202123935

(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 202123935 A

(43)公開日： 中華民國 110 (2021) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：109139395　(22)申請日： 中華民國 109 (2020) 年 11 月 11 日

(51)Int. Cl.：　*A61K31/4188 (2006.01)*　*A61K31/436 (2006.01)*

A61K31/4745 (2006.01)　*A61K47/42 (2017.01)*

A61K9/16 (2006.01)　*A61P35/00 (2006.01)*

A61P9/12 (2006.01)

(30)優先權：2019/11/11　美國　62/933,820

2020/03/18　美國　62/991,469

(71)申請人：美商亞伯辛生物科學有限責任公司 (美國) ABRAXIS BIOSCIENCE, LLC　(US)

美國

(72)發明人：德賽　尼爾　P DESAI, NEIL P. (US)；史其米德　安妮塔　N SCHMID, ANITA N. (US)；侯世和 HOU, SHIHE (CN)；權　安德魯 KWON, ANDREW (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無　申請專利範圍項數：37 項　圖式數：14　共 290 頁

(54)名稱

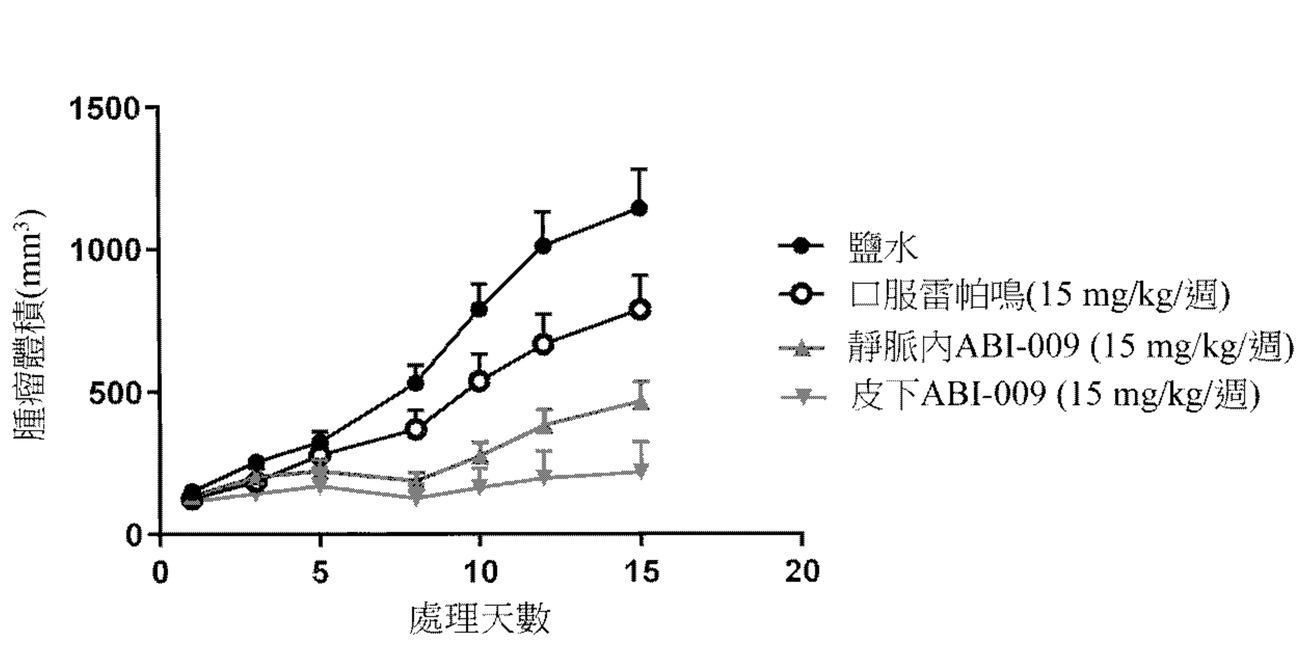
用於奈米粒子組合物之生物標記

(57)摘要

本發明提供藉由以下方式治療癌症之方法及組合物，基於一或多個選自由 TSC1、TSC2、RPS6、PTEN、TP53、RB1、ATRX 及 FAT1 組成之群的基因處的一或多個 mTOR 活化畸變之狀態，投與包含奈米粒子之組合物，該等奈米粒子包含 mTOR 抑制劑(諸如利莫司藥物)及載體蛋白(諸如白蛋白)。

The present application provides methods and compositions for treating cancer by administering a composition comprising nanoparticles that comprise an mTOR inhibitor (such as a limus drug) and a carrier protein (such as an albumin) based upon the status of one or more mTOR-activating aberration at one or more genes selected from the group consisting ofTSC1,TSC2,RPS6,PTEN,TP53,RB1,ATRX, andFAT1.

指定代表圖：



【圖11A】

202123935

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於奈米粒子組合物之生物標記

【英文發明名稱】

BIOMARKERS FOR NANOPARTICLE COMPOSITIONS

【中文】

本發明提供藉由以下方式治療癌症之方法及組合物，基於一或多個選自由*TSC1*、*TSC2*、*RPS6*、*PTEN*、*TP53*、*RB1*、*ATRX*及*FAT1*組成之群的基因處的一或多個mTOR活化畸變之狀態，投與包含奈米粒子之組合物，該等奈米粒子包含mTOR抑制劑(諸如利莫司藥物)及載體蛋白(諸如白蛋白)。

【英文】

The present application provides methods and compositions for treating cancer by administering a composition comprising nanoparticles that comprise an mTOR inhibitor (such as a limus drug) and a carrier protein (such as an albumin) based upon the status of one or more mTOR-activating aberration at one or more genes selected from the group consisting of *TSC1*, *TSC2*, *RPS6*, *PTEN*, *TP53*, *RB1*, *ATRX*, and *FAT1*.

【指定代表圖】

圖11A

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於奈米粒子組合物之生物標記

【英文發明名稱】

BIOMARKERS FOR NANOPARTICLE COMPOSITIONS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於用於治療癌症之方法及組合物。

關於聯邦政府資助研究或研發之申明

【0002】 本申請案之此主題部分地由FDA孤兒產品研發辦公室(OOPD)授予的R01FD005749支持。政府在本發明中具有某些權利。

【先前技術】

【0003】 哺乳動物雷帕黴素目標(mammalian target of rapamycin；mTOR)為充當細胞中之信號傳導中央樞紐以整合胞內信號及細胞外信號且調控細胞生長及體內平衡的保守絲胺酸/蘇胺酸激酶。mTOR路徑之活化與細胞增殖及存活相關，而mTOR信號傳導之抑制引起發炎及細胞死亡。mTOR信號傳導路徑之調節異常已牽涉大量增加的人類疾病，包括癌症及自體免疫病症中。因此，已發現mTOR抑制劑廣泛應用於治療不同病理性病狀，諸如實體腫瘤、器官移植、再狹窄及類風濕性關節炎。然而，mTOR抑制劑之應用中之緊迫問題為具有相同疾病或病狀之不同個體中治療反應之變化性。鑒於涉及mTOR之延伸的信號傳導網路的大量基因，迫切需要一組可靠的預測性生物標記以引導對於個別患者之有效治療計劃的選擇。

【0004】 亦稱為雷帕黴素(rapamycin)之西羅莫司(sirolimus)

(INN/USAN)為用於預防器官移植排斥之免疫抑制劑藥物；其尤其適用於腎臟移植。西羅莫司溶離之血管內支架在美國經批准以治療冠狀動脈再狹窄。另外，已證實西羅莫司作為各種細胞株及動物模型中腫瘤生長之有效抑制劑。已設計諸如雷帕黴素類似物之其他利莫司藥物以改良西羅莫司之藥物動力學及藥效動力學特性。舉例而言，坦羅莫司(Temsirolimus)在美國及歐洲經批准用於治療腎細胞癌。依維莫司(Everolimus)在美國經批准用於治療晚期乳癌、胰臟神經內分泌腫瘤、晚期腎細胞癌及與結節性硬化症(Tuberous Sclerosis)相關之室管膜下巨細胞星形細胞瘤(SEGA)。雷帕黴素之作用模式為結合細胞溶質蛋白質FK-結合蛋白12 (FKBP12)，且西羅莫司-FKBP12複合物繼而藉由直接結合至mTOR複合物1 (mTORC1)來抑制mTOR路徑。

【0005】 然而，TSC1/2及mTOR突變回應於雷帕黴素類似物之作用仍存在爭議。舉例而言，儘管已報導TSC1/2及mTOR中之突變在對雷帕黴素類似物起良好反應之腎細胞癌(RCC)患者中更頻繁，但雷帕黴素類似物反應者之大部分在mTOR路徑中不具有突變。在Kwiatkowski等人中，經mTOR抑制劑(例如，坦羅莫司(temsirolimus)或依維莫司)治療之具有TSC1突變或複本數損失的僅2/32 (6.25%)患者及具有TSC2突變或複本數損失的0%患者起反應。另外，在另一研究(Kwiatkowski，NCT02201212)中，在經依維莫司治療之具有TSC1或TSC2突變之患者中發現僅2/30 (7%)起反應。參見Kwiatkowski等人 *Clin Cancer Res.* 2016;22:2445-52。

【0006】 此外，雷帕黴素類似物通常遏制細胞增殖但不誘導細胞凋亡。儘管初始反應，但腫瘤通常對此等藥劑產生抗性。參見Hua等人, *J*

Hematol Oncol 12, 71 (2019)。

【0007】 本文所提及之所有公開案、專利、專利申請案及公佈之專利申請案之揭示內容特此以全文引用之方式併入本文中。

【發明內容】

【0008】 本申請案提供治療個體之癌症的方法，其包含向個體投與有效量之包含奈米粒子之組合物，該等奈米粒子包含mTOR抑制劑(諸如利莫司藥物)及載體蛋白(諸如白蛋白)，其中個體係基於具有mTOR活化畸變而選擇來進行治療。在一些實施例中，mTOR活化畸變包含選自由以下組成之群的一或多個基因(諸如1、2、3、4、5、6個或更多個)處之畸變：*TSC1*、*TSC2*、*RPS6*、*PTEN*、*TP53*、*RB1*、*ATRX*及*FAT1*。

【0009】 在本申請案之一個態樣中，提供一種治療個體之癌症的方法，其包含向個體投與有效量之包含奈米粒子的組合物，該等奈米粒子包含mTOR抑制劑及載體蛋白，其中該個體係基於在*TSC2*或*RPS6*處具有mTOR活化畸變而選擇來進行治療。在一些實施例中，個體係基於在*TSC2*及*RPS6*處具有mTOR活化畸變而選擇來進行治療。

【0010】 在根據上文所描述之方法中之任一者的一些實施例中，*TSC2*處之mTOR活化畸變包含*TSC2*中之突變。

【0011】 在根據上文所描述之方法中之任一者的一些實施例中，*TSC2*處之mTOR活化畸變包含單核苷酸變異體(single-nucleotide variant；SNV)。在一些實施例中，SNV包含選自由以下組成之群的突變：C1503T、C2743G、C5383T、C3755G、G760T、C3442T、G880A、T707C、A4949G，或在以下位置處之胺基酸中之任何一或多個的缺失：1405-1409、1960-1970、4999、5002、3521、5208、5238-

5255。

【0012】在根據上文所描述之方法中之任一者的一些實施例中，*TSC2*處之mTOR活化畸變包含*TSC2*之複本數變化。

【0013】在根據上文所描述之方法中之任一者的一些實施例中，*TSC2*處之mTOR活化畸變為功能損失突變。

【0014】在根據上文所描述之方法中之任一者的一些實施例中，*TSC2*處之mTOR活化畸變包含*TSC2*之異常表現量。

【0015】在根據上文所描述之方法中之任一者的一些實施例中，*TSC2*處之mTOR活化畸變包含由*TSC2*編碼之蛋白質之異常活性程度。

【0016】在根據上文所描述之方法中之任一者的一些實施例中，*TSC2*處之mTOR活化畸變包含*TSC2*之雜合性損失。

【0017】在另一態樣中，本申請案提供一種治療個體之癌症的方法，其包含向個體投與有效量之包含奈米粒子的組合物，該等奈米粒子包含mTOR抑制劑及載體蛋白，其中該個體係基於在*TSC1*或*RPS6*處具有mTOR活化畸變而選擇來進行治療。

【0018】在根據上文所描述之方法中之任一者的一些實施例中，*RPS6*處之mTOR活化畸變包含由*RPS6*編碼之蛋白質之異常磷酸化程度。

【0019】在根據上文所描述之方法中之任一者的一些實施例中，*RPS6*處之mTOR活化畸變包含*RPS6*之異常表現量。

【0020】在根據上文所描述之方法中之任一者的一些實施例中，癌症係晚期的及/或惡性的。

【0021】在根據上文所描述之方法中之任一者的一些實施例中，癌症為實體腫瘤。

【0022】 在根據上文所描述之方法中之任一者的一些實施例中，癌症為血液癌。

【0023】 在根據上文所描述之方法中之任一者的一些實施例中，癌症係選自由以下組成之群：胰臟神經內分泌癌、子宮內膜癌、乳癌、淋巴管平滑肌瘤(LAM)、前列腺癌、肝細胞癌、黑素瘤、腎細胞癌、膀胱癌、子宮內膜癌、卵巢癌、婦科癌症、肉瘤、血管周上皮樣細胞贅瘤(PEComa)、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)及多發性骨髓瘤。

【0024】 在根據上文所描述之方法中之任一者的一些實施例中，組合物中之奈米粒子包含與載體蛋白締合之mTOR抑制劑。

【0025】 在根據上文所描述之方法中之任一者的一些實施例中，組合物中之奈米粒子具有不超過約200 nm之平均直徑。

【0026】 在上文所描述之方法中之任一者的一些實施例中，奈米粒子中之mTOR抑制劑與載體蛋白之比率為約1:1至約9:1。

【0027】 在根據上文所描述之方法中之任一者的一些實施例中，載體蛋白為白蛋白。在一些實施例中，白蛋白為人類血清白蛋白。

【0028】 在根據上文所描述之方法中之任一者的一些實施例中，mTOR抑制劑為利莫司藥物。在一些實施例中，利莫司藥物為雷帕黴素。

【0029】 在根據上文所描述之方法中之任一者的一些實施例中，用於各投與之組合物中之mTOR抑制劑之劑量為約10 mg/m^2至約100 mg/m^2。

【0030】 在根據上文所描述之方法中之任一者的一些實施例中，奈米粒子組合物係以約一週一次至約每兩週一次之頻率投與。

【0031】 在根據上文所描述之方法中之任一者的一些實施例中，該

方法包含每週向個體投與奈米粒子組合物持續約兩週，接著為約一週之休息期。

【0032】 在根據上文所描述之方法中之任一者的一些實施例中，個體對先前療法具有抗性或難治性。

【0033】 在根據上文所描述之方法中之任一者的一些實施例中，該方法進一步包含投與第二藥劑。

【0034】 在根據上文所描述之方法中之任一者的一些實施例中，個體為人類。

【0035】 在根據上文所描述之方法中之任一者的一些實施例中，個體不包含*TSC1*中之突變。

【0036】 在根據上文所描述之方法中之任一者的一些實施例中，該方法進一步包含評估個體中之*TSC1*、*TSC2*或*RPS6*處之mTOR活化畸變。

【0037】 在根據上文所描述之方法中之任一者的一些實施例中，該方法進一步包含基於個體在*TSC1*、*TSC2*或*RPS6*處具有mTOR活化畸變而選擇個體來進行治療。

【0038】 在根據上文所描述之方法中之任一者的一些實施例中，組合物包含：(a)包含雷帕黴素及白蛋白之奈米粒子，及(b)包含白蛋白及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，奈米粒子包含含有雷帕黴素之核及包含白蛋白之包衣。在一些實施例中，奈米粒子中約70%至約85%之白蛋白呈單體白蛋白形式。在一些實施例中，奈米粒子中約5%至約15%之白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些實施例中，奈米粒子中約9%至約20%之白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約0.5%至約5%之白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形

式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約80%至約95%之白蛋白呈單體白蛋白形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約4%至約14%之白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，組合物中約0.5%至約5%之全部白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些實施例中，組合物中約80%至約95%之全部白蛋白呈單體白蛋白形式。在一些實施例中，組合物中約4%至約15%之全部白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，使用尺寸排阻層析測定聚合白蛋白(或三聚白蛋白)、二聚白蛋白或單體白蛋白之百分比。在一些實施例中，使用尺寸排阻層析測定聚合白蛋白(或三聚白蛋白)、二聚白蛋白或單體白蛋白之百分比，該尺寸排阻層析使用耦接至多角度光散射(multiple angle light scattering；MALS)偵測器之鹽水移動相。在一些實施例中，奈米粒子之體積加權平均粒度為約200 nm或更小。在一些實施例中，奈米粒子之體積加權平均粒度為約50 nm至約200 nm。在一些實施例中，奈米粒子之Z-平均粒度為約200 nm或更小。在一些實施例中，奈米粒子之Z-平均粒度為約50 nm至約200 nm。在一些實施例中，奈米粒子之多分散性指數小於0.2。在一些實施例中，奈米粒子之多分散性指數為約0.03至約0.2。在一些實施例中，奈米粒子之粒度分佈($(D_v95-D_v5)/D_v50$)之跨度為約0.8至約1.2。在一些實施例中，奈米粒子中之白蛋白之重量百分比為約25%至約45%。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素之重量百分比為約55%至約75%。在一些實施例中，奈米粒子中之白蛋白與雷帕黴素之重量比為約1:1至約1:4。在一些實施例中，組合物中之白蛋白與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中約90%或更多之白蛋白在非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中約90%或更多之雷帕黴素在奈米粒子中。在一些實施例中，

奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，組合物中之白蛋白之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，於非奈米粒子部分中之組合物中之白蛋白的濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，於奈米粒子中之奈米粒子組合物中之白蛋白的濃度為約1 mg/mL至約5 mg/mL。在一些實施例中，奈米粒子組合物中之雷帕黴素之濃度為約1 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，於非奈米粒子部分中之組合物中之雷帕黴素的濃度為約20 μg/mL至約55 μg/mL。在一些實施例中，於奈米粒子中之組合物中之雷帕黴素的濃度為約1 mg/mL至約15 mg/mL。在一些實施例中，組合物之重量莫耳滲透濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物在25℃下穩定至少24小時。在一些實施例中，組合物在4℃下穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子自乾燥組合物再懸浮出。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物包含小於10 μg/mL第三丁醇。在一些實施例中，組合物包含第三丁醇。在一些實施例中，組合物包含小於5 μg/mL三氯甲烷。在一些實施例中，組合物包含三氯甲烷。在一些實施例中，組合物為乾燥組合物。在一些實施例中，奈米粒子之ξ電位為約-25 mV至約-50 mV。在一些實施例中，組合物具有非晶形態，如藉由利用X射線繞射量測組合物之凍乾形式之結晶度所測定。在一些實施例中，奈米粒子具有非晶形態，如藉由將組合物與奈米粒子分離、凍乾經分離之奈米粒子及藉由X射線繞射量測經分離及凍乾之奈米粒子之結晶度所測定。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態，如藉由拉曼波譜法、偏光顯微術、差示掃描熱量測定(differential scanning calorimetry；DSC)、經調變之差示掃

描熱量測定(mDSC)、傅立葉變換紅外(FTIR)波譜學或核磁共振(nuclear magnetic resonance；NMR)波譜法所測定。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素之乙烯基鏈與奈米粒子中之白蛋白相互作用。在一些實施例中，奈米粒子之至少一部分為非球形。在一些實施例中，組合物中至少20%之奈米粒子為非球形。在一些實施例中，塞科-雷帕黴素小於奈米粒子中之塞科-雷帕黴素與雷帕黴素之總和的3重量%。在一些實施例中，塞科-雷帕黴素小於組合物中之塞科-雷帕黴素與雷帕黴素之總和的3重量%。在一些實施例中，塞科-雷帕黴素大於奈米粒子中之塞科-雷帕黴素與雷帕黴素之總和的0.2重量%。在一些實施例中，塞科-雷帕黴素大於組合物中之塞科-雷帕黴素與雷帕黴素之總和的0.2重量%。

【0039】 在根據上文所描述之方法中之任一者的一些實施例中，組合物包含：(a)包含雷帕黴素及白蛋白之奈米粒子，及(b)包含白蛋白及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，奈米粒子包含含有雷帕黴素之核及包含白蛋白之包衣。在一些實施例中，奈米粒子中約25%至約50%之白蛋白呈單體白蛋白形式。在一些實施例中，奈米粒子中約1%至約4.5%之白蛋白呈寡聚白蛋白形式。在一些實施例中，奈米粒子中約42%至約60%之白蛋白呈聚合白蛋白(除寡聚白蛋白以外)形式。在一些實施例中，奈米粒子中約5%至約16%之白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約0.5%至約3%之白蛋白呈聚合白蛋白(除寡聚白蛋白以外)形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約0.5%至約4%之白蛋白呈寡聚白蛋白形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約80%至約95%之白蛋白呈單體白蛋白形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約4%至約14%之白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，組合物中約

2%至約7%之全部白蛋白呈聚合白蛋白(除寡聚白蛋白以外)形式。在一些實施例中，組合物中約0.3%至約3%之全部白蛋白呈寡聚白蛋白形式。在一些實施例中，組合物中約80%至約95%之全部白蛋白呈單體白蛋白形式。在一些實施例中，組合物中約4%至約15%之全部白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，使用尺寸排阻層析測定聚合白蛋白(除寡聚白蛋白以外)、寡聚白蛋白、二聚白蛋白或單體白蛋白之百分比。在一些實施例中，使用尺寸排阻層析測定聚合白蛋白(除寡聚白蛋白以外)、寡聚白蛋白、二聚白蛋白或單體白蛋白之百分比，該尺寸排阻層析使用耦接至UV偵測器之含有水性部分及可混溶部分(諸如含有7.5%甲醇之水性緩衝液)之移動相。在一些實施例中，奈米粒子之體積加權平均粒度為約200 nm或更小。在一些實施例中，奈米粒子之體積加權平均粒度為約50 nm至約200 nm。在一些實施例中，奈米粒子之Z-平均粒度為約200 nm或更小。在一些實施例中，奈米粒子之Z-平均粒度為約50 nm至約200 nm。在一些實施例中，奈米粒子之多分散性指數小於0.2。在一些實施例中，奈米粒子之多分散性指數為約0.03至約0.2。在一些實施例中，奈米粒子之粒度分佈($(D_v95-D_v5)/D_v50$)之跨度為約0.8至約1.2。在一些實施例中，奈米粒子中之白蛋白之重量百分比為約25%至約45%。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素之重量百分比為約55%至約75%。在一些實施例中，奈米粒子中之白蛋白與雷帕黴素之重量比為約1:1至約1:4。在一些實施例中，組合物中之白蛋白與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中約90%或更多之白蛋白在非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中約90%或更多之雷帕黴素在奈米粒子中。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，組合物中之白

蛋白之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，於非奈米粒子部分中之組合物中之白蛋白的濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，於奈米粒子中之奈米粒子組合物中之白蛋白的濃度為約1 mg/mL至約5 mg/mL。在一些實施例中，奈米粒子組合物中之雷帕黴素之濃度為約1 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，於非奈米粒子部分中之組合物中之雷帕黴素的濃度為約20 μg/mL至約55 μg/mL。在一些實施例中，於奈米粒子中之組合物中之雷帕黴素的濃度為約1 mg/mL至約15 mg/mL。在一些實施例中，組合物之重量莫耳滲透濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物在25℃下穩定至少24小時。在一些實施例中，組合物在4℃下穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子自乾燥組合物再懸浮出。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物包含小於10 μg/mL第三丁醇。在一些實施例中，組合物包含第三丁醇。在一些實施例中，組合物包含小於5 μg/mL三氯甲烷。在一些實施例中，組合物包含三氯甲烷。在一些實施例中，組合物為乾燥組合物。在一些實施例中，奈米粒子之ξ電位為約-25 mV至約-50 mV。在一些實施例中，組合物具有非晶形態，如藉由利用X射線繞射量測組合物之凍乾形式之結晶度所測定。在一些實施例中，奈米粒子具有非晶形態，如藉由將組合物與奈米粒子分離、凍乾經分離之奈米粒子及藉由X射線繞射量測經分離及凍乾之奈米粒子之結晶度所測定。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形態，如藉由拉曼波譜法、偏光顯微術、差示掃描熱量測定(DSC)、經調變之差示掃描熱量測定(mDSC)、傅立葉變換紅外(FTIR)波譜學或核磁共振(NMR)波譜法所測定。在一些實

施例中，奈米粒子中之雷帕黴素之乙烯基鏈與奈米粒子中之白蛋白相互作用。在一些實施例中，奈米粒子之至少一部分為非球形。在一些實施例中，組合物中至少20%之奈米粒子為非球形。在一些實施例中，塞科-雷帕黴素小於奈米粒子中之塞科-雷帕黴素與雷帕黴素之總和的3重量%。在一些實施例中，塞科-雷帕黴素小於組合物中之塞科-雷帕黴素與雷帕黴素之總和的3重量%。在一些實施例中，塞科-雷帕黴素大於奈米粒子中之塞科-雷帕黴素與雷帕黴素之總和的0.2重量%。在一些實施例中，塞科-雷帕黴素大於組合物中之塞科-雷帕黴素與雷帕黴素之總和的0.2重量%。

【0040】 在一些實施例中，奈米粒子組合物中約3%或更少之雷帕黴素為游離雷帕黴素。

【圖式簡單說明】

【0041】 圖1描繪具有各種疾病之原發性部位之PEComa的患者之分佈。

【0042】 圖2A-圖2B描繪直至2019年5月之各可評估的個別患者之治療持續時間、反應時間及無進展存活期。

【0043】 圖3描繪在獨立放射學檢查直至2019年5月之各可評估的個別患者之縱向腫瘤尺寸。

【0044】 圖4描繪各可評估的個別患者之目標病變減少之最大百分比。「+」或「-」指示S6之磷酸化程度。編號為19-22、26、27、29-31之患者具有*TSC2*突變；編號為4、9、14、18及28之患者具有*TSC1*突變；編號為1-3、6、8、10、11、13、16、17及24之患者既不具有*TSC1*亦不具有*TSC2*突變；編號為5、7、12、15、23及25之患者不具有用於確定*TSC1*或*TSC2*突變狀態之可評估的樣品。此圖式中之患者數並不對應於表9中之

患者數。

【0045】 圖5A-圖5B描繪在治療之前及之後患有子宮原發性PEComa之患者中之腫瘤的代表性電腦斷層攝影術影像。圖5A為67歲女性患者之代表性影像。她患有子宮原發性PEComa，且癌症已轉移至脾、結腸、胃周及肺區域。部分反應發生在第一再分期(6週)。患者當前正在治療(>1.5年治療)。圖5B為67歲女性患者之代表性影像。她亦患有子宮原發性PEComa，且癌症已轉移至骨盆及肺。部分反應發生在第一再分期(6週)。患者當前正在治療(>2.5年治療)。

【0046】 圖6A-圖6B描繪在治療之前及之後患有腹膜後原發性PEComa之患者中之腫瘤的代表性電腦斷層攝影術影像。圖6A為具有腹膜後腔原發性PEComa之70歲女性患者之代表性影像。癌症已轉移至肺及肝中。部分反應發生在第一再分期(6週)。患者當前正在治療(>2年治療)。圖6B為具有腹膜後腔原發性PEComa之55歲男性患者之代表性影像。癌症已轉移至肺中。部分反應發生在第一再分期(6週)。患者當前正在治療(>2.5年治療)。

【0047】 圖7描繪具有腎臟原發性PEComa之47歲男性患者中之腫瘤在治療之前及之後的代表性電腦斷層攝影術影像。癌症已轉移至腎臟及骨盆中。部分反應發生在第一再分期(6週)。患者已接受十二個治療週期。

【0048】 圖8描繪胸部之電腦斷層攝影，展示在開始經口10 mg依維莫司之前的多個肺部結節(黑色箭頭)。

【0049】 圖9描繪胸部之電腦斷層攝影，展示在開始依維莫司之後2個月及在開始白蛋白結合型-西羅莫司之前肺部疾病(黑色箭頭)中之顯著進展。

【0050】 圖10描繪胸部之電腦斷層攝影，展示開始白蛋白結合型-西羅莫司之後3個月，肺部結節(黑色箭頭)之大小減小。

【0051】 圖11A描繪在用鹽水(第1組)、ABI-009(靜脈內途徑；第2組)、雷帕鳴(Rapamune) (經口投與；第3組)及ABI-009(皮下途徑；第4組)處理0-15天之後的人類肝細胞癌小鼠異種移植模型之腫瘤生長結果。

【0052】 圖11B描繪在用鹽水(第1組)、ABI-009(靜脈內途徑；第2組)、雷帕鳴(經口投與；第3組)及ABI-009(皮下途徑；第4組)處理0-15天之後人類肝細胞癌小鼠異種移植模型之體重變化。

【0053】 圖12A描繪在ABI-009處理之後人類肝細胞癌小鼠異種移植模型之抗腫瘤活性。

【0054】 圖12B描繪在ABI-009處理之後人類肝細胞癌小鼠異種移植模型之動物存活率。

【0055】 圖13描繪針對突變亞型之PFS及OS之卡普蘭-邁耶(Kaplan-Meier)曲線。

【0056】 圖14A及圖14B描繪用於評估突變是否為病原性之演算法。

【實施方式】

【0057】 本申請案提供治療個體之癌症的方法，其包含向個體投與有效量之包含奈米粒子之組合物，該等奈米粒子包含mTOR抑制劑(例如，雷帕黴素或其衍生物)及載體蛋白(例如，白蛋白)，其中該個體係基於在一或多個(諸如一個、兩個、三個、四個、五個或六個)基因(諸如*TSC1*、*TSC2*、*RPS6*、*PTEN*、*TP53*、*RB1*、*ATRX*或*FAT1*)處 具 有mTOR活化畸變而選擇來進行治療。在一些實施例中，個體係基於在*TSC1*、

TSC2、*TP53*、*ATRX*或*RPS6*處具有mTOR活化畸變而選擇來進行治療。在一些實施例中，個體係基於在*TSC2*及*RPS6*處具有mTOR活化畸變而選擇來進行治療。

【0058】本申請案至少部分地基於第二期試驗研究中所展示之顯著有利效果，其中患有晚期及惡性PEComa之患者(「PEComa試驗性」)用ABI-009(塗佈有白蛋白之西羅莫司的奈米粒子調配物，亦即白蛋白結合型-西羅莫司)處理。患者每三週兩次的週期接受100 mg/m^{2}之劑量的ABI-009持續一或多個週期。患者中之大部分在一或多個(諸如一個、兩個、三個、四個、五個或六個)基因(諸如*TSC1*、*TSC2*、*PTEN*、*TP53*、*RB1*、*ATRX*或*FAT1*)上具有一或多個突變且S6磷酸化為陽性狀態。直至2020年11月，該試驗已至少實現a) 90%的患者實現部分反應或穩定控制；b) 71%的患者的疾病控制(部分反應及穩定疾病)；c) 39%具有持久反應(持續30.7+中值月數)的獨立評估之總反應率(ORR)及d)可接受的安全概況，不管相對高劑量之白蛋白結合型-西羅莫司。

【0059】具有*TSC1*、*TSC2*、*TP53*及/或*ATRX*之突變的患者展示對處理之至少部分反應，以及彼等患者具有S6磷酸化之陽性狀態。驚人地，具有*TSC2*突變之患者之大部分(約90%)展示對處理之部分反應，而具有*TSC1*突變之約20%之患者展示部分反應。此外，具有磷酸化S6(亦即，pS6)之陽性狀態之58%之患者展示對處理之部分反應，而無pS6表現之患者中無一者展示部分反應。重要的是，具有*TSC2*突變及陽性pS6之所有患者對處理起反應，此強有力地表明在*TSC2*及*RPS6*具有畸變之癌症患者特別適合於包含投與本文所描述之奈米粒子組合物的處理。

【0060】此外，在PEComa試驗中所觀測到的極佳反應並不僅限於

PEComa患者。在ABI-009擴增存取方案下連續參加之少數患者中，以所有下四種非PEComa癌症病患均起反應：滿足實例5中所論述之*TSC1*、*TSC2*泛腫瘤登記研究之關鍵納入標準，亦即必須具有病理性不活化*TSC1*或*TSC2*突變；必須無令人滿意的替代處理或在標準處理之後具有進展；必須不經mTOR抑制劑之先前處理。參見實例6。除具有TSC1及TSC2突變以外，所有此等患者均具有一或多個其他畸變，如下文進一步詳細論述。畸變之此等組合定義尤其適合於包含投與本文所描述之奈米粒子組合物之治療的患者群體。

【0061】 在一些實施例中，奈米粒子組合物可具有以下中之任何一或多者(以任何組合形式)之獨特特徵：(1)與奈米粒子相關(諸如於奈米粒子中)之白蛋白之寡聚狀態，諸如與奈米粒子相關(諸如於奈米粒子中)之白蛋白之白蛋白單體、二聚體及/或聚合物(或三聚體)的百分比；(2)與組合物之非奈米粒子部分相關(諸如於組合物之非奈米粒子部分中)之白蛋白之寡聚狀態，諸如與組合物之非奈米粒子部分相關(諸如於組合物之非奈米粒子部分中)之白蛋白之白蛋白單體、二聚體及/或聚合物(或三聚體)的百分比；(3)組合物中之全部白蛋白之寡聚狀態，諸如組合物中之全部白蛋白之白蛋白單體、二聚體及/或聚合物(或三聚體)的百分比；(4)奈米粒子之粒度分佈，諸如平均粒度、多分散性指數及/或大小分佈；(5)奈米粒子(即白蛋白)之比例(例如，重量百分比)及/或奈米粒子(即雷帕黴素)之比例(例如，重量百分比)；(6)奈米粒子中之白蛋白與雷帕黴素之重量比；(7)組合物之非奈米粒子部分中之白蛋白與雷帕黴素之重量比； (8)組合物中之全部白蛋白與全部雷帕黴素之重量比；(9)與組合物中之全部雷帕黴素相比，於奈米粒子(或組合物之非奈米粒子部分)中之雷帕黴素之比例

(例如，重量百分比)；(10)與組合物中之全部白蛋白相比，於非奈米粒子部分(或於奈米粒子中)中之白蛋白之比例(例如，重量百分比)；(11)組合物中之白蛋白之濃度；(12)於組合物之非奈米粒子部分中之白蛋白之濃度；(13)與奈米粒子相關(諸如於奈米粒子中)之組合物中之白蛋白的濃度；(14)組合物中之雷帕黴素之濃度；(15)於組合物之非奈米粒子部分中之雷帕黴素的濃度；(16)與奈米粒子相關(諸如於奈米粒子中)之組合物中之雷帕黴素的濃度；(17)組合物之重量莫耳滲透濃度；(18)組合物之黏度；(19)組合物之pH；(20)組合物中之奈米粒子之穩定性；(21)組合物中之殘餘溶劑之量；(22)組合物中之奈米粒子之ξ電位；(23)於奈米粒子中之雷帕黴素之結晶狀態；(24)奈米粒子之粒子形態，諸如球形形狀，包衣之厚度及/或表面與體積比率；(25)與塞科-雷帕黴素與雷帕黴素之總和相比，按重量計，於奈米粒子中之塞科-雷帕黴素之重量百分比；(26)組合物中之白蛋白穩定劑(諸如辛酸鈉及N-乙醯基色胺酸酯)之存在、百分比或濃度；(27)過濾之後雷帕黴素之回收；(28)奈米粒子之活體外釋放動力學；(29)組合物中之全部雷帕黴素之比例，該雷帕黴素於組合物之非奈米粒子部分中且未結合至白蛋白；及/或(30)與塞科-雷帕黴素與雷帕黴素之總和相比，按重量計，組合物中之塞科-雷帕黴素之重量百分比。上文所論述之物理化學參數可影響基於白蛋白之雷帕黴素奈米粒子組合物(諸如醫藥組合物)之藥物釋放及遞送，且因此構成組合物之獨特特性。評估奈米粒子中之雷帕黴素之結晶狀態的任何方法具有偵測極限。舉例而言，若方法之偵測極限為約1%，則若小於1%之雷帕黴素為結晶的，則分析將不偵測到結晶雷帕黴素且組合物將評估為非結晶或非晶形的。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素之結晶狀態係藉由偵測極限為約1%結晶雷帕

黴素或更少的方法來評估。在一些實施例中，若奈米粒子中之雷帕黴素之結晶狀態係藉由偵測極限約1%結晶雷帕黴素或更小的方法來評估，且該方法偵測到無結晶雷帕黴素，則雷帕黴素評估為非晶形或非結晶的。

【0062】 在一些實施例中，奈米粒子組合物可具有以下中之任何一或多者(以任何組合形式)之獨特特徵：(1)與奈米粒子相關(諸如於奈米粒子中)之白蛋白之寡聚狀態，諸如與奈米粒子相關(諸如於奈米粒子中)之白蛋白之白蛋白單體、二聚體及/或聚合物(除寡聚物以外)的百分比；(2)與組合物之非奈米粒子部分相關(諸如於組合物之非奈米粒子部分中)之白蛋白之寡聚狀態，諸如與組合物之非奈米粒子部分相關(諸如於組合物之非奈米粒子部分中)之白蛋白之白蛋白單體、二聚體及/或聚合物(除寡聚物以外)的百分比；(3)組合物中之全部白蛋白之寡聚狀態，諸如組合物中之全部白蛋白之白蛋白單體、二聚體、寡聚物及/或聚合物(除寡聚物以外)的百分比；(4)奈米粒子之粒度分佈，諸如平均粒度、多分散性指數及/或大小分佈；(5)奈米粒子(即白蛋白)之比例(例如，重量百分比)及/或奈米粒子(即雷帕黴素)之比例(例如，重量百分比)；(6)奈米粒子中之白蛋白與雷帕黴素之重量比；(7)組合物之非奈米粒子部分中之白蛋白與雷帕黴素之重量比；(8)組合物中之全部白蛋白與全部雷帕黴素之重量比； (8)組合物中之全部白蛋白與全部雷帕黴素之重量比；(9)與組合物中之全部雷帕黴素相比，於奈米粒子(或組合物之非奈米粒子部分)中之雷帕黴素之比例(例如，重量百分比)；(10)與組合物中之全部白蛋白相比，於非奈米粒子部分(或於奈米粒子中)中之白蛋白之比例(例如，重量百分比)；(11)組合物中之白蛋白之濃度；(12)於組合物之非奈米粒子部分中之白蛋白之濃度；(13)與奈米粒子相關(諸如於奈米粒子中)之組合物中之白蛋白的濃度；(14)組合物中之雷帕黴素之濃度；(15)於組合物之非奈米粒

子部分中之雷帕黴素的濃度；(16)與奈米粒子相關(諸如於奈米粒子中)之組合物中之雷帕黴素的濃度；(17)組合物之重量莫耳滲透濃度；(18)組合物之黏度；(19)組合物之pH；(20)組合物中之奈米粒子之穩定性；(21)組合物中之殘餘溶劑之量；(22)組合物中之奈米粒子之ξ電位；(23)於奈米粒子中之雷帕黴素之結晶狀態；(24)奈米粒子之粒子形態，諸如球形形狀，包衣之厚度及/或表面與體積比率；(25)與塞科-雷帕黴素與雷帕黴素之總和相比，按重量計，於奈米粒子中之塞科-雷帕黴素之重量百分比；(26)組合物中之白蛋白穩定劑(諸如辛酸鈉及N-乙醯基色胺酸酯)之存在、百分比或濃度；(27)過濾之後雷帕黴素之回收；(28)奈米粒子之活體外釋放動力學；(29)組合物中之全部雷帕黴素之比例，該雷帕黴素於組合物之非奈米粒子部分中且未結合至白蛋白；及/或(30)與塞科-雷帕黴素與雷帕黴素之總和相比，按重量計，組合物中之塞科-雷帕黴素之重量百分比。上文所論述之物理化學參數可影響基於白蛋白之雷帕黴素奈米粒子組合物(諸如醫藥組合物)之藥物釋放及遞送，且因此構成組合物之獨特特性。評估奈米粒子中之雷帕黴素之結晶狀態的任何方法具有偵測極限。舉例而言，若方法之偵測極限為約1%，則若小於1%之雷帕黴素為結晶的，則分析將不偵測到結晶雷帕黴素且組合物將評估為非結晶或非晶形的。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素之結晶狀態係藉由偵測極限為約1%結晶雷帕黴素或更少的方法來評估。在一些實施例中，若奈米粒子中之雷帕黴素之結晶狀態係藉由偵測極限約1%結晶雷帕黴素或更小的方法來評估，且該方法偵測到無結晶雷帕黴素，則雷帕黴素評估為非晶形或非結晶的。

【0063】 本申請案亦提供一種套組，其包含：包含奈米粒子之組合物，該等奈米粒子包含mTOR抑制劑及白蛋白；及用於在本文所描述之基

因(諸如*TSC2*、*TSC1*、*RPS6*)中之一或多個(諸如一個、兩個、三個、四個、五個或六個)處評估mTOR活化畸變之藥劑。亦提供適用於本文所描述之方法之組合物(諸如醫藥組合物)及藥品。

定義

【0064】 如本文所使用，「治療(treatment/treating)」為用於獲得有益或所需結果(包括臨床結果)之方法。出於本發明之目的，有益或所需臨床結果包括(但不限於)以下中之一或多者：減輕由疾病引起之一或多種症狀、降低疾病程度、使疾病穩定(例如防止或延遲疾病之惡化)、防止或延遲疾病之擴散(例如轉移)、防止或延遲疾病之復發、延遲或減慢疾病之進展、改善疾病病況、使疾病緩解(部分或全部緩解)、減小治療疾病所需之一或多種其他藥物之劑量、延遲疾病之進展、提高生活品質及/或延長存活期。「治療」亦涵蓋癌症之病理學結果之減輕。本發明之方法考慮此等治療態樣中之任何一或多者。

【0065】 術語「個體」係指哺乳動物且包括(但不限於)：人類、牛、馬、貓、犬、嚙齒動物或靈長類動物。在一些實施例中，個體為哺乳動物。在一些實施例中，個體為人類。

【0066】 「輔助配置」係指一種臨床配置，其中個體已具有增生(例如癌症、再狹窄或肺高血壓)病史，且一般(但不一定)對療法有反應，該療法包括(但不限於)：外科手術(例如外科手術切除)、放射療法及化學療法。然而，由於其增生(例如癌症、再狹窄或肺動脈高血壓)病史，因此認為此等個體處於疾病發展之風險下。在「輔助配置」中之治療或投與係指後續治療模式。風險程度(例如當輔助配置中之個體視為「高風險」或「低風險」時)取決於若干因素，最通常取決於在首次治療時疾病之程

度。

【0067】「新輔助配置」係指在初始療法/確定性療法之前進行該方法的一種臨床配置。

【0068】如本文所使用，「延遲」癌症之發展意謂延緩、阻礙、減緩、阻滯、穩定及/或推遲該疾病之發展。視疾病病史及/或所治療之個體而定，此延遲可具有不同時間長度。如熟習此項技術者顯而易見，充分或顯著延遲可實際上涵蓋防止，使得該個體不產生該疾病。「延遲」癌症發展之方法為當與不使用該方法相比時，在給定時間範圍內降低疾病發展之機率及/或在給定時間範圍內減輕疾病程度之方法。此類比較通常基於臨床研究，使用統計學上顯著數目之個體。癌症發展可使用標準方法偵測，該當標準方法包括(但不限於)：電腦化斷層掃描(CAT掃描)、磁共振成像(MRI)、腹部超音波、凝血測試、動脈攝影術或活組織檢查。發展亦可指可能最初不可偵測之癌症進展且包括發生、復發及發作。

【0069】本文所使用之術語「有效量」係指足以治療指定病症、病狀或疾病，諸如改善、緩和、減輕及/或延遲其症狀中之一或多者的化合物或組合物之量。對於治療用途，有益或所需結果包括例如減少由疾病引起之一或多種症狀(生物化學、組織學及/或行為)，包括其在疾病發展期間呈現之併發症及中間病理表型；提高罹患疾病之彼等患者的生活品質；減少治療疾病所需之其他藥品之劑量；增強另一藥劑之作用；延遲疾病進展；及/或延長患者存活期。關於癌症，有效量包含足以使腫瘤組織收縮及/或降低腫瘤組織之生長速率或防止或延遲腫瘤中之其他非所要細胞增殖之量。在一些實施例中，有效量為足以延遲癌症之發展的量。在一些實施例中，有效量為足以預防或延遲復發的量。有效量可在一或多次投與中

投與。在癌症之情況下，藥物或組合物之有效量可：(i)減少癌細胞之數目；(ii)減小腫瘤大小；(iii)在一定程度上抑制、延遲、減緩且較佳阻止癌細胞浸潤至周邊器官中；(iv)抑制(例如在一定程度上減緩且較佳阻止)腫瘤轉移；(v)抑制腫瘤生長；(vi)防止或延遲腫瘤之出現及/或復發；及/或(vii)在一定程度上緩解伴隨癌症之症狀中之一或多者。

【0070】 如本文所使用，術語「同時投與」係指以不超過約15分鐘(諸如不超過約10分鐘、5分鐘或1分鐘中之任一者)之時間間隔投與組合療法中之第一療法及第二療法。當同時投與第一及第二療法時，第一及第二療法可含於同一組合物(例如，包含第一及第二療法兩者之組合物)或單獨組合物(例如，一種組合物含有第一療法及另一組合物中含有第二療法)中。

【0071】 如本文所使用，術語「依序投與」意謂以超過約15分鐘(諸如超過約20分鐘、30分鐘、40分鐘、50分鐘、60分鐘或更長時間中之任一者)之時間間隔投與組合療法中之第一療法及第二療法。可首先投與第一療法或第二療法。第一及第二療法含於單獨組合物中，其可含於相同或不同包裝或套組中。

【0072】 如本文所使用，術語「並行投與」意謂組合療法中之第一療法之投與及第二療法之投與彼此重疊。

【0073】 如本文所使用，「醫藥學上可接受」或「藥理學上相容」意謂不在生物學上或以其他方式非所需之物質，例如，該物質可併入向患者投與之醫藥組合物中而不會引起任何顯著的非所需生物效應或以有害方式與含有其之組合物的任何其他組分相互作用。醫藥學上可接受之載劑或賦形劑較佳滿足毒理學及製造測試之所需標準及/或包括於美國食品及藥

物管理局(U.S. Food and Drug administration)制定之非活性成分指南(Inactive Ingredient Guide)中。

【0074】 如本文所使用之「不良事件」或「AE」係指接受市售醫藥產品之個體或參與接受研究性或非研究性醫藥劑之臨床試驗之個體中之任何不良醫學事件。AE未必與個體之治療具有因果關係。因此，AE可為任何不利且非預期之病徵、症狀或疾病，其與藥品使用在時間上相關，而不論是否視為與藥品相關。AE包括(但不限於)：預先存在之疾病之惡化；預先存在之間歇性事件或病狀之頻率或強度之增加；在研究藥物投與之後偵測或診斷之病狀，儘管其可能已在研究開始之前存在；以及持續存在於基線且在研究開始之後惡化之疾病或症狀。AE一般並不包括：醫學或手術程序(例如，外科手術、內視鏡檢、拔牙或輸注)；然而，引起該程序之病狀為不良事件；在研究開始時存在會偵測到之不會惡化的預先存在之疾病、病狀或實驗室異常；為與不良醫學事件無關的選擇性目的而進行的住院或程序(例如，因整容或選擇性外科手術或社交/便利入院而進行的住院治療)；經研究之疾病或與疾病相關之病徵/症狀，除非與個體之預期病狀相比更嚴重；以及研究藥物之過度劑量而無任何臨床病徵或症狀。

【0075】 如本文所使用之「嚴重不良事件」或(SAE)係指在任何劑量下之任何不良醫學事件，包括(但不限於)：a)係致命的；b)危及生命(定義為因發生之事件所致的即刻死亡風險)；c)導致持久或顯著的殘疾或失能；d)需要住院或延長現有住院(例外狀況：因在研究期間並不惡化的預先存在之病狀的選擇性治療而進行的住院並不視為不良事件。在住院期間出現之併發症為AE且若併發症延長，則該事件為嚴重的)；e)為接受藥品之個體之後代中的先天性異常/生育缺陷；或f)以上定義中不包括之病狀，

該等病狀可使個體陷入危險或可能需要干預以防止上文所列之結果中之一者，除非明確與個體之潛在疾病有關。「缺乏療效」(進行性疾病)並不視為AE或SAE。若由缺乏療效產生之病徵及症狀或臨床後遺症滿足AE或SAE定義，則應報導該等病徵及症狀或臨床後遺症。

【0076】 以下定義可用於評定基於目標病變之反應：「完全反應」或CR」係指所有目標病變消失；「部分反應」或「PR」係指目標病變之最長直徑的總和(SLD)的至少30%減少，作為參考基線SLD；「穩定疾病」或「SD」係指目標病變既不足夠縮小以符合PR，亦不足夠增加以符合PD，作為自治療開始之參考最低SLD；以及「進行性疾病」或「PD」係指目標病變之SLD至少20%增加，作為自治療開始所記錄之參考最低SLD，或一或多個新病變之存在。

【0077】 反應評估之以下定義可用於評定非目標病變：「完全反應」或「CR」係指所有非目標病變之消失；「穩定疾病」或「SD」係指一或多個非目標病變之持續，並不限定於CR或PD；以及「進行性疾病」或「PD」係指一或多個現有非目標病變之「明確進展」，或一或多個新病變之出現視為進行性疾病(若僅基於一或多個非目標病變之進展評估某一時間點之個體之PD，則需要滿足額外準則。

【0078】 「無進展存活期」(PFS)指示在治療期間或之後癌症並不生長之時長。無進展存活期包括個體經歷完全反應或部分反應之時間量，以及個人經歷穩定疾病之時間量。

【0079】 「使...相關」或「使相關」意謂以任何方式將第一分析或方案之效能及/或結果與第二分析或方案之效能及/或結果進行比較。舉例而言，可使用第一分析或方案之結果來確定是否應進行第二分析或方案。

關於基因表現分析或方案之實施例，可使用基因表現分析或方案之結果來確定是否應進行特定治療方案。

【0080】「預測(Predicting/prediction)」在本文中用以指個別可能有利地或不利地對治療方案作出反應之可能性。

【0081】如本文所使用，「在開始治療時」或「基線」係指第一次暴露於治療時或之前的時間段。

【0082】如本文所使用之「輔助評估」之方法係指輔助進行臨床確定且可或可不相對於評估為結論性的方法。

【0083】如本文所使用之「可能起反應」或「反應性」係指選自(但不限於)以下之臨床或非臨床的任何種類之改善或陽性反應：腫瘤大小之可量測減小或疾病或疾病進展之跡象、完全反應、部分反應、穩定疾病、無進展存活期之增加或延長或總存活期之增加或延長。

【0084】如本文所使用，「樣品」係指含有例如基於物理、生物化學、化學、生理學及/或基因特徵表徵及/或鑑別之分子的組合物。

【0085】如本文所使用，「細胞」應理解為不僅指特定個體細胞，亦指此類細胞之後代或潛在後代。由於某些修飾可能因突變或環境影響而於後代中發生，此類後代可能實際上不與親本細胞相同，但仍包括於如本文所使用之術語之範疇內。

【0086】「在引發治療之前或之後」所確定之mTOR活化畸變為在個體接受本文所描述之治療模式之第一次投與之前或之後所確定之個體之mTOR活化畸變。

【0087】包括「適合」於本文所描述之一或多種治療之個體的「可為適合的」個體係更可能不受益於投與該等治療之個體。相反地，包括

「不適合」於本文所描述之一或多種治療之個體之「可能不適合的(may not be suitable/may be unsuitable)」的個體係更不可能受益於投與該等治療之個體。

【0088】 如本文所使用，「mTOR抑制劑奈米粒子組合物」係指包含奈米粒子之組合物，該等奈米粒子包含mTOR抑制劑(諸如利莫司藥物)及白蛋白。「利莫司奈米粒子組合物」係指包含奈米粒子之組合物，該等奈米粒子包含利莫司藥物(諸如西羅莫司)及白蛋白。

【0089】 應理解，本文所描述之本發明之態樣及實施例包括「由態樣及實施例組成」及/或「基本上由態樣及實施例組成」。

【0090】 本文中對「約」值或參數之提及包括(及描述)針對該值或參數本身之變化形式。舉例而言，提及「約X」之描述包括「X」之描述。

【0091】 本文所使用之術語「約X-Y」具有與「約X至約Y」相同之含義。

【0092】 除非上下文另外明確指示，否則如本文及隨附申請專利範圍中所使用，單數形式「一(a/an)」及「該」包括複數個指示物。

【0093】 如熟習此項技術者顯而易知，所評估、選擇及/或接受治療之個體為需要此類活性之個體。

治療癌症之方法

【0094】 在一些實施例中，提供一種治療個體之癌症(例如晚期及/或惡性癌症，例如PEComa，例如晚期及/或惡性癌症，例如局部晚期無法手術癌症，例如實體腫瘤)之方法，其包含向個體投與(例如靜脈內或皮下投與)有效量之包含奈米粒子之組合物，該等奈米粒子包含mTOR抑制劑

及載體蛋白，其中個體係基於在*TSC2*處具有mTOR活化畸變而選擇來進行治療。在一些實施例中，*TSC2*處之mTOR活化畸變包含*TSC2*中之突變。在一些實施例中，突變係選自由以下組成之群：剪接位點突變、無意義突變、讀框轉移突變及誤義突變。在一些實施例中，*TSC2*處之mTOR活化畸變包含單核苷酸變異體(SNV)。在一些實施例中，SNV包含選自由以下組成之群的突變：*C1503T*、*C2743G*、*C5383T*、*C3755G*、*G760T*、*C3442T*、*G880A*、*T707C*、*A4949G*，或在以下位置處之胺基酸中之任何一或多個的缺失：*1405-1409*、*1960-1970*、*4999*、*5002*、*3521*、*5208*、*5238-5255*。在一些實施例中，*TSC2*處之mTOR活化畸變包含*TSC2*之複本數變化。在一些實施例中，*TSC2*處之mTOR活化畸變為功能損失突變。在一些實施例中，*TSC2*中之mTOR活化畸變包含*TSC2*之異常表現量。在一些實施例中，T*SC2*中之mTOR活化畸變包含由*TSC2*編碼之蛋白質之異常活性程度。在一些實施例中，*TSC2*中之mTOR活化畸變包含*TSC2*之雜合性損失。在一些實施例中，mTOR抑制劑為利莫司藥物。在一些實施例中，mTOR抑制劑為雷帕黴素或其衍生物。在一些實施例中，mTOR抑制劑為雷帕黴素。在一些實施例中，載體蛋白為白蛋白(諸如人類血清白蛋白)。在一些實施例中，用於各投與之組合物中之mTOR抑制劑之劑量為約10 mg/m^{2}至約100 mg/m^2 (例如約50 mg/m^{2}至約100 mg/m^2，約75 mg/m^{2}至約100 mg/m^2)。在一些實施例中，該方法包含每週向個體投與奈米粒子組合物持續約兩週，接著為約一週之休息期。在一些實施例中，癌症係選自由以下組成之群：胰臟神經內分泌癌、子宮內膜癌、乳癌、淋巴管平滑肌瘤(LAM)、前列腺癌、肝細胞癌、黑素瘤、腎細胞癌、膀胱癌、子宮內膜癌、卵巢癌、婦科癌症、肉瘤、血管周上皮樣細胞贅瘤

(PEComa)、霍奇金氏淋巴瘤及多發性骨髓瘤。在一些實施例中，癌症為PEComa。在一些實施例中，個體係基於具有*TSC2*畸變(例如，*TSC2*突變)而選擇來進行治療，不管癌症之性質。在一些實施例中，個體不具有*TSC1*畸變(例如，*TSC1*突變)。在一些實施例中，該方法進一步包含向個體投與抗PD-1抗體。在一些實施例中，抗PD-1抗體以約1 mg/kg至約5 mg/kg(諸如約3 mg/kg)之劑量每三週一次進行投與。在一些實施例中，個體未能對一或多種先前療法(諸如不同mTOR抑制劑，例如依維莫司，諸如免疫檢查點抑制劑，例如抗PD-1抗體)起反應。

【0095】 在一些實施例中，提供一種治療個體(例如在癌症組織中具有*TSC2*畸變之個體)之癌症(例如晚期及/或惡性癌症，例如PEComa，例如晚期及/或惡性癌症，例如局部晚期無法手術癌症，例如實體腫瘤)之方法，其包含向個體投與(例如靜脈內或皮下投與)有效量之包含奈米粒子之組合物，該等奈米粒子包含mTOR抑制劑及載體蛋白，其中個體係基於在*RPS6*處具有mTOR活化畸變而選擇來進行治療。在一些實施例中，*RPS6*處之mTOR活化畸變包含由*RPS6*編碼之蛋白質之異常磷酸化程度(例如殘基S235、S236、S240及/或S244處之磷酸化)。在一些實施例中，*RPS6*處之mTOR活化畸變包含磷酸化S6 (pS6) (例如殘基S235、S236、S240及/或S244處之磷酸化)之陽性狀態。在一些實施例中，*RPS6*之表現量係藉由免疫組織化學來評估。在一些實施例中，*RPS6*處之mTOR活化畸變包含*RPS6*之異常表現量。在一些實施例中，mTOR抑制劑為利莫司藥物。在一些實施例中，mTOR抑制劑為雷帕黴素或其衍生物。在一些實施例中，mTOR抑制劑為雷帕黴素。在一些實施例中，載體蛋白為白蛋白(諸如人類血清白蛋白)。在一些實施例中，用於各投與之組合物中之mTOR抑制

劑之劑量為約10 mg/m^{2}至約100 mg/m^2 (例如約50 mg/m^{2}至約100 mg/m^2，約75 mg/m^{2}至約100 mg/m^2)。在一些實施例中，該方法包含每週向個體投與奈米粒子組合物持續約兩週，接著為約一週之休息期。在一些實施例中，癌症係選自由以下組成之群：胰臟神經內分泌癌、子宮內膜癌、乳癌、淋巴管平滑肌瘤(LAM)、前列腺癌、肝細胞癌、黑素瘤、腎細胞癌、膀胱癌、子宮內膜癌、卵巢癌、婦科癌症、肉瘤、血管周上皮樣細胞贅瘤(PEComa)、霍奇金氏淋巴瘤及多發性骨髓瘤。在一些實施例中，癌症為PEComa。在一些實施例中，個體係基於具有*RPS6*畸變(例如，磷酸化S6之陽性狀態)而選擇來進行治療，不管癌症之性質。在一些實施例中，該方法進一步包含向個體投與抗PD-1抗體。在一些實施例中，抗PD-1抗體以約1 mg/kg至約5 mg/kg(諸如約3 mg/kg)之劑量每三週一次進行投與。在一些實施例中，個體未能對一或多種先前療法(諸如不同mTOR抑制劑，例如依維莫司，諸如免疫檢查點抑制劑，例如抗PD-1抗體)起反應。

【0096】 在一些實施例中，提供一種治療個體(例如在癌症組織中具有*TSC2*畸變之個體)之癌症(例如晚期及/或惡性癌症，例如PEComa，例如晚期及/或惡性癌症，例如局部晚期無法手術癌症，例如實體腫瘤)之方法，其包含向個體投與(例如靜脈內或皮下投與)有效量之包含奈米粒子之組合物，該等奈米粒子包含mTOR抑制劑及載體蛋白，其中個體係基於在*TSC1*處具有mTOR活化畸變而選擇來進行治療。在一些實施例中，*TSC1*處之mTOR活化畸變包含*TSC1*中之突變。在一些實施例中，突變係選自由以下組成之群：剪接位點突變、無意義突變、讀框轉移突變、誤義突變及基因之損失或缺失。在一些實施例中，*TSC1*處之mTOR活化畸變包含單核苷酸變異體(SNV)。在一些實施例中，*TSC1*處之mTOR活化畸變包含

*TSC1*之複本數變化。在一些實施例中，*TSC1*處之mTOR活化畸變為功能損失突變。在一些實施例中，*TSC1*中之mTOR活化畸變包含*TSC1*之異常表現量。在一些實施例中，*TSC1*中之mTOR活化畸變包含由*TSC1*編碼之蛋白質之異常活性程度。在一些實施例中，*TSC1*中之mTOR活化畸變包含*TSC1*之雜合性損失。在一些實施例中，mTOR抑制劑為利莫司藥物。在一些實施例中，mTOR抑制劑為雷帕黴素或其衍生物。在一些實施例中，mTOR抑制劑為雷帕黴素。在一些實施例中，載體蛋白為白蛋白(諸如人類血清白蛋白)。在一些實施例中，用於各投與之組合物中之mTOR抑制劑之劑量為約10 mg/m^{2}至約100 mg/m^2 (例如約50 mg/m^{2}至約100 mg/m^2，約75 mg/m^{2}至約100 mg/m^2)。在一些實施例中，該方法包含每週向個體投與奈米粒子組合物持續約兩週，接著為約一週之休息期。在一些實施例中，癌症係選自由以下組成之群：胰臟神經內分泌癌、子宮內膜癌、乳癌、淋巴管平滑肌瘤(LAM)、前列腺癌、肝細胞癌、黑素瘤、腎細胞癌、膀胱癌、子宮內膜癌、卵巢癌、婦科癌症、肉瘤、血管周上皮樣細胞贅瘤(PEComa)、霍奇金氏淋巴瘤及多發性骨髓瘤。在一些實施例中，癌症為PEComa。在一些實施例中，個體係基於具有*TSC1*畸變(例如，*TSC1*突變)而選擇來進行治療，不管癌症之性質。在一些實施例中，該方法進一步包含向個體投與抗PD-1抗體。在一些實施例中，抗PD-1抗體以約1 mg/kg至約5 mg/kg(諸如約3 mg/kg)之劑量每三週一次進行投與。在一些實施例中，個體未能對一或多種先前療法(諸如不同mTOR抑制劑，例如依維莫司，諸如免疫檢查點抑制劑，例如抗PD-1抗體)起反應。

【0097】 在一些實施例中，提供一種治療個體(例如在癌症組織中具有*TSC2*畸變之個體)之癌症(例如晚期及/或惡性癌症，例如PEComa，例

如晚期及/或惡性癌症，例如局部晚期無法手術癌症，例如實體腫瘤)之方法，其包含向個體投與(例如靜脈內或皮下投與)有效量之包含奈米粒子之組合物，該等奈米粒子包含mTOR抑制劑及載體蛋白，其中個體係基於在*PTEN*處具有mTOR活化畸變而選擇來進行治療。在一些實施例中，*PTEN*處之mTOR活化畸變包含*PTEN*中之突變。在一些實施例中，突變係選自由以下組成之群：剪接位點突變、無意義突變、讀框轉移突變、誤義突變及基因之損失或缺失。在一些實施例中，*PTEN*處之mTOR活化畸變包含單核苷酸變異體(SNV)。在一些實施例中，*PTEN*處之mTOR活化畸變包含*PTEN*之複本數變化。在一些實施例中，*PTEN*處之mTOR活化畸變為功能損失突變。在一些實施例中，*PTEN*中之mTOR活化畸變包含*PTEN*之異常表現量。在一些實施例中，*PTEN*中之mTOR活化畸變包含由*PTEN*編碼之蛋白質之異常活性程度。在一些實施例中，*PTEN*中之mTOR活化畸變包含*PTEN*之雜合性損失。在一些實施例中，mTOR抑制劑為利莫司藥物。在一些實施例中，mTOR抑制劑為雷帕黴素或其衍生物。在一些實施例中，mTOR抑制劑為雷帕黴素。在一些實施例中，載體蛋白為白蛋白(諸如人類血清白蛋白)。在一些實施例中，用於各投與之組合物中之mTOR抑制劑之劑量為約10 mg/m^{2}至約100 mg/m^2 (例如約50 mg/m^{2}至約100 mg/m^2，約75 mg/m^{2}至約100 mg/m^2)。在一些實施例中，該方法包含每週向個體投與奈米粒子組合物持續約兩週，接著為約一週之休息期。在一些實施例中，癌症係選自由以下組成之群：胰臟神經內分泌癌、子宮內膜癌、乳癌、淋巴管平滑肌瘤(LAM)、前列腺癌、肝細胞癌、黑素瘤、腎細胞癌、膀胱癌、子宮內膜癌、卵巢癌、婦科癌症、肉瘤、血管周上皮樣細胞贅瘤(PEComa)、霍奇金氏淋巴瘤及多發性骨髓瘤。在一些實施例

中，癌症為PEComa。在一些實施例中，個體係基於具有*PTEN*畸變(例如，*PTEN*突變，例如*PTEN*損失)而選擇來進行治療，不管癌症之性質。在一些實施例中，該方法進一步包含向個體投與抗PD-1抗體。在一些實施例中，抗PD-1抗體以約1 mg/kg至約5 mg/kg(諸如約3 mg/kg)之劑量每三週一次進行投與。在一些實施例中，個體未能對一或多種先前療法(諸如不同mTOR抑制劑，例如依維莫司，諸如免疫檢查點抑制劑，例如抗PD-1抗體)起反應。

【0098】 在一些實施例中，提供一種治療個體(例如在癌症組織中具有*TSC2*畸變之個體)之癌症(例如晚期及/或惡性癌症，例如PEComa，例如晚期及/或惡性癌症，例如局部晚期無法手術癌症，例如實體腫瘤)之方法，其包含向個體投與(例如靜脈內或皮下投與)有效量之包含奈米粒子之組合物，該等奈米粒子包含mTOR抑制劑及載體蛋白，其中個體係基於在*ATRX*處具有mTOR活化畸變而選擇來進行治療。在一些實施例中，*ATRX*處之mTOR活化畸變包含*ATRX*中之突變。在一些實施例中，突變係選自由以下組成之群：剪接位點突變、無意義突變、讀框轉移突變、誤義突變及基因之損失或缺失。在一些實施例中，*ATRX*處之mTOR活化畸變包含單核苷酸變異體(SNV)。在一些實施例中，*ATRX*處之mTOR活化畸變包含*ATRX*之複本數變化。在一些實施例中，*ATRX*處之mTOR活化畸變為功能損失突變。在一些實施例中，*ATRX*中之mTOR活化畸變包含*ATRX*之異常表現量。在一些實施例中，*ATRX*中之mTOR活化畸變包含由*ATRX*編碼之蛋白質之異常活性程度。在一些實施例中，*ATRX*中之mTOR活化畸變包含*ATRX*之雜合性損失。在一些實施例中，mTOR抑制劑為利莫司藥物。在一些實施例中，mTOR抑制劑為雷帕黴素或其衍生物。在一些實施例

中，mTOR抑制劑為雷帕黴素。在一些實施例中，載體蛋白為白蛋白(諸如人類血清白蛋白)。在一些實施例中，用於各投與之組合物中之mTOR抑制劑之劑量為約10 mg/m^{2}至約100 mg/m^2 (例如約50 mg/m^{2}至約100 mg/m^2，約75 mg/m^{2}至約100 mg/m^2)。在一些實施例中，該方法包含每週向個體投與奈米粒子組合物持續約兩週，接著為約一週之休息期。在一些實施例中，癌症係選自由以下組成之群：胰臟神經內分泌癌、子宮內膜癌、乳癌、淋巴管平滑肌瘤(LAM)、前列腺癌、肝細胞癌、黑素瘤、腎細胞癌、膀胱癌、子宮內膜癌、卵巢癌、婦科癌症、肉瘤、血管周上皮樣細胞贅瘤(PEComa)、霍奇金氏淋巴瘤及多發性骨髓瘤。在一些實施例中，癌症為PEComa。在一些實施例中，個體係基於具有*ATRX*畸變(例如，*ATRX*突變，例如*ATRX*損失)而選擇來進行治療，不管癌症之性質。在一些實施例中，該方法進一步包含向個體投與抗PD-1抗體。在一些實施例中，抗PD-1抗體以約1 mg/kg至約5 mg/kg(諸如約3 mg/kg)之劑量每三週一次進行投與。在一些實施例中，個體未能對一或多種先前療法(諸如不同mTOR抑制劑，例如依維莫司，諸如免疫檢查點抑制劑，例如抗PD-1抗體)起反應。

【0099】 在一些實施例中，提供一種治療個體(例如在癌症組織中具有*TSC2*畸變之個體)之癌症(例如晚期及/或惡性癌症，例如PEComa，例如晚期及/或惡性癌症，例如局部晚期無法手術癌症，例如實體腫瘤)之方法，其包含向個體投與(例如靜脈內或皮下投與)有效量之包含奈米粒子之組合物，該等奈米粒子包含mTOR抑制劑及載體蛋白，其中個體係基於在*RB1*處具有mTOR活化畸變而選擇來進行治療。在一些實施例中，*RB1*處之mTOR活化畸變包含*RB1*中之突變。在一些實施例中，突變係選自由以

下組成之群：剪接位點突變、無意義突變、讀框轉移突變、誤義突變及基因之損失或缺失。在一些實施例中，*RB1*處之mTOR活化畸變包含單核苷酸變異體(SNV)。在一些實施例中，*RB1*處之mTOR活化畸變包含*RB1*之複本數變化。在一些實施例中，*RB1*處之mTOR活化畸變為功能損失突變。在一些實施例中，*RB1*中之mTOR活化畸變包含*RB1*之異常表現量。在一些實施例中，*RB1*中之mTOR活化畸變包含由*RB1*編碼之蛋白質之異常活性程度。在一些實施例中，*RB1*中之mTOR活化畸變包含*RB1*之雜合性損失。在一些實施例中，mTOR抑制劑為利莫司藥物。在一些實施例中，mTOR抑制劑為雷帕黴素或其衍生物。在一些實施例中，mTOR抑制劑為雷帕黴素。在一些實施例中，載體蛋白為白蛋白(諸如人類血清白蛋白)。在一些實施例中，用於各投與之組合物中之mTOR抑制劑之劑量為約10 mg/m^{2}至約100 mg/m^2 (例如約50 mg/m^{2}至約100 mg/m^2，約75 mg/m^{2}至約100 mg/m^2)。在一些實施例中，該方法包含每週向個體投與奈米粒子組合物持續約兩週，接著為約一週之休息期。在一些實施例中，癌症係選自由以下組成之群：胰臟神經內分泌癌、子宮內膜癌、乳癌、淋巴管平滑肌瘤(LAM)、前列腺癌、肝細胞癌、黑素瘤、腎細胞癌、膀胱癌、子宮內膜癌、卵巢癌、婦科癌症、肉瘤、血管周上皮樣細胞贅瘤(PEComa)、霍奇金氏淋巴瘤及多發性骨髓瘤。在一些實施例中，癌症為PEComa。在一些實施例中，個體係基於具有*RB1*畸變(例如，*RB1*突變，例如*RB1*損失)而選擇來進行治療，不管癌症之性質。在一些實施例中，該方法進一步包含向個體投與抗PD-1抗體。在一些實施例中，抗PD-1抗體以約1 mg/kg至約5 mg/kg(諸如約3 mg/kg)之劑量每三週一次進行投與。在一些實施例中，個體未能對一或多種先前療法(諸如不同mTOR抑制劑，例如依維莫

司，諸如免疫檢查點抑制劑，例如抗PD-1抗體)起反應。

【0100】 在一些實施例中，提供一種治療個體(例如在癌症組織中具有*TSC2*畸變之個體)之癌症(例如晚期及/或惡性癌症，例如PEComa，例如晚期及/或惡性癌症，例如局部晚期無法手術癌症，例如實體腫瘤)之方法，其包含向個體投與(例如靜脈內或皮下投與)有效量之包含奈米粒子之組合物，該等奈米粒子包含mTOR抑制劑及載體蛋白，其中個體係基於在*TP53*處具有mTOR活化畸變而選擇來進行治療。在一些實施例中，*TP53*處之mTOR活化畸變包含*TP53*中之突變。在一些實施例中，突變係選自由以下組成之群：剪接位點突變、無意義突變、讀框轉移突變、誤義突變及基因之損失或缺失。在一些實施例中，*TP53*處之mTOR活化畸變包含單核苷酸變異體(SNV)。在一些實施例中，*TP53*處之mTOR活化畸變包含*TP53*之複本數變化。在一些實施例中，*TP53*處之mTOR活化畸變為功能損失突變。在一些實施例中，*TP53*中之mTOR活化畸變包含*TP53*之異常表現量。在一些實施例中，*TP53*中之mTOR活化畸變包含由*TP53*編碼之蛋白質之異常活性程度。在一些實施例中，*TP53*中之mTOR活化畸變包含*TP53*之雜合性損失。在一些實施例中，mTOR抑制劑為利莫司藥物。在一些實施例中，mTOR抑制劑為雷帕黴素或其衍生物。在一些實施例中，mTOR抑制劑為雷帕黴素。在一些實施例中，載體蛋白為白蛋白(諸如人類血清白蛋白)。在一些實施例中，用於各投與之組合物中之mTOR抑制劑之劑量為約10 mg/m^2至約100 mg/m^2 (例如約50 mg/m^2至約100 mg/m^2，約75 mg/m^2至約100 mg/m^2)。在一些實施例中，該方法包含每週向個體投與奈米粒子組合物持續約兩週，接著為約一週之休息期。在一些實施例中，癌症係選自由以下組成之群：胰臟神經內分泌癌、子宮內膜

癌、乳癌、淋巴管平滑肌瘤(LAM)、前列腺癌、肝細胞癌、黑素瘤、腎細胞癌、膀胱癌、子宮內膜癌、卵巢癌、婦科癌症、肉瘤、血管周上皮樣細胞瘜瘤(PEComa)、霍奇金氏淋巴瘤及多發性骨髓瘤。在一些實施例中，癌症為PEComa。在一些實施例中，個體係基於具有*TP53*畸變(例如，*TP53*突變，例如*TP53*損失)而選擇來進行治療，不管癌症之性質。在一些實施例中，該方法進一步包含向個體投與抗PD-1抗體。在一些實施例中，抗PD-1抗體以約1 mg/kg至約5 mg/kg(諸如約3 mg/kg)之劑量每三週一次進行投與。在一些實施例中，個體未能對一或多種先前療法(諸如不同mTOR抑制劑，例如依維莫司，諸如免疫檢查點抑制劑，例如抗PD-1抗體)起反應。

【0101】 在一些實施例中，提供一種治療個體(例如在癌症組織中具有*TSC2*畸變之個體)之癌症(例如晚期及/或惡性癌症，例如PEComa，例如晚期及/或惡性癌症，例如局部晚期無法手術癌症，例如實體腫瘤)之方法，其包含向個體投與(例如靜脈內或皮下投與)有效量之包含奈米粒子之組合物，該等奈米粒子包含mTOR抑制劑及載體蛋白，其中個體係基於具有選自由以下組成之群的兩個或更多個(諸如兩個、三個、四個、五個、六個或七個)mTOR活化畸變而選擇來進行治療：*TSC1*處之mTOR活化畸變、*TSC2*處之mTOR活化畸變、*PTEN*處之mTOR活化畸變、*ATRX*處之mTOR活化畸變、*RB1*處之mTOR活化畸變、*TP53*處之mTOR活化畸變。在一些實施例中，個體具有*PTEN*處之mTOR活化畸變(諸如*PTEN*損失)及*TSC2*處之mTOR活化畸變(諸如*TSC2*突變)兩者。在一些實施例中，個體進一步具有*RB1*、*ATRX*及/或*TP53*處之mTOR活化畸變。在一些實施例中，mTOR活化畸變包含突變。在一些實施例中，突變係選自由以下組成

之群：剪接位點突變、無意義突變、讀框轉移突變、誤義突變及基因之損失或缺失。在一些實施例中，mTOR活化畸變包含單核苷酸變異體(SNV)。在一些實施例中，mTOR活化畸變包含複本數變化。在一些實施例中，mTOR活化畸變為功能損失突變。在一些實施例中，mTOR活化畸變包含基因之異常表現量。在一些實施例中，mTOR活化畸變包含由基因編碼之蛋白質之異常活性程度。在一些實施例中，mTOR活化畸變包含基因之雜合性損失。在一些實施例中，mTOR抑制劑為利莫司藥物。在一些實施例中，mTOR抑制劑為雷帕黴素或其衍生物。在一些實施例中，mTOR抑制劑為雷帕黴素。在一些實施例中，載體蛋白為白蛋白(諸如人類血清白蛋白)。在一些實施例中，用於各投與之組合物中之mTOR抑制劑之劑量為約10 mg/m^{2}至約100 mg/m^2 (例如約50 mg/m^{2}至約100 mg/m^2，約75 mg/m^{2}至約100 mg/m^2)。在一些實施例中，該方法包含每週向個體投與奈米粒子組合物持續約兩週，接著為約一週之休息期。在一些實施例中，癌症係選自由以下組成之群：胰臟神經內分泌癌、子宮內膜癌、乳癌、淋巴管平滑肌瘤(LAM)、前列腺癌、肝細胞癌、黑素瘤、腎細胞癌、膀胱癌、子宮內膜癌、卵巢癌、婦科癌症、肉瘤、血管周上皮樣細胞贅瘤(PEComa)、霍奇金氏淋巴瘤及多發性骨髓瘤。在一些實施例中，癌症為PEComa。在一些實施例中，個體係基於具有一或多個mTOR活化畸變而選擇來進行治療，不管癌症之性質。在一些實施例中，該方法進一步包含向個體投與抗PD-1抗體。在一些實施例中，抗PD-1抗體以約1 mg/kg至約5 mg/kg(諸如約3 mg/kg)之劑量每三週一次進行投與。在一些實施例中，個體未能對一或多種先前療法(諸如不同mTOR抑制劑，例如依維莫司，諸如免疫檢查點抑制劑，例如抗PD-1抗體)起反應。

【0102】在一些實施例中，提供一種治療個體之癌症(例如晚期及/或惡性癌症，例如PEComa，例如晚期及/或惡性癌症，例如局部晚期無法手術癌症，例如實體腫瘤)之方法，其包含向個體投與(例如靜脈內或皮下投與)有效量之包含奈米粒子之組合物，該等奈米粒子包含mTOR抑制劑及載體蛋白，其中個體係基於在以下處具有mTOR活化畸變而選擇來進行治療：a) *RPS6*及b)選自由以下組成之群的一種另一基因：*TSC1*、*TSC2*、*PTEN*、*TP53*、*RB1*、*ATRX*及*FAT1*。在一些實施例中，個體係基於在以下處具有mTOR活化畸變而選擇來進行治療：a) *RPS6*及b)選自由以下組成之群的一種另一基因：*PTEN*、*TSC1*或*TSC2*。在一些實施例中，個體係基於在a) *RPS6*及b) *TSC1*或*TSC2*處具有mTOR活化畸變而選擇來進行治療。在一些實施例中，*TSC1*或*TSC2*處之mTOR活化畸變包含*TSC1*或*TSC2*中之突變。在一些實施例中，突變係選自由以下組成之群：剪接位點突變、無意義突變、讀框轉移突變、誤義突變及基因之損失或缺失。在一些實施例中，*RPS6*處之mTOR活化畸變包含由*RPS6*編碼之蛋白質之異常磷酸化程度(例如殘基S235、S236、S240及/或S244處之磷酸化)。在一些實施例中，*RPS6*處之mTOR活化畸變包含磷酸化S6 (pS6) (例如殘基S235、S236、S240及/或S244處之磷酸化)之陽性狀態。在一些實施例中，mTOR抑制劑為利莫司藥物。在一些實施例中，mTOR抑制劑為雷帕黴素或其衍生物。在一些實施例中，mTOR抑制劑為雷帕黴素。在一些實施例中，載體蛋白為白蛋白(諸如人類血清白蛋白)。在一些實施例中，用於各投與之組合物中之mTOR抑制劑之劑量為約10 mg/m^2至約100 mg/m^2(例如約50 mg/m^2至約100 mg/m^2，約75 mg/m^2至約100 mg/m^2)。在一些實施例中，該方法包含每週向個體投與奈米粒子組合物持續約兩週，接著

為約一週之休息期。在一些實施例中，癌症係選自由以下組成之群：胰臟神經內分泌癌、子宮內膜癌、乳癌、淋巴管平滑肌瘤(LAM)、前列腺癌、肝細胞癌、黑素瘤、腎細胞癌、膀胱癌、子宮內膜癌、卵巢癌、婦科癌症、肉瘤、血管周上皮樣細胞贅瘤(PEComa)、霍奇金氏淋巴瘤及多發性骨髓瘤。在一些實施例中，癌症為PEComa。在一些實施例中，該方法進一步包含向個體投與抗PD-1抗體。在一些實施例中，抗PD-1抗體以約1 mg/kg至約5 mg/kg(諸如約3 mg/kg)之劑量每三週一次進行投與。在一些實施例中，個體未能對一或多種先前療法(諸如不同mTOR抑制劑，例如依維莫司，諸如免疫檢查點抑制劑，例如抗PD-1抗體)起反應。

【0103】 在一些實施例中，提供一種治療個體之癌症(例如晚期及/或惡性癌症，例如PEComa，例如晚期及/或惡性癌症，例如局部晚期無法手術癌症，例如實體腫瘤)之方法，其包含向個體投與(例如靜脈內或皮下投與)有效量之包含奈米粒子之組合物，該等奈米粒子包含mTOR抑制劑及載體蛋白，其中個體係基於以下而選擇來進行治療：a)具有*TSC2*畸變(例如，*TSC2*突變)及b)具有*RPS6*畸變(例如，由*RPS6*編碼之蛋白質之異常磷酸化程度(例如，殘基S235、S236、S240及/或S244處之磷酸化))。在一些實施例中，提供一種治療個體之癌症(例如晚期及/或惡性癌症，例如PEComa，例如晚期及/或惡性癌症，例如局部晚期無法手術癌症，例如實體腫瘤)之方法，其包含向個體投與(例如靜脈內或皮下投與)有效量之包含奈米粒子之組合物，該等奈米粒子包含mTOR抑制劑及載體蛋白，其中個體係基於以下而選擇來進行治療：a)具有*TSC2*畸變(例如，*TSC2*突變)、b)不具有*TSC1*突變及c)具有*RPS6*畸變(例如，由*RPS6*編碼之蛋白質之異常磷酸化程度(例如，殘基S235、S236、S240及/或S244處之磷酸

化))。在一些實施例中，*RPS6*處之mTOR活化畸變包含磷酸化S6 (pS6)(例如殘基S235、S236、S240及/或S244處之磷酸化)之陽性狀態。在一些實施例中，突變係選自由以下組成之群：剪接位點突變、無意義突變、讀框轉移突變、誤義突變及基因之損失或缺失。在一些實施例中，mTOR抑制劑為利莫司藥物。在一些實施例中，mTOR抑制劑為雷帕黴素或其衍生物。在一些實施例中，mTOR抑制劑為雷帕黴素。在一些實施例中，載體蛋白為白蛋白(諸如人類血清白蛋白)。在一些實施例中，用於各投與之組合物中之mTOR抑制劑之劑量為約10 mg/m^{2}至約100 mg/m^2 (例如約50 mg/m^{2}至約100 mg/m^2，約75 mg/m^{2}至約100 mg/m^2)。在一些實施例中，該方法包含每週向個體投與奈米粒子組合物持續約兩週，接著為約一週之休息期。在一些實施例中，癌症係選自由以下組成之群：胰臟神經內分泌癌、子宮內膜癌、乳癌、淋巴管平滑肌瘤(LAM)、前列腺癌、肝細胞癌、黑素瘤、腎細胞癌、膀胱癌、子宮內膜癌、卵巢癌、婦科癌症、肉瘤、血管周上皮樣細胞贅瘤(PEComa)、霍奇金氏淋巴瘤及多發性骨髓瘤。在一些實施例中，癌症為PEComa。在一些實施例中，個體係基於具有*TSC2*畸變及*RPS6*畸變而選擇來進行治療，不管癌症之性質。在一些實施例中，該方法進一步包含向個體投與抗PD-1抗體。在一些實施例中，抗PD-1抗體以約1 mg/kg至約5 mg/kg(諸如約3 mg/kg)之劑量每三週一次進行投與。在一些實施例中，個體未能對一或多種先前療法(諸如不同mTOR抑制劑，例如依維莫司，諸如免疫檢查點抑制劑，例如抗PD-1抗體)起反應。

【0104】 在一些實施例中，提供一種治療個體之癌症(例如晚期及/或惡性癌症，例如PEComa，例如晚期及/或惡性癌症，例如局部晚期無法

手術癌症，例如實體腫瘤)之方法，其包含向個體投與(例如靜脈內或皮下投與)有效量之包含奈米粒子之組合物，該等奈米粒子包含mTOR抑制劑及載體蛋白，其中個體係基於以下而選擇來進行治療：a)具有*TSC1*中之突變及b)具有由*RPS6*編碼之蛋白質之異常磷酸化程度(例如，殘基S235、S236、S240及/或S244處之磷酸化)。在一些實施例中，用於各投與之組合物中之mTOR抑制劑之劑量為約10 mg/m^{2}至約100 mg/m^2 (例如約50 mg/m^{2}至約100 mg/m^2，約75 mg/m^{2}至約100 mg/m^2)。在一些實施例中，該方法包含每週向個體投與奈米粒子組合物持續約兩週，接著為約一週之休息期。在一些實施例中，提供一種治療個體之癌症(例如晚期及/或惡性癌症，例如PEComa，例如晚期及/或惡性癌症，例如局部晚期無法手術癌症，例如實體腫瘤)之方法，其包含向個體投與(例如靜脈內或皮下投與)有效量之包含奈米粒子之組合物，該等奈米粒子包含mTOR抑制劑(例如，雷帕黴素)及載體蛋白(例如，白蛋白)，其中個體係基於以下而選擇來進行治療：a)具有*TSC1*中之突變及b)具有由*RPS6*編碼之蛋白質之異常磷酸化程度(例如，殘基S235、S236、S240及/或S244處之磷酸化)，其中用於各投與之組合物中之mTOR抑制劑之劑量為約10 mg/m^{2}至約100 mg/m^2 (例如約50 mg/m^{2}至約100 mg/m^2，約75 mg/m^{2}至約100 mg/m^2)，且視情況其中每週投與組合物持續約兩週，接著為約一週之休息期。在一些實施例中，*RPS6*處之mTOR活化畸變包含磷酸化S6 (pS6) (例如殘基S235、S236、S240及/或S244處之磷酸化)之陽性狀態。在一些實施例中，突變係選自由以下組成之群：剪接位點突變、無意義突變、讀框轉移突變、誤義突變及基因之損失或缺失。在一些實施例中，mTOR抑制劑為利莫司藥物。在一些實施例中，mTOR抑制劑為雷帕黴素或其衍生物。在

一些實施例中，mTOR抑制劑為雷帕黴素。在一些實施例中，載體蛋白為白蛋白(諸如人類血清白蛋白)。在一些實施例中，癌症係選自由以下組成之群：胰臟神經內分泌癌、子宮內膜癌、乳癌、淋巴管平滑肌瘤(LAM)、前列腺癌、肝細胞癌、黑素瘤、腎細胞癌、膀胱癌、子宮內膜癌、卵巢癌、婦科癌症、肉瘤、血管周上皮樣細胞贅瘤(PEComa)、霍奇金氏淋巴瘤及多發性骨髓瘤。在一些實施例中，癌症為PEComa。在一些實施例中，個體係基於具有*TSC1*畸變及*RPS6*畸變而選擇來進行治療，不管癌症之性質。在一些實施例中，該方法進一步包含向個體投與抗PD-1抗體。在一些實施例中，抗PD-1抗體以約1 mg/kg至約5 mg/kg(諸如約3 mg/kg)之劑量每三週一次進行投與。在一些實施例中，個體未能對一或多種先前療法(諸如不同mTOR抑制劑，例如依維莫司，諸如免疫檢查點抑制劑，例如抗PD-1抗體)起反應。

【0105】在一些實施例中，提供一種治療個體之癌症(例如晚期及/或惡性癌症，例如PEComa，例如晚期及/或惡性癌症，例如局部晚期無法手術癌症，例如實體腫瘤)之方法，其包含向個體投與(例如靜脈內或皮下投與)有效量之包含奈米粒子之組合物，該等奈米粒子包含mTOR抑制劑及載體蛋白，其中個體係基於以下而選擇來進行治療：a)具有*TP53*或*ATRX*中之突變及b)具有由*RPS6*編碼之蛋白質之異常磷酸化程度(例如，殘基S235、S236、S240及/或S244處之磷酸化)。在一些實施例中，提供一種治療個體之癌症(例如晚期及/或惡性癌症，例如PEComa，例如晚期及/或惡性癌症，例如局部晚期無法手術癌症，例如實體腫瘤)之方法，其包含向個體投與(例如靜脈內或皮下投與)有效量之包含奈米粒子之組合物，該等奈米粒子包含mTOR抑制劑及載體蛋白，其中個體係基於以下而選擇

來進行治療：a)具有*TP53*或*ATRX*中之突變及b)具有由*RPS6*編碼之蛋白質之異常磷酸化程度(例如，殘基S235、S236、S240及/或S244處之磷酸化)。在一些實施例中，用於各投與之組合物中之mTOR抑制劑之劑量為約10 mg/m^{2}至約100 mg/m^2 (例如約50 mg/m^{2}至約100 mg/m^2，約75 mg/m^{2}至約100 mg/m^2)。在一些實施例中，該方法包含每週向個體投與奈米粒子組合物持續約兩週，接著為約一週之休息期。在一些實施例中，提供一種治療個體之癌症(例如晚期及/或惡性癌症，例如PEComa，例如晚期及/或惡性癌症，例如局部晚期無法手術癌症，例如實體腫瘤)之方法，其包含向個體投與(例如靜脈內或皮下投與)有效量之包含奈米粒子之組合物，該等奈米粒子包含mTOR抑制劑(例如，雷帕黴素)及載體蛋白(例如，白蛋白)，其中個體係基於以下而選擇來進行治療：a)具有*TP53*或*ATRX*中之突變及b)具有由*RPS6*編碼之蛋白質之異常磷酸化程度(例如，殘基S235、S236、S240及/或S244處之磷酸化)，其中用於各投與之組合物中之mTOR抑制劑之劑量為約10 mg/m^{2}至約100 mg/m^2 (例如約50 mg/m^{2}至約100 mg/m^2，約75 mg/m^{2}至約100 mg/m^2)，且視情況其中每週投與組合物持續約兩週，接著為約一週之休息期。在一些實施例中，突變係選自由以下組成之群：剪接位點突變、無意義突變、讀框轉移突變、誤義突變及基因之損失或缺失。在一些實施例中，mTOR抑制劑為利莫司藥物。在一些實施例中，mTOR抑制劑為雷帕黴素或其衍生物。在一些實施例中，mTOR抑制劑為雷帕黴素。在一些實施例中，載體蛋白為白蛋白(諸如人類血清白蛋白)。在一些實施例中，癌症係選自由以下組成之群：胰臟神經內分泌癌、子宮內膜癌、乳癌、淋巴管平滑肌瘤(LAM)、前列腺癌、肝細胞癌、黑素瘤、腎細胞癌、膀胱癌、子宮內膜癌、卵巢癌、婦科癌症、肉瘤、血

管周上皮樣細胞贅瘤(PEComa)、霍奇金氏淋巴瘤及多發性骨髓瘤。在一些實施例中，癌症為PEComa。在一些實施例中，個體係基於具有*TP53*或*ATRX*畸變及*RPS6*畸變而選擇來進行治療，不管癌症之性質。在一些實施例中，該方法進一步包含向個體投與抗PD-1抗體。在一些實施例中，抗PD-1抗體以約1 mg/kg至約5 mg/kg(諸如約3 mg/kg)之劑量每三週一次進行投與。在一些實施例中，個體未能對一或多種先前療法(諸如不同mTOR抑制劑，例如依維莫司，諸如免疫檢查點抑制劑，例如抗PD-1抗體)起反應。

【0106】 在一些實施例中，提供一種治療個體之癌症(例如晚期及/或惡性癌症，例如PEComa，例如晚期及/或惡性癌症，例如局部晚期無法手術癌症，例如實體腫瘤)之方法，其包含向個體投與(例如靜脈內或皮下投與)有效量之包含奈米粒子之組合物，該等奈米粒子包含雷帕黴素或其衍生物及白蛋白，其中個體係基於以下而選擇來進行治療：a)具有*TSC2*畸變(例如，*TSC2*突變)及b)具有由*RPS6*編碼之蛋白質之異常磷酸化程度(例如，殘基S235、S236、S240及/或S244處之磷酸化)，其中用於各投與之組合物中之雷帕黴素或其衍生物之劑量為約10 mg/m^2至約100 mg/m^2(例如約25 mg/m^2至約100 mg/m^2、約50 mg/m^2至約100 mg/m^2、約75 mg/m^2至約100 mg/m^2)，且其中每週投與組合物持續約兩週，接著為約一週之休息期。

【0107】 在一些實施例中，提供一種治療個體之癌症(例如晚期及/或惡性癌症，例如PEComa，例如晚期及/或惡性癌症，例如局部晚期無法手術癌症，例如實體腫瘤)之方法，其包含向個體投與(例如靜脈內或皮下投與)有效量之包含奈米粒子之組合物，該等奈米粒子包含雷帕黴素或其

衍生物及白蛋白，其中個體係基於以下而選擇來進行治療：a)具有*TSC1*畸變(例如，*TSC1*突變)及b)具有由*RPS6*編碼之蛋白質之異常磷酸化程度(例如，殘基S235、S236、S240及/或S244處之磷酸化)，其中用於各投與之組合物中之雷帕黴素或其衍生物之劑量為約10 mg/m^{2}至約100 mg/m^2(例如約25 mg/m^{2}至約100 mg/m^2、約50 mg/m^{2}至約100 mg/m^2、約75 mg/m^{2}至約100 mg/m^2)，且其中每週投與組合物持續約兩週，接著為約一週之休息期。在一些實施例中，該方法進一步包含向個體投與抗PD-1抗體。在一些實施例中，抗PD-1抗體以約1 mg/kg至約5 mg/kg(諸如約3 mg/kg)之劑量每三週一次進行投與。在一些實施例中，個體未能對一或多種先前療法(諸如不同mTOR抑制劑，例如依維莫司，諸如免疫檢查點抑制劑，例如抗PD-1抗體)起反應。

【0108】 在一些實施例中，提供一種治療個體之癌症(例如晚期及/或惡性癌症，例如PEComa，例如晚期及/或惡性癌症，例如局部晚期無法手術癌症，例如實體腫瘤)之方法，其包含向個體投與(例如靜脈內或皮下投與)有效量之包含奈米粒子之組合物，該等奈米粒子包含雷帕黴素或其衍生物及白蛋白，其中個體係基於以下而選擇來進行治療：a)具有*TSC2*畸變(例如，*TSC2*突變)、b)不具有*TSC1*突變及c)具有由*RPS6*編碼之蛋白質之異常磷酸化程度(例如，殘基S235、S236、S240及/或S244處之磷酸化)，其中用於各投與之組合物中之雷帕黴素或其衍生物之劑量為約10 mg/m^{2}至約100 mg/m^2 (例如約25 mg/m^{2}至約100 mg/m^2、約50 mg/m^{2}至約100 mg/m^2、約75 mg/m^{2}至約100 mg/m^2)，且其中每週投與組合物持續約兩週，接著為約一週之休息期。在一些實施例中，該方法進一步包含向個體投與抗PD-1抗體。在一些實施例中，抗PD-1抗體以約1 mg/kg至約5

mg/kg(諸如約3 mg/kg)之劑量每三週一次進行投與。在一些實施例中，個體未能對一或多種先前療法(諸如不同mTOR抑制劑，例如依維莫司，諸如免疫檢查點抑制劑，例如抗PD-1抗體)起反應。

【0109】 在一些實施例中，由*RPS6*編碼之蛋白質之異常磷酸化程度為磷酸化S6 (pS6)之陽性狀態。在一些實施例中，由*RPS6*編碼之蛋白質之異常磷酸化程度為與參考組織相比，癌症中之S6之增加的磷酸化。在一些實施例中，參考組織來源於個體中之非癌變組織。在一些實施例中，參考組織來源於不患有癌症之另一個體中的對應組織。

【0110】 在一些實施例中，提供一種治療患有不同癌症(例如晚期及/或惡性癌症，例如局部晚期無法手術癌症，例如實體腫瘤)之個體群體的方法，其包含向個體群體投與(例如靜脈內或皮下投與)有效量之包含奈米粒子之組合物，該等奈米粒子包含mTOR抑制劑(例如雷帕黴素)及載體蛋白(例如白蛋白)，其中個體中之每一者具有*TSC2*畸變(例如，*TSC2*突變)。在一些實施例中，個體中之每一者不具有*TSC1*突變。在一些實施例中，該方法進一步包含向個體群體投與抗PD-1抗體。

【0111】 在一些實施例中，提供一種治療患有不同癌症(例如晚期及/或惡性癌症，例如局部晚期無法手術癌症，例如實體腫瘤)之個人群體的方法，其包含向個體群體投與(例如靜脈內或皮下投與)有效量之包含奈米粒子的組合物，該等奈米粒子包含mTOR抑制劑(例如雷帕黴素)及載體蛋白(例如白蛋白)，其中個體中之每一者具有*RPS6*畸變(例如由*RPS6*編碼之蛋白質之異常磷酸化程度)。在一些實施例中，個體在選自由以下組成之群的一或多個(諸如一個、兩個、三個、四個、五個或六個)基因處具有一或多個mTOR活化畸變：*TSC1*、*TSC2*、*PTEN*、*TP53*、*RB1*、*ATRX*及

FAT1。在一些實施例中，個體在選自由以下組成之群的一或多個(諸如一個、兩個、三個、四個、五個或六個)基因處具有一或多個mTOR活化畸變：*TSC1*、*TSC2*、*ATRX*及*TP53*。在一些實施例中，個體在*TSC1*或*TSC2*處具有一或多個mTOR活化畸變。在一些實施例中，該方法進一步包含向個體群體投與抗PD-1抗體。在一些實施例中，個體群體未能對一或多種先前療法(諸如不同mTOR抑制劑，例如依維莫司，諸如免疫檢查點抑制劑，例如抗PD-1抗體)起反應。

【0112】 在一些實施例中，提供一種基於患有攜帶TSC2突變之癌症選擇個體來進行治療的方法，其中治療包含向個體投與包含奈米粒子之組合物，該等奈米粒子包含雷帕黴素或其衍生物及白蛋白，其中視情況用於各投與之組合物中之雷帕黴素或其衍生物之劑量為約10 mg/m^2至約100 mg/m^2 (例如約25 mg/m^2至約100 mg/m^2、約50 mg/m^2至約100 mg/m^2、約75 mg/m^2至約100 mg/m^2)，且視情況其中每週投與組合物持續約兩週，接著為約一週之休息期。在一些實施例中，個體不具有*TSC1*突變。

【0113】 在一些實施例中，提供一種基於患有特徵在於由*RPS6*編碼之蛋白質之異常磷酸化程度之癌症選擇個體來進行治療的方法，其中治療包含向個體投與包含奈米粒子之組合物，該等奈米粒子包含雷帕黴素或其衍生物及白蛋白，其中視情況用於各投與之組合物中之雷帕黴素或其衍生物之劑量為約10 mg/m^2至約100 mg/m^2 (例如約25 mg/m^2至約100 mg/m^2、約50 mg/m^2至約100 mg/m^2、約75 mg/m^2至約100 mg/m^2)，且視情況其中每週投與組合物持續約兩週，接著為約一週之休息期。在一些實施例中，個體在選自由以下組成之群的一或多個(諸如一個、兩個、三個、四個、五個或六個)基因處具有一或多個mTOR活化畸變：*TSC1*、*TSC2*、

PTEN、*TP53*、*RB1*、*ATRX*及*FAT1*。在一些實施例中，個體在選自由以下組成之群的一或多個(諸如一個、兩個、三個或四個)基因處具有一或多個mTOR活化畸變：*TSC1*、*TSC2*、*ATRX*及*TP53*。在一些實施例中，個體在*TSC1*或*TSC2*處具有一或多個mTOR活化畸變。

【0114】 在一些實施例中，提供一種治療個體之癌症(例如，晚期及/或惡性癌症，例如PEComa，例如晚期及/或惡性癌症，例如局部晚期無法手術癌症，例如實體腫瘤)之方法，其包含向個體投與(例如靜脈內或皮下投與)有效量之包含奈米粒子之組合物持續至少約6個月(諸如至少約一年、一年半或兩年)，該等奈米粒子包含mTOR抑制劑(諸如雷帕黴素)及載體蛋白(諸如白蛋白)，其中個體係基於在以下處具有mTOR活化畸變而選擇來進行治療：a) *RPS6*及b)選自由以下組成之群的一種另一基因：*TSC1*、*TSC2*、*PTEN*、*TP53*、*RB1*、*ATRX*及*FAT1*。在一些實施例中，用於各投與之組合物中之mTOR抑制劑之劑量為約10 mg/m^2至約100 mg/m^2(例如約50 mg/m^2至約100 mg/m^2，約75 mg/m^2至約100 mg/m^2)。在一些實施例中，該方法包含每週向個體投與奈米粒子組合物持續約兩週，接著為約一週之休息期。在一些實施例中，個體係基於以下而選擇來進行治療：a)具有*TSC2*畸變(例如，*TSC2*突變)及b)具有*RPS6*畸變(例如，由*RPS6*編碼之蛋白質之異常磷酸化程度(例如，殘基S235、S236、S240及/或S244處之磷酸化))。在一些實施例中，個體係基於以下而選擇來進行治療：a)具有*TSC1*中之突變及b)具有由*RPS6*編碼之蛋白質之異常磷酸化程度(例如，殘基S235、S236、S240及/或S244處之磷酸化)。在一些實施例中，個體係基於以下而選擇來進行治療：a)具有*TP53*或*ATRX*中之突變及b)具有由*RPS6*編碼之蛋白質之異常磷酸化程度(例如，殘基S235、S236、

S240及/或S244處之磷酸化)。在一些實施例中，該方法進一步包含向個體投與抗PD-1抗體。在一些實施例中，個體未能對一或多種先前療法(諸如不同mTOR抑制劑，例如依維莫司，諸如免疫檢查點抑制劑，例如抗PD-1抗體)起反應。

【0115】 在一些實施例中，提供一種治療個體之癌症(例如轉移性癌症)之方法，其包含投與有效量之包含奈米粒子之組合物，該等奈米粒子包含mTOR抑制劑(例如雷帕黴素)及載體蛋白(例如白蛋白)，其中個體係基於在*TSC1*或*TSC2*處具有mTOR畸變(例如，不活化突變)而選擇來進行治療，其中個體尚未用mTOR抑制劑治療。在一些實施例中，個體先前療法已失敗(例如對先前療法具有難治性或抗性)。在一些實施例中，先前療法為癌症之標準療法。在一些實施例中，個體不大可能耐受或自適當標準照護療法得到臨床上有意義的益處，或不具有令人滿意的替代治療(例如，在調查員(例如，治療患者之醫師)之觀點中)。先前療法包括且不限於基於鉑之療法(例如順鉑或卡鉑)、血管生成抑制劑(例如抗VEGF抗體(例如貝伐珠單抗(bevacizumab)))、化學治療劑(例如吉西他濱(gemcitabine)、小紅莓(doxorubicin)、長春瑞濱(vinorelbine)、帕唑帕尼(pazopanib)、異環磷醯胺、阿德力黴素(Adriamycin)、紫杉烷(例如太平洋紫杉醇)、檢查點抑制劑(例如抗PD-1抗體，例如帕博利珠單抗(pembrolizumab))、RANKL配體抑制劑(例如地諾單抗(denosumab))。在一些實施例中，*TSC1*或*TSC2*中之不活化突變包含同型接合型缺失、雙對偶基因突變、剪接位點突變、讀框轉移突變、編碼區中之無意義突變、具有經確認之影響的誤義突變或*TSC1*或*TSC2*之損失或缺失。在一些實施例中，*TSC1*或*TSC2*處之mTOR畸變包含雙對偶基因突變。在一些實施例

中，個體為人類且以約30 mg/m^{2}至約100 mg/m^2 (例如，約30 mg/m^2、45 mg/m^2、60 mg/m^2、75 mg/m^2、100 mg/m^2)之劑量投與(例如，經由靜脈內推注投與)組合物每三週兩次的週期持續一或多個週期。在一些實施例中，個體接受至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24個治療週期。在一些實施例中，個體每三週兩次的週期接受投與劑量為約30 mg/m^{2}至約100 mg/m^2 (例如，約30 mg/m^2、45 mg/m^2、60 mg/m^2、75 mg/m^2、100 mg/m^2)的組合物持續至少約6個月、9個月、12個月、15個月、18個月、21個月或24個月之週期。在一些實施例中，個體患有血管周上皮樣細胞贅瘤(PEComa)、卵巢癌(例如，上皮卵巢癌)、子宮內膜癌或肉瘤(例如，高級肉瘤，例如子宮內膜基質肉瘤)。

【0116】 在一些實施例中，提供一種治療個體之癌症(例如，轉移性癌症)的方法，其包含投與有效量之包含奈米粒子之組合物，該等奈米粒子包含mTOR抑制劑(例如，雷帕黴素)及載體蛋白(例如，白蛋白)，其中個體係基於以下而選擇來進行治療：a)在*TSC1*或*TSC2*處具有mTOR畸變(例如，不活化突變)，b)在選自由以下組成之群的基因中之任何一或多個(諸如1、2、3、4、5、6或更多個)處具有畸變(例如，不活化突變)：*APH1A*、*AR*、*ARID1A*、*ARID1B*、*ASMTL*、*ATR*、*ATRX*、*BAP1*、*BCL2L11*、*BLM*、*BRD4*、*BRIP1*、*BUB1B*、*BRCA2*、*CIC*、*CARM1*、*CCNE1*、*CD22*、*CDH4*、*C17orf70*、*CDKN1A*、*CDKN1B*、*CDKN2C*、*CEBPA*、*CHEK1*、*CKS1B*、*CRLF2*、*CTCF*、*CYLD*、*DAXX*、*DICER1*、*DMC1*、*DNMT1*、*DNMT3A*、*EPCAM*、*EP300*、*EPHA5*、*ERBB3*、*ERCC5*、*ETS1*、*ETV1*、*ETV4*、*EXT1*、*EZH2*、*FANCA*、*FANCL*、

FAT1、*FGFR3*、*FGFR4*、*FLCN*、*FAM123B*、*FANCB*、*FANCD2*、*FANCF*、*FAS*、*FLT1*、*FLT3*、*FLT4*、*FOXO1*、*FOXL2*、*GATA2*、*GEN1*、*GLI2*、*GNAS*、*H19*、*HELQ*、*IL7R*、*JAK2*、*JAZF1*、*KAT6B*、*KDM6A*、*KDR*、*KEAP1*、*KIT*、*KLF4*、*KMT2A*、*KMT2D*、*KRAS*、*MAP3K1*、*MAP3K6*、*MCL1*、*MCM8*、*MEF2B*、*MGA*、*MTOR*、*MUTYH*、*MYCN*、*NBN*、*NF1*、*NF2*、*NPM1*、*NSD1*、*NRG1*、*NOTCH3*、*NR0B1*、*NTRK1*、*PBRM1*、*PDGFRA*、*PDGFRB*、*PIK3C2B*、*PTCH1*、*PTEN*、*POT1*、*PMS2*、*PRKDC*、*POLQ*、*PTCH1*、*PVRL4*、*RAD21*、*RAD50*、*RAF1*、*RB1*、*RBBP8*、*RET*、*RIF1*、*RIT1*、*RNF43*、*ROS1*、*RSPO2*、*RPTOR*、*SETD2*、*SMARCA4*、*SOCS1*、*STED2*、*SUFU*、*TCEB1*、*TET2*、*TGFBR2*、*TLX3*、*TP53*、*TP53BP1*、*TRIM37*、*TSHR*、*UIMC1*、*VHL*、*WHSC1L1*、*WRN*、*XPA*、*YY1AP1*及*ZNF217*。在一些實施例中，個體在選自由以下組成之群的基因中之任何一或多個(諸如1、2、3、4、5、6或更多個)處具有畸變(例如，不活化突變)：*APH1A*、*AR*、*ASMTL*、*ATRX*、*BCL2L11*、*CARM1*、*CD22*、*CDKN1B*、*CKS1B*、*CRLF2*、*DAXX*、*DNMT1*、*EPHA5*、*ERBB3*、*ETS1*、*FAT1*　　*FAM123B*、*FANCD2*、*FAS*、*FLT1*、*FOXO1*、*IL7R*、*KDM6A*、*KDR*、*KEAP1*、*MAP3K6*、*MEF2B*、*NF1*、*NTRK1*、*PDGFRB*、*PTEN*、*POT1*、*RAD21*、*RAF1*、*RB1*、*SMARCA4*、*TGFBR2*、*TP53*、*YY1AP1*及*ZNF217*。在一些實施例中，提供一種治療個體之癌症(例如，轉移性癌症)的方法，其包含投與有效量之包含奈米粒子之組合物，該等奈米粒子包含mTOR抑制劑(例如，雷帕黴素)及載體蛋白(例如，白蛋白)，其中個體係基於以下而選擇來進行治療：a)在*TSC1*或

*TSC2*處具有mTOR畸變(例如，不活化突變)，b)在選自由以下組成之群的基中之任何一或多個(諸如1、2、3、4、5或更多個)處具有畸變(例如，不活化突變)：FLT1、IL7R、RB1、TP53、PTEN及YY1AP1。在一些實施例中，個體尚未用mTOR抑制劑治療。在一些實施例中，個體先前療法已失敗(例如對先前療法具有難治性或抗性)。在一些實施例中，先前療法為癌症之標準療法。在一些實施例中，個體不大可能耐受或自適當標準照護療法得到臨床上有意義的益處，或不具有令人滿意的替代治療(例如，在調查員(例如，治療患者之醫師)之觀點中)。先前療法包括且不限於基於鉑之療法(例如順鉑或卡鉑)、血管生成抑制劑(例如抗VEGF抗體(例如貝伐珠單抗))、化學治療劑(例如吉西他濱、小紅莓、長春瑞濱、帕唑帕尼、異環磷醯胺、阿德力黴素、紫杉烷(例如太平洋紫杉醇)、檢查點抑制劑(例如抗PD-1抗體，例如帕博利珠單抗)、RANKL配體抑制劑(例如地諾單抗)。在一些實施例中，*TSC1*或*TSC2*中之不活化突變包含同型接合型缺失、雙對偶基因突變、剪接位點突變、讀框轉移突變、編碼區中之無意義突變、具有經確認之影響的誤義突變或*TSC1*或*TSC2*之損失或缺失。在一些實施例中，*TSC1*或*TSC2*處之mTOR畸變包含雙對偶基因突變。在一些實施例中，個體為人類且以約30 mg/m^2至約100 mg/m^2 (例如，約30 mg/m^2、45 mg/m^2、60 mg/m^2、75 mg/m^2、100 mg/m^2)之劑量投與(例如，經由靜脈內推注投與)組合物每三週兩次的週期持續一或多個週期。在一些實施例中，個體接受至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24個治療週期。在一些實施例中，個體每三週兩次的週期接受投與劑量為約30 mg/m^2至約100 mg/m^2 (例如，約30 mg/m^2、45 mg/m^2、60 mg/m^2、75 mg/m^2、100

mg/m^2)的組合物持續至少約6個月、9個月、12個月、15個月、18個月、21個月或24個月之週期。在一些實施例中，個體患有血管周上皮樣細胞贅瘤(PEComa)、卵巢癌(例如，上皮卵巢癌)、子宮內膜癌或肉瘤(例如，高級肉瘤，例如子宮內膜基質肉瘤)。

【0117】 在一些實施例中，提供一種治療個體之癌症(例如，轉移性癌症)的方法，其包含投與有效量之包含奈米粒子之組合物，該等奈米粒子包含mTOR抑制劑(例如，雷帕黴素)及載體蛋白(例如，白蛋白)，其中個體係基於以下而選擇來進行治療：a)在*TSC1*或*TSC2*處具有mTOR畸變(例如，不活化突變)，b)在選自由以下組成之群的基中之任何一或多個(諸如1、2、3、4、5、6或更多個)處具有畸變(例如，不活化突變)：*APH1A*、*ASXL1*、*BCL2L11*、*BRD4*、*BUB1B*、*C17orf70*、*C19orf40*、*CARM1*、*CCNE1*、*CD22*、*CDKN1A*、*CDKN1B*、*CDKN2C*、*CEBPA*、*CHEK1*、*CIC*、*CKS1B*、*CRLF2*、*CTCF*、*CYLD*、*DAXX*、*DMC1*、*DNMT1*、*EPCAM*、*ERBB3*、*ETS*、*ETV1*、*ETV4*、*EXO1*、*EXT1*、*FAM123B*、*FANCA*、*FANCB*、*FGFR4*、*FLT1*、*FLT4*、*FOXO1*、*GATA2*、*GEN1*、*GLI1*、*GLI2*、*H19*、*HELQ*、*IL7R*、*JAK3*、*JAZF1*、*KAT6B*、*KDR*、*KEAP1*、*KMT2A*、*MAP3K6*、*MCL1*、*MCM8*、*MEF2B*、*MEN1*、*MYCN*、*NF1*、*NPM1*、*NRG1*、*NR0B1*、*NSD1*、*NTRK1*、*PRKDC*、*PDGFRA*、*POLQ*、*POT1*、*PRKDC*、*PVRL4*、*RAD21*、*RAF1*、*RIT1*、*RNF43*、*ROS1*、*RPTOR*、*SDHA*、*SETBP1*、*SMARCA4*、*SOCS1*、*TCEB1*、*TET2*、*TSHR*、*UIMC1*、*WHSC1L1*、*XPA*、*YY1AP1*及*ZNF21*。

【0118】 在一些實施例中，提供一種治療個體之癌症(例如，轉移性

癌症)的方法，其包含投與有效量之包含奈米粒子之組合物，該等奈米粒子包含mTOR抑制劑(例如，雷帕黴素)及載體蛋白(例如，白蛋白)，其中個體係基於以下而選擇來進行治療：a)在*TSC2*處具有mTOR畸變(例如，不活化突變)，b)在選自由以下組成之群的基中之任何一或多個(諸如1、2、3、4、5、6或更多個)處具有畸變(例如，不活化突變)：*ATR*、*AR*、*ASMTL*、*ASXL1*、*BCL2L11*、*BLM*、*BRCA2*、*BRIP1*、*BUB1B*、*CARM1*、*C17orf70*、*C19orf40*、*CIC*、*CCNE1*、*CDH4*、*CDKN2C*、*CDKN1A*、*CDKN1B*、*DAXX*、*DNMT1*、*EPHA5*、*EPCAM*、*ERBB3*、*ETV1*、*EXO1*、*EXT1*、*EZH2*、*FAT1*、*FAN1*、*FANCA*、*FANCL*、*FANCD2*、*FGFR3*、*FGFR4*、*FAS*、*FAT1*、*FLT1*、*FOXO1*、*FLT4*、*GNAS*、*GLI2*、*H19*、*HELQ*、*IL7R*、*JAK2*、*JAZF1*、*KAT6B*、*KDM6A*、*KEAP1*、*KIT*、*KLF4*、*MAP3K1*、*MCM8*、*MGA*、*NPM1*、*NRG1*、*NR0B1*、*NTRK1*、*PDGFRA*、*PDGFRB*、*PIK3C2B*、*PMS2*、*POLQ*、*PRKDC*、*PTEN*、*PTCH1*、*PRKDC*、*RAD21*、*RAD50*、*RB1*、*RET*、*RIF1*、*RSPO2*、*SETBP1*、*SETD2*、*SMARCA4*、*SOCS1*、*TLX3*、*TP53*、*TRIM37*、*UIMC1*、*VHL*、*WHSC1L1*、*XPA*、*WRN*及*YY1AP1*。在一些實施例中，提供一種治療個體之癌症(例如，轉移性癌症)的方法，其包含投與有效量之包含奈米粒子之組合物，該等奈米粒子包含mTOR抑制劑(例如，雷帕黴素)及載體蛋白(例如，白蛋白)，其中個體係基於以下而選擇來進行治療：a)在*TSC2*處具有mTOR畸變(例如，不活化突變)，b)在選自由以下組成之群的基中之任何一或多個(諸如1、2、3、4、5、6或更多個)處具有畸變(例如，不活化突變)：*ASMTL*、*ASXL1*、*BCL2L11*、*BUB1B*、*CARM1*、*C17orf70*、*C19orf40*、*CIC*、*CCNE1*、*CDKN2C*、

CDKN1A、*CDKN1B*、*DAXX*、*DNMT1*、*EPCAM*、*ERBB3*、*ETV1*、*EXO1*、*EXT1*、*FANCA*、*FGFR4*、*FLT1*、*FOXO1*、*FLT4*、*GLI2*、*H19*、*HELQ*、*IL7R*、*JAK2*、*JAZF1*、*KAT6B*、*KEAP1*、*MCM8*、*NPM1*、*NRG1*、*NR0B1*、*NTRK1*、*PDGFRA*、*POLQ*、*PRKDC*、*RAD21*、*SETBP1*、*SMARCA4*、*SOCS1*、*UIMC1*、*WHSC1L1*、*XPA*及*YY1AP1*。在一些實施例中，提供一種治療個體之癌症(例如，轉移性癌症)的方法，其包含投與有效量之包含奈米粒子之組合物，該等奈米粒子包含mTOR抑制劑(例如，雷帕黴素)及載體蛋白(例如，白蛋白)，其中個體係基於以下而選擇來進行治療：a)在*TSC2*處具有mTOR畸變(例如，不活化突變)，b)在選自由以下組成之群的基中之任何一或多個(諸如1、2、3、4、5、6或更多個)處具有畸變(例如，不活化突變)：AR、ASMTL、BCL2L11、CARM1、CDKN1B、DAXX、DNMT1、EPHA5、ERBB3、FAS、FAT1、FLT1、FOXO1、IL7R、KDM6A、KEAP1、NTRK1、PTEN、RAD21、RB1、SMARCA4、TP53及YY1AP1。在一些實施例中，提供一種治療個體之癌症(例如，轉移性癌症)的方法，其包含投與有效量之包含奈米粒子之組合物，該等奈米粒子包含mTOR抑制劑(例如，雷帕黴素)及載體蛋白(例如，白蛋白)，其中該個體係基於以下而選擇來進行治療：a)在*TSC2*處具有mTOR畸變(例如，不活化突變)，b)在選自由AR、IL7R及NTRK1組成之群的基中之任何一或多個(諸如1、2或3個)處具有畸變(例如，不活化突變)。在一些實施例中，提供一種治療個體之癌症(例如，轉移性癌症)的方法，其包含投與有效量之包含奈米粒子之組合物，該等奈米粒子包含mTOR抑制劑(例如，雷帕黴素)及載體蛋白(例如，白蛋白)，其中個體係基於以下而選擇來進行治療：a)在*TSC2*處具有

mTOR畸變(例如，不活化突變)，b)在選自由以下組成之群的基中之任何一或多個(諸如1、2、3、4、5、6或更多個)處具有畸變(例如，不活化突變)：BCL2L11、CARM1、CDKN1B、DNMT1、EPHA5、FOXO1、KEAP1、SMARCA4及TP53。在一些實施例中，提供一種治療個體之癌症(例如，轉移性癌症)的方法，其包含投與有效量之包含奈米粒子之組合物，該等奈米粒子包含mTOR抑制劑(例如，雷帕黴素)及載體蛋白(例如，白蛋白)，其中個體係基於以下而選擇來進行治療：a)在*TSC2*處具有mTOR畸變(例如，不活化突變)，b)在選自由以下組成之群的基中之任何一或多個(諸如1、2、3、4、5、6或更多個)處具有畸變(例如，不活化突變)：ASMTL、DAXX、ERBB3、FLT1、RAD21、RB1、TP53及YY1AP1。在一些實施例中，提供一種治療個體之癌症(例如，轉移性癌症)的方法，其包含投與有效量之包含奈米粒子之組合物，該等奈米粒子包含mTOR抑制劑(例如，雷帕黴素)及載體蛋白(例如，白蛋白)，其中個體係基於以下而選擇來進行治療：a)在*TSC2*處具有mTOR畸變(例如，不活化突變)，b)在TP53處具有畸變(例如，不活化突變)。在一些實施例中，提供一種治療個體之癌症(例如，轉移性癌症)的方法，其包含投與有效量之包含奈米粒子之組合物，該等奈米粒子包含mTOR抑制劑(例如，雷帕黴素)及載體蛋白(例如，白蛋白)，其中個體係基於以下而選擇來進行治療：a)在*TSC2*處具有mTOR畸變(例如，不活化突變)，b)在FAT1處具有畸變(例如，不活化突變)。在一些實施例中，個體尚未用mTOR抑制劑治療。在一些實施例中，個體先前療法已失敗(例如對先前療法具有難治性或抗性)。在一些實施例中，先前療法為癌症之標準療法。在一些實施例中，個體不大可能耐受或自適當標準照護療法得到臨床上有意義的益

處，或不具有令人滿意的替代治療(例如，在調查員(例如，治療患者之醫師)之觀點中)。先前療法包括且不限於基於鉑之療法(例如順鉑或卡鉑)、血管生成抑制劑(例如抗VEGF抗體(例如貝伐珠單抗))、化學治療劑(例如吉西他濱、小紅莓、長春瑞濱、帕唑帕尼、異環磷醯胺、阿德力黴素、紫杉烷(例如太平洋紫杉醇)、檢查點抑制劑(例如抗PD-1抗體，例如帕博利珠單抗)、RANKL配體抑制劑(例如地諾單抗)。在一些實施例中，*TSC1*或*TSC2*中之不活化突變包含同型接合型缺失、雙對偶基因突變、剪接位點突變、讀框轉移突變、編碼區中之無意義突變、具有經確認之影響的誤義突變或*TSC1*或*TSC2*之損失或缺失。在一些實施例中，*TSC1*或*TSC2*處之mTOR畸變包含雙對偶基因突變。在一些實施例中，個體為人類且以約30 mg/m^{2}至約100 mg/m^2 (例如，約30 mg/m^2、45 mg/m^2、60 mg/m^2、75 mg/m^2、100 mg/m^2)之劑量投與(例如，經由靜脈內推注投與)組合物每三週兩次的週期持續一或多個週期。在一些實施例中，個體接受至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24個治療週期。在一些實施例中，個體每三週兩次的週期接受投與劑量為約30 mg/m^{2}至約100 mg/m^2 (例如，約30 mg/m^2、45 mg/m^2、60 mg/m^2、75 mg/m^2、100 mg/m^2)的組合物持續至少約6個月、9個月、12個月、15個月、18個月、21個月或24個月之週期。在一些實施例中，個體患有血管周上皮樣細胞贅瘤(PEComa)、卵巢癌(例如，上皮卵巢癌)、子宮內膜癌或肉瘤(例如，高級肉瘤，例如子宮內膜基質肉瘤)。

【0119】 在一些實施例中，提供一種治療個體之癌症(例如，轉移性癌症)的方法，其包含投與有效量之包含奈米粒子之組合物，該等奈米粒子包含mTOR抑制劑(例如，雷帕黴素)及載體蛋白(例如，白蛋白)，其中

個體係基於以下而選擇來進行治療：a)在*TSC1*處具有mTOR畸變(例如，不活化突變)，b)在選自由以下組成之群的基中之任何一或多個(諸如1、2、3、4、5、6或更多個)處具有畸變(例如，不活化突變)：*AR*、*APH1A*、*ATRX*、*ARID1B*、*BRD4*、*BRCA2*、*BUB1B*、*CCNE1*、*C19orf40*、*CDH4*、*CDKN2C*、*CD22*、*CEBPA*、*CHEK1*、*CKS1B*、*CRLF2*、*CTCF*、*CYLD*、*DICER1*、*DMC1*、*DNMT3A*、*EP300*、*ERCC5*、*ERBB3*、*ETV4*、*ETS1*、*EXO1*、*EXT1*、*FAM123B*、*FANCB*、*FANCF*、*FANCD2*、*FAN1*、*FLT1*、*FOXL2*、*GATA2*、*GEN1*、*GLI1*、*GLI2*、*IL7R*、*KAT6B*、*KDR*、*KIT*、*KMT2A*、*KMT2D*、*MAP3K6*、*MCL1*、*MAP3K1*、*MCM8*、*MEF2B*、*MEN1*、*MSH2*、*MUTYH*、*MYCN*、*NOTCH3*、*NSD1*、*NF1*、*NTRK1*、*PDGFRB*、*POT1*、*POLQ*、*PVRL4*、*RAF1*、*RB1*、*RBBP8*、*RIF1*、*RIT1*、*RNF43*、*RPTOR*、*ROS1*、*SDHA*、*SMARCA4*、*SUFU*、*TCEB1*、*TET2*、*TGFBR2*、*TLX3*、*TP53*、*TP53BP1*、*TSHR*、*WHSC1L1*、*XPA*、*YY1AP1*及*ZNF217*。 在一些實施例中，提供一種治療個體之癌症(例如，轉移性癌症)的方法，其包含投與有效量之包含奈米粒子之組合物，該等奈米粒子包含mTOR抑制劑(例如，雷帕黴素)及載體蛋白(例如，白蛋白)，其中個體係基於以下而選擇來進行治療：a)在*TSC1*處具有mTOR畸變(例如，不活化突變)，b)在選自由以下組成之群的基中之任何一或多個(諸如1、2、3、4、5、6或更多個)處具有畸變(例如，不活化突變)：*APH1A*、*BRD4*、*BUB1B*、*CCNE1*、*C19orf40*、*CDKN2C*、*CD22*、*CEBPA*、*CHEK1*、*CKS1B*、*CRLF2*、*CTCF*、*CYLD*、*DMC1*、*ERBB3*、*ETV4*、*ETS1*、*EXO1*、*EXT1*、*FAM123B*、*FANCB*、*FLT1*、*GATA2*、*GEN1*、*GLI1*、*GLI2*、

IL7R、*KAT6B*、*KDR*、*KMT2A*、*MAP3K6*、*MCL1*、*MCM8*、*MEF2B*、*MEN1*、*MYCN*、*NSD1*、*NF1*、*NTRK1*、*POT1*、*POLQ*、*PVRL4*、*RAF1*、*RIT1*、*RNF43*、*RPTOR*、*ROS1*、*SDHA*、*SMARCA4*、*TCEB1*、*TET2*、*TSHR*、*WHSC1L1*、*XPA*、*YY1AP1*及*ZNF217*。在一些實施例中，提供一種治療個體之癌症(例如，轉移性癌症)的方法，其包含投與有效量之包含奈米粒子之組合物，該等奈米粒子包含mTOR抑制劑(例如，雷帕黴素)及載體蛋白(例如，白蛋白)，其中個體係基於以下而選擇來進行治療：a)在*TSC1*處具有mTOR畸變(例如，不活化突變)，b)在選自由以下組成之群的基因中之任何一或多個(諸如1、2、3、4、5、6或更多個)處具有畸變(例如，不活化突變)：APH1A、ATRX、CD22、CKS1B、CRLF2、ETS1、FAM123B、FANCD2、FLT1、IL7R、KDR、MAP3K6、MEF2B、NF1、NTRK1、PDGFRB、POT1、RAF1、RB1、TGFBR2、TP53及YY1AP1。在一些實施例中，提供一種治療個體之癌症(例如，轉移性癌症)的方法，其包含投與有效量之包含奈米粒子之組合物，該等奈米粒子包含mTOR抑制劑(例如，雷帕黴素)及載體蛋白(例如，白蛋白)，其中個體係基於以下而選擇來進行治療：a)在*TSC1*處具有mTOR畸變(例如，不活化突變)，b)在選自由以下組成之群的基因中之任一者處具有畸變(例如，不活化突變)：MEF2B、NF1、RAF1、RB1及TP53。在一些實施例中，提供一種治療個體之癌症(例如，轉移性癌症)的方法，其包含投與有效量之包含奈米粒子之組合物，該等奈米粒子包含mTOR抑制劑(例如，雷帕黴素)及載體蛋白(例如，白蛋白)，其中個體係基於以下而選擇來進行治療：a)在*TSC1*處具有mTOR畸變(例如，不活化突變)，b)在選自由以下組成之群的基因中之任何一或多個(諸如1、2、3、4、5、6或更多

個)處具有畸變(例如，不活化突變)：APH1A、CD22、CKS1B、CRLF2、ETS1、FAM123B、FANCD2、FLT1、IL7R、KDR、MAP3K6、NTRK1、PDGFRB、POT1、TGFBR2及YY1AP1。在一些實施例中，提供一種治療個體之癌症(例如，轉移性癌症)的方法，其包含投與有效量之包含奈米粒子之組合物，該等奈米粒子包含mTOR抑制劑(例如，雷帕黴素)及載體蛋白(例如，白蛋白)，其中個體係基於以下而選擇來進行治療：a)在*TSC1*處具有mTOR畸變(例如，不活化突變)，b)在ATRX處具有畸變(例如，不活化突變)。在一些實施例中，提供一種治療個體之癌症(例如，轉移性癌症)的方法，其包含投與有效量之包含奈米粒子之組合物，該等奈米粒子包含mTOR抑制劑(例如，雷帕黴素)及載體蛋白(例如，白蛋白)，其中個體係基於以下而選擇來進行治療：a)在*TSC1*處具有mTOR畸變(例如，不活化突變)，b)在選自由TP53、RB1及FAT1組成之群的基因中之任何一或多個(諸如一個、兩個或三個)處具有畸變(例如，不活化突變)。在一些實施例中，提供一種治療個體之癌症(例如，轉移性癌症)的方法，其包含投與有效量之包含奈米粒子之組合物，該等奈米粒子包含mTOR抑制劑(例如，雷帕黴素)及載體蛋白(例如，白蛋白)，其中個體係基於以下而選擇來進行治療：a)在*TSC1*處具有mTOR畸變(例如，不活化突變)，b)在選自由TP53、RB1及PTEN組成之群的基因中之任何一或多個(諸如一個、兩個或三個)處具有畸變(例如，不活化突變)。在一些實施例中，個體尚未用mTOR抑制劑治療。在一些實施例中，個體先前療法已失敗(例如對先前療法具有難治性或抗性)。在一些實施例中，先前療法為癌症之標準療法。在一些實施例中，個體不大可能耐受或自適當標準照護療法得到臨床上有意義的益處，或不具有令人滿意的替代治療

(例如，在調查員(例如，治療患者之醫師)之觀點中)。先前療法包括且不限於基於鉑之療法(例如順鉑或卡鉑)、血管生成抑制劑(例如抗VEGF抗體(例如貝伐珠單抗))、化學治療劑(例如吉西他濱、小紅莓、長春瑞濱、帕唑帕尼、異環磷醯胺、阿德力黴素、紫杉烷(例如太平洋紫杉醇)、檢查點抑制劑(例如抗PD-1抗體，例如帕博利珠單抗)、RANKL配體抑制劑(例如地諾單抗)。在一些實施例中，*TSC1*或*TSC2*中之不活化突變包含同型接合型缺失、雙對偶基因突變、剪接位點突變、讀框轉移突變、編碼區中之無意義突變、具有經確認之影響的誤義突變或*TSC1*或*TSC2*之損失或缺失。在一些實施例中，*TSC1*或*TSC2*處之mTOR畸變包含雙對偶基因突變。在一些實施例中，個體為人類且以約30 mg/m^2至約100 mg/m^2 (例如，約30 mg/m^2、45 mg/m^2、60 mg/m^2、75 mg/m^2、100 mg/m^2)之劑量投與(例如，經由靜脈內推注投與)組合物每三週兩次的週期持續一或多個週期。在一些實施例中，個體接受至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24個治療週期。在一些實施例中，個體每三週兩次的週期接受投與劑量為約30 mg/m^2至約100 mg/m^2 (例如，約30 mg/m^2、45 mg/m^2、60 mg/m^2、75 mg/m^2、100 mg/m^2)的組合物持續至少約6個月、9個月、12個月、15個月、18個月、21個月或24個月之週期。在一些實施例中，個體患有血管周上皮樣細胞贅瘤(PEComa)、卵巢癌(例如，上皮卵巢癌)、子宮內膜癌或肉瘤(例如，高級肉瘤，例如子宮內膜基質肉瘤)。

【0120】 在一些實施例中，個體具有穩定微衛星狀態。

【0121】 在一些實施例中，個體具有低腫瘤突變負荷(例如小於約10、9、8、7、6、5、4或3)。

【0122】在一些實施例中，本文所描述之方法並不用於治療涉及驅動突變之癌症。例示性驅動突變包括例如肺癌中之EGFR外顯子19中之缺失突變，例如乳癌中之*ERBB2*擴增。在一些實施例中，個體不具有以下突變中之1、2、3、4、5個或任一個：a)於*EGFR*外顯子19中之缺失突變(例如，在肺癌中(例如，NSCLC))；b) *EGFR*外顯子21 L858R變化(例如，在肺癌中(例如，NSCLC))；c) EGFR外顯子20 T790M變化(例如，在肺癌中(例如，NSCLC))；d) *ALK*重排(例如，在肺癌中(例如，NSCLC))；e) BRAF V600E或V600K (例如，在肺癌中(例如，NSCLC)或黑素瘤)；f) 引起MET外顯子14跳躍之*MET*單核苷酸變異體或插入或缺失(例如，在肺癌中(例如，NSCLC))；g) *ERBB2* (HER2)擴增(例如，在乳癌中)；h) *PIK3CA*中之C420R、E542K、E545A、E545D [僅1635G>T]、E545G、E545K、Q546E、Q546R、H1047L、H1047R及H1047Y中之任一者(例如，在乳癌中)；i) BRCA1/2變化(例如，在卵巢癌中)；j) *FGFR2*融合及/或重排(例如，在膽管癌中)；k)於*BRCA1*、*BRCA2*、*ATM*、*BARD1*、*BRIP1*、*CDK12*、*CHEK1*、*CHEK2*、*FANCL*、*PALB2*、*RAD51B*、*RAD51C*、*RAD51D*及*RAD54L*中之任一者中之突變(例如，在前列腺癌中)；l)在實體腫瘤中腫瘤突變負荷為至少10個突變/兆鹼基。在一些實施例中，個體在*EGFR*、*ALK*、*BRAF*、*MET*、*ERBB2*、*PIK3CA*、*FGFR2*、*BRCA1*、*BRCA2*、*ATM*、*BARD1*、*BRIP1*、*CDK12*、*CHEK1*、*CHEK2*、*FANCL*、*PALB2*、*RAD51B*、*RAD51C*、*RAD51D*及*RAD54L*中　之1、2、3、4、5、6、7個或任一者中不具有突變。

【0123】本文所提供之方法可用於治療已診斷患有或疑似患有癌症之個體(例如，人類)。在一些實施例中，個體為人類。在一些實施例中，

個體為至少約20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80或85歲中之任一者。在一些實施例中，個體為男性。在一些實施例中，個體為女性。在一些實施例中，個體已進行腫瘤切除。在一些實施例中，個體已拒絕手術。在一些實施例中，個體為醫學上無法手術的。在一些實施例中，個體在基因上或以其他方式傾向於(例如具有風險因素)產生癌症。此等風險因素包括(但不限於)：年齡、性別、人種、飲食、先前疾病之病史、前驅疾病之存在、基因考慮因素及環境暴露。在一些實施例中，處於癌症風險之個體包括例如親戚已經歷該癌症之彼等個體及風險藉由基因或生物化學標記之分析確定之彼等個體。

【0124】 在一些實施例中，組合物經靜脈內投與。

【0125】 在一些實施例中，組合物經皮下投與。

【0126】 本文所提供之方法可在輔助配置中實踐。在一些實施例中，在新輔助配置中實踐該方法，亦即，該方法可在初級/確定性療法之前進行。在一些實施例中，該方法用於治療先前已治療之個體。在一些實施例中，個體對先前療法具有抗性、無反應、部分反應、最初反應或難治性。在一些實施例中，個體在治療時已進行先前療法。在一些實施例中，個體不適合繼續進行先前療法，例如由於未能反應及/或由於毒性。在一些實施例中，個體先前尚未經治療。在一些實施例中，該方法係用作一線療法。在一些實施例中，該方法用作二線療法。

【0127】 本文所描述之用於治療癌症之方法可在單一療法以及與另一藥劑之組合療法中使用。在一些實施例中，包含含有mTOR抑制劑(諸如利莫司藥物)及白蛋白之奈米粒子的組合物係以單一藥劑形式投與。在一些實施例中，該方法進一步包含向個體投與有效量之至少另一治療劑。

其他治療劑可為化學治療劑或抗體。在一些實施例中，其他治療劑係選自由以下組成之群：烷化劑、蒽環黴素抗生素、DNA交聯劑、抗代謝物、吲哚醌、紫杉烷或基於鉑之藥劑。

【0128】 基因處之「畸變」係指基因之基因畸變、可引起由基因編碼之蛋白質之不正常功能之基因的異常表現量及/或異常活性程度。基因處之畸變包含基因之突變，該突變包括(但不限於)：缺失、讀框轉移、插入、插入或缺失、誤義突變、無意義突變、點突變、沉默突變、剪接位點突變、剪接變異體及易位。在一些實施例中，突變可為基因之損失或缺失。

【0129】 「mTOR活化畸變」係指基因畸變、可引起mTOR信號傳導路徑之過度活化的一或多個mTOR相關基因之異常表現量及/或異常活性程度。「過度活化」係指分子(諸如蛋白質或蛋白質複合物)或信號傳導路徑(諸如mTOR信號傳導路徑)之活性程度增加至高於參考活性程度或範圍，諸如高於參考活性程度或範圍至少約10%、20%、30%、40%、60%、70%、80%、90%、100%、200%、500%或更多中之任一者的程度。在一些實施例中，參考活性程度為標準化測試中之臨床上可接受的正常活性程度，或不含mTOR活化畸變之健康個體(或自個體分離之組織或細胞)中之活性程度。

【0130】 本文所考慮之mTOR活化畸變可包括一個mTOR相關基因處之一種類型之畸變、於一個mTOR相關基因中之超過一種類型(諸如約2、3、4、5、6或更多種中之至少任一種)之畸變、超過一個(諸如約2、3、4、5、6或更多個中之至少任一個)mTOR相關基因處之一種類型之畸變或超過一個(諸如約2、3、4、5、6或更多個中之至少任一個)mTOR相

關基因處之超過一種類型(諸如約2、3、4、5、6或更多種中之至少任一種)之畸變。不同類型之mTOR活化畸變可包括(但不限於)：基因畸變、異常表現量(例如，過度表現或低表現)、異常活性程度(例如，高或低活性程度)及異常蛋白質磷酸化程度。在一些實施例中，基因畸變包含對核酸(諸如DNA或RNA)或蛋白質序列(亦即，突變)或與mTOR相關基因相關之異常表觀遺傳特徵之改變，包括(但不限於)：編碼、非編碼、調節、強化子、靜止子、啟動子、內含子、外顯子及mTOR相關基因之未轉譯區。在一些實施例中，mTOR活化畸變包含mTOR相關基因之突變，包括(但不限於)：缺失、讀框轉移、插入、插入或缺失、誤義突變、無意義突變、點突變、沉默突變、剪接位點突變、剪接變異體及易位。在一些實施例中，突變可為mTOR信號傳導路徑之負調節因子之功能損失突變或mTOR信號傳導路徑之正調節因子之功能獲得型突變。在一些實施例中，基因畸變包含mTOR相關基因之複本數變化。在一些實施例中，mTOR相關基因之複本數變化係由基因體之結構重排引起，包括缺失、重複、反轉及易位。在一些實施例中，基因畸變包含mTOR相關基因之異常表觀遺傳特徵，包括(但不限於)：DNA甲基化、羥甲基化、增加或降低之組蛋白結合、染色質重塑及其類似特徵。

【0131】 相比於對照或參考測定mTOR活化畸變，諸如參考序列(諸如核酸序列或蛋白質序列)、對照表現(諸如RNA或蛋白質表現)程度、對照活性(諸如下游目標之活化或抑制)程度或對照蛋白質磷酸化程度。若mTOR相關基因為mTOR信號傳導路徑之正調節因子(亦即，活化因子)，則mTOR相關基因中之異常表現量或異常活性程度可高於對照程度(諸如高於對照程度約10%、20%、30%、40%、60%、70%、80%、90%、

100%、200%、500%或更多中之任一者)，或若相關基因為mTOR信號傳導路徑之負調節因子(亦即，抑制因子)，則低於對照程度(諸如低於對照程度約10%、20%、30%、40%、60%、70%、80%、90%、或更多中之任一者)。在一些實施例中，對照程度(例如表現量或活性程度)為對照群體之中值程度(例如表現量或活性程度)。在一些實施例中，對照群體為患有與正在治療之個體相同之癌症的群體。在一些實施例中，對照群體為不患有癌症且視情況具有與正在治療之個體相當的人口統計特徵(例如性別、年齡、種族等)之健康群體。在一些實施例中，對照程度(例如表現量或活性程度)為來自相同個體之健康組織的程度(例如表現量或活性程度)。可藉由與參考序列進行比較來確定基因畸變，該參考序列包括對照樣品中之參考序列之表觀遺傳圖案。在一些實施例中，參考序列為對應於mTOR相關基因之完全功能對偶基因，諸如存在於並不患有癌症之個體之健康群體中之mTOR相關基因之對偶基因(例如，流行對偶基因)，但可視情況具有與正在治療之個體類似的人口統計特徵(諸如性別、年齡、種族等)之序列(DNA、RNA或蛋白質序列)。例示性mTOR相關基因及其參考序列(亦即野生型序列)描述於個別基因(諸如*TSC1*、*TSC2*、*RPS6*、*PTEN*、*TP53*、*ATRX*及*FAT1*)之章節中。

【0132】 mTOR活化畸變之「狀態」可指在一或多個mTOR相關基因處存在或不存在mTOR活化畸變，或一或多個mTOR相關基因之異常程度(表現或活性程度，包括蛋白質之磷酸化程度)。在一些實施例中，與對照相比，一或多個mTOR相關基因中之基因畸變(諸如突變或複本數變化)之存在指示(a)個體更可能對治療起反應或(b)個體經選擇以進行治療。在一些實施例中，與對照相比，在mTOR相關基因或野生型mTOR相關基因

處不存在基因畸變指示(a)個體不大可能對治療起反應或(b)並不選擇個體來進行治療。在一些實施例中，一或多個mTOR相關基因之異常程度(諸如表現量或活性程度，包括蛋白質之磷酸化程度)與個體對治療起反應之可能性相關。舉例而言，沿過度活化mTOR信號傳導路徑方向上一或多個mTOR相關基因之程度(例如表現或活性程度，包括蛋白質之磷酸化程度)之較大偏差指示個體更可能對治療起反應。在一些實施例中，基於一或多個mTOR相關基因之一或多個程度(例如表現量或活性程度，包括蛋白質之磷酸化程度)之預測模型係用於預測(a)個體對治療起反應之可能性及(b)是否選擇個體來進行治療。預測模型，包括例如各程度之係數，可藉由統計分析，諸如回歸分析，使用臨床試驗資料獲得。

【0133】 一或多個mTOR相關基因之表現量及/或活性程度，及/或由一或多個mTOR相關基因編碼之一或多種蛋白質之磷酸化程度，及/或一或多個mTOR相關基因之一或多個基因畸變之存在或不存在可適用於確定以下中之任一者：(a)可能或有可能適合於最初接受一或多個治療之個體；(b)可能或有可能不適合最初接受一或多個治療之個體；(c)對治療之反應性；(d)可能或有可能適合於繼續接受一或多個治療之個體；(e)可能或有可能不適合繼續接受一或多個治療之個體；(f)調節劑量；(g)預測臨床益處之可能性。

【0134】 在一些實施例中，一或多個抗性生物標記(諸如TFE3)之突變狀態、表現量或活性程度進一步用於選擇用於本文所描述之治療之方法中之任一者的個體，及/或用於確定以下中之任一者：(a)可能或有可能適合於最初接受一或多個治療之個體；(b)可能或有可能不適合最初接受一或多個治療之個體；(c)對治療之反應性；(d)可能或有可能適合於繼續接

受一或多個治療之個體；(e)可能或有可能不適合繼續接受一或多個治療之個體；(f)調節劑量；(g)預測臨床益處之可能性。在一些實施例中，抗性生物標記為選自ONCOPANEL™測試之基因。參見例如Wagle N.等人Cancer discovery 2.1 (2012): 82-93。

【0135】在根據本文所描述之治療方法中之任一者之一些實施例中，個體中之TFE3之突變狀態係用作選擇個體之基礎。在一些實施例中，在個體處將TFE3之突變狀態與一或多個mTOR活化畸變組合使用作為選擇進行治療之個體之基礎。在一些實施例中，TFE3之突變狀態包含TFE3之易位。在一些實施例中，TFE3之易位將個體排除於治療之外。在一些實施例中，個體樣品中TFE3之易位係藉由螢光原位雜交(fluorescence in situ hybridization；FISH)來評估。在一些實施例中，樣品為血液樣品。在一些實施例中，樣品為腫瘤活體組織切片。在一些實施例中，樣品在開始本文所描述之處理方法之前獲得。在一些實施例中，樣品在開始本文所描述之處理方法之後獲得。

【0136】如本文所使用，「基於」包括評估、確定或量測如本文所描述之個體之特徵(且較佳選擇適合於接受治療之個體)。當mTOR活化畸變之狀態「用作如本文所描述之處理方法之選擇、評估、量測或確定的基礎」時，一或多個mTOR相關基因處之mTOR活化畸變在治療之前及/或期間確定，且所獲得之狀態(包括mTOR活化畸變之存在、缺乏、表現量、活性程度及/或磷酸化程度)藉由臨床醫師用於評估以下中之任一者：(a)可能或有可能適合於最初接受一或多個治療之個體；(b)可能或有可能不適合最初接受一或多個治療之個體；(c)對治療之反應性；(d)可能或有可能適合於繼續接受一或多個治療之個體；(e)可能或有可能不適合繼續接受

一或多個治療之個體；(f)調節劑量；或(g)預測臨床益處之可能性。

病原性/不活化突變

【0137】在一些實施例中，個體在本文所描述之基因中之任一者中具有病原性(亦即不活化)突變。某些基因(例如*TSC1*或*TSC2*)之病原性不活化突變(功能損失型)可藉由公開科學文獻內之實驗證據之審閱及可破壞之關鍵區之審閱來確定，該等突變包括(但不限於)：讀框轉移、誤義突變、截斷突變、缺失、複本數變化、無意義突變及基因之損失或缺失。病原性突變推斷為不活化的。

【0138】病原性或不活化突變包括(但不限於)：同型接合型缺失、雙對偶基因(雙重命中)突變、剪接位點突變(例如，第2或額外剪接位點突變)、讀框轉移突變及編碼區中之無意義突變、具有經確認之影響的誤義突變。

【0139】在一些實施例中，本文所描述之方法包含確定*TSC1*或*TSC2*中之突變是否為病原性突變的步驟。在一些實施例中，*TSC1*或*TSC2*中之突變是否係根據圖13A-圖13B中之表格或如下文所描述來確定。在一些實施例中，不活化突變包含無意義突變、框外插入、缺失突變或影響*TSC1*或*TSC2*中之典型剪接位點的突變。在一些實施例中，經突變之*TSC1*或*TSC2*之對偶基因頻率與腫瘤樣品中之參考癌症基因類似或高於該參考癌症基因。在一些實施例中，存在經突變之*TSC1*之其他對偶基因之第二命中或損失。在一些實施例中，存在在外顯子之最後一個核苷酸位置(亦即外顯子之3'端，例如G)中發生的突變。

【0140】在一些實施例中，不活化突變包含*TSC1*或*TSC2*中之框內缺失突變。在一些實施例中，框內缺失突變已報導於LOVD資料庫(例

如，https://databases.lovd.nl/shared/genes/*TSC2*)中。在一些實施例中，*TSC1*或*TSC2*中之框內缺失突變缺失超過一個胺基酸之大小。

【0141】在一些實施例中，不活化突變包含*TSC1*中之誤義突變。在一些實施例中，*TSC1*中之誤義突變包含*TSC1*之胺基酸34-224或外顯子4-8內之非保守取代。

【0142】在一些實施例中，不活化突變包含*TSC2*中之誤義突變。在一些實施例中，*TSC2*中之誤義突變包含非保守取代及/或已報導於LOVD資料庫(https://databases.lovd.nl/shared/genes/*TSC2*)中。

【0143】在一些實施例中，不活化突變包含同型接合型缺失突變。在一些實施例中，同型接合型缺失突變影響*TSC1*或*TSC2*之一或多個外顯子。

評估*TSC1*或*TSC2*中之突變是否為病原性的方法

【0144】在一些實施例中，提供一種評估*TSC1*或*TSC2*中之突變是否為病原性的方法，其包含確定突變是否為

i) 無意義突變、框外插入、缺失突變或影響*TSC1*或*TSC2*中之典型剪接位點的突變，

ii) *TSC1*或*TSC2*中之框內缺失突變，

iii) *TSC1*或*TSC2*中之誤義突變，或

iv) *TSC1*或*TSC2*中之同型接合型缺失。

【0145】在一些實施例中，突變為無意義突變、框外插入、缺失突變或影響*TSC1*或*TSC2*中之典型剪接位點的突變，且該方法進一步包含確定以下：

a) 經突變之*TSC1*或*TSC2*之對偶基因頻率是否與腫瘤樣品中之參考癌症

基因類似或高於該參考癌症基因，

b) 是否存在經突變之*TSC1*之另一對偶基因之第二命中或損失，或

c) 是否存在在外顯子之最後一個核苷酸位置(亦即外顯子之3'端，例如G)中發生的突變。

其中該方法進一步包含若以上a)-c)中之任一者之回答為是，則確定該突變為病原性突變。

【0146】在一些實施例中，突變為無意義突變、框外插入、缺失突變或影響*TSC1*或*TSC2*中之典型剪接位點的突變，且該方法進一步包含確定以下：

a) 經突變之*TSC1*或*TSC2*之對偶基因頻率是否明顯低於(例如低至少約10%、20%、30%、40%、50%)在腫瘤樣品中所檢查之參考癌症基因，

b) 突變是否在外顯子22之3'一半中及*TSC1*之外顯子23之所有中

c) 突變是否影響i) *TSC2*之外顯子26之胺基酸947-989或ii) *TSC2*之外顯子32之胺基酸1272-1295，或

d) 個體是否具有大於10/Mb之腫瘤突變負荷；

其中該方法進一步包含若以上a)-d)中之任一者之回答為是，則確定該突變不為病原性的。

【0147】在一些實施例中，突變為*TSC1*或*TSC2*中之框內缺失突變，且該方法進一步包含確定：a)缺失突變先前是否可見及/或報導於LOVD資料庫(例如，https://databases.lovd.nl/shared/genes/*TSC2*)中；或b)缺失突變是否包含超過一個胺基酸之大小的缺失；其中該方法進一步包含若a)或b)之回答為是，則確定突變為病原性的。

【0148】在一些實施例中，突變為*TSC1*或*TSC2*中之框內缺失突

變，且方法進一步包含確定a)缺失突變是否影響單一胺基酸及b)缺失突變是否尚未報導於LOVD資料庫(例如，https://databases.lovd.nl/shared/genes/*TSC2*)中；且該方法進一步包含若a)及b)兩者之回答均為是，則確定突變不為病原性的。

【0149】 在一些實施例中，突變為*TSC1*中之誤義突變，且該方法進一步包含確定a)誤義突變是否包含*TSC1*之外顯子4-8之胺基酸34-224中的突變且突變是否為非保守取代；及/或b)誤義突變是否包含*TSC1*之外顯子4-8之胺基酸34-224中的突變且突變是否為保守性取代(例如，L->V)，其中該方法進一步包含1)若a)之回答為是，則確定突變為病原性的，或2)若b)之回答為是，則確定突變不為病原性的。

【0150】 在一些實施例中，突變為*TSC2*中之誤義突變，且該方法進一步包含確定a)誤義突變是否為非保守取代及/或是否在LOVD資料庫中證實，b)誤義突變是否為保守取代；其中視情況，該方法進一步包含1)若a)之回答為是，則確定突變為病原性的，或2)若b)之回答為是，則確定突變不為病原性的。

【0151】 在一些實施例中，突變為*TSC1*或*TSC2*中之同型接合型缺失，其中該方法進一步包含確定同型接合型缺失是否影響一或多個外顯子，其中視情況該方法進一步包含若上述問題之回答為是，則確定突變為病原性的。

TSC2

【0152】 *TSC2*亦稱為馬鈴薯球蛋白(Tuberin)、結節性硬化症2蛋白、蛋白質磷酸酶1調節次單元160、TSC4、PPP1R160及LAM。*TSC2*蛋白藉由負面地調節mTORC1信號傳導來充當與TSC1之複合物之一部分。

在一些實施例中，野生型*TSC2*基因之核酸序列係藉由Genbank寄存編號NC_000016.10，自根據人類基因體之GRCh38.p2總成的染色體16之正向鏈上之核苷酸2047936至核苷酸2088712鑑別。野生型*TSC2*基因包含42個外顯子。*TSC2*基因之突變可發生在42個外顯子之任一者或任何組合中，或發生在*TSC2*基因之任何內含子或非編碼區中。

【0153】在一些實施例中，野生型*TSC2*蛋白之胺基酸序列係藉由Genbank寄存編號NP_000539.2來鑑別。在一些實施例中，野生型*TSC2*蛋白之胺基酸序列係藉由Genbank寄存編號NP_001070651.1來鑑別。在一些實施例中，野生型*TSC2*蛋白之胺基酸序列係藉由Genbank寄存編號NP_001107854.1來鑑別。

【0154】在一些實施例中，編碼野生型*TSC2*蛋白之cDNA之核酸序列係藉由Genbank寄存編號NM_000548.3來鑑別。在一些實施例中，編碼野生型*TSC2*蛋白之cDNA之核酸序列係藉由Genbank寄存編號NM_001077183.1來鑑別。在一些實施例中，編碼野生型*TSC2*蛋白之cDNA之核酸序列係藉由Genbank寄存編號NM_001114382.1來鑑別。

【0155】在一些實施例中，個體係基於在*TSC2*處具有mTOR活化畸變而選擇來進行治療。在一些實施例中，*TSC2*處之mTOR活化畸變包含*TSC2*中之突變(例如，不活化突變)。在一些實施例中，突變係選自由以下組成之群：剪接位點突變、無意義突變、讀框轉移突變、誤義突變及基因之損失或缺失。在一些實施例中，*TSC2*處之mTOR活化畸變包含單核苷酸變異體(SNV)。在一些實施例中，SNV包含選自由以下組成之群的突變：C1503T、C2743G、C5383T、C3755G、G760T、C3442T、G880A、T707C、A4949G，或在以下位置處之胺基酸中之任何一或多個

的缺失：1405-1409、1960-1970、4999、5002、3521、5208、5238-5255。

【0156】在一些實施例中，突變為雙點突變(亦即雙對偶基因突變)。在一些實施例中，突變包含三點突變或四點突變。在一些實施例中，*TSC2*處之mTOR活化畸變為功能損失突變。在一些實施例中，*TSC2*處之mTOR活化畸變包含同型接合型缺失。在一些實施例中，*TSC2*處之mTOR活化畸變包含*TSC2*之複本數變化。在一些實施例中，*TSC2*處之mTOR活化畸變包含*TSC2*之異常表現量。在一些實施例中，T*SC2*處之mTOR活化畸變包含由*TSC2*編碼之蛋白質之異常活性程度。

【0157】在一些實施例中，個體在根據Genbank寄存編號NM_000548之外顯子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、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43及44中之任何一或多者中具有突變(例如，不活化突變)。在一些實施例中，個體在根據GenBank寄存編號NM_000548之外顯子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、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43及44中之兩者中具有雙對偶基因突變(例如，雙對偶基因不活化突變)。在一些實施例中，個體在*TSC2*之外顯子18、22、27、30及42中之任一者中具有不活化突變。在一些實施例中，個體在*TSC2*之外顯子18、22、27、30及42中之任何兩者中具有雙對偶基因突變。在一些實施例中，個體在*TSC2*之外顯子18及30中具有雙對偶基因突變。在一些實施例中，個體在*TSC2*之外顯子22及27中具有雙對偶基因突變。

【0158】在一些實施例中，突變並不在胺基酸947-989或外顯子26內。在一些實施例中，突變並不在胺基酸1272-1295或外顯子32內。

【0159】在一些實施例中，突變包含非保守取代。

【0160】在一些實施例中，突變已由LOVD資料庫報導(https://databases.lovd.nl/shared/genes/*TSC2*)

【0161】*TSC1*及*TSC2*基因突變描述於例如Rosset等人, *Genetics and Molecular Biolegy*, 40, 1, 69-79 (2017)中，其以全文引用之方式併入本文中。在一些實施例中，個體具有連續缺失(例如，*TSC2*-PKD1缺失)。參見例如Boronat等人, *Brain Dev.* 36:801-806。在一些實施例中，個體在*TSC2*中具有c.5238-5255 del。參見例如Rok等人 *Med Sci Monit* 11:230-234。在一些實施例中，個體具有近端區突變(例如在外顯子1-22中之任一者中)及/或遠端區突變(例如在外顯子23-41中之任一者中)。參見例如van Eeghena等人 Epilepsy Res 103:83-87。

TSC1

【0162】*TSC1*亦稱為錯構瘤蛋白(Hamartin)、結節性硬化症1蛋白、TSC、KIAA0243及LAM。*TSC1*蛋白藉由負面地調節mTORC1信號傳導來充當與*TSC2*之複合物之一部分。在一些實施例中，野生型*TSC1*基因之核酸序列係藉由Genbank寄存編號NC_000009.12，自根據人類基因體之GR38.p2總成之染色體9之反向鏈上之核苷酸132891348至核苷酸132945370鑑別。野生型*TSC1*基因包含25個外顯子。*TSC1*基因之突變可發生在25個外顯子之任一者或任何組合中，或發生在*TSC1*基因之任何內含子或非編碼區中。

【0163】在一些實施例中，野生型*TSC1*蛋白之胺基酸序列係藉由

Genbank寄存編號NP_000359.1來鑑別。在一些實施例中，野生型*TSC1*蛋白之胺基酸序列係藉由Genbank寄存編號NP_001155898.1來鑑別。在一些實施例中，野生型*TSC1*蛋白之胺基酸序列係藉由Genbank寄存編號NP_001155899.1來鑑別。

【0164】在一些實施例中，編碼野生型*TSC1*蛋白之cDNA之核酸序列係藉由Genbank寄存編號NM_000368.4來鑑別。在一些實施例中，編碼野生型*TSC1*蛋白之cDNA之核酸序列係藉由Genbank寄存編號NM_001162426.1來鑑別。在一些實施例中，編碼野生型*TSC1*蛋白之cDNA之核酸序列係藉由Genbank寄存編號NM_001162427.1來鑑別。

【0165】在一些實施例中，個體係基於在*TSC1*處具有mTOR活化畸變而選擇來進行治療。在一些實施例中，*TSC1*處之mTOR活化畸變包含*TSC1*中之突變(例如，不活化突變)。在一些實施例中，突變係選自由以下組成之群：剪接位點突變、無意義突變、讀框轉移突變、誤義突變及基因之損失或缺失。在一些實施例中，*TSC1*處之mTOR活化畸變包含單核苷酸變異體(SNV)。在一些實施例中，突變為雙點突變。在一些實施例中，*TSC1*處之mTOR活化畸變為功能損失突變。在一些實施例中，*TSC1*處之mTOR活化畸變包含同型接合型缺失。在一些實施例中，*TSC1*處之mTOR活化畸變包含*TSC1*之複本數變化。在一些實施例中，*TSC1*處之mTOR活化畸變包含*TSC1*之異常表現量。在一些實施例中，T*SC1*處之mTOR活化畸變包含由*TSC1*編碼之蛋白質之異常活性程度。

【0166】在一些實施例中，個體在根據Genbank寄存編號NM_000368之外顯子1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24及25中之任何一或多者

中具有突變(例如，不活化突變)。在一些實施例中，個體在根據Genbank寄存編號NM_000368之外顯子1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24及25中之兩者中具有雙對偶基因突變(例如，雙對偶基因不活化突變)。在一些實施例中，突變並不在外顯子23中。在一些實施例中，突變並不在外顯子22之3'一半中。

【0167】在一些實施例中，突變包含非保守取代。

【0168】在一些實施例中，突變已由LOVD資料庫報導(https://databases.lovd.nl/shared/genes/*TSC1*)

【0169】在一些實施例中，個體具有*TSC1*損失或缺失。

RPS6

【0170】核糖體蛋白S6 (*RPS6*)亦稱為S6。核糖體，即催化蛋白質合成之細胞器由較小40S次單元及較大60S次單元組成。此等子單元共同由4種RNA物種及大致80種結構上不同之蛋白質構成。此基因編碼作為40S次單元之組分的細胞質核糖體蛋白。蛋白質屬於核糖體蛋白質之S6E家族。其為核糖體中之蛋白激酶之主要基底，其中五個C端絲胺酸殘基之亞群藉由不同蛋白激酶磷酸化。磷酸化係由廣泛範圍之刺激誘導，包括生長因子、腫瘤促進劑及有絲分裂原。脫磷酸作用在生長停滯時發生。蛋白質可經由特定類別之mRNA之選擇性轉譯促進細胞生長及增殖之控制。如編碼核糖體蛋白之基因所特有的，存在多個經由基因體分散之此基因之經處理之假基因。

【0171】在一些實施例中，野生型*RPS6*基因之核酸序列係藉由Genbank寄存編號NC_000009.12，自根據人類基因體之GRCh38.p13總成

之染色體9之正向鏈上之核苷酸19375715至核苷酸19380236鑑別。野生型*RPS6*基因包含6個外顯子。*RPS6*基因之突變可發生在6個外顯子之任一者或任何組合中，或發生在*RPS6*基因之任何內含子或非編碼區中。

【0172】在一些實施例中，野生型*RPS6*蛋白之胺基酸序列係藉由Genbank寄存編號NM_001010.3來鑑別。

【0173】在一些實施例中，個體係基於在*RPS6*處具有mTOR活化畸變而選擇來進行治療。在一些實施例中，*RPS6*處之mTOR活化畸變包含由*RPS6*編碼之蛋白質之異常磷酸化程度(例如殘基S235、S236、S240及/或S244處之磷酸化)。在一些實施例中，由*RPS6*編碼之蛋白質之異常磷酸化程度為磷酸化S6 (pS6)之陽性狀態。在一些實施例中，由*RPS6*編碼之蛋白質之異常磷酸化程度為與參考組織相比，癌症中之S6之增加的磷酸化。在一些實施例中，參考組織來源於個體中之非癌變組織。在一些實施例中，參考組織來源於不患有癌症之另一個體中的對應組織。磷酸化S6之狀態可經由用結合至S6中之一或多個磷酸化殘基之抗體(例如僅當在Ser235及236處磷酸化時偵測內源性含量之核糖體蛋白S6的抗體)進行IHC染色來評估。在一些實施例中，*RPS6*之表現量係藉由免疫組織化學來評估。在一些實施例中，*RPS6*處之mTOR活化畸變包含*RPS6*之異常表現量。

TP53

【0174】亦稱為腫瘤蛋白p53、P53、BCC7、LFS1或TRP53之腫瘤蛋白53 (TP53)為對不同細胞壓力起反應以調節目標基因之表現，由此誘發細胞週期停滯、細胞凋亡、衰老、DNA修復或代謝變化的腫瘤抑制蛋白。*TP53*藉由抑制mTOR活性而與mTOR信號傳導路徑交叉。在一些實施例中，野生型*TP53*基因之核酸序列係藉由Genbank寄存編號

NC_000017.11，自根據人類基因體之GRCh38.p2總成之染色體17互補鏈之核苷酸7668402至核苷酸7687550鑑別。野生型*TP53*基因包含12個外顯子。*TP53*基因之突變可發生在12個外顯子之任一者或任何組合中，或發生在*TP53*基因之任何內含子或非編碼區中。由*TP53*編碼之野生型蛋白質包括多種同功異型物，諸如同功異型物a-l。突變可影響*TP53*同功異型物中之任一者。在一些實施例中，野生型*TP53*蛋白之胺基酸序列係藉由Genbank寄存編號NP_000537.3來鑑別。在一些實施例中，編碼野生型*TP53*蛋白之cDNA之核酸序列係藉由Genbank寄存編號NM_000546.5來鑑別。

【0175】在一些實施例中，個體係基於在*TP53*處具有mTOR活化畸變而選擇來進行治療。在一些實施例中，*TP53*處之mTOR活化畸變包含*TP53*中之突變。在一些實施例中，突變係選自由以下組成之群：剪接位點突變、無意義突變、讀框轉移突變、誤義突變及基因之損失或缺失。在一些實施例中，*TP53*處之mTOR活化畸變包含單核苷酸變異體(SNV)。在一些實施例中，突變為雙點突變。在一些實施例中，*TP53*處之mTOR活化畸變為功能損失突變。在一些實施例中，*TP53*處之mTOR活化畸變包含同型接合型缺失。在一些實施例中，*TP53*處之mTOR活化畸變包含*TP53*之複本數變化。在一些實施例中，*TP53*處之mTOR活化畸變包含*TP53*之異常表現量。在一些實施例中，*TP53*處之mTOR活化畸變包含由*TP53*編碼之蛋白質之異常活性程度。

ATRX

【0176】ATRX染色質重塑因子(ATRX)，亦稱為JMS、XH2、XNP、MRX52、RAD54、RAD54L或ZNF-HX。由此基因編碼之蛋白質

含有ATP酶/解螺旋酶域，且因此其屬於染色質重塑蛋白質之SWI/SNF家族。發現此蛋白質經歷細胞週期依賴性磷酸化，其調節細胞核基質及染色質締合，且表明其參與在分裂間期之基因調節及有絲分裂中之染色體分離。此基因中之突變與展現認知喪失以及α-地中海貧血(ATRX)症候群之X性聯症候群相關。已展示此等突變引起DNA甲基化圖案之不同變化，其可提供染色質重塑、DNA甲基化及發育過程中之基因表現之間的聯繫。已報導編碼不同同功異型物之多個替代性剪接轉錄物變異體。

【0177】在一些實施例中，野生型*ATRX*基因之核酸序列係藉由Genbank寄存編號NC_000023.11，自根據人類基因體之GRCh38.p13總成之X染色體之正向鏈上之核苷酸77504878至核苷酸77786235鑑別。野生型*ATRX*基因包含38個外顯子。*ATRX*基因之突變可發生在38個外顯子之任一者或任何組合中，或發生在*ATRX*基因之任何內含子或非編碼區中。

【0178】在一些實施例中，野生型*ATRX*蛋白之胺基酸序列係藉由Genbank寄存編號NM_000489.5來鑑別。在一些實施例中，野生型*ATRX*蛋白之胺基酸序列係藉由Genbank寄存編號NM_138270.4來鑑別。在一些實施例中，野生型*ATRX*蛋白之胺基酸序列係藉由選自由以下組成之群的GenBank寄存編號來鑑別：NM_000489.5、NM_138270.4、XM_017029611.1、XM_006724667.3、XM_017029603.1、XM_005262156.4、XM_017029610.1、XM_017029609.1、XM_017029605.1、XM_005262155.4、XM_005262157.5、XM_006724666.4、XM_017029604.2、XM_017029601.2、XM_005262154.5、XM_017029606.2、XM_005262153.5、XM_017029607.2、XM_017029602.1、XM_017029608.2及

XM_006724668.3。

【0179】在一些實施例中，個體係基於在*ATRX*處具有mTOR活化畸變而選擇來進行治療。在一些實施例中，*ATRX*處之mTOR活化畸變包含*ATRX*中之突變。在一些實施例中，突變係選自由以下組成之群：剪接位點突變、無意義突變、讀框轉移突變、誤義突變及基因之損失或缺失。在一些實施例中，*ATRX*處之mTOR活化畸變包含單核苷酸變異體(SNV)。在一些實施例中，突變為雙點突變。在一些實施例中，*ATRX*處之mTOR活化畸變為功能損失突變。在一些實施例中，*ATRX*處之mTOR活化畸變包含同型接合型缺失。在一些實施例中，*ATRX*處之mTOR活化畸變包含*ATRX*之複本數變化。在一些實施例中，*ATRX*處之mTOR活化畸變包含*ATRX*之異常表現量。在一些實施例中，*ATRX*處之mTOR活化畸變包含由*ATRX*編碼之蛋白質之異常活性程度。

PTEN

【0180】磷酸酶及張力蛋白同源物(PTEN)亦稱為磷脂醯肌醇3,4,5-三磷酸酯3-磷酸酶及雙特異性磷酸酶PTEN，在多種晚期癌症中之突變1、磷酸酶及張力蛋白同源物，MMAC1、TEP1、BZS、DEC、CWS1、GLM2、MHAM及PTEN1。在一些實施例中，野生型*PTEN*基因之核酸序列係藉由Genbank寄存編號NC_000010.11，自根據人類基因體之GRCh38.p2總成之染色體10之正向鏈之核苷酸87,863,625至核苷酸87971930鑑別。野生型*PTEN*基因包含16個外顯子。*PTEN*基因之突變可發生在16個外顯子之任一者或任何組合中，或發生在*PTEN*基因之任何內含子或非編碼區中。

【0181】在一些實施例中，野生型*PTEN*蛋白之胺基酸序列係藉由

Genbank寄存編號NP_000305.3來鑑別。在一些實施例中，野生型*PTEN*蛋白之胺基酸序列係藉由Genbank寄存編號NP_001291646.2來鑑別。在一些實施例中，野生型*PTEN*蛋白之胺基酸序列係藉由Genbank寄存編號NP_001291647.1來鑑別。野生型*PTEN*蛋白包含磷酸酶張力蛋白型域及C2張力蛋白型域。*PTEN*蛋白中之突變可發生在一個或兩個蛋白域中。

【0182】 在一些實施例中，編碼野生型*PTEN*蛋白之cDNA之核酸序列係藉由Genbank寄存編號NM_000314.6來鑑別。在一些實施例中，野生型*PTEN*蛋白之cDNA核酸序列係藉由Genbank寄存編號NM_001304717.2來鑑別。在一些實施例中，野生型*PTEN*蛋白之cDNA核酸序列係藉由Genbank寄存編號NM_001304718.1來鑑別。

【0183】 在一些實施例中，個體係基於在*PTEN*處具有mTOR活化畸變而選擇來進行治療。在一些實施例中，*PTEN*處之mTOR活化畸變包含*PTEN*中之突變。在一些實施例中，突變係選自由以下組成之群：剪接位點突變、無意義突變、讀框轉移突變、誤義突變及基因之損失或缺失。在一些實施例中，*PTEN*處之mTOR活化畸變包含單核苷酸變異體(SNV)。在一些實施例中，突變為雙點突變。在一些實施例中，*PTEN*處之mTOR活化畸變為功能損失突變。在一些實施例中，*PTEN*處之mTOR活化畸變包含同型接合型缺失。在一些實施例中，*PTEN*處之mTOR活化畸變包含*PTEN*之複本數變化。在一些實施例中，*PTEN*處之mTOR活化畸變包含*PTEN*之異常表現量。在一些實施例中，*PTEN*處之mTOR活化畸變包含由*PTEN*編碼之蛋白質之異常活性程度。

RB1

【0184】 RB轉錄輔抑制因子1(RB1)，亦稱為RB、pRb、OSRC、

pp110、p105-Rb或PPP1R130。由此基因編碼之蛋白質為細胞週期之負調節因子且為所發現之第一腫瘤抑制基因。經編碼之蛋白質亦使組成性異染色質穩定以維持總體染色質結構。蛋白質之活性、低磷酸化形式結合轉錄因子E2F1。此基因之缺陷為兒童癌症視網膜母細胞瘤(RB)、膀胱癌及骨原性肉瘤之原因。

【0185】在一些實施例中，野生型*RB1*基因之核酸序列係藉由Genbank寄存編號NC_000013.11，自根據人類基因體之GRCh38.p13總成之染色體13之正向鏈上之核苷酸48303747至核苷酸48481890鑑別。野生型*RB1*基因包含28個外顯子。*RB1*基因之突變可發生在28個外顯子之任一者或任何組合中，或發生在*RB1*基因之任何內含子或非編碼區中。

【0186】在一些實施例中，野生型*RB1*蛋白之胺基酸序列係藉由Genbank寄存編號NM_000321.2來鑑別。在一些實施例中，野生型*RB1*蛋白之胺基酸序列係藉由Genbank寄存編號XM_011535171.2來鑑別。

【0187】在一些實施例中，個體係基於在*RB1*處具有mTOR活化畸變而選擇來進行治療。在一些實施例中，*RB1*處之mTOR活化畸變包含*RB1*中之突變。在一些實施例中，突變係選自由以下組成之群：剪接位點突變、無意義突變、讀框轉移突變、誤義突變及基因之損失或缺失。在一些實施例中，*RB1*處之mTOR活化畸變包含單核苷酸變異體(SNV)。在一些實施例中，突變為雙點突變。在一些實施例中，*RB1*處之mTOR活化畸變為功能損失突變。在一些實施例中，*RB1*處之mTOR活化畸變包含同型接合型缺失。在一些實施例中，*RB1*處之mTOR活化畸變包含*RB1*之複本數變化。在一些實施例中，*RB1*處之mTOR活化畸變包含*RB1*之異常表現量。在一些實施例中，*RB1*處之mTOR活化畸變包含由*RB1*編碼之蛋白質

之異常活性程度。

FAT1

【0188】FAT非典型鈣黏附蛋白1 (FAT1)亦稱為AT、ME5、CDHF7、CDHR8或hFAT1。此基因為果蠅脂肪基因之直系同源物，其編碼在果蠅發育期間控制細胞增殖所必需的腫瘤抑制因子。基因產物為鈣黏附蛋白超家族之成員，該鈣黏附蛋白超家族為一組特徵在於存在鈣黏附蛋白型重複序列的整合膜蛋白。除含有34個串聯鈣黏附蛋白型重複序列以外，基因產物具有五個表皮生長因子(EGF)樣重複序列及一個層黏連蛋白A-G域。此基因以高程度表現於許多胎兒上皮中。其產物可能充當黏附分子及/或信號傳導受體，且可能在發育過程及細胞交流中為重要的。存在衍生自替代性剪接及/或替代性啟動子使用之轉錄變異體，但其尚未得到充分描述。

【0189】在一些實施例中，野生型*FAT1*基因之核酸序列係藉由GenBank寄存編號NC_000004.12，自根據人類基因體之GRCh38.p13總成之染色體4之正向鏈上之核苷酸186587789至核苷酸186726696鑑別。野生型*FAT1*基因包含29個外顯子。*FAT1*基因之突變可發生在29個外顯子之任一者或任何組合中，或發生在*FAT1*基因之任何內含子或非編碼區中。

【0190】在一些實施例中，野生型*FAT1*蛋白之胺基酸序列係藉由Genbank寄存編號XM_006714139.3來鑑別。在一些實施例中，野生型*FAT1*蛋白之胺基酸序列係藉由Genbank寄存編號XM_005262834.3來鑑別。在一些實施例中，野生型*FAT1*蛋白之胺基酸序列係藉由Genbank寄存編號XM_005262835.2來鑑別。

【0191】在一些實施例中，個體係基於在*FAT1*處具有mTOR活化畸變而選擇來進行治療。在一些實施例中，*FAT1*處之mTOR活化畸變包含*FAT1*中之突變。在一些實施例中，突變係選自由以下組成之群：剪接位點突變、無意義突變、讀框轉移突變、誤義突變及基因之損失或缺失。在一些實施例中，*FAT1*處之mTOR活化畸變包含單核苷酸變異體(SNV)。在一些實施例中，突變為雙點突變。在一些實施例中，*FAT1*處之mTOR活化畸變為功能損失突變。在一些實施例中，*FAT1*處之mTOR活化畸變包含同型接合型缺失。在一些實施例中，*FAT1*處之mTOR活化畸變包含*FAT1*之複本數變化。在一些實施例中，*FAT1*處之mTOR活化畸變包含*FAT1*之異常表現量。在一些實施例中，*FAT1*處之mTOR活化畸變包含由*FAT1*編碼之蛋白質之異常活性程度。

奈米粒子組合物

【0192】本文所描述之mTOR抑制劑奈米粒子組合物包含奈米粒子，該等奈米粒子包含(在各種實施例中，基本上由以下組成或由以下組成)mTOR抑制劑(諸如利莫司藥物，例如雷帕黴素或其衍生物)及白蛋白(諸如人類血清白蛋白)。水溶性不佳之藥物(諸如巨環內酯)之奈米粒子已揭示於例如美國專利第5,916,596號、第6,506,405號、第6,749,868號、第6,537,579號、第7,820,788號及第8,911,786號，以及美國專利公開案第2006/0263434號及第2007/0082838號；PCT專利申請案W008/137148、美國專利申請案第62/927,047號中，其中之每一者以全文引用之方式併入本文中。

【0193】在一些實施例中，組合物包含平均直徑(average/mean diameter)不超過約1000奈米(nm)，諸如不超過約900、800、700、600、

500、400、300、200及100 nm中之任一者之奈米粒子。在一些實施例中，奈米粒子之平均直徑為不超過約200 nm。在一些實施例中，奈米粒子之平均直徑為不超過約150 nm。在一些實施例中，奈米粒子之平均直徑為不超過約100 nm。在一些實施例中，奈米粒子之平均直徑為約10 nm至約400 nm。在一些實施例中，奈米粒子之平均直徑為約10 nm至約150 nm。在一些實施例中，奈米粒子之平均直徑為約40 nm至約120 nm。在一些實施例中，奈米粒子之平均直徑為不小於約50 nm。在一些實施例中，奈米粒子為可無菌過濾的。

【0194】在一些實施例中，本文所描述之粒子(諸如奈米粒子)之平均直徑為不超過約1000、900、800、700、600、500、400、300、200、150、120及100 nm中之任一者。在一些實施例中，該等粒子之平均直徑為不超過約200 nm。在一些實施例中，該等粒子之平均直徑在約20 nm至約400 nm之間。在一些實施例中，該等粒子之平均直徑在約40 nm至約200 nm之間。在一些實施例中，奈米粒子之平均直徑為約100 nm-120 nm，例如約100 nm。在一些實施例中，該等粒子之平均直徑為小於或等於120 nm。在一些實施例中，該等粒子之平均直徑為約100 nm-120 nm，例如約100 nm。在一些實施例中，該等粒子為可無菌過濾的。

【0195】在一些實施例中，本文所描述之組合物中之奈米粒子之平均直徑為不超過約200 nm，包括例如不超過約190、180、170、160、150、140、130、120、110、100、90、80、70或60 nm中之任一者。在一些實施例中，組合物中至少約50% (例如，至少約60%、70%、80%、90%、95%或99%中之任一者)之奈米粒子之直徑為不超過約200 nm，包括例如不超過約190、180、170、160、150、140、130、120、110、

100、90、80、70或60 nm中之任一者。在一些實施例中，組合物中至少約50% (例如，60%、70%、80%、90%、95%或99%中之至少任一者)之奈米粒子在約10 nm至約400 nm，包括例如約10 nm至約200 nm、約20 nm至約200 nm、約30 nm至約180 nm、約40 nm至約150 nm、約40 nm至約120 nm及約60 nm至約100 nm之範圍內。

【0196】 測定平均粒度之方法為此項技術中已知的，例如動態光散射(DLS)已常規地用於測定基於亞微米尺寸化粒子之大小。International Standard ISO22412 Particle Size Analysis - Dynamic Light Scattering、International Organisation for Standardisation (ISO) 2008及Dynamic Light Scattering Common Terms Defined, Malvern Instruments Limited, 2011。在一些實施例中，粒度量測為組合物中之奈米粒子之體積加權平均粒度(Dv50)。

【0197】 在一些實施例中，奈米粒子包含與白蛋白締合之mTOR抑制劑。在一些實施例中，奈米粒子包含塗佈有白蛋白之mTOR抑制劑。

【0198】 在一些實施例中，白蛋白具有可形成雙硫鍵之巰基。在一些實施例中，組合物之奈米粒子部分中至少約5% (包括例如至少約10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%中之任一者)之白蛋白經交聯(例如，經由一或多個雙硫鍵交聯)。

【0199】 在一些實施例中，包含mTOR抑制劑(諸如利莫司藥物，例如雷帕黴素或其衍生物)之奈米粒子與白蛋白(諸如人類白蛋白或人類血清白蛋白)相關(例如經其塗佈)。在一些實施例中，組合物包含呈奈米粒子及非奈米粒子形式(例如，呈溶液形式或呈可溶白蛋白/奈米粒子複合物形式)兩者之mTOR抑制劑(諸如利莫司藥物，例如雷帕黴素或其衍生物)，其

中組合物中至少約50%、60%、70%、80%、90%、95%或99%中之任一者之mTOR抑制劑呈奈米粒子形式。在一些實施例中，奈米粒子中之mTOR抑制劑(諸如利莫司藥物，例如雷帕黴素或其衍生物)按重量計占奈米粒子之超過約50%、60%、70%、80%、90%、95%或99%中之任一者。在一些實施例中，奈米粒子具有非聚合基質。在一些實施例中，奈米粒子包含基本上不含聚合材料(諸如聚合基質)之mTOR抑制劑(諸如利莫司藥物，例如雷帕黴素或其衍生物)核。

【0200】 在一些實施例中，組合物在組合物之奈米粒子及非奈米粒子部分兩者中包含白蛋白，其中組合物中至少約50%、60%、70%、80%、90%、95%或99%中之任一者之白蛋白在組合物之非奈米粒子部分中。

【0201】 在一些實施例中，mTOR抑制劑奈米粒子組合物中之白蛋白與mTOR抑制劑(諸如利莫司藥物，例如雷帕黴素或其衍生物)之重量比為使得足夠量之mTOR抑制劑結合至細胞或藉由細胞轉運。當白蛋白與mTOR抑制劑(諸如利莫司藥物，例如雷帕黴素或其衍生物)之重量比必須對於不同白蛋白與mTOR抑制劑組合進行最佳化時，大體而言，，白蛋白與mTOR抑制劑(諸如利莫司藥物，例如雷帕黴素或其衍生物)之重量比(w/w)為約0.01:1至約100:1、約0.02:1至約50:1、約0.05:1至約20:1、約0.1:1至約20:1、約1:1至約18:1、約2:1至約15:1、約3:1至約12:1、約4:1至約10:1、約5:1至約9:1或約9:1。在一些實施例中，白蛋白與mTOR抑制劑(諸如利莫司藥物，例如雷帕黴素或其衍生物)重量比為約18:1或更小、15:1或更小、14:1或更小、13:1或更小、12:1或更小、11:1或更小、10:1或更小、9:1或更小、8:1或更小、7:1或更小、6:1或更小、5:1或更小、

4:1或更小及3:1或更少中之任一者。在一些實施例中，組合物中之白蛋白(諸如人類白蛋白或人類血清白蛋白)與mTOR抑制劑(諸如利莫司藥物，例如雷帕黴素或其衍生物)之重量比為以下中之任一者：約1:1至約18:1、約1:1至約15:1、約1:1至約12:1、約1:1至約10:1、約1:1至約9:1、約1:1至約8:1、約1:1至約7:1、約1:1至約6:1、約1:1至約5:1、約1:1至約4:1、約1:1至約3:1、約1:1至約2:1、約1:1至約1:1。

【0202】 在一些實施例中，組合物包含奈米粒子，該等奈米粒子包含mTOR抑制劑及白蛋白，其中組合物中之白蛋白與mTOR抑制劑之重量比為約0.01:1至約100:1。在一些實施例中，組合物包含奈米粒子，該等奈米粒子包含mTOR抑制劑(諸如雷帕黴素)及白蛋白，其中組合物中之白蛋白與mTOR抑制劑(諸如雷帕黴素)之重量比為約18:1或更低(包括例如約1:1至約18:1、約2:1至約15:1、約3:1至約12:1、約4:1至約10:1、約5:1至約9:1及約9:1中之任一者)。在一些實施例中，組合物包含奈米粒子，該等奈米粒子包含雷帕黴素或其衍生物及白蛋白，其中組合物中之白蛋白與雷帕黴素或其衍生物之重量比為約18:1或更小(包括例如約1:1至約18:1、約2:1至約15:1、約3:1至約12:1、約4:1至約10:1、約5:1至約9:1及約9:1中之任一者)。在一些實施例中，mTOR抑制劑(諸如雷帕黴素)塗佈有白蛋白。

【0203】 在一些實施例中，mTOR抑制劑奈米粒子組合物(諸如雷帕黴素/白蛋白奈米粒子組合物)包含上述特徵中之一或多者。

【0204】 本文所描述之奈米粒子可存在於乾燥調配物(諸如凍乾組合物)中或懸浮於生物相容的介質中。適合的生物相容的介質包括(但不限於)：水、緩衝水性介質、鹽水、緩衝鹽水、視情況經緩衝之胺基酸溶

液、視情況經緩衝之蛋白質溶液、視情況經緩衝之糖溶液、視情況經緩衝之維生素溶液、視情況經緩衝之合成聚合物溶液、含脂質乳液及其類似物。

【0205】 在一些實施例中，醫藥學上可接受之載劑包含白蛋白(諸如人類白蛋白或人類血清白蛋白)。白蛋白可為天然來源的或以合成方式製備。在一些實施例中，白蛋白為人類白蛋白或人類血清白蛋白。在一些實施例中，白蛋白為重組白蛋白。

【0206】 人類血清白蛋白(HSA)為M_r 65K之高度可溶球狀蛋白質且由585個胺基酸組成。HSA為血漿中最豐富之蛋白質且導致人類血漿之膠體滲透壓為70%-80%。HSA之胺基酸序列含有總共17個雙硫橋鍵、一個游離硫醇(Cys 34)及單個色胺酸(Trp 214)。靜脈內使用HSA溶液已指示用於預防及治療低血容性休克(參見例如Tullis, *JAMA*, 237: 355-360, 460-463, (1977))及Houser等人, *Surgery, Gynecology and Obstetrics*, 150: 811-816 (1980))及與交換輸注結合用於治療新生兒高膽紅素血症(參見例如Finlayson, Seminars in Thrombosis and Hemostasis, 6, 85-120, (1980))。考慮其他白蛋白，諸如牛血清白蛋白。使用此類非人類白蛋白可例如在將此等組合物用於非人類哺乳動物之情形，諸如獸醫學(包括家養寵物及農用情形)下為適當的。人類血清白蛋白(HSA)具有多個疏水性結合位點(對於脂肪酸(HSA之內源性配體)為總共八個)且結合多種多樣的藥物，尤其為中性及帶負電疏水性化合物(Goodman等人, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 第9版, McGraw-Hill New York (1996))。已在HSA之子域IIA及IIIA中提出兩個高親和力結合位點，其為高度細長的疏水袋，在表面附近具有出於極性配體特徵充當連接點之帶電

離胺酸及精胺酸殘基(參見例如Fehske等人, *Biochem. Pharmcol.*, 30, 687-92 (198a)，Vorum, *Dan. Med. Bull.*, 46, 379-99 (1999)，Kragh-Hansen, *Dan. Med. Bull.*, 1441, 131-40 (1990)；Curry等人, *Nat. Struct. Biol.*, 5, 827-35 (1998)；Sugio等人, *Protein. Eng.*, 12, 439-46 (1999)；He等人, *Nature*, 358, 209-15 (199b)及Carter等人, *Adv. Protein. Chem.*, 45, 153-203 (1994))。已展示雷帕黴素及異丙酚結合HSA (參見例如Paal等人, *Eur. J. Biochem.*, 268(7), 2187-91 (200a)；Purcell等人, *Biochem. Biophys. Acta*, 1478(a), 61-8 (2000)；Altmayer等人, *Arzneimittelforschung*, 45, 1053-6 (1995)及Garrido等人, *Rev. Esp. Anestestiol. Reanim.*, 41, 308-12 (1994))。另外，已展示多西他賽結合至人類血漿蛋白質(參見例如Urien等人, *Invest. New Drugs*, 14(b), 147-51 (1996))。

【0207】 在一些實施例中，本文所描述之組合物基本上不含(諸如不含)界面活性劑，諸如十六醇聚氧乙烯醚(或聚氧乙烯化蓖麻油，包括Cremophor EL® (BASF)或Tween 80)。在一些實施例中，mTOR抑制劑奈米粒子組合物(諸如雷帕黴素/白蛋白奈米粒子組合物)基本上不含(諸如不含)界面活性劑。若當向個體投與mTOR抑制劑奈米粒子組合物(諸如雷帕黴素/白蛋白奈米粒子組合物)時，組合物中之十六醇聚氧乙烯醚或界面活性劑之量不足以在個體中引起一或多種副作用，則組合物「基本上不含十六醇聚氧乙烯醚」或「基本上不含界面活性劑」。在一些實施例中，mTOR抑制劑奈米粒子組合物(諸如雷帕黴素/白蛋白奈米粒子組合物)含有小於約20%、15%、10%、7.5%、5%、2.5%或1%中之任一者的有機溶劑或界面活性劑。在一些實施例中，白蛋白為人類白蛋白或人類血清白蛋白。在一些實施例中，白蛋白為重組白蛋白。

【0208】本文所描述之組合物中白蛋白之量將視組合物中之其他組分而變化。在一些實施例中，組合物包含足以使mTOR抑制劑(諸如利莫司藥物，例如雷帕黴素或其衍生物)在水性懸浮液中穩定，例如呈穩定膠態懸浮液(諸如奈米粒子之穩定懸浮液)形式之量的白蛋白。在一些實施例中，白蛋白呈降低mTOR抑制劑(諸如利莫司藥物，例如雷帕黴素或其衍生物)於水性介質中之沈降速率的量。對於含粒子之組合物，白蛋白之量亦取決於mTOR抑制劑之奈米粒子的大小及密度。

【0209】若mTOR抑制劑(諸如利莫司藥物，例如雷帕黴素或其衍生物)持續長時段，諸如持續至少約0.1、0.2、0.25、0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、24、36、48、60或72小時中之任一者保持懸浮於水性介質中(諸如無可見沈澱或沈降)，則其在水性懸浮液中「穩定」。懸浮液一般(但未必)適合於向個體(諸如人類)投與。懸浮液之穩定性一般(但未必)在儲存溫度(諸如室溫(諸如20℃-25℃)或冷凍條件(諸如4℃))下評估。舉例而言，若懸浮液在懸浮液製備之後約十五分鐘處不展現肉眼可見之絮凝或粒子聚結或在使用光學顯微鏡以1000倍查看時不展現絮凝或粒子聚結，則其在儲存溫度下穩定。亦可在加速測試條件下，諸如在約40℃或更高之溫度下評估穩定性。

【0210】本文所描述之組合物可為mTOR抑制劑之穩定水性懸浮液，諸如濃度為約0.1 mg/ml至約200 mg/ml、約0.1 mg/ml至約150 mg/ml、約0.1 mg/ml至約100 mg/ml、約0.1 mg/ml至約50 mg/ml、約0.1 mg/ml至約20 mg/ml、約1 mg/ml至約10 mg/ml、約2 mg/ml至約8 mg/ml、約4 mg/ml至約6 mg/ml及約5 mg/ml中之任一者的mTOR抑制劑之穩定水性懸浮液。在一些實施例中，mTOR抑制劑之濃度為至少約0.2

mg/ml、1.3 mg/ml、1.5 mg/ml、2 mg/ml、3 mg/ml、4 mg/ml、5 mg/ml、6 mg/ml、7 mg/ml、8 mg/ml、9 mg/ml、10 mg/ml、15 mg/ml、20 mg/ml、25 mg/ml、30 mg/ml、40 mg/ml、50 mg/ml、100 mg/ml、150 mg/ml或200 mg/ml中之任一者。

【0211】在一些實施例中，白蛋白以足以使mTOR抑制劑(諸如利莫司藥物，例如雷帕黴素或其衍生物)在某一濃度之水性懸浮液中穩定的量存在。舉例而言，組合物中之mTOR抑制劑(諸如利莫司藥物，例如雷帕黴素或其衍生物)之濃度為約0.1 mg/ml至約100 mg/ml，包括例如約0.1 mg/ml至約50 mg/ml、約0.1 mg/ml至約20 mg/ml、約1 mg/ml至約10 mg/ml、約2 mg/ml至約8 mg/ml、約4 mg/ml至約6 mg/ml或約5 mg/ml中之任一者。在一些實施例中，mTOR抑制劑(諸如利莫司藥物，例如雷帕黴素或其衍生物)之濃度為至少約1.3 mg/ml、1.5 mg/ml、2 mg/ml、3 mg/ml、4 mg/ml、5 mg/ml、6 mg/ml、7 mg/ml、8 mg/ml、9 mg/ml、10 mg/ml、15 mg/ml、20 mg/ml、25 mg/ml、30 mg/ml、40 mg/ml及50 mg/ml中之任一者。在一些實施例中，白蛋白以避免使用界面活性劑(諸如十六醇聚氧乙烯醚)之量存在，以使得組合物不含或基本上不含界面活性劑(諸如十六醇聚氧乙烯醚)。

【0212】在一些實施例中，呈液體形式之組合物包含約0.1%至約50% (w/v) (例如，約0.5% (w/v)、約5% (w/v)、約10% (w/v)、約15% (w/v)、約20% (w/v)、約30% (w/v)、約40% (w/v)或約50% (w/v)之白蛋白。在一些實施例中，呈液體形式之組合物包含約0.5%至約5% (w/v)之白蛋白。

【0213】在一些實施例中，白蛋白允許組合物在無顯著副作用的情

況下向個體(諸如人類)投與。在一些實施例中，白蛋白(諸如人類血清白蛋白或人類白蛋白)呈有效減少向人類投與mTOR抑制劑(諸如利莫司藥物，例如雷帕黴素或其衍生物)之一或多種副作用的量。術語「減少」投與mTOR抑制劑(諸如利莫司藥物，例如雷帕黴素或其衍生物)之「一或多種副作用」係指減少、減輕、消除或避免由mTOR抑制劑引起之一或多種非所需作用，以及由用於遞送mTOR抑制劑之遞送媒劑(諸如使得利莫司藥物適合於注射之溶劑)所引起之副作用。此類副作用包括例如骨髓抑制、神經毒性、過敏、發炎、靜脈刺激、靜脈炎、疼痛、皮膚刺激、周邊神經病變、嗜中性粒細胞減少性發熱、過敏性反應、靜脈栓塞、外滲及其組合。然而，此等副作用僅為例示性的且與利莫司藥物(諸如利莫司藥物，例如雷帕黴素或其衍生物)相關之其他副作用或副作用之組合可減少。

【0214】在一些實施例中，本文所描述之mTOR抑制劑奈米粒子組合物包含奈米粒子，該等奈米粒子包含mTOR抑制劑(諸如利莫司藥物，例如雷帕黴素或其衍生物)及白蛋白(諸如人類白蛋白或人類血清白蛋白)，其中奈米粒子之平均直徑為不超過約200 nm。在一些實施例中，本文所描述之mTOR抑制劑奈米粒子組合物包含奈米粒子，該等奈米粒子包含mTOR抑制劑(諸如利莫司藥物，例如雷帕黴素或其衍生物)及白蛋白(諸如人類白蛋白或人類血清白蛋白)，其中奈米粒子之平均直徑為不超過約150 nm。在一些實施例中，本文所描述之mTOR抑制劑奈米粒子組合物包含奈米粒子，該等奈米粒子包含mTOR抑制劑(諸如利莫司藥物，例如雷帕黴素或其衍生物)及白蛋白(諸如人類白蛋白或人類血清白蛋白)，其中奈米粒子之平均直徑為不超過約150 nm (例如，約100 nm-120 nm，例如

約100 nm)。在一些實施例中，本文所描述之mTOR抑制劑奈米粒子組合物包含奈米粒子，該等奈米粒子包含雷帕黴素及人類白蛋白(諸如人類血清白蛋白)，其中奈米粒子之平均直徑為不超過約150 nm (例如，約100 nm-120 nm，例如約100 nm)。在一些實施例中，本文所描述之mTOR抑制劑奈米粒子組合物包含奈米粒子，該等奈米粒子包含雷帕黴素及人類白蛋白(諸如人類血清白蛋白)，其中奈米粒子之平均直徑為約10 nm至約150 nm。在一些實施例中，本文所描述之mTOR抑制劑奈米粒子組合物包含奈米粒子，該等奈米粒子包含雷帕黴素及人類白蛋白(諸如人類血清白蛋白)，其中奈米粒子之平均直徑為約40 nm至約120 nm。在一些實施例中，奈米粒子之平均直徑為約100 nm-120 nm，例如約100 nm。

【0215】在一些實施例中，本文所描述之mTOR抑制劑奈米粒子組合物包含奈米粒子，該等奈米粒子包含mTOR抑制劑(諸如利莫司藥物，例如雷帕黴素或其衍生物)及白蛋白(諸如人類白蛋白或人類血清白蛋白)，其中奈米粒子之平均直徑為不超過約200 nm，其中組合物中之白蛋白與mTOR抑制劑之重量比為不超過約9:1 (例如，約3:1至約9:1，諸如約9:1或約8:1)。在一些實施例中，本文所描述之mTOR抑制劑奈米粒子組合物包含奈米粒子，該等奈米粒子包含mTOR抑制劑(諸如利莫司藥物，例如雷帕黴素或其衍生物)及白蛋白(諸如人類白蛋白或人類血清白蛋白)，其中奈米粒子之平均直徑為不超過約150 nm，其中組合物中之白蛋白與mTOR抑制劑之重量比為不超過約9:1 (諸如約9:1或約8:1)。在一些實施例中，本文所描述之mTOR抑制劑奈米粒子組合物包含奈米粒子，該等奈米粒子包含mTOR抑制劑(諸如利莫司藥物，例如雷帕黴素或其衍生物)及白蛋白(諸如人類白蛋白或人類血清白蛋白)，其中奈米粒子之平均直徑為約

150 nm，其中組合物中之白蛋白與mTOR抑制劑之重量比為不超過約9:1(諸如約9:1或約8:1)。在一些實施例中，本文所描述之mTOR抑制劑奈米粒子組合物包含奈米粒子，該等奈米粒子包含雷帕黴素及人類白蛋白(諸如人類血清白蛋白)，其中奈米粒子之平均直徑為不超過約150 nm (例如約100 nm-120 nm，例如約100 nm)，其中組合物中之白蛋白與mTOR抑制劑之重量比為約9:1或約8:1。在一些實施例中，奈米粒子之平均直徑為約10 nm至約150 nm。在一些實施例中，奈米粒子之平均直徑為約40 nm至約120 nm。在一些實施例中，奈米粒子之平均直徑為約100 nm-120 nm，例如約100 nm。

【0216】 在一些實施例中，本文所描述之mTOR抑制劑奈米粒子組合物包含奈米粒子，該等奈米粒子包含與白蛋白(諸如人類白蛋白或人類血清白蛋白)相關(例如，經其塗佈)之mTOR抑制劑(諸如利莫司藥物，例如雷帕黴素或其衍生物)。在一些實施例中，本文所描述之mTOR抑制劑奈米粒子組合物包含奈米粒子，該等奈米粒子包含與白蛋白(諸如人類白蛋白或人類血清白蛋白)相關(例如經其塗佈)之mTOR抑制劑(諸如利莫司藥物，例如雷帕黴素或其衍生物)，其中奈米粒子之平均直徑為不超過約200 nm。在一些實施例中，本文所描述之mTOR抑制劑奈米粒子組合物包含奈米粒子，該等奈米粒子包含與白蛋白(諸如人類白蛋白或人類血清白蛋白)相關(例如經其塗佈)之mTOR抑制劑(諸如利莫司藥物，例如雷帕黴素或其衍生物)，其中奈米粒子之平均直徑為不超過約150 nm。在一些實施例中，本文所描述之mTOR抑制劑奈米粒子組合物包含奈米粒子，該等奈米粒子包含與白蛋白(諸如人類白蛋白或人類血清白蛋白)相關(例如經其塗佈)之mTOR抑制劑(諸如利莫司藥物，例如雷帕黴素或其衍生物)，其

中奈米粒子之平均直徑為約10 nm至約150 nm。在一些實施例中，本文所描述之mTOR抑制劑奈米粒子組合物包含奈米粒子，該等奈米粒子包含與白蛋白(諸如人類白蛋白或人類血清白蛋白)相關(例如經其塗佈)之mTOR抑制劑(諸如利莫司藥物，例如雷帕黴素或其衍生物)，其中奈米粒子之平均直徑為約40 nm至約120 nm。在一些實施例中，本文所描述之mTOR抑制劑奈米粒子組合物包含奈米粒子，該等奈米粒子包含與人類白蛋白(諸如人類血清白蛋白)相關(例如經其塗佈)之雷帕黴素，其中奈米粒子之平均直徑為不超過約150 nm (例如約100 nm-120 nm，例如約100 nm)。在一些實施例中，本文所描述之mTOR抑制劑奈米粒子組合物包含奈米粒子，該等奈米粒子包含與人類白蛋白(諸如人類血清白蛋白)相關(例如經其塗佈)之雷帕黴素，其中奈米粒子之平均直徑為約10 nm至約150 nm。在一些實施例中，本文所描述之mTOR抑制劑奈米粒子組合物包含奈米粒子，該等奈米粒子包含與人類白蛋白(諸如人類血清白蛋白)相關(例如經其塗佈)之雷帕黴素，其中奈米粒子之平均直徑為約40 nm至約120 nm。在一些實施例中，奈米粒子之平均直徑為約100 nm-120 nm，例如約100 nm。

【0217】在一些實施例中，本文所描述之mTOR抑制劑奈米粒子組合物包含奈米粒子，該等奈米粒子包含與白蛋白(諸如人類白蛋白或人類血清白蛋白)相關(例如經其塗佈)之mTOR抑制劑(諸如利莫司藥物，例如雷帕黴素或其衍生物)，其中組合物中之白蛋白與mTOR抑制劑之重量比為不超過約9:1 (例如，約3:1至約9:1，諸如約9:1或約8:1)。在一些實施例中，本文所描述之mTOR抑制劑奈米粒子組合物包含奈米粒子，該等奈米粒子包含與白蛋白(諸如人類白蛋白或人類血清白蛋白)相關(例如經其塗佈)之mTOR抑制劑(諸如利莫司藥物，例如雷帕黴素或其衍生物)，其中奈

米粒子之平均直徑為不超過約200 nm，其中組合物中之白蛋白與mTOR抑制劑之重量比為不超過約9:1 (諸如約9:1或約8:1)。在一些實施例中，本文所描述之mTOR抑制劑奈米粒子組合物包含奈米粒子，該等奈米粒子包含與白蛋白(諸如人類白蛋白或人類血清白蛋白)相關(例如經其塗佈)之mTOR抑制劑(諸如利莫司藥物，例如雷帕黴素或其衍生物)，其中奈米粒子之平均直徑為不超過約150 nm，其中組合物中之白蛋白與mTOR抑制劑之重量比為不超過約9:1 (諸如約9:1或約8:1)。在一些實施例中，本文所描述之mTOR抑制劑奈米粒子組合物包含奈米粒子，該等奈米粒子包含與白蛋白(諸如人類白蛋白或人類血清白蛋白)相關(例如經其塗佈)之mTOR抑制劑(諸如利莫司藥物，例如雷帕黴素或其衍生物)，其中奈米粒子之平均直徑為約150 nm，其中組合物中之白蛋白與mTOR抑制劑之重量比為不超過約9:1 (諸如約9:1或約8:1)。在一些實施例中，本文所描述之mTOR抑制劑奈米粒子組合物包含奈米粒子，該等奈米粒子包含與人類白蛋白(諸如人類血清白蛋白)相關(例如經其塗佈)之雷帕黴素，其中奈米粒子之平均直徑為不超過約150 nm(例如約100 nm-120 nm，例如約100 nm)，其中組合物中之白蛋白與雷帕黴素之重量比為約9:1或約8:1。在一些實施例中，奈米粒子之平均直徑為約10 nm至約150 nm。在一些實施例中，奈米粒子之平均直徑為約40 nm至約120 nm。在一些實施例中，奈米粒子之平均直徑為約100 nm-120 nm，例如約100 nm。

【0218】在一些實施例中，本文所描述之mTOR抑制劑奈米粒子組合物包含奈米粒子，該等奈米粒子包含經白蛋白(諸如人類白蛋白或人類血清白蛋白)穩定之mTOR抑制劑(諸如利莫司藥物，例如雷帕黴素或其衍生物)。在一些實施例中，本文所描述之mTOR抑制劑奈米粒子組合物包

含奈米粒子，該等奈米粒子包含經白蛋白(諸如人類白蛋白或人類血清白蛋白)穩定之mTOR抑制劑(諸如利莫司藥物，例如雷帕黴素或其衍生物)，其中奈米粒子之平均直徑為不超過約200 nm。在一些實施例中，本文所描述之mTOR抑制劑奈米粒子組合物包含奈米粒子，該等奈米粒子包含經白蛋白(諸如人類白蛋白或人類血清白蛋白)穩定之mTOR抑制劑(諸如利莫司藥物，例如雷帕黴素或其衍生物)，其中奈米粒子之平均直徑為不超過約150 nm。在一些實施例中，本文所描述之mTOR抑制劑奈米粒子組合物包含奈米粒子，該等奈米粒子包含經白蛋白(諸如人類白蛋白或人類血清白蛋白)穩定之mTOR抑制劑(諸如利莫司藥物，例如雷帕黴素或其衍生物)，其中奈米粒子之平均直徑為不超過約150 nm (例如約100 nm-120 nm，例如約100 nm)。在一些實施例中，本文所描述之mTOR抑制劑奈米粒子組合物包含奈米粒子，該等奈米粒子包含經人類白蛋白(諸如人類血清白蛋白)穩定之雷帕黴素，其中奈米粒子之平均直徑為不超過約150 nm (例如約100 nm-120 nm，例如約100 nm)。在一些實施例中，奈米粒子之平均直徑為約10 nm至約150 nm。在一些實施例中，奈米粒子之平均直徑為約40 nm至約120 nm。在一些實施例中，奈米粒子之平均直徑為約100 nm-120 nm，例如約100 nm。

【0219】 在一些實施例中，本文所描述之mTOR抑制劑奈米粒子組合物包含奈米粒子，該等奈米粒子包含經白蛋白(諸如人類白蛋白或人類血清白蛋白)穩定之mTOR抑制劑(諸如利莫司藥物，例如雷帕黴素或其衍生物)，其中組合物中之白蛋白與mTOR抑制劑之重量比為不超過約9:1 (例如約3:1至約9:1，諸如約9:1或約8:1)。在一些實施例中，本文所描述之mTOR抑制劑奈米粒子組合物包含奈米粒子，該等奈米粒子包含經白蛋

白(諸如人類白蛋白或人類血清白蛋白)穩定之mTOR抑制劑(諸如利莫司藥物，例如雷帕黴素或其衍生物)，其中奈米粒子之平均直徑為不超過約200 nm，其中組合物中之白蛋白與mTOR抑制劑之重量比為不超過約9:1 (諸如約9:1或約8:1)。在一些實施例中，本文所描述之mTOR抑制劑奈米粒子組合物包含奈米粒子，該等奈米粒子包含經白蛋白(諸如人類白蛋白或人類血清白蛋白)穩定之mTOR抑制劑(諸如利莫司藥物，例如雷帕黴素或其衍生物)，其中奈米粒子之平均直徑為不超過約150 nm，其中組合物中之白蛋白與mTOR抑制劑之重量比為不超過約9:1 (諸如約9:1或約8:1)。在一些實施例中，本文所描述之mTOR抑制劑奈米粒子組合物包含奈米粒子，該等奈米粒子包含經白蛋白(諸如人類白蛋白或人類血清白蛋白)穩定之mTOR抑制劑(諸如利莫司藥物，例如雷帕黴素或其衍生物)，其中奈米粒子之平均直徑為約150 nm，其中組合物中之白蛋白與mTOR抑制劑之重量比為不超過約9:1 (諸如約9:1或約8:1)。在一些實施例中，本文所描述之mTOR抑制劑奈米粒子組合物包含奈米粒子，該等奈米粒子包含經人類白蛋白(諸如人類血清白蛋白)穩定之雷帕黴素，其中奈米粒子之平均直徑為不超過約150 nm (例如約100 nm-120 nm，例如約100 nm)，其中組合物中之白蛋白與雷帕黴素之重量比為約9:1或約8:1。在一些實施例中，奈米粒子之平均直徑為約10 nm至約150 nm。在一些實施例中，奈米粒子之平均直徑為約40 nm至約120 nm。在一些實施例中，奈米粒子之平均直徑為約100 nm-120 nm，例如約100 nm。

【0220】 在一些實施例中，本文所描述之mTOR抑制劑奈米粒子組合物包含奈米粒子，該等奈米粒子包含mTOR抑制劑(諸如雷帕黴素)及白蛋白(諸如人類白蛋白或人類血清白蛋白)，其中組合物進一步包含醣，其

中奈米粒子之平均直徑為不超過約200 nm。在一些實施例中，本文所描述之mTOR抑制劑奈米粒子組合物包含奈米粒子，該等奈米粒子包含mTOR抑制劑(諸如雷帕黴素)及白蛋白(諸如人類白蛋白或人類血清白蛋白)，其中組合物進一步包含醣，其中奈米粒子之平均直徑為不超過約150 nm。在一些實施例中，本文所描述之mTOR抑制劑奈米粒子組合物包含奈米粒子，該等奈米粒子包含mTOR抑制劑(諸如雷帕黴素)及白蛋白(諸如人類白蛋白或人類血清白蛋白)，其中組合物進一步包含醣，其中奈米粒子之平均直徑為不超過約150 nm (例如約100 nm)。在一些實施例中，奈米粒子之平均直徑為約100 nm-120 nm，例如約100 nm。在一些實施例中，本文所描述之mTOR抑制劑奈米粒子組合物包含奈米粒子，該等奈米粒子包含雷帕黴素及人類白蛋白(諸如人類血清白蛋白)，其中組合物進一步包含醣，其中奈米粒子之平均直徑為不超過約150 nm (例如約100 nm)。在一些實施例中，奈米粒子之平均直徑為約100 nm-120 nm，例如約100 nm。在一些實施例中，本文所描述之mTOR抑制劑奈米粒子組合物包含奈米粒子，該等奈米粒子包含雷帕黴素及人類白蛋白(諸如人類血清白蛋白)，其中組合物進一步包含醣，其中奈米粒子之平均直徑為約10 nm至約150 nm。在一些實施例中，本文所描述之mTOR抑制劑奈米粒子組合物包含奈米粒子，該等奈米粒子包含雷帕黴素及人類白蛋白(諸如人類血清白蛋白)，其中組合物進一步包含醣，其中奈米粒子之平均直徑為約40 nm至約120 nm。在一些實施例中，奈米粒子之平均直徑為約100 nm-120 nm，例如約100 nm。

【0221】 在一些實施例中，本文所描述之mTOR抑制劑奈米粒子組合物包含奈米粒子，該等奈米粒子包含mTOR抑制劑(諸如雷帕黴素)及白蛋白(諸如人類白蛋白或人類血清白蛋白)，其中組合物進一步包含醣，其

中奈米粒子之平均直徑為不超過約200 nm，其中組合物中之白蛋白與mTOR抑制劑之重量比為不超過約9:1 (諸如約9:1或約8:1)。在一些實施例中，本文所描述之mTOR抑制劑奈米粒子組合物包含奈米粒子，該等奈米粒子包含mTOR抑制劑(諸如雷帕黴素)及白蛋白(諸如人類白蛋白或人類血清白蛋白)，其中組合物進一步包含醣，其中奈米粒子之平均直徑為不超過約150 nm，其中組合物中之白蛋白與mTOR抑制劑之重量比為不超過約9:1 (諸如約9:1或約8:1)。在一些實施例中，本文所描述之mTOR抑制劑奈米粒子組合物包含奈米粒子，該等奈米粒子包含mTOR抑制劑(諸如雷帕黴素)及白蛋白(諸如人類白蛋白或人類血清白蛋白)，其中組合物進一步包含醣，其中奈米粒子之平均直徑為約150 nm，其中組合物中之白蛋白與mTOR抑制劑之重量比為約9:1或約8:1。在一些實施例中，本文所描述之mTOR抑制劑奈米粒子組合物包含奈米粒子，該等奈米粒子包含雷帕黴素及人類白蛋白(諸如人類血清白蛋白)，其中組合物進一步包含醣，其中奈米粒子之平均直徑為不超過約150 nm (例如約100 nm)，其中組合物中之白蛋白與mTOR抑制劑之重量比為約9:1或約8:1。在一些實施例中，奈米粒子之平均直徑為約10 nm至約150 nm。在一些實施例中，奈米粒子之平均直徑為約40 nm至約120 nm。在一些實施例中，奈米粒子之平均直徑為約100 nm-120 nm，例如約100 nm。

【0222】在一些實施例中，本文所描述之mTOR抑制劑奈米粒子組合物包含奈米粒子，該等奈米粒子包含經白蛋白(諸如人類白蛋白或人類血清白蛋白)穩定之mTOR抑制劑(諸如雷帕黴素)，其中組合物進一步包含醣，其中組合物中之白蛋白與mTOR抑制劑之重量比為不超過約9:1 (諸如約9:1或約8:1)。在一些實施例中，本文所描述之mTOR抑制劑奈米粒子組

合物包含奈米粒子，該等奈米粒子包含經白蛋白(諸如人類白蛋白或人類血清白蛋白)穩定之mTOR抑制劑(諸如雷帕黴素)，其中組合物進一步包含醣，其中奈米粒子之平均直徑為不超過約200 nm，其中組合物中之白蛋白與mTOR抑制劑之重量比為不超過約9:1 (諸如約9:1或約8:1)。在一些實施例中，本文所描述之mTOR抑制劑奈米粒子組合物包含奈米粒子，該等奈米粒子包含經白蛋白(諸如人類白蛋白或人類血清白蛋白)穩定之mTOR抑制劑(諸如雷帕黴素)，其中組合物進一步包含醣，其中奈米粒子之平均直徑為不超過約150 nm，其中組合物中之白蛋白與mTOR抑制劑之重量比為不超過約9:1 (諸如約9:1或約8:1)。在一些實施例中，本文所描述之mTOR抑制劑奈米粒子組合物包含奈米粒子，該等奈米粒子包含經白蛋白(諸如人類白蛋白或人類血清白蛋白)穩定之mTOR抑制劑(諸如雷帕黴素)，其中組合物進一步包含醣，其中奈米粒子之平均直徑為約150 nm，其中組合物中之白蛋白與mTOR抑制劑之重量比為不超過約9:1 (諸如約9:1或約8:1)。在一些實施例中，本文所描述之mTOR抑制劑奈米粒子組合物包含奈米粒子，該等奈米粒子包含經人類白蛋白(諸如人類血清白蛋白)穩定之雷帕黴素，其中組合物進一步包含醣，其中奈米粒子之平均直徑為不超過約150 nm (例如約100 nm)，其中組合物中之白蛋白與雷帕黴素之重量比為約9:1或約8:1。在一些實施例中，奈米粒子之平均直徑為約10 nm至約150 nm。在一些實施例中，奈米粒子之平均直徑為約40 nm至約120 nm。在一些實施例中，奈米粒子之平均直徑為約100 nm-120 nm，例如約100 nm。

【0223】 在一些實施例中，本文所描述之mTOR抑制劑奈米粒子組合物包含奈米粒子，該等奈米粒子包含與白蛋白(諸如人類白蛋白或人類

血清白蛋白)相關(例如經其塗佈)之mTOR抑制劑(諸如雷帕黴素)，其中組合物進一步包含醣。在一些實施例中，本文所描述之mTOR抑制劑奈米粒子組合物包含奈米粒子，該等奈米粒子包含與白蛋白(諸如人類白蛋白或人類血清白蛋白)相關(例如經其塗佈)之mTOR抑制劑(諸如雷帕黴素)，其中組合物進一步包含醣，其中奈米粒子之平均直徑為不超過約200 nm。在一些實施例中，本文所描述之mTOR抑制劑奈米粒子組合物包含奈米粒子，該等奈米粒子包含與白蛋白(諸如人類白蛋白或人類血清白蛋白)相關(例如經其塗佈)之mTOR抑制劑(諸如雷帕黴素)，其中組合物進一步包含醣，其中奈米粒子之平均直徑為不超過約150 nm。在一些實施例中，本文所描述之mTOR抑制劑奈米粒子組合物包含奈米粒子，該等奈米粒子包含與白蛋白(諸如人類白蛋白或人類血清白蛋白)相關(例如經其塗佈)之mTOR抑制劑(諸如雷帕黴素)，其中組合物進一步包含醣，其中奈米粒子之平均直徑為約10 nm至約150 nm。在一些實施例中，本文所描述之mTOR抑制劑奈米粒子組合物包含奈米粒子，該等奈米粒子包含與白蛋白(諸如人類白蛋白或人類血清白蛋白)相關(例如經其塗佈)之mTOR抑制劑(諸如雷帕黴素)，其中組合物進一步包含醣，其中奈米粒子之平均直徑為約40 nm至約120 nm。在一些實施例中，本文所描述之mTOR抑制劑奈米粒子組合物包含奈米粒子，該等奈米粒子包含與人類白蛋白(諸如人類血清白蛋白)相關(例如經其塗佈)之雷帕黴素，其中組合物進一步包含醣，其中奈米粒子之平均直徑為不超過約150 nm (例如約100 nm)。在一些實施例中，本文所描述之mTOR抑制劑奈米粒子組合物包含奈米粒子，該等奈米粒子包含與人類白蛋白(諸如人類血清白蛋白)相關(例如經其塗佈)之雷帕黴素，其中組合物進一步包含醣，其中奈米粒子之平均直徑為約10

nm至約150 nm。在一些實施例中，本文所描述之mTOR抑制劑奈米粒子組合物包含奈米粒子，該等奈米粒子包含與人類白蛋白(諸如人類血清白蛋白)相關(例如經其塗佈)之雷帕黴素，其中組合物進一步包含醣，其中奈米粒子之平均直徑為約40 nm至約120 nm。在一些實施例中，奈米粒子之平均直徑為約100 nm-120 nm，例如約100 nm。

【0224】在一些實施例中，本文所描述之mTOR抑制劑奈米粒子組合物包含奈米粒子，該等奈米粒子包含與白蛋白(諸如人類白蛋白或人類血清白蛋白)相關(例如經其塗佈)之mTOR抑制劑(諸如雷帕黴素)，其中組合物進一步包含醣，其中組合物中之白蛋白與mTOR抑制劑之重量比為不超過約9:1 (諸如約9:1或約8:1)。在一些實施例中，本文所描述之mTOR抑制劑奈米粒子組合物包含奈米粒子，該等奈米粒子包含與白蛋白(諸如人類白蛋白或人類血清白蛋白)相關(例如經其塗佈)之mTOR抑制劑(諸如雷帕黴素)，其中組合物進一步包含醣，其中奈米粒子之平均直徑為不超過約200 nm，其中組合物中之白蛋白與mTOR抑制劑之重量比為不超過約9:1 (諸如約9:1或約8:1)。在一些實施例中，本文所描述之mTOR抑制劑奈米粒子組合物包含奈米粒子，該等奈米粒子包含與白蛋白(諸如人類白蛋白或人類血清白蛋白)相關(例如經其塗佈)之mTOR抑制劑(諸如雷帕黴素)，其中組合物進一步包含醣，其中奈米粒子之平均直徑為不超過約150 nm，其中組合物中之白蛋白與mTOR抑制劑之重量比為不超過約9:1 (諸如約9:1或約8:1)。在一些實施例中，本文所描述之mTOR抑制劑奈米粒子組合物包含奈米粒子，該等奈米粒子包含與白蛋白(諸如人類白蛋白或人類血清白蛋白)相關(例如經其塗佈)之mTOR抑制劑(諸如雷帕黴素)，其中組合物進一步包含醣，其中奈米粒子之平均直徑為約150 nm，其中組合

物中之白蛋白與mTOR抑制劑之重量比為不超過約9:1 (諸如約9:1或約8:1)。在一些實施例中，本文所描述之mTOR抑制劑奈米粒子組合物包含奈米粒子，該等奈米粒子包含與人類白蛋白(諸如人類血清白蛋白)相關(例如經其塗佈)之雷帕黴素，其中組合物進一步包含醣，其中奈米粒子之平均直徑為不超過約150 nm (例如約100 nm)，其中組合物中之白蛋白與雷帕黴素之重量比為約9:1或約8:1。在一些實施例中，奈米粒子之平均直徑為約10 nm至約150 nm。在一些實施例中，奈米粒子之平均直徑為約40 nm至約120 nm。在一些實施例中，奈米粒子之平均直徑為約100 nm-120 nm，例如約100 nm。

【0225】 在一些實施例中，本文所描述之mTOR抑制劑奈米粒子組合物包含奈米粒子，該等奈米粒子包含經白蛋白(諸如人類白蛋白或人類血清白蛋白)穩定之mTOR抑制劑(諸如雷帕黴素)，其中組合物進一步包含醣。在一些實施例中，本文所描述之mTOR抑制劑奈米粒子組合物包含奈米粒子，該等奈米粒子包含經白蛋白(諸如人類白蛋白或人類血清白蛋白)穩定之mTOR抑制劑(諸如雷帕黴素)，其中組合物進一步包含醣，其中奈米粒子之平均直徑為不超過約200 nm。在一些實施例中，本文所描述之mTOR抑制劑奈米粒子組合物包含奈米粒子，該等奈米粒子包含經白蛋白(諸如人類白蛋白或人類血清白蛋白)穩定之mTOR抑制劑(諸如雷帕黴素)，其中組合物進一步包含醣，其中奈米粒子之平均直徑為不超過約150 nm。在一些實施例中，本文所描述之mTOR抑制劑奈米粒子組合物包含奈米粒子，該等奈米粒子包含經白蛋白(諸如人類白蛋白或人類血清白蛋白)穩定之mTOR抑制劑(諸如雷帕黴素)，其中組合物進一步包含醣，其中奈米粒子之平均直徑為不超過約150 nm (例如約100 nm)。在一些實施例

中，本文所描述之mTOR抑制劑奈米粒子組合物包含奈米粒子，該等奈米粒子包含經人類白蛋白(諸如人類血清白蛋白)穩定之雷帕黴素，其中組合物進一步包含醣，其中奈米粒子之平均直徑為不超過約150 nm (例如約100 nm)。在一些實施例中，奈米粒子之平均直徑為約10 nm至約150 nm。在一些實施例中，奈米粒子之平均直徑為約40 nm至約120 nm。在一些實施例中，奈米粒子之平均直徑為約100 nm-120 nm，例如約100 nm。

【0226】 在一些實施例中，mTOR抑制劑奈米粒子組合物包含白蛋白結合型-雷帕黴素。在一些實施例中，mTOR抑制劑奈米粒子組合物為白蛋白結合型-雷帕黴素。白蛋白結合型-雷帕黴素為經人類白蛋白USP穩定之雷帕黴素調配物，其可分散於直接可注射生理溶液中。人類白蛋白與雷帕黴素之重量比為約3:1至約9:1，例如約8:1至約9:1。當分散於適合的水性介質(諸如0.9%氯化鈉注射液或5%右旋糖注射液)中時，白蛋白結合型-雷帕黴素形成雷帕黴素之穩定膠態懸浮液。膠態懸浮液中之奈米粒子之平均粒度為約100奈米。由於HSA可自由地溶於水中，白蛋白結合型-雷帕黴素可在介於稀(0.1 mg/ml雷帕黴素或其衍生物)至濃(例如，50 mg/ml雷帕黴素或其衍生物)，包括例如約2 mg/ml至約8 mg/ml，或約5 mg/ml範圍內之廣泛濃度範圍中復原。

【0227】 製備奈米粒子組合物之方法為此項技術中已知的。舉例而言，含有mTOR抑制劑(諸如利莫司藥物，例如雷帕黴素或其衍生物)及白蛋白(諸如人類血清白蛋白或人類白蛋白)之奈米粒子可在高剪切力條件(例如，音波處理、高壓均質化或其類似者)下製備。此等方法揭示於例如美國專利第5,916,596號、第6,506,405號、第6,749,868號、第6,537,579號、第7,820,788號及第8,911,786號，以及美國專利公開案第

2007/0082838號、第2006/0263434號及PCT申請案WO08/137148中。

【0228】 簡言之，將mTOR抑制劑(諸如利莫司藥物，例如雷帕黴素或其衍生物)溶解於有機溶劑中，且該溶液可添加至白蛋白溶液中。使混合物經受高壓均質化。有機溶劑可隨後藉由蒸發移除。所獲得之分散液可進一步凍乾。適合的有機溶劑包括例如酮、酯、醚、氯化溶劑及此項技術中已知的其他溶劑。舉例而言，有機溶劑可為二氯甲烷或三氯甲烷/乙醇(例如，比率為1:9、1:8、1:7、1:6、1:5、1:4、1:3、1:2、1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1或9:1)。

【0229】 在一些實施例中，組合物為乾燥(諸如凍乾)組合物，其可復原、再懸浮或復水以形成包含mTOR抑制劑及白蛋白之奈米粒子的大體上穩定的水性懸浮液。在一些實施例中，組合物為藉由復原或再懸浮乾燥組合物所獲得之液體(諸如水性)組合物。在一些實施例中，組合物為可經乾燥(諸如凍乾)之中間液體(諸如水性)組合物。

A. mTOR抑制劑

【0230】 在一些實施例中，本文所描述之方法包含投與mTOR抑制劑之奈米粒子組合物。本文所使用之「mTOR抑制劑」係指mTOR之抑制劑。mTOR為在磷脂醯肌醇3-激酶(PI3K)/Akt (蛋白激酶B)路徑下游之絲胺酸/蘇胺酸特異性蛋白激酶，且為細胞存活、增殖、應激及代謝之關鍵調節因子。mTOR路徑調節異常已發現於許多人類癌瘤中，且mTOR抑制對腫瘤進展產生重大抑制作用。

【0231】 哺乳動物雷帕黴素目標(mTOR) (亦稱為雷帕黴素之機制性目標或FK506結合蛋白12-雷帕黴素相關蛋白1 (FRAP1))為存在於兩種不同複合物，mTOR複合物1 (mTORC1)及mTOR複合物2 (mTORC2)中之非

典型絲胺酸/蘇胺酸蛋白激酶。mTORC1係由mTOR、mTOR之調節相關蛋白(Raptor)、哺乳動物致死性SEC13蛋白8 (MLST8)、PRAS40及DEPTOR構成(Kim等人 (2002). Cell 110: 163-75；Fang等人 (2001). Science 294 (5548): 1942-5)。mTORC1整合四種主要信號輸入：營養物(諸如胺基酸及磷脂酸)、生長因子(胰島素)、能量及應激(諸如低氧及DNA損傷)。胺基酸可用性經由涉及Rag及Ragulator (LAMTOR1-3)生長因子之路徑傳信至mTORC1且激素(例如胰島素)經由Akt傳信至mTORC1，Akt不活化*TSC2*以防止mTORC1之抑制。替代地，低ATP水平導致*TSC2*之AMPK依賴性活化及raptor之磷酸化以減少mTORC1信號傳導蛋白。

【0232】 活性mTORC1具有多種下游生物效應，包括經由下游目標(4E-BP1及p70 S6激酶)之磷酸化轉譯mRNA、自噬抑制(Atg13、ULK1)、核糖體生物合成及導致粒線體代謝或脂肪生成之轉錄的活化。因此，mTORC1活性在條件有利時促進細胞生長或在應激期間或在條件不利時促進分解代謝過程。

【0233】 mTORC2係由mTOR、mTOR之雷帕黴素不敏感性伴侶(RICTOR)、GβL及哺乳動物應激活化蛋白激酶相互作用蛋白1 (mSIN1)構成。相比於許多上游信號及細胞功能已經定義(參見上文)之mTORC1，關於mTORC2生物學已知的相對極少。mTORC2經由其對F-肌動蛋白應力纖維、椿蛋白(paxillin)、RhoA、Rac1、Cdc42及蛋白激酶Cα (PKCα)之刺激來調節細胞骨架組織。已觀測到阻斷mTORC2組分之基因表現影響肌動蛋白聚合且干擾細胞形態(Jacinto等人 (2004). *Nat. Cell Biol.* 6, 1122-1128；Sarbassov等人 (2004). *Curr. Biol.* 14, 1296-1302)。此表明，mTORC2藉由促進蛋白激酶Cα (PKCα)磷酸化、椿蛋白之磷酸化及其再定

位至病灶性黏連及RhoA及Rac1之GTP負載來控制肌動蛋白細胞骨架。尚未確定mTORC2調節此等過程之分子機制。

【0234】 在一些實施例中，mTOR抑制劑(諸如利莫司藥物，例如西羅莫司或其衍生物)為mTORC1之抑制劑。在一些實施例中，mTOR抑制劑(諸如利莫司藥物，例如西羅莫司或其衍生物)為mTORC2之抑制劑。在一些實施例中，mTOR抑制劑(諸如利莫司藥物，例如西羅莫司或其衍生物)為mTORC1及mTORC2兩者之抑制劑。

【0235】 在一些實施例中，mTOR抑制劑為利莫司藥物，其包括西羅莫司及其類似物。利莫司藥物之實例包括(但不限於)：坦羅莫司(CCI-779)、依維莫司(RAD001)、地磷莫司(ridaforolimus) (AP-23573)、德佛莫司(deforolimus) (MK-8669)、佐他莫司(zotarolimus) (ABT-578)、吡美莫司(pimecrolimus)及他克莫司(tacrolimus) (FK-506)。在一些實施例中，利莫司藥物係選自由以下組成之群：坦羅莫司(CCI-779)、依維莫司(RAD001)、地磷莫司(AP-23573)、德佛莫司(MK-8669)、佐他莫司(ABT-578)吡美莫司及他克莫司(FK-506)。在一些實施例中，mTOR抑制劑為mTOR激酶抑制劑，諸如CC-115或CC-223。

【0236】 在一些實施例中，mTOR抑制劑為西羅莫司。西羅莫司為巨環內酯抗生素，其與FKBP-12複合且藉由結合mTORC1抑制mTOR路徑。

【0237】 在一些實施例中，mTOR抑制劑係選自由以下組成之群：西羅莫司(雷帕黴素)、BEZ235 (NVP-BEZ235)、依維莫司(亦稱為RAD001、Zortress、Certican及Afinitor)、AZD8055、坦羅莫司(亦稱為CCI-779及 馱 瑞 塞 爾(Torisel))、CC-115、CC-223、PI-103、Ku-

0063794、INK 128、AZD2014、NVP-BGT226、PF-04691502、CH5132799、GDC-0980 (RG7422)、Torin 1、WAY-600、WYE-125132、WYE-687、GSK2126458、PF-05212384 (PKI-587)、PP-121、OSI-027、Palomid 529、PP242、XL765、GSK1059615、WYE-354及地磷莫司(亦稱為德佛莫司)。

【0238】BEZ235 (NVP-BEZ235)為咪唑并喹啉衍生物，其為mTORC1催化抑制劑(Roper J等人 PLoS One, 2011, 6(9), e25132)。依維莫司為西羅莫司之40-O-(2-羥乙基)衍生物且結合親環蛋白FKBP-12，且此複合物亦為mTORC1。AZD8055為抑制mTORC1 (p70S6K及4E-BP1)磷酸化之小分子。坦羅莫司為與FK506-結合蛋白形成複合物且當其存在於mTORC1複合物中時阻止mTOR活化之小分子。PI-103為抑制雷帕黴素敏感性(mTORC1)複合物之活化的小分子(Knight等人 (2006) Cell. 125: 733-47)。KU-0063794為以劑量依賴性及時間依賴性方式在Ser2448處抑制mTORC1之磷酸化的小分子。INK 128、AZD2014、NVP-BGT226、CH5132799、WYE-687，且各自為mTORC1之小分子抑制劑。PF-04691502抑制mTORC1活性。GDC-0980為一種抑制I類PI3激酶及TORC1之口服生物可用小分子。Torin 1為mTOR之強效小分子抑制劑。WAY-600為mTOR之強效、ATP競爭性及選擇性抑制劑。WYE-125132為mTORC1之ATP-競爭性小分子抑制劑。GSK2126458為mTORC1之抑制劑。PKI-587為PI3Kα、PI3Kγ及mTOR之強效雙重抑制劑。PP-121為PDGFR、Hck、mTOR、VEGFR2、Src及Abl之多目標抑制劑。OSI-027為分別具有22 nM and 65 nM之IC50的mTORC1及mTORC2之選擇性及強效雙重抑制劑。Palomid 529為mTORC1之小分子抑制劑，其對

ABCB1/ABCG2不具有親和力且具有良好腦滲透(Lin等人 (2013) Int J Cancer DOI: 10.1002/ijc. 28126 (電子版先於印刷版)。PP242為選擇性mTOR抑制劑。XL765為針對mTOR、p110α、p110β、p110γ及p110δ的mTOR/PI3k之雙重抑制劑。GSK1059615為PI3Kα、PI3Kβ、PI3Kδ、PI3Kγ及mTOR之新穎及雙重抑制劑。WYE-354抑制Hek293細胞(0.2 μM-5 μM)及HUVEC細胞(10 nM-1 μM)中之mTORC1。WYE-354為mTOR之強效、特異性及ATP競爭性抑制劑。德佛莫司(地磷莫司、AP23573、MK-8669)為選擇性mTOR抑制劑。

B. 載體蛋白

【0239】 在一些實施例中，組合物包含mTOR抑制劑及載體蛋白。術語「蛋白質」係指多肽，或任何長度(包括全長或片段)之胺基酸的聚合物，該等胺基酸可為直鏈或分支鏈的，包含經修飾之胺基酸，及/或間雜有非胺基酸。該術語亦涵蓋已天然地或藉由干預(例如雙硫鍵形成、糖基化、脂質化、乙醯化、磷酸化或任何其他操縱或修飾)修飾之胺基酸聚合物。此術語內亦包括例如含有胺基酸之一或多種類似物(包括例如非天然胺基酸等)，以及此項技術中已知之其他修飾的多肽。本文所描述之蛋白質可為天然存在的，亦即獲自或源自天然來源(諸如血液)，或合成的(諸如化學合成或藉由重組DNA技術合成)。適合的載體蛋白之實例包括通常發現於血液或血漿中之蛋白質，其包括(但不限於)：白蛋白、免疫球蛋白(包括IgA)、脂蛋白、脂蛋白元B、α-酸醣蛋白、β-2-巨球蛋白、甲狀球蛋白、轉鐵蛋白、纖維結合蛋白、因子VII、因子VIII、因子IX、因子X及其類似物。在一些實施例中，載體蛋白為非血液蛋白，諸如酪蛋白、α-乳白蛋白及β-乳球蛋白。載體蛋白可為天然來源的或以合成方式製備。

【0240】 在一些實施例中，載體蛋白為白蛋白。在一些實施例中，白蛋白為血清白蛋白。在一些實施例中，白蛋白為人類血清白蛋白。

C. 奈米組合物中之其他組分

【0241】 本文所描述之奈米粒子可存在於包括其他試劑、賦形劑或穩定劑之組合物中。舉例而言，為了藉由增加奈米粒子之負ξ電位而增加穩定性，可添加某些帶負電組分。此類帶負電組分包括(但不限於)：由甘膽酸、膽酸、鵝膽酸、牛膽酸、鵝去氧甘膽酸、牛磺鵝去氧膽酸、石膽酸、熊去氧膽酸、去氫膽酸及其他膽酸組成之膽酸的膽汁鹽；磷脂，包括基於卵磷脂(蛋黃)之磷脂，其包括以下磷脂醯膽鹼：棕櫚醯油醯基磷脂醯膽鹼、棕櫚醯亞油醯基磷脂醯膽鹼、硬脂醯亞油醯基磷脂醯膽鹼、硬脂醯油醯基磷脂醯膽鹼、硬脂醯花生醯基磷脂醯膽鹼及二棕櫚醯基磷脂醯膽鹼。其他磷脂包括L-α-二肉豆蔻醯基磷脂醯膽鹼(DMPC)、二油醯基磷脂醯膽鹼(DOPC)、二硬脂醯基磷脂醯膽鹼(DSPC)、氫化大豆磷脂醯膽鹼(HSPC)及其他相關化合物。帶負電界面活性劑或乳化劑亦適用作添加劑，例如膽固醇硫酸鈉及其類似物。

【0242】 在一些實施例中，組合物適合於向人類投與。在一些實施例中，組合物適合於向哺乳動物投與，諸如在獸醫學情形、家養寵物及農畜中。存在多種適合的mTOR抑制劑奈米粒子組合物之調配物(諸如西羅莫司/白蛋白奈米粒子組合物)(參見例如美國專利第5,916,596號及第6,096,331號)。以下調配物及方法僅為例示性的且決不為限制性的。適合於經口投與之調配物可由以下組成：(a)液體溶液，諸如溶解於稀釋劑，諸如水、鹽水或橙汁中之有效量之化合物；(b)膠囊、藥囊或錠劑，其各自含有預定量之活性成分，呈固體或顆粒形式；(c)於適當液體中之懸浮

液；以及(d)適合的乳液。錠劑形式可包括以下中之一或多者：乳糖、甘露醇、玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、微晶纖維素、阿拉伯膠、明膠、膠態二氧化矽、交聯羧甲基纖維素鈉、滑石、硬脂酸鎂、硬脂酸及其他賦形劑、著色劑、稀釋劑、緩衝劑、濕潤劑、防腐劑、調味劑及藥理學上相容的賦形劑。口含錠形式可包含於調味劑，通常蔗糖及阿拉伯膠或黃蓍中之活性成分，以及片劑，其在惰性基質(諸如明膠及甘油，或蔗糖及阿拉伯膠、乳液、凝膠及其類似物)中包含活性成分，該惰性基質除了含有活性成分以外，亦含有諸如此項技術中已知之此類賦形劑。

【0243】 適合的載劑、賦形劑及稀釋劑之實例包括(但不限於)：乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露醇、澱粉、阿拉伯膠、磷酸鈣、海藻酸鹽、黃蓍、明膠、矽酸鈣、微晶纖維素、聚乙烯吡咯啶酮、纖維素、水、生理鹽水溶液、糖漿、甲基纖維素、甲基羥基苯甲酸鹽及丙基羥基苯甲酸鹽、滑石、硬脂酸鎂及礦物油。調配物可額外包括潤滑劑、濕潤劑、乳化劑及懸浮劑、保藏劑、甜味劑或調味劑。

【0244】 適用於非經腸投與之調配物包括水性及非水性等張無菌注射溶液，其可含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑及使得調配物與預期接受者之血液相容之溶質，及可包括懸浮劑、增溶劑、增稠劑、穩定劑及防腐劑之水性及非水性無菌懸浮液。調配物可存在於單位劑量或多劑量密封容器(諸如安瓿及小瓶)中，且可在冷凍乾燥(凍乾)條件下儲存，僅需要在即將使用之前添加注射用無菌液體賦形劑，例如水。可自前述種類之無菌散劑、顆粒及錠劑製備即用型注射溶液及懸浮液。可注射調配物為較佳。

【0245】 在一些實施例中，組合物經調配以具有約4.5至約9.0之pH範圍，包括例如約5.0至約8.0、約6.5至約7.5及約6.5至約7.0中之任一者

之pH範圍。在一些實施例中，將組合物之pH調配至不低於約6，包括例如不低於約6.5、7或8中之任一者(諸如約8)。亦可藉由添加適合的張力改質劑，諸如甘油而使得組合物與血液等張。

D. 雷帕黴素之基於白蛋白之奈米粒子組合物

【0246】 本文所描述之方法尤其適合於更詳細地描述本文中之基於白蛋白之奈米粒子組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物包括(a)包括雷帕黴素及白蛋白之奈米粒子，及(b)包括雷帕黴素及白蛋白之非奈米粒子部分。奈米粒子之雷帕黴素及白蛋白在奈米粒子中彼此締合。舉例而言，奈米粒子可包括具有白蛋白之包衣，其包圍包含雷帕黴素之核。在組合物之非奈米粒子部分中，雷帕黴素及白蛋白可或可不彼此締合(亦即雷帕黴素可呈與白蛋白之可逆結合平衡)，但並不以形成奈米粒子之方式彼此締合。亦即，奈米粒子組合物可在組合物之奈米粒子部分中包括奈米結合之白蛋白及奈米粒子結合之雷帕黴素，且在組合物之非奈米粒子部分中包括非奈米粒子白蛋白及非奈米粒子雷帕黴素。如本文所使用，「在奈米粒子中」與「在奈米粒子部分中」同義地使用。奈米粒子之白蛋白可進一步可區別於組合物之非奈米粒子部分中之白蛋白；例如奈米粒子中之白蛋白之寡聚分佈可不同於組合物之非奈米粒子部分中之白蛋白之寡聚分佈。寡聚物分佈意謂與組合物中之全部白蛋白相比之各種白蛋白物種之百分比。白蛋白物種之類型包括白蛋白單體、二聚體、三聚體、寡聚物及聚合物。如本文所使用，「白蛋白單體」或「單體白蛋白」係指具有一個且僅一個白蛋白單元之白蛋白物種；「白蛋白二聚體」或「二聚白蛋白」係指具有兩個且僅兩個白蛋白單元之白蛋白物種；「白蛋白三聚體」或「三聚白蛋白」係指具有三個且僅三個白蛋白單元之白蛋白物種；「白蛋白聚合

物」係指具有比白蛋白單體及白蛋白二聚體更高分子量之白蛋白物種；「白蛋白寡聚物」或「寡聚白蛋白」係指與基於UV之尺寸排阻層析峰相關的低分子量聚合白蛋白物種，該峰在與白蛋白二聚體及較高分子量聚合白蛋白物種相關之峰之間觀測到。

【0247】 奈米粒子之白蛋白與奈米粒子之雷帕黴素締合，使得奈米粒子懸浮液具有高濃度之雷帕黴素，其使得組合物用作治療某些疾病(諸如癌症)之醫藥組合物。所製之造奈米粒子(其可例如使用本文所描述之方法製得)可經調配、過濾或以其他方式處理以獲得醫藥組合物，該醫藥組合物可適用於人類個體之醫療用途。

【0248】 一般而言，為了製備本文所描述之雷帕黴素醫藥組合物，將雷帕黴素溶解於有機溶劑中。適合的有機溶劑包括例如酮、酯、醚、氯化溶劑及此項技術中已知之其他溶劑。舉例而言，有機溶劑可為二氯甲烷/乙醇、三氯甲烷/乙醇或三氯甲烷/第三丁醇(例如以約1:9、1:8、1:7、1:6、1:5、1:4、1:3、1:2、1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1或9:1中之任一者之比率或以約3:7、5:7、4:6、5:5、6:5、8:5、9:5、9.5:5、5:3、7:3、6:4或9.5:0.5中之任一者之比率)之混合物。在一些實施例中，有機溶劑包含約10體積%與約50體積%之間的第三丁醇。在一些實施例中，有機溶劑包含約10體積%、15體積%、20體積%、25體積%、30體積%、35體積%、40體積%、45體積%或50體積%中之任一者的第三丁醇。在一些實施例中，有機溶劑包含約10體積%-15體積%、15體積%-20體積%、20體積%-25體積%、25體積%-30體積%、30體積%-35體積%、35體積%-40體積%、40體積%-45體積%或45體積%-50體積%或此類範圍之任何組合中之任一者的第三丁醇。在一些實施例中，有機溶劑包含約50

體積%與約90體積%之間的三氯甲烷。在一些實施例中，有機溶劑包含約50體積%、55體積%、60體積%、65體積%、70體積%、75體積%、80體積%、85體積%或90體積%中之任一者的三氯甲烷。在一些實施例中，有機溶劑包含約50體積%-55體積%、55體積%-60體積%、60體積%-65體積%、65體積%-70體積%、70體積%-75體積%、75體積%-80體積%、80體積%-85體積%或85體積%-90體積%或此類範圍之任何組合中之任一者的三氯甲烷。在一些實施例中，有機溶劑包含約10體積%與約50體積%之間的第三丁醇及約50體積%與約90體積%之間的三氯甲烷。在一些實施例中，有機溶劑包含體積比為約1:1至約1:9，諸如約1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1以及9:1中之任一者之三氯甲烷及第三丁醇。

【0249】將白蛋白(諸如重組白蛋白，例如本文所揭示之NOVOZYME™重組白蛋白或INTRIVIA™重組白蛋白)溶解於水性溶液(諸如水)中且與雷帕黴素溶液組合以形成粗乳液。使混合物經受高壓均質化(例如，使用Avestin、APV Gaulin、MICROFLUIDIZER™ (諸如來自Microfluidics之MICROFLUIDIZER™ Processor M-110EH)、Stansted或Ultra Turrax均質機)。乳液可循環通過高壓均質機約2至約100個循環，諸如約5至約50個循環或約6至約20個循環(例如，約6、8、10、12、14、16、18或20個循環中之任一者)。有機溶劑可隨後藉由使用出於此目的已知之適合的設備進行蒸發而移除，適合的設備包括(但不限於)：旋轉式蒸發器、降膜式蒸發器、刮膜式蒸發器、噴霧乾燥器及可以分批模式或以連續操作來操作之類似設備。在一些實施例中，蒸發器為刮膜式蒸發器。溶劑可在減壓下(諸如在約25 mm Hg、30 mm Hg、40 mm Hg、50 mm Hg、100 mm Hg、200 mm Hg或300 mm Hg中之任一者下)移除。用於在減壓

下移除溶劑之時間的量可基於調配物之體積而調整。舉例而言，對於以300 mL規模產生之調配物，溶劑可在約1 mm Hg至約300 mm Hg (例如，約5 mm Hg-100 mm Hg、10 mm Hg-50 mm Hg、20 mm Hg-40 mm Hg或25 mm Hg中之任一者)下持續約5分鐘至約60分鐘(例如，約7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、18、20、25或30分鐘中之任一者)進行移除。所獲得之分散液可進一步凍乾。

【0250】本文所描述之奈米粒子組合物(此類醫藥組合物)可具有以下中之任何一或多者(以任何組合形式)之獨特特徵：(1)與奈米粒子相關(諸如於奈米粒子中)之白蛋白之寡聚狀態，諸如與奈米粒子相關(諸如於奈米粒子中)之白蛋白之白蛋白單體、二聚體及/或聚合物(或三聚體)的百分比；(2)與組合物之非奈米粒子部分相關(諸如於組合物之非奈米粒子部分中)之白蛋白之寡聚狀態，諸如與組合物之非奈米粒子部分相關(諸如於組合物之非奈米粒子部分中)之白蛋白之白蛋白單體、二聚體及/或聚合物(或三聚體)的百分比；(3)組合物中之全部白蛋白之寡聚狀態，諸如組合物中之全部白蛋白之白蛋白單體、二聚體及/或聚合物(或三聚體)的百分比；(4)奈米粒子之粒度分佈，諸如平均粒度、多分散性指數及/或大小分佈；(5)奈米粒子(即白蛋白)之比例(例如，重量百分比)及/或奈米粒子(即雷帕黴素)之比例(例如，重量百分比)；(6)奈米粒子中之白蛋白與雷帕黴素之重量比；(7)組合物之非奈米粒子部分中之白蛋白與雷帕黴素之重量比；(8)組合物中之全部白蛋白與全部雷帕黴素之重量比；(9)與組合物中之全部雷帕黴素相比，於奈米粒子(或組合物之非奈米粒子部分)中之雷帕黴素之比例(例如，重量百分比)；(10)與組合物中之全部白蛋白相比，於非奈米粒子部分(或於奈米粒子中)中之白蛋白之比例(例如，重量百分比)；

(11)組合物中之白蛋白之濃度；(12)於組合物之非奈米粒子部分中之白蛋白之濃度；(13)與奈米粒子相關(諸如於奈米粒子中)之組合物中之白蛋白的濃度；(14)組合物中之雷帕黴素之濃度；(15)於組合物之非奈米粒子部分中之雷帕黴素的濃度；(16)與奈米粒子相關(諸如於奈米粒子中)之組合物中之雷帕黴素的濃度；(17)組合物之重量莫耳滲透濃度；(18)組合物之黏度；(19)組合物之pH；(20)組合物中之奈米粒子之穩定性；(21)組合物中之殘餘溶劑之量；(22)組合物中之奈米粒子之ξ電位；(23)於奈米粒子中之雷帕黴素之結晶狀態；(24)奈米粒子之粒子形態，諸如球形形狀，包衣之厚度及/或表面與體積比率；(25)與塞科-雷帕黴素與雷帕黴素之總和相比，按重量計，於奈米粒子中之塞科-雷帕黴素之重量百分比；(26)組合物中之白蛋白穩定劑(諸如辛酸鈉及/或N-乙醯基色胺酸酯)之存在、百分比或濃度；(27)過濾之後雷帕黴素之回收；(28)奈米粒子之活體外釋放動力學；(29)組合物中之全部雷帕黴素之比例，該雷帕黴素於組合物之非奈米粒子部分中且未結合至白蛋白；及/或(30)與塞科-雷帕黴素與雷帕黴素之總和相比，按重量計組合物中之塞科-雷帕黴素之重量百分比。在一些實施例中，奈米粒子、非奈米粒子部分或全部組合物之寡聚狀態(諸如白蛋白單體、二聚體或聚合物(或三聚體)之百分比)係藉由使用耦接至多角度光散射(MALS)偵測器之鹽水移動相的尺寸排阻層析評估。

【0251】 本文所描述之奈米粒子組合物(此類醫藥組合物)可具有以下中之任何一或多者(以任何組合形式)之獨特特徵：(1)與奈米粒子相關(諸如於奈米粒子中)之白蛋白之寡聚狀態，諸如與奈米粒子相關(諸如於奈米粒子中)之白蛋白之白蛋白單體、二聚體及/或聚合物(除寡聚物以外)的百分比；(2)與組合物之非奈米粒子部分相關(諸如於組合物之非奈米粒

子部分中)之白蛋白之寡聚狀態，諸如與組合物之非奈米粒子部分相關(諸如於組合物之非奈米粒子部分中)之白蛋白之白蛋白單體、二聚體及/或聚合物(除寡聚物以外)的百分比；(3)組合物中之全部白蛋白之寡聚狀態，諸如組合物中之全部白蛋白之白蛋白單體、二聚體、寡聚物及/或聚合物(除寡聚物以外)的百分比；(4)奈米粒子之粒度分佈，諸如平均粒度、多分散性指數及/或大小分佈；(5)奈米粒子(即白蛋白)之比例(例如，重量百分比)及/或奈米粒子(即雷帕黴素)之比例(例如，重量百分比)；(6)奈米粒子中之白蛋白與雷帕黴素之重量比；(7)組合物之非奈米粒子部分中之白蛋白與雷帕黴素之重量比；(8)組合物中之全部白蛋白與全部雷帕黴素之重量比； (8)組合物中之全部白蛋白與全部雷帕黴素之重量比；(9)與組合物中之全部雷帕黴素相比，奈米粒子(或組合物之非奈米粒子部分)中之雷帕黴素之比例(例如，重量百分比)；(10)與組合物中之全部白蛋白相比，非奈米粒子部分(或於奈米粒子中)中之白蛋白之比例(例如，重量百分比)；(11)組合物中之白蛋白之濃度；(12)組合物之非奈米粒子部分中之白蛋白之濃度；(13)與奈米粒子相關(諸如於奈米粒子中)之組合物中之白蛋白的濃度；(14)組合物中之雷帕黴素之濃度；(15)組合物之非奈米粒子部分中之雷帕黴素的濃度；(16)與奈米粒子相關(諸如於奈米粒子中)之組合物中之雷帕黴素的濃度；(17)組合物之重量莫耳滲透濃度；(18)組合物之黏度；(190)組合物之pH；(20)組合物中之奈米粒子之穩定性；(21)組合物中之殘餘溶劑之量；(22)組合物中之奈米粒子之ξ電位；(23)奈米粒子中之雷帕黴素之結晶狀態；(24)奈米粒子之粒子形態，諸如球形形狀，包衣之厚度及/或表面與體積比率；(25)與塞科-雷帕黴素與雷帕黴素之總和相比，按重量計，於奈米粒子中之塞科-雷帕黴素之重量百分比；(26)組合物中之白蛋白穩定劑(諸如辛酸鈉及/或N-乙醯基色胺

酸酯)之存在、百分比或濃度；(27)過濾之後雷帕黴素之回收；(28)奈米粒子之活體外釋放動力學；(29)組合物中之全部雷帕黴素之比例，該雷帕黴素於組合物之非奈米粒子部分中且未結合至白蛋白；及/或(30)與塞科-雷帕黴素與雷帕黴素之總和相比，按重量計，組合物中之塞科-雷帕黴素之重量百分比。如本文所使用，「白蛋白寡聚物」或「寡聚白蛋白」係指與基於UV吸光度之尺寸排阻層析峰相關之較低分子量聚合白蛋白物種，該峰在與白蛋白二聚體及較高分子量聚合白蛋白物質相關之峰之間觀測到。在一些實施例中，奈米粒子、非奈米粒子部分或全部組合物之寡聚狀態(諸如白蛋白單體、二聚體、寡聚物或聚合物(除寡聚物以外)之百分比)係藉由尺寸排阻層析評估，該尺寸排阻層析使用耦接至UV偵測器之含有水性部分及可混溶有機部分(諸如含有7.5%甲醇之水性緩衝液)之移動相。在一些實施例中，於呈單體、二聚、寡聚或聚合白蛋白(除寡聚白蛋白以外)形式之奈米粒子部分中之白蛋白之百分比係藉由將奈米粒子與非奈米粒子部分分離、溶解奈米粒子及對經溶解之奈米粒子進行尺寸排阻層析來測定。在一些實施例中，尺寸排阻層析使用耦接至UV偵測器之含有水性部分及可混溶有機部分(諸如含有7.5%甲醇之水性緩衝液)之移動相。

【0252】 在一些實施例中，奈米粒子組合物具有以下獨特特徵中之一或多者：(1)組合物中約80%至約95% (或如本發明進一步所提供)之全部白蛋白呈單體白蛋白形式；(2)組合物中約4%至約15% (或如本發明所提供)之全部白蛋白呈二聚白蛋白形式；(3)組合物中約0.5%至約5% (或如本文進一步所提供)之全部白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式；(4)組合物中之全部白蛋白與全部雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1 (或如本文進一步所提供)；(5)組合物中約90%或更多(或如本文進一步所提供)之全

部雷帕黴素在奈米粒子中；(6)組合物中約90%或更多(或如本文進一步所提供)之全部白蛋白在奈米粒子之非奈米粒子部分中；(7)組合物包含濃度低於約10 μg/mL或低於約10 ppm (或如本文進一步所提供)之第三丁醇；(8)組合物包含濃度低於約5 μg/mL或低於約5 ppm (或如本文進一步所提供)之三氯甲烷；(9)組合物包含白蛋白穩定劑(諸如辛酸鈉及/或N-乙醯基色胺酸酯)；(10)在用0.2微米過濾器過濾組合物之後，組合物中至少約80%或更多(或如本文進一步所提供)之雷帕黴素可回收；(11)組合物穩定至少24小時；及/或(12)組合物中低於約5%之全部雷帕黴素在組合物之非奈米粒子部分中且未結合至組合物之非奈米粒子部分中之白蛋白。在一些實施例中，奈米粒子組合物可為奈米粒子懸浮液，且奈米粒子組合物可具有以下獨特特徵(除前述獨特特徵中之任一者以外或替代前述獨特特徵中之任一者)中之一或多者：(1)組合物中之白蛋白之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/ml (或如本文進一步所提供)；(2)組合物中之雷帕黴素之濃度為約1 mg/mL至約15 mg/mL (或如本文進一步所提供，諸如約1 mg/mL至約7 mg/mL)；(3)組合物之重量莫耳滲透濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg (或如本文另外所提供)；(4)組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP (或如本文另外所提供)；及/或(5)組合物之pH為約6.0至約7.5 (或如本文另外所提供)。

【0253】 在一些實施例中，組合物之奈米粒子具有以下獨特特徵中之一或多者：(1)奈米粒子中約70%至約85% (或如本文另外所提供)之白蛋白呈白蛋白單體形式；(2)奈米粒子中約9%至約20% (或如本文另外所提供)之白蛋白呈白蛋白二聚體形式；(3)奈米粒子中約5%至約15% (或如本文另外所提供)之白蛋白呈白蛋白聚合物(或白蛋白三聚體)形式；(4)奈米

粒子之體積加權平均粒度及/或Z-平均粒度為約200 nm或更小(或如本文另外所提供，諸如在50 nm與約200 nm之間)；(5)奈米粒子之多分散性指數低於約0.2 (或如本文另外所提供，諸如在約0.03與約0.2之間)；(6)粒度分佈((Dv95-Dv5)/Dv50)之跨度為約0.8至約1.2 (或如本文另外所提供)；(7)奈米粒子為約25重量%至約45重量%白蛋白(或如本文另外所提供)；(8)奈米粒子為約55重量%至約75重量%雷帕黴素(或如本文另外所提供)；(9)奈米粒子中之白蛋白與雷帕黴素之重量比為約1:1至約1:4 (或如本文另外所提供)；(10)組合物中之奈米粒子之ξ電位為約-25 mV至約-50 mV (或如本文另外所提供)；(11)奈米粒子具有非晶形形態；(12)奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形形態；(13)奈米粒子中之雷帕黴素之乙烯基鏈與奈米粒子中之白蛋白相互作用；(14)組合物中之奈米粒子之至少一部分(諸如至少20%，或如本文另外所提供)為非球形的；(15)與塞科-雷帕黴素與雷帕黴素之總和相比，按重量計，奈米粒子包含低於約2.5%塞科-雷帕黴素(或如本文另外所提供，諸如在約0.2%與約2.5%之間)；及/或(16)與塞科-雷帕黴素與雷帕黴素之總和相比，按重量計，組合物包含低於3%塞科-雷帕黴素(或如本文另外所提供，諸如在約0.2%與約2.5%之間)。在一些實施例中，奈米粒子組合物可為奈米粒子懸浮液，且在一些實施例中，奈米粒子懸浮液中之白蛋白在奈米粒子中之濃度為約1.8 mg/mL至約3 mg/mL (或如本文另外所提供)。

【0254】 在一些實施例中，組合物之奈米粒子具有以下獨特特徵中之一或多者：(1)奈米粒子中約25%至約50% (或如本文另外所提供)之白蛋白呈白蛋白單體形式；(2)奈米粒子中約5%至約16% (或如本文另外所提供)之白蛋白呈白蛋白二聚體形式；(3)奈米粒子中約1%至約4.5% (或如本

文另外所提供)之白蛋白呈白蛋白寡聚物形式；(4)奈米粒子中約42%至約60% (或如本文另外所提供)之白蛋白呈白蛋白聚合物(除寡聚物以外)形式；(5)奈米粒子之體積加權平均粒度及/或Z-平均粒度為約200 nm或更小(或如本文另外所提供，諸如在約50 nm與約200 nm之間)；(6)奈米粒子之多分散性指數低於約0.2 (或如本文另外所提供，諸如在約0.03與約0.2之間)；(7)粒度分佈((Dv95-Dv5)/Dv50)之跨度為約0.8至約1.2 (或如本文另外所提供)；(8)奈米粒子為約25重量%至約45重量%白蛋白(或如本文另外所提供)；(9)奈米粒子為約55重量%至約75重量%雷帕黴素(或如本文另外所提供)；(10)奈米粒子中之白蛋白與雷帕黴素之重量比為約1:1至約1:4(或如本文另外所提供)；(11)組合物中之奈米粒子之ξ電位為約-25 mV至約-50 mV (或如本文另外所提供)；(12)奈米粒子具有非晶形形態；(13)奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形形態；(14)奈米粒子中之雷帕黴素之乙烯基鏈與奈米粒子中之白蛋白相互作用；(15)組合物中之奈米粒子之至少一部分(諸如至少20%，或如本文另外所提供)為非球形的；(16)與塞科-雷帕黴素與雷帕黴素之總和相比，按重量計，奈米粒子包含低於約2.5%塞科-雷帕黴素(或如本文另外所提供，諸如在約0.2%與約2.5%之間)；及/或(17)與塞科-雷帕黴素與雷帕黴素之總和相比，按重量計，組合物包含低於約3%塞科-雷帕黴素(或如本文另外所提供，諸如在約0.2%與約3%之間)在一些實施例中，奈米粒子組合物可為奈米粒子懸浮液，且在一些實施例中，奈米粒子懸浮液中之白蛋白在奈米粒子中之濃度為約1.8 mg/mL至約3 mg/mL (或如本文另外所提供)。

【0255】 在一些實施例中，組合物之非奈米粒子部分具有以下獨特特徵中之一或多者：(1)組合物之非奈米粒子部分中約80%至約95% (或如

本文另外所提供)之白蛋白呈白蛋白單體形式；(2)組合物之非奈米粒子部分中約5%至約14% (或如本文另外所提供)之白蛋白呈白蛋白二聚體形式；及/或(3)組合物之非奈米粒子部分中約1%至約5%(或如本文另外所提供)之白蛋白呈白蛋白聚合物(或白蛋白三聚體)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物可為奈米粒子懸浮液，且奈米粒子懸浮液之非奈米粒子部分可具有以下獨特特徵(除前述獨特特徵中之任一者以外或替代前述獨特特徵中之任一者)中之一或多者：(1)組合物之非奈米粒子部分中之白蛋白之濃度在約30 mg/mL與約100 mg/mL之間(或如本文另外所提供)；及/或(2)非奈米粒子部分中之雷帕黴素之濃度為約20 μg/mL至約55 μg/mL (或如本文另外所提供)。

【0256】 在一些實施例中，組合物之非奈米粒子部分具有以下獨特特徵中之一或多者：(1)組合物之非奈米粒子部分中約80%至約95% (或如本文另外所提供)之白蛋白呈白蛋白單體形式；(2)組合物之非奈米粒子部分中約5%至約16% (或如本文另外所提供)之白蛋白呈白蛋白二聚體形式；(3)組合物之非奈米粒子部分中約0.5%至約4% (或如本文另外所提供)之白蛋白呈白蛋白寡聚物形式；及/或(4)組合物之非奈米粒子部分中約0.5%至約3%(或如本文另外所提供)之白蛋白呈白蛋白聚合物(除寡聚物以外)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物可為奈米粒子懸浮液，且奈米粒子懸浮液之非奈米粒子部分可具有以下獨特特徵(除前述獨特特徵中之任一者以外或替代前述獨特特徵中之任一者)中之一或多者：(1)組合物之非奈米粒子部分中之白蛋白之濃度在約30 mg/mL與約100 mg/mL之間(或如本文另外所提供)；及/或(2)非奈米粒子部分中之雷帕黴素之濃度為約20 μg/mL至約55 μg/mL (或如本文另外所提供)。

【0257】 本文所描述之組合物(諸如醫藥組合物)可呈液體(例如呈奈米粒子懸浮液形式)或粉末形式。舉例而言，在一些實施例中，組合物為液體奈米粒子懸浮液(例如在凍乾之前)。在一些實施例中，組合物為復原懸浮液(例如在諸如鹽水溶液之水溶液中)。在一些實施例中，組合物經乾燥，諸如凍乾。在一些實施例中，組合物為無菌的。在一些實施例中，組合物含於密封容器中，諸如密封小瓶(例如玻璃瓶)或密封袋。

【0258】 在一些實施例中，奈米粒子組合物包含(a)包含雷帕黴素及白蛋白(諸如人類白蛋白)之奈米粒子及(b)包含白蛋白(諸如人類白蛋白)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約0.5%至約5%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約4%至約14%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約80%至約95%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈單體白蛋白形式。在一些實施例中，組合物中之白蛋白與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中約90%或更多之白蛋白在非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中約90%或更多之雷帕黴素在奈米粒子中。在一些實施例中，在非奈米粒子部分中之奈米粒子組合物中之白蛋白之濃度或奈米粒子組合物中之全部白蛋白之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物之重量莫耳滲透濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形形態。在一些實施例中，

奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為乾燥組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物含於密封容器中，諸如密封小瓶或密封袋。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含小於10 μg/mL之第三丁醇及/或包含小於5 μg/mL之三氯甲烷。

【0259】 在一些實施例中，奈米粒子組合物包含(a)包含含有白蛋白(諸如人類白蛋白)之包衣及包含雷帕黴素之核的奈米粒子，及(b)包含白蛋白(諸如人類白蛋白)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約0.5%至約5%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約4%至約14%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約80%至約95%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈單體白蛋白形式。在一些實施例中，組合物中之白蛋白與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中約90%或更多之白蛋白在非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中約90%或更多之雷帕黴素在奈米粒子中。在一些實施例中，在非奈米粒子部分中之奈米粒子組合物中之白蛋白之濃度或奈米粒子組合物中之全部白蛋白之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物之重量莫耳滲透濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例

中，奈米粒子組合物為乾燥組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物含於密封容器中，諸如密封小瓶或密封袋。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含小於10 μg/mL之第三丁醇及/或包含小於5 μg/mL之三氯甲烷。

【0260】 在一些實施例中，奈米粒子組合物包含(a)包含雷帕黴素及白蛋白(諸如人類白蛋白)之奈米粒子，其中奈米粒子中約70%至約85%之白蛋白呈單體白蛋白形式；及(b)包含白蛋白(諸如人類白蛋白)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約0.5%至約5%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約4%至約14%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約80%至約95%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈單體白蛋白形式。在一些實施例中，組合物中之白蛋白與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中約90%或更多之白蛋白在非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中約90%或更多之雷帕黴素在奈米粒子中。在一些實施例中，在非奈米粒子部分中之奈米粒子組合物中之白蛋白之濃度或奈米粒子組合物中之全部白蛋白之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物之重量莫耳滲透濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為乾燥組合

物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物含於密封容器中，諸如密封小瓶或密封袋。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含小於10 μg/mL之第三丁醇及/或包含小於5 μg/mL之三氯甲烷。

【0261】 在一些實施例中，奈米粒子組合物包含(a)包含雷帕黴素及白蛋白(諸如人類白蛋白)之奈米粒子，其中奈米粒子中約25%至約50%之白蛋白呈單體白蛋白形式；及(b)包含白蛋白(諸如人類白蛋白)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約0.3%至約4%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈寡聚白蛋白形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約0.5%至約7%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈聚合白蛋白(除寡聚白蛋白以外)形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約4%至約15%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約80%至約95%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈單體白蛋白形式。在一些實施例中，使用尺寸排阻層析測定白蛋白單體、二聚體、寡聚物、聚合物(除寡聚物以外)之百分比，該尺寸排阻層析使用耦接至UV偵測器之含有水性部分及可混溶部分(諸如含有7.5%甲醇之水性緩衝液)之移動相。在一些實施例中，組合物中之白蛋白與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中約90%或更多之白蛋白在非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中約90%或更多之雷帕黴素在奈米粒子中。在一些實施例中，在非奈米粒子部分中之奈米粒子組合物中之白蛋白之濃度或奈米粒子組合物中之全部白蛋白之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物之重量莫耳滲透濃度為約300 mOsm/kg

至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為乾燥組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物含於密封容器中，諸如密封小瓶或密封袋。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含小於10 μg/mL之第三丁醇及/或包含小於5 μg/mL之三氯甲烷。

【0262】 在一些實施例中，奈米粒子組合物包含(a)包含含有白蛋白(諸如人類白蛋白)之包衣及包含雷帕黴素之核的奈米粒子，其中奈米粒子中約70%至約85%之白蛋白呈單體白蛋白形式；及(b)包含白蛋白(諸如人類白蛋白)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約0.5%至約5%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約4%至約14%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約80%至約95%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈單體白蛋白形式。在一些實施例中，組合物中之白蛋白與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中約90%或更多之白蛋白在非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中約90%或更多之雷帕黴素在奈米粒子中。在一些實施例中，在非奈米粒子部分中之奈米粒子組合物中之白蛋白之濃度或奈米粒子組合物中之全部白蛋白之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物

之重量莫耳滲透濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為乾燥組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物含於密封容器中，諸如密封小瓶或密封袋。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含小於10 μg/mL之第三丁醇及/或包含小於5 μg/mL之三氯甲烷。

【0263】 在一些實施例中，奈米粒子組合物包含(a)包含雷帕黴素及白蛋白(諸如人類白蛋白)之奈米粒子，其中奈米粒子中約5%至約15%之白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式；及(b)包含白蛋白(諸如人類白蛋白)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含小於10 μg/mL之第三丁醇及/或包含小於5 μg/mL之三氯甲烷。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約0.5%至約5%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約4%至約14%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約80%至約95%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈單體白蛋白形式。在一些實施例中，組合物中之白蛋白與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中約90%或更多之白蛋白在非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中約90%或更多之雷帕黴素在奈米粒子中。在一些實施例中，在非奈米粒子部分中之奈米粒子組合物中之白蛋白之濃度或

奈米粒子組合物中之全部白蛋白之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物之重量莫耳滲透濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為乾燥組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物含於密封容器中，諸如密封小瓶或密封袋。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含小於10 μg/mL之第三丁醇及/或包含小於5 μg/mL之三氯甲烷。

【0264】 在一些實施例中，奈米粒子組合物包含(a)包含雷帕黴素及白蛋白(諸如人類白蛋白)之奈米粒子，其中奈米粒子中約25%至約50%之白蛋白呈聚合白蛋白(除寡聚白蛋白以外)形式；及(b)包含白蛋白(諸如人類白蛋白)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含小於10 μg/mL之第三丁醇及/或包含小於5 μg/mL之三氯甲烷。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約0.5%至約7%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈聚合白蛋白(除寡聚白蛋白以外)形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約4%至約15%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約0.3%至約4%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈寡聚白蛋白形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約80%至約95%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈單體白蛋白形式。在一些實施例中，組合物

中之白蛋白與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中約90%或更多之白蛋白在非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中約90%或更多之雷帕黴素在奈米粒子中。在一些實施例中，在非奈米粒子部分中之奈米粒子組合物中之白蛋白之濃度或奈米粒子組合物中之全部白蛋白之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物之重量莫耳滲透濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為乾燥組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物含於密封容器中，諸如密封小瓶或密封袋。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含小於10 μg/mL之第三丁醇及/或包含小於5 μg/mL之三氯甲烷。

【0265】 在一些實施例中，奈米粒子組合物包含(a)包含含有白蛋白(諸如人類白蛋白)之包衣及包含雷帕黴素之核的奈米粒子，其中奈米粒子中約5%至約15%之白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式；及(b)包含白蛋白(諸如人類白蛋白)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約0.5%至約5%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約4%至約14%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約80%至約95%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈單體白蛋白形式。在一些實施例

中，組合物中之白蛋白與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中約90%或更多之白蛋白在非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中約90%或更多之雷帕黴素在奈米粒子中。在一些實施例中，在非奈米粒子部分中之奈米粒子組合物中之白蛋白之濃度或奈米粒子組合物中之全部白蛋白之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物之重量莫耳滲透濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為乾燥組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物含於密封容器中，諸如密封小瓶或密封袋。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含小於10 μg/mL之第三丁醇及/或包含小於5 μg/mL之三氯甲烷。

【0266】 在一些實施例中，奈米粒子組合物包含(a)包含雷帕黴素及白蛋白(諸如人類白蛋白)之奈米粒子，其中奈米粒子中約9%至約20%之白蛋白呈二聚白蛋白形式；及(b)包含白蛋白(諸如人類白蛋白)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含小於10 μg/mL之第三丁醇及/或包含小於5 μg/mL之三氯甲烷。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約0.5%至約5%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約4%至約14%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈二聚白蛋白形

式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約80%至約95%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈單體白蛋白形式。在一些實施例中，組合物中之白蛋白與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中約90%或更多之白蛋白在非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中約90%或更多之雷帕黴素在奈米粒子中。在一些實施例中，在非奈米粒子部分中之奈米粒子組合物中之白蛋白之濃度或奈米粒子組合物中之全部白蛋白之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物之重量莫耳滲透濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為乾燥組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物含於密封容器中，諸如密封小瓶或密封袋。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含小於10 μg/mL之第三丁醇及/或包含小於5 μg/mL之三氯甲烷。

【0267】 在一些實施例中，奈米粒子組合物包含(a)包含雷帕黴素及白蛋白(諸如人類白蛋白)之奈米粒子，其中奈米粒子中約5%至約16%之白蛋白呈二聚白蛋白形式；及(b)包含白蛋白(諸如人類白蛋白)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含小於10 μg/mL之第三丁醇及/或包含小於5 μg/mL之三氯甲烷。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約0.5%至約7%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈聚合白蛋白(除寡聚白蛋白以外)形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分

中約0.3%至約4%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈寡聚白蛋白形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約4%至約15%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約80%至約95%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈單體白蛋白形式。在一些實施例中，組合物中之白蛋白與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中約90%或更多之白蛋白在非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中約90%或更多之雷帕黴素在奈米粒子中。在一些實施例中，在非奈米粒子部分中之奈米粒子組合物中之白蛋白之濃度或奈米粒子組合物中之全部白蛋白之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物之重量莫耳滲透濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為乾燥組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物含於密封容器中，諸如密封小瓶或密封袋。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含小於10 μg/mL之第三丁醇及/或包含小於5 μg/mL之三氯甲烷。

【0268】 在一些實施例中，奈米粒子組合物包含(a)包含含有白蛋白(諸如人類白蛋白)之包衣及包含雷帕黴素之核的奈米粒子，其中奈米粒子中約9%至約20%之白蛋白呈二聚白蛋白形式；及(b) 包含白蛋白(諸如人類白蛋白)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，非奈米粒子

部分中約0.5%至約5%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約4%至約14%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約80%至約95%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈單體白蛋白形式。在一些實施例中，組合物中之白蛋白與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中約90%或更多之白蛋白在非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中約90%或更多之雷帕黴素在奈米粒子中。在一些實施例中，在非奈米粒子部分中之奈米粒子組合物中之白蛋白之濃度或奈米粒子組合物中之全部白蛋白之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物之重量莫耳滲透濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為乾燥組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物含於密封容器中，諸如密封小瓶或密封袋。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含小於10 μg/mL之第三丁醇及/或包含小於5 μg/mL之三氯甲烷。

【0269】在一些實施例中，奈米粒子組合物包含(a)包含雷帕黴素及白蛋白(諸如人類白蛋白)之奈米粒子，其中奈米粒子中約70%至約85%之白蛋白呈單體白蛋白形式，奈米粒子中約9%至約20%之白蛋白呈二聚白蛋白形式，以及奈米粒子中約5%至約15%之白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚

白蛋白)形式；及(b)包含白蛋白(諸如人類白蛋白)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約0.5%至約5%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約4%至約14%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約80%至約95%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈單體白蛋白形式。在一些實施例中，組合物中之白蛋白與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中約90%或更多之白蛋白在非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中約90%或更多之雷帕黴素在奈米粒子中。在一些實施例中，在非奈米粒子部分中之奈米粒子組合物中之白蛋白之濃度或奈米粒子組合物中之全部白蛋白之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物之重量莫耳滲透濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為乾燥組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物含於密封容器中，諸如密封小瓶或密封袋。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含小於10 μg/mL之第三丁醇及/或包含小於5 μg/mL之三氯甲烷。

【0270】 在一些實施例中，奈米粒子組合物包含(a)包含雷帕黴素及白蛋白(諸如人類白蛋白)之奈米粒子，其中奈米粒子中約25%至約50%之

白蛋白呈單體白蛋白形式，奈米粒子中約1%至約4.5%之白蛋白呈寡聚白蛋白形式，奈米粒子中約5%至約16%之白蛋白呈二聚白蛋白形式，以及奈米粒子中約25%至約50%之白蛋白呈聚合白蛋白(除寡聚白蛋白以外)形式；及(b)包含白蛋白(諸如人類白蛋白)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約0.5%至約7%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈聚合白蛋白(除寡聚白蛋白以外)形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約0.3%至約4%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈寡聚白蛋白形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約4%至約15%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約80%至約95%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈單體白蛋白形式。在一些實施例中，組合物中之白蛋白與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中約90%或更多之白蛋白在非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中約90%或更多之雷帕黴素在奈米粒子中。在一些實施例中，在非奈米粒子部分中之奈米粒子組合物中之白蛋白之濃度或奈米粒子組合物中之全部白蛋白之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物之重量莫耳滲透濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為乾燥組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物含於密封容器中，

諸如密封小瓶或密封袋。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含小於10 μg/mL之第三丁醇及/或包含小於5 μg/mL之三氯甲烷。

【0271】 在一些實施例中，奈米粒子組合物包含(a)包含含有白蛋白(諸如人類白蛋白)之包衣及包含雷帕黴素之核的奈米粒子，其中奈米粒子中約70%至約85%之白蛋白呈單體白蛋白形式，奈米粒子中約9%至約20%之白蛋白呈二聚白蛋白形式，以及奈米粒子中約5%至約15%之白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式；及(b)包含白蛋白(諸如人類白蛋白)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約0.5%至約5%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約4%至約14%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約80%至約95%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈單體白蛋白形式。在一些實施例中，組合物中之白蛋白與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中約90%或更多之白蛋白在非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中約90%或更多之雷帕黴素在奈米粒子中。在一些實施例中，在非奈米粒子部分中之奈米粒子組合物中之白蛋白之濃度或奈米粒子組合物中之全部白蛋白之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物之重量莫耳滲透濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為

乾燥組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物含於密封容器中，諸如密封小瓶或密封袋。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含小於10 μg/mL之第三丁醇及/或包含小於5 μg/mL之三氯甲烷。

【0272】 在一些實施例中，奈米粒子組合物包含(a) Z-平均粒度為約200 nm或更小(諸如約50 nm至約200 nm)之奈米粒子，該等奈米粒子包含雷帕黴素及白蛋白(諸如人類白蛋白)，其中奈米粒子中約70%至約85%之白蛋白呈單體白蛋白形式，奈米粒子中約9%至約20%之白蛋白呈二聚白蛋白形式，以及奈米粒子中約5%至約15%之白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式；及(b)包含白蛋白(諸如人類白蛋白)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約0.5%至約5%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約4%至約14%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約80%至約95%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈單體白蛋白形式。在一些實施例中，組合物中之白蛋白與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中約90%或更多之白蛋白在非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中約90%或更多之雷帕黴素在奈米粒子中。在一些實施例中，在非奈米粒子部分中之奈米粒子組合物中之白蛋白之濃度或奈米粒子組合物中之全部白蛋白之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物之重量莫耳滲透濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施

例中，組合物在4℃及/或25℃下穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為乾燥組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物含於密封容器中，諸如密封小瓶或密封袋。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含小於10 μg/mL之第三丁醇及/或包含小於5 μg/mL之三氯甲烷。

【0273】 在一些實施例中，奈米粒子組合物包含(a) Z-平均粒度為約200 nm或更小(諸如約50 nm至約200 nm)之奈米粒子，該等奈米粒子包含含有白蛋白(諸如人類白蛋白)之包衣及包含雷帕黴素之核，其中奈米粒子中約70%至約85%之白蛋白呈單體白蛋白形式，奈米粒子中約9%至約20%之白蛋白呈二聚白蛋白形式，以及奈米粒子中約5%至約15%之白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式；及(b)包含白蛋白(諸如人類白蛋白)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約0.5%至約5%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約4%至約14%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約80%至約95%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈單體白蛋白形式。在一些實施例中，組合物中之白蛋白與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中約90%或更多之白蛋白在非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中約90%或更多之雷帕黴素在奈米粒子中。在一些實施例中，在非奈米粒子部分中之奈米粒子組合物中之白蛋白之濃度或奈米粒子組合物中之全部白蛋白之濃

度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物之重量莫耳滲透濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為乾燥組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物含於密封容器中，諸如密封小瓶或密封袋。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含小於10 μg/mL之第三丁醇及/或包含小於5 μg/mL之三氯甲烷。

【0274】 在一些實施例中，奈米粒子組合物包含(a) Z-平均粒度為約200 nm或更小(諸如約50 nm至約200 nm)之奈米粒子，該等奈米粒子包含約55%至約65% (按重量計)之雷帕黴素及約25%至約45% (按重量計)之白蛋白(諸如人類白蛋白)，其中奈米粒子中約70%至約85%之白蛋白呈單體白蛋白形式，奈米粒子中約9%至約20%之白蛋白呈二聚白蛋白形式，以及奈米粒子中約5%至約15%之白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式；及(b)包含白蛋白(諸如人類白蛋白)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約0.5%至約5%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約4%至約14%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約80%至約95%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈單體白蛋白形式。在一些實施例中，組合物中之白蛋白與雷帕黴素之重量比為約1:1至約

10:1。在一些實施例中，組合物中約90%或更多之白蛋白在非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中約90%或更多之雷帕黴素在奈米粒子中。在一些實施例中，在非奈米粒子部分中之奈米粒子組合物中之白蛋白之濃度或奈米粒子組合物中之全部白蛋白之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物之重量莫耳滲透濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為乾燥組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物含於密封容器中，諸如密封小瓶或密封袋。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含小於10 μg/mL之第三丁醇及/或包含小於5 μg/mL之三氯甲烷。

【0275】 在一些實施例中，奈米粒子組合物包含(a) Z-平均粒度為約200 nm或更小(諸如約50 nm至約200 nm)之奈米粒子，該等奈米粒子包含含有白蛋白(諸如人類白蛋白)之包衣及包含雷帕黴素之核，其中按重量計白蛋白占奈米粒子之約25%至約45%且按重量計雷帕黴素占奈米粒子之約55%至約75%，其中奈米粒子中約70%至約85%之白蛋白呈單體白蛋白形式，奈米粒子中約9%至約20%之白蛋白呈二聚白蛋白形式，以及奈米粒子中約5%至約15%之白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式；及(b)包含白蛋白(諸如人類白蛋白)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約0.5%至約5%之白蛋白或奈米粒子組合物中之

全部白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約4%至約14%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約80%至約95%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈單體白蛋白形式。在一些實施例中，組合物中之白蛋白與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中約90%或更多之白蛋白在非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中約90%或更多之雷帕黴素在奈米粒子中。在一些實施例中，在非奈米粒子部分中之奈米粒子組合物中之白蛋白之濃度或奈米粒子組合物中之全部白蛋白之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物之重量莫耳滲透濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為乾燥組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物含於密封容器中，諸如密封小瓶或密封袋。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含小於10 μg/mL之第三丁醇及/或包含小於5 μg/mL之三氯甲烷。

【0276】在一些實施例中，奈米粒子組合物包含(a) Z-平均粒度為約200 nm或更小(諸如約50 nm至約200 nm)之奈米粒子，該等奈米粒子包含約55%至約75% (按重量計)之雷帕黴素及約25%至約45% (按重量計)之白蛋白(諸如人類白蛋白)，其中奈米粒子中約70%至約85%之白蛋白呈單

體白蛋白形式，奈米粒子中約9%至約20%之白蛋白呈二聚白蛋白形式，以及奈米粒子中約5%至約15%之白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式；及(b)包含白蛋白(諸如人類白蛋白)及雷帕黴素之非奈米粒子部分；其中奈米粒子組合物中之雷帕黴素之濃度為約1 mg/mL至約100 mg/mL (諸如約1 mg/mL至約15 mg/mL) 在一些實施例中，非奈米粒子部分中約0.5%至約5%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約4%至約14%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約80%至約95%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈單體白蛋白形式。在一些實施例中，組合物中之白蛋白與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中約90%或更多之白蛋白在非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中約90%或更多之雷帕黴素在奈米粒子中。在一些實施例中，在非奈米粒子部分中之奈米粒子組合物中之白蛋白之濃度或奈米粒子組合物中之全部白蛋白之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物之重量莫耳滲透濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為乾燥組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物含於密封容器中，諸如密封小瓶或密封袋。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含小於10 μg/mL之第三丁

醇及/或包含小於5 μg/mL之三氯甲烷。

【0277】 在一些實施例中，奈米粒子組合物包含(a) Z-平均粒度為約200 nm或更小(諸如約50 nm至約200 nm)之奈米粒子，該等奈米粒子包含含有白蛋白(諸如人類白蛋白)之包衣及包含雷帕黴素之核，其中按重量計白蛋白占奈米粒子之約25%至約45%且按重量計雷帕黴素占奈米粒子之約55%至約75%，其中奈米粒子中約70%至約85%之白蛋白呈單體白蛋白形式，奈米粒子中約9%至約20%之白蛋白呈二聚白蛋白形式，以及奈米粒子中約5%至約15%之白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式；及(b)包含白蛋白(諸如人類白蛋白)及雷帕黴素之非奈米粒子部分；其中奈米粒子組合物中之雷帕黴素之濃度為約1 mg/mL至約100 mg/mL (諸如約1 mg/mL至約15 mg/mL)。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約0.5%至約5%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約4%至約14%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約80%至約95%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈單體白蛋白形式。在一些實施例中，組合物中之白蛋白與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中約90%或更多之白蛋白在非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中約90%或更多之雷帕黴素在奈米粒子中。在一些實施例中，在非奈米粒子部分中之奈米粒子組合物中之白蛋白之濃度或奈米粒子組合物中之全部白蛋白之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物之重量莫耳滲透濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約7.5。在一

些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為乾燥組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物含於密封容器中，諸如密封小瓶或密封袋。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含小於10 μg/mL之第三丁醇及/或包含小於5 μg/mL之三氯甲烷。

【0278】 在一些實施例中，奈米粒子組合物包含(a) Z-平均粒度為約200 nm或更小(諸如約50 nm至約200 nm)且ξ電位為約-25 mV至約-50 mV之奈米粒子，該等奈米粒子包含約55%至約75% (按重量計)之雷帕黴素及約25%至約45% (按重量計)之白蛋白(諸如人類白蛋白)，其中奈米粒子中約70%至約85%之白蛋白呈單體白蛋白形式，奈米粒子中約9%至約20%之白蛋白呈二聚白蛋白形式，以及奈米粒子中約5%至約15%之白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式；及(b)包含白蛋白(諸如人類白蛋白)及雷帕黴素之非奈米粒子部分；其中奈米粒子組合物中之雷帕黴素之濃度為約1 mg/mL至約100 mg/mL (諸如約1 mg/mL至約15 mg/mL)。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約0.5%至約5%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約4%至約14%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約80%至約95%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈單體白蛋白形式。在一些實施例中，組合物中之白蛋白與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中約90%或更多之白蛋白在非奈米粒子部分中。在一

些實施例中，組合物中約90%或更多之雷帕黴素在奈米粒子中。在一些實施例中，在非奈米粒子部分中之奈米粒子組合物中之白蛋白之濃度或奈米粒子組合物中之全部白蛋白之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物之重量莫耳滲透濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為乾燥組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物含於密封容器中，諸如密封小瓶或密封袋。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含小於10 μg/mL之第三丁醇及/或包含小於5 μg/mL之三氯甲烷。

【0279】 在一些實施例中，奈米粒子組合物包含(a) Z-平均粒度為約200 nm或更小(諸如約50 nm至約200 nm)且ξ電位為約-25 mV至約-50 mV之奈米粒子，該等奈米粒子包含含有白蛋白(諸如人類白蛋白)之包衣及包含雷帕黴素之核，其中按重量計白蛋白占奈米粒子之約25%至約45%且按重量計雷帕黴素占奈米粒子之約55%至約75%，其中奈米粒子中約70%至約85%之白蛋白呈單體白蛋白形式，奈米粒子中約9%至約20%之白蛋白呈二聚白蛋白形式，以及奈米粒子中約5%至約15%之白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式；及(b)包含白蛋白(諸如人類白蛋白)及雷帕黴素之非奈米粒子部分；其中奈米粒子組合物中之雷帕黴素之濃度為約1 mg/mL至約100 mg/mL (諸如約1 mg/mL至約15 mg/mL)。在一些實施例

中，非奈米粒子部分中約0.5%至約5%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約4%至約14%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約80%至約95%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈單體白蛋白形式。在一些實施例中，組合物中之白蛋白與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中約90%或更多之白蛋白在非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中約90%或更多之雷帕黴素在奈米粒子中。在一些實施例中，在非奈米粒子部分中之奈米粒子組合物中之白蛋白之濃度或奈米粒子組合物中之全部白蛋白之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物之重量莫耳滲透濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為乾燥組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物含於密封容器中，諸如密封小瓶或密封袋。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含小於10 μg/mL之第三丁醇及/或包含小於5 μg/mL之三氯甲烷。

【0280】 在一些實施例中，奈米粒子組合物包含(a) Z-平均粒度為約200 nm或更小(諸如約50 nm至約200 nm)且ξ電位為約-25 mV至約-50 mV之奈米粒子，該等奈米粒子包含約55%至約75% (按重量計)之雷帕黴

素及約25%至約45% (按重量計)之白蛋白(諸如人類白蛋白)，其中奈米粒子中約70%至約85%之白蛋白呈單體白蛋白形式，奈米粒子中約9%至約20%之白蛋白呈二聚白蛋白形式，以及奈米粒子中約5%至約15%之白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式；及(b)包含白蛋白(諸如人類白蛋白)及雷帕黴素之非奈米粒子；其中奈米粒子組合物中之雷帕黴素之濃度為約1 mg/mL至約100 mg/mL (諸如約1 mg/mL至約15 mg/mL)；且其中奈米粒子組合物中約3%或更少之雷帕黴素為游離雷帕黴素。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約0.5%至約5%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約4%至約14%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約80%至約95%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈單體白蛋白形式。在一些實施例中，組合物中之白蛋白與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中約90%或更多之白蛋白在非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中約90%或更多之雷帕黴素在奈米粒子中。在一些實施例中，在非奈米粒子部分中之奈米粒子組合物中之白蛋白之濃度或奈米粒子組合物中之全部白蛋白之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物之重量莫耳滲透濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為乾燥組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為

無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物含於密封容器中，諸如密封小瓶或密封袋。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含小於10 μg/mL之第三丁醇及/或包含小於5 μg/mL之三氯甲烷。

【0281】 在一些實施例中，奈米粒子組合物包含(a) Z-平均粒度為約200 nm或更小(諸如約50 nm至約200 nm)且ξ電位為約-25 mV至約-50 mV之奈米粒子，該等奈米粒子包含含有白蛋白(諸如人類白蛋白)之包衣及包含雷帕黴素之核，其中按重量計白蛋白占奈米粒子之約25%至約45%且按重量計雷帕黴素占奈米粒子之約55%至約75%，其中奈米粒子中約70%至約85%之白蛋白呈單體白蛋白形式，奈米粒子中約9%至約20%之白蛋白呈二聚白蛋白形式，以及奈米粒子中約5%至約15%之白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式；及(b)包含白蛋白(諸如人類白蛋白)及雷帕黴素之非奈米粒子部分；奈米粒子組合物中之雷帕黴素之濃度為約1 mg/mL至約100 mg/mL (諸如約1 mg/mL至約15 mg/mL)；且其中奈米粒子組合物中約3%或更少之雷帕黴素為游離雷帕黴素。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約0.5%至約5%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約4%至約14%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約80%至約95%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈單體白蛋白形式。在一些實施例中，組合物中之白蛋白與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中約90%或更多之白蛋白在非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中約90%或更多之雷帕黴素在奈米粒子中。在一些實施例中，在非奈米粒子部分中之奈米粒子組合物中之白蛋白之濃度或奈米粒子組合物中之

全部白蛋白之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物之重量莫耳滲透濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為乾燥組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物含於密封容器中，諸如密封小瓶或密封袋。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含小於10 μg/mL之第三丁醇及/或包含小於5 μg/mL之三氯甲烷。

【0282】 在一些實施例中，奈米粒子組合物包含(a) Z-平均粒度為約200 nm或更少(諸如約50 nm至約200 nm)且ξ電位為約-25 mV至約-50 mV之奈米粒子，該等奈米粒子包含約55%至約75% (按重量計)之雷帕黴素及約25%至約45% (按重量計)之白蛋白(諸如人類白蛋白)，其中奈米粒子中約70%至約85%之白蛋白呈單體白蛋白形式，奈米粒子中約9%至約20%之白蛋白呈二聚白蛋白形式，以及奈米粒子中約5%至約15%之白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式；及(b)包含白蛋白(諸如人類白蛋白)及雷帕黴素之非奈米粒子部分；其中奈米粒子組合物中之雷帕黴素之濃度為約1 mg/mL至約100 mg/mL (諸如約1 mg/mL至約15 mg/mL)；且其中按重量計奈米粒子中之塞科-雷帕黴素與雷帕黴素之總和低於3% (諸如約0.2%至約3%)之塞科-雷帕黴素。在一些實施例中，按重量計，組合物中之塞科-雷帕黴素與雷帕黴素之總和低於3% (諸如約0.2%至約3%)之塞科-雷帕黴素。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約0.5%至約5%之白蛋白

或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約4%至約14%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約80%至約95%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈單體白蛋白形式。在一些實施例中，組合物中之白蛋白與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中約90%或更多之白蛋白在非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中約90%或更多之雷帕黴素在奈米粒子中。在一些實施例中，在非奈米粒子部分中之奈米粒子組合物中之白蛋白之濃度或奈米粒子組合物中之全部白蛋白之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物之重量莫耳滲透濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為乾燥組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物含於密封容器中，諸如密封小瓶或密封袋。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含小於10 μg/mL之第三丁醇及/或包含小於5 μg/mL之三氯甲烷。

【0283】在一些實施例中，奈米粒子組合物包含(a) Z-平均粒度為約200 nm或更小(諸如約50 nm至約200 nm)且ξ電位為約-25 mV至約-50 mV之奈米粒子，該等奈米粒子包含含有白蛋白(諸如人類白蛋白)之包衣及包含雷帕黴素之核，其中按重量計白蛋白占奈米粒子之約25%至約45%

且按重量計雷帕黴素占奈米粒子之約55%至約75%，其中奈米粒子中約70%至約85%之白蛋白呈單體白蛋白形式，奈米粒子中約9%至約20%之白蛋白呈二聚白蛋白形式，以及奈米粒子中約5%至約15%之白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式；及(b)包含白蛋白(諸如人類白蛋白)及雷帕黴素之非奈米粒子部分；奈米粒子組合物中之雷帕黴素之濃度為約1 mg/mL至約100 mg/mL (諸如約1 mg/mL至約15 mg/mL)；且其中按重量計奈米粒子中之塞科-雷帕黴素與雷帕黴素之總和低於3% (諸如約0.2%至約3%)之塞科-雷帕黴素。在一些實施例中，塞科-雷帕黴素低於組合物中之塞科-雷帕黴素與雷帕黴素之總和的3% (諸如約0.2%至約3%)。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約0.5%至約5%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約4%至約14%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約80%至約95%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈單體白蛋白形式。在一些實施例中，組合物中之白蛋白與雷帕黴素之重量比為約1:1至約10:1。在一些實施例中，組合物中約90%或更多之白蛋白在非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中約90%或更多之雷帕黴素在奈米粒子中。在一些實施例中，在非奈米粒子部分中之奈米粒子組合物中之白蛋白之濃度或奈米粒子組合物中之全部白蛋白之濃度為約30 mg/mL至約100 mg/mL。在一些實施例中，組合物之重量莫耳滲透濃度為約300 mOsm/kg至約350 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.2 cP至約1.5 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.0至約7.5。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴

素具有非晶形形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為乾燥組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物含於密封容器中，諸如密封小瓶或密封袋。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含小於10 μg/mL之第三丁醇及/或包含小於5 μg/mL之三氯甲烷。

【0284】 在一些實施例中，奈米粒子組合物包含(a)包含雷帕黴素及白蛋白(諸如人類白蛋白)之奈米粒子，其中奈米粒子中約74%至約80%之白蛋白呈單體白蛋白形式；及(b)包含白蛋白(諸如人類白蛋白)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約1.5%至約3%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中之非奈米粒子部分中約7%至約11%之白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中約7%至約11%之全部白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約83%至約92%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈單體白蛋白形式。在一些實施例中，組合物中之白蛋白與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，組合物中約95%或更多之白蛋白在非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中約98%至約99.5 %之雷帕黴素在奈米粒子中。在一些實施例中，在非奈米粒子部分中之奈米粒子組合物中之白蛋白之濃度或奈米粒子組合物中之全部白蛋白之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，組合物之重量莫耳滲透濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一

些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為乾燥組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物含於密封容器中，諸如密封小瓶或密封袋。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含小於10 μg/mL之第三丁醇及/或包含小於5 μg/mL之三氯甲烷。

【0285】 在一些實施例中，奈米粒子組合物包含(a)包含含有白蛋白(諸如人類白蛋白)之包衣及包含雷帕黴素之核的奈米粒子，其中奈米粒子中約74%至約80%之白蛋白呈單體白蛋白形式；及(b)包含白蛋白(諸如人類白蛋白)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約1.5%至約3%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中之非奈米粒子部分中約7%至約11%之白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中約7%至約11%之全部白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約83%至約92%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈單體白蛋白形式。在一些實施例中，組合物中之白蛋白與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，組合物中約95%或更多之白蛋白在非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中約98%至約99.5 %之雷帕黴素在奈米粒子中。在一些實施例中，在非奈米粒子部分中之奈米粒子組合物中之白蛋白之濃度或奈米粒子組合物中之全部白蛋白之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，組合物之重量莫耳滲透濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例

中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為乾燥組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物含於密封容器中，諸如密封小瓶或密封袋。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含小於10 μg/mL之第三丁醇及/或包含小於5 μg/mL之三氯甲烷。

【0286】 在一些實施例中，奈米粒子組合物包含(a)包含雷帕黴素及白蛋白(諸如人類白蛋白)之奈米粒子，其中奈米粒子中約7%至約11%之白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式；及(b)包含白蛋白(諸如人類白蛋白)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約1.5%至約3%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中之非奈米粒子部分中約7%至約11%之白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中約7%至約11%之全部白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約83%至約92%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈單體白蛋白形式。在一些實施例中，組合物中之白蛋白與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，組合物中約95%或更多之白蛋白在非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中約98%至約99.5 %之雷帕黴素在奈米粒子中。在一些實施例中，在非奈米粒子部分中之奈米粒子組合物中之白蛋白之濃度或奈米粒子組合物中之全部白蛋白之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，組合物之重量

莫耳滲透濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為乾燥組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物含於密封容器中，諸如密封小瓶或密封袋。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含小於10 μg/mL之第三丁醇及/或包含小於5 μg/mL之三氯甲烷。

【0287】 在一些實施例中，奈米粒子組合物包含(a)包含含有白蛋白(諸如人類白蛋白)之包衣及包含雷帕黴素之核的奈米粒子，其中奈米粒子中約7%至約11%之白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式；及(b)包含白蛋白(諸如人類白蛋白)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約1.5%至約3%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中之非奈米粒子部分中約7%至約11%之白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中約7%至約11%之全部白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約83%至約92%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈單體白蛋白形式。在一些實施例中，組合物中之白蛋白與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，組合物中約95%或更多之白蛋白在非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中約98%至約99.5 %之雷帕黴素在奈米粒子中。在一些實施例中，在非奈米粒子部分中之奈米粒子組合物中之白蛋白之濃度或奈米

粒子組合物中之全部白蛋白之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，組合物之重量莫耳滲透濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為乾燥組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物含於密封容器中，諸如密封小瓶或密封袋。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含小於10 μg/mL之第三丁醇及/或包含小於5 μg/mL之三氯甲烷。

【0288】 在一些實施例中，奈米粒子組合物包含(a)包含雷帕黴素及白蛋白(諸如人類白蛋白)之奈米粒子，其中奈米粒子中約12%至約17%之白蛋白呈二聚白蛋白形式；及(b)包含白蛋白(諸如人類白蛋白)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約1.5%至約3%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中之非奈米粒子部分中約7%至約11%之白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中約7%至約11%之全部白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約83%至約92%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈單體白蛋白形式。在一些實施例中，組合物中之白蛋白與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，組合物中約95%或更多之白蛋白在非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中約98%至約99.5 %之雷

帕黴素在奈米粒子中。在一些實施例中，在非奈米粒子部分中之奈米粒子組合物中之白蛋白之濃度或奈米粒子組合物中之全部白蛋白之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，組合物之重量莫耳滲透濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為乾燥組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物含於密封容器中，諸如密封小瓶或密封袋。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含小於10 μg/mL之第三丁醇及/或包含小於5 μg/mL之三氯甲烷。

【0289】 在一些實施例中，奈米粒子組合物包含(a)包含含有白蛋白(諸如人類白蛋白)之包衣及包含雷帕黴素之核的奈米粒子，其中奈米粒子中約12%至約17%之白蛋白呈二聚白蛋白形式；及(b)包含白蛋白(諸如人類白蛋白)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約1.5%至約3%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中之非奈米粒子部分中約7%至約11%之白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中約7%至約11%之全部白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約83%至約92%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈單體白蛋白形式。在一些實施例中，組合物中之白蛋白與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，組合物中

約95%或更多之白蛋白在非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中約98%至約99.5 %之雷帕黴素在奈米粒子中。在一些實施例中，在非奈米粒子部分中之奈米粒子組合物中之白蛋白之濃度或奈米粒子組合物中之全部白蛋白之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，組合物之重量莫耳滲透濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為乾燥組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物含於密封容器中，諸如密封小瓶或密封袋。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含小於10 μg/mL之第三丁醇及/或包含小於5 μg/mL之三氯甲烷。

【0290】 在一些實施例中，奈米粒子組合物包含(a)包含雷帕黴素及白蛋白(諸如人類白蛋白)之奈米粒子，其中奈米粒子中約74%至約80%之白蛋白呈單體白蛋白形式，奈米粒子中約12%至約17%之白蛋白呈二聚白蛋白形式，以及奈米粒子中約7%至約11%之白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式；及(b)包含白蛋白(諸如人類白蛋白)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約1.5%至約3%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中之非奈米粒子部分中約7%至約11%之白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中約7%至約11%之全部白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分

中約83%至約92%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈單體白蛋白形式。在一些實施例中，組合物中之白蛋白與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，組合物中約95%或更多之白蛋白在非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中約98%至約99.5 %之雷帕黴素在奈米粒子中。在一些實施例中，在非奈米粒子部分中之奈米粒子組合物中之白蛋白之濃度或奈米粒子組合物中之全部白蛋白之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，組合物之重量莫耳滲透濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為乾燥組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物含於密封容器中，諸如密封小瓶或密封袋。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含小於10 μg/mL之第三丁醇及/或包含小於5 μg/mL之三氯甲烷。

【0291】 在一些實施例中，奈米粒子組合物包含(a)包含含有白蛋白(諸如人類白蛋白)之包衣及包含雷帕黴素之核的奈米粒子，其中奈米粒子中約74%至約80%之白蛋白呈單體白蛋白形式，奈米粒子中約12%至約17%之白蛋白呈二聚白蛋白形式，以及奈米粒子中約7%至約11%之白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式；及(b)包含白蛋白(諸如人類白蛋白)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約1.5%至約3%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈聚合白蛋白(或

三聚白蛋白)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中之非奈米粒子部分中約7%至約11%之白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中約7%至約11%之全部白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約83%至約92%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈單體白蛋白形式。在一些實施例中，組合物中之白蛋白與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，組合物中約95%或更多之白蛋白在非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中約98%至約99.5 %之雷帕黴素在奈米粒子中。在一些實施例中，在非奈米粒子部分中之奈米粒子組合物中之白蛋白之濃度或奈米粒子組合物中之全部白蛋白之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，組合物之重量莫耳滲透濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為乾燥組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物含於密封容器中，諸如密封小瓶或密封袋。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含小於10 μg/mL之第三丁醇及/或包含小於5 μg/mL之三氯甲烷。

【0292】在一些實施例中，奈米粒子組合物包含(a) Z-平均粒度為約85 nm至約95 nm之奈米粒子，該等奈米粒子包含雷帕黴素及白蛋白(諸如人類白蛋白)；及(b)包含白蛋白(諸如人類白蛋白)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約1.5%至約3%之白蛋白

或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中之非奈米粒子部分中約7%至約11%之白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中約7%至約11%之全部白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約83%至約92%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈單體白蛋白形式。在一些實施例中，組合物中之白蛋白與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，組合物中約95%或更多之白蛋白在非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中約98%至約99.5 %之雷帕黴素在奈米粒子中。在一些實施例中，在非奈米粒子部分中之奈米粒子組合物中之白蛋白之濃度或奈米粒子組合物中之全部白蛋白之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，組合物之重量莫耳滲透濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為乾燥組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物含於密封容器中，諸如密封小瓶或密封袋。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含小於10 μg/mL之第三丁醇及/或包含小於5 μg/mL之三氯甲烷。

【0293】 在一些實施例中，奈米粒子組合物包含(a) Z-平均粒度為約85 nm至約95 nm之奈米粒子，該等奈米粒子包含含有白蛋白(諸如人類白蛋白)之包衣及包含雷帕黴素之核；及(b)包含白蛋白(諸如人類白蛋白)

及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約1.5%至約3%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中之非奈米粒子部分中約7%至約11%之白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中約7%至約11%之全部白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約83%至約92%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈單體白蛋白形式。在一些實施例中，組合物中之白蛋白與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，組合物中約95%或更多之白蛋白在非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中約98%至約99.5 %之雷帕黴素在奈米粒子中。在一些實施例中，在非奈米粒子部分中之奈米粒子組合物中之白蛋白之濃度或奈米粒子組合物中之全部白蛋白之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，組合物之重量莫耳滲透濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為乾燥組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物含於密封容器中，諸如密封小瓶或密封袋。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含小於10 μg/mL之第三丁醇及/或包含小於5 μg/mL之三氯甲烷。

【0294】 在一些實施例中，奈米粒子組合物包含(a) Z-平均粒度為約85 nm至約95 nm之奈米粒子，該等奈米粒子包含雷帕黴素及白蛋白(諸

如人類白蛋白)，其中奈米粒子中約74%至約80%之白蛋白呈單體白蛋白形式，奈米粒子中約12%至約17%之白蛋白呈二聚白蛋白形式，以及奈米粒子中約7%至約11%之白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式；及(b)包含白蛋白(諸如人類白蛋白)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約1.5%至約3%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中之非奈米粒子部分中約7%至約11%之白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中約7%至約11%之全部白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約83%至約92%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈單體白蛋白形式。在一些實施例中，組合物中之白蛋白與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，組合物中約95%或更多之白蛋白在非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中約98%至約99.5 %之雷帕黴素在奈米粒子中。在一些實施例中，在非奈米粒子部分中之奈米粒子組合物中之白蛋白之濃度或奈米粒子組合物中之全部白蛋白之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，組合物之重量莫耳滲透濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為乾燥組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物含於密封容器中，諸如密封小瓶或密封袋。在一些實施例中，奈米粒

子組合物包含小於10 μg/mL之第三丁醇及/或包含小於5 μg/mL之三氯甲烷。

【0295】 在一些實施例中，奈米粒子組合物包含(a) Z-平均粒度為約85 nm至約95 nm之奈米粒子，該等奈米粒子包含含有白蛋白(諸如人類白蛋白)之包衣及包含雷帕黴素之核，其中奈米粒子中約74%至約80%之白蛋白呈單體白蛋白形式，奈米粒子中約12%至約17%之白蛋白呈二聚白蛋白形式，以及奈米粒子中約7%至約11%之白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式；及(b)包含白蛋白(諸如人類白蛋白)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約1.5%至約3%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中之非奈米粒子部分中約7%至約11%之白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中約7%至約11%之全部白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約83%至約92%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈單體白蛋白形式。在一些實施例中，組合物中之白蛋白與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，組合物中約95%或更多之白蛋白在非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中約98%至約99.5 %之雷帕黴素在奈米粒子中。在一些實施例中，在非奈米粒子部分中之奈米粒子組合物中之白蛋白之濃度或奈米粒子組合物中之全部白蛋白之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，組合物之重量莫耳滲透濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下穩定至少24小時。在一些實施例中，奈

米粒子中之雷帕黴素具有非晶形形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為乾燥組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物含於密封容器中，諸如密封小瓶或密封袋。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含小於10 μg/mL之第三丁醇及/或包含小於5 μg/mL之三氯甲烷。

【0296】 在一些實施例中，奈米粒子組合物包含(a) ξ電位為約-33 mV至約-39 mV之奈米粒子，該等奈米粒子包含雷帕黴素及白蛋白(諸如人類白蛋白)；及(b)包含白蛋白(諸如人類白蛋白)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約1.5%至約3%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中之非奈米粒子部分中約7%至約11%之白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中約7%至約11%之全部白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約83%至約92%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈單體白蛋白形式。在一些實施例中，組合物中之白蛋白與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，組合物中約95%或更多之白蛋白在非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中約98%至約99.5 %之雷帕黴素在奈米粒子中。在一些實施例中，在非奈米粒子部分中之奈米粒子組合物中之白蛋白之濃度或奈米粒子組合物中之全部白蛋白之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，組合物之重量莫耳滲透濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實

施例中，組合物在4℃及/或25℃下穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為乾燥組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物含於密封容器中，諸如密封小瓶或密封袋。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含小於10 μg/mL之第三丁醇及/或包含小於5 μg/mL之三氯甲烷。

【0297】 在一些實施例中，奈米粒子組合物包含(a) ξ電位為約-33 mV至約-39 mV之奈米粒子，該等奈米粒子包含含有白蛋白(諸如人類白蛋白)之包衣及包含雷帕黴素之核；及(b)包含白蛋白(諸如人類白蛋白)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約1.5%至約3%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中之非奈米粒子部分中約7%至約11%之白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中約7%至約11%之全部白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約83%至約92%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈單體白蛋白形式。在一些實施例中，組合物中之白蛋白與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，組合物中約95%或更多之白蛋白在非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中約98%至約99.5 %之雷帕黴素在奈米粒子中。在一些實施例中，在非奈米粒子部分中之奈米粒子組合物中之白蛋白之濃度或奈米粒子組合物中之全部白蛋白之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，組合物之重量莫耳滲透濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物

之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為乾燥組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物含於密封容器中，諸如密封小瓶或密封袋。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含小於10 μg/mL之第三丁醇及/或包含小於5 μg/mL之三氯甲烷。

【0298】 在一些實施例中，奈米粒子組合物包含(a) ξ電位為約-33 mV至約-39 mV之奈米粒子，該等奈米粒子包含雷帕黴素及白蛋白(諸如人類白蛋白)，其中奈米粒子中約74%至約80%之白蛋白呈單體白蛋白形式，奈米粒子中約12%至約17%之白蛋白呈二聚白蛋白形式，以及奈米粒子中約7%至約11%之白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式；及(b)包含白蛋白(諸如人類白蛋白)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約1.5%至約3%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中之非奈米粒子部分中約7%至約11%之白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中約7%至約11%之全部白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約83%至約92%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈單體白蛋白形式。在一些實施例中，組合物中之白蛋白與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，組合物中約95%或更多之白蛋白在非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中約98%至約99.5 %之雷帕黴素在奈米粒子中。在一些實

施例中，在非奈米粒子部分中之奈米粒子組合物中之白蛋白之濃度或奈米粒子組合物中之全部白蛋白之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，組合物之重量莫耳滲透濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為乾燥組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物含於密封容器中，諸如密封小瓶或密封袋。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含小於10 μg/mL之第三丁醇及/或包含小於5 μg/mL之三氯甲烷。

【0299】在一些實施例中，奈米粒子組合物包含(a) ξ電位為約-33 mV至約-39 mV之奈米粒子，該等奈米粒子包含含有白蛋白(諸如人類白蛋白)之包衣及包含雷帕黴素之核，其中奈米粒子中約74%至約80%之白蛋白呈單體白蛋白形式，奈米粒子中約12%至約17%之白蛋白呈二聚白蛋白形式，以及奈米粒子中約7%至約11%之白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式；及(b)包含白蛋白(諸如人類白蛋白)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約1.5%至約3%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中之非奈米粒子部分中約7%至約11%之白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中約7%至約11%之全部白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約

83%至約92%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈單體白蛋白形式。在一些實施例中，組合物中之白蛋白與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，組合物中約95%或更多之白蛋白在非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中約98%至約99.5 %之雷帕黴素在奈米粒子中。在一些實施例中，在非奈米粒子部分中之奈米粒子組合物中之白蛋白之濃度或奈米粒子組合物中之全部白蛋白之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，組合物之重量莫耳滲透濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為乾燥組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物含於密封容器中，諸如密封小瓶或密封袋。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含小於10 μg/mL之第三丁醇及/或包含小於5 μg/mL之三氯甲烷。

【0300】 在一些實施例中，奈米粒子組合物包含(a) Z-平均粒度為約85 nm至約95 nm且ξ電位為約-33 mV至約-39 mV之奈米粒子，該等奈米粒子包含雷帕黴素及白蛋白(諸如人類白蛋白)；及(b)包含白蛋白(諸如人類白蛋白)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約1.5%至約3%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中之非奈米粒子部分中約7%至約11%之白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施

例中，奈米粒子組合物中約7%至約11%之全部白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約83%至約92%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈單體白蛋白形式。在一些實施例中，組合物中之白蛋白與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，組合物中約95%或更多之白蛋白在非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中約98%至約99.5 %之雷帕黴素在奈米粒子中。在一些實施例中，在非奈米粒子部分中之奈米粒子組合物中之白蛋白之濃度或奈米粒子組合物中之全部白蛋白之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，組合物之重量莫耳滲透濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為乾燥組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物含於密封容器中，諸如密封小瓶或密封袋。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含小於10 μg/mL之第三丁醇及/或包含小於5 μg/mL之三氯甲烷。

【0301】 在一些實施例中，奈米粒子組合物包含(a) Z-平均粒度為約85 nm至約95 nm且ξ電位為約-33 mV至約-39 mV之奈米粒子，該等奈米粒子包含含有白蛋白(諸如人類白蛋白)之包衣及包含雷帕黴素之核；及(b)包含白蛋白(諸如人類白蛋白)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約1.5%至約3%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些實施例中，奈米

粒子組合物中之非奈米粒子部分中約7%至約11%之白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中約7%至約11%之全部白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約83%至約92%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈單體白蛋白形式。在一些實施例中，組合物中之白蛋白與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，組合物中約95%或更多之白蛋白在非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中約98%至約99.5 %之雷帕黴素在奈米粒子中。在一些實施例中，在非奈米粒子部分中之奈米粒子組合物中之白蛋白之濃度或奈米粒子組合物中之全部白蛋白之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，組合物之重量莫耳滲透濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為乾燥組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物含於密封容器中，諸如密封小瓶或密封袋。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含小於10 μg/mL之第三丁醇及/或包含小於5 μg/mL之三氯甲烷。

【0302】在一些實施例中，奈米粒子組合物包含(a) Z-平均粒度為約85 nm至約95 nm且ξ電位為約-33 mV至約-39 mV之奈米粒子，該等奈米粒子包含雷帕黴素及白蛋白(諸如人類白蛋白)，其中奈米粒子中約74%至約80%之白蛋白呈單體白蛋白形式，奈米粒子中約12%至約17%之白蛋

白呈二聚白蛋白形式，以及奈米粒子中約7%至約11%之白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式；及(b)包含白蛋白(諸如人類白蛋白)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約1.5%至約3%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中之非奈米粒子部分中約7%至約11%之白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中約7%至約11%之全部白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約83%至約92%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈單體白蛋白形式。在一些實施例中，組合物中之白蛋白與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，組合物中約95%或更多之白蛋白在非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中約98%至約99.5 %之雷帕黴素在奈米粒子中。在一些實施例中，在非奈米粒子部分中之奈米粒子組合物中之白蛋白之濃度或奈米粒子組合物中之全部白蛋白之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，組合物之重量莫耳滲透濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為乾燥組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物含於密封容器中，諸如密封小瓶或密封袋。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含小於10 μg/mL之第三丁醇及/或包含小於5 μg/mL之三氯甲烷。

【0303】 在一些實施例中，奈米粒子組合物包含(a) Z-平均粒度為約85 nm至約95 nm且ξ電位為約-33 mV至約-39 mV之奈米粒子，該等奈米粒子包含含有白蛋白(諸如人類白蛋白)之包衣及包含雷帕黴素之核，其中奈米粒子中約74%至約80%之白蛋白呈單體白蛋白形式，奈米粒子中約12%至約17%之白蛋白呈二聚白蛋白形式，以及奈米粒子中約7%至約11%之白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式；及(b)包含白蛋白(諸如人類白蛋白)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約1.5%至約3%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中之非奈米粒子部分中約7%至約11%之白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中約7%至約11%之全部白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約83%至約92%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈單體白蛋白形式。在一些實施例中，組合物中之白蛋白與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，組合物中約95%或更多之白蛋白在非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中約98%至約99.5 %之雷帕黴素在奈米粒子中。在一些實施例中，在非奈米粒子部分中之奈米粒子組合物中之白蛋白之濃度或奈米粒子組合物中之全部白蛋白之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，組合物之重量莫耳滲透濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒

子組合物為乾燥組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物含於密封容器中，諸如密封小瓶或密封袋。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含小於10 μg/mL之第三丁醇及/或包含小於5 μg/mL之三氯甲烷。

【0304】 在一些實施例中，奈米粒子組合物包含(a) Z-平均粒度為約85 nm至約95 nm之奈米粒子，該等奈米粒子包含約62%至約68% (按重量計)之雷帕黴素及約32%至約38% (按重量計)之白蛋白(諸如人類白蛋白)，其中奈米粒子中約74%至約80%之白蛋白呈單體白蛋白形式，奈米粒子中約12%至約17%之白蛋白呈二聚白蛋白形式，以及奈米粒子中約7%至約11%之白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式；及(b)包含白蛋白(諸如人類白蛋白)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約1.5%至約3%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中之非奈米粒子部分中約7%至約11%之白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中約7%至約11%之全部白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約83%至約92%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈單體白蛋白形式。在一些實施例中，組合物中之白蛋白與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，組合物中約95%或更多之白蛋白在非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中約98%至約99.5 %之雷帕黴素在奈米粒子中。在一些實施例中，在非奈米粒子部分中之奈米粒子組合物中之白蛋白之濃度或奈米粒子組合物中之全部白蛋白之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，組合物之重量莫耳滲透濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在

一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為乾燥組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物含於密封容器中，諸如密封小瓶或密封袋。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含小於10 μg/mL之第三丁醇及/或包含小於5 μg/mL之三氯甲烷。

【0305】 在一些實施例中，奈米粒子組合物包含(a) Z-平均粒度為約85 nm至約95 nm之奈米粒子，該等奈米粒子包含含有白蛋白(諸如人類白蛋白)之包衣及包含雷帕黴素之核，其中按重量計白蛋白占奈米粒子之約32%至約38%且按重量計雷帕黴素占奈米粒子之約62%至約68%，其中奈米粒子中約74%至約80%之白蛋白呈單體白蛋白形式，奈米粒子中約12%至約17%之白蛋白呈二聚白蛋白形式，以及奈米粒子中約7%至約11%之白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式；及(b)包含白蛋白(諸如人類白蛋白)及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約1.5%至約3%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中之非奈米粒子部分中約7%至約11%之白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中約7%至約11%之全部白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約83%至約92%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈單體白蛋白形式。在一些實施例中，組合物中之白蛋白與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，組合物中

約95%或更多之白蛋白在非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中約98%至約99.5 %之雷帕黴素在奈米粒子中。在一些實施例中，在非奈米粒子部分中之奈米粒子組合物中之白蛋白之濃度或奈米粒子組合物中之全部白蛋白之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，組合物之重量莫耳滲透濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為乾燥組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物含於密封容器中，諸如密封小瓶或密封袋。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含小於10 μg/mL之第三丁醇及/或包含小於5 μg/mL之三氯甲烷。

【0306】 在一些實施例中，奈米粒子組合物包含(a) Z-平均粒度為約85 nm至約95 nm之奈米粒子，該等奈米粒子包含約62%至約68% (按重量計)之雷帕黴素及約32%至約38% (按重量計)之白蛋白(諸如人類白蛋白)，其中奈米粒子中約74%至約80%之白蛋白呈單體白蛋白形式，奈米粒子中約12%至約17%之白蛋白呈二聚白蛋白形式，以及奈米粒子中約7%至約11%之白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式；及(b)包含白蛋白(諸如人類白蛋白)及雷帕黴素之非奈米粒子部分；其中奈米粒子組合物中之雷帕黴素之濃度為約1 mg/mL至約100 mg/mL (諸如約1 mg/mL至約15 mg/mL)。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約1.5%至約3%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。

在一些實施例中，奈米粒子組合物中之非奈米粒子部分中約7%至約11%之白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中約7%至約11%之全部白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約83%至約92%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈單體白蛋白形式。在一些實施例中，組合物中之白蛋白與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，組合物中約95%或更多之白蛋白在非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中約98%至約99.5 %之雷帕黴素在奈米粒子中。在一些實施例中，在非奈米粒子部分中之奈米粒子組合物中之白蛋白之濃度或奈米粒子組合物中之全部白蛋白之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，組合物之重量莫耳滲透濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為乾燥組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物含於密封容器中，諸如密封小瓶或密封袋。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含小於10 μg/mL之第三丁醇及/或包含小於5 μg/mL之三氯甲烷。

【0307】 在一些實施例中，奈米粒子組合物包含(a) Z-平均粒度為約85 nm至約95 nm之奈米粒子，該等奈米粒子包含含有白蛋白(諸如人類白蛋白)之包衣及包含雷帕黴素之核，其中按重量計白蛋白占奈米粒子之約32%至約38%且按重量計雷帕黴素占奈米粒子之約62%至約68%，其中

奈米粒子中約74%至約80%之白蛋白呈單體白蛋白形式，奈米粒子中約12%至約17%之白蛋白呈二聚白蛋白形式，以及奈米粒子中約7%至約11%之白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式；及(b)包含白蛋白(諸如人類白蛋白)及雷帕黴素之非奈米粒子部分；其中奈米粒子組合物中之雷帕黴素之濃度為約1 mg/mL至約100 mg/mL (諸如約1 mg/mL至約15 mg/mL)。

在一些實施例中，非奈米粒子部分中約1.5%至約3%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中之非奈米粒子部分中約7%至約11%之白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中約7%至約11%之全部白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約83%至約92%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈單體白蛋白形式。在一些實施例中，組合物中之白蛋白與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，組合物中約95%或更多之白蛋白在非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中約98%至約99.5 %之雷帕黴素在奈米粒子中。在一些實施例中，在非奈米粒子部分中之奈米粒子組合物中之白蛋白之濃度或奈米粒子組合物中之全部白蛋白之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，組合物之重量莫耳滲透濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為乾燥組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒

子組合物含於密封容器中，諸如密封小瓶或密封袋。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含小於10 μg/mL之第三丁醇及/或包含小於5 μg/mL之三氯甲烷。

【0308】 在一些實施例中，奈米粒子組合物包含(a) Z-平均粒度為約85 nm至約95 nm且ξ電位為約-33 mV至約-39 mV之奈米粒子，該等奈米粒子包含約62%至約68% (按重量計)之雷帕黴素及約32%至約38% (按重量計)之白蛋白(諸如人類白蛋白)，其中奈米粒子中約74%至約80%之白蛋白呈單體白蛋白形式，奈米粒子中約12%至約17%之白蛋白呈二聚白蛋白形式，以及奈米粒子中約7%至約11%之白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式；及(b)包含白蛋白(諸如人類白蛋白)及雷帕黴素之非奈米粒子部分；其中奈米粒子組合物中之雷帕黴素之濃度為約1 mg/mL至約100 mg/mL (諸如約1 mg/mL至約15 mg/mL)。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約1.5%至約3%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中之非奈米粒子部分中約7%至約11%之白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中約7%至約11%之全部白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約83%至約92%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈單體白蛋白形式。在一些實施例中，組合物中之白蛋白與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，組合物中約95%或更多之白蛋白在非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中約98%至約99.5 %之雷帕黴素在奈米粒子中。在一些實施例中，在非奈米粒子部分中之奈米粒子組合物中之白蛋白之濃度或奈米粒子組合物中之全部白蛋白之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，組合物

之重量莫耳滲透濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為乾燥組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物含於密封容器中，諸如密封小瓶或密封袋。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含小於10 μg/mL之第三丁醇及/或包含小於5 μg/mL之三氯甲烷。

【0309】 在一些實施例中，奈米粒子組合物包含(a) Z-平均粒度為約85 nm至約95 nm且ξ電位為約-33 mV至約-39 mV之奈米粒子，該等奈米粒子包含含有白蛋白(諸如人類白蛋白)之包衣及包含雷帕黴素之核，其中按重量計白蛋白占奈米粒子之約32%至約38%且按重量計雷帕黴素占奈米粒子之約62%至約68%，其中奈米粒子中約74%至約80%之白蛋白呈單體白蛋白形式，奈米粒子中約12%至約17%之白蛋白呈二聚白蛋白形式，以及奈米粒子中約7%至約11%之白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式；及(b)包含白蛋白(諸如人類白蛋白)及雷帕黴素之非奈米粒子部分；其中奈米粒子組合物中之雷帕黴素之濃度為約1 mg/mL至約100 mg/mL (諸如約1 mg/mL至約15 mg/mL)。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約1.5%至約3%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中之非奈米粒子部分中約7%至約11%之白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中約7%至約11%之全部白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實

施例中，非奈米粒子部分中約83%至約92%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈單體白蛋白形式。在一些實施例中，組合物中之白蛋白與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，組合物中約95%或更多之白蛋白在非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中約98%至約99.5 %之雷帕黴素在奈米粒子中。在一些實施例中，在非奈米粒子部分中之奈米粒子組合物中之白蛋白之濃度或奈米粒子組合物中之全部白蛋白之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，組合物之重量莫耳滲透濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為乾燥組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物含於密封容器中，諸如密封小瓶或密封袋。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含小於10 μg/mL之第三丁醇及/或包含小於5 μg/mL之三氯甲烷。

【0310】 在一些實施例中，奈米粒子組合物包含(a) Z-平均粒度為約85 nm至約95 nm且ξ電位為約-33 mV至約-39 mV之奈米粒子，該等奈米粒子包含約62%至約68% (按重量計)之雷帕黴素及約32%至約38% (按重量計)之白蛋白(諸如人類白蛋白)，其中奈米粒子中約74%至約80%之白蛋白呈單體白蛋白形式，奈米粒子中約12%至約17%之白蛋白呈二聚白蛋白形式，以及奈米粒子中約7%至約11%之白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式；及(b)包含白蛋白(諸如人類白蛋白)及雷帕黴素之非奈米粒

子；其中奈米粒子組合物中之雷帕黴素之濃度為約1 mg/mL至約100 mg/mL (諸如約1 mg/mL至約15 mg/mL)；且其中奈米粒子組合物中約1%或更少之雷帕黴素為游離雷帕黴素。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約1.5%至約3%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中之非奈米粒子部分中約7%至約11%之白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中約7%至約11%之全部白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約83%至約92%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈單體白蛋白形式。在一些實施例中，組合物中之白蛋白與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，組合物中約95%或更多之白蛋白在非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中約98%至約99.5 %之雷帕黴素在奈米粒子中。在一些實施例中，在非奈米粒子部分中之奈米粒子組合物中之白蛋白之濃度或奈米粒子組合物中之全部白蛋白之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，組合物之重量莫耳滲透濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為乾燥組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物含於密封容器中，諸如密封小瓶或密封袋。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含小於10 μg/mL之第三丁醇及/或包含小於5 μg/mL之三氯甲烷。

【0311】 在一些實施例中，奈米粒子組合物包含(a) Z-平均粒度為約85 nm至約95 nm且ξ電位為約-33 mV至約-39 mV之奈米粒子，該等奈米粒子包含含有白蛋白(諸如人類白蛋白)之包衣及包含雷帕黴素之核，其中按重量計白蛋白占奈米粒子之約32%至約38%且按重量計雷帕黴素占奈米粒子之約62%至約68%，其中奈米粒子中約74%至約80%之白蛋白呈單體白蛋白形式，奈米粒子中約12%至約17%之白蛋白呈二聚白蛋白形式，以及奈米粒子中約7%至約11%之白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式；及(b)包含白蛋白(諸如人類白蛋白)及雷帕黴素之非奈米粒子部分；奈米粒子組合物中之雷帕黴素之濃度為約1 mg/mL至約100 mg/mL (諸如約1 mg/mL至約15 mg/mL)；且其中奈米粒子組合物中約1%或更少之雷帕黴素為游離雷帕黴素。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約1.5%至約3%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中之非奈米粒子部分中約7%至約11%之白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中約7%至約11%之全部白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約83%至約92%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈單體白蛋白形式。在一些實施例中，組合物中之白蛋白與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，組合物中約95%或更多之白蛋白在非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中約98%至約99.5 %之雷帕黴素在奈米粒子中。在一些實施例中，在非奈米粒子部分中之奈米粒子組合物中之白蛋白之濃度或奈米粒子組合物中之全部白蛋白之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，組合物之重量莫耳滲透濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約

1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為乾燥組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物含於密封容器中，諸如密封小瓶或密封袋。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含小於10 μg/mL之第三丁醇及/或包含小於5 μg/mL之三氯甲烷。

【0312】 在一些實施例中，奈米粒子組合物包含(a) Z-平均粒度為約85 nm至約95 nm且ξ電位為約-33 mV至約-39 mV之奈米粒子，該等奈米粒子包含約62%至約68% (按重量計)之雷帕黴素及約32%至約38% (按重量計)之白蛋白(諸如人類白蛋白)，其中奈米粒子中約74%至約80%之白蛋白呈單體白蛋白形式，奈米粒子中約12%至約17%之白蛋白呈二聚白蛋白形式，以及奈米粒子中約7%至約11%之白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式；及(b)包含白蛋白(諸如人類白蛋白)及雷帕黴素之非奈米粒子部分；其中奈米粒子組合物中之雷帕黴素之濃度為約1 mg/mL至約100 mg/mL (諸如約1 mg/mL至約15 mg/mL)；且其中按重量計奈米粒子中之塞科-雷帕黴素與雷帕黴素之總和低於1% (諸如約0.5%至約1%)之塞科-雷帕黴素。在一些實施例中，塞科-雷帕黴素超過組合物中之塞科-雷帕黴素與雷帕黴素之總和的約0.2% (諸如約0.2%至約3%)。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約1.5%至約3%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中之非奈米粒子部分中約7%至約11%之白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一

些實施例中，奈米粒子組合物中約7%至約11%之全部白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約83%至約92%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈單體白蛋白形式。在一些實施例中，組合物中之白蛋白與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，組合物中約95%或更多之白蛋白在非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中約98%至約99.5 %之雷帕黴素在奈米粒子中。在一些實施例中，在非奈米粒子部分中之奈米粒子組合物中之白蛋白之濃度或奈米粒子組合物中之全部白蛋白之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，組合物之重量莫耳滲透濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合物為乾燥組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物含於密封容器中，諸如密封小瓶或密封袋。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含小於10 μg/mL之第三丁醇及/或包含小於5 μg/mL之三氯甲烷。

【0313】 在一些實施例中，奈米粒子組合物包含(a) Z-平均粒度為約85 nm至約95 nm且ξ電位為約-33 mV至約-39 mV之奈米粒子，該等奈米粒子包含含有白蛋白(諸如人類白蛋白)之包衣及包含雷帕黴素之核，其中按重量計白蛋白占奈米粒子之約32%至約38%且按重量計雷帕黴素占奈米粒子之約62%至約68%，其中奈米粒子中約74%至約80%之白蛋白呈單體白蛋白形式，奈米粒子中約12%至約17%之白蛋白呈二聚白蛋白形式，

以及奈米粒子中約7%至約11%之白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式；及(b)包含白蛋白(諸如人類白蛋白)及雷帕黴素之非奈米粒子部分；奈米粒子組合物中之雷帕黴素之濃度為約1 mg/mL至約100 mg/mL (諸如約1 mg/mL至約15 mg/mL)；且其中按重量計奈米粒子中之塞科-雷帕黴素與雷帕黴素之總和低於1% (諸如約0.5%至約1%)之塞科-雷帕黴素。在一些實施例中，塞科-雷帕黴素超過組合物中之塞科-雷帕黴素與雷帕黴素之總和的0.2% (諸如約0.2%至約3%)。在一些實施例中，非奈米粒子部分中約1.5%至約3%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈聚合白蛋白(或三聚白蛋白)形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中之非奈米粒子部分中約7%至約11%之白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，奈米粒子組合物中約7%至約11%之全部白蛋白呈二聚白蛋白形式。在一些實施例中，非奈米粒子部分之約83%至約92%之白蛋白或奈米粒子組合物中之全部白蛋白呈單體白蛋白形式。在一些實施例中，組合物中之白蛋白與雷帕黴素之重量比為約7:1至約9:1。在一些實施例中，組合物中約95%或更多之白蛋白在非奈米粒子部分中。在一些實施例中，組合物中約98%至約99.5 %之雷帕黴素在奈米粒子中。在一些實施例中，在非奈米粒子部分中之奈米粒子組合物中之白蛋白之濃度或奈米粒子組合物中之全部白蛋白之濃度為約35 mg/mL至約45 mg/mL。在一些實施例中，組合物之重量莫耳滲透濃度為約325 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。在一些實施例中，組合物之黏度為約1.3 cP至約1.35 cP。在一些實施例中，組合物之pH為約6.7至約6.8。在一些實施例中，組合物在4℃及/或25℃下穩定至少24小時。在一些實施例中，奈米粒子中之雷帕黴素具有非晶形形態。在一些實施例中，奈米粒子組合物為奈米粒子懸浮液。在一些實施例中，奈米粒子組合

物為乾燥組合物。在一些實施例中，奈米粒子組合物為無菌的，例如藉由過濾。在一些實施例中，奈米粒子組合物含於密封容器中，諸如密封小瓶或密封袋。在一些實施例中，奈米粒子組合物包含小於10 μg/mL之第三丁醇及/或包含小於5 μg/mL之三氯甲烷。

【0314】 本文亦提供用於本文所描述之處理方法中之任一種的奈米粒子組合物(諸如醫藥組合物)之商業批料。如本文所使用之「商業批料」係指至少約20公克(以雷帕黴素之質量計)的批料大小。以比實驗或實驗室規模批料更大的規模生產商業批料。增大的規模與更長生產時間相關，包括更長步驟(諸如蒸發步驟)或步驟之間的更長的保持時間。

【0315】 在一些實施例中，本文所描述之商業批料包含可具有以下中之任何一或多者(以任何組合形式)之獨特特徵的奈米粒子組合物(諸如醫藥組合物)：(1)與奈米粒子相關(諸如於奈米粒子中)之白蛋白之寡聚狀態，諸如與奈米粒子相關(諸如於奈米粒子中)之白蛋白之白蛋白單體、二聚體、寡聚物及/或聚合物(或除寡聚物以外的聚合物)的百分比；(2)與組合物之非奈米粒子部分相關(諸如於組合物之非奈米粒子部分中)之白蛋白之寡聚狀態，諸如與組合物之非奈米粒子部分相關(諸如於組合物之非奈米粒子部分中)之白蛋白之白蛋白單體、二聚體、寡聚物及/或聚合物(或除寡聚物以外的聚合物)的百分比；(3)組合物中之全部白蛋白之寡聚狀態，諸如組合物中之全部白蛋白之白蛋白單體、二聚體、寡聚物及/或聚合物(或除寡聚物以外的聚合物)的百分比；(4)奈米粒子之粒度分佈，諸如平均粒度、多分散性指數及/或大小分佈；(5)奈米粒子(即白蛋白)之比例(例如，重量百分比)及/或奈米粒子(即雷帕黴素)之比例(例如，重量百分比)；(6)奈米粒子中之白蛋白與雷帕黴素之重量比；(7)組合物之非奈米粒

子部分中之白蛋白與雷帕黴素之重量比； (8)組合物中之全部白蛋白與全部雷帕黴素之重量比；(9)與組合物中之全部雷帕黴素相比，於奈米粒子(或組合物之非奈米粒子部分)中之雷帕黴素之比例(例如，重量百分比)；(10)與組合物中之全部白蛋白相比，非奈米粒子部分(或於奈米粒子中)中之白蛋白之比例(例如，重量百分比)；(11)組合物中之白蛋白之濃度；(12)組合物之非奈米粒子部分中之白蛋白之濃度；(13)與奈米粒子相關(諸如於奈米粒子中)之組合物中之白蛋白的濃度；(14)組合物中之雷帕黴素之濃度；(15)組合物之非奈米粒子部分中之雷帕黴素的濃度；(16)與奈米粒子相關(諸如於奈米粒子中)之組合物中之雷帕黴素的濃度；(17)組合物之重量莫耳滲透濃度；(18)組合物之黏度；(19)組合物之pH；(20)組合物中之奈米粒子之穩定性；(21)組合物中之殘餘溶劑之量；(22)組合物中之奈米粒子之ξ電位；(23)奈米粒子中之雷帕黴素之結晶狀態；(24)奈米粒子之粒子形態，諸如球形形狀，包衣之厚度及/或表面與體積比率；(25)與塞科-雷帕黴素與雷帕黴素之總和相比，按重量計，奈米粒子中之塞科-雷帕黴素之重量百分比；(26)組合物中之白蛋白穩定劑(諸如辛酸衍生物，例如辛酸鈉及/或色胺酸衍生物，例如N-乙醯基色胺酸酯)之存在、百分比或濃度；(27)過濾之後雷帕黴素之回收；(28)奈米粒子之活體外釋放動力學；及/或(29)組合物中之全部雷帕黴素之比例，該雷帕黴素於組合物之非奈米粒子部分中且未結合至白蛋白。上文所論述之物理化學參數可影響基於白蛋白之雷帕黴素奈米粒子組合物(諸如醫藥組合物)之藥物釋放及遞送，且因此構成商業批料中之組合物之獨特特性。

【0316】 在一些實施例中，本文所描述之商業批料包含可具有以下中之任何一或多者(以任何組合形式)之獨特特徵的奈米粒子組合物(諸如

醫藥組合物)：(1)與奈米粒子相關(諸如於奈米粒子中)之白蛋白之寡聚狀態，諸如與奈米粒子相關(諸如於奈米粒子中)之白蛋白之白蛋白單體、二聚體及/或三聚體的百分比；(2)與組合物之非奈米粒子部分相關(諸如於組合物之非奈米粒子部分中)之白蛋白之寡聚狀態，諸如與組合物之非奈米粒子部分相關(諸如於組合物之非奈米粒子部分中)之白蛋白之白蛋白單體、二聚體及/或三聚體的百分比；(3)組合物中之全部白蛋白之寡聚狀態，諸如組合物中之全部白蛋白之白蛋白單體、二聚體及/或三聚體的百分比；(4)奈米粒子之粒度分佈，諸如平均粒度、多分散性指數及/或大小分佈；(5)奈米粒子(即白蛋白)之比例(例如，重量百分比)及/或奈米粒子(即雷帕黴素)之比例(例如，重量百分比)；(6)奈米粒子中之白蛋白與雷帕黴素之重量比；(7)組合物之非奈米粒子部分中之白蛋白與雷帕黴素之重量比；(8)組合物中之全部白蛋白與全部雷帕黴素之重量比；(9)與組合物中之全部雷帕黴素相比，奈米粒子(或組合物之非奈米粒子部分)中之雷帕黴素之比例(例如，重量百分比)；(10)與組合物中之全部白蛋白相比，非奈米粒子部分(或於奈米粒子中)中之白蛋白之比例(例如，重量百分比)；(11)組合物中之白蛋白之濃度；(12)組合物之非奈米粒子部分中之白蛋白之濃度；(13)與奈米粒子相關(諸如於奈米粒子中)之組合物中之白蛋白的濃度；(14)組合物中之雷帕黴素之濃度；(15)組合物之非奈米粒子部分中之雷帕黴素的濃度；(16)與奈米粒子相關(諸如於奈米粒子中)之組合物中之雷帕黴素的濃度；(17)組合物之重量莫耳滲透濃度；(18)組合物之黏度；(19)組合物之pH；(20)組合物中之奈米粒子之穩定性；(21)組合物中之殘餘溶劑之量；(22)組合物中之奈米粒子之ξ電位；(23)奈米粒子中之雷帕黴素之結晶狀態；(24)奈米粒子之粒子形態，諸如球形形狀，包衣之厚

度及/或表面與體積比率；(25)與塞科-雷帕黴素與雷帕黴素之總和相比，按重量計，奈米粒子中之塞科-雷帕黴素之重量百分比；(26)組合物中之白蛋白穩定劑(諸如辛酸衍生物，例如辛酸鈉及/或色胺酸衍生物，例如N-乙醯基色胺酸酯)之存在、百分比或濃度；(27)過濾之後雷帕黴素之回收；(28)奈米粒子之活體外釋放動力學；及/或(29)組合物中之全部雷帕黴素之比例，該雷帕黴素於組合物之非奈米粒子部分中且未結合至白蛋白。上文所論述之物理化學參數可影響基於白蛋白之雷帕黴素奈米粒子組合物(諸如醫藥組合物)之藥物釋放及遞送，且因此構成商業批料中之組合物之獨特特性。

【0317】 在一些實施例中，商業批料大小為至少約30公克、40公克、50公克、60公克、70公克、80公克、90公克、100公克、150公克、200公克、250公克、300公克、350公克、400公克、450公克、500公克、550公克、600公克、650公克、700公克、750公克、800公克、850公克、900公克、1000公克、1500公克、2000公克、2500公克、3000公克、3500公克、4000公克、4500公克、5000公克或10000公克(以雷帕黴素之量計)中之任一者。在一些實施例中，商業批料包含複數個容器，諸如小瓶，該等容器包含本文所描述之組合物(諸如醫藥組合物)中之任一者。在一些實施例中，商業批料包含至少約100個小瓶、150個小瓶、200個小瓶、250個小瓶、300個小瓶、350個小瓶、400個小瓶、450個小瓶、500個小瓶、550個小瓶、600個小瓶、650個小瓶、700個小瓶、750個小瓶、800個小瓶、850個小瓶、900個小瓶、1000個小瓶、1500個小瓶、2000個小瓶、2500個小瓶、3000個小瓶、3500個小瓶、4000個小瓶、4500個小瓶、5000個小瓶、10000個小瓶、12000個小瓶、14000個小

瓶、16000個小瓶、18000個小瓶、20000個小瓶、22000個小瓶、24000個小瓶、26000個小瓶、28000個小瓶、30000個小瓶、32000個小瓶、34000個小瓶、36000個小瓶、38000個小瓶、40000個小瓶、42000個小瓶、44000個小瓶、46000個小瓶、48000個小瓶或50000個小瓶中之任一者。舉例而言，各小瓶含有約10 mg、50 mg、100 mg、200 mg、300 mg、400 mg、500 mg、600 mg、700 mg、800 mg、900 mg或1000 mg中之任一者的組合物(諸如醫藥組合物)。在一些實施例中，各小瓶含有約10 mg、50 mg、100 mg、200 mg、300 mg、400 mg、500 mg、600 mg、700 mg、800 mg、900 mg或1000 mg中之任一者的雷帕黴素。在一些實施例中，商業批料中之醫藥組合物為液體懸浮液。在一些實施例中，商業批料中之醫藥組合物呈乾燥形式，諸如凍乾粉末。

【0318】 因此，本申請案在一些實施例中提供用於所描述方法中之任一者中的組合物(諸如醫藥組合物)之商業批料，該商業批料包含本文所描述之組合物或醫藥組合物中之任一者(參見上述章節中之更多細節)。舉例而言，在一些實施例中，提供一種醫藥組合物之商業批料，其包含：a)包含與白蛋白相關(諸如經其塗佈)之雷帕黴素的奈米粒子，及b)包含白蛋白及雷帕黴素之非奈米粒子部分。在整個本申請案中描述且定義商業批料所含有之組合物的特徵及特性。彼等特徵及特性可藉由評估商業批料之樣品來評估該商業批料。

癌症

【0319】 藉由本申請案中所補充之方法治療之癌症可為任何在選自由以下組成之群的基因中之任一者處攜帶一或多個(諸如一個、兩個、三個、四個、五個或六個)mTOR活化畸變的癌症：*TSC1*、*TSC2*、*TP53*、

RB1、*ATRX*、*FAT1*、*PTEN*及*RPS6*。在一些實施例中，癌症在選自由以下組成之群的基因中之任一者處攜帶一或多個mTOR活化畸變：*TSC1*、*TSC2*、*TP53*及*RPS6*。在一些實施例中，癌症在*RPS6*處攜帶至少一個mTOR活化畸變且在*TSC1*、*TSC2*或*TP53*處攜帶至少一個mTOR活化畸變。在一些實施例中，癌症在*RPS6*處攜帶至少一個mTOR活化畸變且在*TSC1*或*TSC2*處攜帶至少一個mTOR活化畸變。

【0320】 在一些實施例中，癌症為實體腫瘤。在一些實施例中，癌症為血液癌。

【0321】 在一些實施例中，癌症為晚期的。在一些實施例中，癌症為惡性的。在一些實施例中，癌症為無法手術的局部晚期癌症。

【0322】 在一些實施例中，癌症係選自由以下組成之群：胰臟神經內分泌癌、子宮內膜癌、乳癌、淋巴管平滑肌瘤(LAM)、前列腺癌、肝細胞癌、黑素瘤、腎細胞癌、膀胱癌、子宮內膜癌、卵巢癌、婦科癌症、肉瘤、血管周上皮樣細胞贅瘤(PEComa)、霍奇金氏淋巴瘤及多發性骨髓瘤。

【0323】 在一些實施例中，癌症為尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、PEComa、上皮樣肉瘤、硬纖維瘤、脊索瘤、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、輸尿管癌、黑素瘤、腎細胞癌、頭頸部鱗狀細胞癌、肝細胞癌、典型霍奇金氏淋巴瘤、MSI-H/dMMR轉移性大腸直腸癌或具有一或多個對mTOR抑制劑敏感的基因突變的腫瘤。在一些實施例中，癌症為未分化多形性肉瘤。在一些實施例中，癌症為惡性的。在一些實施例中，癌症為晚期的。在一些實施例中，癌症為轉移性的。在一些實施例中，癌症為轉移性或局部晚期的。在一些實施例中，手術並非癌症之推薦選項。

【0324】在一些實施例中，癌症為PEComa。在一些實施例中，癌症為晚期PEComa。在一些實施例中，癌症為晚期及惡性PEComa。在一些實施例中，PEComa為子宮原發性PEComa。在一些實施例中，PEComa為腹膜後原發性PEComa。在一些實施例中，PEComa為腎臟原發性PEComa。在一些實施例中，PEComa為肺原發性PEComa。在一些實施例中，PEComa為骨盆原發性PEComa。

【0325】在一些實施例中，腫瘤組織表徵為具有*TSC1*畸變(諸如*TSC1*突變)。在一些實施例中，腫瘤組織表徵為具有*PTEN*畸變(諸如*PTEN*損失)。在一些實施例中，腫瘤組織表徵為具有*TSC2*畸變(諸如*TSC2*突變)。在一些實施例中，腫瘤組織表徵為具有*RB1*畸變(諸如*RB1*損失)。在一些實施例中，腫瘤組織表徵為具有*TP53*畸變(諸如*TP53*突變，諸如*TP53*讀框轉移突變)。在一些實施例中，腫瘤組織表徵為具有*ATRX*畸變(諸如*ATRX*突變，諸如*ATRX*讀框轉移突變)。在一些實施例中，腫瘤組織表徵為具有*FAT1*畸變。在一些實施例中，腫瘤組織表徵為具有選自由以下組成之群的一個、兩個、三個、四個或五個不同的畸變：*PTEN*畸變(諸如*PTEN*損失)、*TSC2*畸變(諸如*TSC2*突變)、*RB1*畸變(諸如*RB1*損失)、*TP53*畸變(諸如*TP53*突變，諸如*TP53*讀框轉移突變)及*ATRX*畸變(諸如*ATRX*突變，諸如*ATRX*讀框轉移突變)。

【0326】在一些實施例中，腫瘤組織表徵為具有穩定微衛星狀態。

【0327】在一些實施例中，腫瘤組織表徵為具有低腫瘤突變負荷。

【0328】在一些實施例中，腫瘤組織表徵為具有穩定微衛星狀態及低腫瘤突變負荷。在一些實施例中，腫瘤組織進一步表徵為具有*TSC1*畸變(諸如*TSC1*突變)。在一些實施例中，腫瘤組織進一步表徵為具有*PTEN*

畸變(諸如*PTEN*損失)。在一些實施例中，腫瘤組織進一步表徵為具有*TSC2*畸變(諸如*TSC2*突變)。在一些實施例中，腫瘤組織進一步表徵為具有*RB1*畸變(諸如*RB1*損失)。在一些實施例中，腫瘤組織進一步表徵為具有*TP53*畸變(諸如*TP53*突變，諸如*TP53*讀框轉移突變)。在一些實施例中，腫瘤組織進一步表徵為具有*ATRX*畸變(諸如*ATRX*突變，諸如*ATRX*讀框轉移突變)。在一些實施例中，腫瘤組織進一步表徵為具有*FAT1*畸變。在一些實施例中，腫瘤組織進一步表徵為具有選自由以下組成之群的一個、兩個、三個、四個或五個不同的畸變：*PTEN*畸變(諸如*PTEN*損失)、*TSC2*畸變(諸如*TSC2*突變)、*RB1*畸變(諸如*RB1*損失)、*TP53*畸變(諸如*TP53*突變，諸如*TP53*讀框轉移突變)及*ATRX*畸變(諸如*ATRX*突變，諸如*ATRX*讀框轉移突變)。

個體

【0329】 在一些實施例中，個體不對先前療法起反應。在一些實施例中，個體不對一種、兩種、三種、四種或更多種先前療法起反應。

【0330】 在一些實施例中，先前療法包含投與mTOR抑制劑。在一些實施例中，mTOR抑制劑為依維莫司。

【0331】 在一些實施例中，先前療法包含投與免疫檢查點抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為抗PD-1抗體。例示性抗PD-1抗體包括納武單抗、帕博利珠單抗、測米匹單抗(cemiplimab)、阿維魯單抗(avelumab)、德瓦魯單抗(durvalumab)及阿特珠單抗(atezolizumab)。

【0332】 在一些實施例中，先前療法包含化學療法。在一些實施例中，化學療法包含投與小紅莓。在一些實施例中，化學療法包含投與抗贅生劑。在一些實施例中，化學療法包含投與異環磷醯胺。在一些實施例

中，化學療法包含投與高劑量異環磷醯胺(諸如每四週12 g/m^{2}之劑量)。參見Nielsen等人, Eur J Cancer. 2000年1月;36(1):61-7。

【0333】 在一些實施例中，先前療法進一步包含並行放射療法(例如與投與抗PD-1抗體一起)。

【0334】 在一些實施例中，個體為人類。在一些實施例中，個體為至少約12歲或至少約18歲。

【0335】 在一些實施例中，個體為女性。在一些實施例中，個體為停經後女性。在一些實施例中，個體為男性。

投與奈米粒子組合物之劑量及方法

【0336】 向個體(諸如人類)投與之mTOR奈米粒子(諸如利莫司奈米粒子組合物)之劑量可隨特定組合物、投與模式及所治療癌症之種類而變化。在一些實施例中，組合物之量對於引起目標反應(如部分反應或完全反應)有效。在一些實施例中，mTOR奈米粒子組合物(諸如利莫司奈米粒子組合物)之量足以在個體中引起完全反應。在一些實施例中，mTOR奈米粒子組合物(諸如利莫司奈米粒子組合物)之量足以在個體中引起部分反應。在一些實施例中，所投與之mTOR奈米粒子組合物(諸如利莫司奈米粒子組合物)之量(例如當單獨投與時)足以在經mTOR奈米粒子組合物(諸如利莫司奈米粒子組合物)治療之個體群體中產生超過約20%、30%、40%、50%、60%或64%中之任一者的總反應率。個體對治療本文所描述之方法之反應可例如基於RECIST程度、膀胱鏡檢查(有或無活組織檢查)、活組織檢查、細胞學及CT成像確定。

【0337】 在一些實施例中，mTOR奈米粒子組合物(諸如利莫司奈米粒子組合物)之量足以在個體中生產陰性活體組織切片 。

【0338】 在一些實施例中，組合物之量足以延長個體之無進展存活期。在一些實施例中，組合物之量足以延長個體之總存活期。在一些實施例中，組合物之量(例如當單獨投與時)足以在經mTOR奈米粒子組合物(諸如利莫司奈米粒子組合物)治療之個體群體中產生超過約50%、60%、70%或77%中之任一者的臨床益處。

【0339】 在一些實施例中，組合物之量為與治療之前相同個體中之對應腫瘤大小或腫瘤生長率相比或與未接受治療之其他個體中之對應活性相比，足以降低腫瘤大小、降低癌細胞數目或降低腫瘤生長率至少約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%中之任一者的量。標準方法可用於量測此作用之量值，諸如使用純化酶之活體外分析、基於細胞之分析、動物模型或人類測試。

【0340】 在一些實施例中，組合物中mTOR抑制劑(諸如利莫司藥物，例如西羅莫司)之量低於誘發毒理學效應(亦即，高於臨床上可接受之毒性程度的效應)之量或處於當向個體投與組合物時，可控制或耐受潛在副作用之量。

【0341】 在一些實施例中，組合物之量接近遵循相同給藥方案之組合物之最大耐受劑量(maximum tolerated dose；MTD)。在一些實施例中，組合物之量超過MTD之約80%、90%、95%或98%中之任一者。

【0342】 在一些實施例中，奈米粒子組合物中之mTOR抑制劑(例如，利莫司藥物)之有效量包括(但不限於)：至少約25 mg/m^2、30 mg/m^2、50 mg/m^2、60 mg/m^2、75 mg/m^2、80 mg/m^2、90 mg/m^2、100 mg/m^2、120 mg/m^2、125 mg/m^2、150 mg/m^2、160 mg/m^2、175 mg/m^2、180 mg/m^2、200 mg/m^2、210 mg/m^2、220 mg/m^2、250 mg/m^2、260

mg/m^2、300 mg/m^2、350 mg/m^2、400 mg/m^2、500 mg/m^2、540 mg/m^2、750 mg/m^2、1000 mg/m^{2}或1080 mg/m^{2}中之任一者的mTOR抑制劑(例如，西羅莫司)。在各種實施例中，組合物包括低於約350 mg/m^2、300 mg/m^2、250 mg/m^2、200 mg/m^2、150 mg/m^2、120 mg/m^2、100 mg/m^2、90 mg/m^2、50 mg/m^{2}或30 mg/m^{2}中之任一者的mTOR抑制劑(例如，西羅莫司)。在一些實施例中，每次投與之mTOR抑制劑(例如，西羅莫司)之量低於約25 mg/m^2、22 mg/m^2、20 mg/m^2、18 mg/m^2、15 mg/m^2、14 mg/m^2、13 mg/m^2、12 mg/m^2、11 mg/m^2、10 mg/m^2、9 mg/m^2、8 mg/m^2、7 mg/m^2、6 mg/m^2、5 mg/m^2、4 mg/m^2、3 mg/m^2、2 mg/m^{2}或1 mg/m^{2}中之任一者。在一些實施例中，組合物中之mTOR抑制劑(例如，西羅莫司)之有效量包括於中以下範圍中之任一者中：約1 mg/m^{2}至約5 mg/m^2、約5 mg/m^{2}至約10 mg/m^2、約10 mg/m^{2}至約25 mg/m^2、約25 mg/m^{2}至約50 mg/m^2、約50 mg/m^{2}至約75 mg/m^2、約75 mg/m^{2}至約100 mg/m^2、約100 mg/m^{2}至約125 mg/m^2、約125 mg/m^{2}至約150 mg/m^2、約150 mg/m^{2}至約175 mg/m^2、約175 mg/m^{2}至約200 mg/m^2、約200 mg/m^{2}至約225 mg/m^2、約225 mg/m^{2}至約250 mg/m^2、約250 mg/m^{2}至約300 mg/m^2、約300 mg/m^{2}至約350 mg/m^{2}或約350 mg/m^{2}至約400 mg/m^2。在一些實施例中，組合物中之mTOR抑制劑(例如，西羅莫司)之有效量為約5 mg/m^{2}至約300 mg/m^2，諸如約100 mg/m^{2}至約150 mg/m^2、約120 mg/m^2、約130 mg/m^{2}或約140 mg/m^2。在一些實施例中，組合物中之mTOR抑制劑(例如，西羅莫司)之有效量為約50 mg/m^{2}至約100 mg/m^2。

【0343】在以上態樣中之任一者之一些實施例中，組合物中之mTOR抑制劑(例如，西羅莫司)之有效量包括至少約1 mg/kg、2.5

mg/kg、3.5 mg/kg、5 mg/kg、6.5 mg/kg、7.5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg、35 mg/kg、40 mg/kg、45 mg/kg、50 mg/kg、55 mg/kg或60 mg/kg中之任一者。在各種實施例中，組合物中之mTOR抑制劑(例如，西羅莫司)之有效量包括低於約350 mg/kg、300 mg/kg、250 mg/kg、200 mg/kg、150 mg/kg、100 mg/kg、50 mg/kg、25 mg/kg、20 mg/kg、10 mg/kg、7.5 mg/kg、6.5 mg/kg、5 mg/kg、3.5 mg/kg、2.5 mg/kg或1 mg/kg中之任一者的mTOR抑制劑(例如，西羅莫司)。

【0344】 在一些實施例中，奈米粒子組合物之給藥頻率包括(但不限於)：每日、每兩天、每三天、每四天、每五天、每六天、無中斷之每週、四週中之三者、每三週一次、每兩週一次或每三週兩次。在一些實施例中，約每2週一次、每3週一次、每4週一次、每6週一次或每8週一次地投與組合物。在一些實施例中，一週投與組合物至少約1次、2次、3次、4次、5次、6次或7次(亦即，每天)中之任一者。在一些實施例中，各投與之間的時間間隔為低於約6個月、3個月、1個月、20天、15天、14天、13天、12天、11天、10天、9天、8天、7天、6天、5天、4天、3天、2天或1天中之任一者。在一些實施例中，各投與之間的時間間隔為超過約1個月、2個月、3個月、4個月、5個月、6個月、8個月或12個月中之任一者。在一些實施例中，給藥時程不存在間斷。在一些實施例中，各投與之間的時間間隔不超過約一週。

【0345】 在一些實施例中，給藥頻率為每兩天一次，持續一次、兩次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、十次及十一次。在一些實施例中，給藥頻率為每兩天一次，持續五次。在一些實施例中，

mTOR抑制劑(例如，西羅莫司)經至少十天之時段投與，其中各投與之間的時間間隔不超過約兩天，且其中各投與之mTOR抑制劑(例如，西羅莫司)之劑量為約0.25 mg/m^{2}至約250 mg/m^2、約0.25 mg/m^{2}至約150 mg/m^2、約0.25 mg/m^{2}至約75 mg/m^2，諸如約0.25 mg/m^{2}至約25 mg/m^{2}或約25 mg/m^{2}至約50 mg/m^2。

【0346】在一些實施例中，各投與之mTOR抑制劑(例如，西羅莫司)之劑量為至少約10 mg/m^{2}至100 mg/m^2 (諸如約25 mg/m^{2}至100 mg/m^2、50 mg/m^{2}至100 mg/m^2、75 mg/m^{2}至100 mg/m^2)。

【0347】在一些實施例中，週期(在休息期計數)中之mTOR抑制劑(例如，西羅莫司)之平均週劑量不超過100 mg/m^2 (諸如不超過約90 mg/m^2、80 mg/m^{2}或70 mg/m^2)。

【0348】組合物之投與可歷經延長之時間段，諸如約一個月直至約七年。在一些實施例中，經至少約2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、30、36、48、60、72或84個月中之任一者的時段投與組合物。

【0349】在一些實施例中，當以3週時程給予時，奈米粒子組合物中之mTOR抑制劑(例如，西羅莫司)之劑量可在5 mg/m^2-400 mg/m^{2}範圍內，或當以週時程給予時，可在5 mg/m^2-250 mg/m^2 (諸如80 mg/m^2-150 mg/m^2，例如100 mg/m^2-120 mg/m^2)範圍內。舉例而言，mTOR抑制劑(例如，西羅莫司)之量在三週時程為約60 mg/m^{2}至約300 mg/m^2(例如約260 mg/m^2)。

【0350】在一些實施例中，奈米粒子組合物(例如西羅莫司/白蛋白奈米粒子組合物)之投與的例示性給藥時程包括(但不限於)：每週不間斷

100 mg/m^2；每週、3週2次100 mg/m^2；每週、4週3次100 mg/m^2；每週不間斷75 mg/m^2；每週、3週2次75 mg/m^2；每週、4週3次75 mg/m^2；每週不間斷56 mg/m^2；每週、3週2次56 mg/m^2；每週、4週3次56 mg/m^2。可在治療過程中基於投與醫師之判斷調整組合物之給藥頻率。

【0351】 在一些實施例中，個體治療至少約一個、兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個或十個治療週期中之任一者。

【0352】 本文所描述之組合物允許歷經短於約24小時之輸注時間將組合物輸注至個體。舉例而言，在一些實施例中，組合物經小於約24小時、12小時、8小時、5小時、3小時、2小時、1小時、30分鐘、20分鐘或10分鐘中之任一者的輸注時段投與。在一些實施例中，組合物經約30分鐘之輸注時段投與。

【0353】 在一些實施例中，奈米粒子組合物中之mTOR抑制劑之例示性劑量(在一些實施例中，利莫司藥物，例如西羅莫司)包括(但不限於)：約50 mg/m^2、60 mg/m^2、75 mg/m^2、80 mg/m^2、90 mg/m^2、100 mg/m^2、120 mg/m^2、160 mg/m^2、175 mg/m^2、200 mg/m^2、210 mg/m^2、220 mg/m^2、260 mg/m^{2}及300 mg/m^{2}中之任一者。舉例而言，當以3週時程給予時，奈米粒子組合物中之mTOR抑制劑之劑量可在約100 mg/m^2-400 mg/m^{2}範圍內，或當以週時程給予時，在約50 mg/m^2-250 mg/m^{2}範圍內。

【0354】 mTOR奈米粒子組合物(諸如利莫司奈米粒子組合物)可經由各種途徑投與個體(諸如人類)，包括例如靜脈內、動脈內、腹膜內、肺內、經口、吸入、囊泡內、肌肉內、氣管內、皮下、眼內、鞘內、經黏膜及經皮。在一些實施例中，可使用組合物之持續連續釋放調配物。在一些

實施例中，組合物經靜脈內投與。在一些實施例中，組合物經皮下投與。在一些實施例中，組合物經囊泡內投與。在一些實施例中，組合物經動脈內投與。在一些實施例中，組合物經腹膜內投與。

【0355】 在一些實施例中，當利莫司奈米粒子組合物經囊泡內投與時，奈米粒子組合物中之mTOR抑制劑(諸如利莫司藥物，例如西羅莫司)之劑量可在約20 ml至約150 ml之體積的約30 mg至約400 mg之範圍內，例如保持於膀胱中約30分鐘至約4小時。在一些實施例中，奈米粒子組合物保持於膀胱中約30分鐘至約4小時，包括例如約30分鐘至約1小時、約1小時至約2小時、約2小時至約3小時或約3小時至約4小時。

【0356】 在一些實施例中，mTOR抑制劑(諸如利莫司藥物，例如西羅莫司)之劑量為約100 mg至約400 mg，例如約100 mg、約200 mg、約300 mg或約400 mg。在一些實施例中，利莫司藥物以每週約100 mg、每週約200 mg、每週約300 mg、每週兩次約100 mg或每週兩次約200 mg投與。在一些實施例中，投與之後進一步為每月維持劑量(其可與週劑量相同或不同)。

【0357】 在一些實施例中，當靜脈內投與利莫司奈米粒子組合物時，奈米粒子組合物中之mTOR抑制劑(諸如利莫司藥物，例如西羅莫司)之劑量可在約30 mg至約400 mg範圍內。本文所描述之組合物允許歷經短於約24小時之輸注時間將組合物輸注至個體。舉例而言，在一些實施例中，組合物經小於約24小時、12小時、8小時、5小時、3小時、2小時、1小時、30分鐘、20分鐘或10分鐘中之任一者的輸注時段投與。在一些實施例中，組合物經約30分鐘至約40分鐘之輸注時段投與。

組合療法

【0358】 本文所描述之治療癌症之方法可用於具有第二藥劑之組合療法中。第二藥劑可為化學治療劑或抗體。在一些實施例中，其他治療劑係選自由以下組成之群：烷化劑、蒽環黴素抗生素、DNA交聯劑、抗代謝物、吲哚醌、紫杉烷或基於鉑之藥劑。

【0359】 在一些實施例中，第二藥劑包含免疫檢查點抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑特異性靶向PD-1或PD-L1。

【0360】 在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為抗PD-1抗體。在一些實施例中，抗PD-1抗體以約1 mg/kg至約10 mg/kg (諸如約3 mg/kg)之劑量投與人類個體。在一些實施例中，抗PD-1抗體一週一次、每兩週一次或每三週一次投與。在一些實施例中，抗PD-1抗體以約3 mg/kg之劑量每三週一次投與人類個體。

套組、藥品及組合物

【0361】 本申請案亦提供適用於本文所描述之方法中之任一者中的套組、藥品、組合物及單位劑型。

【0362】 在一些實施例中，提供一種套組，其包含(a)包含奈米粒子之組合物，該等奈米粒子包含mTOR抑制劑(諸如利莫司藥物)及載體蛋白(例如白蛋白)；及(b)一或多種用於評估在選自由以下組成之群的基因中之一或多個(諸如一個、兩個、三個、四個、五個或六個)處之mTOR活化畸變的藥劑：*TSC1*、*TSC2*、*RPS6*、*PTEN*、*TP53*、*RB1*、*ATRX*及*FAT1*。在一些實施例中，一或多個(諸如一個、兩個或三個)基因係選自*TSC1*、*TSC2*及*RPS6*。在一些實施例中，提供一種套組，其包含(a)包含奈米粒子之組合物，該等奈米粒子包含mTOR抑制劑(諸如利莫司藥物)及載體蛋白(例如白蛋白)；(b)用於評估選自由以下組成之群的基因之突變的第一藥

劑：*TSC1*、*TSC2*、*PTEN*、*TP53*、*RB1*、*ATRX*及*FAT1*；c)用於評估由*RPS6*編碼之蛋白質之磷酸化程度的第二藥劑。在一些實施例中，提供一種套組，其包含(a)包含奈米粒子之組合物，該等奈米粒子包含mTOR抑制劑(諸如利莫司藥物)及載體蛋白(例如白蛋白)；(b)用於評估*TSC2*突變之第一藥劑；c)用於評估由*RPS6*編碼之蛋白質之磷酸化程度的第二藥劑。在一些實施例中，提供一種套組，其包含(a)包含奈米粒子之組合物，該等奈米粒子包含mTOR抑制劑(諸如利莫司藥物)及載體蛋白(例如白蛋白)；(b)用於評估*TSC1*突變之第一藥劑；c)用於評估由*RPS6*編碼之蛋白質之磷酸化程度的第二藥劑。

【0363】 在一些實施例中，藥劑包含對mTOR相關基因具有特異性之核酸。在一些實施例中，藥劑包含特異性識別由mTOR相關基因編碼之蛋白質的抗體。在一些實施例中，套組進一步包含根據本文所描述之方法中之任一者使用的說明書，該等方法包括基於mTOR活化畸變之狀態，使用mTOR抑制劑奈米粒子組合物進行治療、評估反應性、監視、鑑別個體及選擇患者以治療癌症。

【0364】 在一些實施例中，套組進一步包含用於評估抗性生物標記之突變狀態的藥劑，諸如TFE3。在一些實施例中，套組進一步包含用於使用抗性生物標記之突變狀態的說明書，該說明書基於單獨抗性生物標記之突變狀態或與至少一個mTOR活化畸變組合之抗性生物標記之突變狀態來選擇進行治療癌症之個體。

【0365】 本發明之套組可包括一或多個包含mTOR抑制劑(諸如利莫司藥物)奈米粒子組合物(或單位劑型及/或製品)容器，以及一或多個包含用於評估mTOR活化畸變之藥劑的容器。

【0366】 在一些實施例中，套組包含第二治療劑。奈米粒子組合物及第二治療劑可存在於各別容器或單一容器中。舉例而言，套組可包含一種獨特的組合物或兩種或更多種組合物，其中一種組合物包含奈米粒子且一種組合物包含第二治療劑。

【0367】 本發明之套組係在適合的包裝中。適合的包裝包括(但不限於)：小瓶、瓶子、罐、軟包裝(例如密封聚酯薄膜或塑膠袋)及其類似物。套組可視情況提供諸如緩衝劑之額外組分及說明性資訊。因此，本申請案亦提供製品，其包括小瓶(諸如密封小瓶)、瓶子、罐、軟包裝及其類似物。

【0368】 與奈米粒子組合物之使用相關的說明書大體上包括關於所期望治療之劑量、給藥時程及投與途徑之資訊。容器可為單位劑量、散裝(例如，多劑量包裝)或次單位劑量。舉例而言，可提供含有足夠劑量之如本文所揭示之mTOR抑制劑(諸如利莫司藥物，例如西羅莫司)之套組以提供個體之延長時段之有效治療，諸如一週、8天、9天、10天、11天、12天、13天、2週、3週、4週、6週、8週、3個月、4個月、5個月、7個月、8個月、9個月或更長時間中之任一者。套組亦可包括多個單位劑量之mTOR抑制劑(諸如利莫司藥物)及醫藥組合物以及使用說明書且以對於在藥房(例如醫院藥房及配藥房)中儲存及使用而言足夠之量封裝。

【0369】 亦提供適用於本文所描述之方法的藥品、組合物及單位劑型。在一些實施例中，提供一種用於治療癌症之藥品(或組合物)，其包含奈米粒子，該等奈米粒子包含mTOR抑制劑(諸如利莫司藥物)及載體蛋白(諸如白蛋白)。

【0370】 在一些實施例中，存在一種包含mTOR抑制劑(諸如利莫司

藥物)及載體蛋白(諸如白蛋白)之醫藥組合物，其用於本文所描述之治療癌症之方法中之任一者中。

【0371】 在一些實施例中，醫藥組合物進一步包含一或多種用於增強組合物之乾燥形式之溶解及/或增強組合物之穩定性的藥劑。在一些實施例中，額外一或多種藥劑包含醣。醣可為(但不限於)：單醣、雙醣、多醣及其衍生物或其變型。醣可為例如甘露醇、蔗糖、果糖、乳糖、麥芽糖、右旋糖或海藻糖中之任一者。在一些實施例中，額外一或多種藥劑包含甘胺酸。本申請案因此在一個態樣中提供適合於向個體皮下投與之醫藥組合物，其包含a)包含mTOR抑制劑(諸如雷帕黴素)及白蛋白之奈米粒子，及b)醣。

【0372】 在一些實施例中，醣以與無醣奈米粒子組合物相比有效增加組合物中之奈米粒子之穩定性的量存在。在一些實施例中，醣呈與無醣組合物相比有效改良奈米粒子組合物之可過濾性的量。

【0373】 在一些實施例中，醣以有效增強醫藥組合物之溶解度的量存在。在一些實施例中，增強之溶解度包含在添加復原溶液之後，經改良之奈米粒子組合物之乾燥形式之溶解速率。

【0374】 在一些實施例中，醣以當皮下投與奈米粒子組合物時，降低投與後副作用之發生率或嚴重度的量存在。舉例而言，在一些實施例中，副作用為皮疹且組合物包含奈米粒子，該等奈米粒子包含mTOR抑制劑及白蛋白，並且醣以在皮下投與奈米粒子組合物之後降低皮疹發生率之量存在。

例示性實施例

【0375】 實施例1. 一種治療個體之癌症的方法，其包含向個體投與

有效量之包含奈米粒子的組合物，該等奈米粒子包含mTOR抑制劑及載體蛋白，其中該個體係基於在*TSC2*或*RPS6*處具有mTOR活化畸變而選擇來進行治療。

【0376】 實施例2. 如實施例1之方法，個體係基於在*TSC2*及*RPS6*處具有mTOR活化畸變而選擇來進行治療。

【0377】 實施例3. 如實施例1或實施例2之方法，其中於*TSC2*處之該mTOR活化畸變包含於*TSC2*中之突變。

【0378】 實施例4. 如實施例1至3中任一項之方法，其中於*TSC2*處之該mTOR活化畸變包含單核苷酸變異體(SNV)。

【0379】 實施例5. 如實施例4之方法，其中該SNV包含選自由以下組成之群的突變：C1503T、C2743G、C5383T、C3755G、G760T、C3442T、G880A、T707C、A4949G，或在以下位置處之胺基酸中之任何一或多個的缺失：1405-1409、1960-1970、4999、5002、3521、5208、5238-5255。

【0380】 實施例6. 如實施例1至5中任一項之方法，其中*TSC2*處之該mTOR活化畸變包含*TSC2*之複本數變化。

【0381】 實施例7. 如實施例1至6中任一項之方法，其中*TSC2*處之該mTOR活化畸變為功能損失突變。

【0382】 實施例8. 如實施例1至7中任一項之方法，其中*TSC2*處之該mTOR活化畸變包含*TSC2*之異常表現量。

【0383】 實施例9. 如實施例1至8中任一項之方法，其中*TSC2*處之該mTOR活化畸變包含由*TSC2*編碼之蛋白質之異常活性程度。

【0384】 實施例10. 如實施例1至9中任一項之方法，其中*TSC2*處之

該mTOR活化畸變包含*TSC2*之雜合性損失。

【0385】 實施例11. 一種治療個體之癌症的方法，其包含向個體投與有效量之包含奈米粒子的組合物，該等奈米粒子包含mTOR抑制劑及載體蛋白，其中該個體係基於在*TSC1*或*RPS6*處具有mTOR活化畸變而選擇來進行治療。

【0386】 實施例12. 如實施例1至11中任一項之方法，其中*RPS6*處之該mTOR活化畸變包含由*RPS6*編碼之蛋白質之異常活性程度。

【0387】 實施例13. 如實施例1至12中任一項之方法，其中*RPS6*處之該mTOR活化畸變包含*RPS6*之異常表現量。

【0388】 實施例14. 如實施例1至13中任一項之方法，其中該癌症係晚期的及/或惡性的。

【0389】 實施例15. 如實施例1至14中任一項之方法，其中該癌症為實體腫瘤。

【0390】 實施例16. 如實施例1至14中任一項之方法，其中該癌症為血液癌。

【0391】 實施例17. 如實施例1至16中任一項之方法，其中該癌症係選自由以下組成之群：胰臟神經內分泌癌、子宮內膜癌、乳癌、淋巴管平滑肌瘤(LAM)、前列腺癌、肝細胞癌、黑素瘤、腎細胞癌、膀胱癌、子宮內膜癌、卵巢癌、婦科癌症、肉瘤、血管周上皮樣細胞贅瘤(PEComa)、霍奇金氏淋巴瘤及多發性骨髓瘤。

【0392】 實施例18. 如實施例1至17中任一項之方法，其中該組合物中之該等奈米粒子包含與該載體蛋白締合之該mTOR抑制劑。

【0393】 實施例19. 如實施例1至18中任一項之方法，其中該組合物

中之該等奈米粒子具有不超過約200 nm之平均直徑。

【0394】 實施例20. 如實施例1至19中任一項之方法，其中該等奈米粒子中之該mTOR抑制劑與該載體蛋白之比率為約1:1至約9:1。

【0395】 實施例21. 如實施例1至20中任一項之方法，其中該載體蛋白為白蛋白。

【0396】 實施例22. 如實施例21之方法，其中該白蛋白為人類血清白蛋白。

【0397】 實施例23. 如實施例1至22中任一項之方法，其中該mTOR抑制劑為利莫司藥物。

【0398】 實施例24. 如實施例23之方法，其中該利莫司藥物為雷帕黴素。

【0399】 實施例25. 如實施例1至24中任一項之方法，其中各投與之該組合物中之該mTOR抑制劑之劑量為約10 mg/m^{2}至約100 mg/m^2。

【0400】 實施例26. 如實施例1至25中任一項之方法，其中奈米粒子組合物以約一週一次至約每兩週一次之頻率投與。

【0401】 實施例27. 如實施例1至26中任一項之方法，其中該方法包含向該個體每週投與該奈米粒子組合物持續約兩週，接著為約一週之休息期。

【0402】 實施例28. 如實施例1至27中任一項之方法，其中該個體對先前療法具有抗性或難治性。

【0403】 實施例29. 如實施例1至28中任一項之方法，其中該方法進一步包含投與第二藥劑。

【0404】 實施例30. 如實施例1至29中任一項之方法，其中該個體為

人類。

【0405】 實施例31. 如實施例1至10及12至30中任一項之方法，其中該個體不包含於*TSC1*中之突變。

【0406】 實施例32. 如實施例1至31中任一項之方法，其中該方法進一步包含評估個體中之*TSC1*、*TSC2*或*RPS6*處之該mTOR活化畸變。

【0407】 實施例33. 如實施例1至32中任一項之方法，其中該方法進一步包含基於個體在*TSC1*、*TSC2*或*RPS6*處具有該mTOR活化畸變而選擇該個體來進行治療。

實例

【0408】 以下實例意欲僅為本發明之例示性的，且因此不應視為以任何方式限制本發明。以下實例及詳細描述係藉助於說明而非作為限制提供。

實例1. 患者接受ABI-009治療之第二期試驗多中心研究

【0409】 先前尚未經mTOR抑制劑治療之患有晚期惡性PEComa (罕見的侵襲性肉瘤，無可用的批准治療)之患者參與第二期試驗，單組、開放標記、多機構研究以評估靜脈內ABI-009 (在本文中亦稱為白蛋白結合型-西羅莫司或白蛋白結合型-雷帕黴素，如實例7中所描述來產生)之療效及安全概況。

【0410】 關鍵適用性要求包括：患者a)在入選時至少18歲；b)東部協作腫瘤學組(Eastern Cooperative Oncology Group；ECOG)效能狀態為0或1；c)具有PEComa之組織學確認；d)患有局部晚期無法手術或轉移性疾病；以及3)不具有用mTOR抑制劑之先前治療。

【0411】 患者藉由歷經30分鐘之靜脈內輸注接受每3週兩次之100

mg/m^{2}劑量的ABI-009。允許兩種劑量降低程度：75 mg/m^{2}及56 mg/m^2。患者繼續治療直至疾病進展至不可接受的毒性，直至在研究者看來，患者不再受益於療法或由患者判斷。

【0412】 主要指標(endpoint)包括每6週藉由獨立評估CT/MRI (RECIST v1.1)之ORR。次要指標包括DOR、6個月處之PFS、中值PFS、中值OS及安全性。探索性指標包括多種生物標記：突變分析(腫瘤組)係藉由500個基因小組(包括*TSC1*、*TSC2*、*TP53*、*PTEN*及*FAT1*)之次世代定序。TFE3易位分析係經由FISH進行。免疫組織化學包括磷酸化S6、4EBP1及AKT以及Ki67百分比。樣品大小：基於30名療效可評估患者中30%來估算ORR，95% CI之下限將排除小於14.7%之值。當所有患者治療≥6個月時有希望地規劃主要分析。療效可評估患者必須接受≥1個劑量之白蛋白結合型西羅莫司且必須具有中心確認之PEComa。

人口統計資料及特徵

【0413】 參見下**表1**以分析人口統計資料及特徵。

表1.

變數	所有患者(N=34)
年齡、中值(範圍)、年數 ≥65歲，n (%)	60 (範圍：27-78) 15 (44%)
女性，n (%)	28 (82%)
種族，n (%) 白人 黑人 亞洲人 太平洋島民/夏威夷人 未知	 24 (71%) 3 (9%) 3 (9%) 1 (3%) 3 (9%)
ECOG 0，n (%) ECOG 1，n (%)	26 (76%) 8 (24%)
轉移性的，n (%) 局部晚期無法手術的，n (%)	29 (85%) 5 (15%)
晚期PEComa之先前全身性Rx，*n(%)	4 (12%)
**多西他賽、小紅莓、吉西他濱、異環磷醯胺、奧拉單抗*	

疾病之原發性部位及最常見的轉移性部位

【0414】 疾病之原發性部位展示於**圖1**中。**表2**列出最常見的轉移性部位。特定言之，PEComa之最常見原發性部位為子宮(24%)、骨盆(18%)及腹膜後腔(18%)。

表2.

最常見的轉移性部位	N = 29
肺	21 (72%)
肝	6 (21%)
腹*	8 (28%)
骨盆	5 (17%)
**包括腹部、結腸、腸網膜、胃周區域、腹膜、漿膜*	

安全性

【0415】 處理相關不良事件(TR AE)及處理相關嚴重不利影響之概述展示於下**表3**及**表4**中。

表3.

TR AE	任何級別>25% n (%)	級別3* n (%)
具有任何TR AE之患者	34 (100)	
血液科TRAE		
貧血症	16 (47)	4 (12)
血小板減少症	11 (32)	1 (3)
非血液科TRAE		
口炎/黏膜炎	27 (79)	6 (18)
皮疹	19 (56)	--
疲乏	20 (59)	1 (3)
噁心	16 (47)	--
腹瀉	13 (38)	--
體重減少	13 (38)	--
高血糖症	12 (35)	3 (9)
高三酸甘油酯血症	11 (32)	1 (3)
高膽固醇血症	11 (32)	--
食慾降低	11 (32)	--
皮炎	10 (29)	--
味覺障礙	10 (29)	--
頭痛	10 (29)	--
周邊水腫	9 (26)	--
*額外G3 TRAE為6%低鉀血症及3%之AST/ALT、澱粉酶增加、低磷酸鹽血症、失眠、脂肪酶增加、淋巴細胞減少、皮膚感染、嘔吐中之每一者。		

表4.

TR嚴重AE	n (%)
具有任何TR SAE之患者	8 (24)
脫水(G3)	2 (6)
腹痛(G2)	1 (3)
腹瀉(G2)	1 (3)
水腫(3)	1 (3)
腸炎(G3)	1 (3)
全部血球減少症(G3)	1 (3)
急性冠狀動脈症候群(G3)	1 (3)
急性腎損傷(G3)	1 (3)

【0416】 如**表3**及**表4**中所展示，無4級或5級治療相關不良事件。三十四名患者中之六名患者(約18%)可見1級或2級肺炎。未展示出人意料的AE。三十四名患者中之兩名患者具有導致中斷之不良事件(其分別為2級

貧血症及1級膀胱炎)。額外3級不良事件為：低鉀血症(6%)、AST/ALT (3%)、澱粉酶增加(3%)、低磷酸鹽血症(3%)、失眠(3%)、脂肪酶增加(3%)、淋巴細胞減少(3%)、皮膚感染(3%)及嘔吐(3%)。

治療暴露

【0417】 入選在2018年11月關閉。三十四名患者中之十名患者患者仍進行治療，截至2019年5月22日截止日期。參見**表5**。

表5.

變數	**白蛋白結合型-西羅莫司** (N = 34)
中值追蹤，中值月數(min，max)	11.5 (1，37+)
治療週期之數目，中值(Min，max)	8.5 (1，46+)
具有劑量減少之患者，n (%) 1 劑量減少 2 劑量減少	13 (38) 11 (32) 2 (6)
具有劑量延遲之患者，n (%)	24 (71)
方案劑量%，中值**mg/m²** (min，max)	92 (45，100)
平均劑量強度，中值**mg/m²**/週(min，max)*	62 (30，67)

反應評估

【0418】 如**表6**中所示，藉由獨立放射學審查、持久反應及可接受之安全概況，白蛋白結合型-西羅莫司在晚期惡性PEComa中為高活性的，總反應率(ORR)為39%。展示確認反應之患者具有帶有各種原發性部位之PEComa。在治療之前及之後，參考**圖5A-圖5B**、**圖6A-圖6B**及**圖7**中具有各種原發性部位之PEComa中之腫瘤的代表性圖像。特定言之，43%可評估患者患有子宮原發性PEComa，難以治療亞群，具有部分反應。與其他mTOR抑制劑相比，儘管相對高劑量的白蛋白結合型-西羅莫司，但未觀測到新的安全性信號。另外，92% (28/31)患者具有PR或SD之最佳反應。

【0419】 個別反應及各種參數列於**表9**中且分析於**圖2A**及**圖3-圖4**中。截至2019年11月6日，展示部分反應之十二名患者中八名患者仍進行治療。在**圖2B**中分析反應持續時間、反應之中值時間及中值PFS。百分之九十的患者達成PR或SD。在71%患者中達成疾病控制(PR + SD≥12週)。

【0420】 截至2019年11月6日，75% (9/12)的反應者已進行治療超過1年且42% (5/12)超過2年，其中67% (8/12)仍進行治療。中值DOR尚未達成(範圍[5.6-33.2+個月]且50%的反應者具有15.3個月或更長之反應持續時間；反應之中值時間為1.4個月(95% CI：1.3、2.7)。

【0421】 中值PFS為8.9個月(95% CI：5.5，--)，3個月處之PFS率(PFS3)為79%，PFS6為70%，且26% (9/34)的所有參與患者保持治療。為了參考，根據對由EORTC STS及骨骼肉瘤組所公佈之晚期軟組織肉瘤(STS)中之10年2期試驗的綜合分析(Wagner等人 2010. J Clin Oncol **28**(5): 835-840)，PFS3及PFS6廣泛公認為STS中之藥物活性的有意義量度且可用以確定可接受的益處準則。將在3個月時產生≥40%之PFS率及在6個月時產生≥14%之PFS率的藥物視為在晚期STS中具有『潛在活性』(Penel等人 2011. Ann Oncol **22**(6): 1266-1272)。

【0422】 分析mTOR路徑中之可疑基因*TSC1*或*TSC2*之突變狀態與患者反應結果相關。參見**表7**。*TSC1*或*TSC2*之突變或缺失(無重疊)分別發生在5 (20%)及9 (36%)名患者中，而11 (44%)名患者*TSC1*或*TSC2*無變化。特定言之，具有TSC突變之患者具有a) 4999A及5002T缺失；b) 3521G缺失及2743C>G中之突變；c) 1405C至1409C缺失；d) 5208C缺失；e) 4949A>G中之突變；f) 707T>C中之突變；g) 1960G至1970A缺失；h)自1513C>T之突變。9/9 (100%，8名證實反應(89%)，1名未確認

反應(11%))具有*TSC2*突變之患者、1/5 (20%)具有*TSC1*突變之患者及1/11 (9%)無*TSC1*或*TSC2*突變之患者發生反應。此外，如**表8**中所示，IHC之磷酸化S6表現與反應顯著相關，而磷酸化S6不存在與無反應相關。

【0423】 十一名具有*TSC1*或*TSC2*突變之患者可分析pS6表現狀態。十一名患者中之十名患者(91%)表現pS6。相比之下，在無*TSC1*或*TSC2*突變之情況下，僅5/11 (45%)表現pS6。具有*TSC2*突變及陽性pS6之所有患者對治療起反應，此表明具有*TSC2*突變及陽性pS6狀態之患者尤其適合於治療。

【0424】 另外，TFE3易位(2/22，兩個患者均具有SD)不頻繁，且與pS6狀態無關。*TP53*中之突變存在於a)展示至少部分反應(3/10，30%)之彼等突變，b)展示穩定疾病或疾病進展(9/15，60%)之彼等突變。

【0425】 總之，在此31個療效可評估患者之群組中，*TSC2*突變與對白蛋白結合型-西羅莫司之反應(89%的患者)顯著相關，該等患者患有PEComa。在具有*TSC1*突變(20%)或無*TSC1/TSC2*突變(9%)之患者中亦發現反應，儘管頻率比*TSC2*突變低得多，表明白蛋白結合型-西羅莫司為活性的，與突變狀態無關。pS6表現之缺乏為反應之負預測因子。晚期惡性PEComa之首次前瞻性研究表明，白蛋白結合型-西羅莫司可在不存在經批准之療法的罕見且侵襲性肉瘤中提供重要益處。保證具有*TSC2*中之腫瘤突變之患者的白蛋白結合型-西羅莫司之前瞻性腫瘤不可知試驗。

表6.

反應評估	獨立審查	研究人員 審查
	N = 31 [1]	
確認之反應率(CR+PR) [2] 95% CI 穩定疾病(SD) [2] 確認之SD (≥12週) 進行性疾病(PD)	12/31 (39%) (21.8%，57.8%) 16/31 (52%) 10/31 (32%) 3/31 (10%)	13/31 (42%) (24.5%，60.9%) 15/31 (48%) 10/31 (32) 3/31 (10%)
[1] 3/34經治療之患者不可評估-2名患者確認為『無PEComa』(錯誤診斷)，1名患者無組織以用於PEComa之中心確認 [2]所有經確認之反應均為PR * 1名患者患有未確認之PR，且因此最佳反應為根據RECIST v1.1之SD **目標病變中具有CR之患者具有非CR/非PD非目標病變，因此整個評估係根據RECIST v1.1之PR。		

表7.

	部分反應	穩定疾病	進行性疾病
僅*TSC2*+	8/9	1/9	0/9
僅*TSC1*+	1/5	3/5	1/5
無*TSC2*+或*TSC1*+	1/11	8/11	2/11

表8.

	部分反應	穩定疾病	進行性疾病
pS6+	10/17	4/17	3/17
pS6-	0/8	8/8	0/8

表9.

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m
1.	F	K	-	M	PR	PR	FM	-	FM	-	-	-	-
2.	F	O	-	M	PR	PR	FM	-	SSM	-	-	-	-
3.	F	U	-	M	PR	PR	FM*	-	-	-	-	MM	-
4.	F	K	-	M	PR	PR	HD	-	-	-	-	-	-
5.	F	R	-	M	PR	PR	FM*	-	-	-	-	-	-
6.	F	U	-	M	PR	PR	FM*	-	-	-	-	-	-
7.	F	R	NE	M	PR	SD	FM	-	-	-	-	-	-
8.	M	R	NE	M	PR	PR	NM	-	-	-	-	-	-
9.	F	O	NE	M	PR	PR	FM*	-	-	-	-	-	-
10.	F	U	-	M	PR	PR	-	FM	-	-	NM	-	-
11.	F	L	-	I	PR	SD	-	-	MM	-	-	MM	-
12.	M	K	-	M	PR	PR	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
13.	F	P	NE	M	PR	PR	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
14.	M	P	-	M	SD	SD	-	MM	FM	SSM	-	MM	-
15.	M	O	-	M	SD	PD	-	NM	NM	FM	-	-	MM
16.	F	R	-	I	SD	SD	-	SSM	-	-	-	-	-
17.	F	U	-	M	SD	SD	-	-	FM	HD	NM*	-	-
18.	F	U	-	M	SD	PD	-	-	SSM	FM	-	-	-
19.	F	R	-	M	SD	SD	-	-	MM	-	FM	-	-
20.	F	U	NE	M	SD	SD	-	-	MM*	-	-	-	-
21.	F	P	-	M	SD	PR	-	-	MM	-	-	-	-
22.	F	R	-	I	SD	SD	-	-	-	-	-	-	-
23.	M	P	+	M	SD	SD	-	-	-	-	-	-	-
24.	F	O	NE	I	SD	SD	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
25.	M	P	NE	I	SD	SD	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
26.	F	L	NE	M	SD	SD	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
27.	F	L	-	M	SD	SD	-	-	-	HD	SSM	-	-
28.	F	P	-	M	SD	SD	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
29.	F	R	NE	M	PD	SD	-	SSM	HD	-	-	-	-
30.	F	U	-	M	PD	PD	-	-	MM	HD	FM	-	-
31.	F	O	+	M	PD	SD	-	-	-	-	-	-	-

表9之註釋：

a-性別。F=女性；M=男性

b-原發性腫瘤部位。K=腎臟；L=肺；P=骨盆；R=腹膜後腔；U=子宮；O其他。

c-TFE易位.[+]=陽性；[-]=陰性；NE=不可評估。

d-轉移性或無法手術的局部晚期。M=轉移性；I=無法手術的局部晚期。

e-f：e-研究人員所評估之反應；f-中央審查反應。PR=部分反應；SD=穩定反應；PD=疾病進展。

g-m：g-*TSC2*突變；h-*TSC1*突變；i-*TP53*突變；j-*RB1*突變；k-*ATRX*突變；l-*FAT1*突變；m-*PTEN*突變。SSM=剪接位點突變；NM=無意義突變；FM=讀框轉移突變；MM=誤義突變；HD=同型接合型缺失；NE=不可評估；[-]=無突變；*雙對偶基因突變。

在對於DOR、PFS及OS進行主要分析之後的一年追蹤：

回應及反應持續時間

【0426】在主要分析日期之後進行一年追蹤，7名患者仍接受治療且中值DOR仍未達成(DOR範圍5.6，42.4+個月，計算中值為25.8+個月)。值得注意的是，患有轉移至肺及淋巴結之原發性腎PEComa之一名患者具有PR持續10個月，其變換為CR，且反應在21.6+個月時持續。

無進展存活期及無進展速率

【0427】中值PFS為8.9個月(95% CI：5.5個月，未達成)。在6個月時，69%患者保持無進展。在12及24個月無進展速率為43%。

生物標記

【0428】在25名具有足夠PEComa組織之患者的腫瘤樣本中鑑別*TSC1* (n=5，20%)或*TSC2* (n=9，36%)中之不活化突變以用於基因分析。*TSC1*及*TSC2*突變為互斥的。經確認之PR發生在8/9 (89%)具有*TSC2*突變(具有*TSC2*突變之1名額外患者無確認的PR)之患者、1/5 (20%)具有*TSC1*突變之患者及1/11 (9%)無*TSC1*或*TSC2*中所鑑別突變之患者中。參見圖4及表9。此外，8/9 (89%)具有*TSC2*突變之患者相對於2/16 (13%)無*TSC2*突變之患者達成反應(P<0.001，費舍爾精確測試(Fisher's exact test))。≥12週之穩定疾病在上述子組中之每一者中之患者中發生(亦即，*TSC1*或*TSC2*突變或*TSC1*或*TSC2*突變皆不發生)。六名患者具有未知突變狀態之腫瘤；反應發生在此組的2名患者(33%)中。

【0429】在主要分析之後的1年追蹤時，具有*TSC2*突變之患者的中值DOR尚未達成(8名患者，範圍：6.5至42.4+個月)。一名具有*TSC1*突變之患者及1名無*TSC1*或*TSC2*突變之患者分別具有5.6個月及28.4+個月之DOR。解剖部位不與*TSC2*突變相關；9名具有*TSC2*突變之患者的腫瘤原

發部位為腹膜後腔(3)、腎臟(2)、子宮(2)、肝(1)及小腸(1)。

【0430】 圖13呈現針對突變亞型之PFS及OS之卡普蘭-邁耶曲線。

【0431】 pS6 IHC染色之缺乏與對白蛋白結合型-西羅莫司治療之反應的缺乏顯著相關。相對於0/8患有pS6-腫瘤之患者，在藉由IHC之pS6狀態為可用的25名患者中，在10/17 (59%)患有pS6+腫瘤之患者中發生反應(P=0.008，費舍爾精確測試，參見圖4及表9)。

【0432】 鑑別可評估FISH之2/22位患者中之TFE3易位；兩名患者均具有SD作為最佳反應。腫瘤為pS6-且在*TSC1*或*TSC2*中無突變。

【0433】 具有*RB1*突變之7名患者中之一者對白蛋白結合型-西羅莫司起反應，而無*RB1*突變之18名患者中之9名起反應(P=0.18)。有趣的是，具有PR之此患有亦具有*TSC1*及*TP53*突變。

【0434】 其他基因(*ATRX*、*FAT1*、*PTEN*)中之突變與反應不相關。

【0435】 *TSC1*或*TSC2*患者中之突變之進一步分析展示於表10中。

表10.

患者編號	反應	TSC1/TSC2	雙對偶基因	TSC1/TSC2突變	pS6	其他突變
2	PR	TSC1	Y	於387個讀段之5%中之F462Lfs*65	陽性	ATRX、CDKN2C、TP53、PTEN、BUB1B、CDH4、MCL1、RIT1、NTRK1、PVRL4、TLX3、、CEBPA、MUTYH、NOTCH3、RBBP8、SDHA、SMARCA4、TET2，
3	PR	TSC2	Y	反式形式之18%-22%讀段中之每一者之TSC2 c.4999delA及 c.5002delT (fs)	陽性	C17orf70、CDH4、EZH2、FGFR4、RIF1
4	PR	TSC2	Y	19%-22%讀段中之每一者之TSC2 c.3521delG及 c.2743-3C>G (fs)	陽性	CDKN2C、ERBB3、FAT1、ASXL1、BLM、CCNE1、EPCAM、

患者編號	反應	TSC1/TSC2	雙對偶基因	TSC1/TSC2突變	pS6	其他突變
						FLT1、FLT4、JAK2、KDM6A、MGA、NRG1、PDGFRB、PMS2、PRKDC、PTCH1、RAD50、RET、SETBP1、SETD2、TRIM37
7	CR	TSC2	N	TSC2 c.1405_1409delCTGTC (p.S470Cfs*10)、外顯子14-於141個讀段之26%中	陽性	TP53、PRKDC
10	SD	TSC2	N	TSC2之單複本損失	陽性	CDKN2C、FANCD2、PDGFRA、PTCH1、WRN
11	SD	TSC1	Y	*TSC1 c.2813+1G>A ()-於255個讀段編號之46%中	NE	BRCA2、ERBB3、TP53、C19orf40、EXO1、FAN1、KIT、MAP3K1、MCM8、POLQ、WHSC1L1、XPA、KAT6B
12	PR	TSC2	N	TSC2 c.5208delC (p.S1738Pfs*88)、外顯子41-於64個讀段之43%中	陽性	TP53、NPM1、TLX3、UIMC1、JAZF1、RSPO2、ATR
14	PR	TSC2	Y	同型接合型缺失TSC2	陽性	CDKN1A、DAXX、EXT1、FANCA、GLI2、NR0B1、SOCS1、TLX3
17	PD	TSC1	N	TSC1之單複本損失	陽性	TP53、RB1、DICER1、DMC1、FANCB、GATA2、GLI1、KMT2A、DNMT3A、GEN1、MYCN、FOXL2、ROS1
21	SD	TSC1	Y	*TSC1 c.913G>A (p.G305R)、外顯子9之最末nt、剪接突變-於365個讀段之18%中	陰性	TP53、RB1、FAT1、BRD4、CHEK1、EP300、ERCC5、NSD1、TP53BP1、TSHR、CCNE1
22	PR	TSC2	Y	TSC2 c.4949A>G (p.Y1650C)、外顯子38-於191個讀段	陽性	GNAS、KLF4

患者編號	反應	TSC1/TSC2	雙對偶基因	TSC1/TSC2突變	pS6	其他突變
				之13%中；c.209delC (p.K71Rfs*35)、外顯子3-於311個讀段之25%中		
24	PD	TSC1	N	TSC1 c.1525C>T (p.R509*)、外顯子15-於361個讀段之51%中	陽性	TP53、RB1、PTEN、CTCF、CYLD、EXT1、GLI2、KMT2A、KMT2D、MEN1、MSH2、RIF1、RPTOR、SMARCA4、SUFU、TCEB1、XPA
25	PR	TSC2	Y	TSC2 c.707T>C (p.L236P)、外顯子8-於308個讀段之49%中；c.5006T>A (p.V1669D)、外顯子39-於201個讀段之34%中；c.1721_1739delAGCTGTACACCCTGCCTGC (p.L575Afs*117)、外顯子17-於208個讀段之13%中	陽性	FGFR3、GNAS、H19、PMS2
27	SD	TSC1	Y	*TSC1 c.664-1G>A ()-於92個讀段之91%中	陽性	ARID1B、ETV4、FANCF、GLI1、NSD1、RNF43
29	SD	TSC2	N	TSC2 c.1966_1970delGAGAA (p.K657Dfs*44)、外顯子19-於210個讀段之25%中	NE	VHL、BRIP1、BUB1B、FLT4、RIF1
31	PR	TSC2	Y	TSC2 c.1513C>T (p.R505*)、外顯子15-於262個讀段之69%中	NE	BRCA2、CIC、ETV1、FANCL、HELQ、PIK3C2B、WRN

NE=未評估。

實例2. 先前mTOR抑制劑對ABI-009反應失敗之惡性PEComa患者

【0436】 58歲停經後女性，其父親具有淋巴瘤家族病史，且父本姑

姑具有乳房、卵巢癌，在7/2018中呈現異常子宮出血。子宮內膜活體組織切片揭露贅生性過程且CT掃描進一步處理展示7 cm腫塊。在此之後，進行具有雙側輸卵管-卵巢切除之腹腔鏡子宮切除術且病理學與針對平滑肌肌動蛋白、HMB-45及Melan-A染色陽性之惡性PEComa一致(59個有絲分裂/10 hpf)。FoundationOne基因體測試揭露具有穩定微衛星狀態及低腫瘤突變負荷之*TSC1*突變。

治療史

化學療法

【0437】 原發性腫瘤為局部晚期的，且在診斷時不存在轉移性疾病，不投與輔助化學療法，且患者用連續掃描來監測。在2019年2月手術之後的6個月的CT掃描(圖8)展示雙側多個肺部結節，與轉移性疾病一致。

mTOR抑制劑，依維莫司

【0438】 在疾病進展時，患者開始每天口服10 mg依維莫司。在開始治療三週之後，患者由於發熱及頭痛而住院，與依維莫司相關且口服劑量隔日降低至5 mg，在4週內逐漸遞增至5 mg每日。

【0439】 在2019年4月開始依維莫司之後2個月之CT掃描證實在先前成像上可見之所有肺部病變以及新病變之明顯間距增大，指示進行性疾病(圖9)。另外，進行用於眩暈評估之大腦成像展示左枕葉周邊之新的增強病變。先前掃描對任何顱內病變均為陰性的。

研究用mTOR抑制劑，白蛋白結合型-西羅莫司：

【0440】 在用依維莫司治療失敗之後，患者在2019年7月開始21天週期之第1天及第8天用100 mg/m^{2}之白蛋白結合型-西羅莫司治療。其亦接

受其腦中之轉移性病變之立體定位放射治療。2個治療週期後之6週再分期展示其胸部中之目標腫瘤病變顯著減少(50%)，指示藉由第12週掃描確認之部分反應。MRI大腦亦展示顱病變之大小減小。

【0441】 在白蛋白結合型-西羅莫司之前的臨床症狀包括咳血，其在2個週期之後停止，使得其能夠跑步2英里而不會「喘不過氣來」。患者在第2週期之後產生2級血小板減少，其中劑量減少至75 mg/m^2。其他治療相關不良事件為可管理之脂質升高、斑丘疹(2級)。基於在10月19日進行之掃描，患者對白蛋白結合型-西羅莫司具有持續反應持續3個月(圖10)。

實例3A 在投與ABI-009之後西羅莫司失敗之PEComa患者達成穩定疾病

【0442】 具有轉移性至肺之PEComa之患者先前經西羅莫司治療且發展。使用IMPACT NGS小組之腫瘤樣品(具有更大網膜之左隔膜質量)之突變分析揭露以下體細胞突變：

1. TSC2無意義突變Y648* (c. 1944C>A)外顯子18突變型對偶基因頻率(MAF)：82.3%

2. TP53誤義突變Y220C (c.659A>G)外顯子6 MAF：81.2%

3. ATRX讀框轉移缺失K1646Mfs*10 (c.4937 _ 4940del)外顯子18 MAF：72.1%

4.對於此樣品之所估算之腫瘤突變負荷(TMB)為4.4個突變/兆鹼基(mt/Mb)。

5. MSI狀態：微衛星穩定(MSS)。

【0443】 另外，在血液中偵測到以下體細胞突變

1.DNMT3A剪接X492_splice (c.1474+1G>A)外顯子12 MAF：2.3%

2. DNMT3A剪接X492_splice (c.1474+1del)外顯子12 MAF：1.4%

【0444】 患者開始靜脈內接受每三週兩次之歷經30分鐘之白蛋白結合型-西羅莫司100 mg/m^2。患者疾病已穩定且進行治療持續超過15個月，此係因為引發療法而不管先前西羅莫司之進展。

實例3B. 患有對各種先前療法失敗之未分化多形性肉瘤之患者對ABI-009起反應

【0445】 36歲男性患者呈現患有雙側肺轉移之左股未分化多形性肉瘤。患者之先前治療史如下。在初始診斷之後，患者首先接受多個週期之具有並行放射療法之新輔助帕博利珠單抗。在治療中，患者經歷左下肢腫塊之根治性切除。後續CT掃描揭露新肺部結節，其指示未分化多形性肉瘤之轉移。隨後用小紅莓(75 mg/m^2)治療患者，其由於疾病進展而中斷。此後，患者用高劑量異環磷醯胺治療，其亦由於疾病進展而中斷。

【0446】 未能對多種方案起反應之後，患者用ABI-009 (每三週兩次歷經30分鐘靜脈內100 mg/m^{2}三週/週期)與納武單抗(每三週一次歷經30分鐘靜脈內3 mg/kg)組合治療。

【0447】 對來自患者之腫瘤組織進行基因體分析測試(FoundationOne Heme)。測試揭露患者具有*PTEN*損失及涉及外顯子16重排之*TSC2*突變。此外，患者具有*RB1*損失、*TP53*讀框轉移突變及*ATRX*讀框轉移突變。患者亦具有*FAS*損失及*KDM6A*損失。除上述以外，其亦具有*FGFR1*擴增、*CKS1B*擴增、*MYST3*擴增、*NTRK1*擴增。病患之微衛星狀態係穩定的且其腫瘤突變負荷較低。

【0448】 患者在用ABI-009及納武單抗治療兩個週期(三週/週期)之後起反應。與基線CT相比，腫瘤大小(藉由腫瘤之最長直徑之總和量測)減小31%。

實例4A

【0449】 進行研究以比較藉由經口途徑(雷帕鳴)及靜脈內或皮下途徑(白蛋白結合型-雷帕黴素)之雷帕黴素在人類肝細胞癌異種移植小鼠模型中之抗腫瘤活性。

【0450】 藉由解凍自ATCC® (CRL-2233™)獲得之凍結(藉由液氮)SNU-398 (*TSC2*缺乏之人類肝癌細胞)來製備人類癌細胞以用於在小鼠中注射。將細胞分散於含有補充有10%胎牛血清之RPMI 1640培養基的75 cm^2燒瓶中且在潮濕的5% CO_2中在37℃下培育。在80%細胞匯合下，細胞用新鮮培養基擴增至150 cm^2燒瓶。使細胞生長以獲得1×10^7個細胞/小鼠側腹之目標(2×10^7個/隻小鼠)。

【0451】 20隻無胸腺裸小鼠圈養於濾頂籠中。將癌細胞在具有20% Matrigel®之0.1 ml磷酸鹽緩衝鹽水中皮下注射至兩個側腹(1×10^7個/側腹)中。

【0452】 處理第1天起始於腫瘤存在(腫瘤平均約100 mm^3-150 mm^3)。將動物分成4組。

【0453】 第1組，包含5隻小鼠，藉由靜脈內途徑每週2次接受鹽水，持續6週。

【0454】 第2組，包含5隻小鼠，藉由靜脈內途徑每週2次接受7.5 mg/kg之ABI-009，持續6週。全部雷帕黴素劑量為15 mg/kg/週。

【0455】 第3組，包含5隻小鼠，藉由經口投與每週5次接受3 mg/kg之雷帕鳴，持續6週。全部雷帕黴素劑量為15 mg/kg/週。

【0456】 第4組，包含3隻小鼠，藉由皮下途徑每週2次接受7.5 mg/kg之ABI-009，持續6週。全部雷帕黴素劑量為15 mg/kg/週。

【0457】 每週三次(星期一、星期三及星期五)進行量測(小鼠重量及腫瘤量測)直至預定義處死時間點且在6週後終止或當腫瘤達至最大體積2,000 mm^3時終止。每日記錄痛苦跡象。收集且儲存腫瘤。在腫瘤收集的同時收集血液樣品。

結果.

【0458】 持續該研究。各組之初始腫瘤體積結果(平均值及平均值之標準誤差，SEM)概述於下表11中。與鹽水(第1組)相比之腫瘤生長抑制(TGI)及相對於鹽水之P值亦報導於表11中。

表11. 處理期間之腫瘤生長

處理天數	第1組(對照)		第2組		第3組		第4組	
	平均值	SEM	平均值	SEM	平均值	SEM	平均值	SEM
1	149.2	16.8	134.6	10.9	122.6	14.5	115.9	22.3
3	253.6	28.3	202.0	29.7	182.9	20.0	142.0	43.6
5	323.5	37.0	222.4	39.7	276.7	43.2	167.6	67.2
8	530.6	62.9	185.9	30.2	367.9	68.6	126.2	47.9
10	789.4	87.8	274.5	48.4	537.4	94.6	162.8	68.8
12	1010.8	118.8	381.7	55.2	666.1	104.0	195.1	95.0
15	1142.9	136.1	465.7	68.9	786.6	120.2	217.5	106.3
TGI	NA	-	66.7%	-	33.2%	-	89.8%	-
相對於第1組之P值	NA	-	0.0006	-	NS	-	0.0001	-

【0459】 與鹽水對照組相比，15 mg/kg/週之雷帕鳴口服溶液(第3組)引起適度腫瘤生長抑制(TGI 33.2%，P=不顯著)。相等每週劑量之靜脈內ABI-009(第2組)引起比口服雷帕鳴顯著更大的TGI (相對於鹽水對照組TGI66.7%，相對於口服雷帕鳴P=0.0016)。然而，藉由皮下途徑之ABI-009 (第4組)產生最深刻的腫瘤生長抑制(TGI 89.8%，相對於鹽水對照組P=0.0001，相對於口服雷帕鳴P<0.0001)。參見表11及圖11A。

【0460】 在任何處理組中未觀測到毒性跡象。在任何處理組中未觀測到嚴重的體重損失(>10%)。截至第15天在鹽水對照組(第1組)中觀測到輕微重量損失，而截至第15天各處理組(第2-4組)維持體重或重量增加。

參見圖11B。

【0461】 總之，在*TSC2*缺乏之SNU-398人類肝細胞癌異種移植小鼠模型中，與相等週劑量之口服雷帕鳴相比，藉由靜脈內或皮下途徑投與之ABI-009引起顯著更大的抗腫瘤活性。與藉由靜脈內途徑之ABI-009相比，藉由皮下途徑之ABI-009甚至出人意料地有效。在任何處理組中未觀測到嚴重毒性或體重損失。

實例4B.

【0462】 研究目標為評估相比於針對TSC2剔除SNU-398腫瘤異種移植物之口服雷帕鳴，靜脈內或皮下遞送ABI-009之抗腫瘤作用。評估腫瘤體積、體重量測及存活時間。

【0463】 總共20隻免疫缺乏雌性無胸腺裸小鼠(菌株：Hsd：無胸腺裸露-Foxn1^{nu}，供應商：ENVIGO，East Millstone，NJ，US, R#：4300)用於此研究中。小鼠為5至6週齡。

【0464】 100 mg/小瓶之ABI-009係由Aadi Bioscience公司供應(批次號C345-001，藉由實例7中所描述之方法產生)。ABI-009為一種用於注射之凍乾粉末，其含有100 mg西羅莫司及大致850 mg白蛋白(人類)且冷藏儲存(2℃至8℃/36°F至46°F)。ABI-009用0.9%氯化鈉復原以產生懸浮液。雷帕鳴(口服雷帕黴素溶液或西羅莫司，1 mg/mL，批次號：CBFTD，過期日期：2020年12月31日)係購自Pharmaceutical Buyers (New Hyde Park，NY，USA)且避光儲存於2℃至8℃下。

【0465】 SNU-398細胞株係自美國菌種保藏中心(American Type Culture Collection)獲得ATCC，Manassas，VA，US，目錄號CRL-2233^{TM})。

研究設計

【0466】 小鼠接受10×10^{6}個SNU-398細胞至兩個側腹之皮下注射。注射後每週記錄腫瘤量測結果3次直至腫瘤為大致50 mm^{3}至180 mm^3。

【0467】 用數位卡尺量測腫瘤且使用下式計算腫瘤體積：

【0468】 腫瘤體積=長度×寬度×寬度×½。

【0469】 基於類似腫瘤大小，將小鼠分成4個處理組，各組中有3至5隻小鼠。所有組均用如表12中所描述之適當藥劑及劑量頻率處理4週。針對各藥劑選擇之劑量程度及給藥頻率係基於前述非臨床研究。在治療期期間，體重及腫瘤量測結果一週記錄3次。每天觀測動物之痛苦跡象。評估體重、腫瘤量測及痛苦跡象直至研究結束或直至腫瘤大小超出最大值2000 mm^3。在研究結束時或當超過最大腫瘤大小時，處死小鼠且收集腫瘤。

表12. 處理組

組	小鼠數目	腫瘤	物質	給藥	體積(mL/kg)	ROA	頻率
1	5	SNU-398	鹽水	0	10	IV*	2次/週
2	5	SNU-398	ABI-009	7.5 mg/kg	10	IV	2次/週
3	5	SNU-398	雷帕鳴	3 mg/kg	3	PO**	5次/週
4	3	SNU-398	ABI-009	7.5 mg/kg	10	SC***	2次/週

縮寫：IV=靜脈內；PO=經口；SC=皮下。*IV=靜脈內注射，**PO=經口投與，***SC=皮下投與

實驗程序

【0470】 將SNU-398細胞在含有補充有10%胎牛血清(FBS)之RPMI 1640培養基的75 cm^{2}燒瓶中培養，且在37℃下在5% CO_2之潮濕氛圍中培育。隨著細胞變得80%匯合，將培養物擴增至150 cm^{2}燒瓶，且進一步擴增直至足夠的細胞可供用於注射。

【0471】 將NU-398細胞皮下注射至小鼠中(兩個側腹，於具有20%基質膠之0.1 mL磷酸鹽緩衝鹽水[PBS]中之10×10^{6}個細胞/側腹，2000萬

個/小鼠)。

【0472】 如下文所描述製備且給予測試溶液。除鹽水以外，所有溶液均儲存於-20℃下以供進一步使用。

【0473】 第1組：鹽水-直接使用0.9%鹽水。

【0474】 第2及4組：ABI-009-將100 mg之ABI-009溶解於20 mL鹽水中以製備5 mg/mL之溶液。將溶液等分至20個埃彭道夫管(Eppendorf tube)中且儲存在-20℃下。各等分試樣用5.67 mL鹽水稀釋以在使用之前製備0.75 mg/mL之溶液。

【0475】 第3組：雷帕鳴-如所供應使用1 mg/mL之溶液，而無需進一步製備。1 mg/mL之雷帕鳴口服調配物為市售產品。

【0476】 當腫瘤體積為大致50 mm^3至180 mm^3時，將小鼠分成如表12中所描述之處理組。記錄重量及腫瘤體積，且所有組在第0天開始給藥。所有組之處理期為4週。

【0477】 第1組、第2組及第4組為一週兩次給藥。第3組為每週5次每天給藥一次。

【0478】 一週3次進行體重及腫瘤體積量測，且觀測動物之每天痛苦跡象直至研究結束。在研究結束之後或當超過最大2000 mm^3之腫瘤大小時，處死小鼠且收集腫瘤。右側腫瘤經急驟冷凍且儲存在-80℃下。左側腫瘤固定在10%福馬林中。

統計分析

【0479】 腫瘤生長抑制(TGI)係基於各組比較之平均腫瘤體積相對於鹽水或指定對照組之腫瘤體積而計算。TGI係使用式100×(ΔC-ΔT)/ΔC計算，其中ΔT及ΔC分別為當鹽水或對照組中之所有動物均存活時之最後一天與處理及對照組量測之第一天之間平均腫瘤體積之變化。

【0480】 使用變異數分析(ANOVA；GraphPad Prism 9.0.0，

GraphPad軟體，San Diego，CA，US)來分析腫瘤大小及體重。使用對數秩測試(格拉夫帕德Prism 9.0.0)分析動物存活率。P值<0.05視為統計學上顯著的。

結果

【0481】 各組之腫瘤體積概述於表13及圖12A中。與鹽水對照組相比，15 mg/kg/週之雷帕鳴口服溶液引起適當腫瘤生長抑制(TGI) (TGI 36.2%，相對於鹽水在第17天P=0.0566，ANOVA)。相等週劑量之ABI-009靜脈內遞送引起比鹽水(TGI 67.8%；相對於鹽水對照在第17天P=0.0004)及口服雷帕鳴(相對於口服雷帕鳴在第26天P=0.0408)顯著更大的TGI。相等週劑量之ABI-009皮下遞送亦引起比鹽水(TGI 87.9%；相對於鹽水對照在第17天P=0.0005)及口服雷帕鳴(相對於口服雷帕鳴在第26天P=0.0102)顯著更大的TGI。皮下投與ABI-009之抗腫瘤作用大於靜脈內投與ABI-009，但在統計學上不顯著(在第31天P=NS)。

表13. 處理之後的腫瘤生長.

處理天數	鹽水			靜脈內ABI-009 (15 mg/kg/週)			口服雷帕鳴 (15 mg/kg/週)			皮下ABI-009 (15 mg/kg/週)		
	平均值	SEM	N	平均值	SEM	N	平均值	SEM	N	平均值	SEM	N
1	149.2	16.8	10	134.6	10.9	10	122.6	14.5	10	115.9	22.3	6
3	253.6	28.3	10	202.0	29.7	10	182.9	20.0	10	142.0	43.6	6
5	323.5	37.0	10	222.4	39.7	10	276.7	43.2	10	167.6	67.2	6
8	530.6	62.9	10	185.9	30.2	10	367.9	68.6	10	126.2	47.9	6
10	789.4	87.8	10	274.5	48.4	10	537.4	94.6	10	162.8	68.8	6
12	1010.8	118.8	10	381.7	55.2	10	666.1	104.0	10	195.1	95.0	6
15	1142.9	136.1	10	465.7	68.9	10	786.6	120.2	10	217.5	106.3	6
17	1262.8	175.0	10	493.6	87.7	10	833.6	116.7	10	250.3	108.6	6
19				582.1	85.8	10	1006.9	136.5	10	312.6	119.4	6
22				707.1	97.2	10	1147.6	162.5	10	447.7	122.2	6
24				864.1	97.7	10	1227.1	161.9	10	543.9	143.8	6
26				1014.0	107.4	10	1357.4	175.8	10	688.2	186.9	6
29				1140.7	135.0	10				776.6	173.6	6
31				1213.5	141.5	10				857.7	179.5	6
TGI	NA			67.8%			36.2%			87.9%		
P對鹽水	NA			0.0004			NS			0.0005		
P對雷帕鳴	NA			0.0408			NA			0.0102		

縮寫：IV=靜脈內；NA=不適用；NS=不顯著；PO=經口；Rapa=1 mg/mL雷帕鳴口服溶液；SC=皮下；SEM=平均值之標準誤差。

【0482】 與mTOR抑制劑之抗腫瘤活性一致，動物存活隨處理延長(圖12B)。在研究結束時(第31天)，與雷帕鳴組中2/5存活及ABI-009靜脈內(5/5)及皮下(3/3)組中之所有動物存活相比，在鹽水組中5隻動物中僅有1隻存活。與鹽水對照組相比，15 mg/kg/週之雷帕鳴口服溶液引起更長的動物存活期(中值存活期：31天相對於鹽水之26天，P=NS，對數秩測試)。相等週劑量之ABI-009靜脈內及皮下遞送引起比口服雷帕鳴更長的存活期(中值存活期：未達成)。

【0483】 在任何處理組中未觀測到毒性跡象。在任何用mTOR抑制劑之處理組中未觀測到嚴重的體重損失(>10%)。(資料未展示)

結論

【0484】 ABI-009展現針對TSC2剔除腫瘤細胞株之抗腫瘤活性，支持患有在*TSC2*基因中攜帶不活化突變之實體腫瘤的患者中ABI-009之臨床研究。與相等週劑量之口服雷帕鳴針對TSC2缺乏之SNU-398人類肝細胞癌異種移植物相比，靜脈內或皮下投與之ABI-009引起顯著更大的抗腫瘤活性及更長的動物存活期。在任何處理組中未觀測到嚴重體重損失或毒性跡象。ABI-009皮下遞送為用於治療腫瘤學適應症之可行的投與途徑。

實例5 對於具有攜帶*TSC1*或*TSC2*病原性不活化突變之實體腫瘤的成年及青年患者之ABI-009(白蛋白結合型-西羅莫司)的2期多中心開放標記籃式試驗

目標

【0485】 主要目標為經由獨立放射檢查(IRR)確定如藉由具有病原性*TSC1* (*TSC1*組)或*TSC2* (*TSC2*組)不活化突變-陽性實體腫瘤的患者中之ABI-009 (如實例7中所描述產生)之總反應率(ORR)所描述之臨床益處。

【0486】 次要目標包括a)評估反應持續時間(DOR)、疾病控制率(DCR)、經由IRR之無進展存活期(PFS)及*TSC1*組及*TSC2*組中之ABI-009之總存活期(OS)；b)評估生活品質(QoL)及c)描述*TSC1*組及*TSC2*組以及兩個組一起中之ABI-009之安全性及耐受性。

【0487】 探索性目標包括a)經由研究人員所評估之反應評估ORR、DOR、DCR、治療時間及PFS；b)評估患有無法手術局部晚期疾病之患者的治癒性意圖的手術切除率；c)評估基線基因體學、cfDNA、變異體之功能分析以及*TSC1*組及*TSC2*組中之基因體突變與臨床結果之間的相關性。

指標

【0488】 評估*TSC1*組(病原性不活化*TSC1*)及*TSC2*組(病原性不活化*TSC2*)中之患者以及*TSC1*組及*TSC2*組內之腫瘤類型的指標。

【0489】 主要指標為自研究治療開始時直至疾病進展，確認的部分反應(PR)或完全反應(CR)之最佳總反應(BOR)，使用實體腫瘤反應評估準則(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors，RECIST) v1.1或神經-腫瘤學反應評估(Response Assessment in Neuro-Oncology，RANO) (如適用)，藉由獨立放射性評估來確定。

【0490】 次要指標包括以下：a) DOR：確定患者具有確認的CR或PR之BOR(獨立放射性評估)；b) DCR：在研究治療開始之後確認的CR或PR(任何持續時間之任一者)或穩定疾病(SD)≥16週之BOR (獨立放射性評估)；c) PFS：自研究治療開始至疾病進展或由於任何原因死亡的日期的月數；d) OS：自研究治療開始至由於任何原因死亡的日期的月數；e)評估歐洲癌症研究與治療組織QoL問卷(European Organization for Research and Treatment of Cancer QoL Questionnaire) v3.0 (EORTC-QOL-C30)；

以及f)治療突發及與治療有關的不良事件(AE)的發生率和嚴重程度，藉由美國國家癌症研究所不良事件常用術語準則(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events，NCI CTCAE) v5.0進行評估(在*TSC1*組及*TSC2*組以及兩個組中)。

【0491】 探索性指標包括：a)研究人員評估ORR、DOR、DCR及PFS；b)對於在基線處患有無法手術局部晚期疾病的患者之治癒性意圖的手術切除率；c)處理時間(包括超出進展所處理之患者)；d)需要來自所有患者的基線腫瘤組織(存檔或新製活體組織切片)及血液(周邊血液單核細胞，PBMC)樣品；i)將*TSC1*及*TSC2*突變表徵為生殖系對體細胞(PBMC，使用次世代定序，NGS)；ii)經由標準化方法(二次確認) (組織，使用NGS)理解伴隨變化及對偶基因頻率；iii)鑑別基因體突變與臨床結果之間的相關性；iv)經由免疫組織化學之pS6；e)基線及處理期間的血液收集以鑑別動態純系變化。

研究設計及處理

【0492】 此試驗為前瞻性2期、開放標記、多機構籃式試驗，以確定藉由靜脈內(IV)輸注向具有病原性不活化*TSC1*或*TSC2*突變之患者投與ABI-009之功效及安全概況，以兩個獨立群組研究：a)患有攜帶*TSC1*不活化突變之晚期實體腫瘤之患者(*TSC1*組)；b)患有攜帶*TSC2*不活化突變之晚期實體腫瘤之患者(*TSC2*組)。

【0493】 病原性*TSC1*及病原性*TSC2*突變極不可能共存，但若發生此類情況，則患者將分配至*TSC2*組。

【0494】 週期由21天組成。患者每週藉由靜脈內輸注經30分鐘接受ABI-009 (允許+10分鐘窗口，亦即30分鐘至40分鐘輸注)持續2週，隨後休

息一週(qw2/3)。ABI-009之起始劑量為100 mg/m^2，其中劑量覆蓋2 m^{2}之體表面積(BSA)。允許四種劑量減少：75 mg/m^2、60 mg/m^2、45 mg/m^{2}及30 mg/m^2。

【0495】 患者將繼續治療直至疾病進展或不可接受之毒性，或在直至研究人員看來，患者不再受益於療法或由患者判斷。

【0496】 依照國際協調會議(International Conference on Harmonisation；ICH)良好臨床實務(GCP)進行研究。

患者數目

【0497】 病原性*TSC1*及*TSC2*不活化突變之發病率相對較低，但其在廣泛多種惡性病中偵測到。*TSC2*突變最頻繁的實體腫瘤包括肝細胞癌、黑素瘤、腎細胞癌、婦科癌症及肉瘤。對於*TSC1*突變，膀胱癌、黑素瘤、腎癌及子宮內膜癌為最常見的腫瘤類型。

【0498】 預期入選為*TSC1*組及*TSC2*組中各大致60名患者(總計至多120名患者)。腫瘤類型將覆蓋15名患者以避免任何一種類型癌症之過度登記。

樣品大小估算

【0499】 樣品大小估算係基於單獨評估*TSC1*組及*TSC2*組之BOR (達成確認目標反應之患者的比例)的主要指標。

【0500】 規劃各*TSC1*組及*TSC2*組中大致60名患者之樣品大小。若在各組中觀測到之ORR為40%，則N=60將排除25%之95%信賴區間(CI)之下限。

納入準則

【0501】 僅當篩選時符合以下所有準則時，患者才由資格納入此研

究中：

【0502】 患者必須具有在實體腫瘤內賦予功能損失的『確定的』或『可能的』病原性不活化*TSC1* (*TSC1*組)或*TSC2* (*TSC2*組)突變。突變應使用NGS (亦即，並不僅藉由液體活體組織切片)在腫瘤組織中鑑別。

【0503】 在NGS之中央評估報導確認合格之後，患者將入選。

【0504】 患者必須提供基線腫瘤組織樣品。

【0505】 患者必須患有轉移性或局部晚期實體腫瘤，其中手術切除並非選項或可能引起嚴重發病率。

【0506】 患者必須已接受適合於其腫瘤類型及疾病階段之所有標準療法(包括靶向療法)，或在研究人員看來，將不大可能耐受或得到自適當標準護理療法之臨床上有意義的益處，或並不具有令人滿意的替代治療。

【0507】 患者必須藉由電腦斷層攝影術(CT)掃描或磁共振成像(MRI) (RECIST v1.1或RANO，如適用於其腫瘤類型)而具有一或多個可量測目標病變。

【0508】 年齡：12歲或更大

【0509】 東部腫瘤協作組織(ECOG)效能狀態為0、1或2或卡諾夫斯基效能狀態(Karnofsky Performance Status；KPS)≥70。

【0510】 適當肝功能：全部膽紅素≤1.5倍正常上限(ULN) mg/dL。天冬胺酸轉胺酶(AST)≤2.5倍ULN (若由肝轉移引起，則≤5倍ULN)

【0511】 適當腎功能：肌酐清除>50 mL/分鐘(Cockcroft-Gault)。

【0512】 正常血液參數：絕對嗜中性白血球計數(ANC)≥1.0×109/L；血小板計數≥100,000/mm^3 (100×109/L) (允許輸注及/或生長因子)；血紅素≥8.0 g/dL (允許輸注及/或生長因子)；空腹血清三酸甘油酯

≤300 mg/dL；空腹血清膽固醇≤350 mg/dL。

【0513】 自任何大手術、放射完成或所有先前全身性抗癌療法完成後最小4週，或若先前療法未單一藥劑小分子治療及自任何先前療法之急性毒性(包括神經病變)充分恢復至≤1級，則至少5個半衰期。

【0514】 男性或非懷孕及非母乳飼餵女性：具有懷孕潛力之女性必須同意在腹膜內最後一劑之後整個3個月期間在開始研究產品(IP)之前28天內使用有效避孕或禁慾，且在篩選時具有陰性血清驗孕測試(β人類絨膜促性腺激素，β-hCG)結果，且同意在研究過程期間及在研究治療結束之後進行妊娠測試。即使其已經受輸卵管結紮，亦需要第二形式之生育控制。

【0515】 在參與研究時及在腹膜內最後一劑之後整個3個月期間，男性患者必須禁慾或同意在與懷孕女性或具有生育潛能之女性性接觸期間使用避孕套。即使其已成功進行輸精管結紮，亦需要第二形式之生育控制。

【0516】 患者或患者之父母或一或多個法定監護人理解且簽署知情同意書。

【0517】 願意及能夠遵守預定問診、實驗室測試及其他研究程序。

排除準則

【0518】 若以下準則中之任一者適用，則患者將不符合納入此研究中之條件：

【0519】 先前用哺乳動物雷帕黴素目標抑制劑(mTOR抑制劑)治療，包括ABI-009。

【0520】 在登記之前≤14天，需要全身抗感染治療之近期感染，無

論係進行中的或完成的(除了非複雜性泌尿道感染或上呼吸道感染以外)。

【0521】 患有任何可能影響其參與之嚴重及/或不可控醫學或精神病狀或其他病狀的患者。

【0522】 在接受第一劑ABI-009之前，使用CYP3A4之強抑制劑及誘導劑至少1週或誘導劑之5個半衰期(以較長者為準)。另外，在接受第一劑ABI-009之前，在5個半衰期內使用任何已知的具有窄治療窗之CYP3A4基底(諸如芬太尼(fentanyl)、阿芬太尼(alfentanil)、阿司咪唑(astemizole)、西沙必利(cisapride)、二氫麥角胺(dihydroergotamine)、哌迷清(pimozide)、奎尼丁(quinidine)或特非那定(terfenadine))。

***TSC1*及*TSC2*不活化突變病原性分類**

【0523】 應使用來自臨床實驗室改進實驗(CLIA)認證之實驗室的分析驗證NGS鑑別腫瘤組織中之*TSC1*及*TSC2*突變。將居中評估各患者之NGS報告以確保合格性。

【0524】 *TSC1*及*TSC2*基因之病原性不活化突變(功能損失型)將藉由審查所公開科學文獻內之實驗證據及審查可中斷之關鍵區域(包括(但不限於)：讀框轉移、誤義突變、截短突變、缺失、複本數變化或無意義突變)來確定。*TSC1*及*TSC2*之病原性突變推斷為不活化。

【0525】 病原性分類

【0526】 界定病原性：包括(但不限於)：編碼區中之同型接合型缺失、雙對偶基因(雙重命中)、第2剪接位點、讀框轉移及無意義突變，具有確認之影響的誤義突變

【0527】 可能的病原性：包括(但不限於)誤義，未證實病理性影響

【0528】 不大可能的病原性：具有未知功能顯著性之突變

【0529】 非病原性：非編碼區中之突變

治療及研究參與之持續時間

【0530】 研究將登記大致10-15個美國地區之患者，且預期自登記之第一患者至追蹤之最後一名患者花費大致50個月，包括大致24個月之入選時段、所估算之治療24個月、篩選28天及在最後劑量之後的28天(4週)安全性追蹤。

【0531】 患者之治療結束(EOT)定義為最後一劑ABI-009之日期。患者之治療問診結束(EOT問診)為安全性追蹤問診；在投與最後一劑ABI-009之後至少4週(+7天)進行安全性評估及程序。

【0532】 研究結束(EOS)定義為完成研究之最後一名患者之最後一次問診的日期，或自主要、次要及/或探索性分析所需之最後一名患者接收最後一個資料點的日期，如方案中所預先指定。

【0533】 在EOT問診之後開始追蹤期。中斷研究藥物且尚未撤回參與研究之完全同意書的所有患者將繼續進行追蹤期以用於存活期及開始新抗癌療法。跟蹤將大致每12週(±3週)繼續，直至死亡、撤回同意書或研究關閉，無論哪個最早。此評估可藉由記錄審查及/或電話連絡進行。

關鍵功效評估

【0534】 適當時，功效將藉由研究人員及獨立放射性檢查使用CT或MRI掃描使用RECIST v1.1或RANO評估。

【0535】 患者將藉由CT成像評估CR、PR、SD或進行性疾病(PD)，或亦可使用對比度增強MRI。應在整個研究中使用相同成像模態。可接受外部機構之基線掃描結果，但必須在開始療法之4週內完成且必須包括(如臨床上所指示)胸部、腹部及骨盆CT或MRI。CT或MRI掃描之第一反應評

估記錄目標病變將在首次治療之後8週完成且第一年應每8週(±7天)重複一次，其後每12週(±7天)重複一次直至疾病進展。若進行客觀反應(CR或PR)之初始觀測，則在初始觀測之後應進行確認掃描4週(±1週)。應按時程繼續掃描，不論ABI-009給藥之延遲。

【0536】 BOR及DCR連同藉由克洛珀-皮爾森法(Clopper-Pearson method)計算之精確95% CI一起報導。

【0537】 定義：

【0538】 DOR定義為自CR或PR開始之月數(無論哪個反應首先記錄)且隨後確認為記錄PD或死亡之第一日期。

【0539】 DCR定義為在研究治療開始之後≥16週所確認之CR或PR(任何持續時間中之任一者)或SD的BOR。

【0540】 PFS定義為自第一劑至由於任何原因引起之疾病進展或死亡之第一觀測的時間。

【0541】 OS定義為第一劑至因由任何原因引起之死亡日期的時間。

【0542】 對於PFS、OS及DOR，將提供中值及四分位數之卡普蘭-邁耶(KM)估算及對應雙側95% CI。亦可提供KM曲線圖。

【0543】 將在各組內遍及腫瘤類型一起分析所有患者。組內之腫瘤類型亦可分別分析：

【0544】 若≥5名患者登記有相同腫瘤類型，則其將分組在一起以進行分析；≤4名患者/腫瘤類型將分組為「其他」。。

關鍵安全性評估

【0545】 安全性及耐受性將經由連續報告的治療引發及治療相關AE、特別受關注的AE、實驗室異常以及經歷劑量修改、劑量延遲/劑量未

給予、劑量干擾及/或由AE引起之腹膜內過早中斷之患者的發生率來監測。研究人員將自患者簽署知情同意書之時間直至腹膜內最後一劑之後28天記錄所有AE。不良事件將藉由NCI CTCAE v5.0分級。

【0546】將監測身體檢查、生命徵象、實驗室評估(例如血清化學、血液學)及ECOG效能狀態。將跟蹤所有嚴重AE (不管與腹膜內之關係)直至消退。根據研究時程進行地方實驗室分析。

實例6. 具有相關mTOR路徑突變之連續非PEComa患者中單一藥劑ABI-009之臨床跡象

【0547】ABI-009擴展存取方案下七名患者參與。關於其腫瘤類型、相關突變、失敗的先前療法及對ABI-009之反應的資訊，參見下**表14**。ABI-009係根據實例7產生。無先前mTOR抑制劑治療之所有五名患者(#1、#2、#3、#5、#6)展示顯著的抗腫瘤活性。在彼等患者中，符合實例5中所論述之*TSC1*、*TSC2*泛腫瘤對齊研究之關鍵納入準則，亦即，必須具有病理性不活化*TSC1*或*TSC2*突變；必須不具有令人滿意的替代治療或在標準治療之後具有進展；必須先前不經mTOR抑制劑治療之患者#1、#2、#5及#6均起反應。

表14.

患者編號	腫瘤類型	*TSC1*或*TSC2*突變	失敗的先前療法	對ABI-009之反應
1	轉移性子宮內膜癌(基質肉瘤) (002-006)	*TSC2*	抗雌激素療法	起反應*
2	轉移性上皮卵巢癌(002-007)	*TSC1*	順鉑/太平洋紫杉醇、貝伐珠單抗、卡鉑、脂質體小紅莓、吉西他濱	起反應*
3	轉移性血管肉瘤(002-008)	mTOR外顯子43	臨床試驗之脂質體小紅莓、太平洋紫杉醇、吉西他濱、	腫瘤縮小及壞死*

患者編號	腫瘤類型	*TSC1*或*TSC2*突變	失敗的先前療法	對ABI-009之反應
			長春瑞賓、帕唑帕尼、抗-PD-1	
4	轉移性上皮卵巢癌(002-009)	*TSC2*	脂質體小紅莓、卡鉑、貝伐珠單抗、吉西他濱、恩雜魯胺(enzalutamide)、MLN0128(mTORi)	無追蹤掃描
5	轉移性血管肉瘤(002-010)	*TSC1*	第1線-小紅莓、異環磷醯胺、美司鈉(mesna)；第2線-太平洋紫杉醇[皆對Rx無反應]	起反應*
6	轉移性高級肉瘤(009-002)	*TSC2*	阿德力黴素+異環磷醯胺、吉西他濱+紫杉德、手術、佐劑吉西他濱；帕唑帕尼、帕博利珠單抗加地諾單抗	起反應*

*基於研究人員之評估。

【0548】 下文提供關於患者之更特定資訊。

患者#1

【0549】 患者#1係64歲女性。其具有轉移至肝及腹膜之低級別子宮內膜基質肉瘤。其已經依西美坦(Exemestane)、來曲唑(Letrozole)、氟維司群(Fulvestrant)治療。患者對以下體細胞改變呈陽性：*TSC2* (NM_000548)外顯子18 p.C646'* (c.1938C>A)；*TSC2* (NM_000548)外顯子30 p.W1194* (c. 3581G>A)；NTRK1 (NM_:0025 29 - 1q23.1)擴增(倍數變化：2.0)；AR (NM_000044)外顯子1 p.H41Q (c.123C>A)；IL7R (NM_002185)外顯子8 p.K395R (c.1184A>G)。患者#1以100 mg/m^{2}之劑量開始ABI-009治療。其已完成五個週期。

【0550】 患者產生一些AE，包括黏膜炎、腹瀉及輕度皮疹，其均已消退。無SAE或劑量限制性事件。

【0551】 在開始治療之後約1-2個月之放射學報告展示腹膜腫瘤植入物之大小減小及肝轉移之大小減小。在開始治療之後3-5個月放射學報

告證實先前發現。研究人員注意到此患者在第6週具有對白蛋白結合型-西羅莫司之極佳反應，且肝及腹膜轉移顯著減少。

患者#2

【0552】 患#2係70歲女性。其患有IIB期高級嚴重卵巢癌以及腹膜後及骨盆轉移。其先前治療包括：順鉑/太平洋紫杉醇、貝伐珠單抗、奧拉帕尼、卡鉑、脂質體小紅莓及吉西他濱。患者對以下體細胞改變呈陽性：*TSC1* (NM_000368 - 9q34.13)缺失(倍數變化：-3.3)；其他：TP53 (NM_000546)外顯子4剪接變異體p.X125_splice (c.375+2T>A)；RB 1 (NM_000321 - 13q14.2)損失(倍數變化：-1.7)；MEF2B (NM_001145785)外顯子5 p.P169S (c.505C>T)；NF1 (NM_001042492) 外顯子13 p Y489C (c.1466A>G)；RAF1 (NM_002880)外顯子5 p.K171 R (c.5 12A>G)。

【0553】 患者以100 mg/m^{2}之劑量開始ABI-009治療。其已完成五個週期。患者罹患2級黏膜炎。無SAE或劑量限制性事件產生。治療開始之後約2個月之放射學報告展示腹膜後及骨盆結節轉移減少。一個月後之放射學報告展示，腹膜後/骨盆淋巴結轉移不變且指出一些較小腹膜後淋巴結之大小略微增加。研究人員注意到此患者在減少腹膜轉移及淋巴結之情況下具有極佳反應。

患者#3

【0554】 患#3係67歲女性，其患有下肢中之轉移性高級血管肉瘤，具有軟組織及結節轉移。其先前治療包括：臨床試驗之脂質體小紅莓、太平洋紫杉醇、吉西他濱、長春瑞賓、IL1 TNF、帕唑帕尼、NKTR及納武單抗。其對以下體細胞改變呈陽性：MTOR (NM_004958)外顯子43

p.V2006F (c.6016G>T)；其他：TP53外顯子4 p.P36Afs*7 (c.102dupC)；MYC擴增(倍數變化：11.2)；CDKN1 B損失(倍數變化：-1.6)；BRCA1外顯子10 p.A887P (c.2659G>C)；INPP4A外顯子22 p.V772F (c.2314G>T)；RPS6KA4外顯子13 p.H500R (c.1499A>G)；IDH2重排：c.988:IDH2_c.-2253 KIM0101 inv。

【0555】 患者以100 mg/m^{2}之劑量開始ABI-009治療。其已完成五個週期。其劑量中之一些經延遲。歸因於AE (皮疹)，劑量減少至75 mg/m^2。其並不產生任何SAE。

【0556】 在開始治療之後約1-2個月之放射學報告展示，左股皮下腫塊之中心壞死增加且左腹及骨盆皮下腫瘤植入物之大小減小。

【0557】 一個月後之放射學報告展示左前股之壞死皮下腫塊增加，左腹及右前骨盆中之轉移性軟組織植入物/結節無顯著變化，且具有可能的肌肉內水腫之右股內側肌增加。

【0558】 研究人員注意到掃描展現大部分區域中腫瘤負荷/穩定性之降低。研究人員咸信患者耐受此劑量而無任何新的AE。研究人員亦注意到中央壞死之10%增加係在白蛋白結合型-西羅莫司6週之後展示，且咸信血管肉瘤反應為顯著的。中央壞死表明腫瘤死亡。

患者#4

【0559】 患者#4係89歲女性。其具有轉移性上皮卵巢癌瘤。先前治療包括脂質體小紅莓、卡鉑、貝伐珠單抗、吉西他濱、恩雜魯胺、MLN0128 (mTOR抑制劑)。ABI-009治療之前所展示之最佳反應在具有SD之MLN0128治療之後可見。患者對以下體細胞改變呈陽性：*TSC2* (NM_000548)外顯子42 p.C1755* (c.5265C>A)；其他：TP53

(NM_000546)外顯子6 p.Y220* (c.660T>G)；SMARCA4擴增(倍數變化：4.8)；DNMT1擴增(倍數變化：3.6)；KEAP1擴增(倍數變化：3.6)；CARM1擴增(倍數變化：3.6)；FOXO1缺失(倍數變化：-2.4)；BCL2L11外顯子2 p.R103Efs*8 (c.307_308delAG)；CDKN1B外顯子1 p.L70* (c.208delC)；EPHA5外顯子3 p.D269N (c.805G>A)。

【0560】 患者以100 mg/m^{2}之劑量開始ABI-009治療。其已完成一個週期。未觀測到顯著AE。

【0561】 研究人員注意到，歸因於表明臨床進展之CA 125之上升(自大致1000至1800)，在第1週期之後患者撤回對於進一步治療方案的同意書。無可用的後續追蹤掃描。

患者#5

【0562】 患#5係36歲男性，其在右心房、心包及雙肺中具有轉移性血管肉瘤。先前治療包括一線AIM-小紅莓、異環磷醯胺、美司鈉(無反應)、新的；以及未能成功使疾病穩定之第2線紫杉醇。其對以下體細胞改變呈陽性：*TSC1*損失；其他：CKS1B擴增；POT1 (178T，G274E) (NM_015450) (233T>C，821G>A)；其他變異體：APH1A擴增；CD22 (G655C)；FAM123B (E385_E387del)；FANCD2 (5612F)；KDR (L743_G744insCSVL)；MAP3K6 (V269G)；TGFBR2擴增；YY1AP1擴增；CRLF2 (F107fs*9)；FLT1 (P1201L)；NTRK1 (G18E)；ZNF217 (E519Q)；ETS1擴增；IL7R (I66A)；PDGFRB (V316M)。

【0563】 患者以100 mg/m^{2}之劑量開始ABI-009治療。其已完成1.5個週期。顯著的AE包括筋膜炎、高血糖症；SAE包括高血糖症，因感染住院。

【0564】 放射學報告展示與基線相比，右心房血管肉瘤之大小及肺轉移減小。研究人員注意到，在第5週早期完成之CT掃描展示在心臟腫瘤及肺部mets中具有令人深刻印象的反應。

患者#6

【0565】 患#6係43歲男性，其患有轉移至肺、骨骼及軟組織之轉移性高級肉瘤以及李法二氏症候群(Li-Fraumeni syndrome)。先前治療包括阿德力黴素及異環磷醯胺(4個週期)；吉西他濱及紫杉德(3個週期)；手術；佐劑吉西他濱(4 ½個週期)；帕唑帕尼；帕博利珠單抗加地諾單抗(7個週期)；以及放射。其對以下體細胞改變呈陽性：*TSC2* (剪接位點848+1G>C) (NM_000548)；及其他：DAXX (H300fs*70)；RB1 (I297fs*13)；TP53 (G245S)；ASMTL (R525Q)；ERBB3 (L1177I)；FLT1 (T377I)；RAD21 (T294A)；YY1AP1 (S47P)。

【0566】 患者以100 mg/m^{2}之劑量開始ABI-009治療。其已完成兩個治療週期。顯著的AE包括皮疹、口腔潰瘍。未展示SAE或劑量限制性事件。

【0567】 放射學報告展示與基線相比，對具有涉及肺、骨骼、淋巴結及骨骼肌之過度代謝轉移性肉瘤之有效區間改善的療法的顯著反應。研究人員注意到，患者之PET/CT與接近完全反應一致，其中其腫瘤部位中之所有均完全去活化。

【0568】 關於患者中之突變之分析參見下**表15**。鑒於表9及表15，具有對ABI-009起反應之*TSC1*或*TSC2*突變的至少兩名或更多名患者在FLT1、IL7R、RB1、TP53、PTEN及YYY1AP1中之任一者處具有畸變。

表15

	患者#1	患者#2	患者#4	患者#5	患者#6	患者#7
腫瘤	子宮內膜基質肉瘤	上皮卵巢癌	上皮卵巢癌	血管肉瘤	高級肉瘤	子宮內膜癌
TSC1		缺失，倍數變化：-3.3		損失		
TSC2	外顯子18，C646*；外顯子30，W1194*		外顯子42，C1755*		剪接位點848+1G>C	外顯子22 p.E787*；外顯子27 p.H1019Qfs*135
MSI狀態	穩定	穩定	穩定			穩定
APH1A				擴增		
AR	外顯子1 H41Q					
ASMTL					R525Q	
BCL2L11			外顯子2，R103Efs*8			
CARM1			擴增，倍數變化3.6			
CD22				G655C		
CDKN1B			外顯子1，L70*			
CKS1B				擴增		
CRLF2				F107fs*9		
DAXX					H300fs*70	
DNMT1			擴增，倍數變化：3.6			
EPHA5			外顯子3，D269N			
ERBB3					L1177I	
ETS1				擴增		
FAM123B				E385_E387del		
FANCD2				5612F		
FLT1				P1201L	T377I	
FOXO1			缺失，倍數變化：-2.4			
IL7R	外顯子8，K395R			I66A		
KDR				L743_G744insCSVL		
KEAP1			擴增，倍數變化：3.6			

	患者#1	患者#2	患者#4	患者#5	患者#6	患者#7
腫瘤	子宮內膜基質肉瘤	上皮卵巢癌	上皮卵巢癌	血管肉瘤	高級肉瘤	子宮內膜癌
MAP3K6				V269G		
MEF2B		外顯子5，P169S				
NF1		外顯子13，Y489C				
NTRK1	擴增，倍數變化：2.0			G18E		
PDGFRB				V316M		
PTEN						外顯子7 p.K260Nfs*6
POT1				178T，G274E		
RAD21					T294A	
RAF1		外顯子5，K171R				
RB1		損失，倍數變化：-1.7			I297fs*13	
SMARCA4			擴增，倍數變化：4.8			
TGFBR2				擴增		
TP53		外顯子4：剪接變異體	外顯子6，Y220*		G245S	
YY1AP1				擴增	S47P	
ZNF217				E519Q		
TMB腫瘤突變負荷						2.6個突變/兆鹼基(mt/Mb)

【0569】 鑒於Kwiatkowski等人(*Clin Cancer Res.* 2016;22:2445-52)中所見之低反應率，在具有TSC1或TSC2突變之患者中具有白蛋白結合型-西羅莫司之上述結果係特別驚人的。根據RECIST，反應之標準定義需要30%腫瘤縮小。在Kwiatkowski等人中，經mTOR抑制劑(例如，坦羅莫司或依維莫司)治療之具有TSC1突變或複本數損失的僅2/32 (6.25%)患

者及具有TSC2突變或複本數損失的0%患者起反應。另外，在另一研究(Kwiatkowski，NCT02201212)中，在經依維莫司治療之具有TSC1或TSC2突變之患者中發現僅2/30 (7%)起反應。

實例7. ABI-009之製造及表徵.

【0570】 此實例表明製備前述實例之ABI-009組合物之方法。更多細節可發現於PCT/US2020/057710及美國臨時案62/927,047及62/936,212中，該等文獻特此以全文引用之方式併入。

【0571】 製備乳液以形成白蛋白-雷帕黴素奈米粒子。藉由以不同比率測試不同有機溶劑來最佳化乳液。以三氯甲烷:乙醇或三氯甲烷:異丙醇之6:4比率測試包含三氯甲烷及醇之有機相。以6:4、9:1及7:3三氯甲烷:第三丁醇之比率測試包含三氯甲烷及第三丁醇之有機相。亦在存在或不存在0.6 M NaCl或10%蔗糖下測試樣品。製備包含30 mg/ml人類白蛋白(HA)之水溶液。白蛋白含有穩定劑辛酸鈉(0.08 mM/g)及N-乙醯基色胺酸酯(0.08 mM/g)。水溶液及各種有機溶液係以水溶液:有機溶液為96:4比率在高剪切均質機中混合以形成粗乳液。將粗乳液進料至耦接至刮膜式蒸發儀之高壓均質機中。蒸發後(PE)之懸浮液合併且保持在約2℃至約8℃下。在保持及合併之後，分析PE之雷帕黴素(藉由RP-HPLC)及HA (藉由SEC-UV)。基於分析值，用20% HA溶液稀釋PE懸浮液，以得到濃度為約7 mg/ml雷帕黴素及56 mg/ml白蛋白之雷帕黴素。分析不同製備條件之粒度(在0.2 μm過濾之前及之後)及通過0.2 μm過濾器之過濾性。結果概述於下表16中。

表16. 實驗室規模製造實驗.				
樣品號	溶劑	Z-平均值(nm) (未經過濾)	Z-平均值(nm) (經過濾)	0.2 μm過濾性 (ml/過濾器)
樣品1	CHCl3:EtOH	193.5	175.8	7
樣品2	CHCl3:EtOH	195.9	171.2	4-5
樣品3	CHCl3:EtOH	178.6	159.9	7
樣品4	CHCl3:EtOH	154.7	135.9	10
樣品5	CHCl3:EtOH	183.6	169.1	10
樣品6	CHCl3:EtOH	194.9	179.1	7
樣品7	CHCl3:tBa	191.4	175.6	10
樣品8	CHCl3:IPA	199.7	178.8	7-8
樣品9	CHCl3:EtOH	212.5	189.5	7.5
樣品10	CHCl3:tBa	134.6	83.3	10
樣品11	CHCl3:tBa	155.1	138.2	12-15
樣品12	CHCl3:tBa	224.0	153.9	2-3
樣品13	CHCl3:EtOH	174.1	148.2	5-7

【0572】 樣品11展現以體積/過濾器計最好的過濾性及低平均粒度。此外，與其他樣品相比，如藉由光顯微鏡所測定，樣品11具有減少的纖維。樣品11之最佳化條件用於製備ABI-009。

【0573】 樣品11之最佳化條件用於製備醫藥組合物之商業批料。商業批料之經稀釋PE通過0.2 μm過濾器過濾。將經過濾之產物等分至大致5000-6000個去熱源小瓶中且用滅菌塞子堵塞，以得到包含各約100 mg雷帕黴素及約800 mg白蛋白之凍乾餅之最終產物的密封小瓶。各小瓶之氛圍在加塞之前用氮氣NF替換。各小瓶含有約0.068 mM/瓶之辛酸鈉及N-乙醯基色胺酸酯中之每一者，且僅含有痕量或不可偵測量之三氯甲烷及第三丁醇。各小瓶可用20 ml 0.9% NaCl復原，以得到5 mg/ml雷帕黴素之注射劑。

【0574】 使用尺寸排阻層析與多角度光散射及折射率偵測(SEC-MALS-RI)進行研究以表徵ABI-009中之白蛋白之白蛋白寡聚物狀態。凍乾產品(包含於雷帕黴素蛋白結合之粒子中之100 mg雷帕黴素之小瓶)之製造批次用20 ml鹽水復原，以得到5 mg/ml雷帕黴素。使樣品在Beckman

Coulter Microfuge 22R離心機中在24℃下在14,000 rpm下離心1小時。樣品可經等分且冷凍，但僅允許一個冷凍/解凍循環。用於鹽水中4mg/ml濃度之U.S.P. Albutein® 25% (批次號B3ALC00082)標準物確定標準化常數。將100 µl之各樣品以1 ml/分鐘之流動速率注射於具有鹽水移動相之BioSep-S3000 (<7×10^5 Da；5 µm)管柱中。使用Wyatt DAWN HELEOS II及Wyatt Optilab T-rEX偵測器。在注射之前，將奈米粒子樣品在鹽水中稀釋10倍。測試復原儲備樣品、來自離心之球粒及來自離心之上清液。作為用於離心之對照，亦使樣品再懸浮而無需分離上清液以測試來自離心之寡聚物分佈之穩定性。

【0575】評估命名為批次#1、批次#2、批次#3、批次#8、批次#10、批次#14及#16批次之ABI-009批次。在未離心(儲備液)或在離心(球粒及上清液)之後測試樣品。作為對照，樣品亦在粒化之後再懸浮，以證明粒化實質上並不改變寡聚物分佈。

表17. SEC-MALS-RI寡聚物研究

樣品	單體(%)	二聚體(%)	三聚體(%)
離心之前之批次#1	89.0	9.2	1.8
離心之後之批次#1	88.3	9.6	2.3
批次#1球粒	77.0	13.5	9.5
批次#1上清液	89.3	9.2	1.5
離心之前之批次#2	87.7	9.9	2.4
離心之後之批次#2	87.8	9.9	2.3
批次#2球粒	74.1	15.2	10.6
批次#2上清液	88.9	9.3	1.7
離心之前之批次#3	89.1	8.9	2.0
離心之後之批次#3	89.2	8.8	2.0
批次#3球粒	80.0	12.4	7.6
批次#3上清液	90.1	8.4	1.5
離心之前之批次#8	86.3	10.9	2.9
離心之後之批次#8	ND	ND	ND
批次#8球粒	77.7	13.9	8.4
批次#8上清液	87.3	10.3	2.3
離心之前之批次#10	89.1	8.8	2.1
離心之後之批次#10	ND	ND	ND

批次#10球粒	74.0	15.5	10.5
批次#10上清液	89.9	8.4	1.7
離心之前之批次#14	90.7	7.9	1.4
離心之後之批次#14	ND	ND	ND
批次#14球粒	78.5	12.9	8.6
批次#14上清液	89.6	8.7	1.7
離心之前之批次#16	89.1	8.8	2.1
離心之後之批次#16	89.2	8.8	2.0
批次#16球粒	74.2	16.2	9.6
批次#16上清液	90.0	8.4	1.6

【0576】 用替代方法進行ABI-009中之人類白蛋白之寡聚物分佈之額外表徵。評估來自命名為批次#1、批次#2、批次#5及批次#15之ABI-009批次的樣品。將來自各批次之凍乾樣品在鹽水中復原以得到具有大致5 mg/mL雷帕黴素之復原的醫藥懸浮液。

【0577】 為評估全部白蛋白寡聚分佈，儲備樣品懸浮液係藉由使用水定量轉移各復原樣品懸浮液至500 mL量瓶中且隨後用水稀釋至體積，以1.8 mg/mL雷帕黴素之目標濃度來製備。將儲備樣品懸浮液儲存在2℃-8℃下。工作樣品懸浮液係藉由用水將5.0 mL之儲備樣品懸浮液稀釋至50 mL，以目標濃度0.18 mg/mL來製備。將工作樣品懸浮液儲存在2℃-8℃下。在228 nm下之UV偵測之情況下，使用具有白蛋白之適當分離能力之管柱的尺寸排阻層析。移動相包含於7.5%甲醇中之0.10 M K2HPO4。層析圖中之峰經整合以確定不同寡聚物種之組合物及組合物中之全部白蛋白。

【0578】 為確定組合物之奈米粒子部分及非奈米粒子部分之白蛋白寡聚分佈，將4 mL之5 mg/mL雷帕黴素復原懸浮液轉移至超速離心管中且在50,000 rpm下離心41分鐘。上清液使用微量吸液管分離而不干擾球粒且藉由具有UV偵測器及包含於如上之7.5%甲醇中之0.10 M K2HPO4之移動相的SEC分析。將球粒(奈米粒子部分)小心地用2-3 mL純化水洗滌。傾析

沖洗液。將2 mL乙醇添加至球粒。隨後於乙醇中之球粒在水浴中經音波處理直至完全分散。分散之球粒藉由吸液管轉移至新的超速離心管中。添加額外3 mL乙醇且將管以10,000 rpm離心20分鐘。在離心之後，傾析上清液而不干擾球粒。將3 mL鹽水添加至球粒中且使其溶解15分鐘。使用玻璃巴斯德吸液管(Pasteur pipette)將混合物轉移至10 mL量瓶中。使用鹽水將剩餘物質轉移至10 mL量瓶中。樣品用鹽水稀釋至10 mL且經音波處理直至完全溶解。藉由具有UV偵測器及包含於7.5%甲醇中之0.10 M K2HPO4之移動相的SEC分析樣品以確定奈米粒子部分之寡聚分佈。

【0579】 對於全部組合物、非奈米粒子部分及奈米粒子部分之批次#1、#2、#5及#15之寡聚分佈概述於下表18中。

表18. ABI-009中之人類白蛋白之組成

批號/部分	人類白蛋白組成(%)			
	單體	二聚體	寡聚物	聚合物
批次#1/全部	85.06	8.53	2.14	4.27
批次#1/非奈米粒子	89.23	8.16	1.77	0.83
批次#1/奈米粒子	36.99	10.96	3.47	48.58
批次#2/全部	85.08	8.89	2.13	3.89
批次#2/非奈米粒子	89.01	8.52	1.72	0.75
批次#2/奈米粒子	38.5	11.23	3.72	46.55
批次#5/全部	86.94	7.41	1.6	4.05
批次#5/非奈米粒子	90.38	6.99	1.59	1.04
批次#5/奈米粒子	39.13	10.34	2.93	47.60
批次#15/全部	85.49	8.34	2.05	4.11
批次#15/非奈米粒子	89.13	8.09	1.86	0.92
批次#15/奈米粒子	38.56	9.72	2.65	49.07

【0580】 亦進行研究以使用穩定同位素示蹤劑超過濾分析(SITUA)來分析來自ABI-009之12個批次(批次#1-10及批次14-15)的雷帕黴素藥物釋放(參見Skoczen等人, *Stable Isotope Method to Measure Drug Release from Nanomedicines, J.* Control Release, 220(A):169-174 (2015)。培育10分鐘之後在10 μg/ml及500 μg/ml雷帕黴素下檢查藥物釋放。簡言之，將

經穩定同位素標記之雷帕黴素外加至4.5%人類血清白蛋白(稀釋於0.9%鹽水中之25%Albutein HSA)中。添加10 μg/ml或500 μg/ml下之各批次之MeOH-溶劑雷帕黴素(作為對照)或新製復原樣品。在29℃下平衡10分鐘之後，獲取一部分樣品且使用預溫熱至29℃之Vivacon® 10 kDa MWCO離心裝置過濾。樣品及超濾液係藉由LC-MS分析以確定正常雷帕黴素及經同位素標記之雷帕黴素之濃度。經同位素標記之雷帕黴素之可超濾液部分表示游離未結合溶離份之量測結果。亦可計算經囊封及未囊封之奈米粒子溶離份。

表19. 藥物釋放之批次比較

	10 μg/ml		500 μg/ml	
批次	平均釋放(%)	SD/% CV	平均釋放(%)	SD/% CV
游離雷帕黴素	97.2	5.0/5.1	18.3	2.1/11.8
批次#1	94.7	2.0/2.2	16.7	1.2/7.5
批次#2	89.8	3.4/3.8	15.6	0.6/3.8
批次#3	89.7	3.2/3.5	15.1	0.7/4.6
批次#4	107.5	1.5/1.4	23.3	1.0/4.3
批次#5	107.7	3.1/2.9	24.7	0.7/2.8
批次#6	104.5	3.4/3.3	23.2	2.0/8.7
批次#7	99.9	4.3/4.3	19.5	1.0/5.3
批次#8	96.0	2.2/2.3	18.5	0.8/4.6
批次#9	99.1	2.3/2.3	19.3	1.5/7.8
批次#10	100.6	9.0/8.9	15.4	2.1/13.6
批次#14	100.7	5.2/5.2	16.1	0.9/5.4
批次#15	106.3	2.5/2.4	17.7	1.1/5.9

【0581】 如表19中所概述，所有批次顯示在10 μg/ml下計算之89%-106%釋放及在500 μg/ml下之15%-25%釋放，類似於支持溶解度依賴性藥物釋放且指示一致調配物之游離藥物對照。亦指示變化之標準差及係數。

實例8.

【0582】 演算法經設計以評估特定突變是否係病原性的。參見圖14A-圖14B。

實例9

【0583】基於本申請案(中諸如實例1、2、3A、3B及5中)所論述之結果及少數參考文獻，進行分析以研究具有TSC1或TSC2突變(包括不活化突變、基因損失或缺失)之患者中之其他基因中可見的其他畸變。參見Wagle等人, N Engl J Med 2014; 371:1426-1433；Perini等人 Blood Cancer Journal 6, e420 (2016)；Alsidawi及Kasi 2018 Cold Spring Harb Mol Case Stud 4: a00222；Dickson等人, Int J Cancer. 2013年4月1日;132(7):1711-7；Wagner等人, J Clin Oncol. 2010 Feb 10;28(5):835-40；Lyer等 人, Science. 2012年10月12日;338(6104):221；Lim等 人, Oncotarget. 2016; 7:24172-24178；Kwiatkowski等人 Clin Cancer Res. 2016年5月15日;22(10):2445-2452；Voss等人 Clin Cancer Res January 15 2019 (25) (2) 506-514；Roldan-Romero等人, Int. J. Cancer, 146: 1435-1444；以及Huynh等人, Mol Cancer Ther. 2015年5月;14(5):1224-35)。

【0584】吾人發現以下突變出現於具有TSC1或TSC2突變之患者中 ：*AKT1*、*ALK*、*APC*、*APH1A*、*AR*、*ARID1A*、*ARID1B*、*ARID2*、*ASMTL*、*ASXL1*、*ATR*、*ATRX*、*AXIN1*、*AXL*、*BAP1*、*BARD1*、*BCL11A*、*BCL2L11*、*B2M*、*BLM*、*BRCA1*、*BRCA2*、*BRD4*、*BRIP1*、*BUB1B*、*CASC5*、*C17orf70*、*C19orf40*、*CARM1*、*CCND3*、*CCNE1*、*CD22*、*CD36*、*CD274*、*CDC73*、*CDH4*、*CDK12*、*CDKN1A*、*CDKN1B*、*CDKN2A*、*CDKN2B*、*CDKN2C*、*CEBPA*、*CHEK1*、*CIC*、*CSF1R*、*CKS1B*、*CREBBP*、*CRLF2*、*CTCF*、*CYLD*、*DAXX*、*DCC*、*DDR1*、*DDR2*、*DICER1*、*DMC1*、*DNMT1*、*DNMT3A*、*EP300*、*EPCAM*、*EPHA3*、*EPHA5*、*ERCC5*、*ERBB3*、*ERBB4*、*ERRFI1*、*ETS*、*ETV1*、*ETV4*、*EXO1*、*EXT1*、*EZH2*、*FAM123B*、*FAN1*、

FANCA、*FANCB*、*FANCD2*、*FANCF*、*FANCL*、*FAS*、*FAT1*、*FBX011*、*FGF6*、*FGFR3*、*FGFR4*、*FLCN*、*FLT1*、*FLT3*、*FLT4*、*FOXL2*、*FOXO1*、*GATA1*、*GATA2*、*GATA6*、*GEN1*、*GLI1*、*GLI2*、*GNAS*、*H19*、*HELQ*、*HGF*、*HNF1A*、*IL7R*、*JAK1*、*JAK2*、*JAK3*、*JAZF1*、*KAT6B*、*KDM4C*、*KDM5C*、*KDM6A*、*KDR*、*KEAP1*、*KIT*、*KLF4*、*KMT2A*、*KMT2D*、*KRAS*、*MAP2K2*、*MAP3K1*、*MAP3K6*、*MCL1*、*MCM8*、*MEF2B*、*MEN1*、*MET*、*MGA*、*MLLT10*、*MSH2*、*MSH3*、*MSH6*、*mTOR*、*MUTYH*、*MYCN*、*NBN*、*NF1*、*NF2*、*NPM1*、*NOTCH1*、*NOTCH2*、*NOTCH3*、*NRG1*、*NR0B1*、*NSD1*、*NTRK1*、*PARP1*、*PRKDC*、*PBRM1*、*PDCD1LG2*、*PDGFRA*、*PDGFRB*、*PIK3C2B*、*PIK3C2G*、*PIK3CG*、*PIK3R1*、*PMS2*、*POLD1*、*POLE*、*POLQ*、*POT1*、*PRKDC*、*PTCH1*、*PTEN*、*PTPRD*、*PVRL4*、*RAD21*、*RAD50*、*RAD51C*、*RANBP2*、*RAF1*、*RB1*、*RBBP8*、*RBM10*、*RET*、*RICTOR*、*RIF1*、*RIT1*、*RNF43*、*ROS1*、*RPTOR*、*RSPO2*、*SDHA*、*SETBP1*、*SETD2*、*SMAD2*、*SMAD4*、*SMARCA4*、*SMO*、*SNCAIP*、*SOCS1*、*SOX9*、*SUFU*、*TAF*、*TCEB1*、*TET2*、*TGFBR2*、*TIPARP*、*TLX3*、*TNFAIP3*、*TP53*、*TP53BP1*、*TRIM37*、*TSHR*、*TYRO*、*UIMC1*、*VHL*、*WHSC1L1*、*WRN*、*XPA*、*XPO1*、*YY1AP1*、*ZNF217*。

【0585】在彼等基因中，*ARID1A*、*ARID1B*、*AXIN1*、*BAP1*、*BRCA2*、*BUB1B*、*CDH4*、*CDKN2C*、*ERBB3*、*EXT1*、*FANCD2*、*FAT1*、*FLT1*、*FLT4*、*FOXL2*、*GLI1*、*GLI2*、*GNAS*、*IL7R*、*KDM6A*、*KIT*、*NOTCH3*、*NSD1*、*NTRK1*、*PARP1*、*PBRM1*、*PIK3CG*、*PMS2*、*POLD1*、*POLE*、*PTCH1*、*PTEN*、*RB1*、*RET*、*RIF1*、*SETD2*、

SMARCA4、*TLX3*、*WRN*、*XPO1*或*YY1AP1*中之畸變見於超過5%之所分析之患者中。

【0586】 *ARID1A*、*BAP1*、*CDKN2C*、*ERBB3*、*FLT1*、*NTRK1*、*PBRM1*、*PTEN*、*RB1*、*RIF1*、*SETD2*、*SMARCA4*、*TLX3*、*TP53*或*VHL*中之畸變見於超過10%之所分析之患者中。

【0587】 RB1及PTEN中之畸變見於超過20%之所分析之患者中。

【0588】 基於本文所描述之實例，在具有TSC1或TSC2突變之患者中觀測到以下中之任一者中之突變：*APH1A*、*ASXL1*、*BCL2L11*、*BRD4*、*BUB1B*、*C17orf70*、*C19orf40*、*CARM1*、*CCNE1*、*CD22*、*CDKN1A*、*CDKN1B*、*CDKN2C*、*CEBPA*、*CHEK1*、*CIC*、*CKS1B*、*CRLF2*、*CTCF*、*CYLD*、*DAXX*、*DMC1*、*DNMT1*、*EPCAM*、*ERBB3*、*ETS*、*ETV1*、*ETV4*、*EXO1*、*EXT1*、*FAM123B*、*FANCA*、*FANCB*、*FGFR4*、*FLT1*、*FLT4*、*FOXO1*、*GATA2*、*GEN1*、*GLI1*、*GLI2*、*H19*、*HELQ*、*IL7R*、*JAK3*、*JAZF1*、*KAT6B*、*KDR*、*KEAP1*、*KMT2A*、*MAP3K6*、*MCL1*、*MCM8*、*MEF2B*、*MEN1*、*MYCN*、*NF1*、*NPM1*、*NRG1*、*NR0B1*、*NSD1*、*NTRK1*、*PRKDC*、*PDGFRA*、*POLQ*、*POT1*、*PRKDC*、*PVRL4*、*RAD21*、*RAF1*、*RIT1*、*RNF43*、*ROS1*、*RPTOR*、*SDHA*、*SETBP1*、*SMARCA4*、*SOCS1*、*TCEB1*、*TET2*、*TSHR*、*UIMC1*、*WHSC1L1*、*XPA*、*YY1AP1*及*ZNF217*。在具有上文所論述之參考文獻中之任一者中所描述的TSC1或TSC2突變的患者中，未觀測到彼等突變中之任一者。

【0589】 基於本文所描述之實例，在具有TSC1突變之患者觀測到以下中之任一者中之突變：*AR*、*APH1A*、*ATRX*、*ARID1B*、*BRD4*、

BRCA2、*BUB1B*、*CCNE1*、*C19orf40*、*CDH4*、*CDKN2C*、*CD22*、*CEBPA*、*CHEK1*、*CKS1B*、*CRLF2*、*CTCF*、*CYLD*、*DICER1*、*DMC1*、*DNMT3A*、*EP300*、*ERCC5*、*ERBB3*、*ETV4*、*ETS1*、*EXO1*、*EXT1*、*FAM123B*、*FANCB*、*FANCF*、*FANCD2*、*FAN1*、*FLT1*、*FOXL2*、*GATA2*、*GEN1*、*GLI1*、*GLI2*、*IL7R*、*KAT6B*、*KDR*、*KIT*、*KMT2A*、*KMT2D*、*MAP3K6*、*MCL1*、*MAP3K1*、*MCM8*、*MEF2B*、*MEN1*、*MSH2*、*MUTYH*、*MYCN*、*NOTCH3*、*NSD1*、*NF1*、*NTRK1*、*PDGFRB*、*POT1*、*POLQ*、*PVRL4*、*RAF1*、*RB1*、*RBBP8*、*RIF1*、*RIT1*、*RNF43*、*RPTOR*、*ROS1*、*SDHA*、*SMARCA4*、*SUFU*、*TCEB1*、*TET2*、*TGFBR2*、*TLX3*、*TP53*、*TP53BP1*、*TSHR*、*WHSC1L1*、*XPA*、*YY1AP1*及*ZNF217*。以下中之突變未描述於如上文所述之參考文獻中之任一者中：*APH1A*、*BRD4*、*BUB1B*、*CCNE1*、*C19orf40*、*CDKN2C*、*CD22*、*CEBPA*、*CHEK1*、*CKS1B*、*CRLF2*、*CTCF*、*CYLD*、*DMC1*、*ERBB3*、*ETV4*、*ETS1*、*EXO1*、*EXT1*、*FAM123B*、*FANCB*、*FLT1*、*GATA2*、*GEN1*、*GLI1*、*GLI2*、*IL7R*、*KAT6B*、*KDR*、*KMT2A*、*MAP3K6*、*MCL1*、*MCM8*、*MEF2B*、*MEN1*、*MYCN*、*NSD1*、*NF1*、*NTRK1*、*POT1*、*POLQ*、*PVRL4*、*RAF1*、*RIT1*、*RNF43*、*RPTOR*、*ROS1*、*SDHA*、*SMARCA4*、*TCEB1*、*TET2*、*TSHR*、*WHSC1L1*、*XPA*、*YY1AP1*及*ZNF217*。

【0590】基於本文所描述之實例，在具有TSC2突變之患者中觀測到以下中之任一者中之突變：*ATR*、*AR*、*ASMTL*、*ASXL1*、*BCL2L11*、*BLM*、*BRCA2*、*BRIP1*、*BUB1B*、*CARM1*、*C17orf70*、*C19orf40*、*CIC*、*CCNE1*、*CDH4*、*CDKN2C*、*CDKN1A*、*CDKN1B*、*DAXX*、

DNMT1、*EPHA5*、*EPCAM*、*ERBB3*、*ETV1*、*EXO1*、*EXT1*、*EZH2*、*FAT1*、*FAN1*、*FANCA*、*FANCL*、*FANCD2*、*FGFR3*、*FGFR4*、*FAS*、*FAT1*、*FLT1*、*FOXO1*、*FLT4*、*GNAS*、*GLI2*、*H19*、*HELQ*、*IL7R*、*JAK2*、*JAZF1*、*KAT6B*、*KDM6A*、*KEAP1*、*KIT*、*KLF4*、*MAP3K1*、*MCM8*、*MGA*、*NPM1*、*NRG1*、*NR0B1*、*NTRK1*、*PDGFRA*、*PDGFRB*、*PIK3C2B*、*PMS2*、*POLQ*、*PRKDC*、*PTEN*、*PTCH1*、*PRKDC*、*RAD21*、*RAD50*、*RB1*、*RET*、*RIF1*、*RSPO2*、*SETBP1*、*SETD2*、*SMARCA4*、*SOCS1*、*TLX3*、*TP53*、*TRIM37*、*UIMC1*、*VHL*、*WHSC1L1*、*XPA*、*WRN*及*YY1AP1*。

【0591】以下中之任一者中之突變未描述於上文所述之參考文獻中之任一者中：*ASMTL*、*ASXL1*、*BCL2L11*、*BUB1B*、*CARM1*、*C17orf70*、*C19orf40*、*CIC*、*CCNE1*、*CDKN2C*、*CDKN1A*、*CDKN1B*、*DAXX*、*DNMT1*、*EPCAM*、*ERBB3*、*ETV1*、*EXO1*、*EXT1*、*FANCA*、*FGFR4*、*FLT1*、*FOXO1*、*FLT4*、*GLI2*、*H19*、*HELQ*、*IL7R*、*JAK2*、*JAZF1*、*KAT6B*、*KEAP1*、*MCM8*、*NPM1*、*NRG1*、*NR0B1*、*NTRK1*、*PDGFRA*、*POLQ*、*PRKDC*、*RAD21*、*SETBP1*、*SMARCA4*、*SOCS1*、*UIMC1*、*WHSC1L1*、*XPA*及*YY1AP1*。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種治療個體之癌症的方法，其包含向該個體投與有效量之包含奈米粒子之組合物，該等奈米粒子包含mTOR抑制劑及載體蛋白，其中該個體係基於以下而選擇來進行治療：a)在*TSC1*或*TSC2*處具有mTOR畸變；b)在選自由以下組成之群的基因中之任一者處具有畸變：*AKT1*、*ALK*、*APC*、*APH1A*、*AR*、*ARID1A*、*ARID1B*、*ARID2*、*ASMTL*、*ASXL1*、*ATR*、*ATRX*、*AXIN1*、*AXL*、*BAP1*、*BARD1*、*BCL11A*、*BCL2L11*、*B2M*、*BLM*、*BRCA1*、*BRCA2*、*BRD4*、*BRIP1*、*BUB1B*、*CASC5*、*C17orf70*、*C19orf40*、*CARM1*、*CCND3*、*CCNE1*、*CD22*、*CD36*、*CD274*、*CDC73*、*CDH4*、*CDK12*、*CDKN1A*、*CDKN1B*、*CDKN2A*、*CDKN2B*、*CDKN2C*、*CEBPA*、*CHEK1*、*CIC*、*CSF1R*、*CKS1B*、*CREBBP*、*CRLF2*、*CTCF*、*CYLD*、*DAXX*、*DCC*、*DDR1*、*DDR2*、*DICER1*、*DMC1*、*DNMT1*、*DNMT3A*、*EP300*、*EPCAM*、*EPHA3*、*EPHA5*、*ERCC5*、*ERBB3*、*ERBB4*、*ERRFI1*、*ETS*、*ETV1*、*ETV4*、*EXO1*、*EXT1*、*EZH2*、*FAM123B*、*FAN1*、*FANCA*、*FANCB*、*FANCD2*、*FANCF*、*FANCL*、*FAS*、*FAT1*、*FBX011*、*FGF6*、*FGFR3*、*FGFR4*、*FLCN*、*FLT1*、*FLT3*、*FLT4*、*FOXL2*、*FOXO1*、*GATA1*、*GATA2*、*GATA6*、*GEN1*、*GLI1*、*GLI2*、*GNAS*、*H19*、*HELQ*、*HGF*、*HNF1A*、*IL7R*、*JAK1*、*JAK2*、*JAK3*、*JAZF1*、*KAT6B*、*KDM4C*、*KDM5C*、*KDM6A*、*KDR*、*KEAP1*、*KIT*、*KLF4*、*KMT2A*、*KMT2D*、*KRAS*、*MAP2K2*、*MAP3K1*、*MAP3K6*、*MCL1*、*MCM8*、*MEF2B*、*MEN1*、*MET*、*MGA*、*MLLT10*、*MSH2*、*MSH3*、*MSH6*、*mTOR*、

MUTYH、*MYCN*、*NBN*、*NF1*、*NF2*、*NPM1*、*NOTCH1*、*NOTCH2*、*NOTCH3*、*NRG1*、*NR0B1*、*NSD1*、*NTRK1*、*PARP1*、*PRKDC*、*PBRM1*、*PDCD1LG2*、*PDGFRA*、*PDGFRB*、*PIK3C2B*、*PIK3C2G*、*PIK3CG*、*PIK3R1*、*PMS2*、*POLD1*、*POLE*、*POLQ*、*POT1*、*PRKDC*、*PTCH1*、*PTEN*、*PTPRD*、*PVRL4*、*RAD21*、*RAD50*、*RAD51C*、*RANBP2*、*RAF1*、*RB1*、*RBBP8*、*RBM10*、*RET*、*RICTOR*、*RIF1*、*RIT1*、*RNF43*、*ROS1*、*RPTOR*、*RSPO2*、*SDHA*、*SETBP1*、*SETD2*、*SMAD2*、*SMAD4*、*SMARCA4*、*SMO*、*SNCAIP*、*SOCS1*、*SOX9*、*SUFU*、*TAF*、*TCEB1*、*TET2*、*TGFBR2*、*TIPARP*、*TLX3*、*TNFAIP3*、*TP53*、*TP53BP1*、*TRIM37*、*TSHR*、*TYRO*、*UIMC1*、*VHL*、*WHSC1L1*、*WRN*、*XPA*、*XPO1*、*YY1AP1*及*ZNF217*。

【請求項2】

如請求項1之方法，其中該個體尚未經mTOR抑制劑治療。

【請求項3】

如請求項1或請求項2之方法，其中該個體先前療法已失敗。

【請求項4】

如請求項3之方法，其中該先前療法包含投與基於鉑之藥劑、化學治療劑、血管生成抑制劑、檢查點抑制劑、RANKL配體抑制劑或用於該癌症之一線療法或標準療法。

【請求項5】

如請求項1至4中任一項之方法，其中*TSC1*或*TSC2*處之該mTOR畸變係不活化突變。

【請求項6】

如請求項5之方法，其中*TSC1*或*TSC2*中之該不活化突變包含同型接合型缺失、雙對偶基因突變、剪接位點突變、讀框轉移突變、編碼區中之無意義突變、具有經確認之影響的誤義突變或*TSC1*或*TSC2*之損失或缺失。

【請求項7】

如請求項6之方法，其中*TSC1*或*TSC2*中之該不活化突變包含雙對偶基因突變。

【請求項8】

如請求項1至7中任一項之方法，其中該個體係基於在選自由以下組成之群的基因中之任一者處具有畸變而選擇來進行治療：*ARID1A*、*ARID1B*、*AXIN1*、*BAP1*、*BRCA2*、*BUB1B*、*CDH4*、*CDKN2C*、*ERBB3*、*EXT1*、*FANCD2*、*FAT1*、*FLT1*、*FLT4*、*FOXL2*、*GLI1*、*GLI2*、*GNAS*、*IL7R*、*KDM6A*、*KIT*、*NOTCH3*、*NSD1*、*NTRK1*、*PARP1*、*PBRM1*、*PIK3CG*、*PMS2*、*POLD1*、*POLE*、*PTCH1*、*PTEN*、*RB1*、*RET*、*RIF1*、*SETD2*、*SMARCA4*、*TLX3*、*WRN*、*XPO1*及*YY1AP1*。

【請求項9】

如請求項1至8中任一項之方法，其中該個體係基於在*TSC1*中具有不活化突變而選擇來進行治療。

【請求項10】

如請求項9之方法，其中該個體係基於在選自由以下組成之群的基因中之任一者處具有畸變而選擇來進行治療：*AR*、*APH1A*、*ATRX*、*ARID1B*、*BRD4*、*BRCA2*、*BUB1B*、*CCNE1*、*C19orf40*、*CDH4*、

CDKN2C、*CD22*、*CEBPA*、*CHEK1*、*CKS1B*、*CRLF2*、*CTCF*、*CYLD*、*DICER1*、*DMC1*、*DNMT3A*、*EP300*、*ERCC5*、*ERBB3*、*ETV4*、*ETS1*、*EXO1*、*EXT1*、*FAM123B*、*FANCB*、*FANCF*、*FANCD2*、*FAN1*、*FLT1*、*FOXL2*、*GATA2*、*GEN1*、*GLI1*、*GLI2*、*IL7R*、*KAT6B*、*KDR*、*KIT*、*KMT2A*、*KMT2D*、*MAP3K6*、*MCL1*、*MAP3K1*、*MCM8*、*MEF2B*、*MEN1*、*MSH2*、*MUTYH*、*MYCN*、*NOTCH3*、*NSD1*、*NF1*、*NTRK1*、*PDGFRB*、*POT1*、*POLQ*、*PVRL4*、*RAF1*、*RB1*、*RBBP8*、*RIF1*、*RIT1*、*RNF43*、*RPTOR*、*ROS1*、*SDHA*、*SMARCA4*、*SUFU*、*TCEB1*、*TET2*、*TGFBR2*、*TLX3*、*TP53*、*TP53BP1*、*TSHR*、*WHSC1L1*、*XPA*、*YY1AP1*及*ZNF217*。

【請求項11】

如請求項1至8中任一項之方法，其中該個體係基於在*TSC2*中具有不活化突變而選擇來進行治療。

【請求項12】

如請求項11之方法，其中該個體係基於在選自由以下組成之群的基因中之任一者處具有畸變而選擇來進行治療：*ATR*、*AR*、*ASMTL*、*ASXL1*、*BCL2L11*、*BLM*、*BRCA2*、*BRIP1*、*BUB1B*、*CARM1*、*C17orf70*、*C19orf40*、*CIC*、*CCNE1*、*CDH4*、*CDKN2C*、*CDKN1A*、*CDKN1B*、*DAXX*、*DNMT1*、*EPHA5*、*EPCAM*、*ERBB3*、*ETV1*、*EXO1*、*EXT1*、*EZH2*、*FAT1*、*FAN1*、*FANCA*、*FANCL*、*FANCD2*、*FGFR3*、*FGFR4*、*FAS*、*FAT1*、*FLT1*、*FOXO1*、*FLT4*、*GNAS*、*GLI2*、*H19*、*HELQ*、*IL7R*、*JAK2*、*JAZF1*、*KAT6B*、*KDM6A*、*KEAP1*、*KIT*、*KLF4*、*MAP3K1*、*MCM8*、*MGA*、*NPM1*、*NRG1*、*NR0B1*、

NTRK1、*PDGFRA*、*PDGFRB*、*PIK3C2B*、*PMS2*、*POLQ*、*PRKDC*、*PTEN*、*PTCH1*、*PRKDC*、*RAD21*、*RAD50*、*RB1*、*RET*、*RIF1*、*RSPO2*、*SETBP1*、*SETD2*、*SMARCA4*、*SOCS1*、*TLX3*、*TP53*、*TRIM37*、*UIMC1*、*VHL*、*WHSC1L1*、*XPA*、*WRN*及*YY1AP2*。

【請求項13】

如請求項1至12中任一項之方法，其中該個體具有小於約10的腫瘤突變負荷。

【請求項14】

如請求項1至13中任一項之方法，其中該個體具有穩定微衛星狀態。

【請求項15】

如請求項1至14中任一項之方法，其中該個體不包含以下中之任一者：a)於*EGFR*外顯子19中之缺失突變；b) *EGFR*外顯子21 L858R變化；c) *EGFR*外顯子20 T790M變化；d) *ALK*重排；e) *BRAF* V600E或V600K；f) 引起*MET*外顯子14跳躍之*MET*單核苷酸變異體或插入或缺失；g) *ERBB2*擴增；h)於*PIK3CA*中之以下中之任一者：C420R、E542K、E545A、E545D、E545G、E545K、Q546E、Q546R、H1047L、H1047R及H1047Y；i) BRCA1/2變化；j) *FGFR2*融合及/或重排；以及k)於以下中之任一者中之突變：*BRCA1*、*BRCA2*、*ATM*、*BARD1*、*BRIP1*、*CDK12*、*CHEK1*、*CHEK2*、*FANCL*、*PALB2*、*RAD51B*、*RAD51C*、*RAD51D*及*RAD54L*。

【請求項16】

如請求項1至15中任一項之方法，其中該個體在*RPS6*處具有mTOR活化畸變。

【請求項17】

如請求項16之方法，其中*RPS6*處之該mTOR活化畸變包含由*RPS6*編碼之蛋白質之異常磷酸化程度或*RPS6*之異常表現量。

【請求項18】

如請求項1至17中任一項之方法，其中該癌症係晚期的及/或惡性的。

【請求項19】

如請求項1至18中任一項之方法，其中該癌症為實體腫瘤。

【請求項20】

如請求項1至19中任一項之方法，其中該癌症為血液癌。

【請求項21】

如請求項1至20中任一項之方法，其中該癌症係選自由以下組成之群：胰臟神經內分泌癌、子宮內膜癌、乳癌、淋巴管平滑肌瘤(LAM)、前列腺癌、肝細胞癌、黑素瘤、腎細胞癌、膀胱癌、子宮內膜癌、卵巢癌、婦科癌症、肉瘤、血管周上皮樣細胞贅瘤(PEComa)、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)及多發性骨髓瘤。

【請求項22】

如請求項1至21中任一項之方法，其中該組合物中之該等奈米粒子包含與該載體蛋白締合之該mTOR抑制劑。

【請求項23】

如請求項1至22中任一項之方法，其中該組合物中之該等奈米粒子具有不超過約200 nm之平均直徑。

【請求項24】

如請求項1至23中任一項之方法，其中該等奈米粒子中該mTOR抑制劑與該載體蛋白之比率為約1:1至約9:1。

【請求項25】

如請求項1至24中任一項之方法，其中該載體蛋白為白蛋白。

【請求項26】

如請求項25之方法，其中該白蛋白為人類血清白蛋白。

【請求項27】

如請求項1至26中任一項之方法，其中該mTOR抑制劑為利莫司(limus)藥物。

【請求項28】

如請求項27之方法，其中該利莫司藥物為雷帕黴素(rapamycin)。

【請求項29】

如請求項1至28中任一項之方法，其中該個體為人類。

【請求項30】

如請求項29之方法，其中該組合物以約30 mg/m^{2}至約100 mg/m^{2}之劑量每三週兩次的週期進行投與持續一或多個週期。

【請求項31】

如請求項30之方法，其中投與該組合物持續至少約5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24個 週期。

【請求項32】

如請求項1至31中任一項之方法，其中該組合物經靜脈內或皮下投與。

【請求項33】

如請求項1至32中任一項之方法，其中該組合物包含(a)包含雷帕黴素及白蛋白之奈米粒子，及(b)包含白蛋白及雷帕黴素之非奈米粒子部分；

其中當呈單體白蛋白、二聚白蛋白或聚合白蛋白形式之該組合物中之白蛋白之百分比係藉由與多角度光散射(multiple angle light scattering；MALS)偵測器耦接之使用鹽水移動相之尺寸排阻層析(SEC)對該組合物進行測定時，該組合物中約80%至約95%之該白蛋白呈單體白蛋白形式，該組合物中約4%至約15%之該白蛋白呈二聚白蛋白形式及該組合物中約0.5%至約5%之該白蛋白呈聚合白蛋白形式。

【請求項34】

如請求項1至32中任一項之方法，其中奈米粒子組合物包含：(a)包含雷帕黴素及白蛋白之奈米粒子，及(b)包含白蛋白及雷帕黴素之非奈米粒子部分；

其中當呈除寡聚白蛋白以外之聚合白蛋白形式之該等奈米粒子中之白蛋白之百分比係藉由將該等奈米粒子與該非奈米粒子部分分離、溶解該等奈米粒子及對所溶解之奈米粒子進行尺寸排阻層析來測定時，該等奈米粒子中約42%至約60%之該白蛋白呈除寡聚白蛋白以外之聚合白蛋白形式。

【請求項35】

如請求項1至34中任一項之方法，其中該方法進一步包含投與第二藥劑。

【請求項36】

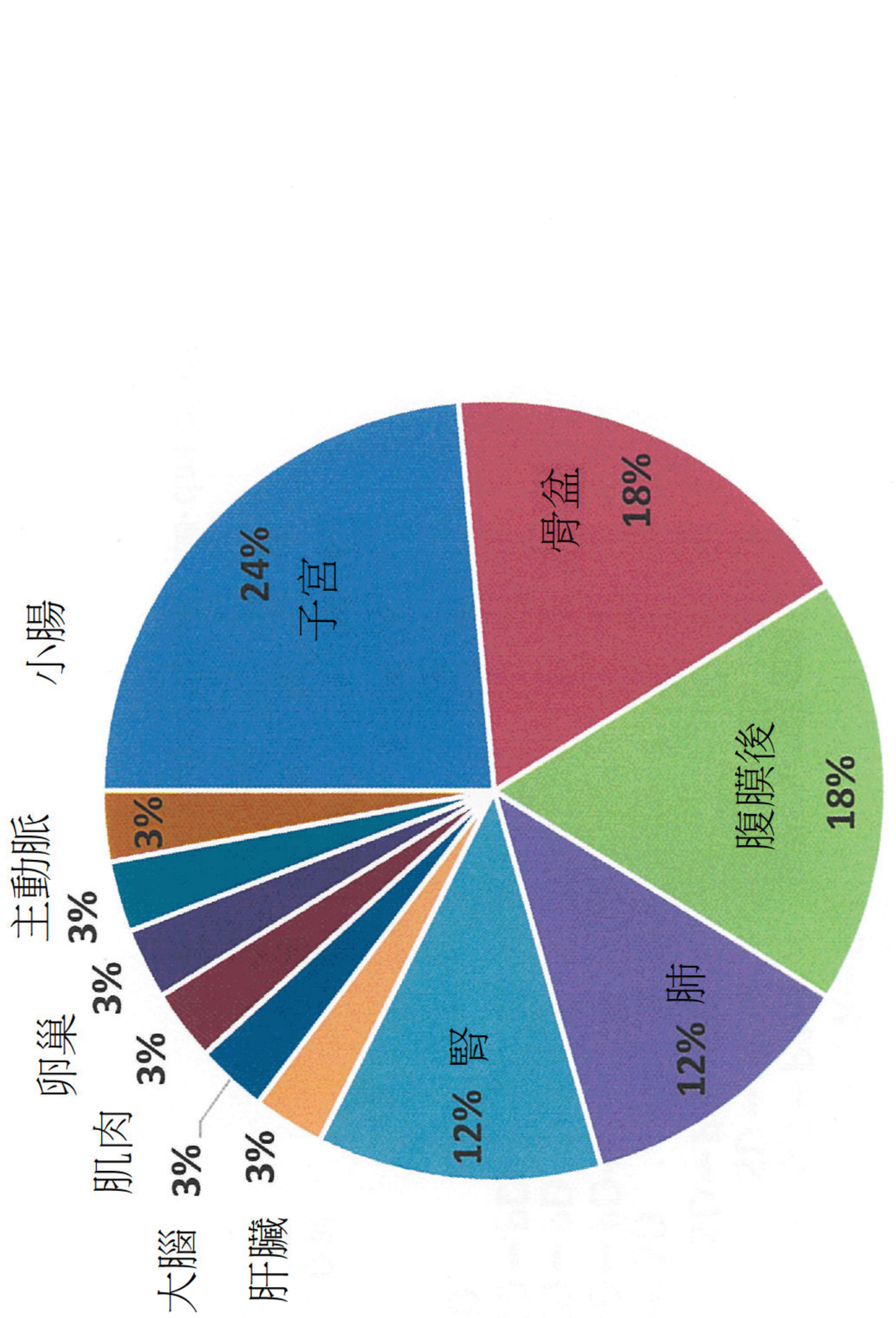
如請求項1至35中任一項之方法，其中該方法進一步包含評估*TSC1*

或*TSC2*處之該mTOR活化畸變。

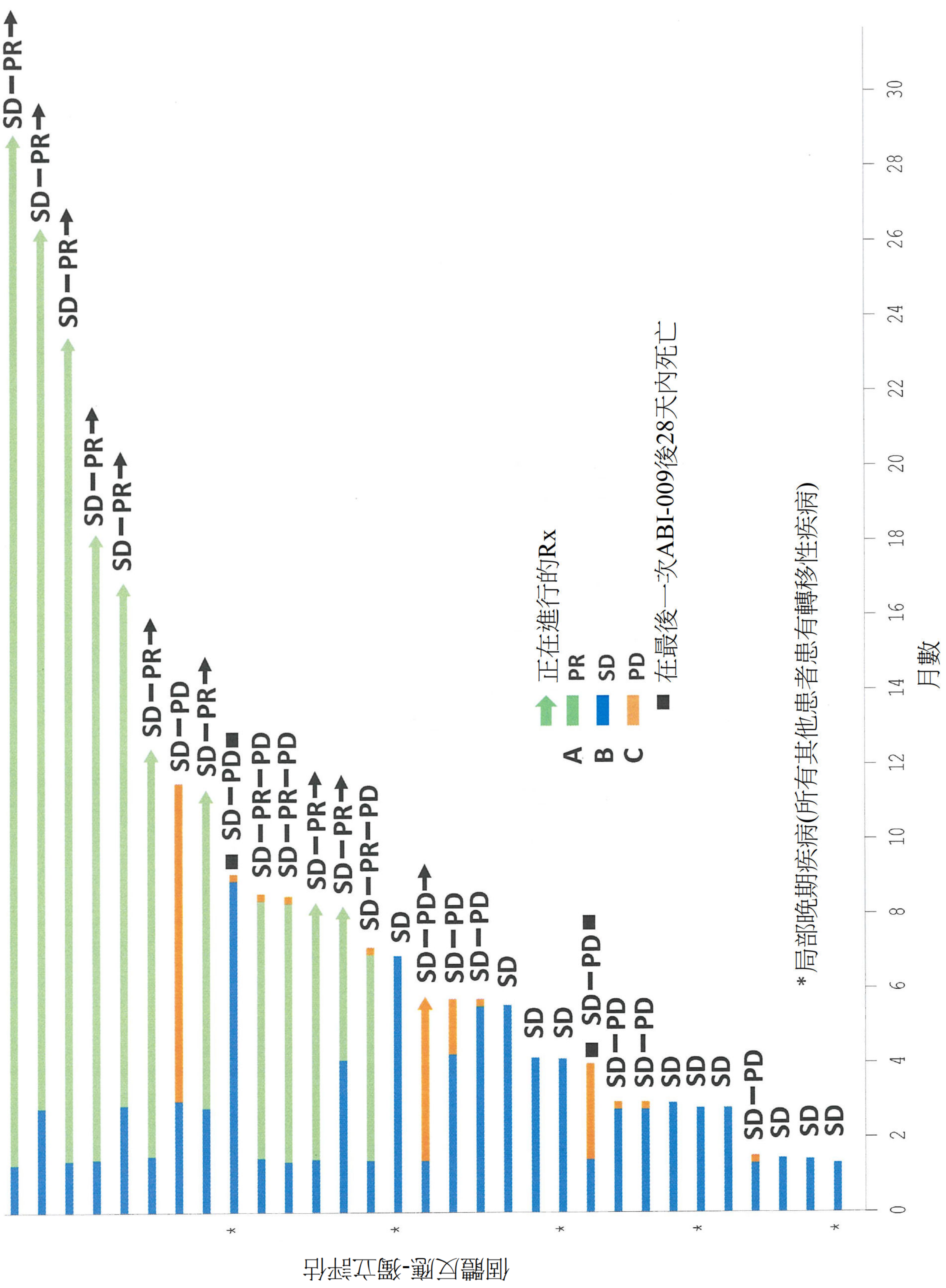
【請求項37】

如請求項1至36中任一項之方法，其中該方法進一步包含評估*TSC1*或*TSC2*處之該mTOR活化畸變是否係病原性的。

【發明圖式】



【圖1】


SD—PR→
SD—PR→
SD—PR→
SD—PR→
SD—PR→
SD—PR→
SD—PD
SD—PR→
■ SD—PD■
SD—PR—PD
SD—PR—PD
SD—PR→
SD—PR→
SD—PR—PD
SD
SD—PD→
SD—PD
SD—PD
SD
SD
SD
■ SD—PD■
SD—PD
SD—PD
SD
SD
SD
SD—PD
SD
SD
SD
A 正在進行的Rx
PR
B SD
C PD
■ 在最後一次ABI-009後28天內死亡
＊局部晚期疾病(所有其他患者患有轉移性疾病)
月數
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
26
28
30
個體反應-獨立評估

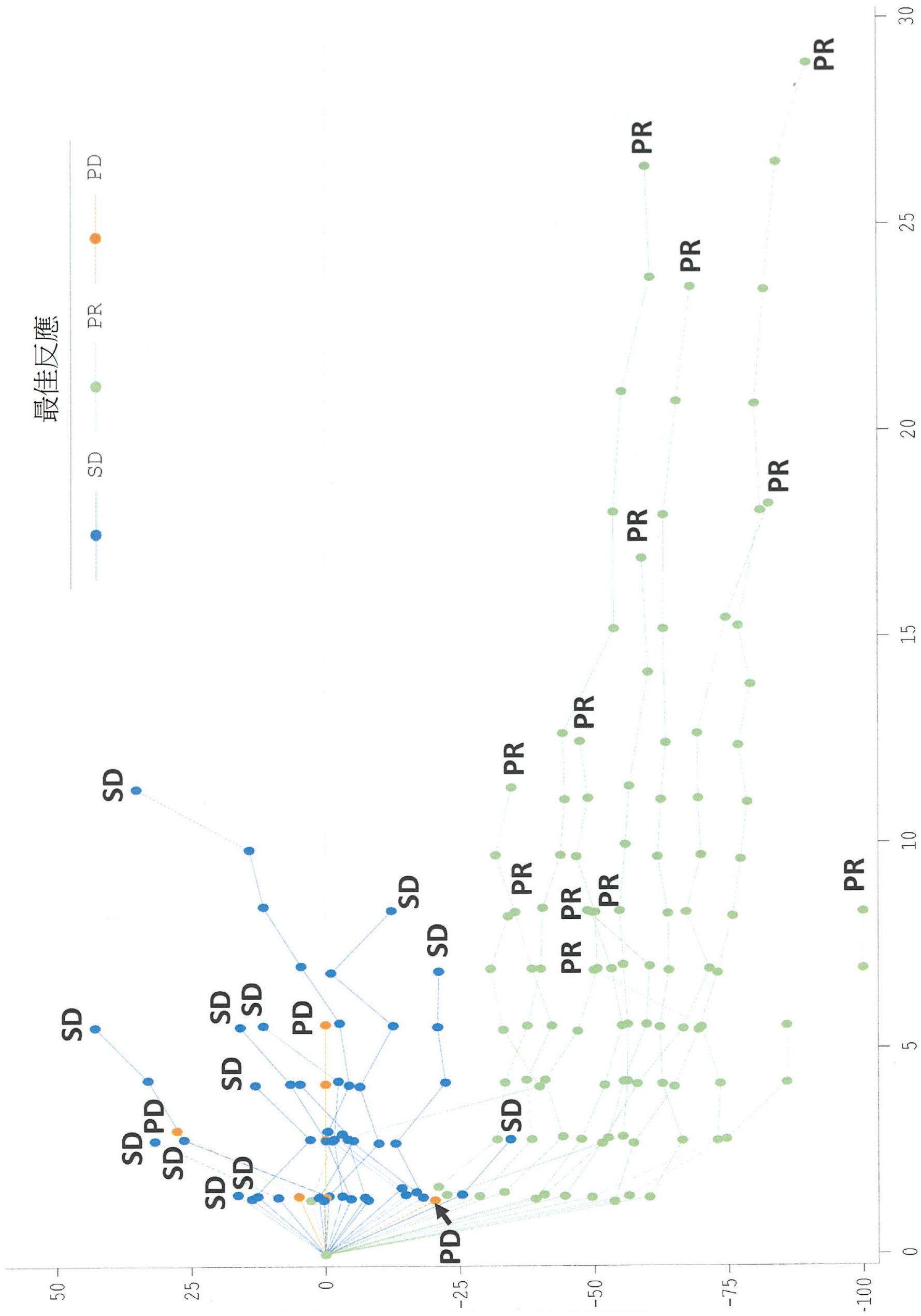
【圖2A】

- 截至2019年11月6日8/12 (67%) PR仍持續
  - 所有8名反應者仍繼續治療>1年；3/8>2年

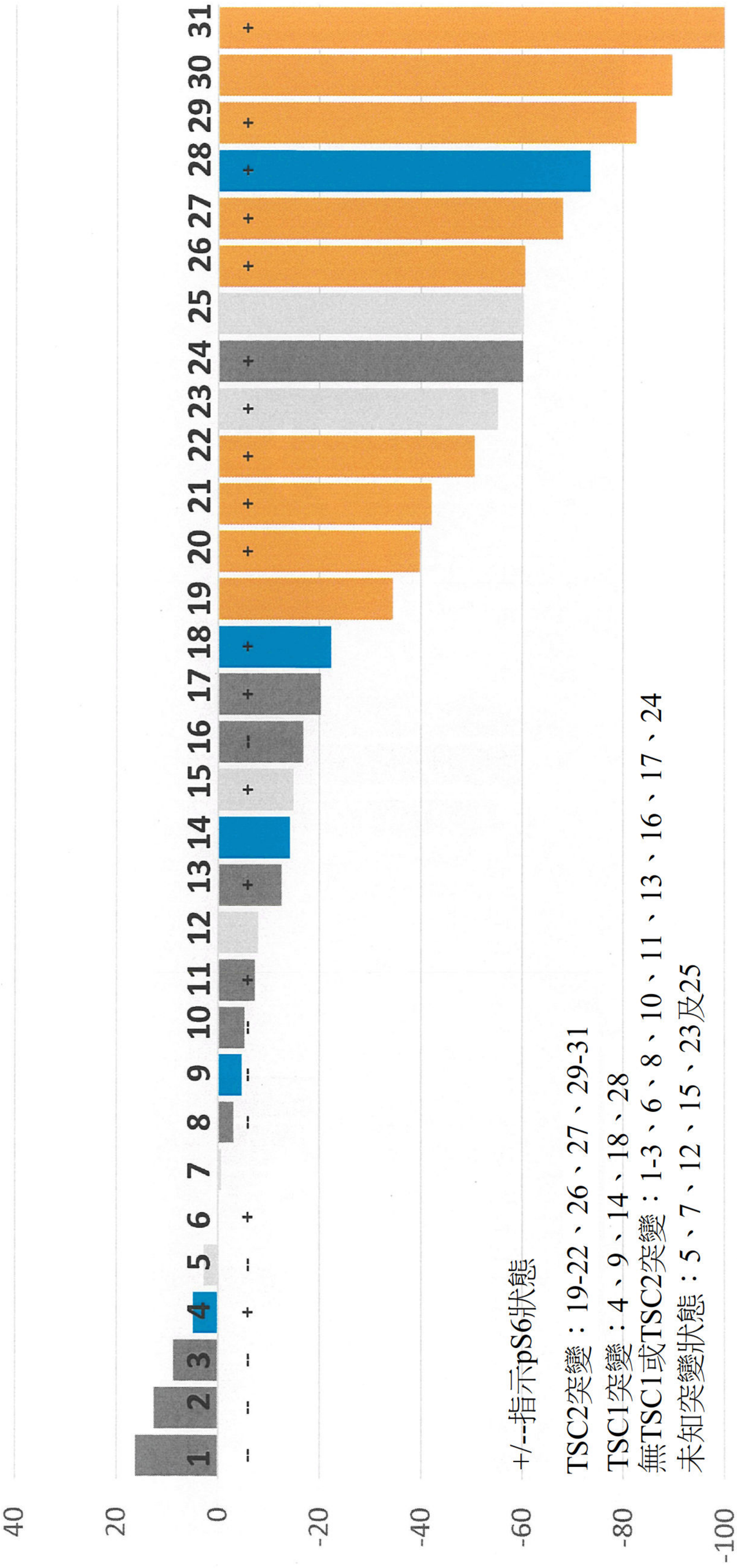
DOR、TTR及PFS	獨立審查	研究人員審查
	N = 31	
反應持續時間 **		
所計算之中值，月數(範圍)	**15.3+ (5.6, 33.2+)**	**13.8+ (1.5, 33.2+)**
持續時間≥6個月之百分比	92	85
持續時間≥9個月之百分比	75	62
持續時間≥12個月之百分比	67	54
反應之中值時間(TTR)，月數(範圍)	**1.4 (1.3, 4.1)**	**1.4 (1.3, 5.6)**
中值PFS，月數(95% CI)	**8.9 (5.5, --)**	**8.4 (5.5, --)**
3個月時之PFS率(PFS3)	**79%**	**80%**
6個月時之PFS率(PFS6)	**70%**	**61%**

** 在ORR之主要分析日期之後DOR係基於額外5.5個月追蹤(2019年11月6日)

【圖2B】



【圖3】


31
30
29
28
27
26
25
24
23
22
21
20
19
18
17
16
15
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
+
--
40
20
0
-20
-40
-60
-80
-100
+/--指示pS6狀態
TSC2突變：19-22、26、27、29-31
TSC1突變：4、9、14、18、28
無TSC1或TSC2突變：1-3、6、8、10、11、13、16、17、24
未知突變狀態：5、7、12、15、23及25

【圖4】

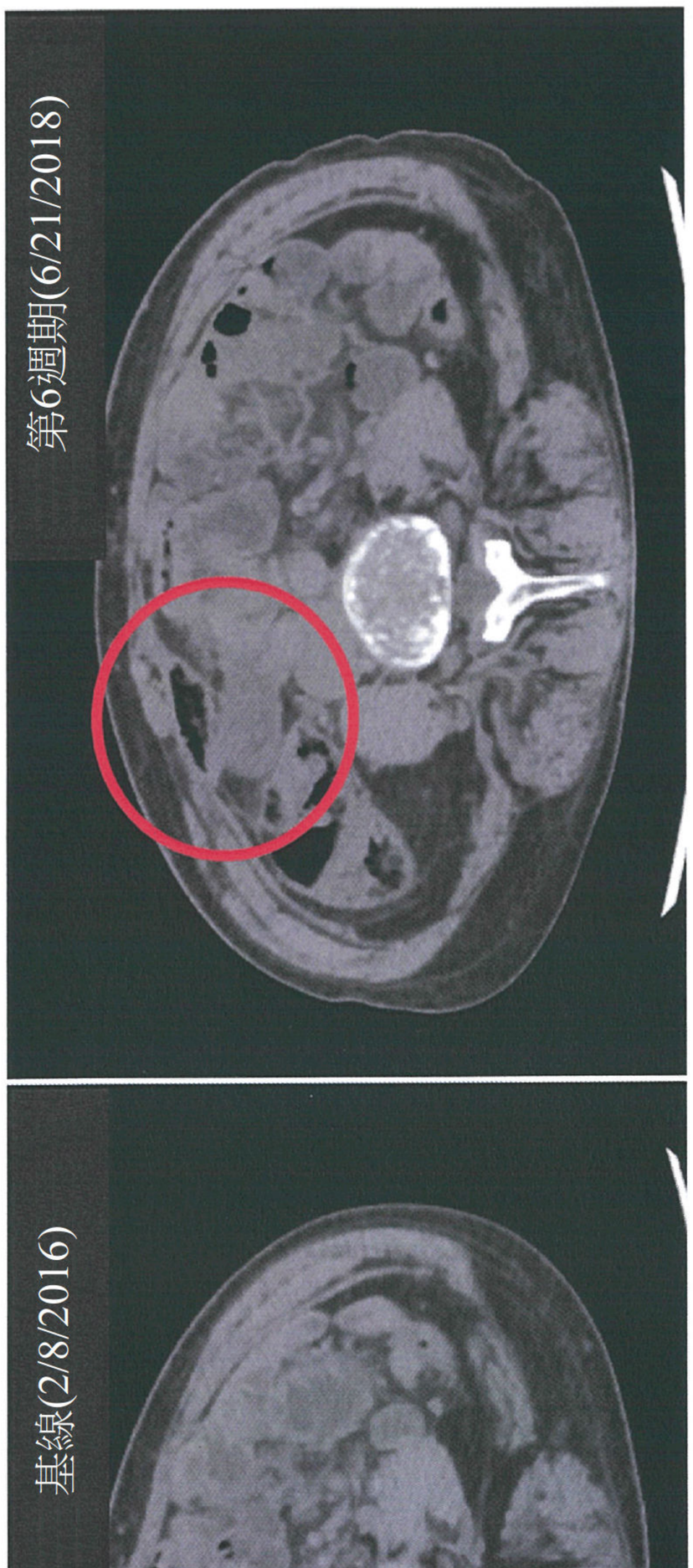
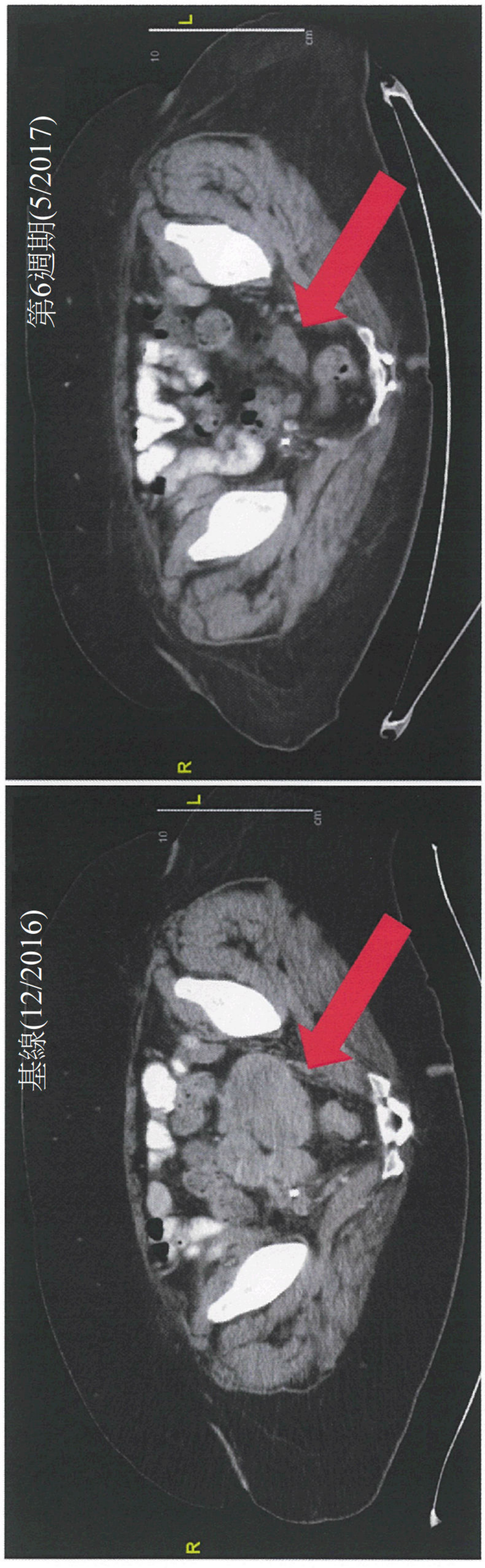
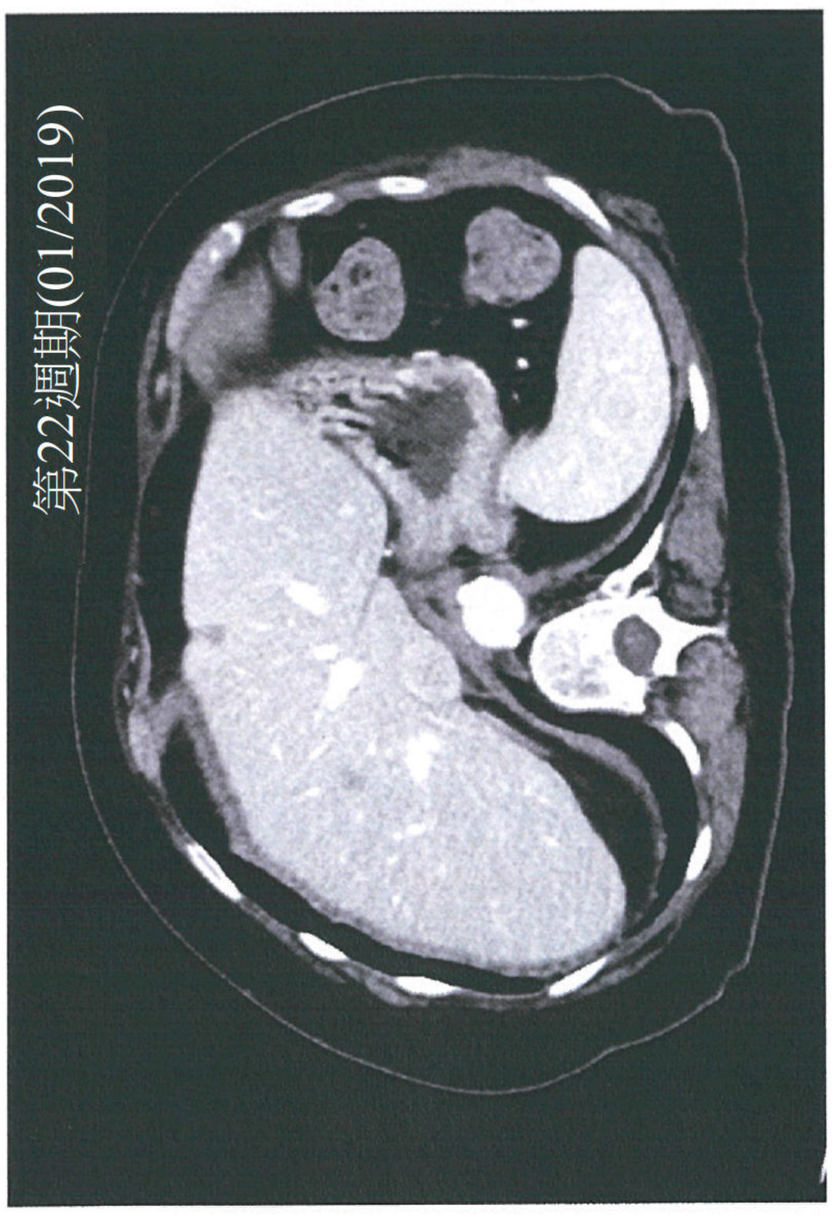


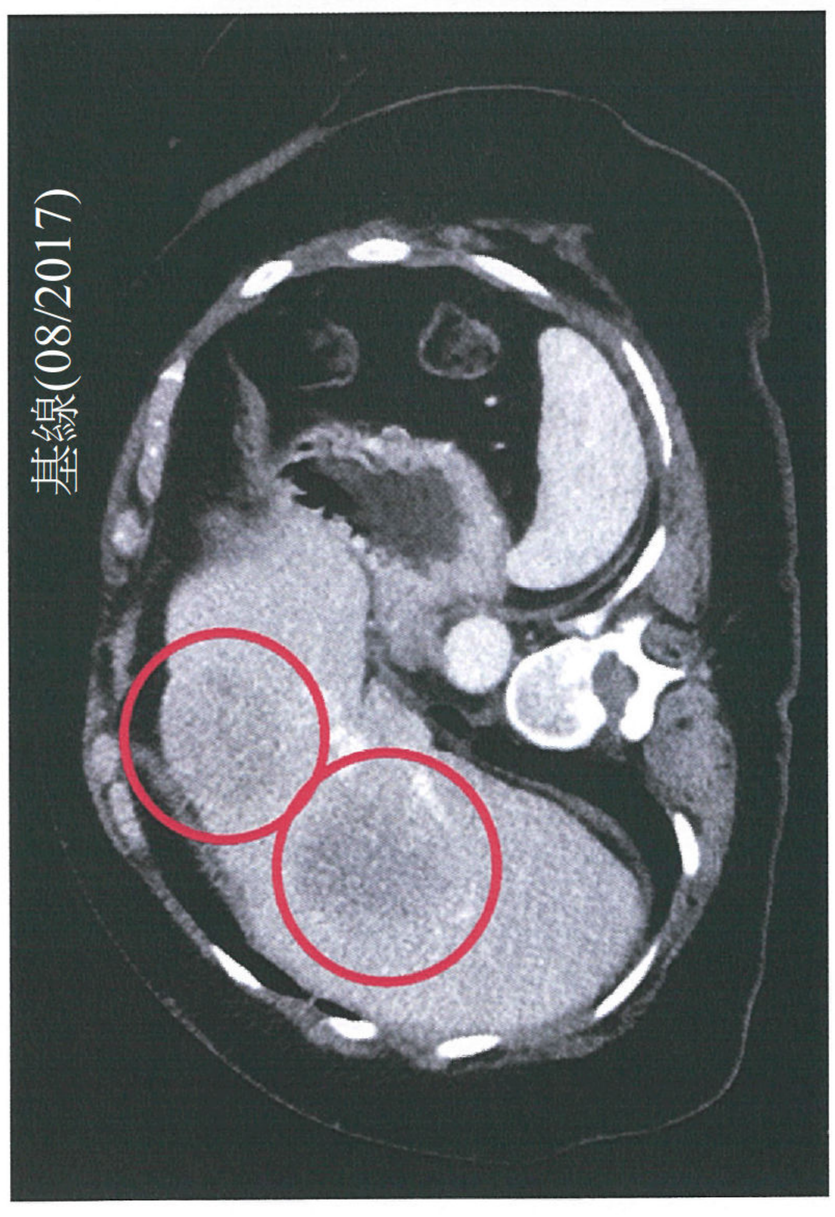
圖 5A】

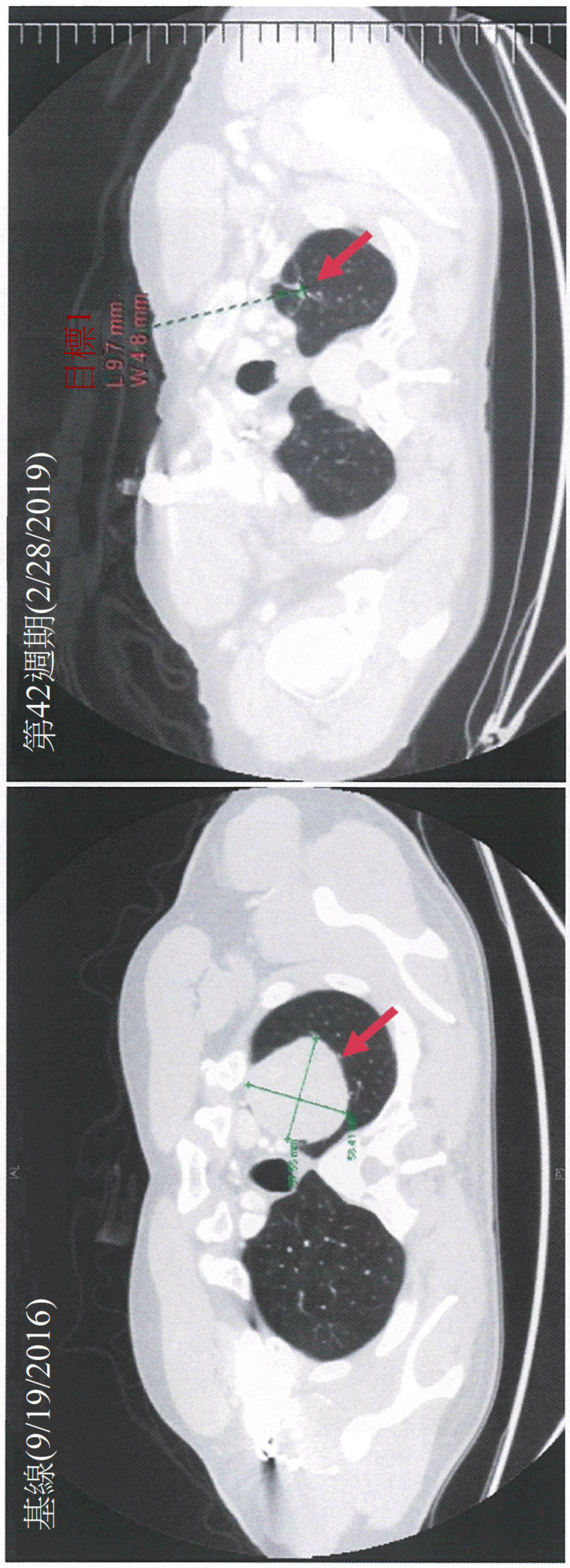


【圖5B】

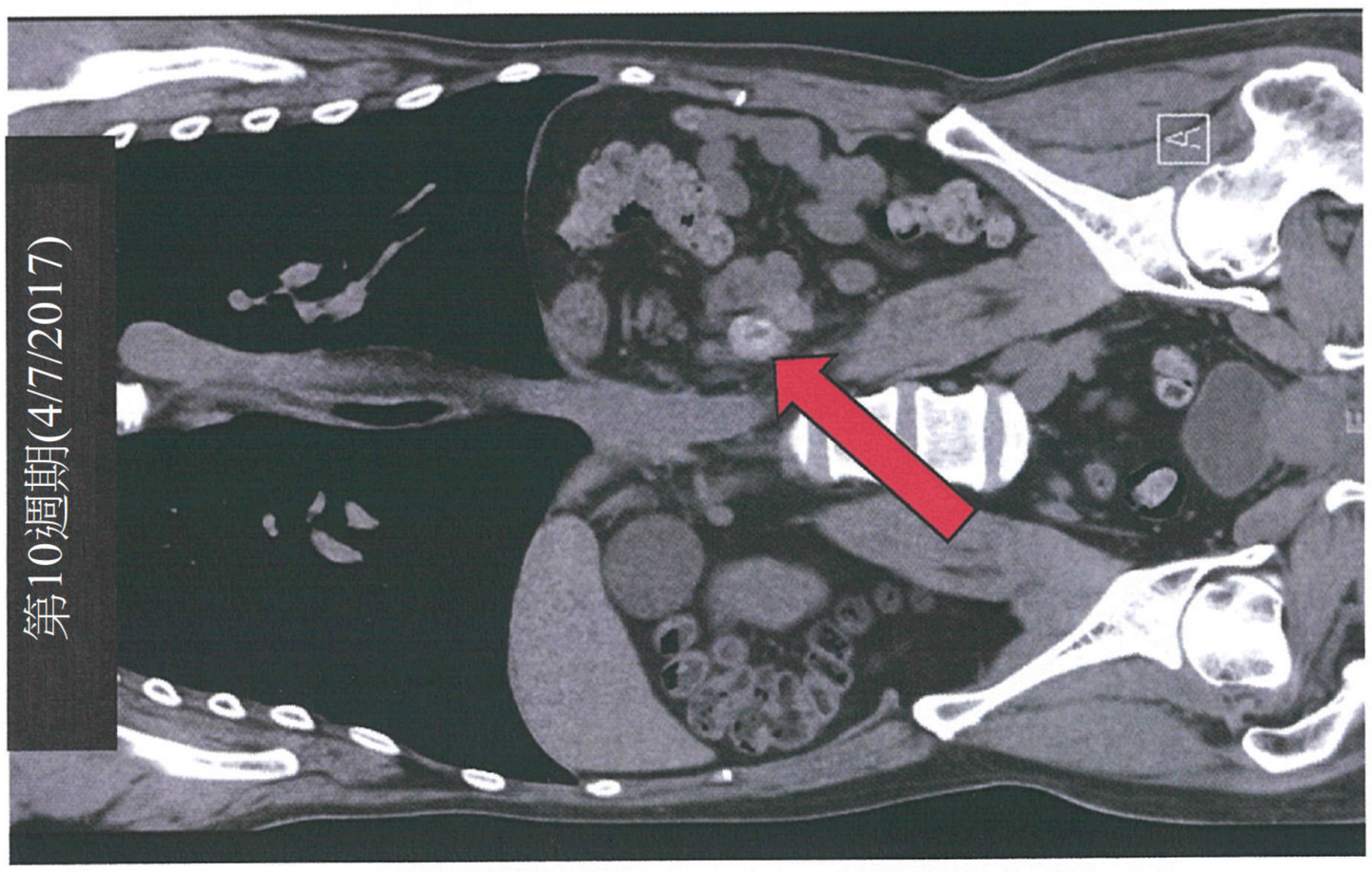


【圖6A】

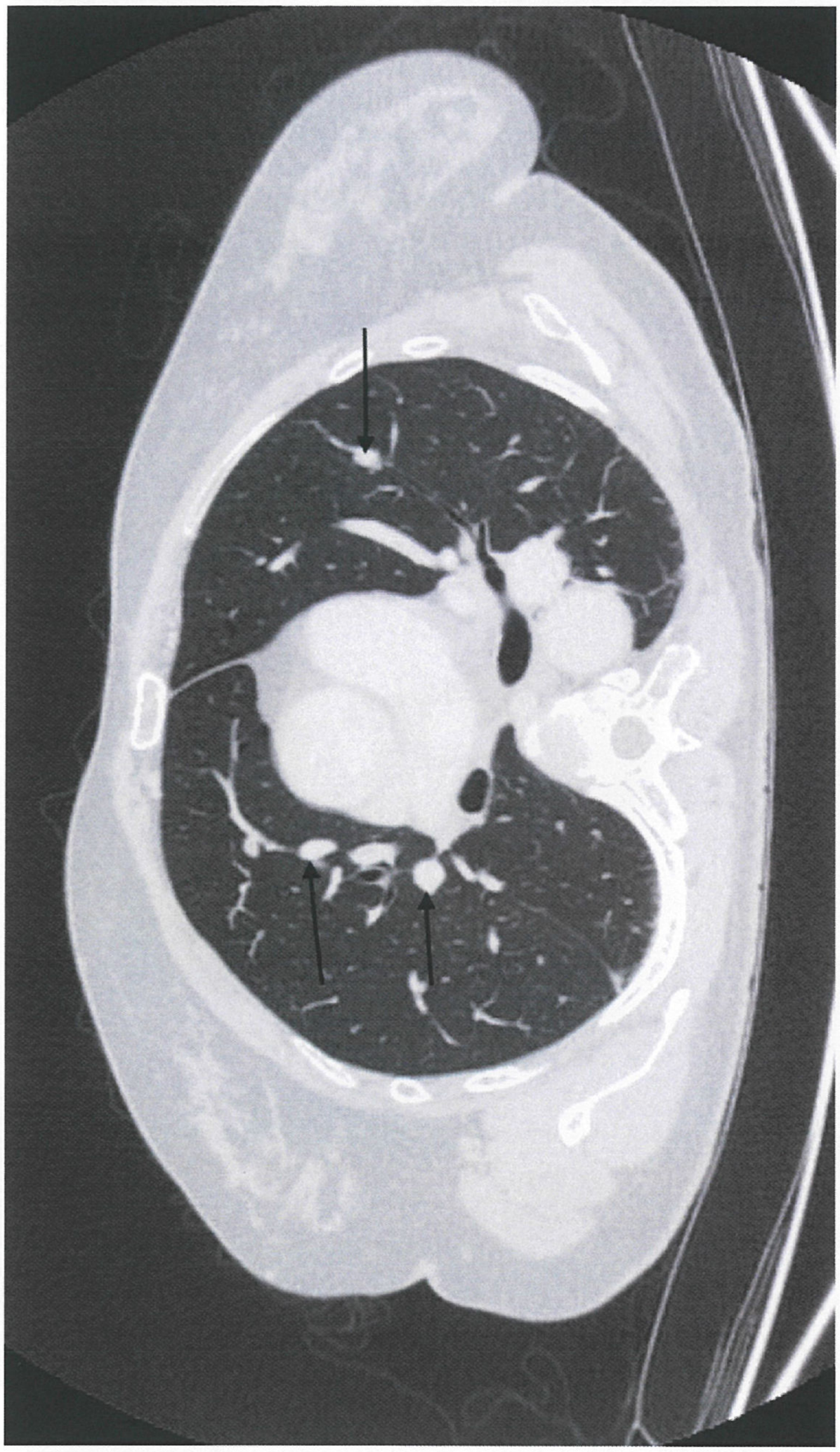




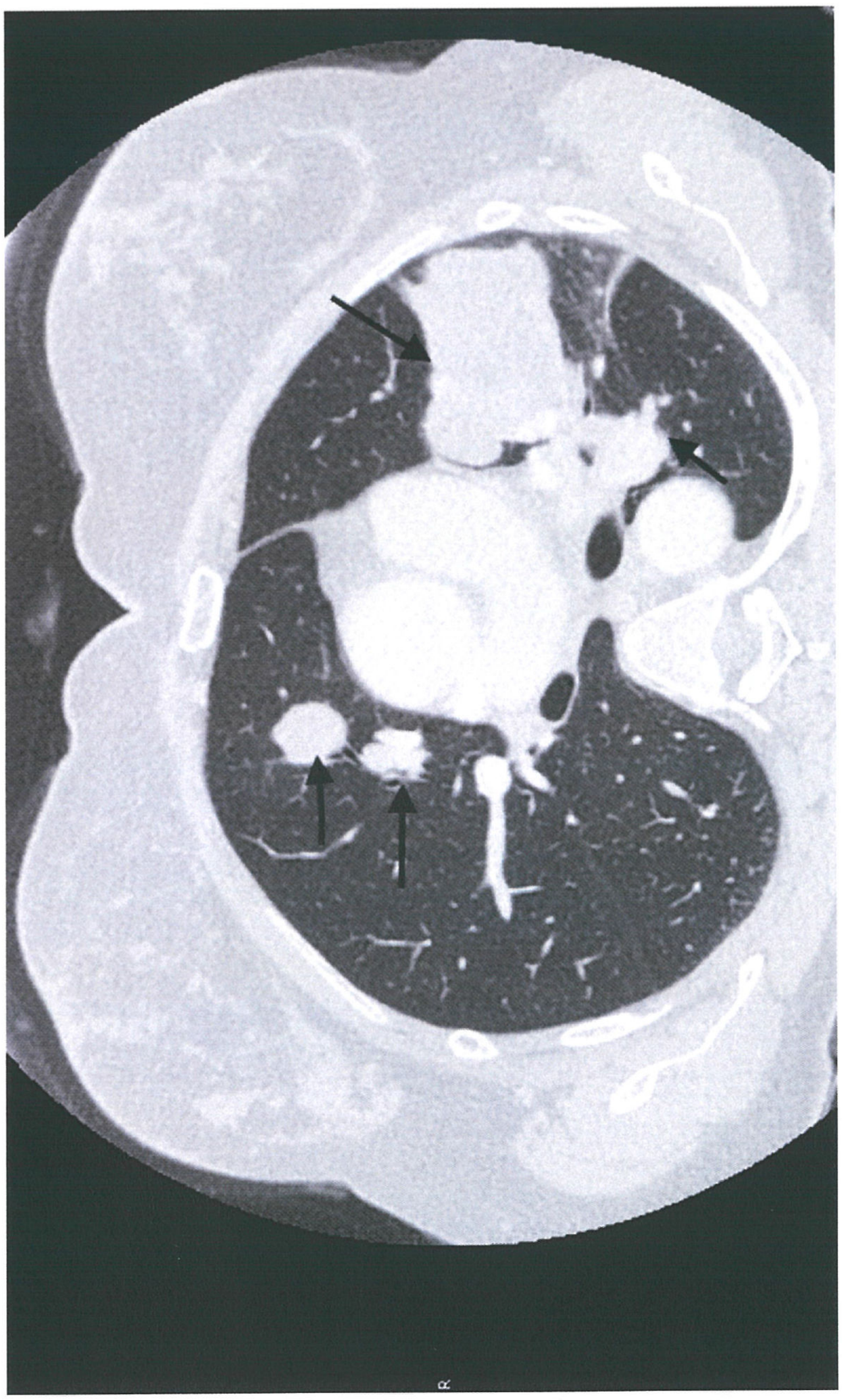
【圖6B】



【圖7】



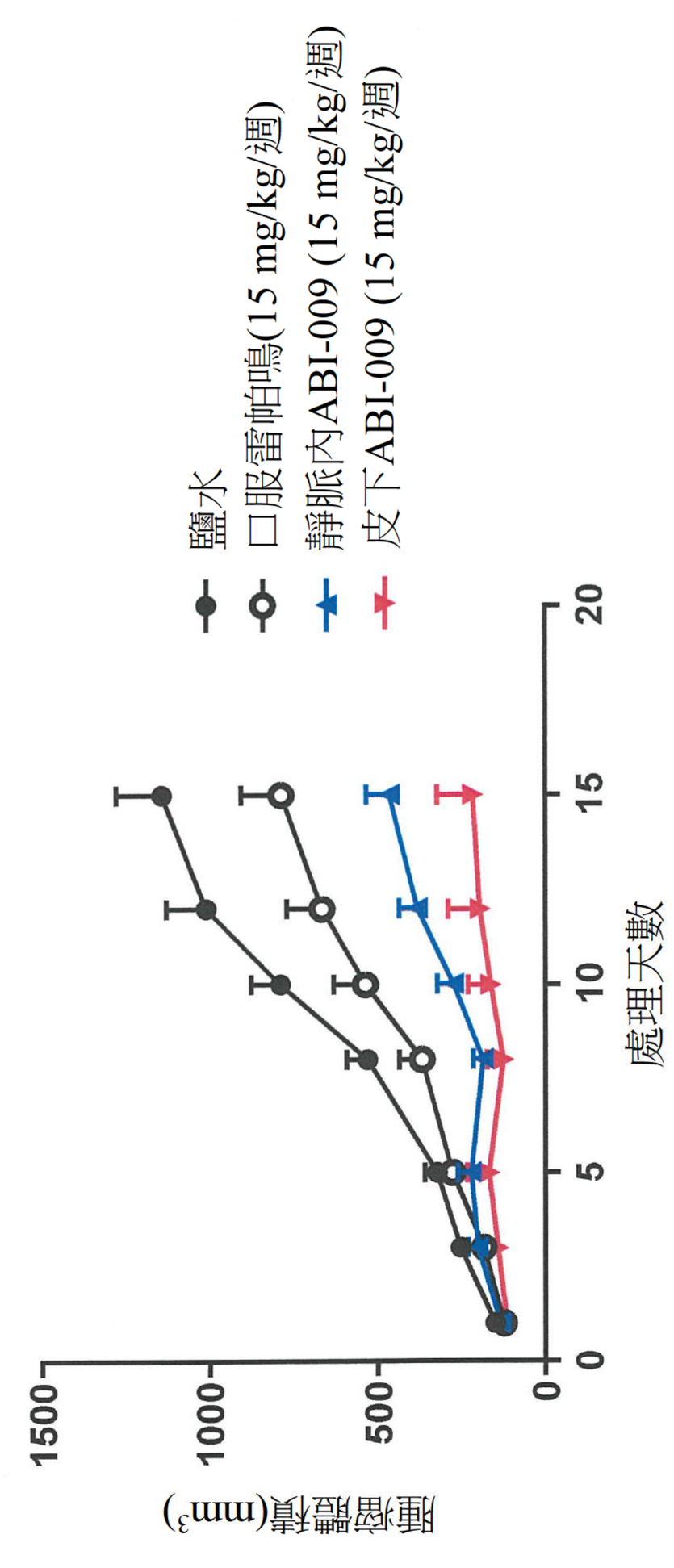
【圖8】



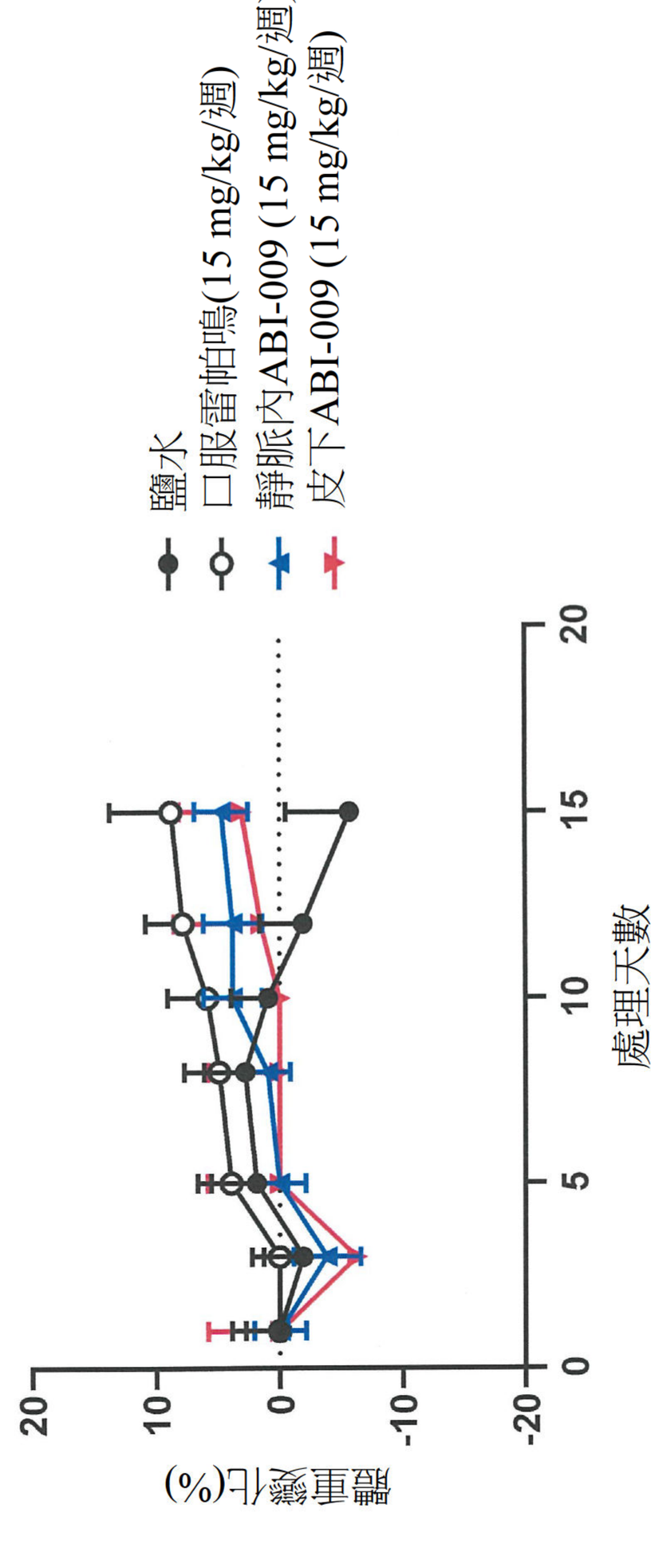
【圖9】



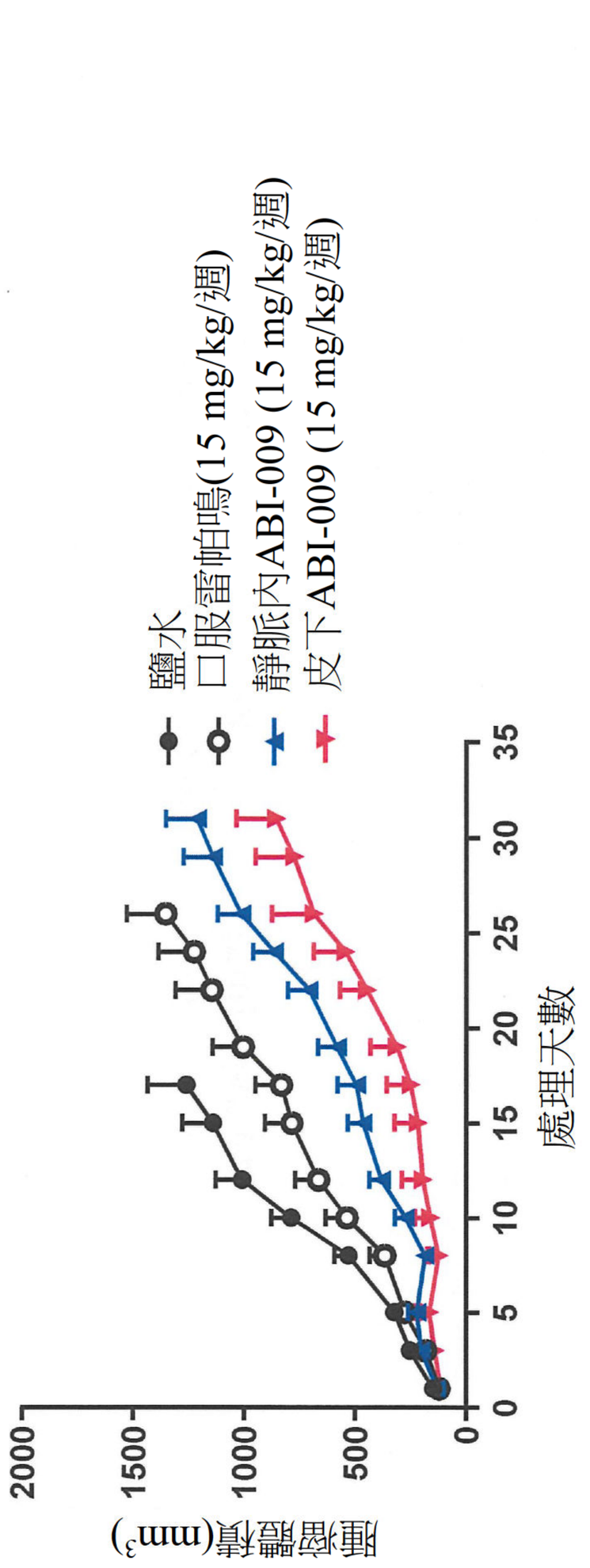
【圖10】


鹽水
口服雷帕鳴(15 mg/kg/週)
靜脈內ABI-009 (15 mg/kg/週)
皮下ABI-009 (15 mg/kg/週)
腫瘤體積(mm³)
1500
1000
500
0
0
5
10
15
20
處理天數

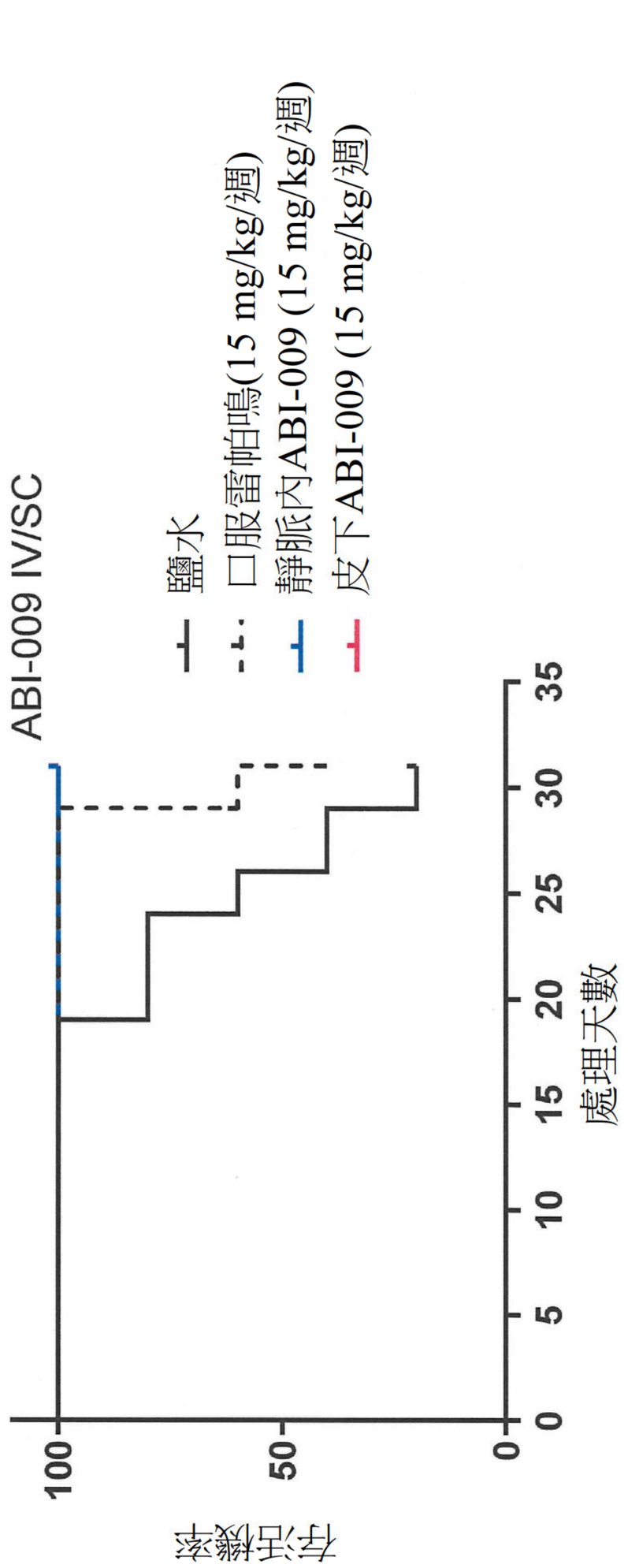
【圖11A】


鹽水
口服雷帕鳴(15 mg/kg/週)
靜脈內ABI-009 (15 mg/kg/週)
皮下ABI-009 (15 mg/kg/週)
體重變化(%)
20
10
0
-10
-20
0
5
10
15
20
處理天數

【圖11B】

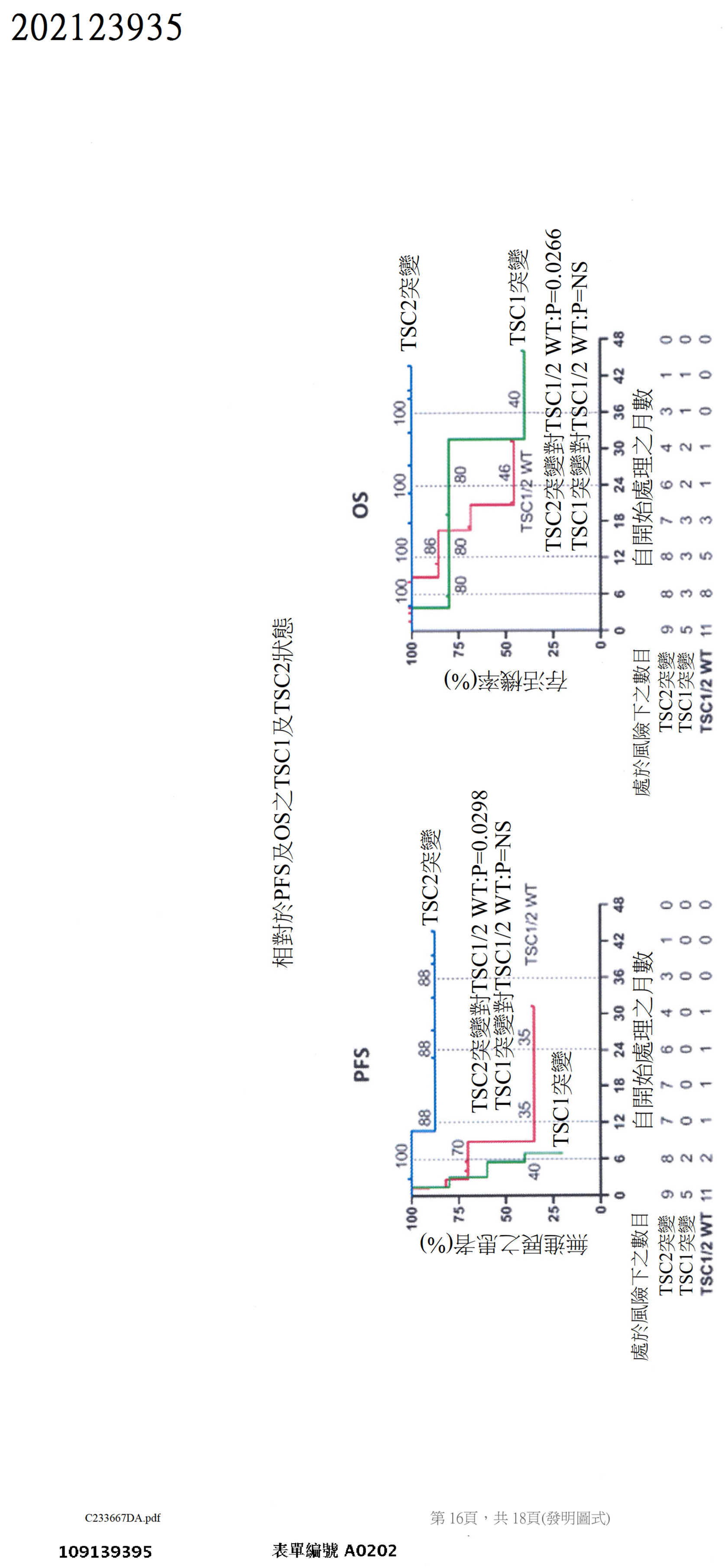

鹽水
口服雷帕鳴(15 mg/kg/週)
靜脈內ABI-009 (15 mg/kg/週)
皮下ABI-009 (15 mg/kg/週)
腫瘤體積(mm³)
200
150
100
50
0
0
5
10
15
20
25
30
35
處理天數

【圖12A】


鹽水
口服雷帕鳴(15 mg/kg/週)
靜脈內ABI-009 (15 mg/kg/週)
皮下ABI-009 (15 mg/kg/週)
ABI-009 IV/SC
存活機率
100
50
0
0
5
10
15
20
25
30
35
處理天數

【圖12B】

相對於PFS及OS之TSC1及TSC2狀態



【圖13】

突變視為病原性的(是)；非病原性的(否)

無意義突變、框外插入及缺失突變以及影響TSC1/TSC2中之典型剪接位點的突變		TSC1/TSC2中之框內缺失突變		TSC1/TSC2中之誤義突變		TSC1/TSC2中之每一者中之同型接合型缺失突變	
是	否	是	否	是	否	是	否
對偶基因頻率類似於腫瘤樣品中所檢查之其他癌症基因	若其以顯著更低的對偶基因頻率可見	當框內缺失先前可見且在LOVD資料庫中確認時	影響單一胺基酸之彼等並不視為病原性的，除非其藉由LOVD數據庫(https://databases.lovd.nl/shared/genes/TSC2)報導為病原性的	TSC1：外顯子4-8、aa殘基34-224中之TSC1中之誤義變異體。非保守取代	TSC1：外顯子4-8、aa殘基34-224中之TSC1中之誤義變異體。保守變化，例如L>V。	影響1或多個外顯子之大小的TSC1及TSC2中之每一者中之同型接合型缺失突變	單一拷貝數損失係不充足的
存在具有點突變之相同基因之其他對偶基因的第二命中損失的證據	外顯子22之3'一半中之突變及TSC1之外顯子23之所有	大小>1個胺基酸之所有缺失視為病原性的		TSC2：藉由LOVD資料庫(https://databases.lovd.nl/shared/genes/TSC2)確認之非保守變化。	TSC2：保守變化		

【圖14A】

無意義突變、框外插入及缺失突變以及影響TSC1/TSC2中之典型剪接位點的突變		TSC1/TSC2中之框內缺失突變		TSC1/TSC2中之誤義突變		TSC1/TSC2中之每一者中之同型接合型缺失突變	
是	否	是	否	是	否	是	否
出現在外顯子之最後一個核苷酸位置(3'端，通常為G)中之一些突變由於剪接效應而不活化，類似於內含子剪接突變	影響TSC2之外顯子26、胺基酸947-989以及外顯子32、胺基酸1272-1295之此類突變為非病原性的，因為此等外顯子可剪出TSC2蛋白而不影響其功能						
	出現在具有高TMB (>10/Mb)之腫瘤中之此類突變可表示偶然背景事件且不視為病原性的						

【圖14B】