



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202320795 A

(43)公開日：中華民國 112 (2023) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：111127690

(22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 07 月 25 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/5377(2006.01)**A61K31/519 (2006.01)**A61K31/4196(2006.01)**A61K31/566 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2021/07/26

美國

63/225,707

2021/12/02

美國

63/285,327

(71)申請人：美商凱爾科迪股份有限公司(美國) CELCUITY INC. (US)

美國

(72)發明人：沙利文 布萊恩 法蘭西斯 SULLIVAN, BRIAN FRANCIS (US)；萊茵 蘭斯 加

文 LAING, LANCE GAVIN (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：50 項 圖式數：0 共 60 頁

(54)名稱

使用 1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基} 苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三-2-基) 苯基]脲治療癌症之方法

(57)摘要

本發明提供治療人類個體中癌症之方法。該方法包括選擇需要治療癌症之個體；向該個體至少每週投與一次治療有效量之吉達利塞(gedatolisib)達三週之時期；中斷投與吉達利塞達一週之時期；及該中斷時期之後，恢復投與吉達利塞至少每週一次。至少三週之時期之投與及至少一週之時期之中斷投與構成一個週期，其中該週期重複至少兩個循環。

Provided are methods of treating cancer in a human subject. The method includes selecting a subject in need of treatment of cancer; administering to the subject a therapeutically effective amount of gedatolisib at least once a week for a period of three weeks; discontinuing administration of gedatolisib for a period of one week; and resuming administration of gedatolisib at least once a week following the period of discontinuation. The administration for at least a period of three weeks and discontinued administration for at least a period of one week constitutes a cycle, where the cycle is repeated for at least two cycles.

【發明摘要】

【中文發明名稱】

使用1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲治療癌症之方法

【英文發明名稱】

METHODS FOR THE TREATMENT OF CANCER USING 1-(4-{[4-(DIMETHYLAMINO)PIPERIDIN-1-YL]CARBONYL}PHENYL)-3-[4-(4,6-DIMORPHOLIN-4-YL-1,3,5-TRIAZIN-2-YL)PHENYL]UREA

【中文】

本發明提供治療人類個體中癌症之方法。該方法包括選擇需要治療癌症之個體；向該個體至少每週投與一次治療有效量之吉達利塞(gedatolisib)達三週之時期；中斷投與吉達利塞達一週之時期；及該中斷時期之後，恢復投與吉達利塞至少每週一次。至少三週之時期之投與及至少一週之時期之中斷投與構成一個週期，其中該週期重複至少兩個循環。

【英文】

Provided are methods of treating cancer in a human subject. The method includes selecting a subject in need of treatment of cancer; administering to the subject a therapeutically effective amount of gedatolisib at least once a week for a period of three weeks; discontinuing administration of gedatolisib for a period of one week; and resuming administration of gedatolisib at least once a week following the period of discontinuation. The administration for at least a period of three weeks and discontinued administration for at least a

period of one week constitutes a cycle, where the cycle is repeated for at least two cycles.

【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

[(發明說明書)]

[(中文發明名稱)]

使用1-(4-{{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基}-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三唑-2-基)苯基]脲治療癌症之方法

[(英文發明名稱)]

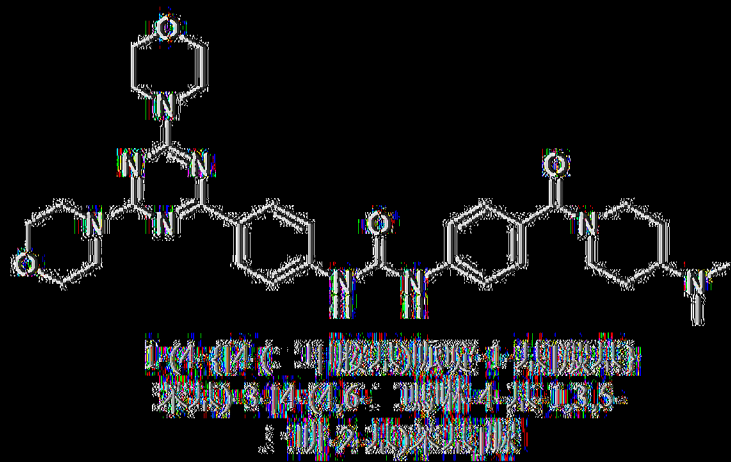
METHODS FOR THE TREATMENT OF CANCER USING 1-(4-{{[4-(DIMETHYLAMINO)PIPERIDIN-1-YL]CARBONYL}PHENYL)-3-[4-(4,6-DIMORPHOLIN-4-YL-1,3,5-TRIAZIN-2-YL)PHENYL]UREA

[(技術領域)]

[(0001)] 本發明係關於藉由投與1-(4-{{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基}-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三唑-2-基)苯基]脲治療患者中癌症之方法。

[(先前技術)]

[(0002)] 1-(4-{{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基}-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三唑-2-基)苯基]脲(亦稱為吉達利塞(gedatolisib))具有以下化學結構：



[(0003)] 1-(4-{{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基}-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三唑-2-基)苯基]脲係PI3激酶及mTOR之抑制劑，其可用於

治療癌症。哺乳動物雷帕黴素靶蛋白(mTOR)係細胞信號傳導蛋白，其調節腫瘤細胞對營養物及生長因子之反應，以及藉助對血管內皮生長因子(VEGF)之效應控制腫瘤血液供應。mTOR之抑制劑藉由抑制mTOR之效應使癌細胞餓死並使腫瘤縮小。所有mTOR抑制劑均結合至mTOR激酶。此具有至少兩個重要效應。首先，mTOR係PI3K/Akt路徑之下游介質。PI3K/Akt路徑被認為在許多癌症中過度活化，且可解釋各種癌症對mTOR抑制劑之廣泛反應。上游路徑之過度活化通常同樣將導致mTOR激酶過度活化。然而，在mTOR抑制劑之存在下，此過程被阻斷。阻斷效應阻止mTOR信號傳導至控制細胞生長之下游路徑。PI3K/Akt激酶路徑之過度活化通常與PTEN基因之突變有關，此在許多癌症中係常見的且可幫助預測哪些腫瘤將對mTOR抑制劑產生反應。mTOR抑制之第二主要效應係經由降低VEGF含量抗血管生成。

【0004】乳癌係最常見癌症形式且係全球女性癌症死亡之主要原因。當前乳癌之全身性治療提供三種主要的不同治療模式且該等不同治療選項之適用性實質上取決於患者之受體狀態(Bernard-Marty 等人，2004)。內分泌及生物療法需要癌細胞上存在各別受體，而細胞毒性化學療法獨立於彼等特定受體。

【0005】在患有激素受體陽性(HR+)、人類表皮生長因子受體2-陰性(HER2-)乳癌之患者中，內分泌療法單獨或與週期蛋白依賴型激酶4及6(CDK 4/6)抑制劑、PI3K- α 抑制劑或mTOR抑制劑組合通常係治療選擇(NCCN Treatment Guidelines for Breast Cancer, 2021)。

【0006】選擇性ER調節劑(他莫昔芬(tamoxifen))、選擇性ER降解劑(氟維司群(fulvestrant))及芳香酶抑制劑(AI)係患有HR+/HER2-轉移性乳

癌(mBC)女性之已確立護理標準。治療mBC時該等方案之間之選擇取決於既往內分泌療法治療之類型及持續時間以及自既往內分泌療法結束經過之時間。除該等治療作為一線療法在沒有內臟危象之女性中之熟知效能以外，大多數患者產生內分泌抗性，此導致治療失敗。原發性內分泌抗性定義為在既往內分泌療法的前兩年內復發或在mBC之一線內分泌療法的前六個月內疾病進展。(1) 在輔助內分泌療法的前兩年後出現復發時；(2) 在完成輔助內分泌療法後12個月內出現復發時；或(3) 在mBC之內分泌療法開始多於6個月後出現進行性疾病時，存在繼發性抗性。

【0007】幾種機制導致內分泌抗性，包括ER路徑之多個組分失調(ER表現異常、ER共活化因子之過表現及共抑制因子之下調)、參與細胞週期或細胞存活之信號傳導分子之改變調節及可提供細胞複製之逃逸路徑之活化。

【0008】一種常見內分泌療法之抗性機制係週期蛋白依賴型激酶4及6 (CDK4/6)路徑之活化。該等激酶驅動細胞週期進程及分裂。抑制CDK4/6之活化防止雌激素活化細胞週期蛋白D1-CDK4/6-Rb複合物，由此阻斷對內分泌療法之抗性的重要機制。由此產生之細胞週期停滯引起腫瘤進程之顯著延遲。

【0009】CDK 4/6抑制劑係於2015年首次介紹。與作為單一療法之內分泌療法相比，內分泌療法與口服CDK4/6抑制劑組合投與導致經改良臨床效能。在兩個隨機化、雙盲臨床試驗中，使用帕博西尼(palbociclib)及來曲唑(letrozole)或氟維司群(fulvestrant)之組合治療HR+/HER2-晚期乳癌患者展示，與接受來曲唑或氟維司群作為單一藥劑之患者相比，接受帕博西尼與來曲唑或氟維司群之組合之患者的中值無進展存活(PFS)期顯

著增加(Turner等人，N. Engl. J. Med. 373:209-19 (2015)；Finn等人，N. Engl. J. Med. 375:1925-36 (2016))。該等患者先前在既往內分泌療法中或之後出現進展。

【0010】對內分泌抑制劑產生抗性之另一常見機制係PI3K路徑之活化，此係調節細胞生長及代謝之重要細胞內路徑。大約三分之一對內分泌療法有抗性之HR+乳癌腫瘤具有PI3K催化次單元(稱為PIK3CA)之活化突變。氟維司群與阿培利司(alpelisib)(由FDA於2019年5月批准之口服PI3K- α 抑制劑)組合使用已在腫瘤具有PIK3CA突變且尚未接受CDK4/6抑制劑治療之患者中展示經改良之臨床效能。該等患者先前在既往內分泌療法中或之後出現進展。

【0011】類似於CDK4/6及PI3K，mTOR路徑亦鑑別為對內分泌療法有抗性之機制。依維莫司(Everolimus)係mTOR抑制劑，其目前已經FDA批准與依西美坦(exemestane)(一種AI)組合用於治療HR+/HER2-晚期乳癌。依維莫司與氟維司群組合亦顯示臨床益處。該等患者先前在既往AI療法中或之後出現進展。

【0012】儘管新的治療選擇存在可用性，但患有HR+/HER2-乳癌之女性、特別地癌症已轉移至其他器官且對內分泌療法有抗性之女性仍面臨差的長期預後。因此，在內分泌療法未成功治療之患者中對乳癌治療存在需求。

【發明內容】

【0013】本文提供治療患者之癌症之方法。方法包括每週一次經靜脈內向患者投與吉達利塞達三週，隨後一週不投與吉達利塞。然後視需要重複此投與方案，該投與方案構成28天週期(吉達利塞之三個每週劑量，

隨後一週不投與吉達利塞)。與以每週或非週期方式投與吉達利塞相比，吉達利塞使用3週投藥、1週停藥週期之週期投與顯示在治療癌症方面更成功。

【0014】因此，在一個態樣中，本發明係關於治療人類個體之癌症的方法。方法包括選擇需要癌症治療之人類個體；向該人類個體至少每週一次投與治療有效量之吉達利塞、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或酯達三週之時期；中斷吉達利塞、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或酯之投與達一週之時期；及在該中斷時期之後恢復吉達利塞、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或酯至少每週一次之投與。至少三週時期之投與及至少一週之中斷投與構成一個週期，且該週期重複至少兩個循環。

【0015】在一些實施例中，吉達利塞、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或酯之恢復投與係至少每週一次發生達三週之時期。投與週期可發生至少3個循環、至少4個循環、至少5個循環、至少6個循環、至少7個循環、至少8個循環、至少9個循環或至少10或更多個循環。在其他實施例中，吉達利塞、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或酯係以180 mg之劑量每週一次投與。

【0016】在一些實施例中，方法包括向人類個體至少每週一次共投與CDK 4/6抑制劑達三週之時期；中斷CDK 4/6抑制劑之投與達一週之時期；及在該中斷時期之後恢復CDK 4/6抑制劑之投與達至少一週。CDK 4/6抑制劑之投與及投與中斷之週期重複至少兩個循環。在其他實施例中，CDK 4/6選自帕博西尼、瑞博西尼(ribociclib)、阿貝西尼(abemaciclib)、曲拉西尼(trilaciclib)、達爾西尼(dalpiciclib)、瑞維西尼(rivaciclib)及其組合。較佳地，CDK 4/6抑制劑係帕博西尼。此外，帕博

西尼可以125 mg/天之劑量投與。

【0017】在一些實施例中，方法包括將雌激素受體拮抗劑共投與給人類個體。較佳地，雌激素受體拮抗劑係氟維司群。氟維司群可以每兩週500 mg之劑量投與。另外，氟維司群可以每四週500 mg之劑量投與。在一些情形中，氟維司群首先以每兩週500 mg之劑量投與，然後減少至每四週500 mg之劑量。

【0018】本發明之其他態樣係關於治療人類個體之癌症的方法，其包括選擇需要癌症治療之人類個體；向該人類個體至少每週一次投與治療有效量之吉達利塞、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或酯及CDK 4/6抑制劑達三週之時期；中斷吉達利塞、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或酯及CDK 4/6抑制劑之投與達一週之時期；及在該中斷時期之後恢復吉達利塞、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或酯及CDK 4/6抑制劑至少每週一次之投與。至少三週之時期之投與及至少一週之時期之中斷投與構成一個週期，且此週期重複至少兩個循環。

【0019】在一些實施例中，吉達利塞、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或酯及CDK 4/6抑制劑之恢復投與係至少每週一次發生達三週之時期。

【0020】本發明之另一態樣係關於治療人類個體之癌症的方法，其包括選擇需要癌症治療之人類個體；向該人類個體至少每週一次投與治療有效量之吉達利塞、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或酯及CDK 4/6抑制劑達三週之時期；中斷吉達利塞、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或酯及CDK 4/6抑制劑之投與達一週之時期；在該中斷時期之後恢復吉達利塞、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或酯及CDK 4/6抑制劑至少每週一

次之投與，其中至少三週之時期之投與及至少一週之時期之中斷投與構成一個週期，其中該週期重複至少兩個循環；及向該人類個體投與雌激素受體拮抗劑。

【0021】在一些實施例中，個體之癌症係實體腫瘤。實例性實體癌包括(但不限於)乳癌、陰道癌、外陰癌、子宮頸癌、子宮癌、卵巢癌、子宮內膜癌、輸卵管癌、前列腺癌、睪丸癌、陰莖癌、肺癌、結腸直腸癌、黑色素瘤、膀胱癌、腦/CNS癌、食道癌、胃癌、頭/頸癌、腎癌、肝癌、胰臟癌及肉瘤。

【0022】在一些實施例中，個體之實體癌係激素依賴性癌症。實例性激素依賴性癌症包括(但不限於)乳癌、陰道癌、外陰癌、子宮頸癌、子宮癌、卵巢癌、子宮內膜癌、輸卵管癌、前列腺癌、睪丸癌及陰莖癌。在一些實施例中，激素依賴性癌症係乳癌。在其他實施例中，個體之乳癌係轉移性、激素抗性、雌激素受體陽性、雌激素受體陰性、助孕酮受體陰性、助孕酮受體陽性、三陰性、HER2陽性或HER2陰性乳癌。乳癌亦可為基底或管腔亞型。在其他實施例中，人類個體係絕經前或絕經後女性患者。

【0023】在一些實施例中，人類個體在少於12個月之時期內(例如在少於6個月之時期內)既往癌症治療失敗。在一些實施例中，人類個體在兩次或更多次既往癌症治療中失敗。失敗之既往治療可為癌症之內分泌或非內分泌治療。在一個實施例中，人類個體在至少一種癌症之內分泌治療中失敗。在一個實施例中，人類個體在至少一種癌症之非內分泌治療中失敗。

【實施方式】

【0024】本文揭示治療人類患者之癌症(例如乳癌)之方法。方法包括向患者至少每週一次投與治療有效量之吉達利塞、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或酯達三週之時期，隨後一週之時期不投與吉達利塞、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或酯。此方法構成28天週期(三個劑量，每週一次投與吉達利塞，一週不投與吉達利塞)，該28天週期重複至少兩個循環。已驚訝地發現，使用此週期投與方法治療癌症患者較在非週期給藥方案中使用吉達利塞更成功。

【0025】為更容易地理解本描述，首先定義某些術語。其他定義在整個詳細描述中進行陳述。除非另有定義，否則本文所使用之所有技術及科學術語具有與熟習此項技術者通常所理解之含義相同之含義。

【0026】除非上下文另外明確指出，否則如本文所用，單數形式「一(a、an)」及「該」包括複數形式。除非另有說明，否則「或」或「及」意指「及/或」。

【0027】如本文所用，術語「約」在提及可量測值(例如量、時距及諸如此類)時涵蓋自指定值至多 $\pm 10\%$ 之變化。除非另有指示，否則本文所用之所有表示成分數量、性質(例如分子量)、反應條件等之數字均理解為由術語「約」修飾。

【0028】吉達利塞係在癌症治療中顯示出前景之小分子，其抑制磷脂醯肌醇-3激酶及哺乳動物雷帕黴素靶蛋白。磷脂醯肌醇-3激酶(PI3K)係磷酸化磷脂醯肌醇之肌醇環3位之酶(D. Whitman等人，(1988))。存在多種PI3K亞型，其中目前已基於其活體外受質特異性鑑別出PI3K之三種主要亞型。該三種亞型指定為I類(a及b)、II類及III類(B. Vanhaesebroeck, (1997))。

【0029】磷酸肌醇3-激酶信號傳導路徑係人類癌症中最高度突變系統中之一者。PI3K係獨特且保守之細胞內脂質激酶家族之成員，其磷酸化磷脂醯肌醇或磷酸肌醇上之3'-OH基團。PI3K家族包含15種具有不同受質特異性、表現模式及調節模式之激酶。I類PI3K (p110 α 、p110 β 、p110 δ 及p110 γ)通常由酪胺酸激酶或G蛋白偶聯受體活化，以生成磷脂醯肌醇(3,4,5)-三磷酸(PIP3)，其接合下游效應物，例如AKT/PDK1路徑、mTOR、Tec家族激酶及Rho家族GTP酶中之彼等。II類及III類PI3K藉助合成磷脂醯肌醇3-二磷酸(PI(3)P)及磷脂醯肌醇(3,4)-二磷酸(PI(3,4)P2)在細胞內運輸中發揮關鍵作用。PI3K係控制細胞生長(mTORC1)或監測基因體完整性(ATM、ATR、DNA-PK及hSmg-1)之蛋白激酶。

【0030】存在I類PI3K之四種哺乳動物亞型：PI3K- α 、 β 、 δ (Ia類PI3K)及PI3K- γ (Ib類PI3K)。該等酶催化PIP3之產生，從而活化對細胞存活、分化及功能甚為重要之下游效應路徑。PI3K- α 及PI3K- β 廣泛地表現且係來自細胞表面受體之信號傳導之重要介質。PI3K- α 係癌症中最常發現突變之同種型且在胰島素信號傳導及葡萄糖穩態中發揮作用(Knight等人，(2006)；Vanhaesebroeck等人，(2010))。PI3K- β 在磷酸酶及張力蛋白同源物(PTEN)缺失之癌症中被活化。兩種同種型均係針對癌症開發之小分子治療劑之靶標。

【0031】PI3K- δ 及- γ 優先表現於白血球中且在白血球功能中甚為重要。該等同種型亦有助於血液系統惡性病之發展及維持(Vanhaesebroeck等人，(2010)；Clayton等人，(2002)；Fung-Leung, (2011)；Okkenhaug等人，(2002))。PI3K- δ 係由細胞受體(例如受體酪胺酸激酶)藉助與PI3K調節次單元(p85)之Sarc同源性2 (SH2)結構域相互作用或藉助與RAS直接

相互作用來活化。

【0032】相對於其他相關激酶之選擇性亦係開發PI3K抑制劑之重要考慮因素。儘管選擇性抑制劑可係較佳的以避免不必要副作用，但已報告抑制PI3K/Akt路徑中之多個靶標(例如PI3K α 及mTOR [哺乳動物雷帕黴素靶蛋白])可導致更大效能。

【0033】哺乳動物雷帕黴素靶蛋白(mTOR)係細胞信號傳導蛋白，其調節腫瘤細胞對營養物及生長因子之反應以及藉助對血管內皮生長因子VEGF之效應控制腫瘤血液供應。mTOR之抑制劑藉由抑制mTOR之效應使癌細胞餓死並使腫瘤縮小。所有mTOR抑制劑均結合至mTOR激酶。此具有至少兩個重要效應。首先，mTOR係PI3K/Akt路徑之下游介質。PI3K/Akt路徑被認為在許多癌症中過度活化，且可解釋各種癌症對mTOR抑制劑之廣泛反應。上游路徑之過度活化通常同樣將導致mTOR激酶過度活化。然而，在mTOR抑制劑之存在下，此過程被阻斷。阻斷效應阻止mTOR信號傳導至控制細胞生長之下游路徑。PI3K/Akt激酶路徑之過度活化通常與PTEN基因之突變有關，此在許多癌症中係常見的且可幫助預測哪些腫瘤將對mTOR抑制劑產生反應。mTOR抑制之第二主要效應係經由降低VEGF含量抗血管生成。

【0034】如本文所用，術語「吉達利塞」及「1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]尿素」係指相同化合物且可互換使用。在本發明之一些實施例中，如熟習此項技術者將得知之吉達利塞之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或酯可用於治療癌症之方法中。

【0035】代表性「醫藥上可接受之鹽」包括(但不限於)(例如)水溶性

及水不溶性鹽，例如乙酸鹽、鋁鹽、胺苾磺酸鹽(4,4-二胺基苾-2,2-二磺酸鹽)、苳星鹽(N,N'-二苳基乙二胺)、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、碳酸氫鹽、鉍鹽、硫酸氫鹽、酒石酸氫鹽、硼酸鹽、溴化物、丁酸鹽、鈣鹽、依地酸鈣、樟腦磺酸鹽(camsylate、camphorsulfonate)、碳酸鹽、氯化物、膽鹼、檸檬酸鹽、克拉維酸鹽(clavulariate)、二乙醇胺、二鹽酸鹽、二磷酸鹽、依地酸鹽(edetate)、乙二磺酸鹽(樟腦磺酸鹽)、乙磺酸鹽(乙烷磺酸鹽)、乙二胺、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽(gluceptate、glucoheptonate)、葡萄糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、麩胺酸鹽、六氟磷酸鹽、己基間苯二酚鹽(hexylresorcinate)、哈胺(hydrabamine) (N,N'-雙(去氫樅基)乙二胺)、氫溴酸鹽、氫氯酸鹽、羥基萘酸鹽、1-羥基-2-萘甲酸鹽、3-羥基-2-萘甲酸鹽、碘化物、異硫代硫酸鹽(2-羥基乙烷磺酸鹽)、乳酸鹽、乳糖醛酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、鋰鹽、鎂鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、扁桃酸鹽、葡甲胺(1-去氧-1-(甲基胺基)-D-麩胺醇)、甲磺酸鹽、甲基溴、甲基硝酸鹽、甲基硫酸鹽、黏液酸鹽、萘磺酸鹽、硝酸鹽、N-甲基葡萄糖胺銨鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、撲酸鹽(pamoate)(4,4'-亞甲基雙-3-羥基-2-萘甲酸鹽或恩波酸鹽(embonate))、泛酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、聚半乳糖醛酸鹽、鉀鹽、丙酸鹽、對甲苯磺酸鹽、水楊酸鹽、鈉鹽、硬脂酸鹽、次乙酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、磺基水楊酸鹽、蘇拉明酸鹽(suramate)、鞣酸鹽、酒石酸鹽、茶氯酸鹽(8-氯-3,7-二氫-1,3-二甲基-1H-嘌呤-2,6-二酮)、三乙基碘、胺丁三醇鹽(2-胺基-2-(羥甲基)-1,3-丙二醇)、戊酸鹽及鋅鹽。

【0036】醫藥上可接受之酯包括(但不限於)酸性基團(包括(但不限於)羧酸、磷酸、次磷酸、磺酸、亞磺酸及硼酸)之烷基、烯基、炔基、芳

基、雜芳基、環烷基及雜環基酯。

【0037】醫藥上可接受之溶劑合物及水合物係化合物與一或多個溶劑或水分子、或1至約100個、或1至約10個或1至約2、3或4個溶劑或水分子之複合物。

【0038】如本文所用，術語「抑制」或「減少」係指生物活性之任何統計上顯著下降，包括部分及完全阻斷活性。舉例而言，「抑制」或「減少」可係指生物活性之約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之統計上顯著下降。如本文所用，術語「抑制」或「阻斷」(例如，提及結合或活性之抑制/阻斷)可互換使用且涵蓋部分及完全抑制/阻斷二者。

【0039】如本文所用，術語「個體」包括任何人類或非人類動物。例如，本文所述之方法及組合物可用於治療患有癌症之個體(例如，人類患者)。較佳地，個體為患有乳癌且在少於12個月之時期內(例如在少於6個月之時期內)在既往治療(例如，內分泌治療)期間經歷癌症進展的人。

【0040】「治療有效量」意指吉達利塞或本文闡釋之其他活性劑在投與給個體時有效產生治療效應之量。

【0041】如本文所用，「投與」係指使用熟習此項技術者已知之各種方法及遞送系統將包含治療劑之組合物物理引入至個體。本文所述治療劑之較佳投與途徑包括靜脈內、腹膜內、肌內、皮下、脊柱或其他非經腸投與途徑(例如藉由注射或輸注)。如本文所用，片語「非經腸投與」意指除經腸及局部投與以外之投與模式，通常藉由注射，且包括(但不限於)靜脈內、腹膜內、肌內、動脈內、鞘內、淋巴內、病灶內、囊內、眶內、心內、皮內、經氣管、皮下、表皮下、關節內、囊下、蛛網膜下、脊柱內、

硬膜外及胸骨內注射及輸注，以及活體內電穿孔。另一選擇為，本文所述抗體可經由非腸道外(non-parenteral)途徑來投與，例如局部、表皮或黏膜投與途徑，例如經鼻內、經口、經陰道、經直腸、經舌下或經局部。投與亦可實施例如一次、複數次及/或經一或多個延長時期。

【0042】如本文所用，術語「治療(例如treatment, treating, treat)」或諸如此類意指緩和或減輕至少一種症狀或跡象之嚴重程度，暫時或永久地消除症狀之起因，或獲得有益或預期臨床結果。有益或預期臨床結果包括(但不限於)緩和症狀；減輕病況、病症或疾病之程度；穩定(即，不惡化)病況、病症或疾病之狀態；延遲病況、病症或疾病發作或減緩進展；改善病況、病症或疾病狀態；及緩解(無論部分或全部)(無論可檢測或不可檢測)或增強或改良病況、病症或疾病。治療包括引發臨床顯著反應，而無過度副作用。治療亦病況與未接受治療之預期存活期相比延長存活。治療可導致部分反應(PR)或完全反應(CR)。

【0043】術語「內分泌治療」或「激素治療」(有時亦稱為「抗激素治療」)表示靶向激素信號傳導之治療，例如激素抑制、激素受體抑制、使用激素受體激動劑或拮抗劑、使用清除劑或孤兒受體、使用激素衍生物及干擾激素產生。特定實例係調節雌激素受體之信號傳導之他莫昔芬療法或干擾類固醇激素產生之芳香酶治療。

【0044】術語「失敗的既往治療」係指一直接受癌症治療之個體在治療期間、例如在治療之規定時間段內(例如在治療開始之12個月內或6個月內)經歷癌症進展。術語癌症之「進展」表示增加之生長及/或擴散(例如轉移)，通常藉由此項技術中所確立用於評價癌症生長及/或擴散之方法來量測，包括(但不限於)身體掃描(例如，MRI掃描、PET掃描、CAT掃描及

諸如此類)、生檢及/或生物標記之量測。在一些實施例中,進展定義為目標可量測病灶(例如腫瘤)之直徑總和高於觀察到之最小總和或超過直徑之基線總和至少20%增加,其中最小絕對增加為至少5 mm。

【0045】術語「療法形式」、「療法模式」、「時間表」、「方案」以及「治療方案」係指及時連續或同時投與抗腫瘤、及/或抗血管、及/或免疫刺激劑及/或血球增殖劑、及/或放射療法及/或熱療及/或低溫用於癌症療法。該等之投與可以輔助及/或新輔助模式實施。該「協定」之組成可在單一藥劑之劑量、施加之時間段及在經界定療法窗內之投與頻率方面有所不同。

【0046】術語「細胞毒性化學療法」係指影響細胞增殖及/或存活之各種治療形式。治療可包括投與烷基化劑、抗代謝物、蔥環、植物鹼、拓撲異構酶抑制劑及其他抗腫瘤劑,包括單株抗體及激酶抑制劑。具體而言,細胞毒性治療可涉及紫杉烷治療。紫杉烷係植物鹼,其藉由阻止微管功能阻斷細胞分裂。原型紫杉烷係天然產物太平洋紫杉醇(最初稱為紫杉醇)且最初源於太平洋紫衫(Pacific Yew tree)之樹皮。多西他塞(Docetaxel)係太平洋紫杉醇之半合成類似物。紫杉烷增強微管之穩定性,此防止染色體在後期期間之分離。

【0047】本文所述之多個態樣進一步詳細闡述於以下子部分中。

I. 吉達利塞

【0048】本文提供治療癌症之方法,其藉由以週期方式向個體(例如,在少於12個月之時間段內(例如6個月之時間段)既往癌症治療(例如,癌症之內分泌治療)失敗之人類個體)投與治療有效量之吉達利塞、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或酯實施。舉例而言,週期投與可包括向個體

投與吉達利塞達三週，隨後係一週之中斷投與時期。此週期可根據需要重複多次以獲得期望結果。

【0049】吉達利塞係具有高功效之泛I類同種型PI3K/mTOR抑制劑(NCT02626507, 2020年4月24日)。吉達利塞之化學合成揭示於美國專利第8,039,469號；第8,217,036號；第8,445,486號；第8,575,159號；第8,748,421號；第8,859,542號；第9,174,963號；第10,022,381號中，其係以整體引用的方式併入本文中。吉達利塞可以結晶型製備且以此形式在25℃及60%相對濕度(RH)下化學及物理穩定長達3年。然而，此游離鹼不具有充分水溶性以允許製備適於以所需治療劑量含量靜脈內或非經腸投與之水溶液調配物。因此，已開發允許治療劑量含量之調配物。

【0050】包含治療劑量含量之吉達利塞之醫藥調配物為業內已知且包括水性靜脈內調配物以及奈米粒子調配物。

【0051】PCT申請公開案WO2016097949揭示吉達利塞與乳酸及/或正磷酸之水性靜脈內調配物，其形成澄清、無微粒之溶液。調配物包括吉達利塞、乳酸及水。吉達利塞在溶液中之濃度小於6 mg/ml (較佳約5mg/ml)，且存在足夠乳酸以提供澄清溶液(較佳至少2.5莫耳當量)。吉達利塞與乳酸形成1:1 (莫耳當量)乳酸鹽。因此，調配物可使用吉達利塞游離鹼或使用吉達利塞之乳酸鹽製備。

【0052】具有正磷酸之調配物包括吉達利塞、正磷酸及水。吉達利塞係以小於4 mg/ml (較佳3.0至3.5mg/ml)之溶液濃度存在且存在足夠正磷酸以提供澄清溶液(較佳至少5莫耳當量)。

【0053】包括吉達利塞及環糊精之調配物揭示於PCT申請公開案WO2019234632中。醫藥水性調配物包括吉達利塞或其醫藥上可接受之有機

或無機酸鹽、醫藥上可接受之有機或無機酸(其不為磺酸)、醫藥上可接受之 β -或 γ -環糊精及水。吉達利塞係以至少6mg/ml之溶液濃度存在且溶液係澄清的。

【0054】所使用之醫藥上可接受之有機酸(包括其鹽)係乳酸、酒石酸、蘋果酸、檸檬酸、琥珀酸、乙酸或馬來酸。酸可以其外消旋形式或作為單一立體異構形式(或其混合物)(在適用時)使用。醫藥上可接受之 β -環糊精之實例係2-羥丙基- β -環糊精及磺基丁基醚- β -環糊精(SBECD)。此一醫藥上可接受之 γ -環糊精之實例係 γ -環糊精及2-羥丙基- γ -環糊精。用於調配物中之醫藥上可接受之 β -或 γ -環糊精之較佳量係2至30% w/v、5至20%w/v或15至30% w/v，且較佳為約20% w/v或約25% w/v。較佳地，用於本發明調配物中之醫藥上可接受之 β -或 γ -環糊精之量為約20% w/v。

【0055】包括吉達利塞及甲磺酸及/或乙磺酸之調配物揭示於PCT申請公開案WO2019038657中。

【0056】調配物包括吉達利塞或其甲磺酸鹽、甲磺酸及水。吉達利塞係以小於35mg/ml或最高30mg/ml (較佳6至30mg/ml)之溶液濃度存在且存在足夠甲磺酸以提供澄清溶液。所揭示之另一調配物係吉達利塞或其乙磺酸鹽、乙磺酸及水。吉達利塞係以小於35mg/ml或最高30mg/ml (較佳6至30mg/ml)之溶液濃度存在且存在足夠乙磺酸以提供澄清溶液。

【0057】甲磺酸及乙磺酸之使用能夠達成高達30mg/ml之吉達利塞溶液濃度，用於適於靜脈內或非經腸投與給患者之醫藥水溶液調配物(即，澄清、基本上無粒子之溶液)。

【0058】在以上水性調配物中，至少6mg/ml之吉達利塞溶液濃度係期望的，以允許使用商業藥物產品之單個小瓶呈現對個體進行劑量投與。

含有小於6 mg/ml藥物產品溶液之凍乾藥物產品(用於復原)將需要多個小瓶以遞送所需要之治療劑量。鑒於目前對該等產品類型之監管預期，用於劑量遞送之多小瓶方式係不期望的。

【0059】上述調配物中之任一者可經冷凍乾燥以提供凍乾固體組合物，可在冷凍乾燥製程開始之前將增積劑添加至調配物中。若本發明之調配物含有醫藥上可接受之 β -或 γ -環糊精，則可不存在增積劑。增積劑之主要功能係提供具有非塌陷型結構完整性之冷凍乾燥固體，此將允許在投與前快速復原水性調配物之組成，且其亦促進有效凍乾。當調配物中溶質之總質量小於2g/100ml時，通常使用增積劑。亦可添加增積劑以達成與血液之等滲性。增積劑可選自糖、糖醇、胺基酸或聚合物，或係其任兩者或更多者之混合物。較佳地，增積劑係糖或糖醇或其混合物。較佳地，糖係蔗糖。較佳地，糖醇係甘露醇。凍乾固體組合物之構成可使用適當數量之水及/或適宜張力修飾劑之水溶液來達成，以確保獲得澄清溶液。

【0060】含有至少一個鹼性氮原子之治療劑(即，含有可質子化氮之治療劑)(例如吉達利塞)代表一組重要治療劑。然而，此類藥物之奈米粒子調配物通常受阻於不期望性質，例如不利的突釋特徵及差的藥物載量。PCT申請公開案WO2015138835揭示吉達利塞之治療性奈米粒子，其具有治療劑之控制釋放速率。

【0061】治療性奈米粒子包括吉達利塞(較佳約1至20重量%之量)、實質上疏水性酸及選自二嵌段聚(乳)酸-聚共聚物或二嵌段聚(乳酸-共-乙醇酸)-聚(乙)二醇共聚物及其組合之聚合物。實質上疏水性酸對吉達利塞之莫耳比在約0.25:1至約2:1之範圍內且質子化吉達利塞之 pK_a 較疏水性酸之 pK_a 高至少約1.0個 pK_a 單位。疏水性酸及吉達利塞在治療性奈米粒子中

形成疏水離子對。另外，奈米粒子可包括靶向配體，此可增加靶標結合(細胞結合/靶標吸收)，使奈米粒子靶標具特異性。

【0062】一般而言，「奈米粒子」係指直徑小於1000 nm之任何粒子。較佳地，治療性奈米粒子可具有60至120 nm範圍內之直徑。舉例而言，奈米粒子可具有在約60 nm、約70 nm、約80 nm、約90 nm、約100 nm或約110 nm、至多約70 nm、約80 nm、約90 nm、約100 nm、約110 nm或約120 nm範圍內之直徑。

【0063】如本文所用，「實質上疏水性酸」係在水中具有約-1.0至約5.0之 pK_a 之酸。較佳地，實質上疏水性酸在水中具有約2.0至約5.0之 pK_a 。實例性實質上疏水性酸包括(但不限於)脂肪酸。舉例而言，脂肪酸可為飽和脂肪酸，包括(但不限於)己酸、庚酸、辛酸、壬酸、癸酸、十一烷酸、月桂酸、十三烷酸、肉豆蔻酸、十五烷酸、棕櫚酸、十七烷酸、硬脂酸、十九烷酸、二十烷酸、二十一烷酸、二十二烷酸、二十三烷酸、二十四烷酸、二十五烷酸、二十六烷酸、二十七烷酸、二十八酸、二十九烷酸、三十烷酸、三十一烷酸、三十二烷酸、三十三烷酸、三十四酸、三十六烷酸(ceroplactic acid, hexatriacontylic acid)或其組合。另外，脂肪酸可為 ω -3脂肪酸，包括(但不限於)十六碳三烯酸、 α -次亞麻油酸、十八碳四烯酸、二十碳三烯酸、二十碳四烯酸、二十碳五烯酸、二十一碳五烯酸、二十二碳五烯酸、二十二碳六烯酸、二十四碳五烯酸、二十四碳六烯酸或其組合。脂肪酸亦可為 ω -6脂肪酸，包括(但不限於)亞油酸、 γ -次亞麻油酸、二十碳二烯酸、二高- γ -次亞麻油酸、二十碳四烯酸、二十二碳二烯酸、二十二碳四烯酸(adrenic acid)、二十二碳五烯酸、二十四碳四烯酸、二十四碳五烯酸或其組合。脂肪酸亦可為 ω -9脂肪酸，包括(但不限

於)油酸、二十烯酸、二十碳三烯酸、芥酸、二十四碳烯酸或其組合。脂肪酸亦可為多不飽和脂肪酸，包括(但不限於)瘤胃酸、 α -十八碳三烯酸、 β -十八碳三烯酸、蘭花酸(jacaric acid)、 α -桐酸、 β -桐酸、梓樹酸、石榴酸、茹米烯酸(rumelenic acid)、 α -十八碳四烯酸、 β -十八碳四烯酸、十八碳五烯酸(bosseopentaenoic acid)、皮諾斂酸(pinolenic acid)、羅漢松酸(podocarpic acid)或其組合。

【0064】或者，疏水性酸可為膽汁酸。舉例而言，在一些實施例中，膽汁酸包括(但不限於)鵝去氧膽酸、熊去氧膽酸、去氧膽酸、豬膽酸、 β -鼠膽酸、膽酸、石膽酸、胺基酸偶聯膽汁酸或其組合。

【0065】另一選擇為，疏水性酸可包括(但不限於)二辛基磺基琥珀酸、1-羥基-2-萘甲酸、十二烷基硫酸、萘-1,5-二磺酸、萘-2-磺酸、撲酸、十一烷酸或其組合。

【0066】奈米粒子可與醫藥上可接受之載劑組合以形成醫藥組合物。如熟習此項技術者應瞭解，載劑可基於投與途徑、靶標組織之位置、藥物遞送之時間過程等來選擇。

【0067】醫藥奈米粒子組合物可藉由此項技術已知之任一方式(包括經口及非經腸途徑)投與給患者或個體。奈米粒子組合物可藉由注射(例如，靜脈內、皮下或肌內、腹膜腔內注射)、經直腸、經陰道、局部(藉由粉劑、乳霜、軟膏或滴劑)或藉由吸入(藉由噴霧)投與。

【0068】可根據已知技術使用適宜分散劑或潤濕劑及懸浮劑來調配可注射製劑，例如無菌可注射水性或油性懸浮液。無菌可注射製劑亦可為存於無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液、懸浮液或乳液，例如呈存於1,3-丁二醇中之溶液形式。可採用之可接受之媒劑及溶劑

尤其為水、林格氏溶液(Ringer's solution)、U.S.P.及等滲氯化鈉溶液。另外，照慣例採用無菌不揮發性油作為溶劑或懸浮介質。出於此目的，可使用包括合成甘油單酸酯或甘油二酸酯之任何溫和不揮發性油。另外，在可注射製劑中使用諸如油酸等脂肪酸。在一個實施例中，將本發明偶聯物懸浮於包含1 % (w/v)羧甲基纖維素鈉及0.1% (v/v) Tween™ 80之載劑流體中。可(例如)藉由以下方式來將可注射調配物滅菌：經由細菌截留過濾器過濾，或併入呈滅菌固體組合物形式之滅菌劑(其可在使用之前溶解或分散於滅菌水或其他滅菌可注射介質中)。

【0069】用於經口投與之固體劑型包括膠囊、錠劑、丸劑、粉劑及粒劑。在該等固體劑型中，經囊封或未囊封偶聯物與至少一種惰性、醫藥上可接受之賦形劑或載劑(例如檸檬酸鈉或磷酸二鈣)及/或以下物質混合：

- (a)填充劑或增量劑，例如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇及矽酸，
- (b)黏合劑，例如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烷基吡咯啉酮、蔗糖及阿拉伯膠，
- (c)保濕劑，例如甘油，
- (d)崩解劑，例如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、海藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉，
- (e)溶液阻滯劑，例如石蠟，
- (f)吸收促進劑，例如四級銨化合物，
- (g)潤濕劑，例如鯨蠟醇及甘油單硬脂酸酯，
- (h)吸收劑，例如高嶺土及膨潤土，及
- (i)潤滑劑，例如滑石粉、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物。在膠囊、錠劑及丸劑之情形下，該等劑型亦可包含緩衝劑。

【0070】應瞭解，含有吉達利塞之奈米粒子之確切劑量係由個別醫師根據欲治療之患者選擇，通常，調整劑量及投與以將有效量之吉達利塞奈米粒子提供給所治療患者。如本文所用，含有吉達利塞之奈米粒子之「有效量」係指引發期望生物反應所需之量。如熟習此項技術者應瞭解，

含有吉達利塞之奈米粒子之有效量可端視諸如以下因素而變：期望生物端點、靶標組織、投與途徑等。舉例而言，奈米粒子之有效量可為導致腫瘤大小在期望時間段內減小期望量之量。可考慮之其他因素包括疾病狀態之嚴重程度；所治療患者之年齡、體重及性別；投與之飲食、時間及頻率；藥物組合；反應敏感性；及對療法之耐受性/反應。

【0071】適於靜脈內投與之吉達利塞之水性醫藥調配物(例如上文闡述之彼等)通常具有3至9之pH。然而，在某些設定中耐受較低pH值。pH可在約3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5或8直至約3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5或9之範圍內。較佳地，pH係3至8或4至8。

【0072】使用上述調配物藉由靜脈內途徑投與以治療癌症之吉達利塞之每週劑量較佳在100-400mg/ml/週之範圍內。舉例而言，劑量可為約100mg/ml/週、約110mg/ml/週、約120mg/ml/週、約130mg/ml/週、約140mg/ml/週、約150mg/ml/週、約160mg/ml/週、約170mg/ml/週、約180mg/ml/週、約190mg/ml/週、200mg/ml/週、約210mg/ml/週、約220mg/ml/週、約230mg/ml/週、約240mg/ml/週、約250mg/ml/週、約260mg/ml/週、約270mg/ml/週、約280mg/ml/週、約290mg/ml/週、300mg/ml/週、約310mg/ml/週、約320mg/ml/週、約330mg/ml/週、約340mg/ml/週、約350mg/ml/週、約360mg/ml/週、約370mg/ml/週、約380mg/ml/週、約390mg/ml/週或400mg/ml/週。

II. CDK 4/6抑制劑

【0073】在本申請案之一些實施例中，治療癌症之方法包括向個體共投與CDK 4/6抑制劑以及吉達利塞。如本文所用，術語「CDK 4/6抑制

劑」包括抑制CDK4活性、CDK6活性或CDK4及CDK6二者活性之化合物。

【0074】細胞週期之調節係由特定蛋白質管理及控制，該等蛋白質主要藉助磷酸化/去磷酸化過程以精確定時方式活化及去活化。協調細胞週期程序之起始、進展及完成之關鍵蛋白係週期蛋白依賴型激酶(CDK)。週期蛋白依賴型激酶屬絲胺酸-蘇胺酸蛋白激酶家族。其係由催化激酶次單元及調控週期蛋白次單元組成之異二聚體複合物。CDK活性係藉由與其相應調節次單元(週期蛋白)及CDK抑制劑蛋白(Cip及Kip蛋白，INK4)之締合、其磷酸化狀態及泛素介導之蛋白水解降解來控制。

【0075】存在四種顯著參與細胞增殖之CDK：主要調節自G2至M期之轉變之CDK1，以及調節自G1至S期之轉變之CDK2、CDK4及CDK6。在G1早期至中期，當細胞對有絲分裂刺激有反應時，CDK4-週期蛋白D及CDK6-週期蛋白D之活化誘導視網膜母細胞瘤蛋白(pRb)之磷酸化。pRb之磷酸化釋放轉錄因子E2F，其進入細胞核以活化其他週期蛋白之轉錄，此促進細胞週期之進一步進展。CDK4及CDK6係具有基本上不可區分之生物化學性質之密切相關蛋白質。

【0076】已鑑別出許多CDK 4/6抑制劑，包括特異性吡啶并[2,3-d]嘧啶、2-苯胺基嘧啶、二芳基脲、苯甲醯基-2,4-二胺基噻唑、吡啶并[6,7-a]吡咯并[3,4-c]吡啶及羥吡啶。舉例而言，WO 03/062236鑑別一系列治療對CDK4/6顯示選擇性之Rb陽性癌症之2-(吡啶-2-基胺基-吡啶并[2,3]嘧啶-7-酮，包括6-乙醯基-8-環戊基-5-甲基-2-(5-六氫吡嗪-1-基-吡啶-2-基胺基)-8H-吡啶并-[2,3-d]-嘧啶-7-酮(PD0332991)。Tate等人闡述CDK4/6抑制劑阿貝西尼(LY2835219)之抗腫瘤活性(「Semi-Mechanistic

Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling of the Antitumor Activity of LY2835219, a New Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor, in Mice Bearing Human Tumor Xenografts」, Clin Cancer Res (2014年7月15日) 20 ; 3763)。Rader等人闡述使用CDK4/6抑制劑瑞博西尼(LEE011)減少神經胚細胞瘤源細胞系之增殖(「Dual CDK4/CDK6 Inhibition Induces Cell Cycle Arrest and Senescence in Neuroblastoma」, Clin Cancer Res (2013年11月15日) 19(22): 6173-82)。VanderWel等人闡述含碘之吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(CKIA)作為強效及選擇性CDK4抑制劑(參見VanderWel等人, J. Med. Chem. 48 (2005) 2371-2387)。由Glaxo Group Ltd申請之WO 99/15500揭示蛋白激酶及絲胺酸/蘇胺酸激酶抑制劑。由Novartis AG申請之WO 2010/020675闡述吡咯并嘧啶化合物作為CDK抑制劑。亦由Novartis申請之WO 2011/101409闡述具有CDK 4/6抑制活性之吡咯并嘧啶。由Novartis申請之WO 2005/052147及由Janssen Pharma申請之WO 2006/074985揭示額外CDK4抑制劑。由Tavares申請且受讓給G1 Therapeutics之WO 2012/061156闡述CDK抑制劑。由Francis Tavares申請且受讓給G1 Therapeutics之WO 2013/148748闡述內醯胺激酶抑制劑。

【0077】選擇性CDK4/6抑制劑通常經設計以靶向CDK4/6-複製依賴性癌症。舉例而言，Michaud等人報告CDK4/6抑制劑PD-0332991對Rb陰性腫瘤係無活性的。(Michaud等人, Pharmacologic Inhibition of Cyclin-Dependent Kinase 4 and 6 Arrests the Growth of Glioblastoma Multiform Intracranial Xenografts. Cancer Res. 70:3228-3238 (2010))。

【0078】在一些實施例中，CDK 4/6抑制劑選自由以下組成之群：帕博西尼、瑞博西尼、阿貝西尼、曲拉西尼、達爾西尼、瑞維西尼及其組

合。

【0079】CDK 4/6抑制劑可使用此項技術中已知之方法投與。在一些實施例中，CDK 4/6抑制劑係帕博西尼。帕博西尼(Ibrance™, Pfizer, New York, NY)可以125 mg、100 mg及75 mg錠劑及膠囊獲得。參見Ibrance™處方資訊。帕博西尼之推薦劑量係125 mg，口服每天一次達連續21天，隨後7天停止治療，以構成28天之完整週期。同上。此治療週期可基於治療結果及患者之耐受性進行修改。同上。舉例而言，若患者經歷嗜中性球減少症，則帕博西尼之投與可減少至100mg或75mg，每天一次達連續21天，隨後7天停止治療。同上。

【0080】瑞博西尼(Kisqali™, Novartis, Switzerland)可以200mg錠劑獲得。參見Kisqali™處方資訊。瑞博西尼之推薦劑量係600 mg (三個200mg錠劑)，口服每天一次達連續21天，隨後7天停止治療，以構成28天之完整週期。同上。此治療週期可基於治療結果及患者之耐受性進行修改。同上。舉例而言，若患者經歷消極副作用，則瑞博西尼之投與可減少至400mg或200mg，每天一次達連續21天，隨後7天停止治療。同上。

【0081】阿貝西尼(Verzenio™, Eli Lilly, Indianapolis, IN)可以200mg、150mg、100mg及50mg錠劑獲得。參見Verzenio™處方資訊。阿貝西尼當與氟維司群組合投與時之推薦劑量係150 mg，每天兩次。同上。阿貝西尼在無氟維司群之情形中投與時之推薦劑量係200 mg，每天兩次。同上。若需要劑量降低，則建議阿貝西尼劑量每次減少50 mg。同上。

【0082】曲拉西尼(Cosela™, G1 Therapeutics, Inc., NC)係以300mg凍乾粉末在單劑量小瓶中獲得。參見Cosela™處方資訊。曲拉西尼

之推薦劑量係每劑量 240 mg/m^2 ，作為靜脈內(IV)輸注投與。同上。曲拉西尼應利用 19.5 mL 之 0.9% 氯化鈉注射液或 5% 右旋糖注射液(USP)復原，以獲得 15 mg/mL 之濃度。同上。曲拉西尼通常作為30分鐘靜脈內輸注投與，其必須在每天投與化學療法時在化學療法開始前4小時內完成。同上。

【0083】達爾西尼(SHR6390, Jiangsu Hengrui Medicine Co.)正處於臨床試驗且已在每28天週期之第1天至第21天每天一次經口給藥 150 mg ，隨後7天停止治療。參見NCT04236310, 2020年1月17日。達爾西尼目前正與來曲唑或阿那曲唑或氟維司群組合在HR陽性及HER2陰性晚期乳癌患者中進行研究。

【0084】瑞維西尼(P276-00, Piramal Enterprises Ltd., Mumbai, IN)正處於臨床試驗且已自21天週期之第1至5天每天經30min以於 200 ml 之 5% 右旋糖中之 185 mg/m^2 之濃度作為靜脈內輸注投與。參見NCT00898287, 2012年1月20日。瑞維西尼已與吉西他濱及卡鉑組合在患有轉移三陰性乳癌之患者中進行研究。

III. 雌激素受體拮抗劑

【0085】雌激素受體(ER)係配體活化之轉錄調節蛋白，其藉助與內源性雌激素之相互作用介導多種生物效應之誘導。內源性雌激素包括 17β (β)-雌二醇及雌固酮。ER已發現具有兩種同種型，ER- α (α)及ER- β (β)。

【0086】在本申請案之一些實施例中，治療癌症之方法包括向個體共投與雌激素受體拮抗劑以及吉達利塞及視情況CDK4/6抑制劑。如本文所用，術語「雌激素受體拮抗劑」包括藉由自受體中置換雌激素而競爭性起作用之化合物。

【0087】ARN-810 (GDC-0810, Seragon Pharmaceuticals, Genentech Inc.)係小分子、非類固醇、選擇性ER調節劑，其拮抗雌激素之效應並經由蛋白酶體誘導ER降解。ARN-810作為經口遞送療法用於治療晚期轉移性ER- α 陽性(ER+)乳癌正在臨床試驗中。

【0088】PCT申請公開案WO2013/090836揭示氟化雌激素受體調節劑及其用途。

【0089】PCT申請公開案WO2014/205136揭示氮雜環丁烷雌激素受體調節劑及其用途。

【0090】美國專利申請公開案第2003/0130274號揭示2-苯基-1-[4-(2-胺基乙氧基)苄基]-吡啶作為雌激素劑。

【0091】可用於本申請案之方法之一種實例性雌激素受體拮抗劑係氟維司群。

【0092】氟維司群(FaslodexTM, AstraZeneca, Cambridge, UK)可以注射液獲得用於肌肉投與，以250 mg/5 mL小瓶供應。參見FaslodexTM處方資訊。氟維司群之推薦劑量係500 mg，在第1、15、29天以兩個5 mL注射液緩慢經肌肉注射於臀部(臀部區域)，且此後每月一次。參見上文。對於具有中度肝損傷之患者，推薦劑量為250 mg，在第1、15、29天以一個5 mL注射液經肌肉投與，且此後每月一次。參見上文。

IV. 調配物

【0093】在一些實施例中，本申請案之方法中所用之吉達利塞、CDK 4/6抑制劑及雌激素受體拮抗劑可利用一或多種醫藥上可接受之賦形劑調配以形成醫藥組合物。

【0094】本文所揭示方法中所用之醫藥組合物可特別地調配成固體

或液體形式，包括適用於非經腸投與之彼等，例如藉由靜脈內、皮下、腫瘤內或肌內注射或作為例如無菌溶液或懸浮液輸注。

【0095】 本文所揭示方法中所用醫藥組合物之可注射調配物或輸注調配物可藉由已知方法製備。舉例而言，可注射或可輸注調配物可藉由例如將FcRn抑制劑或其鹽溶解、懸浮或乳化於習用地用於注射液之無菌水性介質或油性介質中來製備。作為用於注射液或輸注液之水性介質，存在例如生理鹽水、含有葡萄糖及其他輔助劑之等滲溶液等，其可與適當增溶劑(例如，醇(例如乙醇)、多元醇(例如丙二醇、聚乙二醇)、非離子表面活性劑(例如，聚山梨醇酯80、HCO-50 (氫化蓖麻油之聚氧乙烯(50 mol)加成物))等)組合使用。作為油性介質，採用例如芝麻油、大豆油等，其可與增溶劑(例如苯甲酸苄基酯、苄醇等)組合使用。如此製備之可注射或可輸注調配物較佳填充於適當注射安瓿或適於輸注之小瓶或袋中。

【0096】 醫藥上可接受之賦形劑可為醫藥上可接受之材料、組合物或媒劑，例如液體或固體填充劑、稀釋劑、載劑、製造助劑(例如潤滑劑、滑石、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣或硬脂酸鋅或硬脂酸)、溶劑或包封材料，涉及攜帶或輸送投與給個體之治療化合物、增積劑、鹽、表面活性劑防腐劑。可用作醫藥上可接受之賦形劑之材料之一些實例包括：糖，例如乳糖、葡萄糖及蔗糖；澱粉，例如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，例如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素；明膠；滑石；蠟；油，例如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；二醇，例如乙二醇及丙二醇；多元醇，例如甘油、山梨醇、甘露醇及聚乙二醇；酯，例如油酸乙酯及月桂酸乙酯；瓊脂；緩衝劑；水；等滲鹽水；pH緩衝溶液；及用於醫藥調配物中之其他無毒相容物質。

【0097】增積劑係增加醫藥調配物質量並有助於呈凍乾形式之調配物之物理結構的化合物。根據本發明，適宜增積劑包括甘露醇、甘胺酸、聚乙二醇及山梨醇。

【0098】表面活性劑之使用可減少復原蛋白質之聚集及/或減少復原調配物中微粒之形成。所添加表面活性劑之量應使得減少復原蛋白質之聚集並使復原後微粒之形成最小化。根據本發明之適宜表面活性劑包括聚山梨醇酯(例如，聚山梨醇酯20或80)；泊洛沙姆(poloxamer) (例如泊洛沙姆188)；曲拉通(Triton)；十二烷基硫酸鈉(SDS)；月桂基硫酸鈉；辛基糖苷鈉；月桂基-、肉豆蔻基-、亞油基-或硬脂醯基-磺基甜菜鹼；月桂基-、肉豆蔻基-、亞油基-或硬脂醯基-肌胺酸；亞油基-、肉豆蔻基-或鯨蠟基-甜菜鹼；月桂醯胺丙基-、椰油醯胺丙基-、亞油醯胺丙基-、肉豆蔻醯胺丙基-、棕櫚油醯胺丙基-或異硬脂醯胺丙基-甜菜鹼(例如月桂醯胺丙基)；肉豆蔻醯胺丙基-、棕櫚油醯胺丙基-或異硬脂醯胺丙基-二甲胺；甲基椰油基牛磺酸鈉或甲基油基牛磺酸二鈉；及聚乙二醇、聚丙二醇及乙二醇與丙二醇之共聚物(例如Pluronic、PF68等)。

【0099】防腐劑可用於本文所提供調配物中。用於本發明調配物中之適宜防腐劑包括十八烷基二甲基苄基氯化銨、氯化六羥季銨、氯化苄烷銨(烷基苄基-二甲基氯化銨之混合物，其中烷基係長鏈化合物)及氯化本索寧(benzethonium chloride)。其他類型之防腐劑包括芳香族醇，例如苯酚、丁醇及苄醇；對羥基苯甲酸烷基酯，例如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯；兒茶酚；間苯二酚；環己醇；3-戊醇及間甲酚。其他適宜賦形劑可見於標準醫藥文本中，例如於「Remington's Pharmaceutical Sciences」，The Science and Practice of Pharmacy, 第19版，Mack

Publishing Company, Easton, Pa., (1995)。

【0100】在一些實施例中，本文所揭示方法中所用之吉達利塞及視情況CDK 4/6抑制劑及/或雌激素受體拮抗劑可經凍乾並提供於組合物中，以在投與前復原。

V. 套組及單位劑型

【0101】本文亦提供包括醫藥組合物之套組，該醫藥組合物含有適用於用於本文所述方法中之治療有效量之吉達利塞及視情況CDK 4/6抑制劑及/或雌激素受體拮抗劑及醫藥上可接受之載劑。套組視情況亦可包括說明書，例如包含投與時間表，以允許實踐者(例如醫師、護士或患者)將其中所含之組合物投與給患有癌症之患者。套組亦可包括注射器。

【0102】視情況，套組包括單劑量醫藥組合物之多個包裝，每一者含有根據上文所提供之方法用於單次投與(例如180 mg)之有效量之吉達利塞。投與醫藥組合物所需之儀器或裝置亦可包括於套組中。例如，套組可提供一或多個預填充注射器，其包含一定量之復原吉達利塞所需之液體。

VI. 個體群體

【0103】利用本文所述之方法治療之個體可具有以下特徵中之一或多者。

【0104】在一個實施例中，個體需要癌症之治療。在一些實施例中，癌症係實體癌(即，實體腫瘤)。實體癌可選自由以下組成之群：乳癌、陰道癌、外陰癌、子宮頸癌、子宮癌、卵巢癌、子宮內膜癌、輸卵管癌、前列腺癌、睪丸癌、陰莖癌、肺癌、結腸直腸癌、黑色素瘤、膀胱癌、腦/CNS癌、食道癌、胃癌、頭/頸癌、腎癌、肝癌、胰臟癌及肉瘤。

【0105】可利用本文所述之方法及組合物治療之癌症包括(但不限

於)為激素依賴性、激素反應性及/或激素敏感性之實體癌(統稱為「激素反應性癌症」)。可治療之實例性癌症包括(但不限於)雄激素反應性癌症，例如雌激素反應性癌症及睪固酮反應性癌症。在一些實施例中，癌症可為先前對激素治療有反應但後來變為非激素無反應之癌症的非激素反應性癌症。實例性激素依賴性癌症包括(但不限於)乳癌、陰道癌、外陰癌、子宮頸癌、子宮癌、卵巢癌、子宮內膜癌、輸卵管癌、前列腺癌、睪丸癌及陰莖癌。在一些實施例中，激素依賴性癌症為乳癌。

【0106】 在一些實施例中，本文方法之個體需要治療乳癌。乳癌可使用此項技術中任何已知方法診斷。舉例而言，癌症可藉助對個體之腫瘤(例如腫瘤生檢)、血液、體液或其他組織之測試來診斷。個體亦可經歷生物標記測試以確定乳癌之分類。

【0107】 術語「生物標記」在最通常意義上係指細胞或患者健康狀況或疾病狀態之生物學指標。一般生物標記之非限制性清單包括在哺乳動物中發現之生物衍生分子、哺乳動物細胞或組織之生物活性、基因拷貝數、基因突變、單核苷酸多型性、基因表現含量、mRNA含量、剪接變體、轉錄修飾、轉錄後修飾、表觀遺傳修飾、細胞表面標記、蛋白質或核酸(包括功能性RNA之所有形式)之差異表現、核酸之擴增、細胞形態、轉譯後修飾、蛋白質截短、磷酸化、去磷酸化、泛素化、去泛素化、代謝物、生物合成任何階段之激素、細胞介素、趨化介素及其組合。生物標記之子集用於診斷及治療選擇目的，以幫助病理學家診斷疾病並幫助醫生開具療法。生物標記通常在固定、安裝組織中量測基因拷貝數、基因突變或蛋白質含量，而無需說明蛋白質之狀態或活性。

【0108】 術語「生物標記狀態」係指對患者或患者細胞中之生物標

記之評價，且當生物標記存在時，通常報告為「生物標記陽性」，或當生物標記不存在時，報告為「生物標記陰性」。當使用蛋白質受體作為生物標記時(例如HER2/ErbB2或ER)，生物標記陽性結果亦稱為受體過表現或擴增，且生物標記陰性結果稱為受體正常表現或未擴增。對於其中生物標記或生物標記標籤係疾病進展之預後指標或預測治療效能之疾病，當前臨床實踐依賴於生物標記之量或其相關突變之量測，以藉由將患者分類為生物標記陰性或陽性來改進患者之診斷。

【0109】術語「HER2/ErbB2狀態」係指對患者或患者之細胞(例如癌細胞)中作為生物標記之HER2/ErbB2之表現的評價，且當與正常健康非癌症乳房組織樣本相比生物標記存在過多時，狀態通常報告為「HER2/ErbB2陽性」，或當生物標記以不高於正常健康非癌症乳房組織樣本之含量存在時，報告為「HER2/ErbB2陰性」，如藉由固定組織樣本之IHC染色測試所測定。業內已知用於評價HER2/ErbB2狀態之各種方法，其通常關注由患者之細胞表現之受體之量(IHC)、mRNA含量(qPCR)或基因拷貝數(FISH)，以藉此將患者診斷為HER2/ErbB陽性(當此受體在患者細胞中過表現或擴增時)或HER2/ErbB陰性(當此受體在患者細胞上未過表現或未擴增時)。過表現及擴增係闡述含量高於正常無疾病個體之類似組織中所發現含量之技術術語。

【0110】術語「雌激素受體狀態」或「ER狀態」係指對患者或患者之細胞(例如癌細胞)中作為生物標記之ER之表現的評價，且當生物標記在經染色固定標本之細胞核中過表現時，狀態通常報告為「ER陽性」，或當生物標記在經染色固定標本之細胞核中正常表現或不存在時，報告為「ER陰性」。業內已知用於評價ER狀態之各種方法，其通常關注由患者

之細胞表現之受體之量(IHC)或mRNA含量(qPCR)或基因拷貝數(FISH)，以藉此將患者診斷為ER陽性(當此受體表現於患者細胞上時)或ER陰性(當此受體未表現於患者細胞上時)。

【0111】術語「靶向路徑藥物」、「路徑藥物」或「靶向藥物」係指具有治療能力之任何分子或抗體，其經設計以與疾病過程中所涉及之特定生物分子(例如蛋白質)結合，由此調節其活性。

【0112】術語「HER2療法」或「HER2-靶向療法」係指使用經設計以特定靶向HER2分子及/或信號傳導路徑之一或多種治療劑之治療，該等治療劑包括(但不限於)例如靶向HER2分子及/或信號傳導路徑之抗體及小分子。該等HER2療法亦可靶向HER家族之其他成員，例如靶向HER1及HER2二者、HER1、HER2及HER4或HER3單獨之療法。

【0113】術語「ER療法」、「ER-靶向療法」或「激素療法」係指使用經設計以特定靶向ER分子及/或信號傳導路徑之一或多種治療劑之治療，該等治療劑包括(但不限於)芳香酶抑制劑、選擇性雌激素受體調節劑及選擇性雌激素受體降解劑以及該等療法與抑制週期蛋白依賴型激酶CDK4及CDK6之療法之組合。

【0114】在一些實施例中，乳癌係轉移性、激素抗性、雌激素受體陽性、雌激素受體陰性、助孕酮受體陰性、助孕酮受體陽性、三陰性、HER2陽性或HER2陰性乳癌。在其他實施例中，個體係絕經前或絕經後女性患者。

【0115】在一些實施例中，乳癌係基底或管腔亞型。乳癌已知係異質性疾病。存在不同亞型，該等亞型可基於以下定義：(i)乳癌腫瘤之分子圖譜，(ii)基因陣列檢測，或(iii)免疫組織化學分析方法。具體而言，輸

乳管係由管腔層及附著至基底膜之肌上皮層組成之雙層結構。術語基底性係指自複層上皮之基底層產生之某些癌症。基底亞型之乳房癌位於乳房導管上皮之基底層，而非頂端或管腔層。此類癌症具有獨特的細胞學特徵及基因表現圖譜，例如首先在皮膚之基底細胞中觀察到之中間絲狀體圖譜(細胞角蛋白)。

【0116】大約14-20%之乳癌係基底樣的。基底樣乳癌在免疫表型標記ER-/PR-/HER2-為三陰性、但表現CK5/6方面不同於管腔癌。基底樣乳癌顯示增加之低氧及高腫瘤等級，且具有以高細胞增殖及不良臨床結果為特徵之攻擊性表型。大多數BRCA1乳癌及許多BRCA2乳癌為三陰性/基底樣二者。與雌激素受體陽性亞型(管腔A型及管腔B型腫瘤)相比，三陰性/基底樣腫瘤通常具有攻擊性且預後較差。三陰性/基底樣腫瘤通常利用手術、放射療法及化學療法之某種組合來治療。該等腫瘤不能利用激素療法或曲妥珠單抗治療，因為其係激素受體陰性及HER2/neu陰性的。

【0117】大多數乳癌係管腔腫瘤。管腔腫瘤細胞看起來像乳癌細胞，其係自內襯輸乳管之內部(管腔)細胞開始。管腔A型乳癌係ER+及/或PR+、HER2-、低Ki67的。約42-59%之乳癌係管腔A型的。管腔A型腫瘤傾向於具有低或中等腫瘤等級。在四種亞型中，管腔A型腫瘤傾向於具有最佳預後，具有相當高之存活率及相當低之復發率。僅約15%之管腔A型腫瘤具有p53突變(一種與較差預後有關之因素)。

【0118】管腔B型乳癌係ER+及/或PR+、HER2+(或HER2-以及高Ki67)。約6-17%之乳癌係管腔B型。患有管腔B型腫瘤之女性通常在較患有管腔A型腫瘤者年輕之年齡診斷出。與管腔A型腫瘤相比，管腔B型腫瘤亦傾向於具有導致較差預後之因素，包括：較差的腫瘤等級；較大的腫

瘤大小；及p53基因突變。一般而言，患有管腔B型腫瘤之女性具有相當高之存活率，儘管沒有患有管腔A型腫瘤者那樣高。

【0119】在一些實施例中，乳癌係導管原位癌(導管內癌)、小葉原位癌、侵襲性(或浸潤性)導管癌、侵襲性(或浸潤性)小葉癌、發炎性乳癌、三陰性乳癌、乳頭Paget氏病、葉狀腫瘤、血管肉瘤或侵襲性乳房癌。在一些實施例中，侵襲性乳房癌進一步分為亞型。在一些實施例中，亞型包括腺樣囊性(或腺囊性)癌、低級別腺鱗狀癌、髓樣癌、黏液(或膠質)癌、乳頭狀癌、管狀癌、組織變形性癌、微乳頭狀癌或混合癌。

【0120】在一些實施例中，乳癌係根據階段或腫瘤細胞在乳房組織內及身體其他部位擴散之程度進行分類。乳癌有五個階段，0-IV期。本文所述治療癌症之方法可用於治療患有分類為0期- IV期之乳癌之患者。

【0121】0期乳癌係指非侵襲性乳癌或沒有癌細胞或異常之非癌細胞自起源位點突破之證據。I期乳癌係指其中癌細胞侵入周圍組織之侵襲性乳癌。I期細分為IA期及IB期，其中IA期闡述高達2 cm之腫瘤量測值，沒有癌細胞擴散。IB期闡述乳房中沒有腫瘤，但在淋巴結內具有在0.2 mm至2 mm之間之小癌細胞腫塊。II期乳癌進一步細分為IIA及IIB期。IIA期闡述僅乳房中2 cm至5 cm之間之腫瘤，或乳房中沒有腫瘤但腋窩淋巴結中具有2 mm至2 cm之間之癌症。IIB期闡述僅在乳房中大於5 cm之腫瘤，或在乳房中2 cm至5 cm之間之腫瘤且腋窩淋巴結中存在0.2 mm至2 mm之間之小腫瘤。III期乳癌進一步細分為IIIA、IIIB及IIIC期。IIIA期闡述乳房無中腫瘤或腫瘤大於5 cm，在4-9個腋窩淋巴結中有小腫瘤或腋窩淋巴結中大小為0.2 mm-2 mm之小腫瘤。IIIB期闡述腫瘤擴散至胸壁或乳房皮膚中引起腫脹或潰瘍，且在多達9個腋窩淋巴結中存在腫瘤。發炎性乳癌

亦視為IIIB期。IIIC期闡述沒有腫瘤或腫瘤擴散至胸壁或乳房皮膚中，在10個或更多個腋窩淋巴結中存在腫瘤。IV期乳癌係指已轉移至淋巴結及身體之其他部分之侵襲性乳癌。

【0122】在其他實施例中，癌症可為腎上腺癌、淋巴系統(例如淋巴結)之癌、白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、瓦登斯特隆巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)、單株免疫球蛋白增高症、良性單株免疫球蛋白增高症、重鏈病、骨及結締組織肉瘤、腦瘤、甲狀腺癌、胰臟癌、垂體癌、眼癌、食道癌、胃癌、結腸癌、直腸癌、肝癌、膽囊癌、膽道癌、肺癌、口腔癌、皮膚癌、腎癌、威爾姆氏瘤(Wilms' tumor)及膀胱癌

【0123】在一些實施例中，人類個體在少於12個月(例如少於六個月)之時期內癌症(例如乳癌)之既往治療(例如內分泌治療)失敗。在一些實施例中，人類個體在兩次或更多次既往癌症治療中失敗。失敗的既往治療可為癌症之內分泌治療及/或非內分泌治療。

VII. 投與

【0124】與非週期(每週一次)投與時間表相比，發現以28天週期投與吉達利塞(每週一次投與達三週，及一週不投與吉達利塞)更有效。28天週期包括靜脈內每週一次投與吉達利塞達三週(例如，在週期之第1、8及15天)，隨後一週不投與吉達利塞(例如在第21天不投與吉達利塞)。

【0125】本發明之一個態樣係關於治療人類個體之癌症的方法。方法包括選擇需要癌症治療之人類個體。人類個體至少每週一次投與治療有效量之吉達利塞、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或酯達三週之時期。此隨後係中斷吉達利塞、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或酯之投與之

一週。然後在中斷時期之後恢復吉達利塞、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或酯至少每週一次之投與。至少三週之時期之投與及至少一週之時期之中斷投與構成一個週期，且該週期重複至少兩個循環。

【0126】在一些實施例中，吉達利塞、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或酯之恢復投與係至少每週一次發生達三週之時期。

【0127】在其他實施例中，投與週期發生至少3個循環、至少4個循環、至少5個循環、至少6個循環、至少7個循環、至少8個循環、至少9個循環或至少10個循環或更多個。投與可發生儘可能多的循環以獲得期望結果(例如，癌症之緩解)，或者直至不再需要治療。舉例而言，投與可發生至少20個循環、至少30個循環、至少40個循環或至少50個循環。

【0128】在一些實施例中，吉達利塞、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或酯係以180 mg之劑量每週一次投與。如熟習此項技術者將顯而易見，投與給個體之吉達利塞之劑量端視個體、疾病之嚴重程度及投與模式而增加或降低。舉例而言，所投與吉達利塞之劑量可在約25 mg/週、50 mg/週、100 mg/週、150 mg/週或200 mg/週直至約50 mg/週、100 mg/週、150 mg/週、225 mg/週或250 mg/週之範圍內。

【0129】本文所述之方法亦可包括投與額外治療化合物。額外治療化合物可與吉達利塞同時投與。或者，額外治療化合物之投與可吉達利塞之投與非同步進行。

【0130】在一些實施例中，該方法亦包括向人類個體至少每週一次投與CDK 4/6抑制劑達三週之時期。然後中斷CDK 4/6抑制劑之投與達一週之時期，隨後恢復投與CDK 4/6抑制劑達至少一週。CDK 4/6抑制劑之投與及投與中斷之週期重複至少兩個循環。

【0131】在治療癌症之方法之一些實施例中，CDK 4/6抑制劑之投與係在與吉達利塞、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或酯之投與重合之幾週期間發生。可用於本文方法之CDK 4/6抑制劑包括(但不限於)帕博西尼、瑞博西尼、阿貝西尼、曲拉西尼、達爾西尼、瑞維西尼及其組合。較佳地，CDK 4/6抑制劑係帕博西尼。帕博西尼可以由醫師確定之產生期望結果之劑量投與。舉例而言，帕博西尼之劑量可為125 mg/天、100 mg/天或75 mg/天。較佳地，帕博西尼之劑量係125mg/天。

【0132】治療癌症之方法之一些實施例包括將雌激素受體拮抗劑投與給人類個體。可用於本發明方法中之雌激素受體拮抗劑之實例討論於上文中。較佳地，雌激素受體拮抗劑係氟維司群。氟維司群可以由醫師確定之產生期望結果之劑量投與。舉例而言，氟維司群之劑量可為500 mg或200 mg作為肌肉注射液，每隔一週達6周(例如，在第1、15、29天)且之後每月一次。在一些實施例中，氟維司群係每兩週以500mg之劑量投與。在其他實施例中，氟維司群係每四週以500mg之劑量投與。

【0133】本申請案之其他態樣係關於治療人類個體之癌症的方法，其包括選擇需要癌症治療之人類個體。方法包括向該人類個體至少每週一次投與治療有效量之吉達利塞、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或酯及CDK 4/6抑制劑達三週之時期。此隨後係其中中斷吉達利塞、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或酯及CDK 4/6抑制劑之投與之一週時期。然後在中斷時期之後恢復吉達利塞、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或酯及CDK 4/6抑制劑至少每週一次之投與。至少三週之時期之投與及至少一週之時期之中斷投與構成一個週期，且此週期重複至少兩個循環。

【0134】在一些實施例中，吉達利塞、或其醫藥上可接受之鹽、溶

劑合物或酯及CDK 4/6抑制劑之恢復投與係至少每週一次發生達三週之時期。

【0135】本申請案之另一態樣係關於治療人類個體之癌症的方法。此方法包括選擇需要癌症治療之人類個體；向該人類個體至少每週一次投與治療有效量之吉達利塞、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或酯及CDK 4/6抑制劑達三週之時期；中斷吉達利塞、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或酯及CDK 4/6抑制劑之投與達一週之時期；在該中斷時期之後恢復吉達利塞、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或酯及CDK 4/6抑制劑至少每週一次之投與，其中至少三週之時期之投與及至少一週之時期之中斷投與構成一個週期，其中該週期重複至少兩個循環；及向該人類個體投與雌激素受體拮抗劑。

【0136】在一些實施例中，人類個體經靜脈內每週一次投與吉達利塞達三週，隨後一週係不投與吉達利塞以治療激素依賴性癌症(例如乳癌)之時期。在一些實施例中，個體在少於12個月之時期(例如六個月之時期)內對乳癌之既往治療(例如內分泌治療)失敗。在一些實施例中，個體在兩次或更多次癌症既往治療中失敗。失敗的既往治療可為癌症之內分泌治療及/或癌症之非內分泌治療。

【0137】本發明之方法可作為輔助治療使用。如本文所用，「輔助治療」意指癌症患者在初始非化學治療療法後立即進行之治療，例如手術或輻射。一般而言，與無輔助療法相比，輔助療法之目的係提供顯著較小之復發風險。舉例而言，個體可進行手術或放射療法，此後其使用本文所述之方法接受治療。

【0138】本文所述方法之結果及效能可使用任何適宜方法來評價。

可藉由本文所揭示之方法減輕或消除之癌症症狀包括(但不限於)個體或患者中疾病或其他身體異常之任何主觀、客觀或定量證據。舉例而言，症狀可包括腫瘤大小、疼痛、頭痛、噁心、指示癌症或癌症進展之血液標記(例如CA 15.3、TRU-QUANT、CA 27.29、CA125、CEA (癌胚抗原)、循環腫瘤細胞)等。

【0139】在一些實施例中，治療方法導致延長之無進展存活(PFS)、總體存活(OS)及生活品質之改良。

【0140】在一些實施例中，個體達成部分反應(PR)。部分反應可定義為腫瘤大小之減小，但未達成完全緩解。腫瘤大小之減小可允許個體進行手術以去除腫瘤。

【0141】在一些實施例中，個體達成完全反應(CR)。完全反應可定義為癌症之完全緩解。

VIII. 額外組合療法

【0142】在一些實施例中，本發明提供治療癌症之方法，其包括向個體投與吉達利塞(例如，根據本文所述之劑量方案)與一或多種額外抗癌劑之組合或組合治療方案。在實施例中，抗癌劑係檢查點抑制劑。在實施例中，檢查點抑制劑係生物治療劑或小分子。檢查點抑制劑可為單株抗體、人類化抗體、全人類抗體、融合蛋白或其組合。檢查點抑制劑可抑制選自以下之檢查點蛋白：CTLA-4、PDL1、PDL2、PD1、B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD160、CGEN-15049、CHK 1、CHK2、A2aR、B-7家族配體及其組合。檢查點抑制劑可與檢查點蛋白之配體相互作用，該檢查點蛋白可為CTLA-4、PDL1、PDL2、PD1、B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、

TIM3、GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD160、CGEN-15049、CHK 1、CHK2、A2aR、B-7家族配體或其組合。在一些實施例中，治療劑係免疫刺激劑、T細胞生長因子、介白素(例如IL-7或IL-15)、抗體、疫苗(例如樹突細胞(DC)疫苗)或其組合。

【0143】在一些實施例中，治療有效性係由臨床結果確定，例如T細胞抗腫瘤活性之增加、增強或延長；抗腫瘤T細胞或活化T細胞之數量與治療前之數量相比增加或其組合。在另一態樣中，臨床結果係腫瘤穩定、腫瘤消退或穩定；腫瘤收縮；腫瘤壞死；免疫系統之抗腫瘤反應；腫瘤擴張、復發或擴散之抑制或其組合。

【0144】在另一實施例中，檢查點抑制劑及吉達利塞係同時或以任一次序依序投與。在另一實施例中，吉達利塞係在檢查點抑制劑之前投與。

【0145】在實施例中，可共投與給個體之額外抗癌劑係化學治療劑，例如細胞毒性化學療法醫藥化合物。

【0146】如本文所用，術語「化學療法」或「化學治療劑」係指利用細胞生長抑制或細胞毒性劑(即，化合物)治療以減少或消除不期望細胞(例如癌細胞)之生長或增殖。因此，如本文所用，「化學療法」或「化學治療劑」係指用於治療增殖性病症(例如癌症)之細胞毒性劑或細胞生長抑制劑。

【0147】實例性細胞毒性化學療法醫藥化合物包括(但不限於)環磷醯胺、異環磷醯胺(ifosfamide)、胺甲喋呤、經取代核苷酸、經取代核苷、氟尿嘧啶、絲裂黴素、阿德力黴素(adriamycin)、長春新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)、紫杉醇(taxol)、順鉑(cisplatin)、卡

鉑(carboplatin)、依託泊苷(etoposide)或其組合。

【0148】在一些實施例中，除吉達利塞以外，向個體投與支持性護理，例如用於頭痛之止痛藥、輸注相關反應(IRR)之治療及輸注相關反應之預防。IRR之症狀包括例如潮紅、心率及血壓之改變、呼吸困難、支氣管痙攣、背痛、發熱、蕁麻疹、水腫、噁心及皮疹。

【0149】在一些實施例中，用於IRR之治療選自由以下組成之群：乙醯胺酚、IV輸液(IV hydration)、苯海拉明(diphenhydramine)、組織胺₂阻斷劑(例如法莫替丁(famotidine))及皮質類固醇。

【0150】在一些實施例中，用於IRR之預防(例如若個體經歷需要利用皮質類固醇治療之IRR)包含在投與吉達利塞之前投與氫化可體松(例如氫化可體松IV)。

【0151】本申請案通篇中所引用之所有圖及所有參考文獻、Genbank序列、期刊出版物、專利及公開之專利申請案之內容皆以引用方式明確併入本文中。此外，在以引用方式併入本文之參考文獻中術語之定義或使用與本文所提供該術語之定義不一致或相反之情形中，本文所提供之術語定義適用且參考文獻中該術語之定義不適用。

【0152】以下實例僅係說明性的且不應解釋為以任何方式限制本揭示內容之範圍，此乃因熟習此項技術者在閱讀本揭示內容後許多變化及等效物將變得顯而易見。

實例

實例1：吉達利塞加帕博西尼加氟維司群在患有轉移性乳癌或局部晚期/複髮乳癌之女性中之三臂1b期試驗

【0153】PI3K/AKT/mTOR路徑之上調促進激素依賴性及獨立性ER

轉錄活性，此有助於內分泌抗性，導致腫瘤細胞生長、存活、運動及代謝。在活體內亦展示PI3K及mTOR抑制可恢復對內分泌療法之敏感性，此為兩種療法之組合提供強有力的理由。另外，與其他有絲分裂路徑一樣，PI3K/AKT/mTOR路徑亦可促進週期蛋白D及CDK4/6之活性，以驅動增殖細胞週期。由Pfizer實施之內部臨床前研究在細胞系異種移植模型中提供PI3K及CDK4/6抑制劑之組合可克服對內分泌療法之固有及適應性抗性、從而導致腫瘤消退之證據。在MCF7異種移植物模型(ER+/HER2-/PIK3CA突變體)中，吉達利塞與帕博西尼及氟維司群之組合導致持久的腫瘤消退。重要的是，腫瘤在三聯療法之20天內消退至最小體積，且在沒有進一步療法之情況下繼續保持休眠長達90天。

【0154】為評估此假設，Pfizer啟動1b期試驗劑量尋找試驗，該試驗具有用於安全性及效能之四臂擴展部分，以在患有ER+/HER2-轉移性乳癌之患者中在將吉達利塞添加至標準劑量之帕博西尼加來曲唑或帕博西尼加氟維司群時進行評估。PI3K突變狀態不作為合格性準則。完成試驗之患者入選。截至2021年1月11日之資料庫截止日期，對103名入選1b期臨床試驗之擴展部分之患者之初步分析顯示：

- 60%客觀反應率(ORR)：88名可評估患者中之53名具有確認或未確認之部分緩解或PR (48名確認，5名未確認)。
- 75%臨床獲益率(CBR)：88名可評估患者中之66名具有確認PR或具有穩定疾病達24週。
- 入選臂D之患者代表將入選此試驗之研究群體，即最近既往療法為內分泌療法與CDK4/6抑制劑組合之患者。
 - o 中值無進展存活為13.2個月。

- 此與約5.7個月之標準護理療法之加權平均中值PFS相當。

1. 目標

【0155】研究之主要目標係評價吉達利塞添加至標準劑量之帕博西尼/來曲唑或帕博西尼/氟維司群之三聯組合之安全性、耐受性及最大耐受劑量(MTD)。另一目標係確定與帕博西尼加來曲唑或氟維司群之雙重組合之歷史對照資料相比，吉達利塞加帕博西尼/來曲唑或吉達利塞加帕博西尼/氟維司群之三聯組合是否在轉移性乳癌(mBC)之患者中產生優良客觀反應(OR)。

【0156】次要目標包括進一步評價研究中所測試組合之安全性及耐受性，以在劑量遞增部分中評價抗腫瘤活性，以在擴展部分中評價額外效能參數(包括反應之持續時間(DR)及無進展存活(PFS))，以表徵延長QTc間期之可能性，評價吉達利塞及帕博西尼之單劑量及多劑量藥物動力學(PK)以及氟維司群及來曲唑之多劑量藥物動力學(僅針對劑量遞增部分)，以及評價吉達利塞之單劑量及多劑量藥物動力學(PK)(僅針對劑量擴展部分)。

2. 研究設計

【0157】此係在患有mBC之患者中之1b期、多中心、開放標籤研究。此研究具有劑量遞增及擴展部分二者。劑量遞增部分將鑑別吉達利塞加帕博西尼/來曲唑及吉達利塞加帕博西尼/氟維司群之組合的MTD。擴展部分將估計吉達利塞加帕博西尼/來曲唑之組合及吉達利塞加帕博西尼/氟維司群之組合的客觀反應率。

【0158】用於劑量遞增及劑量擴展之研究群體由具有ER陽性、HER2陰性、轉移性或局部復發/晚期乳癌(mBC)之任何絕經狀態之患者組

成。

【0159】研究之劑量遞增部分初始評價180 mg/週劑量之吉達利塞加標準劑量之帕博西尼/來曲唑或180 mg/週劑量之吉達利塞加標準劑量之帕博西尼/氟維司群之安全性及耐受性。劑量遞增部分然後探索遞增劑量之吉達利塞加每一方案。在劑量遞增期間，10名DLT可評估患者以預期MTD進行治療。

【0160】一旦確定每一組合之MTD，此便觸發擴展部分之起始，該擴展部分包含如下4個臂：(1)臂A：一線基於內分泌之療法；(2)臂B：二線或三線基於內分泌之療法，無既往帕博西尼(或其他CDK抑制劑)療法；(3)臂C：二線或三線基於內分泌之療法，具有對帕博西尼(或其他CDK抑制劑)療法之既往暴露，其中吉達利塞係每週一次投與達四週；及(4)臂D：二線或三線基於內分泌之療法，針對帕博西尼(或其他CDK抑制劑)療法(作為最新方案)出現進展，其中吉達利塞係以三週投藥/一週停藥(3:1)時間表投與。

【0161】所有週期之長度均為28天。吉達利塞係在每一週期之第1、8、15及22天IV每週一次投與(臂D除外，其中吉達利塞係在每一週期之第1、8及15天投與)，帕博西尼係以125 mg/天投與，經口連續給藥達3週，隨後1週停藥；在每一隨後循環中重複。來曲唑係以2.5 mg每日在連續基礎(每日)上經口投與，且氟維司群係以500 mg之劑量經肌內在每1週期第1天、第1週期第15天、第2週期第1天且然後在每一後續週期之第28天(± 3 天)投與。

【0162】繼續治療，直至疾病進展、無法控制之毒性、患者或研究者決定中斷治療或研究終止。經歷包括DLT在內之毒性之患者利用劑量改

變或中斷治療進行管理。

3. 研究程序

【0163】 安全性實驗室測試(血液學、血液化學、尿分析、凝血)及腫瘤評價係在任一週期之排定第1天訪視前最多72小時進行，以便於在診所訪視時研究者獲得結果。

【0164】 端視研究中出現之結果，可需要其他測試及/或增加之檢查或臨床隨訪之頻率來進行患者管理。該等額外測試或檢查之結果記錄於病例報告表(CRF)上。

【0165】 患者在經批准並登記入選時指配個別試驗識別號碼。

【0166】 篩選評價必須在研究產品開始之前的28天內(除非另外規定)實施。基線腫瘤生檢樣本可存檔，且若患者同意進行新的腫瘤生檢，則此必須在研究產品開始前28天內實施。

【0167】 作為篩查/基線評價之一部分，所有患者均有完整病史，包括正進行之合併用藥、臨床評價(包括身體檢查、生命徵象、身高、體重、ECOG體能狀態、基線徵象及症狀、一式三份12導聯、靜態心電圖[ECG])及腫瘤評價)。所需基線實驗室測試包括：血液之血液學、凝血及化學、HbA1c、妊娠測試及尿分析。

【0168】 腫瘤表型及基因型之記錄包括組織學或細胞學分類、分期資訊、腫瘤等級、組織學亞型、ER/助孕酮受體狀態、HER2狀態及任何已知腫瘤特異性分子標記。提供關於初始診斷生檢所用方法之資訊(生檢位點、生檢日期、生檢類型)。提供用於確定突變狀態之基因體方法。所有患者均提供關於既往抗腫瘤治療、最佳反應及治療持續時間之資訊。

【0169】 入選此研究之所有患者均要求同意存取經存檔腫瘤生檢並

檢查與各種細胞信號路徑相關之蛋白質及基因之遺傳變異。該等包括(但不限於) PI3K及其他信號傳導路徑之組分，例如PTEN、*PIK3CA*、*PIK3R1*及*AKT*。

【0170】若在基線處存檔生檢不可用，則需要在研究進入之前進行新鮮腫瘤生檢。在完成篩選評價及確認合格性之後，患者可入選。

【0171】參與者根據其所指配之研究臂接受治療。繼續治療直至疾病進展或不可接受之毒性。

4. 研究藥物投與

【0172】研究產品之投與係由地方、國家及機構指導允許之研究人員中具有適當資格、受過優良臨床試驗規範(GCP)培訓且有疫苗經驗之成員(例如，醫師、護士、助理醫師、執業醫師、藥劑師或醫療助理)實施。

吉達利塞之投與

【0173】吉達利塞係每週一次作為IV輸注液經大約30分鐘投與。(劑量遞增；劑量擴展：臂A、臂B及臂C)。

【0174】在劑量擴展部分之臂D中，吉達利塞係以3週投藥/一週停藥時間表作為IV輸注液經大約30分鐘投與。無需預用藥。

帕博西尼之投與

【0175】患者被指示整個吞下帕博西尼膠囊且在吞嚥之前不要操作或咀嚼。若膠囊破碎、破裂或其他方面不完整，則不應攝入。鼓勵患者在每天大約相同時間服用其劑量。患者被指示在患者日誌中記錄每天投與及隨食物服用帕博西尼。對於每一28天週期，帕博西尼係經口每天一次投與達21天，隨後7天停止治療。

來曲唑之投與

【0176】來曲唑之推薦劑量係每天一次投與一個2.5 mg錠劑，隨餐或不隨餐。

氟維司群之投與

【0177】氟維司群在治療之第一個月期間需要負載劑量。氟維司群之劑量(500 mg)係在第1天、第15天及第2週期第1天投與(以適應PK時間表)。此後，每月劑量係在後續週期之第28天(± 3 天)給予。

【0178】氟維司群之注射係以肌內(IM)注射給予。500-mg劑量係以每次250 mg之兩次注射給予，每一臀部緩慢注射一次(每次注射1-2分鐘)，一次5 mL注射液。

5. 終點

【0179】研究之共同主要效能終點係(1)第一週期劑量限制性毒性(DLT)；及(2)客觀反應(OR)，如由研究者所評價。

【0180】研究之次要效能終點係：

【0181】1) 安全性，包括以類型、頻率、嚴重程度、時間、嚴重性及與研究療法之關係為特徵之不良事件，以及以類型、頻率、嚴重程度及時間為特徵之實驗室異常。

【0182】2) 對於研究之劑量遞增部分，腫瘤反應。

【0183】3) 對於研究之擴展部分，DR及PFS (如使用RECIST v 1.1所評價)。

【0184】4) QTc間期。

【0185】5) 吉達利塞及帕博西尼之單劑量及多劑量PK參數。 氟維司群及來曲唑之多劑量PK參數(僅劑量遞增部分)。

【0186】6) 吉達利塞之單劑量及多劑量PK參數(僅劑量擴展部分)。

7.結果

【0187】 臂D患者接受吉達利塞(180 mg IV三週投藥/一週停藥)。在分析資料時發現，在未自內分泌療法之既往治療顯著獲益之患者中，吉達利塞與帕博西尼之三週投藥/一週停藥時間表之同步治療時間表更有效。此係藉由分析在< 12個月既往內分泌內治療失敗且以每週一次時間表接受吉達利塞(臂C)之患者與以3週投與/1週停藥時間表接受吉達利塞(臂D)之患者之間之客觀反應率及治療持續時間來確定。亦分析此患者群體之子集(在< 6個月內既往治療失敗之個體)。臂C中之20名患者及臂D中之11名患者在≤12個月內在最近既往療法中出現進展。該等患者在最近既往療法的中值治療持續時間基本相同(146天對155天)。在該等患者中，臂C中之15%及臂D中之73%報告部分客觀反應。臂C患者之吉達利塞、帕博西尼及氟維司群的中值治療持續時間為131天，而臂D患者之中值治療持續時間為276天或係臂C的兩倍以上。與最近既往療法相比，利用吉達利塞之中值治療持續時間在臂C中為0.9倍且在臂D中為1.8倍。臂C中之12名患者及臂D中之7名患者在≤6個月內在最近既往療法中出現進展。該等患者在最近既往療法的中值治療持續時間基本相同(97對106天)。在該等患者中，臂C中之0%及臂D中之71%報告部分客觀反應。臂C患者之吉達利塞、帕博西尼及氟維司群的中值治療持續時間僅為81天，而臂D患者之中值治療持續時間為270天或係臂C的3倍以上。與最近既往療法相比，利用吉達利塞之中值治療持續時間在臂C中僅為0.8倍且在臂D中為2.6倍。結果匯總於表1中。

表1. 對於在少於12個月內既往治療失敗之患者，每週投與吉達利塞對週期性投與吉達利塞之比較

	最近既往治療的持續時間 (DIPT) < 180天的患者		最近既往治療的持續時間 (DIPT) < 365天的患者	
臂	C	D	C	D
可評估患者數量 (可評估之%)	12 (44%)	7 (27%)	20 (74%)	11 (42%)
吉達利塞投藥時間表	每週	3週投與/1週停藥	每週	3週投與/1週停藥
中值DIPT (天)	97	106	146	155
吉達利塞(DGT) 治療之中值持續時間 (天)	81	270	131	276
中值DIPT對 DGT之比率	0.8	2.6	0.9	1.8
總體反應率 (95% CI)	0% (0%-25%)	71% (36%-92%)	15% (5%-36%)	73% (43%-90%)
	p = 0.0018		p = 0.0011	

【0188】如自表1中提供之資料可看出，對於在少於12個月(例如，少於6個月)之時期內既往治療失敗之個體而言，接受吉達利塞之三週投與、一週停藥之週期投藥時間表(臂D)係有利的。在與每週投與吉達利塞(臂C)相比時，臂D群組報告較高部分客觀反應且中值治療持續時間為臂C群組之兩倍。

【0189】吉達利塞之三週投與、一週停藥之週期投藥時間表的益處亦在兩次或更多次癌症既往治療中失敗之患者中看到。臂D中之患者獲得客觀反應(腫瘤質量之30%或更多減少)之可能性為臂C中患者之2.4倍，且經歷之腫瘤無進展時期(無進展存活)為2.28倍。此患者群體分析之結果匯總於表2中。

表2. 對於在2次或更多次既往療法中失敗之患者，每週投與吉達利塞

對週期性投與吉達利塞之比較

	臂C	臂D
可評估患者數量	19	9
吉達利塞投藥時間表	每週	3週投與/1週停藥
部分反應之數量	6	7
客觀反應率	32%	78%
	勝算比 = 2.44 p=0.0418	
平均無進展存活	233	531
	勝算比 = 2.28 p=0.00697	

【0190】確定癌症患者之治療方案之投藥時間表的習用方法係在1期臨床試驗中確定最大耐受劑量。此方法係基於癌症治療劑之效能與所投與藥物量直接相關之原理。因此，所投與治療劑之劑量的減少通常係由改良患者之藥物耐受性的需要來激勵。然而，在此實例中，當所投與劑量小於最大耐受劑量(每週180 mg)時，吉達利塞意外地展現優良效能。

【0191】熟習此項技術者應瞭解，可在不背離本揭示內容之範圍及精神之情況下做出許多及各種修改。因此，應理解，本文闡述之本發明的各種實施例僅係說明性的且並不意欲限制本發明之範圍。本文所引用之所有參考文獻均以整體引用的方式併入本文中。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種治療人類個體中癌症之方法，該方法包含：

選擇需要癌症治療之人類個體；

向該人類個體至少每週投與一次治療有效量之吉達利塞 (gedatolisib)、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或酯達三週之時期；

中斷投與吉達利塞、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或酯達一週之時期；及

該中斷時期之後，恢復投與吉達利塞、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或酯至少每週一次，

其中至少三週之時期之投與及至少一週之時期之中斷投與構成一個週期，其中該週期重複至少兩個循環。

【請求項2】

如請求項1之方法，其中恢復投與吉達利塞、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或酯係至少每週一次發生達三週之時期。

【請求項3】

如請求項1或2之方法，其中該投與週期發生至少3個循環、至少4個循環、至少5個循環、至少6個循環、至少7個循環、至少8個循環或至少9個循環。

【請求項4】

如請求項1至3中任一項之方法，其中吉達利塞、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或酯係每週投與一次180 mg之劑量。

【請求項5】

如請求項1至4中任一項之方法，其進一步包含：

向該人類個體至少每週投與一次CDK 4/6抑制劑達三週之時期；

中斷投與該CDK 4/6抑制劑達一週之時期；及

該中斷時期之後，恢復投與該CDK 4/6抑制劑達至少一週，其中該CDK 4/6抑制劑之投與及投與中斷之週期重複至少兩個循環。

【請求項6】

如請求項5之方法，其中投與該CDK 4/6抑制劑與投與吉達利塞、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或酯係同時發生在幾週期間。

【請求項7】

如請求項5或6之方法，其中該CDK 4/6抑制劑選自由以下組成之群：帕博西尼 (palbociclib)、瑞博西尼 (ribociclib)、阿貝西尼 (abemaciclib)、曲拉西尼 (trilaciclib)、達爾西尼 (dalpiciclib)、瑞維西尼 (riviciclib) 及其組合。

【請求項8】

如請求項5至7中任一項之方法，其中該CDK 4/6抑制劑係帕博西尼。

【請求項9】

如請求項8之方法，其中該帕博西尼係每天投與125mg之劑量。

【請求項10】

如請求項5至9中任一項之方法，其進一步包含向該人類個體投與雌激素受體拮抗劑。

【請求項11】

如請求項10之方法，其中該雌激素受體拮抗劑係氟維司群

(fulvestrant)。

【請求項12】

如請求項11之方法，其中該氟維司群係每兩週投與500mg之劑量。

【請求項13】

如請求項11之方法，其中該氟維司群係每四週投與500mg之劑量。

【請求項14】

如請求項1至4中任一項之方法，其進一步包含向該人類個體投與雌激素受體拮抗劑。

【請求項15】

如請求項14之方法，其中該雌激素受體拮抗劑係氟維司群。

【請求項16】

如請求項15之方法，其中該氟維司群係每兩週投與500mg之劑量。

【請求項17】

如請求項15之方法，其中該氟維司群係每四週投與500mg之劑量。

【請求項18】

一種治療人類個體中癌症之方法，該方法包含：

選擇需要癌症治療之人類個體；

向該人類個體至少每週投與一次治療有效量之吉達利塞、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或酯及CDK 4/6抑制劑達三週之時期；

中斷投與吉達利塞、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或酯及該CDK 4/6抑制劑達一週之時期；及

該中斷時期之後，恢復投與吉達利塞、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或酯及該CDK 4/6抑制劑至少每週一次，

其中至少三週之時期之投與及至少一週之時期之中斷投與構成一個週期，其中該週期重複至少兩個循環。

【請求項19】

如請求項18之方法，其中恢復投與吉達利塞、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或酯及CDK 4/6抑制劑至少每週一次發生達三週之時期。

【請求項20】

如請求項18或19之方法，其中該投與週期發生至少3個循環、至少4個循環、至少5個循環、至少6個循環、至少7個循環、至少8個循環或至少9個循環。

【請求項21】

如請求項18至20中任一項之方法，其中吉達利塞、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或酯係每週投與一次180mg之劑量。

【請求項22】

如請求項18至21中任一項之方法，其中該CDK 4/6抑制劑選自由以下組成之群：帕博西尼、瑞博西尼、阿貝西尼、曲拉西尼、達爾西尼、瑞維西尼及其組合。

【請求項23】

如請求項18至22中任一項之方法，其中該CDK 4/6抑制劑係帕博西尼。

【請求項24】

如請求項23之方法，其中該帕博西尼係每天投與125 mg之劑量。

【請求項25】

如請求項18至24中任一項之方法，其進一步包含向該人類個體投與

雌激素受體拮抗劑。

【請求項26】

如請求項25之方法，其中該雌激素受體拮抗劑係氟維司群。

【請求項27】

如請求項26之方法，其中該氟維司群係每兩週投與500mg之劑量。

【請求項28】

如請求項26之方法，其中該氟維司群係每四週投與500mg之劑量。

【請求項29】

一種治療人類個體中癌症之方法，該方法包含：

選擇需要癌症治療之人類個體；

向該人類個體至少每週投與一次治療有效量之吉達利塞、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或酯及CDK 4/6抑制劑達三週之時期；

中斷投與吉達利塞、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或酯及該CDK 4/6抑制劑達一週之時期；

該中斷時期之後，恢復投與吉達利塞、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或酯及該CDK 4/6抑制劑至少每週一次，

其中至少三週之時期之投與及至少一週之時期之中斷投與構成一個週期，其中該週期重複至少兩個循環；及

向該人類個體投與雌激素受體拮抗劑。

【請求項30】

如請求項29之方法，其中該恢復投與吉達利塞、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或酯及該CDK 4/6抑制劑至少每週一次發生達三週之時期。

【請求項31】

如請求項29或30之方法，其中該投與週期發生至少3個循環、至少4個循環、至少5個循環、至少6個循環、至少7個循環、至少8個循環或至少9個循環。

【請求項32】

如請求項29至31中任一項之方法，其中吉達利塞係每週投與一次180 mg之劑量。

【請求項33】

如請求項29至32中任一項之方法，其中該CDK 4/6抑制劑選自由以下組成之群：帕博西尼、瑞博西尼、阿貝西尼、曲拉西尼、達爾西尼、瑞維西尼及其組合。

【請求項34】

如請求項29至33中任一項之方法，其中該CDK 4/6抑制劑係帕博西尼。

【請求項35】

如請求項34之方法，其中該帕博西尼係每天投與125mg之劑量。

【請求項36】

如請求項29至35中任一項之方法，其中該雌激素受體拮抗劑係氟維司群。

【請求項37】

如請求項36之方法，其中該氟維司群係每兩週投與500mg之劑量。

【請求項38】

如請求項36之方法，其中該氟維司群係每四週投與500mg之劑量。

【請求項39】

如上述請求項中任一項之方法，其中該癌症係實體癌。

【請求項40】

如請求項39之方法，其中該實體癌選自由以下組成之群：乳癌、陰道癌、外陰癌、子宮頸癌、子宮癌、卵巢癌、子宮內膜癌、輸卵管癌、前列腺癌、睪丸癌、陰莖癌、肺癌、結腸直腸癌、黑色素瘤、膀胱癌、腦/CNS癌、食道癌、胃癌、頭/頸癌、腎癌、肝癌、胰臟癌及肉瘤。

【請求項41】

如請求項39或40之方法，其中該實體癌係激素依賴性癌症。

【請求項42】

如請求項41之方法，其中該激素依賴性癌症選自由以下組成之群：乳癌、陰道癌、外陰癌、子宮頸癌、子宮癌、卵巢癌、子宮內膜癌、輸卵管癌、前列腺癌、睪丸癌及陰莖癌。

【請求項43】

如請求項41或42之方法，其中該激素依賴性癌症係乳癌。

【請求項44】

如請求項43之方法，其中該乳癌係轉移性、激素抗性、雌激素受體陽性、雌激素受體陰性、助孕酮受體陰性、助孕酮受體陽性、三陰性、HER2陽性或HER2陰性之乳癌。

【請求項45】

如請求項43或44之方法，其中該乳癌係基底或管腔亞型的。

【請求項46】

如請求項1至43中任一項之方法，其中該人類個體係絕經前或絕經後

女性患者。

【請求項47】

如請求項1至46中任一項之方法，其中該人類個體在少於12個月之前的時期內之癌症治療已經失敗。

【請求項48】

如請求項1至47中任一項之方法，其中該人類個體在少於6個月之前的時期內之癌症治療已經失敗。

【請求項49】

如請求項1至48中任一項之方法，其中該人類個體之前的兩次或更多次癌症治療已經失敗。

【請求項50】

如請求項47至49中任一項之方法，其中該之前失敗的治療係針對癌症之內分泌治療。