

(21) 申請案號：111138081

(22) 申請日：中華民國 111 (2022) 年 10 月 06 日

(51) Int. Cl.:

*A61K31/495 (2006.01)**A61K31/435 (2006.01)**A61K31/34 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30) 優先權：2021/10/06

美國

63/252,970

2022/04/13

美國

63/330,529

(71) 申請人：美商納維爾製藥有限公司 (美國) NAVIRE PHARMA, INC. (US)

美國

美商橋梁生物服務公司 (美國) BRIDGEBIO SERVICES INC. (US)

美國

(72) 發明人：貝川 佩卓 BELTRAN, PEDRO (US)；丹柯斯基 卡爾 DAMBKOWSKI, CARL

(US)；林 天霧 LIM, JUSTIN (US)；辛科維休斯 柯爾斯汀 SINKEVICIUS,

KERSTIN (US)；韋德 安娜 WADE, ANNA (GB)；瓦勒斯 艾利 WALLACE, ELI

(US)；伍德 羅倫 WOOD, LAUREN (US)；凡 溫輝仁 大衛 VAN

VEENHUYZEN, DAVID (US)；文 佳瑋 WEN, SUSANNA (US)

(74) 代理人：陳長文

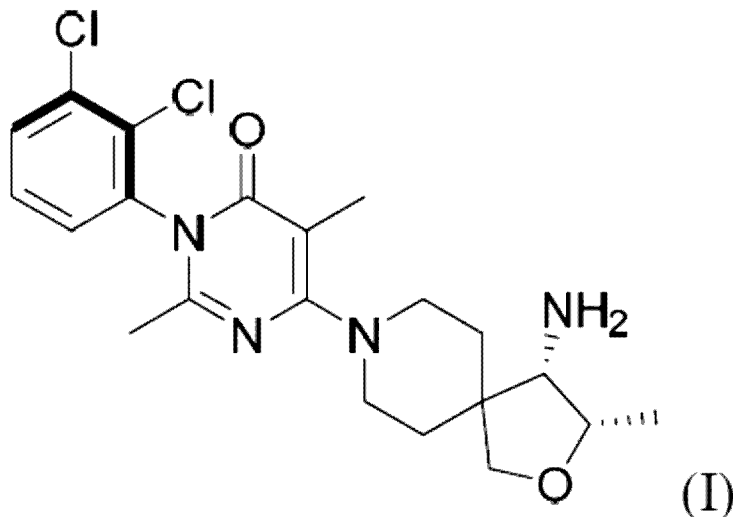
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：57 項 圖式數：14 共 134 頁

(54) 名稱

使用經取代之嘧啶-4(3H)-酮之治療方法

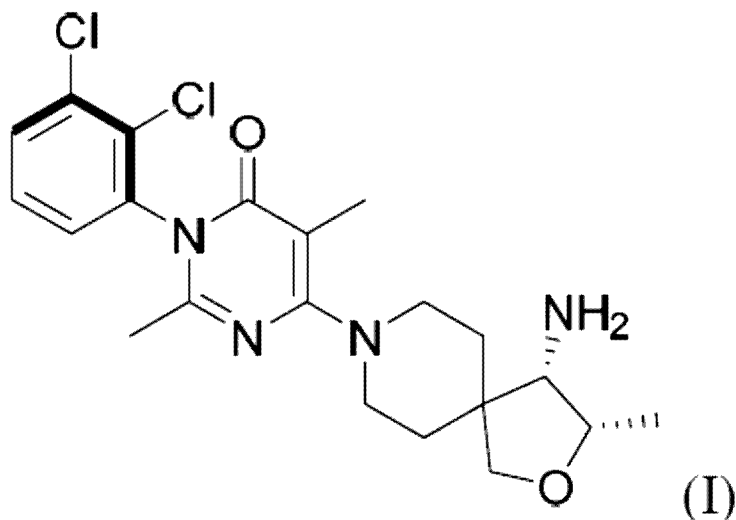
(57) 摘要

本發明提供用治療有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、立體異構體、構形異構體、互變異構體或組合治療個體中之癌症或固態腫瘤(例如，晚期或轉移型固態腫瘤)的方法：



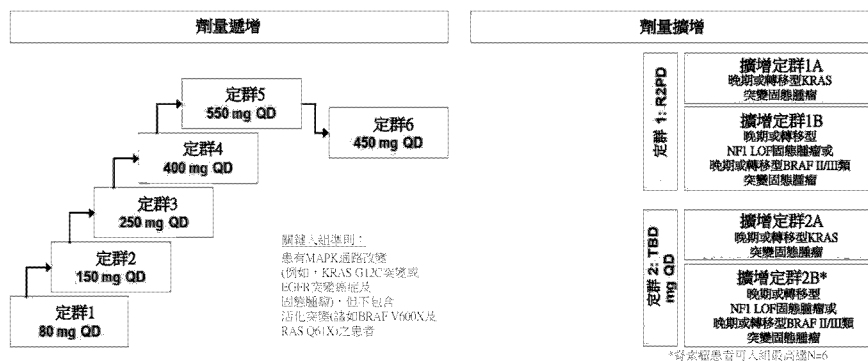
其中該個體患有 MAPK 通路中之一種或多種突變及/或 PTPN11 中之一種或多種突變。特定言之，該固態腫瘤係晚期或轉移型 KRAS 突變固態腫瘤(例如，KRAS G12C 陽性固態腫瘤)、晚期或轉移型 NF1 功能喪失型(LOF)固態腫瘤或 BRAF II/III 類突變固態腫瘤或脊索瘤。

The present disclosure provides a method of treating cancer or a solid tumor (e.g., an advanced or metastatic solid tumor) in a subject with a therapeutically effective amount of a compound of formula (I):



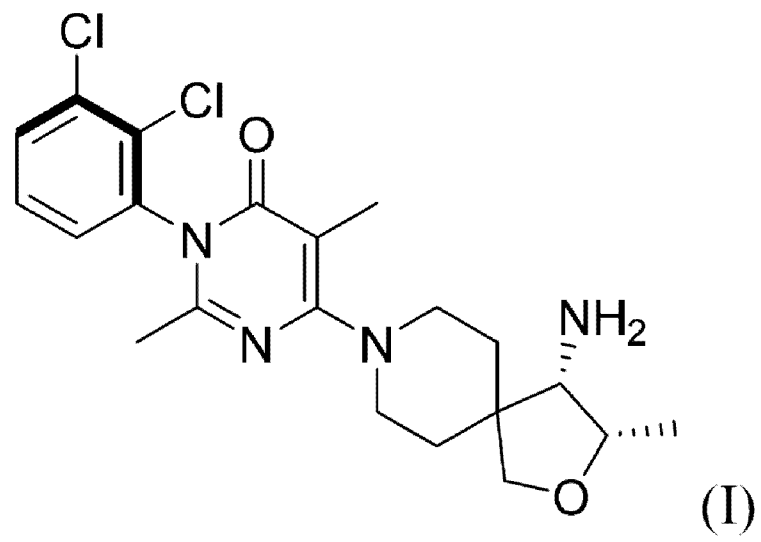
or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate, stereoisomer, conformational isomer, tautomer, or a combination thereof, where the subject has one or more mutations in the MAPK pathway and/or one or more mutations in PTPN11. In particular, the solid tumor is an advanced or metastatic KRAS mutant solid tumor (e.g., KRAS G12C-positive solid tumor); an advanced or metastatic NF1 loss-of-function (LOF) solid tumor or BRAF class II/III mutant solid tumor; or chordoma.

指定代表圖：



【圖14】

特徵化學式：



[(發明摘要)]

[(中文發明名稱)]

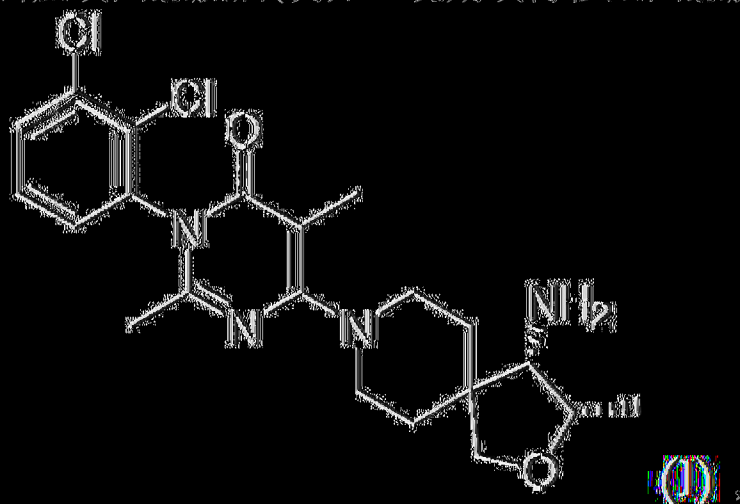
使用經取代之嘧啶-4(3H)-酮之治療方法

[(英文發明名稱)]

TREATMENT METHODS WITH SUBSTITUTED PYRIMIDIN-4(3H)-ONES

[(中文)]

本發明提供用治療有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、立體異構體、構形異構體、互變異構體或組合治療個體中之癌症或固態腫瘤(例如，晚期或轉移型固態腫瘤)的方法：

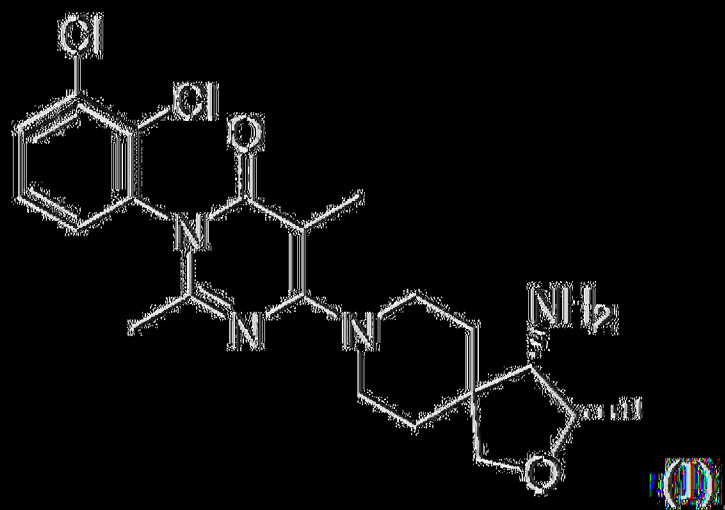


其中該個體患有MAPK通路中之一種或多種突變及/或PTPN11中之一種或多種突變。特定言之，該固態腫瘤係晚期或轉移型KRAS突變固態腫瘤(例如，KRAS G12C陽性固態腫瘤)、晚期或轉移型NF1功能喪失型(LOF)固態腫瘤或BRAF V600E類突變固態腫瘤或脊索瘤。

[(英文)]

The present disclosure provides a method of treating cancer or a solid tumor (e.g., an advanced or metastatic solid tumor) in a subject

with a therapeutically effective amount of a compound of formula (I):



or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate, stereoisomer, conformational isomer, tautomer, or a combination thereof, where the subject has one or more mutations in the MAPK pathway and/or one or more mutations in PTPN11. In particular, the solid tumor is an advanced or metastatic KRAS mutant solid tumor (e.g., KRAS G12C-positive solid tumor); an advanced or metastatic NR1 loss-of-function (LOF) solid tumor or BRAF class III/III mutant solid tumor; or chordoma.

〔替換代表圖〕

圖14

〔代表圖之符號簡單說明〕

無

〔特徵化學式〕

【發明說明書】

【中文發明名稱】

使用經取代之嘧啶-4(3H)-酮之治療方法

【英文發明名稱】

TREATMENT METHODS WITH SUBSTITUTED PYRIMIDIN-4(3H)-ONES

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 蛋白酪胺酸磷酸酶非受體11型(PTPN11，亦稱為Src同源-2磷酸酶(SHP2))係由PTPN11基因編碼之非受體蛋白酪胺酸磷酸酶。此PTP含有兩個串聯Src同源-2(SH2)結構域(其功能為磷酸-酪胺酸結合結構域)、催化結構域及C端尾部。在基礎狀態下，該蛋白質通常以非活性自抑制構形存在，其中N端SH2結構域阻斷活性位點。當受到由細胞介素介導之信號轉導及磷酸化蛋白與SH2結構域之生長因子結合之刺激時，自抑制解除，此使得該活性位點可用於PTPN11受質之去磷酸化(MG Mohl, BG Neel, Curr. Opin. Genetics Dev. 2007, 17, 23 - 30. KS Grossmann, Adv. Cancer Res. 2010, 106, 53-89。W.Q. Huang等人，Curr. Cancer Drug Targets 2014，14，567-588。C. Gordon等人，Cancer Metastasis Rev. 2008，27，179-192.)。

【0002】 多種人類疾病中已報導PTPN11中之生殖系列突變及體細胞突變，其導致催化活性之功能獲得，包含努南氏症候群(N Noonan Syndrome)及豹皮症候群(Leopard Syndrome)；以及多種癌症，諸如少年性骨髓單核球白血病、神經母細胞瘤、骨髓化生不良症候群、B細胞急性

淋巴母細胞白血病/淋巴瘤、黑色素瘤、急性骨髓性白血病及乳癌、肺癌及結腸癌(MG Mohl, BG Neel, Curr. Opin. Genetics Dev. 2007, 17, 23–30)。最近的研究證實，單一PTPN11突變能夠在小鼠中誘導努南氏症候群、JMML樣骨髓增生性疾病及急性白血病。此等突變擾亂N-SH2結構域與催化位點之間之自抑制作用，從而允許受質組成性地進入酵素之催化位點(E. Darian 等人，Proteins，2011，79，1573-1588. Z-H Yu 等人，JBC，2013，288，10472，W Qiu 等人BMC Struct. Biol. 2014，14，10)。

【0003】 PTPN11在大多數組織中廣泛表現，並透過多種信號傳導通路(包含Ras-MAPK、JAK-STAT或PI3K-AKT通路)在對細胞功能之多樣性(包含增殖、分化、細胞週期維持、上皮間質轉化(EMT)、細胞分裂活化、代謝控制、轉錄調控及細胞遷移)而言重要的多種細胞信號傳導活動中起調節作用(Tajan, M.等人Eur. J. Medical Genetics，2015，58，509-525。Prahallad, A.等人Cell Reports，2015，12，1978-1985)。

【0004】 此外，越來越多的證據證明PTPN11/SHP2與腫瘤發生期間之免疫逃逸有關，且因此SHP2抑制劑可刺激癌症患者體內之免疫反應。(Cancer Res. 2015 Feb 1;75(3):508-18. T Yokosuka T, J Exp Med. 2012, 209(6), 1201. S Amarnath Sci Transl Med. 2011, 3, 111ra120. T Okazaki, PNAS 2001, 98:24, 13866-71)。

【0005】 經取代之嘧啶-4(3H)-酮化合物係指一類對PTPN11/SHP2具有抑制活性之化合物，其如2019年8月9日申請之國際專利申請案第PCT/US2019/045903號中所揭示，並由下式表示：

尼 (osimertinib) 等)、間變性淋巴瘤激酶 (ALK)(例如克唑替尼 (crizotinib)、色瑞替尼 (ceritinib) 等) 分別用於 EGFR 突變及 ALK 突變的非小細胞肺癌 (NSCLC)，及 MEK 抑制劑 (例如曲美替尼 (trametinib)、考比替尼 (cobimetinib) 及畢尼替尼 (binimetinib)) 及 BRAF 抑制劑 (例如維羅非尼 (vemurafenib)、達拉非尼 (dabrafenib)、恩拉非尼 (encorafenib)) 用於治療 BRAF 突變黑色素瘤。此外，多種 ERK 抑制劑及 KRAS 抑制劑正處於臨床試驗中，第一種 KRAS G12C 抑制劑索托拉西布 (sotorasib) 於 2021 年獲批。然而，在臨床及非臨床研究中均觀察到對此等通路抑制劑之各者之抗性，通常由通路之其他組分 (包含 RTK) 之補償性活化或上調驅動 (Mainardi 等人 2018；Ruess 等人 2018)。

【0008】 近期研究 (包含使用式 (I) 或 (10b) 化合物之研究) 已顯示 SHP2 抑制可增強 RTK、MEK 及 KRAS 抑制劑在非臨床腫瘤模型中之活性。此等資料表明，SHP2 抑制具有抑制依賴於 RTK 活化及/或攜帶某些致癌 RAS 突變 (例如 KRAS^{G12C}) 之腫瘤 (包含其中對此等通路之治療抑制劑產生適應性抗性的腫瘤) 的生長的潛力。

【0009】 SHP2 抑制具有成為無數癌症之支柱性組合藥物的潛力。然而，仍需要有效且安全的治療劑，例如，在患有顯示 RTK 及 MAPK 通路改變之腫瘤之患者中使用單一治療劑。本發明提供此需要。

【發明內容】

【0010】 本發明提供治療癌症 (例如，固態腫瘤) 之方法。在一些實施例中，該等方法包含向有需要之個體投與由式 (I) 表示之 SHP2 抑制劑 (例如，如本文中所述之化合物 (10b))。在一些實施例中，該個體患有癌症 (諸如固態腫瘤，諸如非小細胞肺癌 (NSCLC))。在一些實施例中，該個體患

EGFR陽性非小細胞肺癌(NSCLC)，視需要在醫療常規EGFR酪胺酸激酶抑制劑(TKI)療法(諸如奧希替尼、厄洛替尼、阿法替尼、吉非替尼或達可替尼)上取得進展。在一些實施例中，該固態腫瘤係晚期或轉移型KRAS突變固態腫瘤。在一些實施例中，該固態腫瘤係晚期或轉移型BRAF II/II類突變固態腫瘤。在一些實施例中，該癌症或固態腫瘤係脊索瘤或脊索肉瘤。

【圖式簡單說明】

【0013】 圖1A至1B顯示化合物(10b)在體外酵素檢定中之代表性劑量-反應曲線。圖1A：野生型SHP2之酵素活性；及圖1B：SHP2磷酸酶結構域之酵素活性。

【0014】 圖2A至2B顯示經化合物(10b)處理之KYSE-520中之PK/PD關係及IC₅₀測定。圖2A：PK/PD關係；及圖2B：IC₅₀測定。

【0015】 圖3顯示在以25 mg/kg或100 mg/kg QD PO投與單一劑量或五個劑量化合物(10b)後4小時、16小時及24小時，小鼠中之KYSE-520異種移植腫瘤中之MPAS-plus標誌性基因的mRNA含量。

【0016】 圖4顯示單次口服劑量後於雄性NOD/SCID小鼠中之化合物(10b)暴露及NSCLC HCC827細胞株之體外pERK IC₅₀的持續時間的劑量關係。

【0017】 圖5顯示化合物(10b)在攜帶非小細胞肺癌(NSCLC)HCC827細胞株衍生之異種移植(CDX)模型之雌性BALB/c裸鼠中之單一療法抗腫瘤活性。

【0018】 圖6A至6C顯示在化合物(10b)處理後，在NCI-H358及KYSE-520細胞株中之細胞存活效應、pERK抑制及DUSP6抑制。圖6A：

3D存活率；圖6B：pERK抑制；及圖6C：DUSP6抑制。

【0019】 圖7顯示所有CDX模型中化合物(10b)之單一治療抗腫瘤活性。

【0020】 圖8顯示SHP2抑制劑化合物(10b)在患有晚期固態腫瘤之患者中之1/1B期首次人體研究的設計。擴增定群A至D包含晚期或轉移型KRAS G12C突變NSCLC (定群A)、晚期或轉移型KRAS G12C突變非NSCLC固態腫瘤(定群B)、晚期或轉移型NF1 LOF固態腫瘤(定群C)及晚期或轉移型EGFR突變NSCLC，其在醫療常規EGFR TKI療法上取得進展，但無可用護理標準或治癒性療法，包含例如晚期或轉移型抗奧希替尼NSCLC(定群D)。縮寫：BOIN=貝葉斯最優區間設計；EGFR=表皮生長因子受體；FE=食品效應；IP=試驗用產品；LOF=功能喪失；NSCLC=非小細胞肺癌；PK=藥物代謝動力學；RP2D=2期推薦劑量；TKI=酪胺酸激酶抑制劑。首先進行入組劑量遞增，然後同時並獨立入組劑量擴增及可選FE/PK附屬研究(sub-study)。審查全部資料後，可根據SRC決定調整劑量擴增及可選FE/PK附屬研究中投與之IP劑量(即RP2D)。該FE/PK研究僅可在選定中心進行。入組2個PK定群將由贊助商決定。

【0021】 圖9顯示1/1B期首次人體研究之劑量遞增。縮寫：EOT=治療結束；IP=試驗用產品；LD=最後劑量；QD=每日一次；SRC=安全審查委員會。治療期將包括依次連續28天治療週期，無藥物假期。在各治療週期中，將QD取用IP(化合物(10b))。在沒有理由中斷給藥之情況下，將在完成上一週期後立即開始新的週期。對於各劑量定群，將監測患者在第一個治療週期期間之劑量限制性毒性。

【0022】 圖10顯示1/1B期首次人體研究之劑量擴增。擴增定群A至

D包含晚期或轉移型KRAS G12C突變NSCLC(定群A)、晚期或轉移型KRAS G12C突變非NSCLC固態腫瘤(定群B)、晚期或轉移型NF1 LOF固態腫瘤(定群C)及晚期或轉移型EGFR突變NSCLC，其在醫療常規EGFR TKI療法上取得進展，但無可用護理標準或治癒性療法，包含晚期或轉移型抗奧希替尼NSCLC(定群D)。縮寫：EGFR=表皮生長因子受體；LOF=功能喪失；NSCLC=非小細胞肺癌；RP2D=2期推薦劑量；SRC=安全審查委員會；TK=酪胺酸激酶。該治療期將包括依次連續28天治療週期，無藥物假期。在各治療週期中，將QD取用IP(化合物(10b))。在沒有理由中斷給藥之情況下，將在完成上一週期後立即開始新的週期。審查全部資料後，可根據SRC決定調整劑量擴增中投與之IP劑量(即RP2D)。

【0023】圖11顯示1/1B期首次人體研究之樣本FE/PK附屬研究。縮寫：EOT=治療結束；FE=食物效應；IP=試驗用產品；LD=最後劑量；PK=藥物代謝動力學；QD=每日一次；RP2D=2期推薦劑量；SRC=安全審查委員會。該治療期將包括依次連續28天治療週期，無藥物假期。在各治療週期中，將QD取用IP(化合物(10b))。在沒有理由中斷給藥之情況下，將在完成上一週期後立即開始新的週期。審查全部資料後，可根據SRC決定調整附屬研究中投與之IP劑量(即RP2D)。該FE/PK研究僅可在選定中心進行。入組2個PK定群將由贊助商決定。FE定群之3天洗除期具有-1/+3天的窗口。

【0024】圖12A至12B顯示實例6之定群1至5中化合物(10b)之平均血漿濃度。圖12A：週期1之第1天(C1D1)；及圖12B：週期2之第1天(C2D1)。虛線表示體內 IC_{50} (1.5 μ M)及預測有效 C_{max} (5.3 μ M)。

【0025】圖13A至13E顯示實例6之定群1至5中之pERK對化合物

(10b)之抑制作用。圖13A：定群1；圖13B：定群2；圖13C：定群3；圖13D：定群4；及圖13E：定群5。虛線表示1.5 μM 之 IC_{50} 。條形表示PD (%pERK)，實心圓表示PK。

【0026】圖14顯示實例7及8中描述之1/1B期首次人體研究之設計。該研究包含包括6個定群之劑量遞增部分。入組劑量遞增部分之患者患有MAPK通路改變，諸如KRAS G12C突變或EGFR突變，限制條件為該等個體不患有活化突變，諸如BRAF V600X或RAS Q61X。該研究亦包含劑量擴增部分。劑量擴增部分之兩個定群包含患有晚期或轉移型KRAS突變固態腫瘤、晚期或轉移型NF1 LOF固態腫瘤或晚期或轉移型BRAF II/III類突變固態腫瘤之患者。劑量擴增部分之定群1將識別RP2D，而劑量擴增部分之定群2將使用單一劑量(量待定)。縮寫：LOF=功能喪失；RP2D=2期推薦劑量；及SRC=安全審查委員會。治療期將包括連續的28天治療週期，沒有藥物假期。在每個治療週期中，將QD口服化合物(10b)。在沒有理由中斷給藥的情況下，將在完成上一個週期後立即開始新的週期。審查全部資料後，可根據SRC決定調整劑量擴增中投與之化合物(10b)劑量(即RP2D)。

【實施方式】

相關申請案之交叉引用

【0027】本申請案主張2021年10月6日申請之美國臨時申請案第63/252,970號及2022年4月13日申請之美國臨時申請案第63/330,529號之優先權，出於所有目的，該等案件各以全文引用的方式併入本文中。

I. 綜述

【0028】本發明提供用治療有效量之式(I)化合物，特別是化合物

(10b)治療個體中之癌症或固態腫瘤(例如，晚期或轉移型固態腫瘤)的方法。該個體可患有MAPK通路中之一種或多種突變。MAPK通路中之一種或多種突變可不包含活化突變，諸如BRAF V600X突變、PTPN11突變及/或RAS Q61X突變。該固態腫瘤可為晚期或轉移型KRAS突變固態腫瘤(例如，KRAS G12C陽性非小細胞肺癌(NSCLC)或除NSCLC外之晚期或轉移型KRAS G12C陽性固態腫瘤)；晚期或轉移型NF1功能喪失型(LOF)固態腫瘤或BRAF II/III類突變固態腫瘤；或晚期或轉移型EGFR陽性NSCLC，諸如EGFR突變NSCLC，其在醫療常規EGFR酪胺酸激酶抑制劑(TKI)療法中取得進展，或可沒有可用護理標準或治癒性療法，諸如晚期或轉移型抗奧希替尼NSCLC。癌症或腫瘤亦可為肉瘤，諸如脊索瘤。

II. 定義

【0029】 如本文中所用，以下術語具有所指定之含義。

【0030】 「包括(Comprise)」、「包含(include)」及「具有(have)」及其衍生詞在本文中作為綜合性、開放性術語互換使用。例如，「包括(Comprising)」、「包含(including)」或「具有(having)」之使用意謂任何包括、具有或包含之元素均非由含有該動詞之從句之主語所涵蓋的唯一元素。

【0031】 當揭示值之範圍及使用表示法「從 n_1 ...至 n_2 」或「介於 n_1 ...與 n_2 之間」時，其中 n_1 及 n_2 係數字，則除非另有說明，否則此表示法意指包含數字本身及其之間的範圍。此範圍可為介於及包括端值之間之整數或連續的。舉例言之，範圍「從1 mg至3 mg(毫克)」，其意指包含1 mg、3 mg以及介於兩者之間之任何值至任何數量的有效數字(例如，1.255 mg、2.1 mg、2.9999 mg等)。

【0032】「鹽」係指本發明之化合物之酸或鹼鹽。醫藥上可接受之酸加成鹽之說明性實例係無機酸(鹽酸、氫溴酸、磷酸及諸如此類)鹽及有機酸(乙酸、丙酸、麩胺酸、檸檬酸及諸如此類)鹽。醫藥上可接受之鹼加成鹽之實例包含鈉、鉀、鈣、銨、有機胺基或鎂鹽，或類似鹽。據瞭解，該等醫藥上可接受之鹽係無毒的。有關合適的醫藥上可接受之鹽的另外資訊可在Remington's Pharmaceutical Sciences，第17版，Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985中找到，其以引用的方式併入本文中。

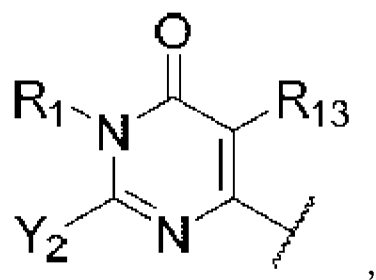
【0033】「溶劑合物」係指本文中提供之化合物或其鹽，其進一步包含藉由共價分子間力結合之化學計量或非化學計量之溶劑。

【0034】「水合物」係指與水分子錯合之化合物。本發明之化合物可與 $\frac{1}{2}$ 水分子或1至10個水分子錯合。

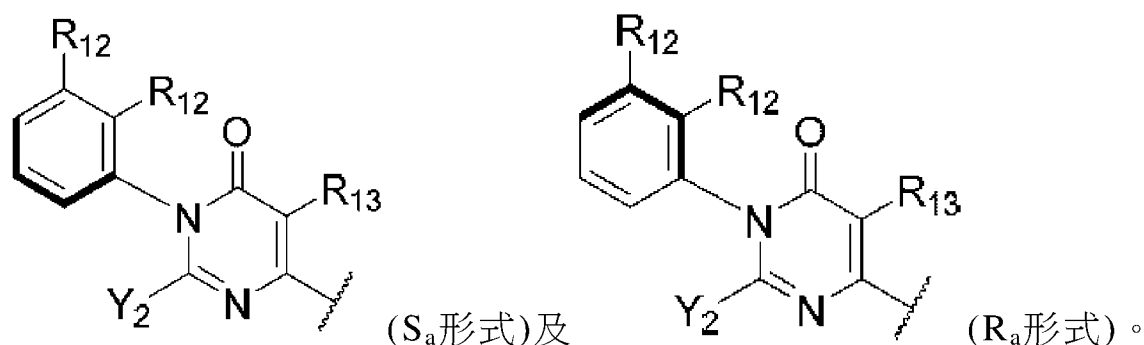
【0035】不對稱中心存在於本文所揭示之化合物中。此等中心由符號「R」或「S」標識，其取決於手性碳原子周圍取代基之構型。應瞭解，本發明涵蓋所有立體化學異構形式，包含非鏡像異構體、鏡像異構體及差向異構體形式，以及d-異構體及l-異構體及其混合物。化合物之個別立體異構體可由含有手性中心之市售起始材料合成，或藉由製備鏡像異構產物之混合物且接著分離諸如轉化為非鏡像異構體之混合物，然後分離或再結晶、層析技術、在手性層析柱上直接分離鏡像異構體或任何其他適當方法來製備。特定立體化學之起始化合物係市售的，或可藉由各種技術製造及拆分。此外，化合物可以互變異構體的形式存在，所有互變異構體均由本發明提供。此外，本文中揭示之化合物可以非溶劑合及溶劑合形式存在於藥學上可接受之溶劑諸如水、乙醇及諸如此類。一般而言，溶劑合形式視為等同於非溶劑合形式。

【0036】本文中單獨或組合使用之「互變異構體」係指兩種或多種快速相互轉化的異構體中之一者。一般而言，此相互轉化足夠快，因此在沒有另一個互變異構體之情況下，個別互變異構體不分離。互變異構體量之比例可取決於溶劑組成、離子強度及pH值以及其他溶液參數。互變異構體在特定溶液中與在該溶液之生物分子結合位點之微環境中之量的比率可不同。互變異構體之實例包含酮/烯醇、烯胺/亞胺及內醯胺/內醯亞胺互變異構體。互變異構體之另外實例亦包含2-羥基吡啶/2(1H)-吡啶酮及2-胺基吡啶/2(1H)-亞胺基吡啶酮互變異構體。

【0037】構形異構體存在於本文中揭示之化合物中。當R₁在下式中係芳基或雜芳基時：



芳基或雜芳基可以相對於嘓啶酮部分不同的構形定向，如由以下表示：



此等形式由符號「S_a」或「R_a」表示，其取決於芳基或雜芳基相對於嘓啶酮部分之構形。「S_a」及「R_a」形式之實例可在國際專利申請案第PCT/US2019/045903號之實例1至20中找到，該案出於所有目的以全文併

入本文中。式(10b)之化合物基本上呈「R_a」形式。

【0038】 「醫藥上可接受之」係指彼等適用於與患者組織接觸而沒有過量毒性、刺激及過敏反應，與合理的益處/風險比相稱，且有效用於其所計劃的用途的化合物(鹽、水合物、溶劑合物、立體異構體、構形異構體、互變異構體等)。本文中揭示之化合物可以醫藥上可接受之鹽的形式存在，如本文所定義及描述的。

【0039】 「PTPN11抑制劑」在本文中用於指代一種化合物，其展現相對於PTPN11活性不超過約100微莫耳(μM)且更典型地不超過約50 μM 之 IC_{50} ，如國際專利申請案第PCT/US2019/045903號中一般描述的PTPN11檢定中所測量(例如，實例21之重組人類PTPN11蛋白之酵素活性)或實例1之重組人類SHP2蛋白之酵素活性。「 IC_{50} 」係將酵素(例如PTPN11)之活性降低至半數最高程度的抑制劑的濃度。在某些實施例中，PCT/US2019/045903中揭示之化合物展現抑制PTPN11不超過約10 μM 之 IC_{50} ；在進一步實施例中，化合物展現抑制PTPN11不超過約1 μM 之 IC_{50} ；在其他實施例中，化合物展現抑制PTPN11不超過約200 nM之 IC_{50} ；在其他實施例中，化合物展現抑制PTPN11不超過約100 nM之 IC_{50} ；且在其他實施例中化合物展現抑制PTPN11不超過約50 nM之 IC_{50} ，如在本文中描述之PTPN11檢定中所測量的那樣。在某些實施例中，式(I)或(10b)化合物展現抑制PTPN11不超過50 nM之 IC_{50} (例如PTPN11-E76K突變酵素)。

【0040】 本文中所用術語「組合物」意指涵蓋包括特定量之特定成分之產品以及自特定量之該等特定組分之組合直接或間接獲得之任何產品。「醫藥上可接受之」意指載劑、稀釋劑或賦形劑必須與調配物之其他

成分相容且對其接受者無害。

【0041】「醫藥上可接受之賦形劑」係指一種有助於向個體投與活性劑並由個體吸收的物質。在本發明中有用的醫藥賦形劑包括但不限於黏著劑、填充劑、助滑劑、崩解劑、界面活性劑、潤滑劑、包衣、甜味劑、調味劑及色素。熟習此項技術者將知曉，其他醫藥賦形劑在本發明中係有用的。

【0042】「錠劑」係指有及沒有包衣之固體醫藥調配物。術語「錠劑」亦是指具有一層、兩層、三層或甚至更多層之錠劑，其中前述各類型之錠劑可有或沒有一層或多層包衣。在一些實施例中，本發明之錠劑可藉由滾壓或此項技術中已知之其他合適方式製備。術語「錠劑」亦包括迷你錠劑、融化錠劑、可咀嚼錠劑、發泡錠劑及口服崩解錠劑。錠劑包含式(I)或(10b)化合物及一種或多種醫藥賦形劑(例如，填充劑、黏著劑、助滑劑、崩解劑、界面活性劑、黏著劑、潤滑劑及諸如此類)。視需要，亦可包含包衣劑。為計算錠劑調配物之重量百分比，包衣劑之量不包含在計算結果中。即本文中報告之重量百分比係非包衣錠劑的。

【0043】「投與」係指藉由諸如口服給藥向個體治療性供應化合物或其形式。

【0044】「患者」或「個體」係指患有或易患可藉由投與本文中提供之醫藥組合物來治療之疾病或病症的活生物體。非限制性實例包含人類、非人類靈長類動物(例如，猴子)、山羊、豬、綿羊、乳牛、鹿、馬、牛、大鼠、小鼠、兔、倉鼠、豚鼠、貓、狗及其他非哺乳動物。在一些實施例中，該個體係人類。在一些實施例中，個體係成人(例如，至少18歲)。

【0045】 「治療有效量」係指適用於治療或改善所識別之疾病或病症，或用於展現可偵測的治療或抑制作用之化合物或醫藥組合物的量。精確量將取決於治療之目的，且可由臨床醫生、藥劑師及諸如此類確定(參見例如Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms* (第1至3卷, 1992) ; Lloyd, *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding* (1999) ; Pickar, *Dosage Calculations* (1999) ; 及 Remington: *The Science and Practice of Pharmacy* , 第20版, 2003 , Gennaro , Ed., Lippincott, Williams & Wilkins) 。

【0046】 「治療(Treat/treating/treatment)」係指在治療或改善損傷、病理或病症方面成功的任何跡象，包含任何客觀或主觀參數，諸如消滅、緩解、減輕症狀或使患者更容易忍受損傷、病理或病症；退化或衰退之速率延緩；使退化之終點不那麼令人虛弱；改善患者之身體或心理健康。治療或改善症狀可基於客觀或主觀參數；包含身體檢查、檢定(例如，個體流體之分析，諸如血液、血漿或尿液)、影像分析、神經精神檢查及/或精神評估。

【0047】 「約」係指包括指定值在內之值的範圍，一般技術人員將合理地認為其與指定值相似。在一些實施例中，術語「約」意謂在使用此項技術中一般可接受的測量之標準偏差範圍內。在一些實施例中，約意謂範圍擴增至指定值之 $\pm 10\%$ 。在一些實施例中，約意謂指定值。

【0048】 除非另有特別指定，否則式(I)或(10b)化合物在例如錠劑調配物中的含量係基於式(I)或(10b)化合物在無鹽及無水之基礎上之標準化重量計算的。即式(I)或(10b)化合物中之鹽及/或水含量不包含在計算結果內。

【0049】 本文中使用之「KRAS G12C抑制劑」係指藉由選擇性地改性G12C突變KRAS中之突變半胱胺酸12來靶向、減少或抑制KRAS (Kirsten大鼠肉瘤2病毒致癌基因同系物)之合成或生物活性的化合物。KRAS G12C抑制劑可至少部分地抑制KRAS G12C激酶。KRAS G12C抑制劑可為選擇性KRAS G12C抑制劑(例如，對具有G12C突變之KRAS的選擇性高於具有另一種突變(諸如G12D突變)之KRAS)。在彼等情況下，該選擇性KRAS G12C抑制劑可對KRAS G12C具有高效力，同時對其他KRAS突變具有低親和性。KRAS G12C抑制劑可為共價抑制劑(例如，可共價改性半胱胺酸12)。KRAS G12C抑制劑可為一種非共價抑制劑。KRAS G12C抑制劑可與KRAS的非活性(「GDP」)形式結合。KRAS G12C抑制劑可與KRAS的活性(「GTP」)形式結合。KRAS G12C抑制劑可與KRAS的非活性(「GDP」)及活性(「GTP」)形式結合。KRAS G12C抑制劑之實例包含索托拉西布 (AMG 510)、阿達格拉西布 (adagrasib)(MRTX-849)、MRTX1257、ARS-853、ARS-1620、JNJ-74699157 (ARS-3248)、JDQ443、GDC-6036、JAB-21822、BI 1823911、MK-1084、LY3537982及LY3499446。

【0050】 「KRAS陽性癌症」係指KRAS基因重排、突變或擴增之癌症。「KRAS G12C陽性癌症」係指KRAS G12C基因重排，突變或擴增之癌症。

【0051】 「抗KRAS抑制劑之癌症」及/或「抗KRAS抑制劑之癌症，即KRAS陽性癌症」係指對用先前KRAS抑制劑治療不產生有利反應，或替代地在對KRAS抑制劑產生有利反應後反復或復發之癌症或腫瘤。「抗KRAS G12C抑制劑之癌症」及/或「抗KRAS G12C抑制劑之癌

症，即KRAS G12C陽性癌症」係指對用先前KRAS G12C抑制劑治療不產生有利反應，或替代地在對KRAS G12C抑制劑產生有利反應後反復或復發之癌症或腫瘤。

【0052】 「神經纖維瘤病1型腫瘤表現，例如抗MEK抑制劑之神經纖維瘤」或「抗MEK抑制劑之NF1腫瘤」係指對用先前MEK抑制劑治療不產生有利反應，或替代地在對MEK抑制劑產生有利反應後反復或復發之NF1。

【0053】 本文中使用之「EGFR抑制劑」係指一種靶向、減輕或抑制表皮生長因子受體(EGFR)之合成或生物活性的化合物。EGFR抑制劑可至少部分地抑制EGFR激酶。EGFR抑制劑可為一種選擇性EGFR抑制劑。在彼等情況下，該選擇性EGFR抑制劑可對EGFR具有高效力，且對其他相關激酶具有低親和性。EGFR抑制劑之實例包含：厄洛替尼、西妥昔單抗(cetuximab)、帕尼單抗(panitumumab)、凡德他尼(vandetanib)、阿法替尼、吉非替尼、奧希替尼、萊西單抗(necitumumab)、布加替尼(brigatinib)、來那替尼(neratinib)、達可替尼、埃萬妥單抗(amivantamab, JNJ-61186372)、莫博替尼(mobocertinib, TAK-788)、BLU-945、瓦尼替尼(varlitinib)、塔洛西替尼(tarloxitinib)、波齊替尼(pozotinib)及拉帕替尼(lapatinib)。

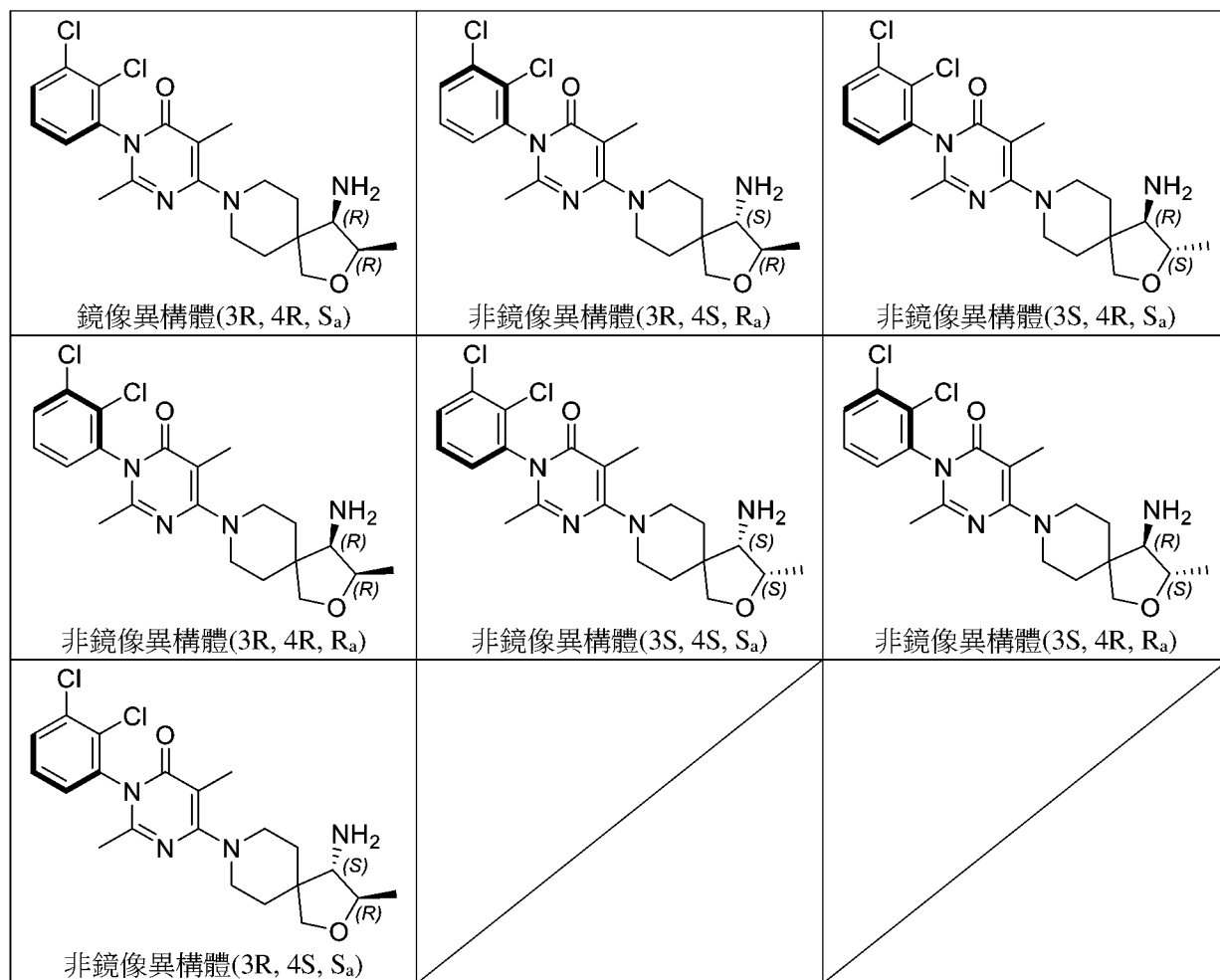
【0054】 「EGFR陽性癌症」係指EGFR基因重排，突變或擴增之癌症。

【0055】 「抗EGFR抑制劑之癌症」及「抗EGFR抑制劑之癌症，即EGFR陽性癌症」係指對用先前EGFR抑制劑治療不產生有利反應，或替代地在對EGFR抑制劑產生有利反應後反復或復發之癌症或腫瘤。

其名稱為6-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)-3-(R_a)-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基嘓啶-4(3H)-酮。

【0065】 在一些實施例中，式(I)或(10b)化合物係呈中性形式。

【0066】 在一些實施例中，式(I)化合物包含一種或多種分別由下式表示之式(10b)化合物之相應鏡像異構體、非鏡像異構體及/或構形異構體：



【0067】 在一些實施例中，經手性高效液相層析法(HPLC)測定，式(10b)化合物具有至少約95面積%之純度。在一些實施例中，經手性高效液相層析法(HPLC)測定，式(10b)化合物具有從約95面積%至約99面積%，從約96面積%至約99面積%，從約97面積%至約99面積%或從約98面積%至約99面積%的純度。在一些實施例中，式(10b)化合物具有從約98

面積%至約99面積%的純度。

【0068】 在一些實施例中，式(I)化合物包含一種或多種由上式表示之式(10b)化合物之相應鏡像異構體、非鏡像異構體及/或構形異構體；且一種或多種異構體的總面積不超過經手性高效液相色譜(HPLC)測定的約5面積%。

【0069】 在一些實施例中，存在於式(I)化合物中之式(10b)化合物之相應鏡像異構體、非鏡像異構體及/或構形異構體符合以下接受準則：鏡像異構體(3R, 4R, S_a) ≤ 0.5面積%；非鏡像異構體(3R, 4S, R_a) ≤ 1.2面積%；非鏡像異構體(3S, 4R, S_a) ≤ 0.5面積%；非鏡像異構體(3R, 4R, R_a) ≤ 0.5面積%；非鏡像異構體(3S, 4S, S_a) ≤ 0.5面積%；非鏡像異構體(3S, 4R, R_a) ≤ 0.5面積%及非鏡像異構體(3R, 4S, S_a) ≤ 0.5面積%，其各經手性高效液相層析法(HPLC)測定。在一些實施例中，式(10b)化合物具有至少95面積%之純度，其中鏡像異構體(3R, 4R, S_a) < 0.5面積%；非鏡像異構體(3R, 4S, R_a) < 1.2面積%；非鏡像異構體(3S, 4R, S_a) < 0.5面積%；非鏡像異構體(3R, 4R, R_a) < 0.5面積%；非鏡像異構體(3S, 4S, S_a) < 0.5面積%；非鏡像異構體(3S, 4R, R_a) < 0.5面積%及非鏡像異構體(3R, 4S, S_a) < 0.5面積%，其各經手性高效液相層析法(HPLC)測定。在一些實施例中，式(10b)化合物具有從約95面積%至約99面積%，從約96面積%至約99面積%，從約97面積%至約99面積%或從約98面積%至約99面積%的純度，其中鏡像異構體(3R, 4R, S_a) < 0.5面積%；非鏡像異構體(3R, 4S, R_a) < 1.2面積%；非鏡像異構體(3S, 4R, S_a) < 0.5面積%；非鏡像異構體(3R, 4R, R_a) < 0.5面積%；非鏡像異構體(3S, 4S, S_a) < 0.5面積%；非鏡像異構體(3S, 4R, R_a) < 0.5面積%及非鏡像異構體(3R, 4S, S_a) <

0.5面積%，其各經手性高效液相層析法(HPLC)測定。在一些實施例中，式(10b)化合物具有從約98面積%至約99面積%的純度，其中鏡像異構體(3R, 4R, S_a)未偵測到；非鏡像異構體(3R, 4S, R_a)為約0.86面積%；非鏡像異構體(3S, 4R, S_a)未偵測到；非鏡像異構體(3R, 4R, R_a)為約0.07面積%；非鏡像異構體(3S, 4S, S_a)未偵測到；非鏡像異構體(3S, 4R, R_a)未偵測到及非鏡像異構體(3R, 4S, S_a)未偵測到，其各經手性高效液相層析法(HPLC)測定。

【0070】 在一些實施例中，式(I)、(Ia)及(10b)中任一式之化合物係呈溶劑合物及/或水合物形式。

III-2：個體

【0071】 在一些實施例中，該個體係人類。在一些實施例中，個體處於開業醫生(諸如醫師)之照顧下。在一些實施例中，個體已被診斷患有癌症(例如，如本文中所述)。在一些實施例中，個體患有包含固態腫瘤之癌症。

【0072】 該個體可患有藉由使用適當臨床驗證及/或FDA批准測試之分子診斷評估之晚期(例如，原發性或復發性)或轉移型癌症或固態腫瘤伴有MAPK通路改變(例如，不包含BRAF V600X突變之MAPK通路改變)，且沒有可用的醫療常規或治癒性療法。

【0073】 在一些實施例中，該個體患有RAS蛋白(例如，KRAS、NRAS或HRAS)突變。在一些實施例中，該個體患有Q61X突變以外之RAS蛋白突變。在一些實施例中，該個體患有KRAS Q61X突變以外之KRAS突變(例如，該個體患有以KRAS Q61X以外之KRAS突變為特徵的癌症)。在一些實施例中，KRAS蛋白包括G12C、G12D、G12S、G12V、

G12R、G12A、G13D、G13A、G13C、G13R、G13S及/或G13V突變(例如，該個體患有以KRAS中之G12C、G12D、G12S、G12V、G12R、G12A、G13D、G13A、G13C、G13R、G13S及/或G13V突變為特徵的癌症)。在一些實施例中，該個體患有包含KRAS G12C突變的KRAS突變。在一些實施例中，該個體患有包含KRAS G12A突變、KRAS G12D突變、KRAS G12F突變、KRAS G12I突變、KRAS G12L突變、KRAS G12R突變、KRAS G12S突變、KRAS G12V突變、KRAS G12Y突變、KRAS G13D突變或其組合的KRAS突變(例如，該個體患有以包含KRAS G12C突變、KRAS G12A突變、KRAS G12D突變、KRAS G12F突變、KRAS G12I突變、KRAS G12L突變、KRAS G12R突變、KRAS G12S突變、KRAS G12V突變、KRAS G12Y突變、KRAS G13D突變或其組合之KRAS突變為特徵的癌症)。

【0074】 在一些實施例中，該個體患有MAPK通路中之一種或多種突變，限制條件為MAPK通路中之一種或多種突變不是包括V600X突變之BRAF突變。在一些實施例中，該個體患有MAPK通路中之一種或多種突變，該等突變係選自由以下中之一種或多種突變所組成之群：NRAS、HRAS、CRAF、BRAF、NRAF、MAPK/ERK、MAPK/MEK、NF1、IGFR、PDGFR、VEGFR、FGFR、CCKR、NGFR、EphR、AXLR、KEAP-1、TIE受體、RYK受體、DDR受體、RET受體、ROS受體、LTK受體、ROR受體及MuSK受體。在一些實施例中，該個體患有NRAS突變。在一些實施例中，該個體患有HRAS突變。在一些實施例中，該個體患有CRAF突變。在一些實施例中，該個體患有BRAF突變(除V600X突變以外)。在一些實施例中，該個體患有NRAF突變。在一些實施例中，該

個體患有MAPK/ERK突變。在一些實施例中，該個體患有MAPKK/MEK突變。在一些實施例中，該個體患有NF1突變。在一些實施例中，該個體患有IGFR突變。在一些實施例中，該個體患有PDGFR突變。在一些實施例中，該個體患有VEGFR突變。在一些實施例中，該個體患有FGFR突變。在一些實施例中，該個體患有CCKR突變。在一些實施例中，該個體患有NGFR突變。在一些實施例中，該個體患有EphR突變。在一些實施例中，該個體患有AXLR突變。在一些實施例中，該個體患有KEAP-1受體突變。在一些實施例中，該個體患有TIE受體突變。在一些實施例中，該個體患有RYK受體突變。在一些實施例中，該個體患有DDR受體突變。在一些實施例中，該個體患有RET受體突變。在一些實施例中，該個體患有ROS受體突變。在一些實施例中，該個體患有LTK受體突變。在一些實施例中，該個體患有ROR受體突變。在一些實施例中，該個體患有MuSK受體突變。

【0075】 在一些實施例中，該個體患有BRAF突變(除V600X突變以外)。在一些實施例中，該個體患有BRAF II類突變。在一些實施例中，該個體患有BRAF III類突變。

【0076】 在一些實施例中，該個體患有EGFR突變。在一些實施例中，個體患有包含EGFR外顯子19缺失、外顯子20插入、L858X突變、T790X突變、C797X突變、G719X突變、L861X突變、S768X突變、E709X突變或其任何組合的EGFR突變。在一些實施例中，個體患有包含EGFR外顯子19缺失及/或外顯子20插入的EGFR突變。在一些實施例中，個體患有EGFR外顯子19缺失。在一些實施例中，個體患有EGFR外顯子20插入。

【0077】 在一些實施例中，該個體患有*PTPN11*突變。在一些實施例中，該個體患有包含E76K突變之*PTPN11*突變。在一些實施例中，該個體不患有*PTPN11*突變。在一些實施例中，該個體不患有*PTPN11*中之E76K突變。

【0078】 在一些實施例中，該個體患有根據固態腫瘤之反應評估準則(RECIST)之可測量的疾病。在一些實施例中，根據RECIST，用式(I)或(10b)化合物治療個體將導致疾病狀態發生可測量變化。

【0079】 在一些實施例中，該個體具有適當的器官功能，包含如下定義及描述之適當的血液學、腎臟、肝臟及凝血功能：

血液學

- 絕對嗜中性白血球計數(ANC) $\geq 1,500/\text{mcL}$ ；
- 血小板 $\geq 100,000/\text{mcL}$ ；及
- 血紅蛋白 $\geq 9 \text{ g/dL}$ ，不輸血 > 2週或紅血球生成刺激劑(例如，Epo，Procrit) > 6週。

腎臟

- 估算腎小球濾過率 $\geq 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ (由慢性腎病流行病學合作公式計算)

肝臟

- 血清總膽紅素 $< 2.0 \times$ 機構正常值上限(ULN)或 $< 3.0 \times$ 機構ULN，若該個體經調查人員證實診斷為捷倍耳氏症候群(Gilbert syndrome)或溶血性貧血；及
- 在肝轉移癌之存在下，天門冬胺酸轉胺酶/血清麩胺酸-草醯乙酸轉胺酶(AST/SGOT)及/或丙胺酸轉胺酶/血清麩胺酸-丙酮酸轉胺酶

(ALT/SGPT) $\leq 2.5 \times \text{ULN}$ 或 $\leq 5 \times \text{ULN}$ 。

凝血

- 國際標準化比值(INR)或凝血酶原時間(PT) $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ ，除非患者正在接受抗凝治療，且只要PT或活化部分凝血激酶時間(aPTT)在抗凝血劑預期用途之治療範圍內；及

- 活化部分凝血激酶時間(aPTT) $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ ，除非患者正在接受抗凝治療，且只要PT或aPTT在抗凝血劑預期用途之治療範圍內。

【0080】 在一些實施例中，在投與式(I)或(10b)化合物之前，該個體沒有接受任何化學療法或其他研究性治療(諸如激素(包含皮質類固醇)、生物或靶向藥劑治療) ≥ 3 週；或個體處於激素(包含皮質類固醇)、生物或靶向藥劑之至少5個半衰期內，以治療開始時間較長者為準。

【0081】 在一些實施例中，在投與式(I)或(10b)化合物之前，該個體先前未用包括化學療法、激素療法、免疫療法或生物療法、靶向療法、或其組合之癌症療法進行治療。

【0082】 在一些實施例中，用式(I)或(10b)化合物治療已經接受或正接受包含化學療法、激素療法、免疫療法或生物療法、靶向療法或其組合之癌症療法之個體，若該個體停止此癌症療法(例如，化學療法、激素療法、免疫療法或生物療法、靶向療法或其組合)至少約三週(諸如至少約四週)或五(5)個用於該癌症療法之藥物的半衰期，以使用式(I)或(10b)化合物開始治療前之較長者為準。

【0083】 在一些實施例中，該個體不患有PTPN11(SHP2)、MEK或RAS(例如，NRAS、HRAS、KRAS；諸如Q61X突變)中之一種或多種另外活化突變。

【0084】 在一些實施例中，該個體不患有正在發展或需要積極治療之另外惡性腫瘤，其中該另外惡性腫瘤包含皮膚基底細胞癌、接受潛在治療性療法之皮膚鱗狀細胞癌或原位宮頸癌。在一些實施例中，該個體在過去3年內未發生已發展或需要積極治療之另外惡性腫瘤，其中該另外惡性腫瘤不是非黑色素瘤皮膚癌、表淺性尿路上皮癌、原位宮頸癌或任何其他經治療性治療之惡性腫瘤，其在研究過程中預計不需要復發性治療。

【0085】 在一些實施例中，該個體不患有原發性中樞神經系統(CNS)腫瘤、活動性CNS轉移及/或癌性腦膜炎。在一些實施例中，該個體不患有原發性中樞神經系統(CNS)腫瘤。在一些實施例中，該個體不患有活動性CNS轉移，及/或癌性腦膜炎。

【0086】 在一些實施例中，用式(I)或(10b)化合物治療患有腦轉移之個體，若i)腦轉移係穩定的(在投與式(I)或(10b)化合物前至少四週，影像無發展證據，且任何神經系統症狀已恢復至基線)；ii)該個體無新穎或增大腦轉移之證據；及iii)該個體在投與式(I)或(10b)化合物前至少7天沒有使用類固醇及/或抗癲癇藥物，限制條件為該個體不患有癌性腦膜炎。

【0087】 在一些實施例中，該個體先前未用SHP2抑制劑(例如，TNO-155、RMC-4630、RLY-1971、JAB-3068、JAB-3312、PF-07284892或ERAS601)治療。在一些實施例中，該個體先前未用式(I)或(10b)化合物治療。在一些實施例中，該個體先前用SHP2抑制劑治療。在一些實施例中，該個體先前用式(I)或(10b)化合物治療。

【0088】 在一些實施例中，在投與式(I)或(10b)化合物之前，該個體先前未取用或正在取用一種或多種強或中度CYP3A4誘導劑或抑制劑及/或P-gp誘導劑或抑制劑(包含草藥補充品)(例如，附錄3)。在一些實施例

中，在投與式(I)或(10b)化合物之前，該個體在伴隨藥物之14天或5個半衰期(以較長者為準)內未取用一種或多種強或中度誘導劑、或細胞色素P450 (CYP) 3A4之抑制劑或P-醣蛋白(P-gp)誘導劑(包含草藥補充品或含有葡萄柚汁、楊桃或塞維利亞橙的食品)。

【0089】 在一些實施例中，用式(I)或(10b)化合物治療已取用或正在取用一種或多種強或中度CYP3A4誘導劑或抑制劑及/或P-gp誘導劑或抑制劑(包含草藥補充品)(例如，附錄3)之個體，若該個體在開始用式(I)或(10b)化合物治療前及在式(I)或(10b)化合物的治療期間停止此治療至少約五(5)個半衰期。

【0090】 在一些實施例中，在投與式(I)或(10b)化合物前，該個體先前未取用或沒有正在取用P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、MATE1及/或MATE2-K載體蛋白之已知受質的藥物。

【0091】 在一些實施例中，用式(I)或(10b)化合物治療已取用或正在取用P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、MATE1及/或MATE2-K載體蛋白之已知受質的藥物的個體，若該個體在開始用式(I)或(10b)化合物治療前及在式(I)或(10b)化合物的治療期間停止此治療。

【0092】 對可受益於用式(I)或(10b)化合物治療之個體(諸如參加1/1B期首次人體研究之個體)之進一步納入及排除準則描述於實例7中。

【0093】 在一些實施例中，個體符合實例7中所述之1)至10)的所有納入準則。在一些實施例中，個體符合實例7中所述之1)至10)的所有納入標準，限制條件為該個體不符合實例7中所述之1)至22)的排除準則中的任何一項。

III-3：癌症/固態腫瘤

【0094】 在一些實施例中，該癌症係選自：胰臟癌；結腸癌；直腸癌；大腸直腸癌；乳癌；卵巢癌；子宮內膜癌；肺癌；前列腺癌；口腔及咽(唇、舌、嘴、喉、咽)、食道、胃、小腸、大腸、肝臟及膽道、骨頭、結締組織、皮膚、子宮頸、子宮、子宮內膜癌、睪丸、膀胱、腎臟及其他泌尿組織之癌症，包含腎細胞癌(RCC)；眼睛、大腦、脊髓及中樞及周邊神經系統之其他組件以及相關結構(諸如腦膜)之癌症；甲狀腺及其他內分泌腺之癌症；霍奇金氏病(Hodgkin's disease)；非霍奇金淋巴瘤；多發性骨髓瘤；及包含白血病(慢性淋巴球性白血病(CLL)、急性淋巴球性白血病(ALL)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性骨髓性白血病(AML)之造血性惡性腫瘤及包含淋巴球性、顆粒球性及單核細胞淋巴瘤之淋巴瘤。在一些實施例中，該癌症係選自腺癌、血管肉瘤、星形細胞瘤、聽神經瘤、間變性星形細胞瘤、基底細胞癌、神經膠母細胞瘤、軟骨肉瘤、絨毛膜癌、脊索瘤、顱咽管瘤、皮膚黑色素瘤、囊腺癌、內皮肉瘤、胚胎性癌、室管膜瘤、尤恩氏腫瘤(Ewing's tumor)、上皮癌、纖維肉瘤、胃癌、泌尿生殖道癌、多形性神經膠母細胞瘤、頭頸癌、血管母細胞瘤、肝細胞癌、肝癌、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、大細胞癌、平滑肌肉瘤、白血病、脂肪肉瘤、淋巴系統癌、淋巴瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管內皮瘤、甲狀腺髓質癌、神經管胚細胞瘤、腦膜瘤間皮瘤、骨髓瘤、黏液肉瘤神經母細胞瘤、神經纖維肉瘤、寡樹突神經膠質瘤、骨性肉瘤、上皮性卵巢癌、乳突癌、乳頭狀腺癌、副神經節瘤、副甲狀腺腫瘤、嗜鉻細胞瘤、松果腺瘤、漿細胞瘤、視網膜母細胞瘤、橫紋肌肉瘤、皮脂腺癌、精原細胞瘤、皮膚癌、黑色素瘤、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、鱗狀細胞癌、汗腺癌、滑膜瘤、甲狀腺癌、葡萄膜黑色素瘤及威爾姆氏腫瘤(Wilm's tumor)。在一些實施

例中，該癌症係選自乳癌、肺癌(例如，非小細胞肺癌)、子宮內膜癌、食道癌、卵巢癌、大腸直腸癌、胃癌、鱗狀細胞癌、前列腺癌及胰臟癌。

【0095】 該癌症可藉由固態腫瘤或液體腫瘤表徵。在一些實施例中，該癌症包含固態腫瘤。

【0096】 該癌症或固態腫瘤可為對PTPN11抑制劑之治療有反應的任何癌症或固態腫瘤。在一些實施例中，該癌症或固態腫瘤係具有MAPK通路中重排、突變或擴增之一個或多個基因的腫瘤。在一些實施例中，該癌症或固態腫瘤係具有MAPK通路中重排、突變或擴增之一個或多個基因的腫瘤，限制條件為該腫瘤不是由包含V600X突變之BRAF突變引起的。在一些實施例中，該固態腫瘤係肺癌，諸如晚期或轉移型非小細胞肺癌(NSCLC)。在一些實施例中，該固態腫瘤係脊索瘤(亦稱為脊索肉瘤)。

【0097】 在一些實施例中，該癌症或固態腫瘤係以RAS蛋白(例如，KRAS、NRAS或HRAS)突變為特徵之腫瘤。在一些實施例中，該癌症或固態腫瘤係以RAS蛋白突變而不是Q61X突變為特徵。在一些實施例中，該癌症或固態腫瘤係藉由KRAS突變表徵。在一些實施例中，該癌症或固態腫瘤係以KRAS突變而不是KRAS Q61X突變為特徵。在一些實施例中，KRAS蛋白包括G12C、G12D、G12S、G12V、G12R、G12A、G13D、G13A、G13C、G13R、G13S及/或G13V突變(例如，該個體患有以KRAS中之G12C、G12D、G12S、G12V、G12R、G12A、G13D、G13A、G13C、G13R、G13S及/或G13V突變為特徵的癌症)。在一些實施例中，該癌症或固態腫瘤係藉由包含KRAS G12C突變之KRAS突變表徵。在一些實施例中，該癌症或固態腫瘤係以包含以下之KRAS突變為特徵：KRAS G12A突變、KRAS G12D突變、KRAS G12F突變、KRAS

G12I突變、KRAS G12L突變、KRAS G12R突變、KRAS G12S突變、KRAS G12V突變、KRAS G12Y突變、KRAS G13D突變或其組合。

【0098】 在一些實施例中，該癌症或固態腫瘤係KRAS G12C陽性癌症或固態腫瘤。在一些實施例中，該固態腫瘤係晚期或轉移型KRAS G12C陽性癌症或固態腫瘤(例如，肺癌、大腸直腸癌、胰臟癌、尿路上皮癌、胃癌、間皮瘤或其組合)。在一些實施例中，該KRAS G12C陽性癌症或固態腫瘤係非小細胞肺癌、小腸癌、闌尾癌、大腸直腸癌、原發性不明的癌症(cancer of unknown primary)、子宮內膜癌、混合癌症類型、胰臟癌、肝膽癌、小細胞肺癌、子宮頸癌、生殖細胞癌、卵巢癌、胃腸道神經內分泌癌、膀胱癌、骨髓增生異常/骨髓增生性腫瘤、頭頸癌、食道胃癌、軟組織肉瘤、間皮瘤、甲狀腺癌、白血病或黑色素瘤。在一些實施例中，該癌症係小腸癌、闌尾癌、子宮內膜癌、肝膽癌、小細胞肺癌、子宮頸癌、生殖細胞癌、卵巢癌、胃腸道神經內分泌腫瘤、膀胱癌、骨髓增生異常/骨髓增生性腫瘤、頭頸癌、食道胃癌、軟組織肉瘤、間皮瘤、甲狀腺癌、白血病或黑色素瘤。在一些實施例中，該KRAS G12C陽性癌症或固態腫瘤係非小細胞肺癌、大腸直腸癌、胰臟癌、闌尾癌、子宮內膜癌、原發性不明的癌症、壺腹癌、胃癌、小腸癌、鼻腔鼻竇癌、膽管癌或黑色素瘤。在一些實施例中，該固態腫瘤係選自由以下組成之群之晚期或轉移型KRAS G12C陽性固態腫瘤：肺癌、大腸直腸癌、胰臟癌、尿路上皮癌、胃癌、間皮瘤及其組合。在一些實施例中，該固態腫瘤係晚期或轉移型KRAS G12C陽性非小細胞肺癌(NSCLC)。在一些實施例中，該固態腫瘤係晚期或轉移型KRAS G12C陽性固態腫瘤，限制條件為該固態腫瘤不是非小細胞肺癌(NSCLC)。

【0099】 該癌症或固態腫瘤亦可為對KRAS G12C抑制劑(例如，索托拉西布(AMG 510)、阿達格拉西布(MRTX-849)、MRTX1257、ARS-853、ARS-1620、JNJ-74699157 (ARS-3248)、JDQ443、GDC-6036、JAB-21822、BI 1823911、MK-1084、LY3537982及LY3499446)治療具有抗性之任何腫瘤。在一些實施例中，該癌症或固態腫瘤為對KRAS G12C抑制劑具有抗性。在一些實施例中，該癌症或固態腫瘤係以對本文中定義及描述之KRAS G12C抑制劑具有先天及/或後天抗性為特徵。在一些實施例中，該固態腫瘤係對KRAS G12C抑制劑具有抗性之KRAS G12C陽性固態腫瘤。在一些實施例中，該固態腫瘤係以對KRAS G12C抑制劑具有先天及/或後天抗性為特徵之KRAS G12C陽性固態腫瘤。在一些實施例中，該固態腫瘤對選自由以下組成之群之KRAS G12C抑制劑之治療具有抗性：索托拉西布(AMG 510)、阿達格拉西布(MRTX-849)、MRTX1257、ARS-853、ARS-1620、JNJ-74699157 (ARS-3248)、JDQ443、GDC-6036、JAB-21822、BI 1823911、MK-1084、LY3537982及LY3499446。在一些實施例中，該固態腫瘤對索托拉西布(AMG 510)具有抗性。在一些實施例中，該固態腫瘤對阿達格拉西布(MRTX-849)具有抗性。在一些實施例中，該固態腫瘤係對選自由以下組成之群之KRAS G12C抑制劑之治療具有抗性之KRAS陽性固態腫瘤：索托拉西布(AMG 510)、阿達格拉西布(MRTX-849)、MRTX1257、ARS-853、ARS-1620、JNJ-74699157 (ARS-3248)、JDQ443、GDC-6036、JAB-21822、BI 1823911、MK-1084、LY3537982及LY3499446。在一些實施例中，該固態腫瘤係對索托拉西布(AMG 510)具有抗性之KRAS陽性固態腫瘤。在一些實施例中，該固態腫瘤係對阿達格拉西布(MRTX-

849)具有抗性之KRAS陽性實固態腫瘤。在一些實施例中，該固態腫瘤係對選自以下由組成之群之KRAS G12C抑制劑的治療具有抗性之KRAS G12C陽性固態腫瘤：索托拉西布(AMG 510)、阿達格拉西布(MRTX-849)、MRTX1257、ARS-853、ARS-1620、JNJ-74699157 (ARS-3248)、JDQ443、GDC-6036、JAB-21822、BI 1823911、MK-1084、LY3537982及LY3499446。在一些實施例中，該固態腫瘤係對索托拉西布(AMG 510)具有抗性之KRAS G12C陽性固態腫瘤。在一些實施例中，該固態腫瘤係對阿達格拉西布(MRTX-849)具有抗性之KRAS G12C陽性固態腫瘤。

【0100】 在一些實施例中，該癌症或固態腫瘤係患有選自由以下組成之群之MAPK通路中一種或多種突變之個體中的腫瘤：NRAS、HRAS、CRAF、BRAF、NRAF、MAPK/ERK、MAPKK/MEK、NF1、IGFR、PDGFR、VEGFR、FGFR、CCKR、NGFR、EphR、AXLR、KEAP-1、TIE受體、RYK受體、DDR受體、RET受體、ROS受體、LTK受體、ROR受體、MuSK受體、其組合之一種或多種突變。在一些實施例中，該固態腫瘤係患有選自由以下組成之群之MAPK通路中一種或多種突變之個體中的晚期或轉移型固態腫瘤：NRAS、HRAS、CRAF、BRAF、NRAF、MAPK/ERK、MAPKK/MEK、NF1、IGFR、PDGFR、VEGFR、FGFR、CCKR、NGFR、EphR、AXLR、TIE受體、RYK受體、DDR受體、RET受體、ROS受體、LTK受體、ROR受體、MuSK受體及其組合之一種或多種突變。在一些實施例中，該固態腫瘤係患有NRAS突變之個體中的晚期或轉移型固態腫瘤。在一些實施例中，該固態腫瘤係患有HRAS突變之個體中的晚期或轉移型固態腫瘤。在一些實施例中，該

個體患有CRAF突變。在一些實施例中，該固態腫瘤係患有NRAF突變之個體中的晚期或轉移型固態腫瘤。在一些實施例中，該固態腫瘤係患有MAPK/ERK突變之個體中的晚期或轉移型固態腫瘤。在一些實施例中，該固態腫瘤係患有MAPKK/MEK突變之個體中的晚期或轉移型固態腫瘤。在一些實施例中，該固態腫瘤係患有NF1突變之個體中的晚期或轉移型固態腫瘤。在一些實施例中，該固態腫瘤係患有IGFR突變之個體中的晚期或轉移型固態腫瘤。在一些實施例中，該固態腫瘤係患有PDGFR突變之個體中的晚期或轉移型固態腫瘤。在一些實施例中，該固態腫瘤係患有VEGFR突變之個體中的晚期或轉移型固態腫瘤。在一些實施例中，該固態腫瘤係患有FGFR突變之個體中的晚期或轉移型固態腫瘤。在一些實施例中，該固態腫瘤係患有CCKR突變之個體中的晚期或轉移型固態腫瘤。在一些實施例中，該固態腫瘤係患有NGFR突變之個體中的晚期或轉移型固態腫瘤。在一些實施例中，該固態腫瘤係患有EphR突變之個體中的晚期或轉移型固態腫瘤。在一些實施例中，該固態腫瘤係患有AXLR突變之個體中的晚期或轉移型固態腫瘤。在一些實施例中，該固態腫瘤係患有KEAP-1受體突變之個體中的晚期或轉移型固態腫瘤。在一些實施例中，該固態腫瘤係患有TIE受體突變之個體中的晚期或轉移型固態腫瘤。在一些實施例中，該固態腫瘤係患有RYK受體突變之個體中的晚期或轉移型固態腫瘤。在一些實施例中，該固態腫瘤係患有DDR受體突變之個體中的晚期或轉移型固態腫瘤。在一些實施例中，該個體患有RET受體突變。在一些實施例中，該固態腫瘤係患有ROS受體突變之個體中的晚期或轉移型固態腫瘤。在一些實施例中，該固態腫瘤係患有LTK受體突變之個體中的晚期或轉移型固態腫瘤。在一些實施例中，該固態腫瘤係患有ROR

受體突變之個體中的晚期或轉移型固態腫瘤。在一些實施例中，該固態腫瘤係患有MuSK受體突變之個體中的晚期或轉移型固態腫瘤。

【0101】 在一些實施例中，該固態腫瘤係患有BRAF突變之個體中的晚期或轉移型固態腫瘤。在一些實施例中，該固態腫瘤係患有BRAF突變而不是V600X突變之個體中的晚期或轉移型固態腫瘤。在一些實施例中，該(等)BRAF突變係II類(例如，具有中至高激酶活性及RAS獨立性)。在一些實施例中，該(等)BRAF突變係III類(例如，具有受損激酶活性、上游信號傳導依賴性及對受體酪胺酸激酶(RTK)抑制劑之敏感性)。在一些實施例中，該固態腫瘤係以II類BRAF突變(例如，V600X突變以外之突變)為特徵之NSCLC。在一些實施例中，該固態腫瘤係以III類BRAF突變(例如，V600X突變以外之突變)為特徵之NSCLC。

【0102】 該癌症或固態腫瘤亦可為對抑制劑(例如，MEK抑制劑：考比替尼、曲美替尼、畢尼替尼、米拉美替尼mirdametinib、司美替尼selumetinib；BRAF抑制劑：索拉非尼sorafenib、瑞戈非尼regorafenib、維羅非尼、恩拉非尼、達拉非尼)治療具有抗性的任何腫瘤，該抑制劑靶向、減少或抑制MAPK通路中之合成或生物活性，該通路係選自由以下中一種或多種突變組成之群：NRAS、HRAS、CRAF、BRAF、NRAF、MAPK/ERK、MAPKK/MEK、NF1、IGFR、PDGFR、VEGFR、FGFR、CCKR、NGFR、EphR、AXLR、KEAP-1、TIE受體、RYK受體、DDR受體、RET受體、ROS受體、LTK受體、ROR受體、MuSK受體及其組合。在一些實施例中，該固態腫瘤對靶向、減少或抑制MAPK通路中之合成或生物活性之抑制劑具有抗性，該通路係選自由以下組成之群：NRAS、HRAS、CRAF、BRAF、NRAF、MAPK/ERK、

MAPKK/MEK、NF1、IGFR、PDGFR、VEGFR、FGFR、CCKR、NGFR、EphR、AXLR、KEAP-1、TIE受體、RYK受體、DDR受體、RET受體、ROS受體、LTK受體、ROR受體、MuSK受體及其組合。在一些實施例中，該固態腫瘤係以對靶向、減少或抑制MAPK通路中之合成或生物活性之抑制劑具有先天及/或後天抗性為特徵，該通路係選自由以下組成之群：NRAS、HRAS、CRAF、BRAF、NRAF、MAPK/ERK、MAPKK/MEK、NF1、IGFR、PDGFR、VEGFR、FGFR、CCKR、NGFR、EphR、AXLR、KEAP-1、TIE受體、RYK受體、DDR受體、RET受體、ROS受體、LTK受體、ROR受體、MuSK受體及其組合。在一些實施例中，該固態腫瘤係患有對靶向、減少或抑制MAPK通路中之合成或生物活性之抑制劑具有抗性之MAPK通路中之一種或多種突變之個體中的腫瘤，該通路係選自由以下組成之群：NRAS、HRAS、CRAF、BRAF、NRAF、MAPK/ERK、MAPKK/MEK、NF1、IGFR、PDGFR、VEGFR、FGFR、CCKR、NGFR、EphR、AXLR、KEAP-1、TIE受體、RYK受體、DDR受體、RET受體、ROS受體、LTK受體、ROR受體、MuSK受體及其組合。在一些實施例中，該固態腫瘤係患有以對靶向、減少或抑制MAPK通路中之合成或生物活性之抑制劑具有先天及/或後天抗性為特徵之MAPK通路中之一種或多種突變的個體中的腫瘤，該通路係選自由以下組成之群：NRAS、HRAS、CRAF、BRAF、NRAF、MAPK/ERK、MAPKK/MEK、NF1、IGFR、PDGFR、VEGFR、FGFR、CCKR、NGFR、EphR、AXLR、KEAP-1、TIE受體、RYK受體、DDR受體、RET受體、ROS受體、LTK受體、ROR受體、MuSK受體及其組合。

【0103】 在一些實施例中，該固態腫瘤係晚期或轉移型NF1 LOF固態腫瘤。

【0104】 在一些實施例中，該固態腫瘤係晚期或轉移型BRAF II/III類突變固態腫瘤。在一些實施例中，該固態腫瘤係晚期或轉移型BRAF II類突變固態腫瘤。在一些實施例中，該固態腫瘤係晚期或轉移型BRAF III類突變固態腫瘤。

【0105】 在一些實施例中，該癌症或固態腫瘤係肉瘤。在一些實施例中，該癌症或腫瘤係脊索瘤或脊索肉瘤。

【0106】 在一些實施例中，該固態腫瘤係EGFR陽性固態腫瘤。在一些實施例中，該固態腫瘤係晚期或轉移型EGFR陽性固態腫瘤(例如，膽道癌、腦癌、乳癌、子宮頸癌、大腸直腸癌、食道癌、胃癌、頭頸鱗狀細胞癌(HNSCC)、肺癌、胰臟癌、甲狀腺癌或其組合)。在一些實施例中，該固態腫瘤係晚期或轉移型EGFR陽性非小細胞肺癌(NSCLC)。在一些實施例中，該固態腫瘤係晚期或轉移型EGFR陽性非小細胞肺癌(NSCLC)，視需要在醫療常規EGFR TKI治療上取得進展。在一些實施例中，該固態腫瘤係晚期或轉移型EGFR陽性非小細胞肺癌(NSCLC)，在醫療常規EGFR TKI治療上取得進展。

【0107】 該固態腫瘤亦可為對EGFR抑制劑(例如，選擇性EGFR抑制劑或EGFR/HER2雙重抑制劑)治療具有抗性的任何腫瘤。在一些實施例中，該固態腫瘤對EGFR抑制劑(例如，厄洛替尼、西妥昔單抗、帕尼單抗、凡德他尼、阿法替尼、吉非替尼、奧希替尼、萊西單抗、布加替尼、來那替尼、達可替尼、埃萬妥單抗(JNJ-61186372)、莫博替尼(TAK-788)、BLU-945、瓦尼替尼、塔洛西替尼、波齊替尼或拉帕替尼)具有抗

性。在一些實施例中，該固態腫瘤係以對EGFR抑制劑具有先天及/或後天抗性為特徵。在一些實施例中，該固態腫瘤係對EGFR抑制劑具有抗性之EGFR陽性固態腫瘤。在一些實施例中，該固態腫瘤係以對EGFR抑制劑具有先天及/或後天抗性為特徵之EGFR陽性固態腫瘤。在一些實施例中，該固態腫瘤係以對EGFR抑制劑具有EGFR依賴性及/或EGFR非依賴性抗性為特徵。

【0108】 在任何一個實施例中，醫療常規或治癒性療法不可用於治療本文中所述之固態腫瘤。

III-4：治療週期及劑量調整

【0109】 用式(I)或(10b)化合物治療可包含一個或多個治療週期(例如，1至6次治療，諸如至少1、2、3、4、5、6或多個治療週期)。在一些實施例中，該治療包含一個或多個治療週期(例如，1至6次治療，諸如至少1、2、3、4、5、6或多個治療週期)。在一些實施例中，該治療包含至少2、3、4、5、6或更多治療週期。在一些實施例中，該治療包含2至6個治療週期。在一些實施例中，該治療包含3至6個治療週期。在一些實施例中，該治療包含4至6個治療週期。在一些實施例中，該治療包含5至6個治療週期。在一些實施例中，該治療包含6個治療週期。

【0110】 在先前治療週期完成後，可調整(例如，劑量遞增或遞減)式(I)或(10b)化合物之劑量。劑量調整可至少部分地基於安全性評估(例如，劑量限制性毒性(DLT)評估)。在一些實施例中，式(I)或(10b)化合物之投與包含在先前治療週期後之劑量遞增或遞減，其中劑量遞增或遞減係藉由劑量限制性毒性(DLT)評估來確定。在一些實施例中，若安全性評估符合實例7之接受準則，則式(I)或(10b)化合物之投與包含在先前治療週期

後的劑量遞增。在一些實施例中，若安全性評估符合實例7之接受準則，則式(I)或(10b)化合物之投與包含在第一個治療週期後第二次治療中的劑量遞增。在一些實施例中，若安全性評估符合實例7之接受準則，則式(I)或(10b)化合物之投與包含在第二個治療週期後第三次治療中的劑量遞增。在一些實施例中，若安全性評估符合實例7之接受準則，則式(I)或(10b)化合物之投與包含在第三個治療週期後第四次治療中的劑量遞增。在一些實施例中，若安全性評估符合實例7之接受準則，則式(I)或(10b)化合物之投與包含在第四個治療週期後第五次治療中的劑量遞增。在一些實施例中，若安全性評估符合實例7之接受準則，則式(I)或(10b)化合物之投與包含在第五個治療週期後第六次治療中的劑量遞增。在一些實施例中，根據實例7之準則，式(I)或(10b)化合物之投與包含在第二個治療週期後第三次治療中的劑量遞減。在一些實施例中，根據實例7之準則，式(I)或(10b)化合物之投與包含在第三個治療週期後第四次治療中的劑量遞減。在一些實施例中，根據實例7之準則，式(I)或(10b)化合物之投與包含在第四個治療週期後第五次治療中的劑量遞減。在一些實施例中，根據實例7之準則，式(I)或(10b)化合物之投與包含在第五個治療週期後第六次治療中的劑量遞減。在一些實施例中，根據實例7之準則，式(I)或(10b)化合物之投與包含治療週期內之劑量遞減。

【0111】 在一些實施例中，式(I)化合物或(10b)化合物之投與包含1至6次劑量遞增，視需要包含1至2次劑量遞減。在一些實施例中，式(I)或(10b)化合物之投與包含1至6次劑量遞增。在一些實施例中，式(I)或(10b)化合物之投與包含1至5次劑量遞增。在一些實施例中，式(I)或(10b)化合物之投與包含2至5次劑量遞增。在一些實施例中，式(I)或(10b)化合物之

投與包含3至5次劑量遞增。在一些實施例中，式(I)或(10b)化合物之投與包含4至5次劑量遞增。在一些實施例中，式(I)或(10b)化合物之投與包含5次劑量遞增。在一些實施例中，式(I)或(10b)化合物之投與包含1至2次劑量遞減。在一些實施例中，式(I)或(10b)化合物之投與包含1次(1)劑量遞減。

【0112】 在一些實施例中，一個或多個治療週期中之各治療週期具有約28天之持續時間，且每日投與式(I)或(10b)化合物。在一些實施例中，第一個治療週期具有約28天之持續時間，且每日投與式(I)或(10b)化合物。在一些實施例中，第二個治療週期具有約28天之持續時間，且每日投與式(I)或(10b)化合物。在一些實施例中，第三個治療週期具有約28天之持續時間，且每日投與式(I)或(10b)化合物。在一些實施例中，第四個治療週期具有約28天之持續時間，且每日投與式(I)或(10b)化合物。在一些實施例中，第五個治療週期具有約28天之持續時間，且每日投與式(I)或(10b)化合物。在一些實施例中，第六個治療週期具有約28天之持續時間，且每日投與式(I)或(10b)化合物。

III-5：治療有效量/投與

【0113】 在一些實施例中，治療有效量係在無鹽及無水基礎上不超過約2000 mg之式(I)或(10b)化合物的每日總劑量。在一些實施例中，該治療有效量係在無鹽及無水基礎上從約10 mg至約2000 mg，從約50 mg至約2000 mg，從約80 mg至約2000 mg，從約80 mg至約1000 mg，從約80 mg至約700 mg，從約80 mg至約550 mg，從約80 mg至約400 mg，從約80 mg至約250 mg或從約80 mg至約150 mg之式(I)或(10b)化合物的每日總劑量或其中之任何有用範圍。在一些實施例中，該治療有效量係在無

鹽及無水基礎上從約80 mg至約700 mg，從約80 mg至約550 mg，從約80 mg至約450 mg，從約80 mg至約400 mg，從約80 mg至約250 mg或從約80 mg至約150 mg之式(I)或(10b)化合物的每日總劑量或其中之任何有用範圍。

【0114】 在一些實施例中，該治療有效量係在無鹽及無水基礎上不超過約2000 mg之式(10b)化合物的每日總劑量。在一些實施例中，該治療有效量係在無鹽及無水基礎上從約10 mg至約2000 mg，從約50 mg至約2000 mg，從約80 mg至約2000 mg，從約80 mg至約1000 mg，從約80 mg至約700 mg，從約80 mg至約550 mg，從約80 mg至約400 mg，從約80 mg至約250 mg或從約80 mg至約150 mg之式(10b)化合物的每日總劑量或其中之任何有用範圍。在一些實施例中，該治療有效量係在無鹽及無水基礎上從約80 mg至約700 mg，從約80 mg至約550 mg，從約80 mg至約450 mg，從約80 mg至約400 mg，從約80 mg至約250 mg或從約80 mg至約150 mg之式(10b)化合物的每日總劑量或其中之任何有用範圍。在一些實施例中，該治療有效量係在無鹽及無水基礎上約80 mg，約150 mg，約250 mg，約400 mg，約450 mg，約550 mg或約700 mg之式(10b)化合物的每日總劑量。在一些實施例中，該治療有效量係在無鹽及無水基礎上約80 mg之式(10b)化合物的每日總劑量。在一些實施例中，該治療有效量係在無鹽及無水基礎上約150 mg之式(10b)化合物的每日總劑量。在一些實施例中，該治療有效量係在無鹽及無水基礎上約250 mg之式(10b)化合物的每日總劑量。在一些實施例中，該治療有效量係在無鹽及無水基礎上約400 mg之式(10b)化合物的每日總劑量。在一些實施例中，該治療有效量係在無鹽及無水基礎上約450 mg之式(10b)化合物的每日總劑量。在一

些實施例中，該治療有效量係在無鹽及無水基礎上約550 mg之式(10b)化合物的每日總劑量。在一些實施例中，該治療有效量係在無鹽及無水基礎上約700 mg之式(10b)化合物的每日總劑量。

【0115】 一般而言，式(I)或(10b)化合物可口服投與。在一些實施例中，口服投與式(I)或(10b)化合物。在一些實施例中，口服投與式(I)化合物。在一些實施例中，口服投與式(10b)化合物。在一些實施例中，口服投與錠劑調配物中之式(I)化合物。在一些實施例中，口服投與錠劑調配物中之式(10b)化合物。

【0116】 一般而言，式(I)或(10b)化合物可每日投與一次或多次(例如，2、3、4或更多次)。在一些實施例中，式(I)或(10b)化合物係每日投與一次、兩次、三次或四次。在一些實施例中，式(I)或(10b)化合物係每日投與一次。在一些實施例中，式(I)或(10b)化合物係每日投與兩次。在一些實施例中，式(10b)化合物係每日投與一次、兩次、三次或四次。在一些實施例中，式(10b)化合物係每日投與一次。在一些實施例中，式(10b)化合物係每日投與兩次。

【0117】 式(I)或(10b)化合物可呈一種或多種劑量強度之口服劑型，其中式(I)或(10b)化合物在無鹽及無水基礎上以至少約1 mg、5 mg、10 mg、20 mg、30 mg、50 mg、90 mg、100 mg、120 mg、180 mg、200 mg、300 mg、400 mg或500 mg之量存在。在一些實施例中，該口服劑型係一種或多種劑量強度之錠劑調配物。在該錠劑調配物之一些實施例中，式(I)或(10b)化合物在無鹽及無水基礎上以從1至1000 mg，從1至750 mg，從1至500 mg，從1至250 mg，從30至1000 mg，從30至750 mg，從30至500 mg，從30至200 mg，從30至180 mg，從30至120 mg，從30至

90 mg，從50至1000 mg，從50至750 mg，從50至500 mg，從50至250 mg，從100至1000 mg，從100至750 mg，從100至500 mg，從100至250 mg，從200至1000 mg，從200至750 mg，從200至500 mg，從300至1000 mg，從300至750 mg，從300至500 mg，從400至1000 mg，從400至750 mg，從500至1000 mg，從500至750 mg，從600至1000 mg，從5至250 mg或從5至100 mg之量存在於各錠劑中。在該錠劑調配物之一些實施例中，式(I)或(10b)化合物在無鹽及無水基礎上以約5 mg、10 mg、30 mg、50 mg、100 mg、150 mg、200 mg、250 mg、300 mg、400 mg、500 mg、600 mg、700 mg、800 mg、900 mg或1000 mg之量存在於各錠劑中。在該錠劑調配物之一些實施例中，式(I)或(10b)化合物在無鹽及無水基礎上以約30 mg、50 mg或100 mg之量存在於各錠劑中。

【0118】 式(10b)化合物可為呈一種或多種劑量強度之口服劑型，其中式(10b)化合物在無鹽及無水基礎上以至少約1 mg、5 mg、10 mg、20 mg、30 mg、50 mg、90 mg、100 mg、120 mg、180 mg、200 mg、300 mg、400 mg或500 mg之量存在。在一些實施例中，該口服劑型係一種或多種劑量強度之錠劑調配物。在該錠劑調配物之一些實施例中，該式(10b)化合物在無鹽及無水基礎上以從1至1000 mg，從1至750 mg，從1至500 mg，從1至250 mg，從30至1000 mg，從30至750 mg，從30至500 mg，從30至200 mg，從30至180 mg，從30至120 mg，從30至90 mg，從50至1000 mg，從50至750 mg，從50至500 mg，從50至250 mg，從100至1000 mg，從100至750 mg，從100至500 mg，從100至250 mg，從200至1000 mg，從200至750 mg，從200至500 mg，從300至1000 mg，從300至750 mg，從300至500 mg，從400至1000 mg，從400至750 mg，從

500至1000 mg，從500至750 mg，從600至1000 mg，從5至250 mg或從5至100 mg之量存在於各錠劑中。在該錠劑調配物之一些實施例中，該式(10b)化合物在無鹽及無水基礎上以約5 mg、10 mg、30 mg、50 mg、100 mg、150 mg、200 mg、250 mg、300 mg、400 mg、500 mg、600 mg、700 mg、800 mg、900 mg或1000 mg之量存在於各錠劑中。在該錠劑調配物之一些實施例中，該式(10b)化合物在無鹽及無水基礎上以約30 mg、50 mg或100 mg之量存在於各錠劑中。在該錠劑調配物之一些實施例中，該式(10b)化合物在無鹽及無水基礎上以約30 mg之量存在於各錠劑中。在該錠劑調配物之一些實施例中，該式(10b)化合物在無鹽及無水基礎上以約50 mg之量存在於各錠劑中。在該錠劑調配物之一些實施例中，該式(10b)化合物在無鹽及無水基礎上以約100 mg之量存在於各錠劑中。

【0119】 在一些實施例中，每日投與該式(10b)化合物一次，提供不超過約2000 mg之式(10b)化合物的每日總劑量。在一些實施例中，每日投與該式(10b)化合物一次，在無鹽及無水基礎上提供從約80 mg至約700 mg，從約80 mg至約550 mg，從約80 mg至約450 mg，從約80 mg至約400 mg，從約80 mg至約250 mg或從約80 mg至約150 mg之式(10b)化合物的每日總劑量。在一些實施例中，每日投與該式(10b)化合物一次，在無鹽及無水基礎上提供約80 mg、約150 mg、約250 mg、約400 mg、約450 mg、約550 mg或約700 mg之式(10b)化合物的每日總劑量。在一些實施例中，每日投與該式(10b)化合物一次，在無鹽及無水基礎上提供約450 mg之式(10b)化合物的每日總劑量。

【0120】 在一些實施例中，如本文中所述在一個或多個治療週期中之各週期期間每日投與該式(10b)化合物一次。在一些實施例中，如本文

中所述在一個或多個治療週期中之各週期期間每日投與該式(10b)化合物一次，在無鹽及無水基礎上提供約450 mg之式(10b)化合物的每日總劑量。

【0121】 一般而言，推薦將該式(I)或(10b)化合物投與空腹個體(例如，禁食過夜(最少8小時)，用藥後禁食2小時)。允許個體喝水，除了投與前後一(1)小時，並在投與時給個體水(例如，240 mL)。在一些實施例中，將式(I)或(10b)化合物投與在投與前至少約8小時及投與後至少約2小時空腹之個體。在一些實施例中，將該式(10b)化合物投與在投與前至少約8小時及投與後至少約2小時空腹之個體。在一些實施例中，將該式(10b)化合物投與有進食及/或不禁食的個體。

III-6：功效

【0122】 如實例7中所述，1/1B期首次人體研究可評估式(10b)化合物在減少或穩定個體中之固態腫瘤方面的安全性、耐受性及功效。

【0123】 投與治療有效量之式(I)或(10b)化合物可減少或基本上消除個體中之固態腫瘤。在一些實施例中，治療有效量之式(I)或(10b)基本上消除固態腫瘤。在一些實施例中，治療有效量之式(I)或(10b)使固態腫瘤之體積減小至少約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%或更多。在一些實施例中，治療有效量之式(I)或(10b)使固態腫瘤之體積在尺寸上減小從約10%至約90%，從約10%至約80%，從約10%至約70%，從約10%至約60%，從約10%至約50%，從約10%至約40%，從約10%至約30%，從約10%至約20%，從約20%至約90%，從約20%至約80%，從約20%至約70%，從約20%至約60%，從約20%至約50%，從約20%至約40%，從約20%至約30%，從約30%至約

90%，從約30%至約80%，從約30%至約70%，從約30%至約60%，從約30%至約50%，從約30%至約40%，從約40%至約90%，從約40%至約80%，從約40%至約70%，從約40%至約60%，從約40%至約50%，從約50%至約90%，從約50%至約80%，從約50%至約70%，從約50%至約60%，從約60%至約90%，從約60%至約80%，從約60%至約70%，從約70%至約90%，從約70%至約80%，從約80%至約90%或其中之任何範圍。在一些實施例中，治療有效量之式(I)或(10b)使固態腫瘤之體積減小約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%或約90%。在一些實施例中，治療有效量之式(10b)使固態腫瘤之體積減小約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%或約90%，其中，每日投與該式(10b)化合物一次，在無鹽及無水基礎上提供約450 mg之式(10b)化合物的每日總劑量。

【0124】 投與治療有效量之式(I)或(10b)化合物可穩定個體中之固態腫瘤。在一些實施例中，治療有效量之式(I)或(10b)穩定固態腫瘤。在一些實施例中，治療有效量之式(10b)穩定固態腫瘤，其中每日投與該式(10b)化合物一次，在無鹽及無水基礎上提供約450 mg之式(10b)化合物的每日總劑量。

【0125】 投與治療有效量之式(I)或(10b)化合物可在一段時間內(例如，1至12個月)維持減少或穩定個體中之固態腫瘤。在一些實施例中，用治療有效量之式(I)或(10b)化合物減少或穩定固態腫瘤至少約一個月。在一些實施例中，用治療有效量之式(I)或(10b)化合物減少或穩定固態腫瘤至少約2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12個月。在一些實施例中，減少或穩定固態腫瘤從約1至約12個月，從約1至約6個月，從約1至約3個

月或從約1至約2個月。

【0126】 在一些實施例中，藉由一種或多種測試(例如，根據表3、表4及表5之測試)進一步評估個體以提供包含血漿藥物代謝動力學及/或藥物效應動力學特徵在內的總體評估。此等測試之實例描述於例如實例7之表3、表4及表5中。

【0127】 在一些實施例中，進一步評估個體之一個或多個生物標誌物以確定一個或多個生物標誌物與抗腫瘤反應的相關性。此評估之實例描述於實例7之表3、表4及表5中。

III-7：口服劑型

【0128】 包含式(I)或(10b)化合物之口服劑型可為包括一種或多種醫藥上可接受之載劑及/或賦形劑之任何口服劑型。口服製劑包含適用於患者攝取之錠劑、藥丸、粉劑、糖衣錠、膠囊、液體、口含錠、扁囊劑、凝膠、糖漿、漿料、懸浮液等。

【0129】 對於製備包含式(I)或(10b)化合物之口服劑型，醫藥上可接受之載劑可為固體或液體。固體形式製劑包含粉劑、錠劑、藥丸、膠囊、扁囊劑、栓劑及可分散顆粒。固體載劑可為一種或多種可充當稀釋劑、調味劑、黏著劑、防腐劑、錠劑崩解劑或封裝材料之物質。有關調配物及投與之技術之詳細資訊詳細描述於以下科學及專利文獻，參見例如，最新版本的Remington's Pharmaceutical Sciences, Maack Publishing Co, Easton PA(「Remington's」)。

【0130】 在粉劑中，該載劑係細分固體，該固體係與細分活性組分之混合物。在錠劑中，該活性組分以合適比例與具有必要黏著性能之載劑混合，並壓製成所需形狀及大小。

【0131】 該等粉劑、膠囊及錠劑較佳含有從5%或10%至70%之活性化合物。適合載劑係碳酸鎂、硬脂酸鎂、滑石、糖、乳糖、果膠、糊精、澱粉、明膠、西黃蓍膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、低熔點蠟、可可脂及諸如此類。術語「製劑」意指包含以封裝材料作為載劑提供膠囊之活性化合物的調配物，其中含或不含其他賦形劑之活性組分被載劑包圍，從而與之結合。同樣，扁囊劑及口含錠亦包含在內。錠劑、粉劑、膠囊、藥丸、扁囊劑及口含錠可用作適合口服投與之固體劑型。

【0132】 合適固體賦形劑包括但不限於碳酸鎂、硬脂酸鎂、滑石、果膠、糊精、澱粉、西黃蓍膠、低熔點蠟、可可脂、碳水化合物；糖包括但不限於乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨糖醇、來自玉米、小麥、大米、土豆或其他植物的澱粉；纖維素諸如甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉；及膠，包含阿拉伯樹膠及西黃蓍膠；以及蛋白質，包括但不限於明膠及膠原蛋白。若期望可添加崩解劑及增溶劑，諸如交聯聚乙烯吡咯啉酮、瓊脂、褐藻糖酸或其鹽諸如海藻酸鈉。

【0133】 糖衣錠核提供有合適塗層，諸如濃縮糖溶液，其亦可含有阿拉伯樹膠、滑石、聚乙烯吡咯啉酮、卡波姆凝膠、聚乙二醇及/或二氧化鈦、漆溶液及合適的有機溶劑或溶劑混合物。染料或顏料可添加至錠劑或糖衣錠塗層中，用於產品標識或表徵活性化合物之量(即，劑量)。劑型之醫藥製劑亦可口服使用，例如，使用由明膠製成之推擠式膠囊(push-fit capsule)，以及由明膠及諸如甘油或山梨糖醇之塗層製成之柔軟的、密封的膠囊。推擠式膠囊可含有式(I)或(10b)化合物與填充劑或黏著劑(諸如乳糖或澱粉)、潤滑劑(諸如滑石或硬脂酸鎂)及視需要與穩定劑混合。在軟膠囊中，式(I)或(10b)化合物可溶解或懸浮於合適液體(諸如脂肪油、液體

石蠟或含或不含穩定劑之液體聚乙二醇)中。

【0134】 為了製備栓劑，首先將低熔點蠟(諸如脂肪酸甘油酯或可可脂之混合物)熔化，並藉由如攪拌將式(I)或(10b)化合物均勻地分散在其中。然後將熔融均勻混合物倒入尺寸合適的模具中，使其冷卻，並從而固化。

【0135】 液體形式製劑包含溶液、懸浮液及乳液，例如水或水/丙二醇溶液。

【0136】 適合口服用之水溶液可藉由將式(I)或(10b)化合物溶解於水中並根據需要添加合適著色劑、調味劑、穩定劑及增稠劑來製備。適合口服用之水性懸浮液可藉由將細分活性組分與諸如以下黏性材料一起分散於水中製成：天然或合成樹膠、樹脂、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、羥丙基甲基纖維素、海藻酸鈉、聚乙烯吡咯啉酮、黃耆膠及阿拉伯樹膠，及分散劑或潤濕劑，諸如天然存在的磷脂(例如卵磷脂)、環氧乙烷與脂肪酸之縮合產物(例如聚氧乙烯硬脂酸酯)、環氧乙烷與長鏈脂肪醇之縮合產物(例如十七仲乙基氧基十六醇)、環氧乙烷與衍生自脂肪酸及己醣醇酐之部分酯之縮合產物(例如，聚氧乙烯山梨糖醇單油酸酯)，或環氧乙烷與衍生自脂肪酸及己醣醇酐之部分酯之縮合產物(例如，聚氧乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯)。水性懸浮液亦可含有一種或多種防腐劑(諸如乙基或正丙基對羥基苯甲酸酯)、一種或多種著色劑、一種或多種調味劑及一種或多種甜味劑(諸如蔗糖、阿斯巴甜(aspartame)或糖精)。可調整調配物的滲透度。

【0137】 亦包含固體形式之製劑，其意指在使用前不久轉化為液體形式之製劑用於口服投與。此等液體形式包含溶液、懸浮液及乳液。此等製劑除活性成分外亦可含有著色劑、調味劑、穩定劑、緩衝劑、人工及天

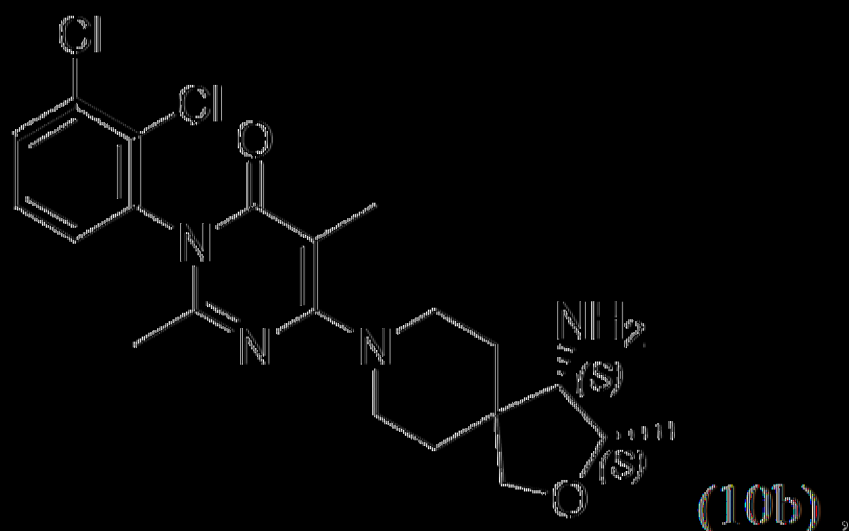
然甜味劑、分散劑、增稠劑、增溶劑及諸如此類。

【0138】 油懸浮液可藉由將式(I)或(10b)化合物懸浮在植物油，諸如花生油、橄欖油、芝麻油或椰子油，或在礦物油諸如液體石蠟或此等油之混合物中來調配。該等油懸浮液可含有增稠劑，諸如蜂蠟、硬石蠟或鯨蠟醇。可添加甜味劑，諸如甘油、山梨糖醇或蔗糖以提供可口口服製劑。此等調配物可藉由添加抗氧化劑諸如抗壞血酸來保存。作為可注射油媒劑之一個實例，參見Minto, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 281:93-102, 1997。包含式(I)或(10b)化合物之醫藥調配物亦可呈水包油乳液之形式。油相可為上述植物油或礦物油，或此等油之混合物。合適乳化劑包含天然存在的樹膠，諸如阿拉伯樹膠及黃耆膠、天然存在的磷脂，諸如大豆卵磷脂、衍生自脂肪酸及己醣醇酐之酯或部分酯，諸如脫水山梨糖醇單油酸酯，及此等部分酯與環氧乙烷之縮合產物，諸如聚氧乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯。該乳液亦可含有甜味劑及調味劑，如在糖漿及酞劑之調配物中。此等調配物亦可含有緩和劑、防腐劑或著色劑。

III-8：實施例

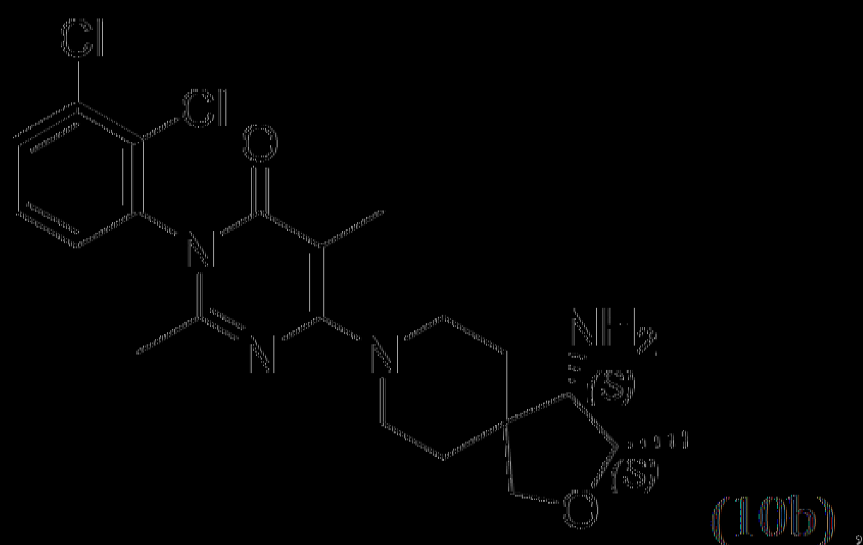
【0139】 在一個態樣中，本發明提供一種治療腫瘤之方法，該方法包含向有需要之個體投與治療有效量之由式(10b)表示的化合物：

[0141] 在一些實施例中，本發明提供一種治療晚期或轉移型非小細胞肺癌(NSCLC)之方法，該方法包含向有需要之個體投與治療有效量之由式(10b)表示的化合物：



或其互變異構體，其中該個體患有(i)MAPK通路中之一種或多種突變，限制條件為MAPK通路中之一種或多種突變不是包括V600X突變之BRAF突變，及/或(ii)PTPN11中之一種或多種突變。

[0142] 在一些實施例中，本發明提供一種治療晚期或轉移型KRAS G12C陽性非小細胞肺癌(NSCLC)之方法，該方法包含向有需要之個體投與治療有效量之由式(10b)表示的化合物：



變，限制條件為MAPK通路中之一種或多種突變不是包括V600X突變之BRAF突變，及/或(ii)PTPN11中之一種或多種突變。

【0148】 根據部分III-1：式(I)化合物描述式(10b)之化合物。在一些實施例中，該式(10b)化合物係如部分III-1中所述之實施例中之任一項。

【0149】 根據部分III-2：個體描述個體。在一些實施例中，該個體係如部分III-3：個體中所述之實施例中之任一項。在一些實施例中，該個體患有KRAS G12C突變。

【0150】 根據部分III-3：癌症/固態腫瘤描述固態腫瘤。在一些實施例中，該固態腫瘤係如部分III-2：癌症/固態腫瘤中所述之實施例中之任一項。在一些實施例中，該固態腫瘤係晚期或轉移型KRAS G12C陽性非小細胞肺癌(NSCLC)。在一些實施例中，該固態腫瘤係晚期或轉移型KRAS G12C陽性固態腫瘤(限制條件為該固態腫瘤不是非小細胞肺癌(NSCLC))。在一些實施例中，該固態腫瘤係晚期或轉移型NF1 LOF固態腫瘤。在一些實施例中，該固態腫瘤係晚期或轉移型EGFR陽性非小細胞肺癌(NSCLC)，其視需要在醫療常規EGFR酪胺酸激酶抑制劑(TKI)療法上取得進展。在一些實施例中，該固態腫瘤係晚期或轉移型BRAF II/II類突變固態腫瘤。在一些實施例中，該癌症或固態腫瘤係脊索瘤或脊索肉瘤。

【0151】 根據部分III-4：治療週期及劑量調整描述治療週期及劑量調整。在一些實施例中，治療週期及劑量調整係如部分III-4：治療週期及劑量調整中所述之實施例中之任一項。

【0152】 根據部分III-5：治療有效量/投與描述式(10b)之治療有效

量及/或投與。在一些實施例中，式(10b)之治療有效量及/或投與係如部分 III-5：治療有效量/投與中所述之實施例中之任一項。在一些實施例中，該治療有效量係在無鹽及無水基礎上約450 mg之式(10b)化合物的每日總劑量。在一些實施例中，每日投與該式(10b)化合物一次，在無鹽及無水基礎上提供約450 mg之式(10b)化合物的每日總劑量。在一些實施例中，每日口服投與該式(10b)化合物一次。在一些實施例中，以約450 mg之每日總劑量每日口服投與該式(10b)化合物一次。

【0153】 根據部分 III-6：功效描述功效。在一些實施例中，治療有效量及/或投與係如部分 III-6：功效中所述之實施例中之任一項。在一些實施例中，治療有效量之式(10b)使該固態腫瘤之體積減小約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%或約90%，其中每日投與該式(10b)化合物一次，在無鹽及無水基礎上提供約450 mg之式(10b)化合物的每日總劑量。在一些實施例中，治療有效量之式(10b)穩定該固態腫瘤，其中每日投與該式(10b)化合物一次，在無鹽及無水基礎上提供約450 mg之式(10b)化合物的每日總劑量。

IV. 套組

【0154】 在另一態樣中，本發明提供一種用於治療個體中之癌症或固態腫瘤的套組，該套組包含治療有效量之由式(I)表示之化合物及用於有效投與之說明書，其中式(I)化合物及個體各如本文中定義及描述。

【0155】 根據部分 III-2：個體描述個體。在一些實施例中，個體係如部分 III-2：個體中所述之實施例中之任一項。

【0156】 根據部分 III-3：癌症/固態腫瘤描述癌症及/或固態腫瘤。在一些實施例中，該癌症及/或固態腫瘤係如部分 III-3：癌症/固態腫瘤中

所述之實施例中之任一項。

【0157】 根據部分III-1：式(I)化合物描述式(I)化合物。在一些實施例中，該式(I)化合物係如部分III-1：式(I)化合物中所述之實施例中之任一項。在一些實施例中，該式(I)化合物係式(10b)化合物。

【0158】 在一些實施例中，該套組包含投與式(I)或(10b)化合物之說明書。在一些實施例中，該套組包含投與式(10b)化合物之說明書。在一些實施例中，此等說明書包含與安全條款以及投與式(I)或(10b)化合物之時間及量有關的說明。在一些實施例中，此等說明書包含與安全條款以及投與式(10b)化合物之時間及量有關的說明。

V.縮寫列表：

縮寫	定義
AE	不良事件
ALK	間變性淋巴瘤激酶
ALT	丙胺酸轉胺酶(或轉胺酶)
ANC	絕對嗜中性白血球計數
aPTT	活化部分凝血激酶時間
AST	天門冬胺酸轉胺酶(或轉胺酶)
AUC	曲線下面積
BBP	BridgeBio Pharma
BOIN	貝葉斯最優區間設計
BP	血壓
CBC	全血細胞計數
cfDNA	循環游離脫氧核糖核酸
CFR	美國聯邦法規
C _{max}	最大血漿藥物濃度
CNS	中樞神經系統
CO ₂	二氧化碳
CPK	肌酸磷酸激酶
CR	完全反應

縮寫	定義
CT	電腦斷層攝影
CTCAE	通用不良事件術語標準
CYP	細胞色素P450
DLT	劑量限制性毒性
DOR	反應持續時間
ECG	心電圖
ECOG	東部腫瘤協作組
EDC	電子資料採集(系統)
EGFR	表皮生長因子受體
EOS	研究結束
ERK	胞外信號調節激酶
FAS	全分析集
FDA	美國食品與藥品管理局
FISH	螢光原位雜交
GCP	優良臨床試驗規範
GLP	優良實驗室操作
HBV	B型肝炎病毒
HCV	C型肝炎病毒
HIV	人類免疫缺陷病毒
HNSTD	最高非嚴重毒性劑量
HR	心率
IACS	應用癌症科學研究所
IB	研究員手冊
ICH	國際協調會議
IEC	獨立倫理委員會
IHC	免疫組織化學
IND	研究性新藥申請
INR	國際正規化比率
IRB	研究倫理委員會
KRAS	基爾斯滕大鼠肉瘤病毒致癌基因同源物
LD (或LDi)	最長直徑
LOF	功能喪失

縮寫	定義
LVEF	左心室射血分數
MAPK	促分裂原活化蛋白激酶
MDACC	德州大學的MD安德森癌症中心
MedDRA	監管活動醫學詞典
MEK	促分裂原活化蛋白激酶
MRI	磁共振成像
MTD	最大耐受劑量
MUGA	多重閘控截獲掃描(放射性核素血管造影)
NCI	國家癌症研究院
NOAEL	未觀察到不良效應等級
NSCLC	非小細胞肺癌
ORR	客觀反應率
PD	進行性疾病
PET	正子發射電腦斷層攝影
PFS	無進程存活期
P-gp	P-醣蛋白
PK	藥物代謝動力學
PR	部分反應
PT	凝血酶原時間
PTPN11	蛋白酪胺酸磷酸酶非受體11型，該基因編碼SHP2
PTT	部分凝血激酶時間
QD	每日一次
RP2D	2期推薦劑量
RR	呼吸速率
RTK	受體酪胺酸激酶
RVO	視網膜靜脈阻塞
SAE	嚴重不良事件
SD	穩定疾病或標準偏差
SGOT	血清麩胺酸-草醯乙酸轉胺酶
SGPT	血清麩胺酸-丙酮酸轉胺酶
SHP2	含Src同源2結構域之蛋白酪胺酸磷酸酶2
SRC	安全審查委員會

縮寫	定義
STD10	10%動物之嚴重毒性劑量
SUSAR	疑似非預期嚴重不良反應
TEAE	治療緊急不利事件
T _{max}	投藥後最大血漿濃度之時間
ULN	正常值上限
US	超音波
USA	美國
WOCBP	有生育能力的女性

VI. 實例

實例1：重組人類SHP2蛋白之體外酵素活性

實驗程序

【0159】 蛋白質純化：將全長人類SHP2(胺基酸1-597)之重組DNA或人類SHP2之磷酸酶結構域(胺基酸Ala237-Ile529)選殖至pET30載體(Sigma #69909-3)中，該載體經改性為在N端6x His標記後含有TEV蛋白酶位點。將表現載體轉形至大腸桿菌BL21(DE3)(NEB #C2527H)中。藉由以下程序表現並純化該蛋白質。將來自50 mL過夜培養物之細菌細胞接種在6L豐富肉汁培養基中。一旦大腸桿菌培養物之OD600達到0.7，則將溫度降低至18°C並藉由添加0.5 mM IPTG誘導重組蛋白表現。培養過夜後，在配備F9-6x1000 LEX轉子之Solvall Lynx 6000(Thermo Fisher)離心機中以20,000 rpm離心45分鐘收集細胞。將細胞集結粒儲存在-80°C直至純化。將冷凍細胞集結粒重新懸浮於pH 7.5之50 mM HEPES、500 mM NaCl、5 mM咪唑、5% (v/v)甘油及0.5 mM TCEP中，含有羅氏完全蛋白酶抑制劑(Sigma #5056489001)、DNase(20 µg/mL, Gol Biotechnology #D-300-5)及溶菌酶(0.5 mg/mL, Gold Biotechnology #L-040-25)。藉由使用Branson數位式超音波儀之超音波震動以60%之振幅將細胞在冰上裂

解5分鐘。使用F2-12x50 LEX轉子及Sorvall Lynx 6000(Thermo Fisher)離心機在4°C下以20,000 rpm將碎片集結成粒1小時。將上清液裝載至含有2 mL Ni-NTA瓊脂糖樹脂(Qiagen #30230)之管柱上。用100 mL之pH 7.5緩衝液50 mM HEPES、500 mM NaCl、5 mM咪唑、5%(v/v)甘油、0.5 mM TCEP洗滌該管柱，然後用100 mL之pH 7.5緩衝液50 mM HEPES、500 mM NaCl、30 mM咪唑、5%(v/v)甘油、0.5 mM TCEP進行第二次洗滌步驟。使用pH 7.5之50 mM HEPES、500 mM NaCl、250 mM咪唑、5%(v/v)甘油、0.5 mM TCEP洗脫SHP2蛋白。將含有SHP2蛋白之溶離份合併，且以每10 mg SHP2蛋白1 mg TEV添加TEV蛋白酶。隨後使用Snakeskin透析管(Thermo Fisher #68100)用pH 7.5之50 mM HEPES、500 mM NaCl、5mM咪唑、5%(v/v)甘油、0.5 mM TCEP將蛋白質溶液在4°C下透析過夜，移除咪唑，並使TEV蛋白酶切割6xHis標記。使蛋白質溶液通過Ni-NTA管柱，收集含有經切割6xHis標記之SHP2蛋白質的流過物。使用120 mL S75粒徑篩析管柱(G.E. life sciences #17104401)在pH 7.5之20 mM Tris、100 mM NaCl及2 mM TCEP中進一步純化該蛋白質溶液。使用Amicon Ultra離心濃縮儀(Sigma #UFC901096)濃縮蛋白質至10 mg/mL並快速冷凍。蛋白質等分試樣儲存在-80°C直至需要。經SDS-PAGE測定最終產品純度為98%。由在280 nm波長處之吸光度，使用72770 M⁻¹ cm⁻¹之SHP2蛋白之經計算莫耳消光係數測定SHP2蛋白之濃度。

【0160】 SHP2酵素檢定：使用螢光6,8-二氟-4-磷酸甲基繖形基酯(DiFMUP；Molecular Probes #D6567)作為受質測量全長人類SHP2野生型酵素或SHP2磷酸酶結構域之磷酸酶活性。製備化合物(10b)之儲備溶

液，然後在DMSO(Sigma #D2650)中1:3連續稀釋。將化合物進一步稀釋於檢定緩衝液(62.5 mM HEPES、125 mM NaCl、1 mM EDTA、1.25 mM TECP、0.1% BSA)中，並將等分試樣分配至384孔黑盤(Greiner #784900)中，最終DMSO濃度小於0.5%。將經純化全長SHP2蛋白(250 pM)與或不與濃度增加之化合物(10b)一起在含有1 μ M雙酪胺醯磷酸肽(序列：H-LN(pY)IDLDLV(dPEG8)LST(pY)ASINFQK-NH₂)之檢定緩衝液(10點稀釋，最終濃度高達50,000 nM)中在室溫下培養30分鐘。藉由在室溫下向檢定緩衝液中添加DiFMUP (50 μ M)至20 μ L之最終反應體積來引發反應。1小時後，使用Envision讀盤儀(Perkin Elmer)測量DiFMUP螢光信號(Ex:340/Em:460)。用200 pM SHP2₂₃₇₋₅₂₉以類似方式進行SHP2磷酸酶結構域之檢定，除1 μ M雙酪胺醯磷酸肽未在檢定中使用。

【0161】 資料分析：使用IC₅₀回歸曲線擬合(GeneData Screener軟體)分析劑量-反應曲線。將曲線標準化為無抑制劑之高對照及無受質之低對照。測定半最大抑制濃度(IC₅₀)，並將檢定結果上傳至ChemCart(DeltaSoft)軟體中。

結果

化合物(10b)在體外抑制經純化人類全長SHP2蛋白之酵素活性

【0162】 全長SHP2野生型酵素具有自抑制構形。為了評估磷酸酶活性及隨後的化合物介導抑制，酵素檢定係在雙酪胺醯磷酸肽之存在下進行，該肽與SHP2之SH2結構域結合並誘導磷酸酶活性之變構活化。在該檢定條件下，化合物(10b)以劑量依賴性方式有效抑制SHP2活性，並顯示IC₅₀為13.2 \pm 10.6 nM。

【0163】 圖1A顯示體外酵素檢定中在1 μ M雙酪胺醯磷酸肽之存在

下化合物(10b)介導抑制SHP2活性之代表性劑量-反應曲線。劑量-反應曲線表示一個代表性實驗中兩個重複之平均值 \pm SEM。化合物(10b)顯示，從34個獨立測試場景計算得出 $13.2 \text{ nM} \pm 10.6 \text{ nM}$ (平均值 \pm SD)之 IC_{50} 。如圖1A中所示，化合物(10b)在體外酵素檢定中有效地抑制重組全長SHP2野生型酵素之活性。

化合物(10b)不抑制SHP2磷酸酶結構域之體外酵素活性

【0164】 圖1B顯示化合物(10b)在體外酵素檢定中對人類SHP2之磷酸酶結構域的磷酸酶活性的劑量-反應曲線。劑量-反應曲線表示一個實驗中六個重複之平均值 \pm SEM。化合物(10b)在高達 $50 \mu\text{M}$ 時沒有抑制SHP2磷酸酶結構域之酵素活性。如圖1B中所示，化合物(10b)在體外酵素檢定中不抑制含有磷酸酶結構域之截斷形式之SHP2的活性。

結論

【0165】 化合物(10b)係經純化全長人類SHP2野生型酵素之有效抑制劑，且顯示 $13.2 \pm 10.6 \text{ nM}$ 的 IC_{50} 。其不抑制含有磷酸酶結構域之經截斷SHP2之酵素活性，表明磷酸酶結構域以外之區域係化合物(10b)結合所必需的。

實例2：化合物(10b)之選擇性

【0166】 評估化合物(10b)($1 \mu\text{M}$)對一組419種人類激酶(包含一組與疾病相關之突變變體)之活性。使用DiscoverX之KINOMEscan™平台進行檢定，該平台使用活性位點導向之競爭結合檢定測量化合物與激酶的相互作用。配體與激酶結合之移位小於對照值之35%視為顯著的。在測試之419種激酶中，僅4種激酶達到此移位水準：蛋白激酶C eta(PRKCH)，34%對照；大腫瘤抑制激酶1(LATS1)，32%對照；通用控制非去抑制蛋

白2激酶(GCN2)，21%對照；及造血祖細胞激酶1 (HPK1)，對照4.4%。

【0167】 進行HPK1激酶之劑量反應曲線，且與此激酶結合之化合物(10b)之 K_d 經測定為9.8 μM 。HPK1係一種造血細胞受限絲胺酸/蘇胺酸激酶，且在任何主要器官中均不表現。HPK1與c-Jun N端激酶(JNK)之活化有關，且據報導HPK1之基因破壞增強T細胞及樹突狀細胞之抗腫瘤免疫反應(Hu等人，1996；Sawasdikosol等人，2012)。

【0168】 亦使用光譜螢光法生化檢定評估化合物(10b)對一組14種全長人類磷酸酶之活性。此等檢定係使用Eurofins Panlabs平台進行。未觀察到10 μM 化合物(10b)對此等磷酸酶中之任何一種的顯著抑制。在此濃度下，化合物(10b)不顯示對人類SHP-1之任何抑制作用。

【0169】 除了激酶及磷酸酶篩選外，使用Eurofins Cerep平台測試化合物(10b)(10 μM)對一組73種受體及離子通道及12種附加酶。在該篩選中，抑制或刺激>50%視為顯著影響。對於所研究之任何目標，均未觀察到此量級之影響。

【0170】 此等結果表明，化合物(10b)係SHP2之選擇性抑制劑，沒有顯著脫靶活性。

【0171】 使用手動全細胞膜片箝制技術在中國倉鼠卵巢(CHO)細胞體外評估化合物(10b)抑制hERG鉀通道電流之潛力。將經hERG cDNA穩定轉染並表現活性hERG鉀通道之CHO細胞接種在玻璃蓋片上，並放置在培養皿中，電生理記錄不使用及使用0.3、1、3、10、30及100 μM (n=3/濃度)之濃度的化合物(10b)下之hERG電流。

【0172】 使用標準全細胞記錄技術記錄單個細胞之HERG通道電流。細胞經電壓箝制在-80 mV之維持電勢。hERG電流藉由在+20 mV下

去極化5秒活化，之後電流回到-50 mV持續5秒，以移除不活化並觀察去活化之尾部電流。使此步驟中觀察到之通過HERG通道之K⁺尾部電流在連續灌注浴下保持穩定。然後將細胞用化合物(10b)超灌注，直至達到穩態電阻。當收集三個連續超級不可能之電流記錄時，認為達到穩態。在實驗中使用西沙必利(Cisapride)作為hERG抑制之陽性對照，以確保hERG細胞之正常反應及良好品質。

【0173】 化合物(10b)在0.3至30 μ M濃度下對hERG通道活性沒有影響。在100 μ M時，化合物(10b)相對於媒劑對照(DMSO)抑制25.7%之hERG活性，表明IC₅₀>100 μ M。相反，西沙必利在0.1 μ M下抑制hERG電流>50%。

實例3：化合物(10b)之單一劑量藥物代謝動力學

【0174】 在雌性CD-1小鼠、雌性C57BL/6小鼠(僅PO)、雄性斯潑雷格-多雷大鼠、雄性比格犬及雄性食蟹獼猴中進行單次靜脈內(IV)及口服(PO)投與後，測定化合物(10b)(游離鹼基)之藥物代謝動力學(PK)參數。在雌性CD-1小鼠、雄性斯潑雷格-多雷大鼠及雄性比格犬中進行單一劑量PO投與後，在10至300 mg/kg(小鼠及大鼠)及1至100 mg/kg(狗)之劑量範圍內，獲得化合物(10b)之PK特性之另外評估。除非另有說明，否則靜脈內注射劑量溶液在20% DMSO-60% PEG400-20%水中製備，且口服劑量溶液作為懸浮液在水中之0.5%甲基纖維素中製備。血漿濃度曲線係從對個別動物連續採樣直至投與後之24小時中產生，除了其中使用複合採樣方法之小鼠研究(即每隻小鼠採樣3次，每組9隻小鼠)。化合物(10b)在CD-1小鼠中展現中等血漿清除率(1.54 L/h/kg)，且在斯潑雷格-多雷大鼠、比格犬及食蟹獼猴中展現低血漿清除率(分別為0.61、0.51及0.36 L/h/kg)。

各物種之穩態下表觀分佈容積為中等，從2.74 L/kg(猴子)至6.05 L/kg(大鼠)不等。CD-1小鼠、斯潑雷格-多雷大鼠、比格犬及食蟹獼猴之末端消除半衰期($T_{1/2}$)值分別為2.21、9.18、8.23及6.44小時。以1至100 mg/kg之劑量口服投與後，各物種之化合物(10b)吸收相對較快，投與後之平均 T_{max} 值在0.25至3.67小時範圍內。在CD-1小鼠及斯潑雷格-多雷大鼠中以最高劑量300 mg/kg投與時，小鼠之平均 T_{max} 值保持在0.25小時，而大鼠之平均 T_{max} 值增加至8小時。針對比相應靜脈內注射劑量高3至30倍的口服劑量所報導之表觀口服生物可利用性在各物種中為中度至高(51.2至115%)。在各物種中，暴露隨著劑量水準增加而增加，在小鼠及狗中以與劑量成比例之方式增加，且在大鼠中以大於與劑量成比例之方式增加(AUC增加80倍，劑量增加30倍)。

表1：化合物(10b)(游離鹼)在靜脈內及口服投與後在小鼠、大鼠、狗及猴子中之藥物代謝動力學參數

靜脈內					
物種(品種，性別)	劑量 (mg/kg)	Cl_p (L/h/kg)	Vd_{ss} (L/kg)	$T_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0\rightarrow 24}$ ($\mu M \cdot hr$)
小鼠(CD-1，雌性)	1	1.54	3.84	2.21	1.39
大鼠(SD ^a ，雄性)	0.3	0.61	6.05	9.18	3.27
狗(比格犬，雄性)	1	0.51	5.46	8.23	3.91
猴子(食蟹獼猴，雄性)	0.3	0.36	2.74	6.44	1.82
口服					
物種(品種，性別)	劑量 (mg/kg)	T_{max}^b (h)	F (%)	C_{max} (μM)	$AUC_{0\rightarrow 24}$ ($\mu M \cdot hr$)
小鼠(CD-1，雌性)	10	0.25	84.1	4.17	12.5
小鼠(C57BL/6，雌性)	10	1.00	--	5.40	39.0
大鼠(SD ^a ，雄性)	10	0.92	51.2	3.05	19.1
狗(比格犬，雄性)	10	0.83	115	6.37	48.2
猴子(食蟹獼猴，雄性)	1	2.67	52.3	0.43	4.52

^a斯潑雷格-多雷；及^b平均 T_{max} 值

實例4：化合物(10b)在KYSE-520腫瘤中之體內藥物效應動力學

用化合物(10b)治療以劑量依賴性方式抑制KYSE-520異種移植腫瘤中之*DUSP6* mRNA含量

【0175】 將KYSE-520 (*EGFR*amp)細胞皮下植入NSG小鼠中，並藉由卡尺測量監測，使其平均腫瘤體積生長至340 mm³。此時，隨機化動物並用媒劑、25 mg/kg化合物(10b)或100 mg/kg化合物(10b) PO治療。單一劑量後4、16及24小時，收集血漿及腫瘤樣本。測定化合物(10b)血漿濃度及腫瘤pERK含量。資料表示平均值±SEM。每組N=4隻小鼠。

【0176】 當用25 mg/kg或100 mg/kg之單次口服劑量之化合物(10b)治療具有攜帶皮下KYSE-520腫瘤之雌性NSG小鼠時，觀察到該腫瘤中之*DUSP6* mRNA含量受到劑量依賴性及時間依賴性抑制。在單一劑量後4小時，用化合物(10b)以25 mg/kg及100 mg/kg兩者進行治療，有效抑制*DUSP6* mRNA含量(>90%抑制)。在單一劑量後16小時，用化合物(10b)以25 mg/kg治療中度抑制*DUSP6* mRNA含量(<50%抑制)及以100 mg/kg治療顯著抑制*DUSP6* mRNA含量(>50%抑制)。在單一劑量後24小時，兩種治療均未顯著抑制*DUSP6* mRNA含量。

【0177】 亦觀察到藉由化合物(10b)治療劑量依賴性地抑制*DUSP6* mRNA。重要的是，在*DUSP6* mRNA含量(圖2A中之實線)與化合物(10b)之血漿濃度(圖2A中之虛線)之間觀察到負相關性。對於兩種劑量，隨著投與後從4小時至24小時血漿濃度降低，腫瘤*DUSP6* mRNA含量隨時間增加。總之，資料表明，用化合物(10b)治療以劑量依賴性方式抑制KYSE-520腫瘤中之*DUSP6* mRNA含量，且腫瘤*DUSP6* mRNA含量與血漿中之化合物(10b)濃度呈負相關性。

【0178】 圖2A至2B顯示經化合物(10b)治療之KYSE-520中之

PK/PD關係及IC₅₀測定。圖2A：PK/PD關係；及圖2B：IC₅₀測定。

化合物(10b)以劑量依賴性方式抑制KYSE-520異種移植腫瘤中MPAS-plus基因的mRNA含量

【0179】除*DUSP6* mRNA含量外，亦透過測序分析檢查其他MAPK通路基因。MPAS(MAPK通路活性分數)特徵係反映MAPK通路活性之10個基因的特徵。該基因特徵已在臨床上用於評估ERK抑制劑GDC-0994在腫瘤中之藥物效應動力學作用。基於MPAS特徵，開發13個基因特徵(「MPAS-plus」)，其包含10個MPAS基因及另外三個MAPK靶向基因(*ETV1*、*EGR1*及*FOSL1*)，此等基因由多個細胞株模型中之SHP2抑制劑調節(資料未顯示)。

【0180】當攜帶皮下KYSE-520腫瘤之雌性NSG小鼠用25 mg/kg或100 mg/kg之單次口服劑量或五個劑量化合物(10b)治療時，觀察到該腫瘤中之MPAS-plus特徵受到劑量及時間依賴性抑制。總體而言，大多數MPAS-plus基因之mRNA含量在單一劑量及第五次投與4小時後受到最有效抑制，且隨著血漿濃度降低，抑制從4小時降低至24小時(圖3)。在用單一劑量及五個劑量之化合物(10b)治療後，除了*DUSP6*外，亦觀察到許多基因受到劑量依賴性抑制(例如，治療16小時後之*ETV1*、*ETV4*及*PHDLA1*)。在此等13個基因中，在KYSE-520腫瘤中，一些基因受到化合物(10b)(例如，*DUSP6*及*SPRY4*)的更有效抑制，且一些基因受到化合物(10b)抑制的程度較小(例如，*CCND1*及*EPHA2*)。與*DUSP6*相比，一些轉錄本(諸如*FOSL1*)之生物適應性似乎更明顯(比較單一劑量治療後16小時與第五劑量後16小時)。測序分析之*DUSP6* mRNA資料(圖3)與qRT-PCR之資料完全相同。在臨床試驗中，評估包含*DUSP6*之MPAS-plus特徵在

採集異質性患者腫瘤中之MAPK通路信號傳導的整體活性方面可具有優勢。

實例5：化合物(10b)在HCC827 (EGFR^{ex19del} & EGFR^{amp})CDX模型中的體內藥物效應動力學

【0181】 雄性NOD/SCID小鼠(每組n=3)藉由口服強飼法以1、3、10、30及100 mg/kg投與單一劑量化合物(10b)。在各投與後0.25、1、2、4、8及24小時收集血漿，並在各投與後24小時收集大腦。用LC-MS/MS測定化合物(10b)濃度。

【0182】 圖4顯示單次口服劑量後於雄性NOD/SCID小鼠中之化合物(10b)及體外NSCLC HCC827 pERK IC₅₀的持續時間之劑量關係。平均C_{max}隨劑量成比例增加(劑量1、3、10、30及100 mg/kg之C_{max}分別為160、507、2033、4873及13900 ng/mL)。AUC_{inf}隨劑量成比例增加(劑量1、3、10、30及100 mg/kg之AUC_{inf}分別為1031、3530、13047、30596及123116 hr*ng/mL)。劑量1、3、10、30及100 mg/kg之24小時之總腦/血漿含量分別為0.35、0.31、0.30、0.31及0.37。化合物(10b)AUC及C_{max}與劑量成比例增加，表明化合物(10b)在所測試之劑量範圍內對吸收、結合或清除沒有濃度依賴性作用。化合物(10b)在24小時之平均總腦/血漿含量為0.33，亦表明化合物(10b)在所測試之劑量範圍內對腦分佈沒有濃度依賴性作用。如圖4中所示，10 mg/kg之化合物(10b)足以維持對NSCLC HCC827細胞株之體外pERK IC₅₀的標靶覆蓋達16小時。

【0183】 進行一項體內功效研究，以評估化合物(10b)在攜帶非小細胞肺癌(NSCLC)HCC827細胞株衍生異種移植(CDX)模型之雌性BALB/c裸鼠中的單一療法抗腫瘤活性，該模型攜帶EGFR外顯子19缺失

(EGFR^{ex19del})及EGFR擴增(EGFR^{amp})。從第1天至第28天，用指定含量之化合物(10b)每日經口投與小鼠(每組n=10)，並觀察到腫瘤體積之劑量依賴性減少。圖5顯示化合物(10b)之單一療法抗腫瘤活性。QD、PO投與之所有組雙向混合效應ANOVA：與媒劑相比*p<0.0001。

【0184】如圖5中所示，與媒劑組相比，3、10及30 mg/kg化合物(10b)組具有統計學顯著單一療法抗腫瘤活性，分別為41%、84%、98%腫瘤生長抑制(TGI)。與媒劑組相比，100 mg/kg化合物(10b)組亦具有統計學顯著單一療法抗腫瘤活性，平均腫瘤消退率為60%。此模型中化合物(10b)之ED₉₀為10 mg/kg，證實pERK IC₅₀上約16小時驅動此異種移植模型之功效。治療對體重沒有影響，且所有治療均耐受性良好。

實例6：各種細胞株中化合物(10b)之體內藥物效應動力學

【0185】評估化合物(10b)在一組具有活性MAPK信號傳導之人類腫瘤細胞株中的效力。藉由用9種濃度之化合物(10b)處理8天後測量細胞CellTiter-Glo (CTG)發光來評估3D培養系統中之細胞存活率。藉由分別藉由均相時差式螢光法(HTRF)及定量聚合酶鏈反應(qPCR)測量pERK蛋白含量及DUSP6 mRNA含量來評估MAPK通路信號傳導。在化合物(10b)處理後，在NCI-H358(一種KRAS^{G12C}突變細胞株)及KYSE-520(一種EGFR擴增(EGFR^{amp})細胞株)中觀察到有效的劑量反應性細胞存活率效應(圖6A)。此等存活率效應與pERK抑制(表2、圖6B)及DUSP6抑制(圖6C)相關。在其他EGFR突變細胞株HCC827及NCI-H1975中亦觀察到有效的pERK及存活率效應，但在NCI-H1299中觀察到最小效應，NCI-H1299係一種含有NRAS^{Q61K}之細胞株，NRAS^{Q61K}係已顯示賦予對SHP2抑制具有抗性的突變。

表2：化合物(10b)對pERK之抑制作用

細胞株	突變	DUSP6 (IC ₅₀ , nM)	pERK (IC ₅₀ , nM)	3D CTG (IC ₅₀ , nM)
KYSE-520	EGFR ^{amp}	60	73	210
NCI-H1975	EGFR ^{L858R/T790M}	--	400	180
HCC827	EGFR ^{Ex19del}	--	460	1200
NCI-H358	KRAS ^{G12C}	820	480	280
NCI-H1299	NRAS ^{Q61K}	--	>25,000	>25,000

【0186】 進行體內功效研究，評估化合物(10b)在一組細胞株衍生異種移植(CDX)模型中之單一療法抗腫瘤活性。攜帶指定CDX腫瘤之免疫功能不全小鼠(每組n=5至10)每日口服投與100 mg/kg化合物(10b)21至33天，且在所有CDX模型中觀察到具有與媒劑組相比之統計學顯著化合物(10b)顯著單一療法抗腫瘤活性(圖7)。在KRAS^{G12C}突變CDX模型MIA PaCa-2及NCI-H358中，分別觀察到74%腫瘤生長抑制(TGI)及50%平均腫瘤消退。在EGFR改變之模型中，在EGFR擴增(EGFR^{amp})KYSE-520模型中觀察到77%TGI，在EGFR外顯子19缺失(EGFR^{ex19del})及EGFR擴增(EGFR^{amp})HCC827模型中觀察到60%平均腫瘤消退。在兩個對EGFR抑制劑具有獲得性抗性之CDX模型中亦觀察到顯著抗腫瘤功效。在HCC827-ER CDX模型中觀察到84%TGI，該模型透過MET擴增(MET^{amp})獲得對EGFR抑制劑諸如厄洛替尼及奧希替尼之抗性，且在NCI-H1975-OR CDX模型中觀察到87%平均腫瘤消退，該模型攜帶EGFR^{L858R}及EGFR^{T790M}突變，且亦具有賦予對奧希替尼之抗性之工程化EGFR^{C797S}突變。治療對體重沒有影響且所有治療均耐受性良好。

實例7：SHP2抑制劑化合物(10b)在患有晚期固態腫瘤之患者中的 1/1B期首次人體研究

研究題目：SHP2抑制劑化合物(10b)在患有晚期固態腫瘤之患者中的1/1B期首次人體研究
研究階段：1/1b期
<p>目標</p> <p>主要目標：</p> <p>本研究之主要目標係評估化合物(10b) (一種SHP2抑制劑)在患有特定晚期或轉移型固態腫瘤患者中的安全性、耐受性及最大耐受劑量(MTD)並確定化合物(10b)的2期推薦劑量(RP2D)。</p> <p>次要目標：</p> <p>本研究之次要目標係：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 評估化合物(10b)之初步抗腫瘤活性，其藉由客觀反應率(ORR，完全反應+部分反應率)、反應持續時間(DOR)及無進程存活期(PFS)定義 • 評估化合物(10b)之藥物代謝動力學(PK)及藥物效應動力學特徵 • 評估標準化高脂肪/高熱量膳食對化合物(10b)之藥物代謝動力學的影響 <p>探索性目標：</p> <p>本研究之探索性目標係：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 評估與反應相關之生物標誌物 • 表徵尿液中之化合物(10b)排泄 • 研究細節，包含招募、禁食要求、食物效應/PK研究之表現及定期評估，可能有變化
<p>研究中心：</p> <p>劑量遞增：約5</p> <p>劑量擴增：約20</p> <p>食物效應(FE)及PK附屬研究(選定中心)：約10</p>
<p>計劃患者數量：</p> <p>劑量遞增：預計將招募約25名患者。</p> <p>劑量擴增：預計將招募多達80名患者加入4個擴增定群，各定群最多20名患者。</p> <p>食物效應及PK附屬研究(可選)：最多可招募24名患者加入最多3個FE/PK定群，各定群最多8名患者。</p> <p>總招募：最多約130名患者。</p>
<p>患者資格</p> <p>注意：除非另有說明，否則所有納入及排除準則均適用於本研究之劑量遞增部分、本研究之劑量擴增部分及可選FE/PK附屬研究。</p> <p>納入準則</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 男性及非妊娠女性\geq18歲。

2. 患者必須藉由使用適當臨床驗證及/或FDA批准測試之分子診斷，經診斷為患有晚期(原發性或復發性)或轉移型固態腫瘤伴有MAPK通路改變(不包含BRAF V600X)，且沒有可用醫療常規或治癒性療法(MAPK通路改變包含例如KRAS G12C突變；表皮生長因子受體(EGFR)突變；參見附錄1)。
3. **僅劑量擴增：**患者必須患有以下基因組學及組織學定義之腫瘤類型中之一者：
 - a. 定群A：晚期或轉移型KRAS^{G12C}突變非小細胞肺癌(NSCLC)，沒有可用醫療常規或治癒性療法
 - b. 定群B：晚期或轉移型KRAS^{G12C}突變固態腫瘤(除NSCLC外)，沒有可用醫療常規或治癒性療法
 - c. 定群C：晚期或轉移型NF1功能喪失型(LOF)固態腫瘤，沒有可用醫療常規或治癒性療法
 - d. 定群D：晚期或轉移型EGFR突變NSCLC，其在醫療常規EGFR TKI療法上取得進展，但沒有可用醫療常規或治癒性療法
4. 患者必須患有藉由RECIST v1.1可測之疾病。
5. 患者必須患有0至2之東部腫瘤協作組表現狀態(附錄2)。
6. 患者必須具有適當的器官功能，定義如下：

血液學

 - a. 絕對嗜中性白血球計數(ANC) $\geq 1,500/\mu\text{L}$
 - b. 血小板 $\geq 100,000/\mu\text{L}$
 - c. 血紅蛋白 $\geq 9 \text{ g/dL}$ ，不輸血 > 2 週或紅血球生成刺激劑(例如，Epo，Procrit) > 6 週

腎臟

 - d. 估算腎小球濾過率 $\geq 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ (由慢性腎病流行病學合作公式計算)

肝臟

 - e. 血清總膽紅素 $< 2.0 \times$ 機構正常值上限(ULN)或 $< 3.0 \times$ 機構ULN，若該個體經調查人員證實診斷為捷倍耳氏症候群或溶血性貧血
 - f. 在肝轉移癌之存在下，天門冬胺酸轉胺酶/血清麩胺酸-草醯乙酸轉胺酶(AST/SGOT)及/或丙胺酸轉胺酶/血清麩胺酸-丙酮酸轉胺酶(ALT/SGPT) $\leq 2.5 \times$ ULN或 $\leq 5 \times$ ULN

凝血

 - g. 國際標準化比值(INR)或凝血酶原時間(PT) $\leq 1.5 \times$ ULN，除非患者正在接受抗凝治療，且只要PT或活化部分凝血激酶時間(aPTT)在抗凝血劑預期用途之治療範圍內。
 - h. 活化部分凝血激酶時間(aPTT) $\leq 1.5 \times$ ULN，除非患者正在接受抗凝治療，且只要PT或aPTT在抗凝血劑預期用途之治療範圍內。
7. 有生育能力的女性(WOCBP)必須具有陰性血清人類絨毛膜促性腺激素測試，除非永久絕育。永久絕育方法包含既往輸卵管結紮(篩查前 ≥ 1 年)、雙側輸卵管切除術、雙側卵巢切除術、全子宮切除術或停經(定義為連續12個月閉經，並藉由隨訪激素水準評估證實)。
8. 未永久絕育之有生育能力之女性患者必須在本研究期間及最後一劑研究性產品(IP)後至少90天內使用2種避孕方法。有女性伴侶之男性患者必須在本研究期間及最後一劑IP後至少105天內使用避孕法。在此研究中，女性患者或男性患者之女性伴侶不應妊娠或哺乳。

9. 患者必須具有理解能力並願意簽署書面知情同意書文件(在開始本研究及任何研究程序前)。
10. 患者必須願意並能夠遵守調查人員認為之定期訪問、治療計劃、實驗試驗及其他特定研究程序排除準則
 1. 患有活動性B型肝炎感染(定義為存在B型肝炎表面抗原[HBsAg])或存在B型肝炎病毒DNA)、C型肝炎感染(定義為存在C型肝炎病毒[HCV]抗體及陽性HCV RNA)或具有可測量病毒載量之人類免疫缺陷病毒(HIV)感染之患者。
 2. 需要靜脈內注射抗生素之患有活動性感染或其他需要住院治療之不受控制之併發性疾病的患者。允許可用短期口服抗生素治療之輕微感染(例如牙周感染或泌尿道感染)。
 3. 患有以下任何心臟相關問題或發現之患者：
 - a. 在開始治療前之最後6個月內有重大心血管疾病(諸如腦血管意外、心肌梗塞或不穩定心絞痛)病史。
 - b. 臨床顯著心臟病，包含紐約心臟協會II級或更高級別之心臟衰竭。
 - c. 在過去12個月內左心室射血分數<50%的病史。
 - d. 使用提供之ECG機，從三個心電圖(ECG)獲得之平均靜息校正QT區間>470 msec。
 - e. 靜息ECG之節律、傳導或形態出現任何臨床顯著異常(例如，第三級心臟傳導阻斷、Mobitz II型心臟傳導阻斷、心室型心律不整、心房顫動失控)
 4. 在過去4週內或(若適用)在C1D1就診(或可選FE/PK附屬研究中之C0D1)之前，IP半衰期之5倍以內(以較小者為準)參加過介入性臨床研究的患者。
 5. 在研究治療開始1週內接受過有限範圍的放射以緩解症狀或放射至骨髓30%以上或大範圍的放射的放射治療或質子治療，均在研究治療開始4週內進行。
 6. 在過去3年內診斷出除經治癒性治療之非黑色素瘤皮膚癌、表淺性尿路上皮癌、原位宮頸癌或任何其他治癒性治療之惡性腫瘤(預計在研究期間不需要復發治療)之外的其他侵入性惡性腫瘤的患者。
 7. 患有在BRAF V600X、PTPN11 (SHP2)、MEK或RAS Q61中攜帶已知活化突變之腫瘤的患者。
 8. 患有已知原發性中樞神經系統(CNS)腫瘤之患者。
 9. 患有已知活動性CNS轉移及/或癌性腦膜炎之患者。患有經既往治療之腦轉移之患者可參加，只要其病情穩定(在首次劑量IP投與前至少4週影像無發展證據，且任何神經系統症狀已恢復至基線)，無新的或增大腦轉移之證據，且在IP開始前至少7天未使用類固醇及/或抗癲癇藥物即可。該例外不包含癌性腦膜炎，無論臨床穩定性如何，癌性腦膜炎均被排除在外。
 10. 在研究招募前4週內接受大手術的患者。

注意：其不包含接受手術(諸如透過外周插入中央導管線放置、胸膜腔穿刺術、穿刺術、生檢或膿腫引流術)的患者。
 11. 既往接受過SHP2抑制劑(例如，TNO-155、RMC-4630、RLY-1971)之患者。

注意：既往使用KRAS^{G12C}抑制劑治療不是排除準則。
 12. 在C1D1(或可選FE/PK附屬研究中之C0D1)之14天或5個半衰期(以較長者為準)內接受細胞色素P450

(CYP) 3A4之強或中度誘導劑或抑制劑或P-醣蛋白(P-gp)誘導劑或抑制劑(包含草藥補充品)之患者(參見附錄3中提供之列表)。

13. 服用已知P-gp、乳癌抵抗蛋白(BCRP)、多藥及毒素擠出蛋白(MATE)1或MATE 2-K之受質之藥物的患者，除非在C1D1(或可選FE/PK附屬研究中之C0D1)前7天及在研究持續時間內停止使用(參見附錄3及附錄4中提供之列表)。
14. 患有在研究者看來可對患者構成風險，有損參與或合作，或可混淆解釋研究資料之能力(包含預期潛在疾病是否進展，使得患者不太可能完成至少3個週期的每個週期28天之治療)的任何病症或進行任何治療之患者。
15. 根據研究者判斷，IP開始後預期壽命 \leq 12週之患者。
16. 無法吞咽口服藥物(膠囊、錠劑)而不咀嚼、粉碎、壓碎、打開或以其他方式改變產品劑型之患者。
17. 患有在研究者看來將不得吸收口服藥劑之化合物(10b)的胃腸道疾病(例如，胃切除術後、短腸症候群、失控克羅恩氏病、伴有絨毛萎縮或慢性胃炎之乳糜瀉)之患者。
18. 正在接受透析之患者。
19. 處於妊娠、計劃妊娠或正在母乳餵養之女性患者。
20. 已知對化合物(10b)或其賦形劑不耐受/嚴重過敏反應之患者。
21. 僅附屬研究之食物效應(FE)定群：在研究者看來，飲食與研究飲食不相容之患者。
22. 僅附屬研究之食物效應(FE)定群：患有乳糖不耐症之患者。

研究設計

概述：本研究係一項開放標籤、序列定群、非隨機、首次人體1/1b期研究。該研究有3個部分：1期劑量遞增、1b期劑量擴增及可選FE/PK附屬研究，後者僅在選定中心進行。

整體研究設計如圖8中所示。首先將入組本研究之劑量遞增部分，然後同時並獨立入組劑量擴增部分及可選FE/PK附屬研究。

劑量遞增及可選FE/PK附屬研究中之患者將患有晚期或轉移型固態腫瘤伴有MAPK通路改變(不包含BRAF V600X)。劑量擴增中之患者將被分配至不同研究定群(定群A、B、C或D)，如下所示：

- 定群A：患有晚期或轉移型KRAS^{G12C}突變非小細胞肺癌(NSCLC)之患者。
- 定群B：患有除NSCLC外之晚期或轉移型KRAS^{G12C}突變固態腫瘤之患者。
- 定群C：患有晚期或轉移型NF1 LOF固態腫瘤之患者。
- 定群D：患有晚期或轉移型EGFR突變NSCLC之患者，在醫療常規EGFR TKI治療上取得進展。

圖9至11顯示劑量遞增[圖9]、劑量擴增[圖10]及可選FE/PK附屬研究[圖11]之樣本設計。圖14顯示包含劑量遞增及劑量擴增期之研究之樣本設計。此等部分中之各部分均可包括30天篩查期、由依次連續治療週期組成之治療期、患者最後一劑化合物(10b)後28天之治療後隨訪期及長達3年之長期隨訪期。值得注意的是，篩查後，FE/PK附屬研究中之患者將在C1D1前在附屬研究中長達10天(週期0)，時間取決於定群。

給藥將持續2年，除非患者停止IP或退出本研究。治療結束(EOT)隨訪就診將在患者最後一次給藥後28天進行，除非發生以下中之一者：死亡、無法隨訪或撤回同意。長期隨訪(每3個月經由電話進行電話聯繫)

將持續長達3年，除非患者退出本研究。

表3呈現本研究之3個部分(劑量遞增、劑量擴增，FE/PK附屬研究)之主要評估時間表。可選FE/PK附屬研究之其他評估呈現於表4(FE定群)及表5(PK定群1及2)中。

1期劑量遞增

在本研究之劑量遞增部分，劑量遞增將遵循貝葉斯最優區間(BOIN)設計。計劃化合物(10b)為約6個劑量水準，在從80 mg至700 mg範圍內。該設計將包含使用定群規模為1之定群1進行加速滴定，只要在定群1中未觀察到 ≥ 2 級不良事件(AE)。若在單患者定群(定群1)中觀察到任何 ≥ 2 級AE，則該劑量水準將增加2名另外患者。此後，3至5名患者將入組定群2至6中各定群，使各定群中有3名患者有資格進入DLT評估期(即，週期1期間每日劑量之75%)。在週期1中未完成21天IP之患者將被替換，但因DLT而停藥之患者除外。在任何時候，另外患者可根據安全評估之需要或SRC認為必要的進行招募。

劑量遞增之計劃劑量水準概述如下：

劑量水準/定群	定群規模(N) ^a	化合物(10b)(計劃劑量) ^b
1	1	80 mg QD
2	3-5	150 mg QD
3	3-5	250 mg QD
4	3-5	400 mg QD
5	3-5	550 mg QD
6*	3-5	700 mg QD
6 [#]	3-6	450 mg QD

縮寫：QD=每日一次

*定群6對應於圖9中所示之研究設計。

*定群6對應於圖14中所示之研究設計。

a定群大小假定在第一個劑量水準上加速滴定；在一給定定群中，可給藥多達6名個體。

b在安全審查委員會(SRC)對全部安全資料進行審查後及在SRC批准或就下一個劑量定群提出建議後，將進行劑量遞增、替代劑量水準或附加劑量水準(例如，第七定群)及/或替代劑量方案。

注意：對於在上一個治療週期內沒有經歷任何3級或更高毒性之患者，在完成 ≥ 2 個週期後，可允許患者內劑量遞增至SRC批准的下一個劑量。

對於各劑量定群，將在第一個治療週期內監測患者之劑量限制性毒性(DLT)。

對於劑量遞增之各劑量水準，SRC將在DLT評估期結束時(即治療之第一個28天[週期1])評估安全性(包含DLT)及可用PK及藥物效應動力學資料。SRC將根據BOIN設計之遞增及遞減規則做出給藥及遞增決定，使用目標毒性率為27%，遞增及遞減臨限值分別為21.3%及32.2%。在SRC審查全部資料後，替代劑量水準或另外劑量水準(例如，第七定群)及/或替代劑量方案可為可能的。此外，在任何時候，其他患者均可根據安全性評估需要或SRC需要入組定群。在達到約21名患者或單一劑量水準治療之患者之數量達到12後，將選擇RP2D。

1b期劑量擴增

四個劑量擴增定群(參見圖10及14)的入組將同時發生且彼此獨立。每個定群計劃招募多達20名患者。患者將以劑量遞增中建立的RP2D進行治療。在審查全部資料後，可以根據SRC決定調整劑量。

將為各劑量擴增定群採用Simon 2階段設計以評估初步抗腫瘤活性。在第一階段中，將招募10名患者至一定群中。若在SRC決定之劑量下，在入組該定群之前10名患者中沒有觀察到任何反應，則將終止。若在前10名患者中觀察到至少1個反應，則另外10名患者將入組該定群中。若真實反應率 $\geq 30\%$ ，則在此設計中觀察到前10名患者中無反應之機率為 $<2.8\%$ 。30%之真實反應率具有76%之統計功效，以排除10%之較低不活動率，單側I型誤差=5%。符合劑量擴增且在劑量遞增部分及/或FE/PK附屬研究中以RP2D治療之患有指定疾病及分子改變的患者可由試驗委託者自行決定計入Simon二階段。

可選食物效應(FE)及PK附屬研究

可以進行可選的FE/PK附屬研究。FE/PK附屬研究的入組將與劑量擴增同時發生且獨立。FE/PK附屬研究將包括多達3個定群。第一個定群(FE定群)將包括6-8名經一個低於劑量遞增中的RP2D劑量的劑量水準治療的患者。另外兩個定群(PK定群1及PK定群2)可由試驗委託者自行決定招募。PK定群1及PK定群2將各包括6至8名患者。PK定群1的患者將在劑量遞增中以RP2D劑量治療；PK定群2中的患者將接受比劑量遞增中的RP2D劑量低的兩個劑量水準進行治療。

參加該附屬研究的FE定群的患者將首先遵循表4(篩查及週期0)中概述的評估，然後切換到表3(從劑量擴增的C1D1開始)。參加附屬研究PK定群的患者將首先遵循表5(篩查及週期0)中概述的評估，然後切換到表3(從劑量擴增的C1D1開始)。

在FE/PK附屬研究之週期0期間，將在過夜禁食後給予FE定群中之患者單一劑量之化合物(10b)，然後進行安全性、PK及藥物效應動力學評估。7天洗除期(從給藥時間起後，患者將在高脂肪/高熱量早餐後給予單一劑量之化合物(10b)，然後進行安全性、PK及藥物效應動力學評估。3天洗除期後，患者將繼續以劑量遞增(從C1D1開始)中建立的或如在審查全部資料後根據SRC決定修改的RP2D進行治療。

將在禁食過夜後給予PK定群中之患者單一劑量之化合物(10b)，然後進行安全性、PK及藥物效應動力學評估。7天洗除期(從給藥時間起)後，患者將繼續以劑量遞增(從C1D1開始)中建立的或如在審查全部資料後根據SRC決定修改的RP2D進行治療。

測試產品、劑量及投與：從C1D1開始，IP(化合物(10b))將在各28天治療週期內每日一次(QD)取用；其將以10、50及/或100 mg之口服膠囊的形式投與。FE/PK附屬研究之週期0之給藥概述如上。

參考治療、劑量及投與：無

評估標準：

終點：

一級終點

- 治療緊急AE (TEAE)、嚴重AE (SAE)及DLT之發生率及嚴重程度

	篩查 ^{aa}	週期1 ^{cc}				週期2		後續 ODD週 期 (例如3, 5)	後續EVEN 週期 (例如4, 6)	提前終止 (ET)	EOT隨 訪	長期隨訪
		1 ^w	2	8	15	1 ^{v,cc}	15	1 ^{v,cc}	1 ^{v,cc}	(n/a)	LD +28	
研究時間	-30至 -1											每3個月
±允許天數	0	0	0	±3	±3	±3 ^x	±3	±3	±3	(n/a)	±3	NA
研究程序&檢驗 ^{aa}												
資格評估&知情 同意 ^j	X	X ^j										
人口統計資訊 ^k	X											
病史 ^l	X	X ^h										
12導聯ECG(重複 三次)(QTcF)												
劑量遞增/擴 增	X	X ^f	X ^b			X ^f	X ^a		X	X		
FE/PK附屬研 究週期0後之 劑量擴增						X ^f	X ^a		X	X		
MUGA/ECHO	X					X ^{bb}	X ^{bb}		X ^{bb}	X ^{bb}		
身體檢查 ^{m,n}	X	X ^h		X		X	X	X	X	X		
ECOG表現狀態	X	X ⁱ				X	X	X	X	X		
生命徵象	X	X ^a	X ^b	X ^a		X ^a	X ^a	X ^a	X ^a	X	X	
既往/伴隨藥物	記錄患者在簽署ICF時及/或在首劑IP之30 d或5個半衰期(以較長者為準)內正在接受之任何藥物或疫苗。記錄從簽署ICF至最後一劑IP或決定永久停止研究性治療之日期後28天內服用之伴隨藥物。											
AEs ^o	記錄自第一劑IP至最後一劑IP或決定永久停止研究性治療之日期後至少28天的AE。AE資訊可會在研究訪查時或通過電話收集。											
存活期												X ^{gg}
實驗室評估 ^{aa}												
FSH ^p	X											
驗孕測試 ^q	X					X ^a	X ^a		X	X		
HIV、HBV & HCV	X											
血液血液學 ^r	X	X ^{a,aa}	X ^b	X ^a	X ^a	X ^a	X ^a	X ^a	X ^a	X	X	
化學 ^s	X	X ^{a,aa}	X ^b	X ^a	X ^a	X ^a	X ^a	X ^a	X ^a	X	X	
凝血(aPTT、 PT、INR)												
劑量遞增/擴 增	X	X ^{c,aa}	X ^b			X ^c	X ^a	X ^a	X ^a	X	X	
FE/PK附屬研 究週期0後之 劑量擴增						X ^c	X ^a	X ^a	X ^a	X	X	
尿液分析(點採 樣)	X	X ^{a,aa}				X ^a	X ^a	X ^a	X ^a	X	X	

	篩查 ^{aa}	週期1 ^{cc}				週期2		後續 ODD週 期 (例如3, 5)	後續EVEN 週期 (例如4, 6)	提前終止 (ET)	EOT隨 訪	長期隨訪
		1 ^w	2	8	15	1 ^{v,cc}	15	1 ^{v,cc}	1 ^{v,cc}	(n/a)	LD +28	
研究時間	-30至 -1											每3個月
±允許天數	0	0	0	±3	±3	±3 ^x	±3	±3	±3	(n/a)	±3	NA
研究性研究(藥物 效應動力學 /PK)												
PK-血樣												
劑量遞增/擴 增 ^{ee}	X	X ^d	X ^b	X ^a	X ^a	X ^d		X ^g	X ^g			
FE/PK附屬研 究週期0後之 劑量擴增		X ^a		X ^a	X ^a	X ^d		X ^g	X ^g			
藥物效應動力學 生物標誌物- 血 液/PBMC樣本												
劑量遞增/擴 增		X ^f	X ^a			X ^f		X ^g	X ^g		X	
FE/PK附屬研 究週期0後之 劑量擴增						X ^f		X ^g	X ^g		X	
循環腫瘤標誌物 ^l	X					X		X	X		X	
新鮮腫瘤生檢	X ^{dd}					X ^{e, dd}					X ^{e, dd}	

表3之縮寫及註腳

縮寫：AE=不良事件；ALT/SGPT=丙胺酸轉胺酶/血清麩胺酸-丙酮酸轉胺酶；aPTT=活化部分凝血激酶時間；AST/SGOT=天門冬胺酸轉胺酶/血清麩胺酸-草醢乙酸轉胺酶；CA125=癌症抗原125；CEA=癌症胚胎抗原；cfDNA=循環游離脫氧核糖核酸；CPK=肌酸磷酸激酶；CR=完全反應；CT=電腦斷層攝影；DLT=劑量限制性毒性；ECG=心電圖；ECHO=超音波心電圖；ECOG=東部腫瘤協作組；EOT=治療結束；ET=提前終止；FE=食物效應；FSH=卵泡刺激激素；HBV=B型肝炎病毒；HCV=C型肝炎病毒；HIV=人類免疫缺陷病毒；ICF=知情同意書；INR=國際正規化比率；IP=試驗用產品；LD=最後劑量；MRI=磁共振成像；MUGA=多重閘控截獲掃描；NA=不適用；PBMC=周邊血液單核細胞；

PET=正子發射電腦斷層攝影；PK=藥物代謝動力學；PR=部分反應；PSA=前列腺特異抗原；PT=凝血酶原時間；QTcF=使用費氏校正公式(Fridericia's correction formula)計算的QT；SAE=嚴重不良事件；SRC=安全審查委員會。

- a. 收集給藥前。
- b. 收集給藥前，即前一天IP投與後約24小時(±3小時)。
- c. 收集給藥前及IP投與後4小時(所有時間點±15分鐘)。有關給藥前評估之另外時間安排，參見註腳aa。
- d. 收集給藥前，IP投與後0.5(±5分鐘)、1、2、4及6小時(除非另有說明，否則為所有時間點±15分鐘)。
- e. 收集在週期2第1天(取決於中心之日程安排可用性±7 d)及EOT隨訪就診(±7 d)時IP投與後的給藥後2與6小時之間。
- f. 收集給藥前、IP投與後2及4小時(所有時間點±15分鐘)。
- g. 收集給藥前及IP投與後2小時(所有時間點±15分鐘)。
- h. 應確認病史及身體檢查，並更新在第一劑C1D1前可能發生之任何發現。
- i. 除非在前7 d完成。
- j. 在給藥前確認資格。
- k. 包含出生年份、性別、身高、人種(race)、種族(ethnicity)。
- l. 包含相關病史、當前醫療狀況、腫瘤學史(例如，診斷、癌症程度、既往抗癌療法)、放射史。
- m. 在篩查及EOT/ET時進行全面身體檢查；在其他就診時進行簡短檢查(例如，根據研究者判斷之症狀)；包含全面及簡短檢查之體重。

- n. 將在醫生檢查時收集每個患者病史之不良事件。
- o. 應從簽署知情同意之際起收集嚴重AE。僅因疾病進展所致之死亡不應報告為SAE，但與所有死亡一樣，必須記錄在相關CRF頁面上。
- p. 未手術絕育證實停經後狀態之女性。
- q. 未手術絕育或經證實停經之婦女；所有時間點之血清檢查。
- r. 全血細胞計數、分類、血小板。
- s. 葡萄糖、總蛋白、白蛋白、電解質[鈉、鉀、氯化物、總CO₂]、鈣、磷、鎂、尿酸、膽紅素(總、直接)、ALT/SGPT、AST/SGOT、鹼性磷酸酶、肌酐、血尿素氮、CPK、膽固醇、乳酸脫氫酶[注意：實驗室應空腹進行篩查實驗室，且所有給藥前實驗室均應禁食]。
- t. 例如，cfDNA。
- u. IP將在28-d週期內每日投與一次，並在所有週期中以類似的方式進行，除非根據SRC審查實施替代給藥計劃。IP應在至少8小時之過夜禁食後服用，且然後在取用劑量後禁食2小時。
- v. 若在一週期結束時發生劑量中斷，且IP在下一個週期之第一天前沒有重新開始，則下一個週期之第一天將是IP重新開始的那一天。若IP連續中斷15天，該患者應永久停用IP。
- w. C1D1就診應在週一、週二、週三或週四進行。
- x. 要獲得DLT評估期之資格，患者需要在28天評估期內取用21劑。
- y. 每2個週期(即每8週)將進行再次掃描(CT、MRI或PET-CT)。在初步記錄客觀反應(即PR或CR)後至少4週，亦將獲得證實性掃描。獲得之掃描類型由研究者根據疾病酌情決定。然而，在研究期間應使用相同方法。窗口(C3D1±7 d及隨後週期±7 d)允許進行疾病掃描評估。所有掃描均將

在本地讀取。

z. 若需要，相關腫瘤標誌物(例如CA125、PSA、CEA)將在完成前2個週期後每2個週期評估一次，遵循與再次掃描相同的時間表。

aa. 血液學、化學、凝血及尿液分析給藥前評估可在定期就診前2天進行。若在C1D1前48小時內進行篩查評估，則此等結果可用作基線(給藥前評估)，而無需重複評估。

bb. 從週期2開始，窗口(± 3 d)允許進行各MUGA/ECHO評估。

cc. 若患者不繼續後續週期(即不繼續研究)，患者仍應接受除2小時PK及藥物效應動力學樣本外之所有第1天就診程序。

dd. 在可行之情況下，應為所有入組本研究之患者採集新鮮腫瘤生檢(篩查，週期2天第1天 $[\pm 7d]$ 及EOT隨訪就診 $[\pm 7d]$)。當篩查期間新鮮腫瘤生檢不可行時，可使用入組後1年內收集之存檔腫瘤生檢。即使無法根據醫療監護儀之判斷獲得腫瘤生檢，經與研究者協商，患者亦可入組。對於不進行腫瘤生檢收集之患者，醫療監護員將根據具體情況進行登記。有關腫瘤組織樣本之收集及處理之詳細資訊，請參閱實驗室樣本手冊。

ee. 接受患者內劑量遞增之患者將在第一個週期內以新穎劑量水準進行週期1評估方法，但沒有PK抽取。

ff. 除非在EOT隨訪就診之4週內完成。

gg. 除存活期資料外，長期隨訪亦將包括收集疾病反應及繼發性惡性腫瘤。

表4：可選FE/PK附屬研究之樣本評估表：FE定群

表4之縮寫及註腳

縮寫：AE=不良事件；ALT/SGPT=丙胺酸轉胺酶/血清麩胺酸-丙酮酸轉胺酶；aPTT=活化部分凝血激酶時間；AST/SGOT=天門冬胺酸轉胺酶/血清麩胺酸-草醯乙酸轉胺酶；CA125=癌症抗原125；CEA=癌症胚胎抗原；cfDNA=循環游離脫氧核糖核酸；CPK=肌酸磷酸激酶；CT=電腦斷層攝影；ECG=心電圖；ECHO=超音波心電圖；ECOG=東部腫瘤協作組；EOT=治療結束；ET=提前終止；FSH=卵泡刺激激素；HBV=B型肝炎病毒；HCV=C型肝炎病毒；HIV=人類免疫缺陷病毒；ICF=知情同意書；INR=國際正規化比率；IP=試驗用產品；LD=最後劑量；MRI=磁共振成像；MUGA=多重閘控截獲掃描；PET=正子發射電腦斷層攝影；PK=藥物代謝動力學；PSA=前列腺特異抗原；PT=凝血酶原時間；QTcF=使用費氏校正公式計算的QT

a.參考表3進行劑量擴增之評估及研究延續。以RP2D開始C1D1劑量之窗口：LD+2至最多5 d(2 d洗除期+最多另外3 d)。

b.在C0D1時，患者將在禁食狀態(給藥前至少8小時及給藥後2小時無食物)下投與化合物(10b)。在C0D8時，患者將在高脂肪/高熱量膳食後以進食狀態投與化合物(10b)。在劑量擴增期間(即從C1D1開始)，將以禁食狀態投與化合物(10b)。

c.用於腎臟排泄評估之尿液應在給藥後0至8小時、給藥後8至24小時、給藥後24至48小時及給藥後48至72小時收集。

d.除非在前7 d完成。

e.在可行之情況下，應為所有入組本研究之患者採集新鮮腫瘤生檢。當篩查期間新鮮腫瘤生檢不可行時，可使用入組後1年內收集之存檔腫瘤

生檢。即使無法根據醫療監護儀之判斷獲得腫瘤生檢，經與研究者協商，患者亦可入組。對於不進行腫瘤生檢收集之患者，醫療監護員將根據具體情況進行登記。有關腫瘤組織樣本之收集及處理之詳細資訊，請參閱實驗室樣本手冊。

f. 包含相關病史、當前醫療狀況、腫瘤學史(例如，診斷、癌症程度、既往抗癌療法)、放射史。

g. 包含出生日期、性別、身高、人種、種族。

h. 包含腫瘤學史、放射史。

i. 在篩查及EOT/ET時進行全面身體檢查；在其他就診時進行簡短檢查(例如，根據研究者判斷之症狀)；包含全面及簡短檢查之體重。

j. 將在醫生檢查時收集每個患者病史之不良事件。

k. 應確認病史及身體檢查，並更新在第一劑C0D1前可能發生之任何發現。

l. 應從簽署知情同意之際起收集嚴重AE。僅因疾病進展所致之死亡不應報告為SAE，但與所有死亡一樣，必須記錄在相關CRF頁面上。

m. 未手術絕育證實停經後狀態之女性。

n. 未手術絕育或經證實停經之婦女；所有時間點之血清檢查。

o. 全血細胞計數、分類、血小板。

p. 葡萄糖、總蛋白、白蛋白、電解質[鈉、鉀、氯化物、總CO₂]、鈣、磷、鎂、尿酸、膽紅素(總、直接)、ALT/SGPT、AST/SGOT、鹼性磷酸酶、肌酐、血尿素氮、CPK、膽固醇、乳酸脫氫酶[注意：實驗室應空腹進行篩查實驗室，且所有給藥前實驗室均應禁食]。

q. 例如，cfDNA。

r. 收集給藥前。

s. 收集給藥前，即前一天IP投與後約24小時(± 3 小時)。

t. 患者將在禁食狀態(給藥前至少8小時及給藥後2小時無食物)下投與化合物(10b)。

u. 患者將在高脂肪/高熱量膳食後以進食狀態投與化合物(10b)。

v. 血液學、化學、凝血及尿液分析給藥前評估可在定期就診前2天進行。若在COD1前48小時內進行篩查評估，則此等結果可用作基線(給藥前評估)，而無需重複評估。

w. 收集給藥前及IP投與後4小時(所有時間點 ± 15 分鐘)。有關給藥前評估之另外時間安排，參見註腳v。

x. 給藥後採樣之時間窗口(如適用)：0.5小時(± 5 分鐘)、1小時至8小時之時間點(± 15 分鐘)、24小時至72小時時間點(± 3 小時)。

表5：可選FE/PK附屬研究之樣本評估表：PK定群1及2

週期 天 小時(與給藥相關) ^b	篩查	治療														週期0第 8天 (-1 d/+3 d)	
	-30至-1	1							0								
		0	0.5	1	2	3	4	6	8	24	48	72					
給藥																	進行劑量擴增 ^a 之週期1第1天
IP投與		X ^c															
疾病評估																	
再次掃描(CT、MRI或 PET-CT)	X																
相關腫瘤標誌物(例如 CA125、PSA、CEA)	X																
研究程序&檢驗																	
資格評估&知情同意 ^f	X	X ^f															
人口統計資訊 ^g	X																
病史 ^h	X	X ^r															
12導聯ECG(重複三次) (QTcF)	X	X ^q		X		X											
MUGA/ECHO	X																
身體檢查 ^{ij}	X	X ^{q,r}															
ECOG表現狀態	X	X ^{q,t}															
生命徵象	X	X ^q															
既往/伴隨藥物	記錄患者在簽署ICF時及/或在首劑IP之30 d或5個半衰期(以較長者為準)內正在接受之任何藥物或疫苗。記錄從簽署ICF至最後一劑IP或決定永久停止研究性治療之日期後28天內服用之伴隨藥物。																
AEs ^k	記錄自第一劑IP至最後一劑IP或決定永久停止研究性治療之日期後至少28天的AE。AE資訊可會在研究訪查時或通過電話收集。																
實驗室評估																	進行劑量擴增 ^a 之週期1第1天
FSH ^l	X																
驗孕測試 ^m	X																
HIV、HBV & HCV	X																
血液血液學 ⁿ	X	X ^{q,s}								X ^u							
化學 ^o	X	X ^{q,s}								X ^u							
凝血(aPTT、PT、INR)	X	X ^{v,s}						X		X ^u							
尿液分析(點採樣)	X	X ^{q,s}															
研究性研究(藥物效應 動力學/PK)																	
化合物(10b) PK ^b		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X					
藥物效應動力學生物標 誌物- 血液/PBMC樣本		X			X		X										
循環腫瘤標誌物 ^p	X																
新鮮腫瘤生檢	X ^e																
腎臟排泄評估																	
尿液 ^d					X					X	X	X					

表5之縮寫及註腳

縮寫：AE=不良事件；ALT/SGPT=丙胺酸轉胺酶/血清麩胺酸-丙酮酸轉胺酶；aPTT=活化部分凝血激酶時間；AST/SGOT=天門冬胺酸轉胺酶/血清麩胺酸-草醯乙酸轉胺酶；CA125=癌症抗原125；CEA=癌症胚胎抗原；cfDNA=循環游離脫氧核糖核酸；CPK=肌酸磷酸激酶；CT=電腦斷層攝影；ECG=心電圖；ECHO=超音波心電圖；ECOG=東部腫瘤協作組；FSH=卵泡刺激激素；HBV=B型肝炎病毒；HCV=C型肝炎病毒；HIV=人類免疫缺陷病毒；ICF=知情同意書；INR=國際正規化比率；IP=試驗用產品；LD=最後劑量；MRI=磁共振成像；MUGA=多重閘控截獲掃描；PET=正子發射電腦斷層攝影；PK=藥物代謝動力學；PSA=前列腺特異抗原；PT=凝血酶原時間；QTcF=使用費氏校正公式計算的QT

a.參考表3進行劑量擴增之評估及研究延續。以RP2D開始C1D1劑量之窗口：LD+5至最多10 d。

b.給藥後採樣之時間窗口：0.5小時(±5分鐘)、1小時至8小時之時間點(±15分鐘)、24小時至72小時時間點(±3小時)。

c.患者將在禁食狀態(給藥前至少8小時及給藥後2小時無食物)下投與化合物(10b)。

d.用於腎臟排泄評估之尿液應在給藥後0至8小時、給藥後8至24小時、給藥後24至48小時及給藥後48至72小時收集。

e.在可行之情況下，應為所有入組本研究之患者採集新鮮腫瘤生檢。當篩查期間新鮮腫瘤生檢不可行時，可使用入組後1年內收集之存檔腫瘤生檢。即使無法根據醫療監護儀之判斷獲得腫瘤生檢，經與研究者協商，患者亦可入組。對於不進行腫瘤生檢收集之患者，醫療監護員將根據具體

情況進行登記。有關腫瘤組織樣本之收集及處理之詳細資訊，請參閱實驗室樣本手冊。

f.在給藥前確認資格。

g.包含出生日期、性別、身高、人種、種族。

h.包含相關病史、當前醫療狀況、腫瘤學史(例如，診斷、癌症程度、既往抗癌療法)、放射史。

i.在篩查及EOT/ET時進行全面身體檢查；在其他就診時進行簡短檢查(例如，根據研究者判斷之症狀)；包含全面及簡短檢查之體重。

j.將在醫生檢查時收集每個患者病史之不良事件。

k.應從簽署知情同意之際起收集嚴重AE。僅因疾病進展所致之死亡不應報告為SAE，但與所有死亡一樣，必須記錄在相關CRF頁面上。

l.未手術絕育證實停經後狀態之女性。

m.未手術絕育或經證實停經之婦女；所有時間點之血清檢查。

n.全血細胞計數、分類、血小板。

o.葡萄糖、總蛋白、白蛋白、電解質[鈉、鉀、氯化物、總CO₂]、鈣、磷、鎂、尿酸、膽紅素(總、直接)、ALT/SGPT、AST/SGOT、鹼性磷酸酶、肌酐、血尿素氮、CPK、膽固醇、乳酸脫氫酶[注意：實驗室應空腹進行篩查實驗室，且所有給藥前實驗室均應禁食]。

p.例如，cfDNA。

q.收集給藥前。

r.應確認病史及身體檢查，並更新在第一劑C0D1前可能發生之任何發現。

s.血液學、化學、凝血及尿液分析給藥前評估可在定期就診前2天進

行。若在C0D1前48小時內進行篩查評估，則此等結果可用作基線(給藥前評估)，而無需重複評估。

t.除非在前7 d完成。

u.收集給藥前，即前一天IP投與後約24小時(±3小時)。

v.收集給藥前及IP投與後4小時(所有時間點±15分鐘)。有關給藥前評估之另外時間安排，參見註腳s。

【0187】 劑量限制性毒性(DLT)定義為AE或異常實驗室值，其不包含與疾病發展或併發疾病明顯相關之毒性，並在符合以下任何標準之研究之第一個週期(28天)期間發生：

- 持續超過7天之3級或4級天門冬胺酸轉胺酶/丙胺酸轉胺酶(AST/ALT)及/或持續時間不限之膽紅素之實驗室異常，有以下例外：

- 對於患有處於基線(>ULN至3×ULN)之1級AST/ALT之患者，AST/ALT值>7.5× ULN將被視為DLT。

- 對於患有處於基線(>3× ULN至>5× ULN)之2級AST/ALT之患者，AST/ALT值>10× ULN將被視為DLT。

- 3級或更高級別之非血液學毒性不包含：

- 少於72小時，並給予充分支持性護理之3級噁心、嘔吐或腹瀉。

- 持續少於一週之3級疲勞。

- 持續不到72小時之3級電解質異常，其在臨床上並不複雜，且可自發或藉由習知醫療干預舒緩。

- 持續少於72小時，並與胰臟炎之表現無關之3級澱粉酶或脂肪酶。

- 符合海氏法則(Hy's Law)標準(即 $\geq 3 \times \text{ULN}$ ALT及/或AST伴有 $\geq 2 \times \text{ULN}$ 總膽紅素及鹼性磷酸酶 $< 2 \times \text{ULN}$)，除非患者患有先天性高膽紅素血症。
- > 7 天之3級嗜中性白血球減少症。
- 4級嗜中性白血球減少症。
- 發熱性嗜中性白血球減少症[ANC $< 1000/\text{mm}^3$ ，單次口服溫度 $> 38.3^\circ\text{C}$ (101°F)或間隔至少1小時測量之兩次連續口服溫度 $\geq 38^\circ\text{C}$ (100.4°F)。
- 3級血小板減少症伴有2級或更高級別出血。
- 4級血小板減少症或需要輸注血小板之血小板減少症。
- 危及生命之4級貧血。
- 5級毒性。
- 任何其他 ≥ 3 級臨床顯著或持續性毒性，其在SRC審查後被視為DLT。

附錄1 允許的MAPK通路改變

KRAS	CCKR
NRAS	NGFR
HRAS	HGFR
CRAF	EphR
BRAF (不包含V600X)	AXLR
NRAF	TIE受體
MAPK/ERK	RYK受體
MAPKK/MEK	DDR受體
NF1	RET受體
EGFR	ROS受體
IGFR	LTK受體
PDGFR	ROR受體
VEGFR	MuSK受體
FGFR	

附錄2 ECOG表現狀態

等級	ECOG表現狀態
0	完全有活力的，能夠進行所有疾病前表現而無限制
1	受限於體力活動但可走動，且能夠進行輕度或久坐性質之工作，例如，輕家務、辦公室工作
2	可走動，且能夠進行所有自身護理但不能夠進行任何工作活動。起床走動超過清醒時數之50%
3	僅能夠進行有限自身護理，受限於床或椅子超過清醒時數之50%
4	完全喪失能力。不能進行任何自身護理。完全受限於床或椅子
5	死亡

Oken MM、Creech RH、Tormey DC等人，Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982；5(6)：649-655。

附錄3 排除藥物之樣本清單(可能有變化)

藥物	化合物(10b)之藥物潛在影響暴露		潛在受化合物(10b)共同投與影響之藥物		
	CYP3A4	P-gp	MATE1/2-K受質	P-gp受質	BCRP受質
阿利克侖(Aliskiren)				X	
阿格列汀(Alogliptin)		抑制劑			
安比生坦(Ambrisentan)				X	
胺碘酮(Amiodarone)		抑制劑			
安普那韋(Amprenavir)	抑制劑(M)				
阿帕魯胺(Apalutamide)	誘導劑(S)	誘導劑			
阿比沙班(Apixaban)				X	
阿普斯特(Apremilast)				X	
阿匹坦(Aprepitant)	抑制劑(M)			X	
亞洲人參(Asian ginseng，高麗參(Panax ginseng))		抑制劑			
阿蘇那匹韋(Asunaprevir)		抑制劑			
阿紮那韋(Atazanavir)	抑制劑(M)			X	
阿紮那韋/利托那韋(Ritonavir)	抑制劑(M)				
阿托伐他汀(Atorvastatin)				X	X
阿伐麥布(Avasimibe)	誘導劑(S)	誘導劑			
阿伐曲泊帕(Avatrombopag)				X	
阿奇黴素(Azithromycin)		抑制劑			
巴瑞替尼(Baricitinib)			X	X	X
貝曲沙班(Betrixaban)				X	

藥物	化合物(10b)之藥物潛在影響暴露		潛在受化合物(10b)共同投與影響之藥物		
	CYP3A4	P-gp	MATE1/2-K受質	P-gp受質	BCRP受質
博賽瑞韋(Boceprevir)	抑制劑(S)			X	
波生坦(Bosentan)	誘導劑(M)				
伯舒替尼(Bosutinib)				X	
布地奈德(Budesonide)				X	
卡格列淨(Canaglifozin)		抑制劑		X	
卡普尼布(Capmatinib)		抑制劑			
卡托普利(Captopril)		抑制劑			
卡斑唑平(Carbamazepine)	誘導劑(S)	誘導劑			
卡唯洛爾(Carvedilol)		抑制劑		X	
卡索匹坦(Casopitant)	抑制劑(M)				
色瑞替尼(Ceritinib)	抑制劑(S)				
西咪替丁(Cimetidine)	抑制劑(M)	抑制劑			
環丙沙星(Ciprofloxacin)	抑制劑(M)				
克拉黴素(Clarithromycin)	抑制劑(S)	抑制劑			
氯巴佔(Clobazam)				X	
氯吡格雷(Clopidogrel)		抑制劑			
考比西他(Cobicistat)	抑制劑(S)	抑制劑			
考比替尼				X	
考尼伐坦(Conivaptan)	抑制劑(M)	抑制劑		X	
香豆雌酚(Coumestrol)					X
聚氧乙基蓖麻油EL (Cremophor EL)		抑制劑			
聚氧乙基蓖麻油RH (Cremophor RH)		抑制劑			
克唑替尼	抑制劑(M)			X	
環孢靈(Cyclosporine)	抑制劑(M)			X	
達比加群酯(Dabigatran etexilate)				X	
達拉非尼	誘導劑(M)			X	
達卡他韋(Daclatasvir)		抑制劑		X	
丹諾普韋(Danoprevir)/利托那韋	抑制劑(S)				
丹參(Dan-shen, 丹蔘(Salvia miltiorrhiza))		誘導劑			
丹曲林鈉(Dantrolene)					X
達諾米德(Darolutamide)				X	
地瑞那韋(Darunavir)	抑制劑(M)				
地瑞那韋/利托那韋	抑制劑(M)				
狄戈辛(Digoxin)				X	
地爾硫卓(Diltiazem)	抑制劑(M)	抑制劑		X	
香葉木(Diosmin)		抑制劑			
都魯拉韋(Dolutegravir)				X	X
阿黴素				X	
決奈達隆(Dronedarone)	抑制劑(M)	抑制劑			
杜維昔布(Duvelisib)	抑制劑(M)			X	X
依杜沙班(Edoxaban)				X	
依法韋侖(Efavirenz)	誘導劑(M)	誘導劑			
惡拉戈利(Elagolix)	誘導劑(M)	抑制劑			
埃克斯卡托(Elxacaftor)				X	
依魯司他(Eliglustat)		抑制劑		X	

藥物	化合物(10b)之藥物潛在影響暴露		潛在受化合物(10b)共同投與影響之藥物		
	CYP3A4	P-gp	MATE1/2-K受質	P-gp受質	BCRP受質
埃替格韋(Elvitegravir) /利托那韋	抑制劑(S)				
安可坦(Enzalutamide)	誘導劑(S)				
紅黴素(Erythromycin)	抑制劑(M)	抑制劑			
硫酸雌激素酮					X
依曲韋林(Etravirine)	誘導劑(M)				
依維莫司(Everolimus)				X	
福達瑞韋(Faldaprevir)	抑制劑(M)				
非達替尼(Fedratinib)	抑制劑(M)			X	
非洛地平(Felodipine)		抑制劑			
非索非那定(Fexofenadine)				X	
五香漿果(Five-flavor berry)		抑制劑			
非達黴素(Fidaxomicin)				X	
氟康唑(Fluconazole)	抑制劑(M)				
氟伏沙明(Fluvoxamine)	抑制劑(M)	抑制劑			
福他替尼(Fostamatinib)		抑制劑			
染料木素(Genistein)		誘導劑			X
吉列替尼(Gilteritinib)				X	
銀杏(銀杏葉)		抑制劑			
格拉德吉(Glasdegib)				X	X
格卡瑞韋(Glecaprevir)/哌崙他韋(Pibrentasvir)		抑制劑		X	X
葡萄柚汁	抑制劑(S)				
葡萄柚汁DS	抑制劑(S)				
綠茶		誘導劑			
艾代拉裡斯(Idelalisib)	抑制劑(S)			X	
伊馬替尼(Imatinib)	抑制劑(M)			X	X
茚達特羅(Indacaterol)				X	
茚地那韋(Indinavir)	抑制劑(S)			X	X
茚地那韋/利托那韋	抑制劑(S)	抑制劑			
伊立替康(Irinotecan)				X	X
艾沙康唑(Isavuconazole)	抑制劑(M)	抑制劑			
伊曲茶鹼(Istradefylline)	抑制劑(M)	抑制劑			
伊曲康唑(Itraconazole)	抑制劑(S)	抑制劑			
伊瓦卡托(Ivacaftor)		抑制劑			
艾伏尼布(Ivosidenib)	誘導劑(S)			X	
酮康唑(Ketoconazole)	抑制劑(S)	抑制劑			
拉帕替尼		抑制劑		X	
拉羅替尼(Larotrectinib)				X	X
雷迪帕韋(Ledipasvir)				X	X
來法莫林(Lefamulin)	抑制劑(M)			X	
樂伐替尼(Lenvatinib)				X	X
樂斯韋林(Lersivirine)	誘導劑(M)				
雷西納德(Lesinurad)	誘導劑(M)				
樂特莫韋(Letermovir)	抑制劑(M)				
利拉利汀(Linagliptin)				X	
洛哌丁胺(Loperamide)				X	

藥物	化合物(10b)之藥物潛在影響暴露		潛在受化合物(10b)共同投與影響之藥物		
	CYP3A4	P-gp	MATE1/2-K受質	P-gp受質	BCRP受質
洛匹那韋(Lopinavir)	誘導劑(M)			X	
洛匹那韋/利托那韋	抑制劑(S)	抑制劑			
勞拉替尼(Lorlatinib)	誘導劑(M)				
洛伐他汀(Lovastatin)				X	
魯瑪卡托(Lumacaftor)	誘導劑(S)				
木蘭藤(華中五味子)	抑制劑(M)				
二甲雙胍			X		
甲胺喋呤					X
甲基潑尼松龍				X	
米貝拉地爾(Mibefradil)	抑制劑(S)	抑制劑			
米非司酮(Mifepristone)	抑制劑(S)	抑制劑			
牛奶薊(水飛薊)		抑制劑			
米拉貝隆(Mirabegron)		抑制劑			
米托坦(Mitotane)	誘導劑(S)				
莫達非尼(Modafinil)	誘導劑(M)				
萘夫西林(Nafcillin)	誘導劑(M)				
萘法唑酮(Nefazodone)	抑制劑(S)	抑制劑			
奈非那維(Nelfinavir)	抑制劑(S)	抑制劑		X	
來那替尼(Neratinib)		抑制劑			
耐妥吡坦(Netupitant)	抑制劑(M)				
硝苯地平(Nifedipine)		抑制劑			
尼洛替尼(Nilotinib)	抑制劑(M)				
尼達尼布(Nintedanib)				X	
尼群地平(Nitrendipine)		抑制劑			
奧希替尼(Osimertinib)		抑制劑			
奧扎尼莫德(Ozanimod)					X
紫杉醇				X	
帕比司他(Panobinostat)				X	
帕利普韋(Paritaprevir) /利托那韋/奧比他韋(Ombitasvir)	抑制劑(S)	抑制劑			
帕羅西汀(Paroxetine)		抑制劑		X	
培西達替尼(Pexidartinib)	誘導劑(M)	抑制劑			
苯巴比妥(Phenobarbital)	誘導劑(S)				
苯妥英鈉(Phenytoin)	誘導劑(S)	誘導劑			
胡椒鹼		抑制劑			
匹伐他汀(Pitavastatin)				X	X
泊沙康唑(Posaconazole)	抑制劑(S)			X	
普拉替尼(Pralsetinib)				X	
哌唑嗪(Prazosin)				X	X
扑米酮(Primidone)	誘導劑(M)				
普羅帕酮(Propafenone)		抑制劑			
槲皮素(Quercetin)		抑制劑			
奎尼丁(Quinidine)		抑制劑		X	
奎寧(Quinine)		抑制劑			
雷諾嗪(Ranolazine)		抑制劑			
雷夫康唑(Ravuconazole)	抑制劑(M)				

藥物	化合物(10b)之藥物潛在影響暴露		潛在受化合物(10b)共同投與影響之藥物		
	CYP3A4	P-gp	MATE1/2-K受質	P-gp受質	BCRP受質
瑞博西尼(Ribociclib)	抑制劑(S)				
利福布汀(Rifabutin)	誘導劑(M)	誘導劑			
利福平(Rifampin)	誘導劑(S)	抑制劑			
利福噴丁(Rifapentine)	誘導劑(S)				
瑞美吉泮(Rimegepant)				X	X
利奧西呱(Riociguat)				X	X
利司培酮(Risperidone)				X	
利托那韋	抑制劑(S)	抑制劑		X	
利伐沙班(Rivaroxaban)				X	
羅拉吡坦(Rolapitant)		抑制劑			
羅米地辛(Romidepsin)				X	
瑞舒伐他汀(Rosuvastatin)					X
瑞卡帕布(Rucaparib)		抑制劑			
沙奎那韋(Saquinavir)	抑制劑(S)			X	
沙奎那韋/利托那韋	抑制劑(S)	抑制劑			
薩瑞環素(Sarecycline)		抑制劑			
司來帕格片(Selexipag)				X	
司馬司他(Semagacestat)	誘導劑(M)				
西羅多辛(Silodosin)				X	
西咪匹韋(Simeprevir)		抑制劑			
辛伐他汀(Simvastatin)				X	
西羅莫司(Sirolimus)				X	
索磷維伏(Sofosbuvir)				X	X
索磷維伏/維帕他韋(Velpatasvir)/伏西瑞韋(Voxilaprevir)		抑制劑			
聖約翰草提取物(St. John's Wort Extract)	誘導劑(S)	抑制劑			
柳氮磺吡啶(Sulfasalazine)					X
蘇沃雷生(Suvorexant)		抑制劑			
他克莫司(Tacrolimus)				X	
他拉唑帕尼(Talazoparib)				X	X
他林洛爾(Talinolol)		抑制劑		X	
他韋林(Talviraline)	誘導劑(M)				
特拉匹韋(Telaprevir)	抑制劑(S)	抑制劑		X	
泰利霉素(Telithromycin)	抑制劑(S)	抑制劑			
替米沙坦(Telmisartan)		抑制劑			
特羅司他乙酯(Telotristat ethyl)	誘導劑(M)				
富馬酸丙酚替諾福韋(Tenofovir alafenamide)				X	X
替扎卡托(Tezacaftor)				X	
硫利達嗪(Thioridazine)	誘導劑(M)				
替格瑞洛(Ticagrelor)		抑制劑			
替拉那韋(Tipranavir)				X	
替拉那韋/利托那韋	抑制劑(S)	抑制劑			
替萬替尼(Tivantinib)		誘導劑			
托非索泮(Tofisopam)	抑制劑(M)				

藥物	化合物(10b)之藥物潛在影響暴露		潛在受化合物(10b)共同投與影響之藥物		
	CYP3A4	P-gp	MATE1/2-K受質	P-gp受質	BCRP受質
托伐普坦(Tolvaptan)		抑制劑			
托泊替康(Topotecan)				X	X
醋竹桃黴素(Troleandomycin)	抑制劑(S)				
圖卡替尼(Tucatinib)	抑制劑(S)	抑制劑			
烏布吉洋(Ubrogepant)				X	X
蕪地溴胺(Umeclidinium)				X	
巰苯那嗪(Valbenazine)		抑制劑			
伐司朴達(Valspodar, PSC 833)		抑制劑			
凡德他尼		抑制劑			
維帕他韋		抑制劑		X	X
維羅非尼		抑制劑			
維奈托克(Venetoclax)		抑制劑		X	X
維拉帕米(Verapamil)	抑制劑(M)	抑制劑		X	
維克若派克(Viekira Pak)	抑制劑(S)				
長春花鹼				X	
長春新鹼				X	
沃羅孢素(Voclosporin)		抑制劑		X	
沃拉帕沙(Vorapaxar)		抑制劑			
伏立康唑(Voriconazole)	抑制劑(S)				
伏西瑞韋				X	X
澤布替尼(Zanubrutinib)		抑制劑			

附錄4 謹慎使用之藥物清單

OATP1B1及/或OATP1B3受質

膽囊動力素(Cholecystokinin)

艾沙度林(Eluxadoline)

雌二醇葡萄糖苷酸

氟伐他汀(Fluvastatin)

格列本脲(Glyburide)

那格列奈(Nateglinide)

匹伐他汀(Pitavastatin)

普伐他汀(Pravastatin)

瑞格列奈(Repaglinide)

實例8：1/1B期首次人體研究之初步結果

【0188】 初步結果係來自實例6之1/1B期首次人體研究之定群1至5。

化合物(10b)之安全性

【0189】 化合物(10b)在定群1至5中耐受性良好，其中化合物(10b)分別以80 mg、150 mg、250 mg、400 mg及550 mg每日一次給藥。在19名經給藥患者中，沒有報告影響化合物(10b)之風險或益處的安全性發現。在7名患者中報告九(9)例治療緊急嚴重不良事件(SAE)，其中沒有一例被認為與用化合物(10b)治療有關。沒有不良事件(AE)導致研究停止，且沒有發生劑量限制性毒性(DLT)。值得注意的治療緊急不良事件(TEAE)列於表6中。

表6：值得注意的治療緊急不良事件(TEAEs)

TEAEs	患者數量 (n=19)	等級			定群				
		1	2	3	1	2	3	4	5
水腫	4	✓✓	✓✓		✓	✓		✓	✓
LFT增加	2		✓	✓		✓		✓	
LVEF增加	1		✓						
皮疹	2	✓	✓				✓	✓	
噁心/嘔吐	4	✓✓	✓✓			✓		✓✓	✓
腹瀉	5	✓x4	✓			✓	✓	✓✓	✓
便秘	1	✓				✓			

化合物(10b)之藥物代謝動力學(PK)曲線

【0190】 在定群5中，發現化合物(10b)之藥物代謝動力學暴露持續增加，其中化合物(10b)以550 mg每日一次給藥。資料呈現於表7A及表7B中。

表7A：定群1至5中之化合物(10b)之PK暴露(C1D1 - 週期1之第1天)

劑量 (mg)	N	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	t _{1/2} (h)	AUClast (ng·h/mL)	Cmax/D	AUC/D
80	1	405	2.00	(14.9)	4890	5.06	61.1
150	3	651	2.00	(15.6)	9647	4.34	64.3
250	2*	797	3.00	9.44 ^a	10605	3.19	42.4
400	5	1538	3.00	10.1 ^a	18780	3.85	47.0
550	6	2548	2.67	(13.5)	37700	4.63	68.6

使用AUClast計算AUC/D；

括弧中之t_{1/2}值應謹慎解釋(與大量外推AUC相關)；

*在PK就診期間1個患有活動性胃炎(由於幽門螺桿菌)之個體展現離群PK值，並被排除在平均計算值外；及

a : N=1

表7B：定群1至5中之化合物(10b)之PK暴露(10b)(C2D1 - 週期2之第1天)

劑量 (mg)	N	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	t _{1/2} (h)	AUClast (ng·h/mL)	P/T 比率	AR Cmax	AR AUC
80	1	622	1.00	10.0	6290	6.82	1.54	1.29
150	3	1119	3.33	10.1 ^a	18200	3.19	1.70	1.90
250	1	1380	2.00	NR	21600	2.81	1.82	1.85
400	3	2267	3.00	(12.3) ^a	32000	3.42	1.54	1.82

括弧中之t_{1/2}值應謹慎解釋(與大量外推AUC相關)；及a : N=1

【0191】圖12A至12B顯示實例6之定群1至5中之化合物(10b)之平均血漿濃度。圖12A：週期1之第1天(C1D1)；及圖12B：週期2之第1天(C2D1)。虛線表示體內IC₅₀ (1.5 μM；KYSE-520異種移植DUXP6 IC₅₀為656 ng/mL)及預測有效Cmax(5.3 μM)。

化合物(10b)之pERK抑制

【0192】發現化合物(10b)在定群5(550 mg)中具有更深的PBMC pERK抑制：在給藥後4小時觀察到~95%之抑制，且在給藥後24小時抑制持續。

【0193】圖13A至13E在實例6之定群1至5中顯示化合物(10b)之pERK抑制。圖13A：定群1；圖13B：定群2；圖13C：定群3；圖13D：定群4；及圖13E：定群5。虛線表示IC₅₀為1.5 μM。條形表示PD (%pERK)，且實心圓表示PK。

概述

【0194】綜上所述，化合物(10b)之臨床PK/PD曲線與非臨床資料一

致。化合物(10b)與其他SHP2抑制劑(例如TNO-155及RMC-4630)進行比較，如表8中所示。

表8：化合物(10b)與其他SHP2抑制劑之比較

性質	TNO-155	RMC-4630	化合物(10b)
以最大非臨床功效定義之PD靶標	對於大部分給藥間隔，>50% DUSP6 mRNA抑制	對於給藥間隔，>50% pERK抑制	對於大部分給藥間隔，>50% DUSP6 mRNA抑制
人類PD	在每日 ≥ 20 mg時，腫瘤中>50% DUSP6 mRNA抑制	在每日 ≥ 20 mg時分析得一半腫瘤中>30% pERK抑制	在550 mg劑量水準時，PBMC中95% @ 4小時及90% @ 24小時pERK抑制
人類DLTs	LVEF降低、肝臟酵素升高、腹瀉	AE導致50%患者之劑量中斷；腹瀉、血小板減少症、水腫係最常見的AE	無
人類半衰期	35小時	28至33小時	10至16小時
給藥方案	未確定RP2D；95%之患者有1週之給藥假期(2/3週給藥，1週休息)	間歇性200 mg D1D2qw給藥以提高耐受性	可耐受連續每日給藥定群1至5

【0195】 化合物(10b)之曲線及給藥表可為組合提供給藥靈活性，同時在可耐受劑量下提供極佳標靶覆蓋性。

【0196】 雖然為清楚理解起見，已藉由插圖及實例相當詳細地說明前述本發明，但熟習此項技術者將明瞭可在附隨申請專利範圍之範疇內實施某些改變及修改。此外，提供於本文中之各參考文獻係以全文引用的方式併入本文中，其程度如同各參考文獻個別地以引用之方式併入一般。在本申請案與提供於文中之參考文獻間存在衝突之情況下，應以本申請案為主。

變之KRAS突變。

【請求項5】

如請求項1至4中任一項之方法，其中該癌症或固態腫瘤係晚期或轉移型KRAS G12C陽性固態腫瘤。

【請求項6】

如請求項5之方法，其中該固態腫瘤係晚期或轉移型KRAS G12C陽性非小細胞肺癌(NSCLC)。

【請求項7】

如請求項5之方法，其中該固態腫瘤係晚期或轉移型KRAS G12C陽性固態腫瘤，限制條件為該固態腫瘤不是非小細胞肺癌(NSCLC)。

【請求項8】

如請求項1至3中任一項之方法，其中該癌症或固態腫瘤係晚期或轉移型KRAS突變固態腫瘤。

【請求項9】

如請求項1至8中任一項之方法，其中該個體患有MAPK通路之一種或多種突變，該等突變係選自由以下一種或多種突變所組成之群：KRAS、NRAS、HRAS、CRAF、BRAF、NRAF、MAPK/ERK、MAPKK/MEK、NF1、IGFR、EGFR、PDGFR、VEGFR、FGFR、CCKR、NGFR、EphR、AXLR、KEAP1、TIE受體、RYK受體、DDR受體、RET受體、ROS受體、LTK受體、ROR受體、MuSK受體及其組合。

【請求項10】

如請求項1至3及9中任一項之方法，其中該癌症或固態腫瘤係晚期或轉移型NF1 LOF固態腫瘤。

【請求項11】

如請求項1至3及9中任一項之方法，其中該癌症或固態腫瘤係晚期或轉移型BRAF II/III類突變固態腫瘤。

【請求項12】

如請求項1至3中任一項之方法，其中該癌症或固態腫瘤係脊索瘤或脊索肉瘤。

【請求項13】

如請求項1至9中任一項之方法，其中該個體患有包括以下之EGFR突變：EGFR外顯子19缺失、外顯子20插入、L858X突變、T790X突變、C797X突變、G719X突變、L861X突變、S768X突變、E709X突變或其任何組合。

【請求項14】

如請求項1至3及13中任一項之方法，其中該癌症或固態腫瘤係晚期或轉移型EGFR陽性固態腫瘤。

【請求項15】

如請求項14之方法，其中該固態腫瘤係晚期或轉移型EGFR陽性非小細胞肺癌(NSCLC)，其視需要在醫療常規EGFR酪胺酸激酶抑制劑(TKI)療法上取得進展。

【請求項16】

如請求項1至15中任一項之方法，其中沒有醫療常規或治癒性療法可用於治療該癌症或固態腫瘤。

【請求項17】

如請求項1至16中任一項之方法，其中該個體具有適當的器官功能，

該等功能包括適當的血液學、腎臟、肝臟及凝血功能。

【請求項18】

如請求項1至17中任一項之方法，其中：

a)該個體先前未用包括化學療法、激素療法、免疫療法或生物療法、靶向療法、或其組合之癌症療法進行治療；或

b)該個體停止包括化學療法、激素療法、免疫療法或生物療法、靶向療法、或其組合之癌症療法至少約三週或用於該癌症療法中之藥劑之五(5)個半衰期，以在開始用式(I)或(10b)化合物治療前之較長者為準。

【請求項19】

如請求項1至18中任一項之方法，其中該個體不患有PTPN11(SHP2)、MEK或RAS Q61中之一種或多種另外活化突變。

【請求項20】

如請求項1至19中任一項之方法，其中該個體不患有正在發展或需要積極治療之另外惡性腫瘤、原發性中樞神經系統(CNS)腫瘤、活動性CNS轉移及/或癌性腦膜炎。

【請求項21】

如請求項1至20中任一項之方法，其中該個體先前未用SHP2抑制劑治療，限制條件為該SHP2抑制劑不是式(I)或(10b)化合物。

【請求項22】

如請求項1至21中任一項之方法，其中該治療包括一個或多個治療週期；且式(I)或(10b)化合物之投與包括在先前治療週期後之劑量遞增或遞減，其中該劑量遞增或遞減係藉由劑量限制性毒性(DLT)評估來確定。

【請求項23】

如請求項22之方法，其中該式(I)或(10b)化合物之投與包括1至6次劑量遞增，視需要包括1至2次劑量遞減。

【請求項24】

如請求項22或23之方法，其中一個或多個治療週期中之各治療週期具有約28天之持續時間，且每日投與該式(I)或(10b)化合物。

【請求項25】

如請求項1至24中任一項之方法，其中該治療有效量係在無鹽及無水基礎上從約10 mg至約2000 mg，從約50 mg至約2000 mg，從約80 mg至約2000 mg，從約80 mg至約1000 mg，從約80 mg至約700 mg，從約80 mg至約550 mg，從約80 mg至約450 mg，從約80 mg至約400 mg，從約80 mg至約250 mg或從約80 mg至約150 mg之式(I)或(10b)化合物的每日總劑量。

【請求項26】

如請求項25之方法，其中該治療有效量係在無鹽及無水基礎上從約80 mg至約700 mg，從約80 mg至約550 mg，從約80 mg至約450 mg，從約80 mg至約400 mg，從約80 mg至約250 mg或從約80 mg至約150 mg之式(I)或(10b)化合物的每日總劑量。

【請求項27】

如請求項25或26之方法，其中該治療有效量係在無鹽及無水基礎上約80 mg、約150 mg、約250 mg、約400 mg、約450 mg、約550 mg或約700 mg之式(I)或(10b)化合物的每日總劑量。

【請求項28】

如請求項25至27中任一項之方法，其中該治療有效量係在無鹽及無

水基礎上約80 mg之式(I)或(10b)化合物的每日總劑量。

【請求項29】

如請求項25至27中任一項之方法，其中該治療有效量係在無鹽及無水基礎上約150 mg之式(I)或(10b)化合物的每日總劑量。

【請求項30】

如請求項25至27中任一項之方法，其中該治療有效量係在無鹽及無水基礎上約250 mg之式(I)或(10b)化合物的每日總劑量。

【請求項31】

如請求項25至27中任一項之方法，其中該治療有效量係在無鹽及無水基礎上約400 mg之式(I)或(10b)化合物的每日總劑量。

【請求項32】

如請求項25至27中任一項之方法，其中該治療有效量係在無鹽及無水基礎上約450 mg之式(I)或(10b)化合物的每日總劑量。

【請求項33】

如請求項25至27中任一項之方法，其中該治療有效量係在無鹽及無水基礎上約550 mg之式(I)或(10b)化合物的每日總劑量。

【請求項34】

如請求項25至27中任一項之方法，其中該治療有效量係在無鹽及無水基礎上約700 mg之式(I)或(10b)化合物的每日總劑量。

【請求項35】

如請求項1至34中任一項之方法，其中該式(I)或(10b)化合物係經口投與。

【請求項36】

如請求項1至35中任一項之方法，其中該式(I)或(10b)化合物係每日投與一次、兩次、三次或四次。

【請求項37】

如請求項36之方法，其中該式(I)或(10b)化合物係每日投與一次。

【請求項38】

如請求項1至37中任一項之方法，其中該式(I)或(10b)化合物係投與在投與前至少約8小時及投與後至少約2小時空腹之個體。

【請求項39】

如請求項1至38中任一項之方法，其中最大耐受劑量(MTD)及/或劑量限制性毒性(DLT)係根據劑量限制性毒性(DLT)評估來確定。

【請求項40】

如請求項1至39中任一項之方法，其中該治療有效量之式(I)或(10b)使該癌症或固態腫瘤之體積減小至少約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%或約90%。

【請求項41】

如請求項1至39中任一項之方法，其中該治療有效量之式(I)或(10b)穩定該癌症或固態腫瘤。

【請求項42】

如請求項40或41之方法，其中該癌症或固態腫瘤經減少或穩定至少約一個月。

【請求項43】

如請求項40至42中任一項之方法，其中該癌症或固態腫瘤經減少或穩定從約1至約12個月，從約1至約6個月，從約1至約3個月或從約1至約2

【請求項48】

如請求項46之方法，其中該腫瘤係晚期或轉移型KRAS G12C陽性固態腫瘤，限制條件為該固態腫瘤不是非小細胞肺癌(NSCLC)。

【請求項49】

如請求項46之方法，其中該腫瘤係晚期或轉移型EGFR陽性非小細胞肺癌(NSCLC)的固態腫瘤，其視需要在醫療常規EGFR酪胺酸激酶抑制劑(TKI)療法上取得進展。

【請求項50】

如請求項46之方法，其中該腫瘤係晚期或轉移型KRAS突變固態腫瘤。

【請求項51】

如請求項46之方法，其中該腫瘤係晚期或轉移型NF1 LOF固態腫瘤。

【請求項52】

如請求項46之方法，其中該腫瘤係晚期或轉移型BRAF II/III類突變固態腫瘤。

【請求項53】

如請求項46之方法，其中該腫瘤係脊索瘤或脊索肉瘤。

【請求項54】

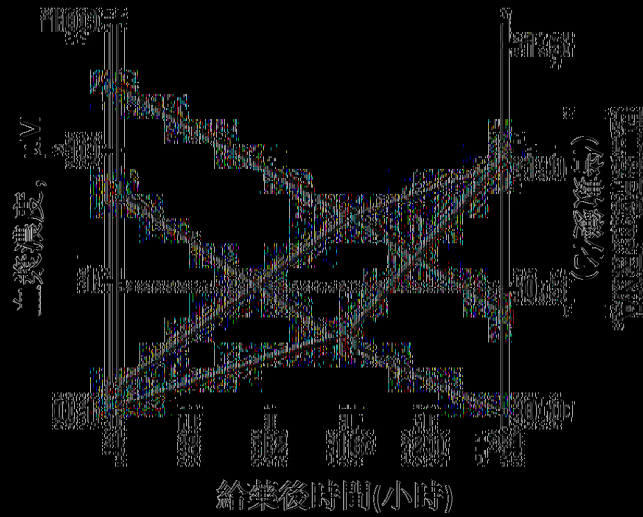
如請求項46至53中任一項之方法，其中該治療有效量係在無鹽及無水基礎上約450 mg之式(10b)化合物的每日總劑量。

【請求項55】

如請求項46至54中任一項之方法，其中該式(10b)化合物係每日投與

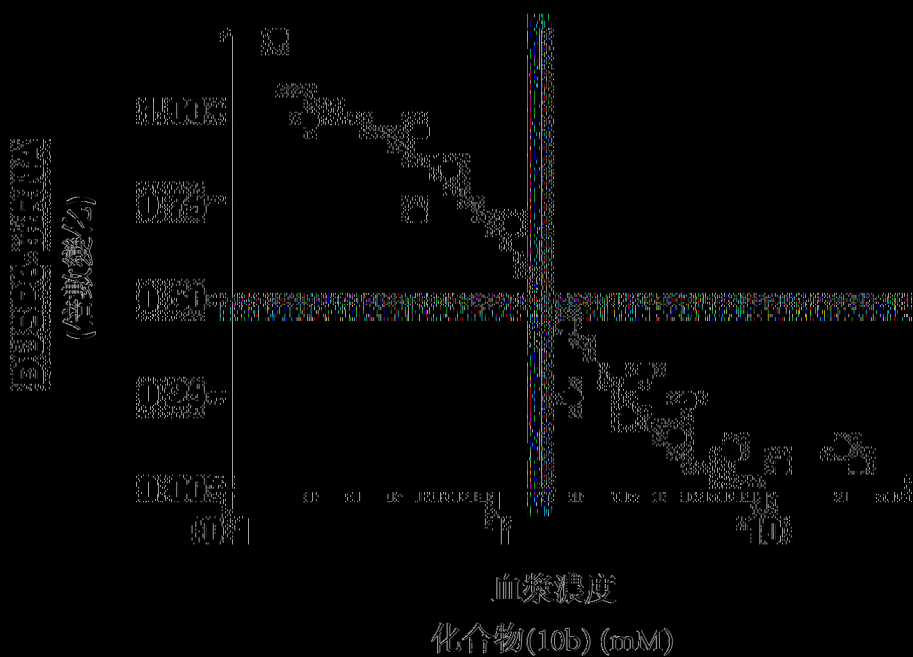
或其互變異構體，

及用於有效投與之說明書，其中該個體患有(i)MAPK通路中之一種或多種突變，限制條件為MAPK通路中之一種或多種突變不是包括V600X突變之BRAF突變，及/或(ii)PTPN11中之一種或多種突變。

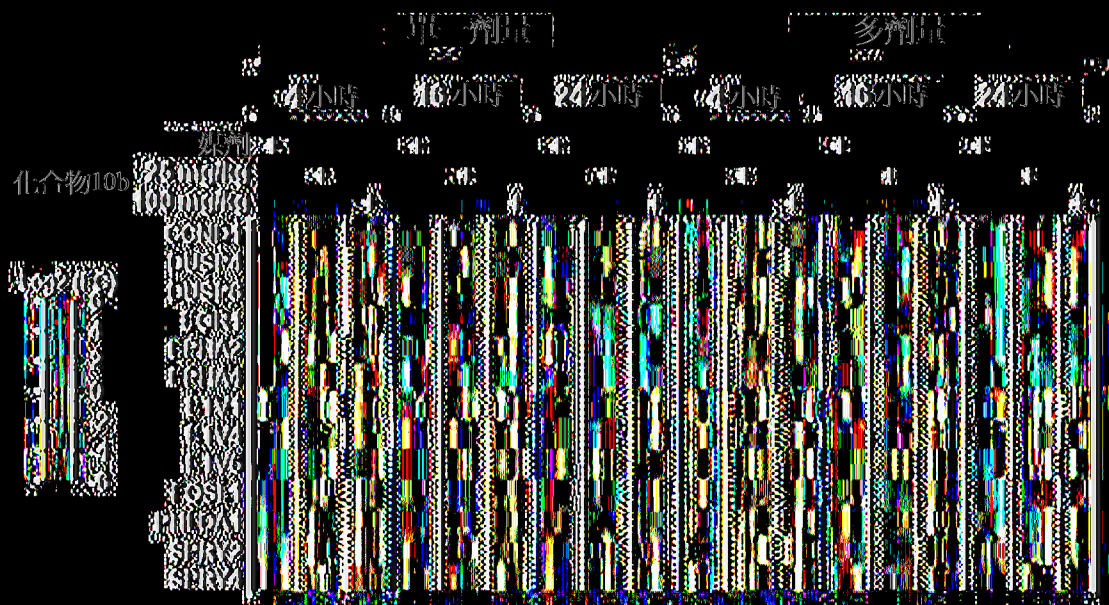


- 10b PK 25 mg/kg
- 10b PK 100 mg/kg
- ▲ 10b mRNA 25 mg/kg
- ◆ 10b mRNA 100 mg/kg

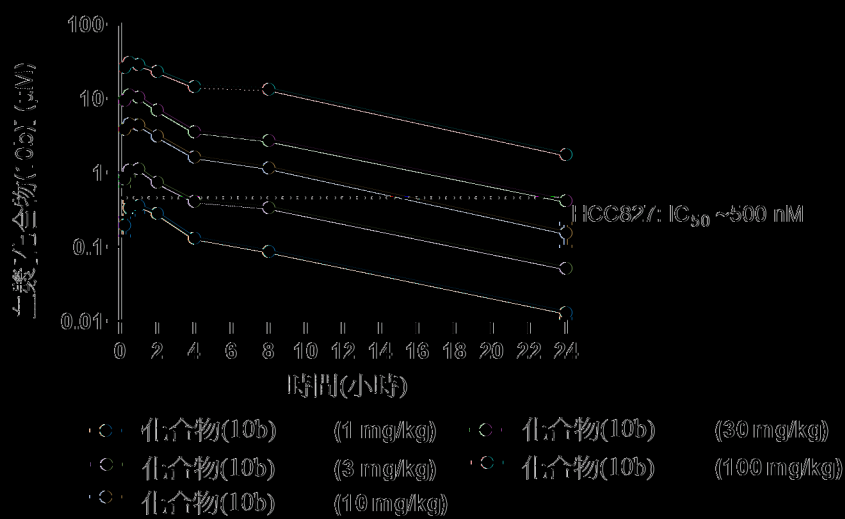
[(圖2.A)]



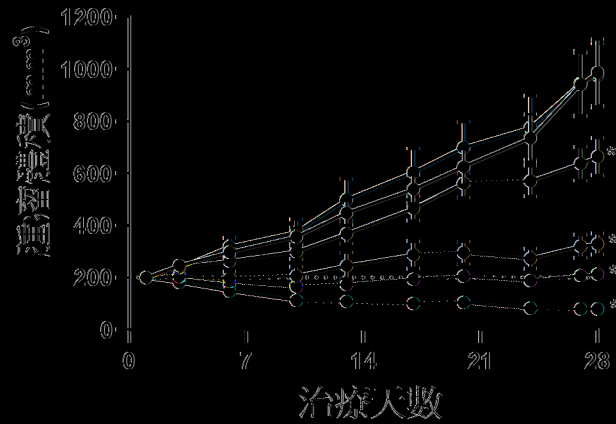
[(圖2.B)]



(圖3)

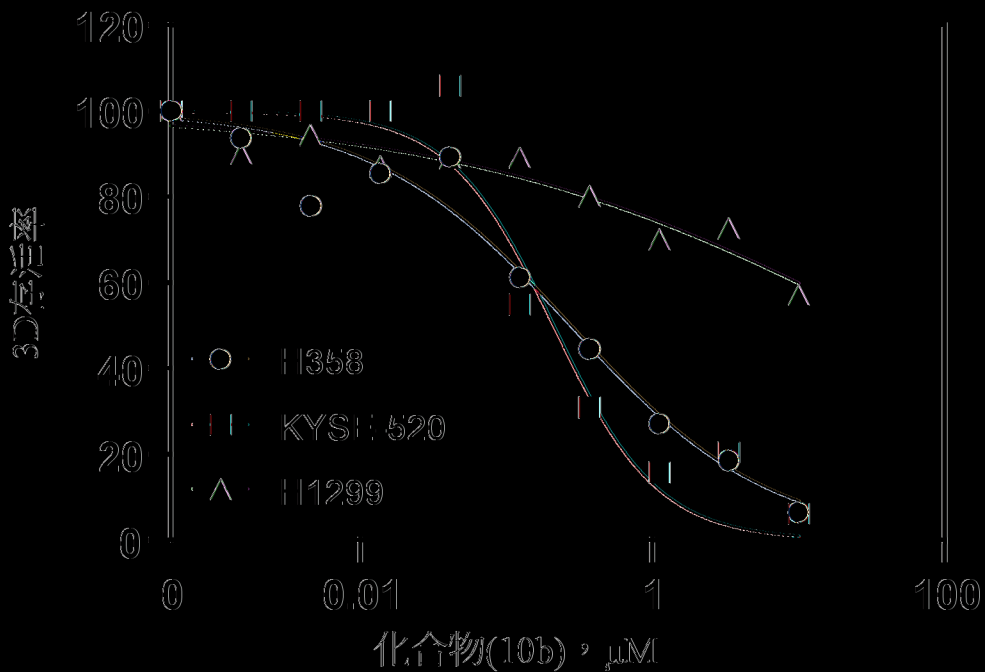


(圖4)

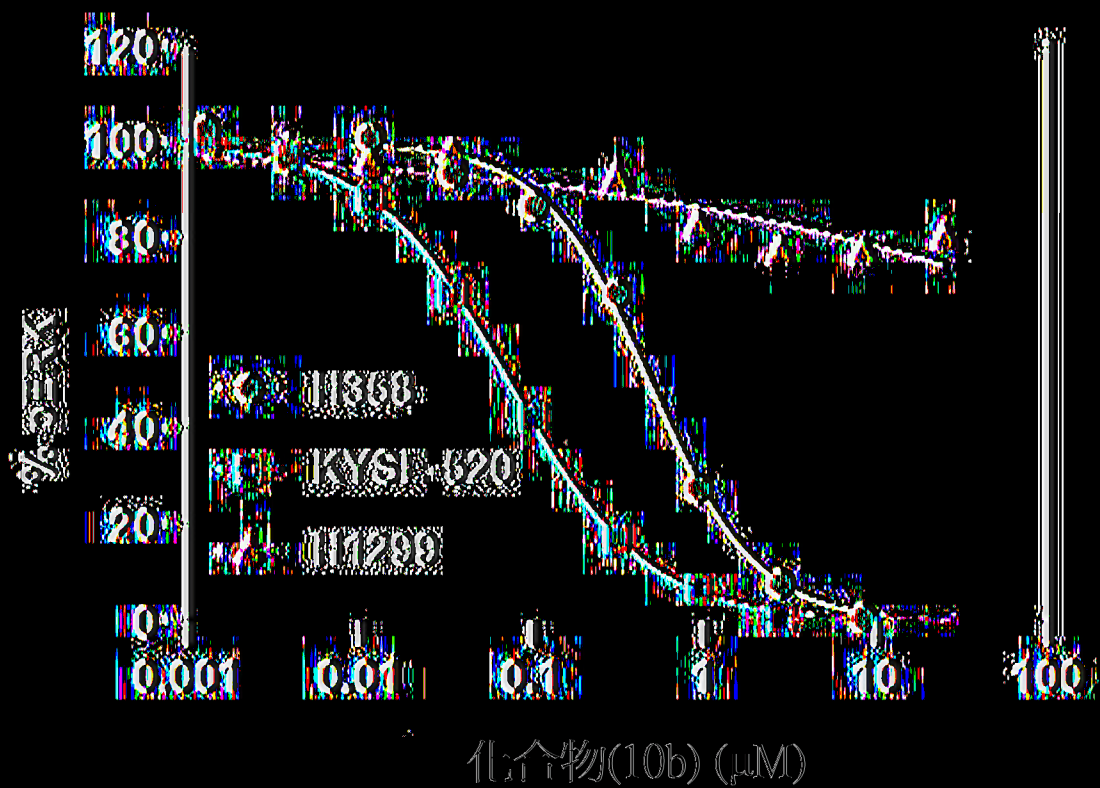


- 媒劑
- 化合物(10b) (1 mg/kg)
- 化合物(10b) (3 mg/kg)
- 化合物(10b) (10 mg/kg)
- 化合物(10b) (30 mg/kg)
- 化合物(10b) (100 mg/kg)

[(圖5)]

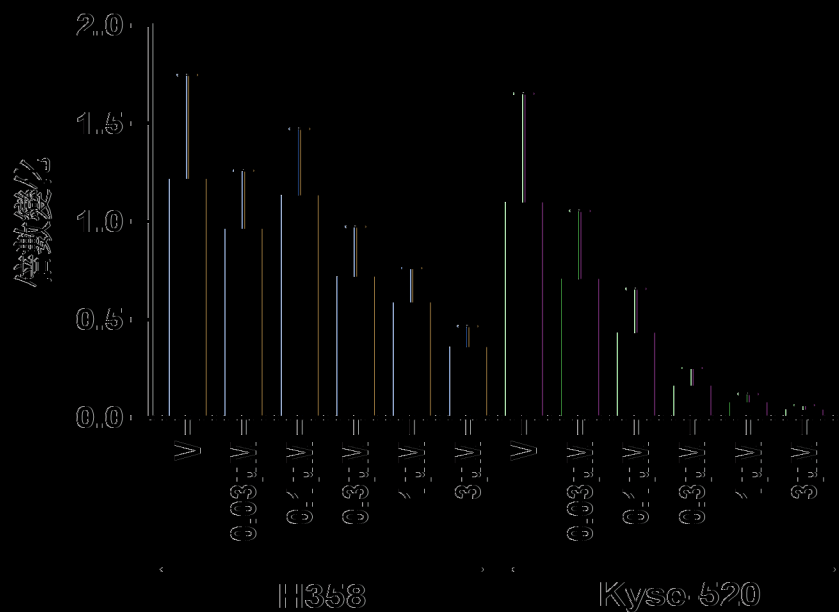


[(圖6A)]



化合物(10b) (μM)

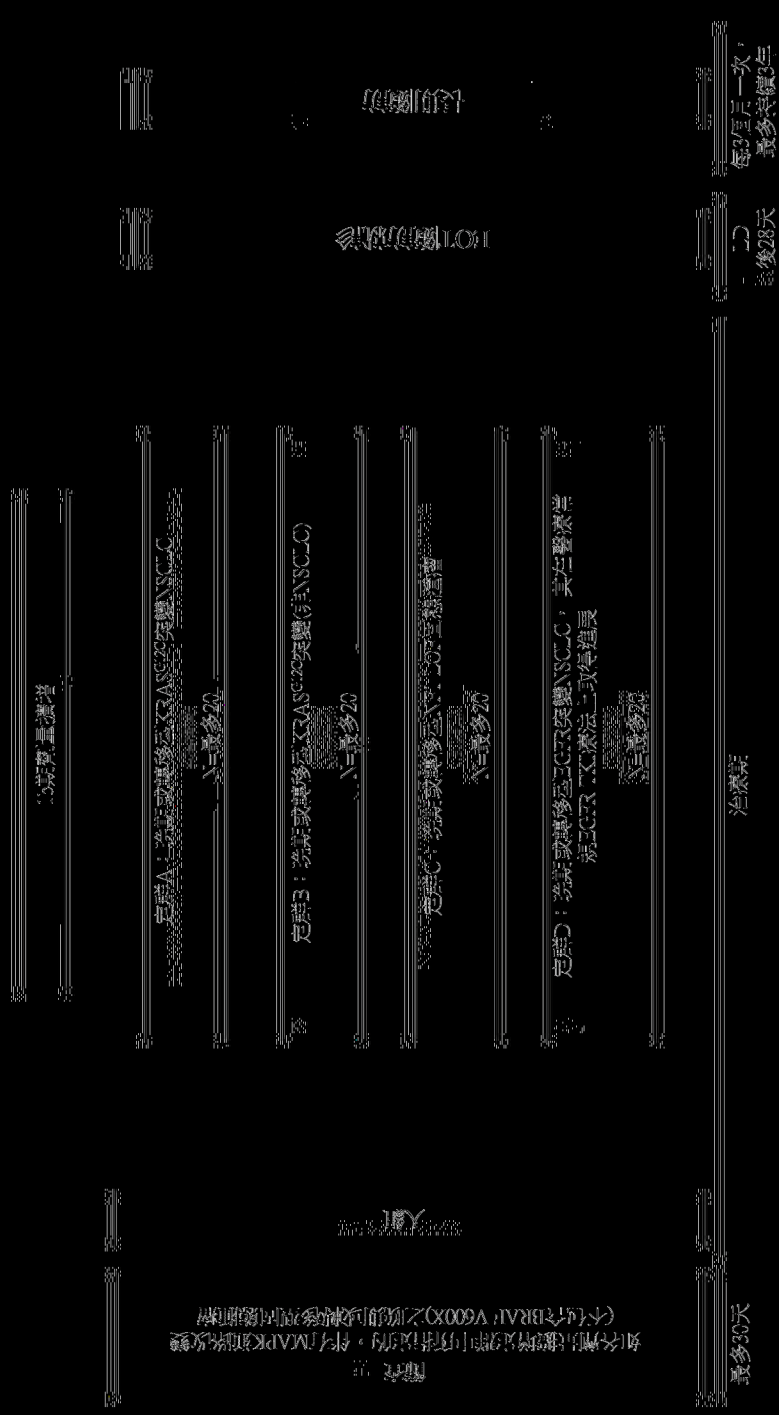
(圖6B)



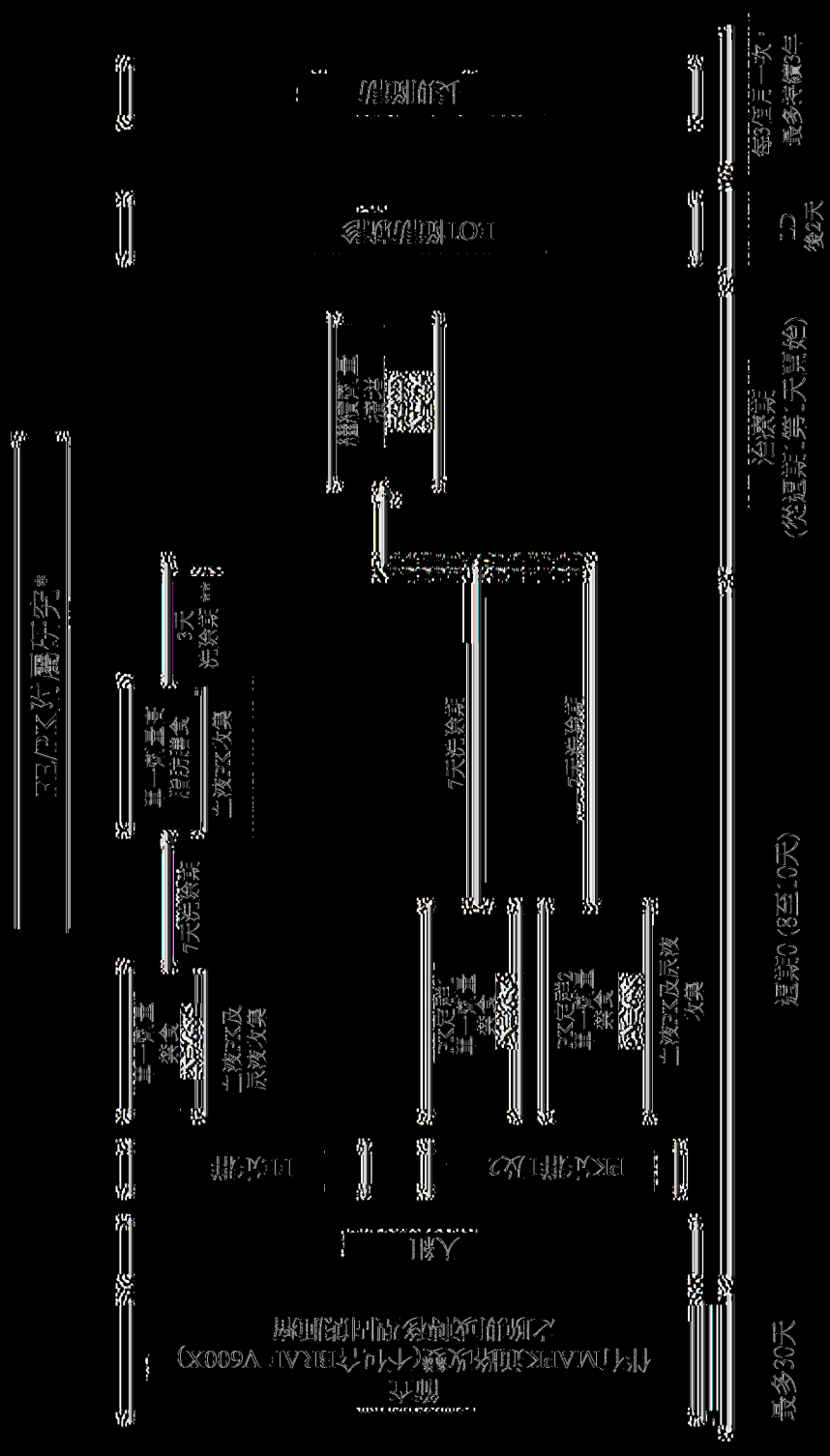
(圖6C)



(圖9)

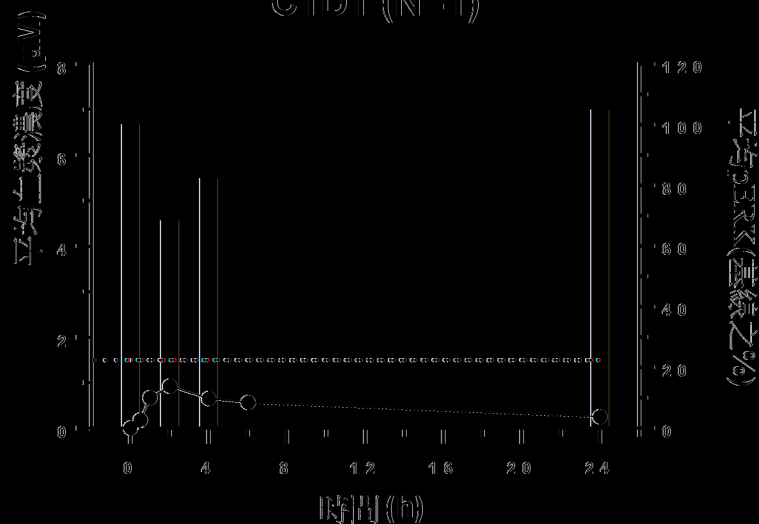


(圖 10)



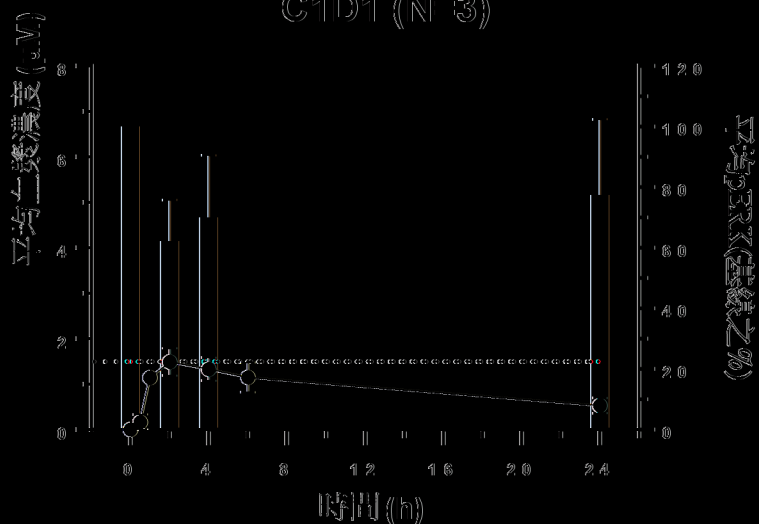
(圖 1.1)

80 mg 化合物(10b)
C1D1 (N=1)



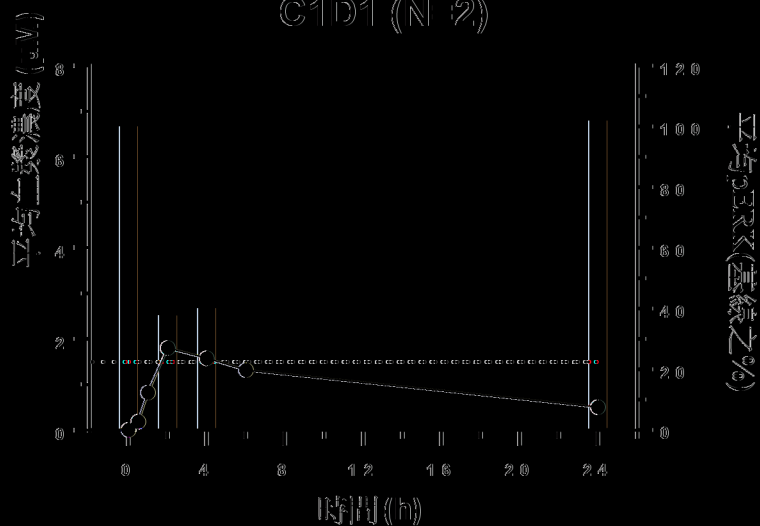
[(圖13A)]

150 mg 化合物(10b)
C1D1 (N=3)



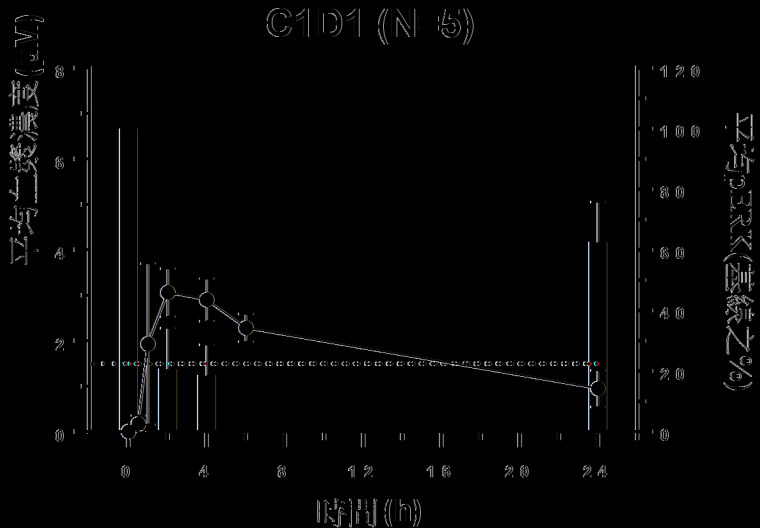
[(圖13B)]

250 mg 化合物(10b)
C1D1 (N = 2)



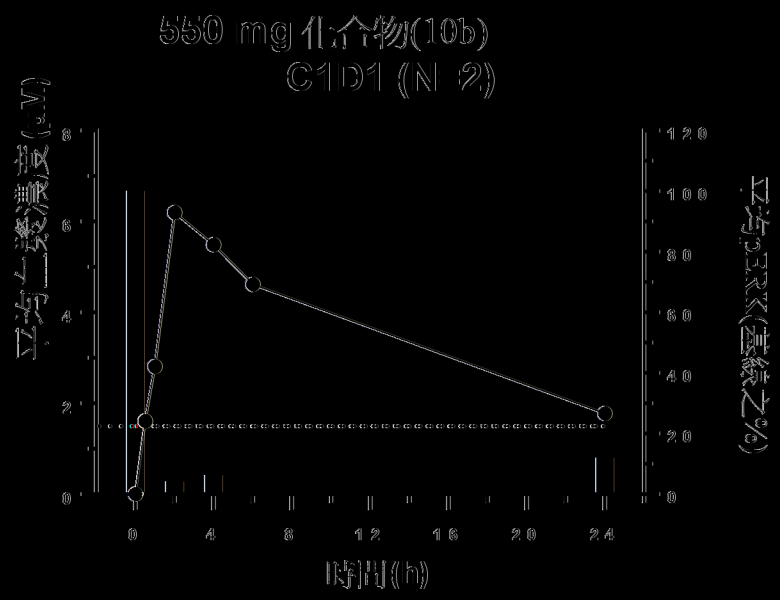
(圖13C)

400 mg 化合物(10b)
C1D1 (N = 5)



*N = 4在24h時間點

(圖13D)



(圖13)

