202038951

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本　(11)公開編號：TW 202038951 A

(43)公開日：中華民國 109 (2020) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：108141796　(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 11 月 18 日

(51)Int. Cl.：　*A61K31/444 (2006.01)*　*A61K45/06 (2006.01)*

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2018/11/16　美國　62/768,377

(71)申請人：美商亞閎股份有限公司 (美國) ARQULE, INC.　(US)

美國

(72)發明人：史瓦茲　布萊恩 SCHWARTZ, BRIAN (US)；余　毅 YU, YI (US)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無　申請專利範圍項數：76 項　圖式數：15　共 275 頁

(54)名稱

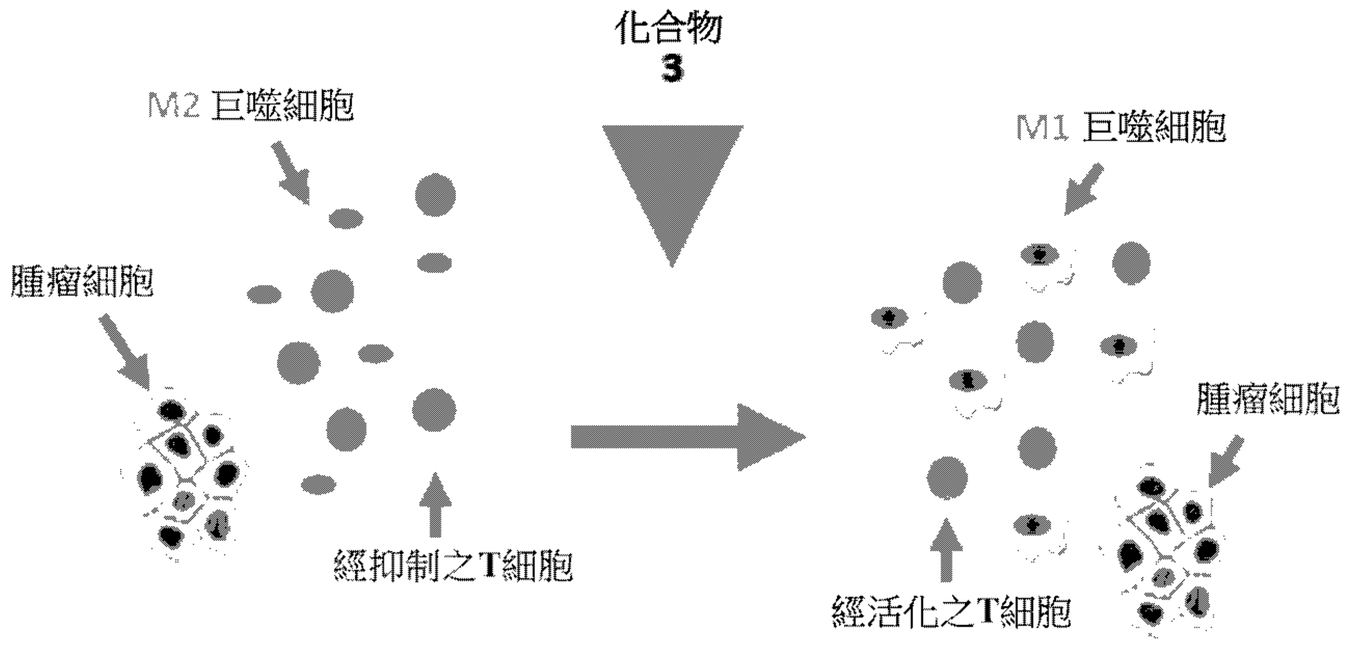
用於治療癌症之醫藥組合

(57)摘要

本發明關於治療細胞增生性疾患(諸如癌症)之方法，其包含對該治療有需要的個體投予治療有效量的組成物，該組成物包含化合物 1、化合物 2 和化合物 3 中至少一者或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥及至少一種第二治療劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，其中治療該細胞增生性疾患。

The present application is drawn to methods of treating a cell proliferative disorder, such as a cancer, comprising administering to a subject in need thereof a therapeutically effective amount of a composition comprising at least one of Compound 1, Compound 2, and Compound 3, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, hydrate, or prodrug thereof, and at least one second therapeutic agent or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, hydrate, or prodrug thereof, wherein the cell proliferative disorder is treated.

指定代表圖：



【圖 1】

202038951

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於治療癌症之醫藥組合

【英文發明名稱】

PHARMACEUTICAL COMBINATION FOR TREATMENT OF CANCER

【中文】

本發明關於治療細胞增生性疾患(諸如癌症)之方法，其包含對該治療有需要的個體投予治療有效量的組成物，該組成物包含化合物1、化合物2和化合物3中至少一者或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥及至少一種第二治療劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，其中治療該細胞增生性疾患。

【英文】

The present application is drawn to methods of treating a cell proliferative disorder, such as a cancer, comprising administering to a subject in need thereof a therapeutically effective amount of a composition comprising at least one of Compound 1, Compound 2, and Compound 3, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, hydrate, or prodrug thereof, and at least one second therapeutic agent or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, hydrate, or prodrug thereof, wherein the cell proliferative disorder is treated.

【指定代表圖】第(1)圖。
【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於治療癌症之醫藥組合

【英文發明名稱】

PHARMACEUTICAL COMBINATION FOR TREATMENT OF CANCER

【技術領域】

【0001】本申請案關於用於治療癌症之醫藥組合。

相關申請案

【0002】本申請案請求在2018年11月16日申請之美國申請案第No. 62/768,377號之優先權及權益，將其內容以其全文併入本文以供參考。

【先前技術】

【0003】癌症為美國第二大死亡原因，僅次於心臟病。儘管在癌症診斷及治療方面有最新的進步，若儘早發現癌症，以手術及放射療法可能治癒，但是目前用於轉移性疾病的藥物療法大多為姑息療法且很少提供長期治癒。即使以新療法進入市場，但對作為第一線療法的單一療法或與現有藥劑之組合及作為抗藥性腫瘤治療的第二線和第三線療法有效的新藥物仍有需求。

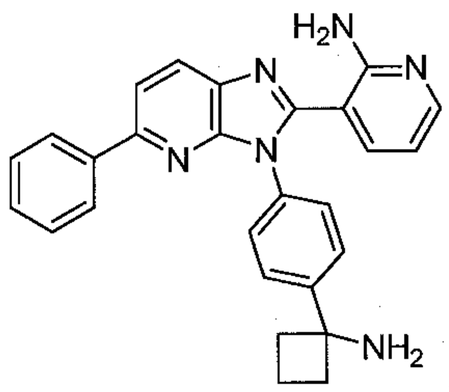
【0004】AKT蛋白質家族(其成員亦被稱為蛋白質激酶B (PKB))在哺乳動物細胞傳訊中扮演重要角色。在人類中，在AKT家族中有三種基因：Akt1、Akt2及Akt3。該等基因編碼絲胺酸/蘇胺酸特異性蛋白質激酶家族成員之酶。Akt1係藉由抑制細胞凋亡過程而涉及細胞存活途徑。Akt1亦能夠誘導蛋白質合成途徑，且因此為導致骨骼肌肥大及一般組織生長之細胞途徑中的關鍵傳訊蛋白質。Akt2為胰島素傳訊途徑中重要的傳訊分子且為誘導葡萄糖轉運所必要的。Akt3的角色不太明確，儘管其似乎主要表現在腦中。

【0005】AKT家族係藉由結合及調節許多下游效應子(例如核因子-Kb、Bcl-2家族蛋白質及鼠雙微體2 (MDM2))而調節細胞存活及代謝。已知Akt1在細胞週期中扮演一角色。而且，經活化之Akt1可使遭受可能的致突變衝擊的細胞增生及存活，且因此可促成在其他基因中獲致突變。Akt1亦牽連血管生成及腫瘤發生。研究顯示缺乏Akt1會增強與皮膚及血管中的基質異常相關聯的病理性血管生成及腫瘤生長。因為Akt1可阻礙細胞凋亡且從而促進細胞存活，所以其為許多癌症類型的主要因子。

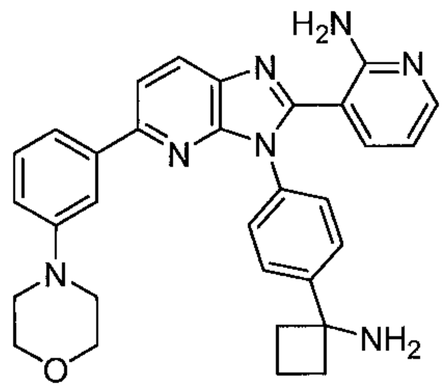
【0006】因此，對調節各種基因及傳訊途徑(例如AKT蛋白質)之醫藥組合與方法及治療增生性疾患(包括癌)之方法仍有需求。本發明滿足該等需求。

【發明內容】

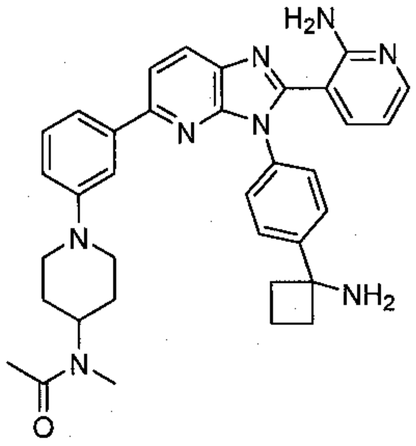
【0007】本發明提供醫藥組成物，其包含治療有效量的下列化合物中至少一者



化合物 1



化合物 2



化合物 3

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥及至少一種第二治療劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

【0008】本發明提供套組，其包含治療有效量的化合物1、化合物2和化合物3中至少一者或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥及至少一種第二治療劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

【0009】本發明提供醫藥包裝，其包含治療有效量的化合物1、化合物2和化合物3中至少一者或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥及至少一種第二治療劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

【0010】本發明提供治療或預防細胞增生性疾患之方法，其包含對該治療有需要的個體投予治療有效量的化合物1、化合物2和化合物3中至少一者或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥及至少一種第二治療劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，其中治療或預防細胞增生性疾患。

【0011】本發明提供治療或預防細胞增生性疾患之方法，其包含對該治療有需要的個體投予治療有效量的組成物，該組成物包含化合物1、化合物2和化合物3中至少一者或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥及至少一種第二治療劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，其中治療或預防細胞增生性疾患。

【0012】細胞增生性疾患可為AKT、PIK3CA、PTEN、雄性素受體及雌性素受體中至少一者突變的結果。細胞增生性疾患可為癌症。癌可為肺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、結腸癌、乳癌、胰腺癌、前列腺癌、肛門癌、腎癌、子宮頸癌、腦癌、胃(gastric/stomach)癌、頭與頸癌、甲狀腺癌、膀胱癌、子宮內膜癌、子宮癌、腸癌、肝癌、白血病、淋巴瘤、T細胞淋巴胚細胞白血病、原發性體液淋巴瘤、慢性骨髓性白血病、黑色素瘤、默克爾(Merkel)細胞癌、卵巢癌、肺泡狀軟組織肉瘤(ASPS)、明亮細胞肉瘤(CCS)、柏哲德氏(Paget)症、橫紋肌肉瘤、血管肉瘤、膽管癌或肝細胞癌。癌可為子宮內膜癌、卵巢癌、原發性體液淋巴瘤、T細胞淋巴胚細胞白血病、橫紋肌肉瘤、柏哲德氏症、血管肉瘤、胰臟內分泌瘤、肛門鱗狀細胞癌、默克爾細胞癌、激素受體陽性乳癌或管腔乳癌、頭與頸鱗狀細胞癌、肺鱗狀細胞癌、胃癌或甲狀腺癌。在一些實施態樣中，癌為實性瘤。在一些實施態樣中，癌為結腸癌、前列腺癌、乳癌、子宮內膜癌、頭與頸癌或骨肉瘤。

【0013】細胞增生性疾患可為非癌症狀、疾病或疾患。非癌症狀、疾病或疾患可為垂體腺瘤、利什曼體病、皮膚相關性過度增生性疾患、牛皮癬、濕疹、色素過多疾患、眼部相關性過度增生性疾患、年齡相關性黃斑部病變、疱疹單純型病毒、PIK3CA相關性過度生長病譜(PROS)、普洛提斯(Proteus)症候群、巨趾症候群、斑色魚鱗癬、CLOVES症候群、異位性皮膚炎、LEOPARD症候群、全身性硬化症、小腦脊髓運動失調症第1型、纖維脂肪性過度增生、單側過度增生-多發性脂瘤病症候群、巨腦症、罕見低血糖症、先天性靜脈及淋巴畸形骨肥大症候群(Klippel-Trenaunay syndrome)、缺陷瘤、考登氏症候群(Cowden syndrome)或過度增生-高糖血症。細胞增生性疾患可為垂體腺瘤、普洛提斯症候群、纖維脂肪性過度增生、CLOVES症候群、巨趾症候群、斑色魚鱗癬、LEOPARD症候群、疱疹單純型病毒、利什曼體病、牛皮癬、異位性皮膚炎、小腦脊髓運動失調症第1型或全身性硬化症。

【0014】除非另有其他定義，否則本文所使用之所有技術及科學術語具有一般熟習本發明所屬技術領域者共同理解的相同意義。在說明書中，單數形式亦包括複數，除非上下文另有明確的規定。儘管類似或等同於那些本文所述之方法及材料可用於本發明之實施或測試，但是在下文說明適合的方法及材料。併入本文所提及之所有出版品、專利申請案、專利及其他參考文獻以供參考。不承認本文

所引用之參考文獻為所請求之申請案的先前技術。在矛盾的情況下，以本說明書(包括定義)為主。另外，材料、方法及實例僅為例證而已且不意欲為限制。

【0015】本申請案的其他特徵及優點係自下列的詳細說明及申請專利範圍顯而易見。

【圖式簡單說明】

【0016】[圖1]為顯示以化合物3抑制AKT使促腫瘤M2巨噬細胞轉變成抗腫瘤M1巨噬細胞，導致對抗腫瘤之T細胞反應活化的示意圖。

【0017】[圖2]為顯示在作為單一劑的30 mg/kg之化合物3連續投予5天及休息2天或10 mg/kg之抗PD-1抗體每週投予兩次或組合投予10天後，在攜有CT-26小鼠結腸腫瘤之同基因小鼠(BALB/cByJ)中的腫瘤體積變化之圖形。

【0018】[圖3A]為顯示在以阿那曲唑(anastrozole) (200 μM)、化合物3 (20 nM)或阿那曲唑與化合物3之組合治療後，具有PIK3CA/R1突變的ER陽性子宮內膜癌細胞(MFE-280；ER+，PIK3CAH1047Y)以相對剩餘細胞所測量之增強的抗增生活性的圖形。

【0019】[圖3B]為顯示在以阿那曲唑(200 μM)、化合物3 (50 nM)或阿那曲唑與化合物3之組合治療後，具有PIK3CA/R1突變的ER陽性子宮內膜癌細胞(子宮內膜癌細胞系(Ishikawa)；ER+，PIK3R1T319fs*1&V290fs*1)以相對剩餘細胞所測量之增強的抗增生活性的圖形。

【0020】[圖3C]為顯示在以氟維司群(fulvestrant)(10 μM)、化合物3 (25 nM)或氟維司群與化合物3之組合治療後，具有PIK3CA/R1突變的ER陽性子宮內膜癌細胞(MFE-280；ER+，PIK3CAH1047Y)以相對剩餘細胞所測量之增強的抗增生活性的圖形。

【0021】[圖3D]為顯示在以氟維司群(fulvestrant)(10 μM)、化合物3 (50 nM)或氟維司群與化合物3之組合治療後，具有PIK3CA/R1突變的ER陽性子宮內膜癌細胞(子宮內膜癌細胞系；ER+，PIK3R1T319fs*1&V290fs*1)以相對剩餘細胞所測量之增強的抗增生活性的圖形。

【0022】[圖4]為顯示在以恩雜魯胺(enzalutamide)(20 μM)、化合物3 (25 nM)或恩雜魯胺與化合物3之組合治療後，在LNCaP前列腺癌細胞中的雄性素受體(AR)及AKT途徑抑制以相對剩餘細胞所測量之增強的抗增生活性的圖形。

【0023】[圖5]為一系列西方墨點，其描述在以恩雜魯胺(20 μM)、化合物3 (0.1 mM)或恩雜魯胺與化合物3之組合治療後，在LNCaP前列腺癌細胞中的雄性素受體、pAKT(S473)及經切割之PARP表現水平的變化。

【0024】[圖6]為顯示在作為單一劑的25 mg/kg之化合物3連續投予5天及休息2天或2.5 mg之氟維司群每天投予或組合投予31天後，在攜有AKTE17K突變的ER+乳房腫瘤細胞之雌性無胸腺裸鼠(J:NU(Foxn1^{nu})中的腫瘤體積變化的圖形。

【0025】[圖7]為顯示在作為單一劑的25 mg/kg之化合物3連續投予5天及休息2天或2.5 mg之氟維司群平穩劑量投予或組合投予31天後，在攜有AKTE17K突變的ER+乳房腫瘤細胞之雌性無胸腺裸鼠(J:NU(Foxn1^{nu})中的體重變化的圖形。

【0026】[圖8]為顯示在作為單一劑的25 mg/kg之化合物3連續投予5天及休息2天、2.5 mg氟維司群每天投予、50 mg/kg之帕博西里(palbociclib)每天投予、組合或三重組合投予31天後，在攜有AKTE17K突變的ER+乳房腫瘤細胞之雌性無胸腺裸鼠(J:NU(Foxn1^{nu})中的腫瘤體積變化的圖形。

【0027】[圖9]為顯示在作為單一劑的25 mg/kg之化合物3連續投予5天及休息2天、2.5 mg氟維司群每天投予、50 mg/kg之帕博西里每天投予、組合或三重組合投予31天後，在攜有AKTE17K突變的ER+乳房腫瘤細胞之雌性無胸腺裸鼠(J:NU(Foxn1^{nu})中的體重變化的圖形。

【0028】[圖10A]為顯示在以奧拉帕尼(olaparib)(1 μM)、化合物3 (1 μM)或奧拉帕尼與化合物3之組合治療後，MDA-MB-468細胞以相對的細胞生長所測量之增強的抗增生活性的圖形。

【0029】[圖10B]為顯示在以塔拉唑帕布(talazoparib)(1 μM)、化合物3 (1 μM)或塔拉唑帕布與化合物3之組合治療後，MDA-MB-468細胞以相對的細胞生長所測量之增強的抗增生活性的圖形。

【0030】[圖10C]為顯示在以茹卡帕瑞(rucaparib)(1 μM)、化合物3 (1 μM)或茹卡帕瑞與化合物3之組合治療後，MDA-MB-468細胞以相對的細胞生長所測量之增強的抗增生活性的圖形。

【0031】[圖11A]為治療7天後，以對照媒劑培育後的HCC1143乳癌細胞之相位顯微鏡影像。

【0032】[圖11B]為治療7天後，以化合物3培育後的HCC1143乳癌細胞之相位顯微鏡影像。

【0033】[圖11C]為治療7天後，以奧拉帕尼培育後的HCC1143乳癌細胞之相位顯微鏡影像。

【0034】[圖11D]為治療7天後，以化合物3與奧拉帕尼之組合培育後的HCC1143乳癌細胞之相位顯微鏡影像。

【0035】[圖11E]為治療7天後，以對照媒劑培育後的MDA-MB-231乳癌細胞之相位顯微鏡影像。

【0036】[圖11F]為治療7天後，以化合物3培育後的MDA-MB-231乳癌細胞之相位顯微鏡影像。

【0037】[圖11G]為治療7天後，以奧拉帕尼培育後的MDA-MB-231乳癌細胞之相位顯微鏡影像。

【0038】[圖11H]為治療7天後，以化合物3與奧拉帕尼之組合培育後的MDA-MB-231乳癌細胞之相位顯微鏡影像。

【0039】[圖12]為顯示在作為單一劑的25 mg/kg之化合物3連續投予5天及休息2天或15 mg/kg之太平洋紫杉醇每週投予一次或組合投予21天後，在攜有HCC1954乳癌細

胞之雌性BALB/c裸鼠中的腫瘤體積變化的圖形。

【0040】[圖13]為顯示在作為單一劑的25 mg/kg之化合物3連續投予5天及休息2天或15 mg/kg之太平洋紫杉醇每週投予一次或組合投予21天後，在攜有HCC1954乳癌細胞之雌性BALB/c裸鼠中的體重變化的圖形。

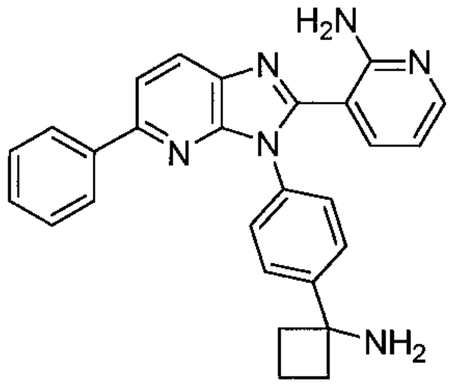
【0041】[圖14]為顯示第1a期試驗患者自基線起的腫瘤尺寸變化之圖形，其顯示在作為單一劑的化合物3治療乳癌或子宮內膜癌後的部分反應或穩定的疾病。

【0042】[圖15A]為患有PTEN C296fs*2突變的第IV期ER+、PR+和HER2-乳癌之0015號患者的乳房之基線CT掃描影像。[圖15B]為以化合物3治療53天後患有PTEN C296fs*2突變的第IV期ER+、PR+和HER2-乳癌之0015號患者的乳房之CT掃描影像。

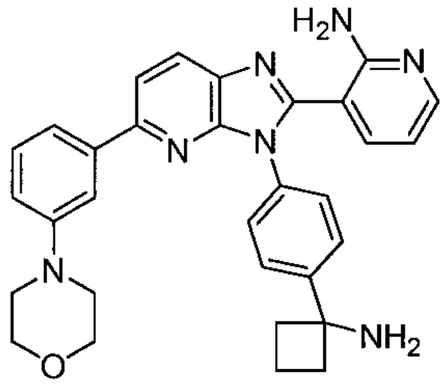
【實施方式】

詳細說明

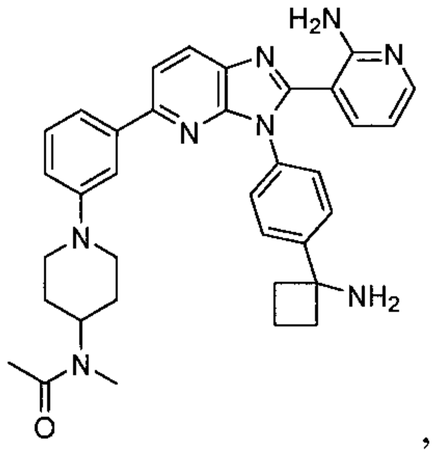
【0043】本發明關於醫藥組成物，其包含治療有效量的下列化合物中至少一者



化合物 1，



化合物 2，和



化合物 3，

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥及

至少一種第二治療劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

【0044】本發明亦關於套組，其包含治療有效量的化合物1、化合物2和化合物3中至少一者或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥及至少一種第二治療劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

【0045】本發明亦關於醫藥包裝，其包含治療有效量的化合物1、化合物2和化合物3中至少一者或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥及至少一種第二治療劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

【0046】本發明之醫藥組成物、套組或包裝係用於治療或預防如本文所述之細胞增生性疾患。

【0047】在一個實施態樣中，至少一種第二治療劑為如本文所述之雄性素受體拮抗劑。在一個實施態樣中，雄性素受體係選自比卡魯胺(bicalutamide)、(S)-雌馬酚(Equol)、氟他胺(flutamide)、蓋利特龍(galeterone)、尼魯米特(nilutamide)、PF 998425、1,1-二氯-2,2-雙(4-氯苯基)乙烯、恩雜魯胺、ARN-509 (NCT01171898)、AZD-3514 (NCT01162395)、EZN-4176 (NCT01337518)、ODM-201 (NCT01317641 和 NCT01429064)、TOK-001 (蓋利特龍(galeterone))(NCT00959959)、ONC1-0013B、TRC253、TAS3861、2-羥基氟他胺、坎瑞龍(canrenone)、EPI-001、奧生多龍(oxendolone)、普克魯胺(proxalutamide)、RU-58841、VAL-201、VPC-3033、阿比特龍(abiraterone)、阿

比特龍乙酸鹽和環妊酮(cyproterone)乙酸鹽。在一個實施態樣中，雄性素受體拮抗劑為選擇性雄性素受體降解劑(例如二甲基薑黃素(ASC-J9)、SARD033、SARD279、UT-155、UT-34和(R)-UT-155)。在一個實施態樣中，雄性素受體拮抗劑係選自表1。在一個實施態樣中，雄性素受體拮抗劑為恩雜魯胺。在一個實施態樣中，雄性素受體拮抗劑為阿比特龍。

【0048】在一個實施態樣中，如本文所述之雄性素受體拮抗劑係根據本文所述之劑量方案投予。在一個實施態樣中，雄性素受體拮抗劑為以約80 mg至約240 mg投予之恩雜魯胺(例如約80 mg、約90 mg、約100 mg、約110 mg、約120 mg、約130 mg、約140 mg、約150 mg、約160 mg、約170 mg、約180 mg、約190 mg、約200 mg、約210 mg、約220 mg、約230 mg或約240 mg)。在一個實施態樣中，雄性素受體拮抗劑為以約160 mg投予之恩雜魯胺。在一個實施態樣中，雄性素受體拮抗劑為以每天約80 mg至約240 mg投予一次之恩雜魯胺(例如約80 mg、約90 mg、約100 mg、約110 mg、約120 mg、約130 mg、約140 mg、約150 mg、約160 mg、約170 mg、約180 mg、約190 mg、約200 mg、約210 mg、約220 mg、約230 mg或約240 mg)。在一個實施態樣中，雄性素受體拮抗劑為以每天約160 mg投予一次之恩雜魯胺。

【0049】在一個實施態樣中，如本文所述之雄性素受體拮抗劑係根據本文所述之劑量方案投予。在一個實施態

樣中，雄性素受體拮抗劑為以約250 mg至約1200 mg投予之阿比特龍(例如約250 mg、約300 mg、約400 mg、約500 mg、約600 mg、約700 mg、約800 mg、約900 mg、約1000 mg、約1100 mg或約1200 mg)。在一個實施態樣中，雄性素受體拮抗劑為以約1000 mg投予之阿比特龍。在一個實施態樣中，雄性素受體拮抗劑為以每天約250 mg至約1200 mg投予一次之阿比特龍(例如約250 mg、約300 mg、約400 mg、約500 mg、約600 mg、約700 mg、約800 mg、約900 mg、約1000 mg、約1100 mg或約1200 mg)。在一個實施態樣中，雄性素受體拮抗劑為以每天約1000 mg投予一次之阿比特龍。

【0050】在一個實施態樣中，至少一種第二治療劑為如本文所述之雌性素受體拮抗劑。在一個實施態樣中，雌性素受體拮抗劑係選自泰莫西芬(tamoxifen)、泰莫西芬檸檬酸鹽、ICI 182,780、MPP二鹽酸鹽、PHTPP、雷洛昔芬(raloxifene)鹽酸鹽、貝茲多昔芬(bazedoxifene)、N-去甲基-4-羥基泰莫西芬、雷洛昔芬4'-醛糖酸化物、ZK 164015、雷洛昔芬6-醛糖酸化物、rac可洛米芬(clomiphene)-d5檸檬酸鹽、氟維司群、RU 58668、泰莫西芬-乙基-d5、阿那曲唑、來曲唑(letrozole)、恩氯米芬(enclomiphene)檸檬酸鹽、帕瑞昔布(apricoxib)、2-羥基雌二醇、托瑞米芬(toremifene)、雷洛昔芬和可洛米芬。在一個實施態樣中，雌性素受體拮抗劑為選擇性雌性素受體降解劑(例如氟維司群、布萊恩司群(brilanestrant)、艾拉

司群(elacestrant)、泰莫西芬、雷洛昔芬、托瑞米芬、阿莫待奎(amodiaquine)、SAR439859、GDC-9545、GDC-0927、LSZ102、SRN-927、THIQ-40、ZB716、AZD9833和AZD9496)。在一個實施態樣中，雌性素受體拮抗劑係選自表2。在一個實施態樣中，雌性素受體拮抗劑為阿那曲唑。在一個實施態樣中，雌性素受體拮抗劑為氟維司群。在一個實施態樣中，雌性素受體拮抗劑為來曲唑。

【0051】在一個實施態樣中，如本文所述之雌性素受體拮抗劑係根據本文所述之劑量方案投予。在一個實施態樣中，雌性素受體拮抗劑為以約250 mg至約500 mg投予之氟維司群。在一個實施態樣中，雌性素受體拮抗劑為以約250 mg投予之氟維司群。在一個實施態樣中，雌性素受體拮抗劑為以約500 mg投予之氟維司群。在一個實施態樣中，雌性素受體拮抗劑為以每兩週至四週約250 mg至約500 mg投予一次之氟維司群。在一個實施態樣中，雌性素受體拮抗劑為以每兩週約250 mg至約500 mg投予一次之氟維司群。在一個實施態樣中，雌性素受體拮抗劑為以每四週約250 mg至約500 mg投予一次之氟維司群。在一個實施態樣中，雌性素受體拮抗劑為以每兩週至四週約250 mg投予一次之氟維司群。在一個實施態樣中，雌性素受體拮抗劑為以每兩週約250 mg投予一次之氟維司群。在一個實施態樣中，雌性素受體拮抗劑為以每四週約250 mg投予一次之氟維司群。在一個實施態樣中，雌性素受體拮抗劑為以每兩週至四週約500 mg投予一次之氟維司群。在一個實施

態樣中，雌性素受體拮抗劑為以每兩週約500 mg投予一次之氟維司群。在一個實施態樣中，雌性素受體拮抗劑為以每四週約500 mg投予一次之氟維司群。

【0052】在一個實施態樣中，如本文所述之雌性素受體拮抗劑係根據本文所述之劑量方案投予。在一個實施態樣中，雌性素受體拮抗劑為以約1 mg至約10 mg投予之來曲唑(例如約1 mg、約2 mg、約2.5 mg、約5 mg、約7.5 mg或約10 mg)。在一個實施態樣中，雌性素受體拮抗劑為以約2.5 mg投予之來曲唑。在一個實施態樣中，雌性素受體拮抗劑為以每天約1 mg至約10 mg投予一次之來曲唑(例如約1 mg、約2 mg、約2.5 mg、約5 mg、約7.5 mg或約10 mg)。在一個實施態樣中，雌性素受體拮抗劑為以每天約2.5 mg投予一次之來曲唑。

【0053】在一個實施態樣中，如本文所述之雌性素受體拮抗劑係根據本文所述之劑量方案投予。在一個實施態樣中，雌性素受體拮抗劑為以約1 mg至約10 mg投予之阿那曲唑(例如約1 mg、約1.5 mg、約2 mg、約2.5 mg、約3 mg、約3.5 mg、約4 mg、約4.5 mg、約5 mg、約7.5 mg或約10 mg)。在一個實施態樣中，雌性素受體拮抗劑為以約1 mg投予之阿那曲唑。在一個實施態樣中，雌性素受體拮抗劑為以每天約1 mg至約10 mg投予一次之阿那曲唑(例如約1 mg、約1.5 mg、約2 mg、約2.5 mg、約3 mg、約3.5 mg、約4 mg、約4.5 mg、約5 mg、約7.5 mg或約10 mg)。在一個實施態樣中，雌性素受體拮抗劑為以每天約1 mg投

予一次之阿那曲唑。

【0054】在一個實施態樣中，至少一種第二治療劑為免疫治療劑，諸如免疫調節劑。在一個實施態樣中，免疫療法為如本文所述之檢查點抑制劑。在一個實施態樣中，檢查點抑制劑為如本文所述之抗PD-1抗體。在一個實施態樣中，檢查點抑制劑為如本文所述之抗PD-L1抗體。在一個實施態樣中，檢查點抑制劑為如本文所述之抗CTLA4抗體。在一個實施態樣中，檢查點抑制劑係選自PD-1/PD-L1抑制劑3、BMS202、AUNP-12和PD-1/PD-L1抑制劑1。在一個實施態樣中，免疫療法為IDO/TDO抑制劑。在一個實施態樣中，免疫療法包括但不限於抗CTLA-4抗體，諸如伊匹單抗(ipilimumab)(YERVOY)和抗PD-1抗體(Opdivo/納武單抗(nivolumab)和Keytruda/派立珠單抗(pembrolizumab))。其他的免疫調節劑包括但不限於ICOS抗體、OX-40抗體、PD-L1抗體、LAG3抗體、TIM-3抗體、41BB抗體和GITR抗體。在一個實施態樣中，檢查點抑制劑為選自表3之小分子檢查點抑制劑。

【0055】CLTA-4和PD-1途徑為免疫反應之重要的負調節劑。可用作為本發明之至少一種第二治療劑的CTLA-4和PD-1途徑拮抗劑包括伊匹單抗、曲美慕單抗(tremelimumab)、納武單抗、派立珠單抗、CT-011、AMP-224和MDX-1106。

【0056】如本文所使用之PD-1抑制劑和PD-L1抑制劑係指用於治療癌症之檢查點抑制劑或免疫檢查點抑制劑的

群組。例示性PD-1及/或PD-L1抑制劑包括但不限於納武單抗(Opdivo)、派立珠單抗(MK-3475或蘭布魯珠單抗(lambrolizumab)，Keytruda)、阿替珠單抗(atezolizumab)(Tecentriq)、阿維魯單抗(avelumab)(Bavencio)、德瓦魯單抗(durvalumab)(Imfinzi)、皮立珠單抗(pidilizumab)、REGN2810、AMP-224、AMP-514、PDR001、MEDI0680、JS001(特瑞普單抗(toripalimab))、BGB-A317(緹勒珠單抗(tislelizumab))、舍米匹單抗(cemiplimab)、BMS-936559和CK-301。在一個實施態樣中，PD-1抑制劑為緹勒珠單抗。

【0057】抗PD-L1抗體及其製造方法為本技術中已知。對PD-L1之此等抗體可為多株或單株及/或重組及/或人源化。例示性PD-L1抗體係揭示於美國專利案號8,217,149、8,383,796、8,552,154、9,212,224和8,779,108；及美國專利申請公開案號20110280877、20140341902和20130045201中。對PD-L1之額外的例示性抗體(亦稱為CD274或B7-H1)及使用方法係揭示於美國專利案號7,943,743、8,168,179和7,595,048；WO2014055897、WO2016007235；及美國專利申請公開案號20130034559和20150274835中。在一個實施態樣中，抗PD-L1抗體為BMS-936559(MDX-1105)、MPDL3280A(RG7446)、MEDI4736、TECENTRIQ™(阿替珠單抗)、YW243.55.S70、MPDL3280A、BMS-936559、MEDI4736或MSB0010718C或在WO2013019906中所述之包含V_H及V_L之抗體(例如其中

的SEQ ID NO：21及24)。抗PD- L1抗體及其製造方法的實例亦說明於WO 2010077634、WO 2007005874、WO 2011066389、WO 2013019906、WO 2010077634；美國專利案號8,217,149和8,383,796；及美國專利申請公開案號2013034559中。

【0058】PD-1拮抗劑或PD-1抑制劑係指阻斷在癌細胞上表現的PD-L1與在免疫細胞(T細胞、B細胞或NKT細胞)上表現的PD-1結合且較佳地亦阻斷在癌細胞上表現的PD-L2與免疫細胞表現之PD-1結合之任何化學化合物或生物學分子。PD-1及其配體之替代名稱或同義字包括：用於PD-1之PDCD1、PD1、CD279和SLEB2；用於PD-L1之PDCD1L1、PDL1、B7H1、B7-4、CD274和B7-H；及用於PD-L2之PDCD1L2、PDL2、B7-DC、Btdc和CD273。人類PD-1胺基酸序列可見於NCBI基因座編號：NP_005009。人類PD-L1及PD-L2胺基酸序列可分別見於NCBI基因座編號：NP_054862及NP_079515。

【0059】PD-1拮抗劑包括單株抗體(mAb)或其抗原結合片段，其特異性結合至PD-1或PD-L1，且較佳地特異性結合至人類PD-1或人類PD-L1。mAb可為人類抗體、人源化抗體或嵌合抗體，且可包括人類恆定區。在一些實施態樣中，人類恆定區係選自由IgG1、IgG2、IgG3和IgG4恆定區所組成之群組，且在較佳的實施態樣中，人類恆定區為IgG1或IgG4恆定區。在一些實施態樣中，抗原結合片段係選自由Fab、Fab'-SH、F(ab')2、scFv和Fv片段所組成之群

組。

【0060】結合至人類PD-1之mAb的實例說明於美國專利案號7,488,802、7,521,051、8,008,449、8,354,509和8,168,757；WO 2004004771、WO 2004072286、WO 2004056875；及美國專利申請公開案號20110271358中。在一個實施態樣中，用作為PD-1拮抗劑之抗人類PD-1 mAb包括：MK-3475、納武單抗、人源化抗體h409A11、h409A16和h409A17(其說明於WO 2008156712中)及AMP-514。

【0061】可用於本發明之態樣及實施態樣中之任一者的其他PD-1拮抗劑包括特異性結合至PD-1，且較佳地特異性結合至人類PD-1之免疫黏著素，例如含有融合至恆定區(諸如免疫球蛋白分子之Fc區)之PD-L1或PD-L2的細胞外或PD-1結合部位之融合蛋白質。特異性結合至PD-1之免疫黏著分子的實例說明於WO 2010027827和WO 2011066342中。在一個實施態樣中，PD-1拮抗劑包括AMP-224 (亦稱為B7-DCIg)，其為PD-L2-FC融合蛋白質且結合至人類PD-1。

【0062】在一個實施態樣中，抗PD-1抗體為揭示於美國專利案號8,168,757中的KEYTRUDA/派立珠單抗或揭示於美國專利案號US 8,008,449中的Opdivo/納武單抗(亦稱為BMS-936558、MDX-1106和ONO-4538)。

【0063】在一個實施態樣中，CTLA-4拮抗劑為說明於美國專利案號6,984,720和7,605,238中的Yervoy (伊匹單

抗)。

【0064】在一個實施態樣中，如本文所述之免疫調節劑(諸如本文所述之檢查點抑制劑，例如本文所述之抗PD-1抗體、抗PD-L1抗體或抗CTLA4抗體)係根據本文所述之劑量方案投予。在一個實施態樣中，免疫調節劑為以約100 mg至約300 mg投予之緹勒珠單抗(例如約100 mg、約125 mg、約150 mg、約175 mg、約200 mg、約225 mg、約250 mg、約275 mg或約300 mg)。在一個實施態樣中，免疫調節劑為以約200 mg投予之緹勒珠單抗。在一個實施態樣中，免疫調節劑為以每三週約100 mg至約300 mg投予一次之緹勒珠單抗(例如約100 mg、約125 mg、約150 mg、約175 mg、約200 mg、約225 mg、約250 mg、約275 mg或約300 mg)。在一個實施態樣中，免疫調節劑為以每三週約200 mg投予一次之緹勒珠單抗。

【0065】在一個實施態樣中，如本文所述之免疫調節劑(諸如本文所述之檢查點抑制劑，例如本文所述之抗PD-1抗體、抗PD-L1抗體或抗CTLA4抗體)係根據本文所述之劑量方案投予。在一個實施態樣中，免疫調節劑為以約500 mg至約1000 mg投予之阿替珠單抗(例如約500 mg、約550 mg、約600 mg、約650 mg、約700 mg、約750 mg、約800 mg、約850 mg、約900 mg、約950 mg或約1000 mg)。在一個實施態樣中，免疫調節劑為以約840 mg投予之阿替珠單抗。在一個實施態樣中，免疫調節劑為以每兩週約500 mg至約1000 mg投予一次之阿替珠單抗(例如約500

mg、約550 mg、約600 mg、約650 mg、約700 mg、約750 mg、約800 mg、約850 mg、約900 mg、約950 mg或約1000 mg)。在一個實施態樣中，免疫調節劑為以每兩週約840 mg投予一次之阿替珠單抗。

【0066】在一個實施態樣中，至少一種第二治療劑為如本文所述之週期蛋白依賴性激酶(CDK)抑制劑。在一個實施態樣中，至少一種第二治療劑為CDK4/6抑制劑。在一個實施態樣中，CDK抑制劑係選自利伯西利(ribociclib)、帕博西里(palbociclib)、帕博西里HCl、帕博西里羥乙基磺酸鹽、帕博西里-SMCC、阿貝瑪西利(abemaciclib)、曲來西利(trilaciclib)、利伯西利、利伯西利HCl、利伯西利琥珀酸鹽、阿貝瑪西利、曲來西利、碧洛西利(birociclib)、AG-012986、AG-012986、AG-024104、AG-024322、阿特波龍(alsterpaullone)、阿昔迪布(alvocidib)、阿昔迪布HCl、AT-7519、AT-7519 HCl、AT-7519M、AZD5438、AZD-5597、BMI-1026、BMS-265246、波亥明(bohemine)、鴉膽子苦醇(brusatol)、BS-181 HCl、BS-194、丁內酯I、CDK12-IN-E9、CDKI-73、CDKI-83、CR8、CVT-313、迪那西里(dinaciclib)、法得拉西里(fadraciclib)/CYC065、GGTI-2418、伊布洛塞定(ibulocydine)、IIIM-290、靛玉紅、肯苞龍(kenpaullone)、LY83583、NG-52、NU2058、NU6102、NU6140、NVP-LCQ195、奧羅莫辛(olomoucine)、ON-123300、PHA-767491 HCl、PHA-793887、普瓦蘭諾(purvalanol) A、普

瓦蘭諾B、R547、R547甲磺酸鹽、RGB-286638、瑞博西利(riviciclib) HCl、RKS-262、RO-3306、羅尼西利(roniciclib)、(S)-CR8、絲立西利(seliciclib)(羅可威汀(Roscovitine))、SNS-032、SU-9516、TG02 (SB1317)、VMY-1-103、沃魯西布(voruciclib)和賽洛西定(xylocydine)。在一個實施態樣中，CDK抑制劑係選自表4。在一個實施態樣中，CDK抑制劑為CDK4抑制劑。在一個實施態樣中，CDK抑制劑為CDK6抑制劑。在一個實施態樣中，至少一種第二治療劑為CDK4/6抑制劑。在一個實施態樣中，CDK抑制劑為利伯西利。在一個實施態樣中，CDK抑制劑為帕博西里。在一個實施態樣中，CDK抑制劑為碧洛西利。在一個實施態樣中，CDK抑制劑為阿貝瑪西利。

【0067】在一個實施態樣中，如本文所述之CDK抑制劑係根據本文所述之劑量方案投予。在一個實施態樣中，CDK抑制劑為以約75 mg至約200 mg投予之帕博西里(例如約75 mg、約100 mg、約125 mg、約150 mg、約175 mg或約200 mg)。在一個實施態樣中，CDK抑制劑為以約125 mg投予之帕博西里。在一個實施態樣中，CDK抑制劑為以每天約75 mg至約200 mg投予一次之帕博西里(例如約75 mg、約100 mg、約125 mg、約150 mg、約175 mg或約200 mg)。在一個實施態樣中，CDK抑制劑為以每天約125 mg投予一次之帕博西里。

【0068】在一個實施態樣中，如本文所述之CDK抑制

劑係根據本文所述之劑量方案投予。在一個實施態樣中，CDK抑制劑為以約200 mg至約600 mg投予之利伯西利(例如約200 mg、約300 mg、約400 mg、約500 mg或約600 mg)。在一個實施態樣中，CDK抑制劑為以約600 mg投予之利伯西利。在一個實施態樣中，CDK抑制劑為以每天約200 mg至約600 mg投予一次之利伯西利(例如約200 mg、約300 mg、約400 mg、約500 mg或約600 mg)。在一個實施態樣中，CDK抑制劑為以每天約600 mg投予一次之利伯西利。

【0069】在一個實施態樣中，如本文所述之CDK抑制劑係根據本文所述之劑量方案投予。在一個實施態樣中，CDK抑制劑為以約100 mg至約300 mg投予之阿貝瑪西利(例如約100 mg、約125 mg、約150 mg、約175 mg、約200 mg、約225 mg、約250 mg、約275 mg或約300 mg)。在一個實施態樣中，CDK抑制劑為以約150 mg至約200 mg投予之阿貝瑪西利。在一個實施態樣中，CDK抑制劑為以每天約100 mg至約300 mg投予兩次之阿貝瑪西利(例如約100 mg、約125 mg、約150 mg、約175 mg、約200 mg、約225 mg、約250 mg、約275 mg或約300 mg)。在一個實施態樣中，CDK抑制劑為以每天約150 mg至約200 mg投予兩次之阿貝瑪西利。

【0070】在一個實施態樣中，至少一種第二治療劑為如本文所述之聚ADP核糖聚合酶(PARP)抑制劑。在一個實施態樣中，PARP抑制劑係選自維利帕尼(veliparib)(ABT-

888)、維利帕尼HCl、BMN-673、4-碘-3-硝基苯甲醯胺、奧拉帕尼(AZD2281)、茹卡帕瑞(PF-01367338)、茹卡帕瑞樟腦磺酸鹽、茹卡帕瑞磷酸鹽、CEP 9722、尼拉帕尼(niraparib)(MK-4827)、尼拉帕尼HCl、尼拉帕尼甲苯磺酸鹽、塔拉唑帕布(BMN-673)、塔拉唑帕布甲苯磺酸鹽、帕米帕瑞(BGB-290)、帕米帕瑞順丁烯二酸鹽、伊倪帕尼(iniparib)(BSI-201、SAR240550)、3-胺基苯甲醯胺(INO-1001)、ABT-767、E7016/GPI-21016、AZD2461、AIM-100、奧拉帕尼-TOPARP-A、2X-121、ICR 283、A-966492、ABT-737、西地尼布(cediranib)、BYK204165、BMS-536924、BGP-15 HCl、AZ9482、AZ0108、CEP-6800、CEP-8983、COH34、環己亞醯胺、E7449、EF5、GPI-15427、INCB057643、KU-0058684、L-2286、MDK34597、ME0328、NMS-P118、NU1025、NU1064、NU1085、NU6087、PARPi-FL、PD-128763、PJ-34 HCl、SV119和SW43。在一個實施態樣中，PARP抑制劑係選自表5。在一個實施態樣中，PARP抑制劑為奧拉帕尼。在一個實施態樣中，PARP抑制劑為塔拉唑帕布。在一個實施態樣中，PARP抑制劑為茹卡帕瑞。

【0071】在一個實施態樣中，如本文所述之PARP抑制劑係根據本文所述之劑量方案投予。在一個實施態樣中，PARP抑制劑為以約100 mg至約300 mg投予之奧拉帕尼(例如約100 mg、約125 mg、約150 mg、約175 mg、約200 mg、約225 mg、約250 mg、約275 mg或約300 mg)。在

一個實施態樣中，PARP抑制劑為以每天約100 mg至約300 mg投予一次之奧拉帕尼(例如約100 mg、約125 mg、約150 mg、約175 mg、約200 mg、約225 mg、約250 mg、約275 mg或約300 mg)。在一個實施態樣中，PARP抑制劑為以每天約100 mg至約300 mg投予兩次之奧拉帕尼(例如約100 mg、約125 mg、約150 mg、約175 mg、約200 mg、約225 mg、約250 mg、約275 mg或約300 mg)。

【0072】在一個實施態樣中，如本文所述之PARP抑制劑係根據本文所述之劑量方案投予。在一個實施態樣中，PARP抑制劑為以約100 mg至約300 mg投予之尼拉帕尼(例如約100 mg、約125 mg、約150 mg、約175 mg、約200 mg、約225 mg、約250 mg、約275 mg或約300 mg)。在一個實施態樣中，PARP抑制劑為以每天約100 mg至約300 mg投予一次之尼拉帕尼(例如約100 mg、約125 mg、約150 mg、約175 mg、約200 mg、約225 mg、約250 mg、約275 mg或約300 mg)。

【0073】在一個實施態樣中，如本文所述之PARP抑制劑係根據本文所述之劑量方案投予。在一個實施態樣中，PARP抑制劑為以約300 mg至約600 mg投予之茹卡帕瑞(例如約300 mg、約350 mg、約400 mg、約450 mg、約500 mg、約550 mg或約600 mg)。在一個實施態樣中，PARP抑制劑為以每天約300 mg至約600 mg投予兩次之茹卡帕瑞(例如約300 mg、約350 mg、約400 mg、約450 mg、約500 mg、約550 mg或約600 mg)。

【0074】在一個實施態樣中，如本文所述之PARP抑制劑係根據本文所述之劑量方案投予。在一個實施態樣中，PARP抑制劑為以約0.25 mg至約1 mg投予之塔拉唑帕布(例如約0.25 mg、約0.5 mg、約1 mg)。在一個實施態樣中，PARP抑制劑為以每天約0.25 mg至約1 mg投予一次之塔拉唑帕布(例如約0.25 mg、約0.5 mg、約1 mg)。

【0075】在一個實施態樣中，至少一種第二治療劑為如本文所述之有絲分裂抑制劑。在一個實施態樣中，有絲分裂抑制劑係選自白蛋白結合型紫杉醇(nab-taxane) (例如亞伯杉(abraxane))、太平洋紫杉醇、多希紫杉醇(docetaxel)、長春鹼、長春新鹼、長春地辛(vindesine)、長春瑞賓(vinorelbine)、秋水仙鹼、鬼臼毒素、灰黃黴素、依托泊苷(etoposide)、替尼泊苷(teniposide)、伊沙匹隆(ixabepilone)、諾寇達唑(nocodazole)、埃博黴素(epothilone)、喜樹鹼、伊立替康(irinotecan)、托泊替康(topotecan)、安吖啶(amsacrine)或片螺素(lamellarin) D。在一個實施態樣中，有絲分裂抑制劑係選自表6。在一個實施態樣中，有絲分裂抑制劑為紫杉醇。在一個實施態樣中，有絲分裂抑制劑為長春花生物鹼(vinca alkaloid)。在一個實施態樣中，有絲分裂抑制劑為秋水仙鹼。在一個實施態樣中，有絲分裂抑制劑為鬼臼毒素。在一個實施態樣中，有絲分裂抑制劑為灰黃黴素。在一個實施態樣中，有絲分裂抑制劑為太平洋紫杉醇。在一個實施態樣中，有絲分裂抑制劑為白蛋白結合型紫杉醇，諸如亞伯杉。

【0076】在一個實施態樣中，如本文所述之有絲分裂抑制劑係根據本文所述之劑量方案投予。在一個實施態樣中，有絲分裂抑制劑為以約60 mg/m^{2}至約120 mg/m^{2}投予之太平洋紫杉醇(例如約60 mg/m^2、約80 mg/m^2、約100 mg/m^{2}或約120 mg/m^2)。在一個實施態樣中，有絲分裂抑制劑為以約80 mg/m^{2}投予之太平洋紫杉醇。在一個實施態樣中，有絲分裂抑制劑為以每週約60 mg/m^{2}至約120 mg/m^{2}投予一次為期3週之太平洋紫杉醇(例如約60 mg/m^2、約80 mg/m^2、約100 mg/m^{2}或約120 mg/m^2)，隨後休息一週(亦即在一週期間內不投予太平洋紫杉醇)。在一個實施態樣中，有絲分裂抑制劑為以每週約80 mg/m^{2}投予一次為期3週之太平洋紫杉醇，隨後休息一週(亦即在一週期間內不投予太平洋紫杉醇)。

【0077】在一個實施態樣中，如本文所述之有絲分裂抑制劑係根據本文所述之劑量方案投予。在一個實施態樣中，有絲分裂抑制劑為以約100 mg/m^{2}至約300 mg/m^{2}投予之亞伯杉(例如約100 mg/m^2、約120 mg/m^2、約140 mg/m^2、約160 mg/m^2、約180 mg/m^2、約200 mg/m^2、約220 mg/m^2、約240 mg/m^2、約260 mg/m^2、約280 mg/m^{2}或約300 mg/m^2)。在一個實施態樣中，有絲分裂抑制劑為以約260 mg/m^{2}投予之亞伯杉。在一個實施態樣中，有絲分裂抑制劑為以每三週約100 mg/m^{2}至約300 mg/m^{2}投予一次之亞伯杉(例如約100 mg/m^2、約120 mg/m^2、約140 mg/m^2、約160 mg/m^2、約180 mg/m^2、約200 mg/m^2、約220 mg/m^2、約240

mg/m^2、約260 mg/m^2、約280 mg/m^2或約300 mg/m^2)。在一個實施態樣中，有絲分裂抑制劑為以每週約100 mg/m^2至約300 mg/m^2投予一次為期3週之亞伯杉(例如約100 mg/m^2、約120 mg/m^2、約140 mg/m^2、約160 mg/m^2、約180 mg/m^2、約200 mg/m^2、約220 mg/m^2、約240 mg/m^2、約260 mg/m^2、約280 mg/m^2或約300 mg/m^2)，隨後休息一週(亦即在一週期間內不投予亞伯杉)。在一個實施態樣中，有絲分裂抑制劑為以每三週約260 mg/m^2投予一次之亞伯杉。在一個實施態樣中，有絲分裂抑制劑為以每週約100 mg/m^2投予一次為期3週之亞伯杉，隨後休息一週。

【0078】除了如本文所述之化合物1、化合物2和化合物3中至少一者或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥及至少一種第二治療劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥以外，本發明之醫藥組成物、套組或包裝亦可包含其他治療劑。在一個實施態樣中，其他治療劑為如本文所述之第二治療劑。在一個實施態樣中，其他治療劑為額外的治療劑，諸如本文所述之化學治療劑。

【0079】本發明提供治療或預防有需要的個體之細胞增生性疾患之方法，其係藉由對個體投予治療有效量的化合物1、化合物2和化合物3中至少一者或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥及至少一種第二治療劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，其中治療或預防細胞增生性疾患。

【0080】本發明提供治療或預防有需要的個體之細胞增生性疾患之方法，其係藉由對個體投予治療有效量的組成物，該組成物包含化合物1、化合物2和化合物3中至少一者或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥及至少一種第二治療劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，其中治療或預防細胞增生性疾患。

【0081】在一個實施態樣中，用於本發明之治療或預防之方法可包含投予其他治療劑。在一個實施態樣中，其他治療劑為如本文所述之第二治療劑。在一個實施態樣中，其他治療劑為額外的治療劑，諸如本文所述之化學治療劑。

【0082】細胞增生性疾患可為如本文所述之癌症、癌始基(precancerous condition)或非癌症狀、疾病或疾患。在一些實施態樣中，細胞增生性疾患為癌症。在一些實施態樣中，癌症為實性瘤。在一些實施態樣中，癌症為結腸癌、前列腺癌(例如轉移性去勢抗性前列腺癌)、子宮內膜癌、乳癌(例如轉移性乳癌、三重陰性乳癌)、頭與頸癌、肛門癌或骨肉瘤。

【0083】本發明提供用於治療或預防有需要的個體之細胞增生性疾患之組合療法，其係藉由組合治療有效量的組成物，該組成物包含化合物1、化合物2和化合物3中至少一者或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥及至少一種第二治療劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

【0084】本發明進一步提供本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥與至少一種第二治療劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥組合之用途，其係用於製造用於治療或預防如本文所述之細胞增生性疾患之藥劑。

【0085】本發明進一步提供本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥與至少一種第二治療劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥組合之用途，其係用於治療或預防如本文所述之細胞增生性疾患。

【0086】本發明進一步提供本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥與至少一種第二治療劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥之組合療法之用途，其係用於治療或預防如本文所述之細胞增生性疾患。

【0087】本發明進一步提供本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥與至少一種第二治療劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥之組合，其係用於治療或預防如本文所述之細胞增生性疾患。

【0088】本發明進一步提供本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥與至少一種第二治療劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥之組合，其係用於製造用於治療或預防如本文所述之細胞增

生性疾患。

【0089】本發明進一步提供用於組合療法之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥與至少一種第二治療劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，其係用於治療或預防如本文所述之細胞增生性疾患。

【0090】在一個實施態樣中，本發明之方法包含對有需要的個體投予化合物1、化合物2和化合物3中至少一者或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥與靶向失調或與增生性疾患相關聯的第二途徑(例如非AKT途徑)之治療劑的組合。

【0091】在一個實施態樣中，細胞增生性疾患係與如本文所述之雄性素受體相關聯。在一個實施態樣中，與雄性素受體相關聯的細胞增生性疾患為前列腺癌。在一個實施態樣中，前列腺癌為轉移性去勢抗性前列腺癌(mCRPC)。在一個實施態樣中，細胞增生性疾患係與如本文所述之雌性素受體相關聯。在一個實施態樣中，與雌性素受體相關聯的細胞增生性疾患為乳癌或子宮內膜癌。在一個實施態樣中，乳癌為轉移性乳癌或三重陰性乳癌。

【0092】在一個實施態樣中，化合物1、化合物2和化合物3中至少一者或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥係與雄性素受體拮抗劑組合，諸如那些本文所述者，包括阿比特龍和恩雜魯胺，係用於治療或預防前列腺癌，諸如mCRPC。

【0093】在一個實施態樣中，化合物1、化合物2和化合物3中至少一者或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥係與雌性素受體拮抗劑組合，諸如那些本文所述者，包括來曲唑、阿那曲唑和氟維司群，係用於治療或預防子宮內膜癌或乳癌，諸如轉移性乳癌或三重陰性乳癌。

【0094】在一個實施態樣中，化合物1、化合物2和化合物3中至少一者或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥係與免疫調節劑組合，諸如那些本文所述者，包括抗PD-1抗體，係用於治療或預防結腸癌或其他癌症。

【0095】在一個實施態樣中，化合物1、化合物2和化合物3中至少一者或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥係與週期蛋白依賴性激酶(CDK)抑制劑(例如CDK4/6抑制劑)組合，諸如那些本文所述者，包括帕博西里、利伯西利、碧洛西利和阿貝瑪西利，係用於治療或預防乳癌，諸如轉移性乳癌或三重陰性乳癌。

【0096】在一個實施態樣中，化合物1、化合物2和化合物3中至少一者或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥係與PARP抑制劑組合，諸如那些本文所述者，包括奧拉帕尼、塔拉唑帕布和茹卡帕瑞，係用於治療或預防乳癌，諸如轉移性乳癌或三重陰性乳癌。

【0097】在一個實施態樣中，化合物1、化合物2和化合物3中至少一者或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥係與有絲分裂抑制劑組合，諸如那些本文所述

者，包括太平洋紫杉醇和白蛋白結合型紫杉醇，係用於治療或預防乳癌，諸如轉移性乳癌或三重陰性乳癌。

【0098】在一個實施態樣中，化合物3或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥係與雄性素受體拮抗劑組合，諸如那些本文所述者，包括阿比特龍和恩雜魯胺，係用於治療或預防前列腺癌，諸如mCRPC。

【0099】在一個實施態樣中，化合物3或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥係與雌性素受體拮抗劑組合，諸如那些本文所述者，包括來曲唑、阿那曲唑和氟維司群，係用於治療或預防子宮內膜癌或乳癌，諸如轉移性乳癌或三重陰性乳癌。

【0100】在一個實施態樣中，化合物3或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥係與免疫調節劑組合，諸如那些本文所述者，包括抗PD-1抗體，係用於治療或預防結腸癌或其他癌症。

【0101】在一個實施態樣中，化合物3或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥係與週期蛋白依賴性激酶(CDK)抑制劑(例如CDK4/6抑制劑)組合，諸如那些本文所述者，包括帕博西里、利伯西利、碧洛西利和阿貝瑪西利，係用於治療或預防乳癌，諸如轉移性乳癌或三重陰性乳癌。

【0102】在一個實施態樣中，化合物3或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥係與PARP抑制劑組合，諸如那些本文所述者，包括奧拉帕尼、塔拉唑帕布和

茹卡帕瑞，係用於治療或預防乳癌(例如轉移性乳癌和三重陰性乳癌)或其他癌症。

【0103】在一個實施態樣中，化合物3或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥係與有絲分裂抑制劑組合，諸如那些本文所述者，包括太平洋紫杉醇和白蛋白結合型紫杉醇(諸如亞伯杉)，係用於治療或預防乳癌(例如轉移性乳癌和三重陰性乳癌)或其他癌症。

【0104】在一個實施態樣中，本文所述之組合療法、用途及組合可包含其他治療劑的組合。在一個實施態樣中，其他治療劑為如本文所述之第二治療劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。在一個實施態樣中，其他治療劑為額外的治療劑，諸如本文所述之化學治療劑。

【0105】在一個實施態樣中，至少一種第二治療劑為雌性素受體拮抗劑，諸如那些本文所述者，包括來曲唑、阿那曲唑和氟維司群，而其他治療劑為週期蛋白依賴性激酶(CDK)抑制劑(例如CDK4/6抑制劑)，諸如那些本文所述者，包括帕博西里、利伯西利、碧洛西利和阿貝瑪西利。在一個實施態樣中，至少一種第二治療劑為氟維司群，而其他治療劑為週期蛋白依賴性激酶(CDK)抑制劑(例如CDK4/6抑制劑)，諸如那些本文所述者，包括帕博西里、利伯西利、碧洛西利和阿貝瑪西利。在一個實施態樣中，本發明提供方法、醫藥組成物、套組、醫藥包裝、組合療法、用途或組合，其包含化合物1、化合物2和化合物3中

至少一者或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，作為第二治療劑之雌性素受體拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，諸如那些本文所述者，及作為其他治療劑之週期蛋白依賴性激酶(CDK)抑制劑(例如CDK4/6抑制劑)或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，諸如那些本文所述者。在一個實施態樣中，本發明提供方法、醫藥組成物、套組、醫藥包裝、組合療法、用途或組合，其包含化合物3或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，作為第二治療劑之來曲唑、阿那曲唑或氟維司群，及作為其他治療劑之週期蛋白依賴性激酶(CDK)抑制劑(例如CDK4/6抑制劑)或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，諸如那些本文所述者，包括帕博西里、利伯西利、碧洛西利和阿貝瑪西利。在一個實施態樣中，方法、醫藥組成物、套組、醫藥包裝、組合療法、用途或組合係用於治療或預防乳癌，諸如轉移性乳癌或三重陰性乳癌。

【0106】在一個實施態樣中，至少一種第二治療劑為有絲分裂抑制劑，諸如那些本文所述者，包括太平洋紫杉醇和白蛋白結合型紫杉醇，而其他治療劑為免疫治療劑，諸如那些本文所述者，包括檢查點抑制劑，諸如抗PD-1或抗PD-L1抗體。在一個實施態樣中，至少一種第二治療劑為太平洋紫杉醇或白蛋白結合型紫杉醇，而其他治療劑為免疫治療劑，諸如那些本文所述者，包括檢查點抑制劑，諸如抗PD-1或抗PD-L1抗體。在一個實施態樣中，本發明

提供方法、醫藥組成物、套組、醫藥包裝、組合療法、用途或組合，其包含化合物1、化合物2和化合物3中至少一者或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，作為第二治療劑之有絲分裂抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，諸如那些本文所述者，及作為其他治療劑之免疫治療劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥、諸如那些本文所述者。在一個實施態樣中，本發明提供方法、醫藥組成物、套組、醫藥包裝、組合療法、用途或組合，其包含化合物3或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，作為第二治療劑之太平洋紫杉醇或白蛋白結合型紫杉醇，及作為其他治療劑之免疫治療劑，諸如那些本文所述者，包括檢查點抑制劑，諸如抗PD-1或抗PD-L1抗體。在一個實施態樣中，方法、醫藥組成物、套組、醫藥包裝、組合療法、用途或組合係用於治療或預防乳癌，諸如轉移性乳癌或三重陰性乳癌。

【0107】在一個實施態樣中，至少一種第二治療劑為雄性素受體拮抗劑，諸如那些本文所述者，包括恩雜魯胺和阿比特龍，而其他治療劑為類固醇激素，諸如皮質類固醇，包括普賴蘇。在一個實施態樣中，至少一種第二治療劑為阿比特龍，而其他治療劑為類固醇激素、諸如皮質類固醇，包括普賴蘇。在一個實施態樣中，本發明提供方法、醫藥組成物、套組、醫藥包裝、組合療法、用途或組合，其包含化合物1、化合物2和化合物3中至少一者或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，作為第二

治療劑之雄性素受體拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，諸如那些本文所述者，及作為其他治療劑之類固醇激素、諸如皮質類固醇，包括普賴蘇。在一個實施態樣中，本發明提供方法、醫藥組成物、套組、醫藥包裝、組合療法、用途或組合，其包含化合物3或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，作為第二治療劑之阿比特龍，及作為其他治療劑之類固醇激素，諸如皮質類固醇，包括普賴蘇。在一個實施態樣中，方法、醫藥組成物、套組、醫藥包裝、組合療法、用途或組合係用於治療或預防前列腺癌，諸如mCRPC。

【0108】在一個實施態樣中，普賴蘇係根據本文所述之劑量方案投予。在一個實施態樣中，普賴蘇係以約1 mg至約10 mg投予(例如約1 mg、約2 mg、約3 mg、約4 mg、約5 mg、約6 mg、約7 mg、約8 mg、約9 mg或約10 mg)。在一個實施態樣中，普賴蘇係以約5 mg投予。在一個實施態樣中，普賴蘇係以每天約1 mg至約10 mg投予兩次(例如約1 mg、約2 mg、約3 mg、約4 mg、約5 mg、約6 mg、約7 mg、約8 mg、約9 mg或約10 mg)。在一個實施態樣中，普賴蘇係以每天約5 mg投予兩次。

【0109】在一個實施態樣中，化合物1、化合物2或化合物3係根據本文所述之劑量方案投予。在一個實施態樣中，化合物1、化合物2或化合物3係以約10 mg至約150 mg投予(例如約10 mg、約15 mg、約20 mg、約25 mg、約50 mg、約75 mg、約100 mg、約125 mg或約150 mg)。在一個

實施態樣中，化合物1、化合物2或化合物3係以約75 mg投予。在一個實施態樣中，化合物1、化合物2或化合物3係以每天約10 mg至約150 mg投予一次(例如約10 mg、約15 mg、約20 mg、約25 mg、約50 mg、約75 mg、約100 mg、約125 mg或約150 mg)。在一個實施態樣中，化合物1、化合物2或化合物3係以每天約75 mg投予一次。

【0110】如本文所使用之「有需要的個體」為患有細胞增生性疾患的個體或相對於廣大群眾而具有發展出細胞增生性疾患之風險增加的個體。有需要的個體可患有癌始基。有需要的個體較佳地患有癌症。「個體」包括動物。動物可為任何動物，例如鳥(諸如家禽)及哺乳動物(諸如人類、靈長類、小鼠、大鼠、狗、貓、乳牛、馬、山羊、兔、駱駝、綿羊或豬。哺乳動物較佳為人類。

【0111】如本文所使用之術語「細胞增生性疾患」係指其中細胞之失調或異常生長或該兩者可導致有害的症狀或疾病之狀況，其可為癌性或可不為癌性。本申請案之例示性細胞增生性疾患包含其中細胞分裂失調的各種症狀。例示性細胞增生性疾患包括但不限於贅瘤、良性腫瘤、惡性腫瘤、癌始基、原位腫瘤、包囊性腫瘤(encapsulated tumor)、轉移性腫瘤、液體瘤、實性瘤、免疫腫瘤、血液腫瘤、癌(cancer)、癌瘤(carcinoma)、白血病、淋巴瘤、肉瘤和快速分裂細胞。

【0112】如本文所使用之術語「快速分裂細胞」經定義為以超過或大於相同組織內的鄰近或並置細胞之中所預

期或觀察到的速率分裂之任何細胞。細胞增生性疾患包括前癌或癌始基。細胞增生性疾患包括癌症。細胞增生性疾患包括非癌症狀或疾患。本文提供之方法較佳地用於治療或緩和癌徵候。術語「癌」包括實性瘤以及血液腫瘤及/或惡性腫瘤。「前癌細胞(precancer cell)」或「癌前細胞(precancerous cell)」為表現為前癌或癌始基的細胞增生性疾患之細胞。「癌細胞」或「癌性細胞(cancerous cell)」表現為癌的細胞增生性疾患之細胞。任何可再現的測量方式可用於鑑定癌細胞或癌前細胞。癌細胞或癌前細胞可以組織樣品(例如生檢樣品)之組織學分類或分級來鑑定。癌細胞或癌前細胞可通過使用適當分子標誌物來鑑定。

【0113】例示性非癌症狀或疾患包括但不限於類風濕性關節炎；發炎；自體免疫疾病；淋巴增生性症狀；肢端肥大症；類風濕性脊椎炎；骨關節炎；痛風、其他關節炎症狀；敗血症；敗血性休克；內毒素性休克；革蘭氏陰性敗血症；毒性休克症侯群；氣喘；成人呼吸窘迫症候群；慢性阻塞性肺疾病；慢性肺發炎；發炎性腸道疾病；克隆氏(Crohn)症；皮膚相關性過度增生性疾患；牛皮癬；濕疹；異位性皮膚炎；色素過多疾患；眼部相關性過度增生性疾患；年齡相關性黃斑部病變；潰瘍性結腸炎；胰臟纖維化；肝纖維化；急性和慢性腎病；腸躁症候群；熱病(pyresis)；再狹窄症(restenosis)；腦型癆疾；中風和缺血性損傷；神經創傷；阿茲海默氏症；亨丁頓氏(Huntington)舞蹈病；帕金森氏症；急性和慢性疼痛；過

敏性鼻炎；過敏性結膜炎；慢性心臟衰竭；急性冠心症；惡病質；瘧疾；麻風；利什曼體病；萊姆病(Lyme disease)；萊特氏(Reiter)症候群；急性滑膜炎；肌肉變性；黏液囊炎；肌腱炎；腱鞘炎；突出、破裂或滑脫椎間盤症侯群；骨石化症；血栓形成；再狹窄症；矽肺症；肺肉瘤病；骨再吸收病(諸如骨質疏鬆症)；移植物抗宿主反應；纖維脂肪性過度增生；小腦脊髓運動失調症第1型；PIK3CA相關性過度生長病譜(PROS)；CLOVES症候群；斑色魚鱗癬；巨趾症候群；普洛提斯症候群(威德曼(Wiedemann)症候群)；LEOPARD症候群；全身性硬化症；多發性硬化症；狼瘡；肌纖維痛；AIDS和其他病毒性疾病(諸如帶狀疱疹、第I型或第II型單純型疱疹、流行性感冒病毒和巨細胞病毒)；糖尿病；單側過度增生-多發性脂瘤病症候群；巨腦症；罕見低血糖症；先天性靜脈及淋巴畸形骨肥大症候群；缺陷瘤；考登氏症候群；或過度增生-高糖血症。

【0114】例示性癌症包括但不限於腎上腺皮質癌、AIDS相關性癌症、AIDS相關性淋巴瘤、肛門癌，肛門直腸癌、肛管癌、肛門鱗狀細胞癌、血管肉瘤、闌尾癌、兒童小腦星狀細胞瘤、兒童大腦星狀細胞瘤、基底細胞癌、皮膚癌(非黑色素瘤)、膽管癌、肝外膽管癌、肝內膽管癌、膀胱癌、尿膀胱癌(urinary bladder cancer)、骨與關節癌、骨肉瘤和惡性纖維性組織細胞瘤、腦癌、腦腫瘤、腦幹神經膠瘤、小腦星狀細胞瘤、大腦星狀細胞瘤/惡性神

經膠瘤、室管膜瘤、神經管胚細胞瘤、天幕上原始神經外胚層腫瘤(supratentorial primitive neuroectodeimal tumor)、視覺路徑和下視丘神經膠瘤、乳癌、支氣管腺瘤/類癌、類癌腫瘤、胃腸神經系統癌、神經系統淋巴瘤、中樞神經系統癌、中樞神經系統淋巴瘤、子宮頸癌、兒童癌症、慢性淋巴球性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性骨髓增生性疾患、結腸癌、結腸直腸癌、皮膚T細胞淋巴瘤、類淋巴贅瘤、蕈狀肉芽腫、西澤氏(Seziary)症候群、子宮內膜癌、食道癌、顱外生殖細胞腫瘤、睪丸外生殖細胞腫瘤、肝外膽管癌、眼癌(eye cancer)、眼球內黑色素瘤、視網膜母細胞瘤、膽囊癌、胃(gastric)(胃(stomach))癌、胃腸類癌腫瘤、胃腸基質瘤(GIST)、生殖細胞腫瘤、卵巢生殖細胞腫瘤、妊娠性滋養細胞腫瘤神經膠瘤、頭與頸癌、頭與頸鱗狀細胞癌、肝細胞(肝)癌、霍奇金氏(Hodgkin)淋巴瘤、下咽癌、眼球內黑色素瘤、眼部癌(ocular cancer)、胰島細胞腫瘤(內分泌胰腺)、卡波西氏(Kaposi)肉瘤、腎癌(kidney cancer)、腎癌(renal cancer)、腎癌(kidney cancer)、喉癌(laryngeal cancer)、急性淋巴胚細胞白血病、T細胞淋巴胚細胞白血病、急性骨髓性白血病、慢性淋巴球性白血病、慢性骨髓性白血病、髮樣細胞白血病、唇與口腔癌、肝癌、肺癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、AIDS相關性淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、原發性中樞神經系統淋巴瘤、B細胞淋巴瘤、原發性體液淋巴瘤、瓦氏巨球蛋白血症(Waldenstram macroglobulinemia)、神

經管胚細胞瘤、黑色素瘤、眼內(眼)黑色素瘤、默克爾細胞癌、惡性間皮瘤、間皮瘤、轉移性鱗狀頸癌、口癌(mouth cancer)、舌癌、多發性內分泌贅瘤症候群、蕈狀肉芽腫、骨髓增生不良症候群、骨髓增生不良/骨髓增生性疾病、慢性骨髓性白血病、急性骨髓性白血病、多發性骨髓瘤、慢性骨髓增生性疾患、鼻咽癌、神經母細胞瘤、口部癌(oral cancer)、口腔癌(oral cavity cancer)、口咽癌、卵巢癌、卵巢上皮癌、卵巢低惡性潛在腫瘤、胰腺癌、胰島細胞胰腺癌、胰臟內分泌瘤、副鼻竇與鼻腔癌、副甲狀腺癌、膽管癌、陰莖癌、咽癌、嗜鉻細胞瘤、松果體胚細胞瘤(pineoblastoma)與天幕上原始神經外胚層腫瘤、腦下垂體瘤、垂體腺瘤、漿細胞腫瘤/多發性骨髓瘤、胸膜肺母細胞瘤、前列腺癌、直腸癌、腎盂和輸尿管移行細胞癌、視網膜母細胞瘤、橫紋肌肉瘤、唾液腺癌、尤文家族肉瘤(Ewing family of sarcoma tumor)、卡波西氏肉瘤、軟組織肉瘤、子宮癌、子宮肉瘤、皮膚癌(非黑色素瘤)、皮膚癌(黑色素瘤)、默克爾細胞皮膚癌、小腸癌、軟組織肉瘤、鱗狀細胞癌、胃(stomach)(胃(gastric))癌、天幕上原始神經外胚層腫瘤、睾丸癌、咽喉癌(throat cancer)、胸腺瘤、胸腺瘤與胸腺癌、甲狀腺癌、腎盂與輸尿管及其他泌尿器官移行細胞癌、妊娠性滋養細胞腫瘤、尿道癌、子宮內膜子宮癌、子宮肉瘤、子宮體癌、陰道癌、陰門癌及威爾姆斯腫瘤(Wilm's Tumor)。

【0115】「血液系統之細胞增生性疾患」為涉及血液

系統的細胞之細胞增生性疾患。血液系統之細胞增生性疾患可包括淋巴瘤、白血病、骨髓性贅瘤、肥胖細胞贅瘤、骨髓發育不良、良性單株球蛋白症、淋巴瘤樣肉芽腫、淋巴瘤樣丘疹、真性紅血球增生症、慢性骨髓細胞白血病、不明原因的骨髓性化生和本態性血小板增多症。血液系統之細胞增生性疾患可包括血液系統的細胞之過度增生、發育不良及化生。本發明之組合、組成物、套組及包裝較佳地可用於治療選自由本發明之血液系統癌症或本發明之血液系統細胞增生性疾患所組成之群組的癌症。本發明之血液系統癌症可包括多發性骨髓瘤、淋巴瘤(包括霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、兒童淋巴瘤和淋巴細胞與皮膚起源之淋巴瘤)、白血病(包括兒童白血病、髮樣細胞白血病、急性淋巴球性白血病、急性骨髓性白血病、慢性淋巴球性白血病、慢性骨髓細胞白血病、慢性骨髓性白血病和肥胖細胞白血病)、骨髓性贅瘤及肥胖細胞贅瘤。

【0116】「肺之細胞增生性疾患」為涉及肺細胞之細胞增生性疾患。肺之細胞增生性疾患可包括影響肺細胞之所有形式的細胞增生性疾患。肺之細胞增生性疾患可包括肺癌、肺之前癌或癌始基、肺之良性生長或病變與肺之惡性生長或病變及除了肺以外的體內組織與器官之轉移性病變。本發明之組合、組成物、套組及包裝較佳地可用於治療肺癌或肺之細胞增生性疾患。肺癌可包括肺之所有形式的癌症。肺癌可包括惡性肺贅瘤、原位癌、典型類癌腫瘤和非典型類癌腫瘤。肺癌可包括小細胞肺癌(「SCLC」)、

非小細胞肺癌(「NSCLC」)、鱗狀細胞癌、腺癌、小細胞癌、大細胞癌、腺鱗狀細胞癌和間皮瘤。肺癌可包括「瘢痕癌(scar carcinoma)」、支氣管肺泡癌、巨細胞癌、梭狀細胞癌和大細胞神經內分泌肺癌。肺癌可包括具有組織學和超微結構異質性之肺贅瘤(例如混合型細胞類型)。

【0117】肺之細胞增生性疾患可包括影響肺細胞之所有形式的細胞增生性疾患。肺之細胞增生性疾患可包括肺癌、肺之癌始基。肺之細胞增生性疾患可包括肺之過度增生、化生和發育不良。肺之細胞增生性疾患可包括石綿誘導之過度增生、鱗狀化生和良性反應性間皮細胞化生。肺之細胞增生性疾患可包括以複層鱗狀上皮替換柱狀上皮及黏膜發育不良。暴露於吸入有害環境物質(諸如香煙煙霧和石棉)的個體可發展出肺之細胞增生性疾患的風險增加。可使個體傾向發展出肺之細胞增殖性疾病的先前肺疾病可包括慢性間質性肺疾病、壞死性肺疾病、硬皮病、類風濕病、類肉瘤病、間質性肺炎、結核病、反覆性肺炎、特發性肺纖維化、肉芽腫、石綿沉著病、纖維化肺泡炎及霍奇金氏病。

【0118】「結腸之細胞增生性疾患」為涉及結腸細胞之細胞增生性疾患。結腸之細胞增生性疾患較佳為結腸癌。本發明之組合、組成物、套組及包裝較佳地可用於治療結腸癌或結腸之細胞增生性疾患。結腸癌可包括所有形式的結腸癌。結腸癌可包括散發性和遺傳性結腸癌。結腸癌可包括惡性結腸贅瘤、原位癌、典型類癌腫瘤和非典型

類癌腫瘤。結腸癌可包括腺癌、鱗狀細胞癌和腺鱗狀細胞癌。結腸癌可與選自由遺傳性非瘜肉症結腸直腸癌、家族性大腸瘜肉症、加特納氏(Gardner)症候群、珀茨-傑格斯(Peutz-Jeghers)症候群、透克氏(Turcot)症候群和幼年型瘜肉症所組成之群組的遺傳性症候群相關聯。結腸癌可由選自由遺傳性非瘜肉症結腸直腸癌、家族性大腸瘜肉症、加特納氏症候群、珀茨-傑格斯症候群、透克氏症候群和幼年型瘜肉症所組成之群組的遺傳性症候群所引起。

【0119】結腸之細胞增生性疾患可包括影響結腸細胞之所有形式的細胞增生性疾患。結腸之細胞增生性疾患可包括結腸癌、結腸之癌始基、結腸之腺瘤性瘜肉和結腸之復發性病變。結腸之細胞增生性疾患可包括腺瘤。結腸之細胞增生性疾患可以結腸之過度增生、化生和發育不良特徵化。可使個體傾向發展出結腸之細胞增殖性疾病的先前結腸疾病可包括先前結腸癌。可使個體傾向發展出結腸之細胞增殖性疾病的現有疾病可包括克隆氏症及潰瘍性結腸炎。結腸之細胞增生性疾患可與選自由p53、*ras*、*FAP*及*DCC*所組成之群組的基因突變相關聯。個體可由於選自由p53、*ras*、*FAP*及*DCC*所組成之群組的基因突變的存在而發展出結腸之細胞增生性疾患的風險升高。

【0120】「胰臟之細胞增生性疾患」為涉及胰臟細胞之細胞增生性疾患。胰臟之細胞增生性疾患可包括影響胰臟細胞之所有形式的細胞增生性疾患。本發明之組合、組成物、套組及包裝較佳地可用於治療胰腺癌或胰臟之細胞

增生性疾患。胰臟之細胞增生性疾患可包括胰臟癌、胰臟之前癌或癌始基、胰臟之過度增生與胰臟之發育不良、胰臟之良性生長或病變和胰臟之惡性生長或病變及除了胰臟以外的體內組織與器官之轉移性病變。胰腺癌包括胰臟之所有形式的癌症。胰腺癌可包括導管腺癌、腺鱗狀癌、多形性巨細胞癌、黏液性腺癌、類蝕骨巨細胞癌、黏液性囊腺癌、腺泡癌、未歸類之大細胞癌、小細胞癌、胰臟母細胞瘤、乳頭狀贅瘤、黏液性囊腺瘤、乳頭狀囊贅瘤及漿液性囊腺瘤。胰腺癌亦可包括具有組織學和超微結構異質性之胰臟贅瘤(例如混合型細胞類型)。

【0121】「前列腺之細胞增生性疾患」為涉及前列腺細胞之細胞增生性疾患。前列腺之細胞增生性疾患可包括影響前列腺細胞之所有形式的細胞增生性疾患。本發明之組合、組成物、套組及包裝較佳地可用於治療前列腺癌或前列腺之細胞增生性疾患。前列腺之細胞增生性疾患可包括前列腺癌、前列腺之前癌或癌始基、前列腺之良性生長或病變和前列腺之惡性生長或病變及除了前列腺以外的體內組織與器官之轉移性病變。前列腺之細胞增生性疾患可包括前列腺之過度增生、化生和發育不良。在一個實施態樣中，前列腺癌為mCRPC。

【0122】「皮膚之細胞增生性疾患」為涉及皮膚細胞之細胞增生性疾患。皮膚之細胞增生性疾患可包括影響皮膚細胞之所有形式的細胞增生性疾患。本發明之組合、組成物、套組及包裝較佳地可用於治療皮膚癌或皮膚之細胞

增生性疾患。皮膚之細胞增生性疾患可包括皮膚之前癌或癌始基、皮膚之良性生長或病變、皮膚之黑色素瘤、皮膚之惡性黑色素瘤和皮膚之其他惡性生長或病變及除了皮膚以外的體內組織與器官之轉移性病變。皮膚之細胞增生性疾患可包括皮膚之過度增生、化生和發育不良。

【0123】「卵巢之細胞增生性疾患」為涉及卵巢細胞之細胞增生性疾患。卵巢之細胞增生性疾患可包括影響卵巢細胞之所有形式的細胞增生性疾患。本發明之組合、組成物、套組及包裝較佳地可用於治療卵巢癌或卵巢之細胞增生性疾患。卵巢之細胞增生性疾患可包括卵巢之前癌或癌始基、卵巢之良性生長或病變、卵巢癌、卵巢之惡性生長或病變及除了卵巢以外的體內組織與器官之轉移性病變。卵巢之細胞增生性疾患可包括卵巢細胞之過度增生、化生和發育不良。

【0124】「乳房之細胞增生性疾患」為涉及乳房細胞之細胞增生性疾患。乳房之細胞增生性疾患可包括影響乳房細胞之所有形式的細胞增生性疾患。本發明之組合、組成物、套組及包裝較佳地可用於治療乳癌或乳房之細胞增生性疾患。乳房之細胞增生性疾患可包括乳癌、乳房之前癌或癌始基、乳房之良性生長或病變和乳房之惡性生長或病變及除了乳房以外的體內組織與器官之轉移性病變。乳房之細胞增生性疾患可包括乳房之過度增生、化生和發育不良。

【0125】乳房之細胞增生性疾患可為乳房之癌始基。

本發明之組合、組成物、套組及包裝可用於治療乳房之癌始基。乳房之癌始基可包括乳房之非典型過度增生、乳管原位癌(DCIS)、乳管內癌、乳小葉原位癌(LCIS)、乳小葉贅瘤及乳房之第0期(stage)或第0級(grade)生長或病變(例如第0期或第0級乳癌或原位癌)。乳房之癌始基可根據美國癌症聯合委員會(AJCC)認可之TNM類別方案分期，其中原發性腫瘤(T)經指定為T0或Ti期；且其中區域淋巴結(N)經指定為N0期；且其中遠處轉移(M)經指定為M0期。

【0126】乳房之細胞增生性疾患可為乳癌。本發明之組合、組成物、套組及包裝較佳地可用於治療乳癌。乳癌包括乳房之所有形式的癌症。乳癌可包括原發性上皮乳癌。乳癌可包括其中乳房經其他腫瘤涉及之癌，諸如淋巴瘤、肉瘤或黑色素瘤。乳癌可包括乳房之癌、乳房之乳管癌、乳房之乳小葉癌、乳房之未分化癌、乳房之葉狀囊肉瘤、乳房之血管肉瘤和乳房之原發性淋巴瘤。乳癌可包括I、II、IIIA、IIIB、IIIC和IV期乳癌。乳房之乳管癌可包括侵襲性癌、乳管內主要成分的侵襲性原位癌、發炎性乳癌和具有選自由粉刺狀、黏液性(膠質)、髓質性、具有淋巴細胞浸潤之髓質性、乳頭狀、硬化性和管狀所組成之群組的組織學類型的乳房之乳管癌。乳房之乳小葉癌可包括原位主要成分的侵襲性乳小葉癌、侵襲性乳小葉癌和浸潤性乳小葉癌。乳癌可包括柏哲德氏症、乳房外柏哲德氏症、具有乳管內癌之柏哲德氏症和具有侵襲性乳管癌之柏哲德氏症。乳癌可包括具有組織學和超微結構異質性之乳

房贅瘤(例如混合型細胞類型)。乳癌可歸類成類基底細胞型、管腔細胞A型、管腔細胞B型、ERBB2/Her2+或類正常乳房分子亞型或三重陰性乳癌(Her2陰性/ER陰性)。在一些實施態樣中，乳癌為轉移性乳癌。在一些實施態樣中，乳癌為三重陰性乳癌。

【0127】本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥較佳地可用於治療乳癌。待治療之乳癌可包括家族性乳癌。待治療之乳癌可包括散發性乳癌。待治療之乳癌可出現於雄性個體。待治療之乳癌可出現於雌性個體。待治療之乳癌可出現於停經前雌性個體或停經後雌性個體。待治療之乳癌可出現於等於或大於30歲的個體，或小於30歲的個體。待治療之乳癌已出現於等於或大於50歲的個體，或小於50歲的個體。待治療之乳癌可出現於等於或大於70歲的個體，或小於70歲的個體。

【0128】待治療之乳癌可經分類以鑑定呈BRCA1、BRCA2或p53之家族性或自發性突變。待治療之乳癌可經分類為具有HER2/neu基因擴增、過度表現HER2/neu或具有低、中或高水平的HER2/neu表現。待治療之乳癌可以選自由雌性素受體(ER)、黃體激素受體(PR)、人類表皮生長因子受體-2、Ki-67、CA15-3、CA 27-29和c-Met所組成之群組的標誌物分類。待治療之乳癌可經分類為ER未知型、ER富含型或ER貧乏型。待治療之乳癌可經分類為ER陰性或ER陽性。乳癌之ER分類可以任何可再現的方式執行。乳癌之ER分類可如Onkologie 27: 175-179 (2004)中提

出的方式執行。待治療之乳癌可經分類為PR未知型、PR富含型或PR貧乏型。待治療之乳癌可經分類為PR陰性或PR陽性。待治療之乳癌可經分類為受體陽性或受體陰性。待治療之乳癌可經分類為與高血液濃度的CA 15-3或CA 27-29或該兩者相關聯。

【0129】待治療之乳癌可包括局部化乳房腫瘤。待治療之乳癌可包括與陰性前哨淋巴結(SLN)生檢相關聯的乳房腫瘤。待治療之乳癌可包括與陽性前哨淋巴結(SLN)生檢相關聯的乳房腫瘤。待治療之乳癌可包括與一或多個陽性腋窩淋巴結相關聯的乳房腫瘤，其中腋窩淋巴結已以任何適用之方法分類。待治療之乳癌可包括已分類為具有淋巴結陰性狀態(例如淋巴結陰性)或淋巴結陽性狀態(例如淋巴結陽性)之乳房腫瘤。待治療之乳癌可包括已轉移至身體其他部位的乳房腫瘤。待治療之乳癌可歸類為已轉移至選自由骨、肺、肝或腦所組成之群組的部位。待治療之乳癌可根據選自由轉移、局部化、區域、局部-區域、局部發展、遠處、多中心、雙側、同側、對側、初診斷、復發及無法手術所組成之群組的特徵歸類。

【0130】待治療之癌症可根據美國癌症聯合委員會(AJCC) TNM類別系統分期，其中腫瘤(T)經指定為TX、T1、T1mic、T1a、T1b、T1c、T2、T3、T4、T4a、T4b、T4c或T4d期；且其中區域淋巴結(N)經指定為NX、N0、N1、N2、N2a、N2b、N3、N3a、N3b或N3c期；且其中遠處轉移(M)經指定為MX、M0或M1期。待治療之癌症可根

據美國癌症聯合委員會(AJCC)類別分期為I期、IIA期、IIB期、IIIA期、IIIB期、IIIC或IV期。待治療之癌症可根據AJCC類別指定等級為第GX級(例如不可評定之等級)、第1級、第2級、第3級或第4級。待治療之癌症可根據pNX、pN0、PN0 (I-)、PN0 (I+)、PN0 (mol-)、PN0 (mol+)、PN1、PN1(mi)、PN1a、PN1b、PN1c、pN2、pN2a、pN2b、pN3、pN3a、pN3b或pN3c之AJCC病理學類別(pN)分期。

【0131】待治療之癌症可包括經測定直徑小於或等於約2公分的腫瘤。待治療之癌症可包括經測定直徑約2至約5公分的腫瘤。待治療之癌症可包括經測定直徑大於或等於約3公分的腫瘤。待治療之癌症可包括經測定直徑大於5公分的腫瘤。待治療之癌症亦可以微觀外表歸類為完全分化、中度分化、不良分化或未分化。待治療之癌症可以關於有絲分裂計數(例如細胞分裂量)或核多形性(例如細胞變化)的微觀外表歸類。待治療之癌症可以與壞死面積(例如死亡或變性細胞的面積)相關聯的微觀外表歸類。待治療之癌症可歸類為具有異常的核型、具有異常的染色體數目或具有一或多個外表異常的染色體。待治療之癌症可歸類為異數體、三倍體、四倍體或具有變動之倍數性。待治療之癌症可歸類為具有染色體移位、或整體染色體缺失或複製、或一部分染色體區域缺失、複製或擴增。

【0132】待治療之癌症可以DNA細胞計數法、流動細胞計數法或影像細胞計數法評估。待治療之癌症可分類為

具有10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%之細胞處於細胞分裂的合成期(例如細胞分裂的S期)。待治療之癌症可分類為具有低S期分率或高S期分率。

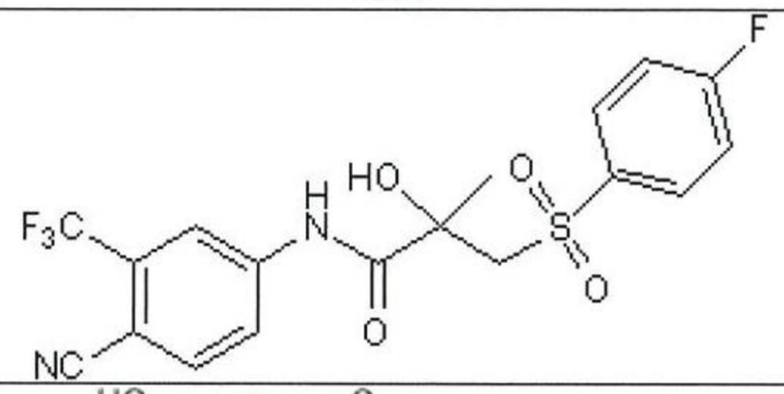
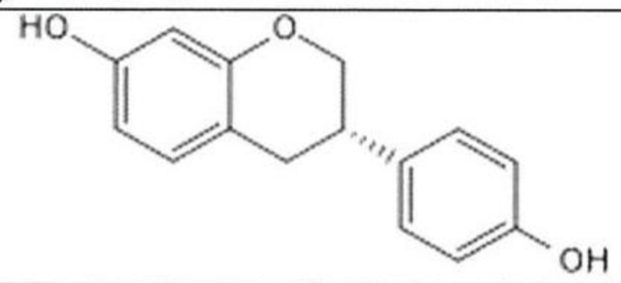
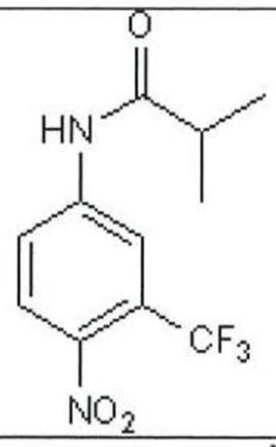
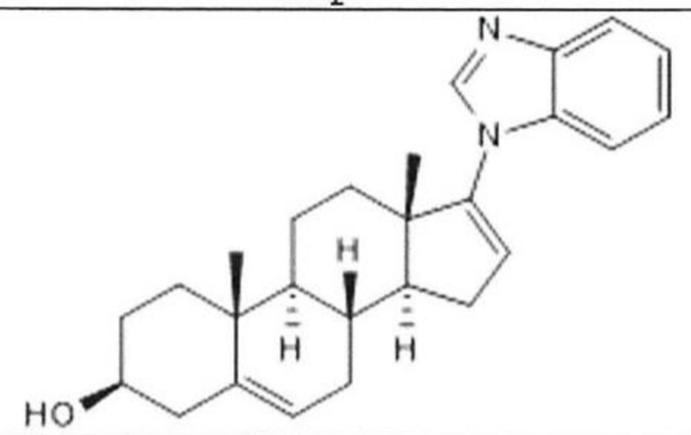
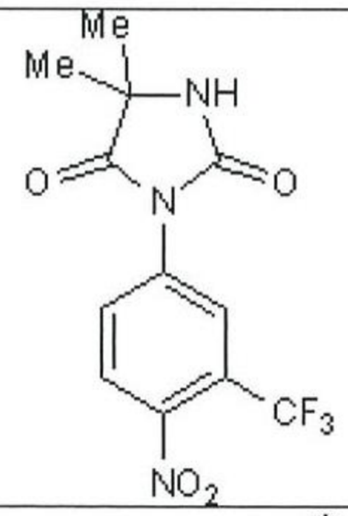
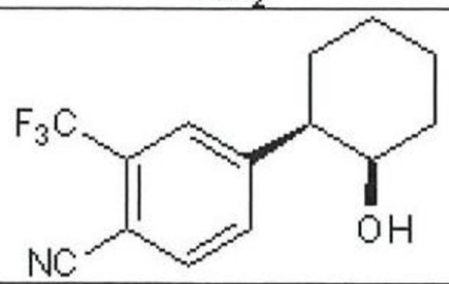
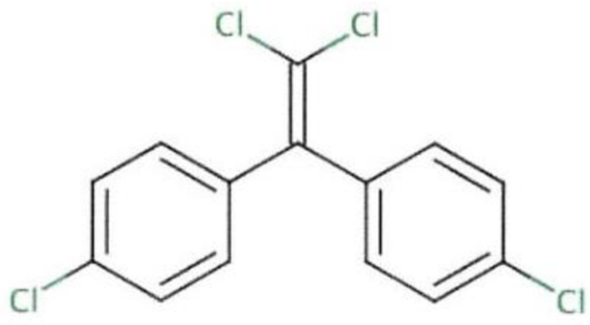
【0133】「與雄性素受體相關聯的疾患」包括其中雄性素受體在疾病或疾患的初始/啟動及/或發展中扮演一角色之疾病及疾患。在一些實施態樣中，疾病或疾患係起因於雄性素受體的過度表現，導致與健康細胞中的雄性素受體濃度相比而於生病細胞中的雄性素受體濃度升高，或起因於雄性素受體的過度活性或過低活性。升高的雄性素受體濃度可起因於但不限於雄性素受體的過度表現、雄性素受體的過度活性或過低活性、雄性素受體的突變和雄性素傳訊途徑的失調。在一個實施態樣中，「與雄性素受體相關聯的疾患」為與雄性素受體相關聯的癌症。在一個實施態樣中，與雄性素受體相關聯的癌症為前列腺癌，諸如mCRPC。

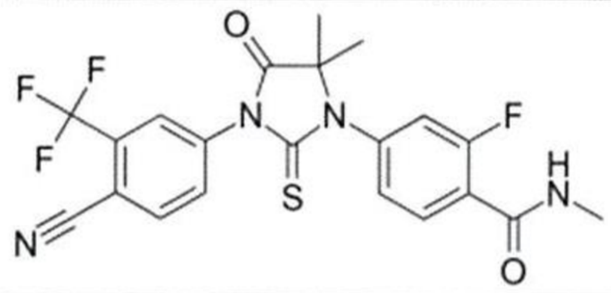
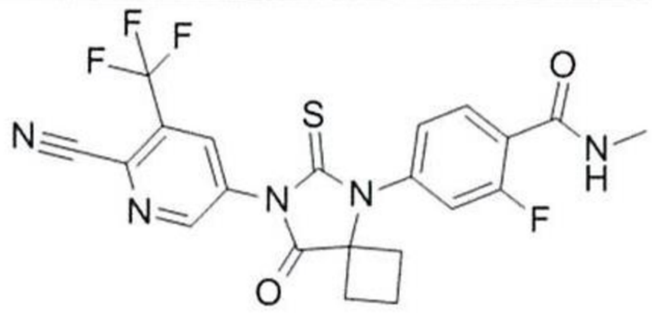
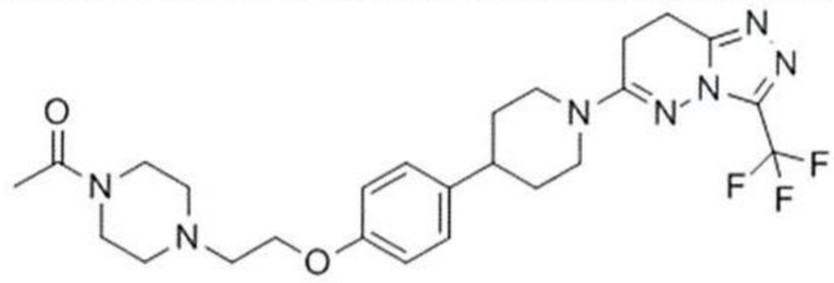
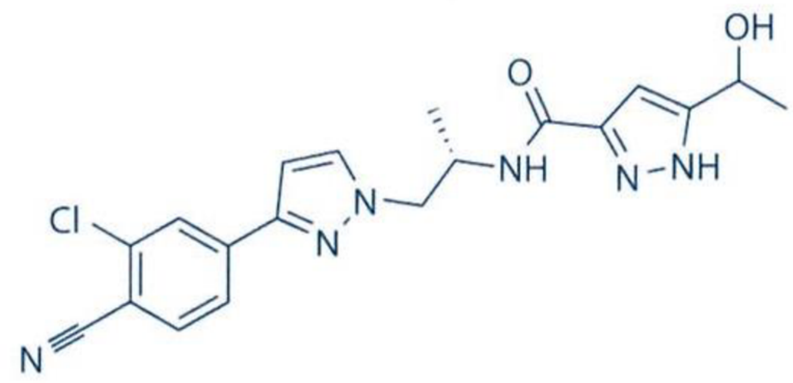
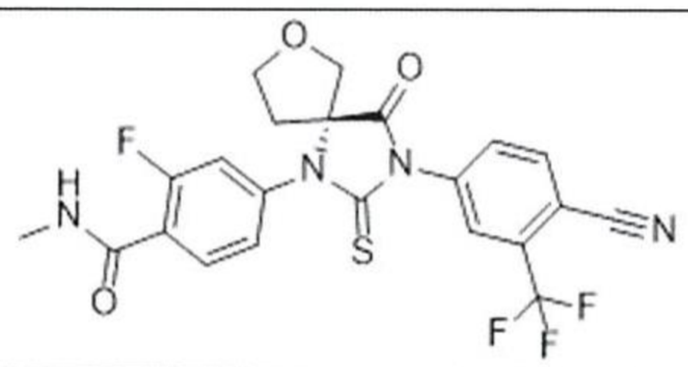
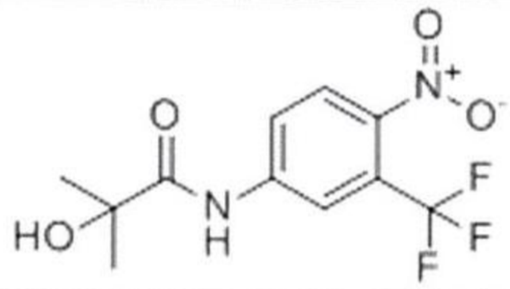
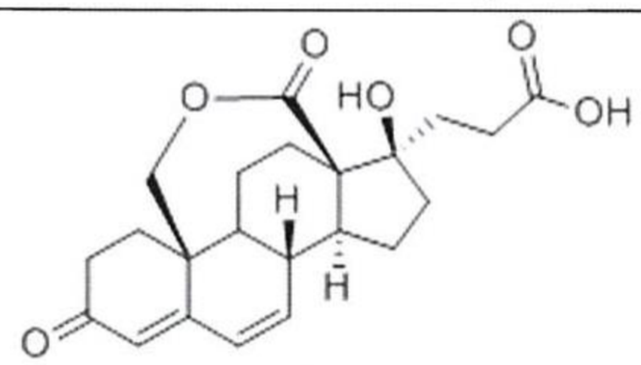
【0134】如本文所使用之「雄性素受體拮抗劑」為抑制或降低雄性素受體表現、抑制雄性素受體活性、阻斷雄性素受體的雄性素結合位點或阻止配體結合至雄性素受體的治療劑。

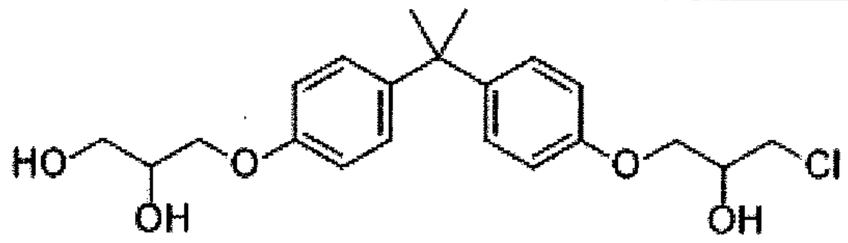
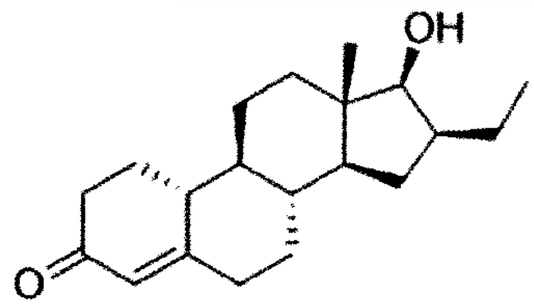
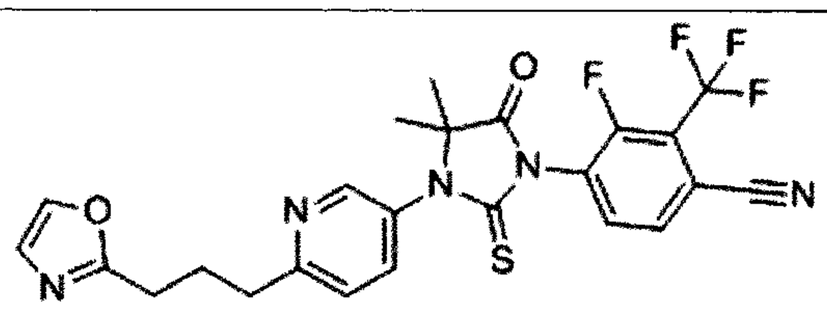
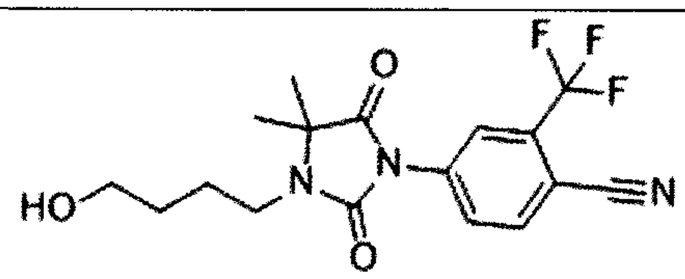
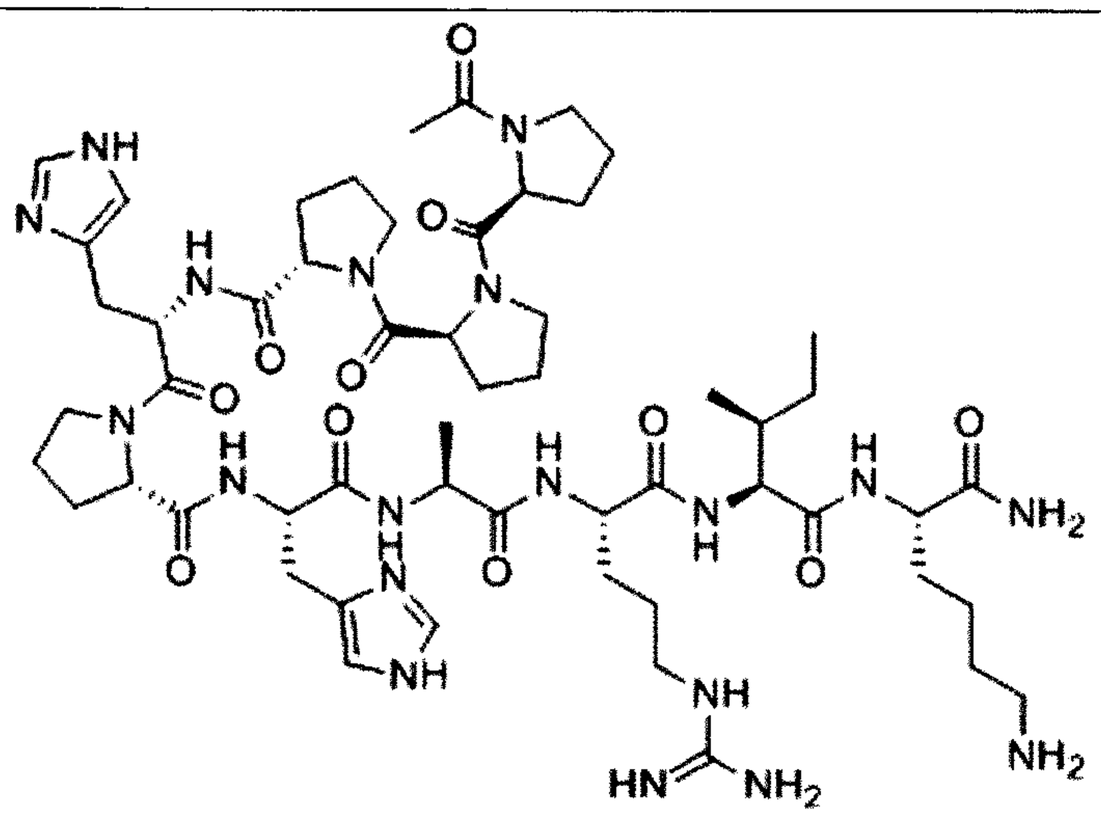
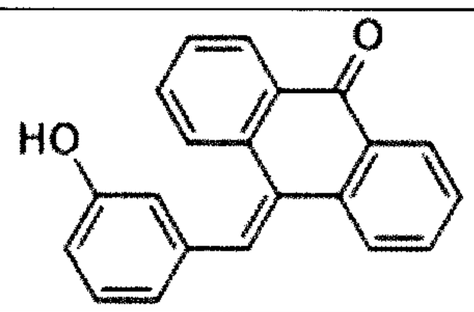
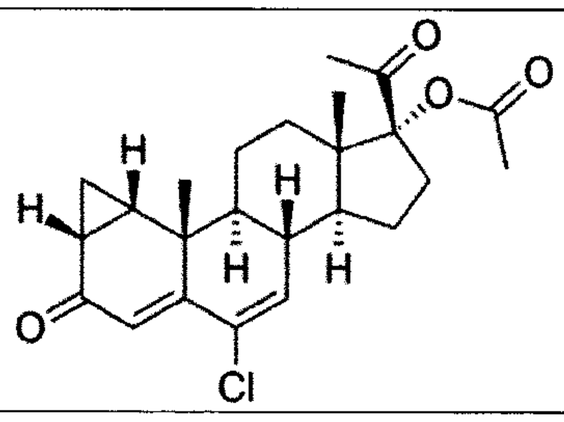
【0135】在一個實施態樣中，本發明之方法包含對有需要的個體投予化合物1、化合物2和化合物3中至少一者或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥與雄性素受體拮抗劑之組合以治療或預防與雄性素受體相關聯的細胞增生性疾患。雄性素受體拮抗劑可包括但不限於比卡

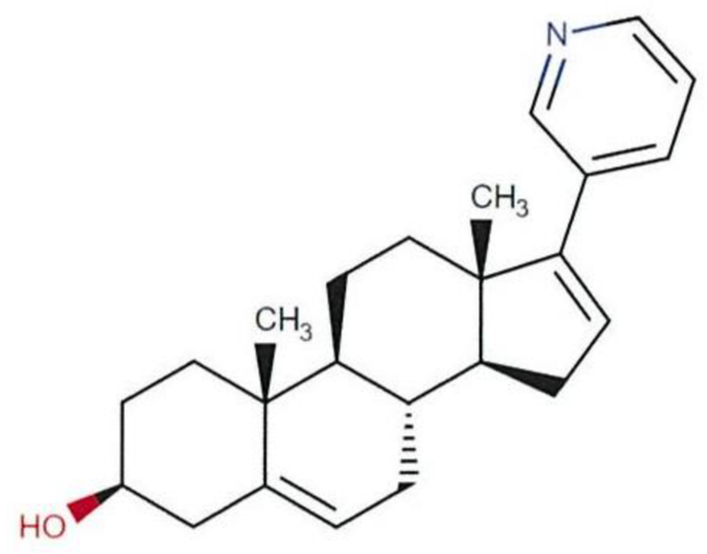
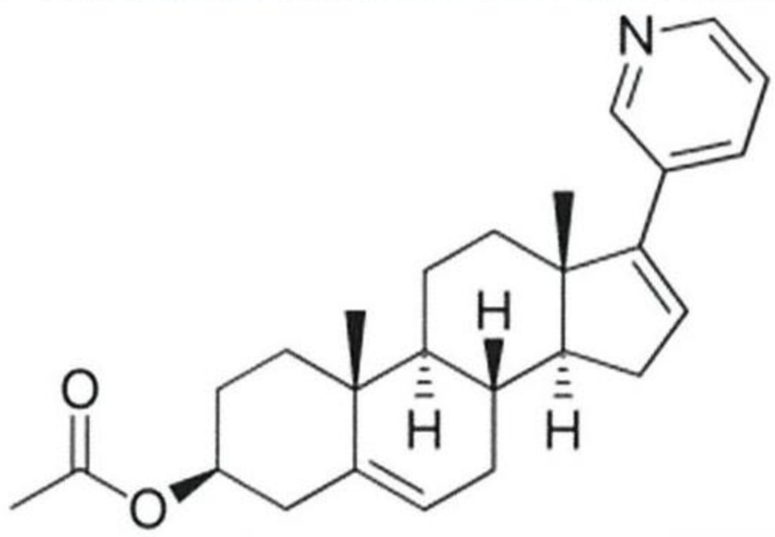
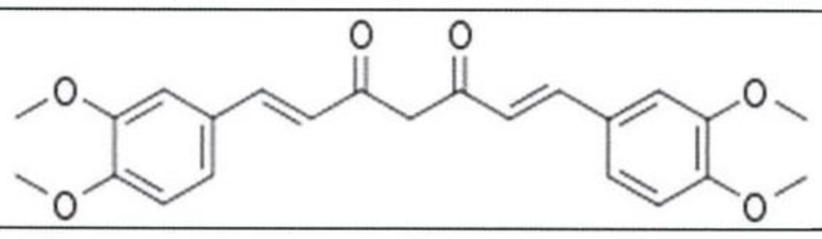
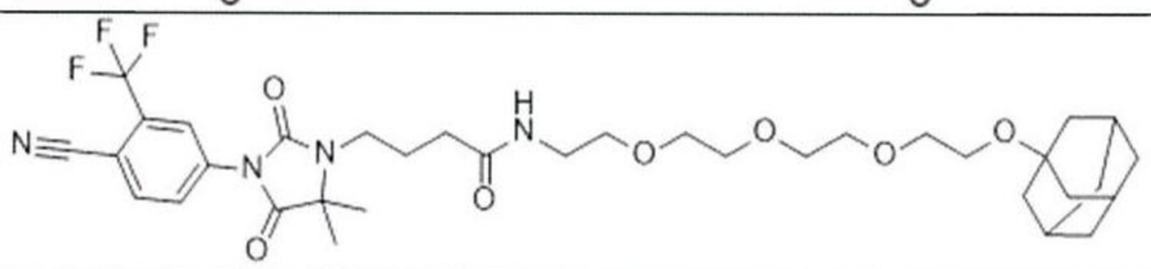
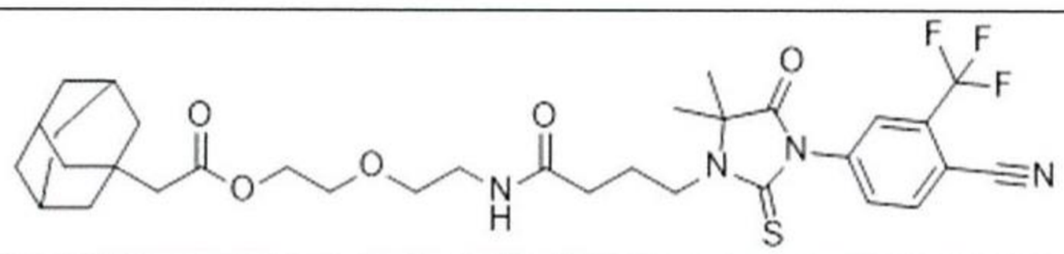
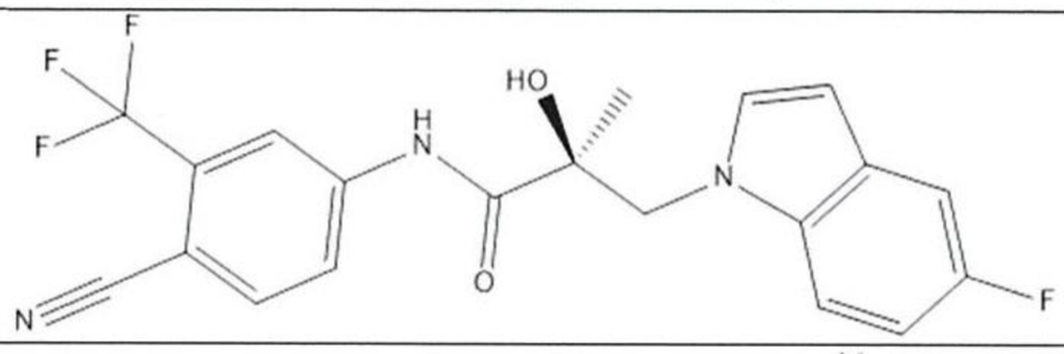
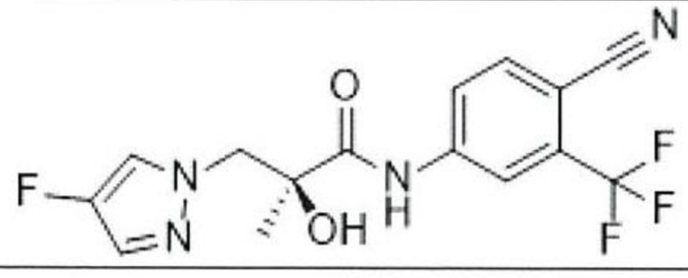
魯胺、(S)-雌馬酚、氟他胺、蓋利特龍、尼魯米特、PF 998425、1,1-二氯-2,2-雙(4-氯苯基)乙烯、恩雜魯胺、ARN-509 (NCT01171898)、AZD-3514 (NCT01162395)、EZN-4176 (NCT01337518)、ODM-201 (NCT01317641 和 NCT01429064)、TOK-001 (蓋利特龍)(NCT00959959)、ONC1-0013B、TRC253、TAS3861、2-羥基氟他胺、坎瑞龍、EPI-001、奧生多龍、普克魯胺、RU-58841、VAL-201、VPC-3033、阿比特龍、阿比特龍乙酸鹽和環妊酮乙酸鹽。在一個實施態樣中，雄性素受體拮抗劑為選擇性雄性素受體降解劑(例如二甲基薑黃素(ASC-J9)、SARD033、SARD279、UT-155、UT-34和(R)-UT-155)。

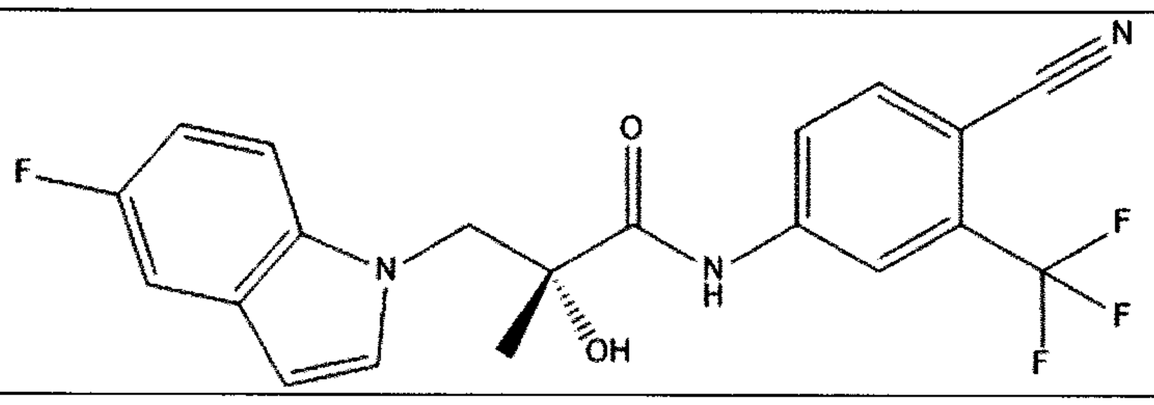
表1：例示性雄性素受體拮抗劑

名稱	結構	CAS
比卡魯胺		90357-06-5
(S)-雌馬酚		531-95-3
氟他胺		13311-84-7
蓋利特龍		851983-85-2
尼魯米特		63612-50-0
PF 998425		1076225-27-8
1,1-二氯-2,2-雙(4-氯苯基)乙烯		72-55-9

恩雜魯胺		915087-33-1
ARN-509 (NCT01171898)		
AZD-3514 (NCT01162395)		1240299-33-5
ODM-201 (NCT01317641 和 NCT01429064)		
ONC1-0013B		
TRC253		
2-羥基氟他胺		52806-53-8
坎瑞龍		976-71-6

EPI-001		227947-06-0
奧生多龍		33765-68-3
普克魯胺		1398046-21-3
RU-58841		154992-24-2
VAL-201		957791-38-7
VPC-3033		110763-24-1
環妊酮乙酸鹽		427-51-0

阿比特龍		154229-19-3
阿比特龍乙酸鹽		154229-18-2
二甲基薑黃素 (ASC-J9)		52328-98-0
SARD033		
SARD279		
UT-155		2031161-35-8
UT-34		2168525-92-4

(R)-UT-155		2031161-54-1

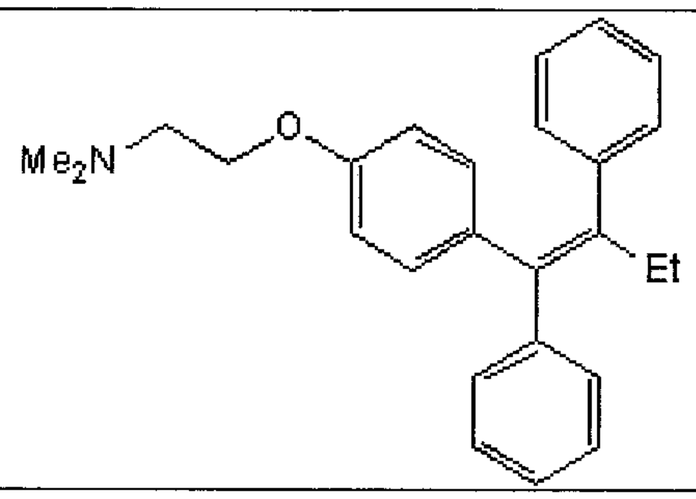
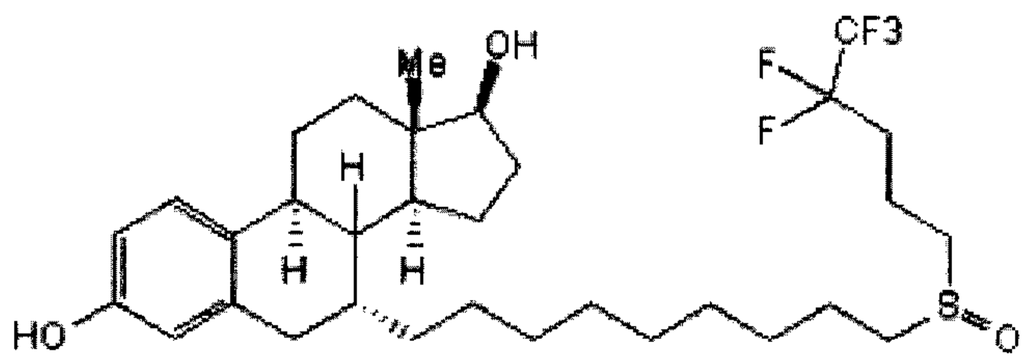
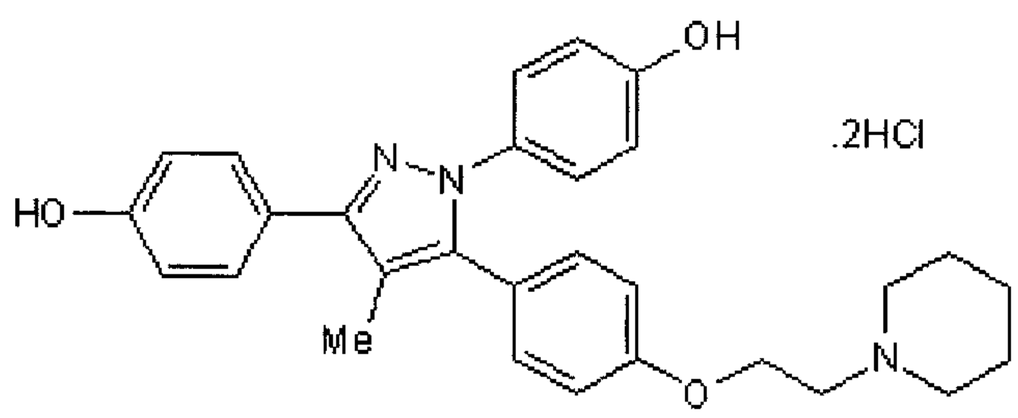
【0136】「與雌性素受體相關聯的疾患」包括其中雌性素受體在疾病或疾患的初始/啟動及/或發展中扮演一角色之疾病及疾患。在一些實施態樣中，疾病或疾患係起因於雌性素受體的過度表現，導致與健康細胞中的雌性素受體濃度相比而於生病細胞中的雌性素受體濃度升高，或起因於雌性素受體的過度活性或過低活性。升高的雌性素受體濃度可起因於但不限於雌性素受體的過度表現、雌性素受體的過度活性或過低活性、雌性素受體的突變和雌性素傳訊途徑的失調。在一個實施態樣中，「與雌性素受體相關聯的疾患」為與雌性素受體相關聯的癌症。在一個實施態樣中，與雌性素受體相關聯的癌症為乳癌(例如轉移性乳癌和三重陰性乳癌)或子宮內膜癌。

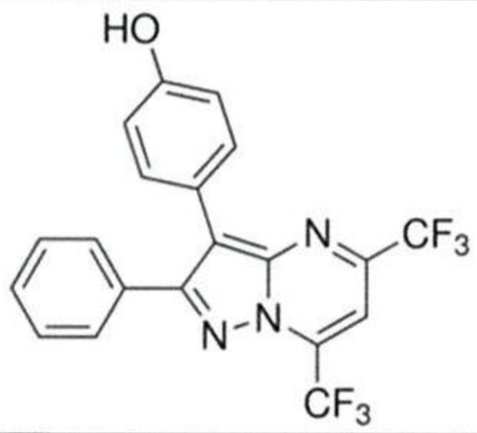
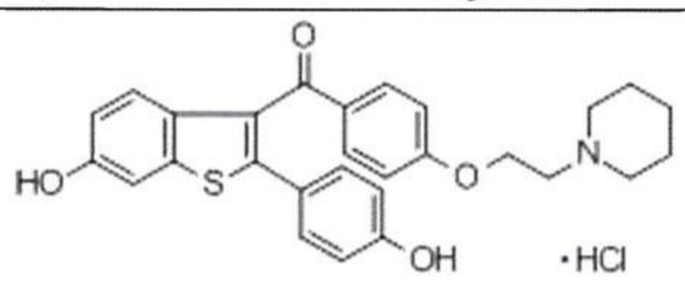
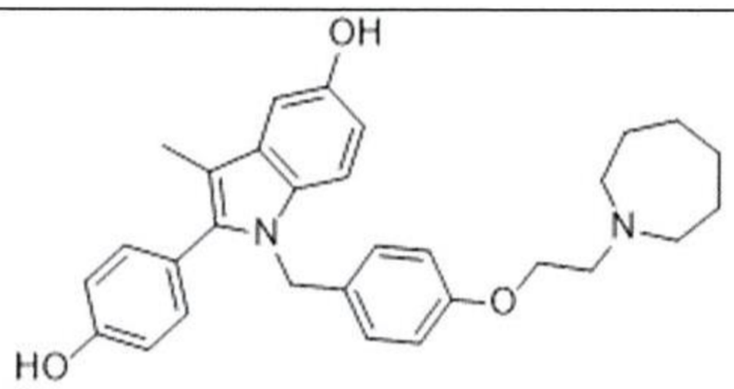
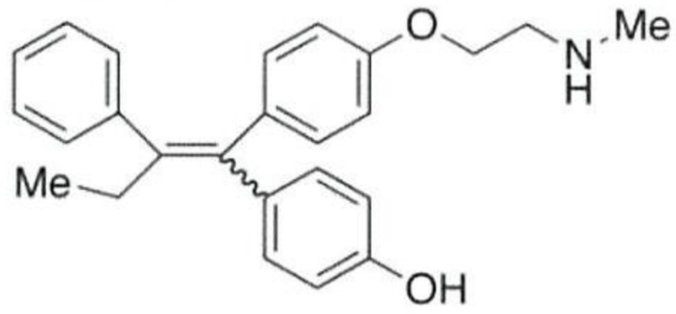
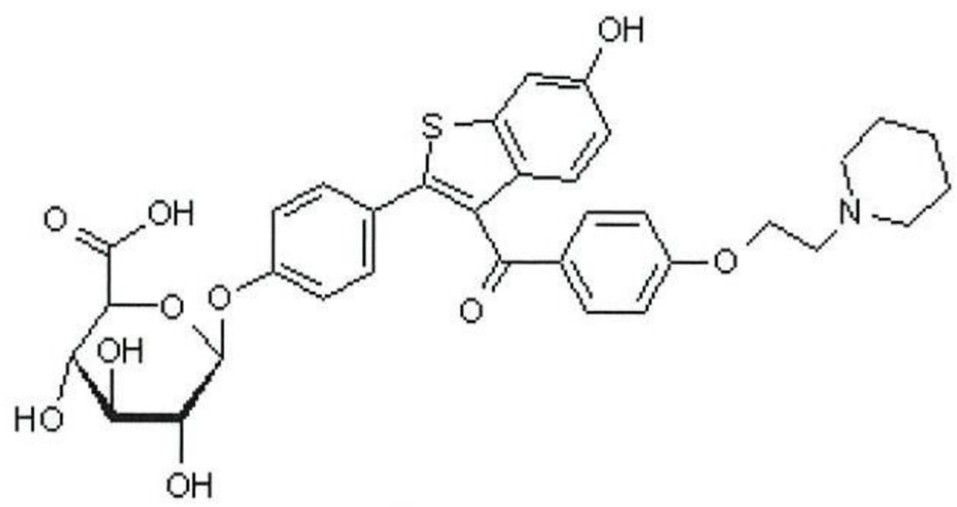
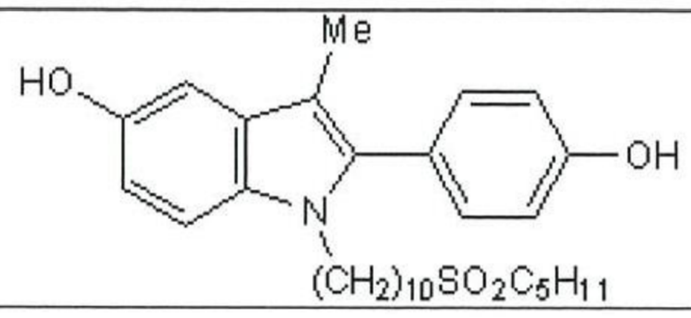
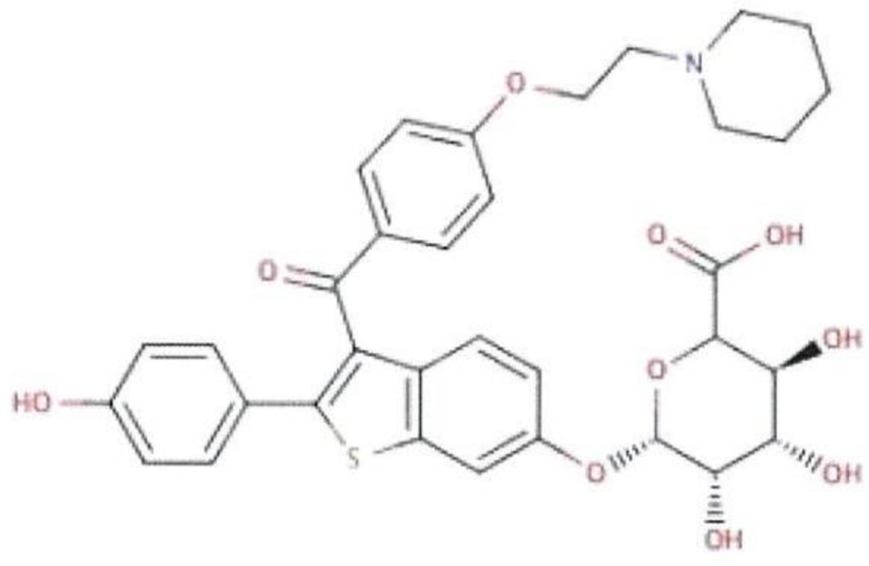
【0137】如本文所使用之「雌性素受體拮抗劑」抑制或降低雌性素受體表現、抑制雌性素受體活性、阻斷雌性素受體的雌性素結合位點或阻止配體結合至雌性素受體的治療劑。

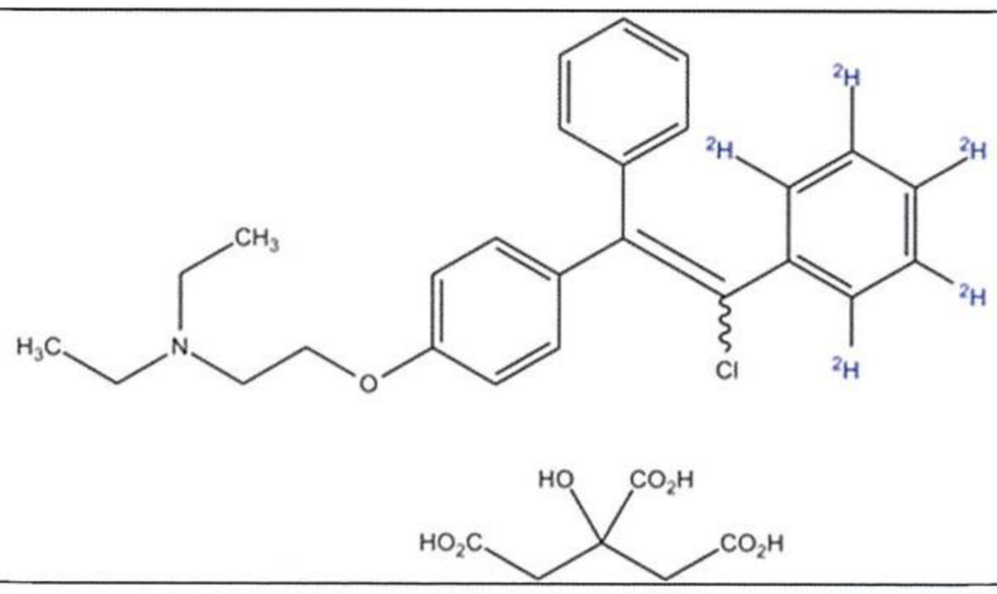
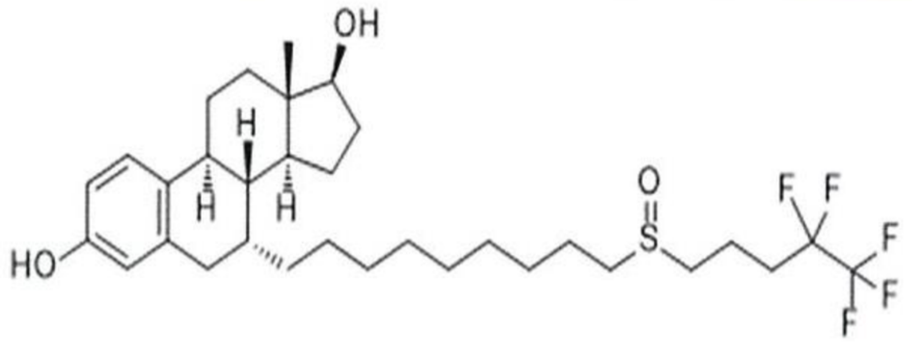
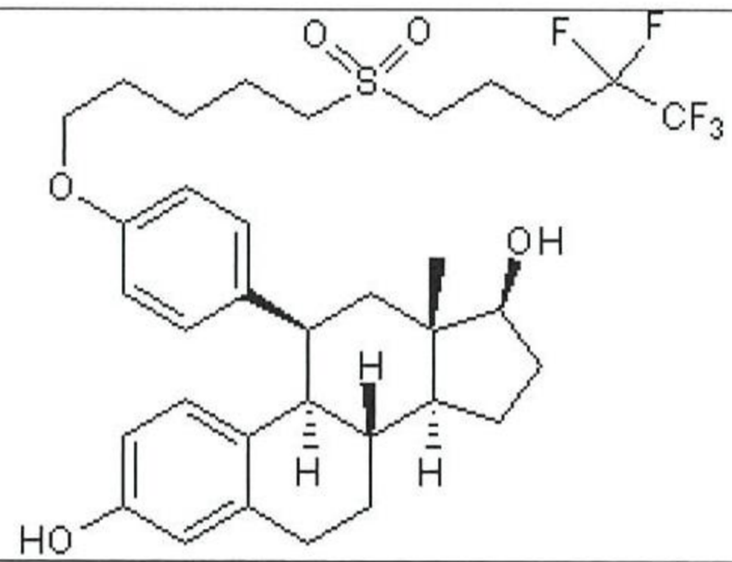
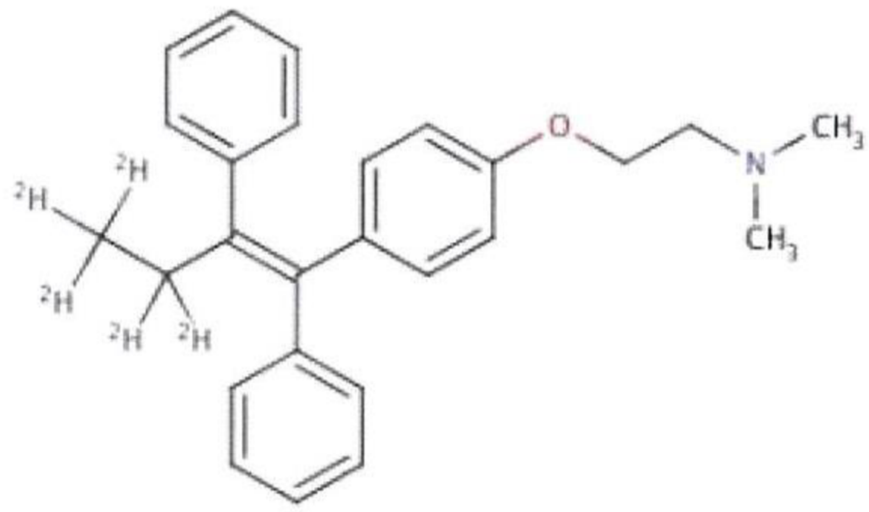
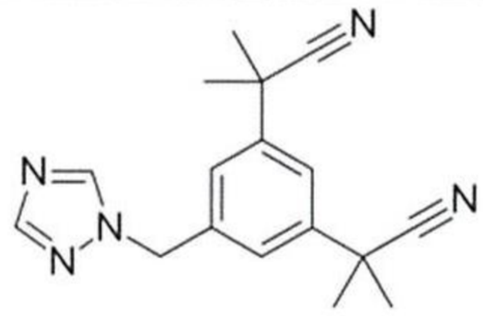
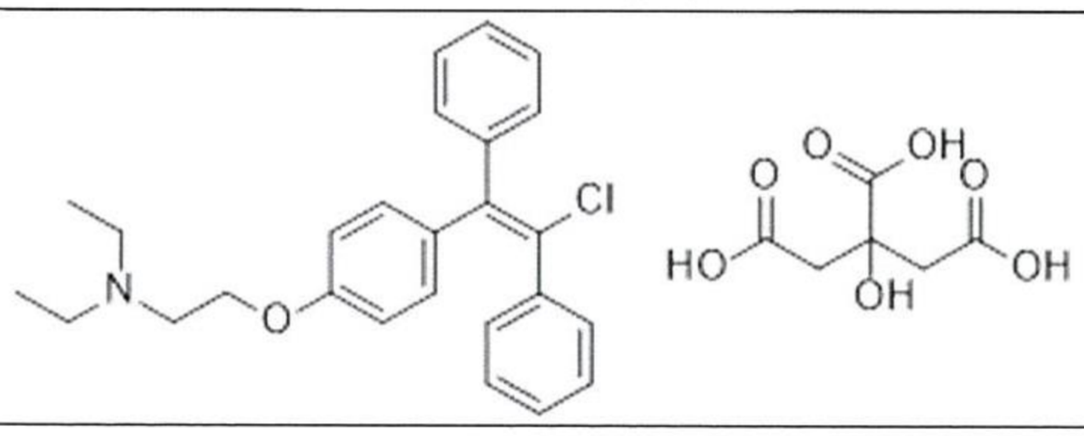
【0138】在一個實施態樣中，本發明之方法包含對有需要的個體投予化合物1、化合物2和化合物3中至少一者或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥與雌性素受體拮抗劑之組合以治療或預防與雌性素受體相關聯的

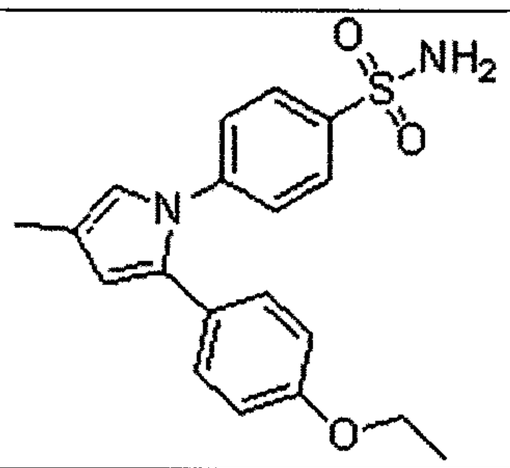
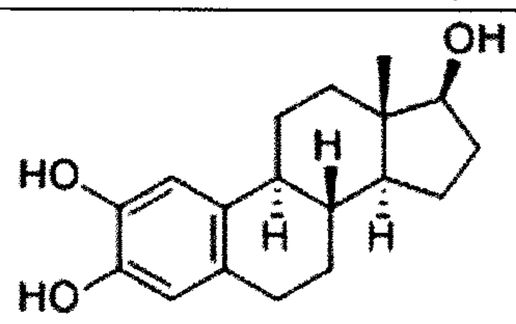
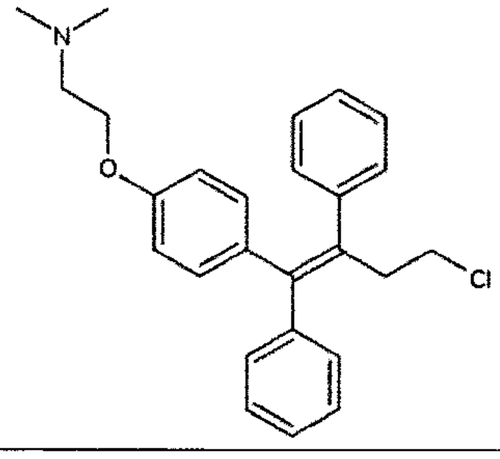
增生性疾患。雌性素受體拮抗劑可包括但不限於泰莫西芬、泰莫西芬檸檬酸鹽、ICI 182,780、MPP二鹽酸鹽、PHTPP、雷洛昔芬鹽酸鹽、貝茲多昔芬、N-去甲基-4-羥基泰莫西芬、雷洛昔芬4'-醛糖酸化物、ZK 164015、雷洛昔芬6-醛糖酸化物、rac可洛米芬-d5檸檬酸鹽、氟維司群、RU 58668、泰莫西芬-乙基-d5、阿那曲唑、恩氯米芬檸檬酸鹽、帕瑞昔布、2-羥基雌二醇、托瑞米芬、雷洛昔芬、來曲唑和可洛米芬。在一個實施態樣中，雌性素受體拮抗劑為選擇性雌性素受體降解劑(例如氟維司群、布萊恩司群、艾拉司群、泰莫西芬、雷洛昔芬、托瑞米芬、阿莫待奎、SAR439859、GDC-9545、GDC-0927、LSZ102、SRN-927、THIQ-40、ZB716、AZD9833和AZD9496)。

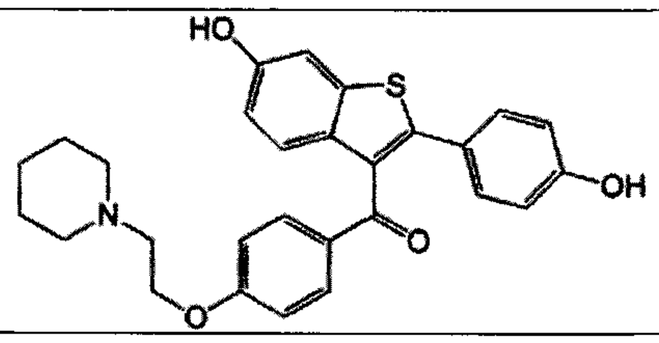
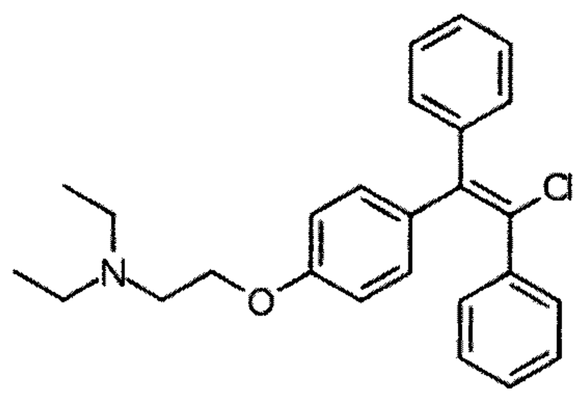
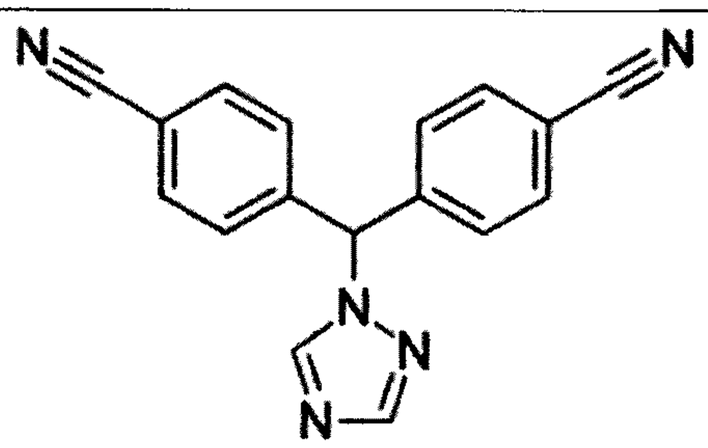
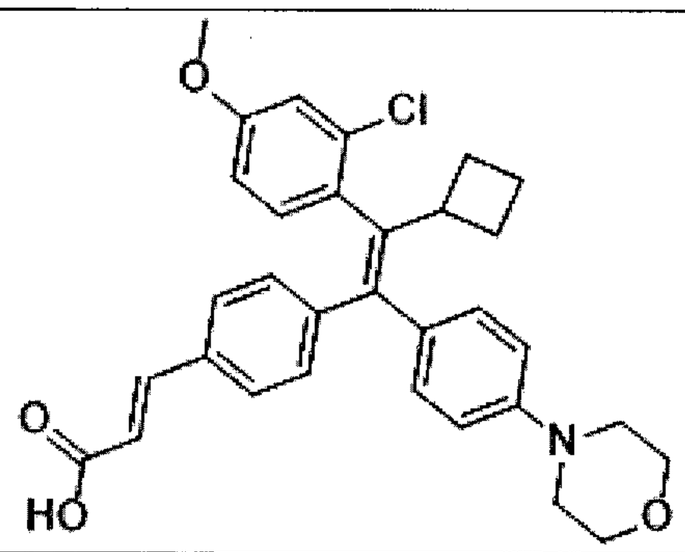
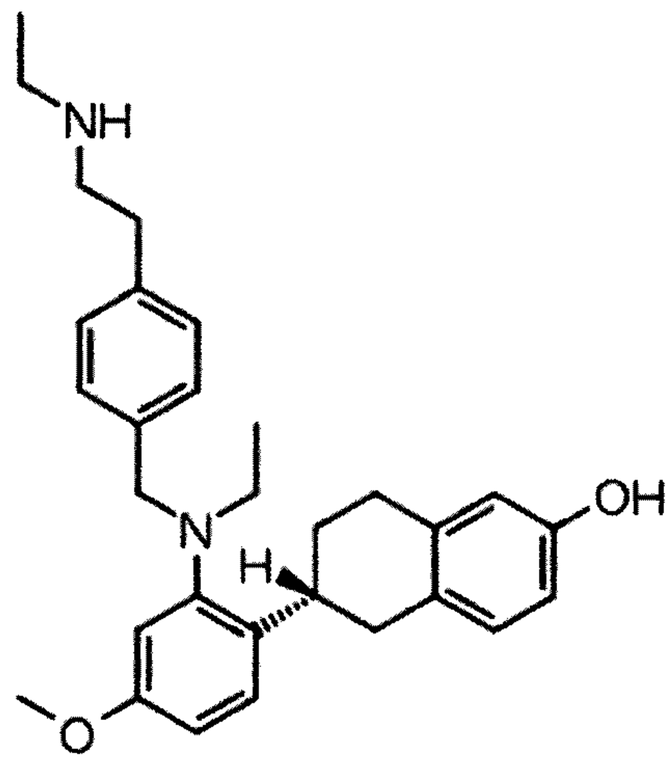
表2：例示性雌性素受體拮抗劑

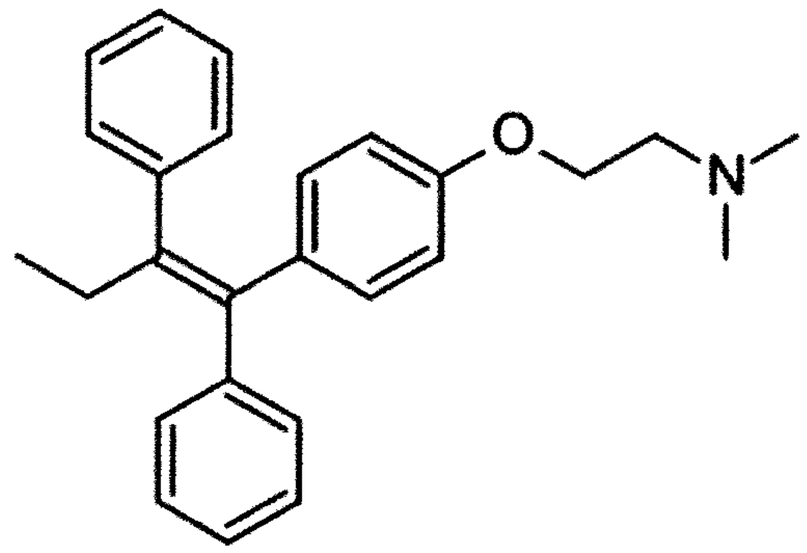
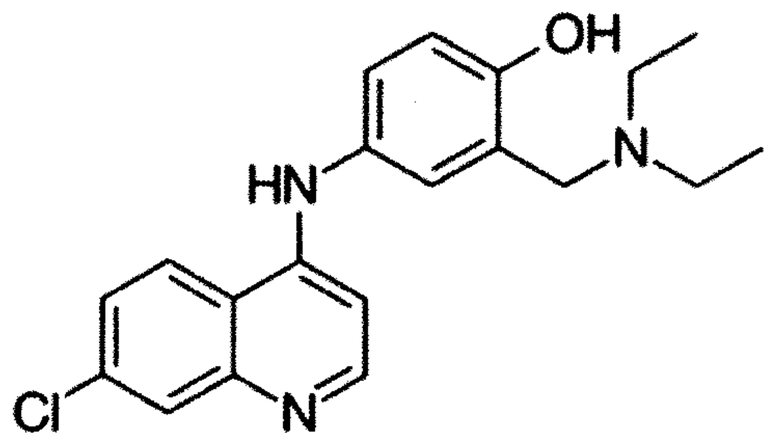
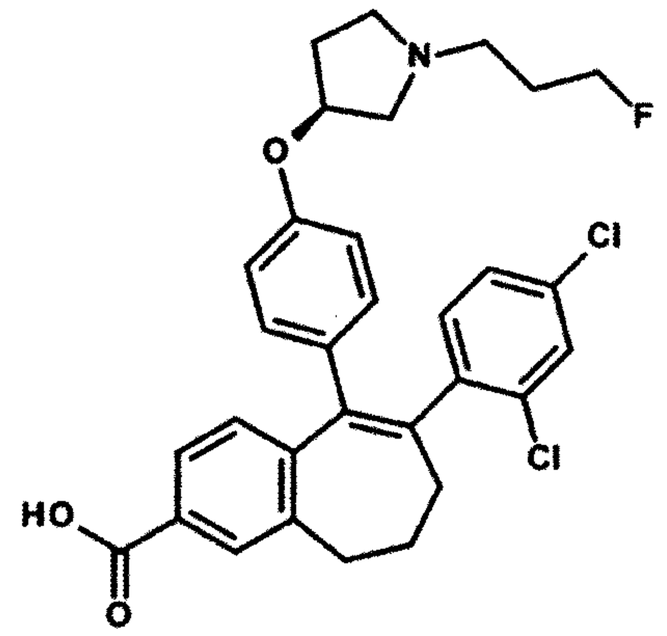
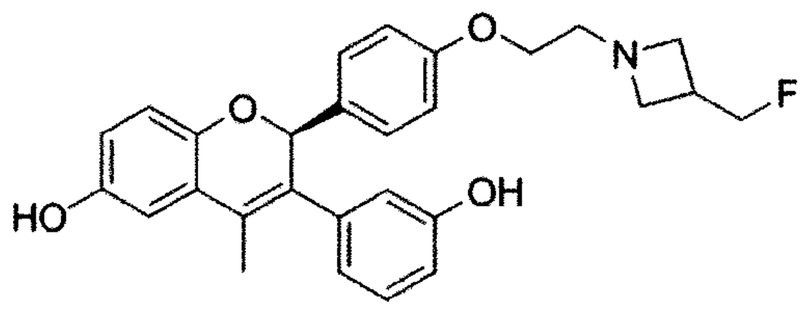
名稱	結構	CAS
泰莫西芬檸檬酸鹽		54965-24-1
ICI 182,780		129453-61-8
MPP 二鹽酸鹽		289726-02-9

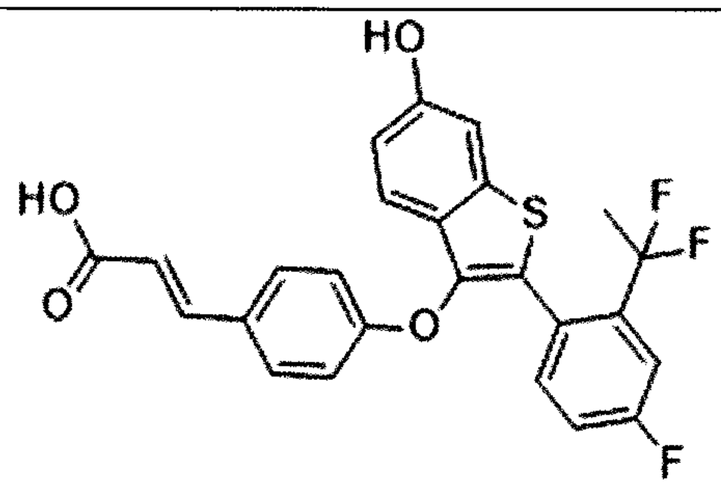
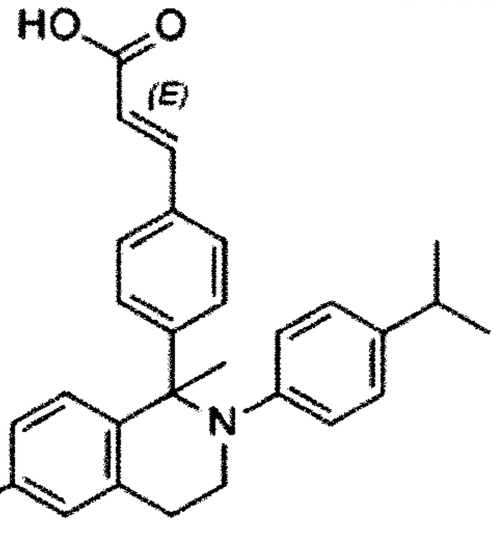
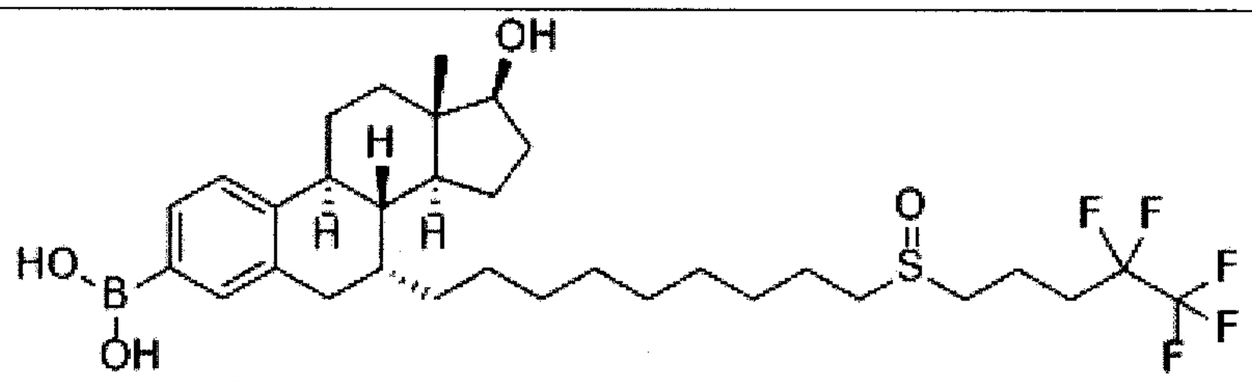
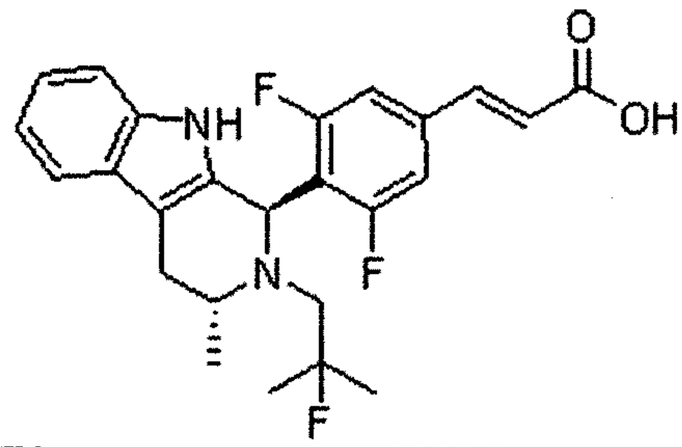
PHTPP		805239-56-9
雷洛昔芬鹽酸鹽		82640-04-8
貝茲多昔芬		198481-32-2
N-去甲基-4-羥基泰莫西芬		110025-28-0
雷洛昔芬 4'-醛糖酸化物		182507-22-8
ZK 164015		177583-70-9
雷洛昔芬6-醛糖酸化物		174264-50-7

rac可洛米芬-d5檸檬酸鹽		1217200-17-3
氟維司群		129453-61-8
RU 58668		151555-47-4
泰莫西芬-乙基-d5		157698-32-3
阿那曲唑		120511-73-1
恩氯米芬檸檬酸鹽		7599-79-3

帕瑞昔布		197904-84-0
2-羥基雌二醇		362-05-0
托瑞米芬		89778-26-7

雷洛昔芬		84449-90-1
可洛米芬		911-45-5
來曲唑		112809-51-5
布萊恩司群		
艾拉司群		722533-56-4

泰莫西芬		10540-29-1
阿莫待奎		86-42-0
SAR439859		
GDC-0927 (SRN-927)		1642297-01-5

LSZ102		2135600-76-7
THIQ-40		1799430-91-3
ZB716		1853279-29-4
AZD9496		1639042-08-2

【0139】在一個實施態樣中，本發明之方法包含對有需要的個體投予化合物1、化合物2和化合物3中至少一者或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥與免疫療法之組合。在一個實施態樣中，免疫療法包含檢查點抑制劑。在一個實施態樣中，檢查點抑制劑包含抗體。在一個實施態樣中，檢查點抑制劑包括但不限於抗CTLA4抗體、抗PD-1抗體、抗PD-L1抗體、抗A2AR抗體、抗B7-H3抗體、抗B7-H4抗體、抗BTLA抗體、抗ICOS抗體、抗OX-40抗體、抗41BB抗體、抗BITR抗體、抗IDO抗體、抗KIR

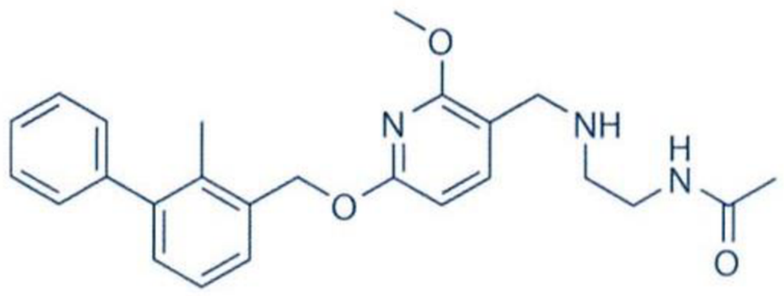
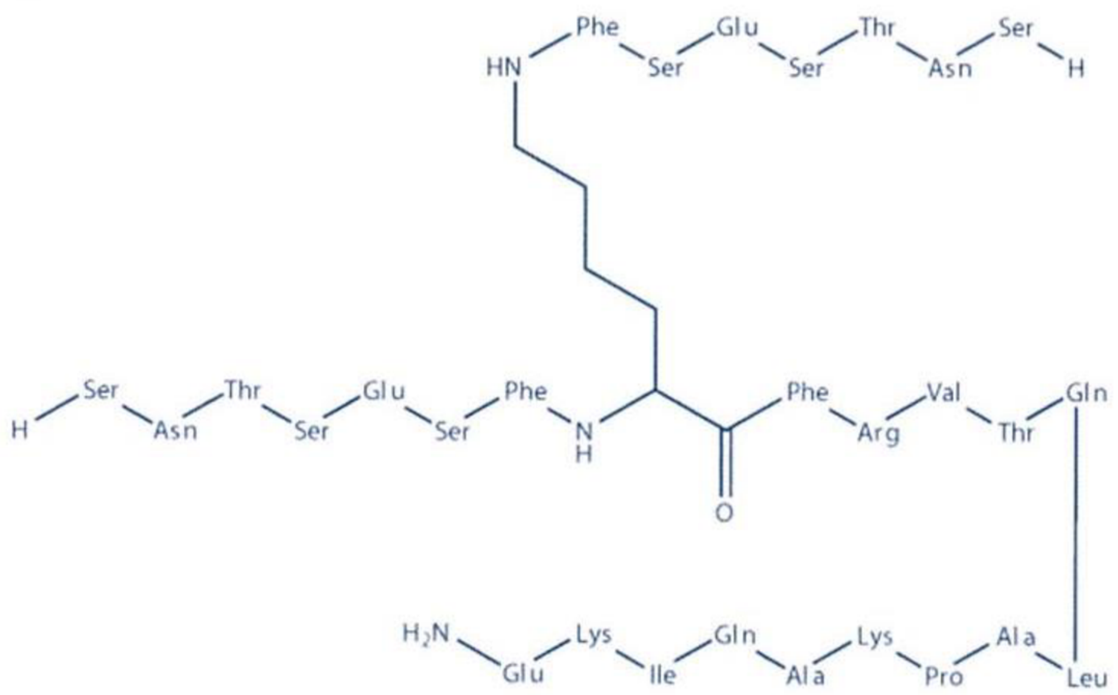
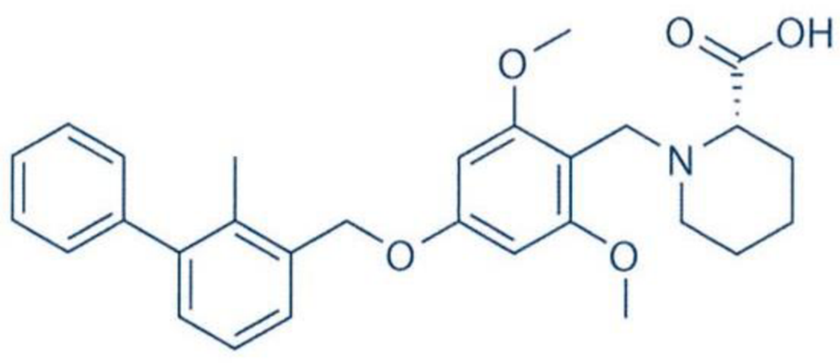
抗體、抗LAG3抗體、抗TIM3抗體和抗VISTA (T細胞活化之V結構域Ig抑制因子)抗體。

【0140】抗CTLA4抗體可包括但不限於伊匹單抗、曲美慕單抗和AGEN-1884。抗PD-1抗體包括但不限於派立珠單抗、納武單抗、皮立珠單抗、舍米匹單抗、REGN2810、AMP-224、MEDI0680、PDR001、MK-3475、YW243.55.S70、AMP-514、h409A11、h409A16、h409A17和CT-001。抗PD-L1抗體可包括但不限於阿替珠單抗、阿維魯單抗、緹勒珠單抗、BMS-936559 (MDX-1105)、MPDL3280A (RG7446)、MEDI4736、MPDL3280A、BMS-936559、MSB0010718C、CK-301、JS001 (特瑞普單抗)、BGB-A317(緹勒珠單抗)和德瓦魯單抗。抗CD137抗體可包括但不限於烏瑞魯單抗(urelumab)。抗B7-H3抗體可包括但不限於MGA271。抗KIR抗體可包括但不限於利瑞路單抗 (Lirilumab)。抗LAG3抗體可包括但不限於BMS-986016。

【0141】在一個實施態樣中，檢查點抑制劑可包括小分子化合物或肽分子。PD-1及PD1-1之小分子抑制劑可包括但不限於PD-1/PD-L1抑制劑3、BMS202、AUNP-12和PD-1/PD-L1抑制劑1。在一個實施態樣中，免疫療法為IDO/TDO抑制劑。在一個實施態樣中，免疫療法包括但不限於抗CTLA-4抗體，諸如伊匹單抗(YERVOY)及抗PD-1抗體(Opdivo/納武單抗和Keytruda/派立珠單抗)。其他免疫調節劑包括但不限於ICOS抗體、OX-40抗體、PD-L1抗體、

LAG3抗體、TIM-3抗體、41BB抗體和GITR抗體。

表3：例示性**PD-1/PDL1**小分子檢查點抑制劑

名稱	結構	CAS
BMS202		1675203-84-5
AUNP-12		1353563-85-5
PD-1/PD-L1 **抑制劑1**		1675201-83-8

【0142】「與週期蛋白依賴性激酶相關聯的疾患」包括其中週期蛋白依賴性激酶在疾病或疾患的初始/啟動及/或發展中扮演一角色之疾病及疾患。在一些實施態樣中，疾病或疾患係起因於週期蛋白依賴性激酶的過度活性或過低活性，或起因於無功能的週期蛋白依賴性激酶抑制蛋白。在一個實施態樣中，「與週期蛋白依賴性激酶相關聯

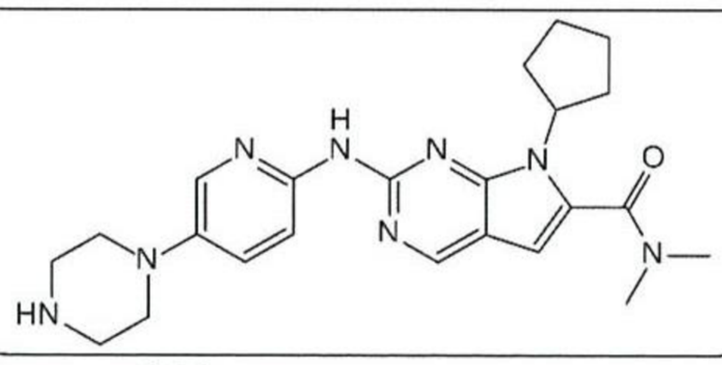
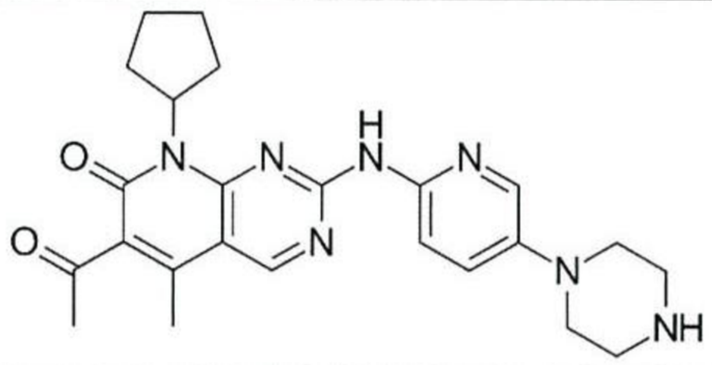
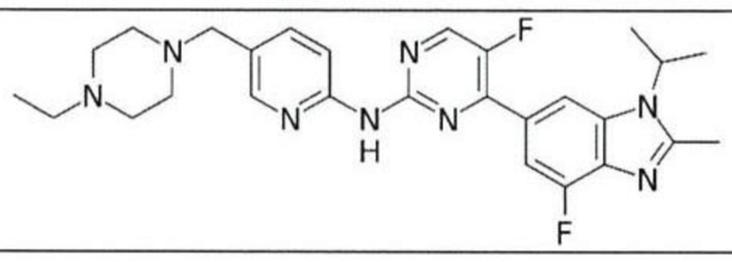
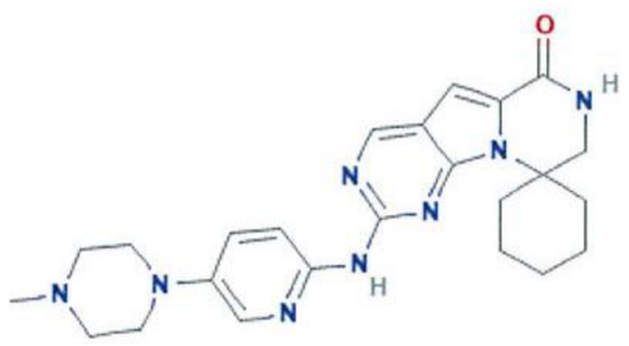
的疾患」為與週期蛋白依賴性激酶相關聯的癌症。

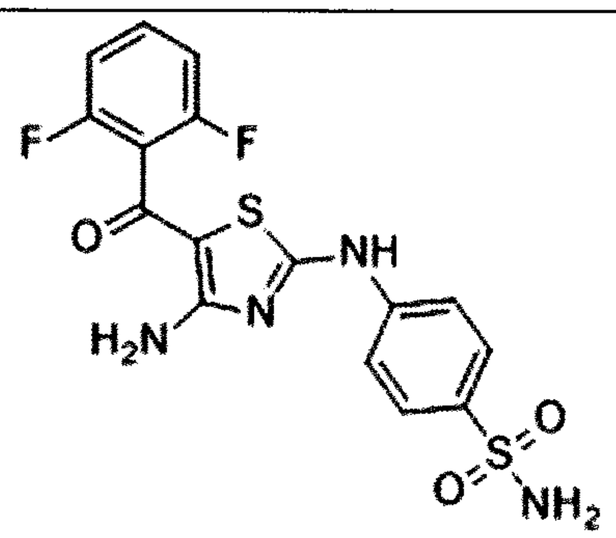
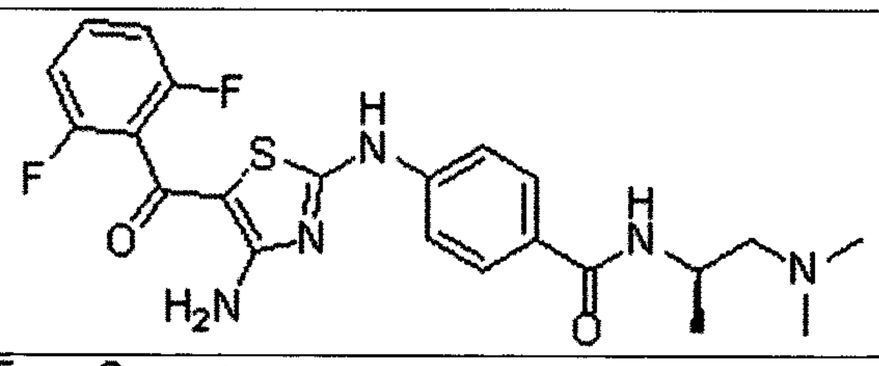
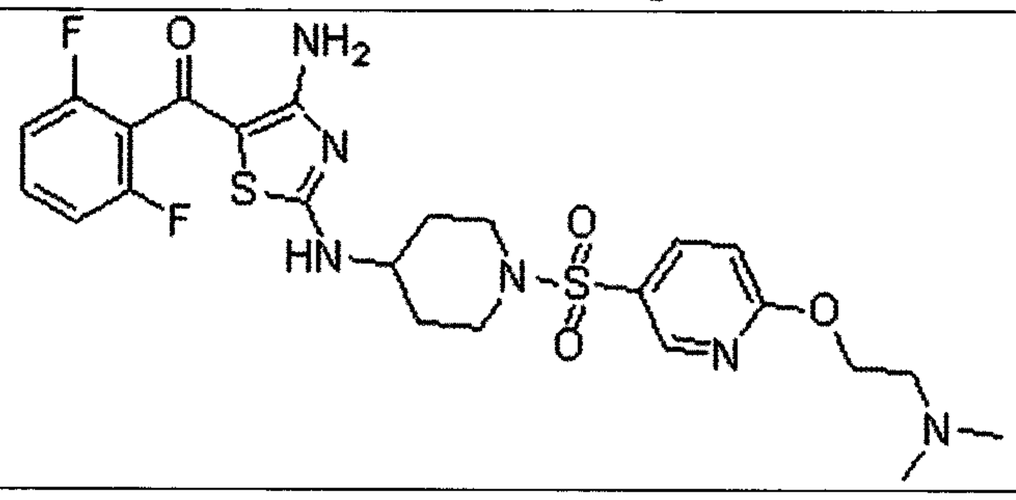
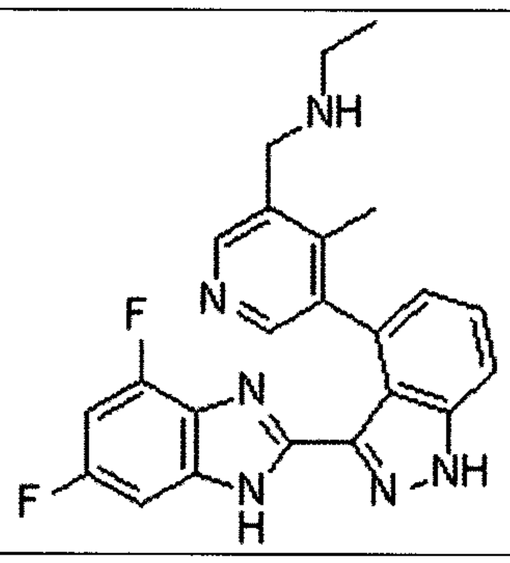
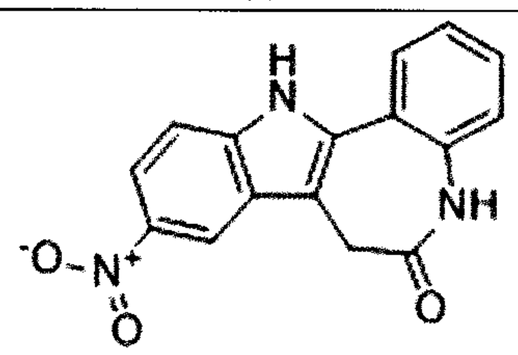
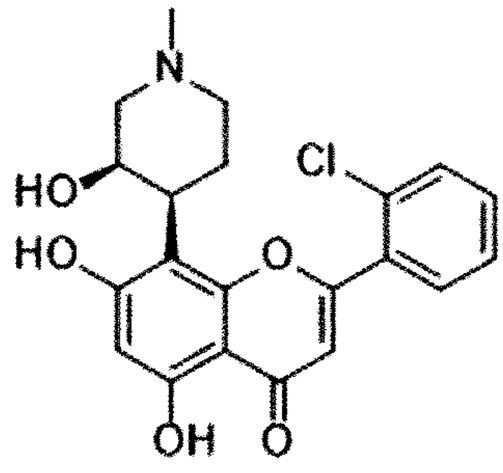
【0143】如本文所使用之「週期蛋白依賴性激酶抑制劑」為抑制或降低週期蛋白依賴性激酶表現、抑制週期蛋白依賴性激酶活性、阻斷週期蛋白依賴性激酶的活性結合位點、阻斷週期蛋白依賴性激酶之ATP結合位點或阻止配體結合至週期蛋白依賴性激酶之治療劑。

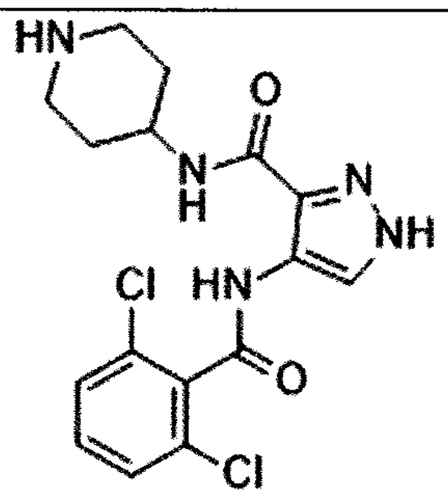
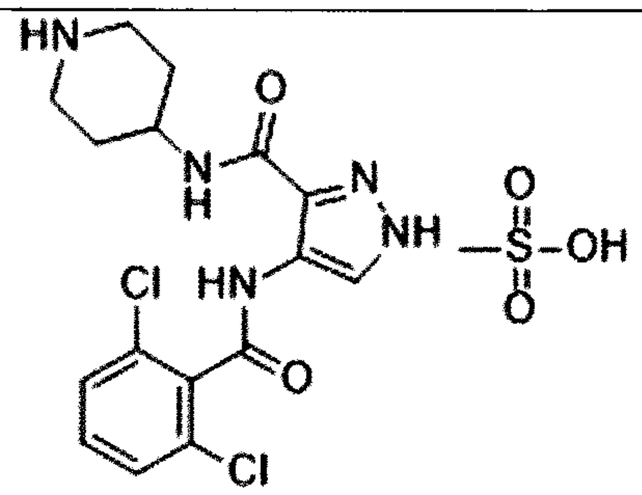
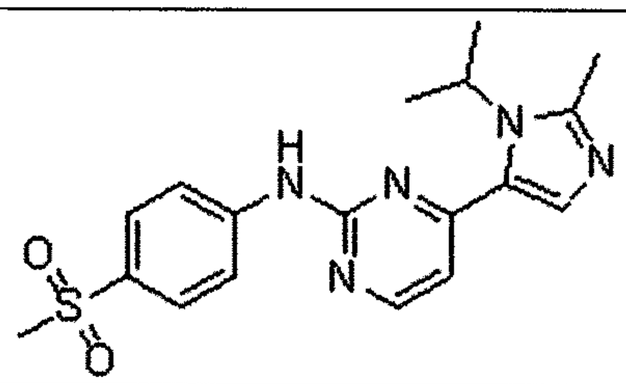
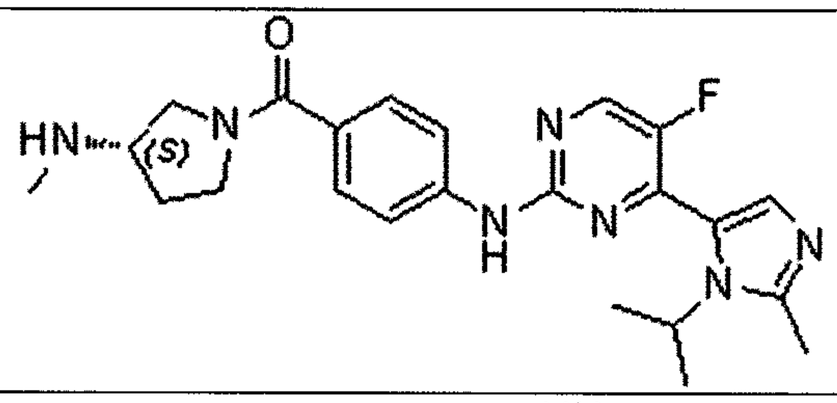
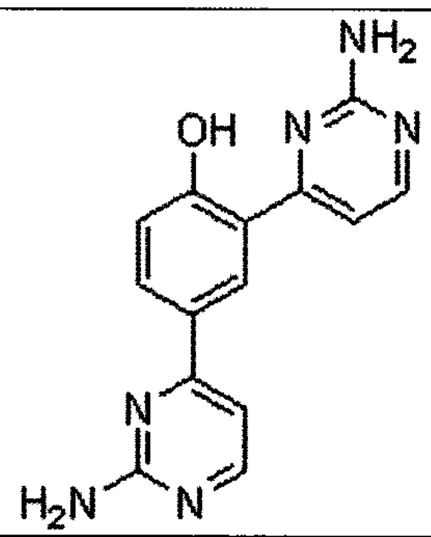
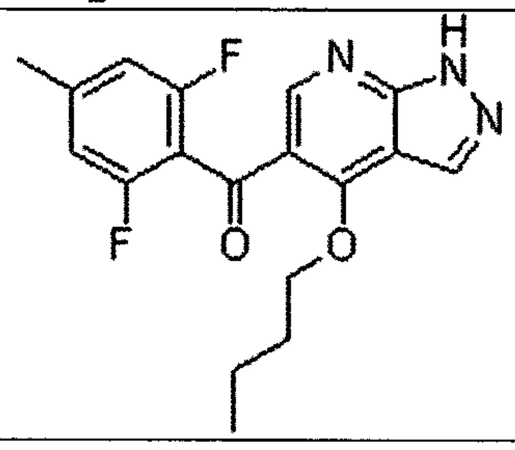
【0144】在一個實施態樣中，本發明之方法包含對有需要的個體投予化合物1、化合物2和化合物3中至少一者或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥與週期蛋白依賴性激酶抑制劑之組合以治療或預防與雌性素受體相關聯的增生性疾患。週期蛋白依賴性激酶抑制劑可包括但不限於利伯西利、帕博西里、帕博西里HCl、帕博西里羥乙基磺酸鹽、帕博西里-SMCC、阿貝瑪西利、曲來西利、利伯西利、利伯西利HCl、利伯西利琥珀酸鹽、碧洛西利、阿貝瑪西利、曲來西利、AG-012986、AG-012986、AG-024104、AG-024322、阿特波龍、阿昔迪布、阿昔迪布HCl、AT-7519、AT-7519 HCl、AT-7519M、AZD5438、AZD-5597、BMI-1026、BMS-265246、波亥明、鴉膽子苦醇、BS-181 HCl、BS-194、丁內酯I、CDK12-IN-E9、CDKI-73、CDKI-83、CR8、CVT-313、迪那西里、法得拉西里/CYC065、GGTI-2418、伊布洛塞定、IIIM-290、靛玉紅、肯苞龍、LY83583、NG-52、NU2058、NU6102、NU6140、NVP-LCQ195、奧羅莫辛、ON-123300、PHA-767491 HCl、PHA-793887、普瓦蘭諾

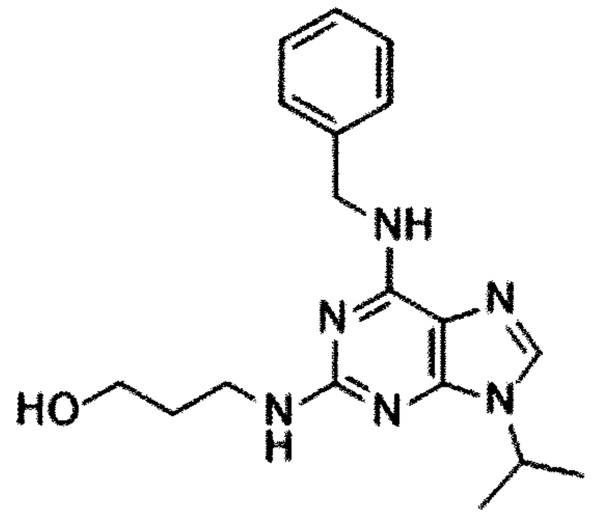
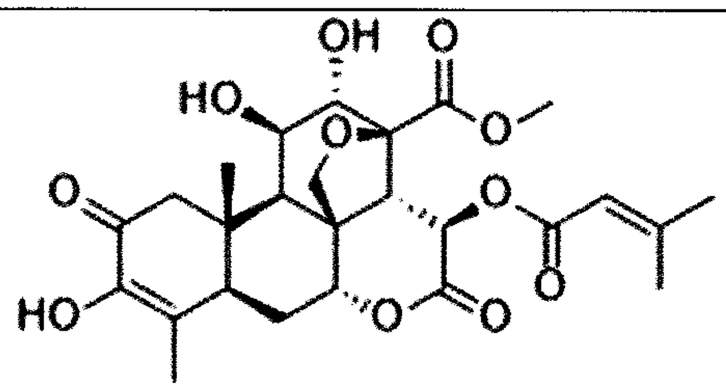
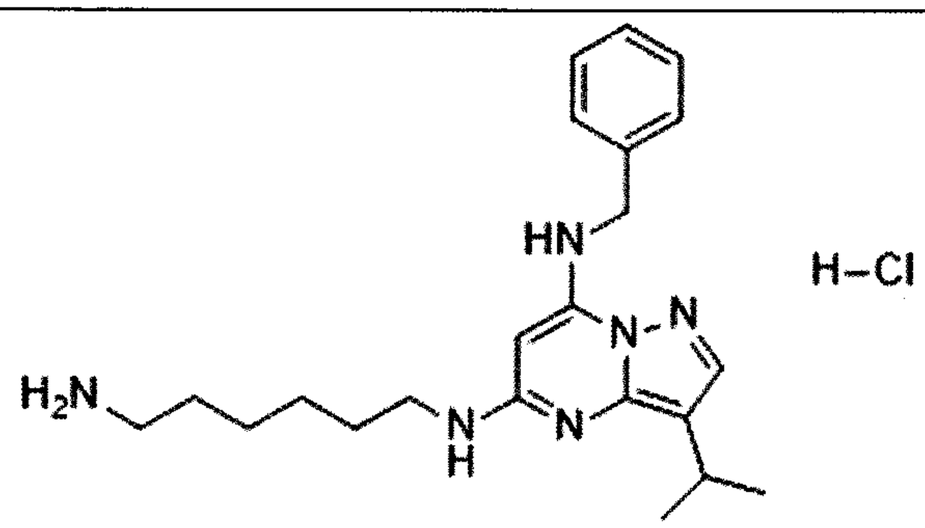
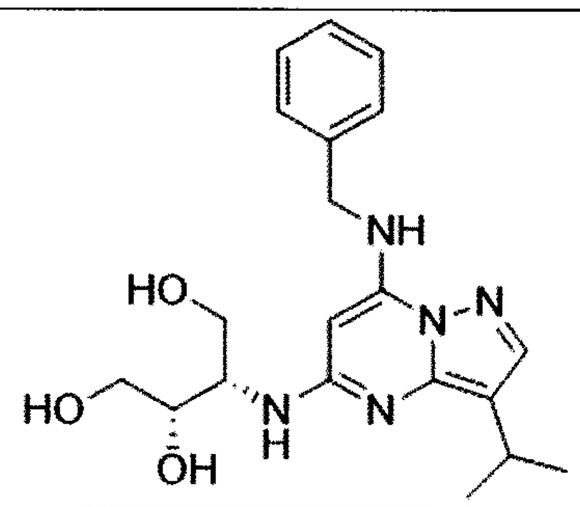
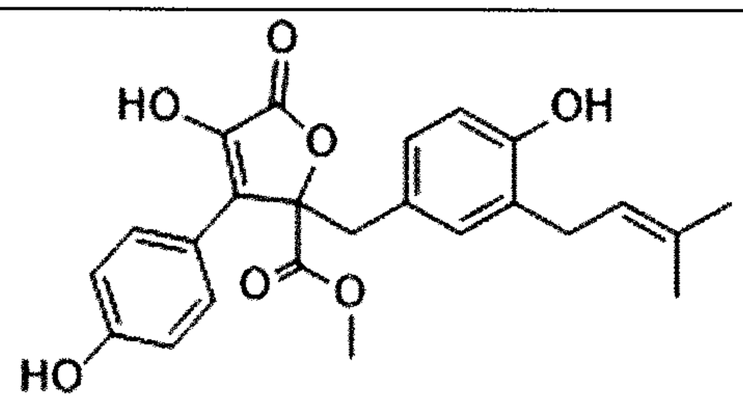
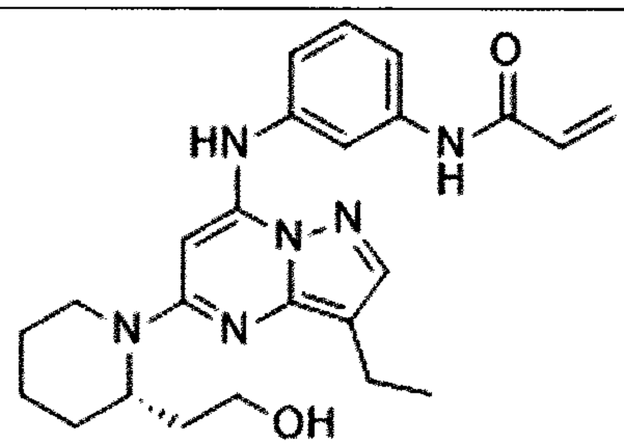
A、普瓦蘭諾B、R547、R547甲磺酸鹽、RGB-286638、瑞博西利HCl、RKS-262、RO-3306、羅尼西利、(S)-CR8、絲立西利(羅可威汀)、SNS-032、SU-9516、TG02(SB1317)、VMY-1-103、沃魯西布和賽洛西定。

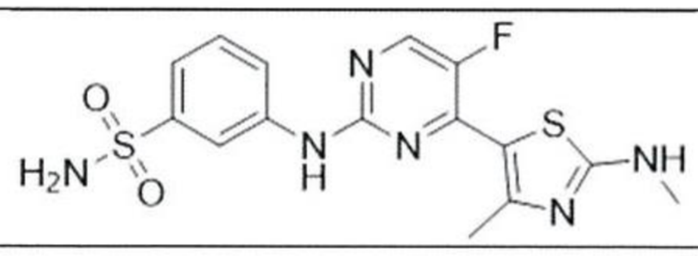
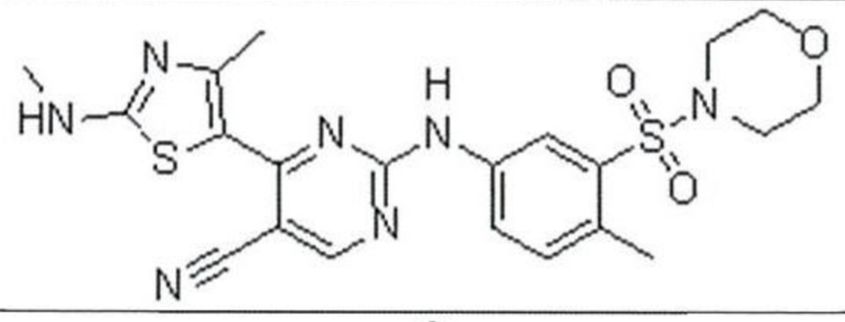
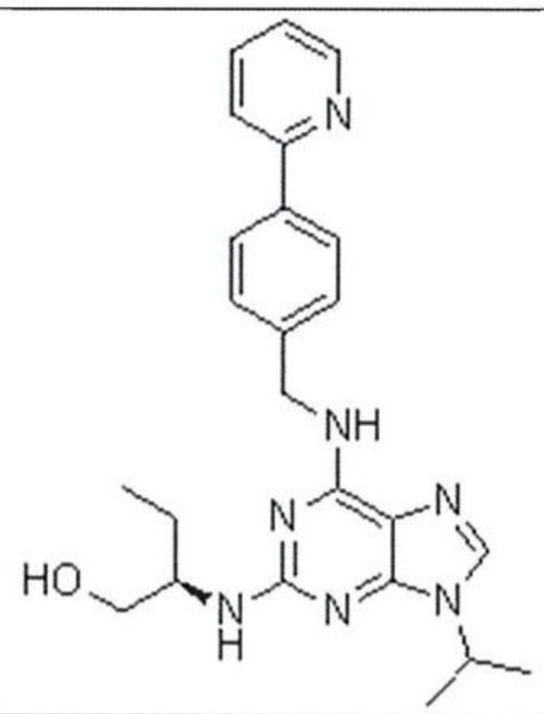
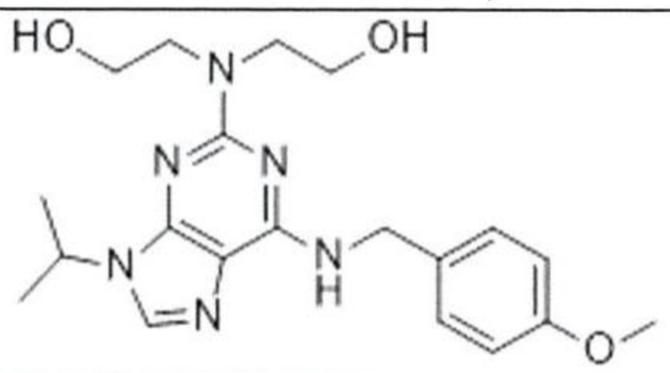
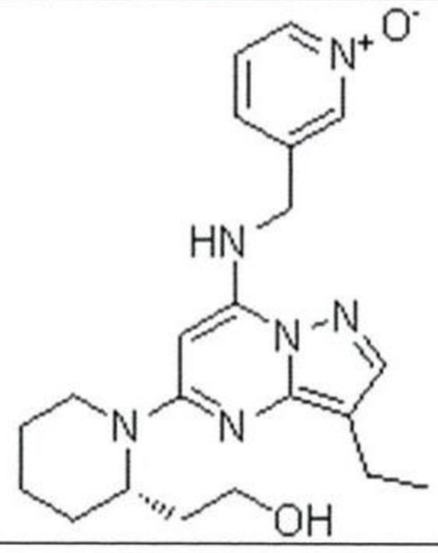
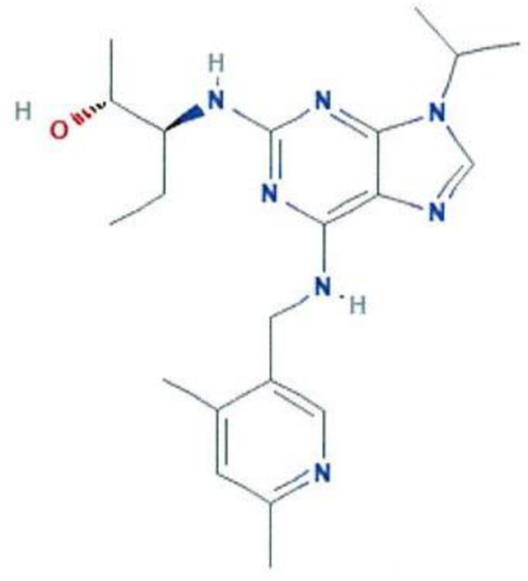
表4：例示性週期蛋白依賴性激酶抑制劑

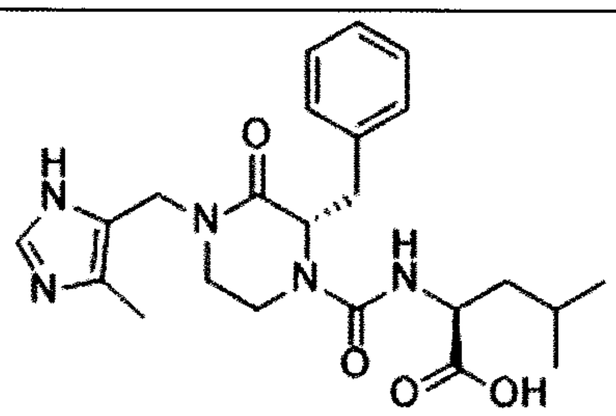
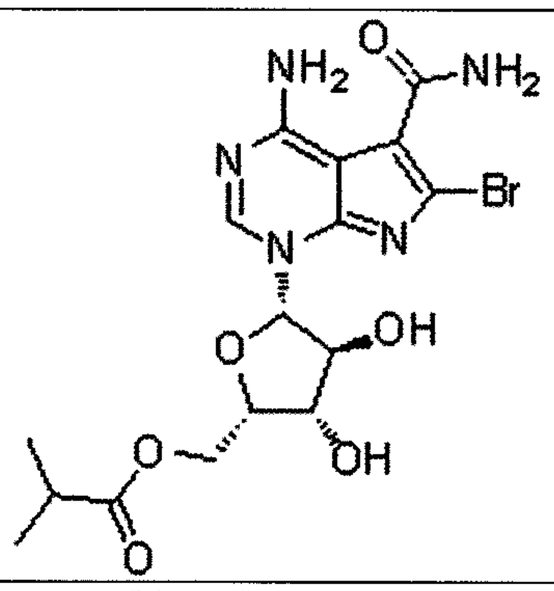
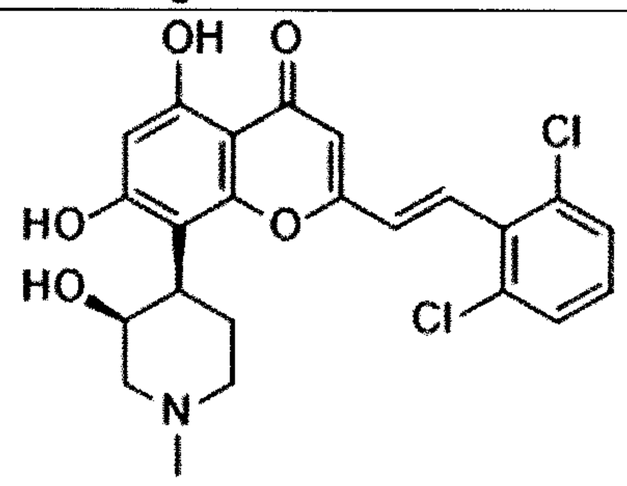
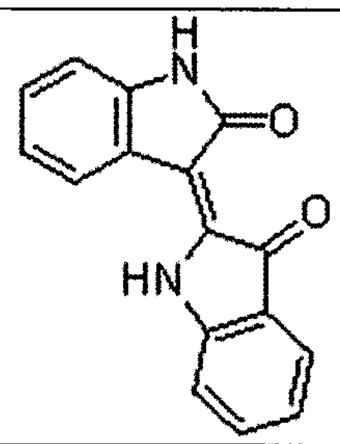
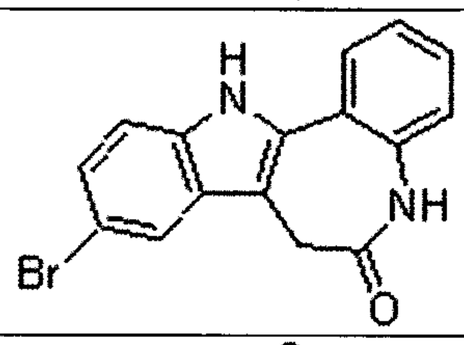
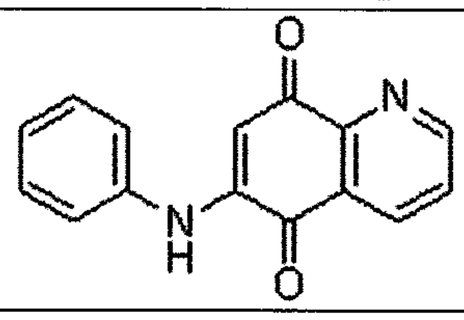
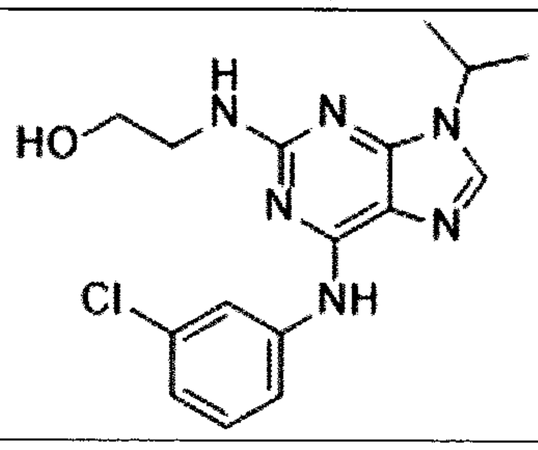
名稱	結構	CAS
利伯西利		1211441-98-3
帕博西里		571190-30-2
阿貝瑪西利		1231929-97-7
曲來西利		1374743-00-6

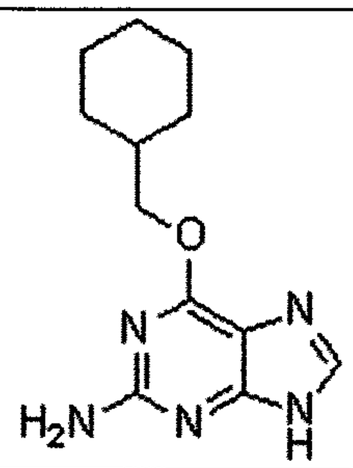
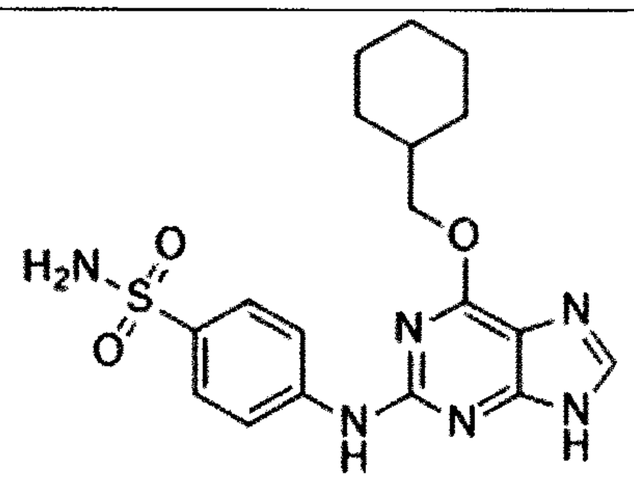
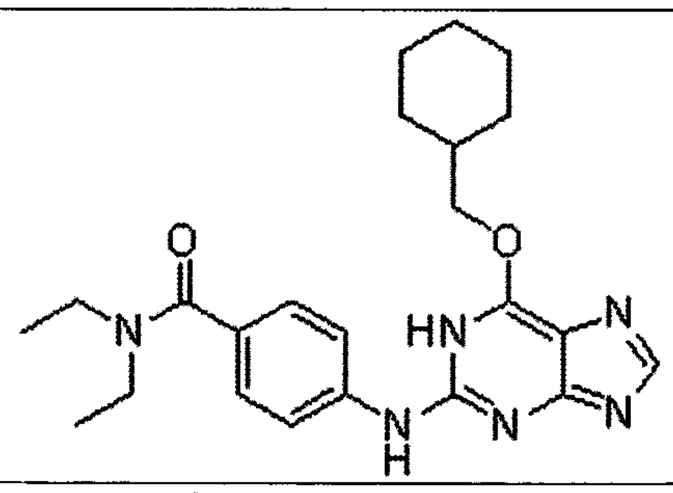
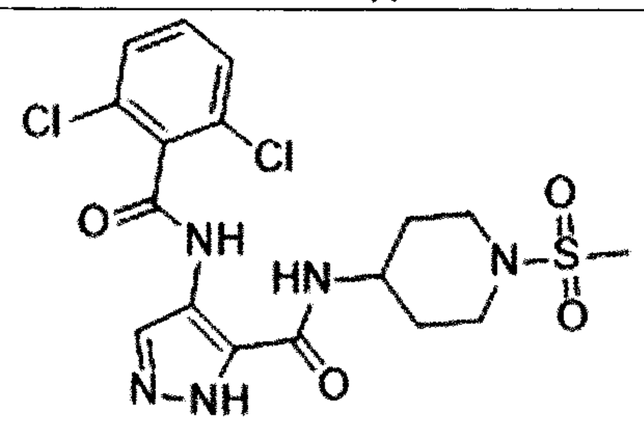
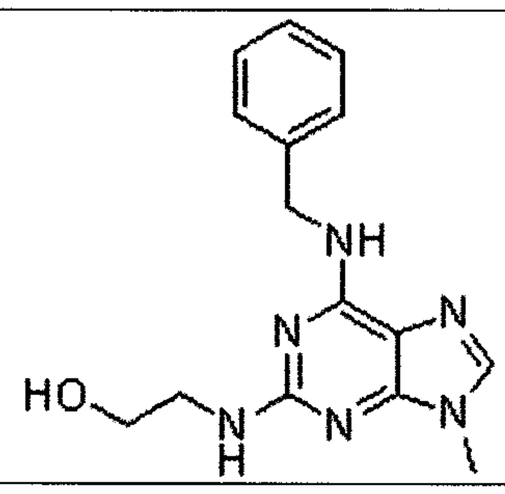
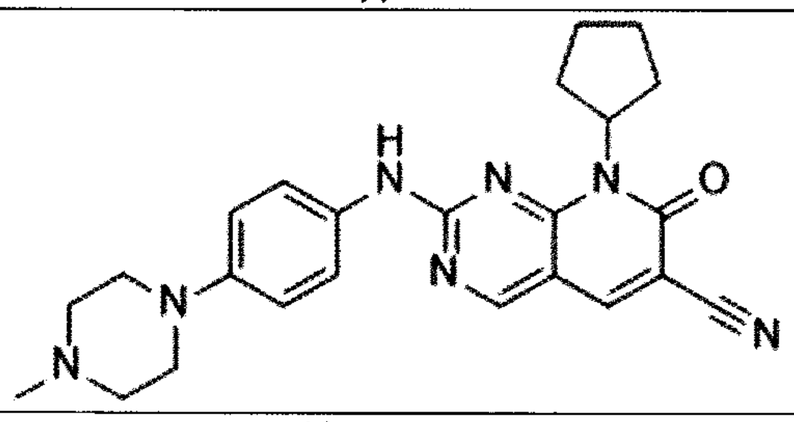
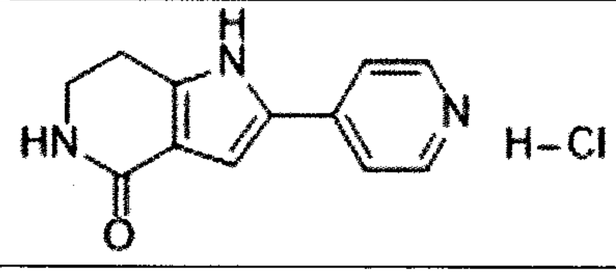
AG-012986		223784-75-6
AG-012986		486414-35-1
AG-024104		750575-23-6
AG-024322		837364-57-5
阿特波龍		237430-03-4
阿昔迪布		146426-40-6

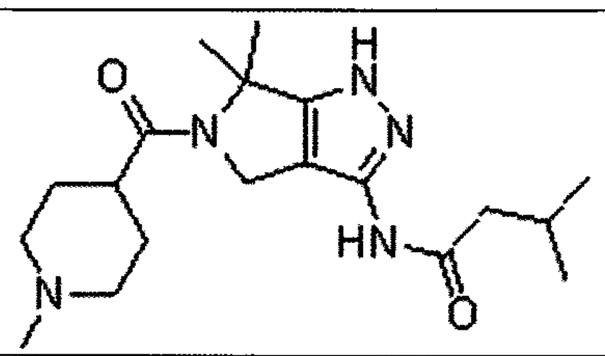
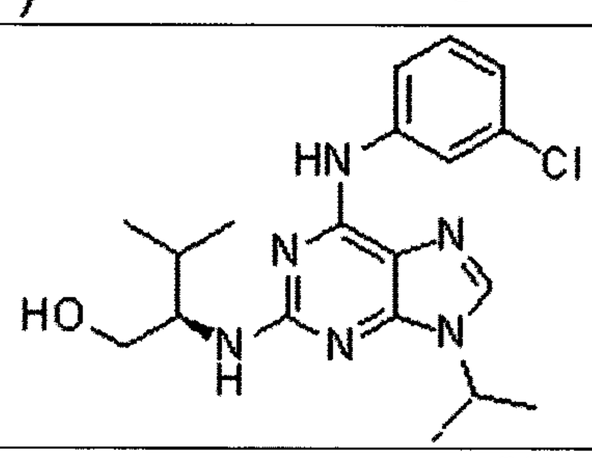
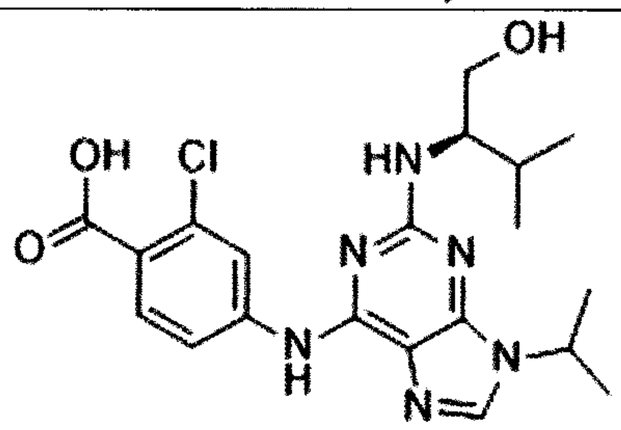
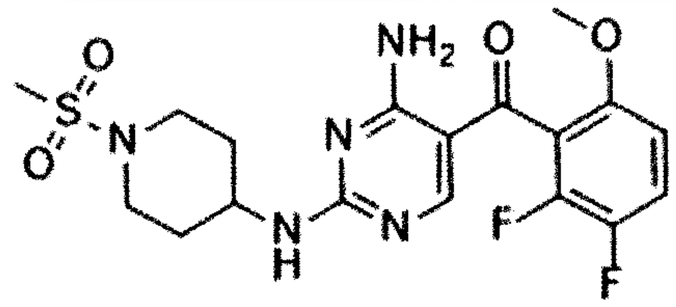
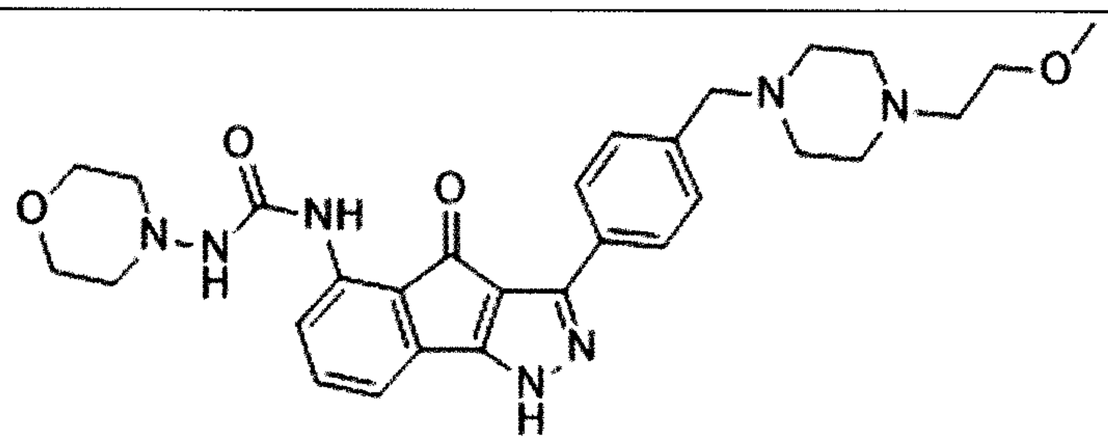
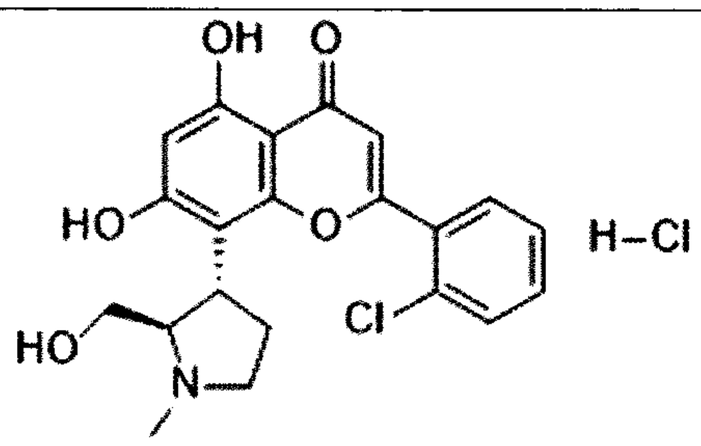
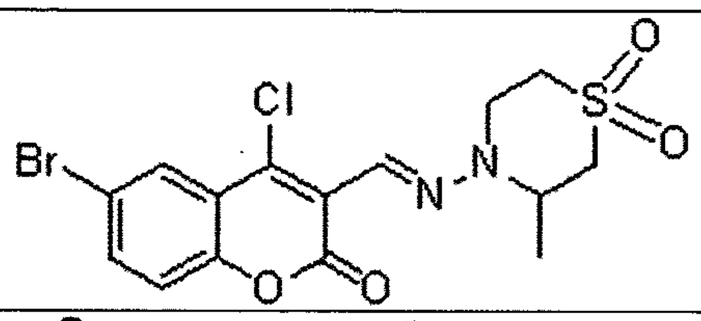
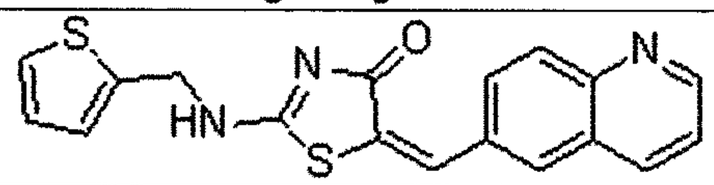
AT-7519		844442-38-2
AT-7519M		902135-89-1
AZD5438		602306-29-6
AZD-5597		924641-59-8
BMI-1026		477726-77-5
BMS-265246		582315-72-8

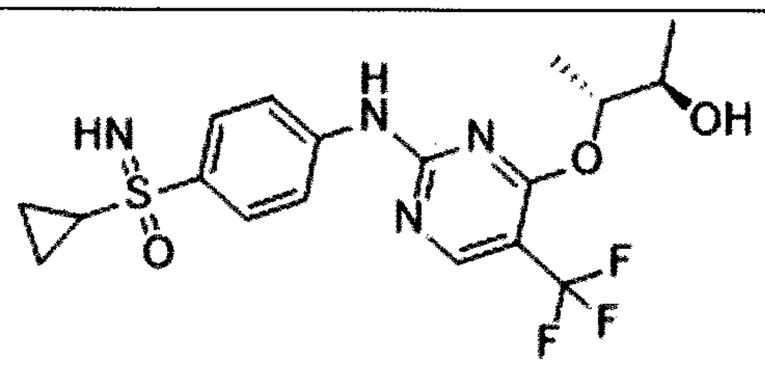
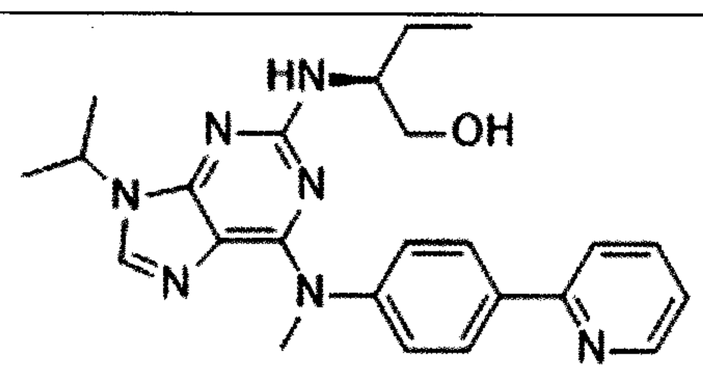
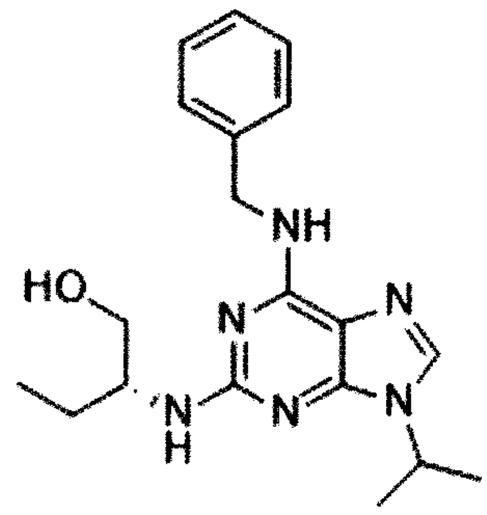
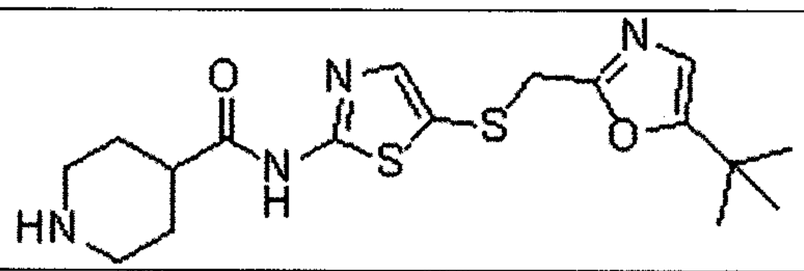
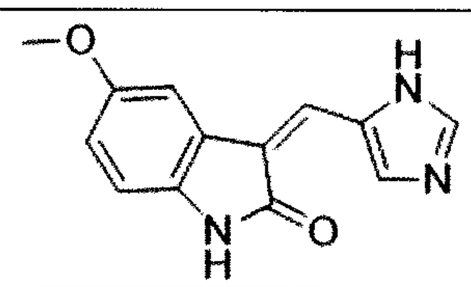
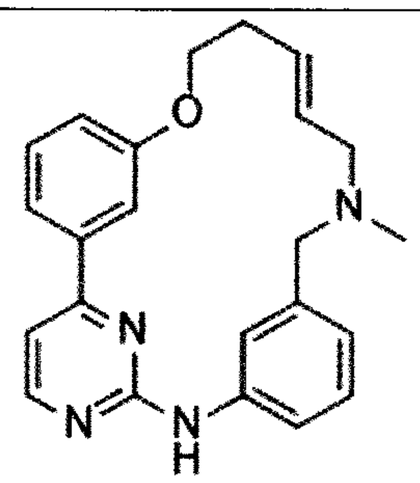
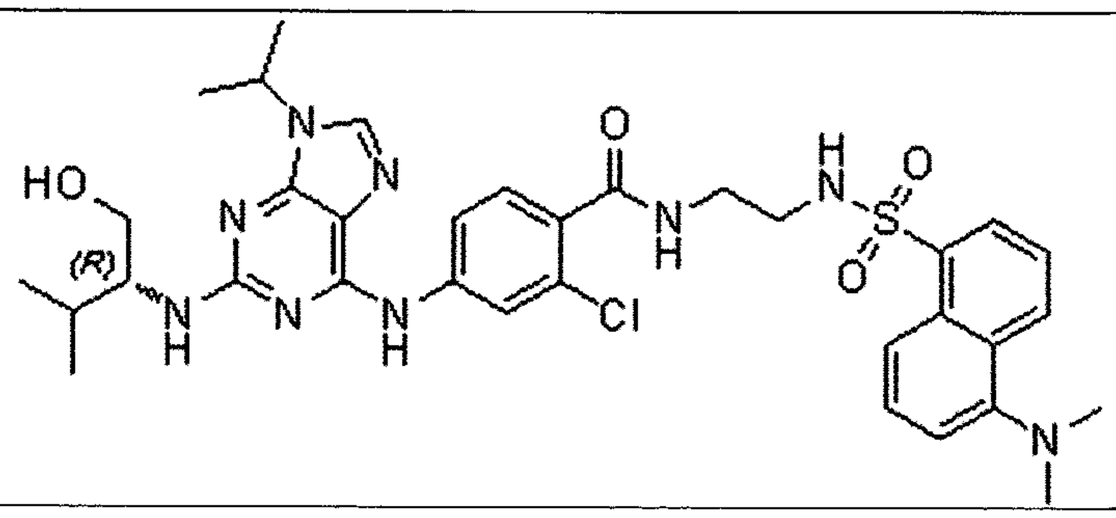
波亥明		189232-42-6
鴉膽子苦醇		14907-98-3
BS-181 HCl		1397219-81-6
BS-194		1092443-55-4
丁內酯I		87414-49-1
CDK12-IN-E9		2020052-55-3

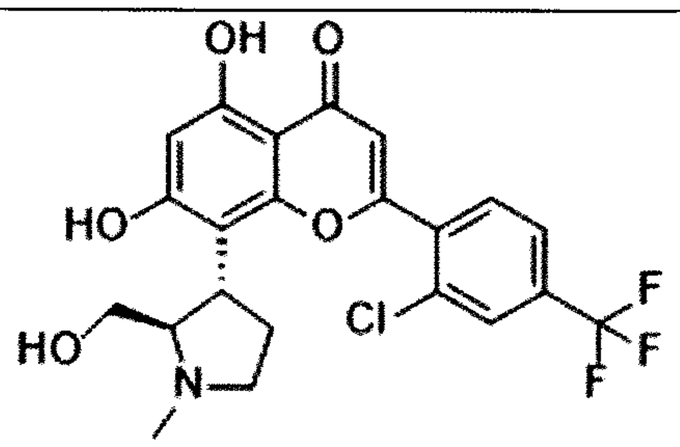
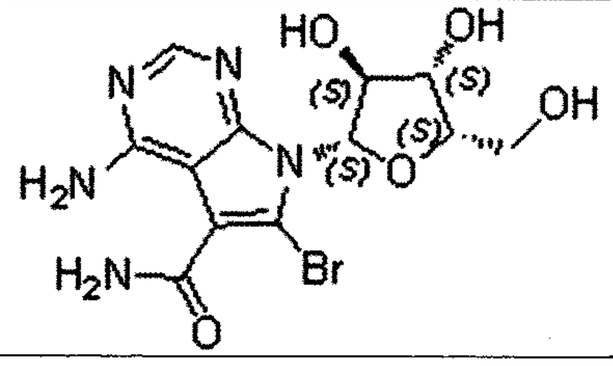
CDKI-73		1421693-22-2
CDKI-83		1189558-88-0
CR8		294646-77-8
CVT-313		199986-75-9
迪那西里		779353-01-4
法得拉西里 /CYC065		1070790-89-4

GGTI-2418		501010-06-6
伊布洛塞定		1314096-68-8
IIIM-290		
靛玉紅		479-41-4
肯苞龍		142273-20-9
LY83583		91300-60-6
NG-52		212779-48-1

NU2058		161058-83-9
NU6102		444722-95-6
NU6140		444723-13-1
NVP-LCQ195		902156-99-4
奧羅莫辛		101622-51-9
ON-123300		1357470-29-1
PHA-767491 HCl		942425-68-5

PHA-793887		718630-59-2
普瓦蘭諾A		212844-53-6
普瓦蘭諾B		212844-54-7
R547		741713-40-6
RGB-286638		784210-88-4
瑞博西利 HCl		920113-03-7
RKS-262		1041469-97-9
RO-3306		872573-93-8

羅尼西利		1223498-69-8
(S)-CR8		1084893-56-0
絲立西利 (羅可威汀)		186692-46-6
SNS-032		345627-80-7
SU-9516		377090-84-1
TG02 (SB1317)		937270-47-8
VMY-1-103		1209002-43-6

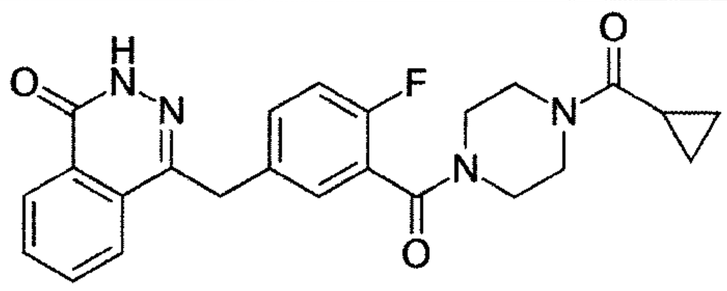
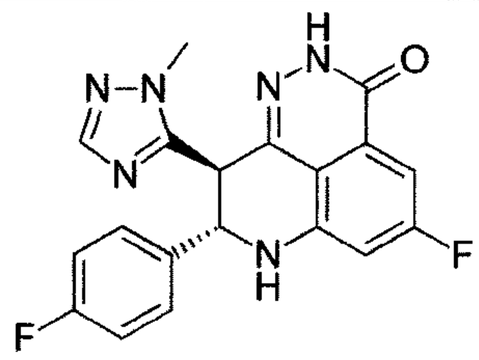
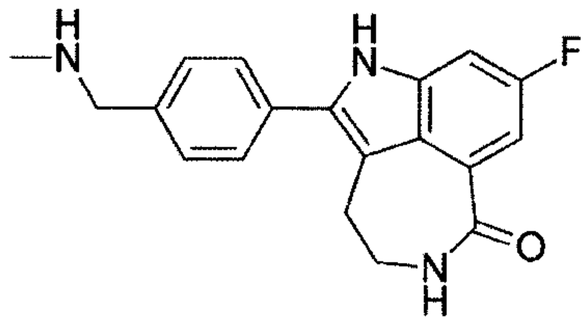
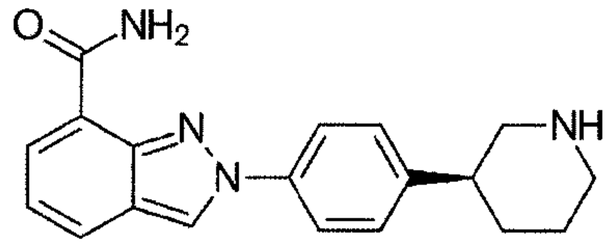
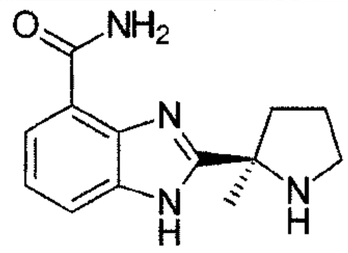
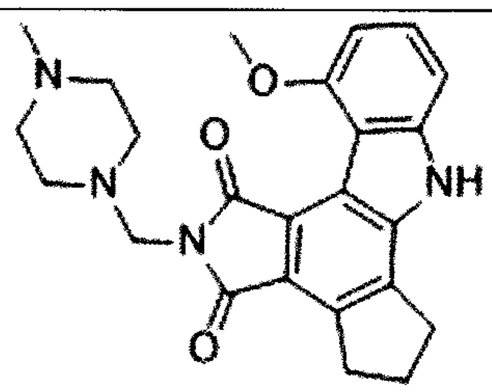
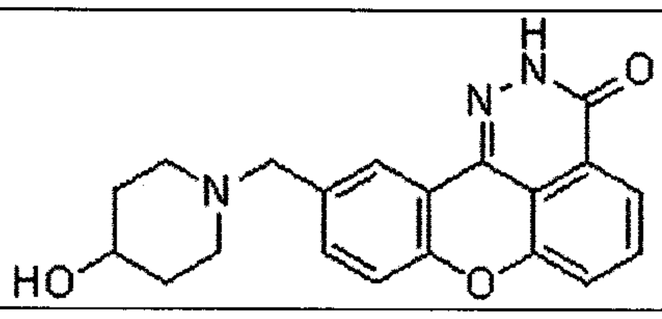
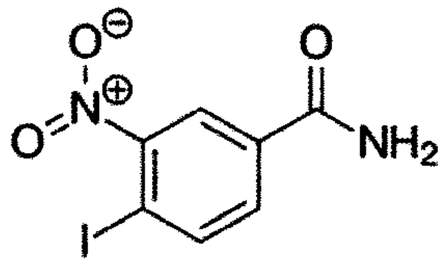
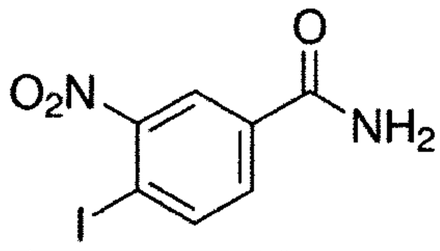
沃魯西布		1000023-04-0
賽洛西定		685901-63-7

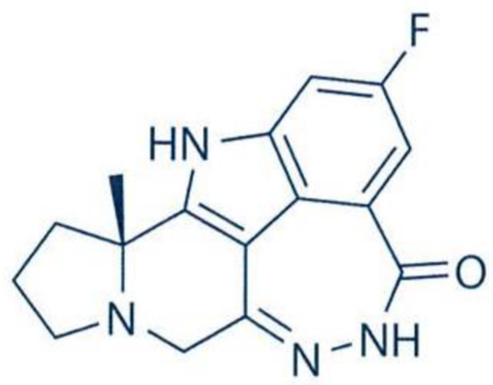
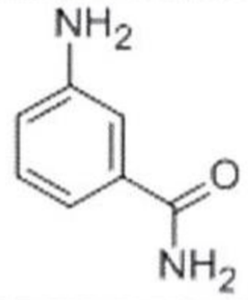
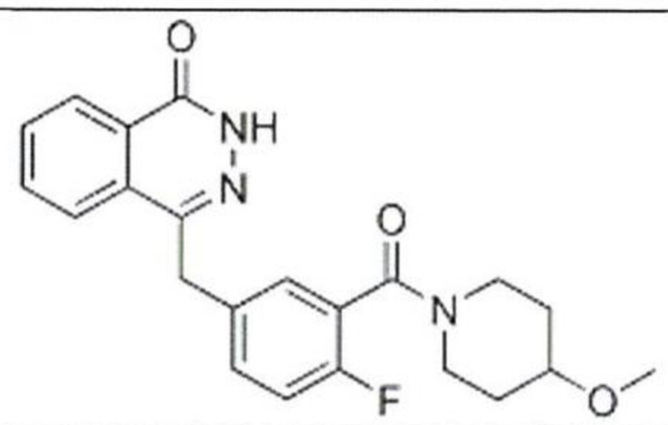
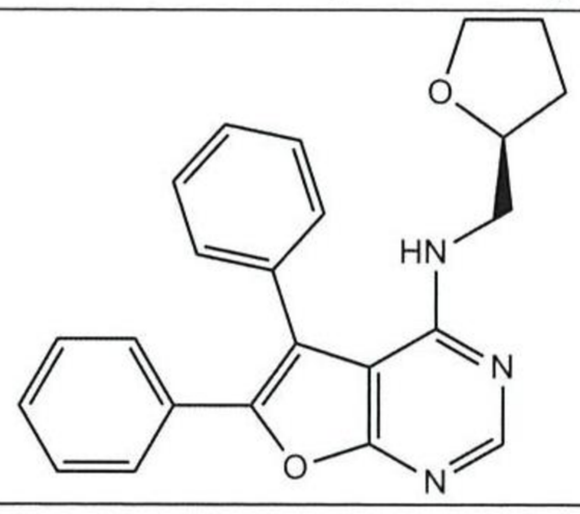
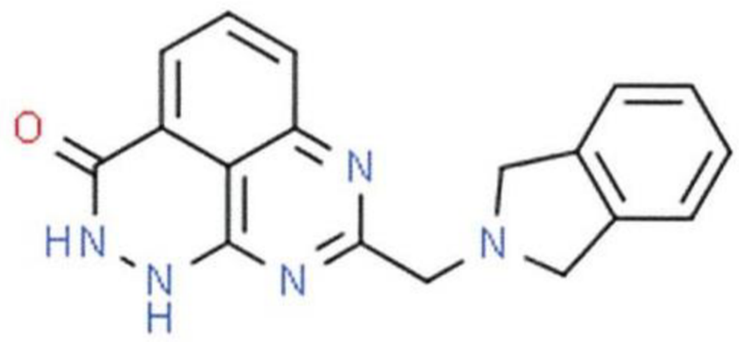
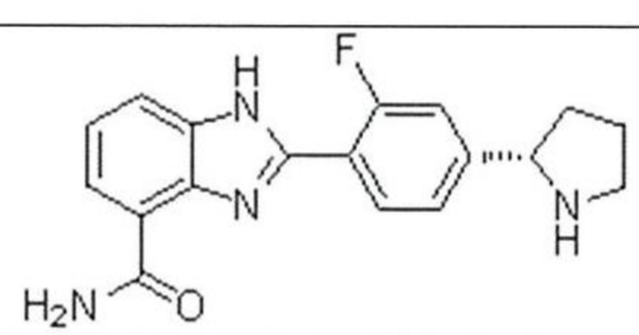
【0145】如本文所使用之「聚ADP核糖聚合酶抑制劑」為抑制或降低聚ADP核糖聚合酶表現、抑制聚ADP核糖聚合酶活性、阻斷聚ADP核糖聚合酶的活性結合位點或阻止配體結合至聚ADP核糖聚合酶之治療劑。

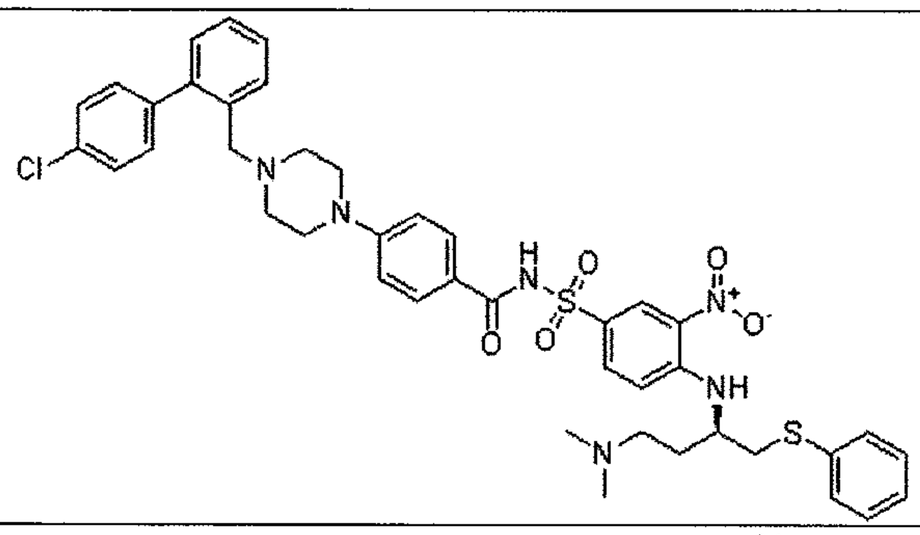
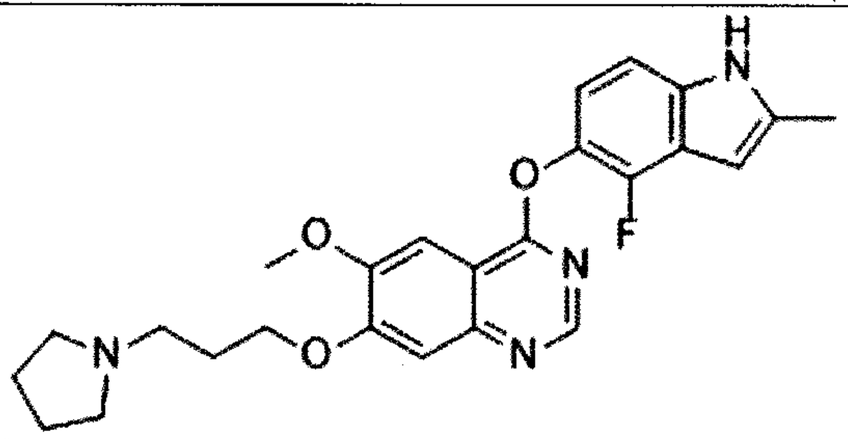
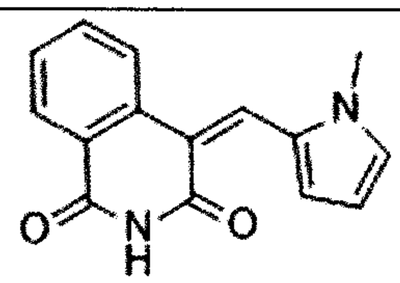
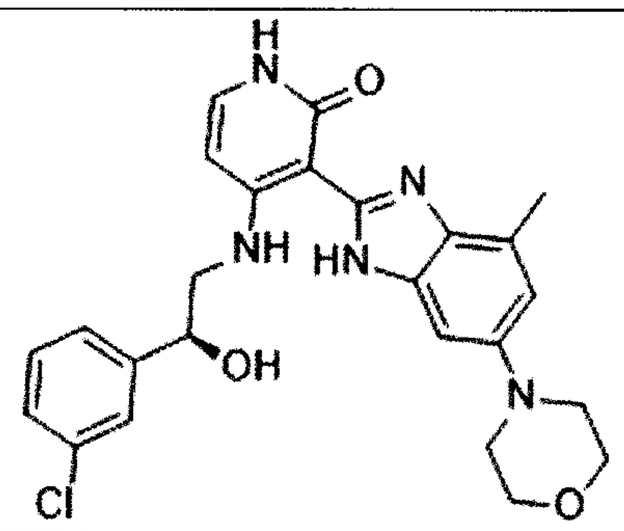
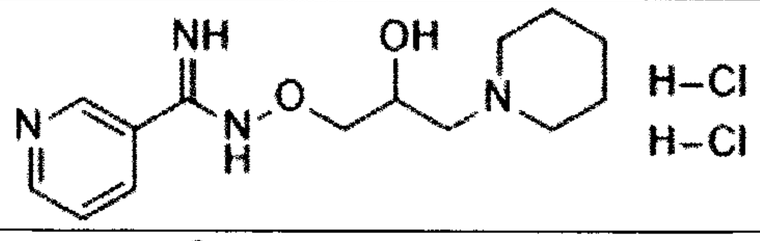
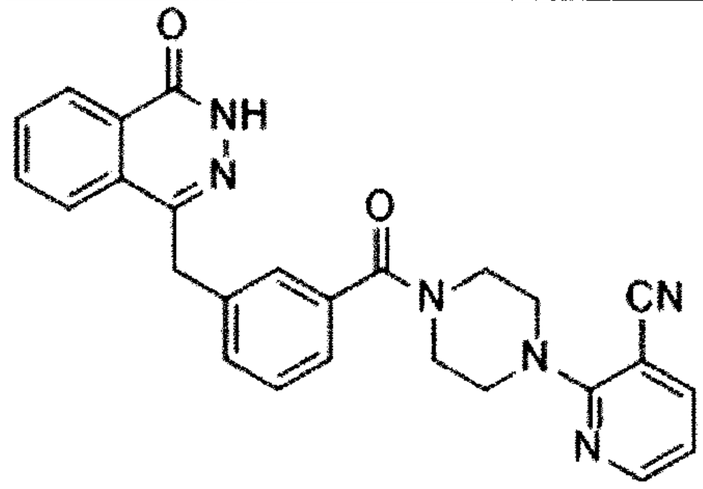
【0146】在一個實施態樣中，本發明之方法包含對有需要的個體投予化合物1、化合物2和化合物3中至少一者或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥與聚ADP核糖聚合酶抑制劑之組合以治療或預防與聚ADP核糖聚合酶相關聯的增生性疾患。聚ADP核糖聚合酶抑制劑可包括但不限於維利帕尼(ABT-888)、維利帕尼HCl、BMN-673、4-碘-3-硝基苯甲醯胺、奧拉帕尼(AZD2281)、茹卡帕瑞(PF-01367338)、茹卡帕瑞樟腦磺酸鹽、茹卡帕瑞磷酸鹽、CEP 9722、尼拉帕尼(MK-4827)、尼拉帕尼HCl、尼拉帕尼甲苯磺酸鹽、塔拉唑帕布(BMN-673)、塔拉唑帕布甲苯磺酸鹽、帕米帕瑞(BGB-290)、帕米帕瑞順丁烯二酸鹽、伊倪帕尼(BSI-201、SAR240550)、3-胺基苯甲醯胺(INO-1001)、ABT-767、E7016/GPI-21016、AZD2461、

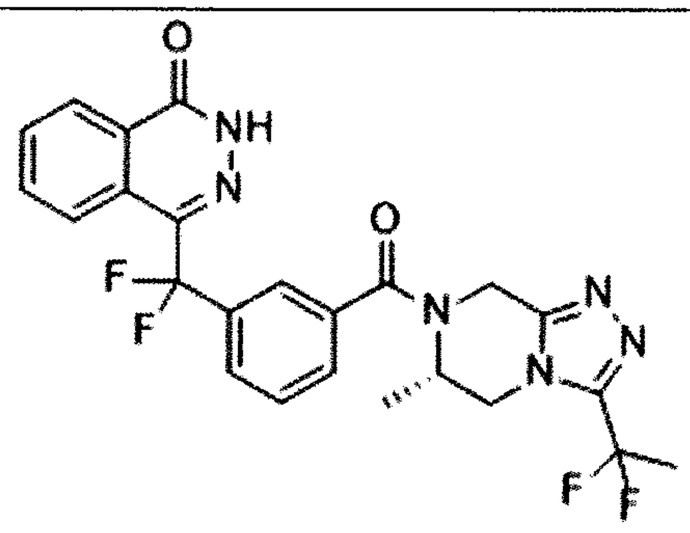
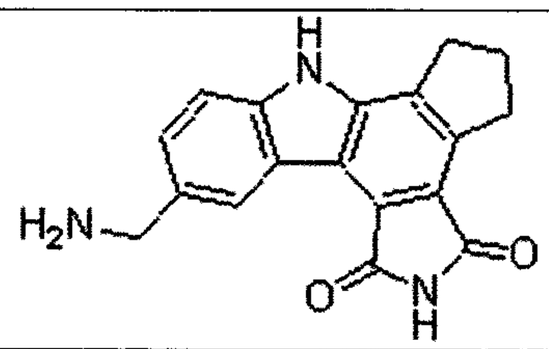
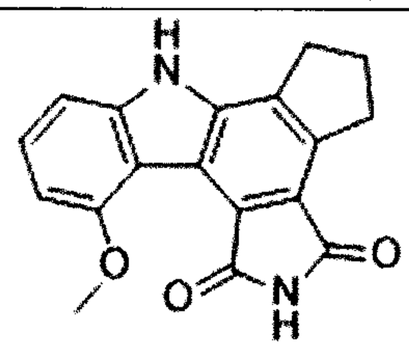
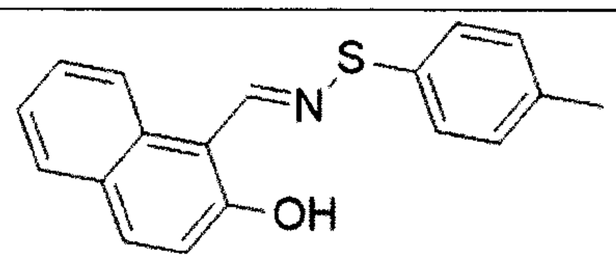
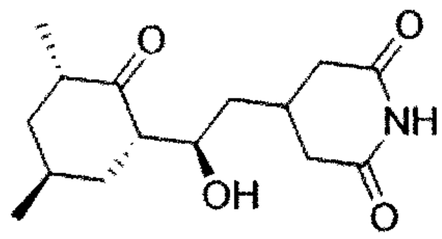
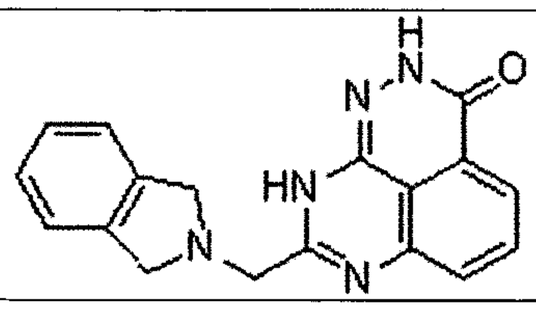
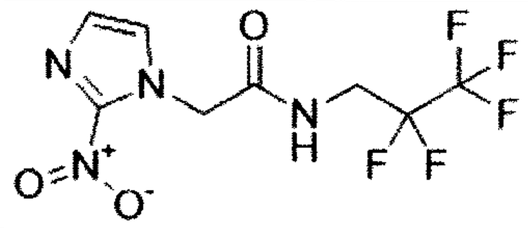
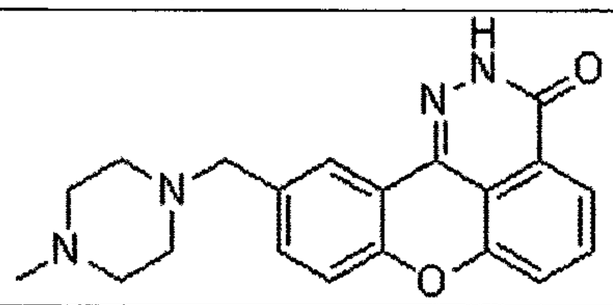
AIM-100、奧拉帕尼-TOPARP-A、2X-121、ICR 283、A-966492、ABT-737、西地尼布、BYK204165、BMS-536924、BGP-15 HCl、AZ9482、AZ0108、CEP-6800、CEP-8983、COH34、環己亞醯胺、E7449、EF5、GPI-15427、INCB057643、KU-0058684、L-2286、MDK34597、ME0328、NMS-P118、NU1025、NU1064、NU1085、NU6087、PARPi-FL、PD-128763、PJ-34 HCl、SV119和SW43。

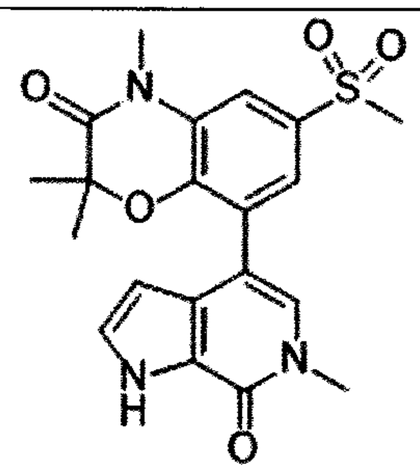
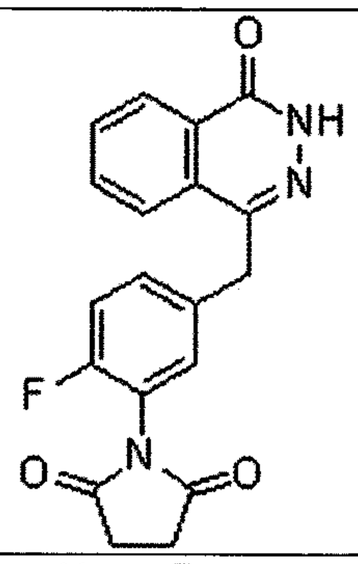
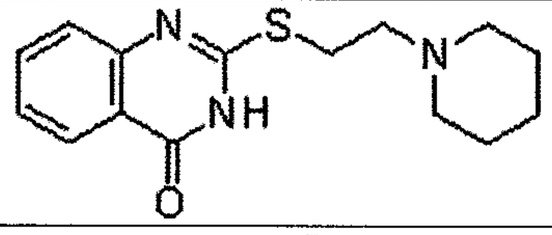
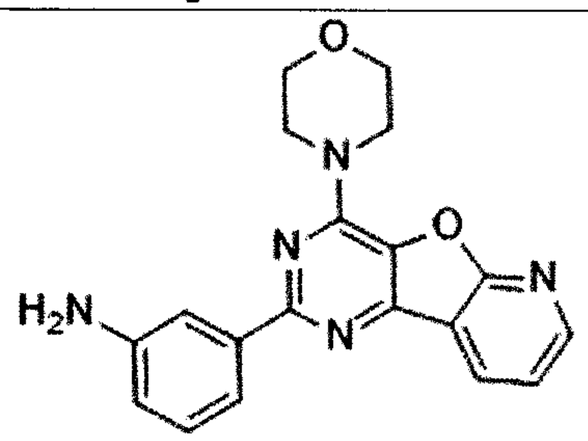
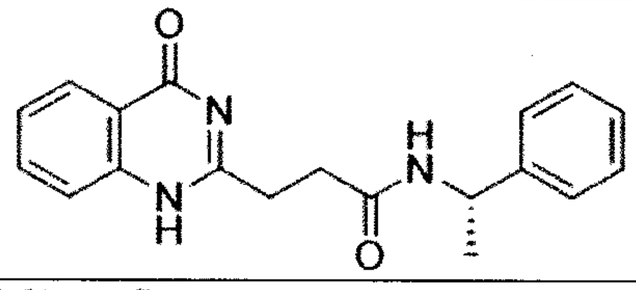
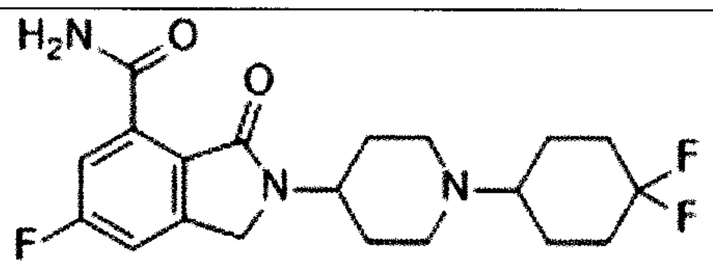
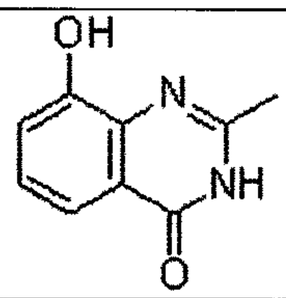
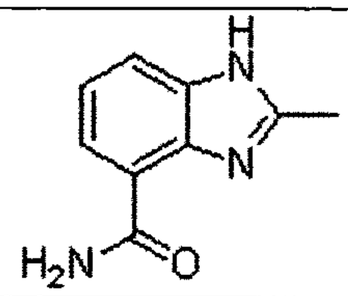
表5：例示性聚ADP核糖聚合酶抑制劑

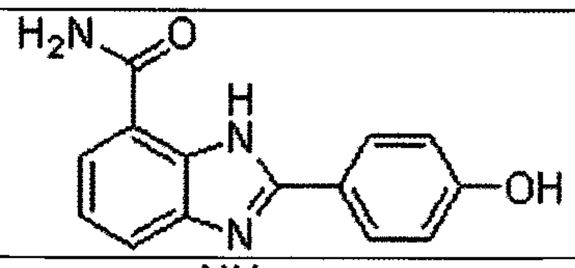
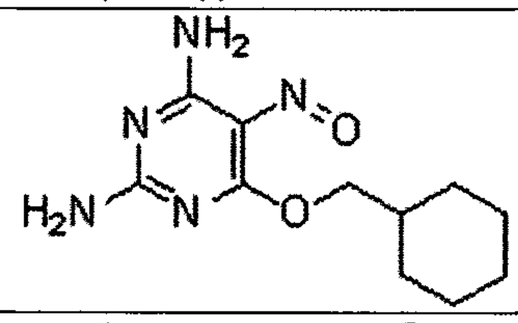
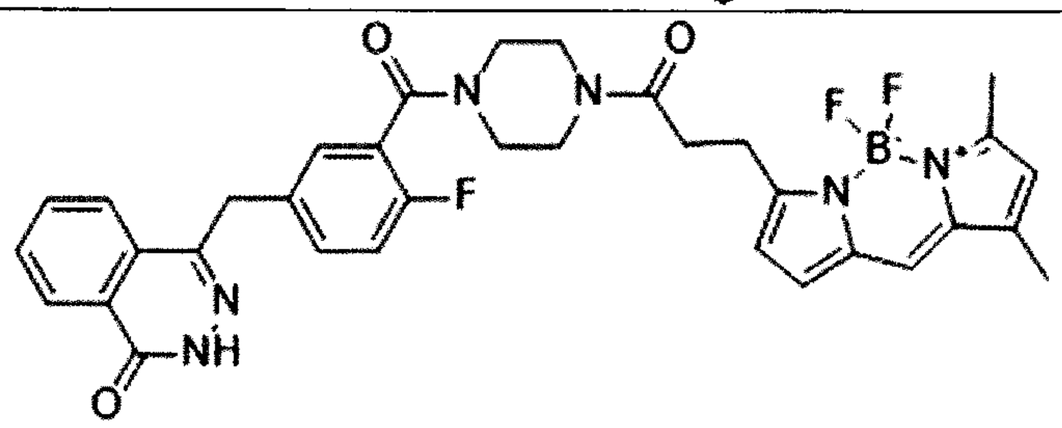
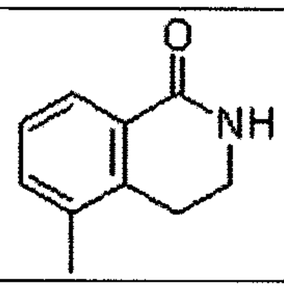
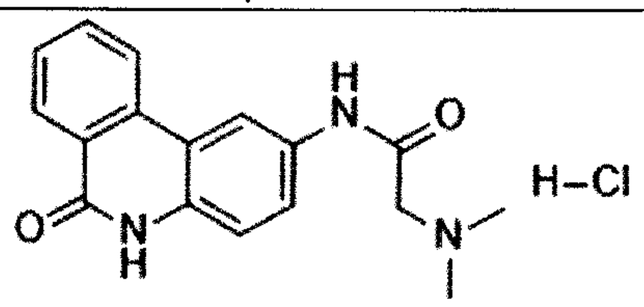
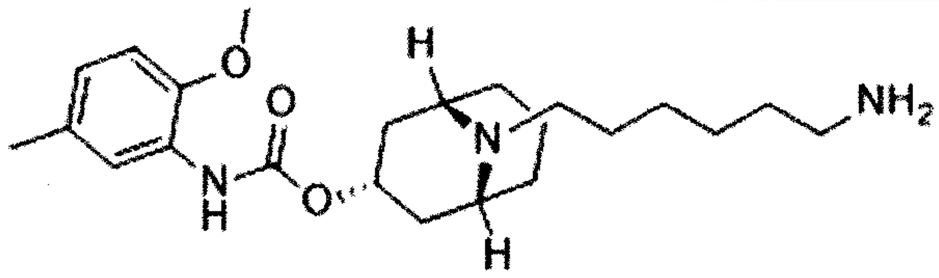
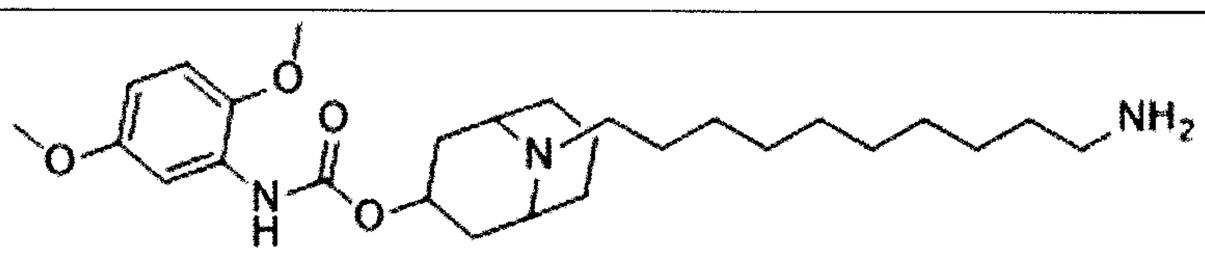
名稱	結構	CAS
奧拉帕尼 (AZD2281)		763113-22-0
塔拉唑帕布 (BMN-673)		1207456-01-6
茹卡帕瑞 (PF-01367338)		283173-50-2
尼拉帕尼 (MK-4827)		1038915-60-4
維利帕尼 (ABT-888)		912444-00-9
CEP-9722		916574-83-9
E7016/GPI-21016		902128-92-1
伊佩帕尼 (BSI-201, SAR240550)		160003-66-7
4-碘-3-硝基苯甲醯胺		31599-61-8

帕米帕瑞 (BGB-290)		1446261-44-4
3-胺基苯甲醯胺 (INO-1001)		3544-24-9
AZD2461		1174043-16-3
AIM-100		873305-35-2
2X-121		1140964-99-3
A-966492		934162-61-5

ABT-737		852808-04-9
西地尼布		288383-20-0
BYK204165		1104546-89-5
BMS-536924		468740-43-4
BGP-15 HCl		66611-37-8
AZ9482		1825345-33-2

AZ0108		1825345-52-5
CEP-6800		609848-02-4
CEP-8983		374071-46-2
COH34		
環己亞醯胺		66-81-9
E7449		1140964-99-3
EF5		152721-37-4
GPI-15427		805242-85-7

INCB057643		1820889-23-3
KU-0058684		623578-11-0
L-2286		684276-17-3
MDK34597		371934-59-7
ME0328		1445251-22-8
NMS-P118		1262417-51-5
NU1025		90417-38-2
NU1064		63916-38-1

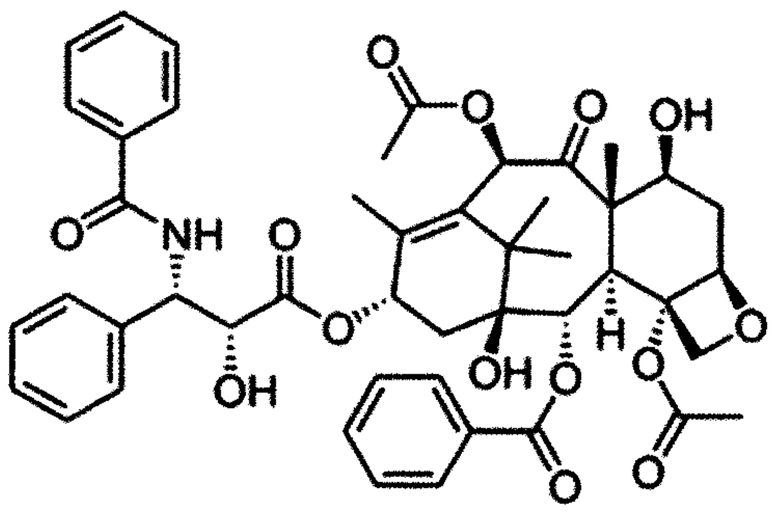
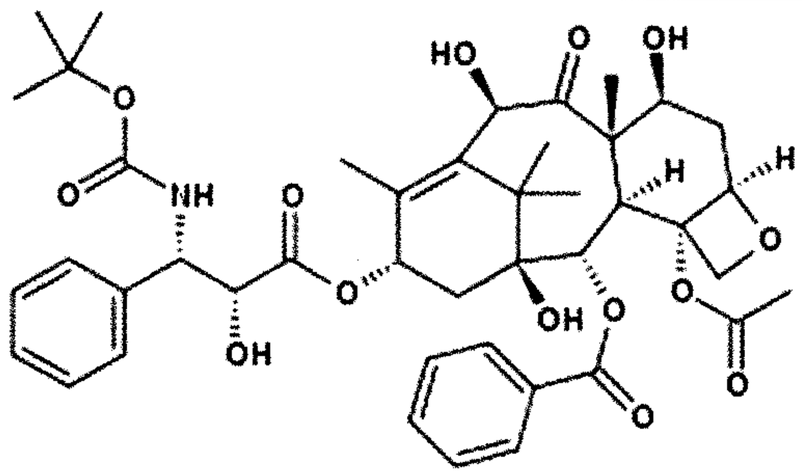
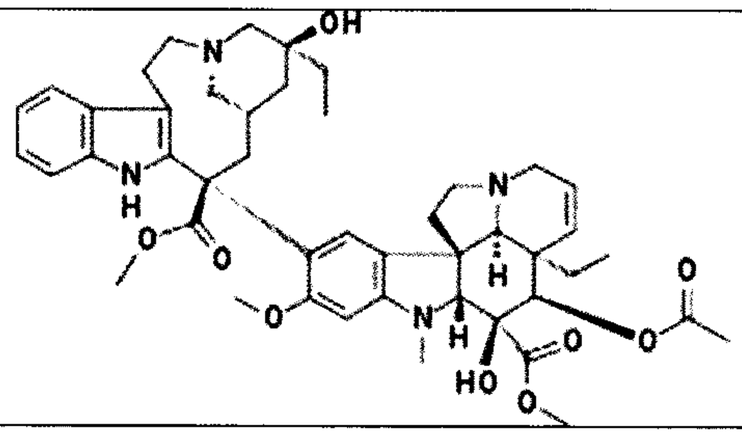
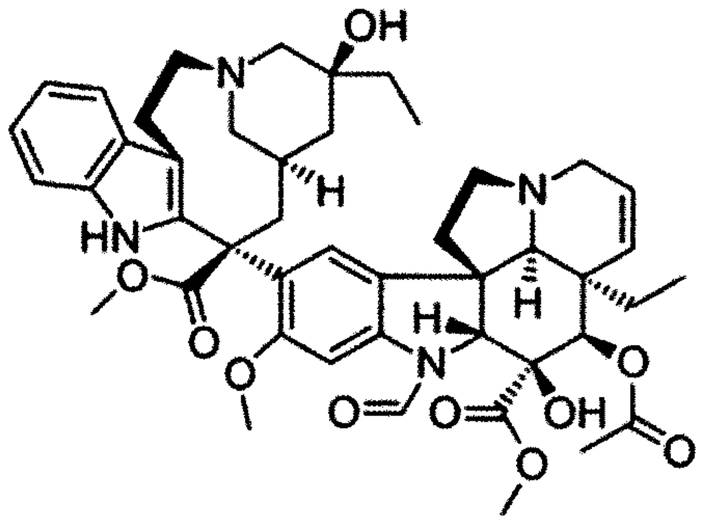
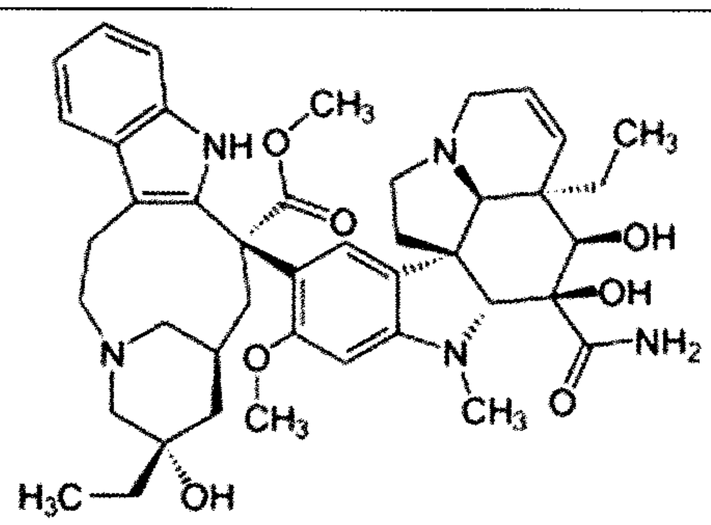
NU1085		188106-83-4
NU6087		220036-08-8
PARPi-FL		1380359-84-1
PD-128763		129075-56-5
PJ-34 HCl		344458-15-7
SV119		
SW43		1421931-15-8

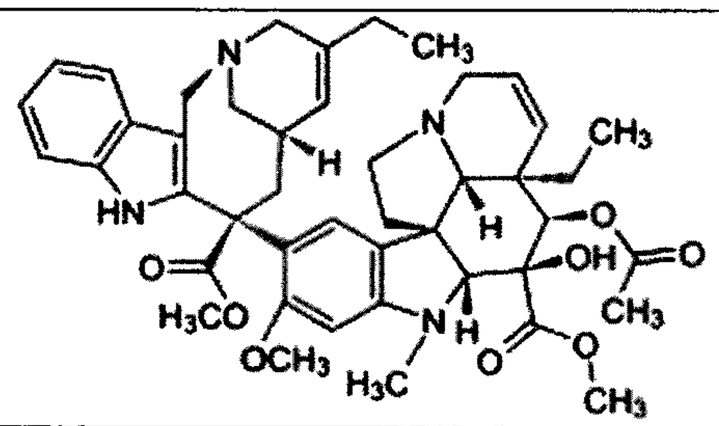
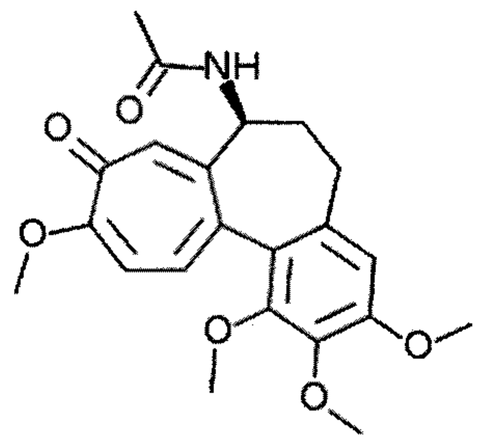
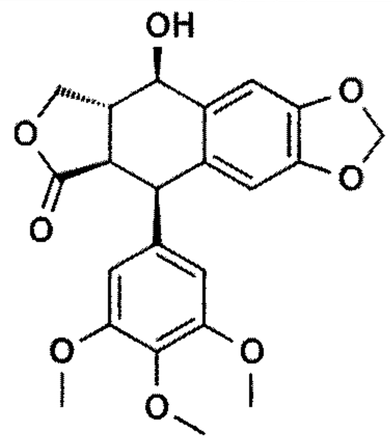
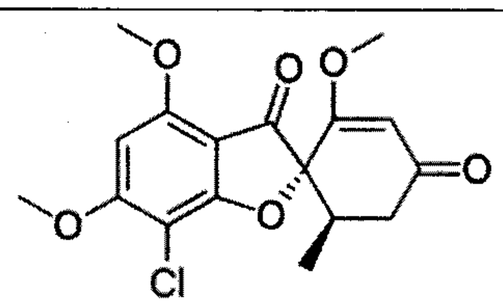
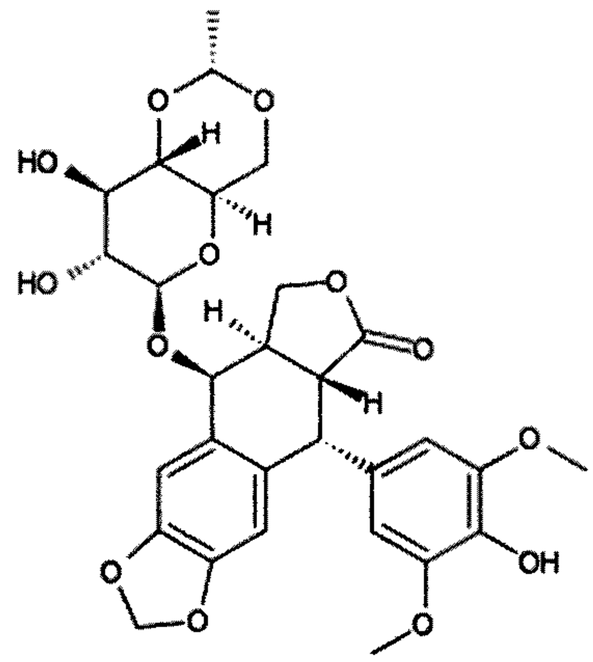
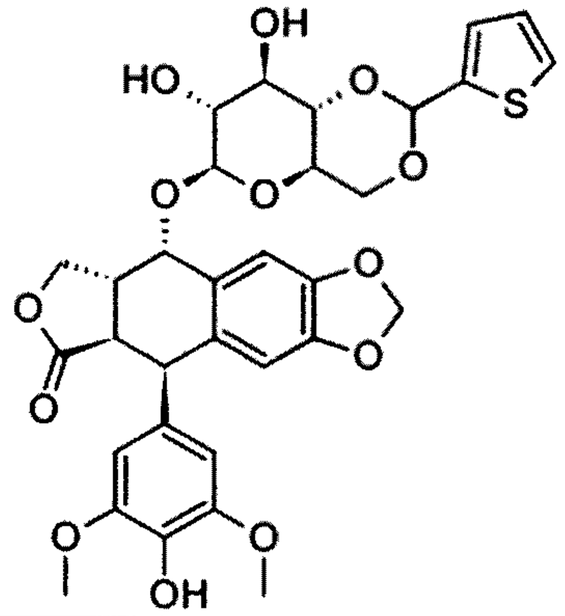
【0147】如本文所使用之「有絲分裂抑制劑」為抑制有絲分裂且破壞微管之治療劑。

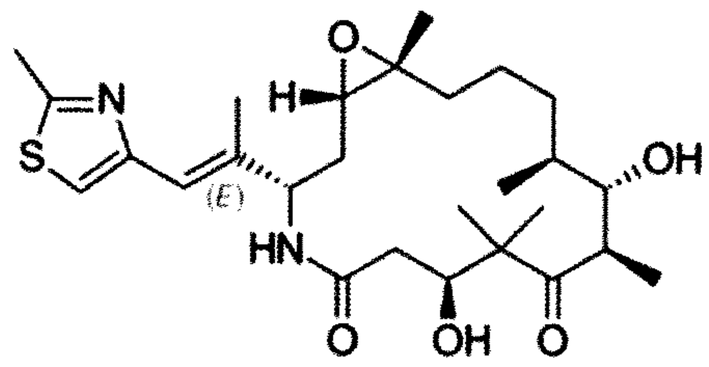
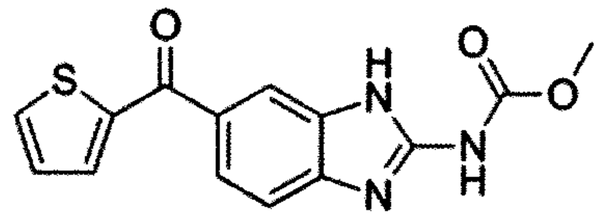
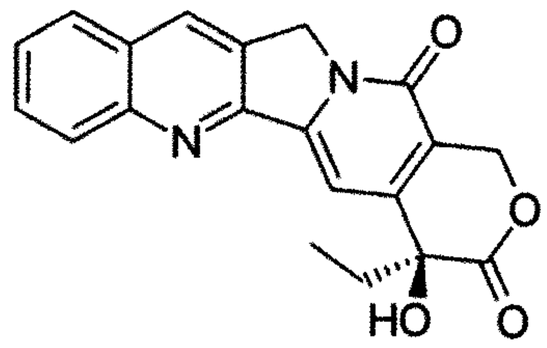
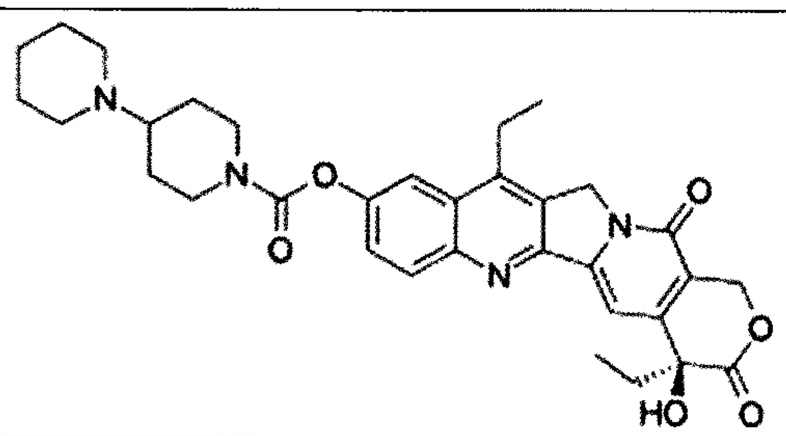
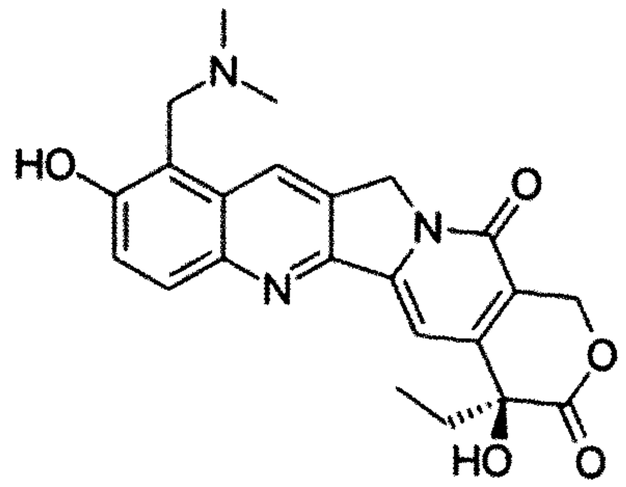
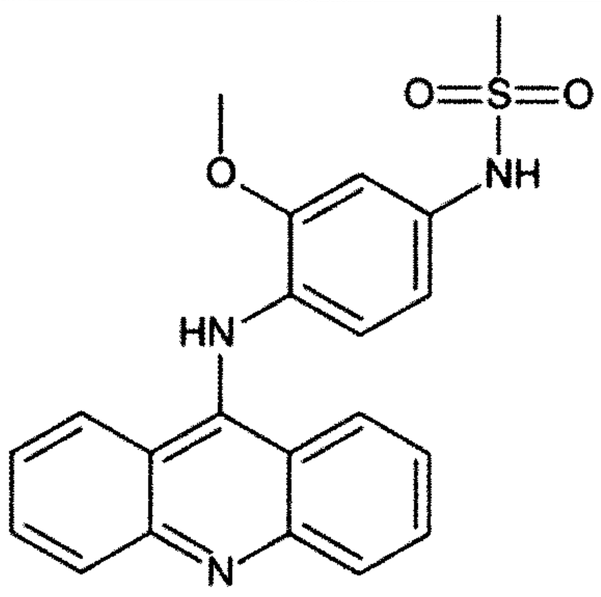
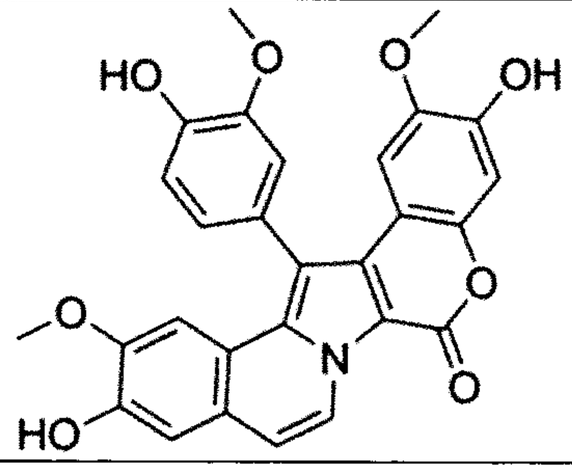
【0148】在一個實施態樣中，本發明之方法包含對有需要的個體投予化合物1、化合物2和化合物3中至少一者或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥與有絲分裂抑制劑之組合以治療或預防與有絲分裂抑制相關聯的增生性疾患。有絲分裂抑制劑可包括但不限於白蛋白結合

型紫杉醇(例如亞伯杉)、太平洋紫杉醇、多希紫杉醇、長春鹼、長春新鹼、長春地辛、長春瑞賓、秋水仙鹼、鬼臼毒素、灰黃黴素、依托泊苷、替尼泊苷、伊沙匹隆、諾蔻達唑、埃博黴素、喜樹鹼、伊立替康、托泊替康、安吖啶或片螺素D。

表6：例示性有絲分裂抑制劑

名稱	結構	CAS
太平洋紫杉醇		33069-62-4
多希紫杉醇		114977-28-5
長春鹼		865-21-4
長春新鹼		57-22-7
長春地辛		59917-39-4

長春瑞賓		71486-22-1
秋水仙鹼		64-86-8
鬼臼毒素		518-28-5
灰黃黴素		126-07-8
依托泊苷		33419-42-0
替尼泊苷		29767-20-2

伊沙匹隆		219989-84-1
諾寇達唑		31430-18-9
喜樹鹼		7689-03-4
伊立替康		97682-44-5
托泊替康		123948-87-8
安吖啶		51264-14-3
片螺素D		97614-65-8

【0149】本發明之方法可包含投予除了如上文所述之化合物1、化合物2和化合物3中至少一者或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥及至少一種第二治療劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥以外的其他治療劑。在一個實施態樣中，其他治療劑為如本文所述之第二治療劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。在一個實施態樣中，其他治療劑為額外的治療劑，諸如本文所述之化學治療劑。

【0150】術語「免疫療法」可指活化免疫療法或抑制免疫療法。如那些熟習本技術領域者所理解，活化免疫療法係指使用誘導、增強或促進免疫反應(包括T細胞反應)之治療劑，而抑制免疫療法係指使用干擾、抑制(suppress)或抑制(inhibit)免疫反應(包括T細胞反應)之治療劑。活化免疫療法可包含使用檢查點抑制劑。活化免疫療法可包含對個體投予活化刺激性檢查點分子之治療劑。刺激性檢查點分子包括但不限於CD27、CD28、CD40、CD122、CD137、OX40、GITR和ICOS。活化刺激性檢查點分子之治療劑包括但不限於MEDI0562、TGN1412、CDX-1127、脂質運載蛋白(lipocalin)。

【0151】術語「抗體」在本文被廣義地使用且包含各種抗體結構，包括但不限於單株抗體、多株抗體、多特異性抗體(例如雙特異性抗體)和抗體片段，只要彼等展現所欲抗原結合活性。結合標靶之抗體係指能夠以足夠的親和性結合標靶之抗體，使得抗體用作為靶向標靶之診斷劑及

/或治療劑。在一個實施態樣中，抗標靶抗體與不相關的非標靶蛋白質之結合程度少於約10%之抗體與標靶之結合，如例如以放射性免疫檢定法(RIA)或biacore檢定法所測量。在特定的實施態樣中，與標靶結合之抗體具有<1 μM、<100 nM、<10 nM、<1 nM、<0.1 nM、<0.01 nM或<0.001 nM之解離常數(Kd)(例如10^{-8}M或更小、10^{-8}M至10^{-13}M或10^{-9}M至10^{-13}M)。在特定的實施態樣中，抗標靶抗體係結合至不同物種之間保守的標靶表位。

【0152】「阻斷抗體」或「拮抗抗體」為部分或完全阻斷、抑制、干擾或中和與其結合之抗原的正常生物活性之抗體。例如，拮抗抗體可通過免疫細胞受體(例如T細胞受體)阻斷傳訊，以便於自功能障礙狀態恢復至抗原刺激的T細胞之功能反應(例如增生、生產細胞介素、殺死靶細胞)。

【0153】「促效抗體」或「活化抗體」為模擬、促進、刺激或增強與其結合之抗原的正常生物功能之抗體。促效抗體亦可增強或啟動以與其結合之抗原傳訊。在一些實施態樣中，促效抗體在沒有天然配體的存在下引起或活化傳訊。例如，促效抗體可增加記憶性T細胞增生、增加以記憶性T細胞之細胞介素生產、抑制調節性T細胞功能及/或抑制效應子T細胞功能(諸如效應子T細胞增生及/或細胞介素生產)之調節性T細胞抑制。

【0154】「抗體片段」係指除了完整抗體以外的分子，其包含結合抗原至其結合之完整抗體的完整抗體之一

部分。抗體片段的實例包括但不限於Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')2；雙鏈抗體；直鏈抗體；單鏈抗體分子(例如scFv)；及自抗體片段形成的多特異性抗體。

【0155】如本文所使用之「正常細胞」為不可歸類成「細胞增生性疾患」的部分之細胞。正常細胞沒有可導致不良症狀或疾病發展的失調或異常生長或該兩者。正常細胞較佳地具有正常起作用的細胞週期檢查點控制機制。

【0156】如本文所使用之「接觸細胞」係指其中關鍵化合物或其他組成物直接與細胞接觸或足夠接近以誘導細胞中的所欲生物效應之狀況。

【0157】如本文所使用之「候選化合物」係指已於或將於一或多種試管內或活體內生物檢定法中測試以測定化合物是否有可能於細胞、組織、系統、動物或人類中引發由研究員或臨床人員尋求之所欲生物或醫學反應的本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。候選化合物為本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。生物或醫學反應可為癌症之治療。生物或醫學反應可為細胞增生性疾患之治療或預防。試管內或活體內生物檢定法可包括但不限於酶活性檢定法、電泳遷移率變動檢定法(electrophoretic mobility shift assay)、報導子基因檢定法、試管內細胞生存力檢定法及本文所述之檢定法。

【0158】如本文所使用之「單一療法」係指對有需要的個體投予單一活性或治療化合物。單一療法較佳地包含

投予治療有效量的活性化合物。例如，以本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥中之一者的癌症單一療法投予需要癌症治療的個體。單一療法可與組合療法成對比，其中組合療法係投予多種活性化合物之組合，較佳地組合之各組分係以治療有效量存在。在一個態樣中，以本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥之單一療法在誘導所欲生物效應方面比組合療法更有效。

【0159】如本文所使用之「治療(treating)」或「治療(treat)」說明以對抗疾病、症狀或疾患為目的而管理及照護患者，且包括投予本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥以緩和疾病、症狀或疾患之徵候或併發症，或消除疾病、症狀或疾患。

【0160】本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥亦可用於預防疾病、症狀或疾患。如本文所使用之「預防(preventing)」或「預防(prevent)」說明降低或消除疾病、症狀或疾患之徵候或併發症的初始。

【0161】如本文所使用之術語「緩和」旨在說明使疾患之徵兆或徵候的嚴重性降低之過程。重要地可緩和徵兆或徵候而非消除。在較佳的實施態樣中，投予本發明之醫藥組成物導致徵兆或徵候的消除，然而消除非必需的。預期有效劑量使徵兆或徵候的嚴重性降低。例如，若使多個部位中至少一者內的癌症嚴重性降低，則緩和可出現在多個部位的疾病(諸如癌症)之徵兆或徵候。

【0162】如本文所使用之術語「嚴重性」旨在說明癌自前癌或良性狀態轉變成惡性狀態的可能性。另一選擇地或另外，嚴重性旨在說明例如根據TNM系統(經國際抗癌聯盟(UICC)及美國癌症聯合委員會(AJCC)認可)或以技術認定之其他方法的癌症分期。癌症分期係指基於下列因素之癌症程度或嚴重性：諸如原發性腫瘤之部位、腫瘤尺寸、腫瘤數目及淋巴結涉及程度(癌擴散至淋巴結中)。另一選擇地或另外，嚴重性旨在說明以技術認定之方法的腫瘤等級(參見國家癌症研究院，www.cancer.gov)。腫瘤等級為用於以癌細胞於顯微鏡下看起來多麼異常及腫瘤有可能多麼快速生長和擴散為角度來歸類癌細胞之系統。在測定腫瘤等級時考慮許多因素，包括細胞結構和生長模式。用以測定腫瘤等級的特定因素係隨著各癌症類型而改變。嚴重性亦說明組織學等級，亦稱為差異化，其係指腫瘤細胞多麼類似於同一組織類型的正常細胞(參見國家癌症研究院網址)。此外，嚴重性說明核等級，其係指在腫瘤細胞中的核尺寸和形狀及分化之腫瘤細胞百分比(參見國家癌症研究院網址)。

【0163】在本申請案之另一態樣中，嚴重性說明腫瘤分泌生長因子、降解細胞外基質、變成血管化、失去與並置組織之黏附性或轉移的程度。而且，嚴重性說明原發性腫瘤已轉移的部位數目。最後，嚴重性包括治療不同類型及部位之腫瘤的困難度。例如，無法手術的腫瘤、那些更易於多重身體系統發病的癌症(血液及免疫腫瘤)及那些對

傳統治療有最大抗性的癌症被視為最嚴重。在該等情況中，延長個體的預期壽命及/或減少疼痛、降低癌細胞的比例或限制細胞於單一系統及改善癌症分期/腫瘤等級/組織學等級/核等級被視為緩和癌症的徵兆或徵候。

【0164】如本文所使用之術語「徵候」經定義為疾病、生病、損傷或身體有某些不適之適應症。徵候係由經歷徵候的個人感覺或注意到，但可能不易被他人注意到。他人經定義為非健康照護的專業人員。

【0165】如本文所使用之術語「徵兆」亦經定義為身體有某些不適之適應症。但是徵兆經定義為可由醫師、護士或其他健康照護的專業人員觀察到的情況。

【0166】癌症為可引起幾乎任何徵兆或徵候的疾病群組。徵兆及徵候係取決於癌於何處、癌尺寸及其對附近器官或結構有多大的影響而定。若癌擴散(轉移)，則徵候可出現在身體的不同部分中。

【0167】當癌生長，其開始推進至附近的器官、血管及神經。此壓力產生某些癌症徵兆及徵候。若癌係於關鍵區域，諸如腦的特定部分，即使最小的腫瘤仍可引起早期徵候。

【0168】然而，有時癌係於不引起任何徵候的位置開始，直至癌長到相當大為止。胰臟癌例如通常不會長到大至足以由體外感覺得到。一些胰腺癌不引起徵候，直到彼等開始在附近的神經周圍生長(此引起頭痛)為止。其他胰腺癌係於膽管周圍生長，其阻斷膽針流動且導致已知為黃

膽的皮膚變黃。在胰腺癌引起此等徵兆或徵候的時候，其通常已達到晚期。

【0169】癌症亦可能引起諸如發燒、疲勞或體重減輕的徵候。這可能因為癌細胞用掉太多身體能量以供應或釋放改變身體代謝的物質。或者癌可能引起免疫系統以產生該等徵候的方式反應。

【0170】有時癌細胞釋放物質至血流中，其引起通常不認為起因於癌的徵候。例如，胰臟的一些癌症可釋放在腿部靜脈中引起血凝塊發展的物質。一些肺癌製造類激素的物質，其影響血鈣濃度、影響神經及肌肉且引起虛弱和眩暈。

【0171】癌症呈現許多有各種癌細胞亞型存在時出現的一般徵兆或徵候。大部分患有癌症的人係隨著其疾病而於某個時期體重減輕。無法解釋(無意)的減輕10磅或更多體重可為癌症的最初徵兆，特別為胰臟、胃、食道或肺的癌症。

【0172】發燒係隨著癌症而極為常見，但在晚期疾病中更常見。幾乎所有癌症患者於某個時期會發燒，尤其若癌症或其治療影響免疫系統且使身體更難以對抗感染時。較不常見的是發燒可能為癌症的早期徵兆，諸如白血病或淋巴瘤。

【0173】疲勞可為癌症進展時重要的徵候。然而，其可能發生於早期的癌症中，諸如白血病，或若癌症引起持續的失血，如在一些結腸癌或胃癌中。

【0174】疼痛可能為一些癌症的早期徵候，諸如骨癌或睪丸癌。但疼痛最常為晚期疾病的徵候。

【0175】一些內部癌症可連同皮膚癌症(參見下一段)引起可看出的皮膚徵兆。該等改變包括皮膚看來較暗(色素沉著過度)、變黃(黃膽)或變紅(紅斑)；搔癢；或毛髮過度生長。

【0176】另一選擇地或另外，癌亞型呈現特殊的徵兆或徵候。腸習慣或膀胱功能的改變可能預示為癌症。長期便秘、腹瀉或糞便形狀改變可能為結腸癌的徵兆。排尿疼痛、血尿或膀胱功能改變(諸如更頻繁或較不常排尿)可能與膀胱癌或前列腺癌有關。

【0177】皮膚狀況或新皮膚狀況外觀的改變可能預示為癌症。皮膚癌可能出血且看似不會痊癒的潰瘍。在口中持久的潰瘍可能為口腔癌，尤其為吸煙、嚼煙草或經常喝酒的患者。陰莖或陰道上的潰瘍可能為感染或早期癌症的徵兆。

【0178】異常出血或分泌物可能預示為癌症。異常出血可發生於早期或晚期癌症。血痰(黏液)可能為肺癌的徵兆。血便(或暗色或黑色糞便)可能為結腸癌或直腸癌的徵兆。子宮頸或子宮內膜(子宮內層)的癌症可引起陰道出血。血尿可能為膀胱癌或腎癌的徵兆。乳頭的帶血分泌物可能為乳癌的徵兆。

【0179】乳房或身體的其他部分增厚或硬塊可能預示癌症的存在。許多癌症可通過皮膚感覺，大部分於乳房、

睪丸、淋巴結(腺體)及身體的軟組織中。硬塊或增厚可為癌症的早期或晚期徵兆。任何硬塊或增厚可能預示為癌症，尤其若新形成或尺寸增大。

【0180】消化不良或吞嚥障礙可能預示為癌症。雖然該等徵候常常具有其他原因，但是消化不良或吞嚥問題可能為食道、胃或咽頭(咽喉)的癌症徵兆。

【0181】最新的疣或黑痣變化可能預示為癌症。顏色、尺寸或形狀改變或喪失其明確邊界的任何疣、黑痣或斑點預示可能發展出癌症。例如，皮膚病變可能為黑色素瘤。

【0182】持續咳嗽或聲音嘶啞可能預示為癌症。長久不癒的咳嗽可能為肺癌的徵兆。聲音嘶啞可為喉頭(喉(voice box))或甲狀腺的癌症徵兆。

【0183】雖然上文列示之徵兆及徵候為癌症更常見的徵兆及徵候，但仍有許多較不常見且未於本文列示者。然而，本發明涵蓋及納入所有技術認定之癌症徵兆及徵候。

【0184】治療癌症可導致腫瘤尺寸縮小。腫瘤尺寸縮小亦可稱為「腫瘤消退」。在治療後，腫瘤尺寸相對於其治療前尺寸較佳地縮小5%或更多；腫瘤尺寸更佳地縮小10%或更多；更佳地縮小20%或更多；更佳地縮小30%或更多；更佳地縮小40%或更多；甚至更佳地縮小50%或更多；且最佳地縮小75%以上或更多。腫瘤尺寸可以任何可再現的測量方式測量。腫瘤尺寸可以腫瘤直徑測量。

【0185】治療癌症可導致腫瘤體積縮小。在治療後，

腫瘤體積相對於其治療前尺寸較佳地縮小5%或更多；腫瘤體積更佳地縮小10%或更多；更佳地縮小20%或更多；更佳地縮小30%或更多；更佳地縮小40%或更多；甚至更佳地縮小50%或更多；且最佳地縮小75%以上或更多。腫瘤體積可以任何可再現的測量方式測量。

【0186】治療癌症可導致腫瘤數目減少。在治療後，腫瘤數目相對於其治療前數目較佳地減少5%或更多；腫瘤數目更佳地減少10%或更多；更佳地減少20%或更多；更佳地減少30%或更多；更佳地減少40%或更多；甚至更佳地減少50%或更多；且最佳地減少75%以上。腫瘤數目可以任何可再現的測量方式測量。腫瘤數目可藉由計數以肉眼或在特定的放大倍率下可看見的腫瘤來測量。特定的放大倍率較佳為2x、3x、4x、5x、10x或50x。

【0187】治療癌症可導致遠離原發性腫瘤位點之其他組織或器官中的轉移性病變數目減少。在治療後，轉移性病變數目相對於其治療前數目較佳地減少5%或更多；轉移性病變數目更佳地減少10%或更多；更佳地減少20%或更多；更佳地減少30%或更多；更佳地減少40%或更多；甚至更佳地減少50%或更多；且最佳地減少75%以上。轉移性病變數目可以任何可再現的測量方式測量。轉移性病變數目可藉由計數以肉眼或在特定的放大倍率下可看見的轉移性病變來測量。特定的放大倍率較佳為2x、3x、4x、5x、10x或50x。

【0188】與僅接受載劑之族群相比，治療癌症可導致

經治療之個體族群的平均存活時間增加。平均存活時間較佳地增加30天以上；更佳地60天以上；更佳地90天以上；且最佳地120天以上。族群增加的平均存活時間可以任何可再現的方式測量。族群增加的平均存活時間可例如藉由計算族群在以活性化合物啟動治療後的平均存活長度來測量。族群增加的平均存活時間亦可例如藉由計算族群在完成以活性化合物之第一輪治療後的平均存活長度來測量。

【0189】與未經治療之個體族群相比，治療癌症可導致經治療之個體族群的平均存活時間增加。平均存活時間較佳地增加30天以上；更佳地60天以上；更佳地90天以上；且最佳地120天以上。族群增加的平均存活時間可以任何可再現的方式測量。族群增加的平均存活時間可例如藉由計算族群在以活性化合物啟動治療後的平均存活長度來測量。族群增加的平均存活時間亦可例如藉由計算族群在完成以活性化合物之第一輪治療後的平均存活長度來測量。

【0190】與接受不為本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥之藥物的單一療法之族群相比，治療癌症可導致經治療之個體族群的平均存活時間增加。平均存活時間較佳地增加30天以上；更佳地60天以上；更佳地90天以上；且最佳地120天以上。族群增加的平均存活時間可以任何可再現的方式測量。族群增加的平均存活時間可例如藉由計算族群在以活性化合物啟動治療後的平均存活長度來測量。族群增加的平均存活時間亦可

例如藉由計算族群在完成以活性化合物之第一輪治療後的平均存活長度來測量。

【0191】與僅接受載劑之族群相比，治療癌症可導致經治療之個體族群的死亡率降低。與未經治療之族群相比，治療癌症可導致經治療之個體族群的死亡率降低。與接受不為本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥之藥物的單一療法之族群相比，治療癌症可導致經治療之個體族群的死亡率降低。死亡率較佳地降低2%以上；更佳地5%以上；更佳地10%以上；且最佳地25%以上。經治療之個體族群降低的死亡率可以任何可再現的方式測量。族群降低的死亡率可例如藉由計算族群在以活性化合物啟動治療後的每單位時間與疾病有關的平均死亡數目來測量。族群降低的死亡率亦可例如藉由計算族群在完成以活性化合物之第一輪治療後的每單位時間與疾病有關的平均死亡數目來測量。

【0192】治療癌症可導致腫瘤生長速率降低。在治療後，腫瘤生長速率相對於其治療前數目較佳地降低至少5%；腫瘤生長速率更佳地降低至少10%；更佳地降低至少20%；更佳地降低至少30%；更佳地降低至少40%；更佳地降低至少50%；甚至更佳地降低至少50%；且最佳地降低至少75%。腫瘤生長速率可以任何可再現的測量方式測量。腫瘤生長速率可根據每單位時間的腫瘤直徑變化來測量。

【0193】治療癌症可導致腫瘤再生長降低。在治療

後，腫瘤再生長較佳地少於5%；腫瘤再生長更佳地少於10%；更佳地少於20%；更佳地少於30%；更佳地少於40%；更佳地少於50%；甚至更佳地少於50%；且最佳地少於75%。腫瘤再生長可以任何可再現的測量方式測量。腫瘤再生長係例如藉由測量在以先前治療後縮減腫瘤後增加的腫瘤直徑來測量。降低的腫瘤再生長係以停止治療後腫瘤無法復發來表明。

【0194】治療或預防細胞增生性疾患可導致細胞增生速率降低。在治療後，細胞增生速率較佳地降低至少5%；更佳地至少10%；更佳地至少20%；更佳地至少30%；更佳地至少40%；更佳地至少50%；甚至更佳地至少50%；且最佳地至少75%。細胞增生速率可以任何可再現的測量方式測量。細胞增生速率係例如藉由測量每單位時間於組織樣品中分裂的細胞數目來測量。

【0195】治療或預防細胞增生性疾患可導致細胞增生比例降低。在治療後，細胞增生比例較佳地降低至少降低5%；更佳地至少10%；更佳地至少20%；更佳地至少30%；更佳地至少40%；更佳地至少50%；甚至更佳地至少50%；且最佳地降低至少75%。細胞增生比例可以任何可再現的測量方式測量。細胞增生比例較佳地例如藉由定量相對於組織樣品中的未分裂細胞數目之分裂細胞數目來測量。細胞增生比例可相當於有絲分裂指數。

【0196】治療或預防細胞增生性疾患可導致細胞增生面積或範圍尺寸縮小。在治療後，細胞增生面積或範圍尺

寸相對於其治療前尺寸較佳地縮小至少5%；更佳地縮小至少10%；更佳地縮小至少20%；更佳地縮小至少30%；更佳地縮小至少40%；更佳地縮小至少50%；甚至更佳地縮小至少50%；且最佳地縮小至少75%。細胞增生面積或範圍尺寸可以任何可再現的測量方式測量。細胞增生面積或範圍尺寸可以細胞增生面積或範圍的直徑或寬度來測量。

【0197】治療或預防細胞增生性疾患可導致具有異常外觀或形態的細胞數目或比例減少。在治療後，具有異常形態的細胞數目相對於其治療前數目較佳地減少至少5%；更佳地減少至少10%；更佳地減少至少20%；更佳地減少至少30%；更佳地減少至少40%；更佳地減少至少50%；甚至更佳地減少至少50%；且最佳地減少至少75%。異常細胞外觀或形態可以任何可再現的測量方式測量。異常細胞形態可以顯微術測量，例如使用倒立式組織培養顯微鏡。異常細胞形態可呈現核多形性形式。

【0198】如本文所使用之術語「選擇性地」意指傾向在一種族群中比在另一族群中發生的頻率更高。相比的族群可為細胞群。本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥較佳地選擇性地作用於癌或前癌細胞上，但不作用於正常細胞上。本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥較佳地選擇性地作用以調節一種分子標靶(例如靶激酶)，但不顯著地調節另一分子標靶(例如非靶激酶)。本申請案亦提供選擇性地抑

制酶(諸如激酶)活性之方法。若事件在族群A中比在族群B中更頻繁地發生兩倍以上，則相對於族群B，事件較佳地選擇性地發生於族群A中。若事件在族群A中更頻繁地發生五倍以上，則事件選擇性地發生於族群A中。若事件在族群A中比在族群B中更頻繁地發生十倍以上，更佳地五十倍以上；甚至更佳地100倍以上；且最佳地1000倍以上，則事件選擇性地發生於族群A中。例如，若細胞死亡在癌細胞中比在正常細胞中頻繁地發生兩倍以上，則細胞死亡可稱為選擇性地發生於癌細胞中。

【0199】本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥可調節分子標靶(例如靶激酶)的活性。調節係指刺激或抑制分子標靶的活性。若相對於相同條件但僅缺少化合物存在下的分子標靶活性，本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥刺激或抑制至少2倍的分子標靶活性，則其較佳地調節分子標靶活性。若相對於相同條件但僅缺少化合物存在下的分子標靶活性，本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥刺激或抑制至少5倍、至少10倍、至少20倍、至少50倍、至少100倍的分子標靶活性，則其更佳地調節分子標靶活性。分子標靶活性可以任何可再現的方式測量。分子標靶活性可於試管內或活體內測量。例如，分子標靶活性可於試管內以酶活性檢定法或DNA結合檢定法測量，或分子標靶活性可於活體內檢定報導子基因表現來測量。

【0200】若相對於相同條件但僅缺少化合物存在下的分子標靶活性，化合物的添加不刺激或抑制大於10%之分子標靶活性，則本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥不顯著地調節分子標靶活性。

【0201】如本文所使用之術語「同功酶選擇性」意指與酶之第二同功異構體相同而優先抑制或刺激酶之第一同功異構體(例如與激酶同功酶β相比而優先抑制或刺激激酶同功酶α)。本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥較佳地證明與達成生物效應所需之劑量最少四倍差別，較佳地十倍差別，更佳地五十倍差別。本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥較佳地證明對關注之分子標靶的此差別在抑制範圍內，且差別係以IC_{50}(亦即50%之抑制)例示。

【0202】對有需要的細胞或個體投予本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥可導致關注之激酶活性的調節(亦即刺激或抑制)。

【0203】由本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥引起的酶活性變化可以所揭示之檢定法測量。酶活性變化可以特定受質之磷酸化程度的變化特徵化。如本文所使用之「磷酸化」係指添加磷酸基團至受質，包括蛋白質及有機分子；且在調節蛋白質之生物活性中扮演重要角色。檢定及測量之磷酸化較佳地涉及添加至酪胺酸殘基之磷酸基團。受質可為肽或蛋白質。

【0204】在一些檢定法中使用免疫試劑，例如抗體及

抗原。可在一些檢定法中利用螢光測量酶活性。如本文所使用之「螢光」係指由於分子吸收較高能量的入射光子而使同一分子發射光子的過程。評定所揭示之化合物的生物活性之特定方法說明於實施例中。

【0205】對有需要的細胞或個體投予本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥導致調節(亦即刺激或抑制)分子內標靶(例如受質)的活性。許多分子內標靶可以本發明化合物調節，該分子內標靶包括但不限於轉接蛋白質，諸如Gab-1、Grb-2、Shc、FRS2α、SHP2和c-Cbl，及信號傳導因子，諸如Ras、Src、PI3K、PLC-γ、STAT、ERK1與2和FAK。

【0206】活化係指使關鍵組成物(例如蛋白質或核酸)處於適合進行所欲生物功能之狀態。能夠活化之關鍵組成物亦具有未活化狀態。活化之關鍵組成物可具有抑制或刺激或兼具的生物功能。

【0207】升高係指增加關鍵組成物(例如蛋白質或核酸)的所欲生物活性。升高可通過增加關鍵組成物濃度而發生。

【0208】如本文所使用之「細胞週期檢查點途徑」係指涉及細胞週期檢查點調節之生化途徑。細胞週期檢查點途徑可對一或多種功能(包含細胞週期檢查點)具有刺激或抑制效應或兼具。細胞週期檢查點途徑係由至少兩種關鍵組成物所組成，較佳為蛋白質，兩者皆促成細胞週期檢查點之調節。細胞週期檢查點途徑可通過活化細胞週期檢查

點途徑中之一或多個成員而活化。細胞週期檢查點途徑較佳為生化傳訊途徑。

【0209】如本文所使用之「細胞週期檢查點調節劑」係指可以調節細胞週期檢查點起作用(至少部分)之關鍵組成物。細胞週期檢查點調節劑可對一或多種功能(包含細胞週期檢查點)具有刺激或抑制效應或兼具。細胞週期檢查點調節劑可為蛋白質或不為蛋白質。

【0210】治療癌症或細胞增生性疾患可導致細胞死亡，且細胞死亡較佳地導致減少至少10%之細胞群數目。細胞死亡更佳地意指減少至少20%；更佳地減少至少30%；更佳地減少至少40%；更佳地減少至少50%；最佳地減少至少75%。細胞群數目可以任何可再現的方式測量。細胞群數目可以螢光活化之細胞分選(FACS)、免疫螢光顯微術及光學顯微術測量。測量細胞死亡之方法顯示於Li等人之*Proc Natl Acad Sci U S A*. 100(5): 2674-8, 2003。在一態樣中，細胞死亡係以細胞凋亡發生。

【0211】本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥的有效量較佳地對正常細胞沒有顯著的細胞毒性。若投予治療有效量的化合物不誘導大於10%之正常細胞的細胞死亡，則化合物的治療有效量對正常細胞沒有顯著的細胞毒性。若投予治療有效量的化合物不誘導大於10%之正常細胞的細胞死亡，則化合物的治療有效量不顯著地影響正常細胞的生存力。在一態樣中，細胞死亡係以細胞凋亡發生。

【0212】細胞與本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥接觸可選擇性地於癌細胞中誘導或活化細胞死亡。以本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥投予有需要的個體可選擇性地於癌細胞中誘導或活化細胞死亡。細胞與本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥接觸可選擇性地於一或多種受細胞增生性疾患影響的細胞中誘導細胞死亡。以本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥投予有需要的個體較佳地可選擇性地於一或多種受細胞增生性疾患影響的細胞中誘導細胞死亡。

【0213】本發明關於治療或預防癌症之方法，其係藉由對有需要的個體投予本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，其中投予本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥導致下列中之一或多者：積聚細胞於細胞週期之G1及/或S期、在癌細胞中經由細胞死亡之細胞毒性而於正常細胞中沒有顯著的細胞死亡量、在動物中具有至少2之治療指數的抗腫瘤活性及活化細胞週期檢查點。如本文所使用之「治療指數」為最大耐受劑量除以有效劑量。

【0214】熟習本技術領域者可參考本文所討論之已知技術或等效技術的詳細說明之一般參考教本。該等教本包括Ausubel等人之*Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley and Sons, Inc. (2005)；Sambrook等人之

Molecular Cloning, A Laboratory Manual (3rd edition), Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, New York (2000)；Coligan等人之*Current Protocols in Immunology*, John Wiley & Sons, N.Y.；Enna等人之*Current Protocols in Pharmacology*, John Wiley & Sons, N.Y.；Fingl等人之*The Pharmacological Basis of Therapeutics* (1975), *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, PA, 18th edition (1990)。在完成或使用本申請案之態樣時當然亦可參考該等教本。

【0215】如本文所使用之「組合療法」或「共同療法」包括投予至少兩種本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥作為特定治療方案的一部分，意欲自該至少兩種本發明化合物之共同作用提供有利的效應。有利的組合效應包括但不限於起因於該至少兩種本發明化合物之組合的藥物動力學或藥效學共同作用。投予組合的該至少兩種本發明化合物通常係於限定的時期內(通常取決於所選擇之組合而為數分鐘、數小時、數天或數週)進行。「組合療法」可能但通常並不意欲包含投予本發明的該等化合物中之二或更多者作為個別單一療法方案的一部分，其偶然地且任意地導致本發明之組合。

【0216】「組合療法」意欲包含以依序方式投予該等治療劑，其中各治療劑係於不同的時間投予，以及包含以實質上同時的方式投予該等治療劑或治療劑中之至少兩者。如本文所使用之實質上同時的方式為至少兩種治療劑

彼此於1小時內投予。實質上同時投予可例如藉由對個體投予具有固定比率之各治療劑的單一組成物或治療劑之各者的個別膠囊來完成。如本文所使用之依序方式為至少兩種治療劑中之一者在至少兩種治療劑中之另一者後1小時以上投予。用於依序投予的至少兩種治療劑中之一者較佳地在另一治療劑投予後至少12小時、至少24小時、至少48小時、至少72小時、至少96小時或至少一週投予。各治療劑的依序或實質上同時投予可以適當的路徑達成，包括但不限於經口路徑、靜脈內路徑、肌內路徑及通過黏膜組織直接吸收。治療劑可以相同路徑或以不同路徑投予。例如，所選擇之組合的第一治療劑可經靜脈內注射投予，而組合的其他治療劑可經口投藥。另一選擇地，例如所有的治療劑皆可經口投予或所有的治療劑皆可經靜脈內注射投予。投予治療劑的順序沒有嚴格限制。

【0217】「組合療法」亦包含投予至少兩種如上文所述之本發明化合物與其他生物活性成分及非藥物療法(例如手術或放射治療)的另外組合。在組合療法另外包含非藥物治療的情況下，非藥物治療可在任何適當的時間進行，只要治療劑與非藥物治療之組合達成共同作用的有利效應。例如，在適當例子中，當非藥物治療暫時地自治療劑投予移除時，或許數天或甚至數週，仍達成有利的效應。

【0218】本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，或至少兩種本發明化合物或其醫藥

上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥之組合可另外與額外的化學治療劑組合投予。額外的化學治療劑(亦稱為抗贅瘤劑或抗增生劑)可為烷基化劑、抗生素、抗代謝物、解毒劑、干擾素、多株或單株抗體、EGFR抑制劑、FGFR抑制劑、HER2抑制劑、組蛋白去乙醯酶抑制劑、激素、有絲分裂抑制劑、MTOR抑制劑、多激酶抑制劑、絲胺酸/蘇胺酸激酶抑制劑、酪胺酸激酶抑制劑、VEGF/VEGFR抑制劑、紫杉醇或紫杉醇衍生物、芳香酶抑制劑、蒽環素、微管靶向藥物、拓樸異構酶毒藥物、分子標靶或酶抑制劑(例如激酶抑制劑)、胞嘧啶核苷類似藥物或www.cancer.org/docroot/cdg/cdg_0.asp所列示之任何化學治療劑、抗贅瘤劑、類固醇激素或抗增生劑。

【0219】例示性烷基化劑包括但不限於環磷醯胺(Cytoxan；Neosar)；氯芥苯丁酸(chlorambucil)(Leukeran)；氮芥苯丙胺酸(melphalan)(Alkeran)；卡氮芥(carmustine)(BiCNU)；二甲磺酸丁酯(busulfan)(Busulfex)；環己亞硝(lomustine)(CeeNU)；氮烯咪唑胺(dacarbazine)(DTIC-Dome)；草酸鉑(oxaliplatin)(Eloxatin)；卡氮芥(Gliadel)；伊氟醯胺(ifosfamide)(Ifex)；甲氮芥(mechlorethamine)(Mustargen)；二甲磺酸丁酯(Myleran)；卡鉑定(carboplatin)(Paraplatin)；順鉑(cisplatin)(CDDP；Platinol)；替莫唑胺(temozolomide)(Temodar)；沙奧特帕(thiotepa)(Thioplex)；苯達莫司汀(bendamustine)(Treanda)；或鏈尿佐菌素(streptozocin)

(Zanosar)。

【0220】例示性抗生素包括但不限於阿黴素(doxorubicin)(阿得利黴素(adriamycin))；阿黴素脂質體(Doxil)；米托蒽醌(mitoxantrone)(Novantrone)；博來黴素(bleomycin)(Blenoxane)；柔紅黴素(daunorubicin)(Cerubidine)；柔紅黴素脂質體(DaunoXome)；放線菌素(dactinomycin)(Cosmegen)；泛愛黴素(epirubicin)(Ellence)；艾達魯比辛(idarubicin)(Idamycin)；普卡霉素(plicamycin)(Mithracin)；有絲分裂黴素(mitomycin)(Mutamycin)；噴托司汀(pentostatin)(Nipent)；或戊柔比星(valrubicin)(Valstar)。

【0221】例示性抗代謝物包括但不限於氟尿嘧啶(Adrucil)；截瘤達(capecitabine)(Xeloda)；羥基脲(Hydrea)；巯基嘌呤(Purinethol)；培美曲塞(pemetrexed)(Alimta)；弗達拉濱(fludarabine)(Fludara)；奈拉濱(nelarabine)(Arranon)；克拉曲濱(cladribine)(Cladribine Novaplus)；氯伐拉濱(clofarabine)(Clolar)；阿糖胞苷(cytarabine)(Cytosar-U)；地西他濱(decitabine)(Dacogen)；阿糖胞苷脂質體(DepoCyt)；羥基脲(Droxia)；普瑞垂沙(pralatrexate)(Folotyn)；氟尿苷(floxuridine)(FUDR)；吉西他濱(gemcitabine)(Gemzar)；克拉曲濱(Leustatin)；弗達拉濱(Oforta)；甲胺蝶呤(methotrexate)(MTX；Rheumatrex)；甲胺蝶呤(Trexall)；硫鳥嘌呤(Tabloid)；TS-1或阿糖胞苷(Tarabine PFS)。

【0222】例示性解毒劑包括但不限於胺磷汀(amifostine) (Ethyol)或美司納(mesna) (Mesnex)。

【0223】例示性干擾素包括但不限於干擾素α-2b (Intron A)或干擾素α-2a (Roferon-A)。

【0224】例示性多株或單株抗體包括但不限於曲妥珠單抗(trastuzumab) (Herceptin)；歐發姆單抗(ofatumumab) (Arzerra)；貝伐珠單抗(bevacizumab) (Avastin)；利妥昔單抗(rituximab) (Rituxan)；西妥昔單抗(cetuximab) (Erbitux)；潘妥單抗(panitumumab) (Vectibix)；托西單抗(tositumomab)/碘^{131}托西單抗(Bexxar)；阿侖單抗(alemtuzumab) (Campath)；伊莫單抗(ibritumomab) (Zevalin；In-111；Y-90 Zevalin)；吉妥單抗(gemtuzumab) (Mylotarg)；艾庫單抗(eculizumab) (Soliris)或德諾單抗(denosumab)；納武單抗(Opdivo)；派立珠單抗(Keytruda)；伊匹單抗(Yervoy)；皮立珠單抗；阿替珠單抗；曲美慕單抗；AGEN-1884；舍米匹單抗；REGN2810；AMP-224；MEDI0680；PDR001；MK-3475；YW243.55.S70；AMP-514；h409A11；h409A16；h409A17；CT-001；阿維魯單抗；緹勒珠單抗；BMS-936559 (MDX-1105)；MPDL3280A (RG7446)；MEDI4736；MPDL3280A；BMS-936559；MSB0010718C；CK-301；JS001(特瑞普單抗)；BGB-A317(緹勒珠單抗)；及德瓦魯單抗。

【0225】例示性EGFR抑制劑包括但不限於吉非替尼

(gefitinib) (Iressa)；拉帕替尼(lapatinib) (Tykerb)；西妥昔單抗(Erbitux)；伊洛提尼(erlotinib) (Tarceva)；潘妥單抗(Vectibix)；PKI-166；卡奈提尼(canertinib) (CI-1033)；馬妥單抗(matuzumab) (Emd7200)或EKB-569。

【0226】例示性HER2抑制劑包括但不限於曲妥珠單抗(Herceptin)；拉帕替尼(Tykerb)或AC-480。

【0227】組蛋白去乙醯酶抑制劑包括但不限於伏立諾他(vorinostat) (Zolinza)。

【0228】例示性激素包括但不限於泰莫西芬(Soltamox；Nolvadex)；雷洛昔芬(Evista)；麥格斯(megestrol) (Megace)；柳菩林(leuprolide) (Lupron；Lupron Depot；Eligard；Viadur)；氟維司群(Faslodex)；來曲唑(Femara);曲普瑞林(triptorelin) (Trelstar LA；Trelstar Depot)；伊西美坦(exemestane) (Aromasin)；戈色瑞林(goserelin) (Zoladex)；比卡魯胺(Casodex)；阿那曲唑(Arimidex)；氟羥甲基睪丸酮(fluoxymesterone) (Androxy；Halotestin);甲羥基孕酮(medroxyprogesterone) (Provera；Depo-Provera)；雌氮芥(estramustine) (Emcyt)；氟他胺(Eulexin)；托瑞米芬(Fareston)；德革瑞利(degarelix) (Firmagon)；尼魯米特(Nilandron)；阿巴瑞克(abarelix) (Plenaxis)；或睪內酯(testolactone) (Teslac)。

【0229】例示性有絲分裂抑制劑包括但不限於白蛋白結合型紫杉醇(例如亞伯杉)；太平洋紫杉醇(Taxol；Onxol；亞伯杉)；多希紫杉醇(Taxotere)；長春新鹼

(Oncovin；Vincasar PFS)；長春鹼(Velban)；依托泊苷(Toposar；Etopophos；VePesid)；替尼泊苷(Vumon)；伊沙匹隆(Ixempra)；諾寇達唑；埃博黴素；長春瑞賓(諾維濱)；喜樹鹼(CPT)；伊立替康(Camptosar)；托泊替康(Hycamtin)；安吖啶或片螺素D(LAM-D)。

【0230】例示性MTOR抑制劑包括但不限於依維莫司(everolimus) (Afinitor)或西羅莫司(temsirolimus) (Torisel)；雷帕鳴(rapamune)、瑞達弗莫司(ridaforolimus)；或AP23573。

【0231】例示性多激酶抑制劑包括但不限於索沙非尼(sorafenib) (Nexavar)；舒尼替尼(sunitinib) (Sutent)；BIBW 2992；E7080；Zd6474；PKC-412；莫替沙尼(motesanib)；或AP24534。

【0232】例示性絲胺酸/蘇胺酸激酶抑制劑包括但不限於茹伯托林(ruboxistaurin)；伊瑞/法舒地爾(eril/easudil)鹽酸鹽；黃酮吡多(flavopiridol)；絲立西利(CYC202；羅可威汀)；SNS-032 (BMS-387032)；Pkc412；苔鮮抑素(bryostatin)；KAI-9803;SF1126；VX-680；Azd1152；Arry-142886 (AZD-6244)；SCIO-469；GW681323；CC-401；CEP-1347或PD 332991。

【0233】例示性酪胺酸激酶抑制劑包括但不限於伊洛提尼(Tarceva)；吉非替尼(Iressa)；伊馬替尼(imatinib) (Gleevec)；索沙非尼(Nexavar)；舒尼替尼(Sutent)；曲妥珠單抗(Herceptin)；貝伐珠單抗(Avastin)；利妥昔單抗

(Rituxan)；拉帕替尼(Tykerb)；西妥昔單抗(Erbitux)；潘妥單抗(Vectibix)；依維莫司(Afinitor)；阿侖單抗(Campath)；吉妥單抗(Mylotarg)；西羅莫司(Torisel)；帕唑帕尼(pazopanib) (Votrient)；達沙提尼(dasatinib) (Sprycel)；尼洛尼(nilotinib) (Tasigna)；維它列尼(vatalanib) (Ptk787；ZK222584)；CEP-701；SU5614；MLN518；XL999；VX-322；Azd0530；BMS-354825；SKI-606 CP-690；AG-490；WHI-P154；WHI-P131；AC-220；或AMG888。

【0234】例示性VEGF/VEGFR抑制劑包括但不限於貝伐珠單抗(Avastin)；索沙非尼(Nexavar)；舒尼替尼(Sutent)；蘭尼單抗(ranibizumab)；哌加他尼(pegaptanib)；或範得他尼(vandetinib)。

【0235】例示性微管靶向藥物包括但不限於白蛋白結合型紫杉醇 (例如亞伯杉)、太平洋紫杉醇、多希紫杉醇、長春新鹼、長春花鹼、諾寇達唑、埃博黴素及諾維濱(navelbine)。

【0236】例示性拓樸異構酶毒藥物包括但不限於替尼泊苷、依托泊苷、阿得利黴素、喜樹鹼、柔紅黴素、放線菌素、米托蒽醌、安吖啶、泛愛黴素及艾達魯比辛。

【0237】例示性紫杉醇或紫杉醇衍生物包括但不限於白蛋白結合型紫杉醇(例如亞伯杉)、太平洋紫杉醇和多西紫杉醇(docetaxol)。

【0238】例示性一般化學治療劑、抗贅瘤劑、抗增生

劑包括但不限於六甲蜜胺(altretamine) (Hexalen)；異維A酸 (isotretinoin) (Accutane ； Amnesteem ； Claravis ； Sotret) ； 維 A 酸 (tretinoin) (Vesanoid) ； 阿 扎 胞 苷 (azacitidine) (Vidaza)；硼替左米(bortezomib) (Velcade)；天冬胺酸酶(asparaginase) (Elspar)；左旋咪唑(levamisole) (Ergamisol) ； 米 托 坦 (mitotane) (Lysodren) ； 甲 基 苄 肼 (procarbazine) (Matulane) ； 培 天 冬 胺 酶 (pegaspargase) (Oncaspar)；地尼白介素(denileukin diftitox) (Ontak)；卟吩姆 (porfimer) (Photofrin) ； 阿 地 白 介 素 (aldesleukin) (Proleukin)；來那度胺(lenalidomide) (Revlimid)；貝沙羅汀 (bexarotene) (Targretin) ； 沙 利 多 邁 (thalidomide) (Thalomid)；西羅莫司(Torisel)；三氧化二砷(Trisenox)；維替泊芬(verteporfin) (Visudyne)；銀合歡素(Leucenol)；(1M替加氟(tegafur)-0.4 M 5-氯-2,4-二羥基嘧啶-1 M氧嗪酸鉀(potassium oxonate))或洛伐他汀(lovastatin)。

【0239】例示性聚ADP核糖聚合酶(PARP)抑制劑可包括但不限於維利帕尼(ABT-888)、維利帕尼HCl、BMN-673、4-碘-3-硝基苯甲醯胺、奧拉帕尼(AZD2281)、茹卡帕瑞(PF-01367338)、茹卡帕瑞樟腦磺酸鹽、茹卡帕瑞磷酸鹽、CEP 9722、尼拉帕尼(MK-4827)、尼拉帕尼HCl、尼拉帕尼甲苯磺酸鹽、塔拉唑帕布(BMN-673)、塔拉唑帕布甲苯磺酸鹽、帕米帕瑞(BGB-290)、帕米帕瑞順丁烯二酸鹽、伊倪帕尼(BSI-201、SAR240550)、3-胺基苯甲醯胺(INO-1001)、ABT-767、E7016/GPI-21016、AZD2461、

AIM-100、奧拉帕尼-TOPARP-A、2X-121、ICR 283、A-966492、ABT-737、西地尼布、BYK204165、BMS-536924、BGP-15 HCl、AZ9482、AZ0108、CEP-6800、CEP-8983、COH34、環己亞醯胺、E7449、EF5、GPI-15427、INCB057643、KU-0058684、L-2286、MDK34597、ME0328、NMS-P118、NU1025、NU1064、NU1085、NU6087、PARPi-FL、PD-128763、PJ-34 HCl、SV119及SW43。

【0240】例示性類固醇激素包括但不限於貝克美松(beclomethasone)、倍他米松(betamethasone)、布地奈德(budesonide)、皮質酮、地塞米松、氫皮質酮、甲基去氫皮質醇、普賴蘇、地夫可特(deflazacort)及去炎松(triamcinolone)。

【0241】在另一態樣中，額外的化學治療劑可為細胞介素，諸如G-CSF（粒細胞集落刺激因子）。在另一態樣中，本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥可與放射療法組合投予。放射療法亦可與本發明化合物及本文所述之另一化學治療劑組合投予，作為多劑療法的一部分。在又另一態樣中，本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥可與標準的化學療法組合物組合投予，諸如但不限於CMF（環磷醯胺、甲胺蝶呤和5-氟尿嘧啶）、CAF（環磷醯胺、阿得利黴素和5-氟尿嘧啶）、AC（阿得利黴素和環磷醯胺）、FEC（5-氟尿嘧啶、泛愛黴素和環磷醯胺）、ACT或ATC（阿得利黴素、

環磷醯胺和太平洋紫杉醇)、利妥昔單抗、Xeloda(截瘤達)、順鉑 (CDDP)、卡鉑定、TS-1 (以1:0.4:1之莫耳比的替加氟、吉莫司特(gimestat)和歐特司特鉀(otastat potassium))、喜樹鹼-11 (CPT-11、伊立替康或Camptosar™)或CMFP (環磷醯胺、甲胺蝶呤、5-氟尿嘧啶和普賴蘇)。

【0242】在較佳的實施態樣中，本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥可與酶抑制劑(諸如受體或非受體激酶)一起投藥。本申請案之受體及非受體激酶為例如酪胺酸激酶或絲胺酸/蘇胺酸激酶。本申請案之激酶抑制劑為小分子、多核酸、多肽或抗體。

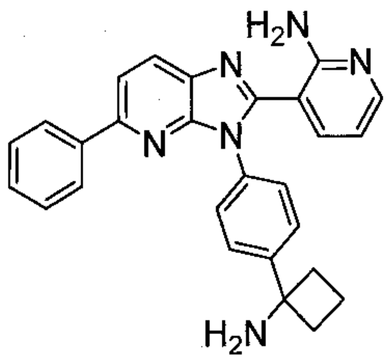
【0243】例示性激酶抑制劑包括但不限於BIBW 2992(靶向EGFR和Erb2)、西妥昔單抗/Erbitux (靶向Erb1)、伊馬替尼/Gleevic (靶向Bcr-Abl)、曲妥珠單抗(靶向Erb2)、吉非替尼/Iressa (靶向EGFR)、蘭尼單抗(靶向VEGF)、哌加他尼(靶向VEGF)、伊洛提尼/Tarceva (靶向Erb1)、尼洛尼(靶向Bcr-Abl)、拉帕替尼(靶向Erb1和Erb2/Her2)、GW-572016/拉帕替尼二甲苯磺酸鹽(靶向HER2/Erb2)、潘妥單抗/Vectibix (靶向EGFR)、範得他尼(靶向RET/VEGFR)、E7080 (包括RET和VEGFR之多重靶向)、Herceptin (靶向HER2/Erb2)、PKI-166 (靶向EGFR)、卡奈提尼/CI-1033(靶向EGFR)、舒尼替尼/SU-11464/Sutent (靶向EGFR和FLT3)、馬妥單抗/Emd7200 (靶向EGFR)、EKB-569 (靶向EGFR)、Zd6474 (靶向EGFR和VEGFR)、PKC-412 (靶向

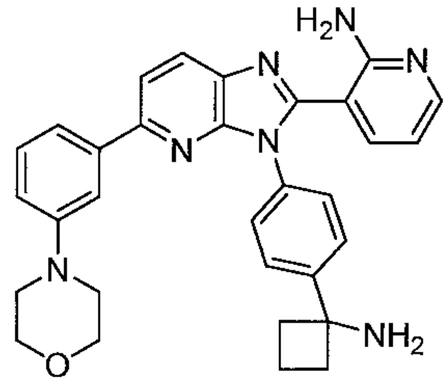
VEGR 和 FLT3)、維它列尼 /Ptk787/ZK222584 (靶向 VEGR)、CEP-701 (靶向 FLT3)、SU5614 (靶向 FLT3)、MLN518 (靶向 FLT3)、XL999 (靶向 FLT3)、VX-322 (靶向 FLT3)、Azd0530 (靶向 SRC)、BMS-354825 (靶向 SRC)、SKI-606 (靶向 SRC)、CP-690 (靶向 JAK)、AG-490 (靶向 JAK)、WHI-P154 (靶向 JAK)、WHI-P131 (靶向 JAK)、索沙非尼 /Nexavar (靶向 RAF 激酶、VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3、PDGFR-ß、KIT、FLT-3 和 RET)、達沙提尼 /Sprycel (BCR/ABL 和 Src)、AC-220 (靶向 Flt3)、AC-480 (靶向所有 HER 蛋白質,「panHER」)、莫替沙尼二磷酸鹽 (靶向 VEGF1-3、PDGFR 和 c-套組)、德諾單抗 (靶向 RANKL,抑制 SRC)、AMG888 (靶向 HER3)和 AP24534 (包括 Flt3 之多重靶向)。

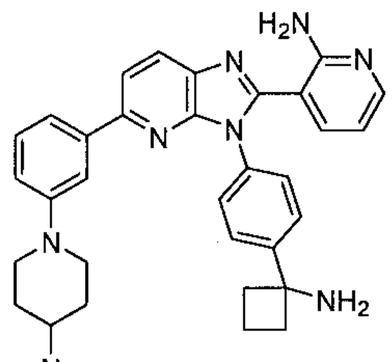
【0244】例示性絲胺酸/蘇胺酸激酶抑制劑包括但不限於雷帕鳴 (靶向 mTOR/FRAP1)、地磷莫司 (Deforolimus) (靶向 mTOR)、Certican/依維莫司 (靶向 mTOR/FRAP1)、AP23573 (靶向 mTOR/FRAP1)、Eril/法舒地爾 (Fasudil)鹽酸鹽 (靶向 RHO)、黃酮吡多 (靶向 CDK)、絲立西利 /CYC202/羅可威汀 (靶向 CDK)、SNS-032/BMS-387032 (靶向 CDK)、茹伯托林 (靶向 PKC)、Pkc412 (靶向 PKC)、苔鮮抑素 (靶向 PKC)、KAI-9803 (靶向 PKC)、SF1126 (靶向 PI3K)、VX-680 (靶向極光激酶)、Azd1152 (靶向極光激酶)、Arry-142886/AZD-6244 (靶向 MAP/MEK)、SCIO-469 (靶向 MAP/MEK)、GW681323 (靶向 MAP/MEK)、CC-401

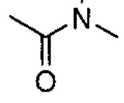
(靶向JNK)、CEP-1347 (靶向JNK)及PD 332991 (靶向CDK)。

【0245】本發明提供化合物1、化合物2和化合物3、製造該等化合物之合成方法、含有該等化合物中至少一者的醫藥組成物及化合物的各種用途。

【0246】化合物1  (3-(3-(4-(1-胺基環丁基)苯基)-5-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺)或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

【0247】化合物2  ，3-(3-(4-(1-胺基環丁基)苯基)-5-(3-嗎啉基苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)吡啶-2-胺或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。



【0248】化合物3  ，N-(1-(3-(3-(4-(1-胺基環丁基)苯基)-2-(2-胺基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)苯基)哌啶-4-基)-N-甲基乙醯胺或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

【0249】在本發明中，化合物之結構式係為了方便起見而於一些例子中代表特定的異構物，但本發明包括所有的異構物，諸如幾何異構物、基於不對稱碳之光學異構物、立體異構物、互變異構物及類似者。

【0250】「異構現象」意指具有相同分子式但彼之原子的鍵結順序或彼之原子於空間中的排列不同的化合物。彼之原子於空間中的排列不同的異構物被稱為「立體異構物」。彼此不為鏡像之立體異構物被稱為「非鏡像異構物」，而彼此為不可重疊的鏡像之立體異構物被稱為「鏡像異構物」或有時為光學異構物。含有等量的相反手性之個別鏡像異構形式之混合物被稱為「消旋混合物」。

【0251】鍵結至四個不同的取代基之碳原子被稱為「手性中心」。

【0252】「手性異構物」意指具有至少一個手性中心之化合物。具有超過一個手性中心之化合物可以個別的非鏡像異構物或以非鏡像異構物之混合物(被稱為「非鏡像異構物混合物」)存在。當有一個手性中心存在時，立體異構物可以該手性中心之絕對組態(R或S)特徵化。絕對組態係指附著至手性中心之取代基於空間中的排列。在考量下附著至手性中心之取代基係依據坎-殷高-普利洛(Cahn, Ingold and Prelog)序列法則分級(Cahn等人之*Angew. Chem. Inter. Edit.* 1966, 5, 385; 勘誤511；Cahn等人之*Angew. Chem.* 1966, 78, 413；Cahn和Ingold之*J. Chem. Soc.* 1951 (London), 612；Cahn等人之*Experientia* 1956, 12, 81; Cahn,

*J. Chem. Educ.*1964, 41, 116)。

【0253】「幾何異構物」意指由於阻礙在雙鍵周圍旋轉而存在的非鏡像異構物。該等組態係以根據坎-殷高-普利洛法則的字首順式及反式或以Z及E的彼之名稱區分，該字首表示基團係位於分子中的雙鍵之同側或反側。

【0254】此外，本申請案所討論之結構及其他化合物包括其所有的阻轉異構物。「阻轉異構物」為其中兩種異構物之原子於空間中排列不同的立體異構物類型。阻轉異構物係由於阻礙大基團於中心鍵周圍旋轉所引起的旋轉受阻而存在。此等阻轉異構物通常係以混合物存在，然而由於最新進步的層析技術，已有可能在選定的情況下分離兩種阻轉異構物之混合物。

【0255】「互變異構物」為以平衡存在且可輕易地自一種異構形式轉換成另一形式的二或更多種結構異構物中之一者。此轉換導致氫原子的正式遷移，伴隨相鄰的共軛雙鍵切換。互變異構物係以互變異構物組於溶液中的混合物存在。在固體形式中，通常以一種互變異構物佔優勢。互變異構物在有可能互變異構化的溶液中達成化學平衡。互變異構物的實際比例係取決於許多因素而定，包括溫度、溶劑及pH。以互變異構化相互轉換的互變異構物概念被稱為互變異構現象。

【0256】另外，本發明化合物(例如化合物之鹽)可以水合或非水合(無水)形式或以與其他溶劑分子的溶劑合物存在。水合物的非限制性實例包含單水合物、二水合物

等。溶劑合物的非限制性實例包含乙醇溶劑合物、丙酮溶劑合物等。

【0257】「溶劑合物」意指含有化學計量或非化學計量之量的溶劑之溶劑加成形式。一些化合物具有在結晶固態下捕集固定莫耳比之溶劑分子的傾向，因此形成溶劑合物。若溶劑為水，則所形成之溶劑合物為水合物；且若溶劑為醇，則所形成之溶劑合物為醇化物。水合物係藉由組合一或多個水分子與一個該物質分子而形成，其中水保留為H_2O之其分子狀態。

【0258】術語「生物電子等排體」係指起因於原子或一組原子與另一大致上類似的原子或一組原子交換之化合物。生物電子等排體置換的目的為產生具有類似於母體化合物之生物性質的新化合物。生物電子等排體置換可基於物理化學或拓撲學。羧酸生物電子等排體的實例包括但不限於醯基磺醯亞胺、四唑、磺酸酯及膦酸酯。參見例如Patani和LaVoie之*Chem. Rev.* 96, 3147-3176, 1996。

【0259】本發明意欲包括出現在本發明化合物中的原子之所有同位素。同位素包括那些具有相同原子序但質量數不同的原子。以一般實例方式且非限制的氫同位素包括氚和氘，且碳同位素包括C-13和C-14。

【0260】本發明化合物可藉由使用那些熟習本技術領域者已知或依照本文的指導而為熟習的技術人員明白的標準合成方法及程序使用市場上可取得的起始材料、文獻中已知的化合物或自輕易地製得的中間物而以各種方式製

備。用於製備有機分子及官能基轉變和操作之標準合成方法及程序可自相關的科學文獻或自技術領域中的標準教科書而獲得。儘管不限於任何一或數種來源，但是經典的教本(諸如Smith, M. B., March, J., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5th edition, John Wiley & Sons: New York, 2001；及Greene, T.W., Wuts, P.G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999，併入本文以供參考)為有用且經認可之本技術中已知的有機合成之參考教科書。下列說明的合成方法係經設計以例證而非限制用於製備本發明化合物之通用程序。

【0261】在整篇說明中，在說明組成物具有、包括或包含特定組分的情況下，預期組成物亦由基本上所敘述之組分所組成或由所敘述之組分所組成。同樣地，在說明方法或製程具有、包括或包含特定的製程步驟的情況下，該製程亦由基本上所敘述之加工步驟所組成或由所敘述之加工步驟所組成。再者，應理解步驟的順序或執行特定作用的順序無關緊要，只要應用仍可運作。而且，二或更多個步驟可同時進行。

【0262】本發明亦提供包含至少一種本文所述之化合物與至少一種醫藥上可接受之賦形劑或載劑組合之醫藥組成物。

【0263】「醫藥組成物」為具有適合投予個體之形式的含有本發明化合物之調配物。在一個實施態樣中，醫藥

組成物為散裝或單位劑型。單位劑型為各種形式中之任一者，包括例如膠囊、IV袋、錠劑、氣霧吸入器上之單泵或小瓶中之任一者。活性成份(例如所揭示之化合物或其鹽、水合物、溶劑合物或異構物之調配物)於單位劑量組成物中的量為有效量且根據所涉及之特定治療而變動。熟習本技術領域者應理解有時必須取決於患者的年齡及症狀而對劑量進行常規的變化。劑量亦取決於投予路徑而定。預期以各種路徑，包括經口、肺、直腸、非經腸、經皮、皮下、靜脈內、肌內、腹膜內、吸入、頰內、舌下、胸膜腔內、鞘內、鼻內及類似者。用於局部或經皮投予之本發明化合物的劑型包括粉劑、噴霧、軟膏、糊劑、乳霜、洗劑、凝膠、溶液、貼劑及吸入劑。在一個實施態樣中，活性化合物係在無菌條件下與醫藥上可接受之載劑及所需之任何防腐劑、緩衝劑或推進劑混合。

【0264】如本文所使用之短語「醫藥上可接受」係指在合理的醫學判斷範圍內、適合與人類和動物組織接觸使用而沒有過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症、具有相稱合理的效益/風險比的該等化合物、材料、組成物、載劑及/或劑型。

【0265】「醫藥上可接受之賦形劑」意指用於製備醫藥組成物之賦形劑，其通常為安全、無毒及在生物學和其他方面皆無害，且包括獸醫應用及人類醫藥應用皆可接受之賦形劑。如說明書及請求項中所使用之「醫藥上可接受之賦形劑」同時包括一或一種以上的此等賦形劑。

【0266】本發明之醫藥組成物係經調配成與其意欲投予路徑可相容。投予路徑的實例包括非經腸，例如靜脈內、皮內、皮下、經口(例如吸入)、經皮(局部)及經黏膜投予。用於非經腸、皮內或皮下施予之溶液或懸浮液可包括下列組分：無菌稀釋劑，諸如注射用水、鹽水溶液、固定油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其他合成溶劑；抗菌劑，諸如苯甲醇或對羥苯甲酸甲酯；抗氧化劑，諸如抗壞血酸或亞硫酸氫鈉；螯合劑，諸如乙二胺四乙酸；緩衝劑，諸如乙酸鹽、檸檬酸鹽或磷酸鹽；及用於調整張力之劑，諸如氯化鈉或葡萄糖。pH可以酸或鹼調整，諸如氫氯酸或氫氧化鈉。非經腸製劑可封裝於玻璃或塑料製成的安瓿、可棄式注射筒或多劑量小瓶中。

【0267】本發明化合物或醫藥組成物可以許多目前用於化學療法治療的熟知方法投予個體。例如，用於治療癌症的本發明化合物可直接注射至腫瘤內、注射至血流或體腔內或經口攝入或以貼劑通過皮膚施予。所選擇之劑量應足以構成有效的治療，但不高至引起不可接受之副作用。患者的疾病症狀(例如癌、前癌及類似者)及健康狀態較佳地應在治療期間及治療後於合理的期間內密切地監測。

【0268】如本文所使用之術語「治療有效量」係指醫藥劑治療、改善或預防經鑑定之疾病或症狀或展現可檢測之治療或抑制效應的量。效應可以本技術中已知的任何檢定法檢測。對個體精確的有效量係取決於個體體重、身型和健康；症狀的本性和程度；及經選擇用於投予之治療劑

或治療劑組合而定。用於給定之情況的治療有效量可以臨床人員之技巧及判斷範圍內的常規實驗來確定。在較佳的態樣中，待治療之疾病或症狀為癌症。在另一態樣中，待治療之疾病或病況為細胞增生性疾患。

【0269】任何化合物的治療有效量最初可於例如贅瘤細胞之細胞培養物檢定中或於動物模式中(通常為大鼠、小鼠、兔、狗或豬)估計。動物模式亦可用於測定適當的濃度範圍及投予路徑。該等資料接著可用於測定投予人類的有用劑量及路徑。治療/預防功效及毒性可於細胞培養物或實驗動物中以標準的醫藥程序測定，例如ED_{50}(在50%之族群中的治療有效劑量)及LD_{50}(使50%之族群致命的劑量)。在毒性效應與治療效應之間的劑量比率為治療指數，且可以LD_{50}/ED_{50}之比率表示。展現高治療指數之醫藥組成物較佳。劑量可取決於所使用之劑型、患者敏感性及投予路徑而於此範圍內變動。

【0270】劑量及投予係經調整以提供足夠的活性劑濃度或維持所欲效應。可列入考慮的因素包括疾病狀態的嚴重性、個體的一般健康狀態、個體的年齡、體重和性別、飲食、投予時間和頻率、藥物組合、反應敏感性及對治療的耐受性/反應。長效型醫藥組成物可取決於特定調配物之半衰期及清除率而每3至4天、每週或每兩週投予一次。

【0271】含有本發明之活性化合物的醫藥組成物可以普遍已知的方式製造，例如藉助於習知的混合、溶解、造粒、製造糖衣錠、研碎、乳化、包膠、夾帶或凍乾製程。

醫藥組成物可使用一或多種醫藥上可接受之載劑以習知的方式調配，該載劑包含促成活性化合物加工成醫藥上可使用之製劑的賦形劑及輔助劑。當然，適當的調配物係取決於所選擇之投予路徑而定。

【0272】適合於注射使用之醫藥組成物包括無菌水溶液(在水溶性的情況下)或分散液及用於即時製備無菌可注射溶液或分散液之無菌粉末。適合於靜脈內投予之載劑包括生理鹽水、抑菌水、Cremophor EL™ (BASF，Parsippany, N.J.)或磷酸鹽緩衝之鹽水(PBS)。在所有例子中，組成物必須為無菌且應為具有易注射性程度之流體。其在製造及儲存條件下必須為穩定的，且必須經防腐以對抗微生物(諸如細菌和真菌)的污染作用。載劑可為溶劑或含有例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇和液體聚乙二醇及類似者)之分散介質及其適合的混合物。適當的流動性可例如藉由使用包衣(諸如卵磷脂)、在分散液的例子中藉由維持所需之粒徑及藉由使用界面活性劑來維持。防止微生物作用可以各種抗細菌劑及抗真菌劑達成，例如對羥苯甲酸酯、氯丁醇、酚、抗壞血酸、乙汞硫柳酸鈉及類似者。在許多例子中，較佳的是在組成物中包括等張劑(例如糖)、多元醇(諸如甘露醇、山梨醇)、氯化鈉。延長可注射組成物之吸收可藉由在組成物中包括延遲吸收之劑(例如單硬脂酸鋁和明膠)來達成。

【0273】無菌可注射溶液可藉由將所需量的活性化合物與一種上文列舉之成分或成分的組合一起併入適當的溶

劑中來製備，在必需時接著過濾滅菌。分散液通常係藉著將活性化合物併入含有基本的分散介質及選自那些上文列舉之其他所需成分的無菌媒劑中來製備。在用於製備無菌可注射溶液之無菌粉末的例子中，製備方法為真空乾燥及冷凍乾燥，自其先前經滅菌過濾之溶液得到活性成份加上任何額外的所欲成份之粉末。

【0274】經口組成物通常包括惰性稀釋劑或可食性醫藥上可接受之載劑。該等可封裝於明膠膠囊中或壓製成錠劑。以經口治療投予為的目之活性化合物可與賦形劑合併，且以錠劑、片錠或膠囊形式使用。經口組成物亦可使用流體載劑製備而用作為漱口水，其中在流體載劑中的化合物係經口施予且在口中沖洗並吐出或吞下。可包括醫藥上可相容之黏合劑及/或佐劑材料作為組成物的一部分。錠劑、丸劑、膠囊、片錠及類似者可含有下列成分或類似性質的化合物中之任一者：黏合劑，諸如微晶纖維素、黃蓍膠或明膠；賦形劑，諸如澱粉或乳糖；崩解劑，諸如藻酸、Primogel或玉米澱粉；潤滑劑，諸如硬脂酸鎂或Sterotes；助流劑，諸如膠態二氧化矽；甜味劑，諸如蔗糖或糖精；或調味劑，諸如薄荷、水楊酸甲酯或柳橙調味劑。

【0275】用於吸入投予之化合物係自加壓容器或分配器(含有適合的推進劑，例如氣體，諸如二氧化碳)或噴霧器以氣霧噴劑形式遞送。

【0276】全身投予亦可經黏膜或經皮方式。適合於待

滲透之障蔽的滲透劑係用於經黏膜或經皮投予之調配物中。此等滲透劑為本技術中普遍已知的且包括例如用於經黏膜投予之去垢劑、膽鹽和梭鏈孢酸衍生物。經黏膜投予可通過使用鼻噴劑或栓劑來完成。用於經皮投予之活性化合物係經調配成本技術中普遍已知的軟膏、油膏、凝膠或乳霜。

【0277】活性化合物可以保護化合物免於自身體快速消除的醫藥上可接受之載劑製備，諸如控制釋放型調配物，包括植入物及微包膠型遞送系統。可使用生物可降解、生物可相容聚合物，諸如乙烯乙酸乙烯酯、聚酐、聚乙醇酸、膠原、聚原酸酯和聚乳酸。製備此等調配物之方法為那些熟習本技術領域者顯而易見。材料亦可於市場上自Alza Corporation及Nova Pharmaceuticals, Inc.獲取。脂質體懸浮液(包括以對抗病毒抗原之單株抗體靶向經感染之細胞的脂質體)亦可用作為醫藥上可接受之載劑。該等材料可根據那些熟習本技術領域者已知的方法製備，例如美國專利第4,522,811號所述。

【0278】尤其有利於調配呈容易投予且劑量均勻的單位劑型之經口或非經腸組成物。如本文所使用之單位劑型係指適合作為用於待治療之個體的單位劑量之物理離散單位；各單位含有經計算之預定量的活性化合物，該預定量與所需之醫藥載劑締合以產生所欲治療效應。本申請案之單位劑型的規格係由活性化合物之獨特特徵及待達成之特定治療效應來規定且直接取決於該等規定。

【0279】在治療應用中，除了影響所選擇之劑量的因素以外，依照本申請案所使用之醫藥組成物的劑量亦取決受藥患者的年齡、體重和臨床症狀及投予治療之臨床人員或醫師的經驗和判斷而變動。劑量通常應足以導致腫瘤生長減慢且較佳地消退，且亦較佳地使癌完全消退。劑量可在每天約0.01 mg/kg至每天約5000 mg/kg之範圍內。在較佳的態樣中，劑量可在每天約1 mg/kg至每天約1000 mg/kg之範圍內。在一態樣中，劑量係在約0.1 mg/天至約50 g/天；約0.1 mg/天至約25 g/天；約0.1 mg/天至約10 g/天；約0.1 mg至約3 g/天；或約0.1 mg至約1 g/天之範圍內，呈單一、分次或連續劑量(該劑量可以kg計之患者體重、以m^2計之體表面積及以歲計之年齡來調整)。有效量的醫藥劑提供如由臨床人員或其他合格的觀察員指明之客觀上可鑑定的改進。例如，患者的腫瘤消退可參考腫瘤直徑來測量。縮減腫瘤直徑表示消退。消退亦可由停止治療後腫瘤無法復發來表明。如本文所使用之術語「劑量有效方式」係指在個體或細胞中產生所欲生物學效應之活性化合物的量。

【0280】醫藥組成物可與投予用法說明一起裝入容器、包裝或分配器中。

【0281】本發明化合物能夠進一步形成鹽。預期所有該等形式亦在所請求之申請案範圍內。

【0282】如本文所使用之「醫藥上可接受之鹽」係指本發明化合物之衍生物，其中母體化合物係藉由製造其酸

或鹼鹽來修飾。醫藥上可接受之鹽的實例包括但不限於鹼性殘基(諸如胺)之無機或有機酸鹽、酸性殘基(諸如羧酸)之鹼或有機鹽及類似者。醫藥上可接受之鹽包括例如自無毒性無機或有機酸所形成的母體化合物之習知的無毒性鹽或四級銨鹽。例如，此等習知的無毒性鹽包括但不限於自選自下列的無機及有機酸所衍生者：2-乙醯氧基苯甲酸、2-羥基乙磺酸、乙酸、抗壞血酸、苯磺酸、苯甲酸、重碳酸、碳酸、檸檬酸、乙二胺四乙酸、乙二磺酸、1,2-乙磺酸、反丁烯二酸、葡萄庚酸、葡萄糖酸、麩胺酸、乙醇酸、羥乙醯基胺苯亞砷酸、己基二羥基苯酸、海巴酸(hydrabamic)、氫溴酸、鹽酸、氫碘酸、羥基順丁烯二酸、羥基萘甲酸、羥乙磺酸、乳酸、乳糖醛酸、月桂基磺酸、順丁烯二酸、蘋果酸、扁桃酸、甲磺酸、萘息酸(napsylic)、硝酸、草酸、撲酸、泛酸、苯基乙酸、磷酸、聚半乳糖醛酸、丙酸、水楊酸、硬脂酸、次乙酸、琥珀酸、胺磺酸、磺胺酸、硫酸、單寧酸、酒石酸、甲苯磺酸及常見的胺酸，例如甘胺酸、丙胺酸、苯基丙胺酸、精胺酸等。

【0283】醫藥上可接受之鹽的其他實例包括己酸、環戊烷丙酸、丙酮酸、丙二酸、3-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸、肉桂酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟腦磺酸、4-甲基雙環[2.2.2]辛-2-烯-1-甲酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、三級丁基乙酸、黏康酸及類似者。本發明亦包含當存在於母體化合物中的酸性質子經金屬離子(例如鹼

金屬離子、鹼土金屬離子或鋁離子)置換；或經有機鹼(諸如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、胺基丁三醇(tromethamine)、N-甲基還原葡糖胺及類似者)配位時所形成之鹽。

【0284】應理解所有述及之醫藥上可接受之鹽包括相同的鹽之如本文所定義的溶劑加成形式(溶劑合物)。

【0285】本發明化合物亦可製備成酯，例如醫藥上可接受之酯。例如，在化合物中的羧酸官能基可轉變成其對應的酯，例如甲酯、乙酯或其他酯。在化合物中的醇基團亦可轉變成其對應的酯，例如乙酸酯、丙酸酯或其他酯。

【0286】本發明化合物亦可製備成前藥，例如醫藥上可接受之前藥。術語「前藥(pro-drug)」及「前藥(prodrug)」在本文可交換使用且係指於活體內釋出活性母體藥物之任何化合物。因為已知前藥增強醫藥品的許多所欲性質(例如溶解性、生物利用率、製造等)，所以本發明化合物可以前藥形式遞送。因此，本發明意欲涵蓋目前所請求之化合物的前藥、其遞送方法及含有其之組成物。「前藥」意欲包括任何經共價鍵結之載劑，當此等前藥投予個體時，其於活體內釋出本發明之活性母體藥物。本發明之前藥係藉由使修飾物以常規操作或於活體內切割成母體化合物的此等方式修飾存在於化合物中的官能基來製備。前藥包括其中羥基、胺基、巰基、羧基或羰基經鍵結至可於活體內切割的任何基團而分別形成游離羥基、游離胺基、游離巰基、游離羧基或游離羰基之本發明化合物。

【0287】前藥的實例包括但不限於本發明化合物中的羥基官能基之酯(例如乙酸酯、二烷基胺基乙酸酯、甲酸酯、磷酸酯、硫酸酯和苯甲酸酯衍生物)及胺甲酸酯(例如N,N-二甲基胺基羰基);羧基官能基之酯(例如乙酯、嗎啉基乙醇酯);胺基官能基之N-醯基衍生物(例如N-乙醯基)、N-曼尼希(Mannich)鹼、希夫鹼和烯胺酮;酮和醛官能基之肟、縮醛、縮酮及烯醇酯;及類似者,參見Bundegaard, H., *Design of Prodrugs*, p1-92, Elesevier, New York-Oxford (1985)。

【0288】化合物或其醫藥上可接受之鹽、酯或前藥係經口、鼻、經皮、肺、吸入、頰內、舌下、腹膜內、皮下、肌內、靜脈內、直腸、胸膜腔內、鞘內和非經腸投予。在一個實施態樣中,化合物係經口投予。熟習本技術領域者將識別出特定的投予路徑之優點。

【0289】利用化合物之劑量方案係依照各種因素來選擇,包括患者的類型、品種、年齡、體重、性別和醫學症狀;待治療之症狀的嚴重性;投予路徑;患者的腎與肝功能;及所使用之特定化合物或其鹽。一般熟習的醫師或獸醫可輕易地確定且開處方以預防、對抗或遏止症狀進展所需之有效量藥物。

【0290】劑量方案可以每天投予(例如每24小時)本發明化合物。劑量方案可連續幾天以每天投予,例如連續至少兩天、至少三天、至少四天、至少五天、至少六天或至少七天。可以每天給藥超過一次以上,例如每天(每24小

時期間)兩次、三次或四次。給藥方案可以每天投予，隨後至少一天、至少兩天、至少三天、至少四天、至少五天或至少六天無需投予。例如，本發明化合物係於24小時期間內投予至少一次，接著至少一天、至少兩天、至少三天、至少四天、至少五天或至少六天不投予化合物，接著再投予化合物。例如，本發明化合物係於每天投予為期一天，接著經一天、兩天、三天、四天、五天或六天不投予化合物，接著再投予化合物。例如，本發明化合物係於每天投予為期兩天，接著經一天、兩天、三天、四天、五天或六天不投予化合物，接著再投予化合物。例如，本發明化合物係於每天投予為期三天，接著經一天、兩天、三天、四天、五天或六天不投予化合物，接著再投予化合物。例如，本發明化合物係於每天投予為期四天，接著經一天、兩天、三天、四天、五天或六天不投予化合物，接著再投予化合物。例如，本發明化合物係於每天投予為期五天，接著經一天、兩天、三天、四天、五天或六天不投予化合物，接著再投予化合物。例如，本發明化合物係於每天投予為期六天，接著經一天、兩天、三天、四天、五天或六天不投予化合物，接著再投予化合物。

【0291】劑量方案可包括一週投予一次，特別於一週期間內投予一次。化合物更特別地於24小時內投予一次，經六天不投予，且在六天後於24小時內投予一次。劑量方案可包括一週投予兩次。特別地於一週期間內投予兩次。化合物更特別地於24小時內投予一次，經二或三天不投

予，且在二或三天後於24小時內投予一次，經三或二天不投予，且在三或二天後於24小時內投予一次。另一選擇地，化合物係於48小時內投予兩次(例如連續兩天以每天投予一次)，經六天不投予，且在六天後於48小時內投予兩次(例如連續兩天以每天投予一次)。

【0292】劑量方案可包括每天投予約0.25 mg至約1200 mg。劑量方案可包括每天投予約0.25 mg至約1100 mg。劑量方案可包括每天投予約0.25 mg至約1000 mg。劑量方案可包括每天投予約0.25 mg至約900 mg。劑量方案可包括每天投予約0.25 mg至約800 mg。劑量方案可包括每天投予約0.25 mg至約700 mg。劑量方案可包括每天投予約0.25 mg至約600 mg。劑量方案可包括每天投予約0.25 mg至約500 mg。劑量方案可包括每天投予約0.25 mg至約400 mg。劑量方案可包括每天投予約0.25 mg至約300 mg。劑量方案可包括每天投予約0.25 mg至約200 mg。劑量方案可包括每天投予約0.25 mg至約100 mg。劑量方案可包括每天投予約0.25 mg至約80 mg。劑量方案可包括每天投予約0.25 mg至約60 mg。劑量方案可包括每天投予約0.25 mg至約50 mg。劑量方案可包括每天投予約0.25 mg至約40 mg。劑量方案可包括每天投予約0.25 mg至約30 mg。劑量方案可包括每天投予約0.25 mg至約25 mg。劑量方案可包括每天投予約0.25 mg至約20 mg。劑量方案可包括每天投予約0.25 mg至約15 mg。劑量方案可包括每天投予約0.25 mg至約10 mg。劑量方案可包括每天投予約0.5 mg至約1200

mg。劑量方案可包括每天投予約0.5 mg至約1100 mg。劑量方案可包括每天投予約0.5 mg至約1000 mg。劑量方案可包括每天投予約0.5 mg至約900 mg。劑量方案可包括每天投予約0.5 mg至約800 mg。劑量方案可包括每天投予約0.5 mg至約700 mg。劑量方案可包括每天投予約0.5 mg至約600 mg。劑量方案可包括每天投予約0.5 mg至約500 mg。劑量方案可包括每天投予約0.5 mg至約400 mg。劑量方案可包括每天投予約0.5 mg至約300 mg。劑量方案可包括每天投予約0.5 mg至約200 mg。劑量方案可包括每天投予約0.5 mg至約100 mg。劑量方案可包括每天投予約0.5 mg至約80 mg。劑量方案可包括每天投予約0.5 mg至約60 mg。劑量方案可包括每天投予約0.5 mg至約50 mg。劑量方案可包括每天投予約0.5 mg至約40 mg。劑量方案可包括每天投予約0.5 mg至約30 mg。劑量方案可包括每天投予約0.5 mg至約25 mg。劑量方案可包括每天投予約0.5 mg至約20 mg。劑量方案可包括每天投予約0.5 mg至約15 mg。劑量方案可包括每天投予約0.5 mg至約10 mg。劑量方案可包括每天投予約1 mg至約1200 mg。劑量方案可包括每天投予約1 mg至約1100 mg。劑量方案可包括每天投予約1 mg至約1000 mg。劑量方案可包括每天投予約1 mg至約900 mg。劑量方案可包括每天投予約1 mg至約800 mg。劑量方案可包括每天投予約1 mg至約700 mg。劑量方案可包括每天投予約1 mg至約600 mg。劑量方案可包括每天投予約1 mg至約500 mg。劑量方案可包括每天投予約1 mg至約400

mg。劑量方案可包括每天投予約1 mg至約300 mg。劑量方案可包括每天投予約1 mg至約200 mg。劑量方案可包括每天投予約1 mg至約100 mg。劑量方案可包括每天投予約1 mg至約80 mg。劑量方案可包括每天投予約1 mg至約60 mg。劑量方案可包括每天投予約1 mg至約50 mg。劑量方案可包括每天投予約1 mg至約40 mg。劑量方案可包括每天投予約1 mg至約30 mg。劑量方案可包括每天投予約1 mg至約25 mg。劑量方案可包括每天投予約1 mg至約20 mg。劑量方案可包括每天投予約1 mg至約15 mg。劑量方案可包括每天投予約1 mg至約10 mg。劑量方案可包括每天投予約5 mg至約1200 mg。劑量方案可包括每天投予約5 mg至約1100 mg。劑量方案可包括每天投予約5 mg至約1000 mg。劑量方案可包括每天投予約5 mg至約900 mg。劑量方案可包括每天投予約5 mg至約800 mg。劑量方案可包括每天投予約5 mg至約700 mg。劑量方案可包括每天投予約5 mg至約600 mg。劑量方案可包括每天投予約5 mg至約500 mg。劑量方案可包括每天投予約5 mg至約400 mg。劑量方案可包括每天投予約5 mg至約300 mg。劑量方案可包括每天投予約5 mg至約200 mg。劑量方案可包括每天投予約5 mg至約100 mg。劑量方案可包括每天投予約5 mg至約80 mg。劑量方案可包括每天投予約5 mg至約60 mg。劑量方案可包括每天投予約5 mg至約50 mg。劑量方案可包括每天投予約5 mg至約40 mg。劑量方案可包括每天投予約5 mg至約30 mg。劑量方案可包括每天投予約5 mg至約

25 mg。劑量方案可包括每天投予約5 mg至約20 mg。劑量方案可包括每天投予約5 mg至約15 mg。劑量方案可包括每天投予約5 mg至約10 mg。劑量方案可包括每天投予約10 mg至約1200 mg。劑量方案可包括每天投予約10 mg至約1100 mg。劑量方案可包括每天投予約10 mg至約1000 mg。劑量方案可包括每天投予約10 mg至約900 mg。劑量方案可包括每天投予約10 mg至約800 mg。劑量方案可包括每天投予約10 mg至約700 mg。劑量方案可包括每天投予約10 mg至約600 mg。劑量方案可包括每天投予約10 mg至約500 mg。劑量方案可包括每天投予約10 mg至約400 mg。劑量方案可包括每天投予約10 mg至約300 mg。劑量方案可包括每天投予約10 mg至約200 mg。劑量方案可包括每天投予約10 mg至約100 mg。劑量方案可包括每天投予約10 mg至約80 mg。劑量方案可包括每天投予約10 mg至約60 mg。劑量方案可包括每天投予約10 mg至約50 mg。劑量方案可包括每天投予約10 mg至約40 mg。劑量方案可包括每天投予約10 mg至約30 mg。劑量方案可包括每天投予約10 mg至約25 mg。劑量方案可包括每天投予約10 mg至約20 mg。劑量方案可包括每天投予約15 mg至約1200 mg。劑量方案可包括每天投予約15 mg至約1100 mg。劑量方案可包括每天投予約15 mg至約1000 mg。劑量方案可包括每天投予約15 mg至約900 mg。劑量方案可包括每天投予約15 mg至約800 mg。劑量方案可包括每天投予約15 mg至約700

mg。劑量方案可包括每天投予約15 mg至約600 mg。劑量方案可包括每天投予約15 mg至約500 mg。劑量方案可包括每天投予約15 mg至約400 mg。劑量方案可包括每天投予約15 mg至約300 mg。劑量方案可包括每天投予約15 mg至約200 mg。劑量方案可包括每天投予約15 mg至約100 mg。劑量方案可包括每天投予約15 mg至約80 mg。劑量方案可包括每天投予約15 mg至約60 mg。劑量方案可包括每天投予約15 mg至約50 mg。劑量方案可包括每天投予約15 mg至約40 mg。劑量方案可包括每天投予約15 mg至約30 mg。劑量方案可包括每天投予約15 mg至約25 mg。劑量方案可包括每天投予約15 mg至約20 mg。劑量方案可包括每天投予約20 mg至約1200 mg。劑量方案可包括每天投予約20 mg至約1100 mg。劑量方案可包括每天投予約20 mg至約1000 mg。劑量方案可包括每天投予約20 mg至約900 mg。劑量方案可包括每天投予約20 mg至約800 mg。劑量方案可包括每天投予約20 mg至約700 mg。劑量方案可包括每天投予約20 mg至約600 mg。劑量方案可包括每天投予約20 mg至約500 mg。劑量方案可包括每天投予約20 mg至約400 mg。劑量方案可包括每天投予約20 mg至約300 mg。劑量方案可包括每天投予約20 mg至約200 mg。劑量方案可包括每天投予約20 mg至約100 mg。劑量方案可包括每天投予約20 mg至約80 mg。劑量方案可包括每天投予約20 mg至約60 mg。劑量方案可包括每天投予約20 mg至約50 mg。劑量方案可包括每天投予約20 mg至約40 mg。

劑量方案可包括每天投予約20 mg至約30 mg。劑量方案可包括每天投予約20 mg至約25 mg。劑量方案可包括每天投予約25 mg至約1200 mg。劑量方案可包括每天投予約25 mg至約1100 mg。劑量方案可包括每天投予約25 mg至約1000 mg。劑量方案可包括每天投予約25 mg至約900 mg。劑量方案可包括每天投予約25 mg至約800 mg。劑量方案可包括每天投予約25 mg至約700 mg。劑量方案可包括每天投予約25 mg至約600 mg。劑量方案可包括每天投予約25 mg至約500 mg。劑量方案可包括每天投予約25 mg至約400 mg。劑量方案可包括每天投予約25 mg至約300 mg。劑量方案可包括每天投予約25 mg至約200 mg。劑量方案可包括每天投予約25 mg至約100 mg。劑量方案可包括每天投予約25 mg至約80 mg。劑量方案可包括每天投予約25 mg至約60 mg。劑量方案可包括每天投予約25 mg至約50 mg。劑量方案可包括每天投予約25 mg至約40 mg。劑量方案可包括每天投予約25 mg至約30 mg。劑量方案可包括每天投予約30 mg至約1200 mg。劑量方案可包括每天投予約30 mg至約1100 mg。劑量方案可包括每天投予約30 mg至約1000 mg。劑量方案可包括每天投予約30 mg至約900 mg。劑量方案可包括每天投予約30 mg至約800 mg。劑量方案可包括每天投予約30 mg至約700 mg。劑量方案可包括每天投予約30 mg至約600 mg。劑量方案可包括每天投予約30 mg至約500 mg。劑量方案可包括每天投予約30 mg至約400 mg。劑量方案可包括每天投予約30 mg至約300

mg。劑量方案可包括每天投予約30 mg至約200 mg。劑量方案可包括每天投予約30 mg至約100 mg。劑量方案可包括每天投予約30 mg至約80 mg。劑量方案可包括每天投予約30 mg至約60 mg。劑量方案可包括每天投予約30 mg至約50 mg。劑量方案可包括每天投予約30 mg至約40 mg。劑量方案可包括每天投予約35 mg至約1200 mg。劑量方案可包括每天投予約35 mg至約1100 mg。劑量方案可包括每天投予約35 mg至約1000 mg。劑量方案可包括每天投予約35 mg至約900 mg。劑量方案可包括每天投予約35 mg至約800 mg。劑量方案可包括每天投予約35 mg至約700 mg。劑量方案可包括每天投予約35 mg至約600 mg。劑量方案可包括每天投予約35 mg至約500 mg。劑量方案可包括每天投予約35 mg至約400 mg。劑量方案可包括每天投予約35 mg至約300 mg。劑量方案可包括每天投予約35 mg至約200 mg。劑量方案可包括每天投予約35 mg至約100 mg。劑量方案可包括每天投予約35 mg至約80 mg。劑量方案可包括每天投予約35 mg至約60 mg。劑量方案可包括每天投予約35 mg至約50 mg。劑量方案可包括每天投予約35 mg至約40 mg。劑量方案可包括每天投予約40 mg至約1200 mg。劑量方案可包括每天投予約40 mg至約1100 mg。劑量方案可包括每天投予約40 mg至約1000 mg。劑量方案可包括每天投予約40 mg至約900 mg。劑量方案可包括每天投予約40 mg至約800 mg。劑量方案可包括每天投予約40 mg至約700 mg。劑量方案可包括每天投予約40 mg至約600

mg。劑量方案可包括每天投予約40 mg至約500 mg。劑量方案可包括每天投予約40 mg至約400 mg。劑量方案可包括每天投予約40 mg至約300 mg。劑量方案可包括每天投予約40 mg至約200 mg。劑量方案可包括每天投予約40 mg至約100 mg。劑量方案可包括每天投予約40 mg至約80 mg。劑量方案可包括每天投予約40 mg至約60 mg。劑量方案可包括每天投予約40 mg至約50 mg。劑量方案可包括每天投予約50 mg至約1200 mg。劑量方案可包括每天投予約50 mg至約1100 mg。劑量方案可包括每天投予約50 mg至約1000 mg。劑量方案可包括每天投予約50 mg至約900 mg。劑量方案可包括每天投予約50 mg至約800 mg。劑量方案可包括每天投予約50 mg至約700 mg。劑量方案可包括每天投予約50 mg至約600 mg。劑量方案可包括每天投予約50 mg至約500 mg。劑量方案可包括每天投予約50 mg至約400 mg。劑量方案可包括每天投予約50 mg至約300 mg。劑量方案可包括每天投予約50 mg至約200 mg。劑量方案可包括每天投予約50 mg至約100 mg。劑量方案可包括每天投予約50 mg至約80 mg。劑量方案可包括每天投予約50 mg至約60 mg。劑量方案可包括每天投予約60 mg至約1200 mg。劑量方案可包括每天投予約60 mg至約1100 mg。劑量方案可包括每天投予約60 mg至約1000 mg。劑量方案可包括每天投予約60 mg至約900 mg。劑量方案可包括每天投予約60 mg至約800 mg。劑量方案可包括每天投予約60 mg至約700 mg。劑量方案可包括每天投予約60 mg

至約600 mg。劑量方案可包括每天投予約60 mg至約500 mg。劑量方案可包括每天投予約60 mg至約400 mg。劑量方案可包括每天投予約60 mg至約300 mg。劑量方案可包括每天投予約60 mg至約200 mg。劑量方案可包括每天投予約60 mg至約100 mg。劑量方案可包括每天投予約60 mg至約80 mg。劑量方案可包括每天投予約70 mg至約1200 mg。劑量方案可包括每天投予約70 mg至約1100 mg。劑量方案可包括每天投予約70 mg至約1000 mg。劑量方案可包括每天投予約70 mg至約900 mg。劑量方案可包括每天投予約70 mg至約800 mg。劑量方案可包括每天投予約70 mg至約700 mg。劑量方案可包括每天投予約70 mg至約600 mg。劑量方案可包括每天投予約70 mg至約500 mg。劑量方案可包括每天投予約70 mg至約400 mg。劑量方案可包括每天投予約70 mg至約300 mg。劑量方案可包括每天投予約70 mg至約200 mg。劑量方案可包括每天投予約70 mg至約100 mg。劑量方案可包括每天投予約70 mg至約80 mg。劑量方案可包括每天投予約80 mg至約1200 mg。劑量方案可包括每天投予約80 mg至約1100 mg。劑量方案可包括每天投予約80 mg至約1000 mg。劑量方案可包括每天投予約80 mg至約900 mg。劑量方案可包括每天投予約80 mg至約800 mg。劑量方案可包括每天投予約80 mg至約700 mg。劑量方案可包括每天投予約80 mg至約600 mg。劑量方案可包括每天投予約80 mg至約500 mg。劑量方案可包括每天投予約80 mg至約400 mg。劑量方案可包括每天投

予約80 mg至約300 mg。劑量方案可包括每天投予約80 mg至約200 mg。劑量方案可包括每天投予約80 mg至約100 mg。劑量方案可包括每天投予約90 mg至約1200 mg。劑量方案可包括每天投予約90 mg至約1100 mg。劑量方案可包括每天投予約90 mg至約1000 mg。劑量方案可包括每天投予約90 mg至約900 mg。劑量方案可包括每天投予約90 mg至約800 mg。劑量方案可包括每天投予約90 mg至約700 mg。劑量方案可包括每天投予約90 mg至約600 mg。劑量方案可包括每天投予約90 mg至約500 mg。劑量方案可包括每天投予約90 mg至約400 mg。劑量方案可包括每天投予約90 mg至約300 mg。劑量方案可包括每天投予約90 mg至約200 mg。劑量方案可包括每天投予約90 mg至約100 mg。劑量方案可包括每天投予約100 mg至約1200 mg。劑量方案可包括每天投予約100 mg至約1100 mg。劑量方案可包括每天投予約100 mg至約1000 mg。劑量方案可包括每天投予約100 mg至約900 mg。劑量方案可包括每天投予約100 mg至約800 mg。劑量方案可包括每天投予約100 mg至約700 mg。劑量方案可包括每天投予約100 mg至約600 mg。劑量方案可包括每天投予約100 mg至約500 mg。劑量方案可包括每天投予約100 mg至約400 mg。劑量方案可包括每天投予約100 mg至約300 mg。劑量方案可包括每天投予約100 mg至約200 mg。劑量方案可包括每天投予約125 mg至約1200 mg。劑量方案可包括每天投予約125 mg至約1100 mg。劑量方案可包括每天投予約125 mg至約1000

mg。劑量方案可包括每天投予約125 mg至約900 mg。劑量方案可包括每天投予約125 mg至約800 mg。劑量方案可包括每天投予約125 mg至約700 mg。劑量方案可包括每天投予約125 mg至約600 mg。劑量方案可包括每天投予約125 mg至約500 mg。劑量方案可包括每天投予約125 mg至約400 mg。劑量方案可包括每天投予約125 mg至約300 mg。劑量方案可包括每天投予約125 mg至約200 mg。劑量方案可包括每天投予約150 mg至約1200 mg。劑量方案可包括每天投予約150 mg至約1100 mg。劑量方案可包括每天投予約150 mg至約1000 mg。劑量方案可包括每天投予約150 mg至約900 mg。劑量方案可包括每天投予約150 mg至約800 mg。劑量方案可包括每天投予約150 mg至約700 mg。劑量方案可包括每天投予約150 mg至約600 mg。劑量方案可包括每天投予約150 mg至約500 mg。劑量方案可包括每天投予約150 mg至約400 mg。劑量方案可包括每天投予約150 mg至約300 mg。劑量方案可包括每天投予約175 mg至約1200 mg。劑量方案可包括每天投予約175 mg至約1100 mg。劑量方案可包括每天投予約175 mg至約1000 mg。劑量方案可包括每天投予約175 mg至約900 mg。劑量方案可包括每天投予約175 mg至約800 mg。劑量方案可包括每天投予約175 mg至約700 mg。劑量方案可包括每天投予約175 mg至約600 mg。劑量方案可包括每天投予約175 mg至約500 mg。劑量方案可包括每天投予約175 mg至約400 mg。劑量

方案可包括每天投予約175 mg至約300 mg。劑量方案可包括每天投予約175 mg至約200 mg。劑量方案可包括每天投予約200 mg至約1200 mg。劑量方案可包括每天投予約200 mg至約1100 mg。劑量方案可包括每天投予約200 mg至約1000 mg。劑量方案可包括每天投予約200 mg至約900 mg。劑量方案可包括每天投予約200 mg至約800 mg。劑量方案可包括每天投予約200 mg至約700 mg。劑量方案可包括每天投予約200 mg至約600 mg。劑量方案可包括每天投予約200 mg至約500 mg。劑量方案可包括每天投予約200 mg至約400 mg。劑量方案可包括每天投予約200 mg至約300 mg。劑量方案可包括每天投予約225 mg至約1200 mg。劑量方案可包括每天投予約225 mg至約1100 mg。劑量方案可包括每天投予約225 mg至約1000 mg。劑量方案可包括每天投予約225 mg至約900 mg。劑量方案可包括每天投予約225 mg至約800 mg。劑量方案可包括每天投予約225 mg至約700 mg。劑量方案可包括每天投予約225 mg至約600 mg。劑量方案可包括每天投予約225 mg至約500 mg。劑量方案可包括每天投予約225 mg至約400 mg。劑量方案可包括每天投予約225 mg至約300 mg。劑量方案可包括每天投予約250 mg至約1200 mg。劑量方案可包括每天投予約250 mg至約1100 mg。劑量方案可包括每天投予約250 mg至約1000 mg。劑量方案可包括每天投予約250 mg至約900 mg。劑量方案可包括每天投予約250 mg至約800 mg。劑量方案可包括每天投予約250 mg至約700 mg。劑量

方案可包括每天投予約250 mg至約600 mg。劑量方案可包括每天投予約250 mg至約500 mg。劑量方案可包括每天投予約250 mg至約400 mg。劑量方案可包括每天投予約250 mg至約300 mg。劑量方案可包括每天投予約275 mg至約1200 mg。劑量方案可包括每天投予約275 mg至約1100 mg。劑量方案可包括每天投予約275 mg至約1000 mg。劑量方案可包括每天投予約275 mg至約900 mg。劑量方案可包括每天投予約275 mg至約800 mg。劑量方案可包括每天投予約275 mg至約700 mg。劑量方案可包括每天投予約275 mg至約600 mg。劑量方案可包括每天投予約275 mg至約500 mg。劑量方案可包括每天投予約275 mg至約400 mg。劑量方案可包括每天投予約275 mg至約300 mg。劑量方案可包括每天投予約300 mg至約1200 mg。劑量方案可包括每天投予約300 mg至約1100 mg。劑量方案可包括每天投予約300 mg至約1000 mg。劑量方案可包括每天投予約300 mg至約900 mg。劑量方案可包括每天投予約300 mg至約800 mg。劑量方案可包括每天投予約300 mg至約700 mg。劑量方案可包括每天投予約300 mg至約600 mg。劑量方案可包括每天投予約300 mg至約500 mg。劑量方案可包括每天投予約300 mg至約400 mg。在一些實施態樣中，本文所述之每天劑量係經由一次投予、兩次投予或三次投予方式投予。在一些實施態樣中，本文所述之每天劑量係經由一次投予方式投予。在一些實施態樣中，本文所述之每天劑量係經由兩次投予方式投予。在一些實施態樣中，本

文所述之每天劑量係經由三次投予方式投予。

【0293】劑量方案可包括每天投予約0.25 mg。劑量方案可包括每天投予約0.5 mg。劑量方案可包括每天投予約1 mg。劑量方案可包括每天投予約2 mg。劑量方案可包括每天投予約3 mg。劑量方案可包括每天投予約4 mg。劑量方案可包括每天投予約5 mg。劑量方案可包括每天投予約10 mg。劑量方案可包括每天投予約15 mg。劑量方案可包括每天投予約20 mg。劑量方案可包括每天投予約25 mg。劑量方案可包括每天投予約30 mg。劑量方案可包括每天投予約40 mg。劑量方案可包括每天投予約50 mg。劑量方案可包括每天投予約60 mg。劑量方案可包括每天投予約70 mg。劑量方案可包括每天投予約80 mg。劑量方案可包括每天投予約90 mg。劑量方案可包括每天投予約100 mg。劑量方案可包括每天投予約125 mg。劑量方案可包括每天投予約150 mg。劑量方案可包括每天投予約175 mg。劑量方案可包括每天投予約200 mg。劑量方案可包括每天投予約225 mg。劑量方案可包括每天投予約250 mg。劑量方案可包括每天投予約275 mg。劑量方案可包括每天投予約300 mg。劑量方案可包括每天投予約400 mg。劑量方案可包括每天投予約500 mg。劑量方案可包括每天投予約600 mg。劑量方案可包括每天投予約700 mg。劑量方案可包括每天投予約800 mg。劑量方案可包括每天投予約900 mg。劑量方案可包括每天投予約1000 mg。劑量方案可包括每天投予約1100 mg。劑量方案可包括每天投予約1200

mg。在一些實施態樣中，本文所述之每天劑量係經由一次投予、兩次投予或三次投予方式投予。在一些實施態樣中，本文所述之每天劑量係經由一次投予方式投予。在一些實施態樣中，本文所述之每天劑量係經由兩次投予方式投予。在一些實施態樣中，本文所述之每天劑量係經由三次投予方式投予。

【0294】劑量方案可包括每天投予約0.1 mg/kg至約500 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.1 mg/kg至約400 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.1 mg/kg至約300 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.1 mg/kg至約200 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.1 mg/kg至約100 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.1 mg/kg至約80 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.1 mg/kg至約60 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.1 mg/kg至約50 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.1 mg/kg至約40 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.1 mg/kg至約30 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.1 mg/kg至約25 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.1 mg/kg至約20 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.1 mg/kg至約15 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.1 mg/kg至約10 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.1 mg/kg至約9 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.1 mg/kg至約8 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.1 mg/kg至約7 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.1 mg/kg至約6 mg/kg。

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.1 mg/kg至約5

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.1 mg/kg至約4

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.1 mg/kg至約3

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.1 mg/kg至約2

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.1 mg/kg至約1.9

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.1 mg/kg至約1.8

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.1 mg/kg至約1.7

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.1 mg/kg至約1.6

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.1 mg/kg至約1.5

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.1 mg/kg至約1.4

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.1 mg/kg至約1.3

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.1 mg/kg至約1.2

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.1 mg/kg至約1.1

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.1 mg/kg至約1

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.1 mg/kg至約0.9

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.1 mg/kg至約0.8

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.1 mg/kg至約0.7

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.1 mg/kg至約0.6

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.1 mg/kg至約0.5

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.1 mg/kg至約0.4

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.1 mg/kg至約0.3

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.1 mg/kg至約0.2

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.2 mg/kg至約500

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.2 mg/kg至約400

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.2 mg/kg至約300

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.2 mg/kg至約200

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.2 mg/kg至約100

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.2 mg/kg至約80

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.2 mg/kg至約60

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.2 mg/kg至約50

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.2 mg/kg至約40

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.2 mg/kg至約30

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.2 mg/kg至約25

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.2 mg/kg至約20

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.2 mg/kg至約15

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.2 mg/kg至約10

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.2 mg/kg至約9

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.2 mg/kg至約8

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.2 mg/kg至約7

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.2 mg/kg至約6

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.2 mg/kg至約5

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.2 mg/kg至約4

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.2 mg/kg至約3

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.2 mg/kg至約2

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.2 mg/kg至約1.9

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.2 mg/kg至約1.8

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.2 mg/kg至約1.7

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.2 mg/kg至約1.6

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.2 mg/kg至約1.5

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.2 mg/kg至約1.4

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.2 mg/kg至約1.3

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.2 mg/kg至約1.2

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.2 mg/kg至約1.1

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.2 mg/kg至約1

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.2 mg/kg至約0.9

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.2 mg/kg至約0.8

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.2 mg/kg至約0.7

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.2 mg/kg至約0.6

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.2 mg/kg至約0.5

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.2 mg/kg至約0.4

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.2 mg/kg至約0.3

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.3 mg/kg至約500

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.3 mg/kg至約400

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.3 mg/kg至約300

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.3 mg/kg至約200

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.3 mg/kg至約100

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.3 mg/kg至約80

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.3 mg/kg至約60

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.3 mg/kg至約50

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.3 mg/kg至約40

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.3 mg/kg至約30

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.3 mg/kg至約25

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.3 mg/kg至約20

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.3 mg/kg至約15

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.3 mg/kg至約10

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.3 mg/kg至約9

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.3 mg/kg至約8

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.3 mg/kg至約7

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.3 mg/kg至約6

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.3 mg/kg至約5

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.3 mg/kg至約4

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.3 mg/kg至約3

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.3 mg/kg至約2

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.3 mg/kg至約1.9

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.3 mg/kg至約1.8

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.3 mg/kg至約1.7

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.3 mg/kg至約1.6

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.3 mg/kg至約1.5

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.3 mg/kg至約1.4

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.3 mg/kg至約1.3

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.3 mg/kg至約1.2

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.3 mg/kg至約1.1

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.3 mg/kg至約1

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.3 mg/kg至約0.9

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.3 mg/kg至約0.8

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.3 mg/kg至約0.7

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.3 mg/kg至約0.6

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.3 mg/kg至約0.5

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.3 mg/kg至約0.4

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.4 mg/kg至約500

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.4 mg/kg至約400

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.4 mg/kg至約300

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.4 mg/kg至約200

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.4 mg/kg至約100

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.4 mg/kg至約80

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.4 mg/kg至約60

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.4 mg/kg至約50

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.4 mg/kg至約40

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.4 mg/kg至約30

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.4 mg/kg至約25

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.4 mg/kg至約20

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.4 mg/kg至約15

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.4 mg/kg至約10

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.4 mg/kg至約9

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.4 mg/kg至約8

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.4 mg/kg至約7

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.4 mg/kg至約6

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.4 mg/kg至約5

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.4 mg/kg至約4

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.4 mg/kg至約3

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.4 mg/kg至約2

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.4 mg/kg至約1.9

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.4 mg/kg至約1.8

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.4 mg/kg至約1.7

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.4 mg/kg至約1.6

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.4 mg/kg至約1.5

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.4 mg/kg至約1.4

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.4 mg/kg至約1.3

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.4 mg/kg至約1.2

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.4 mg/kg至約1.1

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.4 mg/kg至約1

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.4 mg/kg至約0.9

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.4 mg/kg至約0.8

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.4 mg/kg至約0.7

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.4 mg/kg至約0.6

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.4 mg/kg至約0.5

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.5 mg/kg至約500

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.5 mg/kg至約400

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.5 mg/kg至約300

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.5 mg/kg至約200

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.5 mg/kg至約100

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.5 mg/kg至約80

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.5 mg/kg至約60

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.5 mg/kg至約50

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.5 mg/kg至約40

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.5 mg/kg至約30

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.5 mg/kg至約25

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.5 mg/kg至約20

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.5 mg/kg至約15

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.5 mg/kg至約10

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.5 mg/kg至約9

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.5 mg/kg至約8

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.5 mg/kg至約7

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.5 mg/kg至約6

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.5 mg/kg至約5

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.5 mg/kg至約4

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.5 mg/kg至約3

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.5 mg/kg至約2

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.5 mg/kg至約1.9

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.5 mg/kg至約1.8

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.5 mg/kg至約1.7

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.5 mg/kg至約1.6

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.5 mg/kg至約1.5

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.5 mg/kg至約1.4

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.5 mg/kg至約1.3

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.5 mg/kg至約1.2

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.5 mg/kg至約1.1

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.5 mg/kg至約1

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.5 mg/kg至約0.9

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.5 mg/kg至約0.8

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.5 mg/kg至約0.7

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.5 mg/kg至約0.6

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.6 mg/kg至約500

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.6 mg/kg至約400

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.6 mg/kg至約300

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.6 mg/kg至約200

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.6 mg/kg至約100

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.6 mg/kg至約80

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.6 mg/kg至約60

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.6 mg/kg至約50

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.6 mg/kg至約40

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.6 mg/kg至約30

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.6 mg/kg至約25

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.6 mg/kg至約20

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.6 mg/kg至約15

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.6 mg/kg至約10

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.6 mg/kg至約9

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.6 mg/kg至約8

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.6 mg/kg至約7

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.6 mg/kg至約6

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.6 mg/kg至約5

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.6 mg/kg至約4

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.6 mg/kg至約3

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.6 mg/kg至約2

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.6 mg/kg至約1.9

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.6 mg/kg至約1.8

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.6 mg/kg至約1.7

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.6 mg/kg至約1.6

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.6 mg/kg至約1.5

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.6 mg/kg至約1.4

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.6 mg/kg至約1.3

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.6 mg/kg至約1.2

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.6 mg/kg至約1.1

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.6 mg/kg至約1

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.6 mg/kg至約0.9

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.6 mg/kg至約0.8

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.6 mg/kg至約0.7

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.7 mg/kg至約500

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.7 mg/kg至約400

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.7 mg/kg至約300

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.7 mg/kg至約200

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.7 mg/kg至約100

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.7 mg/kg至約80

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.7 mg/kg至約60

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.7 mg/kg至約50

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.7 mg/kg至約40

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.7 mg/kg至約30

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.7 mg/kg至約25

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.7 mg/kg至約20

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.7 mg/kg至約15

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.7 mg/kg至約10

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.7 mg/kg至約9

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.7 mg/kg至約8

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.7 mg/kg至約7

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.7 mg/kg至約6

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.7 mg/kg至約5

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.7 mg/kg至約4

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.7 mg/kg至約3

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.7 mg/kg至約2

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.7 mg/kg至約1.9

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.7 mg/kg至約1.8

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.7 mg/kg至約1.7

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.7 mg/kg至約1.6

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.7 mg/kg至約1.5

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.7 mg/kg至約1.4

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.7 mg/kg至約1.3

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.7 mg/kg至約1.2

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.7 mg/kg至約1.1

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.7 mg/kg至約1

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.7 mg/kg至約0.9

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.7 mg/kg至約0.8

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.8 mg/kg至約500

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.8 mg/kg至約400

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.8 mg/kg至約300

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.8 mg/kg至約200

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.8 mg/kg至約100

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.8 mg/kg至約80

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.8 mg/kg至約60

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.8 mg/kg至約50

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.8 mg/kg至約40

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.8 mg/kg至約30

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.8 mg/kg至約25

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.8 mg/kg至約20

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.8 mg/kg至約15

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.8 mg/kg至約10

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.8 mg/kg至約9

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.8 mg/kg至約8

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.8 mg/kg至約7

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.8 mg/kg至約6

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.8 mg/kg至約5

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.8 mg/kg至約4

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.8 mg/kg至約3

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.8 mg/kg至約2

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.8 mg/kg至約1.9

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.8 mg/kg至約1.8

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.8 mg/kg至約1.7

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.8 mg/kg至約1.6

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.8 mg/kg至約1.5

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.8 mg/kg至約1.4

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.8 mg/kg至約1.3

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.8 mg/kg至約1.2

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.8 mg/kg至約1.1

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.8 mg/kg至約1

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.8 mg/kg至約0.9

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.9 mg/kg至約500

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.9 mg/kg至約400

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.9 mg/kg至約300

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.9 mg/kg至約200

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.9 mg/kg至約100

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.9 mg/kg至約80

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.9 mg/kg至約60

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.9 mg/kg至約50

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.9 mg/kg至約40

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.9 mg/kg至約30

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.9 mg/kg至約25

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.9 mg/kg至約20

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.9 mg/kg至約15

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.9 mg/kg至約10

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.9 mg/kg至約9

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.9 mg/kg至約8

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.9 mg/kg至約7

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.9 mg/kg至約6

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.9 mg/kg至約5

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.9 mg/kg至約4

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.9 mg/kg至約3

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.9 mg/kg至約2

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.9 mg/kg至約1.9

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.9 mg/kg至約1.8

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.9 mg/kg至約1.7

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.9 mg/kg至約1.6

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.9 mg/kg至約1.5

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.9 mg/kg至約1.4

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.9 mg/kg至約1.3

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.9 mg/kg至約1.2

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.9 mg/kg至約1.1

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.9 mg/kg至約1

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1 mg/kg至約500

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1 mg/kg至約400

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1 mg/kg至約300

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1 mg/kg至約200

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1 mg/kg至約100

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1 mg/kg至約80

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1 mg/kg至約60 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1 mg/kg至約50 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1 mg/kg至約40 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1 mg/kg至約30 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1 mg/kg至約25 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1 mg/kg至約20 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1 mg/kg至約15 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1 mg/kg至約10 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1 mg/kg至約9 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1 mg/kg至約8 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1 mg/kg至約7 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1 mg/kg至約6 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1 mg/kg至約5 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1 mg/kg至約4 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1 mg/kg至約3 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1 mg/kg至約2 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1 mg/kg至約1.9 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1 mg/kg至約1.8 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1 mg/kg至約1.7 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1 mg/kg至約1.6 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1 mg/kg至約1.5 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1 mg/kg至約1.4 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1 mg/kg至約1.3 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1 mg/kg至約1.2 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1 mg/kg至約1.1 mg/kg。

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.1 mg/kg至約500

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.1 mg/kg至約400

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.1 mg/kg至約300

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.1 mg/kg至約200

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.1 mg/kg至約100

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.1 mg/kg至約80

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.1 mg/kg至約60

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.1 mg/kg至約50

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.1 mg/kg至約40

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.1 mg/kg至約30

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.1 mg/kg至約25

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.1 mg/kg至約20

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.1 mg/kg至約15

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.1 mg/kg至約10

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.1 mg/kg至約9

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.1 mg/kg至約8

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.1 mg/kg至約7

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.1 mg/kg至約6

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.1 mg/kg至約5

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.1 mg/kg至約4

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.1 mg/kg至約3

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.1 mg/kg至約2

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.1 mg/kg至約1.9

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.1 mg/kg至約1.8

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.1 mg/kg至約1.7

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.1 mg/kg至約1.6

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.1 mg/kg至約1.5

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.1 mg/kg至約1.4

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.1 mg/kg至約1.3

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.1 mg/kg至約1.2

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.2 mg/kg至約500

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.2 mg/kg至約400

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.2 mg/kg至約300

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.2 mg/kg至約200

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.2 mg/kg至約100

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.2 mg/kg至約80

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.2 mg/kg至約60

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.2 mg/kg至約50

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.2 mg/kg至約40

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.2 mg/kg至約30

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.2 mg/kg至約25

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.2 mg/kg至約20

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.2 mg/kg至約15

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.2 mg/kg至約10

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.2 mg/kg至約9

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.2 mg/kg至約8

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.2 mg/kg至約7

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.2 mg/kg至約6

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.2 mg/kg至約5

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.2 mg/kg至約4

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.2 mg/kg至約3

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.2 mg/kg至約2

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.2 mg/kg至約1.9

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.2 mg/kg至約1.8

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.2 mg/kg至約1.7

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.2 mg/kg至約1.6

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.2 mg/kg至約1.5

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.2 mg/kg至約1.4

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.2 mg/kg至約1.3

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.3 mg/kg至約500

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.3 mg/kg至約400

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.3 mg/kg至約300

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.3 mg/kg至約200

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.3 mg/kg至約100

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.3 mg/kg至約80

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.3 mg/kg至約60

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.3 mg/kg至約50

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.3 mg/kg至約40

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.3 mg/kg至約30

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.3 mg/kg至約25

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.3 mg/kg至約20

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.3 mg/kg至約15

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.3 mg/kg至約10

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.3 mg/kg至約9

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.3 mg/kg至約8

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.3 mg/kg至約7

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.3 mg/kg至約6

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.3 mg/kg至約5

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.3 mg/kg至約4

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.3 mg/kg至約3

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.3 mg/kg至約2

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.3 mg/kg至約1.9

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.3 mg/kg至約1.8

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.3 mg/kg至約1.7

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.3 mg/kg至約1.6

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.3 mg/kg至約1.5

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.3 mg/kg至約1.4

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.4 mg/kg至約500

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.4 mg/kg至約400

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.4 mg/kg至約300

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.4 mg/kg至約200

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.4 mg/kg至約100

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.4 mg/kg至約80

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.4 mg/kg至約60

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.4 mg/kg至約50

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.4 mg/kg至約40

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.4 mg/kg至約30

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.4 mg/kg至約25

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.4 mg/kg至約20

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.4 mg/kg至約15

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.4 mg/kg至約10

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.4 mg/kg至約9

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.4 mg/kg至約8

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.4 mg/kg至約7

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.4 mg/kg至約6

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.4 mg/kg至約5

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.4 mg/kg至約4

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.4 mg/kg至約3

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.4 mg/kg至約2

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.4 mg/kg至約1.9

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.4 mg/kg至約1.8

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.4 mg/kg至約1.7

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.4 mg/kg至約1.6

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.4 mg/kg至約1.5

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.5 mg/kg至約500

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.5 mg/kg至約400

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.5 mg/kg至約300

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.5 mg/kg至約200

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.5 mg/kg至約100

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.5 mg/kg至約80

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.5 mg/kg至約60

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.5 mg/kg至約50

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.5 mg/kg至約40

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.5 mg/kg至約30

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.5 mg/kg至約25

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.5 mg/kg至約20

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.5 mg/kg至約15

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.5 mg/kg至約10

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.5 mg/kg至約9

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.5 mg/kg至約8

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.5 mg/kg至約7

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.5 mg/kg至約6

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.5 mg/kg至約5

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.5 mg/kg至約4

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.5 mg/kg至約3

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.5 mg/kg至約2

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.5 mg/kg至約1.9

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.5 mg/kg至約1.8

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.5 mg/kg至約1.7

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.5 mg/kg至約1.6

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.6 mg/kg至約500

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.6 mg/kg至約400

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.6 mg/kg至約300

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.6 mg/kg至約200

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.6 mg/kg至約100

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.6 mg/kg至約80

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.6 mg/kg至約60

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.6 mg/kg至約50

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.6 mg/kg至約40

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.6 mg/kg至約30

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.6 mg/kg至約25

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.6 mg/kg至約20

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.6 mg/kg至約15

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.6 mg/kg至約10

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.6 mg/kg至約9

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.6 mg/kg至約8

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.6 mg/kg至約7

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.6 mg/kg至約6

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.6 mg/kg至約5

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.6 mg/kg至約4

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.6 mg/kg至約3

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.6 mg/kg至約2

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.6 mg/kg至約1.9

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.6 mg/kg至約1.8

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.6 mg/kg至約1.7

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.7 mg/kg至約500

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.7 mg/kg至約400

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.7 mg/kg至約300

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.7 mg/kg至約200

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.7 mg/kg至約100

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.7 mg/kg至約80

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.7 mg/kg至約60

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.7 mg/kg至約50

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.7 mg/kg至約40

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.7 mg/kg至約30

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.7 mg/kg至約25

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.7 mg/kg至約20

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.7 mg/kg至約15

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.7 mg/kg至約10

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.7 mg/kg至約9

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.7 mg/kg至約8

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.7 mg/kg至約7

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.7 mg/kg至約6

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.7 mg/kg至約5

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.7 mg/kg至約4

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.7 mg/kg至約3

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.7 mg/kg至約2

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.7 mg/kg至約1.9

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.7 mg/kg至約1.8

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.8 mg/kg至約500

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.8 mg/kg至約400

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.8 mg/kg至約300

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.8 mg/kg至約200

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.8 mg/kg至約100

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.8 mg/kg至約80

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.8 mg/kg至約60

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.8 mg/kg至約50

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.8 mg/kg至約40

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.8 mg/kg至約30

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.8 mg/kg至約25

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.8 mg/kg至約20

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.8 mg/kg至約15

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.8 mg/kg至約10

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.8 mg/kg至約9

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.8 mg/kg至約8

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.8 mg/kg至約7

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.8 mg/kg至約6

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.8 mg/kg至約5

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.8 mg/kg至約4

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.8 mg/kg至約3

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.8 mg/kg至約2

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.8 mg/kg至約1.9

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.9 mg/kg至約500

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.9 mg/kg至約400

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.9 mg/kg至約300

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.9 mg/kg至約200

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.9 mg/kg至約100

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.9 mg/kg至約80

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.9 mg/kg至約60

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.9 mg/kg至約50

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.9 mg/kg至約40

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.9 mg/kg至約30

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.9 mg/kg至約25

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.9 mg/kg至約20

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.9 mg/kg至約15

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.9 mg/kg至約10

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.9 mg/kg至約9

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.9 mg/kg至約8

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.9 mg/kg至約7

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.9 mg/kg至約6

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.9 mg/kg至約5

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.9 mg/kg至約4

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.9 mg/kg至約3

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.9 mg/kg至約2

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2 mg/kg至約500

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2 mg/kg至約400

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2 mg/kg至約300

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2 mg/kg至約200

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2 mg/kg至約100

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2 mg/kg至約80

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2 mg/kg至約60 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2 mg/kg至約50 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2 mg/kg至約40 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2 mg/kg至約30 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2 mg/kg至約25 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2 mg/kg至約20 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2 mg/kg至約15 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2 mg/kg至約10 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2 mg/kg至約9 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2 mg/kg至約8 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2 mg/kg至約7 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2 mg/kg至約6 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2 mg/kg至約5 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2 mg/kg至約4 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2 mg/kg至約3 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2 mg/kg至約2.9 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2 mg/kg至約2.8 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2 mg/kg至約2.7 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2 mg/kg至約2.6 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2 mg/kg至約2.5 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2 mg/kg至約2.4 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2 mg/kg至約2.3 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2 mg/kg至約2.2 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2 mg/kg至約2.1 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.1 mg/kg至約500

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.1 mg/kg至約400

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.1 mg/kg至約300

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.1 mg/kg至約200

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.1 mg/kg至約100

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.1 mg/kg至約80

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.1 mg/kg至約60

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.1 mg/kg至約50

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.1 mg/kg至約40

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.1 mg/kg至約30

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.1 mg/kg至約25

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.1 mg/kg至約20

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.1 mg/kg至約15

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.1 mg/kg至約10

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.1 mg/kg至約9

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.1 mg/kg至約8

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.1 mg/kg至約7

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.1 mg/kg至約6

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.1 mg/kg至約5

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.1 mg/kg至約4

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.1 mg/kg至約3

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.1 mg/kg至約2.9

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.1 mg/kg至約2.8

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.1 mg/kg至約2.7

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.1 mg/kg至約2.6

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.1 mg/kg至約2.5

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.1 mg/kg至約2.4

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.1 mg/kg至約2.3

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.1 mg/kg至約2.2

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.2 mg/kg至約500

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.2 mg/kg至約400

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.2 mg/kg至約300

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.2 mg/kg至約200

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.2 mg/kg至約100

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.2 mg/kg至約80

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.2 mg/kg至約60

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.2 mg/kg至約50

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.2 mg/kg至約40

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.2 mg/kg至約30

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.2 mg/kg至約25

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.2 mg/kg至約20

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.2 mg/kg至約15

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.2 mg/kg至約10

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.2 mg/kg至約9

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.2 mg/kg至約8

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.2 mg/kg至約7

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.2 mg/kg至約6

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.2 mg/kg至約5

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.2 mg/kg至約4

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.2 mg/kg至約3

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.2 mg/kg至約2.9

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.2 mg/kg至約2.8

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.2 mg/kg至約2.7

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.2 mg/kg至約2.6

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.2 mg/kg至約2.5

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.2 mg/kg至約2.4

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.2 mg/kg至約2.3

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.3 mg/kg至約500

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.3 mg/kg至約400

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.3 mg/kg至約300

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.3 mg/kg至約200

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.3 mg/kg至約100

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.3 mg/kg至約80

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.3 mg/kg至約60

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.3 mg/kg至約50

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.3 mg/kg至約40

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.3 mg/kg至約30

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.3 mg/kg至約25

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.3 mg/kg至約20

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.3 mg/kg至約15

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.3 mg/kg至約10

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.3 mg/kg至約9

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.3 mg/kg至約8

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.3 mg/kg至約7

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.3 mg/kg至約6

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.3 mg/kg至約5

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.3 mg/kg至約4

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.3 mg/kg至約3

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.3 mg/kg至約2.9

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.3 mg/kg至約2.8

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.3 mg/kg至約2.7

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.3 mg/kg至約2.6

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.3 mg/kg至約2.5

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.3 mg/kg至約2.4

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.4 mg/kg至約2.3

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.4 mg/kg至約500

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.4 mg/kg至約400

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.4 mg/kg至約300

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.4 mg/kg至約200

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.4 mg/kg至約100

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.4 mg/kg至約80

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.4 mg/kg至約60

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.4 mg/kg至約50

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.4 mg/kg至約40

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.4 mg/kg至約30

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.4 mg/kg至約25

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.4 mg/kg至約20

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.4 mg/kg至約15

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.4 mg/kg至約10

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.4 mg/kg至約9

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.4 mg/kg至約8

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.4 mg/kg至約7

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.4 mg/kg至約6

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.4 mg/kg至約5

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.4 mg/kg至約4

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.4 mg/kg至約3

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.4 mg/kg至約2.9

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.4 mg/kg至約2.8

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.4 mg/kg至約2.7

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.4 mg/kg至約2.6

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.4 mg/kg至約2.5

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.5 mg/kg至約2.4

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.5 mg/kg至約500

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.5 mg/kg至約400

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.5 mg/kg至約300

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.5 mg/kg至約200

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.5 mg/kg至約100

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.5 mg/kg至約80

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.5 mg/kg至約60

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.5 mg/kg至約50

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.5 mg/kg至約40

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.5 mg/kg至約30

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.5 mg/kg至約25

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.5 mg/kg至約20

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.5 mg/kg至約15

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.5 mg/kg至約10

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.5 mg/kg至約9

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.5 mg/kg至約8

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.5 mg/kg至約7

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.5 mg/kg至約6

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.5 mg/kg至約5

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.5 mg/kg至約4

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.5 mg/kg至約3

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.5 mg/kg至約2.9

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.5 mg/kg至約2.8

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.5 mg/kg至約2.7

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.5 mg/kg至約2.6

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.6 mg/kg至約500

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.6 mg/kg至約400

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.6 mg/kg至約300

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.6 mg/kg至約200

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.6 mg/kg至約100

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.6 mg/kg至約80

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.6 mg/kg至約60

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.6 mg/kg至約50

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.6 mg/kg至約40

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.6 mg/kg至約30

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.6 mg/kg至約25

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.6 mg/kg至約20

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.6 mg/kg至約15

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.6 mg/kg至約10

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.6 mg/kg至約9

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.6 mg/kg至約8

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.6 mg/kg至約7

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.6 mg/kg至約6

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.6 mg/kg至約5

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.6 mg/kg至約4

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.6 mg/kg至約3

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.6 mg/kg至約2.9

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.6 mg/kg至約2.8

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.6 mg/kg至約2.7

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.7 mg/kg至約500

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.7 mg/kg至約400

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.7 mg/kg至約300

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.7 mg/kg至約200

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.7 mg/kg至約100

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.7 mg/kg至約80

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.7 mg/kg至約60

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.7 mg/kg至約50

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.7 mg/kg至約40

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.7 mg/kg至約30

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.7 mg/kg至約25

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.7 mg/kg至約20

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.7 mg/kg至約15

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.7 mg/kg至約10

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.7 mg/kg至約9

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.7 mg/kg至約8

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.7 mg/kg至約7

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.7 mg/kg至約6

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.7 mg/kg至約5

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.7 mg/kg至約4

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.7 mg/kg至約3

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.7 mg/kg至約2.9

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.7 mg/kg至約2.8

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.8 mg/kg至約500

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.8 mg/kg至約400

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.8 mg/kg至約300

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.8 mg/kg至約200

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.8 mg/kg至約100

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.8 mg/kg至約80

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.8 mg/kg至約60

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.8 mg/kg至約50

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.8 mg/kg至約40

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.8 mg/kg至約30

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.8 mg/kg至約25

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.8 mg/kg至約20

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.8 mg/kg至約15

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.8 mg/kg至約10

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.8 mg/kg至約9

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.8 mg/kg至約8

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.8 mg/kg至約7

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.8 mg/kg至約6

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.8 mg/kg至約5

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.8 mg/kg至約4

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.8 mg/kg至約3

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.8 mg/kg至約2.9

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.9 mg/kg至約500

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.9 mg/kg至約400

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.9 mg/kg至約300

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.9 mg/kg至約200

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.9 mg/kg至約100

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.9 mg/kg至約80

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.9 mg/kg至約60

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.9 mg/kg至約50

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.9 mg/kg至約40

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.9 mg/kg至約30

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.9 mg/kg至約25

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.9 mg/kg至約20

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.9 mg/kg至約15

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.9 mg/kg至約10

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.9 mg/kg至約9

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.9 mg/kg至約8

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.9 mg/kg至約7

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.9 mg/kg至約6

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.9 mg/kg至約5

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.9 mg/kg至約4

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.9 mg/kg至約3

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約3 mg/kg至約500

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約3 mg/kg至約400

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約3 mg/kg至約300

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約3 mg/kg至約200

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約3 mg/kg至約100

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約3 mg/kg至約80

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約3 mg/kg至約60

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約3 mg/kg至約50

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約3 mg/kg至約40

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約3 mg/kg至約30

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約3 mg/kg至約25

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約3 mg/kg至約20

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約3 mg/kg至約15

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約3 mg/kg至約10

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約3 mg/kg至約9 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約3 mg/kg至約8 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約3 mg/kg至約7 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約3 mg/kg至約6 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約3 mg/kg至約5 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約3 mg/kg至約4 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約4 mg/kg至約500 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約4 mg/kg至約400 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約4 mg/kg至約300 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約4 mg/kg至約200 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約4 mg/kg至約100 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約4 mg/kg至約80 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約4 mg/kg至約60 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約4 mg/kg至約50 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約4 mg/kg至約40 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約4 mg/kg至約30 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約4 mg/kg至約25 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約4 mg/kg至約20 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約4 mg/kg至約15 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約4 mg/kg至約10 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約4 mg/kg至約9 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約4 mg/kg至約8 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約4 mg/kg至約7 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約4 mg/kg至約6 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約4 mg/kg至約5 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約5

mg/kg至約500 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約5 mg/kg至約400 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約5 mg/kg至約300 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約5 mg/kg至約200 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約5 mg/kg至約100 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約5 mg/kg至約80 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約5 mg/kg至約60 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約5 mg/kg至約50 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約5 mg/kg至約40 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約5 mg/kg至約30 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約5 mg/kg至約25 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約5 mg/kg至約20 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約5 mg/kg至約15 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約5 mg/kg至約10 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約5 mg/kg至約9 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約5 mg/kg至約8 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約5 mg/kg至約7 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約5 mg/kg至約6 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約10 mg/kg至約500 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約10 mg/kg至約400 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約10 mg/kg至約300 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約10 mg/kg至約200 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約10 mg/kg至約100 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約10 mg/kg至約80 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約10 mg/kg至約60 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約10 mg/kg至約

50 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約10 mg/kg至約40 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約10 mg/kg至約30 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約10 mg/kg至約25 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約10 mg/kg至約20 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約10 mg/kg至約15 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約15 mg/kg至約500 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約15 mg/kg至約400 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約15 mg/kg至約300 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約15 mg/kg至約200 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約15 mg/kg至約100 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約15 mg/kg至約80 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約15 mg/kg至約60 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約15 mg/kg至約50 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約15 mg/kg至約40 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約15 mg/kg至約30 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約15 mg/kg至約25 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約15 mg/kg至約20 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約20 mg/kg至約500 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約20 mg/kg至約400 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約20 mg/kg至約300 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約20 mg/kg至約200 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約20 mg/kg至約100 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約20 mg/kg至約80 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約20 mg/kg至約60 mg/kg。

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約20 mg/kg至約50

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約20 mg/kg至約40

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約20 mg/kg至約30

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約20 mg/kg至約25

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約25 mg/kg至約500

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約25 mg/kg至約400

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約25 mg/kg至約300

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約25 mg/kg至約200

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約25 mg/kg至約100

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約25 mg/kg至約80

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約25 mg/kg至約60

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約25 mg/kg至約50

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約25 mg/kg至約40

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約25 mg/kg至約30

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約30 mg/kg至約500

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約30 mg/kg至約400

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約30 mg/kg至約300

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約30 mg/kg至約200

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約30 mg/kg至約100

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約30 mg/kg至約80

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約30 mg/kg至約60

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約30 mg/kg至約50

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約30 mg/kg至約40

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約35 mg/kg至約500

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約35 mg/kg至約400

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約35 mg/kg至約300

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約35 mg/kg至約200

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約35 mg/kg至約100

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約35 mg/kg至約80

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約35 mg/kg至約60

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約35 mg/kg至約50

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約35 mg/kg至約40

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約40 mg/kg至約500

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約40 mg/kg至約400

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約40 mg/kg至約300

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約40 mg/kg至約200

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約40 mg/kg至約100

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約40 mg/kg至約80

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約40 mg/kg至約60

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約40 mg/kg至約50

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約50 mg/kg至約500

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約50 mg/kg至約400

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約50 mg/kg至約300

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約50 mg/kg至約200

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約50 mg/kg至約100

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約50 mg/kg至約80

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約50 mg/kg至約60

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約60 mg/kg至約500

mg/kg。劑量方案可包括每天投予約60 mg/kg至約400 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約60 mg/kg至約300 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約60 mg/kg至約200 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約60 mg/kg至約100 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約60 mg/kg至約80 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約70 mg/kg至約500 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約70 mg/kg至約400 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約70 mg/kg至約300 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約70 mg/kg至約200 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約70 mg/kg至約100 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約70 mg/kg至約80 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約80 mg/kg至約500 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約80 mg/kg至約400 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約80 mg/kg至約300 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約80 mg/kg至約200 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約80 mg/kg至約100 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約90 mg/kg至約500 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約90 mg/kg至約400 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約90 mg/kg至約300 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約90 mg/kg至約200 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約90 mg/kg至約100 mg/kg。在一些實施態樣中，本文所述之每天劑量係經由一次投予、兩次投予或三次投予方式投予。在一些實施態樣中，本文所述之每天劑量係經由一次投予方式投予。在

一些實施態樣中，本文所述之每天劑量係經由兩次投予方式投予。在一些實施態樣中，本文所述之每天劑量係經由三次投予方式投予。

【0295】劑量方案可包括每天投予約0.1 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.2 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.3 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.4 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.5 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.6 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.7 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.8 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約0.9 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.1 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.2 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.3 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.4 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.5 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.6 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.7 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.8 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約1.9 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.1 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.2 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.3 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.4 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.5 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.6 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.7 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.8 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約2.9 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約3 mg/kg。劑量方

案可包括每天投予約3.1 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約3.2 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約3.3 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約3.4 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約3.5 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約3.6 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約3.7 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約3.8 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約3.9 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約4 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約4.1 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約4.2 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約4.3 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約4.4 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約4.5 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約4.6 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約4.7 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約4.8 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約4.9 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約5 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約6 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約7 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約8 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約9 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約10 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約15 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約20 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約25 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約30 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約40 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約50 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約60 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約70 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約80 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約100 mg/kg。劑量方案

可包括每天投予約150 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約200 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約300 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約400 mg/kg。劑量方案可包括每天投予約500 mg/kg每天。在一些實施態樣中，本文所述之每天劑量係經由一次投予、兩次投予或三次投予方式投予。在一些實施態樣中，本文所述之每天劑量係經由一次投予方式投予。在一些實施態樣中，本文所述之每天劑量係經由兩次投予方式投予。在一些實施態樣中，本文所述之每天劑量係經由三次投予方式投予。

【0296】在一些實施態樣中，作為每天投予的上文所述之劑量中任一者可以每天投予兩次。例如，作為每天投予的上文所述之50 mg/kg劑量(亦即每天50 mg/kg)可作為每天劑量投予兩次(亦即每天投予兩次50 mg/kg)。

【0297】在一些實施態樣中，作為每天投予的上文所述之劑量中任一者可作為每週劑量投予。例如，作為每天投予的上文所述之50 mg/kg劑量(亦即每天50 mg/kg)可作為每週劑量投予(亦即每週投予一次50 mg/kg)。

【0298】在一些實施態樣中，作為每天投予的上文所述之劑量中任一者可每週投予兩次。例如，作為每天投予的上文所述之50 mg/kg劑量(亦即每天50 mg/kg)可以一週投予兩次(亦即每週投予兩次50 mg/kg)。

【0299】在一些實施態樣中，作為每天投予的上文所述之劑量中任一者可每週投予三次。例如，作為每天投予的上文所述之50 mg/kg劑量(亦即每天50 mg/kg)可以一週

投予三次(亦即每週投予三次50 mg/kg)。

【0300】在人類中的劑量可使用非人類動物(諸如小鼠)中的劑量確定。例如，在人類中的劑量可根據下表所列出之換算來確定。

物種	參考體重 (kg)	有效體重範圍 (kg)	體表面積 (m^2)	以 mg/kg 計之劑量轉換成以 mg/m^2 計之劑量，乘以 K_m	以mg/kg計之動物劑量轉換成以mg/kg計之HED	
					以動物劑量除以下值	以動物劑量乘以下值
人類	60	-	1.62	37	-	-
小鼠	0.02	0.011-0.034	0.007	3	12.3	0.081
倉鼠	0.08	0.047-0.157	0.016	5	7.4	0.135
大鼠	0.15	0.08-0.27	0.025	6	6.2	0.162
雪貂	0.30	0.16-0.54	0.043	7	5.3	0.189
天竺鼠	0.40	0.208-0.700	0.05	8	4.6	0.216
兔	1.8	0.90-3.0	0.15	12	3.1	0.324
狗	10	5-17	0.50	20	1.8	0.541
猴(恆河猴)	3	1.4-4.9	0.25	12	3.1	0.324
狨猿	0.35	0.14-0.72	0.06	6	6.2	0.162
松鼠猴	0.60	0.29-0.97	0.09	7	5.3	0.189
狒狒	12	7-23	0.60	20	1.8	0.541
微型豬	20	10-33	0.74	27	1.4	0.730
迷你豬	40	25-64	1.14	35	1.1	0.946

*自FDA草案獲得的數據。[7]FDA：食品藥物管理局，HED：人類等效劑量

【0301】在一些實施態樣中，以確定劑量為目的人類平均重量係介於50 kg與80 kg之間、介於50 kg與75 kg之間、介於50 kg與70 kg之間、介於50 kg與65 kg之間、介於50 kg與60 kg之間、介於55 kg與80 kg之間、介於55 kg與75 kg之間、介於55 kg與70 kg之間、介於55 kg與65 kg之間、介於55 kg與60 kg之間、介於60 kg與80 kg之間、介於60 kg與75 kg之間、介於60 kg與70 kg之間、介於60 kg與65 kg之間、介於65 kg與80 kg之間、介於65 kg與75 kg之間、介於65 kg與70 kg之間、介於70 kg與80 kg之間或介於70 kg與75 kg之間。在一些實施態樣中，以確定劑量為目的人類平均重量為約50 kg、約55 kg、約60 kg、約65 kg、約70 kg、約75 kg或約80 kg。在一些實施態樣中，以確定劑量為目的人類平均重量為約70 kg或約75 kg。

【0302】在一些實施態樣中，化合物1、化合物2或化合物3係根據本文所述之劑量方案中之一者(例如劑量中之一者)投予或供投予。在一些實施態樣中，化合物1、化合物2或化合物3係以本文所述之每天約10 mg/kg至約200 mg/kg或以每天約10 mg/kg至約200 mg/kg內的任何劑量範圍或劑量投予或供投予。在一些實施態樣中，化合物1、化合物2或化合物3係以每天約20 mg/kg至約40 mg/kg投予或供投予。在一些實施態樣中，化合物1、化合物2或化合物3係以本文所述之每天約0.8 mg/kg至約25 mg/kg或以每天約0.8 mg/kg至約25 mg/kg內的任何劑量範圍或劑量投予或供投予。在一些實施態樣中，化合物1、化合物2或化合物3係以每天約1.5 mg/kg至約4 mg/kg投予或供投予。

【0303】在一些實施態樣中，如本文所述之週期蛋白依賴性激酶(CDK)抑制劑(諸如帕博西里、利伯西利、碧洛西利和阿貝瑪西利)係根據本文所述之劑量方案中之一者(例如劑量中之一者)投予或供投予。在一些實施態樣中，如本文所述之週期蛋白依賴性激酶(CDK)抑制劑(諸如帕博西里、利伯西利、碧洛西利和阿貝瑪西利)係以本文所述之每天約20 mg/kg至約300 mg/kg或以每天約20 mg/kg至約300 mg/kg內的任何劑量範圍或劑量投予或供投予。在一些實施態樣中，如本文所述之週期蛋白依賴性激酶(CDK)抑制劑(諸如帕博西里、利伯西利、碧洛西利和阿貝瑪西利)係以每天約40 mg/kg至約60 mg/kg投予或供投予。在一些實施態樣中，如本文所述之週期蛋白依賴性激酶(CDK)

抑制劑(諸如帕博西里、利伯西利、碧洛西利和阿貝瑪西利)係以本文所述之每天約1.5 mg/kg至約25 mg/kg或以每天約1.5 mg/kg至約25 mg/kg內的任何劑量範圍或劑量投予或供投予。在一些實施態樣中，如本文所述之週期蛋白依賴性激酶(CDK)抑制劑(諸如帕博西里、利伯西利、碧洛西利和阿貝瑪西利)係以每天約3 mg/kg至約5 mg/kg投予或供投予。

【0304】在一些實施態樣中，如本文所述之有絲分裂抑制劑(諸如太平洋紫杉醇或白蛋白結合型紫杉醇)係根據本文所述之劑量方案中之一者(例如劑量中之一者)投予或供投予。在一些實施態樣中，如本文所述之有絲分裂抑制劑(諸如太平洋紫杉醇或白蛋白結合型紫杉醇)係以本文所述之每週約5 mg/kg至約100 mg/kg或以每週約5 mg/kg至約100 mg/kg內的任何劑量範圍或劑量投予或供投予。在一些實施態樣中，如本文所述之有絲分裂抑制劑(諸如太平洋紫杉醇或白蛋白結合型紫杉醇)係以每週約5 mg/kg至約25 mg/kg投予或供投予。在一些實施態樣中，如本文所述之有絲分裂抑制劑(諸如太平洋紫杉醇或白蛋白結合型紫杉醇)係以本文所述之每週約0.4 mg/kg至約8 mg/kg或以每週約0.4 mg/kg至約8 mg/kg內的任何劑量範圍或劑量投予或供投予。在一些實施態樣中，如本文所述之有絲分裂抑制劑(諸如太平洋紫杉醇或白蛋白結合型紫杉醇)係以每週約0.4 mg/kg至約2 mg/kg投予或供投予。

【0305】在一些實施態樣中，如本文所述之免疫治療

劑(諸如抗PD-1抗體)係根據本文所述之劑量方案中之一者(例如劑量中之一者)投予或供投予。在一些實施態樣中，如本文所述之免疫治療劑(諸如抗PD-1抗體)係以本文所述之每週兩次約5 mg/kg至約100 mg/kg或以每週兩次約5 mg/kg至約100 mg/kg內的任何劑量範圍或劑量投予或供投予。在一些實施態樣中，如本文所述之免疫治療劑(諸如抗PD-1抗體)係以每週兩次約2 mg/kg至約20 mg/kg投予或供投予。在一些實施態樣中，如本文所述之免疫治療劑(諸如抗PD-1抗體)係以本文所述之每週兩次約0.4 mg/kg至約8 mg/kg或以每週兩次約0.4 mg/kg至約8 mg/kg內的任何劑量範圍或劑量投予或供投予。在一些實施態樣中，如本文所述之免疫治療劑(諸如抗PD-1抗體)係以每週兩次約0.2 mg/kg至約0.6 mg/kg投予或供投予。

【0306】在一個實施態樣中，如本文所述之雄性素受體拮抗劑係根據本文所述之劑量方案投予。在一個實施態樣中，雄性素受體拮抗劑為以約80 mg至約240 mg投予之恩雜魯胺(例如約80 mg、約90 mg、約100 mg、約110 mg、約120 mg、約130 mg、約140 mg、約150 mg、約160 mg、約170 mg、約180 mg、約190 mg、約200 mg、約210 mg、約220 mg、約230 mg或約240 mg)。在一個實施態樣中，雄性素受體拮抗劑為以約160 mg投予之恩雜魯胺。在一個實施態樣中，雄性素受體拮抗劑為以每天約80 mg至約240 mg投予一次之恩雜魯胺(例如約80 mg、約90 mg、約100 mg、約110 mg、約120 mg、約130 mg、約140 mg、約150

mg、約160 mg、約170 mg、約180 mg、約190 mg、約200 mg、約210 mg、約220 mg、約230 mg或約240 mg)。在一個實施態樣中，雄性素受體拮抗劑為以每天約160 mg投予一次之恩雜魯胺。

【0307】在一個實施態樣中，如本文所述之雄性素受體拮抗劑係根據本文所述之劑量方案投予。在一個實施態樣中，雄性素受體拮抗劑為以約250 mg至約1200 mg投予之阿比特龍(例如約250 mg、約300 mg、約400 mg、約500 mg、約600 mg、約700 mg、約800 mg、約900 mg、約1000 mg、約1100 mg或約1200 mg)。在一個實施態樣中，雄性素受體拮抗劑為以約1000 mg投予之阿比特龍。在一個實施態樣中，雄性素受體拮抗劑為以每天約250 mg至約1200 mg投予一次之阿比特龍(例如約250 mg、約300 mg、約400 mg、約500 mg、約600 mg、約700 mg、約800 mg、約900 mg、約1000 mg、約1100 mg或約1200 mg)。在一個實施態樣中，雄性素受體拮抗劑為以每天約1000 mg投予一次之阿比特龍。

【0308】在一個實施態樣中，如本文所述之雌性素受體拮抗劑係根據本文所述之劑量方案投予。在一個實施態樣中，雌性素受體拮抗劑為以約250 mg至約500 mg投予之氟維司群。在一個實施態樣中，雌性素受體拮抗劑為以約250 mg投予之氟維司群。在一個實施態樣中，雌性素受體拮抗劑為以約500 mg投予之氟維司群。在一個實施態樣中，雌性素受體拮抗劑為以每兩週至四週約250 mg至約

500 mg投予一次之氟維司群。在一個實施態樣中，雌性素受體拮抗劑為以每兩週約250 mg至約500 mg投予一次之氟維司群。在一個實施態樣中，雌性素受體拮抗劑為以每四週約250 mg至約500 mg投予一次之氟維司群。在一個實施態樣中，雌性素受體拮抗劑為以每兩週至四週約250 mg投予一次之氟維司群。在一個實施態樣中，雌性素受體拮抗劑為以每兩週約250 mg投予一次之氟維司群。在一個實施態樣中，雌性素受體拮抗劑為以每四週約250 mg投予一次之氟維司群。在一個實施態樣中，雌性素受體拮抗劑為以每兩週至四週約500 mg投予一次之氟維司群。在一個實施態樣中，雌性素受體拮抗劑為以每兩週約500 mg投予一次之氟維司群。在一個實施態樣中，雌性素受體拮抗劑為以每四週約500 mg投予一次之氟維司群。

【0309】在一個實施態樣中，如本文所述之雌性素受體拮抗劑係根據本文所述之劑量方案投予。在一個實施態樣中，雌性素受體拮抗劑為以約1 mg至約10 mg投予之來曲唑(例如約1 mg、約2 mg、約2.5 mg、約5 mg、約7.5 mg或約10 mg)。在一個實施態樣中，雌性素受體拮抗劑為以約2.5 mg投予之來曲唑。在一個實施態樣中，雌性素受體拮抗劑為以每天約1 mg至約10 mg投予一次之來曲唑(例如約1 mg、約2 mg、約2.5 mg、約5 mg、約7.5 mg或約10 mg)。在一個實施態樣中，雌性素受體拮抗劑為以每天約2.5 mg投予一次之來曲唑。

【0310】在一個實施態樣中，如本文所述之雌性素受

體拮抗劑係根據本文所述之劑量方案投予。在一個實施態樣中，雌性素受體拮抗劑為以約1 mg至約10 mg投予之阿那曲唑(例如約1 mg、約1.5 mg、約2 mg、約2.5 mg、約3 mg、約3.5 mg、約4 mg、約4.5 mg、約5 mg、約7.5 mg或約10 mg)。在一個實施態樣中，雌性素受體拮抗劑為以約1 mg投予之阿那曲唑。在一個實施態樣中，雌性素受體拮抗劑為以每天約1 mg至約10 mg投予一次之阿那曲唑(例如約1 mg、約1.5 mg、約2 mg、約2.5 mg、約3 mg、約3.5 mg、約4 mg、約4.5 mg、約5 mg、約7.5 mg或約10 mg)。在一個實施態樣中，雌性素受體拮抗劑為以每天約1 mg投予一次之阿那曲唑。

【0311】在一個實施態樣中，如本文所述之CDK抑制劑係根據本文所述之劑量方案投予。在一個實施態樣中，CDK抑制劑為以約75 mg至約200 mg投予之帕博西里(例如約75 mg、約100 mg、約125 mg、約150 mg、約175 mg或約200 mg)。在一個實施態樣中，CDK抑制劑為以約125 mg投予之帕博西里。在一個實施態樣中，CDK抑制劑為以每天約75 mg至約200 mg投予一次之帕博西里(例如約75 mg、約100 mg、約125 mg、約150 mg、約175 mg或約200 mg)。在一個實施態樣中，CDK抑制劑為以每天約125 mg投予一次之帕博西里。

【0312】在一個實施態樣中，如本文所述之CDK抑制劑係根據本文所述之劑量方案投予。在一個實施態樣中，CDK抑制劑為以約200 mg至約600 mg投予之利伯西利(例

如約200 mg、約300 mg、約400 mg、約500 mg或約600 mg)。在一個實施態樣中，CDK抑制劑為以約600 mg投予之利伯西利。在一個實施態樣中，CDK抑制劑為以每天約200 mg至約600 mg投予一次之利伯西利(例如約200 mg、約300 mg、約400 mg、約500 mg或約600 mg)。在一個實施態樣中，CDK抑制劑為以每天約600 mg投予一次之利伯西利。

【0313】在一個實施態樣中，如本文所述之CDK抑制劑係根據本文所述之劑量方案投予。在一個實施態樣中，CDK抑制劑為以約100 mg至約300 mg投予之阿貝瑪西利(例如約100 mg、約125 mg、約150 mg、約175 mg、約200 mg、約225 mg、約250 mg、約275 mg或約300 mg)。在一個實施態樣中，CDK抑制劑為以約150 mg至約200 mg投予之阿貝瑪西利。在一個實施態樣中，CDK抑制劑為以每天約100 mg至約300 mg投予兩次之阿貝瑪西利(例如約100 mg、約125 mg、約150 mg、約175 mg、約200 mg、約225 mg、約250 mg、約275 mg或約300 mg)。在一個實施態樣中，CDK抑制劑為以每天約150 mg至約200 mg投予兩次之阿貝瑪西利。

【0314】在一個實施態樣中，如本文所述之PARP抑制劑係根據本文所述之劑量方案投予。在一個實施態樣中，PARP抑制劑為以約100 mg至約300 mg投予之奧拉帕尼(例如約100 mg、約125 mg、約150 mg、約175 mg、約200 mg、約225 mg、約250 mg、約275 mg或約300 mg)。在

一個實施態樣中，PARP抑制劑為以每天約100 mg至約300 mg投予一次之奧拉帕尼(例如約100 mg、約125 mg、約150 mg、約175 mg、約200 mg、約225 mg、約250 mg、約275 mg或約300 mg)。在一個實施態樣中，PARP抑制劑為以每天約100 mg至約300 mg投予兩次之奧拉帕尼(例如約100 mg、約125 mg、約150 mg、約175 mg、約200 mg、約225 mg、約250 mg、約275 mg或約300 mg)。

【0315】在一個實施態樣中，如本文所述之PARP抑制劑係根據本文所述之劑量方案投予。在一個實施態樣中，PARP抑制劑為以約100 mg至約300 mg投予之尼拉帕尼(例如約100 mg、約125 mg、約150 mg、約175 mg、約200 mg、約225 mg、約250 mg、約275 mg或約300 mg)。在一個實施態樣中，PARP抑制劑為以每天約100 mg至約300 mg投予一次之尼拉帕尼(例如約100 mg、約125 mg、約150 mg、約175 mg、約200 mg、約225 mg、約250 mg、約275 mg或約300 mg)。

【0316】在一個實施態樣中，如本文所述之PARP抑制劑係根據本文所述之劑量方案投予。在一個實施態樣中，PARP抑制劑為以約300 mg至約600 mg投予之茹卡帕瑞(例如約300 mg、約350 mg、約400 mg、約450 mg、約500 mg、約550 mg或約600 mg)。在一個實施態樣中，PARP抑制劑為以每天約300 mg至約600 mg投予兩次之茹卡帕瑞(例如約300 mg、約350 mg、約400 mg、約450 mg、約500 mg、約550 mg或約600 mg)。

【0317】在一個實施態樣中，如本文所述之PARP抑制劑係根據本文所述之劑量方案投予。在一個實施態樣中，PARP抑制劑為以約0.25 mg至約1 mg投予之塔拉唑帕布(例如約0.25 mg、約0.5 mg、約1 mg)。在一個實施態樣中，PARP抑制劑為以每天約0.25 mg至約1 mg (例如約0.25 mg、約0.5 mg、約1 mg)投予一次之塔拉唑帕布。

【0318】在一個實施態樣中，如本文所述之免疫調節劑(諸如本文所述之檢查點抑制劑(例如本文所述之抗PD-1抗體、抗PD-L1抗體或抗CTLA4抗體))係根據本文所述之劑量方案投予。在一個實施態樣中，免疫調節劑為以約100 mg至約300 mg投予之緹勒珠單抗(例如約100 mg、約125 mg、約150 mg、約175 mg、約200 mg、約225 mg、約250 mg、約275 mg或約300 mg)。在一個實施態樣中，免疫調節劑為以約200 mg投予之緹勒珠單抗。在一個實施態樣中，免疫調節劑為以每三週約100 mg至約300 mg投予一次之緹勒珠單抗(例如約100 mg、約125 mg、約150 mg、約175 mg、約200 mg、約225 mg、約250 mg、約275 mg或約300 mg)。在一個實施態樣中，免疫調節劑為以每三週約200 mg投予一次之緹勒珠單抗。

【0319】在一個實施態樣中，如本文所述之免疫調節劑(諸如本文所述之檢查點抑制劑(例如本文所述之抗PD-1抗體、抗PD-L1抗體或抗CTLA4抗體))係根據本文所述之劑量方案投予。在一個實施態樣中，免疫調節劑為以約500 mg至約1000 mg投予之阿替珠單抗(例如約500 mg、約

550 mg、約600 mg、約650 mg、約700 mg、約750 mg、約800 mg、約850 mg、約900 mg、約950 mg或約1000 mg)。在一個實施態樣中，免疫調節劑為以約840 mg投予之阿替珠單抗。在一個實施態樣中，免疫調節劑為以每兩週約500 mg至約1000 mg投予一次之阿替珠單抗(例如約500 mg、約550 mg、約600 mg、約650 mg、約700 mg、約750 mg、約800 mg、約850 mg、約900 mg、約950 mg或約1000 mg)。在一個實施態樣中，免疫調節劑為以每兩週約840 mg投予一次之阿替珠單抗。

【0320】在一個實施態樣中，普賴蘇係根據本文所述之劑量方案投予。在一個實施態樣中，普賴蘇係以約1 mg至約10 mg投予(例如約1 mg、約2 mg、約3 mg、約4 mg、約5 mg、約6 mg、約7 mg、約8 mg、約9 mg或約10 mg)。在一個實施態樣中，普賴蘇係以約5 mg投予。在一個實施態樣中，普賴蘇係以每天約1 mg至約10 mg投予兩次(例如約1 mg、約2 mg、約3 mg、約4 mg、約5 mg、約6 mg、約7 mg、約8 mg、約9 mg或約10 mg)。在一個實施態樣中，普賴蘇係以每天約5 mg投予兩次。

【0321】在一個實施態樣中，如本文所述之有絲分裂抑制劑係根據本文所述之劑量方案投予。在一個實施態樣中，有絲分裂抑制劑為以約60 mg/m^2至約120 mg/m^2投予之太平洋紫杉醇(例如約60 mg/m^2、約80 mg/m^2、約100 mg/m^2或約120 mg/m^2)。在一個實施態樣中，有絲分裂抑制劑為以約80 mg/m^2投予之太平洋紫杉醇。在一個實施態

樣中，有絲分裂抑制劑為以每週約60 mg/m^{2}至約120 mg/m^{2}投予一次為期三週之太平洋紫杉醇(例如約60 mg/m^2、約80 mg/m^2、約100 mg/m^{2}或約120 mg/m^2)，隨後休息一週(亦即在一週期間內不投予太平洋紫杉醇)。在一個實施態樣中，有絲分裂抑制劑為以每週約80 mg/m^{2}投予一次為期三週之太平洋紫杉醇，隨後休息一週(亦即在一週期間內不投予太平洋紫杉醇)。

【0322】在一個實施態樣中，如本文所述之有絲分裂抑制劑係根據本文所述之劑量方案投予。在一個實施態樣中，有絲分裂抑制劑為以約100 mg/m^{2}至約300 mg/m^{2}投予之亞伯杉(例如約100 mg/m^2、約120 mg/m^2、約140 mg/m^2、約160 mg/m^2、約180 mg/m^2、約200 mg/m^2、約220 mg/m^2、約240 mg/m^2、約260 mg/m^2、約280 mg/m^{2}或約300 mg/m^2)。在一個實施態樣中，有絲分裂抑制劑為以約260 mg/m^{2}投予之亞伯杉。在一個實施態樣中，有絲分裂抑制劑為以每三週約100 mg/m^{2}至約300 mg/m^{2}投予一次之亞伯杉(例如約100 mg/m^2、約120 mg/m^2、約140 mg/m^2、約160 mg/m^2、約180 mg/m^2、約200 mg/m^2、約220 mg/m^2、約240 mg/m^2、約260 mg/m^2、約280 mg/m^{2}或約300 mg/m^2)。在一個實施態樣中，有絲分裂抑制劑為以每週約100 mg/m^{2}至約300 mg/m^{2}投予一次為期三週之亞伯杉(例如約100 mg/m^2、約120 mg/m^2、約140 mg/m^2、約160 mg/m^2、約180 mg/m^2、約200 mg/m^2、約220 mg/m^2、約240 mg/m^2、約260 mg/m^2、約280 mg/m^{2}或約300 mg/m^2)，隨後休息一週(亦即

在一週期間內不投予亞伯杉)。在一個實施態樣中，有絲分裂抑制劑為以每三週約260 mg/m^{2}投予一次之亞伯杉。在一個實施態樣中，有絲分裂抑制劑為以每週約100 mg/m^{2}投予一次為期三週之亞伯杉，隨後休息一週。

【0323】在一個實施態樣中，化合物1、化合物2或化合物3係根據本文所述之劑量方案投予。在一個實施態樣中，化合物1、化合物2或化合物3係以約10 mg至約150 mg投予(例如約10 mg、約15 mg、約20 mg、約25 mg、約50 mg、約75 mg、約100 mg、約125 mg或約150 mg)。在一個實施態樣中，化合物1、化合物2或化合物3係以約75 mg投予。在一個實施態樣中，化合物1、化合物2或化合物3係以每天約10 mg至約150 mg投予一次(例如約10 mg、約15 mg、約20 mg、約25 mg、約50 mg、約75 mg、約100 mg、約125 mg或約150 mg)。在一個實施態樣中，化合物1、化合物2或化合物3係以每天約75 mg投予一次。

【0324】在一個實施態樣中，與第二治療劑組合的化合物3係以每天約10 mg至約150 mg投予一次，且該化合物3視需要另外與如下的其他治療劑組合：

以每天約80 mg至約240 mg投予一次之恩雜魯胺，或

以每天約250 mg至約1200 mg投予一次之阿比特龍，或

以每兩週或每四週約250 mg至約500 mg投予一次之氟維司群，或

以每兩週或每四週約500 mg投予一次之氟維司群，或

以每兩週約500 mg投予一次，隨後以每四週投予一次之氟維司群，或

以每兩週或每四週約250 mg投予一次之氟維司群，或

以每兩週約250 mg投予一次，隨後以每四週一次之氟維司群，或

以每天約1 mg至約10 mg投予一次之來曲唑，或

以每天約1 mg至約10 mg投予一次之阿那曲唑，或

以每天約75 mg至約200 mg投予一次之帕博西里，或

以每天約200 mg至約600 mg投予一次之利伯西利，或

以每天約100 mg至約300 mg投予兩次之阿貝瑪西利，或

以每天約100 mg至約300 mg投予兩次之奧拉帕尼，或

以每天約100 mg至約300 mg投予一次之尼拉帕尼，或

以每天約300 mg至約600 mg投予兩次之茹卡帕瑞，或

以每天約0.25 mg至約1 mg投予一次之塔拉唑帕布，或

以每三週約100 mg至約300 mg投予一次之緹勒珠單抗，

以每兩週約500 mg至約1000 mg投予一次之阿替珠單抗，或

以每週約60 mg/m^2至約120 mg/m^2投予一次為期三週，隨後休息一週之太平洋紫杉醇，或

以每三週約100 mg/m^2至約300 mg/m^2投予一次之亞伯杉，或

以每週約100 mg/m^{2}至約300 mg/m^{2}投予一次為期三週，隨後休息一週之亞伯杉，或

以每天約250 mg至約1200 mg投予一次之阿比特龍，及以每天約1 mg至約10 mg投予兩次之普賴蘇，或

以每週約60 mg/m^{2}至約120 mg/m^{2}投予一次為期三週，隨後休息一週之太平洋紫杉醇，及以每三週約100 mg至約300 mg投予一次之緹勒珠單抗，或

以每三週約100 mg/m^{2}至約300 mg/m^{2}投予一次之亞伯杉，及以每三週約100 mg至約300 mg投予一次之緹勒珠單抗，或

以每週約100 mg/m^{2}至約300 mg/m^{2}投予一次為期三週，隨後休息一週之亞伯杉，及以每三週約100 mg至約300 mg投予一次之緹勒珠單抗，或

以每週約60 mg/m^{2}至約120 mg/m^{2}投予一次為期三週，隨後休息一週之太平洋紫杉醇，及以每兩週約500 mg至約1000 mg投予一次之阿替珠單抗，或

以每三週約100 mg/m^{2}至約300 mg/m^{2}投予一次之亞伯杉，及以每兩週約500 mg至約1000 mg投予一次之阿替珠單抗，或

以每週約100 mg/m^{2}至約300 mg/m^{2}投予一次為期三週，隨後休息一週之亞伯杉，及以每兩週約500 mg至約1000 mg投予一次之阿替珠單抗。

【0325】在一個實施態樣中，與第二治療劑組合之化合物3係以每天約75 mg投予一次，且該化合物3視需要另

外與如下的其他治療劑組合：

以每天約80 mg至約240 mg投予一次之恩雜魯胺，或

以每天約250 mg至約1200 mg投予一次之阿比特龍，或

以每兩週或每四週約250 mg至約500 mg投予一次之氟維司群，或

以每兩週或每四週約500 mg投予一次之氟維司群，或

以每兩週約500 mg投予一次，隨後以每四週投予一次之氟維司群，或

以每兩週或每四週約250 mg投予一次之氟維司群，或

以每兩週約250 mg投予一次，隨後以每四週投予一次之氟維司群，或

以每天約1 mg至約10 mg投予一次之來曲唑，或

以每天約1 mg至約10 mg投予一次之阿那曲唑，或

以每天約75 mg至約200 mg投予一次之帕博西里，或

以每天約200 mg至約600 mg投予一次之利伯西利，或

以每天約100 mg至約300 mg投予兩次之阿貝瑪西利，或

以每天約100 mg至約300 mg投予一次之奧拉帕尼，或

以每天約100 mg至約300 mg投予兩次之奧拉帕尼，或

以每天約100 mg至約300 mg投予一次之尼拉帕尼，或

以每天約300 mg至約600 mg投予兩次之茹卡帕瑞，或

以每天約0.25 mg至約1 mg投予一次之塔拉唑帕布，或

以每三週約100 mg至約300 mg投予一次之緹勒珠單

抗，

以每兩週約500 mg至約1000 mg投予一次之阿替珠單抗，或

以每週約60 mg/m^{2}至約120 mg/m^{2}投予一次為期三週，隨後休息一週之太平洋紫杉醇，或

以每三週約100 mg/m^{2}至約300 mg/m^{2}投予一次之亞伯杉，或

以每週約100 mg/m^{2}至約300 mg/m^{2}投予一次為期三週，隨後休息一週之亞伯杉，或

以每天約250 mg至約1200 mg投予一次之阿比特龍，及以每天約1 mg至約10 mg投予兩次之普賴蘇，或

以每週約60 mg/m^{2}至約120 mg/m^{2}投予一次為期三週，隨後休息一週之太平洋紫杉醇，及以每三週約100 mg至約300 mg投予一次之緹勒珠單抗，或

以每三週約100 mg/m^{2}至約300 mg/m^{2}投予一次之亞伯杉，及以每三週約100 mg至約300 mg投予一次之緹勒珠單抗，或

以每週約100 mg/m^{2}至約300 mg/m^{2}投予一次為期三週，隨後休息一週之亞伯杉，及以每三週約100 mg至約300 mg投予一次之緹勒珠單抗，或

以每週約60 mg/m^{2}至約120 mg/m^{2}投予一次為期三週，隨後休息一週之太平洋紫杉醇，及以每兩週約500 mg至約1000 mg投予一次之阿替珠單抗，或

以每三週約100 mg/m^{2}至約300 mg/m^{2}投予一次之亞伯

杉，及以每兩週約500 mg至約1000 mg投予一次之阿替珠單抗，或

以每週約100 mg/m^{2}至約300 mg/m^{2}投予一次為期三週，隨後休息一週之亞伯杉，及以每兩週約500 mg至約1000 mg投予一次之阿替珠單抗。

【0326】在一個實施態樣中，與第二治療劑組合之化合物3係以每天約75 mg投予一次，且該化合物3視需要另外與如下的其他治療劑組合：

以每天約160 mg投予一次之恩雜魯胺，或

以每天約1000 mg投予一次之阿比特龍，或

以每兩週或每四週約250 mg至約500 mg投予一次之氟維司群，或

以每兩週或每四週約500 mg投予一次之氟維司群，或

以每兩週約500 mg投予一次，隨後以每四週投予一次之氟維司群，或

以每兩週或每四週約250 mg投予一次之氟維司群，或

以每兩週約250 mg投予一次，隨後以每四週投予一次之氟維司群，或

以每天約2.5 mg投予一次之來曲唑，或

以每天約1 mg投予一次之阿那曲唑，或

以每天約125 mg投予一次之帕博西里，或

以每天約600 mg投予一次之利伯西利，

以每天約150 mg至約200 mg投予兩次之阿貝瑪西利，

以每三週約200 mg投予一次之緹勒珠單抗，

以每兩週約840 mg投予一次之阿替珠單抗，或

以每週約80 mg/m^{2}投予一次為期三週，隨後休息一週之太平洋紫杉醇，或

以每三週約260 mg/m^{2}投予一次之亞伯杉，或

以每週約100 mg/m^{2}投予一次為期三週，隨後休息一週之亞伯杉，或

以每天約1000 mg投予一次之阿比特龍，及以每天約5 mg投予兩次之普賴蘇，或

以每週約80 mg/m^{2}投予一次為期三週，隨後休息一週之太平洋紫杉醇，及以每三週約200 mg投予一次之緹勒珠單抗，或

以每三週約260 mg/m^{2}投予一次之亞伯杉，及以每三週約200 mg投予一次之緹勒珠單抗，或

以每週約100 mg/m^{2}投予一次為期三週，隨後休息一週之亞伯杉，及以每三週約200 mg投予一次之緹勒珠單抗，或

以每週約80 mg/m^{2}投予一次為期三週，隨後休息一週之太平洋紫杉醇，及以每兩週約840 mg投予一次之阿替珠單抗，或

以每三週約260 mg/m^{2}投予一次之亞伯杉，及以每兩週約840 mg投予一次之阿替珠單抗，或

以每週約100 mg/m^{2}投予一次為期三週，隨後休息一週之亞伯杉，及以每兩週約840 mg投予一次之阿替珠單抗。

【0327】劑量方案可包括以每天投予至少一週，停止投予至少一週，且接著以每天投予至少又一週。例如，以每天投予本發明化合物至少一週，第二週不投予本發明化合物，接著至少第三週以每天投予本發明化合物。

【0328】劑量方案可包括例如以本文所揭示之給藥方案投予至少一週、至少兩週、至少三週、至少四週、至少五週、至少六週、至少七週、至少八週、至少十週、至少十二週、至少十六週、至少六個月、至少八個月、至少十二個月、至少十八個月、至少兩年、至少五年或至少十年。

【0329】本申請案之實施態樣包括其中治療劑(例如化合物1、化合物2、化合物3或至少一種第二治療劑)係以每週投予1至7次的實例。在一些實施態樣中，至少一種第二治療劑係連續投予幾天。

【0330】本申請案之實施態樣包括其中治療劑(例如化合物1、化合物2、化合物3或至少一種第二治療劑)係以每週投予2至7次的實例。在一些實施態樣中，治療劑(例如化合物1、化合物2、化合物3或至少一種第二治療劑)係連續投予幾天。

【0331】本申請案之實施態樣包括其中治療劑(例如化合物1、化合物2、化合物3或至少一種第二治療劑)係以每週投予2至6次的實例。在一些實施態樣中，治療劑(例如化合物1、化合物2、化合物3或至少一種第二治療劑)係以每週投予2至5次。在一些實施態樣中，治療劑(例如化

合物1、化合物2、化合物3或至少一種第二治療劑)係以每週投予2至4次。在一些實施態樣中，治療劑(例如化合物1、化合物2、化合物3或至少一種第二治療劑)係以每週投予2至3次。在一些實施態樣中，治療劑(例如化合物1、化合物2、化合物3或至少一種第二治療劑)係連續投予幾天。

【0332】本申請案之實施態樣包括其中治療劑(例如化合物1、化合物2、化合物3或至少一種第二治療劑)係以每週投予3至6次的實例。在一些實施態樣中，治療劑(例如化合物1、化合物2、化合物3或至少一種第二治療劑係以每週投予3至5次。在一些實施態樣中，治療劑(例如化合物1、化合物2、化合物3或至少一種第二治療劑係以每週投予3至4次。在一些實施態樣中，治療劑(例如化合物1、化合物2、化合物3或至少一種第二治療劑)係連續投予幾天。

【0333】本申請案之實施態樣包括其中治療劑(例如化合物1、化合物2、化合物3或至少一種第二治療劑)係以每週投予4至6次的實例。在一些實施態樣中，治療劑(例如化合物1、化合物2、化合物3或至少一種第二治療劑)係以每週投予4至5次。在一些實施態樣中，治療劑(例如化合物1、化合物2、化合物3或至少一種第二治療劑)係連續投予幾天。

【0334】本申請案之實施態樣包括其中治療劑(例如化合物1、化合物2、化合物3或至少一種第二治療劑)係以

每週投予5至6次的實例。在一些實施態樣中，治療劑(例如化合物1、化合物2、化合物3或至少一種第二治療劑)係連續投予幾天。

【0335】本申請案之實施態樣包括其中治療劑(例如化合物1、化合物2、化合物3或至少一種第二治療劑)係以每週投予至少2次的實例。在一些實施態樣中，治療劑(例如化合物1、化合物2、化合物3或至少一種第二治療劑)係連續投予幾天。

【0336】本申請案之實施態樣包括其中治療劑(例如化合物1、化合物2、化合物3或至少一種第二治療劑)係以每週投予至少3次的實例。在一些實施態樣中，治療劑(例如化合物1、化合物2、化合物3或至少一種第二治療劑)係連續投予幾天。

【0337】本申請案之實施態樣包括其中治療劑(例如化合物1、化合物2、化合物3或至少一種第二治療劑)係以每週投予至少4次的實例。在一些實施態樣中，治療劑(例如化合物1、化合物2、化合物3或至少一種第二治療劑)係連續投予幾天。

【0338】本申請案之實施態樣包括其中治療劑(例如化合物1、化合物2、化合物3或至少一種第二治療劑)係以每週投予至少5次的實例。在一些實施態樣中，治療劑(例如化合物1、化合物2、化合物3或至少一種第二治療劑)係連續投予幾天。

【0339】本申請案之實施態樣包括其中治療劑(例如

化合物1、化合物2、化合物3或至少一種第二治療劑)係以每週投予至少6次的實例。在一些實施態樣中，治療劑(例如化合物1、化合物2、化合物3或至少一種第二治療劑)係連續投予幾天。

【0340】本申請案之實施態樣包括其中化合物1、化合物2或化合物3係以每週投予1至7次及至少一種第二治療劑係連續投予幾天的實例。

【0341】本申請案之實施態樣包括其中化合物1、化合物2或化合物3係以每週投予2至7次及至少一種第二治療劑係連續投予幾天的實例。

【0342】本申請案之實施態樣包括其中化合物1、化合物2或化合物3係以每週投予2至6次及至少一種第二治療劑係連續投予幾天的實例。在一些實施態樣中，化合物1、化合物2或化合物3係以每週投予2至5次及至少一種第二治療劑係連續投予幾天。在一些實施態樣中，化合物1、化合物2或化合物3係以每週投予2至4次及至少一種第二治療劑係連續投予幾天。在一些實施態樣中，化合物1、化合物2或化合物3係以每週投予2至3次及及至少一種第二治療劑係連續投予幾天。

【0343】本申請案之實施態樣包括其中化合物1、化合物2或化合物3係以每週投予3至6次及至少一種第二治療劑係連續投予幾天的實例。在一些實施態樣中，化合物1、化合物2或化合物3係以每週投予3至5次及至少一種第二治療劑係連續投予幾天。在一些實施態樣中，化合物

1、化合物2或化合物3係以每週投予3至4次及至少一種第二治療劑係連續投予幾天。

【0344】本申請案之實施態樣包括其中化合物1、化合物2或化合物3係以每週投予4至6次及至少一種第二治療劑係連續投予幾天的實例。在一些實施態樣中，化合物1、化合物2或化合物3係以每週投予4至5次及至少一種第二治療劑係連續投予幾天。

【0345】本申請案之實施態樣包括其中化合物1、化合物2或化合物3係以每週投予5至6次及至少一種第二治療劑係連續投予幾天的實例。

【0346】本申請案之實施態樣包括其中化合物1、化合物2或化合物3係以每週投予1至7次及至少一種第二治療劑係以每天投予一次的實例。

【0347】本申請案之實施態樣包括其中化合物1、化合物2或化合物3係以每週投予2至7次及至少一種第二治療劑係以每天投予一次的實例。

【0348】本申請案之實施態樣包括其中化合物1、化合物2或化合物3係以每週投予2至6次及至少一種第二治療劑係以每天投予一次的實例。在一些實施態樣中，化合物1、化合物2或化合物3係以每週投予2至5次及至少一種第二治療劑係以每天投予一次。在一些實施態樣中，化合物1、化合物2或化合物3係以每週投予2至4次及至少一種第二治療劑係以每天投予一次。在一些實施態樣中，化合物1、化合物2或化合物3係以每週投予2至3次及至少一種第

二治療劑係以每天投予一次。

【0349】本申請案之實施態樣包括其中化合物1、化合物2或化合物3係以每週投予3至6次及至少一種第二治療劑係以每天投予一次的實例。在一些實施態樣中，化合物1、化合物2或化合物3係以每週投予3至5次及至少一種第二治療劑係以每天投予一次。在一些實施態樣中，化合物1、化合物2或化合物3係以每週投予3至4次及至少一種第二治療劑係以每天投予一次。

【0350】本申請案之實施態樣包括其中化合物1、化合物2或化合物3係以每週投予4至6次及至少一種第二治療劑係以每天投予一次的實例。在一些實施態樣中，化合物1、化合物2或化合物3係以每週投予4至5次及至少一種第二治療劑係以每天投予一次。

【0351】本申請案之實施態樣包括其中化合物1、化合物2或化合物3係以每週投予5至6次及至少一種第二治療劑係以每天投予一次的實例。

【0352】本申請案之實施態樣包括其中化合物1、化合物2或化合物3係以每週投予1至7次及至少一種第二治療劑係以每週投予一或兩次的實例。

【0353】本申請案之實施態樣包括其中化合物1、化合物2或化合物3係以每週投予2至7次及至少一種第二治療劑係以每週投予一或兩次的實例。

【0354】本申請案之實施態樣包括其中化合物1、化合物2或化合物3係以每週投予2至6次及至少一種第二治療

劑係以每週投予一或兩次的實例。在一些實施態樣中，化合物1、化合物2或化合物3係以每週投予2至5次及至少一種第二治療劑係以每週投予一或兩次。在一些實施態樣中，化合物1、化合物2或化合物3係以每週投予2至4次及至少一種第二治療劑係以每週投予一或兩次。在一些實施態樣中，化合物1、化合物2或化合物3係以每週投予2至3次及至少一種第二治療劑係以每週投予一或兩次。

【0355】本申請案之實施態樣包括其中化合物1、化合物2或化合物3係以每週投予3至6次及至少一種第二治療劑係以每週投予一或兩次的實例。在一些實施態樣中，化合物1、化合物2或化合物3係以每週投予3至5次及至少一種第二治療劑係以每週投予一或兩次。在一些實施態樣中，化合物1、化合物2或化合物3係以每週投予3至4次及至少一種第二治療劑係以每週投予一或兩次。

【0356】本申請案之實施態樣包括其中化合物1、化合物2或化合物3係以每週投予4至6次及至少一種第二治療劑係以每週投予一或兩次的實例。在一些實施態樣中，化合物1、化合物2或化合物3係以每週投予4至5次及至少一種第二治療劑係以每週投予一或兩次。

【0357】本申請案之實施態樣包括其中化合物1、化合物2或化合物3係以每週投予5至6次及至少一種第二治療劑係以每週投予一或兩次的實例。

【0358】本申請案之實施態樣包括其中治療劑(例如化合物1、化合物2、化合物3或至少一種第二治療劑)係以

每週投予至少2次的實例。在一些實施態樣中，治療劑(例如化合物1、化合物2、化合物3或至少一種第二治療劑)係連續投予幾天。

【0359】本申請案之實施態樣包括其中治療劑(例如化合物1、化合物2、化合物3或至少一種第二治療劑)係以每週投予至少3次的實例。在一些實施態樣中，治療劑(例如化合物1、化合物2、化合物3或至少一種第二治療劑)係連續投予幾天。

【0360】本申請案之實施態樣包括其中治療劑(例如化合物1、化合物2、化合物3或至少一種第二治療劑)係以每週投予至少4次的實例。在一些實施態樣中，治療劑(例如化合物1、化合物2、化合物3或至少一種第二治療劑)係連續投予幾天。

【0361】本申請案之實施態樣包括其中治療劑(例如化合物1、化合物2、化合物3或至少一種第二治療劑)係以每週投予至少5次的實例。在一些實施態樣中，治療劑(例如化合物1、化合物2、化合物3或至少一種第二治療劑)係連續投予幾天。

【0362】本申請案之實施態樣包括其中治療劑(例如化合物1、化合物2、化合物3或至少一種第二治療劑)係以每週投予至少6次的實例。在一些實施態樣中，治療劑(例如化合物1、化合物2、化合物3或至少一種第二治療劑)係連續投予幾天。

【0363】本申請案之實施態樣包括其中化合物1、化

合物2或化合物3係以每週連續幾天投予至少2次的實例。在進一步的實施態樣中，化合物1、化合物2或化合物3係連續投予幾天。在進一步的實施態樣中，至少一種第二治療劑係以每天投予一次。

【0364】本申請案之實施態樣包括其中化合物1、化合物2或化合物3係以每週連續幾天投予至少3次的實例。在進一步的實施態樣中，化合物1、化合物2或化合物3係連續投予幾天。在進一步的實施態樣中，至少一種第二治療劑係以每天投予一次。

【0365】本申請案之實施態樣包括其中化合物1、化合物2或化合物3係以每週連續幾天投予至少4次的實例。在進一步的實施態樣中，化合物1、化合物2或化合物3係連續投予幾天。在進一步的實施態樣中，至少一種第二治療劑係以每天投予一次。

【0366】本申請案之實施態樣包括其中化合物1、化合物2或化合物3係以每週連續幾天投予至少5次的實例。在進一步的實施態樣中，化合物1、化合物2或化合物3係連續投予幾天。在進一步的實施態樣中，至少一種第二治療劑係以每天投予一次。

【0367】本申請案之實施態樣包括其中化合物1、化合物2或化合物3係以每週連續幾天投予至少6次的實例。在進一步的實施態樣中，化合物1、化合物2或化合物3係連續投予幾天。在進一步的實施態樣中，至少一種第二治療劑係以每天投予一次。

【0368】本申請案之實施態樣包括其中化合物1、化合物2或化合物3係以每週連續幾天投予至少2次的實例。在進一步的實施態樣中，化合物1、化合物2或化合物3係連續投予幾天。在進一步的實施態樣中，至少一種第二治療劑係以每週投予一或兩次。

【0369】本申請案之實施態樣包括其中化合物1、化合物2或化合物3係以每週連續幾天投予至少3次的實例。在進一步的實施態樣中，化合物1、化合物2或化合物3係連續投予幾天。在進一步的實施態樣中，至少一種第二治療劑係以每週投予一或兩次。

【0370】本申請案之實施態樣包括其中化合物1、化合物2或化合物3係以每週連續幾天投予至少4次的實例。在進一步的實施態樣中，化合物1、化合物2或化合物3係連續投予幾天。在進一步的實施態樣中，至少一種第二治療劑係以每週投予一或兩次。

【0371】本申請案之實施態樣包括其中化合物1、化合物2或化合物3係以每週連續幾天投予至少5次的實例。在進一步的實施態樣中，化合物1、化合物2或化合物3係連續投予幾天。在進一步的實施態樣中，至少一種第二治療劑係以每週投予一或兩次。

【0372】本申請案之實施態樣包括其中化合物1、化合物2或化合物3係以每週連續幾天投予至少6次的實例。在進一步的實施態樣中，化合物1、化合物2或化合物3係連續投予幾天。在進一步的實施態樣中，至少一種第二治

療劑係以每週投予一或兩次。

【0373】本申請案之實施態樣包括包含根據本文所述之劑量方案中任一者投予之其他治療劑的實例。在一些實施態樣中，其他治療劑為第二治療劑，諸如那些如本文所述者。在一些實施態樣中，其他治療劑為額外的治療劑，諸如本文所述之化學治療劑。

【0374】用於調配及投予本申請案所揭示之化合物的技術可見於*Remington: the Science and Practice of Pharmacy*, 19th edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995)中。在一實施態樣中，本文所述之化合物及其醫藥上可接受之鹽係與醫藥上可接受之載劑或稀釋劑組合用於醫藥製劑中。適合的醫藥上可接受之載劑包括惰性固體填充劑或稀釋劑及無菌水性或有機溶液。化合物係以足夠提供在本文所述範圍內的所欲劑量之量存在於此等醫藥組成物中。本文所使用之所有百分比及比率皆以重量計，除非另有其他指示。本發明之其他特徵及優點係自不同的實施例顯而易見。所提供的實施例係例證可用於實施本發明之不同組分及方法。實施例不限於所請求之申請案。熟習本技術領域者可以本發明為基礎鑑定及使用可用於實施本發明之其他組分及方法。

實施例

實施例1：材料及方法

試劑

【0375】阿那曲唑、氟維司群及恩雜魯胺係購自SelleckChem。用於活體內研究之化合物3係根據本文所述之合成流程於0.01 M磷酸(pH 2.25±0.15)或0.5%之甲基纖維素400 cP中製備。抗PD-1抗體係購自BioXcell且於磷酸鹽緩衝之鹽水中製備。將用於試管內研究之化合物3溶解於DMSO中。

功效研究

【0376】將用於化合物3與抗PD-1抗體之組合的雌性BALB/c (BALB/cByJ)小鼠經皮下以CT-26小鼠結腸腫瘤細胞接種且投予化合物3 (30 mg/kg，連續投予5天，休息2天)與抗PD-1抗體(每隔5天一次)之組合或投予單一劑10天。

細胞培養

【0377】將癌細胞系根據製造商的建議維持在37℃下於5% CO_2之加濕氛圍中。

西方墨點法分析

【0378】蛋白質係使用SDS-PAGE，隨後以免疫墨點自提取物提取且解析。評定p-AKT(S473)、AR及經切割之PARP。使用FuJiFilm LAS 3000拍攝影像。

MTS增生檢定法

【0379】將細胞以每一孔的最適化數量接種於96孔組織培養盤中的130 μL完全生長培養基中，經隔夜培育且接著以限定濃度的化合物3及用於組合研究之其他化合物處理。

【0380】將MTS試劑(18.4 mg/mL)與PMS (0.92 mg/mL)以20:1之比的30微升混合物添加至各孔中，且將盤在37℃下於5% CO_2培育4小時。吸收度係在490 nM下使用Victor微盤讀取機測量。

測定組合指數

【0381】組合指數(CI)係使用周-塔拉利(Chou-Talalay)方法測定，應用下列的截斷點：強協同作用：CI≤0.3；協同作用：CI≤0.85；相加作用：CI>0.85至≤1.2；及拮抗作用：CI>1.2。

實施例2：化合物3與抗PD-1抗體之組合對同基因小鼠腫瘤模式的治療效應

【0382】將用於化合物3與抗PD-1抗體之組合的雌性BALB/c (BALB/cByJ)小鼠經皮下以CT-26小鼠結腸腫瘤細胞接種且投予化合物3 (30 mg/kg，連續投予5天，休息2天)與抗PD-1抗體(每隔5天一次)之組合或投予單一劑10天。

【0383】以化合物3抑制AKT使促腫瘤M2巨噬細胞轉變成抗腫瘤M1巨噬細胞，導致對抗腫瘤之T細胞反應活化

(圖1)。將攜有CT-26小鼠結腸腫瘤之同基因小鼠(BALB/cByJ)以作為單一劑的30 mg/kg之化合物3連續投予5天及休息2天或10 mg/kg之抗PD-1抗體一週投予兩次或以化合物3與抗PD-1抗體之組合投予10天。與單一劑相比，化合物3與抗PD-1抗體之組合在CT-26模式中顯示增強的抗腫瘤活性(圖2)。

實施例3：化合物3與ER拮抗劑之組合對子宮內膜癌細胞的治療效應

【0384】將具有PIK3CA/R1突變細胞系之ER-陽性子宮內膜癌根據製造商的建議維持在37℃下於5% CO_2之加濕氛圍中。將細胞以每一孔的最適化數量接種於96孔組織培養盤中的130 μL完全生長培養基中，經隔夜培育且接著以限定濃度的化合物3及額外的治療劑處理。

【0385】在處理後，收集用於MTS檢定之細胞以測定對細胞增生的治療效應。將MTS試劑(18.4 mg/mL)與PMS(0.92 mg/mL)以20:1之比的30微升混合物添加至各孔中，且將盤在37℃下於5% CO_2中培育4小時。吸收度係在490 nM下使用Victor微盤讀取機測量。化合物3與阿那曲唑或氟維司群之組合在ER-陽性子宮內膜癌細胞中顯示增強的抗增生活性(圖3A至3D)。

實施例4：化合物3與恩雜魯胺之組合對前列腺癌細胞的治療效應

【0386】將LNCaP前列腺癌細胞根據製造商的建議維持在37℃下於5% CO_2之加濕氛圍中。將細胞以每一孔的最適化數量接種於96孔組織培養盤中的130μL完全生長培養基中，經隔夜培育且接著以限定濃度的化合物3及額外的治療劑處理。化合物3與恩雜魯胺之組合研究係在缺乏PTEN之LNCaP前列腺癌細胞中執行。將細胞以化合物3與恩雜魯胺之組合或單一劑處理。

【0387】在處理後，收集用於MTS檢定之細胞以測定對細胞增生的治療效應。將MTS試劑(18.4 mg/mL)與PMS(0.92 mg/mL)以20:1之比的30微升混合物添加至各孔中，且將盤在37℃下於5% CO_2中培育4小時。吸收度係在490 nM下使用Victor微盤讀取機測量。另外，執行西方墨點以測量雄性素受體(AR)及AKT途徑抑制作用。化合物3與恩雜魯胺之組合在LNCaP前列腺癌細胞中顯示增強的抗增生活性和雄性素受體(AR)及AKT途徑抑制作用(圖4和圖5)。

實施例5：化合物3與PARP抑制劑、CDK4/6抑制劑、氟維司群及太平洋紫杉醇之組合的試管內及活體內效應

【0388】試管內抗增生性研究係使用MTS或Celltiter-Glo作為單一劑或與其他治療劑之組合執行。組合指數係基於周-塔拉利(Chou-Talalay)方法計算。試管內功效係在源於患者之含有AKT1-E17K突變的ER+乳癌細胞或PIK3CA突變的乳癌細胞之乳癌腫瘤中測試。反相蛋白陣列(RPPA)係在異種移植腫瘤組織上執行。

【0389】化合物3與PARP抑制劑之組合在MDA-MB-468乳癌細胞中展現增強的抗增生活性。化合物3與奧拉帕尼之組合亦抑制MDA-MB-231及HCC1143細胞中的非錨定依賴性生長。與單一劑相比，化合物3與CDK4/6抑制劑(利伯西利)之組合證明卓越的細胞生長抑制作用。在大多數的組合濃度點觀察到協同效應。在具有HCC-1954乳癌細胞之異種移植模式的活體內功效研究中，與單獨的化合物3 (46%)或單獨的太平洋紫杉醇(44%)相比，以25 mg/kg之化合物3與15 mg/kg之太平洋紫杉醇的組合治療在3週治療後顯示具有(89%)的TGI之增強的抗腫瘤活性。此外，使用源於雌性素受體陽性患者之錨定AKT1-E17K突變的腫瘤異種移植模式評定化合物3與氟維司群或帕博西里或兩種劑之組合的效應。與化合物3之69%、氟維司群之68%及帕博西里之38%相比，以25 mg/kg之化合物3與2.5 mg/kg之氟維司群或50 mg/kg之帕博西里之組合分別致力91%或93%之腫瘤生長抑制。當三種劑組合時，則觀察到腫瘤消退(TGI >100%)。為了理解涉及組合效應卓越性之分子機制，正在執行來自異種移植腫瘤組織之RPPA研究以評定幾個關鍵途徑的任何變化。

【0390】化合物3 (高效力及高選擇性下一代AKT抑制劑)可與各種治療劑於試管內及或活體內組合，包括PARP抑制劑、ER拮抗劑、CDK4/6抑制劑及化學治療劑。

實施例6：化合物3與氟維司群之組合的活體內效應

【0391】將雌性無胸腺裸鼠(J:NU(Foxn1^{nu})以源自START ER+患者之具有AKTE17K突變的腫瘤細胞接種，且投予作為單一劑之化合物3 (25 mg/kg，連續投予5天，休息2天)、氟維司群(2.5 mg平穩體積劑量(flat-volume dose)，QD)或化合物3與氟維司群之組合。腫瘤體積係以每三天測量為期31天且以平均 ± S.E.M.表示(圖6)。體重係以每三天測量為期31天且以平均值表示(圖7)。與單獨的化合物3或氟維司群相比，化合物3與氟維司群之組合展現增強的抗腫瘤活性。

實施例7：化合物3與氟維司群或/及帕博西里之組合的活體內效應

【0392】將雌性無胸腺裸鼠(J:NU(Foxn1^{nu})以源自START患者之具有ER+、AKTE17K突變的腫瘤細胞接種，且投予作為單一劑之化合物3 (25 mg/kg，連續投予5天，休息2天)、氟維司群(2.5 mg平穩體積劑量，QD)或帕博西里(50 mg/kg，QD)或化合物3與氟維司群或/及帕博西里之組合。腫瘤體積係以每三天測量為期31天且以平均 ± S.E.M.表示(圖8)。體重係以每三天測量為期31天且以平均值表示(圖9)。與單獨的化合物3、氟維司群或帕博西里相比，化合物3與氟維司群及/或帕博西里之組合展現增強的抗腫瘤活性，以化合物3、氟維司群與帕博西里之三重組合顯示最高的腫瘤生長抑制作用。

實施例8：化合物3與PARP抑制劑之組合於MDA-MB-468細胞中的效應

【0393】將MDA-MB-468細胞(6000個)維持在37℃下於5% CO_2之加濕氛圍中，且接著以每一孔的最適化數量接種於96孔組織培養盤中，經隔夜培育且接著以限定濃度的化合物3 (1 μM)及奧拉帕尼(1 μM，圖10A)、塔拉唑帕布(1 μM，圖10B)或茹卡帕瑞(1 μM，圖10C)處理。在以化合物3與奧拉帕尼或茹卡帕瑞之組合培育5天後，或在以化合物3與塔拉唑帕布之組合培育3天後，將MTS試劑(18.4 mg/mL)與PMS (0.92 mg/mL)以20:1之比的30微升混合物添加至各孔中，且將盤在37℃下於5% CO_2中培育4小時。吸收度係在490 nM下使用Victor微盤讀取機測量。結果係以單一劑或兩種劑重複6次的相對細胞生長(%) = OD (經處理) - OD (對照)/OD (未經處理) - OD (對照) x 100呈現。執行統計分析(*t*試驗)以比較來自組合相對於單一劑之數據。少於0.05之*p*值被認為統計上的顯著性，且少於0.01之*p*值被認為統計上的高顯著性。化合物3與各PARP抑制劑(奧拉帕尼、塔拉唑帕布及茹卡帕瑞)之組合在乳癌細胞系中顯示協同效應。

實施例9：化合物3與奧拉帕尼在非錨定依賴性生長的HCC1143和MDA-MB-231乳癌細胞中之組合效應

【0394】將5,000個細胞再懸浮於加上2%之基質膠(matrigel)的25 μL適當介質中且接種在96孔盤中的三十六

(36)個經基質膠包覆之孔中。將細胞在37℃下培育三天以容許三維結構的形成。在接種人類腫瘤細胞系後三(3)天，將四種腫瘤細胞系之各者的孔以媒劑、單一劑或組合重複處理三次。在處理後，將細胞在37℃下培育七(7)天。使用10倍放大的相位差顯微術以雙盲方式拍攝影像(圖11A至11H)。與單一劑相比，化合物3與奧拉帕尼之組合顯示增強的非錨定依賴性生長抑制。

實施例10：來自化合物3與氟維司群或/及帕博西里之活體內組合的腫瘤組織之反相蛋白陣列分析

【0395】將組織溶解樣品連續稀釋兩倍以得到5種稀釋液(未稀釋、1:2、1:4、1:8、1:16)且以11 x 11格式配置在經硝基纖維素包覆之載片上。接著樣品點藉由基於酪胺醯胺(tyramide)之信號放大方法而以抗體探測，且藉由DAB比色反應產生染色之載片而顯現。將染色之載片在TissueScope掃描器上掃描以產生16位tiff影像。將tiff影像中的樣品點以Array-Pro分析儀鑑定且量化彼之密度。各樣品的相對蛋白質濃度係藉由使用各抗體的「標準曲線」外插自5種稀釋樣品點之密度所產生之各稀釋曲線來測定。SuperCurve係由Bioinformatics編寫之R的程式碼建構。將所有相對磷蛋白質及蛋白質濃度數據點以蛋白質裝填歸一化且轉換成線性值。化合物3與氟維司群、帕博西里或兩者之組合顯示增強與雌性素受體及細胞週期有關的途徑抑制作用(表7)。

表7：化合物3與氟維司群或帕博西里組合時的蛋白質變化

	治療						
蛋白質	媒劑	氟維司群	帕博西里	化合物3	化合物3+ 氟維司群	化合物3+ 帕博西里	三重 組合
pAkt (S473)	3.42	4.94	4.00	0.69	0.69	0.94	0.62
pAkt(T308)	1.78	2.20	1.79	0.94	0.78	0.94	0.83
週期蛋白 **B1**	1.68	1.70	1.11	1.36	0.63	0.45	0.41
pNDRG1(T346)	1.24	1.68	1.05	1.08	0.84	0.90	0.88
pS6(S235/S236)	1.07	1.61	2.10	0.70	0.84	0.55	0.51
p90RSK(T573)	1.48	1.70	1.01	1.39	0.91	0.75	0.74
pCDK1(T14)	1.40	1.30	1.12	1.32	0.71	0.62	0.40
pS6(S240/S244)	1.03	1.61	1.95	0.71	0.88	0.61	0.55
TFRC	2.27	1.12	1.70	0.97	0.42	0.90	0.29
PLK1	1.55	1.78	1.09	1.58	0.71	0.49	0.61
MCT4	1.86	1.00	1.34	0.76	0.46	1.04	0.27
ER	1.03	0.72	1.17	1.45	0.84	1.28	0.70

實施例11：化合物3與CDK4/6抑制劑之組合於試管內PIK3CA細胞中的治療效應

【0396】評定化合物3與CDK4/6抑制劑(利伯西利)之組合於試管內的治療效應。將用於MCF-7之2,000個細胞/孔及用於T47D之5000個細胞/孔在不透明的96孔盤中於100 μL適當的培養基中培養。在第二天，以一式兩份添加適當濃度的試驗物品，各細胞系兩個盤。將細胞在37℃下於5% CO_2中培育五天。在五天培養期結束時，根據製造商程序添加Cell titer-Glo且在發光盤讀取機上讀取以評定相對細胞數目及生存力(表8-A、8-B、8-C和8-D)。組合指數係使用Compusyn軟體(www.combosyn.com)計算(表8-E)。化合物3與利伯西利之組合在具有PIK3CA突變的ER陽性乳癌細胞中顯示增強的抗增生活性且展現協同作用。

表8-A：化合物3與利伯西利對MCF-7乳癌細胞之組合治療

利伯西利 (μM)	細胞生長抑制(%)						
10	60.1	62.5	66.8	70.2	70.7	69.7	70.2
3.333	35.7	30.9	35.1	34.0	49.1	65.2	73.0
1.111	20.8	27.0	27.2	38.0	35.5	46.8	66.7
0.3704	21.7	26.8	30.4	39.1	40.5	46.5	59.6
0.1235	22.9	27.3	25.5	25.9	33.2	38.4	54.8
0	0.0	9.0	16.1	15.7	17.5	36.5	47.8
	0	0.3704	1.111	3.333	10	30	100
	化合物 **3 (nM)**						

表8-B：化合物3與利伯西利對MCF-7乳癌細胞之組合指數

利伯西利 (μM)	組合指數 (CI)					
10	0.23	0.14	0.09	0.09	0.11	0.14
3.333	3.04	1.81	2.14	0.41	0.09	0.06
1.111	1.74	1.75	0.49	0.84	0.38	0.10
0.3704	0.62	0.41	0.18	0.26	0.29	0.20
0.1235	0.21	0.35	0.53	0.44	0.63	0.33
	0.3704	1.111	3.333	10	30	100
	化合物 **3** (nM)					

表8-C：化合物3與利伯西利對T47D乳癌細胞之組合治療

利伯西利 (μM)	細胞生長抑制(%)						
10	25.8	28.8	25.4	26.0	31.2	40.9	35.9
3.333	24.1	21.6	25.6	27.0	37.0	41.1	43.5
1.111	11.2	16.4	18.0	22.0	30.8	40.6	41.2
0.3704	12.0	19.8	17.1	25.4	31.5	31.8	33.6
0.1235	5.0	10.0	11.1	23.4	24.8	32.9	31.6
0	0.0	5.8	10.6	10.2	23.2	30.9	33.9
	0	0.3704	1.111	3.333	10	30	100
	化合物 **3** (nM)						

表8-D：化合物3與利伯西利對T47D乳癌細胞之組合指數

利伯西利 (μM)	組合指數 (CI)					
10	0.98	1.51	1.49	0.95	0.49	1.67
3.333	0.83	0.52	0.52	0.24	0.30	0.62
1.111	0.67	0.60	0.48	0.30	0.25	0.73
0.3704	0.15	0.35	0.20	0.23	0.61	1.60
0.1235	0.52	0.79	0.21	0.48	0.52	2.00
	0.3704	1.111	3.333	10	30	100
	化合物 **3** (nM)					

表8-E：組合指數解釋

	CI	≤0.3	強協同作用
0.3 <	CI	≤0.85	協同作用
0.85 <	CI	≤1.2	相加作用
1.2 <	CI	≤3.3	拮抗作用
3.3 <	CI		強拮抗作用

實施例12：化合物3與太平洋紫杉醇於活體內之組合

將雌性BALB/c裸鼠在1至5%之異氟烷麻醉下經皮下以

懸浮於1:1之體積比混合的0.2mL PBS + Matrigel中的5x10^{6}個HCC1954細胞接種。攜腫瘤小鼠以作為單一劑之化合物3 (25 mg/kg，連續投予5天，休息2天)或太平洋紫杉醇(15 mg/kg, QW)或兩種劑之組合給藥。腫瘤體積係以每三天測量且以平均±S.E.M.表示(圖12)。體重係以每三天測量且以平均值表示(圖13)。此研究的數據分析終點係於第21天。與單一劑相比，化合物3與太平洋紫杉醇之組合展現增強的抗腫瘤活性。

實施例13：化合物3於轉移性乳癌(ER+、HER2-、PIK3CA突變和PTEN Null)患者中的效應

【0397】評估化合物3於轉移性乳癌(ER+、HER2-、PIK3CA突變和PTEN Null)患者中的效應(表9-A)。所有患者的疾病控制率(展現部分反應(PR)和疾病進展(PD)的患者數目)為38.2%及針對≥ 25 mg QD之患者為50%。

表9-A.

	所有患者, N = 34, n (%)	針對≥25 mg QD之患者, N = 22, n (%)
完全反應 (CR)	0	0
部分反應 (PR)	2 (5.9)	2 (9.1)
穩定的疾病 (SD)	11 (32.4)	9 (40.9)
疾病進展 (PD)	12 (35.3)	4 (18.2)
無法評估*	9 (26.5)*	7 (31.8)*
疾病控制率**	13 (38.2)	11 (50.0)

*3位患者未抵達彼之第一次治療後腫瘤測量的時間；**PR + PD

【0398】展現部分反應或穩定疾病的第1a期試驗患者的腫瘤類型、突變、劑量水平、先前治療的次數、最好的

反應、治療時間及雌性素受體(ER)、黃體激素受體(PR)和HER2狀態總結於表9-B中。在ER+、PR+和HER2-第IV期乳癌患者中觀察到兩個部分反應。在先前的CDK4/6抑制劑治療失敗的患者中觀察到兩個部分反應。自基線起最好的腫瘤尺寸變化(%)顯示於圖14中。以分別患有PTEN C296fs*2及PIK3CA H1047R突變型乳癌的0015和0020號患者觀察到最大的腫瘤尺寸縮減變化。

表9-B

患者編號	腫瘤類型	突變	劑量水平	先前治療的次數	最好的反應	治療時間(週)	ER, PR, Her2
乳癌							
0015	乳房	PTEN C296fs*2	25 mg QD	8	PR	24	+, +, -
0020	乳房	PIK3CA H1047R	100 mg QD	8	PR	18	+, +, -
0010	乳房	PIK3CA H1047R	25 mg QOD	9	SD	46	+, +, -
0027	乳房	PIK3CA E542K	75 mg QD	7	SD	16+	+, +, -
0013	乳房	PTEN L247fs*5	25 mg QD	8	SD	16	TNBC
0030	乳房	PIK3CA E545K	75 mg QD	3	SD	12+	TNBC
0024	乳房	AKT1E17K	100mg QD	5	SD	6	+, +, -
子宮內膜癌							
0014^	子宮內膜	AKT1 E17K	75 mg QD	3	SD	52+	
0018	子宮內膜	PIK3CA E545D	50 mg QD	4	SD	16	-, -, unk
0022	子宮內膜	PTEN Null	100 mg QD	4	SD	8	
0031	子宮內膜	PIK3CA E542K	75 mg QD	7	SD	9+	-, -, unk
其他癌症							
0011	頭與頸	PTEN Null	20 mg QD	3	SD	16	N/A
0023	骨肉瘤	AKT3 G324A	100 mg QD	9	SD	24	N/A

N/A = 不適用；**unk** = 未知；+ 活躍的患者; **PR** = 部分反應；**SD** = 穩定的疾病；**TNBC** = 三重陰性乳癌；**^Pt 14**先以**25 mg QD**給藥且逐步增加至**75 mg QD**給藥

【0399】將經歷8次先前全身性方案(包括激素療法和化學療法)之患有PTEN C296fs*2突變的第IV期ER+、PR+和HER2-乳癌之15號患者，66歲白種女性以25 mg QD化合物3治療。在治療8週後，15號患者展現基於CT掃描而自基線起32.5%之腫瘤尺寸縮減(圖15A和15B)。部分反應係於研究治療19週後以自基線起進一步縮減腫瘤尺寸至42.5%來確認。以化合物3之治療係由於臨床疾病進展而於研究治療24週後終止。

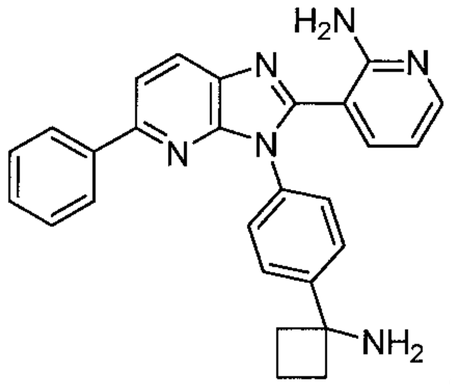
【0400】化合物3證明在轉移性乳癌(ER+、HER2-、PIK3CA突變和PTEN Null)患者中的單一劑活性。

等效性

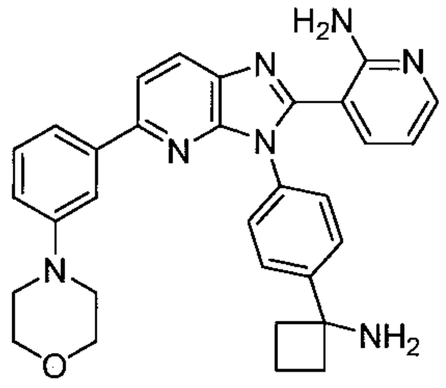
【0401】那些熟習本技術領域者將識別出或僅使用常規實驗就能夠查明本文具體說明之特定實施態樣的許多等效性。意欲使此等等效性包含於下列的請求項範圍內。

【發明申請專利範圍】

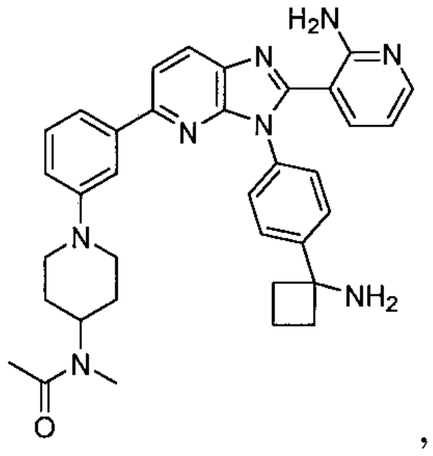
【請求項1】一種治療細胞增生性疾患之方法，其包含對該治療有需要的個體投予治療有效量的下列化合物中至少一者：



化合物1，



化合物2，和



化合物3，

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，及

至少一種第二治療劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，其中治療該細胞增生性疾患。

【請求項2】如請求項1之方法，其中該至少一種第二治療劑包含免疫療法。

【請求項3】如請求項2之方法，其中該免疫療法為檢查點抑制劑。

【請求項4】如請求項3之方法，其中該檢查點抑制劑為抗體。

【請求項5】如請求項4之方法，其中該抗體為抗CTLA4抗體、抗PD-1抗體、抗PD-L1抗體、抗A2AR抗體、抗B7-H3抗體、抗B7-H4抗體、抗BTLA抗體、抗IDO抗體、抗KIR抗體、抗LAG3抗體、抗TIM3抗體或抗VISTA(T細胞活化之V結構域Ig抑制因子)抗體。

【請求項6】如請求項5之方法，其中該抗CTLA4抗體為伊匹單抗(ipilimumab)、曲美慕單抗(tremelimumab)或AGEN-1884。

【請求項7】如請求項5之方法，其中該抗PD-1抗體為派立珠單抗(pembrolizumab)、納武單抗(nivolumab)、皮立珠單抗(pidilizumab)、舍米匹單抗(cemiplimab)、REGN2810、AMP-224、MEDI0680、PDR001、JS001(特瑞普單抗(toripalimab))、BGB-A317(緹勒珠單抗(tislelizumab))或CT-011。

【請求項8】如請求項5之方法，其中該抗PD-L1抗體為阿替珠單抗(atezolizumab)、阿維魯單抗(avelumab)或德瓦魯單抗(durvalumab)。

【請求項9】如請求項3之方法，其中該檢查點抑制劑為小分子化合物。

【請求項10】如請求項9之方法，其中該檢查點抑制劑為選自表3之劑。

【請求項11】如請求項1之方法，其中該至少一種第二治療劑包含雄性素受體拮抗劑。

【請求項12】如請求項11之方法，其中該雄性素受體拮抗劑係選自表1。

【請求項13】如請求項11之方法，其中該雄性素受體拮抗劑為恩雜魯胺(enzalutamide)。

【請求項14】如請求項11之方法，其中該雄性素受體拮抗劑為阿比特龍(abiraterone)。

【請求項15】如請求項1之方法，其中該至少一種第二治療劑包含雌性素受體拮抗劑。

【請求項16】如請求項15之方法，其中該雌性素受體拮抗劑係選自表2。

【請求項17】如請求項15之方法，其中該雌性素受體拮抗劑為阿那曲唑(anastrozole)。

【請求項18】如請求項15之方法，其中該雌性素受體拮抗劑為來曲唑(letrozole)。

【請求項19】如請求項15之方法，其中該雌性素受體拮抗劑為氟維司群(fulvestrant)。

【請求項20】如請求項1之方法，其中該至少一種第二治療劑包含週期蛋白依賴性激酶抑制劑。

【請求項21】如請求項20之方法，其中該週期蛋白依賴性激酶抑制劑係選自表4。

【請求項22】如請求項20之方法，其中該週期蛋白依賴性激酶抑制劑為帕博西里(palbociclib)、利伯西利(ribociclib)、碧洛西利(birociclib)或阿貝瑪西利(abemaciclib)。

【請求項23】如請求項20之方法，其中該週期蛋白依賴性激酶抑制劑為帕博西里。

【請求項24】如請求項1之方法，其中該至少一種第二治療劑為聚ADP核糖聚合酶抑制劑。

【請求項25】如請求項24之方法，其中該聚ADP核糖聚合酶抑制劑係選自表5。

【請求項26】如請求項24之方法，其中該聚ADP核糖聚合酶抑制劑為奧拉帕尼(olaparib)。

【請求項27】如請求項24之方法，其中該聚ADP核糖聚合酶抑制劑為塔拉唑帕布(talazoparib)。

【請求項28】如請求項24之方法，其中該聚ADP核糖聚合酶抑制劑為茹卡帕瑞(rucaparib)。

【請求項29】如請求項24之方法，其中該聚ADP核糖聚合酶抑制劑為帕米帕瑞(pamiparib) (BGB-290)。

【請求項30】如請求項1之方法，其中該至少一種第二治療劑包含有絲分裂抑制劑。

【請求項31】如請求項30之方法，其中該有絲分裂抑制劑係選自表6。

【請求項32】如請求項30之方法，其中該有絲分裂抑制劑為太平洋紫杉醇(paclitaxel)或白蛋白結合型紫杉醇(nab-taxane)。

【請求項33】如請求項1至32中任一項之方法，其包含投予其他治療劑。

【請求項34】如請求項33之方法，其中該其他治療劑為至少一種第二治療劑。

【請求項35】如請求項33之方法，其中該其他治療劑為化學治療劑。

【請求項36】如請求項33之方法，其中該至少一種第二治療劑為雌性素受體拮抗劑。

【請求項37】如請求項36之方法，其中該雌性素受體

拮抗劑為來曲唑、阿那曲唑或氟維司群。

【請求項38】如請求項36或37之方法，其中該其他治療劑為週期蛋白依賴性激酶抑制劑。

【請求項39】如請求項38之方法，其中該週期蛋白依賴性激酶抑制劑為帕博西里、碧洛西利、利伯西利或阿貝瑪西利。

【請求項40】如請求項36至39中任一項之方法，其中該細胞增生性疾患為乳癌。

【請求項41】如請求項40之方法，其中該乳癌為轉移性乳癌或三重陰性乳癌。

【請求項42】如請求項33之方法，其中該至少一種第二治療劑為雄性素受體拮抗劑。

【請求項43】如請求項42之方法，其中該雄性素受體拮抗劑為阿比特龍。

【請求項44】如請求項42或43之方法，其中該其他治療劑為類固醇激素。

【請求項45】如請求項44之方法，其中該類固醇激素為普賴蘇(prednisone)。

【請求項46】如請求項42至45中任一項之方法，其中該細胞增生性疾患為前列腺癌。

【請求項47】如請求項46之方法，其中該前列腺癌為mCRPC。

【請求項48】如請求項33之方法，其中該至少一種第二治療劑為有絲分裂抑制劑。

【請求項49】如請求項48之方法，其中該有絲分裂抑制劑為太平洋紫杉醇或白蛋白結合型紫杉醇。

【請求項50】如請求項48或49之方法，其中該其他治療劑為免疫治療劑。

【請求項51】如請求項50之方法，其中該免疫治療劑為抗PD-1或抗PD-L1抗體。

【請求項52】如請求項51之方法，其中該抗PD-1抗體為緹勒珠單抗或阿替珠單抗。

【請求項53】如請求項48至52中任一項之方法，其中該細胞增生性疾患為乳癌。

【請求項54】如請求項53之方法，其中該乳癌為轉移性乳癌或三重陰性乳癌。

【請求項55】如請求項1至33中任一項之方法，其中該細胞增生性疾患為癌症。

【請求項56】如請求項55之方法，其中該癌症為肺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、結腸癌、乳癌、胰腺癌、前列腺癌、肛門癌、腎癌、子宮頸癌、腦癌、胃(gastric/stomach)癌、頭與頸癌、甲狀腺癌、膀胱癌、子宮內膜癌、子宮癌、腸癌、肝癌、白血病、淋巴瘤、T細胞淋巴胚細胞白血病、原發性體液淋巴瘤、慢性骨髓性白血病、急性骨髓性白血病、非霍奇金氏(Hodgkin)淋巴瘤、黑色素瘤、默克爾(Merkel)細胞癌、卵巢癌、肺泡狀軟組織肉瘤(ASPS)、明亮細胞肉瘤(CCS)、柏哲德氏(Paget)症、橫紋肌肉瘤、血管肉瘤、膽管癌或肝細胞癌。

【請求項57】如請求項55之方法，其中該癌症為轉移性癌症。

【請求項58】如請求項1至33中任一項之方法，其中該細胞增生性疾患為非癌疾患。

【請求項59】如請求項58之方法，其中該非癌疾患為垂體腺瘤、利什曼體病、皮膚相關性過度增生性疾患、牛皮癬、濕疹、色素過多疾患、眼部相關性過度增生性疾患、年齡相關性黃斑部病變、疱疹單純型病毒、PIK3CA相關性過度生長病譜(PROS)、普洛提斯(Proteus)症候群、巨趾症候群、斑色魚鱗癬、CLOVES症候群、異位性皮膚炎、LEOPARD症候群、全身性硬化症、小腦脊髓運動失調症第1型、纖維脂肪性過度增生、單側過度增生-多發性脂瘤病症候群、巨腦症、罕見低血糖症、先天性靜脈及淋巴畸形骨肥大症候群(Klippel-Trenaunay syndrome)、缺陷瘤(harmatoma)、考登氏症候群(Cowden syndrome)或過度增生-高糖血症。

【請求項60】如請求項1至33中任一項之方法，其中該細胞增生性疾患為與雄性素受體相關聯的疾患。

【請求項61】如請求項60之方法，其中該與雄性素受體相關聯的疾患為雄性素失敏症候群、脊髓延髓肌肉萎縮症、雄性禿、皮脂漏、良性前列腺增生或前列腺癌。

【請求項62】如請求項61之方法，其中該疾患為前列腺癌。

【請求項63】如請求項62之方法，其中該前列腺癌為

雄性素依賴性前列腺癌。

【請求項64】如請求項1至33中任一項之方法，其中該細胞增生性疾患為與雌性素受體相關聯的疾患。

【請求項65】如請求項64之方法，其中該與雌性素受體相關聯的疾患為癌症。

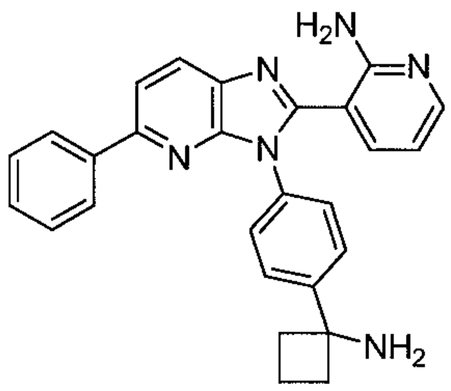
【請求項66】如請求項64之方法，其中該與雌性素受體相關聯的疾患為雌性素依賴性癌症。

【請求項67】如請求項64之方法，其中該與雌性素受體相關聯的疾患為乳癌、卵巢癌、結腸直腸癌、前列腺癌或子宮內膜癌。

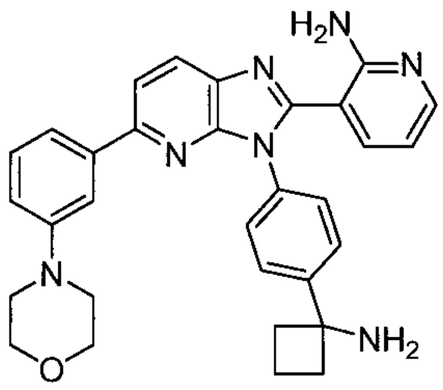
【請求項68】如請求項64之方法，其中該與雌性素受體相關聯的疾患為骨質疏鬆症、神經退化性疾病、心血管疾病、胰島素抗性、紅斑性狼瘡、子宮內膜異位症或肥胖症。

【請求項69】如請求項1至33中任一項之方法，其中該增生性疾患為與週期蛋白依賴性激酶相關聯的疾患。

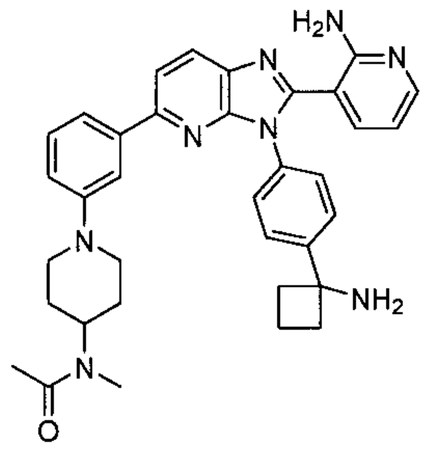
【請求項70】一種化合物1、化合物2和化合物3中至少一者或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥與至少一種第二治療劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥之組合之用途，


，

化合物 1


，和

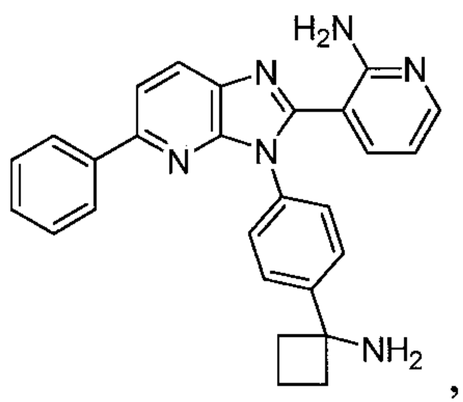
化合物 2


，

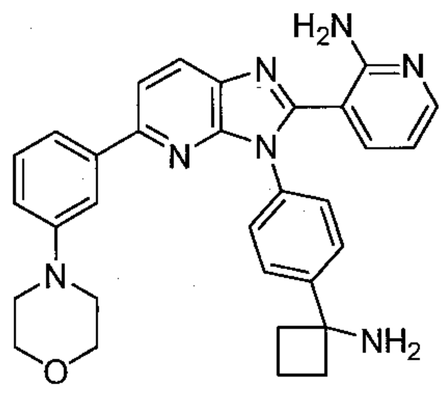
化合物 3

其係治療或預防細胞增生性疾患。

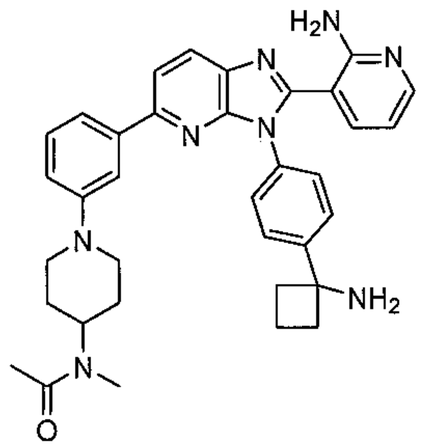
【請求項71】一種化合物1、化合物2和化合物3中至少一者或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥與至少一種第二治療劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥之組合之用途，


，

化合物 1


，和

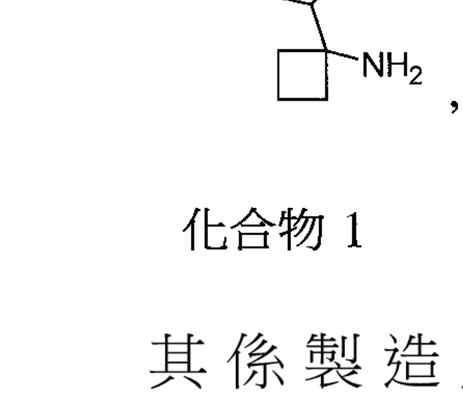
化合物 2


，

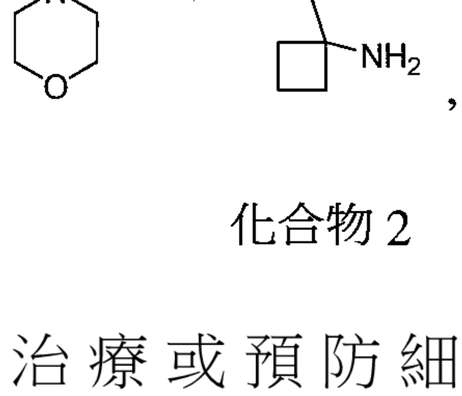
化合物 3

其係製造用於治療或預防細胞增生性疾患之藥劑。

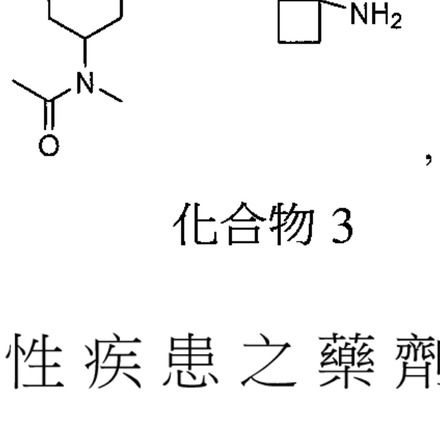
【請求項72】一種化合物1、化合物2和化合物3之化合物：


，

化合物 1


，和

化合物 2

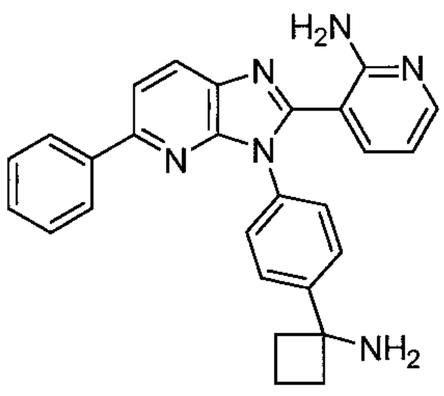

，

化合物 3

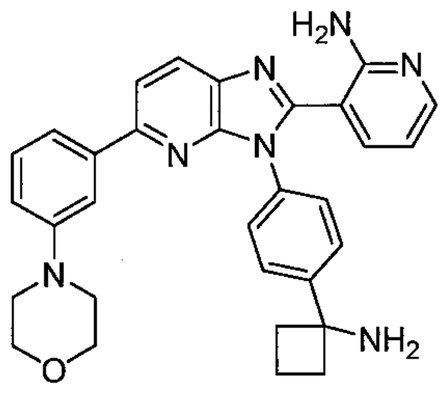
或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，

其係與至少一種第二治療劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥組合以用於治療或預防細胞增生性疾患。

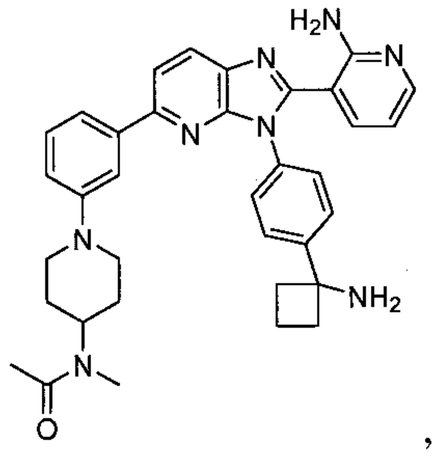
【請求項73】一種化合物1、化合物2和化合物3之化合物：



，



，和

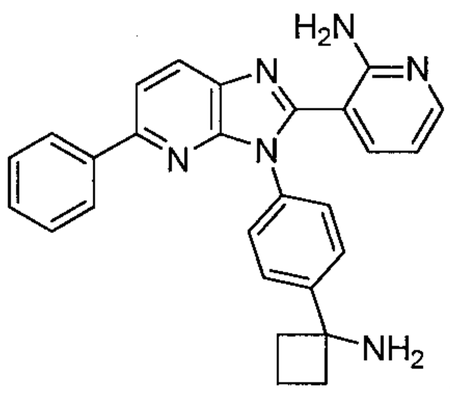


，

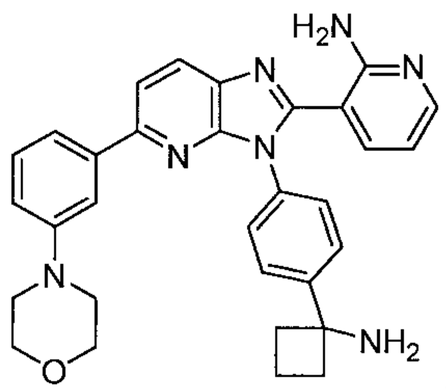
化合物 1　　化合物 2　　化合物 3

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，其係與至少一種第二治療劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥組合以用於製造用於治療或預防細胞增生性疾患之藥劑。

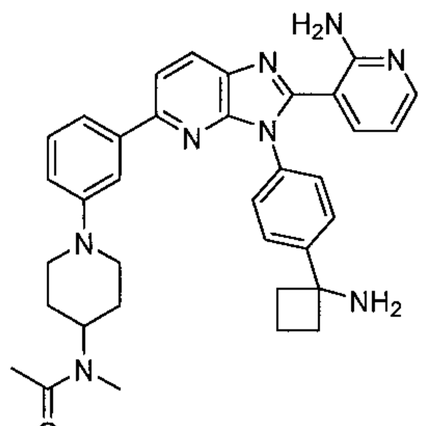
【請求項74】一種醫藥組成物，其包含治療有效量的下列化合物中至少一者：



，



，和

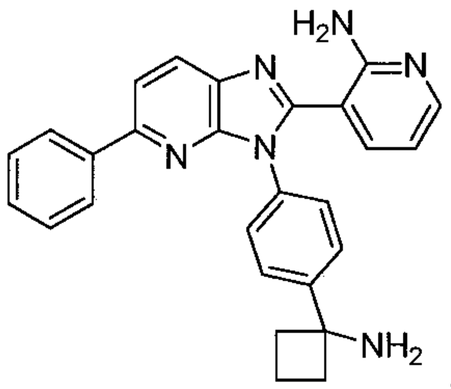


，

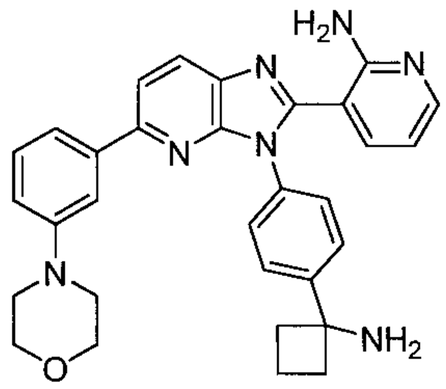
化合物 1　　化合物 2　　化合物 3

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥及至少一種第二治療劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

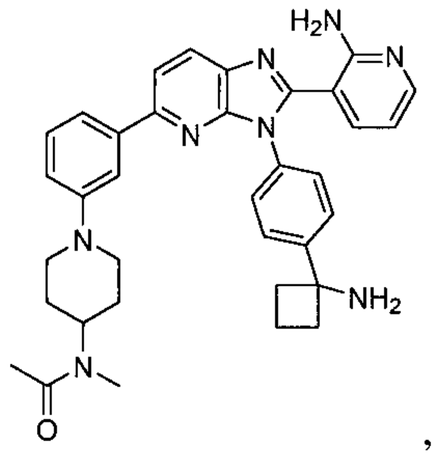
【請求項75】一種套組，其包含治療有效量的下列化合物中至少一者：



化合物 1



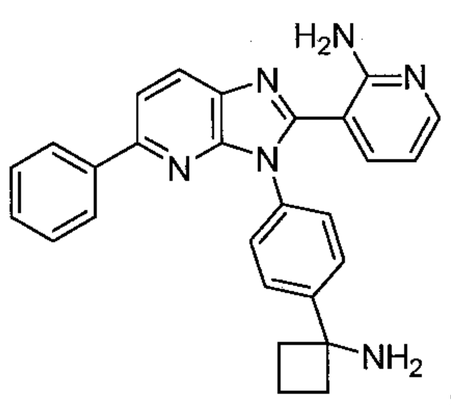
化合物 2



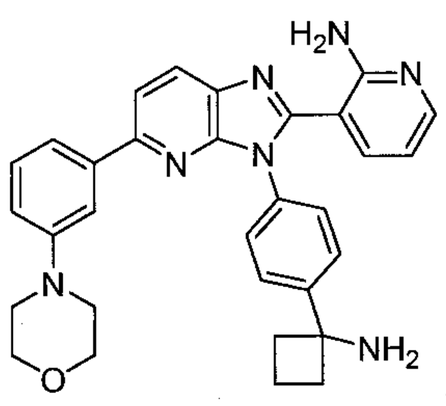
化合物 3

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥及至少一種第二治療劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

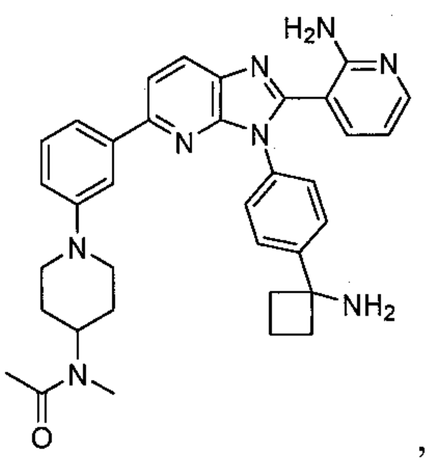
【請求項76】一種醫藥包裝，其包含治療有效量的化合物1、化合物2和化合物3中至少一者：



化合物 1



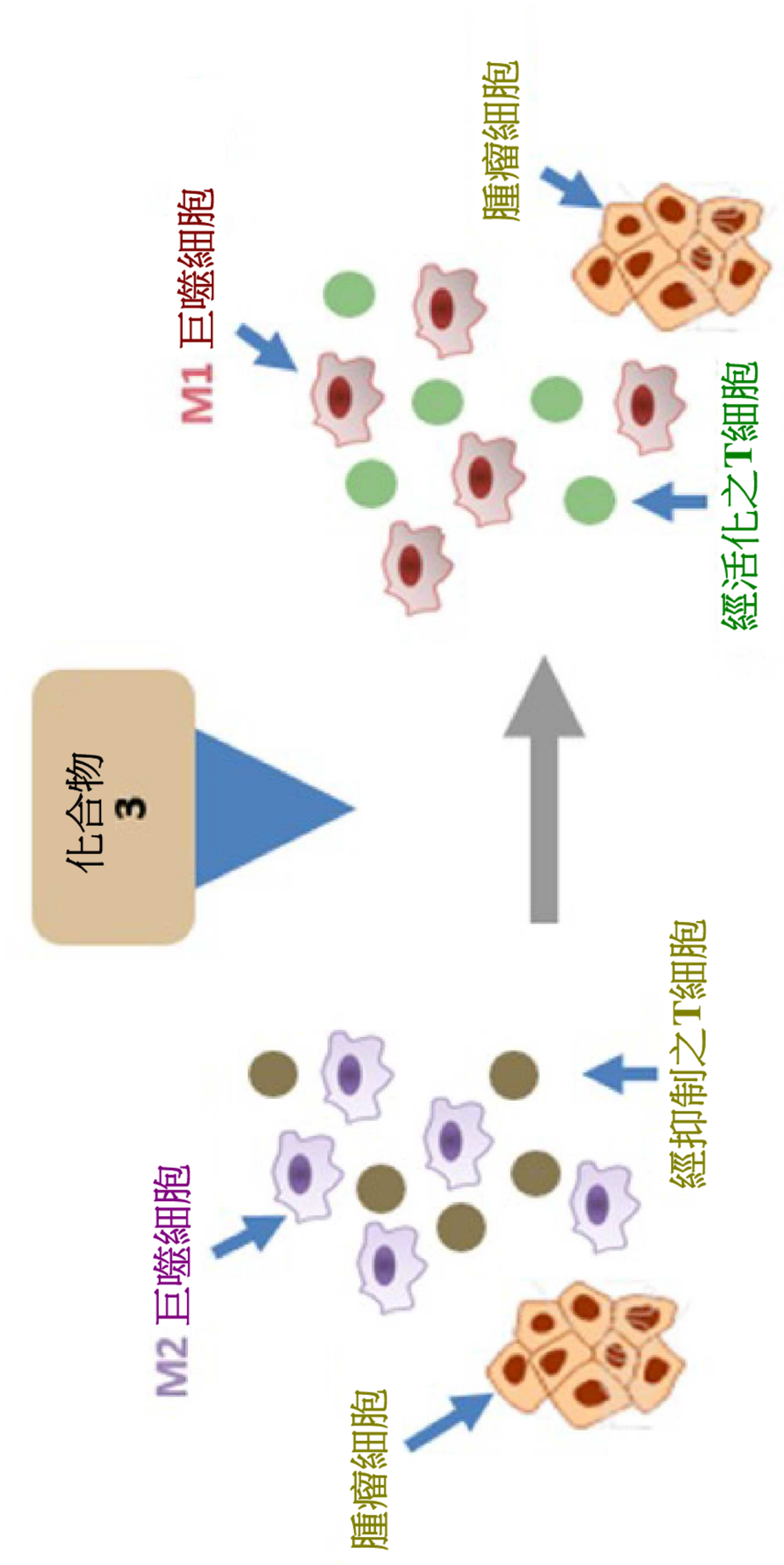
化合物 2



化合物 3

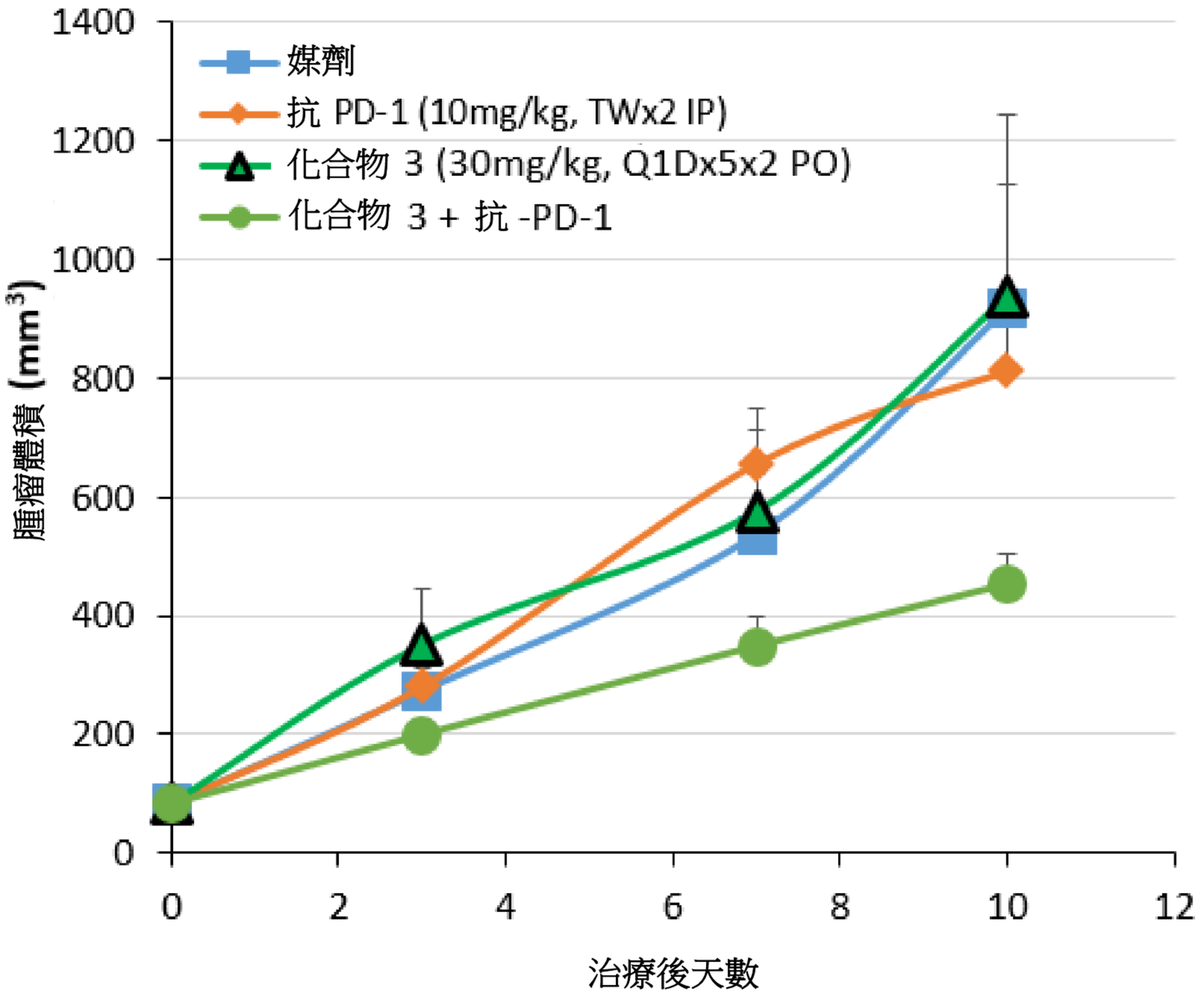
或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥及至少一種第二治療劑或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

【發明圖式】

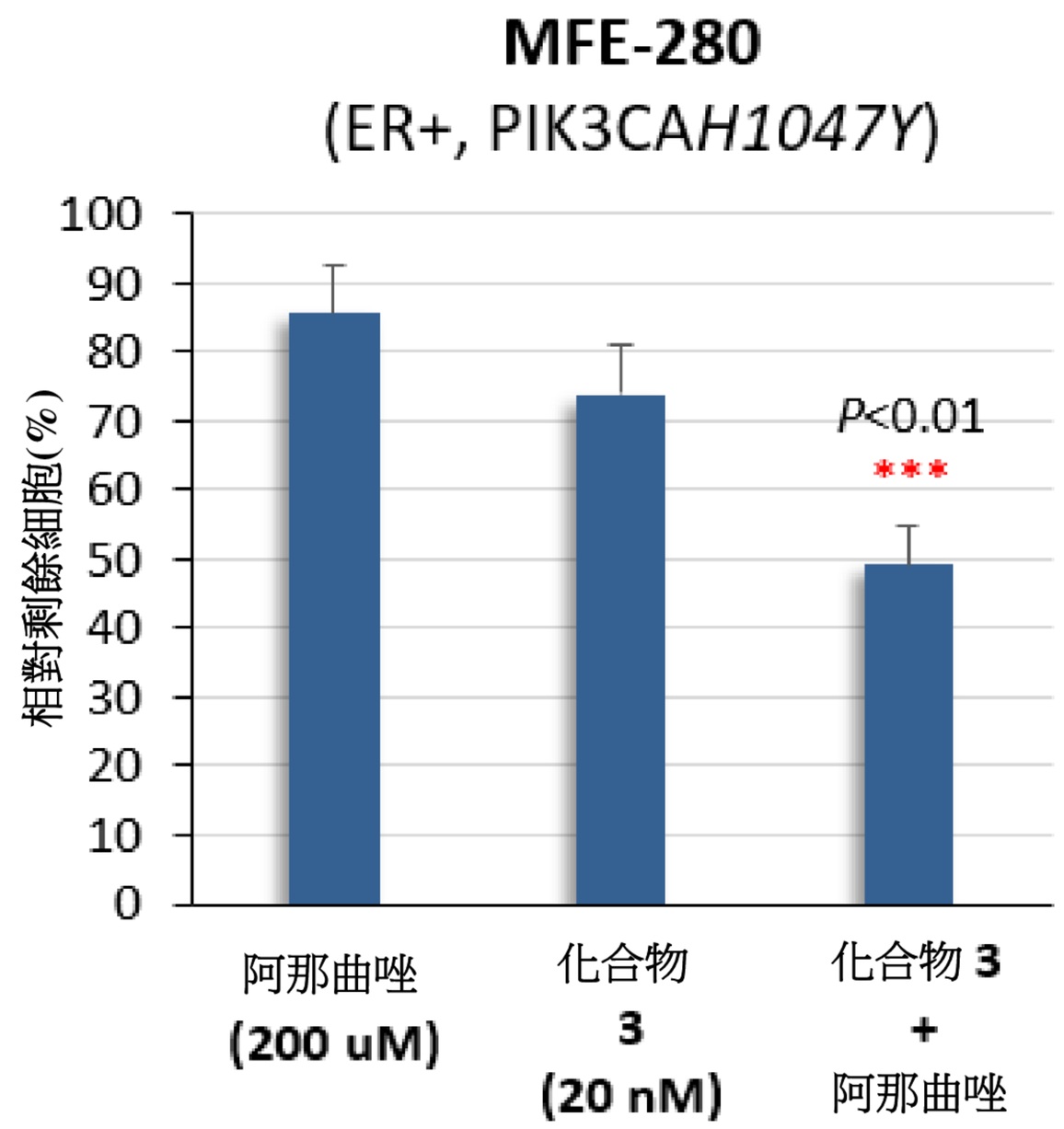


【圖 1】

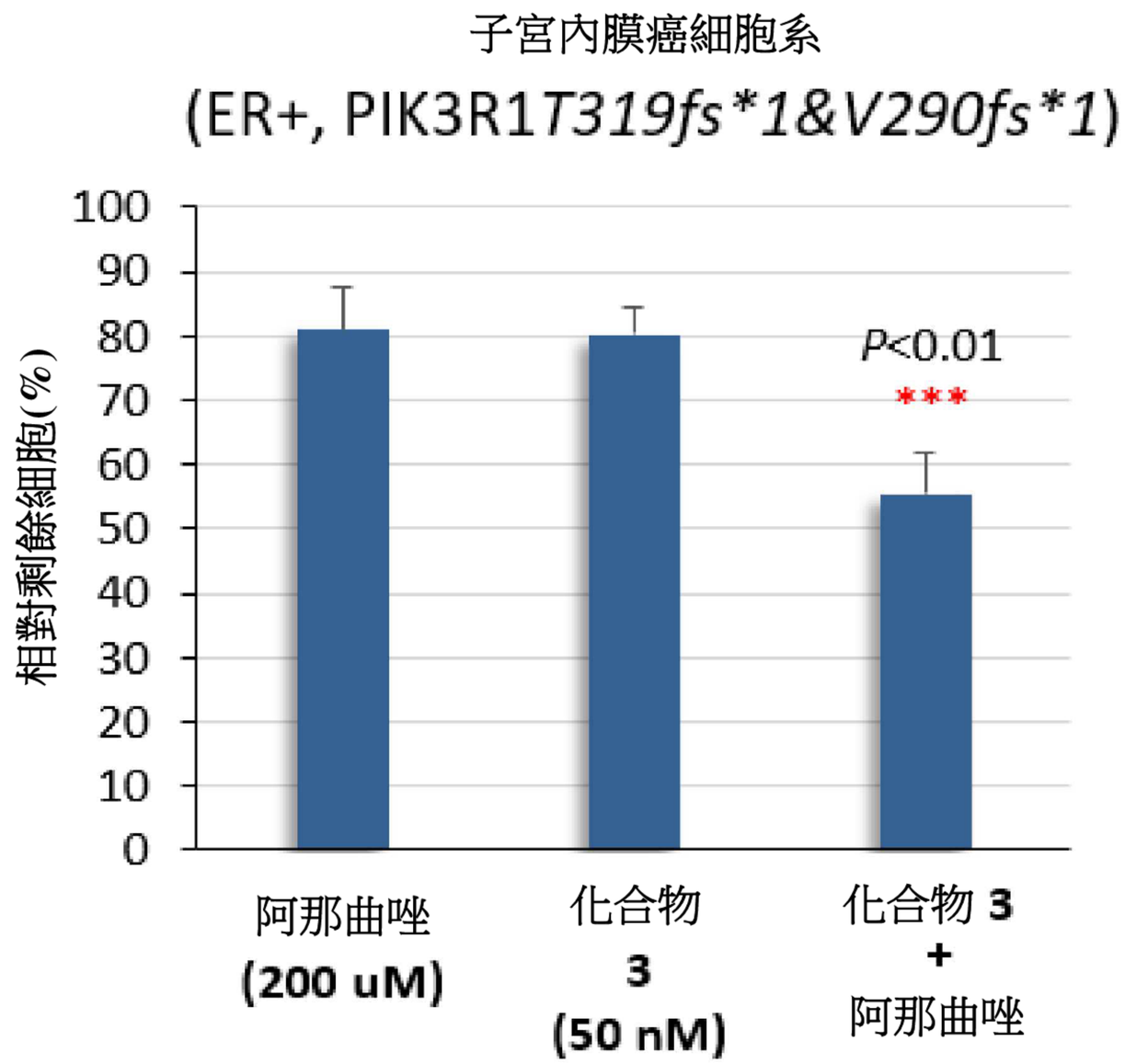
202038951



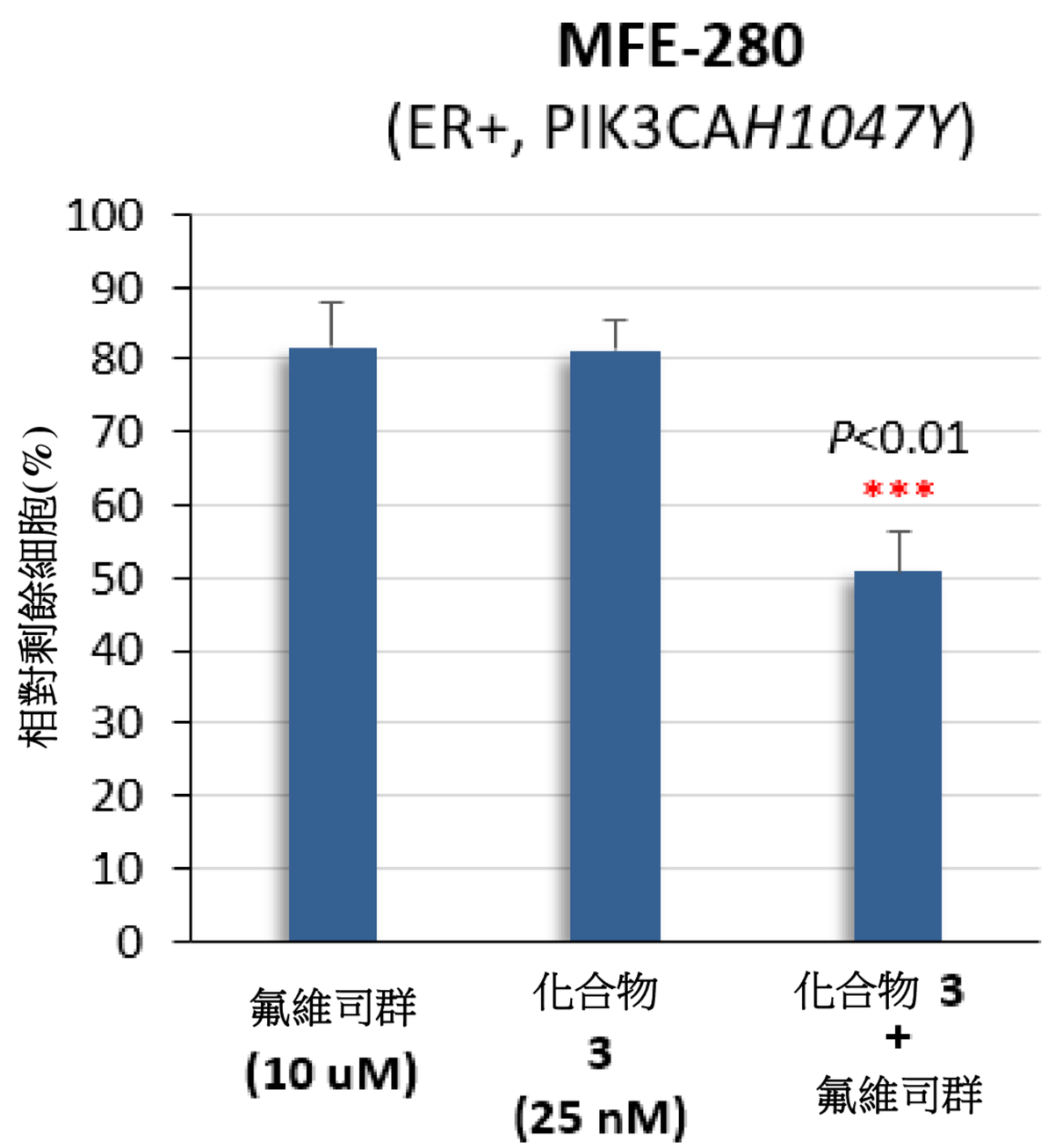
【圖 2】


MFE-280
(ER+, PIK3CA*H1047Y*)
相對剩餘細胞(%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
P<0.01
***
阿那曲唑
(200 uM)
化合物
3
(20 nM)
化合物 3
+
阿那曲唑

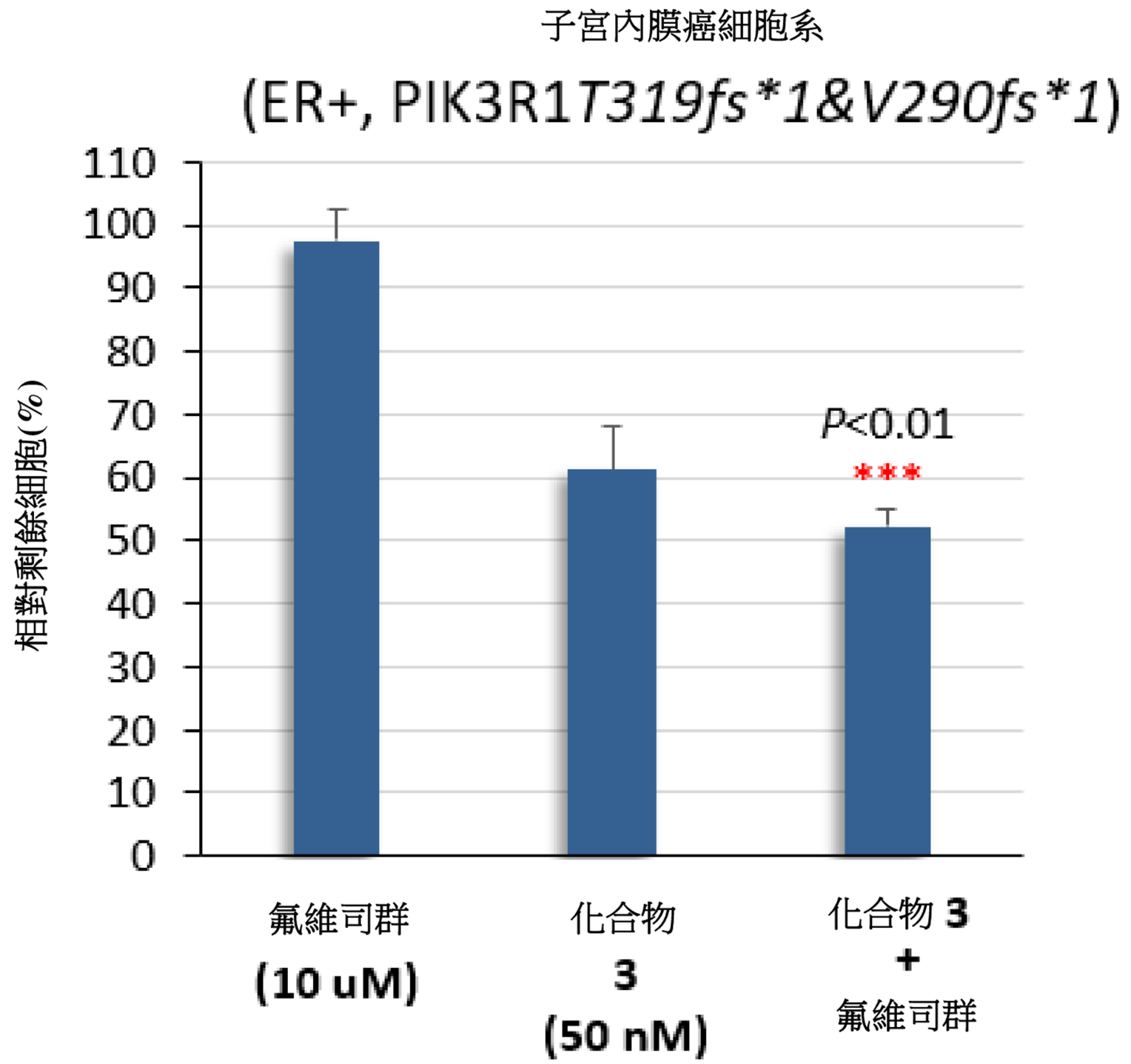
【圖 3】


子宮內膜癌細胞系
(ER+, PIK3R1T319fs*1&V290fs*1)
相對剩餘細胞(%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
P<0.01
***
阿那曲唑
(200 uM)
化合物
3
(50 nM)
化合物 3
+
阿那曲唑

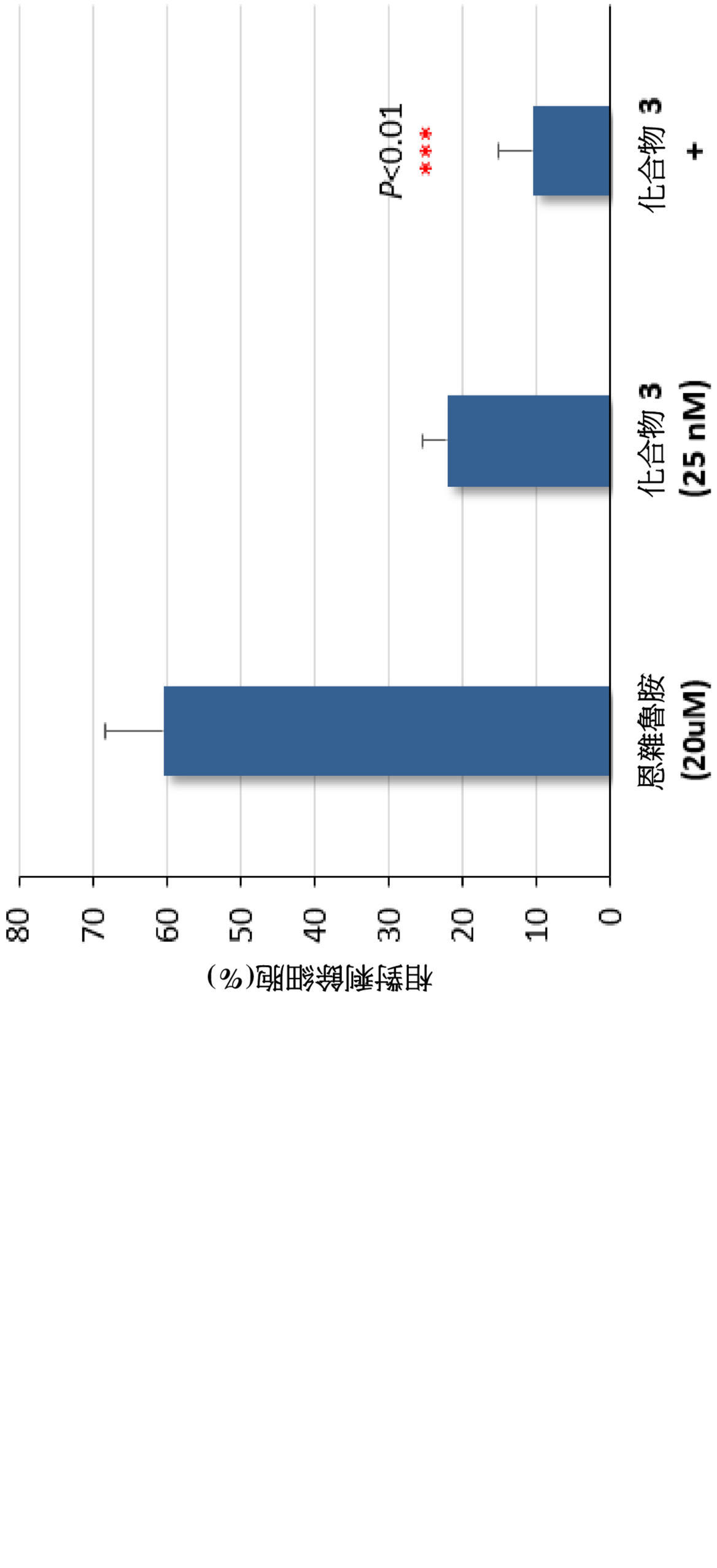
【圖 3B】


MFE-280
(ER+, PIK3CA*H1047Y*)
相對剩餘細胞(%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
P<0.01
***
氟維司群
(10 uM)
化合物
3
(25 nM)
化合物 3
+
氟維司群

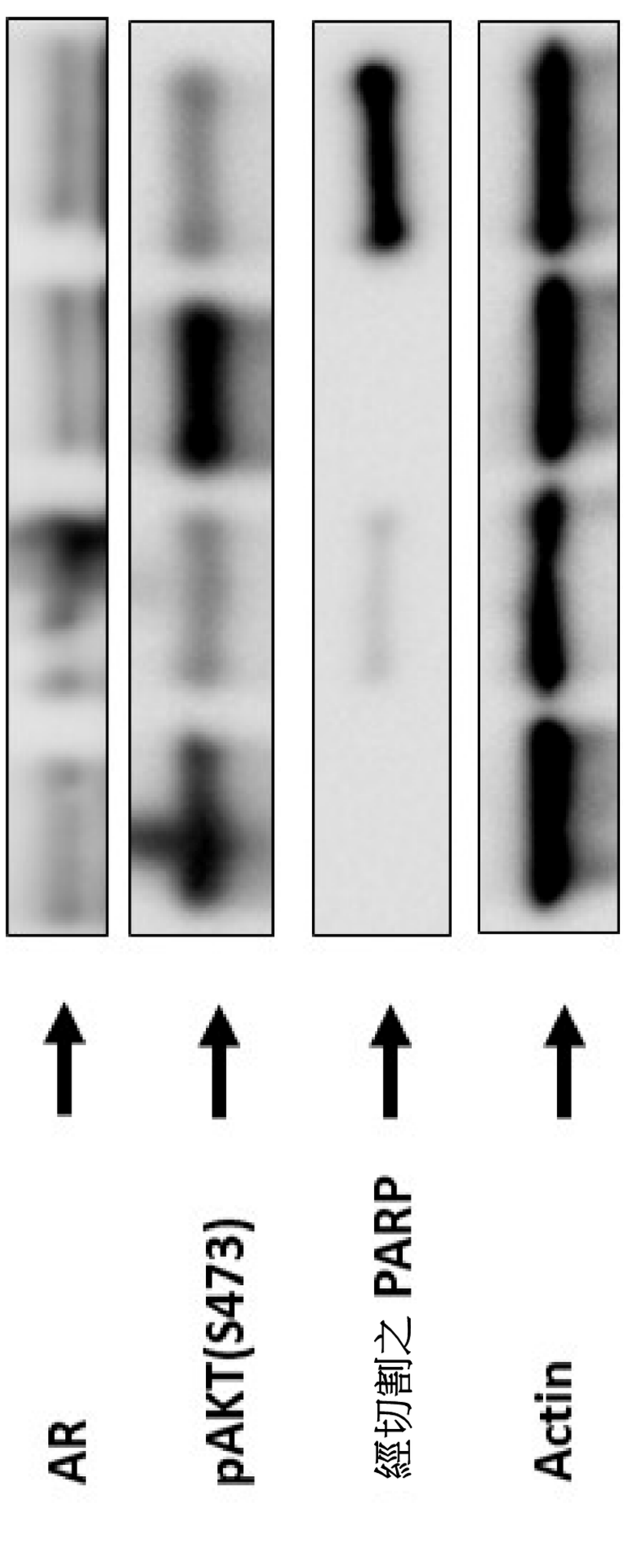
【圖 3C】


子宮內膜癌細胞系
(ER+, PIK3R1T319fs*1&V290fs*1)
相對剩餘細胞(%)
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
P<0.01
***
氟維司群
(10 uM)
化合物
3
(50 nM)
化合物 3
+
氟維司群

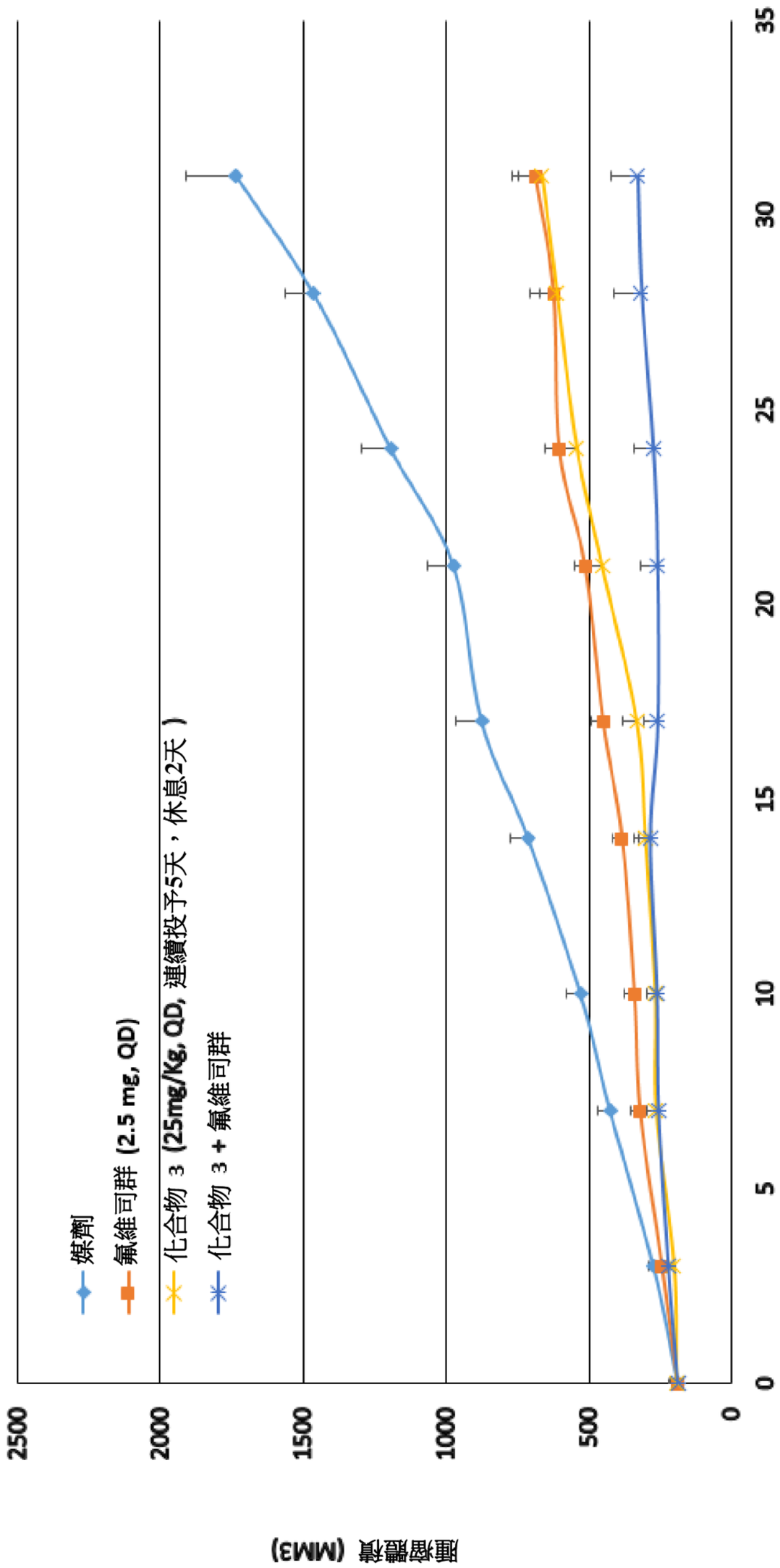
【圖 3D】


相對剩餘細胞(%)
80
70
60
50
40
30
20
10
0
恩雜魯胺
(20uM)
化合物 3
(25 nM)
P<0.01
***
化合物 3
+
恩雜魯胺

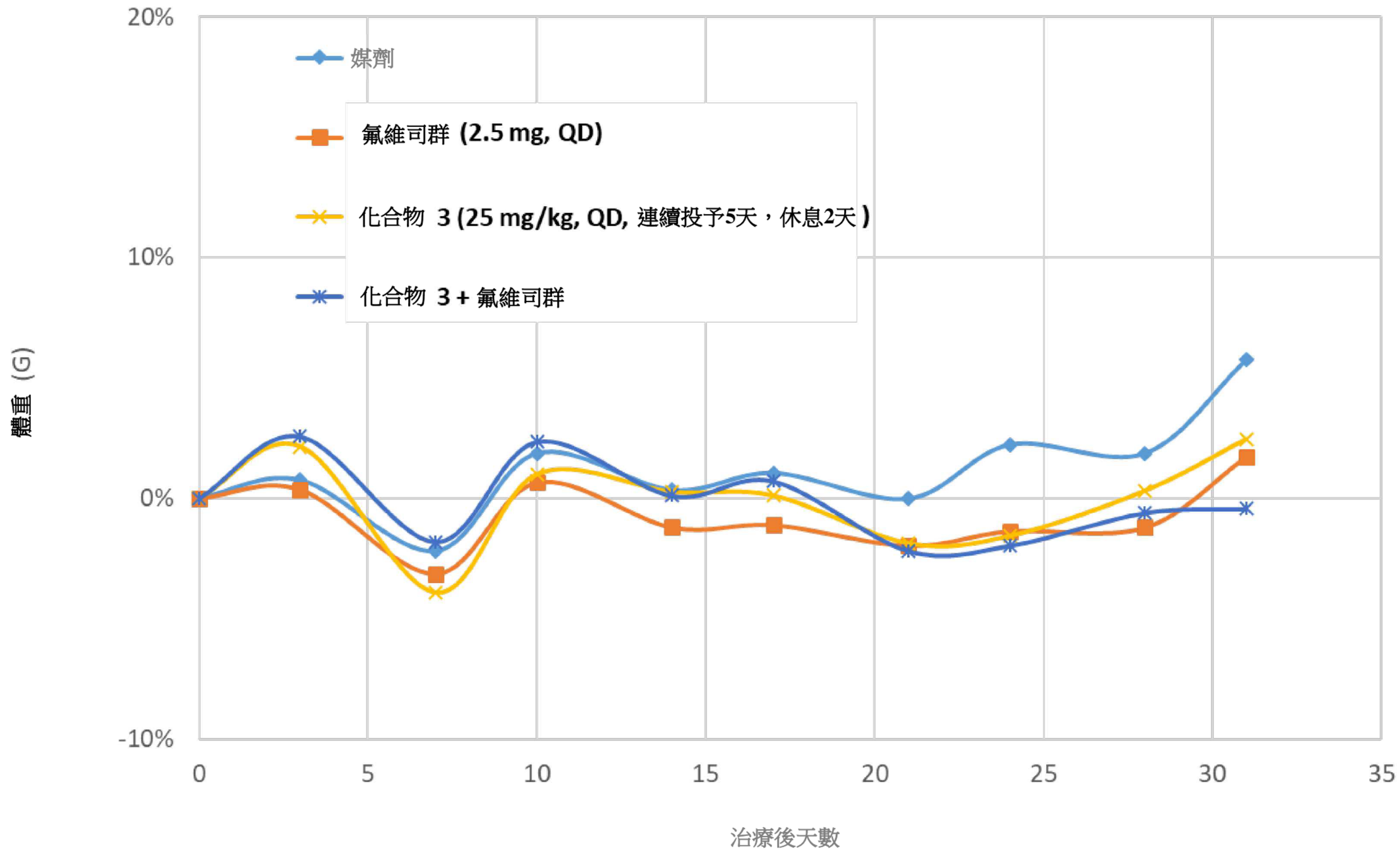
【圖 4】



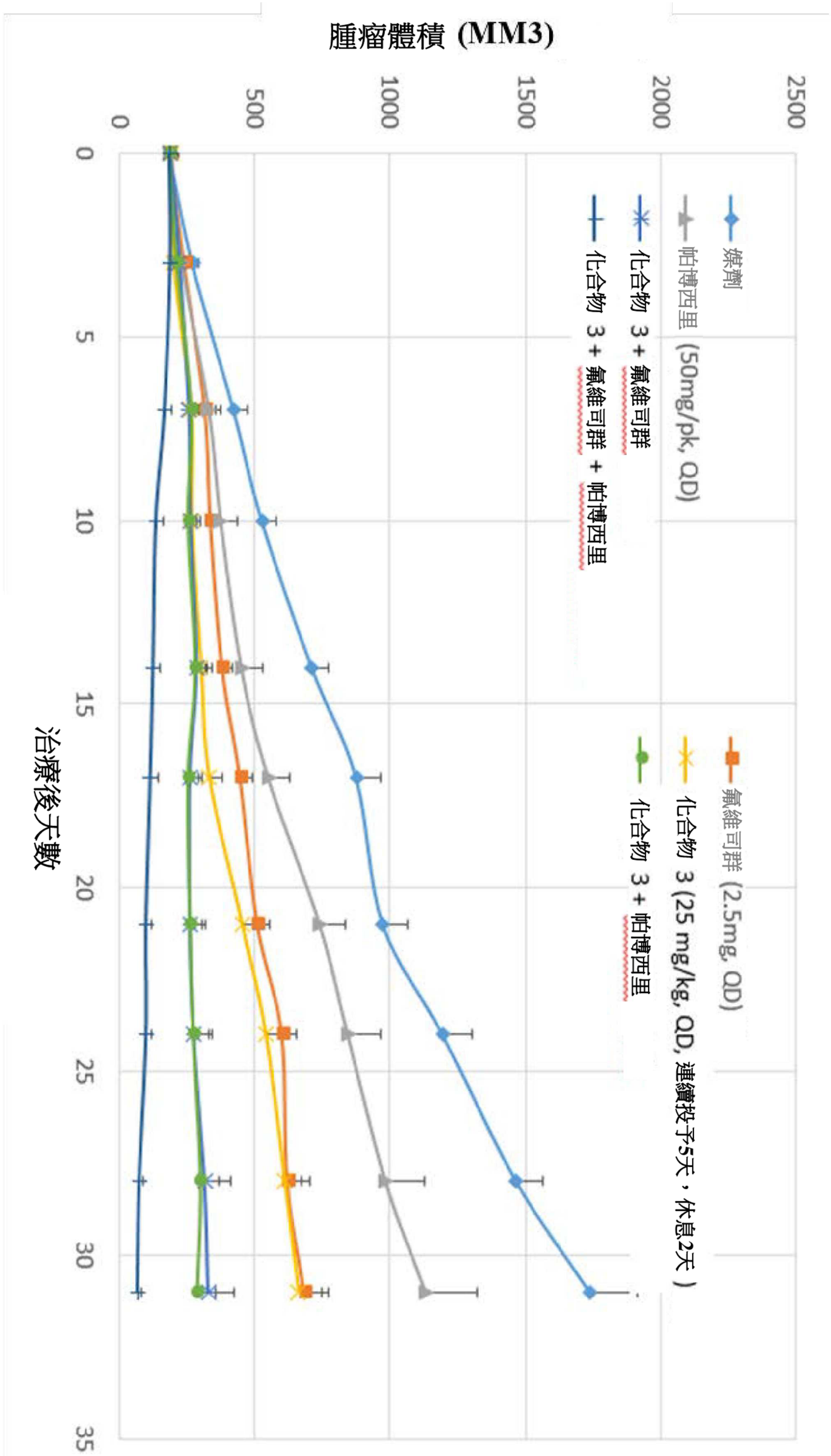
【圖5】


媒劑
氟維司群 (2.5 mg, QD)
化合物 3 (25mg/Kg, QD, 連續投予5天，休息2天)
化合物 3 + 氟維司群
腫瘤體積 (MM3)
治療後天數
0
500
1000
1500
2000
2500
0
5
10
15
20
25
30
35

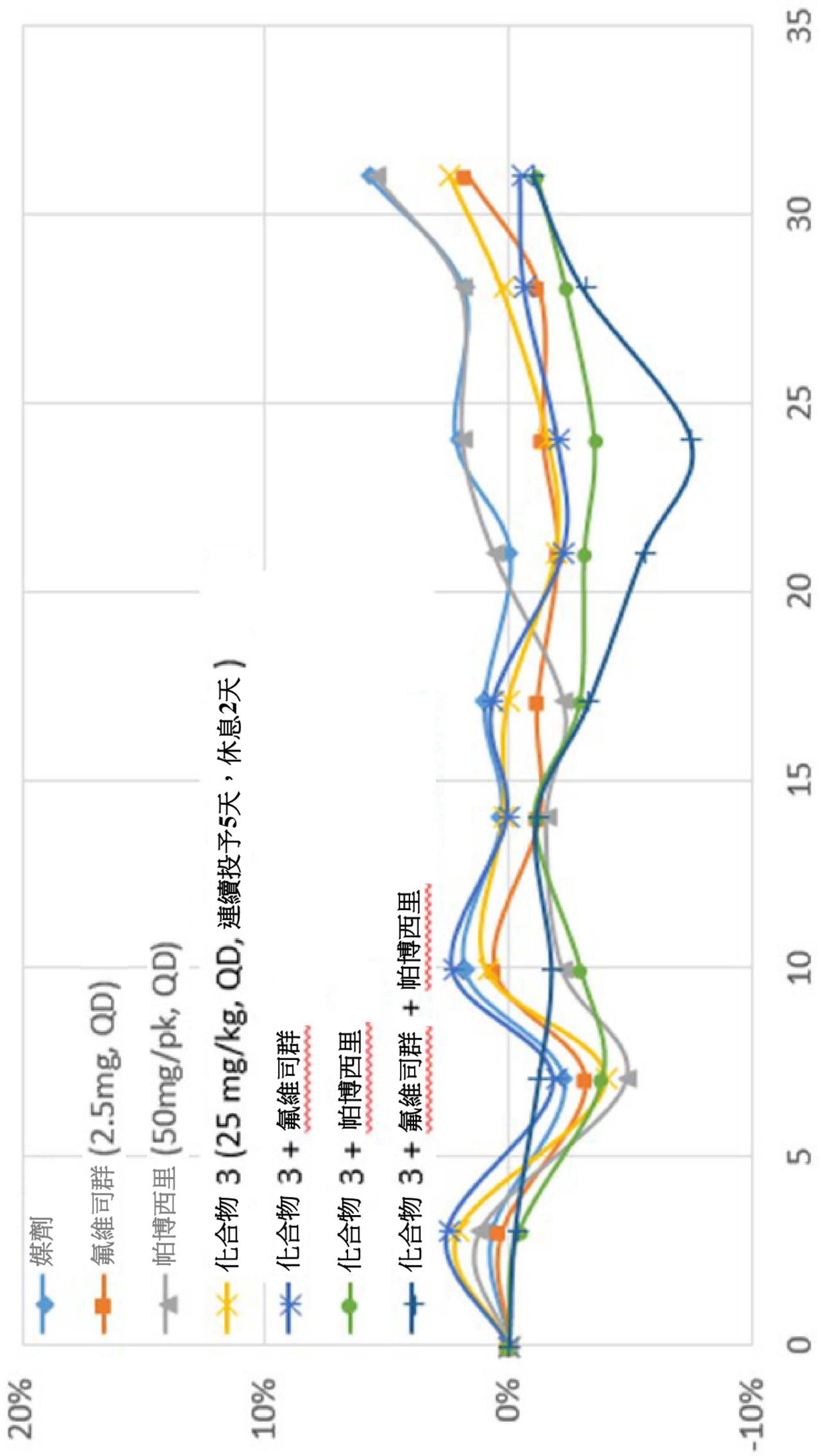
【圖 6】


20%
10%
0%
-10%
體重 (G)
媒劑
氟維司群 (2.5 mg, QD)
化合物 3 (25 mg/kg, QD, 連續投予5天，休息2天)
化合物 3 + 氟維司群
0
5
10
15
20
25
30
35
治療後天數

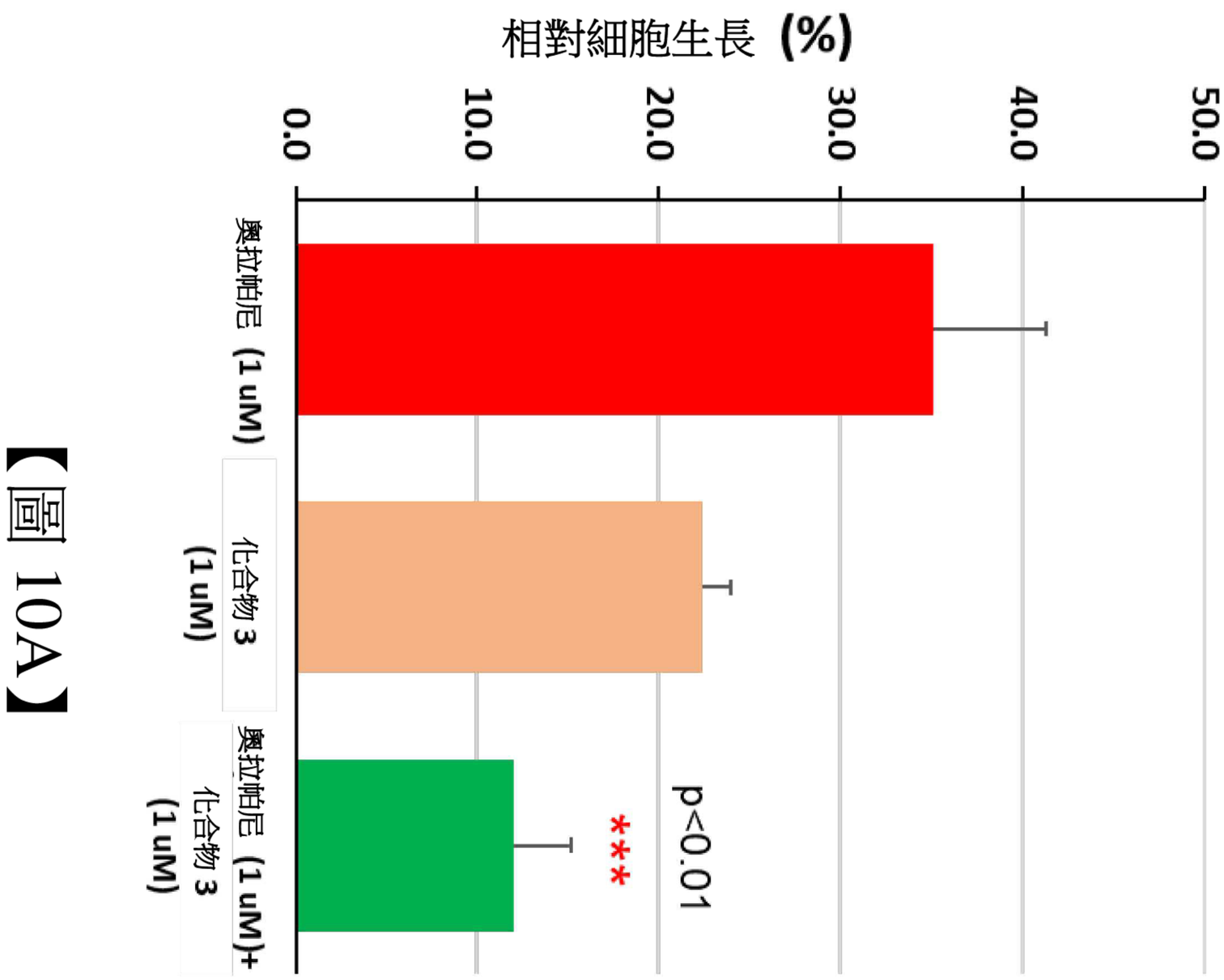
【圖 7】


腫瘤體積 (MM3)
0
500
1000
1500
2000
2500
媒劑
帕博西里 (50mg/pk, QD)
化合物 3 + 氟維司群
化合物 3 + 氟維司群 + 帕博西里
氟維司群 (2.5mg, QD)
化合物 3 (25 mg/kg, QD, 連續投予5天，休息2天)
化合物 3 + 帕博西里
0
5
10
15
20
25
30
35
治療後天數

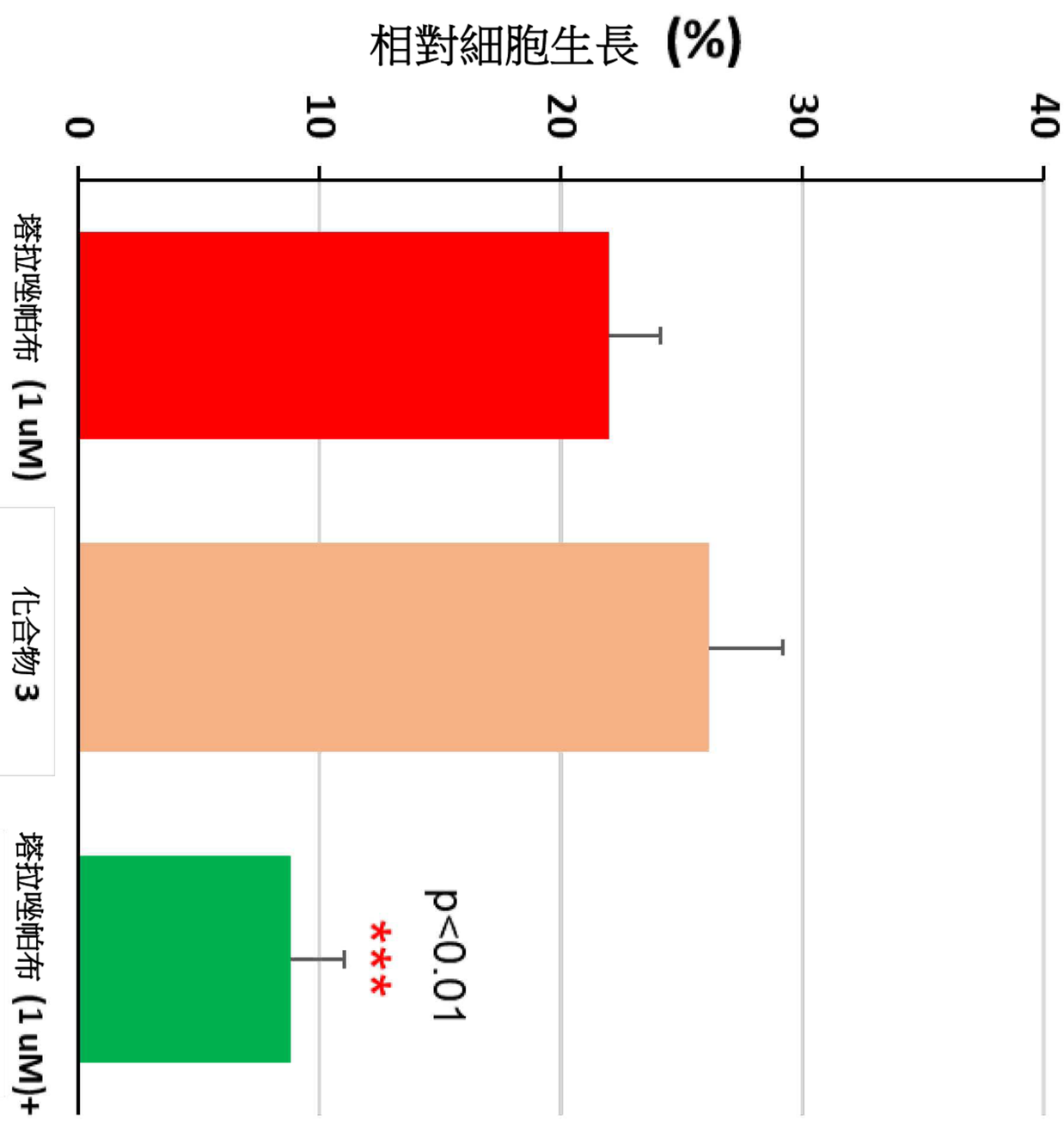
【圖 8】


媒劑
氟維司群 (2.5mg, QD)
帕博西里 (50mg/pk, QD)
化合物 3 (25 mg/kg, QD, 連續投予5天，休息2天)
化合物 3 + 氟維司群
化合物 3 + 帕博西里
化合物 3 + 氟維司群 + 帕博西里
體重 (g)
治療後天數
35
30
25
20
15
10
5
0
-10%
0%
10%
20%

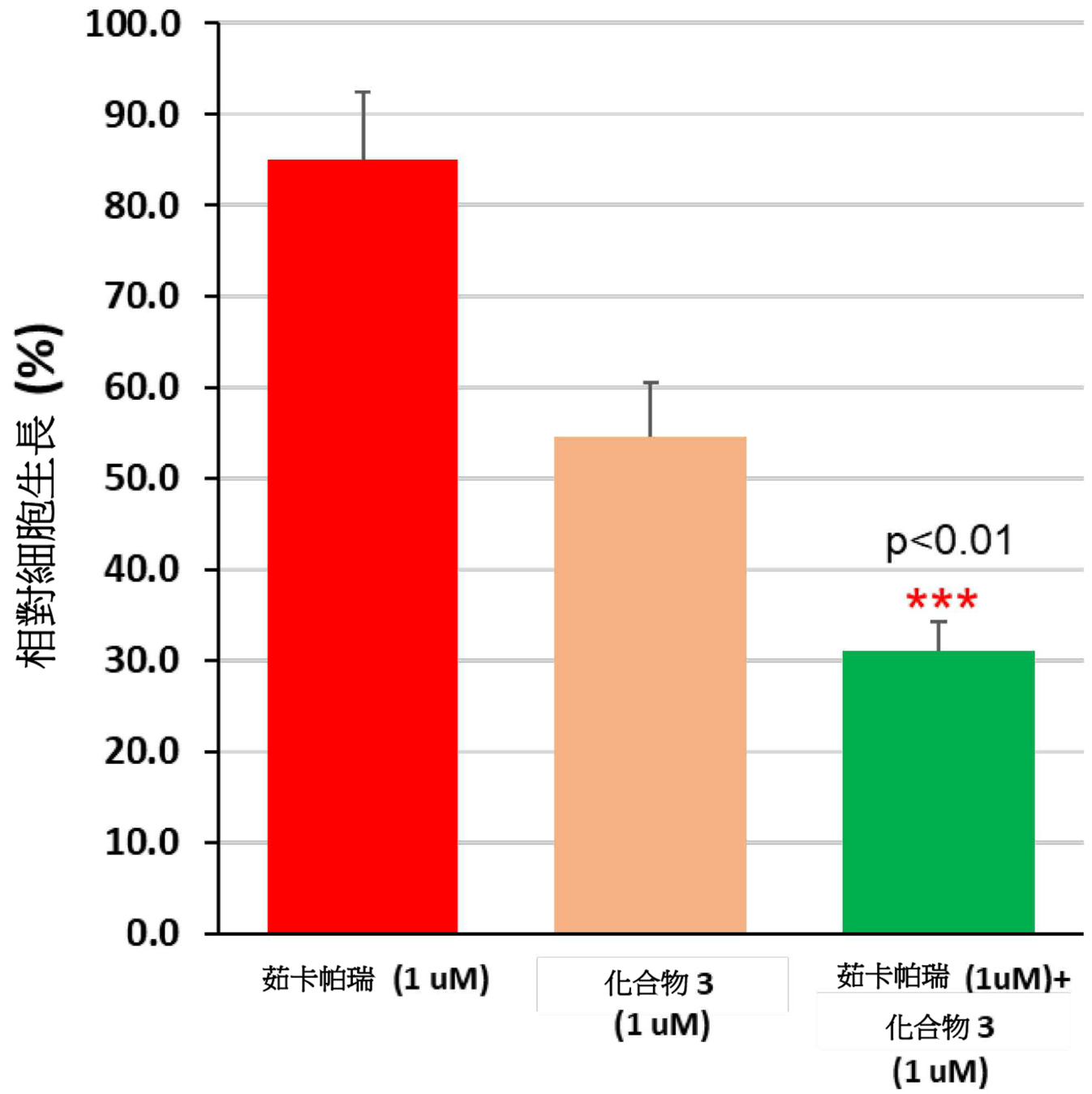
【圖 9】


相對細胞生長 (%)
0.0
10.0
20.0
30.0
40.0
50.0
奧拉帕尼 (1 uM)
化合物 3 (1 uM)
奧拉帕尼 (1 uM)+ 化合物 3 (1 uM)
p<0.01
***

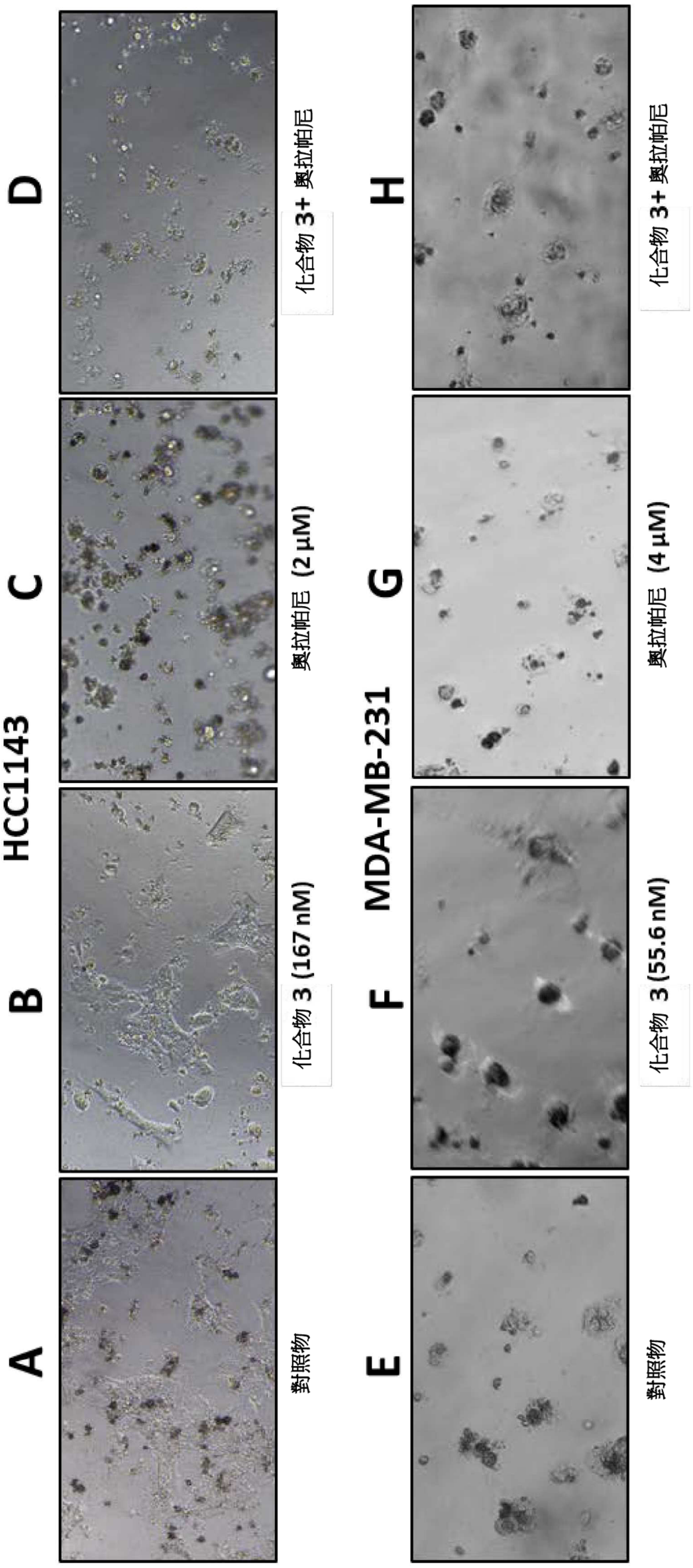
【圖 10A】



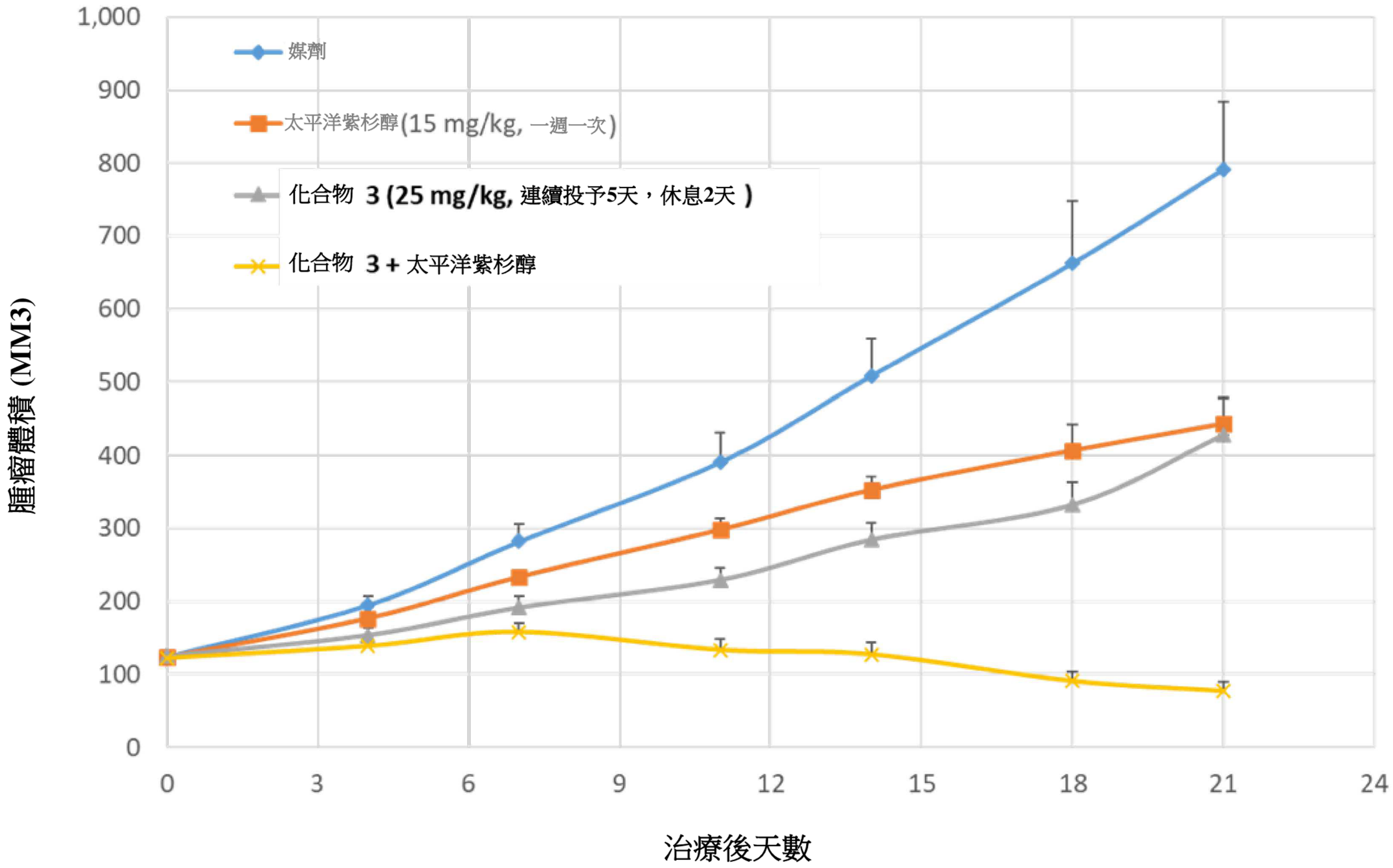
【圖 10B】


100.0
90.0
80.0
70.0
60.0
50.0
40.0
30.0
20.0
10.0
0.0
相對細胞生長 (%)
p<0.01
***
茹卡帕瑞 (1 uM)
化合物 3
(1 uM)
茹卡帕瑞 (1uM)+
化合物 3
(1 uM)

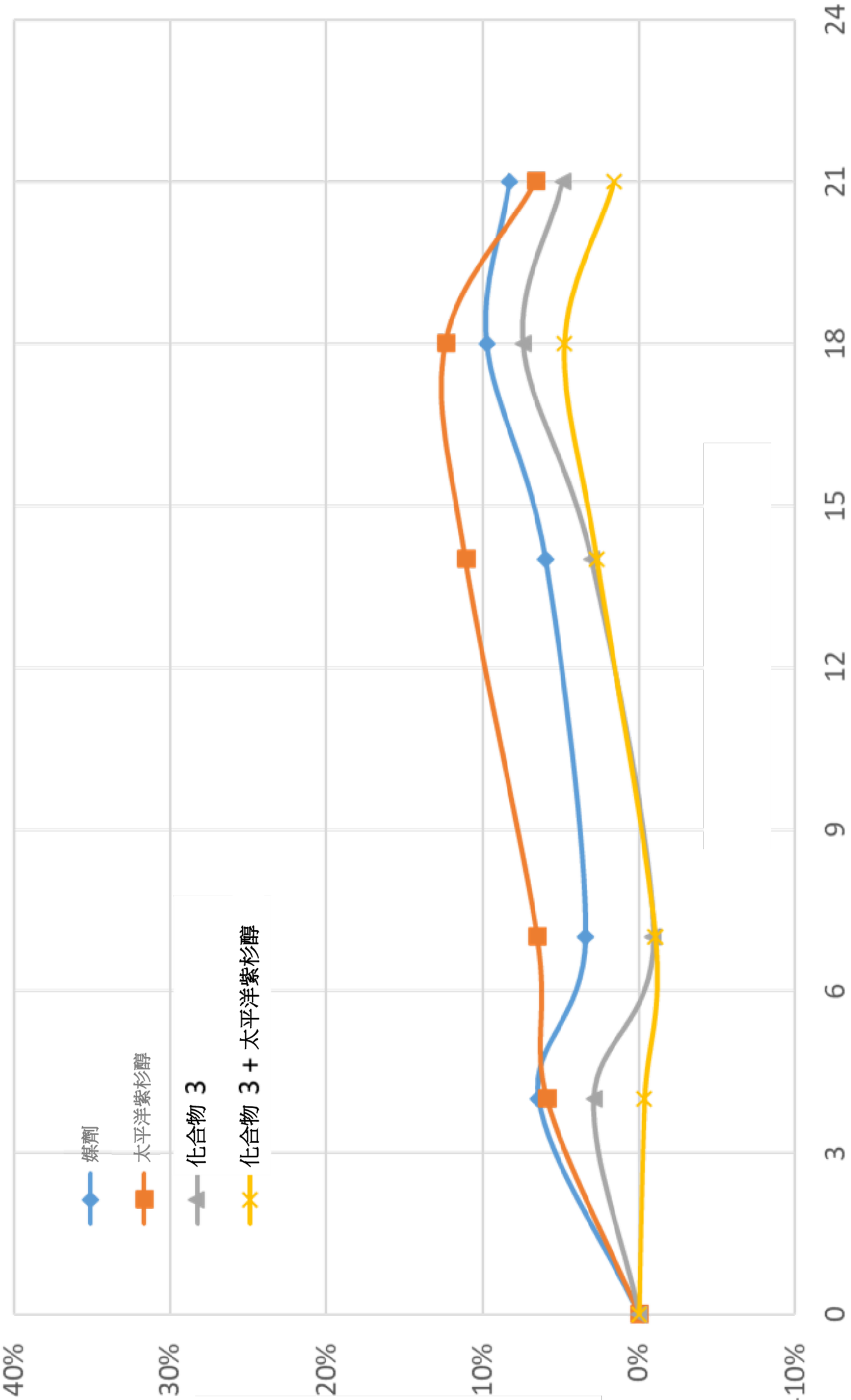
【圖 10C】


A
對照物
B
化合物 3 (167 nM)
C
奧拉帕尼 (2 μM)
D
化合物 3+ 奧拉帕尼
E
對照物
F
化合物 3 (55.6 nM)
G
奧拉帕尼 (4 μM)
H
化合物 3+ 奧拉帕尼
HCC1143
MDA-MB-231

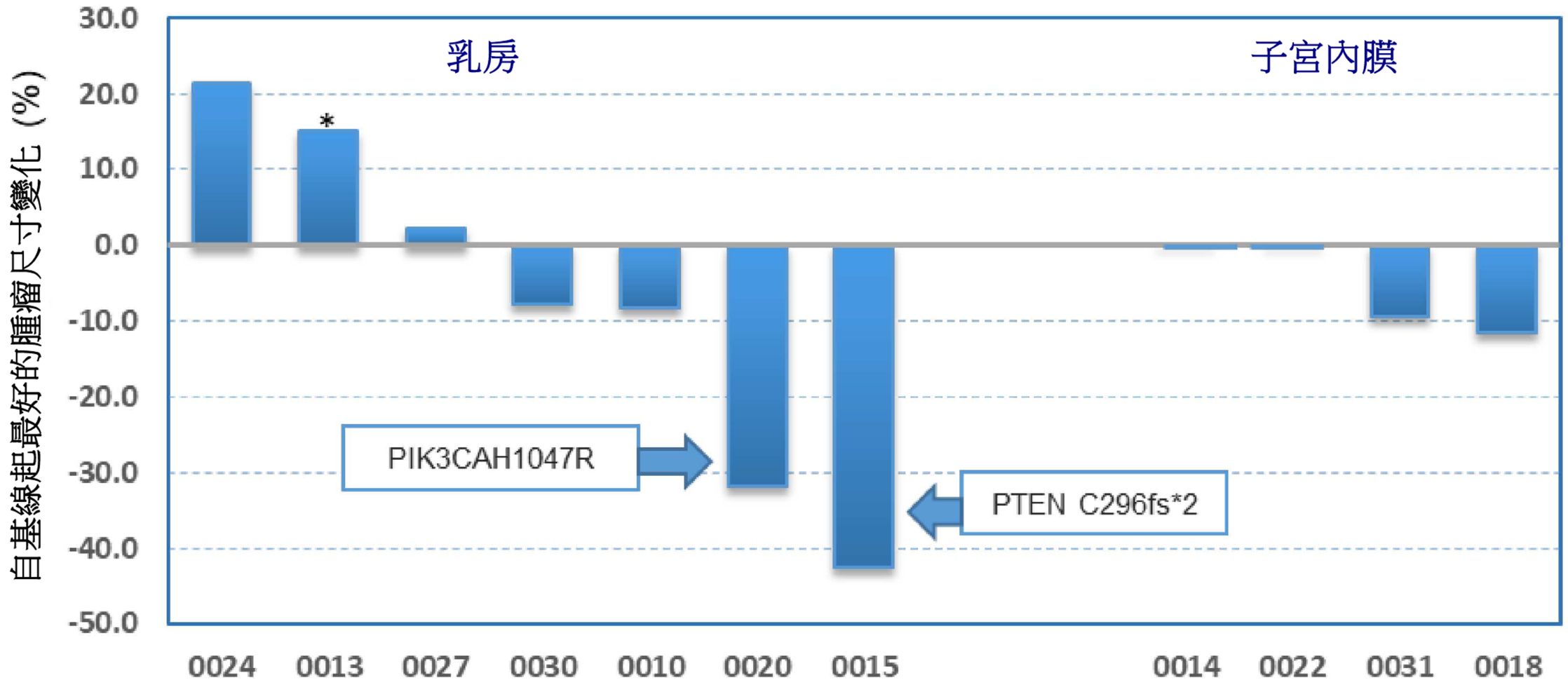
【圖 11】


1,000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
腫瘤體積 (MM3)
媒劑
太平洋紫杉醇(15 mg/kg, 一週一次)
化合物 3 (25 mg/kg, 連續投予5天，休息2天)
化合物 3 + 太平洋紫杉醇
0
3
6
9
12
15
18
21
24
治療後天數

【圖 12】


媒劑
太平洋紫杉醇
化合物 3
化合物 3 + 太平洋紫杉醇
0
3
6
9
12
15
18
21
24
治療後天數
40%
30%
20%
10%
0%
-10%
體重 (G)

【圖 13】


乳房
子宮內膜
自基線起最好的腫瘤尺寸變化（%）
30.0
20.0
10.0
0.0
-10.0
-20.0
-30.0
-40.0
-50.0
*
PIK3CAH1047R
PTEN C296fs*2
0024
0013
0027
0030
0010
0020
0015
0014
0022
0031
0018
患者編號

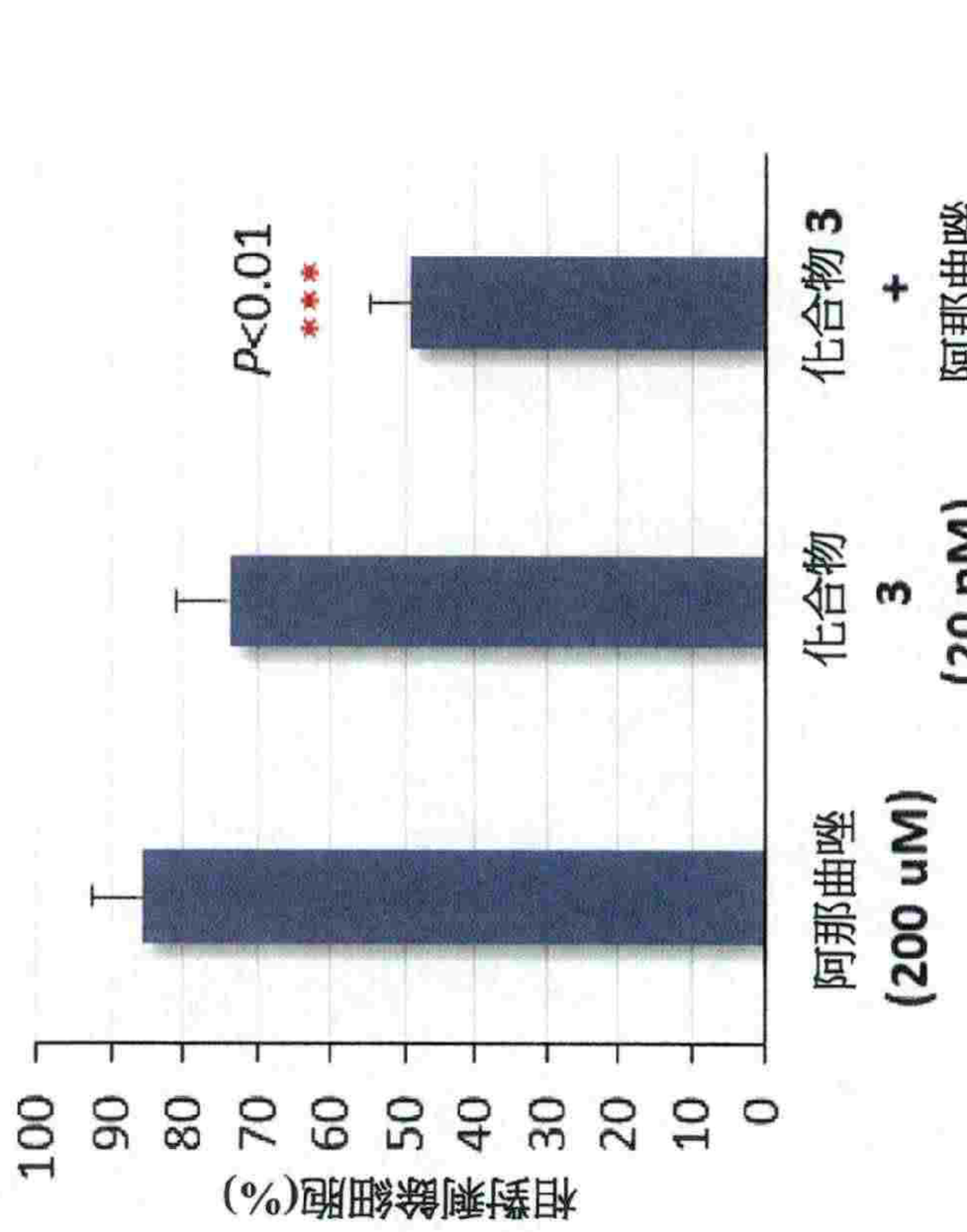
【圖 14】



【圖 15A】



【圖 15B】


MFE-280
(ER+, PIK3CAH1047Y)
P<0.01
***
相對親脂細胞(%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
阿那曲唑
(200 uM)
化合物
3
(20 nM)
化合物 3
+
阿那曲唑

【圖 3A】