202402277

(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 202402277 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 01 月 16 日

(21)申請案號：112119577 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 05 月 25 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/41 (2006.01)* *A61K31/495 (2006.01)*
A61K31/435 (2006.01) *A61K31/35 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2022/05/25 美國 63/345,809
2022/06/02 美國 63/348,263

(71)申請人：美商銳新醫藥公司 (美國) REVOLUTION MEDICINES, INC. (US)
美國

(72)發明人：畢曼 波吉納 BITMAN, BOJENA (US)；古斯塔頌 W 克雷 GUSTAFSON, W. CLAY (US)；羅倫扎那 艾德 LORENZANA, ED (US)；梅耶羅威茲 賈斯汀 加百列 MEYEROWITZ, JUSTIN GABRIEL (US)；楊 羽馳 YANG, YU CHI (CA)；辛格 瑪莉卡 SINGH, MALLIKA (US)；王 政萍 WANG, ZHENGPING (US)；王 之燦 WANG, ZHICAN (US)

(74)代理人：陳長文；呂光；朱淑尹

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：104 項 圖式數：10 共 247 頁

(54)名稱

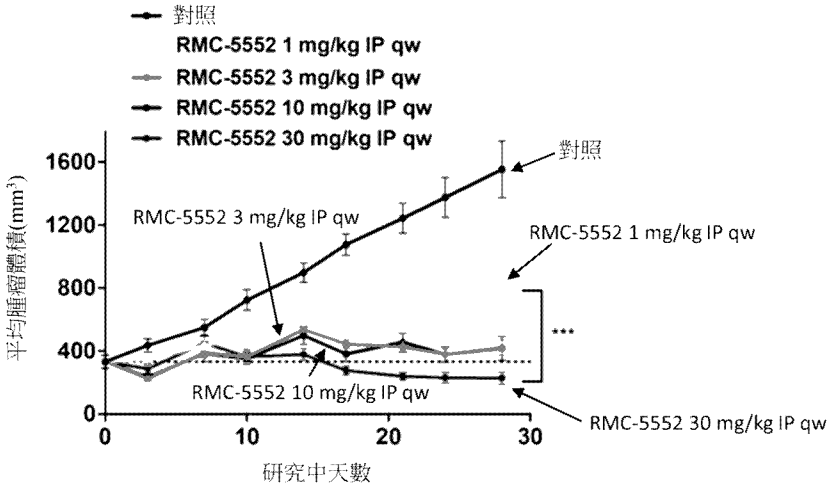
以 MTOR 抑制劑治療癌症之方法

(57)摘要

本發明係關於用於以 mTOR 抑制劑治療疾病或病症(例如，癌症)之方法。具體言之，本發明係關於藉由投與特定劑量之 mTOR 抑制劑治療患有癌症之個體的方法。在一些實施例中，本發明包括使用一定劑量之 mTOR 抑制劑延遲、預防或治療針對 RAS 抑制劑之後天性抗性的方法。在一些實施例中，本發明係關於使用他克莫司(tacrolimus)治療或預防與投與 mTOR 抑制劑相關之不良事件的方法。

The present disclosure relates to methods for the treatment of diseases or disorders (e.g., cancer) with mTOR inhibitors. Specifically, the disclosure relates to methods of treating a subject having a cancer by administering a particular dosage of an mTOR inhibitor. In some embodiments this disclosure includes methods for delaying, preventing, or treating acquired resistance to RAS inhibitors using a dosage of an mTOR inhibitor. In some embodiments, this disclosure relates to methods of treating or preventing adverse advents associated with administration of an mTOR inhibitor using tacrolimus.

指定代表圖：


對照
RMC-5552 1 mg/kg IP qw
RMC-5552 3 mg/kg IP qw
RMC-5552 10 mg/kg IP qw
RMC-5552 30 mg/kg IP qw
平均腫瘤體積(mm³)
1600
1200
800
400
0
0
10
20
30
研究中天數
對照
RMC-5552 3 mg/kg IP qw
RMC-5552 1 mg/kg IP qw
***
RMC-5552 10 mg/kg IP qw
RMC-5552 30 mg/kg IP qw

【圖1A】

【發明摘要】

【中文發明名稱】

以MTOR抑制劑治療癌症之方法

【英文發明名稱】

METHODS OF TREATING CANCER WITH AN MTOR INHIBITOR

【中文】

本發明係關於用於以mTOR抑制劑治療疾病或病症(例如，癌症)之方法。具體言之，本發明係關於藉由投與特定劑量之mTOR抑制劑治療患有癌症之個體的方法。在一些實施例中，本發明包括使用一定劑量之mTOR抑制劑延遲、預防或治療針對RAS抑制劑之後天性抗性的方法。在一些實施例中，本發明係關於使用他克莫司(tacrolimus)治療或預防與投與mTOR抑制劑相關之不良事件的方法。

【英文】

The present disclosure relates to methods for the treatment of diseases or disorders (*e.g.*, cancer) with mTOR inhibitors. Specifically, the disclosure relates to methods of treating a subject having a cancer by administering a particular dosage of an mTOR inhibitor. In some embodiments this disclosure includes methods for delaying, preventing, or treating acquired resistance to RAS inhibitors using a dosage of an mTOR inhibitor. In some embodiments, this disclosure relates to methods of treating or preventing adverse advents associated with administration of an mTOR inhibitor using tacrolimus.

【指定代表圖】

圖1A

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

以MTOR抑制劑治療癌症之方法

【英文發明名稱】

METHODS OF TREATING CANCER WITH AN MTOR INHIBITOR

【技術領域】

【0001】 本發明係關於用於以mTOR抑制劑治療疾病或病症(例如，癌症)之方法。具體言之，在一些實施例中，本發明係關於藉由投與一定劑量之mTOR抑制劑治療患有癌症之個體的方法。在一些實施例中，本發明包括使用一定劑量之mTOR抑制劑延遲、預防或治療針對RAS抑制劑之後天性抗性的方法。在一些實施例中，本發明係關於使用他克莫司(tacrolimus)治療或預防與投與mTOR抑制劑相關之不良事件的方法。

【先前技術】

【0002】 哺乳動物雷帕黴素靶標(mammalian target of rapamycin，mTOR)為與磷酸肌醇3-激酶(PI3K)家族之脂質激酶有關的絲胺酸-蘇胺酸激酶。mTOR以兩種複合物存在：mTORC1及mTORC2，該兩種複合物受到不同方式的調控、具有不同的受質特異性，且對雷帕黴素具有不同敏感度。mTORC1將來自生長因子受體的信號與細胞營養狀態整合且藉由調節關鍵轉譯組分(諸如帽結合蛋白及致癌基因eIF4E)之活性來控制帽依賴性mRNA轉譯程度。

【0003】 已針對取決於PI3K/mTOR信號傳導之活化的癌症治療來評估第一代mTOR抑制劑以及泛選擇性及同功型選擇性PI3K抑制劑。雷帕黴素類似物(Rapalog)及泛mTOR活性位點抑制劑在臨床上可達成之暴露下

並非完全抑制mTORC1介導之4EBP1磷酸化，且因此可視為「不完全」路徑抑制劑。此被認為至少部分地與此等藥劑之最小臨床成效一致。此外，泛mTOR活性位點抑制劑展現出缺乏選擇性且可能會抑制脂質激酶。存在一大類具有PI3K/mTOR信號傳導失調的癌症，其具有目前未由現有抑制劑治療策略解決之未滿足的醫療需求。

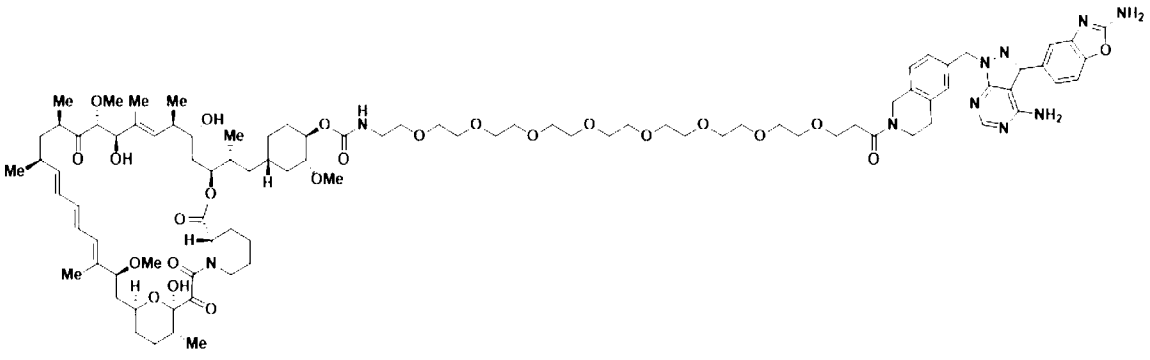
【0004】 當前，大部分具有賦予mTOR路徑活化之突變/重排的個體不具有經批准之靶向治療選項。此代表了可潛在地受益於治療之個體群體。另外，對當前經批准及新興的靶向療法之抗性呈現另一潛在個體群體。兩個個體群體之治療選項主要包括化學療法方案，其提供適度益處且通常與有害副作用相關。因此，需要針對此等個體之新治療選項。

【發明內容】

【0005】 本發明係關於用於以mTOR抑制劑(例如，RMC-5552)治療疾病或病症(例如，癌症)之方法。特定言之，本發明提供包含投與特定劑量之mTOR抑制劑(例如，RMC-5552)的方法。出人意料地發現此類方法對個體即有效又可耐受。

【0006】 本發明提供一種治療患有癌症之個體的方法，該方法包含向該個體投與約3 mg/週至約25 mg/週之劑量的化合物；

其中該化合物為RMC-5552：



或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者

之醫藥學上可接受之鹽。

【0007】 本發明亦提供一種治療患有唾液腺癌之個體的方法，該方法包含向該個體投與約3 mg/週至約25 mg/週之劑量的化合物；

其中該化合物為RMC-5552或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0008】 本發明亦提供一種用於在有需要之個體中延遲或預防針對RAS抑制劑之後天性抗性的方法，其包含向該個體投與約3 mg/週至約25 mg/週之化合物，其中該個體已接受或將接受該RAS抑制劑之投與；

其中該化合物為RMC-5552或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0009】 本發明亦提供一種治療有需要之個體的針對RAS抑制劑之後天性抗性的方法，其包含向該個體投與約3 mg/週至約25 mg/週之化合物；

其中該化合物為RMC-5552或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0010】 本發明亦提供一種化合物在治療癌症中之用途，其中該治療包含向有需要之個體投與約3 mg/週至約25 mg/週之劑量的該化合物；

其中該化合物為RMC-5552或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0011】 本發明亦提供一種化合物在製造用於治療癌症之藥物中之用途，其中該治療包含向有需要之個體投與該藥物以遞送約3 mg/週至約25 mg/週之劑量的該化合物；

其中該化合物為RMC-5552或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚

烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0012】 本發明亦提供一種用於治療癌症之方法中的化合物，該方法包含向有需要之個體投與約3 mg/週至約25 mg/週之劑量的該化合物；

其中該化合物為RMC-5552或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0013】 本發明亦提供一種用於治療癌症之藥物，該藥物包含化合物，其中該治療包含向有需要之個體投與該藥物以遞送約3 mg/週至約25 mg/週之劑量的該化合物；

其中該化合物為RMC-5552或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0014】 本發明亦提供一種用於在具有針對RAS抑制劑之後天性抗性的個體中治療癌症之方法中的化合物，該方法包含向該個體投與約3 mg/週至約25 mg/週之劑量的該化合物，其中該個體已接受或將接受該RAS抑制劑之投與；

其中該化合物為RMC-5552或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0015】 本發明亦提供一種化合物與RAS抑制劑之組合，其用於同時、分開或依序在具有針對該RAS抑制劑之後天性抗性的個體中治療癌症之方法中使用，該方法包含向有需要之個體投與約3 mg/週至約25 mg/週之劑量的該化合物；

其中該化合物為RMC-5552或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0016】 本發明亦提供一種化合物在治療中之用途，該治療用於延

遲或預防有需要之個體針對RAS抑制劑之後天性抗性，該治療包含向該個體投與約3 mg/週至約25 mg/週之化合物，其中該個體已接受或將接受該RAS抑制劑之投與；

其中該化合物為RMC-5552或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0017】 本發明亦提供一種化合物在製造供治療用之藥物中的用途，該治療用於延遲或預防針對RAS抑制劑之後天性抗性，其中該治療包含向有需要之個體投與該藥物以遞送約3 mg/週至約25 mg/週之劑量的該化合物，其中該個體已接受或將接受該RAS抑制劑之投與；

其中該化合物為RMC-5552或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0018】 本發明亦提供一種用於延遲或預防針對RAS抑制劑之後天性抗性的方法中的化合物，該方法包含向有需要之個體投與約3 mg/週至約25 mg/週之劑量的該化合物，其中該個體已接受或將接受該RAS抑制劑之投與；

其中該化合物為RMC-5552或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0019】 本發明亦提供一種供治療用之藥物，該治療用於延遲或預防針對RAS抑制劑之後天性抗性，該藥物包含化合物，其中該治療包含向有需要之個體投與該藥物以遞送約3 mg/週至約25 mg/週之劑量的該化合物，其中該個體已接受或將接受該RAS抑制劑之投與；

其中該化合物為RMC-5552或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0020】 本發明亦提供一種化合物在治療針對RAS抑制劑之後天性抗性中的用途，其中該治療包含向有需要之個體投與約3 mg/週至約25 mg/週之劑量的該化合物；

其中該化合物為RMC-5552或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0021】 本發明亦提供一種化合物在製造供治療針對RAS抑制劑之後天性抗性用之藥物中的用途，其中該治療包含向有需要之個體投與該藥物以遞送約3 mg/週至約25 mg/週之劑量的該化合物；

其中該化合物為RMC-5552或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0022】 本發明亦提供一種用於治療針對RAS抑制劑之後天性抗性之方法中的化合物，該方法包含向有需要之個體投與約3 mg/週至約25 mg/週之劑量的該化合物；

其中該化合物為RMC-5552或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0023】 本發明亦提供一種用於治療針對RAS抑制劑之後天性抗性的藥物，該藥物包含化合物，其中該治療包含向有需要之個體投與該藥物以遞送約3 mg/週至約25 mg/週之劑量的該化合物；

其中該化合物為RMC-5552或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0024】 本發明亦提供一種治療或預防有需要之個體之黏膜炎的方法，該個體已用、正在用或將用mTOR抑制劑治療，該方法包含向該個體投與他克莫司溶液。

【0025】 本發明亦提供一種他克莫司溶液在治療或預防黏膜炎之方法中之用途，其中該治療包含向已用、正在用或將用mTOR抑制劑治療之有需要之個體投與該他克莫司溶液。

【0026】 本發明亦提供一種他克莫司溶液在製造供治療或預防黏膜炎用之藥物中的用途，其中該治療包含向已用、正在用或將用mTOR抑制劑治療之有需要之個體投與該藥物。

【0027】 本發明亦提供一種用於治療或預防黏膜炎之方法中的他克莫司溶液，該方法包含向已用、正在用或將用mTOR抑制劑治療之有需要之個體投與該他克莫司溶液。

【0028】 本發明亦提供一種用於治療或預防黏膜炎之藥物，該藥物包含他克莫司溶液，其中該治療包含向已用、正在用或將用mTOR抑制劑治療之有需要之個體投與該藥物。

【圖式簡單說明】

【0029】 圖1顯示在無胸腺裸鼠之人類雌激素受體陽性乳癌之MCF7異種移植模型中重複的RMC-5552每週處理之劑量依賴性抗腫瘤效應。*縮寫*：ANOVA =變異數分析；IP =腹膜內；QW =每週一次。**A圖**顯示自1、3、10或30 mg/kg QW IP投與呈transcutol/solutol調配物形式之RMC-5552的平均腫瘤反應(n=12隻/組)。***$P < 0.0001$，單因子變異數分析。**B圖**顯示個別研究結束反應之瀑布圖。各動物表示為單獨的條。每組之動物數目= 12。數目指示各組中在各別劑量下消退(定義為腫瘤體積相對於起始體積減小>10%)的數目。

【0030】 圖2顯示RMC-5552在人類卵巢癌之TOV21G細胞株衍生的異種移植模型中在每週一次投與後的抗腫瘤活性。*縮寫：*ANOVA =變異

數分析；IP =腹膜內；QW =每週一次。**A圖**顯示自3及10 mg/kg QW IP投與呈transcutol/solutol調配物形式之RMC-5552的平均腫瘤反應(3 mg/kg給藥組中n = 10，或n = 5)。***P < 0.0001，單因子變異數分析。**B圖**顯示在第29天(對照組動物終點)個別腫瘤體積之瀑布圖。各動物表示為單獨的條。3 mg/kg給藥組中之動物數目/組= 10，或n = 5。數目指示各組中在各別劑量下消退(定義為腫瘤體積相對於起始體積減小>10%)的數目。**C圖**顯示4次劑量之3或10 mg/kg QW IP RMC-5552之後的腫瘤反應持續時間。**D圖**反映TOV21G腫瘤在處理停止之後再生長至300 mm^3腫瘤體積之時間的卡本-麥爾(Kaplan-Meier)存活分析。RMC-5552 3 mg/kg組之達到再生長之中值時間為61天，而10 mg/kg劑量組之存活時間不確定，延長超過73天。虛線水平線指示處理中50%之腫瘤達到再生長之時間。

【0031】 圖3顯示RMC-5552在人類HNSCC之HN009患者來源之異種移植模型中在每週一次投與後的抗腫瘤活性。*縮寫*：ANOVA =變異數分析；IP =腹膜內；QW =每週一次。**A圖**顯示經由IP投與RMC-5552以3或10 mg/kg QW給藥之RMC-5552的平均體積圖。**P < 0.01，***P < 0.001，單因子變異數分析。**B圖**顯示在植入後第51天所有組的個別腫瘤反應之瀑布圖。各動物表示為單獨的條。展示各組中來自該組中之總小鼠的腫瘤消退數目(腫瘤消退定義為腫瘤體積自起始體積減小>10%)。

【0032】 圖4顯示在攜帶MCF7腫瘤之無胸腺裸鼠中對腫瘤p4EBP1及pS6RP之RMC-5552調節的藥物動力學-藥效學概況。*縮寫*：IP =腹膜內；p4EBP1 =磷酸化真核轉譯起始因子4E-結合蛋白1；PK =藥物動力學；pS6RP =磷酸化S6核糖體蛋白；u =未結合。**A圖**顯示在向負載MCF7腫瘤之裸鼠IP投與單次劑量之RMC-5552後對腫瘤p4EBP1之劑量依賴性

調節(左y軸)，其相對於PK未結合血漿濃度(nM)圖示，小鼠血漿未結合分數為0.004 (右軸)。資料表示平均值±標準誤差(n = 3)。**B圖**顯示RMC-5552對腫瘤p4EBP1的調節及血漿濃度之PK藥效學關係，其來源於個體動物之資料。符號之顏色指示在IP投與單次劑量之RMC-5552後組織收穫之時間。**C圖**顯示在向攜帶MCF7腫瘤之裸鼠IP投與單次劑量之RMC-5552後對腫瘤pS6RP之劑量依賴性調節(左y軸)，其相對於PK未結合血漿濃度(nM)圖示(右軸)。資料表示平均值±標準誤差(n = 3)。

【0033】 圖5顯示第1週期第1天及第15天RMC-5552之人類血漿濃度與概況。*縮寫*：CD1 =第1週期第1天；C1D15 =第1週期第15天。

【0034】 圖6顯示人類血液樣品中之4EBP3 mRNA表現。

【0035】 圖7顯示用≥ 6 mg RMC-5552處理之功效可評估患者的靶標病變中相對於基線的最佳百分比變化。*縮寫*：HCC =肝細胞癌；PD =進行性疾病；PR =部分反應；SD =穩定疾病；QW =每週一次。*患者接受12 mg之一次劑量，之後為6 mg之每週劑量。歸因於非靶標病變之持續，患者分類為PR。患者已服用RMC-5552 6個月。#患者接受10 mg之一次劑量，之後為6 mg之每週劑量。

【0036】 圖8顯示以1.6 mg至10 mg RMC-5552之劑量處理之劑量群組的ctDNA負荷的變化。

【0037】 圖9顯示用6 mg及以上之RMC-5552處理之個體的對RMC-5552之分子及放射照相反應，依藉由實體腫瘤反應評估標準(Response Evaluation Criteria in Solid Tumor，RECIST)所評估。X =在基線時具有病原性PTEN、PIK3CA或TSC1/2變體之個體。

【0038】 圖10以圖形方式描繪總體分子反應、病原性/可能病原性

PTEN變體、病原性/可能病原性TSC1/2變體及病原性/可能病原性PIK3CA變體之ctDNA負荷變化。

【實施方式】

相關申請案之交互參考

【0039】本申請案主張2022年6月2日申請之美國臨時申請案序列號63/348,263及2022年5月25日申請之美國臨時申請案序列號63/345,809的優先權，該等臨時申請案出於所有目的以全文引用之方式併入本文中。

序列表之引用

【0040】電子序列表(REME_032_02TW_SeqList_ST26.xml；大小：17,326位元組；及創建日期：2023年5月22日)之內容以全文引用之方式併入本文中。

【0041】本發明係關於用於以化合物(例如，RMC-5552)治療疾病或病症(例如，癌症)之方法。在一些實施例中，本發明提供用於藉由投與化合物(例如RMC-5552)來延遲、預防或治療針對RAS抑制劑(例如$KRAS^{G12C}$抑制劑)之後天性抗性的方法。

【0042】該等方法包括以特定劑量投與該化合物(例如RMC-5552)。舉例而言，在一些實施例中，以約3 mg/週至約25 mg/週之劑量投與該化合物(例如RMC-5552)。

【0043】出人意料地發現依本文所描述之化合物(亦即RMC-5552)之劑量對於治療個體之疾病或病症同時保持對個體可耐受係有效的。藥物療法失敗之常見點為個體不能耐受藥物之副作用，同時繼續以有效治療疾病之量使用藥物。低劑量之藥物可減少或消除副作用但可能導致疾病治療無效。舉例而言，與各種癌症治療相關之副作用包括口炎/黏膜炎、食慾

下降及疲乏、貧血、脫水、低鈉血症、噁心及嘔吐。出人意料地發現，本發明之化合物(亦即RMC-5552)之劑量不會產生此類需要減少藥物用量至低於治療有效量之嚴重程度的副作用。

【0044】 依上文及本發明通篇所使用，除非另外指示，否則以下術語應理解為具有以下含義。若遺漏術語，則以如熟習此項技術者所已知之習知術語為準。

【0045】 依本文中所使用，術語「包括」、「含有」及「包含」以其開放、非限制性意義使用。

【0046】 冠詞「一(a/an)」在本發明中用以指一個或超過一個(亦即，至少一個)冠詞的文法對象。舉例而言，「元件」意謂一個元件或超過一個元件。

【0047】 依本文中所使用，術語「及/或」係指「及」或「或」，或兩者。

【0048】 為提供更簡潔之描述，本文給出之一些定量表述不用術語「約」限定。應理解，不論是否明確使用術語「約」，本文給出之每個量意謂指實際給出值，且其亦意謂指該給出值之將基於一般熟習此項技術者合理推斷之近似值，包括關於該給出值之歸因於實驗及/或量測條件之等效值及近似值。每當產率以百分比形式給出時，該產率係指相對於可在特定化學計量條件下獲得之實體之最大量的同一實體之質量，其中針對該實體給出產率。除非不同地指示，否則以百分比形式給出之濃度係指質量比率。

【0049】 除非另外指示，否則術語「病症」在本發明中用以意謂術語疾病、病狀或疾病且其可與該等術語互換地使用。

【0050】 術語「抑制劑」意謂阻止生物分子(例如蛋白質、核酸)完成或起始反應的化合物。抑制劑可藉由競爭性、無競爭性或非競爭性方式抑制反應。例示性抑制劑包括(但不限於)核酸、DNA、RNA、shRNA、siRNA、蛋白質、蛋白質模擬物、肽、肽模擬物、抗體、小分子、化學物質；模擬酶、受體或其他蛋白質之結合位點(例如參與信號轉導)的類似物；治療劑、醫藥組合物、藥物，及此等之組合。在一些實施例中，抑制劑可為核酸分子，包括(但不限於)減少細胞中之功能蛋白之量的siRNA。因此，據稱「能夠抑制」特定蛋白質(例如mTOR或RAS)的化合物包含任何此類抑制劑。

【0051】 依本文中所使用，術語「治療劑」係指能夠治療疾病或病症之任何物質，例如化合物或組合物。在一些實施例中，適用於與本發明結合的治療劑包括(但不限於) mTOR抑制劑；RAS抑制劑，諸如KRAS抑制劑(例如$KRAS^{G12C}$抑制劑)；及某些癌症化學治療劑。

【0052】 依本文中所使用，關於個體之術語「治療(treatment/treating)」係指直接或藉由增強另一治療之效應來改善個體之疾病或病症的至少一種症狀、病理學或標記。治療包括治癒、改善或至少部分地緩解病症，且可包括所治療之疾病或病狀之一或多種可量測標記的即使最小變化或改善。「治療(Treatment/treating)」不一定表示疾病或病狀或其相關症狀的完全根除或治癒。接受此治療的個體為任何有需要之個體。臨床改善的例示性標記對於熟習此項技術者而言將為顯而易見的。

mTOR抑制劑

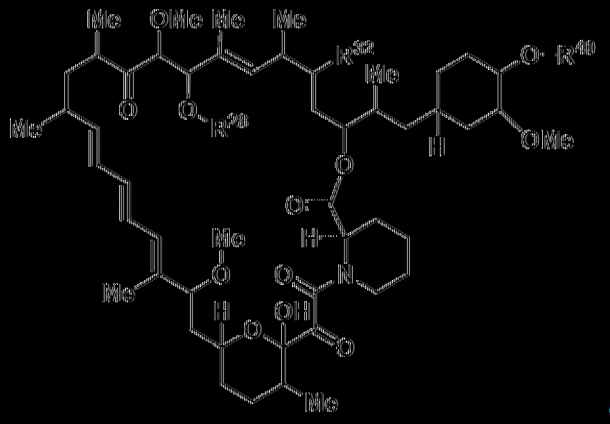
【0053】 依本文中所使用，術語「mTOR抑制劑」係指抑制mTOR之活性(例如激酶活性)的化合物。mTOR抑制劑之實例包括(但不限於) RMC-

5552、依維莫司(everolimus)、西羅莫司(sirolimus)、nab-西羅莫司、ΓNK128、PP242、PP121、MLN0128、AZD8055、AZD2014、NVP-BEZ235、BGT226、SF1126、Torin 1、Torin 2、WYE 687、WYE 687鹽(例如，鹽酸鹽)、PF04691502、PI-103、CC-223、OSI-027、XL388、KU-0063794、GDC-0349及PKI-587。在一些實施例中，mTOR抑制劑為相對於mTORC2對於mTORC1之更具選擇性的抑制劑。在一些實施例中，mTOR抑制劑為相對於mTORC1對於mTORC2之更具選擇性的抑制劑。在實施例中，mTOR抑制劑為活性位點mTOR抑制劑。依本文中所使用，「活性位點mTOR抑制劑」係指抑制mTOR之活性(例如，激酶活性)且結合至mTOR之活性位點(例如，ATP結合位點，與ATP結合位點重疊，阻斷ATP進入mTOR之ATP結合位點)的化合物。

【0054】在一些實施例中，本發明之實施例中所採用之化合物(例如，RMC-5552)在本文中有時可稱為「雙立體型mTOR抑制劑」或「mTOR之雙立體型抑制劑」。術語「雙立體型mTOR抑制劑」與「mTOR之雙立體型抑制劑」在本發明中可互換使用以指單一化合物中存在兩種藥效基團。一種藥效基團結合至mTORC1上之熟知的FRB (FKBP12-雷帕黴素結合)位點且另一種藥效基團結合至mTOR激酶活性位點。作為此兩種結合相互作用的結果，此類化合物展現生物學上適用的兩種特徵：(1)對mTORC1的選擇性大於mTORC2，此為天然化合物雷帕黴素的特徵；及(2)對mTORC1的深度抑制，此為已知活性位點抑制劑的特徵。此等特性能夠選擇性抑制mTORC1受質(包括4EBP1)之磷酸化。雙立體型mTOR抑制劑之非限制性實例可見於WO 2019212991、WO 2019212990及WO 2018204416中，該等文獻以全文引用之方式併入本文中。在一些實施例

中，雙立體型mTOR抑制劑具有1600 Da與2100 Da (包括端點)之間的分子量，且對mTORC1展現的選擇性(>10倍)抑制大於mTORC2。在一典實施例中，兩個藥效基團藉由連接子接合。連接子可為任何適合的連接子，例如PEG連接子，或以下中描述之連接子：Hoang Thi, Thai Thanh等人「The Importance of Poly(ethylene glycol) Alternatives for Overcoming PEG Immunogenicity in Drug Delivery and Bioconjugation」. Polymers 卷12,2 298. 2020年2月2日。

[0055] 在一典實施例中，mTOR抑制劑為式Ic化合物：



(Ic)

或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^{32}為H、=O、OR^3、N_3或$-O-C(=Z^1)-R^{32a}$；

R^{28}為H、(C_1-C_6)烷基或$-C(=Z^1)-R^{28a}$；

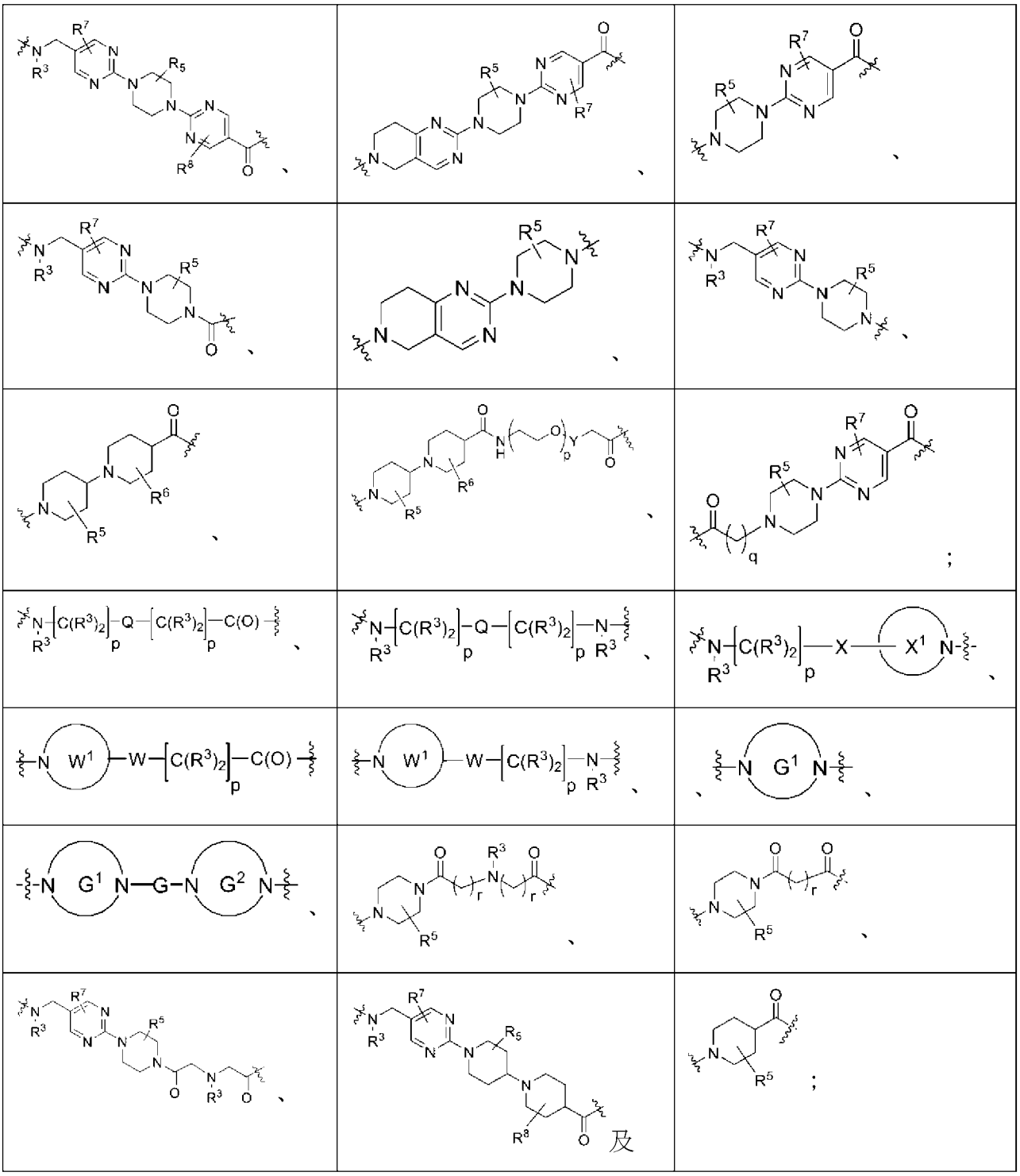
R^{40}為H或$-C(=Z^1)-R^{40a}$；

其中當R^{28}及R^{40}為H時，則R^{32}不為=O；

各Z^1獨立地為O或S；

R^{28a}、R^{32a}及R^{40a}獨立地為$-A^1-L^1-A^2-B$；$-A^1-A^2-B$；$-L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B$；$-O-(C_1-C_6)$烷基；或$-O-(C_6-C_{10})$芳基；其中$-O-(C_6-C_{10})$芳基中之芳基未經取代或經1-5個選自$-NO_2$及鹵素之取代基取代；

A^1及A^2獨立地不存在或獨立地選自



其中依所繪製之A^1之左側上的鍵結合至-C(=Z^1)-或L^2；且其中依所繪製之A^2部分之右側上的鍵結合至B或L^3；

各Q獨立地為1至3個選自伸芳基、伸環烷基、伸雜芳基及伸雜環基之環；

各X獨立地不存在或為1至2個選自伸芳基、伸環烷基、伸雜芳基及伸雜環基之環；

各X^1獨立地為伸雜芳基或伸雜環基環；

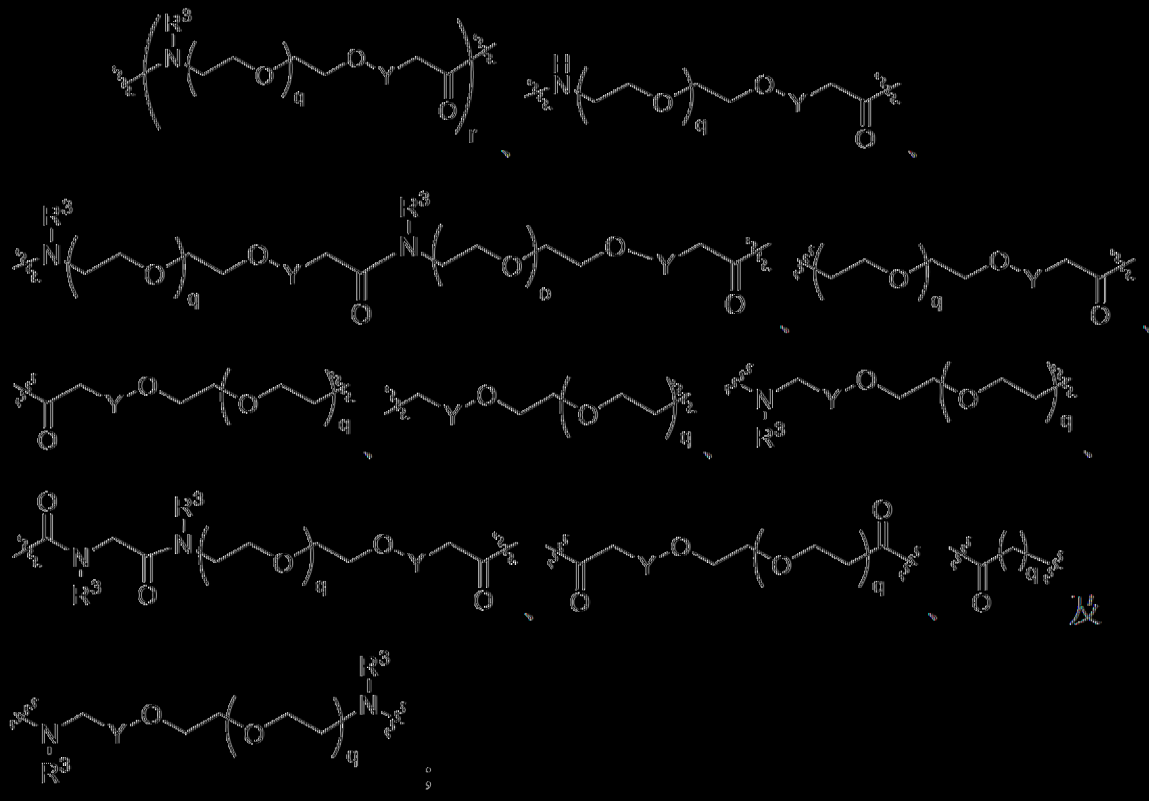
各W獨立地不存在或為1至2個選自伸芳基、伸環烷基、伸雜芳基及伸雜環基之環；

各W^1獨立地為伸雜芳基或伸雜環基環；

各G獨立地不存在或為選自伸芳基、伸環烷基、伸雜芳基及伸雜環基之環；

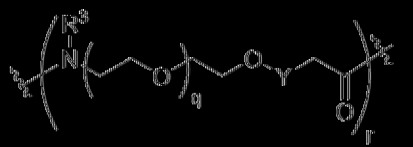
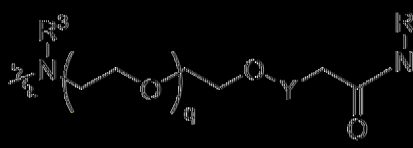
各G^1及G^2獨立地為伸雜芳基或伸雜環基環；

各L^1獨立地選自

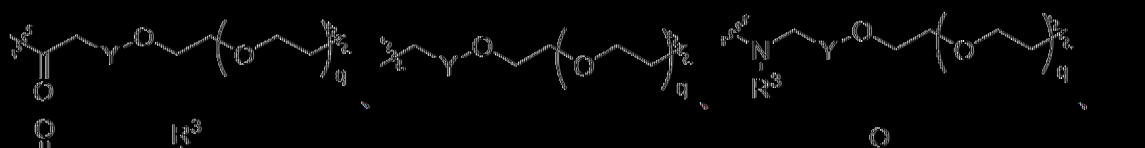


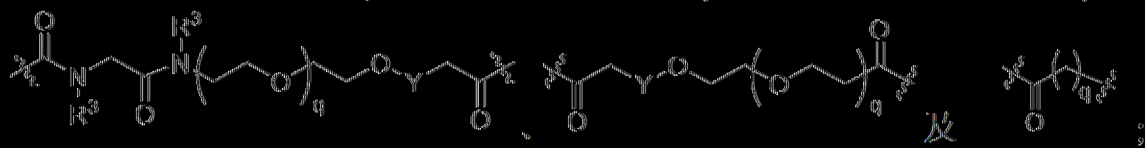
；

L^2及L^3獨立地不存在或獨立地選自

、、

、

、

、

及；

各B獨立地選自

、

、

、

、

、

、

、

、

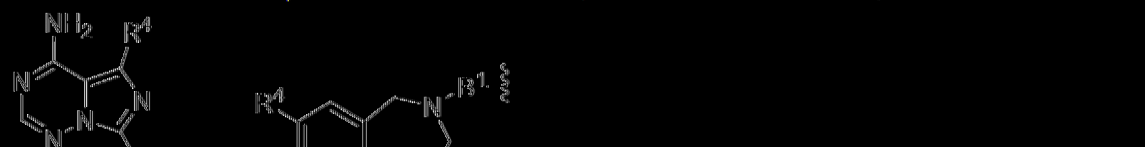
、

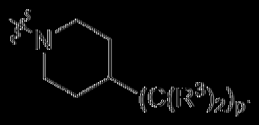
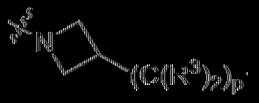
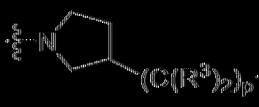
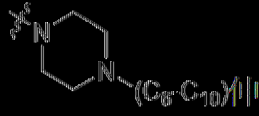
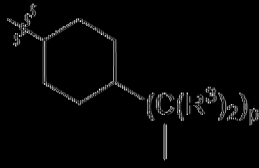
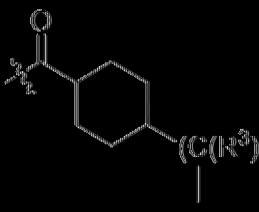
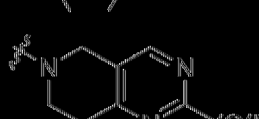
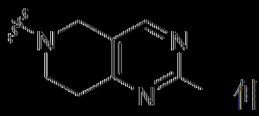
及；

各B^1獨立地選自：$*-NR^3-(C(R^3)_2)_n-$、$*-NR^3-(C(R^3)_2)_n-(C_6-C_{10})$伸芳基$-(C(R^3)_2)_n-$、

$*-NR^3-(C(R^3)_2)_n-$伸雜芳基、$*-NR^3-(C(R^3)_2)_n-$伸雜芳基$-(C(R^3)_2)_n-$、

$*-(C_6-C_{10})$伸芳基、$*-NR^3-(C(R^3)_2)_n-NR^3C(O)-$、$*-NR^3-(C(R^3)_2)_n-$伸雜芳基$-$伸雜環基$-(C_6-C_{10})$伸芳基、$*-$伸雜芳基$-$伸雜環基$-(C_6-C_{10})$伸芳基、

、、、

、、、(C6-C10)伸芳基、、、伸雜環基、伸雜環基、伸芳基、、+NR3-(C(R3)2)n-S(O)2-伸芳基-C(O)-及+NR3-(C(R3)2)n-S(O)2-伸芳基-(C(R3)2)n-，其中依所繪製之B1之左側上的鍵結合至A2、L3或L1；且其中伸雜芳基、伸雜環基及伸芳基各自獨立地視情況經烷基、羥烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵素或羥基取代；

各R3獨立地為H或(C1-C6)烷基；

各R4獨立地為H、(C1-C6)烷基、鹵素、5-12員雜芳基、5-12員雜環基、(C6-C10)芳基，其中該雜芳基、雜環基及芳基視情況經以下取代：-N(R3)2、-OR3、鹵素、(C1-C6)烷基、-(C1-C6)伸烷基-雜芳基、-(C1-C6)伸烷基-CN、-C(O)NR3-雜芳基或-C(O)NR3-雜環基；

各R5獨立地為H、(C1-C6)烷基、-C(O)OR3或-N(R3)2，其中(C1-C6)烷基之烷基視情況經-N(R3)2或-OR3取代；

各R6獨立地為H、(C1-C6)烷基、-C(O)OR3或-N(R3)2，其中(C1-C6)烷基之烷基視情況經-N(R3)2或-OR3取代；

各R7獨立地為H、(C1-C6)烷基、-C(O)OR3或-N(R3)2，其中(C1-C6)烷基之烷基視情況經-N(R3)2或-OR3取代；

各R8獨立地為H、(C1-C6)烷基、-C(O)OR3或-N(R3)2，其中(C1-C6)烷基之烷基視情況經-N(R3)2或-OR3取代；

各Y獨立地為$C(R^3)_2$或鍵；

各n獨立地為1至12之整數；

各o獨立地為0至30之整數；

各p獨立地為0至12之整數；

各q獨立地為0至30之整數；且

各r獨立地為1至6之整數。參見例如WO 2019212990，其以全文引用之方式併入本文中。

【0056】 在一些實施例中，式Ic中描述之兩個藥效基團藉由連接子接合，諸如以下中描述之連接子中之一者：Hoang Thi, Thai Thanh等人「The Importance of Poly(ethylene glycol) Alternatives for Overcoming PEG Immunogenicity in Drug Delivery and Bioconjugation」. Polymers 卷12,2 298. 2020年2月2日。

【0057】 在本發明之另一實施例中，mTOR抑制劑(例如，雙立體型mTOR抑制劑，例如RMC-5552)為鏡像異構物。在一些實施例中，化合物為(*S*)-鏡像異構物。在其他實施例中，化合物為(*R*)-鏡像異構物。在又其他實施例中，化合物為(+)或(-)鏡像異構物。

【0058】 應理解，所有異構形式(包括其混合物)皆包括於本發明內。若化合物含有雙鍵，則取代基可呈E或Z組態。若化合物含有雙取代之環烷基，則環烷基取代基可具有順式組態或反式組態。亦意欲包括所有互變異構形式。

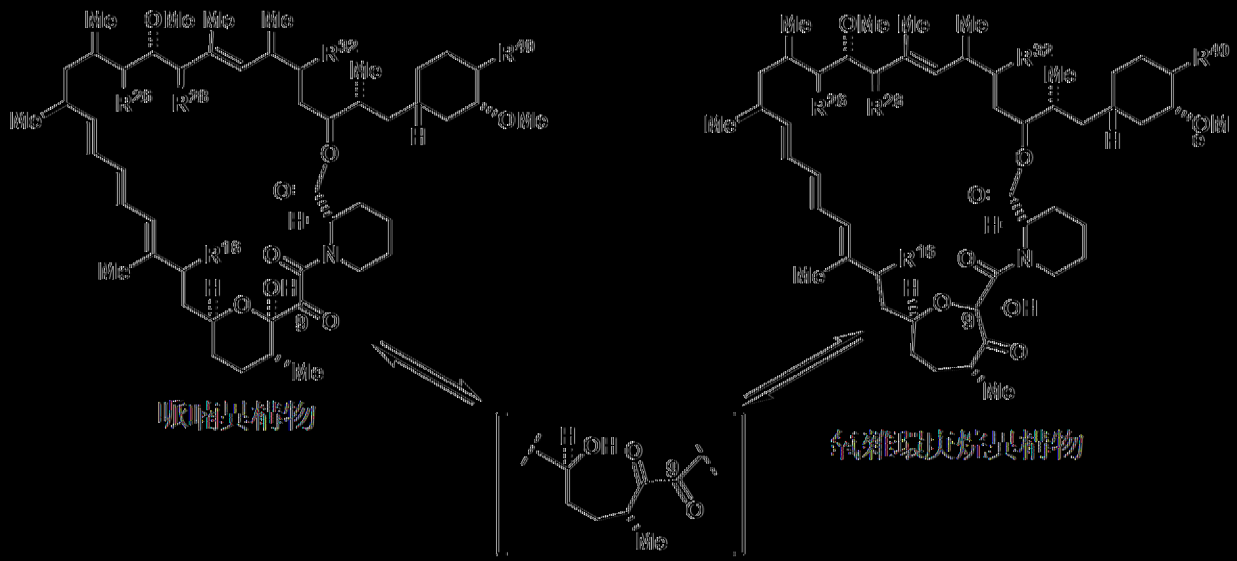
【0059】 mTOR抑制劑(例如，雙立體型mTOR抑制劑，例如RMC-5552)可含有不對稱或對掌性中心，且因此以不同立體異構形式存在。本發明之方法意欲考慮mTOR抑制劑(例如，雙立體型mTOR抑制劑，例如

RMC-5552)之所有立體異構形式以及其混合物，包括外消旋混合物。此外，本發明涵蓋包含所有幾何及位置異構體之方法。舉例而言，若mTOR抑制劑(例如，雙立體型mTOR抑制劑，例如RMC-5552)併入雙鍵或稠環，則順式形式及反式形式兩者以及混合物包涵在本發明之範疇內。本文中所揭示之各化合物包括符合化合物通式結構之所有鏡像異構物。化合物可呈外消旋或鏡像異構性純形式，或立體化學之任何其他形式。分析結果可反映所收集的關於外消旋形式、鏡像異構性純形式或立體化學之任何其他形式的資料。

【0060】 依本文中所使用，術語「互變異構物」可指具有相同數目及類型之原子，但在鍵連接性方面不同且彼此處於平衡的一組化合物。「互變異構物」為此組化合物之單一成員。通常，繪製單一互變異構物，但可理解，此單一結構可表示可能存在之所有可能的互變異構物。實例可包括烯醇-酮互變異構。當繪製酮時，可理解，烯醇及酮形式兩者均為本發明之一部分。本發明之mTOR抑制劑(例如，雙立體型mTOR抑制劑，例如RMC-5552)可以其互變異構形式(例如，作為醯胺或亞胺基醚)存在。本文中考慮所有此類互變異構形式作為本發明之方法的一部分。

【0061】 除可在本發明之mTOR抑制劑內之所有醯胺、羰基及肟基團處存在的互變異構物以外，此家族中之化合物易於經由開環物質在兩種主要異構體形式之間相互轉化，該兩種主要異構體形式已知為哌喃及氧雜環庚烷異構物(展示如下)。此相互轉化可藉由鎂離子、弱酸性條件或烷基胺鹽促進，如以下參考文獻中所描述：i) Hughes, P. F.; Musser, J.; Conklin, M.; Russo, R. 1992. *Tetrahedron Lett.* 33(33): 4739-32. ii) Zhu, T. 2007. 美國專利7,241,771; Wyeth. iii) Hughes, P.F. 1994. 美國專利

5,344,833; American Home Products Corp。以下流程顯示在化合物(包括根據式Ic之化合物)中哌喃異構物與氧雜環庚烷異構物之間的相互轉化。



[0062] 由於此相互轉化在溫和條件下發生，且熱力學平衡位置可在式Ic化合物之不同成員之間變化，因此考慮式Ic化合物之兩種異構物。出於簡潔起見，展示了所有中間物及式Ic化合物之哌喃異構物形式，然而應理解，mTOR抑制劑(例如，雙立體型mTOR抑制劑，例如RMC-5552)可以其氧雜環庚烷形式存在。本文中考慮所有此類氧雜環庚烷形式作為本發明之方法的一部分。

[0063] 術語「溶劑合物」係指由溶質及溶劑形成的具有可變化學計量之複合物。出於本發明之目的，此類溶劑可不干擾溶質之生物活性。適合溶劑之實例包括(但不限於)水、甲醇、乙醇及乙酸。其中水為溶劑分子之溶劑合物通常被稱作水合物。水合物包括含有化學計量之水的組合物以及含有可變量之水的組合物。

[0064] 依本文所用，術語「鹽」表示與無機酸及/或有機酸形成之酸鹽，以及與無機鹼及/或有機鹼形成之鹼鹽。另外，當化合物含有鹼性部分(諸如但不限於吡啶或咪唑)及酸性部分(諸如但不限於羧酸)兩種時，

可形成兩性離子(「內鹽」)且包括在如本文中所使用之術語「鹽」內。雖然其他鹽亦適用，但醫藥學上可接受(亦即無毒、生理上可接受)之鹽較佳。mTOR抑制劑(例如，雙立體型mTOR抑制劑，例如RMC-5552)之鹽可例如藉由使化合物與一定量之酸或鹼(諸如等量)在介質(諸如鹽沈澱之介質)中或在水性介質中反應，隨後進行凍乾來形成。本發明之化合物可包括本文所揭示之化合物的醫藥學上可接受之鹽。代表性「醫藥學上可接受之鹽」可包括例如水溶性及非水溶性鹽，諸如乙酸鹽、胺芘磺酸鹽(amsonate) (4,4-二胺基芘-2,2-二磺酸鹽)、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、碳酸氫鹽、硫酸氫鹽、酒石酸氫鹽、硼酸鹽、溴化物、丁酸鹽、鈣鹽、乙二胺四乙酸鈣、樟腦磺酸鹽、碳酸鹽、氯化物、檸檬酸鹽、克拉維酸鹽(clavulariate)、二鹽酸鹽、乙二胺四乙酸鹽、乙二磺酸鹽、依託酸鹽(estolate)、乙磺酸鹽、菲那酸鹽(fiunarate)、葡庚糖酸鹽、葡糖酸鹽、麩胺酸鹽、乙內醯胺苯肿酸鹽、六氟磷酸鹽、己基間苯二酚酸鹽(hexylresorcinate)、海卓胺(hydrabamine)、氫溴酸鹽、鹽酸鹽、羥基萘甲酸鹽、碘化物、羥乙基磺酸鹽(sethionate)、乳酸鹽、乳糖酸鹽、月桂酸鹽、鎂鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、杏仁酸鹽、甲磺酸鹽、甲基溴、甲基硝酸鹽、甲基硫酸鹽、半乳糖二酸鹽、萘磺酸鹽、硝酸鹽、N-甲基葡糖胺銨鹽、3-羥基-2-萘甲酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、1,1-亞甲基-雙-2-羥基-3-萘甲酸鹽、恩波酸鹽(einbonate)、泛酸鹽(pantothenate)、磷酸鹽/二磷酸鹽、苦味酸鹽、聚半乳糖醛酸鹽、丙酸鹽、對甲苯磺酸鹽、水楊酸鹽、硬脂酸鹽、次乙酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、磺基水楊酸鹽、蘇拉酸鹽(suramate)、丹寧酸鹽、酒石酸鹽、茶氯酸鹽、甲苯磺酸鹽、三乙基碘及戊酸鹽。

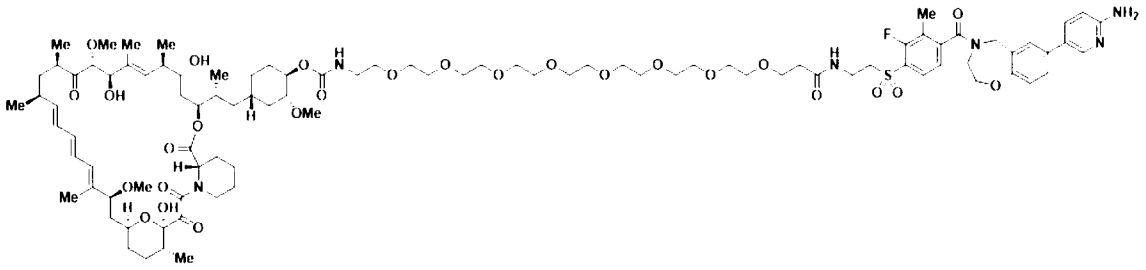
【0065】「醫藥學上可接受之鹽」亦可包括酸加成鹽及鹼加成鹽兩者。「醫藥學上可接受之酸加成鹽」可指保留游離鹼之生物有效性及特性的彼等鹽，其不會在生物學上或其他方面不合需要的，且可由以下形成：無機酸，諸如(但不限於)鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及其類似物；及有機酸，諸如(但不限於)乙酸、2,2-二氯乙酸、己二酸、褐藻酸、抗壞血酸、天冬胺酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙醯胺基苯甲酸、樟腦酸、樟腦-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、碳酸、肉桂酸、檸檬酸、環己胺磺酸、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙烷磺酸、2-羥基乙烷磺酸、甲酸、反丁烯二酸、半乳糖二酸、龍膽酸、葡糖庚酸、葡萄糖酸、葡糖醛酸、麩胺酸、戊二酸、2-側氧基-戊二酸、甘油磷酸、乙醇酸、馬尿酸、異丁酸、乳酸、乳糖酸、月桂酸、順丁烯二酸、蘋果酸、丙二酸、杏仁酸、甲烷磺酸、黏液酸、萘-1,5-二磺酸、萘-2-磺酸、1-羥基-2-萘甲酸、菸鹼酸、油酸、乳清酸、草酸、棕櫚酸、雙羥萘酸、丙酸、焦麩胺酸、丙酮酸、水楊酸、4-胺基水楊酸、癸二酸、硬脂酸、丁二酸、酒石酸、硫氰酸、對甲苯磺酸、三氟乙酸、十一碳烯酸及其類似物。

【0066】「醫藥學上可接受之鹼加成鹽」可指保留游離酸之生物有效性及特性的彼等鹽，其不會在生物學上或其他方面不合需要的。此等鹽可由無機鹼或有機鹼與游離酸加成製備。衍生自無機鹼之鹽可包括(但不限於)鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、銨鹽、鈣鹽、鎂鹽、鐵鹽、鋅鹽、銅鹽、錳鹽、鋁鹽及其類似物。舉例而言，無機鹽可包括(但不限於)銨鹽、鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽及鎂鹽。衍生自有機鹼之鹽可包括(但不限於)以下鹽：一級胺、二級胺及三級胺、經取代之胺(包括天然存在之經取代之胺)、環胺及鹼性離子交換樹脂，諸如氨、異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙

胺、二乙醇胺、乙醇胺、丹醇(deanol)、2-二甲胺基乙醇、2-二乙胺基乙醇、二環己胺、離胺酸、精胺酸、組胺酸、咖啡鹼、普魯卡因(procaine)、海卓胺(hydrabamine)、膽鹼、甜菜鹼、苄苯乙胺、苯乍生(benzathine)、乙二胺、葡糖胺、甲基還原葡糖胺、可可豆鹼、三乙醇胺、緩血酸胺、嘌呤、哌啡、哌啶、N-乙基哌啶、多元胺樹脂及其類似物。

【0067】 除非另外陳述，否則本文所描繪之結構亦可包括僅在存在一或多個經同位素增濃之原子之存在方面不同之化合物。舉例而言，除氫原子經氘或氚置換、或碳原子經^{13}C或^{14}C置換、或氮原子經^{15}N置換、或用^{17}O或^{18}O置換氧原子以外具有本發明結構之化合物在本發明之範疇內。此類經同位素標記之化合物適用作研究或診斷工具。

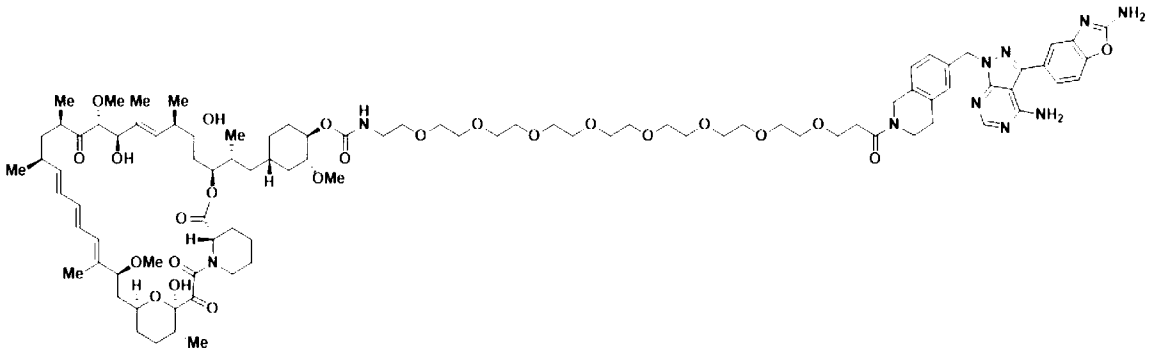
【0068】 術語RMC-6272係指具有以下結構之雙立體型mTOR抑制劑：



。

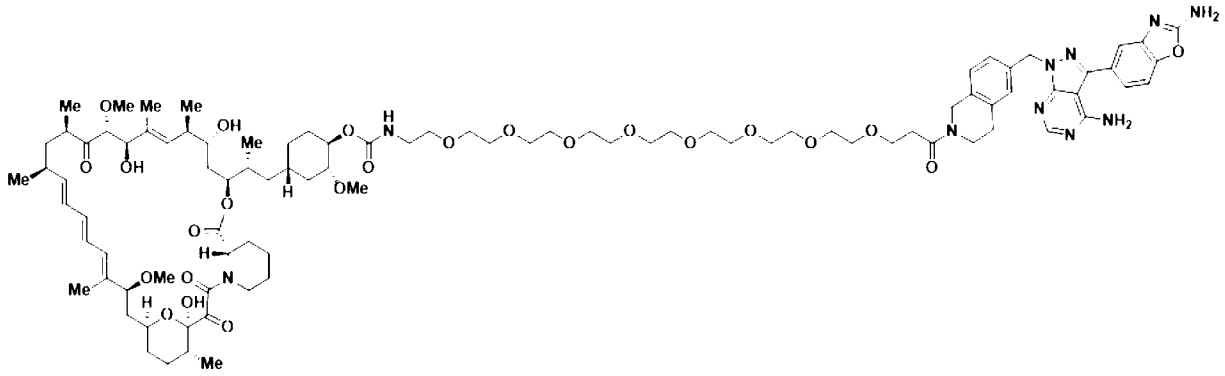
RMC-6272對mTORC1展現的強效及選擇性(>10倍)抑制大於mTORC2。本文亦考慮RMC-6272之立體異構物、互變異構物及氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0069】 術語RMC-5552係指具有以下結構之雙立體型mTOR抑制劑：



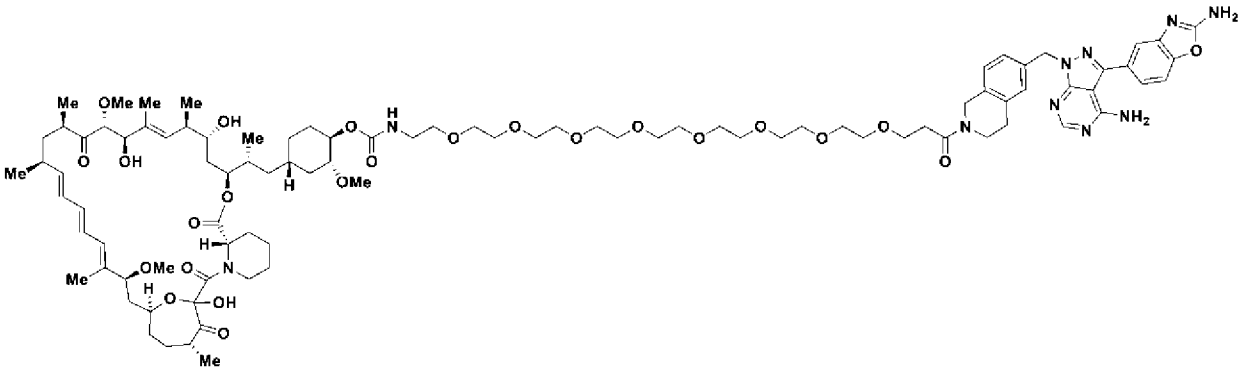
。

【0070】在一些實施例中，雙立體型mTOR抑制劑為



或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0071】在一些實施例中，雙立體型mTOR抑制劑為



或其立體異構物或互變異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

雷帕黴素機制靶標(mTOR)

【0072】術語「mTOR」係指蛋白質「雷帕黴素機制靶標(絲胺酸/蘇胺酸激酶)」或「哺乳動物雷帕黴素靶標」。術語「mTOR」可指人類

mTOR之核苷酸序列或蛋白質序列(例如，Entrez 2475、Uniprot P42345、RefSeq NM_004958或RefSeq NP_004949) (SEQ ID NO: 1)。術語「mTOR」可包括野生型形式之核苷酸序列或蛋白質以及其任何突變體。在一些實施例中，「mTOR」為野生型mTOR。在一些實施例中，「mTOR」為一或多種突變形式。術語「mTOR」XY/可指突變mTOR之核苷酸序列或蛋白質，其中mTOR之Y編號胺基酸通常在野生型中具有X胺基酸，而替代地在突變體中具有/胺基酸。在一些實施例中，mTOR為人類mTOR。在一些實施例中，mTOR具有對應於參考編號GL206725550之核苷酸序列(SEQ ID NO: 2)。在一些實施例中，mTOR具有對應於RefSeq NM_004958.3之核苷酸序列(SEQ ID NO: 2)。在一些實施例中，mTOR具有對應於參考編號GL4826730之蛋白質序列(SEQ ID NO: 1)。在一些實施例中，mTOR具有對應於RefSeq NP_004949.1之蛋白質序列(SEQ ID NO: 1)。在一些實施例中，mTOR具有以下胺基酸序列：

MLGTGPAAATTAATTSSNVSVLQQFASGLKSRNEETRAKAAKELQHYVTMELREMSQEESTRFYDQLNHHI
EELVSSSTANERKGGILAASLIGVEGGNATRIGRFANYLRNLLPSNDPWVMEMASKAIGRLAMAGDTF
TAEYVEFEVKRALEWLGADRNEGRRHAAVLVLRELAISVPTFFFQQVQPFFDNIFVAVWDPKQAIREGAV
AALRACLILTTQREPKEMQKPQWYRHTFTEAEKGFDETLAKEKGMNRDDRIHGALLILNELVRISSMEGE
RLREEMEETQQQLVHDKYCKDLMGFGTKPRHITPFTSFQAVQPQQSNALVGLLGYSSHQGLMGFGTSPS
PAKSTLVESRCCRDLMEEKFDQVCQWVLKCRNSKNSLIQMTILNLLPRLAAFRPSAFTDTQYLQDTMNHV
LSCVKKEKERTAAFQALGLLSVAVRSEFKVYLPRVLDIIRAALPPKDFADKRQKAMQVDATVFTCISMLA
RAMGPGIQQDIKELLEPMLAVGLSPALTAVLYDLSRQIPQLKKDIQDGLLKMLSLVLMHKPLRHPGMPKG
LAHQLASPGLTTLPEASDVGSITLALRTLGSFEFEGHSLTQFVRHCADHFLNSEHKEIRMEAARTCSRLL
TPSIHLISGHAHVVSQTAVQVVADVLSKLLVVGITDPDPDIRYCVLASLDERFDAHLAQAENLQALFVAL
NDQVFEIRELAICTVGRLSSMNPAFVMPFLRKMLIQILTELEHSGIGRIKEQSARMLGHLVSNAPRLIRP
YMEPILKALILKLKDPDPDPNPGVINNVLATIGELAQVSGLEMRKWVDELFIIMDMLQDSSLLAKRQVA
LWTLGQLVASTGYVVEPYRKYPTLLEVLLNFLKTEQNQGTRREAIRVLGLLGALDPYKHKVNIGMIDQSR
DASAVSLSESKSSQDSSDYSTSEMLVNMGNLPLDEFYPAVSMVALMRIFRDQSLSHHHTMVVQAITFIFK
SLGLKCVQFLPQVMPTFLNVIRVCDGAIREFLFQQLGMLVSFVKSHIRPYMDEIVTLMREFWVMNTSIQS
TIILLEQIVVALGGEFKLYLPQLIPIMLRVFMHDNSPGRIVSIKLLAAIQLFGANLDDYLHLLLPPIVK
LFDAPEAPLPSRKAALETVDRLTESLDFTDYASRIIHPIVRTLDQSPELRSTAMDTLSSLVFQLGKKYQI
FIPMVNKVLVRHRINIQRYDVLICRIVKGYTLADEEEDPLIYQHRMLRSGQGDALASGPVETGPMKKLHV
STINLQKAWGAARRVSKDDWLEWLRRLSLELLKDSSSPSLRSCWALAQAYNPMARDLFNAAFVSCWSELN
EDQQDELIRSIELALTSQDIAEVTQTLLNLAEFMEHSDKGPLPLRDDNGIVLLGERAAKCRAYAKALHYK

EEEFQKGPTPAEESLISINNKLQQPEAAAGVLEYAMKHFGELEIQATWYEKLIEWEDAEVAYDKKMDIN
KDDPELMLGRMRCLEALGEWGQLIQQCCEKWTLVNDEFQAKMARMAAAAAAWGLGQWDSMEEYTCMIP
RDTIIDGAFYRAVLALIIQDLESLAQQCIDKARDLLDAELTAMAGESYSRAYGAMVSCIMLSELEEVIQYKL
VPERREIRQIWWERLQGCQRIVEDWQKILMVRSLVVSPTEEDMRTWLKYASLCGKSGRLALAIIKTLVLLLG
VDPSRQLDDPLPTVIPQVTYAYMKNMWKSARKIDAFQIMQDFVQTMQQQAQDAIATEDQQHKQELIKL
MARCFLKLGEWQLNLQGINESTIPKVLQYYSAATEHDRSWYKAWHAWAVMNFEAVLHYKHQNQARDEK
KKLRHASGANITNATTAATTAATATTTASTEGSNSESEAESTENSPTPSPLQKKVTEDLSKTLLMYTVPAVQG
FFRSISLSRGNNLQDTLRVLTLWFDYGHWPFDVNEALVEGVKAIQDTWLQVTPQLIARDTPRPLVGRLHQL
LTDIGRYHPQAILYPLTVASKSTTTARHNAANKILKNMCEHSNTLVQQAMMVSEELRVAILWHEMWHEG
LEEASRLYFGERNVKGMFEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAQEWCRKYMKSGNVKDLTQ
AWDLYYHVFRRISKQLPQLTSLELQYVSPKLLMCRDLELAVPGTYDPNQPIIRQSIAPSLQVTTSKQRPR
KLTLMGSNGHEFVFLLKGHEDLRQDERVMQLFGLVNTLLANDPTSLRKNLSIQRYAVIPLSTNSGLIGWV
PHCDTLHAIRDYREKKKLLNEHIRIMLRMAPDYDHLTLMQKVEVFEHAVNNTAGDDLAKLLWLKSPSS
EVWFDRRTNYTRSLAVMSMVGYILGLGDRHPSNLMLDRLSGKILHIDFGDCFEVAMTREKFPEKIPFRLT
RMLTNAMEVTGLDGNYRTTCHTVMEVLREHKDSVMAVLEAFVYDPLLNWRLMDTNTKGNKRSRTRTDSY
SAGQSVELDGVELGEPAHKKTGTTVPESIHSEIGDGLVKPEALNKKAIQHNRVRDKLTGRDFSHDDTLD
VPTQVELLIKQATSHENLCQCYIGWCPFW

(SEQ ID NO: 1)

[0073] 在一些實施例中，mTOR為突變mTOR。在一些實施例中，突變mTOR與不與野生型mTOR相關聯之疾病相關聯。在一些實施例中，mTOR與以上序列相比可包括至少一個胺基酸突變(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30個突變，或可在其中導出之任何範圍)。

[0074] 術語「mTORC1」係指包括mTOR及mTOR調節相關蛋白(regulatory-associated protein of mTOR，Raptor)之蛋白質複合物。mTORC1亦可包括MLST8 (含SEC 13蛋白質8之哺乳動物致死因子)、PRAS40及/或DEPTOR。mTORC1可介當蛋白質合成之營養/能量/氧化還原感測器及調節因子。術語「mTORC1路徑」或「mTORC1信號轉導路徑」可指包括mTORC1之細胞路徑。mTORC1路徑包括位於mTORC1上游及下游之路徑組分。mTORC1路徑為藉由調節mTORC1活性進行調變

之信號傳導路徑。在一些實施例中，mTORC1路徑為藉由調節mTORC1活性而非藉由調節mTORC2活性進行調變之信號傳導路徑。在一些實施例中，mTORC1路徑為藉由調節mTORC1活性而比藉由調節mTORC2活性來以更大程度進行調變之信號傳導路徑。

【0075】術語「mTORC2」係指包括mTOR及雷帕黴素不敏感性mTOR伴隨蛋白(rapamycin-insensitive companion of mTOR，RICTOR)之蛋白質複合物。mTORC2亦可包括GβL、哺乳動物應激活化之蛋白激酶相互作用蛋白1 (mammalian stress-activated protein kinase interacting protein 1，mSIN1)、Protor 1/2、DEPTOR、TTI1及/或TEL2。mTORC2可調節細胞代謝及細胞骨架。術語「mTORC2路徑」或「mTORC2信號轉導路徑」可指包括mTORC2之細胞路徑。mTORC2路徑包括位於mTORC2上游及下游之路徑組分。mTORC2路徑為藉由調節mTORC2活性進行調變之信號傳導路徑。在一些實施例中，mTORC2路徑為藉由調節mTORC2活性而非藉由調節mTORC1活性進行調變之信號傳導路徑。在一些實施例中，mTORC2路徑為藉由調節mTORC2活性而比藉由調節mTORC1活性來以更大程度進行調變之信號傳導路徑。

【0076】術語「雷帕黴素」或「西羅莫司」係指由細菌吸水鏈黴菌(Streptomyces hygroscopicus)產生之巨環內酯。雷帕黴素可阻止T細胞及B細胞之活化。雷帕黴素具有IUPAC名稱(3*S*,6*R*,7E,9*R*, 10*R*, 12*R*, 14*S*, 15E, 17E, 19E,21*S*,23*S*,26*R*,27*R*,34a*S*)- 9, 10, 12, 13, 14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34a-十六氫-9,27-二羥基-3-[(1*R*)-2-[(1*S*,3 *R*,4*R*)-4-羥基-3 -甲氧基環己基] - 1 -甲基乙基] - 10,21 -二甲氧基-6,8, 12, 14,20,26-六甲基-23,27-環氧基-3H-吡啶并[2, 1-c][1,4]-氧雜氮雜環三

十一烷-1,5, 1 1,28,29(4H,6H,31H)-戊酮。雷帕黴素具有CAS編號53123-88-9。雷帕黴素可以合成方式(例如藉由化學合成)或經由使用不包括使用吸水鏈黴菌之生產方法生產。

【0077】「類似物」係根據其在化學及生物學內的普通尋常的含義使用且係指一種化合物，其在結構上類似於另一種化合物(亦即，所謂的「參考」化合物)但在組成上不同，例如在一個原子經不同元素的原子置換方面，或在特定官能基存在下，或一個官能基經另一官能基置換，或參考化合物(包括其異構物)的一或多個對掌性中心的絕對立體化學。

【0078】術語「雷帕黴素類似物(rapamycin analog)」或「雷帕黴素類似物(rapalog)」係指雷帕黴素之類似物或衍生物(例如前藥)。

【0079】術語「FKBP」係指蛋白質肽基-脯胺醯基順式-反式異構酶。對於FKBP之非限制性實例，參見Cell Mol Life Sci. 2013年9月;70(18):3243-75。在一些實施例中，「FKBP」可指「FKBP-12」或「FKBP 12」或「FKBP 1 A」。在一些實施例中，「FKBP」可指人類蛋白質。包括於術語「FKBP」中的為蛋白質之野生型及突變型形式。在一些實施例中，「FKBP」可指野生型人類蛋白質。在一些實施例中，「FKBP」可指野生型人類核酸。在一些實施例中，FKBP為突變型FKBP。在一些實施例中，突變型FKBP與不與野生型FKBP相關之疾病相關。在一些實施例中，FKBP與野生型FKBP相比包括至少一個胺基酸突變(例 如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30個突變或其中可導出之任何範圍)。

【0080】術語「FKBP-12」或「FKBP 12」或「FKBP1A」可指蛋

白質「肽基-脯胺醯基順式-反式異構酶FKBP 1 A」。在一些實施例中，「FKBP-12」或「FKBP 12」或「FKBP 1 A」可指人類蛋白質。包括於術語「FKBP-12」或「FKBP 12」或「FKBP 1 A」中的為蛋白質之野生型及突變型形式。在一些實施例中，「FKBP-12」或「FKBP 12」或「FKBP 1 A」可指與Entrez Gene 2280、OMIM 186945、UniProt P62942及/或RefSeq (蛋白質) NP_000792 (SEQ ID NO:3)相關之蛋白質。在一些實施例中，緊接在上文之參考數字可指截至本申請案之申請日期已知的蛋白質及相關核酸。在一些實施例中，「FKBP-12」或「FKBP 12」或「FKBP 1 A」可指野生型人類蛋白質。在一些實施例中，「FKBP-12」或「FKBP 12」或「FKBP1A」可指野生型人類核酸。在一些實施例中，FKBP-12為突變型FKBP-12。在一些實施例中，突變型FKBP-12與不與野生型FKBP-12相關之疾病相關。在一些實施例中，FKBP-12與野生型FKBP-12相比可包括至少一個胺基酸突變(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30個突變或其中可導出之任何範圍)。在一些實施例中，FKBP-12具有對應於參考編號GI:206725550之蛋白質序列。在一些實施例中，FKBP-12具有對應於RefSeq NP_000792.1 (SEQ ID NO:3)之蛋白質序列。

【0081】 術語「4E-BP1」或「4EBP1」或「EIF4EBP1」係指蛋白質「真核轉譯起始因子4E-結合蛋白1」。在一些實施例中，「4E-BP1」或「4EBP1」或「EIF4EBP 1」可指人類蛋白質。包括於術語「4E-BP 1」或「4EBP 1」或「EIF4EBP1」中的為蛋白質之野生型及突變型形式。在一些實施例中，「4E-BP1」或「4EBP1」或「EIF4EBP1」可指與Entrez

Gene 1978、OMIM 602223、UniProt Q13541及/或RefSeq (蛋白質) NP_004086 (SEQ ID NO:4)相關的蛋白質。在一些實施例中，緊接在上文之參考數字可指截至本申請案之申請日期已知的蛋白質及相關核酸。在一些實施例中，「4E-BP 1」或「4EBP1」或「EIF4EBP1」可指野生型人類蛋白質。在一些實施例中，「4E-BP1」或「4EBP1」或「EIF4EBP1」可指野生型人類核酸。在一些實施例中，4EBP1為突變型4EBP1。在一些實施例中，突變型4EBP1與不與野生型4EBP1相關之疾病相關。在一些實施例中，4EBP1與野生型4EBP1相比可包括至少一個胺基酸突變(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30個突變或其中可導出之任何範圍)。在一些實施例中，4EBP1具有對應於參考編號GL4758258之蛋白質序列。在一些實施例中，4EBP1具有對應於RefSeq NP_004086.1 (SEQ ID NO:4)之蛋白質序列。

【0082】 術語「Akt」係指涉及細胞過程(諸如葡萄糖代謝、細胞凋亡、增殖及其他功能)之絲胺酸/蘇胺酸特異性蛋白激酶，亦稱為「蛋白激酶B」(PKB)或「Akt1」。在一些實施例中，「Akt」或「AM」或「PKB」可指人類蛋白質。包括於術語「Akt」或「Akt1」或「PKB」中的為蛋白質之野生型及突變型形式。在一些實施例中，「Akt」或「Akt1」或「PKB」可指與Entrez Gene 207、OMIM 164730、UniProt P31749及/或RefSeq (蛋白質) NP_005154 (SEQ ID NO:5)相關之蛋白質。在一些實施例中，緊接在上文之參考數字可指截至本申請案之申請日期已知的蛋白質及相關核酸。在一些實施例中，「Akt」或「Akt1」或「PKB」可指野生型人類蛋白質。在一些實施例中，「Akt」或「Akt1」或「PKB」可指野

生型人類核酸。在一些實施例中，Akt為突變型Akt。在一些實施例中，突變型Akt與不與野生型Akt相關之疾病相關。在一些實施例中，Akt與野生型Akt相比可包括至少一個胺基酸突變(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30個突變或其中可導出之任何範圍)。在一些實施例中，Akt具有對應於參考編號GI: 62241011之蛋白質序列。在一些實施例中，Akt具有對應於RefSeq NP_005154.2 (SEQ ID NO:5)之蛋白質序列。

【0083】 依本文所用，術語「突變」表示對核酸及/或多肽的任何修飾，其引起核酸或多肽的變化。術語「突變」可以包括例如聚核苷酸中之單個或多個殘基的點突變、缺失或插入，其包括基因之蛋白質編碼區內產生的改變，以及蛋白質編碼序列(諸如(但不限於)調控或啟動子序列)外部區域中的改變，以及擴增及/或染色體斷裂或易位。

【0084】 提及一種細胞的「亞型」(例如$KRAS^{G12C}$亞型、$KRAS^{G12S}$亞型、$KRAS^{G12D}$亞型、$KRAS^{G12V}$亞型)意謂該細胞含有編碼指定類型之蛋白質中之變化的基因突變。舉例而言，歸類為「$KRAS^{G12C}$亞型」的細胞含有至少一個編碼胺基酸取代(位置12之甘胺酸被半胱胺酸取代(^{G12C}))的KRAS對偶基因；並且同樣，特定亞型(例如$KRAS^{G12D}$、$KRAS^{G12S}$及$KRAS^{G12V}$亞型)的其他細胞含有至少一個具有所示突變(例如分別為$KRAS^{G12D}$突變、$KRAS^{G12S}$突變或$KRAS^{G12V}$突變)的對偶基因。除非另外指出，否則本文中提及之所有胺基酸位置取代(諸如例如$KRAS^{G12C}$中之「^{G12C}」)對應於參考蛋白質之人類版本中之取代，亦即$KRAS^{G12C}$係指人類KRAS之位置12中的G→C取代。

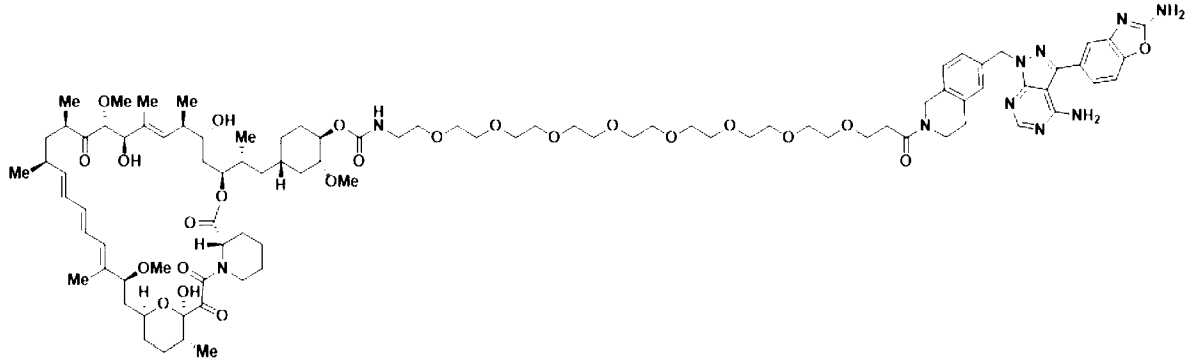
治療方法

【0085】 本發明提供一種治療由mTOR介導之疾病或病症之方法，其藉由向罹患或易罹患由mTOR介導之疾病或病症的個體投與一定劑量之mTOR抑制劑(例如，雙立體型mTOR抑制劑，諸如RMC-5552)來進行。

【0086】 在一些實施例中，該等方法包含投與mTOR抑制劑(例如，雙立體型mTOR抑制劑，例如RMC-5552)作為單藥療法。術語「單藥療法」係指一種治療方法，其包含向個體投與視情況呈醫藥組合物形式之單一治療劑。

【0087】 一些實施例係關於一種治療患有癌症之個體之方法，其藉由向該個體投與約3 mg/週至約25 mg/週之劑量的雙立體型mTOR抑制劑；

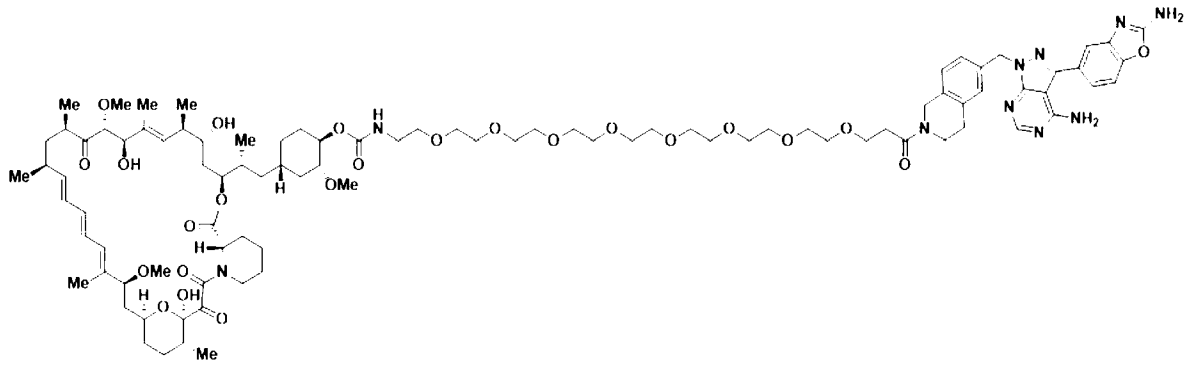
其中雙立體型mTOR抑制劑為



或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0088】 在一些實施例中，癌症為唾液腺癌且方法包含向個體投與約3 mg/週至約25 mg/週之劑量的雙立體型mTOR抑制劑；

其中雙立體型mTOR抑制劑為



或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0089】在一些實施例中，劑量為約4 mg/週至約25 mg/週、約4 mg/週至約20 mg/週、約4 mg/週至約16 mg/週、約4 mg/週至約14 mg/週、約4 mg/週至約12 mg/週、約4 mg/週至約10 mg/週、約4 mg/週至約9 mg/週、約4 mg/週至約8 mg/週、約4 mg/週至約7 mg/週、約4 mg/週至約6 mg/週、約5 mg/週至約25 mg/週、約5 mg/週至約20 mg/週、約5 mg/週至約16 mg/週、約5 mg/週至約14 mg/週、約5 mg/週至約12 mg/週、約5 mg/週至約10 mg/週、約5 mg/週至約9 mg/週、約5 mg/週至約8 mg/週、約5 mg/週至約7 mg/週、約5 mg/週至約6 mg/週、約6 mg/週至約25 mg/週、約6 mg/週至約20 mg/週、約6 mg/週至約16 mg/週、約6 mg/週至約14 mg/週、約6 mg/週至約12 mg/週、約6 mg/週至約10 mg/週、約6 mg/週至約9 mg/週、約6 mg/週至約8 mg/週、約6 mg/週至約7 mg/週、約7 mg/週至約25 mg/週、約7 mg/週至約20 mg/週、約7 mg/週至約16 mg/週、約7 mg/週至約14 mg/週、約7 mg/週至約12 mg/週、約6 mg/週至約10 mg/週、約7 mg/週至約9 mg/週、約7 mg/週至約8 mg/週、約8 mg/週至約25 mg/週、約8 mg/週至約20 mg/週、約8 mg/週至約16 mg/週、約8 mg/週至約14 mg/週、約8 mg/週至約12 mg/週、約8 mg/週至約10 mg/週、約9 mg/週至約25 mg/週、約9 mg/週至約20 mg/週、約9 mg/週至約

16 mg/週、約9 mg/週至約14 mg/週、約9 mg/週至約12 mg/週、約9 mg/週至約10 mg/週、約10 mg/週至約25 mg/週、約10 mg/週至約20 mg/週、約10 mg/週至約16 mg/週、約10 mg/週至約14 mg/週、約10 mg/週至約12 mg/週、約11 mg/週至約25 mg/週、約11 mg/週至約20 mg/週、約11 mg/週至約16 mg/週、約11 mg/週至約14 mg/週或約11 mg/週至約12 mg/週。

【0090】 在一些實施例中，劑量為約4 mg/週、約4.5 mg/週、約5 mg/週、約5.5 mg/週、約6 mg/週、約6.5 mg/週、約7 mg/週、約7.5 mg/週、約8 mg/週、約8.5 mg/週、約9 mg/週、約9.5 mg/週、約10 mg/週、約10.5 mg/週、約11 mg/週、約11.5 mg/週、約12 mg/週、約12.5 mg/週、約13 mg/週、約13.5 mg/週、約14 mg/週、約14.5 mg/週、約15 mg/週、約16 mg/週、約18 mg/週、約20 mg/週、約22 mg/週或約25 mg/週。

【0091】 出人意料地觀測到，1.6 mg/週至6 mg/週之劑量的雙立體型mTOR抑制劑(亦即，RMC-5552)展現暴露之劑量成比例的增加，而高於6 mg/週之劑量展現超過劑量成比例的增加。劑量成比例的增加通常在給藥方案中為較佳的，因為其提供對靶標暴露之較大控制且通常與所需藥物清除率相關聯。此等問題通常與高劑量需要保持平衡以在疾病治療中提供功效。因此，在一些實施例中，劑量處於或接近6 mg/週之劑量成比例的拐點(例如，約5 mg/週至約9 mg/週、約6 mg/週至約9 mg/週、約6 mg/週至約8 mg/週、約5 mg/週、約5.5 mg/週、約6 mg/週、約6.5 mg/週、約7 mg/週、約7.5 mg/週、約8 mg/週、約8.5 mg/週或約9 mg/週)。

【0092】 亦出人意料地觀測到，在高於約6 mg/週(例如，在6 mg/週至12 mg/週之間)之劑量下存在陡峭的劑量-反應關係。因此，在一些實施例中，使用高於約6 mg/週之劑量。在此等範圍內之劑量由於副作用(例如

黏膜炎)而可能為不耐受的。依本文所描述，他克莫司(例如他克莫司漱口水；參見以下他克莫司之擴展論述)出人意料地能夠減輕副作用且藉此能夠實現更高劑量。因此，在一些實施例中，高於約6 mg/週之劑量與他克莫司組合使用。

【0093】 在一些實施例中，起初在降低劑量之前使用高劑量(例如，大於約6 mg/週)。舉例而言，在一些實施例中，一週或數週投與高於約6 mg/週之劑量(亦即高於劑量成比例的增加的臨限值)，且之後為低於約6 mg/週之劑量(亦即接近或低於劑量成比例的增加的臨限值)。在一些實施例中，高劑量與低劑量之間存在中斷(例如1、2、3、4或5週)。在一些實施例中，第一段1、2、3、4或5週中之劑量高於後數週中之劑量。在一些實施例中，第一週中之劑量高於後數週中之劑量。

【0094】 在一些實施例中，第一段1、2、3、4或5週中之劑量為約6 mg/週至約25 mg/週、6 mg/週至約20 mg/週、6 mg/週至約16 mg/週、6 mg/週至約14 mg/週、約6 mg/週至約12 mg/週、約6 mg/週至約10 mg/週、約8 mg/週至約25 mg/週、約8 mg/週至約20 mg/週、約8 mg/週至約16 mg/週、約8 mg/週至約14 mg/週、約8 mg/週至約12 mg/週、約8 mg/週至約10 mg/週、約10 mg/週至約25 mg/週、約10 mg/週至約20 mg/週、約10 mg/週至約16 mg/週、約10 mg/週至約14 mg/週或約10 mg/週至約12 mg/週。在一些實施例中，第一段1、2、3、4或5週中之劑量為約10 mg/週至約12 mg/週。在一些實施例中，第一週中之劑量為約10 mg/週至約12 mg/週。

【0095】 在一些實施例中，第一段1、2、3、4或5週中之劑量為約6 mg/週、約6.5 mg/週、約7 mg/週、約7.5 mg/週、約8 mg/週、約8.5 mg/

週、約9 mg/週、約9.5 mg/週、約10 mg/週、約10.5 mg/週、約11 mg/週、約11.5 mg/週、約12 mg/週、約12.5 mg/週、約13 mg/週、約13.5 mg/週、約14 mg/週、約14.5 mg/週、約15 mg/週、約16 mg/週、約18 mg/週、約20 mg/週、約22 mg/週或約25 mg/週。在一些實施例中，第一段1、2、3、4或5週中之劑量為約10 mg/週。在一些實施例中，第一段1、2、3、4或5週中之劑量為約11 mg/週。在一些實施例中，第一段1、2、3、4或5週中之劑量為約12 mg/週。在一些實施例中，第一週中之劑量為約10 mg/週。在一些實施例中，第一週中之劑量為約11 mg/週。在一些實施例中，週劑量為約12 mg/週。

【0096】在一些實施例中，第一段1、2、3、4或5週中之劑量之後為無投藥之1、2、3、4或5週。在一些實施例中，第一週中之劑量之後為無投藥之1、2、3、4或5週。

【0097】在一些實施例中，在1、2、3、4、5、6、7、8、9或10週之後的劑量為約3 mg/週至約12 mg/週、約3 mg/週至約10 mg/週、約3 mg/週至約8 mg/週、約3 mg/週至約6 mg/週、約4 mg/週至約12 mg/週、約4 mg/週至約10 mg/週、約4 mg/週至約8 mg/週、約4 mg/週至約6 mg/週、約5 mg/週至約12 mg/週、約5 mg/週至約10 mg/週、約5 mg/週至約8 mg/週、約5 mg/週至約6 mg/週、約6 mg/週至約12 mg/週、約6 mg/週至約10 mg/週、約6 mg/週至約8 mg/週、約6 mg/週至約7 mg/週、約7 mg/週至約12 mg/週、約7 mg/週至約10 mg/週、約7 mg/週至約8 mg/週、約8 mg/週至約12 mg/週或約8 mg/週至約10 mg/週。在一些實施例中，在1、2、3、4、5、6、7、8、9或10週之後的劑量為約3 mg/週至約12 mg/週。

【0098】在一些實施例中，在1、2、3、4、5、6、7、8、9或10週

之後的劑量為約3 mg/週、約3.5 mg/週、約4 mg/週、約4.5 mg/週、約5 mg/週、約5.5 mg/週、約6 mg/週、約6.5 mg/週、約7 mg/週、約7.5 mg/週、約8 mg/週、約8.5 mg/週、約9 mg/週、約9.5 mg/週或約10 mg/週。在一些實施例中，在1、2、3、4、5、6、7、8、9或10週之後的劑量為約6 mg/週。

【0099】舉例而言，在一些實施例中，第一段1、2、3、4或5週中之劑量為約6 mg/週、約6.5 mg/週、約7 mg/週、約7.5 mg/週、約8 mg/週、約8.5 mg/週、約9 mg/週、約9.5 mg/週、約10 mg/週、約10.5 mg/週、約11 mg/週、約11.5 mg/週、約12 mg/週、約12.5 mg/週、約13 mg/週、約13.5 mg/週、約14 mg/週、約14.5 mg/週、約15 mg/週、約16 mg/週、約18 mg/週、約20 mg/週、約22 mg/週或約25 mg/週；

之後為無投藥的0、1、2、3、4或5週；

之後為以下之劑量：約3 mg/週至約12 mg/週、約3 mg/週至約10 mg/週、約3 mg/週至約8 mg/週、約3 mg/週至約6 mg/週、約4 mg/週至約12 mg/週、約4 mg/週至約10 mg/週、約4 mg/週至約8 mg/週、約4 mg/週至約6 mg/週、約5 mg/週至約12 mg/週、約5 mg/週至約10 mg/週、約5 mg/週至約8 mg/週、約5 mg/週至約6 mg/週、約6 mg/週至約12 mg/週、約6 mg/週至約10 mg/週、約6 mg/週至約8 mg/週、約6 mg/週至約7 mg/週、約7 mg/週至約12 mg/週、約7 mg/週至約10 mg/週、約7 mg/週至約8 mg/週、約8 mg/週至約12 mg/週或約8 mg/週至約10 mg/週。

【0100】亦舉例而言，在一些實施例中，第一段1、2、3、4或5週中之劑量為約6 mg/週至約25 mg/週、6 mg/週至約20 mg/週、6 mg/週至約16 mg/週、6 mg/週至約14 mg/週、約6 mg/週至約12 mg/週、約6 mg/

週至約10 mg/週、約8 mg/週至約25 mg/週、約8 mg/週至約20 mg/週、約8 mg/週至約16 mg/週、約8 mg/週至約14 mg/週、約8 mg/週至約12 mg/週、約8 mg/週至約10 mg/週、約10 mg/週至約25 mg/週、約10 mg/週至約20 mg/週、約10 mg/週至約16 mg/週、約10 mg/週至約14 mg/週或約10 mg/週至約12 mg/週；

之後為無投藥的0、1、2、3、4或5週；

之後為以下之劑量：約3 mg/週、約3.5 mg/週、約4 mg/週、約4.5 mg/週、約5 mg/週、約5.5 mg/週、約6 mg/週、約6.5 mg/週、約7 mg/週、約7.5 mg/週、約8 mg/週、約8.5 mg/週、約9 mg/週、約9.5 mg/週或約10 mg/週。

【0101】 在一些實施例中，在投與較低劑量之若干(例如1、2、3、4或5)週之後，可存在另一投與中斷(例如0、1、2、3、4或5週無投藥)及/或劑量之另一降低。在一些實施例中，此後為更多中斷及/或減少劑量。在一些實施例中，劑量在治療過程中逐漸降低。在一些實施例中，劑量每1、2、3、4或5週降低約1 mg/週、約2 mg/週、約3 mg/週、約4 mg/週、約5 mg/週或約6 mg/週。在一些實施例中，各劑量降低之間存在投與中斷。

【0102】 所揭示之化合物或組合物之投與可經由治療劑之任何投與模式實現。此等模式可包括全身性或局部投與，諸如經口、經鼻、非經腸、經皮、皮下、經陰道、頰內、經直腸、局部、鞘內或顱內投與模式。

【0103】 在一些實施例中，投與可包括向個體經口投與，以栓劑、局部接觸、靜脈內、非經腸、腹膜內、肌肉內、病灶內、鞘內、顱內、鼻內或皮下投與形式投與，或向個體植入緩慢釋放裝置，例如微型滲透泵。

投與可藉由任何途徑，包括非經腸及經黏膜(例如，頰內、舌下、經齶、經牙齦、經鼻、經陰道、經直腸或經皮)。非經腸投與包括例如靜脈內、肌肉內、小動脈內、皮內、皮下、腹膜內、室內及顱內。其他遞送模式包括但不限於使用脂質體調配物、靜脈內輸注、經皮貼片等。本發明之組合物可藉由以下方式遞送：經皮，藉由局部途徑，及藉由作為敷藥棒、溶液、懸浮液、乳液、凝膠、乳膏、軟膏、糊劑、凍膠、塗料、散劑及氣溶膠之調配物。口服製劑包括適合於患者攝入的錠劑、丸劑、散劑、糖衣藥丸、膠囊、液體、口含錠、扁囊劑、凝膠、糖漿、漿液、懸浮液等。固體形式製劑包括散劑、錠劑、丸劑、膠囊、扁囊劑、栓劑及可分散顆粒劑。液體形式製劑包括溶液、懸浮液及乳液，例如水或水/丙二醇溶液。本發明之組合物可另外包括提供持續釋放及/或舒適度之組分。該等組分包括高分子量陰離子型偽黏膜(mucomimetic)聚合物、膠凝化多醣及細粉狀藥物載劑基質。此等組分更詳細地論述在美國專利第4,911,920號；第5,403,841號；第5,212,162號；及第4,861,760號中。此等專利之全部內容出於所有目的以全文引用之方式併入本文中。本發明之組合物亦可以微球體形式遞送以用於在體內緩慢釋放。舉例而言，微球體可經由皮內注射在皮下緩慢釋放之含藥物微球體來投與(參見Rao, J. Biomater Set Polym. Ed. 7:623-645, 1995)；以可生物降解及可注射凝膠調配物形式來投與(參見例如Gao Pharm. Res. 12:857-863, 1995)；或以用於經口投與之微球體形式來投與(參見例如Eyles, J. Pharm. Pharmacol. 49:669-674, 1997)。在另一實施例中，本發明之組合物之調配物可藉由使用與細胞膜融合的脂質體遞送或亦即藉由採用附著至脂質體之受體配體內飲，該等受體配體結合於細胞之表面膜蛋白受體而產生內飲作用。藉由使用脂質體，尤其在脂質

體表面攜帶對靶標細胞具有特異性之受體配體或以其他方式優先導引至特定器官之情況下，吾人可將mTOR抑制劑之遞送活體內聚焦至靶標細胞中。(參見例如Al-Muhammed, J. Microencapsul. 13:293-306, 1996；Chonn, Curr. Opin. Biotechnol. 6:698-708, 1995；Ostro, Am. J. Hosp. Pharm. 46: 1576-1587, 1989)。在一些實施例中，mTOR抑制劑(例如，雙立體型mTOR抑制劑，例如RMC-5552)由奈米粒子遞送。

【0104】視預期投與模式而定，mTOR抑制劑(例如，雙立體型mTOR抑制劑，例如RMC-5552)可呈固體、半固體或液體劑型，諸如(例如)可注射劑、錠劑、栓劑、丸劑、定時釋放膠囊、酏劑、酊劑、乳液、糖漿、散劑、液體、懸浮液或其類似物，其有時呈單位劑量且符合習知醫藥實踐。同樣，mTOR抑制劑(例如，雙立體型mTOR抑制劑，例如RMC-5552)可以靜脈內(推注及輸注兩者)、腹膜內、鞘內、皮下及肌肉內形式投與，且所有使用形式均為熟習醫藥技術者所熟知。

【0105】說明性醫藥組合物為包含mTOR抑制劑(例如，雙立體型mTOR抑制劑，例如RMC-5552)及醫藥學上可接受之載劑的錠劑及明膠膠囊，諸如a)稀釋劑，例如純化水、三酸甘油酯油(諸如氫化或部分氫化植物油或其混合物)、玉米油、橄欖油、葵花油、紅花油、魚油(諸如EPA或DHA)或其酯或三酸甘油酯或其混合物、ω-3脂肪酸或其衍生物、乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露醇、山梨糖醇、纖維素、鈉、糖精、葡萄糖及/或甘胺酸；b)潤滑劑，例如二氧化矽、滑石、硬脂酸、其鎂鹽或鈣鹽、油酸鈉、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、苯甲酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉及/或聚乙二醇；亦對於錠劑而言；c)黏合劑，例如矽酸鎂鋁、澱粉糊、明膠、黃蓍、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、碳酸鎂、天然糖(諸如葡萄糖或β-乳糖)、玉米

甜味劑、天然及合成膠(諸如阿拉伯膠、黃蓍或海藻酸鈉)、蠟及/或聚乙烯吡咯啶酮(必要時)；d)崩解劑，例如澱粉、瓊脂、甲基纖維素、膨潤土、三仙膠、褐藻酸或其鈉鹽或發泡混合物；e)吸收劑、著色劑、調味劑及甜味劑；f)乳化劑或分散劑，諸如Tween 80、拉巴索(Labrasol)、HPMC、DOSS、己醯基909、拉巴法克(labrafac)、拉巴菲(labrafil)、油酸甘油酯(peceol)、transcutol、卡普MCM (capmul MCM)、卡普PG-12、卡普特(captex) 355、月桂酸聚乙二醇甘油酯(gelucire)、維生素E TGPS或其他可接受之乳化劑；及/或g)增強化合物吸收之藥劑，諸如環糊精、羥丙基-環糊精、PEG400、PEG200。

【0106】 依本文所使用，術語「載劑」涵蓋載劑、賦形劑及稀釋劑，且意謂涉及將醫藥劑自個體之一個器官或身體部分攜載或輸送至另一器官或身體部分的材料、組合物或媒劑，諸如液體或固體填充劑、稀釋劑、賦形劑、溶劑或封裝材料。賦形劑應基於所需劑型之相容性及釋放概況特性而選擇。例示性載劑材料包括例如黏合劑、懸浮劑、崩解劑、填充劑、界面活性劑、增溶劑、穩定劑、潤滑劑、濕潤劑、稀釋劑、噴霧乾燥分散劑及其類似物。

【0107】 術語「醫藥學上相容之載劑材料」可包含例如阿拉伯膠、明膠、膠態二氧化矽、甘油磷酸鈣、乳酸鈣、麥芽糊精、甘油、矽酸鎂、酪蛋白鈉、大豆卵磷脂、氯化鈉、磷酸三鈣、磷酸二鉀、硬脂醯基乳酸鈉、角叉菜膠、單甘油酯、二甘油酯、預膠凝化澱粉及其類似物。參見例如Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences,* Mack Publishing Co., Easton, Pa. 1975。

【0108】 液體，尤其可注射組合物可例如藉由溶解、分散等製備。

舉例而言，mTOR抑制劑(例如，雙立體型mTOR抑制劑，例如RMC-5552)溶解於醫藥學上可接受之溶劑(諸如(例如)水、鹽水、右旋糖水溶液、甘油、乙醇及其類似物)中或與其混合，藉此形成可注射等張溶液或懸浮液。諸如白蛋白、乳糜微粒粒子或血清蛋白之蛋白質可用於溶解mTOR抑制劑(例如，雙立體型mTOR抑制劑，例如RMC-5552)。

【0109】 mTOR抑制劑(例如，雙立體型mTOR抑制劑，例如RMC-5552)亦可調配為栓劑，其可由脂肪乳液或懸浮液；使用聚伸烷基二醇，諸如丙二醇作為載劑製備。

【0110】 mTOR抑制劑(例如，雙立體型mTOR抑制劑，例如RMC-5552)亦可以脂質體遞送系統，諸如單層小囊泡、單層大囊泡及多層囊泡形式投與。脂質體可由多種磷脂(含有膽固醇、十八胺或磷脂醯膽鹼)形成。在一些實施例中，脂質組分膜用藥物水溶液水合，以形成囊封藥物之脂質層，如例如美國專利第5,262,564號中所描述，其內容以引用之方式併入本文中。

【0111】 mTOR抑制劑(例如，雙立體型mTOR抑制劑，例如RMC-5552)亦可藉由使用與所揭示之化合物偶合之單株抗體作為個別載劑來遞送。所揭示之化合物亦可與作為可靶向藥物載劑之可溶性聚合物偶合。此類聚合物可包括經棕櫚醯基殘基取代之聚乙烯吡咯啶酮、哌喃共聚物、聚羥丙基甲基丙烯醯胺-酚、聚羥乙基天冬胺醯基醯胺酚或聚氧化乙烯聚離胺酸。此外，所揭示化合物可與一類適用於實現藥物之控制釋放之生物可降解聚合物偶合，該等聚合物例如聚乳酸、聚ε己內酯、聚羥基丁酸、聚原酸酯、聚縮醛、聚二氫哌喃、聚氰基丙烯酸酯及水凝膠之交聯或兩性嵌段共聚物。在一個實施例中，所揭示化合物並不共價鍵結至聚合物，例如

聚羧酸聚合物或聚丙烯酸酯。

【0112】 非經腸可注射投與通常用於皮下、肌肉內或靜脈內注射及輸注。可注射劑可以習知形式製備，呈液體溶液或懸浮液或適用於在注射前溶解於液體中之固體形式。

【0113】 在一些實施例中，劑量經由靜脈內(「IV」)輸注投與。在一些實施例中，劑量經約0.5小時至約2小時、經約0.5小時至約1.5小時、經約0.5小時至約1小時、經約1小時至約2小時或經約1小時至約1.5小時投與。在一些實施例中，劑量經約0.5小時、約1小時、約1.5小時或約2小時投與。在一些實施例中，劑量經約1小時投與。

【0114】 在一些實施例中，劑量為約4 mg/週至約25 mg/週、約4 mg/週至約14 mg/週、約4 mg/週至約12 mg/週、約5 mg/週至約25 mg/週、約5 mg/週至約14 mg/週、約5 mg/週至約12 mg/週、約5 mg/週至約10 mg/週、約6 mg/週至約25 mg/週、約6 mg/週至約14 mg/週、約6 mg/週至約12 mg/週、約6 mg/週至約9 mg/週、約6 mg/週至約8 mg/週、約7 mg/週至約25 mg/週、約7 mg/週至約14 mg/週、約7 mg/週至約12 mg/週、約7 mg/週至約8 mg/週、約8 mg/週至約25 mg/週、約8 mg/週至約14 mg/週、約8 mg/週至約12 mg/週或約8 mg/週至約10 mg/週，且劑量經約0.5小時至約2小時、經約0.5小時至約1.5小時、經約0.5小時至約1小時、經約1小時至約2小時或經約1小時至約1.5小時投與。在一些實施例中，劑量為約3 mg/週至約25 mg/週且經約0.5小時至約2小時投與。

【0115】 在一些實施例中，劑量為約4 mg/週至約25 mg/週、約4 mg/週至約14 mg/週、約4 mg/週至約12 mg/週、約5 mg/週至約25 mg/週、約5 mg/週至約14 mg/週、約5 mg/週至約12 mg/週、約5 mg/週至約

10 mg/週、約6 mg/週至約25 mg/週、約6 mg/週至約14 mg/週、約6 mg/週至約12 mg/週、約6 mg/週至約9 mg/週、約6 mg/週至約8 mg/週、約7 mg/週至約25 mg/週、約7 mg/週至約14 mg/週、約7 mg/週至約12 mg/週、約7 mg/週至約8 mg/週、約8 mg/週至約25 mg/週、約8 mg/週至約14 mg/週、約8 mg/週至約12 mg/週或約8 mg/週至約10 mg/週，且劑量經約0.5小時、約1小時、約1.5小時或約2小時投與。在一些實施例中，劑量為約3 mg/週至約25 mg/週且經約1小時投與。

【0116】在一些實施例中，劑量為約4 mg/週、約4.5 mg/週、約5 mg/週、約5.5 mg/週、約6 mg/週、約6.5 mg/週、約7 mg/週、約7.5 mg/週、約8 mg/週、約8.5 mg/週、約9 mg/週、約9.5 mg/週、約10 mg/週、約10.5 mg/週、約11 mg/週、約11.5 mg/週、約12 mg/週、約12.5 mg/週、約13 mg/週、約13.5 mg/週、約14 mg/週、約14.5 mg/週、約15 mg/週、約16 mg/週、約18 mg/週、約20 mg/週、約22 mg/週或約25 mg/週，且經約0.5小時至約2小時、經約0.5小時至約1.5小時、經約0.5小時至約1小時、經約1小時至約2小時或經約1小時至約1.5小時投與。在一些實施例中，劑量為約6 mg/週或約8 mg/週且經約0.5小時至約2小時投與。

【0117】在一些實施例中，劑量為約4 mg/週、約4.5 mg/週、約5 mg/週、約5.5 mg/週、約6 mg/週、約6.5 mg/週、約7 mg/週、約7.5 mg/週、約8 mg/週、約8.5 mg/週、約9 mg/週、約9.5 mg/週、約10 mg/週、約10.5 mg/週、約11 mg/週、約11.5 mg/週、約12 mg/週、約12.5 mg/週、約13 mg/週、約13.5 mg/週、約14 mg/週、約14.5 mg/週、約15 mg/週、約16 mg/週、約18 mg/週、約20 mg/週、約22 mg/週或約25 mg/週，且經約0.5小時、約1小時、約1.5小時或約2小時投與。在一些實施例中，

劑量為約6 mg/週或約8 mg/週且經約1小時投與。

【0118】 在一些實施例中，劑量每週投與一次。舉例而言，在一些實施例中，約3 mg/週至約25 mg/週之劑量經由每週一次IV輸注投與。在一些實施例中，約6 mg/週或約8 mg/週之劑量經由每週一次IV輸注投與。在一些實施例中，劑量經約0.5小時至約2小時每週投與一次。在一些實施例中，劑量每週經約1小時投與一次。

【0119】 在一些實施例中，劑量經多次每週投與(例如多次IV輸注)投與。經多次每週投與進行投與之mTOR抑制劑(例如，雙立體型mTOR抑制劑，例如RMC-5552)之總和為該劑量。在一些實施例中，劑量經每週兩次、每週三次或每週四次投與。舉例而言，在一些實施例中，約3 mg/週至約25 mg/週之劑量經每週兩次或每週三次IV輸注投與。在一些實施例中，約6 mg/週或約8 mg/週之劑量經每週兩次或每週三次IV輸注投與。在一些實施例中，劑量每週兩次或每週三次經約0.5小時至約2小時投與。在一些實施例中，劑量每週兩次或每週三次經每次約0.5小時至約1小時之IV輸注投與。

【0120】 依本文所用，術語「個體」涵蓋哺乳動物及非哺乳動物。哺乳動物之實例包括但不限於哺乳綱之任何成員：人類、非人類靈長類動物，諸如黑猩猩及其他猿及猴物種；農畜，諸如牛、馬、綿羊、山羊、豬；家畜，諸如兔、狗及貓；實驗室動物，包括嚙齒動物，諸如大鼠、小鼠及天竺鼠以及其類似動物。非哺乳動物之實例包括(但不限於)鳥、魚及其類似動物。在一些實施例中，個體為人類。

【0121】 「患者」為哺乳動物，例如人類、小鼠、大鼠、天竺鼠、犬、貓、馬、牛、豬或非人類靈長類動物，諸如猴、黑猩猩、狒狒或恆河

猴。「患者」包括人類及動物兩者。

不良事件

【0122】 與許多癌症藥物治療相關之挑戰為向個體投與足量藥物而不會在個體中誘發不可耐受之副作用。出人意料地，已發現，向個體提供及/或投與漱口水(例如他克莫司漱口水)及/或向個體口腔提供及/或投與冰結合mTOR抑制劑(諸如雙立體型mTOR抑制劑(例如RMC-5552)及立體異位mTOR抑制劑(例如依維莫司、西羅莫司及nab-西羅莫司))提供投與較高劑量及/或引起副作用之降低的能力。

【0123】 在一些實施例中，本發明之方法治療及/或預防與投與mTOR抑制劑(例如，RMC-5552、依維莫司、西羅莫司及nab-西羅莫司)相關的一或多種副作用。此類副作用包括(但不限於)貧血、噁心、黏膜炎(例如口炎)、嘔吐、腹瀉、疲乏、食慾下降、低鈉血症、高血糖症、頭痛、呼吸困難及皮疹。

【0124】 舉例而言，使用依下文所描述之溶液(例如漱口水)及/或冰片，可投與一定劑量之mTOR抑制劑(例如RMC-5552、依維莫司、西羅莫司及nab-西羅莫司)而不誘發不可耐受之口炎及/或黏膜炎。

【0125】 依本文所用，黏膜炎係指黏膜內襯消化道之發炎及/或潰瘍，通常為疼痛。黏膜炎通常視為針對癌症之化學療法及放射療法治療之不良作用。黏膜炎可發生於沿胃腸道之任何地方，但口腔黏膜炎尤其常見且係指發生於口腔中之發炎及潰瘍。鑒於口腔黏膜炎之盛行率，有時術語「黏膜炎」係用於指「口腔黏膜炎」。口腔黏膜炎亦稱為口炎。

【0126】 在一些實施例中，該等方法進一步包含向個體提供及/或投與溶液(例如漱口水)及/或向個體之口腔提供及/或投與冰。在一些實施例

中，當採用溶液(例如，漱口水)及/或冰時，與不採用溶液及/或冰時相比，個體耐受較高劑量之mTOR抑制劑(例如，RMC-5552、依維莫司、西羅莫司及nab-西羅莫司)。

【0127】在一些實施例中，採用溶液(例如漱口水)及/或冰在投與mTOR抑制劑(例如，雙立體型mTOR抑制劑，例如RMC-5552)之前進行。在一些實施例中，雙立體型mTOR抑制劑(例如，RMC-5552)之劑量為約6 mg/週至約25 mg/週、6 mg/週至約20 mg/週、6 mg/週至約16 mg/週、6 mg/週至約14 mg/週、約6 mg/週至約12 mg/週、約6 mg/週至約10 mg/週、約8 mg/週至約25 mg/週、約8 mg/週至約20 mg/週、約8 mg/週至約16 mg/週、約8 mg/週至約14 mg/週、約8 mg/週至約12 mg/週、約8 mg/週至約10 mg/週、約10 mg/週至約25 mg/週、約10 mg/週至約20 mg/週、約10 mg/週至約16 mg/週、約10 mg/週至約14 mg/週或約10 mg/週至約12 mg/週。在一些實施例中，劑量為約10 mg/週至約12 mg/週。在一些實施例中，劑量為約10 mg/週至約12 mg/週。在一些實施例中，劑量為約10.5 mg/週、約11 mg/週、約11.5 mg/週、約12 mg/週、約12.5 mg/週、約13 mg/週、約13.5 mg/週、約14 mg/週、約14.5 mg/週、約15 mg/週、約16 mg/週、約18 mg/週、約20 mg/週、約22 mg/週或約25 mg/週。在一些實施例中，劑量為約10 mg/週。在一些實施例中，劑量為約11 mg/週。在一些實施例中，劑量為約12 mg/週。在一些實施例中，劑量為約10 mg/週。在一些實施例中，劑量為約11 mg/週。在一些實施例中，劑量為約12 mg/週。

【0128】在一些實施例中，本發明之方法進一步包含向個體投與地塞米松(dexamethasone)溶液(例如漱口水)。

【0129】在一些實施例中，地塞米松溶液(例如漱口水)包含約0.1 mg/5 mL至約1 mg/5 mL、約0.5 mg/5 mL至約5 mg/5 mL或約0.5 mg/5 mL至約20 mg/5 mL地塞米松。在一些實施例中，地塞米松溶液(例如漱口水)包含約0.5 mg/5 mL、約1 mg/5 mL、約5 mg/5 mL、約10 mg/5 mL或約20 mg/5 mL地塞米松。在一些實施例中，地塞米松溶液(例如漱口水)包含約0.5 mg/5 mL地塞米松。

【0130】在一些實施例中，向個體投與約2.5 mL、約5 mL或約10 mL地塞米松溶液(例如漱口水)。在一些實施例中，向個體投與約2.5 mL地塞米松溶液(例如漱口水)。在一些實施例中，地塞米松溶液(例如漱口水)每天投與1、2、3或4次。

【0131】在一些實施例中，本發明之方法進一步包含向個體投與他克莫司。舉例而言，在一些實施例中，他克莫司以凝膠形式或以軟膏形式(例如以0.1%或以0.03%軟膏形式)、以溶液(例如漱口水)形式或以錠劑、丸劑或膠囊形式投與。在不受任何理論束縛之情況下，咸信他克莫司具有以下之附加益處：在與本文所揭示之雙立體型mTOR抑制劑(例如RMC-5552)相同的結合位點處直接結合至mTORC1複合物，阻斷兩個結合位點中之一者，或在立體異位mTOR抑制劑(例如依維莫司、西羅莫司及nab-西羅莫司)之情況下，咸信他克莫司有益地與立體異位mTOR抑制劑競爭呈現蛋白結合(例如FKBP12)，藉此選擇性地降低mTOR抑制劑抑制已與他克莫司接觸之個體組織中之mTOR信號傳導且因此減輕該組織中mTOR抑制劑誘導之不良事件的功效。

【0132】在一些實施例中，該等方法進一步包含向個體投與他克莫司溶液(例如漱口水)。在一些實施例中，他克莫司溶液(例如漱口水)包含

約0.1 mg/mL至約1 mg/mL他克莫司。在一些實施例中，他克莫司溶液(例如漱口水)包含約0.1 mg/mL、約0.5 mg/mL、約1 mg/mL、約5 mg/mL、約10 mg/mL或約20 mg/mL溶液(例如漱口水)。在一些實施例中，他克莫司溶液(例如漱口水)包含約0.5 mg/mL他克莫司。在一些實施例中，他克莫司溶液(例如漱口水)包含約0.1 mg/mL他克莫司。

【0133】 在一些實施例中，向個體投與約2.5 mL、約5 mL或約10 mL他克莫司溶液(例如漱口水)。在一些實施例中，向個體投與約2.5 mL他克莫司溶液(例如漱口水)。在一些實施例中，他克莫司溶液(例如漱口水)每天投與1、2、3或4次。在一些實施例中，他克莫司溶液(例如漱口水)在投與mTOR抑制劑(例如，雙立體型mTOR抑制劑，諸如RMC-5552)當天或恰好在投與mTOR抑制劑(例如RMC-5552)之前投與。在一些實施例中，在IV輸注當天或恰好在IV輸注之前投與他克莫司溶液(例如漱口水)。在一些實施例中，僅在投與mTOR抑制劑(例如，RMC-5552)當天或僅恰好在投與mTOR抑制劑(例如，RMC-5552)之前投與他克莫司溶液(例如，漱口水)。在一些實施例中，僅在IV輸注當天或僅恰好在IV輸注之前投與他克莫司溶液(例如漱口水)。

【0134】 在一些實施例中，該方法進一步包含向個體投與組合溶液(例如漱口水)，其中組合溶液(例如漱口水)包含地塞米松及他克莫司。

【0135】 在一些實施例中，組合溶液(例如，漱口水)包含約0.1 mg/5 mL至約1 mg/5 mL、約0.5 mg/5 mL至約5 mg/5 mL或約0.5 mg/5 mL至約20 mg/5 mL地塞米松。在一些實施例中，地塞米松溶液(例如漱口水)包含約0.5 mg/5 mL、約1 mg/5 mL、約5 mg/5 mL、約10 mg/5 mL或約20 mg/5 mL地塞米松。在一些實施例中，組合溶液(例如漱口水)包含約0.5

mg/5 mL地塞米松。

【0136】在一些實施例中，組合溶液(例如漱口水)包含約0.1 mg/mL至約1 mg/mL他克莫司。在一些實施例中，組合溶液(例如漱口水)包含約0.1 mg/mL、約0.5 mg/mL、約1 mg/mL、約5 mg/mL、約10 mg/mL或約20 mg/mL他克莫司。在一些實施例中，組合溶液(例如漱口水)包含約0.5 mg/mL他克莫司。在一些實施例中，組合溶液(例如漱口水)包含約0.1 mg/mL他克莫司。

【0137】在一些實施例中，向個體投與約2.5 mL組合溶液(例如漱口水)。在一些實施例中，組合溶液(例如漱口水)每天投與1、2、3或4次。在一些實施例中，組合溶液(例如漱口水)在投與mTOR抑制劑(例如，雙立體型mTOR抑制劑，例如RMC-5552)當天或恰好在投與mTOR抑制劑(例如，雙立體型mTOR抑制劑，例如RMC-5552)之前投與。在一些實施例中，在IV輸注當天或恰好在IV輸注之前投與組合溶液(例如漱口水)。在一些實施例中，組合溶液(例如，漱口水)僅在投與mTOR抑制劑(例如，雙立體型mTOR抑制劑，例如RMC-5552)當天或僅恰好在投與mTOR抑制劑(例如，雙立體型mTOR抑制劑，例如RMC-5552)之前投與。在一些實施例中，組合溶液(例如，漱口水)僅在IV輸注當天或僅恰好在mTOR抑制劑(例如，雙立體型mTOR抑制劑，例如RMC-5552) IV輸注之前投與。

【0138】在一些實施例中，治療患有癌症之個體的方法進一步包含向個體之口腔提供及/或投與冰。在投與mTOR抑制劑(例如，雙立體型mTOR抑制劑，諸如RMC-5552)之前，在投與mTOR抑制劑(例如，RMC-5552)時，在投與mTOR抑制劑(例如，RMC-5552)之後或前述之某一組合，可施加冰。在一些實施例中，在投與mTOR抑制劑(例如，RMC-

5552)之前施加冰約1至約60分鐘、約1至約30分鐘或約1至約10分鐘，或在投與mTOR抑制劑(例如，RMC-5552)之前施加冰約1分鐘、約5分鐘、約10分鐘、約15分鐘、約20分鐘、約30分鐘或約60分鐘。在一些實施例中，在投與mTOR抑制劑(例如RMC-5552)期間施加冰。在一些實施例中，在投與mTOR抑制劑(例如，RMC-5552)之後施加冰約1至約60分鐘、約1至約30分鐘或約1至約10分鐘，或在投與mTOR抑制劑(例如，RMC-5552)之後，施加冰約1分鐘、約5分鐘、約10分鐘、約15分鐘、約20分鐘、約30分鐘或約60分鐘。在一些實施例中，在投與mTOR抑制劑(例如，RMC-5552)之前施加冰約10分鐘，在投與mTOR抑制劑(例如，RMC-5552)期間施加冰，且在投與mTOR抑制劑(例如，RMC-5552)之後施加冰約10分鐘。在一些實施例中，在IV輸注之前施加冰約1至約60分鐘、約1至約30分鐘或約1至約10分鐘，或在IV輸注之前施加冰約1分鐘、約5分鐘、約10分鐘、約15分鐘、約20分鐘、約30分鐘或約60分鐘。在一些實施例中，在IV輸注期間施加冰。在一些實施例中，在IV輸注之後施加冰約1至約60分鐘、約1至約30分鐘或約1至約10分鐘，或在IV輸注之後施加冰約1分鐘、約5分鐘、約10分鐘、約15分鐘、約20分鐘、約30分鐘或約60分鐘。在一些實施例中，在IV輸注之前施加冰約10分鐘，在IV輸注期間施加冰，且在IV輸注之後施加冰約10分鐘。

【0139】 在一些實施例中，本發明係針對一種治療或預防有需要之個體之黏膜炎(例如，口炎)之方法，該方法包含投與有效量之他克莫司(例如，他克莫司溶液，諸如他克莫司漱口水)。在一些實施例中，黏膜炎(例如，口炎)與投與mTOR抑制劑(例如，RMC-5552、依維莫司、西羅莫司及nab-西羅莫司)相關。在一些實施例中，有需要之個體正經歷、已經

歷或將經歷mTOR抑制劑(例如，RMC-5552、依維莫司、西羅莫司及nab-西羅莫司)之治療。在一些實施例中，他克莫司以凝膠形式或以軟膏形式(例如以0.1%或以0.03%軟膏形式)、以溶液(例如漱口水)形式或以錠劑、丸劑或膠囊形式投與。在一些實施例中，他克莫司以他克莫司溶液(例如漱口水)形式向個體投與。在一些實施例中，他克莫司溶液(例如漱口水)包含約0.1 mg/mL至約1 mg/mL他克莫司。在一些實施例中，他克莫司溶液(例如漱口水)包含約0.1 mg/mL、約0.5 mg/mL、約1 mg/mL、約5 mg/mL、約10 mg/mL或約20 mg/mL溶液(例如漱口水)。在一些實施例中，他克莫司溶液(例如漱口水)包含約0.5 mg/mL他克莫司。在一些實施例中，他克莫司溶液(例如漱口水)包含約0.1 mg/mL他克莫司。在一些實施例中，向個體投與約2.5 mL、約5 mL或約10 mL他克莫司溶液(例如漱口水)。在一些實施例中，向個體投與約2.5 mL他克莫司溶液(例如漱口水)。在一些實施例中，他克莫司溶液(例如漱口水)每天投與1、2、3或4次。在一些實施例中，在投與mTOR抑制劑(例如RMC-5552、依維莫司、西羅莫司及nab-西羅莫司)當天或恰好在投與mTOR抑制劑(例如RMC-5552、依維莫司、西羅莫司及nab-西羅莫司)之前投與他克莫司溶液(例如漱口水)。在一些實施例中，在IV輸注當天或恰好在IV輸注之前投與他克莫司溶液(例如漱口水)。在一些實施例中，僅在投與mTOR抑制劑(例如，RMC-5552、依維莫司、西羅莫司及nab-西羅莫司)當天或僅恰好在投與mTOR抑制劑(例如，RMC-5552、依維莫司、西羅莫司及nab-西羅莫司)之前投與他克莫司溶液(例如，漱口水)。在一些實施例中，僅在IV輸注當天或僅恰好在IV輸注之前投與他克莫司溶液(例如漱口水)。

組合療法

【0140】 在一些方法中，mTOR抑制劑(例如，雙立體型mTOR抑制劑，諸如RMC-5552)與一或多種額外治療劑組合使用。在此等實施例中，一或多種額外治療劑之劑量可自其標準劑量(亦即當其單獨投與時)降低。

【0141】 術語「組合療法」係指一種治療方法，其包含向個體投與至少兩種治療劑，視情況呈一或多種醫藥組合物形式。當以組合療法使用時，mTOR抑制劑(例如，雙立體型mTOR抑制劑，例如RMC-5552)可與一或多種治療劑同時或分開投與。此組合投與可包括同時投與呈同一劑型之mTOR抑制劑(例如，雙立體型mTOR抑制劑，例如RMC-5552)及一或多種治療劑，以各別劑型同時投與及各別投與。亦即，mTOR抑制劑(例如，雙立體型mTOR抑制劑，例如RMC-5552)及本文中所描述之一或多種治療劑中之任一者可一起調配於同一劑型中且同時投與。可替代地，mTOR抑制劑(例如，雙立體型mTOR抑制劑，例如RMC-5552)及一或多種治療劑可處於同時投與之各別調配物中。在另一替代方案中，可投與mTOR抑制劑(例如，雙立體型mTOR抑制劑，例如RMC-5552)且繼之投與一或多種治療劑，或反之亦然。在各別投與方案之一些實施例中，mTOR抑制劑(例如，雙立體型mTOR抑制劑，例如RMC-5552)及一或多種治療劑相隔幾分鐘、或相隔幾小時或相隔幾天投與。

【0142】 在一些實施例中，mTOR抑制劑(例如，雙立體型mTOR抑制劑，例如RMC-5552)及一或多種額外治療劑同時或按任一次序依序投與。可緊接在一或多種額外治療劑之前或之後，在一或多種額外治療劑之前或之後至多1小時、至多2小時、至多3小時、至多4小時、至多5小時、至多6小時、至多7小時、至多8小時、至多9小時、至多10小時、至多11

小時、至多12小時、至多13小時、14小時、至多16小時、至多17小時、至多18小時、至多19小時、至多20小時、至多21小時、至多22小時、至多23小時、至多24小時或至多1-7、1-14、1-21或1-30天投與mTOR抑制劑(例如，雙立體型mTOR抑制劑，例如RMC-5552)。

【0143】 額外治療劑可以有效量投與。額外治療劑可以治療有效量投與。在一些實施例中，例如歸因於組合兩種或更多種治療劑之累加或協同效應，額外治療劑中之一或多者在用於組合療法中時之有效量可比在其用作單藥療法時之相同治療劑之治療量低。

【0144】 當與化合物結合使用時，術語「有效量」或「治療有效量」係指提供所需生物學結果的化合物之足夠量。結果可為減輕及/或緩解疾病之病徵、症狀或病因，或生物系統之任何其他所需改變。舉例而言，用於一或多種額外治療劑之醫療用途的「有效量」為提供疾病之臨床上顯著減輕所需之一或多種額外治療劑的量。

【0145】 在一些實施例中，該等方法包括投與一或多種額外治療劑。在一些實施例中，該等方法包括投與治療有效量之額外治療劑。在一些實施例中，額外治療劑為抗癌劑。在一些實施例中，額外治療劑為免疫治療劑。在一些實施例中，額外治療劑為免疫腫瘤劑。在一些實施例中，額外治療劑為抗自體免疫疾病劑。在一些實施例中，額外治療劑為抗炎性疾病劑。在一些實施例中，額外治療劑為抗神經退化性疾病劑。在一些實施例中，額外治療劑為抗代謝疾病劑。在一些實施例中，額外治療劑為抗心血管疾病劑。在一些實施例中，額外治療劑為抗老化劑。在一些實施例中，額外治療劑為長壽劑(longevity agent)。在一些實施例中，額外治療劑為用於治療或預防移植排斥反應之藥劑。在一些實施例中，額外治療劑

為用於治療或預防真菌感染之藥劑。在一些實施例中，額外治療劑為免疫系統抑制因子。在一些實施例中，額外治療劑為mTOR調節劑。在一些實施例中，額外治療劑為mTOR抑制劑。在一些實施例中，額外治療劑為活性位點mTOR抑制劑。在一些實施例中，額外治療劑為雷帕黴素。在一些實施例中，額外治療劑為雷帕黴素類似物。在一些實施例中，額外治療劑為mTOR路徑抑制劑。在一些實施例中，額外治療劑為CDK4/6抑制劑或抗PD1/PD-L1 PI3K抑制劑。在一些實施例中，額外治療劑為RAS抑制劑。

【0146】在一些實施例中，組合療法中之一或多種額外治療劑包括類固醇。適合的類固醇可包括(但不限於) 21-乙醯氧基妊烯醇酮(21-acetoxypregnenolone)、阿氯米松(alclometasone)、阿爾孕酮(algestone)、安西奈德(amcinonide)、倍氯米松(beclomethasone)、倍他米松(betamethasone)、布地奈德(budesonide)、氯潑尼松(chloroprednisone)、倍氯松(clobetasol)、氯可托龍(clocortolone)、氯潑尼醇(cloprednol)、皮質酮(corticosterone)、可的松(cortisone)、可的伐唑(cortivazol)、地夫可特(deflazacort)、地奈德(desonide)、去羥米松(desoximetasone)、地塞米松(dexamethasone)、二氟拉松(diflorasone)、二氟可龍(diflucortolone)、雙氟潑尼酯(difuprednate)、甘草次酸(enoxolone)、氟紮可特(fluazacort)、氟氯奈德(fiucloronide)、氟米松(flumethasone)、氟尼縮松(flunisolide)、丙酮化氟新龍(fluocinolone acetonide)、氟西奈德(fluocinonide)、氟可丁丁酯(fluocortin butyl)、氟可龍(fluocortolone)、氟米龍(fluorometholone)、乙酸氟培龍(fluperolone acetate)、乙酸氟潑尼定(fluprednidene acetate)、氟潑尼龍

(fluprednisolone)、氟氫縮松(flurandrenolide)、丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)、氟甲醯龍(formocortal)、哈西奈德(halcinonide)、丙酸鹵貝他索(halobetasol propionate)、鹵米松(halometasone)、氫皮質酮(hydrocortisone)、氯替潑諾(loteprednol etabonate)、馬潑尼酮(mazipredone)、甲羥松(medrysone)、甲普賴松(meprednisone)、甲基普賴蘇穠(methylprednisolone)、糠酸莫美他松(mometasone furoate)、帕拉米松(paramethasone)、潑尼卡酯(prednicarbate)、普賴蘇穠(prednisolone)、25-二乙胺基乙酸普賴蘇穠、普賴蘇穠磷酸鈉、普賴松(prednisone)、潑尼松龍戊酸酯(prednival)、潑尼立定(prednylidene)、利美索龍(rimexolone)、替可的松(tixocortol)、曲安西龍(triamcinolone)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)、苯曲安奈德(triamcinolone benetonide)、己曲安奈德(triamcinolone hexacetonide)及其鹽或衍生物。

【0147】 可與mTOR抑制劑(例如，RMC-5552)一起用於組合療法中之治療劑的其他實例包括以下專利中所述之化合物：美國專利第6,258,812號、第6,630,500號、第6,515,004號、第6,713,485號、第5,521,184號、第5,770,599號、第5,747,498號、第5,990,141號、第6,235,764號及第8,623,885號；及國際專利申請案WO01/37820、WO01/32651、WO02/68406、WO02/66470、WO02/55501、WO04/05279、WO04/07481、WO04/07458、WO04/09784、WO02/59110、WO99/45009、WO00/59509、WO99/61422、WO00/12089及WO00/02871。

【0148】 治療劑可為用於治療癌症或其相關症狀的生物製劑(例如細胞介素(例如干擾素或介白素，諸如IL-2))。在一些實施例中，生物製劑為

促效靶標刺激抗癌反應或拮抗重要的癌症抗原之基於免疫球蛋白的生物製劑，例如單株抗體(例如人源化抗體、完全人類抗體、Fc融合蛋白或其功能片段)。亦包括抗體-藥物結合物。

【0149】 治療劑可為T細胞檢查點抑制劑。在一些實施例中，檢查點抑制劑為抑制性抗體(例如單特異性抗體，諸如單株抗體)。抗體可為例如人源化或完全人類抗體。在一些實施例中，檢查點抑制劑為融合蛋白，例如Fc-受體融合蛋白。在一些實施例中，檢查點抑制劑為與檢查點蛋白質相互作用之藥劑，諸如抗體。在一些實施例中，檢查點抑制劑為與檢查點蛋白質之配體相互作用的藥劑，諸如抗體。在一些實施例中，檢查點抑制劑為CTLA-4抑制劑(例如抑制性抗體或小分子抑制劑) (例如抗CTLA-4抗體或融合蛋白)。在一些實施例中，檢查點抑制劑為PD-1抑制劑或拮抗劑(例如抑制性抗體或小分子抑制劑)。在一些實施例中，檢查點抑制劑為PDL-1抑制劑或拮抗劑(例如抑制性抗體或小分子抑制劑)。在一些實施例中，檢查點抑制劑為PDL-2抑制劑或拮抗劑(例如抑制性抗體或Fc融合物或小分子抑制劑) (例如PDL-2/Ig融合蛋白)。在一些實施例中，檢查點抑制劑為B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD160、CGEN-15049、CHK 1、CHK2、A2aR、B-7家族配體或其組合之抑制劑或拮抗劑(例如抑制性抗體或小分子抑制劑)。在一些實施例中，檢查點抑制劑為帕博利珠單抗(pembrolizumab)、納武單抗(nivolumab)、PDR001 (NVS)、REGN2810 (Sanofi/Regeneron)、PD-L1抗體(諸如例如阿維魯單抗(avelumab)、德瓦魯單抗(durvalumab)、阿替利珠單抗(atezolizumab)、皮立珠單抗(pidilizumab)、JNJ-63723283 (JNJ)、BGB-A317 (BeiGene & Celgene))，或Preusser, M. 等人(2015)

Nat. Rev. Neurol.中所揭示之檢查點抑制劑，包括(但不限於)伊匹單抗(ipilimumab)、曲美單抗(tremelimumab)、納武單抗、帕博利珠單抗、AMP224、AMP514/MEDI0680、BMS936559、MEDI4736、MPDL3280A、MSB0010718C、BMS986016、IMP321、利瑞魯單抗(lirilumab)、IPH2101、1-7F9及KW-6002。

【0150】治療劑可為抗TIGIT抗體，諸如MBSA43、BMS-986207、MK-7684、COM902、AB154、MTIG7192A或OMP-313M32(艾替利單抗(etigilimab))。

【0151】治療劑可為治療癌症或其相關症狀之藥劑(例如細胞毒性劑、非肽小分子，或適用於治療癌症或其相關症狀之其他化合物，統稱為「抗癌劑」)。抗癌劑可為例如化學治療劑或靶向治療劑。

【0152】抗癌劑包括有絲分裂抑制劑、嵌入抗生素、生長因子抑制劑、細胞週期抑制劑、酶、拓樸異構酶抑制劑、生物反應調節劑、烷基化劑、抗代謝物、葉酸類似物、嘧啶類似物、嘌呤類似物及相關抑制劑、長春花生物鹼、表鬼臼毒素(epipodophyllotoxin)、抗生素、L-天冬醯胺酶、拓樸異構酶抑制劑、干擾素、鉑配位錯合物、經蒽二酮取代之脲、甲基肼衍生物、腎上腺皮質抑制劑、腎上腺皮質類固醇、孕激素、雌激素、抗雌激素、雄激素、抗雄激素及促性腺激素釋放激素類似物。其他抗癌劑包括甲醯四氫葉酸(LV)、伊里諾坎(irenotecan)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、卡培他濱(capecitabine)、紫杉醇(paclitaxel)及多西他賽(doxetaxel)。在一些實施例中，一或多種額外治療劑包括兩種或更多種抗癌劑。兩種或更多種抗癌劑可以混合物形式使用，以組合形式投與或分開投與。組合抗癌劑之適合的給藥方案為此項技術中已知的且描述於例如Saltz等人, *Proc.*

Am. Soc. Clin. Oncol. 18:233a (1999)及Douillard等人, *Lancet* 355(9209):1041-1047 (2000)中。

【0153】可用於本文所描述之組合療法中的抗癌劑之其他非限制性實例包括Gleevec® (甲磺酸伊馬替尼(Imatinib Mesylate))；Kyprolis® (卡非佐米(carfilzomib))；Velcade® (硼替佐米(bortezomib))；Casodex (比卡魯胺(bicalutamide))；Iressa® (吉非替尼(gefitinib))；烷基化劑，諸如噻替派(thiotepa)及環磷醯胺(cyclosphosphamide)；磺酸烷基酯，諸如白消安(busulfan)、英丙舒凡(improsulfan)及哌泊舒凡(piposulfan)；氮丙啶，諸如苯唑多巴(benzodopa)、卡波醌(carboquone)、米特多巴(meturedopa)及尤利多巴(uredopa)；乙烯亞胺及甲基三聚氰胺，包括六甲蜜胺(altretamine)、三伸乙基蜜胺(triethylenemelamine)、三伸乙基磷醯胺(triethylenephosphoramide)、三伸乙基硫代磷醯胺(triethiylenethiophosphoramide)及三羥甲基蜜胺(trimethylolomelamine)；乙醯精寧(acetogenins)(尤其是布拉他辛(bullatacin)及布拉他辛酮(bullatacinone))；喜樹鹼(包括合成類似物拓朴替康(topotecan))；苔蘚蟲素(bryostatin)；海洋抑素(callystatin)；CC-1065 (包括其合成類似物阿多來新(adozelesin)、卡折來新(carzelesin)及比折來新(bizelesin))；念珠藻素(cryptophycins)(特定言之，念珠藻素1及念珠藻素8)；海兔毒素(dolastatin)；倍癌黴素(duocarmycin)(包括合成類似物KW-2189及CB1-TM1)；艾榴素(eleutherobin)；水鬼蕉鹼(pancratistatin)；沙考地汀A (sarcodictyin A)；海綿抑素(spongistatin)；氮芥，諸如苯丁酸氮芥(chlorambucil)、萘氮芥(chlornaphazine)、氯磷醯胺(cholophosphamide)、雌氮芥(estramustine)、異環磷醯胺

(ifosfamide)、甲氮芥(mechlorethamine)、甲氮芥氧化物鹽酸鹽、美法侖(melphalan)、新恩比興(novembichin)、芬司特瑞(phenesterine)、潑尼氮芥(prednimustine)、曲洛磷胺(trofosfamide)、尿嘧啶氮芥(uracil mustard)；亞硝基脲，諸如卡莫司汀(carmustine)、氯脲菌素(chlorozotocin)、福莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)及雷莫司汀(ranimustine)；抗生素，諸如烯二炔抗生素(例如卡奇黴素(calicheamicin)，諸如卡奇黴素γll及卡奇黴素ωll (參見例如*Agnew, Chem. Intl. Ed Engl.* 33:183-186 (1994))；達內黴素(dynemicin)，諸如達內黴素A；雙膦酸鹽，諸如氯屈膦酸鹽(clodronate)；埃斯培拉黴素(esperamicin)；新抑癌蛋白發色團及相關色蛋白烯二炔抗生素發色團、阿克拉黴素(aclacinomysin)、放線菌素(actinomycin)、安麴黴素(authramycin)、偶氮絲胺酸(azaserine)、博來黴素(bleomycin)、放線菌素C、卡奇黴素(calicheamicin)、卡拉比辛(carabicin)、卡米諾黴素(caminomycin)、洋紅黴素(carminomycin)、嗜癌菌素(carzinophilin)、色黴素(chromomycin)、放線菌素(dactinomycin)、道諾黴素(daunorubicin)、地托比星(detorubicin)、6-重氮-5-側氧基-L-正白胺酸、阿德力黴素(adriamycin) (小紅莓(doxorubicin))、嗎啉基-小紅莓、氰基嗎啉基-小紅莓、2-吡咯啉基-小紅莓、去氧小紅莓、表柔比星(epirubicin)、依索比星(esorubicin)、艾達黴素(idarubicin)、麻西羅黴素(marcellomycin)、絲裂黴素(mitomycin)(諸如絲裂黴素C)、黴酚酸(mycophenolic acid)、諾加黴素(nogalamycin)、橄欖黴素(olivomycin)、培洛黴素(peplomycin)、潑非黴素(porfiromycin)、嘌呤黴素(puromycin)、奎那黴素(quelamycin)、羅多比星(rodorubicin)、鏈黑菌素

(streptonigrin)、鏈脲黴素(streptozocin)、殺結核菌素(tubercidin)、烏苯美司(ubenimex)、淨司他汀(zinostatin)、佐柔比星(zorubicin)；抗代謝物，諸如甲胺喋呤(methotrexate)及5-氟尿嘧啶(5-FU)；葉酸類似物，諸如迪諾特寧(denopterin)、蝶羅呤(pteropterin)、曲美沙特(trimetrexate)；嘌呤類似物，諸如氟達拉賓(fludarabine)、6-巰基嘌呤、硫咪嘌呤(thiamiprine)、硫鳥嘌呤(thioguanine)；嘧啶類似物，諸如安西他濱(ancitabine)、氮雜胞苷(azacitidine)、6-氮雜尿苷(6-azauridine)、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、雙去氧尿苷(dideoxyuridine)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、依諾他濱(enocitabine)、氟尿苷(floxuridine)；雄激素，諸如卡魯睾酮(calusterone)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、環硫雄醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)、睾內酯(testolactone)；抗腎上腺，諸如胺魯米特(aminoglutethimide)、米托坦(mitotane)、曲洛司坦(trilostane)；葉酸補充劑，諸如亞葉酸(frolinic acid)；醋葡醛內酯(aceglatone)；醛磷醯胺糖苷(aldophosphamide glycoside)；胺基乙醯丙酸(aminolevulinic acid)；恩尿嘧啶(eniluracil)；安吖啶(amsacrine)；貝斯布西(bestrabucil)；比生群(bisantrene)；艾達曲克(edatraxate)；得弗伐胺(defofamine)；地美可辛(demecolcine)；地吖醌(diaziquone)；艾福米辛(elfomithine)；依利醋銨(elliptinium acetate)；埃博黴素，諸如埃博黴素B；依託格魯(etoglucid)；硝酸鎵；羥基脲(hydroxyurea)；蘑菇多醣(lentinan)；氯尼達明(lonidamine)；類美登素(諸如美登素及安絲菌素(ansamitocin))；丙脒腙(mitoguazone)；米托蒽醌(mitoxantrone)；莫哌達醇(mopidamol)；二胺硝吖啶(nitracrine)；噴司他丁(pentostatin)；蛋氨氮芥(phenamet)；吡柔比星(pirarubicin)；洛索

蒽醌(losoxantrone)；鬼臼酸(podophyllinic acid)；2-乙基醯肼；丙卡巴肼(procarbazine)；PSK®多醣錯合物(JHS Natural Products，Eugene, OR)；雷佐生(razoxane)；根瘤菌素(rhizoxin)；西佐喃(sizofiran)；鍺螺胺(spirogermanium)；細交鏈孢菌酮酸(tenuazonic acid)；三亞胺醌(triaziquone)；2,2',2''-三氯三乙胺；單端孢黴烯(trichothecene)，諸如T-2毒素、弗納庫林A (verracurin A)、桿孢菌素A及蛇形菌素(anguidine)；胺基甲酸乙酯；長春地辛(vindesine)；達卡巴嗪(dacarbazine)；甘露醇氮芥(mannomustine)；二溴甘露醇(mitobronitol)；二溴衛矛醇(mitolactol)；哌泊溴烷(pipobroman)；加西托星(gacytosine)；阿拉伯糖苷(arabinoside) (「Ara-C」)；環磷醯胺；噻替派(thiotepa)；紫杉烷類(taxoids)，例如Taxol® (紫杉醇(paclitaxel))、Abraxane® (克列莫佛(cremophor)-游離、紫杉醇之經白蛋白工程改造的奈米粒子調配物)及Taxotere® (多西他賽(doxetaxel))；苯丁酸氮芥(chloranbucil)；他莫昔芬(tamoxifen) (Nolvadex™)；雷洛昔芬(raloxifene)；芳香酶抑制性4(5)-咪唑；4-羥基他莫昔芬；曲沃昔芬(trioxifene)；雷洛昔芬(keoxifene)；LY 117018；奧那司酮(onapristone)；托瑞米芬(toremifene) (Fareston®)；氟他胺(flutamide)、尼魯米特(nilutamide)、比卡魯胺(bicalutamide)、亮丙立德(leuprolide)、戈舍瑞林(goserelin)；苯丁酸氮芥；Gemzar®吉西他濱(gemcitabine)；6-硫代鳥嘌呤；巰基嘌呤；鉑配位錯合物，諸如順鉑、奧沙利鉑及卡鉑；長春鹼(vinblastine)；鉑；依託泊苷(etoposide)(VP-16)；異環磷醯胺；米托蒽醌(mitoxantrone)；長春新鹼(vincristine)；Navelbine® (長春瑞濱(vinorelbine))；諾安托(novantrone)；替尼泊甙(teniposide)；依達曲沙(edatrexate)；道諾黴素(daunomycin)；胺基喋

吟；伊班膦酸鹽(ibandronate)；伊立替康(例如，CPT-11)；拓樸異構酶抑制劑RFS 2000；二氟甲基鳥胺酸(DMFO)；類視黃素，諸如視黃酸；埃斯波黴素(esperamicin)；卡培他濱(capecitabine) (例如，Xeloda®)；及以上中之任一者的醫藥學上可接受之鹽。

【0154】可用於本文中所揭示之組合療法中的抗癌劑之額外非限制性實例包括曲妥珠單抗(trastuzumab)(Herceptin®)、貝伐單抗(bevacizumab)(Avastin®)、西妥昔單抗(cetuximab)(Erbitux®)、利妥昔單抗(rituximab)(Rituxan®)、Taxol®、Arimidex®、ABVD、勒樸鹼(avicine)、阿巴伏單抗(abagovomab)、吖啶甲醯胺(acridine carboxamide)、阿達木單抗(adecatumumab)、17-N-烯丙基胺基-17-去甲氧基格爾德黴素(demethoxygeldanamycin)、艾法雷啶(alpharadin)、阿昔迪布(alvocidib)、3-胺基吡啶-2-甲醛硫半卡巴腙(thiosemicarbazone)、胺萘非特(amonafide)、蒽二酮(anthracenedione)、抗CD22免疫毒素、抗腫瘤藥(例如細胞週期非特異性抗贅生性藥劑及本文所述之其他抗腫瘤藥)、抗腫瘤發生草本植物、阿帕茲醌(apaziquone)、阿替莫德(atiprimod)、硫唑嘌呤(azathioprine)、貝洛替康(belotecan)、苯達莫司汀(bendamustine)、BIBW 2992、比立考達(biricodar)、布洛利辛(brostallicin)、苔蘚蟲素(bryostatin)、丁硫胺酸磺醯亞胺(buthionine sulfoximine)、CBV (化學療法)、花萼海綿誘癌素(calyculin)、二氯乙酸、迪斯德莫來(discodermolide)、依沙黴素(elsamitrucin)、依諾他濱(enocitabine)、艾瑞布林(eribulin)、依昔替康(exatecan)、依昔舒林(exisulind)、氟魯吉喏(ferruginol)、佛羅得辛(forodesine)、磷雌酚(fosfestrol)、ICE化學治療方案、IT-101、伊美克(imexon)、咪喹莫特

(imiquimod)、吲哚并咔唑、伊洛福芬(irofulven)、拉尼喹達(laniquidar)、拉洛他賽(larotaxel)、來那度胺(lenalidomide)、胺甲硫蒽酮(lucanthone)、勒托替康(lurtotecan)、馬磷醯胺(mafosfamide)、米托唑胺(mitozolomide)、萘氧啶(nafoxidine)、奈達鉑(nedaplatin)、奧拉帕尼(olaparib)、奧他賽(ortataxel)、PAC-1、木瓜、匹蒽醌(pixantrone)、蛋白酶體抑制劑、蝴蝶黴素(rebeccamycin)、雷西莫特(resiquimod)、盧比替康(rubitecan)、SN-38、鹽孢菌醯胺A (salinosporamide A)、沙帕他濱(sapacitabine)、斯坦福V (Stanford V)、苦馬豆素(swainsonine)、他拉泊芬(talaporfin)、塔利奎達(tariquidar)、替加氟-尿嘧啶(tegafur-uracil)、特莫多(temodar)、替司他賽(tesetaxel)、四硝酸三鉑、參(2-氯乙基)胺、曲沙他濱(troxacitabine)、烏拉莫司汀(uramustine)、瓦迪美占(vadimezan)、長春氟寧(vinflunine)、ZD6126及唑蘇達(zosuquidar)。

【0155】可用於本文所描述之組合療法中的抗癌劑之其他非限制性實例包括天然產物，諸如長春花生物鹼(例如長春鹼、長春新鹼及長春瑞濱)、表鬼臼毒素(例如依託泊苷及替尼泊苷)、抗生素(例如放線菌素(放線菌素D)、道諾黴素及艾達黴素)、蒽環黴素、米托蒽醌、博來黴素、普卡黴素(plicamycin)(光神黴素(mithramycin))、絲裂黴素(mitomycin)、酶(例如L-天冬醯胺酶，其使L-天冬醯胺發生全身性代謝且消滅不具有合成其自身天冬醯胺之能力的細胞)、抗血小板藥劑，抗增殖/抗有絲分裂烷基化劑，諸如氮芥(例如甲氮芥、環磷醯胺及類似物、美法侖，及苯丁酸氮芥)、乙烯亞胺及甲基三聚氰胺(例如六甲蜜胺及噻替派)、CDK抑制劑(例如CDK4/6抑制劑，諸如阿貝西尼(abemaciclib)、瑞博西尼(ribociclib)、帕博西尼(palbociclib)；塞利希布(seliciclib)、UCN-01、P1446A-05、

PD-0332991、地納利布(dinaciclib)、P27-00、AT-7519、RGB286638及SCH727965)、磺酸烷基酯(例如白消安(busulfan))、亞硝基脲(例如卡莫司汀(carmustine)(BCNU)及類似物，及鏈脲菌素)、三氮烯-達卡巴嗪(trazenes-dacarbazinine)(DTIC)，抗增殖/抗有絲分裂抗代謝物，諸如葉酸類似物、嘧啶類似物(例如氟尿嘧啶、氟尿苷及阿糖胞苷)、嘌呤類似物及相關抑制劑(例如巰基嘌呤(mercaptopurine)、硫鳥嘌呤(thioguanine)、噴司他汀(pentostatin)及2-氯去氧腺苷)、芳香酶抑制劑(例如阿那曲唑(anastrozole)、依西美坦(exemestane)及來曲唑(letrozole))，及鉑配位錯合物(例如順鉑及卡鉑)、丙卡巴肼(procarbazine)、羥脲、米托坦、胺魯米特、組蛋白去乙醯基酶(HDAC)抑制劑(例如曲古黴素(trichostatin)、丁酸鈉、艾普丹(apicidan)、辛二醯基苯胺異羥肟酸、伏林司他(vorinostat)、LBH 589、羅米地辛(romidepsin)、ACY-1215及帕諾司他(panobinostat))、KSP(Eg5)抑制劑(例如Array 520)、DNA結合劑(例如Zalypsis®)，PI3K抑制劑，諸如PI3K δ抑制劑(例如GS-1101及TGR-1202)、PI3K δ及γ抑制劑(例如CAL-130)、考班昔布(copanlisib)、艾培昔布(alpelisib)及艾德昔布(idelalisib)；多激酶抑制劑(例如TG02及索拉非尼(sorafenib))、激素(例如雌激素)及激素促效劑，諸如黃體生成激素釋放激素(LHRH)促效劑(例如戈舍瑞林(goserelin)、亮丙立德(leuprolide)及曲普瑞林(triptorelin))、BAFF中和抗體(例如LY2127399)、IKK抑制劑、p38MAPK抑制劑、抗IL-6 (例如CNT0328)、端粒酶抑制劑(例如GRN 163L)、極光激酶(aurora kinase)抑制劑(例如MLN8237)、細胞表面單株抗體(例如抗CD38 (HUMAX-CD38)、抗CS1 (例如埃羅妥珠單抗(elotuzumab))、HSP90抑制劑(例如17 AAG及KOS 953)、P13K/Akt抑制

劑(例如哌立福新(perifosine))、Akt抑制劑(例如GSK-2141795)、PKC抑制劑(例如恩紮妥林(enzastaurin))、FTI (例如Zarnestra™)、抗CD138 (例如BT062)、Torcl/2特異性激酶抑制劑(例如INK128)、ER/UPR靶向劑(例如MKC-3946)、cFMS抑制劑(例如ARRY-382)、JAK1/2抑制劑(例如CYT387)、PARP抑制劑(例如奧拉帕尼(olaparib)及維利帕尼(veliparib)(ABT-888))及BCL-2拮抗劑。

【0156】在一些實施例中，抗癌劑係選自甲基二(氯乙基)胺、喜樹鹼、異環磷醯胺、他莫昔芬、雷洛昔芬、吉西他濱、Navelbine®、索拉非尼或前述之任何類似物或衍生物變體。

【0157】在一些實施例中，抗癌劑為HER2抑制劑。HER2抑制劑之非限制性實例包括單株抗體，諸如曲妥珠單抗(Herceptin®)及帕妥珠單抗(pertuzumab)(Perjeta®)；小分子酪胺酸激酶抑制劑，諸如吉非替尼(gefitinib)(Iressa®)、厄洛替尼(erlotinib)(Tarceva®)、匹力替尼(pilitinib)、CP-654577、CP-724714、卡奈替尼(canertinib)(CI 1033)、HKI-272、拉帕替尼(lapatinib)(GW-572016；Tykerb®)、PKI-166、AEE788、BMS-599626、HKI-357、BIBW 2992、ARRY-334543及JNJ-26483327。

【0158】在一些實施例中，抗癌劑為ALK抑制劑。ALK抑制劑之非限制性實例包括色瑞替尼(ceritinib)、TAE-684 (NVP-TAE694)、PF02341066 (克卓替尼(crizotinib)或1066)、艾樂替尼(alectinib)；布加替尼(brigatinib)；恩曲替尼(entrectinib)；恩莎替尼(ensartinib) (X-396)；勞拉替尼(lorlatinib)；ASP3026；CEP-37440；4SC-203；TL-398；PLB1003；TSR-011；CT-707；TPX-0005及AP26113。ALK激酶抑制劑

之額外實例描述於WO05016894之實例3-39中。

【0159】在一些實施例中，抗癌劑為受體酪胺酸激酶(RTK)/生長因子受體之下游成員之抑制劑(例如SHP2抑制劑(例如SHP099、TNO155、RMC-4550、RMC-4630、JAB-3068、JAB-3312、RLY-1971、ERAS-601或BBP-398)、SOS1抑制劑(例如BI-1701963、BI-3406或RMC-5845)、Raf抑制劑、MEK抑制劑、ERK抑制劑、PI3K抑制劑、PTEN抑制劑或AKT抑制劑。在一些實施例中，抗癌劑為JAB-3312。

【0160】在一些實施例中，可與mTOR抑制劑(例如，雙立體型mTOR抑制劑，例如RMC-5552)組合之治療劑為MAP激酶(MAPK)路徑抑制劑(或「MAPK抑制劑」)。MAPK抑制劑包括(但不限於) Cancers (Basel) 2015年9月; 7(3): 1758-1784中所描述之一或多種MAPK抑制劑。舉例而言，MAPK抑制劑可選自以下中之一或多者：曲美替尼(trametinib)、比美替尼(binimetinib)、司美替尼(selumetinib)、考比替尼(cobimetinib)、LErafAON (NeoPharm)、ISIS 5132；維羅非尼(vemurafenib)、匹瑪舍替(pimasertib)、TAK733、RO4987655 (CH4987655)；CI-1040；PD-0325901；CH5126766；MAP855；AZD6244；瑞法美替尼(refametinib) (RDEA 119/BAY 86-9766)；GDC-0973/XL581；AZD8330 (ARRY-424704/ARRY-704)；RO5126766 (Roche，描述於PLoS One. 2014年11月25日;9(11)中)；及GSK1120212 (或JTP-74057，描述於Clin Cancer Res. 2011年3月1日;17(5):989-1000中)。MAPK抑制劑可為PLX8394、LXH254、GDC-5573或LY3009120。

【0161】在一些實施例中，抗癌劑為RAS-RAF-ERK或PI3K-AKT-TOR或PI3K-AKT信號傳導路徑之干擾劑或抑制劑。PI3K/AKT抑制劑可

包括(但不限於) Cancers (Basel) 2015年9月; 7(3): 1758-1784中所述之一或多種PI3K/AKT抑制劑。舉例而言，PI3K/AKT抑制劑可選自以下中之一或多者：NVP-BEZ235；BGT226；XL765/SAR245409；SF1126；GDC-0980；PI-103；PF-04691502；PKI-587；GSK2126458。

【0162】 在一些實施例中，抗癌劑為PD-1或PD-L1拮抗劑。

【0163】 在一些實施例中，額外治療劑包括ALK抑制劑、HER2抑制劑、EGFR抑制劑、IGF-1R抑制劑、MEK抑制劑、PI3K抑制劑、AKT抑制劑、TOR抑制劑、MCL-1抑制劑、BCL-2抑制劑、SHP2抑制劑、蛋白酶體抑制劑及免疫療法。在一些實施例中，治療劑可為泛RTK抑制劑，諸如阿法替尼(afatinib)。

【0164】 IGF-1R抑制劑包括林斯替尼(linsitinib)或其醫藥學上可接受之鹽。

【0165】 EGFR抑制劑包括(但不限於)小分子拮抗劑、抗體抑制劑，或特定反義核苷酸或siRNA。EGFR之適用抗體抑制劑包括西妥昔單抗(cetuximab) (Erbitux®)、帕尼單抗(panitumumab) (Vectibix®)、紮魯姆單抗(zalutumumab)、尼妥珠單抗(nimotuzumab)及馬妥珠單抗(matuzumab)。基於抗體之其他EGFR抑制劑包括可部分或完全阻斷EGFR被其天然配體活化的任何抗EGFR抗體或抗體片段。基於抗體之EGFR抑制劑之非限制性實例包括在以下中所描述之彼等：Modjtahedi等人, Br. J. Cancer 1993, 67:247-253；Teramoto等人, Cancer 1996, 77:639-645；Goldstein等人, Clin. Cancer Res. 1995, 1:1311-1318；Huang等人, 1999, Cancer Res. 15:59(8):1935-40；及Yang等人, Cancer Res.1999, 59:1236-1243。EGFR抑制劑可為單株抗體Mab E7.6.3 (Yang，1999同前文獻)、或

Mab C225 (ATCC寄存編號HB-8508)或具有其結合特異性之抗體或抗體片段。

【0166】EGFR之小分子拮抗劑包括吉非替尼(gefitinib) (Iressa®)、厄洛替尼(erlotinib) (Tarceva®)及拉帕替尼(lapatinib) (TykerB®)。參見例如Yan等人, Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in Oncology Therapeutic Antibody Development, BioTechniques 2005, 39(4):565-8；及Paez等人, EGFR Mutations in Lung Cancer Correlation with Clinical Response to Gefitinib Therapy, Science 2004, 304(5676):1497-500。在一些實施例中，EGFR抑制劑為奧希替尼(osimertinib)(Tagrisso®)。小分子EGFR抑制劑之其他非限制性實例包括以下專利公開案中所述之任一種EGFR抑制劑及此類EGFR抑制劑之所有醫藥學上可接受之鹽：EP 0520722；EP 0566226；WO96/33980；美國專利 第5,747,498號 ；WO96/30347；EP 0787772；WO97/30034；WO97/30044；WO97/38994；WO97/49688；EP 837063；WO98/02434；WO97/38983；WO95/19774；WO95/19970；WO97/13771；WO98/02437；WO98/02438；WO97/32881；DE 19629652；WO98/33798；WO97/32880；WO97/32880；EP 682027；WO97/02266；WO97/27199；WO98/07726；WO97/34895；WO96/31510；WO98/14449；WO98/14450；WO98/14451；WO95/09847；WO97/19065；WO98/17662；美國專利第5,789,427號；美國專利第5,650,415號；美國專利第5,656,643號；WO99/35146；WO99/35132；WO99/07701；及WO92/20642。小分子EGFR抑制劑之其他非限制性實例包括Traxler等人, Exp. Opin. Ther. Patents 1998, 8(12):1599-1625中所述之任一種EGFR抑制劑。

【0167】 MEK抑制劑包括(但不限於)匹瑪舍替、司美替尼、考比替尼(Cotellic®)、曲美替尼(Mekinist®)及比美替尼(Mektovi®)。在一些實施例中，MEK抑制劑靶向MEK突變，該MEK突變為選自D67N、P124L、P124S及L177V之I類MEK1突變。在一些實施例中，MEK突變為選自ΔE51-Q58、ΔF53-Q58、E203K、L177M、C121S、F53L、K57E、Q56P及K57N之II類MEK1突變。

【0168】 PI3K抑制劑包括(但不限於)渥曼青黴素(wortmannin)；WO06/044453中所述的17-羥基渥曼青黴素類似物；4-[2-(1H-吲唑-4-基)-6-[[4-(甲基磺醯基)哌啡-1-基]甲基]噻吩[3,2-d]嘧啶-4-基]嗎啉(亦已知為皮克昔布(pictilisib)或GDC-0941，且描述於WO09/036082及WO09/055730中)；2-甲基-2-[4-[3-甲基-2-側氧基-8-(喹啉-3-基)-2,3-二氫咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]苯基]丙腈(亦已知為BEZ 235或NVP-BEZ 235，且描述於WO06/122806中)；(S)-1-(4-((2-(2-胺基嘧啶-5-基)-7-甲基-4-嗎啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)哌啡-1-基)-2-羥基丙-1-酮(描述於WO08/070740中)；LY294002 (2-(4-嗎啉基)-8-苯基-4H-1-苯并哌喃-4-酮(獲自Axon Medchem)；PI 103鹽酸鹽(3-[4-(4-嗎啉基吡啶并-[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-2-基]苯酚鹽酸鹽(獲自Axon Medchem)；PIK 75 (2-甲基-5-硝基-2-[(6-溴吡啶[1,2-a]吡啶-3-基)亞甲基]-1-甲基肼-苯磺酸單鹽酸鹽)(獲自Axon Medchem)；PIK 90 (N-(7,8-二甲氧基-2,3-二氫-咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)-菸鹼醯胺(獲自Axon Medchem)；AS-252424 (5-[1-[5-(4-氟-2-羥基-苯基)-呋喃-2-基]-亞甲基-(Z)-基]-噻唑啶-2,4-二酮(獲自Axon Medchem)；TGX-221 (7-甲基-2-(4-嗎啉基)-9-[1-(苯基胺基)乙基]-4H-吡啶并-[1,2-a]嘧啶-4-酮(獲自Axon Medchem)；XL-765；以及XL-

147。其他PI3K抑制劑包括去甲氧基綠膠黴素(demethoxyviridin)、哌立福　新(perifosine)、CAL101、PX-866、BEZ235、SF1126、INK1117、IPI-145、BKM120、XL147、XL765、Palomid　　529、GSK1059615、ZSTK474、PWT33597、IC87114、TGI　　00-115、CAL263、PI-103、GNE-477、CUDC-907及AEZS-136。

【0169】 AKT抑制劑包括(但不限於) Akt-1-1 (抑制Aktl) (Barnett等人, Biochem. J. 2005, 385(Pt. 2): 399-408)；Akt-1-1,2 (抑制Akl及2) (Barnett等人, Biochem. J. 2005, 385(Pt. 2): 399-408)；API-59CJ-Ome (例如Jin等人, Br. J. Cancer 2004, 91:1808-12)；1-H-咪唑并[4,5-c]吡啶基化合物(例如WO 05/011700)；吲哚-3-甲醇及其衍生物(例如美國專利第6,656,963號；Sarkar及Li J Nutr. 2004, 134(12增刊):3493S-3498S)；哌立福新(例如干擾Akt膜定位；Dasmahapatra等人Clin. Cancer Res. 2004, 10(15):5242-52)；磷脂醯肌醇乙醚脂質類似物(例如Gills and Dennis Expert. Opin. Investig. Drugs 2004, 13:787-97)；及曲西立濱(triciribine) (TCN或API-2或NCI標識符：NSC 154020；Yang等人, Cancer Res. 2004, 64:4394-9)。

【0170】 可與mTOR抑制劑(例如，雙立體型mTOR抑制劑，例如RMC-5552)組合使用的BRAF抑制劑包括例如維羅非尼、達拉非尼(dabrafenib)及恩拉非尼(encorafenib)。BRAF可包含3類BRAF突變。在一些實施例中，3類BRAF突變係選自以下人類BRAF中之胺基酸取代中之一或多者：D287H、P367R、V459L、G466V、G466E、G466A、S467L、G469E、N581S、N581I、D594N、D594G、D594A、D594H、F595L、G596D、G596R及A762E。

【0171】MCL-1抑制劑包括(但不限於) AMG-176、MIK665及S63845。骨髓細胞白血病-1 (MCL-1)蛋白為B細胞淋巴瘤-2 (BCL-2)蛋白家族之關鍵抗細胞凋亡成員之一。MCL-1之過度表現已與腫瘤惡化以及抗性密切相關，不僅與傳統化學療法，而且與靶向治療劑(包括BCL-2抑制劑，諸如ABT-263)密切相關。

【0172】在一些實施例中，額外治療劑為SHP2抑制劑。SHP2為PTPN11基因編碼的非受體蛋白酪胺酸磷酸酶，該磷酸酶促成多種細胞功能，包括增殖、分化、細胞週期維持及遷移。SHP2具有兩個N端Src同源2域(N-SH2及C-SH2)、一個催化域(PTP)及一個C端尾。兩個SH2域控制SHP2之次細胞定位及功能調節。分子以非活性、自抑制構形存在，此構形被包括來自N-SH2與PTP域之殘基的結合網路穩定化。刺激，例如經由受體酪胺酸激酶(RTK)起作用之細胞介素或生長因子的刺激，引起催化位點暴露，使得SHP2發生酶促活化。

【0173】SHP2涉及經由RAS有絲分裂原活化蛋白激酶(MAPK)、JAK-STAT或磷酸肌醇3-激酶-AKT路徑進行信號傳導。已在若干種人類發育疾病，諸如努南症候群(Noonan Syndrome)及李帕德症候群(Leopard Syndrome)以及人類癌症(諸如幼年型骨髓單核球性白血病、神經母細胞瘤、黑素瘤、急性骨髓白血病以及乳癌、肺癌及結腸癌)中鑑別出PTPN11基因突變且隨後在SHP2中鑑別出突變。一些此等突變使SHP2之自抑制構形去穩定，且促進SHP2自活化或促進生長因子驅動的SHP2活化增強。因此，就開發用於治療各種疾病(包括癌症)之新穎療法而言，SHP2代表著一種高度吸引人的靶標。已顯示SHP2抑制劑(例如RMC-4550或SHP099)與RAS路徑抑制劑(例如MEK抑制劑)的組合在活體外抑制多種癌細胞株

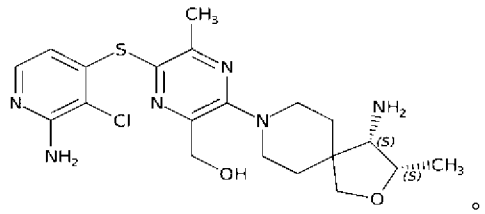
(例如胰臟癌、肺癌、卵巢癌及乳癌)增殖。因此，包括SHP2抑制劑與RAS路徑抑制劑的組合療法可為預防廣泛範圍之惡性疾病之腫瘤抗性的通用策略。

【0174】 此項技術中已知的此類SHP2抑制劑之非限制性實包括：Chen等人*Mol Pharmacol.* 2006, *70*, 562；Sarver等人, *J. Med. Chem.* 2017, 62, 1793；Xie等人, *J. Med. Chem.* 2017, 60, 113734；及Igbe等人, *Oncotarget*, 2017, 8, 113734；以及WO 2023282702、WO 2023280283、WO 2023280237、WO 2023018155、WO 2023011513、WO 2022271966、WO 2022271964、WO 2022271911、WO 2022259157、WO 2022242767、WO 2022241975、WO 2022237676、WO 2022237367、WO 2022237178、WO 2022235822、WO 2022234409、WO 2022208408、WO 2022207924、WO 2022167682、WO 2022166844、WO 2022161222、WO 2022156765、WO 2022135568、WO 2022089406、WO 2022089389、WO 2022063190、WO 2022043685、WO 2022042331、WO 2022033430、WO 2022033430、WO 2022017444、WO 2022007869、WO 2021259077、WO 2021249449、WO 2021249057、WO 2021244659、WO 2021218755、WO 2021281752、WO 2021197542、WO 2021176072、WO 2021149817、WO 2021148010、WO 2021147879、WO 2021143823、WO 2021143701、WO 2021143680、WO 2021121397、WO 2021119525、WO 2021115286、WO 2021110796、WO 2021088945、WO 2021073439、WO 2021061706、WO 2021061515、WO 2021043077、WO 2021033153、WO 2021028362、WO 2021033153、WO 2021028362、WO 2021018287、WO 2020259679、WO 2020249079、WO 2020210384、WO 2020201991、WO 2020181283、WO 2020177653、WO

2020165734、WO 2020165733、WO 2020165732、WO 2020156243、WO 2020156242、WO 2020108590、WO 2020104635、WO 2020094104、WO 2020094018、WO 2020081848、WO 2020073949、WO 2020073945、WO 2020072656、WO 2020065453、WO 2020065452、WO 2020063760、WO 2020061103、WO 2020061101、WO 2020033828、WO 2020033286、WO 2020022323、WO 2019233810、WO 2019213318、WO 2019183367、WO 2019183364、WO 2019182960、WO 2019167000、WO 2019165073、WO 2019158019、WO 2019152454、WO 2019051469、WO 2019051084、WO 2018218133、WO 2018172984、WO 2018160731、WO 2018136265、WO 2018136264、WO 2018130928、WO 2018129402、WO 2018081091、WO 2018057884、WO 2018013597、WO 2017216706、WO 2017211303、WO 2017210134、WO 2017156397、WO 2017100279、WO 2017079723、WO 2017078499、WO 2016203406、WO 2016203405、WO 2016203404、WO 2016196591、WO 2016191328、WO 2015107495、WO 2015107494、WO 2015107493、WO 2014176488、WO 2014113584、US 20210085677、US 10858359、US 10934302、US 10954243、US 10988466、US 11001561、US 11033547、US 11034705、US 11044675、US 11179397、CN 115677661、CN 115677660、CN 115611869、CN 115521305、CN 115490697、CN 115466273、CN 115394612、CN 115304613、CN 115304612、CN 115300513、CN 115197225、CN 114957162、CN 114920759、CN 114716448、CN 114671879、CN 114539223、CN 114524772、CN 114213417、CN 114163457、CN 113896710、CN 113248521、CN 113248449、CN 113135924、CN 113024508、CN 112920131、CN

112823796、CN 112402385、CN 111848599、CN 111704611、CN 111265529及CN 108113848，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、異構物(例如立體異構物)、前藥或互變異構物，其中之各者以全文引用之方式併入本文中。

【0175】在一些實施例中，SHP2抑制劑在活性位點中結合。在一些實施例中，SHP2抑制劑為混合型不可逆抑制劑。在一些實施例中，SHP2抑制劑結合立體異位位點，例如非共價立體異位抑制劑。在一些實施例中，SHP2抑制劑為共價SHP2抑制劑，諸如靶向位於磷酸酶活性位點外部之半胱胺酸殘基(C333)的抑制劑。在一些實施例中，SHP2抑制劑為可逆抑制劑。在一些實施例中，SHP2抑制劑為不可逆抑制劑。在一些實施例中，SHP2抑制劑為SHP099。在一些實施例中，SHP2抑制劑為TNO155。在一些實施例中，SHP2抑制劑為RMC-4550。在一些實施例中，SHP2抑制劑為RMC-4630，其結構展示如下：



。

【0176】在一些實施例中，SHP2抑制劑為JAB-3068、JAB-3312、RLY-1971、ERAS-601或BBP-398。

【0177】在一些實施例中，額外治療劑選自由以下組成之群：HER2抑制劑、SHP2抑制劑、CDK4/6抑制劑、SOS1抑制劑及PD-L1抑制劑。參見例如Hallin等人, Cancer Discovery, DOI: 10.1158/2159-8290 (2019年10月28日)及Canon等人, Nature, 575:217 (2019)。

【0178】蛋白酶體抑制劑包括(但不限於)卡非佐米(carfilzomib) (Kyprolis®)、硼替佐米(bortezomib) (Velcade®)及奧普佐米

(oprozomib)。

【0179】 免疫療法包括(但不限於)單株抗體、免疫調節性醯亞胺(IMiD)、GITR促效劑、基因工程改造的T細胞(例如CAR-T細胞)、雙特異性抗體(例如BiTE)、及抗PD-1、抗PDL-1、抗CTLA4、抗LAGl及抗OX40藥劑)。

【0180】 免疫調節劑(IMiD)為一類含有醯亞胺基之免疫調節藥物(調節免疫反應之藥物)。IMiD類別包括沙立度胺(thalidomide)及其類似物(來那度胺(lenalidomide)、泊利度胺(pomalidomide)及阿普司特(apremilast))。

【0181】 例示性抗PD-1抗體及其使用方法由Goldberg等人, Blood 2007, 110(1):186-192；Thompson等人, Clin. Cancer Res. 2007, 13(6):1757-1761；及WO06/121168 A1)描述，以及在本文其他地方描述。

【0182】 GITR促效劑包括(但不限於) GITR融合蛋白及抗GITR抗體(例如二價抗GITR抗體)，諸如美國專利第6,111,090號、美國專利第8,586,023號、WO2010/003118及WO2011/090754中所述之GITR融合蛋白；或例如以下文獻中所述的抗GITR抗體：美國專利第7,025,962號、EP 1947183、美國專利第7,812,135號、美國專利第8,388,967號、美國專利第8,591,886號、美國專利第7,618,632號、EP 1866339及WO2011/028683、WO2013/039954、WO05/007190、WO07/133822、WO05/055808、WO99/40196、WO01/03720、WO99/20758、WO06/083289、WO05/115451及WO2011/051726。

【0183】 可與mTOR抑制劑(例如，雙立體型mTOR抑制劑，例如

RMC-5552)組合使用之治療劑之另一實例為抗血管生成劑。抗血管生成劑包括(但不限於)活體外以合成方式製備之化學組合物、抗體、抗原結合區、放射性核素以及其組合及結合物。抗血管生成劑可為促效劑、拮抗劑、立體異位調節劑、毒素，或更一般而言，可用以抑制或刺激其靶標(例如受體或酶活化或抑制)，且藉此促進細胞死亡或遏制細胞生長。在一些實施例中，一或多種額外治療劑包括抗血管生成劑。

【0184】 抗血管生成劑可為MMP-2 (基質-金屬蛋白酶2)抑制劑、MMP-9 (基質-金屬蛋白酶9)抑制劑及COX-II (環加氧酶11)抑制劑。抗血管生成劑之非限制性實例包括雷帕黴素、坦西莫司(temsirolimus) (CCI-779)、依維莫司(RAD001)、索拉非尼、舒尼替尼(sunitinib)及貝伐單抗。適用COX-II抑制劑之實例包括阿萊昔布(alecoxib)、伐地昔布(valdecoxib)及羅非昔布(rofecoxib)。適用基質金屬蛋白酶抑制劑之實例描述於以下中：WO96/33172、WO96/27583、WO98/07697、WO98/03516、WO98/34918、WO98/34915、WO98/33768、WO98/30566、WO90/05719、WO99/52910、WO99/52889、WO99/29667、WO99007675、EP0606046、EP0780386、EP1786785、EP1181017、EP0818442、EP1004578及US20090012085，以及美國專利第5,863,949號及第5,861,510號。較佳的MMP-2及MMP-9抑制劑為具有極小或無抑制MMP-1之活性的彼等抑制劑。更佳為相對於其他基質金屬蛋白酶(亦即，MAP-1、MMP-3、MMP-4、MMP-5、MMP-6、MMP-7、MMP-8、MMP-10、MMP-11、MMP-12及MMP-13)選擇性抑制MMP-2或AMP-9之彼等抑制劑。MMP抑制劑之一些特定實例為AG-3340、RO 32-3555及RS 13-0830。

【0185】其他例示性抗血管生成劑包括激酶域受體(KDR)抑制劑(例如，特異性結合於激酶域受體之抗體及抗原結合區)、抗VEGF劑(例如，特異性結合VEGF (例如貝伐單抗)，或可溶性VEGF受體或其配體結合區之抗體或抗原結合區)，諸如VEGF-TRAP™，及抗VEGF受體劑(例如，與其特異性結合之抗體或抗原結合區)、EGFR抑制劑(例如，與其特異性結合之抗體或抗原結合區)，諸如Vectibix® (帕尼單抗(panitumumab))、厄洛替尼(erlotinib)(Tarceva®)、抗Angl及抗Ang2劑(例如，與其或其受體(例如Tie2/Tek)特異性結合之抗體或抗原結合區)及抗Tie2激酶抑制劑(例如，與其特異性結合之抗體或抗原結合區)。其他抗血管生成劑包括坎帕斯(Campath)、IL-8、B-FGF、Tek拮抗劑(US2003/0162712；US6,413,932)、抗TWEAK劑(例如特異性結合抗體或抗原結合區或可溶性TWEAK受體拮抗劑；參見US6,727,225)、拮抗整合素與其配體之結合之ADAM解聯整合素域(US 2002/0042368)、特異性結合抗eph受體或抗艾普瑞林(ephrin)抗體或抗原結合區(美國專利第5,981,245號、第5,728,813號、第5,969,110號、第6,596,852號、第6,232,447號、第6,057,124號及其專利系列成員)、及抗PDGF-BB拮抗劑(例如特異性結合抗體或抗原結合區)以及與PDGF-BB配體特異性結合之抗體或抗原結合區及PDGFR激酶抑制劑(例如與其特異性結合之抗體或抗原結合區)。額外抗血管生成劑包括：SD-7784 (Pfizer，USA)；西侖吉肽(cilengitide)(Merck KGaA，Germany，EPO 0770622)；派加替尼八鈉(pegaptanib octasodium)(Gilead Sciences，USA)；艾普士他汀(Alphastatin)(BioActa，UK)；M-PGA (Celgene，USA，US 5712291)；伊洛馬司他(ilomastat)(Arriva，USA，US5892112)；伊曼尼布

(emaxanib)(Pfizer，USA，US 5792783)；瓦他拉尼(vatalanib)(Novartis，Switzerland)；2-甲氧雌二醇(EntreMed，USA)；TLC ELL-12 (Elan，Ireland)；乙酸阿奈可他(anecortave acetate)(Alcon，USA)；α-D148 Mab (Amgen，USA)；CEP-7055 (Cephalon，USA)；抗Vn Mab (Crucell，Netherlands)、DAC抗血管生成劑(ConjuChem，Canada)；安吉西丁(Angiocidin) (InKine Pharmaceutical，USA)；KM-2550 (Kyowa Hakko，Japan)；SU-0879 (Pfizer，USA)；CGP-79787 (Novartis，Switzerland，EP 0970070)；ARGENT technology (Ariad，USA)；YIGSR-Stealth (Johnson & Johnson，USA)；纖維蛋白原-E片段(BioActa，UK)；血管生成抑制劑(Trigen，UK)；TBC-1635 (Encysive Pharmaceuticals，USA)；SC-236 (Pfizer，USA)；ABT-567 (Abbott，USA)；美他汀(Metastatin)(EntreMed，USA)；馬斯平(maspin)(Sosei，Japan)；2-甲氧雌二醇(Oncology Sciences Corporation，USA)；ER-68203-00 (IV AX，USA)；氟草胺(BeneFin)(Lane Labs，USA)；Tz-93 (Tsumura，Japan)；TAN-1120 (Takeda，Japan)；FR-111142 (Fujisawa，Japan，JP 02233610)；血小板因子4 (RepliGen，USA，EP 407122)；血管內皮生長因子拮抗劑(Borean，Denmark)；貝伐單抗(pINN) (Genentech，USA)；血管生成抑制劑(SUGEN，USA)；XL 784 (Exelixis，USA)；XL 647 (Exelixis，USA)；MAb，α5β3整合素，第二代(Applied Molecular Evolution，USA and Medlmmune，USA)；恩紮妥林鹽酸鹽(enzastaurin hydrochloride)(Lilly，USA)；CEP 7055 (Cephalon，USA，及Sanofi-Synthelabo，France)；BC 1 (Genoa Institute of Cancer Research，

Italy)；rBPI 21及BPI衍生抗之血管生成劑(XOMA，USA)；PI 88 (Progen，Australia)；西侖吉肽(cilengitide)(Merck KGaA，German；Munich Technical University，Germany，Scripps Clinic and Research Foundation，USA)；AVE 8062 (Ajinomoto，Japan)；AS 1404 (Cancer Research Laboratory，New Zealand)；SG 292 (Telios，USA)；內皮抑制素(Boston Childrens' Hospital，USA)；ATN 161 (Attenuon，USA)；2-甲氧雌二醇(Boston Childrens Hospital，USA)；ZD 6474 (AstraZeneca，UK)；ZD 6126 (Angiogene Pharmaceuticals，UK)；PPI 2458 (Praecis，USA)；AZD 9935 (AstraZeneca，UK)；AZD 2171 (AstraZeneca，UK)；瓦他拉尼(vatalanib)(pINN)(Novartis，Switzerland及Schering AG，Germany)；組織因子路徑抑制劑(EntreMed，USA)；派加替尼(pegaptanib)(Pinn)(Gilead Sciences，USA)；東骨薑黃醇(Yonsei University，South Korea)；疫苗、基因類VEGF-2 (Scripps Clinic and Research Foundation，USA)；SPV5.2 (Supratek，Canada)；SDX 103 (University of California at San Diego，USA)；PX 478 (ProlX，USA)；METASTATIN (EntreMed，USA)；肌鈣蛋白I (Harvard University，USA)；SU 6668 (SUGEN，USA)；OXI 4503 (OXiGENE，USA)；o-胍(Dimensional Pharmaceuticals，USA)；莫托帕明C (British Columbia University，Canada)；CDP 791 (Celltech Group，UK)；阿替莫德(atiprimod)(pINN)(GlaxoSmithKline，UK)；E 7820 (Eisai，Japan)；CYC 381 (Harvard University，USA)；AE 941 (Aeterna，Canada)；疫苗血管生成劑(EntreMed，USA)；尿激酶纖維蛋白溶酶原活化抑制劑(Dendreon，USA)；奧穀法奈(oglufanide)(pINN)(Melmotte，USA)；

HIF-1α抑制劑(Xenova，UK)；CEP 5214 (Cephalon，USA)；BAY RES 2622 (Bayer，Germany)；安吉西丁(InKine，USA)；A6 (Angstrom，USA)；KR 31372 (Korea Research Institute of Chemical Technology，South Korea)；GW 2286 (GlaxoSmithKline，UK)；EHT 0101 (ExonHit，France)；CP 868596 (Pfizer，USA)；CP 564959 (OSI，USA)；CP 547632 (Pfizer，USA)；786034 (GlaxoSmithKline，UK)；KRN 633 (Kirin Brewery，Japan)；藥物遞送系統，眼內，2-甲氧雌二醇；安捷奈克斯(anginex)(Maastricht University，Netherlands，及Minnesota University，USA)；ABT 510 (Abbott，USA)；AAL 993 (Novartis，Switzerland)；VEGI (ProteomTech，USA)；腫瘤壞死因子α抑制劑；SU 11248 (Pfizer，USA及SUGEN USA)；ABT 518 (Abbott，USA)；YH16 (Yantai Rongchang，China)；S-3APG (Boston Childrens Hospital，USA，及EntreMed，USA)；MAb，KDR (ImClone Systems，USA)；MAb，α5 β (Protein Design，USA)；KDR激酶抑制劑(Celltech Group，UK，及Johnson & Johnson，USA)；GFB 116 (South Florida University，USA及Yale University，USA)；CS 706 (Sankyo，Japan)；康普瑞汀(combretastatin) A4前藥(Arizona State University，USA)；軟骨素酶AC (IBEX，Canada)；BAY RES 2690 (Bayer，Germany)；AGM 1470 (Harvard University，USA，Takeda，Japan，及TAP，USA)；AG 13925 (Agouron，USA)；四硫鉬酸鹽(University of Michigan，USA)；GCS 100 (Wayne State University，USA) CV 247 (Ivy Medical，UK)；CKD 732 (Chong Kun Dang，South Korea)；伊索拉定(irsogladine)(Nippon Shinyaku，Japan)；RG 13577 (Aventis，France)；

WX 360 (Wilex，Germany)；角鯊胺(squalamine)(Genaera，USA)；RPI 4610 (Sirna，USA)；肝素酶抑制劑(InSight，Israel)；KL 3106 (Kolon，South Korea)；和厚樸酚(Honokiol)(Emory University，USA)；ZK CDK (Schering AG，Germany)；ZK Angio (Schering AG，Germany)；ZK 229561 (Novartis，Switzerland，及Schering AG，Germany)；XMP 300 (XOMA，USA)；VGA 1102 (Taisho，Japan)；VE-鈣黏素-2拮抗劑(ImClone Systems，USA)；血管新生抑制素(National Institutes of Health，USA)；Flk-1 (ImClone Systems，USA)；TZ 93 (Tsumura，Japan)；腫瘤抑制素(Beth Israel Hospital，USA)；截短可溶性FLT 1 (血管內皮生長因子受體1) (Merck & Co，USA)；Tie-2配體(Regeneron，USA)；及凝血酶致敏蛋白1抑制劑(Allegheny Health，Education and Research Foundation，USA)。

【0186】 可與mTOR抑制劑(例如，RMC-5552)組合使用之治療劑之其他實例包括特異性結合且抑制生長因子之活性的藥劑(例如，抗體、抗原結合區或可溶性受體)，諸如肝細胞生長因子(HGF，亦稱為散射因子)之拮抗劑，及特異性結合其受體c-Met之抗體或抗原結合區。

【0187】 可與mTOR抑制劑(例如RMC-5552)組合使用之治療劑之另一實例為自體吞噬抑制劑。自體吞噬抑制劑包括(但不限於)氯奎(chloroquine)、3-甲基腺嘌呤、羥氯奎(hydroxychloroquine) (Plaquenil™)、巴弗洛黴素A1 (bafilomycin A1)、5-胺基-4-咪唑甲醯胺核苷(AICAR)、岡田井酸(okadaic acid)、抑制2A型或1型蛋白質磷酸酶之自體吞噬抑制性藻類毒素、cAMP類似物，及提高cAMP含量的藥物，諸如腺苷、LY204002、N6-巯基嘌呤核苷及長春鹼。另外，亦可使用抑制蛋

白質表現的反義或siRNA，包括(但不限於) ATG5 (其涉及自體吞噬)。在一些實施例中，一或多種額外治療劑包括自體吞噬抑制劑。

【0188】 可與mTOR抑制劑(例如RMC-5552)組合使用之治療劑之另一實例為抗腫瘤劑。在一些實施例中，一或多種額外治療劑包括抗腫瘤劑。抗腫瘤劑之非限制性實例包括醋孟南(acemannan)、阿柔比星(aclarubicin)、阿地白介素(aldesleukin)、阿侖單抗、亞利崔托寧(alitretinoin)、六甲蜜胺、阿米福汀(amifostine)、胺基乙醯丙酸、胺柔比星(amrubicin)、安吖啶(amsacrine)、阿那格雷(anagrelide)、阿那曲唑(anastrozole)、安瑟(ancer)、安西司亭(ancestim)、阿格拉賓(arglabin)、三氧化二砷(arsenic trioxide)、BAM-002 (Novelos)、貝沙羅汀(bexarotene)、比卡魯胺(bicalutamide)、溴尿苷、卡培他濱(capecitabine)、西莫白介素(celmoleukin)、西曲瑞克(cetrorelix)、克拉屈濱(cladribine)、克氯黴唑(clotrimazole)、阿糖胞苷十八烷基磷酸鹽、DA 3030 (Dong-A)、達利珠單抗(daclizumab)、地尼介白素迪夫托斯(denileukin diftitox)、德舍瑞林(deslorelin)、右雷佐生(dexrazoxane)、地拉齊普(dilazep)、多西他賽(docetaxel)、多可沙諾(docosanol)、度骨化醇、去氧氟尿苷、小紅莓(doxorubicin)、溴麥角環肽(bromocriptine)、卡莫司汀、阿糖胞苷、氟尿嘧啶、HIT雙氯芬酸、干擾素α、道諾黴素、小紅莓、維甲酸、依地福新(edelfosine)、依決洛單抗(edrecolomab)、依氟鳥胺酸、乙嘧替氟(emitefur)、表柔比星、倍他依泊汀(epoetin beta)、磷酸依託泊苷、依西美坦、依昔舒林(exisulind)、法屈唑、非格司亭、非那雄胺、氟達拉賓磷酸鹽、福美司坦、福莫司汀、硝酸鎵、吉西他濱、吉妥珠單抗奧唑米星、吉美拉西/奧特拉西/喃氟啶(gimeracil/oteracil/tegafur)

組合、吉可平(glycopine)、戈舍瑞林(goserelin)、庚鉑(heptaplatin)、人絨毛膜促性腺激素、人類胎兒α胎蛋白、伊班膦酸、艾達黴素(咪喹莫特(imiquimod)、干擾素α、天然干擾素α、干擾素α-2、干擾素α-2a、干擾素α-2b、干擾素α-Nl、干擾素α-n3、干擾素alfacon-1、天然干擾素α，干擾素β、干擾素β-la、干擾素β-lb、干擾素γ、天然干擾素γ-la、干擾素γ-lb、介白素-1β、碘苄胍、伊立替康、伊索拉定(irsogladine)、蘭瑞肽(lanreotide)、LC 9018 (Yakult)、來氟米特(leflunomide)、來格司亭(lenograstim)、香菇多糖硫酸鹽、來曲唑、白血球α干擾素、亮丙瑞林、左旋咪唑+氟尿嘧啶、利阿唑、洛鉑、氯尼達明、洛伐他汀、馬索羅酚、美拉胂醇、甲氧氯普胺、米非司酮、米替福新、米立司亭、錯配雙股RNA、米托胍腙、二溴衛矛醇、米托蒽醌、莫拉司亭(molgramostim)、那法瑞林(nafarelin)、納洛酮+戊唑星、那托司亭(nartograstim)、奈達鉑、尼魯米特、諾斯卡品(noscapine)、新穎紅血球生成刺激蛋白、NSC 631570奧曲肽、奧普瑞白介素(oprelvekin)、奧沙特隆(osaterone)、奧沙利鉑、紫杉醇、帕米膦酸、培門冬酶、聚乙二醇化干擾素α-2b、戊聚糖聚硫酸鈉、噴司他汀、畢西巴尼(picibanil)、吡柔比星(pirarubicin)、兔抗胸腺細胞多株抗體、聚乙二醇干擾素α-2a、卟吩姆鈉、雷洛昔芬、雷替曲塞、rasburiembodiment、銲Re 186依替膦酸鹽、RII瑞汀醯胺、利妥昔單抗、羅莫肽(romurtide)、釤(153 Sm)來昔決南釤(lexidronam)、沙格司亭、西佐喃、索布佐生(sobuzoxane)、索納明(sonermin)、鍶-89氯化物、蘇拉明(suramin)、他索那明(tasonermin)、他紮羅汀(tazarotene)、喃氟啶(tegafur)、替莫泊芬(temoporfin)、替莫唑胺(temozolomide)、替尼泊苷、四氯十氧化物、沙利度胺(thalidomide)、胸腺法新(thymalfasin)、促

甲狀腺素α、拓朴替康、托瑞米芬、托西莫單抗-碘131、曲妥珠單抗、曲奧舒凡(treosulfan)、維甲酸、曲洛司坦(trilostane)、曲美沙特(trimetrexate)、曲普瑞林、腫瘤壞死因子α、天然烏苯美司(ubenimex)、膀胱癌疫苗、Maruyama疫苗、黑素瘤裂解物疫苗、戊柔比星、維替泊芬(verteporfin)、長春瑞濱、維力金(virulizin)、淨司他丁司他美(zinostatin stimalamer)或唑來膦酸；阿巴瑞克(abarelix)；AE 941 (Aeterna)、胺莫司汀(ambamustine)、反義寡核苷酸、bcl-2 (Genta)、APC 8015 (Dendreon)、地西他濱(decitabine)、右旋胺魯米特(dexaminoglutethimide)、地吖醌、EL 532 (Elan)、EM 800 (Endorecherche)、恩尿嘧啶、依他唑唑(etanidazole)、非瑞替尼(fenretinide)、非格司亭SD01 (Amgen)、氟維司群、加洛他濱(galocitabine)、胃泌素17免疫原、HLA-B7基因療法(Vical)、顆粒球巨噬細胞群落刺激因子、組胺二鹽酸鹽、替伊莫單抗、伊洛馬司他(ilomastat)、IM 862 (Cytran)、介白素-2、普洛昔芬(iproxifene)、LDI 200 (Milkhaus)、來立司亭、林妥珠單抗、CA 125 MAb (Biomira)、癌症MAb (Japan Pharmaceutical Development)、HER-2及Fc MAb (Medarex)、個體基因型105AD7 MAb (CRC Technology)、個體基因型CEA MAb (Trilex)、LYM-1-碘131 MAb (Techni clone)、多態上皮黏蛋白-釔90 MAb (Antisoma)、馬立馬司他(marimastat)、美諾立爾(menogaril)、米妥莫單抗(mitumomab)、莫特沙芬釓、MX 6 (Galderma)、奈拉濱(nelarabine)、諾拉曲特(nolatrexed)、P 30蛋白、派格索曼(pegvisomant)、培美曲塞、泊非羅黴素、普啉司他(prinomastat)、RL 0903 (Shire)、盧比替康(rubitecan)、沙鉑

(satraplatin)、苯基乙酸鈉、膦門冬酸、SRL 172 (SR Pharma)、SU 5416 (SUGEN)、TA 077 (Tanabe)、四硫鉬酸鹽、噻立拉斯汀(thaliblastine)、血小板生成素、艾迪普林乙基錫、替拉紮明(tirapazamine)、癌症疫苗(Biomira)、黑素瘤疫苗(New York University)、黑素瘤疫苗(Sloan Kettering Institute)、黑素瘤溶解腫瘤疫苗(New York Medical College)、病毒黑素瘤細胞裂解物疫苗(Royal Newcastle Hospital)或伐司撲達(valspodar)。

【0189】 可與mTOR抑制劑(例如RMC-5552)組合使用之治療劑的額外實例包括伊匹單抗(Yervoy®)；曲美單抗；加利昔單抗(galiximab)；納武單抗，亦稱為BMS-936558 (Opdivo®)；帕博利珠單抗(Keytruda®)；阿維魯單抗(Bavencio®)；AMP224；BMS-936559；MPDL3280A，亦稱為RG7446；MEDI-570；AMG557；MGA271；IMP321；BMS-663513；PF-05082566；CDX-1127； 抗OX40 (Providence Health Services)；huMAbOX40L； 阿塞西普(atacicept)；CP-870893； 盧卡木單抗(lucatumumab)； 達西組單抗(dacetuzumab)； 莫羅單抗(muromonab)-CD3； 易普單抗(ipilumumab)；MEDI4736 (Imfinzi®)；MSB0010718C；AMP 224；阿達木單抗(Humira®)；曲妥珠單抗-美坦新偶聯物(ado-trastuzumab emtansine)(Kadcyla®)； 阿柏西普(aflibercept)(Eylea®)；阿侖單抗(alemtuzumab)(Campath®)；巴利昔單抗(basiliximab)(Simulect®)；貝利單抗(belimumab)(Benlysta®)；巴利昔單抗(basiliximab)(Simulect®)；貝利單抗(belimumab)(Benlysta®)；維多汀本妥昔單抗(brentuximab vedotin)(Adcetris®)； 康納單抗(canakinumab)(Ilaris®)； 聚乙二醇化賽妥珠單抗(certolizumab

pegol)(Cimzia®)；達利珠單抗(daclizumab)(Zenapax®)；達雷木單抗(daratumumab)(Darzalex®)；德諾單抗(denosumab)(Prolia®)；依庫珠單抗(eculizumab)(Soliris®)；艾法珠單抗(efalizumab)(Raptiva®)；奧佐米星吉妥珠單抗(gemtuzumab ozogamicin)(Mylotarg®)；戈利木單抗(golimumab)(Simponi®)；替伊莫單抗(ibritumomab tiuxetan)(Zevalin®)；英利昔單抗(infliximab)(Remicade®)；莫維組單抗(motavizumab)(Numax®)；那他珠單抗(natalizumab)(Tysabri®)；阿托珠單抗(obinutuzumab)(Gazyva®)；奧伐木單抗ofatumumab)(Arzerra®)；奧馬珠單抗(omalizumab)(Xolair®)；帕利珠單抗(palivizumab)(Synagis®)；帕妥株單抗(pertuzumab)(Perjeta®)；帕妥株單抗(Perjeta®)；蘭尼單抗(ranibizumab)(Lucentis®)；蘭希班單抗(raxibacumab)(Abthrax®)；托珠單抗(tocilizumab)(Actemra®)；托西莫單抗(tositumomab)；托西莫單抗-i-131；托西莫單抗及托西莫單抗-i-131(Bexxar®)；優特克單抗(ustekinumab)(Stelara®)；AMG 102；AMG 386；AMG 479；AMG 655；AMG 706；AMG 745；及AMG 951。

【0190】需要治療病狀時，ALK抑制劑用於達成指定效應時的有效劑量範圍為約0.5 mg至約5000 mg。用於活體內或活體外用途之組合物可含有約0.5、5、20、50、75、100、150、250、500、750、1000、1250、2500、3500或5000 mg之所揭示化合物，或在劑量清單中之一個量至另一量的範圍內。在一些實施例中，組合物呈可刻痕之錠劑形式。

【0191】需要治療病狀時，EGFR抑制劑用於達成指定效應時的有效劑量範圍為約0.5 mg至約5000 mg。用於活體內或活體外用途之組合物可含有約0.5、5、20、50、75、100、150、250、500、750、1000、

1250、2500、3500或5000 mg之所揭示化合物，或在劑量清單中之一個量至另一量的範圍內。在一些實施例中，組合物呈可刻痕之錠劑形式。

【0192】 在需要治療病狀時，MEK抑制劑當用於達成指定效應時的有效劑量範圍為約0.05 mg至約5000 mg。用於活體內或活體外用途的組合物可含有約0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、2、5、20、50、75、100、150、250、500、750、1000、1250、2500、3500或5000 mg之所揭示化合物，或在劑量清單中之一個量至另一個量的範圍內。在一些實施例中，組合物呈可刻痕之錠劑形式。

【0193】 在一些實施例中，額外治療劑中之至少一者為RAS抑制劑。術語「RAS抑制劑」與「[a] RAS抑制劑」可互換使用以指靶向RAS蛋白的任何抑制劑。在各種實施例中，此等術語包括RAS(OFF)及RAS(ON)抑制劑，諸如例如本文所揭示之KRAS(OFF)及KRAS(ON)抑制劑。術語「RAS(OFF)抑制劑」係指以GDP所結合之其「關閉」姿態結合至RAS蛋白的任何抑制劑，如本文進一步定義。術語「RAS(ON)抑制劑」係指以GDP所結合之「開啟」姿態結合至RAS蛋白的任何抑制劑，如本文進一步定義。在一些實施例中，RAS抑制劑具有低於700 Da的分子量。在一些實施例中，RAS抑制劑係選自由以下組成之群：AMG 510、MRTX1257、JNJ-74699157 (ARS-3248)、LY3537982、LY3499446、ARS-853、ARS-1620、GDC-6036、BPI-421286、JDQ443、JAB-21000、JAB-22000、JAB-23000、RSC-1255、ERAS-3490、D-1553、JAB-21822、GH-35、ICP-915、IBI351及BI1823911。RAS抑制劑可為RAS疫苗，或為了直接地或間接地降低RAS致癌活性而設計的另一種治療模式。

【0194】 術語「RAS路徑」與「RAS/MAPK路徑」在本文中可互換

使用以指多種細胞表面生長因子受體下游的信號轉導級聯，其中RAS (及其多種同功異型物及異型)的活化為驅動多種細胞效應子事件的中心事件，該等細胞效應子事件決定了細胞的增殖、活化、分化、遷移及其他功能特性。SHP2將來自生長因子受體的正面信號傳送至RAS活化/去活化循環，此受到鳥嘌呤核苷酸交換因子(GEF，諸如SOS1)調節，從而將GTP負載於RAS上以產生具有功能活性的經GTP結合之RAS，以及GTP加速蛋白(GAP，諸如NF1)，該等GTP加速蛋白根據GTP轉化為GDP而促進信號終止。此循環產生的經GTP結合之RAS將必不可少的正面信號傳送至一系列絲胺酸/蘇胺酸激酶，包括RAF及MAP激酶，此等激酶向不同的細胞效應功能發出額外信號。

【0195】在一些實施例中，RAS抑制劑靶向KRAS、NRAS或HRAS。在一些實施例中，RAS抑制劑為RAS突變型特異性抑制劑。在一些實施例中，RAS突變體係選自：

(a) 以下K-Ras突變體：G12D、G12V、G12C、G13D、G12R、G12A、Q61H、G12S、A146T、G13C、Q61L、Q61R、K117N、A146V、G12F、Q61K、L19F、Q22K、V14I、A59T、A146P、G13R、G12L或G13V，及其組合；

(b) 以下H-Ras突變體：Q61R、G13R、Q61K、G12S、Q61L、G12D、G13V、G13D、G12C、K117N、A59T、G12V、G13C、Q61H、G13S、A18V、D119N、G13N、A146T、A66T、G12A、A146V、G12N或G12R，及其組合；及

(c) 以下N-Ras突變體：Q61R、Q61K、G12D、Q61L、Q61H、G13R、G13D、G12S、G12C、G12V、G12A、G13V、G12R、P185S、

G13C、A146T、G60E、Q61P、A59D、E132K、E49K、T50I、A146V或A59T，及其組合。

【0196】 此等位置處的突變可導致RAS驅動型腫瘤。

【0197】 偵測KRAS、HRAS或NRAS核苷酸序列中之突變的方法為熟習此項技術者已知。此等方法包括(但不限於)聚合酶鏈反應-限制性片段長度多形性(PCR-RFLP)分析、聚合酶鏈反應-單股構形多形性(PCR-SSCP)分析、即時PCR分析、PCR定序、突變型對偶基因特異性PCR擴增(MASA)分析、直接定序、引子延伸反應、電泳、寡核苷酸連接分析、雜交分析、塔克曼分析(TaqMan assay)、SNP基因分型分析、高解析度解鏈分析及微陣列分析。在一些實施例中，藉由即時PCR評估樣品中的G12C KRAS、HRAS或NRAS突變。在即時PCR中，使用對KRAS、HRAS或NRAS G12C突變具有特異性的螢光探針。存在突變時，探針結合且偵測到螢光。在一些實施例中，使用直接定序方法鑑別KRAS、HRAS或NRAS基因之特定區(例如外顯子2及/或外顯子3)中之KRAS、HRAS或NRAS G12C突變。此技術將鑑別所定序區域中的所有可能突變。

【0198】 偵測KRAS、HRAS或NRAS蛋白中之突變的方法為熟習此項技術者已知。此等方法包括(但不限於)使用特異性針對突變型蛋白質的結合劑(例如抗體)、蛋白質電泳及西方墨點法以及直接肽定序法偵測KRAS、HRAS或NRAS突變體。

【0199】 確定腫瘤或癌症是否包含G12C或其他KRAS、HRAS或NRAS突變的方法可使用多種樣品。在一些實施例中，樣品獲自患有腫瘤或癌症的個體。在一些實施例中，樣品為新鮮的腫瘤/癌症樣品。在一些實施例中，樣品為冷凍的腫瘤/癌症樣品。在一些實施例中，樣品為經福

馬林(formalin)固定、經石蠟包埋的樣品。在一些實施例中，樣品為循環腫瘤細胞(CTC)樣品。在一些實施例中，將樣品處理成細胞裂解物。在一些實施例中，將樣品處理成DNA或RNA。

【0200】 在一些實施例中，額外治療劑中之至少一者為RAS(OFF)抑制劑。在各種實施例中，額外治療劑中之至少一者為KRAS(OFF)抑制劑(例如本文中所揭示或此項技術中已知的任何一或多種KRAS(OFF)抑制劑)。在一些實施例中，額外治療劑中之至少一者為$KRAS^{G12C}$(OFF)抑制劑(例如本文所揭示或此項技術中已知之任何一或多種$KRAS^{G12C}$(OFF)抑制劑)。在一些實施例中，額外治療劑中之至少一者為AMG 510、MRTX849、JDQ443、MRTX1133、ERAS-3490、ERAS-4、BPI-421286、D-1553、JAB-21822、GH-35、ICP-915、IBI351、LY3537982、GDC-6036、BI1823911、RSC-1255或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，額外治療劑中之至少一者係選自AMG 510及MRTX849。在一些實施例中，治療劑為AMG 510。在一些實施例中，治療劑為MRTX849。在各種實施例中，額外治療劑中之至少一者為mTOR抑制劑(例如，雙立體型mTOR抑制劑，例如RMC-5552)，且額外治療劑中之一者為$KRAS^{G12C}$抑制劑。

【0201】 依本文所用，術語「RAS(OFF)抑制劑」係指靶向(亦即，選擇性地結合或抑制) GDP所結合之呈非活性狀態的RAS (例如選擇性避開GTP所結合之呈活性狀態的RAS)的抑制劑。抑制GDP所結合之呈非活性狀態的RAS包括例如藉由抑制GDP被GTP交換、藉此抑制RAS採取活性構形來隔離非活性狀態。在一些實施例中，RAS(OFF)抑制劑亦可結合或抑制GTP所結合之呈活性狀態的RAS (例如親和力或抑制常數低於GDP所

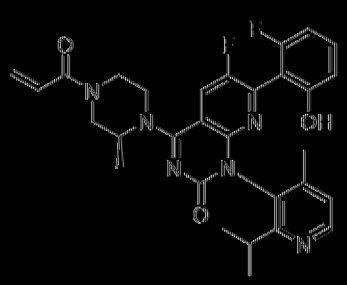
結合之呈非活性狀態的RAS)。在一些實施例中，RAS(OFF)抑制劑具有低於700 Da的分子量。術語「KRAS(OFF)抑制劑」係指以GDP所結合之其「關閉」姿態結合至KRAS的任何抑制劑。提及術語KRAS(OFF)抑制劑包括例如AMG 510、MRTX849、JDQ443及MRTX1133。在一些實施例中，KRAS(OFF)抑制劑係選自AMG 510及MRTX849。在一些實施例中，KRAS(OFF)抑制劑為AMG 510。在一些實施例中，KRAS(OFF)抑制劑為MRTX849。在一些實施例中，RAS(OFF)抑制劑係選自索妥昔布(sotorasib) (AMG 510)、達格昔布(adagrasib) (MRTX849)、MRTX1257、JNJ-74699157 (ARS-3248)、LY3537982、LY3499446、ARS-853、ARS-1620、GDC-6036、JDQ443、BPI-421286、JAB-21000、RSC-1255、ERAS-3490、D-1553、JAB-21822、GH-35、ICP-915、IBI351及BI1823911。在一些實施例中，提及術語RAS(OFF)抑制劑包括以下專利申請案中任一者中所揭示之任何此類RAS(OFF)抑制劑：WO 2023287896、WO 2023287730、WO 2023284881、WO 2023284730、WO 2023284537、WO 2023283933、WO 2023283213、WO 2023280960、WO 2023280280、WO 2023280136、WO 2023280026、WO 2023278600、WO 2023274383、WO 2023274324、WO 2023034290、WO 2023020523、WO 2023020521、WO 2023020519、WO 2023020518、WO 2023018812、WO 2023018810、WO 2023018809、WO 2023018699、WO 2023015559、WO 2023014979、WO 2023014006、WO 2023010121、WO 2023009716、WO 2023009572、WO 2023004102、WO 2023003417、WO 2023001141、WO 2023001123、WO 2022271923、WO 2022271823、WO 2022271810、WO 2022271658、WO 2022269508、WO 2022266167、WO 2022266069、

WO 2022266015、WO 2022265974、WO 2022261154、WO 2022261154、WO 2022251576、WO 2022251296、WO 2022237815、WO 2022232332、WO 2022232331、WO 2022232320、WO 2022232318、WO 2022223037、WO 2022221739、WO 2022221528、WO 2022221386、WO 2022216762、WO 2022192794、WO 2022192790、WO 2022188729、WO 2022187411、WO 2022184178、WO 2022173870、WO 2022173678、WO 2022135346、WO 2022133731、WO 2022133038、WO 2022133345、WO 2022132200、WO 2022119748、WO 2022109485、WO 2022109487、WO 2022098625、WO 2022095960、WO 2022093856、WO 2022089219、WO 2022087624、WO 2022 087375、WO 2022087371、WO 2022083616、WO 2022083569、WO 2022081655、WO 2022076917、WO 2022072783、WO 2022066805、WO 2022066646、WO 2022063297、WO 2022061251、WO 2022056307、WO 2022052895、WO 2022048545、WO 2022047093、WO 2022042630、WO 2022040469、WO 2022037631、WO 2022037560、WO 2022031678、WO 2022028492、WO 2022028346、WO 2022026726、WO 2022026723、WO 2022015375、WO 2022002102、WO 2022002018、WO 2021259331、WO 2021257828、WO 2021252339、WO 2021248095、WO 2021248090、WO 2021248083、WO 2021248082、WO 2021248079、WO 2021248055、WO 2021245051、WO 2021244603、WO 2021239058、WO 2021231526、WO 2021228161、WO 2021219090、WO 2021219090、WO 2021219072、WO 2021218939、WO 2021217019、WO 2021216770、WO 2021215545、WO 2021215544、WO 2021211864、WO 2021190467、WO 2021185233、WO 2021180181、WO 2021175199、2021173923、WO 2021169990、WO

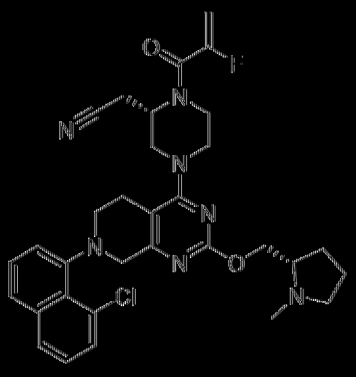
2021169963、WO 2021168193、WO 2021158071、WO 2021155716、WO
2021152149、WO 2021150613、WO 2021147967、WO 2021147965、WO
2021143693、WO 2021142252、WO 2021141628、WO 2021139748、WO
2021139678、WO 2021129824、WO 2021129820、WO 2021127404、WO
2021126816、WO 2021126799、WO 2021124222、WO 2021121371、WO
2021121367、WO 2021121330、WO 2021088458、WO 2021086833、WO
2021085653、WO 2021084765、WO 2021081212、WO 2021058018、WO
2021057832、WO 2021055728、WO 2021031952、WO 2021027911、WO
2021023247、WO 2020259513、WO 2020259432、WO 2020234103、WO
2020233592、WO 2020216190、WO 2020178282、WO 2020146613、WO
2020118066、WO 2020113071、WO 2020106647、WO 2020102730、WO
2020101736、WO 2020097537、WO 2020086739、WO 2020081282、WO
2020050890、WO 2020047192、WO 2020035031、WO 2020028706、WO
2019241157、WO 2019232419、WO 2019217691、WO 2019217307、WO
2019215203、WO 2019213526、WO 2019213516、WO 2019155399、WO
2019150305、WO 2019110751、WO 2019099524、WO 2019051291、WO
2018218070、WO 2018218071、WO 2018218069、WO 2018217651、WO
2018206539、WO 2018143315、WO 2018140600、WO 2018140599、WO
2018140598、WO 2018140514、WO 2018140513、WO 2018140512、WO
2018119183、WO 2018112420、WO 2018068017、WO 2018064510、WO
2017201161、WO 2017172979、WO 2017100546、WO 2017087528、WO
2017058807、WO 2017058805、WO 2017058728、WO 2017058902、WO
2017058792、WO 2017058768、WO 2017058915、WO 2017015562、WO

2016168540、WO 2016164675、WO 2016049568、WO 2016049524、WO 2015054572、WO 2014152588、WO 2014143659、WO 2013155223、CN 114437084、CN 114195788、CN 114437107、CN 114409653、CN 114380827、CN 114195804、CN 114057776、CN 114057744、CN 114057743、CN 113999226、CN 113980032、CN 113980014、CN 113960193、CN 113929676、CN 113754653、CN 113683616、CN 113563323、CN 113527299、CN 113527294、CN 113527293、CN 113493440、CN 113429405、CN 113248521、CN 113321654、CN 113087700、CN 113024544、CN 113004269、CN 112920183、CN 112778284、CN 112390818、CN 112390788、CN 112300196、CN 112300194、CN 112300173、CN 112225734、CN 112142735、CN 112110918、CN 112094269、CN 112047937及CN 109574871，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、異構物(例如立體異構物)、前藥或互變異構物，其中之各者以全文引用之方式併入本文中。本文中提及「AMG 510」及「MRTX849」意謂以下化合物：

AMG 510



MRTX849



。

[0202] 在一些實施例中，額外治療劑中之至少一者為RAS(ON)抑制劑。在各種實施例中，額外治療劑中之至少一者為KRAS(ON)抑制劑(例如本文中所揭示或此項技術中已知的任何一或多種KRAS(ON)抑制

劑)。在一些實施例中，額外治療劑中之至少一者為RMC-6236 (RAS^{MULTI}(ON)抑制劑)、RMC-6291 ($KRAS^{G12C}$(ON)抑制劑)、RMC-9805 ($KRAS^{G12D}$(ON)抑制劑)、RMC-8839 ($KRAS^{G13C}$(ON)抑制劑)、RMC-0708 ($KRAS^{Q61H}$(ON)抑制劑)或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，額外治療劑中之至少一者為$KRAS^{G12C}$(ON)抑制劑(例如本文所揭示或此項技術中已知之任何一或多種$KRAS^{G12C}$(ON)抑制劑)。在一些實施例中，$KRAS^{G12C}$(ON)抑制劑為RMC-6291或其醫藥學上可接受之鹽。

【0203】依本文所用，術語「RAS(ON)抑制劑」係指靶向(亦即，選擇性地結合或抑制) GDP所結合之呈活性狀態的RAS (例如選擇性避開GTP所結合之呈非活性狀態的RAS)的抑制劑。抑制GTP所結合之呈活性狀態的RAS包括例如抑制GTP所結合之呈活性狀態之RAS的致癌信號傳導。在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑為選擇性地結合且抑制GTP所結合之呈活性狀態之RAS的抑制劑。在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑亦可結合或抑制GTP所結合之呈非活性狀態的RAS (例如親和力或抑制常數低於GDP所結合之呈活性狀態的RAS)。在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑具有800 Da與1100 Da (包括端點)之間的分子量。術語「KRAS(ON)抑制劑」係指以GDP所結合之其「開啟」姿態結合至KRAS的任何抑制劑。提及術語RAS(ON)抑制劑包括(但不限於)選自PCT/US2023/060288、2023060253、WO 2022235870、WO 2022235864、WO 2022060836、WO 2021257736、WO 2021091982、WO 2021091967或WO 2021091956中所揭示之RAS(ON)抑制劑的任何一或多種RAS(ON)抑制劑，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、異構物(例如立體異構物)、前藥或互變異構

物，或任何此類RAS(ON)抑制劑之組合。

適應症

【0204】本發明提供治療有需要之個體之由mTOR介導之疾病或病症的方法。本發明亦提供預防有需要之個體之由mTOR介導之疾病或病症的方法。本發明亦提供降低有需要之個體的由mTOR介導之疾病或病症之風險的方法。

【0205】在一些實施例中，疾病為癌症或免疫介導之疾病。在一些實施例中，癌症係選自腦及神經血管腫瘤、頭頸癌、乳癌、肺癌、間皮瘤、淋巴癌、胃癌、腎癌、腎癌瘤、肝癌、卵巢癌、卵巢子宮內膜異位、睪丸癌、胃腸癌、前列腺癌、神經膠母細胞瘤、皮膚癌、黑素瘤、神經癌症、脾臟癌、胰臟癌、血液增生性病症、淋巴瘤、白血病、子宮內膜癌、子宮頸癌、外陰癌、前列腺癌、陰莖癌、骨骼癌、肌肉癌、軟組織癌、腸道或直腸癌、肛門癌、膀胱癌、膽管癌、眼部癌症、胃腸道基質瘤及神經內分泌腫瘤。在一些實施例中，病症為肝硬化。在一些實施例中，免疫介導之疾病係選自藉由移植心臟、腎臟、肝臟、骨髓、皮膚、角膜、肺、胰臟、小腸、肢體、肌肉、神經、十二指腸、小腸或胰臟-胰島細胞引起之抗性；由骨髓移殖引起之移植物抗宿主疾病；類風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡、橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、多發性硬化症、重症肌無力、I型糖尿病、眼色素層炎、過敏性腦脊髓炎及腎小球性腎炎。在某些實施例中，疾病為結節性硬化症(TSC)。在某些實施例中，疾病為胰臟神經內分泌腫瘤(PNET)、套細胞淋巴瘤(MCL)、結腸直腸癌或腸癌(CRC)、子宮癌、卵巢癌、膀胱癌、泌尿生殖道癌或腎細胞癌(RCC)。

【0206】在一些實施例中，癌症係選自腦及神經血管腫瘤、頭頸

癌、乳癌、肺癌、間皮瘤、淋巴癌、胃癌、腎癌、腎癌瘤、肝癌、卵巢癌、卵巢子宮內膜異位、睪丸癌、胃腸癌、前列腺癌、神經膠母細胞瘤、皮膚癌、黑素瘤、神經癌症、脾臟癌、胰臟癌、血液增生性病症、淋巴瘤、白血病、子宮內膜癌、子宮頸癌、外陰癌、前列腺癌、陰莖癌、骨骼癌、肌肉癌、軟組織癌、腸道或直腸癌、肛門癌、膀胱癌、膽管癌、眼部癌症、胃腸道基質瘤及神經內分泌腫瘤。在一些實施例中，病症為肝硬化。在某些實施例中，疾病為結節性硬化症(TSC)。在某些實施例中，疾病為胰臟神經內分泌腫瘤(PNET)、套細胞淋巴瘤(MCL)、結腸直腸癌或腸癌(CRC)、子宮癌、卵巢癌、膀胱癌、泌尿生殖道癌或腎細胞癌(RCC)。

【0207】在一些實施例中，癌症包括人類癌症及癌瘤、肉瘤、腺癌、淋巴瘤、白血病等，包括實體及淋巴癌症、腎癌、乳癌、肺癌、膀胱癌、結腸癌、卵巢癌、前列腺癌、胰臟癌、胃癌、腦癌、頭頸癌、皮膚癌、子宮癌、睪丸癌、神經膠質瘤、食道癌及肝癌，包括肝癌瘤、淋巴瘤，包括B急性淋巴母細胞淋巴瘤、非何傑金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma) (例如伯基特氏(Burkitt's)、小細胞及大細胞淋巴瘤)、何傑金氏淋巴瘤、白血病(包括AML、ALL及CML)或多發性骨髓瘤。在某些實施例中，疾病為多發性骨髓瘤。在某些實施例中，疾病為乳癌。在某些實施例中，疾病為三陰性乳癌。

【0208】在一些實施例中，癌症包括發現於哺乳動物(例如人類)中之癌症、贅瘤或惡性腫瘤，包括白血病、癌瘤及肉瘤。可用本文所提供之化合物或方法治療的例示性癌症包括前列腺癌、甲狀腺癌、內分泌系統癌、腦癌、乳癌、子宮頸癌、結腸癌、頭頸癌、肝癌、腎癌、肺癌、非小

細胞肺癌、黑素瘤、間皮瘤、卵巢癌、肉瘤、胃癌、子宮癌、神經管母細胞瘤、結腸直腸癌、胰臟癌。額外實例可包括何傑金氏病、非何傑金氏淋巴瘤、多發性骨髓瘤、神經母細胞瘤、神經膠質瘤、多形性膠質母細胞瘤、卵巢癌、橫紋肌肉瘤、原發性血小板增多症、原發性巨球蛋白血症、原發性腦瘤、惡性胰島瘤、惡性類癌、膀胱癌、癌前皮膚病變、睪丸癌、淋巴瘤、甲狀腺癌、神經母細胞瘤、食道癌、泌尿生殖道癌、惡性高鈣血症、子宮內膜癌、腎上腺皮質癌、內分泌或外分泌胰臟之贅瘤、髓質甲狀腺癌、甲狀腺髓樣癌、黑素瘤、結腸直腸癌、乳頭狀甲狀腺癌、肝細胞癌或前列腺癌。

【0209】在一些實施例中，疾病為白血病。術語「白血病」廣泛地指造血器官之進行性、惡性疾病，且一般以血液及骨髓中之白血球及其前驅體之畸變增殖及發展為特徵。白血病在臨床上一般基於以下分類：(1)疾病之持續時間及特徵-急性或慢性；(2)所累及之細胞類型；骨髓(骨髓性)、淋巴(淋巴生成)或單核球性；及(3)血液中異常細胞之數目增加或不增加-白血病或白血球缺乏(亞白血病)。可用本文所提供之化合物或方法治療之例示性白血病包括例如急性非淋巴球性白血病、慢性淋巴球性白血病、急性顆粒球性白血病、慢性顆粒球性白血病、急性前髓細胞性白血病、成人T細胞白血病、白血球缺乏性白血病、白血球性白血病、嗜鹼性白血病、母細胞白血病、牛白血病、慢性骨髓細胞性白血病、皮膚白血病、胚胎白血病、嗜酸性球白血病、格羅斯氏白血病(Gross'leukemia)、毛細胞白血病、血母細胞性白血病、血胚細胞性白血病、組織細胞性白血病、幹細胞白血病、急性單核球性白血病、白血球減少性白血病、淋巴性白血病、淋巴母細胞性白血病、淋巴球性白血病、淋巴生成白血病、淋巴

白血病、淋巴肉瘤細胞白血病、肥大細胞白血病、巨核細胞白血病、小骨髓母細胞性白血病、單核球性白血病、骨髓母細胞性白血病、骨髓細胞性白血病、骨髓顆粒球性白血病、骨髓單核球性白血病、內格利氏白血病(Naegeli leukemia)、漿細胞白血病、多發性骨髓瘤、漿球性白血病、前髓細胞性白血病、里德爾細胞白血病(Rieder cell leukemia)、希林氏白血病(Schilling's leukemia)、幹細胞白血病、亞白血病性白血病或未分化細胞白血病。

【0210】 在一些實施例中，疾病為黑素瘤。術語「黑素瘤」用於意謂由皮膚及其他器官之黑色素細胞系統產生之腫瘤。可用本文所提供之化合物或方法治療之黑素瘤包括例如肢端-雀斑黑素瘤、無黑色素性黑素瘤、良性青少年黑素瘤、克勞德曼黑素瘤(Cloudman's melanoma)、S91黑素瘤、哈帕二氏黑素瘤(Harding-Passey melanoma)、青少年黑素瘤、惡性雀斑樣痣黑素瘤、惡性黑素瘤、結節性黑素瘤、陰囊黑素瘤或淺表擴散性黑素瘤。

【0211】 在一些實施例中，免疫介導之疾病係選自藉由移植心臟、腎臟、肝臟、骨髓、皮膚、角膜、肺、胰臟、小腸、肢體、肌肉、神經、十二指腸、小腸或胰臟-胰島細胞引起之抗性；由骨髓移殖引起之移植物抗宿主疾病；類風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡、橋本氏甲狀腺炎、多發性硬化症、重症肌無力、I型糖尿病、眼色素層炎、過敏性腦脊髓炎及腎小球性腎炎。

【0212】 在一些實施例中，疾病為自體免疫疾病。依本文所用，術語「自體免疫疾病」係指個體之免疫系統針對在健康個體中通常不引起免疫反應之物質具有異常免疫反應的疾病或病狀。可用本文所描述之化合

物、藥物組合物或方法治療之自體免疫疾病的實例包括急性瀰漫性腦脊髓炎(ADEM)、急性壞死性出血性腦白質炎、艾迪森氏病(Addison's disease)、無γ球蛋白血症、斑禿、澱粉樣變性、關節黏連性脊椎炎、抗GBM/抗TBM腎炎、抗磷脂症候群(APS)、自體免疫性血管性水腫、自體免疫性再生不良性貧血、自體免疫性自主神經障礙、自體免疫性肝炎、自體免疫性高脂血症、自體免疫性免疫缺乏、自體免疫性內耳疾病(AIED)、自體免疫性心肌炎、自體免疫性卵巢炎、自體免疫性胰臟炎、自體免疫性視網膜病變、自體免疫性血小板減少性紫癜(ATP)、自體免疫性甲狀腺疾病、自體免疫性蕁麻疹、軸突或神經元神經病變、巴洛病(Balo disease)、白塞氏病(Behcet's disease)、大皰性類天疱瘡、心肌病、卡斯特曼氏病(Castleman disease)、乳糜瀉、卻格司氏病(Chagas disease)、慢性疲勞症候群、慢性發炎脫髓鞘多發神經病變(CIDP)、慢性復發性多灶性骨髓炎(CRMO)、查格-施特勞斯症候群(Churg-Strauss syndrome)、瘢痕性類天疱瘡/良性黏膜類天疱瘡、Crohn氏病、科根氏症候群(Cogans syndrome)、冷凝集素病、先天性心傳導阻滯、柯薩奇心肌炎(Coxsackie myocarditis)、CREST疾病、特發性混合性冷凝球蛋白血症、脫髓鞘神經病變、疱疹樣皮炎、皮肌炎、德維克氏病(Devic's disease)(視神經脊髓炎)、盤狀狼瘡、卓斯勒症候群(Dressier's syndrome)、子宮內膜異位症、嗜酸性球性食道炎、嗜酸性筋膜炎、結節性紅斑、實驗性過敏性腦脊髓炎、伊凡氏症候群(Evans syndrome)、肌肉纖維疼痛、纖維化肺泡炎、巨大細胞動脈炎(顳動脈炎)、巨大細胞心肌炎、腎小球性腎炎、古巴斯德氏症候群(Goodpasture's syndrome)、肉芽腫伴多血管炎(GPA)(先前稱為韋格納氏肉牙腫病(Wegener's

Granulomatosis))、格雷夫氏病(Graves' disease)、格-巴二氏症候群(Guillain-Barre syndrome)、橋本氏腦炎、橋本氏甲狀腺炎、溶血性貧血、Henoch-Schonlein二氏紫癜病、妊娠性疱疹、低γ球蛋白血症、特發性血小板減少性紫癜(ITP)、IgA腎病變、IgG4相關硬化性疾病、免疫調節脂蛋白、包涵體肌炎、間質性膀胱炎、青少年關節炎、青少年糖尿病(1型糖尿病)、青少年肌炎、川崎症候群(Kawasaki syndrome)、Lambert-Eaton症候群、白血球破裂性血管炎、扁平苔癬、硬化性苔癬、木質性結膜炎、線性IgA疾病(LAD)、狼瘡(SLE)、慢性萊姆病(Lyme disease)、梅尼爾氏病(Meniere's disease)、顯微多血管炎、混合性結締組織疾病(MCTD)、穆倫氏潰瘍(Mooren's ulcer)、Mucha-Habermann疾病、多發性硬化症、重症肌無力、肌炎、嗜睡症、視神經脊髓炎(德維克氏(Devic's))、嗜中性球減少症、眼部瘢痕性類天疱瘡、視神經炎、陣發性風濕症、小兒鏈球菌相關性自體免疫性神經精神病症(Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcus，PANDAS)、副腫瘤小腦退化、陣發性夜間血紅素尿症(PNH)、Parry Romberg症候群、Parsonnage-Turner症候群、睫狀體扁平部炎(周邊眼色素層炎)、天疱瘡、周邊神經病變、靜脈性腦脊髓炎、惡性貧血、POEMS症候群、結節性多動脈炎、I型、II型及III型自體免疫性多腺症候群、風濕性多肌痛、多發性肌炎、心肌後梗塞症候群、心包切開術後症候群、孕酮性皮炎、原發性膽汁性肝硬化、原發性硬化性膽管炎、牛皮癬、牛皮癬性關節炎、特發性肺部纖維化、壞疽性膿皮病、純紅血球再生不良、雷諾現象(Raynauds phenomenon)、反應性關節炎、反射性交感神經失養症、萊特爾氏症候群(Reiter's syndrome)、復發性多軟骨炎、不寧腿症候群、

腹膜後纖維化、風濕熱、類風濕性關節炎、類肉瘤病、施密特氏症候群(Schmidt syndrome)、鞏膜炎、硬皮病、休格連氏症候群(Sjogren's syndrome)、精子及睪丸自體免疫、僵人症候群、亞急性細菌性心內膜炎(SBE)、Susac氏症候群、交感性眼炎、高安氏動脈炎(Takayasu's arteritis)、顳動脈炎/巨大細胞動脈炎、血小板減少性紫癜(TTP)、Tolosa-Hunt症候群、橫貫性脊髓炎、1型糖尿病、潰瘍性結腸炎、未分化結締組織疾病(UCTD)、眼色素層炎、血管炎、水皰性皮膚病、白斑病或韋格納氏肉牙腫病(亦即肉芽腫伴多血管炎(GPA))。

【0213】在一些實施例中，所揭示之組合物或化合物可在免疫老化方面使用。免疫老化可指導致例如尤其對癌症、疫苗接種、感染性病原體之免疫反應受損之免疫功能下降。其涉及尤其藉由疫苗接種之宿主對感染之反應能力及長期免疫記憶之發展兩者。此免疫缺陷普遍存在且在長壽命及短壽命物種中均可見，其隨其相對於預期壽命之年齡而非隨物理時間變化。其被認為是老年人中之發病及死亡頻率提高之主要因素。免疫老化並非隨機的惡化現象，相反地，其似乎反向重複進化模式且大多數受免疫老化影響之參數似乎受到基因控制。免疫老化有時亦可設想為不可避免地暴露於諸如病毒及細菌之多種抗原下的連續性攻擊之結果。免疫老化為例如在老齡群體中導致多種病理顯著的健康問題之多因素病狀。諸如造血幹細胞耗竭、PD1+淋巴球增加、吞噬細胞及NK細胞總數目減小以及體液免疫性減退之年齡相關之生物變化促使免疫老化發作。在一個態樣中，可藉由量測免疫細胞中之端粒長度來量測個體中之免疫老化(參見例如美國專利第5,741,677號)。免疫老化亦可藉由以下方式測定：在個體中記錄低於正常數目之初始CD4及/或CD8 T細胞、T細胞譜系、表現PD1之T細胞的數

目，例如大於或等於65歲之個體中低於正常數目之PD-1陰性T細胞，或對疫苗接種有反應。在某些實施例中，mTOR選擇性調節某些T細胞群體可提高老化群體中之疫苗功效且增強癌症免疫療法之有效性。本發明提供一種治療免疫老化之方法，其包含向個體投與治療有效量之一或多種所揭示之組合物或化合物。

【0214】在一些實施例中，該疾病為器官或組織移植排斥(例如，心臟、肺、肝臟、腎臟、胰臟、皮膚或角膜移植；移植物抗宿主病)、再狹窄、錯構瘤症候群(例如，結節性硬化症或Cowden病)、淋巴管平滑肌肌瘤病、視網膜色素變性、腦脊髓炎、胰島素依賴型糖尿病、狼瘡、皮肌炎、關節炎、風濕性疾病、類固醇抵抗性急性淋巴母細胞白血病、纖維化、硬皮病、肺纖維化、腎纖維化、囊腫纖維化、肺高血壓、多發性硬化症、VHL症候群、Carney綜合征、家族性腺瘤性息肉病、青少年息肉病症候群、Birt-Hogg-Duke症候群、家族性肥厚性心肌病、Wolf-Parkinson-White症候群、帕金森氏症(Parkinson's disease)、亨汀頓氏病(Huntingtin's disease)、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、由tau突變引起之失智症、脊髓小腦失調3型、由SOD1突變引起之運動神經元疾病、神經元蠟樣脂褐質儲積症/巴登氏病(Batten disease)(小兒神經退化)、濕性黃斑變性、乾性黃斑變性、肌肉萎縮(萎縮，惡病質)、肌病(例如Danon氏病)、細菌感染、病毒感染、結核分枝桿菌(M. tuberculosis)、A組鏈球菌、HSV I型、HIV感染、神經纖維瘤(例如神經纖維瘤1型)或Peutz-Jeghers症候群。

【0215】在一些實施例中，疾病為神經退化性疾病。依本文所用，術語「神經退化性疾病」係指使個體神經系統之功能受損之疾病或病狀。

可用本文所述之化合物、醫藥組合物或方法治療之神經退化性疾病的實例包括亞歷山大氏病(Alexander's disease)、阿爾珀氏病(Alper's disease)、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、毛細血管擴張性失調(Ataxia telangiectasia)、巴登氏病(Batten disease) (亦稱為Spielmeyer-Vogt-Sjogren-Batten病)、牛海綿狀腦病(BSE)、卡納萬病(Canavan disease)、柯凱因氏症候群(Cockayne syndrome)、皮質基底核退化症、庫賈氏病(Creutzfeldt- Jakob disease)、額顳葉型失智症、Gerstmann-Straussler-Scheinker症候群、亨汀頓氏舞蹈症(Huntington's disease)、HIV相關失智症、甘迺迪氏症(Kennedy's disease)、克拉伯氏病(Krabbe's disease)、庫魯病(kuru)、路易體失智症、Machado-Joseph病(脊髓小腦失調3型)、多發性硬化、多系統萎縮、嗜睡症、神經螺旋體病、帕金森氏病(Parkinson's disease)、Pelizaeus-Merzbacher病、匹克病(Pick's disease)、原發性側索硬化、普里昂疾病(Prion disease)、Refsum氏病、Sandhoff氏病、Schilder氏病、惡性貧血繼發性脊髓亞急性合併退化、精神分裂症、脊髓小腦性失調症(具有不同特徵之多種類型)、脊髓性肌肉萎縮、Steele-Richardson-Olszewski病或脊髓癆。

【0216】在一些實施例中，疾病為代謝疾病。依本文所用，術語「代謝疾病」係指個體之代謝或代謝系統(例如儲存或利用能量之功能)變得受損之疾病或病狀。可用本文所述之化合物、醫藥組合物或方法治療之代謝疾病之實例包括糖尿病(例如I型或II型)、肥胖症、代謝症候群或粒線體疾病(例如粒線體或異常粒線體功能之功能障礙)。

【0217】在一些實施例中，疾病為發炎性疾病。依本文所用，術語「發炎性疾病」係指以異常發炎為特徵之疾病或病狀(例如與諸如未罹患

疾病之健康個人之對照相比，增加之發炎水平)。發炎性疾病之實例包括創傷性腦損傷、關節炎、類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、青少年特發性關節炎、多發性硬化症、全身性紅斑狼瘡(SLE)、重症肌無力、青少年發作型糖尿病、1型糖尿病、格-巴二氏症候群、橋本氏腦炎、橋本氏甲狀腺炎、關節黏連性脊椎炎、牛皮癬、休格連氏症候群(Sjogren's syndrome)、血管炎、腎小球性腎炎、自體免疫甲狀腺炎、白塞氏病、Crohn氏病、潰瘍性結腸炎、大皰性類天疱瘡、類肉瘤病、魚鱗癬、格雷夫斯眼病(Graves ophthalmopathy)、發炎性腸病、艾迪森氏病(Addison's disease)、白斑病、哮喘、過敏性哮喘、尋常性痤瘡、乳糜瀉、慢性前列腺炎、發炎性腸病、骨盆發炎性疾病、再灌注損傷、類肉瘤病、移植排斥、間質性膀胱炎、動脈粥樣硬化及異位性皮炎。

【0218】在一些實施例中，疾病為心血管疾病。依本文所用，術語「心血管疾病」係指個體心血管系統之功能變得受損的疾病或病狀。可用本文所描述之化合物、藥物組合物或方法治療的心血管疾病之實例包括充血性心臟衰竭；心律不整症候群(例如陣發性心動過速、延遲性後去極化、心室性心動過速、突發心動過速、運動誘發之心律不整、長QT症候群或雙向性心動過速)；血栓栓塞病症(例如動脈心血管血栓栓塞病症、靜脈心血管血栓栓塞病症或心臟腔室血栓栓塞病症)；動脈粥樣硬化；再狹窄；周邊動脈疾病；冠狀動脈旁路移植手術；頸動脈疾病；動脈炎；心肌炎；心血管發炎；血管發炎；冠狀動脈心臟病(CHD)；不穩定心絞痛(UA)；不穩定難治性心絞痛；穩定心絞痛(SA)；慢性穩定心絞痛；急性冠狀動脈症候群(ACS)；心肌梗塞(初發性或復發性)；急性心肌梗塞(AMI)；心肌梗塞；非Q波心肌梗塞；非STE心肌梗塞；冠狀動脈疾病；

缺血性心臟病；心臟局部缺血；局部缺血；缺血性猝死；暫時性缺血性發作；中風；周邊閉塞性動脈疾病；靜脈血栓形成；深層靜脈栓塞；血栓性靜脈炎；動脈栓塞；冠狀動脈血栓症；腦動脈血栓形成、腦栓塞；腎臟栓塞；肺栓塞；血栓形成(例如與人工瓣膜或其他植入物、留置導管、血管內支架、心肺繞通、血液透析相關)；血栓形成(例如與動脈粥樣硬化、手術、長期固定、動脈纖維化、先天性易栓病、癌症、糖尿病、激素或妊娠相關)；或心律不整(例如室上性心律不整、心房心律不整、心房顫動或心房纖顫)。

【0219】 本發明亦提供治療年齡相關之病狀之方法，其包含向有需要之個體投與。在某些實施例中，年齡相關之病狀係選自：肌肉減少症、皮膚萎縮、肌肉萎縮、腦萎縮、動脈粥樣硬化、動脈硬化、肺氣腫、骨質疏鬆症、骨關節炎、高血壓、勃起功能障礙、失智症、亨汀頓氏舞蹈症、阿茲海默氏病、白內障、年齡相關之黃斑變性、前列腺癌、中風、預期壽命減少、腎功能受損及年齡相關之聽覺損失、年齡相關之行動不便(例如虛弱)、認知減退、年齡相關之失智症、記憶障礙、肌腱僵硬、諸如心肥大及收縮及舒張功能障礙之心臟功能障礙、免疫老化、癌症、肥胖症及糖尿病。

【0220】 特定言之，本發明之各種實施例涉及關於治療以下癌症之方法、用途及藥物。

【0221】 在一些實施例中，癌症為壺腹癌、闌尾癌、膽管癌、膀胱癌、血液增生性病症、骨癌、腦及神經血管腫瘤、乳癌、原發灶不明癌、子宮頸癌、結腸直腸癌、子宮內膜癌、食道胃癌、胃腸癌、生殖細胞癌、神經膠母細胞瘤、頭頸癌、腎癌、肝癌、肺癌、間皮瘤、神經來源之癌

症、神經內分泌腫瘤、眼部癌症、卵巢癌、卵巢子宮內膜異位、胰臟癌、腹膜癌、陰莖癌、前列腺癌、橫紋肌肉瘤、肉瘤、性索基質腫瘤、皮膚癌、軟組織癌、睪丸癌、子宮癌及外陰癌。在一些實施例中，癌症係選自由以下組成之群：膀胱癌、乳癌、結腸直腸癌、子宮內膜癌、神經膠質瘤、頭頸癌、血液癌、肝癌、肺癌、神經內分泌癌、卵巢癌、胰臟癌、腎癌及橫紋肌肉瘤。在一些實施例中，癌症為乳癌。在一些實施例中，乳癌為三陰性乳癌。

【0222】 在一些實施例中，癌症為頭頸癌。在一些實施例中，頭頸癌為頭頸部鱗狀細胞癌、唾液腺癌或甲狀腺癌。在一些實施例中，甲狀腺癌為甲狀腺腺癌。在一些實施例中，頭頸癌為唾液腺癌。依本文所述，雙立體型mTOR抑制劑RMC-5552之劑量對於唾液腺癌治療出人意料地有效，其中1個個體展現腫瘤尺寸減少63%。

【0223】 在一些實施例中，癌症為血液癌。在一些實施例中，血液癌為白血病、淋巴瘤、骨髓增生性疾病、多發性骨髓瘤或骨髓發育不良症候群。在一些實施例中，白血病為急性骨髓性白血病(AML)、急性淋巴球性白血病(ALL)或慢性骨髓性白血病(CML)。在一些實施例中，淋巴瘤為套細胞淋巴瘤(MCL)、B急性淋巴母細胞淋巴瘤、非何傑金氏淋巴瘤(例如伯基特氏、小細胞及大細胞淋巴瘤)或何傑金氏淋巴瘤。

【0224】 在一些實施例中，癌症為胃腸癌。在一些實施例中，胃腸癌為GI神經內分泌癌、胃腸道基質瘤、胃癌、肛門癌、直腸癌、結腸直腸癌(CRC)、腸癌或小腸癌。在一些實施例中，胃腸癌為結腸直腸癌。

【0225】 在一些實施例中，癌症為腎癌。在一些實施例中，腎癌為腎細胞癌(RCC)。

【0226】 在一些實施例中，癌症為肝癌。在一些實施例中，肝癌為肝膽癌、肝細胞癌、膽管癌、肝母細胞瘤、血管肉瘤、肝細胞腺瘤或血管瘤。在一些實施例中，肝癌為肝細胞癌。在一些實施例中，肝癌為肝母細胞瘤。

【0227】 在一些實施例中，癌症為肺癌。在一些實施例中，肺癌為非小細胞肺癌。在一些實施例中，肺癌為鱗狀細胞肺癌。

【0228】 在一些實施例中，癌症為卵巢癌。

【0229】 在一些實施例中，癌症為胰臟癌。在一些實施例中，胰臟癌為胰臟神經內分泌腫瘤(PNET)。

【0230】 在一些實施例中，癌症為前列腺癌。

【0231】 在一些實施例中，癌症為皮膚癌。在一些實施例中，皮膚癌為黑素瘤。在一些實施例中，皮膚癌為基底細胞癌、鱗狀細胞癌、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、發育不良痣、脂瘤、血管瘤、皮膚纖維瘤、瘢痕瘤或牛皮癬。

【0232】 在一些實施例中，癌症為子宮癌。

【0233】 在一些實施例中，癌症為肉瘤。術語「肉瘤」通常係指由如胚胎結締組織之物質組成且通常由包埋於纖維狀或均質物質中之緊密堆積的細胞構成之腫瘤。可用本文所提供之化合物或方法治療之肉瘤包括軟骨肉瘤、纖維肉瘤、淋巴肉瘤、黑素肉瘤、黏液肉瘤、骨肉瘤、艾伯內西氏肉瘤(Abemethy's sarcoma)、脂肪肉瘤(adipose sarcoma)、脂肉瘤(liposarcoma)、肺泡狀軟組織肉瘤、成釉細胞肉瘤、葡萄樣肉瘤、綠色瘤肉瘤、絨膜癌瘤、胚胎肉瘤、威耳姆氏腫瘤肉瘤(Wilms' tumor sarcoma)、子宮內膜肉瘤、基質肉瘤、尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、筋

膜肉瘤、纖維母細胞肉瘤、巨細胞肉瘤、顆粒球性肉瘤、何傑金氏肉瘤、特發性多發性色素沉著出血性肉瘤、B細胞之免疫母細胞肉瘤、淋巴瘤、T細胞之免疫母細胞肉瘤、詹恩遜氏肉瘤(Jensen's sarcoma)、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、庫普弗細胞肉瘤(Kupffer cell sarcoma)、血管肉瘤、白血病性肉瘤、惡性間質瘤肉瘤、骨膜外肉瘤、網狀細胞肉瘤、勞斯肉瘤(Rous sarcoma)、漿液囊性肉瘤、滑膜肉瘤或毛細管擴張性肉瘤。

【0234】 在一些實施例中，癌症為癌瘤。術語「癌瘤」係指由傾向於浸潤周圍組織且引起轉移之上皮細胞構成的惡性新生長。可用本文中所提供之化合物或方法治療的例示性癌瘤包括例如甲狀腺髓樣癌、家族性甲狀腺髓樣癌、腺泡癌瘤、腺泡狀癌瘤、腺囊癌瘤、腺樣囊性癌症、癌瘤腺瘤、腎上腺皮質之癌瘤、肺泡癌瘤、肺泡細胞癌瘤、基底細胞癌、基底樣細胞癌、基底樣癌瘤、基底鱗狀細胞癌瘤、細支氣管肺泡癌、細支氣管癌瘤、支氣管癌、腦狀癌瘤、膽管細胞癌瘤、絨毛膜癌瘤、膠體癌瘤、粉刺癌瘤、子宮體癌瘤、篩骨狀癌瘤、鎧甲狀癌、皮狀癌瘤、圓柱形癌瘤、圓柱形細胞癌瘤、導管癌、導管樣癌、硬癌、胚胎性癌、腦樣癌瘤、表皮樣癌、腺狀上皮癌、外生性癌瘤、潰瘍性癌、纖維癌瘤、膠狀癌、膠體癌、巨大細胞癌、巨細胞癌、腺癌瘤、粒層細胞癌瘤、毛髮基質癌瘤、血樣癌瘤、肝細胞癌、何氏細胞癌瘤(Hurthle cell carcinoma)、透明癌瘤、腎上腺樣癌瘤、嬰兒胚胎性癌、原位癌、表皮內癌瘤、上皮內癌瘤、克朗佩赫氏癌(Krompecher's carcinoma)、庫爾契茨基細胞癌瘤(Kulchitzky-cell carcinoma)、大細胞癌瘤、豆狀癌(lenticular carcinoma)、豆狀癌(carcinoma lenticulare)、脂肪瘤樣癌瘤、淋巴上皮癌瘤、髓樣癌瘤、髓性癌、黑色素癌瘤、髓樣癌、黏液性癌瘤、黏液癌、黏液細胞癌、黏液表

皮樣癌瘤、黏膜癌、黏液癌瘤、黏液瘤樣癌瘤、鼻咽癌、燕麥細胞癌、骨化性癌瘤、骨樣癌瘤、乳頭狀癌、門脈周性癌瘤、原位癌、棘細胞癌瘤、腦樣癌、腎臟之腎細胞癌、儲備細胞癌瘤、肉瘤樣癌瘤、施耐德癌(schneiderian carcinoma)、硬癌(scirrhous carcinoma)、陰囊癌、印戒細胞癌瘤、單純形癌瘤、小細胞癌瘤、馬鈴薯狀癌瘤、類似球形細胞癌瘤、梭狀細胞癌瘤、髓狀癌瘤、鱗狀癌瘤、鱗狀細胞癌、繩捆癌(string carcinoma)、毛細管擴張癌、血管擴張性癌瘤、移行細胞癌、塊狀癌、結節性癌、疣狀癌或絨毛狀癌。

【0235】 在一些實施例中，癌症為實體腫瘤。

【0236】 在一些實施例中，癌症之特徵在於活化哺乳動物雷帕黴素靶標(mTOR)路徑之基因型畸變。在一些實施例中，癌症包含mTOR路徑中之突變。

【0237】 在一些實施例中，基因型畸變或突變屬於mTOR、STK11、PIK3CA、PTEN、KEAP1、TSC1或TSC2或其組合。

【0238】 在一些實施例中，基因型畸變或突變屬於PTEN。在一些實施例中，PTEN突變為顯性負突變。依本文所描述，雙立體型mTOR抑制劑RMC-5552之劑量對治療具有PTEN突變之癌症有效，其中1個個體展現部分反應(PR)且2個個體展現穩定疾病(SD)反應。

【0239】 在一些實施例中，基因畸變為PIK3CA之突變。依本文所述，雙立體型mTOR抑制劑RMC-5552之劑量對用PIK3CA之突變治療癌症有效，其中3個個體展現穩定疾病(SD)反應。

【0240】 在一些實施例中，基因畸變為TSC2之突變。依本文所述，雙立體型mTOR抑制劑RMC-5552之劑量對治療包含TSC2之突變的癌

症有效，其中2個個體展現穩定疾病(SD)反應。

【0241】 在一些實施例中，癌症包含$KRAS^{G12C}$突變。在一些實施例中，癌症包含共同發生之$KRAS^{G12C}$突變及STK11突變。依本文所述，雙立體型mTOR抑制劑RMC-5552之劑量對治療具有STK11突變及$KRAS^{G12C}$突變之癌症有效，其中1個個體展現穩定疾病(SD)反應。在一些實施例中，癌症包含共同發生之$KRAS^{G12C}$突變及$PIK3CA^{E545K}$突變。

【0242】 在一些實施例中，癌症之特徵在於增加之mTORC1活性。在一些實施例中，癌症之特徵在於降低之4EBP1活性。

【0243】 在一些實施例中，癌症包含*Myc*家族之突變。在一些實施例中，該癌症包含MYC、MYCL、MYCN或其組合之擴增及/或對MYC、MYCL、MYCN或其組合之依賴性。在一些實施例中，癌症包含MYC之擴增。依本文所述，雙立體型mTOR抑制劑RMC-5552之劑量對於治療具有MYC之擴增的癌症有效，其中1個個體展現穩定疾病(SD)反應。

【0244】 在一些實施例中，癌症包含NFE2L2 (亦稱為NRF2)之突變。依本文所述，雙立體型mTOR抑制劑RMC-5552之劑量對治療包含NFE2L2之突變的癌症有效，其中1個個體展現穩定疾病(SD)反應。

【0245】 在一些實施例中，癌症包含BRAF融合。依本文所述，雙立體型mTOR抑制劑RMC-5552之劑量對治療包含BRAF融合的癌症有效，其中1個個體展現穩定疾病(SD)反應。

【0246】 在一些實施例中，癌症為結腸直腸癌且包含PIK3CA之突變。在一些實施例中，癌症為結腸直腸癌且包含MYC之擴增。在一些實施例中，癌症為結腸直腸癌且包含PIK3CA之突變及MYC之擴增。依本文所述，雙立體型mTOR抑制劑RMC-5552之劑量對治療包含PIK3CA之突

變及MYC之擴增的結腸直腸癌有效，其中1個個體展現穩定疾病(SD)反應。

【0247】在一些實施例中，癌症為頭頸癌且包含PIK3CA之突變。依本文所述，雙立體型mTOR抑制劑RMC-5552之劑量對治療包含PIK3CA之突變的頭頸癌有效，其中1個個體展現穩定疾病(SD)反應。在一些實施例中，癌症為頭頸癌且包含PTEN之突變。依本文所述，雙立體型mTOR抑制劑RMC-5552之劑量對治療包含PTEN之突變的頭頸癌有效，其中1個個體展現部分反應(PR)。在一些實施例中，癌症為頭頸癌且包含PIK3CA之突變及PTEN之突變。

【0248】在一些實施例中，癌症為肝癌且包含NFE2L2之突變。在一些實施例中，癌症為肝細胞癌且包含NFE2L2之突變。依本文所述，雙立體型mTOR抑制劑RMC-5552之劑量對治療包含NFE2L2之突變的肝細胞癌有效，其中1個個體展現穩定疾病(SD)反應。

【0249】在一些實施例中，癌症為卵巢癌且包含TSC2之突變。依本文所述，雙立體型mTOR抑制劑RMC-5552之劑量對治療包含TSC2之突變的卵巢癌有效，其中1個個體展現穩定疾病(SD)反應。

【0250】在一些實施例中，癌症為胰臟癌且包含STK11之突變。在一些實施例中，癌症為胰臟癌且包含$KRAS^{G12C}$突變。在一些實施例中，癌症為胰臟癌且包含STK11突變及$KRAS^{G12C}$突變。依本文所述，雙立體型mTOR抑制劑RMC-5552之劑量對治療包含STK11突變及$KRAS^{G12C}$突變之胰臟癌有效，其中1個個體展現穩定疾病(SD)反應。

【0251】在一些實施例中，癌症為前列腺癌且包含PTEN之突變。依本文所述，雙立體型mTOR抑制劑RMC-5552之劑量對治療包含PTEN

之突變的前列腺癌有效，其中1個個體展現穩定疾病(SD)反應。

【0252】 在一些實施例中，癌症為子宮癌且包含PIK3CA之突變。在一些實施例中，癌症為子宮癌且包含PTEN之突變。在一些實施例中，癌症為子宮癌且包含PIK3CA之突變及PTEN之突變。在一些實施例中，癌症為子宮癌且包含TSC2之突變。在一些實施例中，癌症為子宮癌且包含PIK3CA之突變及TSC2之突變。在一些實施例中，癌症為子宮癌且包含PIK3CA之突變、PTEN之突變及TSC2之突變。依本文所述，雙立體型mTOR抑制劑RMC-5552之劑量對治療包含PIK3CA之突變、PTEN之突變及TSC2之突變的子宮癌有效，其中1個個體展現穩定疾病(SD)反應。

【0253】 在一些實施例中，癌症為肺癌且包含BRAF融合。依本文所述，雙立體型mTOR抑制劑RMC-5552之劑量對治療包含BRAF融合的肺癌有效，其中1個個體展現穩定疾病(SD)反應。

【0254】 在一些實施例中，癌症包含RAS突變。在一些實施例中，癌症為結腸直腸癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、胰臟癌、闌尾癌、黑素瘤、急性骨髓性白血病、小腸癌、壺腹癌、生殖細胞癌、子宮頸癌、原發灶不明癌、子宮內膜癌、食道胃癌、GI神經內分泌癌、卵巢癌、性索間質腫瘤癌、肝膽癌或膀胱癌。

【0255】 在一些實施例中，癌症包含大於約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、大於約99%之PIK3CA、PTEN、TSC1或TSC2中的病原性變體的單株性。在一些實施例中，癌症包含大於約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、大於約99%之PTEN中的病原性變體的單株性。在一些實

施例中，癌症包含大於約90%之PTEN中的病原性變體的單株性。在一些實施例中，癌症包含大於約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、大於約99%之TSC1中的病原性變體的單株性。在一些實施例中，癌症包含大於約90%之TSC1中的病原性變體的單株性。在一些實施例中，癌症包含大於約90%之PTEN中的病原性變體的單株性。在一些實施例中，癌症包含大於 約40%、 約45%、 約50%、 約55%、 約60%、 約65%、 約70%、 約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、大於約99%之TSC2中的病原性變體的單株性。在一些實施例中，癌症包含大於約90%之TSC2中的病原性變體的單株性。在一些實施例中，癌症包含大於約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、大於約99%之PIK3CA中的病原性變體的單株性。在一些實施例中，癌症包含大於約90%之PIK3CA中的病原性變體的單株性。

【0256】 在一些實施例中，該等方法引起腫瘤消退。在一些實施例中，該等方法引起腫瘤細胞凋亡。

預防或治療針對RAS抑制劑之後天性抗性

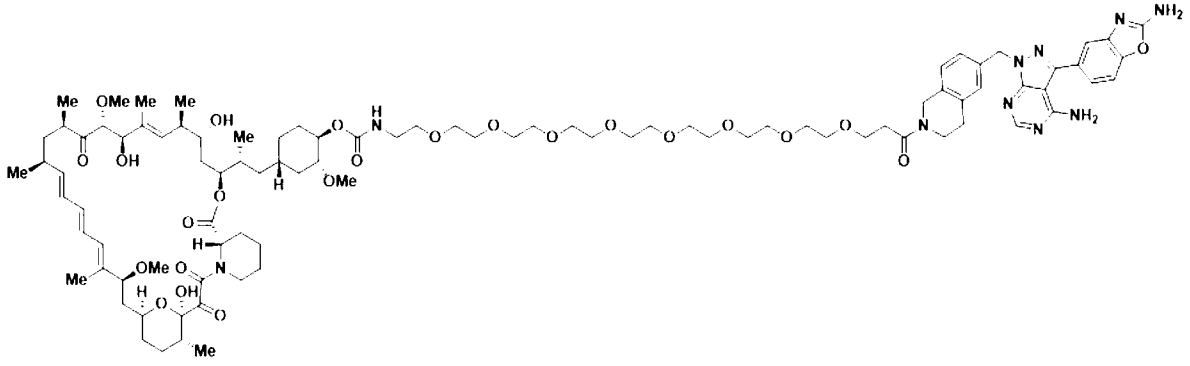
【0257】 在一些實施例中，該等方法包括藉由將RAS抑制劑(例如$KRAS^{G12C}$抑制劑)與mTOR抑制劑(例如，雙立體型mTOR抑制劑，例如RMC-5552)組合投與來延遲、預防或治療針對RAS抑制劑(例如$KRAS^{G12C}$抑制劑)之後天性抗性。在一些實施例中，本發明包括用於誘導細胞(例如腫瘤細胞)之細胞凋亡的方法，其藉由使細胞與RAS抑制劑(例如KRAS(OFF)抑制劑，諸如$KRAS^{G12C}$抑制劑)與mTOR抑制劑(例如，雙立體型mTOR抑制劑，例如RMC-5552)之組合接觸來進行。在一些實施例

中，本發明包括用於誘導細胞(例如腫瘤細胞)之細胞凋亡的方法，其藉由使細胞與RAS抑制劑(例如RAS(ON)抑制劑，諸如KRAS ^{G12C}(ON)抑制劑)與mTOR抑制劑(例如，雙立體型mTOR抑制劑，例如RMC-5552)之組合接觸來進行。

【0258】 依本文所用，術語「預防後天性抗性」意謂避免後天性或適應性抗性的發生。因此，例如，使用本文所述之mTOR抑制劑(例如，雙立體型mTOR抑制劑，例如RMC-5552)預防針對KRAS^{G12C}抑制劑之後天性/適應性抗性意謂mTOR抑制劑(例如，雙立體型mTOR抑制劑，例如RMC-5552)在針對KRAS^{G12C}抑制劑之任何可偵測抗性存在之前投與，且此類mTOR抑制劑(例如，雙立體型mTOR抑制劑，例如RMC-5552)投與之結果為不發生針對KRAS^{G12C}抑制劑之抗性。

【0259】 本發明提供用於在有需要之個體中延遲或預防針對RAS抑制劑之後天性抗性的方法，其包含向該個體投與約3 mg/週至約25 mg/週之雙立體型mTOR抑制劑，其中該個體已接受或將接受該RAS抑制劑之投與；

其中雙立體型mTOR抑制劑為

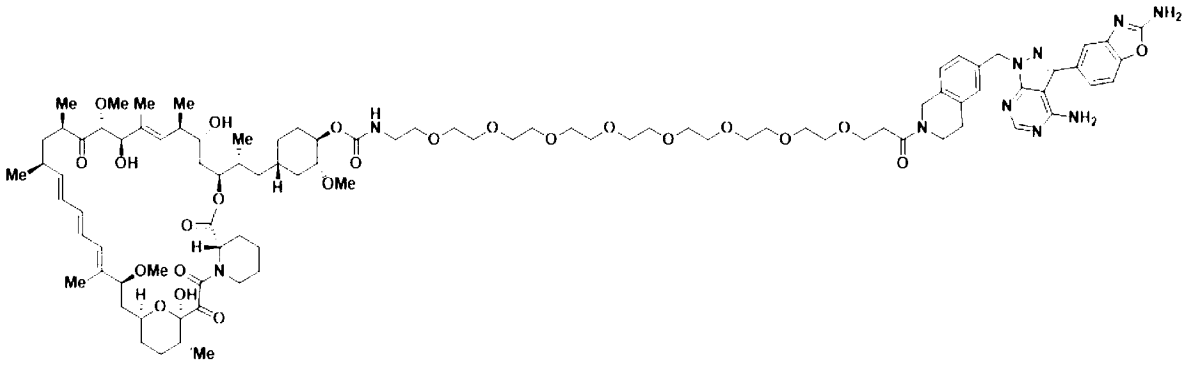


或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0260】 本發明提供用於治療有需要之個體的針對RAS抑制劑之後

天性抗性的方法，其包含向該個體投與約3 mg/週至約25 mg/週之雙立體型mTOR抑制劑；

其中雙立體型mTOR抑制劑為



或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0261】 在一些實施例中，延遲、預防或治療針對RAS抑制劑之後天性抗性的方法包含向該個體投與有效量的RAS抑制劑。RAS抑制劑更詳細地描述於本發明之組合部分中，且關於延遲、預防或治療針對RAS抑制劑之後天性抗性之方法，考慮所有此類RAS抑制劑。

【0262】 在一些實施例中，RAS抑制劑靶向特定RAS突變。在一些實施例中，RAS抑制劑靶向KRAS突變。在一些實施例中，RAS抑制劑靶向$KRAS^{G12C}$突變。

【0263】 在一些實施例中，RAS抑制劑為KRAS(OFF)抑制劑。在一些實施例中，KRAS(OFF)抑制劑為AMG 510、MRTX849、JDQ443、MRTX1133、ERAS-3490、ERAS-4、BPI-421286、D-1553、JAB-21822、GH-35、ICP-915、IBI351、LY3537982、GDC-6036、BI1823911、RSC-1255或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0264】 在一些實施例中，RAS抑制劑為RAS(ON)抑制劑。在一些實施例中，RAS(ON)抑制劑為KRAS(ON)抑制劑。在一些實施例中，

KRAS(ON)抑制劑為RMC-6236、RMC-6291、RMC-9805、RMC-8839、RMC-0708或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，KRAS(ON)抑制劑為$KRAS^{G12C}$(ON)抑制劑。在一些實施例中，$KRAS^{G12C}$(ON)抑制劑為RMC-6291或其醫藥學上可接受之鹽。

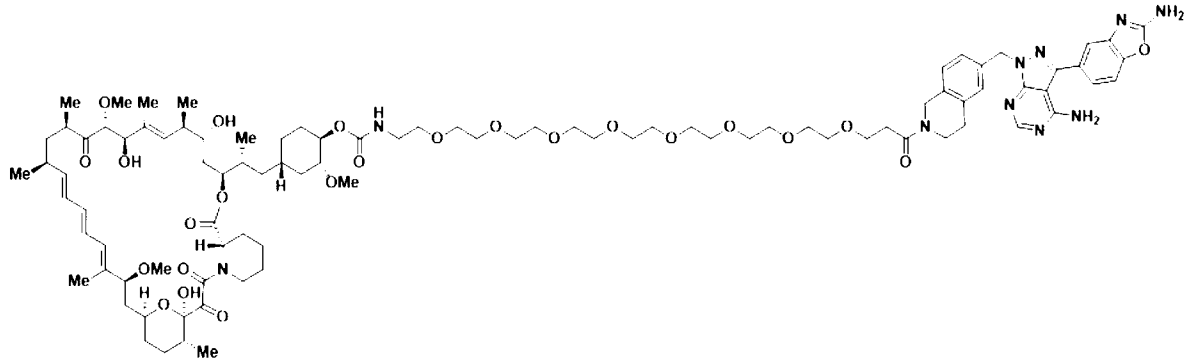
【0265】 在一些實施例中，向個體投與RAS抑制劑以治療或預防癌症。在一些實施例中，癌症包含$KRAS^{G12C}$突變。在一些實施例中，癌症包含共同發生之$KRAS^{G12C}$突變及STK11突變。在一些實施例中，癌症為非小細胞肺癌(NSCLC)或結腸直腸癌。在一些實施例中，癌症包含共同發生之$KRAS^{G12C}$突變及$PIK3CA^{E545K}$突變。在一些實施例中，癌症為結腸直腸癌。

【0266】 在一些實施例中，該方法引起腫瘤消退。在一些實施例中，該方法引起腫瘤細胞凋亡。

示例性實施例

【0267】 實施例I-1.一種治療患有癌症之個體之方法，該方法包含向該個體投與約3 mg/週至約25 mg/週之劑量的雙立體型mTOR抑制劑；

其中雙立體型mTOR抑制劑為

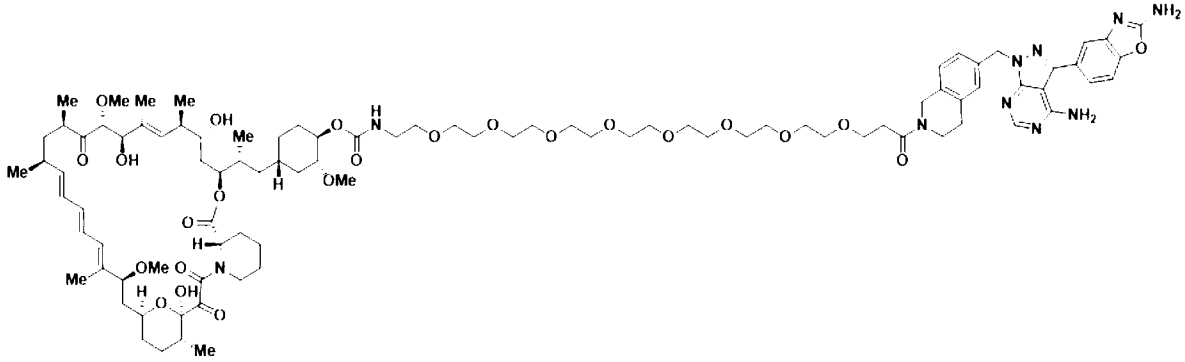


或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0268】 實施例I-2.一種治療患有唾液腺癌之個體之方法，該方法

包含向該個體投與約3 mg/週至約25 mg/週之劑量的雙立體型mTOR抑制劑；

其中雙立體型mTOR抑制劑為



或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0269】 實施例I-3.如實施例I-1或I-2之方法，其中該劑量為約4 mg/週至約12 mg/週、約5 mg/週至約10 mg/週、約6 mg/週至約9 mg/週、約6 mg/週至約8 mg/週或約7 mg/週至約8 mg/週。

【0270】 實施例I-4.如實施例I-1至I-3中任一項之方法，其中該劑量為約4 mg/週、約4.5 mg/週、約5 mg/週、約5.5 mg/週、約6 mg/週、約6.5 mg/週、約7 mg/週、約7.5 mg/週、約8 mg/週、約8.5 mg/週、約9 mg/週、約9.5 mg/週或約10 mg/週。

【0271】 實施例I-5.如實施例I-1至I-4中任一項之方法，其中該劑量經由IV輸注投與。

【0272】 實施例I-6.如實施例I-5之方法，其中該劑量經約0.5小時至約2小時、經約0.5小時至約1.5小時、經約0.5小時至約1小時、經約1小時至約2小時或經約1小時至約1.5小時投與。

【0273】 實施例I-7.如實施例I-5或I-6之方法，其中該劑量經約1小時投與。

【0274】 實施例I-8.如實施例I-1至I-7中任一項之方法，其中該癌症之特徵在於活化哺乳動物雷帕黴素靶標(mTOR)路徑之基因型畸變。

【0275】 實施例I-9.如實施例I-1至I-8中任一項之方法，其中該癌症包含mTOR路徑中之突變。

【0276】 實施例I-10.如實施例I-8或I-9之方法，其中該基因型畸變或該突變屬於mTOR、STK11、PIK3CA、PTEN、KEAP1、TSC1或TSC2或其組合。

【0277】 實施例I-11.如實施例I-8至I-10中任一項之方法，其中該基因型畸變或該突變屬於PTEN。

【0278】 實施例I-12.如實施例I-10或I-11之方法，其中該PTEN突變為顯性負突變。

【0279】 實施例I-13.如實施例I-1至I-12中任一項之方法，其中該癌症之特徵在於增加之mTORC1活性。

【0280】 實施例I-14.如實施例I-1至I-13中任一項之方法，其中該癌症之特徵在於降低之4EBP1活性。

【0281】 實施例I-15.如實施例I-1至I-14中任一項之方法，其中該癌症包含*Myc*家族之突變。

【0282】 實施例I-16.如實施例I-15之方法，其中該癌症包含MYC、MYCL、MYCN或其組合之擴增及/或對MYC、MYCL、MYCN或其組合之依賴性。

【0283】 實施例I-17.如實施例I-1至I-16中任一項之方法，其中該癌症包含NFE2L2之突變。

【0284】 實施例I-18.如實施例I-1至I-17中任一項之方法，其中該癌

症包含BRAF融合。

【0285】 實施例I-19.如實施例I-1或I-3至I-18中任一項之方法，其中癌症係選自由以下組成之群：膀胱癌、乳癌、結腸直腸癌、子宮內膜癌、神經膠質瘤、頭頸癌、血液癌、肝癌、肺癌、神經內分泌癌、卵巢癌、胰臟癌、腎癌及橫紋肌肉瘤。

【0286】 實施例I-20.如實施例I-1或I-3至I-19中任一項之方法，其中該癌症為實體腫瘤。

【0287】 實施例I-21.如實施例I-1或I-3至I-20中任一項之方法，其中該癌症為頭頸癌。

【0288】 實施例I-22.如實施例I-21之方法，其中該癌症為唾液腺癌。

【0289】 實施例I-23.如實施例I-1至I-22中任一項之方法，其中該個體為人類。

【0290】 實施例I-24.如實施例I-1至I-23中任一項之方法，其中該方法進一步包含向該個體投與地塞米松漱口水。

【0291】 實施例I-25.如實施例I-24之方法，其中該地塞米松漱口水包含約0.5 mg/5 mL地塞米松。

【0292】 實施例I-26.如實施例I-24或I-25之方法，其中向該個體投與約2.5 mL之該地塞米松漱口水。

【0293】 實施例I-27.如實施例I-24至I-26中任一項之方法，其中該地塞米松漱口水每天投與1、2、3或4次。

【0294】 實施例I-28.如實施例I-1至I-27中任一項之方法，其中該方法進一步包含向該個體投與他克莫司漱口水。

【0295】 實施例I-29.如實施例I-28之方法，其中該他克莫司漱口水包含約0.5 mg/mL他克莫司。

【0296】 實施例I-30.如實施例I-28或I-29之方法，其中向該個體投與約2.5 mL之該他克莫司漱口水。

【0297】 實施例I-31.如實施例I-28至I-30中任一項之方法，其中該他克莫司漱口水每天投與1、2、3或4次。

【0298】 實施例I-32.如實施例I-28至I-31中任一項之方法，其中在投與該雙立體型mTOR抑制劑當天或恰好在投與該雙立體型mTOR抑制劑之前投與該他克莫司漱口水。

【0299】 實施例I-33.如實施例I-1至I-23中任一項之方法，其中該方法進一步包含向該個體投與組合漱口水，其中該組合漱口水包含地塞米松及他克莫司。

【0300】 實施例I-34.如實施例I-33之方法，其中該組合漱口水包含約0.5 mg/5 mL地塞米松。

【0301】 實施例I-35.如實施例I-33或I-34之方法，其中該組合漱口水包含約0.5 mg/mL他克莫司。

【0302】 實施例I-36.如實施例I-33至I-35中任一項之方法，其中向該個體投與約2.5 mL之該組合漱口水。

【0303】 實施例I-37.如實施例I-33至I-36中任一項之方法，其中該組合漱口水每天投與1、2、3或4次。

【0304】 實施例I-38.如實施例I-33至I-37中任一項之方法，其中在投與該雙立體型mTOR抑制劑當天或恰好在投與該雙立體型mTOR抑制劑之前投與該組合漱口水。

【0305】 實施例I-39.如實施例I-1至I-38中任一項之方法，其中該方法進一步包含向該個體之口腔施加冰。

【0306】 實施例I-40.如實施例I-39之方法，其中在投與該雙立體型mTOR抑制劑之前施加冰約10分鐘，在投與該雙立體型mTOR抑制劑期間施加冰，且在投與該雙立體型mTOR抑制劑之後施加冰約10分鐘。

【0307】 實施例I-41.如實施例I-24至I-40中任一項之方法，其中該劑量為約7 mg/週、約7.5 mg/週、約8 mg/週、約8.5 mg/週或約9 mg/週。

【0308】 實施例I-42.如實施例I-1至I-41中任一項之方法，其中該方法進一步包含向該個體投與RAS抑制劑。

【0309】 實施例I-43.如實施例I-42之方法，其中該RAS抑制劑靶向特定RAS突變。

【0310】 實施例I-44.如實施例I-42或I-43之方法，其中該RAS抑制劑靶向KRAS突變。

【0311】 實施例I-45.如實施例I-42至I-44中任一項之方法，其中該RAS抑制劑靶向$KRAS^{G12C}$突變。

【0312】 實施例I-46.如實施例I-42至I-45中任一項之方法，其中該RAS抑制劑為KRAS(OFF)抑制劑。

【0313】 實施例I-47.如實施例I-46之方法，其中該KRAS(OFF)抑制劑 為AMG 510、MRTX849、JDQ443、MRTX1133、ERAS-3490、ERAS-4、BPI-421286、D-1553、JAB-21822、GH-35、ICP-915、IBI351、LY3537982、GDC-6036、BI1823911、RSC-1255或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0314】 實施例I-48.如實施例I-42至I-45中任一項之方法，其中該

RAS抑制劑為RAS(ON)抑制劑。

【0315】 實施例I-49.如實施例I-48之方法，其中該RAS(ON)抑制劑為KRAS(ON)抑制劑。

【0316】 實施例I-50.如實施例I-49之方法，其中該KRAS(ON)抑制劑為RMC-6236、RMC-6291、RMC-9805、RMC-8839或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0317】 實施例I-51.如實施例I-49或I-50之方法，其中該KRAS(ON)抑制劑為$KRAS^{G12C}$(ON)抑制劑。

【0318】 實施例I-52.如實施例I-51之方法，其中該$KRAS^{G12C}$(ON)抑制劑為RMC-6291或其醫藥學上可接受之鹽。

【0319】 實施例I-53.如實施例I-1至I-52中任一項之方法，其中該癌症包含$KRAS^{G12C}$突變。

【0320】 實施例I-54.如實施例I-1至I-53中任一項之方法，其中該癌症包含共同發生之$KRAS^{G12C}$突變及STK11突變。

【0321】 實施例I-55.如實施例I-1至I-54中任一項之方法，其中該癌症包含共同發生之$KRAS^{G12C}$突變及$PIK3CA^{E545K}$突變。

【0322】 實施例I-56.如實施例I-1至I-20及I-23至I-55中任一項之方法，其中該癌症為結腸直腸癌且包含PIK3CA之突變、MYC之擴增、或PIK3CA之突變及MYC之擴增。

【0323】 實施例I-57.如實施例I-1至I-21及I-23至I-55中任一項之方法，其中該癌症為頭頸癌，且包含PIK3CA之突變、PTEN之突變、或PIK3CA之突變及PTEN之突變。

【0324】 實施例I-58.如實施例I-1至I-20及I-23至I-55中任一項之方

法，其中該癌症為肝細胞癌且包含NFE2L2之突變。

【0325】 實施例I-59.如實施例I-1至I-20及I-23至I-55中任一項之方法，其中該癌症為卵巢癌且包含TSC2之突變。

【0326】 實施例I-60.如實施例I-1至I-20及I-23至I-55中任一項之方法，其中該癌症為胰臟癌且包含STK11之突變、$KRAS^{G12C}$突變、或STK11之突變及$KRAS^{G12C}$突變。

【0327】 實施例I-61.如實施例I-1至I-20及I-23至I-55中任一項之方法，其中該癌症為前列腺癌且包含PTEN之突變。

【0328】 實施例I-62.如實施例I-1至I-20及I-23至I-55中任一項之方法，其中該癌症為子宮癌且包含PIK3CA之突變、PIK3CA之突變、TSC2之突變或其組合。

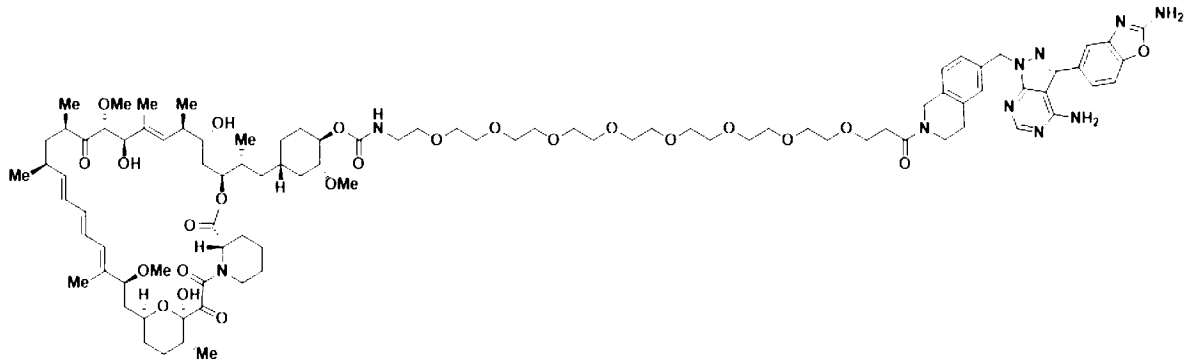
【0329】 實施例I-63.如實施例I-1至I-20及I-23至I-55中任一項之方法，其中該癌症為肺癌且包含BRAF融合。

【0330】 實施例I-64.如實施例I-1至I-63中任一項之方法，其中該方法引起腫瘤消退。

【0331】 實施例I-65.如實施例I-1至I-64中任一項之方法，其中該方法引起腫瘤細胞凋亡。

【0332】 實施例I-66.一種用於在有需要之個體中延遲或預防針對RAS抑制劑之後天性抗性的方法，其包含向該個體投與約3 mg/週至約25 mg/週之雙立體型mTOR抑制劑，其中該個體已接受或將接受該RAS抑制劑之投與；

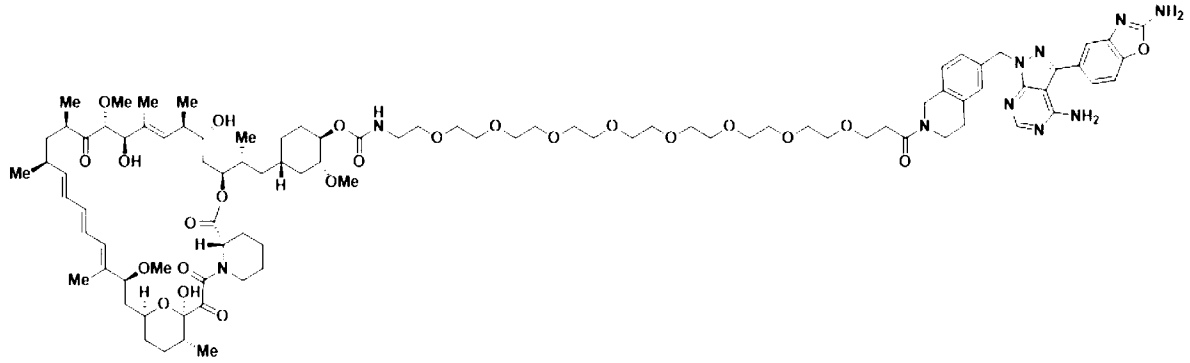
其中雙立體型mTOR抑制劑為



或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0333】 實施例I-67.一種治療有需要之個體的針對RAS抑制劑之後天性抗性的方法，其包含向該個體投與約3 mg/週至約25 mg/週之雙立體型mTOR抑制劑；

其中雙立體型mTOR抑制劑為



或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0334】 實施例I-68.如實施例I-66或I-67之方法，其進一步包含向該個體投與有效量之該RAS抑制劑。

【0335】 實施例I-69.如實施例I-68之方法，其中該RAS抑制劑靶向特定RAS突變。

【0336】 實施例I-70.如實施例I-66至I-69中任一項之方法，其中該RAS抑制劑靶向KRAS突變。

【0337】 實施例I-71.如實施例I-66至I-70中任一項之方法，其中該RAS抑制劑靶向$KRAS^{G12C}$突變。

【0338】 實施例I-72.如實施例I-66至I-71中任一項之方法，其中該RAS抑制劑為KRAS(OFF)抑制劑。

【0339】 實施例I-73.如實施例I-72之方法，其中該KRAS(OFF)抑制劑 為AMG 510、MRTX849、JDQ443、MRTX1133、ERAS-3490、ERAS-4、BPI-421286、D-1553、JAB-21822、GH-35、ICP-915、IBI351、LY3537982、GDC-6036、BI1823911、RSC-1255或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0340】 實施例I-74.如實施例I-66至I-71中任一項之方法，其中該RAS抑制劑為RAS(ON)抑制劑。

【0341】 實施例I-75.如實施例I-74之方法，其中該RAS(ON)抑制劑為KRAS(ON)抑制劑。

【0342】 實施例I-76.如實施例I-75之方法，其中該KRAS(ON)抑制劑為RMC-6236、RMC-6291、RMC-9805、RMC-8839或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0343】 實施例I-77.如實施例I-75或I-76之方法，其中該KRAS(ON)抑制劑為$KRAS^{G12C}$(ON)抑制劑。

【0344】 實施例I-78.如實施例I-77之方法，其中該$KRAS^{G12C}$(ON)抑制劑為RMC-6291或其醫藥學上可接受之鹽。

【0345】 實施例I-79.如實施例I-66至I-78中任一項之方法，其中向該個體投與該RAS抑制劑以治療或預防癌症。

【0346】 實施例I-80.如實施例I-79之方法，其中該癌症包含

$KRAS^{G12C}$突變。

【0347】 實施例I-81.如實施例I-79或I-80之方法，其中該癌症包含共同發生之$KRAS^{G12C}$突變及STK11突變。

【0348】 實施例I-82.如實施例I-79至I-81中任一項之方法，其中該癌症為非小細胞肺癌(NSCLC)或結腸直腸癌。

【0349】 實施例I-83.如實施例I-79至I-82中任一項之方法，其中該癌症包含共同發生之$KRAS^{G12C}$突變及$PIK3CA^{E545K}$突變。

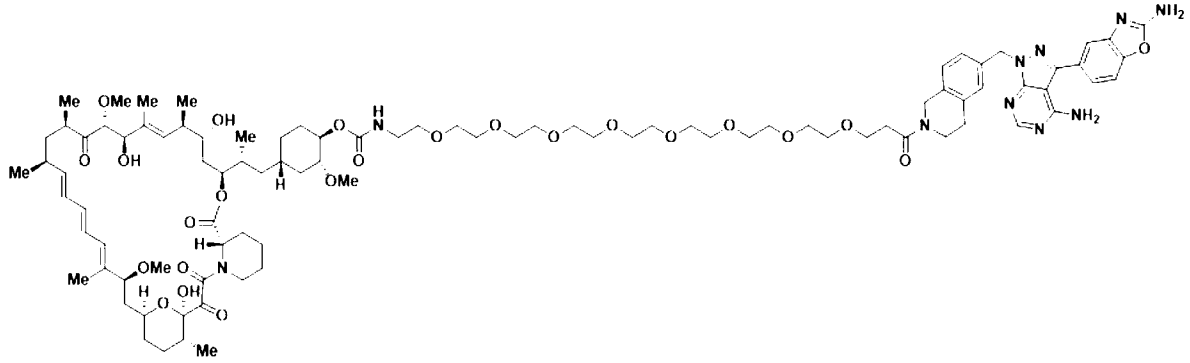
【0350】 實施例I-84.如實施例I-79至I-81及I-83中任一項之方法，其中該癌症為結腸直腸癌。

【0351】 實施例I-85.如實施例I-66至I-84中任一項之方法，其中該方法引起腫瘤消退。

【0352】 實施例I-86.如實施例I-66至I-84中任一項之方法，其中該方法引起腫瘤細胞凋亡。

【0353】 實施例I-87.一種雙立體型mTOR抑制劑在治療癌症中之用途，其中該治療包含向有需要之個體投與約3 mg/週至約25 mg/週之劑量的該雙立體型mTOR抑制劑；

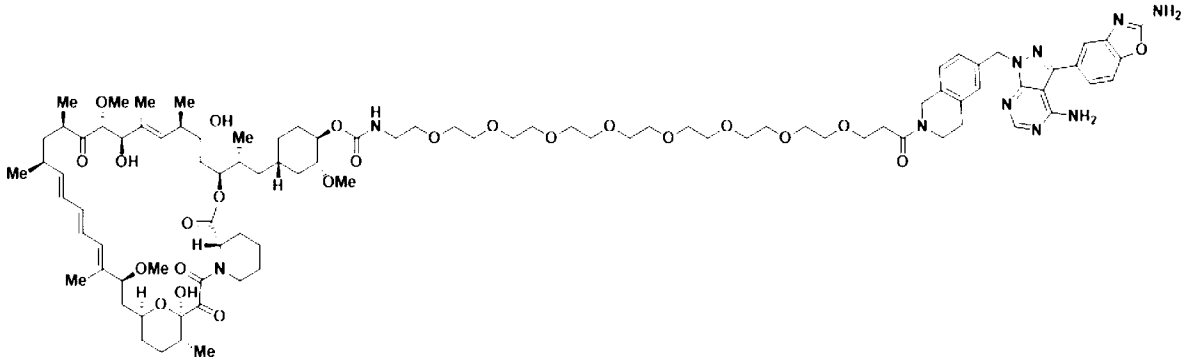
其中雙立體型mTOR抑制劑為



或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0354】 實施例I-88.一種雙立體型mTOR抑制劑在製造用於治療癌症之藥物中之用途，其中該治療包含向有需要之個體投與該藥物以遞送約3 mg/週至約25 mg/週之劑量的該雙立體型mTOR抑制劑；

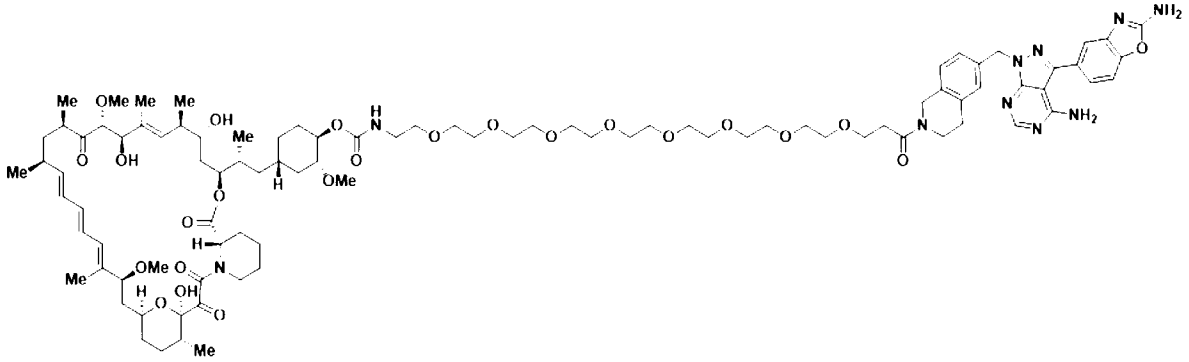
其中雙立體型mTOR抑制劑為



或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0355】 實施例I-89.一種用於治療癌症之方法中的雙立體型mTOR抑制劑，該方法包含向有需要之個體投與約3 mg/週至約25 mg/週之劑量的該雙立體型mTOR抑制劑；

其中雙立體型mTOR抑制劑為

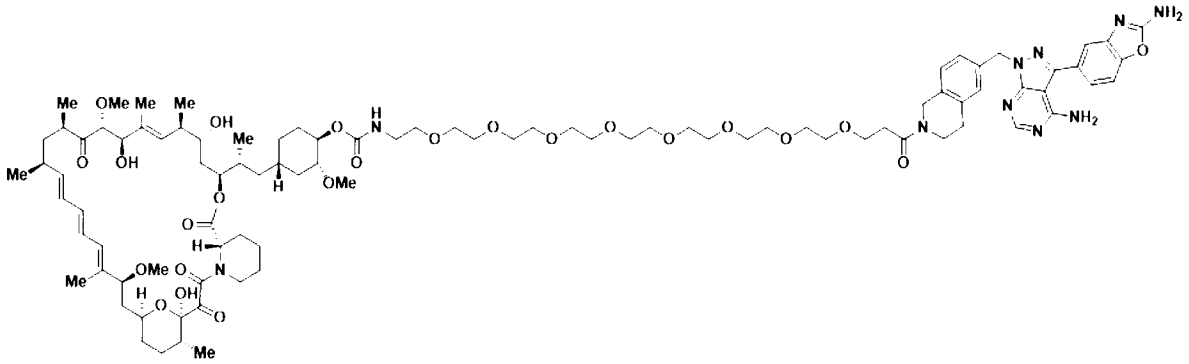


或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0356】 實施例I-90.一種用於治療癌症之藥物，該藥物包含雙立體型mTOR抑制劑，其中該治療包含向有需要之個體投與該藥物以遞送約3

mg/週至約25 mg/週之劑量的該雙立體型mTOR抑制劑；

其中雙立體型mTOR抑制劑為



或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0357】 實施例I-91.如實施例I-87至I-90中任一項之用途、所使用之雙立體型mTOR抑制劑或供用於治療之藥物，其中該劑量為約4 mg/週至約12 mg/週、約5 mg/週至約10 mg/週、約6 mg/週至約9 mg/週、約6 mg/週至約8 mg/週或約7 mg/週至約8 mg/週。

【0358】 實施例I-92.如實施例I-87至I-91中任一項之用途、所使用之雙立體型mTOR抑制劑或供用於治療之藥物，其中該劑量為約4 mg/週、約4.5 mg/週、約5 mg/週、約5.5 mg/週、約6 mg/週、約6.5 mg/週、約7 mg/週、約7.5 mg/週、約8 mg/週、約8.5 mg/週、約9 mg/週、約9.5 mg/週或約10 mg/週。

【0359】 實施例I-93.如實施例I-87至I-92中任一項之用途、所使用之雙立體型mTOR抑制劑或供用於治療之藥物，其中該劑量經由IV輸注投與。

【0360】 實施例I-94.如實施例I-93之用途、所使用之雙立體型mTOR抑制劑或供用於治療之藥物，其中該劑量經約0.5小時至約2小時、經約0.5小時至約1.5小時、經約0.5小時至約1小時、經約1小時至約2小時

或經約1小時至約1.5小時投與。

【0361】 實施例I-95.如實施例I-93或I-94之用途、所使用之雙立體型mTOR抑制劑或供用於治療之藥物，其中該劑量經約1小時投與。

【0362】 實施例I-96.如實施例I-87至I-95中任一項之用途、所使用之雙立體型mTOR抑制劑或供用於治療之藥物，其中該癌症之特徵在於活化哺乳動物雷帕黴素靶標(mTOR)路徑之基因型畸變。

【0363】 實施例I-97.如實施例I-87至I-96中任一項之用途、所使用之雙立體型mTOR抑制劑或供用於治療之藥物，其中該癌症包含mTOR路徑中之突變。

【0364】 實施例I-98.如實施例I-96或I-97之用途、所使用之雙立體型mTOR抑制劑或供用於治療之藥物，其中該基因型畸變或該突變屬於mTOR、STK11、PIK3CA、PTEN、KEAP1、TSC1或TSC2或其組合。

【0365】 實施例I-99.如實施例I-96至I-98中任一項之用途、所使用之雙立體型mTOR抑制劑或供用於治療之藥物，其中該基因型畸變或該突變屬於PTEN。

【0366】 實施例I-100.如實施例I-96或I-99之用途、所使用之雙立體型mTOR抑制劑或供用於治療之藥物，其中該PTEN突變為顯性負突變。

【0367】 實施例I-101.如實施例I-87至I-100中任一項之用途、所使用之雙立體型mTOR抑制劑或供用於治療之藥物，其中該癌症之特徵在於增加之mTORC1活性。

【0368】 實施例I-102.如實施例I-87至I-101中任一項之用途、所使用之雙立體型mTOR抑制劑或供用於治療之藥物，其中該癌症之特徵在於降低之4EBP1活性。

【0369】 實施例I-103.如實施例I-87至I-102中任一項之用途、所使用之雙立體型mTOR抑制劑或供用於治療之藥物，其中該癌症包含*Myc*家族之突變。

【0370】 實施例I-104.如實施例I-103之用途、所使用之雙立體型mTOR抑制劑或供用於治療之藥物，其中該癌症包含MYC、MYCL、MYCN或其組合之擴增及/或對MYC、MYCL、MYCN或其組合之依賴性。

【0371】 實施例I-105.如實施例I-87至I-104中任一項之用途、所使用之雙立體型mTOR抑制劑或供用於治療之藥物，其中該癌症包含NFE2L2之突變。

【0372】 實施例I-106.如實施例I-87至I-105中任一項之用途、所使用之雙立體型mTOR抑制劑或供用於治療之藥物，其中該癌症包含BRAF融合。

【0373】 實施例I-107.如實施例I-87至I-106中任一項之用途、所使用之雙立體型mTOR抑制劑或供用於治療之藥物，其中該癌症係選自由以下組成之群：膀胱癌、乳癌、結腸直腸癌、子宮內膜癌、神經膠質瘤、頭頸癌、血液癌、肝癌、肺癌、神經內分泌癌、卵巢癌、胰臟癌、腎癌及橫紋肌肉瘤。

【0374】 實施例I-108.如實施例I-87至I-107中任一項之用途、所使用之雙立體型mTOR抑制劑或供用於治療之藥物，其中該癌症為實體腫瘤。

【0375】 實施例I-109.如實施例I-87至I-108中任一項之用途、所使用之雙立體型mTOR抑制劑或供用於治療之藥物，其中該癌症為頭頸癌。

【0376】 實施例I-110.如實施例I-109之用途、所使用之雙立體型mTOR抑制劑或供用於治療之藥物，其中該癌症為唾液腺癌。

【0377】 實施例I-111.如實施例I-87至I-110中任一項之用途、所使用之雙立體型mTOR抑制劑或供用於治療之藥物，其中該個體為人類。

【0378】 實施例I-112.如實施例I-87至I-111中任一項之用途、所使用之雙立體型mTOR抑制劑或供用於治療之藥物，其中該方法或該治療進一步包含向該個體投與地塞米松漱口水。

【0379】 實施例I-113.如實施例I-112之用途、所使用之雙立體型mTOR抑制劑或供用於治療之藥物，其中該地塞米松漱口水包含約0.5 mg/5 mL地塞米松。

【0380】 實施例I-114.如實施例I-112或I-113之用途、所使用之雙立體型mTOR抑制劑或供用於治療之藥物，其中向該個體投與約2.5 mL之該地塞米松漱口水。

【0381】 實施例I-115.如實施例I-112至I-114中任一項之用途、所使用之雙立體型mTOR抑制劑或供用於治療之藥物，其中該地塞米松漱口水每天投與1、2、3或4次。

【0382】 實施例I-116.如實施例I-87至I-115中任一項之用途、所使用之雙立體型mTOR抑制劑或供用於治療之藥物，其中該方法或該治療進一步包含向該個體投與他克莫司漱口水。

【0383】 實施例I-117.如實施例I-116之用途、所使用之雙立體型mTOR抑制劑或供用於治療之藥物，其中該他克莫司漱口水包含約0.5 mg/mL他克莫司。

【0384】 實施例I-118.如實施例I-116或I-117之用途、所使用之雙立

體型mTOR抑制劑或供用於治療之藥物，其中向該個體投與約2.5 mL之該他克莫司漱口水。

【0385】 實施例I-119.如實施例I-116至I-118中任一項之用途、所使用之雙立體型mTOR抑制劑或供用於治療之藥物，其中該他克莫司漱口水每天投與1、2、3或4次。

【0386】 實施例I-120.如實施例I-116至I-119中任一項之用途、所使用之雙立體型mTOR抑制劑或供用於治療之藥物，其中在投與該雙立體型mTOR抑制劑當天或恰好在投與該雙立體型mTOR抑制劑之前投與該他克莫司漱口水。

【0387】 實施例I-121.如實施例I-87至I-111中任一項之用途、所使用之雙立體型mTOR抑制劑或供用於治療之藥物，其中該方法或該治療進一步包含向該個體投與組合漱口水，其中該組合漱口水包含地塞米松及他克莫司。

【0388】 實施例I-122.如實施例I-121之用途、所使用之雙立體型mTOR抑制劑或供用於治療之藥物，其中該組合漱口水包含約0.5 mg/5 mL地塞米松。

【0389】 實施例I-123.如實施例I-121或I-122之用途、所使用之雙立體型mTOR抑制劑或供用於治療之藥物，其中該組合漱口水包含約0.5 mg/mL他克莫司。

【0390】 實施例I-124.如實施例I-121至I-123中任一項之用途、所使用之雙立體型mTOR抑制劑或供用於治療之藥物，其中向該個體投與約2.5 mL之該組合漱口水。

【0391】 實施例I-125.如實施例I-121至I-124中任一項之用途、所使

用之雙立體型mTOR抑制劑或供用於治療之藥物，其中該組合漱口水每天投與1、2、3或4次。

【0392】 實施例I-126.如實施例I-121至I-125中任一項之用途、所使用之雙立體型mTOR抑制劑或供用於治療之藥物，其中在投與該雙立體型mTOR抑制劑當天或恰好在投與該雙立體型mTOR抑制劑之前投與該組合漱口水。

【0393】 實施例I-127.如實施例I-87至I-126中任一項之用途、所使用之雙立體型mTOR抑制劑或供用於治療之藥物，其中該方法或該治療進一步包含向該個體之口腔施加冰。

【0394】 實施例I-128.如實施例I-127之用途、所使用之雙立體型mTOR抑制劑或供用於治療之藥物，其中在投與該雙立體型mTOR抑制劑之前施加冰約10分鐘，在投與該雙立體型mTOR抑制劑期間施加冰，且在投與該雙立體型mTOR抑制劑之後施加冰約10分鐘。

【0395】 實施例I-129.如實施例I-112至I-128中任一項之用途、所使用之雙立體型mTOR抑制劑或供用於治療之藥物，其中該劑量為約7 mg/週、約7.5 mg/週、約8 mg/週、約8.5 mg/週或約9 mg/週。

【0396】 實施例I-130.如實施例I-87至I-129中任一項之用途、所使用之雙立體型mTOR抑制劑或供用於治療之藥物，其中該方法或該治療進一步包含向該個體投與RAS抑制劑。

【0397】 實施例I-131.如實施例I-130之用途、所使用之雙立體型mTOR抑制劑或供用於治療之藥物，其中該RAS抑制劑靶向特定RAS突變。

【0398】 實施例I-132.如實施例I-130或I-131之用途、所使用之雙立

體型mTOR抑制劑或供用於治療之藥物，其中該RAS抑制劑靶向KRAS突變。

【0399】 實施例I-133.如實施例I-130至I-132中任一項之用途、所使用之雙立體型mTOR抑制劑或供用於治療之藥物，其中該RAS抑制劑靶向$KRAS^{G12C}$突變。

【0400】 實施例I-134.如實施例I-130至I-133中任一項之用途、所使用之雙立體型mTOR抑制劑或供用於治療之藥物，其中該RAS抑制劑為KRAS(OFF)抑制劑。

【0401】 實施例I-135.如實施例I-134之用途、所使用之雙立體型mTOR抑制劑或供用於治療之藥物，其中該KRAS(OFF)抑制劑為AMG 510、MRTX849、JDQ443、MRTX1133、ERAS-3490、ERAS-4、BPI-421286、D-1553、JAB-21822、GH-35、ICP-915、IBI351、LY3537982、GDC-6036、BI1823911、RSC-1255或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0402】 實施例I-136.如實施例I-130至I-133中任一項之用途、所使用之雙立體型mTOR抑制劑或供用於治療之藥物，其中該RAS抑制劑為RAS(ON)抑制劑。

【0403】 實施例I-137.如實施例I-136之用途、所使用之雙立體型mTOR抑制劑或供用於治療之藥物，其中該RAS(ON)抑制劑為KRAS(ON)抑制劑。

【0404】 實施例I-138.如實施例I-137之用途、所使用之雙立體型mTOR抑制劑或供用於治療之藥物，其中該KRAS(ON)抑制劑為RMC-6236、RMC-6291、RMC-9805、RMC-8839或前述任一者之醫藥學上可

接受之鹽。

【0405】 實施例I-139.如實施例I-137或I-138之用途、所使用之雙立體型mTOR抑制劑或供用於治療之藥物，其中該KRAS(ON)抑制劑為$KRAS^{G12C}$(ON)抑制劑。

【0406】 實施例I-140.如實施例I-139之用途、所使用之雙立體型mTOR抑制劑或供用於治療之藥物，其中該$KRAS^{G12C}$(ON)抑制劑為RMC-6291或其醫藥學上可接受之鹽。

【0407】 實施例I-141.如實施例I-87至I-140中任一項之用途、所使用之雙立體型mTOR抑制劑或供用於治療之藥物，其中該癌症包含$KRAS^{G12C}$突變。

【0408】 實施例I-142.如實施例I-87至I-141中任一項之用途、所使用之雙立體型mTOR抑制劑或供用於治療之藥物，其中該癌症包含共同發生之$KRAS^{G12C}$突變及STK11突變。

【0409】 實施例I-143.如實施例I-87至I-142中任一項之用途、所使用之雙立體型mTOR抑制劑或供用於治療之藥物，其中該癌症包含共同發生之$KRAS^{G12C}$突變及$PIK3CA^{E545K}$突變。

【0410】 實施例I-144.如實施例I-87至I-108及I-111至I-143中任一項之方法，其中該癌症為結腸直腸癌且包含PIK3CA之突變、MYC之擴增、或PIK3CA之突變及MYC之擴增。

【0411】 實施例I-145.如實施例I-87至I-109及I-111至I-143中任一項之方法，其中該癌症為頭頸癌，且包含PIK3CA之突變、PTEN之突變、或PIK3CA之突變及PTEN之突變。

【0412】 實施例I-146.如實施例I-87至I-108及I-111至I-143中任一

項之方法，其中該癌症為肝細胞癌且包含NFE2L2之突變。

【0413】實施例I-147.如實施例I-87至I-108及I-111至I-143中任一項之方法，其中該癌症為卵巢癌且包含TSC2之突變。

【0414】實施例I-148.如實施例I-87至I-108及I-111至I-143中任一項之方法，其中該癌症為胰臟癌且包含STK11之突變、$KRAS^{G12C}$突變、或STK11之突變及$KRAS^{G12C}$突變。

【0415】實施例I-149.如實施例I-87至I-108及I-111至I-143中任一項之方法，其中該癌症為前列腺癌且包含PTEN之突變。

【0416】實施例I-150.如實施例I-87至I-108及I-111至I-143中任一項之方法，其中該癌症為子宮癌且包含PIK3CA之突變、PIK3CA之突變、TSC2之突變或其組合。

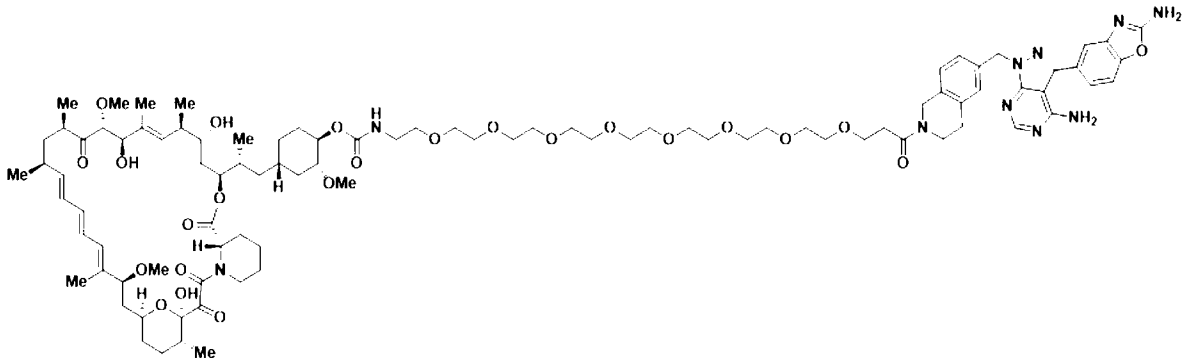
【0417】實施例I-151.如實施例I-87至I-108及I-111至I-143中任一項之方法，其中該癌症為肺癌且包含BRAF融合。

【0418】實施例I-152.如實施例I-87至I-151中任一項之用途、所使用之雙立體型mTOR抑制劑或供用於治療之藥物，其中該方法或該治療引起腫瘤消退。

【0419】實施例I-153.如實施例I-87至I-152中任一項之用途、所使用之雙立體型mTOR抑制劑或供用於治療之藥物，其中該方法或該治療引起腫瘤細胞凋亡。

【0420】實施例I-154.一種用於在具有針對RAS抑制劑之後天性抗性的個體中治療癌症之方法中的雙立體型mTOR抑制劑，該方法包含向該個體投與約3 mg/週至約25 mg/週之劑量的該雙立體型mTOR抑制劑，其中該個體已接受或將接受該RAS抑制劑之投與；

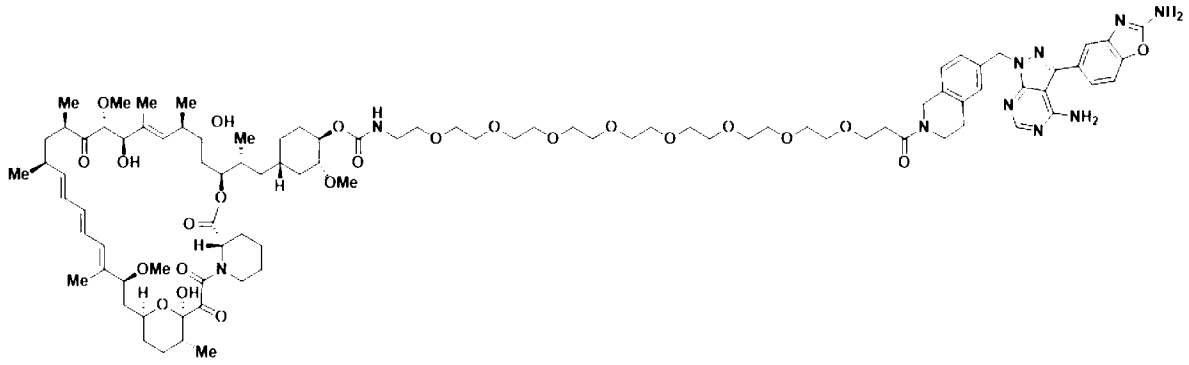
其中雙立體型mTOR抑制劑為



或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽

【0421】實施例I-155.一種雙立體型mTOR抑制劑與RAS抑制劑之組合，其用於同時、分開或依序在具有針對該RAS抑制劑之後天性抗性的個體中治療癌症之方法中使用，該方法包含向有需要之個體投與約3 mg/週至約25 mg/週之劑量的該雙立體型mTOR抑制劑；

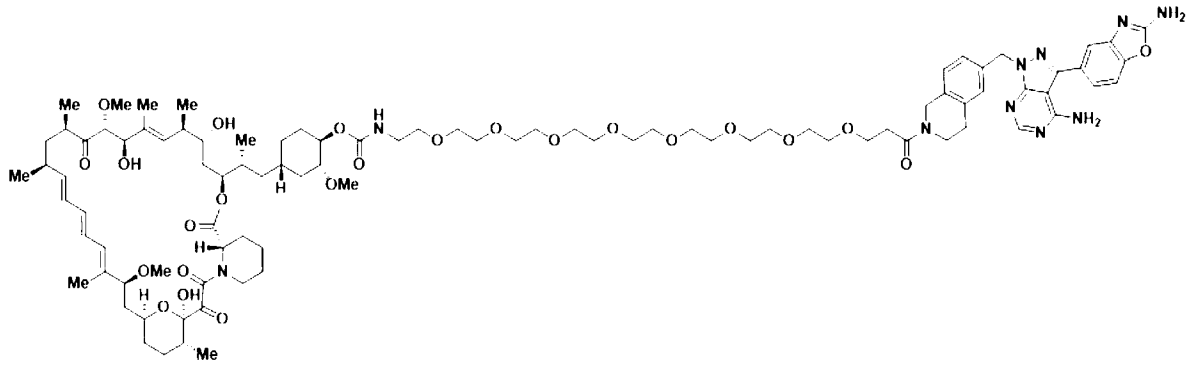
其中雙立體型mTOR抑制劑為



或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽

【0422】實施例I-156.一種雙立體型mTOR抑制劑在治療中之用途，該治療用於延遲或預防有需要之個體針對RAS抑制劑之後天性抗性，該治療包含向該個體投與約3 mg/週至約25 mg/週之雙立體型mTOR抑制劑，其中該個體已接受或將接受該RAS抑制劑之投與；

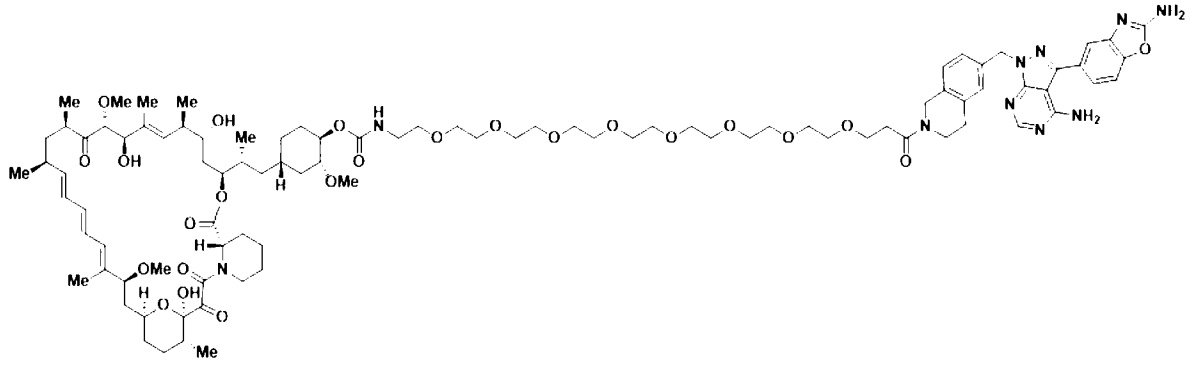
其中雙立體型mTOR抑制劑為



或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0423】 實施例I-157.一種雙立體型mTOR抑制劑在製造供治療用之藥物中的用途，該治療用於延遲或預防針對RAS抑制劑之後天性抗性，其中該治療包含向有需要之個體投與該藥物以遞送約3 mg/週至約25 mg/週之劑量的該雙立體型mTOR抑制劑，其中該個體已接受或將接受該RAS抑制劑之投與；

其中雙立體型mTOR抑制劑為

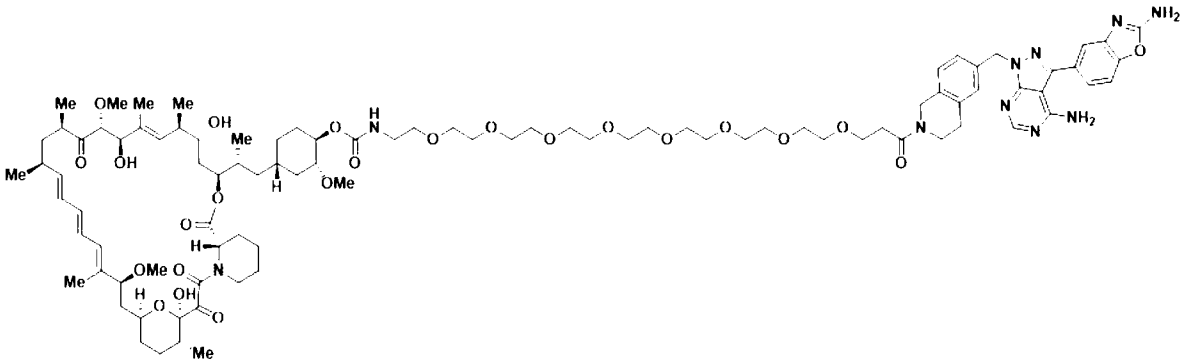


或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0424】 實施例I-158.一種用於延遲或預防針對RAS抑制劑之後天性抗性的方法中的雙立體型mTOR抑制劑，該方法包含向有需要之個體投與約3 mg/週至約25 mg/週之劑量的該雙立體型mTOR抑制劑，其中該個

體已接受或將接受該RAS抑制劑之投與；

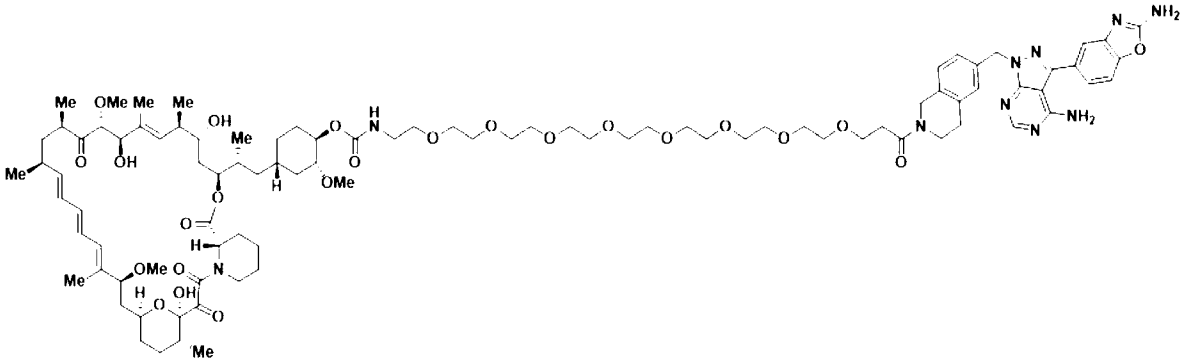
其中雙立體型mTOR抑制劑為



或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0425】 實施例I-159.一種供治療用之藥物，該治療用於延遲或預防針對RAS抑制劑之後天性抗性，該藥物包含雙立體型mTOR抑制劑，其中該治療包含向有需要之個體投與該藥物以遞送約3 mg/週至約25 mg/週之劑量的該雙立體型mTOR抑制劑，其中該個體已接受或將接受該RAS抑制劑之投與；

其中雙立體型mTOR抑制劑為

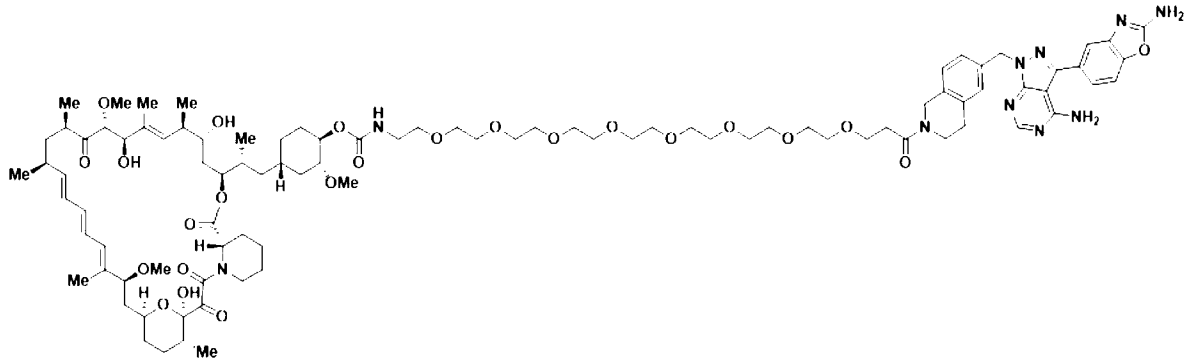


或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0426】 實施例I-160.一種雙立體型mTOR抑制劑在治療針對RAS抑制劑之後天性抗性中的用途，其中該治療包含向有需要之個體投與約3

mg/週至約25 mg/週之劑量的該雙立體型mTOR抑制劑；

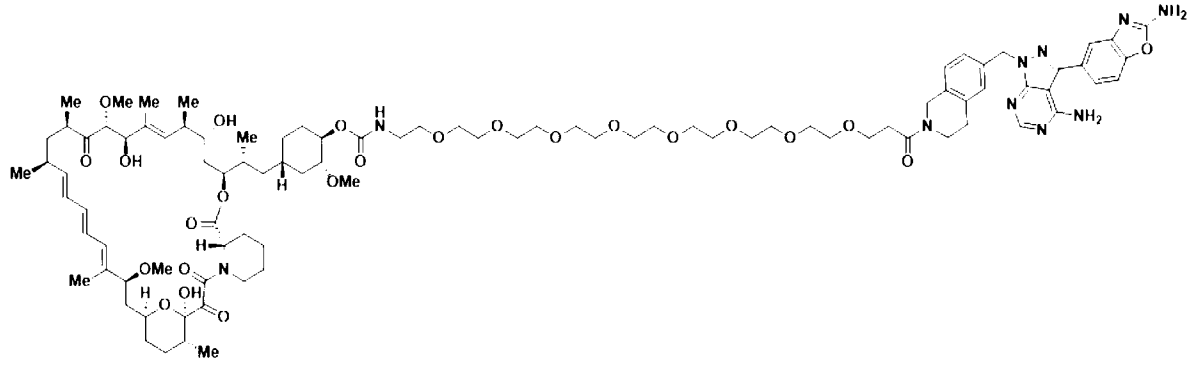
其中雙立體型mTOR抑制劑為



或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0427】 實施例I-161.一種雙立體型mTOR抑制劑在製造供治療針對RAS抑制劑之後天性抗性用之藥物中的用途，其中該治療包含向有需要之個體投與該藥物以遞送約3 mg/週至約25 mg/週之劑量的該雙立體型mTOR抑制劑；

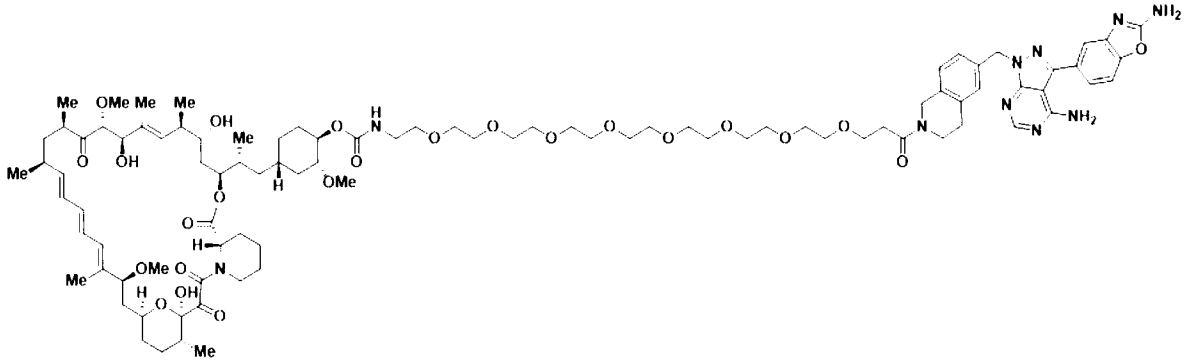
其中雙立體型mTOR抑制劑為



或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0428】 實施例I-162.一種用於治療針對RAS抑制劑之後天性抗性之方法中的雙立體型mTOR抑制劑，該方法包含向有需要之個體投與約3 mg/週至約25 mg/週之劑量的該雙立體型mTOR抑制劑；

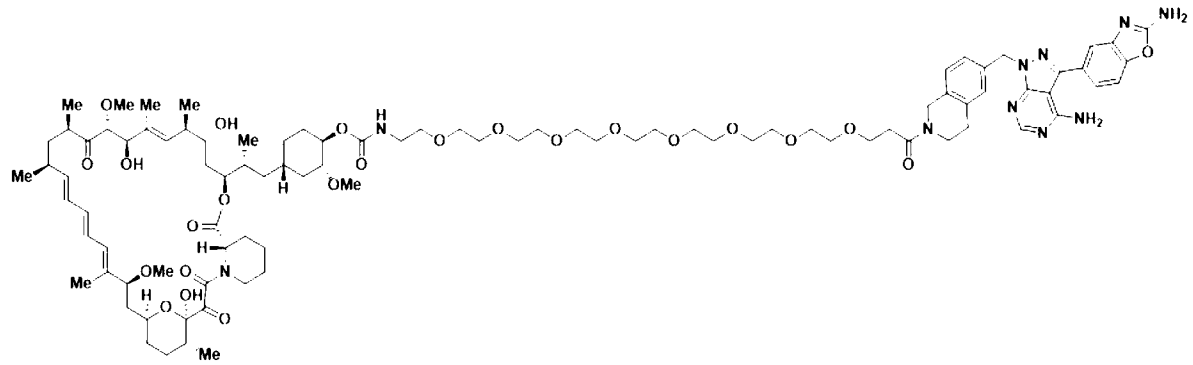
其中雙立體型mTOR抑制劑為



或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0429】 實施例I-163.一種用於治療針對RAS抑制劑之後天性抗性的藥物，該藥物包含雙立體型mTOR抑制劑，其中該治療包含向有需要之個體投與該藥物以遞送約3 mg/週至約25 mg/週之劑量的該雙立體型mTOR抑制劑；

其中雙立體型mTOR抑制劑為



或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0430】 實施例I-164.如實施例I-154至I-163中任一項之用途、所使用之雙立體型mTOR抑制劑或供用於治療之藥物，其中該方法或該治療進一步包含向該個體投與有效量之該RAS抑制劑。

【0431】 實施例I-165.如實施例I-154至I-164中任一項之用途、所使

用之雙立體型mTOR抑制劑或供用於治療之藥物，其中該RAS抑制劑靶向特定RAS突變。

【0432】 實施例I-166.如實施例I-154至I-165中任一項之用途、所使用之雙立體型mTOR抑制劑或供用於治療之藥物，其中該RAS抑制劑靶向KRAS突變。

【0433】 實施例I-167.如實施例I-154至I-166中任一項之用途、所使用之雙立體型mTOR抑制劑或供用於治療之藥物，其中該RAS抑制劑靶向$KRAS^{G12C}$突變。

【0434】 實施例I-168.如實施例I-154至I-167中任一項之用途、所使用之雙立體型mTOR抑制劑或供用於治療之藥物，其中該RAS抑制劑為KRAS(OFF)抑制劑。

【0435】 實施例I-169.如實施例I-168之用途、所使用之雙立體型mTOR抑制劑或供用於治療之藥物，其中該KRAS(OFF)抑制劑為AMG 510、MRTX849、JDQ443、MRTX1133、ERAS-3490、ERAS-4、BPI-421286、D-1553、JAB-21822、GH-35、ICP-915、IBI351、LY3537982、GDC-6036、BI1823911、RSC-1255或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0436】 實施例I-170.如實施例I-154至I-167中任一項之用途、所使用之雙立體型mTOR抑制劑或供用於治療之藥物，其中該RAS抑制劑為RAS(ON)抑制劑。

【0437】 實施例I-171.如實施例I-170之用途、所使用之雙立體型mTOR抑制劑或供用於治療之藥物，其中該RAS(ON)抑制劑為KRAS(ON)抑制劑。

【0438】 實施例I-172.如實施例I-171之用途、所使用之雙立體型mTOR抑制劑或供用於治療之藥物，其中該KRAS(ON)抑制劑為RMC-6236、RMC-6291、RMC-9805、RMC-8839或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0439】 實施例I-173.如實施例I-171或I-172之用途、所使用之雙立體型mTOR抑制劑或供用於治療之藥物，其中該KRAS(ON)抑制劑為$KRAS^{G12C}$(ON)抑制劑。

【0440】 實施例I-174.如實施例I-173之用途、所使用之雙立體型mTOR抑制劑或供用於治療之藥物，其中該$KRAS^{G12C}$(ON)抑制劑為RMC-6291或其醫藥學上可接受之鹽。

【0441】 實施例I-175.如實施例I-154至I-174中任一項之用途、所使用之雙立體型mTOR抑制劑或供用於治療之藥物，其中向該個體投與該RAS抑制劑以治療或預防癌症。

【0442】 實施例I-176.如實施例I-156至I-175中任一項之用途、所使用之雙立體型mTOR抑制劑或供用於治療之藥物，其中該個體患有癌症。

【0443】 實施例I-177.如實施例I-154、I-155、I-175及I-176中任一項之用途、所使用之雙立體型mTOR抑制劑或供用於治療之藥物，其中該癌症包含$KRAS^{G12C}$突變。

【0444】 實施例I-178.如實施例I-154、I-155及I-175至I-177中任一項之用途、所使用之雙立體型mTOR抑制劑或供用於治療之藥物，其中該癌症包含共同發生之$KRAS^{G12C}$突變及STK11突變。

【0445】 實施例I-179.如實施例I-154、I-155及I-175至I-178中任一項之用途、所使用之雙立體型mTOR抑制劑或供用於治療之藥物，其中該

癌症為非小細胞肺癌(NSCLC)或結腸直腸癌。

【0446】 實施例I-180.如實施例I-154、I-155、I-175至I-179中任一項之用途、所使用之雙立體型mTOR抑制劑或供用於治療之藥物，其中該癌症包含共同發生之$KRAS^{G12C}$突變及$PIK3CA^{E545K}$突變。

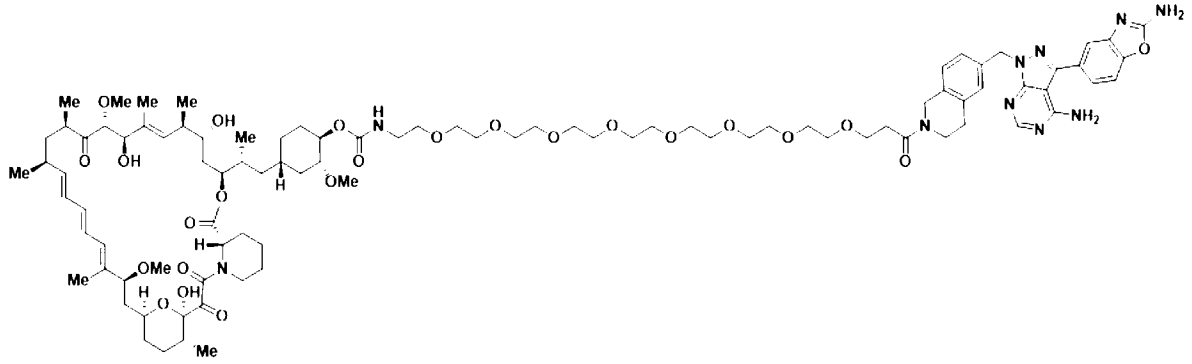
【0447】 實施例I-181.如實施例I-154、I-155、I-175至I-178及I-180中任一項之用途、所使用之雙立體型mTOR抑制劑或供用於治療之藥物，其中該癌症為結腸直腸癌。

【0448】 實施例I-182.如實施例I-154至I-181中任一項之用途、所使用之雙立體型mTOR抑制劑或供用於治療之藥物，其中該方法或該治療引起腫瘤消退。

【0449】 實施例I-183.如實施例I-154至I-182中任一項之用途、所使用之雙立體型mTOR抑制劑或供用於治療之藥物，其中該方法或該治療引起腫瘤細胞凋亡。

【0450】 實施例II-1.一種治療患有癌症之個體的方法，該方法包含向該個體投與約3 mg/週至約25 mg/週之劑量的化合物；

其中該化合物為

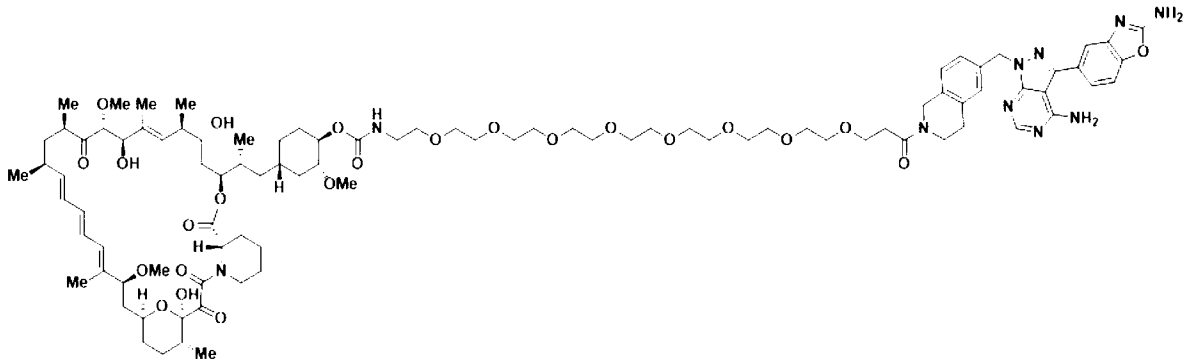


或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0451】 實施例II-2.一種化合物在治療癌症中之用途，其中該治療

包含向有需要之個體投與約3 mg/週至約25 mg/週之劑量的該化合物；

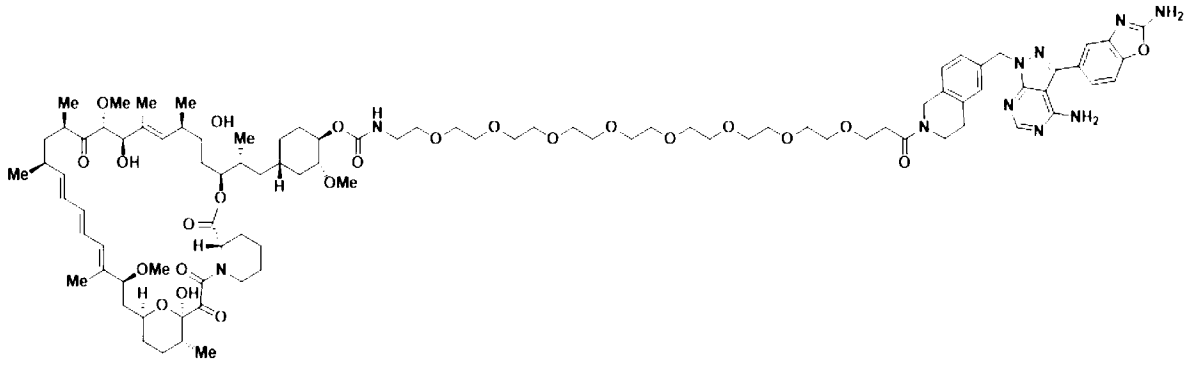
其中該化合物為



或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0452】 實施例II-3.一種化合物在製造用於治療癌症之藥物中之用途，其中該治療包含向有需要之個體投與該藥物以遞送約3 mg/週至約25 mg/週之劑量的該化合物；

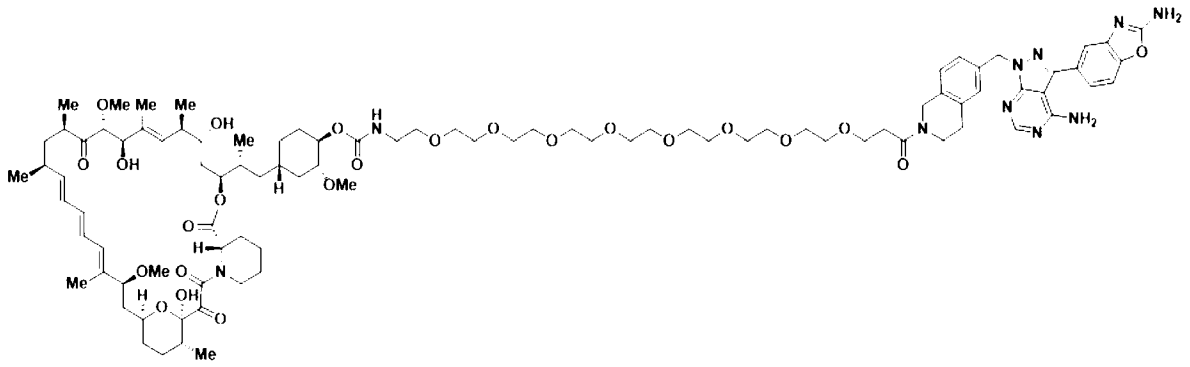
其中該化合物為



或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0453】 實施例II-4.一種用於治療癌症之方法中的化合物，該方法包含向有需要之個體投與約3 mg/週至約25 mg/週之劑量的該化合物；

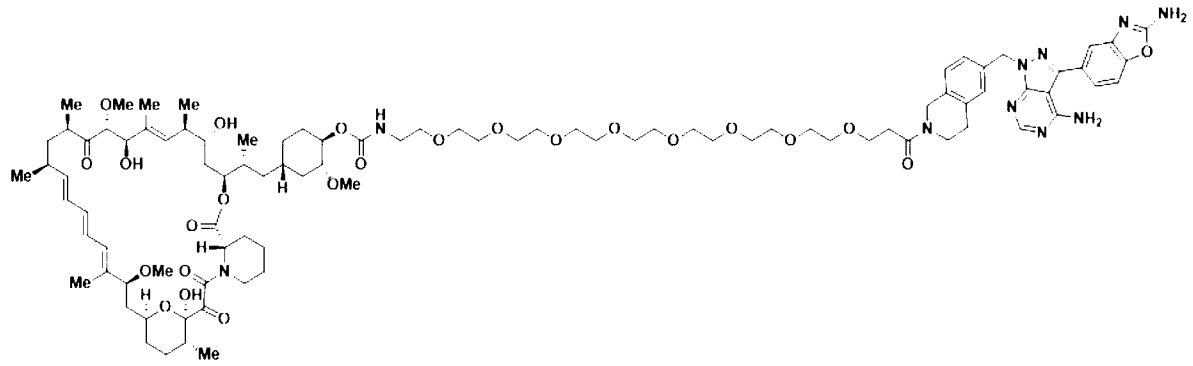
其中該化合物為



或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0454】 實施例II-5.一種用於治療癌症之藥物，該藥物包含化合物，其中該治療包含向有需要之個體投與該藥物以遞送約3 mg/週至約25 mg/週之劑量的該化合物；

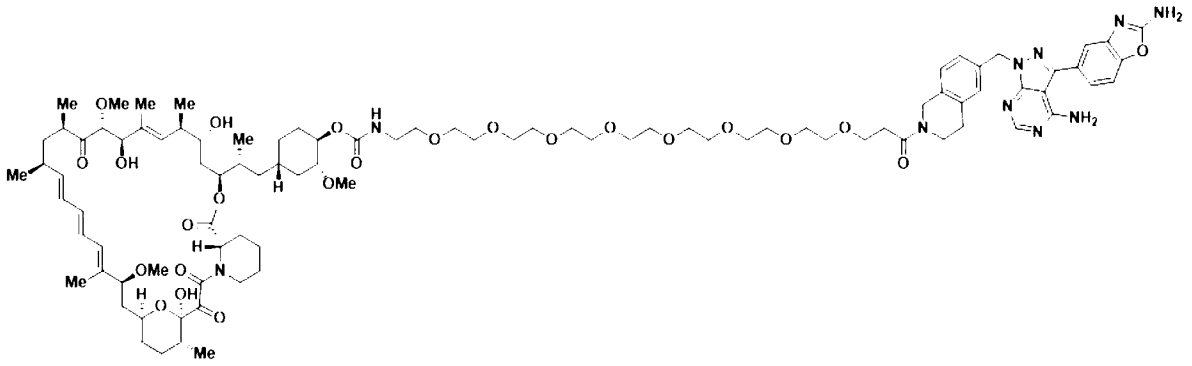
其中該化合物為



或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0455】 實施例II-6.一種治療患有唾液腺癌之個體之方法，該方法包含向該個體投與約3 mg/週至約25 mg/週之劑量的化合物；

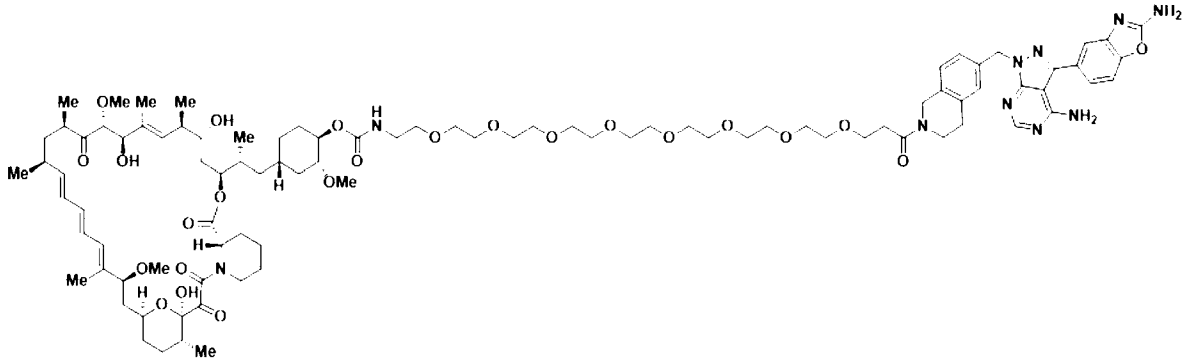
其中該化合物為



或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0456】 實施例II-7.一種用於在有需要之個體中延遲或預防針對RAS抑制劑之後天性抗性的方法，其包含向該個體投與約3 mg/週至約25 mg/週之化合物，其中該個體已接受或將接受該RAS抑制劑之投與；

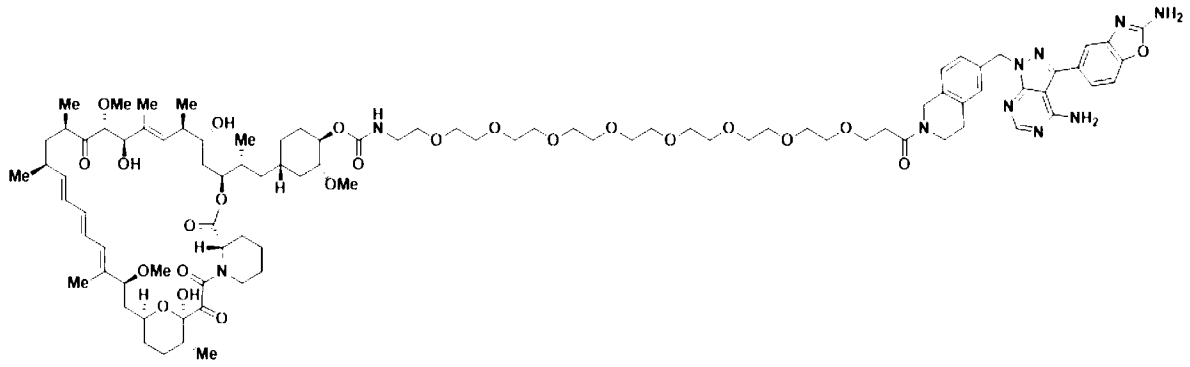
其中該化合物為



或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0457】 實施例II-8.一種在有需要之個體中治療針對RAS抑制劑之後天性抗性的方法，其包含向該個體投與約3 mg/週至約25 mg/週之化合物；

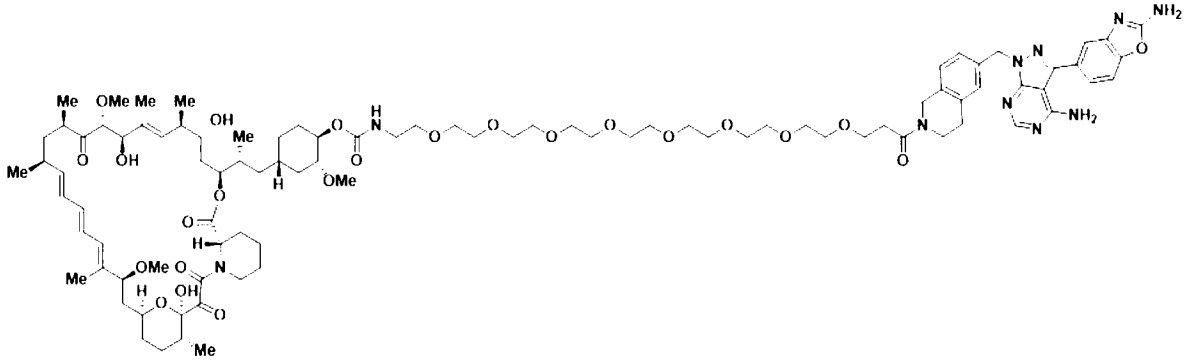
其中該化合物為



或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0458】 實施例II-9.一種用於在具有針對RAS抑制劑之後天性抗性的個體中治療癌症之方法中的化合物，該方法包含向該個體投與約3 mg/週至約25 mg/週之劑量的該化合物，其中該個體已接受或將接受該RAS抑制劑之投與；

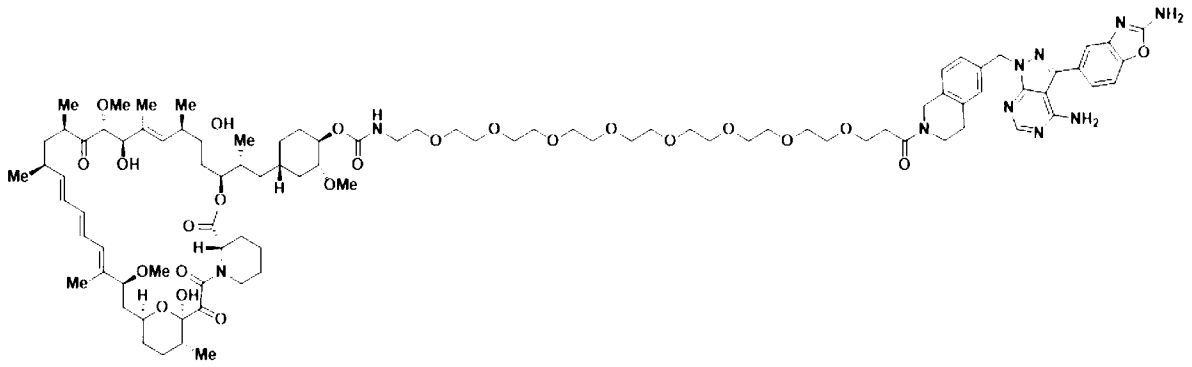
其中該化合物為



或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0459】 實施例II-10.一種化合物與RAS抑制劑之組合，其用於同時、分開或依序在具有針對該RAS抑制劑之後天性抗性的個體中治療癌症之方法中使用，該方法包含向有需要之個體投與約3 mg/週至約25 mg/週之劑量的該化合物；

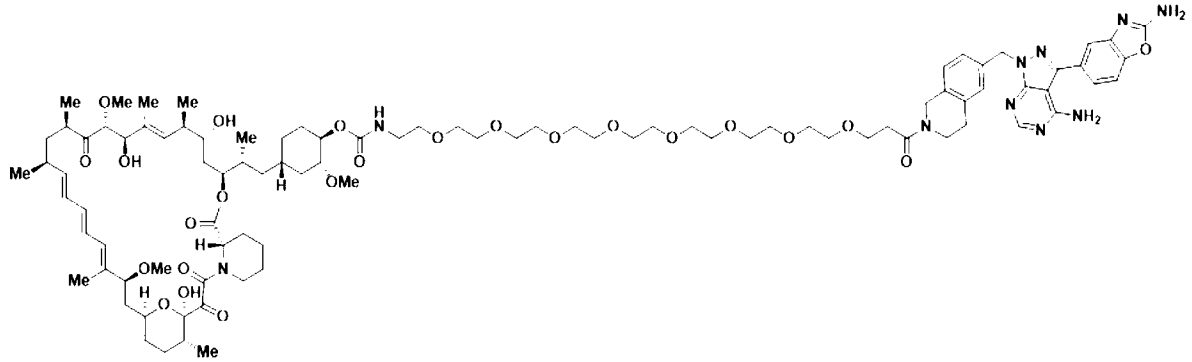
其中該化合物為



或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0460】實施例II-11.一種化合物在治療中之用途，該治療用於延遲或預防有需要之個體針對RAS抑制劑之後天性抗性，該治療包含向該個體投與約3 mg/週至約25 mg/週之化合物，其中該個體已接受或將接受該RAS抑制劑之投與；

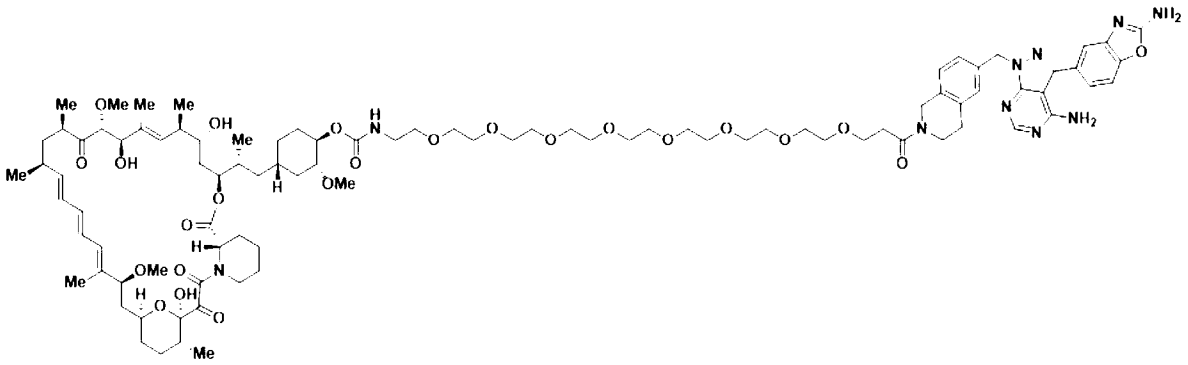
其中該化合物為



或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0461】實施例II-12.一種化合物在製造供治療用之藥物中的用途，該治療用於延遲或預防針對RAS抑制劑之後天性抗性，其中該治療包含向有需要之個體投與該藥物以遞送約3 mg/週至約25 mg/週之劑量的該化合物，其中該個體已接受或將接受該RAS抑制劑之投與；

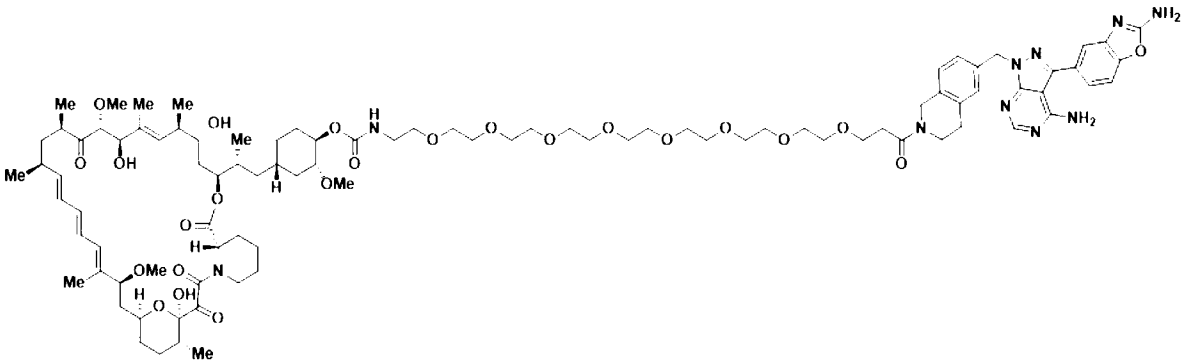
其中該化合物為



或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0462】 實施例II-13.一種用於延遲或預防針對RAS抑制劑之後天性抗性的方法中的化合物，該方法包含向有需要之個體投與約3 mg/週至約25 mg/週之劑量的該化合物，其中該個體已接受或將接受該RAS抑制劑之投與；

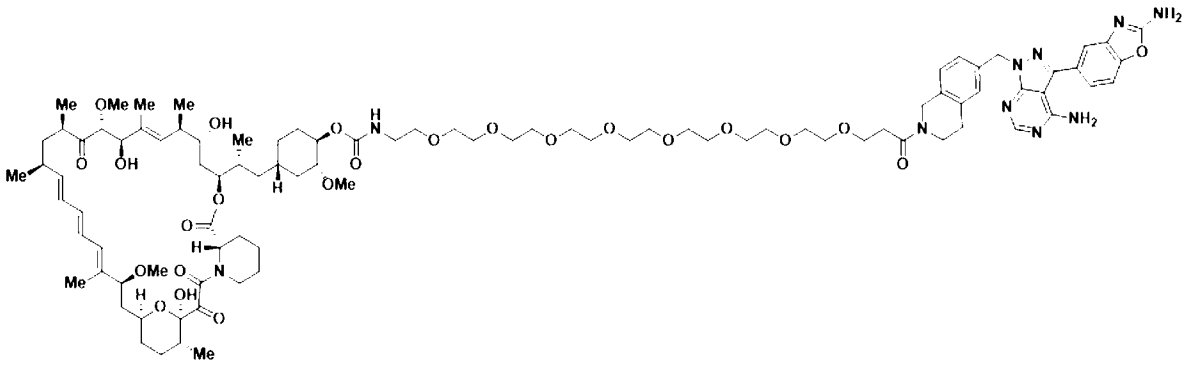
其中該化合物為



或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0463】 實施例II-14.一種供治療用之藥物，該治療用於延遲或預防針對RAS抑制劑之後天性抗性，該藥物包含化合物，其中該治療包含向有需要之個體投與該藥物以遞送約3 mg/週至約25 mg/週之劑量的該化合物，其中該個體已接受或將接受該RAS抑制劑之投與；

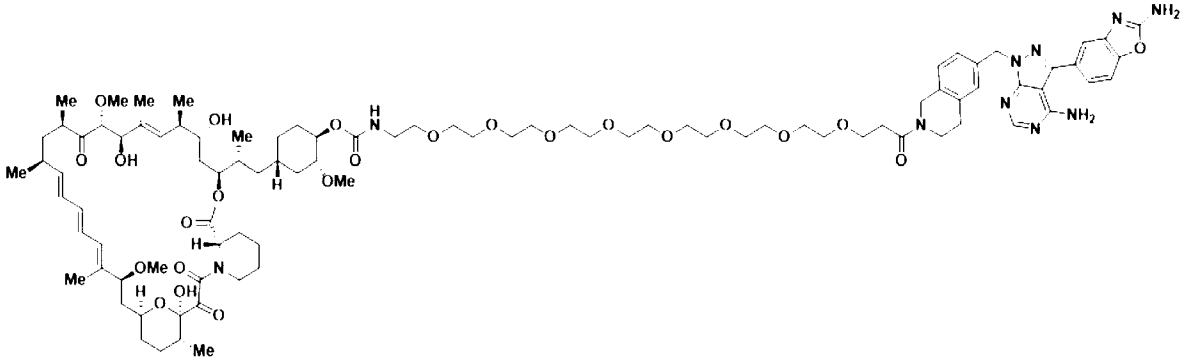
其中該化合物為



或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0464】 實施例II-15.一種化合物在治療針對RAS抑制劑之後天性抗性中的用途，其中該治療包含向有需要之個體投與約3 mg/週至約25 mg/週之劑量的該化合物；

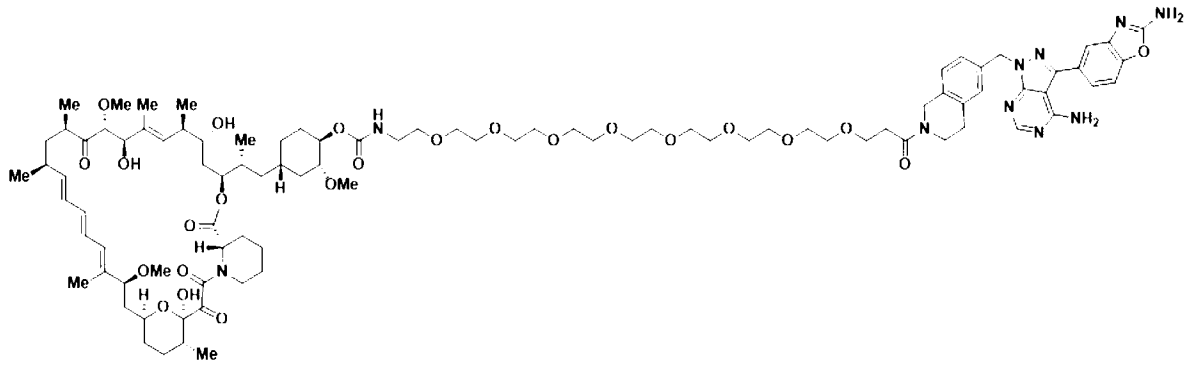
其中該化合物為



或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0465】 實施例II-16.一種化合物在製造供治療針對RAS抑制劑之後天性抗性用之藥物中的用途，其中該治療包含向有需要之個體投與該藥物以遞送約3 mg/週至約25 mg/週之劑量的該化合物；

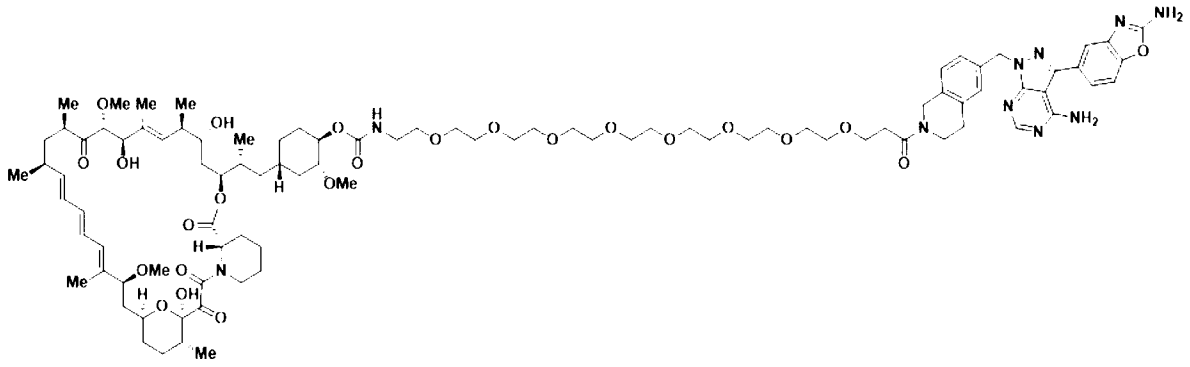
其中該化合物為



或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0466】 實施例II-17.一種用於治療針對RAS抑制劑之後天性抗性之方法中的化合物，該方法包含向有需要之個體投與約3 mg/週至約25 mg/週之劑量的該化合物；

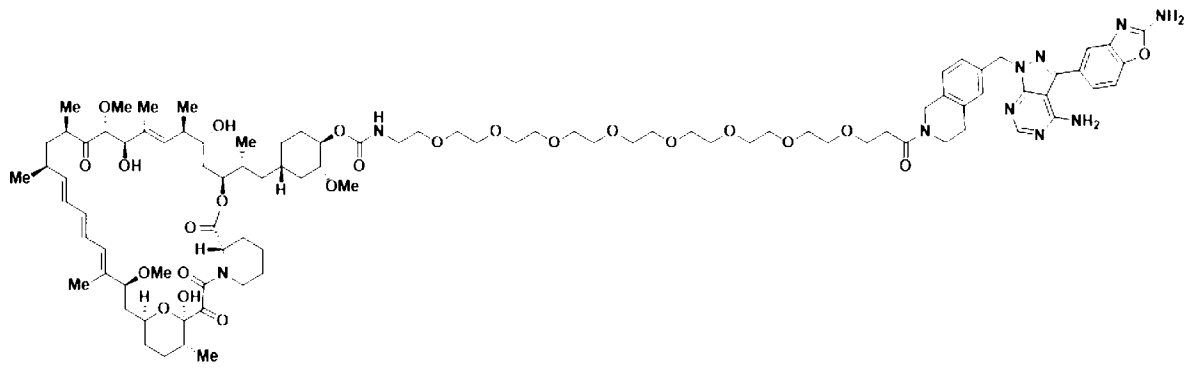
其中該化合物為



或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0467】 實施例II-18.一種用於治療針對RAS抑制劑之後天性抗性的藥物，該藥物包含化合物，其中該治療包含向有需要之個體投與該藥物以遞送約3 mg/週至約25 mg/週之劑量的該化合物；

其中該化合物為



或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0468】 實施例II-19.一種治療或預防有需要之個體之黏膜炎的方法，該個體已用、正在用或將用mTOR抑制劑治療，該方法包含向該個體投與他克莫司溶液。

【0469】 實施例II-20.一種他克莫司溶液在治療或預防黏膜炎之方法中之用途，其中該治療包含向已用、正在用或將用mTOR抑制劑治療之個體投與該他克莫司溶液。

【0470】 實施例II-21.一種他克莫司溶液在製造供治療或預防黏膜炎用之藥物中的用途，其中該治療包含向已用、正在用或將用mTOR抑制劑治療之個體投與該藥物。

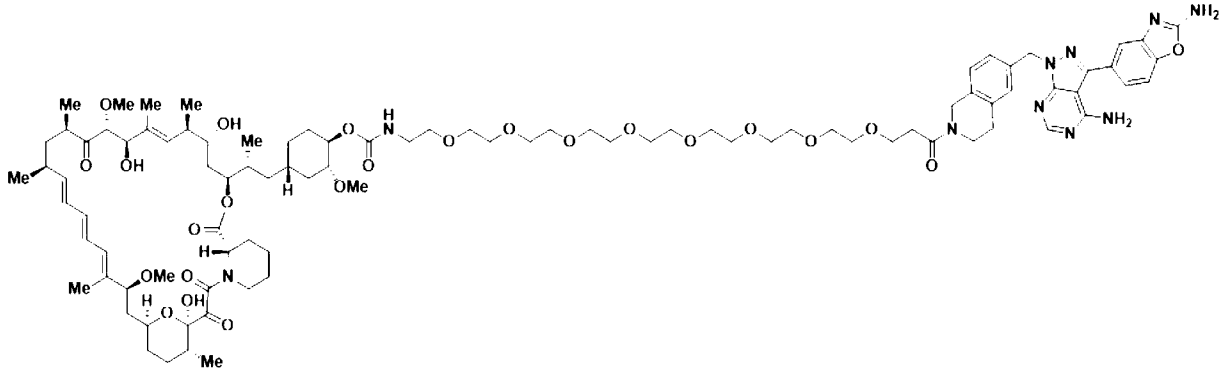
【0471】 實施例II-22.一種用於治療或預防黏膜炎之方法中的他克莫司溶液，該方法包含向已用、正在用或將用mTOR抑制劑治療之個體投與該他克莫司溶液。

【0472】 實施例II-23.一種用於治療或預防黏膜炎之藥物，該藥物包含他克莫司溶液，其中該治療包含向已用、正在用或將用mTOR抑制劑治療之個體投與該藥物。

【0473】 實施例II-24.如實施例II-19至II-23之方法、用途、他克莫司溶液及藥物，其中該黏膜炎為口炎。

【0474】 實施例II-25.如實施例II-19至II-24之方法、用途、他克莫司溶液及藥物，其中該mTOR抑制劑為依維莫司(everolimus)、西羅莫司(sirolimus)及nab-西羅莫司或前述之組合。

【0475】 實施例II-26.如實施例II-19至II-24之方法、用途、他克莫司溶液及藥物，其中該mTOR抑制劑為以下結構之化合物



或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0476】 實施例II-27.如實施例II-26之方法、用途、他克莫司溶液及藥物，其中該個體經投與約3 mg/週至約25 mg/週之劑量的該化合物或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0477】 實施例II-28.如實施例II-1至II-18及II-27之方法、用途、化合物、藥物、組合及他克莫司溶液，其中該劑量為約4 mg/週至約25 mg/週、約4 mg/週至約14 mg/週、約4 mg/週至約12 mg/週、約5 mg/週至約25 mg/週、約5 mg/週至約14 mg/週、約5 mg/週至約12 mg/週、約5 mg/週至約10 mg/週、約6 mg/週至約25 mg/週、約6 mg/週至約14 mg/週、約6 mg/週至約12 mg/週、約6 mg/週至約9 mg/週、約6 mg/週至約8 mg/週、約7 mg/週至約25 mg/週、約7 mg/週至約14 mg/週、約7 mg/週至約12 mg/週、約7 mg/週至約8 mg/週、約8 mg/週至約25 mg/週、約8 mg/週至約14

mg/週、約8 mg/週至約12 mg/週或約8 mg/週至約10 mg/週。

【0478】 實施例II-29.如實施例II-1至II-18、II-27及II-28之方法、用途、化合物、藥物、組合及他克莫司溶液，其中該劑量為約4 mg/週、約4.5 mg/週、約5 mg/週、約5.5 mg/週、約6 mg/週、約6.5 mg/週、約7 mg/週、約7.5 mg/週、約8 mg/週、約8.5 mg/週、約9 mg/週、約9.5 mg/週、約10 mg/週、約10.5 mg/週、約11 mg/週、約11.5 mg/週、約12 mg/週、約12.5 mg/週、約13 mg/週、約13.5 mg/週、約14 mg/週、約14.5 mg/週、約15 mg/週、約16 mg/週、約18 mg/週、約20 mg/週、約22 mg/週或約25 mg/週。

【0479】 實施例II-30.如實施例II-1至II-18及II-27至II-30之方法、用途、化合物、藥物、組合及他克莫司溶液，其中第一段1、2、3、4或5週中之劑量高於後數週中之劑量。

【0480】 實施例II-31.如實施例II-30之方法、用途、化合物、藥物、組合及他克莫司溶液，其中該第一段1、2、3、4或5週中之該劑量為約6 mg/週至約25 mg/週、6 mg/週至約20 mg/週、6 mg/週至約16 mg/週、6 mg/週至約14 mg/週、約6 mg/週至約12 mg/週、約6 mg/週至約10 mg/週、約8 mg/週至約25 mg/週、約8 mg/週至約20 mg/週、約8 mg/週至約16 mg/週、約8 mg/週至約14 mg/週、約8 mg/週至約12 mg/週、約8 mg/週至約10 mg/週、約10 mg/週至約25 mg/週、約10 mg/週至約20 mg/週、約10 mg/週至約16 mg/週、約10 mg/週至約14 mg/週或約10 mg/週至約12 mg/週。

【0481】 實施例II-32.如實施例II-30或II-31之方法、用途、化合物、藥物、組合及他克莫司溶液，其中該第一段1、2、3、4或5週中之該

劑量為約6 mg/週、約6.5 mg/週、約7 mg/週、約7.5 mg/週、約8 mg/週、約8.5 mg/週、約9 mg/週、約9.5 mg/週、約10 mg/週、約10.5 mg/週、約11 mg/週、約11.5 mg/週、約12 mg/週、約12.5 mg/週、約13 mg/週、約13.5 mg/週、約14 mg/週、約14.5 mg/週、約15 mg/週、約16 mg/週、約18 mg/週、約20 mg/週、約22 mg/週或約25 mg/週。

【0482】實施例II-33.如實施例II-30至II-32之方法、用途、化合物、藥物、組合及他克莫司溶液，其中第一週中之劑量高於後數週中之該劑量。

【0483】實施例II-34.如實施例II-30至II-33之方法、用途、化合物、藥物、組合及他克莫司溶液，其中該第一段1、2、3、4或5週中之該劑量之後為無投藥的1、2、3、4或5週。

【0484】實施例II-35.如實施例II-30至II-34之方法、用途、化合物、藥物、組合及他克莫司溶液，其中1、2、3、4、5、6、7、8、9或10週之後的劑量為約3 mg/週至約12 mg/週、約3 mg/週至約10 mg/週、約3 mg/週至約8 mg/週、約3 mg/週至約6 mg/週、約4 mg/週至約12 mg/週、約4 mg/週至約10 mg/週、約4 mg/週至約8 mg/週、約4 mg/週至約6 mg/週、約5 mg/週至約12 mg/週、約5 mg/週至約10 mg/週、約5 mg/週至約8 mg/週、約5 mg/週至約6 mg/週、約6 mg/週至約12 mg/週、約6 mg/週至約10 mg/週、約6 mg/週至約8 mg/週、約6 mg/週至約7 mg/週、約7 mg/週至約12 mg/週、約7 mg/週至約10 mg/週、約7 mg/週至約8 mg/週、約8 mg/週至約12 mg/週或約8 mg/週至約10 mg/週。

【0485】實施例II-36.如實施例II-30至II-35之方法、用途、化合物、藥物、組合及他克莫司溶液，其中1、2、3、4、5、6、7、8、9或10

週之後的該劑量為約3 mg/週、約3.5 mg/週、約4 mg/週、約4.5 mg/週、約5 mg/週、約5.5 mg/週、約6 mg/週、約6.5 mg/週、約7 mg/週、約7.5 mg/週、約8 mg/週、約8.5 mg/週、約9 mg/週、約9.5 mg/週或約10 mg/週。

【0486】實施例II-37.如實施例II-30至II-36之方法、用途、化合物、藥物、組合及他克莫司溶液，其中：

第一段1、2、3、4或5週中之該劑量為約6 mg/週至約25 mg/週、6 mg/週至約20 mg/週、6 mg/週至約16 mg/週、6 mg/週至約14 mg/週、約6 mg/週至約12 mg/週、約6 mg/週至約10 mg/週、約8 mg/週至約25 mg/週、約8 mg/週至約20 mg/週、約8 mg/週至約16 mg/週、約8 mg/週至約14 mg/週、約8 mg/週至約12 mg/週、約8 mg/週至約10 mg/週、約10 mg/週至約25 mg/週、約10 mg/週至約20 mg/週、約10 mg/週至約16 mg/週、約10 mg/週至約14 mg/週或約10 mg/週至約12 mg/週；

之後為無投藥的0、1、2、3、4或5週；

之後為以下之劑量：約3 mg/週至約12 mg/週、約3 mg/週至約10 mg/週、約3 mg/週至約8 mg/週、約3 mg/週至約6 mg/週、約4 mg/週至約12 mg/週、約4 mg/週至約10 mg/週、約4 mg/週至約8 mg/週、約4 mg/週至約6 mg/週、約5 mg/週至約12 mg/週、約5 mg/週至約10 mg/週、約5 mg/週至約8 mg/週、約5 mg/週至約6 mg/週、約6 mg/週至約12 mg/週、約6 mg/週至約10 mg/週、約6 mg/週至約8 mg/週、約6 mg/週至約7 mg/週、約7 mg/週至約12 mg/週、約7 mg/週至約10 mg/週、約7 mg/週至約8 mg/週、約8 mg/週至約12 mg/週或約8 mg/週至約10 mg/週。

【0487】實施例II-38.如實施例II-30至II-37之方法、用途、化合

物、藥物、組合及他克莫司溶液，其中：

第一段1、2、3、4或5週中之該劑量為約6 mg/週、約6.5 mg/週、約7 mg/週、約7.5 mg/週、約8 mg/週、約8.5 mg/週、約9 mg/週、約9.5 mg/週、約10 mg/週、約10.5 mg/週、約11 mg/週、約11.5 mg/週、約12 mg/週、約12.5 mg/週、約13 mg/週、約13.5 mg/週、約14 mg/週、約14.5 mg/週、約15 mg/週、約16 mg/週、約18 mg/週、約20 mg/週、約22 mg/週或約25 mg/週；

之後為無投藥的0、1、2、3、4或5週；

之後為以下之劑量：約3 mg/週、約3.5 mg/週、約4 mg/週、約4.5 mg/週、約5 mg/週、約5.5 mg/週、約6 mg/週、約6.5 mg/週、約7 mg/週、約7.5 mg/週、約8 mg/週、約8.5 mg/週、約9 mg/週、約9.5 mg/週或約10 mg/週。

【0488】 實施例II-39.如實施例II-1至II-18及II-27至II-38之方法、用途、化合物、藥物、組合及他克莫司溶液，其中該劑量經由IV輸注投與。

【0489】 實施例II-40.如實施例II-39之方法、用途、化合物、藥物、組合及他克莫司溶液，其中該劑量經約0.5小時至約2小時、經約0.5小時至約1.5小時、經約0.5小時至約1小時、經約1小時至約2小時或經約1小時至約1.5小時投與。

【0490】 實施例II-41.如實施例II-38或II-40之方法、用途、化合物、藥物、組合或他克莫司溶液，其中該劑量經約1小時投與。

【0491】 實施例II-42.如實施例II-1至II-41之方法、用途、化合物、藥物、組合及他克莫司溶液，其中該個體為人類。

【0492】 實施例II-43.如實施例II-1至II-42之方法、用途、化合物、藥物、組合及他克莫司溶液，其中該方法進一步包含向該個體投與地塞米松(dexamethasone)溶液。

【0493】 實施例II-44.如實施例II-43之方法、用途、化合物、藥物、組合及他克莫司溶液，其中該地塞米松溶液包含約0.5 mg/5 mL地塞米松。

【0494】 實施例II-45.如實施例II-43或II-44之方法、用途、化合物、藥物、組合及他克莫司溶液，其中該個體經投與約2.5 mL之該地塞米松溶液。

【0495】 實施例II-46.如實施例II-43至II-45之方法、用途、化合物、藥物、組合及他克莫司溶液，其中該地塞米松溶液經每天投與1、2、3或4次。

【0496】 實施例II-47.如實施例II-1至II-18及II-28至II-46之方法、用途、化合物、藥物及組合，其中該方法進一步包含向該個體投與他克莫司溶液。

【0497】 實施例II-48.如實施例II-19至II-27及II-47之方法、用途、化合物、藥物、組合及他克莫司溶液，其中該他克莫司溶液包含約0.1 mg/mL他克莫司。

【0498】 實施例II-49.如實施例II-19至II-27、II-47及II-48之方法、用途、化合物、藥物、組合及他克莫司溶液，其中該他克莫司溶液包含約0.1 mg/mL他克莫司。

【0499】 實施例II-50.如實施例II-19至II-27及II-47至II-49之方法、用途、化合物、藥物、組合及他克莫司溶液，其中該個體經投與約2.5 mL

之該他克莫司溶液。

【0500】 實施例II-51.如實施例II-19至II-27及II-47至II-50之方法、用途、化合物、藥物、組合及他克莫司溶液，其中該他克莫司溶液經每天投與1、2、3或4次。

【0501】 實施例II-52.如實施例II-19至II-27及II-47至II-51之方法、用途、化合物、藥物、組合及他克莫司溶液，其中該他克莫司溶液在投與該劑量當天或即將投與該劑量之前投與。

【0502】 實施例II-53.如實施例II-1至II-52之方法、用途、化合物、藥物、組合及他克莫司溶液，其中該方法進一步包含向該個體投與組合溶液，其中該組合溶液包含地塞米松及他克莫司。

【0503】 實施例II-54.如實施例II-53之方法、用途、化合物、藥物、組合及他克莫司溶液，其中該組合溶液包含約0.5 mg/5 mL地塞米松。

【0504】 實施例II-55.如實施例II-53或II-54之方法、用途、化合物、藥物、組合及他克莫司溶液，其中該組合溶液包含約0.5 mg/mL他克莫司。

【0505】 實施例II-56.如實施例II-53至II-55之方法、用途、化合物、藥物、組合及他克莫司溶液，其中該個體經投與約2.5 mL之該組合溶液。

【0506】 實施例II-57.如實施例II-53至II-56之方法、用途、化合物、藥物、組合及他克莫司溶液，其中該組合溶液經每天投與1、2、3或4次。

【0507】 實施例II-58.如實施例II-53至II-57之方法、用途、化合

物、藥物、組合及他克莫司溶液，其中該組合溶液在投與該劑量當天或即將投與該劑量之前投與。

【0508】 實施例II-59.如實施例II-1至II-58之方法、用途、化合物、藥物、組合及他克莫司溶液，其中該方法進一步包含向該個體之口腔施加冰。

【0509】 實施例II-60.如實施例II-59之方法、用途、化合物、藥物、組合及他克莫司溶液，其中在投與該劑量之前施加冰約10分鐘，在投與該劑量期間施加冰，且在投與該劑量之後施加冰約10分鐘。

【0510】 實施例II-61.如實施例II-27及II-43至II-60之方法、用途、化合物、藥物、組合及他克莫司溶液，其中該劑量為約6 mg/週至約25 mg/週、6 mg/週至約20 mg/週、6 mg/週至約16 mg/週、6 mg/週至約14 mg/週、約6mg/週至約12 mg/週、約6 mg/週至約9 mg/週、約6 mg/週至約8 mg/週或約7 mg/週至約8 mg/週。

【0511】 實施例II-62.如實施例II-27及II-43至II-61之方法、用途、化合物、藥物、組合及他克莫司溶液，其中該劑量為約7 mg/週、約7.5 mg/週、約8 mg/週、約8.5 mg/週、約9 mg/週、約9.5 mg/週、約10 mg/週、約10.5 mg/週、約11 mg/週、約11.5 mg/週、約12 mg/週、約12.5 mg/週、約13 mg/週、約13.5 mg/週、約14 mg/週、約14.5 mg/週、約15 mg/週、約16 mg/週、約18 mg/週、約20 mg/週、約22 mg/週或約25 mg/週。

【0512】 實施例II-63.如實施例II-1至II-62之方法、用途、化合物、藥物、組合及他克莫司溶液，其中該方法進一步包含向該個體投與RAS抑制劑。

【0513】實施例II-64.如實施例II-63之方法、用途、化合物、藥物、組合及他克莫司溶液，其進一步包含向該個體投與有效量之該RAS抑制劑。

【0514】實施例II-65.如實施例II-63或II-64之方法、用途、化合物、藥物、組合及他克莫司溶液，其中該RAS抑制劑靶向特定RAS突變。

【0515】實施例II-66.如實施例II-63至II-65之方法、用途、化合物、藥物、組合及他克莫司溶液，其中該RAS抑制劑靶向KRAS突變。

【0516】實施例II-67.如實施例II-65或II-66之方法、用途、化合物、藥物、組合及他克莫司溶液，其中該RAS抑制劑靶向$KRAS^{G12C}$突變。

【0517】實施例II-68.如實施例II-63至II-67之方法、用途、化合物、藥物、組合及他克莫司溶液，其中該RAS抑制劑為KRAS(OFF)抑制劑。

【0518】實施例II-69.如實施例II-68之方法、用途、化合物、藥物、組合及他克莫司溶液，其中該KRAS(OFF)抑制劑為AMG 510、MRTX849、JDQ443、MRTX1133、ERAS-3490、ERAS-4、BPI-421286、D-1553、JAB-21822、GH-35、ICP-915、IBI351、LY3537982、GDC-6036、BI1823911、RSC-1255或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0519】實施例II-70.如實施例II-63至II-67之方法、用途、化合物、藥物、組合及他克莫司溶液，其中該RAS抑制劑為RAS(ON)抑制劑。

【0520】實施例II-71.如實施例II-70之方法、用途、化合物、藥物、組合及他克莫司溶液，其中該RAS(ON)抑制劑為KRAS(ON)抑制

劑。

【0521】實施例II-72.如實施例II-71之方法、用途、化合物、藥物、組合及他克莫司溶液，其中該KRAS(ON)抑制劑為RMC-6236、RMC-6291、RMC-9805、RMC-8839或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0522】實施例II-73.如實施例II-71或II-75之方法、用途、化合物、藥物、組合及他克莫司溶液，其中該KRAS(ON)抑制劑為$KRAS^{G12C}$(ON)抑制劑。

【0523】實施例II-74.如實施例II-75或II-73之方法、用途、化合物、藥物、組合及他克莫司溶液，其中該$KRAS^{G12C}$(ON)抑制劑為RMC-6291或其醫藥學上可接受之鹽。

【0524】實施例II-75.如實施例II-7、II-8及II-11至II-74之方法、用途、化合物、藥物、組合及他克莫司溶液，其中該個體患有癌症。

【0525】實施例II-76.如實施例II-1至II-6、II-9、II-10及II-75之方法、用途、化合物、藥物、組合及他克莫司溶液，其中該癌症之特徵在於活化哺乳動物雷帕黴素靶標(mammalian target of rapamycin，mTOR)路徑之基因型畸變。

【0526】實施例II-77.如實施例II-1至II-6、II-9、II-10、II-75及II-76之方法、用途、化合物、藥物、組合及他克莫司溶液，其中該癌症包含該mTOR路徑中之突變。

【0527】實施例II-78.如實施例II-75或II-77之方法、用途、化合物、藥物、組合及他克莫司溶液，其中該基因型畸變或該突變屬於mTOR、STK11、PIK3CA、PTEN、KEAP1、TSC1或TSC2或其組合。

【0528】實施例II-79.如實施例II-75至II-78之方法、用途、化合物、藥物、組合及他克莫司溶液，其中該基因型畸變或該突變屬於PTEN。

【0529】實施例II-80.如實施例II-79之方法、用途、化合物、藥物、組合及他克莫司溶液，其中該PTEN突變為顯性負突變。

【0530】實施例II-81.如實施例II-1至II-6、II-9、II-10及II-74至II-79之方法、用途、化合物、藥物、組合或他克莫司溶液，其中癌症之特徵在於增加之mTORC1活性75-80，其中該癌症包含大於約40%、大於約45%、大於約50%、大於約55%、大於約60%、大於約65%、大於約70%、大於約75%、大於約80%、大於約85%、大於約90%、大於約95%或大於約99%之PIK3CA、PTEN、TSC1及TSC2中之一或多者中的病原性變體的單株性。

【0531】實施例II-82.如實施例II-1至II-6、II-9、II-10及II-75至II-81之方法、用途、化合物、藥物、組合及他克莫司溶液，其中癌症之特徵在於增加之mTORC1活性。

【0532】實施例II-83.如實施例II-1至II-6、II-9、II-10及II-75至II-82之方法、用途、化合物、藥物、組合及他克莫司溶液，其中該癌症之特徵在於降低之4EBP1活性。

【0533】實施例II-84.如實施例II-1至II-6、II-9、II-10及II-75至II-83之方法、用途、化合物、藥物、組合及他克莫司溶液，其中該癌症包含*Myc*家族之突變。

【0534】實施例II-85.如實施例II-84之方法、用途、化合物、藥物、組合及他克莫司溶液，其中該癌症包含MYC、MYCL、MYCN或其

組合之擴增及/或對MYC、MYCL、MYCN或其組合之依賴性。

【0535】 實施例II-86.如實施例II-1至II-6、II-9、II-10及II-75至II-85之方法、用途、化合物、藥物、組合及他克莫司溶液，其中該癌症包含NFE2L2之突變。

【0536】 實施例II-87.如實施例II-1至II-6、II-9、II-10及II-75至II-86之方法、用途、化合物、藥物、組合及他克莫司溶液，其中該癌症包含BRAF融合。

【0537】 實施例II-88.如實施例II-1至II-6、II-9、II-10及II-75至II-87之方法、用途、化合物、藥物、組合及他克莫司溶液，其中該癌症包含$KRAS^{G12C}$突變。

【0538】 實施例II-89.如實施例II-1至II-6、II-9、II-10及II-75至II-88之方法、用途、化合物、藥物、組合及他克莫司溶液，其中該癌症包含共同發生之$KRAS^{G12C}$突變及STK11突變。

【0539】 實施例II-90.如實施例II-1至II-6、II-9、II-10及II-75至II-89之方法、用途、化合物、藥物、組合及他克莫司溶液，其中該癌症包含共同發生之$KRAS^{G12C}$突變及$PIK3CA^{E545K}$突變。

【0540】 實施例II-91.如實施例II-1至II-5、II-9、II-10及II-75至II-90之方法、用途、化合物、藥物、組合及他克莫司溶液，其中癌症係選自由以下組成之群：膀胱癌、乳癌、結腸直腸癌、子宮內膜癌、神經膠質瘤、頭頸癌、血液癌、肝癌、肺癌、神經內分泌癌、卵巢癌、胰臟癌、腎癌及橫紋肌肉瘤。

【0541】 實施例II-92.如實施例II-1至II-5、II-9、II-10及II-75至II-91之方法、用途、化合物、藥物、組合及他克莫司溶液，其中該癌症為實

體腫瘤。

【0542】 實施例II-93.如實施例II-1至II-5、II-9、II-10及II-75至II-02之方法、用途、化合物、藥物、組合及他克莫司溶液，其中該癌症為頭頸癌。

【0543】 實施例II-94.如實施例II-1至II-5、II-9、II-10及II-75至II-93之方法、用途、化合物、藥物、組合及他克莫司溶液，其中該癌症為唾液腺癌。

【0544】 實施例II-95.如實施例II-1至II-5、II-9、II-10及II-75至II-92之方法、用途、化合物、藥物、組合及他克莫司溶液，其中該癌症為結腸直腸癌且包含PIK3CA之突變、MYC之擴增、或PIK3CA之突變及MYC之擴增。

【0545】 實施例II-96.如實施例II-1至II-5、II-9、II-10及II-75至II-92之方法、用途、化合物、藥物、組合及他克莫司溶液，其中該癌症為頭頸癌，且包含PIK3CA之突變、PTEN之突變、或PIK3CA之突變及PTEN之突變。

【0546】 實施例II-97.如實施例II-1至II-5、II-9、II-10及II-75至II-92之方法、用途、化合物、藥物、組合及他克莫司溶液，其中該癌症為肝細胞癌且包含NFE2L2之突變。

【0547】 實施例II-98.如實施例II-1至II-5、II-9、II-10及II-75至II-92之方法、用途、化合物、藥物、組合及他克莫司溶液，其中該癌症為卵巢癌且包含TSC2之突變。

【0548】 實施例II-99.如實施例II-1至II-5、II-9、II-10及II-75至II-92之方法、用途、化合物、藥物、組合及他克莫司溶液，其中該癌症為胰

臟癌且包含STK11之突變、$KRAS^{G12C}$突變、或STK11之突變及$KRAS^{G12C}$突變。

【0549】實施例II-100.如實施例II-1至II-5、II-9、II-10及II-75至II-92之方法、用途、化合物、藥物、組合及他克莫司溶液，其中該癌症為前列腺癌且包含PTEN之突變。

【0550】實施例II-101.如實施例II-1至II-5、II-9、II-10及II-75至II-92之方法、用途、化合物、藥物、組合及他克莫司溶液，其中該癌症為子宮癌且包含PIK3CA之突變、PIK3CA之突變、TSC2之突變或其組合。

【0551】實施例II-102.如實施例II-1至II-5、II-9、II-10及II-72至II-92之方法、用途、化合物、藥物、組合及他克莫司溶液，其中該癌症為肺癌且包含BRAF融合。

【0552】實施例II-103.如實施例II-1至II-102之方法、用途、化合物、藥物、組合及他克莫司溶液，其中該方法引起腫瘤消退。

【0553】實施例II-104.如實施例II-1至II-103之方法、用途、化合物、藥物、組合及他克莫司溶液，其中該方法引起腫瘤細胞凋亡。

實例

【0554】提供以下實例以說明本發明且不應解釋為對其之限制。

實例1 -主要藥效學

1.2.1.1.活體外研究

【0555】使用標準生物化學及細胞分析來表徵RMC-5552之活體外概況以確定與mTORC1及mTORC2之相互作用模式。監測RMC-5552對mTORC1活性(包括Thr389處之P70S6K及Thr37/46處之4EBP1的磷酸

化)、mTORC2活性(包括Ser473處之Akt的磷酸化)及細胞增殖之已確定細胞讀數的影響。

【0556】 RMC-5552結合至胞內蛋白質FKBP12且接合mTORC1複合物上之FRB異位位點及ATP結合位點，從而抑制mTOR激酶活性。在人類癌細胞株中，RMC-5552強力抑制P70S6K及4EBP1之磷酸化，其中IC_{50}值分別在0.13至0.51 nM及0.48至2.4 nM範圍內。優先於mTORC2來抑制mTORC1之細胞選擇性定義為抑制4EBP1磷酸化與抑制Akt磷酸化之效力比，其範圍介於15.8倍至38.9倍。RMC-5552在人類、小鼠及大鼠細胞中展現對mTORC1之抑制及優先於mTORC2之選擇性的類似效力。藉由RMC-5552抑制mTORC1引起細胞增殖抑制，其在PI3K/mTOR路徑中具有活化突變之細胞株中之效力介於0.05至0.56 nM範圍內，且在HNSCC細胞株中之效力介於0.10至0.46 nM範圍內。

1.2.1.2.活體內研究

【0557】 在所選CDX及/或PDX模型中評估RMC-5552作為單一藥劑針對腫瘤之抗腫瘤活性，該等腫瘤經預測依賴於mTOR路徑及/或攜帶特定PI3K/mTOR路徑-活化突變(亦即$PIK3CA^{mut}$、磷酸酶及張力蛋白同系物[$PTEN^{LOF}$]或二者之共突變及結節性硬化症[TSC^{LOF}])。

【0558】 表1.以1、3、10及30 mg/kg每週一次IP投與RMC-5552。在乳癌MCF7 $PIK3CA^{E545K}$模型中，亦評估每週一次50 mg/kg之較高劑量及每10天30 mg/kg之替代性給藥方案。

【0559】 在乳癌MCF7及HCC-1954 *PIK3CA*突變型CDX模型中確定RMC-5552作為單一藥劑對活化mTOR路徑信號傳導之抑制的活體內PK-藥效學關係。

【0560】 在代表具有驅動活化mTOR信號傳導之基因畸變的多種人類癌症的實體腫瘤CDX或PDX模型中，每週IP投與RMC-5552在低至1 mg/kg之劑量下產生顯著TGI；在3及10 mg/kg (及30 mg/kg，在測試的情況下)之劑量下觀測到穩定抗腫瘤活性，其中在一些模型中腫瘤消退明顯(概述於

【0561】 表1中，圖1中之PIK3CA^{mut}乳癌之CDX模型、圖2中之PIK3CA^{mut} PTEN^{mut}卵巢癌之CDX模型及圖3中之HNSCC之PDX模型的代表性結果)。

【0562】 在所有模型中，此等劑量及方案一般為良好耐受的。在具有mTOR路徑-活化突變之不同人類癌症(亦即卵巢癌及膀胱癌)之2個異種移植模型中，RMC-5552處理產生持久反應且在處理停止後顯著延遲腫瘤再生長(關於卵巢癌模型中之代表性結果，參見圖4)。

【0563】 與對活體外mTORC1信號傳導之抑制一致，向裸鼠IP投與RMC-5552在PI3K突變型乳癌MCF7異種移植模型中產生對腫瘤p4EBP1及pS6RP (P70S6K之直接受質)之劑量及血漿濃度依賴性抑制(圖5)。在處理之後24至48小時時對p4EBP1之抑制最大。對p4EBP1之抑制之活體內半最大有效濃度(EC_{50})在MCF7中為0.22 nM (未結合)，且觀測到相對於對照>90%之最大抑制水平。

【0564】 有趣地，儘管不存在連續p4EBP1抑制，每週給藥仍具活性。概言之，mTORC1活化癌症之鼠類模型中RMC-5552之MED經估計在每週一次1與3 mg/kg之間，其分別產生2.0至14.7 nM之平均$C_{max,u}$及21至210 nM × h之未結合平均AUC (針對小鼠血漿中之濃度依賴性未結合分數進行調節)。

表1：RMC 5552在具有PI3K/mTOR路徑之特定活化突變的實體腫瘤細胞株衍生或患者衍生之異種移植模型中的抗腫瘤活性

CDX/PDX模型	基因型	組織類型	劑量 (mg/kg，IP)	TGI
MCF7	*PIK3CA*^{E545K}	乳癌	1	64%
			3	93%
			10	93% 15%消退
HCC-1954	*PIK3CA*^{H1047R}	乳癌	1	79%，81%
			3	94%，96%
			10	95%，92%
HN009	pEGFR及p4EBP1陽性	HNSCC	3	91%
			10	17%消退
TOV21G	*PIK3CA*^{H1047Y}；*PTEN*$^{p.L265fs, p.R142fs}$；*KRAS*^{G13C}	卵巢癌	3	34%消退
			10	61%消退
BLC1521	TSC1蛋白陰性	膀胱癌	3	94%
			10	45%消退
BXF 2211	*TSC1*$^{-/-}$	膀胱癌	3	91%消退
			10	94%消退

縮寫：CDX =細胞株衍生之異種移植物；HNSCC =頭頸部鱗狀細胞癌；IP =腹膜內；p4EBP1 =磷酸化真核轉譯起始因子4E結合蛋白1；PDX =患者衍生之異種移植物；pEGFR =磷酸化表皮生長因子受體；PI3K =磷脂醯肌醇3-激酶；mTOR =雷帕黴素之哺乳動物/機制靶標；*PIK3CA* =磷脂醯肌醇4,5-雙磷酸3-激酶催化次單元α；*PTEN* =磷酸酶及張力蛋白同系物；TGI =腫瘤生長抑制；TSC1 =結節性硬化症次單元1。註釋：在所有研究中，以基於transcutol/solutol之調配物投與RMC-5552。

實例2 -人類中之單藥療法效果

【0565】 此部分中呈現之用作臨床資料之依據的研究係如ICH E6良好臨床規範準則所要求，按照GCP進行的。該等研究亦滿足赫爾辛基宣言(Declaration of Helsinki)、臨床研究之標準操作程序及發起人之文件、可適用的國家法律及法規以及指令2001/20/EC之倫理原理的要求。

【0566】 RMC-5552目前正作為單藥療法在FIH、劑量遞增、1/1b期研究(RMC-5552-001)中在患有晚期復發性/難治性實體腫瘤之成年個體中進行評估(**對於額外研究方案細節，參見實例3**)。此研究之目的為評估RMC-5552單藥療法之安全性、耐受性、初步功效、PK及藥效學。主要目標為表徵RMC-5552單藥療法之安全性及耐受性且界定患有復發性/難治性實體腫瘤之個體中RMC-5552單藥療法的MTD及建議的2期劑量(RP2DS)及時程。

【0567】 以每週IV注射時程用以下6個劑量水平範圍內之RMC-5552單藥療法治療總共39個個體：1.6 mg，經1小時輸注(n = 2)；3.0 mg，經1小時輸注(n = 3)；6.0 mg，經1小時輸注(n = 12)；8 mg，經1小時輸注(n=15)；12 mg，經1小時輸注(n=2)；及10 mg，經2小時輸注(n = 5)。

【0568】 在27個可進行功效評估(進行基線後反應評估或在第一次基線後反應評估之前死亡或具有臨床進展)之個體中，其中個體每週IV接受6 mg作為其大部分劑量且個體每週IV接受8 mg作為其大部分劑量，19個個體具有穩定疾病作為最佳反應，且一個個體經證實有部分反應，其中實體腫瘤反應評估標準(RECIST)量測值降低77.6%。此群組之疾病控制率(DCR)為74.1%。

【0569】 在經由IV輸注進行單次及重複劑量投與後表徵RMC-5552在個體中之血漿PK。在第1週期第1天(C1D1)及第1週期第15天(C1D15)時，在給藥後至多48小時收集PK樣品。如臨床研究方案中所指示，在其他問診日收集稀疏PK樣品，包括在第1週期第8天(C1D8)、第2週期第1天(C2D1)、第3週期第1天(C3D1)及第4週期第1天(C4D1)時之輸注結束

(EOI)樣品，以估算最大濃度(C_{max})。

【0570】 RMC-5552展現自1.6至6 mg之劑量成比例的暴露量增加，但在C1D1展現自6至12 mg之超過劑量成比例的暴露量增加。在每週重複給藥之後，在1.6至8 mg之劑量水平下，在C1D15時之RMC-5552暴露量比在C1D1時之暴露量高約2倍。在1.6至8 mg之劑量水平下，C2D1、C3D1及C4D1時之平均Cmax與在C1D15時之平均Cmax類似，表明暴露量增加在第2週期趨於穩定。

【0571】 最常見(> 20%)的藥物相關不良事件為疲乏(41%)、口炎/黏膜炎(41%)、噁心(36%)、食慾下降(32%)及嘔吐(23%)。治療引發之高血糖症出現在6.8%的患者中且不具有劑量限制。最常見的3級藥物相關不良事件為黏膜炎/口炎，其限制了耐受性且為劑量依賴性的。在以8與12 mg之間的劑量每週IV治療之患者中，未用TM治療之患者(N=20)中之黏膜炎/口炎之比率為75% (15%為3級)，與之相比，用TM治療之患者(N=7)中則為14% (無3級)。此等劑量水平下之RMC-5552血漿暴露在臨床前模型中誘導顯著抗腫瘤活性的範圍內。在具有病原性mTOR路徑變體之腫瘤中發現與抗腫瘤活性一致的ctDNA降低，以及活性劑量下之病原性mTOR路徑變體ctDNA的損失。

2.1.臨床藥物動力學及產物代謝

【0572】 在經由靜脈內(IV)輸注進行單次及重複劑量投與後表徵RMC-5552在個體中之血漿PK。在以下6個劑量水平範圍內在劑量遞增期中收集血漿PK樣品：1.6 mg、3 mg、6 mg、8 mg及12 mg，經1小時IV輸注，及10 mg，經2小時輸注，每週一次，以21天治療週期。在C1D1及C1D15時，在給藥後至多48小時收集PK樣品。如臨床研究方案中所指

示，在其他問診日收集稀疏PK樣品，包括在C1D8、C2D1、C3D1及C4D1時之EOI樣品，以估算C_{max}。圖5顯示6個劑量水平範圍內之血漿RMC-5552濃度-時間概況，其中未繪製在低於定量極限下量測之濃度。由發起人使用Phoenix 8.3軟體進行初步非隔室PK分析；結果概述於表中。在C1D1時，RMC-5552之暴露量通常自1.6至6 mg與劑量成比例地增加。平均總C_{max}及$AUC_{0\text{-}last}$按1.6至6 mg分別自21.6增加至101 nM (未結合：1.2至5.8 nM)，且自29.7增加至137 nM × h (未結合：1.7至7.8 nM × h)。然而，暴露量自6至12 mg超過劑量成比例的增加。平均C_{max}及$AUC_{0\text{-}last}$按6至12 mg分別自101增加至396 nM (未結合：5.8至22.6 nM)，且自137增加至490 nM × h (未結合：7.8至28.0 nM × h)。經由2小時IV輸注在10 mg下，C_{max}及$AUC_{0\text{-}last}$為115 nM (未結合：6.6 nM)及366 nM × h (未結合：20.9 nM × h)。在C1D15時，在1.6至8 mg之劑量下，RMC-5552之暴露量(C_{max}及$AUC_{0\text{-}last}$)高於C1D1時之暴露量，其中平均AUC積聚比率在1.6至2.6範圍內，但RMC-5552之水平接近或低於所有給藥前樣品(包括第8天及第15天)中之定量極限。在C2D1、C3D1及C4D1時，在1.6至8 mg之劑量下，平均C_{max}與在C1D15時之平均C_{max}相當，平均C_{max}為平均EOI DocuSign濃度。歸因於有限的PK時間點(給藥前及EOI)而未在C1D8、C2D1、C3D1或C4D1時計算$AUC_{0\text{-}last}$值。

【0573】 總之，RMC-5552展現自1.6至6 mg之劑量成比例的暴露量增加，但在C1D1展現自6至12 mg之超過劑量成比例的暴露量增加。在每週重複給藥之後，在1.6至8 mg之劑量水平下，在C1D15時之RMC-5552暴露量(C_{max}及$AUC_{0\text{-}last}$)比在C1D1時之暴露量高約2倍。在1.6至8 mg之劑量水平下，C2D1、C3D1及C4D1時之平均C_{max}與在C1D15時之平均C_{max}

類似，表明暴露量增加在第2週期趨於穩定。

表2：RMC-5552之初步PK參數

劑量水平	個體數目	週期日	RMC-5552 PK參數						
			平均 C_{max} (nM)	平均未結合 C_{max} (nM)	平均 $AUC_{0\text{-}last}$ (nM × h)	平均未結合 $AUC_{0\text{-}last}$ (nM × h)	平均$t_{½}$ (h)	平均積聚比率 (D15/D1時之 $AUC_{0\text{-}last}$)	平均劑量正規化 $AUC_{0\text{-}last}$ (nM × h/mg)
1.6 mg	2	C1D1	21.6	1.2	29.7	1.7	未測定	-	18.6
	1[a]	C1D15	35.3	2.0	55.5	3.2	未測定	2.4	34.7
	1[a]	C2D1[b]	24.7	1.4	-	-	-	-	-
3 mg	2[a]	C1D1	32.0	1.8	43.9	2.5	未測定	-	14.6
	2[a]	C1D15	67.5	3.8	87.5	5.0	未測定	2.1	29.2
	1[a]	C2D1[b]	74.2	4.2	-	-	-	-	-
6 mg	12	C1D1	101	5.8	137	7.8	8.1	-	22.1
	8	C1D8[b]	150	8.5	-	-	-	-	-
	8	C1D15	155	8.9	219	12.5	8.2	1.6	36.6
	8	C2D1[b]	159	9.1	-	-	-	-	-
	4	C3D1[b]	187	10.7	-	-	-	-	-
	3	C4D1[b]	220	12.5	-	-	-	-	-
8 mg	14	C1D1	152	8.6	219	12.5	11.4	-	27.4
	10	C1D8[b]	242	13.8	-	-	-	-	-
	12	C1D15	340	19.4	466	26.6	10.6	2.6	58.3
	9	C2D1[b]	282	16.1	-	-	-	-	-
	5	C3D1[b]	295	16.8	-	-	-	-	-
	6	C4D1[b]	208	11.8	-	-	-	-	-
12 mg	2	C1D1	396	22.6	490	28	8.3	-	40.9
	0[c]	C1D15	-	-	-	-	-	-	-
10 mg (2小時輸注)	4[a]	C1D1	115	6.6	366	20.9	13.5	-	36.6
	1[a]	C1D15	181	10.3	527	30.0	4.2	1.7	52.7
	4	C2D1	290	16.5	-	-	-	-	-

縮寫：$AUC_{0\text{-}last}$ =自給藥時間至最後一個可定量時間點之濃度-時間曲線下面積；C1D1 =第1週期第1天；C1D8 =第1週期第8天；C1D15 =第1週期第15天；C2D1 =第2週期第1天；C3D1 =第3週期第1天；C4D1 =第4週期第1天；C_{max} =最大濃度；EOI =輸注結束；inf =輸注；ND =未測定；t½ =末端消除半衰期；PK =藥物動力學。

註釋：人類血漿中之未結合分數：在0.5 μM下為0.057。

[a]在C1D15及C2D1時在1.6 mg下在2個個體中，在C1D1及C1D15時在3 mg下在3個個體中，在C2D1時在3 mg下在2個個體中，在C1D1時在10 mg下在5個個體中及在C1D15時在10 mg下在2個個體中收集PK樣品；各劑量組中之1個個體由於缺失樣品或藉由直接自投與RMC-5552之同一管路抽取血液引起的可能樣品污染而被排除於PK分析之外。

[b]在C1D8、C2D1、C3D1及C4D1時，在給藥前及EOI時收集PK樣品。C_{max}表示EOI時之濃度。

[c]在C1D15時，在6 mg之減少的劑量下向1個個體投與RMC-5552；PK結果未報告。

2.2.臨床藥效學

【0574】 在臨床前研究中，持續抑制mTORC1引起對活體外及活體內模型中之4EBP3 mRNA表現的誘導(Lee Bianca J, Dinglasan Nuntana, Nguyen Tram等人, 4EBP3 mRNA as a Biomarker of Therapeutic Response to Treatment with mTORC1 Inhibitors. Presented at AACR-NCI-EORTC International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics; 2019年10月26-30日; Boston, MA; Poster B108)。在給藥之前C1D1時及在EOI之後的6個時間點時，以劑量遞增自所有個體收集全血。在各樣品中，將4EBP3 mRNA表現定量為mTORC1抑制之藥效學指標。在用至少3.0 mg RMC-5552治療之群組中，4EBP3相對於基線增加，且歷經6小時時段持續增加，如圖6中所示。

2.3.基線特徵及處置

【0575】 募集總共39個個體且在以下6個劑量水平範圍內在劑量遞

增期中給藥：1.6 mg (n=2)、3 mg (n=3)、6 mg (n=12)、8 mg (n=15)、12 mg (n=2)，經1小時輸注，及10 mg (n=5)，經2小時輸注，每週一次，以21天治療週期。此個體群體之所報告的中值年齡為62歲(範圍為44-80)。個體已接受中值為3種的先前全身性療法(範圍為0-15)，其中25個(64.1%)已接受至少3種或更多種先前全身性療法。十九個(48.7%)個體的東部腫瘤協作組(Eastern Cooperative Oncology Group，ECOG)評分為0，且20個(57.3%)個體之ECOG評分為1。九個(23.1%)個體患有頭頸癌，6個(15.4%)個體患有結腸直腸癌，5個(12.8%)患有卵巢癌，3個(7.7%)患有肺癌，且其餘個體患有其他類型之實體腫瘤，諸如膽管癌、前列腺癌、黑素瘤及脂肪肉瘤。許多個體基於歷史基因報告在mTOR或有絲分裂原活化蛋白激酶(MAPK)路徑中攜帶病原性突變。

【0576】 兩個個體截至資料截斷點仍繼續治療，且37個個體中斷用RMC-5552治療。十五個(38.5%)個體已由於根據RECIST評估之疾病進展而中斷治療，10個(25.6%)由於撤回同意書而中斷治療，8個(20.5%)由於臨床進展而中斷治療，且其餘個體由於替代抗癌療法、死亡、非順應性或其他原因(各為1個個體)而中斷治療。研究之中值持續時間為2.9個月(範圍為0.2-15.2個月)。

2.4.臨床功效

【0577】 在每週一次6 mg或8 mg IV之大部分劑量下在27個可進行功效評估(進行基線後反應評估或在第一次基線後反應評估之前死亡或具有臨床進展)之個體中，19個個體具有穩定疾病作為最佳反應，且一個患有具有PTEN之病原性突變的頭頸癌(特定言之，唾液腺癌)之個體已證實有部分反應，其中根據RECIST v1.1量測，靶標病變總和減少77.6%。此

群組之疾病控制率為74.1%。對於在每週一次6 mg或8 mg IV之大部分劑量下治療(一小時輸注)之個體中之最佳反應的瀑布圖，參考圖8。

【0578】 在6 mg及更高之劑量下評估個體。在劑量水平≥6 mg之RMC-5552下的13個功效可評估患者中，在1個患有具有PTEN之病原性突變的頭頸癌(特定言之，唾液腺癌)之個體中觀測到證實的部分反應(PR)，且8個個體具有穩定疾病(SD)之最佳反應。一個患者由於具有無需基線後掃描的臨床進展而中斷治療。三個患者經歷放射照相確認之疾病進展(PD)。結果顯示於圖7中。

2.4.1暴露水平

【0579】 表3顯示以6 mg與12 mg之間的劑量水平用RMC-5552治療之患者的血漿暴露水平。表3亦展示以1 mg/kg或3 mg/kg給藥之小鼠的平均血漿暴露量。在每週6 mg至12 mg IV之劑量下之人類血漿未結合暴露水平等效於在1 mg/kg至3 mg/kg下之鼠類血漿未結合暴露量，其對應於在臨床前模型中觀測到腫瘤消退時之血漿暴露水平(參見實例1)。

表3：人類PK與小鼠PK

PK 參數	人類PK						平均小鼠暴露量[2]	
	6 mg		8 mg		10 mg[1]	12 mg[1]		
	C1D1	C1D15	C1D1	C1D15	C1D1	C1D1	1 mg/kg	3 mg/kg
未結合C_{max} (nM)	5.6	8.7	8.6	20.1	11	22.6	2 - 8	3.7 - 14.7
未結合$AUC_{0\text{-}last}$ (nM×h)	7.8	12.1	11.7	26.6	14.2	28.2	21 - 84	53 - 210

[1] C1D15量測值待決；各自對於10 mg及12 mg資料點，N = 2

[2]在fu: 0.001 - 0.004下計算小鼠未結合暴露量

2.4.2分子反應

【0580】 進一步的結果顯示於圖8中，其顯示以1.6 mg至10 mg之劑

量處理之劑量群組的ctDNA負荷的變化。藉由Guardant Health Molecular Response演算法測定C1D1至C3D1之平均VAF分數變化之平均值±SEM。除圖8中所示之結果以外，使用12 mg初始劑量之一個個體具有有效的分子完全反應及臨床PR (具有77%腫瘤負荷減少)。分子反應資料表明所有劑量探究之間的劑量-反應關係。此外，圖9顯示用6 mg及以上之RMC-5552處理之個體的對RMC-5552之分子及放射照相反應，依藉由實體腫瘤反應評估標準(RECIST) v1.1所評估。ctDNA之變化呈現為平均VAF自C1D1至C3D1之變化%的平均值±SEM。在患有穩定疾病(SD)作為其藉由RECIST v1.1評估之最佳反應且具有病原性mTOR路徑變體之6個個體中的3個個體中，觀測到分子反應。患有進行性疾病(PD)作為其藉由RECIST v1.1評估之最佳反應且具有mTOR路徑變體之個體患有帶有PIK3CA Q546E (非典型熱點突變)之黏液脂肪肉瘤。呈現於圖8及圖9中之結果(由臨床前資料支持)指示6 mg至12 mg之劑量範圍表示「陡峭」的劑量-暴露量反應關係。

【0581】 圖10展示針對總體分子反應(灰色條)及特異性mTOR路徑病原性變體(彩色條)按患者分組之ctDNA自基線至C3D1的變化。此資料支持將RMC-5552用於治療與PTEN、TSC1/2及/或PIK3CA變體以及mTOR路徑變體之損失相關的子患者群體的用法，且支持將RMC-5552尤其用於治療具有在PTEN、TSC1/2及/或PIK3CA中具有高單株性(例如，大於50%單株性)之病原性變體的子群體的用法。

2.4.3抗腫瘤活性之個體層面證據

【0582】 表4呈現提供抗腫瘤活性證據之個別案例研究。

表4：抗腫瘤活性

抗腫瘤活性之證據	個體組織學突變	劑量水平	最佳RECIST反應	處理中時間
強烈：藉由RECIST評估之PR；殖株PTEN DN突變損失；>1年SD	H&N (唾液) PTEN DN	12 mg單一劑量，6 mg QW x12個月，6 mg 2次給藥/1次停用x2個月	PR 77%減少	>13個月
強烈：CA125減少37%；僅在長時間保持之後進展；MR 91%	子宮CaSarc TSC1 LOF	10 mg單一劑量，6 mg QW	SD 4.4%減少	7個月
強烈：藉由PET/CT測定之FDG親合力降低50%；CA125減少72%	卵巢CA TSC1 LOF	6 mg QW	SD 19%增加(混合)	5個月
強烈：CA125自峰1465減少至最低點254；9+個月SD；MR 64%	子宮內膜 PIK3CA，PTEN，TSC2	8 mg QW	SD 7%減少	>9個月
強烈：儘管黏附不良，但>6個月SD，病變持續減少	76F w **NSCLC** BRAF融合	10 mg單一劑量，6 mg「QW」(28個劑量中遺漏16個)	SD 22%減少	>6個月
中度：快速進展/廣泛轉移性之12.2%減少	70F w **NSCLC** STK11	8 mg QW	SD 12%減少	3個月
強烈：>4個月穩定疾病，病變適度減少；VAF降低31%	67F w **NSCLC** STK11，TSC2，KRAS L19F	8 mg QW	SD 4%減少	>4個月

2.5.臨床安全性

【0583】不良事件(AE)係基於監管活動醫學詞典(MedDRA)首選術語且包括使用黏膜發炎、口腔疼痛及口炎之口炎/黏膜炎之分組首選術語。未報告非口腔黏膜炎之事件。頻繁報告(≥ 15%之個體中)之藉由MedDRA首選術語(PT)或分組之PT劃分之任何級別之治療引發的AE，不管與研究藥物之關係，包括疲乏(61.5%)、口炎/黏膜炎(56.4%)、食慾下降(43.6%)、噁心(41.0%)、嘔吐(30.8%)、呼吸困難及皮疹(分組術語) (各

為28.2%)、貧血(25.6%)、腹瀉(23.1%)、頭痛及腹痛(各為20.5%)。頻繁報告(在≥ 5%之個體中)之≥3級TEAE包括貧血(15.4%)、口炎/黏膜炎(10.3%)、疲乏、吞咽困難、皮疹(分組術語)及泌尿道感染(各為5.1%)。值得注意的係，口炎/黏膜炎之分組術語包含(基於MedDRA PT)黏膜發炎、口腔疼痛及口炎之事件。未報告非口腔黏膜炎之事件。臨床研究RMC-5552-001中報告之其他所關注的事件(其係基於來自抑制mTOR信號傳導路徑之其他藥劑的觀測結果)包括斑丘疹(17.9%)、周邊水腫(10.3%)及高血糖症(7.7%)。關於治療引發的不良事件，參看表4。

【0584】 每週一次6 mg RMC-5552 IV之劑量具有良好耐受性，且批准8 mg之劑量而無劑量限制性毒性。未報告相關的4級或5級不良事件(AE)。在所有劑量水平範圍內，最常見(≥ 25%)的治療相關AE (TRAE)為黏膜炎/口炎(35%)、食慾下降(25%)、腹瀉(25%)、疲乏(25%)及噁心(25%)。最常見的3級TRAE為在劑量水平≥10 mg下在3個患者(15%)中觀測到之黏膜炎/口炎且為劑量限制性的。TRAE參看表5。

【0585】 除了1例迴腸穿孔之2級SAE之外，大部分治療引發的SAE為3級。不存在4級或5級SAE。無SAE被研究者評定為治療相關的。關於所有報告之治療引發SAE，參看表6。

【0586】 基於劑量限制性毒性(DLT)之協定定義，在1.6至6 mg之劑量下，對於8個DLT可評估個體未觀測到DLT事件。在經1小時輸注12 mg劑量下，兩個入選個體在第一週治療內具有3級黏膜炎之事件。一個個體跳過其第二劑量且在第3週時以6 mg之降低的劑量重新開始使用研究藥物，而另一個個體撤回同意書且中斷研究。此等2個個體由於在DLT階段(第一週期)期間未接受至少67%的研究藥物而不被視為DLT可評估，且根

據方案未經歷DLT。由於不耐受性，劑量委員會(Dose Committee，DC)決定中斷1小時輸注劑量水平內之針對12 mg的招募，且使劑量遞減至經2小時輸注10 mg。在針對10 mg招募之4個個體中，2個個體可在資料截止日期時評估DLT且1個具有3級黏膜炎之DLT事件。

【0587】 表7.研究之劑量發現部分正在進行中。

表4：≥ 10%之個體中之治療引發不良事件之發生率

MedDRA系統器官類別首選術語	個體數目(%)													
	1.6 mg QW 21天週期 (N = 2)		3 mg QW 21天週期 (N = 3)		6 mg QW 21天週期 (N = 12)		12 mg QW 21天週期 (N = 2)		10 mg (2小時輸注) QW 21天週期 (N = 5)		8 mg QW 21天週期 (N = 15)		整體 (N = 39)	
	任何級別	≥3級	任何級別	≥3級	任何級別	≥3級	任何級別	≥3級	任何級別	≥3級	任何級別	≥3級	任何級別	≥3級
具有任何TEAE之個體	2 (100)	1 (50.0)	3 (100)	1 (33.3)	12 (100)	6 (50)	2 (100)	2 (100)	5 (100)	1 (60)	15 (100)	10 (66.7)	39 (100)	23 (59.0)
血液及淋巴系統病症														
貧血	1 (50.0)	1 (50.0)	2 (66.7)	1 (33.3)	2 (16.7)	1 (8.3)	0	0	0	0	5 (33.3)	3 (20.0)	10 (25.6)	6 (15.4)
胃腸病症														
噁心	1 (50.0)	0	0	0	6 (50.0)	0	0	0	2 (40.0)	0	7 (46.7)	1 (6.7)	16 (41.0)	1 (2.6)
口炎/黏膜炎[a]	0	0	0	0	8 (66.7)	1 (8.3)	2 (100)	2 (100)	4 (80.0)	1 (20.0)	8 (53.3)	0	22 (56.4)	4 (10.3)
嘔吐	1 (50.0)	0	0	0	6 (50.0)	1 (8.3)	0	0	1 (20.0)	0	4 (26.7)	0	12 (30.8)	1 (2.6)
腹瀉	0	0	1 (33.3)	0	1 (8.3)	0	0	0	3 (60)	0	4 (26.7)	0	9 (23.1)	0
腹痛	1 (50.0)	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	2 (40.0)	0	4 (26.7)	1 (6.7)	8 (20.5)	1 (2.6)
便秘	0	0	1 (33.3)	0	2 (16.7)	0	0	0	0	0	3 (20.0)	0	6 (15.4)	0
吞咽困難	0	0	0	0	2 (16.7)	1 (8.3)	0	0	0	0	2 (13.3)	1 (6.7)	4 (10.3)	2 (5.1)
一般病症及投與位點病狀														
疲乏	2 (100)	0	1 (33.3)	0	7 (58.3)	2 (16.7)	1 (50.0)	0	3 (60.0)	0	10 (66.7)	0	24 (61.5)	2 (5.1)
周邊水腫	0	0	1 (33.3)	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	2 (13.3)	0	4 (10.3)	0
疼痛	0	0	1 (33.3)	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	2 (13.3)	0	4 (10.3)	0
感染及傳染														
泌尿道感染	1 (50.0)	0	0	0	3 (25)	2 (16.7)	0	0	1 (20.0)	0	2 (13.3)	0	7 (17.9)	2 (5.1)
念珠菌感染	0	0	1 (33.3)	0	2 (16.7)	1 (8.3)	1 (50.0)	0	0	0	2 (13.3)	0	6 (15.4)	1 (2.6)
研究														
ALT增加	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	0	0	1 (20.0)	0	3 (20)	0	5 (12.8)	1 (2.6)
體重降低	0	0	1	0	3	0	0	0	0	0	1	0	5	0

MedDRA系統器官類別首選術語	個體數目(%)													
	1.6 mg QW 21天週期 (N = 2)		3 mg QW 21天週期 (N = 3)		6 mg QW 21天週期 (N = 12)		12 mg QW 21天週期 (N = 2)		10 mg (2小時輸注) QW 21天週期 (N = 5)		8 mg QW 21天週期 (N = 15)		整體 (N = 39)	
	任何級別	≥3級	任何級別	≥3級	任何級別	≥3級	任何級別	≥3級	任何級別	≥3級	任何級別	≥3級	任何級別	≥3級
			(33.3)		(25.0)						(6.7)		(12.8)	
AST增加	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	1 (20.0)	0	2 (13.3)	0	4 (10.3)	0
代謝病症及營養失調														
食慾下降	2 (100)	0	1 (33.3)	0	9 (75.0)	0	0	0	1 (20.0)	0	4 (26.7)	0	17 (43.6)	0
低鈉血症	0	0	1 (33.3)	0	2 (16.7)	0	1 (50.0)	1 (50.0)	0	0	2 (13.3)	0	6 (15.4)	1 (2.6)
脫水	1 (50.0)	0	1 (33.3)	0	2 (16.7)	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0	4 (10.3)	1 (2.6)
低鉀血症	0	0	2 (66.7)	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	1 (6.7)	0	4 (10.3)	0
高血糖症[b]	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	2 (13.3)	0	3 (7.7)	0
肌骨胳及結締組織病症														
肢端疼痛	1 (50.0)	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	1 (20.0)	0	3 (20)	1 (6.7)	6 (15.4)	1 (2.6)
關節痛	0	0	0	0	0	0	1 (50.0)	0	1 (20.0)	0	2 (13.3)	0	4 (10.3)	0
神經系統病症														
頭痛	0	0	1 (33.3)	0	2 (16.7)	0	1 (50.0)	0	0	0	4 (26.7)	0	8 (20.5)	0
精神障礙														
失眠	0	0	0	0	2 (16.7)	0	0	0	2 (40.0)	0	0	0	4 (10.3)	0
呼吸、胸及縱隔病症														
呼吸困難	0	0	0	0	5 (41.7)	0	0	0	3 (60)	1 (20.0)	3 (20.0)	0	11 (28.2)	1 (2.6)
皮膚及皮下組織病症														
皮疹[c]	0	0	0	0	5 (41.7)	1 (8.3)	1 (50.0)	0	1 (20.0)	0	4 (26.7)	1 (6.7)	11 (28.2)	2 (5.1)

縮寫：ALT =丙胺酸轉胺酶；AST =天冬胺酸轉胺酶；inf =輸注；MedDRA =監管活動醫學詞典；TEAE =治療引發不良事件，QW =每週一次。

個體係基於所接受之第1週期第1天劑量概述。

[a]包括口炎、黏膜發炎、口腔疼痛之首選術語。

[b]不論頻率，高血糖症皆包括於表中。

[c]皮疹(分組術語)之首選術語：過敏性皮炎、紅斑、皮疹、斑丘疹、膿皰型皮疹。

表5：≥ 10%之個體中之治療相關不良事件之發生率

MedDRA系統器官類別首選術語	個體數目(%)													
	1.6 mg QW 21天週期 (N = 2)		3 mg QW 21天週期 (N = 3)		6 mg QW 21天週期 (N = 12)		12 mg QW 21天週期 (N = 2)		10 mg QW (2小時輸注) 21天週期 (N = 5)		8mg QW 21天週期 (N = 15)		整體 (N = 39)	
	任何級別	≥3級	任何級別	≥3級	任何級別	≥3級	任何級別	≥3級	任何級別	≥3級	任何級別	≥3級	任何級別	≥3級
具有任何TEAE之個體	2 (100)	1 (50.0)	2 (66.7)	1 (33.3)	10 (83.3)	4 (33.3)	2 (100)	2 (100)	5 (100)	1 (20.0)	13 (86.7)	4 (26.7)	34 (87.2)	13 (33.3)
血液及淋巴系統病症														
貧血	1 (50.0)	1 (50.0)	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	4 (26.7)	2 (13.3)	6 (15.4)	3 (7.7)
胃腸病症														
噁心	0	0	0	0	6 (50.0)	0	0	0	2 (40.0)	0	5 (33.3)	1 (6.7)	13 (33.3)	1 (2.6)
口炎/黏膜炎[a]	0	0	0	0	5 (41.7)	1 (8.3)	2 (100)	2 (100)	4 (80.0)	1 (20.0)	6 (40.0)	0	17 (43.6)	4 (10.3)
嘔吐	0	0	0	0	5 (41.7)	0	0	0	1 (20.0)	0	4 (26.7)	0	10 (25.6)	0
腹瀉	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	2 (40.0)	0	4 (26.7)	0	7 (17.9)	0
一般病症及投與位點病狀														
疲乏	1 (50.0)	0	0	0	6 (50.0)	2 (16.7)	1 (50.0)	0	2 (40.0)	0	6 (40.0)	0	16 (41.0)	2 (5.1)
代謝病症及營養失調														
食慾下降	1 (50.0)	0	1 (33.3)	0	7 (58.3)	0	0	0	1 (20.0)	0	3 (20.0)	0	13 (33.3)	0
低鈉血症	0	0	0	0	2 (16.7)	0	1 (50.0)	1 (50.0)	0	0	1 (6.7)	0	4 (10.3)	1 (2.6)
高血糖症[b]	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	
呼吸、胸及縱隔病症														
呼吸困難	0	0	0	0	2 (16.7)	0	0	0	1 (20.0)	0	2 (13.3)	0	5 (12.8)	0
皮膚及皮下組織病症														
斑丘疹	0	0	0	0	3 (25.0)	1 (8.3)	0	0	0	0	2 (13.3)	1 (6.7)	5 (12.8)	2 (5.1)

縮寫：TEAE =治療引發不良事件；QW =一週一次。

與研究藥物之事件關係由研究者評定。個體係基於所接受之第1週期第1天劑量概述。

[a]口炎/黏膜炎包括口炎、黏膜發炎、口腔疼痛之PT。

[b]不論頻率，高血糖症皆包括於表中

表6：RMC-5552-001中之治療引發嚴重不良事件之發生率

首選術語	個體數目(%)						
	1.6 mg QW 21天週期 (N = 2)	3 mg QW 21天週期 (N = 3)	6 mg QW 21天週期 (N = 12)	12 mg QW 21天週期 (N = 2)	10 mg QW (2小時輸注) 21天週期 (N = 5)	8 mg QW 21天週期 (N = 15)	整體 (N = 39)
具有任何SAE之個體數目	0	0	6 (50.0)	0	3 (60.0)	5 (33.3)	14 (35.9)
貧血以及阻塞[a]	0	0	0	0	0	1 (6.7)	1 (2.6)
急性腎臟損傷	0	0	0	0	1 (20.0)	0	1 (2.6)
貧血	0	0	0	0	0	1 (6.7)	1 (2.6)
心房纖顫	0	0	1 (8.3)	0	0	0	1 (2.6)
脫水	0	0	1 (8.3)	0	0		1 (2.6)
呼吸困難	0	0	0	0	1 (20.0)	0	1 (2.6)
栓塞	0	0	0	0	1 (20.0)	0	1 (2.6)
面部水腫	0	0	1 (8.3)	0	0	0	1 (2.6)
發育不良	0	0	1 (8.3)	0	0	0	1 (2.6)
疲乏	0	0	0	0	1 (20.0)	0	1 (2.6)
低血壓	0	0	1 (8.3)	0	0		1 (2.6)
大腸梗阻	0	0	0	0	0	1 (6.7)	1 (2.6)
下胃腸道出血	0	0	0	0	0	1 (6.7)	1 (2.6)
周邊水腫	0	0	1 (8.3)	0	0	0	1 (2.6)
肢端疼痛	0	0	0	0	0	1 (6.7)	1 (2.6)
肋膜積液	0	0	0	0	1 (20.0)	0	1 (2.6)
肺炎	0	0	0	0	0	1 (6.7)	1 (2.6)
吸入性肺炎	0	0	0	0	0	1 (6.7)	1 (2.6)
氣胸	0	0	0	0	1 (20.0)	0	1 (2.6)
斑丘疹	0	0	1 (8.3)	0	0	0	1 (2.6)
直腸尿道痲	0	0	1 (8.3)	0	0	0	1 (2.6)
小腸梗阻	0	0	1 (8.3)	0	0	0	1 (2.6)
小腸穿孔	0	0	1 (8.3)	0	0	0	1 (2.6)
口炎/黏膜炎	0	0	1 (8.3)	0	0	0	1 (2.6)
泌尿道感染	0	0	1 (8.3)	0	0	0	1 (2.6)
血管閉塞	0	0	0	0	0	1 (6.7)	1 (2.6)
傷口感染	0	0	0	0	0	1 (6.7)	1 (2.6)

縮寫：SAE =嚴重不良事件；QW =一週一次。

個體係基於所接受之第1週期第1天劑量概述。

[a]此事件在資料截止日期時未編碼。

表7：RMC-5552-001之劑量遞增期中之劑量限制性毒性的概述

參數	1.6 mg QW 21天週期 (N = 2)	3 mg QW 21天週期 (N = 3)	6 mg QW 21天週期 (N = 12)	12 mg QW 21天週期 (N = 2)	10 mg QW (2小時輸注) / 21天週期 (N = 5)	8 mg QW 21天週期 (N = 15)	整體 (N = 39)
DLT可評估個體，N	2	3	11	0	3	14	33
具有DLT之個體，n	0	0	0	0[a]	1	0	1
n/N (DLT率)	0	0	0	0	1/3 (33.3%)[b]	0	1/33 (3.0%)

縮寫：DLT =劑量限制性毒性；QW =一週一次。

基於DPT可評估個體計算百分比。個體係基於所接受之第1週期第1天劑量概述。

[a]由於兩個個體臨在第二次劑量之前經歷3級口炎(根據協定非DLT)，劑量不耐受且招募停止。

[b] 10 mg組中之一個個體經歷3級口炎之DLT。

2.5.1臨床安全性-他克莫司改善AE

【0588】 表8呈現來自以8 mg (N = 16)、10 mg (N = 8)及12 mg (N = 3) IV QW用單獨的地塞米松漱口水或地塞米松漱口水加他克莫司漱口水治療之所有患者(N=27)的資料。治療中值時間(min, max)對於以8 mg IV QW用單獨的地塞米松漱口水治療之患者(N = 13)為2.6個月，對於以8 mg IV QW用地塞米松漱口水加他克莫司漱口水治療之患者(N = 3)為1.2個月，對於以10 mg IV QW用單獨的地塞米松漱口水治療之患者(N = 5)為0.9個月，對於以10 mg IV QW用地塞米松漱口水加他克莫司漱口水治療之患者(N = 3)為2.0個月，對於以12 mg IV QW用單獨的地塞米松漱口水治療之患者(N = 2)為9.1個月，及對於以12 mg IV QW用地塞米松漱口水加他克莫司漱口水治療之患者(N = 1)為0.4個月。在10 mg及12 mg IV QW

劑量水平下，他克莫司漱口水子組中之平均相對劑量強度(RDI)較高，表明耐受性改善。在所有劑量水平中，在用他克莫司漱口水治療之彼等患者中，3級或更糟事件之頻率、黏膜炎之頻率及嚴重程度以及導致劑量修改之AE頻率較低。

【0589】 個體接受單獨的地塞米松或地塞米松加他克莫司漱口水。個體每天漱口4次，每次用2.5 mL之0.5 mg/5 mL地塞米松無醇溶液或2.5 mL之0.5 mg/5 mL地塞米松無醇溶液及2.5 mL之含0.5 mg/5 mL他克莫司的oral sweet/oral plus溶液漱口2分鐘，且在每次漱口水沖洗之後至少1小時不進食或飲水。在基線(C1D1給藥前)時，個體在研究干預之第一劑量之前至少15分鐘用漱口水沖洗一次。

當他克莫司緩解耐受性限制毒性時，此允許進一步的劑量遞增(批准高於10-12 mg)、增加之抗腫瘤活性(由ctDNA劑量-反應證明，且由最初以12 mg治療之PR患者證明)。

表8 -表明他克莫司用於預防或治療用RMC-5552治療之患者之黏膜炎的益處的資料

	8 mg IV QW		**10 mg IV QW[1]**		**12 mg IV QW**	
	Dex	**Dex + Tacro**	**Dex**	**Dex + Tacro**	**Dex**	**Dex + Tacro**
N	13	3	5	3	2	1
治療中值時間(min, max)	2.6個月 (0.5, 10.8)	1.2個月 (0.3, 1.2)	0.9個月 (0.03, 6.9)	2.0個月 (0.9, 2.1)	9.1個月 (0.03, 18.1)	0.4個月
平均RDI	85%	72%	56%	90%	71%	100%
≥3級相關AE (特定術語)	30.8% (15.4%貧血、7.7%皮疹、7.7%噁心)	0	20% (20%黏膜炎)	0	100% (100%黏膜炎)	0
導致劑量修改之AE	30.8%	0	100%	33.3%	50%	0
黏膜炎，任何級別 (包括「口腔疼痛」)	69.2%	0	80%	33.3%	100%	0

疲乏(所有均為1-2級)	69.2%	66.7%	60%	66.7%	50%	0
嗜中性球減少症(所有均1-2級)	0	0	0	66.7%	0	0

[1]包括以10 mg IV QW (包括1小時輸注及2小時輸注兩者)治療之所有患者。

實例3 - RMC-5552單藥療法在患有晚期復發性/難治性實體腫瘤之個體中的1/1b期研究

【0590】 在此研究中存在2個組成部分：候選推薦2期劑量(RP2DS)下之劑量遞增期及劑量擴展期。

【0591】 在劑量遞增期中，安全性及耐受性之評估將為主要終點且將直接藉由劑量限制性毒性(DLT)、治療引發不良事件(TEAE)及嚴重不良事件(SAE)之發生率量測。RMC-5552之起始劑量將為每週一次(QW)經由靜脈內(IV)輸注之1.6 mg。第一處理週期(亦即，在處理開始之後的前21天)構成DLT評估階段。

【0592】 候選RP2DS下之劑量擴展期的招募將在劑量遞增期已結束且在已確定最大耐受劑量(MTD)及/或候選RP2DS之後開始。在宣告候選RP2DS之後，候選RP2DS下之劑量擴展期將開始且招募至多60個具有mTOR路徑之特定基因型畸變的額外個體。

【0593】 RMC-5552研究治療將持續直至出現疾病進展或不可接受的毒性。將允許具有穩定疾病(SD)作為最佳反應之個體繼續治療，其限制條件為研究者認為其符合該等個體之最佳利益且未滿足任何中斷標準。停止研究干預之個體應在最後一次劑量之後30天(±5天)或在開始替代性抗癌療法之前(以較早者為準)完成安全性隨訪/治療結束(EOT)問診。不撤回同意書之個體亦將自研究干預之最後一次劑量起每3個月(±2週)藉由電話聯

絡進行長期隨訪以瞭解存活期。研究之預期持續時間為約3年。

【0594】 此研究中將招募至多約132個個體。對於研究之劑量遞增期，招募將包括至多48個個體(假定8個劑量群組，每群組具有約6個個體)，及在確定候選RP2DS之前，在已通過DLT評估之劑量下，在視情況擴展劑量遞增群組中招募至多24個額外個體(每劑量水平最多12個個體)。至多60個額外個體將入選候選RP2DS下之劑量擴展期。

【0595】 干預組及持續時間：在21天週期中，將經由1至2小時IV輸注QW投與RMC-5552。劑量遞增期中之個體將QW接受在1.6 mg至至多24 mg範圍內之劑量的RMC-5552。候選RP2DS下之劑量擴展期中之個體將以劑量遞增期中所測定之候選RP2DS/時程接受RMC-5552。

3.2目標及終點

【0596】 研究之目標及終點描述於表8中。

表8：目標及終點

目標	終點
主要終點	
• 為了表徵患有復發性/難治性實體腫瘤之個體中RMC-5552單藥療法之安全性及耐受性 • 為了定義患有復發性/難治性實體腫瘤之個體中RMC-5552單藥療法之MTD及/或候選RP2DS	• RMC-5552單藥療法之TEAE、SAE之發生率、性質及嚴重程度以及實驗室測試值或生命徵象量測值的臨床顯著變化 • 用於測定MTD的RMC-5552單藥療法之DLT發生率及性質
次要終點	
• 為了表徵單次及重複劑量投與之後的RMC-5552之血漿PK • 為了評估患有攜帶特定基因型畸變之復發性/難治性實體腫瘤的個體中RMC-5552單藥療法之初始抗腫瘤效應	• PK參數包括(但不限於) C_{max}、t_{max}、AUC_{0-t}、AUC_{inf}、$t_{1/2}$及積聚比率 • 用RMC-5552單藥療法治療之個體的ORR及DOR
探索性	
• 為了進一步表徵患有攜帶特定基因型畸變之復發性/難治性實體腫瘤之個體中RMC-5552藉由DCR、PFS及OS判定之初步功效	• 用RMC-5552單藥療法治療之個體的DCR • 用RMC-5552單藥療法治療之個體的PFS • 用RMC-5552單藥療法治療之個體的OS

目標	終點
• 為了評估藥物活性之藥效學標記物，包括血液及/或腫瘤組織中之mTORC1路徑抑制之生物化學標記物 • 為了表徵RMC-5552之血漿PK與藥效學變化之間的關係 • 為了探索對腫瘤組織或血液中RMC-5552之反應的預測性生物標記物	• 藉由治療引發的血液及/或腫瘤組織生物標記物變化量測的藥效學活性 • RMC-5552之血漿濃度與藥效學變化之相關性 • 藥效學生物標記物變化與抗腫瘤活性之相關性 • 預測性生物標記物與抗腫瘤活性之相關性

縮寫：AUC_{0-t}，自給藥時間0至時間t之濃度-時間曲線下面積；AUC_{inf}，趨近無限之濃度-時間曲線下面積；C_{max}，最大濃度；DCR，疾病控制率；DOR，反應持續時間；DLT，劑量限制性毒性；MTD，最大耐受劑量；ORR，整體反應率；mTORC1，雷帕黴素之哺乳動物/機制靶標複合物1；OS，總存活期；PFS，無進展存活期，PK，藥物動力學；RP2DS，推薦2期劑量及時程；SAE，嚴重不良事件；$t_{1/2}$，末端消除半衰期；TEAE，治療引發不良事件；t_{max}，達成最大濃度之時間。

3.3劑量遞增期設計

【0597】劑量遞增/遞減將遵循經修改之毒性機率區間2 (mTPI-2)演算法(Guo W, Wang SJ, Yang S等人A Bayesian interval dose-finding design addressing Ockham's razor: mTPI-2. *Contemp Clin Trials*. 2017;58:23-33.)，目標DLT機率為0.30且可接受的毒性機率區間為(0.25, 0.35)。

【0598】RMC-5552之起始劑量將為經由IV輸注之1.6 mg QW。關於可能的劑量遞增，參見表9。第一處理週期(亦即，在處理開始之後的前21天)構成DLT評估階段。

表9：劑量遞增

劑量水平	劑量(mg)	遞增增加(×)
1 (起始劑量)	1.6	N/A
2	3	~2
3	6	2
4C	8	~1.3
4B	10	1.25
4A	12	2
5	16	~1.3
6	24	~1.5

縮寫：DC，劑量委員會；N/A，不適用；PK，藥物動力學。

註釋：除計劃的劑量水平以外，亦可基於新出現的安全性及PK資料以及DC決策實施進一步程度之劑量探索(例如，中等劑量水平及/或劑量水平跳過)。

【0599】 最少3至4個個體將入選各劑量群組中。一般而言，需要3個DLT可評估個體進行DLT評估。在1.6 mg (劑量水平1)、3 mg (劑量水平2)、6 mg (劑量水平3)、8 mg (劑量水平4C)、10 mg (劑量水平4B)及12 mg (劑量水平4A)之較低劑量群組中，若2個DLT可評估個體的DLT為零且其他個體出於除由於研究藥物相關不良事件(AE)而遺漏或中斷治療之外的原因變得不可評估，則可做出將劑量遞增至下一劑量水平之決策。若在此等2個DLT可評估個體中觀測到1例DLT，則將置換第三個體且依藉由mTPI-2設計所引導，擴展群組(參見表10)。以16 mg (劑量水平5)開始，或在具有至少1例所觀測到的DLT情況下之劑量之後所探索的任何劑量水平下，將需要最少3個DLT可評估個體進行DLT評估。為了獲得劑量水平下之額外置信度，若前2個個體已通過DLT期且未經歷任何DLT，則除最初入選給藥群組中之4個個體之外還可再招募2個個體。若在任何劑量群組之前3個可評估DLT個體中觀測到1例DLT，則將依由mTPI-2設計所引導，招募額外個體。將在候選RP2DS (其可為MTD或可不為MTD)下評估

最少6個個體。

【0600】 DLT評估將對DLT可評估群體進行。若個體變得不可評估DLT，則可招募置換個體，如藉由mTPI-2設計所引導。

【0601】 除計劃的劑量水平以外，亦可基於新出現的安全性及PK資料以及DC決策實施進一步程度之劑量探索(例如，中等劑量水平及/或劑量水平跳過)。將密切監測安全性信號，且可考慮較小遞增增量，或可准許基於安全性及PK資料跳過劑量水平，其限制條件為所研究之下一較高劑量水平不超過先前劑量水平兩倍。

【0602】 亦可基於新出現的安全性及PK資料來探索替代給藥時程。

表10：經修改之毒性機率區間2方法之劑量遞增規則

		在當前劑量下治療之劑量限制性毒性可評估個體的數目										
		2	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**
劑量限制性毒性之數目	**0**	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
	1	D[a]	S	S	E	E	E	E	E	E	E	E
	2	DU	D	D	D	S	S	S	E	E	E	E
	3		DU	DU	D	D	D	D	S	S	S	S
	4			DU	DU	DU	D	D	D	D	D	S
	5				DU	DU	DU	DU	DU	D	D	D
	6					DU	DU	DU	DU	DU	DU	D
	7						DU	DU	DU	DU	DU	DU
	8							DU	DU	DU	DU	DU
	9								DU	DU	DU	DU
	10									DU	DU	DU
	11										DU	DU
	12											DU

縮寫：D，遞減至下一較低劑量；DU，遞減至下一較低劑量且當前劑量將由於不可接受的高毒性而從未再次使用；E，遞增至下一較高劑量；N，數目；S，保持在當前劑量下。[a]對於N = 2之劑量水平1至4 (分別為1.6至12 mg)的群組，作為例外情況，將不應用「D」；然而，「DU」將優先考慮例外情況(亦即，若2個個體中之2個具有劑量限制性毒性)。

【0603】 當使用表10時，請注意以下：

1.在給藥額外個體之前，在給藥之前3天，將觀測第一劑量群組(1.6 mg QW)中之第一個個體。

2.若認為下一劑量水平具有不可接受的高毒性(亦即，在下一劑量下DLT率高於30%之機率大於95%)，則下一所招募之群組應保持在最後一個當前劑量上。

3.若當前劑量為最低劑量且規則指示劑量遞減，則應以最低劑量治療新個體，除非存在不可接受的高毒性(「DU」)，此時可探索新的較低劑量水平。若基於最低劑量之新群組的決策仍推薦劑量遞減，則可探索新的較低劑量水平。

4.若mTPI-2規則在最高計劃劑量水平群組中指示劑量遞增，則可招募額外個體以進一步評估劑量水平之安全概況。若安全性資料之總體持續指示劑量遞增，則可探索新的劑量水平。

【0604】 為了進一步評估RMC-5552之安全概況，可以低於候選RP2DS之劑量水平招募額外個體，該候選RP2DS已通過DLT評估且已認為係可耐受的。任何劑量遞增群組可招募包括初始個體之至多總計12個個體。此等額外個體將不包括於mTPI-2模型中。

【0605】 對於以下個體，可准許對已通過DLT評估之最高劑量水平進行個體內劑量修改：1)尚未經歷DLT之個體，2)尚未經歷任何治療相關的3級或更高AE的個體，及3)根據發起人醫學監測者之批准。類似地，根據發起人醫學監測者之批准，劑量高於候選RP2DS之個體可經劑量減少至候選RP2DS。考慮進行個體內劑量遞增之所有個體必須已完成至少3個治療週期且在劑量增加之前已進行至少1次基線後腫瘤評估。在選擇候選RP2DS之後，仍然進行研究干預之所有個體可具有進行劑量修改以接受

RP2DS之選項。

3.3.1劑量限制性毒性標準

【0606】 DLT定義為認為至少可能與研究干預相關，在治療開始之前21天內(亦即在第1週期期間)發生，且滿足以下標準中之至少1個之毒性(嚴重程度根據不良事件之常見術語標準[CTCAE] v5分級)：

非血液學DLT：

• 任何≥ 4級非血液AE

• 一般而言，除非以DLT標準另外定義，否則不管最佳支持療法仍保持不可控> 72小時之任何3級非血液AE。

• 持續> 24小時的3級過敏性或超敏反應

• 任何4級胃腸毒性

• 任何3級胃腸毒性需要任何程序干預(例如，總非經腸營養、管灌食物、內視鏡檢、輸注、住院、手術、手動抽空等)

• 符合以下標準的升高肝臟轉胺酶及/或總膽紅素：

- 4級天冬胺酸轉胺酶(AST)、丙胺酸轉胺酶(ALT)或膽紅素(直接或全部)，不管持續時間、肝臟癌轉移之存在或吉伯特氏症候群(Gilbert's syndrome)

- 3級AST、ALT或膽紅素(直接或全部)，其在14天內未消退至1級或正常界限或基線級別內，不管肝臟癌轉移之存在或吉伯特氏症候群

- 同時升高ALT或AST ≥ 3 ×正常上限(ULN)及總膽紅素> 2 × ULN (> 35%直接膽紅素)(對於患有吉伯特氏症候群之個體，> 3 × ULN總膽紅素)或ALT或AST ≥ 3 × ULN及國際標準化比值(INR) > 1.5，其在不存在膽汁淤積或其他病因(例如，病毒性肝炎、其他先前存在的或急性肝病或另

一能夠觀測到的藥物)之情況下可指示嚴重肝損傷(潛在海氏法則(Hy's Law))

• DLT例外事項：以下非血液AE將不視為DLT：

- 持續≤ 14天之3級疲乏

- 任何持續時間之3級發冷

- 3級皮疹(例如痤瘡樣型、膿皰型或斑丘疹型)，其在7天內消退至≤2級且在最佳醫學管理之情況下，以相同劑量再用藥後不以相同嚴重程度復發。

- 3級噁心、嘔吐或腹瀉，其用支持性護理，在72小時內消退至1級或正常界限或基線級別內。

血液學DLT：

• ≥3級發熱性嗜中性球減少症(定義為絕對嗜中性球計數[ANC] < 1000mm^3，單一溫度為38.3℃ [101°F]或持續溫度為38.0℃ [100.4°F]持續 > 1小時)

• 4級嗜中性球減少症，其在7天內未消退至1級或正常界限或基線級別內或需要生長因子療法

• 4級血小板減少症，或3級血小板減少症，伴有臨床顯著出血

• 3級或4級淋巴球減少症，其被研究者視為臨床上顯著的

3.4候選建議2期劑量下之劑量擴展期

【0607】 一旦確定候選RP2DS，則將開始劑量擴展期且招募至多60個具有特異性組織及基因型畸變之額外個體。必要時，擴展群組可包括超過一個候選RP2DS。擴展群組將准許評估組織特異性毒性及評定初步抗腫瘤活性。具有以下三個組織學/基因型組之個體將入選擴展群組：

- 具有mTOR路徑突變之頭頸癌

- 具有絲胺酸/蘇胺酸激酶11(STK11)/Kelch樣ECH相關蛋白1(KEAP1)/核因子紅血球系2樣2 (NFE2L2)及其他mTOR路徑突變之突變的非小細胞肺癌(NSCLC)

- 具有MYC原致癌基因、bHLH轉錄因子(*MYC*)擴增之實體腫瘤

【0608】 RP2DS之最終測定可包括來自劑量遞增及劑量擴展群組之所有個體的資料。

3.5黏膜炎及口炎之預防

【0609】 在研究RMC-5552-001之總體群體中，56.4% (22/39)個體報告任何級別之特定於口炎/黏膜炎(包含多個MedDRA PT之捆綁術語)的不良事件(AE)。總體群體中10.3% (4/39)之個體報告口炎/黏膜炎之3級AE。無個體具有4級或5級AE。自研究治療開始時，口炎/黏膜炎之首次發作之中值時間為12.5天(範圍：1-56天)且消退事件之中值持續時間為12.0天(範圍：1-144天)。

【0610】 對於2級事件，提供皮質類固醇漱口水且按照機構指南管理疼痛。可考慮研究干預中斷及/或劑量減少，但並非必需。

【0611】 對於3級事件，按照機構指南，考慮使用鎮痛劑、皮質類固醇漱口水及其他支持性護理。對於第一次發生，保持研究干預直至改善至1級或正常或基線級別。在相同劑量下恢復研究干預且提供局部皮質類固醇漱口水預防。對於第二次及後續發生，保持研究干預直至改善至1級或正常或基線級別。在1個較低劑量水平下恢復研究干預且提供局部皮質類固醇漱口水預防。對於3級口炎/黏膜炎允許劑量減少，直至已達到最低生物學活性劑量(與發起人醫學監測者協商)。

【0612】 對於4級事件，按照機構指南，考慮使用鎮痛劑及其他支持性護理。對於第一次發生，保持研究干預直至改善至1級或正常或基線級別。若事件持續時間≤ 21天，則在1個較低劑量水平下恢復研究干預且提供局部皮質類固醇漱口水預防。對於第二次發生，中斷研究干預。若在任何時間，引起事件之研究藥物中斷> 21天，則中斷研究干預。

【0613】 作為預防性措施，將指示個體在輸注前10分鐘、輸注期間及輸注後10分鐘吸吮冰片總計80分鐘(1小時輸注)或140分鐘(2小時輸注)。個體亦將被指派由發起人提供之黏膜炎/口炎漱口水預防方案。將需要所有個體使用皮質類固醇漱口水(單獨的地塞米松或地塞米松加他克莫司漱口水)持續研究之持續時間。將指示所有個體每天用2.5 mL地塞米松漱口水(0.5 mg/5 mL地塞米松無醇溶液)及/或2.5 mL他克莫司漱口水(含0.5 mg/5 mL他克莫司之oral sweet/oral plus溶液)漱口4次持續2分鐘(開始於C1D1，在第一劑量之RMC-5552之前至少15分鐘)，且在每次漱口水沖洗之後至少1小時不進食或飲水。對繼發於口服皮質類固醇之鵝口瘡的預防及/或治療可經由每天三次使用10 mg口服克氯黴唑口含錠提供。將指示所有個體在日誌中記錄各劑量之漱口水。

【0614】 個體可接受單獨的地塞米松或地塞米松加他克莫司漱口水。指示個體每天漱口4次，每次用2.5 mL之0.5 mg/5 mL地塞米松無醇溶液或2.5 mL之0.5 mg/5 mL地塞米松無醇溶液及2.5 mL之含0.5 mg/5 mL他克莫司的oral sweet/oral plus溶液漱口2分鐘，且在每次漱口水沖洗之後至少1小時不進食或飲水。在基線(C1D1給藥前)時，個體應在研究干預之第一劑量之前至少15分鐘用漱口水沖洗一次。指示個體在日誌中記錄各劑量之漱口水。

等效物

【0615】 雖然已結合上述特定實施例描述本發明，但其許多替代方案、修改及其他變化將為一般熟習此項技術者顯而易見。所有此類替代方案、修改及變化意欲屬於本發明之精神及範疇。

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing originalFreeTextLanguageCode="en"  dtdVersion="V1_3"
fileName="C256299SEQA.xml" softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.3.0"
productionDate="2023-09-12">
 <ApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>TW</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText></ApplicationNumberText>
  <FilingDate></FilingDate>
 </ApplicationIdentification>
 <ApplicantFileReference>REME-032/02TW 323913-2488</ApplicantFileReference>
 <EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>63/345,809</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2022-05-25</FilingDate>
 </EarliestPriorityApplicationIdentification>
 <ApplicantName languageCode="zh">美商銳新醫藥公司(REVOLUTION MEDICINES,
INC.)</ApplicantName>
 <ApplicantNameLatin>REVOLUTION MEDICINES, INC.</ApplicantNameLatin>
 <InventionTitle languageCode="zh">以MTOR抑制劑治療癌症之方法</InventionTitle>
 <SequenceTotalQuantity>5</SequenceTotalQuantity>
 <SequenceData sequenceIDNumber="1">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>2549</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..2549</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
```

</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MLGTGPAAATTAATTSSNVSVLQQFASGLKSRNEETRAKAAKELQHYVTMELREMSQEESTR
FYDQLNHHIFELVSSSDANERKGGILAIASLIGVEGGNATRIGRFANYLRNLLPSNDPVVMEMASKAIGRLAMAGDTFTA
EYVEFEVKRALEWLGADRNEGRRHAAVLVLRELAISVPTFFFQQVQPFFDNIFVAVWDPKQAIREGAVAALRACLILTTQ
REPKEMQKPQWYRHTFEEAEKGFDETLAKEKGMNRDDRIHGALLILNELVRISSMEGERLREEMEEITQQQLVHDKYCKD
LMGFGTKPRHITPFTSFQAVQPQQSNALVGLLGYSSHQGLMGFGTSPSPAKSTLVESRCCRDLMEEKFDQVCQWVLKCRN
SKNSLIQMTILNLLPRLAAFRPSAFTDTQYLQDTMNHVLSCVKKEKERTAAFQALGLLSVAVRSEFKVYLPRVLDIIRAA
LPPKDFAHKRQKAMQVDATVFTCISMLARAMGPGIQQDIKELLEPMLAVGLSPALTAVLYDLSRQIPQLKKDIQDGLLKM
LSLVLMHKPLRHPGMPKGLAHQLASPGLTTLPEASDVGSITLALRTLGSFEFEGHSLTQFVRHCADHFLNSEHKEIRMEA
ARTCSRLLTPSIHLISGHAHVVSQTAVQVVADVLSKLLVVGITDPDPDIRYCVLASLDERFDAHLAQAENLQALFVALND
QVFEIRELAICTVGRLSSMNPAFVMPFLRKMLIQILTELEHSGIGRIKEQSARMLGHLVSNAPRLIRPYMEPILKALILK
LKDPDPDPNPGVINNVLATIGELAQVSGLEMRKWVDELFIIIMDMLQDSSLLAKRQVALWTLGQLVASTGYVVEPYRKYP
TLLEVLLNFLKTEQNQGTRREAIRVLGLLGALDPYKHKVNIGMIDQSRDASAVSLSESKSSQDSSDYSTSEMLVNMGNLP
LDEFYPAVSMVALMRIFRDQSLSHHHTMVVQAITFIFKSLGLKCVQFLPQVMPTFLNVIRVCDGAIREFLFQQLGMLVSF
VKSHIRPYMDEIVTLMREFWVMNTSIQSTIILLIEQIVVALGGEFKLYLPQLIPHMLRVFMHDNSPGRIVSIKLLAAIQL
FGANLDDYLHLLLPPIVKLFDAPEAPLPSRKAALETVDRLTESLDFTDYASRIIHPIVRTLDQSPELRSTAMDTLSSLVF
QLGKKYQIFIPMVNKVLVRHRINHQRYDVLICRIVKGYTLADEEEDPLIYQHRMLRSGQGDALASGPVETGPMKKLHVST
INLQKAWGAARRVSKDDWLEWLRRLSLELLKDSSSPSLRSCWALAQAYNPMARDLFNAAFVSCWSELNEDQQDELIRSIE
LALTSQDIAEVTQTLLNLAEFMEHSDKGPLPLRDDNGIVLLGERAAKCRAYAKALHYKELEFQKGPTPAILESLISINNK
LQQPEAAAGVLEYAMKHFGELEIQATWYEKLHEWEDALVAYDKKMDTNKDDPELMLGRMRCLEALGEWGQLHQQCCEKWT
LVNDETQAKMARMAAAAAWGLGQWDSMEEYTCMIPRDTHDGAFYRAVLALHQDLFSLAQQCIDKARDLLDAELTAMAGES
YSRAYGAMVSCHMLSELEEVIQYKLVPERREIIRQIWWERLQGCQRIVEDWQKILMVRSLVVSPHEDMRTWLKYASLCGK
SGRLALAHKTLVLLLGVDPSRQLDHPLPTVHPQVTYAYMKNMWKSARKIDAFQHMQHFVQTMQQQAQHAIATEDQQHKQE
LHKLMARCFLKLGEWQLNLQGINESTIPKVLQYYSAATEHDRSWYKAWHAWAVMNFEAVLHYKHQNQARDEKKKLRHASG
ANITNATTAATTAATATTTASTEGSNSESEAESTENSPTPSPLQKKVTEDLSKTLLMYTVPAVQGFFRSISLSRGNNLQD
TLRVLTLWFDYGHWPDVNEALVEGVKAIQIDTWLQVIPQLIARIDTPRPLVGRLIHQLLTDIGRYHPQALIYPLTVASKS
TTTARHNAANKILKNMCEHSNTLVQQAMMVSEELIRVAILWHEMWHEGLEEASRLYFGERNVKGMFEVLEPLHAMMERGP
QTLKETSFNQAYGRDLMEAQEWCRKYMKSGNVKDLTQAWDLYYHVFRRISKQLPQLTSLELQYVSPKLLMCRDLELAVPG
TYDPNQPIIRIQSIAPSLQVITSKQRPRKLTLMGSNGHEFVFLLKGHEDLRQDERVMQLFGLVNTLLANDPTSLRKNLSI
QRYAVIPLSTNSGLIGWVPHCDTLHALIRDYREKKKILLNIEHRIMLRMAPDYDHLTLMQKVEVFEHAVNNTAGDDLAKL
LWLKSPSSEVWFDRRTNYTRSLAVMSMVGYILGLGDRHPSNLMLDRLSGKILHIDFGDCFEVAMTREKFPEKIPFRLTRM
LTNAMEVTGLDGNYRITCHTVMEVLREHKDSVMAVLEAFVYDPLLNWRLMDTNTKGNKRSRTRTDSYSAGQSVEILDGVE
LGEPAHKKTGTTVPESIHSFIGDGLVKPEALNKKAIQIINRVRDKLTGRDFSHDDTLDVPTQVELLIKQATSHENLCQCY
IGWCPFW</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>

<SequenceData sequenceIDNumber="2">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>8733</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..8733</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q6">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gctcccggcttagaggacagcggggaaggcgggcggtggggcaggggcctgaagcggcggt
accggtgctggcggcggcagctgaggccttggccgaagccgcgcgaacctcagggcaagatgcttggaaccggacctgcc
gccgccaccaccgctgccaccacatctagcaatgtgagcgtcctgcagcagtttgccagtggcctaaagagccggaatga
ggaaaccagggccaaagccgccaaggagctccagcactatgtcaccatggaactccgagagatgagtcaagaggagtcta
ctcgcttctatgaccaactgaaccatcacatttttgaattggtttccagctcagatgccaatgagaggaaaggtggcatc
ttggccatagctagcctcataggagtggaaggtgggaatgccacccgaattggcagatttgccaactatcttcggaacct
cctcccctccaatgacccagttgtcatggaaatggcatccaaggccattggccgtcttgccatggcaggggacactttta
ccgctgagtacgtggaatttgaggtgaagcgagccctggaatggctgggtgctgaccgcaatgagggccggagacatgca
gctgtcctggttctccgtgagctggccatcagcgtccctaccttcttcttccagcaagtgcaacccttctttgacaacat
ttttgtggccgtgtgggaccccaaacaggccatccgtgagggagctgtagccgcccttcgtgcctgtctgattctcacaa
cccagcgtgagccgaaggagatgcagaagcctcagtggtacaggcacacatttgaagaagcagagaagggatttgatgag
accttggccaaagagaagggcatgaatcgggatgatcggatccatggagccttgttgatccttaacgagctggtccgaat
cagcagcatggagggagagcgtctgagagaagaaatggaagaaatcacacagcagcagctggtacacgacaagtactgca
aagatctcatgggcttcggaacaaaacctcgtcacattacccccttcaccagtttccaggctgtacagccccagcagtca
aatgccttggtggggctgctggggtacagctctcaccaaggcctcatgggatttgggacctcccccagtccagctaagtc
caccctggtggagagccggtgttgcagagacttgatggaggagaaatttgatcaggtgtgccagtgggtgctgaaatgca
ggaatagcaagaactcgctgatccaaatgacaatccttaatttgttgccccgcttggctgcattccgaccttctgccttc
acagatacccagtatctccaagataccatgaaccatgtcctaagctgtgtcaagaaggagaaggaacgtacagcggcctt
ccaagccctggggctactttctgtggctgtgaggtctgagtttaaggtctatttgcctcgcgtgctggacatcatccgag

cggccctgcccccaaaggacttcgcccataagaggcagaaggcaatgcaggtggatgccacagtcttcacttgcatcagc
atgctggctcgagcaatggggccaggcatccagcaggatatcaaggagctgctggagcccatgctggcagtgggactaag
ccctgccctcactgcagtgctctacgacctgagccgtcagattccacagctaaagaaggacattcaagatgggctactga
aaatgctgtccctggtccttatgcacaaacccccttcgccacccaggcatgcccaagggcctggcccatcagctggcctct
cctggcctcacgaccctccctgaggccagcgatgtgggcagcatcactcttgccctccgaacgcttggcagctttgaatt
tgaaggccactctctgacccaatttgttcgccactgtgcggatcatttcctgaacagtgagcacaaggagatccgcatgg
aggctgcccgcacctgctcccgcctgctcacaccctccatccacctcatcagtggccatgctcatgtggttagccagacc
gcagtgcaagtggtggcagatgtgcttagcaaactgctcgtagttgggataacagatcctgaccctgacattcgctactg
tgtcttggcgtccctggacgagcgctttgatgcacacctggcccaggcggagaacttgcaggccttgtttgtggctctga
atgaccaggtgtttgagatccgggagctggccatctgcactgtgggccgactcagtagcatgaaccctgcctttgtcatg
cctttcctgcgcaagatgctcatccagattttgacagagttggagcacagtgggattggaagaatcaaagagcagagtgc
ccgcatgctggggcacctggtctccaatgccccccgactcatccgcccctacatggagcctattctgaaggcattaattt
tgaaactgaaagatccagaccctgatccaaacccaggtgtgatcaataatgtcctggcaacaataggagaattggcacag
gttagtggcctggaaatgaggaaatgggttgatgaacttttattatcatcatggacatgctccaggattcctctttgtt
ggccaaaaggcaggtggctctgtggaccctgggacagttggtggccagcactggctatgtagtagagccctacaggaagt
accctactttgcttgaggtgctactgaattttctgaagactgagcagaaccagggtacacgcagagaggccatccgtgtg
ttagggcttttaggggctttggatccttacaagcacaaagtgaacattggcatgatagaccagtcccgggatgcctctgc
tgtcagcctgtcagaatccaagtcaagtcaggattcctctgactatagcactagtgaaatgctggtcaacatgggaaact
tgcctctggatgagttctacccagctgtgtccatggtggccctgatgcggatcttccgagaccagtcactctctcatcat
cacaccatggttgtccaggccatcaccttcatcttcaagtccctgggactcaaatgtgtgcagttcctgccccaggtcat
gcccacgttccttaacgtcattcgagtctgtgatggggccatccgggaatttttgttccagcagctgggaatgttggtgt
cctttgtgaagagccacatcagaccttatatggatgaaatagtcaccctcatgagagaattctgggtcatgaacacctca
attcagagcacgatcattcttctcattgagcaaattgtggtagctcttgggggtgaatttaagctctacctgccccagct
gatcccacacatgctgcgtgtcttcatgcatgacaacagcccaggccgcattgtctctatcaagttactggctgcaatcc
agctgtttggcgccaacctggatgactacctgcatttactgctgcctcctattgttaagttgtttgatgcccctgaagct
ccactgccatctcgaaaggcagcgctagagactgtggaccgcctgacggagtccctggatttcactgactatgcctcccg
gatcattcaccctattgttcgaacactggaccagagcccagaactgcgctccacagccatggacacgctgtcttcacttg
tttttcagctggggaagaagtaccaaattttcattccaatggtgaataaagttctggtgcgacaccgaatcaatcatcag
cgctatgatgtgctcatctgcagaattgtcaagggatacacacttgctgatgaagaggaggatcctttgatttaccagca
tcggatgcttaggagtggccaaggggatgcattggctagtggaccagtggaaacaggacccatgaagaaactgcacgtca
gcaccatcaacctccaaaaggcctggggcgctgccaggagggtctccaaagatgactggctggaatggctgagacggctg
agcctggagctgctgaaggactcatcatcgccctccctgcgctcctgctgggccctggcacaggcctacaacccgatggc
cagggatctcttcaatgctgcatttgtgtcctgctggtctgaactgaatgaagatcaacaggatgagctcatcagaagca
tcgagttggccctcacctcacaagacatcgctgaagtcacacagaccctcttaaacttggctgaattcatggaacacagt
gacaagggcccccctgccactgagagatgacaatggcattgttctgctgggtgagagagctgccaagtgccgagcatatgc
caaagcactacactacaaagaactggagttccagaaaggccccacccctgccattctagaatctctcatcagcattaata
ataagctacagcagccggaggcagcggccggagtgttagaatatgccatgaaacactttggagagctggagatccaggct
acctggtatgagaaactgcacgagtgggaggatgcccttgtggcctatgacaagaaaatggacaccaacaaggacgaccc
agagctgatgctgggccgcatgcgctgcctcgaggccttgggggaatggggtcaactccaccagcagtgctgtgaaaagt
ggaccctggttaatgatgagacccaagccaagatggcccggatggctgctgcagctgcatggggtttaggtcagtgggac

agcatggaagaatacacctgtatgatccctcgggacacccatgatggggcattttatagagctgtgctggcactgcatca
ggacctcttctccttggcacaacagtgcattgacaaggccagggacctgctggatgctgaattaactgcgatggcaggag
agagttacagtcgggcatatggggccatggtttcttgccacatgctgtccgagctggaggaggttatccagtacaaactt
gtccccgagcgacgagagatcatccgccagatctggtgggagagactgcagggctgccagcgtatcgtagaggactggca
gaaaatccttatggtgcggtcccttgtggtcagccctcatgaagacatgagaacctggctcaagtatgcaagcctgtgcg
gcaagagtggcaggctggctcttgctcataaaactttagtgttgctcctgggagttgatccgtctcggcaacttgaccat
cctctgccaacagttcaccctcaggtgacctatgcctacatgaaaaacatgtggaagagtgcccgcaagatcgatgcctt
ccagcacatgcagcattttgtccagaccatgcagcaacaggcccagcatgccatcgctactgaggaccagcagcataagc
aggaactgcacaagctcatggcccgatgcttcctgaaacttggagagtggcagctgaatctacagggcatcaatgagagc
acaatccccaaagtgctgcagtactacagcgccgccacagagcacgaccgcagctggtacaaggcctggcatgcgtgggc
agtgatgaacttcgaagctgtgctacactacaaacatcagaaccaagcccgcgatgagaagaagaaactgcgtcatgcca
gcggggccaacatcaccaacgccaccactgccgccaccacggccgccactgccaccaccactgccagcaccgagggcagc
aacagtgagagcgaggccgagagcaccgagaacagccccaccccatcgccgctgcagaagaaggtcactgaggatctgtc
caaaaccctcctgatgtacacggtgcctgccgtccagggcttcttccgttccatctccttgtcacgaggcaacaacctcc
aggatacactcagagttctcaccttatggtttgattatggtcactggccagatgtcaatgaggccttagtggaggggtg
aaagccatccagattgatacctggctacaggttatacctcagctcattgcaagaattgatacgcccagacccttggtggg
acgtctcattcaccagcttctcacagacattggtcggtaccacccccaggccctcatctacccactgacagtggcttcta
agtctaccacgacagcccggcacaatgcagccaacaagattctgaagaacatgtgtgagcacagcaacaccctggtccag
caggccatgatggtgagcgaggagctgatccgagtggccatcctctggcatgagatgtggcatgaaggcctggaagaggc
atctcgtttgtactttggggaaaggaacgtgaaaggcatgtttgaggtgctggagcccttgcatgctatgatggaacggg
gcccccagactctgaaggaaacatcctttaatcaggcctatggtcgagatttaatggaggcccaagagtggtgcaggaag
tacatgaaatcagggaatgtcaaggacctcacccaagcctgggacctctattatcatgtgttccgacgaatctcaaagca
gctgcctcagctcacatccttagagctgcaatatgtttccccaaaacttctgatgtgccgggaccttgaattggctgtgc
caggaacatatgaccccaaccagccaatcattcgcattcagtccatagcaccgtctttgcaagtcatcacatccaagcag
aggccccggaaattgacacttatgggcagcaacggacatgagtttgttttccttctaaaaggccatgaagatctgcgcca
ggatgagcgtgtgatgcagctcttcggcctggttaacacccttctggccaatgacccaacatctcttcggaaaaacctca
gcatccagagatacgctgtcatccctttatcgaccaactcgggcctcattggctgggttccccactgtgacacactgcac
gccctcatccgggactacagggagaagaagaagatccttctcaacatcgagcatcgcatcatgttgcggatggctccgga
ctatgaccacttgactctgatgcagaaggtggaggtgtttgagcatgccgtcaataatacagctggggacgacctggcca
agctgctgtggctgaaaagccccagctccgaggtgtggtttgaccgaagaaccaattatacccgttctttagcggtcatg
tcaatggttgggtatattttaggcctgggagatagacacccatccaacctgatgctggaccgtctgagtgggaagatcct
gcacattgactttggggactgctttgaggttgctatgacccgagagaagtttccagagaagattccatttagactaacaa
gaatgttgaccaatgctatggaggttacaggcctggatggcaactacagaatcacatgccacacagtgatggaggtgctg
cgagagcacaaggacagtgtcatggccgtgctggaagcctttgtctatgacccttgctgaactggaggctgatggacac
aaataccaaaggcaacaagcgatcccgaacgaggacggattcctactctgctggccagtcagtcgaaattttggacggtg
tggaacttggagagccagcccataagaaaacggggaccacagtgccagaatctattcattctttcattggagacggtttg
gtgaaaccagaggccctaaataagaaagctatccagattattaacagggttcgagataagctcactggtcgggacttctc
tcatgatgacactttggatgttccaacgcaagttgagctgctcatcaaacaagcgacatcccatgaaaacctctgccagt
gctatattggctggtgccctttctggtaactggaggcccagatgtgcccatcacgtttttctgaggcttttgtacttta
gtaaatgcttccactaaactgaaaccatggtgagaaagtttgactttgttaaatattttgaaatgtaaatgaaaagaact

actgtatattaaaagttggtttgaaccaactttctagctgctgttgaagaatatattgtcagaaacacaaggcttgattt
ggttcccaggacagtgaaacatagtaataccacgtaaatcaagccattcattttggggaacagaagatccataactttag
aaatacgggttttgacttaactcacaagagaactcatcataagtacttgctgatggaagaatgacctagttgctcctctc
aacatgggtacagcaaactcagcacagccaagaagcctcaggtcgtggagaacatggattaggatcctagactgtaaaga
cacagaagatgctgacctcacccctgccacctatcccaagacctcactggtctgtggacagcagcagaaatgtttgcaag
ataggccaaaatgagtacaaaaggtctgtcttccatcagacccagtgatgctgcgactcacacgcttcaattcaagacct
gaccgctagtagggaggtttattcagatcgctggcagcctcggctgagcagatgcacagaggggatcactgtgcagtggg
accaccctcactggccttctgcagcagggttctgggatgttttcagtggtcaaaatactctgtttagagcaagggctcag
aaaacagaaatactgtcatggaggtgctgaacacagggaaggtctggtacatattggaaattatgagcagaacaaatact
caactaaatgcacaaagtataaagtgtagccatgtctagacaccatgttgtatcagaataatttttgtgccaataaatga
catcagaattttaaacatatgtaaaaaaaaa</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="3">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>108</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..108</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q7">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MGVQVETISPGDGRTFPKRGQTCVVHYTGMLEDGKKFDSSRDRNKPFKFMLGKQEVIRGWEE
GVAQMSVGQRAKLTISPDYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVELLKLE</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="4">

```
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>118</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q8">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MSGGSSCSQTPSRAIPATRRVVLGDGVQLPPGDYSTTPGGTLFSTTPGGTRIIYDRKFLMEC
RNSPVTKTPPRDLPTIPGVTSPSSDEPPMEASQSHLRNSPEDKRAGGEESQFEMDI</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="5">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>480</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..480</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q9">
```

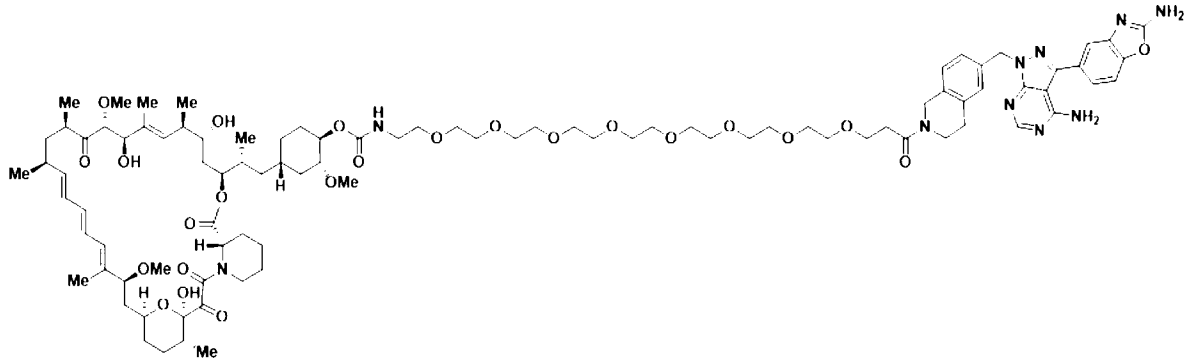
```
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MSDVAIVKEGWLHKRGEYIKTWRPRYFLLKNDGTFIGYKERPQDVDQREAPLNNFSVAQCQL
MKTERPRPNTFIIRCLQWTTVIERTFHVETPEEREEWTTAIQTVADGLKKQEEEEMDFRSGSPSDNSGAEEMEVSLAKPK
HRVTMNEFEYLKLLGKGTFGKVILVKEKATGRYYAMKILKKEVIVAKDEVAHTLTENRVLQNSRHPFLTALKYSFQTHDR
LCFVMEYANGGELFFHLSRERVFSEDRARFYGAEIVSALDYLHSEKNVVYRDLKLENLMLDKDGHIKITDFGLCKEGIKD
GATMKTFCGTPEYLAPEVLEDNDYGRAVDWWGLGVVMYEMMCGRLPFYNQDHEKLFELILMEEIRFPRTLGPEAKSLLSG
LLKKDPKQRLGGGSEDAKEIMQHRFFAGIVWQHVYEKKLSPPFKPQVTSETDTRYFDEEFTAQMITITPPDQDDSMECVD
SERRPHFPQFSYSASGTA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種治療患有癌症之個體的方法，該方法包含向該個體投與約3 mg/週至約25 mg/週之劑量的化合物；

其中該化合物為

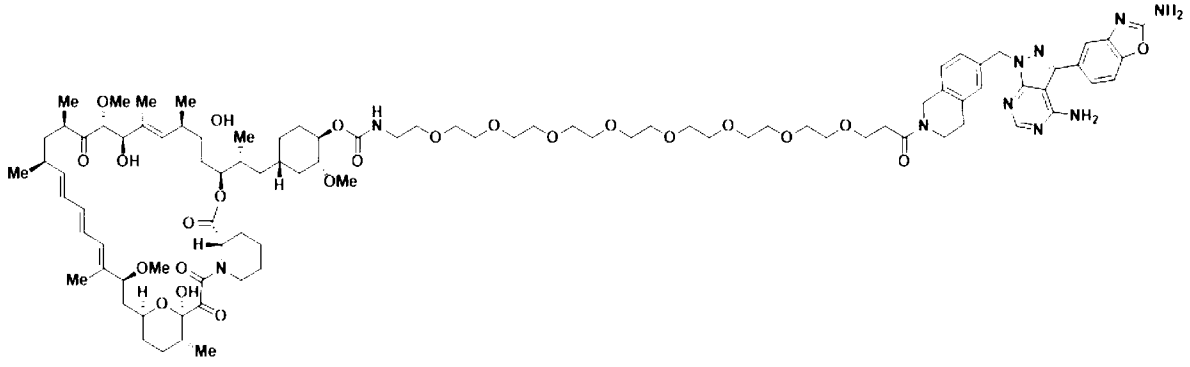


或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【請求項2】

一種化合物在治療癌症中之用途，其中該治療包含向有需要之個體投與約3 mg/週至約25 mg/週之劑量的該化合物；

其中該化合物為

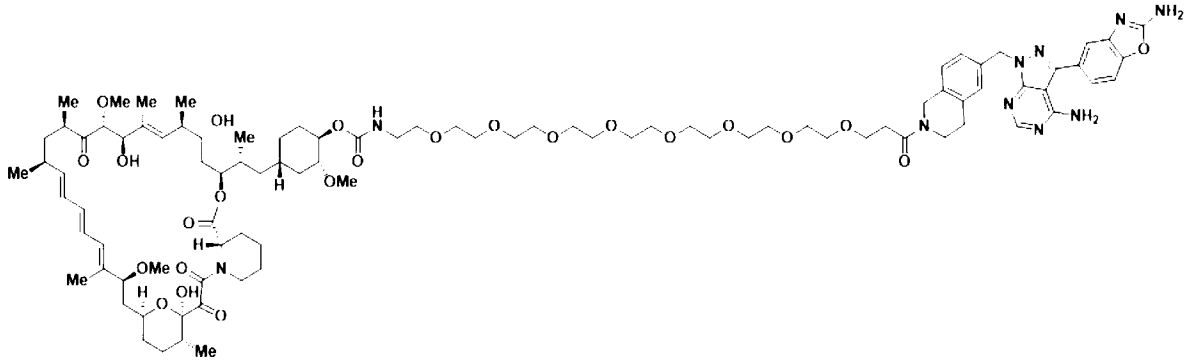


或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【請求項3】

一種化合物在製造用於治療癌症之藥物中之用途，其中該治療包含向有需要之個體投與該藥物以遞送約3 mg/週至約25 mg/週之劑量的該化合物；

其中該化合物為

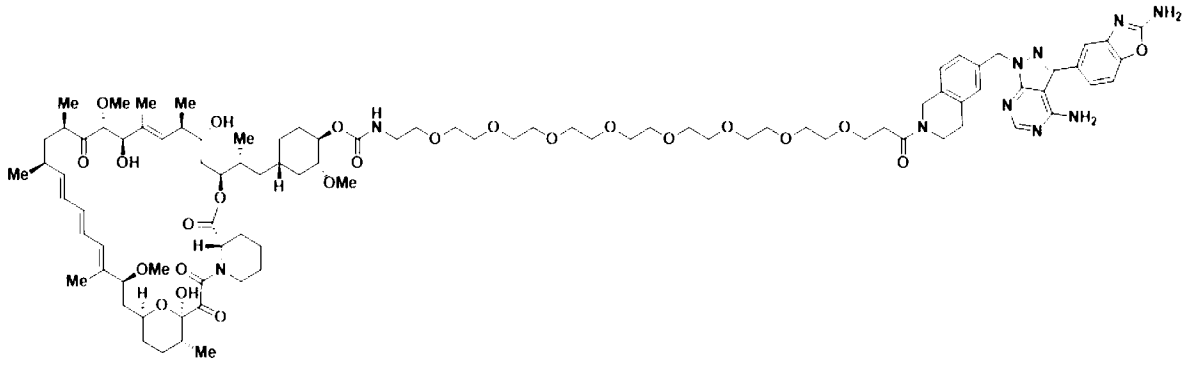


或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【請求項4】

一種用於治療癌症之方法中的化合物，該方法包含向有需要之個體投與約3 mg/週至約25 mg/週之劑量的該化合物；

其中該化合物為



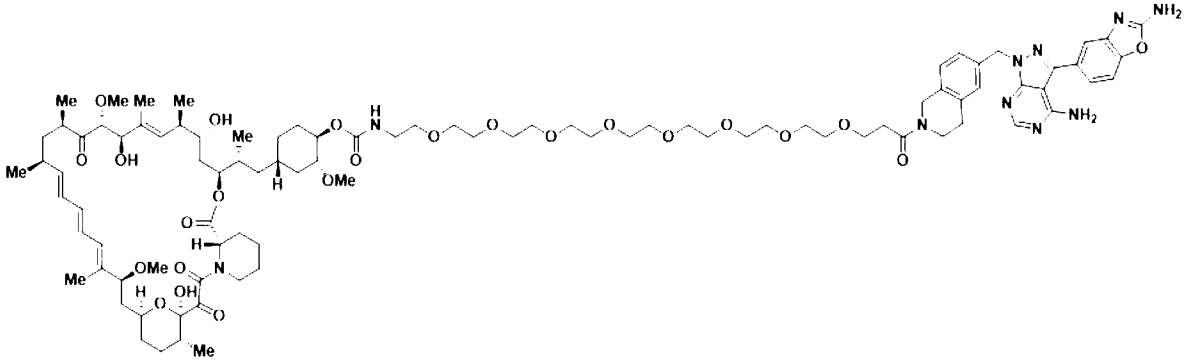
或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【請求項5】

一種用於治療癌症之藥物，該藥物包含化合物，其中該治療包含向

有需要之個體投與該藥物以遞送約3 mg/週至約25 mg/週之劑量的該化合物；

其中該化合物為

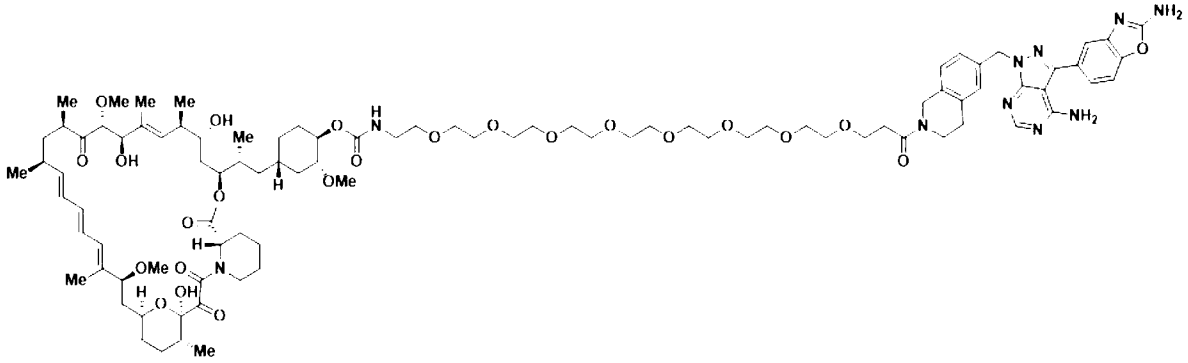


或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【請求項6】

一種治療患有唾液腺癌之個體之方法，該方法包含向該個體投與約3 mg/週至約25 mg/週之劑量的化合物；

其中該化合物為



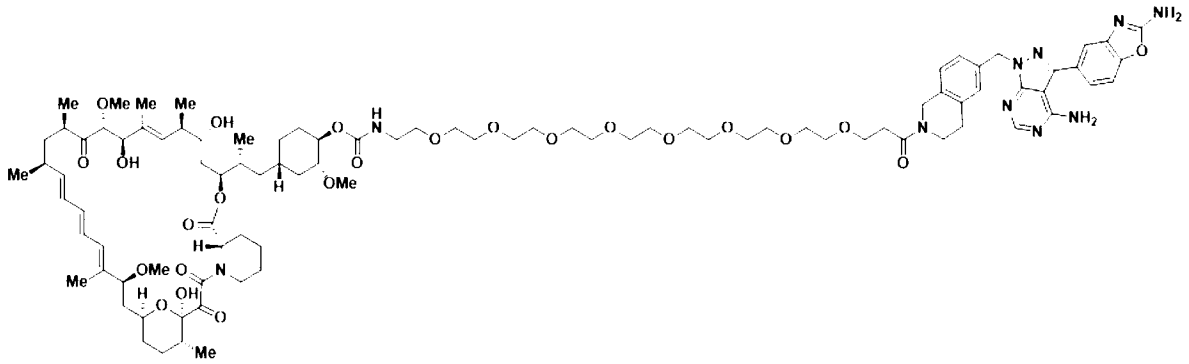
或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【請求項7】

一種用於在有需要之個體中延遲或預防針對RAS抑制劑之後天性抗性的方法，其包含向該個體投與約3 mg/週至約25 mg/週之化合物，其中

該個體已接受或將接受該RAS抑制劑之投與；

其中該化合物為

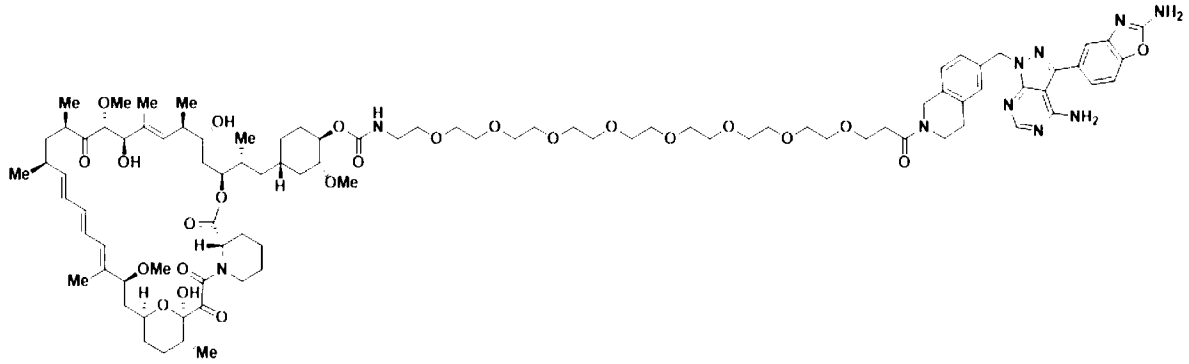


或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【請求項8】

一種在有需要之個體中治療針對RAS抑制劑之後天性抗性的方法，其包含向該個體投與約3 mg/週至約25 mg/週之化合物；

其中該化合物為

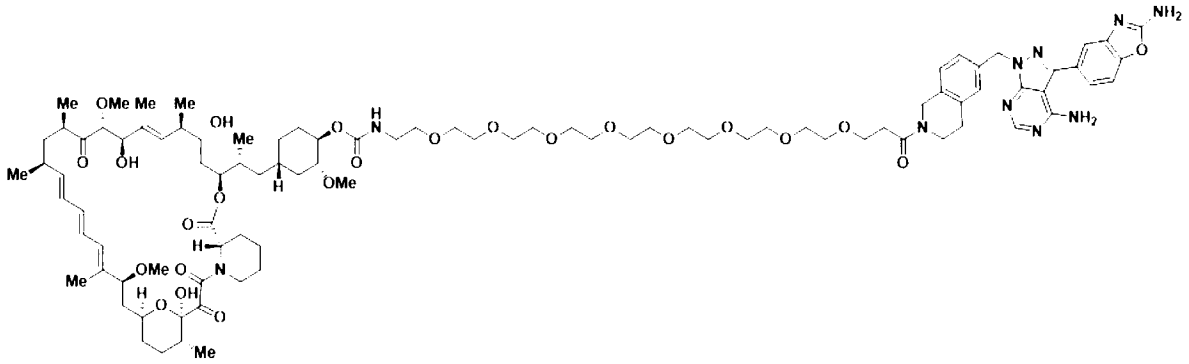


或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【請求項9】

一種用於在具有針對RAS抑制劑之後天性抗性的個體中治療癌症之方法中的化合物，該方法包含向該個體投與約3 mg/週至約25 mg/週之劑量的該化合物，其中該個體已接受或將接受該RAS抑制劑之投與；

其中該化合物為

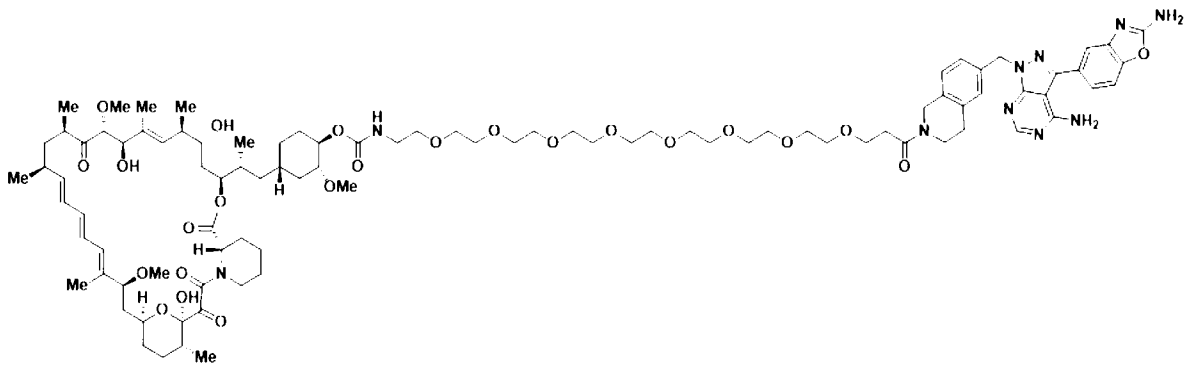


或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【請求項10】

一種化合物與RAS抑制劑之組合，其用於同時、分開或依序在具有針對該RAS抑制劑之後天性抗性的個體中治療癌症之方法中使用，該方法包含向有需要之個體投與約3 mg/週至約25 mg/週之劑量的該化合物；

其中該化合物為

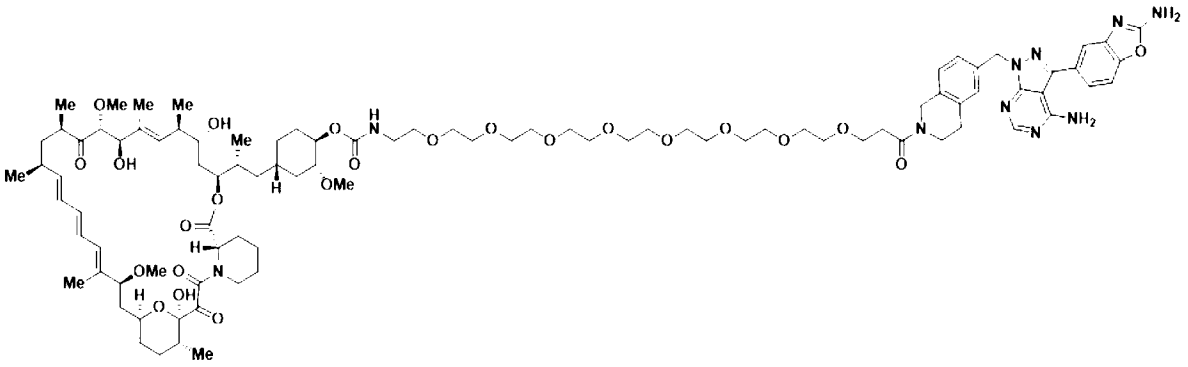


或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【請求項11】

一種化合物在治療中之用途，該治療用於延遲或預防有需要之個體針對RAS抑制劑之後天性抗性，該治療包含向該個體投與約3 mg/週至約25 mg/週之化合物，其中該個體已接受或將接受該RAS抑制劑之投與；

其中該化合物為

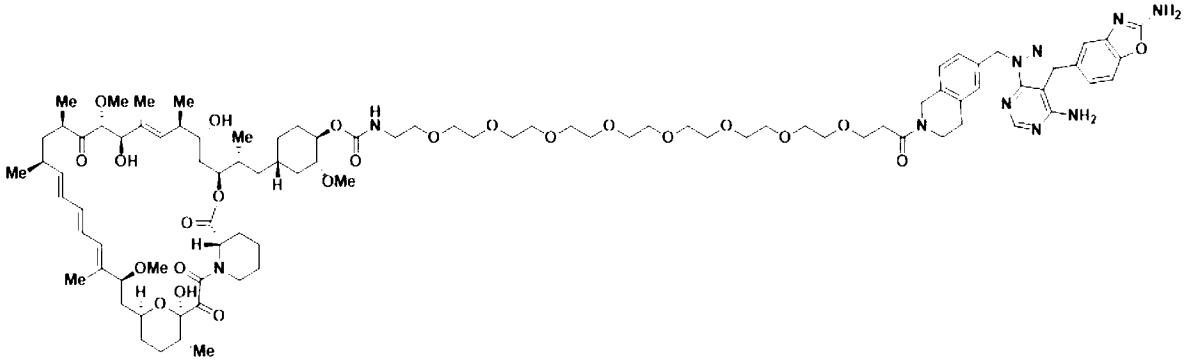


或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【請求項12】

一種化合物在製造供治療用之藥物中的用途，該治療用於延遲或預防針對RAS抑制劑之後天性抗性，其中該治療包含向有需要之個體投與該藥物以遞送約3 mg/週至約25 mg/週之劑量的該化合物，其中該個體已接受或將接受該RAS抑制劑之投與；

其中該化合物為



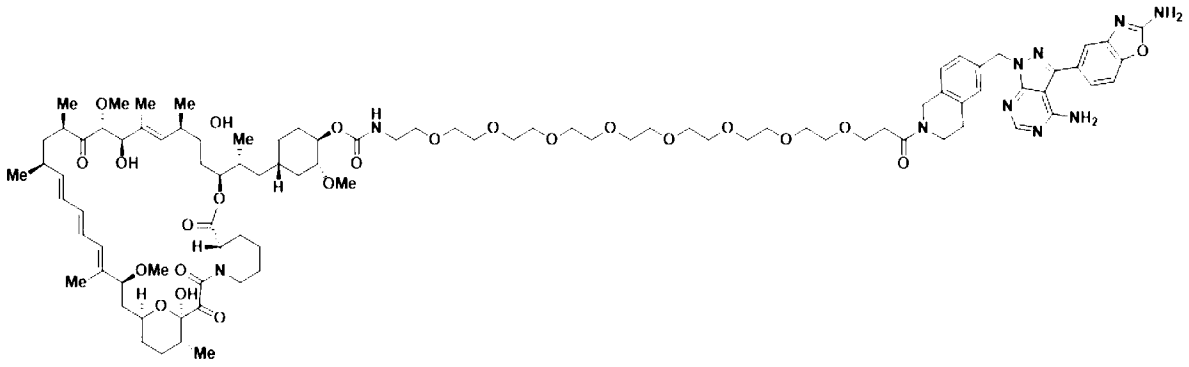
或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【請求項13】

一種用於延遲或預防針對RAS抑制劑之後天性抗性的方法中的化合物，該方法包含向有需要之個體投與約3 mg/週至約25 mg/週之劑量的該

化合物，其中該個體已接受或將接受該RAS抑制劑之投與；

其中該化合物為

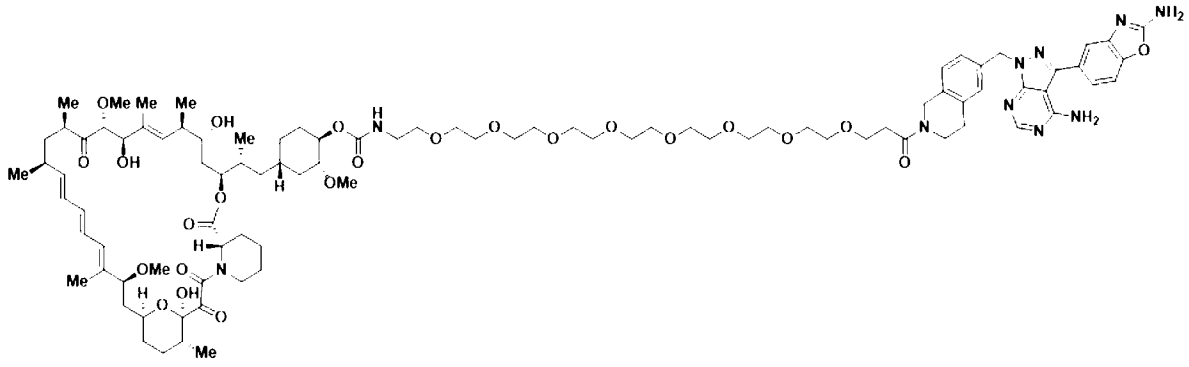


或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【請求項14】

一種供治療用之藥物，該治療用於延遲或預防針對RAS抑制劑之後天性抗性，該藥物包含化合物，其中該治療包含向有需要之個體投與該藥物以遞送約3 mg/週至約25 mg/週之劑量的該化合物，其中該個體已接受或將接受該RAS抑制劑之投與；

其中該化合物為



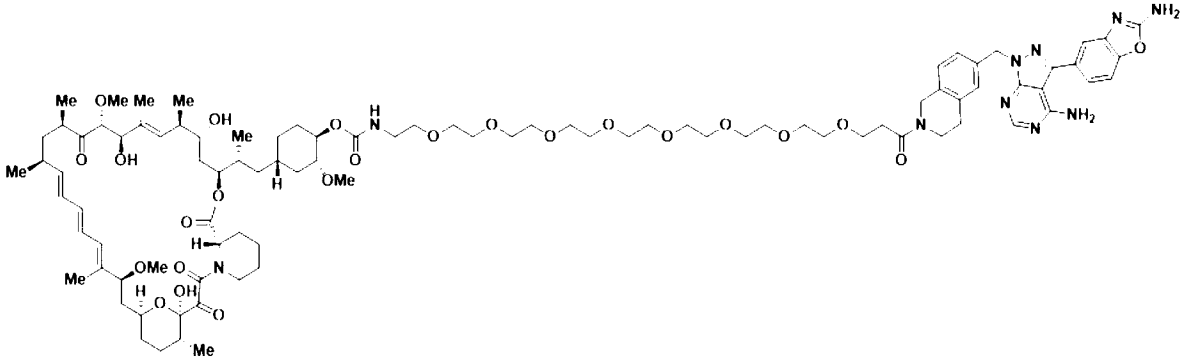
或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【請求項15】

一種化合物在治療針對RAS抑制劑之後天性抗性中的用途，其中該

治療包含向有需要之個體投與約3 mg/週至約25 mg/週之劑量的該化合物；

其中該化合物為

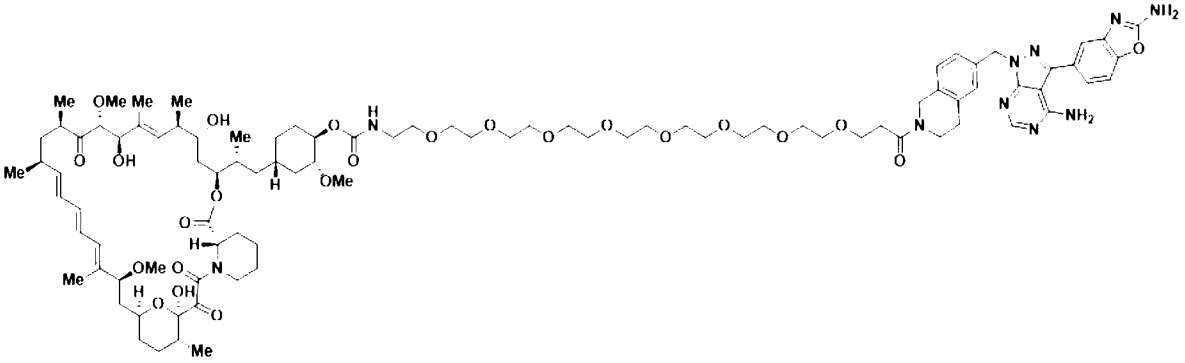


或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【請求項16】

一種化合物在製造供治療針對RAS抑制劑之後天性抗性用之藥物中的用途，其中該治療包含向有需要之個體投與該藥物以遞送約3 mg/週至約25 mg/週之劑量的該化合物；

其中該化合物為



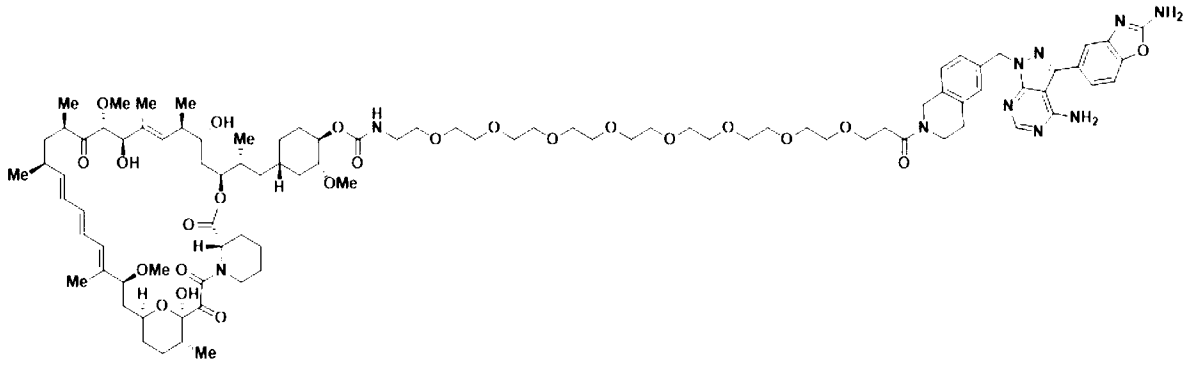
或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【請求項17】

一種用於治療針對RAS抑制劑之後天性抗性之方法中的化合物，該

方法包含向有需要之個體投與約3 mg/週至約25 mg/週之劑量的該化合物；

其中該化合物為

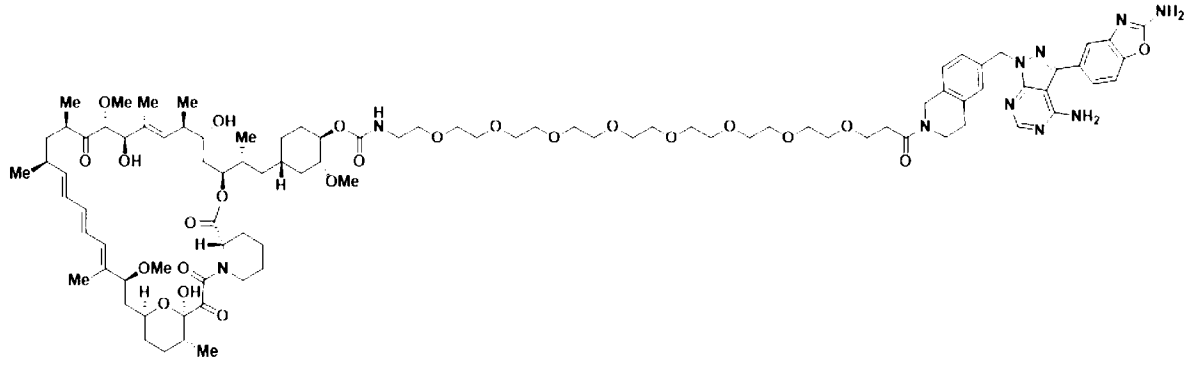


或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【請求項18】

一種用於治療針對RAS抑制劑之後天性抗性的藥物，該藥物包含化合物，其中該治療包含向有需要之個體投與該藥物以遞送約3 mg/週至約25 mg/週之劑量的該化合物；

其中該化合物為



或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【請求項19】

一種治療或預防個體之黏膜炎的方法，該個體已用、正在用或將用

mTOR抑制劑治療，該方法包含向該個體投與他克莫司(tacrolimus)溶液。

【請求項20】

一種他克莫司溶液在治療或預防黏膜炎之方法中之用途，其中該治療包含向已用、正在用或將用mTOR抑制劑治療之個體投與該他克莫司溶液。

【請求項21】

一種他克莫司溶液在製造供治療或預防黏膜炎用之藥物中的用途，其中該治療包含向已用、正在用或將用mTOR抑制劑治療之個體投與該藥物。

【請求項22】

一種用於治療或預防黏膜炎之方法中的他克莫司溶液，該方法包含向已用、正在用或將用mTOR抑制劑治療之個體投與該他克莫司溶液。

【請求項23】

一種用於治療或預防黏膜炎之藥物，該藥物包含他克莫司溶液，其中該治療包含向已用、正在用或將用mTOR抑制劑治療之個體投與該藥物。

【請求項24】

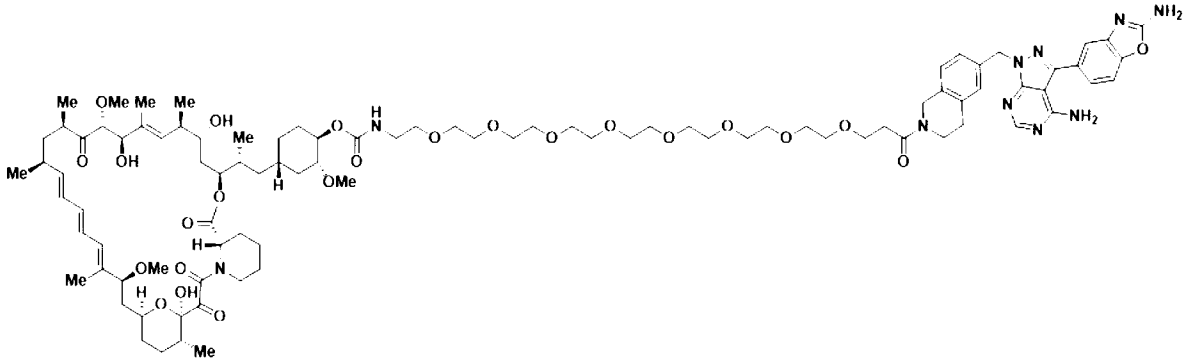
如請求項19至23中任一項之方法、用途、他克莫司溶液或藥物，其中該黏膜炎為口炎。

【請求項25】

如請求項19至24中任一項之方法、用途、他克莫司溶液或藥物，其中該mTOR抑制劑為依維莫司(everolimus)、西羅莫司(sirolimus)及nab-西羅莫司或前述之組合。

【請求項26】

如請求項19至24中任一項之方法、用途、他克莫司溶液或藥物，其中該mTOR抑制劑為以下結構之化合物



或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【請求項27】

如請求項26之方法、用途、他克莫司溶液或藥物，其中該個體經投與約3 mg/週至約25 mg/週之劑量的該化合物或其立體異構物、互變異構物或氧雜環庚烷異構物，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【請求項28】

如請求項1至18及27中任一項之方法、用途、化合物、藥物、組合或他克莫司溶液，其中該劑量為約4 mg/週至約25 mg/週、約4 mg/週至約14 mg/週、約4 mg/週至約12 mg/週、約5 mg/週至約25 mg/週、約5 mg/週至約14 mg/週、約5 mg/週至約12 mg/週、約5 mg/週至約10 mg/週、約6 mg/週至約25 mg/週、約6 mg/週至約14 mg/週、約6 mg/週至約12 mg/週、約6 mg/週至約9 mg/週、約6 mg/週至約8 mg/週、約7 mg/週至約25 mg/週、約7 mg/週至約14 mg/週、約7 mg/週至約12 mg/週、約7 mg/週至約8 mg/週、約8 mg/週至約25 mg/週、約8 mg/週至約14 mg/週、約8 mg/週至約12 mg/週或約8 mg/週至約10 mg/週。

【請求項29】

如請求項1至18、27及28中任一項之方法、用途、化合物、藥物、組合或他克莫司溶液，其中該劑量為約4 mg/週、約4.5 mg/週、約5 mg/週、約5.5 mg/週、約6 mg/週、約6.5 mg/週、約7 mg/週、約7.5 mg/週、約8 mg/週、約8.5 mg/週、約9 mg/週、約9.5 mg/週、約10 mg/週、約10.5 mg/週、約11 mg/週、約11.5 mg/週、約12 mg/週、約12.5 mg/週、約13 mg/週、約13.5 mg/週、約14 mg/週、約14.5 mg/週、約15 mg/週、約16 mg/週、約18 mg/週、約20 mg/週、約22 mg/週或約25 mg/週。

【請求項30】

如請求項1至18及27至30中任一項之方法、用途、化合物、藥物、組合或他克莫司溶液，其中第一段1、2、3、4或5週中之劑量高於後數週中之劑量。

【請求項31】

如請求項30之方法、用途、化合物、藥物、組合或他克莫司溶液，其中該第一段1、2、3、4或5週中之該劑量為約6 mg/週至約25 mg/週、6 mg/週至約20 mg/週、6 mg/週至約16 mg/週、6 mg/週至約14 mg/週、約6 mg/週至約12 mg/週、約6 mg/週至約10 mg/週、約8 mg/週至約25 mg/週、約8 mg/週至約20 mg/週、約8 mg/週至約16 mg/週、約8 mg/週至約14 mg/週、約8 mg/週至約12 mg/週、約8 mg/週至約10 mg/週、約10 mg/週至約25 mg/週、約10 mg/週至約20 mg/週、約10 mg/週至約16 mg/週、約10 mg/週至約14 mg/週或約10 mg/週至約12 mg/週。

【請求項32】

如請求項30或31之方法、用途、化合物、藥物、組合或他克莫司溶

液，其中該第一段1、2、3、4或5週中之該劑量為約6 mg/週、約6.5 mg/週、約7 mg/週、約7.5 mg/週、約8 mg/週、約8.5 mg/週、約9 mg/週、約9.5 mg/週、約10 mg/週、約10.5 mg/週、約11 mg/週、約11.5 mg/週、約12 mg/週、約12.5 mg/週、約13 mg/週、約13.5 mg/週、約14 mg/週、約14.5 mg/週、約15 mg/週、約16 mg/週、約18 mg/週、約20 mg/週、約22 mg/週或約25 mg/週。

【請求項33】

如請求項30至32中任一項之方法、用途、化合物、藥物、組合或他克莫司溶液，其中第一週中之劑量高於後數週中之劑量。

【請求項34】

如請求項30至33中任一項之方法、用途、化合物、藥物、組合或他克莫司溶液，其中該第一段1、2、3、4或5週中之該劑量之後為無投藥的1、2、3、4或5週。

【請求項35】

如請求項30至34中任一項之方法、用途、化合物、藥物、組合或他克莫司溶液，其中1、2、3、4、5、6、7、8、9或10週之後的劑量為約3 mg/週至約12 mg/週、約3 mg/週至約10 mg/週、約3 mg/週至約8 mg/週、約3 mg/週至約6 mg/週、約4 mg/週至約12 mg/週、約4 mg/週至約10 mg/週、約4 mg/週至約8 mg/週、約4 mg/週至約6 mg/週、約5 mg/週至約12 mg/週、約5 mg/週至約10 mg/週、約5 mg/週至約8 mg/週、約5 mg/週至約6 mg/週、約6 mg/週至約12 mg/週、約6 mg/週至約10 mg/週、約6 mg/週至約8 mg/週、約6 mg/週至約7 mg/週、約7 mg/週至約12 mg/週、約7 mg/週至約10 mg/週、約7 mg/週至約8 mg/週、約8 mg/週至約12 mg/週或

約8 mg/週至約10 mg/週。

【請求項36】

如請求項30至35中任一項之方法、用途、化合物、藥物、組合或他克莫司溶液，其中1、2、3、4、5、6、7、8、9或10週之後的劑量為約3 mg/週、約3.5 mg/週、約4 mg/週、約4.5 mg/週、約5 mg/週、約5.5 mg/週、約6 mg/週、約6.5 mg/週、約7 mg/週、約7.5 mg/週、約8 mg/週、約8.5 mg/週、約9 mg/週、約9.5 mg/週或約10 mg/週。

【請求項37】

如請求項30至36中任一項之方法、用途、化合物、藥物、組合或他克莫司溶液，其中：

第一段1、2、3、4或5週中之劑量為約6 mg/週至約25 mg/週、6 mg/週至約20 mg/週、6 mg/週至約16 mg/週、6 mg/週至約14 mg/週、約6 mg/週至約12 mg/週、約6 mg/週至約10 mg/週、約8 mg/週至約25 mg/週、約8 mg/週至約20 mg/週、約8 mg/週至約16 mg/週、約8 mg/週至約14 mg/週、約8 mg/週至約12 mg/週、約8 mg/週至約10 mg/週、約10 mg/週至約25 mg/週、約10 mg/週至約20 mg/週、約10 mg/週至約16 mg/週、約10 mg/週至約14 mg/週或約10 mg/週至約12 mg/週；

之後為無投藥的0、1、2、3、4或5週；

之後為以下之劑量：約3 mg/週至約12 mg/週、約3 mg/週至約10 mg/週、約3 mg/週至約8 mg/週、約3 mg/週至約6 mg/週、約4 mg/週至約12 mg/週、約4 mg/週至約10 mg/週、約4 mg/週至約8 mg/週、約4 mg/週至約6 mg/週、約5 mg/週至約12 mg/週、約5 mg/週至約10 mg/週、約5 mg/週至約8 mg/週、約5 mg/週至約6 mg/週、約6 mg/週至約12 mg/週、約6

mg/週至約10 mg/週、約6 mg/週至約8 mg/週、約6 mg/週至約7 mg/週、約7 mg/週至約12 mg/週、約7 mg/週至約10 mg/週、約7 mg/週至約8 mg/週、約8 mg/週至約12 mg/週或約8 mg/週至約10 mg/週。

【請求項38】

如請求項30至37中任一項之方法、用途、化合物、藥物、組合或他克莫司溶液，其中：

第一段1、2、3、4或5週中之劑量為約6 mg/週、約6.5 mg/週、約7 mg/週、約7.5 mg/週、約8 mg/週、約8.5 mg/週、約9 mg/週、約9.5 mg/週、約10 mg/週、約10.5 mg/週、約11 mg/週、約11.5 mg/週、約12 mg/週、約12.5 mg/週、約13 mg/週、約13.5 mg/週、約14 mg/週、約14.5 mg/週、約15 mg/週、約16 mg/週、約18 mg/週、約20 mg/週、約22 mg/週或約25 mg/週；

之後為無投藥的0、1、2、3、4或5週；

之後為以下之劑量：約3 mg/週、約3.5 mg/週、約4 mg/週、約4.5 mg/週、約5 mg/週、約5.5 mg/週、約6 mg/週、約6.5 mg/週、約7 mg/週、約7.5 mg/週、約8 mg/週、約8.5 mg/週、約9 mg/週、約9.5 mg/週或約10 mg/週。

【請求項39】

如請求項1至18及27至38中任一項之方法、用途、化合物、藥物、組合或他克莫司溶液，其中該劑量經由IV輸注投與。

【請求項40】

如請求項39之方法、用途、化合物、藥物、組合或他克莫司溶液，其中該劑量經約0.5小時至約2小時、經約0.5小時至約1.5小時、經約0.5小

時至約1小時、經約1小時至約2小時或經約1小時至約1.5小時投與。

【請求項41】

如請求項38或40之方法、用途、化合物、藥物、組合或他克莫司溶液，其中該劑量經約1小時投與。

【請求項42】

如請求項1至41中任一項之方法、用途、化合物、藥物、組合或他克莫司溶液，其中該個體為人類。

【請求項43】

如請求項1至42中任一項之方法、用途、化合物、藥物、組合或他克莫司溶液，其中該方法進一步包含向該個體投與地塞米松(dexamethasone)溶液。

【請求項44】

如請求項43之方法、用途、化合物、藥物、組合或他克莫司溶液，其中該地塞米松溶液包含約0.5 mg/5 mL地塞米松。

【請求項45】

如請求項43或44之方法、用途、化合物、藥物、組合或他克莫司溶液，其中該個體經投與約2.5 mL之該地塞米松溶液。

【請求項46】

如請求項43至45中任一項之方法、用途、化合物、藥物、組合或他克莫司溶液，其中該地塞米松溶液經每天投與1、2、3或4次。

【請求項47】

如請求項1至18及28至46中任一項之方法、用途、化合物、藥物或組合，其中該方法進一步包含向該個體投與他克莫司溶液。

【請求項48】

如請求項47之方法、用途、化合物、藥物或組合，其中該他克莫司溶液包含約0.1 mg/mL至約1 mg/mL。

【請求項49】

如請求項19至27、47及48中任一項之方法、用途、化合物、藥物、組合或他克莫司溶液，其中該他克莫司溶液包含約0.1 mg/mL他克莫司。

【請求項50】

如請求項19至27及47至49中任一項之方法、用途、化合物、藥物、組合或他克莫司溶液，其中該個體經投與約2.5 mL之該他克莫司溶液。

【請求項51】

如請求項19至27及47至50中任一項之方法、用途、化合物、藥物、組合或他克莫司溶液，其中該他克莫司溶液經每天投與1、2、3或4次。

【請求項52】

如請求項19至27及47至51中任一項之方法、用途、化合物、藥物、組合或他克莫司溶液，其中該他克莫司溶液在投與該劑量當天或即將投與該劑量之前投與。

【請求項53】

如請求項1至52中任一項之方法、用途、化合物、藥物、組合或他克莫司溶液，其中該方法進一步包含向該個體投與組合溶液，其中該組合溶液包含地塞米松及他克莫司。

【請求項54】

如請求項53之方法、用途、化合物、藥物、組合或他克莫司溶液，其中該組合溶液包含約0.5 mg/5 mL地塞米松。

【請求項55】

如請求項53或54之方法、用途、化合物、藥物、組合或他克莫司溶液，其中該組合溶液包含約0.5 mg/mL他克莫司。

【請求項56】

如請求項53至55中任一項之方法、用途、化合物、藥物、組合或他克莫司溶液，其中該個體經投與約2.5 mL之該組合溶液。

【請求項57】

如請求項53至56中任一項之方法、用途、化合物、藥物、組合或他克莫司溶液，其中該組合溶液經每天投與1、2、3或4次。

【請求項58】

如請求項53至57中任一項之方法、用途、化合物、藥物、組合或他克莫司溶液，其中該組合溶液在投與該劑量當天或即將投與該劑量之前投與。

【請求項59】

如請求項1至58中任一項之方法、用途、化合物、藥物、組合或他克莫司溶液，其中該方法進一步包含向該個體之口腔施加冰。

【請求項60】

如請求項59之方法、用途、化合物、藥物、組合或他克莫司溶液，其中在投與該劑量之前施加冰約10分鐘，在投與該劑量期間施加冰，且在投與該劑量之後施加冰約10分鐘。

【請求項61】

如請求項27及43至60中任一項之方法、用途、化合物、藥物、組合或他克莫司溶液，其中該劑量為約6 mg/週至約25 mg/週、6 mg/週至約20

mg/週、6 mg/週至約16 mg/週、6 mg/週至約14 mg/週、約6mg/週至約12 mg/週、約6 mg/週至約9 mg/週、約6 mg/週至約8 mg/週或約7 mg/週至約8 mg/週。

【請求項62】

如請求項27及43至61中任一項之方法、用途、化合物、藥物、組合或他克莫司溶液，其中該劑量為約7 mg/週、約7.5 mg/週、約8 mg/週、約8.5 mg/週、約9 mg/週、約9.5 mg/週、約10 mg/週、約10.5 mg/週、約11 mg/週、約11.5 mg/週、約12 mg/週、約12.5 mg/週、約13 mg/週、約13.5 mg/週、約14 mg/週、約14.5 mg/週、約15 mg/週、約16 mg/週、約18 mg/週、約20 mg/週、約22 mg/週或約25 mg/週。

【請求項63】

如請求項1至62中任一項之方法、用途、化合物、藥物、組合或他克莫司溶液，其中該方法進一步包含向該個體投與RAS抑制劑。

【請求項64】

如請求項63之方法、用途、化合物、藥物、組合或他克莫司溶液，其進一步包含向該個體投與有效量之該RAS抑制劑。

【請求項65】

如請求項63或64之方法、用途、化合物、藥物、組合或他克莫司溶液，其中該RAS抑制劑靶向特定RAS突變。

【請求項66】

如請求項63至65中任一項之方法、用途、化合物、藥物、組合或他克莫司溶液，其中該RAS抑制劑靶向KRAS突變。

【請求項67】

如請求項65或66之方法、用途、化合物、藥物、組合或他克莫司溶液，其中該RAS抑制劑靶向$KRAS^{G12C}$突變。

【請求項68】

如請求項63至67中任一項之方法、用途、化合物、藥物、組合或他克莫司溶液，其中該RAS抑制劑為KRAS(OFF)抑制劑。

【請求項69】

如請求項68之方法、用途、化合物、藥物、組合或他克莫司溶液，其中該KRAS(OFF)抑制劑為AMG 510、MRTX849、JDQ443、MRTX1133、ERAS-3490、ERAS-4、BPI-421286、D-1553、JAB-21822、GH-35、ICP-915、IBI351、LY3537982、GDC-6036、BI1823911、RSC-1255或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【請求項70】

如請求項63至67中任一項之方法、用途、化合物、藥物、組合或他克莫司溶液，其中該RAS抑制劑為RAS(ON)抑制劑。

【請求項71】

如請求項70之方法、用途、化合物、藥物、組合或他克莫司溶液，其中該RAS(ON)抑制劑為KRAS(ON)抑制劑。

【請求項72】

如請求項71之方法、用途、化合物、藥物、組合或他克莫司溶液，其中該KRAS(ON)抑制劑為RMC-6236、RMC-6291、RMC-9805、RMC-8839或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【請求項73】

如請求項71或72之方法、用途、化合物、藥物、組合或他克莫司溶

液，其中該KRAS(ON)抑制劑為$KRAS^{G12C}$(ON)抑制劑。

【請求項74】

如請求項72或73之方法、用途、化合物、藥物、組合或他克莫司溶液，其中該$KRAS^{G12C}$(ON)抑制劑為RMC-6291或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項75】

如請求項7、8及11至74中任一項之方法、用途、化合物、藥物、組合或他克莫司溶液，其中該個體患有癌症。

【請求項76】

如請求項1至6、9、10及75中任一項之方法、用途、化合物、藥物、組合或他克莫司溶液，其中該癌症之特徵在於活化哺乳動物雷帕黴素靶標(mammalian target of rapamycin，mTOR)路徑之基因型畸變。

【請求項77】

如請求項1至6、9、10、75及76中任一項之方法、用途、化合物、藥物、組合或他克莫司溶液，其中該癌症包含該mTOR路徑中之突變。

【請求項78】

如請求項76或77之方法、用途、化合物、藥物、組合或他克莫司溶液，其中該基因型畸變或該突變為mTOR、STK11、PIK3CA、PTEN、KEAP1、TSC1或TSC2或其組合之基因型畸變或突變。

【請求項79】

如請求項76至78中任一項之方法、用途、化合物、藥物、組合或他克莫司溶液，其中該基因型畸變或該突變為PTEN之基因型畸變或突變。

【請求項80】

如請求項79之方法、用途、化合物、藥物、組合或他克莫司溶液，其中該PTEN突變為顯性負突變。

【請求項81】

如請求項1至6、9、10及75至80中任一項之方法、用途、化合物、藥物、組合或他克莫司溶液，其中該癌症包含大於約40%、大於約45%、大於約50%、大於約55%、大於約60%、大於約65%、大於約70%、大於約75%、大於約80%、大於約85%、大於約90%、大於約95%或大於約99%之PIK3CA、PTEN、TSC1及TSC2中之一或多者中的病原性變體的單株性。

【請求項82】

如請求項1至6、9、10及75至81中任一項之方法、用途、化合物、藥物、組合或他克莫司溶液，其中癌症之特徵在於增加之mTORC1活性。

【請求項83】

如請求項1至6、9、10及75至82中任一項之方法、用途、化合物、藥物、組合或他克莫司溶液，其中該癌症之特徵在於降低之4EBP1活性。

【請求項84】

如請求項1至6、9、10及75至83中任一項之方法、用途、化合物、藥物、組合或他克莫司溶液，其中該癌症包含*Myc*家族之突變。

【請求項85】

如請求項84之方法、用途、化合物、藥物、組合或他克莫司溶液，其中該癌症包含MYC、MYCL、MYCN或其組合之擴增及/或對MYC、MYCL、MYCN或其組合之依賴性。

【請求項86】

如請求項1至6、9、10及75至85中任一項之方法、用途、化合物、藥物、組合或他克莫司溶液，其中該癌症包含NFE2L2之突變。

【請求項87】

如請求項1至6、9、10及74至85中任一項之方法、用途、化合物、藥物、組合或他克莫司溶液，其中該癌症包含BRAF融合。

【請求項88】

如請求項1至6、9、10及75至87中任一項之方法、用途、化合物、藥物、組合或他克莫司溶液，其中該癌症包含$KRAS^{G12C}$突變。

【請求項89】

如請求項1至6、9、10及75至88中任一項之方法、用途、化合物、藥物、組合或他克莫司溶液，其中該癌症包含共同發生之$KRAS^{G12C}$突變及STK11突變。

【請求項90】

如請求項1至6、9、10及75至89中任一項之方法、用途、化合物、藥物、組合或他克莫司溶液，其中該癌症包含共同發生之$KRAS^{G12C}$突變及$PIK3CA^{E545K}$突變。

【請求項91】

如請求項1至5、9、10及75至90中任一項之方法、用途、化合物、藥物、組合或他克莫司溶液，其中癌症係選自由以下組成之群：膀胱癌、乳癌、結腸直腸癌、子宮內膜癌、神經膠質瘤、頭頸癌、血液癌、肝癌、肺癌、神經內分泌癌、卵巢癌、胰臟癌、腎癌及橫紋肌肉瘤。

【請求項92】

如請求項1至5、9、10及75至91中任一項之方法、用途、化合物、藥

物、組合或他克莫司溶液，其中該癌症為實體腫瘤。

【請求項93】

如請求項1至5、9、10及74至92中任一項之方法、用途、化合物、藥物、組合或他克莫司溶液，其中該癌症為頭頸癌。

【請求項94】

如請求項1至5、9、10及75至93中任一項之方法、用途、化合物、藥物、組合或他克莫司溶液，其中該癌症為唾液腺癌。

【請求項95】

如請求項1至5、9、10及75至92中任一項之方法、用途、化合物、藥物、組合或他克莫司溶液，其中該癌症為結腸直腸癌且包含PIK3CA之突變、MYC之擴增、或PIK3CA之突變及MYC之擴增。

【請求項96】

如請求項1至5、9、10及75至92中任一項之方法、用途、化合物、藥物、組合或他克莫司溶液，其中該癌症為頭頸癌，且包含PIK3CA之突變、PTEN之突變、或PIK3CA之突變及PTEN之突變。

【請求項97】

如請求項1至5、9、10及75至92中任一項之方法、用途、化合物、藥物、組合或他克莫司溶液，其中該癌症為肝細胞癌且包含NFE2L2之突變。

【請求項98】

如請求項1至5、9、10及75至92中任一項之方法、用途、化合物、藥物、組合或他克莫司溶液，其中該癌症為卵巢癌且包含TSC2之突變。

【請求項99】

如請求項1至5、9、10及75至92中任一項之方法、用途、化合物、藥物、組合或他克莫司溶液，其中該癌症為胰臟癌且包含STK11之突變、$KRAS^{G12C}$突變、或STK11之突變及$KRAS^{G12C}$突變。

【請求項100】

如請求項1至5、9、10及74至91中任一項之方法、用途、化合物、藥物、組合或他克莫司溶液，其中該癌症為前列腺癌且包含PTEN之突變。

【請求項101】

如請求項1至5、9、10及75至92中任一項之方法、用途、化合物、藥物、組合或他克莫司溶液，其中該癌症為子宮癌且包含PIK3CA之突變、PIK3CA之突變、TSC2之突變或其組合。

【請求項102】

如請求項1至5、9、10及75至92中任一項之方法、用途、化合物、藥物、組合或他克莫司溶液，其中該癌症為肺癌且包含BRAF融合。

【請求項103】

如請求項1至102中任一項之方法、用途、化合物、藥物、組合或他克莫司溶液，其中該方法引起腫瘤消退。

【請求項104】

如請求項1至103中任一項之方法、用途、化合物、藥物、組合或他克莫司溶液，其中該方法引起腫瘤細胞凋亡。

【發明圖式】

RVC-5552 30 mg/kg, p.o., qw
RVC-5552 30 mg/kg, p.o., qw
RVC-5552 30 mg/kg, p.o., qw

第二實施例
第一實施例

≤300 mm3之間隙%
≥6.9 kV
≥7.3 kV
水平距離(mm)

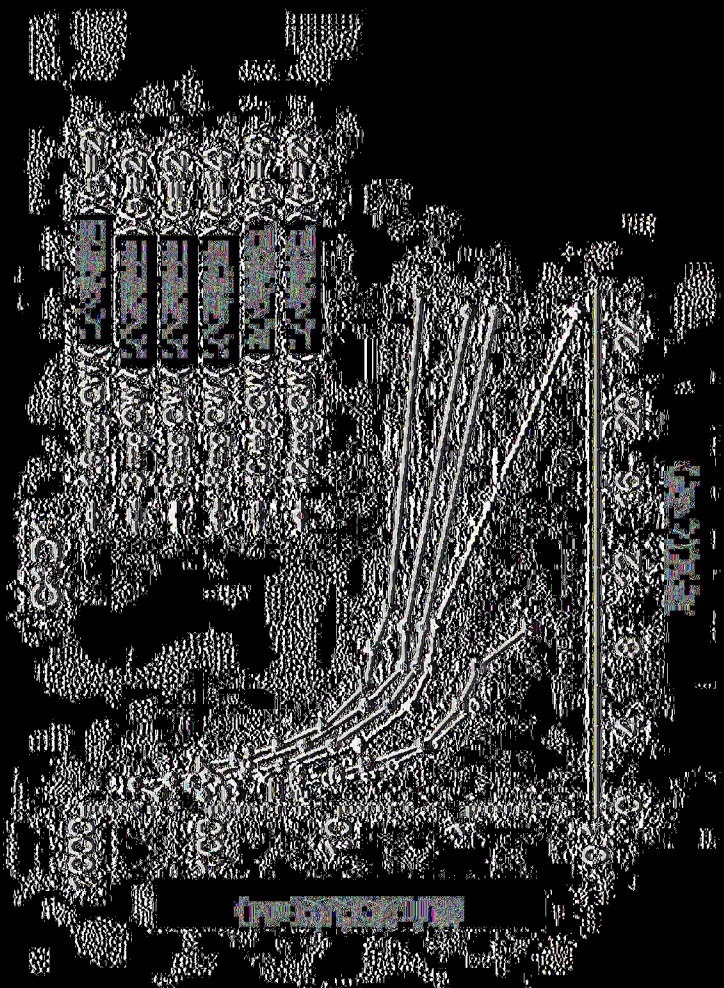
水分解触媒
光触媒
水分解触媒
光触媒

【圖4A】

【圖4B】

未結合的血漿濃度
[nM]
相對於對照的磷酸
pS6RP %





相對於比較例的變化(%)

cfDNA片段長度
(VAF1, cfDNA1)
(VAF2, cfDNA2)
(VAF3, cfDNA3)
(VAF4, cfDNA4)
(VAF5, cfDNA5)
(VAF6, cfDNA6)
(VAF7, cfDNA7)
(VAF8, cfDNA8)
(VAF9, cfDNA9)
(VAF10, cfDNA10)
圖式
[ ]

cDNA文件夹
(VAL_031_VAL_010)
(VAL_031_VAL_010)
(VAL_031_VAL_010)

PCENV/HDR
ISO2 V2.2
VAI
VAI
PCIN ISO 30
VAI
VAI
PCIN INT ISO
VAI
VAI
PCIN NOISE
PCIN ISO 30
PIXSOA ISO 2K
VAI
VAI
VAI
VAI
VAI
VAI
VAI
cuDNA 行前準備
(VAI : cu1 /VAI : cu1)