



(21)申請案號：112142703 (22)申請日：中華民國 112 (2023) 年 11 月 06 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/495 (2006.01)* *A61K31/41 (2006.01)*  
*A61K31/435 (2006.01)* *A61K31/16 (2006.01)*  
*A61K31/13 (2006.01)* *A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2022/11/08 美國 63/382,830  
2023/04/14 美國 63/459,543  
2023/06/02 美國 63/506,025

(71)申請人：美商薩諾管理公司 (美國) ZENO MANAGEMENT, INC. (US)  
美國

(72)發明人：馬健會 MA, JIANHUI (CN)；布萊克威爾 金伯利 BLACKWELL, KIMBERLY (US)；納加拉 伍德沃德 卡洛琳 NGAARA-WOODWARD, CAROLINE (US)；雷克仁 馬克 LACKNER, MARK (US)；杜奈特 費南多 DONATE, FERNANDO (US)；德 鍾 彼特勞斯 魯德夫 DE JONG, PETRUS RUDOLF (NL)；黃 琴 華 HUANG, PETER QINHUA (US)；班納 凱文 杜安 BUNKER, KEVIN DUANE (US)

(74)代理人：陳長文；朱淑尹；李允中

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：60 項 圖式數：12 共 162 頁

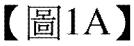
(54)名稱  
阿森色替於治療癌症中之間歇性給藥方案

(57)摘要

除其他事項之外，本文中提供一種治療癌症之方法，其使用用於阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽投予之改善之間歇性給藥方案，以達到高功效、安全、及可耐受的劑量方案來治療許多不同類型的癌症。在一個態樣中，治療癌症之該方法包含根據改善之間歇性給藥週期投予阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量（例如大於約 350 mg），其中該間歇性給藥週期包含一或多個給藥週，且各給藥週包含在約 2 至 7 個之間連續給藥日及在約 1 至 7 日之間不給藥。在一些實施例中，重複該間歇性給藥週期，其中該等給藥週係藉由一、二、或更多週之休息分隔開。在一些態樣中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係作為組合療法投予。

Provided herein is, among other things, is a method of treating cancer using an improved intermittent dosing regimen for Azenosertib, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, administration to achieve a highly efficacious, safe and tolerable dosing regimen to treat many different types of cancers. In one aspect, the method of treating cancer comprises administering a daily dose of Azenosertib, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, (e.g., greater than about 350 mg) in accordance with an improved intermittent dosing cycle, wherein the intermittent dosing cycle comprises one or more dosing weeks with each dosing week comprising between about 2-7 consecutive dosing days and between about 1-7 days without dosing. In some embodiments, the intermittent dosing cycle is repeated wherein the dosing weeks are separated by a break of one, two or more weeks. In some aspects, Azenosertib, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is administered as a combination therapy.

## SKOV3模型

C=CC1=NC2=C(N1C3=CC=CC=C3C(=N2)NC4=CC=C(C=C4)N5CCNCC5)C6=CC=CC=C6[C@H]7C[C@@H](C)[C@H](O)C=C7

## 【發明摘要】

### 【中文發明名稱】

阿森色替於治療癌症中之間歇性給藥方案

### 【英文發明名稱】

INTERMITTENT DOSING REGIMEN FOR AZENOSERTIB IN  
TREATING CANCER

### 【中文】

除其他事項之外，本文中提供一種治療癌症之方法，其使用用於阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽投予之改善之間歇性給藥方案，以達到高功效、安全、及可耐受的劑量方案來治療許多不同類型的癌症。在一個態樣中，治療癌症之該方法包含根據改善之間歇性給藥週期投予阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量（例如大於約350 mg），其中該間歇性給藥週期包含一或多個給藥週，且各給藥週包含在約2至7個之間連續給藥日及在約1至7日之間不給藥。在一些實施例中，重複該間歇性給藥週期，其中該等給藥週係藉由一、二、或更多週之休息分隔開。在一些態樣中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係作為組合療法投予。

### 【英文】

Provided herein is, among other things, is a method of treating cancer using an improved intermittent dosing regimen for Azenosertib, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, administration to achieve a highly efficacious, safe and tolerable dosing regimen to treat many different types of cancers. In one aspect, the method of treating cancer comprises administering a daily dose of Azenosertib, or a

pharmaceutically acceptable salt thereof, (e.g., greater than about 350 mg) in accordance with an improved intermittent dosing cycle, wherein the intermittent dosing cycle comprises one or more dosing weeks with each dosing week comprising between about 2-7 consecutive dosing days and between about 1-7 days without dosing. In some embodiments, the intermittent dosing cycle is repeated wherein the dosing weeks are separated by a break of one, two or more weeks. In some aspects, Azenosertib, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is administered as a combination therapy.

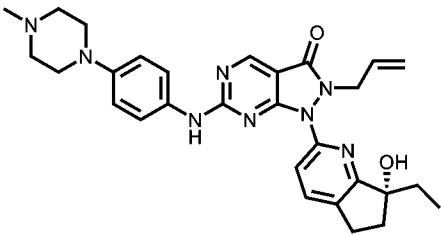
【指定代表圖】

圖 1A

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



## 【發明說明書】

### 【中文發明名稱】

阿森色替於治療癌症中之間歇性給藥方案

### 【英文發明名稱】

INTERMITTENT DOSING REGIMEN FOR AZENOSERTIB IN  
TREATING CANCER

### 【技術領域】

### 【先前技術】

【0001】細胞週期檢查點對於DNA修復而言至關重要的，其確保細胞在細胞複製前恢復基因體的完整性。正常細胞在G1停滯期間修復受損的DNA。癌細胞常常具有缺陷的G1-S檢查點且依賴功能性G2-M檢查點進行DNA修復。Wee1係一種核激酶，其抑制CDK1及CDK2激酶兩者，並參與S期內、G2-M期、M期細胞週期檢查點之調控。Wee1抑制造成癌細胞在沒有修復DNA損傷之情況下進行有絲分裂，導致過早的有絲分裂進入及細胞凋亡。Wee1抑制藉由誘導複製起點之異常放電及核苷酸池之耗竭來增加複製壓力。Wee1在各種癌症類型中過表現，而且所屬技術領域中具有通常知識者熟知許多Wee1之抑制劑及/或降解劑。例如，請參見WO 2019/173082及WO 2020/069105。

【0002】阿森色替(Azenosertib)係高效且具有選擇性之小分子Wee1抑制劑，具有可靠的抗腫瘤活性。

### 【發明內容】

【0003】除其他事項之外，本文中提供一種治療癌症之方法，其使用用於阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽投予之改善之間歇性給藥方案，

以達成高功效、安全、及可耐受的劑量方案來治療許多不同類型的癌症。例如，本文中所提供之改善之間歇性給藥具有增加阿森色替療法之功效，同時減少毒性之益處。大劑量之投予增加藥物暴露，從而增加功效。如在整個申請案，及在下文實例中更詳細地描述，間歇性給藥方案特徵在於數日的連續阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽的投予，接著數日不給藥（亦即沒有藥物治療），其可具有比連續給藥方案更高的功效。本文中所提供之阿森色替之改善之間歇性給藥方案增加阿森色替之治療指數，降低毒性並增加耐受性及安全性。

**【0004】** 因此，本文中提供一種治療腫瘤之方式，該等腫瘤在最初似乎對其他抗癌劑具有良好反應，但是之後反應停止且腫瘤以抗藥性形式復發，使得連續給藥提供極少或無額外的益處。

**【0005】** 除了降低單一療法中由於高劑量所致之毒性之外，間歇性給藥亦具有組合療法之優點。許多習知抗腫瘤劑具有毒性且連續給藥可能導致累積毒性。使用間歇性給藥方案投予阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽與一或多種第二治療劑、或其醫藥上可接受之鹽（例如抗腫瘤劑）的組合減輕毒性之問題並增加功效。若不需要連續投予阿森色替就能達到相同或更好的功效，則亦改善對象之依從性。

**【0006】** 在一些態樣中，本文中提供一種治療癌症之方法，其包含根據間歇性給藥週期向有其需要之對象投予等於或大於350 mg之阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量、或其等效物，其中該間歇性給藥週期包含一或多個給藥週，且各給藥週包含至少三個連續給藥日及至少一日不給藥。

**【0007】** 在一些態樣中，本文中提供以間歇性給藥方案投予高劑量

（例如每日一次約350 mg至約800 mg之間、或每日兩次約175 mg至約400 mg之間）的阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽，該間歇性給藥方案為例如5日投予（「給藥」日）接著2日休息（「停藥」日）（亦即5/2）、4日投予接著3日休息（亦即4/3）、或3日投予接著4日休息（亦即3/4）、或6日投予接著1日休息（亦即6/1）。替代地，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之間歇性給藥方案亦表現為以例如5日給藥/2日停藥、4日給藥/2日停藥、3日給藥/4日停藥等的間歇性頻率每日一次投予約350 mg至約800 mg之間、或每日兩次投予約175 mg至約400 mg之間。

**【0008】** 在一些實施例中，一或多個給藥週係由至少一週的休息分隔開。在一些實施例中，本文中所述之間歇性給藥方案（例如7/0、6/1、5/2、4/3、或3/4）係進行2週接著一週的休息，或進行一週接著一週的休息，從而達成高功效，同時增加治療癌症之安全性及耐受性。在一些實施例中，本文中所述之間歇性給藥方案（例如7/0、6/1、5/2、4/3、或3/4）係進行3週接著一週的休息或進行一週接著一週的休息，從而達成高功效，同時增加治療癌症之安全性及耐受性。在一些實施例中，本文中所述之間歇性給藥方案（例如7/0、6/1、5/2、4/3、或3/4）係進行多於3週接著一週的休息，或進行一週接著一週的休息，從而達成高功效，同時增加治療癌症之安全性及耐受性。

**【0009】** 在一些態樣中，本文中提供一種治療癌症之方法，其包含根據間歇性給藥週期向有其需要之對象投予等於或大於100 mg之阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量、或其等效物，其中該間歇性給藥週期包含一或多個給藥週，且各給藥週包含至少三個連續給藥日及至少一日不給藥，接著至少一週的休息。在一些實施例中，阿森色替之每日劑量

係等於或大於100 mg、125 mg、150 mg、175 mg、200 mg、225 mg、250 mg、275 mg、300 mg、325 mg、350 mg、或其等效物。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係以間歇性給藥方案以每日一次約200 mg之劑量投予。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係以間歇性給藥方案以每日一次約225 mg之劑量投予。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係以間歇性給藥方案以每日一次約250 mg之劑量投予。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係以間歇性給藥方案以每日一次約275 mg之劑量投予。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係以間歇性給藥方案以每日一次大於約300 mg之劑量投予。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係以間歇性給藥方案以每日一次約300 mg之劑量投予。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係以間歇性給藥方案以每日一次約350 mg之劑量投予。

**【0010】** 在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量係等於或大於375 mg、400 mg、425 mg、450 mg、475 mg、500 mg、525 mg、550 mg、575 mg、600 mg、625 mg、650 mg、675 mg、700 mg、725 mg、750 mg、775 mg、800 mg、或其等效物。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量係等於或大於375 mg。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量係等於約400 mg。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量係等於約425 mg。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量係等於約450 mg。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量係等於約475 mg。在一些實施例中，阿

森色替、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量係等於約500 mg。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量係等於約525 mg。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量係等於約550 mg。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量係等於約575 mg。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量係等於約600 mg。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量係等於約625 mg。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量係等於約650 mg。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量係等於約675 mg。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量係等於約700 mg。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量係等於約725 mg。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量係等於約750 mg。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量係等於約775 mg。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量係等於約800 mg。

【0011】在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量係每日投予一次。

【0012】在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量被分成每日兩次。

【0013】在一些實施例中，各給藥週包含至少四、五、或六個連續給藥日。

【0014】在一些實施例中，各給藥週包含五個連續給藥日及二日不給藥。

【0015】 在一些實施例中，各給藥週包含四個連續給藥日及三日不給藥。

【0016】 在一些實施例中，各給藥週包含三個連續給藥日及四日不給藥。

【0017】 在一些實施例中，各給藥週包含七個連續給藥日及七日不給藥。

【0018】 在一些實施例中，各間歇性給藥週期包含在約7日至約10個連續給藥日之間。在一些實施例中，各間歇性給藥週期包含約8個連續給藥日之間。在一些實施例中，各間歇性給藥週期包含約9個連續給藥日之間。在一些實施例中，各間歇性給藥週期包含約10個連續給藥日之間。

【0019】 在一些實施例中，間歇性給藥週期包含二十一個連續給藥日及七日不給藥。

【0020】 在一些實施例中，間歇性給藥週期包含在二個連續給藥週。

【0021】 在一些態樣中，本文中提供一種治療癌症之方法，其包含根據間歇性給藥週期向有其需要之對象投予等於或大於350 mg之阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量、或其等效物，其中該間歇性給藥週期包含至少二個連續給藥日及至少一日不給藥。

【0022】 在一些實施例中，間歇性給藥週期包含至少三、四、五、六、七、八、九、十、十一、十二、十三、或十四個連續給藥日。在一些實施例中，間歇性給藥週期包含大於十四個連續給藥日。在一些實施例中，間歇性給藥週期包含二十一個連續給藥日。在一些實施例中，間歇性給藥週期包含二十八個連續給藥日。在一些實施例中，間歇性給藥週期包

含三十二個連續給藥日。在一些實施例中，間歇性給藥週期包含四十二個連續給藥日。

【0023】在一些實施例中，間歇性給藥週期包含至少一、二、三、四、五、六、或七日不給藥。在一些實施例中，間歇性給藥週期包含一日不給藥。在一些實施例中，間歇性給藥週期包含在約二至七日之間不給藥。在一些實施例中，間歇性給藥週期包含兩日不給藥。在一些實施例中，間歇性給藥週期包含三日不給藥日。在一些實施例中，間歇性給藥週期包含四日不給藥。在一些實施例中，間歇性給藥週期包含五日不給藥。在一些實施例中，間歇性給藥週期包含六日不給藥。在一些實施例中，間歇性給藥週期包含七日不給藥。

【0024】在一些實施例中，間歇性給藥週期包括約二至七日之間的連續給藥日（「給藥」日），接著約一至七日之間的休息期（「停藥」日）。

【0025】在一些實施例中，間歇性給藥週期包含五個連續給藥日及二日不給藥。

【0026】在一些實施例中，間歇性給藥週期包含四個連續給藥日及三日不給藥。

【0027】在一些實施例中，間歇性給藥週期包含三個連續給藥日及四不給藥日。

【0028】在一些實施例中，間歇性給藥週期包含六個連續給藥日及一日不給藥。

【0029】在一些實施例中，間歇性給藥週期包含七個連續給藥日及七日不給藥。

【0030】在一些實施例中，間歇性給藥週期包含十四個連續給藥日及七日不給藥。

【0031】在一些實施例中，間歇性給藥週期包含二十一個連續給藥日及七日不給藥。

【0032】在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量係等於或大於375 mg、400 mg、425 mg、450 mg、475 mg、500 mg、525 mg、550 mg、575 mg、600 mg、625 mg、650 mg、675 mg、700 mg、725 mg、750 mg、775 mg、800 mg、或其等效物。在一些實施例中，本文中提供投予高劑量的阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽，例如其中該劑量係或大於375 mg。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係以間歇性給藥方案以每日一次約400 mg之劑量投予。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係以間歇性給藥方案以每日一次約450 mg之劑量投予。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係以間歇性給藥方案以每日一次約500 mg之劑量投予。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係以間歇性給藥方案以每日一次約525 mg之劑量投予。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係以間歇性給藥方案以每日一次約550 mg之劑量投予。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係以間歇性給藥方案以每日一次約575 mg之劑量投予。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係以間歇性給藥方案以每日一次約600 mg之劑量投予。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係以間歇性給藥方案以每日一次大於約600 mg之劑量投予。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係以間歇性給藥方案以每日一次約625 mg之劑量投予。

在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係以間歇性給藥方案以每日一次約650 mg之劑量投予。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係以間歇性給藥方案以每日一次約675 mg之劑量投予。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係以間歇性給藥方案以每日一次約700 mg之劑量投予。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係以間歇性給藥方案以每日一次約750 mg之劑量投予。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係以間歇性給藥方案以每日一次約775 mg之劑量投予。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係以間歇性給藥方案以每日一次約800 mg之劑量投予。

【0033】 在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量係每日投予一次。

【0034】 在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量被等分成每日兩次。

【0035】 在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量被等分成每日三劑。在一些實施例中，阿森色替之每日劑量被等分成每日四劑。

【0036】 在一些實施例中，每日兩次的阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係等於或大於175 mg、200 mg、225 mg、250 mg、275 mg、300 mg、325 mg、350 mg、375 mg、400 mg、或其等效物。

【0037】 在一些實施例中，間歇性給藥週期係重複的。

【0038】 在一些實施例中，該方法進一步包含在間歇性給藥週期期間投予第二治療劑、或其醫藥上可接受之鹽。不希望受到任何特定理論束縛，將阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽與第二治療劑、或其醫藥上可接

受之鹽組合投予，使對單獨第二治療劑、或其醫藥上可接受之鹽的治療具有抗性的對象有反應、或與單一療法相比預防或降低該藥劑的毒性、及/或改善治療之功效。使用阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之間歇性給藥週期的組合療法藉由需要例如較低有效劑量的第二治療劑、或其醫藥上可接受之鹽，及/或阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽而進一步有益於給藥。在一些實施例中，第二治療劑、或其醫藥上可接受之鹽亦使用間歇性給藥週期投予。在一些實施例中，第二治療劑、或其醫藥上可接受之鹽係使用連續給藥週期投予。在一些實施例中，第二治療劑、或其醫藥上可接受之鹽係抗腫瘤劑、或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，第二治療劑、或其醫藥上可接受之鹽係抗癌劑、或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，第二治療劑、或其醫藥上可接受之鹽係化學治療劑、或其醫藥上可接受之鹽。

**【0039】** 在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係與一或多種第二治療劑、或其醫藥上可接受之鹽以間歇性給藥週期形式組合投予。在一些實施例中，第二治療劑、或其醫藥上可接受之鹽係化學治療劑、或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，第二治療劑、或其醫藥上可接受之鹽係靶向治療劑、或其醫藥上可接受之鹽。

**【0040】** 在一些實施例中，第二治療劑係化學治療劑、或其醫藥上可接受之鹽，其中該化學治療劑係選自卡鉑、順鉑、太平洋紫杉醇、多西紫杉醇(docetaxel)、聚乙二醇化脂質體阿黴素(pegylated liposomal doxorubicin, PLD)、阿黴素(doxorubicin)、吉西他濱(gemcitabine)、阿糖胞苷(cytarabine)、氟達拉濱(fludarabine)、氟尿嘧啶(5-FU)、伊立替康(irinotecan)、拓撲替康(topotecan)、替莫唑胺(temozolomide)、三安平

(triapine)、5-阿扎胞苷、卡培他濱(capecitabine)、AraC-FdUMP[10](CF-10)、克拉屈濱(cladribine)、地西他濱(decitabine)、羥基脲、奧沙利鉑(oxaliplatin)、苯達莫司汀(bendamustine)、硼替佐米(bortezomib)、卡非佐米(carfilzomib)、伊沙佐米(ixazomib)、白消安(busulfan)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、卡培他濱(capecitabine)、地塞米松(dexamethasone)、依託泊苷(etoposide)、道諾黴素(daunorubicin)、異環磷醯胺(ifosfamide)、胺甲喋呤及長春新鹼(vincristine)、或任何前述者的醫藥上可接受之鹽。

**【0041】** 在一些實施例中，第二治療劑係選自PARP抑制劑、PD1抑制劑、PD-L1抑制劑、Bcl-2抑制劑、KRAS抑制劑、CDK4/6抑制劑、HER-2抑制劑、HER-2抗體接合物、HER-2雙特異性抗體、KRAS抑制劑、CDK4/6抑制劑、選擇性ER調節劑(selective ER modulator, SERM)、選擇性ER降解劑(selective ER degrade, SERD)、ATR抑制劑、ATM抑制劑、CHK1抑制劑、DDR抑制劑、及靶向治療劑、或任何前述者的醫藥上可接受之鹽。

**【0042】** 在一些實施例中，以間歇性給藥週期形式投予之第二治療劑係PARP抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽，其中該PARP抑制劑係選自由下列所組成之群組：奧拉帕尼(olaparib)、尼拉帕尼(niraparib)、盧卡帕尼(rucaparib)、他拉唑帕尼(talazoparib)、維利帕尼(veliparib)、帕米帕尼(pamiparib) (BGB-290)、依尼帕尼(iniparib) (BSI 201)、E7016 (Esai)、及CEP-9722、或任何前述者的醫藥上可接受之鹽。

**【0043】** 在一些實施例中，以間歇性給藥週期形式投予之第二治療劑係PD1抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽，其中該PD1抑制劑係選自由下

列所組成之群組：納武單抗(nivolumab)、派姆單抗(pembrolizumab)、西米普利單抗(cemiplimab)、斯巴達利珠單抗(spartalizumab)、ABBV-181、洛達利單抗(lodapolimab)、賽帕利單抗(zimberelimab)、特瑞普利單抗(toripalimab) (Tuoyi)、替雷利珠單抗(tislelizumab)、卡瑞利珠單抗(camrelizumab)、信迪利單抗(sintilimab) (Tyvyt)、GB226、AK105、HLX-10、AK103、BAT-1306、GSL-010、CS1003、LZM009、及SCT-I10A、或任何前述者的醫藥上可接受之鹽。

【0044】在一些實施例中，以間歇性給藥週期形式投予之第二治療劑係PD-L1抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽，其中該PD-L1抑制劑係選自由下列所組成之群組：阿特珠單抗(atezolizumab)、阿維魯單抗(avelumab)、德瓦魯單抗(durvalumab)、KN035、CS1001、SHR-1316、TQB2450、BGB-A333、KL-A167、KN046、MSB2311、及HLX-20、或任何前述者的醫藥上可接受之鹽。

【0045】在一些實施例中，以間歇性給藥週期形式投予之第二治療劑係Bcl-2抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽，其中該Bcl-2抑制劑係選自由下列所組成之群組：ZN-d5、AGP-2575、AGP-1252、維托拉斯(venetoclax) (ABT-199)、納維克拉斯(navitoclax) (ABT-263)、S55746/BCL201、S65487、BGB-11417、FCN-338、及AZD0466、或任何前述者的醫藥上可接受之鹽。

【0046】在一些實施例中，以間歇性給藥週期形式投予之第二治療劑係KRAS抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽，其中該KRAS抑制劑係選自由下列所組成之群組：索妥昔布(sotorasib)、達格昔布(adagrasib)、JDQ443、MRTX-1257、MRTX1133、ARS-1620、ARS-853、ARS-

107、BAY-293、BI-3406、BI-2852、BMS-214662、MRTX849、MRTX849-VHL (LC2)、PROTAC K-Ras降解劑-1 (化合物518, 目錄號2378258-52-5)、洛那法尼(lonafarnib) (SCH66336)、RMC-0331、GDC-6036、LY3537982、D-1553、ARS-3248 (JNJ74699157)、BI-1701963、及AU-8653 (AU-BEI-8653)、或任何前述者的醫藥上可接受之鹽。

【0047】在一些實施例中，第二治療劑係CDK4/6抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽，其中該CDK4/6抑制劑係選自由下列所組成之群組：帕博西尼(palbociclib)、阿貝西尼(abemaciclib)、瑞博西尼(ribociclib)、曲拉西尼(trilaciclib) (G1T28)、萊羅西尼(lerociclib) (G1T38)、SHR6390、FCN-437、AMG 925、BPI-1178、BPI-16350、吡羅西尼(birociclib)、BEBT-209、TY-302、TQB-3616、HS-10342、PF-06842874、CS-3002、及MM-D37K、或任何前述者之醫藥上可接受之鹽。

【0048】在一些實施例中，第二治療劑係HER-2抗體、或其醫藥上可接受之鹽，其中該HER-2抗體係選自由下列所組成之群組：曲妥珠單抗(trastuzumab)、曲妥珠單抗-dkst、帕妥珠單抗(pertuzumab)、及ZW25、或任何前述者的醫藥上可接受之鹽。

【0049】在一些實施例中，第二治療劑係HER-2抗體-藥物接合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中該HER-2抗體-藥物接合物係選自由下列所組成之群組：fam-曲妥珠單抗德盧替康-nxki (fam-trastuzumab deruxtecan-nxki)、Ado-曲妥珠單抗美坦新(Ado-trastuzumab emtansine) (T-DM1)、ARX788、ALT-P7、DS8201a、MEDI4276、MM302、PF-06804103、SYD985、及XMT-1522、或任何前述者的醫藥上可接受之

鹽。

【0050】在一些實施例中，第二治療劑係HER2雙特異性抗體、或其醫藥上可接受之鹽，其中該HER2雙特異性抗體係選自由下列所組成之群組：馬吉妥昔單抗(margetuximab)、厄妥索單抗(ertumaxomab)、HER2Bi-aATC、MM-111、MCLA-128、BTRC4017A、GBR-1302、及PRS-343、或任何前述者的醫藥上可接受之鹽。

【0051】在一些實施例中，第二治療劑係選擇性ER調節劑(SERM)、或其醫藥上可接受之鹽，其中該選擇性ER調節劑係選自由下列所組成之群組：泰莫西芬(tamoxifen)、雷洛昔芬(raloxifene)、奧培米芬(ospemifene)、巴多昔芬(bazedoxifene)、托瑞米芬(toremifene)、及拉索昔芬(lasofexifene)、或任何前述者的醫藥上可接受之鹽。

【0052】在一些實施例中，第二治療劑係選擇性ER降解劑(SERD)、或其醫藥上可接受之鹽，其中該選擇性ER降解劑係選自由下列所組成之群組：氟維司群(fulvestrant)、(E)-3-[3,5-二氟-4-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基]苯基]丙-2-烯酸(AZD9496)、(R)-6-(2-(乙基(4-(2-(乙基胺基)乙基)苄基)胺基)-4-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氫萘-2-醇(艾拉司群(elacestrant)，RAD1901)、(E)-3-(4-((E)-2-(2-氯-4-氟苯基)-1-(1H-吡啶-5-基)丁-1-烯-1-基)苯基)丙烯酸(布林司群(brilanestrant)，ARN-810，GDC-0810)、(E)-3-(4-((2-(2-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基)-6-羥基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸(LSZ102)、(E)-N,N-二甲基-4-((2-((5-((Z)-4,4,4-三氟-1-(3-氟-1H-吡啶-5-基)-2-苯基丁-1-烯-1-基)吡啶-2-基)氧基)乙基)胺基)丁-2-烯醯胺(H3B-6545)、(E)-3-(4-((2-(4-氟-2,6-二甲基苄醯基)-6-羥基苯并[b]噻吩-3-基)

氧基)苯基)丙烯酸 (林多地司群(rintodestrant), G1T48)、D-0502、SHR9549、ARV-471、3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)吡啶-3-基)胺基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)-2,2-二氟丙-1-醇 (吉列德司群(giredestrant), GDC-9545)、(S)-8-(2,4-二氯苯基)-9-(4-((1-(3-氟丙基)吡咯啶-3-基)氧基)苯基)-6,7-二氫-5H-苯并[7]輪烯-3-羧酸(SAR439859)、N-[1-(3-氟丙基)吡啶-3-基]-6-[(6S,8R)-8-甲基-7-(2,2,2-三氟乙基)-6,7,8,9-四氫-3H-吡啶并[4,3-f]異喹啉-6-基]吡啶-3-胺(AZD9833)、OP-1250、及LY3484356、或任何前述者的醫藥上可接受之鹽。

【0053】 在一些實施例中，第二治療劑係ATR抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽，其中該ATR抑制劑係選自加蒂色替(Gartisertib)、柏唑色替(Berzosertib)、M4344、BAY1895344、席拉色替(Ceralasertib)、五味子素B (SchisandrinB)、伊利木色替(Elimusertib)、NU6027、達妥昔布(Dactolisib)、ETPPT-46464、托林2 (Torin 2)、VE-821、及AZ20、卡蒙色替(Camonsertib)、CGK733、ART-0380、ATRN-119、及ATRN-212、或任何前述者的醫藥上可接受之鹽。

【0054】 在一些實施例中，第二治療劑係ATM抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽，其中該ATM抑制劑係選自AZD7648、AZD0156、AZ31、AZ32、AZD1390、KU55933、KU59403、KU60019、CP-466722、CGK733、NVP-BEZ235、SJ573017、AZ31、AZ32、AZD1390、M4076SKLB-197、CGK733、M4076、M3541、及M4076、或任何前述者的醫藥上可接受之鹽。

【0055】 在一些實施例中，第二治療劑係CHK1抑制劑、或其醫藥

上可接受之鹽，其中該CHK1抑制劑係選自普瑞替布(Prexasertib)、AZD7762、雷布色替(Rabusertib)、SCH90076MK-8776、CCT245737、CCT244747、CHIR-124、PD 407824、PD-321852、PF-00477736、GDC-0425、GDC-0575、SB-218078、V158411、LY2606368、LY2603618、SAR-020106、XL-844、UCN-01、SOL-578、IMP 10、及CBP501、或任何前述者的醫藥上可接受之鹽。

【0056】在一些實施例中，第二治療劑係靶向治療劑、或其醫藥上可接受之鹽，其中該靶向治療劑係貝伐單抗(Bevacizumab)、樂伐替尼(Lenvatinib)、恩拉非尼(Encorafenib)、及西妥昔單抗(Cetuximab)、或任何前述者的醫藥上可接受之鹽。

【0057】在一些實施例中，癌症係選自由下列所組成之群組：神經膠質母細胞瘤、星狀細胞瘤、腦膜瘤、顱咽管瘤、髓母細胞瘤、其他腦癌、頭頸癌、白血病、AML（急性骨髓性白血病）、CLL（慢性淋巴球性白血病）、ALL（急性淋巴球性白血病）、骨髓增生不良症候群(MDS)、皮膚癌、腎上腺癌、肛門癌、膽管癌、膀胱癌、骨癌、乳癌、子宮頸癌、結腸直腸癌、子宮內膜癌、食道癌、眼癌、膽囊癌、胃癌、胃腸癌、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin lymphoma)、非霍奇金氏淋巴瘤、血液腫瘤、卡波西氏(Kaposi)肉瘤、腎癌、喉頭及下咽癌、肝癌、肺癌、非小細胞肺癌、小細胞、肺癌、淋巴瘤、間皮瘤、黑色素瘤、多發性骨髓瘤、神經母細胞瘤、鼻咽癌、卵巢癌、骨肉瘤、肉瘤、胃腸道基質腫瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)、胰臟癌、腦垂體癌(pituitary cancer)、視網膜母細胞瘤、唾液腺癌、胃癌、小腸癌、睪丸癌、胸腺癌、甲狀腺癌、子宮癌、子宮肉瘤、子宮漿液性癌、陰道癌、外陰癌、威

爾姆氏腫瘤(Wilms tumor)、實體腫瘤、及液體腫瘤。

【0058】 在一些實施例中，癌症係實體腫瘤或血液惡性腫瘤。

【0059】 在一些實施例中，實體腫瘤係與下列相關：腎上腺、法特氏管壺腹(ampulla of Vater)、膽道、膀胱/泌尿道、骨頭、腸、乳房、子宮頸、CNS/腦、食道/胃、眼、頭頸、腎、肝、肺、淋巴、骨髓、卵巢/輸卵管、胰臟、陰莖、周邊神經系統、腹膜、胸膜、前列腺、皮膚、軟組織、睪丸、胸腺、甲狀腺、子宮、外陰/陰道、或其他（例如原位腺癌、性腺外生殖細胞腫瘤(extra gonadal germ cell tumor, EGCT)、混合癌類型）。

【0060】 在一些實施例中，實體腫瘤係子宮漿液性癌、卵巢癌、腹膜癌、輸卵管癌、骨肉瘤、胰臟癌、或BRAF突變型轉移性結腸直腸癌。在一些實施例中，實體腫瘤係子宮漿液性癌。在一些實施例中，實體腫瘤係卵巢癌。在一些實施例中，實體腫瘤係腹膜癌。在一些實施例中，實體腫瘤係輸卵管癌。在一些實施例中，實體腫瘤係骨肉瘤。在一些實施例中，實體腫瘤係胰臟癌。在一些實施例中，實體腫瘤係BRAF突變型轉移性結腸直腸癌。

【0061】 在一些實施例中，癌症係血液惡性腫瘤。

【0062】 在一些實施例中，血液惡性腫瘤係急性骨髓性白血病(AML)、急性淋巴球性白血病(ALL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓單核球性白血病(CMML)、皮膚B細胞淋巴瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、華氏巨球蛋白血症、或多發性骨髓瘤(MM)。在一些實施例中，癌症係急性骨髓性白血病(AML)。在一些實施例中，癌症係慢性骨髓性白血病(CML)。在

一些實施例中，癌症係慢性淋巴球性白血病(CLL)。在一些實施例中，癌症係慢性骨髓單核球性白血病(CMML)。在一些實施例中，癌症係皮膚B細胞淋巴瘤。在一些實施例中，癌症係皮膚T細胞淋巴瘤。在一些實施例中，癌症係霍奇金氏淋巴瘤。在一些實施例中，癌症係非霍奇金氏淋巴瘤。在一些實施例中，癌症係華氏巨球蛋白血症。在一些實施例中，癌症係多發性骨髓瘤(MM)。

**【0063】** 在一些實施例中，對象係投予阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽，與食物及/或止吐劑。

**【0064】** 在一些實施例中，對象係空腹投予阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，對象係在餐前至少1小時或2小時投予阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽。

**【0065】** 在一些實施例中，對象係在阿森色替投予之情況下投予至少一個給藥週期之止吐劑。在一些實施例中，對象係在阿森色替投予之情況下投予至少二個給藥週期之止吐劑。在一些實施例中，對象係在阿森色替投予之情況下投予至少三個給藥週期之止吐劑。在一些實施例中，對象係在阿森色替投予之情況下投予至少四個給藥週期之止吐劑。在一些實施例中，對象係在阿森色替投予之情況下投予多於四個給藥週期之止吐劑。在一些實施例中，對象係在阿森色替投予之情況下投予所有給藥週期之止吐劑。

**【0066】** 在一些實施例中，止吐劑係選自由下列所組成之群組：NK1受體拮抗劑、5-HT3受體拮抗劑、口服類固醇、多巴胺拮抗劑、及血清素拮抗劑。

**【0067】** 在一些實施例中，止吐劑係阿瑞吡坦(aprepitant)、羅拉吡

坦(rolapitant)、昂丹司瓊(ondansetron)、加尼斯酮(granisteron)、地塞米松(dexamethasone)、奧氮平(olanzapine)、蔡妥吡坦(netupitant)、帕洛諾司瓊(palonosetron)、及其組合、或任何前述者的醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，止吐劑係蔡妥吡坦及帕洛諾司瓊、或任何前述者的醫藥上可接受之鹽之組合。

【0068】 在一些實施例中，癌症係鉑難治性癌症。

【0069】 在一些實施例中，癌症係鉑抗性癌症。

【0070】 在一些實施例中，癌症係鉑敏感性癌症。

【0071】 在一些實施例中，癌症係PARP抑制劑抗性癌症。

【0072】 在一些實施例中，癌症係HRRm或HRD陽性癌症。

【0073】 在一些實施例中，癌症係晚期或轉移性癌症。

【0074】 在一個態樣中，本文中提供一種治療癌症之方法，其包含以包含五個連續給藥日及二日不給藥之間歇性給藥週期向對象投予等於或大於250 mg之阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量、或其等效物，及以包含五個連續給藥日及二日不給藥之間歇性給藥週期向對象投予PARP抑制劑(PARPi)、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量。

【0075】 在一個態樣中，本文中提供一種治療癌症之方法，其包含以包含五個連續給藥日及二日不給藥之間歇性給藥週期向對象投予等於或大於300 mg之阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量、或其等效物，及以包含五個連續給藥日及二日不給藥之間歇性給藥週期向對象投予PARP抑制劑(PARPi)、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量。

【0076】 在一個態樣中，本文中提供一種治療癌症之方法，其包含以包含五個連續給藥日及二日不給藥之間歇性給藥週期向對象投予等於或

大於350 mg之阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量、或其等效物，及以包含五個連續給藥日及二日不給藥之間歇性給藥週期向對象投予PARP抑制劑(PARPi)、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量。

【0077】在一個態樣中，本文中提供一種治療癌症之方法，其包含以包含五個連續給藥日及二日不給藥之間歇性給藥週期向對象投予等於或大於400 mg之阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量、或其等效物，及以包含五個連續給藥日及二日不給藥之間歇性給藥週期向對象投予PARP抑制劑(PARPi)、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量。

【0078】在一個態樣中，本文中提供一種治療癌症之方法，其包含以包含五個連續給藥日及二日不給藥之間歇性給藥週期向對象投予等於或大於450 mg之阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量、或其等效物，及以包含五個連續給藥日及二日不給藥之間歇性給藥週期向對象投予PARP抑制劑(PARPi)、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量。

【0079】在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係以等於或大於450 mg之阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量投予。

【0080】在一些實施例中，PARPi、或其醫藥上可接受之鹽係選自由下列所組成之群組：奧拉帕尼、尼拉帕尼、盧卡帕尼、他拉唑帕尼、維利帕尼、帕米帕尼(BGB-290)、依尼帕尼(BSI 201)、E7016 (Esai)、及CEP-9722、或任何前述者的醫藥上可接受之鹽。

【0081】在一些實施例中，PARPi係奧拉帕尼、或其醫藥上可接受之鹽。

【0082】在一些實施例中，奧拉帕尼係以等於或大於250 mg之阿森

色替、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量投予。

【0083】 在一些實施例中，奧拉帕尼係以等於或大於300 mg之阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量投予。

【0084】 在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之間歇性給藥週期，及PARPi之間歇性給藥週期發生在相同週期間。

【0085】 在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之間歇性給藥週期，及PARPi之間歇性給藥週期為依序發生（例如隔週）。

【0086】 在一些實施例中，癌症係選自由下列所組成之群組：乳癌、卵巢癌、胰臟癌、及前列腺癌。

【0087】 在一些實施例中，癌症係轉移性或不可切除的。

【0088】 在一個態樣中，本文中提供一種治療癌症之方法，其包含以包含四個連續給藥日及三日不給藥之間歇性給藥週期向對象投予等於或大於250 mg之阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量、或其等效物，及以包含五個連續給藥日及二日不給藥之間歇性給藥週期向對象投予PARP抑制劑(PARPi)、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量係300 mg、350 mg、400 mg、或450 mg。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量係400 mg。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量係450 mg。

【0089】 在一個態樣中，本文中提供一種治療癌症之方法，其包含以包含三個連續給藥日及四日不給藥之間歇性給藥週期向對象投予等於或大於250 mg之阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量、或其等效物，及以包含五個連續給藥日及二日不給藥之間歇性給藥週期向對象投予

PARP抑制劑(PARPi)、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量係300 mg、350 mg、400 mg、或450 mg。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量係400 mg。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量係450 mg。

【0090】在一個態樣中，本文中提供一種治療癌症之方法，該方法包含以包含五個連續給藥日及二日不給藥之間歇性給藥週期向對象投予等於或大於200 mg之阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量、或其等效物，及以包含五個連續給藥日及二日不給藥之間歇性給藥週期向對象投予化學治療劑之每日劑量。

【0091】在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係以五個連續給藥日及兩日不給藥之間歇性給藥週期以每日一次300 mg之劑量投予，而太平洋紫杉醇係在28日週期之D1、D8、D15時以80 mg/m<sup>2</sup>之劑量投予。

【0092】在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係以五個連續給藥日及二日不給藥之間歇性給藥週期以每日一次200 mg之劑量投予，而卡鉑在21日週期之D1時投予AUC 5 mg/mL\*min。

【0093】在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係以五個連續給藥日及二日不給藥之間歇性給藥週期以每日一次400 mg之劑量投予，而PLD在28日週期之D1時以40 mg/m<sup>2</sup>之劑量投予。

【0094】如本申請案中所使用，用語「約(about)」及「大約(approximately)」係用作等效物。本申請案中所使用之任何數字，無論有沒有約/大約，均意欲涵蓋所屬相關技術領域中具有通常知識者所理解之

任何正常波動。

【0095】其他特徵、目的、及優點在以下詳細描述中係顯而易見的。然而，應理解，雖然指示實施例，其僅以說明而非限制之方式給予實施方式。根據實施方式，落在本揭露之範疇內之各種改變及修改對所屬技術領域中具有通常知識者而言將顯而易見。

【圖式簡單說明】

【0096】一起構成圖式之以下所描述之圖僅出於說明之目的而非限制。

〔圖1A〕係顯示在人類卵巢癌細胞系SKOV3模型中，在60 mg/kg（連續）之阿森色替下間隔測量直到起始治療後約21日為止之腫瘤體積變化的圖。發現阿森色替在80 mg/mL下以5日給藥/2日停藥之3個週期的間歇性給藥更有功效。

〔圖1B〕係顯示在卵巢癌模型(SKOV3)中用阿森色替之連續(60 mg/kg)或間歇性給藥（80 mg/kg，5日給藥/2日停藥，持續3個週期）治療之對象如直到起始治療後約21日為止所測量之體重百分比變化的圖。

〔圖1C〕係顯示在非小細胞肺癌(NSCLC) A427模型中腫瘤體積變化的圖。在相當的累積劑量下，將在5日給藥/2日停藥之4個週期下之較高的阿森色替間歇性劑量（例如56 mg/kg或112 mg/kg）與較低的連續劑量（例如分別為40 mg/kg或80 mg/kg）進行比較，發現更有功效。

〔圖1D〕係顯示與圖1C中之治療方案對應的體重百分比變化的圖，如直到起始治療後約28日為止所測量。

〔圖1E〕係顯示在非小細胞肺癌(NSCLC) A427模型中腫瘤體積變化的圖。在相當的累積劑量下，將在4日給藥/3日停藥之4個週期下之較高的

阿森色替間歇性劑量（例如100 mg/kg）與較低的連續劑量（例如60 mg/kg）進行比較，發現更有功效，如直到起始治療後約25日為止所測量。

〔圖1F〕係顯示與圖1E中之治療方案對應的體重百分比變化的圖，如直到起始治療後約25日為止所測量。

〔圖1G〕係顯示在乳腺癌HCC1569模型中腫瘤體積變化的圖。在相當的累積劑量下，將在4日給藥/3日停藥及3日給藥/4日停藥之3個週期下之較高的阿森色替間歇性劑量（例如100 mg/kg）與較低的連續劑量（例如60 mg/kg）進行比較，發現更有功效，如直到起始治療後約24日為止所測量。發現4日給藥/3日停藥及3日給藥/4日停藥之二種間歇性給藥頻率之功效均係相當的。

〔圖1H〕係顯示與圖1G中之治療方案對應的體重百分比變化的圖，如直到起始治療後約24日為止所測量。

〔圖1I〕係顯示在卵巢癌OVCAR3模型中依照間歇性阿森色替治療（基於80 mg/kg之劑量，7日給藥/7日停藥方案，3個週期）之腫瘤體積變化的圖。

〔圖1J〕係顯示與圖1I中之治療方案對應的體重百分比變化的圖，如直到起始治療後約32日為止所測量。

〔圖2A〕係顯示在卵巢癌OVCAR3模型中，與每日兩次劑量相比，在每日一次劑量之基於5日給藥/2日停藥相同方案之間歇性治療後之腫瘤體積變化的圖（例如每日一次80 mg/kg對比每日兩次40 mg/kg及每日一次100 mg/kg對比每日兩次50 mg/kg）。就相同累積劑量而言，每個每日一次劑量相對於每個每日兩次劑量更有療效。

〔圖2B〕係顯示與圖2A中之治療方案對應的體重百分比變化，如直到起始治療後約22日為止所測量。

〔圖2C〕係顯示在卵巢癌OVCAR3模型中腫瘤體積變化的圖。將80 mg/kg（5日給藥/2日停藥）、90 mg/kg（4日給藥/3日停藥）、或100 mg/kg（4日給藥/3日停藥）之間歇性劑量與60 mg/kg每日一次連續劑量進行比較。較高的間歇性劑量（5日給藥/2日停藥及4日給藥/3日停藥兩者）均比較低的連續劑量更有功療效。

〔圖2D〕係顯示與圖2C中之治療方案對應的體重百分比變化的圖，如直到起始治療後約24日為止所測量。

〔圖2E〕係顯示在卵巢癌OVCAR3模型中腫瘤體積變化的圖。阿森色替係以約100 mg/kg分二種間歇性給藥方案各3個週期投予，該等間歇性給藥方案係4日給藥/3日停藥或3日給藥/4日停藥。此外，投予60 mg/kg之連續劑量24日，累積劑量為1440 mg。在4日給藥/3日停藥之約100 mg/kg的3個週期之劑量下，累積劑量為1200 mg，而在3日給藥/4日停藥之約100 mg/kg的3個週期之劑量下，累積劑量為900 mg。兩種間歇性劑量顯示比連續給藥更高的功效。

〔圖2F〕係顯示與圖2E中之治療方案對應的體重百分比變化的圖，如直到起始治療後約24日為止所測量。

〔圖3〕係顯示阿森色替及Wee1靶向接合(target engagement)之PK/PD相關性的圖。該圖顯示pCDK1之抑制會增加Wee1靶向接合。藥物劑量或暴露之增加亦導致Wee1靶向接合增加。每日一次大於約300 mg之劑量顯示最高的AUC，具有優異的靶向接合，且p-CDK1水平減少至少50%。

〔圖4〕提供顯示p-CDK1水平減少係與Wee1抑制相關之模型及皮膚活體組織切片染色。CDK1磷酸化(pCDK-1)係由Wee1所介導。預期藉由阿森色替的Wee1抑制導致pCDK1抑制。例如，Y15殘基未經磷酸化，且皮膚活體組織切片中之CDK1水平，經確認在治療之後在p-CDK1水平方面相對於基線減少。

〔圖5A〕係來自接受5日給藥/2日停藥的每日一次350 mg或每日兩次175 mg的對象於週期1之第1日之阿森色替血漿濃度的圖。

〔圖5B〕係來自接受5日給藥/2日停藥的每日一次350 mg或每日兩次175 mg的對象於週期1之第11/12日之阿森色替血漿濃度的圖。

〔圖5C〕係來自接受連續給藥方案的對象相對於接受5日給藥/2日停藥的間歇性每日一次350 mg給藥方案的對象於週期1之第1日之阿森色替血漿濃度的圖。

〔圖5D〕係來自接受連續給藥方案的對象相對於接受5日給藥/2日停藥的間歇性每日一次350 mg給藥方案的對象於週期1之第11/12日或15日之阿森色替血漿濃度的圖。

〔圖5E〕係來自接受連續給藥方案的對象相對於接受5日給藥/2日停藥的間歇性每日兩次175 mg給藥方案的對象於週期1之第1日之阿森色替血漿濃度的圖。

〔圖5F〕係來自接受連續給藥方案的對象相對於接受5日給藥/2日停藥的間歇性175 mg給藥方案的對象於週期1之第11/12或15日之阿森色替血漿濃度的圖。

〔圖6A〕至〔圖6G〕係顯示在下列MDA-MB-436三陰性乳癌腫瘤模型中，當單獨使用WEE1抑制劑或與PARPi組合處理時，腫瘤生長抑制

或腫瘤體積減少的例示圖：親代MDA-MB-436（TP53、BRCA1突變型）（圖6A及圖6D）、MDA-MB-436 NirR（TP53、BRCA1m隔代遺傳型）（圖6B及圖6E）、及MDA-MB-436 OlaR（TP53、BRCA1m隔代遺傳型）（圖6C，圖6F、及圖6G）。

〔圖7A〕至〔圖7D〕係顯示在用阿森色替及/或尼拉帕尼治療後，於HBCx-10對象衍生之異種移植(PDX)模型（圖7A）、HBCx-17 PDX模型（圖7B）、BRCA1突變CTG-0703 PDX模型（圖7C）、及BRCA1/2 WT CTG-2213 PDX模型（圖7D）中腫瘤體積減少的例示圖。

〔圖8〕顯示在OVCAR3異種移植模型中用阿森色替及/或他拉唑帕尼治療後之腫瘤體積的例示性減少。

〔圖9A〕係顯示參加阿森色替單一療法試驗之罹患不同類型之癌症的對象群體之百分比的圓餅圖。

〔圖9B〕係相對於阿森色替之量的穩態暴露(AUC<sub>0-24</sub>)的圖，其顯示連續給藥與間歇性給藥方案之間的比較。

〔圖9C〕係比較連續及間歇性給藥之最大濃度(C<sub>max</sub>)水平的圖。

〔圖9D〕係比較阿森色替單一療法之連續給藥及間歇性給藥方案之最大濃度(C<sub>max</sub>)水平相對於穩態暴露(AUC<sub>0-24</sub>)的圖。

〔圖9E〕係顯示在阿森色替單一療法後確認的反應率相對於基線之百分比變化(%)的圖。

〔圖9F〕係顯示在連續及間歇性給藥方案之阿森色替單一療法後，在卵巢癌及子宮漿液性癌群體中之客觀反應率相對於基線之百分比變化(%)的圖。

〔圖9G〕係顯示從基線起直至治療之第30週為止對阿森色替單一療

法之最佳總體反應相對於基線之百分比變化(%)的圖。

〔圖9H〕係顯示在卵巢癌中之總體反應率(ORR%)及中位數無進展存活期(MPFS%)的圖。

〔圖9I〕係顯示在子宮漿液性癌中之總體反應率(ORR%)及中位數無進展存活期(MPFS%)的圖。

〔圖10A〕係顯示在人類卵巢癌細胞系OVCAR3動物模型中，在阿森色替60 mg/kg或80 mg/kg qd之單一療法（5日給藥/2日停藥的間歇性給藥）、太平洋紫杉醇20 mg/kg qw之單一療法、卡鉑25 mg/kg qw之單一療法、或阿森色替+太平洋紫杉醇或阿森色替+卡鉑之組合療法（與單一療法相同劑量、相同給藥方案）下間隔測量直到起始治療後約24日為止之腫瘤體積變化的圖。

〔圖10B〕係顯示用如圖10A所述之單一療法及組合療法處理之對象之體重變化的圖。

〔圖11A〕係顯示在阿森色替與太平洋紫杉醇組合之組合投予的對象中目標病灶直徑總和之最大變化(%)的瀑布圖。

〔圖11B〕係顯示在阿森色替與卡鉑組合之組合投予的對象中目標病灶直徑總和之最大變化(%)的瀑布圖。

〔圖11C〕係顯示在阿森色替與吉西他濱組合之組合投予的對象中目標病灶直徑總和之最大變化(%)的瀑布圖。

〔圖12〕描繪在投予阿森色替與太平洋紫杉醇、卡鉑、吉西他濱、或聚乙二醇化脂質體阿黴素(PLD)之組合療法之對象中無進展存活期之Kaplan-Meier曲線。

【實施方式】

## 定義

【0097】為了更容易理解本揭露，首先定義某些術語如下。在整個說明書中闡述以下用語及其他用語的額外定義。

【0098】除非另外定義，否則本文中所使用之所有技術及科學用語具有與所屬技術領域中具有通常知識者所共同理解的相同含義。除非另有說明，本文所引用之所有專利、申請案、公開申請案、及其他出版物之全文均以引用之方式併入本文中。若在本文中之用語具有複數個定義，除非另有說明，否則以此節之定義為主。

【0099】如本文中所使用，用語「約(about)」具有如由所屬技術領域中具有通常知識者所理解之其通常含義，且因此指示數值包括用於判定數值所採用之方法之誤差的固有變化、或多次判定之間存在的變化。

【0100】如本文中所使用，用語「修飾(modify)」或「改變(alter)」或其任何形式均意指修飾、改變、置換、缺失、取代、移除、變化、或轉換。

【0101】如本文所用，用語「功能(function)」及「功能性(functional)」具有如所屬技術領域中具有通常知識者所理解之其通常含義，且因此係指生物、酶促、或治療性功能。

【0102】如本文中所使用，用語「內源性(endogenous)」具有如所屬技術領域中具有通常知識者所理解之其通常含義，且因此係指基因、蛋白質、或細胞之天然或野生型性質。在一些實施例中，內源性基因係該基因之野生型序列。在一些實施例中，內源性蛋白質係該蛋白質之野生型序列。在一些實施例中，內源性蛋白質功能係該蛋白質之野生型功能及活性水準。在一些實施例中，內源性細胞係野生型細胞。

【0103】用語「突變(mutation)」具有如所屬技術領域中具有通常知識者所理解之其通常含義，且係指基因序列的改變。在一些實施例中，細胞具有多個突變。在一些實施例中，突變位於基因體之編碼區域中。突變大小可在單個核苷酸至包括多個基因之染色體之大區段的範圍內。在一些實施例中，至少一個突變係緘默的，對基因表現或功能沒有顯著影響。在一些實施例中，至少一個突變對基因表現或功能具有影響，諸如基因擴增、過度表現、或增強的複本數。在一些實施例中，至少一個突變係緘默的，對基因表現或功能無顯著影響。在一些實施例中，至少一個突變對蛋白質表現或功能具有小的影響。在一些實施例中，至少一個突變對蛋白質表現或功能具有中等影響。在一些實施例中，至少一個突變對蛋白質表現或功能具有大的影響。在一些實施例中，至少一個突變防止蛋白質表現或功能。突變之非限制性實例包括插入、缺失、截短、取代、重複、轉移、及反轉。在一些實施例中，突變係「體細胞」或在體細胞中發生且不可遺傳。在一些實施例中，生物體中之體細胞之子集具有其他體細胞不具有之至少一個突變。在一些實施例中，突變係「生殖系」或在生殖細胞中發生且可遺傳。

【0104】如本文所揭示，可透過多種定序、表現、或功能性檢定來監測突變。非限制性實例包括：DNA定序、RNA定序、DNA雜交、蛋白質定序、靶向基因體定序、全外顯子組定序、全基因體定序、ATAC-定序、桑格定序、PCR、qPCR、RT-PCR、RT-qPCR、次世代定序、蛋白質截短測試、DNA微陣列、異源二聚體分析、變性梯度凝膠電泳、核苷酸定序、單股構形多型性、限制性酶消化檢定、螢光原位雜交(FISH)、比較基因體雜交、限制性片段長度多型性、擴增阻礙突變系統

PCR(amplification refractory mutation system PCR)、巢式PCR、多重接合依賴性探針擴增、單股構形多型性、及寡核苷酸接合檢定。突變亦可透過使用生物樣本之多種基於抗體之方法來監測，該等方法包括但不限於西方墨點法、螢光活化細胞分選法、免疫螢光法、免疫組織化學法、免疫細胞化學法、免疫沉澱法、酶聯免疫吸附檢定法、放射免疫檢定法、及電化學發光檢定法。

【0105】用語「癌症(cancer)」在本文中用於其通常生物意義，且由所屬技術領域中具有通常知識者所理解。因此，其可包括任何細胞類型之癌症，諸如但不限於：神經膠質母細胞瘤、星狀細胞瘤、腦膜瘤、神經膠質瘤、顱咽管瘤、髓母細胞瘤、及其他腦癌、白血病、皮膚癌、腎上腺癌、肛門癌、膽管癌、膀胱癌、骨癌、乳癌、子宮頸癌、大腸直腸癌、子宮內膜癌、食道癌、眼癌、膽囊癌、胃腸癌、霍奇金淋巴瘤、血液腫瘤、血液惡性腫瘤、卡波西氏肉瘤、腎癌、喉頭及下咽癌、肝癌、肺癌、淋巴瘤、間皮瘤、黑色素瘤、多發性骨髓瘤、神經母細胞瘤、鼻咽癌、卵巢癌、骨肉瘤、胰癌、腦垂體癌、視網膜母細胞瘤、唾液腺癌、胃癌、小腸癌、睪丸癌、胸腺癌、甲狀腺癌、子宮癌、子宮肉瘤、子宮漿液性癌、陰道癌、外陰癌、華氏巨球蛋白血症、威爾姆氏腫瘤、實體腫瘤、或液體腫瘤。

【0106】如本文中所使用，用語「腫瘤(tumor)」具有所屬技術領域中具有通常知識者所理解之其通常含義，並且係指細胞或組織之異常生長。在一些實施例中，腫瘤係良性的。在一些實施例中，腫瘤係惡性的。當腫瘤轉移或擴散至本體之其他區域時，腫瘤變係癌症。如本文所使用之用語「實體腫瘤(solid tumor)」具有如所屬技術領域中具有通常知識者所

理解之其通常含義，且係指不含有液體區域或囊腫之異常組織腫塊。實體腫瘤之非限制性實例包括肉瘤、上皮細胞癌(carcinoma)、或淋巴瘤。許多癌症組織可形成實體腫瘤，諸如但不限於乳癌、腦癌、肺癌、肝癌、胃癌、脾癌、結腸癌、腎癌、胰癌、前列腺癌、子宮癌、皮膚癌、頭癌、頸癌、肉瘤、神經母細胞瘤、或卵巢癌。除非上下文明確指示所欲的是更特定的含義，否則用語「癌症(cancer)」及「腫瘤(tumor)」可互換使用。

【0107】如本文所使用之用語「細胞(cell)」具有如所屬技術領域中具有通常知識者所理解之其通常含義，且可指任何細胞類型。在一些實施例中，該等細胞係哺乳動物細胞。在一些實施例中，該等細胞係人類細胞。

【0108】如本文中所使用之用語「個體(individual)」、「對象(subject)」、或「患者(patient)」具有如所屬技術領域中具有通常知識者所理解其等的通常含義，且因此包括人類或非人類哺乳動物。用語「哺乳動物(mammal)」係用於其通常生物意義。因此，其具體包括（但不限於）靈長類（包括猿猴（黑猩猩、猿、猴）及人類）、牛、馬、綿羊、山羊、豬、兔、狗、貓、嚙齒動物、大鼠、小鼠、天竺鼠、或豬。在一些實施例中，對象可係人類。在一些實施例中，對象可為兒童及/或嬰兒。在其他實施例中，對象可係成人。

【0109】如本文所使用之用語「癌症治療(cancer treatment)」具有如所屬技術領域中具有通常知識者所理解之其通常含義，且係指用於治療、抑制、或預防癌症之治療模態(therapeutic modality)（諸如手術及/或輻射）或抗癌劑，諸如小分子、化合物、蛋白、或其他藥劑。可與本文中所述之替代物中之任一或多者一起使用之抗癌劑之常見類別之非限制性實

例包括烷化劑、抗EGFR抗體、抗Her-2抗體、抗代謝物質、長春花屬生物鹼(vinca alkaloid)、基於鉑之藥劑、蒽環類藥物、拓撲異構酶抑制劑、紫杉烷類、抗生素、免疫調節劑：、免疫細胞抗體、干擾素、白細胞介素、HSP90抑制劑、抗雄激素、抗雌激素、抗高鈣血症劑、細胞凋亡誘導劑、Aurora激酶抑制劑、布魯頓氏酪胺酸激酶抑制劑(Bruton's tyrosine kinase inhibitor)、鈣調磷酸酶抑制劑、CaM激酶II抑制劑、CD45酪胺酸磷酸酶抑制劑、CDC25磷酸酶抑制劑、CHK激酶抑制劑、環氧合酶抑制劑、bRAF激酶抑制劑、cRAF激酶抑制劑、Ras抑制劑、細胞周期蛋白依賴性激酶抑制劑、半胱胺酸蛋白酶抑制劑、DNA嵌入劑(DNA intercalator)、DNA股斷裂劑、E3連接酶抑制劑、EGF途徑抑制劑、法尼基轉移酶抑制劑(farnesyltransferase inhibitor)、Flk-1激酶抑制劑、醣原合成酶激酶-3 (GSK3)抑制劑、組蛋白去乙酰酶(HDAC)抑制劑、I- $\kappa$ B- $\alpha$ 激酶抑制劑、四氫雜苯咪唑(imidazotetrazinone)、胰島素酪胺酸激酶抑制劑、c-Jun-N-端激酶(c-Jun-N-terminal kinase, JNK)抑制劑、絲裂原活化蛋白激酶(MAPK)抑制劑、MDM2抑制劑、MEK抑制劑、ERK抑制劑、MMP抑制劑、mTor抑制劑、NGFR酪胺酸激酶抑制劑、p38 MAP激酶抑制劑、p56酪胺酸激酶抑制劑、PDGF途徑抑制劑、磷脂酸肌醇3-激酶抑制劑(phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor)、磷酸酶抑制劑、蛋白磷酸酶抑制劑、PKC抑制劑、PKC  $\delta$  激酶抑制劑(PKC delta kinase inhibitor)、多胺合成抑制劑(polyamine synthesis inhibitor)、PTP1B抑制劑、蛋白酪胺酸激酶抑制劑、SRC家族酪胺酸激酶抑制劑、Syk酪胺酸激酶抑制劑、詹納斯(JAK-2及/或JAK-3)酪氨酸激酶抑制劑、類視黃醇(retinoid)、RNA聚合酶II延長抑制劑、絲胺酸/蘇胺酸激酶抑制劑、固醇

生物合成抑制劑(sterol biosynthesis inhibitor)、VEGF途徑抑制劑、化學治療劑、阿利維甲酸(alitretinon)、六甲蜜胺、胺基蝶呤(aminopterin)、胺基乙醯丙酸、安吡啶(amsacrine)、天門冬醯胺酶(asparaginase)、阿曲生坦(atrasentan)、貝沙羅汀(bexarotene)、卡波醌(carboquone)、秋水仙胺(demecolcine)、乙丙昔羅(efaproxiral)、依沙蘆星(elsamitrucin)、乙環氧啶(etoglucid)、羥基脲(hydroxycarbamide)、亞葉酸(leucovorin)、氯尼達明(lonidamine)、硫蒽酮(lucanthone)、馬索羅酚(masoprocol)、甲基胺基乙醯丙酸酯(methyl aminolevulinate)、米托胍脲(mitoguazone)、米托坦(mitotane)、奧利默森(oblimersen)、奧馬西他辛(omacetaxine)、培門冬酶(pegaspargase)、卟吩姆鈉(porfimer sodium)、潑尼莫司汀(prednimustine)、腺病毒載體定位碼基因(sitimagene ceradenovec)、他拉泊芬(talaporfin)、替莫泊芬(temoporfin)、曲貝替定(trabectedin)、或維替泊芬(verteporfin)。可用於癌症治療之化學治療劑之實例包括卡鉑、順鉑、太平洋紫杉醇、多西紫杉醇、聚乙二醇化脂質體阿黴素、阿黴素、吉西他濱、阿糖胞苷、氟達拉濱、氟尿嘧啶(5-FU)、伊立替康、拓撲替康、替莫唑胺、三安平、5-阿扎胞苷、卡培他濱、AraC-FdUMP[10] (CF-10)、克拉屈濱、地西他濱、羥基脲、及奧沙利鉑、或任何前述者的醫藥上可接受之鹽。可用於癌症治療之化學治療劑之其他實例包括阿扎胞苷、苯達莫司汀、硼替佐米、卡非佐米、伊沙佐米、白消安、卡鉑、阿糖胞苷、環磷醯胺、克拉屈濱、順鉑、卡培他濱、地西他濱、地塞米松、依託泊苷、氟達拉濱、吉西他濱、道諾黴素、阿黴素、異環磷醯胺、胺甲喋呤、及長春新鹼、或任何前述者的醫藥上可接受之鹽。

**【0110】** 用語「醫藥上可接受之鹽(pharmaceutically acceptable

salt)」係指不會對其所投予至之生物體造成顯著刺激且不會使化合物之生物活性及性質無效化的化合物之鹽。在一些實施例中，鹽係化合物之酸加成鹽。醫藥鹽可藉由使化合物與無機酸反應而獲得，無機酸諸如氫鹵酸（例如，氫氯酸或氫溴酸）、硫酸、硝酸、及磷酸（諸如2,3-二羥丙基磷酸二氫鹽）。醫藥鹽亦可藉由使化合物與有機酸反應而獲得，有機酸諸如脂族或芳族羧酸或磺酸，例如甲酸、乙酸、琥珀酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、菸鹼酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、三氟乙酸、苯甲酸、水楊酸、2-側氧戊二酸或萘磺酸。醫藥鹽亦可藉由使化合物與鹼反應以形成鹽而獲得，鹽諸如銨鹽、鹼金屬鹽（諸如鈉鹽、鉀鹽、或鋰鹽）、鹼土金屬鹽（諸如鈣鹽或鎂鹽）、碳酸鹽、碳酸氫鹽、有機鹼（諸如二環己基胺、N-甲基-D-還原葡萄糖胺、參(羥甲基)甲基胺、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>烷基胺、環己基胺、三乙醇胺、乙二胺）之鹽、及與胺基酸（諸如精胺酸及離胺酸）之鹽。

**【0111】**應理解，在本文中揭示之化合物具有未填滿價數時，則價數應以氫或其同位素填滿，例如氫-1（氕）及氫-2（氘）。

**【0112】**應理解，在本文中所述之化合物可經同位素標示。以諸如氕之同位素取代可得到由較高代謝穩定性帶來的某些治療優點，例如體內半衰期增長或劑量需求降低。在化合物結構中表示之各化學元素可包括該元素之任何同位素。例如，在化合物結構中，氫原子可明確揭示或理解成存在於化合物中。在化合物之可能存在氫原子的任何位置處，氫原子可係氫之任何同位素，包括但不限於氫-1（氕）及氫-2（氘）。因此，在本文中參照之化合物涵蓋所有潛在同位素形式，除非上下文清楚另行表明。

**【0113】**應理解的是，本文中所述之化合物包括結晶形式（亦稱為

多形體，其包括化合物之相同元素組成之不同晶體堆積排列）、非晶相、鹽、溶劑合物、及水合物。在一些實施例中，本文所述之化合物以與醫藥上可接受之溶劑（諸如水、乙醇、或類似者）之溶劑合形式存在。在其他實施例中，本文所述之化合物以非溶劑合形式存在。溶劑合物含有化學計量或非化學計量之量的溶劑，且可與醫藥上可接受之溶劑（諸如水、乙醇、或類似者）在結晶程序期間形成。當溶劑係水時即形成水合物，當溶劑係醇時即形成醇合物。此外，本文中所提供之化合物可以非溶劑合形式以及溶劑合形式存在。一般而言，針對本文中所提供之化合物及方法的目的，將溶劑合形式視為等同於非溶劑合形式。

**【0114】** 用語「休息(break)」或「休息日(break day)」係指當不投予阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽時之時間段或不給藥日，停止療法日、或休息日。例如，休息係指在給藥週期之後的時期或當在給藥週之間暫停阿森色替給藥時的間隔時期。

**【0115】** 用語「鉑抗性癌症(platinum resistant cancer)」係指在最初對用含有金屬鉑之藥物治療具有反應，但是之後在一定時期內復發的癌症。例如，在治療之後6個月內復發之卵巢癌被視為具有鉑抗性。

**【0116】** 用語「鉑難治性癌症(platinum refractory cancer)」係指在基於鉑之療法期間進展（諸如在任何線之基於鉑之方案的最後一次投予劑量之90日內的進展）的癌症。

**【0117】** 如本文中所使用，「治療有效量(therapeutically effective amount)」或「有效量(effective amount)」係指引發指示生物或治療反應（亦即，減輕症狀）的活性化合物（例如阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽）之量。例如，治療有效量的此阿森色替化合物、鹽、或組成物係預

防、減輕、或改善疾病或病況之症狀、或延長所治療對象之存活或減緩疾病之進展所需之量。此反應可以在組織、系統、動物、或人類中發生，且包括減輕所治療疾病或病況之徵象或症狀。治療有效劑量可取決於投予途徑、對象類型（包括但不限於如年齡、體重、飲食、及併用藥物的此類因素）來進一步調整。例如，治療有效量的阿森色替化合物、鹽或組成物可為導致以下之量或劑量：由癌症所引起之一或多種症狀之減少、減輕、或消失；腫瘤大小或體積減少；腫瘤消除；及/或腫瘤之長期疾病穩定（生長停滯）。此外，阿森色替化合物、鹽、或組成物之有效量可為導致Wee1活性及/或磷酸化（諸如CDK1之磷酸化）減少之量。WEE1活性之減少為所屬技術領域中具有通常知識者已知的，且可以藉由分析WEE1內在激酶活性及下游受質磷酸化來判定。

【0118】如本文中所使用，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之用語「等效物(equivalent)」或「其等效物(equivalent thereof)」係指含有（多種）相同活性成分（例如，治療部分之鹽或酯）的化合物，可選地具有實質上相同的劑型及投予途徑，且強度或濃度實質上同一的化合物。如本文中所使用，用語「等效物(equivalent)」包括含有同一的治療部分或其前驅物（但不必然呈相同量或劑型）、或鹽或酯的「醫藥替代物」，而「治療等效物(therapeutic equivalent)」為生物等效且具有類似臨床效應及安全性特性。等效物不必然含有相同的非活性成分；且可在諸如形狀、釋放機制、標籤、刻痕、或賦形劑（包括顏色、風味、或防腐劑）之特性上有所不同。如本文中所使用，用語「等效劑量(equivalent dose)」係指例如呈其他鹽或酯形式之阿森色替之化合物的如上述之有效量。

【0119】如本文中所使用，「累積劑量(cumulative dose)」係指在

治療期內由一或多個給藥週期的重複暴露所產生之總劑量。

【0120】如本文中所使用，「暴露(exposure)」係指在體內（例如血漿中）達到之藥物水平。反應可依照功效或安全性來評定。暴露及反應係判定在藥物功效及不良事件之間取得平衡之劑量的參數。

【0121】如本文中所使用，「AUC」或「曲線下面積(area under the curve)」係指在服藥之後藥物之血漿濃度對時間之曲線下的面積，且給出對藥物之暴露程度及其自體內之清除率的了解。

【0122】如本文中所使用，「C<sub>max</sub>」係指在投予劑量之後藥物在血液、或在目標器官中之最高濃度。

【0123】如本文中所使用，用語「給藥方案(dosing regimen)」係指向對象投予阿森色替化合物之方式，包括投予途徑、劑量、及給藥間隔。給藥方案可包含「週期性」給藥，在此期間針對特定一段時間（例如三日）以規律間隔（例如每日一次）投予特定劑量（例如300 mg）。給藥方案可包含「間歇性」給藥，在此期間變化或改變一或多個給藥參數（諸如劑量及/或劑量間隔）。例如，間歇性給藥期可包含連續投予時期，接著「停藥(rest)」期，在此期間不投予阿森色替化合物或以減少之劑量及/或以較低之頻率投予。給藥方案可進一步包含間歇性給藥方案之一或多個重複週期。

【0124】如本文中所使用，「給藥週期或間歇性給藥週期(dosing cycle or Intermittent dosing cycle)」係指間歇性給藥週，其中各給藥週包含連續給藥日（例如二至七日），接著為不給藥日（例如一至七日）。在一些實施例中，間歇性給藥週期包含一或多個給藥週，且各給藥週包含至少二個連續給藥日及至少一個停藥日。在一些實施例中，間歇性給藥週期

包含一或多個給藥週，且各給藥週包含至少三個連續給藥日及至少一個停藥日。

【0125】如本文中所使用，「給藥週(dosing week)」係指間歇性給藥方案之週，其包含給藥日及不給藥日。例如，給藥週具有2日給藥，5日停藥；3日給藥，4日停藥；4日給藥，3日停藥；5日給藥，2日停藥；6日給藥，1日休息；或7日給藥，7日停藥。如本文所述，「給藥日(day on)」係指向患者投予阿森色替（單獨或組合）之日，而「停藥日」係指不投予阿森色替（單獨或組合）之日。

【0126】當提供數值之範圍時，應理解範圍之上限及下限以及在上限及下限之間的各介入數值皆涵蓋於實施例之中。

【0127】除非另外明確說明，否則本申請案中所使用之用語、及片語、及其變化（尤其在隨附申請專利範圍中）應理解為開放式的而非限制性的。作為前述之實例，用語「包括(including)」應解讀為意指「包括但不限於(including, without limitation/including but not limited to)」或類似者；如本文中所使用，用語「包含(comprising)」與「包括(including)、含有(containing)、或「其特徵為(characterized by)」同義，且係包括性(inclusive)或開放式且不排除額外、未列舉之元件或方法步驟；用語「具有(having)」應解讀為「至少具有(having at least)」；用語「包括(include)」應解讀為「包括但不限於(includes but is not limited to)」；用語「實例(example)」係用於提供討論項目之例示性例子而非其詳盡或限制性列表；且用語如「較佳地(preferably)」、「較佳的(preferred)」、或「所欲(desired/desirable)」、及類似意義文字的使用不應理解為暗示某些特徵對於結構或功能而言係關鍵、必要、或甚至重要

的，而是僅意欲強調可在一特定實施例中利用或不利用的替代或額外特徵。此外，用語「包含(comprising)」應與片語「至少具有(having at least)」或「至少包括(including at least)」同義地解讀。當用於化合物、組成物、或裝置之上下文中時，用語「包含」意指化合物、組成物、或裝置至少包括所列舉特徵或組分，但亦可包括額外特徵或組分。

**【0128】**關於在本文中使用的實質上任何複數及/或單數用語，所屬技術領域中具有通常知識者可視適合上下文及/或應用之情況，從複數轉換成單數及/或從單數轉換成複數。各種單數/複數排列組合可在本文中明確闡述以求清晰。不定冠詞「一(a/an)」並不排除複數。在互不相同的附屬項中列舉某些措施的單純事實，並不表示這些措施之組合無法有益地使用。申請專利範圍中之任何元件符號不應解讀為範圍限制。

**【0129】**除其他事項之外，本文中提供一種治療癌症之方法，其使用用於阿森色替投予之改善之間歇性給藥方案，以達到高功效、安全、及可耐受的給藥方案來治療許多不同類型的癌症。本文提供一種治療對習知療法產生抗性、及復發的癌症之方法。本文中提供一種高劑量間歇性給藥方案，其相較連續給藥出乎意料地增加功效。本揭露之優點可藉由降低毒性來增加耐受性。

**【0130】**在一些態樣中，本文中提供一種治療癌症之方法，其包含根據間歇性給藥週期向有其需要之對象投予等於或大於350 mg之阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量、或其等效物，其中該間歇性給藥週期包含一或多個給藥週，且各給藥週包含至少三個連續給藥日及至少一日不給藥。

**【0131】**在一些態樣中，本文中提供一種治療癌症之方法，其包含

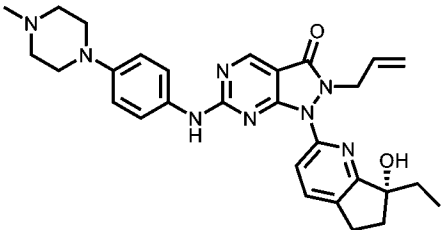
根據間歇性給藥週期向有需要之對象投予等於或大於100 mg之阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量、或其等效物，其中該間歇性給藥週期包含一或多個給藥週，且各給藥週包含至少三個連續給藥日及至少一個停藥日、接著至少一週的休息。

【0132】 在一些態樣中，本文中提供一種治療癌症之方法，其包含根據間歇性給藥週期向有其需要之對象投予等於或大於350 mg之阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量、或其等效物，其中該間歇性給藥週期包含至少二個連續給藥日及至少一日不給藥。

阿森色替係Wee1抑制劑及抗腫瘤劑

【0133】 阿森色替（亦鑑別為ZN-c3）（包括醫藥上可接受之鹽）係Wee1激酶之有效小分子抑制劑，該Wee1激酶在G2/M細胞週期檢查點中起作用，防止細胞在DNA損傷修復之前進入有絲分裂。使用阿森色替抑制Wee1減少了多種腫瘤細胞系及異種移植模型中之腫瘤。以引用方式併入本文者係用於製造阿森色替及其鹽及組成物的WO 2019/173082、描述化合物阿森色替及使用其治療癌症之方法的WO 2019/173082、及WO 2021/231653。

表1.阿森色替之結構及化學名稱

| 阿森色替化學結構                                                                            | 阿森色替化學名稱                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | (R)-2-烯丙基-1-(7-乙基-7-羥基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-基)-6-((4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮 |

【0134】 Wee1作用為防止具有改變之DNA的細胞複製。Wee1家族激酶之主要下游目標係CDK1-周期蛋白B1複合物，亦稱為有絲分裂促進

因子(mitotic promoting factor, MPF)。Wee1於Tyr15上磷酸化CDK1，此使MPF複合物保持抑制直到有絲分裂為止。

## 用於治療癌症之方法

### 投予途徑

【0135】在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之有效劑量係口服、靜脈內、或皮下投予。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之有效劑量係口服投予。亦可使用所屬技術領域中具有通常知識者已知之投予阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之有效劑量的替代合適技術，包括但不限於口服、直腸、肺、外用、氣溶膠、注射、輸注、及非經腸遞送，包括肌肉內、皮下、靜脈內、髓內注射、鞘內、直接室內(direct intraventricular)、腹膜內、鼻內、及眼內注射。在其他實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽、及/或化學治療劑、或其醫藥上可接受之鹽可經口服投予。

【0136】在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之有效劑量係口服、靜脈內、皮下、鞘內、肌肉內、腔內、胸膜內、病灶內、或動脈內投予。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之有效劑量係口服、靜脈內、或皮下投予。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之有效劑量係鞘內、肌肉內、腔內、胸膜內、病灶內、或動脈內投予。

【0137】在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之有效劑量係口服投予。

### 給藥週期

【0138】本文中所提供之治療方法包括以合適的給藥排程投予阿森

色替、或其醫藥上可接受之鹽、及/或第二治療劑（例如抗腫瘤或抗癌劑、化學治療劑等）（包括醫藥上可接受之鹽）。例如，本文中所述之阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽、及/或第二治療劑、或其醫藥上可接受之鹽可每日投予一或多次（例如一日一次、二次、三次、或四次）持續一段日數，接著為一段日期不給藥。然後可重複此給藥週期（由給藥日及不給藥日所組成）。

**【0139】**給藥週期包含在治療期內。在一些實施例中，治療期係1個月、2個月、3個月、4個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月。在一些實施例中，治療期係一年、二年、或更久。在一些實施例中，給藥週期係3、5、7、10、或14日。在一些實施例中，給藥週期係7日、14日、21日、28日、36日、42日、或更久。

### 連續給藥

**【0140】**在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係以連續給藥方案形式投予，其包含例如每日一次或每日兩次投予。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量係300 mg或大於300 mg，例如325 mg、350 mg、375 mg、400 mg、425 mg、450 mg、475 mg、500 mg、525 mg、550 mg、575 mg、600 mg、625 mg、650 mg、675 mg、700 mg、725 mg、750 mg、775 mg、800 mg、或其等效物。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量係等於或大於100 mg、125 mg、150 mg、175 mg、200 mg、225 mg、250 mg、275 mg、300 mg、325 mg、350 mg、或其等效物。阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之合適劑量亦可呈等效劑量之形式（例如呈其他鹽形式之化合物）。

【0141】 在一些實施例中，每日劑量被等分成每日兩次。在一些實施例中，每日兩次的阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係等於或大於175 mg、200 mg、225 mg、250 mg、275 mg、300 mg、325 mg、350 mg、375 mg、400 mg、或其等效物。在一些實施例中，每日劑量被等分成一日三或四劑。

### 間歇性給藥

【0142】 替代給藥方法係間歇性給藥方案。間歇性給藥方案克服連續固定劑量方法之一些限制，該方案將對治療反應之重要決定因素納入考慮，包括藥物動力學變異性、各種組織類型對阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之變異性、及定量的暴露-反應關係（例如AUC或C<sub>max</sub>）。其他因素包括藥物抗性之產生。

【0143】 此外，藥物動力學(PK)變異性會影響廣泛用於靶向許多不同類型之癌症的組合療法之結果。

【0144】 在間歇性給藥方案之情況下，藥物劑量之間的暴露水平可能升高及下降。當給藥間隔比完全消除藥物所需時間短時，血漿藥物水平會累積。穩態血漿藥物依賴於劑量及清除。對於間歇性給藥，隨著藥物之上升或下降發生的平均血漿濃度取決於劑量及給藥間隔。

【0145】 以頻繁間隔之小劑量導致比以較長間隔之大量劑量投予更小的血漿水平波動。例如，對於具有8小時之平均半衰期的阿森色替，在間歇性給藥期間其可能需要三至五個半衰期來達到穩態，亦即1至2日。

【0146】 在一些態樣中，本文中提供一種治療癌症之方法，其包含根據間歇性給藥週期向有其需要之對象投予等於或大於350 mg之阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量、或其等效物，其中該間歇性給藥

週期包含一或多個給藥週，且各給藥週包含至少三個連續給藥日及至少一個停藥日。

【0147】本文中提供以間歇性給藥方案投予高劑量的阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽，例如每日一次約350 mg至約800 mg之間、或每日兩次約175 mg至約400 mg之間，該間歇性給藥方案例如5日投予（「給藥日」），接著2日不給藥（「停藥」）日，亦即5/2；4日投予，接著3日不給藥，亦即4/3；3日投予，接著4日不給藥，亦即3/4；6日投予，接著1日不給藥；7日投予，接著7日不給藥。替代地，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之間歇性給藥方案亦表現為以例如5日給藥/2日停藥、4日給藥/3日停藥、3日給藥/4日停藥、6日給藥/1日停藥、7日給藥/7日停藥等等的間歇性頻率每日一次投予約350 mg至約800 mg之間、或每日兩次投予約175 mg至約400 mg之間。

【0148】在一些實施例中，一或多個給藥週係由至少一週的休息分隔開。在一些實施例中，本文中所述之間歇性給藥方案（例如7/0、6/1、5/2、4/3、或3/4）係進行2週接著一週的休息，或進行一週接著一週的休息，從而達成高功效，同時增加治療癌症之安全性及耐受性。

【0149】另外，本文中提供一種治療癌症之方法，其包含根據間歇性給藥週期向有其需要之對象投予等於或大於100 mg之阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量、或其等效物，其中該間歇性給藥週期包含一或多個給藥週，且各給藥週包含至少三個連續給藥日及至少一日不給藥，接著至少一週的休息。

【0150】例如，在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量係等於或大於375 mg、400 mg、425 mg、450 mg、475

mg、500 mg、525 mg、550 mg、575 mg、600 mg、625 mg、650 mg、675 mg、700 mg、725 mg、750 mg、775 mg、800 mg、或其等效物。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係以間歇性給藥方案以每日一次等於或大於350 mg之劑量投予。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係以間歇性給藥方案以每日一次約375 mg之劑量投予。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係以間歇性給藥方案以每日一次約400 mg之劑量投予。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係以間歇性給藥方案以每日一次約425 mg之劑量投予。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係以間歇性給藥方案以每日一次約450 mg之劑量投予。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係以間歇性給藥方案以每日一次約475 mg之劑量投予。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係以間歇性給藥方案以每日一次約500 mg之劑量投予。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係以間歇性給藥方案以每日一次約525 mg之劑量投予。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係以間歇性給藥方案以每日一次約550 mg之劑量投予。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係以間歇性給藥方案以每日一次約575 mg之劑量投予。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係以間歇性給藥方案以每日一次約600 mg之劑量投予。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係以間歇性給藥方案以每日一次約625 mg之劑量投予。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係以間歇性給藥方案以每日一次約650 mg之劑量投予。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係以間歇性給藥方案以每日一次約675 mg之劑量

投予。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係以間歇性給藥方案以每日一次約700 mg之劑量投予。

**【0151】** 在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量係等於或大於100 mg、125 mg、150 mg、175 mg、200 mg、225 mg、250 mg、275 mg、300 mg、325 mg、350 mg、或其等效物。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係以間歇性給藥方案以每日一次約200 mg之劑量投予。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係以間歇性給藥方案以每日一次約225 mg之劑量投予。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係以間歇性給藥方案以每日一次約250 mg之劑量投予。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係以間歇性給藥方案以每日一次約275 mg之劑量投予。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係以間歇性給藥方案以每日一次大於約300 mg之劑量投予。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係以間歇性給藥方案以每日一次約300 mg之劑量投予。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係以間歇性給藥方案以每日一次約325 mg之劑量投予。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係以間歇性給藥方案以每日一次約350 mg之劑量投予。

**【0152】** 阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係每日投予一次、或等分成每日投予兩次。例如，在一些實施例中，每日兩次的阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係等於或大於175 mg、200 mg、225 mg、250 mg、275 mg、300 mg、325 mg、350 mg、375 mg、400 mg、或其等效物。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係以間歇性給藥方案以每日兩次約175 mg之劑量投予。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥

上可接受之鹽係以間歇性給藥方案以每日兩次約200 mg之劑量投予。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係以間歇性給藥方案以每日兩次約225 mg之劑量投予。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係以間歇性給藥方案以每日兩次約250 mg之劑量投予。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係以間歇性給藥方案以每日兩次約275 mg之劑量投予。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係以間歇性給藥方案以每日兩次約300 mg之劑量投予。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係以間歇性給藥方案以每日兩次約325 mg之劑量投予。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係以間歇性給藥方案以每日兩次約350 mg之劑量投予。

**【0153】** 在一些實施例中，每日劑量被等分成每日三或四劑。在一些實施例中，每日劑量被等分成每日三劑。在一些實施例中，每日劑量被等分成每日四劑。

**【0154】** 各給藥週包含至少一至七個給藥日。各給藥週包含至少一至七日不給藥。在一些實施例中，各給藥週包含至少四、五、或六個連續給藥日。在一些實施例中，各給藥週包含五個連續給藥日及二日不給藥。在一些實施例中，各給藥週包含四個連續給藥日及三日不給藥。在一些實施例中，各給藥週包含三個連續給藥日及四日不給藥。在一些實施例中，各給藥週包含六個連續給藥日及一日不給藥。在一些實施例中，各給藥週包含七個連續給藥日及七日不給藥。

**【0155】** 各間歇性給藥週期包含在約7日至約10個連續給藥日之間。在一些實施例中，各間歇性給藥週期包含約8個連續給藥日。在一些實施例中，各間歇性給藥週期包含約9個連續給藥日。在一些實施例中，各間

歇性給藥週期包含約10個連續給藥日。在一些實施例中，各間歇性給藥週期包含約14個連續給藥日。在一些實施例中，各間歇性給藥週期包含約21個連續給藥日。在一些實施例中，各間歇性給藥週期包含約28個連續給藥日。在一些實施例中，各間歇性給藥週期包含約32個連續給藥日。在一些實施例中，各間歇性給藥週期包含約42個連續給藥日。

【0156】此外，間歇性給藥週期包含大於一個連續給藥週。在一些實施例中，間歇性給藥週期包含二個連續給藥週。在一些實施例中，間歇性給藥週期包含三個連續給藥週。在一些實施例中，間歇性給藥週期包含四個連續給藥週。在一些實施例中，間歇性給藥週期包含五個連續給藥週。在一些實施例中，間歇性給藥週期包含六個連續給藥週。在一些實施例中，間歇性給藥週期包含在6至12、12至24、24至48之間或更長的連續給藥週。

【0157】在一些態樣中，本文中提供一種治療癌症之方法，其包含根據間歇性給藥週期向有其需要之對象投予等於或大於350 mg之阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量、或其等效物，其中該間歇性給藥週期包含至少二個連續給藥日及至少一日不給藥。在一些實施例中，間歇性給藥週期包含至少二、三、四、五、六、七、八、九、十、十一、十二、十三、或十四個連續給藥日。在間歇性給藥週期中所提供之不給藥日包含至少二、三、四、五、六、或七日不給藥。在一些實施例中，間歇性給藥週期包含在約一至七日之間不給藥。在一些實施例中，間歇性給藥週期包含一日不給藥。在一些實施例中，間歇性給藥週期包含二日不給藥。在一些實施例中，間歇性給藥週期包含三日不給藥。在一些實施例中，間歇性給藥週期包含四日不給藥。在一些實施例中，間歇性給藥週期包含五

日不給藥。在一些實施例中，間歇性給藥週期包含六日不給藥。在一些實施例中，間歇性給藥週期包含七日不給藥。

**【0158】** 在一些實施例中，間歇性給藥週期包括在約二至七日之間的連續給藥日（「給藥」日），接著在約一至七日之間的休息期（「停藥」日）。在一些實施例中，間歇性給藥週期包含五個連續給藥日及二日不給藥。在一些實施例中，間歇性給藥週期包含四個連續給藥日及三日不給藥。在一些實施例中，間歇性給藥週期包含三個連續給藥日及四日不給藥。在一些實施例中，間歇性給藥週期包含六個連續給藥日及一個停藥日。在一些實施例中，間歇性給藥週期包含七個連續給藥日及七日不給藥。

**【0159】** 此外，在一些實施例中，間歇性給藥週期包含十四個連續給藥日及七日不給藥。

**【0160】** 本文中提供一種方法，其中阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量係等於或大於375 mg、400 mg、425 mg、450 mg、475 mg、500 mg、525 mg、550 mg、575 mg、600 mg、625 mg、650 mg、675 mg、700 mg、725 mg、750 mg、775 mg、800 mg、或其等效物。在一些實施例中，本文中提供投予高劑量的阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽，例如其中該劑量係或大於375 mg。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係以間歇性給藥方案以每日一次約400 mg之劑量投予。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係以間歇性給藥方案以每日一次約450 mg之劑量投予。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係以間歇性給藥方案以每日一次約525 mg之劑量投予。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係以間歇性給藥

方案以每日一次約500 mg之劑量投予。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係以間歇性給藥方案以每日一次約550 mg之劑量投予。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係以間歇性給藥方案以每日一次約575 mg之劑量投予。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係以間歇性給藥方案以每日一次約600 mg之劑量投予。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係以間歇性給藥方案以每日一次約650 mg之劑量投予。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係以間歇性給藥方案以每日一次約700 mg之劑量投予。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係以間歇性給藥方案以每日一次約750 mg之劑量投予。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係以間歇性給藥方案以每日一次約775 mg之劑量投予。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係以間歇性給藥方案以每日一次約800 mg之劑量投予。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係以間歇性給藥方案以每日一次大於約800 mg之劑量投予。

**【0161】** 在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量係每日投予一次。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量被等分成每日兩次。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量被等分成一日三或四劑。

**【0162】** 在一些實施例中，在整個治療持續期重複間歇性給藥週期。在一些實施例中，劑量及持續期係變化的。在一些實施例中，治療係以高劑量開始，且在一或多個間歇性週期之後降低。在一些實施例中，治療在間歇性週期期間維持在相同劑量下。

## 食物及/或止吐劑之投予

【0163】 在一些實施例中，對象係投予阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽，與食物及/或止吐劑（例如以最小化噁心並改善胃腸道耐受性）。在一些實施例中，對象係空腹投予阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，對象在阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽投予之情況下投予止吐劑。

【0164】 在一些實施例中，對象係空腹投予阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，對象係在餐前至少1小時或2小時投予阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽。

【0165】 在一些實施例中，對象係在阿森色替投予之情況下投予至少一個給藥週期之止吐劑。在一些實施例中，對象係在阿森色替投予之情況下投予至少二個給藥週期之止吐劑。在一些實施例中，對象係在阿森色替投予之情況下投予至少三個給藥週期之止吐劑。在一些實施例中，對象係在阿森色替投予之情況下投予至少四個給藥週期之止吐劑。在一些實施例中，對象係在阿森色替投予之情況下投予多於四個給藥週期之止吐劑。在一些實施例中，對象係在阿森色替投予之情況下投予所有給藥週期之止吐劑。

【0166】 在一些實施例中，止吐劑係選自由下列所組成之群組：NK1受體拮抗劑、5-HT3受體拮抗劑、口服類固醇、多巴胺拮抗劑、及血清素拮抗劑，或任何前述者的醫藥上可接受之鹽。

【0167】 在一些實施例中，止吐劑係阿瑞吡坦、羅拉吡坦、昂丹司瓊、加尼斯酮、地塞米松、奧氮平、萘妥吡坦、帕洛諾司瓊、及其組合、或任何前述者的醫藥上可接受之鹽。

【0168】在一些實施例中，止吐劑係阿瑞匹坦、或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，止吐劑係羅拉吡坦、或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，止吐劑係昂丹司瓊、或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，止吐劑係加尼斯酮、或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，止吐劑係地塞米松、或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，止吐劑係奧氮平、或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，止吐劑係萘妥吡坦、或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，止吐劑係帕洛諾司瓊。在一些實施例中，止吐劑係萘妥吡坦及帕洛諾司瓊、或任何前述者的醫藥上可接受之鹽之組合。

### 癌症類型

【0169】在一些實施例中，有治療需要之對象患有癌症。

【0170】在一些實施例中，癌症係乳癌、腦癌、肺癌、肝癌、胃癌、脾臟癌、結腸癌、腎臟癌、胰臟癌、前列腺癌、子宮癌、皮膚癌、頭癌、頸癌、肉瘤、神經母細胞瘤、或卵巢癌。在一些實施例中，癌症係神經膠質母細胞瘤、星狀細胞瘤、腦膜瘤、神經膠質瘤、顱咽管瘤、髓母細胞瘤、及其他腦癌、白血病、皮膚癌、腎上腺癌、肛門癌、膽管癌、膀胱癌、骨癌、乳癌、子宮頸癌、大腸直腸癌、子宮內膜癌、食道癌、眼癌、膽囊癌、胃腸癌、霍奇金淋巴瘤、血液腫瘤、血液惡性腫瘤、卡波西氏肉瘤、腎癌、喉頭及下咽癌、肝癌、肺癌、淋巴瘤、間皮瘤、黑色素瘤、多發性骨髓瘤、神經母細胞瘤、鼻咽癌、卵巢癌、骨肉瘤、胰癌、腦垂體癌、視網膜母細胞瘤、唾液腺癌、胃癌、小腸癌、睪丸癌、胸腺癌、甲狀腺癌、子宮癌、子宮肉瘤、子宮漿液性癌、陰道癌、外陰癌、華氏巨球蛋白血症、威爾姆氏腫瘤、實體腫瘤、或液體腫瘤。

【0171】 在一些實施例中，癌症係實體腫瘤或血液惡性腫瘤。

【0172】 在一些實施例中，癌症係實體腫瘤。在一些實施例中，癌症係選自子宮內膜癌、卵巢癌（例如HGSOC）、子宮癌、腹膜癌、輸卵管癌、子宮頸癌、黑色素瘤、結腸直腸癌、前列腺癌、睪丸癌、膽囊癌、膀胱癌、乳癌（例如侵襲性，三陰性乳癌(triple negative breast cancer, TNBC)）、肺癌（例如NSCLC）、食道胃癌、胃癌、食道癌、腎癌（例如pRCC、ccRCC、嫌色細胞癌RCC）、頭頸癌、骨肉瘤癌、胰臟癌、腦癌、腺樣囊性癌瘤(adenoid cystic carcinoma, ACC)、間皮瘤、肝癌、神經膠質母細胞瘤(glioblastoma, GBM)、低惡性度神經膠質瘤(low-grade gliomas, LGG)、嗜鉻細胞瘤及副神經節瘤(pheochromocytoma and paraganglioma, PCPG)、膽管癌、甲狀腺癌、胸腺瘤、葡萄膜黑色瘤、及BRAF突變型轉移性結腸直腸癌。

【0173】 在一些實施例中，實體腫瘤係子宮內膜癌。在一些實施例中，實體腫瘤係卵巢癌。在一些實施例中，卵巢癌係上皮性卵巢癌、生殖細胞癌、或基質癌。在一些實施例中，卵巢癌係上皮性卵巢癌。在一些實施例中，上皮性卵巢癌係高級漿液性卵巢癌(high grade serous ovarian cancer, HGSOC)。在一些實施例中，癌症係子宮癌。在一些實施例中，癌症係子宮漿液性癌。在一些實施例中，癌症係腹膜癌。在一些實施例中，癌症係輸卵管癌。在一些實施例中，癌症係子宮頸癌。在一些實施例中，癌症係黑色素瘤。在一些實施例中，癌症係結腸直腸癌。在一些實施例中，癌症係前列腺癌。在一些實施例中，癌症係睪丸癌。在一些實施例中，癌症係膽囊癌。在一些實施例中，癌症係膀胱癌。在一些實施例中，癌症係乳癌。在一些實施例中，癌症係侵襲性乳癌。在一些實施例中，癌

症係三陰性乳癌(TNBC)。在一些實施例中，癌症係肺癌。在一些實施例中，癌症係食道胃癌。在一些實施例中，癌症係胃癌。在一些實施例中，癌症係食道癌。在一些實施例中，癌症係腎癌（例如pRCC、ccRCC、嫌色細胞癌RCC）。在一些實施例中，癌症係頭頸癌。在一些實施例中，癌症係骨肉瘤癌。在一些實施例中，癌症係胰臟癌。在一些實施例中，癌症係腦癌。在一些實施例中，癌症係神經膠質母細胞瘤(GBM)。在一些實施例中，癌症係低度神經膠質瘤(LGG)。在一些實施例中，癌細胞係副神經節瘤(PCPG)。在一些實施例中，癌症係腺樣囊性癌瘤(ACC)。在一些實施例中，癌症係間皮瘤。在一些實施例中，癌症係膽管癌。在一些實施例中，癌症係甲狀腺癌。在一些實施例中，癌症係胸腺瘤。在一些實施例中，癌症係葡萄膜黑色瘤。在一些實施例中，癌症係BRAF突變型轉移性結腸直腸癌。

【0174】 在一些實施例中，實體腫瘤與下列相關：腎上腺、法特氏管壺腹、膽道、膀胱/泌尿道、骨頭、腸、乳房、子宮頸、CNS/腦、食道/胃、眼、頭頸、腎、肝、肺、淋巴、骨髓、卵巢/輸卵管、胰臟、陰莖、周邊神經系統、腹膜、胸膜、前列腺、皮膚、軟組織、睪丸、胸腺、甲狀腺、子宮、外陰/陰道、或其他（例如原位腺癌、性腺外生殖細胞腫瘤(EGCT)、混合癌類型）。

【0175】 在一些實施例中，癌症係血液惡性腫瘤。

【0176】 在一些實施例中，癌症係急性骨髓性白血病(AML)、急性淋巴球性白血病(ALL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓單核球性白血病(CMML)、皮膚B細胞淋巴瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、華氏巨球蛋白血症、或

多發性骨髓瘤(MM)。

【0177】 在一些實施例中，癌症係鉑難治性癌症或鉑抗性癌症。

【0178】 在一些實施例中，癌症係鉑抗性癌症。

### 組合療法

【0179】 本文中提供以間歇性給藥方案使用阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽與一或多種第二治療劑（例如組合療法）、或其醫藥上可接受之鹽的組合之方法。組合療法係指其中將對象用二或更多種治療劑（例如阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽、及第二治療劑）、或其醫藥上可接受之鹽治療的臨床干預。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽及第二治療劑、或其醫藥上可接受之鹽係並行投予。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽及第二治療劑、或其醫藥上可接受之鹽係依序投予。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係在第二治療劑、或其醫藥上可接受之鹽之前投予。在其他實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係在第二治療劑、或其醫藥上可接受之鹽之後投予。

【0180】 在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽及第二治療劑、或其醫藥上可接受之鹽係同時投予。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽及第二治療劑、或其醫藥上可接受之鹽係依序投予（例如在投予第二方案之任何劑量之前投予第一方案）。在一些實施例中，二或更多種治療劑、或其醫藥上可接受之鹽係交替投予（例如阿森色替係在投予第二治療劑、或其醫藥上可接受之鹽之一定劑量之前投予，接著再次投予阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽，依此類推）。在一些實施例中，第二治療劑、或其醫藥上可接受之鹽係在投予阿森色替、或其醫

藥上可接受之鹽之一定劑量之前投予，接著再次投予第二治療劑、或其醫藥上可接受之鹽，依此類推）。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽及第二治療劑、或其醫藥上可接受之鹽係以重疊給藥週期形式投予。

【0181】在一些實施例中，間歇性給藥週期形式之組合療法不必然要求個別藥劑要以單一組成物形式一起（或甚至有必要同時）投予。在一些實施例中，將組合療法之二或更多種治療劑（例如阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽及第二化學治療劑、或其醫藥上可接受之鹽）經由單獨的投予途徑（例如一種藥劑口服而另一種藥劑靜脈內）、及/或在不同的時間點分開地（例如以單獨的組成物形式）投予至對象。在一些具體例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽及一或多種治療劑可經由相同投予途徑、及/或同時以組合組成物形式、或甚至以組合化合物形式（例如作為單一化學複合物或共價實體之部分）一起投予。

【0182】在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係與一或多種第二治療劑、或其醫藥上可接受之鹽以間歇性給藥週期形式組合投予。在一些實施例中，第二治療劑、或其醫藥上可接受之鹽係化學治療劑、或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，第二治療劑係靶向治療劑、或其醫藥上可接受之鹽。

【0183】在一些實施例中，第二治療劑係化學治療劑、或其醫藥上可接受之鹽，其中該化學治療劑係選自卡鉑、順鉑、太平洋紫杉醇、多西紫杉醇(docetaxel)、聚乙二醇化脂質體阿黴素(pegylated liposomal doxorubicin, PLD)、阿黴素(doxorubicin)、吉西他濱(gemcitabine)、阿糖胞苷(cytarabine)、氟達拉濱(fludarabine)、氟尿嘧啶(5-FU)、伊立替康

(irinotecan)、拓撲替康(topotecan)、替莫唑胺(temozolomide)、三安平(triapine)、5-阿扎胞苷、卡培他濱(capecitabine)、AraC-FdUMP[10](CF-10)、克拉屈濱(cladribine)、地西他濱(decitabine)、羥基脲、奧沙利鉑(oxaliplatin)、苯達莫司汀(bendamustine)、硼替佐米(bortezomib)、卡非佐米(carfilzomib)、伊沙佐米(ixazomib)、白消安(busulfan)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、卡培他濱(capecitabine)、地塞米松(dexamethasone)、依託泊苷(etoposide)、道諾黴素(daunorubicin)、異環磷醯胺(ifosfamide)、胺甲喋呤及長春新鹼(vincristine)、或任何前述者的醫藥上可接受之鹽。

**【0184】** 在一些實施例中，第二治療劑係選自PARP抑制劑、PD1抑制劑、PD-L1抑制劑、Bcl-2抑制劑、KRAS抑制劑、CDK4/6抑制劑、HER-2抑制劑、HER-2抗體接合物、HER-2雙特異性抗體、KRAS抑制劑、CDK4/6抑制劑、選擇性ER調節劑(selective ER modulator, SERM)、選擇性ER降解劑(selective ER degrade, SERD)、ATR抑制劑、ATM抑制劑、CHK1抑制劑、DDR抑制劑、及靶向治療劑、或任何前述者的醫藥上可接受之鹽。

**【0185】** 在一些實施例中，以間歇性給藥週期形式投予之第二治療劑係PARP抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽，其中該PARP抑制劑係選自由下列所組成之群組：奧拉帕尼、尼拉帕尼、盧卡帕尼、他拉唑帕尼、維利帕尼、帕米帕尼(BGB-290)、依尼帕尼(BSI 201)、E7016 (Esai)、及CEP-9722、或任何前述者的醫藥上可接受之鹽。

**【0186】** 在一些實施例中，以間歇性給藥週期形式投予之第二治療劑係PD1抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽，其中該PD1抑制劑係選自由下

列所組成之群組：納武單抗、派姆單抗、西米普利單抗、斯巴達利珠單抗、ABBV-181、洛達利單抗、賽帕利單抗、特瑞普利單抗(Tuoyi)、替雷利珠單抗、卡瑞利珠單抗、信迪利單抗(Tyvvyt)、GB226、AK105、HLX-10、AK103、BAT-1306、GSL-010、CS1003、LZM009、及SCT-I10A、及或任何前述者的醫藥上可接受之鹽。

【0187】在一些實施例中，以間歇性給藥週期形式投予之第二治療劑係PD-L1抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽，其中該PD-L1抑制劑係選自由下列所組成之群組：阿特珠單抗、阿維魯單抗、德瓦魯單抗、KN035、CS1001、SHR-1316、TQB2450、BGB-A333、KL-A167、KN046、MSB2311、及HLX-20、或任何前述者的醫藥上可接受之鹽。

【0188】在一些實施例中，以間歇性給藥週期形式投予之第二治療劑係Bcl-2抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽，其中該Bcl-2抑制劑係選自由下列所組成之群組：ZN-d5、AGP-2575、AGP-1252、維托拉斯(ABT-199)、納維克拉斯(ABT-263)、S55746/BCL201、S65487、BGB-11417、FCN-338、及AZD0466、或任何前述者的醫藥上可接受之鹽。

【0189】在一些實施例中，以間歇性給藥週期形式投予之第二治療劑係KRAS抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽，其中該KRAS抑制劑係選自由下列所組成之群組：索妥昔布、達格昔布、JDQ443、MRTX-1257、MRTX1133、ARS-1620、ARS-853、ARS-107、BAY-293、BI-3406、BI-2852、BMS-214662、MRTX849、MRTX849-VHL (LC2)、PROTAC K-Ras 降解劑-1（化合物518，目錄號2378258-52-5）、洛那法尼(SCH66336)、RMC-0331、GDC-6036、LY3537982、D-1553、ARS-3248 (JNJ74699157)、BI-1701963、及AU-8653 (AU-BEI-8653)、或任

何前述者的醫藥上可接受之鹽。

【0190】在一些實施例中，第二治療劑係CDK4/6抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽，其中該CDK4/6抑制劑係選自由下列所組成之群組：帕博西尼、阿貝西尼、瑞博西尼、曲拉西尼(G1T28)、萊羅西尼(G1T38)、SHR6390、FCN-437、AMG 925、BPI-1178、BPI-16350、吡羅西尼、BEBT-209、TY-302、TQB-3616、HS-10342、PF-06842874、CS-3002、及MM-D37K、或任何前述者之醫藥上可接受之鹽。

【0191】在一些實施例中，第二治療劑係HER-2抗體、或其醫藥上可接受之鹽，其中該HER-2抗體係選自由下列所組成之群組：曲妥珠單抗、曲妥珠單抗-dkst、帕妥珠單抗、及ZW25、或任何前述者的醫藥上可接受之鹽。

【0192】在一些實施例中，第二治療劑係HER-2抗體-藥物接合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中該HER-2抗體-藥物接合物係選自由下列所組成之群組：fam-曲妥珠單抗德盧替康-nxki、Ado-曲妥珠單抗美坦新(T-DM1)、ARX788、ALT-P7、DS8201a、MEDI4276、MM302、PF-06804103、SYD985、及XMT-1522、或任何前述者的醫藥上可接受之鹽。

【0193】在一些實施例中，第二治療劑係HER2雙特異性抗體、或其醫藥上可接受之鹽，其中該HER2雙特異性抗體係選自由下列所組成之群組：馬吉妥昔單抗、厄妥索單抗、HER2Bi-aATC、MM-111、MCLA-128、BTRC4017A、GBR-1302、及PRS-343、或任何前述者的醫藥上可接受之鹽。

【0194】在一些實施例中，第二治療劑係選擇性ER調節劑

(SERM)、或其醫藥上可接受之鹽，其中該選擇性ER調節劑係選自由下列所組成之群組：泰莫西芬、雷洛昔芬、奧培米芬、巴多昔芬、托瑞米芬、及拉索昔芬、或任何前述者的醫藥上可接受之鹽。

【0195】在一些實施例中，第二治療劑係選擇性ER降解劑(SERD)、或其醫藥上可接受之鹽，其中該選擇性ER降解劑係選自由下列所組成之群組：氟維司群、(E)-3-[3,5-二氟-4-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基]苯基]丙-2-烯酸(AZD9496)、(R)-6-(2-(乙基(4-(2-(乙基胺基)乙基)苄基)胺基)-4-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氫萘-2-醇(艾拉司群(elacestrant), RAD1901)、(E)-3-(4-((E)-2-(2-氯-4-氟苯基)-1-(1H-吡啶-5-基)丁-1-烯-1-基)苯基)丙烯酸(布林司群, ARN-810, GDC-0810)、(E)-3-(4-((2-(2-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基)-6-羥基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸(LSZ102)、(E)-N,N-二甲基-4-((2-((5-((Z)-4,4,4-三氟-1-(3-氟-1H-吡啶-5-基)-2-苯基丁-1-烯-1-基)吡啶-2-基)氧基)乙基)胺基)丁-2-烯醯胺(H3B-6545)、(E)-3-(4-((2-(4-氟-2,6-二甲基苄醯基)-6-羥基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸(林多地司群, G1T48)、D-0502、SHR9549、ARV-471、3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)吡啶-3-基)胺基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)-2,2-二氟丙-1-醇(吉列德司群, GDC-9545)、(S)-8-(2,4-二氯苯基)-9-(4-((1-(3-氟丙基)吡咯啶-3-基)氧基)苯基)-6,7-二氫-5H-苯并[7]輪烯-3-羧酸(SAR439859)、N-[1-(3-氟丙基)吡啶-3-基]-6-[(6S,8R)-8-甲基-7-(2,2,2-三氟乙基)-6,7,8,9-四氫-3H-吡啶并[4,3-f]異喹啉-6-基]吡啶-3-胺(AZD9833)、OP-1250、及LY3484356、或任何前述者的醫藥上可接受之鹽。

【0196】 在一些實施例中，第二治療劑係ATR抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽，其中該ATR抑制劑係選自加蒂色替(Gartisertib)、柏唑色替(Berzosertib)、M4344、BAY1895344、席拉色替(Ceralasertib)、五味子素B (SchisandrinB)、伊利木色替(Elimusertib)、NU6027、達妥昔布(Dactolisib)、ETPPT-46464、托林2 (Torin 2)、VE-821、及AZ20、卡蒙色替(Camonsertib)、CGK733、ART-0380、ATRN-119、及ATRN-212、或任何前述者的醫藥上可接受之鹽。

【0197】 在一些實施例中，第二治療劑係ATM抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽，其中該ATM抑制劑係選自AZD7648、AZD0156、AZ31、AZ32、AZD1390、KU55933、KU59403、KU60019、CP-466722、CGK733、NVP-BEZ235、SJ573017、AZ31、AZ32、AZD1390、M4076SKLB-197、CGK733、M4076、M3541、及M4076、或任何前述者的醫藥上可接受之鹽。

【0198】 在一些實施例中，第二治療劑係CHK1抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽，其中該CHK1抑制劑係選自普瑞替布、AZD7762、雷布色替、SCH90076MK-8776、CCT245737、CCT244747、CHIR-124、PD 407824、PD-321852、PF-00477736、GDC-0425、GDC-0575、SB-218078、V158411、LY2606368、LY2603618、SAR-020106、XL-844、UCN-01、SOL-578、IMP 10、及CBP501、或任何前述者的醫藥上可接受之鹽。

【0199】 在一些實施例中，第二治療劑係靶向治療劑、或其醫藥上可接受之鹽，其中該靶向治療劑係貝伐單抗、樂伐替尼、恩拉非尼、及西妥昔單抗、或任何前述者的醫藥上可接受之鹽。

【0200】 在一些實施例中，以間歇性給藥週期用於癌症治療之第二治療劑係投予烷化劑、抗EGFR抗體、抗Her-2抗體、抗代謝物質、長春花屬生物鹼、基於鉑之藥劑、蒽環類藥物、拓撲異構酶抑制劑、紫杉烷類、抗生素、免疫調節劑：、免疫細胞抗體、干擾素、白細胞介素、HSP90抑制劑、抗雄激素、抗雌激素、抗高鈣血症劑、細胞凋亡誘導劑、Aurora激酶抑制劑、布魯頓氏酪胺酸激酶抑制劑、鈣調磷酸酶抑制劑、CaM激酶II抑制劑、CD45酪胺酸磷酸酶抑制劑、CDC25磷酸酶抑制劑、CHK激酶抑制劑、環氧合酶抑制劑、bRAF激酶抑制劑、cRAF激酶抑制劑、Ras抑制劑、細胞周期蛋白依賴性激酶抑制劑、半胱胺酸蛋白酶抑制劑、DNA嵌入劑、DNA股斷裂劑、E3連接酶抑制劑、EGF途徑抑制劑、法尼基轉移酶抑制劑、Flk-1激酶抑制劑、醣原合成酶激酶-3 (GSK3)抑制劑、組蛋白去乙酰酶(HDAC)抑制劑、I- $\kappa$ B- $\alpha$ 激酶抑制劑、四氫雜苯咪唑、胰島素酪胺酸激酶抑制劑、c-Jun-N-端激酶抑制劑、絲裂原活化蛋白激酶(MAPK)抑制劑、MDM2抑制劑、MEK抑制劑、ERK抑制劑、MMP抑制劑、mTor抑制劑、NGFR酪胺酸激酶抑制劑、p38 MAP激酶抑制劑、p56酪胺酸激酶抑制劑、PDGF途徑抑制劑、磷脂酸肌醇3-激酶抑制劑、磷酸酶抑制劑、蛋白磷酸酶抑制劑、PKC抑制劑、PKC  $\delta$  激酶抑制劑、多胺合成抑制劑、PTP1B抑制劑、蛋白酪胺酸激酶抑制劑、SRC家族酪胺酸激酶抑制劑、Syk酪胺酸激酶抑制劑、詹納斯 (JAK-2及/或JAK-3) 酪氨酸激酶抑制劑、類視黃醇、RNA聚合酶II延長抑制劑、絲胺酸/蘇胺酸激酶抑制劑、固醇生物合成抑制劑、VEGF途徑抑制劑、化學治療劑、阿利維甲酸、六甲蜜胺、胺基蝶呤、胺基乙醯丙酸、安吡啶、天門冬醯胺酶、阿曲生坦、貝沙羅汀、卡波醌、秋水仙胺、乙丙昔羅、依沙蘆

星、乙環氧啶、羥基脲、亞葉酸、氯尼達明、硫蒽酮、馬索羅酚、甲基胺基乙醯丙酸酯、米托胍脲、米托坦、奧利默森、奧馬西他辛、培門冬酶、吡吩姆鈉、潑尼莫司汀、腺病毒載體定位碼基因、他拉泊芬、替莫泊芬、曲貝替定、或維替泊芬、或任何前述者的醫藥上可接受之鹽。

【0201】在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係與第二治療劑以7日給藥及7日停藥一起投予來治療癌症，其中該第二治療劑係尼拉帕尼、或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係與第二治療劑以7日給藥及7日停藥一起投予來治療卵巢癌，其中該第二治療劑係尼拉帕尼、或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，第二治療劑係尼拉帕尼、或其醫藥上可接受之鹽，以7日給藥及7日停藥來治療晚期卵巢癌。在一些實施例中，第二治療劑係尼拉帕尼、或其醫藥上可接受之鹽，以7日給藥及7日停藥投予來治療晚期鉑抗性卵巢癌。在一些實施例中，第二治療劑係尼拉帕尼、或其醫藥上可接受之鹽，以7日給藥及7日停藥投予來治療對PARP抑制劑(PARP inhibitor, PARPi)維持療法已失效的晚期鉑抗性卵巢癌。換言之，該癌症係PARP抑制劑抗性。在一些實施例中，第二治療劑係尼拉帕尼，以7日給藥及7日停藥投予來治療輸卵管癌。在一些實施例中，第二治療劑係尼拉帕尼、或其醫藥上可接受之鹽，以7日給藥及7日停藥投予來治療原發性腹膜癌。

【0202】在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係與第二治療劑以5日給藥及2日停藥一起投予來治療癌症，其中該第二治療劑係奧拉帕尼、或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係與第二治療劑以5日給藥及2日停藥一起投予來治療卵巢癌，其中該第二治療劑係奧拉帕尼、或其醫藥上可接受之鹽。在一些實

施例中，第二治療劑係奧拉帕尼、或其醫藥上可接受之鹽，以5日給藥及2日停藥來治療晚期卵巢癌。在一些實施例中，第二治療劑係奧拉帕尼、或其醫藥上可接受之鹽，以5日給藥及2日停藥之投予來治療晚期鉑抗性卵巢癌。在一些實施例中，第二治療劑係奧拉帕尼、或其醫藥上可接受之鹽，以5日給藥及2日停藥投予來治療對PARP抑制劑(PARPi)維持療法已失效的晚期鉑抗性卵巢癌。在一些實施例中，第二治療劑係奧拉帕尼、或其醫藥上可接受之鹽，以5日給藥及2日停藥投予來治療輸卵管癌。在一些實施例中，第二治療劑係奧拉帕尼、或其醫藥上可接受之鹽，以5日給藥及2日停藥投予來治療原發性腹膜癌。

【0203】在一個態樣中，本文中提供一種治療癌症之方法，其包含以包含五個連續給藥日及二日不給藥之間歇性給藥週期向對象投予等於或大於250 mg之阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量、或其等效物，及以包含五個連續給藥日及二日不給藥之間歇性給藥週期向對象投予PARP抑制劑(PARPi)、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量。在一些實施例中，PARP抑制劑係奧拉帕尼、或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，奧拉帕尼、或其醫藥上可接受之鹽係以250 mg之劑量投予。在一些實施例中，奧拉帕尼、或其醫藥上可接受之鹽係以300 mg之劑量投予。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之間歇性給藥週期，及PARPi之間歇性給藥週期發生在同一週期間。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之間歇性給藥週期，及PARPi之間歇性給藥週期為依序發生（例如隔週）。在一些實施例中，癌症係選自由下列所組成之群組：乳癌、卵巢癌、胰臟癌、及前列腺癌。在一些實施例中，癌症係轉移性或不可切除的。

【0204】在一個態樣中，本文中提供一種治療癌症之方法，其包含以包含五個連續給藥日及二日不給藥之間歇性給藥週期向對象投予等於或大於300 mg之阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量、或其等效物，及以包含五個連續給藥日及二日不給藥之間歇性給藥週期向對象投予PARP抑制劑(PARPi)、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量。在一些實施例中，PARP抑制劑係奧拉帕尼、或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，奧拉帕尼、或其醫藥上可接受之鹽係以250 mg之劑量投予。在一些實施例中，奧拉帕尼、或其醫藥上可接受之鹽係以300 mg之劑量投予。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之間歇性給藥週期，及PARPi之間歇性給藥週期發生在相同週期間。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之間歇性給藥週期，及PARPi之間歇性給藥週期為依序發生（例如隔週）。在一些實施例中，癌症係選自由下列所組成之群組：乳癌、卵巢癌、胰臟癌、及前列腺癌。在一些實施例中，癌症係轉移性或不可切除的。

【0205】在一個態樣中，本文中提供一種治療癌症之方法，其包含以包含五個連續給藥日及二日不給藥之間歇性給藥週期向對象投予等於或大於350 mg之阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量、或其等效物，及以包含五個連續給藥日及二日不給藥之間歇性給藥週期向對象投予PARP抑制劑(PARPi)、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量。在一些實施例中，PARP抑制劑係奧拉帕尼、或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，奧拉帕尼、或其醫藥上可接受之鹽係以250 mg之劑量投予。在一些實施例中，奧拉帕尼、或其醫藥上可接受之鹽係以300 mg之劑量投予。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之間歇性給藥週期，

及PARPi之間歇性給藥週期發生在相同週期間。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之間歇性給藥週期，及PARPi之間歇性給藥週期為依序發生（例如隔週）。在一些實施例中，癌症係選自由下列所組成之群組：乳癌、卵巢癌、胰臟癌、及前列腺癌。在一些實施例中，癌症係轉移性或不可切除的。

**【0206】** 在一個態樣中，本文中提供一種治療癌症之方法，其包含以包含五個連續給藥日及二日不給藥之間歇性給藥週期向對象投予等於或大於400 mg之阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量、或其等效物，及以包含五個連續給藥日及二日不給藥之間歇性給藥週期向對象投予PARP抑制劑(PARPi)、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量。在一些實施例中，PARP抑制劑係奧拉帕尼、或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，奧拉帕尼、或其醫藥上可接受之鹽係以250 mg之劑量投予。在一些實施例中，奧拉帕尼、或其醫藥上可接受之鹽係以300 mg之劑量投予。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之間歇性給藥週期，及PARPi之間歇性給藥週期發生在相同週期間。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之間歇性給藥週期，及PARPi之間歇性給藥週期為依序發生（例如隔週）。在一些實施例中，癌症係選自由下列所組成之群組：乳癌、卵巢癌、胰臟癌、及前列腺癌。在一些實施例中，癌症係轉移性或不可切除的。

**【0207】** 在一個態樣中，本文中提供一種治療癌症之方法，其包含以包含五個連續給藥日及二日不給藥之間歇性給藥週期向對象投予等於或大於450 mg之阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量、或其等效物，及以包含五個連續給藥日及二日不給藥之間歇性給藥週期向對象投予

PARP抑制劑(PARPi)、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量。在一些實施例中，PARP抑制劑係奧拉帕尼、或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，奧拉帕尼、或其醫藥上可接受之鹽係以250 mg之劑量投予。在一些實施例中，奧拉帕尼、或其醫藥上可接受之鹽係以300 mg之劑量投予。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之間歇性給藥週期，及PARPi之間歇性給藥週期發生在相同週期間。在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之間歇性給藥週期，及PARPi之間歇性給藥週期為依序發生（例如隔週）。在一些實施例中，癌症係選自由下列所組成之群組：乳癌、卵巢癌、胰臟癌、及前列腺癌。在一些實施例中，癌症係轉移性或不可切除的。

**【0208】** 在一個態樣中，本文中提供一種治療癌症之方法，該方法包含以包含五個連續給藥日及二日不給藥之間歇性給藥週期向對象投予等於或大於200 mg之阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量、或其等效物，及以包含五個連續給藥日及二日不給藥之間歇性給藥週期向對象投予化學治療劑之每日劑量。

**【0209】** 在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係以五個連續給藥日及兩日不給藥之間歇性給藥週期以每日一次300 mg之劑量投予，而太平洋紫杉醇係在28日週期之D1、D8、D15時以80 mg/m<sup>2</sup>之劑量投予。

**【0210】** 在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係以五個連續給藥日及二日不給藥之間歇性給藥週期以每日一次200 mg之劑量投予，而卡鉑在21日週期之D1時投予AUC 5 mg/mL\*min。

**【0211】** 在一些實施例中，阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係以

五個連續給藥日及二日不給藥之間歇性給藥週期以每日一次400 mg之劑量投予，而聚乙二醇化脂質體阿黴素(PLD)在28日週期之D1時以40 mg/m<sup>2</sup>之劑量投予。

【0212】在一些實施例中，第二治療劑、或其醫藥上可接受之鹽係口服、靜脈內、或皮下投予。在一些實施例中，第二治療劑、或其醫藥上可接受之鹽係由所屬技術領域中具有通常知識者已知之另一種投予模式投予，包括但不限於直腸、肺、外用、氣溶膠、注射、輸注、及非經腸遞送，包括肌肉內、靜脈內、髓內注射、鞘內、直接室內、腹膜內、鼻內、及眼內注射。而、聚乙二醇。

【0213】在一些實施例中，組合療法包含：以包含間隔休息週之一或多個給藥週期來間歇性給藥，亦即包含連續給藥日，接著為休息日。在一些實施例中，組合療法包含連續給藥。在一些實施例中，組合療法包含該等藥劑中之一者之連續給藥。

### 對象選擇

【0214】在一些實施例中，對象係在未判定癌症生物標記之水平之情況下進行選擇。在一些實施例中，對象係在未判定BRCA1及/或BRCA2之水平之情況下進行選擇。在一些實施例中，對象係在未判定TP53之水平之情況下進行選擇。在一些實施例中，對象係在未判定CA125之水平之情況下進行選擇。在一些實施例中，對象係在未判定CCNE1之水平之情況下進行選擇。

【0215】在其他實施例中，對象係藉由判定癌症生物標記之水平來選擇。在一些實施例中，選擇具有預定癌症生物標記之水平（低於或高於預定閾值）的對象。在一些實施例中，選擇具有低於預定閾值之BCRA1

及/或BRCA2生物標記水平的對象。在一些實施例中，選擇具有低於預定閾值之TP53生物標記水平的對象。在一些實施例中，選擇具有低於預定閾值之CA125生物標記水平的對象。在一些實施例中，選擇具有低於預定閾值之CCNE1生物標記水平的對象。

【0216】 在一些實施例中，選擇具有高於預定閾值之BCRA1及/或BRCA2生物標記水平的對象。在一些實施例中，選擇具有預高於預定閾值之TP53生物標記水平的對象。在一些實施例中，選擇具有預高於預定閾值之CA125生物標記水平的對象。在一些實施例中，選擇具有預高於預定閾值之CCNE1生物標記水平的對象。

【0217】 在一些實施例中，對象已接受過一或多種先前線癌症療法(prior lines of cancer therapy)。在一些實施例中，對象已接受過二或更多種先前線癌症療法。在一些實施例中，對象已接受過三或更多種先前線癌症療法。在一些實施例中，對象已接受過四或更多種先前線癌症療法。

【0218】 在一些實施例中，對象已接受過1至5種先前線癌症療法。在一些實施例中，對象已接受過1至5種先前線癌症療法、2至5種先前線癌症療法、3至5種先前線癌症療法、或4至5種先前線癌症療法。

【0219】 在一些實施例中，先前線抗癌療法係全身性癌症療法。在一些實施例中，先前線癌症療法係在晚期或轉移性背景下。在一些實施例中，晚期或轉移性疾病係III期至IV期。

【0220】 在一些實施例中，先前線療法包括PARP抑制劑(PARPi)、或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，緊接在前的先前線療法包括PARP抑制劑(PARPi)、或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，先前線療法係單獨用PARPi或與其他（多種）藥物組合進行治療。在一些實施

例中，作為先前線療法之PARPi並未由於毒性而中止。

【0221】在一些實施例中，對象患有無已知有效治療選項之疾病，或在治療之前已拒絕標準或照護療法。

【0222】在一些實施例中，對象係鉑抗性。在一些實施例中，對象係對用治療（例如抗癌或抗腫瘤）劑進行治療具有抗性。在一些實施例中，與阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之組合療法，克服對第二治療劑、或其醫藥上可接受之鹽之抗性，並使對象有反應。

【0223】在一些實施例中，對象係18歲或更大。

【0224】在一些實施例中，對象患有乳癌、卵巢癌、胰臟癌、或前列腺癌。在一些實施例中，對象患有轉移性或不可切除的乳癌、卵巢癌、胰臟癌、或前列腺癌。在一些實施例中，對象係基於組織學上確認之癌症來選擇。

【0225】在一些實施例中，在治療之前判定對象HRRm狀態。在一些實施例中，HRRm狀態係藉由所屬技術領域中已知用於偵測HRRm狀態之檢定來判定。在一些實施例中，使用從治療3年內所收集之經福馬林固定、石蠟包埋(formalin-fixed, paraffin-embedded, FFPE)之腫瘤樣本來評估對象樣本。

【0226】在一些實施例中，HRRm狀態係基於選自下列基因之突變來判定：BRCA1、BRCA2、ATM、BARD1、BRIP1、CDK12、CHEK1、CHEK2、FANCL、PALB2、RAD51B、RAD51C、RAD51D、及RAD54L。

【0227】在一些實施例中，在涉及HRR之基因中之至少1者之有害突變係由CLIA核准的（或國家指定等效的）先前的基因體測序(prior

genomic profiling)來測定。

【0228】在一些實施例中，對象具有同源重組缺陷(HRD)陽性狀態。在一些實施例中，對象已經診斷患有選自下列的HRD陽性癌症：卵巢癌（包括復發性卵巢癌）、乳癌（諸如三陰性乳癌及/或轉移性乳癌）、前列腺癌（例如轉移性去勢抗性前列腺癌）、輸卵管癌、及原發性腹膜癌。在一些實施例中，對象係女人。在一些實施例中，對象係男人。

### 反應性

【0229】在一些實施例中，本文中所述之治療方法導致等於或大於10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、或50%之反應率。在一些實施例中，反應率係藉由完全反應(complete response, CR)、部分反應(partial response, PR)、CA-125 50%反應、或其組合來測得。

【0230】無進展存活期(progression free survival, PFS)係指患有疾病（例如癌症）之對象存活且疾病狀態無顯著惡化之時間段。無進展存活期可評定為其中沒有腫瘤生長進展及/或其中對象之疾病狀態未被判定為進行性疾病之時間段。在實施例中，藉由評估腫瘤大小、腫瘤數目及/或轉移來評定患有癌症之對象的無進展存活期。

【0231】在一些實施例中，治療導致3個月、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月、或更久之無進展存活期(PFS)。在一些實施例中，治療導致13個月、14個月、15個月、16個月、17個月、18個月、19個月、20個月、21個月、22個月、23個月、24個月、或更久之無進展存活期(PFS)。在一些實施例中，治療導致1年、1.5年、2年、2.5年、或更久之無進展存活期(PFS)。

【0232】如本文中所使用，腫瘤生長之用語「進展(progression)」

或如本文中參考癌症狀態所使用之用語「進行性疾病(progressive disease)」(PD)指示目標腫瘤之直徑總和之增加。出於判定無進展存活期之目的，進展亦可在符合以下基準中之至少一者的情況下加以判定：1)根據RECIST 1.1準則，藉由CT/MRI腫瘤評定明確地顯示出進行性疾病；或2)根據婦科癌症國際協作組(Gynecologic Cancer Intergroup；GCIG)準則，額外診斷測試（例如組織學/細胞學、超音波技術、內視鏡檢、正子發射斷層攝影術）鑑別出新腫瘤或判定現有腫瘤符合明確的進行性疾病及/或CA-125-進展（參見Rustin et al., Int J Gynecol Cancer 2011; 21: 419-423，其全文併入本文中）；3)根據GCIG準則，與非惡性或醫原性原因無關的決定性PD臨床徵象及症狀（[i]難處理之癌症相關疼痛；[ii]惡性腸梗阻/功能異常惡化；或[iii]腹水或肋膜積液之明確的症狀性惡化）及CA-125-進展。

【0233】如本文中所使用，用語「部分反應(partial response)」或「PR」係指對象之腫瘤進展減低，其係如由在將基線總直徑視為參考之情況下，目標腫瘤之直徑總和減小所指示。在實施例中，PR係指在將基線總直徑視為參考之情況下，直徑總和減小至少30%。用於評估部分反應之例示性方法係由RECIST指南來鑑別。參見E.A. Eisenhauer, et al., 「New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1.),」 Eur. J. of Cancer, 45: 228-247 (2009)。

【0234】如本文中所使用，腫瘤生長「穩定(stabilization)」或「疾病穩定(stable disease)」(SD)係指既不足以縮小至符合PR亦不足以增加至符合PD。在實施例中，穩定係指在將基線總直徑視為參考之情況下，目標腫瘤之直徑總和的變化（增加或減小）小於30%、25%、20%、15%、

10%、或5%。用於評估腫瘤生長穩定或疾病穩定之例示性方法係由 RECIST 指南來鑑別。參見 E.A.Eisenhauer, et al., 「New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1.),」 Eur.J. of Cancer, 45: 228-247 (2009)。

【0235】如本文中所使用，用語「完全反應(complete response)」或「CR」用於意指所有或實質上所有目標病灶消失。在實施例中，CR係指在將基線總直徑視為參考之情況下，目標腫瘤之直徑總和減小（亦即腫瘤消失）約80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%。在實施例中，CR指示在治療之後，有小於約20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、或小於1%之總病灶直徑殘留。用於評估完全反應之例示性方法係由 RECIST 指南來鑑別。參見 E.A.Eisenhauer, et al., 「New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1.),」 Eur.J. of Cancer, 45: 228-247 (2009)。

## 實例

【0236】額外實施例在下列實例中進一步詳細揭示，其並非以任何方式意圖限制申請專利範圍之範圍。

**實例1.在各種人類癌症動物模型中在阿森色替之類似累積劑量下連續給藥方案及間歇性給藥方案之間的比較**

【0237】此實例說明阿森色替之連續給藥方案及間歇性給藥方案之間的比較。

人類卵巢癌SKOV3模型-連續對比5/2方案

【0238】在例示性人類卵巢癌SKOV3動物模型中，阿森色替係以60

mg/kg之連續劑量或以5日給藥/2日停藥(5/2)之3個週期的80 mg/kg之間歇性劑量投予。

【0239】在21日內測得之腫瘤體積變化顯示，以5日給藥2日停藥之3個週期的80 mg/kg之間歇性給藥在減少腫瘤體積方面具有比連續給藥更高的功效（圖1A）。圖1B顯示在治療期間對應的體重變化。

#### 非小細胞肺癌(NSCLC) A427模型-連續對比5/2方案

【0240】在例示性非小細胞肺癌(NSCLC) A427模型中，將阿森色替以比對應的較低連續劑量更高的間歇性劑量投予。例如，將阿森色替以56 mg/kg於5日給藥/2日(5/2)停藥之4個給藥週期投予並與40 mg/kg之較低連續劑量進行比較。類似地，將於5日給藥/2日天停藥之4個給藥週期中之112 mg/kg的阿森色替與80 mg/kg之較低連續劑量進行比較。

【0241】在起始治療後，持續28日測量腫瘤體積（圖1C）以及體重（圖1D）。

【0242】結果顯示所有劑量均耐受良好。此外，在相同總累積劑量之情況下，在減少腫瘤體積方面，較高的間歇性劑量（5日給藥，2日停藥的）比較低的連續給藥達到更大的功效。

#### 非小細胞肺癌(NSCLC) A427模型-連續對比4/3方案

【0243】在例示性非小細胞肺癌(NSCLC) A427模型中，將阿森色替以比對應的較低連續劑量更高的間歇性劑量投予。例如，將阿森色替以100 mg/kg於4日給藥/3日停藥(4/3)之4個給藥週期投予並與60 mg/kg之較低連續劑量進行比較。

【0244】腫瘤起始後25日內之腫瘤體積變化顯示於圖1E中，而在治療期間對應的體重變化顯示於圖1F中。

【0245】結果顯示在類似總累積劑量之情況下，較高的間歇性劑量（4日給藥，3日停藥）比較低的連續劑量達到略微更大的功效。

乳腺癌HCC1569模型-連續對比各種間歇性(4/3, 3/4)方案

【0246】在例示性乳腺癌HCC1569模型中，將阿森色替以約100 mg/kg之劑量以4日給藥/3日停藥(4/3)及3日給藥/4日停藥(3/4)之3個週期的間歇性給藥方案投予並與較低連續劑量（例如60 mg/kg）進行比較。圖1G中繪製直到起始治療後約24日為止的腫瘤體積變化，而在圖1H中繪製對應的體重變化。

【0247】在相當的累積劑量下，發現較高的間歇性劑量更加有效，如直到起始治療後約24日為止所測量。發現4日給藥/3日停藥及3日給藥/4日停藥之二種間歇性給藥頻率之功效均係相當的。

人類卵巢癌症OVCAR3模型- 7/7方案

【0248】在例示性人類卵巢癌OVCAR3模型中，阿森色替係以約100 mg/kg之劑量以7日給藥/7日停藥(7/7)之3個週期的間歇性給藥方案投予。圖1I中繪製直到起始治療後約32日為止的腫瘤體積變化，而圖1J中繪製對應的體重變化。

【0249】結果顯示7/7間歇性給藥方案有效減少腫瘤體積。

【0250】總體而言，結果顯示在類似總累積劑量之情況下，在多種腫瘤細胞類型中，較高的間歇性給藥方案比較低的連續給藥達到更大的功效。

實例2.在各種人類癌症動物模型中，阿森色替之不同劑量、及每日一次對比每日兩次方案之連續劑量方案及間歇性給藥方案之間的比較

人類卵巢癌症OVCAR3模型-連續對比間歇性(5/2)；每日一次對比每

## 日兩次方案

【0251】在例示性人類卵巢癌OVCAR3模型中，阿森色替係基於5日給藥/2日停藥(5/2)之間歇性給藥方案投予每日一次劑量（與每日兩次劑量相比（例如每日一次80 mg/kg對比每日兩次40 mg/kg及每日一次100 mg/kg對比每日兩次50 mg/kg）。

【0252】直到治療起始後約22日為止測得之腫瘤體積如圖2A中所示且對應的體重變化顯示於圖2B中，。

【0253】對於相同累積劑量，每日一次劑量相對於每日兩次劑量更有效。

人類卵巢癌症OVCAR3模型–連續對比間歇性（5/2，4/3，不同劑量）

【0254】在例示性人類卵巢癌OVCAR3模型中，阿森色替係於二個間歇性給藥方案之各者中以二種不同劑量投予。簡言之，阿森色替係以約80 mg/kg（累積劑量為400 mg）及90 mg/kg（累積劑量為450 mg）之劑量投予5個週期的5日給藥/2日停藥(5/2)間歇性方案且亦以90 mg/kg（累積劑量為450 mg）及100 mg/kg（累積劑量為500 mg）投予4個週期的4日給藥/3日停藥(4/3)間歇性方案。將結果與持續22天之60 mg/kg連續劑量進行比較（累積劑量為300 mg）。

【0255】在圖2C中顯示直至起始治療後約24日為止之腫瘤體積變化，而在圖2D中顯示對應的體重變化。

【0256】總體而言，結果顯示在較低的總累積劑量之情況下，以5/2及4/3下之較高的間歇性劑量均比較低連續劑量更有效。

人類卵巢癌症OVCAR3模型–連續對比間歇性(4/3, 3/4)

【0257】在例示性人類卵巢癌OVCAR3模型中，阿森色替係以約100 mg/kg分二種間歇性給藥方案各3個週期投予，該等間歇性給藥方案係4日給藥/3日停藥(4/3)或3日給藥/4日停藥(3/4)。此外，60 mg/kg之連續給藥係持續投予24日。

【0258】在4/3之約100 mg/kg的3個週期之劑量下，累積劑量為1200 mg，而在3/4之約100 mg/kg的3個週期之劑量下，累積劑量為900 mg。顯示腫瘤體積變化之結果顯示於圖2E中而對應的體重變化顯示於圖2F中。

【0259】總體而言，結果顯示，兩種間歇性劑量均顯示比連續給藥更高的功效。在較高累積劑量（亦即4/3方案）下，觀察到略微更高的功效。

### 實例3. 阿森色替及Wee1靶向接合之PK/PD相關性

【0260】圖3係顯示阿森色替及Wee1靶向接合之PK/PD相關性的圖。該圖顯示pCDK1之抑制會增加Wee1靶向接合。藥物劑量或暴露之增加亦導致Wee1靶向接合增加。每日一次大於約300 mg之劑量顯示最高的AUC，具有優異的靶向接合，且p-CDK1水平減少至少50%。

【0261】圖4提供模型及皮膚活體組織切片染色，其顯示p-CDK1水平減少係與Wee1抑制相關。CDK1磷酸化(pCDK-1)係由Wee1所介導。預期藉由阿森色替的Wee1抑制導致pCDK1抑制。例如，Y15殘基未經磷酸化，且皮膚活體組織切片中之CDK1水平，經確認在治療之後在p-CDK1水平方面相對於基線減少。

### 實例4. 顯示用阿森色替之間歇性給藥所達到之臨床暴露的藥物動力學數據

【0262】此實例說明用連續給藥方案及間歇性5日給藥/2日停藥(5/2)

給藥方案所達成之臨床暴露。亦在每日一次給藥方案與每日兩次給藥方案之間進行比較。在一些實施例中，阿森色替係與食物及/或止吐劑一起投予。

【0263】結果如下所示：圖5A係來自接受5/2每日一次350 mg或每日兩次175 mg的對象於週期1之第1日之阿森色替血漿濃度的圖。圖5B係來自接受5/2每日一次350 mg或每日兩次175 mg的對象於週期1之第11/12日之阿森色替血漿濃度的圖。圖5C係來自接受每日一次連續給藥方案的對象相對於接受每日一次5/2間歇性350 mg給藥方案的對象於週期1之第1日之阿森色替血漿濃度的圖。圖5D係來自接受每日一次連續給藥方案的對象相對於接受每日一次5/2間歇性350 mg給藥方案的對象於週期1之第11/12日或15日之阿森色替血漿濃度的圖。圖5E係來自接受每日兩次連續給藥方案的對象相對於接受每日兩次5/2間歇性175 mg給藥方案的對象於週期1之第1日之阿森色替血漿濃度的圖。圖5F係來自接受每日兩次連續給藥方案的對象相對於接受每日兩次5/2間歇性175 mg給藥方案的對象於週期1之第11/12或15日之阿森色替血漿濃度的圖。結果顯示，對比連續350 mg每日一次（或175 mg每日兩次），間歇性之平均阿森色替暴露更高。

【0264】從350 mg每日一次（10,300至15,800 hr\*ng/mL，n=3）中觀察到與175 mg每日兩次(AUC 13,300 hr\*ng/mL, n=1)類似的穩態暴露，且在連續背景下亦得到類似的觀察（下表2）。

表2.連續及間歇性給藥(5/2)之藥物動力學數據

|          |    | 平均穩態 PK 參數 (第 12/11 日)       |                          |                      |
|----------|----|------------------------------|--------------------------|----------------------|
|          |    | AUC <sub>24</sub> (hr*ng/mL) | C <sub>max</sub> (ng/mL) | T <sub>max</sub> (h) |
| 175 每日兩次 | 連續 | 10800 (5760-17500)           | 738                      | 2.3                  |

|          |     | 平均穩態 PK 參數 (第 12/11 日)       |                          |                      |
|----------|-----|------------------------------|--------------------------|----------------------|
|          |     | AUC <sub>24</sub> (hr*ng/mL) | C <sub>max</sub> (ng/mL) | T <sub>max</sub> (h) |
| 175 每日兩次 | 5/2 | 13300                        | 1470                     | 1                    |
| 350 每日一次 | 連續  | 7140 (3210-11200)            | 840                      | 2.2                  |
| 350 每日一次 | 5/2 | 12800 (10300-15800)          | 1490                     | 3                    |
| 300 每日一次 | 連續  | 10800 (2100-21300)           | 1090                     | 2.8                  |

【0265】雖然PK模擬預測在第12日（穩態）5/2對比連續給藥之暴露較低，但令人驚訝地，未觀察到5/2之暴露減少。

【0266】總體而言，此研究之結果令人驚訝地且出乎意料地顯示，與連續劑量相比，間歇性劑量達到相當或更好的暴露。

**實例5.在人類對象中建立阿森色替之間歇性給藥方案之方法**

【0267】此實例展示用於間歇性每日一次給藥方案之劑量遞增規程，其係基於評估阿森色替給藥方案或與第二治療劑（例如，抗腫瘤劑或抗癌劑）的組合方案之劑量限制毒性。

【0268】如前述實例中所展示，簡言之，阿森色替間歇性給藥係以約200 mg每日一次開始持續5日給藥與2日停藥(5/2)，並以50 mg增量運行（例如每日一次200 mg、250 mg、300 mg、350 mg、400 mg、450 mg、500 mg、550 mg、600 mg、650 mg、700 mg、750 mg、800 mg）。若結果展示在5/2之劑量水平下無法耐受，則以該劑量或以更低的劑量開始4/3之方案。類似地，在4/3下之給藥係以50 mg增量運行。若在4/3每日一次排程下該劑量水平無法耐受，則基於劑量限制毒性(dose-limiting toxicity, DLT)及/或其他毒性或不良事件將劑量水平降低至3/4每日一次。DLT定義為在週期1中發生並符合表3中所述之下列標準中之至少一者的任何AE（除了明顯歸因於外來原因，諸如潛在疾病之外）。

**表3.劑量限制毒性**

|        |                                                                                                                                                                                                    |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|        | <b>劑量限制毒性</b>                                                                                                                                                                                      |
| 血液學毒性  | 儘管可能有血液生長因子支持，仍 4 級嗜中性球減少症持續>7 個連續日<br>4 級血小板減少症<br>與>=3 級出血相關之 3 級血小板減少症<br>>=3 級發熱性嗜中性球減少症（絕對嗜中性球計數[ANC]<br>< 1 × 10 <sup>9</sup> /L 伴隨單人體溫> 38.3°C [101°F]或持續溫度>38°C [100.4°F]超過 1 小時，需要起始使用抗生素 |
| 非血液學毒性 | 臨床上不複雜，且自發地消退或對標準醫療干預有反應的>=3 級實驗室異常（除了持續<72 小時電解質異常之外）。                                                                                                                                            |
| 其他     | 導致阿森色替週期 1 劑量強度<75%之任何 AE（除了明顯歸因於外來原因之外）<br>若由於任何 AE 而無法在 14 日之排程內開始週期 2 之第 1 日（除了明顯歸因於外來原因之外）。                                                                                                    |

【0269】較長休息之間歇性給藥可在額外不給藥日、或中間休息週之情況下實施。

【0270】類似地，以每日兩次175 mg開始的每日兩次給藥係以50 mg增量（例如175 mg、200 mg、225 mg、250 mg、275 mg、300 mg、325 mg、350 mg、375 mg、400 mg、或其等效物）運行且基於如上劑量限制毒性加以調整。

【0271】總體而言，此實例顯示如本文中所述確定阿森色替單一療法或組合療法之間歇性給藥排程。

**實例6.使用阿森色替間歇性給藥方案治療對象之癌症**

【0272】此實例展示藉由單獨投予有效劑量的阿森色替（例如每日一次100 mg、150 mg、200 mg、225 mg、250 mg、275 mg、300 mg、325 mg、350 mg、375 mg、400 mg、450 mg、500 mg、550 mg、600 mg、650 mg、700 mg、750 mg、或800 mg，或例如等分成每日兩次的每日兩次175 mg、200 mg、225 mg、250 mg、275 mg、300 mg、325 mg、350 mg、400 mg）或與第二化學治療劑、或其醫藥上可接受之鹽組合投

予來治療選定具有預定閾值之癌症生物標記水平的對象。

【0273】額外選擇準則可包括患有特定癌症類型（例如高級漿液性卵巢癌(HGSOC)、鉑抗性或鉑難治性）、或接受1至3先前線療法（例如貝伐單抗）之對象。

【0274】根據本文中所提供之間歇性給藥週期對選定之對象投予阿森色替。例如，間歇性給藥週期包含一或多個給藥週，且各給藥週包含至少三個連續給藥日及至少一日不給藥，例如五日投予（「給藥」日），接著二日不給藥（「停藥」日），亦即5/2；四日投予，接著三日不給藥，亦即4/3；或三日投予，接著四日不給藥，亦即3/4；六日投予，接著一日不給藥，亦即6/1；或七日投予，接著七日不給藥，亦即7/7。

【0275】此外，在一些實施例中，一或多個給藥週係由至少一週的休息分隔開。在一些實施例中，本文中所述之間歇性給藥方案（例如7/0、5/2、4/3、或3/4）係進行2週接著一週的休息，或進行一週的連續給藥日接著一週的休息。

【0276】在一些實施例中，療法係阿森色替單一療法。在一些實施例中，療法係與第二治療劑、或其醫藥上可接受之鹽（例如抗腫瘤劑）組合。

【0277】在一些實施例中，食物及/或止吐劑亦與阿森色替一起投予。

【0278】藉由腫瘤緩解、腫瘤體積減少及/或減輕與癌症或其他癌症治療相關之症狀來衡量治療結果。

### 實例7.阿森色替及PARPi組合療法之間歇性給藥方案

【0279】此實例展示使用阿森色替及PARPi之間歇性給藥組合療法

來治療患有同源重組修復突變(homologous recombination repair mutation, HRRm)或同源重組缺陷(homologous recombination deficiency, HRD)陽性癌症之對象。如下文更詳細地描述，WEE1抑制（例如使用阿森色替）與PARPi發揮協同效應，導致腫瘤細胞對PARP抑制劑再度致敏。

【0280】對阿森色替及PARPi（尼拉帕尼、他拉唑帕尼）之劑量及排程的體內探索（交替給藥之探索）進行評估。在MDA-MB-468三陰性乳癌腫瘤模型中以每週交替給藥排程評估阿森色替與尼拉帕尼(PARPi)組合之抗腫瘤活性（圖6A至圖6C），在此模型中，單獨阿森色替在60 mg/kg之劑量下達52.6%腫瘤生長抑制(TGI)；尼拉帕尼作為單一藥劑在50 mg/kg下導致47.7% TGI。在每週交替給藥排程之情況下，60 mg/kg阿森色替與50 mg/kg尼拉帕尼之組合進一步增強抗腫瘤活性，導致70.7% TGI（圖6D至圖6G）。

【0281】使用HRD+ TNBC PDX模型（其中該模型概況顯示於表4中）及HRD+ BRCA突變型卵巢腫瘤模型來評估阿森色替及PARPi（尼拉帕尼）。將動物用之阿森色替60 mg/kg或35 mg/kg尼拉帕尼（單獨或組合）依照每日一次持續5日，接著2日停藥（qd x 5日給藥，2日停藥）持續4個週期（28日）之間歇性給藥方案處理。如圖7A至圖7D中所示，與單一療法相比，在BRCA突變型模型中，阿森色替及尼拉帕尼之組合提供增加之腫瘤生長抑制。

表4.HRD+ TNBC PDX模型中之阿森色替+ PARPi功效

| TNBC 模型 | Ki67 | Her2 | HRD | 關鍵突變                            |
|---------|------|------|-----|---------------------------------|
| HBCx-10 | 94%  | 1+   | +   | TP53、BRCA2、PTEN 缺失、RBI 缺失       |
| HBCx-17 | 94%  | 0    | +   | TP53、AKT1、BRCA2、CDKN2A、KDM6A 缺失 |

【0282】使用OVCAR-3模型依照間歇性給藥排程來評估阿森色替及PARPi（他拉唑帕尼）。在OVCAR3卵巢癌症腫瘤模型中，與單獨給予任一藥劑相比，阿森色替與PARPi他拉唑帕尼的組合當以交替給藥（他拉唑帕尼0.23 mg/kg，7日給藥7日停藥；阿森色替60 mg/kg，7日停藥7日給藥）投予時展示出具前景的活性。如圖8中所示，用PARPi及WEE1抑制劑之交替給藥療法（1週的PARPi，接著1週的WEE1抑制劑）顯示改善之功效。此外，交替給藥排程可潛在地消除WEE1抑制劑及PARPi共投予之重疊毒性。

#### 臨床設計

【0283】在1/1b期、開放標籤、多中心研究中評估阿森色替與PARPi（奧拉帕尼）的組合以評估在患有晚期卵巢癌、乳癌、前列腺癌、或胰臟癌、接受PARPi療法已進展之成人中，單一療法阿森色替及當與奧拉帕尼組合投予時之安全性、耐受性、藥物動力學(PK)、及初步臨床活性。對象係以1：1隨機分組至阿森色替單一療法或至組合療法且基於腫瘤類型分層。

【0284】對象經歷長達28日之篩選時段，接著以重複28日週期之單獨阿森色替或與奧拉帕尼組合進行治療，直到對象經歷疾病進展、或符合任何其他規程指定之退出標準為止。單一療法對象在28日週期中接受阿森色替(5/2)直到疾病進展或終止為止。組合療法對象在28日週期中接受奧拉帕尼及阿森色替交替給藥直到疾病進展或終止為止。奧拉帕尼及阿森色替係以下表5A中所示之劑量，依照以下交替排程投予：奧拉帕尼5/2，於第1週期第1日(C1D1)至第5日(D5)及C1D15至19，接著阿森色替5/2，於C1D8至12及C1D22至26。

表5A. 阿森色替及奧拉帕尼劑量

| 阿森色替            | 奧拉帕尼             |
|-----------------|------------------|
| 450 mg QD (5:2) | 300 mg BID (5:2) |
| 450 mg QD (5:2) | 250 mg BID (5:2) |
| 400 mg QD (5:2) | 300 mg BID (5:2) |
| 400 mg QD (5:2) | 250 mg BID (5:2) |
| 350 mg QD (5:2) | 300 mg BID (5:2) |
| 350 mg QD (5:2) | 250 mg BID (5:2) |
| 300 mg QD (5:2) | 300 mg BID (5:2) |
| 300 mg QD (5:2) | 250 mg BID (5:2) |
| 250 mg QD (5:2) | 300 mg BID (5:2) |
| 250 mg QD (5:2) | 250 mg BID (5:2) |

【0285】 可調整組合療法劑量及排程，如表5B中所示。舉例而言，「DL1a」將指示依照5：2排程服用350 mg。「X日給藥」指示在該時間期間QD給藥。DL1a亦可依照5：2排程與250 mg或300 mg之奧拉帕尼組合給藥。

表5B. 阿森色替及奧拉帕尼之實驗劑量

|    | 阿森色替劑量水平(DL) <sup>a</sup> |   | 阿森色替劑量排程 <sup>a</sup> | 奧拉帕尼之劑量水平/排程     |
|----|---------------------------|---|-----------------------|------------------|
| -1 | 300 mg                    |   |                       | 250 mg BID (5:2) |
| 1  | 350 mg                    | a | 5 日給藥 2 日停藥(5:2)      | 300 mg BID (5:2) |
| 2  | 400 mg                    | b | 4 日給藥 3 日停藥(4:3)      |                  |
| 3  | 450 mg                    | c | 3 日給藥 4 日停藥(3:4)      |                  |
| 4  | 500 mg                    |   |                       |                  |

【0286】 基於下列選擇18歲或以上之對象進行組合療法治療：

- 經組織學確認之轉移性或不可切除的乳癌、卵巢癌、胰臟癌、或前列腺癌
- 將判定為HRRm狀態之任何下列基因中之突變：BRCA1、BRCA2、ATM、BARD1、BRIP1、CDK12、CHEK1、CHEK2、FANCL、PALB2、RAD51B、RAD51C、RAD51D、及RAD54L

【0287】 亦基於其癌症類型來選擇對象。患有卵巢癌、乳癌、胰臟

第 85 頁(發明說明書)

癌、或前列腺癌之對象必須具有RECIST v1.1可測量及/或可評估之疾病。患有卵巢癌或胰臟癌之對象必須具有RECIST v1.1的可測量之疾病；患有前列腺癌或乳癌之對象必須具有可測量及/或可評估之疾病。

【0288】HRm狀態可藉由諸如例如FoundationOne® CDx、Myriad (MyChoice® CDx)、Tempus xT HRD、Caris Molecular之檢定來判定。亦可使用智能綜合腫瘤概況分析 (Intelligence Comprehensive Tumor Profiling) 或任何其他CLIA認證（或當地同等認證）的實驗室。在涉及HRR之基因中之至少1者中確認的有害突變係如由CLIA核准的（或國家指定等效的）先前的基因體測序來測定。

【0289】對象亦基於其先前的治療病史來選擇。特定而言，在晚期或轉移性環境中，對象必須接受過至少1種但不多於5種先期線全身性抗癌療法。先前的療法必須具有包括單獨PARPi或與其他（多種）藥物組合。PARPi必須為在與阿森色替組合療法之前接受的最近的治療。若由於PARPi毒性而被中止PARPi線療法，則該對象將被排除在阿森色替及PARPi（例如上述之奧拉帕尼方案）之組合療法之外。

【0290】自C1D1起每8週± 4日進行腫瘤評估直到按研究者評定已證明出現進展，失去追蹤、開始新的抗癌療法、撤回同意書、或研究結束為止。在治療中止之後，在最後一次給藥之後30日評估安全性，且每12週追蹤對象存活情況直到死亡，失去追蹤、撤回同意書、或研究結束為止。

【0291】根據上述交替給藥選項之劑量擴增或修改係基於在最大耐受劑量(MTD)下對治療之對象的ORR估計。主要終點係ORR，其係由研究者使用前列腺癌之經PCWG3修正之RECIST v1.1準則及所有其他適應症之RECIST v1.1準則來評定。次要終點包括由ICR所評定之ORR；由研

究者及ICR所評定之反應持續期(duration of response, DOR)、臨床受益率 (clinical benefit rate, CBR)、無進展存活期(PFS)；總體存活率(overall survival, OS)；阿森色替及奧拉帕尼之TEAE的頻率及嚴重程度及血漿PK 參數。

**實例8.對人類癌症對象之阿森色替單一療法之間歇性給藥方案及連續給藥方案的安全性及藥物動力學概況之比較**

【0292】在此實例中，進行1a期劑量遞增及1b期劑量擴增臨床研究以評估阿森色替單一療法之安全性及藥物動力學(PK)，亦即，穩態暴露 (AUC<sub>0-24</sub>)及濃度最大值(C<sub>max</sub>)。

【0293】在一些同群中，1a期劑量遞增係在連續給藥方案中從低於200 mg之劑量開始，遞增至每日總劑量200 mg、300 mg、350 mg、400 mg、及450 mg。1b期中所使用之劑量係300 mg QD。

【0294】在一些同群中，1a期劑量擴增係以5：2或4：3給藥方案從每日總劑量350 mg、400 mg、450 mg及500 mg之劑量開始進行。在5：2給藥方案下，1b期中所使用之劑量係350 mg及400 mg。

【0295】研究招募之對象每2個週期（6週）進行腫瘤評定（按RECIST 1.1）。參加研究沒有生物標記要求；也沒有任何先前的療法要求。同群中之個體代表多種腫瘤類型（圖9A）。患有晚期實體腫瘤之嚴重治療前對象被包括在連續及間歇性給藥同群中（表6）。

**表6.連續及間歇性給藥同群中之患有晚期實體腫瘤之嚴重治療前對象**

|             | 連續(N=74)  | 間歇性(N=53) | 總計(N=127)  |
|-------------|-----------|-----------|------------|
| 年齡          |           |           |            |
| 中位數         | 67        | 64        | 65         |
| 範圍（最小-最大）   | (41-81)   | (35-83)   | (35-83)    |
| 可量測疾病(n, %) | 70 (94.6) | 53 (100)  | 123 (96.9) |

|              | 連續(N=74)    | 間歇性(N=53)   | 總計(N=127)   |
|--------------|-------------|-------------|-------------|
| <b>ECOG</b>  |             |             |             |
| ECOG 0       | 20 (27.0)   | 18 (34.0)   | 38 (29.9)   |
| ECOG 1       | 53 (71.6)   | 35 (66.0)   | 88 (69.3)   |
| ECOG 2       | 1 (1.4)     | -           | 1 (0.8)     |
| <b>先前線治療</b> |             |             |             |
| 平均值（範圍）      | 4.33 (1-18) | 4.71 (1-10) | 4.37 (1-18) |
| <b>先前的療法</b> |             |             |             |
| 先前的 PARPi    | 9 (12.2)    | 13 (24.5)   | 22 (17.3)   |
| 先前的實驗藥劑      | 30 (40.5)   | 19 (35.8)   | 49 (38.6)   |
| 先前的 VEGF 抑制劑 | 42 (56.8)   | 31 (58.5)   | 73 (57.5)   |
| 先前的 PD1/PDL1 | 35 (47.3)   | 18 (34.0)   | 53 (41.7)   |

【0296】在接受過多種先前的療法之後，有51名患有子宮漿液性癌 (Uterine Serous Carcinoma, USC) 或高級漿液性卵巢癌 (High Grade Serous Ovarian Cancer, HGSOC) 之對象參加用連續或間歇性給藥排程（表7A）及僅用間歇性給藥排程（表7B）治療之同群中。

表7A.在接受過多種先前的療法之後之患有子宮漿液性癌(USC)及高級漿液性卵巢癌(HGSOC)之嚴重治療前對象（組合連續及間歇性給藥同群）

|              | USC (N=26) | HGSOC (N=25) |
|--------------|------------|--------------|
| <b>先前線治療</b> |            |              |
| 平均值（範圍）      | 3.4 (1-9)  | 5.3 (1-18)   |
| 鉑抗性          | 27 (100%)  | 25 (100%)    |
| <b>先前的療法</b> |            |              |
| 先前的 PARPi    | 2 (7.7)    | 17 (68.0)    |
| 先前的實驗藥劑      | 5 (19.2)   | 7 (28.0)     |
| 先前的 VEGF 抑制劑 | 19 (73.1)  | 21 (84.0)    |
| 先前的 PD1/PDL1 | 19 (73.1)  | 5 (20.0)     |

**表7B.**在接受過多種先前的療法之後之患有子宮漿液性癌(USC)及高級漿液性卵巢癌(HGSOC)之嚴重治療前對象（僅間歇性給藥同群）

|             | USC (N=6) | HGSOC (N=13) |
|-------------|-----------|--------------|
| 先前線治療       |           |              |
| 中位數（範圍）     | 3.5 (1-6) | 6 (2-11)     |
| 鉑抗性         | 5 (83.3%) | 5 (38.5%)    |
| 鉑難治性        | NA        | 8 (61.5%)    |
| 先前療法        |           |              |
| 先前的 PARPi   | 1 (16.7)  | 10 (76.9)    |
| 先前實驗藥劑      | 0 (0.0)   | 5 (28.0)     |
| 先前 VEGF 抑制劑 | 5 (83.3)  | 11 (84.6)    |
| 先前 PD1/PDL1 | 6 (100.0) | 1 (7.7)      |

【0297】研究結果顯示於圖9B、圖9C、圖9D及表8中。

【0298】結果顯示相對於連續給藥，用間歇性給藥穩態暴露(AUC<sub>0-24</sub>)穩定增加，且更多名對象達到預計的目標有效穩態暴露 (target efficacious steady-state exposure)（圖9B）。

【0299】如圖9C及圖9D中所示，給予間歇性給藥方案之對象比給予連續給藥方案之對象達到更高的最大濃度(C<sub>max</sub>)水平。

【0300】在用阿森色替單一療法治療之對象中見到高度確認之反應率（圖9E）。在n=51中，具有至少1個掃描之N= 40，具有95% CI之總客觀反應率(ORR%)係27.5% (9.1%, 35.6%)。

【0301】此外，如圖9F及表8中所示，間歇性給藥排程使患有卵巢癌或子宮漿液性癌(USC)之群體之客觀反應率倍增。接受間歇性給藥排程之對象的ORR%高得多。圖9E至圖9G中指示完全反應(CR)、部分反應(PR)、疾病穩定(SD)、及進展疾病(PD)。表8及圖9F顯示客觀反應率。

**表8.**患有卵巢癌或子宮漿液性癌(USC)之群體之客觀反應率。

|                   |                     |
|-------------------|---------------------|
| 總 ORR% (95% CI)   | 26.7% (9.1%, 35.6%) |
| 連續 ORR% (95% CI)  | 15.4% (4.4%, 34.9%) |
| 間歇性 ORR% (95% CI) | 42.1% (8.4%, 58.1%) |

【0302】有89%的USC及HGSOC對象具有從基線掃描起減少之目標病灶。有95%的USC及HGSOC對象，其最佳總體反應為疾病穩定(SD)或部分反應(PR)；卵巢癌之中位數PFS在5.1個月附近，而USC則為NR（亦即未達到）（圖9G）。進行中期4.4個月之早期追蹤，19位對象中有12位仍在接受療法中。在此研究中，13位對象中有10位已接受過先前的PARP抑制劑。

【0303】初步臨床數據指示阿森色替在卵巢癌中具有活性（圖9H）且阿森色替在子宮漿液性癌中亦具有活性（圖9I）。

【0304】隨著間歇性給藥同群持續的治療並監測對治療之反應，觀察到有意義且持久的臨床益處。應注意，對兩種鉑抗性卵巢癌及子宮漿液性癌(USC)患者之中期追蹤(median follow-up)延長至9.2個月（先前為4.4個月且如上述），且中位數PFS延長至6.5個月（先前針對鉑抗性卵巢癌為5.1個月及USC為NR且如上述），其中總目標反應率(ORR)為36.8%（表9）。此外，阿森色替單一療法（包括阿森色替單一療法之間歇性給藥）持續展示優異的安全性特性，且沒有觀察發熱性嗜中性球減少症及敗血症之病例，也沒有報告中止，此指示比其他核准之婦科惡性腫瘤單一療法（諸如奧拉帕尼及米爾唯土西單抗(mirvetuximab)、以及阿達替布(adavosertib)（另一WEE1抑制劑）單一療法）具有更好的耐受性。

表9.患有卵巢癌或子宮漿液性癌(USC)之群體之客觀反應率

| 間歇性給藥同群 | 數目 | ORR% (95% CI) | mPFS (月) |
|---------|----|---------------|----------|
| 卵巢癌     | 13 | 36.8%         | 6.5      |
| 子宮漿液性癌  | 6  |               |          |

【0305】總體而言，結果顯示阿森色替在多種腫瘤類型（包括卵巢癌及子宮漿液性癌）中具有活性，且間歇性給藥方案係有利的，因為與連續給藥方案相比，更多個體達到有效穩態暴露及更高的最大濃度(Cmax)水平。

**實例9.從患有卵巢癌及子宮漿液性癌之H對象之I期阿森色替給藥最佳化研究中測定阿森色替之RP2D**

【0306】在此實例中，進行I期阿森色替劑量最佳化研究以評估阿森色替單一療法之建議II期劑量(recommended phase II dose, RP2D)。

【0307】在一些同群中，1a期劑量遞增係在連續給藥方案中從低於200 mg之劑量開始，遞增至每日總劑量200 mg、300 mg、350 mg、400 mg、及450 mg。1b期中所使用之劑量係300 mg QD。

【0308】將患有晚期實體腫瘤之總共127位嚴重治療前對象用阿森色替單一療法以遞增劑量水平的連續每日給藥或間歇性每週投予排程治療。在所有腫瘤類型中，74位對象用連續給藥排程治療，而53位對象用間歇性給藥排程治療。

【0309】在合併卵巢癌及子宮漿液性癌(USC)子群組中之反應可評估對象(n=45)中，接受間歇性給藥排程(n=19)之對象，確認的客觀反應率(ORR%，95% CI)為42.1% (8.4/58.1)，對比接受連續給藥排程之對象(n=26)，確認的ORR為15.4% (4.4, 34.9)]。總反應率係26.7% (9.1, 35.6)，圖9F及表8。

【0310】與用連續投予300 mg QD所觀察到的AUC相比，新的間歇性RP2D之穩態暴露（如藉由AUC（0至24）所測量）成長兩倍以上。如與連續給藥相比，間歇性給藥維持阿森色替安全性並改善耐受性。對比連續給藥，胃腸、疲勞、及血液學3及4級治療相關之不良事件(treatment-related adverse event, TRAE)係相當或有利的。在間歇性同群中未觀察到由於TRAE所致之中止。

【0311】基於1期劑量最佳化數據，按照5日給藥、2日停藥(5/2)每週投予排程下，阿森色替作為單一療法之RP2D係每日400 mg (QD)。與連續給藥相比，此間歇性給藥排程使穩態藥物暴露成長兩倍以上，並獲得具前景的療效信號，同時維持安全性並改善耐受性。在目前研究中，該RP2D亦應用至周期蛋白E1+（周期蛋白E1陽性狀態）、鉑抗性高級漿液性卵巢癌、子宮漿液性癌、及PARP抑制劑抗性及鉑抗性卵巢癌。

**實例10.用於阿森色替與化學治療劑（例如太平洋紫杉醇、卡鉑、吉西他濱、或聚乙二醇化脂質體阿黴素(PLD)）之組合的間歇性給藥方案**

人類卵巢癌OVCAR3模型-太平洋紫杉醇或卡鉑單一療法對比與阿森色替之組合療法

【0312】在例示性人類卵巢癌OVCAR3動物模型中，阿森色替係以60 mg/kg或80 mg/kg之間歇性劑量以5日給藥/2日停藥之3個週期投予，而太平洋紫杉醇及卡鉑亦分別以20 mg/kg及25 mg/kg每週一次各自投予持續3週。此外，阿森色替與太平洋紫杉醇之組合及阿森色替與卡鉑之組合係根據與其各自單一療法相同的給藥方案及劑量投予。

【0313】在24日內的腫瘤體積測量變化顯示，所有測試的組合療法在減少腫瘤體積方面具有比單一療法更高的功效（圖10A）。圖10B顯示

在治療期間對應的體重變化。

【0314】臨床研究進行1b期開放標籤多中心臨床研究以評估阿森色替與化學治療劑的組合之安全性、耐受性、初步臨床活性、藥物動力學(PK)、及藥效動力學，該化學治療劑係例如太平洋紫杉醇、卡鉑、吉西他濱、聚乙二醇化脂質體阿黴素(PLD)。

【0315】臨床研究由四個同群所組成，參與者患有鉑抗性或難治性(R/R)上皮性卵巢癌、腹膜癌、或輸卵管癌。納入之關鍵可受試性標準：高級漿液性卵巢癌；腦皮質電波圖(ECOG)性能狀態0至2；鉑抗性/難治性；至多3種先前線化學療法；按實體腫瘤之反應評估準則(RECIST) v 1.1為可測量之疾病。

表10.試驗參與者之基線特徵

| 特徵                 |            | 阿森色替+太平洋紫杉醇(N=26) | 阿森色替+卡鉑(N=36) | 阿森色替+吉西他濱(N=18) | 阿森色替+PLD (N=35) | 總計(N=115)  |
|--------------------|------------|-------------------|---------------|-----------------|-----------------|------------|
| 年齡，歲               | 中位數 (範圍)   | 61.5 (45-83)      | 61 (48-77)    | 62.5 (47-77)    | 56 (34-75)      | 61 (34-83) |
| 東部腫瘤協作組，性能狀態 N (%) | 0          | 21 (80.8)         | 21 (58.3)     | 12 (66.7)       | 24 (68.6)       | 78 (67.8)  |
|                    | 1          | 5 (19.2)          | 15 (41.7)     | 6 (33.3)        | 11 (31.4)       | 37 (32.2)  |
| 鉑狀態                | 難治性，n (%)  | 5 (19.2)          | 9 (25.0)      | 3 (16.7)        | 7 (20.0)        | 24 (20.9)  |
| 先前線療法              | 1-2, n (%) | 22 (84.6)         | 30 (83.3)     | 18 (100)        | 33 (94.3)       | 103 (89.6) |
|                    | 3-4, n (%) | 4 (15.4)          | 6 (16.7)      | -               | 2 (5.7)         | 12 (10.4)  |
| 先前的 PARP 抑制劑       | n (%)      | 8 (30.8)          | 10 (27.8)     | 5 (27.8)        | 5 (14.3)        | 28 (24.3)  |

【0316】基於表10，基線特徵在治療臂中取得良好平衡。大約20%的對象患有鉑難治性疾病，四分之一已接受過先前的PARP抑制劑，10%參加該試驗作為其第三或第四線療法，且大部分已接受過1至2線的先前的療法。

【0317】各同群係用阿森色替與太平洋紫杉醇、卡鉑、吉西他濱、或聚乙二醇化脂質體阿黴素(PLD)之組合以連續及/或間歇性給藥方案進行測試。

【0318】在一個實施例中，阿森色替係與太平洋紫杉醇組合測試。阿森色替係在28日治療週期中分二期劑量以間歇性給藥方案（從200 mg QD 5/2開始，接著300 mg QD 5/2）每日一次口服投予。太平洋紫杉醇係在各28日週期之D1、D8、及D15時以80 mg/m<sup>2</sup>之劑量靜脈內投予，歷時60分鐘（±10分鐘）。

【0319】在一個實施例中，阿森色替係與卡鉑組合測試。阿森色替係在28日治療週期中分四期劑量以間歇性給藥方案（從300 mg QD 5/2之二期劑量的開始，接著200 mg QD 5/2之二期劑量）每日一次口服投予。卡鉑係在各21日週期(± 3日)之第1日時以5 mg/mL\*min靜脈內投予，歷時15分鐘或更久。

【0320】在一個實施例中，阿森色替係與吉西他濱組合測試。阿森色替係在28日治療週期中分四期劑量以間歇性給藥方案（從200 mg QD之三期劑量開始，接著200 mg QD 5/2）每日一次口服投予。吉西他濱係在各21日週期的第1日及第8日以二種靜脈內劑量1000 mg/m<sup>2</sup>及600 mg/m<sup>2</sup>靜脈內投予，歷時30分鐘或更久。

【0321】在一個實施例中，阿森色替係與阿黴素(PLD)組合測試。阿森色替係在28日治療週期中分三期劑量以間歇性給藥方案（從200 mg QD開始，接著400 mg QD 5/2）每日一次口服投予。PLD係以每4週在各28日週期之第1天以40 mg/m<sup>2</sup>靜脈內之劑量投予，歷時60分鐘。

【0322】該等終點判定建議2期劑量(RP2D)、安全性、及初步臨床

活性。從此等臨床研究，判定RP2D為：(a)阿森色替300 mg QD 5：2與太平洋紫杉醇80 mg/m<sup>2</sup>（於28日週期之D1、D8、D15時）的組合；(b)阿森色替200 mg QD 5：2與卡鉑AUC 5 mg/mL\*min（於21日週期之D1時）的組合；(c)在阿森色替400 mg QD 5：2與PLD 40 mg/m<sup>2</sup>（於28日週期之D1時）的組合。阿森色替與吉西他濱的組合具有持久的活性且正在進行劑量同群，以判定的最大耐受性劑量(MTD)。

【0323】評估與治療相關之不良作用，且主要為血液學（嗜中性白血球減少症、血小板減少症、貧血）、胃腸（噁心、嘔吐、腹瀉）、及疲勞方面，與化學療法或阿森色替之毒性類似。如同許多組合療法試驗，難以評估個別藥物對各不良事件之影響。任何臂中尚未看到新的安全性信號。在治療臂中，阿森色替之間歇性給藥與改善之安全性及耐受性相關。嚴重不良事件主要是血液學方面，且近似此對象群體中組合化學療法方案之報導頻率。

【0324】如表11所示評定各治療之臨床活性，評估DOR，反應持續時間；ORR，客觀反應率；PFS，無進展存活期；及PLD，聚乙二醇化脂質體阿黴素。反應可評估之對象係具有按RECIST版本1.1之基線可測量之疾病及至少一個基線後評定之經治療之患者。所有客觀反應係按RECIST v1.1確認。

表11. 阿森色替組合之臨床活性

| 終點            | 阿森色替+太平洋紫杉醇(N=26) | 阿森色替+卡鉑(N=36) | 阿森色替+吉西他濱(N=18) | 阿森色替+PLD (N=35) | 總計(N=115) |
|---------------|-------------------|---------------|-----------------|-----------------|-----------|
| 反應-可評估(N)     | 22                | 28            | 13              | 31              | 94        |
| ORR（確認），N (%) | 11 (50.0)         | 10 (35.7)     | 5 (38.5)        | 6 (19.4)        | 32 (34.0) |

| 終點                               | 阿森色替+太平洋紫杉醇(N=26) | 阿森色替+卡鉑(N=36)   | 阿森色替+吉西他濱(N=18) | 阿森色替+PLD (N=35) | 總計(N=115)      |
|----------------------------------|-------------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|
| 中位數 DOR (95% CI)，以月為單位           | 5.6 (3.8-NE)      | 11.4 (8.3-NE)   | 6.2 (NE)        | 7.3 (1.5-NE)    | 8.3 (5.6-12.4) |
| 臨床受益率（CR + PR + SD ≥ 16 週），N (%) | 18 (81.8)         | 16 (57.1)       | 6 (46.2)        | 24 (77.4)       | 64 (68.1)      |
| 中位數 PFS (95% CI)，以月為單位           | 7.4 (5.5-NE)      | 10.4 (3.3-14.5) | 8.3 (3.3-NE)    | 6.3 (3.7-11.0)  | 9.0 (5.8-13.7) |

【0325】表11之結果顯示，與單一藥劑化學療法之歷史對照數據相比，阿森色替與化學治療劑之組合療法具有較長的客觀反應率(ORR)，反應持續期(mDOR)、中位數無進展存活期(mPFS)。

【0326】將臨床研究之結果繪製為瀑布圖，該圖係描繪腫瘤大小之最佳百分比變化的有序直方圖，其中正值代表腫瘤大小增加而負值代表腫瘤縮小。各垂直的列代表單一對象。此研究之瀑布圖評估了在投予下列組合的對象中目標病灶直徑總和之最大變化(%)：阿森色替及太平洋紫杉醇（圖11A）；阿森色替及卡鉑（圖11B）、及阿森色替及吉西他濱（圖11C）。縮寫：CR，完全反應(complete response)；NE，不可評估(non-evaluable)；PD，疾病進展(progressive disease)；PR，部分反應(partial response)；SD，疾病穩定(stable disease)；uCR，未確認的完全反應(unconfirmed complete response)；uPR，未確認的部分反應(unconfirmed partial response)。

【0327】用各治療所觀察到的無進展存活期顯示於Kaplan-Meier圖（y軸為無進展治療之機率相對於x軸為時間（以月為單位））（圖12）中及下表12中。在治療持續期內處於風險中之對象數目顯示於表13中。

表12.中位數無進展存活期(Progression-Free Survival, PFS)，以月為

單位

| 治療（對象數目）   | 阿森色替+太平洋紫杉醇(N=26) | 阿森色替+卡鉑(N=36) | 阿森色替+吉西他濱(N=18) | 阿森色替+ PLD (N=35) |
|------------|-------------------|---------------|-----------------|------------------|
| 中位數 PFS（月） | 7.36              | 10.35         | 8.31            | 6.28             |

表13.隨著時間推移，接受各種治療之處於風險中之對象數目

|             | 0 個月 | 5 個月 | 10 個月 | 15 個月 | 20 個月 |
|-------------|------|------|-------|-------|-------|
| 阿森色替+太平洋紫杉醇 | 26   | 11   | 1     | 0     |       |
| 阿森色替+鉑      | 36   | 8    | 4     | 1     | 1     |
| 阿森色替+吉西他濱   | 18   | 4    | 1     | 0     |       |
| 阿森色替+PLD    | 35   | 18   | 7     | 4     | 0     |

【0328】總體而言，臨床研究結果顯示，阿森色替與化學治療劑的組合係具有活性的，且與所測試之化學治療劑（亦即太平洋紫杉醇、卡鉑、吉西他濱、或聚乙二醇化脂質體阿黴素(PLD)）組合在治療鉑抗性或難治性(R/R)上皮性卵巢癌、腹膜癌、或輸卵管癌中係安全、持久且有療效的。此外，阿森色替之間歇性給藥與改善之安全性及耐受性相關。

【0329】此外，雖然前述已藉由說明和示例之方式稍微詳細地描述以達清晰及理解之目的，所屬技術領域中具有通常知識者將理解可進行各式各樣的改良而不背離本揭露之精神。因此，應清楚理解在本文中揭示之形式僅用以說明，且並非意欲限制本揭露之範疇，而是亦涵蓋伴隨本揭露之真實範疇及精神而來的所有修改及替代方案。

## 【發明申請專利範圍】

### 【請求項1】

一種治療癌症之方法，其包含

根據間歇性給藥週期向有其需要之對象投予等於或大於350 mg之阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量、或其等效物，

其中該間歇性給藥週期包含一或多個給藥週，且各給藥週包含至少三個連續給藥日及至少一日不給藥。

### 【請求項2】

如請求項1之方法，其中該一或多個給藥週由至少一週的休息分隔開。

### 【請求項3】

一種治療癌症之方法，其包含

根據間歇性給藥週期向有其需要之對象投予等於或大於100 mg之阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量、或其等效物，

其中該間歇性給藥週期包含一或多個給藥週，且各給藥週包含至少三個連續給藥日及至少一日不給藥，接著至少一週的休息。

### 【請求項4】

如請求項3之方法，其中阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之該每日劑量係等於或大於100 mg、125 mg、150 mg、175 mg、200 mg、225 mg、250 mg、275 mg、300 mg、325 mg、350 mg、或其等效物。

### 【請求項5】

如前述請求項中任一項之方法，其中阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之該每日劑量係等於或大於375 mg、400 mg、425 mg、450 mg、

475 mg、500 mg、550 mg、600 mg、625 mg、650 mg、675 mg、700 mg、725 mg、750 mg、775 mg、800 mg、或其等效物。

**【請求項6】**

如前述請求項中任一項之方法，其中阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之該每日劑量係每日投予一次。

**【請求項7】**

如請求項1至5中任一項之方法，其中阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之該每日劑量被等分成每日兩次。

**【請求項8】**

如前述請求項中任一項之方法，其中各給藥週包含至少四、五、或六個連續給藥日。

**【請求項9】**

如前述請求項中任一項之方法，其中各給藥週包含五個連續給藥日及兩日不給藥。

**【請求項10】**

如請求項1至8中任一項之方法，其中各給藥週包含四個連續給藥日及三日不給藥。

**【請求項11】**

如請求項1至8中任一項之方法，其中各給藥週包含三個連續給藥日及四日不給藥。

**【請求項12】**

如請求項1至8中任一項之方法，其中各給藥週包含六個連續給藥日及一日不給藥。

**【請求項13】**

如請求項3至8中任一項之方法，其中各給藥週包含七個連續給藥日。

**【請求項14】**

如前述請求項中任一項之方法，其中該間歇性給藥週期包含兩個連續給藥週。

**【請求項15】**

一種治療癌症之方法，其包含

根據間歇性給藥週期向有其需要之對象投予等於或大於350 mg之阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量、或其等效物，

其中該間歇性給藥週期包含至少二個連續給藥日及至少一日不給藥。

**【請求項16】**

如請求項15之方法，其中該間歇性給藥週期包含至少三、四、五、六、七、八、九、十、十一、十二、十三、或十四個連續給藥日。

**【請求項17】**

如請求項15或16之方法，其中該間歇性給藥週期包含至少二、三、四、五、六、或七日不給藥。

**【請求項18】**

如請求項15至17中任一項之方法，其中該間歇性給藥週期包含五個連續給藥日及二日不給藥。

**【請求項19】**

如請求項15至17中任一項之方法，其中該間歇性給藥週期包含四個

連續給藥日及三日不給藥。

**【請求項20】**

如請求項15至17中任一項之方法，其中該間歇性給藥週期包含三個連續給藥日及四日不給藥。

**【請求項21】**

如請求項15至17中任一項之方法，其中該間歇性給藥週期包含七個連續給藥日及七日不給藥。

**【請求項22】**

如請求項15至17中任一項之方法，其中該間歇性給藥週期包含十四個連續給藥日及七日不給藥。

**【請求項23】**

如請求項15至17中任一項之方法，其中該間歇性給藥週期包含二十一個連續給藥日及七日不給藥。

**【請求項24】**

如請求項15至23中任一項之方法，其中阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之該每日劑量係等於或大於375 mg、400 mg、425 mg、450 mg、475 mg、500 mg、550 mg、600 mg、625 mg、650 mg、675 mg、700 mg、725 mg、750 mg、775 mg、800 mg、或其等效物。

**【請求項25】**

如請求項15至24中任一項之方法，其中阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之該每日劑量係每日投予一次。

**【請求項26】**

如請求項15至25中任一項之方法，其中阿森色替、或其醫藥上可接

受之鹽之該每日劑量被等分成每日兩次。

**【請求項27】**

如請求項26之方法，其中該每日兩次的阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係等於或大於175 mg、200 mg、225 mg、250 mg、275 mg、300 mg、325 mg、350 mg、375 mg、400 mg、或其等效物。

**【請求項28】**

如請求項15至27中任一項之方法，其中該間歇性給藥週期係重複的。

**【請求項29】**

如前述請求項中任一項之方法，其中該方法進一步包含在該間歇性給藥週期期間投予第二治療劑、或其醫藥上可接受之鹽。

**【請求項30】**

如請求項29之方法，其中：

(A) 該第二治療劑、或其醫藥上可接受之鹽係化學治療劑或其醫藥上可接受之鹽，其中該化學治療劑係選自卡鉑、順鉑、太平洋紫杉醇、多西紫杉醇(docetaxel)、聚乙二醇化脂質體阿黴素(PLD)、阿黴素、吉西他濱(gemcitabine)、阿糖胞苷(cytarabine)、氟達拉濱(fludarabine)、氟尿嘧啶(5-FU)、伊立替康(irinotecan)、拓撲替康(topotecan)、替莫唑胺(temozolomide)、三安平(triapine)、5-阿扎胞苷、卡培他濱(capecitabine)、AraC-FdUMP[10] (CF-10)、克拉屈濱(cladribine)、地西他濱(decitabine)、羥基脲、奧沙利鉑(oxaliplatin)、苯達莫司汀(bendamustine)、硼替佐米(bortezomib)、卡非佐米(carfilzomib)、

伊沙佐米 (ixazomib) 、 白消安 (busulfan) 、 環磷醯胺 (cyclophosphamide) 、 卡培他濱 (capecitabine) 、 地塞米松 (dexamethasone) 、 依託泊苷 (etoposide) 、 道諾黴素 (daunorubicin) 、 異環磷醯胺 (ifosfamide) 、 胺甲喋呤及長春新鹼 (vincristine) 、 或任何前述者的醫藥上可接受之鹽；或

(B) 該第二治療劑係選自：

(a) PARP抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽，其中該PARP抑制劑係選自由下列所組成之群組：奧拉帕尼 (olaparib) 、 尼拉帕尼 (niraparib) 、 盧卡帕尼 (rucaparib) 、 他拉唑帕尼 (talazoparib) 、 維利帕尼 (veliparib) 、 帕米帕尼 (pamiparib) (BGB-290) 、 依尼帕尼 (iniparib) (BSI 201) 、 E7016 (Esai) 、 及 CEP-9722 、 或任何前述者的醫藥上可接受之鹽；

(b) PD1抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽，其中該PD1抑制劑係選自由下列所組成之群組：納武單抗 (nivolumab) 、 派姆單抗 (pembrolizumab) 、 西米普利單抗 (cemiplimab) 、 斯巴達利珠單抗 (spartalizumab) 、 ABBV-181 、 洛達利單抗 (lodapolimab) 、 賽帕利單抗 (zimberelimab) 、 特瑞普利單抗 (toripalimab) (Tuoyi) 、 替雷利珠單抗 (tislelizumab) 、 卡瑞利珠單抗 (camrelizumab) 、 信迪利單抗 (sintilimab) (Tyvyt) 、 GB226 、 AK105 、 HLX-10 、 AK103 、 BAT-1306 、 GSL-010 、 CS1003 、 LZM009 、 及 SCT-I10A 、 或任何前述者的醫藥上可接受之鹽；

(c) PD-L1抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽，其中該PD-L1抑制劑係選自由下列所組成之群組：阿特珠單抗 (atezolizumab) 、 阿

維魯單抗 (avelumab)、德瓦魯單抗 (durvalumab)、KN035、CS1001、SHR-1316、TQB2450、BGB-A333、KL-A167、KN046、MSB2311、及HLX-20、或任何前述者的醫藥上可接受之鹽；

(d) Bcl-2抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽，其中該Bcl-2抑制劑係選自由下列所組成之群組：ZN-d5、AGP-2575、AGP-1252、維托拉斯 (venetoclax) (ABT-199)、納維克拉斯 (navitoclax) (ABT-263)、S55746/BCL201、S65487、BGB-11417、FCN-338、及AZD0466、或任何前述者的醫藥上可接受之鹽；

(e) KRAS抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽，其中該KRAS抑制劑係選自由下列所組成之群組：索妥昔布(sotorasib)、達格昔布 (adagrasib)、JDQ443、MRTX-1257、MRTX1133、ARS-1620、ARS-853、ARS-107、BAY-293、BI-3406、BI-2852、BMS-214662、MRTX849、MRTX849-VHL (LC2)、PROTAC K-Ras降解劑-1（化合物518，目錄號2378258-52-5）、洛那法尼 (lonafarnib) (SCH66336)、RMC-0331、GDC-6036、LY3537982、D-1553、ARS-3248 (JNJ74699157)、BI-1701963、及AU-8653 (AU-BEI-8653)、或任何前述者的醫藥上可接受之鹽；

(f) CDK4/6抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽，其中該CDK4/6抑制劑係選自由下列所組成之群組：帕博西尼 (palbociclib)、阿貝西尼(abemaciclib)、瑞博西尼(ribociclib)、曲

拉西尼(trilaciclib) (G1T28)、萊羅西尼(lerociclib) (G1T38)、SHR6390、FCN-437、AMG 925、BPI-1178、BPI-16350、吡羅西尼(birociclib)、BEBT-209、TY-302、TQB-3616、HS-10342、PF-06842874、CS-3002、及MM-D37K、或任何前述者之醫藥上可接受之鹽；

(g) HER-2抗體、或醫藥上可接受之鹽，其中該HER-2抗體係選自由下列所組成之群組：曲妥珠單抗(trastuzumab)、曲妥珠單抗-dkst、帕妥珠單抗(pertuzumab)、及ZW25、或任何前述者的醫藥上可接受之鹽；

(h) HER-2抗體-藥物接合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中該HER-2抗體-藥物接合物係選自由下列所組成之群組：fam-曲妥珠單抗德盧替康-nxki (fam-trastuzumab deruxtecan-nxki)、Ado-曲妥珠單抗美坦新(Ado-trastuzumab emtansine) (T-DM1)、ARX788、ALT-P7、DS8201a、MEDI4276、MM302、PF-06804103、SYD985、及XMT-1522、或任何前述者的醫藥上可接受之鹽；

(i) HER2雙特異性抗體、或其醫藥上可接受之鹽，其中該HER2雙特異性抗體係選自由下列所組成之群組：馬吉妥昔單抗(margetuximab)、厄妥索單抗(ertumaxomab)、HER2Bi-aATC、MM-111、MCLA-128、BTRC4017A、GBR-1302、及PRS-343、或任何前述者的醫藥上可接受之鹽；

(j) 選擇性ER調節劑(SERM)、或其醫藥上可接受之鹽，其中該選擇性ER調節劑係選自由下列所組成之群組：泰莫西芬

(tamoxifen)、雷洛昔芬(raloxifene)、奧培米芬(ospemifene)、巴多昔芬(bazedoxifene)、托瑞米芬(toremifene)、及拉索昔芬(lasofloxifene)、或任何前述者的醫藥上可接受之鹽；

(k) 選擇性ER降解劑(SERD)、或其醫藥上可接受之鹽，其中該選擇性ER降解劑係選自由下列所組成之群組：氟維司群(fulvestrant)、(E)-3-[3,5-二氟-4-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基]苯基]丙-2-烯酸(AZD9496)、(R)-6-(2-(乙基(4-(2-(乙基胺基)乙基)苄基)胺基)-4-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氫萘-2-醇(艾拉司群(elacestrant), RAD1901)、(E)-3-(4-((E)-2-(2-氯-4-氟苯基)-1-(1H-吡啶-5-基)丁-1-烯-1-基)苯基)丙烯酸(布林司群(brilanestrant), ARN-810, GDC-0810)、(E)-3-(4-((2-(2-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基)-6-羥基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸(LSZ102)、(E)-N,N-二甲基-4-((2-((5-((Z)-4,4,4-三氟-1-(3-氟-1H-吡啶-5-基)-2-苯基丁-1-烯-1-基)吡啶-2-基)氧基)乙基)胺基)丁-2-烯醯胺(H3B-6545)、(E)-3-(4-((2-(4-氟-2,6-二甲基苄醯基)-6-羥基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸(林多地司群(rintodestrant), G1T48)、D-0502、SHR9549、ARV-471、3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)吡啶-3-基)胺基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)-2,2-二氟丙-1-醇(吉列德司群(giredestrant), GDC-9545)、(S)-8-(2,4-二氯苯基)-9-(4-((1-(3-氟丙基)吡咯啶-3-基)氧基)苯基)-6,7-二氫-5H-苯并[7]輪烯-3-羧酸(SAR439859)、N-[1-(3-氟丙基)吡啶-3-基]-6-[(6S,8R)-8-甲基-7-

(2,2,2-三氟乙基)-6,7,8,9-四氫-3H-吡唑并[4,3-f]異喹啉-6-基]吡啶-3-胺(AZD9833)、OP-1250、及LY3484356、或任何前述者的醫藥上可接受之鹽；

(l) ATR抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽，其中該ATR抑制劑係選自加蒂色替(gartisertib)、柏唑色替(berzosertib)、M4344、BAY1895344、席拉色替(ceralasertib)、五味子素B(schisandrinB)、伊利木色替(elimusertib)、NU6027、達妥昔布布(dactolisib)、ETPPT-46464、托林2 (Torin 2)、VE-821、及AZ20、卡蒙色替(camonsertib)、CGK733、ART-0380、ATRN-119、及ATRN-212、或任何前述者的醫藥上可接受之鹽；

(m) ATM抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽，其中該ATM抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽係選自AZD7648、AZD0156、AZ31、AZ32、AZD1390、KU55933、KU59403、KU60019、CP-466722、CGK733、NVP-BEZ235、SJ573017、AZ31、AZ32、AZD1390、M4076SKLB-197、CGK733、M4076、M3541、及M4076、或任何前述者的醫藥上可接受之鹽；

(n) CHK1抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽，其中該CHK1抑制劑、或其醫藥上可接受之鹽係選自普瑞替布(prexasertib)、AZD7762、雷布色替(rabusertib)、SCH90076MK-8776、CCT245737、CCT244747、CHIR-124、PD 407824、PD-321852、PF-00477736、GDC-0425、GDC-0575、SB-218078、V158411、LY2606368、LY2603618、SAR-020106、XL-844、UCN-01、SOL-578、IMP 10、及CBP501、或任何前述者的醫藥

上可接受之鹽；及

(o) 靶向治療劑、或其醫藥上可接受之鹽，其中該靶向治療劑、或其醫藥上可接受之鹽係貝伐單抗(bevacizumab)、樂伐替尼(lenvatinib)、恩拉非尼(encorafenib)、及西妥昔單抗(cetuximab)、或任何前述者的醫藥上可接受之鹽。

### 【請求項31】

如前述請求項中任一項之方法，其中該癌症係選自由下列所組成之群組：神經膠質母細胞瘤、星狀細胞瘤、腦膜瘤、顱咽管瘤、髓母細胞瘤、其他腦癌、頭頸癌、白血病、AML（急性骨髓性白血病）、CLL（慢性淋巴球性白血病）、ALL（急性淋巴球性白血病）、骨髓增生不良症候群(MDS)、皮膚癌、腎上腺癌、肛門癌、膽管癌、膀胱癌、骨癌、乳癌、子宮頸癌、結腸直腸癌、子宮內膜癌、食道癌、眼癌、膽囊癌、胃癌、胃腸癌、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin lymphoma)、非霍奇金氏淋巴瘤、血液腫瘤、卡波西氏(Kaposi)肉瘤、腎癌、喉頭及下咽癌、肝癌、肺癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、淋巴瘤、間皮瘤、黑色素瘤、多發性骨髓瘤、神經母細胞瘤、鼻咽癌、卵巢癌、骨肉瘤、肉瘤、胃腸道基質腫瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)、胰臟癌、腦垂體癌(pituitary cancer)、視網膜母細胞瘤、唾液腺癌、胃癌、小腸癌、睪丸癌、胸腺癌、甲狀腺癌、子宮癌、子宮肉瘤、子宮漿液性癌、陰道癌、外陰癌、威爾姆氏腫瘤(Wilms tumor)、實體腫瘤、及液體腫瘤。

### 【請求項32】

如請求項31之方法，其中該癌症係實體腫瘤或血液惡性腫瘤。

### 【請求項33】

如請求項32之方法，其中該癌症係實體腫瘤。

**【請求項34】**

如請求項33之方法，其中該實體腫瘤係選自子宮內膜癌、卵巢癌（例如HGSOC）、子宮癌、腹膜癌、輸卵管癌、子宮頸癌、黑色素瘤、結腸直腸癌、前列腺癌、睪丸癌、膽囊癌、膀胱癌、乳癌（例如侵襲性，三陰性乳癌(TNBC)）、肺癌（例如NSCLC）、食道胃癌、胃癌、食道癌、腎癌（例如pRCC、ccRCC、嫌色細胞癌RCC）、頭頸癌、骨肉瘤癌、胰臟癌、腦癌、腺樣囊性癌瘤(ACC)、間皮瘤、肝癌、神經膠質母細胞瘤(GBM)、低惡性度神經膠質瘤(LGG)、嗜鉻細胞瘤及副神經節瘤(PCPG)、膽管癌、甲狀腺癌、胸腺瘤、葡萄膜黑色素瘤、及BRAF突變型轉移性結腸直腸癌。

**【請求項35】**

如請求項32之方法，其中該癌症係血液惡性腫瘤。

**【請求項36】**

如請求項35之方法，其中該血液惡性腫瘤係急性骨髓性白血病(AML)、急性淋巴球性白血病(ALL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓單核球性白血病(CMML)、皮膚B細胞淋巴瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、華氏巨球蛋白血症、或多發性骨髓瘤(MM)。

**【請求項37】**

如前述請求項中任一項之方法，其中該對象經投予阿森色替與食物及/或止吐劑。

**【請求項38】**

如請求項37之方法，其中該對象係空腹投予阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽。

**【請求項39】**

如前述請求項中任一項之方法，其中該對象係在阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽投予之情況下投予至少二個給藥週期之止吐劑。

**【請求項40】**

如請求項39之方法，其中該止吐劑係選自由下列所組成之群組：NK1受體拮抗劑、5-HT3受體拮抗劑、口服類固醇、多巴胺拮抗劑、及血清素拮抗劑，或任何前述者的醫藥上可接受之鹽。

**【請求項41】**

如請求項40之方法，其中該止吐劑係阿瑞吡坦(aprepitant)、羅拉吡坦(rolapitant)、昂丹司瓊(ondansetron)、加尼斯酮(granisteron)、地塞米松(dexamethasone)、奧氮平(olanzapine)、蔡妥吡坦(netupitant)、帕洛諾司瓊(palonosetron)、及其組合，或任何前述者的醫藥上可接受之鹽。

**【請求項42】**

如前述請求項中任一項之方法，其中該癌症為鉑難治性癌症、鉑抗性、或鉑敏感性癌症。

**【請求項43】**

如請求項42之方法，其中該癌症係鉑抗性癌症。

**【請求項44】**

如前述請求項中任一項之方法，其中該癌症係PARP抑制劑抗性癌症。

**【請求項45】**

如前述請求項中任一項之方法，其中該癌症係HRRm或HRD陽性癌症。

**【請求項46】**

如前述請求項中任一項之方法，其中該癌症係晚期或轉移性癌症。

**【請求項47】**

一種治療癌症之方法，其包含，

以包含五個連續給藥日及二日不給藥之間歇性給藥週期向對象投予等於或大於400 mg之阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量、或其等效物，及

以包含五個連續給藥日及二日不給藥之間歇性給藥週期向該對象投予PARP抑制劑(PARP inhibitor, PARPi)、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量。

**【請求項48】**

如請求項47之方法，其中該阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係以等於或大於450 mg之阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量投予。

**【請求項49】**

如請求項47或48之方法，其中該PARPi、或其醫藥上可接受之鹽係選自由下列所組成之群組：奧拉帕尼(olaparib)、尼拉帕尼(niraparib)、盧卡帕尼(rucaparib)、他拉唑帕尼(talazoparib)、維利帕尼(veliparib)、帕米帕尼(pamiparib) (BGB-290)、依尼帕尼(iniparib) (BSI 201)、E7016 (Esai)、及CEP-9722、或任何前述者的醫藥上可接受之鹽。

**【請求項50】**

如請求項49之方法，其中該PARPi係奧拉帕尼、或其醫藥上可接受之鹽。

**【請求項51】**

如請求項50之方法，其中奧拉帕尼、或其醫藥上可接受之鹽係以等於或大於250 mg之阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量投予。

**【請求項52】**

如請求項50之方法，其中奧拉帕尼、或其醫藥上可接受之鹽係以等於或大於300 mg之阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量投予。

**【請求項53】**

如請求項47至52中任一項之方法，其中阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之該間歇性給藥週期，及該PARPi、或其醫藥上可接受之鹽之該間歇性給藥週期發生在相同週期間。

**【請求項54】**

如請求項47至52中任一項之方法，其中阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之該間歇性給藥週期，及該PARPi、或其醫藥上可接受之鹽之該間歇性給藥週期為隔週發生。

**【請求項55】**

如請求項47至52中任一項之方法，其中該癌症係選自由下列所組成之群組：乳癌、卵巢癌、胰臟癌、及前列腺癌。

**【請求項56】**

如請求項55之方法，其中該癌症係轉移性或不可切除的。

**【請求項57】**

一種治療癌症之方法，該方法包含

以包含五個連續給藥日及二日不給藥之間歇性給藥週期向對象投予等於或大於200 mg之阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽之每日劑量、或其等效物，及

以包含五個連續給藥日及二日不給藥之間歇性給藥週期向該對象投予化學治療劑之每日劑量。

**【請求項58】**

如請求項57之方法，其中阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係以五個連續給藥日及兩日不給藥之間歇性給藥週期以每日一次300 mg之劑量投予，而太平洋紫杉醇係在28日週期之D1、D8、D15時以80 mg/m<sup>2</sup>之劑量投予。

**【請求項59】**

如請求項57之方法，其中阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係以五個連續給藥日及二日不給藥之間歇性給藥週期以每日一次200 mg之劑量投予，而卡鉑在21日週期之D1時投予AUC 5 mg/mL\*min。

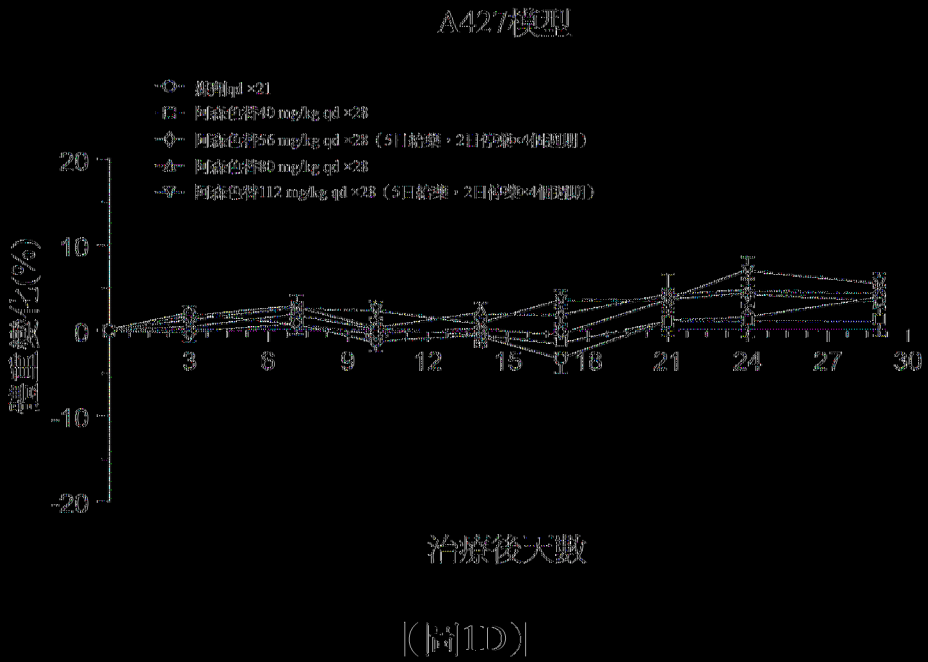
**【請求項60】**

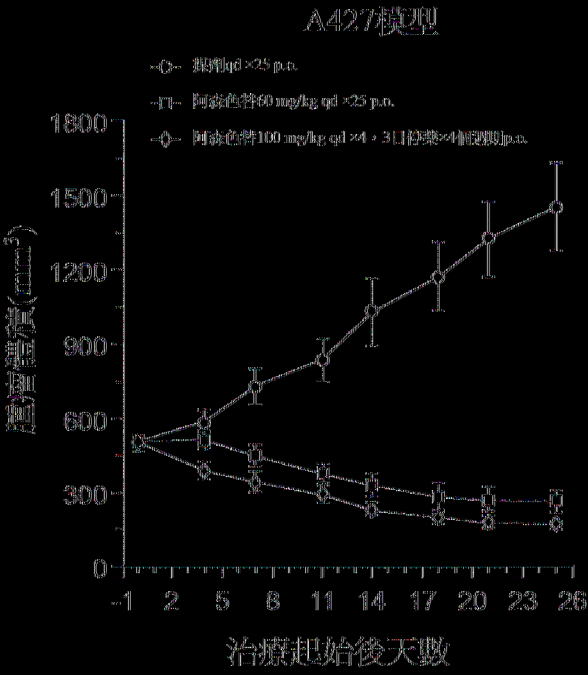
如請求項58之方法，其中阿森色替、或其醫藥上可接受之鹽係以五個連續給藥日及二日不給藥之間歇性給藥週期以每日一次400 mg之劑量投予，而PLD在28日週期之D1時以40 mg/m<sup>2</sup>之劑量投予。



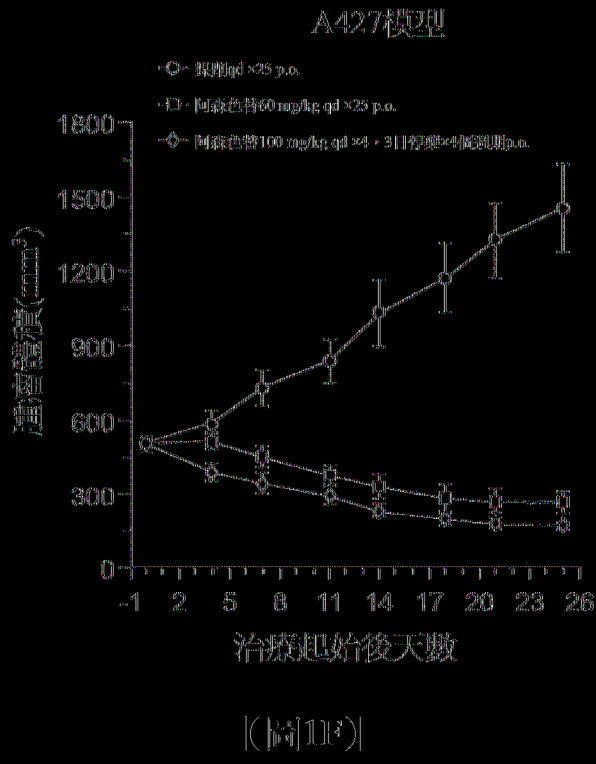


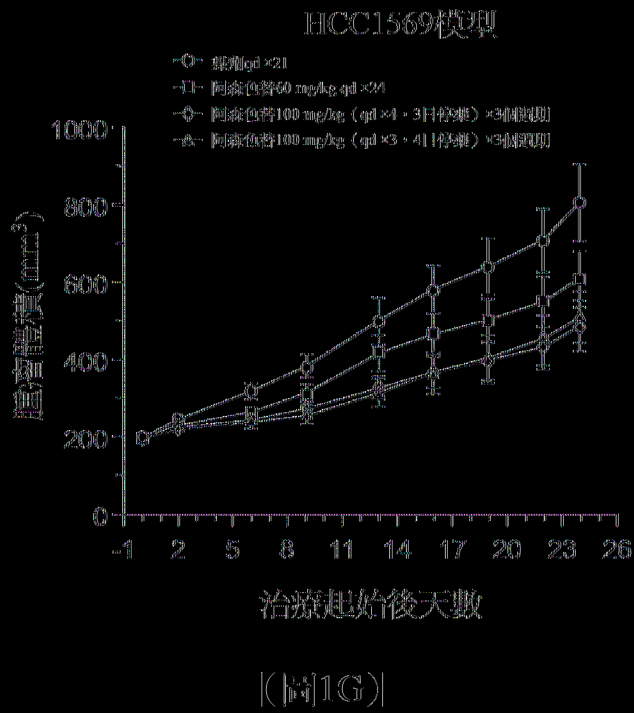




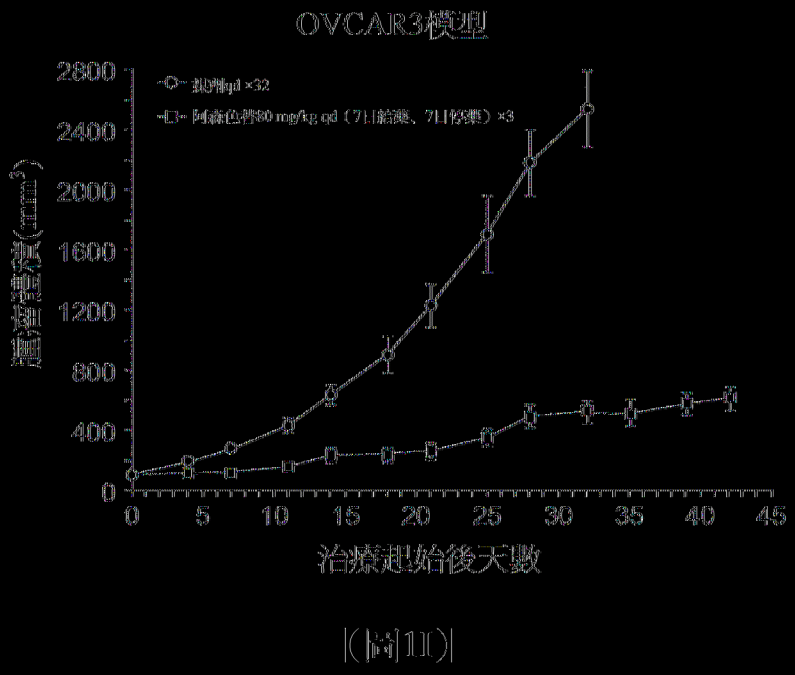


(圖113)

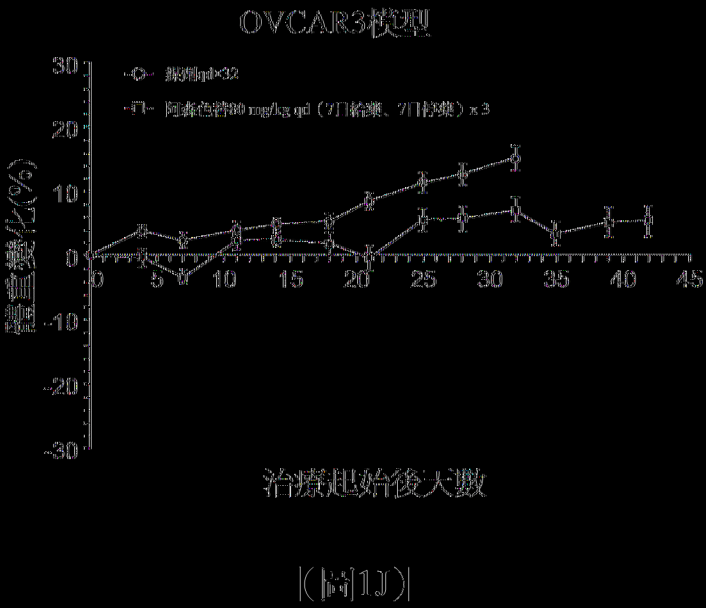






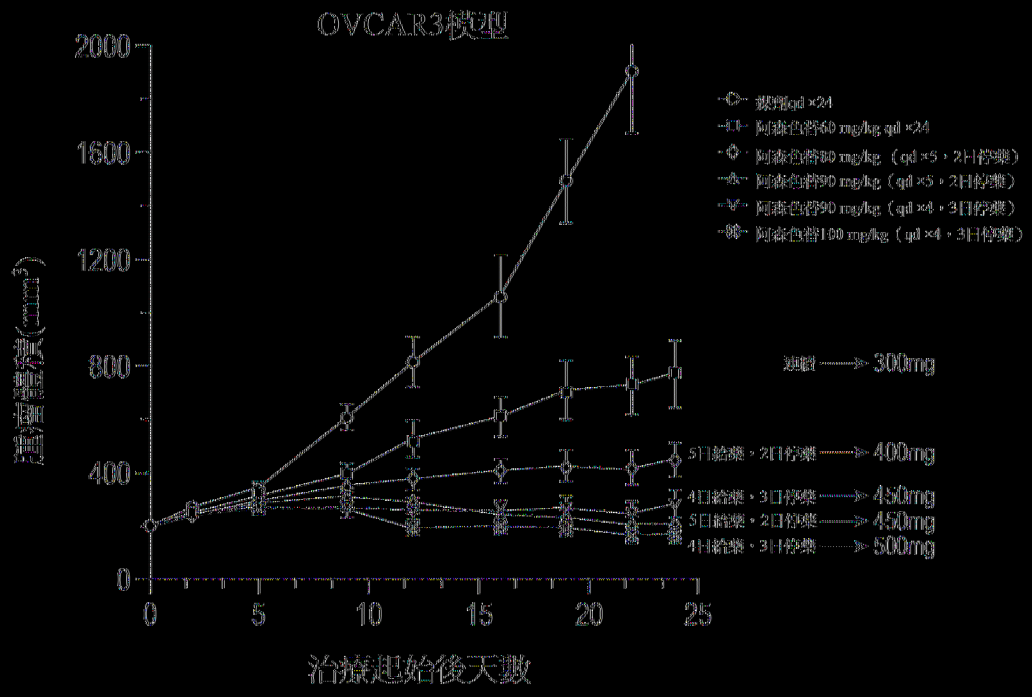


|(11)|

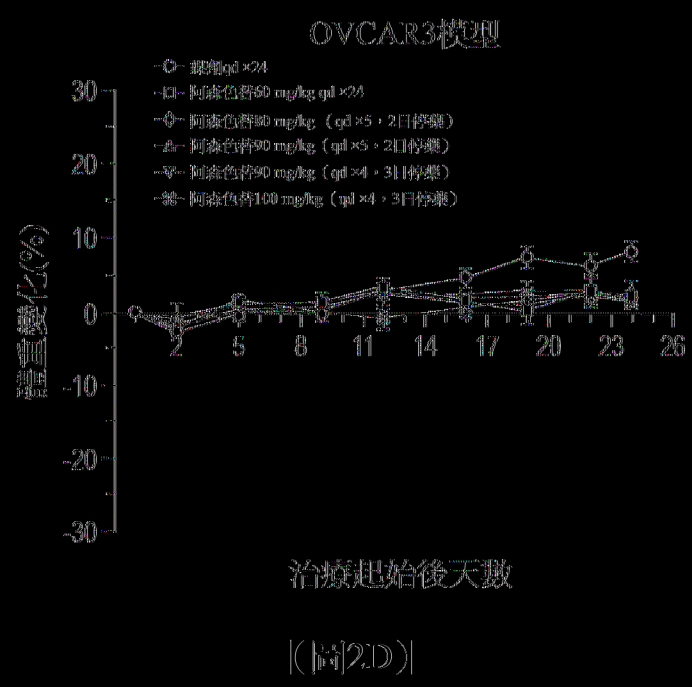






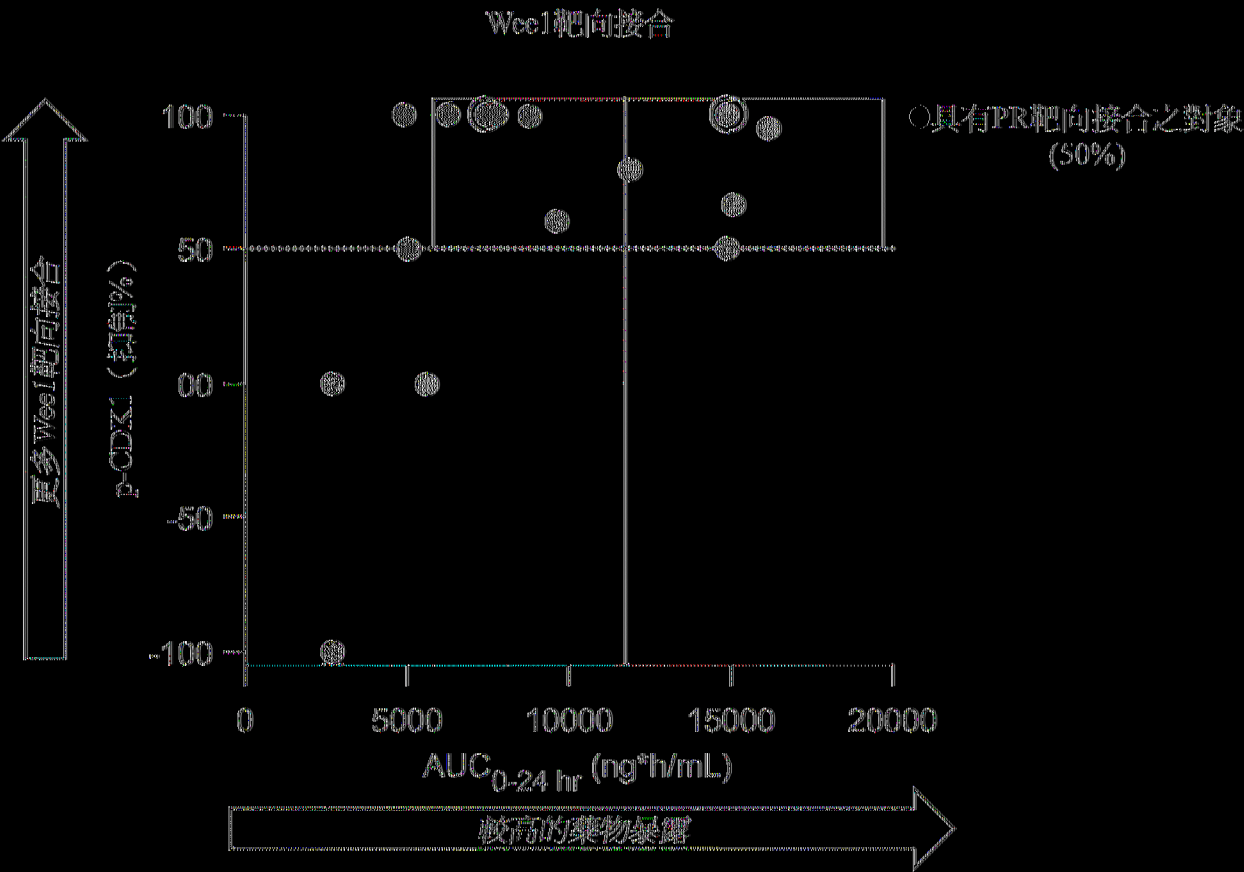


|(圖2C)|

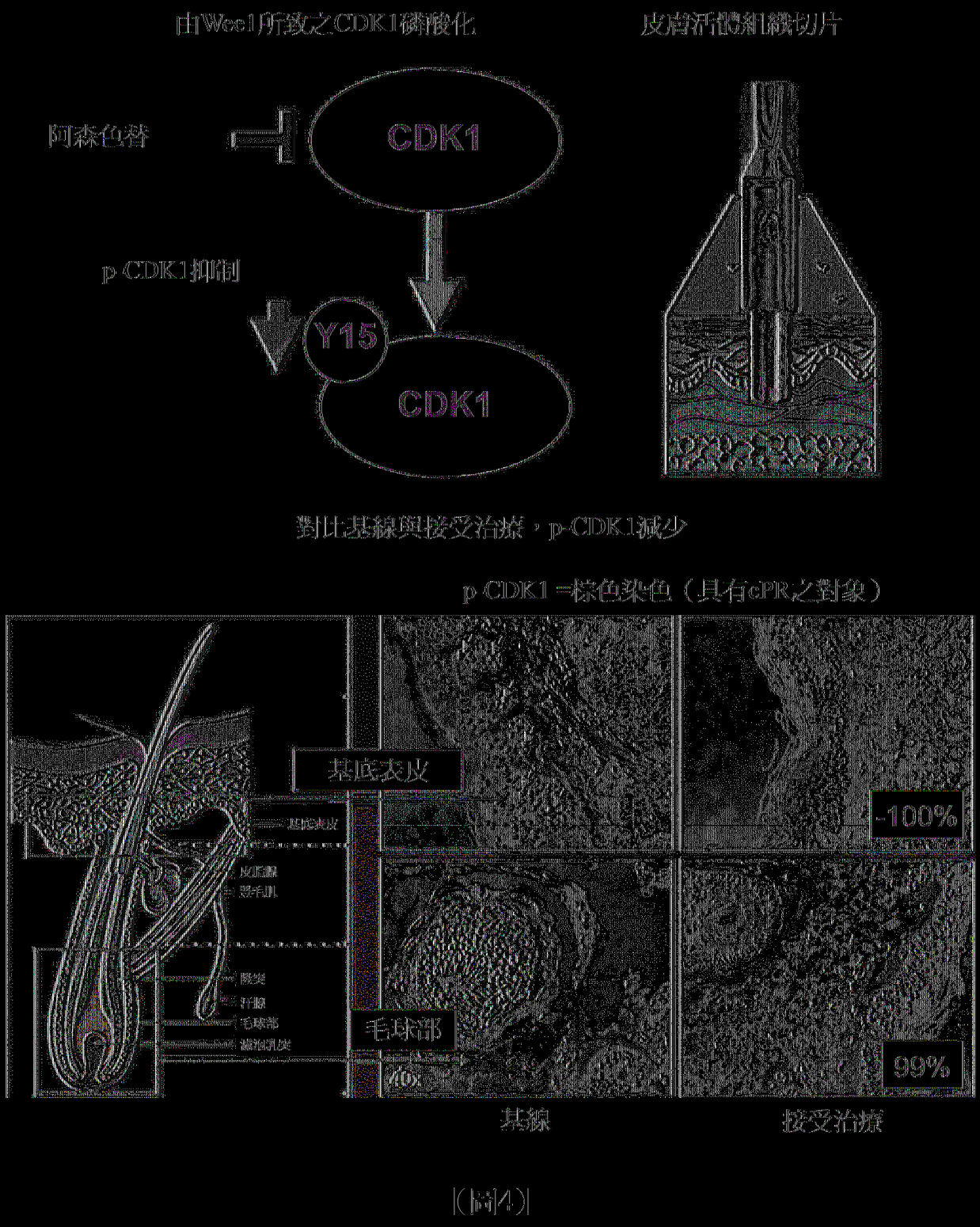




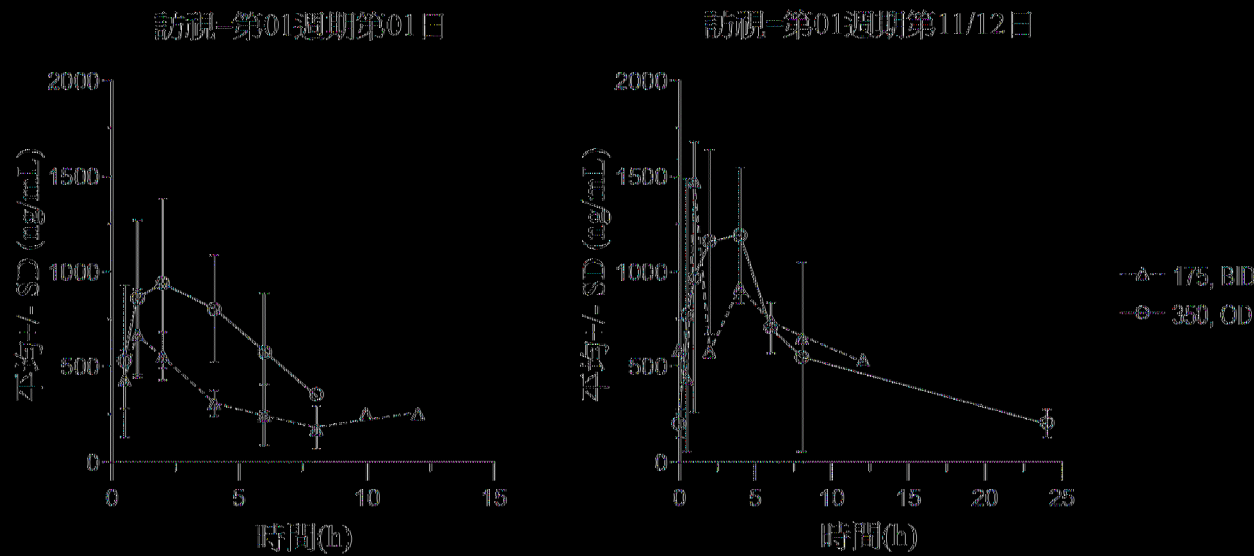




[(同)3]

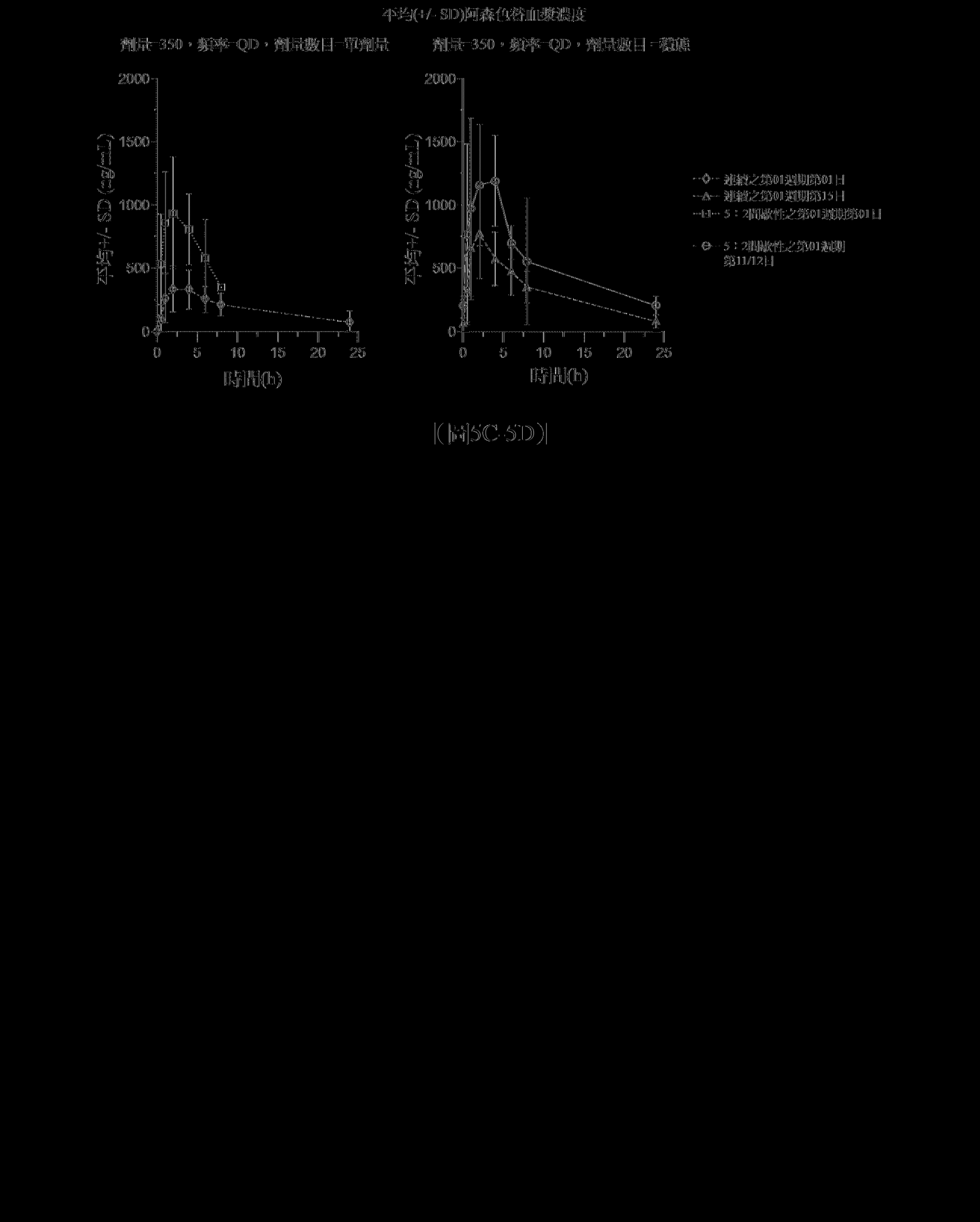


平均(±SD)阿森色替血漿濃度



[(F)5A-5B]

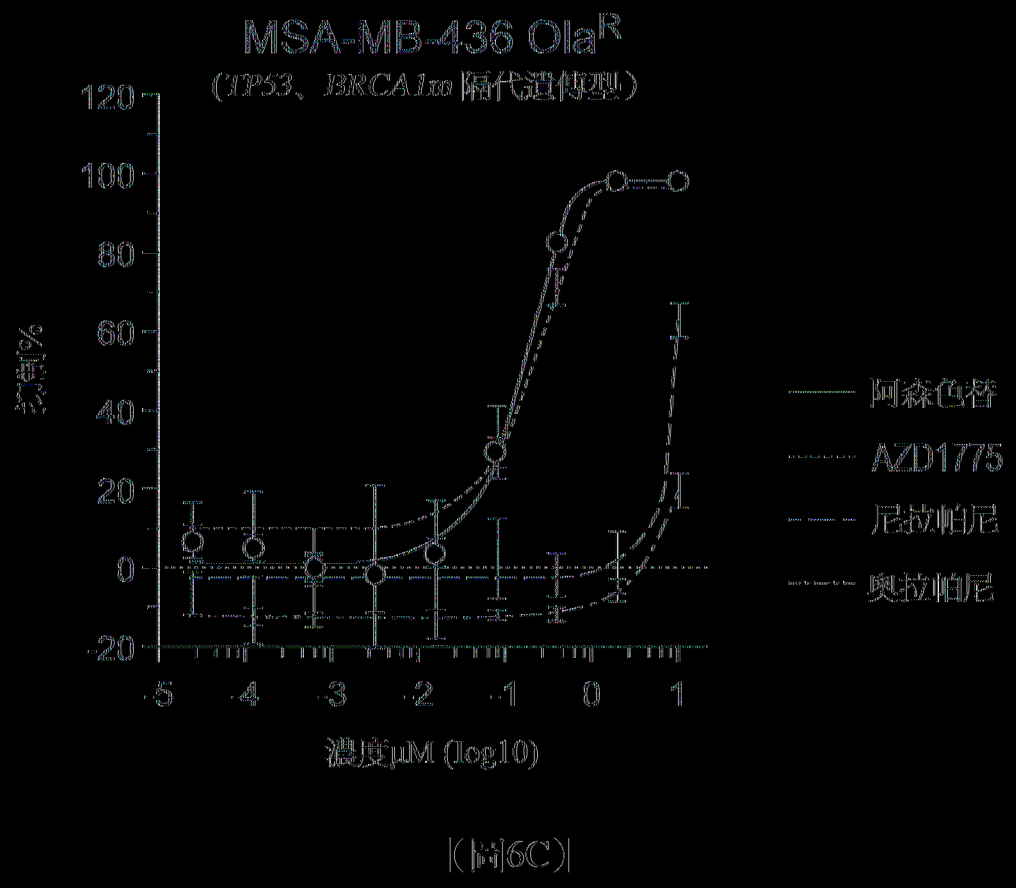
112142703 表單編號 A0202 1133056114-0

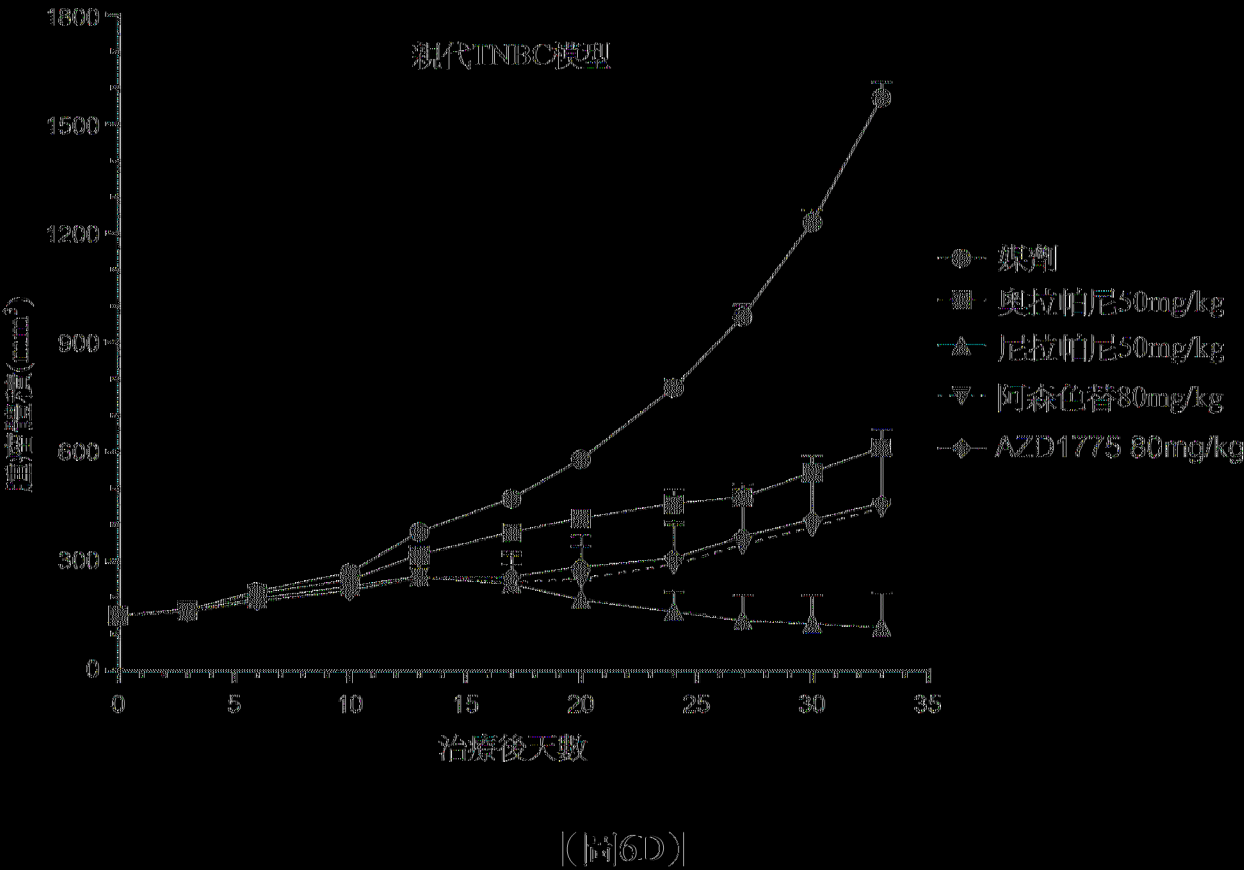


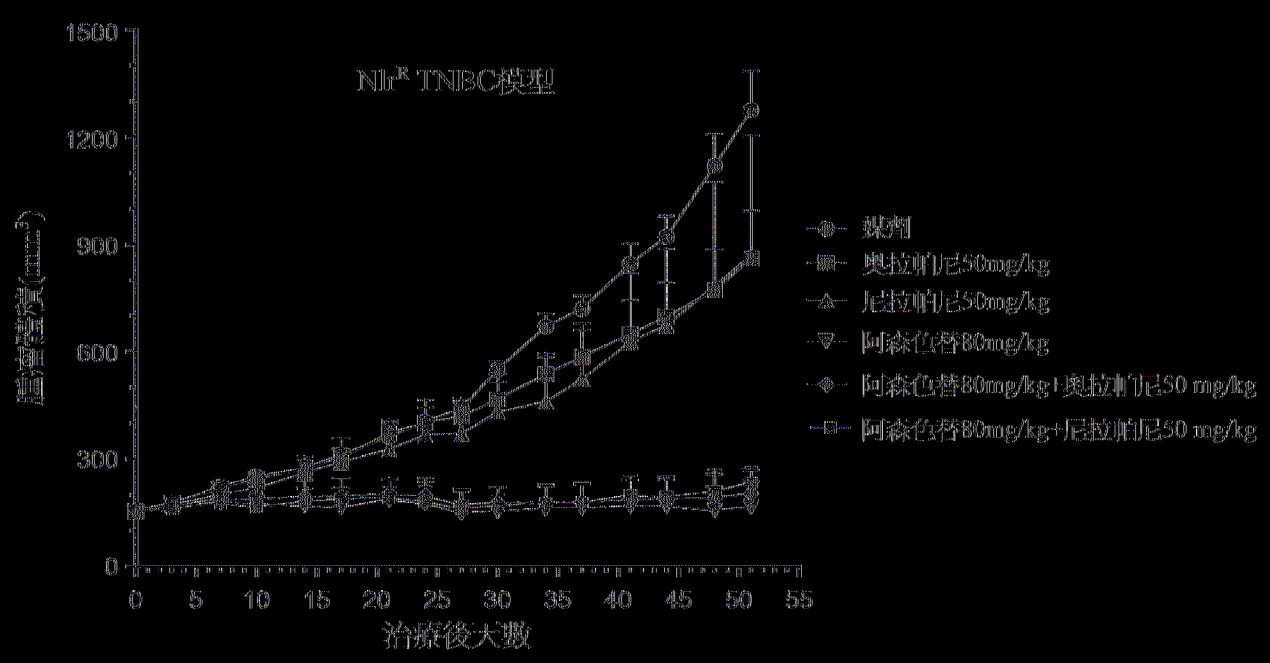




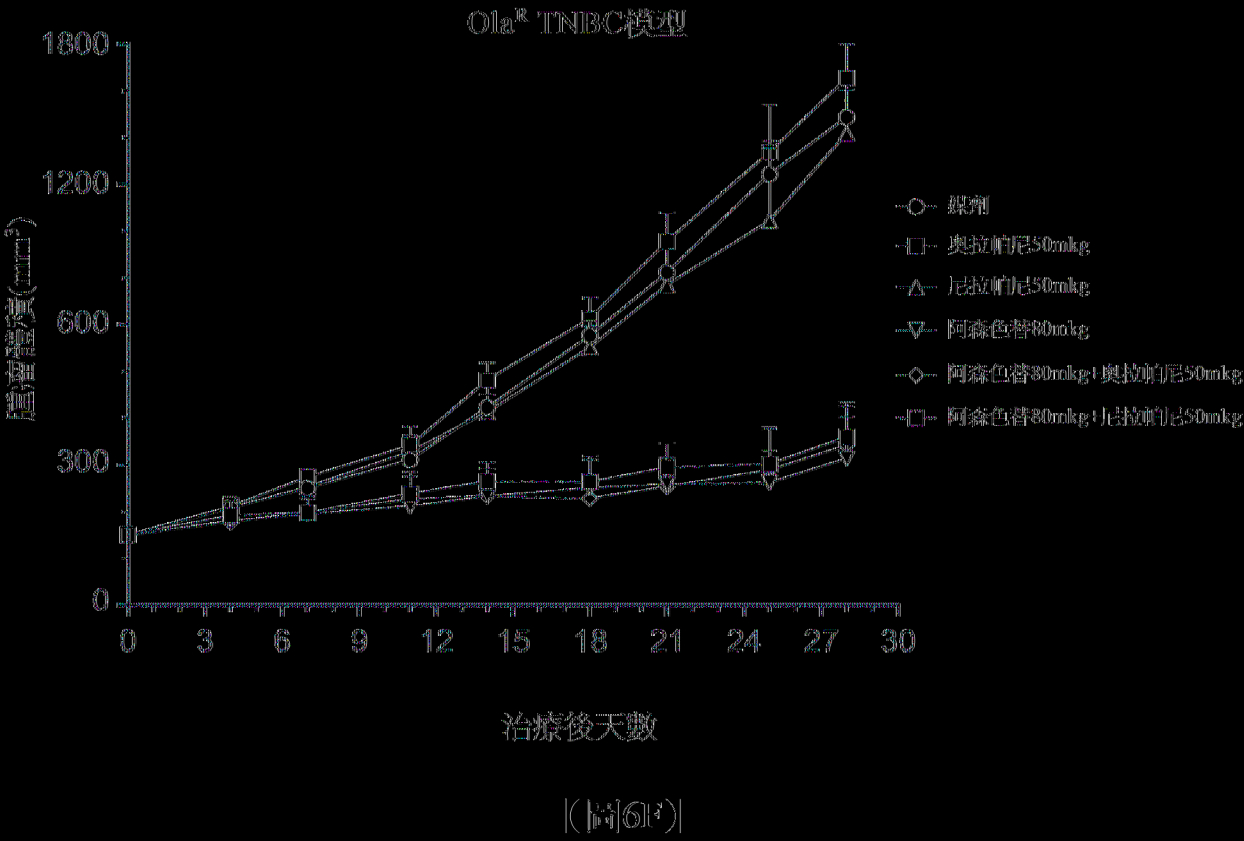




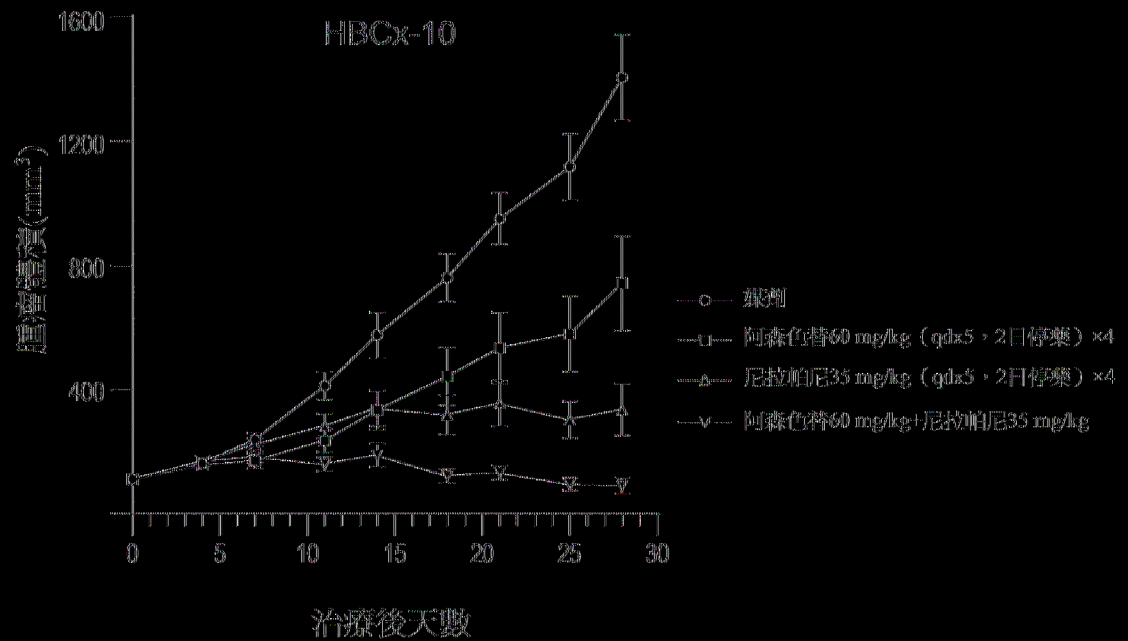




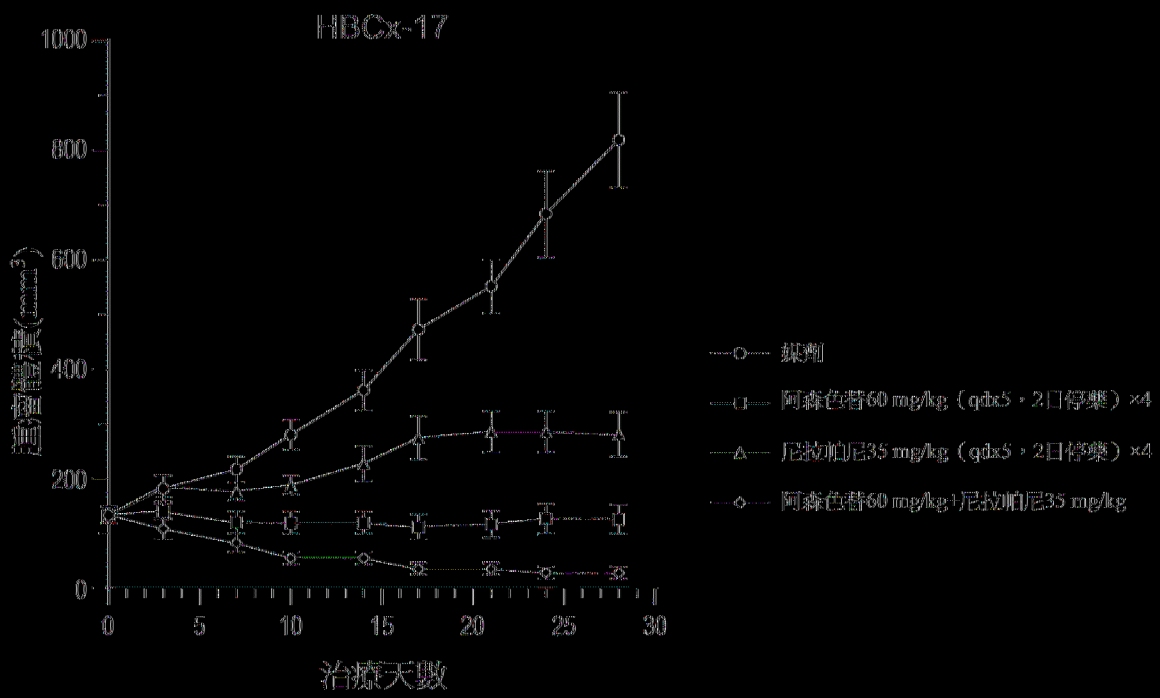
|(圖6)|



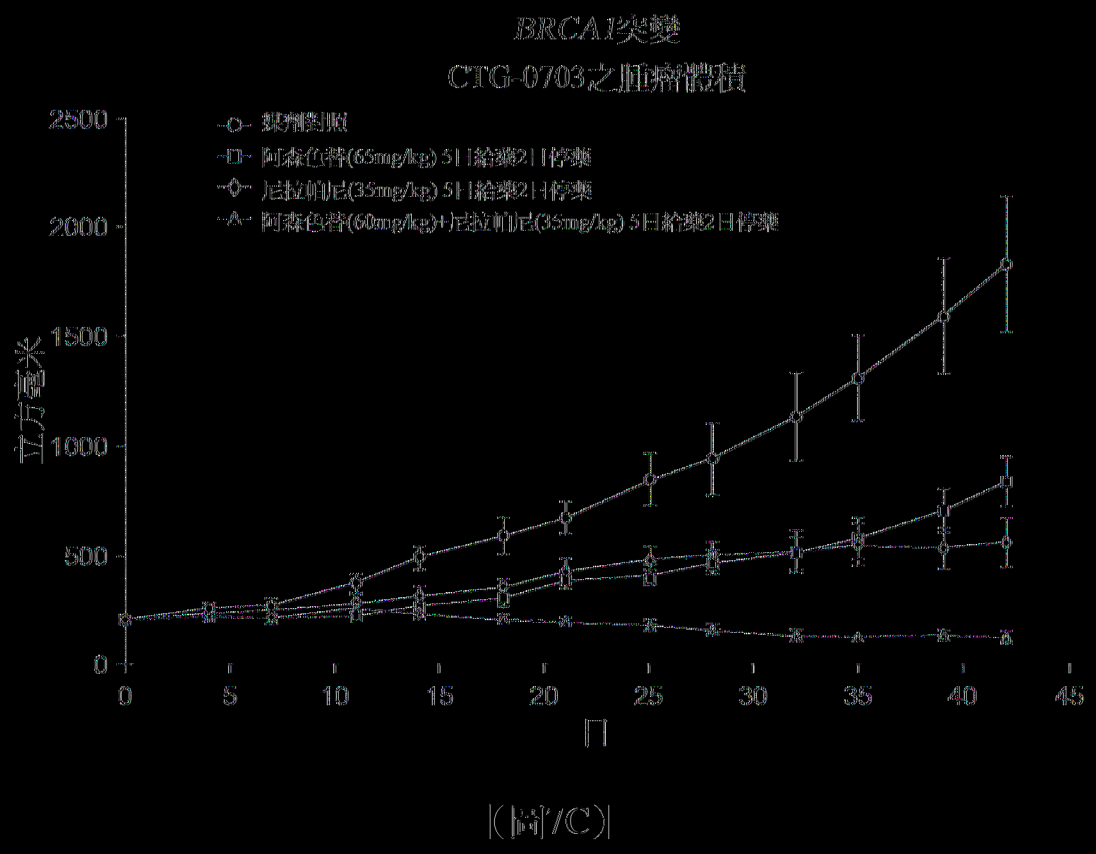


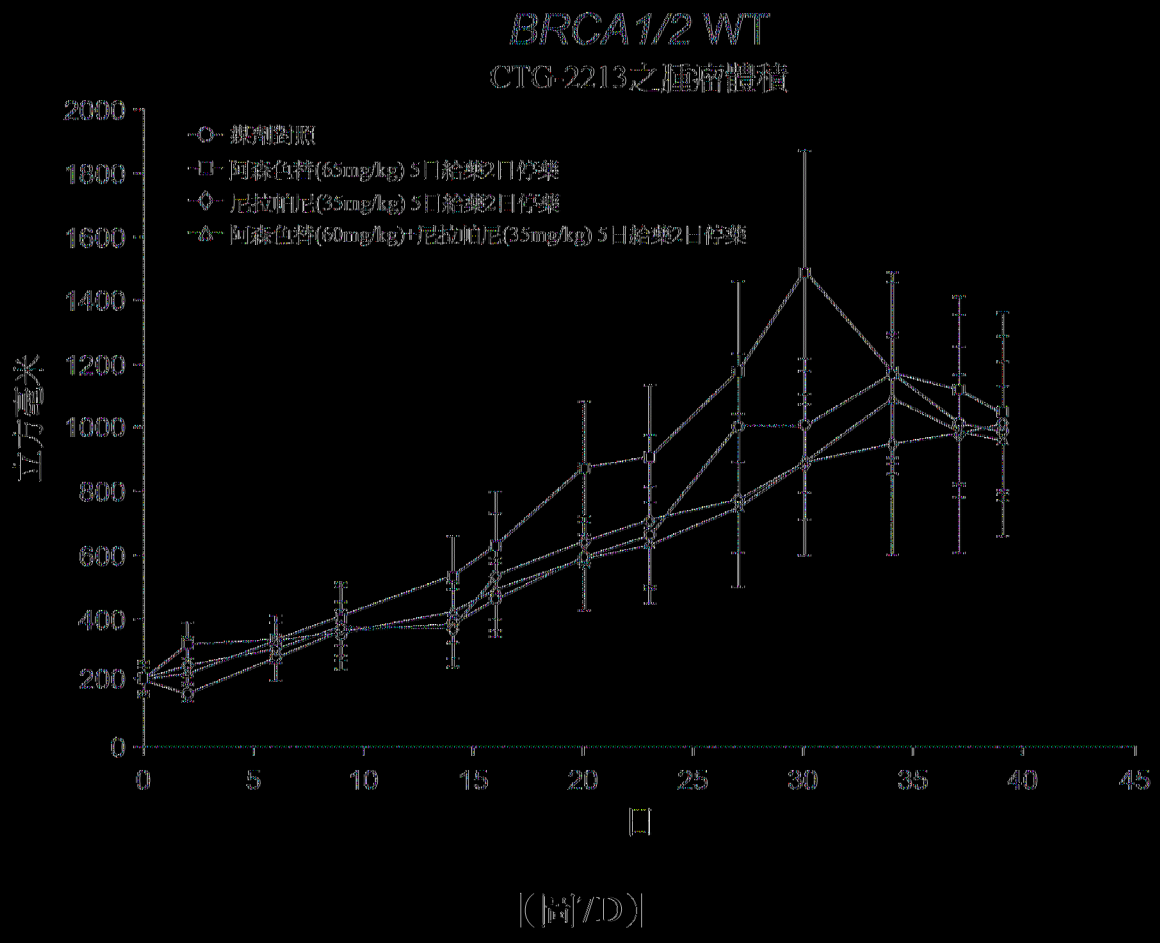


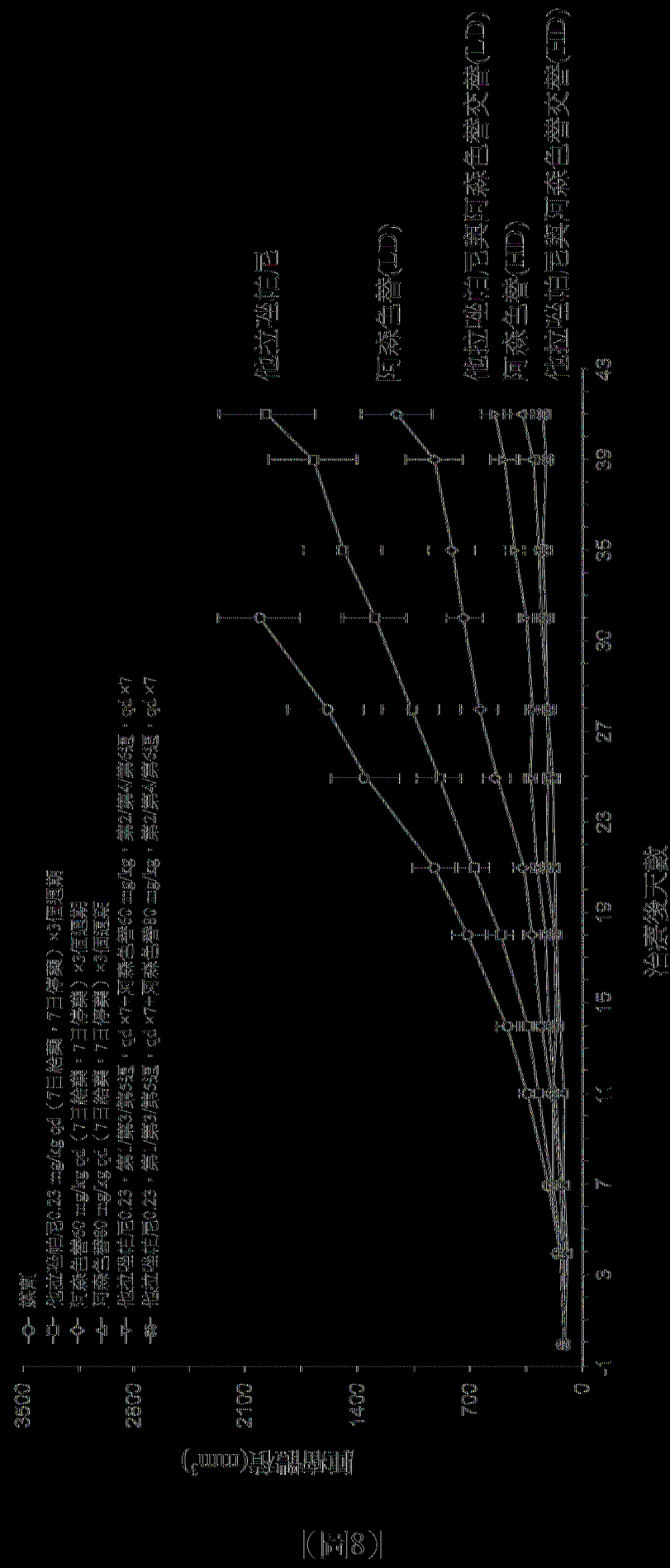
[(同/A)]

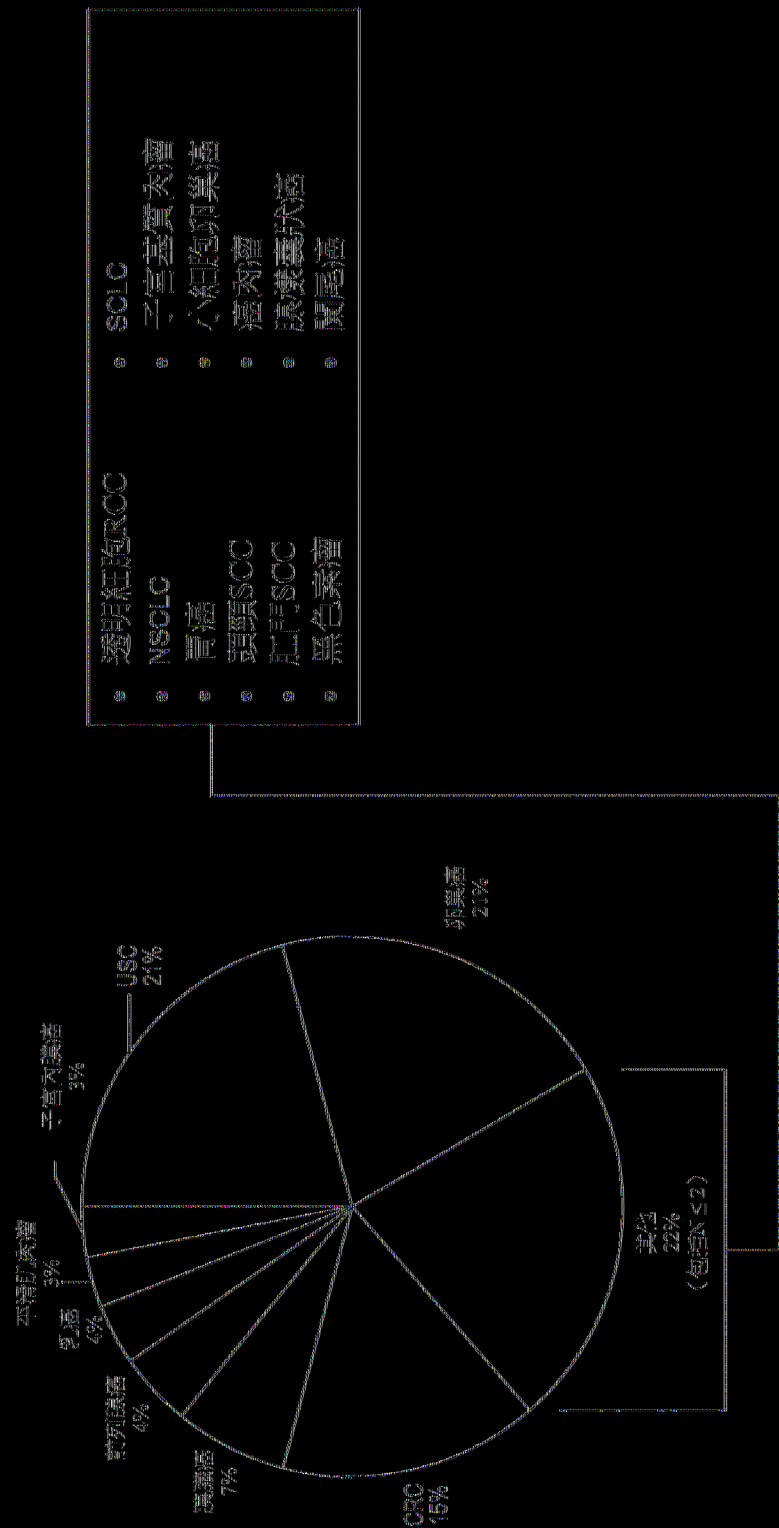


$$|(\frac{B_0}{B_1})|$$



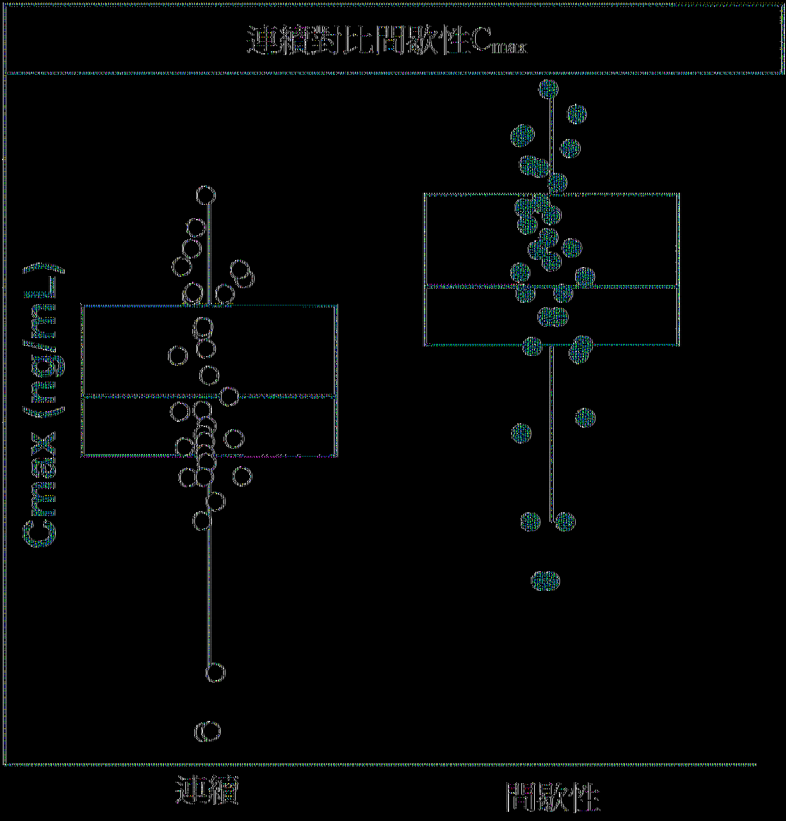




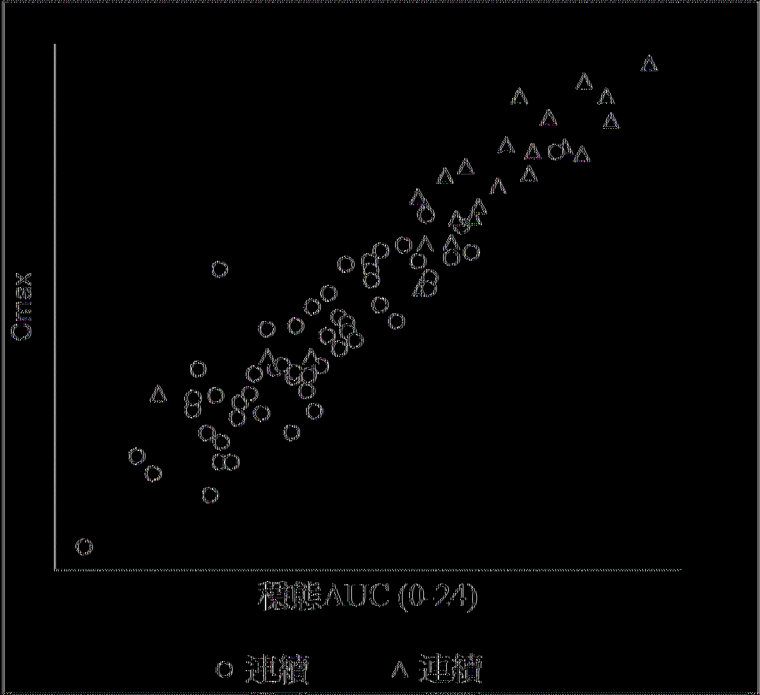


[(H)9A]

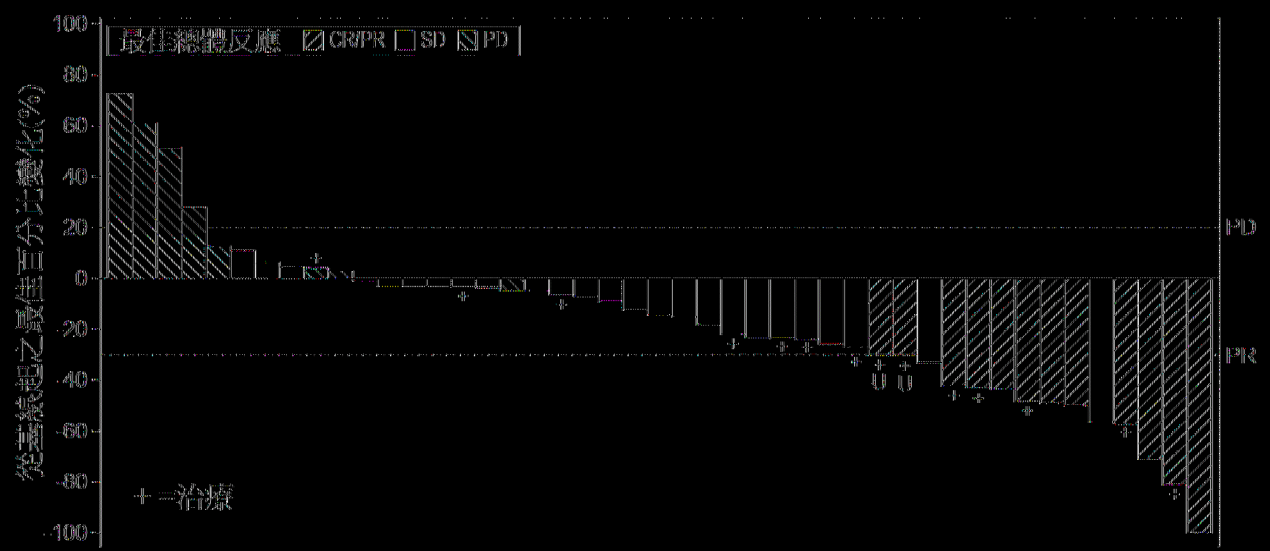




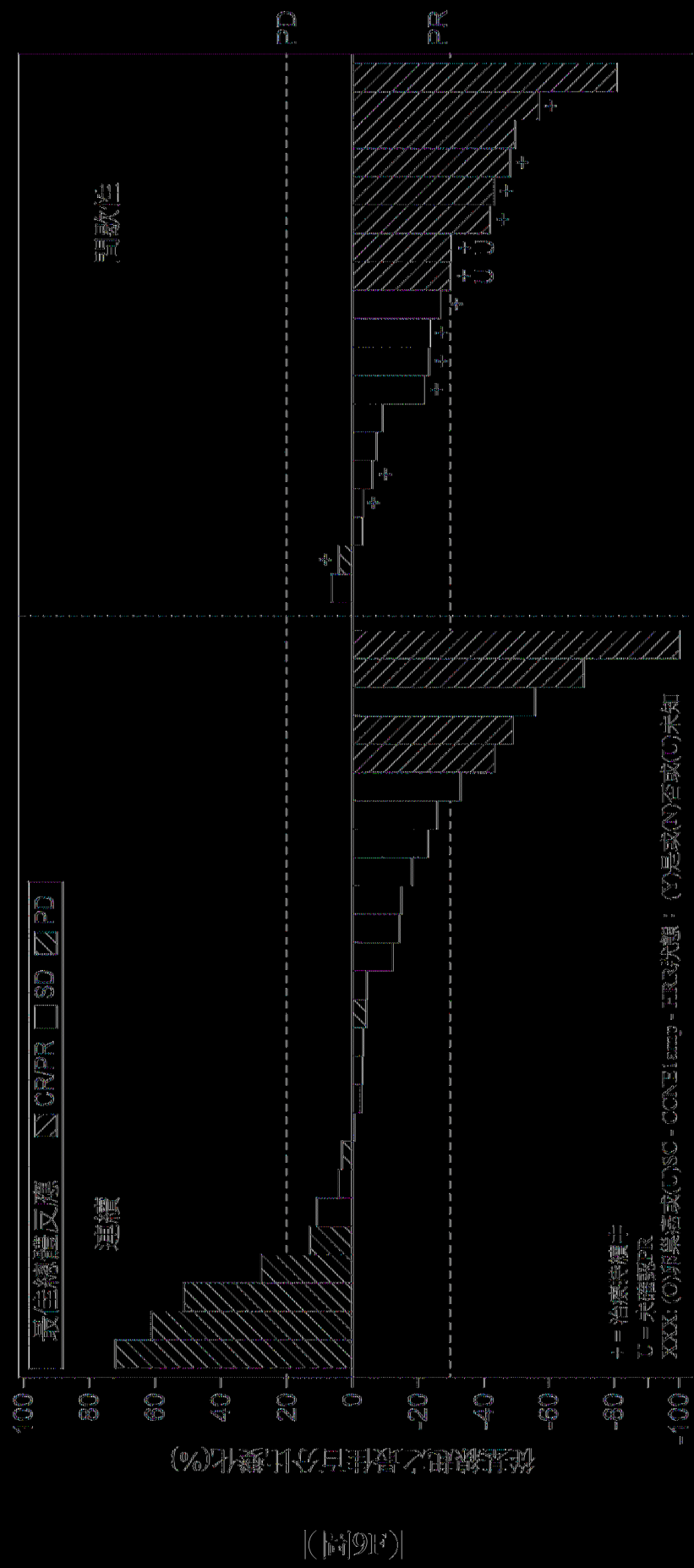
(圖9C)

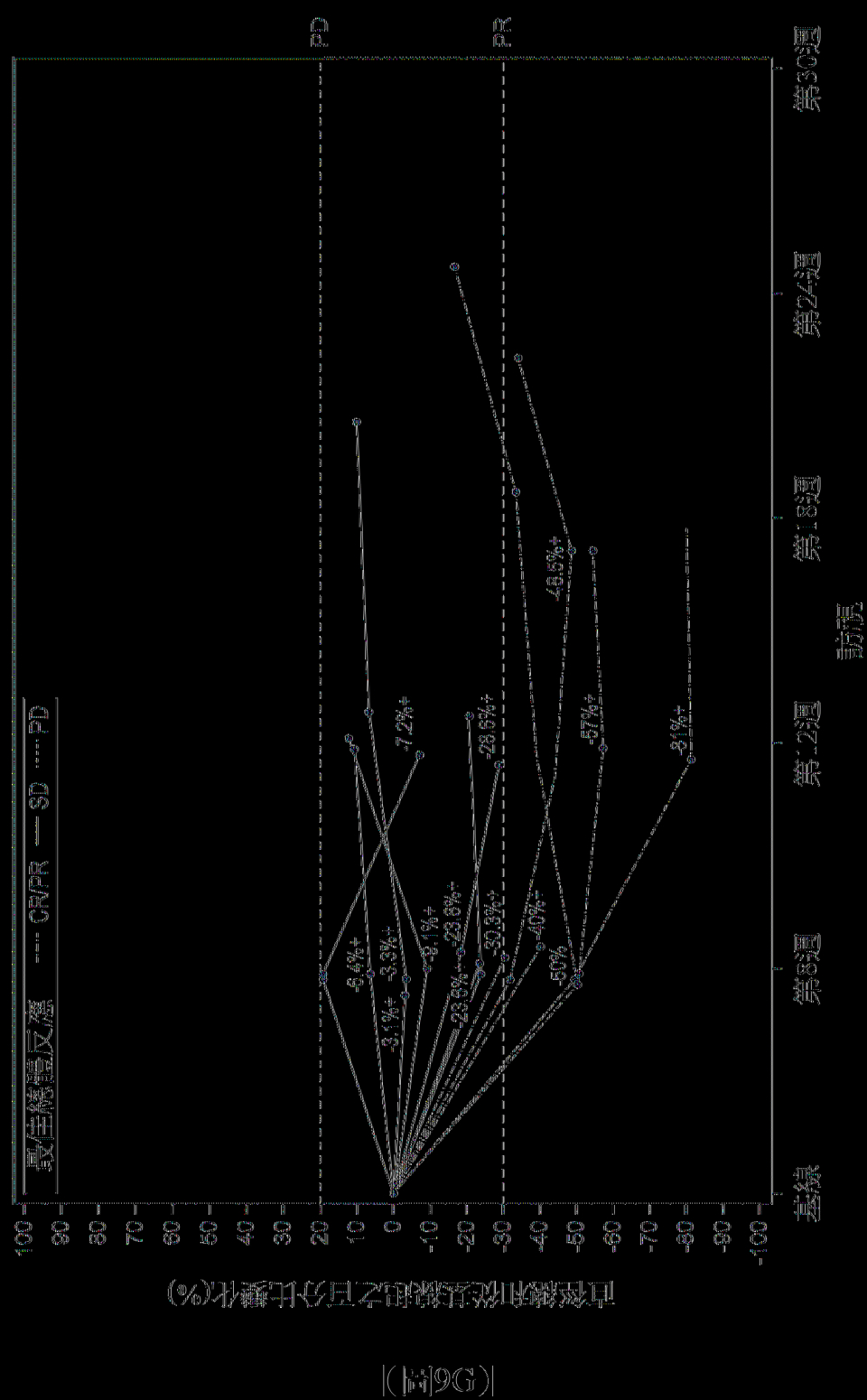


(圖9D)



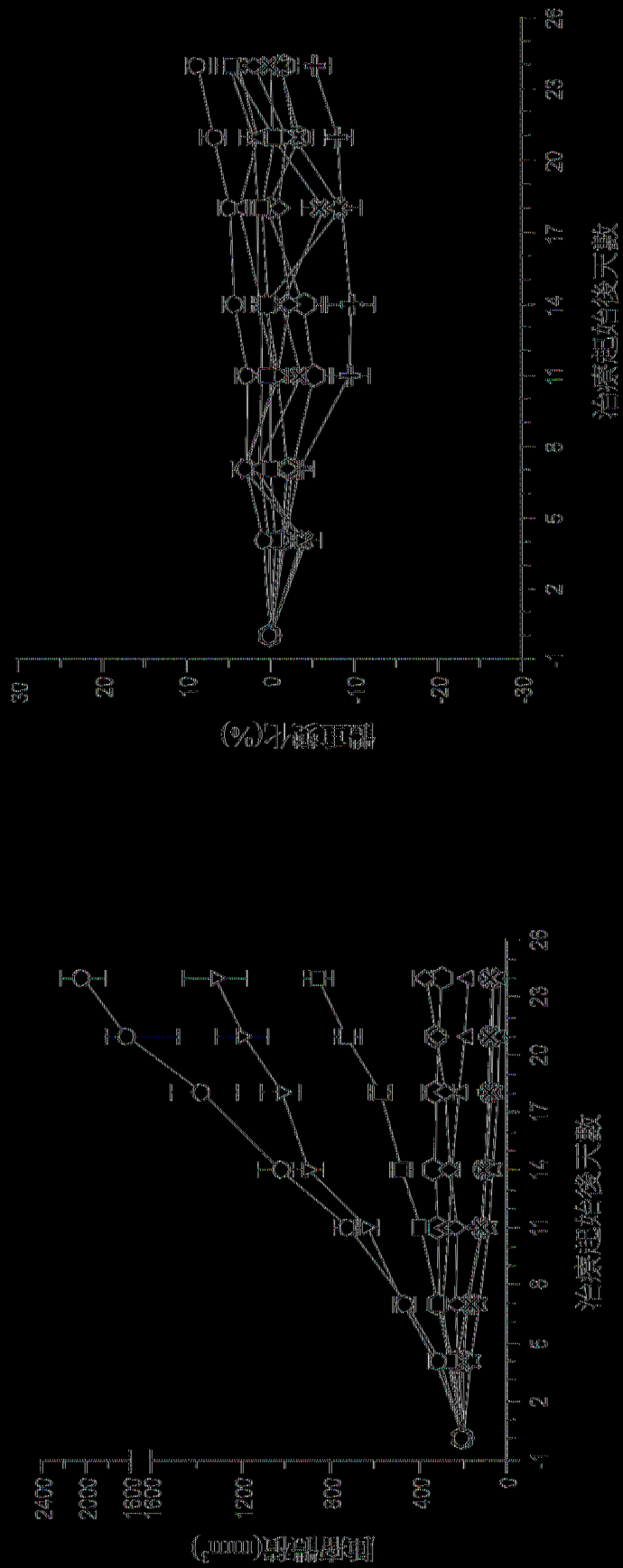
[(149E)]







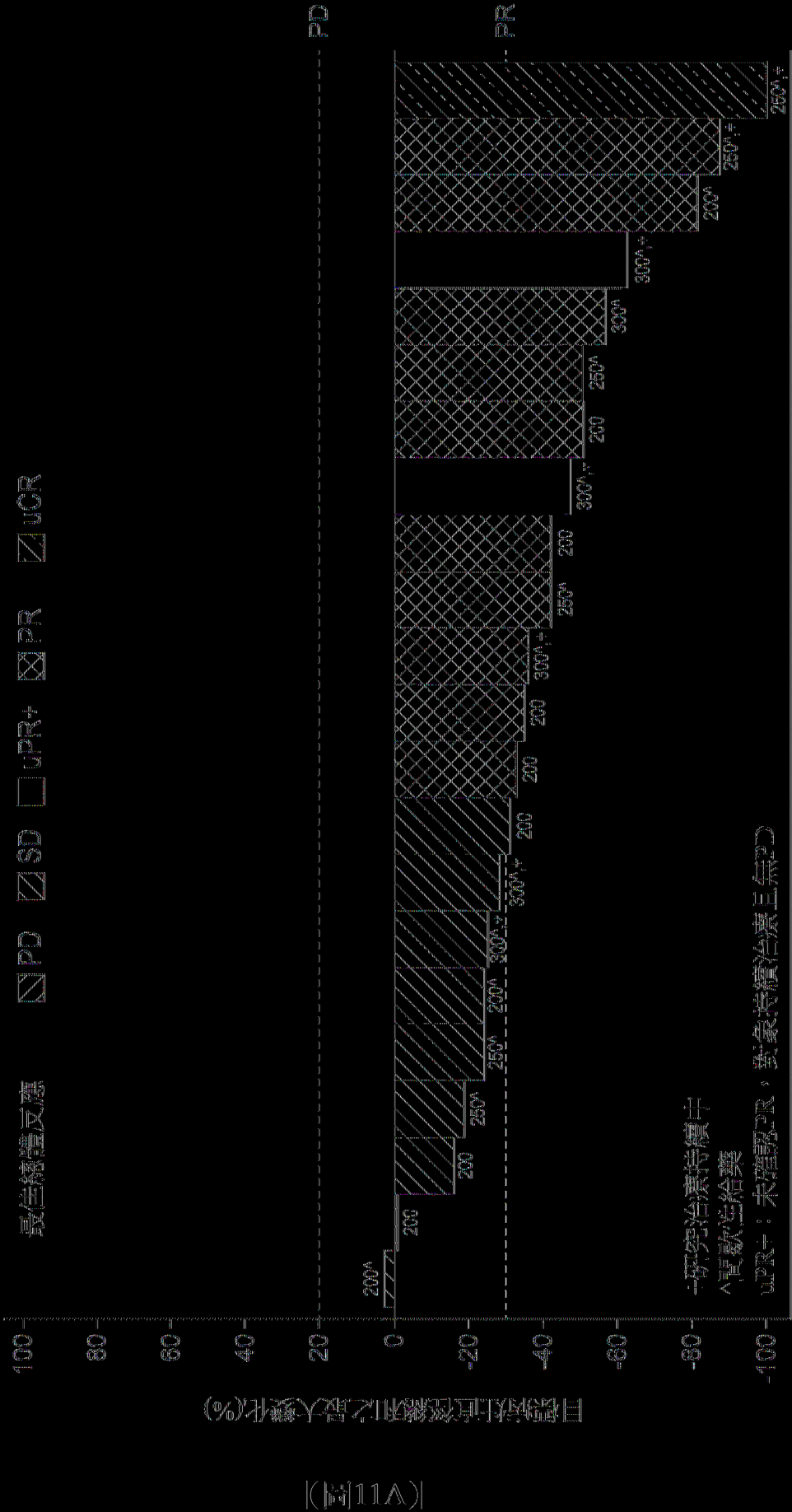




(E10A·10B)

- 飼料
- 阿司匹林 50 mg/kg (qd x5, 2日停藥)
- ◇ 阿司匹林 80 mg/kg (qd x5, 2日停藥)
- △ 太平洋紫杉醇 20 mg/kg qw x3
- ▽ 卡铂 25 mg/kg qw x3
- ◇ 阿司匹林 50 mg/kg (qd x5, 2日停藥)
- ◇ 阿司匹林 80 mg/kg (qd x5, 2日停藥)
- 太平洋紫杉醇 20 mg/kg qw
- 卡铂 25 mg/kg qw
- 阿司匹林 50 mg/kg (qd x5, 2日停藥)
- 阿司匹林 80 mg/kg (qd x5, 2日停藥)

阿森色堇+太平洋紫杉醇





恒森色替十言四代續

## 最佳節慶反應

