202404636

(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 202404636 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 02 月 01 日

(21)申請案號：112113053 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 04 月 07 日

(51)Int. Cl.： *A61K39/395 (2006.01)* *A61K31/517 (2006.01)*

A61K31/519 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2022/04/08 美國 63/328,951

(71)申請人：美商英伊布里克斯公司 (美國) INHIBRX, INC. (US)

美國

(72)發明人：奎葛 威廉 CRAGO, WILLIAM (US)；艾克曼 伯瑞登 P ECKELMAN, BRENDAN P. (US)；威爾斯 凱特琳 M WILLIS, KATELYN M. (US)

(74)代理人：陳長文；張哲倫；孫寶成

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：63 項 圖式數：23 共 147 頁

(54)名稱

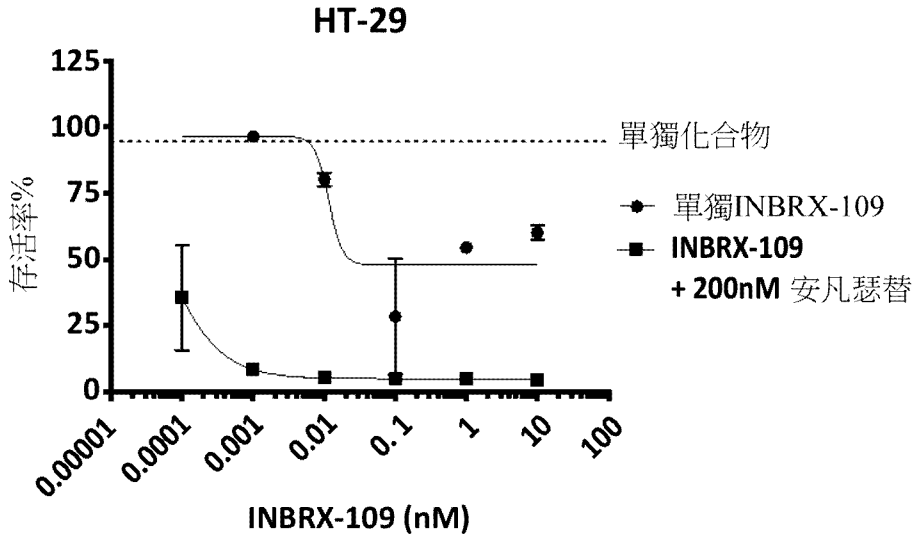
DR5 促效劑及 PLK1 抑制劑或 CDK 抑制劑之組合療法

(57)摘要

本文提供用 DR5 促效劑與 PLK1 抑制劑之組合治療癌症的方法。本文亦提供用 DR5 促效劑及 CDK 抑制劑之組合治療癌症的方法。

Provided herein are methods of treating cancer with a combination of a DR5 agonist and a PLK1 inhibitor. Also provided herein are methods of treating cancer with a combination of a DR5 agonist and a CDK inhibitor.

指定代表圖：



【圖2A】

【發明摘要】

【中文發明名稱】

DR5促效劑及PLK1抑制劑或CDK抑制劑之組合療法

【英文發明名稱】

DR5 AGONIST AND PLK1 INHIBITOR OR CDK INHIBITOR COMBINATION THERAPY

【中文】

本文提供用DR5促效劑與PLK1抑制劑之組合治療癌症的方法。本文亦提供用DR5促效劑及CDK抑制劑之組合治療癌症的方法。

【英文】

Provided herein are methods of treating cancer with a combination of a DR5 agonist and a PLK1 inhibitor. Also provided herein are methods of treating cancer with a combination of a DR5 agonist and a CDK inhibitor.

【指定代表圖】

圖2A

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

DR5促效劑及PLK1抑制劑或CDK抑制劑之組合療法

【英文發明名稱】

DR5 AGONIST AND PLK1 INHIBITOR OR CDK INHIBITOR COMBINATION THERAPY

【技術領域】

【0001】 本發明係關於用DR5促效劑與PLK1抑制劑之組合，或DR5促效劑與CDK抑制劑，諸如CDK9抑制劑之組合治療癌症。

【先前技術】

【0002】 死亡受體5 (DR5；亦稱為TNFRSF10B或TRAILR2)為TNF受體超家族(TNFRSF)之成員，及結合TNF相關細胞凋亡誘導配位體(TRAIL)的TNF受體超家族之細胞表面受體。TRAIL演進成藉由自健康細胞群體選擇性根除不合需要的受感染及惡性細胞，而在哺乳動物發育及宿主防禦中起關鍵作用。在結合TNF受體家族成員DR4或DR5時，TRAIL經由凋亡蛋白酶依賴性細胞凋亡誘導細胞死亡。DR5似乎為腫瘤細胞上促進所觀測到之TRAIL路徑之腫瘤偏向活性的主要受體。DR5由天然配位體TRAIL活化，其使得三種DR5受體緊密接近，藉此活化細胞內凋亡蛋白酶-8且起始其他死亡誘導凋亡蛋白酶，諸如凋亡蛋白酶-9及凋亡蛋白酶-3之活化。因此，此細胞死亡路徑之起始需要為了有效細胞殺滅而聚集DR5受體。DR5促效劑為用於治療癌症之有前景的治療候選物。

【0003】 Polo樣激酶屬於涉及細胞週期進程、中心體循環、有絲分裂及對DNA損傷之細胞反應之有絲分裂絲胺酸/蘇胺酸激酶家族。迄今為

止，已在哺乳動物細胞中鑑別出五種polo樣激酶：PLK1、PLK2、PLK3、PLK4及PLK5。Polo樣激酶在許多真核細胞中高度保守且其特徵為N端絲胺酸/蘇胺酸蛋白激酶域(除PLK5外)，及存在一或兩個稱為polo匣(polo box，PB)之C端類似區。在polo樣激酶家族成員中，PLK1得到最佳表徵。PLK1在細胞週期進程及有絲分裂之不同階段，包括有絲分裂進入、G2/M檢查點、軸組裝體成熟、染色體分離及有絲分裂退出中起作用。PLK1在若干腫瘤類型中過度表現且似乎引起增強之增殖。其在大部分正常成年組織中幾乎不可偵測到。PLK1抑制停止細胞增殖且引起有絲分裂災變，使其成為治療癌症之治療目標。

【0004】 週期蛋白依賴型激酶(CDK)為由調節性週期蛋白活化之絲胺酸/蘇胺酸蛋白激酶。人類基因體編碼二十種CDK，其回應於細胞內及細胞外信號在諸如細胞分裂及轉錄之多種細胞過程中起特定作用。CDK9為轉錄調節因子，且被某些癌細胞用於持續產生蛋白質以維持癌細胞存活。結合其主要週期蛋白搭配物，週期蛋白T1，CDK9形成正轉錄延長因子b(Positive Transcription Elongation Factor b，P-TEFb)，其在真核細胞中之主要功能係藉由使在RNA聚合酶II (RNAP II)之C端域(CTD)處之YSPTSPS串聯重複序列之S2殘基磷酸化，來介導初生mRNA股之轉錄延長。CDK9係骨髓細胞白血病-1 (MCL-1)表現所必需的。CDK9路徑之失調已牽涉到在大量癌症類型中之預後及耐抗癌治療劑性，使其成為治療癌症之治療目標。

【發明內容】

【0005】 本文提供用死亡受體5 (DR5)促效劑及Polo樣激酶1 (PLK1)抑制劑治療個體之癌症的方法。在一些實施例中，方法包含投與多價死亡

受體5 (DR5)結合多肽及Polo樣激酶1 (PLK1)抑制劑。本文亦提供用死亡受體5 (DR5)促效劑及週期蛋白依賴型激酶9 (CDK9)抑制劑治療個體之癌症之方法。在一些實施例中，方法包含投與多價死亡受體5 (DR5)結合多肽及CDK9抑制劑。在一些實施例中，多價DR5結合多肽為至少四價的。在各種實施例中，DR5結合多肽為DR5促效劑。

實施例1. 一種治療有需要個體之癌症的方法，其包含向該個體投與(a)死亡受體5 (DR5)促效劑及(b) Polo樣激酶1 (PLK1)抑制劑。

實施例2. 如實施例1之方法，其中該DR5促效劑為INBRX-109、氟妥占敏α (eftozanermin alfa) (ABBV-621)、IGM-8444 (IGM Biosciences)、BI 905711 (Boehringer Ingelheim)、GEN1029 (HexaBody®-DR5/DR5；Genmab)、TAS266 (Novartis)、MM-201a (Merrimack Pharmaceuticals)或MM201-b (Merrimack Pharmaceuticals)。

實施例3. 如實施例2之方法，其中該DR5促效劑為INBRX-109。

實施例4. 如實施例1之方法，其中該DR5促效劑為DR5結合多肽。

實施例5. 如實施例4之方法，其中該DR5結合多肽為至少四價。

實施例6. 如實施例3-5中任一項之方法，其中該DR5結合多肽包含至少一個VHH域，該至少一個VHH域包含：包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列的CDR2及包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列的CDR3。

實施例7. 如實施例6之方法，其中該至少一個VHH域包含與SEQ ID NO: 4之胺基酸序列至少90%、至少95%、至少99%或100%一致之胺基酸序列。

實施例8. 如實施例3-7中任一項之方法，其中該DR5結合多肽包含有

包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列的VHH域。

實施例9. 如實施例3-8中任一項之方法，其中該DR5結合多肽包含Fc區。

實施例10. 如實施例9之方法，其中該Fc區包含SEQ ID NO: 6之胺基酸序列。

實施例11. 如實施例3-10中任一項之方法，其中該DR5結合多肽具有結構VHH-連接子-VHH-連接子-Fc。

實施例12. 如實施例3-11中任一項之方法，其中各VHH域包含：包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列的CDR2及包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列的CDR3。

實施例13. 如實施例3-12中任一項之方法，其中VHH-連接子-VHH包含與SEQ ID NO: 5之胺基酸序列至少90%、至少95%、至少99%或100%一致之胺基酸序列。

實施例14. 如實施例13之方法，其中該VHH-連接子-VHH包含SEQ ID NO: 5之胺基酸序列。

實施例15. 如實施例3-14中任一項之方法，其中該DR5結合多肽包含與SEQ ID NO: 7之胺基酸序列至少90%、至少95%、至少99%或100%一致之胺基酸序列。

實施例16. 如實施例3-15中任一項之方法，其中該DR5結合多肽包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列。

實施例17. 如實施例3-15中任一項之方法，其中該DR5結合多肽由SEQ ID NO: 7之胺基酸序列組成。

實施例18. 如實施例1-17中任一項之方法，其中該PLK1抑制劑為

小分子或干擾RNA (siRNA)。

實施例19. 如實施例1-18中任一項之方法，其中該PLK1抑制劑為安凡瑟替(onvansertib)、伏拉瑟替(volasertib)、利戈瑟替(rigosertib)、BI2536 (Boehringer Ingelheim)、*N*-[[4-[(6-氯-3-吡啶基)甲氧基]-3-甲氧基苯基]甲基]-3,4-二甲氧基苯乙胺鹽酸鹽(SBE 13 HCl)、MLN0905 (Takeda Oncology)、GSK461364 (GlaxosSmithKline)、波羅辛(poloxin)、波羅辛-2HT、RO3280 (CAS號1062243-51-9)、HMN-214 (CAS號173529-46-9)、HMN-176 (CAS號173529-10-7)、2-氰基-2-[3-乙基-4-側氧基-5-[[3-(2-吡咯啶-1-基乙基)苯胺基]甲基]-1,3-噻唑啶-2-基]-*N*-(2,2,2-三氟乙基)乙醯胺(ZK-噻唑啶酮)或塞拉泊林(cyclapolin) 9 (CAS號40533-25-3)、5-(5,6-二甲氧基-1*H*-苯并咪唑-1-基)-3-[[2-(三氟甲基)苯基]甲氧基]-2-噻吩甲醯胺(GW 843682X)。

實施例20. 如實施例19之方法，其中該PLK1抑制劑為安凡瑟替、伏拉瑟替、利戈瑟替、BI2536 (Boehringer Ingelheim)、MLN0905 (Takeda Oncology)、GSK461364 (GlaxosSmithKline)、CYC140 (Cyclacel)、TKM-080301 (TKM-PLK1；Arbutus Biopharma)或TAK-960 (Takeda Pharmaceutical Company)。

實施例21. 如實施例1-18中任一項之方法，其中該PLK1抑制劑為安凡瑟替。

實施例22. 如實施例1-21中任一項之方法，其中該DR5促效劑及該PLK1抑制劑分開投與。

實施例23. 如實施例22之方法，其中該DR5促效劑及該PLK1抑制劑依序投與。

實施例24. 如實施例22或23之方法，其中在該PLK1抑制劑之前投與該DR5促效劑之至少一個劑量或第一劑量。

實施例25. 如實施例22或23之方法，其中在該PLK1抑制劑之後投與該DR5促效劑之至少一個劑量或第一劑量。

實施例26. 如實施例1-21中任一項之方法，其中該DR5促效劑及該PLK1抑制劑同時投與。

實施例27. 如實施例1-26中任一項之方法，其中該DR5促效劑及該PLK1抑制劑協同作用。

實施例28. 如實施例27之方法，其中協同作用在活體外細胞存活分析中測定。

實施例29. 如實施例1-28中任一項之方法，其中與單獨投與各藥劑相比，投與該DR5促效劑及該PLK1抑制劑產生協同作用。

實施例30. 一種治療有需要之個體之癌症的方法，其包含向該個體投與(a)死亡受體5 (DR5)促效劑及(b)週期蛋白依賴型激酶(CDK)抑制劑。

實施例31. 如實施例30之方法，其中該DR5促效劑為INBRX-109、氟妥占敏α (ABBV-621)、IGM-8444 (IGM Biosciences)、BI 905711 (Boehringer Ingelheim)、GEN1029 (HexaBody®-DR5/DR5；Genmab)、TAS266 (Novartis)、MM-201a (Merrimack Pharmaceuticals)或MM201-b (Merrimack Pharmaceuticals)。

實施例32. 如實施例31之方法，其中該DR5促效劑為INBRX-109。

實施例33. 如實施例30之方法，其中該DR5促效劑為DR5結合多肽。

實施例34. 如實施例33之方法，其中該DR5結合多肽為至少四價。

實施例35. 如實施例32-34中任一項之方法，其中該DR5結合多肽

包含至少一個VHH域，該至少一個VHH域包含：包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列的CDR2及包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列的CDR3。

實施例36. 如實施例35之方法，其中該至少一個VHH域包含與SEQ ID NO: 4之胺基酸序列至少90%、至少95%、至少99%或100%一致之胺基酸序列。

實施例37. 如實施例32-36中任一項之方法，其中該DR5結合多肽包含有包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列的VHH域。

實施例38. 如實施例32-37中任一項之方法，其中該DR5結合多肽包含Fc區。

實施例39. 如實施例38之方法，其中該Fc區包含SEQ ID NO: 6之胺基酸序列。

實施例40. 如實施例32-39中任一項之方法，其中該DR5結合多肽具有結構VHH-連接子-VHH-連接子-Fc。

實施例41. 如實施例32-40中任一項之方法，其中各VHH域包含：包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列的CDR2及包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列的CDR3。

實施例42. 如實施例32-41中任一項之方法，其中VHH-連接子-VHH包含與SEQ ID NO: 5之胺基酸序列至少90%、至少95%、至少99%或100%一致之胺基酸序列。

實施例43. 如實施例42之方法，其中該VHH-連接子-VHH包含SEQ ID NO: 5之胺基酸序列。

實施例44. 如實施例32-43中任一項之方法，其中該DR5結合多肽

包含與SEQ ID NO: 7之胺基酸序列至少90%、至少95%、至少99%或100%一致之胺基酸序列。

實施例45. 如實施例32-44中任一項之方法，其中該DR5結合多肽包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列。

實施例46. 如實施例32-44中任一項之方法，其中該DR5結合多肽由SEQ ID NO: 7之胺基酸序列組成。

實施例47. 如實施例30-46中任一項之方法，其中該CDK抑制劑為CDK9抑制劑。

實施例48. 如實施例30-47中任一項之方法，其中該CDK抑制劑為小分子。

實施例49. 如實施例30-48中任一項之方法，其中該CDK抑制劑為夫拉平度(flavopiridol)、塞利昔布(seliciclib)、戴那昔布(dinaciclib)、阿圖昔布(atuveciclib)、恩托昔布(enitociclib)、AZD4573、i-CDK9或NVP-2。

實施例50. 如實施例49之方法，其中該CDK抑制劑為戴那昔布、NVP-2、夫拉平度、恩托昔布或AZD4573。

實施例51. 如實施例30-50中任一項之方法，其中該DR5促效劑及該CDK抑制劑分開投與。

實施例52. 如實施例51之方法，其中該DR5促效劑及該CDK抑制劑依序投與。

實施例53. 如實施例51或52之方法，其中在該CDK抑制劑之前投與該DR5促效劑之至少一個劑量或第一劑量。

實施例54. 如實施例51或52之方法，其中在該CDK抑制劑之後投與該DR5促效劑之至少一個劑量或第一劑量。

實施例55. 如實施例30-51中任一項之方法，其中該DR5促效劑及該CDK抑制劑同時投與。

實施例56. 如實施例30-55中任一項之方法，其中該DR5促效劑及該CDK抑制劑協同作用。

實施例57. 如實施例56之方法，其中協同作用在活體外細胞存活分析中測定。

實施例58. 如實施例30-57中任一項之方法，其中與單獨投與各藥劑相比，投與該DR5促效劑及該CDK抑制劑產生協同作用。

實施例59. 如實施例1-58中任一項之方法，其中該癌症為腎上腺癌；星形細胞瘤；基底細胞癌；膽道癌；膀胱癌；骨癌；腦及中樞神經系統癌症；乳癌；腹膜癌；子宮頸癌；絨毛膜癌；軟骨肉瘤；尤文氏肉瘤(Ewing sarcoma)；大腸及直腸癌症(大腸直腸癌)；結締組織癌症；消化系統癌症；子宮內膜癌；食道癌；眼癌；頭頸癌；胃癌；胃腸癌；神經膠母細胞瘤；肝癌瘤；肝腫瘤；上皮細胞內贅瘤；腎臟癌或腎癌；喉癌；白血病；肝癌；肺癌；小細胞肺癌；非小細胞肺癌；肺腺癌；鱗狀肺癌；黑色素瘤；骨髓瘤；神經母細胞瘤；口腔癌(唇癌、舌癌、口癌及/或咽癌)；卵巢癌；胰臟癌，諸如胰腺癌；腦垂腺癌；前列腺癌；視網膜母細胞瘤；橫紋肌肉瘤；直腸癌；呼吸系統癌症；間皮瘤；唾液腺癌；肉瘤；皮膚癌；鱗狀細胞癌；胃癌；睾丸癌；甲狀腺癌；子宮或子宮內膜癌；泌尿系統癌症；及外陰癌；淋巴瘤；霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)；非霍奇金氏淋巴瘤；B細胞淋巴瘤；低級/濾泡性非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)；小淋巴球性(SL) NHL；中級/濾泡性NHL；中級瀰漫性NHL；高級免疫母細胞NHL；高級淋巴母細胞NHL；高級小無裂細胞NHL；腫塊性病變NHL；

套細胞淋巴瘤；AIDS相關淋巴瘤；瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)；慢性淋巴球性白血病(CLL)；急性淋巴母細胞白血病(ALL)；毛細胞白血病；慢性骨髓母細胞白血病；以及其他癌瘤及肉瘤；及移植後淋巴增殖性病症(PTLD)，以及與母斑病、水腫(諸如與腦瘤相關)及梅格斯氏症候群(Meigs' syndrome)相關之異常血管增生。

實施例60. 一種用於治療癌症之方法中的DR5促效劑，其中該方法包含與PLK1抑制劑組合投與該DR5促效劑。

實施例61. 一種DR5促效劑用於製造用於治療癌症之藥劑的用途，其中該藥劑用於與PLK1抑制劑一起投與。

實施例62. 一種用於治療癌症之方法中的DR5促效劑，其中該方法包含與CDK抑制劑，諸如CDK9抑制劑組合投與該DR5促效劑。

實施例63. 一種DR5促效劑用於製造用於治療癌症之藥劑的用途，其中該藥劑用於與CDK抑制劑，諸如CDK9抑制劑一起投與。

【圖式簡單說明】

【0006】 **圖1A至圖1F**展示滴定實驗之結果，其中不同癌細胞株與不同濃度之INBRX-109 (0.00001、0.0001、0.001、0.01、0.1、1或10nM)及安凡瑟替(0.32、1.6、8、40、200或1000 nM)接觸。癌細胞之存活百分比示於各圖式之y軸上。展示癌細胞株HT-29 (**圖1A**)、LS174T (**圖1B**)、SW620 (**圖1C**)、SW837 (**圖1D**)、SW1463 (**圖1E**)及LS411N (**圖1F**)之結果。

【0007】 **圖2A至圖2F**展示INBRX-109滴定實驗之結果，其中不同癌細胞株與單獨或與200 nM安凡瑟替組合的不同濃度之INBRX-109

(0.0001、0.001、0.01、0.1、1或10 nM)接觸。癌細胞之存活百分比示於各圖式之y軸上。展示癌細胞株HT-29 (**圖2A**)、LS174T (**圖2B**)、SW620 (**圖2C**)、SW837 (**圖2D**)、SW1463 (**圖2E**)及LS411N (**圖2F**)之結果。標記「單獨化合物(Cpd alone)」之虛線展示僅用單獨200 nM安凡瑟替處理之癌細胞的存活百分比。

【0008】 **圖3A至圖3F**展示安凡瑟替滴定實驗之結果，其中不同癌細胞株與單獨或與1 nM INBRX-109組合的不同濃度之安凡瑟替(0.32、1.6、8、40、200或1000 nM)接觸。癌細胞之存活百分比示於各圖式之y軸上。展示癌細胞株HT-29 (**圖3A**)、LS174T (**圖3B**)、SW620 (**圖3C**)、SW837 (**圖3D**)、SW1463 (**圖3E**)及LS411N (**圖3F**)之結果。標記「單獨抗體(Ab alone)」之虛線展示僅用單獨1 nM INBRX-109處理之癌細胞的存活百分比。

【0009】 **圖4A至圖4I、圖5A至圖5I及圖6A至圖6L**展示安凡瑟替滴定實驗之結果，其中不同大腸直腸癌細胞株與單獨或與1 nM INBRX-109組合的不同濃度之安凡瑟替(274 pM、823 pM、2.47 nM、7.41 nM、22.22 nM、66.67 nM、200 nM、600 nM及1.8 μM)接觸。展示癌細胞株SK-CO-1 (**圖4A**)、SNU-C5 (**圖4B**)、LS 1034 (**圖4C**)、LS 123 (**圖4D**)、LS 180 (**圖4E**)、T84 (**圖4F**)、SW-48 (**圖4G**)、SW01116 (**圖4H**)、SW-1463 (**圖4I**)、SW-837 (**圖5A**)、SW-948 (**圖5B**)、LS 513 (**圖5C**)、NCI-H716 (**圖5D**)、HCT 116 (**圖5E**)、DLD-1 (**圖5F**)、HCT-15 (**圖5G**)、LS 174T (**圖5H**)、Ht-55 (**圖5I**)、SNU-81 (**圖6A**)、HT-29 (**圖6B**)、SW-620 (**圖6C**)、Hu Tu 80 (**圖6D**)、SW-480 (**圖6E**)、SW-403 (**圖6F**)、LoVo (**圖6G**)、SNU-C2A (**圖6H**)、NCI-H747 (**圖6I**)、COLO320DM (**圖6J**)、

RKO (**圖6K**)、HCT-8 (**圖6L**)之結果。癌細胞之存活百分比示於各圖式之y軸上。標記「單獨抗體」之虛線展示僅用單獨1 nM INBRX-109處理之癌細胞的存活百分比。

【0010】 **圖7A至圖7I及圖8A至圖8H**展示安凡瑟替滴定實驗之結果，其中不同胰臟癌細胞株與單獨或與1 nM INBRX-109組合的不同濃度之安凡瑟替(274 pM、823 pM、2.47 nM、7.41 nM、22.22 nM、66.67 nM、200 nM、600 nM及1.8 μM)接觸。展示癌細胞株MA PaCa-2 (**圖7A**)、Panc 05.24 (**圖7B**)、SW-1990 (**圖7C**)、HuP-T4 (**圖7D**)、BxPC-3 (**圖7E**)、Capan-2 (**圖7F**)、KP4 (**圖7G**)、AsPC-1 (**圖7H**)、PSN-1 (**圖7I**)、HPAF-II (**圖8A**)、PANC-1 (**圖8B**)、Capan-1 (**圖8C**)、CFPAC-1(**圖8D**)、Panc 03.27 (**圖8E**)、SU.86.86 (**圖8F**)、PL45 (**圖8G**)、Panc 10.05 (**圖8H**)之結果。癌細胞之存活百分比示於各圖式之y軸上。標記「單獨抗體」之虛線展示僅用單獨1 nM INBRX-109處理之癌細胞的存活百分比。

【0011】 **圖9A至圖9E**展示滴定實驗之結果，其中不同癌細胞株與不同濃度之INBRX-109 (0.00001、0.0001、0.001、0.01、0.1、1或10nM)及戴那昔布(0.2、1、5、25、125或625 nM)接觸。癌細胞之存活百分比示於各圖式之y軸上。展示癌細胞株CAL-78 (**圖9A**)、OUMS-27 (**圖9B**)、SW1353 (**圖9C**)、H-EMC-SS (**圖9D**)及SW620 (**圖9E**)之結果。

【0012】 **圖10A至圖10E**展示INBRX-109滴定實驗之結果，其中不同癌細胞株與單獨或與25 nM戴那昔布組合的不同濃度之INBRX-109 (0.0001、0.001、0.01、0.1、1或10 nM)接觸。癌細胞之存活百分比示於各圖式之y軸上。展示癌細胞株CAL-78 (**圖10A**)、OUMS-27 (**圖10B**)、SW1353 (**圖10C**)、H-EMC-SS (**圖10D**)及SW620 (**圖10E**)之結果。標記

「單獨化合物」之虛線展示僅用單獨25 nM戴那昔布處理之癌細胞的存活百分比。

【0013】 **圖11A至圖11E**展示戴那昔布滴定實驗之結果，其中不同癌細胞株與單獨或與1 nM INBRX-109組合的不同濃度之戴那昔布(0.2、1、5、25、125或625 nM)接觸。癌細胞之存活百分比示於各圖式之y軸上。展示癌細胞株CAL-78 (**圖11A**)、OUMS-27 (**圖11B**)、SW1353 (**圖11C**)、H-EMC-SS (**圖11D**)及SW620 (**圖11E**)之結果。標記「單獨抗體」之虛線展示僅用單獨1 nM INBRX-109處理之癌細胞的存活百分比。

【0014】 **圖12A至圖12E**展示滴定實驗之結果，其中不同癌細胞株與不同濃度之INBRX-109 (0.00001、0.0001、0.001、0.01、0.1、1或10nM)及NVP-2 (0.2、1、5、25、125或625 nM)接觸。癌細胞之存活百分比示於各圖式之y軸上。展示癌細胞株CAL-78 (**圖12A**)、OUMS-27 (**圖12B**)、SW1353 (**圖12C**)、H-EMC-SS (**圖12D**)及SW620 (**圖12E**)之結果。

【0015】 **圖13A至圖13E**展示INBRX-109滴定實驗之結果，其中不同癌細胞株與單獨或與125 nM NVP-2組合的不同濃度之INBRX-109 (0.0001、0.001、0.01、0.1、1或10 nM)接觸。癌細胞之存活百分比示於各圖式之y軸上。展示癌細胞株CAL-78 (**圖13A**)、OUMS-27 (**圖13B**)、SW1353 (**圖13C**)、H-EMC-SS (**圖13D**)及SW620 (**圖13E**)之結果。標記「單獨化合物」之虛線展示僅用單獨125 nM NVP-2處理之癌細胞的存活百分比。

【0016】 **圖14A至圖14E**展示NVP-2滴定實驗之結果，其中不同癌細胞株與單獨或與1 nM INBRX-109組合的不同濃度之NVP-2 (0.2、1、5、25、125或625 nM)接觸。癌細胞之存活百分比示於各圖式之y軸上。展示

癌細胞株CAL-78 (**圖14A**)、OUMS-27 (**圖14B**)、SW1353 (**圖14C**)、H-EMC-SS (**圖14D**)及SW620 (**圖14E**)之結果。標記「單獨抗體」之虛線展示僅用單獨1 nM INBRX-109處理之癌細胞的存活百分比。

【0017】 **圖15A至圖15F**展示滴定實驗之結果，其中不同癌細胞株與不同濃度之INBRX-109 (0.00001、0.0001、0.001、0.01、0.1、1或10nM)及夫拉平度(0.2、1、5、25、125或625 nM)接觸。癌細胞之存活百分比示於各圖式之y軸上。展示癌細胞株CAL-78 (**圖15A**)、OUMS-27 (**圖15B**)、HS-SY-II (**圖15C**)、SW1353 (**圖15D**)、H-EMC-SS (**圖15E**)及SW620 (**圖15F**)之結果。

【0018】 **圖16A至圖16F**展示INBRX-109滴定實驗之結果，其中不同癌細胞株與單獨或與125 nM夫拉平度組合的不同濃度之INBRX-109 (0.0001、0.001、0.01、0.1、1或10 nM)接觸。癌細胞之存活百分比示於各圖式之y軸上。展示癌細胞株CAL-78 (**圖16A**)、OUMS-27 (**圖16B**)、HS-SY-II (**圖16C**)、SW1353 (**圖16D**)、H-EMC-SS (**圖16E**)及SW620 (**圖16F**)之結果。標記「單獨化合物」之虛線展示僅用單獨125 nM夫拉平度處理之癌細胞的存活百分比。

【0019】 **圖17A至圖17F**展示夫拉平度滴定實驗之結果，其中不同癌細胞株與單獨或與1 nM INBRX-109組合的不同濃度之夫拉平度(0.2、1、5、25、125或625 nM)接觸。癌細胞之存活百分比示於各圖式之y軸上。展示癌細胞株CAL-78 (**圖17A**)、OUMS-27 (**圖17B**)、HS-SY-II (**圖17C**)、SW1353 (**圖17D**)、H-EMC-SS (**圖17E**)及SW620 (**圖17F**)之結果。標記「單獨抗體」之虛線展示僅用單獨1 nM INBRX-109處理之癌細胞的存活百分比。

【0020】 **圖18A至圖18F**展示滴定實驗之結果，其中不同癌細胞株與不同濃度之INBRX-109 (0.00001、0.0001、0.001、0.01、0.1、1或10nM)及恩托昔布(0.2、1、5、25、125或625 nM)接觸。癌細胞之存活百分比示於各圖式之y軸上。展示癌細胞株CAL-78 (**圖18A**)、OUMS-27 (**圖18B**)、HS-SY-II (**圖18C**)、SW1353 (**圖18D**)、H-EMC-SS (**圖18E**)及SW620 (**圖18F**)之結果。

【0021】 **圖19A至圖19F**展示INBRX-109滴定實驗之結果，其中不同癌細胞株與單獨或與125 nM恩托昔布組合的不同濃度之INBRX-109 (0.0001、0.001、0.01、0.1、1或10 nM)接觸。癌細胞之存活百分比示於各圖式之y軸上。展示癌細胞株CAL-78 (**圖19A**)、OUMS-27 (**圖19B**)、HS-SY-II (**圖19C**)、SW1353 (**圖19D**)、H-EMC-SS (**圖19E**)及SW620 (**圖19F**)之結果。標記「單獨化合物」之虛線展示僅用單獨125 nM恩托昔布處理之癌細胞的存活百分比。

【0022】 **圖20A至圖20F**展示恩托昔布滴定實驗之結果，其中不同癌細胞株與單獨或與1 nM INBRX-109組合的不同濃度之恩托昔布(0.2、1、5、25、125或625 nM)接觸。癌細胞之存活百分比示於各圖式之y軸上。展示癌細胞株CAL-78 (**圖20A**)、OUMS-27 (**圖20B**)、HS-SY-II (**圖20C**)、SW1353 (**圖20D**)、H-EMC-SS (**圖20E**)及SW620 (**圖20F**)之結果。標記「單獨抗體」之虛線展示僅用單獨1 nM INBRX-109處理之癌細胞的存活百分比。

【0023】 **圖21A至圖21B**展示滴定實驗之結果，其中不同癌細胞株與不同濃度之INBRX-109 (0.00001、0.0001、0.001、0.01、0.1、1或10nM)及AZD-5991 (0.0032、0.016、0.08、0.4、2.0、10 nM)接觸。癌

細胞之存活百分比示於各圖式之y軸上。展示癌細胞株CAL-78 (**圖21A**)、OUMS-27 (**圖21B**)、HS-SY-II (**圖21C**)、SW1353 (**圖21D**)、H-EMC-SS (**圖21E**)及SW620 (**圖21F**)之結果。

【0024】 **圖22A至圖22F**展示INBRX-109滴定實驗之結果，其中不同癌細胞株與單獨或與2 nM AZD-5991組合的不同濃度之INBRX-109 (0.0001、0.001、0.01、0.1、1或10 nM)接觸。癌細胞之存活百分比示於各圖式之y軸上。展示癌細胞株CAL-78 (**圖22A**)、OUMS-27 (**圖22B**)、HS-SY-II (**圖22C**)、SW1353 (**圖22D**)、H-EMC-SS (**圖22E**)及SW620 (**圖22F**)之結果。標記「單獨化合物」之虛線展示僅用單獨2 nM AZD-5991處理之癌細胞的存活百分比。

【0025】 **圖23A至圖23F**展示AZD-5991滴定實驗之結果，其中不同癌細胞株與單獨或與1 nM INBRX-109組合的不同濃度之AZD-5991 (0.0032、0.016、0.08、0.4、2.0、10 nM)接觸。癌細胞之存活百分比示於各圖式之y軸上。展示癌細胞株CAL-78 (**圖23A**)、OUMS-27 (**圖23B**)、HS-SY-II (**圖23C**)、SW1353 (**圖23D**)、H-EMC-SS (**圖23E**)及SW620 (**圖23F**)之結果。標記「單獨抗體」之虛線展示僅用單獨1 nM INBRX-109處理之癌細胞的存活百分比。

【實施方式】

相關申請案之交互參考

【0026】 本申請案主張2022年4月8日申請之美國臨時申請案第63/328,951號之優先權，該臨時申請案出於任何目的以全文引用之方式併入本文中。

【0027】 本文所提供之實施例係關於治療癌症之方法，其使用死亡

受體5 (DR5)促效劑及Polo樣激酶1 (PLK1)抑制劑之組合；及/或係關於治療癌症之方法，其使用死亡受體5 (DR5)促效劑及週期蛋白依賴型激酶(CDK)抑制劑，諸如CDK9抑制劑之組合。

定義及各種實施例

【0028】 本文使用之章節標題僅出於組織目的而不應被視為限制所描述之主題。

【0029】 本文所引用之所有參考文獻，包括專利申請案、專利公開案及Genbank登錄號均以引用方式併入本文中，如同各個別參考文獻具體地且個別地指出以全文引用的方式併入本文中一般。

【0030】 本文中描述或參考之技術及程序一般為熟習此項技術者充分理解且通常使用習知方法而採用，諸如以下中所描述之廣泛利用之方法：Sambrook等人，Molecular Cloning: A Laboratory Manual第3版(2001) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. CURRENT PROTOCOLS IN MOLECULAR BIOLOGY (F. M. Ausubel等人編, (2003))；METHODS IN ENZYMOLOGY系列(Academic Press, Inc.): PCR 2: A PRACTICAL APPROACH (M. J. MacPherson、B. D. Hames及G. R. Taylor編(1995))、Harlow及Lane編(1988) ANTIBODIES、A LABORATORY MANUAL及ANIMAL CELL CULTURE (R. I. Freshney編(1987))；Oligonucleotide Synthesis (M. J. Gait編, 1984)；Methods in Molecular Biology, Humana Press；Cell Biology: A Laboratory Notebook (J. E. Cellis編, 1998) Academic Press；Animal Cell Culture (R. I. Freshney)編, 1987)；Introduction to Cell and Tissue Culture (J. P. Mather及P. E. Roberts, 1998) Plenum Press；Cell and

Tissue Culture Laboratory Procedures (A. Doyle、J. B. Griffiths及D. G. Newell編, 1993-8) J. Wiley and Sons；Handbook of Experimental Immunology (D. M. Weir及C. C. Blackwell編)；Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells (J. M. Miller及M. P. Calos編, 1987)；PCR: The Polymerase Chain Reaction, (Mullis等人編, 1994)；Current Protocols in Immunology (J. E. Coligan等人編, 1991)；Short Protocols in Molecular Biology (Wiley and Sons, 1999)；Immunobiology (C. A. Janeway及P. Travers, 1997)；Antibodies (P. Finch, 1997)；Antibodies: A Practical Approach (D. Catty.編, IRL Press, 1988-1989)；Monoclonal Antibodies: A Practical Approach (P. Shepherd及C. Dean編, Oxford University Press, 2000)；Using Antibodies: A Laboratory Manual (E. Harlow及D. Lane (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999)；The Antibodies (M. Zanetti及J. D. Capra編, Harwood Academic Publishers, 1995)；及Cancer: Principles and Practice of Oncology (V. T. DeVita等人編, J.B. Lippincott Company, 1993)；以及其更新版本。

【0031】 除非另外定義，否則結合本發明使用之科學與技術術語將具有一般熟習此項技術者通常理解之含義。此外，除非情景另有需要或另外明確地指出，否則單數術語應包括複數且複數術語應包括單數。關於各種來源或參考文獻之間在定義方面之任何衝突，將以本文所提供之定義為準。

【0032】 一般而言，免疫球蛋白重鏈中之殘基編號係如Kabat等人，*Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第5版Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md.(1991)中之EU索引

之編號。「如Kabat中之EU索引」係指人類IgG1 EU抗體之殘基編號。

【0033】 應瞭解，本文所描述之本發明實施例包括「由實施例組成」及/或「基本上由實施例組成」。除非另外指示，否則如本文所用，單數形式「一(a/an)」及「該(the)」包括複數個提及物。術語「或」在本文中之使用不意圖暗示替代方案係互相排斥的。

【0034】 在本申請案中，除非明確地敍述或如熟習此項技術者所理解，否則「或」之使用意謂「及/或」。在多重附屬項之情況下，「或」之使用重新提及超過一個前述獨立項或附屬項。

【0035】 片語「參考樣品」、「參考細胞」或「參考組織」表示可用作與具有至少一種未知特徵之樣品進行比較的具有至少一種已知特徵之樣品。在一些實施例中，參考樣品可用作陽性或陰性指示物。參考樣品可用於確定例如在健康組織中存在之蛋白質及/或mRNA之含量，與在具有未知特徵之樣品中存在之蛋白質及/或mRNA之含量形成對比。在一些實施例中，參考樣品來自同一個體，但來自所測試個體之不同部位。在一些實施例中，參考樣品來自癌周圍或附近之組織區域。在一些實施例中，參考樣品並非來自所測試個體，而係來自已知患有或不患有所討論病症(例如特定癌症或DR5相關病症)之個體的樣品。在一些實施例中，參考樣品係來自同一個體，但來自個體罹患癌症前之時間點。在一些實施例中，參考樣品係來自相同或不同個體之良性癌樣品。在使用陰性參考樣品進行比較時，陰性參考樣品中所討論分子之表現量或量將指示出假定本發明中無分子及/或具有低含量之分子時，熟習此項技術者將瞭解之含量。在使用陽性參考樣品進行比較時，陽性參考樣品中所討論的分子之表現量或量將指示出假定本發明中存在一定含量之分子時，熟習此項技術者將瞭解之含

量。

【0036】 如本文在受益於治療劑投與或對治療劑投與有反應之情形下所用之術語「益處」、「臨床益處」、「反應性」及「治療反應性」可藉由評估各種終點來量測，例如在一定程度上抑制疾病進展，包括減緩及完全遏止；減少疾病發作及/或症狀之數目；減小病變大小；抑制(亦即，減少、減緩或完全停止)疾病細胞浸潤至鄰近周邊器官及/或組織；抑制(亦即，減少、減緩或完全停止)疾病擴散；在一定程度上減輕與病症相關之一或多種症狀；增加在治療後呈現無病之時長(例如無進展存活期)；增加總存活期；提高反應率；及/或減小在治療後給定時間點之死亡率。「無反應」或「無法反應」之個體或癌症為無法滿足關於「反應性」之上述限制條件之個體或癌症。

【0037】 術語「核酸分子」、「核酸」及「聚核苷酸」可互換使用，且係指核苷酸聚合物。此類核苷酸聚合物可含有天然及/或非天然核苷酸且包括但不限於DNA、RNA及PNA。「核酸序列」係指包含於核酸分子或聚核苷酸中之核苷酸線性序列。

【0038】 術語「多肽」與「蛋白」可互換使用以指胺基酸殘基之聚合物，且不限於最小長度。此類胺基酸殘基之聚合物可含有天然或非天然胺基酸殘基且包括但不限於胺基酸殘基構成之肽、寡肽、二聚體、三聚體及多聚體。全長蛋白質與其片段皆涵蓋於該定義中。術語亦包括多肽之表現後修飾，例如糖基化、唾液酸化、乙醯化、磷酸化及類似修飾。此外，出於本發明之目的，「多肽」係指蛋白質，其包括對原生序列之修飾，諸如缺失、添加及取代(通常性質上係保守的)，只要該蛋白質保持所要活性即可。此等修飾可為有意的，如經由定點突變誘發進行；或可為偶然的，

諸如經由產生蛋白質之宿主的突變或由於PCR擴增的誤差引起。

【0039】 如本文所用，術語「DR5」、「死亡受體5」、「TNFRSF10B」及「TRAILR2」係指由加工細胞中DR5前驅體產生的任何原生成熟DR5。除非另外規定，否則該術語包括來自任何脊椎動物來源，包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如，人類及食蟹獼猴或恆河猴)及嚙齒動物(例如，小鼠及大鼠)之DR5。該術語亦包括DR5之天然存在之變異體，諸如剪接變異體或對偶基因變異體。非限制性例示性前驅人類DR5胺基酸序列展示於例如NCBI寄存編號NP_003833.4中。*參見*SEQ ID NO: 8。非限制性例示性前驅人類DR5胺基酸序列展示於例如SEQ ID NO: 9中。

【0040】 如本文所用，術語「PLK1」及「polo樣激酶1」係指任何原生成熟PLK1。除非另外規定，否則該術語包括來自任何脊椎動物來源，包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如，人類及食蟹獼猴或恆河猴)及嚙齒動物(例如，小鼠及大鼠)之PLK1。該術語亦包括PLK1之天然存在之變異體，諸如剪接變異體或對偶基因變異體。非限制性PLK1胺基酸序列展示於例如UniProtKB/Swiss-Prot寄存編號P53350.1中。*參見*SEQ ID NO: 10。

【0041】 如本文所用，術語「CDK9」及「週期蛋白依賴型激酶9」係指任何原生成熟CDK9。除非另外規定，否則該術語包括來自任何脊椎動物來源，包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如，人類及食蟹獼猴或恆河猴)及嚙齒動物(例如，小鼠及大鼠)之CDK9。該術語亦包括CDK9之天然存在之變異體，諸如剪接變異體或對偶基因變異體。非限制性胺基酸序列展示於例如UniProtKB/Swiss-Prot寄存編號P50750-1中。*參見*SEQ ID NO: 11。

【0042】 術語「特異性結合」至抗原或抗原決定基係此項技術中充

分瞭解之術語，且用於測定此類特異性結合之方法亦為此項技術中所熟知。若分子與特定細胞或物質之反應或締合比其與替代性細胞或物質更頻繁、更快速，持續時間更長及/或親和力更大，則稱其呈現「特異性結合」或「較佳結合」。若單域抗體(sdAb)或含VHH多肽與目標之結合比其與其他物質之結合的親和力更大、親合力更大、更容易及/或持續時間更長，則稱其「特異性結合」或「優先結合」於目標。舉例而言，特異性或優先結合至DR5抗原決定基之sdAb或含VHH多肽為與此抗原決定基之結合比其與其他DR5抗原決定基或非DR5抗原決定基之結合親和力、親合力更大、更容易及/或持續時間更長的sdAb或含VHH多肽。藉由閱讀此定義，亦應理解，例如特異性或優先結合至第一目標之sdAb或含VHH多肽可能或可能不特異性或優先結合至第二目標。因此，「特異性結合」或「優先結合」未必需要(儘管其可包括)獨佔式結合。一般而言，但不一定，提及結合意謂優先結合。「特異性」係指結合蛋白選擇性結合抗原之能力。

【0043】 術語「抑制(inhibition)」或「抑制(inhibit)」係指任何表型特徵減少或停止，或彼特徵之發生率、程度或可能性降低或停止。「降低」或「抑制」係使活性、功能及/或量相較於參考物減小、降低或停滯。在一些實施例中，「降低」或「抑制」意謂使得整體減少10%或更多之能力。在一些實施例中，「降低」或「抑制」意謂使得整體減少50%或更多之能力。在一些實施例中，「降低」或「抑制」意謂使得整體減少75%、85%、90%、95%或更多之能力。在一些實施例中，相對於一段時間內之對照而言，在同一段時間內抑制或減少上文所提及之量。

【0044】 如本文所用，術語「抗原決定基」係指抗原結合分子(例如sdAb或含VHH多肽)在目標分子(例如抗原，諸如蛋白質、核酸、碳水化

合物或脂質)上結合之部位。抗原決定基常常包括一組表面具有化學活性之分子，諸如胺基酸、多肽或糖側鏈，且具有特定三維結構特徵以及荷質比特徵。抗原決定基可由目標分子之連續及/或併接非連續殘基(例如，胺基酸、核苷酸、糖、脂質部分)形成。由連續殘基(例如胺基酸、核苷酸、糖、脂質部分)形成之抗原決定基通常在暴露於變性溶劑時得以保留，而藉由三級摺疊形成之抗原決定基通常在用變性溶劑處理時丟失。抗原決定基可包括但不限於至少3個、至少5個或8至10個殘基(例如，胺基酸或核苷酸)。在一些實施例中，抗原決定基之長度小於20個殘基(例如胺基酸或核苷酸)、小於15個殘基或小於12個殘基。若兩個抗體對一抗原展現競爭性結合，則其可結合該抗原內之同一個抗原決定基。在一些實施例中，可根據相對於抗原結合分子上之CDR殘基的某一最小距離鑑別抗原決定基。在一些實施例中，抗原決定基可根據以上距離鑑別，且進一步受限於抗原結合分子之殘基與抗原殘基之間的一鍵(例如氫鍵)所涉及之彼等殘基。抗原決定基亦可藉由各種掃描來鑑別，例如丙胺酸或精胺酸掃描可指示可與抗原結合分子相互作用之一或多個殘基。除非明確表示，否則作為抗原決定基之一組殘基不排除其他殘基作為特定抗原結合分子之抗原決定基的部分。實際上，此類集合之存在表示最小的抗原決定基系列(或物種集合)。因此，在一些實施例中，鑑別為抗原決定基之殘基集合表示該抗原之最小相關抗原決定基，而非抗原上之抗原決定基的排他性殘基清單。

【0045】 術語「抗體」以最廣泛意義使用且涵蓋包含抗體樣抗原結合域之各種多肽，包括但不限於習知抗體(通常包含至少一個重鏈及至少一個輕鏈)、單域抗體(sdAb，包含至少一個VHH域及Fc區)、含VHH多肽(包含至少一個VHH域之多肽)及前述中之任一者之片段，只要其展現所要

抗原結合活性即可。在一些實施例中，抗體包含二聚域。此類二聚域包括但不限於重鏈恆定域(包含CH1、鉸鏈、CH2及CH3，其中CH1通常與輕鏈恆定域CL配對，而鉸鏈介導二聚化)及Fc區(包含鉸鏈、CH2及CH3，其中鉸鏈介導二聚化)。

【0046】 術語抗體亦包括但不限於嵌合抗體、人源化抗體及諸如駱駝(包括駱馬)、鯊魚、小鼠、人類、食蟹獼猴等各種物種之抗體。

【0047】 如本文所用之術語「抗原結合域」係指抗體足以結合抗原之一部分。在一些實施例中，習知抗體之抗原結合域包含三個重鏈CDR及三個輕鏈CDR。因此，在一些實施例中，抗原結合域包含：重鏈可變區，其包含CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3及維持結合於抗原所需的FR1及/或FR4之任何部分；及輕鏈可變區，其包含CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3及維持結合於抗原所需的FR1及/或FR4之任何部分。在一些實施例中，sdAb或含VHH多肽之抗原結合域包含VHH域之三個CDR。因此，在一些實施例中，sdAb或含VHH多肽之抗原結合域包含VHH域，該VHH域包含CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3及維持結合於抗原所需的FR1及/或FR4之任何部分。

【0048】 如本文所用之術語「VHH」或「VHH域」或「VHH抗原結合域」係指諸如駱駝抗體或鯊魚抗體之單域抗體之抗原結合部分。在一些實施例中，VHH包含三個CDR及四個構架區，命名為FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3及FR4。在一些實施例中，VHH可於N端或C端處截短以使其僅包含部分FR1及/或FR4，或缺少彼等構架區中之一或兩者，只要VHH實質上保持抗原結合及特異性即可。

【0049】 術語「單域抗體」及「sdAb」在本文中可互換使用，指代

包含至少一個諸如VHH域之無輕鏈單體域及Fc區之抗體。在一些實施例中，sdAb為兩種多肽之二聚體，其中各多肽包含至少一個VHH域及Fc區。如本文所用，術語「單域抗體」及「sdAb」涵蓋包含多個VHH域之多肽，諸如具有結構VHH_1-VHH_2-Fc或VHH_1-VHH_2-VHH_3-Fc之多肽，其中VHH_1、VHH_2及VHH_3可相同或不同。

【0050】術語「含VHH多肽」係指包含至少一個VHH域之多肽。在一些實施例中，VHH多肽包含兩個、三個或四個或更多個VHH域，其中各VHH域可相同或不同。在一些實施例中，含VHH多肽包含Fc區。在一些此類實施例中，含VHH多肽可稱作sdAb。此外，在一些此類實施例中，VHH多肽可形成二聚體。含VHH多肽，亦為sdAb之非限制性結構包括VHH_1-Fc、VHH_1-VHH_2-Fc及VHH_1-VHH_2-VHH_3-Fc，其中VHH_1、VHH_2及VHH_3可相同或不同。在此類結構之一些實施例中，一個VHH可藉由連接子連接至另一VHH，或一個VHH可藉由連接子連接至Fc。在一些此類實施例中，連接子包含1至20個胺基酸，較佳為1至20個主要包含甘胺酸且視情況包含絲胺酸之胺基酸。在一些實施例中，當含VHH多肽包含Fc時，其形成二聚體。因此，若結構VHH_1-VHH_2-Fc形成二聚體，則認為其為四價的(亦即，二聚體具有四個VHH域)。類似地，若結構VHH_1-VHH_2-VHH_3-Fc形成二聚體，則認為其為六價的(亦即，二聚體具有六個VHH域)。

【0051】術語「單株抗體」係指實質上同質之抗體群的抗體(包括sdAb或含VHH多肽)，即，包含此群體之個別抗體除可能存在少量天然存在之突變以外均相同。單株抗體為高度特異性的，其針對單一抗原部位。此外，與通常包括針對不同決定子(抗原決定基)之不同抗體的多株抗體製

劑相反，各單株抗體針對抗原上之單個決定子。因此，單株抗體之樣品可結合於抗原上之同一抗原決定基。修飾語「單株」指示抗體之特徵為自實質上均質之抗體群體獲得，且不應解釋為需要藉由任何特定方法產生該抗體。舉例而言，單株抗體可藉由Kohler及Milstein, 1975, Nature 256:495首次描述之融合瘤方法製造，或可藉由諸如美國專利第4,816,567號中所述之重組DNA方法製造。舉例而言，單株抗體亦可自使用McCafferty等人，1990, Nature 348:552-554中所描述之技術生成的噬菌體庫中分離。

【0052】 術語「CDR」表示互補決定區，如熟習此項技術者藉由至少一種鑑別方式所定義。在一些實施例中，CDR可根據Chothia編號方案、Kabat編號方案、Kabat與Chothia之組合、AbM定義及/或contact定義中之任一者來定義。VHH包含三個CDR，命名為CDR1、CDR2及CDR3。

【0053】 如本文所用之術語「重鏈恆定區」係指包含至少三個重鏈恆定域C_H1、鉸鏈、C_H2及C_H3之區域。當然，除非另外指示，否則此等域中之非功能改變性缺失及修改係涵蓋於術語「重鏈恆定區」之範疇內。非限制性例示性重鏈恆定區包括γ、δ及α。非限制性例示性重鏈恆定區亦包括ε及μ。各重鏈恆定區對應於一種抗體同型。舉例而言，包含γ恆定區之抗體為IgG抗體，包含δ恆定區之抗體為IgD抗體，且包含α恆定區之抗體為IgA抗體。此外，包含μ恆定區之抗體為IgM抗體，且包含ε恆定區之抗體為IgE抗體。某些同型可進一步再分為亞類。舉例而言，IgG抗體包括但不限於IgG1 (包含γ_1恆定區)、IgG2 (包含γ_2恆定區)、IgG3 (包含γ_3恆定區)及IgG4 (包含γ_4恆定區)抗體；IgA抗體包括但不限於IgA1 (包含α_1恆定區)及IgA2 (包含α_2恆定區)抗體；且IgM抗體包括但不限於IgM1及IgM2。

【0054】 如本文所用，「Fc區」係指包含CH2及CH3之重鏈恆定區

之部分。在一些實施例中，Fc區包含鉸鏈、CH2及CH3。在各種實施例中，當Fc區包含鉸鏈時，鉸鏈介導兩個含Fc之多肽之間的二聚化。Fc區可為本文所論述之任何抗體重鏈恆定區同型。在一些實施例中，Fc區為IgG1、IgG2、IgG3或IgG4。

【0055】 如本文所論述，如本文所用之「接受體人類構架」為包含源自人類免疫球蛋白構架或人類共通構架之重鏈可變域(V_H)構架之胺基酸序列的構架。源自人類免疫球蛋白構架或人類共通構架之接受體人類構架可包含與其相同之胺基酸序列，或其可含有胺基酸序列改變。在一些實施例中，在諸如VHH之單一抗原結合域中之所有人類構架中，胺基酸改變之數目少於10，或少於9，或少於8，或少於7，或少於6，或少於5，或少於4，或少於3。

【0056】 「親和力」係指分子(例如抗體，諸如sdAb，或含VHH多肽)之單一結合部位與其結合搭配物(例如抗原)之間的非共價相互作用之總和的強度。分子X對其搭配物Y之親和力或表觀親和力一般可分別由解離常數(K_D)或$K_{D-表觀}$來表示。親和力可藉由此項技術中已知之常用方法(諸如ELISA K_D、KinExA、流式細胞量測術及/或表面電漿子共振裝置)，包括本文所描述之彼等方法來量測。此類方法包括但不限於涉及BIAcore®、Octet®或流式細胞量測術之方法。

【0057】 如本文所用，術語「K_D」係指抗原結合分子/抗原相互作用之平衡解離常數。當本文使用術語「K_D」時，其包括K_D及$K_{D-表觀}$。

【0058】 在一些實施例中，抗原結合分子之K_D係使用表現抗原之細胞株且將在各抗體濃度下量測之平均螢光與非線性單點結合方程式擬合(Prism Software graphpad)而藉由流式細胞量測術來量測。在一些此類實

施例中，K_D為K_D-表觀。

【0059】 術語「生物活性」係指分子之任一或多種生物特性(無論係在活體內發現為天然存在的，或藉由重組方式提供或實現的)。生物特性包括但不限於結合配位體、誘導或增加細胞增殖，及誘導或增加細胞介素表現。

【0060】 「促效」或「活化」抗體或多肽為增加及/或活化其目標抗原之生物活性的抗體或多肽。在一些實施例中，促效抗體或多肽結合至抗原且使其生物活性增加至少約20%、40%、60%、80%、85%或更高。

【0061】 「拮抗」、「阻斷」或「中和」抗體為抑制、降低及/或不活化目標抗原之生物活性的抗體。在一些實施例中，中和抗體結合至抗原且使其生物活性降低至少約20%、40%、60%、80%、85%、90%、95%、99%或更高。

【0062】 「親和力成熟」sdAb或含VHH多肽係指相較於不具有一或多個改變之親本sdAb或含VHH多肽在一或多個CDR中具有此類改變之sdAb或含VHH多肽，此類改變改良sdAb或含VHH多肽對抗原之親和力。

【0063】 如本文所用之「人源化VHH」係指其中一或多個構架區已實質上經人類構架區置換之VHH。在一些情況下，人類免疫球蛋白之某些構架區(FR)殘基經對應非人類殘基置換。此外，人源化VHH可包含既不存在於原始VHH亦不存在於人類構架序列中的殘基，但包括該等殘基以進一步改進及最佳化sdAb含VHH多肽效能。在一些實施例中，人源化sdAb或含VHH多肽包含人類Fc區。如將瞭解，人源化序列可藉由其一級序列鑑別且不一定表示產生抗體之過程。

【0064】 「效應子陽性Fc區」具有原生序列Fc區之「效應功能」。

例示性「效應功能」包括Fc受體結合；Clq結合及補體依賴性細胞毒性(CDC)；Fc受體結合；抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)；吞噬作用；細胞表面受體(例如B細胞受體)之下調；以及B細胞活化等。此類效應功能一般需要Fc區與結合域(例如抗體可變域)組合且可使用各種分析評估。

【0065】「原生序列Fc區」包含與自然界中存在之Fc區之胺基酸序列一致的胺基酸序列。原生序列人類Fc區包括原生序列人類IgG1 Fc區(非A及A異型)；原生序列人類IgG2 Fc區；原生序列人類IgG3 Fc區；及原生序列人類IgG4 Fc區以及其天然存在之變異體。

【0066】「變異Fc區」包含與原生序列Fc區之胺基酸序列相差至少一個胺基酸修飾的胺基酸序列。在一些實施例中，「變異Fc區」包含與原生序列Fc區之胺基酸序列相差至少一個胺基酸修飾，但保留原生序列Fc區之至少一種效應功能的胺基酸序列。在一些實施例中，變異Fc區相較於原生序列Fc區或相較於親本多肽之Fc區具有至少一個胺基酸取代，例如在原生序列Fc區中或在親本多肽之Fc區中約一個至約十個胺基酸取代，且較佳約一個至約五個胺基酸取代。在一些實施例中，本文中之變異Fc區與原生序列Fc區及/或與親本多肽之Fc區具有至少約80%序列一致性、至少約90%序列一致性、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%或至少約99%序列一致性。

【0067】「Fc受體」或「FcR」描述與抗體Fc區結合之受體。在一些實施例中，FcγR為原生人類FcR。在一些實施例中，FcR為結合IgG抗體之FcR (γ受體)且包括FcγRI、FcγRII及FcγRIII子類之受體，包括彼等受體之對偶基因變異體及交替剪接形式。FcγRII受體包括FcγRIIA (「活

化受體」)及FcγRIIB (「抑制受體」)，兩者具有主要在其細胞質域方面不同的類似胺基酸序列。活化受體FcγRIIA在其細胞質域中含有基於免疫受體酪胺酸之活化模體(ITAM)。抑制受體FcγRIIB在其細胞質域中含有基於免疫受體酪胺酸之抑制模體(ITIM)。(*參見*例如Daeron, Annu. Rev. Immunol. 15:203-234 (1997))。FcR綜述於例如Ravetch及Kinet, *Annu. Rev. Immunol* 9:457-92 (1991)；Capel等人, *Immunomethods* 4:25-34 (1994)；及de Haas等人, *J. Lab. Clin. Med.* 126:330-41 (1995)中。本文中之術語「FcR」涵蓋包括將來鑑別之FcR的其他FcR。舉例而言，術語「Fc受體」或「FcR」亦包括新生兒受體FcRn，其負責將母體IgG轉移至胎兒(Guyer等人, *J. Immunol.* 117:587 (1976)及Kim等人, *J. Immunol.* 24:249 (1994))且調控免疫球蛋白之恆定性。量測與FcRn之結合之方法為已知的(參見例如Ghetie及Ward, *Immunol. Today* 18(12):592-598 (1997)；Ghetie等人, *Nature Biotechnology*, 15(7):637-640 (1997)；Hinton等人, *J. Biol. Chem.* 279(8):6213-6216 (2004)；WO 2004/92219 (Hinton等人))。

【0068】 如本文所用之術語「實質上類似」或「實質上相同」表示兩個或更多個數值之間之相似度足夠高，以使得在藉由該值量測生物特徵之情況下，熟習此項技術者將認為該兩個或更多個值之間的差異具有極小或不具有生物及/或統計顯著性。在一些實施例中，兩個或更多個實質上類似的值相差不超過約以下中之任一者：5%、10%、15%、20%、25%或50%。

【0069】 多肽「變異體」意謂在比對序列且必要時引入空位以達到最大序列一致性百分比之後，且不考慮任何保守取代為序列一致性之一部分，與原生序列多肽具有至少約80%胺基酸序列一致性的生物活性多肽。

此類變異體包括例如在多肽之N端或C端添加或缺失一或多個胺基酸殘基之多肽。在一些實施例中，變異體將具有至少約80%胺基酸序列一致性。在一些實施例中，變異體將具有至少約90%胺基酸序列一致性。在一些實施例中，變異體與原生序列多肽將具有至少約95%胺基酸序列一致性。

【0070】 如本文所用，關於肽、多肽或抗體序列之「胺基酸序列一致性百分比(%)」及「同源性」定義為在比對序列且必要時引入空位以達到最大序列一致性百分比之後，且不考慮任何保守取代為序列一致性之部分，候選序列中與特定肽或多肽序列中之胺基酸殘基一致的胺基酸殘基之百分比。用於確定胺基酸序列一致性百分比目的之比對可由此項技術範圍內之各種方式來達成，例如使用公開可用之電腦軟體，諸如BLAST、BLAST-2、ALIGN或MEGALIGNTM (DNASTAR)軟體。熟習此項技術者可確定用於量測比對(包括用於達成所比較序列之全長內之最大比對所需的任何演算法)之適當參數。

【0071】 胺基酸取代可包括但不限於將多肽中之一個胺基酸置換為另一個胺基酸。例示性取代展示於表1中。可向所關注之抗體中引入胺基酸取代，且針對所要活性來篩選產物，該所要活性例如抗原結合保留/改良、免疫原性減小或ADCC或CDC改良。

表1

原始殘基	例示性取代
Ala (A)	Val；Leu；Ile
Arg (R)	Lys；Gln；Asn
Asn (N)	Gln；His；Asp，Lys；Arg
Asp (D)	Glu；Asn
Cys (C)	Ser；Ala
Gln (Q)	Asn；Glu
Glu (E)	Asp；Gln
Gly (G)	Ala
His (H)	Asn；Gln；Lys；Arg

Ile (I)	Leu；Val；Met；Ala；Phe；正白胺酸
Leu (L)	正白胺酸；Ile；Val；Met；Ala；Phe
Lys (K)	Arg；Gln；Asn
Met (M)	Leu；Phe；Ile
Phe (F)	Trp；Leu；Val；Ile；Ala；Tyr
Pro (P)	Ala
Ser (S)	Thr
Thr (T)	Val；Ser
Trp (W)	Tyr；Phe
Tyr (Y)	Trp；Phe；Thr；Ser
Val (V)	Ile；Leu；Met；Phe；Ala；正白胺酸

【0072】 胺基酸可根據共有側鏈特性來進行分組：

(1)疏水性：正白胺酸、Met、Ala、Val、Leu、Ile；

(2)中性親水性：Cys、Ser、Thr、Asn、Gln；

(3)酸性：Asp、Glu；

(4)鹼性：His、Lys、Arg；

(5)影響鏈定向之殘基：Gly、Pro；

(6)芳族：Trp、Tyr、Phe。

【0073】 非保守取代將使得此等類別中之一者的成員換成另一類別。

【0074】 術語「載體」用於描述可經工程改造為含有可在宿主細胞中繁殖之一或多個經選殖之聚核苷酸的聚核苷酸。載體可包括以下元件中之一或多個：複製起點、一或多個調節所關注多肽之表現的調節序列(諸如啟動子及/或強化子)及/或一或多個可選擇標記基因(諸如抗生素抗性基因及可用於比色分析中之基因，例如β-半乳糖苷酶)。術語「表現載體」係指用於表現宿主細胞中之所關注多肽之載體。

【0075】 「宿主細胞」係指可為或已為載體或經分離聚核苷酸之接受者的細胞。宿主細胞可為原核細胞或真核細胞。例示性真核細胞包括哺乳動物細胞，諸如靈長類動物或非靈長類動物細胞；真菌細胞，諸如酵母；

植物細胞；及昆蟲細胞。非限制性例示性哺乳動物細胞包括但不限於NSO細胞、PER.C6®細胞(Crucell)以及293及CHO細胞，及其衍生物，諸如293-6E、CHO-DG44、CHO-K1、CHO-S及CHO-DS細胞。宿主細胞包括單個宿主細胞之後代，且後代可能歸因於自然、偶然或故意突變而不一定與原始母細胞完全一致(在形態或基因體DNA補體方面)。宿主細胞包括在活體內經本文提供之聚核苷酸轉染之細胞。

【0076】 如本文所用之術語「經分離」係指已與自然界中通常一起發現或產生之至少一些組分分離之分子。舉例而言，當多肽與產生多肽之細胞的至少一些組分分離時，稱該多肽「經分離」。若多肽在表現後由細胞分泌，則以物理方式將含有該多肽之上清液與產生其之細胞分離視為「分離」多肽。類似地，當聚核苷酸不為自然界中通常發現其之較大聚核苷酸(諸如在DNA聚核苷酸之情況下為基因體DNA或粒線體DNA)之部分，或與產生其之細胞之至少一些組分分離(例如在RNA聚核苷酸之情況下)時，該聚核苷酸稱作「經分離」。因此，宿主細胞內部之載體中所含的DNA聚核苷酸可稱為「經分離」。

【0077】 術語「個體(individual)」與「個體(subject)」在本文中可互換使用以指代動物；例如哺乳動物。在一些實施例中，提供治療哺乳動物之方法，該等哺乳動物包括但不限於人類、嚙齒動物、猿猴、貓科動物、犬科動物、馬科動物、牛科動物、豬科動物、綿羊、山羊、哺乳類實驗室動物、哺乳類農畜、哺乳類運動動物及哺乳類寵物。在一些實例中，「個體(individual)」或「個體(subject)」係指需要治療疾病或病症之個體(individual)或個體(subject)。在一些實施例中，接受治療之個體可為患者，表明以下事實：該個體已鑑別為患有與該治療有關聯之病症，或有極大的

風險感染該病症。

【0078】 如本文所用之「疾病」或「病症」係指需要及/或期望治療之病狀。

【0079】 除非另有指示，否則術語「腫瘤細胞」、「癌細胞」、「癌症」、「腫瘤」及/或「贅瘤」在本文中可互換使用，且係指展現生長不受控及/或細胞存活率異常增加及/或抑制細胞凋亡之細胞，其干擾身體器官及系統之正常功能。此定義中包括良性及惡性癌症、息肉、增生以及潛伏性腫瘤或微小轉移灶。

【0080】 術語「癌症」及「腫瘤」涵蓋實體癌症及血液/淋巴癌，且亦涵蓋惡性、癌前及良性生長，諸如發育異常。例示性癌症包括但不限於：腎上腺癌；星形細胞瘤；基底細胞癌；膽道癌；膀胱癌；骨癌；腦及中樞神經系統癌症；乳癌；腹膜癌；子宮頸癌；絨毛膜癌；軟骨肉瘤；尤文氏肉瘤；大腸及直腸癌症(大腸直腸癌)；結締組織癌症；消化系統癌症；子宮內膜癌；食道癌；眼癌；頭頸癌；胃癌(包括胃腸癌)；神經膠母細胞瘤；肝癌瘤；肝腫瘤；上皮細胞內贅瘤；腎臟癌或腎癌；喉癌；白血病；肝癌；肺癌(例如小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺腺癌及鱗狀肺癌)；黑色素瘤；骨髓瘤；神經母細胞瘤；口腔癌(唇癌、舌癌、口癌及咽癌)；卵巢癌；胰臟癌，諸如胰腺癌；腦垂腺癌；前列腺癌；視網膜母細胞瘤；橫紋肌肉瘤；直腸癌；呼吸系統癌症；間皮瘤；唾液腺癌；肉瘤；皮膚癌；鱗狀細胞癌；胃癌；睾丸癌；甲狀腺癌；子宮或子宮內膜癌；泌尿系統癌症；外陰癌；淋巴瘤，包括霍奇金氏淋巴瘤及非霍奇金氏淋巴瘤，以及B細胞淋巴瘤(包括低級/濾泡性非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)；小淋巴球性(SL) NHL；中級/濾泡性NHL；中級瀰漫性NHL；高級免疫母細胞NHL；高級淋巴母細胞

NHL；高級小無裂細胞NHL；腫塊性病變NHL；套細胞淋巴瘤；AIDS相關淋巴瘤；及瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症；慢性淋巴球性白血病(CLL)；急性淋巴母細胞白血病(ALL)；毛細胞白血病；慢性骨髓母細胞白血病；以及其他癌瘤及肉瘤；及移植後淋巴增殖性病症(PTLD)，以及與母斑病、水腫(諸如與腦瘤相關)及梅格斯氏症候群相關之異常血管增生。

【0081】 在一些實施例中，「增加」或「減少」分別係指統計學上顯著之增加或減少。如熟習此項技術者將顯而易見，「調節」亦可涉及相較於相同條件但不存在測試劑之情形，目標或抗原對其配位體、結合搭配物、搭配物中之一或多者締合為均多聚體或雜多聚體形式，或受質之親和力、親合力、特異性及/或選擇性實現改變(其可為增加或減少)；目標或抗原對該目標或抗原所存在之介質或環境中之一或多種條件(諸如pH、離子強度、輔因子之存在等)的敏感度實現改變(其可為增加或減少)；及/或細胞增殖或細胞介素產生。視所涉及之目標而定，此可藉由任何適合方式及/或使用本身已知或本文所描述之任何適合分析來確定。

【0082】 如本文所用，「治療」為用於獲得有利的或所要的臨床結果之途徑。如本文所用之「治療」涵蓋對於包括人類在內之哺乳動物之疾病進行之任何投藥或施用治療方案。出於本發明之目的，有益或所要之臨床結果包括但不限於以下之任一或多種：減輕一或多種症狀、減弱疾病程度、預防或延遲疾病擴散(例如轉移，例如轉移至肺或淋巴結)、預防或延遲疾病復發、延遲或減緩疾病進展、改善疾病狀態、抑制疾病或疾病進展、抑制或減緩疾病或其進展、阻滯其發展及緩解(無論部分或完全)。「治療」亦涵蓋增殖性疾病之病理後果減輕。本文所提供之方法涵蓋此等治療態樣中之任一或多者。根據以上所述，術語治療不需要病症之所有方面百分之

一百移除。

【0083】「緩解」意謂相較於未投與治療劑，一或多種症狀得以減輕或改善。「改善」亦包括縮短或減少症狀之持續時間。

【0084】術語「抗癌劑」在本文中以其最廣含義用於係指用於治療一或多種癌症之藥劑。例示性種類之此類藥劑包括但不限於化學治療劑、抗癌生物製劑(諸如細胞介素、受體細胞外域-Fc融合體及抗體)、放射線療法、CAR-T療法、治療性寡核苷酸(諸如反義寡核苷酸及siRNA)及溶瘤病毒。

【0085】如本文所用，術語「協同」、「協同地」及「協同作用」係指兩種或更多種藥劑之超過累加效應。DR5促效劑與PLK1抑制劑之間或DR5促效劑與CDK抑制劑(諸如CDK9抑制劑)之間的協同作用可使用本文中所描述之分析來測定。

【0086】術語「生物樣品」意謂一定量的來自活物或先前為活物之物質。此類物質包括但不限於血液(例如全血)、血漿、血清、尿液、羊水、滑液、內皮細胞、白血球、單核球、其他細胞、器官、組織、骨髓、淋巴結及脾臟。

【0087】術語「對照」或「參考」係指已知不含分析物之組合物(「陰性對照」)或已知含有分析物之組合物(「陽性對照」)。陽性對照可包含已知濃度之分析物。

【0088】如本文所用，「延遲疾病發展」意謂延緩、阻礙、減緩、扼止、穩定化、遏制及/或推遲疾病(諸如癌症)之發展。此延遲可具有不同時間長度，視所治療之疾病及/或個體之病史而定。如熟習此項技術者顯而易見，充分或顯著延遲可實際上涵蓋預防，使得該個體不發展該疾病。

舉例而言，可延遲晚期癌症，諸如癌轉移發展。

【0089】 如本文所用，「預防」包括在個體疾病出現或復發方面提供預防作用，該個體可能易患該疾病但尚未診斷患有該疾病。除非另有規定，否則術語「降低」、「抑制」或「預防」不表示或不要求一直完全預防，而僅在所量測之時段內。

【0090】 物質/分子(促效劑或拮抗劑)之「治療有效量」可根據以下因素改變：諸如個體之疾病狀況、年齡、性別及體重、及物質/分子(促效劑或拮抗劑)在個體體內引發所要反應之能力。治療有效量亦係治療之有利作用超過該物質/分子(促效劑或拮抗劑)之任何有毒或有害作用的量。治療有效量可經一或多次投藥來遞送。「治療有效量」係指在必需劑量下且在必需時間內有效實現所要治療及/或預防結果的量。

【0091】 術語「醫藥調配物」及「醫藥組合物」可互換使用且係指所呈形式允許活性成分之生物活性有效，且不含對調配物將投與之個體具有不可接受毒性之額外組分的製劑。此類調配物可為無菌的。

【0092】 「醫藥學上可接受之載劑」係指此項技術中習知之無毒固體、半固體或液體填補劑、稀釋劑、囊封材料、調配助劑或載劑，其與治療劑一起使用，一起構成向個體投與之「醫藥組合物」。醫藥學上可接受之載劑在所用劑量及濃度下對接受者無毒且與調配物之其他成分相容。醫藥學上可接受之載劑適於所用之調配物。

【0093】 與一或多種其他治療劑「組合」投與包括同時(並行)及以任何次序依序投與。

【0094】 術語「並行地」在本文中用以指代投與兩種或更多種治療劑，其中投與之至少部分在時間上重疊，或其中一種治療劑之投與落入針

對另一治療劑之投與的一較短時段內，或其中兩種藥劑之治療作用重疊至少一個時段。

【0095】 術語「依序」在本文中用以指代兩種或更多種治療劑之投與在時間上不重疊，或其中該等藥劑之治療作用不重疊。

【0096】 如本文所用，「結合」係指除一種治療模式(treatment modality)以外亦投與另一種治療模式。因此，「結合」係指在向個體投與一種治療模式之前、期間或之後投與另一種治療模式。

【0097】 術語「藥品說明書」用以指通常包括於治療性產品之商業包裝中的說明書，其含有關於與使用此類治療性產品有關之適應症、用法、劑量、投藥、組合療法、禁忌及/或警告的資訊。

【0098】 「製品」係包含至少一種試劑，例如用於治療疾病或病症(例如，癌症)之藥劑，或用於特異性偵測本文所述之生物標記物之探針之任何製品(例如，封裝或容器)或套組。在一些實施例中，製品或套組係以用於執行本文所描述之方法之單元形式推銷、分銷或出售。

【0099】 術語「標記」及「可偵測標記」意謂附著至例如抗體或抗原以使得特異性結合對之成員之間的反應(例如結合)可偵測之部分。特異性結合對之經標記成員稱作「經可偵測地標記」。因此，術語「經標記之結合蛋白」係指併入標記以便鑑別結合蛋白之蛋白質。在一些實施例中，標記為可產生可藉由目視或儀器方式偵測的信號之可偵測標記物，例如併入經放射性標記之胺基酸或連接至可藉由經標記之抗生物素蛋白(例如含有可藉由光學或比色方法偵測之螢光標記物或酶促活性的鏈黴抗生物素蛋白)偵測之生物素基部分的多肽。多肽標記之實例包括但不限於以下：放射同位素或放射核種(例如^{3}H、^{14}C、^{35}S、^{90}Y、^{99}Tc、^{111}In、^{125}I、^{131}I、

^{177}Lu、^{166}Ho或^{153}Sm)；色素原、螢光標記(例如FITC、若丹明(rhodamine)、鑭系元素磷光體)、酶標記(例如辣根過氧化酶、螢光素酶、鹼性磷酸酶)；化學發光標記物；生物素基；由二級報導子識別之預定多肽抗原決定基(例如白胺酸拉鏈對序列、二次抗體結合部位、金屬結合域、抗原決定基標籤)；以及磁性劑，諸如釓螯合劑。常用於免疫分析之標記之代表性實例包括產生光之部分，例如吖錠化合物，及產生螢光之部分，例如螢光素。就此而言，該部分自身可能並非可偵測標記的，但可在與又一部分反應之後變為可偵測的。

例示性DR5促效劑

【0100】本文提供治療癌症之方法，其包含投與DR5促效劑。非限制性例示性DR5促效劑包括INBRX-109、氟妥占敏α (ABBV-621)、IGM-8444 (IGM Biosciences)、BI 905711 (Boehringer Ingelheim)、GEN1029 (HexaBody®-DR5/DR5；Genmab)、TAS266 (Novartis)、MM-201a (Merrimack Pharmaceuticals)及MM201-b (Merrimack Pharmaceuticals)。在一些實施例中，DR5促效劑為DR5結合多肽。在一些實施例中，本文提供之DR5結合多肽為多價的。在一些實施例中，本文提供之DR5結合多肽為至少四價的。

【0101】在各種實施例中，DR5結合多肽包含至少一個VHH域，該VHH域包含：包含序列SEQ ID NO: 1之CDR1、包含序列SEQ ID NO: 2之CDR2及包含序列SEQ ID NO: 3之CDR3。在一些實施例中，至少一個VHH域經人源化。在一些實施例中，DR5結合多肽包含至少一個包含與SEQ ID NO: 4之胺基酸序列至少90%、至少95%、至少99%或100%一致之胺基酸序列的VHH域。在一些實施例中，DR5結合多肽包含至少一個

包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列的VHH域。

【0102】 在一些實施例中，DR5結合多肽包含至少一個結合DR5之VHH域及Fc區。在一些實施例中，本文提供之DR5結合多肽包含結合DR5之兩個VHH域及Fc區。在一些實施例中，Fc區介導DR5結合多肽在生理條件下之二聚化，使得形成使DR5結合部位數目加倍的二聚體。舉例而言，包含結合DR5之兩個VHH域及Fc區的DR5結合多肽作為單體為二價的，但在生理條件下，Fc區可介導二聚化，使得在此類條件下DR5結合多肽為四價二聚體。

【0103】 在各種實施例中，提供一種DR5結合多肽，其中各VHH域包含：包含序列SEQ ID NO: 1之CDR1、包含序列SEQ ID NO: 2之CDR2及包含序列SEQ ID NO: 3之CDR3。在一些實施例中，各VHH域經人源化。

【0104】 在一些實施例中，DR5結合多肽包含VHH-連接子-VHH-連接子-Fc之結構。在一些實施例中，DR5結合多肽之VHH-連接子-VHH部分包含與SEQ ID NO: 5之胺基酸序列至少90%、至少95%、至少99%或100%一致的胺基酸序列。在一些實施例中，DR5結合多肽之VHH-連接子-VHH部分包含SEQ ID NO: 5之胺基酸序列。在一些實施例中，Fc包含鉸鏈。在一些此類實施例中，Fc包含SEQ ID NO: 6之胺基酸序列。在一些實施例中，DR5結合多肽包含與SEQ ID NO: 7之胺基酸序列至少90%、至少95%、至少99%或100%一致的胺基酸序列，其包括兩個VHH域及Fc區。在一些實施例中，DR5結合多肽包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列，其包括兩個VHH域及Fc區。在一些實施例中，DR5結合多肽由SEQ ID NO: 7之胺基酸序列組成。由SEQ ID NO: 7或不具有末端離胺酸之SEQ ID NO: 7之胺基酸序列組成的DR5結合多肽可稱為INBRX-109。

【0105】 在一些實施例中，結合DR5之VHH域可經人源化。人源化抗體(諸如sdAb或含VHH多肽)適用作治療性分子，此係由於人源化抗體減少或消除對非人類抗體之人類免疫反應，人類免疫反應可引起對抗體治療劑之免疫反應且減小治療劑之有效性。一般而言，人源化抗體包含一或多個可變域，其中CDR (或其部分)來源於非人類抗體，且FR (或其部分)來源於人類抗體序列。人源化抗體視情況亦將包含人類恆定區之至少一部分。在一些實施例中，人源化抗體中之一些FR殘基經來自非人類抗體(例如CDR殘基所源自之抗體)之對應殘基取代，從而例如恢復或改良抗體特異性或親和力。

【0106】 人源化抗體及其製造方法綜述於例如Almagro及Fransson, (2008) Front. Biosci. 13: 1619-1633中，且進一步描述於以下各者中：例如Riechmann等人, (1988) *Nature* 332:323-329；Queen等人, (1989) *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 86: 10029-10033；美國專利第5,821,337號、第7,527,791號、第6,982,321號及第7,087,409號；Kashmiri等人, (2005) *Methods* 36:25-34；Padlan, (1991) *Mol. Immunol.* 28:489-498 (描述「表面再塑(resurfacing」)；Dall'Acqua等人, (2005) *Methods* 36:43-60 (描述「FR混排」)；及Osbourn等人, (2005) *Methods* 36:61-68及Klimka等人, (2000) *Br. J. Cancer*, 83:252-260 (描述FR混排之「導向選擇」方法)。

【0107】 可用於人源化之人類構架區包括但不限於：使用「最佳擬合(best-fit)」方法選擇之構架區(參見例如Sims等人(1993) *J. Immunol.* 151 :2296)；來源於具有重鏈可變區之特定子組之人類抗體的共通序列之構架區(參見例如Carter等人(1992) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89:4285；及Presta等人(1993) *J. Immunol*, 151:2623)；人類成熟(體細胞突變)構架

區或人類生殖系構架區(參見例如Almagro及Fransson, (2008) *Front. Biosci.* 13:1619-1633)；及來源於篩選FR庫之構架區(參見例如Baca等人, (1997) *J. Biol. Chem.* 272: 10678-10684及Rosok等人, (1996) *J. Biol. Chem.* 271 :22611-22618)。通常，VHH之FR區經人類FR區置換以產生人源化VHH。在一些實施例中，人類FR之某些FR殘基經置換以便改良人源化VHH之一或多個特性。具有此類經置換殘基之VHH域在本文中仍稱為「人源化」。

【0108】 在各種實施例中，包括於DR5結合多肽中的Fc區為人類Fc區，或來源於人類Fc區。

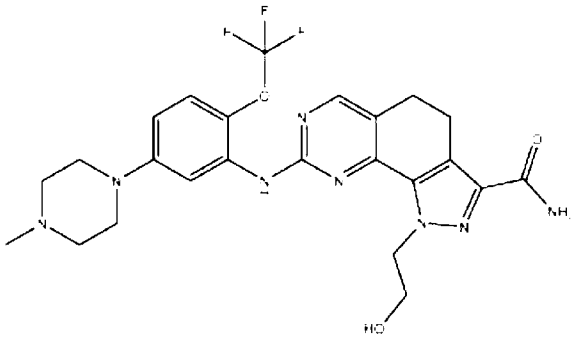
【0109】 在一些實施例中，包括於DR5結合多肽中之Fc區來源於人類Fc區，且在低級鉸鏈中包含對應於IgG1 E233、L234及L235之三個胺基酸缺失，本文中稱為「Fc xELL」。Fc xELL多肽不接合FcγR，且因此稱為「效應子緘默」或「效應子空缺(effector null)」，然而在一些實施例中，xELL Fc區結合FcRn且因此具有延長之半衰期及與FcRn介導之再循環相關之胞吞轉送。在一些實施例中，Fc區為人類IgG1 xELL Fc區。

例示性PLK1抑制劑

【0110】 本文提供治療癌症之方法，其包含投與PLK1抑制劑。在一些實施例中，PLK1抑制劑為小分子。在一些實施例中，PLK1抑制劑為RNAi。在一些實施例中，PLK1抑制劑為安凡瑟替、伏拉瑟替、利戈瑟替、BI2536 (Boehringer Ingelheim)、*N*-[[4-[(6-氯-3-吡啶基)甲氧基]-3-甲氧基苯基]甲基]-3,4-二甲氧基苯乙胺鹽酸鹽(SBE 13 HCl)、MLN0905 (Takeda Oncology)、GSK461364 (GlaxosSmithKline)、CYC140 (Cyclacel)、TKM-080301 (TKM-PLK1；Arbutus Biopharma)、TAK-960

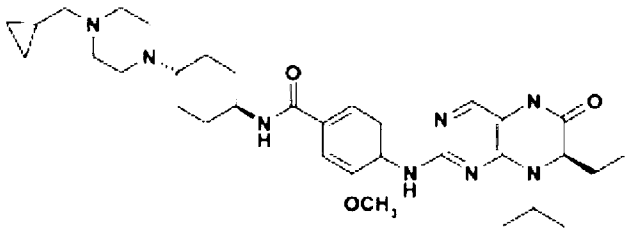
(Takeda Pharmaceutical Company)、波羅辛、波羅辛-2HT、RO3280 (CAS號1062243-51-9)、2-氰基-2-[3-乙基-4-側氧基-5-[[3-(2-吡咯啶-1-基乙基)苯胺基]甲基]-1,3-噻唑啶-2-基]-*N*-(2,2,2-三氟乙基)乙醯胺(ZK-噻唑啶酮)、塞拉泊林9 (CAS號40533-25-3)、5-(5,6-二甲氧基-1*H*-苯并咪唑-1-基)-3-[[2-(三氟甲基)苯基]甲氧基]-2-噻吩甲醯胺(GW 843682X)、HMN-214 (CAS號173529-46-9)或HMN-176 (CAS號173529-10-7)。在一些實施例中，PLK1抑制劑為安凡瑟替、伏拉瑟替、利戈瑟替、BI2536 (Boehringer Ingelheim)、MLN0905 (Takeda Oncology)、GSK461364 (GlaxosSmithKline)、CYC140 (Cyclacel)、TKM-080301 (TKM-PLK1；Arbutus Biopharma)或TAK-960 (Takeda Pharmaceutical Company)。

【0111】 在一些實施例中，PLK1抑制劑為安凡瑟替。安凡瑟替(亦稱為PCM-075或NMS-1286937)為具有以下結構之選擇性ATP競爭性PLK1抑制劑：



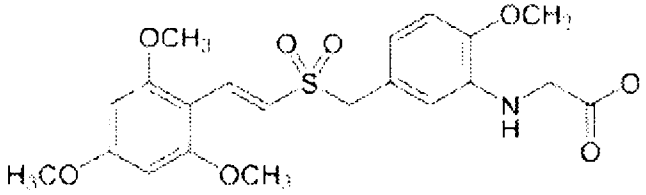
，或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。*參見*例如美國專利第8,927,530號。安凡瑟替對PLK1具有特異性，且在實體及血液惡性病兩者之模型中具有強效活體外及活體內抗腫瘤活性。

【0112】 在一些實施例中，PLK1抑制劑為伏拉瑟替。伏拉瑟替為具有以下結構的選擇性PLK1抑制劑：



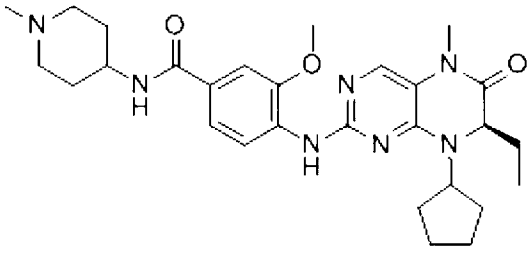
，或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。*參見*例如WO 04/076454及WO 07/090844。

【0113】 在一些實施例中，PLK1抑制劑為利戈瑟替。利戈瑟替為多種激酶，包括PI3-K及PLK1之抑制劑，其具有以下結構：



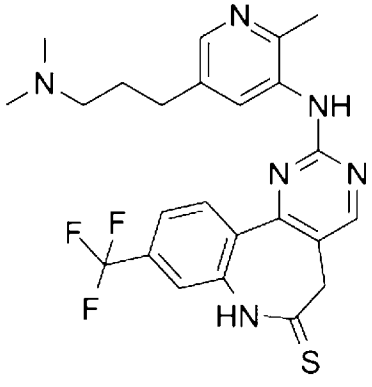
，或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。*參見*例如美國專利第7,598,232號(化合物4)。

【0114】 在一些實施例中，PLK1抑制劑為BI2536。BI2536為具有以下結構的PLK1之選擇性抑制劑：



，或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。*參見*例如Steegmaier等人，Current Biology, 17: 316-322 (2007)。

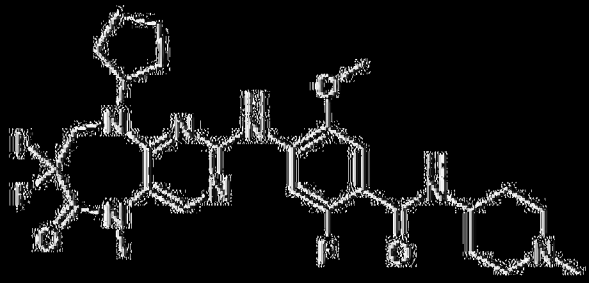
【0115】 在一些實施例中，PLK1抑制劑為MLN0905。MLN0905為具有以下結構的PLK1之選擇性抑制劑：



，或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。*參見*例

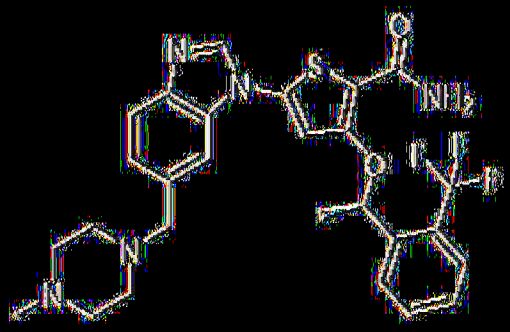
如Mol Cancer Ther, 11: 2045-53 (2012)。

[0116] 在一典實施例中，PLK1抑制劑為TAK-960。TAK-960為具有以下結構之PLK1之選擇性抑制劑：



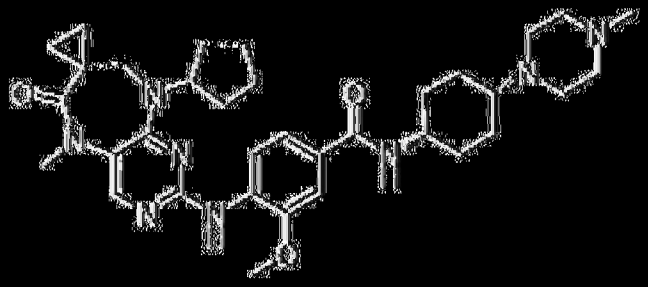
，或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。參見例如Mol Cancer Ther, 11: 700-9 (2012)。

[0117] 在一典實施例中，PLK1抑制劑為GSK461364。GSK461364為具有以下結構之ATP競爭性PLK1抑制劑：



，或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。參見例如Clin Cancer Res. 17(10):3420-30 (2011)。

[0118] 在一典實施例中，PLK1抑制劑為CYC140。在一典實施例中，PLK1抑制劑具有以下結構：



(I)

，或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。參見例如WO 2009/040556。

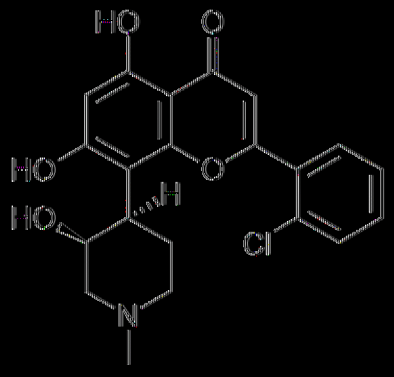
[0119] 在一典實施例中，PLK1抑制劑為TKM-080301。TKM-

080301為脂質奈米粒子(LNP)調配物，其包含四種脂質及針對人類PLK1 mRNA之合成雙股siRNA。合成siRNA為經設計以經由RNA干擾機制實現轉錄後基因抑制之互補RNA與核苷酸的雙螺旋體。參見例如Oncologist, 24(6):747-e218 (2019)；WO 2008/342535。

例示性CDK抑制劑

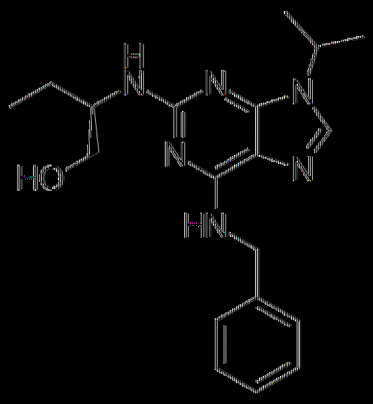
[0120] 本文提供治療癌症之方法，其包含投與CDK抑制劑，諸如CDK9抑制劑。在一典實施例中，CDK抑制劑為小分子。在一典實施例中，CDK抑制劑為夫拉平度(Tolero Pharmaceuticals)、塞利昔布(羅斯維汀(roscovitine)/CYC202)、威那昔布(Merck)、阿昔昔布(Bayer)、恩托昔布(Vincerx Pharma)、AZD4573 (AstraZeneca)、i-CDK9或NVP-2。

[0121] 在一典實施例中，CDK抑制劑為夫拉平度。夫拉平度(亦稱為L86-8275、阿伏西地(alvocidib)、NSC 649890或HMR-1275；Tolero Pharmaceuticals)為具有以下結構之選擇性ATP競爭性CDK9抑制劑：



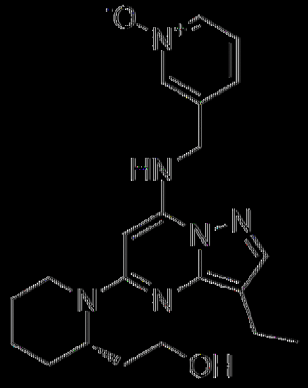
，或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。夫拉平度係CDK9之強效及選擇性抑制劑且具有針對各種腫瘤細胞株，諸如人類肺癌及乳癌之抗腫瘤活性，且亦抑制異種移植模型中之腫瘤生長。參見例如Anshabo等人，Frontiers in Oncology, 11 (2021)。

[0122] 在一典實施例中，CDK抑制劑為塞利昔布(亦稱為羅斯維汀或CYC202)。塞利昔布為具有以下結構之選擇性CDK抑制劑：



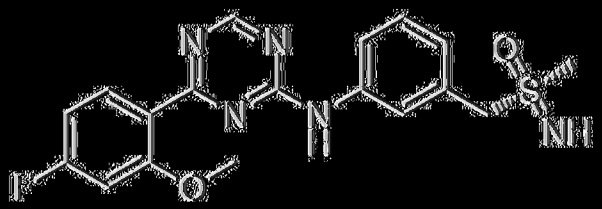
，或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。參見例如Anshabo等人，Frontiers in Oncology, 11 (2021)。

[0123] 在一典實施例中，CDK抑制劑為戴那普布(亦稱為SCH 727965；Merck)。戴那普布為CDK，包括CDK1、CDK2、CDK5及CDK9之強效選擇性小分子抑制劑，其具有以下結構：



，或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。參見例如Anshabo等人，Frontiers in Oncology, 11 (2021)。

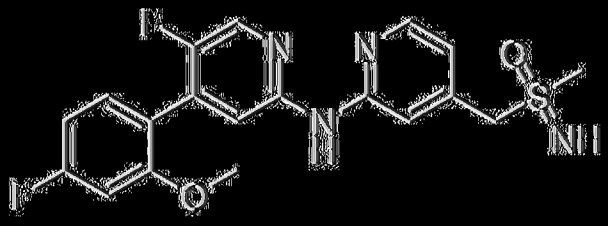
[0124] 在一典實施例中，CDK抑制劑為阿柯普布(亦稱為BAY1143572；Bayer)。阿柯普布為具有以下結構之正轉錄延長因子b (PTEF-b)之強效且高選擇性抑制劑，該因子由CDK9及週期蛋白T (CycT)構成：



，或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。參見例如Anshabo等人，Frontiers in Oncology, 11 (2021)。

[0125] 在一典實施例中，CDK抑制劑為恩扎普布(亦稱為

BAY1251152或VIP152；Vincerx Pharma)。恩托替尼為具有以下結構之強效且高選擇性PTEF-b/CDK9抑制劑：

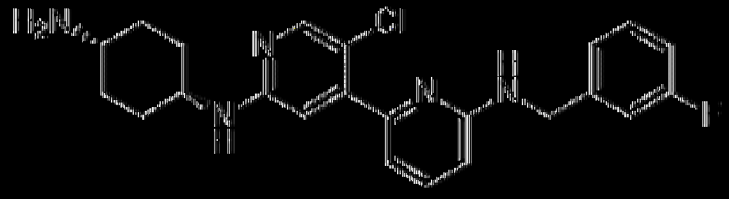


，或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。參見例如Anshabo等人，Frontiers in Oncology, 11 (2021)。

[0126] 在一些實施例中，CDK抑制劑為AZD4573 (AstraZeneca)。AZD4573為具有以下結構之CDK9之選擇性抑制劑：

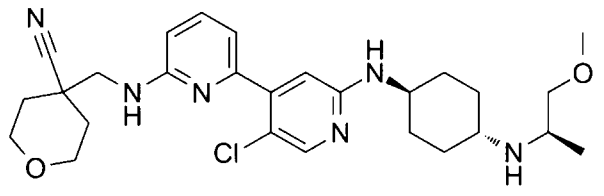
，或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。參見例如Anshabo等人，Frontiers in Oncology, 11 (2021)。

[0127] 在一些實施例中，CDK抑制劑為i-CDK9。i-CDK9 CDK抑制劑具有相對於其他CDK針對CDK9 600倍之選擇性，其具有以下結構：



，或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。i-CDK9抑制雙特異性酪胺酸-磷酸化調節激酶(DYRK) 1A及1B，儘管效力低於CDK9。參見例如Anshabo等人，Frontiers in Oncology, 11 (2021)。

[0128] 在一些實施例中，CDK抑制劑為NVP-2。NVP-2為ATP競爭性的其於胺基嘧啶之抑制劑及i-CDK9之化學類似物，且具有以下結構：



，或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。*參見*例如Nat Chem Biol 14, 163-170 (2018)。

多肽表現及產生

【0129】 提供包含編碼DR5結合多肽之聚核苷酸的核酸分子。在一些實施例中，核酸分子亦可編碼引導DR5結合多肽之分泌的前導序列，該前導序列通常裂解使得其不存在於所分泌之多肽中。前導序列可為原生重鏈(或VHH)前導序列，或可為另一種異源前導序列。

【0130】 核酸分子可使用此項技術中習知之重組DNA技術來構築。在一些實施例中，核酸分子為適於在所選宿主細胞中表現的表現載體。

【0131】 提供包含編碼本文所述之DR5結合多肽之核酸的載體。此類載體包括但不限於DNA載體、噬菌體載體、病毒載體、反轉錄病毒載體等。在一些實施例中，選擇經最佳化以在諸如CHO或CHO衍生之細胞之所要細胞型或NSO細胞中表現多肽的載體。例示性此類載體描述於例如Running Deer等人, *Biotechnol. Prog.* 20:880-889 (2004)中。

【0132】 在一些實施例中，DR5結合多肽可在諸如細菌細胞之原核細胞中；或在諸如真菌細胞(諸如酵母)、植物細胞、昆蟲細胞及哺乳動物細胞之真核細胞中表現。此類表現可例如根據此項技術中已知的程序進行。可用於表現多肽之例示性真核細胞包括但不限於COS細胞，包括COS 7細胞；293細胞，包括293-6E細胞；CHO細胞，包括CHO-S、DG44。Lec13 CHO細胞及FUT8 CHO細胞；PER.C6®細胞(Crucell)；以及NSO細胞。在一些實施例中，DR5結合多肽可表現於酵母中。*參見*例如美國公開案第US 2006/0270045 A1號。在一些實施例中，特定的真核宿主細胞係

基於其對多肽產生所要轉譯後修飾的能力來選擇。舉例而言，在一些實施例中，CHO細胞產生多肽，該等多肽之唾液酸化水平高於293細胞中所產生之相同多肽。

【0133】 將一或多種核酸(諸如載體)引入至所要宿主細胞中可藉由任何方法完成，包括但不限於磷酸鈣轉染、DEAE-聚葡萄糖介導之轉染、陽離子脂質介導之轉染、電穿孔、轉導、感染等。非限制性例示性方法描述於例如Sambrook等人, Molecular Cloning, A Laboratory Manual, 第3版 Cold Spring Harbor Laboratory Press (2001)中。核酸可根據任何適合方法短暫或穩定轉染於所要宿主細胞中。

【0134】 亦提供包含本文所描述之任何核酸或載體之宿主細胞。在一些實施例中，提供表現本文所描述之DR5結合多肽的宿主細胞。宿主細胞中表現之DR5結合多肽可藉由任何適合方法純化。此類方法包括但不限於使用親和基質或疏水性相互作用層析。適合之親和配位體包括ROR1 ECD及結合Fc區之藥劑。舉例而言，蛋白質A、蛋白質G、蛋白質A/G或抗體親和管柱可用於結合Fc區且純化包含Fc區之DR5結合多肽。疏水相互作用層析，例如丁基或苯基管柱，亦可適用於純化一些多肽，諸如抗體。離子交換層析(例如陰離子交換層析及/或陽離子交換層析)亦可適用於純化一些多肽，諸如抗體。混合模式層析(例如逆相/陰離子交換、逆相/陽離子交換、親水相互作用/陰離子交換、親水相互作用/陽離子交換等)亦可適用於純化一些多肽，諸如抗體。此項技術中已知多種用於純化多肽之方法。

【0135】 在一些實施例中，DR5結合多肽產生於無細胞系統中。非限制性的例示性無細胞系統描述於例如Sitaraman等人, *Methods Mol. Biol.* 498: 229-44 (2009)；Spirin, *Trends Biotechnol.* 22: 538-45 (2004)；Endo

等人, *Biotechnol. Adv.* 21: 695-713 (2003)中。

【0136】 在一些實施例中，提供藉由上文所描述之方法製備的DR5結合多肽。在一些實施例中，DR5結合多肽在宿主細胞中製備。在一些實施例中，DR5結合多肽在無細胞系統中製備。在一些實施例中，DR5結合多肽經純化。在一些實施例中，提供包含DR5結合多肽之細胞培養基。

【0137】 在一些實施例中，提供包含藉由上文所述方法製備之抗體的組合物。在一些實施例中，組合物包含在宿主細胞中製備之DR5結合多肽。在一些實施例中，組合物包含在無細胞系統中製備之DR5結合多肽。在一些實施例中，組合物包含經純化之DR5結合多肽。

醫藥組合物

【0138】 在一些實施例中，包含DR5促效劑、PLK1抑制劑及/或CDK抑制劑之組合物以具有廣泛多種醫藥學上可接受之載劑的調配物形式提供(參見例如Gennaro, Remington: The Science and Practice of Pharmacy with Facts and Comparisons: Drugfacts Plus, 第20版(2003)；Ansel等人, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 第7版, Lippencott Williams and Wilkins (2004)；Kibbe等人, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 第3版, Pharmaceutical Press (2000))。各種醫藥學上可接受之載劑，包括媒劑、佐劑及稀釋劑係可用的。此外，各種醫藥學上可接受之輔助物質，諸如pH調節劑及緩衝劑、張力調節劑、穩定劑、濕潤劑及類似物，亦係可用的。

【0139】 在一些實施例中，INBRX-109以包含50 mg/mL INBRX-109、10 mM組胺酸HCl、8% w/v蔗糖、0.2% w/v泊洛沙姆(poloxamer)-88 pH 6.0的調配物提供。

使用DR5促效劑及PLK1抑制劑治療癌症之例示性方法

【0140】 在一些實施例中，提供治療個體之癌症的方法，其包含投與DR5促效劑及PLK1抑制劑。

【0141】 在一些實施例中，該方法包含向個體投與有效量之DR5促效劑及PLK1抑制劑。此類治療方法可係針對人類或動物。在一些實施例中，提供治療人類之方法。可用本文所提供之DR5促效劑及PLK1抑制劑之組合治療的非限制性例示性癌症包括：腎上腺癌；星形細胞瘤；基底細胞癌；膽道癌；膀胱癌；骨癌；腦及中樞神經系統癌症；乳癌；腹膜癌；子宮頸癌；絨毛膜癌；軟骨肉瘤；尤文氏肉瘤；大腸及直腸癌症(大腸直腸癌)；結締組織癌症；消化系統癌症；子宮內膜癌；食道癌；眼癌；頭頸癌；胃癌；胃腸癌；神經膠母細胞瘤；肝癌瘤；肝腫瘤；上皮細胞內贅瘤；腎臟癌或腎癌；喉癌；白血病；肝癌；肺癌；小細胞肺癌；非小細胞肺癌；肺腺癌；鱗狀肺癌；黑色素瘤；骨髓瘤；神經母細胞瘤；口腔癌(唇癌、舌癌、口癌及咽癌)；卵巢癌；胰臟癌，諸如胰腺癌；腦垂腺癌；前列腺癌；視網膜母細胞瘤；橫紋肌肉瘤；直腸癌；呼吸系統癌症；間皮瘤；唾液腺癌；肉瘤；皮膚癌；鱗狀細胞癌；胃癌；睾丸癌；甲狀腺癌；子宮或子宮內膜癌；泌尿系統癌症；及外陰癌；淋巴瘤；霍奇金氏淋巴瘤；非霍奇金氏淋巴瘤；B細胞淋巴瘤；低級/濾泡性非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)；小淋巴球性(SL) NHL；中級/濾泡性NHL；中級瀰漫性NHL；高級免疫母細胞NHL；高級淋巴母細胞NHL；高級小無裂細胞NHL；腫塊性病變NHL；套細胞淋巴瘤；AIDS相關淋巴瘤；瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症；慢性淋巴球性白血病(CLL)；急性淋巴母細胞白血病(ALL)；毛細胞白血病；慢性骨髓母細胞白血病；以及其他癌瘤及肉瘤；及移植後淋巴增殖性

病症(PTLD)，以及與母斑病、水腫(諸如與腦瘤相關)及梅格斯氏症候群相關之異常血管增生。

【0142】 DR5促效劑及PLK1抑制劑可按需要投與個體。可由熟習此項技術者，諸如主治醫師，基於考慮所治療之病狀、所治療個體之年齡、所治療之病狀之嚴重程度、所治療個體之一般健康狀況及其類似因素來決定各藥劑的投與頻率。在一些實施例中，向個體一或多次投與有效劑量之一或多種治療劑。在一些實施例中，每天、每半週、每週、每兩週、每月一次等向個體投與有效劑量的DR5促效劑及/或PLK1抑制劑。至少一次向個體投與有效劑量之DR5促效劑及/或PLK1抑制劑。在一些實施例中，可多次，包括在至少一個月、至少六個月或至少一年之過程內多次投與有效劑量之DR5促效劑及/或PLK1抑制劑。

【0143】 在一些實施例中，DR5促效劑以可有效治療(包括預防)癌症之量投與。治療有效量通常取決於所治療個體之體重、其生理或健康狀況、所治療病狀之延伸性或所治療個體之年齡。一般而言，DR5結合多肽可以以下量投與：約0.05 mg/kg體重至約100 mg/kg體重/劑量範圍內、或約10 μg/kg體重至約100 mg/kg體重/劑量範圍內、或約50 μg/kg體重至約5 mg/kg體重/劑量範圍內、或約100 μg/kg體重至約10 mg/kg體重/劑量範圍內、或約100 μg/kg體重至約20 mg/kg體重/劑量範圍內、或約0.5 mg/kg體重至約20 mg/kg體重/劑量範圍內、或約1 mg/kg體重至約10 mg/kg體重/劑量範圍內。

【0144】 在一些實施例中，PLK1抑制劑(或其醫藥學上可接受之鹽或水合物)以以下劑量投與：1 mg/m^{2}至1000 mg/m^2，包括例如10 mg/m^{2}至500 mg/m^2、10 mg/m^{2}至300 mg/m^{2}或10 mg/m^{2}至200 mg/m^2。在一些

實施例中，PLK1抑制劑(或其醫藥學上可接受之鹽或水合物)以以下劑量投與：1 mg至10,000 mg，包括例如10 mg至5,000 mg或10 mg至1,000 mg或10 mg至500 mg。

【0145】 在一些實施例中，安凡瑟替以2 mg/m^{2}與100 mg/m^{2}之間的劑量投與。在一些實施例中，伏拉瑟替以10與500 mg之間的劑量投與。在一些實施例中，利戈瑟替以10與1,000 mg之間的劑量投與。

【0146】 在一些實施例中，治療劑可藉由各種途徑活體內投與，包括但不限於經口、肌肉內、靜脈內、動脈內、非經腸、腹膜內或皮下。適當調配物及投藥途徑可根據預期應用選擇。

【0147】 在一些實施例中，DR5促效劑及PLK1抑制劑分開投與。在一些實施例中，DR5促效劑及PLK1抑制劑依序投與。在一些實施例中，在PLK1抑制劑之前投與至少一次劑量之DR5促效劑。在一些實施例中，在PLK1抑制劑之後投與至少一次劑量之DR5促效劑。

【0148】 在一些實施例中，DR5促效劑及PLK1抑制劑同時投與。

【0149】 在一些實施例中，DR5促效劑及PLK1抑制劑協同作用。在一些實施例中，在活體外細胞存活分析中測定協同作用。在一些實施例中，與單獨投與各藥劑相比，投與DR5促效劑及PLK1抑制劑產生協同作用。

【0150】 在一些實施例中，提供DR5促效劑用於治療癌症之方法，其中該方法包含與PLK1抑制劑組合投與DR5促效劑。

【0151】 在一些實施例中，提供DR5促效劑用於製造供治療癌症用之藥劑的用途，其中藥劑與PLK1抑制劑一起投與。

使用DR5促效劑及CDK抑制劑治療癌症之例示性方法

【0152】在一些實施例中，提供治療個體之癌症的方法，其包含投與DR5促效劑及CDK抑制劑，諸如CDK9抑制劑。

【0153】在一些實施例中，方法包含向個體投與有效量之DR5促效劑及CDK抑制劑。此類治療方法可係針對人類或動物。在一些實施例中，提供治療人類之方法。可用本文所提供之DR5促效劑及CDK抑制劑之組合治療的非限制性例示性癌症包括：腎上腺癌；星形細胞瘤；基底細胞癌；膽道癌；膀胱癌；骨癌；腦及中樞神經系統癌症；乳癌；腹膜癌；子宮頸癌；絨毛膜癌；軟骨肉瘤；尤文氏肉瘤；大腸及直腸癌症(大腸直腸癌)；結締組織癌症；消化系統癌症；子宮內膜癌；食道癌；眼癌；頭頸癌；胃癌；胃腸癌；神經膠母細胞瘤；肝癌瘤；肝腫瘤；上皮細胞內贅瘤；腎臟癌或腎癌；喉癌；白血病；肝癌；肺癌；小細胞肺癌；非小細胞肺癌；肺腺癌；鱗狀肺癌；黑色素瘤；骨髓瘤；神經母細胞瘤；口腔癌(唇癌、舌癌、口癌及咽癌)；卵巢癌；胰臟癌，諸如胰腺癌；腦垂腺癌；前列腺癌；視網膜母細胞瘤；橫紋肌肉瘤；直腸癌；呼吸系統癌症；間皮瘤；唾液腺癌；肉瘤；皮膚癌；鱗狀細胞癌；胃癌；睾丸癌；甲狀腺癌；子宮或子宮內膜癌；泌尿系統癌症；及外陰癌；淋巴瘤；霍奇金氏淋巴瘤；非霍奇金氏淋巴瘤；B細胞淋巴瘤；低級/濾泡性非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)；小淋巴球性(SL) NHL；中級/濾泡性NHL；中級瀰漫性NHL；高級免疫母細胞NHL；高級淋巴母細胞NHL；高級小無裂細胞NHL；腫塊性病變NHL；套細胞淋巴瘤；AIDS相關淋巴瘤；瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症；慢性淋巴球性白血病(CLL)；急性淋巴母細胞白血病(ALL)；毛細胞白血病；慢性骨髓母細胞白血病；以及其他癌瘤及肉瘤；及移植後淋巴增殖性病症(PTLD)，以及與母斑病、水腫(諸如與腦瘤相關)及梅格斯氏症候群相關之

異常血管增生。

【0154】 DR5促效劑及CDK抑制劑可按需要投與個體。可由熟習此項技術者，諸如主治醫師，基於考慮所治療之病狀、所治療個體之年齡、所治療之病狀之嚴重程度、所治療個體之一般健康狀況及其類似因素來決定各藥劑的投與頻率。在一些實施例中，向個體一或多次投與有效劑量之一或多種治療劑。在一些實施例中，每天、每半週、每週、每兩週、每月一次等向個體投與有效劑量的DR5促效劑及/或CDK抑制劑。至少一次向個體投與有效劑量之DR5促效劑及/或CDK抑制劑。在一些實施例中，可多次，包括在至少一個月、至少六個月或至少一年之過程內多次投與有效劑量之DR5促效劑及/或CDK抑制劑。

【0155】 在一些實施例中，DR5促效劑以可有效治療(包括預防)癌症之量投與。治療有效量通常取決於所治療個體之體重、其生理或健康狀況、所治療病狀之延伸性或所治療個體之年齡。一般而言，DR5結合多肽可以以下量投與：約0.05 mg/kg體重至約100 mg/kg體重/劑量範圍內、或約10 μg/kg體重至約100 mg/kg體重/劑量範圍內、或約50 μg/kg體重至約5 mg/kg體重/劑量範圍內、或約100 μg/kg體重至約10 mg/kg體重/劑量範圍內、或約100 μg/kg體重至約20 mg/kg體重/劑量範圍內、或約0.5 mg/kg體重至約20 mg/kg體重/劑量範圍內、或約1 mg/kg體重至約10 mg/kg體重/劑量範圍內。

【0156】 在一些實施例中，CDK抑制劑(或其醫藥學上可接受之鹽或水合物)以以下劑量投與：1 mg/m^{2}至1000 mg/m^2，包括例如10 mg/m^{2}至500 mg/m^2、10 mg/m^{2}至300 mg/m^{2}或10 mg/m^{2}至200 mg/m^2。在一些實施例中，CDK抑制劑(或其醫藥學上可接受之鹽或水合物)以以下劑量投

與：1 mg至10,000 mg，包括例如10 mg至5,000 mg或10 mg至1,000 mg或10 mg至500 mg。

【0157】 在一些實施例中，夫拉平度以2 mg/m^{2}與100 mg/m^{2}之間的劑量投與。在一些實施例中，塞利昔布以10與500 mg之間的劑量投與。在一些實施例中，戴那昔布以10與2,000 mg之間的劑量投與。在一些實施例中，阿圖昔布以10與1,000 mg之間的劑量投與。在一些實施例中，恩托昔布以10與500 mg之間的劑量投與。在一些實施例中，AZD4573以1與100 mg之間的劑量投與。

【0158】 在一些實施例中，治療劑可藉由各種途徑活體內投與，包括但不限於經口、肌肉內、靜脈內、動脈內、非經腸、腹膜內或皮下。適當調配物及投藥途徑可根據預期應用選擇。

【0159】 在一些實施例中，DR5促效劑及CDK抑制劑分開投與。在一些實施例中，DR5促效劑及CDK抑制劑依序投與。在一些實施例中，在CDK抑制劑之前投與至少一次劑量之DR5促效劑。在一些實施例中，在CDK抑制劑之後投與至少一次劑量之DR5促效劑。

【0160】 在一些實施例中，DR5促效劑及CDK抑制劑同時投與。

【0161】 在一些實施例中，DR5促效劑及CDK抑制劑協同作用。在一些實施例中，在活體外細胞存活分析中測定協同作用。在一些實施例中，與單獨投與各藥劑相比，投與DR5促效劑及CDK抑制劑產生協同作用。

【0162】 在一些實施例中，提供DR5促效劑用於治療癌症之方法，其中該方法包含與CDK抑制劑組合投與DR5促效劑。

【0163】 在一些實施例中，提供DR5促效劑用於製造供治療癌症用之藥劑的用途，其中藥劑與CDK抑制劑一起投與。

套組

【0164】 亦提供製品及套組，其包括本文所提供之DR5促效劑及/或PLK1抑制劑中之任一者及適合包裝。在一些實施例中，本發明包括一種套組，其具有(i)包含DR5促效劑之調配物；(ii)包含PLK1抑制劑之調配物；及(iii)關於使用套組將調配物投與個體之說明書。在一些實施例中，本發明包括一種套組，其具有(i)包含DR5促效劑之調配物及(ii)關於使用套組將調配物與PLK1抑制劑組合投與個體之說明書。在一些實施例中，本發明包括一種套組，其具有(i)包含PLK1抑制劑之調配物及(ii)關於使用套組將調配物與DR5促效劑組合投與個體的說明書。

【0165】 亦提供製品及套組，其包括本文所提供之DR5促效劑及/或CDK抑制劑中之任一者及適合包裝。在一些實施例中，本發明包括一種套組，其具有(i)包含DR5促效劑之調配物；(ii)包含CDK抑制劑之調配物；及(iii)關於使用套組將調配物投與個體之說明書。在一些實施例中，本發明包括一種套組，其具有(i)包含DR5促效劑之調配物及(ii)關於使用套組將調配物與CDK抑制劑組合投與個體之說明書。在一些實施例中，本發明包括一種套組，其具有(i)包含CDK抑制劑之調配物及(ii)關於使用套組將調配物與DR5促效劑組合投與個體的說明書。

【0166】 適用於本文所描述之組合物的包裝為此項技術中已知，且包括例如小瓶(例如密封小瓶)、容器、安瓿、瓶子、罐、可撓性包裝(例如密封聚酯薄膜(Mylar)或塑膠袋)及其類似物。此等製品可進一步經滅菌及/或密封。亦提供包含本文所描述之組合物之單位劑型。此等單位劑型可按單個或多個單位劑量儲存於適合之包裝中且亦可經進一步滅菌及密封。本發明套組中供應之說明書為通常在標籤或藥品說明書(例如，套組中包

括之紙片)上之書面說明書，但機器可讀說明書(例如，磁化或光學儲存盤上載有的說明書)亦為可接受的。與DR5促效劑PLK1抑制劑及/或CDK抑制劑之使用相關的說明書大體上包括關於用於所欲治療或工業用途之劑量、給藥時程及投與途徑的資訊。套組可進一步包含關於選擇適合之個體或治療的描述。

【0167】 容器可為單位劑量、散裝(例如，多劑量包裝)或次單位劑量。舉例而言，亦可提供含有足夠劑量之本文所揭示分子以對個體提供延長週期之有效治療的套組，該延長週期諸如約1週、2週、3週、4週、6週、8週、3個月、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月或更多個月中之任一者。套組亦可包括多個單位劑量之分子及使用說明且以對於在藥房(例如醫院藥房及配藥房)中儲存及使用而言足夠之量進行包裝。在一些實施例中，套組包括無水(例如凍乾)組合物，其可經復原、再懸浮或復水以形成通常DR5促效劑之穩定水性溶液。

實例

【0168】 下文所述之實例僅意欲例示本發明，且不應視為以任何方式限制本發明。該等實例並非意欲表示下述實驗為所進行之所有實驗或唯一實驗。已儘力確保關於所用數字(例如量、溫度等)之準確度，但應考慮有一些實驗誤差及偏差。除非另外指明，否則份為重量份，分子量為平均分子量，溫度以攝氏度計，且壓力為大氣壓或近大氣壓。

實例1：INBRX-109及安凡瑟替之組合活性

【0169】 在各種癌細胞株上測試INBRX-109及安凡瑟替之組合以測定對癌細胞之細胞毒性。

分析方案

【0170】 在第1天，細胞如下接種。收集各細胞株之單層培養物用於如下詳述之化合物篩選。抽吸培養基，且細胞用PBS洗滌一次。添加阿庫酶(Accutase)且在37℃下培育燒瓶直至細胞變得脫離為止。添加等體積之完全培養基以淬滅阿庫酶，且隨後將細胞上下移液若干次以產生均質單細胞懸浮液。細胞之密度及存活率藉由錐蟲藍使用TC20自動化細胞計數器測定。將實驗細胞再懸浮至伊格爾氏最低必需培養基(Eagle's Minimum Essential Medium，EMEM)/10% FBS/抗抗培養基(完全EMEM)中0.17×10^6/mL之濃度，且以15 μL/孔(最終2,500/孔)接種於384孔冷光盤之內孔中。將各細胞株一式兩份地塗鋪於個別盤上。外孔用50 μL PBS填充，隨後在潮濕溫度受控之37℃組織培養培育箱中在5% CO_2下培育盤隔夜，持續16小時。

【0171】 在第2天，製備以下測試及對照物品：安凡瑟替、INBRX-109及星形孢菌素。

【0172】 安凡瑟替：10 mg安凡瑟替儲備液自Selleck Chemicals購得且在DMSO中再懸浮至10 mM。隨後將其等分且儲存於-80℃下。等分試樣臨在稀釋且在分析中使用之前解凍。製備連續稀釋液之500×主盤(以500 μM開始，6點5倍稀釋於100% DMSO中，加上僅DMSO之對照組)且用移液管平緩混合。為產生安凡瑟替之5×工作稀釋盤，自500×盤1:100稀釋至完全培養基(EMEM)中。

【0173】 INBRX-109：選擇INBRX-109分析濃度範圍以涵蓋在利用若干癌細胞株之先前細胞毒性分析中可見的最小及最大活性，其中1 nM定義為最大有效濃度。製備INBRX-109連續稀釋液之50×主盤(以500 nM開始，6點10倍稀釋於完全EMEM中，加上僅完全EMEM之對照組)且

用移液管平緩混合。為產生INBRX-109之5×工作稀釋盤，將來自50×主盤之各孔1:10稀釋至完全EMEM中。

【0174】 星形孢菌素：星形孢菌素作為細胞毒性之陽性對照物包括於分析中。將購自製造商之10 mM DMSO儲備液解凍，等分，且儲存在-80℃下。等分試樣臨在稀釋且在分析中使用之前解凍。藉由添加5 μL 10 mM星形孢菌素儲備溶液至495 μL完全EMEM，隨後充分混合來製造5×星形孢菌素工作稀釋液(100 μM)。

【0175】 亦在第2天，添加測試及對照物品。向各別實驗孔中添加安凡瑟替小分子工作稀釋液(5 μL 5×)、INBRX-109工作稀釋液(5 μL 5×)或星形孢菌素陽性對照物(5 μL 5×)。橫跨(going across)盤進行安凡瑟替滴定，且沿著(going down)盤進行INBRX-109滴定，從而產生兩種測試物品之所有可能組合之矩陣。向各細胞株一式兩份地添加此等測試物品。盤隨後在400× g下離心1分鐘，隨後在37℃濕度受控的組織培養培育箱(5% CO_2)中培育48小時。

【0176】 在第4天，獲取存活率量測結果。盤平衡至室溫持續10分鐘，隨後添加25 μL CellTiter-Glo 2.0®至各孔中。盤以400× g旋轉1分鐘，隨後覆蓋且在黑暗中在室溫下培育10分鐘。用100%乙醇蒸氣移除任何可見氣泡，隨後使用384孔不透明盤設置及SoftMaxPro v5.4軟體，以50毫秒積分時間，在Spectra Max M5e盤讀取器上讀取冷光(RLU)。為測定測試物品對細胞存活率之影響，將原始RLU值輸出至Excel且存活百分比計算為相對於媒劑對照組(EMEM中之0.5% DMSO)之百分比，其中媒劑對照組設定為100%。資料在GraphPad Prism 9中用圖表示。

結果

[0177] 圖1A至圖1F展示滴定實驗之結果，其中各種癌細胞株與不同濃度之INBRX-109 (0.0001、0.001、0.01、0.1、1或10 nM)及安凡瑟替(0、0.32、1.6、8、40、200或1000 nM)接觸。癌細胞之存活百分比示於各圖式之y軸上。展示癌細胞株HT-29、LS174T、SW620、SW837、SW1463及LS411N之結果。

[0178] 圖2A至圖2F展示INBRX-109滴定實驗之結果，其中各種癌細胞株與單獨或與200 nM安凡瑟替組合的不同濃度之INBRX-109 (0.0001、0.001、0.01、0.1、1或10 nM)接觸。癌細胞之存活百分比示於各圖式之y軸上。展示癌細胞株HT-29、LS174T、SW620、SW837、SW1463及LS411N之結果。標記「單獨化合物」之虛線展示僅用單獨200 nM安凡瑟替處理之癌細胞的存活百分比。

[0179] 圖3A至圖3F展示安凡瑟替滴定實驗之結果，其中各種癌細胞株與單獨或與1 nM INBRX-109組合的不同濃度之安凡瑟替(0.32、1.6、8、40、200或1000 nM)接觸。癌細胞之存活百分比示於各圖式之y軸上。展示癌細胞株HT-29、LS174T、SW620、SW837、SW1463及LS411N之結果。標記「單獨抗體」之虛線展示僅用單獨INBRX-109處理之癌細胞的存活百分比。

[0180] 表1展示在存在及不存在200 nM安凡瑟替之情況下，INBRX-109滴定曲線之EC_{50}值。藉由在100減去存活率%來計算最大細胞毒性。

表1

細胞株	僅INBRX-109		INBRX-109 + 200 nM安凡瑟替	
	EC_{50} (pM)	最大細胞毒性(%)	EC_{50} (pM)	最大細胞毒性(%)
HT-29	11.58	71.42	0.0554	94.94
LS174T	10.65	59.68	90.66	79.32
SW620	4.775	20.25	0.965	88.56

SW837	1.234	6.43	0.371	80.64
SW1463	65.98	38.14	4.946	73.74
LS411N	不穩定	13.27	0.687	88.9

〔0181〕 表2展示在存在及不存在1 nM INBRX-109之情況下，安丘瑟替滴定曲線之EC_{50}值。藉由自100減去存活率%來計算最大細胞毒性。

表2

細胞株	僅安丘瑟替		安丘瑟替+1 nM INBRX-109	
	EC_{50} (nM)	200 nM下之最大細胞毒性(%)	EC_{50} (nM)	200 nM下之最大細胞毒性(%)
HT-29	~ 2.296	5.54	21.41	94.63
LS174T	~ 196.7	16.93	~ 54.73	79.32
SW620	31.3	51.37	30.45	87.53
SW837	2.724	27.17	~ 43.16	80.64
SW1463	124.3	25.79	~ 38.19	74.39
LS411N	~ 4145862	12.35	~ 10.27	84.45

〔0182〕 INBRX-109及安丘瑟替之組合展示在此篩選中測試之每一癌細胞株上細胞殺滅增加。通常在高於40 nM之安丘瑟替濃度下觀測到較大益處。在此等濃度下，相較於單獨INBRX-109處理之EC_{50}，組合產生協同作用，如由INBRX-109之EC_{50}的偏移而顯而易見。參見例如圖2及表1。另外，此組合使得相較於僅用任一藥物單獨處理，整體細胞存活率降低。

〔0183〕 實質上如上文所述，在單獨1 nM INBRX-109、單獨安丘瑟替或1 nM INBRX-109及不同濃度之安丘瑟替(2.74 pM、8.23 pM、24.7 nM、74.1 nM、222.2 nM、666.7 nM、2.00 nM、6.00 nM及18 μM)的組合存在下，分析額外癌細胞株之細胞殺滅。表3及表4及圖4至圖8展示單獨1 nM INBRX-109之最大細胞毒性及具有及不具有1 nM INBRX-109之安丘瑟替滴定曲線之EC_{50}值。一組大腸直腸癌細胞株之結果展示於表3及圖4至圖6中，且一組胰臟細胞株之結果展示於表4及圖7及圖8中。

表3

細胞株	僅1 mM INBRX-109		僅安贊達		安贊達+1 mM INBRX-109	
	EC_{50} (nM)	1 mM下之最大細胞毒性 (%)	EC_{50} (nM)	600 nM下之最大細胞毒性 (%)	EC_{50} (nM)	600 nM下之最大細胞毒性 (%)
SK-CO-1	N/A	92.2	113.4	52.8	111.0	94.2
SNU-C5	N/A	48.6	95.6	42.9	57.7	87.7
LS 1034	N/A	56.9	236.6	38.8	199.4	85.8
LS 123	N/A	3.1	150.1	9.6	171.6	24.1
LS 180	N/A	27.2	505.0	42.9	196.6	86.2
T84	N/A	9.1	355.3	32.1	297.2	62.9
SW 48	N/A	93.9	37.3	76.6	28.3	99.4
SW 1116	N/A	15.3	441.4	10.4	411.1	39.4
SW 1463	N/A	28.5	201.1	21.0	98.0	64.2
SW 837	N/A	7.1	226.7	24.5	183.5	73.5
SW 948	N/A	98.5	97.0	43.2	23.3	99.0
LS 513	N/A	92.3	215.0	39.6	100.9	93.7
NCI-H716	N/A	9.2	81.3	34.8	83.6	51.2
HCT 116	N/A	54.4	112.0	76.0	66.8	96.6
DLD-1	N/A	41.9	280.0	45.8	183.6	90.4
HCT-15	N/A	49.6	268.0	61.4	175.3	94.9
LS174T	N/A	41.2	251.7	59.5	109.1	94.1
HT-55	N/A	48.4	51.4	41.8	44.1	87.9
SNU-81	N/A	82.1	187.3	24.3	71.9	92.3
HT-29	N/A	19.9	61.6	45.6	43.0	98.3
SW620	N/A	19.4	62.1	61.8	54.6	90.4
Hutu 80	N/A	4.0	137.8	85.4	133.4	86.5
SW 480	N/A	19.7	126.0	40.7	93.3	86.3
SW 403	N/A	15.7	62.5	46.4	64.9	89.0
LoVo	N/A	16.2	34.1	29.6	41.8	90.8
SNU-C2A	N/A	41.4	72.7	42.9	42.9	78.0
NCI-H747	N/A	13.4	71.6	17.4	78.7	44.5
COLO320DM	N/A	4.7	382.5	58.3	283.0	79.6
RKO	N/A	3.6	85.9	65.7	54.7	93.8
HCT-8	N/A	6.7	205.0	52.7	200.0	81.3

表4

細胞株	僅1 mM INBRX-109		僅安贊達		安贊達+1 mM INBRX-109	
	EC_{50} (nM)	1 mM下之最大細胞毒性 (%)	EC_{50} (nM)	600 nM下之最大細胞毒性 (%)	EC_{50} (nM)	600 nM下之最大細胞毒性 (%)
MIA PaCa-2	N/A	77.9	179.0	67.0	81.3	96.4
Panc 05.04	N/A	97.0	204.9	44.4	61.1	97.4
SW-1990	N/A	54.7	699.7	13.4	598.4	68.7
HuP-T4	N/A	80.7	138.1	33.7	35.1	85.3
BxPC-3	N/A	51.3	139.4	70.1	119.3	91.8

Capan-2	N/A	11.1	149.7	3.9	134.5	46.2
KP4	N/A	7.8	104.7	14.7	82.4	97.8
AsPC-1	N/A	14.5	444.3	19.9	230.3	60.0
PSN-1	N/A	91.9	85.3	83.2	63.0	98.0
HPAF-II	N/A	22.8	63.3	27.2	51.9	68.2
PANC-1	N/A	32.6	152.1	36.2	120.8	87.2
Capan-1	N/A	86.9	186.2	27.8	79.0	94.3
CFPAC-1	N/A	23.8	134.5	45.3	153.7	86.4
Panc 03.27	N/A	53.2	121.5	36.7	90.0	87.5
SU.86.86	N/A	92.5	629.1	30.5	91.4	98.9
PL45	N/A	14.1	83.6	56.5	68.1	82.2
Panc 10.05	N/A	23.8	81.9	47.2	81.7	83.3

〔0184〕 相較於單獨的任一藥劑，INBRX-109及安凡瑟替之組合展示在此篩選中測試之癌細胞株上的細胞殺滅增加，且在一些情況下，相較於單獨的安凡瑟替，添加1 nM INBRX-109實質上降低EC50。

〔0185〕 此資料表明，諸如INBRX-109的DR5促效劑與諸如安凡瑟替的PLK1抑制劑之組合，相比個別藥物本身，引起改良或協同之癌細胞殺滅。

實例2：INBRX-109及CDK9抑制劑之組合活性

〔0186〕 進行額外分析以在各種細胞株上測試INBRX-109及週期蛋白依賴性激酶9 (CDK9)抑制劑(戴那昔布、NVP-2、夫拉平度及恩托昔布)或下游MCL-1抑制劑(AZD5991)的組合以測定對癌細胞之細胞毒性。

分析方案

〔0187〕 在第1天，細胞如下接種。採集各細胞株(軟骨肉瘤：CAL-78、OUMS-27、SW1353及H-EMC-SS；大腸直腸癌：SW620；及滑膜肉瘤：HS-SY-II)之單層培養物用於化合物篩選。抽吸培養基，且細胞用PBS洗滌一次。添加胰蛋白酶且在37℃下培育燒瓶直至細胞變得脫離為止。添加等體積之完全培養基以淬滅胰蛋白酶，且隨後將細胞懸液移液若干次以產生均質單細胞懸浮液。細胞之密度及存活率藉由錐藍使用TC20自動

化細胞計數器測定。將實驗細胞再懸浮至伊格爾氏最低必需培養基(EMEM)/10% FBS/抗抗培養基(完全EMEM)中0.17×10^6/mL之濃度，且以15 mL/孔(最終2,500/孔)接種於384孔冷光盤之內孔中。將各細胞株一式兩份地塗鋪於個別盤上。外孔用50 mL PBS填充，隨後在潮濕溫度受控之37℃組織培養培育箱中在5% CO2下培育盤隔夜，持續16小時。

【0188】 在第2天，如下文所提供製備以下測試物品及INBRX-109：

戴那昔布(購自MedChemExpress)：於完全培養基(EMEM)中製備5×工作連續稀釋盤(6點5倍稀釋，以312.5 μM開始，最終濃度範圍為625 nM至0.2 nM)。

NVP-2 (購自MedChemExpress)：於完全培養基(EMEM)中製備5×工作連續稀釋盤(6點5倍稀釋，以312.5 μM開始，最終濃度範圍為625 nM至0.2 nM)。

夫拉平度(購自MedChemExpress)：於完全培養基(EMEM)中製備5×工作連續稀釋盤(6點5倍稀釋，以312.5 μM開始，最終濃度範圍為625 nM至0.2 nM)。

恩托昔布(購自MedChemExpress)：於完全培養基(EMEM)中製備5×工作連續稀釋盤(6點5倍稀釋，以312.5 μM開始，最終濃度範圍為625 nM至0.2 nM)。

AZD-5991 (購自MedChemExpress)：於完全培養基(EMEM)中製備5×工作連續稀釋盤(6點5倍稀釋，以5 mM開始，最終濃度範圍為10 μM至3.2 nM)。

INBRX-109：於完全培養基(EMEM)中的5×工作連續稀釋盤(6點10倍稀釋，以50 nM開始，最終濃度範圍為10 nM至0.0001 nM)。

【0189】 如下將測試物品添加至細胞：將小分子化合物工作稀釋液(5 μL 5×)、INBRX-109工作稀釋液(5 μL 5×)或僅培養基添加至各別實驗孔。橫跨盤進行小分子化合物滴定，且沿著盤進行INBRX-109滴定，從而產生兩種測試物品之所有可能組合之矩陣。向各細胞株一式兩份地添加此等測試物品。盤隨後在400× g下離心1分鐘，隨後在37℃濕度受控的組織培養培育箱(5% CO_2)中培育48小時。

【0190】 在與測試物品一起培育之後，短暫地進行存活率量測。盤平衡至室溫持續10分鐘，隨後添加25 μL CellTiter-Glo 2.0®至各孔中。盤以400× g旋轉1分鐘，隨後覆蓋且在黑暗中在室溫下培育10分鐘。用100%乙醇蒸氣移除任何可見氣泡，隨後使用384孔不透明盤設置及SoftMax® Pro v5.4軟體，以50毫秒積分時間，在Spectra Max M5e盤讀取器上讀取冷光(RLU)。為測定測試物品對細胞存活率之影響，將原始RLU值輸出至Excel且存活百分比計算為相對於媒劑對照組(EMEM中之0.5% DMSO)之百分比，其中媒劑對照組設定為100%。資料在GraphPad Prism 9中用圖表示。

結果

【0191】 此等滴定實驗之結果展示於圖9A至圖9E (滴定的INBRX-109及戴那昔布)、圖10A至圖10E (單獨或與25 nM戴那昔布一起滴定的INBRX-109)、圖11A至圖11E (單獨或與1 nM INBRX-109一起滴定的戴那昔布)、圖12A至圖12E (滴定的INBRX-109及NVP-2)、圖13A至圖13E (單獨或與125 nM NVP-2一起滴定的INBRX-109)、圖14A至圖14E (單獨或與1 nM INBRX-109一起滴定的NVP-2)、圖15A至圖15F (滴定的INBRX-109及夫拉平度)、圖16A至圖16F (單獨或與125 nM夫拉平度一起滴定的INBRX-109)、圖17A至圖17F (單獨或與1 nM INBRX-109一起滴

定的大拉平度)、圖18A至圖18F (滴定的INBRX-109及恩托普布)、圖19A至圖19F (單獨或與125 nM恩托普布一起滴定的INBRX-109)、圖20A至圖20F (單獨或與1 nM INBRX-109一起滴定的恩托普布)、圖21A至圖21F (滴定的INBRX-109及AZD-5991)、圖22A至圖22F (單獨或與2 nM AZD-5991一起滴定的INBRX-109)及圖23A至圖23F (單獨或與1 nM INBRX-109一起滴定的AZD-5991)。標記「單獨抗體」之虛線展示僅用單獨1 nM INBRX-109處理之癌細胞的存活百分比，且標記「單獨化合物」之虛線展示用指定小分子抑制劑處理之癌細胞的存活百分比。

[0192] 表5展示在存在及不存在25 nM戴那普布之情況下，INBRX-109滴定曲線之EC50值。藉由自100減去存活率%來計算最大細胞毒性。

表5

細胞株	僅INBRX-109		INBRX-109+25 nM戴那普布	
	EC50 (pM)	1 nM下之最大細胞毒性(%)	EC50 (pM)	最大細胞毒性(%)
CAL-78	>3597	9.3	0.16	91.7
OUMS-27	982.2	6.4	0.68	86.1
SW1353	不穩定	6.9	0.81	84.6
HEMC-SS	2.2	99.1	0.22	99.7
SW620	1.8	27.6	0.20	99.1

[0193] 表6展示在存在及不存在1 nM INBRX-109之情況下，戴那普布滴定曲線之EC50值。藉由自100減去存活率%來計算最大細胞毒性。

表6

細胞株	僅戴那普布		戴那普布+1 nM INBRX-109	
	EC50 (nM)	25 nM下之最大細胞毒性(%)	EC50 (nM)	最大細胞毒性(%)
CAL-78	5.76	47.1	3.70	91.4
OUMS-27	不穩定	15.1	6.18	86.13
SW1353	8.23	58.0	7.38	85.11
HEMC-SS	4.62	54.0	1.61	99.62
SW620	3.82	46.2	4.80	99.52

[0194] 表7展示在存在及不存在25 nM NVP-2之情況下，INBRX-109滴定曲線之EC50值。藉由自100減去存活率%來計算最大細胞毒性。

表7

細胞株	僅INBRX-109		INBRX-109 + 125 nM NVP-2	
	EC50 (pM)	1 nM下之最大細胞毒性(%)	EC50 (pM)	最大細胞毒性(%)
CAL-78	不穩定	9.3	0.13	82.2
OUMS-27	>4090	4.2	0.42	84.3
SW1353	不穩定	0.8	0.50	71
HEEMC-SS	1.96	96.5	0.17	98.8
SW620	98.06	20.8	0.11	98.1

[0195] 表8展示在存在及不存在1 nM INBRX-109之情況下，NVP-2滴定曲線之EC50值。藉由自100減去存活率%來計算最大細胞毒性。

表8

細胞株	僅NVP-2		NVP-2 + 1 nM INBRX-109	
	EC50 (nM)	125 nM下之最大細胞毒性(%)	EC50 (nM)	最大細胞毒性(%)
CAL-78	23.25	42.2	26.44	92.4
OUMS-27	9.0	20.4	16.31	88.5
SW1353	30.63	52.8	22.28	79.5
HEEMC-SS	23.51	46.4	24.46	98.7
SW620	12.57	39.5	4.91	98.7

[0196] 表9展示在存在及不存在25 nM大拉平度之情況下，INBRX-109滴定曲線之EC50值。藉由自100減去存活率%來計算最大細胞毒性。

表9

細胞株	僅INBRX-109		INBRX-109 + 125 nM大拉平度	
	EC50 (pM)	1 nM下之最大細胞毒性(%)	EC50 (pM)	最大細胞毒性(%)
CAL-78	17.19	11	0.60	77.3
OUMS-27	0.95	6.2	0.89	61.3
HS SY II	不穩定	8.5	1.93	64.1
SW1353	不穩定	4.1	2.81	39.8
HEEMC-SS	9.25	96.2	1.46	98.5
SW620	1.37	8.2	0.90	90.8

[0197] 表10展示在存在及不存在1 nM INBRX-109之情況下，大拉平度滴定曲線之EC50值。藉由以100減去存活率%來計算最大細胞毒性。

表10

細胞株	僅大拉平度		大拉平度+1 nM INBRX-109	
	EC_{50} (nM)	125 nM下之最大細胞毒性(%)	EC_{50} (nM)	最大細胞毒性(%)
CAL-78	145.5	10.9	114.6	94
OUMS-27	109.1	24.0	118.2	87.8
HS-SY-II	108.4	55.8	102.6	95.1
SW1353	201.8	21.7	133.4	88.3
HEMC-SS	114.4	21.9	53.94	99
SW620	不穩定	21.7	50.20	98.7

[0198] 表11展示在存在及不存在125 nM恩托替布之情況下，INBRX-109滴定曲線之EC50值。藉由以100減去存活率%來計算最大細胞毒性。

表11

細胞株	僅INBRX-109		INBRX-109+125 nM恩托替布	
	EC_{50} (pM)	1 nM下之最大細胞毒性(%)	EC_{50} (pM)	最大細胞毒性(%)
CAL-78	28.95	11.2	0.68	72.6
OUMS-27	不穩定	~0	0.93	56.5
HS-SY-II	11.02	7.4	646.0	71.0
SW1353	9.1	8.8	1.05	45.1
HEMC-SS	9.26	95.8	2.33	98.2
SW620	1.98	10.6	0.67	93.0

[0199] 表12展示在存在及不存在1 nM INBRX-109之情況下，恩托替布滴定曲線之EC50值。藉由以100減去存活率%來計算最大細胞毒性。

表12

細胞株	僅恩托替布		恩托替布+1 nM INBRX-109	
	EC_{50} (nM)	125 nM下之最大細胞毒性(%)	EC_{50} (nM)	最大細胞毒性(%)
CAL-78	144.2	10.9	108.5	90.8
OUMS-27	51.00	25.6	90.36	81
HS-SY-II	73.95	73.2	89.10	94
SW1353	102.2	28.0	102.7	64.6
HEMC-SS	123.6	15.8	113.8	99.2

SW620	25.76	21.3	39.27	97.6

[0200] 表13展示在存在及不存在2 μM AZD-5991之情況下，INBRX-109滴定曲線之EC50值。藉由自100減去存活率%來計算最大細胞毒性。

表13

細胞株	僅INBRX-109		INBRX-109 + 2 μM AZD-5991	
	EC50 (pM)	1 nM下之最大細胞毒性(%)	EC50 (pM)	最大細胞毒性(%)
CAL-78	0.62	12.9	3.93	64.9
OUMS-27	8812.0	7.0	8.71	8.2
HS SY II	0.83	27.5	不穩定	92.1
SW1353	不穩定	6.6	5.33	21.1
HEEMC SS	10.19	96.2	2.59	99.6
SW620	9.84	9.9	5.78	23.2

[0201] 表14展示在存在及不存在1 nM INBRX-109之情況下，AZD-5991滴定曲線之EC50值。藉由自100減去存活率%來計算最大細胞毒性。

表14

細胞株	僅AZD-5991		AZD-5991 + 1 nM INBRX-109	
	EC50 (μM)	2 μM下之最大細胞毒性(%)	EC50 (μM)	最大細胞毒性(%)
CAL-78	0.084	37.2	0.096	64.9
OUMS-27	>5000	~0	0.015	13.3
HS SY II	0.04	87.5	0.13	88.6
SW1353	10.12	~0	0.58	30.8
HEEMC SS	0.18	11.9	0.007	99.5
SW620	285.7	7.6	不穩定	64.1

[0202] INBRX-109與所測試之CDK9抑制劑，亦即戴那普布、NVP-2、夫拉平度及恩托普布中之各者的組合展示在此等篩選中所測試之幾乎每一癌細胞株上的增加之細胞殺滅。INBRX-109與AZD-5991，一種MCL-1 (CDK9下游之目標)抑制劑之組合亦展示多種細胞株上之增加之細胞殺滅。通常，對於戴那普布及NVP-2在高於25 nM之濃度下，對於夫拉

平度及恩托昔布在125 nM或更高之濃度下，且在AZD-5991高於0.4 μM之濃度下，觀測到較大益處。在此等濃度下，如藉由相較於單獨INBRX-109處理之殺滅曲線，INBRX-109與CDK9及下游MCL-1抑制劑組合之殺滅曲線之位移而顯而易見，組合產生協同作用。參見例如圖9至圖23及表5至表14。另外，此組合使得相較於僅用任一藥物單獨處理，整體細胞存活率降低。

【0203】 在不偏離本發明之精神或基本特徵之情況下，本發明可以其他特定形式體現。前述實施例因此在所有態樣中均欲視為說明性而非限制本發明。本發明之範疇因此由所附申請專利範圍而非由前述描述來指示，且具有申請專利範圍等效性之含義及範圍內的所有變化因此均意欲包括於本文中。

【0204】

某些序列之表格

SEQ ID NO	說明	序列
1	INBRX-109 CDR1	SGLTFPNYGM
2	INBRX-109 CDR2	AIYWSGGTVY
3	INBRX-109 CDR3	AVTIRGAATQTWKYDYW
4	INBRX-109 VHH	EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGLTFPNYGMGWFRQAPGKEREFVSAIYWSGGTVYYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCAVTIRGAATQTWKYDYWGQGTLVTVKPGG
5	INBRX-109 VHH-連接子-VHH	EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGLTFPNYGMGWFRQAPGKEREFVSAIYWSGGTVYYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCAVTIRGAATQTWKYDYWGQGTLVTVKPGGSGGSEVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGLTFPNYGMGWFRQAPGKEREFVSAIYWSGGTVYYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCAVTIRGAATQTWKYDYWGQGTLVTVKPGG
6	Fc (具有鉸鏈)	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
7	INBRX-109	EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGLTFPNYGMGWFRQAPGKEREFVSAIYWSGGTVYYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCAVTIRGAATQTWKYDYWGQGTLVTVKPGGSGGSEVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGLTFPNYGMGWFRQAPGKEREFVSAIYWSGGTVYYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCAVTIRGAATQTWKYDYWGQGTLVTVKPGGGGDKTHTCPPCPAPGG

		PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
8	人類DR5 (具有信號肽，胺基酸1至55)	MEQRGQNAPA ASGARKRHGP GPREARGARP GPRVPKTLVL VVAAVLLLVS AESALITQQD LAPQQRAAPQ QKRSSPSEGL CPPGHHISED GRDCISCKYG QDYSTHWNDL LFCLRCTRCD SGEVELSPCT TTRNTVCQCE EGTFREEDSP EMCRKCRTGC PRGMVKVGDC TPWSDIECVH KESGTKHSGE VPAVEETVTS SPGTPASPCS LSGIIIGVTV AAVVLIVAVF VCKSLLWKKV LPYLKGICSG GGGDPERVDR SSQRPGAEDN VLNEIVSILQ PTQVPEQEME VQEPAEPTGV NMLSPGESEH LLEPAEAERS QRRRLLVPAN EGDPTETLRQ CFDDFADLVP FDSWEPLMRK LGLMDNEIKV AKAEAAGHRD TLYTMLIKWV NKTGRDASVH TLLDALETLG ERLAKQKIED HLLSSGKFMY LEGNADSAMS
9	成熟人類DR5	ITQQD LAPQQRAAPQ QKRSSPSEGL CPPGHHISED GRDCISCKYG QDYSTHWNDL LFCLRCTRCD SGEVELSPCT TTRNTVCQCE EGTFREEDSP EMCRKCRTGC PRGMVKVGDC TPWSDIECVH KESGTKHSGE VPAVEETVTS SPGTPASPCS LSGIIIGVTV AAVVLIVAVF VCKSLLWKKV LPYLKGICSG GGGDPERVDR SSQRPGAEDN VLNEIVSILQ PTQVPEQEME VQEPAEPTGV NMLSPGESEH LLEPAEAERS QRRRLLVPAN EGDPTETLRQ CFDDFADLVP FDSWEPLMRK LGLMDNEIKV AKAEAAGHRD TLYTMLIKWV NKTGRDASVH TLLDALETLG ERLAKQKIED HLLSSGKFMY LEGNADSAMS
10	人類PLK1	MSAAVTAGKL ARAPADPGKA GVPGVAAPGA PAAAPPAKEI PEVLVDPRSR RRYVRGRFLG KGGFAKCFEI SDADTKEVFA GKIVPKSLLL KPHQREKMSM EISIHRSLAH QHVVGFHGFF EDNDFVFVVL ELCRRRSLLE LHKRRKALTE PEARYYLRQI VLGCQYLHRN RVIHRDLKLG NLFLNEDLEV KIGDFGLATK VEYDGERKKT LCGTPNYIAP EVLSKKGHSF EVDVWSIGCI MYTLLVGKPP FETSCLKETY LRIKKNEYSI PKHINPVAAS LIQKMLQTDP TARPTINELL NDEFFTSGYI PARLPITCLT IPPRFSIAPS SLDPSNRKPL TVLNKGLENP LPERPREKEE PVVRETGEVV DCHLSDMLQQ LHSVNASKPS ERGLVRQEEA EDPACIPIFW VSKWVDYSDK YGLGYQLCDN SVGVLFNDST RLILYNDGDS LQYIERDGTE SYLTVSSHPN SLMKKITLLK YFRNYMSEHL LKAGANITPR EGDELARLPY LRTWFRTRSA IILHLSNGSV QINFFQDHTK LILCPLMAAV TYIDEKRDFR TYRLSLLEEY GCCKELASRL RYARTMVDKL LSSRSASNRL KAS
11	人類CDK9	MAKQYDSVECPFCDEVSKYEKLAKIGQGTFGEVFKARHRKTGQKVALKKVLMEN EKEGFPITALREIKILQLLKHENVVNLIEICRTKASPYNRCKGSIYLVFDFCEH DLAGLLSNVLVKFTLSEIKRVMQMLLNGLYYIHRNKILHRDMKAANVLITRDGV LKLADFGLARAFSLAKNSQPNRYTNRVVTLWYRPPELLLGERDYGPPIDLWGAG CIMAEMWTRSPIMQGNTEQHQLALISQLCGSITPEVWPNVDNYELYEKLELVKG QKRKVKDRLKAYVRDPYALDLIDKLLVLDPAQRIDSDDALNHDFFWSDPMPSDL KGMLSTHLTSMFEYLAPPRRKGSQITQQSTNQSRNPATTNQTEFERVF

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing originalFreeTextLanguageCode="en"
nonEnglishFreeTextLanguageCode="zh" dtdVersion="V1_3" fileName="C255271SEQA.xml"
softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.3.0" productionDate="2023-07-
25">
 <ApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>WO</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText></ApplicationNumberText>
  <FilingDate></FilingDate>
 </ApplicationIdentification>
 <ApplicantFileReference>01202-0055-00PCT</ApplicantFileReference>
 <EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>63/328,951</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2022-04-08</FilingDate>
 </EarliestPriorityApplicationIdentification>
 <ApplicantName languageCode="zh">美商英伊布里克斯公司(INHIBRX,
INC.)</ApplicantName>
 <ApplicantNameLatin>INHIBRX, INC.</ApplicantNameLatin>
 <InventionTitle languageCode="zh">DR5促效劑及PLK1抑制劑或CDK抑制劑之組合療法
</InventionTitle>
 <SequenceTotalQuantity>11</SequenceTotalQuantity>
 <SequenceData sequenceIDNumber="1">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q3">
```

```
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>INBRX-109 CDR1</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>INBRX-109促效劑
CDR1</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q7">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>SGLTFPNYGM</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="2">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q8">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>INBRX-109 CDR2</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>INBRX-109促效劑
CDR2</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q9">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>AIYWSGGTVY</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="3">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q11">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>INBRX-109 CDR3</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>INBRX-109促效劑
CDR3</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q12">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>AVTIRGAATQTWKYDYW</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
```

<SequenceData sequenceIDNumber="4">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>125</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..125</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q14">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>INBRX-109 VHH</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>INBRX-109促效劑VHH</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q15">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGLTFPNYGMGWFRQAPGKEREFVSAIYWSGGTVYYAE
SVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCAVTIRGAATQTWKYDYWGQGTLVTVKPGG</INSDSeq_sequenc
e>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="5">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>254</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..254</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q17">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>INBRX-109 VHH-linker-VHH</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>INBRX-109 VHH-連接子-
VHH</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q18">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGLTFPNYGMGWFRQAPGKEREFVSAIYWSGGTVYYAE
SVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCAVTIRGAATQTWKYDYWGQGTLVTVKPGGSGGSEVQLLESGGGEVQ
PGGSLRLSCAASGLTFPNYGMGWFRQAPGKEREFVSAIYWSGGTVYYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAV
YYCAVTIRGAATQTWKYDYWGQGTLVTVKPGG</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="6">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>224</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..224</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q20">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Fc (with hinge)</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>Fc (具有鉸鏈)</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q21">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
GK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="7">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>480</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..480</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q23">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>INBRX-109</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>INBRX-109促效劑</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q24">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGEVQPGGSLRLSCAASGLTFPNYGMGWFRQAPGKEREFVSAIYWSGGTVYYAE
SVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCAVTIRGAATQTWKYDYWGQGTLVTVKPGGSGGSEVQLLESGGGEVQ
PGGSLRLSCAASGLTFPNYGMGWFRQAPGKEREFVSAIYWSGGTVYYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAV
YYCAVTIRGAATQTWKYDYWGQGTLVTVKPGGGGDKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE
DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH
EALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="8">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>440</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..440</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q32">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Human DR5 (with signal peptide, amino acids 1-
55)</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>人類DR5（具有信號肽，胺基酸1至
55)</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q33">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MEQRGQNAPAASGARKRHGPGPREARGARPGPRVPKTLVLVVAAVLLLVSAESALITQQDLA
PQQRAAPQQKRSSPSEGLCPPGHHISEDGRDCISCKYGQDYSTHWNDLLFCLRCTRCDSGEVELSPCTTTRNTVCQCEEG
TFREEDSPEMCRKCRTGCPRGMVKVGDCTPWSDIECVHKESGTKHSGEVPAVEETVTSSPGTPASPCSLSGIIIGVTVAA
VVLIVAVFVCKSLLWKKVLPYLKGICSGGGGDPERVDRSSQRPGAEDNVLNEIVSILQPTQVPEQEMEVQEPAEPTGVNM
LSPGESEHLLEPAEAERSQRRRLLVPANEGDPTETLRQCFDDFADLVPFDSWEPLMRKLGLMDNEIKVAKAEAAGHRDTL
YTMLIKWVNKTGRDASVHTLLDALETLGERLAKQKIEDHLLSSGKFMYLEGNADSAMS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="9">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>385</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..385</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q39">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Mature human DR5</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>成熟人類DR5</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q40">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ITQQDLAPQQRAAPQQKRSSPSEGLCPPGHHISEDGRDCISCKYGQDYSTHWNDLLFCLRCT
RCDSGEVELSPCTTTRNTVCQCEEGTFREEDSPEMCRKCRTGCPRGMVKVGDCTPWSDIECVHKESGTKHSGEVPAVEET
VTSSPGTPASPCSLSGIIIGVTVAAVVLIVAVFVCKSLLWKKVLPYLKGICSGGGGDPERVDRSSQRPGAEDNVLNEIVS
ILQPTQVPEQEMEVQEPAEPTGVNMLSPGESEHLLEPAEAERSQRRRLLVPANEGDPTETLRQCFDDFADLVPFDSWEPL
MRKLGLMDNEIKVAKAEAAGHRDTLYTMLIKWVNKTGRDASVHTLLDALETLGERLAKQKIEDHLLSSGKFMYLEGNADS
AMS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="10">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>603</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..603</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q42">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Human PLK1</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>人類PLK1</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q43">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
```

<INSDSeq_sequence>MSAAVTAGKLARAPADPGKAGVPGVAAPGAPAAAPPAKEIPEVLVDPRSRRRYVRGRFLGKG
GFAKCFEISDADTKEVFAGKIVPKSLLLKPHQREKMSMEISIHRSLAHQHVVGFHGFFEDNDFVFVVLELCRRRSLLELH
KRRKALTEPEARYYLRQIVLGCQYLHRNRVIHRDLKLGNLFLNEDLEVKIGDFGLATKVEYDGERKKTLCGTPNYIAPEV
LSKKGHSFEVDVWSIGCIMYTLLVGKPPFETSCLKETYLRIKKNEYSIPKHINPVAASLIQKMLQTDPTARPTINELLND
EFFTSGYIPARLPITCLTIPPRFSIAPSSLDPSNRKPLTVLNKGLENPLPERPREKEEPVVRETGEVVDCHLSDMLQQLH
SVNASKPSERGLVRQEEAEDPACIPIFWVSKWVDYSDKYGLGYQLCDNSVGVLFNDSTRLILYNDGDSLQYIERDGTESY
LTVSSHPNSLMKKITLLKYFRNYMSEHLLKAGANITPREGDELARLPYLRTWFRTRSAIILHLSNGSVQINFFQDHTKLI
LCPLMAAVTYIDEKRDFRTYRLSLLEEYGCCKELASRLRYARTMVDKLLSSRSASNRLKAS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="11">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>372</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..372</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q45">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Human CDK9</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>人類CDK9</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q46">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MAKQYDSVECPFCDEVSKYEKLAKIGQGTFGEVFKARHRKTGQKVALKKVLMENEKEGFPIT
ALREIKILQLLKHENVVNLIEICRTKASPYNRCKGSIYLVFDFCEHDLAGLLSNVLVKFTLSEIKRVMQMLLNGLYYIHR
NKILHRDMKAANVLITRDGVLKLADFGLARAFSLAKNSQPNRYTNRVVTLWYRPPELLLGERDYGPPIDLWGAGCIMAEM

WTRSPIMQGNTEQHQLALISQLCGSITPEVWPNVDNYELYEKLELVKGQKRKVKDRLKAYVRDPYALDLIDKLLVLDPAQ
RIDSDDALNHDFFWSDPMPSDLKGMLSTHLTSMFEYLAPPRRKGSQITQQSTNQSRNPATTNQTEFERVF</INSDSeq_
sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
</ST26SequenceListing>

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種治療有需要個體之癌症的方法，其包含向該個體投與(a)死亡受體5 (DR5)促效劑及(b) Polo樣激酶1 (PLK1)抑制劑。

【請求項2】

如請求項1之方法，其中該DR5促效劑為INBRX-109、氟妥占敏α (eftozanermin alfa) (ABBV-621)、IGM-8444 (IGM Biosciences)、BI 905711 (Boehringer Ingelheim)、GEN1029 (HexaBody®-DR5/DR5；Genmab)、TAS266 (Novartis)、MM-201a (Merrimack Pharmaceuticals)或MM201-b (Merrimack Pharmaceuticals)。

【請求項3】

如請求項2之方法，其中該DR5促效劑為INBRX-109。

【請求項4】

如請求項1之方法，其中該DR5促效劑為DR5結合多肽。

【請求項5】

如請求項4之方法，其中該DR5結合多肽為至少四價。

【請求項6】

如請求項3至5中任一項之方法，其中該DR5結合多肽包含至少一個VHH域，該至少一個VHH域包含：包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列的CDR2及包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列的CDR3。

【請求項7】

如請求項6之方法，其中該至少一個VHH域包含與SEQ ID NO: 4之胺

基酸序列至少90%、至少95%、至少99%或100%一致之胺基酸序列。

【請求項8】

如請求項3至7中任一項之方法，其中該DR5結合多肽包含有包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列的VHH域。

【請求項9】

如請求項3至8中任一項之方法，其中該DR5結合多肽包含Fc區。

【請求項10】

如請求項9之方法，其中該Fc區包含SEQ ID NO: 6之胺基酸序列。

【請求項11】

如請求項3至10中任一項之方法，其中該DR5結合多肽具有結構VHH-連接子-VHH-連接子-Fc。

【請求項12】

如請求項3至11中任一項之方法，其中各VHH域包含：包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列的CDR2及包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列的CDR3。

【請求項13】

如請求項3至12中任一項之方法，其中VHH-連接子-VHH包含與SEQ ID NO: 5之胺基酸序列至少90%、至少95%、至少99%或100%一致之胺基酸序列。

【請求項14】

如請求項13之方法，其中該VHH-連接子-VHH包含SEQ ID NO: 5之胺基酸序列。

【請求項15】

如請求項3至14中任一項之方法，其中該DR5結合多肽包含與SEQ ID NO: 7之胺基酸序列至少90%、至少95%、至少99%或100%一致之胺基酸序列。

【請求項16】

如請求項3至15中任一項之方法，其中該DR5結合多肽包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列。

【請求項17】

如請求項3至15中任一項之方法，其中該DR5結合多肽由SEQ ID NO: 7之胺基酸序列組成。

【請求項18】

如請求項1至17中任一項之方法，其中該PLK1抑制劑為小分子或干擾RNA (siRNA)。

【請求項19】

如請求項1至18中任一項之方法，其中該PLK1抑制劑為安凡瑟替(onvansertib)、伏拉瑟替(volasertib)、利戈瑟替(rigosertib)、BI2536 (Boehringer Ingelheim)、*N*-[[4-[(6-氯-3-吡啶基)甲氧基]-3-甲氧基苯基]甲基]-3,4-二甲氧基苯乙胺鹽酸鹽(SBE 13 HCl)、MLN0905 (Takeda Oncology)、GSK461364 (GlaxosSmithKline)、波羅辛(poloxin)、波羅辛-2HT、RO3280 (CAS號1062243-51-9)、HMN-214 (CAS號173529-46-9)、HMN-176 (CAS號173529-10-7)、2-氰基-2-[3-乙基-4-側氧基-5-[[3-(2-吡咯啶-1-基乙基)苯胺基]甲基]-1,3-噻唑啶-2-基]-*N*-(2,2,2-三氟乙基)乙醯胺(ZK-噻唑啶酮)或塞拉泊林(cyclapolin) 9 (CAS號40533-25-3)、5-(5,6-二甲氧基-1*H*-苯并咪唑-1-基)-3-[[2-(三氟甲基)苯基]甲氧基]-2-噻吩甲醯胺

(GW 843682X)。

【請求項20】

如請求項19之方法，其中該PLK1抑制劑為安凡瑟替、伏拉瑟替、利戈瑟替、BI2536 (Boehringer Ingelheim)、MLN0905 (Takeda Oncology)、GSK461364 (GlaxosSmithKline)、CYC140 (Cyclacel)、TKM-080301 (TKM-PLK1；Arbutus Biopharma)或TAK-960 (Takeda Pharmaceutical Company)。

【請求項21】

如請求項1至18中任一項之方法，其中該PLK1抑制劑為安凡瑟替。

【請求項22】

如請求項1至21中任一項之方法，其中該DR5促效劑及該PLK1抑制劑分開投與。

【請求項23】

如請求項22之方法，其中該DR5促效劑及該PLK1抑制劑依序投與。

【請求項24】

如請求項22或23之方法，其中在該PLK1抑制劑之前投與該DR5促效劑之至少一個劑量或第一劑量。

【請求項25】

如請求項22或23之方法，其中在該PLK1抑制劑之後投與該DR5促效劑之至少一個劑量或第一劑量。

【請求項26】

如請求項1至21中任一項之方法，其中該DR5促效劑及該PLK1抑制劑同時投與。

【請求項27】

如請求項1至26中任一項之方法，其中該DR5促效劑及該PLK1抑制劑協同作用。

【請求項28】

如請求項27之方法，其中協同作用在活體外細胞存活分析中測定。

【請求項29】

如請求項1至28中任一項之方法，其中與單獨投與各藥劑相比，投與該DR5促效劑及該PLK1抑制劑產生協同作用。

【請求項30】

一種治療有需要之個體之癌症的方法，其包含向該個體投與(a)死亡受體5 (DR5)促效劑及(b)週期蛋白依賴型激酶(CDK)抑制劑。

【請求項31】

如請求項30之方法，其中該DR5促效劑為INBRX-109、氟妥占敏α (ABBV-621)、IGM-8444 (IGM Biosciences)、BI 905711 (Boehringer Ingelheim)、GEN1029 (HexaBody®-DR5/DR5；Genmab)、TAS266 (Novartis)、MM-201a (Merrimack Pharmaceuticals)或MM201-b (Merrimack Pharmaceuticals)。

【請求項32】

如請求項31之方法，其中該DR5促效劑為INBRX-109。

【請求項33】

如請求項30之方法，其中該DR5促效劑為DR5結合多肽。

【請求項34】

如請求項33之方法，其中該DR5結合多肽為至少四價。

【請求項35】

如請求項32至34中任一項之方法，其中該DR5結合多肽包含至少一個VHH域，該至少一個VHH域包含：包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列的CDR2及包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列的CDR3。

【請求項36】

如請求項35之方法，其中該至少一個VHH域包含與SEQ ID NO: 4之胺基酸序列至少90%、至少95%、至少99%或100%一致之胺基酸序列。

【請求項37】

如請求項32至36中任一項之方法，其中該DR5結合多肽包含有包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列的VHH域。

【請求項38】

如請求項32至37中任一項之方法，其中該DR5結合多肽包含Fc區。

【請求項39】

如請求項38之方法，其中該Fc區包含SEQ ID NO: 6之胺基酸序列。

【請求項40】

如請求項32至39中任一項之方法，其中該DR5結合多肽具有該結構VHH-連接子-VHH-連接子-Fc。

【請求項41】

如請求項32至40中任一項之方法，其中各VHH域包含：包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列的CDR2及包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列的CDR3。

【請求項42】

如請求項32至41中任一項之方法，其中該VHH-連接子-VHH包含與SEQ ID NO: 5之胺基酸序列至少90%、至少95%、至少99%或100%一致之胺基酸序列。

【請求項43】

如請求項42之方法，其中該VHH-連接子-VHH包含SEQ ID NO: 5之胺基酸序列。

【請求項44】

如請求項32至43中任一項之方法，其中該DR5結合多肽包含與SEQ ID NO: 7之胺基酸序列至少90%、至少95%、至少99%或100%一致之胺基酸序列。

【請求項45】

如請求項32至44中任一項之方法，其中該DR5結合多肽包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列。

【請求項46】

如請求項32至44中任一項之方法，其中該DR5結合多肽由SEQ ID NO: 7之胺基酸序列組成。

【請求項47】

如請求項30至46中任一項之方法，其中該CDK抑制劑為CDK9抑制劑。

【請求項48】

如請求項30至47中任一項之方法，其中該CDK抑制劑為小分子。

【請求項49】

如請求項30至48中任一項之方法，其中該CDK抑制劑為夫拉平度

(flavopiridol)、塞利昔布(seliciclib)、戴那昔布(dinaciclib)、阿圖昔布(atuveciclib)、恩托昔布(enitociclib)、AZD4573、i-CDK9或NVP-2。

【請求項50】

如請求項49中之方法，其中該CDK抑制劑為戴那昔布、NVP-2、夫拉平度、恩托昔布或AZD4573。

【請求項51】

如請求項30至50中任一項之方法，其中該DR5促效劑及該CDK抑制劑分開投與。

【請求項52】

如請求項51之方法，其中該DR5促效劑及該CDK抑制劑依序投與。

【請求項53】

如請求項51或52之方法，其中在該CDK抑制劑之前投與該DR5促效劑之至少一個劑量或第一劑量。

【請求項54】

如請求項51或52之方法，其中在該CDK抑制劑之後投與該DR5促效劑之至少一個劑量或第一劑量。

【請求項55】

如請求項30至51中任一項之方法，其中該DR5促效劑及該CDK抑制劑同時投與。

【請求項56】

如請求項30至55中任一項之方法，其中該DR5促效劑及該CDK抑制劑協同作用。

【請求項57】

如請求項56之方法，其中協同作用在活體外細胞存活分析中測定。

【請求項58】

如請求項30至57中任一項之方法，其中與單獨投與各藥劑相比，投與該DR5促效劑及該CDK抑制劑產生協同作用。

【請求項59】

如請求項1至58中任一項之方法，其中該癌症為腎上腺癌；星形細胞瘤；基底細胞癌；膽道癌；膀胱癌；骨癌；腦及中樞神經系統癌症；乳癌；腹膜癌；子宮頸癌；絨毛膜癌；軟骨肉瘤；尤文氏肉瘤(Ewing sarcoma)；大腸及直腸癌症(大腸直腸癌)；結締組織癌症；消化系統癌症；子宮內膜癌；食道癌；眼癌；頭頸癌；胃癌；胃腸癌；神經膠母細胞瘤；肝癌瘤；肝腫瘤；上皮細胞內贅瘤；腎臟癌或腎癌；喉癌；白血病；肝癌；肺癌；小細胞肺癌；非小細胞肺癌；肺腺癌；鱗狀肺癌；黑色素瘤；骨髓瘤；神經母細胞瘤；口腔癌(唇癌、舌癌、口癌及/或咽癌)；卵巢癌；胰臟癌，諸如胰腺癌；腦垂腺癌；前列腺癌；視網膜母細胞瘤；橫紋肌肉瘤；直腸癌；呼吸系統癌症；間皮瘤；唾液腺癌；肉瘤；皮膚癌；鱗狀細胞癌；胃癌；睾丸癌；甲狀腺癌；子宮或子宮內膜癌；泌尿系統癌症；及外陰癌；淋巴瘤；霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)；非霍奇金氏淋巴瘤；B細胞淋巴瘤；低級/濾泡性非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)；小淋巴球性(SL) NHL；中級/濾泡性NHL；中級瀰漫性NHL；高級免疫母細胞NHL；高級淋巴母細胞NHL；高級小無裂細胞NHL；腫塊性病變NHL；套細胞淋巴瘤；AIDS相關淋巴瘤；瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)；慢性淋巴球性白血病(CLL)；急性淋巴母細胞白血病(ALL)；毛細胞白血病；慢性骨髓母細胞白血病；以及其他癌瘤及肉瘤；

及移植後淋巴增殖性病症(PTLD)，以及與母斑病、水腫(諸如與腦瘤相關)及梅格斯氏症候群(Meigs' syndrome)相關之異常血管增生。

【請求項60】

一種用於治療癌症之方法中的DR5促效劑，其中該方法包含與PLK1抑制劑組合投與該DR5促效劑。

【請求項61】

一種DR5促效劑用於製造用於治療癌症之藥劑的用途，其中該藥劑用於與PLK1抑制劑一起投與。

【請求項62】

一種用於治療癌症之方法中的DR5促效劑，其中該方法包含與CDK抑制劑，諸如CDK9抑制劑組合投與該DR5促效劑。

【請求項63】

一種DR5促效劑用於製造用於治療癌症之藥劑的用途，其中該藥劑用於與CDK抑制劑，諸如CDK9抑制劑一起投與。

【發明圖式】

技術特徵
0.5V
0.32mV
0.16mV
80mV
40mV
200mV
1,000mV
SW837
圖 7.C1
SW920
圖 7.C2
圖 7.C3
圖 7.C4
圖 7.C5
圖 7.C6
圖 7.C7
圖 7.C8
圖 7.C9
圖 7.C10
圖 7.C11
圖 7.C12
圖 7.C13
圖 7.C14
圖 7.C15
圖 7.C16
圖 7.C17
圖 7.C18
圖 7.C19
圖 7.C20
圖 7.C21
圖 7.C22
圖 7.C23
圖 7.C24
圖 7.C25
圖 7.C26
圖 7.C27
圖 7.C28
圖 7.C29
圖 7.C30
圖 7.C31
圖 7.C32
圖 7.C33
圖 7.C34
圖 7.C35
圖 7.C36
圖 7.C37
圖 7.C38
圖 7.C39
圖 7.C40
圖 7.C41
圖 7.C42
圖 7.C43
圖 7.C44
圖 7.C45
圖 7.C46
圖 7.C47
圖 7.C48
圖 7.C49
圖 7.C50
圖 7.C51
圖 7.C52
圖 7.C53
圖 7.C54
圖 7.C55
圖 7.C56
圖 7.C57
圖 7.C58
圖 7.C59
圖 7.C60
圖 7.C61
圖 7.C62
圖 7.C63
圖 7.C64
圖 7.C65
圖 7.C66
圖 7.C67
圖 7.C68
圖 7.C69
圖 7.C70
圖 7.C71
圖 7.C72
圖 7.C73
圖 7.C74
圖 7.C75
圖 7.C76
圖 7.C77
圖 7.C78
圖 7.C79
圖 7.C80
圖 7.C81
圖 7.C82
圖 7.C83
圖 7.C84
圖 7.C85
圖 7.C86
圖 7.C87
圖 7.C88
圖 7.C89
圖 7.C90
圖 7.C91
圖 7.C92
圖 7.C93
圖 7.C94
圖 7.C95
圖 7.C96
圖 7.C97
圖 7.C98
圖 7.C99
圖 7.C100
圖 7.C101
圖 7.C102
圖 7.C103
圖 7.C104
圖 7.C105
圖 7.C106
圖 7.C107
圖 7.C108
圖 7.C109
圖 7.C110
圖 7.C111
圖 7.C112
圖 7.C113
圖 7.C114
圖 7.C115
圖 7.C116
圖 7.C117
圖 7.C118
圖 7.C119
圖 7.C120
圖 7.C121
圖 7.C122
圖 7.C123
圖 7.C124
圖 7.C125
圖 7.C126
圖 7.C127
圖 7.C128
圖 7.C129
圖 7.C130
圖 7.C131
圖 7.C132
圖 7.C133
圖 7.C134
圖 7.C135
圖 7.C136
圖 7.C137
圖 7.C138
圖 7.C139
圖 7.C140
圖 7.C141
圖 7.C142
圖 7.C143
圖 7.C144
圖 7.C145
圖 7.C146
圖 7.C147
圖 7.C148
圖 7.C149
圖 7.C150
圖 7.C151
圖 7.C152
圖 7.C153
圖 7.C154
圖 7.C155
圖 7.C156
圖 7.C157
圖 7.C158
圖 7.C159
圖 7.C160
圖 7.C161
圖 7.C162
圖 7.C163
圖 7.C164
圖 7.C165
圖 7.C166
圖 7.C167
圖 7.C168
圖 7.C169
圖 7.C170
圖 7.C171
圖 7.C172
圖 7.C173
圖 7.C174
圖 7.C175
圖 7.C176
圖 7.C177
圖 7.C178
圖 7.C179
圖 7.C180
圖 7.C181
圖 7.C182
圖 7.C183
圖 7.C184
圖 7.C185
圖 7.C186
圖 7.C187
圖 7.C188
圖 7.C189
圖 7.C190
圖 7.C191
圖 7.C192
圖 7.C193
圖 7.C194
圖 7.C195
圖 7.C196
圖 7.C197
圖 7.C198
圖 7.C199
圖 7.C200
圖 7.C201
圖 7.C202
圖 7.C203
圖 7.C204
圖 7.C205
圖 7.C206
圖 7.C207
圖 7.C208
圖 7.C209
圖 7.C210
圖 7.C211
圖 7.C212
圖 7.C213
圖 7.C214
圖 7.C215
圖 7.C216
圖 7.C217
圖 7.C218
圖 7.C219
圖 7.C220
圖 7.C221
圖 7.C222
圖 7.C223
圖 7.C224
圖 7.C225
圖 7.C226
圖 7.C227
圖 7.C228
圖 7.C229
圖 7.C230
圖 7.C231
圖 7.C232
圖 7.C233
圖 7.C234
圖 7.C235
圖 7.C236
圖 7.C237
圖 7.C238
圖 7.C239
圖 7.C240
圖 7.C241
圖 7.C242
圖 7.C243
圖 7.C244
圖 7.C245
圖 7.C246
圖 7.C247
圖 7.C248
圖 7.C249
圖 7.C250
圖 7.C251
圖 7.C252
圖 7.C253
圖 7.C254
圖 7.C255
圖 7.C256
圖 7.C257
圖 7.C258
圖 7.C259
圖 7.C260
圖 7.C261
圖 7.C262
圖 7.C263
圖 7.C264
圖 7.C265
圖 7.C266
圖 7.C267
圖 7.C268
圖 7.C269
圖 7.C270
圖 7.C271
圖 7.C272
圖 7.C273
圖 7.C274
圖 7.C275
圖 7.C276
圖 7.C277
圖 7.C278
圖 7.C279
圖 7.C280
圖 7.C281
圖 7.C282
圖 7.C283
圖 7.C284
圖 7.C285
圖 7.C286
圖 7.C287
圖 7.C288
圖 7.C289
圖 7.C290
圖 7.C291
圖 7.C292
圖 7.C293
圖 7.C294
圖 7.C295
圖 7.C296
圖 7.C297
圖 7.C298
圖 7.C299
圖 7.C300
圖 7.C301
圖 7.C302
圖 7.C303
圖 7.C304
圖 7.C305
圖 7.C306
圖 7.C307
圖 7.C308
圖 7.C309
圖 7.C310
圖 7.C311
圖 7.C312
圖 7.C313
圖 7.C314
圖 7.C315
圖 7.C316
圖 7.C317
圖 7.C318
圖 7.C319
圖 7.C320
圖 7.C321
圖 7.C322
圖 7.C323
圖 7.C324
圖 7.C325
圖 7.C326
圖 7.C327
圖 7.C328
圖 7.C329
圖 7.C330
圖 7.C331
圖 7.C332
圖 7.C333
圖 7.C334
圖 7.C335
圖 7.C336
圖 7.C337
圖 7.C338
圖 7.C339
圖 7.C340
圖 7.C341
圖 7.C342
圖 7.C343
圖 7.C344
圖 7.C345
圖 7.C346
圖 7.C347
圖 7.C348
圖 7.C349
圖 7.C350
圖 7.C351
圖 7.C352
圖 7.C353
圖 7.C354
圖 7.C355
圖 7.C356
圖 7.C357
圖 7.C358
圖 7.C359
圖 7.C360
圖 7.C361
圖 7.C362
圖 7.C363
圖 7.C364
圖 7.C365
圖 7.C366
圖 7.C367
圖 7.C368
圖 7.C369
圖 7.C370
圖 7.C371
圖 7.C372
圖 7.C373
圖 7.C374
圖 7.C375
圖 7.C376
圖 7.C377
圖 7.C378
圖 7.C379
圖 7.C380
圖 7.C381
圖 7.C382
圖 7.C383
圖 7.C384
圖 7.C385
圖 7.C386
圖 7.C387
圖 7.C388
圖 7.C389
圖 7.C390
圖 7.C391
圖 7.C392
圖 7.C393
圖 7.C394
圖 7.C395
圖 7.C396
圖 7.C397
圖 7.C398
圖 7.C399
圖 7.C400
圖 7.C401
圖 7.C402
圖 7.C403
圖 7.C404
圖 7.C405
圖 7.C406
圖 7.C407
圖 7.C408
圖 7.C409
圖 7.C410
圖 7.C411
圖 7.C412
圖 7.C413
圖 7.C414
圖 7.C415
圖 7.C416
圖 7.C417
圖 7.C418
圖 7.C419
圖 7.C420
圖 7.C421
圖 7.C422
圖 7.C423
圖 7.C424
圖 7.C425
圖 7.C426
圖 7.C427
圖 7.C428
圖 7.C429
圖 7.C430
圖 7.C431
圖 7.C432
圖 7.C433
圖 7.C434
圖 7.C435
圖 7.C436
圖 7.C437
圖 7.C438
圖 7.C439
圖 7.C440
圖 7.C441
圖 7.C442
圖 7.C443
圖 7.C444
圖 7.C445
圖 7.C446
圖 7.C447
圖 7.C448
圖 7.C449
圖 7.C450
圖 7.C451
圖 7.C452
圖 7.C453
圖 7.C454
圖 7.C455
圖 7.C456
圖 7.C457
圖 7.C458
圖 7.C459
圖 7.C460
圖 7.C461
圖 7.C462
圖 7.C463
圖 7.C464
圖 7.C465
圖 7.C466
圖 7.C467
圖 7.C468
圖 7.C469
圖 7.C470
圖 7.C471
圖 7.C472
圖 7.C473
圖 7.C474
圖 7.C475
圖 7.C476
圖 7.C477
圖 7.C478
圖 7.C479
圖 7.C480
圖 7.C481
圖 7.C482
圖 7.C483
圖 7.C484
圖 7.C485
圖 7.C486
圖 7.C487
圖 7.C488
圖 7.C489
圖 7.C490
圖 7.C491
圖 7.C492
圖 7.C493
圖 7.C494
圖 7.C495
圖 7.C496
圖 7.C497
圖 7.C498
圖 7.C499
圖 7.C500
圖 7.C501
圖 7.C502
圖 7.C503
圖 7.C504
圖 7.C505
圖 7.C506
圖 7.C507
圖 7.C508
圖 7.C509
圖 7.C510
圖 7.C511
圖 7.C512
圖 7.C513
圖 7.C514
圖 7.C515
圖 7.C516
圖 7.C517
圖 7.C518
圖 7.C519
圖 7.C520
圖 7.C521
圖 7.C522
圖 7.C523
圖 7.C524
圖 7.C525
圖 7.C526
圖 7.C527
圖 7.C528
圖 7.C529
圖 7.C530
圖 7.C531
圖 7.C532
圖 7.C533
圖 7.C534
圖 7.C535
圖 7.C536
圖 7.C537
圖 7.C538
圖 7.C539
圖 7.C540
圖 7.C541
圖 7.C542
圖 7.C543
圖 7.C544
圖 7.C545
圖 7.C546
圖 7.C547
圖 7.C548
圖 7.C549
圖 7.C550
圖 7.C551
圖 7.C552
圖 7.C553
圖 7.C554
圖 7.C555
圖 7.C556
圖 7.C557
圖 7.C558
圖 7.C559
圖 7.C560
圖 7.C561
圖 7.C562
圖 7.C563
圖 7.C564
圖 7.C565
圖 7.C566
圖 7.C567
圖 7.C568
圖 7.C569
圖 7.C570
圖 7.C571
圖 7.C572
圖 7.C573
圖 7.C574
圖 7.C575
圖 7.C576
圖 7.C577
圖 7.C578
圖 7.C579
圖 7.C580
圖 7.C581
圖 7.C582
圖 7.C583
圖 7.C584
圖 7.C585
圖 7.C586
圖 7.C587
圖 7.C588
圖 7.C589
圖 7.C590
圖 7.C591
圖 7.C592
圖 7.C593
圖 7.C594
圖 7.C595
圖 7.C596
圖 7.C597
圖 7.C598
圖 7.C599
圖 7.C600
圖 7.C601
圖 7.C602
圖 7.C603
圖 7.C604
圖 7.C605
圖 7.C606
圖 7.C607
圖 7.C608
圖 7.C609
圖 7.C610
圖 7.C611
圖 7.C612
圖 7.C613
圖 7.C614
圖 7.C615
圖 7.C616
圖 7.C617
圖 7.C618
圖 7.C619
圖 7.C620
圖 7.C621
圖 7.C622
圖 7.C623
圖 7.C624
圖 7.C625
圖 7.C626
圖 7.C627
圖 7.C628
圖 7.C629
圖 7.C630
圖 7.C631
圖 7.C632
圖 7.C633
圖 7.C634
圖 7.C635
圖 7.C636
圖 7.C637
圖 7.C638
圖 7.C639
圖 7.C640
圖 7.C641
圖 7.C642
圖 7.C643
圖 7.C644
圖 7.C645
圖 7.C646
圖 7.C647
圖 7.C648
圖 7.C649
圖 7.C650
圖 7.C651
圖 7.C652
圖 7.C653
圖 7.C654
圖 7.C655
圖 7.C656
圖 7.C657
圖 7.C658
圖 7.C659
圖 7.C660
圖 7.C661
圖 7.C662
圖 7.C663
圖 7.C664
圖 7.C665
圖 7.C666
圖 7.C667
圖 7.C668
圖 7.C669
圖 7.C670
圖 7.C671
圖 7.C672
圖 7.C673
圖 7.C674
圖 7.C675
圖 7.C676
圖 7.C677
圖 7.C678
圖 7.C679
圖 7.C680
圖 7.C681
圖 7.C682
圖 7.C683
圖 7.C684
圖 7.C685
圖 7.C686
圖 7.C687
圖 7.C688
圖 7.C689
圖 7.C690
圖 7.C691
圖 7.C692
圖 7.C693
圖 7.C694
圖 7.C695
圖 7.C696
圖 7.C697
圖 7.C698
圖 7.C699
圖 7.C700
圖 7.C701
圖 7.C702
圖 7.C703
圖 7.C704
圖 7.C705
圖 7.C706
圖 7.C707
圖 7.C708
圖 7.C709
圖 7.C710
圖 7.C711
圖 7.C712
圖 7.C713
圖 7.C714
圖 7.C715
圖 7.C716
圖 7.C717
圖 7.C718
圖 7.C719
圖 7.C720
圖 7.C721
圖 7.C722
圖 7.C723
圖 7.C724
圖 7.C725
圖 7.C726
圖 7.C727
圖 7.C728
圖 7.C729
圖 7.C730
圖 7.C731
圖 7.C732
圖 7.C733
圖 7.C734
圖 7.C735
圖 7.C736
圖 7.C737
圖 7.C738
圖 7.C739
圖 7.C740
圖 7.C741
圖 7.C742
圖 7.C743
圖 7.C744
圖 7.C745
圖 7.C746
圖 7.C747
圖 7.C748
圖 7.C749
圖 7.C750
圖 7.C751
圖 7.C752
圖 7.C753
圖 7.C754
圖 7.C755
圖 7.C756
圖 7.C757
圖 7.C758
圖 7.C759
圖 7.C760
圖 7.C761
圖 7.C762
圖 7.C763
圖 7.C764
圖 7.C765
圖 7.C766
圖 7.C767
圖 7.C768
圖 7.C769
圖 7.C770
圖 7.C771
圖 7.C772
圖 7.C773
圖 7.C774
圖 7.C775
圖 7.C776
圖 7.C777
圖 7.C778
圖 7.C779
圖 7.C780
圖 7.C781
圖 7.C782
圖 7.C783
圖 7.C784
圖 7.C785
圖 7.C786
圖 7.C787
圖 7.C788
圖 7.C789
圖 7.C790
圖 7.C791
圖 7.C792
圖 7.C793
圖 7.C794
圖 7.C795
圖 7.C796
圖 7.C797
圖 7.C798
圖 7.C799
圖 7.C800
圖 7.C801
圖 7.C802
圖 7.C803
圖 7.C804
圖 7.C805
圖 7.C806
圖 7.C807
圖 7.C808
圖 7.C809
圖 7.C810
圖 7.C811
圖 7.C812
圖 7.C813
圖 7.C814
圖 7.C815
圖 7.C816
圖 7.C817
圖 7.C818
圖 7.C819
圖 7.C820
圖 7.C821
圖 7.C822
圖 7.C823
圖 7.C824
圖 7.C825
圖 7.C826
圖 7.C827
圖 7.C828
圖 7.C829
圖 7.C830
圖 7.C831
圖 7.C832
圖 7.C833
圖 7.C834
圖 7.C835
圖 7.C836
圖 7.C837
圖 7.C838
圖 7.C839
圖 7.C840
圖 7.C841
圖 7.C842
圖 7.C843
圖 7.C844
圖 7.C845
圖 7.C846
圖 7.C847
圖 7.C848
圖 7.C849
圖 7.C850
圖 7.C851
圖 7.C852
圖 7.C853
圖 7.C854
圖 7.C855
圖 7.C856
圖 7.C857
圖 7.C858
圖 7.C859
圖 7.C860
圖 7.C861
圖 7.C862
圖 7.C863
圖 7.C864
圖 7.C865
圖 7.C866
圖 7.C867
圖 7.C868
圖 7.C869
圖 7.C870
圖 7.C871
圖 7.C872
圖 7.C873
圖 7.C874
圖 7.C875
圖 7.C876
圖 7.C877
圖 7.C878
圖 7.C879
圖 7.C880
圖 7.C881
圖 7.C882
圖 7.C883
圖 7.C884
圖 7.C885
圖 7.C886
圖 7.C887
圖 7.C888
圖 7.C889
圖 7.C890
圖 7.C891
圖 7.C892
圖 7.C893
圖 7.C894
圖 7.C895
圖 7.C896
圖 7.C897
圖 7.C898
圖 7.C899
圖 7.C900
圖 7.C901
圖 7.C902
圖 7.C903
圖 7.C904
圖 7.C905
圖 7.C906
圖 7.C907
圖 7.C908
圖 7.C909
圖 7.C910
圖 7.C911
圖 7.C912
圖 7.C913
圖 7.C914
圖 7.C915
圖 7.C916
圖 7.C917
圖 7.C918
圖 7.C919
圖 7.C920
圖 7.C921
圖 7.C922
圖 7.C923
圖 7.C924
圖 7.C925
圖 7.C926
圖 7.C927
圖 7.C928
圖 7.C929
圖 7.C930
圖 7.C931
圖 7.C932
圖 7.C933
圖 7.C934
圖 7.C935
圖 7.C936
圖 7.C937
圖 7.C938
圖 7.C939
圖 7.C940
圖 7.C941
圖 7.C942
圖 7.C943
圖 7.C944
圖 7.C945
圖 7.C946
圖 7.C947
圖 7.C948
圖 7.C949
圖 7.C950
圖 7.C951
圖 7.C952
圖 7.C953
圖 7.C954
圖 7.C955
圖 7.C956
圖 7.C957
圖 7.C958
圖 7.C959
圖 7.C960
圖 7.C961
圖 7.C962
圖 7.C963
圖 7.C964
圖 7.C965
圖 7.C966
圖 7.C967
圖 7.C968
圖 7.C969
圖 7.C970
圖 7.C971
圖 7.C972
圖 7.C973
圖 7.C974
圖 7.C975
圖 7.C976
圖 7.C977
圖 7.C978
圖 7.C979
圖 7.C980
圖 7.C981
圖 7.C982
圖 7.C983
圖 7.C984
圖 7.C985
圖 7.C986
圖 7.C987
圖 7.C988
圖 7.C989
圖 7.C990
圖 7.C991
圖 7.C992
圖 7.C993
圖 7.C994
圖 7.C995
圖 7.C996
圖 7.C997
圖 7.C998
圖 7.C999
圖 7.C1000

(a)
(b)
(c)
(d)
(e)
(f)
(g)
(h)
(i)
(j)
(k)
(l)
(m)
(n)
(o)
(p)
(q)
(r)
(s)
(t)
(u)
(v)
(w)
(x)
(y)
(z)
(aa)
(ab)
(ac)
(ad)
(ae)
(af)
(ag)
(ah)
(ai)
(aj)
(ak)
(al)
(am)
(an)
(ao)
(ap)
(aq)
(ar)
(as)
(at)
(au)
(av)
(aw)
(ax)
(ay)
(az)
(ba)
(bb)
(bc)
(bd)
(be)
(bf)
(bg)
(bh)
(bi)
(bj)
(bk)
(bl)
(bm)
(bn)
(bo)
(bp)
(bq)
(br)
(bs)
(bt)
(bu)
(bv)
(bw)
(bx)
(by)
(bz)
(ca)
(cb)
(cc)
(cd)
(ce)
(cf)
(cg)
(ch)
(ci)
(cj)
(ck)
(cl)
(cm)
(cn)
(co)
(cp)
(cq)
(cr)
(cs)
(ct)
(cu)
(cv)
(cw)
(cx)
(cy)
(cz)
(da)
(db)
(dc)
(dd)
(de)
(df)
(dg)
(dh)
(di)
(dj)
(dk)
(dl)
(dm)
(dn)
(do)
(dp)
(dq)
(dr)
(ds)
(dt)
(du)
(dv)
(dw)
(dx)
(dy)
(dz)
(ea)
(eb)
(ec)
(ed)
(ee)
(ef)
(eg)
(eh)
(ei)
(ej)
(ek)
(el)
(em)
(en)
(eo)
(ep)
(eq)
(er)
(es)
(et)
(eu)
(ev)
(ew)
(ex)
(ey)
(ez)
(fa)
(fb)
(fc)
(fd)
(fe)
(ff)
(fg)
(fh)
(fi)
(fj)
(fk)
(fl)
(fm)
(fn)
(fo)
(fp)
(fq)
(fr)
(fs)
(ft)
(fu)
(fv)
(fw)
(fx)
(fy)
(fz)
(ga)
(gb)
(gc)
(gd)
(ge)
(gf)
(gg)
(gh)
(gi)
(gj)
(gk)
(gl)
(gm)
(gn)
(go)
(gp)
(gq)
(gr)
(gs)
(gt)
(gu)
(gv)
(gw)
(gx)
(gy)
(gz)
(ha)
(hb)
(hc)
(hd)
(he)
(hf)
(hg)
(hh)
(hi)
(hj)
(hk)
(hl)
(hm)
(hn)
(ho)
(hp)
(hq)
(hr)
(hs)
(ht)
(hu)
(hv)
(hw)
(hx)
(hy)
(hz)
(ia)
(ib)
(ic)
(id)
(ie)
(if)
(ig)
(ih)
(ii)
(ij)
(ik)
(il)
(im)
(in)
(io)
(ip)
(iq)
(ir)
(is)
(it)
(iu)
(iv)
(iw)
(ix)
(iy)
(iz)
(ja)
(jb)
(jc)
(jd)
(je)
(jf)
(jg)
(jh)
(ji)
(jj)
(jk)
(jl)
(jm)
(jn)
(jo)
(jp)
(jq)
(jr)
(js)
(jt)
(ju)
(jv)
(jw)
(jx)
(jy)
(jz)
(ka)
(kb)
(kc)
(kd)
(ke)
(kf)
(kg)
(kh)
(ki)
(kj)
(kk)
(kl)
(km)
(kn)
(ko)
(kp)
(kq)
(kr)
(ks)
(kt)
(ku)
(kv)
(kw)
(kx)
(ky)
(kz)
(la)
(lb)
(lc)
(ld)
(le)
(lf)
(lg)
(lh)
(li)
(lj)
(lk)
(ll)
(lm)
(ln)
(lo)
(lp)
(lq)
(lr)
(ls)
(lt)
(lu)
(lv)
(lw)
(lx)
(ly)
(lz)
(ma)
(mb)
(mc)
(md)
(me)
(mf)
(mg)
(mh)
(mi)
(mj)
(mk)
(ml)
(mm)
(mn)
(mo)
(mp)
(mq)
(mr)
(ms)
(mt)
(mu)
(mv)
(mw)
(mx)
(my)
(mz)
(na)
(nb)
(nc)
(nd)
(ne)
(nf)
(ng)
(nh)
(ni)
(nj)
(nk)
(nl)
(nm)
(nn)
(no)
(np)
(nq)
(nr)
(ns)
(nt)
(nu)
(nv)
(nw)
(nx)
(ny)
(nz)
(oa)
(ob)
(oc)
(od)
(oe)
(of)
(og)
(oh)
(oi)
(oj)
(ok)
(ol)
(om)
(on)
(oo)
(op)
(oq)
(or)
(os)
(ot)
(ou)
(ov)
(ow)
(ox)
(oy)
(oz)
(pa)
(pb)
(pc)
(pd)
(pe)
(pf)
(pg)
(ph)
(pi)
(pj)
(pk)
(pl)
(pm)
(pn)
(po)
(pp)
(pq)
(pr)
(ps)
(pt)
(pu)
(pv)
(pw)
(px)
(py)
(pz)
(qa)
(qb)
(qc)
(qd)
(qe)
(qf)
(qg)
(qh)
(qi)
(qj)
(qk)
(ql)
(qm)
(qn)
(qo)
(qp)
(qq)
(qr)
(qs)
(qt)
(qu)
(qv)
(qw)
(qx)
(qy)
(qz)
(ra)
(rb)
(rc)
(rd)
(re)
(rf)
(rg)
(rh)
(ri)
(rj)
(rk)
(rl)
(rm)
(rn)
(ro)
(rp)
(rq)
(rr)
(rs)
(rt)
(ru)
(rv)
(rw)
(rx)
(ry)
(rz)
(sa)
(sb)
(sc)
(sd)
(se)
(sf)
(sg)
(sh)
(si)
(sj)
(sk)
(sl)
(sm)
(sn)
(so)
(sp)
(sq)
(sr)
(ss)
(st)
(su)
(sv)
(sw)
(sx)
(sy)
(sz)
(ta)
(tb)
(tc)
(td)
(te)
(tf)
(tg)
(th)
(ti)
(tj)
(tk)
(tl)
(tm)
(tn)
(to)
(tp)
(tq)
(tr)
(ts)
(tt)
(tu)
(tv)
(tw)
(tx)
(ty)
(tz)
(ua)
(ub)
(uc)
(ud)
(ue)
(uf)
(ug)
(uh)
(ui)
(uj)
(uk)
(ul)
(um)
(un)
(uo)
(up)
(uq)
(ur)
(us)
(ut)
(uu)
(uv)
(uw)
(ux)
(uy)
(uz)
(va)
(vb)
(vc)
(vd)
(ve)
(vf)
(vg)
(vh)
(vi)
(vj)
(vk)
(vl)
(vm)
(vn)
(vo)
(vp)
(vq)
(vr)
(vs)
(vt)
(vu)
(vv)
(vw)
(vx)
(vy)
(vz)
(wa)
(wb)
(wc)
(wd)
(we)
(wf)
(wg)
(wh)
(wi)
(wj)
(wk)
(wl)
(wm)
(wn)
(wo)
(wp)
(wq)
(wr)
(ws)
(wt)
(wu)
(wv)
(ww)
(wx)
(wy)
(wz)
(xa)
(xb)
(xc)
(xd)
(xe)
(xf)
(xg)
(xh)
(xi)
(xj)
(xk)
(xl)
(xm)
(xn)
(xo)
(xp)
(xq)
(xr)
(xs)
(xt)
(xu)
(xv)
(xw)
(xx)
(xy)
(xz)
(ya)
(yb)
(yc)
(yd)
(ye)
(yf)
(yg)
(yh)
(yi)
(yj)
(yk)
(yl)
(ym)
(yn)
(yo)
(yp)
(yq)
(yr)
(ys)
(yt)
(yu)
(yv)
(yw)
(yx)
(yy)
(yz)
(za)
(zb)
(zc)
(zd)
(ze)
(zf)
(zg)
(zh)
(zi)
(zj)
(zk)
(zl)
(zm)
(zn)
(zo)
(zp)
(zq)
(zr)
(zs)
(zt)
(zu)
(zv)
(zw)
(zx)
(zy)
(zz)

SW837
（實施例23）
累積%
100
75
50
25
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
MIC (μg/mL)
藥物A
藥物B
藥物C
+200mV 安培數

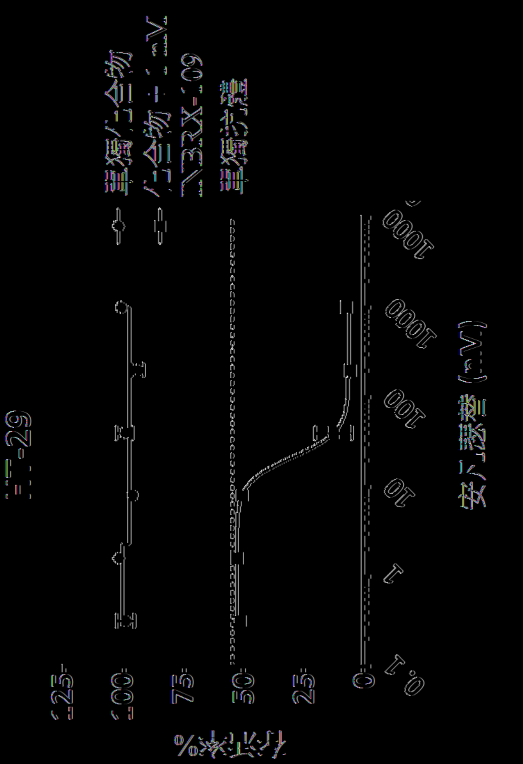
SW837
（實施例22）
累積%
100
75
50
25
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
MIC (μg/mL)
藥物A
藥物B
藥物C
+200mV 安培數

SW620
（實施例24）
累積%
100
75
50
25
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
MIC (μg/mL)
藥物A
藥物B
藥物C
+200mV 安培數

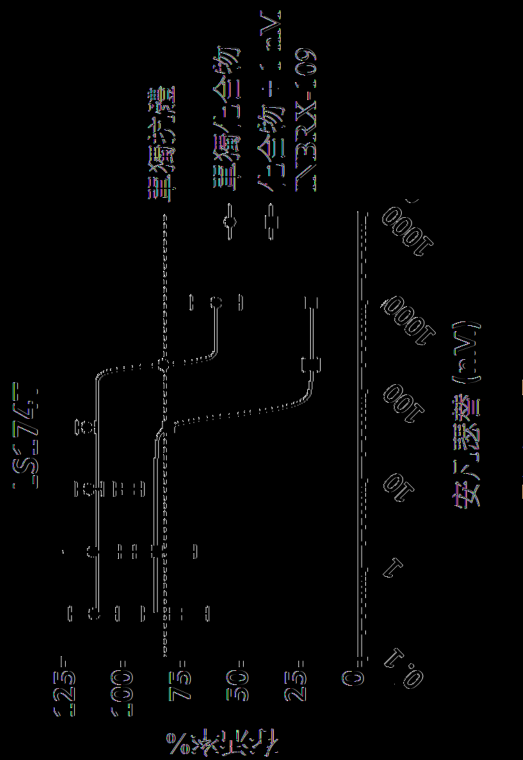
SW620
（實施例25）
累積%
100
75
50
25
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
MIC (μg/mL)
藥物A
藥物B
藥物C
+200mV 安培數

圖 27
NB3X-09 (mA)
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
相對於額定動作電流的百分比%
0
25
50
75
100
125
NB3X-09 的典型感應距離
NB3X-09
NB3X-09
200 V 的典型感應距離
NB3X-09
SW-463

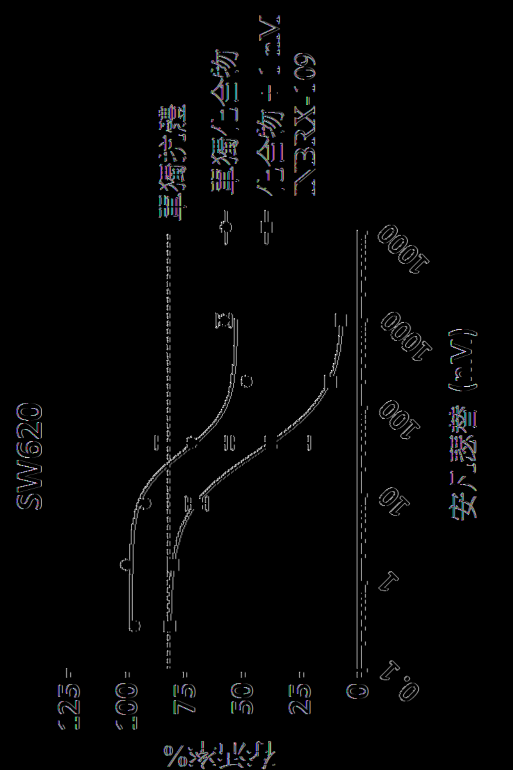
圖 27
NB3X-09 (mA)
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
相對於額定動作電流的百分比%
0
25
50
75
100
125
NB3X-09 的典型感應距離
NB3X-09
NB3X-09
200 V 的典型感應距離
NB3X-09
SW-463



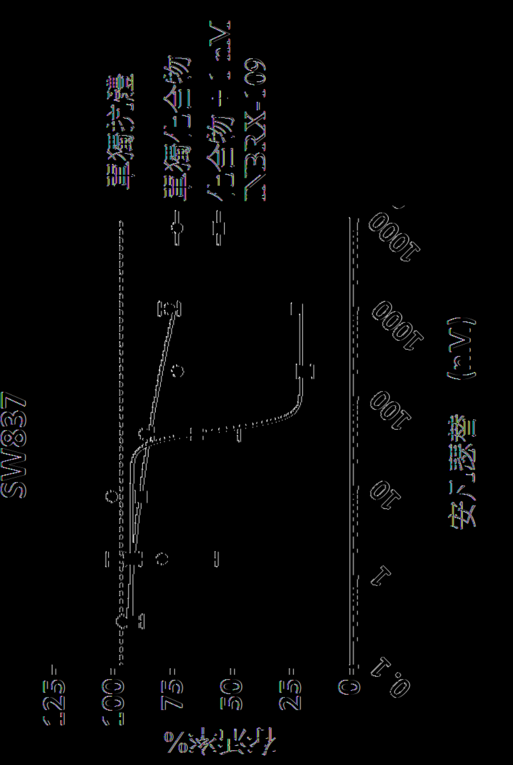
【圖3A】



【圖3B】



【圖3C】



【圖3D】

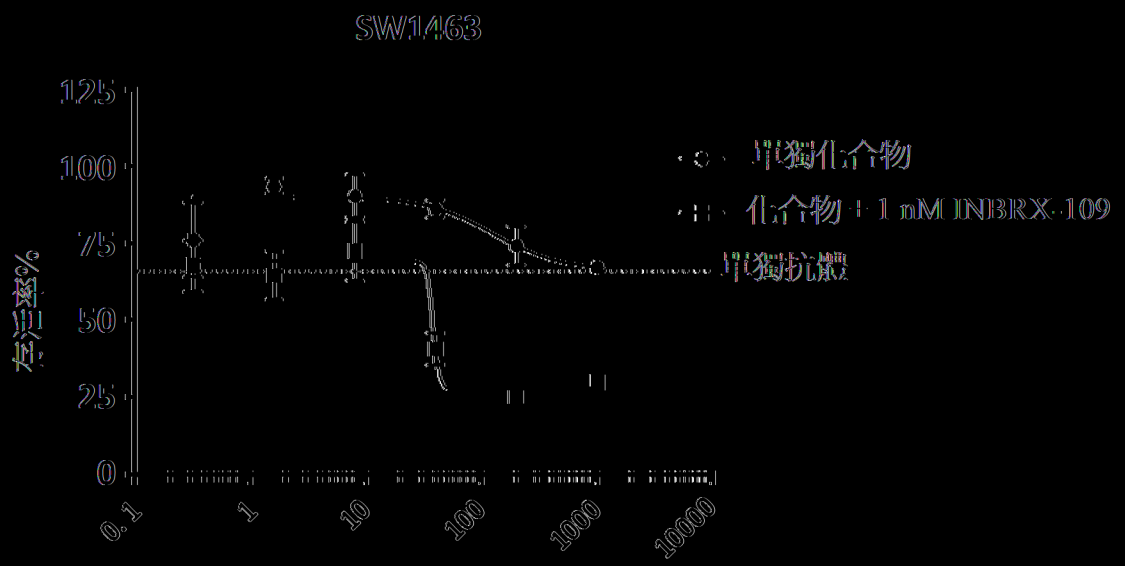

SW1463
125
100
75
50
25
0
存活率%
0.1
1
10
100
1000
10000
單獨化合物
化合物＋1 nM INBRX-109
單獨抗體
安凡瑟替 (nM)

圖3E

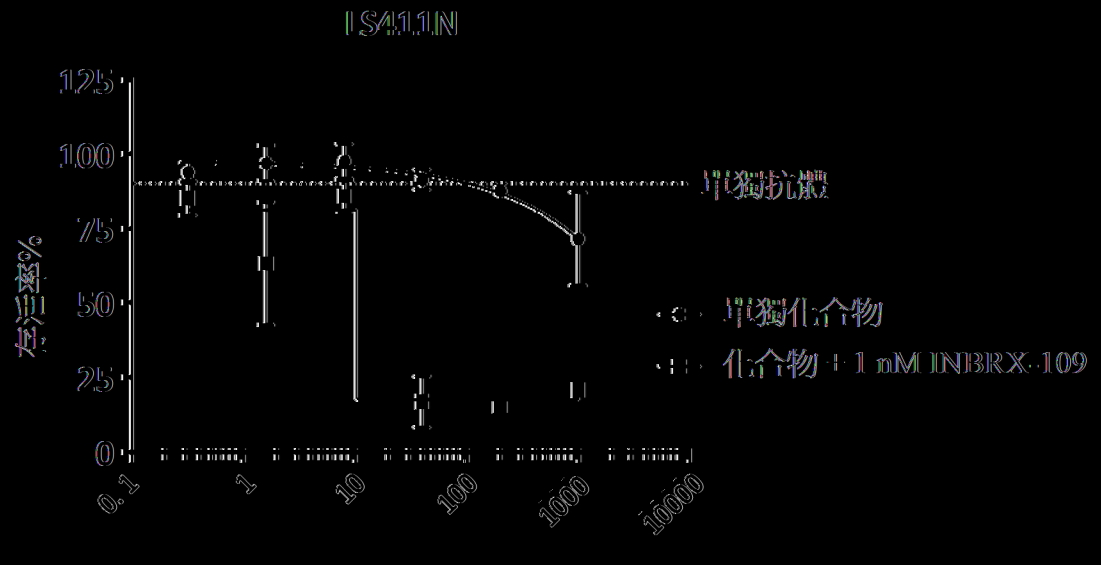

SA11N
125
100
75
50
25
0
存活率%
0.1
1
10
100
1000
10000
單獨抗體
單獨化合物
化合物＋1 nM INBRX-109
安凡瑟替 (nM)

圖3F

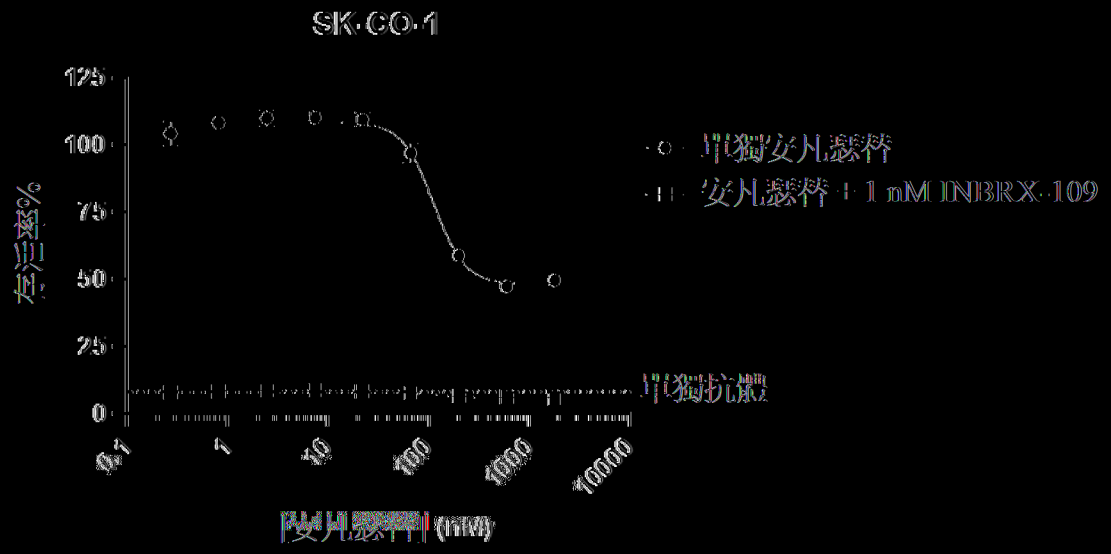

SK-CO-1
存活率%
125
100
75
50
25
0
0.1
1
10
100
1000
10000
安凡塞替 (nM)
單獨安凡塞替
安凡塞替 + 1 nM INBRX-109
單獨抗體

圖4A

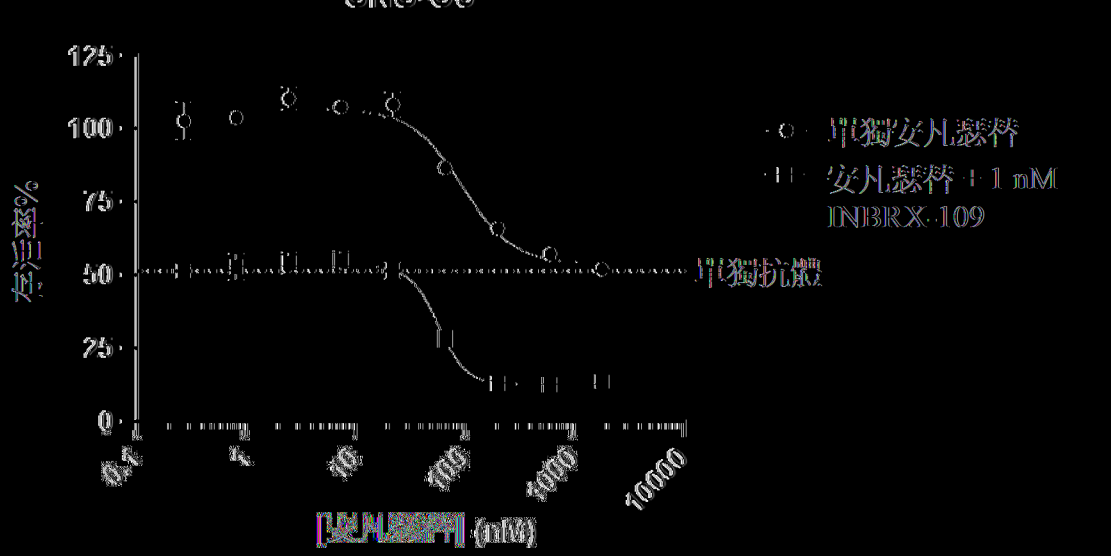

SNU-C5
存活率%
125
100
75
50
25
0
0.1
1
10
100
1000
10000
安凡塞替 (nM)
單獨安凡塞替
安凡塞替 + 1 nM INBRX-109
單獨抗體

圖4B

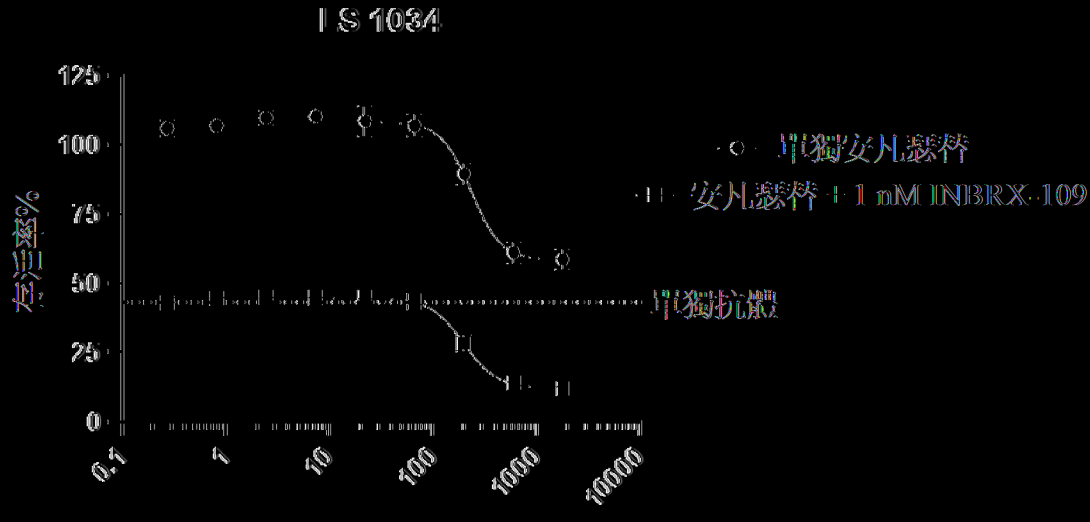

LS 1034
存活率%
125
100
75
50
25
0
0.1
1
10
100
1000
10000
安凡塞替 (nM)
單獨安凡塞替
安凡塞替 + 1 nM INBRX-109
單獨抗體

圖4C

IS 123

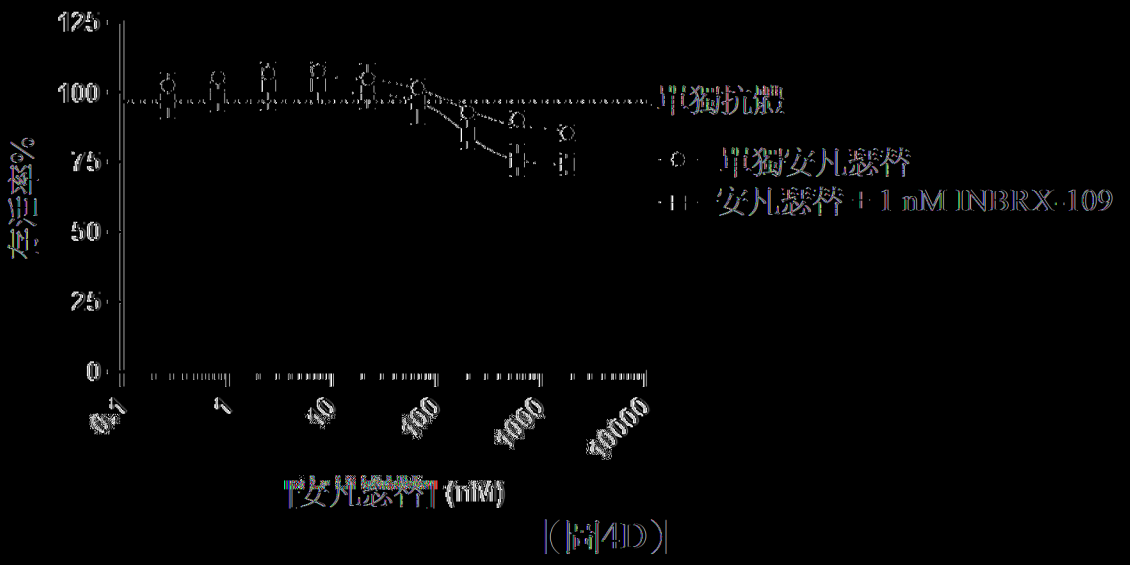


圖 4D

IS 180

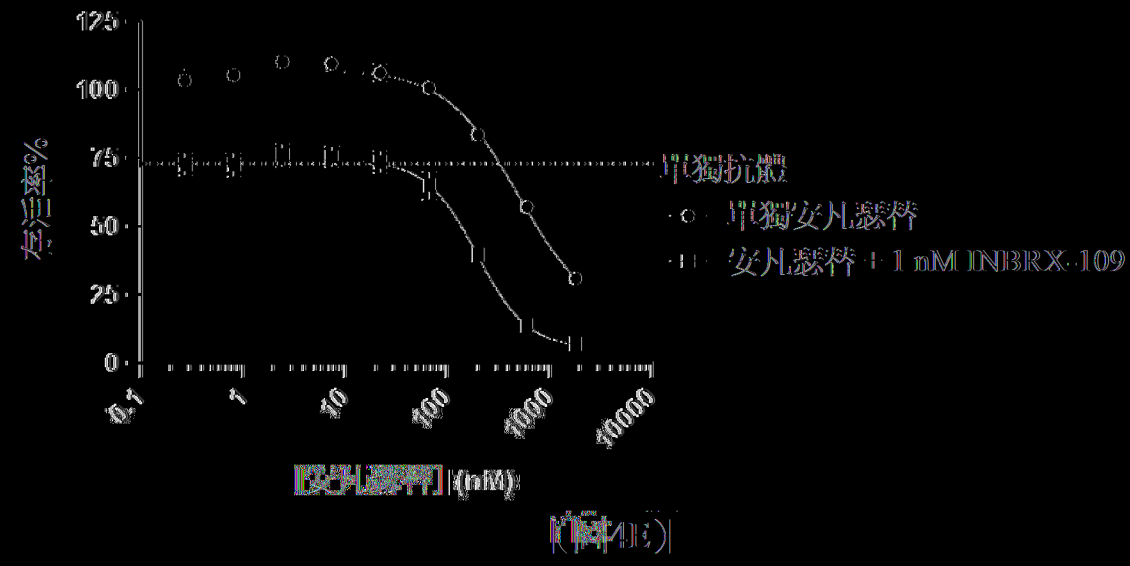


圖 4E

184

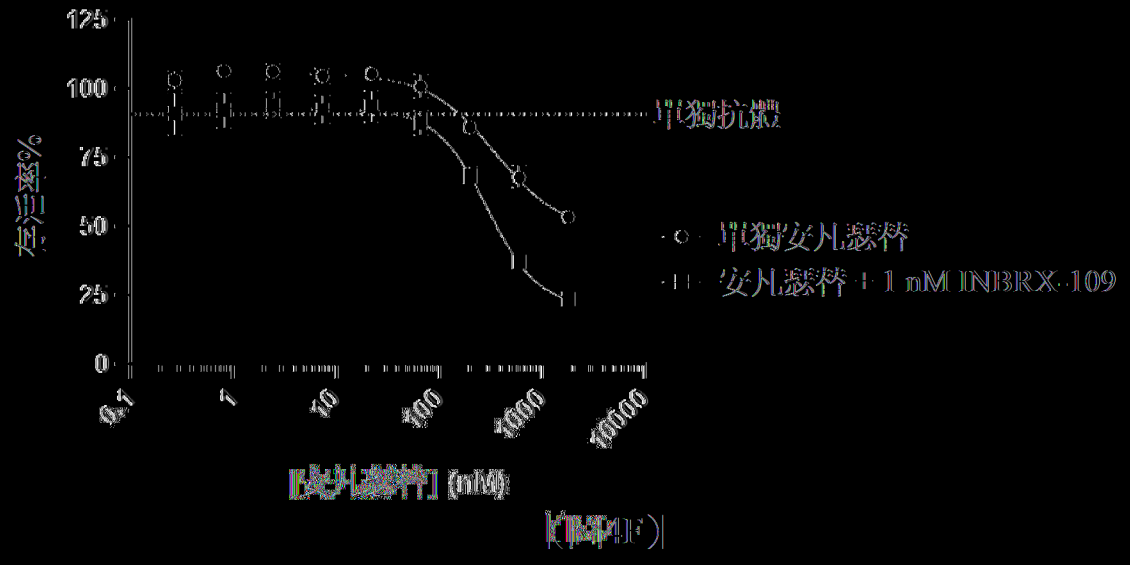


圖 4F

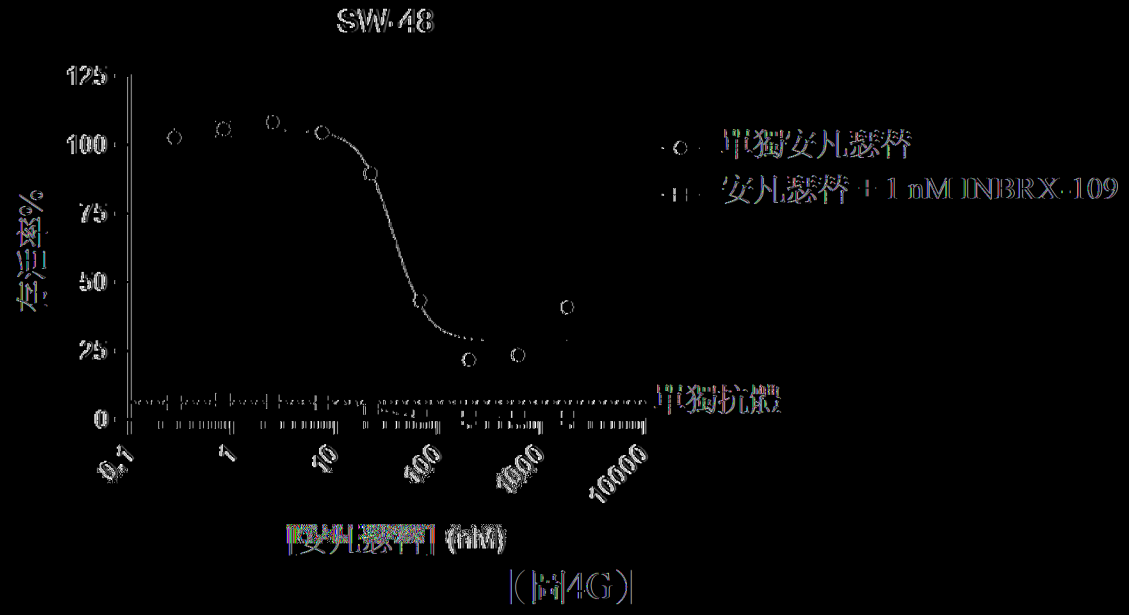

SW-48
125
100
75
50
25
0
存活率%
0.1
1
10
100
1000
10000
[安力瑟梓] (nM)
單獨安力瑟梓
安力瑟梓 + 1 nM INBRX-109
單獨抗體

圖4G

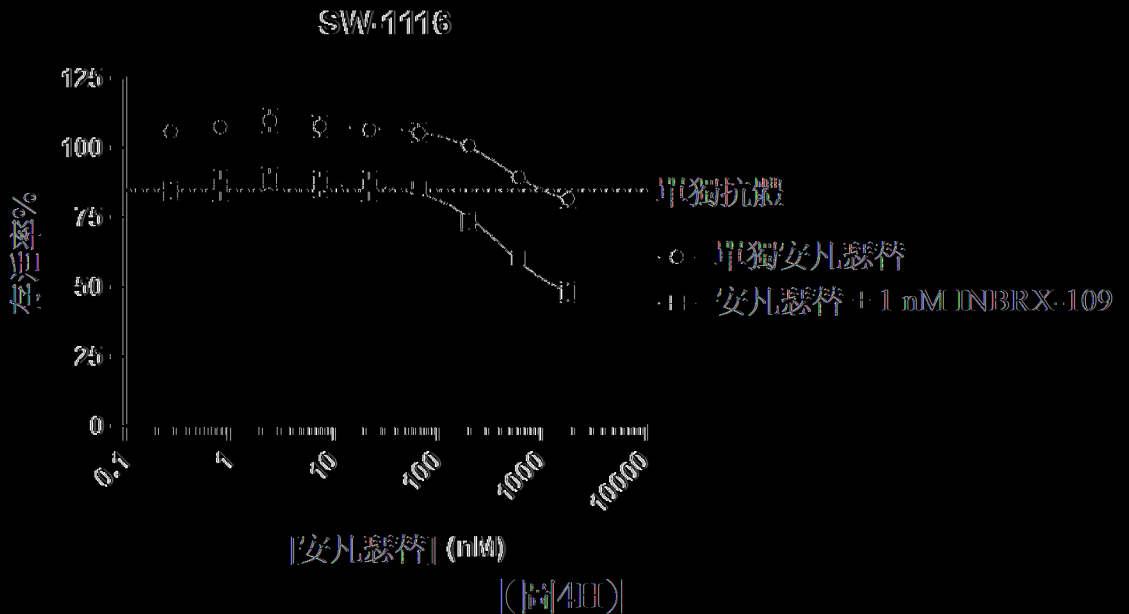

SW-1116
125
100
75
50
25
0
存活率%
0.1
1
10
100
1000
10000
[安力瑟梓] (nM)
單獨抗體
單獨安力瑟梓
安力瑟梓 + 1 nM INBRX-109

圖4H

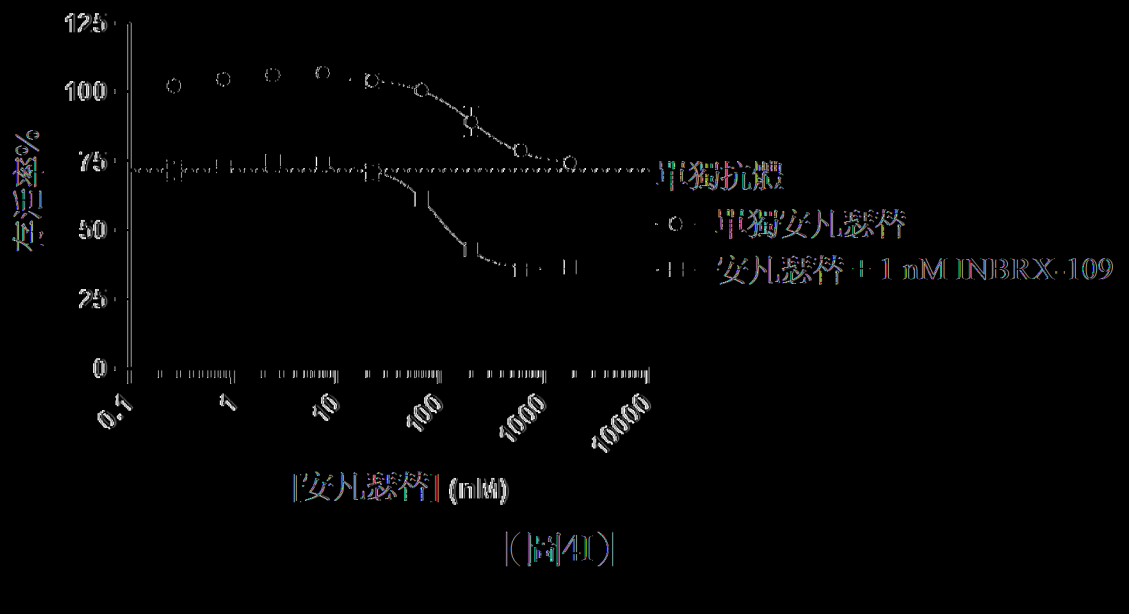

SW-1463
125
100
75
50
25
0
存活率%
0.1
1
10
100
1000
10000
[安力瑟梓] (nM)
單獨抗體
單獨安力瑟梓
安力瑟梓 + 1 nM INBRX-109

圖4I

SW-837
125
100
75
50
25
0
存活率%
單獨抗體
單獨安儿瑟替
安儿瑟替 + 1 nM INBRX-109
0.1
1
10
100
1000
10000
安儿瑟替 (nM)

圖5A

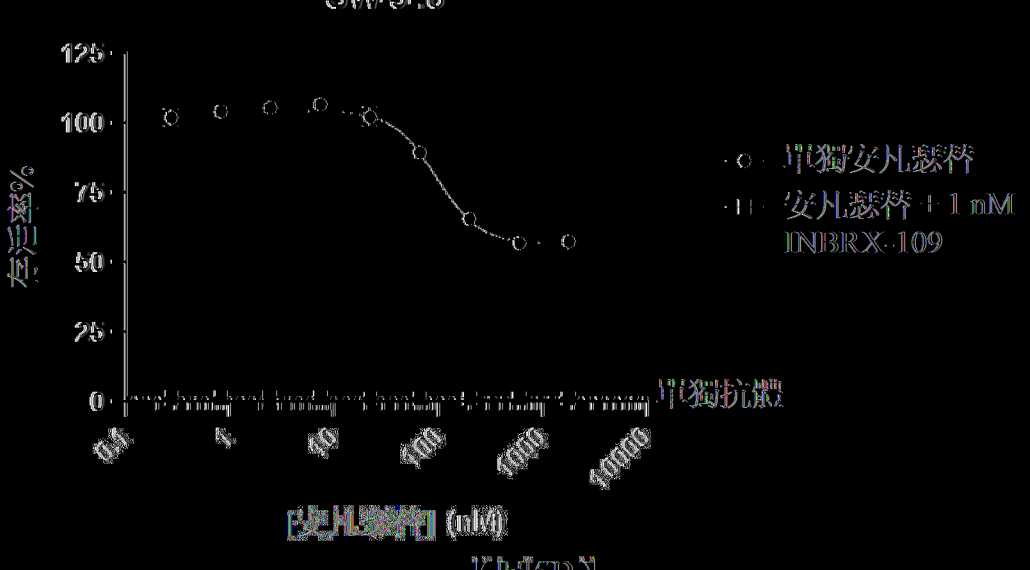

SW-948
125
100
75
50
25
0
存活率%
單獨抗體
單獨安儿瑟替
安儿瑟替 + 1 nM INBRX-109
0.1
1
10
100
1000
10000
安儿瑟替 (nM)

圖5B

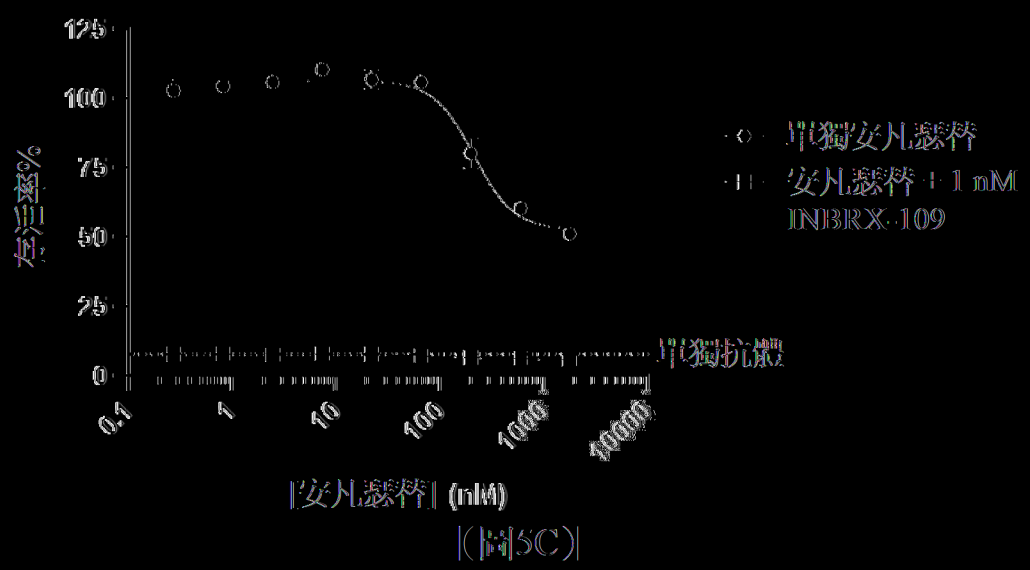

LS 513
125
100
75
50
25
0
存活率%
單獨抗體
單獨安儿瑟替
安儿瑟替 + 1 nM INBRX-109
0.1
1
10
100
1000
10000
安儿瑟替 (nM)

圖5C

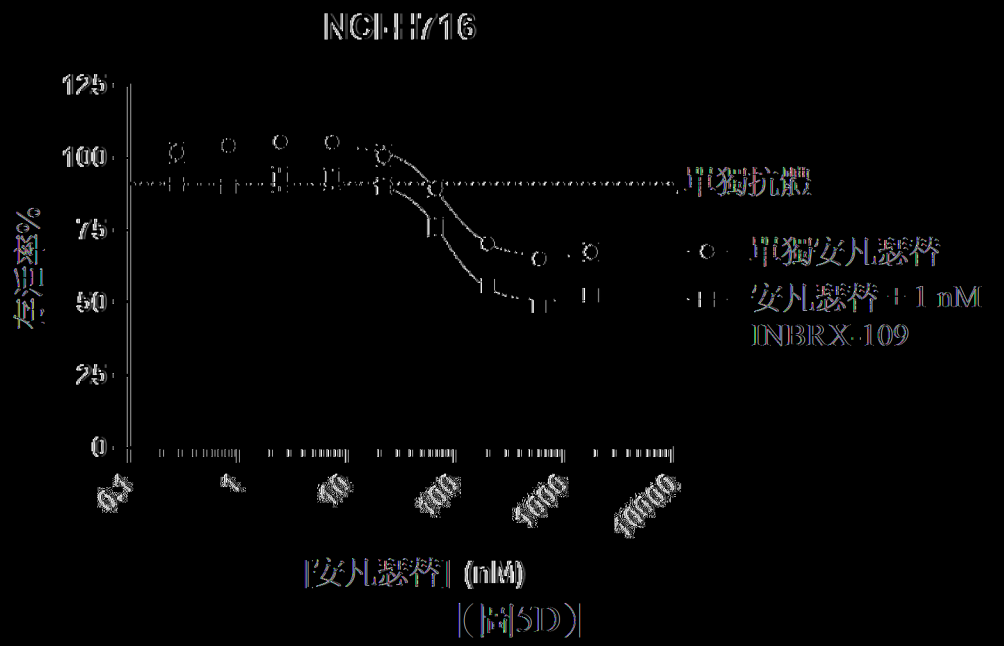

NCI-H716
125
100
75
50
25
0
存活率%
單獨抗體
單獨安力瑟特
安力瑟特 + 1 nM INBRX-109
0.4
4
40
400
4000
40000
安力瑟特 (nM)

圖5D

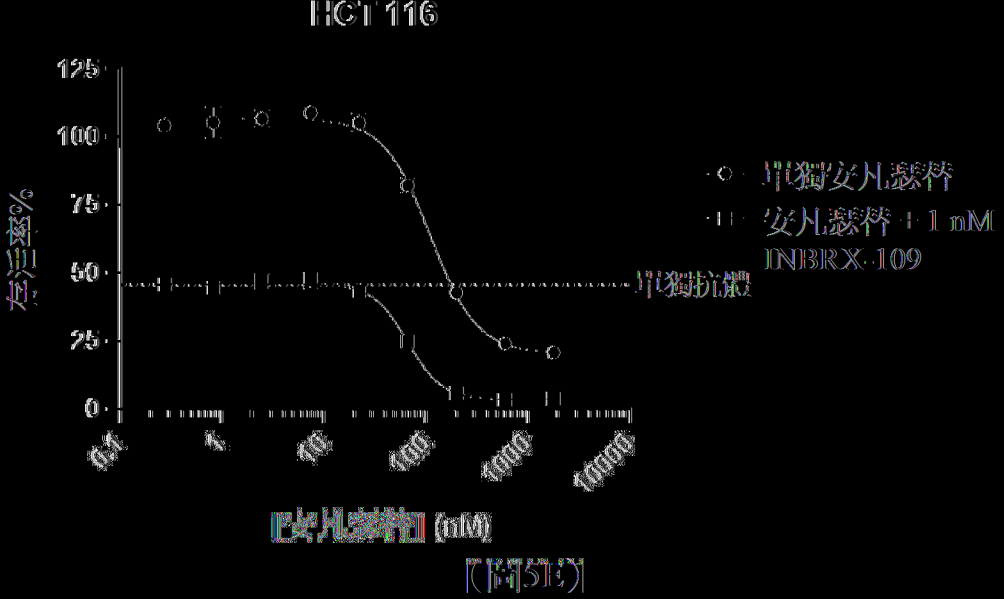

HCT 116
125
100
75
50
25
0
存活率%
單獨安力瑟特
安力瑟特 + 1 nM INBRX-109
單獨抗體
0.4
4
40
400
4000
40000
安力瑟特 (nM)

圖5E

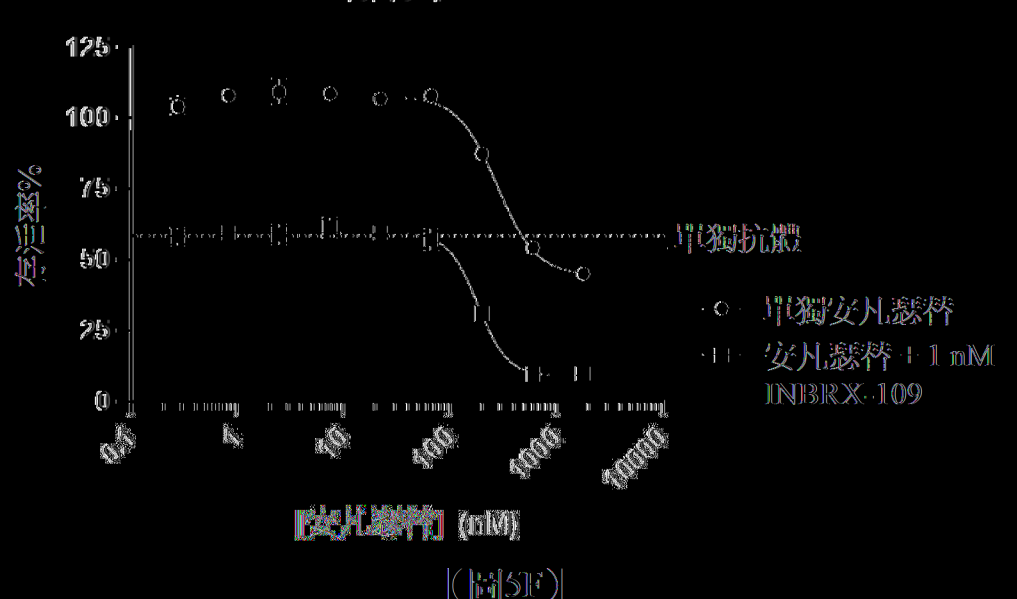

DLD-1
125
100
75
50
25
0
存活率%
單獨抗體
單獨安力瑟特
安力瑟特 + 1 nM INBRX-109
0.4
4
40
400
4000
40000
安力瑟特 (nM)

圖5F

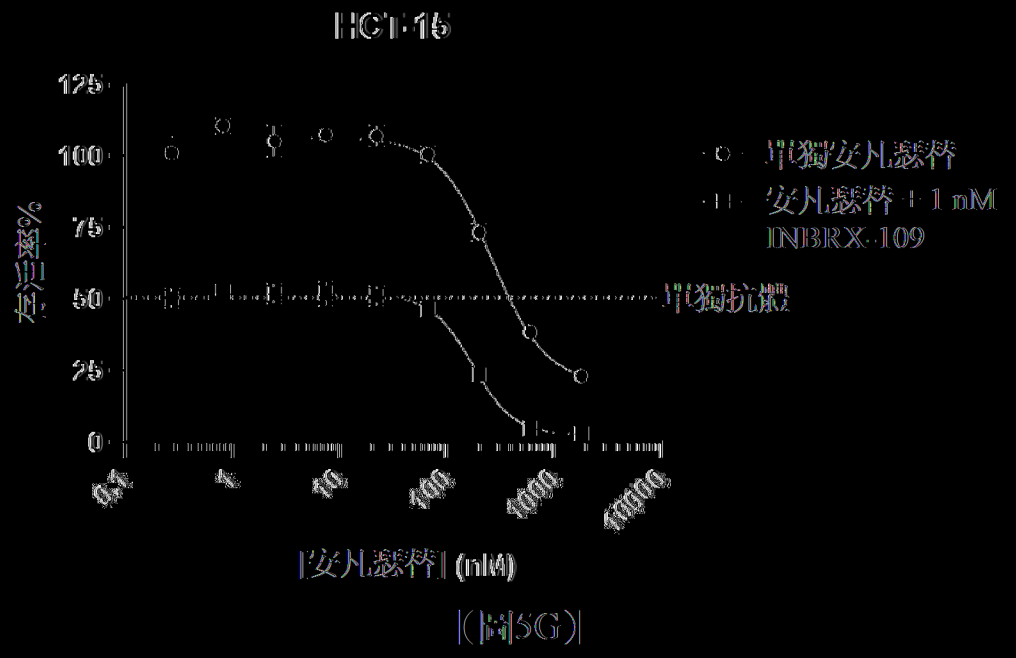

HCT-15
125
100
75
50
25
0
存活率%
0.1
1
10
100
1000
10000
安力瑟梓 (nM)
單獨安力瑟梓
安力瑟梓 + 1 nM INBRX-109
單獨抗體

圖5G

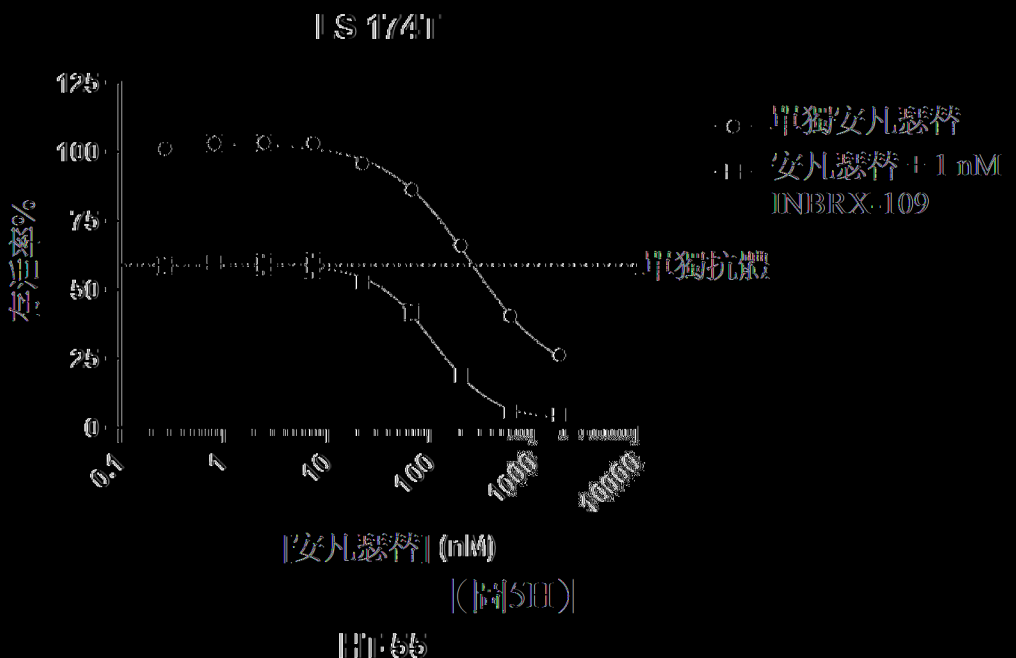

LS 174T
125
100
75
50
25
0
存活率%
0.1
1
10
100
1000
10000
安力瑟梓 (nM)
單獨安力瑟梓
安力瑟梓 + 1 nM INBRX-109
單獨抗體

圖5H

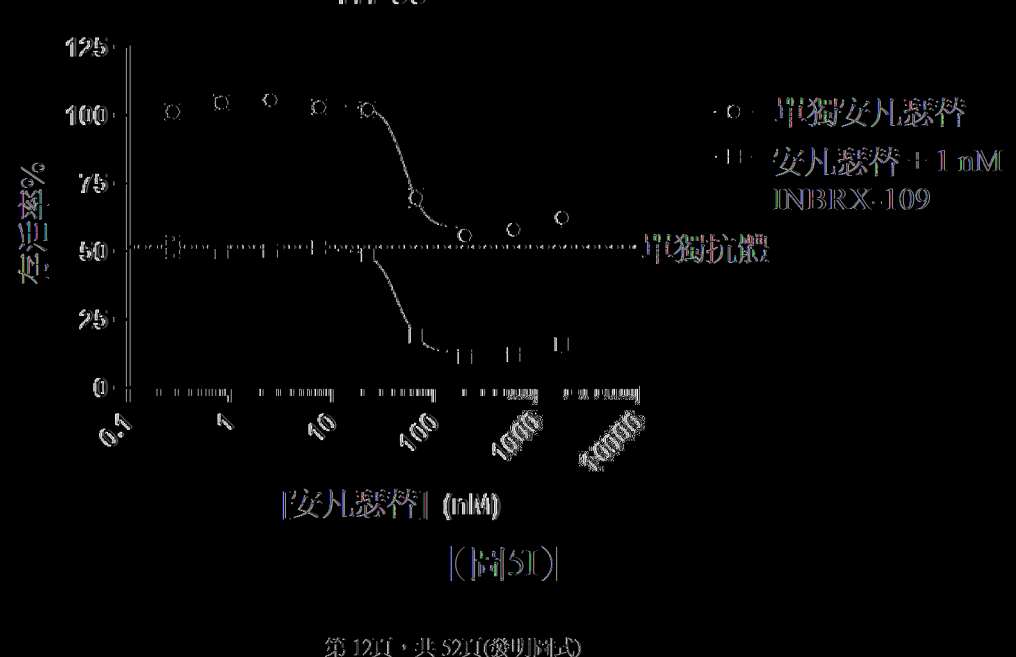
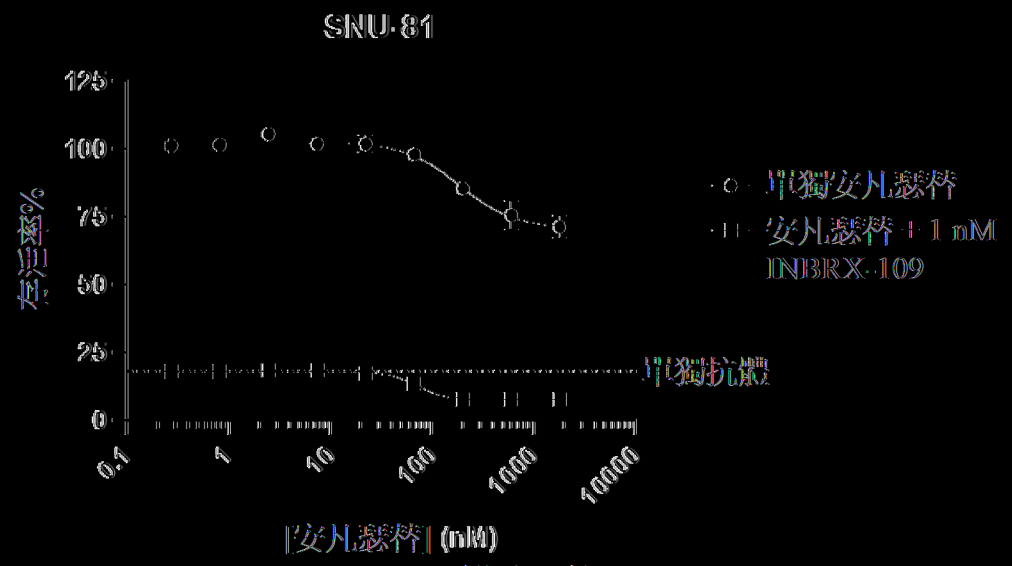
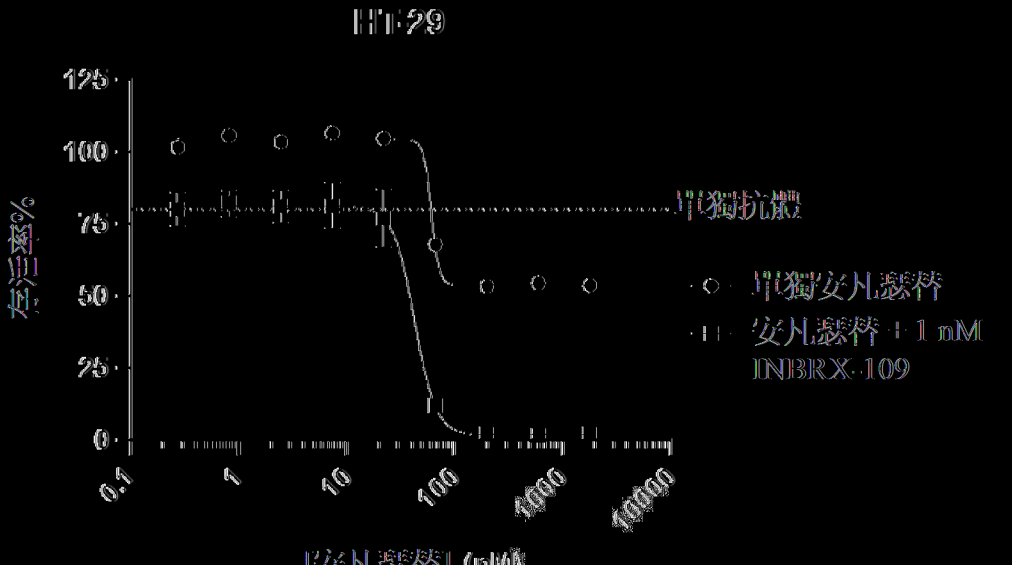

HT-55
125
100
75
50
25
0
存活率%
0.1
1
10
100
1000
10000
安力瑟梓 (nM)
單獨安力瑟梓
安力瑟梓 + 1 nM INBRX-109
單獨抗體

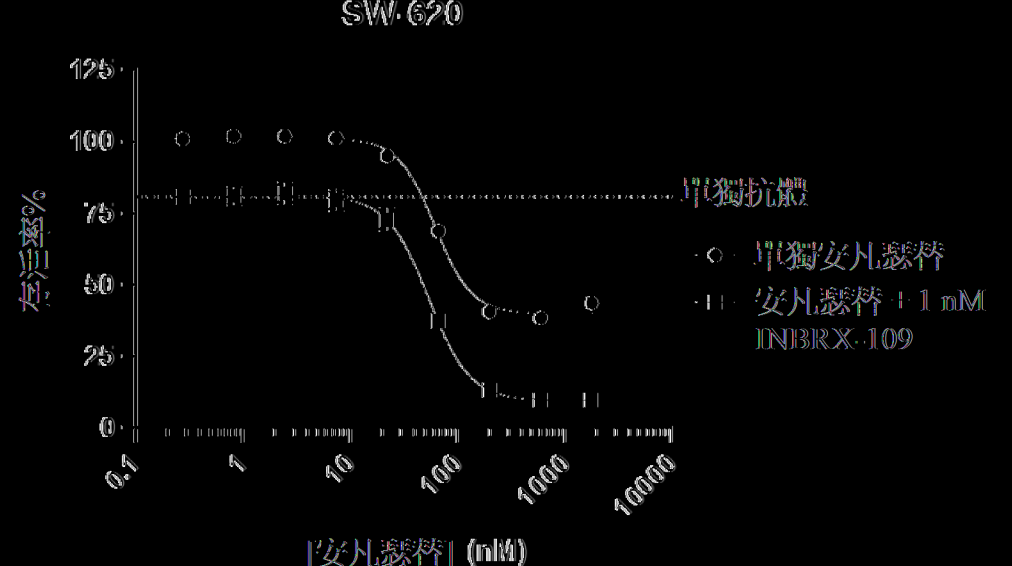
圖5I



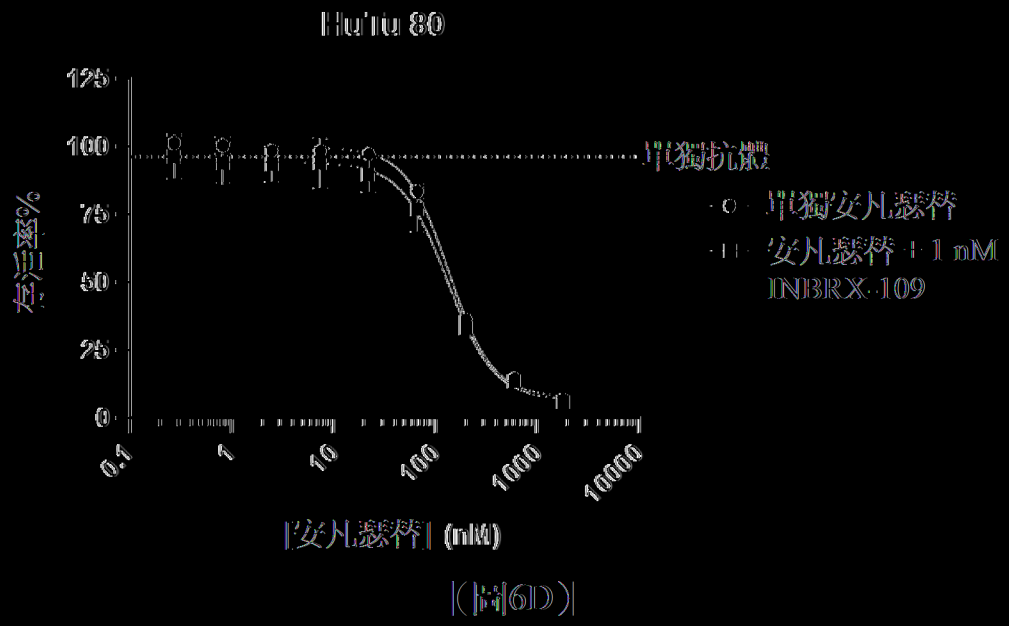
圖(圖6A)



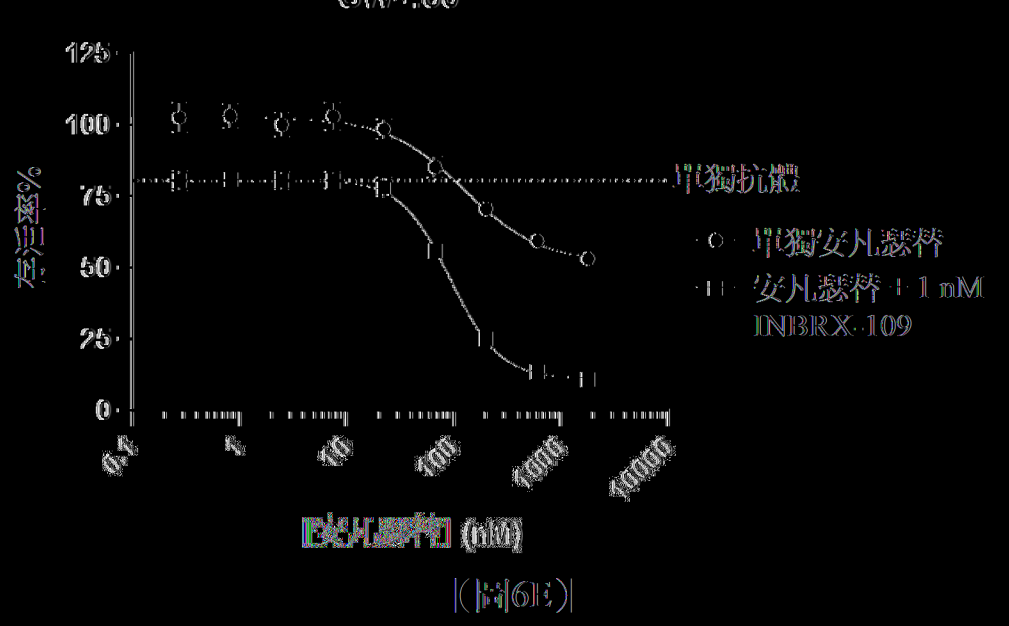
圖(圖6B)



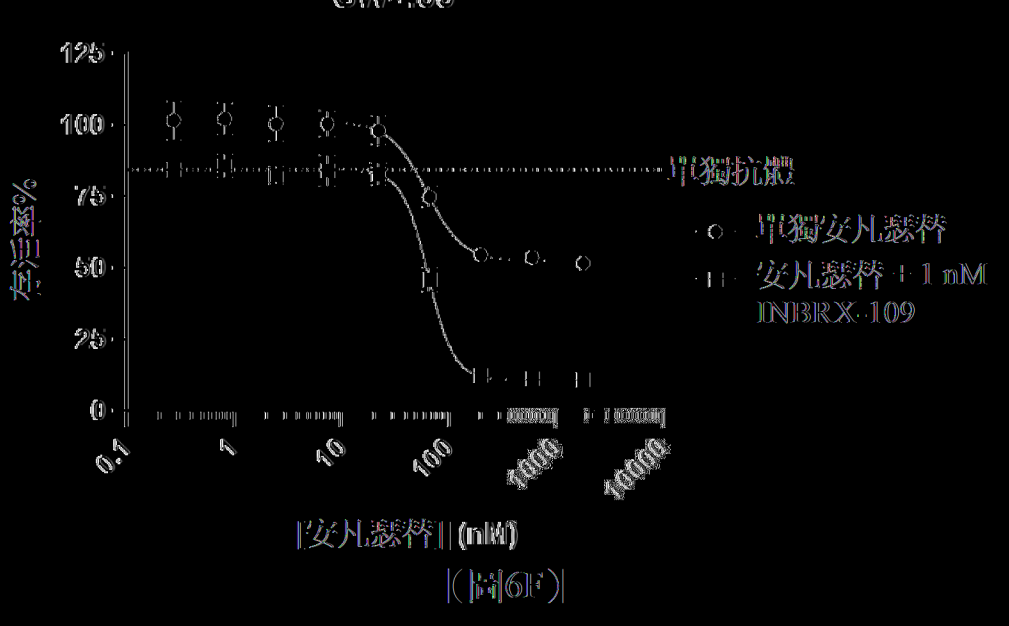
圖(圖6C)


Hu'tu 80
125
100
75
50
25
0
0.1
1
10
100
1000
10000
單獨抗體
單獨安力瑟梓
安力瑟梓 + 1 nM INBRX-109
[安力瑟梓] (nM)

|(圖6D)|


SW-480
125
100
75
50
25
0
0.1
1
10
100
1000
10000
單獨抗體
單獨安力瑟梓
安力瑟梓 + 1 nM INBRX-109
[安力瑟梓] (nM)

|(圖6E)|


SW-403
125
100
75
50
25
0
0.1
1
10
100
1000
10000
單獨抗體
單獨安力瑟梓
安力瑟梓 + 1 nM INBRX-109
[安力瑟梓] (nM)

|(圖6F)|

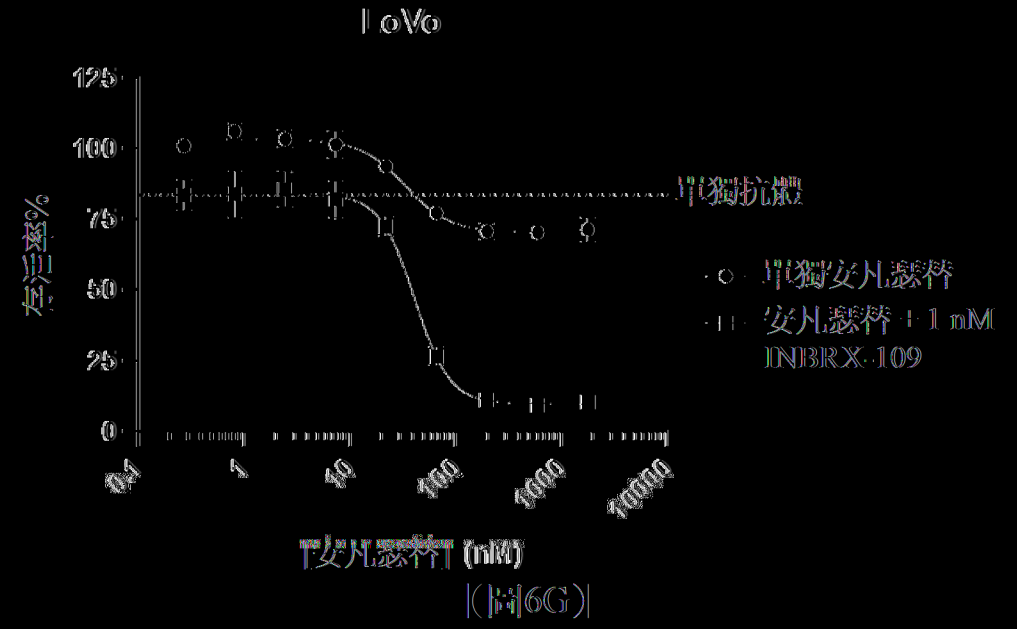

HuVo
125
100
75
50
25
0
0.1
1
10
100
1000
10000
單獨抗體
單獨安力瑟特
安力瑟特 + 1 nM INBRX-109
安力瑟特 (nM)

圖6G

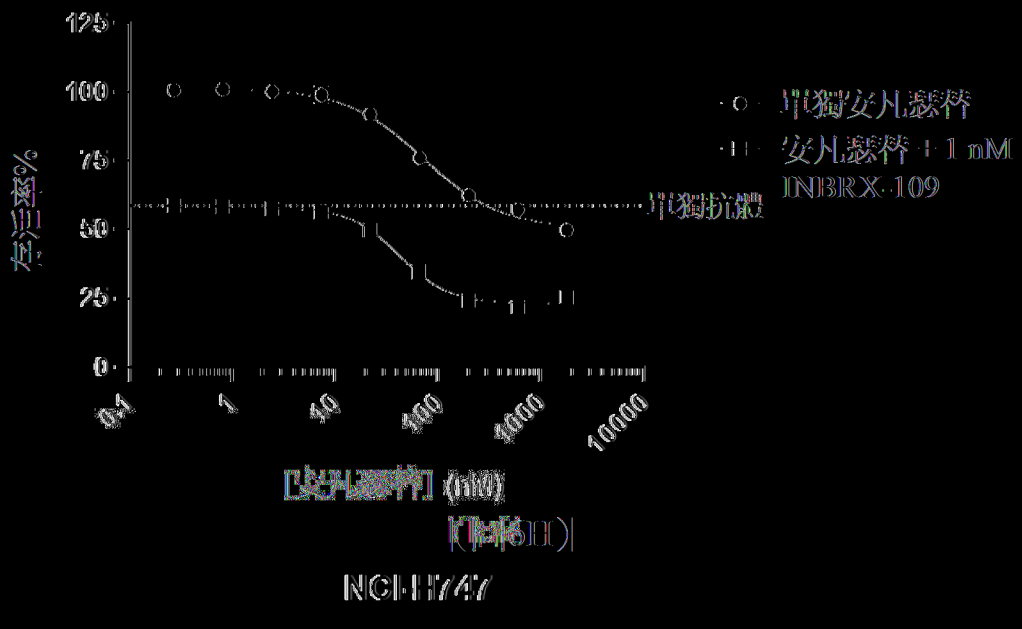

SNU-C2A
125
100
75
50
25
0
0.1
1
10
100
1000
10000
單獨抗體
單獨安力瑟特
安力瑟特 + 1 nM INBRX-109
安力瑟特 (nM)

圖6H

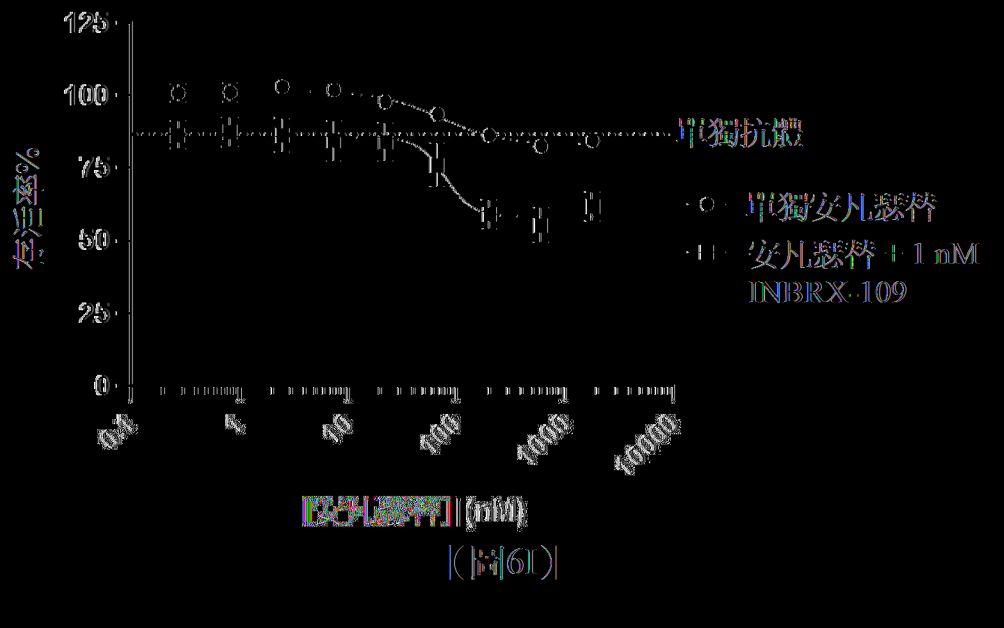

NCI-H747
125
100
75
50
25
0
0.1
1
10
100
1000
10000
單獨抗體
單獨安力瑟特
安力瑟特 + 1 nM INBRX-109
安力瑟特 (nM)

圖6I

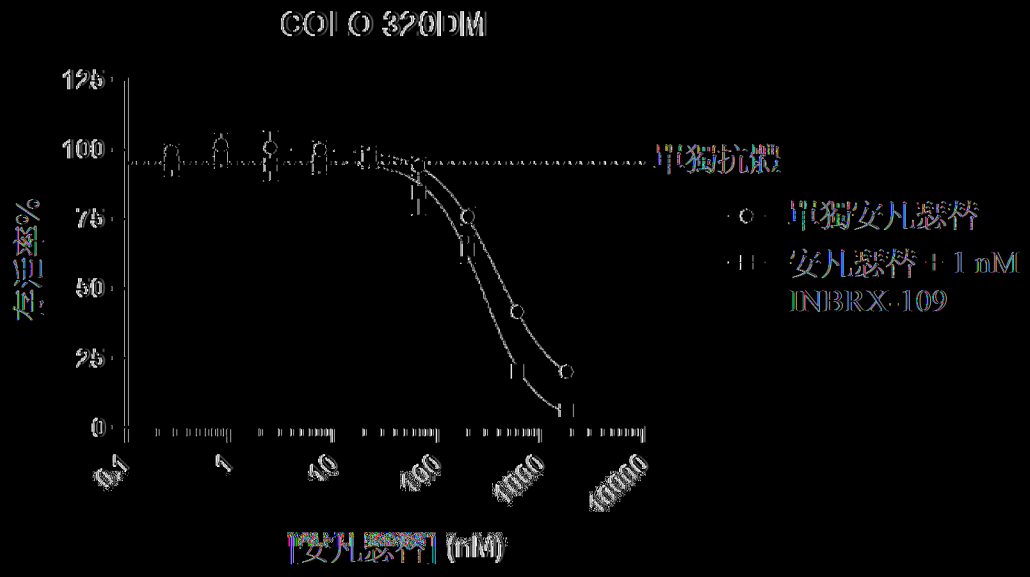

COLO 320DM
125
100
75
50
25
0
存活率%
0.1
1
10
100
1000
10000
單獨抗體
單獨安力賽特
安力賽特 + 1 nM INBRX-109
安力賽特 (nM)

圖6J

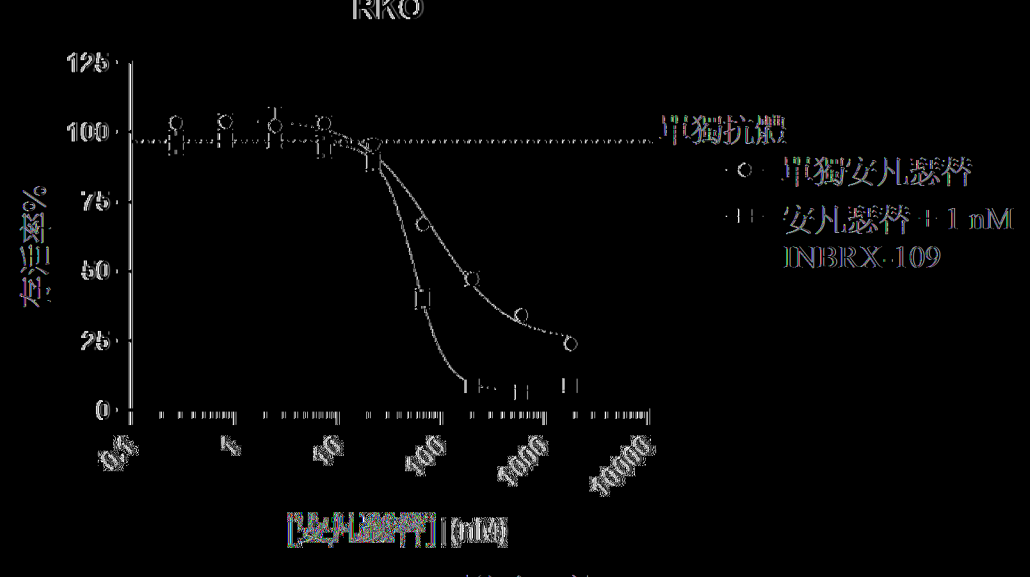

RKO
125
100
75
50
25
0
存活率%
0.1
1
10
100
1000
10000
單獨抗體
單獨安力賽特
安力賽特 + 1 nM INBRX-109
安力賽特 (nM)

圖6K

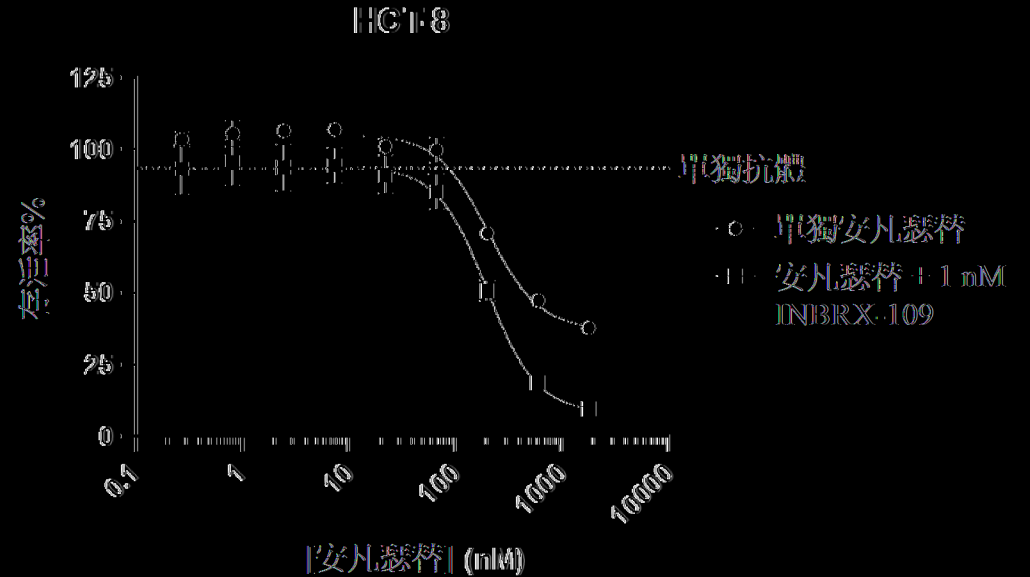

HCT-8
125
100
75
50
25
0
存活率%
0.1
1
10
100
1000
10000
單獨抗體
單獨安力賽特
安力賽特 + 1 nM INBRX-109
安力賽特 (nM)

圖6L

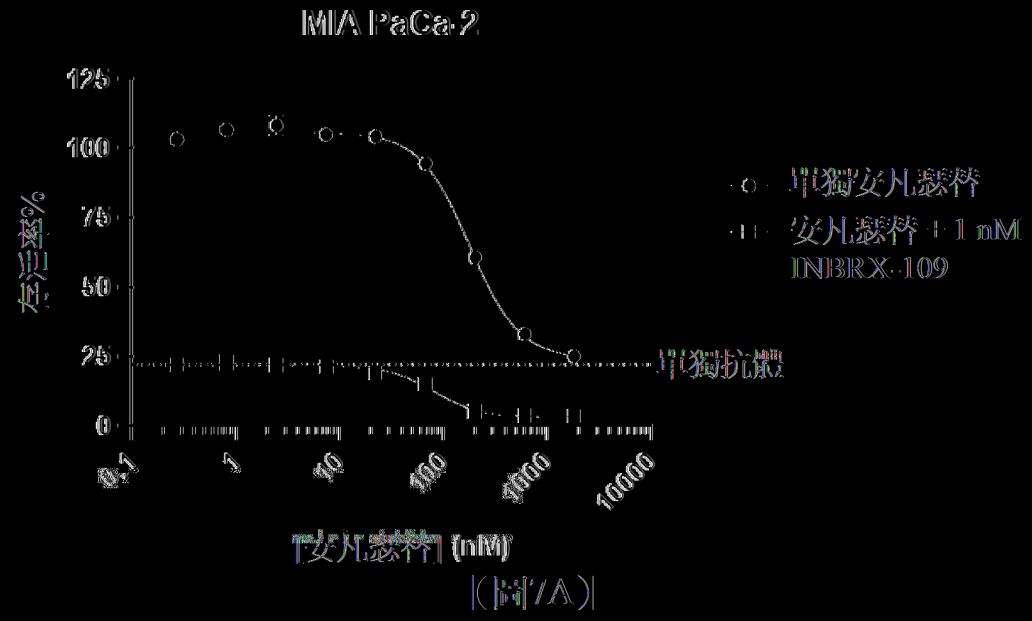

MIA PaCa-2
125
100
75
50
25
0
存活率%
0.1
1
10
100
1000
10000
安力瑟替 (nM)
單獨安力瑟替
安力瑟替 + 1 nM INBRX-109
單獨抗體

圖7A

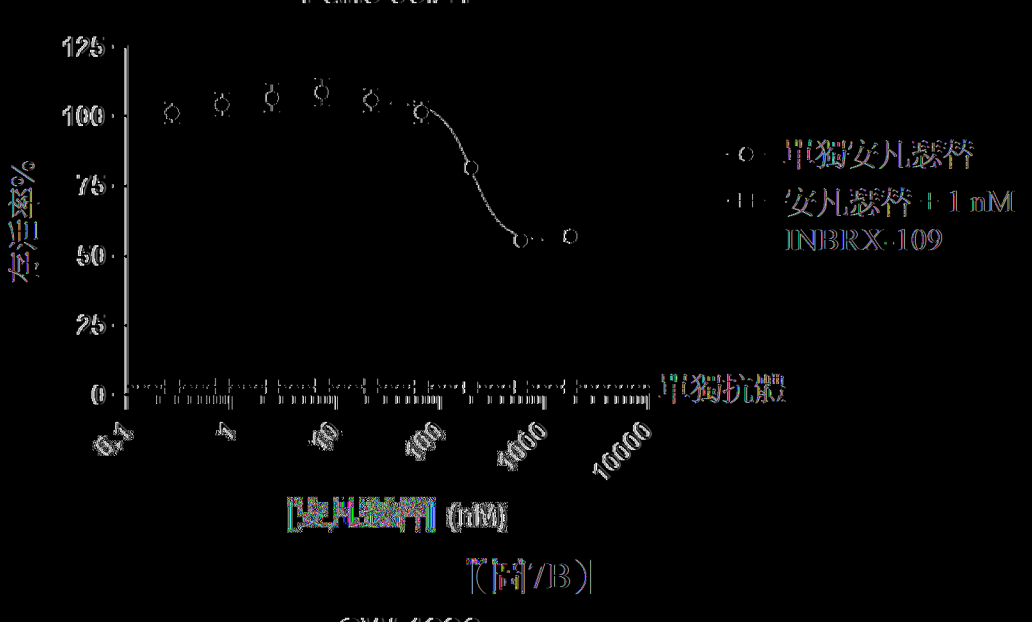

Panc 05.24
125
100
75
50
25
0
存活率%
0.1
1
10
100
1000
10000
安力瑟替 (nM)
單獨安力瑟替
安力瑟替 + 1 nM INBRX-109
單獨抗體

圖7B

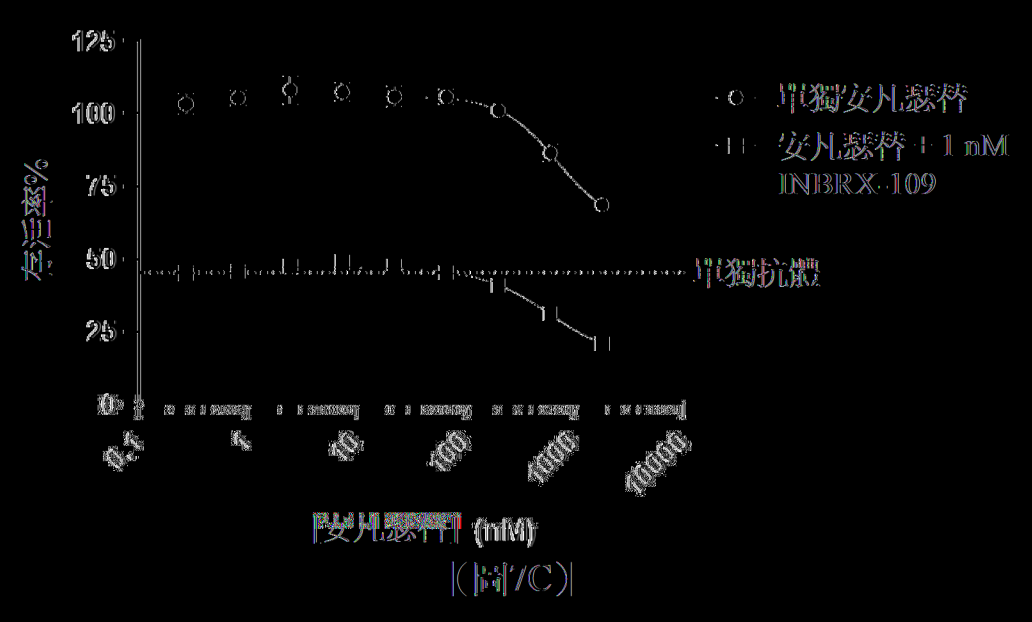

SW-1990
125
100
75
50
25
0
存活率%
0.1
1
10
100
1000
10000
安力瑟替 (nM)
單獨安力瑟替
安力瑟替 + 1 nM INBRX-109
單獨抗體

圖7C

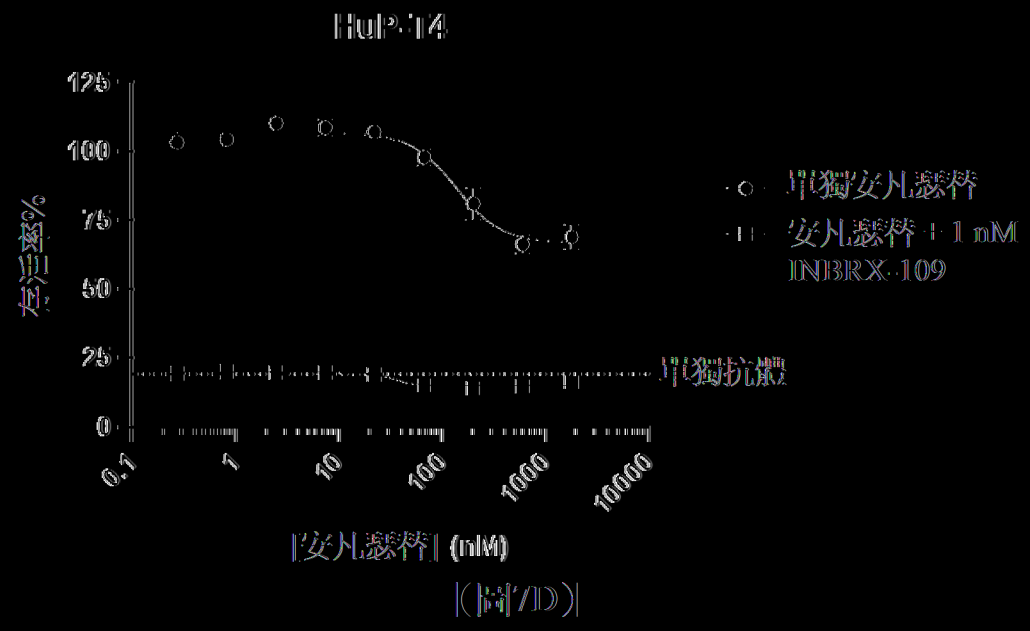

HuP-14
125
100
75
50
25
0
存活率%
0.1
1
10
100
1000
10000
單獨抗體
單獨安力癒肽
安力癒肽 + 1 nM INBRX-109
[安力癒肽] (nM)

圖7D

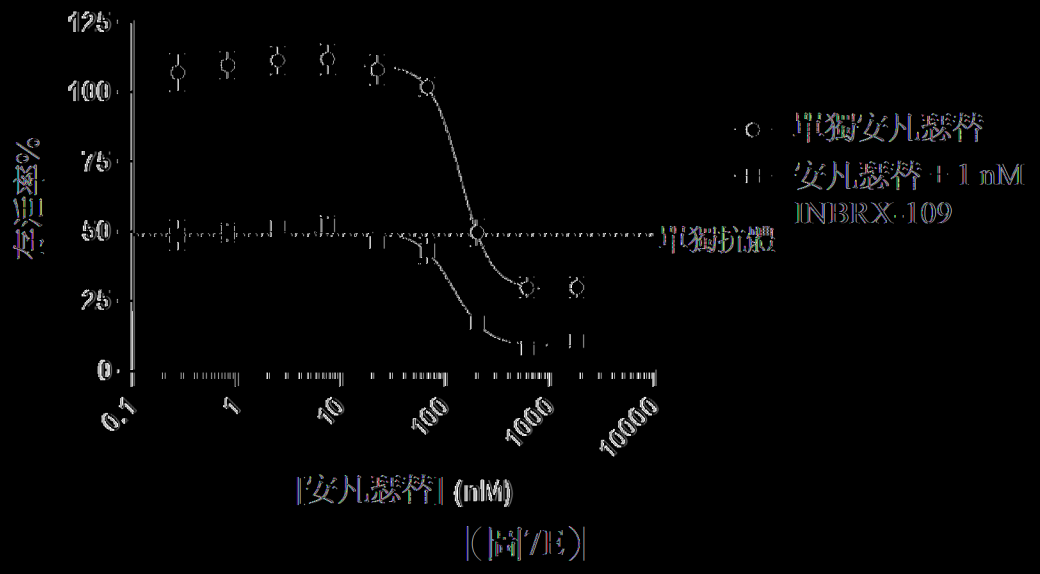

BxPC-3
125
100
75
50
25
0
存活率%
0.1
1
10
100
1000
10000
單獨抗體
單獨安力癒肽
安力癒肽 + 1 nM INBRX-109
[安力癒肽] (nM)

圖7E

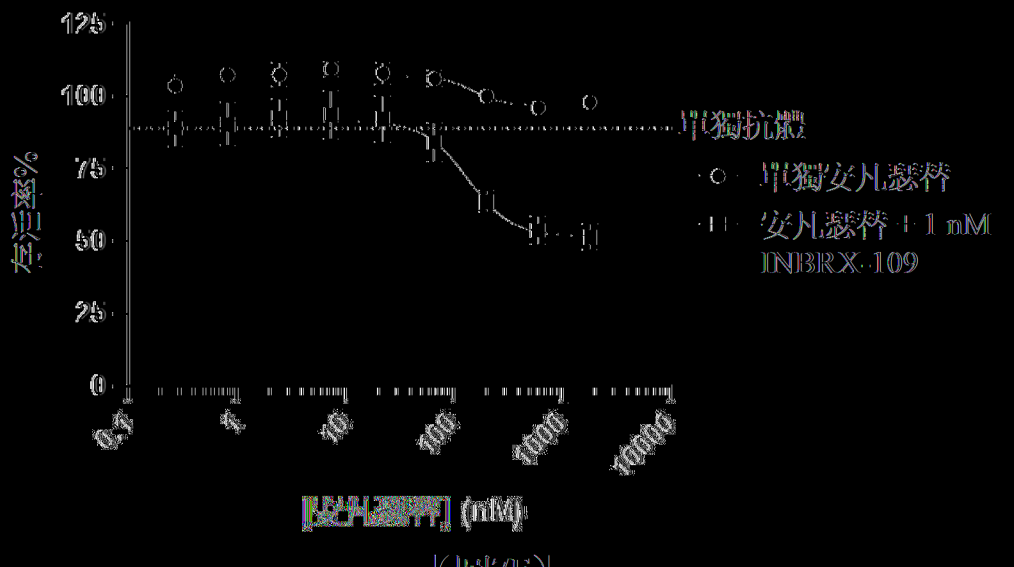

Capan-2
125
100
75
50
25
0
存活率%
0.1
1
10
100
1000
10000
單獨抗體
單獨安力癒肽
安力癒肽 + 1 nM INBRX-109
[安力癒肽] (nM)

圖7F

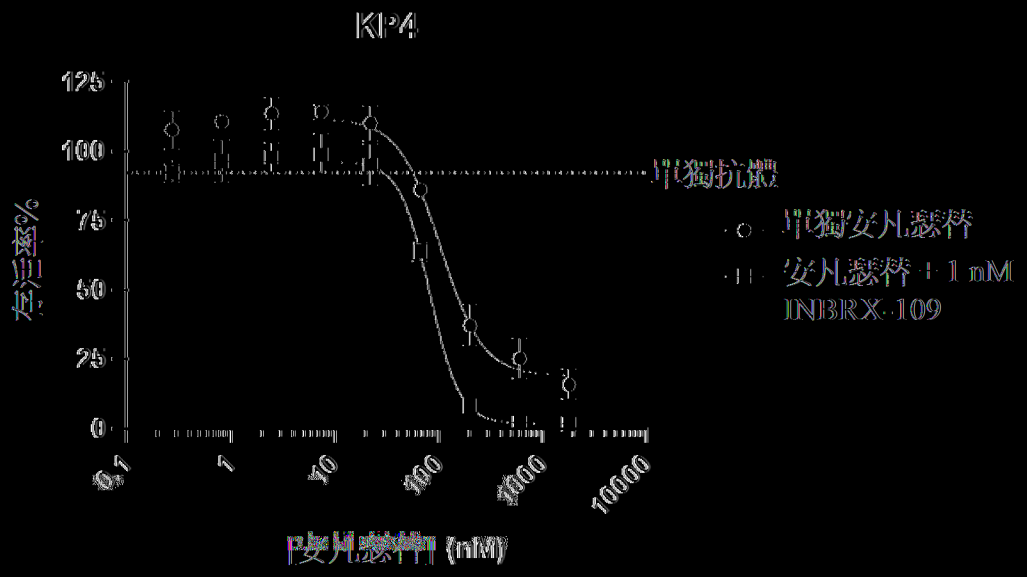

KP4
125
100
75
50
25
0
0.1
1
10
100
1000
10000
單獨抗體
單獨安力瑟梓
安力瑟梓 + 1 nM INBRX-109
[安力瑟梓] (nM)

圖7G

AsPC-1
125
100
75
50
25
0
0.1
1
10
100
1000
10000
單獨抗體
單獨安力瑟梓
安力瑟梓 + 1 nM INBRX-109
[安力瑟梓] (nM)

圖7H

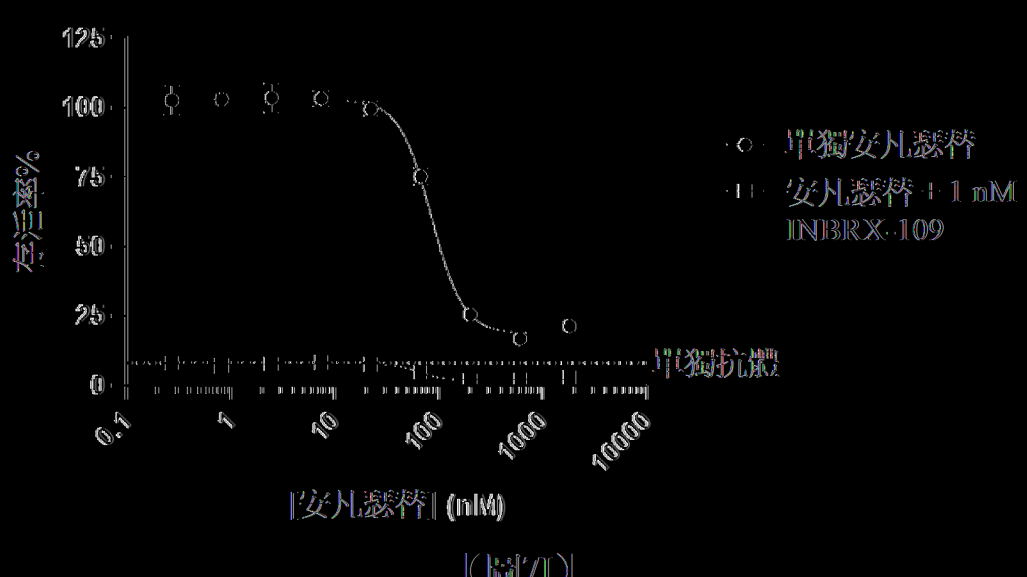

PSN-1
125
100
75
50
25
0
0.1
1
10
100
1000
10000
單獨抗體
單獨安力瑟梓
安力瑟梓 + 1 nM INBRX-109
[安力瑟梓] (nM)

圖7I

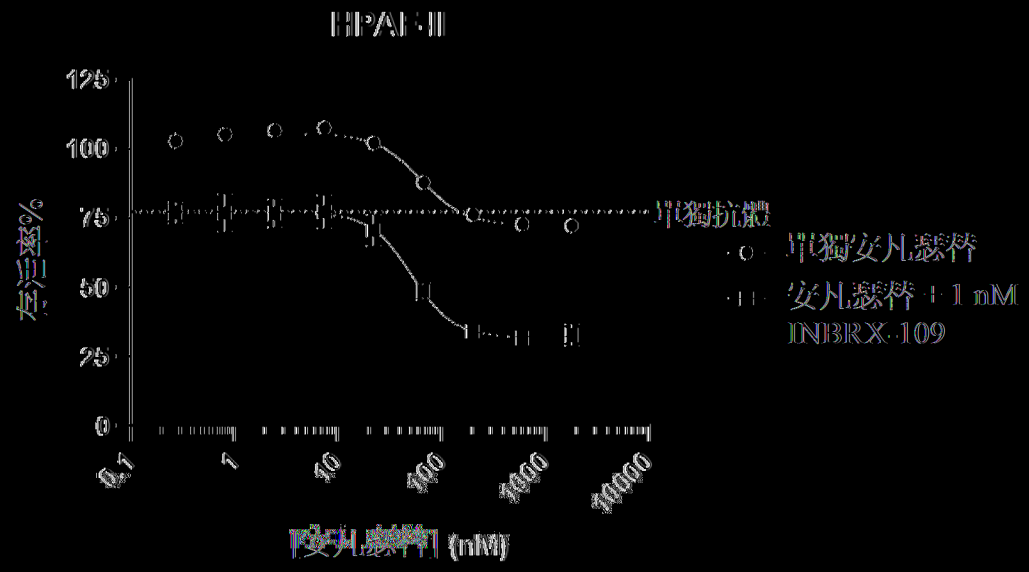

HPAF-II
125
100
75
50
25
0
0.1
1
10
100
1000
10000
單獨抗體
單獨安力瑟特
安力瑟特 + 1 nM
INBRX-109
(nM)

圖8A

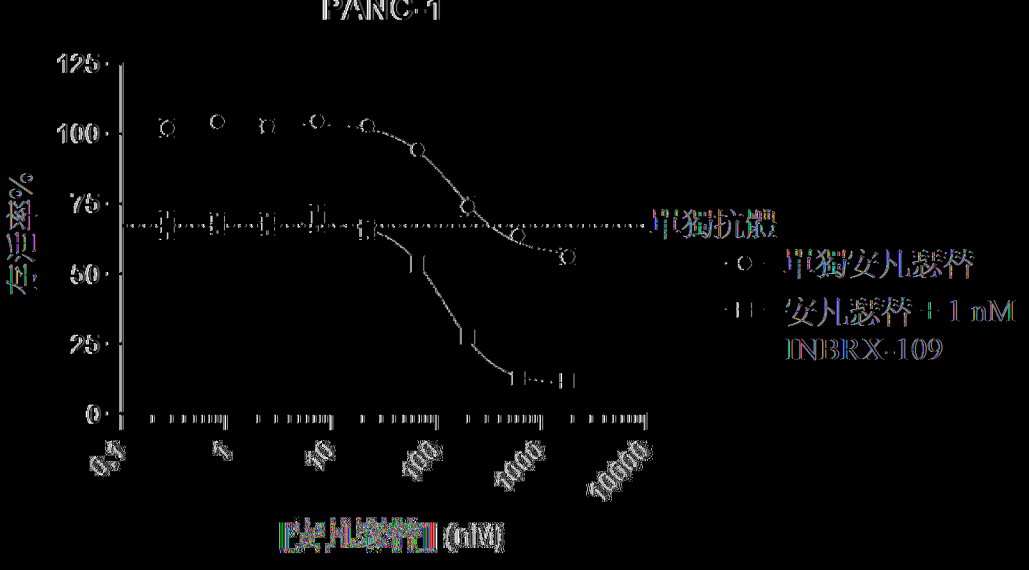

PANC-1
125
100
75
50
25
0
0.1
1
10
100
1000
10000
單獨抗體
單獨安力瑟特
安力瑟特 + 1 nM
INBRX-109
(nM)

圖8B

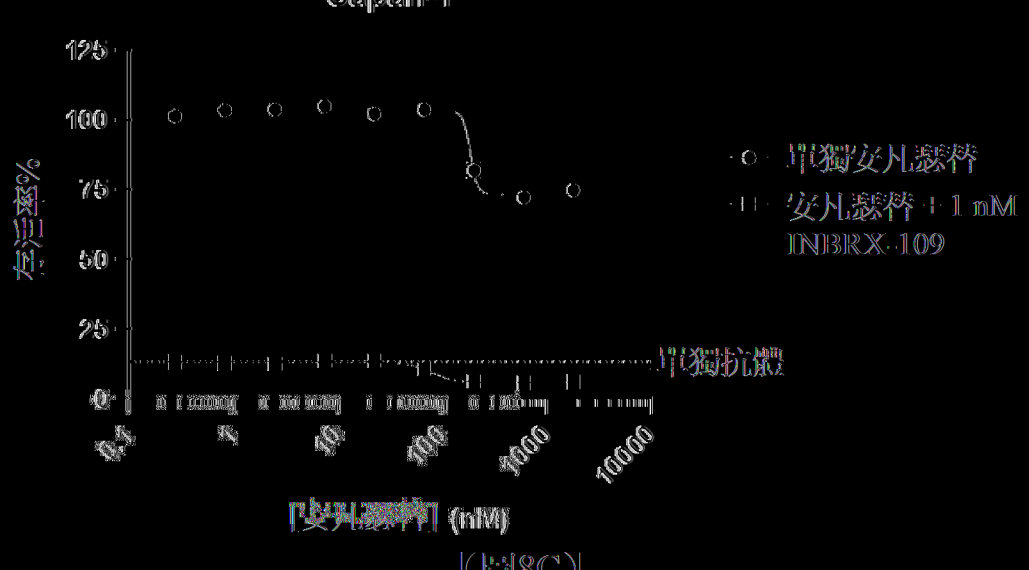

Capan-1
125
100
75
50
25
0
0.1
1
10
100
1000
10000
單獨抗體
單獨安力瑟特
安力瑟特 + 1 nM
INBRX-109
(nM)

圖8C

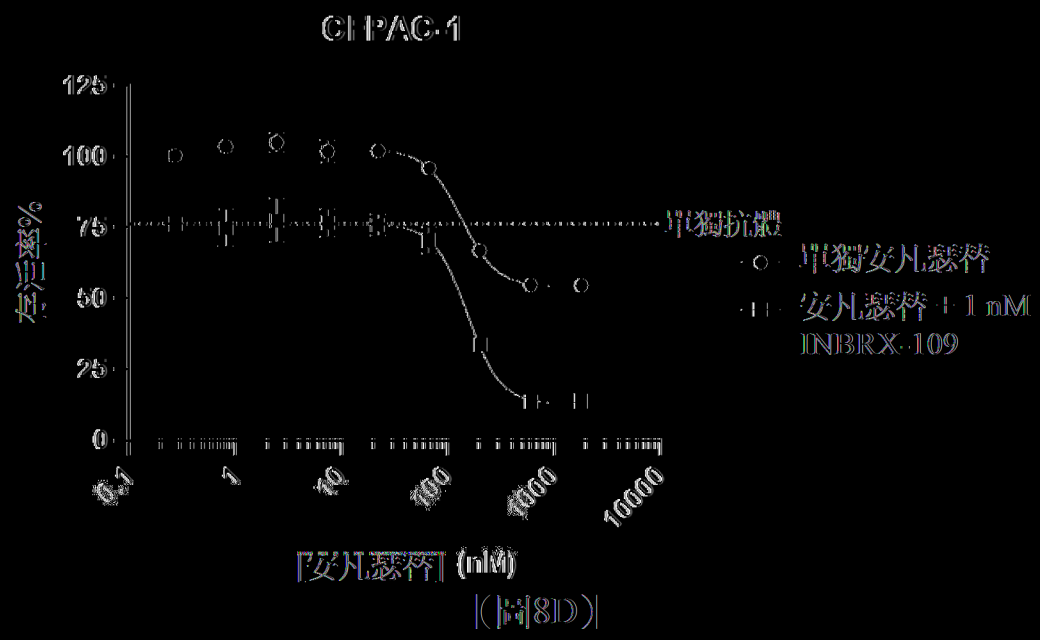

CFPAC-1
125
100
75
50
25
0
存活率%
0.1
1
10
100
1000
10000
單獨抗體
單獨安力賽特
安力賽特 + 1 nM INBRX-109
[安力賽特] (nM)

圖8D

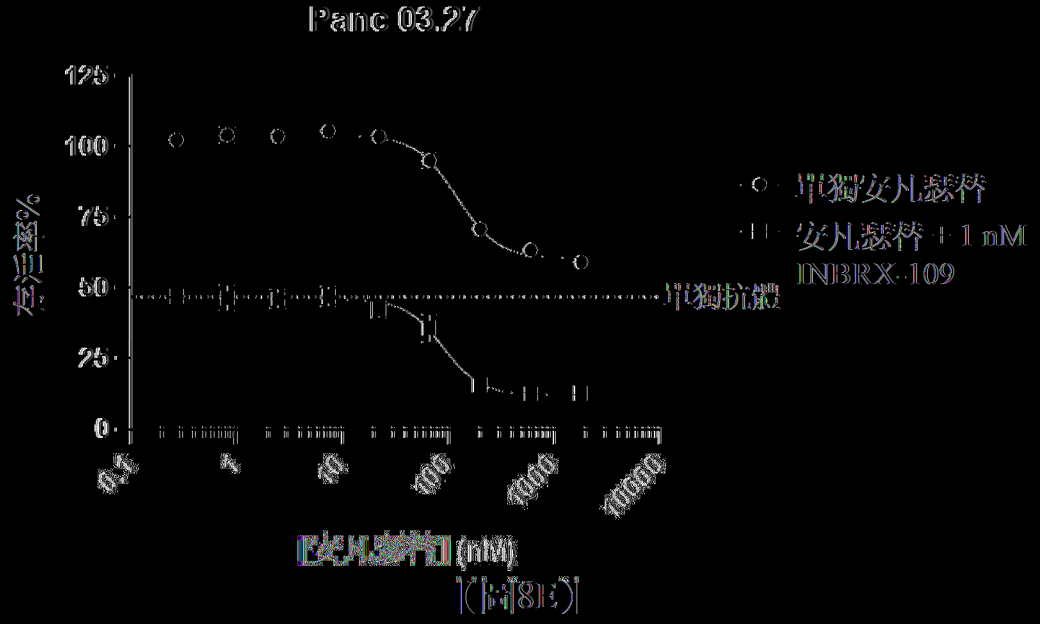

Panc 03.27
125
100
75
50
25
0
存活率%
0.1
1
10
100
1000
10000
單獨抗體
單獨安力賽特
安力賽特 + 1 nM INBRX-109
[安力賽特] (nM)

圖8E

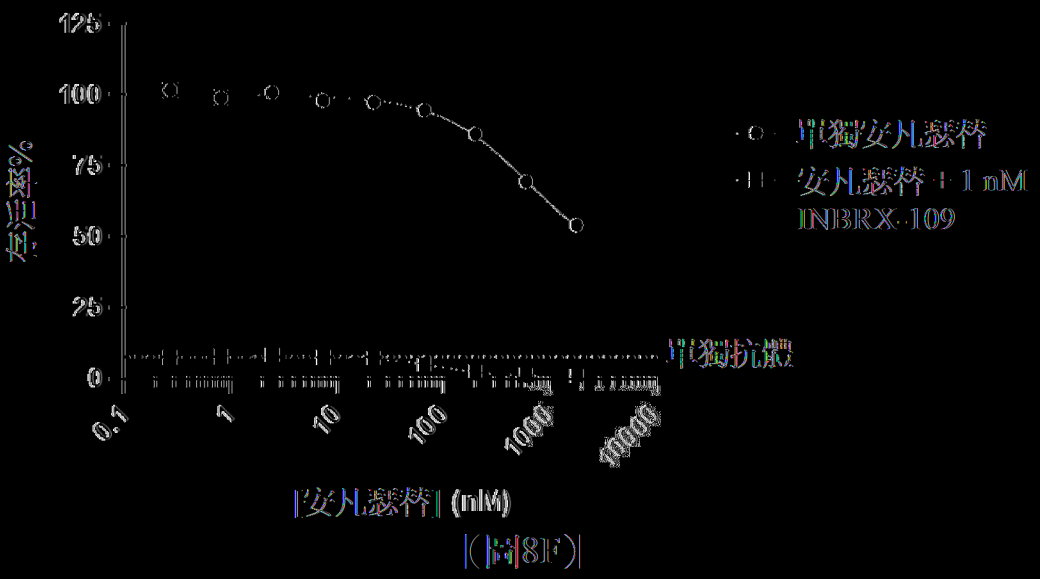

SU.86.86
125
100
75
50
25
0
存活率%
0.1
1
10
100
1000
10000
單獨抗體
單獨安力賽特
安力賽特 + 1 nM INBRX-109
[安力賽特] (nM)

圖8F

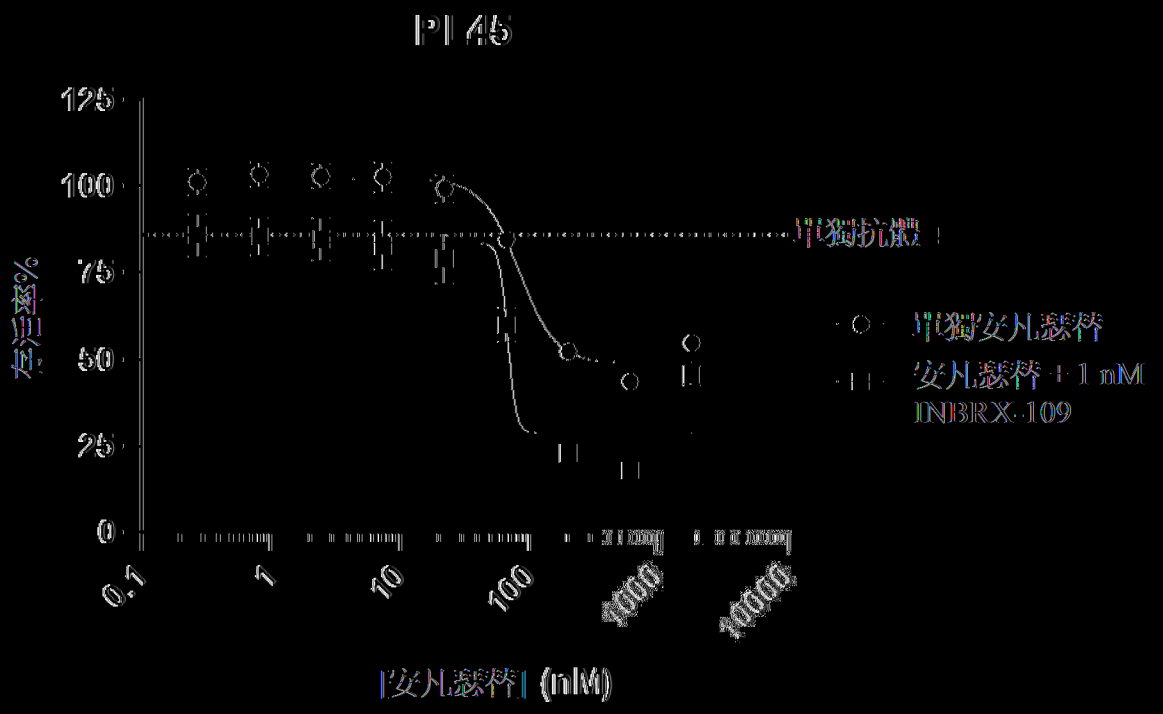

PI 45
125
100
75
50
25
0
0.1
1
10
100
1000
10000
單獨抗體
單獨安力瑟梓
安力瑟梓 + 1 nM INBRX-109
[安力瑟梓] (nM)

圖8G

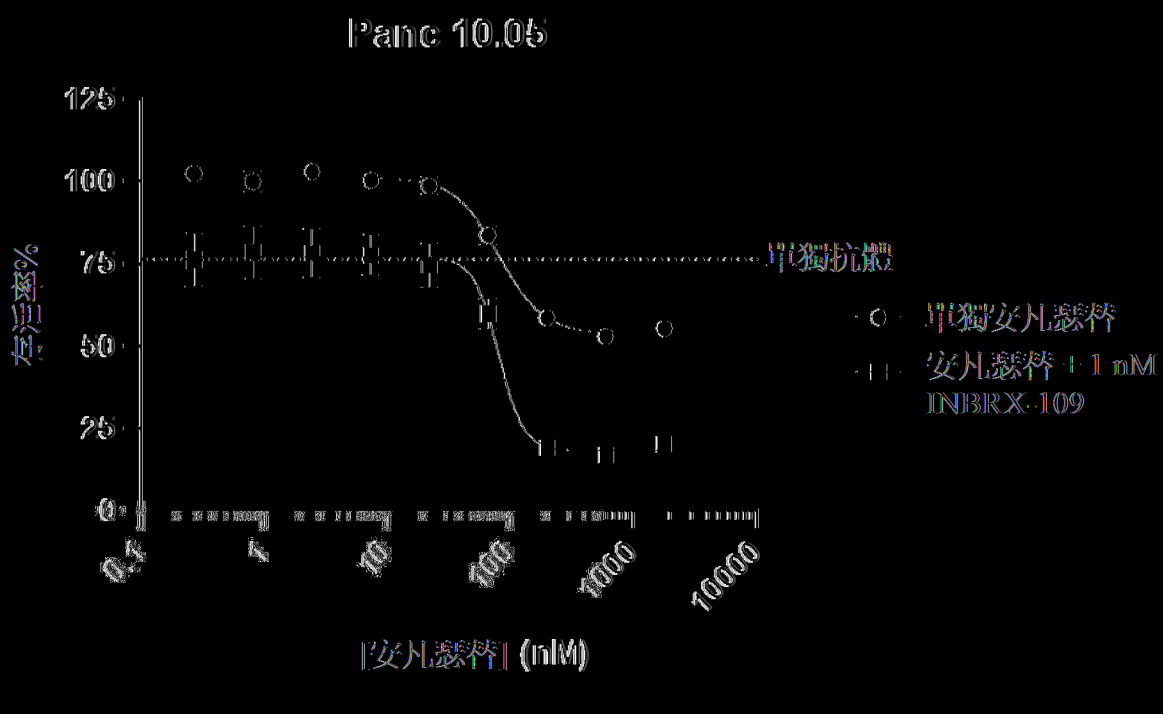

Panc 10.05
125
100
75
50
25
0
0.1
1
10
100
1000
10000
單獨抗體
單獨安力瑟梓
安力瑟梓 + 1 nM INBRX-109
[安力瑟梓] (nM)

圖8H

【C6圖】
光照強度
VD=0.2V
VD=2.5V
VD=5V
VD=25mV
VD=25.25mV
VD=25.625mV
相對強度%
100
75
50
25
0
0.00001
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
NEXX/09 (mV)

【C6圖】
光照強度
VD=0.2V
VD=2.5V
VD=5V
VD=25mV
VD=25.25mV
VD=25.625mV
相對強度%
100
75
50
25
0
0.00001
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
NEXX/09 (mV)

【C6圖】
光照強度
VD=0.2V
VD=2.5V
VD=5V
VD=25mV
VD=25.25mV
VD=25.625mV
相對強度%
100
75
50
25
0
0.00001
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
NEXX/09 (mV)

【C6圖】
光照強度
VD=0.2V
VD=2.5V
VD=5V
VD=25mV
VD=25.25mV
VD=25.625mV
相對強度%
100
75
50
25
0
0.00001
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
NEXX/09 (mV)

SW620
100
10
1
0.1
0.01
0.001
0.0001
0.00001
-25
60
75
50
25
0
作动次数%
最高温度
625°C
625°C
25°C
5°C
-1°C
0.2°C
0°C

圖(365)

CLVS=27
量測化合物
測試物件
VBX'09 = 25 mV
化合率%
VBX'09 (mV)
7圖 (C03)
EVC=SS
7圖 (C0D)
CA=78
SW'363
7圖 (C0A)
7圖 (C0C)

(E03)
VEX-03 (mV)
100
10
1
0.1
0.01
0.001
0.0001
0
25
50
75
100
125
%
SW320
VEX-03 = 25 mV
VEX-09
測定物
測定物

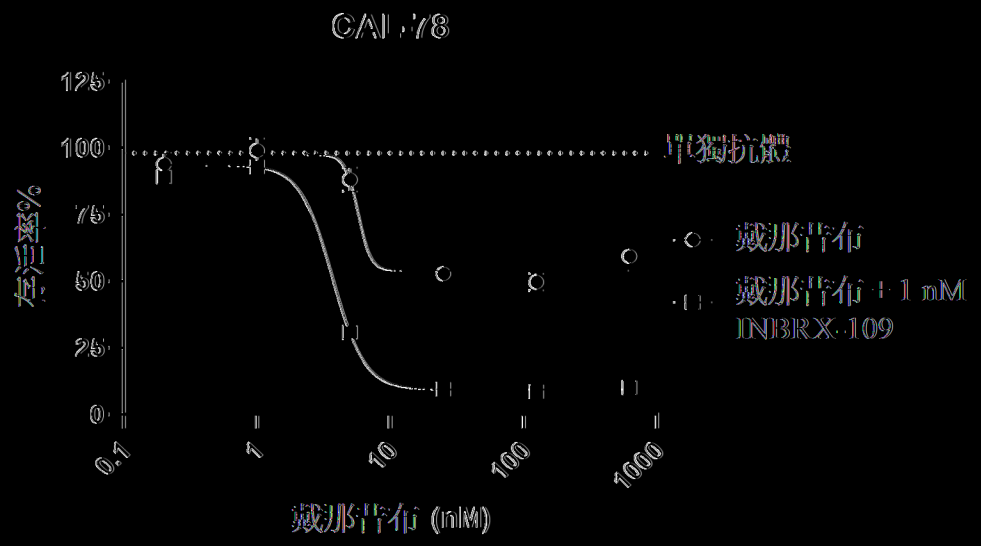


圖11A

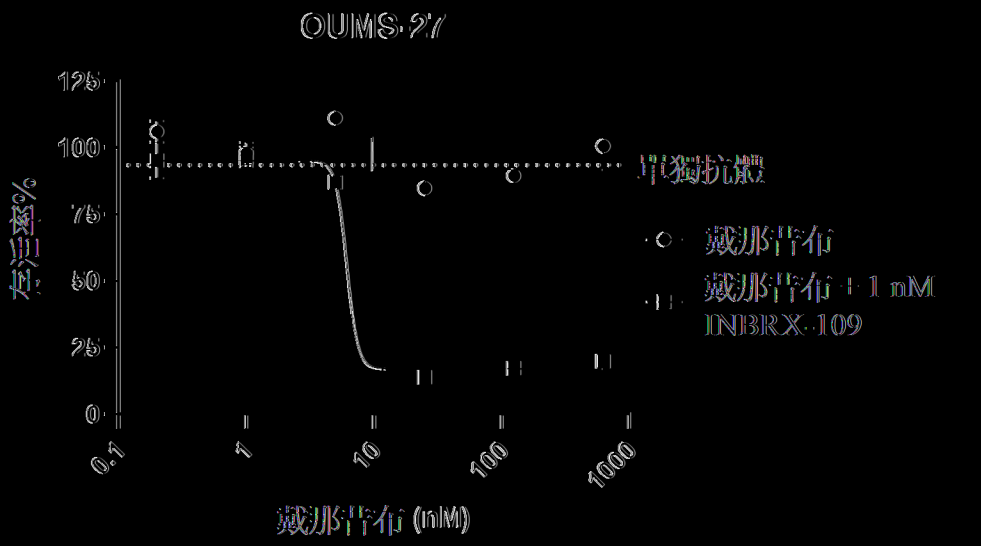


圖11B

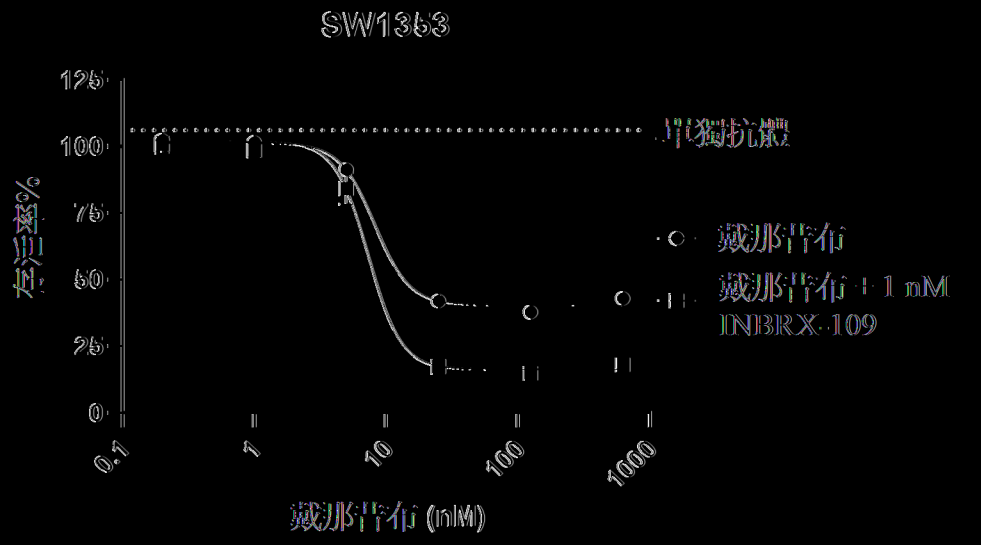


圖11C

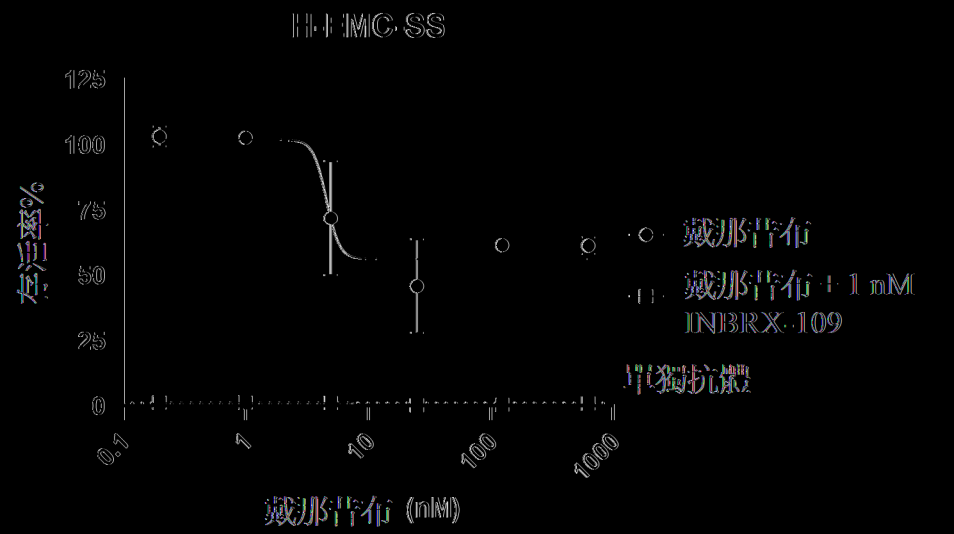

H+EMC SS
125
100
75
50
25
0
存活率%
0.1
1
10
100
1000
戴那普布 (nM)
戴那普布
戴那普布 + 1 nM INBRX-109
單獨抗體

圖11D

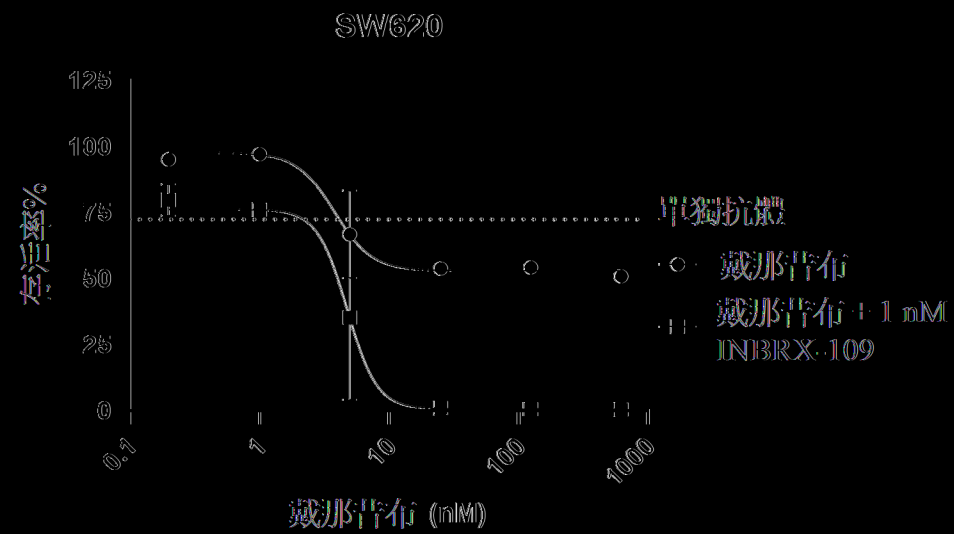

SW620
125
100
75
50
25
0
存活率%
0.1
1
10
100
1000
戴那普布 (nM)
單獨抗體
戴那普布
戴那普布 + 1 nM INBRX-109

圖11E

CA-78
SW353
(2A圖)
NEX-99(μM)
100
10
1
0.1
0.01
0.001
0.0001
0
25
50
75
100
化合物%
NV2
625nM
250nM
125nM
62.5nM
31.3nM
0nM

CA-78
SW353
(2C圖)
NEX-99(μM)
100
10
1
0.1
0.01
0.001
0.0001
0
25
50
75
100
化合物%
NV2
625nM
250nM
125nM
62.5nM
31.3nM
0nM

CA-27
HEK293
(2B圖)
NEX-99(μM)
100
10
1
0.1
0.01
0.001
0.0001
0
25
50
75
100
化合物%
NV2
625nM
250nM
125nM
62.5nM
31.3nM
0nM

CA-27
HEK293
(2D圖)
NEX-99(μM)
100
10
1
0.1
0.01
0.001
0.0001
0
25
50
75
100
化合物%
NV2
625nM
250nM
125nM
62.5nM
31.3nM
0nM

SW32C
VP-2
625 V
525 V
425 V
325 V
225 V
125 V
25 V
75
50
25
0
100
10
1
0.1
0.01
0.001
0.0001
0.00001
(A) 流電漏
(V) 壓電向逆
(℃) 度溫

圖 12

CAV-27
重複ユニット
ポリマー化合物
式(2)-2
式(3)
SW-SS
式(3)
CAV-78
重複ユニット
ポリマー化合物
式(2)-2
式(3A)
SW-353
式(3C)
重複ユニット
ポリマー化合物
式(2)-2
式(3C)
保持率%
ポリマー化合物の分子量(Mw)

圖3
XXX-03 (mm)
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
0
25
50
75
100
125
%
XXX-03 (mm)
XXX-03 (mm)
XXX-03 (mm)

(C7-1)
(C7-2)
(C7-3)
(C7-4)
細胞増殖率(%)
ベクター
ベクター
ベクター
ベクター
時間(hr)
時間(hr)
時間(hr)
時間(hr)

圖 3
相對濕度%
-25
-50
-75
-50
-25
0
0.1
1
10
100
1000
VPD (kPa)
氣孔導度
VPD = 0.1 kPa
VPD = 1.3 kPa
VPD = 2.4 kPa

圖 5A

圖 5B

圖 5C

圖 5D

(SEM)
SW620
存活率%
100
10
1
0.1
0.01
0.001
0.0001
0
25
50
75
100
125
抑制率 (%)
625 nM
312.5 nM
156.25 nM
78.13 nM
39.06 nM
0 nM

(SEM)
HEVC-S6
存活率%
100
10
1
0.1
0.01
0.001
0.0001
0
25
50
75
100
125
抑制率 (%)
625 nM
312.5 nM
156.25 nM
78.13 nM
39.06 nM
0 nM

第7図（6A）

第7図（6B）

第7図（6C）

第7図（6D）

SW929
實施化合物
實施ハヨRX-'09
ハヨRX-'09 + '25 ㏄V
未処理液
作業率%
'25
'09
75
50
25
0
'00001
'0001
'001
'01
'1
'0
10
100
ハヨRX-'09 (㏄V)

第 7 圖（'63）

SW929
實施化合物
實施ハヨRX-'09
ハヨRX-'09 + '25 ㏄V
未処理液
作業率%
'25
'09
75
50
25
0
'00001
'0001
'001
'01
'1
'0
10
100
ハヨRX-'09 (㏄V)

第 7 圖（'63）

圖 7(73)

圖 7(7D)

圖 7(7A)

圖 7(7C)

SW823
輸出電壓
負載率%
125
100
75
50
25
0
0.1
1
10
100
1000
突波電流 (mA)
突波電流
(72.7)
突波電流
VR=3V, f=1MHz
輸出電壓
負載率%
125
100
75
50
25
0
0.1
1
10
100
1000
突波電流 (mA)
突波電流
(72.7)
突波電流
VR=3V, f=1MHz
SW823

圖 7C
SW-358
圖 7D
CAL-78
圖 7E
OCUM-2T
圖 7F
625 nM
250 nM
125 nM
62.5 nM
31.2 nM
0 nM
細胞存活率%
藥物濃度 (nM)
0
25
50
75
100
0.001
0.01
0.1
1.0
10.0
100.0
1000.0
10000.0

SW620
VBR (68 V)
IR (mA)
100
10
1
0.1
0.01
0.001
0.0001
25
33
75
50
25
0
結溫 (°C)
0.2 V
5 V
25 V
125 V
625 V
偏壓

SW620
VBR (68 V)
IR (mA)
100
10
1
0.1
0.01
0.001
0.0001
25
33
75
50
25
0
結溫 (°C)
0.2 V
5 V
25 V
125 V
625 V
偏壓

圖 1（a）
圖 1（b）
圖 1（c）
圖 1（d）
化合物濃度%
ΔERK-09 (nM)
化合物濃度
ERK-09 = 25 nM
未處理
SW-S53
CW-S-27
CA-78

化合物
測定条件
ATP濃度 1mM
反応時間 60分
反応温度 25℃
化合物濃度 (μM)
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
10000
阻害率%
-25
0
25
50
75
100
125
IC50 (μM)

【図7】

化合物
測定条件
ATP濃度 1mM
反応時間 60分
反応温度 25℃
化合物濃度 (μM)
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
10000
阻害率%
-25
0
25
50
75
100
125
IC50 (μM)

【図8】

圖 7
SW-353
CA-78
圖 8
圖 9
CCK-8-27
圖 10
100
75
50
25
0
0.1
1
10
100
1000
細胞活性(%)
藥物濃度(μM)
實驗組
對照組
空白組
A=0.386
A=0.372
A=0.369

【図23】
比較例
負荷率%
125
100
75
50
25
0
0.1
1
10
100
1000
負荷率（%）
実施例
比較例
SW29

【図24】
実施例
負荷率%
125
100
75
50
25
0
0.1
1
10
100
1000
負荷率（%）
実施例
比較例
SW29

(2,3)圖

(2,C)圖

(2,A)圖

(2,C)圖

AZD-599-
0.1 μV
2 μV
0.4 μV
0.08 mV
0.016 μV
0.0032 μV
0 V
SW620
100
10
1
0.1
0.01
0.001
0.0001
100
75
50
25
0
パルス幅 %
入力電圧 (1V/div)

図2(b)

AZD-599-
0.1 μV
2 μV
0.4 μV
0.08 mV
0.016 μV
0.0032 μV
0 V
HFG-NVC-SS
100
10
1
0.1
0.01
0.001
0.0001
100
75
50
25
0
パルス幅 %
入力電圧 (1V/div)

図2(a)

CA-278
化合物1
化合物2
化合物3
100
75
50
25
0
0.001
0.01
0.1
1.0
10.0
100.0
1000.0
10000.0
化合物1
化合物2
化合物3
100
75
50
25
0
0.001
0.01
0.1
1.0
10.0
100.0
1000.0
10000.0
CA-278
化合物1
化合物2
化合物3
100
75
50
25
0
0.001
0.01
0.1
1.0
10.0
100.0
1000.0
10000.0
化合物1
化合物2
化合物3
100
75
50
25
0
0.001
0.01
0.1
1.0
10.0
100.0
1000.0
10000.0

SW828
累積%
100
75
50
25
0
0.00001
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
累積%
累積%
累積%

【図22】

SW828
累積%
100
75
50
25
0
0.00001
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
累積%
累積%
累積%

【図23】

AZD-999
AZD-999
AZD-999

AZD-5991 (μM)
0.001
0.01
0.1
1.0
10.0
100.0
相對活性%
0
25
50
75
100
125
AZD-5991 = 1 μM
AZD-5991 = 0.3 μM
AZD-5991 = 0.1 μM
相對活性%
AZD-5991 (μM)

【圖23】

AZD-5991 (μM)
0.001
0.01
0.1
1.0
10.0
100.0
相對活性%
0
25
50
75
100
125
AZD-5991 = 1 μM
AZD-5991 = 0.3 μM
AZD-5991 = 0.1 μM
相對活性%
AZD-5991 (μM)

【圖23】