



(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 202333666 A

(43)公開日：中華民國 112 (2023) 年 09 月 01 日

(21)申請案號：111143872

(22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 11 月 17 日

(51)Int. Cl. : A61K31/40 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2021/11/18 美國

63/280,769

(71)申請人：美商神莫尼克斯製藥公司(美國) SERMONIX PHARMACEUTICALS, INC. (US)
美國(72)發明人：科姆 巴里 塞繆爾 KOMM, BARRY SAMUEL (US)；格林 杰弗里 L GREENE,
GEOFFREY L. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：14 項 圖式數：10 共 63 頁

(54)名稱

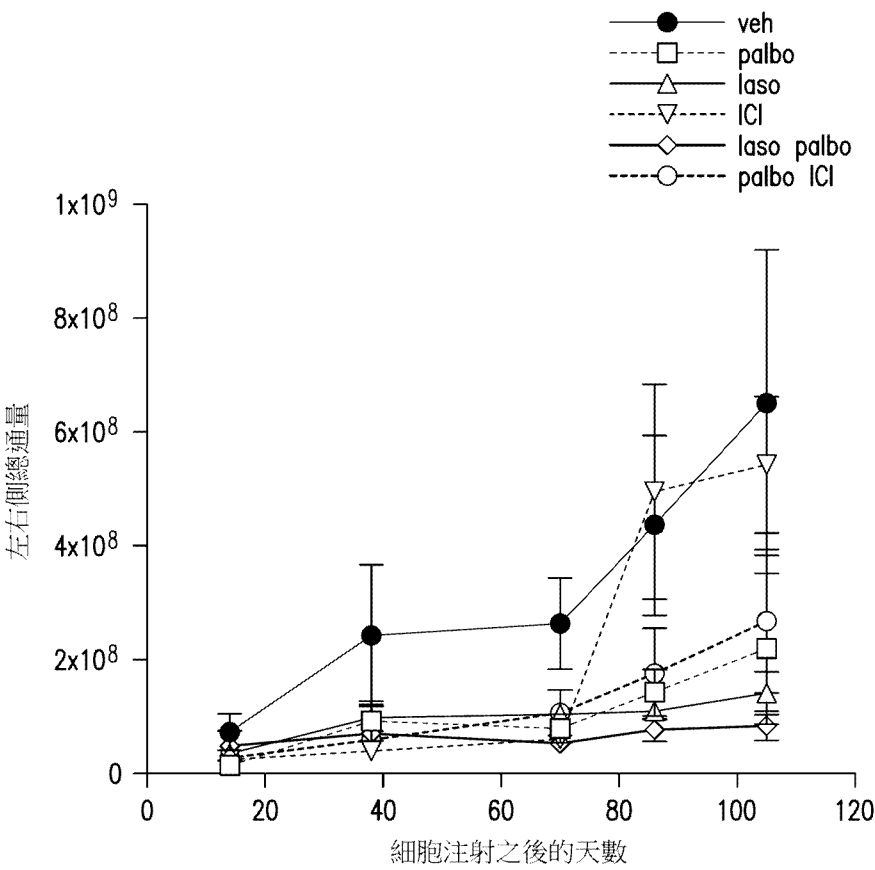
抗芳香酶E R+ 癌症之拉索昔芬(LASOFOXIFENE)治療

(57)摘要

本發明提供用於治療服用芳香酶抑制劑已進展的患者之雌激素受體陽性(ER⁺)癌症之方法。尤其受關注的是不具有雌激素受體1(ESR1)基因之配體結合域(LBD)內的功能獲得型錯義突變之ER⁺癌症。所提供的方法涉及投與有效量之拉索昔芬(lasofexifene)、其醫藥上可接受之鹽、前藥或功能衍生物。

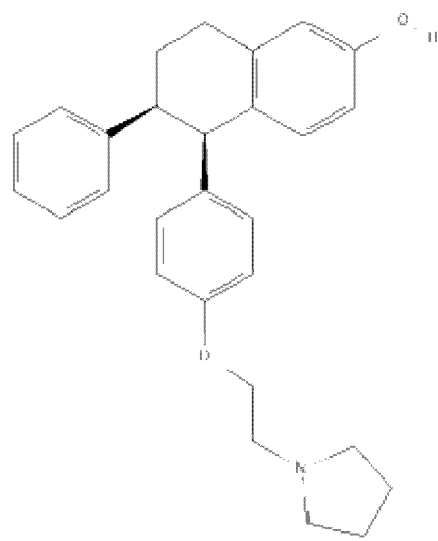
The disclosure provides methods for treating estrogen receptor positive (ER⁺) cancer in a patient who has progressed on an aromatase inhibitor. Of particular interest are ER⁺ cancers that do not harbor a gain of function missense mutation within the ligand binding domain (LBD) of the Estrogen Receptor 1 (ESR1) gene. The provided methods involve the administration of an effective amount of lasofexifene, a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or functional derivative thereof.

指定代表圖：



【圖2】

特徵化學式：





【發明摘要】

【中文發明名稱】

抗芳香酶ER⁺癌症之拉索昔芬(LASOFOXIFENE)治療

【英文發明名稱】

LASOFOXIFENE TREATMENT OF AROMATASE-RESISTANT
ER⁺ CANCER

【中文】

本發明提供用於治療服用芳香酶抑制劑已進展的患者之雌激素受體陽性(ER⁺)癌症之方法。尤其受關注的是不具有雌激素受體1 (*ESR1*)基因之配體結合域(LBD)內的功能獲得型錯義突變之ER⁺癌症。所提供的方法涉及投與有效量之拉索昔芬(lasofexifene)、其醫藥上可接受之鹽、前藥或功能衍生物。

【英文】

The disclosure provides methods for treating estrogen receptor positive (ER⁺) cancer in a patient who has progressed on an aromatase inhibitor. Of particular interest are ER⁺ cancers that do not harbor a gain of function missense mutation within the ligand binding domain (LBD) of the Estrogen Receptor 1 (*ESR1*) gene. The provided methods involve the administration of an effective amount of lasofexifene, a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or functional derivative thereof.

【指定代表圖】

圖2

【發明說明書】

【中文發明名稱】

抗芳香酶ER⁺癌症之拉索昔芬(LASOFOXIFENE)治療

【英文發明名稱】

LASOFOXIFENE TREATMENT OF AROMATASE-RESISTANT
ER⁺ CANCER

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 雌激素受體陽性(ER⁺)乳癌係彼等表現由ESR1基因編碼的雌激素受體 α (ER α)者。約70%的乳癌係ER⁺且因此用耗盡循環雌激素含量或阻斷癌細胞中之雌激素信號傳導之藥劑治療(統稱為內分泌療法)。選擇性雌激素受體調節劑(SERM)、選擇性雌激素受體降解劑(SERD)及芳香酶抑制劑(AI)係內分泌療法藥劑的主要類別。內分泌療法已導致患有ER⁺乳癌的女性之結果顯著改良。然而，內分泌療法之有效性受到固有內分泌抗性且重要的是受到獲得性內分泌抗性限制。回應於由內分泌療法，特別是由芳香酶抑制劑所施加的選擇性壓力，ER⁺腫瘤演進出各種逃逸機制。在此等當中獲得改變ER α 受體之配體結合域之ESR1基因中之功能獲得型(gain-of-function)突變，讓受體在低含量或不存在雌激素下具有組成性活性。不管內分泌療法之益處，但大多數的患有ER⁺的患者將最終獲得抗性並進展。

【0002】 顯示拉索昔芬(一種選擇性雌激素受體調節劑(SERM))可降低具有野生型雌激素受體之女性、正進行骨質疏鬆治療之不具有乳癌病史的停經後女性之ER⁺乳癌風險。LaCroix等人，*J. Natl. Cancer Inst.*

102:1706-1715 (2010)。後來顯示拉索昔芬保留抑制已在ER α 受體之配體結合域中發展出功能獲得型突變之ER⁺癌症之進展之能力。美國專利第10,258,605號；第10,905,659號；WO 2019/199891。目前在2期臨床試驗NCT03781063 (ELAINE試驗)中正證實，作為單藥劑之拉索昔芬在治療患有已獲得ESR1功能獲得型突變的局部晚期或轉移性ER⁺乳癌的停經前及停經後女性中之功效。亦正在進行證實拉索昔芬與CDK 4/6抑制劑阿貝西尼(abemaciclib)組合在類似乳癌患者群體中之功效之臨床試驗，NCT04432454 (ELAINE II試驗)，其中所有女性均具有ER α 受體之功能獲得型突變。

【0003】雖然已顯示拉索昔芬有效抑制透過獲得ESR1功能獲得型突變服用內分泌療法已進展之ER⁺乳癌之進展，但ER⁺癌細胞演進出避開內分泌療法的其他機制。因此，仍需要有效抑制服用內分泌療法進展且缺乏ESR1基因之突變之ER⁺癌症之進展及轉移的治療劑。

【發明內容】

【0004】活體外及動物模型實驗最新證實，在不表現活化ER α 之突變之來曲唑(letrozole)誘導之AI抗性乳腫瘤模型(MCF-7 LTLT細胞)中，拉索昔芬比氟維司群(fulvestrant) (ICI)更有效。此等數據證實，拉索昔芬係用於不表現活化ER α 之突變的AI抗性ER⁺癌症之有效療法。

【0005】因此，在第一態樣中，提供用於減少服用芳香酶抑制劑已進展的患者之雌激素受體陽性(ER⁺)癌症之進展之方法，其中該癌症不具有在雌激素受體1 (ESR1)基因之配體結合域(LBD)內之功能獲得型錯義突變。該方法包括對患者投與有效量之拉索昔芬或其醫藥上可接受之鹽、前藥或功能衍生物。

【0006】 在一些實施例中，該ER⁺癌症係局部晚期或轉移性乳癌，視情況，其中該癌症係HER2-。

【0007】 在一些實施例中，該芳香酶抑制劑係依西美坦(exemestane) (Aromasin®)、來曲唑(letrozole) (Femara®)或阿那曲唑(anastrozole) (Arimidex®)。

【0008】 在一些實施例中，該方法進一步包括以下之更早步驟：確定癌症不具有在雌激素受體1 (ESR1)基因之配體結合域(LBD)內之功能獲得型錯義突變。

【0009】 在一些實施例中，拉索昔芬係以酒石酸拉索昔芬投與。

【0010】 在一些實施例中，拉索昔芬係藉由口服、靜脈內、經皮、陰道局部或陰道環投與來投與。

【0011】 在一些實施例中，拉索昔芬係藉由口服投與來投與。在某些此等實施例中，拉索昔芬係經口以5 mg/天至約10 mg/天之劑量投與。

【0012】 在一些實施例中，該方法進一步包括以至少一種另外內分泌療法治療該患者。

【0013】 在一些實施例中，該方法進一步包括投與有效量之細胞週期素(cyclin)依賴型激酶4/6 (CDK4/6)抑制劑。在某些實施例中，該CDK4/6抑制劑係帕博西尼(palbociclib)、阿貝西尼或瑞博西尼(ribociclib)。在一些實施例中，該CDK4/6抑制劑係阿貝西尼。

【0014】 在一些實施例中，該方法進一步包括投與有效量之AKT抑制劑。在某些實施例中，該AKT抑制劑係阿伏瑞替(afuresertib)。

【0015】 在一些實施例中，該方法進一步包括投與有效量之mTor抑制劑。

【圖式簡單說明】

【0016】 將關於以下描述及附圖更好地理解本發明之此等及其他特徵、態樣及優點，其中：

【0017】 圖1顯示AI抗性乳腫瘤模型MCF-7 LTLT細胞中之變異體計數相對於自文獻之MCF7「WT」之兩個公開可用參考基因組之比較。

【0018】 圖2呈現顯示拉索昔芬抑制MCF7 LTLT (缺乏*ESR1*功能獲得型突變之AI抗性，ER⁺，細胞)腫瘤之原發性腫瘤生長之數據。該數據來自於活體內成像，其顯示每個組的利用活影像軟體定量的隨著時間流逝之總光子通量。用媒劑、帕博西尼、拉索昔芬、氟維司群(ICI)、拉索昔芬 + 帕博西尼或氟維司群(ICI) + 帕博西尼治療小鼠。

【0019】 圖3係概述數據之直方圖，該數據顯示拉索昔芬抑制缺乏*ESR1*功能獲得型突變之AI抗性ER⁺細胞中之原發性腫瘤生長。直方圖顯示第104天時乳腺之總光子通量。N = 6至12個腺+/-SEM。P值係：* p<0.05，**p<0.005，***p<0.0005，****p<0.0001。

【0020】 圖4呈現顯示拉索昔芬抑制缺乏*ESR1*功能獲得型突變之AI抗性ER⁺細胞中原發性腫瘤重量之增加之數據。直方圖顯示在犧牲當天乳腺之平均重量。N = 6至12個腺+/-SEM。P值係：* p<0.05，**p<0.005，***p<0.0005，****p<0.0001。

【0021】 圖5呈現顯示腫瘤面積藉由拉索昔芬及拉索昔芬 + 帕博西尼減小之數據。腫瘤面積百分比對總腺面積如經由乳腺之分割區段(cut sections)之H&E分析所揭示。直方圖顯示H&E區段之腫瘤面積之百分比相對於總腺面積。N = 3至6個腺+/-SEM。P值係：* p<0.05，**p<0.005，***p<0.0005，****p<0.0001。

【0022】圖6呈現顯示來曲唑+隊組中拉索昔芬作為單藥劑及與帕博西尼組合減小Ki67增殖指數之數據。圖6A顯示在比較媒劑相對於來曲唑-相對於來曲唑+隊組之Ki67%。圖6B及圖6C分別顯示來曲唑-及來曲唑+隊組之Ki67%。N = 3至6個腺+/-SEM。P值係：* $p < 0.05$ ，** $p < 0.005$ ，*** $p < 0.0005$ ，**** $p < 0.0001$ 。

【0023】圖7呈現肝臟、肺及腦之離體輻照度測量值。犧牲時切除器官之離體成像。測量肝臟(圖7A)、肺(圖7B)及腦(圖7C)之輻照度。針對肝臟、肺及腦，N = 3至6及針對骨，N = 6至12。

【0024】圖8呈現骨之離體輻照度測量值。圖8A：測量在屠宰時骨之輻照度。針對骨，N = 6至12。圖8B顯示代表性影像。

【0025】圖9呈現顯示ER α 及糖皮質激素受體(GR)蛋白質表現在MCF7aro及LTLT中與MCF7及T47D相比更低之數據。圖9A，顯示ER α 及肌動蛋白之西方墨點。圖9B，將ER α 含量標準化至肌動蛋白。圖9C，顯示GR及肌動蛋白之西方墨點。圖9D，將GR蛋白質帶標準化至肌動蛋白。

【0026】圖10呈現比較MCF7aro及MCF7 LTLT中相較於MCF7及T47D之AR、HER2及PR蛋白質含量之數據。圖10A，顯示AR及肌動蛋白之西方墨點。圖10B，將AR含量標準化至肌動蛋白。圖10C，顯示MCF7 LTLT中之Her2表現之西方墨點。圖10D，對於T47D及MCF7 LTLT，將Her 2標準化至肌動蛋白。圖10E，顯示PR之西方墨點。對於AR及Her2，運行一種凝膠。對於PR，顯示兩個代表性實驗之一。

【實施方式】

相關申請案之交叉參考

【0027】 本申請案主張2021年11月18日申請之美國臨時申請案第63/280,769號之權益及優先權，該案之揭示內容以全文引用之方式併入本文中。

【0028】 患有雌激素受體陽性($ER\alpha^+$)原發性浸潤性乳癌的停經後患者通常用芳香酶抑制劑(AI)治療作為一線輔助療法。變為抗AI的患者目前用SERD、氟維司群及/或用CDK4/6抑制劑(諸如帕博西尼)治療作為二線療法。先前已證實拉索昔芬保留其透過獲得 $ER\alpha$ 受體之配體結合域中之功能獲得型(活化)突變抑制已變為AI抗性之 ER^+ 腫瘤之進展的能力。拉索昔芬預防藉由其他機制避開內分泌療法之AI抗性 ER^+ 癌症之進展之能力係未知。

【0029】 如下述實例中所述，吾人比較在使用不具有 $ER\alpha$ 之配體結合域中之活化突變的來曲唑誘導之AI抗性細胞(LTLT細胞)之乳腫瘤模型中拉索昔芬(單獨地及與帕博西尼組合)之功效與氟維司群(單獨地及與帕博西尼組合)之功效。拉索昔芬(單獨地及與帕博西尼組合)在就抑制原發性腫瘤生長方面比氟維司群(單獨地及與帕博西尼組合)顯著更有效。此外，相對於媒劑，除單獨氟維司群外的所有治療抑制骨轉移。此等數據顯示，在此種腫瘤模型中拉索昔芬比氟維司群更有效且證實拉索昔芬係用於不表現活化 $ER\alpha$ 之突變的AI抗性乳癌之有效療法。該數據顯示，拉索昔芬與細胞週期素依賴型激酶4/6 (CDK4/6)抑制劑之組合係針對於不表現活化 $ER\alpha$ 之突變之AI抗性乳癌的更有效療法。此外，拉索昔芬(單獨地或與細胞週期素依賴型激酶4/6 (CDK4/6)抑制劑組合)抑制轉移至骨及轉移至腦。

1. 治療方法

【0030】 因此，在第一態樣中，本文揭示減少服用芳香酶抑制劑已進展的患者之雌激素受體陽性(ER⁺)癌症之進展之方法，其中該癌症不具有在雌激素受體1 (ESR1)基因之配體結合域(LBD)內之功能獲得型錯義突變。該方法包括對患者投與有效量之拉索昔芬或其醫藥上可接受之鹽、前藥或功能衍生物。

【0031】 在一些實施例中，該方法進一步包括確定該癌症不具有雌激素受體1 (ESR1)基因之配體結合域(LBD)內的功能獲得型錯義突變之更早期步驟。

【0032】 該等方法可包括對患者投與有效量之拉索昔芬或其醫藥上可接受之鹽、前藥或功能衍生物與細胞週期素依賴型激酶4/6 (CDK4/6)抑制劑(諸如帕博西尼、阿貝西尼或瑞博西尼)之組合及/或與芳香酶抑制劑(諸如依西美坦(Aromasin[®])、來曲唑(Femara[®])或阿那曲唑(Arimidex[®]))之組合。

1.1 患有ER⁺癌症的患者

【0033】 在各種實施例中，該患者已診斷患有ER⁺癌症。在一些實施例中，該ER狀態已藉由於患者的癌症之樣品上進行的免疫組織化學(IHC)、藉由RT-PCR、藉由巨量平行下一代定序(NGS)或藉由其他習知技術確定。在一些實施例中，該樣品係來自於活組織檢查之腫瘤組織。在一些實施例中，該樣品係來自於抽血、唾液或其他體液之液體活組織檢查(例如血清、腫瘤生物標誌物之循環DNA)。

【0034】 在一些實施例中，該患者已診斷患有ER⁺乳癌。在一些實施例中，該癌症係ER⁺/HER2⁻乳癌。在一些實施例中，該患者已診斷患有ER⁺原發性乳癌。在一些實施例中，該癌症係局部晚期或轉移性ER⁺乳

癌。在一些實施例中，該患者先前已經選自依西美坦(Aromasin[®])、來曲唑(Femara[®])或阿那曲唑(Arimidex[®])之芳香酶抑制劑治療。

【0035】 在一些實施例中，該患者係停經前、更年期或停經後。在一些實施例中，該患者係停經前且具有原發性ER⁺乳癌。在一些實施例中，該患者係停經前且具有局部晚期或轉移性ER⁺乳癌。在一些實施例中，該患者係更年期且具有原發性ER⁺乳癌。在一些實施例中，該患者係更年期且具有局部晚期或轉移性ER⁺乳癌。在一些實施例中，該患者係停經後且具有原發性ER⁺乳癌。在一些實施例中，該患者係停經後且具有局部晚期或轉移性ER⁺乳癌。

【0036】 在一些實施例中，該患者係停經前且具有原發性、或具有局部晚期或轉移性ER⁺乳癌，且先前已經芳香酶抑制劑與第二療法之組合治療。例如，該患者可已經來曲唑與第二療法(諸如戈舍瑞林(goserelin)(Zeladex[®])或亮丙瑞林(leuprolide)(Lupron[®]))之組合治療。

【0037】 在一些實施例中，該患者已診斷患有除乳癌以外的ER⁺癌症。在一些此等實施例中，該患者已診斷患有ER⁺卵巢癌。在一些此等實施例中，該患者已診斷患有ER⁺肺癌。在某些實施例中，該癌症為選自子宮癌、子宮頸癌、腹膜癌、外陰癌及陰道癌之婦科癌症。

【0038】 在一些實施例中，該患者已診斷患有ER⁺原發性子宮癌。在某些實施例中，該子宮癌選自子宮內膜樣明亮細胞癌(clear-cell carcinoma)、乳頭狀漿液癌肉瘤、平滑肌肉瘤及子宮內膜基質肉瘤(ESS)。在某些實施例中，該子宮癌係子宮內膜基質肉瘤、子宮內膜腺肉瘤、子宮腺鱗狀癌、子宮平滑肌肉瘤或子宮體癌(corpus carcinoma)。

【0039】 在一些此等實施例中，該患者已診斷患有ER⁺子宮頸癌。

在某些實施例中，該子宮頸癌係子宮頸明亮細胞癌。

【0040】 在一些此等實施例中，該患者已診斷患有ER⁺外陰癌/陰道癌。在某些實施例中，該外陰或陰道癌係鱗狀細胞癌(SCC)或腺癌。

【0041】 在一些此等實施例中，該患者已診斷患有ER⁺肺癌。在某些實施例中，該肺癌係肺腺肉瘤、鱗狀細胞肺癌或小細胞肺癌。

【0042】 在某些實施例中，該癌症為選自食道癌、胃癌、小腸癌、結腸癌、直腸癌及結腸直腸癌之胃腸癌。

【0043】 在一些實施例中，該患者已診斷患有ER⁺原發性食道癌。在某些實施例中，該食道癌係腺癌或鱗狀細胞癌。

【0044】 在一些實施例中，該患者已診斷患有ER⁺原發性胃癌。在某些實施例中，該胃癌係胃腺癌。

【0045】 在一些實施例中，該患者已診斷患有ER⁺原發性小腸癌。在某些實施例中，該小腸癌係腺癌、類癌瘤、淋巴瘤或肉瘤(諸如平滑肌肉瘤)。在某些實施例中，該小腸癌係惡性小腸腫瘤。

【0046】 在一些實施例中，該患者已診斷患有ER⁺原發性結腸癌。在某些實施例中，該結腸癌係結腸腺癌。

【0047】 在一些實施例中，該患者已診斷患有ER⁺原發性直腸癌。在某些實施例中，該直腸癌係直腸腺癌。

【0048】 在一些實施例中，該患者已診斷患有ER⁺原發性結腸直腸癌。在某些實施例中，該結腸直腸癌係結腸直腸腺癌及結腸直腸黏液腺癌。

【0049】 在某些實施例中，該癌症選自膀胱癌，例如膀胱尿路上皮癌；神經膠質母細胞瘤，例如習知多形性神經膠質母細胞瘤；皮膚癌，例

如皮膚鱗狀細胞癌；黑色素瘤，例如皮膚黑色素瘤；浸潤性腎盂癌；胰臟癌，例如胰腺癌及原發起源不明癌(cancer of unknown primary origin)。

【0050】 在一些實施例中，該ER⁺癌症係原發性癌症。在一些實施例中，該ER⁺癌症係局部癌症。在一些實施例中，該癌症係局部晚期。在一些實施例中，該癌症係轉移性ER⁺癌症。

【0051】 在一些實施例中，該患者的癌症在他莫昔芬(tamoxifen)治療後已復發或進展。在一些實施例中，該患者的癌症在氟維司群治療後已復發或進展。在一些實施例中，該患者的癌症在芳香酶抑制劑治療後已復發或進展。在一些此等實施例中，該患者的癌症在多條內分泌療法治療線後已復發或進展。

1.1.1. *ESR1*基因突變之偵測

【0052】 在各種實施例中，該患者先前已確定不具有*ESR1*基因之LBD中之突變。本文所述的方法之一些實施例進一步包括偵測*ESR1*基因中之突變之步驟。

【0053】 在一些實施例中，巨量平行下一代定序(NGS)用於偵測患者的癌症中之雌激素受體突變。在某些實施例中，將該整個基因組定序。在某些實施例中，將癌症相關基因之所選基因小組定序。在某些實施例中，將給定組基因內的所有編碼外顯子定序。在某些實施例中，將給定組基因內的已知「熱點」區定序。然而，目前下一代定序技術之固有錯誤率高至1%，從而限制偵測之敏感性及特異性。在一些實施例中，靶向定序用於偵測*ESR1*突變之存在。雖然靶向定序允許更深的定序，但目前亦受1%錯誤率限制。在一些實施例中，使用具有減少之定序錯誤率之方法。在一個特定實施例中，使用安全定序系統(Safe-SeqS)，其標記各模板分

予以允許罕見變異體之可信識別(confident identification)。參見Kinde等人，*Proceedings of the National Academy of Sciences* 108(23): 9530-9535 (2011)。在特定實施例中，使用超敏感雙螺旋定序，其獨立地標記且定序DNA雙螺旋之兩股中之各者。參見Schmitt等人，*Proceedings of the National Academy of Sciences* 109(36): 14508-14513 (2012)。在一些實施例中，使用數位液滴PCR，其乳化數千至數百萬個液滴中之DNA以囊封單個DNA分子，該DNA分子經設計成具有突變體特異性引子。參見Vogelstein及Kinzler，*Proceedings of the National Academy of Sciences* 96(16): 2322-2326 (1999)及Huggett等人，*Clinical Chemistry* 61(1): 79-88 (2014)。

【0054】 在一些實施例中，該等ESR1突變之偵測在初始診斷時發生。在一些實施例中，該等突變之偵測在疾病進展、復發(relapse)或復現(recurrence)之時發生。在一些實施例中，該等突變之偵測在疾病進展之時發生。在一些實施例中，該等突變之偵測在當疾病穩定之時發生。

【0055】 在一些實施例中，獲得一或多個組織試樣以偵測突變。在某些實施例中，該組織試樣係腫瘤活組織檢查。在某些實施例中，該組織試樣係轉移之活組織檢查。在一些其他實施例中，獲得液體活組織檢查以偵測突變。在某些實施例中，該液體活組織檢查係循環腫瘤細胞(CTC)。在某些其他實施例中，該液體活組織檢查係來自於血液樣品之無細胞DNA。

【0056】 在特定實施例中，該等ESR1突變藉由循環腫瘤DNA(ctDNA)分析來監測。在一些實施例中，在整個治療過程中進行ctDNA分析。在一些此等實施例中，從患者血液樣品提取ctDNA。在某些實施例

中，藉由*ESR1*突變之數位PCR分析評估ctDNA。

1.2. 輔助治療

【0057】 在各種實施例中，拉索昔芬以輔助治療投與給患者。在某些實施例中，拉索昔芬以輔助治療單獨投與給患者。在某些其他實施例中，拉索昔芬係以輔助治療與其他內分泌療法組合投與給患者。在一些實施例中，拉索昔芬係在主要治療之後投與給患者。在一些此等實施例中，拉索昔芬係在手術移除或癌症減積之後投與給患者。

【0058】 在一些實施例中，拉索昔芬係以輔助療法與芳香酶抑制劑(AI)組合投與給患者。在各種實施例中，該芳香酶抑制劑係依西美坦(Aromasin[®])、來曲唑(Femara[®])或阿那曲唑(Arimidex[®])。

【0059】 在各種實施例中，該芳香酶抑制劑使患者易患骨有關的毒性效應。在一些實施例中，該芳香酶抑制劑使患者易患骨質疏鬆。在一些實施例中，該芳香酶抑制劑使患者易患骨質流失。在一些實施例中，該芳香酶抑制劑使患者易患骨折。在一些實施例中，該芳香酶抑制劑使患者易患骨痛。

【0060】 在各種實施例中，該芳香酶抑制劑使患者易患外陰陰道萎縮症(VVA)。

【0061】 在一些實施例中，拉索昔芬係在投與芳香酶抑制劑期間連續投與。在一些其他實施例中，拉索昔芬係在投與芳香酶抑制劑期間週期性投與。在一些實施例中，拉索昔芬及芳香酶抑制劑係一起(同時)投與。在一些其他實施例中，拉索昔芬及芳香酶抑制劑係分開(依序)投與。

【0062】 在某些實施例中，拉索昔芬之給藥方案不同於芳香酶抑制劑之給藥方案。在一些此等實施例中，拉索昔芬之給藥量不同於芳香酶抑

制劑之給藥量。在一些此等實施例中，拉索昔芬之給藥時程表不同於芳香酶抑制劑之給藥時程表。在一些實施例中，拉索昔芬之投與途徑不同於芳香酶抑制劑之投與途徑。

【0063】 在某些實施例中，拉索昔芬之給藥方案與芳香酶抑制劑之給藥方案相同。在一些實施例中，拉索昔芬之給藥量與芳香酶抑制劑之給藥量相同。在一些實施例中，拉索昔芬之給藥時程表與芳香酶抑制劑之給藥時程表相同。在一些實施例中，拉索昔芬之投與途徑與芳香酶抑制劑之投與途徑相同。

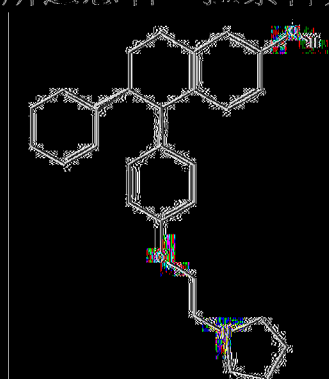
【0064】 在一些實施例中，拉索昔芬以輔助療法與芳香酶抑制劑組合投與給患者一年。在一些實施例中，拉索昔芬以輔助療法與芳香酶抑制劑組合投與給患者兩年。在一些實施例中，拉索昔芬以輔助療法與芳香酶抑制劑組合投與給患者三年。在一些實施例中，拉索昔芬以輔助療法與芳香酶抑制劑組合投與給患者四年。在一些實施例中，拉索昔芬以輔助療法與芳香酶抑制劑組合投與給患者五年。在一些實施例中，拉索昔芬以輔助療法與芳香酶抑制劑組合投與給患者六年。在一些實施例中，拉索昔芬以輔助療法與芳香酶抑制劑組合投與給患者七年。在一些實施例中，拉索昔芬以輔助療法與芳香酶抑制劑組合投與給患者八年。在一些實施例中，拉索昔芬以輔助療法與芳香酶抑制劑組合投與給患者九年。在一些實施例中，拉索昔芬以輔助療法與芳香酶抑制劑組合投與給患者十年。在一些其他實施例中，拉索昔芬以輔助療法與芳香酶抑制劑組合投與給患者超過十年。在某些實施例中，拉索昔芬以輔助療法與芳香酶抑制劑組合投與直至患者的癌症處於療法而進展。

【0065】 在一些實施例中，拉索昔芬以輔助療法與芳香酶抑制劑組

合投與以增加癌症患者之無疾病存活期。在一些實施例中，拉索昔芬以輔助療法與芳香酶抑制劑組合投與以減少對側乳癌發病率。在一些實施例中，拉索昔芬以輔助療法與芳香酶抑制劑組合投與以預防癌症復現或進展。

2. 拉索昔芬

[(0066)] 在各種實施例中，用有效量之拉索昔芬、其醫藥上可接受之鹽、前藥或功能衍生物治療所選患者。拉索昔芬具有以下結構：



[(0067)] 在一些實施例中，拉索昔芬以酒石酸拉索昔芬投與給所選患者。

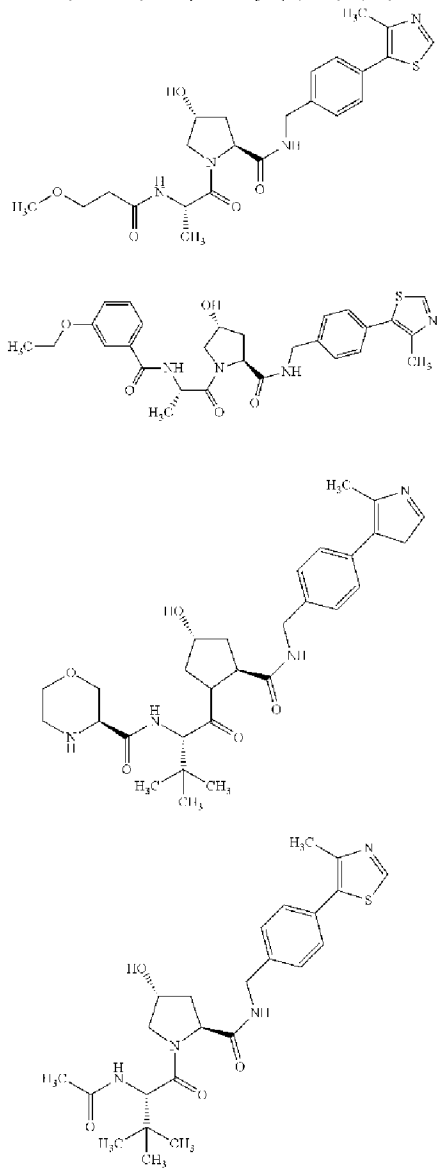
[(0068)] 術語「醫藥上可接受之鹽」係指非毒性醫藥上可接受之鹽。參見Gould, *International Journal of Pharmaceutics* 33: 201-217 (1986)及Berge等人, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 66(1): 1-19 (1977)。然而，可使用熟習此項技術者熟知的其他鹽。代表性有機酸或無機酸包括(但不限於)鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、過氯酸、硫酸、硝酸、磷酸、乙酸、丙酸、乙醇酸、乳酸、琥珀酸、馬來酸、富馬酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、扁桃酸、甲磺酸、羥基乙磺酸、苯磺酸、草酸、撲酸、2-萘磺酸、對甲苯磺酸、環己烷胺磺酸、水楊酸、糖精酸或三氟乙酸。代表性有機鹼或無機鹼包括(但不限於)鹼性或陽離子鹽，諸如苄星(benzathine)、氯普魯卡因(chloroprocaine)、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、

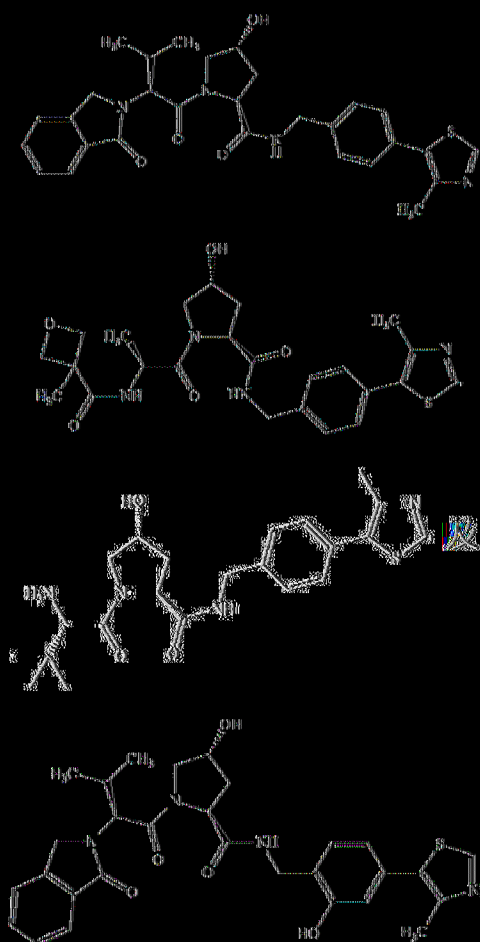
葡甲胺、普魯卡因、鋁、鈣、鋰、鎂、鉀、鈉及鋅。

【0069】 實施例亦包括本文所揭示的化合物之前藥。一般而言，此類前藥包括本文所述的化合物之功能衍生物，其可容易地活體內轉化成所需化合物。因此，在本發明之治療方法中，術語「投與」應涵蓋用專門揭示的化合物或用可能非專門揭示但其在投與給個體之後活體內轉化為指定化合物的化合物治療所描述的各種病症。關於適宜前藥衍生物之選擇及製備之習知程序描述於例如「*Design of Prodrugs*」，*H. Bundgaard*，*Elsevier*，1985。

【0070】 在某些實施例中，拉索昔芬之功能衍生物涵蓋包含拉索昔芬之蛋白水解靶向嵌合體(PROTAC)。在某些實施例中，PROTACS係具有三個化學元件之異質雙功能性小分子：拉索昔芬、泛素配體結合部分或ULM基團、及用於結合此兩個元件之連接子。在一些實施例中，拉索昔芬經連接子共價結合至泛素配體結合部分或ULM基團。此類連接子之非限制性實例包括酯連接子、醯胺連接子、馬來醯亞胺或馬來醯亞胺基連接子；纈胺酸-瓜胺酸連接子；脲連接子；N-琥珀醯亞胺基-4-(2-吡啶基二硫代)丁酸酯(SPDB)連接子；琥珀醯亞胺基-4-(N-馬來醯亞胺基甲基)環己烷-1-甲酸酯(SMCC)連接子；乙烯基砜基連接子；包括聚乙二醇(PEG)之連接子，諸如(但不限於)四乙二醇；包括丙醇酸之連接子；包括癸烯酸之連接子、及包括其任何組合之連接子。在實施例中，該連接子係化學不穩定之連接子，諸如在中性pH (血流pH 7.3至7.5)下穩定但在內部化至靶細胞(例如癌細胞)之溫和酸性內體(pH 5.0至6.5)及溶酶體(pH 4.5至5.0)中後經歷水解之酸可裂解連接子。化學上不穩定之連接子包括(但不限於)脲基連接子、脲基連接子、碳酸酯基連接子、酯基連接子等。在一些實施例中，

該連接子係酵素不穩定之連接子，諸如在血流中穩定但在內部化至靶細胞中後經歷酵素裂解(例如藉由靶細胞(例如癌細胞)之溶酶體中之溶酶體蛋白酶(諸如組織蛋白酶或胞漿素))之酵素不穩定之連接子。酵素不穩定之連接子包括(但不限於)包含肽鍵之連接子，例如二肽基連接子，諸如纈胺酸-瓜胺酸連接子，諸如馬來醯亞胺基己醯基-纈胺酸-瓜胺酸-對-胺基苄基(MC-vc-PAB)連接子、纈胺醯基-丙胺醯基-對-胺基苄氧基(Val-Ala-PAB)連接子及類似者。化學上不穩定之連接子、酵素不穩定之連接子及不可裂解之連接子詳細描述於例如Ducry & Stump (2010) *Bioconjugate Chem.* 21:5-13中。在某些實施例中，ULM選自由以下組成之群：





其中該ULM基團係共價鍵結至連接子，該連接子與拉索昔芬或其醫藥上可接受之鹽、立體異構體、溶劑合物、多晶型物或前藥連接。

[(00/1)] 該等化合物之一些結晶形式可以多晶型物存在且因此意欲包括在本發明中。此外，一些化合物可與水(亦即水合物)或常見有機溶劑形成溶劑合物，且一些實施例意欲涵蓋此類溶劑合物。

[(00/2)] 在用於製備如本文所揭示的化合物之製程產生立體異構體之混合物之情況下，此等異構體可藉由習知技術諸如製備型層析來分離。該等化合物可以藉由立體特異性合成或藉由解析以外消旋形式或呈個別對映異構體或非對映異構體製備。該等化合物可例如藉由標準技術(諸如藉由與視需要之活性鹼形成鹽來形成立體異構體對，接著游離酸之分級結晶及再生)解析成其組分對映異構體或非對映異構體。該等化合物亦可藉由

形成立體異構酯或醯胺，接著層析分離及移除對掌性輔助物來解析。或者，可使用對掌性HPLC管柱來解析化合物。應理解，一些實施例涵蓋所有立體異構體、其外消旋混合物、非對映異構體、順式-反式異構體及對映異構體。

3. 醫藥組合物

【0073】 用於治療雌激素受體陽性(ER⁺)癌症之方法包括投與治療有效量之拉索昔芬、其醫藥上可接受之鹽、其前藥、或其功能衍生物。本發明之拉索昔芬、醫藥上可接受之鹽或前藥可調配成醫藥組合物。除拉索昔芬、其醫藥上可接受之鹽或其前藥外，該組合物進一步包含醫藥上可接受之賦形劑、載劑、緩衝劑、穩定劑或熟習此項技術者熟知的其他材料。此類材料應係無毒且應不干擾活性成分之功效。載劑或其他材料之精確性質可依賴於投與途徑，例如口服、靜脈內、經皮、陰道局部或陰道環。

【0074】 用於口服投與之醫藥組合物可呈錠劑、膠囊、粉末或液體形式。錠劑可包括固體載劑，諸如明膠或佐劑。液體醫藥組合物一般包括液體載劑，諸如水、石油、動物油、植物油、礦物油或合成油。亦可包括生理鹽水溶液、右旋糖或其他醣溶液或二醇(諸如乙二醇、丙二醇或聚乙二醇)。

【0075】 對於非經腸投與，拉索昔芬將呈為無熱源且具有適宜pH、等滲性及穩定性之非經腸可接受之水性溶液的形式。熟習此項技術者完全能夠使用例如等滲媒劑諸如氯化鈉注射液、林格氏注射液(Ringer's Injection)、乳酸化林格氏注射液來製備適宜溶液。可根據需要包括防腐劑、穩定劑、緩衝劑、抗氧化劑及/或其他添加劑。

【0076】 用於陰道局部投與之醫藥組合物可呈軟膏、霜劑、凝膠或

洗劑之形式。用於陰道局部投與之醫藥組合物經常包括水、醇、動物油、植物油、礦物油或合成油。亦可包括烴(石蠟)、羊毛脂、蜂蠟、聚乙二醇(macrogols)、乳化蠟或溴化十六基三甲鉍(cetrimide)。

【0077】組合物可根據待治療的病狀單獨地或與其他治療組合同時或依序投與。

4. 治療方案

【0078】在投與有效量之呈如上所述的醫藥組合物之形式之拉索昔芬、其醫藥上可接受之鹽、其前藥、或其功能衍生物以治療ER⁺癌症之方法中，術語「治療(treatment)」、「治療(treating)」及類似者在本文中用於一般意指獲得所需藥理學及/或生理效應。該效應在就完全或部分預防疾病、病狀或其症狀方面可係預防性，及/或在就部分或完全治癒疾病或病狀及/或可歸屬於疾病或病狀之不良效應(諸如症狀)方面可係治療性。

「治療」如本文所用涵蓋哺乳動物(特別是人類)之疾病或病狀之任何治療，且包括：(a)預防可易患該疾病或病狀但尚未診斷為患有其的個體中發生疾病或病狀；(b)抑制疾病或病狀(例如，阻止其發展)；或(c)緩解疾病或病狀(例如，引起疾病或病狀之消退，提供一或多種症狀之改良)。可根據此項技術中已知的標準方法及技術來容易地評估任何病狀之改良。藉由該疾病之方法治療的個體群體包括罹患非所欲病狀或疾病的個體以及處於發展出病狀或疾病風險中的個體。

【0079】術語「有效量」意指針對其投與產生所需效應之劑量。確切劑量將取決於治療之目的且將可藉由熟習此項技術者使用已知技術確定。參見Lloyd, *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding* (1999)。

4.1. 投藥途徑

【0080】 在各種實施例中，拉索昔芬、其醫藥上可接受之鹽、其前藥或其功能衍生物係藉由口服、靜脈內、經皮、陰道局部或陰道環投與來投與。

【0081】 在一些實施例中，拉索昔芬係藉由口服投與投與給患者。在某些實施例中，拉索昔芬係以例如約5 mg/天(口服)至約10 mg/天(口服)投與，在一些實施例中，拉索昔芬係以約5 mg/天(口服)投與。在一些實施例中，拉索昔芬係以約6 mg/天(口服)投與。在一些實施例中，拉索昔芬係以約7 mg/天(口服)投與。在一些實施例中，拉索昔芬係以約8 mg/天(口服)投與。在一些實施例中，拉索昔芬係以約9 mg/天(口服)投與。在一些實施例中，拉索昔芬係以約10 mg/天(口服)投與。在一些實施例中，拉索昔芬係藉由口服投與(口服)以約0.5 mg/天(口服)至約10 mg/天(口服)，諸如約0.5 mg/天(口服)至約5 mg/天(口服)、約1 mg/天(口服)至約5 mg/天(口服)、約2 mg/天(口服)至約5 mg/天(口服)、約3 mg/天(口服)至約5 mg/天(口服)、約4 mg/天(口服)至約5 mg/天(口服)、約0.5 mg/天(口服)至約4 mg/天(口服)、約1 mg/天(口服)至約4 mg/天(口服)、約2 mg/天(口服)至約4 mg/天(口服)、約3 mg/天(口服)至約4 mg/天(口服)、約0.5 mg/天(口服)至約3 mg/天(口服)、約1 mg/天(口服)至約3 mg/天(口服)、約2 mg/天(口服)至約3 mg/天(口服)、約0.5 mg/天(口服)至約2 mg/天(口服)、約1 mg/天(口服)至約2 mg/天(口服)、或約0.5 mg/天(口服)至約1 mg/天(口服)之劑量投與給患者。在一些實施例中，拉索昔芬係以約0.5 mg/天(口服)投與。在一些實施例中，拉索昔芬係以約1 mg/天(口服)投與。在一些實施例中，拉索昔芬係以約1.5 mg/天(口服)投與。在一些實施例中，拉索昔芬

係以約2 mg/天(口服)投與。在一些實施例中，拉索昔芬係以約2.5 mg/天(口服)投與。在一些實施例中，拉索昔芬係以約3 mg/天(口服)投與。在一些實施例中，拉索昔芬係以約3.5 mg/天(口服)投與。在一些實施例中，拉索昔芬係以約4 mg/天(口服)投與。在一些實施例中，拉索昔芬係以約4.5 mg/天(口服)投與。在一些實施例中，拉索昔芬係以約5 mg/天(口服)投與。在一些實施例中，拉索昔芬係以約6 mg/天(口服)投與。在一些實施例中，拉索昔芬係以約7 mg/天(口服)投與。在一些實施例中，拉索昔芬係以約8 mg/天(口服)投與。在一些實施例中，拉索昔芬係以約9 mg/天(口服)投與。在一些實施例中，拉索昔芬係以約10 mg/天(口服)投與。在一些其他實施例中，拉索昔芬係以超過10 mg/天(口服)投與。在一些其他實施例中，拉索昔芬係以約0.5 mg/天至約10 mg/天投與。在一些其他實施例中，拉索昔芬係以約0.5 mg/天、約1 mg/天、約1.5 mg/天、約2 mg/天、約2.5 mg/天、約3 mg/天、約3.5 mg/天、約4 mg/天、約5 mg/天、約5.5 mg/天、約6 mg/天、約6.5 mg/天、約7 mg/天、約7.5 mg/天、約8 mg/天、約8.5 mg/天、約9 mg/天、約9.5 mg/天、或約10 mg/天投與。在一些其他實施例中，拉索昔芬係以約5 mg/天經口投與。

【0082】 在某些實施例中，拉索昔芬係每天一次投與。在某些實施例中，拉索昔芬係每兩天一次投與。在某些實施例中，拉索昔芬係每三天一次投與。在某些實施例中，拉索昔芬係每四天一次投與。在某些實施例中，拉索昔芬係每五天一次投與。在某些實施例中，拉索昔芬係每六天一次投與。在某些實施例中，拉索昔芬係每週一次投與。在某些實施例中，拉索昔芬係每兩週一次投與。在某些實施例中，拉索昔芬係每三週一次投與。在某些實施例中，拉索昔芬係每月一次投與。

【0083】 在某些實施例中，拉索昔芬係藉由陰道環投與來投與給患者。在一些此等實施例中，拉索昔芬係每兩週一次投與。在一些此等實施例中，拉索昔芬係每三週一次投與。在一些此等實施例中，拉索昔芬係每月一次投與。在一些此等實施例中，拉索昔芬係每兩月一次投與。在一些此等實施例中，拉索昔芬係每三週一次投與。在一些此等實施例中，拉索昔芬係每四個月一次投與。

【0084】 在一些實施例中，將拉索昔芬投與給ER⁺乳癌患者直至處於療法之患者的癌症進展、完全緩解或直至副作用不可耐受。

4.2. 組合療法

【0085】 在各種實施例中，拉索昔芬、其醫藥上可接受之鹽、其前藥或其功能衍生物係單獨地或與其他療法組合投與。在某些實施例中，將拉索昔芬與至少一種其他療法組合投與。在一些實施例中，將拉索昔芬及其他療法一起投與(同時)。在一些其他實施例中，拉索昔芬及其他療法係在不同時間(依序)投與。

【0086】 在特定實施例中，患者所治療的另外療法係內分泌療法。在各種實施例中，該患者係用至少一條線之另外內分泌療法治療。在一些實施例中，該患者係用一條線之另外內分泌療法治療。在一些其他實施例中，該患者係用多條線之另外內分泌療法治療。在某些實施例中，該患者的癌症在先前療法之後已復發或進展。

【0087】 在一些實施例中，該患者係以原始劑量用另外內分泌療法治療。在一些其他實施例中，該患者係用另外內分泌療法以高於原始劑量之劑量治療。在某些實施例中，該患者係用另外內分泌療法以低於原始劑量之劑量治療。

【0088】 在某些實施例中，該另外內分泌療法係用除拉索昔芬以外的選擇性ER調節劑(SERM)治療。在一些此等實施例中，該選擇性ER調節劑選自他莫昔芬、雷洛昔芬(raloxifene)、巴多昔芬(bazedoxifene)、托瑞米芬(toremifene)、及奧培米芬(ospermifene)、溴帕雌烯(broparestrol)、奧美昔芬(ormeloxifene)、OP-1074及GDC-0945。在某些實施例中，該選擇性ER調節劑係他莫昔芬。

【0089】 在某些實施例中，該另外內分泌療法係用選擇性ER降解劑(SERD)治療。在一些此等實施例中，該選擇性ER降解劑結合至雌激素受體且導致受體之蛋白酶體降解。在一些實施例中，該選擇性ER降解劑選自氟維司群、RAD1901 (艾拉司群(elacestrant))、ARN-810 (GDC-0810)、格瑞斯特(giredestrant) (GDC-9545)、安塞納司群(amcenestrant) (SAR439859)、林特司群(rintodestrant) (G1T48)、LSZ102、LY3484356、zN-c5、D-0502、SHR9549、卡米司群(camizestrant) (AZD9833)及AZD9496。在某些實施例中，該內分泌療法係氟維司群。

【0090】 在某些實施例中，該另外內分泌療法係用芳香酶抑制劑(AI)治療。在一些此等實施例中，該芳香酶抑制劑選自依西美坦(Aromasin®)、來曲唑(Femara®)及阿那曲唑(Arimidex®)。

【0091】 在一些實施例中，該內分泌療法係卵巢抑制。在各種實施例中，該卵巢抑制係藉由卵巢切除術或用GnRH拮抗劑治療來達成。在一些實施例中，該卵巢抑制係藉由用戈舍瑞林(Zeladex®)或亮丙瑞林(Lupron®)治療來達成。

【0092】 在各種實施例中，該另外療法係對患者投與有效量之細胞週期抑制劑。在某些實施例中，該另外療法係投與有效量之細胞週期素依

賴型激酶4/6 (CDK4/6)抑制劑。在一些實施例中，該另外療法為選自帕博西尼、阿貝西尼及瑞博西尼之群之CDK4/6抑制劑。

【0093】 在各種實施例中，該另外療法係對患者投與有效量之細胞週期抑制劑。在某些實施例中，該另外療法係投與有效量之AKT激酶抑制劑。在一些實施例中，該另外療法為選自阿伏瑞替、卡帕塞替尼(capivasertib)及伊帕塔色替(ipatasertib)之群之AKT抑制劑。

【0094】 在一些實施例中，該另外療法係對患者投與串擾且活化ER轉錄活性之路徑之抑制劑。在某些實施例中，該另外療法係雷帕黴素之哺乳動物標靶(mTOR)抑制劑。在特定實施例中，該mTOR抑制劑係依維莫司(Everolimus)。在一些此等實施例中，將拉索昔芬與依維莫司之組合投與至處於非類固醇AI及/或氟維司群(作為單藥療法或與CDK4/6抑制劑組合)已進展的患有局部晚期或轉移性癌症的停經後女性。在各種實施例中，該另外療法係磷酸肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑或熱衝擊蛋白質90(HSP90)抑制劑。

【0095】 在各種實施例中，該另外療法係對患者投與有效量之生長因子抑制劑。在某些實施例中，該另外療法係人類表皮生長因子受體2(HER2)抑制劑。在一些實施例中，該HER2抑制劑係曲妥珠單抗(Herceptin[®])。在一些其他實施例中，該HER2抑制劑係ado-曲妥珠單抗美坦新偶聯物(ado-trastuzumab emtansine) (Kadcyla[®])。

【0096】 在一些實施例中，該另外療法係對患者投與有效量之組蛋白去乙酰酶(HDAC)抑制劑。在各種實施例中，該HDAC抑制劑係伏立諾他(vorinostat) (Zolinza[®])、羅咪酯肽(romidepsin) (Istodax[®])、西達本胺(chidamide) (Epidaza[®])、帕比司他(panobinostat) (Farydak[®])、貝林司他

(belinostat) (Beleodaq[®]、PXD101)、丙基戊酸 (Depakote[®]、Depakene[®]、Stavzor[®])、莫塞替司他(mocetinostat) (MGCD0103)、阿貝新司他(abexinostat) (PCI-24781)、恩替司他(entinostat) (MS-275)、普雷司他(pracinostat) (SB939)、瑞明司他(resminostat) (4SC-201)、維諾司他(givinostat) (ITF2357)、奎辛司他(quisinostat) (JNJ-26481585)、克維林(kevetrin)、CUDC-101、AR-42、特菲諾他(tefinostat) (CHR-2835)、CHR-3996、4SC202、CG200745、羅西諾他(rocilinostat) (ACY-1215) 或萊菔硫烷(sulforaphane)。在某些實施例中，該HDAC抑制劑係恩替司他(MS-275)，其限制條件為該患者未經HER2抑制劑治療。在某些其他實施例中，該HDAC抑制劑係伏立諾他(Zolinza[®])。又在某些其他實施例中，該HDAC抑制劑係羅咪酯肽(Istodax[®])。

【0097】 在一些實施例中，該另外療法係對患者投與有效量之檢查點抑制劑。在某些實施例中，該檢查點抑制劑係抗體。在一些此等實施例中，該檢查點抑制劑對於程式化細胞死亡蛋白1 (PD-1)、程式化死亡配體1 (PD-L1)或細胞毒性T-淋巴細胞相關蛋白4 (CTLA-4)具有抗體特異性。在一些實施例中，該PD-1抗體係帕姆單抗(pembrolizumab) (Keytruda[®]) 或納武單抗(nivolumab) (Opdivo[®])。在一些實施例中，該CTLA-4抗體係易普利單抗(ipilimumab) (Yervoy[®])。

【0098】 在某些實施例中，該另外療法係對患者投與有效量之癌症疫苗。

【0099】 在一些實施例中，該另外療法係對患者投與有效量之德奴單抗(denosumab)。

【0100】 在一些實施例中，該另外療法係對患者投與有效量之血清

素-正腎上腺素再吸收抑制劑(SNRI)、選擇性血清素再吸收抑制劑(SSRI)或加巴噴丁(gabapentin)。在某些實施例中，該 SNRI 係文拉法辛(venlafaxine) (Effexor®)。

【0101】 在一些實施例中，描述於前述段落中之另外療法可組合使用。拉索昔芬、其醫藥上可接受之鹽、其前藥或其功能衍生物可與兩種療法(例如內分泌療法諸如芳香酶抑制劑(例如來曲唑(letrizole))及細胞週期抑制劑(諸如CDK4/6抑制劑(例如帕博西尼、阿貝西尼及瑞博西尼)))組合投與。

4.3. 臨床終點

4.3.1. 主要臨床終點

【0102】 在各種實施例中，該方法包括投與一定量之拉索昔芬、其醫藥上可接受之鹽、其前藥或其功能衍生物，以有效增加ER⁺癌症患者之無疾病存活期。在一些實施例中，該方法包括以有效減少ER⁺癌症之復發之量投與拉索昔芬。在一些實施例中，該方法包括以有效增加至ER⁺癌症復發之時間之量投與拉索昔芬。在一些實施例中，該方法包括以有效減少ER⁺癌症之轉移之量投與拉索昔芬。在一些實施例中，該方法包括以有效增加ER⁺癌症患者之無疾病進展存活期之持續時間之量投與拉索昔芬。

【0103】 在各種實施例中，該方法增加ER⁺癌症患者之無疾病進展存活期。在某些實施例中，該方法減少ER⁺癌症之復發。在某些實施例中，該方法增加ER⁺癌症之復發之時間。在某些實施例中，該方法減少ER⁺癌症至骨之轉移。在某些實施例中，該方法減少ER⁺癌症至除骨外的組織之轉移。在某些實施例中，該方法減少ER⁺癌症至腦之轉移。在某些實施例中，該方法減少ER⁺癌症至肺之轉移。在某些實施例中，該方法減

少ER⁺癌症至肺之轉移。在某些實施例中，該方法增加ER⁺癌症患者之無疾病進展存活期之持續時間。該等方法可包括將拉索昔芬與如本文所述的一或多種另外治療劑組合投與。

【0104】 在各種實施例中，該方法增加具有AI抗性的ER⁺癌症患者中之無疾病進展存活期。在一些實施例中，該方法減少具有AI抗性的患者中癌症之復發。在一些實施例中，該方法增加具有AI抗性的患者之至癌症復發之時間。在一些實施例中，該方法降低具有AI抗性的患者之癌症之轉移。在一些實施例中，該方法增加具有AI抗性的ER⁺癌症患者中之無疾病進展存活期之持續時間。

【0105】 在一些實施例中，該方法在已發展出AI抗性的具有ER⁺局部晚期或轉移性癌症的患者中增加無疾病存活期、減少復發、增加至復發之時間、減少轉移、及/或增加無疾病進展存活期之持續時間。在特定實施例中，該癌症已藉由獲得除本文所討論的ESR1之LBD中的功能獲得型突變以外的一或多個突變發展出AI抗性。在一些實施例中，該方法在治療期間在ER⁺局部晚期或轉移性癌症中降低選擇性壓力且防止AI抗性純系之擴增。

4.3.2. 次要臨床終點

【0106】 在一些實施例中，該方法有效防止同時以一或多種導致或易患骨質疏鬆之藥物治療的女性中之骨折及骨質流失。

【0107】 在一些實施例中，該方法在同時以一或多種導致或易患外陰陰道萎縮症(VVA)之藥物治療的女性中有效降低陰道pH、增加陰道潤滑、及/或改良陰道細胞成熟指數。

【0108】 在一些實施例中，該方法減少同時以一或多種導致或易患

性功能障礙之藥物治療的女性中之性功能障礙之一或多種症狀。

【0109】 在一些實施例中，該方法治療同時以一或多種導致或易患熱潮紅之藥物治療的女性中之熱潮紅。

【0110】 在一些實施例中，該方法增加選自關節疼痛、泌尿生殖器症狀、骨質流失及骨折之一或多種生活品質量度。

【0111】 本發明之實施例

【0112】 A1a. 一種拉索昔芬或其醫藥上可接受之鹽、前藥或功能衍生物，其用於減少服用芳香酶抑制劑已進展的患者中雌激素受體陽性(ER+)癌症之進展之方法中，其中該癌症不具有雌激素受體1 (ESR1)基因之配體結合域(LBD)內的功能獲得型錯義突變，該方法包括：對患者投與有效量之拉索昔芬或其醫藥上可接受之鹽、前藥或功能衍生物。

【0113】 A1b. 一種拉索昔芬或其醫藥上可接受之鹽、前藥或功能衍生物，其用於減少服用芳香酶抑制劑已進展的患者中ER⁺癌症之轉移之方法中，其中該癌症不具有雌激素受體1 (ESR1)基因之配體結合域(LBD)內的功能獲得型錯義突變，視情況，其中該方法減少ER⁺癌症至骨或至腦之轉移，較佳地，其中該方法減少ER⁺癌症至腦之轉移。

【0114】 A1c. 一種包含拉索昔芬或其醫藥上可接受之鹽、前藥或功能衍生物及細胞週期素依賴型激酶4/6 (CDK4/6)抑制劑之組合，其單獨地、同時地或依序用於減少服用芳香酶抑制劑已進展的患者中雌激素受體陽性(ER+)癌症進展之方法中，其中該癌症不具有在雌激素受體1 (ESR1)基因之配體結合域(LBD)內之功能獲得型錯義突變，視情況，其中該組合進一步包含芳香酶抑制劑，諸如來曲唑。

【0115】 A1d. 一種拉索昔芬或其醫藥上可接受之鹽、其前藥或其功

能衍生物，其用於治療不表現活化ER α 之突變之AI抗性乳癌。

【0116】 A1e. 一種包含拉索昔芬或其醫藥上可接受之鹽、前藥或功能衍生物及細胞週期素依賴型激酶4/6 (CDK4/6)抑制劑之組合，其單獨地、同時地或依序用於減少服用芳香酶抑制劑已進展的患者中ER⁺癌症轉移之方法中，其中該癌症不具有在雌激素受體1 (ESR1)基因之配體結合域(LBD)內之功能獲得型錯義突變，視情況，其中該組合進一步包含芳香酶抑制劑，諸如來曲唑。

【0117】 A2. 如實施例A1a至A1e中任一項使用之拉索昔芬或其醫藥上可接受之鹽、前藥或功能衍生物，其中該ER⁺癌症係局部晚期或轉移性乳癌，視需要，其中該癌症係HER2⁻。

【0118】 A3. 如前述實施例中任一項使用之拉索昔芬或其醫藥上可接受之鹽、前藥或功能衍生物，其中該芳香酶抑制劑係依西美坦、來曲唑或阿那曲唑。

【0119】 A4. 如前述實施例中任一項使用之拉索昔芬或其醫藥上可接受之鹽、前藥或功能衍生物，其中該方法包括：

(i)確定該癌症不具有雌激素受體1 (ESR1)基因之配體結合域(LBD)內的功能獲得型錯義突變，及

(ii)對該患者投與有效量之拉索昔芬或其醫藥上可接受之鹽、前藥或功能衍生物。

【0120】 A5. 如前述實施例中任一項使用之拉索昔芬，其中拉索昔芬係以酒石酸拉索昔芬投與。

【0121】 A6. 如前述實施例中任一項使用之拉索昔芬或其醫藥上可接受之鹽、前藥或功能衍生物，其中拉索昔芬係藉由口服、靜脈內、經

皮、陰道局部或陰道環投與來投與。

【0122】 A7. 如前述實施例中任一項使用之拉索昔芬或其醫藥上可接受之鹽、前藥或功能衍生物，其中拉索昔芬係藉由口服投與來投與。

【0123】 A8. 如實施例A7使用之拉索昔芬或其醫藥上可接受之鹽、前藥或功能衍生物，其中拉索昔芬係以5 mg/天至約10 mg/天之劑量經口投與。

【0124】 A9. 如前述實施例中任一項使用之拉索昔芬或其醫藥上可接受之鹽、前藥或功能衍生物，其中該癌症具有列於表1中的基因中之突變。

【0125】 A10. 如前述實施例中任一項使用之拉索昔芬或其醫藥上可接受之鹽、前藥或功能衍生物，其中該方法進一步包括用至少一種另外內分泌療法治療該患者。

【0126】 A11. 如前述實施例中任一項使用之拉索昔芬或其醫藥上可接受之鹽、前藥或功能衍生物，其中該方法進一步包括對該患者投與有效量之細胞週期素依賴型激酶4/6 (CDK4/6)抑制劑，視情況，其中該CDK4/6抑制劑係經口例如以70 mg/kg之劑量投與。

【0127】 A12. 一種拉索昔芬或其醫藥上可接受之鹽、前藥或功能衍生物及細胞週期素依賴型激酶4/6 (CDK4/6)抑制劑，其同時地、單獨地或依序用於減少服用芳香酶抑制劑已進展的患者中雌激素受體陽性(ER+)癌症之進展之方法中，其中該癌症不具有在雌激素受體1 (ESR1)基因之配體結合域(LBD)內之功能獲得型錯義突變。

【0128】 A13. 實施例A11或A12，其中該CDK4/6抑制劑係帕博西尼、阿貝西尼或瑞博西尼，視情況，其中該CDK4/6抑制劑係帕博西尼，

較佳地，其中該CDK4/6抑制劑係阿貝西尼。

【0129】 A14. 如實施例A1至A10中任一項使用之拉索昔芬或其醫藥上可接受之鹽、前藥或功能衍生物，其中該方法進一步包括對該患者投與有效量之AKT抑制劑。

【0130】 A15. 拉索昔芬或其醫藥上可接受之鹽、前藥或功能衍生物及AKT抑制劑，其同時地、單獨地或依序用於減少服用芳香酶抑制劑已進展的患者中雌激素受體陽性(ER+)癌症之進展之方法中，其中該癌症不具有在雌激素受體1 (ESR1)基因之配體結合域(LBD)內之功能獲得型錯義突變。

【0131】 A16. 實施例A14或A15，其中該AKT抑制劑係阿伏瑞替。

【0132】 A17. 如實施例A1至A10中任一項使用之拉索昔芬或其醫藥上可接受之鹽、前藥或功能衍生物，進一步包括對該患者投與有效量之mTor抑制劑。

【0133】 A18. 拉索昔芬或其醫藥上可接受之鹽、前藥或功能衍生物及mTor抑制劑，其同時地、單獨地或依序用於減少服用芳香酶抑制劑已進展的患者中雌激素受體陽性(ER+)癌症之進展之方法中，其中該癌症不具有在雌激素受體1 (ESR1)基因之配體結合域(LBD)內之功能獲得型錯義突變。

5. 實例

【0134】 以下是用於實施本發明之特定實施例之實例。該等實例僅為達說明目的且不意欲以任何方式限制本發明之範疇。已努力確保相對於所使用數字(例如量、溫度等)之精確度，但當然應允許一些實驗誤差及偏差。

【0135】 除非另有指示，否則本發明之實務將在此項技術技藝內採用分子生物學、細胞生物學、生物化學、遺傳學、癌症生物學及藥理學之習知方法。此類技術充分闡釋於文獻中。

5.1. 實例1：不表現活化ER α 之突變的來曲唑誘導之AI抗性乳腫瘤模型(MCF-7細胞)之產生

【0136】 患有雌激素受體陽性(ER α ⁺)原發性浸潤性乳癌的停經後患者通常用芳香酶抑制劑(AI)作為一線輔助療法治療。變為抗AI的患者用氟維司群及/或CDK4/6抑制劑(諸如帕博西尼)作為二線療法治療。開發出拉索昔芬(一種選擇性雌激素受體調節劑(SERM))以用於治療陰道萎縮症及骨質疏鬆。在具有活化ER α 突變之MCF-7異種移植轉移性乳癌小鼠模型中進行的吾人先前研究顯示，在由*ESR1*基因編碼的ER α 受體中之功能獲得型活化突變之背景下，拉索昔芬(單獨地及與帕博西尼組合)與氟維司群相比在抑制腫瘤生長及至肝臟、肺、骨及腦之轉移上更有效。

【0137】 在先前研究中，在使用不表現具有配體結合域中之活化突變之ER α 的來曲唑誘導之AI抗性細胞(LTLT細胞)之乳腫瘤模型中，吾人將拉索昔芬(單獨地及與帕博西尼組合)之功效與氟維司群(單獨地及與帕博西尼組合)進行比較。

【0138】 將螢光素酶-GFP標記LTLT細胞注射至NSG小鼠(MIND模型)之乳腺導管(mammary ducts)中且藉由原發性腫瘤之活體發光成像、以及研究終點時轉移性部位之離體成像及組織化學分析監測腫瘤進展。亦在研究終點時測定原發性腫瘤面積。拉索昔芬(單獨地及與帕博西尼組合)在就抑制原發性腫瘤生長方面比氟維司群(單獨地及與帕博西尼組合)顯著更有效。此外，相對於媒劑，除單獨氟維司群外的所有治療抑制骨轉移。此

等數據顯示，在此種腫瘤模型中拉索昔芬比氟維司群更有效且證實拉索昔芬係用於不表現活化ER α 之突變的AI抗性乳癌之有效療法。

細胞培養、慢病毒產生及感染、穩定細胞系之產生

【0139】 MCF 7 LTLT細胞，亦稱為LTLT-Ca細胞(Sabnis, G.等人，*Cancer Res.* 69，1416-1428 (2009))，係帶有WT及突變體ER α 的激素受體陽性(ER⁺、PR⁺、GR⁺)人類乳癌細胞系MCF7之衍生物。MCF 7 LTLT細胞具有對芳香酶抑制劑之獲得性抗性。其最初藉由用芳香酶抑制劑來曲唑長期處理MCF7aro細胞而在Brodie實驗室中衍生(Sabnis等人，2009)。MCF-7aro細胞經芳香酶基因穩定轉染(Sun, X. Z.等人，*J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 63，29-36 (1997))。MCF7 LTLT細胞係來自UT Southwestern之Ganesh Raj的一種禮物。MCF7aro細胞由Shiuan Chen在City of Hope友好提供。

【0140】 為了允許腫瘤細胞生長之活體內測量，吾人用含有螢光素酶及GFP之L2G慢病毒載體(pFU-Luc2-eGFP)在泛素啟動子之控制下在懸浮液中以MOI=5轉染MCF 7 LTLT細胞(Liu, H.等人，*Proc. Natl Acad. Sci. USA* 107，18115-18120 (2010))，且接種。將細胞生長於含有10% FBS及1 μ M來曲唑之RPMI中。對於細胞研究，根據製造商的推薦用慢病毒核-GFP染色(Nuclight GFP/puro，目錄號4475 Essen Bioscience)轉染MCF 7 LTLT及MCF7aro細胞。

基因型之評估

【0141】 為了確認芳香酶抗性MCF 7 LTLT細胞缺乏ESR1配體結合域功能獲得型突變，且為了調查可賦予MCF 7 LTLT細胞上內分泌療法抗性表現型之非-ESR1突變，吾人進行全基因組外顯子定序且將序列資料與

兩個先前報告的MCF7參考序列(Ref 1及Ref 2)比較(圖1)。

【0142】 確定MCF 7 LTLT細胞(圖1中之LT-LT細胞)缺乏ESR1突變，且具有18,687個新穎變異體，其中包括1508個外顯子非同義變異體。具有變異體之值得注意的基因(63個基因、85個變異體)列於表1中。

表1				
值得注意的基因與變異體(63個基因，85個變異體)				
TNFRSF1B	CASP3	ABCA1	CYP19A1	NR2F6
RAB42	DNAH5	TRAF1	SETD1A	URI1
FCER1G	LIFR	ABCA2	CETP	MAP3K10
USH2A	MAP3K1	MYO3A	CTCF	CYP2F1
MYCN	HSD17B4	MMP8	PELP1	LILRB1
APOB	HLA-A	PTPN6	TP53	SRC
AFF3	MYB	KRT18	DNAH2	BMP7
VHL	SYNE1	KRT8	BCAS3	GGT1
WNT7A	GLI3	TPH2	TMC8	MN1
RASGEF1B	KMT2C	STAB2	DSG2	CYP2D7
PGRMC2	DEFA3	FLT3	SMAD4	RPGR
PALLD	PTPRD	AHNAK2	MUC16	
NEK1	SYK	HERC2	LDLR	

經由西方墨點表型表徵MCF7 LTLT及MCF7aro。

【0143】 為了表徵MCF7aro及MCF 7 LTLT細胞系，吾人進行西方墨點且探測ER α 、黃體酮受體(PR)、雄激素受體(AR)及糖皮質激素受體(GR)。

【0144】 圖9A至9D顯示相較於正常MCF7及T47D細胞中之ER α ，MCF7aro及MCF7 LTLT細胞中ER α 及GR蛋白質之相對蛋白質含量。肌動蛋白之表現用作每種細胞系之內部對照。如所述，MCF7 LTLT細胞與正

常MCF7細胞相比表現更少ER α 蛋白質且亦少於T47D細胞(圖9A)，亦由ER與肌動蛋白表現比證明(圖9B)。GR蛋白質含量在MCF7 LTLT及MCF7aro細胞中較低，但類似於T47D細胞(圖9C至9D)。在兩種分析中，肌動蛋白之表現在細胞系間係一致的(圖9A及9C)。

【0145】圖10A至10B顯示，相較於MCF7及T47D，MCF7aro及MCF7 LTLT中AR含量更低。圖10C及圖10D顯示HER2之存在，其先前已報告在MCF7 LTLT細胞系中上調。在MCF7、MCF7aro或MCF7 LTLT細胞中之任一者中未偵測到PR (圖10E)。

5.2. 實例2：拉索昔芬在缺乏ESR1基因中之功能獲得型突變之AI抗性乳癌中之功效

方法

【0146】對於來曲唑抗性研究，將細胞以2500至3000個細胞/孔接種於96孔板中之RPMI或CS RPMI (SRPMI)中且用各種濃度之來曲唑(0.1 nM上至10 μ M)治療。對於在SRPMI中進行的實驗，將細胞培養於CS血清中48小時，然後治療。在SRPMI中進行雌二醇及SERM(拉索昔芬)之治療。每6小時在IncuCyte S3 (Essen Bioscience)中掃描96孔板長達1週。藉由經由IncuCyte軟體計數GFP標記核來進行分析。

動物研究及注射

【0147】遵從已批准的機構動物照護及使用委員會協定(Institutional Animal Care and Use Committee protocol)進行小鼠研究。NSG (NOD.Cg-Prkdcscid Il2rgtm1Wjl/SzJ)小鼠購自傑克遜實驗室(The Jackson Laboratories)。在注射之前，經由吸入含在氧中之2至3%異氟烷來麻醉小鼠。如所述進行250,000個MCF7細胞之單細胞懸浮液注射於鼠蹊腺體4及9之乳腺導管中(Behbod, F.等人，*Breast Cancer Res.* 11，R66

(2009)；Sflomos, G.等人，*Cancer Cell* 29，407-422 (2016)；Laine, M.等人，*Breast Cancer Res.* 23，54 (2021))。在芝加哥大學(University of Chicago)的整合小動物成像研究資源(Integrated Small Animal Imaging Research Resource)中，經由在Xenogen IVIS 200儀器中成像跟蹤原位腫瘤生長。對於IVIS成像，對小鼠注射100 μ l含在PBS中之0.1M蟲螢光素溶液(Perkin Elmer XenoLight #122799)。

【0148】在細胞注射之後，將小鼠分為2個相等組；一組經皮下注射接受含在15% PEG400 (含在PBS中)中之10 μ g/天來曲唑，「LTLT-Let」；另一組不投與來曲唑(「LTLT」)。在細胞注射後兩至三週，將每個組中的小鼠隨機分組且5天/週用拉索昔芬(10 mg/kg，含在100 μ l之含有15% PEG400之PBS中)、帕博西尼(70 mg/kg，Med Chem Express #HY-50567，含在50 mM乳酸鈉緩衝液pH 4中)或媒劑處理。經皮下投與拉索昔芬及媒劑。經由口腔強飼5次/週投與帕博西尼。在100 μ l礦物油中將氟維司群(Med Chem Express #HY-13636) (「ICI」) (5 mg/小鼠)每週一次經皮下注射投與。亦用拉索昔芬 + 帕博西尼、氟維司群 + 帕博西尼、拉索昔芬 + 來曲唑及帕博西尼或氟維司群 + 帕博西尼、或來曲唑之組合處理小鼠。

表2		
處理	LTLT-Let	LTLT
媒劑		
拉索昔芬10.0 mg/kg		
氟維司群5 mg/週		
帕博西尼70 mg/kg		
氟維司群 + 帕博西尼70		
拉索昔芬10 + 帕博西尼70		
媒劑		
拉索昔芬10.0 mg/kg		
氟維司群5 mg/週		
帕博西尼70 mg/kg		
氟維司群 + 帕博西尼70		

表2		
處理	LTLT-Let	LTLT
拉索昔芬10 + 帕博西尼70		

【0149】 在治療90至93天後，屠宰小鼠，且切除乳腺腫瘤並稱重。在屠宰前8分鐘活體內注射蟲螢光素之後，移除肝臟、骨腦及肺且在IVIS 200中離體成像，以測量螢光素酶活性。

IHC及H&E分析

【0150】 將所收穫的組織固定於福爾馬林中以用於IHC及H&E染色。藉由在芝加哥大學的人類組織資源中心(the Human Tissue Resource Center) (HRTC)進行組織組織學。將從小鼠切除的初級腺體分割且用針對雌激素受體 α (ThermoScientific，RM-9101-S0，純系SP1)、黃體酮受體 (ThermoScientific，RM-9102-S0，純系SP2)、糖皮質激素受體 (Cell Signaling，目錄號3660)、雄激素受體 (Abcam，ab133273，純系EPR1535)、Ki67 (ThermoScientific，目錄號RM-9106-s，純系：SP6)之抗體及針對粒腺體之人類特異性小鼠單株抗體 (Abcam，ab92824，純系112-1)染色。

【0151】 在具有10X物鏡之Nikon eclipse Ti2顯微鏡上掃描H&E及IHC載玻片以獲得高解析度影像。使用標準化手動計數來確定Ki67分數。

西方墨點分析

【0152】 在蛋白酶抑制劑混合物(cocktail) 3 (Calbiochem，目錄號535140)存在下在M-PER裂解緩衝液(Thermo fisher，目錄號78501)中裂解細胞。將樣品負載於WES Protein Simple平臺上。所使用的抗體係：雌激素受體 (Santa Cruz，F10目錄號sc8002)、糖皮質激素受體 (Cell signaling，目錄號12041s)、Her2 (Cell Signaling目錄號2242s)、雄激素受體(sigma目錄號sp242)及黃體酮受體(KD68) (一種室內產生之大鼠單株

抗體) (Greene, G. L.等人, *Mol. Endocrinol* 2, 714-726 (1988))。

圖表與統計分析

使用Graphpad Prism 7軟體來創建圖表及箱形圖。使用非配對、雙尾T試驗來確定p值。

結果：

拉索昔芬(單獨地及與帕博西尼組合)抑制MCF7 LTLT原發性腫瘤生長

【0153】 將經GFP螢光素酶標記之MCF7 LTLT細胞注射至NSG小鼠之乳腺導管中以確立代表AI抗性、非-ESR1突變、乳癌模型之腫瘤。在來曲唑存在(Let⁺)或不存在(Let⁻)下進行拉索昔芬、帕博西尼、及拉索昔芬及帕博西尼之組合之治療以說明Let⁻隊組中來曲唑抗性之潛在損失(「逆轉」)。每隔一週在Xenogen IVIS掃描器中對小鼠成像以估計腫瘤生長。在研究結束時，移除且稱重乳腺。在此模型中，腫瘤不可觸及；然而，媒劑(深色實心圓形)及氟維司群(fulvestrant) (倒三角形，亦稱作「ICI」)治療之總光子通量高於所有其他治療(圖2及圖3；僅Let⁻隊組顯示)。

【0154】 在來曲唑存在或不存在下，不同治療組之光子通量讀數顯示相似圖案，其中利用帕博西尼或拉索昔芬之單治療之讀數係2至3倍低於媒劑，且帕博西尼與拉索昔芬之組合之讀數係3至4倍低於媒劑(圖2及圖3；僅Let⁻隊組顯示)。第104天時每種治療之光子通量(不論是否存在來曲唑)顯示，拉索昔芬、帕博西尼及拉索昔芬 + 帕博西尼顯著低於媒劑及氟維司群(ICI)治療。令人意外地，氟維司群似乎在來曲唑存在下增加腫瘤光子通量(數據未顯示)而不是如所預期抑制其。此結果目前係一種不明原因的異常現象。

【0155】 在研究結束時觀察到乳腺重量之相似結果(圖4；僅Let⁻隊組顯示)。然而，腺體重量之間的差異並不像輻照度般劇烈(數據未顯示)，可能是因為此等重量包括一些正常乳腺組織，其稀釋腫瘤重量估計值，而輻照度測量值僅反映表現螢光素酶之腫瘤細胞。無論如何，重量與輻照度之間的傾向相似，除了氟維司群不會增加任一組中之乳腺重量且實際上抑制Let⁻隊組但非Let⁺隊組中之乳腺重量(數據未顯示)。

【0156】 圖5顯示在Let⁻隊組中腫瘤面積作為乳腺中全部組織之百分比(%)，基於代表性區段之H&E染色。在Nikon顯微鏡上掃描H&E載玻片且利用NSI元素軟體分析。H&E染色顯示，Let⁻隊組中之腫瘤面積%對於單獨拉索昔芬與媒劑相比顯著更低，及拉索昔芬 + 帕博西尼顯著低於媒劑。在Let⁻隊組中，帕博西尼 + 氟維司群(ICI)亦顯著低於媒劑。雖然拉索昔芬 + 帕博西尼似乎低於氟維司群 (ICI) + 帕博西尼，但此種差異並未達到統計顯著性。在Let⁺隊組(數據未顯示)中，拉索昔芬 + 帕博西尼顯著低於帕博西尼 + 氟維司群。其他治療(例如單獨帕博西尼或氟維司群)相對於媒劑或彼此並未達到統計顯著性。

【0157】 鑑於此等結果，吾人可得出的結論是，拉索昔芬(單獨地及與CDK4/6抑制劑帕博西尼組合)顯著抑制原發性腫瘤生長，尤其是在Let⁻隊組中。總體而言，拉索昔芬 + 帕博西尼組合顯然優於所有其他治療，特別優於氟維司群(單獨地或與帕博西尼組合)之治療，此係習知治療方案。該資料指示，拉索昔芬或拉索昔芬 + 帕博西尼組合透過除了獲得ER α 受體(由*ESR1*基因編碼)之配體結合域中之功能獲得型突變以外的機制有效抑制已發展出對來曲唑(一種通常開立處方的芳香酶抑制劑(AI))之抗性的癌細胞中之原發性腫瘤生長以治療ER+乳癌。

MCF7 LTLT模型中之腫瘤增殖指數僅在來曲唑⁺組中較低。

【0158】 於經固定乳腺上進行用抗-Ki67抗體之免疫組織化學以確定MCF7 LTLT原發性腫瘤之增殖指數。

【0159】 與媒劑相比，來曲唑本身將Ki67百分比從56.7 +/- 9顯著降低至39.5 +/- 7.7 (圖6A)。在Let⁺隊組中觀察到降低(圖6C)，其中拉索昔芬單獨及拉索昔芬 + 帕博西尼分別將Ki67百分比降低6.5%及12.4% (圖6C及表3)。表3顯示，每個治療組之手動測得的平均Ki67%及+/-標準偏差。資料之審查指示，與來曲唑對照組相比，單獨拉索昔芬之效應並不顯著，而與單獨帕博西尼相比，拉索昔芬 + 帕博西尼顯著降低Ki67。有趣的是，在此模型中，單獨帕博西尼或單獨氟維司群(ICI)不降低Ki67%水平。然而，與來曲唑對照(39.5 +/- 7.7)相比及相對於帕博西尼(45.3 +/- 19.0)，氟維司群 + 帕博西尼將Ki67百分比顯著降低至18.8 +/- 12.3(表3)。此等結果表明，在MCF7 LTLT模型中，單獨增殖指數可能不是拉索昔芬活性之最佳量度。

表3 Ki67 %		
	平均值 %	+/-標準偏差
媒劑	56.7	9.0
帕博西尼	51.7	13.4
拉索昔芬	46.0	16.4
氟維司群(ICI)	56.8	13.4
拉索昔芬 + 帕博西尼	53.0	8.9
帕博西尼 + 氟維司群(ICI)	54.8	16.4
來曲唑	39.5	7.7
來曲唑 + 帕博西尼	45.3	19.0
來曲唑 + 拉索昔芬	32.7	13.1
來曲唑 + 氟維司群(ICI)	40.0	14.4
來曲唑 + 拉索昔芬 + 帕博西尼	26.8	16.7

表3 Ki67 %		
來曲唑 + 帕博西尼 + 氟維司群(ICI)	18.8	12.3

拉索昔芬及拉索昔芬加上帕博西尼似乎減少骨轉移

【0160】 在屠宰時，切除肝臟、肺、骨及腦且在IVIS上離體成像。圖7A至7C及圖8A顯示Let⁻治療組中肝臟(圖7A)、肺(圖7B)、腦(圖7C)及骨(圖8A)之平均輻照度之箱形圖。評估Let⁺組之數據，但未顯示。所有器官之平均輻照度低，指示觀察到最小轉移。對於Let⁻及Let⁺隊組兩者，儘管與媒劑相比，拉索昔芬 + 帕博西尼信號在腦中視覺上比任何其他治療更低，但肝臟、肺及腦未觀察到統計學顯著圖案。

【0161】 偵測到骨之可能的轉移(圖8B)。然而，在媒劑組中僅3個讀數、在氟維司群(ICI)組中2個、及氟維司群(ICI) + 帕博西尼組中1個顯示高於臨限值之信號。雖然在兩個隊組中，尤其是在Let⁻隊組中，似乎存在拉索昔芬 + 帕博西尼之輻照度相對於媒劑之抑制，但並未達到統計顯著性。

【0162】 總言之，此等數據顯示，對於其中抗性係藉由除獲得ESR配體結合域功能獲得型突變以外的機制之此種AI抗性乳癌模型，拉索昔芬單獨地或以與帕博西尼組合方式抑制原發性腫瘤生長。此外，拉索昔芬單獨地或以與帕博西尼組合方式似乎抑制至骨之轉移。一般而言，與帕博西尼組合的拉索昔芬在此等細胞中在原發性腫瘤及轉移抑制方面比氟維司群及帕博西尼之組合更有效。該數據具有重要臨床意義且證實使用拉索昔芬作為用於已變得對芳香酶抑制劑具抗性且缺乏*ESR1*功能獲得型突變之患有晚期或轉移性ER+乳癌的女性之有效療法之潛力。

6. 等效物及以引用方式併入

【0163】 雖然本發明已參考主要實施例及各種替代實施例特別顯示且描述，但熟習相關技術者應理解，可在本文中在不脫離本發明之精神及範疇下進行形式及細節上之各種變化。

【0164】 引述於本說明書主體中之所有參考文獻、已頒予之專利及專利申請案出於所有目的以其全文引用的方式併入本文中。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種減少服用芳香酶抑制劑已進展的患者之雌激素受體陽性(ER⁺)癌症之進展之方法，其中該癌症不具有在雌激素受體1 (ESR1)基因之配體結合域(LBD)內之功能獲得型錯義突變，該方法包括：

對該患者投與有效量之拉索昔芬(lasofexifene)或其醫藥上可接受之鹽、前藥或功能衍生物。

【請求項2】

如請求項1之方法，其中該ER⁺癌症係局部晚期或轉移性乳癌，視情況，其中該癌症為HER2⁻。

【請求項3】

如前述請求項中任一項之方法，其中該芳香酶抑制劑係依西美坦(exemestane) (Aromasin®)、來曲唑(letrozole) (Femara®)或阿那曲唑(anastrozole) (Arimidex®)。

【請求項4】

如前述請求項中任一項之方法，其進一步包括以下更早步驟：

確定該癌症不具有雌激素受體1 (ESR1)基因之配體結合域(LBD)內的功能獲得型錯義突變。

【請求項5】

如前述請求項中任一項之方法，其中拉索昔芬係以酒石酸拉索昔芬投與。

【請求項6】

如前述請求項中任一項之方法，其中拉索昔芬係藉由口服、靜脈

內、經皮、陰道局部或陰道環投與來投與。

【請求項7】

如前述請求項中任一項之方法，其中拉索昔芬係藉由口服投與來投與。

【請求項8】

如請求項7之方法，其中拉索昔芬係以5 mg/天至約10 mg/天之劑量經口投與。

【請求項9】

如前述請求項中任一項之方法，其進一步包括用至少一種另外內分泌療法治療該患者。

【請求項10】

如前述請求項中任一項之方法，其進一步包括對該患者投與有效量之細胞週期素依賴型激酶4/6 (CDK4/6)抑制劑。

【請求項11】

如請求項10之方法，其中該CDK4/6抑制劑係帕博西尼(palbociclib)、阿貝西尼(abemaciclib)或瑞博西尼(ribociclib)，較佳地，其中該抑制劑係阿貝西尼。

【請求項12】

如請求項1至9中任一項之方法，其進一步包括對該患者投與有效量之AKT抑制劑。

【請求項13】

如請求項12之方法，其中該AKT抑制劑係阿伏瑞替(afuresertib)。

【請求項14】

如請求項1至9中任一項之方法，其進一步包括對該患者投與有效量之mTor抑制劑。

變異體計數

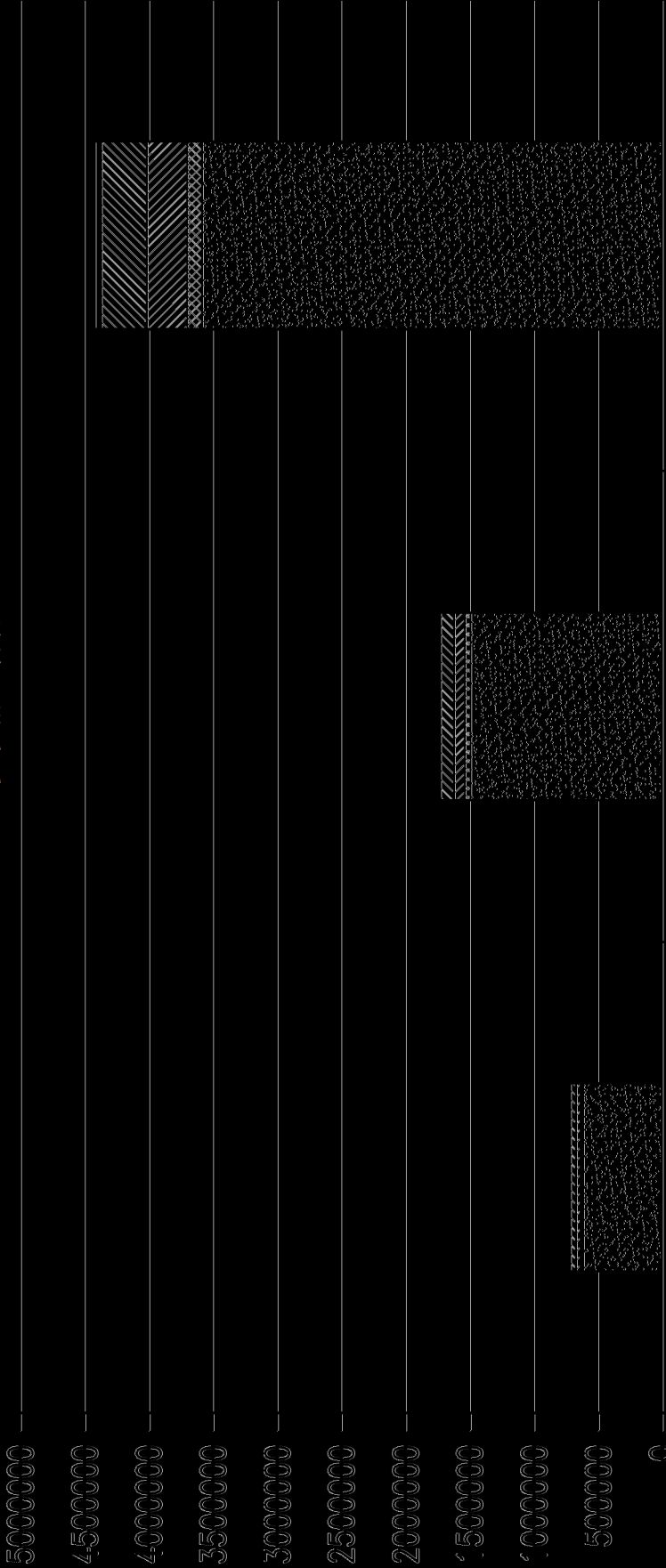


圖 1

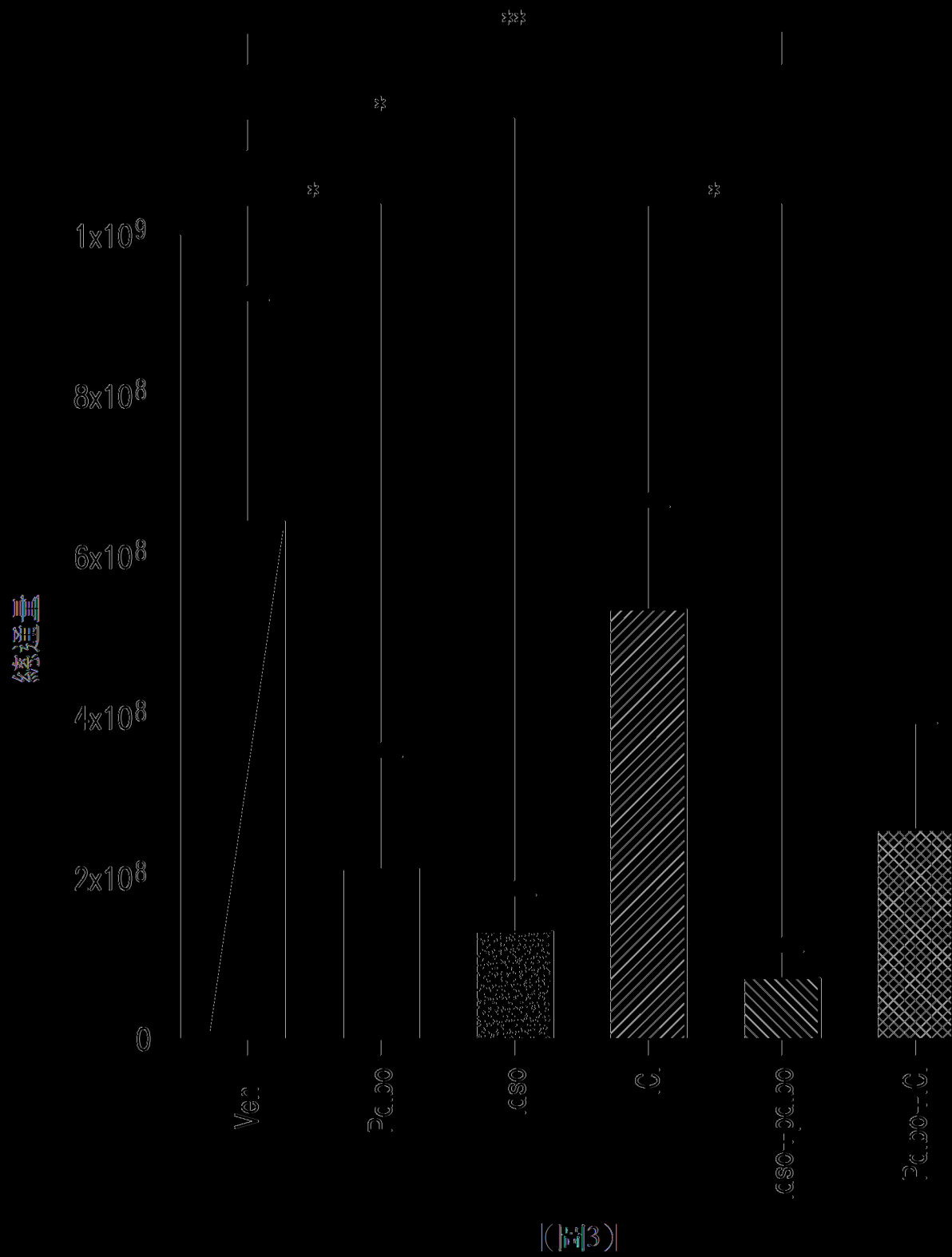
參考 1

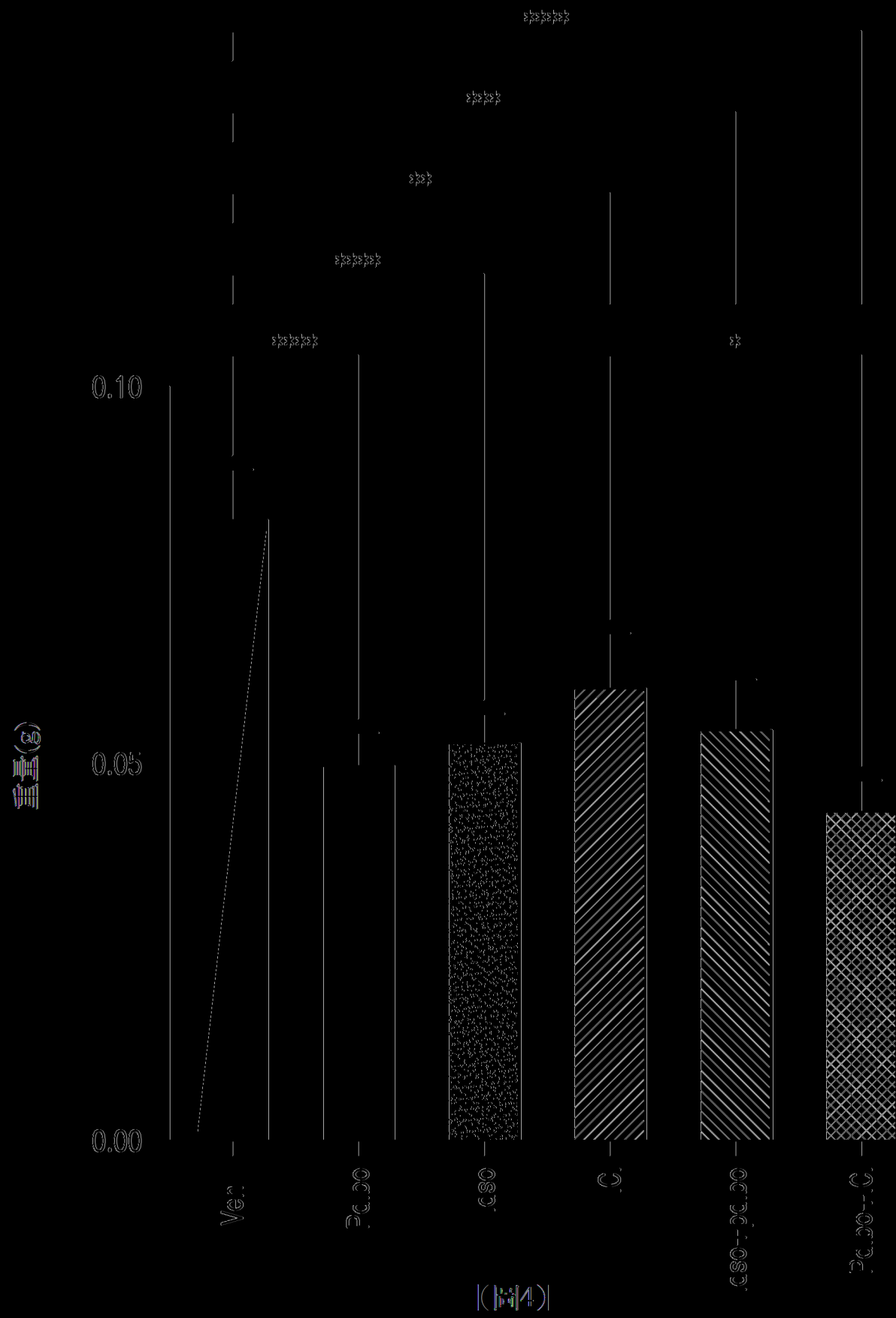
參考 2

參考 3

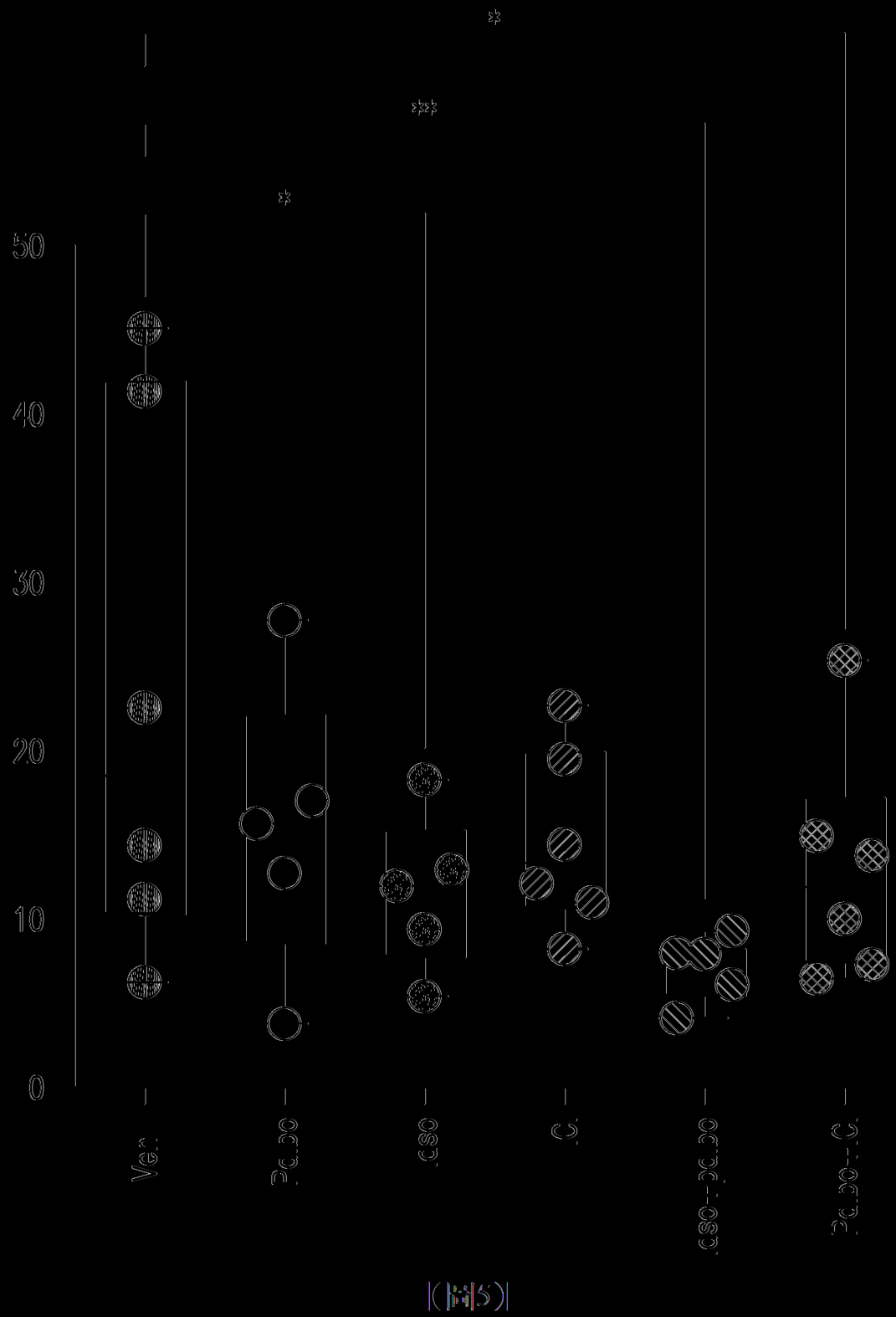
二、插入缺失	5276	4,759	4,2950
斜線	4578	4,05320	355908
三、插入	37490	86864	3,9946
網格	49034	44,785	4,425
點	6,5507	4,93,34	3588778

圖 2

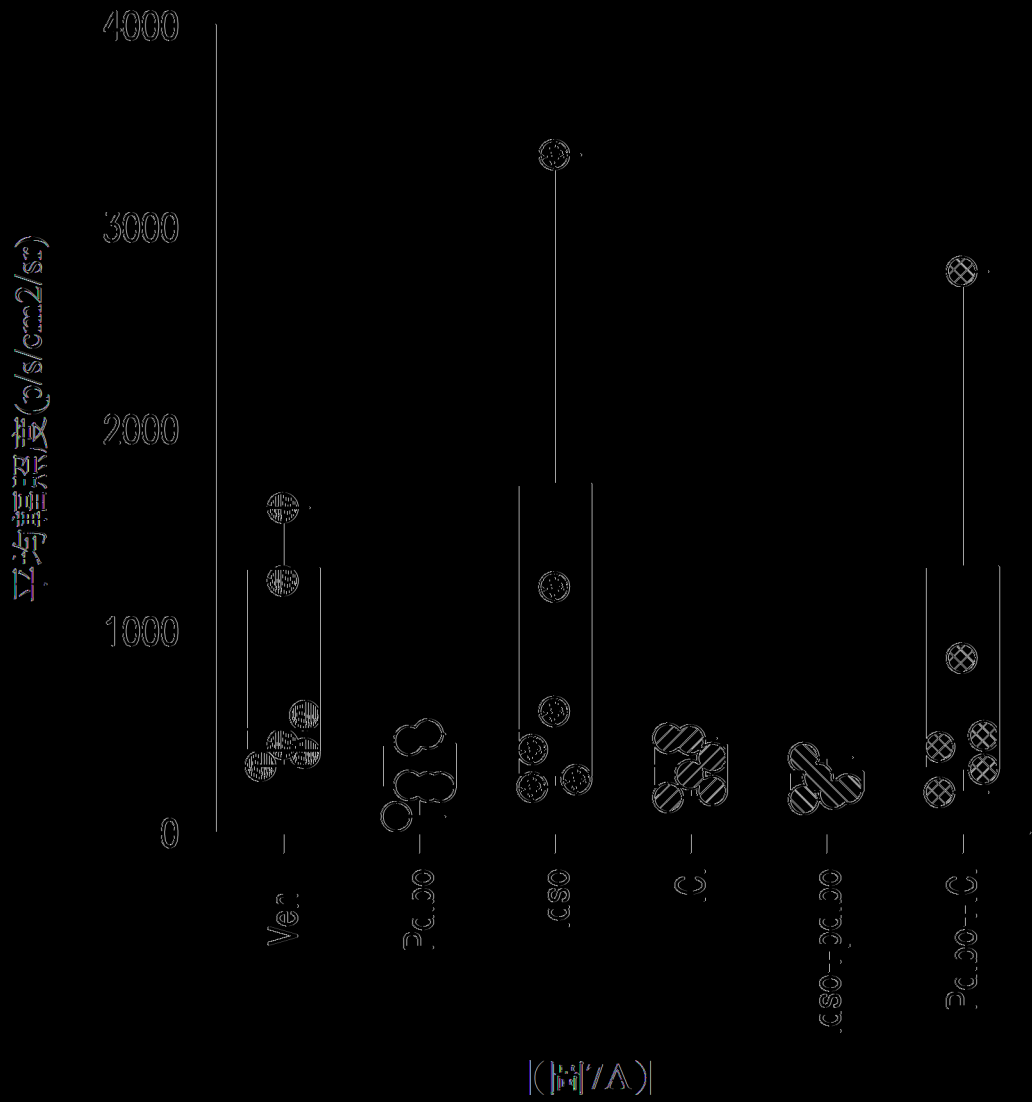


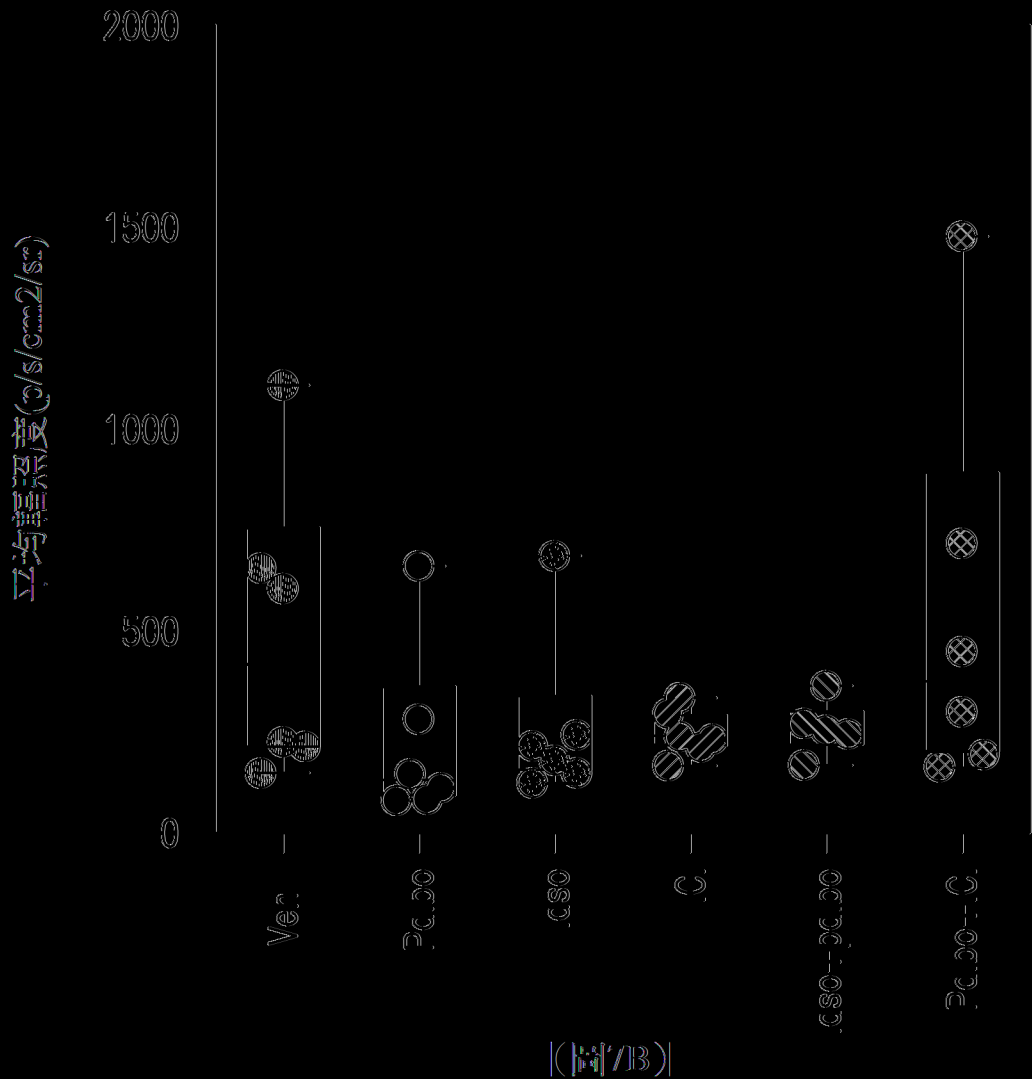


通塗至續/總至續



|(H|S|





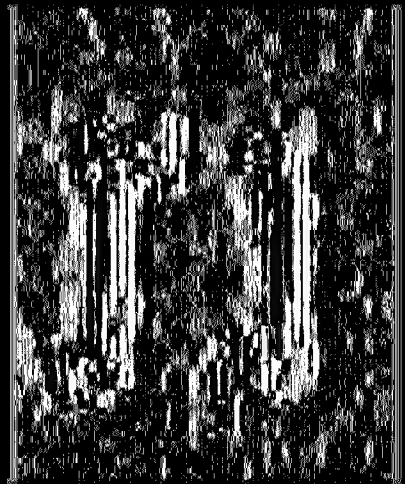
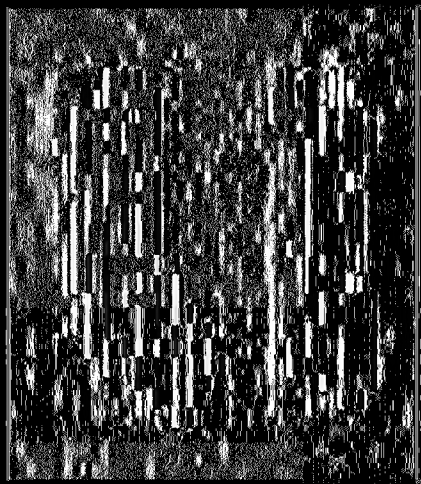
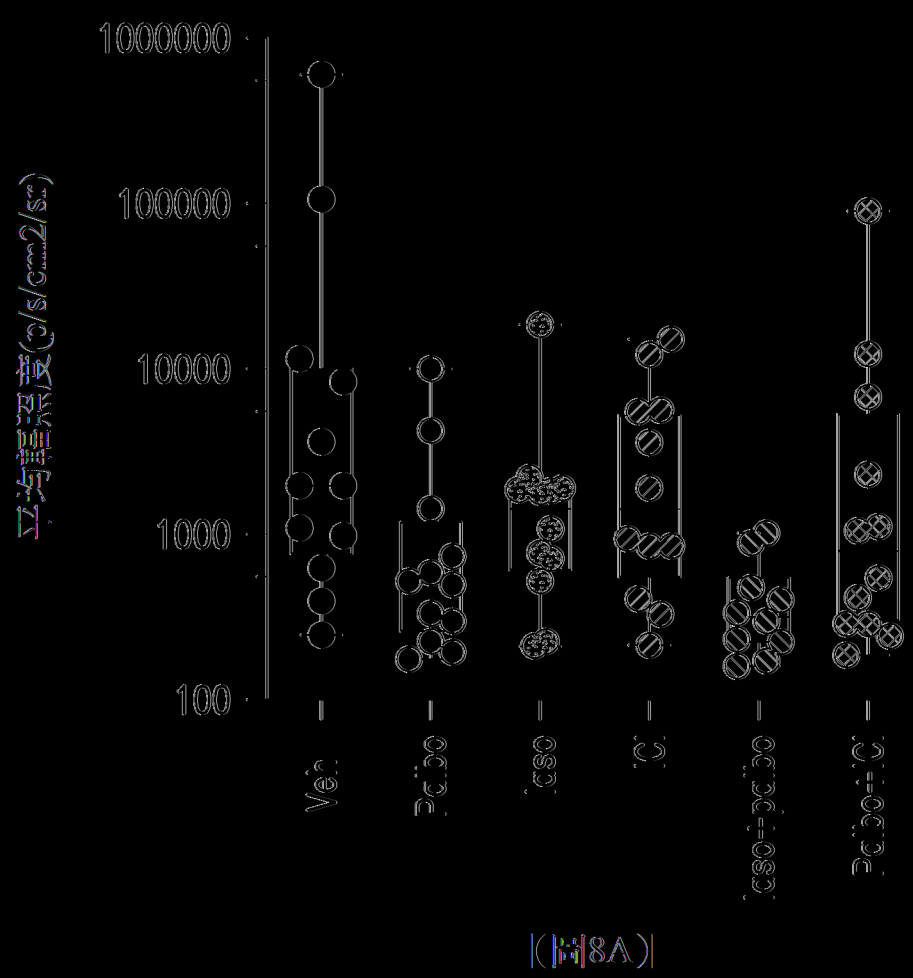
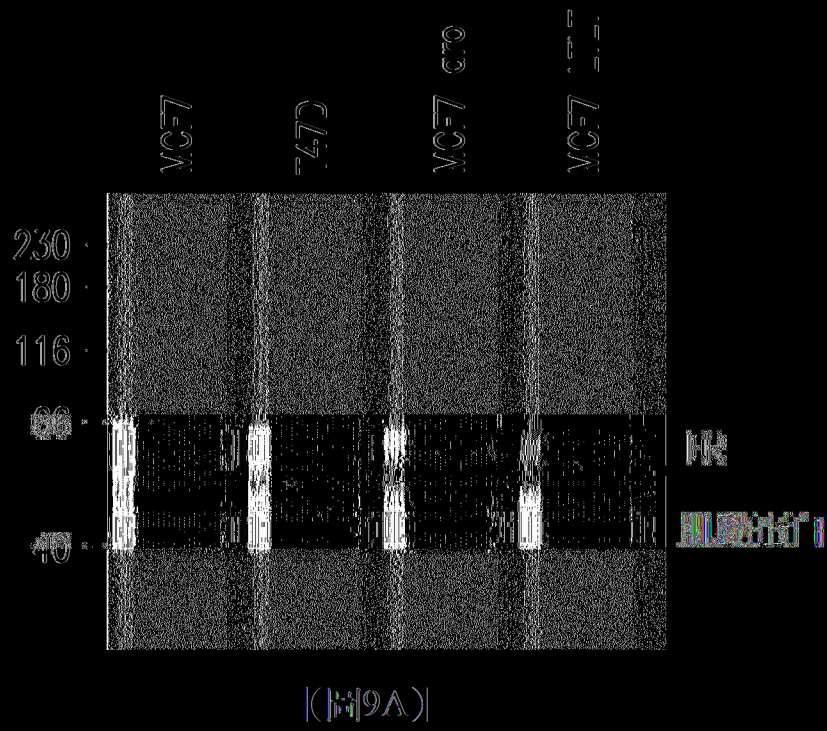


Figure 14B



(F-9A)

