



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202216208 A

(43)公開日：中華民國 111 (2022) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：110122959

(22)申請日：中華民國 110 (2021) 年 06 月 23 日

(51)Int. Cl. : A61K47/68 (2017.01)

A61K31/4745 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2020/06/24 美國

63/043,498

(71)申請人：英商阿斯特捷利康英國股份有限公司 (英國) ASTRAZENECA UK LIMITED (GB)
英國

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：麥提爾二世 傑洛米湯瑪斯 METTETAL II, JEROME THOMAS (US)；杜蘭特 史帝芬湯瑪斯 DURANT, STEPHEN THOMAS (GB)；阿斯汀 阿札得雀瑞契巴思 ASTANEH, AZADEH CHERAGHCHI BASHI (GB)；劉 英棋 LAU, ALAN YINK KAI (GB)；渥爾茲 亞恩 WALLEZ, YANN (FR)

(74)代理人：王彥評；黃政誠

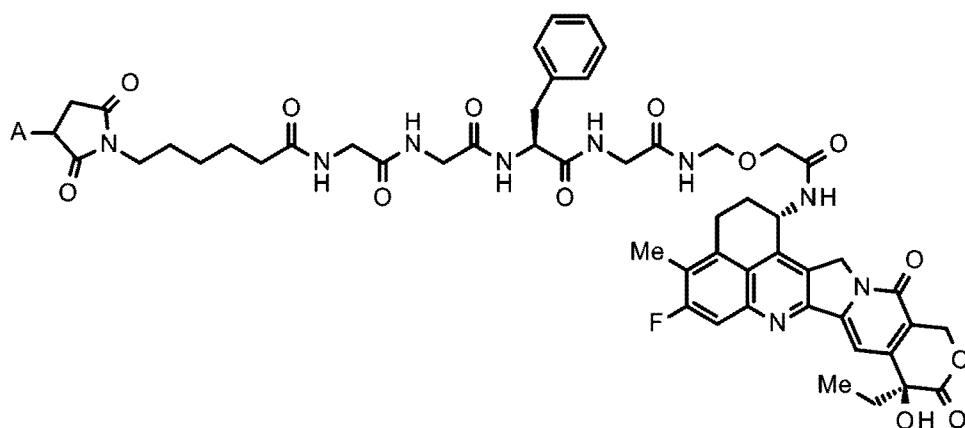
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：97 項 圖式數：19 共 132 頁

(54)名稱

抗體-藥物結合物及 ATR 抑制劑之組合

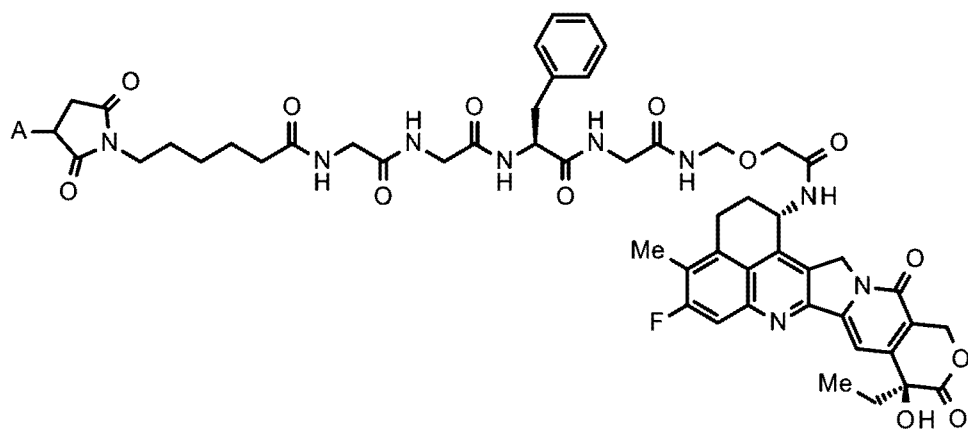
(57)摘要

提供一種用於組合投予抗 HER2 抗體-藥物結合物與 ATR 抑制劑之醫藥產品。該抗 HER2 抗體-藥物結合物為一種下式所表示的藥物-連接子(其中 A 表示與抗體的連接位置)經由硫醚鍵連結至抗 HER2 抗體之抗體-藥物結合物。亦提供一種治療用途及方法，其中該抗體-藥物結合物及該 ATR 抑制劑被組合投予至受試者：

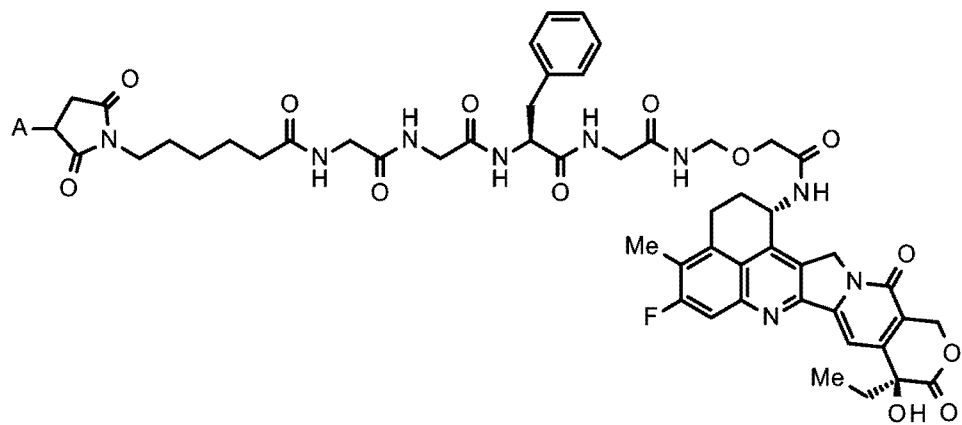


A pharmaceutical product for administration of an anti-HER2 antibody-drug conjugate in combination with an ATR inhibitor is provided. The anti-HER2 antibody-drug conjugate is an antibody-drug conjugate in which a drug-linker represented by the following formula (wherein A represents the connecting position to an antibody) is conjugated to an anti-HER2 antibody via a thioether bond. Also provided is a therapeutic

use and method wherein the antibody-drug conjugate and the ATR inhibitor are administered in combination to a subject:



特徵化學式：



【發明摘要】

【中文發明名稱】

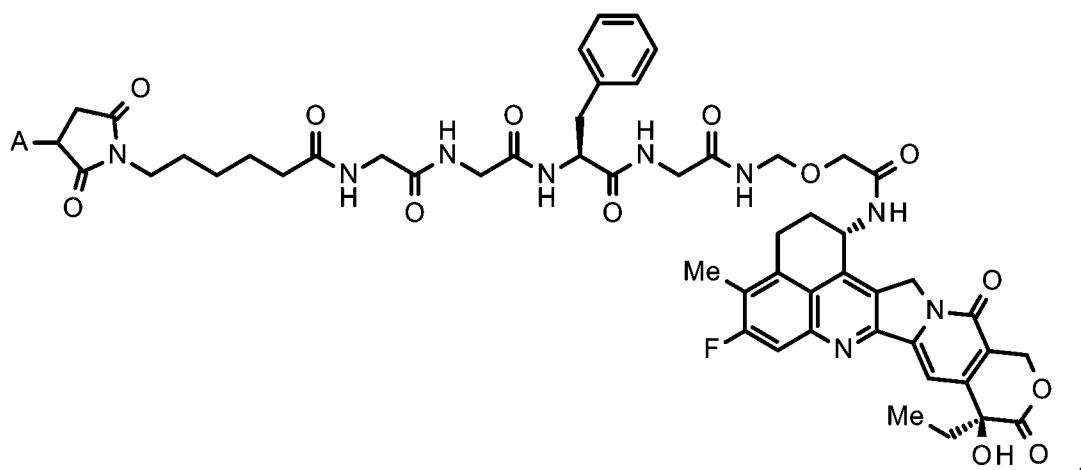
抗體-藥物結合物及 ATR 抑制劑之組合

【英文發明名稱】

COMBINATION OF ANTIBODY-DRUG CONJUGATE AND ATR INHIBITOR

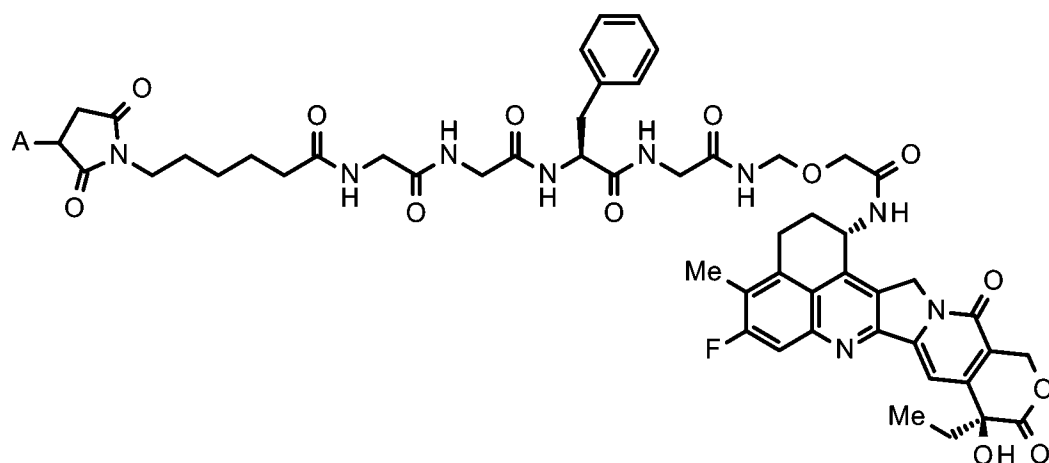
【中文】

提供一種用於組合投予抗 HER2 抗體-藥物結合物與 ATR 抑制劑之醫藥產品。該抗 HER2 抗體-藥物結合物為一種下式所表示的藥物-連接子(其中 A 表示與抗體的連接位置)經由硫醚鍵連結至抗 HER2 抗體之抗體-藥物結合物。亦提供一種治療用途及方法，其中該抗體-藥物結合物及該 ATR 抑制劑被組合投予至受試者：



【英文】

A pharmaceutical product for administration of an anti-HER2 antibody-drug conjugate in combination with an ATR inhibitor is provided. The anti-HER2 antibody-drug conjugate is an antibody-drug conjugate in which a drug-linker represented by the following formula (wherein A represents the connecting position to an antibody) is conjugated to an anti-HER2 antibody via a thioether bond. Also provided is a therapeutic use and method wherein the antibody-drug conjugate and the ATR inhibitor are administered in combination to a subject:



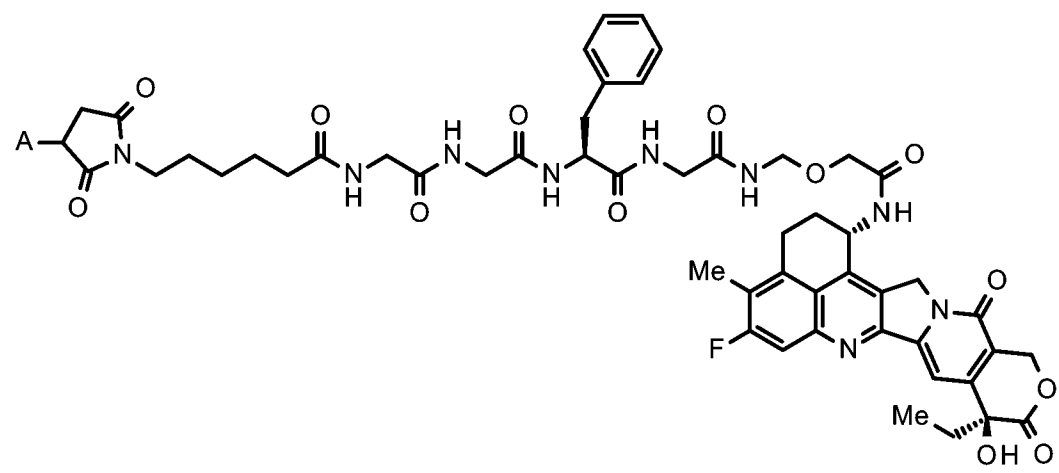
【指定代表圖】

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】

抗體-藥物結合物及 ATR 抑制劑之組合

【英文發明名稱】

COMBINATION OF ANTIBODY-DRUG CONJUGATE AND ATR
INHIBITOR

【技術領域】

【0001】本揭示係關於一種用於組合投予特異性抗體-藥物結合物與 ATR 抑制劑之醫藥產品，其中該抗體-藥物結合物具有經由連接子(linker)結構與抗 HER2 抗體連結的抗腫瘤藥；及關於一種治療用途及方法，其中該特異性抗體-藥物結合物及該 ATR 抑制劑被組合投予至受試者。

【先前技術】

【0002】ATR(共濟失調微血管擴張及 rad3 相關激酶(ataxia telangiectasia and rad3-related kinase))為一種絲胺酸/蘇胺酸蛋白激酶且為磷脂酸肌醇 3-激酶相關激酶(phosphatidylinositol 3-kinase related kinase) (PIKK)家族成員。於正常的 DNA 複製期間，ATR 會被募集在停滯的複製叉處，若不修復，可能進展到雙股斷裂。於 DNA 複製期間，單股 DNA 損傷或雙股斷裂的切除後，ATR 被募集到覆蓋複製蛋白 A(Replication Protein A) (RPA)的單股 DNA。ATR 的募集及活化導致細胞週期停滯在 S 期，同時 DNA 被修復且停滯的複製叉得到解決，或者核裂斷並進入計畫性細胞死亡(細胞凋亡)。

【0003】因此，預期 ATR 抑制劑會引起依賴 ATR 進行 DNA 修復的腫瘤細胞的生長抑制，例如 ATM 缺陷的腫瘤。除了此種單一療法活性之外，在組合使用時，ATR 抑制劑亦被預測會增強 DNA 損傷誘導療法的活性(通過抑制 ATR 依賴性 DNA 修復過程)。ATR 抑制劑之例被揭示於例如 WO2011/154737 中。

【0004】於癌細胞中 Schlafen 11 (SLFN11)的失活亦已被證明會造成對引起 DNA 損傷及複製壓力的抗癌劑的抗性。如此，SLFN11 可作為對不同類型的 DNA 損傷劑(包括但不限於拓樸異構酶 I 抑制劑)的敏感性的決定因素。參見 Zoppoli et al., PNAS 2012; 109: 15030-35; Murai et al., Oncotarget 2016; 7: 76534-50; Murai et al., Mol. Cell 2018; 69: 371-84。

【0005】抗體-藥物結合物(ADCs)，其由細胞毒性藥物與抗體連結所構成，可選擇性地遞送藥物至癌細胞，因而被預期引起藥物累積於癌細胞中並殺死該癌細胞(Ducry, L., et al., Bioconjugate Chem. (2010) 21, 5-13; Alley, S. C., et al., Current Opinion in Chemical Biology (2010) 14, 529-537; Damle N. K. Expert Opin. Biol. Ther. (2004) 4, 1445-1452; Senter P. D., et al., Nature Biotechnology (2012) 30, 631-637; Burris HA., et al., J. Clin. Oncol. (2011) 29(4): 398-405)。

【0006】一此種抗體-藥物結合物為曲妥珠單抗德魯特坎(trastuzumab deruxtecan)，其由 HER2-靶向抗體及依喜替康(exatecan)的衍生物所構成(Ogitani Y. et al.,

Clinical Cancer Research (2016) 22(20), 5097-5108 ;
Ogitani Y. et al., Cancer Science (2016) 107, 1039-1046)。

【0007】儘管抗體-藥物結合物及 ATR 抑制劑有治療潛力，但並無公開文獻描述證實合併使用抗體-藥物結合物及 ATR 抑制劑的優異效果的試驗結果或暗示此種試驗結果的任何科學根據。此外，在缺少試驗結果下，有抗體-藥物結合物與另一種癌症治療劑(如 ATR 抑制劑)的合併投予可能導致負向交互作用及/或劣加性治療結果的可能性存在，如此，不能預期藉由此種組合治療獲得優異或優越的效果。

【0008】因此，仍需要改善的治療組成物及方法，其可增強現有癌症治療劑的功效、增加治療反應的持久性、及/或降低劑量依賴性毒性。

【發明內容】

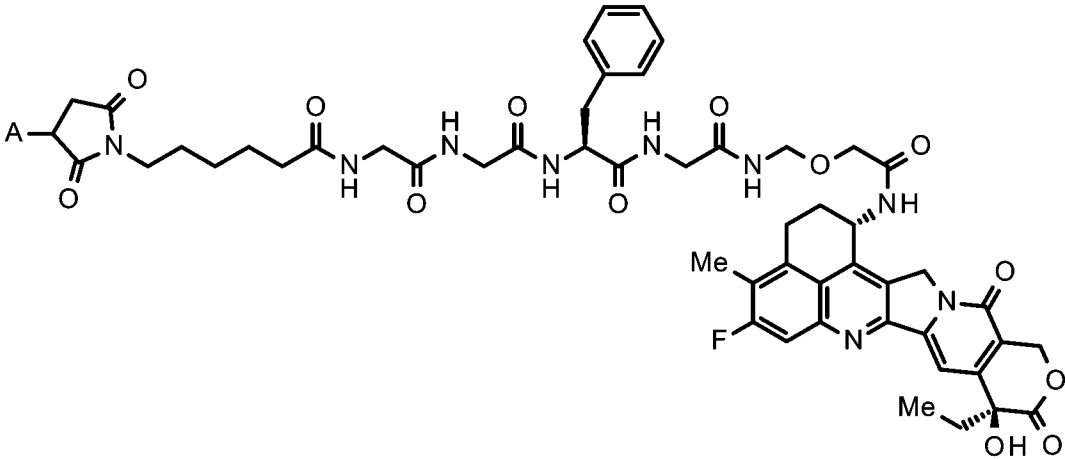
[揭示之概要]

【0009】本揭示所使用的抗體-藥物結合物(抗 HER2 抗體-藥物結合物，包括拓撲異構酶 I 抑制劑(依喜替康)之衍生物)已被證實當單獨投予時於治療某些癌症如乳癌及胃癌上展現優異的抗腫瘤作用。然而，期望提供一種藥物及治療，其在癌症的治療中能夠獲得優異的抗腫瘤作用，如增進功效、增加治療反應的持久性及/或減少劑量依賴性毒性。當與抗體-藥物結合物組合投予時，ATR 抑制劑可藉由抑制對於複製壓力及由本揭示的抗體-藥物結合物導入的雙股斷裂之 DNA 損傷反應，而進一步增強抗腫瘤功效。

【0010】本揭示提供一種醫藥產品，其透過抗 HER2 抗體-藥物結合物與 ATR 抑制劑之組合投予，於癌症之治療中可展現優異的抗腫瘤作用。本揭示亦提供一種治療用途及方法，其中抗 HER2 抗體-藥物結合物及 ATR 抑制劑被組合投予至受試者。

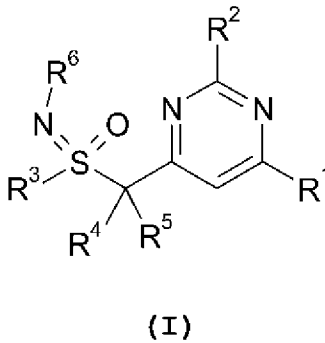
【0011】具體而言，本揭示係關於下列[1]至[54]：

[1]一種醫藥產品，其包含用以組合投予之抗 HER2 抗體-藥物結合物及 ATR 抑制劑，其中該抗 HER2 抗體-藥物結合物係以下式表示的藥物-連接子經由硫醚鍵連結至抗 HER2 抗體之抗體-藥物結合物，



其中 A 表示與抗體的連接位置；

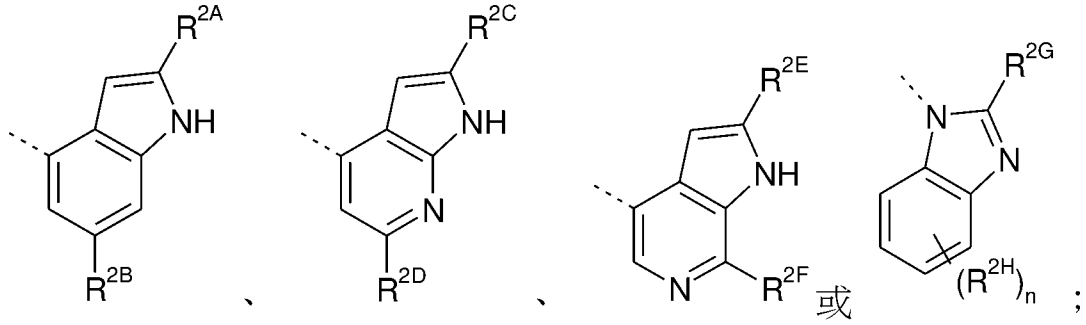
[2]如[1]之醫藥產品，其中該 ATR 抑制劑為下式(I)所表示的化合物或其醫藥上可接受的鹽，



其中：

R¹ 係選自 咪啉 -4-基 及 3-甲基咪啉 -4-基 ；

R² 為



n 為 0 或 1 ；

R^{2A}、**R^{2C}**、**R^{2E}** 及 **R^{2F}** 各自獨立為 氫 或 甲基 ；

R^{2B} 及 **R^{2D}** 各自獨立為 氫 或 甲基 ；

R^{2G} 係選自 -NHR⁷ 及 -NHCOR⁸ ；

R^{2H} 為 氟基 ；

R³ 為 甲基 ；

R⁴ 及 **R⁵** 各自獨立為 氫 或 甲基 ， 或者 **R⁴** 及 **R⁵** 與其
附著的原子一起形成環 A ；

環 A 為 C₃₋₆ 環烷基 或 含有選自 O 及 N 的一個雜原
子之飽和的 4-6 員雜環的環 ；

R⁶ 為 氫 ；

R⁷ 為 氫 或 甲基 ；

R⁸ 為 甲基 ；

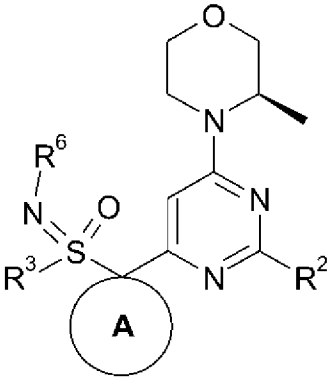
[3]如[2]之醫藥產品，其中，於式(I)中，**R⁴**及**R⁵**與
其附著的原子一起形成環 A，且環 A 為 C₃₋₆ 環烷基 或 含
有一個選自 O 及 N 的雜原子之飽和的 4-6 雜環的環 ；

[4]如[2]或[3]之醫藥產品，其中，於式(I)中，環 A 為環丙基、四氫吡喃基或吡啶基環；

[5]如[2]至[4]中任一項之醫藥產品，其中，於式(I)中， R^{2A} 為氫； R^{2B} 為氫； R^{2C} 為氫； R^{2D} 為氫； R^{2E} 為氫；及 R^{2F} 為氫；

[6]如[2]至[5]中任一項之醫藥產品，其中，於式(I)中， R^1 為 3-甲基咪啉-4-基；

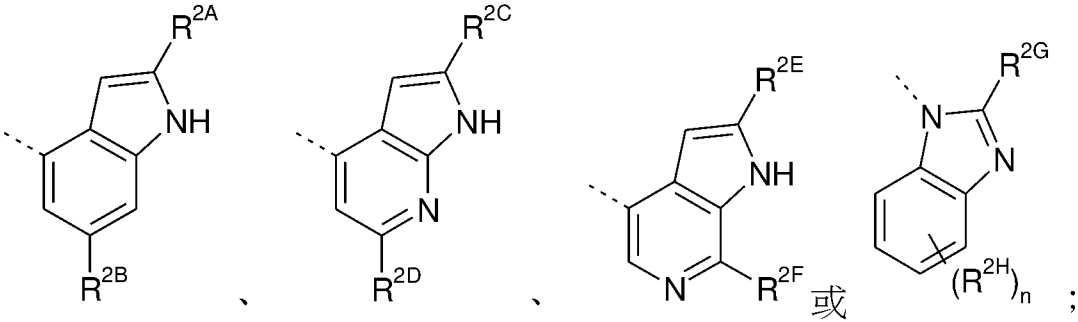
[7]如[2]至[6]中任一項之醫藥產品，其中式(I)化合物為式(Ia)化合物或其醫藥上可接受的鹽：



(Ia) ;

[8]如[7]之醫藥產品，其中，於式(Ia)中：
環 A 為環丙基環；

R^2 為



n 為 0 或 1；

R^{2A} 為氫；

R^{2B} 為 氫 ；

R^{2C} 為 氫 ；

R^{2D} 為 氫 ；

R^{2E} 為 氫 ；

R^{2F} 為 氫 ；

R^{2G} 為 $-NHR^7$ ；

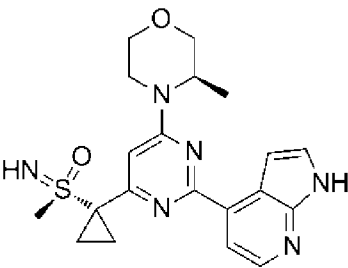
R^{2H} 為 氟 基 ；

R^3 為 甲 基 ；

R^6 為 氫 ； 及

R^7 為 氫 或 甲 基 ；

[9]如[2]之醫藥產品，其中該 ATR 抑制劑為下式所表示的 AZD6738(亦稱為席拉塞替 (ceralasertib) 或 AZ13386215)或其醫藥上可接受的鹽：



；

[10]如[1]至[9]中任一項之醫藥產品，其中該抗 HER2 抗體為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由 SEQ ID NO：3 所表示的胺基酸序列所組成之 CDRH1 [=SEQ ID NO：1 之胺基酸殘基 26 至 33]、由 SEQ ID NO：4 所表示的胺基酸序列所組成之 CDRH2 [=SEQ ID NO：1 之胺基酸殘基 51 至 58]及由 SEQ ID NO：5 所表示的胺基酸序列所組成之 CDRH3 [=SEQ ID NO：1 之胺

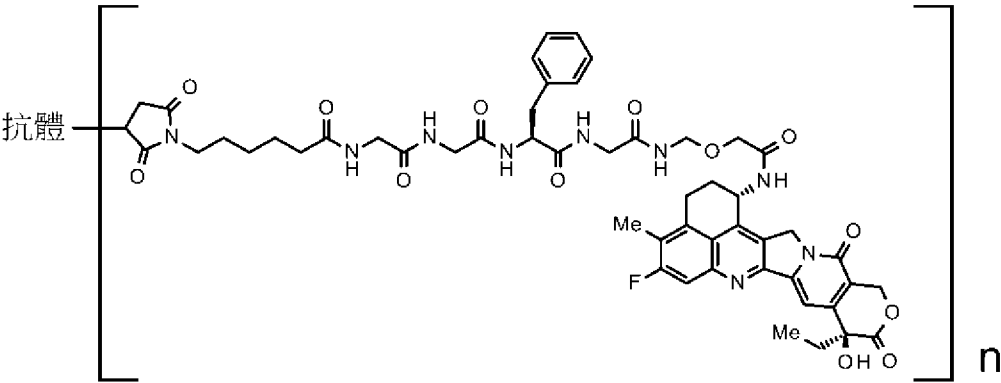
基 酸 殘 基 97 至 109]，該 輕 鏈 包 含 由 SEQ ID NO：6 所 表 示 的 胺 基 酸 序 列 所 組 成 之 CDRL1 [=SEQ ID NO：2 之 胺 基 酸 殘 基 27 至 32]、由 SEQ ID NO：7 之 胺 基 酸 殘 基 1 至 3 所 組 成 的 胺 基 酸 序 列 所 組 成 之 CDRL2 [=SEQ ID NO：2 之 胺 基 酸 殘 基 50 至 52]及 由 SEQ ID NO：8 所 表 示 的 胺 基 酸 序 列 所 組 成 之 CDRL3 [SEQ ID NO：2 之 胺 基 酸 殘 基 89 至 97]；

[11]如 [1]至 [9]中 任 一 項 之 醫 藥 產 品，其 中 該 抗 HER2 抗 體 為 包 含 重 鏈 及 輕 鏈 的 抗 體，該 重 鏈 包 含 由 SEQ ID NO：9 所 表 示 的 胺 基 酸 序 列 所 組 成 的 重 鏈 可 變 區 [=SEQ ID NO：1 之 胺 基 酸 殘 基 1 至 120]，該 輕 鏈 包 含 由 SEQ ID NO：10 所 表 示 的 胺 基 酸 序 列 所 組 成 的 輕 鏈 可 變 區 [=SEQ ID NO：2 之 胺 基 酸 殘 基 1 至 107]；

[12]如 [1]至 [9]中 任 一 項 之 醫 藥 產 品，其 中 該 抗 HER2 抗 體 為 包 含 重 鏈 及 輕 鏈 的 抗 體，該 重 鏈 由 SEQ ID NO：1 所 表 示 的 胺 基 酸 序 列 所 組 成，該 輕 鏈 由 SEQ ID NO：2 所 表 示 的 胺 基 酸 序 列 所 組 成；

[13]如 [1]至 [9]中 任 一 項 之 醫 藥 產 品，其 中 該 抗 HER2 抗 體 為 包 含 重 鏈 及 輕 鏈 的 抗 體，該 重 鏈 由 SEQ ID NO：11 所 表 示 的 胺 基 酸 序 列 所 組 成 [=SEQ ID NO：1 之 胺 基 酸 殘 基 1 至 449]，該 輕 鏈 由 SEQ ID NO：2 所 表 示 的 胺 基 酸 序 列 所 組 成；

[14]如 [1]至 [13]中 任 一 項 之 醫 藥 產 品，其 中 該 抗 HER2 抗 體 -藥 物 結 合 物 係 由 下 式 所 表 示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵與藥物-連接子連結的抗 HER2 抗體，且 n 表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所連結的藥物-連接子之平均單元數，其中 n 為 7 至 8 之範圍內；

[15]如 [1]至 [14]中任一項之醫藥產品，其中該抗 HER2 抗體-藥物結合物為曲妥珠單抗德魯特坎 (DS-8201)；

[16]如 [1]至 [15]中任一項之醫藥產品，其中該產品為包含該抗 HER2 抗體-藥物結合物及該 ATR 抑制劑之組成物，用於同時投予；

[17]如 [1]至 [15]中任一項之醫藥產品，其中該產品為組合製劑，該組合製劑包含該抗 HER2 抗體-藥物結合物及該 ATR 抑制劑，用於依序或同時投予；

[18]如 [1]至 [17]中任一項之醫藥產品，其中該產品用於治療癌症；

[19]如 [18]之醫藥產品，其中該癌症係選自由下列所組成的群組之至少一者：乳癌、胃癌、結腸直腸癌、肺癌、食道癌、頭頸部癌、食道胃接合處腺癌 (esophagogastric junction adenocarcinoma)、膽道癌、佩

吉特氏病 (Paget's disease)、胰臟癌、卵巢癌、子宮癌肉瘤 (uterine carcinosarcoma)、泌尿道上皮癌 (urothelial cancer)、前列腺癌、膀胱癌、胃腸道間質瘤、消化道基質瘤、子宮頸癌、鱗狀細胞癌、腹膜癌、肝癌、肝細胞癌、子宮體癌、腎臟癌、外陰癌、甲狀腺癌、陰莖癌、白血病、惡性淋巴瘤、漿細胞瘤、骨髓瘤、神經膠質瘤、多形性神經膠質母細胞瘤、骨肉瘤、肉瘤、及黑色素瘤；

[20]如[19]之醫藥產品，其中該癌症為乳癌；

[21]如[20]之醫藥產品，其中該乳癌具有的 HER2 狀態分數為 IHC 3+；

[22]如[20]之醫藥產品，其中該乳癌為 HER2 低表現乳癌；

[23]如[20]之醫藥產品，其中該乳癌具有的 HER2 狀態分數為 IHC 2+；

[24]如[20]之醫藥產品，其中該乳癌具有的 HER2 狀態分數為 IHC 1+；

[25]如[20]之醫藥產品，其中該乳癌具有的 HER2 狀態分數為 IHC >0 及 <1+；

[26]如[20]之醫藥產品，其中該乳癌為三陰性乳癌 (triple-negative breast cancer)；

[27]如[18]之醫藥產品，其中該癌症為胃癌；

[28]如[18]之醫藥產品，其中該癌症為結腸直腸癌；

[29]如[18]之醫藥產品，其中該癌症為肺癌；

[30]如[29]之醫藥產品，其中該肺癌為非小細胞肺癌；

[31]如[18]之醫藥產品，其中該癌症為胰臟癌；

[32]如[18]之醫藥產品，其中該癌症為卵巢癌；

[33]如[18]之醫藥產品，其中該癌症為前列腺癌；

[34]如[18]之醫藥產品，其中該癌症為腎臟癌；

[35]如[18]之醫藥產品，其中該癌症之癌細胞為SLFN11-缺乏；

[36]如[18]之醫藥產品，其中相對於患者的表現SLFN11的非癌細胞，於患者的癌細胞中SLFN11表現為較低；

[37]一種如[1]至[17]中任一項所定義之醫藥產品，其用於治療癌症；

[38]如[37]之用途的醫藥產品，其中該癌症係如[19]至[36]中任一項所定義者；

[39]一種抗HER2抗體-藥物結合物或ATR抑制劑在製造醫藥之用途，該醫藥用於組合投予抗HER2抗體-藥物結合物與ATR抑制劑以治療癌症，其中該抗HER2抗體-藥物結合物及該ATR抑制劑係如[1]至[15]中任一項所定義者；

[40]如[39]之用途，其中該癌症係如[19]至[36]中任一項所定義者；

[41]如[39]或[40]之用途，其中該醫藥為包含該抗HER2抗體-藥物結合物及該ATR抑制劑之組成物，用於同時投予；

[42]如[39]或[40]之用途，其中該醫藥為一種組合的製劑，包含該抗 HER2 抗體-藥物結合物及該 ATR 抑制劑，用於依序或同時投予；

[43]一種用於在癌症的治療中與 ATR 抑制劑組合使用的抗 HER2 抗體-藥物結合物，其中該抗 HER2 抗體-藥物結合物及該 ATR 抑制劑係如[1]至[15]中任一項所定義者；

[44]如[43]之用途的抗 HER2 抗體-藥物結合物，其中該癌症係如[19]至[36]中任一項所定義者；

[45]如[43]或[44]之用途的抗 HER2 抗體-藥物結合物，其中該用途包含依序地投予該抗 HER2 抗體-藥物結合物與該 ATR 抑制劑；

[46]如[43]或[44]之用途的抗 HER2 抗體-藥物結合物，其中該用途包含同時地投予該抗 HER2 抗體-藥物結合物及該 ATR 抑制劑；

[47]一種用於在癌症的治療中與抗 HER2 抗體-藥物結合物組合使用的 ATR 抑制劑，其中該抗 HER2 抗體-藥物結合物及該 ATR 抑制劑係如[1]至[15]中任一項所定義；

[48]如[47]之用途的 ATR 抑制劑，其中該癌症係如[19]至[36]中任一項所定義者；

[49]如[47]或[48]之用途的 ATR 抑制劑，其中該用途包含依序地投予該抗 HER2 抗體-藥物結合物及該 ATR 抑制劑；

[50]如[47]或[48]之用途的 ATR 抑制劑，其中該用途包含同時地投予該抗 HER2 抗體-藥物結合物及該 ATR 抑制劑；

[51]一種治療癌症之方法，其包含投予如[1]至[15]中任一項所定義的抗 HER2 抗體-藥物結合物及 ATR 抑制劑至需要其之受試者；

[52]如[51]之方法，其中該癌症係如[19]至[36]中任一項所定義者；

[53]如[51]或[52]之方法，其中該方法包含依序地投予該抗 HER2 抗體-藥物結合物及該 ATR 抑制劑；及

[54]如[51]或[52]之方法，其中該方法包含同時地投予該抗 HER2 抗體-藥物結合物及該 ATR 抑制劑。

[揭示之有利效果]

【0012】本揭示提供一種醫藥產品，其中組合投予抗 HER2 抗體-藥物結合物(具有經由連接子結構連結至抗 HER2 抗體之抗腫瘤藥)及 ATR 抑制劑，並提供一種治療用途及方法，其中組合投予特異性抗體-藥物結合物及 ATR 抑制劑至受試者。如此，本揭示可提供一種醫藥及治療，其於癌症之治療中可獲得優異的抗腫瘤作用。

【圖式簡單說明】

【0013】

圖 1 為顯示抗 HER2 抗體之重鏈的胺基酸序列(SEQ ID NO：1)的圖。

圖 2 為顯示抗 HER2 抗體之輕鏈的胺基酸序列 (SEQ ID NO : 2) 的圖。

圖 3 為顯示重鏈 CDRH1 之胺基酸序列 (SEQ ID NO : 3 [=SEQ ID NO : 1 之胺基酸殘基 26 至 33]) 的圖。

圖 4 為顯示重鏈 CDRH2 之胺基酸序列 (SEQ ID NO : 4 [=SEQ ID NO : 1 之胺基酸殘基 51 至 58]) 的圖。

圖 5 為顯示重鏈 CDRH3 之胺基酸序列 (SEQ ID NO : 5 [=SEQ ID NO : 1 之胺基酸殘基 97 至 109]) 的圖。

圖 6 為顯示輕鏈 CDRL1 之胺基酸序列 (SEQ ID NO : 6 [=SEQ ID NO : 2 之胺基酸殘基 27 至 32]) 的圖。

圖 7 為顯示包含輕鏈 CDRL2 (SAS) 之胺基酸序列的胺基酸序列 (SEQ ID NO : 7 [=SEQ ID NO : 2 之胺基酸殘基 50 至 56]) 的圖。

圖 8 為顯示輕鏈 CDRL3 之胺基酸序列 (SEQ ID NO : 8 [=SEQ ID NO : 2 之胺基酸殘基 89 至 97]) 的圖。

圖 9 為顯示重鏈可變區之胺基酸序列 (SEQ ID NO : 9 [=SEQ ID NO : 1 之胺基酸殘基 1 至 120]) 的圖。

圖 10 為顯示輕鏈可變區之胺基酸序列 (SEQ ID NO : 10 [=SEQ ID NO : 2 之胺基酸殘基 1 至 107]) 的圖。

圖 11 為顯示重鏈之胺基酸序列 (SEQ ID NO : 11 [=SEQ ID NO : 1 之胺基酸殘基 1 至 449]) 的圖。

圖 12A 至 12D 為顯示在具有不同的 HER2 表現之乳癌細胞株及一種具有高 HER2 表現之胃細胞株中以組合 DS-8201 與 AZD6738 (AZ13386215 ; ATR 抑制劑) 的高通量篩選而獲得的組合矩陣的圖。

圖 13 為顯示在 HER2 高的 KPL4 細胞株中組合 DS-8201 及 AZD6738 之協同作用矩陣的圖，於(A)方面，係作為對照的百分比之相對總細胞計數，及於(B)方面，係勒韋(Loewe)、布里斯(Bliss)及 HSA 分數。

圖 14 為顯示在(A) HER2 高的 KPL4 細胞株及(B) HER2 陰性 MDA-MB-468 細胞株中，DS-8201 與 AZD6738 的組合之於治療後剩餘總細胞相對於時間零的變化的圖。

圖 15 為顯示在(A) HER2 高的 KPL4 細胞株或(B) HER2 低的 MDA-MB-468 細胞株中，DS-8201 與 AZD6738 的組合於 ATM 依賴性 KAP1 pSer824 訊息傳導的誘導、DNA 雙股斷裂損傷(γ H2AX)生物標記或細胞數百分比(相對於溶劑對照)的圖。

圖 16 為顯示以 1mg/kg 或 3mg/kg 的 DS-8201 單獨治療及與 25 mg/kg BID 之 AZD6738 的組合治療，於具有皮下植入 NCI-N87 腫瘤的雌性裸鼠的治療組之腫瘤體積隨時間變化的圖。

圖 17 為顯示在(A) NCI-N87(胃癌)及(B) KPL4(乳癌)細胞株中，組合 DS-8201 或甲磺酸依喜替康與 AZD6738 的抗體印漬影像的圖。

圖 18A 及 18B 為顯示在原代 CD34⁺骨髓衍生的造血幹細胞及前驅細胞中，以組合 DS-8201 與 AZD6738(席拉塞替)的篩選而獲得的組合矩陣的圖，此等細胞被誘導分化為類紅血球譜系、骨髓樣譜系或巨核細胞譜系。

圖 19 中，(A)及(B)為顯示在 HER2 低的 NCI-H522(肺癌)細胞株中，以組合 DS-8201 與 AZD6738 的高通量篩選而獲得的組合矩陣的圖。

【實施方式】

【0014】為了使本揭示可更容易理解，首先定義某些術語。於整個詳細說明中闡述補充的定義。

【0015】詳細描述本揭示之前，應了解此揭示並不限於特定的組成物或方法步驟，因此可變化。如本說明書及所附申請專利範圍中使用的單數形式「一」、「一種」、及「該」包括複數的指涉對象，除非上下文另有明確規定。術語「一」(或「一種」)以及術語「一或多者」及「至少一者」於本文中可互換使用。

【0016】此外，於本文使用之「及/或」將被視為兩個特定特徵或組分中的每一者的具體揭示，不論包含或不包含另一者。如此，本文中諸如「A 及/或 B」等短語中使用的術語「及/或」意圖包括「A 及 B」、「A 或 B」、「A」(單獨)、及「B」(單獨)。同樣地，諸如「A、B、及/或 C」的短語中使用的術語「及/或」意圖涵括以下各個態樣：A、B、及 C；A、B、或 C；A 或 C；A 或 B；B 或 C；A 及 C；A 及 B；B 及 C；A(單獨)；B(單獨)；及 C(單獨)。

【0017】除非另有定義，否則本文中使用的所有技術及科學術語具有如本揭示相關領域中具有通常知識者通常所理解的相同含義。例如，the Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show,

2nd ed., 2002, CRC Press ; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3rd ed., 1999, Academic Press ; 及 the Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Press 提供領域中具有通常知識者本揭示中使用的許多術語的通用詞典。

【0018】單位、前綴詞、及符號係以其國際單位制(SI)接受的形式表示。數字範圍包括定義範圍的數字。

【0019】應理解，本文無論在何處以語言「包含」描述的態樣，亦提供「由...組成」及/或「基本上由...組成」的措辭所描述的其它類似態樣。

【0020】術語「抑制」、「阻斷」及「遏止」在本文中可互換使用，係指生物活性的任何統計學上顯著降低，包括完全阻斷活性。例如，「抑制」可指生物活性的約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%的降低。

【0021】細胞增殖可使用本領域公認的技術而分析，其測量細胞分裂的速率、及/或經歷細胞分裂的細胞群中的細胞分數(fraction of cells)、及/或由於最後分化或細胞死亡而從細胞群中損失細胞的速率(例如，胸苷摻入(thymidine incorporation))。

【0022】術語「受試者」係指任何動物(例如，哺乳類動物)，包括但未限於人類、非人類靈長類動物、嚙齒類動物等，其將成為特定治療的接受者。通常，術語「受試者」及「患者」在本文中指稱人類受試者時可互換使用。

【0023】術語「醫藥產品」係指一種製劑，其為允許活性成分之生物活性的形式，作為含有所有活性成分的組成物(用於同時投予)，或者作為各自含有至少一種但非全部活性成分之分開的組成物的組合(組合的製劑)(用於依序或同時投予)，且不含有對將要投予該產品的受試者有不可接受的毒性的額外成分。此種產品可為無菌。「同時投予」意指活性成分於同一時間投予。「依序投予」意指活性成分係以任一順序並以各別投予之間的時間間隔而一個接一個地投予。時間間隔可為例如少於 24 小時，較佳為少於 6 小時，更佳為少於 2 小時。

【0024】諸如「治療」或「處理」或「處置」或「減輕」或「緩和」的術語係指下述(1)及(2)兩者：(1)治癒、減緩、減輕所診斷的病理狀況或失調的症狀及/或停止所診斷的病理狀況或失調的進展之治療措施；(2)預防及/或減緩目標病理狀況或失調的發展之預防或防止措施。如此，需要治療者包括：已罹患該失調者；易罹患該失調者；以及需要預防該失調者。於某些態樣，若患者顯示出例如某種類型癌症的完全、部分或暫時的緩解，則受試者的癌症係依據本揭示的方法而成功地「治療」。

【0025】術語「癌症」、「腫瘤」、「癌性」、及「惡性」係指或描述哺乳類動物的生理狀況，通常以不受調控的細胞生長為特徵。癌症之例包括但不限於乳癌、胃癌、結腸直腸癌、肺癌、食道癌、頭頸部癌、食

道胃接合處腺癌、膽道癌、佩吉特氏病、胰臟癌、卵巢癌、子宮癌肉瘤、泌尿道上皮癌、前列腺癌、膀胱癌、胃腸道間質瘤、消化道基質瘤、子宮頸癌、鱗狀細胞癌、腹膜癌、肝癌、肝細胞癌、子宮體癌、腎臟癌、外陰癌、甲狀腺癌、陰莖癌、白血病、惡性淋巴瘤、漿細胞瘤、骨髓瘤、神經膠質瘤、多形性神經膠質母細胞瘤、骨肉瘤、肉瘤、及黑色素瘤。癌症包括血液科惡性疾病及實性瘤，血液科惡性疾病諸如急性骨髓性白血病、多發性骨髓瘤、慢性淋巴球性白血病、彌漫型大 B 細胞淋巴瘤、伯奇氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、濾泡性淋巴瘤，實性瘤諸如乳癌、肺癌、神經母細胞瘤及大腸癌。

【0026】如本文使用的術語「細胞毒性劑」定義廣泛，係指抑制或防礙細胞功能及/或引起細胞破壞(細胞死亡)及/或發揮抗腫瘤/抗增殖作用的物質。例如，細胞毒性劑直接或間接地預防新生的腫瘤細胞的發展、成熟或擴散。該術語亦包括僅引起細胞生長抑制作用而不僅僅是細胞毒性作用的此類藥劑。該術語包括如下所特定的化學治療劑以及其它 HER2 拮抗劑：抗血管新生劑、酪胺酸激酶抑制劑、蛋白質激酶 A 抑制劑、細胞激素家族之成員、放射性同位素、及毒素(如細菌、黴菌、植物或動物來源的酵素性活性毒素)。

【0027】術語「化學治療劑」為術語「細胞毒性劑」之子集，包含自然或合成的化學化合物。

【0028】根據本揭示的方法或用途，可投予本揭示的化合物至患者以促進對於癌症的正向治療反應。關於癌症治療的術語「正向治療反應」係指與疾病有關的症狀的改善。例如，疾病的改善可以以完全反應(**complete response**)為特徵。術語「完全反應」係指不存在臨床上可檢測的疾病且任何先前的測試結果均正常化。或者，疾病的改善可被歸類為部分反應(**partial response**)。「正向治療反應」涵括癌症的進展及/或持續時間的減少或抑制、癌症嚴重度的減輕或改善、及/或由投予本揭示之化合物所引起的某一種或多種症狀的改善。於特定態樣，此類術語係指投予本揭示的化合物後的一種、兩種或三種以上的結果：

- (1) 癌細胞群之穩定、減少或消除；
- (2) 癌症生長的穩定或減少；
- (3) 妨害癌症形成；
- (4) 原發性、區域性及/或轉移性癌症之根除、移除或控制；
- (5) 死亡率降低；
- (6) 無疾病、無復發、無進展及/或總體之存活期或存活率的增加；
- (7) 反應率、反應持久性、或者有反應的或緩解中的患者數量的增加；
- (8) 住院率降低；
- (9) 住院時間減少；

(10)癌症的大小被維持且不增加或增加少於 10%，較佳少於 5%，較佳少於 4%，較佳少於 2%；及

(11)緩解中的患者數量增加；

(12)其它治療癌症所需的輔助療法(例如化學療法或激素療法)的數量減少。

【0029】可使用篩檢技術評估臨床反應，如 PET、磁共振造影(MRI)掃描、X 射線造影、電腦斷層(CT)掃描、流式細胞術或螢光激發細胞分選儀(FACS)分析、組織學、大體病理學、及血液化學，包括但不限於可藉由 ELISA、RIA、層析法等檢測到的變化。除了此等正向治療反應之外，歷經治療的受試者可經歷到與疾病有關的症狀改善的有益效果。

【0030】如本文所使用，術語「SLFN11 的表現水準為」某些量，例如 0%，意指患者癌組織中所述量的癌細胞表現 SLFN11。相似地，如本文所使用，術語「SLFN11 的表現水準為<」某些量，例如 10%，意指患者癌組織中少於所述量的癌細胞表現 SLFN11。SLFN11 之表現水準可為例如 <25%、<20%、<15%、<10%、<9%、<8%、<7%、<6%、<5%、<4%、<3%、<2%、<1% 或 0%。

【0031】如本文所使用，術語「SLFN11-缺乏」係指 SLFN11 在相關患者、動物、組織、細胞等中的表現水準不足以表現出與基因有關的正常表型，或者不足以使蛋白質表現出其生理功能。在臨床前模式的上下文中，SLFN11 基因被剔除(knocked out) (KO)的細胞或動物為「SLFN11-缺乏」的例子。

【0032】於本說明書，通用術語「 C_{p-q} 烷基」包括直鏈及分支鏈烷基兩者。然而提及個別的烷基如「丙基」僅特定指直鏈形式(即，正丙基及異丙基)，且提及個別的支鏈烷基如「三級丁基」僅特定指支鏈形式。

【0033】於 C_{p-q} 烷基及其它術語中的前綴詞 C_{p-q} (其中 p 及 q 為整數)指於該基團中存在的碳數範圍，例如， C_{1-4} 烷基包括 C_1 烷基(甲基)、 C_2 烷基(乙基)、 C_3 烷基(丙基，如正丙基及異丙基)及 C_4 烷基(正丁基、二級丁基、異丁基及三級丁基)。

【0034】術語 C_{p-q} 烷氧基包含 $-O-C_{p-q}$ 烷基。

【0035】術語 C_{p-q} 烷醯基包含 $-C(O)$ 烷基。

【0036】術語鹵素基包括氟基、氯基、溴基及碘基。

【0037】「碳環基」為含 3 至 6 個環原子之飽和、不飽和或部分飽和的單環的環系統，其中環 CH_2 基可以以 $C=O$ 基置換。「碳環基」包括「芳基」、「 C_{p-q} 環烷基」及「 C_{p-q} 環烯基」。

【0038】「芳基」為芳香族單環碳環的環系統。

【0039】「 C_{p-q} 環烯基」為不飽和或部分飽和的單環碳環的環系統，含至少 1 個 $C=C$ 鍵且其中環 CH_2 基可以以 $C=O$ 基置換。

【0040】「 C_{p-q} 環烷基」為飽和的單環碳環的環系統，且其中環 CH_2 基可以以 $C=O$ 基置換。

【0041】「雜環基」為飽和、不飽和或部分飽和的單環的環系統，含 3 至 6 個環原子，其中 1、2 或 3 個

環原子選自氮、硫或氧，其環可為碳或氮鍵結，其中環氮或硫原子可被氧化且其中環 CH_2 基可以以 $\text{C}=\text{O}$ 基置換。「雜環基」包括「雜芳基」、「環雜烷基」及「環雜烯基」。

【0042】「雜芳基」為芳香族單環的雜環基，尤其是具有 5 或 6 個環原子，其中 1、2 或 3 個環原子選自氮、硫或氧，其中環氮或硫可被氧化。

【0043】「環雜烯基」為不飽和或部分飽和的單環雜環的環系統，尤其是具有 5 或 6 個環原子，其中 1、2 或 3 個環原子選自氮、硫或氧，其環可為碳或氮鍵結，其中環氮或硫原子可被氧化且其中環 CH_2 基可以以 $\text{C}=\text{O}$ 基置換。

【0044】「環雜烷基」為飽和的單環雜環的環系統，尤其是具有 5 或 6 個環原子，其中 1、2 或 3 個環原子選自氮、硫或氧，其環可為碳或氮鍵結，其中環氮或硫原子可被氧化且其中環 CH_2 基可以以 $\text{C}=\text{O}$ 基置換。

【0045】本說明書可使用複合術語以描述包含多於一個官能性的基團。除非本文另有說明，否則此類術語應解釋為如本領域所理解者。例如，碳環基 C_{p-q} 烷基包含經碳環基取代的 C_{p-q} 烷基；雜環基 C_{p-q} 烷基包含經雜環基取代的 C_{p-q} 烷基；及雙(C_{p-q} 烷基)胺基包含經 2 個 C_{p-q} 烷基取代的胺基，該 2 個 C_{p-q} 烷基可相同或不同。

【0046】鹵素基 C_{p-q} 烷基為經 1 或多個鹵素基取代基取代的 C_{p-q} 烷基，尤其是 1、2 或 3 個鹵素基取代基。相似地，其它含鹵素基的通用術語如鹵素基 C_{p-q} 烷氧基

可含有 1 或多個鹵素基取代基，尤其是 1、2 或 3 個鹵素取代基。

【0047】 羥基 C_{p-q} 烷基為經 1 或多個羥基取代基取代的 C_{p-q} 烷基，尤其是經 1、2 或 3 個羥基取代基取代。相似地，其它含羥基的通用術語如羥基 C_{p-q} 烷氧基可含有 1 或多個羥基取代基，尤其是 1、2 或 3 個羥基取代基。

【0048】 C_{p-q} 烷氧基 C_{p-q} 烷基為經 1 或多個 C_{p-q} 烷氧基取代基取代的 C_{p-q} 烷基，尤其是 1、2 或 3 個 C_{p-q} 烷氧基取代基。相似地，其它含 C_{p-q} 烷氧基的通用術語如 C_{p-q} 烷氧基 C_{p-q} 烷氧基可含有 1 或多個 C_{p-q} 烷氧基取代基，尤其是 1、2 或 3 個 C_{p-q} 烷氧基取代基。

【0049】 於可選擇的取代基係選自「1 或 2」、選自「1、2 或 3」或選自「1、2、3 或 4」個基或取代基時，應了解此定義包括所有取代基選自特定基團之一(即所有取代基相同)或者該取代基選自兩個或多個特定基團(即該取代基不相同)。

【0050】 本揭示的化合物已在電腦軟體 (ACD/Name version 10.06) 的幫助下命名。

【0051】 任何 R 基或此類基團的任何部分或取代基的適合值包括：

對於 C_{1-3} 烷基：甲基、乙基、丙基及異丙基；

對於 C_{1-6} 烷基： C_{1-3} 烷基、丁基、2-甲基丙基、三級丁基、戊基、2,2-二甲基丙基、3-甲基丁基及己基；

對於 C_{3-6} 環烷基：環丙基、環丁基、環戊基及環己基；

對於 C_{3-6} 環烷基 C_{1-3} 烷基：環丙基甲基、環丙基乙基、環丁基甲基、環戊基甲基及環己基甲基；

對於芳基：苯基；

對於芳基 C_{1-3} 烷基：苄基及苯乙基；

對於碳環基：芳基、環己烯基及 C_{3-6} 環烷基；

對於鹵素基：氟基、氯基、溴基及碘基；

對於 C_{1-3} 烷氧基：甲氧基、乙氧基、丙氧基及異丙氧基；

對於 C_{1-6} 烷氧基： C_{1-3} 烷氧基、丁氧基、三級丁氧基、戊氧基、1-乙基丙氧基及己氧基；

對於 C_{1-3} 烷酯基：乙酯基及丙酯基；

對於 C_{1-6} 烷酯基：乙酯基、丙酯基及 2-甲基丙酯基；

對於雜芳基：吡啶基、咪唑基、嘧啶基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、噻唑基、噻吩基、三唑基、噁唑基、異噁唑基、呋喃基、噻吩基及吡嗪基；

對於雜芳基 C_{1-3} 烷基：吡咯基甲基、吡咯基乙基、咪唑基甲基、咪唑基乙基、吡唑基甲基、吡唑基乙基、呋喃基甲基、呋喃基乙基、噻吩基甲基、噻吩基乙基、吡啶基甲基、吡啶基乙基、吡嗪基甲基、吡嗪基乙基、嘧啶基甲基、嘧啶基乙基、嘧啶基丙基、嘧啶基丁基、咪唑基丙基、咪唑基丁基、1,3,4-三唑基丙基及噁唑基甲基；

對於雜環基：雜芳基、吡咯啉基、哌啉基、哌啉基、氮呋基、咪唑基、二氫-2*H*-哌喃基、四氫吡啶及四氫呋喃基；

對於飽和的雜環基：氧呋基、吡咯啉基、哌啉基、哌啉基、氮呋基、咪唑基、四氫哌喃基及四氫呋喃基。

【0052】應注意，對於在說明中使用的術語所提供之例並非限制性的。

【0053】如本文所使用，短語「有效量」意指充分而足以顯著且正向地改變待治療的症狀及/或病況(例如，提供正向臨床反應)的化合物或組成物的量。用於醫藥產品的活性成分的有效量，將隨著所治療的特定病況、病況的嚴重度、治療的持續時間、同時療法的性質、所使用的特定活性成分、所使用的特定醫藥上可接受的賦形劑/載劑(carrier)、以及主治醫師的知識及專業知識範圍內的類似因素而變化。尤其，與抗體-藥物結合物組合用於治療癌症的式(I)化合物之有效量，係使該組合足以有徵狀地緩解溫血動物(諸如人類)之癌症症狀、減緩癌症的進展、或降低具有癌症症狀的患者惡化的風險的量。

【0054】如本文所使用，術語「醫藥上可接受的」係指在合理的醫學判斷範疇內，適用於與人類及動物組織接觸而無過量毒性、刺激、過敏反應或其它問題或併發症，且與合理的效益/風險比相稱的彼等化合物、材料、組成物及/或劑型。

【0055】某些式(I)化合物能夠以立體異構物形式存在。應當理解，本揭示涵括式(I)化合物的所有幾何及光學異構物及其混合物，包括外消旋物。互變異構物及其混合物亦形成本揭示的一個態樣。

【0056】溶劑合物及其混合物亦形成本揭示的一個態樣。例如，式(I)化合物之適合的溶劑合物為例如水合物，如半水合物、一水合物、二水合物、三水合物或者其替代數量者。

【0057】應當理解，就上述定義的某些式(I)化合物而言，由於一個或多個非對稱碳原子或硫原子而可能以光學活性或外消旋的形式存在，本揭示在其定義中包括具有上述活性的任何此類光學活性或外消旋的形式。本揭示涵括所有此種具有如本文定義的活性之立體異構物。又應理解，在手性化合物的名稱中，(R,S)表示任何非外消旋或外消旋的混合物，而(R)及(S)表示鏡像異構物。在名稱中不存在(R,S)、(R)或(S)的情況下，應理解該名稱係指任何非外消旋或外消旋的混合物，其中非外消旋混合物含有任何相對比例的R及S鏡像異構物且外消旋混合物含有比例為50：50的R及S鏡像異構物。光學活性形式的合成可藉由本領域熟知的有機化學標準技術進行，例如藉由自光學活性起始材料合成或藉由外消旋形式的拆分(resolution)。外消旋體可使用已知程序分離成單獨的鏡像異構物(參見例如 *Advanced Organic Chemistry: 3rd Edition: author J March, p104-107*)。適合的程序涉及藉由外消旋材料與手性助劑反應形成非鏡

像異構的衍生物，然後藉由例如層析法分離非鏡像異構物，然後裂解輔助物質。相似地，可使用標準實驗室技術評估上述活性。

【0058】應了解式(I)可涵括具有一或多個同位素的取代基的化合物。例如，H 可為任何同位素的形式，包括 ^1H 、 ^2H (D)、及 ^3H (T)；C 可為任何同位素的形式，包括 ^{12}C 、 ^{13}C 、及 ^{14}C ；O 可為任何同位素的形式，包括 ^{16}O 及 ^{18}O ；等。

【0059】本揭示可使用如本文所定義的式(I)化合物及其鹽。用於醫藥產品中的鹽將為醫藥上可接受的鹽，但其它鹽於式(I)化合物及其醫藥上可接受的鹽之生產中可為有用的。

【0060】本揭示之醫藥上可接受的鹽可包括例如，如本文定義的式(I)化合物的酸加成鹽，該式(I)化合物的鹼性足以形成此類鹽。此種酸加成鹽包括但不限於富馬酸鹽、甲磺酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、檸檬酸鹽及馬來酸鹽、以及與磷酸及硫酸形成的鹽。此外，當式(I)化合物為足夠的酸性時，鹽為鹼鹽，示例包括但不限於：鹼金屬鹽，例如鈉或鉀；鹼土金屬鹽，例如鈣或鎂；或有機胺鹽，例如三乙胺、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、咪啉、*N*-甲基哌啶、*N*-乙基哌啶、二苄基胺或如離胺酸之胺基酸。

【0061】式(I)化合物亦可作為活體內水解性酯而提供。含有羧基或羥基的式(I)化合物之活體內水解性酯為例如醫藥上可接受的酯，其在人體或動物體內被切割以

產生親體酸或醇。此種酯可藉由投予(例如靜脈內)至試驗動物並隨後檢查試驗動物的體液中的試驗中的化合物而加以識別。

【0062】對於羧基之適合的醫藥上可接受的酯包括 C₁₋₆ 烷氧基甲基酯(例如，甲氧基甲基)、C₁₋₆ 烷醯基氧基甲基酯(例如三甲基乙醯基氧基甲基)、酞基酯、C₃₋₈ 環烷基羧基氧基 C₁₋₆ 烷基酯(例如，1-環己基羧基氧基乙基)、(1,3-二氧雜環戊烯-2-酮)基甲基酯(例如，(5-甲基-1,3-二氧雜環戊烯-2-酮)基甲基)及 C₁₋₆ 烷氧基羧基氧基乙基酯(例如，1-甲氧基羧基氧基乙基)，且可於本揭示的化合物中的任何羧基處形成。

【0063】對於羥基之適合的醫藥上可接受的酯包括：無機酯如磷酸酯(包括磷醯胺環酯(phosphoramidic cyclic esters))；及 α-醯氧基烷基醚；以及由於酯之活體內水解而分解得到親體羥基的相關化合物。α-醯氧基烷基醚之例包括乙醯氧基甲氧基及 2,2-二甲基丙醯氧基甲氧基。對於羥基之活體內水解性酯形成基的選擇包括 C₁₋₁₀ 烷醯基，例如乙醯基、苯甲醯基、苯乙醯基、經取代的苯甲醯基及苯乙醯基；C₁₋₁₀ 烷氧基羧基(以得到烷基碳酸酯)，例如乙氧基羧基；二-C₁₋₄ 烷基胺甲醯基及 N-(二-C₁₋₄ 烷基胺基乙基)-N-C₁₋₄ 烷基胺甲醯基(以得到胺甲酸酯)；二-C₁₋₄ 烷基胺基乙醯基及羧基乙醯基。於苯乙醯基及苯甲醯基上的環取代基之例包括胺基甲基、C₁₋₄ 烷基胺基甲基及二-(C₁₋₄ 烷基)胺基甲基、以

及從環氮原子經由亞甲基連接基團連接到苯甲醯基環的 3-或 4-位的咪啉基或哌啶基。其它感興趣的活體內水解性酯包括例如 $R^A C(O)OC_{1-6}$ 烷基-CO-，其中 R^A 為例如苄氧基-C₁₋₄ 烷基或苯基。於此等酯之苯基上適合的取代基包括例如 4-C₁₋₄ 烷基哌啶基-C₁₋₄ 烷基、哌啶基-C₁₋₄ 烷基及咪啉基-C₁₋₄ 烷基。

【0064】式(I)化合物亦可以以前驅藥的形式投予，該前驅藥在人體或動物體內分解而得到式(I)化合物。各種形式的前驅藥為本領域已知。此類前驅藥衍生物的示例，參見：

a) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) and Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985) ;

b) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 “Design and Application of Prodrugs”, by H. Bundgaard p. 113-191 (1991) ;

c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992) ;

d) H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988) ; 及

e) N. Kakeya, et al., Chem Pharm Bull, 32, 692 (1984)。

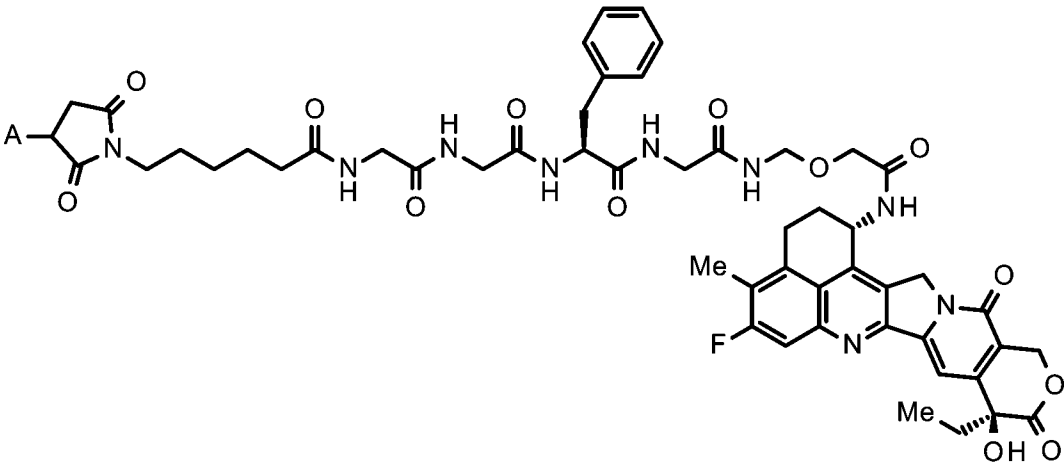
[具體實施例之描述]

【0065】在下文中，描述用於實施本揭示的較佳模式。下述具體實施例僅提供用於說明本揭示的典型具體實施例的一例，並非意圖限制本揭示的範疇。

【0066】

1. 抗體-藥物結合物

本揭示中使用的抗體-藥物結合物係以下式表示的藥物-連接子經由硫醚鍵連結至抗 HER2 抗體之抗體-藥物結合物，

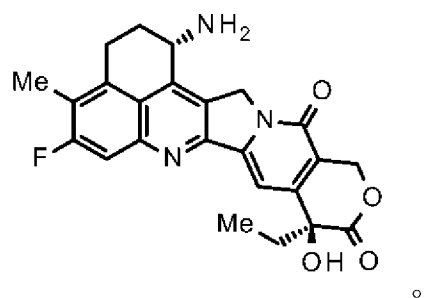


其中 A 表示與抗體的連接位置。

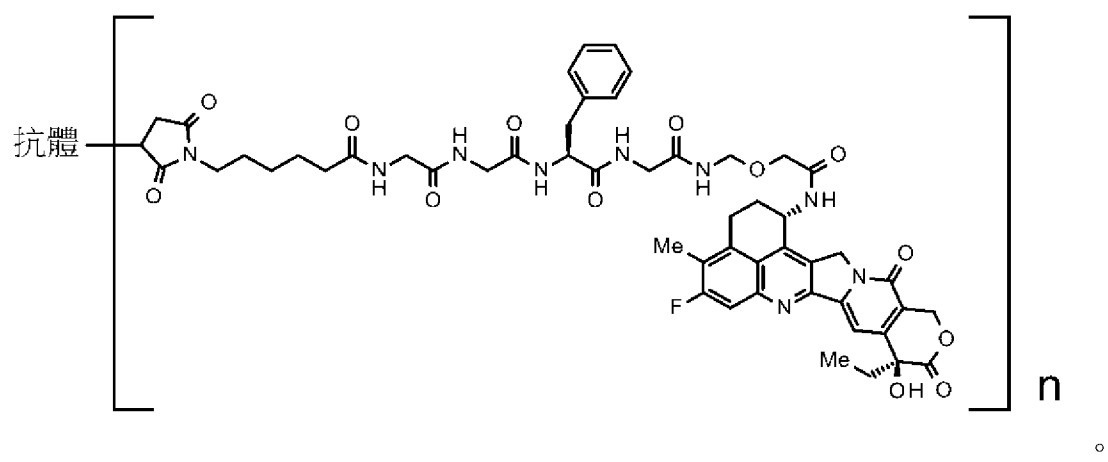
【0067】於本揭示，抗體-藥物結合物中由連接子及藥物所組成的部分結構被稱「藥物-連接子」。該藥物-連接子連接至抗體中的鏈間雙硫鍵部位(重鏈之間的兩個部位，及重鏈與輕鏈之間的兩個部位)形成的硫醇基(換言之，半胱胺酸殘基之硫原子)。

【0068】本揭示之藥物-連接子，作為一組分，包括依喜替康(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))，其為拓撲異構酶 I 抑制劑。依喜替康為喜樹鹼(camptothecin)衍生物，具有抗腫瘤效果，由下式表示：

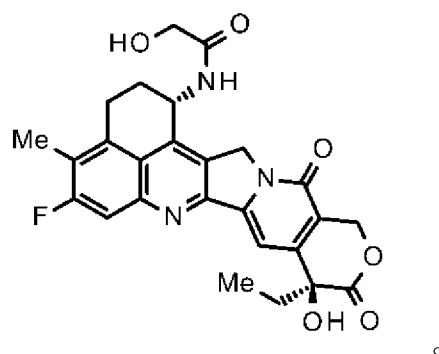


【0069】本揭示中使用的抗 HER2 抗體-藥物結合物亦可由下式表示：



【0070】此處，藥物-連接子經由硫醚鍵與抗 HER2 抗體(「抗體-」)連結。n 的意義與所謂的連結藥物分子的平均數(DAR；藥物對抗體的比(Drug-to-Antibody Ratio))相同，表示每個抗體分子連結的藥物-連接子的平均單元數。

【0071】在移行至癌細胞後，本揭示中使用的抗 HER2 抗體-藥物結合物在連接子部分被切割以釋放由下式表示的化合物：



【0072】此化合物被推斷係本揭示中使用的抗體-藥物結合物的抗腫瘤活性的原始來源，且已被證實具有拓撲異構酶 I 抑制效果 (Ogitani Y. et al., Clinical Cancer Research, 2016, Oct 15;22(20):5097-5108, Epub 2016 Mar 29)。

【0073】本揭示中使用的抗 HER2 抗體-藥物結合物已知具有旁觀者效應 (bystander effect) (Ogitani Y. et al., Cancer Science (2016) 107, 1039-1046)。旁觀者效應係通過本揭示所使用的抗體-藥物結合物內化於表現目標的癌細胞中的過程而發揮，然後釋放的化合物亦對存在於其周圍但不表現目標的癌細胞發揮抗腫瘤作用。即使當根據本揭示而將抗 HER2 抗體-藥物結合物與 ATR 抑制劑組合使用時，此旁觀者效應亦作為優異的抗腫瘤作用而發揮。

【0074】

2. 抗體-藥物結合物中的抗體

本揭示所使用的抗體-藥物結合物中的抗 HER2 抗體可衍生自任何物種，較佳為衍生自人類、大鼠、小鼠、或兔的抗 HER2 抗體。於當抗體衍生自人類物種以外的物種時，較佳為使用熟知技術而嵌合或人源化的。抗 HER2 抗體可為多株抗體或單株抗體，且較佳為單株抗體。

【0075】本揭示所使用的抗體-藥物結合物中的抗體為抗 HER2 抗體，其較佳具有能夠靶向癌細胞的特性，且較佳為具有以下性質的抗體，例如辨識癌細胞的性質、與癌細胞結合的性質、內化於癌細胞中的性質、及/或對癌細胞的殺細胞活性。

【0076】可使用流動式細胞測量術確認抗 HER2 抗體對癌細胞之結合活性。可使用下列的分析來確認抗體內化至癌細胞：(1)使用與治療性抗體結合的二級抗體(螢光標識的)於螢光顯微鏡下使併入細胞中的抗體可視化的分析(Cell Death and Differentiation (2008) 15, 751-761)；(2)使用與治療性抗體結合的二級抗體(螢光標識的)測量併入細胞中的螢光強度的分析(Molecular Biology of the Cell, Vol. 15, 5268-5282, December 2004)；或(3)使用與治療性抗體結合的免疫毒素的 Mab-ZAP 分析，其中該毒素在併入至細胞後被釋放以抑制細胞生長(Bio Techniques 28: 162-165, January 2000)。作為免疫毒素，可使用白喉毒素催化域及蛋白質 G 之重組複合蛋白。

【0077】抗 HER2 抗體之抗腫瘤活性可藉由測定對細胞生長的抑制活性在活體外確認。例如，培養過度表現作為抗體目標蛋白質的 HER2 之癌細胞株，並將抗體以不同濃度添加到培養系統中，以確定對灶(focus)形成、群落形成及球狀生長的抑制活性。例如，可藉由將抗體投予至移植高表現目標蛋白質的癌細胞株的裸鼠，並測定癌細胞的變化，而在活體內證實抗腫瘤活性。

【0078】由於抗 HER2 抗體-藥物結合物中連結的化合物發揮抗腫瘤作用，而抗 HER2 抗體本身應具有抗腫瘤作用雖為較佳但非必需。為了特異性及選擇性地發揮抗腫瘤化合物對癌細胞的細胞毒性活性，重要且亦較佳為抗 HER2 抗體應具有內化以移行至癌細胞的性質。

【0079】本揭示所使用的抗體-藥物結合物中抗 HER2 抗體可藉由本技術領域已知程序而獲得。例如，本揭示之抗體可使用本技術領域通常進行的方法而獲得，其涉及以抗原性多肽對動物進行免疫並收集及純化活體內產生的抗體。抗原的來源不限於人類，可以以衍生自如小鼠、大鼠等非人類動物的抗原對動物進行免疫。於此種情形，可測試結合獲得的異源抗原的抗體與人類抗原的交叉反應性，以篩選適用於人類疾病的抗體。

【0080】或者，根據本領域已知方法(例如，Kohler and Milstein, *Nature* (1975) 256, p. 495-497；及 Kennet, R. ed., *Monoclonal Antibodies*, p. 365-367, Plenum Press, N.Y. (1980))，將產生針對抗原的抗體的產生抗體的細

胞與骨髓瘤細胞融合以建立融合瘤，而可從中獲得單株抗體。

【0081】可藉由基因工程化宿主細胞以產生編碼抗原性蛋白質的基因而獲得抗原。具體而言，製備允許表現抗原基因的載體並將其轉移至宿主細胞因而表現該基因。可純化如此表現的抗原。亦可藉由以上述基因工程化的抗原表現細胞或表現抗原的細胞株對動物進行免疫的方法而獲得抗體。

【0082】本揭示使用的抗體-藥物結合物中的抗HER2抗體較佳為以降低對人類的異源抗原性為目的藉由人工修飾獲得的重組抗體，如嵌合抗體或人源化抗體；或者較佳為僅具有源自人類的抗體的基因序列的抗體，即人類抗體。此等抗體可使用已知方法製造。

【0083】作為嵌合抗體，為其中的抗體可變區及恆定區源自不同物種的抗體，例如，可舉例其中小鼠或大鼠來源的抗體可變區連接到人類來源的抗體恆定區的嵌合抗體(Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81, 6851-6855, (1984))。

【0084】作為人源化抗體，可舉例藉由僅整合異源抗體之互補性決定區(CDR)至人類來源的抗體而獲得的抗體(Nature (1986) 321, pp. 522-525)、藉由CDR-接枝法(WO 90/07861)將異源抗體框架(framework)的部分胺基酸殘基以及異源抗體的CDR序列接枝到人類抗體而獲得的抗體、及使用基因轉換誘變策略而人源化的抗體(美國專利號 5821337)。

【0085】作為人類抗體，可舉例藉由使用具有人類染色體片段(該片段包括人類抗體之重鏈及輕鏈基因)的產生人類抗體的小鼠所產生的抗體(參見 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)。作為替代，可舉例藉由噬菌體展示(phage display)獲得的抗體，該抗體選自人類抗體庫(參見 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)。

【0086】於本揭示，亦包括本揭示所使用的抗體-藥物結合物中抗 HER2 抗體之經修飾的變異體。經修飾的變異體係指藉由使依據本揭示之抗體經歷化學或生物學修飾而獲得的變異體。經化學修飾的變異體之例包括下列變異體：包括化學部分(moiety)鍵結至胺基酸骨架的變異體、包括化學部分鍵結至 N-鍵結或 O-鍵結的碳水化合物鏈的變異體等。經生物學修飾的變異體之例包括：藉由轉譯後修飾獲得的變異體(如 N-鍵結或 O-鍵結

的醣苷化、N-或 C-端加工、脫醯胺、天冬胺酸的異構化、或甲硫胺酸的氧化)、及藉由在原核宿主細胞中表現而已將甲硫胺酸殘基添加到 N 端的變異體。又, 依據本揭示, 被標識而能夠檢測或單離抗體或抗原的抗體, 例如酶標識抗體、螢光標識抗體、及親和標識抗體亦包括於經修飾的變異體的意義中。依據本揭示之抗體的此種經修飾的變異體對於改善抗體的穩定性及血液滯留、減少其抗原性、偵測或單離抗體或抗原等為有用的。

【0087】又, 藉由調節與根據本揭示的抗體鍵結的聚醣的修飾(醣苷化、去岩藻醣基化(defucosylation)等), 可能增強抗體依賴性細胞毒性活性。作為調節抗體的聚醣修飾的技術, 已知彼等被揭示於 WO99/54342 、 WO00/61739 、 WO02/31140 、 WO2007/133855、WO2013/120066 等。然而, 該技術並未限於此等。於依據本揭示之抗 HER2 抗體中, 亦包括聚醣修飾經調節的抗體。

【0088】已知在培養的哺乳類動物細胞中產生的抗體重鏈羧基末端的離胺酸殘基係缺失(*Journal of Chromatography A*, 705: 129-134 (1995)), 亦已知在培養的哺乳類動物細胞中產生的抗體重鏈羧基末端的兩個胺基酸殘基(甘胺酸及離胺酸)係缺失, 且新位於羧基末端的脯胺酸殘基被醯胺化(*Analytical Biochemistry*, 360: 75-83 (2007))。然而, 此種重鏈序列的缺失及修飾不影響抗體的抗原結合親和力及效應子功能(補體的活化、抗體依賴性細胞毒性等)。因此, 於依據本揭示之抗

HER2 抗體中，亦包括經過此種修飾的抗體及抗體的功能片段，且亦包括在重鏈的羧基末端缺失一個或兩個胺基酸的缺失變異體，藉由將缺失變異體醯胺化所獲得的變異體(例如，其之重鏈中羧基末端脯胺酸殘基被醯胺化)等。於本揭示的抗 HER2 抗體重鏈羧基末端具有缺失的缺失變異體的類型並未限於上述變異體，只要抗原結合親和力及效應子功能被保留即可。構成依據本揭示的抗體的兩條重鏈可為選自由全長重鏈及上述缺失變異體所組成的群組之一種類型，或可為從中選擇的兩種類型的組合。每個缺失變異體的量的比例可受到產生依據本揭示之抗 HER2 抗體的培養的哺乳類動物細胞的類型及培養條件的影響；然而，可示例在依據本揭示之抗體的兩條重鏈兩者中羧基末端的一個胺基酸殘基缺失的抗體作為較佳者。

【0089】作為依據本揭示之抗 HER2 抗體的同型(isotype)，可例示例如 IgG (IgG1、IgG2、IgG3、IgG4)，且可例示 IgG1 或 IgG2 作為較佳者。

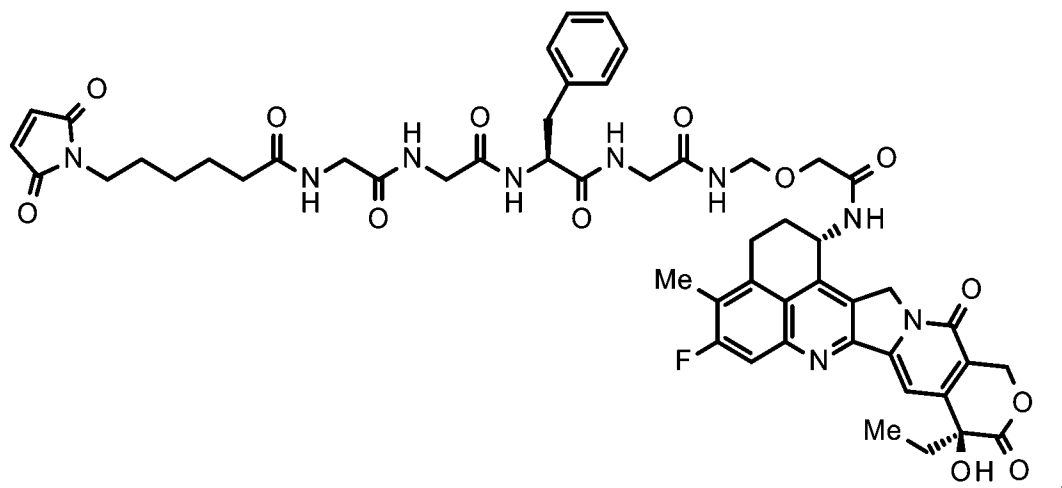
【0090】於本揭示，術語「抗 HER2 抗體」係指與 HER2(人類上皮生長因子受體第 2 型(Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2)；ErbB-2)特異性結合之抗體，且較佳具有藉由與 HER2 結合而內化於表現 HER2 的細胞中的活性。

【0091】抗 HER2 抗體之例包括曲妥珠單抗(美國專利號 5821337)及帕妥珠單抗(pertuzumab)(WO01/00245)，且可例示曲妥珠單抗作為較佳者。

【 0092 】

3. 抗體 - 藥物結合物之生產

用於生產根據本揭示之抗 HER2 抗體 - 藥物結合物的藥物 - 連接子中間體由下式表示：



【 0093 】 藥物 - 連接子中間體可表示為化學名 N-[6-(2,5-二側氧-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]甘胺醯基甘胺醯基-L-苯基丙胺醯基-N-[(2-{[(1S,9S)-9-乙基-5-氟-9-羥基-4-甲基-10,13-二側氧-2,3,9,10,13,15-六氫-1H,12H-苯并[de]哌喃并[3',4':6,7]吡啶并[1,2-b]喹啉-1-基]胺基}-2-側氧乙氧基)甲基]甘胺醯胺，且可參考 WO2014/057687、WO2015/098099、WO2015/115091、WO2015/155998、WO2019/044947 等中的描述而生產。

【 0094 】 於本揭示中使用的抗 HER2 抗體 - 藥物結合物可藉由使上述藥物 - 連接子中間體與具有硫醇基(亦稱為硫氫基)的抗 HER2 抗體反應而生產。

【 0095 】 具有硫氫基之抗 HER2 抗體可藉由本領域中熟知的方法而獲得 (Hermanson, G. T, Bioconjugate Techniques, pp. 56-136, pp. 456-493, Academic Press

(1996))。例如，藉由使用抗體中的每鏈間雙硫鍵為 0.3 至 3 莫耳當量之還原劑，如參(2-羧乙基)膦鹽酸鹽(TCEP)，且於含有螯合劑(如乙二胺四乙酸(EDTA))的緩衝液中與抗體反應，可獲得具有硫氫基的抗 HER2 抗體，且抗體中的鏈間雙硫鍵部分或完全地減少。

【0096】又，藉由使用每具有硫氫基之抗 HER2 抗體為 2 至 20 莫耳當量之藥物-連接子中間體，可生產每抗體分子連結 2 至 8 個藥物分子的抗 HER2 抗體-藥物結合物。

【0097】可測定抗體-藥物結合物之每抗 HER2 抗體分子所連結的藥物分子的平均數，例如藉由下列方法測定：基於抗體-藥物結合物及其結合前驅物在 280nm 及 370nm 兩個波長的 UV 吸光度的測量的計算方法(UV 方法)；或基於藉由以還原劑處理抗體-藥物結合物而獲得的片段之通過 HPLC 測量的定量的計算方法(HPLC 方法)。

【0098】抗 HER2 抗體與藥物-連接子中間體之間的連結及抗體-藥物結合物之每抗體分子所連結的藥物分子的平均數之計算，可參考 WO2014/057687、WO2015/098099、WO2015/115091、WO2015/155998、WO2017/002776、WO2018/212136 等中之描述而進行。

【0099】於本揭示，術語「抗 HER2 抗體-藥物結合物」係指抗體-藥物結合物，如此於依據本揭示之抗體-藥物結合物中該抗體為抗 HER2 抗體。

【0100】抗 HER2 抗體較佳為包含重鏈及輕鏈之抗體，該重鏈包含由 SEQ ID NO：1 之胺基酸殘基 26 至 33 所組成的胺基酸序列所組成之 CDRH1、由 SEQ ID NO：1 之胺基酸殘基 51 至 58 所組成的胺基酸序列所組成之 CDRH2、及由 SEQ ID NO：1 之胺基酸殘基 97 至 109 所組成的胺基酸序列所組成之 CDRH3，該輕鏈包含由 SEQ ID NO：2 之胺基酸殘基 27 至 32 所組成的胺基酸序列所組成之 CDRL1、由 SEQ ID NO：2 之胺基酸殘基 50 至 52 所組成的胺基酸序列所組成之 CDRL2、及由 SEQ ID NO：2 之胺基酸殘基 89 至 97 所組成的胺基酸序列所組成之 CDRL3；且更佳為包含重鏈及輕鏈之抗體，該重鏈包含由 SEQ ID NO：1 之胺基酸殘基 1 至 120 所組成的胺基酸序列所組成之重鏈可變區，該輕鏈包含由 SEQ ID NO：2 之胺基酸殘基 1 至 107 所組成的胺基酸序列所組成之輕鏈可變區；且又更較佳為包含重鏈及輕鏈之抗體，該重鏈由 SEQ ID NO：1 所表示的胺基酸序列所組成且該輕鏈由 SEQ ID NO：2 所表示的胺基酸序列所組成、或包含重鏈及輕鏈之抗體，該重鏈由 SEQ ID NO：1 之胺基酸殘基 1 至 449 所組成且該輕鏈由 SEQ ID NO：2 之所有胺基酸殘基 1 至 214 所組成的胺基酸序列所組成。

【0101】於抗 HER2 抗體-藥物結合物中每抗體分子連結的藥物-連接子的平均單元數較佳為 2 至 8，更佳為 3 至 8，又更佳為 7 至 8，又更佳為 7.5 至 8，且又更佳為約 8。

【0102】用於本揭示之抗 HER2 抗體-藥物結合物可參考 WO2015/115091 等中的描述而生產。

【0103】於較佳具體實施例中，抗 HER2 抗體-藥物結合物為曲妥珠單抗德魯特坎(DS-8201)。

【0104】

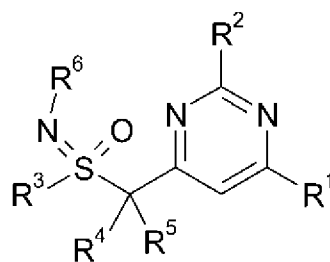
4. ATR 抑制劑

於本揭示，術語「ATR 抑制劑」係指抑制 ATR(共濟失調微血管擴張及 rad3 相關激酶)的藥劑。本揭示中 ATR 抑制劑可選擇性地抑制激酶 ATR，或者可非選擇性地抑制 ATR 並亦抑制 ATR 以外的激酶。本揭示中的 ATR 抑制劑未特別限制，只要其為具有所述特徵的藥劑即可，並且其較佳例可包括 WO2011/154737 中揭示者。

【0105】依據本揭示可使用的 ATR 抑制劑之其它例為 BAY-1895344、ETP-46464、及 VE-821。

【0106】較佳地，本揭示中 ATR 抑制劑選擇性地抑制 ATR。

【0107】依據本揭示中使用的 ATR 抑制劑之較佳具體實施例，ATR 抑制劑為下式(I)所表示的化合物或其醫藥上可接受的鹽，

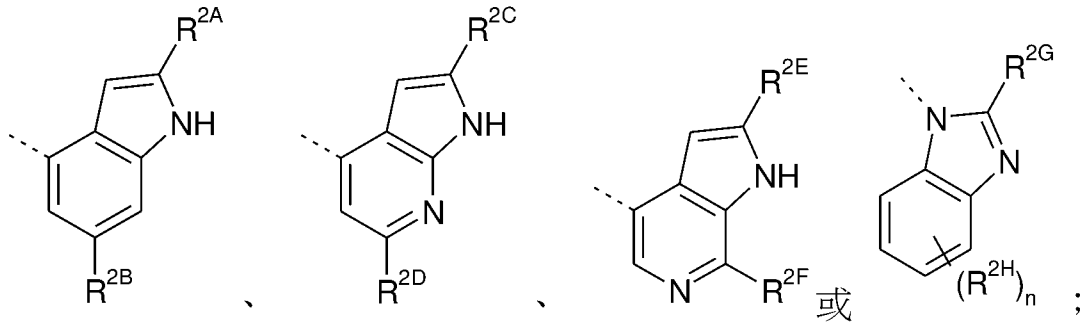


(I)

其中：

R¹ 係選自咪啉-4-基及 3-甲基咪啉-4-基；

R² 為



n 為 0 或 1；

R^{2A}、**R^{2C}**、**R^{2E}** 及 **R^{2F}** 各自獨立為氫或甲基；

R^{2B} 及 **R^{2D}** 各自獨立為氫或甲基；

R^{2G} 係選自 -NHR⁷ 及 -NHCOR⁸；

R^{2H} 為 氟基；

R³ 為 甲基；

R⁴ 及 **R⁵** 各自獨立為氫或甲基，或者 **R⁴** 及 **R⁵** 與其附著的原子一起形成環 A；

環 A 為 C₃₋₆ 環烷基或含有選自 O 及 N 的一個雜原子之飽和的 4-6 員雜環的環；

R⁶ 為 氫；

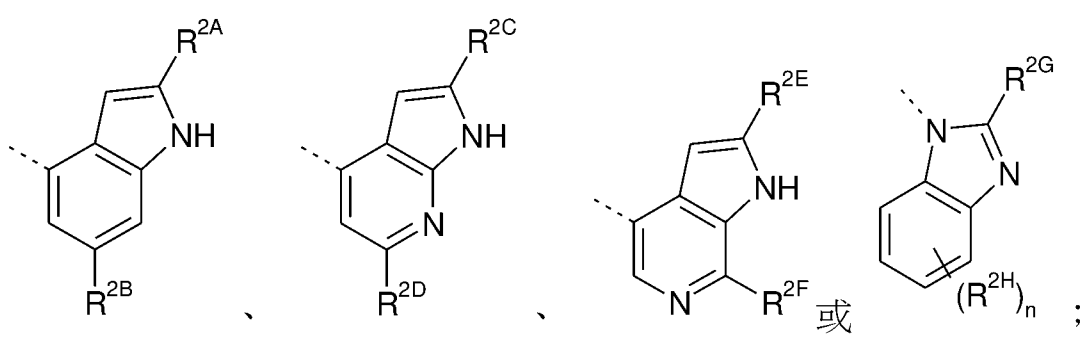
R⁷ 為 氫或甲基；及

R⁸ 為 甲基。

【0108】於較佳具體實施例中，ATR 抑制劑為式(I)所表示的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中：

R¹ 為 3-甲基咪啉-4-基；

R² 為



n 為 0 或 1 ；

R^{2A}、**R^{2C}**、**R^{2E}** 及 **R^{2F}** 各自獨立為氫或甲基 ；

R^{2B} 及 **R^{2D}** 各自獨立為氫或甲基 ；

R^{2G} 係選自 -NH₂、-NHMe 及 -NHCOMe ；

R^{2H} 為 氟基 ；

R³ 為 甲基 ；

R⁴ 及 **R⁵** 各自獨立為氫或甲基 ， 或者 **R⁴** 及 **R⁵** 與其
附著的原子一起形成環 A ；

環 A 為 C₃₋₆ 環烷基或含有選自 O 及 N 的一個雜原
子之飽和的 4-6 員雜環的環 ； 及

R⁶ 為 氫 。

【 0109 】 ATR 抑制劑之其它具體實施例為式(I)化
合物及其醫藥上可接受的鹽，其中環 A、n、R¹、R²、
R⁴、R⁵、R⁶、R⁷ 及 R⁸ 被定義如下。於適合的情形，可
與本文定義的任何定義、請求項或具體實施例一起使用
此類特定取代基。

【 0110 】

n

於一具體實施例，n 為 0。

於另一具體實施例，n 為 1。

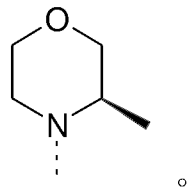
【 0111 】

R¹

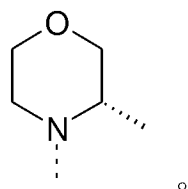
於一具體實施例，**R¹** 係選自咪啉-4-基及 3-甲基咪啉-4-基。

於另一具體實施例，**R¹** 為 3-甲基咪啉-4-基。

於另一具體實施例，**R¹** 為



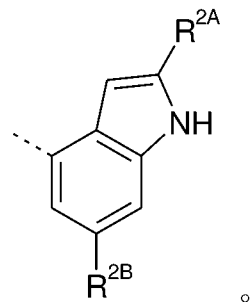
於另一具體實施例，**R¹** 為



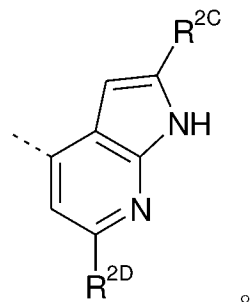
【 0112 】

R²

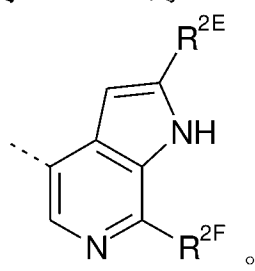
於一具體實施例，**R²** 為



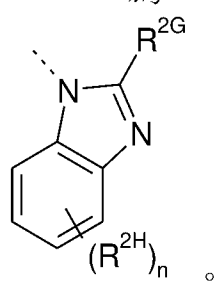
於另一具體實施例，**R²** 為



於另一具體實施例， R^2 為



於另一具體實施例， R^2 為



【 0113 】

R^{2A}

於一具體實施例， R^{2A} 為氫。

【 0114 】

R^{2B}

於一具體實施例， R^{2B} 為氫。

【 0115 】

R^{2C}

於一具體實施例， R^{2C} 為氫。

【 0116 】

R^{2D}

於一具體實施例， R^{2D} 為氫。

【 0117 】

R^{2E}

於一具體實施例， R^{2E} 為氫。

【 0118 】

R^{2F}

於一具體實施例，R^{2F} 為氫。

【 0119 】

R^{2G}

於一具體實施例，R^{2G} 係選自 -NHR⁷ 及 -NHCOR⁸。

於另一具體實施例，R^{2G} 為 -NHR⁷。

於另一具體實施例，R^{2G} 為 -NHCOR⁸。

於另一具體實施例，R^{2G} 係選自 -NH₂、-NHMe 及 -NHCOMe。

於此揭示之另一具體實施例，R^{2G} 為 -NH₂。

於另一具體實施例，R^{2G} 為 -NHMe。

於另一具體實施例，R^{2G} 為 -NHCOMe。

【 0120 】

R⁴ 及 R⁵

於一具體實施例，R⁴ 及 R⁵ 為氫。

於另一具體實施例，R⁴ 及 R⁵ 為甲基。

於另一具體實施例，R⁴ 及 R⁵ 與其附著的原子一起形成環 A。

【 0121 】

環 A

於一具體實施例，環 A 為 C₃₋₆ 環烷基或含有一個選自 O 及 N 的雜原子的飽和的 4-6 雜環的環。

於另一具體實施例，環 A 為環丙基、環丁基、環戊基、氧呔基、四氫呔喃基、四氫吡喃基、氮呔基、吡咯啉基或吡啶基環。

於另一具體實施例，環 A 為環丙基、環丁基、環戊基、四氫哌喃基或哌啶基環。

於另一具體實施例，環 A 為環丙基、環戊基、四氫哌喃基或哌啶基環。

於另一具體實施例，環 A 為環丙基、四氫哌喃基或哌啶基環。

於另一具體實施例，環 A 為環丙基或四氫哌喃基環。

於另一具體實施例，環 A 為哌啶基環。

於另一具體實施例，環 A 為四氫哌喃基環。

於另一具體實施例，環 A 為環丙基環。

【 0122 】

R⁶

於一具體實施例，**R⁶** 為氫。

【 0123 】

R⁷

於一具體實施例，**R⁷** 為氫或甲基。

於另一具體實施例，**R⁷** 為甲基。

於另一具體實施例，**R⁷** 為氫。

【 0124 】

R⁸

於一具體實施例，**R¹²** 為甲基。

【 0125 】 於式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽之一具體實施例：

R^1 係選自咪啉-4-基及 3-甲基咪啉-4-基；

n 為 0 或 1；

R^{2A} 為氫；

R^{2B} 為氫；

R^{2C} 為氫；

R^{2D} 為氫；

R^{2E} 為氫；

R^{2F} 為氫；

R^{2G} 係選自 $-NHR^7$ 及 $-NHCOR^8$ ；

R^{2H} 為氟基；

R^3 為甲基；

R^4 及 R^5 與其附著的原子一起形成環 A；

環 A 為 C_{3-6} 環烷基或含有選自 O 及 N 的一個雜原子之飽和的 4-6 雜環的環；

R^6 為氫；

R^7 為氫或甲基；及

R^8 為甲基。

【0126】於另一具體實施例：

R^1 係選自咪啉-4-基及 3-甲基咪啉-4-基；

n 為 0 或 1；

R^{2A} 為氫；

R^{2B} 為氫；

R^{2C} 為氫；

R^{2D} 為氫；

R^{2E} 為氫；

R^{2F} 為 氫 ；

R^{2G} 係 選 自 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 及 $-NHCOMe$ ；

R^{2H} 為 氟 基 ；

R^3 為 甲 基 ；

R^4 及 R^5 與 其 附 著 的 原 子 一 起 形 成 環 A ；

環 A 為 C_{3-6} 環 烷 基 或 含 有 一 個 選 自 O 及 N 的 雜 原 子 的 飽 和 的 4-6 雜 環 的 環 ； 及

R^6 為 氫 。

【 0127 】 於 另 一 具 體 實 施 例 ；

R^1 係 選 自 咪 啉 -4-基 及 3-甲 基 咪 啉 -4-基 ；

n 為 0 或 1 ；

R^{2A} 為 氫 ；

R^{2B} 為 氫 ；

R^{2C} 為 氫 ；

R^{2D} 為 氫 ；

R^{2E} 為 氫 ；

R^{2F} 為 氫 ；

R^{2G} 係 選 自 $-NHR^7$ 及 $-NHCOR^8$ ；

R^{2H} 為 氟 基 ；

R^3 為 甲 基 ；

R^4 及 R^5 與 其 附 著 的 原 子 一 起 形 成 環 A ；

環 A 為 環 丙 基、環 丁 基、環 戊 基、氧 呔 基、四 氫 呔 喃 基、四 氫 哌 喃 基、氮 呔 基、吡 咯 啞 基 或 哌 啞 基 環 ；

R^6 為 氫 ；

R^7 為 氫 或 甲 基 ； 及

R^8 為 甲 基 。

【0128】於另一具體實施例：

R^1 係選自咪啉-4-基及 3-甲基咪啉-4-基；

n 為 0 或 1；

R^{2A} 為氫；

R^{2B} 為氫；

R^{2C} 為氫；

R^{2D} 為氫；

R^{2E} 為氫；

R^{2F} 為氫；

R^{2G} 係選自 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 及 $-NHCOMe$ ；

R^{2H} 為氟基；

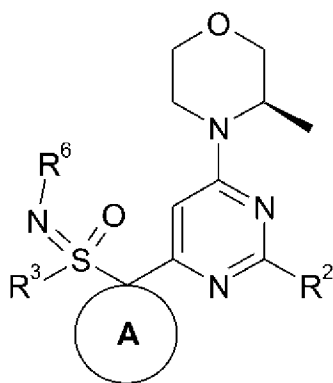
R^3 為甲基；

R^4 及 R^5 與其附著的原子一起形成環 A；

環 A 為環丙基、環丁基、環戊基、氧呔基、四氫呔喃基、四氫吡喃基、氮呔基、吡咯啉基或吡啶基環；及

R^6 為氫。

【0129】於另一具體實施例，式(I)化合物為式(Ia)化合物或其醫藥上可接受的鹽，

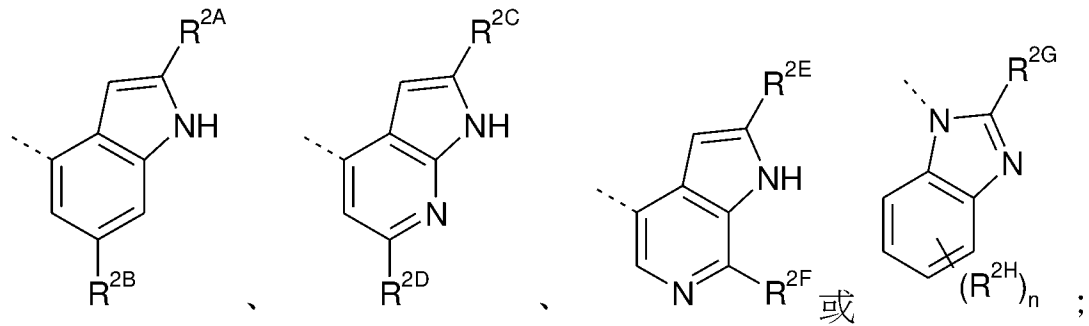


(Ia)

其中：

環 A 為環丙基、四氫哌喃基或哌啶基環；

R² 為



n 為 0 或 1；

R^{2A} 為 氫；

R^{2B} 為 氫；

R^{2C} 為 氫；

R^{2D} 為 氫；

R^{2E} 為 氫；

R^{2F} 為 氫；

R^{2G} 係 選 自 -NHR⁷ 及 -NHCOR⁸；

R^{2H} 為 氟 基；

R³ 為 甲 基；

R⁶ 為 氫；

R⁷ 為 氫 或 甲 基； 及

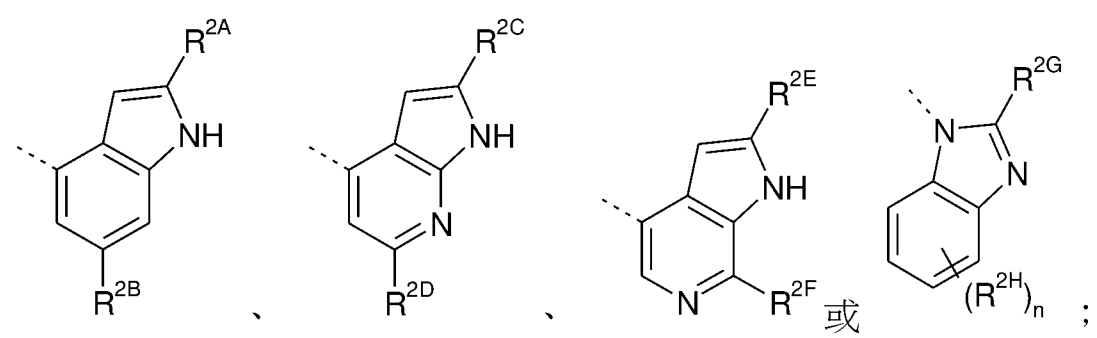
R⁸ 為 甲 基。

【 0130 】 於 另 一 具 體 實 施 例， 式 (I) 化 合 物 為 式 (Ia)

化 合 物 或 其 醫 藥 上 可 接 受 的 鹽， 其 中：

環 A 為環丙基、四氫哌喃基或哌啶基環；

R² 為

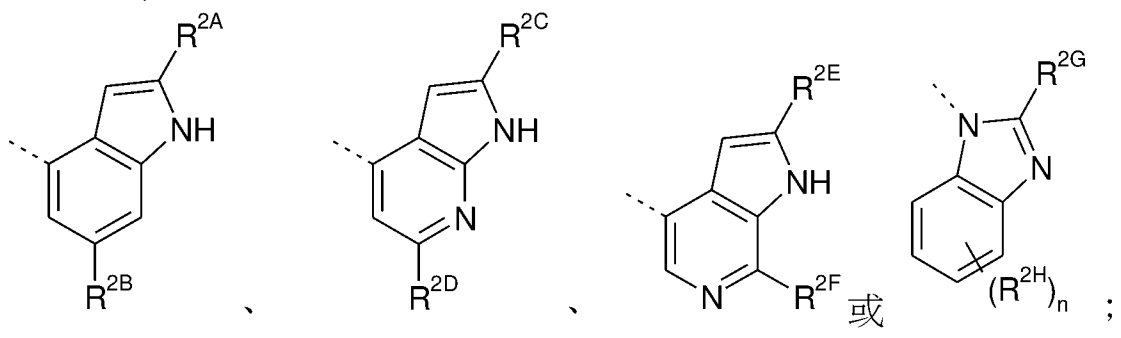


- n 為 0 或 1 ；
- R^{2A} 為 氫 ；
- R^{2B} 為 氫 ；
- R^{2C} 為 氫 ；
- R^{2D} 為 氫 ；
- R^{2E} 為 氫 ；
- R^{2F} 為 氫 ；
- R^{2G} 係 選 自 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 及 $-NHCOMe$ ；
- R^{2H} 為 氟 基 ；
- R^3 為 甲 基 ； 及
- R^6 為 氫 。

【 0131 】 於 另 一 具 體 實 施 例 ， 式 (I) 化 合 物 為 式 (Ia) 化 合 物 或 其 醫 藥 上 可 接 受 的 鹽 ， 其 中 ：

環 A 為 環 丙 基 、 四 氫 哌 喃 基 或 哌 啶 基 環 ；

R^2 為



n 為 0 或 1 ；

R^{2A} 為 氫 ；

R^{2B} 為 氫 ；

R^{2C} 為 氫 ；

R^{2D} 為 氫 ；

R^{2E} 為 氫 ；

R^{2F} 為 氫 ；

R^{2G} 為 -NHR⁷ ；

R^{2H} 為 氟 基 ；

R³ 為 甲 基 ；

R⁶ 為 氫 ； 及

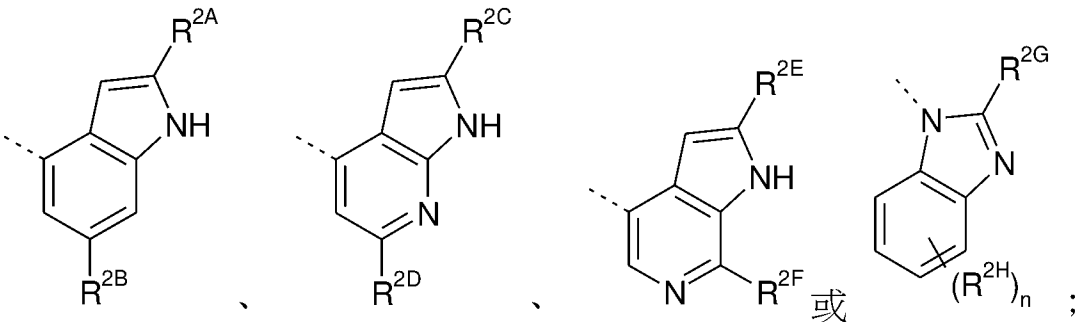
R⁷ 為 氫 。

【 0132 】 於 另 一 具 體 實 施 例 ， 式 (I) 化 合 物 為 式 (Ia)

化 合 物 或 其 醫 藥 上 可 接 受 的 鹽 ， 其 中 ；

環 A 為 環 丙 基 環 ；

R² 為



n 為 0 ；

R^{2A} 為 氫 ；

R^{2B} 為 氫 ；

R^{2C} 為 氫 ；

R^{2D} 為 氫 ；

R^{2E} 為 氫 ；

R^{2F} 為 氫 ；

R^{2G} 為 $-NHR^7$ ；

R^{2H} 為 氟 基 ；

R^3 為 甲 基 ；

R^6 為 氫 ； 及

R^7 為 甲 基 。

【 0133 】 於 其 它 具 體 實 施 例 中 ， 本 揭 示 中 使 用 的
ATR 抑 制 劑 係 選 自 下 列 的 化 合 物 及 其 醫 藥 上 可 接 受 的
鹽 ，

4- { 4- [(3R)-3-甲 基 咪 啉 -4-基] -6- [((R)-S-甲 基 磺 亞 胺
醯 基 (sulfonimidoyl)) 甲 基] 嘧 啶 -2-基 } -1H-吡 咯 并 [2,3-b]
吡 啶 ；

4- { 4- [(3R)-3-甲 基 咪 啉 -4-基] -6- [1-((S)-S-甲 基 磺 亞
胺 醯 基) 環 丙 基] 嘧 啶 -2-基 } -1H-吡 咯 并 [2,3-b] 吡 啶 ；

4- { 4- [(3R)-3-甲 基 咪 啉 -4-基] -6- [1-((R)-S-甲 基 磺 亞
胺 醯 基) 環 丙 基] 嘧 啶 -2-基 } -1H-吡 咯 并 [2,3-b] 吡 啶 ；

N-甲 基 -1- { 4- [(3R)-3-甲 基 咪 啉 -4-基] -6- [1-((R)-S-
甲 基 磺 亞 胺 醯 基) 環 丙 基] 嘧 啶 -2-基 } -1H-苯 并 咪 唑 -2-
胺 ；

N-甲 基 -1- { 4- [(3R)-3-甲 基 咪 啉 -4-基] -6- [1-((S)-S-
甲 基 磺 亞 胺 醯 基) 環 丙 基] 嘧 啶 -2-基 } -1H-苯 并 咪 唑 -2-
胺 ；

4-{4-[(3R)-3-甲基咪啉-4-基]-6-[1-((R)-S-甲基磺亞胺醯基)環丙基]嘧啶-2-基}-1H-吡啶；

4-{4-[(3R)-3-甲基咪啉-4-基]-6-[1-((S)-S-甲基磺亞胺醯基)環丙基]嘧啶-2-基}-1H-吡啶；

1-{4-[(3R)-3-甲基咪啉-4-基]-6-[1-((R)-S-甲基磺亞胺醯基)環丙基]嘧啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺；

1-{4-[(3R)-3-甲基咪啉-4-基]-6-[1-((S)-S-甲基磺亞胺醯基)環丙基]嘧啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺；

4-氟-N-甲基-1-{4-[(3R)-3-甲基咪啉-4-基]-6-[1-((R)-S-甲基磺亞胺醯基)環丙基]嘧啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺；

4-氟-N-甲基-1-{4-[(3R)-3-甲基咪啉-4-基]-6-[1-((S)-S-甲基磺亞胺醯基)環丙基]嘧啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺；

4-{4-[(3R)-3-甲基咪啉-4-基]-6-[1-(S-甲基磺亞胺醯基)環丙基]嘧啶-2-基}-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶；

N-甲基-1-{4-[1-甲基-1-((S)-S-甲基磺亞胺醯基)乙基]-6-[(3R)-3-甲基咪啉-4-基]嘧啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺；

N-甲基-1-{4-[1-甲基-1-((R)-S-甲基磺亞胺醯基)乙基]-6-[(3R)-3-甲基咪啉-4-基]嘧啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺；

N-甲基-1-{4-[(3R)-3-甲基咪啉-4-基]-6-[4-((S)-S-甲基磺亞胺醯基)四氫-2H-哌喃-4-基]嘧啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺；

N-甲基-1-{4-[(3R)-3-甲基咪啉-4-基]-6-[4-((R)-S-甲基磺亞胺鹽基)四氫-2H-哌喃-4-基]嘧啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺；

4-{4-[(3R)-3-甲基咪啉-4-基]-6-[4-((S)-S-甲基磺亞胺鹽基)四氫-2H-哌喃-4-基]嘧啶-2-基}-1H-吡啶；

4-氟-N-甲基-1-{4-[1-甲基-1-((S)-S-甲基磺亞胺鹽基)乙基]-6-[(3R)-3-甲基咪啉-4-基]嘧啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺；

4-氟-N-甲基-1-{4-[1-甲基-1-((R)-S-甲基磺亞胺鹽基)乙基]-6-[(3R)-3-甲基咪啉-4-基]嘧啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺；

6-氟-N-甲基-1-{4-[1-甲基-1-((R)-S-甲基磺亞胺鹽基)乙基]-6-[(3R)-3-甲基咪啉-4-基]嘧啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺；

5-氟-N-甲基-1-{4-[1-甲基-1-((R)-S-甲基磺亞胺鹽基)乙基]-6-[(3R)-3-甲基咪啉-4-基]嘧啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺；

5-氟-N-甲基-1-{4-[1-甲基-1-((S)-S-甲基磺亞胺鹽基)乙基]-6-[(3R)-3-甲基咪啉-4-基]嘧啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺；

6-氟-N-甲基-1-{4-[1-甲基-1-((S)-S-甲基磺亞胺鹽基)乙基]-6-[(3R)-3-甲基咪啉-4-基]嘧啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺；

6-氟-N-甲基-1-{4-[(3R)-3-甲基咪啉-4-基]-6-[1-((R)-S-甲基磺亞胺鹽基)環丙基]嘧啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺；

5- 氟 -N- 甲 基 -1- { 4 - [(3 R) - 3 - 甲 基 咪 啉 - 4 - 基] - 6 - [1 - ((R) - S - 甲 基 磺 亞 胺 鹽 基) 環 丙 基] 嘧 啶 - 2 - 基 } - 1 H - 苯 并 咪 唑 - 2 - 胺 ；

5- 氟 -N- 甲 基 -1- { 4 - [(3 R) - 3 - 甲 基 咪 啉 - 4 - 基] - 6 - [1 - ((S) - S - 甲 基 磺 亞 胺 鹽 基) 環 丙 基] 嘧 啶 - 2 - 基 } - 1 H - 苯 并 咪 唑 - 2 - 胺 ；

6- 氟 -N- 甲 基 -1- { 4 - [(3 R) - 3 - 甲 基 咪 啉 - 4 - 基] - 6 - [1 - ((S) - S - 甲 基 磺 亞 胺 鹽 基) 環 丙 基] 嘧 啶 - 2 - 基 } - 1 H - 苯 并 咪 唑 - 2 - 胺 。

【 0134 】 於 其 它 具 體 實 施 例 中 ， 本 揭 示 中 使 用 的 ATR 抑 制 劑 係 選 自 下 列 的 化 合 物 及 其 醫 藥 上 可 接 受 的 鹽 ，

4 - { 4 - [(3 R) - 3 - 甲 基 咪 啉 - 4 - 基] - 6 - [(R) - (S - 甲 基 磺 亞 胺 鹽 基) 甲 基] 嘧 啶 - 2 - 基 } - 1 H - 吡 咯 并 [2,3 - b] 吡 啶 ；

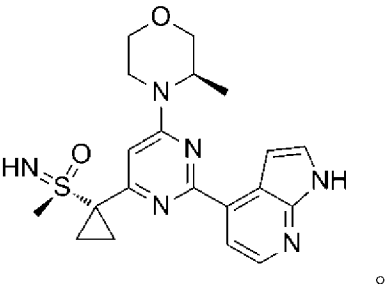
4 - { 4 - [(3 R) - 3 - 甲 基 咪 啉 - 4 - 基] - 6 - [1 - ((S) - S - 甲 基 磺 亞 胺 鹽 基) 環 丙 基] 嘧 啶 - 2 - 基 } - 1 H - 吡 咯 并 [2,3 - b] 吡 啶 ；

4 - { 4 - [(3 R) - 3 - 甲 基 咪 啉 - 4 - 基] - 6 - [1 - ((R) - S - 甲 基 磺 亞 胺 鹽 基) 環 丙 基] 嘧 啶 - 2 - 基 } - 1 H - 吡 咯 并 [2,3 - b] 吡 啶 ；

N - 甲 基 - 1 - { 4 - [(3 R) - 3 - 甲 基 咪 啉 - 4 - 基] - 6 - [1 - (R) - (S - 甲 基 磺 亞 胺 鹽 基) 環 丙 基] 嘧 啶 - 2 - 基 } - 1 H - 苯 并 咪 唑 - 2 - 胺 ；

N - 甲 基 - 1 - { 4 - [(3 R) - 3 - 甲 基 咪 啉 - 4 - 基] - 6 - [1 - (S) - (S - 甲 基 磺 亞 胺 鹽 基) 環 丙 基] 嘧 啶 - 2 - 基 } - 1 H - 苯 并 咪 唑 - 2 - 胺 。

【 0135 】 於一較佳具體實施例，於本揭示使用的 ATR 抑制劑為化合物 AZD6738 或其醫藥上可接受的鹽，該化合物 AZD6738 為 4-{4-[(3R)-3-甲基咪啉-4-基]-6-[1-((R)-S-甲基磺亞胺基)環丙基]嘧啶-2-基}-1H-吡咯并[2,3-b]嘧啶，以下式表示：

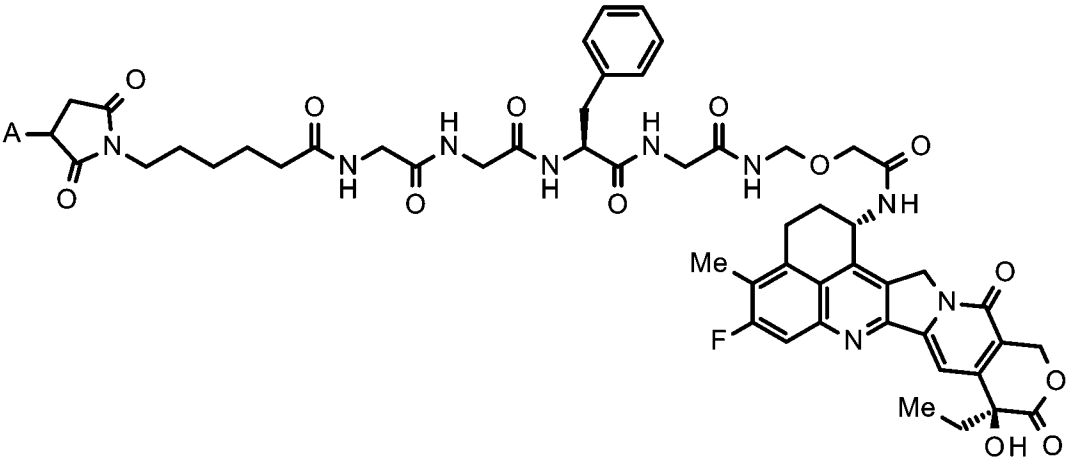


【 0136 】 ATR 抑制劑如式 (I) 化合物，包括 AZD6738，可藉由本技術領域已知方法製備，如揭示於 WO2011/154737 者。

【 0137 】

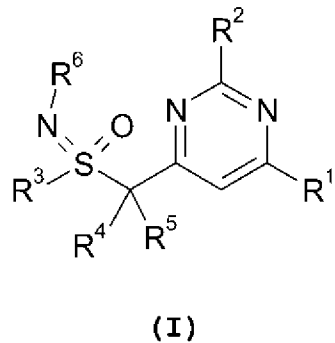
5. 抗體-藥物結合物與 ATR 抑制劑之組合

於本揭示之第一組合具體實施例中，與 ATR 抑制劑組合之抗 HER2 抗體-藥物結合物係以下式表示的藥物-連接子經由硫醚鍵連結至抗 HER2 抗體之抗體-藥物結合物，



其中 A 表示與抗體的連接位置。

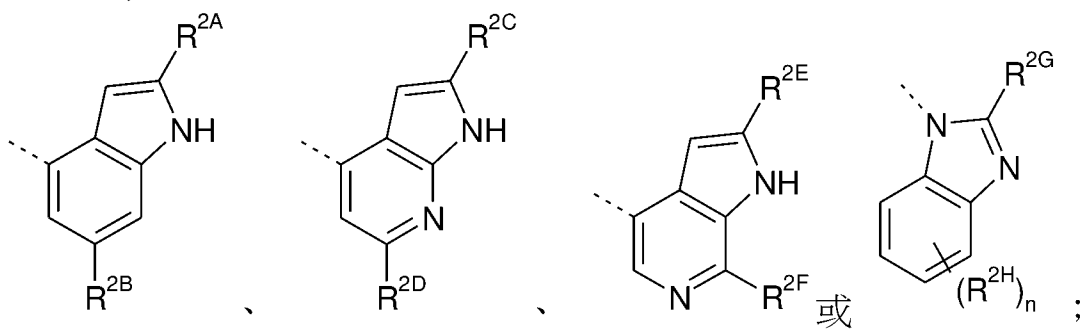
【 0138 】 於 另 一 組 合 具 體 實 施 例 ， 如 上 述 第 一 組 合 具 體 實 施 例 所 定 義 之 抗 HER2 抗 體 - 藥 物 結 合 物 係 與 ATR 抑 制 劑 組 合 ， 該 ATR 抑 制 劑 為 下 式 (I) 所 表 示 的 化 合 物 或 其 醫 藥 上 可 接 受 的 鹽 ，



其 中 ：

R¹ 係 選 自 咪 啉 -4-基 及 3-甲 基 咪 啉 -4-基 ；

R² 為



n 為 0 或 1 ；

R^{2A} 、 **R^{2C}** 、 **R^{2E}** 及 **R^{2F}** 各 自 獨 立 為 氫 或 甲 基 ；

R^{2B} 及 **R^{2D}** 各 自 獨 立 為 氫 或 甲 基 ；

R^{2G} 係 選 自 -NHR⁷ 及 -NHCOR⁸ ；

R^{2H} 為 氟 基 ；

R³ 為 甲 基 ；

R⁴ 及 **R⁵** 各 自 獨 立 為 氫 或 甲 基 ， 或 者 **R⁴** 及 **R⁵** 與 其 附 著 的 原 子 一 起 形 成 環 A ；

環 A 為 C₃₋₆ 環烷基或含有選自 O 及 N 的一個雜原子之飽和的 4-6 員雜環的環；

R⁶ 為氫；

R⁷ 為氫或甲基；

R⁸ 為甲基。

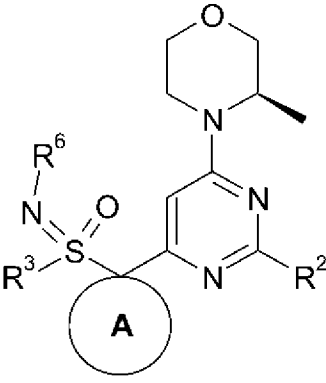
【0139】於另一組合具體實施例，如上定義的抗 HER2 抗體-藥物結合物係與 ATR 抑制劑組合，該 ATR 抑制劑為如上定義的式(I)表示的化合物，其中，於式(I)中，R⁴ 及 R⁵ 與其附著的原子一起形成環 A，且環 A 為 C₃₋₆ 環烷基或含有選自 O 及 N 的一個雜原子的飽和的 4-6 雜環的環。

【0140】於另一組合具體實施例，如上定義的抗 HER2 抗體-藥物結合物係與如上定義的 ATR 抑制劑組合，其中，於式(I)中，R⁴ 及 R⁵ 與其附著的原子一起形成環 A，且環 A 為環丙基、四氫哌喃基或哌啶基環。

【0141】於另一組合具體實施例，如上定義的抗 HER2 抗體-藥物結合物係與如上定義的 ATR 抑制劑組合，其中，於式(I)中，R^{2A} 為氫；R^{2B} 為氫；R^{2C} 為氫；R^{2D} 為氫；R^{2E} 為氫；及 R^{2F} 為氫。

【0142】於另一組合具體實施例，如上定義的抗 HER2 抗體-藥物結合物係與如上定義的 ATR 抑制劑組合，其中，於式(I)中，R¹ 為 3-甲基咪啉-4-基。

【0143】於另一組合具體實施例，如上定義的抗 HER2 抗體-藥物結合物係與如上定義的 ATR 抑制劑組合，其中式(I)化合物為式(Ia)化合物或其醫藥上可接受的鹽，

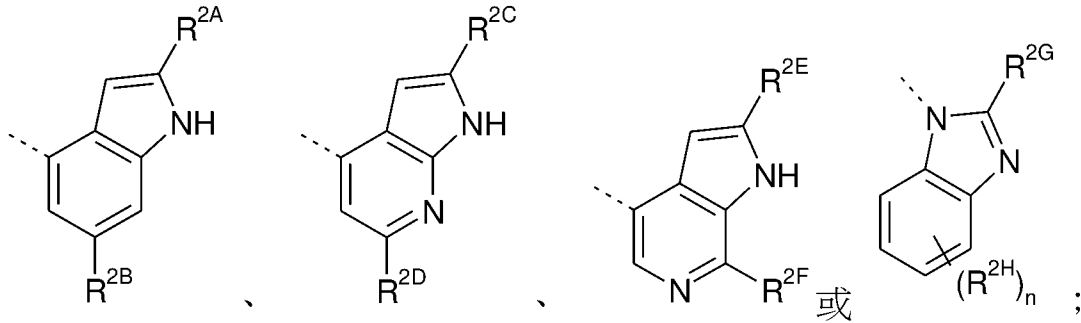


(Ia) .

【 0144 】 於 另 一 組 合 具 體 實 施 例 ， 如 上 定 義 的 抗 HER2 抗 體 - 藥 物 結 合 物 係 與 如 上 定 義 的 ATR 抑 制 劑 組 合 ， 其 中 式 (I) 化 合 物 為 式 (Ia) 化 合 物 ， 其 中 ， 於 式 (Ia) 中 ；

環 A 為 環 丙 基 環 ；

R² 為



n 為 0 或 1 ；

R^{2A} 為 氫 ；

R^{2B} 為 氫 ；

R^{2C} 為 氫 ；

R^{2D} 為 氫 ；

R^{2E} 為 氫 ；

R^{2F} 為 氫 ；

R^{2G} 為 -NHR⁷ ；

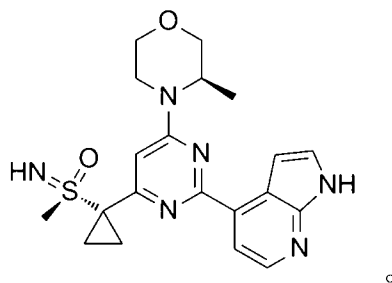
R^{2H} 為 氟 基 ；

R^3 為 甲 基 ；

R^6 為 氫 ； 及

R^7 為 氫 或 甲 基 。

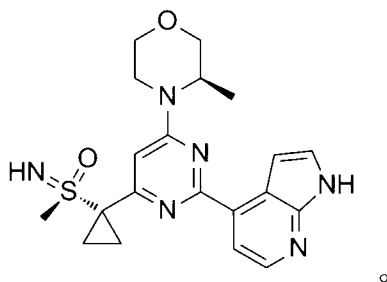
【 0145 】 於 另 一 組 合 具 體 實 施 例 ， 如 上 定 義 的 抗 HER2 抗 體 - 藥 物 結 合 物 係 與 如 上 定 義 的 ATR 抑 制 劑 組 合 ， 其 中 該 ATR 抑 制 劑 為 下 式 所 表 示 的 AZD6738 或 其 醫 藥 上 可 接 受 的 鹽 ；



【 0146 】 於 上 述 各 組 合 具 體 實 施 例 之 一 具 體 實 施 例 中 ， 抗 HER2 抗 體 包 含 重 鏈 及 輕 鏈 ， 該 重 鏈 包 含 由 SEQ ID NO： 3 所 表 示 的 胺 基 酸 序 列 所 組 成 之 CDRH1、 由 SEQ ID NO： 4 所 表 示 的 胺 基 酸 序 列 所 組 成 之 CDRH2 及 由 SEQ ID NO： 5 所 表 示 的 胺 基 酸 序 列 所 組 成 之 CDRH3， 該 輕 鏈 包 含 由 SEQ ID NO： 6 所 表 示 的 胺 基 酸 序 列 所 組 成 之 CDRL1、 由 SEQ ID NO： 7 之 胺 基 酸 殘 基 1 至 3 所 組 成 的 胺 基 酸 序 列 所 組 成 之 CDRL2 及 由 SEQ ID NO： 8 所 表 示 的 胺 基 酸 序 列 所 組 成 之 CDRL3。 於 上 述 各 組 合 具 體 實 施 例 之 另 一 具 體 實 施 例 中 ， 抗 HER2 抗 體 包 含 重 鏈 及 輕 鏈 ， 該 重 鏈 包 含 由 SEQ ID NO： 9 所 表 示 的 胺 基 酸 序 列 所 組 成 之 重 鏈 可 變 區 ， 該 輕 鏈 包 含 由 SEQ ID NO： 10 所 表 示 的 胺 基 酸 序 列 所 組 成 之 輕 鏈 可 變

區。於上述各組合具體實施例之另一具體實施例中，抗 HER2 抗體包含重鏈及輕鏈，該重鏈由 SEQ ID NO：1 所表示的胺基酸序列所組成，該輕鏈由 SEQ ID NO：2 所表示的胺基酸序列所組成。於上述各組合具體實施例之另一具體實施例中，抗 HER2 抗體包含重鏈及輕鏈，該重鏈由 SEQ ID NO：11 所表示的胺基酸序列所組成，該輕鏈由 SEQ ID NO：2 所表示的胺基酸序列所組成。

【0147】於本揭示之一特別較佳的組合具體實施例，該抗 HER2 抗體-藥物結合物為曲妥珠單抗德魯特坎 (DS-8201) 且該 ATR 抑制劑為下式所表示的化合物 (亦被認定為 AZD6738)：



【0148】

6. 治療性組合用途及方法

下列描述者為醫藥產品及治療用途與方法，其中依據本揭示之抗 HER2 抗體-藥物結合物與 ATR 抑制劑被組合投予。

【0149】本揭示之醫藥產品及治療用途與方法之特徵可在於抗 HER2 抗體-藥物結合物及 ATR 抑制劑作為活性成分被分別含於不同調配物中，且被同時投予或於不同時間投予；或者特徵在於該抗體-藥物結合物及該 ATR 抑制劑作為活性成分被含於單一調配物中而投予。

【0150】於本揭示之醫藥產品及治療方法中，於本揭示中使用的單一 ATR 抑制劑可與抗 HER2 抗體-藥物結合物組合而投予，或者二或多個不同 ATR 抑制劑可與該抗體-藥物結合物組合而投予。

【0151】可使用本揭示之醫藥產品及治療方法用於治療癌症，可較佳用於治療選自由下列所組成的群組之至少一種癌症：乳癌(包括三陰性乳癌及管腔乳癌(luminal breast cancer))、胃癌(亦稱為胃腺癌)、結腸直腸癌(亦稱為結腸及直腸癌，且包括結腸癌及直腸癌)、肺癌(包括小細胞肺癌及非小細胞肺癌)、食道癌、頭頸部癌(包括唾液腺癌及咽癌)、食道胃接合處腺癌、膽道癌(包括膽管癌)、佩吉特氏病、胰臟癌、卵巢癌、子宮癌肉瘤、泌尿道上皮癌、前列腺癌、膀胱癌、胃腸道間質瘤、子宮頸癌、鱗狀細胞癌、腹膜癌、肝癌、肝細胞癌、子宮體癌、腎臟癌、外陰癌、甲狀腺癌、陰莖癌、白血病、惡性淋巴瘤、漿細胞瘤、骨髓瘤、神經膠質瘤、多形性神經膠質母細胞瘤、骨肉瘤、肉瘤、及黑色素瘤；且可更佳用於治療選自由由下列所組成的群組之至少一種癌症：乳癌、胃癌、結腸直腸癌、肺癌(較佳為非小細胞肺癌)、胰臟癌、卵巢癌、前列腺癌、及腎臟癌。

【0152】可藉由例如下列測定 HER2 腫瘤標記之存在或不存在：自癌症病患收集腫瘤組織以製備經福馬林固定、石蠟包埋的(FFPE)試樣並使該試樣進行基因產物(蛋白質)測試(例如以免疫組織化學(IHC)法、流式細胞

術、或西方印漬術)或基因轉錄測試(例如以原位雜交(ISH)法、定量 PCR 法(q-PCR)、或微陣列分析);或者自癌症病患收集無細胞循環性腫瘤 DNA (ctDNA)並使 ctDNA 進行以如次世代定序(NGS)之測試。

【0153】本揭示之醫藥產品及治療方法可用於表現 HER2 的癌症，其可為 HER2 過度表現癌症(高度或中度)或可為 HER2 低表現癌症。

【0154】於本揭示，術語「HER2 過度表現癌症」並未特別限定，只要被本技術領域中具有通常知識者公認為 HER2 過度表現癌症即可。HER2 過度表現癌症之較佳例可包括於 IHC 方法中 HER2 表現的評分為 3+的癌症、及於 IHC 方法中 HER2 表現的評分為 2+且於原位雜交法(ISH)中 HER2 表現被測定為陽性的癌症。本揭示的原位雜交方法包括螢光原位雜交法(FISH)及雙色素原位雜交法(DISH)。

【0155】於本揭示，術語「HER2 低表現癌症」並未特別限定，只要其被本技術領域中具有通常知識者公認為 HER2 低表現癌症即可。HER2 低表現癌症之較佳例可包括於 IHC 方法中 HER2 表現的評分為 2+且於原位雜交法(ISH)中 HER2 表現被測定為陰性的癌症、及於 IHC 方法中 HER2 表現的評分為 1+的癌症。

【0156】藉由 IHC 法對 HER2 表現程度進行評分的方法、或藉由原位雜交法對 HER2 表現測定為陽性或陰性的方法並未特別限定，只要其為本技術領域中具有通常知識者所公認者即可。該方法之例可包括描述於

HER2 檢測指南，乳癌，第四版(由日本病理學會(Japanese Pathology Board)開發，用於乳癌之 HER2 最適化使用)中之方法。

【0157】癌症，特別是關於乳癌的治療，可能為 HER2 過度表現(高度或中度)或低表現的乳癌、或三陰性乳癌、及/或可能具有 IHC 3+、IHC 2+、IHC 1+或 IHC >0 且 <1+的 HER2 狀態分數。

【0158】本揭示之醫藥產品及治療方法可較佳用於哺乳類動物，但更佳為用於人類。

【0159】本揭示之醫藥產品及治療方法之抗腫瘤效果，可藉由下述而確認：將癌細胞移植到受試動物以製備模式，並測量藉由施予本揭示之醫藥產品及治療方法而腫瘤體積減少或延長壽命的效果。然後，本揭示中使用的抗體-藥物結合物與 ATR 抑制劑的組合使用的效果，可藉由與本揭示中使用的該抗體-藥物結合物的單次投予、及該 ATR 抑制劑的單次投予進行抗腫瘤效果的比較而確認。

【0160】本揭示之醫藥產品及治療方法之抗腫瘤效果，可在臨床試驗中使用利用實體瘤反應評價基準(RECIST)的評價方法、WHO 評價方法、Macdonald 評價方法、體重測量、及其它手法之任一者來確認，並可基於完全反應(complete response) (CR)、部分反應(partial response) (PR)、疾病進展(progressive disease) (PD)、客觀反應率(objective response rate) (ORR)、反應持續時間(duration of response) (DoR)、無進展存活期

(progression-free survival) (PFS)、整體存活期(overall survival) (OS)等之指標來判定。

【0161】藉由使用上述方法，可確認本揭示的醫藥產品及治療方法相對於現有的用於癌症治療的醫藥產品及治療方法之抗腫瘤效果的優越性。

【0162】本揭示的醫藥產品及治療方法可延緩癌細胞的發展、抑制其生長、及進而殺死癌細胞。此等效果可使癌症患者免除癌症所引起的症狀、或者實現癌症患者生活品質(QOL)的改善，並藉由維持癌症患者的生命而達成治療效果。即使本揭示的醫藥產品及治療方法不能完成殺死癌細胞，彼等亦可藉由抑制或控制癌細胞的生長，而於實現更長期存活的同時實現癌症患者更高的QOL。

【0163】預期本揭示之醫藥產品可藉由對患者應用作為全身治療，或者藉由對癌症組織局部應用，而發揮治療效果。

【0164】本揭示之醫藥產品可含有至少一種醫藥上適合的成分而投予。醫藥上適合的成分可根據本揭示中使用的抗體-藥物結合物及 ATR 抑制劑的劑量、投予濃度等，從本領域通常使用的調配物添加劑等中適當選擇及應用。於本揭示使用的抗 HER2 抗體-藥物結合物可例如作為含有緩衝劑(如組胺酸緩衝劑)、媒劑(如蔗糖及海藻糖(trehalose))、及界面活性劑(如聚山梨醇酯 80 及 20)的醫藥產品而被投予。含有本揭示中使用的抗體-藥物結合物之醫藥產品可較佳作為注射劑使用，可更佳作為

水性注射劑或冷凍乾燥的注射劑使用，且可又更佳作為冷凍乾燥的注射劑使用。

【0165】在含有用於本揭示之抗 HER2 抗體-藥物結合物的醫藥產品為水性注射劑的情況下，水性注射劑可較佳地以適合的稀釋劑稀釋，然後作為靜脈輸注液給予。稀釋劑之例可包括右旋糖溶液及生理食鹽水，可較佳地例示右旋糖溶液，且可更佳地例示 5%右旋糖溶液。

【0166】於本揭示之醫藥產品為冷凍乾燥的注射劑的情形，將需要量的該冷凍乾燥的注射劑預先溶於注射用水，可較佳地以適合的稀釋劑稀釋後作為靜脈輸注液給予。稀釋劑之例可包括右旋糖溶液及生理食鹽水，可較佳地例示右旋糖溶液，且可更佳地例示 5%右旋糖溶液。

【0167】適用於投予本揭示的醫藥產品的投予途徑之例可包括靜脈內、皮內、皮下、肌肉內及腹膜內途徑，且較佳為靜脈內途徑。

【0168】用於本揭示之抗 HER2 抗體-藥物結合物可以以 1 至 180 日的間隔投予至人類，較佳地可以以一週、兩週、三週或四週的間隔投予，更佳地可以以三週的間隔投予。用於本揭示之抗 HER2 抗體-藥物結合物可以以每次投予約 0.001 至 100 mg/kg 的劑量投予，且較佳地可以以每次投予 0.8 至 12.4 mg/kg 的劑量投予。例如，該抗 HER2 抗體-藥物結合物可以以 0.8mg/kg、1.6mg/kg、3.2mg/kg、5.4mg/kg、6.4mg/kg、7.4mg/kg

或 8mg/kg 的劑量每三週投予一次，且較佳地可以以 5.4mg/kg 或 6.4 mg/kg 的劑量每三週投予一次。

【0169】例如，意圖用於口服投予至人類的 ATR 抑制劑式(I)化合物之調配物通常將會含有例如由 1 mg 至 1000 mg 之活性成分，與適當且方便量的賦形劑混合，賦形劑可在總組成物重量的約 5%至約 98%之間變化。有關投予途徑及劑量方案的更多資訊，可參閱 Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990 第 5 冊第 25.3 章。

【0170】特定疾病狀態的治療性處理所需的劑量大小將必然會取決於所治療的受試者、投予途徑及所欲治療疾病的嚴重度而變化。可採用 0.1-50mg/kg 範圍內的每日劑量的 ATR 抑制劑。例如，在本揭示中使用的 ATR 抑制劑為化合物 AZD6738 或其醫藥上可接受的鹽的情況下，ATR 抑制劑可較佳地以每次投予 20mg、40mg、60mg、80mg、120mg、160mg、200mg 或 240mg 的劑量每日兩次口服投予。

【0171】本揭示之醫藥產品及治療方法可用於作為結合外科手術之輔助化學療法。本揭示之醫藥產品可為了於外科手術前減小腫瘤體積的目的而投予(稱為術前輔助化學療法或前輔助性療法(neoadjuvant therapy))，或者可為了預防外科手術後腫瘤復發的目的而投予(稱為術後輔助化學療法或輔助療法)。

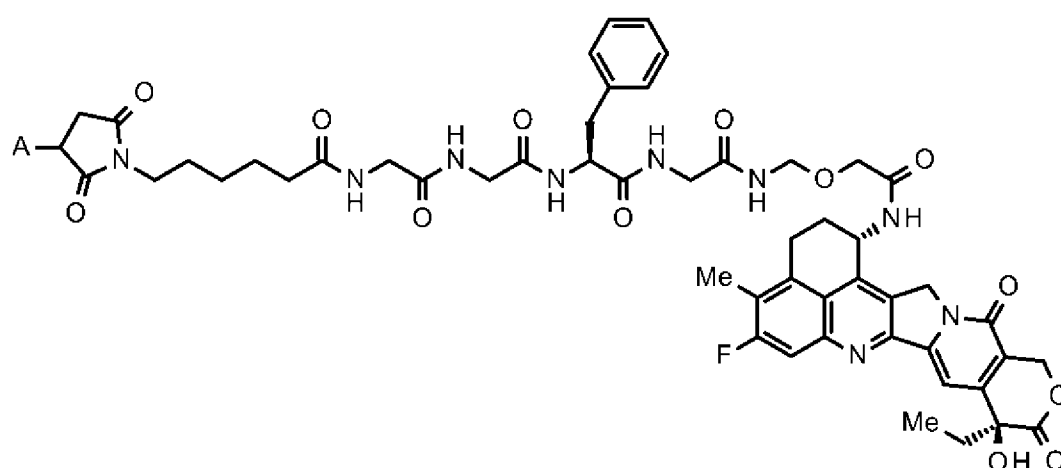
[實施例]

【0172】基於以下所示之例具體描述本揭示。然而，本揭示並未限定於此等。再者，其決不以受限的方式進行解釋。

【0173】

實施例 1：抗體-藥物結合物之生產

根據 WO2015/115091 中描述的生產方法並使用抗 HER2 抗體(一種包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈由 SEQ ID NO：11 所表示的胺基酸序列(SEQ ID NO：1 之胺基酸殘基 1 至 449)所組成，該輕鏈由 SEQ ID NO：2 之所有胺基酸殘基 1 至 214 所組成的胺基酸序列所組成)，生產以下式表示的藥物-連接子經由硫醚鍵連結至抗 HER2 抗體之抗 HER2 抗體-藥物結合物(DS-8201：曲妥珠單抗德魯特坎)：

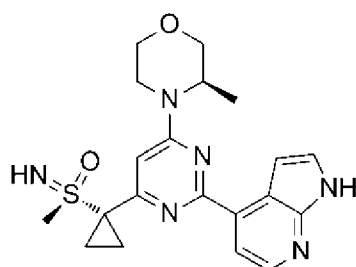


其中 A 表示與抗體的連接位置。抗體-藥物結合物之 DAR 為 7.7 或 7.8。

【0174】

實施例 2：ATR 抑制劑之生產

依據 WO2011/154737)所述的生產方法，製備式(I)之 ATR 抑制劑。具體而言，可依據 WO2011/154737 之實施例 2.02 製備 4-{4-[(3R)-3-甲基咪啉-4-基]-6-[1-((R)-S-甲基磺亞胺基)環丙基]嘧啶-2-基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶：



(AZD6738)。

【 0175 】

實施例 3：抗腫瘤試驗(1)

抗體-藥物結合物 DS-8201(曲妥珠單抗德魯特坎)與 ATR 抑制劑 AZD6738 (4-{4-[(3R)-3-甲基咪啉-4-基]-6-[1-((R)-S-甲基磺亞胺基)環丙基]嘧啶-2-基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶)之組合

【 0176 】

方法：

進行高通量組合篩選，其中以 DS-8201 及 AZD6738 (ATR 抑制劑)的組合處理具有不同 HER2 表現的乳癌細胞株及一種具有高度 HER2 表現的胃細胞株(表 1)。

【 0177 】 表 1

細胞株	HER2 表現	癌症類型
KPL4	高	乳癌(HER2+)
NCI-N87	高	胃癌
MDA-MB-468	低	乳癌(TNB)
HCC1937	低	乳癌(TNB)
HCC1954	高	乳癌
HCC38	Amp/低	乳癌
T47D	低	乳癌(ER+)

【 0178 】 篩選讀數為 7 日細胞效價 -glo 細胞生存力分析，作為每個組合的 6×6 劑量反應矩陣進行 (DS-8201 的 5 點對數連續稀釋 (serial dilution)，組合對象的半對數連續稀釋)。

【 0179 】 此外，曲妥珠單抗及依喜替康 (DNA 拓樸異構酶 I 抑制劑) 亦與 AZD6738 同時篩選。

【 0180 】 基於 ΔE_{max} 及 HSA 協同作用分數的組合而評估組合活性。

【 0181 】
結果：

結果示於圖 12A 至 12D 及表 2。

【 0182 】 圖 12A 及 12B 顯示測量的細胞生存力訊號的矩陣。X 軸表示藥物 A (DS-8201)，Y 軸表示藥物 B (AZD6738)。框中的值表示於第 7 日與 DMSO 對照相比，以藥物 A+B 處理的細胞的比例。所有值皆標準化為第 0 日的細胞生存力值。0 至 100 之間的值表示生長抑制%，高於 100 的值表示細胞死亡。

【 0183 】 圖 12C 及 12D 顯示 HSA 過量矩陣。框中的值表示由 HSA(最高單一藥劑(Highest Single Agent))模型計算的過量值。

【 0184 】 下表 2 顯示 HSA 協同作用分數及勒韋相加性分數(Loewe additivity score)：

【 0185 】 表 2

細胞株	KPL4	NCI-N87	MDA-MB-468	HCC1937	HCC1954	HCC38	T47D
HSA 協同作用分數	42.0	45.1	7.2	6.5	30.4	9.3	2.7
勒韋協同作用分數	41.0	44.0	7.2	6.5	28.7	7.5	2.7

【 0186 】 若兩種化合物藉由相同機制的方式作用於相同的分子目標，則勒韋劑量相加性分數預測預期的反應。基於化合物之間零相互作用的假設，計算相加性，且其與劑量反應關係的性質無關。

【 0187 】 HSA(最高單一藥劑)[Berenbaum 1989]定量兩種單一化合物在其相應濃度下的效果較高者。將組合效果與在組合中使用的濃度下的每種單一藥劑的效果進行比較。超過最高單一藥劑效果表示合作協同性(cooperativity)。HSA 不要求化合物要影響相同的目標。

【 0188 】 過量的矩陣：對於濃度矩陣中的每個孔，將測量值或擬合值與每個濃度對(concentration pair)的預測非協同的值進行比較。預測值由選擇的模型確定。預測值及觀察值之間的差異可能表示協同作用或拮抗作用，並示於過量矩陣中。過量矩陣值由過量體積及協同作用分數的組合分數匯總。

【0189】如由圖 12A 至 12D 及表 2 可見，AZD6738 (AZ13386215) 與 DS-8201 協同性地相互作用，且在 E_{max} (3 μM AZD6738 及 10 μg/ml (0.064 μM) DS-8201) 下亦於 HER2+細胞株 NCI-N87、KPL4 及 HCC1954 增加細胞死亡。在單一藥劑活性低的較低濃度下亦觀察到組合活性。AZD6738 及 DS-8201 的組合於 HER2 低的 HCC1937、HCC38 及 MDA-MB-468 細胞株中亦為活性的。於 HER2 低的 ER+細胞株 T47D 中，在 E_{max} 亦觀察到組合益處。

【0190】該結果證實，於活體外高度表現及低表現的 HER2 細胞株中，使用 AZD6738 的 ATR 抑制會增強 DS-8201 的抗腫瘤功效。AZD6738 於 HER2 高的細胞株中顯示出協同的組合活性及增加的細胞死亡。在 HER2 低的的癌細胞株中亦觀察到有益的組合活性。

【0191】

實施例 4：抗腫瘤試驗(2)

抗體-藥物結合物 DS-8201(曲妥珠單抗德魯特坎)與 ATR 抑制劑 AZD6738 (4-{4-[(3R)-3-甲基咪啉-4-基]-6-[1-((R)-S-甲基磺亞胺醯基)環丙基]嘧啶-2-基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶)-之組合

【0192】於具有不同 HER2 表現水準的癌細胞株中將 DS-8201 或依喜替康甲磺酸鹽單獨測試或者與 AZD6738 組合測試。

【0193】

方法：

將於各自條件下生長的細胞，以最佳密度接種於 96 孔盤中，而允許在分析期間(4 至 8 日；處理期間取決於每個細胞株的生長速率)線性增殖。接種後立即對細胞投劑指定的化合物，總體積為 200 μ L/孔，並置於培養箱中。每個組合以 6 $\times$ 8 濃度反應矩陣來進行組合。在終點，細胞在室溫下於 2% PFA 中固定 20 分鐘。為了獲得處理開始時的細胞數，每個實驗使用一個額外的平盤，並在細胞附著後固定。然後將細胞在含 0.5% 曲拉通 X100 (Triton-X100)的 PBS 中滲透 10 分鐘。PBS 洗滌後，細胞在室溫下於含 5% FBS 的 PBS 中封阻 1 小時並於 4°C 與於 5% FBS + 0.05% 曲拉通中的一級抗體隔夜培養。於 PBS 中 3 次洗滌後，細胞係於室溫下與於 5% FBS + 0.05% 曲拉通中的二級抗體、並與 Hoechst33258 培養 1 小時。於 PBS 中 3 次洗滌後，使用 Cellinsight 儀器以 10 倍物鏡及 9 個視野/孔掃描細胞。基於核的赫斯特染色 (Hoechst staining) 及所研究的其它生物標記的核強度，使用 Columbus 分析影像的細胞計數。與溶劑對照相比，使用總細胞計數/孔來計算每個孔中的相對生長。為了計算協同作用分數，使用 Combenefit 軟體分析生長抑制數據 (Di Veroli GY *et al.*, Bioinformatics 2016, 32(18), 2866-8)。IF 生物標記的核強度總和的平均值/孔亦相對於溶劑對照而表示。

【 0194 】

結果：

結果示於圖 13 至 15、以及表 3 及 4。

【0195】下表 3 顯示 DS-8201、依喜替康及 AZD6738 ATR 對於活體外研究中使用的細胞株之單一療法活性：

【0196】表 3

細胞株	腫瘤類型	HER2 表現	DS-8201 GI ₅₀ (ng/ml)	依喜替康甲磺 酸鹽 GI ₅₀ (nM)	AZD6738 GI ₅₀ (nM)
NCI-N87	胃癌	高	19	0.503	436
KPL4	乳癌	高	44	1.181	>3000
MDA-MB-468	乳癌	低	3367	0.162	2066
SK-OV-3	卵巢癌	中度	4674	0.914	1012
JIMT-1	乳癌	表現的	22609	0.745	788
DU145	前列腺癌	低	18361	0.564	Nd
DU145-SLFN11 KO (SLFN11 之 CRISPR- Cas9 基因剔除)	前列腺癌	低	17080	0.450	Nd

*Nd：未測定

【0197】圖 13 顯示在 HER2 高的 KPL4 細胞株中組合 DS-8201 及 AZD6738 (ATR 抑制劑)的協同作用矩陣。

【0198】於圖 13 中，(A)顯示作為 DMSO 媒劑對照的百分比之相對總細胞(核)計數(對照=100%，無細胞剩餘=0%；暗區為總細胞計數非常低的區域)，及(B)顯示勒韋、布里斯及 HSA 分數的協同作用矩陣(較高=更具協同作用；暗區為具有高組合協同作用的區域)。

【0199】下表 4 顯示 DS-8201 與 AZD6738 組合的協同作用分數(勒韋、布里斯及 HSA)的整體總和：

【 0200 】 表 4

細胞株	DS-8201 +AZD6738 勒韋	DS-8201 +AZD6738 布里斯	DS-8201 +AZD6738 HSA
KPL4	134.64	136.77	152.08
MDA-MB-468	3.17	20.81	33.94
SK-OV-3	25.95	28.15	46.21
JIMT-1	23.33	26.03	32.23

【 0201 】 圖 14 顯示在 (A) HER2 高的 KPL4 細胞株及 (B) HER2 陰性 MDA-MB-468 細胞株中 DS-8201 與 AZD6738 組合的 4-8 日處理後剩餘的總細胞相對於時間零的倍數變化。正值表示生長(倍數增加)，零值表示細胞停滯，負值表示淨細胞損失及細胞死亡的代用。加框區域顯示與單一療法相比，組合之細胞停滯或細胞損失的區域。

【 0202 】 圖 15 顯示在 (A) HER2 高的 KPL4 細胞株或 (B) HER2 低的 MDA-MB-468 細胞株中 DS-8201 與 AZD6738 的組合之 ATM 依賴性 KAP1 pSer824 訊息傳導的誘導、DNA 雙股斷裂損傷(γ H2AX)生物標記或細胞數百分比(相對於溶劑對照)。加框區域顯示與單一療法相比，組合之 DNA 損傷反應的誘導、DNA 損傷或細胞損失之增加的區域。

【 0203 】 依據上述結果，在高 HER2 的 KPL4 乳癌細胞株模式中，於臨床相關濃度的 DS-8201(及依喜替康)與 ATR 抑制劑 AZD6738 組合下觀察到協同活性及細胞死亡。此外，DS-8201(及依喜替康)以濃度依賴性方式誘導 ATM (KAP1 pSer824)活化的生物標記及 DNA 股斷

裂的生物標記(γ H2AX)，其在與 AZD6738 組合下進一步增強。於 HER2 陰性 MDA-MB-468 乳癌細胞株，於組合 DS-8201 中觀察到弱組合活性及不良 DNA 損傷反應途徑活化，而依喜替康仍顯示出組合活性，支持 DS-8201 的 HER2 及腫瘤靶向依賴性，但不支持游離的依喜替康。此等數據顯示，DS-8201 當與依賴於腫瘤 HER2 表現的 ATR 抑制劑 AZD6738 組合時之強的活性相乘作用，因此與游離拓撲異構酶 I 抑制劑相比，可提供增加的治療指數。

【 0204 】

實施例 5：抗腫瘤試驗(3)-活體內

抗體-藥物結合物 DS-8201(曲妥珠單抗德魯特坎)與 ATR 抑制劑 AZD6738 (4-{4-[(3R)-3-甲基咪啉-4-基]-6-[1-((R)-S-甲基磺亞胺鹽基)環丙基]嘧啶-2-基}-1H-吡咯并[2,3-b]嘧啶)之組合

【 0205 】

方法：

使用 5-8 週齡雌性裸鼠(Charles River)，在進入研究前進行 7 日馴化。將 1×10^7 NCI-N87 腫瘤細胞(1：1 於 Matrigel 中)皮下植入於雌性裸鼠側腹。當腫瘤達到約 150 mm^3 時，隨機分配類似大小的腫瘤於治療組中，如表 5 所示：

【 0206 】 表 5

治療	劑量	投予途徑	投劑排程 (28 日)
媒劑	----	IV + PO	單劑 + BID
DS-8201	3 mg/kg	IV	單劑
DS-8201	1 mg/kg	IV	單劑
AZD6738	25 mg/kg	PO	BID (14d-on/14-d off)
DS-8201 + AZD6738	1 mg/kg 或 3mg/kg + 25 mg/kg	IV + PO	單劑 + BID (14d-on/14-d off)

【 0207 】 基於投劑當日的個體體重計算每隻動物的化合物劑量。BID(每日兩次)投劑係間隔 8 小時投予。DS-8201 及 AZD6738 於同一日投劑，及 DS-8201 在 AZD6738 的 AM PO 投劑後約 1 小時投予。任何接受 AZD6738 治療的動物在投劑前 24 小時給予濕飼料直到投劑期結束。除非另有陳述，投劑期間為 28 日(1 週期)。

【 0208 】

3 mg/kg 及 1 mg/kg 之 DS-8201 的調配物

DS-8201 的投劑溶液係於投劑當日藉由下述製備：將 DS-8201 原液(20.1 mg/ml)於 25mM 組胺酸緩衝液、9%蔗糖(pH5.5)中分別稀釋至 0.6 mg/ml 及 0.2 mg/ml，分別用於 3mg/kg 及 1mg/kg 投劑溶液。以 5ml/kg 的投劑體積經由 IV 注射投予之前，使用移液管充分混合每種投劑溶液。

【 0209 】

25 mg/kg 之 AZD6738 的調配物

為了調配 25 mg/kg 投劑溶液，製備 2.5 mg/ml 濃度的 AZD6738，其致使 PO 投劑的投劑體積為 10 ml/kg。將 DMSO(媒劑總體積的 10%)添加到化合物中並以微量離心管研磨杵(pellet pestle)充分混合。需要超音波振盪約 5 分鐘以完全溶解化合物。隨後，加入丙二醇(媒劑總體積的 40%)並使用磁攪拌器充分混合。將體積 10 ml 的無菌水添加到玻璃惠頓小瓶(wheaton vial)中以沖洗小瓶中的任何剩餘化合物，然後轉移到玻璃瓶中。將剩餘體積的無菌水(最終媒劑體積的 50%)全部加入玻璃瓶中並使用磁攪拌器充分混合。投劑溶液避光並在室溫下保持多至 7 日並持續混合。25 mg/kg AZD6738 的最終投劑基質為具有淡黃色調的澄清溶液。

【 0210 】

測量

藉由比較對照組及治療組腫瘤體積的幾何平均變化而評估從研究開始到腫瘤測量當日的腫瘤生長抑制(TGI)。腫瘤消退係作為腫瘤體積相對於基線(治療前)值的減少百分比而計算：

$$\text{消退 \%} = (1 - \text{RTV}) \times 100\%,$$

其中 RTV=幾何平均相對腫瘤體積。

【 0211 】與媒劑對照相比，在最終測量當日使用($\log(\text{相對腫瘤體積}) = \log(\text{最終體積} / \text{起始體積})$)的單側 t 檢定(one-tailed t-test)評估統計顯著性。

【 0212 】

結果：

以 DS-8201 及 /或 AZD6738 治療的腫瘤體積如圖 16 所示。數據表示治療組的腫瘤體積隨時間的變化。圖 16 中的虛線表示投劑期的結束。有關完整劑量及排程資訊，參閱上表 5。顯示的值為平均值±SEM；於媒劑處理的小鼠初始，n=10，於所有其它治療組，n=8。

【0213】在 NCI-N87 異種移植體中，單獨以 DS-8201 或 AZD6738 治療或者以 DS-8201 與 AZD6738 組合治療後的 TGI 最佳反應(最大 TGI/消退)顯示於表 6 中：

【0214】表 6

治療組	最佳反應 TGI%/消退	治療後最佳反應日數	相對於媒劑之 p-值	顯著性
DS-8201 3 mg/kg	84	33	0.00071	***
DS-8201 1 mg/kg	22	37	0.025	*
AZD6738 25 mg/kg	62	40	<0.0001	***
DS-8201 1 mg/kg + AZD6738 25 mg/kg	75	30	<0.0001	***
DS-8201 3 mg/kg + AZD6738 25 mg/kg	120 (消退)	33	<0.0001	***

【0215】3 mg/kg 的 DS-8201 單一療法在治療後第 33 日顯示最大腫瘤生長抑制(TGI)為 84%。於 1 mg/kg 的 DS-8201 在處理後第 37 日顯示最大 TGI 為 22%。AZD6738 單一療法在治療後第 40 日達到最大 TGI 為 62%。相較於媒劑處理的對照小鼠，與 1 mg/kg 的 DS-8201 之組合治療導致 NCI-N87 中腫瘤負荷顯著降低，DS-8201 1 mg/kg + AZD6738 觀察到顯著效果，在治療後 30 日最大 TGI 為 75%。

【 0216 】 使用 更 高 的 DS-8201 3 mg/kg 劑 量 與 AZD6738 的 組 合 治 療 達 成 腫 瘤 消 退 ， 治 療 後 第 33 日 的 最 大 TGI 為 120% ， 顯 示 比 任 一 個 別 單 一 療 法 更 佳 的 反 應 。

【 0217 】 所 有 治 療 組 均 被 耐 受 且 於 媒 劑 、 單 一 療 法 或 組 合 組 之 間 沒 有 觀 察 到 平 均 體 重 的 一 致 差 異 。

【 0218 】

實 施 例 6：ATR 訊 息 傳 導 之 抑 制

DS-8201 與 ATR 抑 制 劑 AZD6738 之 組 合

【 0219 】

方 法

胃 癌 NCI-N87 及 乳 癌 KPL4 細 胞 株 在 補 充 有 10% FCS 的 RPMI 1640 中 ， 於 37°C 及 5% CO₂ 的 加 濕 培 養 箱 中 培 養 。 將 細 胞 以 最 佳 密 度 接 種 於 6 孔 平 盤 中 ， 以 允 許 在 測 定 期 間 線 性 增 殖 。 接 種 兩 日 後 ， 以 指 定 的 化 合 物 (AZD6738 單 獨 、 或 者 與 DS-8201 或 依 喜 替 康 甲 磺 酸 鹽 組 合) 投 劑 細 胞 並 放 回 培 養 箱 中 。 投 劑 後 7 小 時 、 24 小 時 或 48 小 時 ， 藉 由 在 含 有 蛋 白 酶 及 磷 酸 酶 抑 制 劑 的 50 mM Tris-HCl pH 7.5 、 2% SDS 中 胞 溶 ， 獲 得 全 細 胞 萃 取 物 。 溶 胞 產 物 在 95°C 下 煮 5 分 鐘 。 使 用 Nanodrop 以 240nm 測 量 蛋 白 質 濃 度 ， 並 將 50 µg 溶 胞 產 物 裝 載 到 4-12% Bis Tris 凝 膠 中 。 使 用 iblot2 轉 移 蛋 白 質 。 將 一 級 抗 體 (參 見 表 7) 在 3% milk TBS-tween 0.05% 中 於 4°C 培 養 隔 夜 ， 及 HRP 結 合 的 二 級 抗 體 於 室 溫 培 養 1 小 時 。 使 用 G-box 將 印 漬 進 行 成 影 。

【 0220 】 表 7

抗體目標名	宿主物種	目錄編號	供應商
ATR (P-Thr1989)	兔	GTX128145	GeneTex
CHK1 (P-Ser345)(選殖株 133D3)	兔	2348	Cell signalling (NEB)
KAP1 (P-Ser824)	兔	ab70369	Abcam
Rad50 (P-Ser635)	兔	14223	Cell signalling (NEB)
RPA 32 (P-Ser4/Ser8)	兔	A300-245A	Bethyl Laboratories
γH2AX (P-Ser139)(選殖株 JBW301)	小鼠	05-636	Merck Millipore
CHK2 (P-Thr68)	兔	2661	Cell signalling (NEB)
ATM phosphoSer 1981 單株	小鼠	MAB3806	Millipore
p53 (P-Ser15)(選殖株 16G8)	小鼠	9286	Cell signalling (NEB)
CDC2 (P-Tyr15)	兔	4539	Cell signalling (NEB)

【 0221 】

結果：

結果係以於 (A) NCI-N87(胃癌)及 (B) KPL4(乳癌)細胞株中單獨使用 AZD6738 或與 DS-8201(或依喜替康甲磺酸鹽)組合所獲得的抗體印漬影像的形式示於圖 17。

【 0222 】 於 Her2 高的 NCI-N87 及 KPL4 兩者中，暴露於 30μg/mL 的 DS-8201 或彈頭(依喜替康甲磺酸鹽)誘導 ATR 路徑的活化，如 pATR-T1989 及 pChk1-S345 的增加所示，且細胞週期停滯(pCdc2-Y15)。與 1μM 的 AZD6738 組合抑制 pATR 及 pChk1 的活化以及細胞週期停滯，同時加劇 DNA 損傷(pKap1、γH2AX)，最終導致細胞死亡增加(cCasp3)。

【 0223 】 如此，顯示 AZD6738 抑制 DS-8201 誘導的 ATR 訊息傳導。

【 0224 】

實施例 7：

活體外造血幹細胞及前驅細胞中抗體-藥物結合物 DS-8201(曲妥珠單抗德魯特坎)與 ATR 抑制劑 AZD6738 的組合投劑。

【 0225 】

方法

將冷凍保存的人類骨髓 CD34⁺前驅細胞(Lonza)解凍並在 37°C 及 5% CO₂ 的加濕培養箱中，於維持培養基中恢復隔夜(維持培養基(StemSpan SFEM II (Stem Cell Technologies)，含有 25 ng/ml SCF、50 ng/ml TPO 及 50 ng/ml Flt3-L 人類重組蛋白(均為 Peprotech))。次日，在有藥物存在下，將細胞重新懸浮到能夠支持類紅血球(erythroid cell)分化(較佳的細胞系統，SEC-BFU1-40H)、骨髓細胞(myeloid cell)分化(較佳的細胞系統，SEC-GM1-40H)或巨核細胞分化的培養基中(Stem Cell Technologies，09707)，用於類紅血球及骨髓細胞的濃度為 5000 個細胞/ml，用於巨核細胞的濃度為 15000 個細胞/ml。將細胞(100μl)接種到三重複的白壁、透明底的 96 孔組織培養盤(Corning)中，並將 DS-8201 (0.667、0.222、0.074、0.025、0.008 及 0 μM；分別相當於 100、33.3、11.1、3.7、1.23 及 0 μg/ml)與 ATR 抑制劑 AZD6738/ 席拉塞替 (1.11、0.37、0.123、0.041、0.014、0 μM)以 6×6 矩陣樣式組合添加。細胞在 37°C 及 5% CO₂ 的加濕培養箱中培養 5 日。

【0226】使用來自 Promega 的 CellTiter-Glo 2.0(使用 10 μ l/孔的最佳體積)測定生存力，並使用 Envision 平盤讀數器 (Perkin Elmer) 檢測發光。相對發光訊號在 Genedata Screener 軟體 (Genedata) 中標準化為對照孔(兩種化合物均為 0 μ M)的百分比，對照等於 0，最大細胞死亡等於 100。使用勒韋、布里斯及最高單一藥劑 (HSA) 模型評估協同作用分析，藉由比較觀察到的生存力與基於每個組合劑量對的非協同相互作用預測的生存力之間的差異來確定協同作用分數及過量矩陣。

【0227】

結果：

圖 18A 及 18B 顯示在原代 CD34⁺骨髓衍生的造血幹細胞及前驅細胞中組合投劑 DS-8201 與 AZD6738(席拉塞替)獲得的矩陣，此等細胞被誘導分化為類紅血球譜系、骨髓樣譜系或巨核細胞譜系。於圖 18A 中，顯示測量的細胞生存力訊號，X 軸表示藥物 A(DS-8201)濃度，Y 軸表示藥物 B(AZD6738)濃度。框中的值表示以藥物 A+B 處理的細胞的生長抑制%，其係對於等於 0 的對照值而被標準化，最大細胞死亡等於 100。圖 18B 顯示 HSA 及勒韋過量矩陣，其中，框中的值分別表示由 HSA 及勒韋相加性模型計算出的過量值。

【0228】表 8 顯示 HSA 相加性及勒韋協同作用分數：

表 8

細胞群	類紅血球	骨髓樣	巨核細胞
HSA 協同作用分數	0.4	1.0	0.3
勒韋協同作用分數	-0.3	0.2	-0.5

【 0229 】 在 DS-8201 及 D6738 同時治療的分化為任何譜系的原代 CD34+骨髓細胞中，沒有觀察到協同毒性，組合中的細胞死亡在單一治療活性劑量下發生且依循預測的勒韋協同相互作用。

【 0230 】 因此，在誘導分化為類紅血球譜系、骨髓樣譜系或巨核細胞譜系的原代 CD34+骨髓衍生的造血幹細胞及前驅細胞中，AZD6738 並未與 DS-8201 協同性地相互作用，暗示此組合可能與有利的安全性概貌有關。

【 0231 】

實施例 8：抗腫瘤試驗(4)

抗體-藥物結合物 DS-8201(曲妥珠單抗德魯特坎)與 ATR 抑制劑 AZD6738 (4-{4-[(3R)-3-甲基咪啉-4-基]-6-[1-((R)-S-甲基磺亞胺鹽基)環丙基]嘧啶-2-基}-1H-吡咯并[2,3-b]嘧啶)-之組合

【 0232 】

方法：

進行高通量組合篩選，其中以 DS-8201 及 AZD6738 的組合處理 NCI-H522，一種具有低 HER2 表現的肺癌細胞株(表 9)。

【 0233 】 表 9

細胞株	HER2 表現	癌症類型
NCI-H522	低	NSCLC 腺癌

【 0234 】 篩選讀數為 7 日細胞效價 -glo 細胞生存力分析，作為每個組合的 6×6 劑量反應矩陣進行 (DS-8201 及 AZD6738 兩者均以半對數連續稀釋使用)。

【 0235 】 基於 ΔE_{max} 及 HSA 協同作用分數的組合而評估組合活性。

【 0236 】

結果：

結果示於圖 19A 及 19B 及表 10。

【 0237 】 圖 19A 顯示測量的細胞生存力訊號的矩陣。X 軸表示藥物 A(DS-8201)，Y 軸表示藥物 B(AZD6738)。框中的值表示於第 7 日與 DMSO 對照相比，以藥物 A+B 處理的細胞的比例。所有值皆標準化為第 0 日的細胞生存力值。0 至 100 之間的值表示生長抑制%，高於 100 的值表示細胞死亡。

【 0238 】 圖 19B 顯示 HSA 過量矩陣。框中的值表示由 HSA(最高單一藥劑(Highest Single Agent))模型計算的過量值。

【 0239 】 下表 10 顯示 HSA 相加性及勒韋協同作用分數：

表 10

細胞株	NCI-H522
HSA 協同作用分數	13.78
勒韋協同作用分數	12.87

【0240】從圖 19A 及 19B 以及表 10 中可看出，AZD6738 與 DS-8201 協同性地相互作用，且亦增加 HER2 低的細胞株中的細胞死亡。

【0241】前述書面說明書被認為足以使本技術領域中具有通常知識者能夠實施具體實施例。前面的描述及實施例詳述某些具體實施例並描述發明人設想的最佳模式。然而，應理解的是，無論前述在文本中可能顯得多詳細，具體實施例能以多種方式實施且申請專利範圍包括其任何等同物。

【0242】序列表非關鍵詞文件

SEQ ID NO：1-抗 HER2 抗體的重鏈之胺基酸序列

SEQ ID NO：2-抗 HER2 抗體的輕鏈之胺基酸序列

SEQ ID NO：3-重鏈 CDRH1 之胺基酸序列 [=SEQ ID NO：1 之胺基酸殘基 26 至 33]

SEQ ID NO：4-重鏈 CDRH2 之胺基酸序列 [=SEQ ID NO：1 之胺基酸殘基 51 至 58]

SEQ ID NO：5-重鏈 CDRH3 之胺基酸序列 [=SEQ ID NO：1 之胺基酸殘基 97 至 109]

SEQ ID NO：6-輕鏈 CDRL1 之胺基酸序列 [=SEQ ID NO：2 之胺基酸殘基 27 至 32]

SEQ ID NO：7-包含輕鏈 CDRL2 (SAS)之胺基酸序列的胺基酸序列 [=SEQ ID NO：2 之胺基酸殘基 50 至 56]

SEQ ID NO：8-輕鏈 CDRL3 之胺基酸序列 [=SEQ ID NO：2 之胺基酸殘基 89 至 97]

SEQ ID NO：9-重鏈可變區之胺基酸序列 [=SEQ ID NO：1 之胺基酸殘基 1 至 120]

SEQ ID NO：10-輕鏈可變區之胺基酸序列 [=SEQ ID NO：2 之胺基酸殘基 1 至 107]

SEQ ID NO：11-重鏈之胺基酸序列 [=SEQ ID NO：1 之胺基酸殘基 1 至 449]

【符號說明】

無。

序列表

- <110> 阿斯特捷利康英國股份有限公司 (AstraZeneca UK Limited) 及第一三共股份有限公司 (DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED)
- <120> 抗體-藥物結合物及ATR抑制劑之組合
- <130> PN837874TW
- <140> TW 110122959
- <141> 2021-06-23
- <160> 11
- <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> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗HER2抗體重鏈之CDRH1

<400> 3

Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr
1 5

<210> 4
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗HER2抗體重鏈之CDRH2

<400> 4

Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr
1 5

<210> 5
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗HER2抗體重鏈之CDRH3

<400> 5

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 6
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗HER2抗體輕鏈之CDRL1

<400> 6

Gln Asp Val Asn Thr Ala
1 5

<210> 7
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 包含人源化抗HER2抗體輕鏈之CDRL2的序列

<400> 7

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser
1 5

<210> 8
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗HER2抗體輕鏈之CDRL3

<400> 8

Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr
1 5

<210> 9
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗HER2抗體之重鏈可變區

<400> 9

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
115 120

<210> 10
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人源化抗HER2抗體之輕鏈可變區

<400> 10

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

151051

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala

202530

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

354045

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

505560

Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65707580

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro

859095

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100105

<210> 11

<211> 449

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化抗HER2抗體之重鏈

<400> 11

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

151015

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

202530

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

354045

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

505560

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

65707580

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

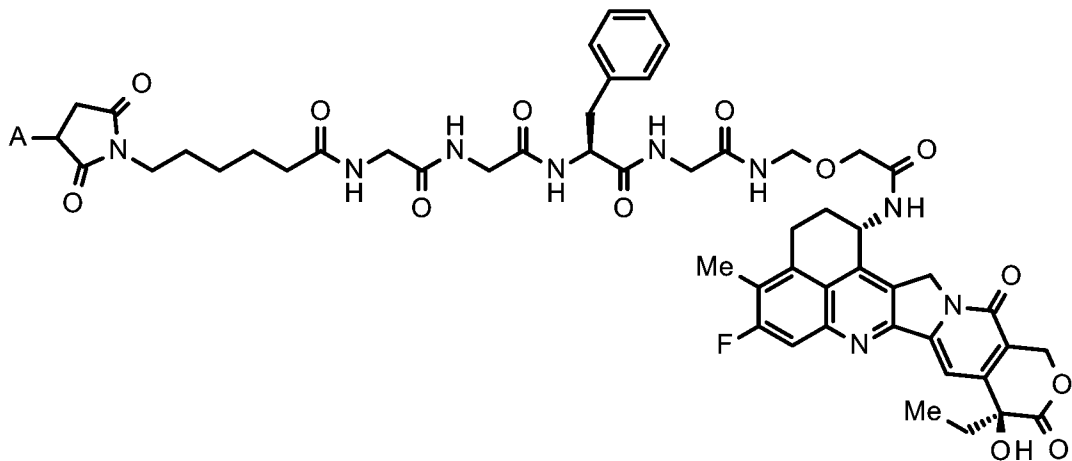
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

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																

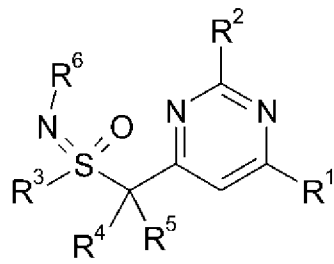
【發明申請專利範圍】

【請求項 1】一種醫藥產品，其包含用以組合投予之抗 HER2 抗體-藥物結合物及 ATR 抑制劑，其中該抗 HER2 抗體-藥物結合物係以下式表示的藥物-連接子經由硫醚鍵連結至抗 HER2 抗體之抗體-藥物結合物，



其中 A 表示與抗體的連接位置。

【請求項 2】如請求項 1 之醫藥產品，其中該 ATR 抑制劑為下式 (I) 所表示的化合物或其醫藥上可接受的鹽，

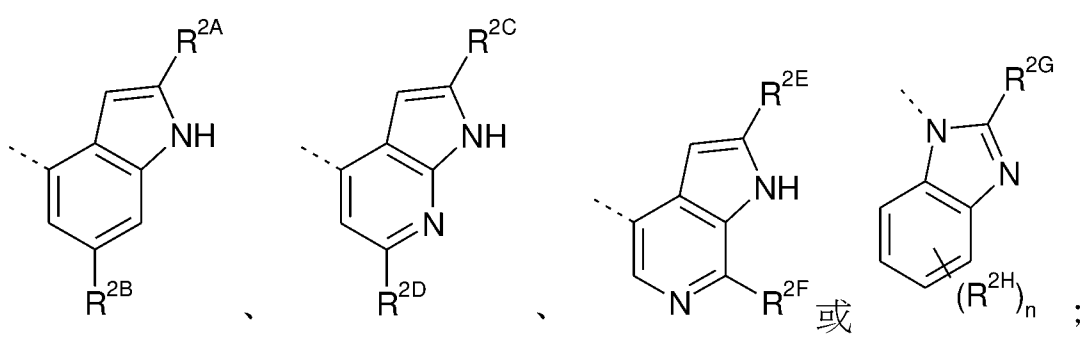


(I)

其中：

R^1 係選自咪啉-4-基及 3-甲基咪啉-4-基；

R^2 為



n 為 0 或 1 ；

R^{2A}、**R^{2C}**、**R^{2E}** 及 **R^{2F}** 各自獨立為氫或甲基 ；

R^{2B} 及 **R^{2D}** 各自獨立為氫或甲基 ；

R^{2G} 係選自 -NHR⁷ 及 -NHCOR⁸ ；

R^{2H} 為 氟基 ；

R³ 為 甲基 ；

R⁴ 及 **R⁵** 各自獨立為氫或甲基，或者 **R⁴** 及 **R⁵** 與其附著的原子一起形成環 A ；

環 A 為 C₃₋₆ 環烷基或含有一個選自 O 及 N 的雜原子之飽和的 4-6 員雜環的環 ；

R⁶ 為 氫 ；

R⁷ 為 氫或甲基 ；

R⁸ 為 甲基 。

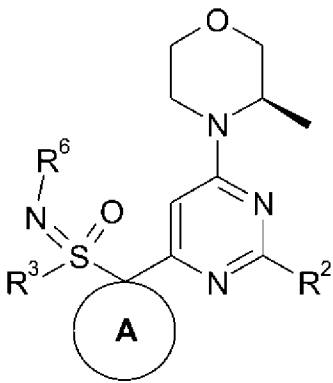
【請求項 3】如請求項 2 之醫藥產品，其中，於式 (I) 中，**R⁴** 及 **R⁵** 與其附著的原子一起形成環 A，且環 A 為 C₃₋₆ 環烷基或含有一個選自 O 及 N 的雜原子之飽和的 4-6 雜環的環。

【請求項 4】如請求項 2 或請求項 3 之醫藥產品，其中，於式 (I) 中，環 A 為環丙基、四氫哌喃基或哌啶基環。

【請求項 5】如請求項 2 至 4 中任一項之醫藥產品，其中，於式(I)中， R^{2A} 為氫； R^{2B} 為氫； R^{2C} 為氫； R^{2D} 為氫； R^{2E} 為氫；及 R^{2F} 為氫。

【請求項 6】如請求項 2 至 5 中任一項之醫藥產品，其中，於式(I)中， R^1 為 3-甲基咪啉-4-基。

【請求項 7】如請求項 2 至 6 中任一項之醫藥產品，其中，式(I)化合物為式(Ia)化合物或其醫藥上可接受的鹽，

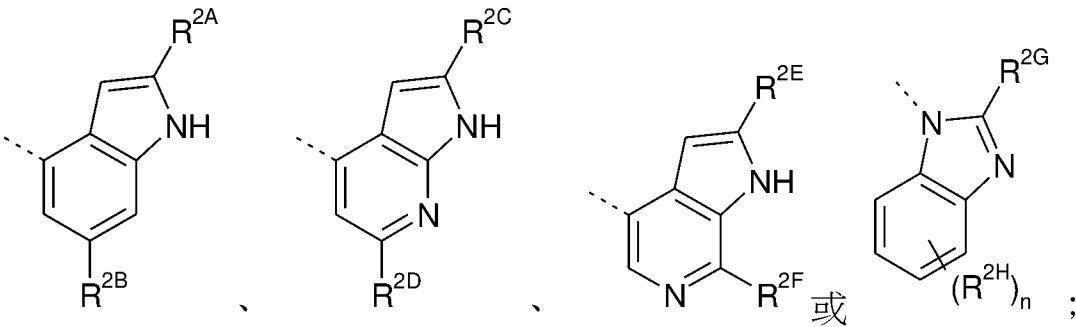


(Ia)

【請求項 8】如請求項 7 之醫藥產品，其中，於式(Ia)中：

環 A 為環丙基環；

R^2 為



n 為 0 或 1；

R^{2A} 為氫；

R^{2B} 為 氫 ；

R^{2C} 為 氫 ；

R^{2D} 為 氫 ；

R^{2E} 為 氫 ；

R^{2F} 為 氫 ；

R^{2G} 為 $-NHR^7$ ；

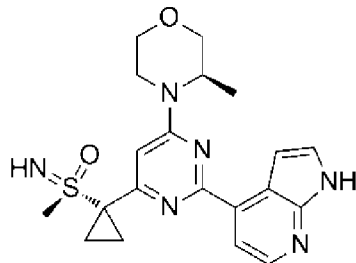
R^{2H} 為 氟 基 ；

R^3 為 甲 基 ；

R^6 為 氫 ； 及

R^7 為 氫 或 甲 基 。

【請求項 9】如請求項 2 之醫藥產品，其中該 ATR 抑制劑為下式所表示的 AZD6738 或其醫藥上可接受的鹽，



【請求項 10】如請求項 1 至 9 中任一項之醫藥產品，其中該抗 HER2 抗體為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由 SEQ ID NO：3 所表示的胺基酸序列所組成之 CDRH1、由 SEQ ID NO：4 所表示的胺基酸序列所組成之 CDRH2 及由 SEQ ID NO：5 所表示的胺基酸序列所組成之 CDRH3，該輕鏈包含由 SEQ ID NO：6 所表示的胺基酸序列所組成之 CDRL1、由 SEQ ID NO：7 之胺基酸殘基 1 至 3 所組成的胺基酸序列所組成之 CDRL2 及

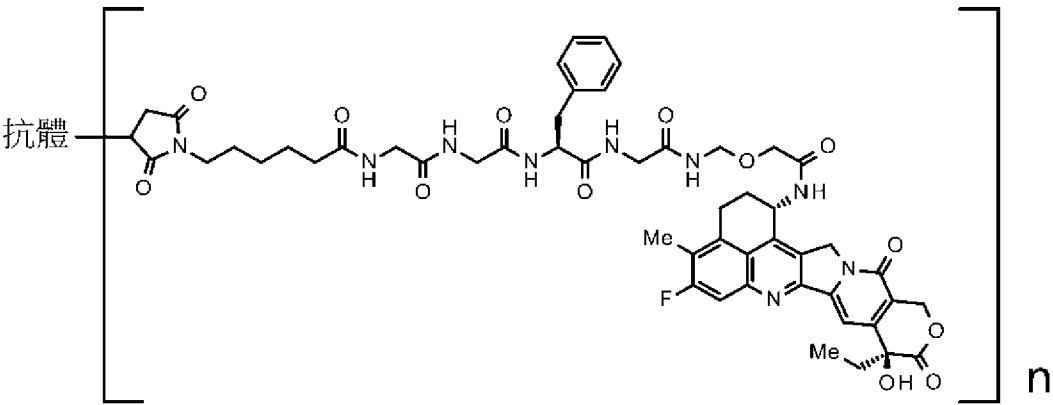
由 SEQ ID NO：8 所表示的胺基酸序列所組成之 CDRL3。

【請求項 11】如請求項 1 至 9 中任一項之醫藥產品，其中該抗 HER2 抗體為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由 SEQ ID NO：9 所表示的胺基酸序列所組成之重鏈可變區，該輕鏈包含由 SEQ ID NO：10 所表示的胺基酸序列所組成之輕鏈可變區。

【請求項 12】如請求項 1 至 9 中任一項之醫藥產品，其中該抗 HER2 抗體為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈由 SEQ ID NO：1 所表示的胺基酸序列所組成，該輕鏈由 SEQ ID NO：2 所表示的胺基酸序列所組成。

【請求項 13】如請求項 1 至 9 中任一項之醫藥產品，其中該抗 HER2 抗體為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈由 SEQ ID NO：11 所表示的胺基酸序列所組成，該輕鏈由 SEQ ID NO：2 所表示的胺基酸序列所組成。

【請求項 14】如請求項 1 至 13 中任一項之醫藥產品，其中該抗 HER2 抗體-藥物結合物係由下式所表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵與藥物-連接子連結的抗 HER2 抗體，且 n 表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所連結的藥物-連接子之平均單元數，其中 n 為 7 至 8 之範圍內。

【請求項 15】如請求項 1 至 14 中任一項之醫藥產品，其中該抗 HER2 抗體-藥物結合物為曲妥珠單抗德魯特坎 (trastuzumab deruxtecan)(DS-8201)。

【請求項 16】如請求項 1 至 15 中任一項之醫藥產品，其中該產品為包含該抗 HER2 抗體-藥物結合物及該 ATR 抑制劑之組成物，用於同時投予。

【請求項 17】如請求項 1 至 15 中任一項之醫藥產品，其中該產品為組合製劑，該組合製劑包含該抗 HER2 抗體-藥物結合物及該 ATR 抑制劑，用於依序或同時投予。

【請求項 18】如請求項 1 至 17 中任一項之醫藥產品，其中該產品用於治療癌症。

【請求項 19】如請求項 18 之醫藥產品，其中該癌症係選自由下列所組成的群組之至少一者：乳癌、胃癌、結腸直腸癌、肺癌、食道癌、頭頸部癌、食道胃接合處腺癌 (esophagogastric junction adenocarcinoma)、膽道癌、佩吉特氏病 (Paget's disease)、胰臟癌、卵巢癌、子宮癌肉瘤 (uterine carcinosarcoma)、泌尿道上皮癌 (urothelial cancer)、前列腺癌、膀胱癌、胃腸道間質瘤、消化道基質瘤、子宮頸癌、鱗狀細胞癌、腹膜癌、肝癌、肝細胞癌、子宮體癌、腎臟癌、外陰癌、甲狀腺癌、陰莖癌、

白血病、惡性淋巴瘤、漿細胞瘤、骨髓瘤、神經膠質瘤、多形性神經膠質母細胞瘤、骨肉瘤、肉瘤、及黑色素瘤。

【請求項 20】如請求項 18 之醫藥產品，其中該癌症為乳癌。

【請求項 21】如請求項 20 之醫藥產品，其中該乳癌具有的 HER2 狀態分數為 IHC 3+。

【請求項 22】如請求項 20 之醫藥產品，其中該乳癌為 HER2 低表現乳癌。

【請求項 23】如請求項 20 之醫藥產品，其中該乳癌具有的 HER2 狀態分數為 IHC 2+。

【請求項 24】如請求項 20 之醫藥產品，其中該乳癌具有的 HER2 狀態分數為 IHC 1+。

【請求項 25】如請求項 20 之醫藥產品，其中該乳癌具有的 HER2 狀態分數為 IHC >0 且 <1+。

【請求項 26】如請求項 20 之醫藥產品，其中該乳癌為三陰性乳癌(triple-negative breast cancer)。

【請求項 27】如請求項 18 之醫藥產品，其中該癌症為胃癌。

【請求項 28】如請求項 18 之醫藥產品，其中該癌症為結腸直腸癌。

【請求項 29】如請求項 18 之醫藥產品，其中該癌症為肺癌。

【請求項 30】如請求項 29 之醫藥產品，其中該肺癌為非小細胞肺癌。

【請求項 31】如請求項 18 之醫藥產品，其中該癌症為胰臟癌。

【請求項 32】如請求項 18 之醫藥產品，其中該癌症為卵巢癌。

【請求項 33】如請求項 18 之醫藥產品，其中該癌症為前列腺癌。

【請求項 34】如請求項 18 之醫藥產品，其中該癌症為腎臟癌。

【請求項 35】如請求項 18 之醫藥產品，其中該癌症之癌細胞為 SLFN11-缺乏。

【請求項 36】如請求項 18 之醫藥產品，其中相對於患者的表現 SLFN11 的非癌細胞，於患者的癌細胞中 SLFN11 表現為較低。

【請求項 37】一種用於治療癌症的如請求項 1 至 17 中任一項所定義之醫藥產品。

【請求項 38】如請求項 37 之用途的醫藥產品，其中該癌症係選自由下列所組成的群組之至少一者：乳癌、胃癌、結腸直腸癌、肺癌、食道癌、頭頸部癌、食道胃接合處腺癌、膽道癌、佩吉特氏病、胰臟癌、卵巢癌、子宮癌肉瘤、泌尿道上皮癌、前列腺癌、膀胱癌、胃腸道間質瘤、消化道基質瘤、子宮頸癌、鱗狀細胞癌、腹膜癌、肝癌、肝細胞癌、子宮體癌、腎臟癌、外陰癌、甲狀腺癌、陰莖癌、白血病、惡性淋巴瘤、漿細胞瘤、骨髓瘤、神經膠質瘤、多形性神經膠質母細胞瘤、骨肉瘤、肉瘤、及黑色素瘤。

【請求項 39】如請求項 37 之用途的醫藥產品，其中該癌症為乳癌。

【請求項 40】如請求項 39 之用途的醫藥產品，其中該乳癌具有的 HER2 狀態分數為 IHC 3+。

【請求項 41】如請求項 39 之用途的醫藥產品，其中該乳癌為 HER2 低表現乳癌。

【請求項 42】如請求項 39 之用途的醫藥產品，其中該乳癌具有的 HER2 狀態分數為 IHC 2+。

【請求項 43】如請求項 39 之用途的醫藥產品，其中該乳癌具有的 HER2 狀態分數為 IHC 1+。

【請求項 44】如請求項 39 之用途的醫藥產品，其中該乳癌具有的 HER2 狀態分數為 IHC >0 且 <1+。

【請求項 45】如請求項 39 之用途的醫藥產品，其中該乳癌為三陰性乳癌。

【請求項 46】如請求項 37 之用途的醫藥產品，其中該癌症為胃癌。

【請求項 47】如請求項 37 之用途的醫藥產品，其中該癌症為結腸直腸癌。

【請求項 48】如請求項 37 之用途的醫藥產品，其中該癌症為肺癌。

【請求項 49】如請求項 48 之用途的醫藥產品，其中該肺癌為非小細胞肺癌。

【請求項 50】如請求項 37 之用途的醫藥產品，其中該癌症為胰臟癌。

【請求項 51】如請求項 37 之用途的醫藥產品，其中該癌症為卵巢癌。

【請求項 52】如請求項 37 之用途的醫藥產品，其中該癌症為前列腺癌。

【請求項 53】如請求項 37 之用途的醫藥產品，其中該癌症為腎臟癌。

【請求項 54】如請求項 37 之用途的醫藥產品，其中該癌症之癌細胞為 SLFN11-缺乏。

【請求項 55】如請求項 37 之用途的醫藥產品，其中相對於患者的表現 SLFN11 的非癌細胞，於患者的癌細胞中 SLFN11 表現為較低。

【請求項 56】一種抗 HER2 抗體-藥物結合物或 ATR 抑制劑在製造醫藥之用途，該醫藥用於組合投予抗 HER2 抗體-藥物結合物與 ATR 抑制劑以治療癌症，其中該抗 HER2 抗體-藥物結合物及該 ATR 抑制劑係如請求項 1 至 15 中任一項所定義者。

【請求項 57】如請求項 56 之用途，其中該癌症係選自由下列所組成的群組之至少一者：乳癌、胃癌、結腸直腸癌、肺癌、食道癌、頭頸部癌、食道胃接合處腺癌、膽道癌、佩吉特氏病、胰臟癌、卵巢癌、子宮癌肉瘤、泌尿道上皮癌、前列腺癌、膀胱癌、胃腸道間質瘤、消化道基質瘤、子宮頸癌、鱗狀細胞癌、腹膜癌、肝癌、肝細胞癌、子宮體癌、腎臟癌、外陰癌、甲狀腺癌、陰莖癌、白血病、惡性淋巴瘤、漿細胞瘤、骨髓瘤、神經膠質瘤、多形性神經膠質母細胞瘤、骨肉瘤、肉瘤、及黑色素瘤。

【請求項 58】如請求項 56 之用途，其中該癌症為乳癌。

【請求項 59】如請求項 58 之用途，其中該乳癌具有的 HER2 狀態分數為 IHC 3+。

【請求項 60】如請求項 58 之用途，其中該乳癌為 HER2 低表現乳癌。

【請求項 61】如請求項 58 之用途，其中該乳癌具有的 HER2 狀態分數為 IHC 2+。

【請求項 62】如請求項 58 之用途，其中該乳癌具有的 HER2 狀態分數為 IHC 1+。

【請求項 63】如請求項 58 之用途，其中該乳癌具有的 HER2 狀態分數為 IHC >0 且 <1+。

【請求項 64】如請求項 58 之用途，其中該乳癌為三陰性乳癌。

【請求項 65】如請求項 56 之用途，其中該癌症為胃癌。

【請求項 66】如請求項 56 之用途，其中該癌症為結腸直腸癌。

【請求項 67】如請求項 56 之用途，其中該癌症為肺癌。

【請求項 68】如請求項 67 之用途，其中該肺癌為非小細胞肺癌。

【請求項 69】如請求項 56 之用途，其中該癌症為胰臟癌。

【請求項 70】如請求項 56 之用途，其中該癌症為卵巢癌。

【請求項 71】如請求項 56 之用途，其中該癌症為前列腺癌。

【請求項 72】如請求項 56 之用途，其中該癌症為腎臟癌。

【請求項 73】如請求項 56 之用途，其中該癌症之癌細胞為 SLFN11-缺乏。

【請求項 74】如請求項 56 之用途，其中相對於患者的表現 SLFN11 的非癌細胞，於患者的癌細胞中 SLFN11 表現為較低。

【請求項 75】如請求項 56 至 74 中任一項之用途，其中該醫藥為包含該抗 HER2 抗體-藥物結合物及該 ATR 抑制劑之組成物，用於同時投予。

【請求項 76】如請求項 56 至 74 中任一項之用途，其中該醫藥為組合製劑，該組合製劑包含該抗 HER2 抗體-藥物結合物及該 ATR 抑制劑，用於依序或同時投予。

【請求項 77】一種治療癌症之方法，其包含組合投予如請求項 1 至 15 中任一項所定義的抗 HER2 抗體-藥物結合物及 ATR 抑制劑至需要其之受試者。

【請求項 78】如請求項 77 之方法，其中該癌症係選自由下列所組成的群組之至少一者：乳癌、胃癌、結腸直腸癌、肺癌、食道癌、頭頸部癌、食道胃接合處腺癌、膽道癌、佩吉特氏病、胰臟癌、卵巢癌、子宮癌肉瘤、泌尿道上皮癌、前列腺癌、膀胱癌、胃腸道間質瘤、消

化道基質瘤、子宮頸癌、鱗狀細胞癌、腹膜癌、肝癌、肝細胞癌、子宮體癌、腎臟癌、外陰癌、甲狀腺癌、陰莖癌、白血病、惡性淋巴瘤、漿細胞瘤、骨髓瘤、神經膠質瘤、多形性神經膠質母細胞瘤、骨肉瘤、肉瘤、及黑色素瘤。

【請求項 79】如請求項 77 之方法，其中該癌症為乳癌。

【請求項 80】如請求項 79 之方法，其中該乳癌具有的 HER2 狀態分數為 IHC 3+。

【請求項 81】如請求項 79 之方法，其中該乳癌為 HER2 低表現乳癌。

【請求項 82】如請求項 79 之方法，其中該乳癌具有的 HER2 狀態分數為 IHC 2+。

【請求項 83】如請求項 79 之方法，其中該乳癌具有的 HER2 狀態分數為 IHC 1+。

【請求項 84】如請求項 79 之方法，其中該乳癌具有的 HER2 狀態分數為 IHC >0 且 <1+。

【請求項 85】如請求項 79 之方法，其中該乳癌為三陰性乳癌。

【請求項 86】如請求項 77 之方法，其中該癌症為胃癌。

【請求項 87】如請求項 77 之方法，其中該癌症為結腸直腸癌。

【請求項 88】如請求項 77 之方法，其中該癌症為肺癌。

【請求項 89】如請求項 88 之方法，其中該肺癌為非小細胞肺癌。

【請求項 90】如請求項 77 之方法，其中該癌症為胰臟癌。

【請求項 91】如請求項 77 之方法，其中該癌症為卵巢癌。

【請求項 92】如請求項 77 之方法，其中該癌症為前列腺癌。

【請求項 93】如請求項 77 之方法，其中該癌症為腎臟癌。

【請求項 94】如請求項 77 之方法，其中該癌症之癌細胞為 SLFN11-缺乏。

【請求項 95】如請求項 77 之方法，其中相對於患者的表現 SLFN11 的非癌細胞，於患者的癌細胞中 SLFN11 表現為較低。

【請求項 96】如請求項 77 至 95 中任一項之方法，其中該方法包含依序地投予該抗 HER2 抗體-藥物結合物及該 ATR 抑制劑。

【請求項 97】如請求項 77 至 95 中任一項之方法，其中該方法包含同時地投予該抗 HER2 抗體-藥物結合物及該 ATR 抑制劑。

SEQ ID NO: 5 .. 重鏈CDR3之胺基酸序列

SRWGGDGIYAMDY

[(圖 5)]

SEQ ID NO: 6 .. 輕鏈CDR1之胺基酸序列

QDVNTA

[(圖 6)]

SEQ ID NO: 7 .. 包含輕鏈CDR2 (SAS)之胺基酸序列之胺基酸序列

SASFLYS

[(圖 7)]

SEQ ID NO: 8 .. 輕鏈CDR3之胺基酸序列

QQHYTTPTT

[(圖 8)]

SEQ ID NO: 9 .. 重鏈可變區之胺基酸序列

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFINIKDTYTHWVR
QAPCKGLEHWARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSK
NTAYIQMNSIRAEIDTAVYYCSRWGGDGIYAMDYWGQGTL
LVTVSS

[(圖 9)]

SEQ ID NO: 10 .. 輕鏈可變區之胺基酸序列

DIQMTQSPSSISASVGDRTTTCRASQDVNTAVAWYQQ
KPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFITIS
SLQPEDFATYYCQQHYTTPTTFGQGTKVEIK

[(圖 10)]

SEQ ID NO: 11 重鏈之胺基酸序列

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGENIKDTYTHWVR
QAPGKGLFWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSK
NTAYIQMNSIRAEFTAVYYCSRWGCGDGFYAMPDYWGQG
TIVTVSSASTKGPSVPEPLAPSSKSTSGGTAAAGGILVKDY
EPPEPVTVSWNSGALTSGVITTPPAVLQSSGLYSISLVVT
VPSSSLGTQTYICNVNIHKPSNTKVDKKVIEPKSCDKTHT
CPPCPAPFELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV
VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVELTVLHQDWLNCKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA
KGQPREPQVYTIPPSRREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKITVDKS
RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[( 11)]

KIF14 (HHR2 低)							NCLN87 (HHR2 低)								
ATP ADP/ATP 比	2.233	94	97	171	179	184	162	2.233	101	110	173	191	192	191	
	1.26	16	47	98	189	192	193	1.26	7	20	99	191	193	197	
	0.617	10	21	64	141	155	174	0.617	2	11	38	164	186	190	
	0.106	7	11	9	86	96	138	0.106	-8	-2	-3	93	121	134	
	0.042	-7	-6	4	62	93	93	0.042	-18	1	3	85	93	136	
	0	-2	4	2	73	73	90	0	-17	-12	-3	81	94	113	
	0	0.005	0.01	0.04	0.06	0.06	0.04	0	0	0.01	-0.04	0.06	0.06	0.04	
		B58201 [μM]								B58201 [μM]					

MDA-MB-468 (HHR2 低)							
ATP ADP/ATP 比	2.233	94	93	95	95	96	166
	1.26	46	46	46	50	54	133
	0.617	20	20	16	19	21	79
	0.106	8	6	11	6	11	33
	0.042	4	2	7	4	11	27
	0	1	5	2	2	6	23
	0	0.005	0.004	0.003	0.005	0.004	
		B58201 [μM]					

$$|(\frac{P}{P_0}) - 12A|$$

DCC1937 (DIER2 15)							DCC1954 (DIER2 15)							
ATC AC 000005-5 ACZ0003 341	5.833	113	122	122	116	127	149	5.833	169	176	179	177	184	182
	1.25	71	74	80	83	88	117	1.25	144	150	163	181	187	182
	0.617	40	40	44	51	57	81	0.617	69	78	103	107	177	177
	0.104	9	10	13	22	27	34	0.104	11	25	92	144	159	163
	0.042	4	5	9	20	19	45	0.042	15	10	65	103	104	122
	0	-7	4	4	11	10	25	0	0	-7	57	100	97	97
D55701 [1/4]							D55701 [1/4]							

DCC38 (DIER2 15)							T4700 (DIER2 15)							
ATC AC 000005-5 ACZ0003 341	5.833	140	156	154	156	161	166	5.833	12	32	28	63	23	82
	1.25	144	138	141	141	143	167	1.25	7	7	0	9	13	63
	0.617	72	84	88	99	95	142	0.617	9	-2	5	-4	-2	11
	0.104	27	21	29	54	60	93	0.104	8	4	7	7	-2	6
	0.042	0	10	15	38	37	86	0.042	-7	8	4	-6	7	11
	0	9	5	9	47	56	84	0	-2	10	3	4	2	11
D55701 [1/4]							D55701 [1/4]							

$\left| \left(\begin{bmatrix} 1.5 \\ 11.4 \end{bmatrix} \right) 12.13 \right|$

KPL4 (OHER2 35)							NCI-N87 (OHER2 35)								
ATC AC2000045 AC2000046	2.533	0	3	72	90	92	90	2.533	0	9	74	91	92	92	
	1.26	1	24	74	100	107	109	1.26	1	11	73	100	100	100	
	0.617	4	18	49	63	77	93	0.617	2	4	28	78	92	94	
	0.104	2	7	13	-9	10	37	0.104	-3	-3	0	13	29	36	
	0.047	-3	-2	2	5	6	13	0.047	0	2	8	-17	-5	42	
	0		1	-1	2	-2	3	0		8	1	0	-1	18	
	0	-0.005	-0.004	-0.003	-0.003	-0.002	-0.002	0	-0.005	-0.004	-0.003	-0.003	-0.003	-0.002	
		BSIP01 (1/1)								BSIP01 (1/1)					

MDA-MB-468 (HER2 15)							
ATC AC2000045 AC2000046	2.533	1	1	1	1	3	74
	1.26	-1	-2	-2	0	5	83
	0.617	0	0	-1	1	3	60
	0.104	1	1	1	1	4	28
	0.047	2	2	2	2	4	11
	0		0	0	-1	1	5
	0	-0.005	-0.004	-0.003	-0.003	-0.002	-0.002
		BSIP01 (1/1)					

$|(M_i|12,C)|$

DCC1937 (DER2 15)							DCC1954 (DER2 15)								
ATT AC000018 AC00003 (M)	3.833	2	6	7	5	18	35	ATT AC000018 AC00003 (M)	3.833	0	0	-8	2	2	1
	1.26	0	8	6	10	18	45		1.26	4	9	20	48	45	45
	0.417	2	8	6	13	19	47		0.417	0	10	83	83	84	82
	0.104	-1	0	2	9	15	41		0.104	-4	8	84	48	61	65
	0.047	0	-1	1	8	12	35		0.047	8	5	8	7	9	18
	0		-2	-2	2	1	9		0		1	0	1	-1	0
	0		-0.055	-0.04	-0.025	0.058	0.06	0		-0.059	-0.04	-0.029	0.078	0.06	
			PS0701 (M)							PS0701 (M)					

DCC38 (DER2 15)							T47D (DER2 15)							
ATT AC000018 AC00003 (M)	3.833	0	0	0	0	7	6	3.833	8	10	8	38	10	30
	1.26	12	22	22	24	22	48	1.26	0	2	1	8	5	33
	0.417	4	13	16	27	31	46	0.417	-1	1	-1	-3	-1	8
	0.104	0	-1	4	19	11	0	0.104	1	2	1	-2	0	3
	0.047	-3	-8	-2	6	0	-8	0.047	0	2	0	-2	0	2
	0		-8	-8	8	0	-5	0		2	1	-2	0	1
	0		-0.055	-0.04	-0.025	0.058	0.06	0		-0.059	-0.04	-0.029	0.078	0.06
			PS0701 (M)							PS0701 (M)				

$\left(\left(\frac{1}{12}\right)\left(12,10\right)\right)$

(7)

		AZD6738 [nM]					
		0	30	100	300	1000	3000
DS-8201a p/p ₀	0	100	99	122	115	93	61
	0.1	103	106	128	112	82	37
	1	89	93	101	90	40	15
	10	76	83	70	60	37	9
	100	32	33	31	12	1	3
	1000	17	22	17	10	1	2
	10000	11	15	15	8	3	2
		100000	6	8	8	4	1
		DS-8201a w/AZD6738					

(8)

		AZD6738 [nM]				
		30	100	300	1000	3000
DS-8201a p/p ₀	N=1	6	4	13	9	1
	0.1	6	4	6	10	16
	1	4	4	10	13	56
	10	11	1	10	23	28
	100	2	4	13	21	28
	1000	3	4	3	9	11
	10000	3	3	4	9	10
		100000	5	5	9	11
		DS-8201a w/AZD6738				

		AZD6738 [nM]				
		30	100	300	1000	3000
DS-8201a p/p ₀	N=1	6	4	12	10	1
	0.1	6	4	7	31	13
	1	4	4	28	31	10
	10	10	3	28	31	10
	100	2	4	13	19	13
	1000	3	4	3	3	6
	10000	3	3	4	9	6
		100000	5	5	9	6
		DS-8201a w/AZD6738				

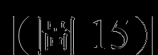
		AZD6738 [nM]				
		30	100	300	1000	3000
DS-8201a p/p ₀	N=1	6	4	12	11	1
	0.1	6	4	7	63	16
	1	4	4	28	66	66
	10	10	3	28	66	66
	100	2	4	13	21	23
	1000	3	4	3	9	11
	10000	3	3	4	9	10
		100000	5	5	9	11
		DS-8201a w/AZD6738				

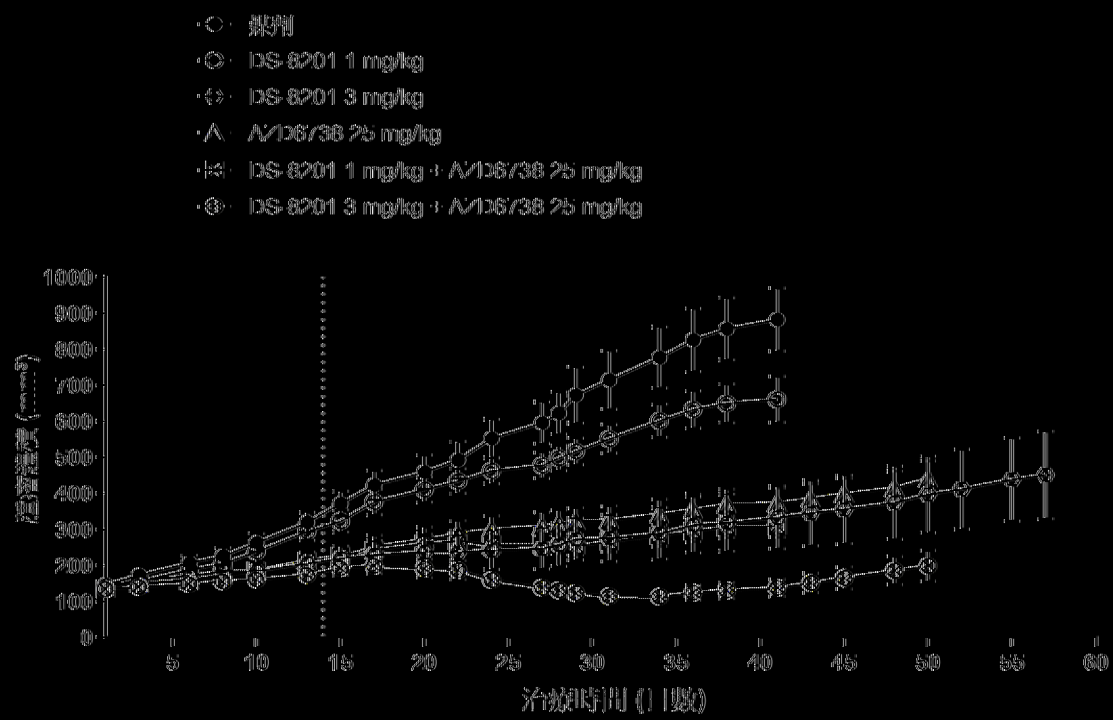
(13)

1029



9

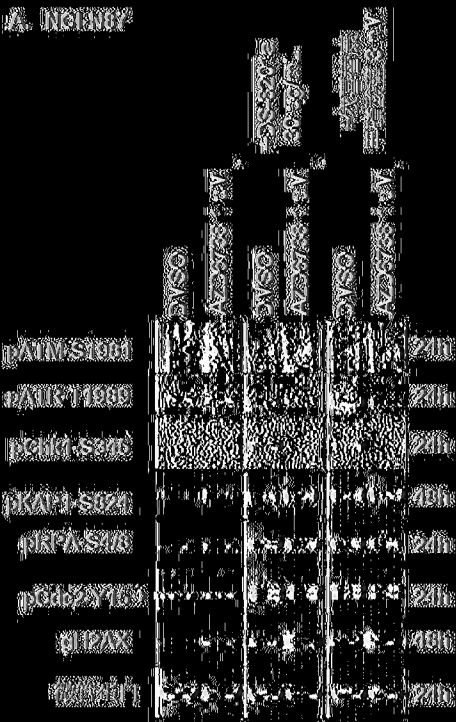




|(図 16)|

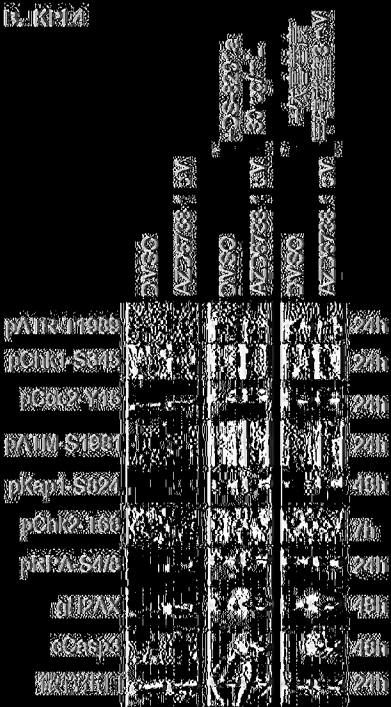
(A)

A. Western

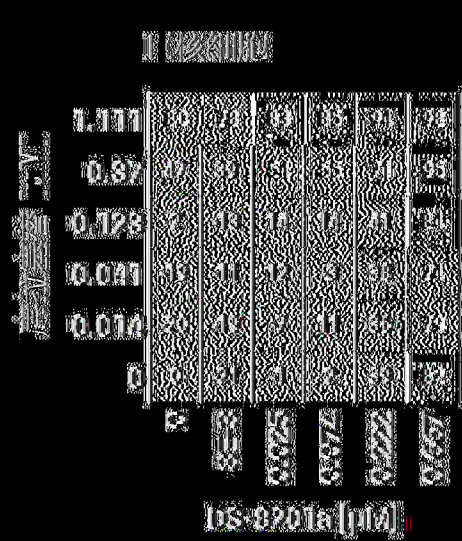
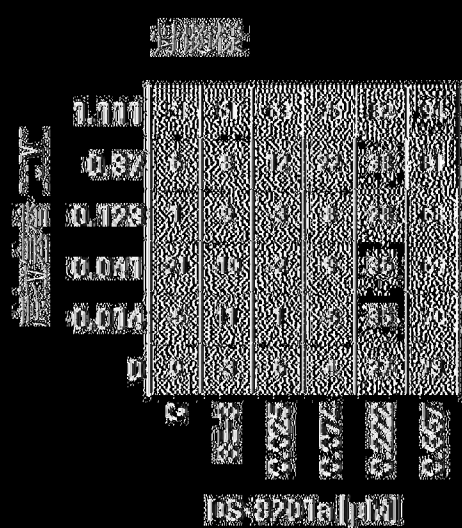
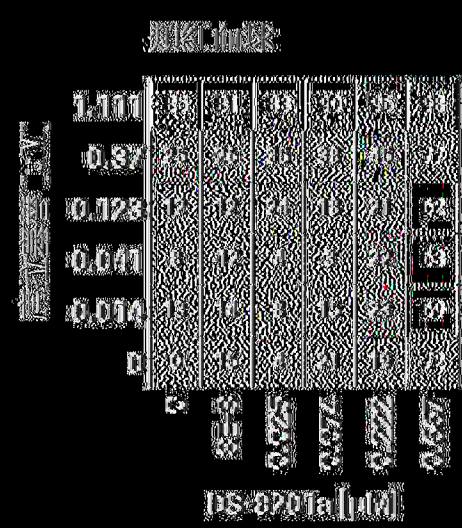


(B)

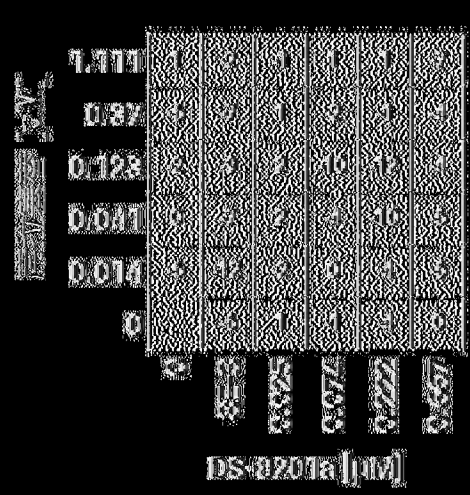
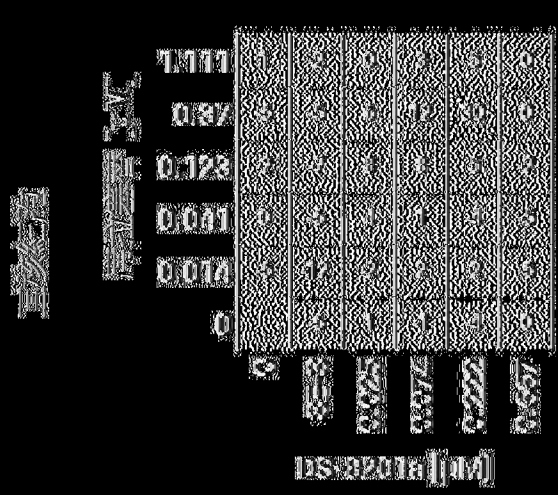
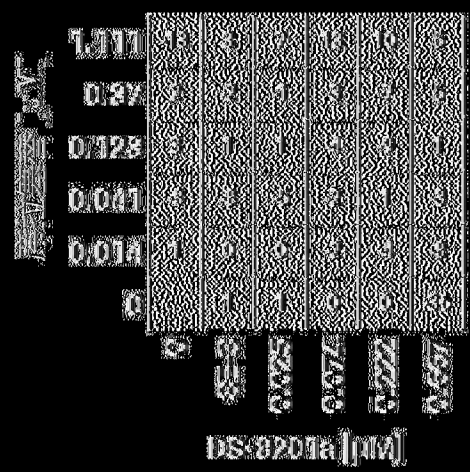
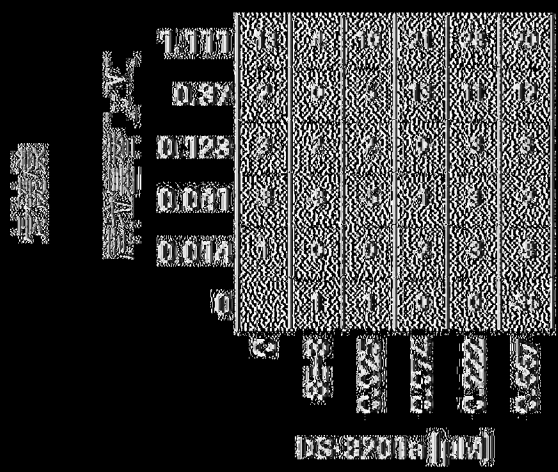
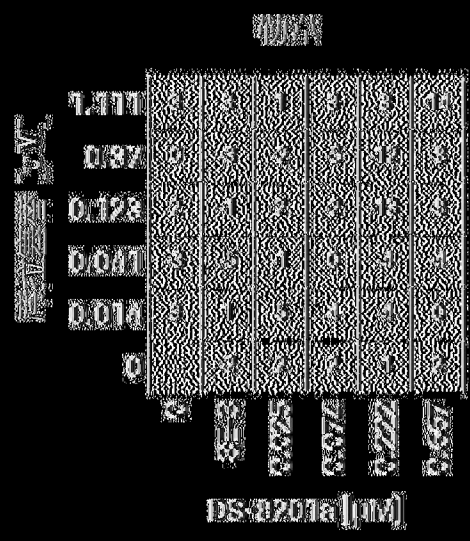
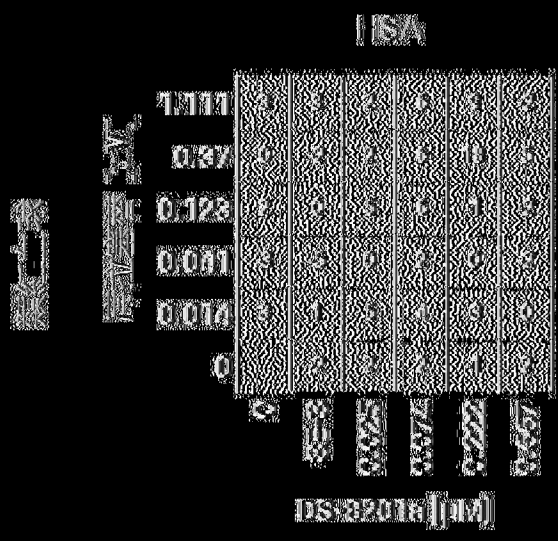
B. RNA



$$\left(\begin{bmatrix} 1 \\ 1 \end{bmatrix} \quad 1' \right)$$



(18A)



(18B)

(03)

AZD6758 [nM]	8.833	14	179	180	172	136	131
	1.26	37	163	167	170	179	137
	0.417	43	129	142	164	153	140
	0.126	14	113	115	124	140	153
	0.042	4	101	113	121	130	143
	0	2	95	109	115	133	129
			0.637	0.637	0.674	0.203	0.637
DS8201 [pM]							

(03)

AZD6758 [nM]	8.833	14	80	88	81	67	87
	1.26	2	63	60	56	54	55
	0.417	0	34	38	36	36	45
	0.126	1	9	10	13	21	32
	0.042	1	-1	0	4	15	24
	0		0	0	-2	3	-1
			0.637	0.637	0.674	0.203	0.637
DS8203 [pM]							

(19)