



(21)申請案號：112102786

(22)申請日：中華民國 112 (2023) 年 01 月 19 日

(51)Int. Cl. : A61K38/12 (2006.01)

A61K31/44 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2022/01/21 日本

2022-008247

2022/09/19 歐洲專利局

22196417.4

(71)申請人：日商中外製藥股份有限公司 (日本) CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA (JP)

日本

(72)發明人：佐瀨仁志 SASE, HITOSHI (JP)；平野沙貴 HIRANO, SAKI (JP)

(74)代理人：洪澄文；洪茂

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：26 項 圖式數：22 共 91 頁

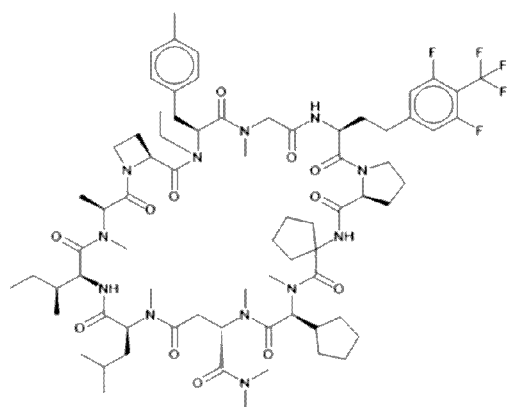
(54)名稱

癌症之治療或預防用醫藥

(57)摘要

一種醫藥，其係包含第一有效成分且與第二有效成分併用之癌症的治療或預防用醫藥，上述第一有效成分為下述式 (1) 所表示之化合物或其鹽或者其等的溶劑合物，上述第二有效成分為分子標靶劑：

[化1]



(1)

指定代表圖：

[illegible]

(1)



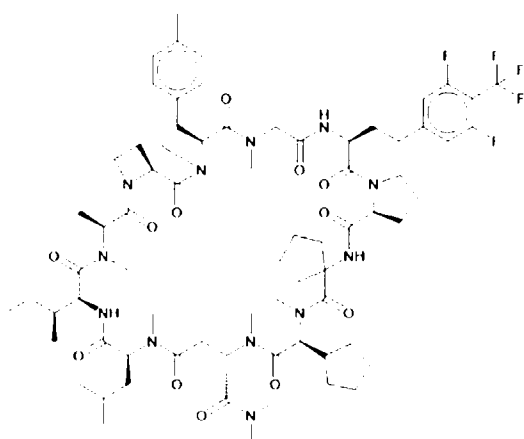
【發明摘要】

【中文發明名稱】 癌症之治療或預防用醫藥

【中文】

一種醫藥，其係包含第一有效成分且與第二有效成分併用之癌症的治療或預防用醫藥，上述第一有效成分為下述式（1）所表示之化合物或其鹽或者其等的溶劑合物，上述第二有效成分為分子標靶劑：

[化1]

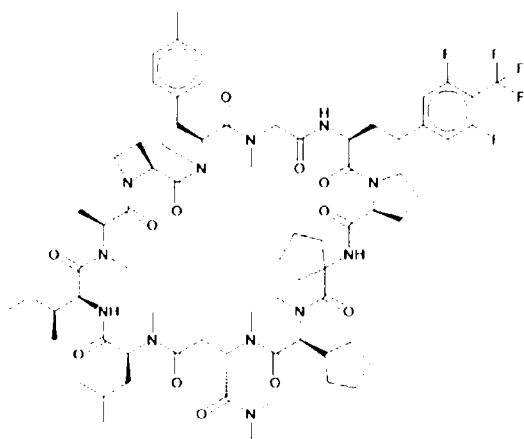


(1)

【指定代表圖】 圖1

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】



(1)

【發明說明書】

【中文發明名稱】 癌症之治療或預防用醫藥

【技術領域】

【0001】 本發明係關於癌症之治療或預防用醫藥。

【先前技術】

【0002】 癌症係由於基因發生異常而導致細胞不受控制地增殖之疾病。作為癌症的內科治療法，有化學療法，並使用各種的抗癌劑。近年來，作為抗癌劑，正開發許多分子標靶劑，所述分子標靶劑會特異性地作用於在某癌細胞中特異性表現之分子或在癌細胞中表現亢進之分子。作為分子標靶劑，已知有例如西妥昔單抗(Cetuximab)、貝伐單抗(Bevacizumab)、帕尼單抗(Panitumumab)等抗體醫藥(專利文獻1)、吉非替尼(Gefitinib)、厄洛替尼(Erlotinib)、阿法替尼(Afatinib)等低分子醫藥等(專利文獻2)。再者，近年來亦已知有中分子醫藥(專利文獻3)。

[先行技術文獻]

[專利文獻]

【0003】

[專利文獻1]日本特開第2018-076369號公報

[專利文獻2]日本特開第2021-063014號公報

[專利文獻3]國際公開第2021/090855號

【發明內容】

[發明所欲解決的問題]

【0004】 此種態樣之中，針對癌症的治療或預防，現狀是正要求藥效更優異的醫藥。

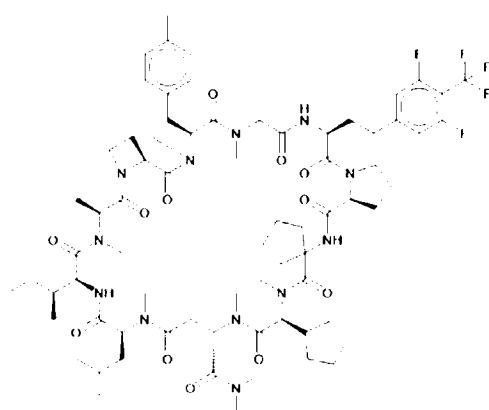
【0005】 於是，本發明的問題在於提供一種比起以往對於癌症的治療或預防發揮更優異之效果的醫藥。

[用於解決問題的手段]

【0006】 本發明包含下述[1]～[94]。

[1]一種醫藥，其係包含第一有效成分且與第二有效成分併用之癌症的治療或預防用醫藥，上述第一有效成分為下述式（1）所表示之化合物（以下亦稱為「化合物1」）或其鹽或者其等的溶劑合物，上述第二有效成分為分子標靶劑，

[化1]



(1)

[2]一種醫藥，其係包含第一有效成分且與第二有效成分併用之癌症的治療或預防用醫藥，上述第一有效成分為分子標靶劑，上述第二有效成分為化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物。

[3]一種醫藥，其係包含第一有效成分且與第二有效成分併用之癌症的治療或預防用醫藥，上述第一有效成分為化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物，上述第二有效成分為MAPK／ERK路徑抑制劑。

[4]一種醫藥，其係包含第一有效成分且與第二有效成分併用之癌症的治療或預防用醫藥，上述第一有效成分為MAPK／ERK路徑抑制劑，上述第二有效成

分為化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物。

[5]一種醫藥，其係包含第一有效成分且與第二有效成分併用之癌症的治療或預防用醫藥，上述第一有效成分為化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物，上述第二有效成分為選自由EGFR抑制劑、VEGF抑制劑、SHP2抑制劑、KRAS－G12C抑制劑及MEK抑制劑所組成之群組的一種。

[6]一種醫藥，其係包含第一有效成分且與第二有效成分併用之癌症的治療或預防用醫藥，上述第一有效成分為選自由EGFR抑制劑、VEGF抑制劑、SHP2抑制劑、KRAS－G12C抑制劑及MEK抑制劑所組成之群組的一種，上述第二有效成分為化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物。

[7]如[1]～[6]中任一項所記載之醫藥，其中，上述第一有效成分與上述第二有效成分係作為套組而被提供。

[8]一種方法，其係將第一有效成分與第二有效成分投予至對象之癌症的治療或預防方法，上述第一有效成分為化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物，上述第二有效成分為分子標靶劑。

[9]一種方法，其係將第一有效成分與第二有效成分投予至對象之癌症的治療或預防方法，上述第一有效成分為分子標靶劑，上述第二有效成分為化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物。

[10]一種方法，其係將第一有效成分與第二有效成分投予至對象之癌症的治療或預防方法，上述第一有效成分為化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物，上述第二有效成分為MAPK／ERK路徑抑制劑。

[11]一種方法，其係將第一有效成分與第二有效成分投予至對象之癌症的治療或預防方法，上述第一有效成分為MAPK／ERK路徑抑制劑，上述第二有效成分為化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物。

[12]一種方法，其係將第一有效成分與第二有效成分投予至對象之癌症的治

療或預防方法，上述第一有效成分為化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物，上述第二有效成分為選自由EGFR抑制劑、VEGF抑制劑、SHP2抑制劑、KRAS－G12C抑制劑及MEK抑制劑所組成之群組的一種。

[13]一種方法，其係將第一有效成分與第二有效成分投予至對象之癌症的治療或預防方法，上述第一有效成分為選自由EGFR抑制劑、VEGF抑制劑、SHP2抑制劑、KRAS－G12C抑制劑及MEK抑制劑所組成之群組的一種，上述第二有效成分為化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物。

[14]一種用於用途之第一有效成分，其係與第二有效成分併用之用於在癌症的治療或預防中之用途的第一有效成分，上述第一有效成分為化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物，上述第二有效成分為分子標靶劑。

[15]一種用於用途之第一有效成分，其係與第二有效成分併用之用於在癌症的治療或預防中之用途的第一有效成分，上述第一有效成分為分子標靶劑，上述第二有效成分為化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物。

[16]一種用於用途之第一有效成分，其係與第二有效成分併用之用於在癌症的治療或預防中之用途的第一有效成分，上述第一有效成分為化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物，上述第二有效成分為MAPK／ERK路徑抑制劑。

[17]一種用於用途之第一有效成分，其係與第二有效成分併用之用於在癌症的治療或預防中之用途的第一有效成分，上述第一有效成分為MAPK／ERK路徑抑制劑，上述第二有效成分為化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物。

[18]一種用於用途之第一有效成分，其係與第二有效成分併用之用於在癌症的治療或預防中之用途的第一有效成分，上述第一有效成分為化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物，上述第二有效成分為選自由EGFR抑制劑、VEGF抑制劑、SHP2抑制劑、KRAS－G12C抑制劑及MEK抑制劑所組成之群組的一種。

[19]一種用於用途之第一有效成分，其係與第二有效成分併用之用於在癌症

的治療或預防中之用途的第一有效成分，上述第一有效成分為選自由EGFR抑制劑、VEGF抑制劑、SHP2抑制劑、KRAS－G12C抑制劑及MEK抑制劑所組成之群組的一種，上述第二有效成分為化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物。

[20]一種用途，其係與第二有效成分併用之用於製造癌症的治療或預防用醫藥之第一有效成分的用途，上述第一有效成分為化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物，上述第二有效成分為分子標靶劑。

[21]一種用途，其係與第二有效成分併用之用於製造癌症的治療或預防用醫藥之第一有效成分的用途，上述第一有效成分為分子標靶劑，上述第二有效成分為化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物。

[22]一種用途，其係與第二有效成分併用之用於製造癌症的治療或預防用醫藥之第一有效成分的用途，上述第一有效成分為化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物，上述第二有效成分為MAPK／ERK路徑抑制劑。

[23]一種用途，其係與第二有效成分併用之用於製造癌症的治療或預防用醫藥之第一有效成分的用途，上述第一有效成分為MAPK／ERK路徑抑制劑，上述第二有效成分為化合物1或其鹽或者其等的溶劑合。

[24]一種用途，其係與第二有效成分併用之用於製造癌症的治療或預防用醫藥之第一有效成分的用途，上述第一有效成分為化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物，上述第二有效成分為選自由EGFR抑制劑、VEGF抑制劑、SHP2抑制劑、KRAS－G12C抑制劑及MEK抑制劑所組成之群組的一種。

[25]一種用途，其係與第二有效成分併用之用於製造癌症的治療或預防用醫藥之第一有效成分的用途，上述第一有效成分為選自由EGFR抑制劑、VEGF抑制劑、SHP2抑制劑、KRAS－G12C抑制劑及MEK抑制劑所組成之群組的一種，上述第二有效成分為化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物。

[26]如[1]～[25]中任一項所記載之醫藥、方法、用於用途之第一有效成分或

用途，其中，上述第一有效成分與上述第二有效成分的併用係同時或分別地投予（亦即，上述第一有效成分與上述第二有效成分係同時地或分別地被併用）。

[27]如[1]～[26]中任一項所記載之醫藥、方法、用於用途之第一有效成分或用途，其中，第一有效成分與第二有效成分係作為複合劑（**compounding agent**）而被併用。

[28]如[1]、[2]、[7]、[8]、[9]、[14]、[15]、[20]、[21]、[26]及[27]中任一項所記載之醫藥、方法、用於用途之第一有效成分或用途，其中，上述分子標靶劑為**MAPK／ERK**路徑抑制劑。

[29]如[1]、[2]、[7]、[8]、[9]、[14]、[15]、[20]、[21]、[26]、[27]及[28]中任一項所記載之醫藥、方法、用於用途之第一有效成分或用途，其中，上述分子標靶劑為選自由**EGFR**抑制劑、**VEGF**抑制劑、**SHP2**抑制劑、**KRAS－G12C**抑制劑及**MEK**抑制劑所組成之群組的至少一種。

[30]如[1]、[2]、[7]、[8]、[9]、[14]、[15]、[20]、[21]、[26]、[27]、[28]及[29]中任一項所記載之醫藥、方法、用於用途之第一有效成分或用途，其中，上述分子標靶劑為**EGFR**抑制劑、**VEGF**抑制劑、**SHP2**抑制劑、**KRAS－G12C**抑制劑或**MEK**抑制劑。

[31]如[1]、[2]、[7]、[8]、[9]、[14]、[15]、[20]、[21]、[26]、[27]、[28]、[29]及[30]中任一項所記載之醫藥、方法、用於用途之第一有效成分或用途，其中，上述分子標靶劑為**EGFR**抑制劑。

[32]如[1]、[2]、[7]、[8]、[9]、[14]、[15]、[20]、[21]、[26]、[27]、[28]、[29]及[30]中任一項所記載之醫藥、方法、用於用途之第一有效成分或用途，其中，上述分子標靶劑為**VEGF**抑制劑。

[33]如[1]、[2]、[7]、[8]、[9]、[14]、[15]、[20]、[21]、[26]、[27]、[28]、[29]及[30]中任一項所記載之醫藥、方法、用於用途之第一有效成分或用途，其

中，上述分子標靶劑為SHP2抑制劑。

[34]如[1]、[2]、[7]、[8]、[9]、[14]、[15]、[20]、[21]、[26]、[27]、[28]、[29]及[30]中任一項所記載之醫藥、方法、用於用途之第一有效成分或用途，其中，上述分子標靶劑為KRAS－G12C抑制劑。

[35]如[1]、[2]、[7]、[8]、[9]、[14]、[15]、[20]、[21]、[26]、[27]、[28]、[29]及[30]中任一項所記載之醫藥、方法、用於用途之第一有效成分或用途，其中，上述分子標靶劑為MEK抑制劑。

[36]如[5]、[6]、[7]、[12]、[13]、[18]、[19]、[24]、[25]、[26]、[27]、[29]、[30]及[31]所記載之醫藥、方法、用於用途之第一有效成分或用途，其中，上述EGFR抑制劑為選自由吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼、奧希替尼（Osimertinib）、拉帕替尼（Lapatinib）或其等的鹽或者其等的溶劑合物及抗EGFR抗體所組成之群組的至少一種。

[37]如[5]、[6]、[7]、[12]、[13]、[18]、[19]、[24]、[25]、[26]、[27]、[29]、[30]、[31]及[36]中任一項所記載之醫藥、方法、用於用途之第一有效成分或用途，其中，上述EGFR抑制劑為抗EGFR抗體。

[38]如[36]或[37]所記載之醫藥、方法、用於用途之第一有效成分或用途，其中，上述抗EGFR抗體具有包含序列識別號1的胺基酸序列之重鏈可變區與包含序列識別號2的胺基酸序列之輕鏈可變區。

[39]如[36]～[38]中任一項所記載之醫藥、方法、用於用途之第一有效成分或用途，其中，上述抗EGFR抗體為西妥昔單抗。

[40]如[5]、[6]、[7]、[12]、[13]、[18]、[19]、[24]、[25]、[26]、[27]及[29]～[39]中任一項所記載之醫藥、方法、用於用途之第一有效成分或用途，其中，上述VEGF抑制劑為選自由索拉非尼（Sorafenib）、帕唑帕尼（Pazopanib）、舒尼替尼（Sunitinib）、阿西替尼（Axitinib）、瑞戈非尼（Regorafenib）或其等

的鹽或者其等的溶劑合物及抗VEGF抗體所組成之群組的至少一種。

[41]如[5]、[6]、[7]、[12]、[13]、[18]、[19]、[24]、[25]、[26]、[27]及[29]～[40]中任一項所記載之醫藥、方法、用於用途之第一有效成分或用途，其中，上述VEGF抑制劑為抗VEGF抗體。

[42]如[40]或[41]所記載之醫藥、方法、用於用途之第一有效成分或用途，其中，上述抗VEGF抗體具有包含序列識別號3的胺基酸序列之重鏈可變區與包含序列識別號4的胺基酸序列之輕鏈可變區。

[43]如[40]～[42]中任一項所記載之醫藥、方法、用於用途之第一有效成分或用途，其中，上述抗VEGF抗體為貝伐單抗。

[44]如[5]、[6]、[7]、[12]、[13]、[18]、[19]、[24]、[25]、[26]、[27]及[29]～[43]中任一項所記載之醫藥、方法、用於用途之第一有效成分或用途，其中，上述SHP2抑制劑為選自由RMC4550、TNO155、RLY1971、SHP099、NSC—87877及其等的鹽以及其等的溶劑合物所組成之群組的至少一種。

[45]如[5]、[6]、[7]、[12]、[13]、[18]、[19]、[24]、[25]、[26]、[27]及[29]～[44]中任一項所記載之醫藥、方法、用於用途之第一有效成分或用途，其中，上述SHP2抑制劑為選自由RMC4550、TNO155及其等的鹽以及其等的溶劑合物所組成之群組的至少一種。

[46]如[5]、[6]、[7]、[12]、[13]、[18]、[19]、[24]、[25]、[26]、[27]及[29]～[45]中任一項所記載之醫藥、方法、用於用途之第一有效成分或用途，其中，上述SHP2抑制劑為RMC4550或其鹽或者其等的溶劑合物。

[46—1]如[5]、[6]、[7]、[12]、[13]、[18]、[19]、[24]、[25]、[26]、[27]及[29]～[45]中任一項所記載之醫藥、方法、用於用途之第一有效成分或用途，其中，上述SHP2抑制劑為TNO155或其鹽或者其等的溶劑合物。

[47]如[5]、[6]、[7]、[12]、[13]、[18]、[19]、[24]、[25]、[26]、[27]及[29]

～[46]中任一項所記載之醫藥、方法、用於用途之第一有效成分或用途，其中，上述KRAS－G12C抑制劑為選自由索托拉西布（Sotorasib）、MRTX849及其等的鹽以及其等的溶劑合物所組成之群組的至少一種。

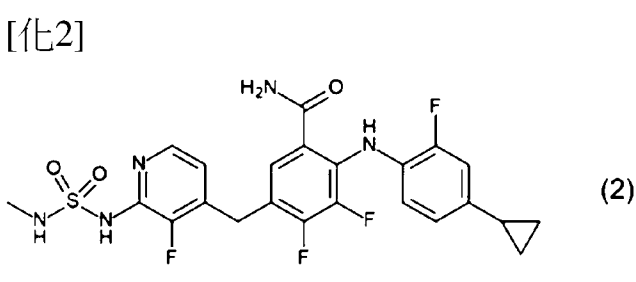
[48]如[5]、[6]、[7]、[12]、[13]、[18]、[19]、[24]、[25]、[26]、[27]及[29]～[47]中任一項所記載之醫藥、方法、用於用途之第一有效成分或用途，其中，上述KRAS－G12C抑制劑為索托拉西布。

[48－1]如[5]、[6]、[7]、[12]、[13]、[18]、[19]、[24]、[25]、[26]、[27]及[29]～[47]中任一項所記載之醫藥、方法、用於用途之第一有效成分或用途，其中，上述KRAS－G12C抑制劑為MRTX849。

[49]如[5]、[6]、[7]、[12]、[13]、[18]、[19]、[24]、[25]、[26]、[27]及[29]～[47]中任一項所記載之醫藥、方法、用於用途之第一有效成分或用途，其中，上述KRAS－G12C抑制劑為索托拉西布或其鹽或者其等的溶劑合物。

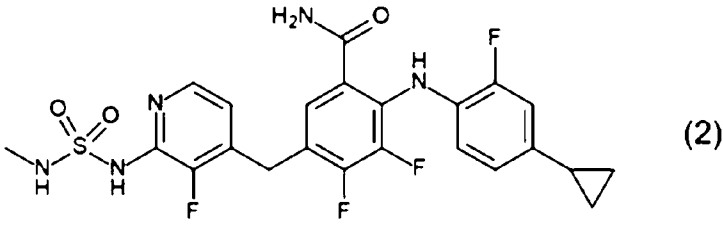
[49－1]如[5]、[6]、[7]、[12]、[13]、[18]、[19]、[24]、[25]、[26]、[27]及[29]～[47]中任一項所記載之醫藥、方法、用於用途之第一有效成分或用途，其中，上述KRAS－G12C抑制劑為MRTX849或其鹽或者其等的溶劑合物。

[50]如[5]、[6]、[7]、[12]、[13]、[18]、[19]、[24]、[25]、[26]、[27]及[29]～[49]中任一項所記載之醫藥、方法、用於用途之第一有效成分或用途，其中，上述MEK抑制劑為選自由下述式(2)所表示之化合物、曲美替尼（Trametinib）、司美替尼（Selumetinib）、CH4987655及其等的鹽以及其等的溶劑合物所組成之群組的至少一種，



[51]如[5]、[6]、[7]、[12]、[13]、[18]、[19]、[24]、[25]、[26]、[27]及[29]～[50]中任一項所記載之醫藥、方法、用於用途之第一有效成分或用途，其中，上述MEK抑制劑為下述式（2）所表示之化合物、曲美替尼或其等的鹽或者其等的溶劑合物，

[化3]



[52]如[5]、[6]、[7]、[12]、[13]、[18]、[19]、[24]、[25]、[26]、[27]及[29]～[51]中任一項所記載之醫藥、方法、用於用途之第一有效成分或用途，其中，上述MEK抑制劑為下述式（2）所表示之化合物或其鹽或者其等的溶劑合物。

[53]如[5]、[6]、[7]、[12]、[13]、[18]、[19]、[24]、[25]、[26]、[27]及[29]～[51]中任一項所記載之醫藥、方法、用於用途之第一有效成分或用途，其中，上述MEK抑制劑為曲美替尼或其鹽或者其等的溶劑合物。

[54]如[5]、[6]、[7]、[12]、[13]、[18]、[19]、[24]、[25]、[26]、[27]、[29]～[51]及[53]中任一項所記載之醫藥、方法、用於用途之第一有效成分或用途，其中，上述MEK抑制劑為曲美替尼二甲亞碲加成物。

[55]如[1]～[54]中任一項所記載之醫藥、方法、用於用途之第一有效成分或用途，其中，化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物為化合物1的溶劑合物。

[56]如[55]所記載之醫藥、方法、用於用途之第一有效成分或用途，其中，上述溶劑合物為水合物。

[57]如[1]～[54]中任一項所記載之醫藥、方法、用於用途之第一有效成分或用途，其中，化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物為化合物1。

[58]如[1]～[25]中任一項所記載之醫藥、方法、用於用途之第一有效成分或用途，其中，化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物為化合物1的水合物，上述分子標靶劑、上述MAPK／ERK路徑抑制劑或上述EGFR抑制劑為西妥昔單抗。

[59]如[1]～[25]中任一項所記載之醫藥、方法、用於用途之第一有效成分或用途，其中，化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物為化合物1的水合物，上述分子標靶劑、上述MAPK／ERK路徑抑制劑或上述VEGF抑制劑為抗VEGF抗體。

[60]如[59]所記載之醫藥、方法、用於用途之第一有效成分或用途，其中，上述抗VEGF抗體為貝伐單抗。

[61]如[1]～[25]中任一項所記載之醫藥、方法、用於用途之第一有效成分或用途，其中，化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物為化合物1的水合物，上述分子標靶劑、上述MAPK／ERK路徑抑制劑或上述SHP2抑制劑為RMC4550或其鹽或者其等的溶劑合物。

[61－1]如[1]～[25]中任一項所記載之醫藥、方法、用於用途之第一有效成分或用途，其中，化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物為化合物1的水合物，上述分子標靶劑、上述MAPK／ERK路徑抑制劑或上述SHP2抑制劑為TNO155或其鹽或者其等的溶劑合物。

[62]如[1]～[25]中任一項所記載之醫藥、方法、用於用途之第一有效成分或用途，其中，化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物為化合物1的水合物，上述分子標靶劑、上述MAPK／ERK路徑抑制劑或上述SHP2抑制劑為RLY1971或其鹽或者其等的溶劑合物。

[63]如[1]～[25]中任一項所記載之醫藥、方法、用於用途之第一有效成分或用途，其中，化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物為化合物1的水合物，上述分子標靶劑、上述MAPK／ERK路徑抑制劑或上述KRAS－G12C抑制劑為索托拉西布或其鹽或者其等的溶劑合物。

[63]如[1]～[25]中任一項所記載之醫藥、方法、用於用途之第一有效成分或用途，其中，化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物為化合物1的水合物，上述分子標靶劑、上述MAPK／ERK路徑抑制劑或上述KRAS－G12C抑制劑為MRTX849或其鹽或者其等的溶劑合物。

[64]如[1]～[25]中任一項所記載之醫藥、方法、用於用途之第一有效成分或用途，其中，化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物為化合物1的水合物，上述分子標靶劑、上述MAPK／ERK路徑抑制劑或上述MEK抑制劑為下述式(2)所表示之化合物或其鹽或者其等的溶劑合物。

[65]如[1]～[25]中任一項所記載之醫藥、方法、用於用途之第一有效成分或用途，其中，化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物為化合物1的水合物，上述分子標靶劑、上述MAPK／ERK路徑抑制劑或上述MEK抑制劑為曲美替尼或其鹽或者其等的溶劑合物。

[66]如[1]～[25]中任一項所記載之醫藥、方法、用於用途之第一有效成分或用途，其中，化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物為化合物1，上述分子標靶劑、上述MAPK／ERK路徑抑制劑或上述EGFR抑制劑為西妥昔單抗。

[67]如[1]～[25]中任一項所記載之醫藥、方法、用於用途之第一有效成分或用途，其中，化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物為化合物1，上述分子標靶劑、M上述APK／ERK路徑抑制劑或上述VEGF抑制劑為抗VEGF抗體。

[68]如[67]所記載之醫藥、方法、用於用途之第一有效成分或用途，其中，上述抗VEGF抗體為貝伐單抗。

[69]如[1]～[25]中任一項所記載之醫藥、方法、用於用途之第一有效成分或用途，其中，化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物為化合物1，上述分子標靶劑、上述MAPK／ERK路徑抑制劑或上述SHP2抑制劑為RMC4550或其鹽或者其等的溶劑合物。

[69-1]如[1]~[25]中任一項所記載之醫藥、方法、用於用途之第一有效成分或用途，其中，化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物為化合物1，上述分子標靶劑、上述MAPK／ERK路徑抑制劑或上述SHP2抑制劑為TNO155或其鹽或者其等的溶劑合物。

[70]如[1]~[25]中任一項所記載之醫藥、方法、用於用途之第一有效成分或用途，其中，化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物為化合物1，上述分子標靶劑、上述MAPK／ERK路徑抑制劑或上述SHP2抑制劑為RLY1971或其鹽或者其等的溶劑合物。

[71]如[1]~[25]中任一項所記載之醫藥、方法、用於用途之第一有效成分或用途，其中，化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物為化合物1，上述分子標靶劑、上述MAPK／ERK路徑抑制劑或上述KRAS－G12C抑制劑為索托拉西布或其鹽或者其等的溶劑合物。

[71-1]如[1]~[25]中任一項所記載之醫藥、方法、用於用途之第一有效成分或用途，其中，化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物為化合物1，上述分子標靶劑、上述MAPK／ERK路徑抑制劑或上述KRAS－G12C抑制劑為MRTX849或其鹽或者其等的溶劑合物。

[72]如[1]~[25]中任一項所記載之醫藥、方法、用於用途之第一有效成分或用途，其中，化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物為化合物1，上述分子標靶劑、上述MAPK／ERK路徑抑制劑或上述MEK抑制劑為式（2）所表示之化合物或其鹽或者其等的溶劑合物。

[73]如[1]~[25]中任一項所記載之醫藥、方法、用於用途之第一有效成分或用途，其中，化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物為化合物1，上述分子標靶劑、上述MAPK／ERK路徑抑制劑或上述MEK抑制劑為曲美替尼或其鹽或者其等的溶劑合物。

[74]如[1]～[73]中任一項所記載之醫藥、方法、用於用途之第一有效成分或用途，其中，上述癌症為固形癌或血液癌。

[75]如[1]～[74]中任一項所記載之醫藥、方法、用於用途之第一有效成分或用途，其中，上述癌症為選自由肺癌、食道癌、胃癌、大腸癌、子宮癌、卵巢癌、胰臟癌、膀胱癌、甲狀腺癌、皮膚癌、白血病、惡性淋巴瘤及多發性骨髓瘤所組成之群組的至少一種。

[76]如[1]～[75]中任一項所記載之醫藥、方法、用於用途之第一有效成分或用途，其中，上述癌症為與RAS基因或MAPK／ERK路徑的異常（MAPK／ERK路徑上的蛋白質的異常或產生該蛋白質之基因的異常）相關之癌。

[77]如[1]～[76]中任一項所記載之醫藥、方法、用於用途之第一有效成分或用途，其中，上述MAPK／ERK路徑的異常為MAPK／ERK路徑的異常活化。

[78]如[1]～[77]中任一項所記載之醫藥、方法、用於用途之第一有效成分或用途，其中，上述MAPK／ERK路徑的異常為由MAPK／ERK路徑的蛋白質的增幅（amplification）所導致之異常活化。

[79]如[1]～[78]中任一項所記載之醫藥、方法、用於用途之第一有效成分或用途，其中，上述MAPK／ERK路徑的異常為由MAPK／ERK路徑的基因變異所導致之異常活化。

[80]如[1]～[79]中任一項所記載之醫藥、方法、用於用途之第一有效成分或用途，其中，上述癌症為與RAS基因的異常相關之癌。

[81]如[80]所記載之醫藥、方法、用於用途之第一有效成分或用途，其中，RAS基因的異常為在RAS基因的編碼區中之變異及／或RAS基因的拷貝數的增幅。

[82]如[76]～[81]中任一項所記載之醫藥、方法、用於用途之第一有效成分或用途，其中，RAS基因為選自由KRAS基因、NRAS基因及HRAS基因所組成

之群組的至少1個RAS基因。

[83]如[76]～[82]中任一項所記載之醫藥、方法、用於用途之第一有效成分或用途，其中，RAS基因為KRAS基因。

[84]如[1]～[83]中任一項所記載之醫藥、方法、用於用途之第一有效成分或用途，其中，癌症係與變異RAS蛋白質的生成及／或RAS蛋白質的生成的增加相關。

[85]如[1]～[84]中任一項所記載之醫藥、方法、用於用途之第一有效成分或用途，其中，癌症係與變異RAS蛋白質的生成相關。

[86]如[84]或[85]所記載之醫藥、方法、用於用途之第一有效成分或用途，其中，變異RAS蛋白質為選自由變異KRAS蛋白質、變異NRAS蛋白質及變異HRAS蛋白質所組成之群組的1個以上的變異RAS蛋白質。

[87]如[84]～[86]中任一項所記載之醫藥、方法、用於用途之第一有效成分或用途，其中，變異RAS蛋白質係在選自由G12、G13及Q61所組成之群組的至少一個胺基酸位置具有變異。

[88]如[84]～[87]中任一項所記載之醫藥、方法、用於用途之第一有效成分或用途，其中，變異RAS蛋白質係在選自由G12、G13及Q61所組成之群組的至少一個胺基酸位置具有變異（但是，排除G12D的變異）。

[89]如[84]～[88]中任一項所記載之醫藥、方法、用於用途之第一有效成分或用途，其中，變異RAS蛋白質為變異KRAS蛋白質。

[90]如[84]～[89]中任一項所記載之醫藥、方法、用於用途之第一有效成分或用途，其中，變異RAS蛋白質為變異KRAS蛋白質，且具有選自由G12A、G12C、G12D、G12S、G12V、G13D、Q61H及Q61K所組成之群組的至少一個胺基酸變異。

[91]如[84]～[90]中任一項所記載之醫藥、方法、用於用途之第一有效成分

或用途，其中，變異RAS蛋白質為變異KRAS蛋白質，且具有選自由G12A、G12C、G12S、G12V、G13D、Q61H及Q61K所組成之群組的至少一個胺基酸變異。

[92]如[84]～[88]中任一項所記載之醫藥、方法、用於用途之第一有效成分或用途，其中，變異RAS蛋白質為變異NRAS蛋白質，且具有選自由G12C、G12D、G13D、G13V、Q61K及Q61L所組成之群組的至少一個胺基酸變異。

[93]如[84]～[88]及[92]中任一項所記載之醫藥、方法、用於用途之第一有效成分或用途，其中，變異RAS蛋白質為變異NRAS蛋白質，且具有選自由G12C、G13D、G13V、Q61K及Q61L所組成之群組的至少一個胺基酸變異。

[94]如[84]～[88]中任一項所記載之醫藥、方法、用於用途之第一有效成分或用途，其中，變異RAS蛋白質為變異HRAS蛋白質，且具有G13R的胺基酸變異。

[發明效果]

【0007】 根據本發明，提供一種比起以往對於癌症之治療或預防發揮更優異之效果的醫藥。

【圖式簡單說明】

【0008】

圖1係表示在實施例1中使用NCI-H358之由化合物1與索托拉西布的併用所導致之RAS訊號抑制活性評價的結果之圖。更具體而言，圖1係表示從NCI-H358所萃取之蛋白質（KRAS、NRAS、HRAS、KRAS-GTP、NRAS-GTP、HRAS-GTP、ERK、AKT、MEK、pERK、pAKT及pMEK）的西方墨點法的結果之電泳圖。

圖2係表示在實施例1中使用NCI-H1373之由化合物1與索托拉西布的併用所導

致之RAS訊號抑制活性評價的結果之圖。更具體而言，圖2係表示從NCI-H1373所萃取之蛋白質（KRAS、NRAS、HRAS、KRAS-GTP、NRAS-GTP、HRAS-GTP、ERK、AKT、MEK、pERK、pAKT及pMEK）的西方墨點法的結果之電泳圖。

圖3係表示在實施例1中使用NCI-H441之由化合物1與RMC-4550（RMC）的併用所導致之RAS訊號抑制活性評價的結果之圖。更具體而言，圖3係表示從NCI-H441所萃取之蛋白質（KRAS、NRAS、HRAS、KRAS-GTP、NRAS-GTP、HRAS-GTP、ERK、AKT、MEK、pERK、pAKT及pMEK）的西方墨點法的結果之電泳圖。

圖4係表示在實施例1中使用NCI-H441之由化合物1與曲美替尼（trame）的併用所導致之RAS訊號抑制活性評價的結果之圖。更具體而言，圖4係表示從NCI-H441所萃取之蛋白質（KRAS、NRAS、HRAS、KRAS-GTP、NRAS-GTP、HRAS-GTP、ERK、AKT、MEK、pERK、pAKT及pMEK）的西方墨點法的結果之電泳圖。

圖5係表示在實施例1中使用NCI-H358之由化合物1與化合物2的併用所導致之RAS訊號抑制活性評價的結果之圖。更具體而言，圖5係表示從NCI-H358所萃取之蛋白質（KRAS、KRAS-GTP、ERK、AKT、MEK、pERK、pAKT及pMEK）的西方墨點法的結果之電泳圖。

圖6係表示在實施例1中使用NCI-H441之由化合物1與化合物2的併用所導致之RAS訊號抑制活性評價的結果之圖。更具體而言，圖6係表示從NCI-H441所萃取之蛋白質（KRAS、KRAS-GTP、ERK、AKT、MEK、pERK、pAKT及pMEK）的西方墨點法的結果之電泳圖。

圖7係表示在實施例2中使用NCI-H358之由化合物1與RMC-4550的併用所導致之細胞增殖抑制活性評價的結果之圖。圖7a的橫軸表示RMC-4550的濃度，

縱軸表示化合物1的濃度。在圖7a的各小格中，顯示在各濃度中之GI（Growth Inhibition，增殖抑制率（%））。圖7b的橫軸表示將RMC-4550的濃度除以利用RMC-4550單劑給予GI155之濃度（ $0.55\mu\text{M}$ ）所得之值，縱軸表示將化合物1的濃度除以利用化合物1單劑給予GI155之濃度（ $0.033\mu\text{M}$ ）所得之值。測量在併用RMC-4550與化合物1之情形中給予GI155之濃度，並繪製成圖7b的圖表。

圖8係表示在實施例2中使用NCI-H441之由化合物1與RMC-4550的併用所導致之細胞增殖抑制活性評價的結果之圖。圖8a的橫軸表示RMC-4550的濃度，縱軸表示化合物1的濃度。在圖8a的各小格中，顯示在各濃度中之GI（%）。圖8b的橫軸表示將RMC-4550的濃度除以利用RMC-4550單劑給予GI100之濃度（ $0.35\mu\text{M}$ ）所得之值，縱軸表示將化合物1的濃度除以利用化合物1單劑給予GI100之濃度（ $0.0055\mu\text{M}$ ）所得之值。測量在併用RMC-4550與化合物1之情形中給予GI100之濃度，並繪製成圖8b的圖表。

圖9係表示在實施例2中使用NCI-H358之由化合物1與曲美替尼的併用所導致之細胞增殖抑制活性評價的結果之圖。圖9a的橫軸表示曲美替尼的濃度，縱軸表示化合物1的濃度。在圖9a的各小格中，顯示在各濃度中之GI（%）。圖9b的橫軸表示將曲美替尼的濃度除以利用曲美替尼單劑給予GI50之濃度（ $0.00035\mu\text{M}$ ）所得之值，縱軸表示將化合物1的濃度除以利用化合物1單劑給予GI50之濃度（ $0.0046\mu\text{M}$ ）所得之值。測量在併用曲美替尼與化合物1之情形中給予GI50之濃度，並繪製成圖9b的圖表。

圖10係表示在實施例3中使用LoVo之由化合物1與西妥昔單抗的併用所導致之活體內抗腫瘤活性評價的結果之圖。縱軸表示腫瘤體積，橫軸表示細胞移植後的經過天數。

圖11係表示實施例4的活體內RAS訊號抑制活性評價的結果之圖。圖中的「Cetu」意指西妥昔單抗。更具體而言，圖11係表示從實施例4的腫瘤細胞所萃取之蛋白

質（KRAS、KRAS－GTP、ERK、AKT、EGFR、pERK、pAKT及pEGFR）的西方墨點法的結果之電泳圖。

圖12係表示在實施例5中使用AsPC－1（胰臟癌：KRAS G12D變異株）之由化合物1與貝伐單抗的併用所導致之活體內抗腫瘤活性評價的結果之圖。縱軸表示腫瘤體積，橫軸表示細胞移植後的經過天數。

圖13係表示在實施例6中使用SW837之由化合物1與索托拉西布的併用所導致之細胞增殖抑制活性評價的結果之圖。

圖14係表示在實施例7中使用HCC－1171及NCI－H1373之由化合物1與MRTX849的併用所導致之細胞增殖抑制活性評價的結果之圖。

圖15係表示在實施例7中使用HCC－1171、NCI－H23、NCI－H1373及UM－UC－3之由化合物1與TNO155的併用所導致之細胞增殖抑制活性評價的結果之圖。

圖16係表示在實施例8中使用CTG－2579（肺癌：KRAS G12C變異株）之由化合物1與索托拉西布的併用所導致之活體內抗腫瘤活性評價的結果之圖。縱軸表示腫瘤體積，橫軸表示將投予開始日設為0天而從投予開始起的經過天數。

圖17係表示在實施例9中活體內RAS訊號抑制活性評價的結果圖。更具體而言，圖17係表示從實施例9的腫瘤細胞所萃取之蛋白質（KRAS、KRAS－GTP、ERK、pERK、AKT及pAKT）的西方墨點法的結果之電泳圖。

圖18係表示在實施例10中使用LU65（肺癌：KRAS G12C變異株）及UM－UC－3（膀胱癌 KRAS G12C變異株）之由化合物1與MRTX849的併用所導致之活體內抗腫瘤活性評價的結果之圖。縱軸表示腫瘤體積，橫軸表示細胞移植後的經過天數。

圖19係表示在實施例11中使用NCI－H1373（肺癌：KRAS G12C變異株）之由化合物1與TNO155的併用所導致之活體內抗腫瘤活性評價的結果之圖。縱軸表示腫瘤體積，橫軸表示將投予開始日設為0天而從投予開始起的經過天數。

圖20係表示在實施例12中使用NCI-H441（肺癌：KRAS G12V變異株）之由化合物1與化合物2的併用所導致之活體內抗腫瘤活性評價的結果之圖。縱軸表示腫瘤體積，橫軸表示細胞移植後的經過天數。

圖21係表示在實施例12中使用NCI-H1373（肺癌：KRAS G12C變異株）之由化合物1與化合物2的併用所導致之活體內抗腫瘤活性評價的結果之圖。縱軸表示腫瘤體積，橫軸表示將投予開始日設為0天而從投予開始起的經過天數。

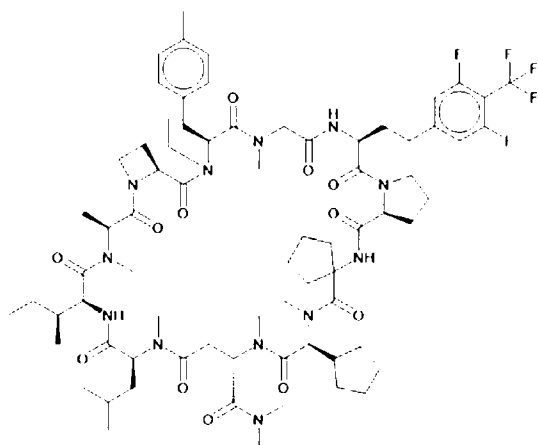
圖22係表示在實施例13中使用活體內RAS訊號抑制活性評價的結果之圖。更具體而言，圖22係表示從實施例13的腫瘤細胞所萃取之蛋白質（KRAS、KRAS-GTP、ERK、pERK、AKT、pAKT、MEK及pMEK）的西方墨點法的結果之電泳圖。

【實施方式】

【0009】 針對本發明的實施形態進行說明。但是，本發明不受限於以下的實施形態。本發明的治療或預防用醫藥以及治療或預防方法可為對人類進行投予或適用於人類者。在本說明書中，表示範圍之「 $\sim$ 」包含其兩端的值，例如，「A $\sim$ B」意指A以上且B以下之範圍。在本說明書中，所謂「約」之用語，在與數值組合使用之情形，意指其數值的 $+10\%$ 及 -10% 的範圍。在本發明中，「及／或」的用語意義包含適當組合「及」與「或」的所有組合。具體而言，例如，「A、B、及／或C」中包含以下7種變化：(i) A、(ii) B、(iii) C、(iv) A及B、(v) A及C、(vi) B及C、(vii) A、B及C。

【0010】 本發明的一實施形態係一種醫藥，其係包含第一有效成分且與第二有效成分併用之癌症的治療或預防用醫藥，上述第一有效成分為下述式(1)所表示之化合物（以下亦稱為「化合物1」）或其鹽或者其等的溶劑合物，上述第二有效成分為分子標靶劑。

[化4]



(1)

【0011】 本發明的另一實施形態係一種醫藥，其係包含第一有效成分且與第二有效成分併用之癌症的治療或預防用醫藥，上述第一有效成分為分子標靶劑，上述第二有效成分為化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物。

【0012】 為了併用化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物與分子標靶劑，本發明的化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物可使用作為第一有效成分或第二有效成分中的任一者，本發明的分子標靶藥物可使用作為第一有效成分或第二有效成分中的任一者。較佳為，分子標靶劑為MAPK／ERK路徑抑制劑。更佳為，分子標靶劑為選自由EGFR抑制劑、VEGF抑制劑、SHP2抑制劑、KRAS－G12C抑制劑及MEK抑制劑所組成之群組的一者。

【0013】 本發明的一實施形態係包含第一有效成分且與第二有效成分併用之癌症的治療或預防用醫藥，上述第一有效成分為化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物，第二有效成分為MAPK／ERK路徑抑制劑。

【0014】 本發明的另一實施形態係包含第一有效成分且與第二有效成分併用之癌症的治療或預防用醫藥，上述第一有效成分為MAPK／ERK路徑抑制劑，第二有效成分為化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物。

【0015】 為了併用化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物與MAPK／ERK路徑抑制劑，本實施形態所記載之化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物可使用作為

第一有效成分或第二有效成分中的任一者，本實施形態所記載之MAPK／ERK路徑抑制劑可使用作為第一有效成分或第二有效成分中的任一者。

【0016】 本發明的一實施形態係包含第一有效成分且與第二有效成分併用之癌症的治療或預防用醫藥，第一有效成分為化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物，第二有效成分為EGFR抑制劑。

【0017】 本發明的另一實施形態係包含第一有效成分且與第二有效成分併用之癌症的治療或預防用醫藥，上述第一有效成分為EGFR抑制劑，第二有效成分為化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物。

【0018】 為了併用化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物與EGFR抑制劑，本實施形態所記載之化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物可使用作為第一有效成分或第二有效成分中的任一者，本實施形態所記載之EGFR抑制劑可使用作為第一有效成分或第二有效成分中的任一者。EGFR抑制劑可為選自由吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼、奧希替尼、拉帕替尼、或其等的鹽或者其等的溶劑合物及抗EGFR抗體所組成之群組的至少一種，亦可為抗EGFR抗體。較佳為，EGFR抑制劑可為抗EGFR抗體。抗EGFR抗體可具有包含序列識別號1的胺基酸序列之重鏈可變區與包含序列識別號2的胺基酸序列之輕鏈可變區，亦可為西妥昔單抗。更佳為，EGFR抑制劑可為西妥昔單抗。

【0019】 本發明的一實施形態係包含第一有效成分且與第二有效成分併用之癌症的治療或預防用醫藥，第一有效成分為化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物，第二有效成分為VEGF抑制劑。

【0020】 本發明的另一實施形態係包含第一有效成分且與第二有效成分併用之癌症的治療或預防用醫藥，第一有效成分為VEGF抑制劑，第二有效成分為化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物。

【0021】 為了併用化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物與VEGF抑制劑，

第 22 頁，共 59 頁(發明說明書)

P230006900TWF

本實施形態所記載之化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物可使用作為第一有效成分或第二有效成分中的任一者，本實施形態所記載之VEGF抑制劑可使用作為第一有效成分或第二有效成分中的任一者。VEGF抑制劑可為選自由索拉非尼、帕唑帕尼、舒尼替尼、阿西替尼、瑞戈非尼、或其等的鹽或者其等的溶劑合物及抗VEGF抗體所組成之群組的至少一種，亦可為抗VEGF抗體，且可具有包含序列識別號3的胺基酸序列之重鏈可變區與包含序列識別號4的胺基酸序列之輕鏈可變區，亦可為貝伐單抗、雷莫蘆單抗（Ramucirumab）或阿柏西普（Aflibercept）。作為VEGF抑制劑，較佳為抗VEGF抗體，更佳為貝伐單抗。

【0022】 本發明的一實施形態係包含第一有效成分且與第二有效成分併用之癌症的治療或預防用醫藥，第一有效成分為化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物，第二有效成分為SHP2抑制劑。

【0023】 本發明的另一實施形態係包含第一有效成分且與第二有效成分併用之癌症的治療或預防用醫藥，第一有效成分為SHP2抑制劑，第二有效成分為化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物。

【0024】 為了併用化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物與SHP2抑制劑，本實施形態所記載之化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物可使用作為第一有效成分或第二有效成分中的任一者，本實施形態所記載之SHP2抑制劑可使用作為第一有效成分或第二有效成分中的任一者。SHP2抑制劑可為選自由RMC4550、TNO155、RLY1971、SHP099、NSC-87877及其等的鹽以及其等的溶劑合物所組成之群組的至少一種，較佳為，作為SHP2抑制劑，可列舉RMC4550、RLY1971、TNO155或其等的鹽或者其等的溶劑合物。更佳為，SHP2抑制劑為RMC4550、TNO155或其等的鹽或者其等的溶劑合物。

【0025】 本發明的一實施形態係包含第一有效成分且與第二有效成分併用之癌症的治療或預防用醫藥，第一有效成分為化合物1或其鹽或者其等的溶劑

合物，第二有效成分為KRAS－G12C的抑制劑。

【0026】 本發明的另一實施形態係包含第一有效成分且與第二有效成分併用之癌症的治療或預防用醫藥，第一有效成分為KRAS－G12C抑制劑，第二有效成分為化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物。

【0027】 為了併用化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物與KRAS－G12C抑制劑，本實施形態所記載之化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物可使用作為第一有效成分或第二有效成分中的任一者，本實施形態所記載之KRAS－G12C抑制劑可使用作為第一有效成分或第二有效成分中的任一者。KRAS－G12C抑制劑可為選自由索托拉西布、MRTX849及其等的鹽以及其等的溶劑合所組成之群組的至少一種，較佳為索托拉西布、MRTX849或其等的鹽或者其等的溶劑合物。

【0028】 本發明的一實施形態係包含第一有效成分且與第二有效成分併用之癌症的治療或預防用醫藥，第一有效成分為化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物，第二有效成分為MEK抑制劑。

【0029】 本發明的另一實施形態係包含第一有效成分且與第二有效成分併用之癌症的治療或預防用醫藥，第一有效成分為MEK抑制劑，第二有效成分為化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物。

【0030】 為了併用化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物與MEK抑制劑，本實施形態所記載之化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物可使用作為第一有效成分或第二有效成分中的任一者，本實施形態所記載之MEK抑制劑可使用作為第一有效成分或第二有效成分中的任一者。作為MEK抑制劑，可列舉選自由下述式（2）所表示之化合物、曲美替尼、司美替尼、CH4987655及其等的鹽以及其等的溶劑合物所組成之群組的至少一種，較佳可列舉式（2）所表示之化合物、曲美替尼或其等的鹽或者其等的溶劑合物。更佳為，作為MEK抑制劑，可列舉式（2）所表示之化合物或其鹽或者其等的溶劑合物。

【0031】 上述第一有效成分與上述第二有效成分可作為套組而被提供。本發明的又另一實施形態亦可為包含上述第一有效成分與上述第二有效成分之套組。本發明的醫藥可作為套組而被提供。本發明的另一實施形態可為包含醫藥之套組。

【0032】 所謂「併用」，意指將有效成分組合使用。例如，所謂第一有效成分及第二有效成分的併用，包含「作為包含第一有效成分及第二有效成分之單一製劑而進行投予之態樣」（亦即，第一有效成分與第二有效成分係作為複合劑（複合藥）而被併用之態樣）與「第一有效成分及第二有效成分作為個別獨立的製劑而被同時或分別地投予之態樣」。在後者的態樣中，可先投予含有第一有效成分之製劑，亦可先投予含有第二有效成分之製劑。後者的態樣可為「將第一有效成分及第二有效成分分別進行製劑化，利用同一投予路徑並同時進行投予之態樣」、「將第一有效成分及第二有效成分分別進行製劑化，利用同一投予路徑並給予時間差而分別進行投予之態樣」、「將第一有效成分及第二有效成分分別進行製劑化，利用不同投予路徑（從同一患者的不同部位進行投予）並同時進行投予之態樣」及「將第一有效成分及第二有效成分分別進行製劑化，利用不同投予路徑並給予時間差而分別進行投予之態樣」中的任一者。「將第一有效成分及第二有效成分分別進行製劑化，利用同一投予路徑並同時進行投予之態樣」之情形，可在即將投予前將兩藥劑（包含第一有效成分之藥劑及包含第二有效成分之藥劑）進行混合。所謂「分別」，意指在一製劑的投予前或投予後投予另一製劑。

【0033】 換言之，所謂「併用」，亦指在患者的體內存在一有效成分之狀態下，使另一有效成分在患者的體內存在之使用方法。亦即，較佳為在患者的體內例如在血中，以同時存在之方式投予第一有效成分及第二有效成分之態樣，較佳為，對患者同時投予分別包含第一有效成分及第二有效成分之一藥劑，

或在投予包含第一有效成分或第二有效成分之一藥劑後在48小時以內投予包含另一有效成分之另一藥劑之態樣。

【0034】 化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物可為化合物1，亦可為化合物1的溶劑合物，亦可為化合物1的水合物。

【0035】 作為化合物1的鹽，可列舉製劑學所容許之鹽，具體而言可列舉：與鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等無機酸的鹽；與乙酸、丁二酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、乳酸、硬脂酸、苯甲酸、甲磺酸、乙烷磺酸、p-甲苯磺酸等有機酸的鹽；與鈉、鉀等鹼金屬的鹽；與鈣、鎂等鹼土類金屬的鹽；銨鹽；與精胺酸等胺基酸的鹽等。此等鹽例如係藉由化合物與酸或鹼的接觸而製造。此外，在本說明書中，溶劑合物只要與溶劑一起形成單一分子團則未被特別限定，但為藉由能伴隨藥劑的投予而服用（攝取）的溶劑所形成之溶劑合物。例如，不僅水合物、醇水合物（乙醇水合物、甲醇水合物、1-丙醇水合物、2-丙醇水合物等）、與二甲亞砜等單一溶劑的溶劑合物，還可列舉相對於1分子的化合物而形成與多分子的溶劑之溶劑合物者、相對於1分子的化合物而形成與多種溶劑之溶劑合物者等。溶劑為水之情形，稱為水合物。溶劑合物例如係藉由化合物與溶劑的接觸而製造，鹽的溶劑合物例如係藉由化合物鹽與溶劑的接觸而製造。化合物的鹽或化合物或者化合物的鹽的溶劑合物係與化合物（游離體）同樣地全部為活性體。在本說明書中，「（其等的）溶劑合物」中，包含化合物1的溶劑合物、分子標靶劑的溶劑合物、化合物1的鹽的溶劑合物以及分子標靶劑的一種的鹽的溶劑合物。

【0036】 化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物中，雖有時亦存在多晶型（crystal polymorphism），但可為任一晶型的單一物質，亦可為混合物。化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物中亦包含非晶質體。

【0037】 化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物的投予量係被投予之對象的

第 26 頁，共 59 頁(發明說明書)

P230006900TWF

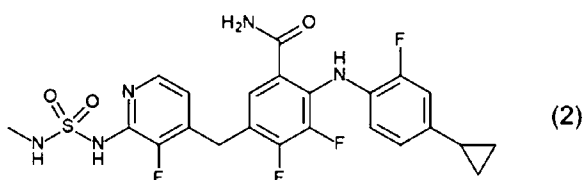
每1kg體重每1次較佳為0.001~100mg (0.001~100mg/kg/day)，更佳為0.003~20mg/kg/day，再佳為0.003~10mg/kg/day。若化合物1的投予量在此等範圍，則癌症的治療或預防效果會更提高。化合物1的投予次數例如可設為1天1次、1天2次或1天3次，但更佳為1天1次。分子標靶藥物劑亦可適用相同的用量及/或用法。

【0038】 化合物1例如可依循國際公開第2021/090855號公報所記載之方法、由Fmoc法所進行之肽合成法或固相肽合成法(Solid phase peptide synthesis) (Bachem 公司發行，[2021年12月24日檢索]，網際網路URL: https://www.bachem.com/wp-admin/admin-ajax.php?juwpfisadmin=false&action=wpfd&task=file.download&wpfd_category_id=180&wpfd_file_id=213455&token=&preview=1、或者Peptide Guide, No: 2004505, published by Global Marketing Bachem AG, 2020.) 等而製造。

【0039】 在本說明書中，所謂「分子標靶劑」，意指具有抗腫瘤效果之藥劑，且為特異性地抑制特定的蛋白質之藥劑。此外，在本說明書中，化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物不被包含在分子標靶劑中。作為分子標靶劑，可列舉MAPK/ERK路徑抑制劑等，並能被使用作為癌症的治療或預防用醫藥。在本說明書中，所謂「MAPK/ERK路徑抑制劑」，係指參與MAPK/ERK訊號之目標的抑制劑，並包含增殖因子及其受體的抑制劑以及激酶抑制劑。例如，作為MAPK/ERK路徑抑制劑，可列舉EGFR抑制劑、VEGF抑制劑、SHP2抑制劑、KRAS抑制劑、NRAS抑制劑、HRAS抑制劑、KRAS-GTP抑制劑、NRAS-GTP抑制劑、HRAS-GTP抑制劑、KRAS-G12C抑制劑、ERK抑制劑、AKT抑制劑、MEK抑制劑。分子標靶劑可為選自由EGFR抑制劑、VEGF抑制劑、SHP2抑制劑、KRAS-G12C抑制劑及MEK抑制劑所組成之群組的至少一種，亦可為EGFR抑制劑、VEGF抑制劑、SHP2抑制劑、KRAS-G12C抑制劑或MEK抑制劑。較佳為，

分子標靶劑為EGFR抑制劑。EGFR抑制劑可為選自由吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼、奧希替尼、拉帕替尼或其等的鹽或者其等的溶劑合物及抗EGFR抗體所組成之群組的至少一種，亦可為抗EGFR抗體。較佳為，EGFR抑制劑為抗EGFR抗體。抗EGFR抗體可具有包含序列識別號1的胺基酸序列之重鏈可變區以及包含序列識別號2的胺基酸序列之輕鏈可變區，亦可為西妥昔單抗。更佳為，EGFR抑制劑為西妥昔單抗。VEGF抑制劑可為選自由索拉非尼、帕唑帕尼、舒尼替尼、阿西替尼、瑞戈非尼或其等的鹽或者其等的溶劑合物及抗VEGF抗體所組成之群組的至少一種，亦可為抗VEGF抗體，亦可具有包含序列識別號3的胺基酸序列之重鏈可變區以及包含序列識別號4的胺基酸序列之輕鏈可變區，可為貝伐單抗、雷莫蘆單抗或阿柏西普。作為VEGF抑制劑，較佳為抗VEGF抗體，更佳為貝伐單抗。SHP2抑制劑可為選自由RMC4550、TNO155、RLY1971、SHP099、NSC-87877及其等的鹽以及其等的溶劑合物所組成之群組的至少一種，亦可為RMC4550、TNO155及其等的鹽以及其等的溶劑合物。較佳為，作為SHP2抑制劑，可列舉選自由RMC4550、TNO155、RLY1971及其等的鹽以及其等的溶劑合物所組成之群組的一種。更佳為，作為SHP2抑制劑，可列舉RMC4550、TNO155或其等的鹽或者其等的溶劑合物。KRAS-G12C抑制劑可為選自由索托拉西布、MRTX849及其等的鹽以及其等的溶劑合物所組成之群組的至少一種，較佳為，可為索托拉西布或其鹽或者其等的溶劑合物，或者，MRTX849或其鹽或者其等的溶劑合物。MEK抑制劑可為選自由下述式(2)所表示之化合物、曲美替尼、司美替尼、CH4987655及其等的鹽以及其等的溶劑合物所組成之群組的至少一種，較佳為，可為下述式(2)所表示之化合物、曲美替尼或其等的鹽或者其等的溶劑合物。更佳為，作為MEK抑制劑，可列舉下述式(2)所表示之化合物或其鹽或者其等的溶劑合物。

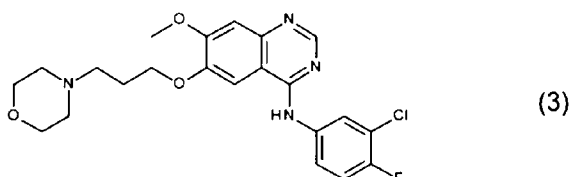
[化5]



【0040】 分子標靶劑亦可從商業的供給業者取得，亦可依循習知的方法而製造。

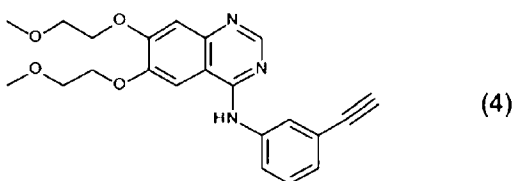
【0041】 吉非替尼（CAS編號：184475-35-2，N-（3-氯-4-氟-苯基）-7-甲氧基-6-（3-[喹啉-4-基丙氧基]喹啉-4-胺）為下述式（3）所表示之化合物。吉非替尼能作為艾瑞莎（IRESSA）而使用。

[化6]



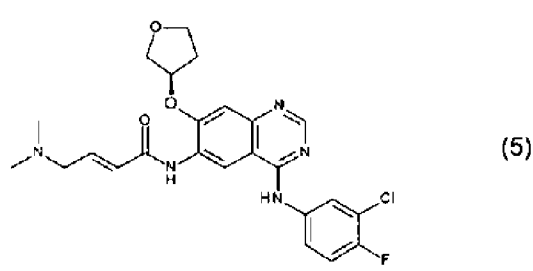
【0042】 厄洛替尼（CAS編號：183321-74-6，N-（3-乙炔基苯基）-6,7-雙（2-甲氧基乙氧基）喹啉-4-胺）為下述式（4）所表示之化合物。厄洛替尼能作為厄洛替尼鹽酸鹽或得舒緩（Tarceva）而使用。

[化7]



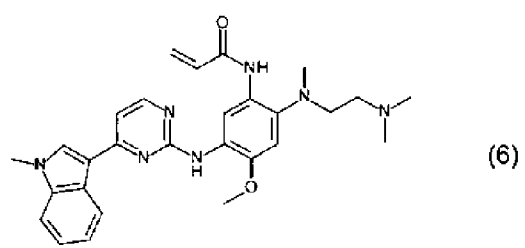
【0043】 阿法替尼（CAS編號：439081-18-2，N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-[[（3S）-四氫-3-呋喃基]氧基]-6-喹啉基]-4（二甲基胺基）-2-丁烯醯胺為下述式（5）所表示之化合物。阿法替尼能作為阿法替尼順丁烯二酸鹽或妥復克（GIOTRIF）而使用。

[化8]



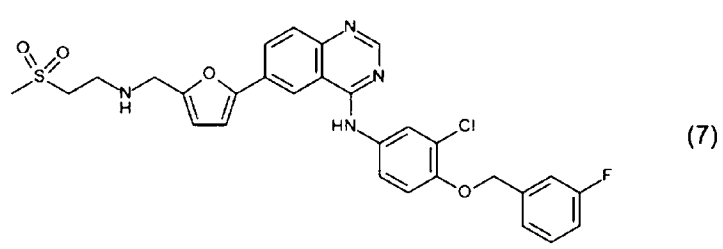
【0044】 奧希替尼（CAS編號：1421373-65-0，N-（2- {2-二甲基胺基乙基-甲基胺基} -4-甲氧基-5- { [4-（1-甲基吡啶-3-基）嘧啶-2-基]胺基} 苯基）丙烷-2-烯醯胺為下述式（6）所表示之化合物。奧希替尼能作為奧希替尼甲磺酸鹽或泰格莎（Tagrisso）而使用。

[化9]



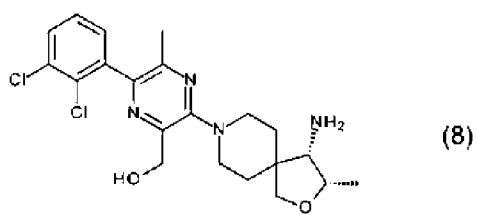
【0045】 拉帕替尼（CAS編號：231277-92-2，N-[3-氯-4- [（3-氟苯基）甲氧基]苯基]-6-[5- [（2-甲基磺醯基乙基胺基）甲基]-2-呋喃基]喹唑啉-4-胺為下述式（7）所表示之化合物。拉帕替尼能作為拉帕替尼甲磺酸鹽水合物或泰嘉錠（Tykerb）而使用。

[化10]



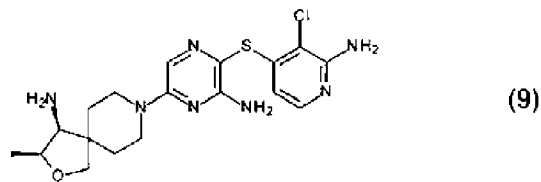
【0046】 RMC-4550（CAS編號：2172651-73-7，3- [（3S,4S）-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]十一-8-基]-6-（2,3-二氯苯基）-5-甲基-2-吡嗪甲醇）為下述式（8）所表示之化合物。

[化11]



【0047】 TNO155 (CAS編號：1801765-04-7，(3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡嗪-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺) 為下述式 (9) 所表示之化合物。

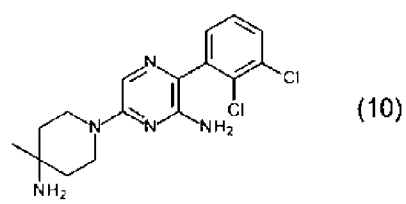
[化12]



【0048】 RLY1971為CAS編號：2668298-71-1所表示之化合物。

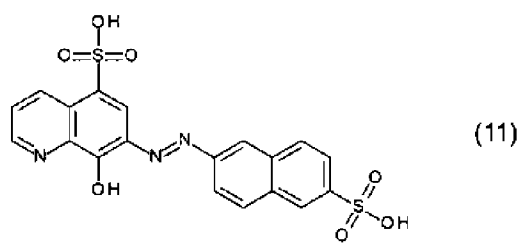
【0049】 SHP099 (CAS編號：1801747-42-1，6-(4-胺基-4-甲基-1-哌啶基 (piperidinyl)) -3-(2,3-二氯苯基)-2-吡嗪胺) 為下述式 (10) 所表示之化合物。

[化13]



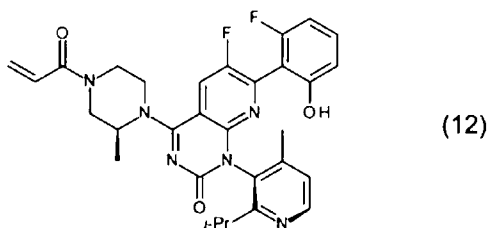
【0050】 NSC-87877 (CAS編號：56990-57-9，8-羥基-7-[2-(6-磺酸-2-萘基)二氮烯基]-5-喹啉磺酸) 為下述式 (11) 所表示之化合物。

[化14]



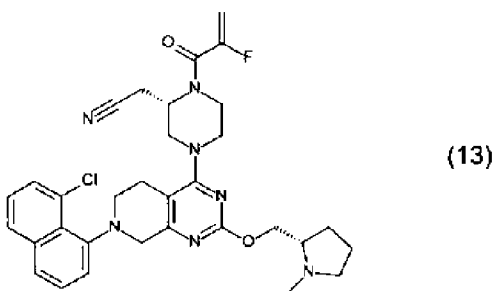
【0051】 索托拉西布（CAS編號：2296729-00-3，4-（（S）-4-丙烯醯基-2-甲基哌啶-1-基）-6-氟-7-（2-氟-6-羥基苯基）-1-（2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基）吡啶并[2,3-d]嘧啶-2（1H）-酮為下述式（12）所表示之化合物。索托拉西布能作為AMG510或Lumakras而使用。

[化15]



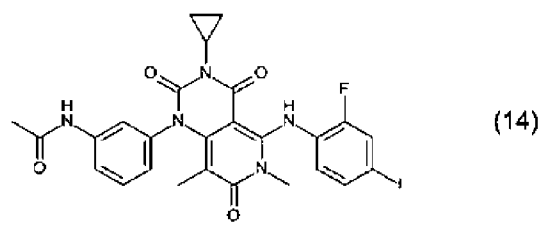
【0052】 MRTX849（CAS編號：2326521-71-3，2-（（S）-4-（7-（8-氯萘-1-基）-2-（（（S）-1-甲基吡咯烷-2-基）甲氧基）-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基）-1-（2-氟丙烯醯基）哌嗪-2-基）乙腈為下述式（13）所表示之化合物。MRTX849能作為Adagrasib而使用。

[化16]



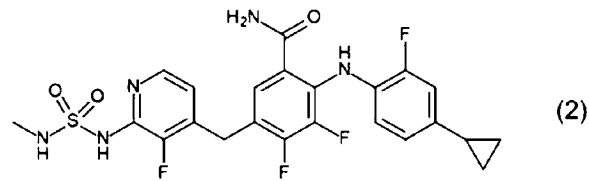
【0053】 曲美替尼（CAS編號：871700-17-3，N-[3-[3-環丙基-5-（2-氟-4-碘-苯基胺基）-6,8-二甲基-2,4,7-三氧基-3,4,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-1-基]苯基]乙醯胺為下述式（14）所表示之化合物。曲美替尼能作為曲美替尼二甲亞砷加成物或麥欣覓（Mekinist）而使用。

[化17]



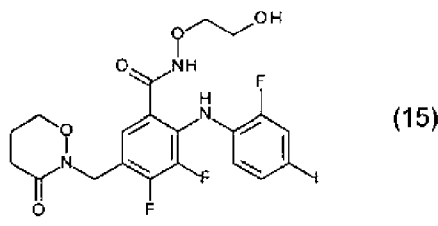
【0054】 化合物2（CAS編號：2677856-11-8，2-（4-環丙基-2-氟-1-苯胺）-3,4-二氟-5-[[3-氟-2-（甲基胺磺醯基胺基）-4-吡啶基]甲基]苯甲醯胺、2-（4-環丙基-2-氟-1-苯胺）-3,4-二氟-5-[[3-氟-2-（甲基胺磺醯基胺基）-4-吡啶基]甲基]苯甲醯胺）為下述式（2）所表示之化合物。化合物2例如能作為鈉鹽而使用。

[化18]



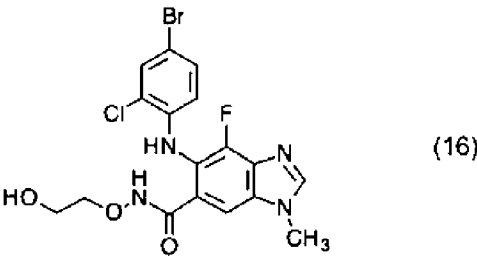
【0055】 CH4987655（CAS編號：874101-00-5，3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)胺基]-N-(2-羥基乙氧基)-5-[(四氫-3-氧基-2H-1,2-噁嗪-2-基)甲基]苯甲醯胺，RO4987655）為下述式（15）所表示之化合物。

[化19]

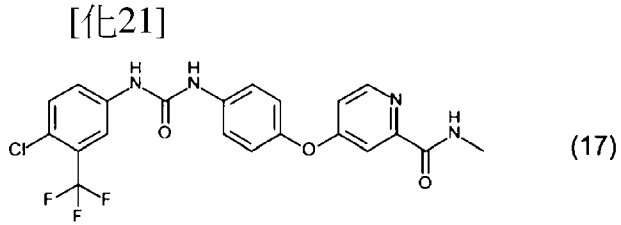


【0056】 司美替尼（CAS編號：606143-52-6，6-（4-溴-2-氯苯胺）-7-氟-N-(2-羥基乙氧基)-3-甲基苯并咪唑-5-醯胺）為下述式（16）所表示之化合物。司美替尼能作為司美替尼硫酸鹽或KOSELUGO而使用。

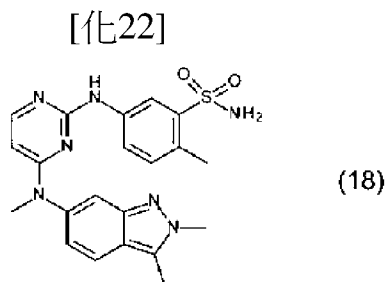
[化20]



【0057】 索拉非尼 (CAS編號：284461-73-0，4-[4-[[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基胺基]苯氧基]-N-甲基-吡啶-2-醯胺)為下述式(17)所表示之化合物。索拉非尼能作為索拉非尼甲苯磺酸鹽或蕾莎瓦 (Nexavar) 而使用。

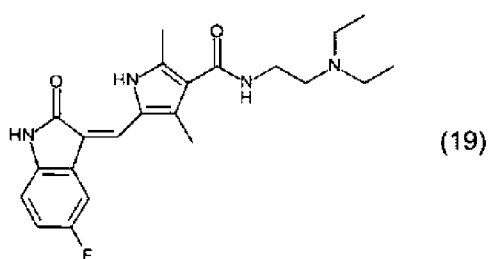


【0058】 帕唑帕尼 (CAS編號：444731-52-6，5-[[4-[(2,3-二甲基吡啶-6-基)-甲基-胺基]嘧啶-2-基]胺基]-2-甲基-苯磺醯胺)為下述式(18)所表示之化合物。帕唑帕尼能作為帕唑帕尼鹽酸鹽或福退癌 (Votrient) 而使用。



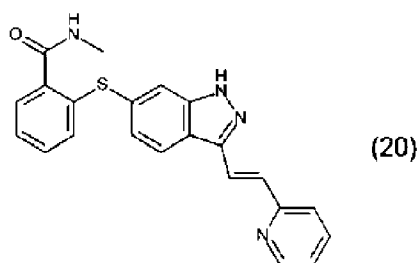
【0059】 舒尼替尼 (CAS編號：557795-19-4，N-[2-(二乙基胺基)乙基]-5-[(Z)-(5-氟-2-氧基-吡啶-3-亞基)甲基]-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-醯胺)為下述式(19)所表示之化合物。舒尼替尼能作為舒尼替尼蘋果酸鹽或舒癌特 (Sutent) 而使用。

[化23]



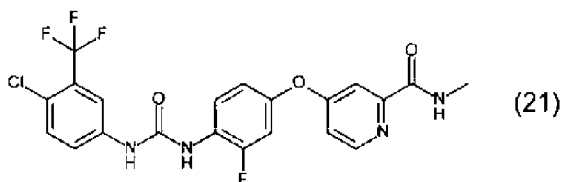
【0060】 阿西替尼 (CAS編號：319460-85-0, N-甲基-2-[[3-[(E)-2-(2-吡啶基)乙烯基]-1H-吡唑-6-基]氫硫基]苯甲醯胺) 為下述式(20)所表示之化合物。阿西替尼能作為抑癌特 (Inlyta) 而使用。

[化24]



【0061】 瑞戈非尼 (CAS編號：755037-03-7, 4-[4-[[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基胺基]-3-氟-苯氧基]-N-甲基-吡啶-2-醯胺) 為下述式(21)所表示之化合物。瑞戈非尼能作為瑞戈非尼水合物或癌瑞格 (Stivarga) 而使用。

[化25]



【0062】 分子標靶劑的投予量係被投予之對象的體重每1kg較佳為1天0.005~100mg (0.005~100mg/kg/day)，更佳為0.01~75mg/kg/day，再佳為0.02~50mg/kg/day，最佳為5~40mg/kg/day。若分子標靶劑的投予量在此等範圍，則癌症的治療或預防效果更提高。分子標靶劑的投予次數例如可

設為1週1次以上，可設為1週2次。化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物亦可適用相同的用量及／或用法。

【0063】 化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物及分子標靶劑的投予量係被投予之對象的體重每1kg較佳為化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物為0.001～100mg/kg/day及分子標靶劑為0.005～100mg/kg/day，更佳為化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物為0.003～20mg/kg/day及分子標靶劑為0.01～75mg/kg/day，再佳為化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物為0.003～10mg/kg/day及分子標靶劑為0.02～30mg/kg/day。若化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物及分子標靶劑的投予量在此等範圍，則癌症的治療或預防效果更提高。可一邊觀察AUC、Cmax等的血中藥物濃度及患者的狀態，一邊調節適當用量及用法。適當的投予量及投予次數（投予頻率）例如亦可參照分子標靶藥物的附加文件。化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物的用法例如可為1天1次以上，亦可為1天2次。化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物的用法較佳為1天1次。

【0064】 在本發明中，作為投予方法，可列舉經口的、直腸的、非經口的（靜脈內的、肌肉內的、皮下的、經皮吸收的）、腦池內（intracisternal）的、陰道內的、腹腔內的、膀胱內的或局部的（注射、點滴、散劑、軟膏、凝膠或霜）投予及吸入（口腔內或鼻噴霧）等。作為其投予形態，可列舉例如錠劑、膠囊劑、顆粒劑、散劑、丸劑、水性及非水性的經口用溶液及懸浮液以及填充至適於細分成個別投予量之容器而成之非經口用溶液。又，投予形態亦可適於各種投予方法，所述各種投予方法包含如皮下移植般的經調節之釋放處方。投予方法同樣地適用於第一有效成分與第二有效成分。第一有效成分及第二有效成分可作為藥劑而使用，並可作為製劑或複合劑而投予。

【0065】 可將第一有效成分例如設為上述的投予方法中的任一種，可將第二有效成分例如設為與第一有效成分的投予方法相同或不同的投予方法。第一

有效成分與第二有效成分的投予間隔可設為例如0天～14天的間隔、0天～10天的間隔或0天～7天的間隔。投予的間隔例如可將AUC、Cmax、Tmax、消失半衰期（elimination half-life）、對象的健康狀態作為指標而決定。例如，化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物可利用經口（錠劑、膠囊劑等）而被投予，以及分子標靶劑可利用點滴而被投予。例如，化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物及分子標靶劑皆可利用經口（錠劑、膠囊劑等）而被投予。例如，化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物亦可利用點滴而被投予，以及分子標靶劑亦可利用經口（錠劑、膠囊劑等）而被投予。例如，化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物及分子標靶劑亦皆可利用點滴而被投予。此種情形，化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物及分子標靶劑可利用1天2次、1天1次、1週1次、2週1次等任意間隔而被投予。更具體而言，化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物與分子標靶劑皆可被1天1次投予，此情形，可在餐前、餐間或餐後而被投予。所謂餐前、餐間或餐後，可為早餐、中餐、晚餐、宵夜或吃點心中的任一餐前、餐間或餐後。只要化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物與分子標靶劑的投予間隔為24小時以內，則變得能將兩者1天1次進行投予。因應需要，化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物及分子標靶劑亦有時分別會1天2次及1天1次投予、1天1次及1天1次投予、1天1次及1天2次投予、1天1次及2天1次投予、1天1次及3天1次投予、1天1次及7天1次投予、以及1天2次及7天1次投予。因應需要，亦可基於化合物1及／或分子標靶劑的AUC、Cmax、Tmax或排除半衰期或者患者的健康狀態而僅增減分子標靶劑的投予間隔，亦可僅增減化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物的投予間隔。可在化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物的投予開始日開始投予分子標靶劑，化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物的投予開始日與分子標靶劑的投予開始日亦可分開。投予期間係將7天設為1療程，總療程數可設為1療程以上，亦可設為2療程以上。又，各療程可連續進行，亦可設定停藥期間。亦可在療程的中途設定停藥期間。因

應需要，在療程中，亦可僅將化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物持續投予而將分子標靶劑停藥，亦可僅將化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物停藥而持續投予分子標靶劑。亦可將化合物1或其鹽或者其等的溶劑合物及分子標靶劑包含在相同錠劑、膠囊劑等中。

【0066】 本發明之醫藥製劑除了化合物1或者其鹽、或其等的溶劑合物、分子標靶劑等有效成分以外，還可導入醫藥上可容許之載體，並利用習知的方法進行製劑化。製劑化可使用通常能使用之賦形劑、結合劑、潤滑劑、著色劑、調味料以及因應需要使用穩定劑、乳化劑、吸收促進劑、界面活性劑、pH調製劑、保存劑、抗氧化劑等，可摻合一般能被使用作為醫藥製劑的原料之成分並藉由通常方法而進行製劑化。在製劑中，可將醫藥品所使用之有效成分藉由習知的方法並因應其使用方法或使用目的而加工成最佳的形狀或特性亦即劑形。在一般所使用之劑形中，包含注射劑、懸浮液、乳劑、點眼劑等液狀的醫藥品製劑（液劑）及錠劑、散劑、細粒、顆粒、膜衣錠、膠囊劑、乾糖漿、錠劑、栓劑等固形的醫藥品製劑（固形製劑），但不受限於此等。例如，可將包含化合物1或者其鹽、或其等的溶劑合物或分子標靶劑所例示之有效成分之製劑使用作為本發明的醫藥。

【0067】 本發明的治療或預防用醫藥可將第一有效成分及第二有效成分中的任一者或兩者與醫藥上可容許之添加劑進行混合而使用。醫藥上可容許之添加劑，可適當選擇本發明所屬技術領域中具有通常知識者所周知的添加劑，並可因應需要而適當使用多種添加劑。添加劑係依據經口劑或注射劑而適當選擇，例如可為與水、乙醇、生理食鹽水、液態石蠟、界面活性劑、蔗糖等混合而成者，可為將所得之混合物封入膠囊而成者。

【0068】 作為癌症，可列舉固形癌或血液癌，任一類型皆係由無法控制地增殖之異常細胞所構成。固形癌形成1個或多個腫瘤，但血液癌會透過血流而在

全身循環。癌症例如可為選自由肺癌、食道癌、胃癌、大腸癌、子宮癌、卵巢癌、胰臟癌、膀胱癌、甲狀腺癌、皮膚癌、白血病、惡性淋巴瘤及多發性骨髓瘤所組成之群組的至少一種。癌症亦可為與RAS基因的異常相關之癌症。較佳為，癌症為肺癌、胰臟癌或大腸癌。

【0069】 在本說明書中，所謂「異常」，係指細胞內的各式各樣的染色體、基因、蛋白質、訊號傳遞級聯偏離正常運作或控制之狀態，通常，此等恆定性活化係因觸發而引起。

【0070】 在本說明書中，所謂「異常活化」，係指細胞內的各式各樣的染色體、基因、蛋白質及訊號級聯較正常細胞更活化之狀態，例如有基因的變異為原因之一的情形（Cancer Metastasis Rev, 2013, 32, 147-162），為了直接定量地測量在細胞中之變異體的參與，例如可藉由基於LC/MS-MS的分析而測量細胞活化（Cancer Discov., 2016, 6, 316-329）。

【0071】 所謂「蛋白質的增幅」，係指參與MAPK/ERK路徑之蛋白質（例：KRAS、NRAS、HRAS、KRAS-GTP、NRAS-GTP、HRAS-GTP、ERK、AKT、MEK、pERK、pAKT、pMEK）的增幅等在活細胞中之蛋白質的合成及增幅。蛋白質增幅可藉由西方墨點法、比較基因組雜交（comparative genomic hybridization, CGH）等而測量，並藉由與正常細胞的蛋白質進行比較而確認（Nat.Rev.Drug Discov., 2020, 19,533-552, Molecular Cytogenetics, 2015, 8:103）。

【0072】 在一態樣中，癌症包含與RAS基因的異常相關之癌症。所謂與RAS基因的異常相關之癌症，例如係指癌細胞具有在RAS基因的編碼區中之變異及/或RAS基因的拷貝數的增幅，並可見RAS活性的增加（包含RAS蛋白質的生成的增加）之癌症。所謂在RAS基因的編碼區中之變異，例如係指在RAS基因編碼區中之1或多個鹼基缺失、加成或取代。所謂RAS基因的拷貝數的增幅，係指存在比通常存在於染色體上之RAS基因的拷貝數更多的拷貝數的RAS基因。所謂

多的拷貝數，意指比正常細胞更多，只要為4以上的拷貝數則可稱拷貝數增幅。

【0073】 癌症是否為與RAS基因的異常相關之癌症，可藉由確認罹患癌症之對象是否具有RAS基因的異常而判斷。例如，可藉由在從罹患癌症之對象所得之生物樣本中辨識到在RAS基因的編碼區的鹼基序列具有變異，且進一步確認到正在表現已變異之RAS蛋白質，而判斷癌症為與RAS基因的異常相關之癌症。

【0074】 癌症是否為與RAS基因的異常相關之癌症，可藉由判斷罹患癌症之對象是否具有RAS基因的拷貝數的增幅而判斷。例如，可藉由在從罹患癌症之對象所得之生物樣本中確認RAS基因的拷貝數增幅及／或RAS蛋白質的生成增加，而判斷癌症為與RAS基因的異常相關之癌症。RAS蛋白質的生成的增加亦可為RAS蛋白質的過度表現。RAS蛋白質的生成是否增加，例如可藉由與一般的RAS蛋白質的表現量、在未罹患該癌症之對象中之RAS蛋白質的表現量或在罹患癌症之前的對象中之RAS蛋白質的表現量進行比較而確認。

【0075】 在罹患癌症之對象的RAS基因的編碼區的鹼基序列具有變異並且RAS基因的拷貝數增幅之情形，亦可稱為與RAS基因的異常相關之癌症。

【0076】 只要為可檢測罹患癌症之對象的生物樣本中的RAS基因的編碼區中之變異或RAS基因的拷貝數的增幅之方法，則亦可使用任一方法，並可藉由本發明所屬技術領域中具有通常知識者利用慣用方法而進行。例如，亦可由從罹患癌症之對象所得之生物樣本分離RAS基因，藉由PCR等而進行增幅，藉由序列分析儀（sequencer）等而直接決定其鹼基序列。另外，例如亦可使用可檢測RAS基因的變異之市售的活體外診斷藥。

【0077】 作為RAS蛋白質的異構體（isoform），已知有KRAS蛋白質、NRAS蛋白質、HRAS蛋白質這3種類。在一態樣中，RAS基因為選自由KRAS基因、NRAS基因及HRAS基因所組成之群組的1個以上的RAS基因。較佳為，RAS基因

為KRAS基因。

【0078】 在一態樣中，癌症包含與變異RAS蛋白質的生成及／或RAS蛋白質的生成的增加相關之癌症。變異RAS蛋白質的生成及／或RAS蛋白質的生成的增加通常起因於上述之RAS基因的異常。

【0079】 在一態樣中，變異RAS蛋白質為選自由變異KRAS蛋白質、變異NRAS蛋白質及變異HRAS蛋白質所組成之群組的至少1個變異RAS蛋白質。較佳為，變異RAS蛋白質為變異KRAS蛋白質。

【0080】 在一態樣中，變異RAS蛋白質係在人類的野生型的KRAS蛋白質的胺基酸序列、人類的野生型的NRAS蛋白質的胺基酸序列或人類的野生型的HRAS蛋白質的胺基酸序列中之選自由G12、G13及Q61所組成之群組的至少一個胺基酸位置具有變異。在人類的野生型的KRAS蛋白質、NRAS蛋白質及HRAS蛋白質中的任一胺基酸序列中，第12個及第13個胺基酸亦為甘胺酸，第61個胺基酸亦為麩醯胺酸。

【0081】 在一態樣中，變異RAS蛋白質為變異KRAS蛋白質，且相較於野生型的KRAS的胺基酸序列，具有選自由G12A、G12C、G12D、G12S、G12V、G13D、Q61H及Q61K所組成之群組的至少一個胺基酸變異。

【0082】 在一態樣中，變異RAS蛋白質為變異NRAS蛋白質，且相較於野生型的NRAS的胺基酸序列，具有選自G12C、G12D、G13D、G13V、Q61K及Q61L所組成之群組的至少一個胺基酸變異。

【0083】 在一態樣中，變異RAS蛋白質為變異HRAS蛋白質，且相較於野生型的HRAS的胺基酸序列，具有G13R的胺基酸變異。

[實施例]

【0084】 利用以下的實施例進一步說明本發明的內容，但本發明並不限於其內容。全部的化合物及試劑係取得自商業的供給業者，或使用習知的方法

面合成。在本實施例中，有時將分子標記劑稱為併用化合物。

亦即，利用以下4步驟而製造：

2.) 從2-羧-3-硝基-5-吡啶基糖苷的肽的切出反應

4) 由製備級ICOPLC所進行之生物降解實驗。

亦即，

3) 將由上述反應所得之化合物與2-氟-4-碘-苯胺進行偶合反應，藉此獲得3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺)-5-乙基-苯甲酸。

4) 將由上述反應所得之化合物與過碘酸鈉以四氧化鐵進行處理，藉此獲得3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺)-5-甲醯基-苯甲酸。

5) 使由上述反應所得之化合物與二偶氮甲基三甲基矽烷己烷溶液在甲醇中進行作用，藉此獲得3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺)-5-甲醯基-苯甲酸甲酯。

6) 使由上述反應所得之化合物與4-甲基苯磺醯基肼進行作用，藉此獲得3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺)-5-[(E)-[(4-甲基苯基)磺醯基亞肼基]甲基]苯甲酸甲酯。

7) 使由上述反應所得之化合物與[2-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基胺基]-3-氟吡啶-4-基]硼酸進行作用，藉此獲得5-[[2-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基胺基]-3-氟吡啶-4-基]甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺)苯甲酸甲酯。

8) 使由上述反應所得之化合物與三氟乙酸進行作用，藉此獲得5-[(2-胺基-3-氟吡啶-4-基)甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺)苯甲酸甲酯。

9) 將由上述反應所得之化合物以氫氧化鋰將酯基進行水解後，以鹽酸進行處理，藉此獲得5-((2-胺基-3-氟吡啶-4-基)甲基)-3,4-二氟-2-((2-氟-4-碘-苯基)胺基)苯甲酸鹽酸鹽。

10) 使由上述反應所得之化合物與EDC·HCl、HOObt及氮甲醇溶液進行作用，藉此獲得5-((2-胺基-3-氟吡啶-4-基)甲基)-3,4-二氟-2-((2-氟-4-碘-苯基)胺基)苯甲醯胺。接著，使環丙基溴化鋅進行作用，藉此獲得5-((2-胺基-3-氟吡啶-4-基)甲基)-2-((4-環丙基-2-氟-苯

基)胺基)-3,4-二氟苯甲醯胺。

11) 使由上述反應所得之化合物(2.47g, 5.74mmol)溶解於無水DMF(28.7mL), 添加吡啶(2.78mL, 34.4mmol)及甲基胺基磺酸4-硝基苯酯(4.00g, 17.2mmol), 在40°C攪拌2.5小時。將反應混合物冷卻至室溫為止, 並添加水(24.7mL)。添加乙腈(3mL)及水(19.8mL), 攪拌10分鐘後, 濾取固體。將所得之固體以水/乙腈(1/1, 49.4mL)進行清洗, 獲得為無色固體的化合物2(2.56g, 85%)。化合物2以外的分子標靶劑(索托拉西布, RMC-4550, 曲美替尼及西妥昔單抗)係由商業的供給業者或製造商所提供。

【0087】 <藥理學的試驗例>

(實施例1 活體外RAS訊號抑制活性評價)

藉由如以下般的西方墨點法, 調查化合物1、化合物2、RMC-4550、曲美替尼及索托拉西布、以及此等化合物的併用在人類癌細胞內對ERK、AKT及MEK的磷酸化造成之影響以及對KRAS、NRAS及HRAS與GTP的結合所造成之影響。將人類癌細胞株接種至三維培養盤PrimeSurface (Sumitomo Bakelite), 在37°C培養24小時。之後, 對細胞添加化合物1及併用化合物(分子標靶劑)。在37°C、5%碳酸氣體培養箱(incubator)進行培養, 在經過表1所示之處理時間的時間點回收細胞。將人類癌細胞株名、培養基、細胞接種數、化合物1濃度、併用化合物、併用化合物濃度及處理時間揭示於表1。已回收之細胞係利用包含蛋白酶抑制劑(Sigma-Aldrich)與磷酸酶抑制劑(Sigma-Aldrich)之裂解緩衝液(lysis buffer)(Cell Signaling Technology)進行溶解。使用BCA蛋白質分析套組(ThermoFisher Scientific)而測量蛋白質濃度, 以每1樣品成為10~20μg之方式調整蛋白質溶液1。

【0088】 藉由 Active Ras Pull-Down and Detection Kit (ThermoFisher Scientific) 而從所得之蛋白質溶液1之中的300~1000μg回收為活化泡沫之RAS

—GTP，調整蛋白質溶液2。使用上述蛋白質溶液1、2與丙烯醯胺濃度為5~20%的梯度凝膠而實施SDS—PAGE，並藉由Trans—Blot Turbo Transfer System（Bio—Rad Laboratories）而將經泳動之蛋白質轉印至PVDF膜。阻斷後，使PVDF膜依序與一級抗體及二級抗體進行反應。藉由Chemi—lumi One Super（nacalaitesque）而使其化學發光，並藉由ChemiDoc Touch Imaging System（Bio—Rad Laboratories）而檢測帶（band）。將所使用之一級抗體、二級抗體、各抗體的稀釋濃度、反應溫度及反應時間揭示於表2、3。將表示進行RAS訊號抑制活性評價之西方墨點法的結果之電泳圖的結果揭示於圖1～圖6。「pERK」、「pAKT」及「pMEK」分別表示經磷酸化之ERK、AKT及MEK。「KRAS—GTP」、「NRAS—GTP」及「HRAS—GTP」分別表示已與GTP結合之KRAS、NRAS及HRAS。在圖1～圖6中，相較於將化合物1或併用化合物（分子標靶劑）以單劑使用之情形，將化合物1及併用化合物（分子標靶劑）併用之情形係顯示RAS訊號的抑制效果被增強。

【0089】 [表1]

細胞名稱	培養基	細胞 接種數	化合物1 濃度 (nM)	併用化合物	併用化合物濃度 (nM)	處理時間 (小時)
NCI-H358	RPMI-1640 +10%血清	4X10 ⁶ /盤	20	索托拉西布	30	4、24或72
NCI-H1373	RPMI-1640 +10%血清 +1mM 丙酮酸鈉 +10mM HEPES +25mM D-葡萄糖	4X10 ⁶ /盤	20	索托拉西布	30	4、24或72
NCI-H441	RPMI-1640 +10%血清 +1mM 丙酮酸鈉 +10mM HEPES +25mM D-葡萄糖	3.5X10 ⁶ /盤	20	RMC-4550	3000	4、24或72
NCI-H441	RPMI-1640 +10%血清 +1mM 丙酮酸鈉 +10mM HEPES +25mM D-葡萄糖	4X10 ⁶ /盤	20	曲美替尼	4	4、24或72
NCI-H358	RPMI-1640 +10%血清	4X10 ⁶ /盤	20	化合物2	10	4、24或72
NCI-H441	RPMI-1640 +10%血清	4X10 ⁶ /盤	20	化合物2	10	4、24或72

	+1mM 丙酮酸鈉 +10mM HEPES +25mM D-葡萄糖					
--	---	--	--	--	--	--

【0090】 [表2]

一級抗體	目錄編號	稀釋濃度	反應溫度	反應時間
抗KRAS抗體	Sigma, WH0003845M1	1/1000	4℃	隔夜
抗NRAS抗體	Abcam, ab77392	1/1000	4℃	隔夜
抗HRAS抗體	Proteintech, 18295-1-AP	1/1000	4℃	隔夜
抗磷酸化p44/42 MAPK (Erk1/2) (Thr202/Tyr204) 抗體	Cell Signaling Technology, #9101	1/1000	4℃	隔夜
抗p44/42 MAPK (Erk1/2) 抗體	Cell Signaling Technology, #9102	1/2000	室溫	1小時
抗磷酸化Akt (Ser473) 抗體	Cell Signaling Technology, #4060	1/1000	4℃	隔夜
抗Akt抗體	Cell Signaling Technology, #9272	1/2000	室溫	1小時
抗磷酸化MEK1/2 (Ser217/221) 抗體	Cell Signaling Technology, #9121	1/1000	4℃	隔夜
抗MEK1/2抗體	Cell Signaling Technology, #9122	1/2000	室溫	1小時

【0091】 [表3]

二級抗體	目錄編號	稀釋濃度	反應溫度	反應時間
抗兔IgG, HRP-linked抗體	Cell Signaling Technology, #7074	1/10000	室溫	1小時
抗小鼠IgG, HRP-linked抗體	Cell Signaling Technology, #7076	1/10000	室溫	1小時
山羊TrueBlot 抗山羊IgG HRP	Rockland, #18-8814-33	1/10000	室溫	1小時

【0092】 (實施例2 由化合物1及併用化合物(分子標靶劑)所導致之細胞增殖抑制活性評價)

在超低接著表面U底部384盤中，以每1孔750細胞的濃度接種人類癌細胞株，在37℃、5%碳酸氣體培養箱進行培養。24小時後，在一部分的孔(3孔)中添加CellTitorGlo2.0 (Promega)，並使用Envision plate readers (Perkin Elmer)而測量ATP量(V₀)。將V₀設為0小時時間點的ATP量。對另外3孔逐一僅添加DMSO，或者逐一分別添加化合物1及／或併用化合物。化合物1係使用將300nM設為最高濃度，併用化合物係使用將10或3000nM設為最高濃度，並以公比3分成8階段進行連續稀釋者。在表4中，例如「0.14~300」意指最高濃度為「300」nM之情形，表示使用「300、約100、約33、約11、約3.7、約1.2、約0.41或約0.14nM」

的稀釋液。僅DMSO或添加化合物1及／或併用化合物後培養144小時後，分別測量已僅添加DMSO之細胞（DMSO處理組）或已添加化合物1及／或併用化合物之細胞（化合物1及／或併用化合物處理組）的ATP量（T及V）。將癌細胞株名、培養基、化合物1濃度、併用化合物及併用化合物濃度揭示於表4。使用以下的公式，計算增殖抑制率（GI%，Growth Inhibition%）。如圖7a、圖8a及圖9a所示，顯示化合物1及併用化合物的濃度依賴性增殖抑制效果。

$$(1 - (T - V_0) / V_0) \times 100 \text{ (} T < V_0 \text{ 之情形)}$$

$$(1 - (T - V_0) / (V - V_0)) \times 100 \text{ (} T \geq V_0 \text{ 之情形)}$$

T：化合物1及／或併用化合物處理組在144小時時間點之ATP訊號值

V：DMSO處理組在144小時時間點之ATP訊號值

V₀：未處理組的ATP訊號值

【0093】 使用所得之GI值，遵循以下的流程而實施基於等效圖（isobologram）法之分析。評價併用效果時所使用之GI值係使用以下的值。

（1）用於評價化合物1及併用化合物的併用效果之GI%（設定GI%）以及給予設定GI%之化合物濃度（設定GI濃度）的計算

- 化合物1與RMC－4550的併用試驗（NCI－H358）：作為設定GI%，使用155%（亦有時標記為「GI155%」或「GI155」）（化合物1的設定GI濃度為0.033μM，RMC－4550的設定GI濃度為0.55μM）。
- 化合物1與RMC－4550的併用試驗（NCI－H441）：作為設定GI%，使用100%（亦有時標記為「GI100%」或「GI100」）（化合物1的設定GI濃度為0.0055μM，RMC－4550的設定GI濃度為0.35μM）。
- 化合物1與曲美替尼的併用試驗（NCI－H358）：作為設定GI%，使用50%（亦有時標記為「GI50%」或「GI50」）（化合物1的設定GI濃度為0.0046μM，曲美替尼的設定GI濃度為0.00035μM）。

(2) 給予在(1)中的各設定GI%之化合物1及併用化合物的濃度的組合的探討與由併用效果的圖表所進行之可視化

- ・橫軸表示將併用化合物的濃度除以設定GI濃度所得之值，縱軸表示將化合物1的濃度除以設定GI濃度所得之值。
- ・測量在各種細胞株中之給予設定GI%之化合物1及併用化合物的組合的濃度，並因應橫軸及縱軸的值而繪製成圖表。

【0094】 將由化合物1及併用化合物所導致之細胞增殖抑制活性評價的結果揭示於圖7～圖9。圖7b、圖8b及圖9b的各圖為被稱為isobologram之圖表。Isobologram的連結縱軸的「1.0」與橫軸的「1.0」之虛線係表示以下情形：將化合物1與併用化合物併用之情形的增殖抑制效果係將各化合物單獨使用之情形的增殖抑制效果的單純相加之情形（效果為相加之情形）。低於該虛線之繪線意指將化合物1與併用化合物併用之情形係顯示協同的增殖抑制效果。繪線離虛線越遠，表示越強的協同效果。如圖7b、圖8b及圖9b所示，因在各圖中繪線遠離虛線，故可知化合物1與併用化合物的併用顯示協同的增殖抑制效果。

【0095】 [表4]

細胞名	培養基	化合物1濃度 (nM)	併用化合物	併用化合物濃度 (nM)
NCI-H358	RPML-1640+10%血清	0.14～300	RMC-4550	1.4～3000
NCI-H441	RPML-1640+10%血清	0.14～300	RMC-4550	1.4～3000
NCI-H358	RPML-1640+10%血清	0.14～300	曲美替尼	0.0046～10

【0096】 （實施例3 由化合物1及西妥昔單抗的併用所導致之活體內抗腫瘤活性評價）

使用已移植大腸癌細胞株LoVo（KRAS－G13D）之異種移植模式，評價由化合物1及西妥昔單抗的併用所導致之活體內抗腫瘤活性。在裸小鼠的皮下每1隻移植 5×10^6 細胞，在腫瘤體積達到 $200\sim300\text{mm}^3$ 之時間點，進行裸小鼠的隨機

化，分組成一組8隻共4組。對單劑投予組（1組8隻）分別投予化合物1或西妥昔單抗，對2劑投予組（1組8隻）投予化合物1及西妥昔單抗。投予期間設為10天，化合物1係以1天1次經口之方式，西妥昔單抗係以1週2次的步調之方式，利用靜脈注射進行投予。化合物1每1次被投予10mg/kg，西妥昔單抗每1次被投予40mg/kg。化合物1係溶解於10% DMSO/5% Cremphor EL/85%蒸餾水而投予。西妥昔單抗係以生理食鹽水進行稀釋而投予。使用以下的公式，計算腫瘤增殖抑制率（TGI%，Tumor Growth Inhibition%）。將活體內抗腫瘤活性評價的結果揭示於圖10。相較於溶劑對照組（Vehicle），藥劑投予組（化合物1單劑投予組、西妥昔單抗單劑投予組以及化合物1與西妥昔單抗的2劑投予組）的腫瘤體積的增加被抑制。再者，在單劑投予組與2劑投予組（併用組）的比較中，因在2劑投予組中腫瘤體積減少，故顯示由將化合物1與西妥昔單抗併用所導致之活體內抗腫瘤活性的增強效果。

腫瘤增殖抑制率（TGI%）=（1-TV/CV）×100

腫瘤體積（mm³）=1/2×長徑（mm）×短徑（mm）×短徑（mm）

腫瘤體積變化量（mm³）=Day32、36或39的腫瘤體積－Day29的腫瘤體積

TV：化合物1單劑投予組、西妥昔單抗單劑投予組或併用組的腫瘤體積變化量的各平均值

CV：溶劑對照組的腫瘤體積變化量的平均值

【0097】（實施例4 活體內RAS訊號抑制活性評價）

實施例3結束後，將化合物1（10mg/kg）與西妥昔單抗（40mg/kg）分別再投予至裸小鼠（n=3），在4小時後回收腫瘤，以液體氮冷凍後，在－80℃保管。之後，在液體氮的冷卻下，將所回收之腫瘤以Multi-Beads-Shocker（Yasui Kikai）進行破碎，基於與實施例1（活體外RAS訊號抑制活性評價）同樣的實驗流程（protocol），評價在異種移植模式中之由化合物1及西妥昔單抗所導致之

RAS訊號抑制活性。將所使用之一級抗體、二級抗體、各抗體的稀釋濃度、反應時間及反應溫度揭示於表5、6。將表示進行活體內RAS訊號抑制活性評價之西方墨點法的結果之電泳圖的結果揭示於圖11。「KRAS－GTP」表示已與GTP結合之「KRAS」，「pERK」、「pAKT」及「pEGFR」分別表示經磷酸化之「ERK」、「AKT」及「EGFR」。相較於單劑使用化合物1或西妥昔單抗之情形，將化合物1及西妥昔單抗併用之情形係顯示KRAS－GTP及pERK減少，RAS訊號的抑制被增強。

【0098】 [表5]

一級抗體	目錄編號	稀釋濃度	反應溫度	反應時間
抗KRAS抗體	Sigma, WH0003845M1	1/500	4℃	隔夜
抗磷酸化p44/42 MAPK (Erk1/2) (Thr202/Tyr204) 抗體	Cell Signaling Technology, #9101	1/500	4℃	隔夜
抗p44/42 MAPK (Erk1/2) 抗體	Cell Signaling Technology, #9102	1/2000	室溫	1小時
抗磷酸化Akt (Ser473) 抗體	Cell Signaling Technology, #4060	1/200	4℃	隔夜
抗Akt抗體	Cell Signaling Technology, #9272	1/2000	室溫	1小時
抗磷酸化EGF受體或 (Tyr1068) 抗體	Cell Signaling Technology, #3777	1/1000	4℃	隔夜
抗EGF受體抗體	Cell Signaling Technology, #4267	1/2000	室溫	1小時

【0099】 [表6]

二級抗體	目錄編號	稀釋濃度	反應溫度	反應時間
抗兔IgG, HRP-linked抗體	Cell Signaling Technology, #7074	1/10000	室溫	1小時
抗小鼠IgG, HRP-linked抗體	Cell Signaling Technology, #7076	1/10000	室溫	1小時

【0100】 (實施例5 由化合物1及貝伐單抗的併用所導致之活體內抗腫瘤活性評價)

使用已移植胰臟癌株AsPC－1 (KRAS－G12D) 之異種移植模式，評價由化合物1及貝伐單抗的併用所導致之活體內抗腫瘤活性。在裸小鼠的皮下每1隻移植 5×10^6 的細胞數，在腫瘤體積達到 $200 \sim 300 \text{mm}^3$ 之時間點，進行裸小鼠的隨機化，分組成一組8隻共4組。對單劑投予組 (1組8隻) 分別投予化合物1或貝伐

單抗，對2劑投予組（1組8隻）投予化合物1及貝伐單抗。投予期間設為17天，化合物1係以1天1次經口之方式，貝伐單抗係以1週2次的步調之方式，利用腹腔內注射進行投予。化合物1每1次被投予10mg/kg，貝伐單抗每1次被投予2.5mg/kg。化合物1係溶解於10% DMSO/5% Cremphor EL/85%蒸餾水而投予。貝伐單抗係以生理食鹽水進行稀釋而投予。使用以下的公式，計算腫瘤增殖抑制率（TGI%，Tumor Growth Inhibition%）。將活體內抗腫瘤活性評價的結果揭示於圖12。相較於溶劑對照組，化合物1單劑投予組以及化合物1與貝伐單抗的2劑投予組的腫瘤體積的增加被抑制。另一方面，在貝伐單抗單劑投予組中，未確認到明顯的腫瘤體積的增加的抑制。再者，在單劑投予組與2劑投予組（併用組）的比較中，因在2劑投予組中腫瘤體積減少，故顯示由將化合物1與貝伐單抗併用所導致之活體內抗腫瘤活性的增強效果。

腫瘤增殖抑制率（TGI%）=（1-TV/CV）×100

腫瘤體積（mm³）=1/2×長徑（mm）×短徑（mm）×短徑（mm）

腫瘤體積變化量（mm³）=Day25、29、32、36或39以後的腫瘤體積－Day22的腫瘤體積

TV：化合物1組或貝伐單抗組或併用組的腫瘤體積變化量的平均值

CV：溶劑對照組的腫瘤體積變化量的平均值

【0101】（實施例6 由化合物1與索托拉西布的併用所導致之細胞增殖抑制活性評價）

在96孔二維培養盤（Corning）中，以每1孔10000之方式接種人類大腸癌細胞株SW837（n=3），在37℃、5%碳酸氣體培養箱進行培養。培養基係使用Leibovitz's L-15+10%血清。接種後24小時後，進行培養基更換，更換成包含DMSO/化合物1 30nM/索托拉西布 300nM/化合物1 30nM+索托拉西布 300nM之培養基，並藉由Icucyte ZOOM而開始量測每24小時的細胞密度。以1週

2次的程度進行培養基更換，更換成包含化合物之培養基，並實施52天量測。將由化合物1與索托拉西布的併用所導致之細胞增殖抑制活性揭示於圖13。在圖13中，縱軸表示培養細胞覆蓋培養容器接著面之比例（細胞密度、細胞占有面積率、匯合度（confluency）），橫軸表示開始量測細胞密度後的經過天數。如圖13所示，藉由化合物1與索托拉西布的併用，而在人類大腸癌細胞株SW837中之增殖抑制效果增強。

【0102】 （實施例7 由化合物1與併用化合物所導致之細胞增殖抑制活性評價）

在低吸附表面U底部384盤（Sumitomo Bakelite）以每1孔1000細胞（HCC－1171）、500細胞（NCI－H1373）、625細胞（NCI－H23）、250細胞（UM－UC－3）之方式接種人類癌細胞株（n＝1），在37℃、5％碳酸氣體培養箱進行培養。包含化合物1及／或併用化合物之培養基係在將化合物1與MRTX849併用之際，化合物1被製備成以公比3倍成為9階段的連續稀釋，MRTX849被製備成以公比5倍成為5階段的連續稀釋，而在將化合物1與TNO155併用之際，化合物1被製備成以公比3倍成為9階段的連續稀釋，TNO155被製備成以公比5倍成為5階段的連續稀釋，將2個藥劑的設定濃度全部進行組合並混合，藉此驗證併用效果（包含DMSO組，10個濃度與6個濃度的組合）。添加化合物1及／或併用化合物後，培養144小時後，使用CellTitorGlo2.0而測量化合物處理組的ATP量。將癌細胞株名、培養基、化合物名、化合物的最終試驗濃度揭示於表7。由藉由CellTitorGlo2.0所得之訊號值，使用以下的公式，計算細胞增殖抑制率（CGI％：Cell Growth Inhibition％）。

細胞增殖抑制率（CGI％）＝（1－（TV－V0）／（CV－V0））×100

TV：化合物處理組在144小時時間點之ATP訊號值

CV：DMSO處理組在144小時時間點之ATP訊號值

V0：僅培養基（未接種細胞）在144小時時間點之ATP訊號值

【0103】 使用所得之CGI值，遵循以下的流程並基於isobologram法而實施分析。

將由化合物1及併用化合物所導致之細胞增殖抑制活性評價的結果揭示於圖14及圖15。X軸（橫軸）與Y軸（縱軸）分別設為化合物1及併用化合物的濃度，首先，將發揮CGI50%值（HCC-1171、NCI-H1373、NCI-H23）或CGI70%值（UM-UC-3）所需的化合物1單劑的濃度及併用化合物單劑的濃度在X軸上或Y軸上進行繪點。連結X軸上的繪點與Y軸上的繪點之直線係表示以下情形：將化合物1與併用化合物併用之情形的增殖抑制效果係將各化合物單獨使用之情形的增殖抑制效果的單純相加之情形（效果為相加之情形）。接著，在併用藥劑之際，將被認為發揮其CGI值所需的化合物1與併用化合物的濃度進行繪線。相較於連結X軸上的繪點與Y軸上的繪點之直線，併用時的繪線位於下部之情形，意指其藥劑的組合顯示協同的增殖抑制效果，繪線離直線越遠，表示越強的協同效果。如圖14及圖15所示，在各圖中因繪線遠離直線，故可知化合物1與併用化合物的併用顯示協同的增殖抑制效果。

【0104】 [表7]

細胞名	培養基	化合物1濃度 (nM)	併用化合物	併用化合物濃度 (nM)
HCC-1171	RPMI-1640 + 10%血清 + 25 mM HEPES	0.15~1000	MRTX849	0.48~300
NCI-H1373	RPMI-1640 + 10%血清 + 1 mM 丙酮酸鈉+ 10 mM HEPES + 25 mM D-葡萄糖	0.15~1000	MRTX849	0.48~300
HCC-1171	RPMI-1640 + 10%血清 + 25 mM HEPES	0.15~1000	TNO155	16~10000
NCI-H23	RPMI-1640 + 10%血清 + 1 mM 丙酮酸鈉+ 10 mM HEPES + 25 mM D-葡萄糖	0.15~1000	TNO155	16~10000
NCI-H1373	RPMI-1640 + 10%血清 + 1 mM 丙酮酸鈉+ 10 mM HEPES + 25 mM D-葡萄糖	0.15~1000	TNO155	16~10000
UM-UC-3	E-MEM + 10%血清 + 0.1 mM 必需胺基酸+ 1 mM 丙酮酸鈉	0.15~1000	TNO155	16~10000

【0105】 （實施例8 由化合物1與索托拉西布的併用所導致之活體內抗腫瘤活性評價）

使用肺癌PDX（patient－derived xenograft，源自患者的異種移植）模式亦即已移植CTG－2579（KRAS－G12C）之裸小鼠，評價由化合物1與索托拉西布的併用所導致之活體內抗腫瘤活性。在裸小鼠的皮下移植腫瘤片，在腫瘤體積到達約150～300mm³之時間點，進行隨機化，並開始投予化合物1及／或併用化合物（n＝8）。化合物1與索托拉西布係以1天1次經口之方式進行投予，投予期間設為21天。藥劑投予量係化合物1為7.5mg／kg，索托拉西布為100mg／kg。化合物1係溶解於10％ DMSO／5％ Cremphor EL／85％蒸餾水而投予，索托拉西布係溶解於10％DMSO／10％ Cremphor EL／15％ PEG400／2.64％ HPBCD／62.36％蒸餾水而投予。由最終量測日的腫瘤體積數據，使用以下的公式，計算腫瘤增殖抑制率（TGI％：Tumor Growth Inhibition％）。將活體內抗腫瘤活性評價的結果揭示於圖16。相較於溶劑對照組，化合物1單劑投予組、索托拉西布單劑投予組以及化合物1與索托拉西布的2劑投予組的腫瘤體積的增加被抑制。再者，在單劑投予組與2劑投予組（併用組）的比較中，因在2劑投予組中腫瘤體積減少，故顯示由併用化合物1與索托拉西布所導致之活體內抗腫瘤活性的增強效果。

腫瘤增殖抑制率（TGI％）＝（1－TV／CV）×100

腫瘤體積（mm³）＝0.52×長徑（mm）×短徑（mm）×短徑（mm）

腫瘤體積變化量（mm³）＝Day0以後的腫瘤體積－Day0的腫瘤體積

TV：化合物1組或索托拉西布組或併用組的腫瘤體積變化量的平均值

CV：溶劑對照組的腫瘤體積變化量的平均值

【0106】 （實施例9 由化合物1與索托拉西布的併用所導致之活體內RAS訊號抑制活性評價）

實施例8結束後，將化合物1與索托拉西布分別以7.5mg/kg與100mg/kg再投予至裸小鼠（n=3），4小時後，回收腫瘤，以液體氮冷凍後，在－80℃保管。之後，在液體氮的冷卻下，將所回收之腫瘤（PDX樣品）以Multi-Beads-Shocker（Yasui Kikai）進行破碎，基於與實施例1的活體外RAS訊號抑制活性評價同樣的實驗流程，評價PDX中之由化合物1與索托拉西布所導致之RAS訊號抑制活性。將所使用之一級抗體、二級抗體、稀釋濃度、反應時間、反應溫度揭示於表8、9。將表示進行活體內RAS訊號抑制活性評價之西方墨點法的結果之電泳圖的結果揭示於圖17。「KRAS－GTP」表示已與GTP結合之「KRAS」，「pERK」及「pAKT」分別表示經磷酸化之「ERK」及「AKT」。相較於將化合物1或索托拉西布以單劑使用之情形，將化合物1及索托拉西布併用之情形係顯示pERK減少，MAPK訊號的抑制被增強。

【0107】 [表8]

一級抗體	目錄編號	稀釋濃度	反應溫度	反應時間
抗KRAS抗體	Sigma, WH0003845M1	1/1000	4℃	一晚
抗磷酸化p44/42 MAPK (Erk1/2) (Thr202/Tyr204) 抗體	Cell Signaling Technology, #9101	1/1000	4℃	一晚
抗p44/42 MAPK (Erk1/2) 抗體	Cell Signaling Technology, #9102	1/2000	室溫	1小時
抗磷酸化Akt (Ser473) 抗體	Cell Signaling Technology, #4060	1/1000	4℃	一晚
抗Akt抗體	Cell Signaling Technology, #9272	1/2000	室溫	1小時

【0108】 [表9]

二級抗體	目錄編號	稀釋濃度	反應溫度	反應時間
抗兔IgG, HRP-linked抗體	Cell Signaling Technology, #7074	1/10000	室溫	1小時
抗小鼠IgG, HRP-linked抗體	Cell Signaling Technology, #7076	1/10000	室溫	1小時

【0109】 （實施例10 由化合物1與MRTX849的併用所導致之活體內抗腫瘤活性評價）

使用已移植肺癌株LU65（KRAS－G12C）或膀胱癌株UM－UC－3（KRAS－G12C）之異種移植模式，評價由化合物1與MRTX849的併用所導致之活體內抗腫瘤活性。在裸小鼠的皮下每1隻移植 5×10^6 細胞，在腫瘤體積達到200～300mm³之時間點，進行裸小鼠的隨機化，並開始投予化合物1及／或併用化合物（n＝6）。化合物1與MRTX849係以1天1次經口之方式進行投予，投予期間設為45天。藥劑投予量係化合物1為3mg／kg，MRTX849為100mg／kg。化合物1係溶解於10％ DMSO／5％ Cremphor EL／85％蒸餾水而投予，MRTX849係溶解於50mM檸檬酸鹽緩衝液（pH5.0）／10％ HPBCD而投予。由最終量測日的腫瘤體積數據，使用以下的公式，計算腫瘤增殖抑制率（TGI％：Tumor Growth Inhibition％）。將活體內抗腫瘤活性評價的結果揭示於圖18。在肺癌模式（LU65）及膀胱癌株模式（UM－UC－3）中，相較於溶劑對照組，MRTX849單劑投予組以及化合物1與MRTX849的2劑投予組的腫瘤體積的增加被抑制。在化合物1單劑投予組中，未確認到腫瘤體積的增加的抑制。針對MRTX849單劑投予組，剛開始投予後雖抑制腫瘤體積的增加，但若繼續投予則在多隻小鼠確認到腫瘤的再增殖。2劑投予組（併用組）因長期抑制在MRTX849單劑組所確認到之腫瘤的再增殖，故顯示由併用化合物1與MRTX849所導致之活體內抗腫瘤活性的增強效果。

腫瘤增殖抑制率（TGI％）＝（1－TV／CV）×100

腫瘤體積（mm³）＝1／2×長徑（mm）×短徑（mm）×短徑（mm）

腫瘤體積變化量（mm³）＝Day0以後的腫瘤體積－Day0的腫瘤體積

TV：化合物1組或MRTX849組或併用組的腫瘤體積變化量的平均值

CV：溶劑對照組的腫瘤體積變化量的平均值

【0110】 （實施例11 由化合物1與TNO155的併用所導致之活體內抗腫瘤活性評價）

使用已移植肺癌株NCI－H1373（KRAS－G12C）之異種移植模式，評價由

化合物1與TNO155的併用所導致之活體內抗腫瘤活性。在裸小鼠的皮下每1隻移植 5×10^6 的細胞，在腫瘤體積達到 $200\sim 300\text{mm}^3$ 之時間點，進行裸小鼠的隨機化，並開始投予化合物1及／或併用化合物（ $n=8$ ）。化合物1係以1天1次經口之方式進行投予，TNO155係以1日2次經口之方式進行投予，投予期間設為35天。藥劑投予量係化合物1為 $5\text{mg}/\text{kg}$ ，TNO155為 $5\text{mg}/\text{kg}$ 。化合物1係溶解於10% DMSO／5% Cremphor EL／85%蒸餾水而投予，TNO155係溶解於0.5% Tween 80／0.5% 甲基纖維素／99%蒸餾水而投予。由最終量測日的腫瘤體積數據，使用以下的公式，計算腫瘤增殖抑制率（TGI%：Tumor Growth Inhibition%）。將活體內抗腫瘤活性評價的結果揭示於圖19。相較於溶劑對照組，化合物1單劑投予組、TNO155單劑投予組以及化合物1與TNO155的2劑投予組的腫瘤體積的增加被抑制。再者，在單劑投予組與2劑投予組（併用組）的比較中，因在2劑投予組中腫瘤體積更為減少，故顯示由併用化合物1與TNO155所導致之活體內抗腫瘤活性的增強效果。

腫瘤增殖抑制率（TGI%）= $(1 - \text{TV} / \text{CV}) \times 100$

腫瘤體積（ mm^3 ）= $1/2 \times \text{長徑（mm）} \times \text{短徑（mm）} \times \text{短徑（mm）}$

腫瘤體積變化量（ mm^3 ）= Day0以後的腫瘤體積－Day0的腫瘤體積

TV：化合物1組或TNO155組或併用組的腫瘤體積變化量的平均值

CV：溶劑對照組的腫瘤體積變化量的平均值

【0111】 （實施例12 由化合物1與化合物2的併用所導致之活體內抗腫瘤活性評價）

使用已移植肺癌株NCI－H441（KRAS－G12C）或NCI－H1373（KRAS－G12C）之異種移植模式，評價由化合物1與化合物2的併用所導致之活體內抗腫瘤活性。在裸小鼠的皮下每1隻移植 5×10^6 的細胞，在腫瘤體積達到 $200\sim 300\text{mm}^3$ 之時間點，進行隨機化，並開始投予化合物1及／或併用化合物（ $n=5$ ）。化合

物1與化合物2係以1天1次經口之方式進行投予，投予期間設為14天。藥劑投予量係化合物1為3mg/kg或5mg/kg，化合物2為0.25mg/kg。化合物1係溶解於10% DMSO/5% Cremphor EL/85%蒸餾水而投予，化合物2係溶解於10%DMSO/10% Cermphor EL/15% PEG400/15% HPBCD/50%蒸餾水而投予。由最終量測日的腫瘤體積數據，使用以下的公式，計算腫瘤增殖抑制率(TGI%:Tumor Growth Inhibition%)。將活體內抗腫瘤活性評價的結果揭示於圖20、21。相較於溶劑對照組，化合物1單劑投予組、化合物2單劑投予組以及化合物1與化合物2的2劑投予組的腫瘤體積的增加被抑制。再者，在單劑投予組與2劑投予組（併用組）的比較中，因在2劑投予組中腫瘤體積更為減少，故顯示由併用化合物1與化合物2所導致之活體內抗腫瘤活性的增強效果。

腫瘤增殖抑制率 (TGI%) = (1 - TV / CV) × 100

腫瘤體積 (mm³) = 1/2 × 長徑 (mm) × 短徑 (mm) × 短徑 (mm)

腫瘤體積變化量 (mm³) = Day0以後的腫瘤體積 - Day0的腫瘤體積

TV：化合物1組或化合物2組或併用組的腫瘤體積變化量的平均值

CV：溶劑對照組的腫瘤體積變化量的平均值

【0112】 （實施例13 由化合物1與化合物2的併用所導致之活體內RAS訊號抑制活性評價）

在實施例12的NCI-H441中之活體內抗腫瘤活性評價結束後，將化合物1與化合物2分別以5mg/kg與0.25mg/kg再投予至裸小鼠（n=3），在4小時後，回收腫瘤並以液體氮冷凍後，在-80℃進行保管。之後，在液體氮的冷卻下，將所回收之異種移植樣品以Multi-Beads-Shocker（Yasui Kikai）進行破碎，基於與實施例1（活體外RAS訊號抑制活性評價）同樣的實驗流程，評價在異種移植中之由化合物1及化合物2所導致之RAS訊號抑制活性。將所使用之一級抗體、二級抗體、稀釋濃度、反應時間、反應溫度揭示於表10、11。將表示進行活體內RAS

訊號抑制活性評價之西方墨點法的結果之電泳圖的結果揭示於圖22。「KRAS－GTP」表示已與GTP結合之「KRAS」，「pERK」、「pAKT」及「pMEK」分別表示經磷酸化之「ERK」、「AKT」及「MEK」。相較於將化合物1或化合物2以單劑使用之情形，將化合物1及化合物2併用之情形係顯示pERK及pMEK減少，MAPK訊號的抑制被增強。

【0113】 [表10]

一級抗體	目錄編號	稀釋濃度	反應溫度	反應時間
抗KRAS抗體	Sigma, WH0003845M1	1/1000	4°C	一晚
抗磷酸化p44/42 MAPK (Erk1/2) (Thr202/Tyr204) 抗體	Cell Signaling Technology, #9101	1/1000	4°C	一晚
抗p44/42 MAPK (Erk1/2) 抗體	Cell Signaling Technology, #9102	1/2000	室溫	1小時
抗磷酸化Akt (Ser473) 抗體	Cell Signaling Technology, #4060	1/1000	4°C	一晚
抗Akt抗體	Cell Signaling Technology, #9272	1/2000	室溫	1小時
抗磷酸化MEK1/2 (Ser217/221) 抗體	Cell Signaling Technology, #9121	1/1000	4°C	一晚
抗MEK1/2抗體	Cell Signaling Technology, #9122	1/2000	室溫	1小時

【0114】 [表11]

二級抗體	目錄編號	稀釋濃度	反應溫度	反應時間
抗兔IgG, HRP-linked 抗體	Cell Signaling Technology, #7074	1/10000	室溫	1小時
抗小鼠IgG, HRP-linked抗體	Cell Signaling Technology, #7076	1/10000	室溫	1小時

【符號說明】

無。

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing dtdVersion="V1_3" fileName="2210-P230006900-TW_中文序列表
.xml" softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.2.0" productionDate="2023-
04-25">
  <ApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>TW</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText>112102786</ApplicationNumberText>
    <FilingDate>2023-01-19</FilingDate>
  </ApplicationIdentification>
  <ApplicantFileReference>2210-P230006900-TW</ApplicantFileReference>
  <EarliestPriorityApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>JP</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText>2022-008247</ApplicationNumberText>
    <FilingDate>2022-01-21</FilingDate>
  </EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <ApplicantName languageCode="zh">日商中外製藥股份有限公司</ApplicantName>
  <ApplicantNameLatin>CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA</ApplicantNameLatin>
  <InventionTitle languageCode="ja">がんの治療または予防用医薬</InventionTitle>
  <InventionTitle languageCode="en">DRUG FOR TREATING OR PREVENTING
CANCER</InventionTitle>
  <InventionTitle languageCode="zh">癌症之治療或預防用醫藥</InventionTitle>
  <SequenceTotalQuantity>4</SequenceTotalQuantity>
  <SequenceData sequenceIDNumber="1">
    <INSDSeq>
      <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
      <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
      <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
      <INSDSeq_feature-table>
        <INSDFeature>
          <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
          <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
          <INSDFeature_qual>
            <INSDQualifier id="q1">
              <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
              <INSDQualifier_value>An artificially synthesized
sequence</INSDQualifier_value>
            </INSDQualifier>
          </INSDFeature>
        </INSDSeq_feature-table>
      </INSDSeq>
    </SequenceData>
  </ST26SequenceListing>
```

```
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q2">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLKQSGPGLVQPSSQLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPT
FTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSNDAIYYCARALTYDYEFAYWGQGLVTVSA</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="2">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q3">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>An artificially synthesized
sequence</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDFeature>
```

```
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q4">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRF
SGSGSGTDFTLINSVESEDIADYYCQNNNWPTTFGAGTKLELK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="3">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>123</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..123</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q5">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>An artificially synthesized
sequence</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..123</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
```

```
<INSDQualifier>
  <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q6">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTNYGMNWVRQAPGKGLEWVGWINTYTGEPTYAA
DFKRRFTFSLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYYGSSHWYFDVWGQGTLLTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="4">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q7">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>An artificially synthesized
sequence</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

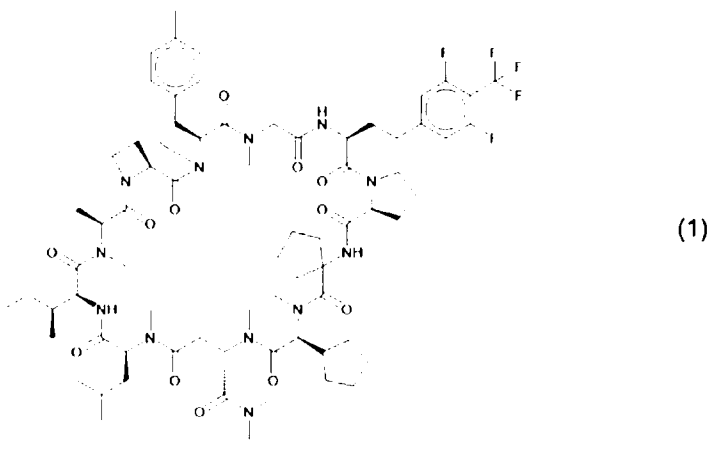
```
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q8">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNWYQQKPGKAPKVLIIYFTSSLHSGVPSRF
SGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQYSTVPWTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種醫藥，其係包含第一有效成分且與第二有效成分併用之癌症的治療或預防用醫藥，

前述第一有效成分為下述式（1）所表示之化合物或其鹽或者其等的溶劑合物，前述第二有效成分為分子標靶劑：

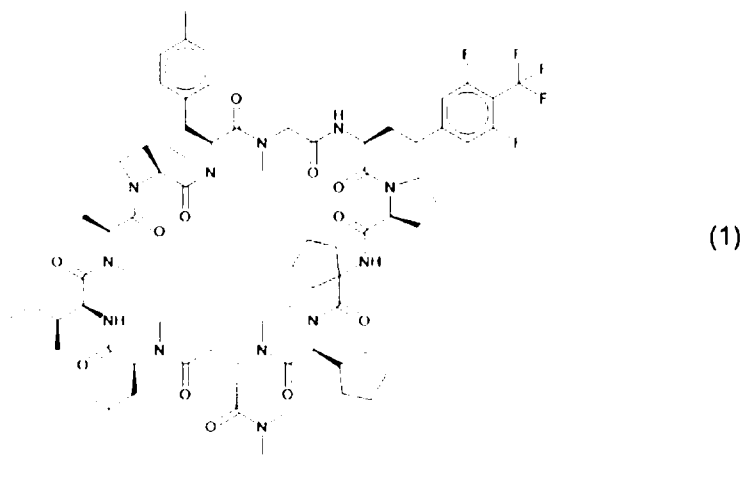
[化1]



【請求項2】 一種醫藥，其係包含第一有效成分且與第二有效成分併用之癌症的治療或預防用醫藥，

前述第一有效成分為分子標靶劑，前述第二有效成分為下述式（1）所表示之化合物或其鹽或者其等的溶劑合物：

[化2]



【請求項3】 如請求項1或2之醫藥，其中，前述第一有效成分與前述第二有效成分係作為套組而被提供。

【請求項4】 如請求項1至3中任一項之醫藥，其中，前述第一有效成分與前述第二有效成分的併用係同時或分別的投予。

【請求項5】 如請求項1至4中任一項之醫藥，其中，第一有效成分與第二有效成分係作為複合劑（compounding agent）而被併用。

【請求項6】 如請求項1至5中任一項之醫藥，其中，前述分子標靶劑為MAPK／ERK路徑抑制劑。

【請求項7】 如請求項1至6中任一項之醫藥，其中，前述分子標靶劑係選自由EGFR抑制劑、VEGF抑制劑、SHP2抑制劑、KRAS－G12C抑制劑及MEK抑制劑所組成之群組的至少一種。

【請求項8】 如請求項1至7中任一項之醫藥，其中，前述分子標靶劑為EGFR抑制劑、VEGF抑制劑、SHP2抑制劑、KRAS－G12C抑制劑或MEK抑制劑。

【請求項9】 如請求項7或8之醫藥，其中，前述EGFR抑制劑係選自由吉非替尼（Gefitinib）、厄洛替尼（Erlotinib）、阿法替尼（Afatinib）、奧希替尼（Osimertinib）、拉帕替尼（Lapatinib）或其等的鹽或者其等的溶劑合物、及抗EGFR抗體所組成之群組的至少一種。

【請求項10】 如請求項7至9中任一項之醫藥，其中，前述EGFR抑制劑為抗EGFR抗體。

【請求項11】 如請求項9或10之醫藥，其中，前述抗EGFR抗體具有包含序列識別號1的胺基酸序列之重鏈可變區與包含序列識別號2的胺基酸序列之輕鏈可變區。

【請求項12】 如請求項9至11中任一項之醫藥，其中，前述抗EGFR抗體為西妥昔單抗（Cetuximab）。

【請求項13】 如請求項7至12中任一項之醫藥，其中，前述VEGF抑制劑為抗VEGF抗體。

【請求項14】 如請求項13之醫藥，其中，前述抗VEGF抗體具有包含序列識別號3的胺基酸序列之重鏈可變區與包含序列識別號4的胺基酸序列之輕鏈可變區。

【請求項15】 如請求項13或14之醫藥，其中，前述抗VEGF抗體為貝伐單抗（Bevacizumab）。

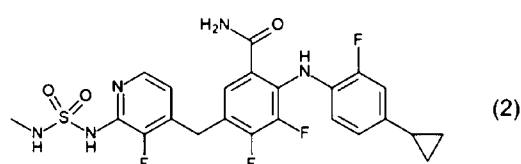
【請求項16】 如請求項7至15中任一項之醫藥，其中，前述SHP2抑制劑係選自由RMC4550、TNO155、RLY1971、SHP099、NSC-87877及其等的鹽以及其等的溶劑合物所組成之群組的至少一種。

【請求項17】 如請求項7至16中任一項之醫藥，其中，前述SHP2抑制劑係選自由RMC4550、TNO155及其等的鹽以及其等的溶劑合物所組成之群組的至少一種。

【請求項18】 如請求項7至17中任一項之醫藥，其中，前述KRAS-G12C抑制劑係選自由索托拉西布（Sotorasib）、MRTX849及其等的鹽以及其等的溶劑合物所組成之群組的至少一種。

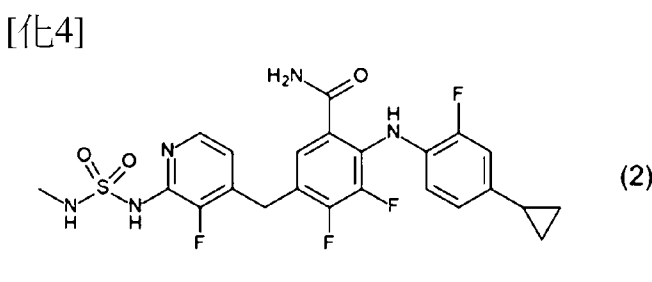
【請求項19】 如請求項7至18中任一項之醫藥，其中，前述MEK抑制劑係選自由下述式（2）所表示之化合物、曲美替尼（Trametinib）、司美替尼（Selumetinib）、CH4987655及其等的鹽以及其等的溶劑合物所組成之群組的至少一種：

[化3]



。

【請求項20】 如請求項7至19中任一項之醫藥，其中，前述MEK抑制劑為下述式（2）所表示之化合物、曲美替尼或其等的鹽或者其等的溶劑合物：



【請求項21】 如請求項1至20中任一項之醫藥，其中，前述式（1）所表示之化合物或其鹽或者其等的溶劑合物為前述式（1）所表示之化合物的溶劑合物。

【請求項22】 如請求項21之醫藥，其中，前述溶劑合物為水合物。

【請求項23】 如請求項1至20中任一項之醫藥，其中，前述式（1）所表示之化合物或其鹽或者其等的溶劑合物為前述式（1）所表示之化合物。

【請求項24】 如請求項1至23中任一項之醫藥，其中，前述癌症為固形癌或血液癌。

【請求項25】 如請求項1至24中任一項之醫藥，其中，前述癌症係選自由肺癌、食道癌、胃癌、大腸癌、子宮癌、卵巢癌、胰臟癌、膀胱癌、甲狀腺癌、皮膚癌、白血病、惡性淋巴瘤及多發性骨髓瘤所組成之群組的至少一種。

【請求項26】 如請求項1至25中任一項之醫藥，其中，前述癌症為與RAS基因或MAPK／ERK路徑的異常相關之癌症。

【發明圖式】

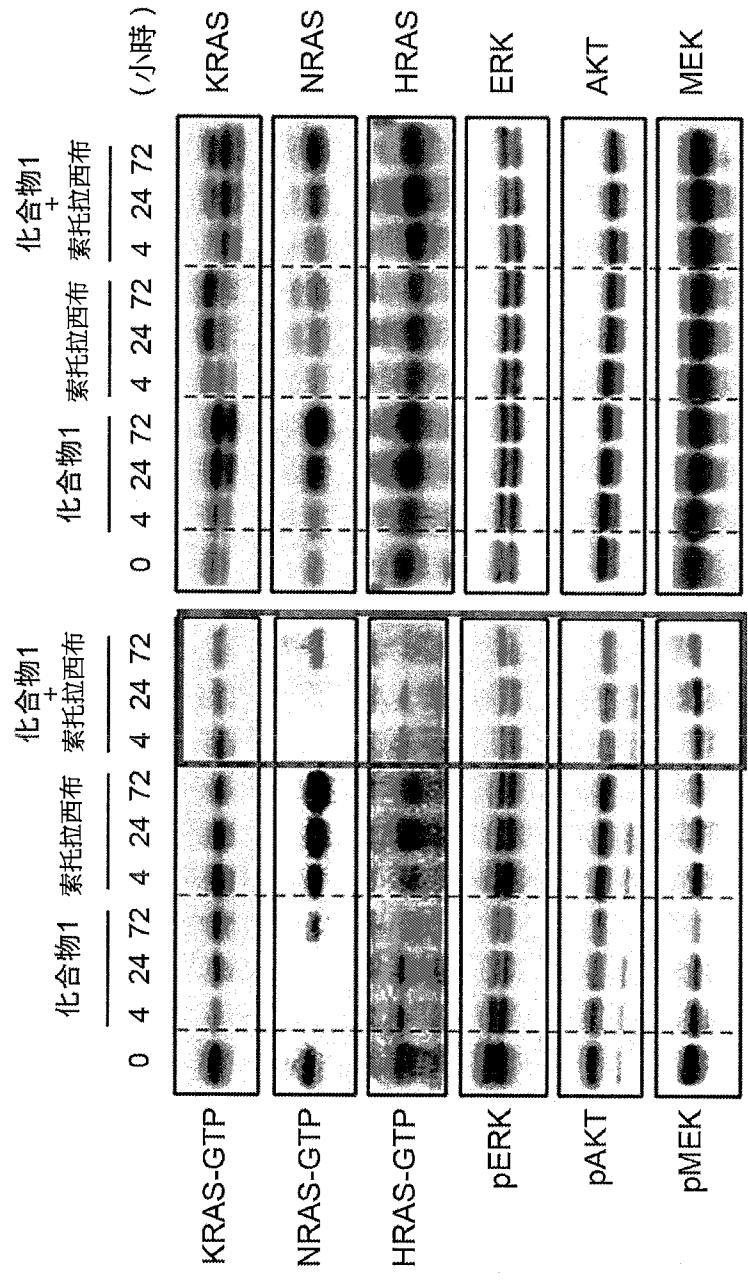


圖1

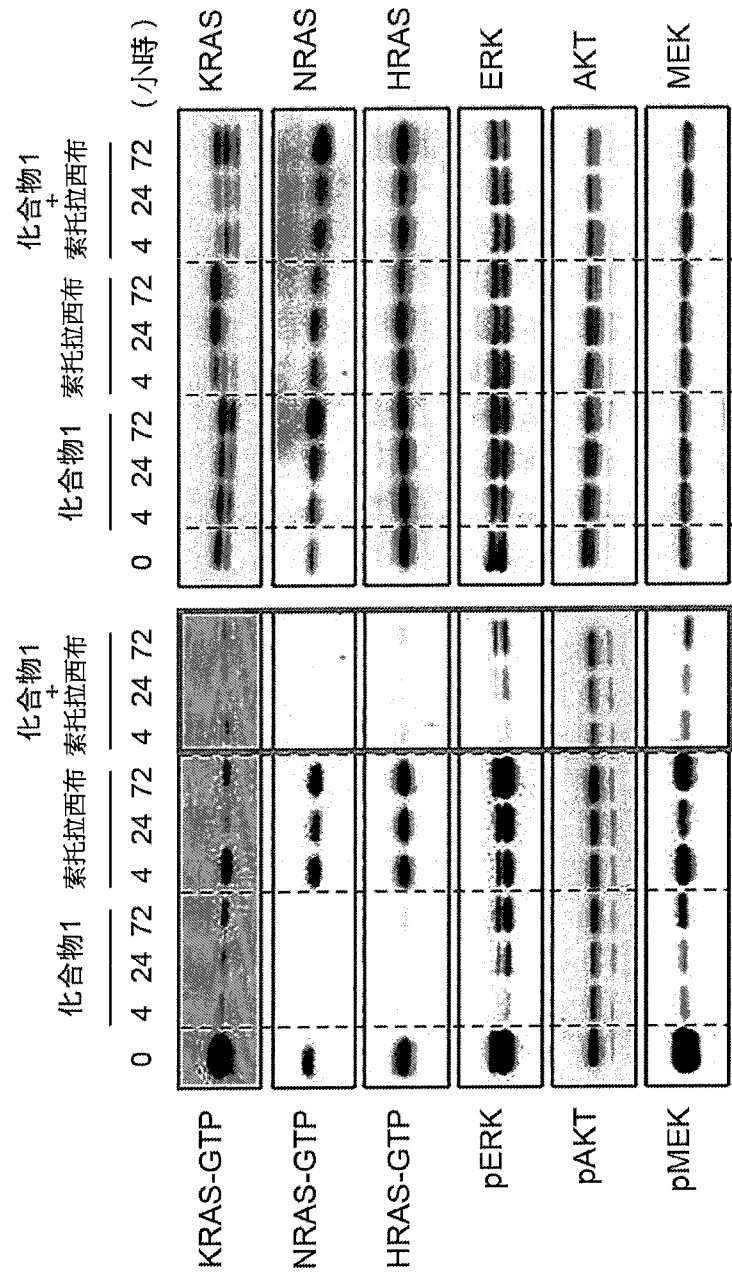


圖2

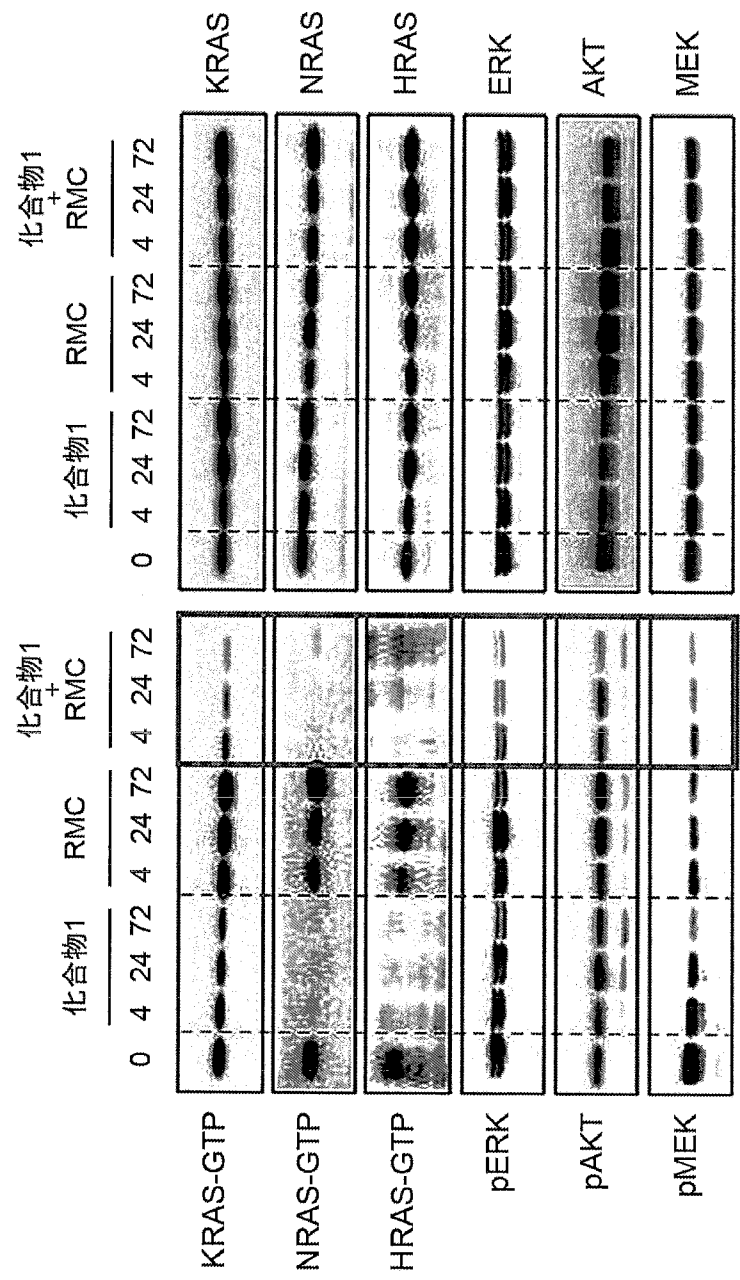


圖3

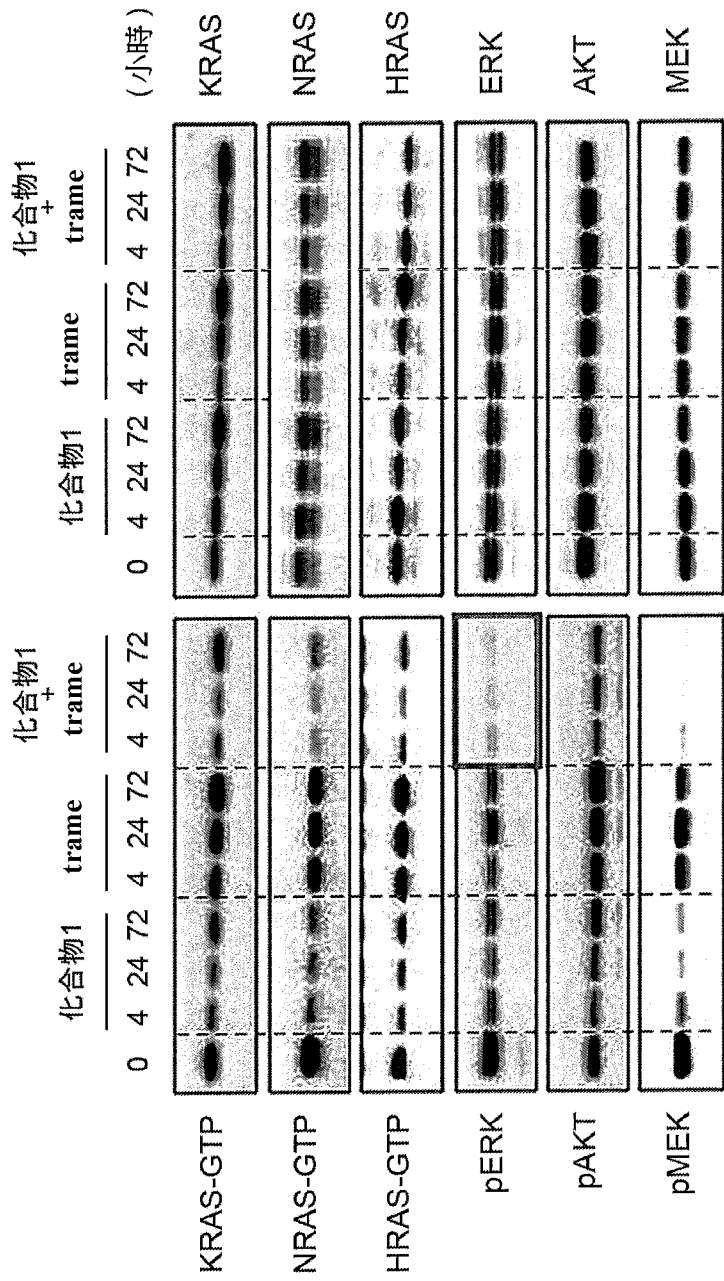


圖4

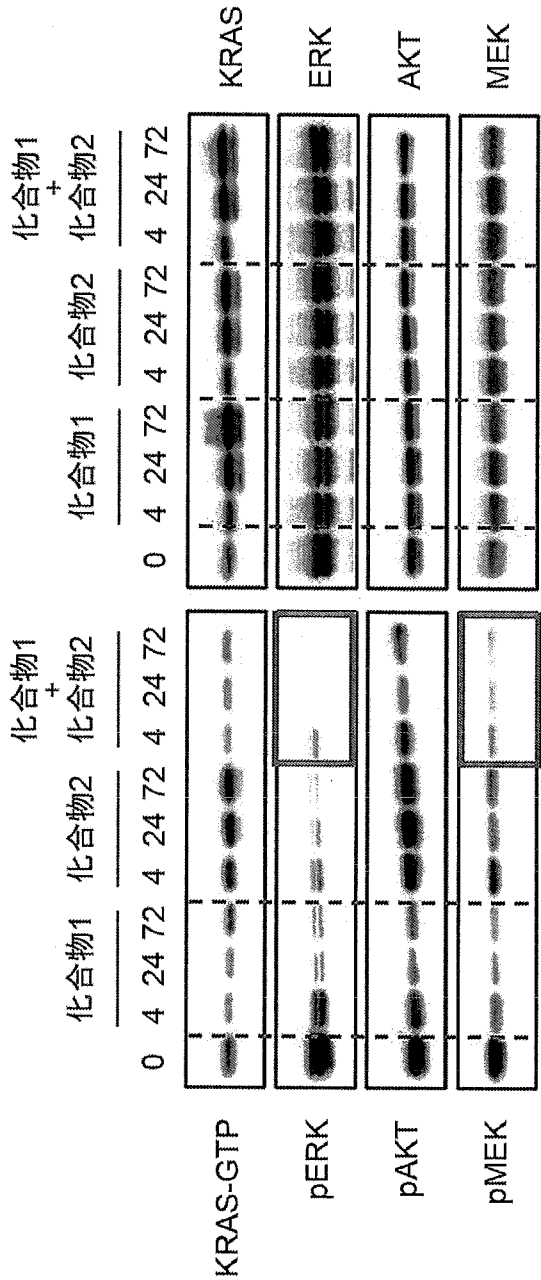


圖5

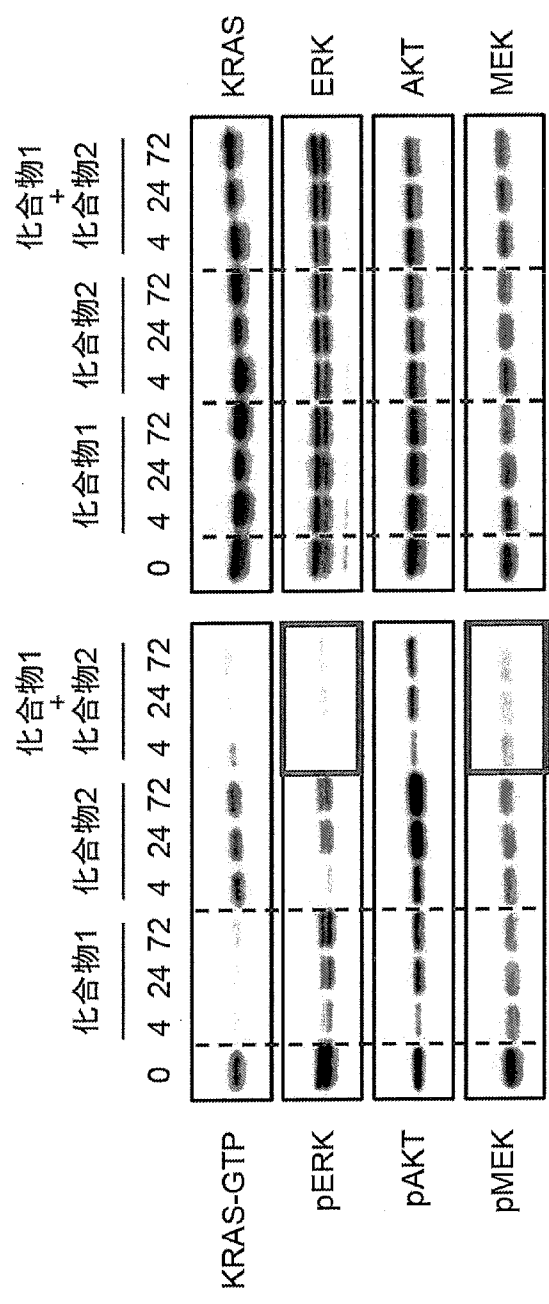


圖6

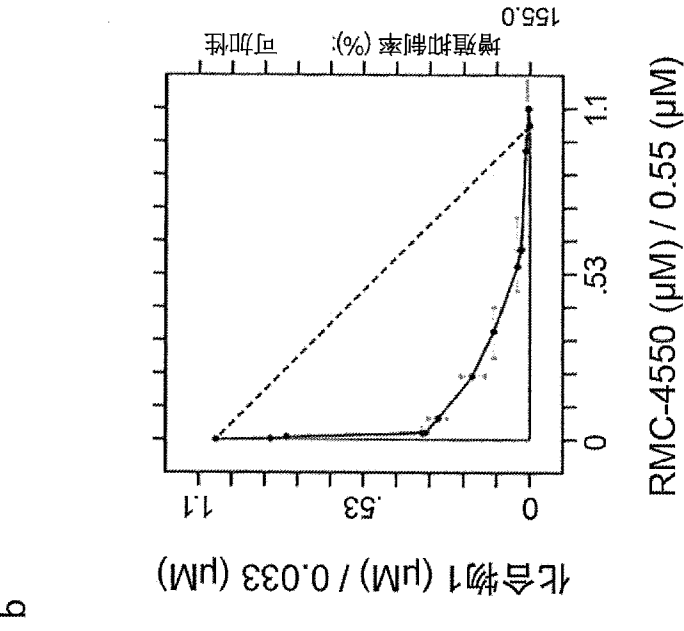
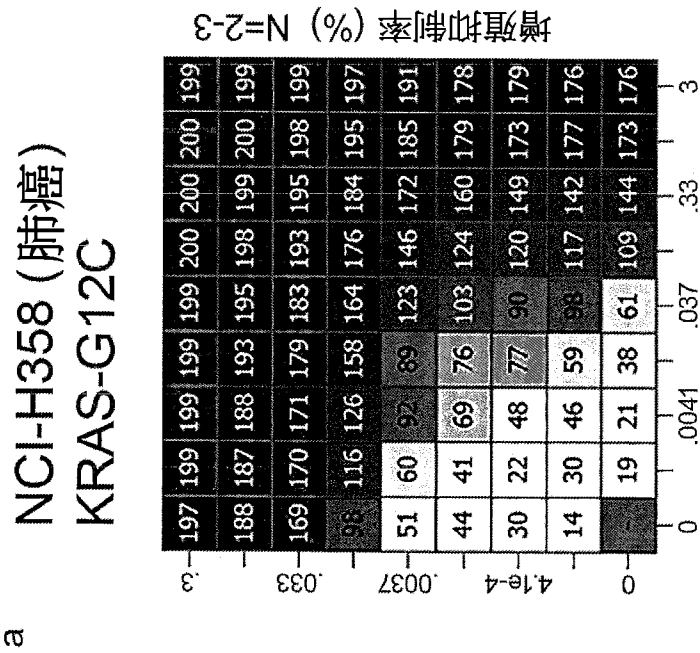
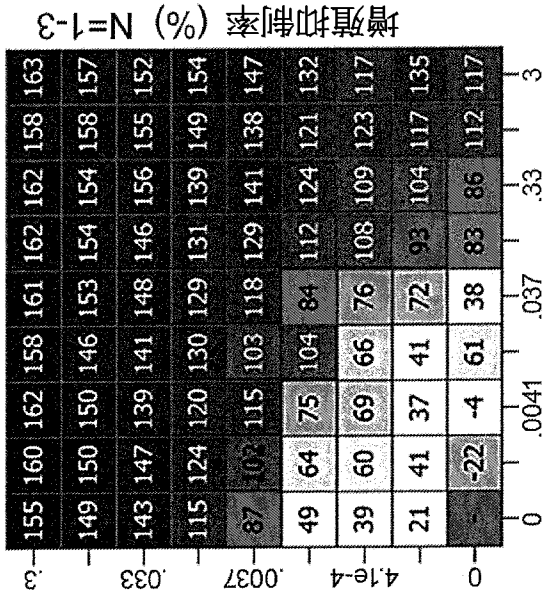


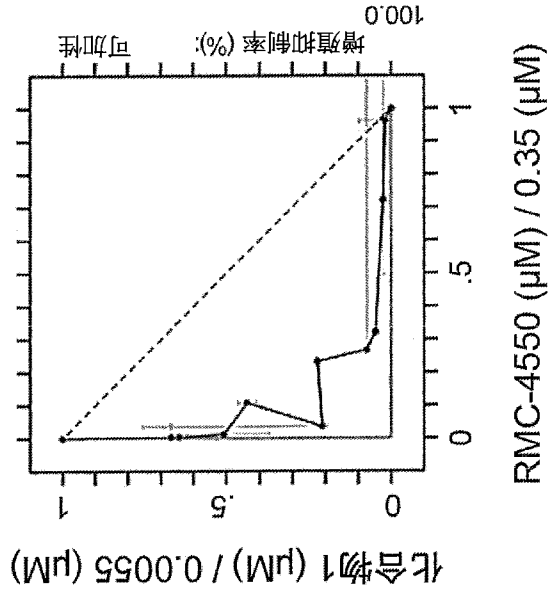
圖7

a

NCI-H441 (肺癌)
KRAS-G12V



b



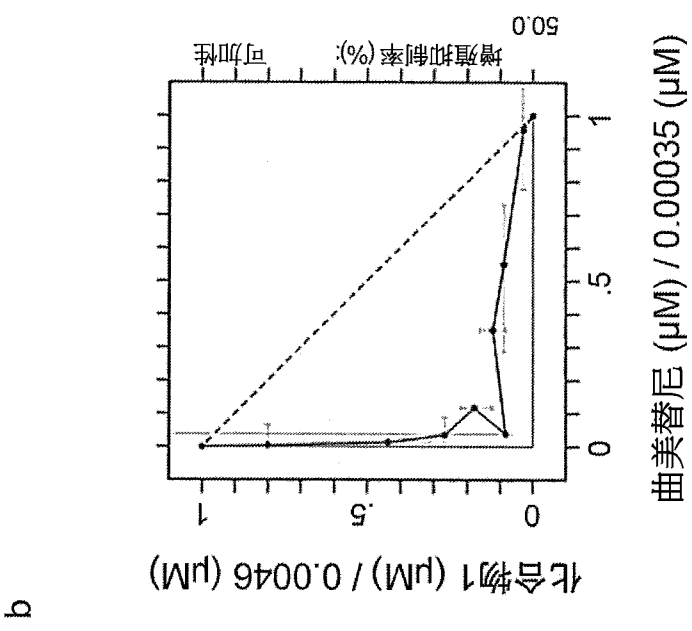


圖9

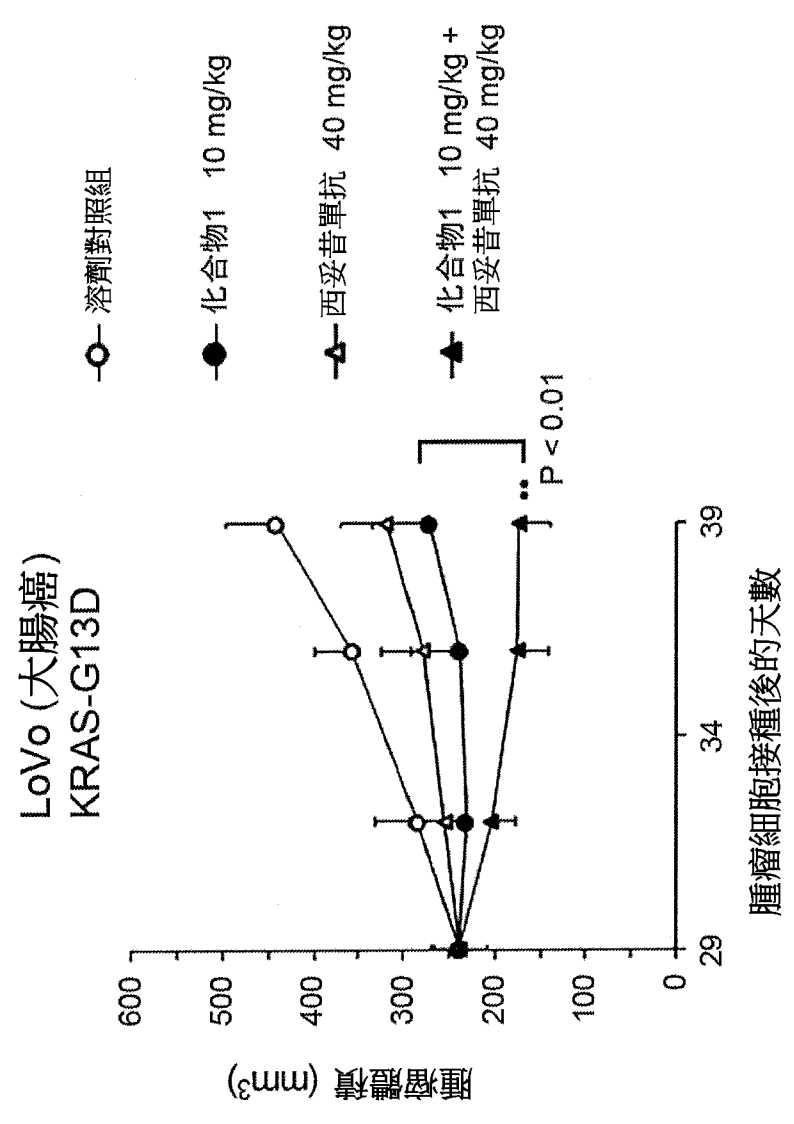
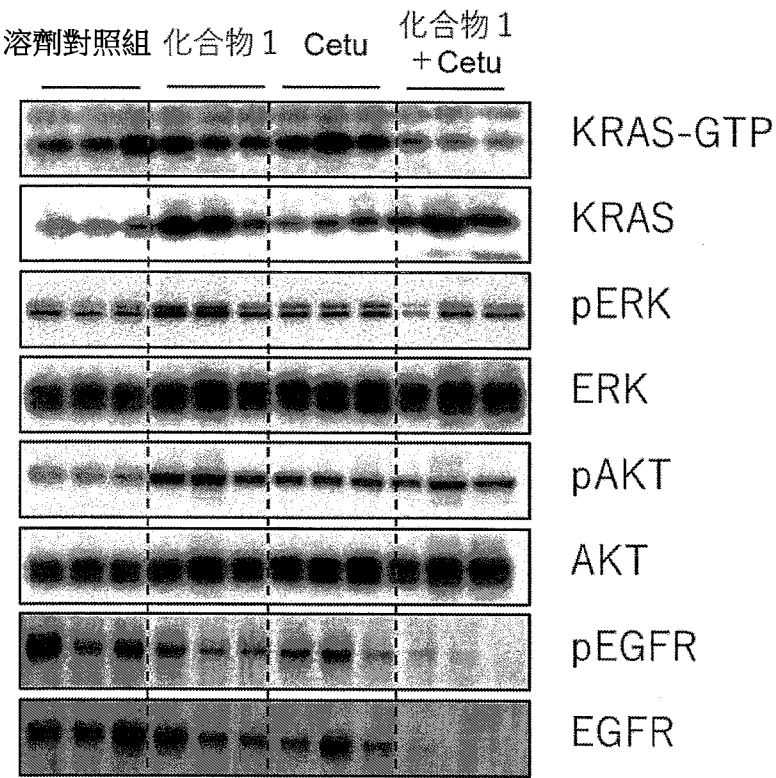


圖10



在測量最終日再投予藥劑，在其4小時後回收腫瘤

圖 11

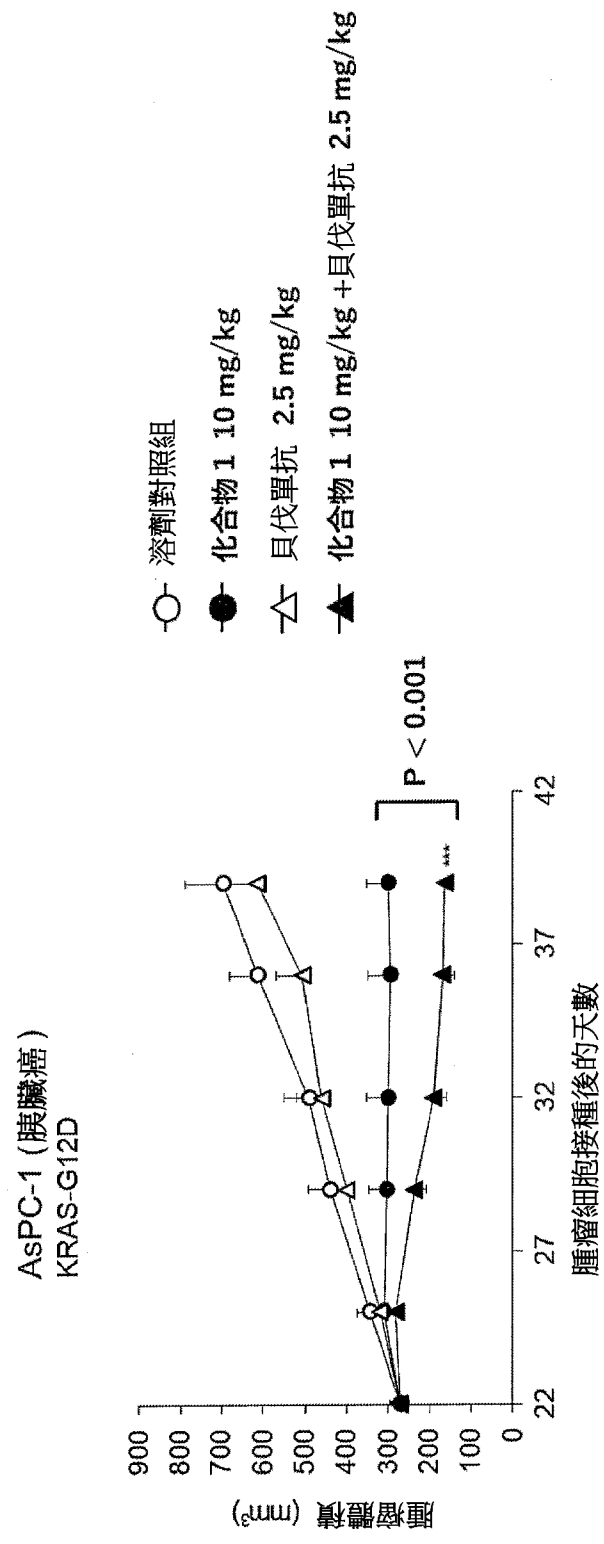


圖12

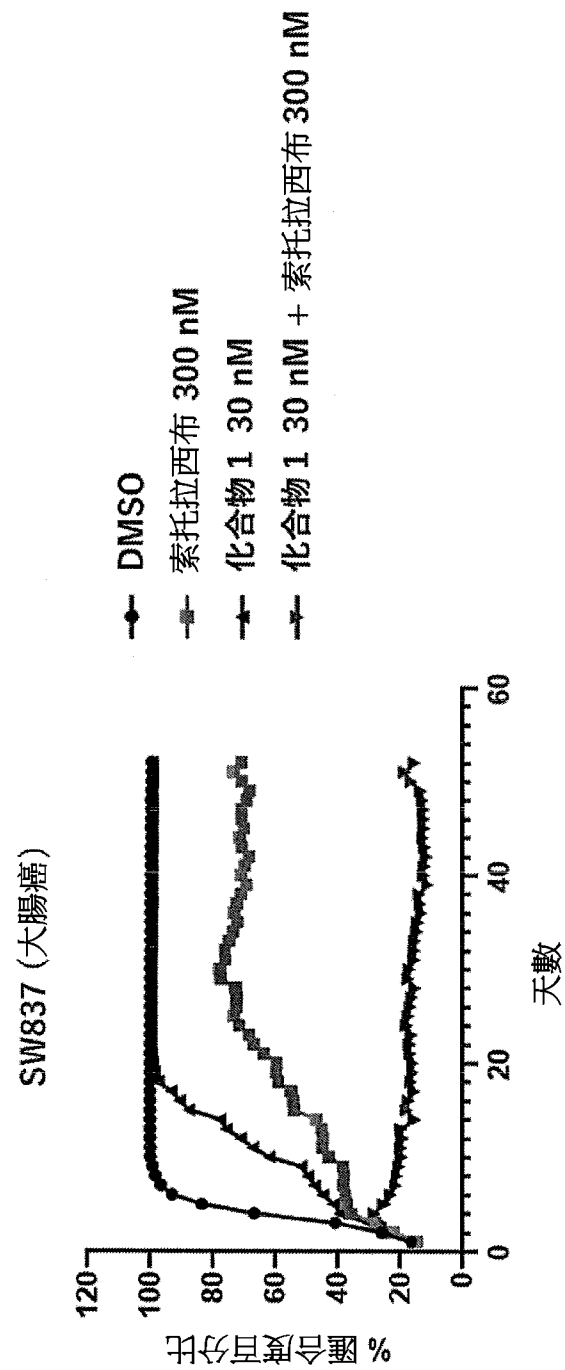


圖13

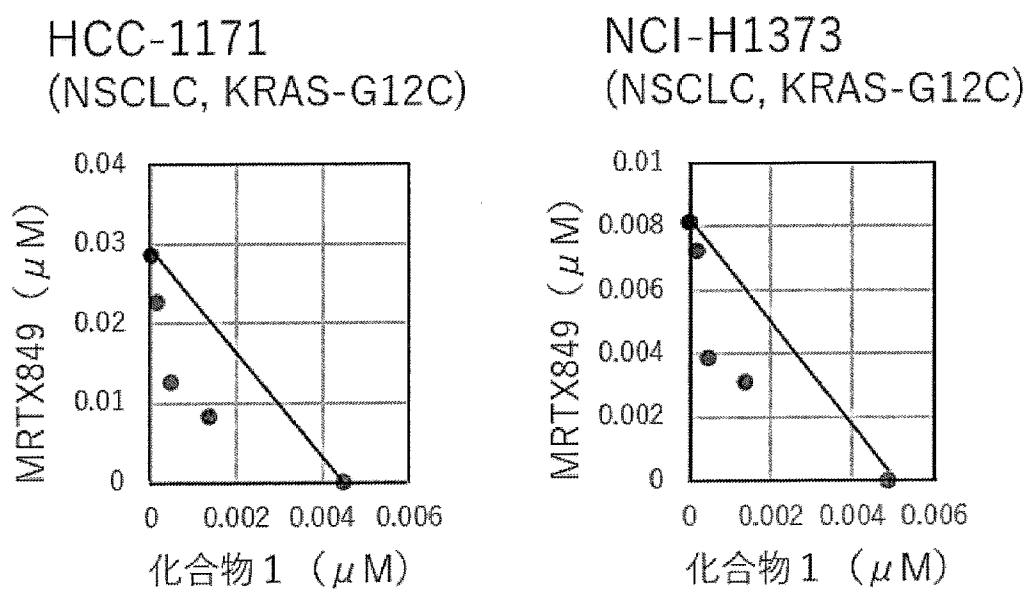


圖14

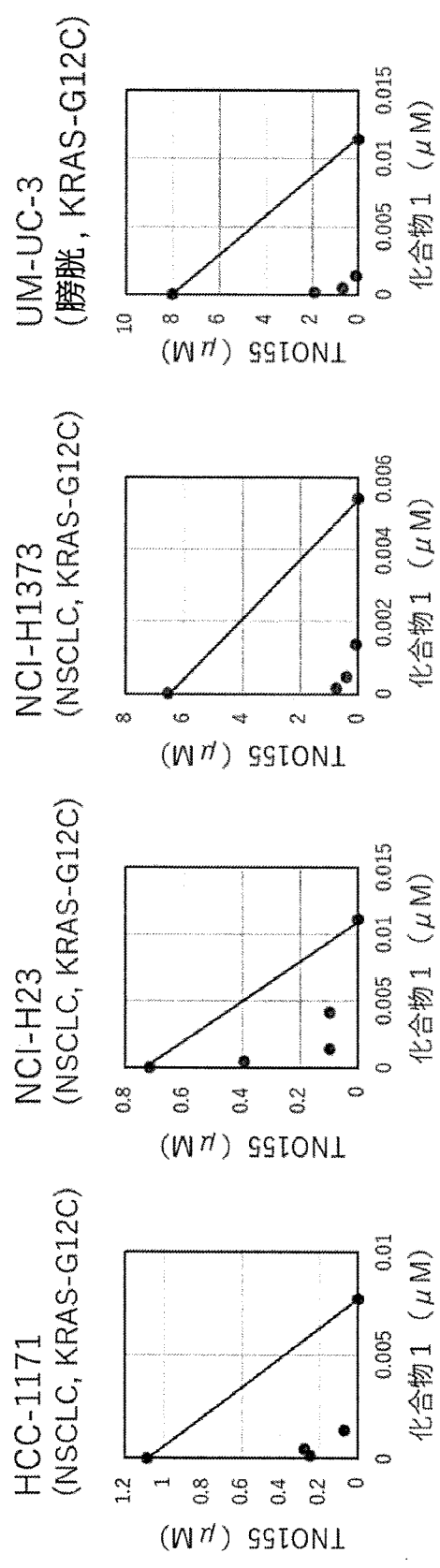


圖15

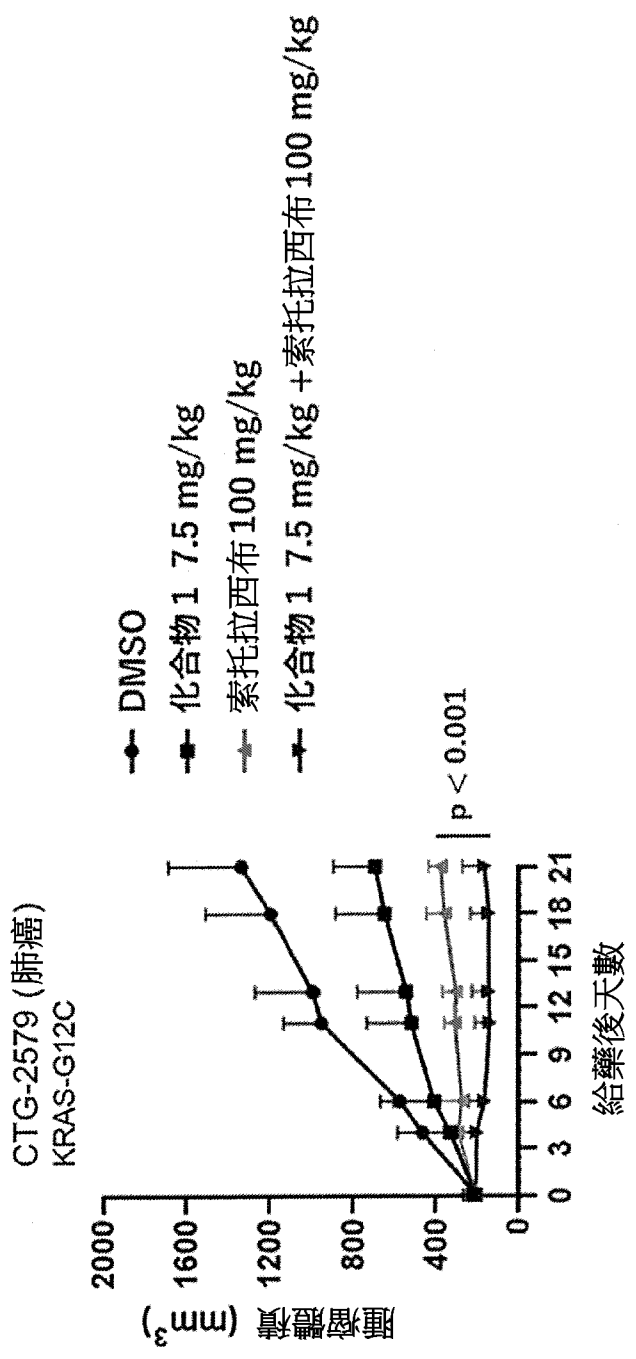


圖16

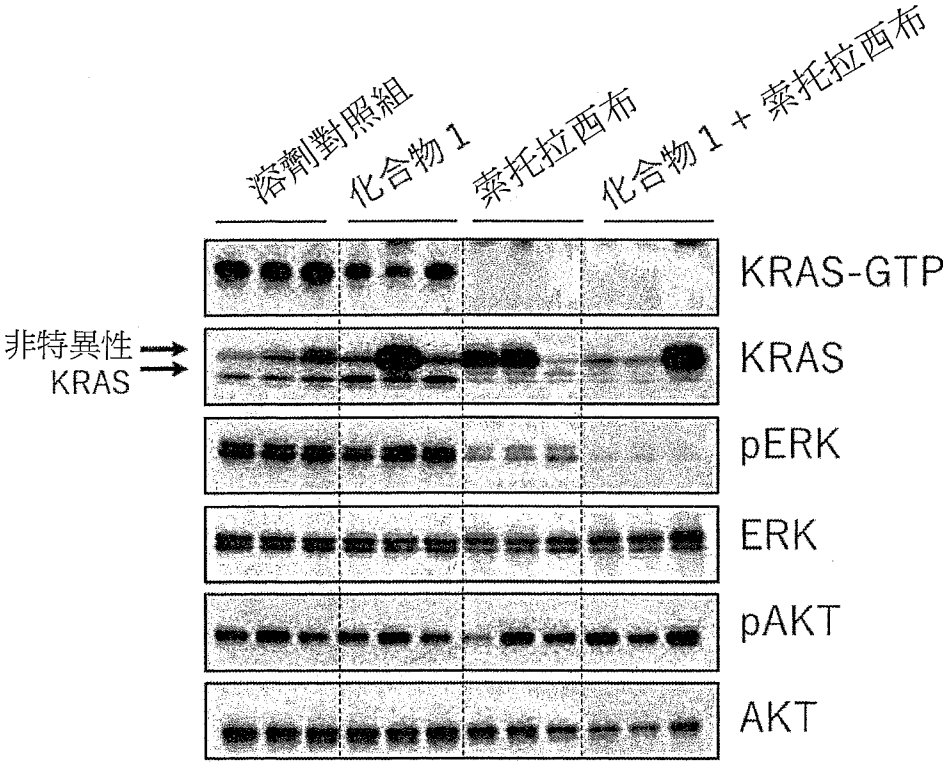


圖 17

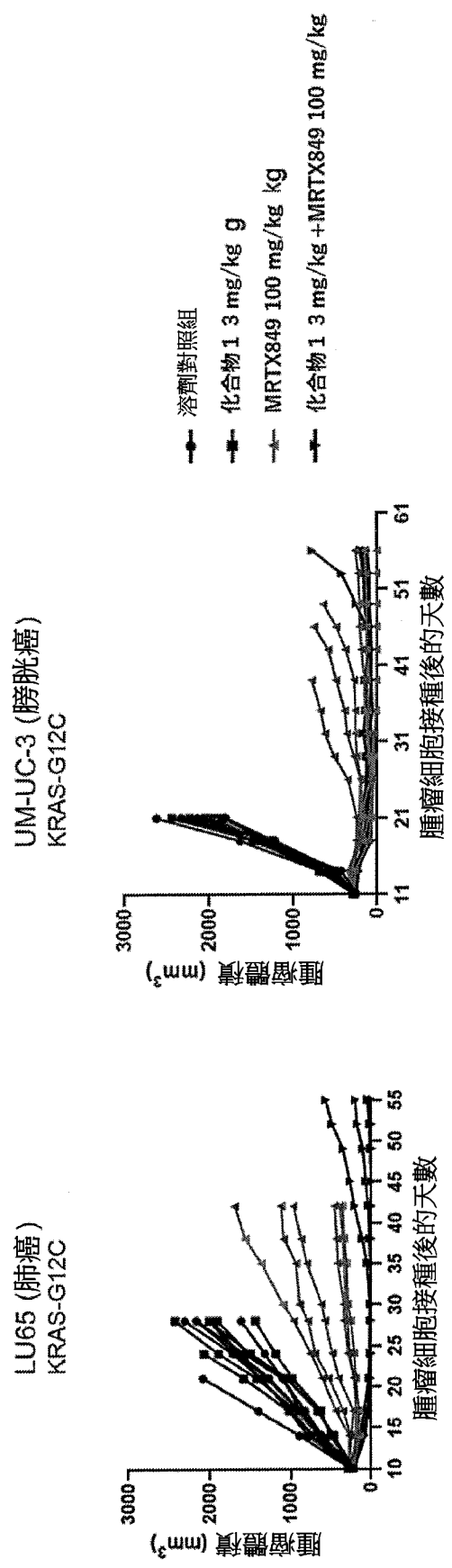


圖18

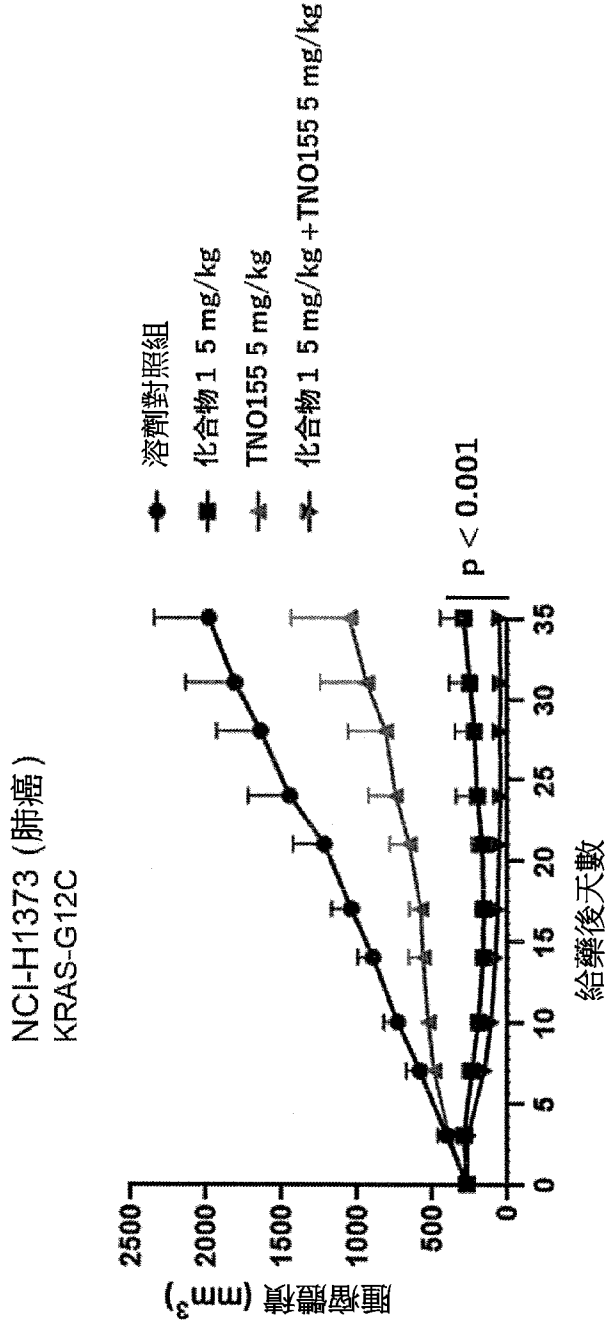


圖19

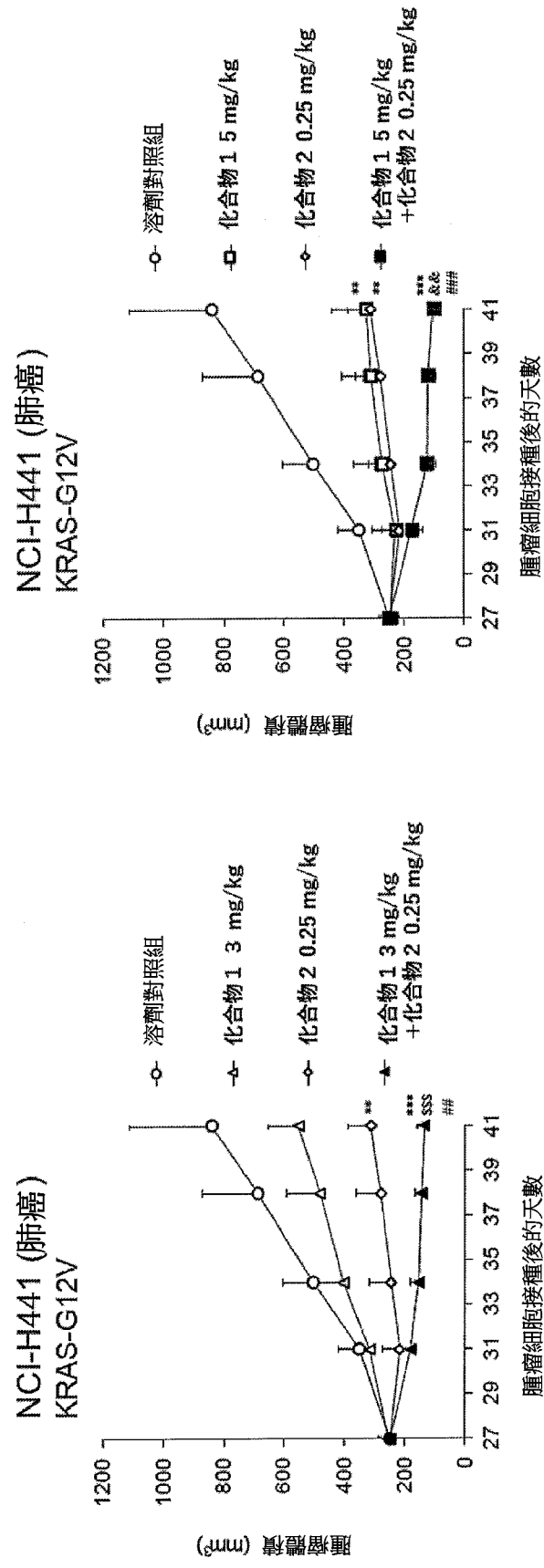


圖20

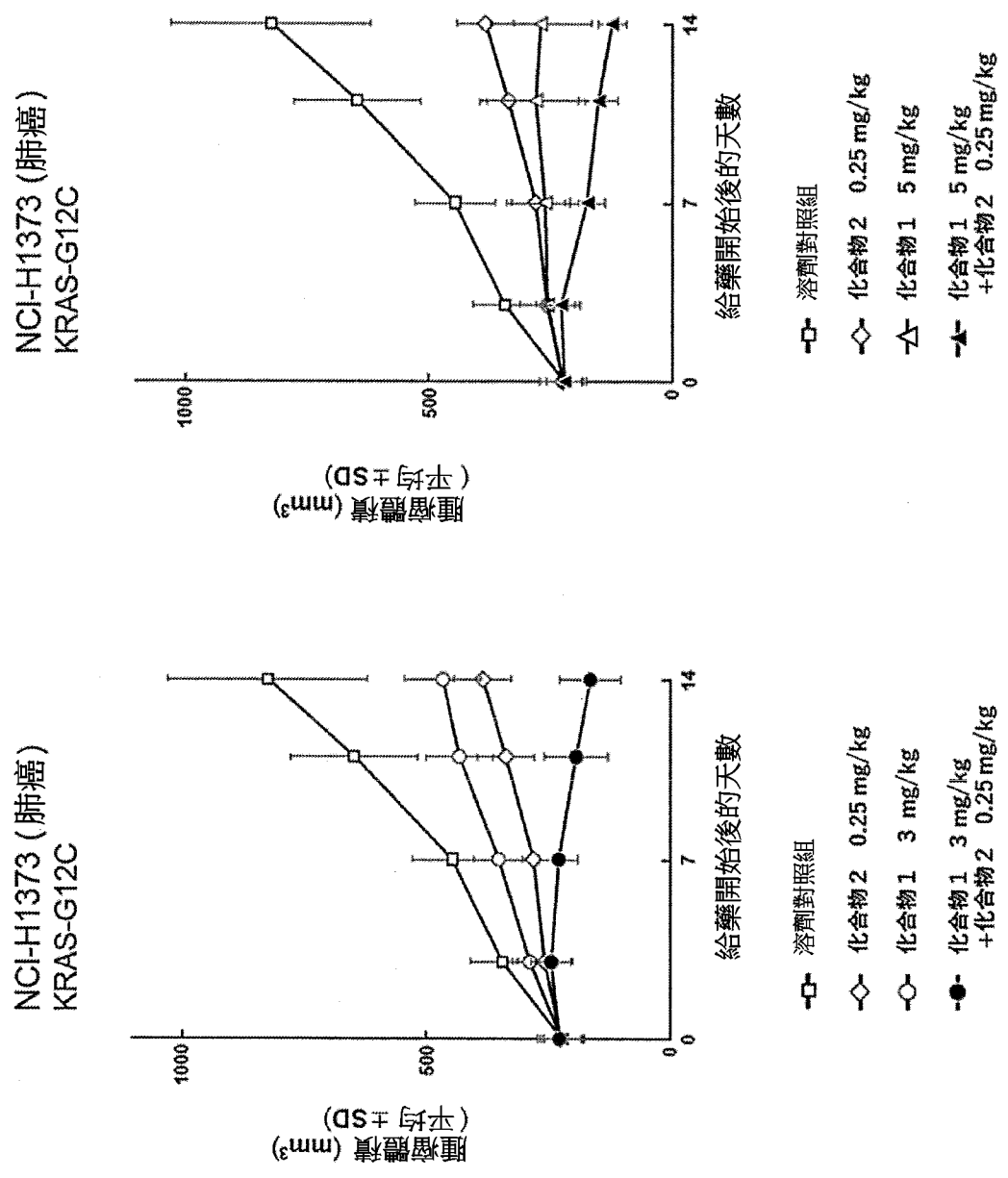


圖21

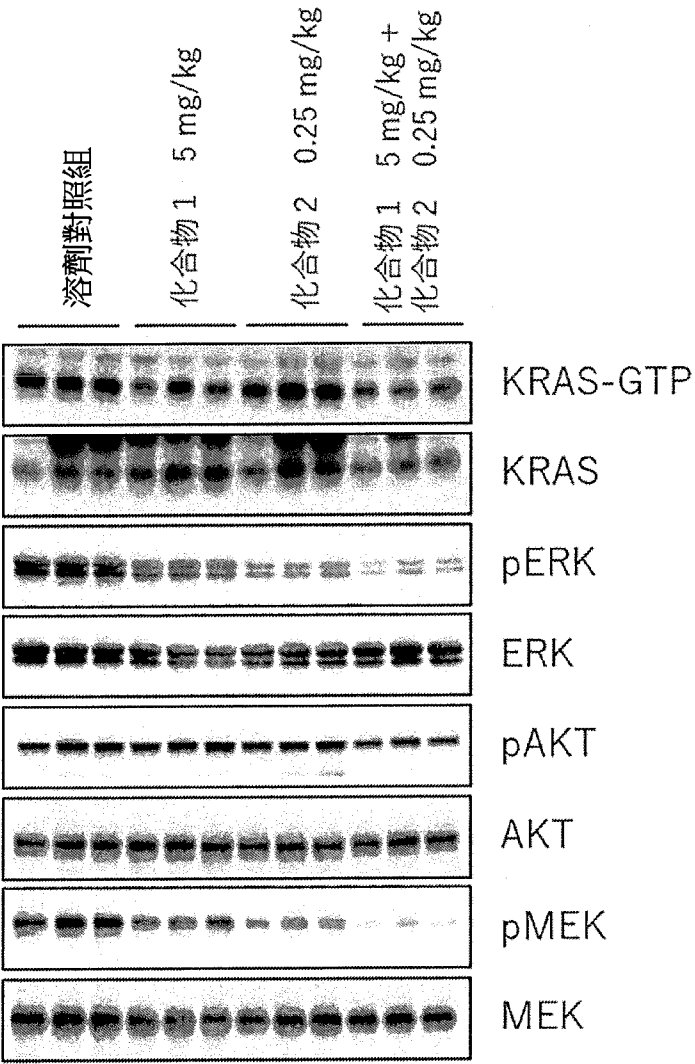


圖22