



(21)申請案號：108118348

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 05 月 28 日

(51)Int. Cl. : *A61K47/68 (2017.01)**A61K39/395 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2018/05/28 日本

2018-101211

2018/09/21 日本

2018-177132

(71)申請人：日商第一三共股份有限公司(日本) DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED
(JP)

日本

(72)發明人：藤崎良彥 FUJISAKI, YOSHIHIKO (JP)；佐藤雄太 SATO, YUTA (JP)；芹澤結衣
SERIZAWA, YUI (JP)；志賀遼太 SHIGA, RYOTA (JP)；齊藤格 SAITO, KAKU
(JP)；慈幸貴洋 JIKOH, TAKAHIRO (JP)；德廣臣哉 TOKUHIRO, SHINYA (JP)

(74)代理人：丁國隆；黃政誠

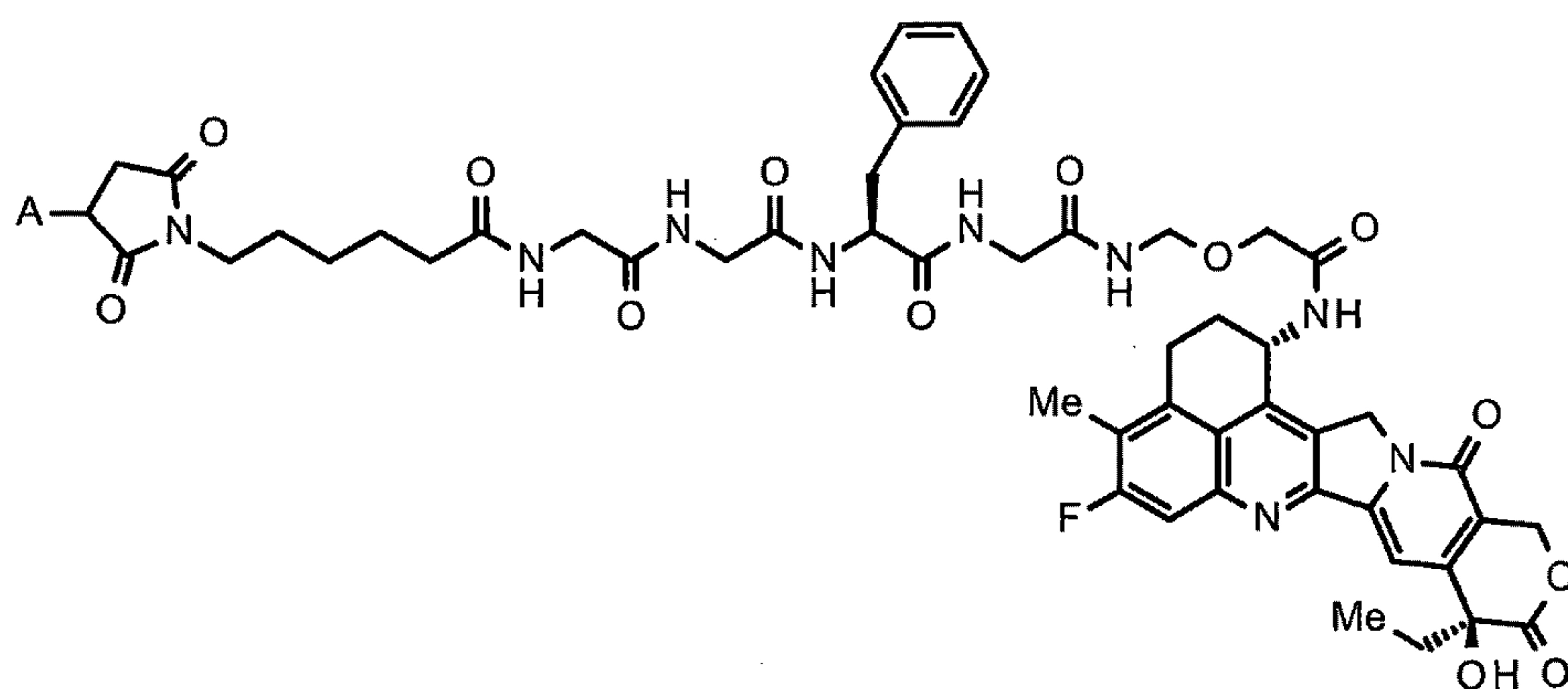
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：44 項 圖式數：5 共 105 頁

(54)名稱

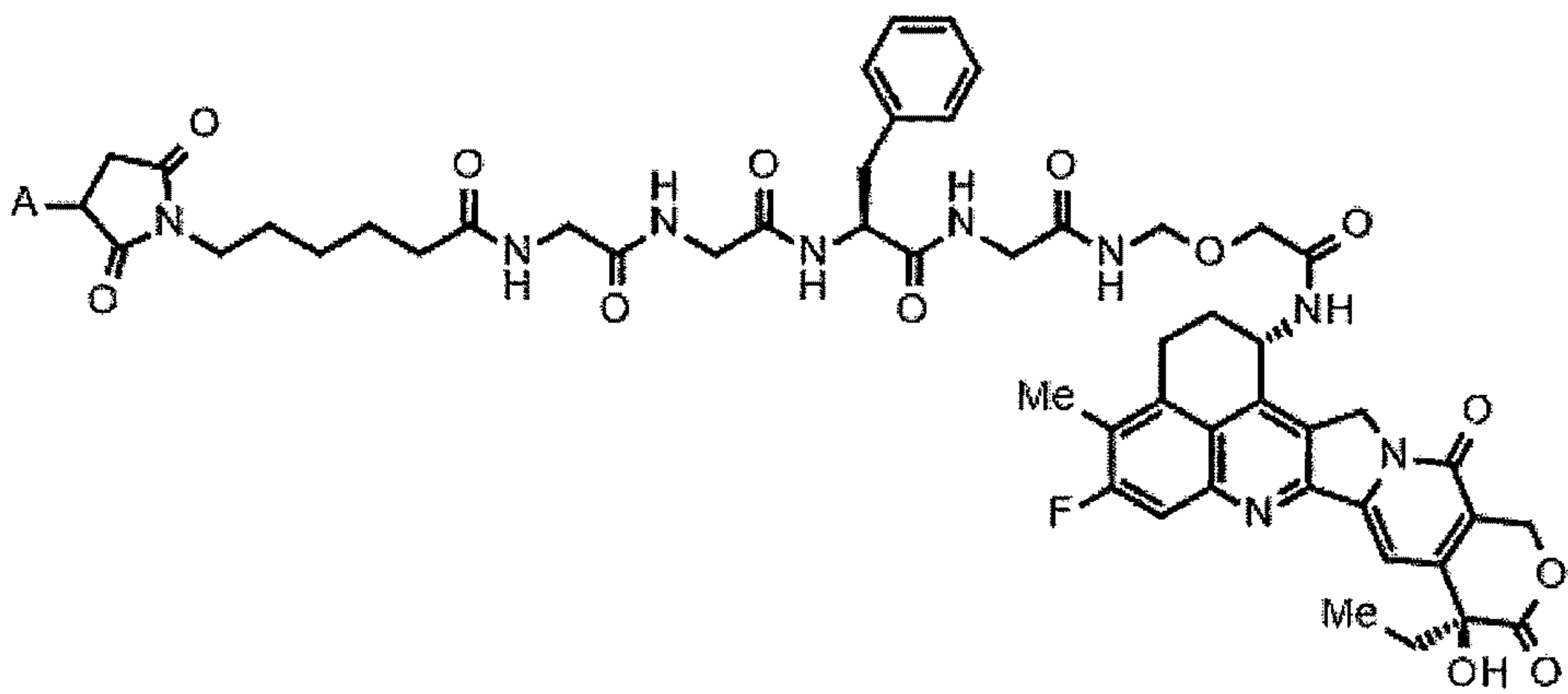
藉由投與抗HER2抗體-藥物結合物之HER2突變型癌症之治療

(57)摘要

一種HER2突變型癌症的治療劑，其含有下式(式中，A表示與抗HER2抗體的鍵結位置)所示藥物連接子與抗HER2抗體藉由硫醚鍵而鍵結之抗HER2抗體-藥物結合物作為有效成分；及/或一種癌症的治療方法，其特徵為對已被確認有HER2突變型癌症之患者投與該抗HER2抗體-藥物結合物。



特徵化學式：



【發明摘要】**【中文發明名稱】**

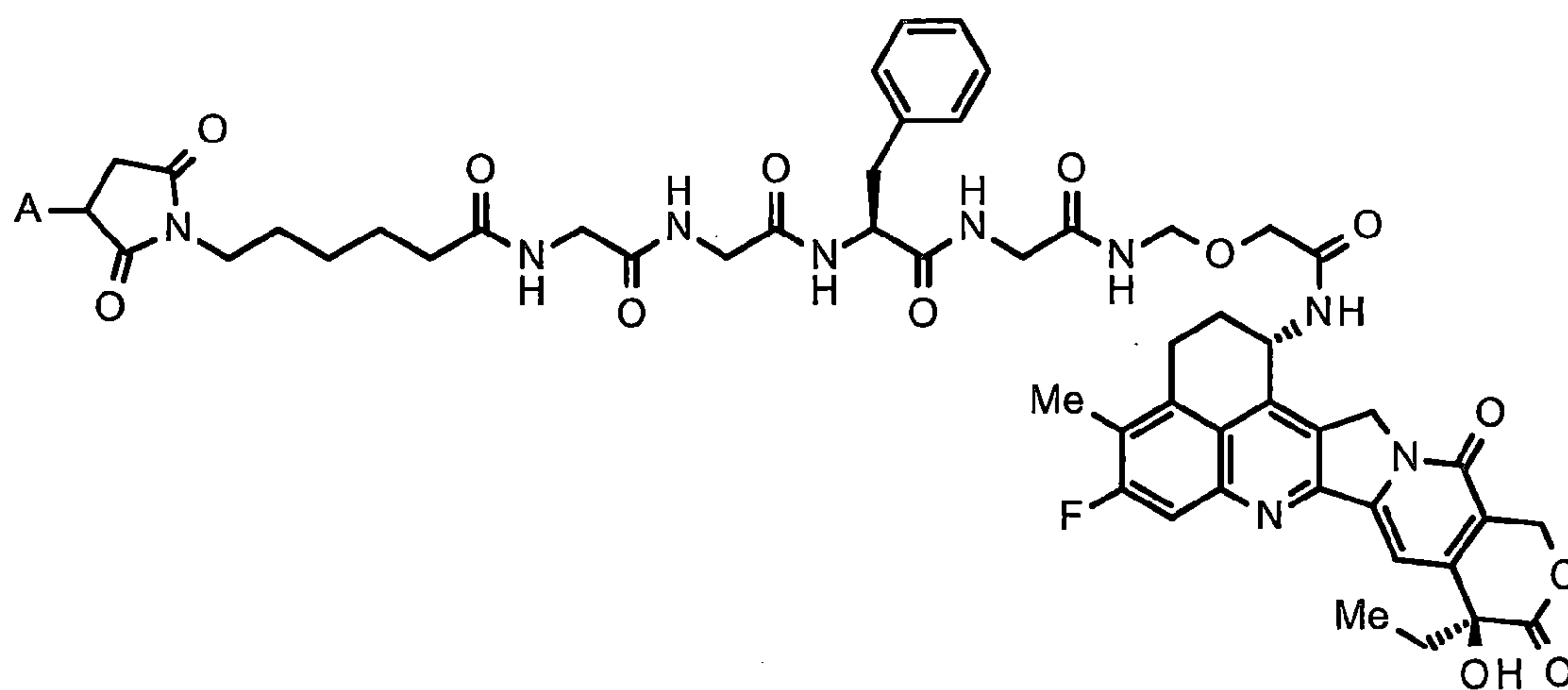
藉由投與抗 HER2 抗體-藥物結合物之 HER2 突變型癌症之治療

【英文發明名稱】

TREATMENT FOR HER2 MUTATED CANCER
COMPRISING ADMINISTERING ANTI-HER2
ANTIBODY-DRUG CONJUGATE

【中文】

一種 HER2 突變型癌症的治療劑，其含有下式(式中，A 表示與抗 HER2 抗體的鍵結位置)所示藥物連接子與抗 HER2 抗體藉由硫醚鍵而鍵結之抗 HER2 抗體-藥物結合物作為有效成分；及/或一種癌症的治療方法，其特徵為對已被確認有 HER2 突變型癌症之患者投與該抗 HER2 抗體-藥物結合物。

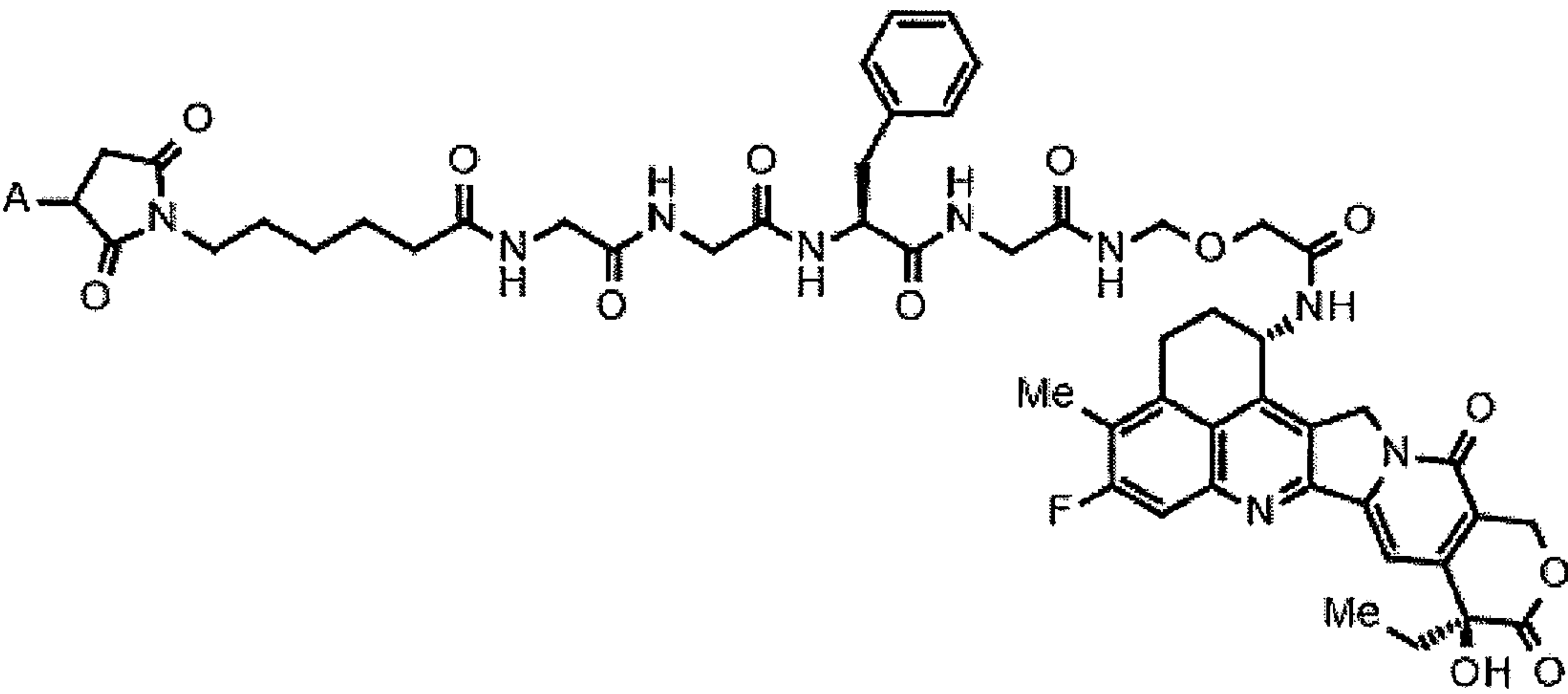
**【指定代表圖】**

無。

【代表圖之符號簡單說明】

無。

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

藉由投與抗 HER2 抗體-藥物結合物之 HER2 突變型癌症之治療

【英文發明名稱】

TREATMENT FOR HER2 MUTATED CANCER
COMPRISING ADMINISTERING ANTI-HER2
ANTIBODY-DRUG CONJUGATE

【技術領域】

【0001】本發明有關於一種含有特定之抗 HER2 抗體-藥物結合物之 HER2 突變型癌症的治療劑、及/或一種以對已被確認有 HER2 突變型癌症之患者投與特定之抗 HER2 抗體-藥物結合物作為特徵之癌症的治療方法。

【先前技術】

【0002】

[背景技術]

【0003】第二型人類表皮生長因子受體(HER2)係屬受體蛋白質酪胺酸激酶之表皮生長因子受體次家族(subfamily)的跨膜受體(非專利文獻 1~6)。

【0004】HER2 被報告於乳癌、胃癌等各種的癌種類中過度表現(非專利文獻 7~12)，在乳癌中為不良的預後因子(非專利文獻 13、14)。作為對 HER2 過度表現癌症有效的抗 HER2 藥，已知有曲妥珠單抗(Trastuzumab)、曲妥珠單抗美坦新(Trastuzumab emtansin)、帕妥珠單抗(Pertuzumab)、及拉帕替尼(Lapatinib)等。

【0005】另一方面，已知於 HER2 存在有突變體，且為癌

症的驅動突變(driver mutation)之一。這種 HER2 突變型癌症被報告例如於非小細胞肺癌當中以約 2%~3%的比例存在(非專利文獻 15~20)。已進行驗證抗 HER2 藥對於 HER2 突變型癌症之效果的試驗(非專利文獻 21、22)。

【0006】在會與表現於癌細胞表面且可內化(internalization)至細胞的抗原結合之抗體上，使具有細胞毒性之藥物鍵結而成的抗體-藥物結合物(Antibody-Drug Conjugate; ADC)，係藉由可將藥物選擇性地送達癌細胞，而可期待使藥物於癌細胞內蓄積，使癌細胞死亡(非專利文獻 23~27)。

【0007】作為抗體-藥物結合物之一，已知有以抗 HER2 抗體與為第一型拓樸異構酶(topoisomerase I)抑制劑之依喜替康(Exatecan)的衍生物作為構成要素之抗體-藥物結合物(專利文獻 1~3、非專利文獻 28~31)。

【0008】

[先前技術文獻]

[專利文獻]

【0009】

[專利文獻 1]國際公開第 2015/115091 號

[專利文獻 2]國際公開第 2015/155976 號

[專利文獻 3]國際公開第 2018/066626 號

【0010】

[非專利文獻]

[非專利文獻 1]Coussens L, et al., Science. 1985; 230(4730): 1132-1139.

[非專利文獻 2]Graus-Porta G, et al., EMBO J. 1997;16:1647-1655.

[非專利文獻 3]Karnagaran D, et al., EMBO J. 1996;15:254-264.

[非專利文獻 4]Sliwkowski MX, et al., J Biom Chem. 1994; 269: 14661-14665.

[非專利文獻 5]Di Fore PP, et al., Science. 1987; 237: 178-182.

[非專利文獻 6]Hudziak RM, et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 1987; 84: 7159-7163.

[非專利文獻 7]Hardwick R, et al., Eur. J Surg Oncol. 1997 (23):30-35.

[非專利文獻 8]Korkaya H, et al., Oncogene. 2008;27(47):6120-6130.

[非專利文獻 9]Yano T, et al., Oncol Rep. 2006; 15(1): 65-71.

[非專利文獻 10]Slamon DJ, et al., Science. 1987; 235: 177-182.

[非專利文獻 11]Gravalos C, et al., Ann Oncol 19: 1523-1529, 2008.

[非專利文獻 12]Fukushige S et al., Mol Cell Biol 6: 955-958, 1986.

[非專利文獻 13]Slamon DJ, et al., Science. 1989; 244: 707-712.

[非專利文獻 14]Kaptain S, et al., Diagn Mol Pathol 10:

139-152, 2001.

[非專利文獻 15]Mazieres J, et al., J Clin Oncol 2013;
31: 1997-2003.

[非專利文獻 16]Arcila ME, et al., Clin Cancer Res
2012; 18: 4910-8.

[非專利文獻 17]Li C, et al., J Thorac Oncol 2012; 7:
85-9.

[非專利文獻 18]Tomizaka K, et al., Lung Cancer 2011;
74: 139-44.

[非專利文獻 19]Shigematsu H, et al., Cancer Res 2005;
65: 1642-6.

[非專利文獻 20]Yokoyama T, et al., Cancer Sci 2006;
97: 753-9.

[非專利文獻 21]Connell CM, et al., ESMO Open 2017;
2:e000279.

[非專利文獻 22]M.G.Kris, et al., Annals of Oncology
26: 1421-1427, 2015.

[非專利文獻 23]Ducry, L., et al., Bioconjugate Chem.
(2010) 21, 5-13.

[非專利文獻 24]Alley, S. C., et al., Current Opinion in
Chemical Biology (2010) 14, 529-537.

[非專利文獻 25]Damle N. K. Expert Opin. Biol. Ther.
(2004) 4, 1445-1452.

[非專利文獻 26]Senter P. D., et al., Nature
Biotechnology (2012) 30, 631-637.

[非專利文獻 27]Howard A. et al., J Clin Oncol 29: 398-405.

[非專利文獻 28]Ogitani Y. et al., Clinical Cancer Research (2016) 22(20), 5097-5108.

[非專利文獻 29]Ogitani Y. et al., Cancer Science (2016) 107, 1039-1046.

[非專利文獻 30]Doi T, et al., Lancet Oncol 2017; 18: 1512-22.

[非專利文獻 31]Takegawa N, et al., Int. J. Cancer: 141, 1682-1689 (2017)

【發明內容】

【0011】

[發明之概要]

【0012】

[發明欲解決之課題]

【0013】以抗 HER2 抗體與為第一型拓樸異構酶抑制劑之依喜替康作為構成要素之抗 HER2 抗體-藥物結合物，已知對已確認 HER2 過度表現之癌症發揮抗腫瘤效果。但是，尚未解明該抗 HER2 抗體-藥物結合物對 HER2 突變型癌症可發揮抗腫瘤效果。本發明之課題為提供一種含有特定之抗 HER2 抗體-藥物結合物之 HER2 突變型癌症的治療劑、及/或一種以對已被確認有 HER2 突變型癌症之患者投與特定之抗 HER2 抗體-藥物結合物作為特徵之癌症的治療方法。

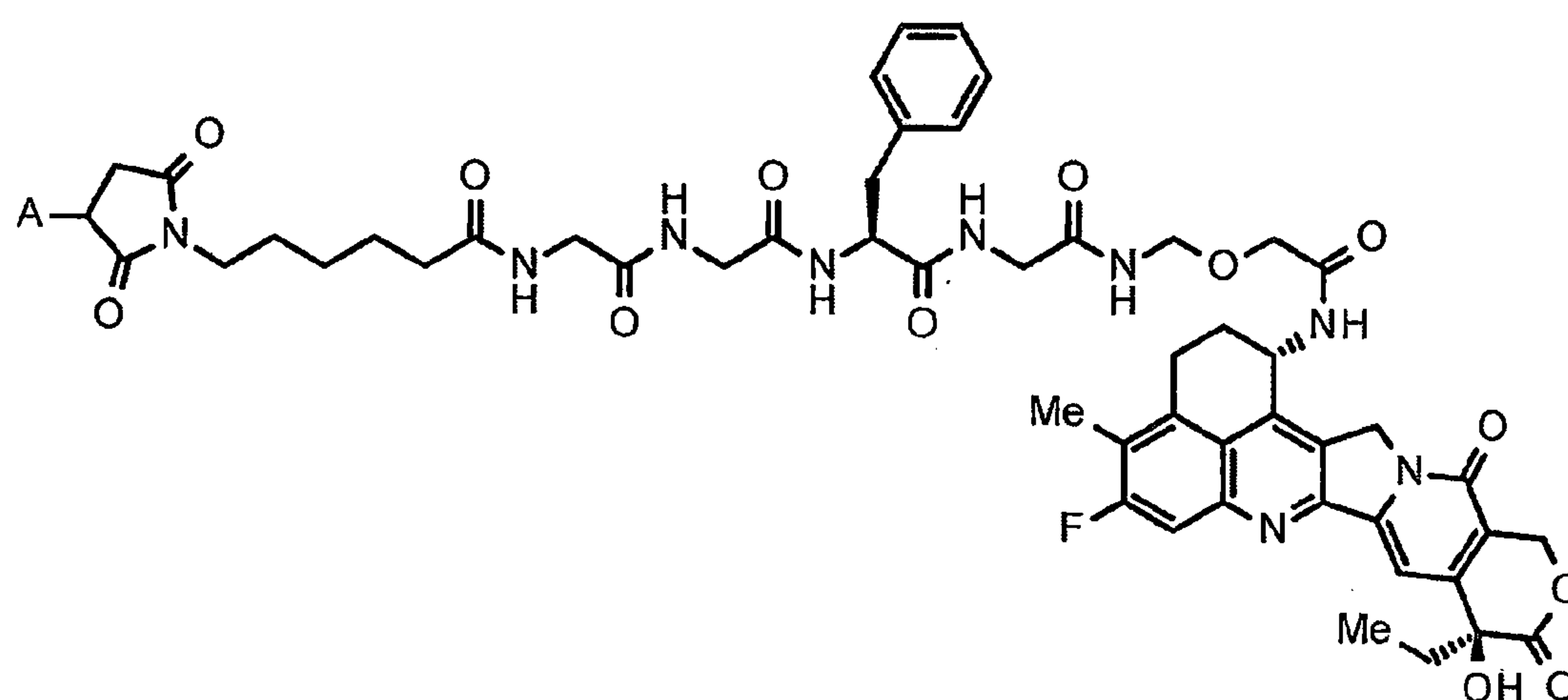
【0014】

[用以解決課題之手段]

【0015】本發明人等為了解決上述課題而專心致力研討的結果，發現特定之抗 HER2 抗體-藥物結合物對於 HER2 突變型癌症顯示優異的抗腫瘤效果，完成本發明。

【0016】亦即，本發明提供以下的[1]～[176]。

【0017】[1]一種 HER2 突變型癌症的治療劑，其作為有效成分，含有式



(式中，A 表示與抗 HER2 抗體的鍵結位置)

所示藥物連接子與抗 HER2 抗體藉由硫醚鍵而鍵結之抗 HER2 抗體-藥物結合物。

【0018】[2]如[1]記載之治療劑，其中 HER2 突變型癌症之 HER2 突變係選自包含 Y772_A775dup、G778_P780dup、G776delinsVC、L755S、V777L、V659E、G660D、S310F、A20T、A21S、R143Q、K200N、A242V、D277Y、A293P、N302K、V308M、S310Y、N319Y、S335C、R340P、S418T、W452C、V541M、I613V、P627H、A644V、R647G、I654V、I655V、I661V、R678Q、Q680H、V697L、G704R、Q709L、Q711H、G727A、T733I、E744G、N745D、L755P、L755A、L755F、S760F、D769H、D769N、D769Y、

E770_A771insAYVM 、 A771_Y772insYVMA 、
M774_A775insAYVM 、 A775_G776insYVMA 、 A775G 、
G776delinsLC、G776C、G776delinsAVGC、G776delinsVV、
G776_V777insL 、 G776L 、 G776_V777insVC 、
G776_V777insVGC、V777_G778insCG、V777_G778insG、
G778_S779insG 、 S779P 、 S779_P780insVGS 、
P780_Y781insGSP、R784C、R784H、L785R、L786V、T791I、
G804S、L807F、S819F、I829T、V842I、L846F、T862I、
R868W、L869R、T875I、W906*、T917S、Q943*、S1007*、
及 S1151L 之群組的至少一種。

【0019】[3]如[2]記載之治療劑，其中 HER2 突變型癌症之 HER2 突變係選自包含 Y772_A775dup、G778_P780dup、G776delinsVC、L755S、V777L、及 S310F 之群組的至少一種。

【0020】[4]如[1]記載之治療劑，其中 HER2 突變型癌症之 HER2 突變為外顯子 20 (Exon 20)插入突變。

【0021】[5]如[4]記載之治療劑，其中外顯子 20 插入突變係選自包含 Y772_A775dup 、 G778_P780dup 、
G776delinsVC 、 E770_A771insAYVM 、
A771_Y772insYVMA 、 M774_A775insAYVM 、
A775_G776insYVMA、G776delinsLC、G776delinsAVGC、
G776delinsVV 、 G776_V777insL 、 G776_V777insVC 、
G776_V777insVGC、V777_G778insCG、V777_G778insG、
G778_S779insG、S779_P780insVGS、及 P780_Y781insGSP
之群組的至少一種。

【0022】[6]如[5]記載之治療劑，其中外顯子 20 插入突變係選自包含 Y772_A775dup、G778_P780dup、及 G776delinsVC 之群組的至少一種。

【0023】[7]如[1]記載之治療劑，其中 HER2 突變型癌症之 HER2 突變為 HER2 蛋白的跨膜區域(transmembrane domain)中之單一鹼基對取代(Single base pair substitution)突變。

【0024】[8]如[7]記載之治療劑，其中 HER2 蛋白的跨膜區域中之單一鹼基對取代突變係選自包含 V659E、G660D、I654V、I655V、及 I661V 之群組的至少一種。

【0025】[9]如[8]記載之治療劑，其中 HER2 蛋白的跨膜區域中之單一鹼基對取代突變為 G660D。

【0026】[10]如[1]記載之治療劑，其中 HER2 突變型癌症之 HER2 突變為 HER2 蛋白的細胞外區域(extracellular domain)中之單一鹼基對取代突變。

【0027】[11]如[10]記載之治療劑，其中 HER2 蛋白的細胞外區域中之單一鹼基對取代突變係選自包含 S310F、A20T、A21S、R143Q、K200N、A242V、D277Y、A293P、N302K、V308M、S310Y、N319Y、S335C、R340P、S418T、W452C、V541M、I613V、P627H、A644V、及 R647G 之群組的至少一種。

【0028】[12]如[11]記載之治療劑，其中 HER2 蛋白的細胞外區域中之單一鹼基對取代突變為 S310F。

【0029】[13]如[1]～[12]中任一項記載之治療劑，其中 HER2 突變型癌症之癌症係選自包含非小細胞肺癌、乳癌、胃癌、

大腸癌、食道癌、唾液腺癌、胃食道接合處腺癌 (gastroesophageal junction adenocarcinoma)、膽道癌、佩吉特氏病、胰臟癌、卵巢癌、及子宮癌肉瘤之群組的至少一種。

【0030】[14]如[1]～[12]中任一項記載之治療劑，其中 HER2 突變型癌症之癌症為非小細胞肺癌。

【0031】[15]如[14]記載之治療劑，其中非小細胞肺癌為無法切除及/或轉移性的非小細胞肺癌。

【0032】[16]如[1]～[15]中任一項記載之治療劑，其中抗 HER2 抗體係包含下列重鏈及輕鏈而成的抗體：由序列識別號 1 中胺基酸編號 1 至 449 記載之胺基酸序列所構成之重鏈、及由序列識別號 2 中胺基酸編號 1 至 214 記載之胺基酸序列所構成之輕鏈。

【0033】[17]如[1]～[15]中任一項記載之治療劑，其中抗 HER2 抗體係包含下列重鏈及輕鏈而成的抗體：由序列識別號 1 記載之胺基酸序列所構成之重鏈、及由序列識別號 2 記載之胺基酸序列所構成之輕鏈。

【0034】[18]如[1]～[17]中任一項記載之治療劑，其中抗 HER2 抗體-藥物結合物中之每 1 抗體的藥物連接子之平均鍵結數為 7 至 8 個的範圍。

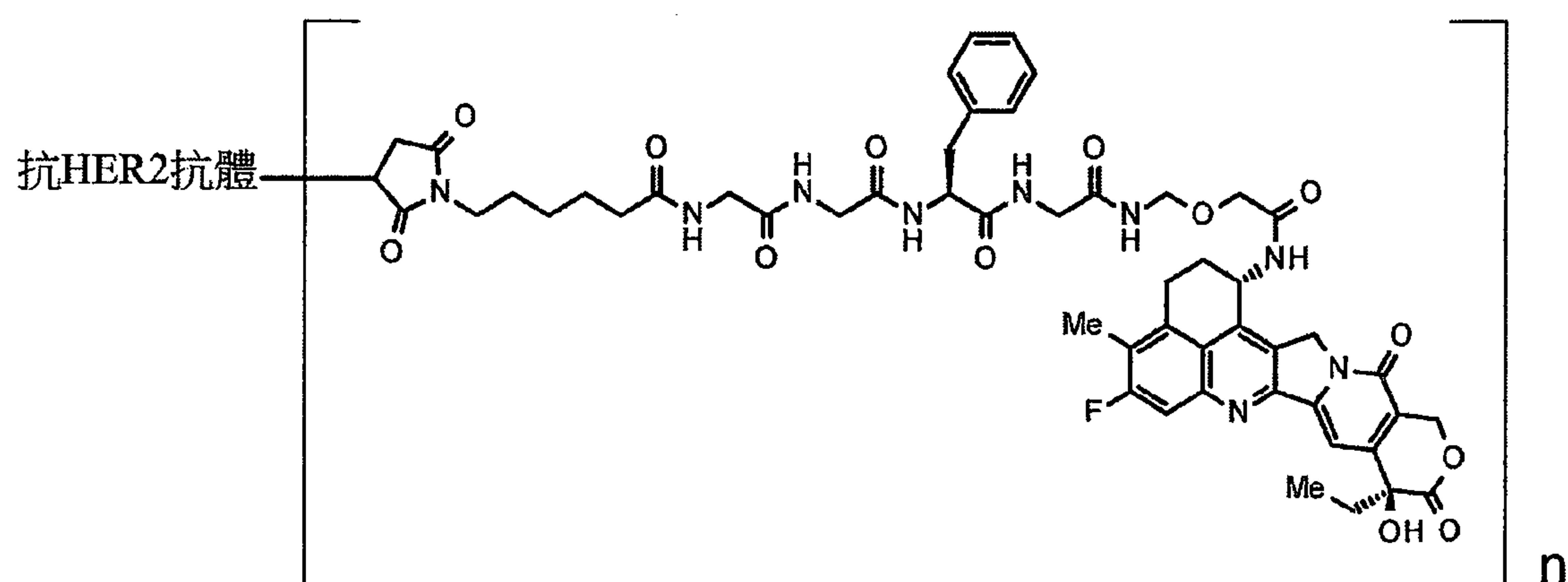
【0035】[19]如[1]～[17]中任一項記載之治療劑，其中抗 HER2 抗體-藥物結合物中之每 1 抗體的藥物連接子之平均鍵結數為 7.5 至 8 個的範圍。

【0036】[20]如[1]～[19]中任一項記載之治療劑，其中抗 HER2 抗體-藥物結合物之每一次的投與量為 5.4mg/kg 至 8mg/kg 的範圍。

【0037】[21]如[1]～[19]中任一項記載之治療劑，其中抗HER2 抗體-藥物結合物之每一次的投與量為 6.4mg/kg。

【0038】[22]如[1]～[21]中任一項記載之治療劑，其中抗HER2 抗體-藥物結合物係以三週一次的間隔投與。

【0039】[23]一種 HER2 突變型癌症的治療劑，其作為有效成分，含有式



(式中，藥物連接子係藉由硫醚鍵而與抗 HER2 抗體鍵結，
n 表示每 1 抗體之藥物連接子的平均鍵結數)

所示抗 HER2 抗體-藥物結合物。

【0040】[24]如[23]記載之治療劑，其中 HER2 突變型癌症之 HER2 突變係選自包含 Y772_A775dup、G778_P780dup、G776delinsVC、L755S、V777L、V659E、G660D、S310F、A20T、A21S、R143Q、K200N、A242V、D277Y、A293P、N302K、V308M、S310Y、N319Y、S335C、R340P、S418T、W452C、V541M、I613V、P627H、A644V、R647G、I654V、I655V、I661V、R678Q、Q680H、V697L、G704R、Q709L、Q711H、G727A、T733I、E744G、N745D、L755P、L755A、L755F、S760F、D769H、D769N、D769Y、E770_A771insAYVM、A771_Y772insYVMA、

M774_A775insAYVM、A775_G776insYVMA、A775G、G776delinsLC、G776C、G776delinsAVGC、G776delinsVV、G776_V777insL、G776L、G776_V777insVC、G776_V777insVGC、V777_G778insCG、V777_G778insG、G778_S779insG、S779P、S779_P780insVGS、P780_Y781insGSP、R784C、R784H、L785R、L786V、T791I、G804S、L807F、S819F、I829T、V842I、L846F、T862I、R868W、L869R、T875I、W906*、T917S、Q943*、S1007*、及 S1151L 之群組的至少一種。

【0041】[25]如[24]記載之治療劑，其中 HER2 突變型癌症之 HER2 突變係選自包含 Y772_A775dup、G778_P780dup、G776delinsVC、L755S、V777L、及 S310F 之群組的至少一種。

【0042】[26]如[23]記載之治療劑，其中 HER2 突變型癌症之 HER2 突變為外顯子 20 插入突變。

【0043】[27]如[26]記載之治療劑，其中外顯子 20 插入突變係選自包含 Y772_A775dup、G778_P780dup、G776delinsVC、E770_A771insAYVM、A771_Y772insYVMA、M774_A775insAYVM、A775_G776insYVMA、G776delinsLC、G776delinsAVGC、G776delinsVV、G776_V777insL、G776_V777insVC、G776_V777insVGC、V777_G778insCG、V777_G778insG、G778_S779insG、S779_P780insVGS、及 P780_Y781insGSP 之群組的至少一種。

【0044】[28]如[27]記載之治療劑，其中外顯子 20 插入突

變係選自包含 Y772_A775dup、G778_P780dup、及 G776delinsVC 之群組的至少一種。

【0045】[29]如[23]記載之治療劑，其中 HER2 突變型癌症之 HER2 突變為 HER2 蛋白的跨膜區域中之單一鹼基對取代突變。

【0046】[30]如[29]記載之治療劑，其中 HER2 蛋白的跨膜區域中之單一鹼基對取代突變係選自包含 V659E、G660D、I654V、I655V、及 I661V 之群組的至少一種。

【0047】[31]如[30]記載之治療劑，其中 HER2 蛋白的跨膜區域中之單一鹼基對取代突變為 G660D。

【0048】[32]如[23]記載之治療劑，其中 HER2 突變型癌症之 HER2 突變為 HER2 蛋白的細胞外區域中之單一鹼基對取代突變。

【0049】[33]如[32]記載之治療劑，其中 HER2 蛋白的細胞外區域中之單一鹼基對取代突變係選自包含 S310F、A20T、A21S、R143Q、K200N、A242V、D277Y、A293P、N302K、V308M、S310Y、N319Y、S335C、R340P、S418T、W452C、V541M、I613V、P627H、A644V、及 R647G 之群組的至少一種。

【0050】[34]如[33]記載之治療劑，其中 HER2 蛋白的細胞外區域中之單一鹼基對取代突變為 S310F。

【0051】[35]如[23]～[34]中任一項記載之治療劑，其中 HER2 突變型癌症之癌症係選自包含非小細胞肺癌、乳癌、胃癌、大腸癌、食道癌、唾液腺癌、胃食道接合處腺癌、膽道癌、佩吉特氏病、胰臟癌、卵巢癌、及子宮癌肉瘤之群組的至少一種。

【0052】[36]如[23]～[34]中任一項記載之治療劑，其中 HER2 突變型癌症之癌症為非小細胞肺癌。

【0053】[37]如[36]記載之治療劑，其中非小細胞肺癌為無法切除及/或轉移性的非小細胞肺癌。

【0054】[38]如[23]～[37]中任一項記載之治療劑，其中抗 HER2 抗體係包含下列重鏈及輕鏈而成的抗體：由序列識別號 1 中胺基酸編號 1 至 449 記載之胺基酸序列所構成之重鏈、及由序列識別號 2 中胺基酸編號 1 至 214 記載之胺基酸序列所構成之輕鏈。

【0055】[39]如[23]～[37]中任一項記載之治療劑，其中抗 HER2 抗體係包含下列重鏈及輕鏈而成的抗體：由序列識別號 1 記載之胺基酸序列所構成之重鏈、及由序列識別號 2 記載之胺基酸序列所構成之輕鏈。

【0056】[40]如[23]～[39]中任一項記載之治療劑，其中抗 HER2 抗體-藥物結合物中之每 1 抗體的藥物連接子之平均鏈結數為 7 至 8 個的範圍。

【0057】[41]如[23]～[39]中任一項記載之治療劑，其中抗 HER2 抗體-藥物結合物中之每 1 抗體的藥物連接子之平均鏈結數為 7.5 至 8 個的範圍。

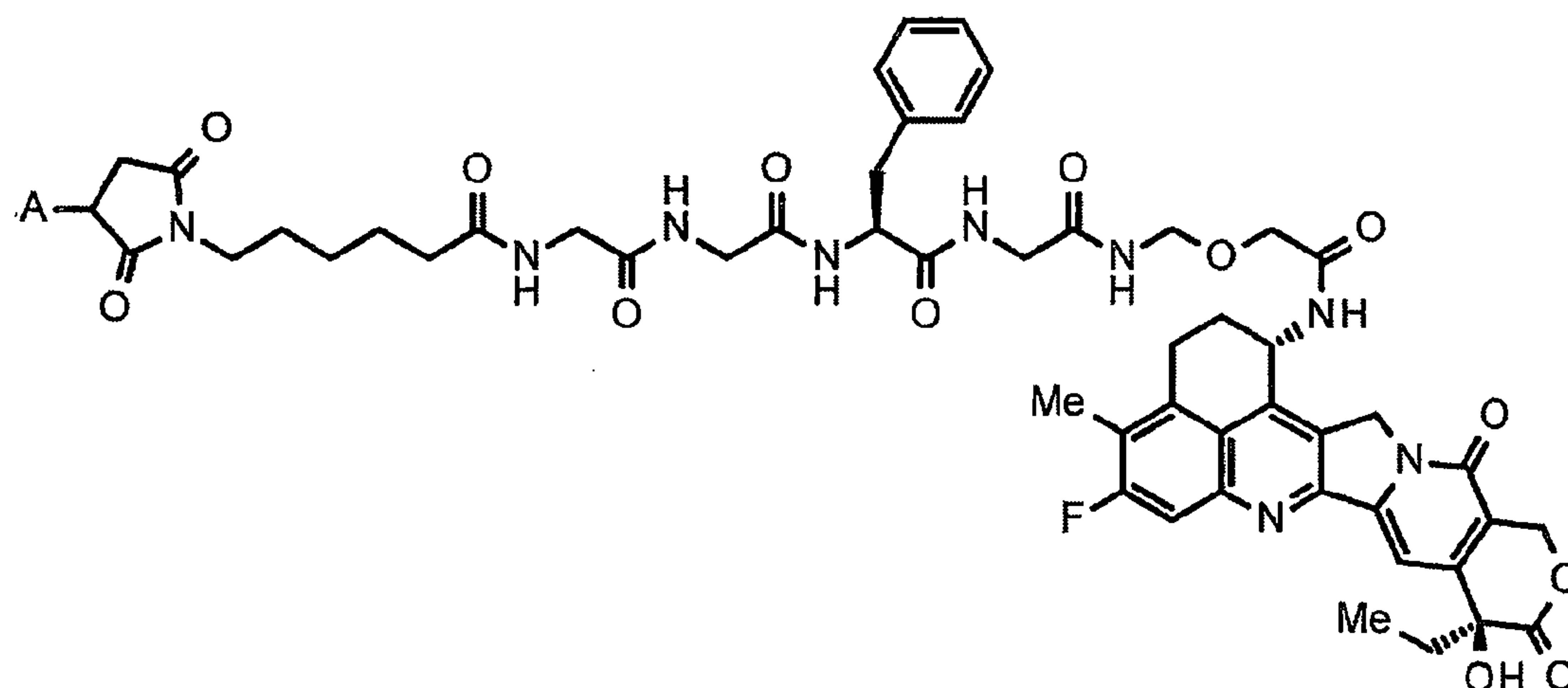
【0058】[42]如[23]～[41]中任一項記載之治療劑，其中抗 HER2 抗體-藥物結合物之每一次的投與量為 5.4mg/kg 至 8mg/kg 的範圍。

【0059】[43]如[23]～[41]中任一項記載之治療劑，其中抗 HER2 抗體-藥物結合物之每一次的投與量為 6.4mg/kg。

【0060】[44]如[23]～[43]中任一項記載之治療劑，其中

抗 HER2 抗體-藥物結合物係以三週一次的間隔投與。

【0061】[45]一種癌症的治療方法，其特徵為對已被確認有 HER2 突變型癌症之患者，投與式



(式中，A 表示與抗 HER2 抗體的鍵結位置)

所示藥物連接子與抗 HER2 抗體藉由硫醚鍵而鍵結之抗 HER2 抗體-藥物結合物。

【0062】[46]如[45]記載之治療方法，其中 HER2 突變型癌症之 HER2 突變係選自包含 Y772_A775dup、G778_P780dup、G776delinsVC、L755S、V777L、V659E、G660D、S310F、A20T、A21S、R143Q、K200N、A242V、D277Y、A293P、N302K、V308M、S310Y、N319Y、S335C、R340P、S418T、W452C、V541M、I613V、P627H、A644V、R647G、I654V、I655V、I661V、R678Q、Q680H、V697L、G704R、Q709L、Q711H、G727A、T733I、E744G、N745D、L755P、L755A、L755F、S760F、D769H、D769N、D769Y、E770_A771insAYVM、A771_Y772insYVMA、M774_A775insAYVM、A775_G776insYVMA、A775G、G776delinsLC、G776C、G776delinsAVGC、G776delinsVV、

G776_V777insL 、 G776L 、 G776_V777insVC 、
 G776_V777insVGC、V777_G778insCG、V777_G778insG、
 G778_S779insG 、 S779P 、 S779_P780insVGS 、
 P780_Y781insGSP、R784C、R784H、L785R、L786V、T791I、
 G804S、L807F、S819F、I829T、V842I、L846F、T862I、
 R868W、L869R、T875I、W906*、T917S、Q943*、S1007*、
 及 S1151L 之群組的至少一種。

【0063】[47]如[46]記載之治療方法，其中 HER2 突變型
 癌症之 HER2 突變係選自包含 Y772_A775dup 、
 G778_P780dup、G776delinsVC、L755S、V777L、及 S310F
 之群組的至少一種。

【0064】[48]如[45]記載之治療方法，其中 HER2 突變型
 癌症之 HER2 突變為外顯子 20 插入突變。

【0065】[49]如[48]記載之治療方法，其中外顯子 20 插入
 突變係選自包含 Y772_A775dup 、 G778_P780dup 、
 G776delinsVC 、 E770_A771insAYVM 、
 A771_Y772insYVMA 、 M774_A775insAYVM 、
 A775_G776insYVMA、G776delinsLC、G776delinsAVGC、
 G776delinsVV 、 G776_V777insL 、 G776_V777insVC 、
 G776_V777insVGC、V777_G778insCG、V777_G778insG、
 G778_S779insG、S779_P780insVGS、及 P780_Y781insGSP
 之群組的至少一種。

【0066】[50]如[49]記載之治療方法，其中外顯子 20 插入
 突變係選自包含 Y772_A775dup 、 G778_P780dup 、 及
 G776delinsVC 之群組的至少一種。

【0067】[51]如[45]記載之治療方法，其中 HER2 突變型癌症之 HER2 突變為 HER2 蛋白的跨膜區域中之單一鹼基對取代突變。

【0068】[52]如[51]記載之治療方法，其中 HER2 蛋白的跨膜區域中之單一鹼基對取代突變係選自包含 V659E、G660D、I654V、I655V、及 I661V 之群組的至少一種。

【0069】[53]如[52]記載之治療方法，其中 HER2 蛋白的跨膜區域中之單一鹼基對取代突變為 G660D。

【0070】[54]如[45]記載之治療方法，其中 HER2 突變型癌症之 HER2 突變為 HER2 蛋白的細胞外區域中之單一鹼基對取代突變。

【0071】[55]如[54]記載之治療方法，其中 HER2 蛋白的細胞外區域中之單一鹼基對取代突變係選自包含 S310F、A20T、A21S、R143Q、K200N、A242V、D277Y、A293P、N302K、V308M、S310Y、N319Y、S335C、R340P、S418T、W452C、V541M、I613V、P627H、A644V、及 R647G 之群組的至少一種。

【0072】[56]如[55]記載之治療方法，其中 HER2 蛋白的細胞外區域中之單一鹼基對取代突變為 S310F。

【0073】[57]如[45]～[56]中任一項記載之治療方法，其中 HER2 突變型癌症之癌症係選自包含非小細胞肺癌、乳癌、胃癌、大腸癌、食道癌、唾液腺癌、胃食道接合處腺癌、膽道癌、佩吉特氏病、胰臟癌、卵巢癌、及子宮癌肉瘤之群組的至少一種。

【0074】[58]如[45]～[56]中任一項記載之治療方法，其中 HER2 突變型癌症之癌症為非小細胞肺癌。

【0075】[59]如[58]記載之治療方法，其中非小細胞肺癌為無法切除及/或轉移性的非小細胞肺癌。

【0076】[60]如[45]～[59]中任一項記載之治療方法，其中抗 HER2 抗體係包含下列重鏈及輕鏈而成的抗體：由序列識別號 1 中胺基酸編號 1 至 449 記載之胺基酸序列所構成之重鏈、及由序列識別號 2 中胺基酸編號 1 至 214 記載之胺基酸序列所構成之輕鏈。

【0077】[61]如[45]～[59]中任一項記載之治療方法，其中抗 HER2 抗體係包含下列重鏈及輕鏈而成的抗體：由序列識別號 1 記載之胺基酸序列所構成之重鏈、及由序列識別號 2 記載之胺基酸序列所構成之輕鏈。

【0078】[62]如[45]～[61]中任一項記載之治療方法，其中抗 HER2 抗體-藥物結合物中之每 1 抗體的藥物連接子之平均鍵結數為 7 至 8 個的範圍。

【0079】[63]如[45]～[61]中任一項記載之治療方法，其中抗 HER2 抗體-藥物結合物中之每 1 抗體的藥物連接子之平均鍵結數為 7.5 至 8 個的範圍。

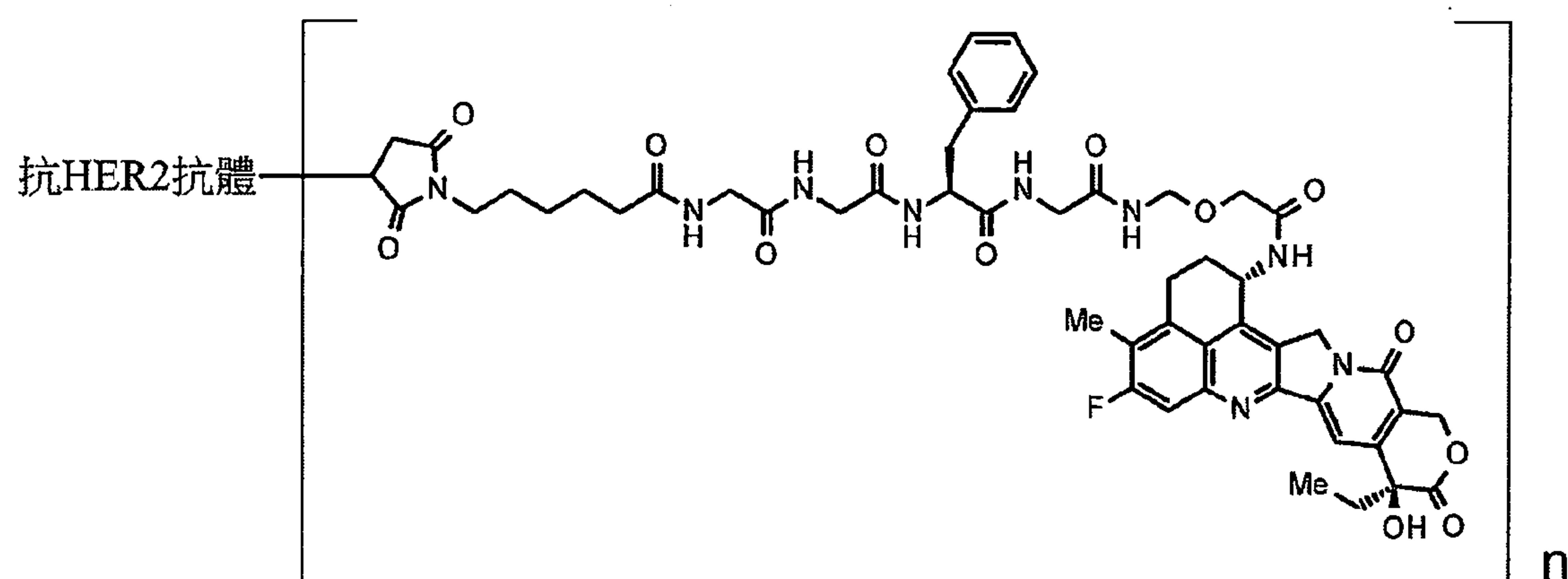
【0080】[64]如[45]～[63]中任一項記載之治療方法，其中抗 HER2 抗體-藥物結合物之每一次的投與量為 5.4mg/kg 至 8mg/kg 的範圍。

【0081】[65]如[45]～[63]中任一項記載之治療方法，其中抗 HER2 抗體-藥物結合物之每一次的投與量為 6.4mg/kg。

【0082】[66]如[45]～[65]中任一項記載之治療方法，其中抗 HER2 抗體-藥物結合物係以三週一次的間隔投與。

【0083】[67]一種癌症的治療方法，其特徵為對已被確認有

HER2 突變型癌症之患者，投與式



(式中，藥物連接子係藉由硫醚鍵而與抗 HER2 抗體鍵結，
n 表示每 1 抗體之藥物連接子的平均鍵結數)

所示抗 HER2 抗體-藥物結合物。

【0084】[68]如[67]記載之治療方法，其中 HER2 突變型癌症之 HER2 突變係選自包含 Y772_A775dup、G778_P780dup、G776delinsVC、L755S、V777L、V659E、G660D、S310F、A20T、A21S、R143Q、K200N、A242V、D277Y、A293P、N302K、V308M、S310Y、N319Y、S335C、R340P、S418T、W452C、V541M、I613V、P627H、A644V、R647G、I654V、I655V、I661V、R678Q、Q680H、V697L、G704R、Q709L、Q711H、G727A、T733I、E744G、N745D、L755P、L755A、L755F、S760F、D769H、D769N、D769Y、E770_A771insAYVM、A771_Y772insYVMA、M774_A775insAYVM、A775_G776insYVMA、A775G、G776delinsLC、G776C、G776delinsAVGC、G776delinsVV、G776_V777insL、G776L、G776_V777insVC、G776_V777insVGC、V777_G778insCG、V777_G778insG、G778_S779insG、S779P、S779_P780insVGS、

P780_Y781insGSP、R784C、R784H、L785R、L786V、T791I、G804S、L807F、S819F、I829T、V842I、L846F、T862I、R868W、L869R、T875I、W906*、T917S、Q943*、S1007*、及 S1151L 之群組的至少一種。

【0085】[69]如[68]記載之治療方法，其中 HER2 突變型癌症之 HER2 突變係選自包含 Y772_A775dup、G778_P780dup、G776delinsVC、L755S、V777L、及 S310F 之群組的至少一種。

【0086】[70]如[67]記載之治療方法，其中 HER2 突變型癌症之 HER2 突變為外顯子 20 插入突變。

【0087】[71]如[70]記載之治療方法，其中外顯子 20 插入突變係選自包含 Y772_A775dup、G778_P780dup、G776delinsVC、E770_A771insAYVM、A771_Y772insYVMA、M774_A775insAYVM、A775_G776insYVMA、G776delinsLC、G776delinsAVGC、G776delinsVV、G776_V777insL、G776_V777insVC、G776_V777insVGC、V777_G778insCG、V777_G778insG、G778_S779insG、S779_P780insVGS、及 P780_Y781insGSP 之群組的至少一種。

【0088】[72]如[71]記載之治療方法，其中外顯子 20 插入突變係選自包含 Y772_A775dup、G778_P780dup、及 G776delinsVC 之群組的至少一種。

【0089】[73]如[67]記載之治療方法，其中 HER2 突變型癌症之 HER2 突變為 HER2 蛋白的跨膜區域中之單一鹼基對取代突變。

【0090】[74]如[73]記載之治療方法，其中 HER2 蛋白的跨膜區域中之單一鹼基對取代突變係選自包含 V659E、G660D、I654V、I655V、及 I661V 之群組的至少一種。

【0091】[75]如[74]記載之治療方法，其中 HER2 蛋白的跨膜區域中之單一鹼基對取代突變為 G660D。

【0092】[76]如[67]記載之治療方法，其中 HER2 突變型癌症之 HER2 突變為 HER2 蛋白的細胞外區域中之單一鹼基對取代突變。

【0093】[77]如[76]記載之治療方法，其中 HER2 蛋白的細胞外區域中之單一鹼基對取代突變係選自包含 S310F、A20T、A21S、R143Q、K200N、A242V、D277Y、A293P、N302K、V308M、S310Y、N319Y、S335C、R340P、S418T、W452C、V541M、I613V、P627H、A644V、及 R647G 之群組的至少一種。

【0094】[78]如[77]記載之治療方法，其中 HER2 蛋白的細胞外區域中之單一鹼基對取代突變為 S310F。

【0095】[79]如[67]～[78]中任一項記載之治療方法，其中 HER2 突變型癌症之癌症係選自包含非小細胞肺癌、乳癌、胃癌、大腸癌、食道癌、唾液腺癌、胃食道接合處腺癌、膽道癌、佩吉特氏病、胰臟癌、卵巢癌、及子宮癌肉瘤之群組的至少一種。

【0096】[80]如[67]～[78]中任一項記載之治療方法，其中 HER2 突變型癌症之癌症為非小細胞肺癌。

【0097】[81]如[80]記載之治療方法，其中非小細胞肺癌為無法切除及/或轉移性的非小細胞肺癌。

【0098】[82]如[67]～[81]中任一項記載之治療方法，其

中抗 HER2 抗體係包含下列重鏈及輕鏈而成的抗體：由序列識別號 1 中胺基酸編號 1 至 449 記載之胺基酸序列所構成之重鏈、及由序列識別號 2 中胺基酸編號 1 至 214 記載之胺基酸序列所構成之輕鏈。

【0099】[83]如[67]～[81]中任一項記載之治療方法，其中抗 HER2 抗體係包含下列重鏈及輕鏈而成的抗體：由序列識別號 1 記載之胺基酸序列所構成之重鏈、及由序列識別號 2 記載之胺基酸序列所構成之輕鏈。

【0100】[84]如[67]～[83]中任一項記載之治療方法，其中抗 HER2 抗體-藥物結合物中之每 1 抗體的藥物連接子之平均鍵結數為 7 至 8 個的範圍。

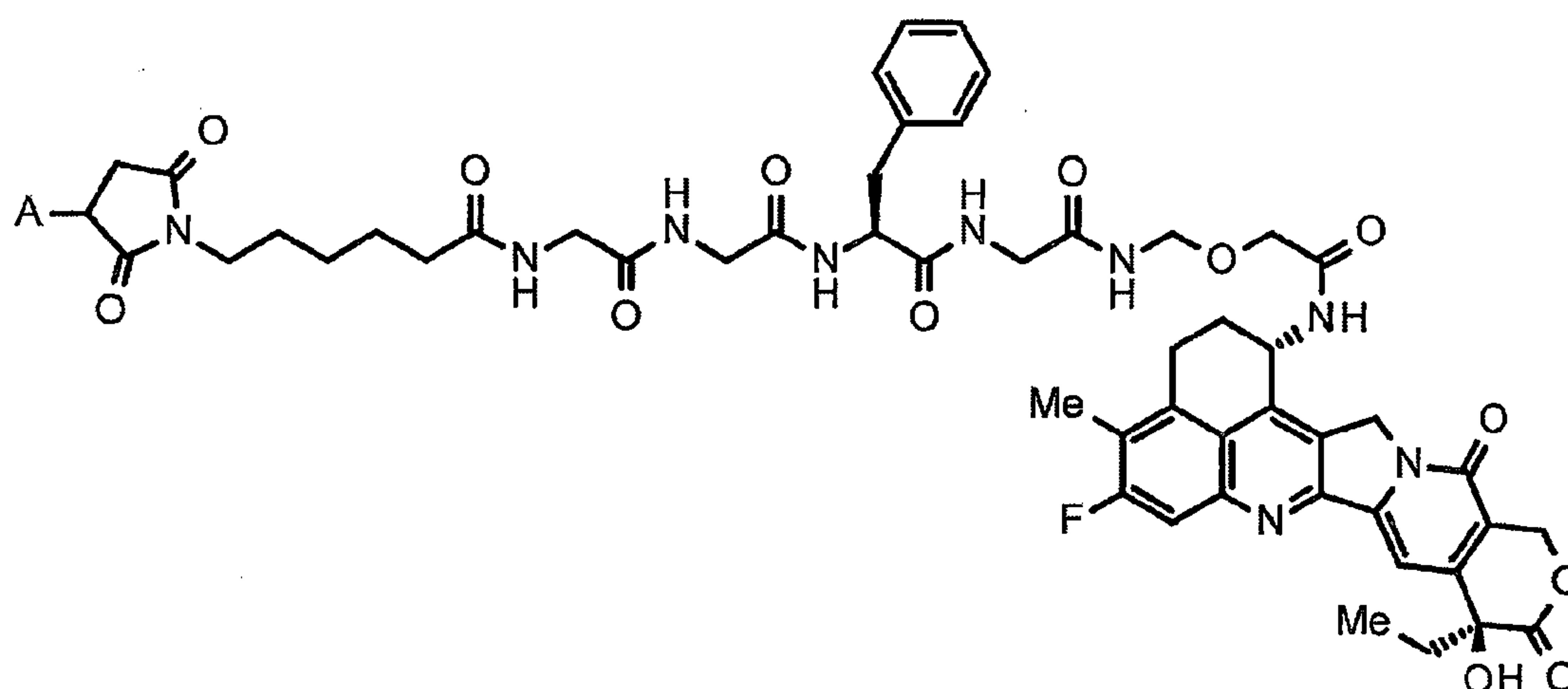
【0101】[85]如[67]～[83]中任一項記載之治療方法，其中抗 HER2 抗體-藥物結合物中之每 1 抗體的藥物連接子之平均鍵結數為 7.5 至 8 個的範圍。

【0102】[86]如[67]～[85]中任一項記載之治療方法，其中抗 HER2 抗體-藥物結合物之每一次的投與量為 5.4mg/kg 至 8mg/kg 的範圍。

【0103】[87]如[67]～[85]中任一項記載之治療方法，其中抗 HER2 抗體-藥物結合物之每一次的投與量為 6.4mg/kg。

【0104】[88]如[67]～[87]中任一項記載之治療方法，其中抗 HER2 抗體-藥物結合物係以三週一次的間隔投與。

【0105】[89]一種式



(式中，A 表示與抗 HER2 抗體的鍵結位置)

所示藥物連接子與抗 HER2 抗體藉由硫醚鍵而鍵結之抗 HER2 抗體-藥物結合物，其係用於 HER2 突變型癌症之治療。

【0106】[90]如[89]記載之抗 HER2 抗體-藥物結合物，其中 HER2 突變型癌症之 HER2 突變係選自包含 Y772_A775dup、G778_P780dup、G776delinsVC、L755S、V777L、V659E、G660D、S310F、A20T、A21S、R143Q、K200N、A242V、D277Y、A293P、N302K、V308M、S310Y、N319Y、S335C、R340P、S418T、W452C、V541M、I613V、P627H、A644V、R647G、I654V、I655V、I661V、R678Q、Q680H、V697L、G704R、Q709L、Q711H、G727A、T733I、E744G、N745D、L755P、L755A、L755F、S760F、D769H、D769N、D769Y、E770_A771insAYVM、A771_Y772insYVMA、M774_A775insAYVM、A775_G776insYVMA、A775G、G776delinsLC、G776C、G776delinsAVGC、G776delinsVV、G776_V777insL、G776L、G776_V777insVC、G776_V777insVGC、V777_G778insCG、V777_G778insG、G778_S779insG、S779P、S779_P780insVGS、

P780_Y781insGSP、R784C、R784H、L785R、L786V、T791I、G804S、L807F、S819F、I829T、V842I、L846F、T862I、R868W、L869R、T875I、W906*、T917S、Q943*、S1007*、及 S1151L 之群組的至少一種。

【0107】[91]如[90]記載之抗 HER2 抗體-藥物結合物，其中 HER2 突變型癌症之 HER2 突變係選自包含 Y772_A775dup、G778_P780dup、G776delinsVC、L755S、V777L、及 S310F 之群組的至少一種。

【0108】[92]如[89]記載之抗 HER2 抗體-藥物結合物，其中 HER2 突變型癌症之 HER2 突變為外顯子 20 插入突變。

【0109】[93]如[92]記載之抗 HER2 抗體-藥物結合物，其中外顯子 20 插入突變係選自包含 Y772_A775dup、G778_P780dup、G776delinsVC、E770_A771insAYVM、A771_Y772insYVMA、M774_A775insAYVM、A775_G776insYVMA、G776delinsLC、G776delinsAVGC、G776delinsVV、G776_V777insL、G776_V777insVC、G776_V777insVGC、V777_G778insCG、V777_G778insG、G778_S779insG、S779_P780insVGS、及 P780_Y781insGSP 之群組的至少一種。

【0110】[94]如[93]記載之抗 HER2 抗體-藥物結合物，其中外顯子 20 插入突變係選自包含 Y772_A775dup、G778_P780dup、及 G776delinsVC 之群組的至少一種。

【0111】[95]如[89]記載之抗 HER2 抗體-藥物結合物，其中 HER2 突變型癌症之 HER2 突變為 HER2 蛋白的跨膜區域中之單一鹼基對取代突變。

【0112】[96]如[95]記載之抗 HER2 抗體-藥物結合物，其中 HER2 蛋白的跨膜區域中之單一鹼基對取代突變係選自包含 V659E、G660D、I654V、I655V、及 I661V 之群組的至少一種。

【0113】[97]如[96]記載之抗 HER2 抗體-藥物結合物，其中 HER2 蛋白的跨膜區域中之單一鹼基對取代突變為 G660D。

【0114】[98]如[89]記載之抗 HER2 抗體-藥物結合物，其中 HER2 突變型癌症之 HER2 突變為 HER2 蛋白的細胞外區域中之單一鹼基對取代突變。

【0115】[99]如[98]記載之抗 HER2 抗體-藥物結合物，其中 HER2 蛋白的細胞外區域中之單一鹼基對取代突變係選自包含 S310F、A20T、A21S、R143Q、K200N、A242V、D277Y、A293P、N302K、V308M、S310Y、N319Y、S335C、R340P、S418T、W452C、V541M、I613V、P627H、A644V、及 R647G 之群組的至少一種。

【0116】[100]如[99]記載之抗 HER2 抗體-藥物結合物，其中 HER2 蛋白的細胞外區域中之單一鹼基對取代突變為 S310F。

【0117】[101]如[89]～[100]中任一項記載之抗 HER2 抗體-藥物結合物，其中 HER2 突變型癌症之癌症係選自包含非小細胞肺癌、乳癌、胃癌、大腸癌、食道癌、唾液腺癌、胃食道接合處腺癌、膽道癌、佩吉特氏病、胰臟癌、卵巢癌、及子宮癌肉瘤之群組的至少一種。

【0118】[102]如[89]～[100]中任一項記載之抗 HER2 抗體-藥物結合物，其中 HER2 突變型癌症之癌症為非小細胞肺癌。

【0119】[103]如[102]記載之抗 HER2 抗體-藥物結合物，其中非小細胞肺癌為無法切除及/或轉移性的非小細胞肺癌。

【0120】[104]如[89]～[103]中任一項記載之抗 HER2 抗體-藥物結合物，其中抗 HER2 抗體係包含下列重鏈及輕鏈而成的抗體：由序列識別號 1 中胺基酸編號 1 至 449 記載之胺基酸序列所構成之重鏈、及由序列識別號 2 中胺基酸編號 1 至 214 記載之胺基酸序列所構成之輕鏈。

【0121】[105]如[89]～[103]中任一項記載之抗 HER2 抗體-藥物結合物，其中抗 HER2 抗體係包含下列重鏈及輕鏈而成的抗體：由序列識別號 1 記載之胺基酸序列所構成之重鏈、及由序列識別號 2 記載之胺基酸序列所構成之輕鏈。

【0122】[106]如[89]～[105]中任一項記載之抗 HER2 抗體-藥物結合物，其中抗 HER2 抗體-藥物結合物中之每 1 抗體的藥物連接子之平均鍵結數為 7 至 8 個的範圍。

【0123】[107]如[89]～[105]中任一項記載之抗 HER2 抗體-藥物結合物，其中抗 HER2 抗體-藥物結合物中之每 1 抗體的藥物連接子之平均鍵結數為 7.5 至 8 個的範圍。

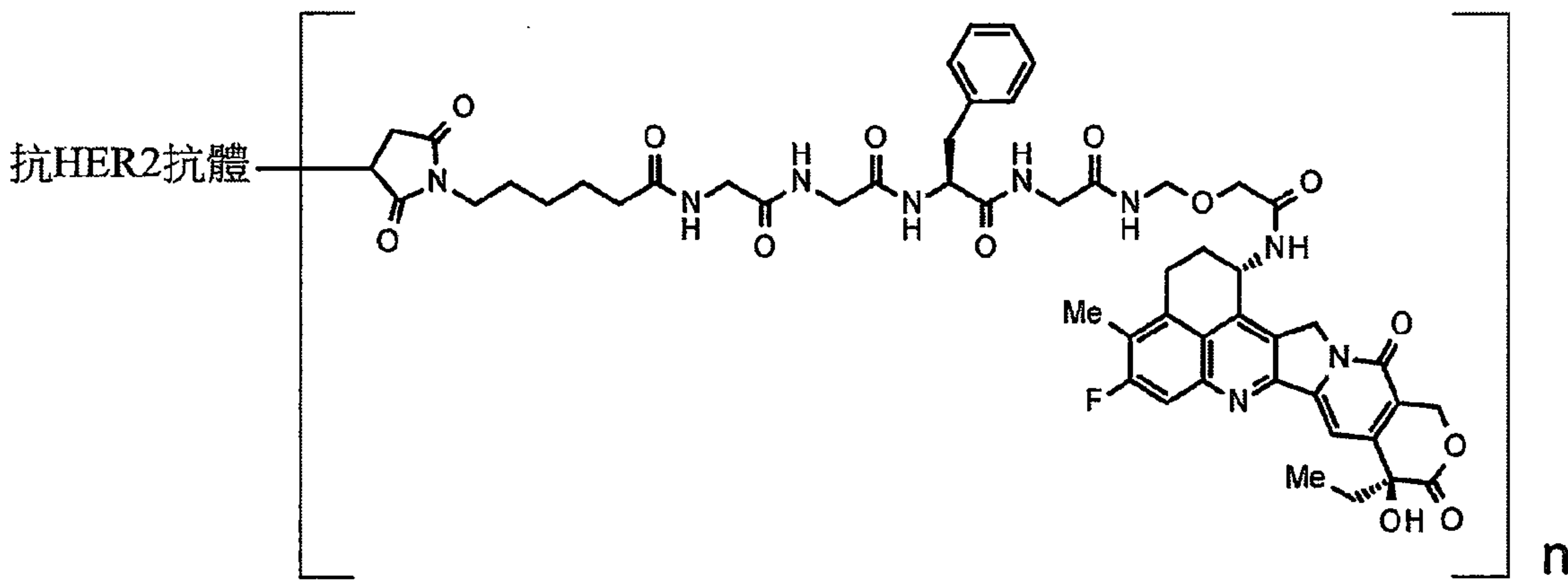
【0124】[108]如[89]～[107]中任一項記載之抗 HER2 抗體-藥物結合物，其中抗 HER2 抗體-藥物結合物之每一次的投與量為 5.4mg/kg 至 8mg/kg 的範圍。

【0125】[109]如[89]～[107]中任一項記載之抗 HER2 抗體-藥物結合物，其中抗 HER2 抗體-藥物結合物之每一次的投與量為 6.4mg/kg。

【0126】[110]如[89]～[109]中任一項記載之抗 HER2 抗體-藥物結合物，其中抗 HER2 抗體-藥物結合物係以三週一次的

間隔投與。

【0127】 [111]一種式



(式中，藥物連接子係藉由硫醚鍵而與抗 HER2 抗體鍵結，
n 表示每 1 抗體之藥物連接子的平均鍵結數)

所示抗 HER2 抗體-藥物結合物，其係用於 HER2 突變型癌症之治療。

【0128】 [112]如[111]記載之抗 HER2 抗體-藥物結合物，其中 HER2 突變型癌症之 HER2 突變係選自包含 Y772_A775dup、G778_P780dup、G776delinsVC、L755S、V777L、V659E、G660D、S310F、A20T、A21S、R143Q、K200N、A242V、D277Y、A293P、N302K、V308M、S310Y、N319Y、S335C、R340P、S418T、W452C、V541M、I613V、P627H、A644V、R647G、I654V、I655V、I661V、R678Q、Q680H、V697L、G704R、Q709L、Q711H、G727A、T733I、E744G、N745D、L755P、L755A、L755F、S760F、D769H、D769N、D769Y、E770_A771insAYVM、A771_Y772insYVMA、M774_A775insAYVM、A775_G776insYVMA、A775G、G776delinsLC、G776C、G776delinsAVGC、G776delinsVV、G776_V777insL、

G776L 、 G776_V777insVC 、 G776_V777insVGC 、 V777_G778insCG 、 V777_G778insG 、 G778_S779insG 、 S779P 、 S779_P780insVGS 、 P780_Y781insGSP 、 R784C 、 R784H 、 L785R 、 L786V 、 T791I 、 G804S 、 L807F 、 S819F 、 I829T 、 V842I 、 L846F 、 T862I 、 R868W 、 L869R 、 T875I 、 W906* 、 T917S 、 Q943* 、 S1007* 、 及 S1151L 之群組的至少一種。

【0129】[113]如[112]記載之抗 HER2 抗體-藥物結合物，其中 HER2 突變型癌症之 HER2 突變係選自包含 Y772_A775dup 、 G778_P780dup 、 G776delinsVC 、 L755S 、 V777L 、 及 S310F 之群組的至少一種。

【0130】[114]如[111]記載之抗 HER2 抗體-藥物結合物，其中 HER2 突變型癌症之 HER2 突變為外顯子 20 插入突變。

【0131】[115]如[114]記載之抗 HER2 抗體-藥物結合物，其中外顯子 20 插入突變係選自包含 Y772_A775dup 、 G778_P780dup 、 G776delinsVC 、 E770_A771insAYVM 、 A771_Y772insYVMA 、 M774_A775insAYVM 、 A775_G776insYVMA 、 G776delinsLC 、 G776delinsAVGC 、 G776delinsVV 、 G776_V777insL 、 G776_V777insVC 、 G776_V777insVGC 、 V777_G778insCG 、 V777_G778insG 、 G778_S779insG 、 S779_P780insVGS 、 及 P780_Y781insGSP 之群組的至少一種。

【0132】[116]如[115]記載之抗 HER2 抗體-藥物結合物，其中外顯子 20 插入突變係選自包含 Y772_A775dup 、 G778_P780dup 、 及 G776delinsVC 之群組的至少一種。

【0133】[117]如[111]記載之抗 HER2 抗體-藥物結合物，其中 HER2 突變型癌症之 HER2 突變為 HER2 蛋白的跨膜區域中之單一鹼基對取代突變。

【0134】[118]如[117]記載之抗 HER2 抗體-藥物結合物，其中 HER2 蛋白的跨膜區域中之單一鹼基對取代突變係選自包含 V659E、G660D、I654V、I655V、及 I661V 之群組的至少一種。

【0135】[119]如[118]記載之抗 HER2 抗體-藥物結合物，其中 HER2 蛋白的跨膜區域中之單一鹼基對取代突變為 G660D。

【0136】[120]如[111]記載之抗 HER2 抗體-藥物結合物，其中 HER2 突變型癌症之 HER2 突變為 HER2 蛋白的細胞外區域中之單一鹼基對取代突變。

【0137】[121]如[120]記載之抗 HER2 抗體-藥物結合物，其中 HER2 蛋白的細胞外區域中之單一鹼基對取代突變係選自包含 S310F、A20T、A21S、R143Q、K200N、A242V、D277Y、A293P、N302K、V308M、S310Y、N319Y、S335C、R340P、S418T、W452C、V541M、I613V、P627H、A644V、及 R647G 之群組的至少一種。

【0138】[122]如[121]記載之抗 HER2 抗體-藥物結合物，其中 HER2 蛋白的細胞外區域中之單一鹼基對取代突變為 S310F。

【0139】[123]如[111]～[122]中任一項記載之抗 HER2 抗體-藥物結合物，其中 HER2 突變型癌症之癌症係選自包含非小細胞肺癌、乳癌、胃癌、大腸癌、食道癌、唾液腺癌、胃食道

接合處腺癌、膽道癌、佩吉特氏病、胰臟癌、卵巢癌、及子宮癌肉瘤之群組的至少一種。

【0140】[124]如[111]～[122]中任一項記載之抗 HER2 抗體-藥物結合物，其中 HER2 突變型癌症之癌症為非小細胞肺癌。

【0141】[125]如[124]記載之抗 HER2 抗體-藥物結合物，其中非小細胞肺癌為無法切除及/或轉移性的非小細胞肺癌。

【0142】[126]如[111]～[125]中任一項記載之抗 HER2 抗體-藥物結合物，其中抗 HER2 抗體係包含下列重鏈及輕鏈而成的抗體：由序列識別號 1 中胺基酸編號 1 至 449 記載之胺基酸序列所構成之重鏈、及由序列識別號 2 中胺基酸編號 1 至 214 記載之胺基酸序列所構成之輕鏈。

【0143】[127]如[111]～[125]中任一項記載之抗 HER2 抗體-藥物結合物，其中抗 HER2 抗體係包含下列重鏈及輕鏈而成的抗體：由序列識別號 1 記載之胺基酸序列所構成之重鏈、及由序列識別號 2 記載之胺基酸序列所構成之輕鏈。

【0144】[128]如[111]～[127]中任一項記載之抗 HER2 抗體-藥物結合物，其中抗 HER2 抗體-藥物結合物中之每 1 抗體的藥物連接子之平均鍵結數為 7 至 8 個的範圍。

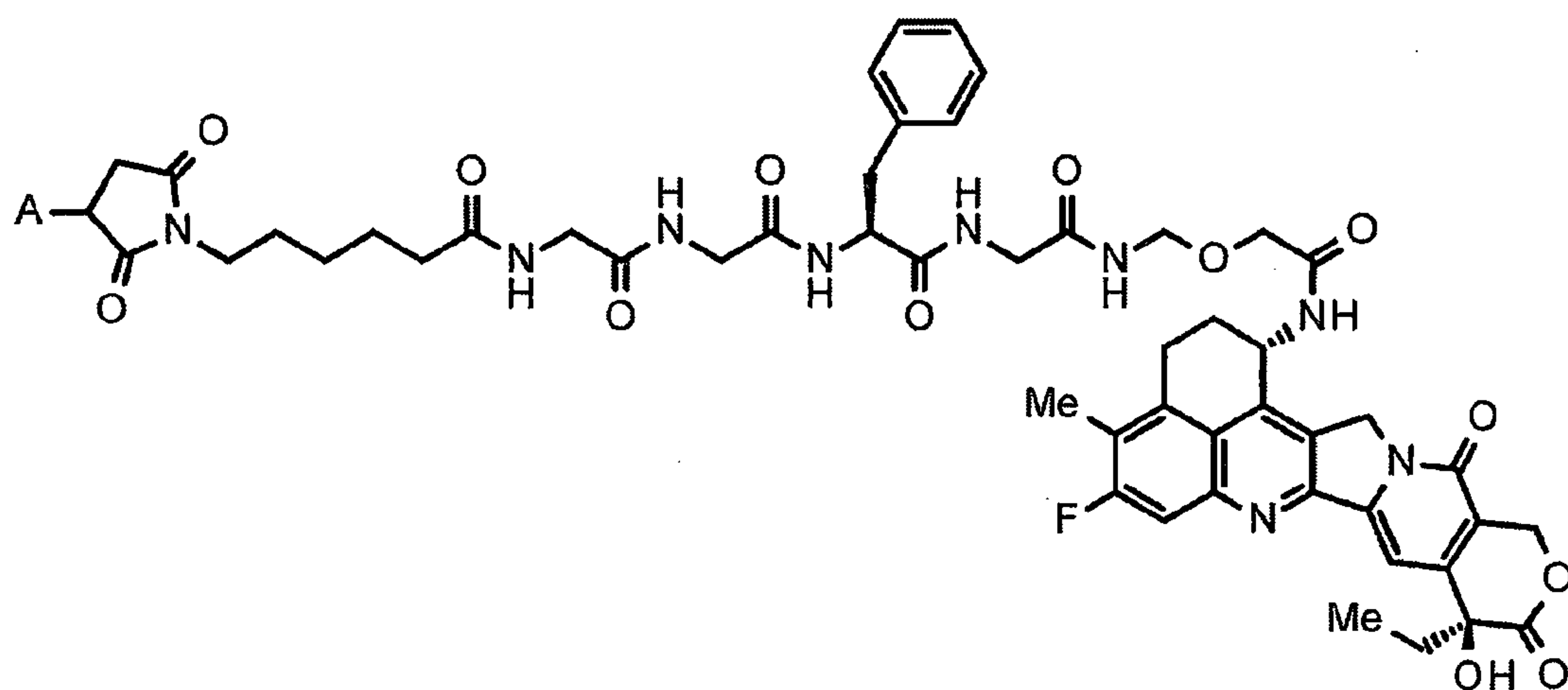
【0145】[129]如[111]～[127]中任一項記載之抗 HER2 抗體-藥物結合物，其中抗 HER2 抗體-藥物結合物中之每 1 抗體的藥物連接子之平均鍵結數為 7.5 至 8 個的範圍。

【0146】[130]如[111]～[129]中任一項記載之抗 HER2 抗體-藥物結合物，其中抗 HER2 抗體-藥物結合物之每一次的投與量為 5.4mg/kg 至 8mg/kg 的範圍。

【0147】[131]如[111]～[129]中任一項記載之抗 HER2 抗體-藥物結合物，其中抗 HER2 抗體-藥物結合物之每一次的投與量為 6.4mg/kg。

【0148】[132]如[111]～[131]中任一項記載之抗 HER2 抗體-藥物結合物，其中抗 HER2 抗體-藥物結合物係以三週一次的間隔投與。

【0149】[133] 一種式



(式中，A 表示與抗 HER2 抗體的鍵結位置)

所示藥物連接子與抗 HER2 抗體藉由硫醚鍵而鍵結之抗 HER2 抗體-藥物結合物之用途，其係用於製造 HER2 突變型癌症之治療用的醫藥。

【0150】[134]如[133]記載之用途，其中 HER2 突變型癌症之 HER2 突變係選自包含 Y772_A775dup、G778_P780dup、G776delinsVC、L755S、V777L、V659E、G660D、S310F、A20T、A21S、R143Q、K200N、A242V、D277Y、A293P、N302K、V308M、S310Y、N319Y、S335C、R340P、S418T、W452C、V541M、I613V、P627H、A644V、R647G、I654V、I655V、I661V、R678Q、Q680H、V697L、G704R、Q709L、

Q711H、G727A、T733I、E744G、N745D、L755P、L755A、
L755F、S760F、D769H、D769N、D769Y、
E770_A771insAYVM、A771_Y772insYVMA、
M774_A775insAYVM、A775_G776insYVMA、A775G、
G776delinsLC、G776C、G776delinsAVGC、G776delinsVV、
G776_V777insL、G776L、G776_V777insVC、
G776_V777insVGC、V777_G778insCG、V777_G778insG、
G778_S779insG、S779P、S779_P780insVGS、
P780_Y781insGSP、R784C、R784H、L785R、L786V、T791I、
G804S、L807F、S819F、I829T、V842I、L846F、T862I、
R868W、L869R、T875I、W906*、T917S、Q943*、S1007*、
及 S1151L 之群組的至少一種。

【0151】[135]如[134]記載之用途，其中 HER2 突變型癌症之 HER2 突變係選自包含 Y772_A775dup、G778_P780dup、G776delinsVC、L755S、V777L、及 S310F 之群組的至少一種。

【0152】[136]如[133]記載之用途，其中 HER2 突變型癌症之 HER2 突變為外顯子 20 插入突變。

【0153】[137]如[136]記載之用途，其中外顯子 20 插入突變係選自包含 Y772_A775dup、G778_P780dup、G776delinsVC、E770_A771insAYVM、A771_Y772insYVMA、M774_A775insAYVM、A775_G776insYVMA、G776delinsLC、G776delinsAVGC、G776delinsVV、G776_V777insL、G776_V777insVC、G776_V777insVGC、V777_G778insCG、V777_G778insG、

G778_S779insG、S779_P780insVGS、及 P780_Y781insGSP 之群組的至少一種。

【0154】[138]如[137]記載之用途，其中外顯子 20 插入突變係選自包含 Y772_A775dup、G778_P780dup、及 G776delinsVC 之群組的至少一種。

【0155】[139]如[133]記載之用途，其中 HER2 突變型癌症之 HER2 突變為 HER2 蛋白的跨膜區域中之單一鹼基對取代突變。

【0156】[140]如[139]記載之用途，其中 HER2 蛋白的跨膜區域中之單一鹼基對取代突變係選自包含 V659E、G660D、I654V、I655V、及 I661V 之群組的至少一種。

【0157】[141]如[140]記載之用途，其中 HER2 蛋白的跨膜區域中之單一鹼基對取代突變為 G660D。

【0158】[142]如[133]記載之用途，其中 HER2 突變型癌症之 HER2 突變為 HER2 蛋白的細胞外區域中之單一鹼基對取代突變。

【0159】[143]如[142]記載之用途，其中 HER2 蛋白的細胞外區域中之單一鹼基對取代突變係選自包含 S310F、A20T、A21S、R143Q、K200N、A242V、D277Y、A293P、N302K、V308M、S310Y、N319Y、S335C、R340P、S418T、W452C、V541M、I613V、P627H、A644V、及 R647G 之群組的至少一種。

【0160】[144]如[143]記載之用途，其中 HER2 蛋白的細胞外區域中之單一鹼基對取代突變為 S310F。

【0161】[145]如[133]～[144]中任一項記載之用途，其中

HER2 突變型癌症之癌症係選自包含非小細胞肺癌、乳癌、胃癌、大腸癌、食道癌、唾液腺癌、胃食道接合處腺癌、膽道癌、佩吉特氏病、胰臟癌、卵巢癌、及子宮癌肉瘤之群組的至少一種。

【0162】[146]如[133]~[144]中任一項記載之用途，其中 HER2 突變型癌症之癌症為非小細胞肺癌。

【0163】[147]如[146]記載之用途，其中非小細胞肺癌為無法切除及/或轉移性的非小細胞肺癌。

【0164】[148]如[133]~[147]中任一項記載之用途，其中抗 HER2 抗體係包含下列重鏈及輕鏈而成的抗體：由序列識別號 1 中胺基酸編號 1 至 449 記載之胺基酸序列所構成之重鏈、及由序列識別號 2 中胺基酸編號 1 至 214 記載之胺基酸序列所構成之輕鏈。

【0165】[149]如[133]~[147]中任一項記載之用途，其中抗 HER2 抗體係包含下列重鏈及輕鏈而成的抗體：由序列識別號 1 記載之胺基酸序列所構成之重鏈、及由序列識別號 2 記載之胺基酸序列所構成之輕鏈。

【0166】[150]如[133]~[149]中任一項記載之用途，其中抗 HER2 抗體-藥物結合物中之每 1 抗體的藥物連接子之平均鍵結數為 7 至 8 個的範圍。

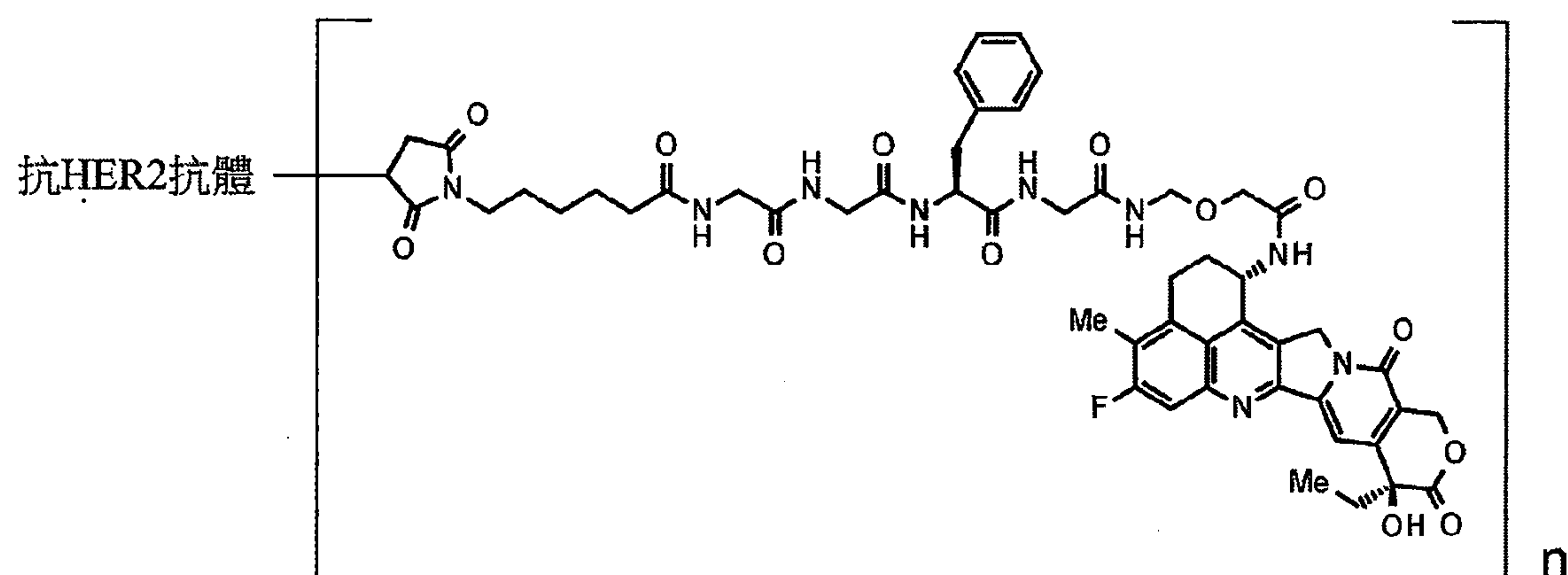
【0167】[151]如[133]~[149]中任一項記載之用途，其中抗 HER2 抗體-藥物結合物中之每 1 抗體的藥物連接子之平均鍵結數為 7.5 至 8 個的範圍。

【0168】[152]如[133]~[151]中任一項記載之用途，其中抗 HER2 抗體-藥物結合物之每一次的投與量為 5.4mg/kg 至 8mg/kg 的範圍。

【0169】[153]如[133]～[151]中任一項記載之用途，其中抗 HER2 抗體-藥物結合物之每一次的投與量為 6.4 mg/kg。

【0170】[154]如[133]～[153]中任一項記載之用途，其中抗 HER2 抗體-藥物結合物係以三週一次的間隔投與。

【0171】[155] 一種式



(式中，藥物連接子係藉由硫醚鍵而與抗 HER2 抗體鍵結， n 表示每 1 抗體之藥物連接子的平均鍵結數)

所示抗 HER2 抗體-藥物結合物之用途，其係用於製造 HER2 突變型癌症之治療用的醫藥。

【0172】[156]如[155]記載之用途，其中 HER2 突變型癌症之 HER2 突變係選自包含 Y772_A775dup、G778_P780dup、G776delinsVC、L755S、V777L、V659E、G660D、S310F、A20T、A21S、R143Q、K200N、A242V、D277Y、A293P、N302K、V308M、S310Y、N319Y、S335C、R340P、S418T、W452C、V541M、I613V、P627H、A644V、R647G、I654V、I655V、I661V、R678Q、Q680H、V697L、G704R、Q709L、Q711H、G727A、T733I、E744G、N745D、L755P、L755A、L755F、S760F、D769H、D769N、D769Y、E770_A771insAYVM、A771_Y772insYVMA、

M774_A775insAYVM、A775_G776insYVMA、A775G、G776delinsLC、G776C、G776delinsAVGC、G776delinsVV、G776_V777insL、G776L、G776_V777insVC、G776_V777insVGC、V777_G778insCG、V777_G778insG、G778_S779insG、S779P、S779_P780insVGS、P780_Y781insGSP、R784C、R784H、L785R、L786V、T791I、G804S、L807F、S819F、I829T、V842I、L846F、T862I、R868W、L869R、T875I、W906*、T917S、Q943*、S1007*、及 S1151L 之群組的至少一種。

【0173】[157]如[156]記載之用途，其中 HER2 突變型癌症之 HER2 突變係選自包含 Y772_A775dup、G778_P780dup、G776delinsVC、L755S、V777L、及 S310F 之群組的至少一種。

【0174】[158]如[155]記載之用途，其中 HER2 突變型癌症之 HER2 突變為外顯子 20 插入突變。

【0175】[159]如[158]記載之用途，其中外顯子 20 插入突變係選自包含 Y772_A775dup、G778_P780dup、G776delinsVC、E770_A771insAYVM、A771_Y772insYVMA、M774_A775insAYVM、A775_G776insYVMA、G776delinsLC、G776delinsAVGC、G776delinsVV、G776_V777insL、G776_V777insVC、G776_V777insVGC、V777_G778insCG、V777_G778insG、G778_S779insG、S779_P780insVGS、及 P780_Y781insGSP 之群組的至少一種。

【0176】[160]如[159]記載之用途，其中外顯子 20 插入突

變係選自包含 Y772_A775dup、G778_P780dup、及 G776delinsVC 之群組的至少一種。

【0177】[161]如[155]記載之用途，其中 HER2 突變型癌症之 HER2 突變為 HER2 蛋白的跨膜區域中之單一鹼基對取代突變。

【0178】[162]如[161]記載之用途，其中 HER2 蛋白的跨膜區域中之單一鹼基對取代突變係選自包含 V659E、G660D、I654V、I655V、及 I661V 之群組的至少一種。

【0179】[163]如[162]記載之用途，其中 HER2 蛋白的跨膜區域中之單一鹼基對取代突變為 G660D。

【0180】[164]如[155]記載之用途，其中 HER2 突變型癌症之 HER2 突變為 HER2 蛋白的細胞外區域中之單一鹼基對取代突變。

【0181】[165]如[164]記載之用途，其中 HER2 蛋白的細胞外區域中之單一鹼基對取代突變係選自包含 S310F、A20T、A21S、R143Q、K200N、A242V、D277Y、A293P、N302K、V308M、S310Y、N319Y、S335C、R340P、S418T、W452C、V541M、I613V、P627H、A644V、及 R647G 之群組的至少一種。

【0182】[166]如[165]記載之用途，其中 HER2 蛋白的細胞外區域中之單一鹼基對取代突變為 S310F。

【0183】[167]如[155]～[166]中任一項記載之用途，其中 HER2 突變型癌症之癌症係選自包含非小細胞肺癌、乳癌、胃癌、大腸癌、食道癌、唾液腺癌、胃食道接合處腺癌、膽道癌、佩吉特氏病、胰臟癌、卵巢癌、及子宮癌肉瘤之群組的至少一種。

【0184】[168]如[155]～[166]中任一項記載之用途，其中 HER2 突變型癌症之癌症為非小細胞肺癌。

【0185】[169]如[168]記載之用途，其中非小細胞肺癌為無法切除及/或轉移性的非小細胞肺癌。

【0186】[170]如[155]～[169]中任一項記載之用途，其中抗 HER2 抗體係包含下列重鏈及輕鏈而成的抗體：由序列識別號 1 中胺基酸編號 1 至 449 記載之胺基酸序列所構成之重鏈、及由序列識別號 2 中胺基酸編號 1 至 214 記載之胺基酸序列所構成之輕鏈。

【0187】[171]如[155]～[169]中任一項記載之用途，其中抗 HER2 抗體係包含下列重鏈及輕鏈而成的抗體：由序列識別號 1 記載之胺基酸序列所構成之重鏈、及由序列識別號 2 記載之胺基酸序列所構成之輕鏈。

【0188】[172]如[155]～[171]中任一項記載之用途，其中抗 HER2 抗體-藥物結合物中之每 1 抗體的藥物連接子之平均鏈結數為 7 至 8 個的範圍。

【0189】[173]如[155]～[171]中任一項記載之用途，其中抗 HER2 抗體-藥物結合物中之每 1 抗體的藥物連接子之平均鏈結數為 7.5 至 8 個的範圍。

【0190】[174]如[155]～[173]中任一項記載之用途，其中抗 HER2 抗體-藥物結合物之每一次的投與量為 5.4mg/kg 至 8mg/kg 的範圍。

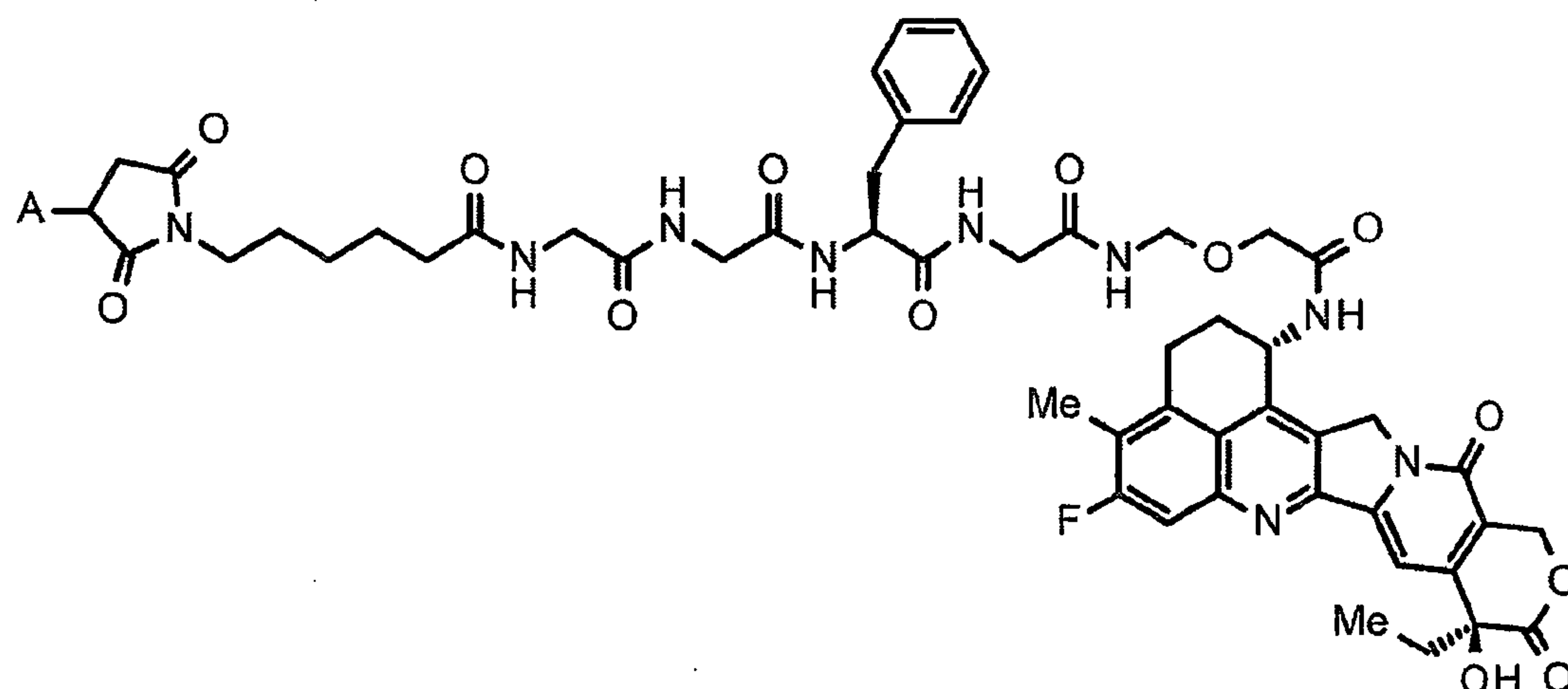
【0191】[175]如[155]～[173]中任一項記載之用途，其中抗 HER2 抗體-藥物結合物之每一次的投與量為 6.4mg/kg。

【0192】[176]如[155]～[175]中任一項記載之用途，其中

抗 HER2 抗體-藥物結合物係以三週一次の間隔投與。

【0193】又，本發明亦可表示如下。

【0194】〔1〕一種 HER2 基因突變型癌症的治療劑，其作為有效成分，含有式



(式中，A 表示與抗 HER2 抗體的鍵結位置)

所示藥物連接子與抗 HER2 抗體藉由硫醚鍵而鍵結之抗 HER2 抗體-藥物結合物。

【0195】〔2〕如〔1〕記載之治療劑，其中癌症係選自包含非小細胞肺癌、乳癌、胃癌、大腸癌、食道癌、唾液腺癌、胃食道接合處腺癌、膽管癌、佩吉特氏病、胰臟癌、卵巢癌、及子宮癌肉瘤之群組的至少一種。

【0196】〔3〕如〔1〕記載之治療劑，其中癌症為非小細胞肺癌。

【0197】〔4〕如〔1〕～〔3〕中任一項記載之治療劑，其中抗 HER2 抗體係包含下列重鏈及輕鏈而成的抗體：由序列識別號 1 中胺基酸編號 1 至 449 記載之胺基酸序列所構成之重鏈、及由序列識別號 2 中胺基酸編號 1 至 214 記載之胺基酸序列所構成之輕鏈。

【0198】〔5〕如〔1〕～〔3〕中任一項記載之治療劑，其中抗 HER2 抗體係包含下列重鏈及輕鏈而成的抗體：由序列識別號 1 記載之胺基酸序列所構成之重鏈、及由序列識別號 2 記載之胺基酸序列所構成之輕鏈。

【0199】〔6〕如〔1〕～〔5〕中任一項記載之治療劑，其中抗 HER2 抗體-藥物結合物中之每 1 抗體的藥物連接子之平均鍵結數為 7 至 8 個的範圍。

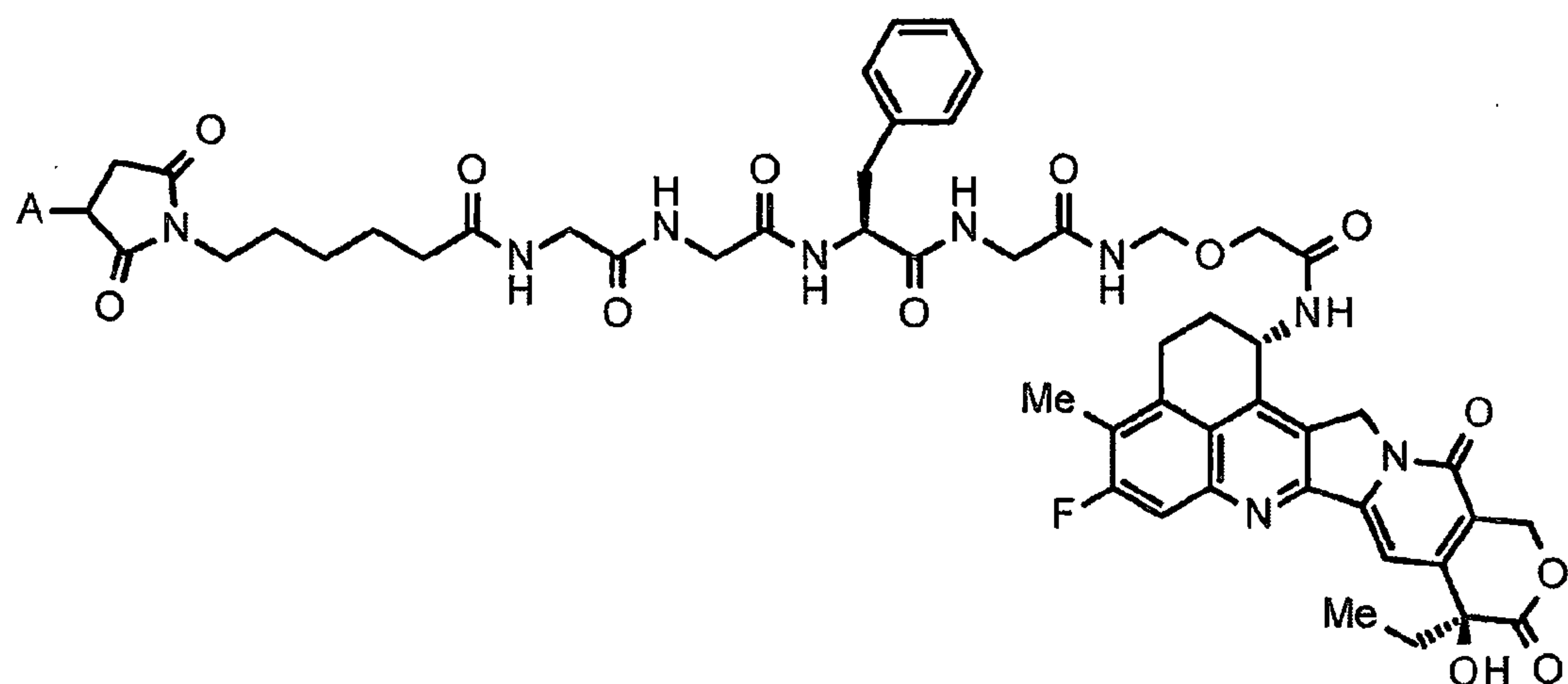
【0200】〔7〕如〔1〕～〔5〕中任一項記載之治療劑，其中抗 HER2 抗體-藥物結合物中之每 1 抗體的藥物連接子之平均鍵結數為 7.5 至 8 個的範圍。

【0201】〔8〕如〔1〕～〔7〕中任一項記載之治療劑，其中抗 HER2 抗體-藥物結合物之每一次的投與量為 5.4mg/kg 至 8mg/kg 的範圍。

【0202】〔9〕如〔1〕～〔7〕中任一項記載之治療劑，其中抗 HER2 抗體-藥物結合物之每一次的投與量為 6.4mg/kg。

【0203】〔10〕如〔1〕～〔9〕中任一項記載之治療劑，其中抗 HER2 抗體-藥物結合物係以三週一次的間隔投與。

【0204】〔11〕一種癌症的治療方法，其特徵為對已被確認有 HER2 基因突變型癌症之患者，投與式



(式中，A 表示與抗 HER2 抗體的鍵結位置)

所示藥物連接子與抗 HER2 抗體藉由硫醚鍵而鍵結之抗 HER2 抗體-藥物結合物。

【0205】〔12〕如〔11〕記載之治療方法，其中癌症係選自包含非小細胞肺癌、乳癌、胃癌、大腸癌、食道癌、唾液腺癌、胃食道接合處腺癌、膽管癌、佩吉特氏病、胰臟癌、卵巢癌、及子宮癌肉瘤之群組的至少一種。

【0206】〔13〕如〔11〕記載之治療方法，其中癌症為非小細胞肺癌。

【0207】〔14〕如〔11〕～〔13〕中任一項記載之治療方法，其中抗 HER2 抗體係包含下列重鏈及輕鏈而成的抗體：由序列識別號 1 中胺基酸編號 1 至 449 記載之胺基酸序列所構成之重鏈、及由序列識別號 2 中胺基酸編號 1 至 214 記載之胺基酸序列所構成之輕鏈。

【0208】〔15〕如〔11〕～〔13〕中任一項記載之治療方法，其中抗 HER2 抗體係包含下列重鏈及輕鏈而成的抗體：由序列識別號 1 記載之胺基酸序列所構成之重鏈、及由序列識別號 2 記載之胺基酸序列所構成之輕鏈。

【0209】〔16〕如〔11〕～〔15〕中任一項記載之治療方法，其中抗 HER2 抗體-藥物結合物中之每 1 抗體的藥物連接子之平均鍵結數為 7 至 8 個的範圍。

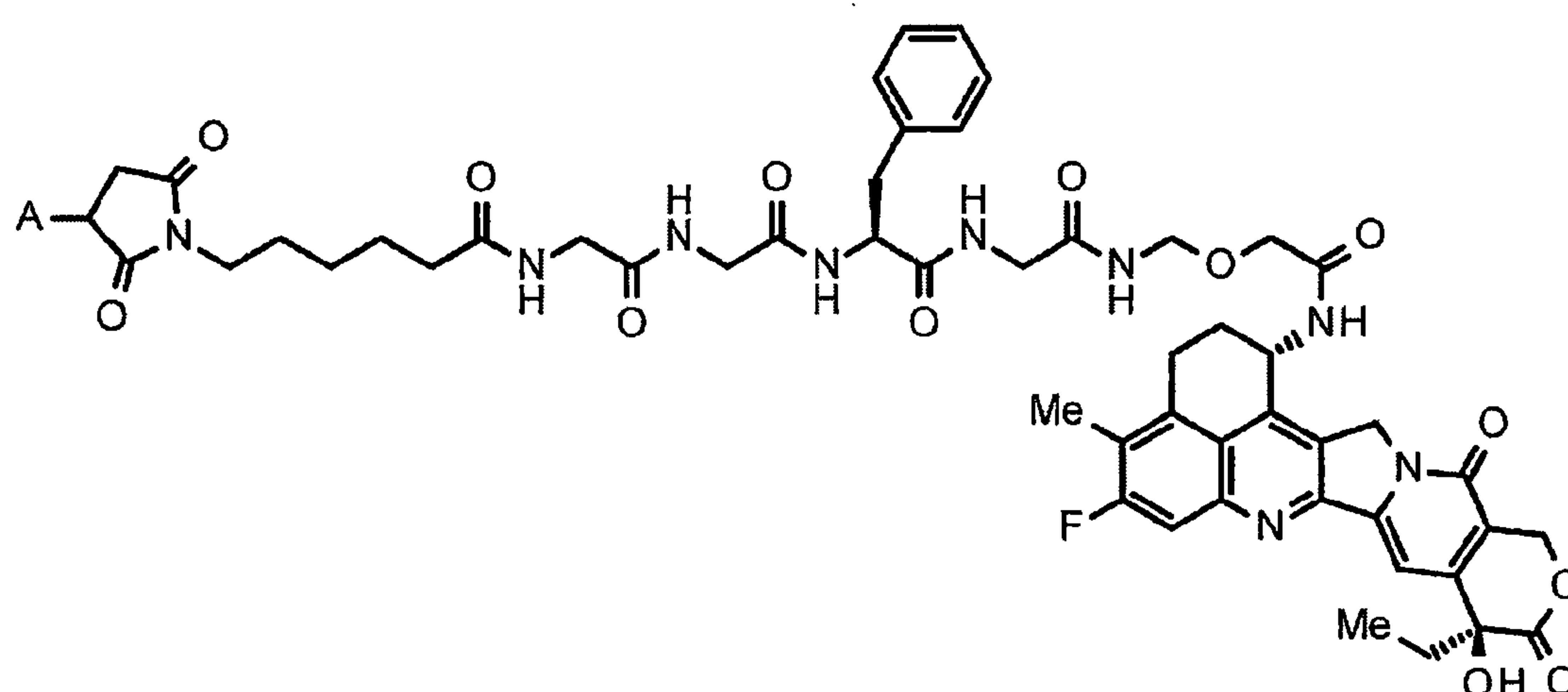
【0210】〔17〕如〔11〕～〔15〕中任一項記載之治療方法，其中抗 HER2 抗體-藥物結合物中之每 1 抗體的藥物連接子之平均鍵結數為 7.5 至 8 個的範圍。

【0211】〔18〕如〔11〕～〔17〕中任一項記載之治療方法，其中抗 HER2 抗體-藥物結合物之每一次的投與量為 5.4mg/kg 至 8mg/kg 的範圍。

【0212】〔19〕如〔11〕～〔17〕中任一項記載之治療方法，其中抗 HER2 抗體-藥物結合物之每一次的投與量為 6.4mg/kg。

【0213】〔20〕如〔11〕～〔19〕中任一項記載之治療方法，其中抗 HER2 抗體-藥物結合物係以三週一次的間隔投與。

【0214】〔21〕一種式



(式中，A 表示與抗 HER2 抗體的鍵結位置)

所示藥物連接子與抗 HER2 抗體藉由硫醚鍵而鍵結之抗 HER2 抗體-藥物結合物，其係用於 HER2 基因突變型癌症之治

療。

【0215】〔22〕如〔21〕記載之抗 HER2 抗體-藥物結合物，其中癌症係選自包含非小細胞肺癌、乳癌、胃癌、大腸癌、食道癌、唾液腺癌、胃食道接合處腺癌、膽管癌、佩吉特氏病、胰臟癌、卵巢癌、及子宮癌肉瘤之群組的至少一種。

【0216】〔23〕如〔21〕記載之抗 HER2 抗體-藥物結合物，其中癌症為非小細胞肺癌。

【0217】〔24〕如〔21〕～〔23〕中任一項記載之抗 HER2 抗體-藥物結合物，其中抗 HER2 抗體係包含下列重鏈及輕鏈而成的抗體：由序列識別號 1 中胺基酸編號 1 至 449 記載之胺基酸序列所構成之重鏈、及由序列識別號 2 中胺基酸編號 1 至 214 記載之胺基酸序列所構成之輕鏈。

【0218】〔25〕如〔21〕～〔23〕中任一項記載之抗 HER2 抗體-藥物結合物，其中抗 HER2 抗體係包含下列重鏈及輕鏈而成的抗體：由序列識別號 1 記載之胺基酸序列所構成之重鏈、及由序列識別號 2 記載之胺基酸序列所構成之輕鏈。

【0219】〔26〕如〔21〕～〔25〕中任一項記載之抗 HER2 抗體-藥物結合物，其中每 1 抗體的藥物連接子之平均鍵結數為 7 至 8 個的範圍。

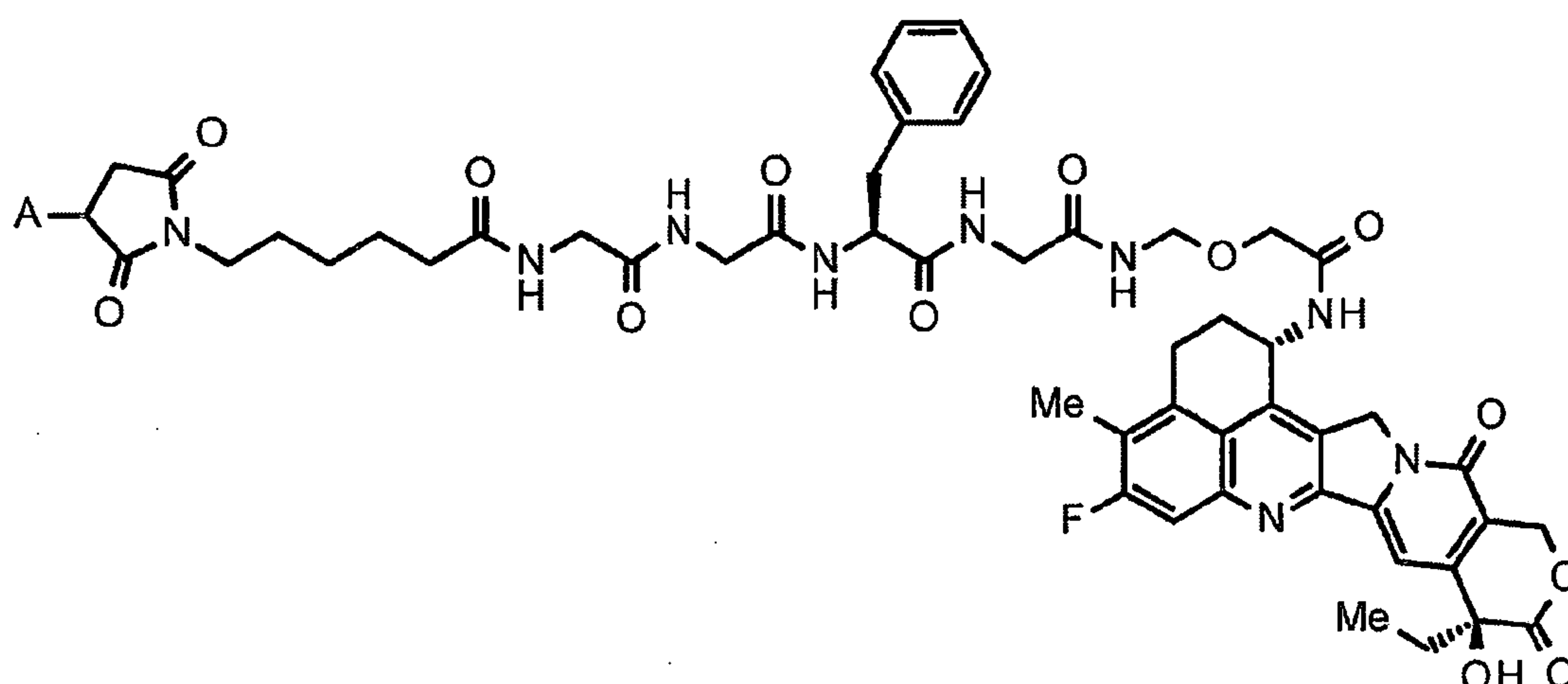
【0220】〔27〕如〔21〕～〔25〕中任一項記載之抗 HER2 抗體-藥物結合物，其中每 1 抗體的藥物連接子之平均鍵結數為 7.5 至 8 個的範圍。

【0221】〔28〕如〔21〕～〔27〕中任一項記載之抗 HER2 抗體-藥物結合物，其每一次的投與量為 5.4mg/kg 至 8mg/kg 的範圍。

【0222】〔29〕如〔21〕～〔27〕中任一項記載之抗 HER2 抗體-藥物結合物，其每一次的投與量為 6.4mg/kg。

【0223】〔30〕如〔21〕～〔29〕中任一項記載之抗 HER2 抗體-藥物結合物，其係以三週一次的間隔投與。

【0224】〔31〕一種式



(式中，A 表示與抗 HER2 抗體的鍵結位置)

所示藥物連接子與抗 HER2 抗體藉由硫醚鍵而鍵結之抗 HER2 抗體-藥物結合物之用途，其係用於製造 HER2 基因突變型癌症之治療用的醫藥。

【0225】〔32〕如〔31〕記載之用途，其中癌症係選自包含非小細胞肺癌、乳癌、胃癌、大腸癌、食道癌、唾液腺癌、胃食道接合處腺癌、膽管癌、佩吉特氏病、胰臟癌、卵巢癌、及子宮癌肉瘤之群組的至少一種。

【0226】〔33〕如〔31〕記載之用途，其中癌症為非小細胞肺癌。

【0227】〔34〕如〔31〕～〔33〕中任一項記載之用途，其中抗 HER2 抗體係包含下列重鏈及輕鏈而成的抗體：由序列識別號 1 中胺基酸編號 1 至 449 記載之胺基酸序列所構成之重鏈、

及由序列識別號 2 中胺基酸編號 1 至 214 記載之胺基酸序列所構成之輕鏈。

【0228】〔35〕如〔31〕～〔33〕中任一項記載之用途，其中抗 HER2 抗體係包含下列重鏈及輕鏈而成的抗體：由序列識別號 1 記載之胺基酸序列所構成之重鏈、及由序列識別號 2 記載之胺基酸序列所構成之輕鏈。

【0229】〔36〕如〔31〕～〔35〕中任一項記載之用途，其中抗 HER2 抗體-藥物結合物中之每 1 抗體的藥物連接子之平均鍵結數為 7 至 8 個的範圍。

【0230】〔37〕如〔31〕～〔35〕中任一項記載之用途，其中抗 HER2 抗體-藥物結合物中之每 1 抗體的藥物連接子之平均鍵結數為 7.5 至 8 個的範圍。

【0231】〔38〕如〔31〕～〔37〕中任一項記載之用途，其中抗 HER2 抗體-藥物結合物之每一次的投與量為 5.4mg/kg 至 8mg/kg 的範圍。

【0232】〔39〕如〔31〕～〔37〕中任一項記載之用途，其中抗 HER2 抗體-藥物結合物之每一次的投與量為 6.4mg/kg。

【0233】〔40〕如〔31〕～〔39〕中任一項記載之用途，其中抗 HER2 抗體-藥物結合物係以三週一次的間隔投與。

【0234】

[發明之效果]

【0235】依據本發明，可提供一種含有特定之抗 HER2 抗體-藥物結合物的 HER2 突變型癌症的治療劑、及/或一種以對已被確認有 HER2 突變型癌症之患者投與特定之抗 HER2 抗體-藥物結合物作為特徵之癌症的治療方法。

【圖式簡單說明】

【0236】圖 1 呈示人源化抗 HER2 抗體重鏈之胺基酸序列(序列識別號 1)。

【0237】圖 2 呈示人源化抗 HER2 抗體輕鏈之胺基酸序列(序列識別號 2)。

【0238】圖 3 呈示最大腫瘤縮小率，作為對於已確認 HER2 表現或 HER2 突變之非小細胞肺癌之患者的 HER2-ADC(1)之有效性。圖中，「NE」表示未測定 HER2 突變或測定失敗之患者，「E20」表示於 HER2 蛋白已確認外顯子 20 插入突變之患者，「TM」表示於 HER2 蛋白的跨膜區域已確認單一鹼基對取代突變之患者，「EC」表示於 HER2 蛋白的細胞外區域已確認單一鹼基對取代突變之患者。

【0239】圖 4 呈示腫瘤縮小率的時間變遷，作為對於已確認 HER2 表現或 HER2 突變之非小細胞肺癌之患者的 HER2-ADC(1)之有效性。

【0240】圖 5 呈示 HER2 蛋白的胺基酸序列(序列識別號 3)。

【實施方式】

【0241】

[用以實施發明之形態]

【0242】以下，針對用以實施本發明之合適的形態進行說明。此外，以下所說明之實施形態係呈示本發明之代表性的實施形態之一例，本發明之範圍並不因此而被狹義解釋。

【0243】

[定義]

【0244】於本發明中，所謂「HER2」係與第二型人類表皮生長因子受體（有時亦被稱為 neu、ErbB-2）同義，且與 HER1（EGFR、ErbB-1）、HER3（ErbB-3）及 HER4（ErbB-4）同屬受體蛋白質酪胺酸激酶之表皮生長因子受體（EGFR）次家族的跨膜受體。已知 HER2 係藉由與 HER1、HER3、或 HER4 之異二聚體形成，而細胞內酪胺酸殘基被自磷酸化而活性化，藉此於正常細胞及腫瘤細胞中對細胞的增殖・分化・生存發揮重要作用。

【0245】於本發明中，所謂「HER2 蛋白」之用語，係與 HER2 以相同意義使用。HER2 蛋白的表現可使用免疫組織化學（IHC）法等該發明所屬技術領域中具有通常知識者周知的方法來檢測。

【0246】於序列識別號 3（圖 5）呈示 HER2 蛋白的胺基酸序列。於序列識別號 3 中，將胺基酸編號 1 至 652 記載之胺基酸序列稱為「HER2 蛋白的細胞外區域」，將胺基酸編號 653 至 675 記載之胺基酸序列稱為「HER2 蛋白的跨膜區域」，將胺基酸編號 676 至 1255 記載之胺基酸序列稱為「HER2 蛋白的細胞內區域（intracellular domain）」。

【0247】於本發明中，所謂「HER2 基因」係與第二型人類表皮細胞生長因子受體關聯癌症基因同義。HER2 蛋白為 HER2 基因之基因產物之一。

【0248】於序列識別號 4 呈示 HER2 基因（cDNA）的核苷酸序列。

【0249】於本發明中，所謂「HER2 突變」意指於 HER2 蛋白的胺基酸序列中有突變。

【0250】於本發明中，所謂「HER2 突變型癌症」意指於 HER2 蛋白的胺基酸序列中有突變之癌症。又，即使不是於腫瘤組織整體有 HER2 突變，只要是包含具有 HER2 突變的癌細胞之癌症，則包含在 HER2 突變型癌症中。

【0251】於本發明中，所謂「HER2 基因突變」意指於 HER2 基因中有突變。

【0252】於本發明中，所謂「HER2 基因突變型癌症」意指於 HER2 基因中有突變之癌症。又，即使不是於腫瘤組織整體有 HER2 基因突變，只要是包含具有 HER2 基因突變的癌細胞之癌症，則包含在 HER2 基因突變型癌症中。

【0253】HER2 基因突變，係於為基因產物之 HER2 蛋白的胺基酸序列中造成突變，使 HER2 突變產生。

【0254】就 HER2 突變之具體例而言，可舉出例如：為 HER2 蛋白的第 772～775 號之胺基酸序列的 YVMA(酪胺酸、纈胺酸、甲硫胺酸、丙胺酸)被再重覆一次之突變(亦稱為「Y772_A775dup」或「A775_G776insYVMA」)(參照 Nature. 2004 Sep 30;431(7008):525-6、Cancer Res. 2005 Mar 1;65(5):1642-6、Cancer Res. 2005 Sep 1;65(17):7591-5、Int J Cancer. 2006 Dec 1;119(11):2586-91、Mol Cancer Res. 2008 Nov;6(11):1678-90、Nat Med. 2017 Jun;23(6):703-713、及 Nature. 2018 Feb 8;554(7691):189-194 等)；為 HER2 蛋白的第 778～780 號之胺基酸序列的 GSP(甘胺酸、絲胺酸、脯胺酸)被再重覆一次之突變(亦稱為「G778_P780dup」或「P780_Y781insGSP」)(參照 Cancer Res. 2005 Mar 1;65(5):1642-6、Pathobiology.

2008;75(1):2-8、Nature. 2012 May 16;486(7403):400-4、Clin Cancer Res. 2013 May 15;19(10):2668-76、Nature. 2016 Jun 2;534(7605):47-54、Cancer. 2016 Sep 1;122(17):2654-62、PLOS Med. 2016 Dec 27;13(12):e1002201、及 Nat Med. 2017 Jun;23(6):703-713等)；為 HER2 蛋白的第 776 號之胺基酸的 G(甘胺酸)被取代成 VC(纈胺酸、半胱胺酸)之突變(亦稱為「G776delinsVC」或「G776>VC」)(參照 Cancer Res. 2005 Mar 1;65(5):1642-6、Cancer Sci. 2006 Aug;97(8):753-9、Cancer Genet Cytogenet. 2007 Mar;173(2):107-13、Clin Cancer Res. 2012 Sep 15;18(18):4910-8、及 Nature. 2018 Feb 8;554(7691):189-194等)；為 HER2 蛋白的第 755 號之胺基酸的 L(白胺酸)被取代成 S(絲胺酸)之突變(亦稱為「L755S」)(參照 Clin Cancer Res. 2006 Jan 1;12(1):57-61、Hum Mutat. 2008 Mar;29(3):441-50、Nature. 2012 Apr 4;486(7403):395-9、Breast Cancer Res Treat. 2012 Jul;134(2):561-7、Clin Cancer Res. 2012 Sep 15;18(18):4910-8、及 Cancer Lett. 2013 Mar 1;330(1):33-40等)；為 HER2 蛋白的第 777 號之胺基酸的 V(纈胺酸)被取代成 L(白胺酸)之突變(亦稱為「V777L」)(參照 Clin Cancer Res. 2006 Jan 1;12(1):57-61、Int J Cancer. 2006 Dec 1;119(11):2586-91、Nature. 2010 Aug 12;466(7308):869-73、Nature. 2012 Jun 10;486(7403):353-60、Cancer Cell. 2016 Feb 8;29(2):229-40、及 Cancer. 2016 Sep 1;122(17):2654-62等)；為 HER2 蛋白的第 659 號之胺基酸的

V(纈胺酸)被取代成 E(麩胺酸)之突變(亦稱為「V659E」)(參照 Cancer Discov. 2013 Nov;3(11):1238-44、J Natl Cancer Inst. 2014 Jan;106(1):djt338、Nat Med. 2017 Jun;23(6):703-713、及 Nature. 2018 Feb 8;554(7691):189-194 等)；為 HER2 蛋白的第 660 號之胺基酸的 G(甘胺酸)被取代成 D(天冬胺酸)之突變(亦稱為「G660D」)(參照 Nat Genet. 2014 Dec;46(12):1264-6、Cancer Cell. 2016 Feb 8;29(2):229-40、及 Cell Rep. 2016 Apr 26;15(4):857-865 等)；以及為 HER2 蛋白的第 310 號之胺基酸的 S(絲胺酸)被取代成 F(苯丙胺酸)之突變(亦稱為「S310F」)(參照 Nature. 2008 Oct 23;455(7216):1069-75、Nature. 2011 Jun 29;474(7353):609-15、Nat Genet. 2011 Oct 30;43(12):1219-23、Nature. 2012 Apr 4;486(7403):395-9、Genome Res. 2012 Nov;22(11):2109-19、及 Clin Cancer Res. 2013 May 15;19(10):2668-76 等)。

【0255】又，作為 HER2 突變之其他的具體例，亦可舉出：為 HER2 蛋白的第 20 號之胺基酸的 A(丙胺酸)被取代成 T(蘇胺酸)之突變(亦稱為「A20T」)(參照 Nature 2010;466(7308):869-73 等)；為 HER2 蛋白的第 21 號之胺基酸的 A(丙胺酸)被取代成 S(絲胺酸)之突變(亦稱為「A21S」)(參照 Nature medicine 2017;23(6):703-713 等)；為 HER2 蛋白的第 143 號之胺基酸的 R(精胺酸)被取代成 Q(麩醯胺酸)之突變(亦稱為「R143Q」)(參照 Nature communications 2015;6:10131、及 Cancer biology & therapy 2014;15(9):1239-47 等)；為 HER2 蛋白的第 200 號之胺基酸

的 K(離胺酸)被取代成 N(天冬醯胺酸)之突變(亦稱為「K200N」)(參照 *Nature medicine* 2017;23(6):703-713 等); 為 HER2 蛋白的第 242 號之胺基酸的 A(丙胺酸)被取代成 V(纈胺酸)之突變(亦稱為「A242V」)(參照 *Nature medicine* 2017;23(6):703-713 等); 為 HER2 蛋白的第 277 號之胺基酸的 D(天冬胺酸)被取代成 Y(酪胺酸)之突變(亦稱為「D277Y」)(參照 *Nature medicine* 2017;23(6):703-713、及 *Nature genetics* 2013;45(12):1459-63 等); 為 HER2 蛋白的第 293 號之胺基酸的 A(丙胺酸)被取代成 P(脯胺酸)之突變(亦稱為「A293P」)(參照 *Nature medicine* 2017;23(6):703-713 等); 為 HER2 蛋白的第 302 號之胺基酸的 N(天冬醯胺酸)被取代成 K(離胺酸)之突變(亦稱為「N302K」)(參照 *Nature medicine* 2017;23(6):703-713 等); 為 HER2 蛋白的第 308 號之胺基酸的 V(纈胺酸)被取代成 M(甲硫胺酸)之突變(亦稱為「V308M」)(參照 *Cell Rep.* 2016 Apr 26;15(4):857-865 等); 為 HER2 蛋白的第 310 號之胺基酸的 S(絲胺酸)被取代成 Y(酪胺酸)之突變(亦稱為「S310Y」)(參照 *Nature genetics* 2014;46(8):872-6、*Nature* 2016;534(7605):47-54、及 *Nature medicine* 2017;23(6):703-713 等); 為 HER2 蛋白的第 319 號之胺基酸的 N(天冬醯胺酸)被取代成 Y(酪胺酸)之突變(亦稱為「N319Y」)(參照 *Cell.* 2018 May 3;173(4):864-878.e29 等); 為 HER2 蛋白的第 335 號之胺基酸的 S(絲胺酸)被取代成 C(半胱胺酸)之突變(亦稱為「S335C」)(參照 *Nature medicine* 2017;23(6):703-713 等); 為 HER2 蛋白的第 340 號之胺基酸的 R(精胺酸)被取代成 P(脯胺酸)之突變(亦稱為

「R340P」)(參照 Nature medicine 2017;23(6):703-713 等)；為 HER2 蛋白的第 418 號之胺基酸的 S(絲胺酸)被取代成 T(蘇胺酸)之突變(亦稱為「S418T」)(參照 Cell 2012;150(6):1107-20 等)；為 HER2 蛋白的第 452 號之胺基酸的 W(色胺酸)被取代成 C(半胱胺酸)之突變(亦稱為「W452C」)(參照 Cell. 2018 May 3;173(4):864-878.e29 等)；為 HER2 蛋白的第 541 號之胺基酸的 V(纈胺酸)被取代成 M(甲硫胺酸)之突變(亦稱為「V541M」)(參照 Cell. 2018 May 3;173(4):864-878.e29 等)；為 HER2 蛋白的第 613 號之胺基酸的 I(異白胺酸)被取代成 V(纈胺酸)之突變(亦稱為「I613V」)(參照 Scientific reports 2016;6:31628 等)；為 HER2 蛋白的第 627 號之胺基酸的 P(脯胺酸)被取代成 H(組胺酸)之突變(亦稱為「P627H」)(參照 PloS one 2016;11(4):e0154133 等)；為 HER2 蛋白的第 644 號之胺基酸的 A(丙胺酸)被取代成 V(纈胺酸)之突變(亦稱為「A644V」)(參照 Nat Genet. 2012 Oct;44(10):1104-10、及 Nature 2015;524(7563):47-53 等)；為 HER2 蛋白的第 647 號之胺基酸的 R(精胺酸)被取代成 G(甘胺酸)之突變(亦稱為「R647G」)(參照 Cell. 2018 May 3;173(4):864-878.e29 等)；為 HER2 蛋白的第 654 號之胺基酸的 I(異白胺酸)被取代成 V(纈胺酸)之突變(亦稱為「I654V」)(參照 Br J Cancer. 2017 Jun 27;117(1):136-143、及 Cell. 2018 May 3;173(4):864-878.e29 等)；為 HER2 蛋白的第 655 號之胺基酸的 I(異白胺酸)被取代成 V(纈胺酸)之突變(亦稱為「I655V」)(參照 Oncotarget 2017;8(40):68026-68037、Nature communications 2015;6:10131、及 Nature genetics 2014;46(6):595-600 等)；

為 HER2 蛋白的第 661 號之胺基酸的 I(異白胺酸)被取代成 V(纈胺酸)之突變(亦稱為「I661V」)(參照 Nature medicine 2017;23(6):703-713 等)；為 HER2 蛋白的第 678 號之胺基酸的 R(精胺酸)被取代成 Q(麩醯胺酸)之突變(亦稱為「R678Q」)(參照 Nature 2018;554(7691):189-194 等)；為 HER2 蛋白的第 680 號之胺基酸的 Q(麩醯胺酸)被取代成 H(組胺酸)之突變(亦稱為「Q680H」)(參照 Nature medicine 2017;23(6):703-713 等)；為 HER2 蛋白的第 697 號之胺基酸的 V(纈胺酸)被取代成 L(白胺酸)之突變(亦稱為「V697L」)(參照 Nature 2018;554(7691):189-194 、 Nature medicine 2017;23(6):703-713 、 及 PLoS medicine 2016;13(12):e1002162 等)；為 HER2 蛋白的第 704 號之胺基酸的 G(甘胺酸)被取代成 R(精胺酸)之突變(亦稱為「G704R」)(參照 Lung 2016;194(1):125-35 等)；為 HER2 蛋白的第 709 號之胺基酸的 Q(麩醯胺酸)被取代成 L(白胺酸)之突變(亦稱為「Q709L」)(參照 Nature medicine 2017;23(6):703-713 等)；為 HER2 蛋白的第 711 號之胺基酸的 Q(麩醯胺酸)被取代成 H(組胺酸)之突變(亦稱為「Q711H」)(參照 Nature medicine 2017;23(6):703-713 等)；為 HER2 蛋白的第 727 號之胺基酸的 G(甘胺酸)被取代成 A(丙胺酸)之突變(亦稱為「G727A」)(參照 Nature medicine 2017;23(6):703-713 等)；為 HER2 蛋白的第 733 號之胺基酸的 T(蘇胺酸)被取代成 I(異白胺酸)之突變(亦稱為「T733I」)(參照 Nature 2018;554(7691):189-194 等)；為 HER2 蛋白的第 744 號之胺基酸的 E(麩胺酸)被取代成 G(甘胺酸)之突變(亦稱為「E744G」)(參照 Cancer research

2007;67(12):5667-72 等)；為 HER2 蛋白的第 745 號之胺基酸的 N(天冬醯胺酸)被取代成 D(天冬胺酸)之突變(亦稱為「N745D」)(參照 Cancer research 2007;67(12):5667-72 等)；為 HER2 蛋白的第 755 號之胺基酸的 L(白胺酸)被取代成 P(脯胺酸)之突變(亦稱為「L755P」)(參照 Oncotarget 2016;7(28):44322-44329、Nature 2004;431(7008):525-6、及 Nature medicine 2017;23(6):703-713 等)；為 HER2 蛋白的第 755 號之胺基酸的 L(白胺酸)被取代成 A(丙胺酸)之突變(亦稱為「L755A」)(參照 Nature 2018;554(7691):189-194、及 Nature medicine 2017;23(6):703-713 等)；為 HER2 蛋白的第 755 號之胺基酸的 L(白胺酸)被取代成 F(苯丙胺酸)之突變(亦稱為「L755F」)(參照 Clin Cancer Res. 2015 Aug 15;21(16):3631-9 等)；為 HER2 蛋白的第 760 號之胺基酸的 S(絲胺酸)被取代成 F(苯丙胺酸)之突變(亦稱為「S760F」)(參照 Clin Cancer Res. 2006 Apr 15;12(8):2538-44 等)；為 HER2 蛋白的第 769 號之胺基酸的 D(天冬胺酸)被取代成 H(組胺酸)之突變(亦稱為「D769H」)(參照 Cancer 2016;122(17):2654-62、Nature medicine 2017;23(6):703-713、及 Nature 2018;554(7691):189-194 等)；為 HER2 蛋白的第 769 號之胺基酸的 D(天冬胺酸)被取代成 N(天冬醯胺酸)之突變(亦稱為「D769N」)(參照 Nature 2018;554(7691):189-194 等)；以及為 HER2 蛋白的第 769 號之胺基酸的 D(天冬胺酸)被取代成 Y(酪胺酸)之突變(亦稱為「D769Y」)(參照 Nature 2018;554(7691):189-194 等)。

【0256】再者，作為 HER2 突變之其他的具體例，亦可舉

出：於為 HER2 蛋白的第 770 號之胺基酸的 E(麩胺酸)與為第 771 號之胺基酸序列的 A(丙胺酸)之間插入有 AYVM(丙胺酸、酪胺酸、纈胺酸、甲硫胺酸)之突變(亦稱為「E770_A771insAYVM」)(參照 Nature medicine 2017;23(6):703-713、及 Nature 2018;554(7691):189-194 等)；於為 HER2 蛋白的第 771 號之胺基酸序列的 A(丙胺酸)與為第 772 號之胺基酸的 Y(酪胺酸)之間插入有 YVMA(酪胺酸、纈胺酸、甲硫胺酸、丙胺酸)之突變(亦稱為「A771_Y772insYVMA」)(參照 Nature 2018;554(7691):189-194 等)；於為 HER2 蛋白的第 774 號之胺基酸的 M(甲硫胺酸)與為第 775 號之胺基酸序列的 A(丙胺酸)之間插入有 AYVM(丙胺酸、酪胺酸、纈胺酸、甲硫胺酸)之突變(亦稱為「M774_A775insAYVM」)(參照 J Thorac Oncol. 2013 Feb;8(2):e19-20、及 The American journal of surgical pathology 2006;30(10):1309-15 等)；於為 HER2 蛋白的第 775 號之胺基酸的 A(丙胺酸)與為第 776 號之胺基酸的 G(甘胺酸)之間插入有 YVMA(酪胺酸、纈胺酸、甲硫胺酸、丙胺酸)之突變(亦稱為「A775_G776insYVMA」)(參照 Clin Cancer Res. 2013 May 15;19(10):2668-76、Cancer 2016;122(17):2654-62、及 European urology 2016;70(2):348-57 等)；為 HER2 蛋白的第 775 號之胺基酸的 A(丙胺酸)被取代成 G(甘胺酸)之突變(亦稱為「A775G」)(參照 Anticancer research 2013;33(11):5127-33 等)；為 HER2 蛋白的第 776 號之胺基酸的 G(甘胺酸)被取代成 LC(白胺酸、半胱胺酸)之突變(亦稱為「G776delinsLC」或「G776>LC」)(參照 Cancer research

2005;65(5):1642-6 等)；為 HER2 蛋白的第 776 號之胺基酸的 G(甘胺酸)被取代成 C(半胱胺酸)之突變(亦稱為「G776C」)(參照 Clin Cancer Res. 2012 Sep 15;18(18):4910-8 等)；為 HER2 蛋白的第 776 號之胺基酸的 G(甘胺酸)被取代成 AVGC(丙胺酸、纈胺酸、甘胺酸、半胱胺酸)之突變(亦稱為「G776delinsAVGC」或「G776>AVGC」)(參照 Nature 2018;554(7691):189-194、及 Nature medicine 2017;23(6):703-713 等)；為 HER2 蛋白的第 776 號之胺基酸的 G(甘胺酸)被取代成 VV(纈胺酸、纈胺酸)之突變(亦稱為「G776delinsVV」或「G776>VV」)(參照 Nature medicine 2017;23(6):703-713 等)；於為 HER2 蛋白的第 776 號之胺基酸的 G(甘胺酸)與為第 777 號之胺基酸序列的 V(纈胺酸)之間插入有 L(白胺酸)之突變(亦稱為「G776_V777insL」)(參照 Oncotarget 2016;7(20):29761-9 等)；為 HER2 蛋白的第 776 號之胺基酸的 G(甘胺酸)被取代成 L(白胺酸)之突變(亦稱為「G776L」)(參照 Lung Cancer. 2012 Apr;76(1):123-7 等)；於為 HER2 蛋白的第 776 號之胺基酸的 G(甘胺酸)與為第 777 號之胺基酸序列的 V(纈胺酸)之間插入有 VC(纈胺酸、半胱胺酸)之突變(亦稱為「G776_V777insVC」)(參照 J Clin Oncol. 2013 Jun 1;31(16):1997-2003 等)；於為 HER2 蛋白的第 776 號之胺基酸的 G(甘胺酸)與為第 777 號之胺基酸序列的 V(纈胺酸)之間插入有 VGC(纈胺酸、甘胺酸、半胱胺酸)之突變(亦稱為「G776_V777insVGC」)(參照 Nature 2018;554(7691):189-194 等)；於為 HER2 蛋白的第 777 號之胺基酸的 V(纈胺酸)與為第 778 號之胺基酸序列的 G(甘胺酸)之間插入有 CG(半胱胺

酸、甘胺酸)之突變(亦稱為「V777_G778insCG」)(參照 Clin Cancer Res. 2012 Sep 15;18(18):4910-8 等)；於為 HER2 蛋白的第 777 號之胺基酸的 V(纈胺酸)與為第 778 號之胺基酸序列的 G(甘胺酸)之間插入有 G(甘胺酸)之突變(亦稱為「V777_G778insG」)(參照 Nature 2018;554(7691):189-194 等)；於為 HER2 蛋白的第 778 號之胺基酸的 G(甘胺酸)與為第 779 號之胺基酸序列的 S(絲胺酸)之間插入有 G(甘胺酸)之突變(亦稱為「G778_S779insG」)(參照 Nature 2018;554(7691):189-194 等)；為 HER2 蛋白的第 779 號之胺基酸的 S(絲胺酸)被取代成 P(脯胺酸)之突變(亦稱為「S779P」)(參照 Virchows Arch. 2016 Jun;468(6):651-62 等)；於為 HER2 蛋白的第 779 號之胺基酸的 S(絲胺酸)與為第 780 號之胺基酸序列的 P(脯胺酸)之間插入有 VGS(纈胺酸、甘胺酸、絲胺酸)之突變(亦稱為「S779_P780insVGS」)(參照 Nature 2004;431(7008):525-6、及 J Thorac Oncol. 2009 Jan;4(1):5-11 等)；於為 HER2 蛋白的第 780 號之胺基酸的 P(脯胺酸)與為第 781 號之胺基酸的 Y(酪胺酸)之間插入有 GSP(甘胺酸、絲胺酸、脯胺酸)之突變(亦稱為「P780_Y781insGSP」)(參照 Nature medicine 2017;23(6):703-713 等)；為 HER2 蛋白的第 784 號之胺基酸的 R(精胺酸)被取代成 C(半胱胺酸)之突變(亦稱為「R784C」)(參照 Gynecol Oncol. 2018 Feb;148(2):311-316、Nature genetics 2014;46(12):1264-6、及 Cell Rep. 2016 Apr 26;15(4):857-865 等)；為 HER2 蛋白的第 784 號之胺基酸的 R(精胺酸)被取代成 H(組胺酸)之突變(亦稱為「R784H」)(參照 Cell Rep. 2016 Apr 26;15(4):857-865、

Virchows Arch. 2016 Jun;468(6):651-62、及 Eur J Cancer. 2014 Jul;50(10):1740-1746 等)；為 HER2 蛋白的第 785 號之胺基酸的 L(白胺酸)被取代成 R(精胺酸)之突變(亦稱為「L785R」)(參照 Br J Cancer. 2015 Dec 22;113(12):1704-11 等)；為 HER2 蛋白的第 786 號之胺基酸的 L(白胺酸)被取代成 V(纈胺酸)之突變(亦稱為「L786V」)(參照 Nature 2018;554(7691):189-194 等)；為 HER2 蛋白的第 791 號之胺基酸的 T(蘇胺酸)被取代成 I(異白胺酸)之突變(亦稱為「T791I」)(參照 Cancer research 2007;67(12):5667-72 等)；為 HER2 蛋白的第 804 號之胺基酸的 G(甘胺酸)被取代成 S(絲胺酸)之突變(亦稱為「G804S」)(Clin Cancer Res. 2006 Apr 15;12(8):2538-44)；為 HER2 蛋白的第 807 號之胺基酸的 L(白胺酸)被取代成 F(苯丙胺酸)之突變(亦稱為「L807F」)(參照 Eur J Cancer. 2015 Sep;51(13):1803-11 等)；為 HER2 蛋白的第 819 號之胺基酸的 S(絲胺酸)被取代成 F(苯丙胺酸)之突變(亦稱為「S819F」)(參照 PLoS medicine 2016;13(12):e1002162、及 Cancer cell 2015;27(3):327-41 等)；為 HER2 蛋白的第 829 號之胺基酸的 I(異白胺酸)被取代成 T(蘇胺酸)之突變(亦稱為「I829T」)(參照 Clin Cancer Res. 2006 Apr 15;12(8):2538-44 等)；為 HER2 蛋白的第 842 號之胺基酸的 V(纈胺酸)被取代成 I(異白胺酸)之突變(亦稱為「V842I」)(參照 Nature 2018;554(7691):189-194 等)；為 HER2 蛋白的第 846 號之胺基酸的 L(白胺酸)被取代成 F(苯丙胺酸)之突變(亦稱為「L846F」)(參照 Oncotarget. 2016 Sep 20;7(38):61755-61763 等)；為 HER2 蛋白的第 862 號之胺基酸的 T(蘇胺酸)被

取代成 I(異白胺酸)之突變(亦稱為「T862I」)(參照 Nature 2018;554(7691):189-194 等)；為 HER2 蛋白的第 868 號之胺基酸的 R(精胺酸)被取代成 W(色胺酸)之突變(亦稱為「R868W」)(參照 Nature 2012;487(7407):330-7、及 Br J Cancer. 2015 Dec 22;113(12):1704-11 等)；為 HER2 蛋白的第 869 號之胺基酸的 L(白胺酸)被取代成 R(精胺酸)之突變(亦稱為「L869R」)(參照 Nature medicine 2017;23(6):703-713、Nature 2018;554(7691):189-194、及 PLoS medicine 2016;13(12):e1002201 等)；為 HER2 蛋白的第 875 號之胺基酸的 T(蘇胺酸)被取代成 I(異白胺酸)之突變(亦稱為「T875I」)(參照 Br J Cancer. 2015 Dec 22;113(12):1704-11 等)；為 HER2 蛋白的第 906 號之胺基酸的 W(色胺酸)缺失之突變(亦稱為「W906*」)(參照 Nature 2008;455(7216):1069-75 等)；為 HER2 蛋白的第 917 號之胺基酸的 T(蘇胺酸)被取代成 S(絲胺酸)之突變(亦稱為「T917S」)(參照 Carcinogenesis. 2012 Jul;33(7):1270-6 等)；為 HER2 蛋白的第 943 號之胺基酸的 Q(麩醯胺酸)缺失之突變(亦稱為「Q943*」)(參照 Cell 2012;150(6):1107-20 等)；為 HER2 蛋白的第 1007 號之胺基酸的 S(絲胺酸)缺失之突變(亦稱為「S1007*」)(參照 Cell. 2018 May 3;173(4):864-878.e29 等)；以及為 HER2 蛋白的第 1151 號之胺基酸的 S(絲胺酸)被取代成 L(白胺酸)之突變(亦稱為「S1151L」)(參照 Nature medicine 2017;23(6):703-713 等)。

【0257】本發明中之 HER2 突變，只要為於 HER2 蛋白的胺基酸序列中具有突變者，則不被特別限定，但可舉出例如選自包含作為具體例而在上述所示之 HER2 突變之群組的至少一種，

較佳可舉出選自包含 Y772_A775dup、G778_P780dup、G776delinsVC、L755S、V777L、及 S310F 之群組的至少一種。

【0258】於本發明中，所謂「外顯子 20 插入突變」係表示藉由鹼基對被插入至 HER2 基因之外顯子 20 而產生的 HER2 突變。HER2 基因之外顯子 20 係以序列識別號 4 的核苷酸編號 2308 至 2493 記載之核苷酸序列呈示，藉此所編碼之 HER2 蛋白係以序列識別號 3 的胺基編號 770 至 831 記載之胺基酸序列呈示。

【0259】本發明中之外顯子 20 插入突變，只要為藉由鹼基對被插入 HER2 基因之外顯子 20 而產生的 HER2 突變，則不被特別限定，但可舉出例如選自包含 Y772_A775dup、G778_P780dup、G776delinsVC、E770_A771insAYVM、A771_Y772insYVMA、M774_A775insAYVM、A775_G776insYVMA、G776delinsLC、G776delinsAVGC、G776delinsVV、G776_V777insL、G776_V777insVC、G776_V777insVGC、V777_G778insCG、V777_G778insG、G778_S779insG、S779_P780insVGS、及 P780_Y781insGSP 之群組的至少一種，較佳可舉出選自包含 Y772_A775dup、G778_P780dup、及 G776delinsVC 之群組的至少一種。

【0260】於本發明中，所謂「單一鹼基對取代突變」係表示藉由 HER2 基因的某 1 個鹼基對被取代成其他的 1 個鹼基對而產生之 HER2 突變。

【0261】本發明中之單一鹼基對取代突變，只要為藉由 HER2 基因的某 1 個鹼基對被取代成其他的 1 個鹼基對而產生之

HER2 突變，則不被特別限定，但可舉出例如選自包含 L755S、V777L、V659E、G660D、S310F、A20T、A21S、R143Q、K200N、A242V、D277Y、A293P、N302K、V308M、S310Y、N319Y、S335C、R340P、S418T、W452C、V541M、I613V、P627H、A644V、R647G、I654V、I655V、I661V、R678Q、Q680H、V697L、G704R、Q709L、Q711H、G727A、T733I、E744G、N745D、L755P、L755A、L755F、S760F、D769H、D769N、D769Y、G776C、G776L、S779P、R784C、R784H、L785R、L786V、T791I、G804S、L807F、S819F、I829T、V842I、L846F、T862I、R868W、L869R、T875I、W906*、T917S、Q943*、S1007*、及 S1151L 之群組的至少一種，較佳可舉出選自包含 L755S、V777L、V659E、G660D、及 S310F 之群組的至少一種。

【0262】於本發明中，所謂「HER2 蛋白的跨膜區域中之單一鹼基對取代突變」係表示藉由 HER2 基因的某 1 個鹼基對被取代成其他的 1 個鹼基對，而於 HER2 蛋白的跨膜區域中產生之 HER2 突變。

【0263】本發明中之 HER2 蛋白的跨膜區域中之單一鹼基對取代突變，只要為藉由 HER2 基因的某 1 個鹼基對被取代成其他的 1 個鹼基對，而於 HER2 蛋白的跨膜區域中產生之 HER2 突變，則不被特別限定，但可舉出例如選自包含 V659E、G660D、I654V、I655V、及 I661V 之群組的至少一種，較佳可舉出 G660D。

【0264】於本發明中，所謂「HER2 蛋白的細胞外區域中之單一鹼基對取代突變」係表示藉由 HER2 基因的某 1 個鹼基對被

取代成其他的 1 個鹼基對，而於 HER2 蛋白的細胞外區域中產生之 HER2 突變。

【0265】本發明中之 HER2 蛋白的細胞外區域中之單一鹼基對取代突變，只要為藉由 HER2 基因的某 1 個鹼基對被取代成其他的 1 個鹼基對，而於 HER2 蛋白的細胞外區域中產生之 HER2 突變，則不被特別限定，但可舉出例如選自包含 S310F、A20T、A21S、R143Q、K200N、A242V、D277Y、A293P、N302K、V308M、S310Y、N319Y、S335C、R340P、S418T、W452C、V541M、I613V、P627H、A644V、及 R647G 之群組的至少一種，較佳可舉出 S310F。

【0266】本發明之治療劑及/或治療方法可較佳對確認到上述的至少 1 個突變之 HER2 突變型癌症使用，但只要為於 HER2 具有突變之癌症，則不受限於此等。

【0267】HER2 突變之有無，例如可藉由自癌症患者採集腫瘤組織，且將經福馬林固定石蠟包埋的檢體(FFPE)進行即時定量 PCR(qRT-PCR)或微陣列分析等的方法來確認。

【0268】又，HER2 突變之有無，亦可藉由自癌症患者採集無細胞血中循環腫瘤 DNA(ctDNA)，且進行次世代定序(NGS)等的方法來確認(參照 J Clin Oncol 2013; 31: 1997-2003、Clin Cancer Res 2012; 18: 4910-8、J Thorac Oncol 2012; 7: 85-9、Lung Cancer 2011; 74: 139-44、Cancer Res 2005; 65: 1642-6、Cancer Sci 2006; 97: 753-9、ESMO Open 2017; 2:e000279、及 Annals of Oncology 26: 1421-1427, 2015 等)。

【0269】於本發明中，所謂「HER2 突變」之用語，係與

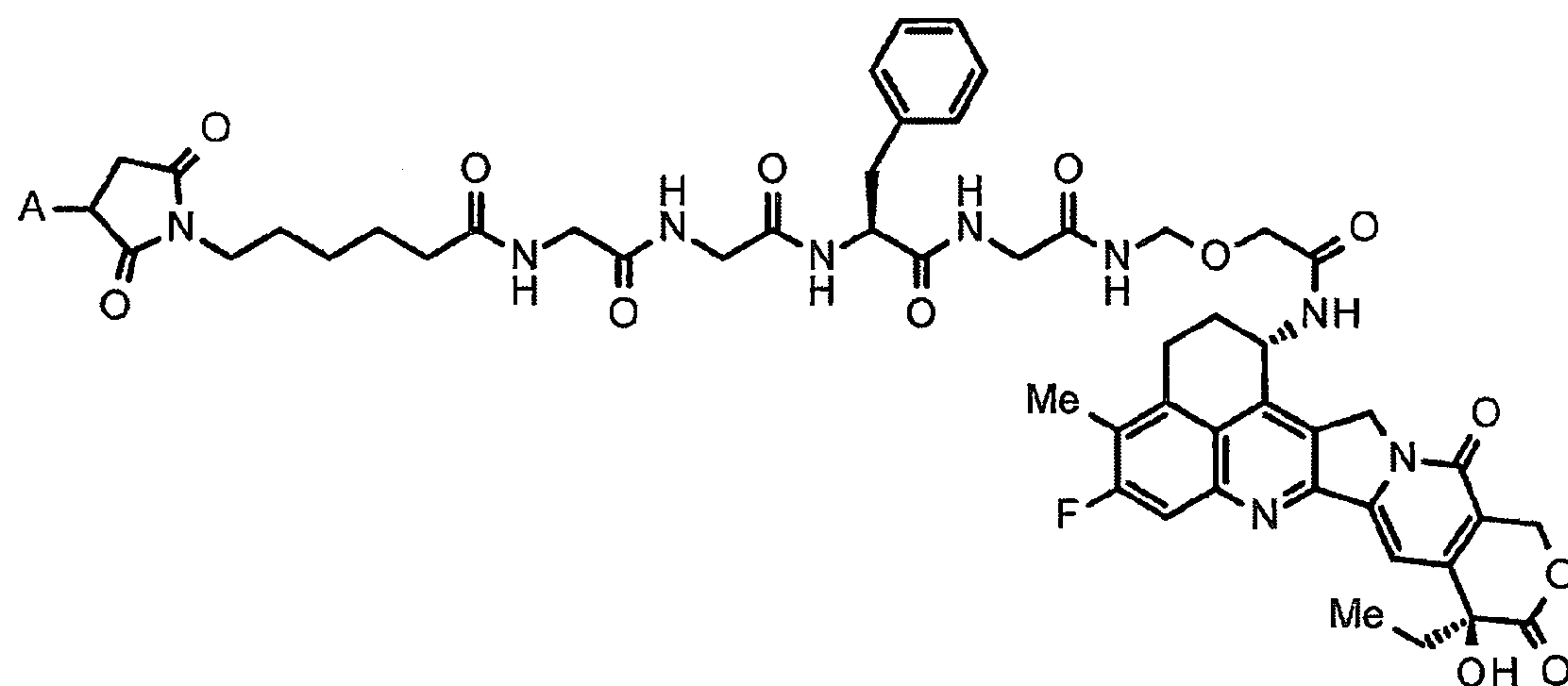
HER2 基因突變以相同意義使用。

【0270】於本發明中，所謂「抗 HER2 抗體」，係特異性地結合至 HER2，較佳為具有藉由與 HER2 結合而內化至 HER2 表現細胞之活性的抗體，換言之，表示具有與 HER2 結合後會移動至 HER2 表現細胞內之活性的抗體。

【0271】

[抗 HER2 抗體-藥物結合物]

【0272】本發明中所使用之抗 HER2 抗體-藥物結合物，係式



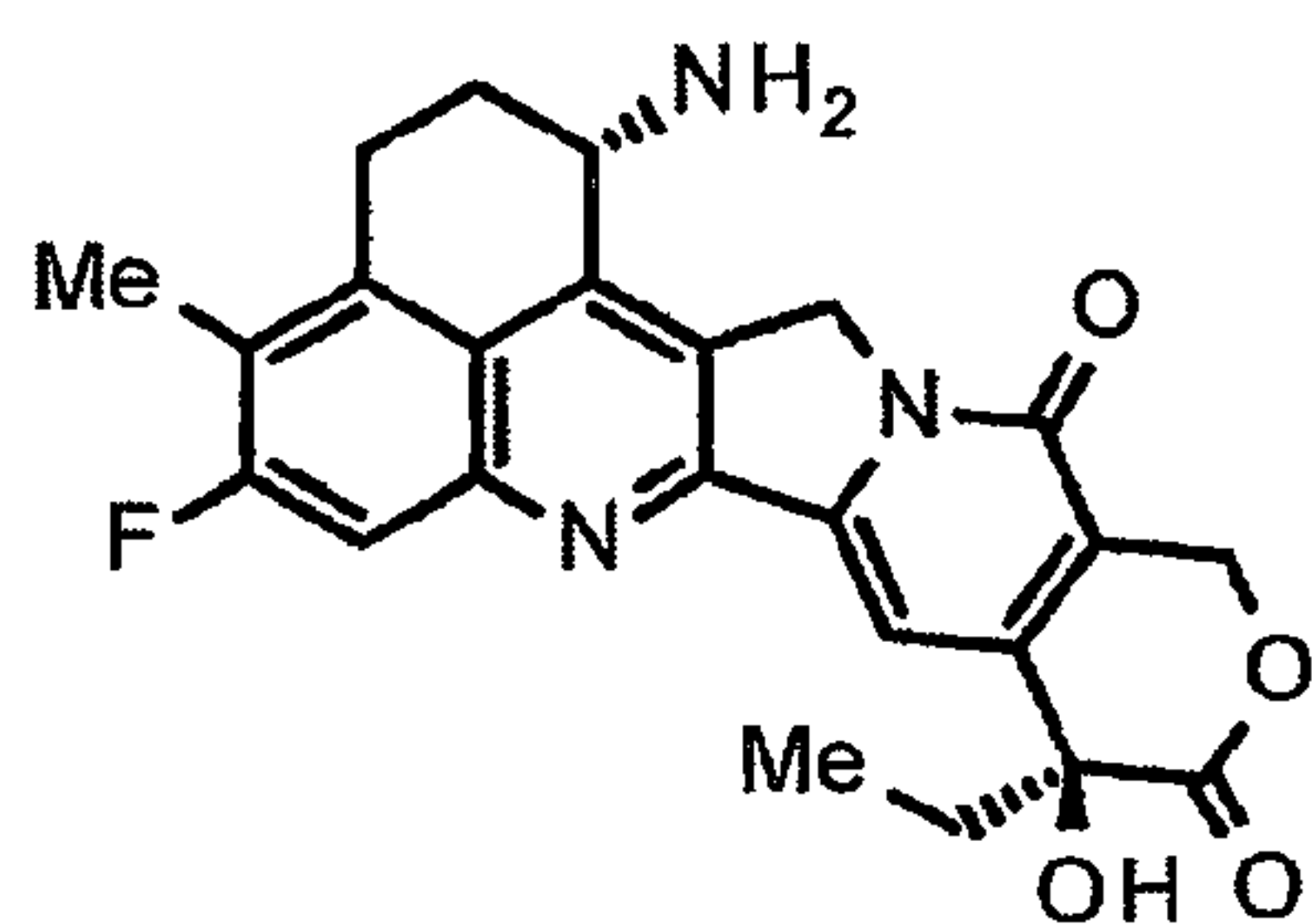
(式中，A 表示與抗體的鍵結位置)

所示藥物連接子、與抗體藉由硫醚鍵而鍵結之抗 HER2 抗體-藥物結合物。

【0273】於本發明中，係將抗 HER2 抗體-藥物結合物當中由連接子(linker)及藥物構成之部分構造稱為「藥物連接子」。此藥物連接子係鍵結在抗體的鏈間之雙硫鍵部位(2 處的重鏈-重鏈間、及 2 處的重鏈-輕鏈間)所產生的硫醇基(換言之，半胱胺酸殘基的硫原子)。

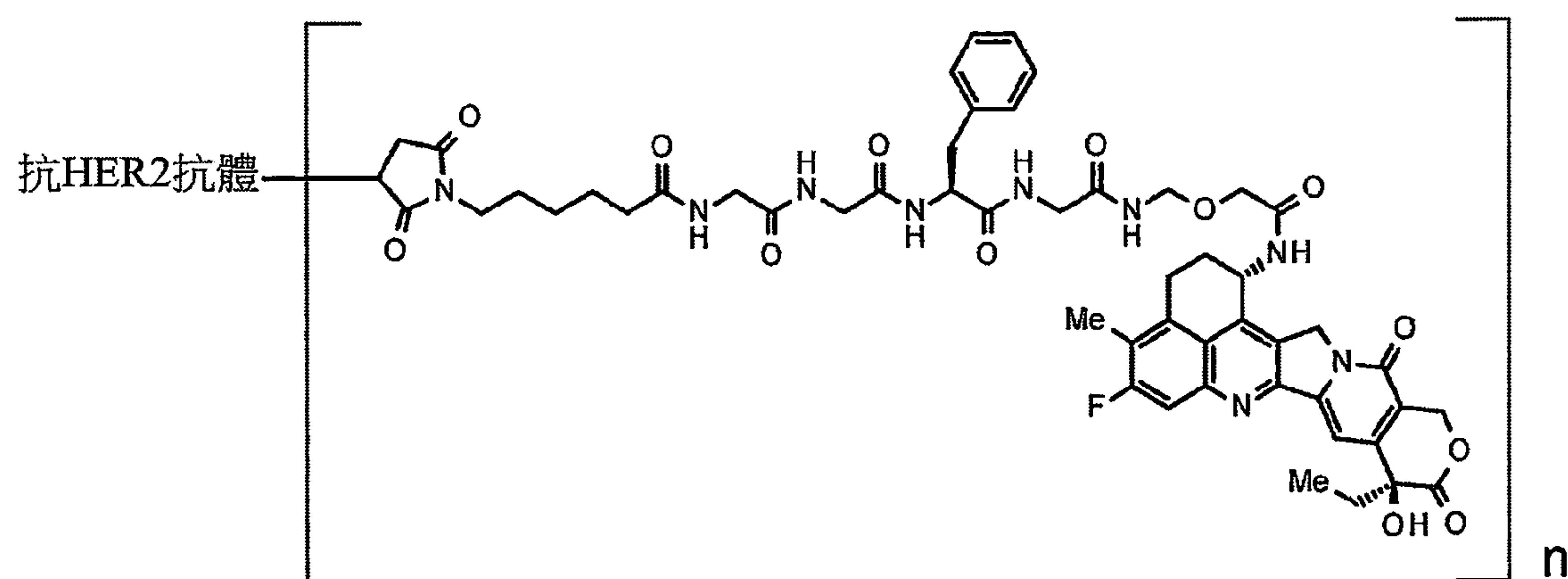
【0274】本發明之藥物連接子係將為第一型拓撲異構酶抑

制劑之依喜替康(IUPAC 名：(1S,9S)-1-胺基-9-乙基-5-氟-1,2,3,9,12,15-六氫-9-羥基-4-甲基-10H,13H-苯并[de]哌喃并[3',4':6,7]吲哚并[1,2-b]喹啉-10,13-二酮(亦可表示為化學名：(1S,9S)-1-胺基-9-乙基-5-氟-2,3-二氫-9-羥基-4-甲基-1H,12H-苯并[de]哌喃并[3',4':6,7]吲哚并[1,2-b]喹啉-10,13(9H,15H)-二酮))作為構成要素。依喜替康為式



所示之具有抗腫瘤效果的喜樹鹼衍生物。

【0275】本發明中所使用之抗 HER2 抗體-藥物結合物亦能以下式表示。

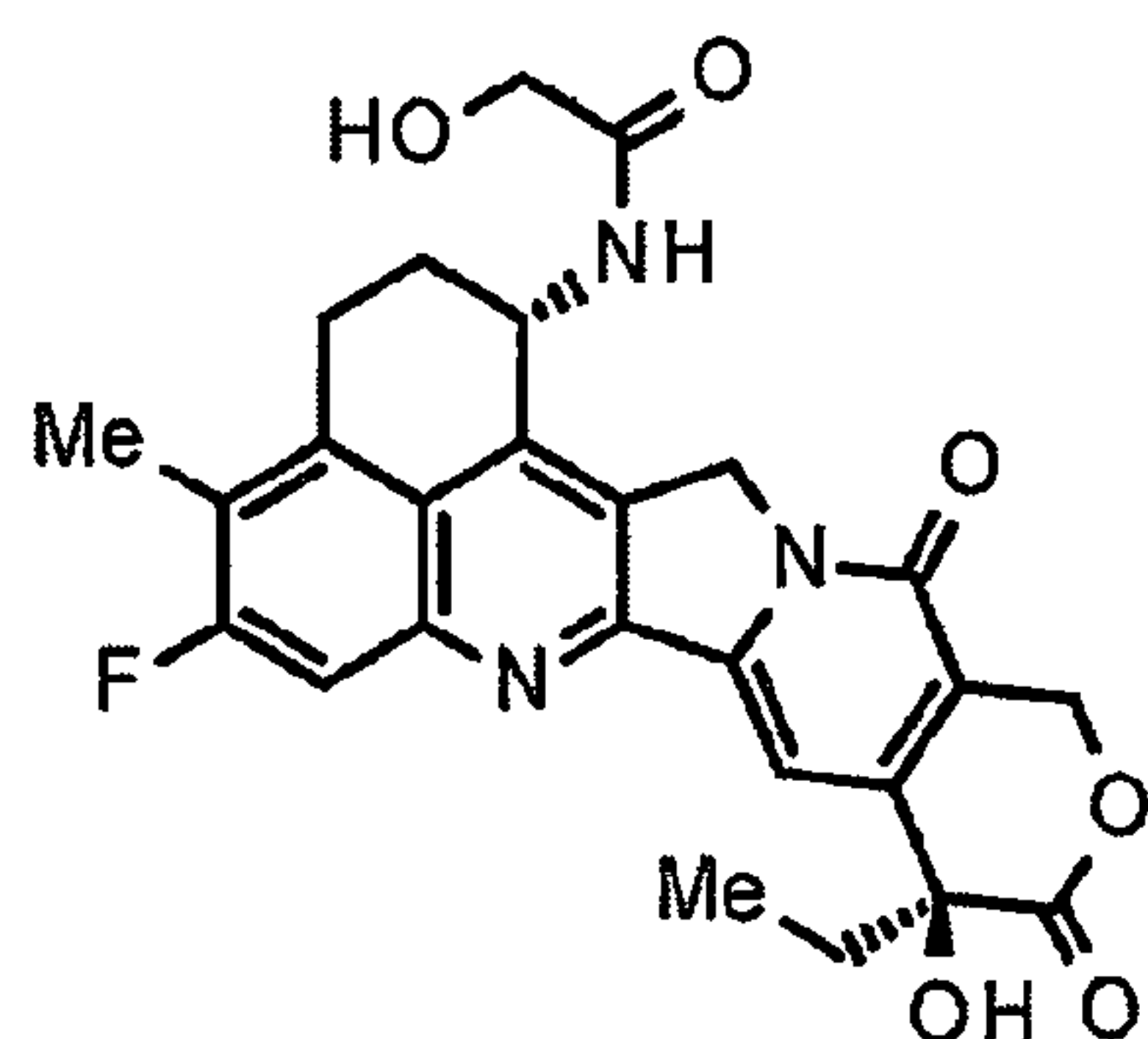


【0276】此處，藥物連接子係藉由硫醚鍵而與抗 HER2 抗體鍵結。又，n 係與所謂的平均藥物鍵結數(DAR；Drug-to-Antibody Ratio)同義，表示每 1 抗體的藥物連接子之平均鍵結數。

【0277】本發明中所使用之抗 HER2 抗體-藥物結合物之每 1 抗體的藥物連接子之平均鍵結數較佳為 2 至 8，更佳為 3 至 8，

進一步更佳為 7 至 8，進一步更佳為 7.5 至 8，進一步更佳為約 8。

【0278】本發明中所使用之抗 HER2 抗體-藥物結合物，於移行至腫瘤細胞內後，連接子部分被切斷，釋放出式



所表示之化合物。

【0279】上述化合物被認為是本發明中所使用之上述抗 HER2 抗體-藥物結合物的抗腫瘤活性之主體，已確認具有第一型拓樸異構酶抑制作用(Ogitani Y. et al., Clinical Cancer Research, 2016, Oct 15;22(20):5097-5108, Epub 2016 Mar 29)。

【0280】此外，本發明中所使用之抗 HER2 抗體-藥物結合物亦已知具有旁觀者效應(Ogitani Y. et al., Cancer Science (2016) 107, 1039-1046)。本發明中所使用之抗 HER2 抗體-藥物結合物內化至標的表現癌細胞後，上述化合物即使對於未表現標的之附近的癌細胞，也會發生抗腫瘤效果，藉此而發揮此旁觀者效應。

【0281】本發明中所使用之抗 HER2 抗體-藥物結合物，可參考國際公開第 2015/115091 號等之記載來製造。

【0282】

[抗 HER2 抗體之製造]

【0283】本發明中使用的 HER2 蛋白，可自人類、非人類哺乳動物(大鼠、小鼠等)之 HER2 表現細胞直接純化而使用、或者調製該細胞之細胞膜部分(membrane fraction)而使用，又可藉由於活體外合成、或者利用基因操作使宿主細胞產生而得到 HER2。在基因操作中，具體而言可將 HER2 cDNA 併入可表現之載體之後，在包含轉錄與轉譯所需之酵素、基質及能量物質的溶液中合成，或者將其他的原核生物、或真核生物的宿主細胞進行轉形而使 HER2 表現，藉此得到該蛋白質。又，亦能夠使用利用前述基因操作之 HER2 表現細胞、或者表現 HER2 之細胞株作為 HER2 蛋白。

【0284】本發明中使用的 HER2 蛋白質，可自人類之 HER2 表現細胞直接純化而使用、或者於作為抗原而使用之際可將該細胞之細胞膜部分作為 HER2 蛋白質使用，又可藉由於活體外合成、或利用基因操作使宿主細胞產生而得到 HER2。在基因操作中，具體而言可將 HER2 cDNA 併入可表現之載體之後，將該載體在包含轉錄與轉譯所需之酵素、基質及能量物質的溶液中培養，藉此合成 HER2。或者可使其他的原核生物、或真核生物的宿主細胞以該載體進行轉形而使 HER2 表現，藉此得到該蛋白質。又，亦能夠使用利用前述基因操作之 HER2 表現細胞、或表現 HER2 之細胞株作為 HER2 蛋白質抗原。

【0285】HER2 的 DNA 序列及胺基酸序列被公開在公共的資料庫上，可藉由例如 M11730(Genbank)、NP_004439.2(NCBI)等的登錄編號而參照。

又，HER2 亦包含由上述 HER2 的胺基酸序列中有 1 或數個胺基酸被取代、缺失及/或加成之胺基酸序列所構成，且具有與該

蛋白質同等之生物活性的蛋白質。

人類 HER2 蛋白係由以下所構成：由 N 末端 22 個胺基酸殘基所構成之訊息序列、由 630 個胺基酸殘基所構成之細胞外區域、由 23 個胺基酸殘基所構成之跨細胞膜區域、由 580 個胺基酸殘基所構成之細胞內區域。

【0286】本發明中所使用之抗 HER2 抗體可藉由眾所周知的手段來取得。例如，可藉由使用此領域中一般所實施的方法，將成為抗原之 HER2 或選自 HER2 的胺基酸序列之任意的多肽對動物進行免疫，採集活體內所產生之抗體，進行純化而得到。抗原的來源不受限於人類，亦可將源自小鼠、大鼠等之人類以外的動物之抗原對動物進行免疫。於此情形，係藉由試驗結合至所取得之異種抗原的抗體與人類抗原之交叉性，而可篩選能夠應用於人類之疾病的抗 HER2 抗體。

【0287】又，亦可按照眾所周知的方法(例如 Kohler and Milstein, Nature (1975) 256, p.495-497; Kennet, R. ed., Monoclonal Antibodies, p.365-367, Plenum Press, N.Y.(1980))，藉由使產生對抗原之抗體的抗體產生細胞與骨髓瘤細胞融合，而樹立融合瘤，得到單株抗體。

【0288】此外，抗原可藉由利用基因操作使宿主細胞產生編碼抗原蛋白質的基因而得到。具體而言，只要製作可表現抗原基因之載體，將其導入宿主細胞而使該基因表現，且純化表現之抗原即可。藉由使用將利用上述基因操作之抗原表現細胞、或表現抗原之細胞株對動物進行免疫之方法，亦可取得抗體。

【0289】本發明中所使用之抗 HER2 抗體，較佳為以使對人類之異種抗原性降低等作為目的而經人為改變之基因重組型

抗體，例如嵌合(Chimeric)抗體、人源化(Humanized)抗體，或較佳為僅具有源自人類之抗體的基因序列之抗體，亦即人類抗體。此等抗體可使用習知的方法來製造。

【0290】就嵌合抗體而言，可舉出抗體的可變區與恒定區互為異種之抗體，例如將源自小鼠或大鼠之抗體的可變區接合至源自人類之恒定區之嵌合抗體(Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 81, 6851-6855,(1984))。

【0291】就人源化抗體而言，可舉出：僅將異種抗體的互補性決定區(CDR；complementarity determining region)併入至源自人類之抗體的抗體(Nature(1986) 321, p.522-525)；藉由 CDR 移植法，而除了異種抗體之 CDR 之序列以外，還將異種抗體之一部分的框架(framework)之胺基酸殘基移植至人類抗體的抗體(國際公開第 90/07861 號)；使用基因轉換突變誘發(gene conversion mutagenesis)策略而經人源化的抗體(美國專利第 5821337 號)。

【0292】就人類抗體而言，可舉出使用具有包含人類抗體的重鏈與輕鏈之基因的人類染色體片段之人類抗體產生小鼠所作成的抗體(參照 Tomizuka, K. et al., Nature Genetics(1997) 16, p.133-143; Kuroiwa, Y. et. al., Nucl. Acids Res.(1998) 26, p.3447-3448 ; Yoshida, H. et. al., Animal Cell Technology:Basic and Applied Aspects vol.10, p.69-73(Kitagawa, Y., Matsuda, T. and Iijima, S. eds.), Kluwer Academic Publishers, 1999 ; Tomizuka, K. et. al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA(2000) 97, p.722-727 等)。或者，亦可舉出藉由自人類抗體庫篩選之噬菌體顯示所取得的抗體(參照

Wormstone, I. M. et. al, Investigative Ophthalmology & Visual Science. (2002)43 (7), p.2301-2308 ; Carmen, S. et. al., Briefings in Functional Genomics and Proteomics(2002), 1(2), p.189-203 ; Siriwardena, D. et. al., Ophthalmology(2002) 109(3), p.427-431 等)。

【0293】本發明中所使用之抗 HER2 抗體亦包含抗體之修飾物。該修飾物意指對本發明之抗體施加化學性或生物學性之修飾而成者。化學性之修飾物包含：具有對胺基酸骨架之化學部分的結合、對 N-鍵結或 O-鍵結碳水化合物鏈之化學部分的結合之化學修飾物等。生物學性之修飾物包含：經轉譯後修飾(例如，N-鍵結或 O-鍵結型糖鏈之加成、N 末端或 C 末端之加工 (processing)、去醯胺化、天冬胺酸的異構化、甲硫胺酸的氧化等)者、藉由使用原核生物宿主細胞來使其表現而於 N 末端加成有甲硫胺酸殘基者等。又，為了能夠檢測或分離本發明中所使用之抗 HER2 抗體或抗原而被標識者，例如酵素標識物、螢光標識物、親和性標識物亦包含在相關修飾物之意義中。這種本發明中所使用之抗 HER2 抗體的修飾物係有用於抗體之穩定性及血中滯留性的改善、抗原性的減低、抗體或抗原的檢測或分離等。

【0294】又，可藉由調節結合於本發明中所使用之抗 HER2 抗體的糖鏈修飾(醯苳化、去海藻糖化等)，而增強抗體依賴性細胞毒殺活性(cytotoxic activity)。就抗體之糖鏈修飾的調節技術而言，已知有國際公開第 99/54342 號、國際公開第 00/61739 號、國際公開第 02/31140 號等，但不受限於此等。本發明中所使用之抗 HER2 抗體亦包含該糖鏈修飾經調節的抗體。

【0295】此外，以哺乳類培養細胞所生產的抗體，已知其重

鏈的羧基末端之離胺酸殘基缺失(Journal of Chromatography A, 705: 129-134(1995)), 而且已知同樣地重鏈羧基末端之甘胺酸、離胺酸的 2 個胺基酸殘基缺失, 且新位於羧基末端之脯胺酸殘基被醯胺化 (Analytical Biochemistry, 360: 75-83(2007))。但是, 此等之重鏈序列之缺失及修飾對於抗體之抗原結合能力及效應功能(effector function)(補體之活性化或抗體依賴性細胞傷害作用等)並不造成影響。因此, 本發明中所使用之抗 HER2 抗體亦包含受到該修飾的抗體及該抗體的功能性片段, 亦包含於重鏈羧基末端有 1 或 2 個胺基酸缺失的缺失體、及被醯胺化的該缺失體(例如, 羧基末端部位的脯胺酸殘基被醯胺化之重鏈)等。但是, 只要保持抗原結合能力及效應功能, 則本發明中所使用之抗 HER2 抗體之重鏈的羧基末端之缺失體並不限於上述之種類。構成本發明中所使用之抗 HER2 抗體的 2 條重鏈, 可為選自包含完整長度及上述缺失體之群組的重鏈之任一種, 亦可為將任二種組合者。各缺失體的量比會受到產生本發明中所使用之抗 HER2 抗體之哺乳類培養細胞的種類及培養條件影響, 但本發明中所使用之抗 HER2 抗體, 可舉出較佳為在 2 條重鏈的雙方, 羧基末端之 1 個胺基酸殘基缺失者。

【0296】就本發明中所使用之抗 HER2 抗體的同型(isotype)而言, 可舉出例如 IgG(IgG1、IgG2、IgG3、IgG4)等, 但較佳可舉出 IgG1 或 IgG2。又, 此等之修飾物亦可作為本發明相關之抗 HER2 抗體來利用。

【0297】就本發明中所使用之抗 HER2 抗體而言, 可舉出例如曲妥珠單抗(Trastuzumab)(美國專利第 5821337 號)、及帕妥珠單抗(Pertuzumab)(國際公開第 01/00245 號), 較佳可舉出

曲妥珠單抗。

【0298】於本發明中，「曲妥珠單抗」係包含由序列識別號 1(圖 1)中胺基酸編號 1 至 449 記載之胺基酸序列所構成之重鏈、及由序列識別號 2(圖 2)中胺基酸編號 1 至 214 記載之胺基酸序列所構成之輕鏈而成的人源化抗 HER2 抗體。

【0299】被使用於本發明之抗 HER2 抗體-藥物結合物的製造之合適的抗 HER2 抗體，係

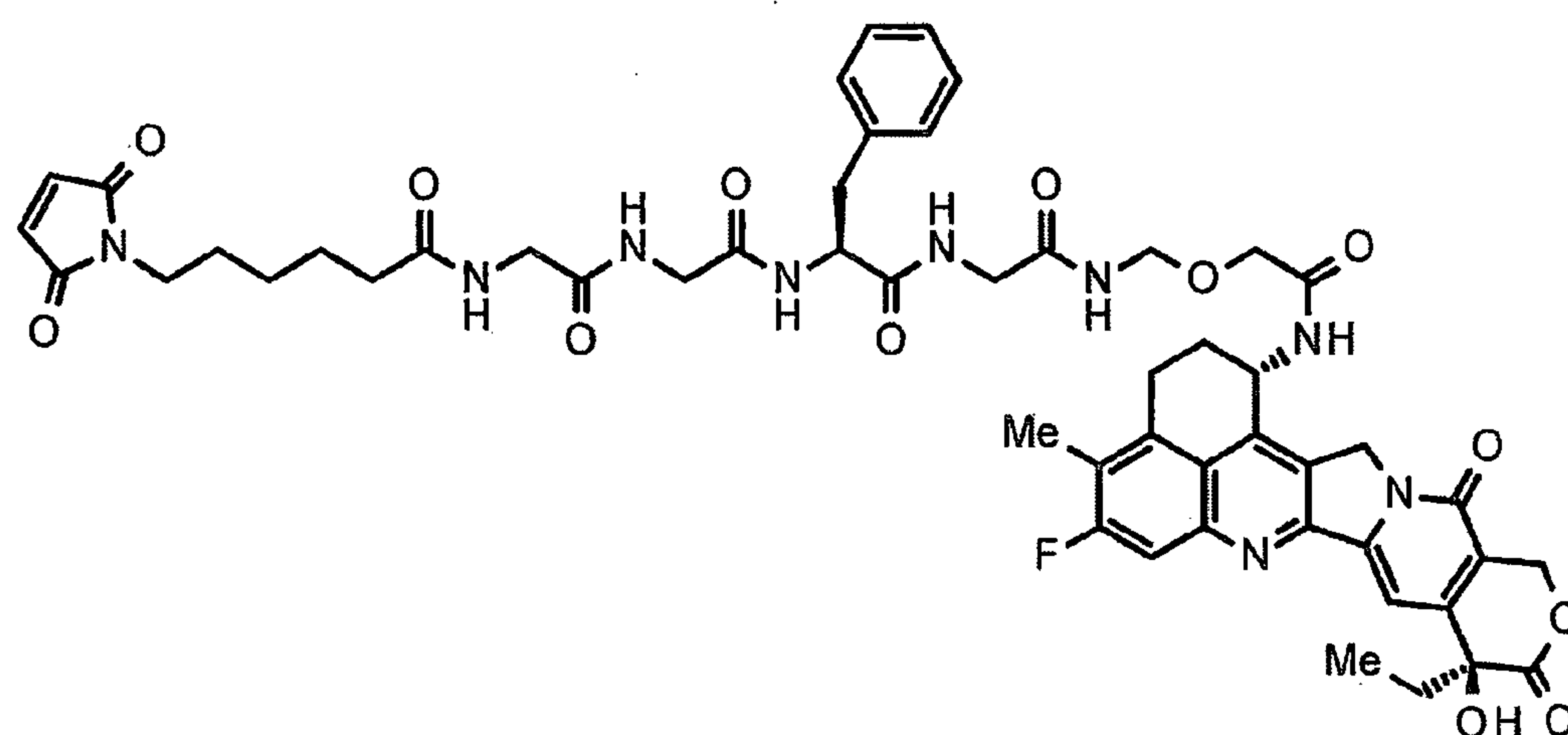
(1)包含由序列識別號 1 中胺基酸編號 1 至 449 記載之胺基酸序列所構成之重鏈、及由序列識別號 2 中胺基酸編號 1 至 214 記載之胺基酸序列所構成之輕鏈而成的抗體；或者

(2)包含由序列識別號 1 記載之胺基酸序列所構成之重鏈、及由序列識別號 2 記載之胺基酸序列所構成之輕鏈而成的抗體。

【0300】

[抗 HER2 抗體-藥物結合物之製造]

【0301】被使用於本發明之抗 HER2 抗體-藥物結合物的製造之藥物連接子中間體，係以下式表示。



【0302】上述之藥物連接子中間體能以所謂 N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]甘胺醯基甘胺醯基-L-

苯基丙胺鹽基-N-[(2-{[(1S,9S)-9-乙基-5-氟-9-羥基-4-甲基-10,13-二側氧基-2,3,9,10,13,15-六氫-1H,12H-苯并[de]哌喃并[3',4':6,7]吲哚并[1,2-b]喹啉-1-基]胺基}-2-側氧乙氧基)甲基]甘胺鹽胺之化學名表示，可參考國際公開第 2015/115091 號之記載來製造。

【0303】本發明中所使用之抗 HER2 抗體-藥物結合物，可藉由使前述之藥物連接子中間體、與具有硫醇基(或亦稱為巯基)之抗 HER2 抗體反應來製造。

【0304】具有巯基之抗 HER2 抗體，可藉由該發明所屬技術領域中具有通常知識者周知的方法來得到(Hermanson, G. T, Bioconjugate Techniques, pp.56-136, pp.456-493, Academic Press(1996))。例如，可藉由相對於每 1 個抗體內鏈間二硫化物而使用 0.3 至 3 莫耳當量之參(2-羧乙基)膦鹽酸鹽(TCEP)等之還原劑，使其在含乙二胺四乙酸(EDTA)等之螯合劑之緩衝液中與抗 HER2 抗體反應，而得到抗體內鏈間二硫化物被部分地或是完全地還原之具有巯基的抗 HER2 抗體。

【0305】再者，可對每 1 個具有巯基之抗 HER2 抗體，使用 2 至 20 莫耳當量的藥物連接子中間體，而製造每 1 個抗體結合有 2 個至 8 個藥物之抗 HER2 抗體-藥物結合物。

【0306】所製造之抗 HER2 抗體-藥物結合物之抗體每一分子的平均藥物鍵結數的計算，例如可藉由以下方法來進行：藉由測定 280nm 及 370nm 的二波長下之抗 HER2 抗體-藥物結合物與其結合前驅物(conjugation precursor)之 UV 吸光度而進行計算之方法(UV 法)；或以還原劑處理抗體-藥物結合物，將所得之各片段藉由 HPLC 測定來定量且進行計算之方法(HPLC

法)。

【0307】抗 HER2 抗體與藥物連接子中間體的結合、及抗 HER2 抗體-藥物結合物之每 1 抗體的平均藥物鍵結數之計算，可參考國際公開第 2015/115091 號等之記載來實施。

【0308】

[治療劑及/或治療方法]

【0309】本發明之治療劑及/或治療方法以投與特定之抗 HER2 抗體-藥物結合物作為特徵，可使用來治療 HER2 突變型癌症。

【0310】可使用本發明之治療劑及/或治療方法的 HER2 突變型癌症中之癌症，較佳為選自包含肺癌(包含非小細胞肺癌)、乳癌、胃癌(有時亦稱為胃腺癌)、大腸癌(有時亦稱為結腸直腸癌，包含結腸癌及直腸癌)、食道癌、唾液腺癌、胃食道接合處腺癌、膽道癌(包含膽管癌)、佩吉特氏病、胰臟癌、卵巢癌、子宮癌肉瘤、泌尿上皮癌(urothelial carcinoma)、前列腺癌、膀胱癌、胃腸道基質瘤(gastrointestinal stromal tumor)、子宮頸癌、鱗狀細胞癌、腹膜癌、肝癌、肝腫瘤(hepatoma)、子宮癌、腎癌、陰門癌、甲狀腺癌、陰莖癌、白血病、惡性淋巴瘤、漿細胞瘤、骨髓瘤、頭頸部癌、咽癌、多形性神經膠質母細胞瘤、及黑色素瘤之群組的至少一種，更佳為選自包含非小細胞肺癌、乳癌、胃癌、大腸癌、食道癌、唾液腺癌、胃食道接合處腺癌、膽道癌、佩吉特氏病、胰臟癌、卵巢癌、及子宮癌肉瘤之群組的至少一種，進一步更佳為非小細胞肺癌，進一步更佳為無法切除及/或轉移性的非小細胞肺癌。

【0311】本發明之治療劑及治療方法，較佳為本發明中所使

用之抗 HER2 抗體-藥物結合物之每一次的投與量為 5.4mg/kg(表示每 1kg 體重的投與量為 5.4mg。以下相同)至 8mg/kg 的範圍，更佳為 5.4mg/kg、6.4mg/kg、7.4mg/kg、或 8mg/kg，進一步更佳為 5.4mg/kg、或 6.4mg/kg，進一步更佳為 6.4mg/kg。

【0312】本發明之治療劑及治療方法，較佳係特徵為本發明中所使用之抗 HER2 抗體-藥物結合物以三週一次的間隔投與。

【0313】本發明之治療劑及治療方法，亦可包含本發明中所使用之抗 HER2 抗體-藥物結合物以外的 1 種以上之其他的藥劑(例如，第二藥劑)。亦即，本發明之治療劑或本發明中所使用之抗 HER2 抗體-藥物結合物亦可與其他的藥劑併用而進行投與，可藉此而使抗癌效果增強。以這種目的所使用之其他的藥劑，可與本發明中所使用之抗 HER2 抗體-藥物結合物同時地、分別地、或者連續地投與至個體，亦可變更各自的投與間隔而投與。其他的藥劑或第二藥劑較佳為癌症治療劑。就這種癌症治療劑而言，只要為具有抗腫瘤活性之藥劑，則不受限，但可舉出例如選自包含愛萊諾迪肯(Irinotecan，CPT-11)、順鉑(Cisplatin)、卡鉑(Carboplatin)、奧沙利鉑(Oxaliplatin)、氟脲嘧啶(Fluorouracil，5-FU)、吉西他濱(Gemcitabine)、卡培他濱(Capecitabine)、紫杉醇(Paclitaxel)、歐洲紫杉醇(Docetaxel)、阿黴素(Doxorubicin)、泛艾黴素(Epirubicin)、環磷醯胺(Cyclophosphamide)、絲裂黴素 C(Mitomycin C)、替加氟(Tegafur)/吉美嘧啶(Gimeracil)/奧替拉西(Oteracil)複方製劑、西妥昔單抗(Cetuximab)、帕尼單抗(Panitumumab)、貝伐單抗(Bevacizumab)、雷莫司單抗(Ramucirumab)、瑞格非

尼 (Regorafenib)、曲氟尿苷 (Trifluridine)/ 替比拉西 (Tipiracil) 複方製劑、吉非替尼 (Gefitinib)、厄洛替尼 (Erlotinib)、阿法替尼 (Afinitinib)、胺甲喋呤 (Methotrexate)、培美曲塞 (Pemetrexed)、曲妥珠單抗美坦新 (Trastuzumab emtansin)、曲妥珠單抗 (Trastuzumab)、帕妥珠單抗 (Pertuzumab)、泰莫西芬 (Tamoxifen)、托瑞米芬 (Toremifene)、氟維司群 (Fulvestrant)、亮丙瑞林 (Leuporelin)、戈舍瑞林 (Goserelin)、來曲唑 (Letrozole)、阿那曲唑 (Anastrozole)、及黃體酮製劑 (Progesterone formulation) 之群組的至少一種。

【0314】本發明之治療劑及治療方法，可選擇來使用作為用於為癌症治療之主要的治療法之藥物療法的藥劑，作為其結果，使癌細胞的成長延遲，抑制增殖，進而可破壞癌細胞。藉由此等之作用，而於癌症患者可達成解除癌症所致的症狀、或 QOL 的改善，且維持癌症患者的生命而達成治療效果。即使是未達到癌細胞的破壞之情形，亦可藉由癌細胞之增殖的抑制或控制，而於癌症患者達成更高的 QOL 並且達成更長期的存活。

【0315】除了這種於藥物療法中之藥物單獨之用途以外，本發明之治療劑及治療方法亦可使用來作為於輔助療法中與其他的療法組合之藥劑，可與外科手術、或放射線療法、荷爾蒙療法等組合。再者，亦可使用來作為新輔助治療 (Neoadjuvant therapy) 中之藥物療法的藥劑。

【0316】如上述之治療的用途以外，本發明之治療劑及治療方法亦可期待抑制細微之轉移癌細胞的增殖，且進而進行破壞等預防效果。可期待例如：在轉移過程抑制且破壞體液中之癌細胞

的效果、或對於剛著床於任一組織之細微之癌細胞的抑制、破壞等之效果。因此，尤其可期待在外科性之癌症的去除後之癌症轉移之抑制、預防效果。

【0317】本發明之治療劑及治療方法，對於患者除了作為全身療法來應用以外，亦可局部性地應用於癌組織而期待治療效果。

【0318】本發明之治療劑及治療方法，較佳可對哺乳動物使用，但更佳可對人類使用。

【0319】本發明之治療劑，可作為包含 1 種以上之藥學上適合性之成分的醫藥組成物來投與。藥學上適合性之成分，可因應本發明中所使用之抗 HER2 抗體-藥物結合物的投與量或投與濃度等，而自此領域中所一般使用之製劑添加物或其他適當選擇來應用。例如，本發明之治療劑，可作為包含組胺酸緩衝劑等之緩衝劑、蔗糖等之賦形劑、及聚山梨醇酯 80 等之界面活性劑的醫藥組成物(以下稱為「本發明中所使用之醫藥組成物」)來投與。本發明中所使用之醫藥組成物較佳為可作為注射劑使用，更佳為可作為水性注射劑或冷凍乾燥注射劑使用，進一步更佳為可作為冷凍乾燥注射劑使用。

【0320】本發明中所使用之醫藥組成物為水性注射劑之情形，較佳能以適合的稀釋液而稀釋後，點滴投與至靜脈內。就稀釋液而言，可舉出葡萄糖溶液、或生理食鹽溶液等，較佳可舉出葡萄糖溶液，更佳可舉出 5% 葡萄糖溶液。

【0321】本發明中所使用之醫藥組成物為冷凍乾燥注射劑之情形，較佳可藉由注射用水而溶解後，將需要量以適合的稀釋液而稀釋後，點滴投與至靜脈內。就稀釋液而言，可舉出葡萄糖

溶液、或生理食鹽溶液等，較佳可舉出葡萄糖溶液，更佳可舉出 5% 葡萄糖溶液。

【0322】就為了投與本發明中所使用之醫藥組成物而可使用之導入路徑而言，可舉出例如靜脈內、皮內、皮下、肌肉內、及腹腔內之路徑，較佳可舉出靜脈內之路徑。

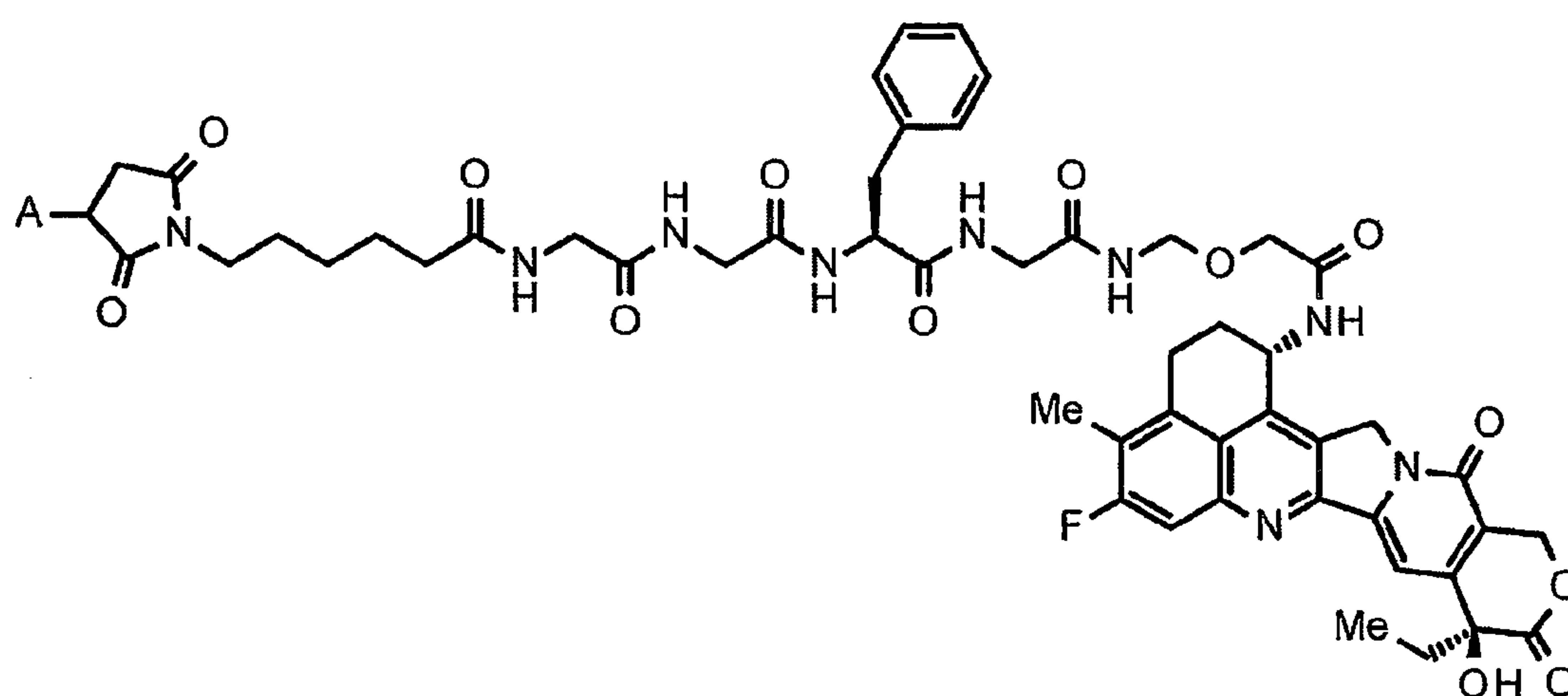
【0323】

[實施例]

【0324】藉由以下示之例來具體說明本發明，但本發明並不受限於此等。又，此等於任何意義中都並非被限定地解釋者。

【0325】實施例 1：抗 HER2 抗體-藥物結合物之製造

【0326】按照國際公開第 2015/115091 號記載之製造方法，使用人源化抗 HER2 抗體(包含由序列識別號 1 中胺基酸編號 1 至 449 記載之胺基酸序列所構成之重鏈、及由序列識別號 2 中胺基酸編號 1 至 214 記載之胺基酸序列所構成之輕鏈而成的抗體)，而製造式



(式中，A 表示與抗體的鍵結位置)

所示藥物連接子與抗 HER2 抗體藉由硫醚鍵而鍵結之抗 HER2 抗體-藥物結合物(於本發明中稱為「HER2-ADC(1)」)。

HER2-ADC(1)中之每 1 抗體的平均藥物鍵結數為 7~8 之範圍。

【0327】

實施例 2：臨床試驗(第一期試驗)

【0328】HER2-ADC(1)的第一期試驗，係以 HER2 陽性乳癌患者(有曲妥珠單抗美坦新的治療紀錄)、HER2 陽性胃癌患者(有曲妥珠單抗的治療紀錄)、HER2 低表現乳癌患者(IHC 為 1+、或 IHC 為 2+而 ISH 為-)、及 HER2 表現(IHC 為 1+以上)或被確認有 HER2 突變之其他的實體癌(solid cancer)患者(藉由 IHC、FISH、NGS、或其他的方法確認)為對象而進行。評價副作用(AEs)、緩解率(ORR：CR(完全緩解)+PR(部分緩解))、及疾病控制率(DCR：CR+PR+SD(穩定))。

【0329】自 2015 年 9 月起到 2018 年 4 月，被確認有 HER2 表現或 HER2 突變之非小細胞肺癌的患者 12 人接受了 HER2-ADC(1)的投與(6.4mg/kg)。患者之年齡的中位數值為 58.5 歲，患者的前治療紀錄之中位數值為 3 次。作為數據截止(data Cutoff)，8/12(66.7%)的患者繼續投藥中。投藥期間的中位數值為 3.663 個月。於可評價之患者，ORR 為 62.5%(5/8)，DCR 為 75.0%(6/8)。這當中，於 4 位患者被確認有 HER2 突變，PR 為 75.0%(3/4)。緩解持續時間的中位數值為 11.5 個月。經過 1 以上之後基準線掃描(post-baseline scan)的患者當中，8/10(80.0%)的患者被認定有腫瘤的萎縮(其中 100%的患者於第 1 次(投與約 6 週後)的後基準線掃描顯示腫瘤的萎縮)。投藥中止的理由為 PD(3/4，75.0%)及 AE(1/4，25.0%)。於 3/12(25.0%)的患者見到等級 3 以上的 AE。就主要的 AE 而言，以 41.7%(等級 3 以上為 0.0%)的比例確認到脫毛症，以

41.7%(等級 3 以上は 0.0%)的比例確認到疲勞(2018 年 4 月 18 日之時間點的數據)。

【0330】

實施例 3：臨床試驗(第一期試驗)

【0331】接續實施例 2，進行 HER2-ADC(1)的第一期試驗。迄今，接受 HER2-ADC(1)的投與(6.4mg/kg)之被確認有 HER2 表現或 HER2 突變之非小細胞肺癌的患者為 18 人。患者的年齡之中位數值為 58.0 歲，患者的前治療紀錄之中位數值為 3 次。18 位患者當中，被確認有 HER2 突變之患者為 11 人(61.1%)。

【0332】作為 HER2-ADC(1)的抗腫瘤效果，於表 1 呈示客觀緩解率(Objective Response Rate；ORR)、疾病控制率(Disease Control Rate；DCR)、緩解持續時間(Duration of Response；DoR)、達到緩解之時間(Time to Response；TTR)、無惡化存活期(Progression-free Survival；PFS)。

【0333】[表 1]

	被確認有 HER2 表現或 HER2 突變之 非小細胞肺癌的患者(n=18)	被確認有 HER2 突變之 非小細胞肺癌的患者(n=11)
確認的 ORR	58.8%(10/17)	72.7%(8/11)
確認的 DCR	88.2%(15/17)	100%(11/11)
DoR(中位數值)	9.9 個月	11.5 個月
TTR(中位數值)	1.4 個月	1.4 個月
PFS(中位數值)	14.1 個月	14.1 個月

【0334】於被確認有 HER2 表現或 HER2 突變之非小細胞肺癌的患者(18 人)之群(cohort)中，HER2-ADC(1)顯示

58.8%(10/17)的 ORR，顯示 88.2%(15/17)的 DCR。DoR 的中位數值為 9.9 個月，TTR 的中位數值為 1.4 個月，PFS 的中位數值為 14.1 個月。

【0335】這當中，於被確認有 HER2 突變之非小細胞肺癌的患者(11 人)之群中，HER2-ADC(1)顯示 72.7%(8/11)的 ORR，顯示 100%(11/11)的 DCR。DoR 的中位數值為 11.5 個月，TTR 的中位數值為 1.4 個月，PFS 的中位數值為 14.1 個月。又，於圖 3 呈示最大腫瘤縮小率，於圖 4 呈示腫瘤縮小率的時間變遷。

【0336】於表 2 呈示在利用 HER2-ADC(1)之治療下已被確認之主要的不良事件(AE)。任一 AE 皆為低等級者。

【0337】[表 2]

	被確認有 HER2 表現或 HER2 突變之 非小細胞肺癌的患者(n=18)	
	全等級	等級 3 以上
噁心	9(50.0%)	1(5.6%)
食慾不振	9(50.0%)	1(5.6%)
嘔吐	7(38.9%)	0
貧血	2(11.1%)	0
脫毛症	9(50.0%)	0
疲勞	8(44.4%)	0
下痢	3(16.7%)	0
便秘	4(22.2%)	0
血小板數減少	2(11.1%)	1(5.6%)
嗜中性球數減少	2(11.1%)	2(11.1%)
白血球數減少	2(11.1%)	1(5.6%)
倦怠感	2(11.1%)	1(5.6%)
天冬胺酸轉胺酶的增加	1(5.6%)	0

【0338】就其他尤其需要注意之 AE 而言，已確認間質性肺病(interstitial lung disease)為 1 名(5.6%)，肺炎為 1 名

(5.6%)(2018 年 8 月 10 日之時間點的數據)。

【0339】

實施例 4：臨床試驗(第二期試驗)

【0340】 HER2-ADC(1)的第二期試驗，係以被確認有 HER2 過度表現(IHC 為 3+或 2+)之無法切除及/或轉移性的非小細胞肺癌患者(約 40 人：群 1)、及被確認有 HER2 突變之無法切除及/或轉移性的非小細胞肺癌患者(約 40 人：群 2)為對象進行。HER2-ADC(1)係以三週一次の間隔投與 6.4mg/kg 的投與量，評價緩解率(ORR)、緩解持續時間(DoR)、無惡化存活期(PFS)、整體存活期(OS)等。

【0341】

[序列表非關鍵詞文字]

序列識別號 1：人源化抗 HER2 抗體重鏈的胺基酸序列

序列識別號 2：人源化抗 HER2 抗體輕鏈的胺基酸序列

序列識別號 3：HER2 蛋白的胺基酸序列

序列識別號 4：HER2 基因(cDNA)的核苷酸序列

【符號說明】

無。

序列表

<110> 第一三共股份有限公司

<120> 藉由投與抗 HER2 抗體-藥物結合物之 HER2 突變型癌症之治療

<130> FP1907

<150> JP2018-101211

<151> 2018-05-28

<150> JP2018-177132

<151> 2018-09-21

<160> 4

<170> PatentIn 版本 3.5

<210> 1

<211> 450

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化抗 HER2 抗體之重鏈

<400> 1

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 2
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗 HER2 抗體之輕鏈

<400> 2

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 3
<211> 1255
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 3

Met Glu Leu Ala Ala Leu Cys Arg Trp Gly Leu Leu Leu Ala Leu Leu
1 5 10 15

Pro Pro Gly Ala Ala Ser Thr Gln Val Cys Thr Gly Thr Asp Met Lys
20 25 30

Leu Arg Leu Pro Ala Ser Pro Glu Thr His Leu Asp Met Leu Arg His
35 40 45

Leu Tyr Gln Gly Cys Gln Val Val Gln Gly Asn Leu Glu Leu Thr Tyr
50 55 60

Leu Pro Thr Asn Ala Ser Leu Ser Phe Leu Gln Asp Ile Gln Glu Val
65 70 75 80

Gln Gly Tyr Val Leu Ile Ala His Asn Gln Val Arg Gln Val Pro Leu
85 90 95

Gln Arg Leu Arg Ile Val Arg Gly Thr Gln Leu Phe Glu Asp Asn Tyr
100 105 110

Ala Leu Ala Val Leu Asp Asn Gly Asp Pro Leu Asn Asn Thr Thr Pro
115 120 125

Val Thr Gly Ala Ser Pro Gly Gly Leu Arg Glu Leu Gln Leu Arg Ser
130 135 140

Leu Thr Glu Ile Leu Lys Gly Gly Val Leu Ile Gln Arg Asn Pro Gln
145 150 155 160

Leu Cys Tyr Gln Asp Thr Ile Leu Trp Lys Asp Ile Phe His Lys Asn
165 170 175

Asn Gln Leu Ala Leu Thr Leu Ile Asp Thr Asn Arg Ser Arg Ala Cys
180 185 190

His Pro Cys Ser Pro Met Cys Lys Gly Ser Arg Cys Trp Gly Glu Ser
195 200 205

Ser Glu Asp Cys Gln Ser Leu Thr Arg Thr Val Cys Ala Gly Gly Cys
210 215 220

Ala Arg Cys Lys Gly Pro Leu Pro Thr Asp Cys Cys His Glu Gln Cys
225 230 235 240

Ala Ala Gly Cys Thr Gly Pro Lys His Ser Asp Cys Leu Ala Cys Leu
245 250 255

His Phe Asn His Ser Gly Ile Cys Glu Leu His Cys Pro Ala Leu Val
260 265 270

Thr Tyr Asn Thr Asp Thr Phe Glu Ser Met Pro Asn Pro Glu Gly Arg
275 280 285

Tyr Thr Phe Gly Ala Ser Cys Val Thr Ala Cys Pro Tyr Asn Tyr Leu
290 295 300

Ser Thr Asp Val Gly Ser Cys Thr Leu Val Cys Pro Leu His Asn Gln
305 310 315 320

Glu Val Thr Ala Glu Asp Gly Thr Gln Arg Cys Glu Lys Cys Ser Lys
325 330 335

Pro Cys Ala Arg Val Cys Tyr Gly Leu Gly Met Glu His Leu Arg Glu
340 345 350

Val Arg Ala Val Thr Ser Ala Asn Ile Gln Glu Phe Ala Gly Cys Lys
355 360 365

Lys Ile Phe Gly Ser Leu Ala Phe Leu Pro Glu Ser Phe Asp Gly Asp
370 375 380

Pro Ala Ser Asn Thr Ala Pro Leu Gln Pro Glu Gln Leu Gln Val Phe
385 390 395 400

Glu Thr Leu Glu Glu Ile Thr Gly Tyr Leu Tyr Ile Ser Ala Trp Pro
405 410 415

Asp Ser Leu Pro Asp Leu Ser Val Phe Gln Asn Leu Gln Val Ile Arg
420 425 430

Gly Arg Ile Leu His Asn Gly Ala Tyr Ser Leu Thr Leu Gln Gly Leu
435 440 445

Gly Ile Ser Trp Leu Gly Leu Arg Ser Leu Arg Glu Leu Gly Ser Gly
450 455 460

Leu Ala Leu Ile His His Asn Thr His Leu Cys Phe Val His Thr Val
465 470 475 480

Pro Trp Asp Gln Leu Phe Arg Asn Pro His Gln Ala Leu Leu His Thr
485 490 495

Ala Asn Arg Pro Glu Asp Glu Cys Val Gly Glu Gly Leu Ala Cys His
500 505 510

Gln Leu Cys Ala Arg Gly His Cys Trp Gly Pro Gly Pro Thr Gln Cys
515 520 525

Val Asn Cys Ser Gln Phe Leu Arg Gly Gln Glu Cys Val Glu Glu Cys
530 535 540

Arg Val Leu Gln Gly Leu Pro Arg Glu Tyr Val Asn Ala Arg His Cys
545 550 555 560

Leu Pro Cys His Pro Glu Cys Gln Pro Gln Asn Gly Ser Val Thr Cys
565 570 575

Phe Gly Pro Glu Ala Asp Gln Cys Val Ala Cys Ala His Tyr Lys Asp
580 585 590

Pro Pro Phe Cys Val Ala Arg Cys Pro Ser Gly Val Lys Pro Asp Leu
595 600 605

Ser Tyr Met Pro Ile Trp Lys Phe Pro Asp Glu Glu Gly Ala Cys Gln
610 615 620

Pro Cys Pro Ile Asn Cys Thr His Ser Cys Val Asp Leu Asp Asp Lys
625 630 635 640

Gly Cys Pro Ala Glu Gln Arg Ala Ser Pro Leu Thr Ser Ile Ile Ser
645 650 655

Ala Val Val Gly Ile Leu Leu Val Val Val Leu Gly Val Val Phe Gly
660 665 670

Ile Leu Ile Lys Arg Arg Gln Gln Lys Ile Arg Lys Tyr Thr Met Arg
675 680 685

Arg Leu Leu Gln Glu Thr Glu Leu Val Glu Pro Leu Thr Pro Ser Gly
690 695 700

Ala Met Pro Asn Gln Ala Gln Met Arg Ile Leu Lys Glu Thr Glu Leu
705 710 715 720

Arg Lys Val Lys Val Leu Gly Ser Gly Ala Phe Gly Thr Val Tyr Lys
725 730 735

Gly Ile Trp Ile Pro Asp Gly Glu Asn Val Lys Ile Pro Val Ala Ile
740 745 750

Lys Val Leu Arg Glu Asn Thr Ser Pro Lys Ala Asn Lys Glu Ile Leu
755 760 765

Asp Glu Ala Tyr Val Met Ala Gly Val Gly Ser Pro Tyr Val Ser Arg
770 775 780

Leu Leu Gly Ile Cys Leu Thr Ser Thr Val Gln Leu Val Thr Gln Leu
785 790 795 800

Met Pro Tyr Gly Cys Leu Leu Asp His Val Arg Glu Asn Arg Gly Arg
805 810 815

Leu Gly Ser Gln Asp Leu Leu Asn Trp Cys Met Gln Ile Ala Lys Gly
820 825 830

Met Ser Tyr Leu Glu Asp Val Arg Leu Val His Arg Asp Leu Ala Ala
835 840 845

Arg Asn Val Leu Val Lys Ser Pro Asn His Val Lys Ile Thr Asp Phe
850 855 860

Gly Leu Ala Arg Leu Leu Asp Ile Asp Glu Thr Glu Tyr His Ala Asp
865 870 875 880

Gly Gly Lys Val Pro Ile Lys Trp Met Ala Leu Glu Ser Ile Leu Arg
885 890 895

Arg Arg Phe Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Val Thr Val
900 905 910

Trp Glu Leu Met Thr Phe Gly Ala Lys Pro Tyr Asp Gly Ile Pro Ala
915 920 925

Arg Glu Ile Pro Asp Leu Leu Glu Lys Gly Glu Arg Leu Pro Gln Pro
930 935 940

Pro Ile Cys Thr Ile Asp Val Tyr Met Ile Met Val Lys Cys Trp Met
945 950 955 960

Ile Asp Ser Glu Cys Arg Pro Arg Phe Arg Glu Leu Val Ser Glu Phe
965 970 975

Ser Arg Met Ala Arg Asp Pro Gln Arg Phe Val Val Ile Gln Asn Glu
980 985 990

Asp Leu Gly Pro Ala Ser Pro Leu Asp Ser Thr Phe Tyr Arg Ser Leu
995 1000 1005

Leu Glu Asp Asp Asp Met Gly Asp Leu Val Asp Ala Glu Glu Tyr
1010 1015 1020

Leu Val Pro Gln Gln Gly Phe Phe Cys Pro Asp Pro Ala Pro Gly
1025 1030 1035

Ala Gly Gly Met Val His His Arg His Arg Ser Ser Ser Thr Arg
1040 1045 1050

Ser Gly Gly Gly Asp Leu Thr Leu Gly Leu Glu Pro Ser Glu Glu
1055 1060 1065

Glu Ala Pro Arg Ser Pro Leu Ala Pro Ser Glu Gly Ala Gly Ser
1070 1075 1080

Asp Val Phe Asp Gly Asp Leu Gly Met Gly Ala Ala Lys Gly Leu
1085 1090 1095

Gln Ser Leu Pro Thr His Asp Pro Ser Pro Leu Gln Arg Tyr Ser
1100 1105 1110

Glu Asp Pro Thr Val Pro Leu Pro Ser Glu Thr Asp Gly Tyr Val
1115 1120 1125

Ala Pro Leu Thr Cys Ser Pro Gln Pro Glu Tyr Val Asn Gln Pro
1130 1135 1140

Asp Val Arg Pro Gln Pro Pro Ser Pro Arg Glu Gly Pro Leu Pro
1145 1150 1155

Ala Ala Arg Pro Ala Gly Ala Thr Leu Glu Arg Pro Lys Thr Leu
1160 1165 1170

Ser Pro Gly Lys Asn Gly Val Val Lys Asp Val Phe Ala Phe Gly
1175 1180 1185

Gly Ala Val Glu Asn Pro Glu Tyr Leu Thr Pro Gln Gly Gly Ala
1190 1195 1200

Ala Pro Gln Pro His Pro Pro Pro Ala Phe Ser Pro Ala Phe Asp
1205 1210 1215

Asn Leu Tyr Tyr Trp Asp Gln Asp Pro Pro Glu Arg Gly Ala Pro
1220 1225 1230

Pro Ser Thr Phe Lys Gly Thr Pro Thr Ala Glu Asn Pro Glu Tyr
1235 1240 1245

Leu Gly Leu Asp Val Pro Val
1250 1255

<210> 4
<211> 3768
<212> DNA
<213> 智人

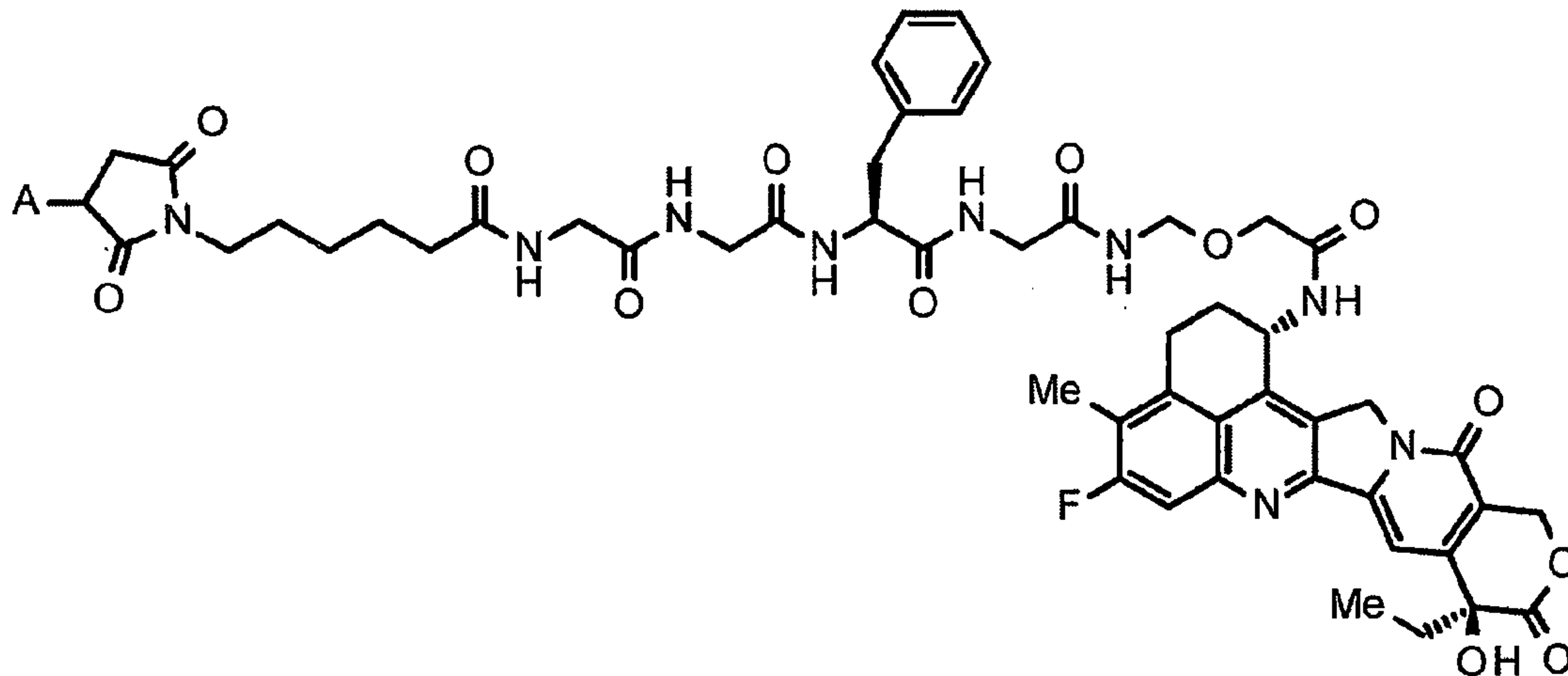
<400> 4
atggagctgg cggccttgtg ccgctggggg ctctctctcg ccctcttgcc ccccgagacc 60
gcgagcacc aagtgtgcac cggcacagac atgaagctgc ggctccctgc cagtcccgag 120
accacctgg acatgctccg ccacctctac cagggctgcc aggtggtgca gggaacctg 180
gaactcacct acctgcccac caatgccagc ctgtccttcc tgcaggatat ccaggaggtg 240
cagggctacg tgctcatgc tcacaaccaa gtgaggcagg tcccaactgca gaggctgcgg 300
attgtgcgag gcaccagct ctttgaggac aactatgccc tggccgtgct agacaatgga 360
gaccgctga acaataccac ccctgtcaca ggggcctccc caggaggcct gcgggagctg 420
cagcttcgaa gcctcacaga gatcttgaaa ggaggggtct tgatccagcg gaacccccag 480

ctctgctacc aggacacgat tttgtggaag gacatcttcc acaagaacaa ccagctggct	540
ctcacactga tagacaccaa ccgctctcgg gcctgccacc cctgtttctcc gatgtgtaag	600
ggctcccgcct gctggggaga gagttctgag gattgtcaga gcctgacgcg cactgtctgt	660
gccggtggct gtgcccgcctg caagggggcca ctgcccactg actgctgcca tgagcagtgt	720
gctgccggct gcacggggccc caagcactct gactgcctgg cctgcctcca cttcaaccac	780
agtggcatct gtgagctgca ctgcccagcc ctggtcacct acaacacaga cacgtttgag	840
tccatgcccga atcccagagg ccggtataca ttccggcgcca gctgtgtgac tgcctgtccc	900
tacaactacc tttctacgga cgtgggatcc tgcacctctg tctgccccct gcacaaccaa	960
gaggtgacag cagaggatgg aacacagcgg tgtgagaagt gcagcaagcc ctgtgccga	1020
gtgtgctatg gtctgggcat ggagcacttg cgagaggatga gggcagttac cagtgccaat	1080
atccaggagt ttgctggctg caagaagatc tttgggagcc tggcatttct gccggagagc	1140
tttgatgggg acccagcctc caaactgcc ccgctccagc cagagcagct ccaagtgttt	1200
gagactctgg aagagatcac aggttaccta tacatctcag catggccgga cagcctgcct	1260
gacctcagcg tcttccagaa cctgcaagta atccggggac gaattctgca caatggcgcc	1320
tactcgctga ccctgcaagg gctgggcata agctggctgg ggctgcgctc actgagggaa	1380
ctgggcagtg gactggccct catccaccat aacacccacc tctgcttcgt gcacacggtg	1440
ccctgggacc agctctttcg gaaccgcac caagctctgc tccacactgc caaccggcca	1500
gaggacgagt gtgtgggcga gggcctggcc tgccaccagc tgtgcgcccg agggcactgc	1560
tggggtccag ggcccaccca gtgtgtcaac tgcagccagt tccttcgggg ccaggagtgc	1620
gtggaggaat gccgagtact gcaggggctc ccaggaggat atgtgaatgc caggcactgt	1680
ttgccgtgcc accctgagtg tcagccccag aatggctcag tgacctgttt tggaccggag	1740
gctgaccagt gtgtggcctg tgcccactat aaggaccctc ccttctgcgt ggcccgctgc	1800
cccagcgggtg tgaaacctga cctctcctac atgcccactt ggaagtttcc agatgaggag	1860
ggcgcagtgc agccttgccc catcaactgc acccactcct gtgtggacct ggatgacaag	1920
ggctgccccg ccgagcagag agccagccct ctgacgtcca tcattctctgc ggtggttggc	1980
attctgctgg tcgtggtctt gggggtggtc tttgggatcc tcataagcg acggcagcag	2040
aagatccgga agtacacgat gcggagactg ctgcaggaaa cggagctggt ggagccgctg	2100
acacctagcg gagcgatgcc caaccaggcg cagatgcgga tcctgaaaga gacggagctg	2160

aggaaggtga aggtgcttgg atctggcgct tttggcacag tctacaaggg catctggatc	2220
cctgatgggg agaatgtgaa aattccagtg gccatcaaag tgttgaggga aaacacatcc	2280
cccaaagcca acaaagaaat cttagacgaa gcatacgtga tggctggtgt gggctcccca	2340
tatgtctccc gccttctggg catctgcctg acatccacgg tgcagctggt gacacagctt	2400
atgccctatg gctgcctctt agaccatgtc cgggaaaacc gcggaacgct gggctcccag	2460
gacctgctga actggtgtat gcagattgcc aaggggatga gctacctgga ggatgtgcgg	2520
ctcgtacaca gggacttggc cgctcggaac gtgctggtca agagtcccaa ccatgtcaaa	2580
attacagact tcgggctggc tcggctgctg gacattgacg agacagagta ccatgcagat	2640
gggggcaagg tgcccatcaa gtggatggcg ctggagtcca ttctccgccg gcggttcacc	2700
caccagagtg atgtgtggag ttatggtgtg actgtgtggg agctgatgac ttttggggcc	2760
aaaccttacg atgggatccc agcccgggag atccctgacc tgctggaaaa gggggagcgg	2820
ctgccccagc ccccatctg caccattgat gtctacatga tcatggtcaa atgttggatg	2880
attgactctg aatgtcggcc aagattccgg gagttggtgt ctgaattctc ccgcatggcc	2940
agggaccccc agcgctttgt ggtcatccag aatgaggact tgggcccagc cagtcccttg	3000
gacagcacct tctaccgctc actgctggag gacgatgaca tgggggacct ggtggatgct	3060
gaggagtatc tggtagccca gcagggttc ttctgtccag accctgcccc gggcgctggg	3120
ggcatggtcc accacaggca ccgcagctca tctaccagga gtggcggtgg ggacctgaca	3180
ctagggctgg agccctctga agaggaggcc cccaggtctc cactggcacc ctccgaaggg	3240
gctggctccg atgtatttga tggtagacct ggaatggggg cagccaaggg gctgcaaagc	3300
ctccccacac atgaccccag ccctctacag cggtagctg aggaccccac agtaccctg	3360
ccctctgaga ctgatggcta cgttgcccc ctgacctgca gccccagcc tgaatatgtg	3420
aaccagccag atgttcggcc ccagccccct tcgccccgag agggccctct gcctgctgcc	3480
cgacctgctg gtgccactct ggaaaggccc aagactctct ccccaggga gaatggggtc	3540
gtcaaagacg tttttgcctt tgggggtgcc gtggagaacc ccgagtactt gacaccccag	3600
ggaggagctg cccctcagcc ccacctcct cctgccttca gccagcctt cgacaacctc	3660
tattactggg accaggaccc accagagcgg ggggctccac ccagcacctt caaagggaca	3720
cctacggcag agaaccaga gtacctgggt ctggacgtgc cagtgtga	3768

【發明申請專利範圍】

【第 1 項】一種 HER2 突變型癌症的治療劑，其作為有效成分，含有式



(式中，A 表示與抗 HER2 抗體的鍵結位置)所示藥物連接子與抗 HER2 抗體藉由硫醚鍵而鍵結之抗 HER2 抗體-藥物結合物。

【第 2 項】如請求項 1 之治療劑，其中 HER2 突變型癌症之 HER2 突變係選自包含 Y772_A775dup、G778_P780dup、G776delinsVC、L755S、V777L、V659E、G660D、S310F、A20T、A21S、R143Q、K200N、A242V、D277Y、A293P、N302K、V308M、S310Y、N319Y、S335C、R340P、S418T、W452C、V541M、I613V、P627H、A644V、R647G、I654V、I655V、I661V、R678Q、Q680H、V697L、G704R、Q709L、Q711H、G727A、T733I、E744G、N745D、L755P、L755A、L755F、S760F、D769H、D769N、D769Y、E770_A771insAYVM、A771_Y772insYVMA、M774_A775insAYVM、A775_G776insYVMA、A775G、G776delinsLC、G776C、G776delinsAVGC、G776delinsVV、G776_V777insL、G776L、G776_V777insVC、

G776_V777insVGC、V777_G778insCG、V777_G778insG、
G778_S779insG、S779P、S779_P780insVGS、
P780_Y781insGSP、R784C、R784H、L785R、L786V、T791I、
G804S、L807F、S819F、I829T、V842I、L846F、T862I、
R868W、L869R、T875I、W906*、T917S、Q943*、S1007*、
及 S1151L 之群組的至少一種。

【第 3 項】如請求項 2 之治療劑，其中 HER2 突變型癌症之 HER2 突變係選自包含 Y772_A775dup、G778_P780dup、G776delinsVC、L755S、V777L、及 S310F 之群組的至少一種。

【第 4 項】如請求項 1 之治療劑，其中 HER2 突變型癌症之 HER2 突變為外顯子 20 (Exon 20) 插入突變。

【第 5 項】如請求項 4 之治療劑，其中外顯子 20 插入突變係選自包含 Y772_A775dup、G778_P780dup、G776delinsVC、E770_A771insAYVM、A771_Y772insYVMA、M774_A775insAYVM、A775_G776insYVMA、G776delinsLC、G776delinsAVGC、G776delinsVV、G776_V777insL、G776_V777insVC、G776_V777insVGC、V777_G778insCG、V777_G778insG、G778_S779insG、S779_P780insVGS、及 P780_Y781insGSP 之群組的至少一種。

【第 6 項】如請求項 5 之治療劑，其中外顯子 20 插入突變係選自包含 Y772_A775dup、G778_P780dup、及 G776delinsVC 之群組的至少一種。

【第 7 項】如請求項 1 之治療劑，其中 HER2 突變型癌症之 HER2

突變為 HER2 蛋白的跨膜區域中之單一鹼基對取代(Single base pair substitution)突變。

【第 8 項】如請求項 7 之治療劑，其中 HER2 蛋白的跨膜區域中之單一鹼基對取代突變係選自包含 V659E、G660D、I654V、I655V、及 I661V 之群組的至少一種。

【第 9 項】如請求項 8 之治療劑，其中 HER2 蛋白的跨膜區域中之單一鹼基對取代突變為 G660D。

【第 10 項】如請求項 1 之治療劑，其中 HER2 突變型癌症之 HER2 突變為 HER2 蛋白的細胞外區域中之單一鹼基對取代突變。

【第 11 項】如請求項 10 之治療劑，其中 HER2 蛋白的細胞外區域中之單一鹼基對取代突變係選自包含 S310F、A20T、A21S、R143Q、K200N、A242V、D277Y、A293P、N302K、V308M、S310Y、N319Y、S335C、R340P、S418T、W452C、V541M、I613V、P627H、A644V、及 R647G 之群組的至少一種。

【第 12 項】如請求項 11 之治療劑，其中 HER2 蛋白的細胞外區域中之單一鹼基對取代突變為 S310F。

【第 13 項】如請求項 1 至 12 中任一項之治療劑，其中 HER2 突變型癌症之癌症係選自包含非小細胞肺癌、乳癌、胃癌、大腸癌、食道癌、唾液腺癌、胃食道接合處腺癌(gastroesophageal junction adenocarcinoma)、膽道癌、佩吉特氏病、胰臟癌、卵巢癌、及子宮癌肉瘤之群組的至少一種。

【第 14 項】如請求項 1 至 12 中任一項之治療劑，其中 HER2 突變型癌症之癌症為非小細胞肺癌。

【第 15 項】如請求項 14 之治療劑，其中非小細胞肺癌為無法切

除及/或轉移性的非小細胞肺癌。

【第 16 項】如請求項 1 至 15 中任一項之治療劑，其中抗 HER2 抗體係包含下列重鏈及輕鏈而成的抗體：由序列識別號 1 中胺基酸編號 1 至 449 記載之胺基酸序列所構成之重鏈、及由序列識別號 2 中胺基酸編號 1 至 214 記載之胺基酸序列所構成之輕鏈。

【第 17 項】如請求項 1 至 15 中任一項之治療劑，其中抗 HER2 抗體係包含下列重鏈及輕鏈而成的抗體：由序列識別號 1 記載之胺基酸序列所構成之重鏈、及由序列識別號 2 記載之胺基酸序列所構成之輕鏈。

【第 18 項】如請求項 1 至 17 中任一項之治療劑，其中抗 HER2 抗體-藥物結合物中之每 1 抗體的藥物連接子之平均鍵結數為 7 至 8 個的範圍。

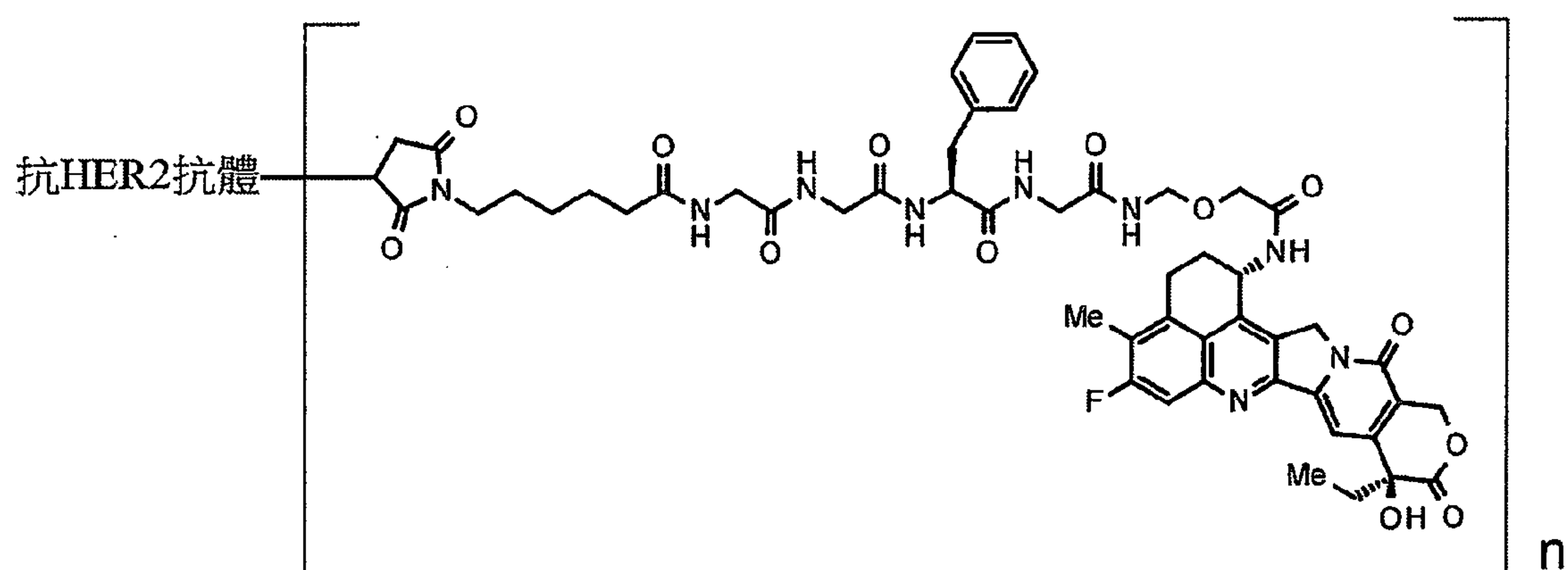
【第 19 項】如請求項 1 至 17 中任一項之治療劑，其中抗 HER2 抗體-藥物結合物中之每 1 抗體的藥物連接子之平均鍵結數為 7.5 至 8 個的範圍。

【第 20 項】如請求項 1 至 19 中任一項之治療劑，其中抗 HER2 抗體-藥物結合物之每一次的投與量為 5.4mg/kg 至 8mg/kg 的範圍。

【第 21 項】如請求項 1 至 19 中任一項之治療劑，其中抗 HER2 抗體-藥物結合物之每一次的投與量為 6.4mg/kg。

【第 22 項】如請求項 1 至 21 中任一項之治療劑，其中抗 HER2 抗體-藥物結合物係以三週一次的間隔投與。

【第 23 項】一種 HER2 突變型癌症的治療劑，其作為有效成分，含有式



(式中，藥物連接子係藉由硫醚鍵而與抗 HER2 抗體鍵結，n 表示每 1 抗體之藥物連接子的平均鍵結數)所示抗 HER2 抗體-藥物結合物。

【第 24 項】如請求項 23 之治療劑，其中 HER2 突變型癌症之 HER2 突變係選自包含 Y772_A775dup、G778_P780dup、G776delinsVC、L755S、V777L、V659E、G660D、S310F、A20T、A21S、R143Q、K200N、A242V、D277Y、A293P、N302K、V308M、S310Y、N319Y、S335C、R340P、S418T、W452C、V541M、I613V、P627H、A644V、R647G、I654V、I655V、I661V、R678Q、Q680H、V697L、G704R、Q709L、Q711H、G727A、T733I、E744G、N745D、L755P、L755A、L755F、S760F、D769H、D769N、D769Y、E770_A771insAYVM、A771_Y772insYVMA、M774_A775insAYVM、A775_G776insYVMA、A775G、G776delinsLC、G776C、G776delinsAVGC、G776delinsVV、G776_V777insL、G776L、G776_V777insVC、G776_V777insVGC、V777_G778insCG、V777_G778insG、G778_S779insG、S779P、S779_P780insVGS、P780_Y781insGSP、R784C、R784H、L785R、L786V、T791I、

G804S、L807F、S819F、I829T、V842I、L846F、T862I、R868W、L869R、T875I、W906*、T917S、Q943*、S1007*、及 S1151L 之群組的至少一種。

【第 25 項】如請求項 24 之治療劑，其中 HER2 突變型癌症之 HER2 突變係選自包含 Y772_A775dup、G778_P780dup、G776delinsVC、L755S、V777L、及 S310F 之群組的至少一種。

【第 26 項】如請求項 23 之治療劑，其中 HER2 突變型癌症之 HER2 突變為外顯子 20 插入突變。

【第 27 項】如請求項 26 之治療劑，其中外顯子 20 插入突變係選自包含 Y772_A775dup、G778_P780dup、G776delinsVC、E770_A771insAYVM、A771_Y772insYVMA、M774_A775insAYVM、A775_G776insYVMA、G776delinsLC、G776delinsAVGC、G776delinsVV、G776_V777insL、G776_V777insVC、G776_V777insVGC、V777_G778insCG、V777_G778insG、G778_S779insG、S779_P780insVGS、及 P780_Y781insGSP 之群組的至少一種。

【第 28 項】如請求項 27 之治療劑，其中外顯子 20 插入突變係選自包含 Y772_A775dup、G778_P780dup、及 G776delinsVC 之群組的至少一種。

【第 29 項】如請求項 23 之治療劑，其中 HER2 突變型癌症之 HER2 突變為 HER2 蛋白的跨膜區域中之單一鹼基對取代突變。

【第 30 項】如請求項 29 之治療劑，其中 HER2 蛋白的跨膜區域中之單一鹼基對取代突變係選自包含 V659E、G660D、

I654V、I655V、及 I661V 之群組的至少一種。

【第 31 項】如請求項 30 之治療劑，其中 HER2 蛋白的跨膜區域中之單一鹼基對取代突變為 G660D。

【第 32 項】如請求項 23 之治療劑，其中 HER2 突變型癌症之 HER2 突變為 HER2 蛋白的細胞外區域中之單一鹼基對取代突變。

【第 33 項】如請求項 32 之治療劑，其中 HER2 蛋白的細胞外區域中之單一鹼基對取代突變係選自包含 S310F、A20T、A21S、R143Q、K200N、A242V、D277Y、A293P、N302K、V308M、S310Y、N319Y、S335C、R340P、S418T、W452C、V541M、I613V、P627H、A644V、及 R647G 之群組的至少一種。

【第 34 項】如請求項 33 之治療劑，其中 HER2 蛋白的細胞外區域中之單一鹼基對取代突變為 S310F。

【第 35 項】如請求項 23 至 34 中任一項之治療劑，其中 HER2 突變型癌症之癌症係選自包含非小細胞肺癌、乳癌、胃癌、大腸癌、食道癌、唾液腺癌、胃食道接合處腺癌、膽道癌、佩吉特氏病、胰臟癌、卵巢癌、及子宮癌肉瘤之群組的至少一種。

【第 36 項】如請求項 23 至 34 中任一項之治療劑，其中 HER2 突變型癌症之癌症為非小細胞肺癌。

【第 37 項】如請求項 36 之治療劑，其中非小細胞肺癌為無法切除及/或轉移性的非小細胞肺癌。

【第 38 項】如請求項 23 至 37 中任一項之治療劑，其中抗 HER2 抗體係包含下列重鏈及輕鏈而成的抗體：由序列識別號 1 中胺基酸編號 1 至 449 記載之胺基酸序列所構成之重鏈、及由序列識別號 2 中胺基酸編號 1 至 214 記載之胺基酸序列所構成之輕鏈。

【第 39 項】如請求項 23 至 37 中任一項之治療劑，其中抗 HER2 抗體係包含下列重鏈及輕鏈而成的抗體：由序列識別號 1 記載之胺基酸序列所構成之重鏈、及由序列識別號 2 記載之胺基酸序列所構成之輕鏈。

【第 40 項】如請求項 23 至 39 中任一項之治療劑，其中抗 HER2 抗體-藥物結合物中之每 1 抗體的藥物連接子之平均鍵結數為 7 至 8 個的範圍。

【第 41 項】如請求項 23 至 39 中任一項之治療劑，其中抗 HER2 抗體-藥物結合物中之每 1 抗體的藥物連接子之平均鍵結數為 7.5 至 8 個的範圍。

【第 42 項】如請求項 23 至 41 中任一項之治療劑，其中抗 HER2 抗體-藥物結合物之每一次的投與量為 5.4mg/kg 至 8mg/kg 的範圍。

【第 43 項】如請求項 23 至 41 中任一項之治療劑，其中抗 HER2 抗體-藥物結合物之每一次的投與量為 6.4mg/kg。

【第 44 項】如請求項 23 至 43 中任一項之治療劑，其中抗 HER2 抗體-藥物結合物係以三週一次的間隔投與。

【發明圖式】

序列識別號 1：人源化抗 HER2 抗體重鏈之胺基酸序列

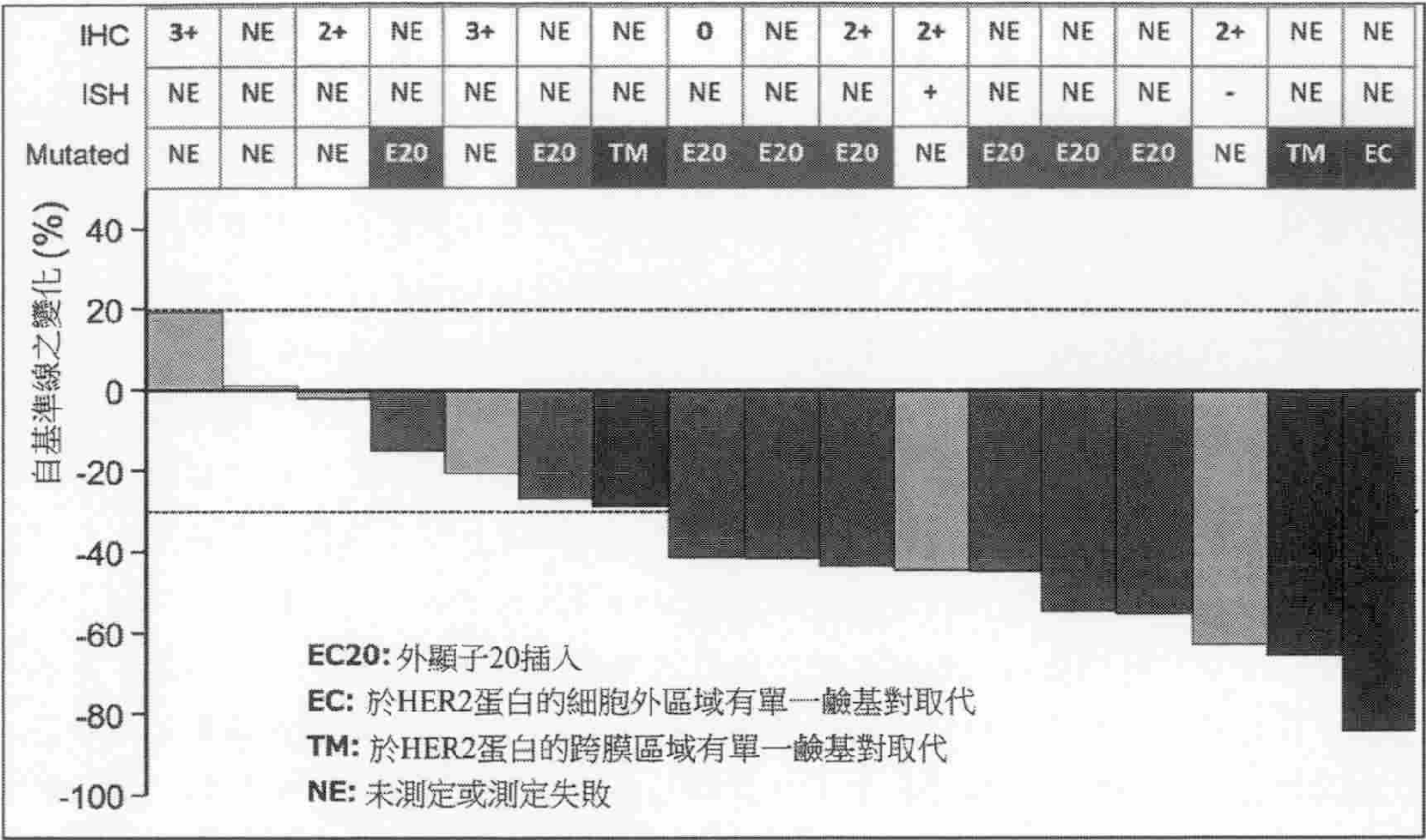
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIDKDTYIHWVR
QAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSK
NTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGT
LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDY
FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT
CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV
VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA
KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS
RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【圖 1】

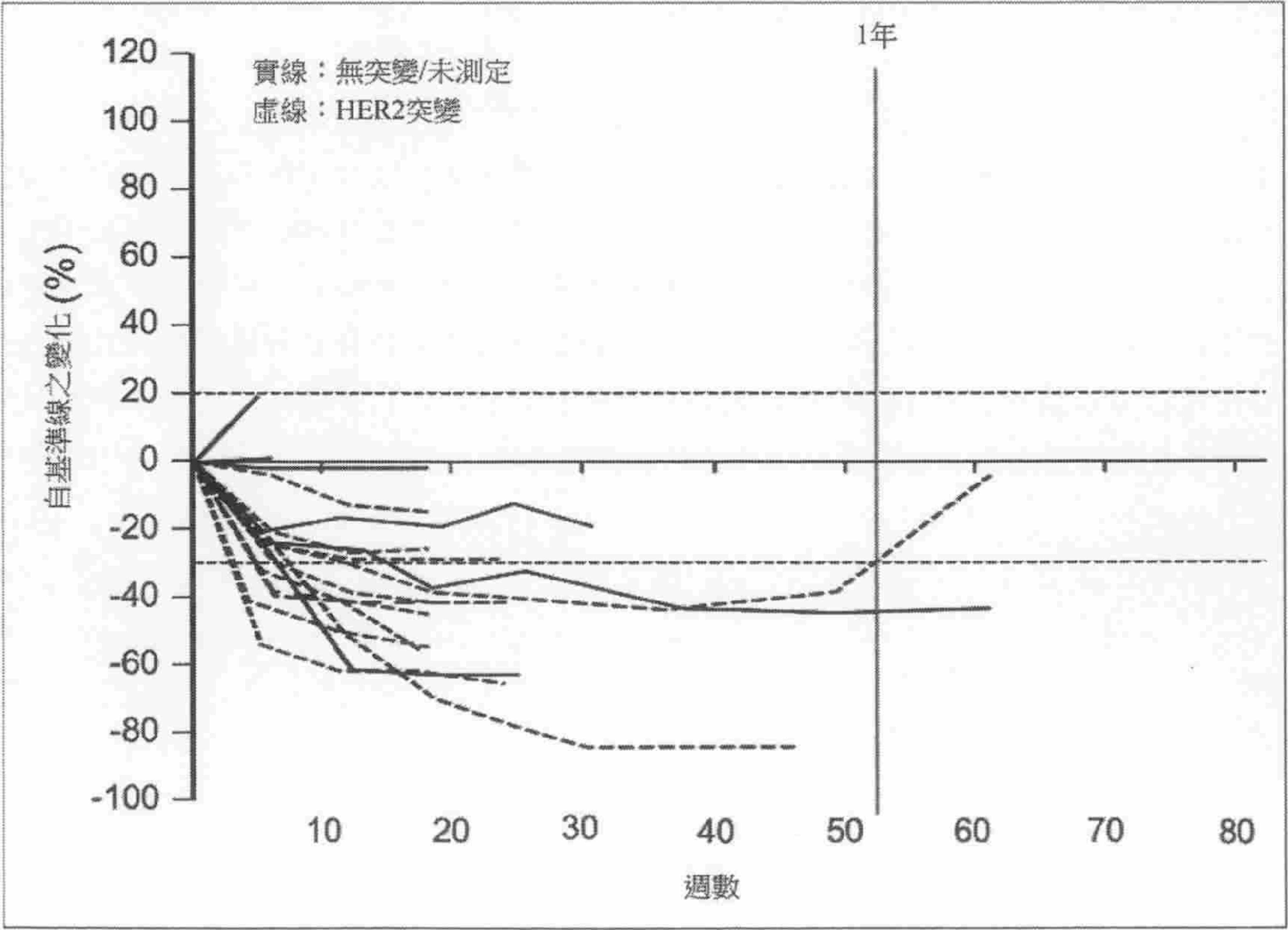
序列識別號 2：人源化抗 HER2 抗體輕鏈之胺基酸序列

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITCRASQDVNTAVAWYQQ
KPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTIS
SLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPS
VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN
ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHK
VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【圖 2】



【圖3】



【圖4】

序列識別號3：HER2蛋白的胺基酸序列

MELAA LCRWGLLLALLPPGAASTQVCTGTDMKLRLPAS
PETHLDMLRHLYQGCQVVQGNLELTYLPTNASLSFLQD
IQEVQGYVLI AHNQVRQVPLQRLRIVRGTTQLFEDNYAL
AVLDNGDPLNNTTPVTGASPGGLRELQLRSLTEILKGG
VLIQRNPQLCYQDTILWKDIFHKNNQLALTLIDTNRSR
ACHPCSPMCKGSRCWGESSEDCQSLTRTV CAGGCARCK
GPLPTDCCHEQCAAGCTGPKHSDCLACLFNHSGICEL
HCPALVTYNTDTFESMPNPEGRTFGASCVTACPYNYL
STDVGSCTLVCP LHNQEVTAEDGTQRCEKCSKPCARVC
YGLGMEHLREVRAVTSANIQEFAGCKKIFGSLAFLPES
FDGDPASNTAPLQPEQLQVFETLEEITGYLYISAWPDS
LPDLSVVFQNLQVIRGRILHNGAYS LTLQGLGISWLGLR
SLRELGSGLALIHHNTHLCFVHTVPWDQLFRNPHQALL
HTANRPEDECVGEG LACHQLCARGHCWGPGPTQCVNCS
QFLRGQECVVEECRVLQGLPREYVNARHCLPCHPECQPQ
NGSVTCFGPEADQCVACAHYKDPPFCVARCP SGVKPDL
SYMPIWKFPDEEGACQPCPINCTHSCVDLDDKGCPAEQ
RASPLTSIISAVVGILLVVVLGVVFGILIKRRQQKIRK
YTMRRLLQETELVEPLTPSGAMPNQAQMRILKETELRK
VKVLGSGAFGT VYKGIWIPDGENVKIPVAIKVLRENTS
PKANKEILDEAYVMAGVGSPYVSRL LGICLTSTVQLVT
QLMPYGCLLDHVREN RGR LGSQDLLNWCMQIAKGMSYL
EDVRLVHRDLAARNVLVKSPNHVKITDFGLARLLDIDE
TEYHADGGKVPIKWMAL ESILRRRFTHQSDVWSYGVTV
WELMTFGAKPYDGIPAREIPDLLEKGERLPQPPICTID
VYMIMVKCWMIDSECRPRFREL VSEFSRMARDPQRFVV
IQNEDLGPA SPLDSTFYRSLLEDDDMGDLVDAEEYLVP
QQGFFCPDPAPGAGGMVHHRHRSSSTRSGGGDLTLGLE
PSEEEAPRSPLAPSEGAGSDVFDGDLGMGA AKGLQSLP
THDPSPLQRYSEDPTVPLPSETDGYVAPLTCSPQPEYV
NQPDVRPQPPSPREGPLPAARPAGATLERPKT LSPGKN
GVVKDVFAFGGAVENPEYLTPQGGAAPQPHPPPAFSPA
FDNLYYWDQDPPERGAPPSTFKGTPTAENPEYLGLDVP
V

【圖5】