【19】中華民國　　【12】專利公報　（B）

【11】證書號數：I940518
【45】公告日： 中華民國 115 (2026) 年 10 月 01 日
【51】Int. Cl.：　*A61K47/68 (2017.01)*　*A61K31/35 (2006.01)*
A61K31/365 (2006.01)　*A61K31/40 (2006.01)*
A61K31/435 (2006.01)　*A61K31/437 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

發明　　全 21 頁

【54】名　稱：抗體－藥物結合物及ＰＡＲＰ１選擇性抑制劑之組合及其用途

【21】申請案號：110137529　　【22】申請日： 中華民國 110 (2021) 年 10 月 08 日
【11】公開編號：202222350　　【43】公開日期： 中華民國 111 (2022) 年 06 月 16 日
【30】優 先 權： 2020/10/09　美國　63/089,859

【72】發 明 人： 麥提爾二世　傑洛米湯瑪斯 (US) METTETAL II, JEROME THOMAS；阿斯汀　阿札得雀瑞契巴思 (GB) ASTANEH, AZADEH CHERAGHCHI BASHI；里歐　伊麗莎貝塔 (GB) LEO, ELISABETTA；渥爾茲　亞恩 (FR) WALLEZ, YANN
【71】申 請 人： 英商阿斯特捷利康英國股份有限公司　ASTRAZENECA UK LIMITED
英國
日商第一三共股份有限公司　DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED
日本
【74】代 理 人： 王彥評

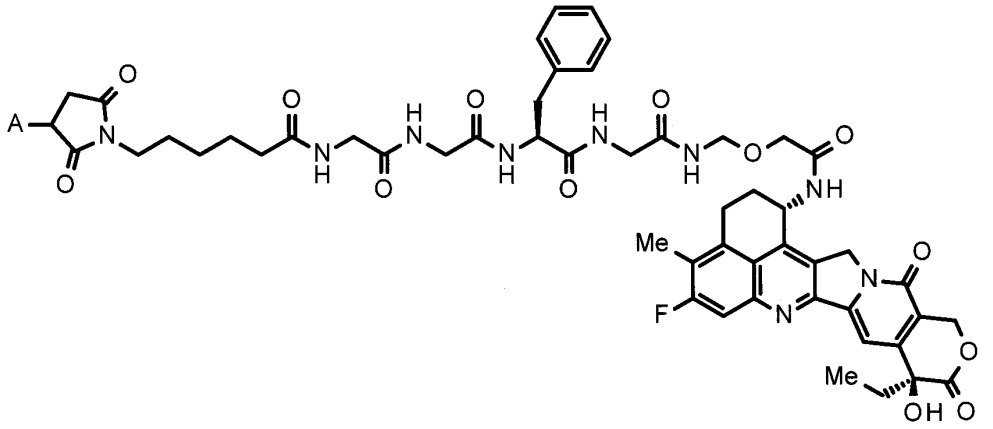
【56】參考文獻：
TW　202034959A
期刊 Illuzzi et al., “Preclinical Characterization of AZD5305, A Next-Generation, Highly Selective PARP1 Inhibitor and Trapper”, Clinical Cancer Research, 2022, 28(21), pp 4724-4736.

審查人員：方冠岳

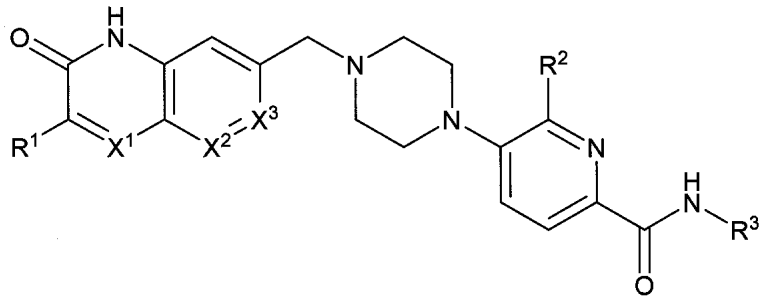
【57】申請專利範圍

1. 一種醫藥產品，其包含用於組合投予之抗 HER2 抗體-藥物結合物及 PARP1 選擇性抑制劑，其中該抗 HER2 抗體-藥物結合物係下式所表示的藥物-連接子經由硫醚鍵而與抗 HER2 抗體結合之抗體-藥物結合物，

(2)

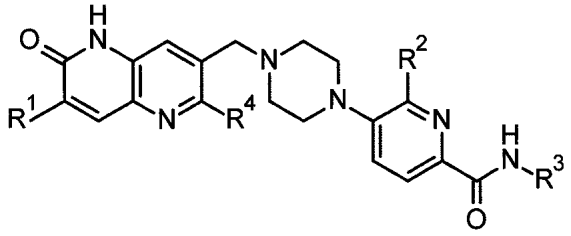


其中 A 表示與抗體的連結位置，其中該 PARP1 選擇性抑制劑為下式(I)所表示的化合物或其醫藥上可接受的鹽，



其中：X^1 及 X^2 係各自獨立地選自 N 及 C(H)，X^3 係獨立地選自 N 及 C(R^4)，其中 R^4 為 H 或氟基，R^1 為 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 氟烷基，R^2 係獨立地選自 H、鹵素基、C_{1-4} 烷基、及 C_{1-4} 氟烷基，及 R^3 為 H 或 C_{1-4} 烷基，其條件為：當 X^1 為 N，則 X^2 為 C(H)，且 X^3 為 C(R^4)，當 X^2 為 N，則 X^1 為 C(H)，且 X^3 為 C(R^4)，及當 X^3 為 N，則 X^1 及 X^2 皆為 C(H)；其中該抗 HER2 抗體為包含下列重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由 SEQ ID NO：3 表示的胺基酸序列所組成的 CDRH1、由 SEQ ID NO：4 表示的胺基酸序列所組成的 CDRH2 及由 SEQ ID NO：5 表示的胺基酸序列所組成的 CDRH3，該輕鏈包含由 SEQ ID NO：6 表示的胺基酸序列所組成的 CDRL1、由 SEQ ID NO：7 之胺基酸殘基 1 至 3 所組成的胺基酸序列所組成的 CDRL2 及由 SEQ ID NO：8 表示的胺基酸序列所組成的 CDRL3。

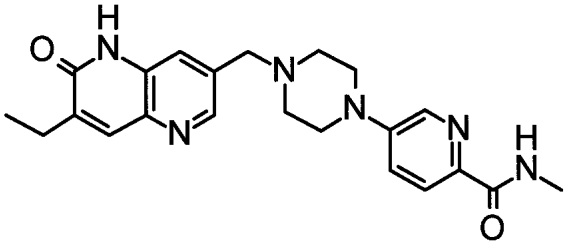
2. 如請求項 1 之醫藥產品，其中於式(I)中，R^3 為 C_{1-4} 烷基。
3. 如請求項 1 之醫藥產品，其中於式(I)中，R^3 為甲基。
4. 如請求項 1 之醫藥產品，其中於式(I)中，R^1 為乙基。
5. 如請求項 1 之醫藥產品，其中該 PARP1 選擇性抑制劑為下式(Ia)所表示的化合物或其醫藥上可接受的鹽，



(Ia)

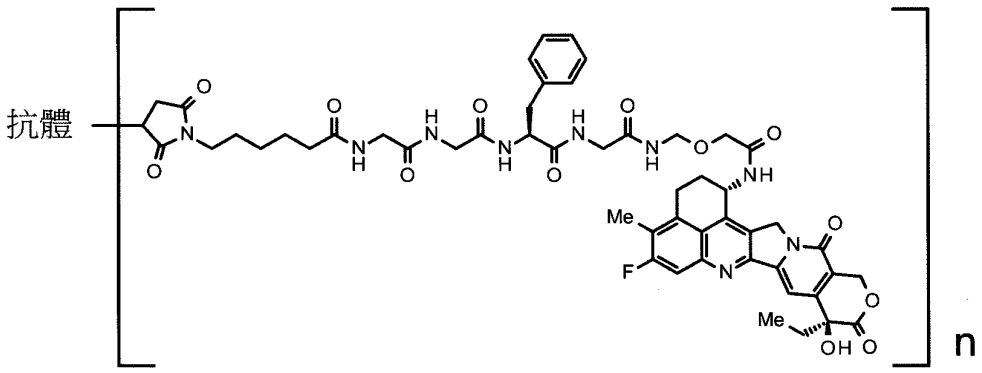
其中 R^1 為 C_{1-4} 烷基，R^2 係選自 H、鹵素基、C_{1-4} 烷基、及 C_{1-4} 氟烷基，R^3 為 H 或 C_{1-4} 烷基，及 R^4 為 H。

6. 如請求項 5 之醫藥產品，其中於式(Ia)中，R^2 為 H 或鹵素基。
7. 如請求項 5 之醫藥產品，其中於式(Ia)中，R^1 為乙基，R^2 係選自 H、氯基及氟基，及 R^3 為甲基。
8. 如請求項 1 之醫藥產品，其中該 PARP1 選擇性抑制劑為下式所表示的 AZD5305 或其醫藥上可接受的鹽，



。

9. 如請求項 1 之醫藥產品，其中該抗 HER2 抗體為包含下列重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由 SEQ ID NO：9 表示的胺基酸序列所組成的重鏈可變區，該輕鏈包含由 SEQ ID NO：10 表示的胺基酸序列所組成的輕鏈可變區。
10. 如請求項 1 之醫藥產品，其中該抗 HER2 抗體為包含由 SEQ ID NO：1 表示的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO：2 表示的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。
11. 如請求項 1 之醫藥產品，其中該抗 HER2 抗體為包含由 SEQ ID NO：11 表示的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO：2 表示的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。
12. 如請求項 1 之醫藥產品，其中該抗 HER2 抗體-藥物結合物係以下式表示，



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗 HER2 抗體，且 n 表示於抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單位數，其中 n 為 7 至 8 的範圍中。

13. 如請求項 1 之醫藥產品，其中該抗 HER2 抗體-藥物結合物為曲妥珠單抗德魯特坎(trastuzumab deruxtecan)(DS-8201)。
14. 如請求項 1 之醫藥產品，其中該產品為組成物，該組成物包含該抗 HER2 抗體-藥物結合物及該 PARP1 選擇性抑制劑，用於同時投予。
15. 如請求項 1 之醫藥產品，其中該產品為組合製劑，該組合製劑包含該抗 HER2 抗體-藥物結合物及該 PARP1 選擇性抑制劑，用於依序或同時投予。
16. 如請求項 1 至 15.中任一項之醫藥產品，其中該產品係用於治療癌症。
17. 如請求項 16 之醫藥產品，其中該癌症為選自由下列組成的群組之至少一者：乳癌、胃癌、大腸直腸癌、肺癌、食道癌、頭頸部癌、食道胃接合處腺癌、膽道癌、佩吉特氏病

(Paget's disease)、胰臟癌、卵巢癌、子宮癌肉瘤、泌尿道上皮癌、前列腺癌、膀胱癌、胃腸道間質瘤、消化道間質瘤、子宮頸癌、鱗狀上皮細胞瘤、腹膜癌、肝癌、子宮體癌、腎臟癌、外陰部癌、甲狀腺癌、陰莖癌、白血病、惡性淋巴瘤、漿細胞瘤、骨髓瘤、多形性膠質母細胞瘤、骨肉瘤、肉瘤、及黑色素瘤。

18. 如請求項 17 之醫藥產品，其中肝癌為肝細胞癌。
19. 如請求項 17 之醫藥產品，其中該癌症為乳癌。
20. 如請求項 19 之醫藥產品，其中該乳癌具有 IHC 3+之 HER2 狀態評分。
21. 如請求項 19 之醫藥產品，其中該乳癌為 HER2 低表現的乳癌。
22. 如請求項 19 之醫藥產品，其中該乳癌具有 IHC 2+之 HER2 狀態評分。
23. 如請求項 19 之醫藥產品，其中該乳癌具有 IHC 1+之 HER2 狀態評分。
24. 如請求項 19 之醫藥產品，其中該乳癌具有 IHC>0 且<1+之 HER2 狀態評分。
25. 如請求項 19 之醫藥產品，其中該乳癌為三陰性乳癌。
26. 如請求項 16 之醫藥產品，其中該癌症為胃癌。
27. 如請求項 16 之醫藥產品，其中該癌症為大腸直腸癌。
28. 如請求項 16 之醫藥產品，其中該癌症為肺癌。
29. 如請求項 28 之醫藥產品，其中該肺癌為非小細胞肺癌。
30. 如請求項 16 之醫藥產品，其中該癌症為胰臟癌。
31. 如請求項 16 之醫藥產品，其中該癌症為卵巢癌。
32. 如請求項 16 之醫藥產品，其中該癌症為前列腺癌。
33. 如請求項 16 之醫藥產品，其中該癌症為腎臟癌。
34. 一種抗 HER2 抗體-藥物結合物或 PARP1 選擇性抑制劑於製造用以治療癌症症之用於組合投予抗 HER2 抗體-藥物結合物及 PARP1 選擇性抑制劑的藥物之用途，其中該抗 HER2 抗體-藥物結合物及該 PARP1 選擇性抑制劑係如請求項 1 至 13 中任一項所定義。
35. 如請求項 34 之用途，其中該癌症為選自由下列組成的群組之至少一者：乳癌、胃癌、大腸直腸癌、肺癌、食道癌、頭頸部癌、食道胃接合處腺癌、膽道癌、佩吉特氏病、胰臟癌、卵巢癌、子宮癌肉瘤、泌尿道上皮癌、前列腺癌、膀胱癌、胃腸道間質瘤、消化道間質瘤、子宮頸癌、鱗狀上皮細胞瘤、腹膜癌、肝癌、子宮體癌、腎臟癌、外陰部癌、甲狀腺癌、陰莖癌、白血病、惡性淋巴瘤、漿細胞瘤、骨髓瘤、多形性膠質母細胞瘤、骨肉瘤、肉瘤、及黑色素瘤。
36. 如請求項 35 之用途，其中肝癌為肝細胞癌。
37. 如請求項 34 之用途，其中該癌症為乳癌。
38. 如請求項 37 之用途，其中該乳癌具有 IHC 3+之 HER2 狀態評分。
39. 如請求項 37 之用途，其中該乳癌為 HER2 低表現的乳癌。
40. 如請求項 37 之用途，其中該乳癌具有 IHC 2+之 HER2 狀態評分。
41. 如請求項 37 之用途，其中該乳癌具有 IHC 1+之 HER2 狀態評分。
42. 如請求項 37 之用途，其中該乳癌具有 IHC >0 且<1+之 HER2 狀態評分。
43. 如請求項 37 之用途，其中該乳癌為三陰性乳癌。
44. 如請求項 34 之用途，其中該癌症為胃癌。
45. 如請求項 34 之用途，其中該癌症為大腸直腸癌。
46. 如請求項 34 之用途，其中該癌症為肺癌。
47. 如請求項 46 之用途，其中該肺癌為非小細胞肺癌。

48. 如請求項 34 之用途，其中該癌症為胰臟癌。
49. 如請求項 34 之用途，其中該癌症為卵巢癌。
50. 如請求項 34 之用途，其中該癌症為前列腺癌。
51. 如請求項 34 之用途，其中該癌症為腎臟癌。
52. 如請求項 34 至 51 中任一項之用途，其中該藥物為組成物，該組成物包含該抗 HER2 抗體-藥物結合物及該 PARP1 選擇性抑制劑，用於同時投予。
53. 如請求項 34 至 51 中任一項之用途，其中該藥物為組合製劑，該組合製劑包含該抗 HER2 抗體-藥物結合物及該 PARP1 選擇性抑制劑，用於依序或同時投予。

圖式簡單說明

圖 1 為顯示抗 HER2 抗體的重鏈之胺基酸序列(SEQ ID NO：1)的圖。

圖 2 為顯示抗 HER2 抗體的輕鏈之胺基酸序列(SEQ ID NO：2)的圖。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

圖 12A 及 12B 為顯示於具高 HER2 表現的細胞系中組合 DS-8201 與 AZD5305(AZ14170049；PARP1 選擇性抑制劑)之高通量篩選獲得的組合矩陣的圖。

圖 13A 及 13B 為顯示於具低 HER2 表現的細胞系中組合 DS-8201 與 AZD5305 之高通量篩選獲得的組合矩陣的圖。

圖 14 為顯示於以 DS-8201 組合 AZD5305 處理的細胞系中組合 Emax 及勒韋協同分數(Loewe synergy score)的圖。

圖 15A 及 15B 為顯示於具有低或高 HER2 表現的細胞系中組合 DS-8201 及 AZD5305 的組合矩陣的圖。

圖 16A 及 16B 分別顯示合成例 4 A 型之 X 射線繞射圖及代表性 DSC 記錄曲線。

圖 17 為顯示活體內單獨以 DS-8201 或 AZD5305 處理或 DS-8201 與 AZD5305 組合處理之腫瘤體積的圖。虛線代表 AZD5305 投劑期的結束。

圖 18A、18B 及 18C 為顯示組合 DS-8201 與 AZD5305 於具低或高 HER2 表現的 NSCLC 細胞系中高通量篩選獲得的組合矩陣的圖。

圖 19A、19B 及 19C 為顯示組合 DS-8201 與 AZD5305 於具 HER2-突變體表現的尿道癌細胞系中高通量篩選獲得的組合矩陣的圖。

SEQ ID NO: 1 - 抗HER2抗體的重鏈之胺基酸序列

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVR
QAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSK
NTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGT
LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY
FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT
CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV
VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA
KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS
RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【圖 1】

SEQ ID NO: 2 - 抗HER2抗體的輕鏈之胺基酸序列

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQ
KPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTIS
SLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPS
VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN
ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK
VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【圖 2】

SEQ ID NO: 3 - 重鏈CDRH1之胺基酸序列

GFNIKDTY

【圖 3】

SEQ ID NO: 4 - 重鏈CDRH2之胺基酸序列

IYPTNGYT

【圖 4】

SEQ ID NO: 5 - 重鏈CDRH3之胺基酸序列

SRWGGDGFYAMDY

【圖 5】

SEQ ID NO: 6 - 輕鏈CDRL1之胺基酸序列

QDVNTA

【圖 6】

SEQ ID NO: 7 - 包含輕鏈CDRL2 (SAS)的胺基酸序列之胺基酸序列

SASFLYS

【圖 7】

SEQ ID NO: 8 - 輕鏈CDRL3之胺基酸序列

QQHYTTPPT

【圖 8】

SEQ ID NO: 9 - 重鏈可變區之胺基酸序列

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVR
QAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSK
NTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGT
LVTVSS

【圖 9】

SEQ ID NO: 10 - 輕鏈可變區之胺基酸序列

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQ
KPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTIS
SLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIK

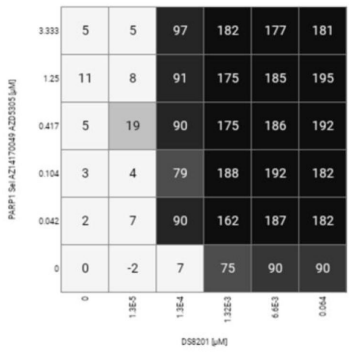
【圖 10】

SEQ ID NO: 11 - 重鏈之胺基酸序列

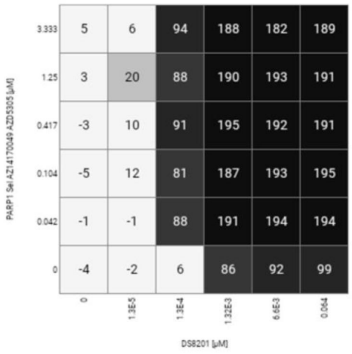
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVR
QAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSK
NTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGT
LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY
FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT
CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV
VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA
KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS
RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

【圖 11】

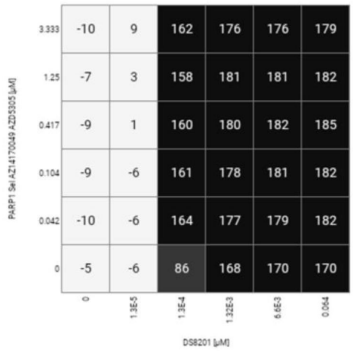
KPL4 (HER2 高)



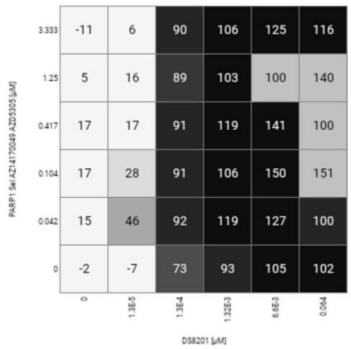
NCI-N87 (HER2 高)



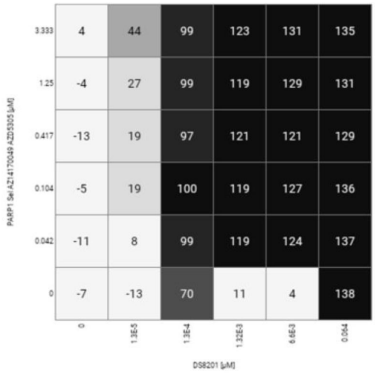
SKBR3 (HER2 高)



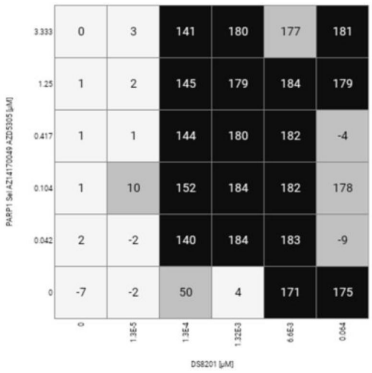
HCC1954 (HER2 高)



HCC1569 (HER2 高)

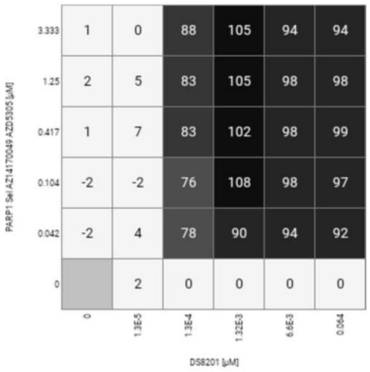


AU565 (HER2 高)

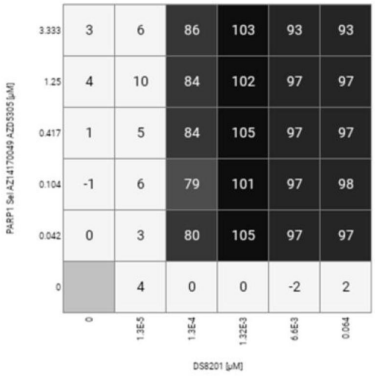


【圖 12A】

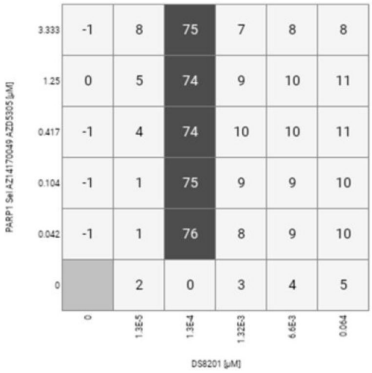
KPL4 (HER2 高)



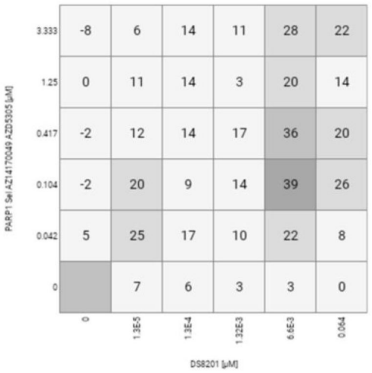
NCI-N87 (HER2 高)



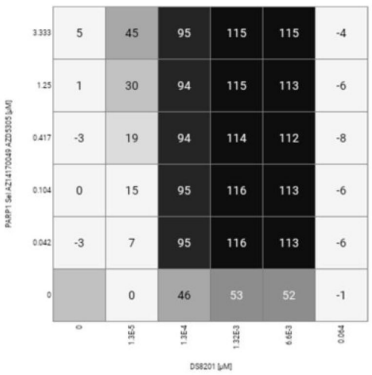
SKBR3 (HER2 高)



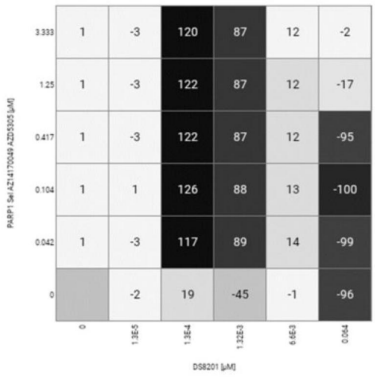
HCC1954 (HER2 高)



HCC1569 (HER2 高)

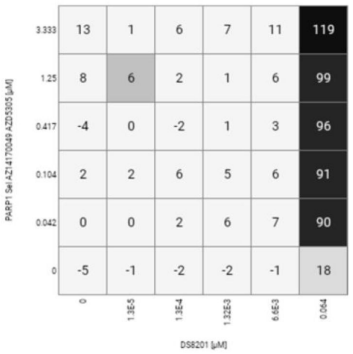


AU565 (HER2 高)

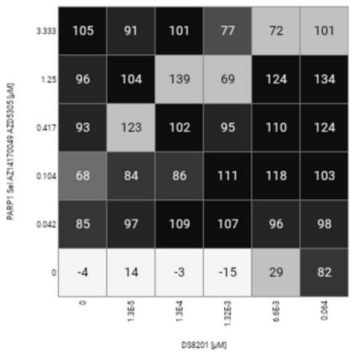


【圖 12B】

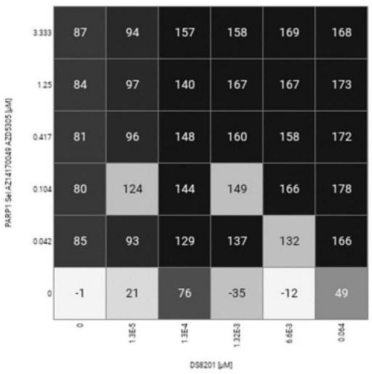
MDA-MB-468 (HER2 低)



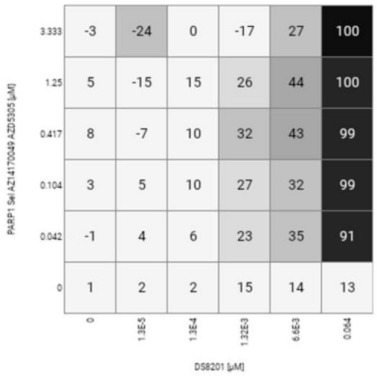
MDA-MB-157 (HER2 低)



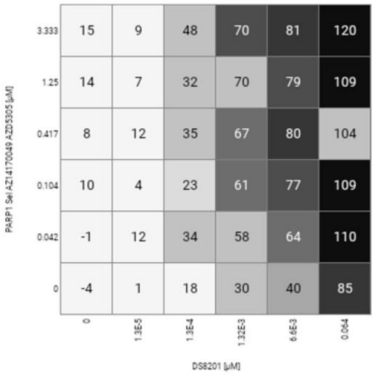
HCC1187 (HER2 低)



T47D (HER2 低)

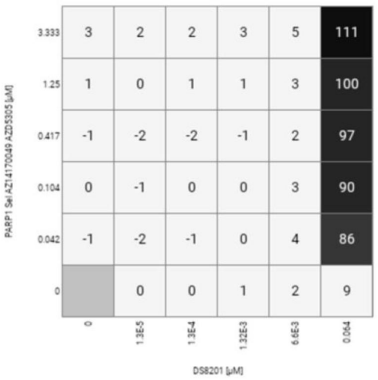


HCC38 (HER2 低)

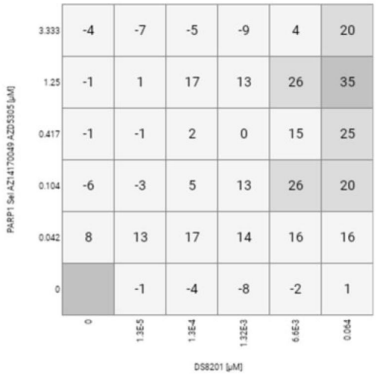


【圖 13A】

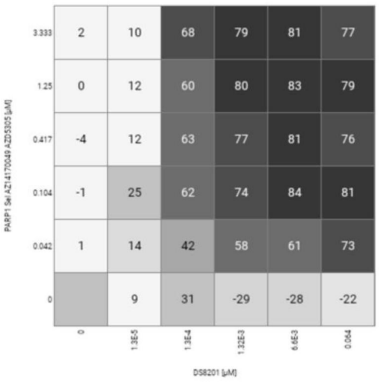
MDA-MB-468 (HER2 低)



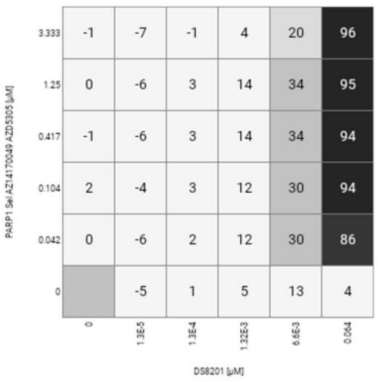
MDA-MB-157 (HER2 低)



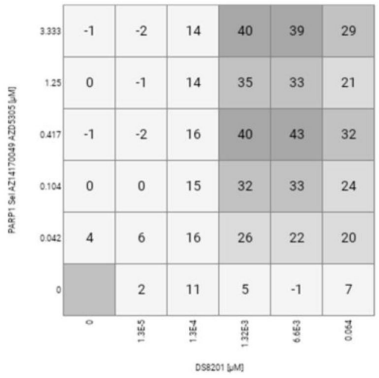
HCC1187 (HER2 低)



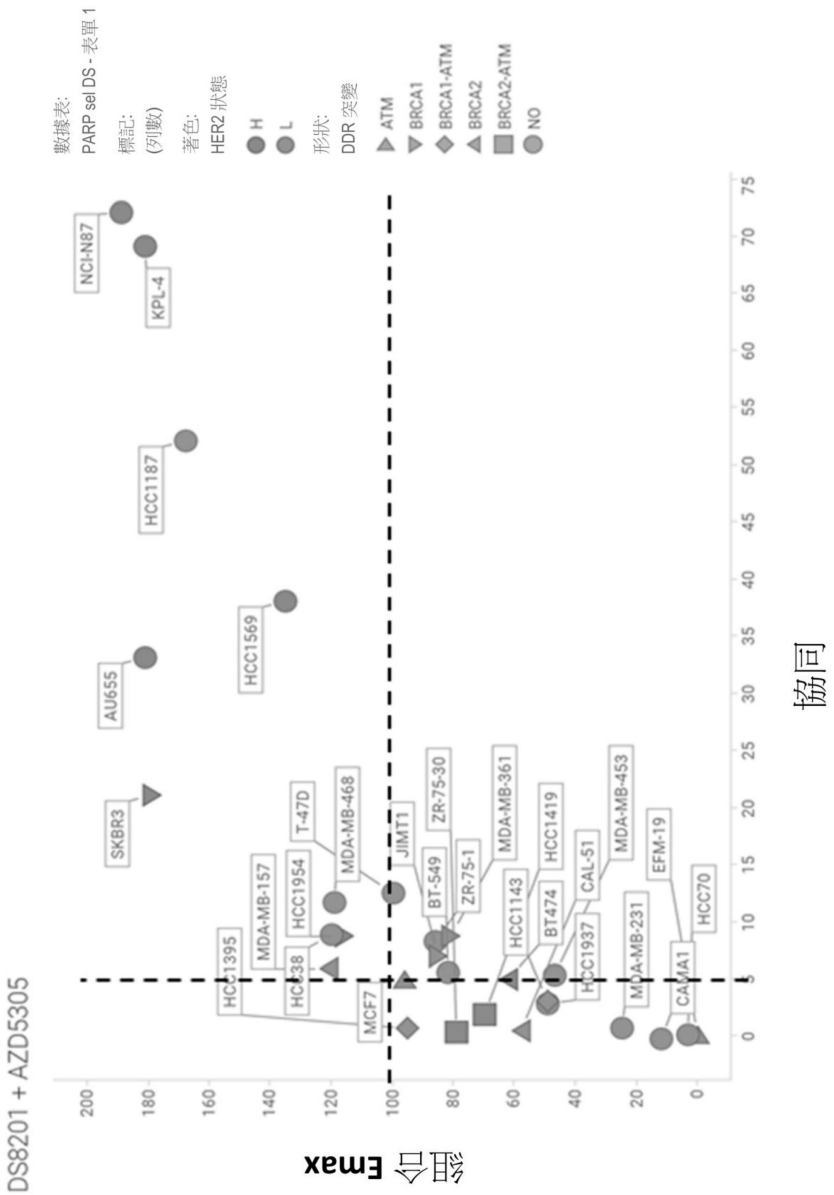
T47D (HER2 低)



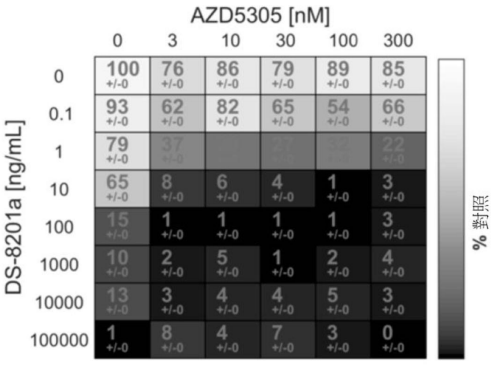
HCC38 (HER2 低)



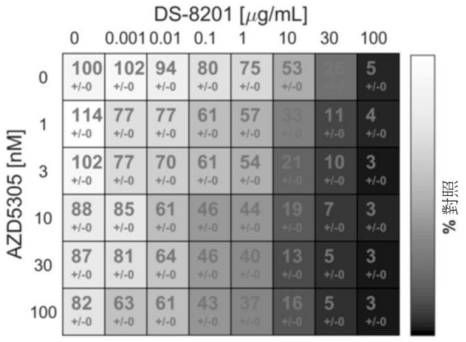
【圖 13B】


數據表:
PARP sel DS - 表單 1
標記:
(列數)
著色:
HER2 狀態
H
L
形狀:
DDR 突變
ATM
BRCA1
BRCA1-ATM
BRCA2
BRCA2-ATM
NO
NCI-N87
KPL-4
HCC1187
AU655
HCC1569
SKBR3
T-47D
MDA-MB-468
JIMT1
ZR-75-30
MDA-MB-361
MDA-MB-157
HCC1954
BT-549
ZR-75-1
HCC1143
HCC1419
HCC1395
HCC38
BT474
CAL-51
MDA-MB-453
MCF7
HCC1937
EFM-19
MDA-MB-231
CAMA1
HCC70
DS8201 + AZD5305
協同
淨合 Emax

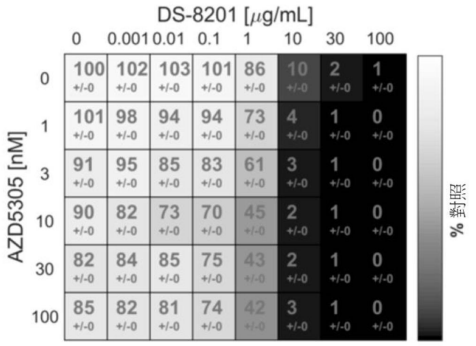
【圖 14】



DS-8201a v AZD5305，於**KPL4**

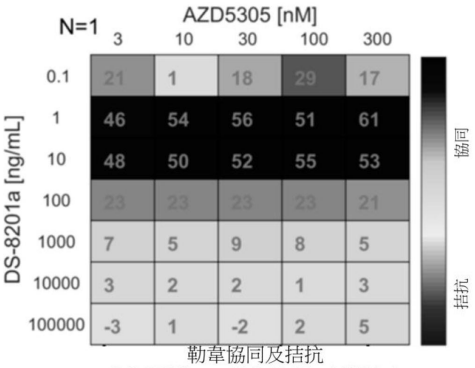


AZD5305 + DS-8201，於**JIMT1**細胞



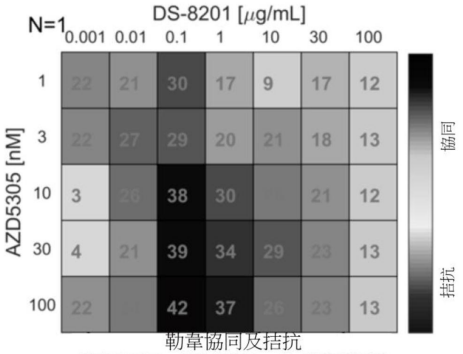
AZD5305 + DS-8201，於**MDA-MB-468**細胞

【圖 15A】



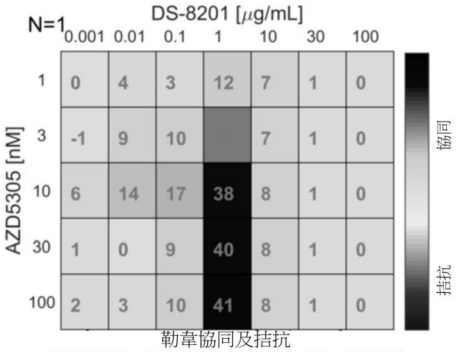
勒韋協同及拮抗

DS-8201a v AZD5305，於**KPL4**



勒韋協同及拮抗

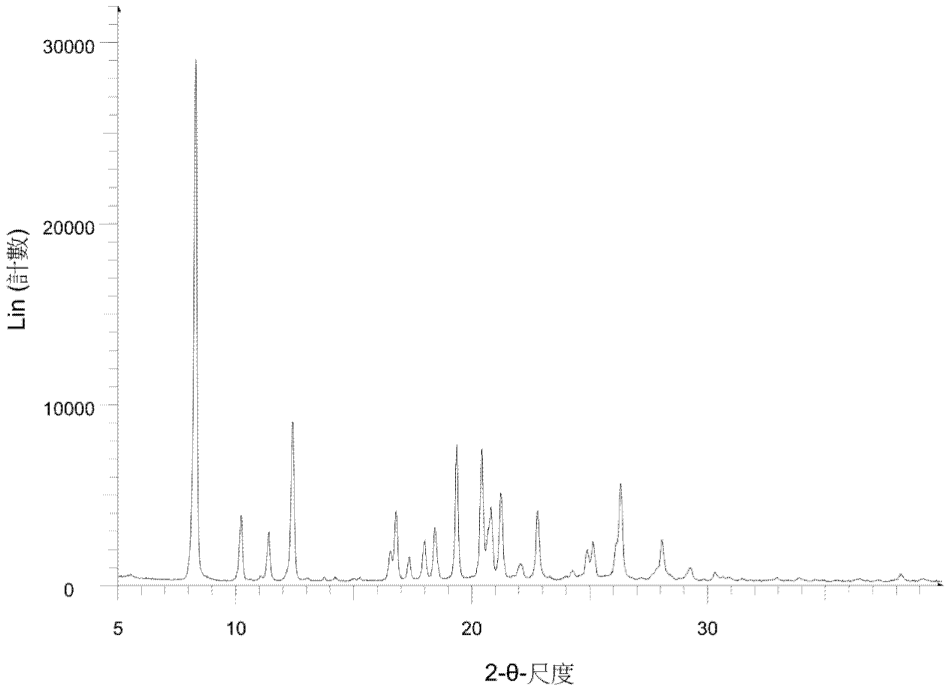
AZD5305 + DS-8201，於**JIMT1**細胞



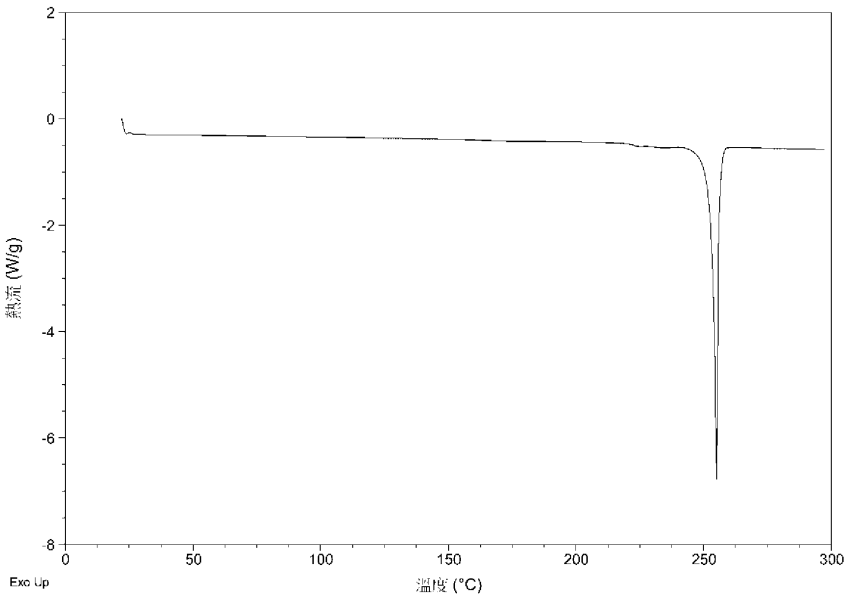
勒韋協同及拮抗

AZD5305 + DS-8201，於**MDA-MB-468**細胞

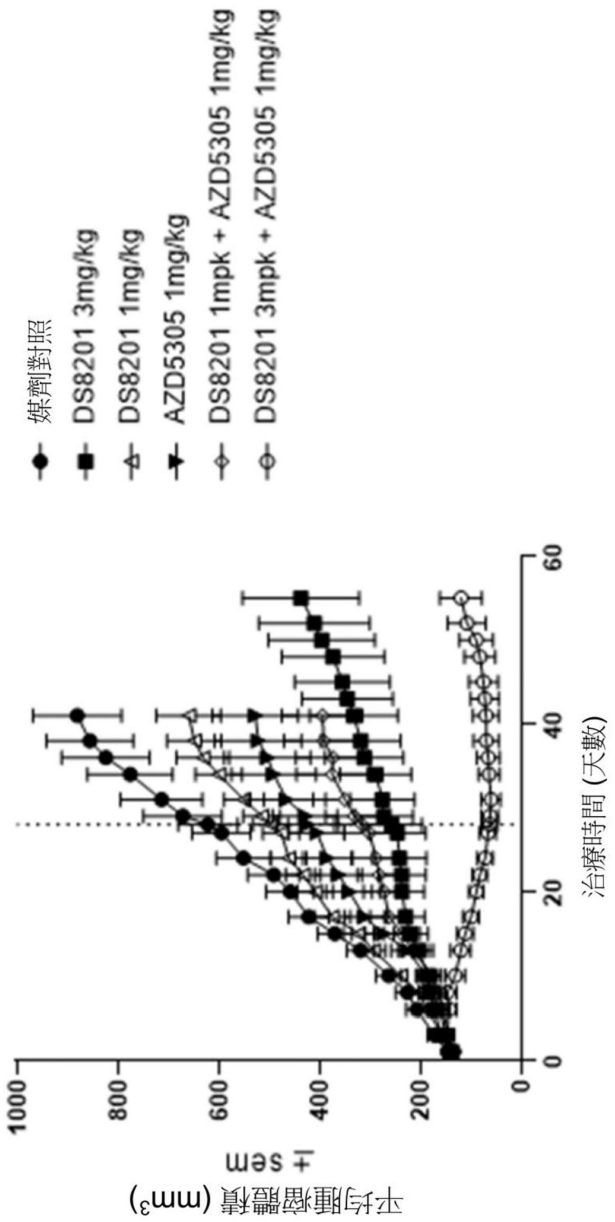
【圖 15B】


30000
20000
10000
0
Lin (計數)
5
10
20
30
2-θ-尺度

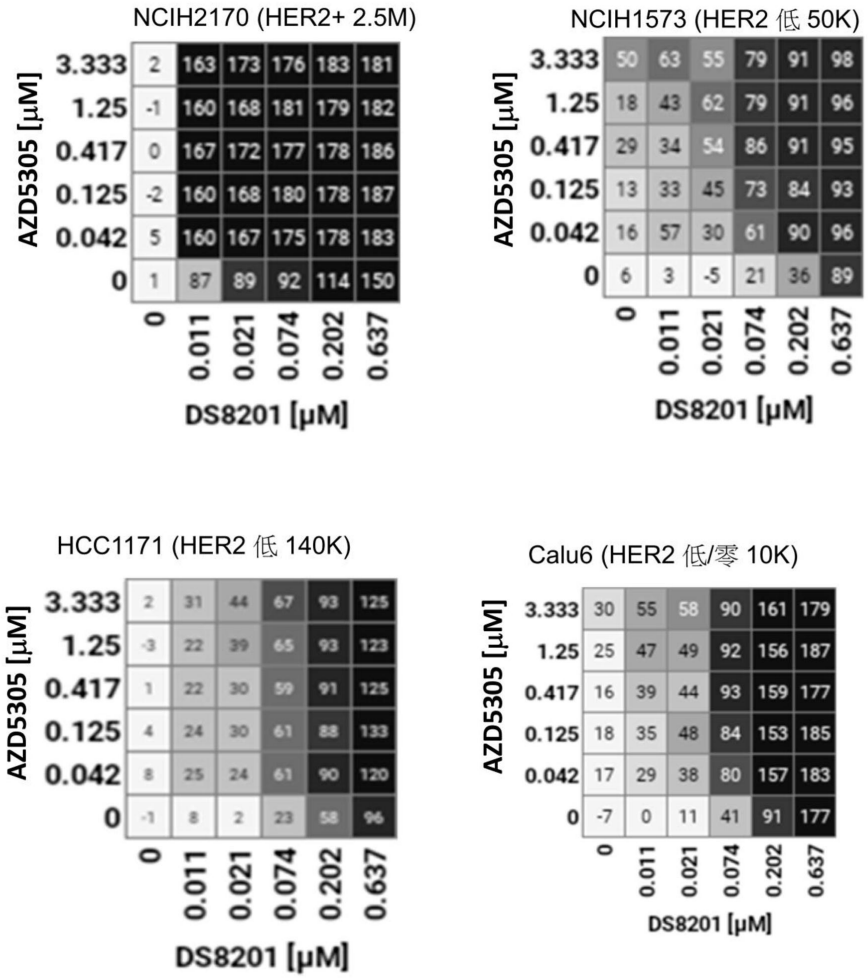
【圖 16A】


2
0
-2
-4
-6
-8
熱流 (W/g)
Exo Up
0
50
100
150
200
250
300
溫度 (°C)

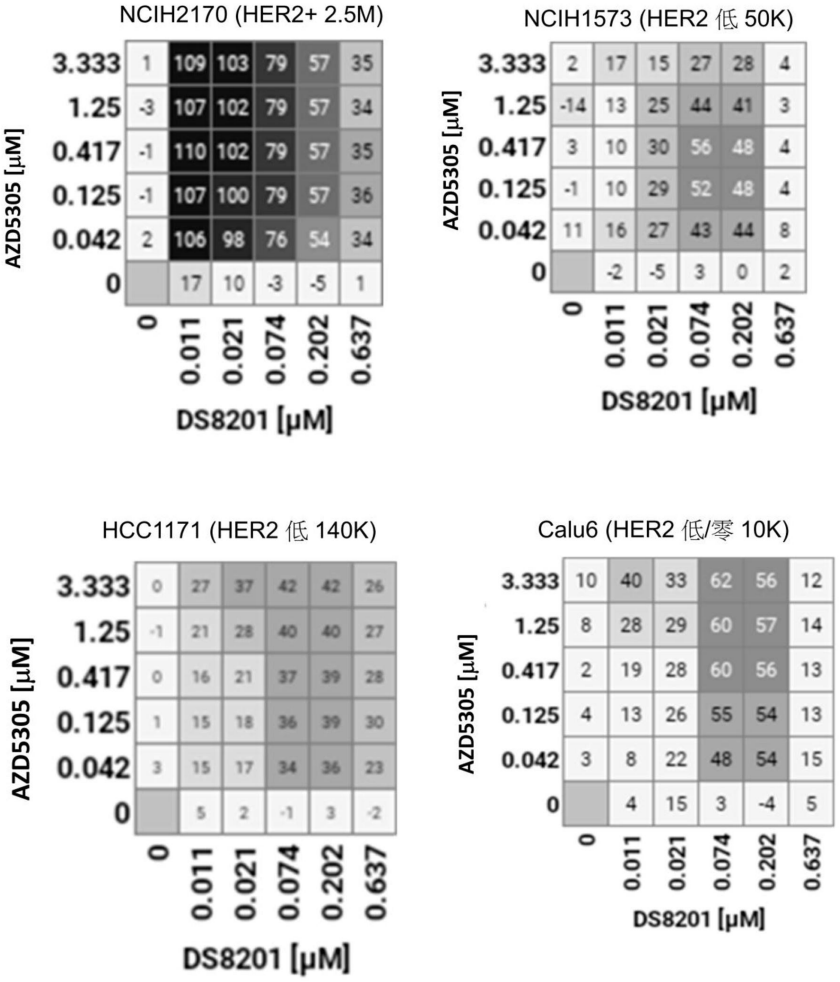
【圖 16B】


媒劑對照
DS8201 3mg/kg
DS8201 1mg/kg
AZD5305 1mg/kg
DS8201 1mpk + AZD5305 1mg/kg
DS8201 3mpk + AZD5305 1mg/kg
平均腫瘤體積 (mm³)
+ sem
1000
800
600
400
200
0
0
20
40
60
治療時間 (天數)

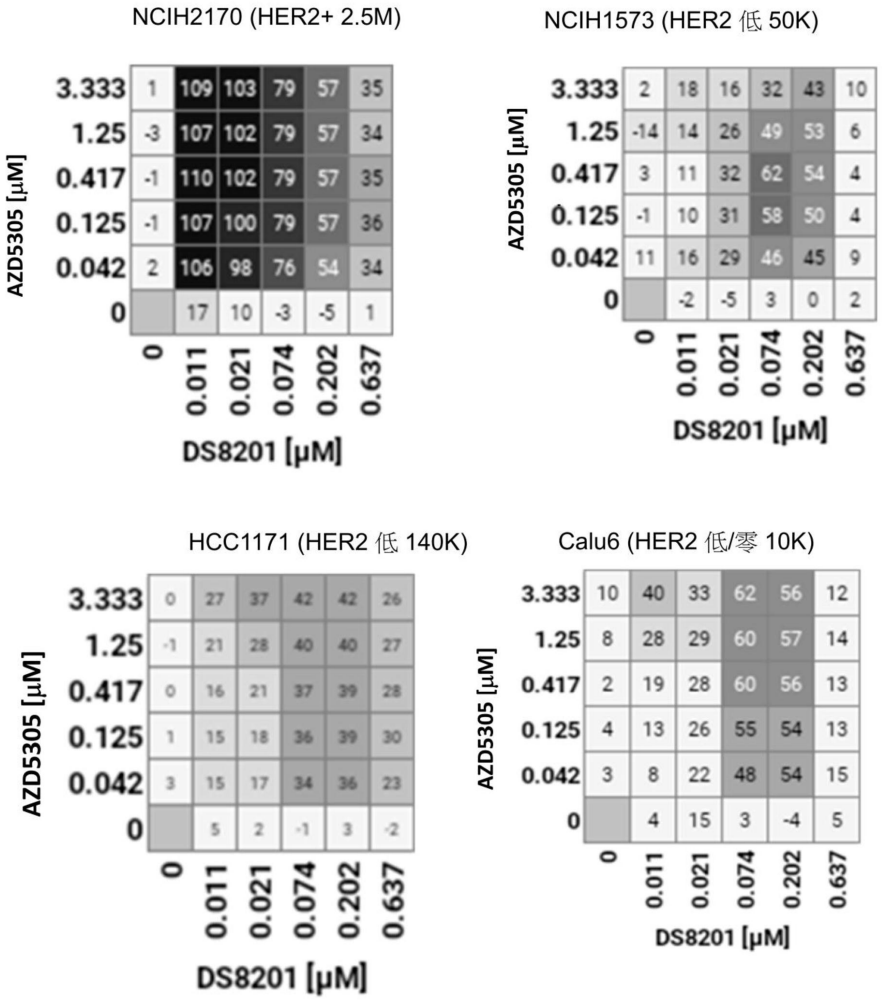
【圖 17】


NCIH2170 (HER2+ 2.5M)
AZD5305 [μM]
3.333 2 163 173 176 183 181
1.25 -1 160 168 181 179 182
0.417 0 167 172 177 178 186
0.125 -2 160 168 180 178 187
0.042 5 160 167 175 178 183
0 1 87 89 92 114 150
0 0.011 0.021 0.074 0.202 0.637
DS8201 [μM]
NCIH1573 (HER2 低 50K)
AZD5305 [μM]
3.333 50 63 55 79 91 98
1.25 18 43 62 79 91 96
0.417 29 34 54 86 91 95
0.125 13 33 45 73 84 93
0.042 16 57 30 61 90 96
0 6 3 -5 21 36 89
0 0.011 0.021 0.074 0.202 0.637
DS8201 [μM]
HCC1171 (HER2 低 140K)
AZD5305 [μM]
3.333 2 31 44 67 93 125
1.25 -3 22 39 65 93 123
0.417 1 22 30 59 91 125
0.125 4 24 30 61 88 133
0.042 8 25 24 61 90 120
0 -1 8 2 23 58 96
0 0.011 0.021 0.074 0.202 0.637
DS8201 [μM]
Calu6 (HER2 低/零 10K)
AZD5305 [μM]
3.333 30 55 58 90 161 179
1.25 25 47 49 92 156 187
0.417 16 39 44 93 159 177
0.125 18 35 48 84 153 185
0.042 17 29 38 80 157 183
0 -7 0 11 41 91 177
0 0.011 0.021 0.074 0.202 0.637
DS8201 [μM]

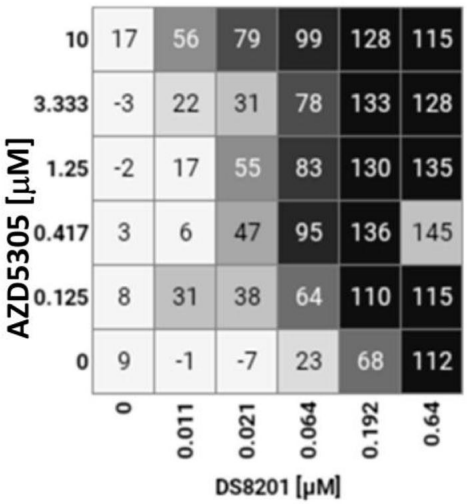
【圖 18A】


NCIH2170 (HER2+ 2.5M)
AZD5305 [μM]
3.333 1 109 103 79 57 35
1.25 -3 107 102 79 57 34
0.417 -1 110 102 79 57 35
0.125 -1 107 100 79 57 36
0.042 2 106 98 76 54 34
0 17 10 -3 -5 1
0 0.011 0.021 0.074 0.202 0.637
DS8201 [μM]
NCIH1573 (HER2 低 50K)
AZD5305 [μM]
3.333 2 17 15 27 28 4
1.25 -14 13 25 44 41 3
0.417 3 10 30 56 48 4
0.125 -1 10 29 52 48 4
0.042 11 16 27 43 44 8
0 -2 -5 3 0 2
0 0.011 0.021 0.074 0.202 0.637
DS8201 [μM]
HCC1171 (HER2 低 140K)
AZD5305 [μM]
3.333 0 27 37 42 42 26
1.25 -1 21 28 40 40 27
0.417 0 16 21 37 39 28
0.125 1 15 18 36 39 30
0.042 3 15 17 34 36 23
0 5 2 -1 3 -2
0 0.011 0.021 0.074 0.202 0.637
DS8201 [μM]
Calu6 (HER2 低/零 10K)
AZD5305 [μM]
3.333 10 40 33 62 56 12
1.25 8 28 29 60 57 14
0.417 2 19 28 60 56 13
0.125 4 13 26 55 54 13
0.042 3 8 22 48 54 15
0 4 15 3 -4 5
0 0.011 0.021 0.074 0.202 0.637
DS8201 [μM]

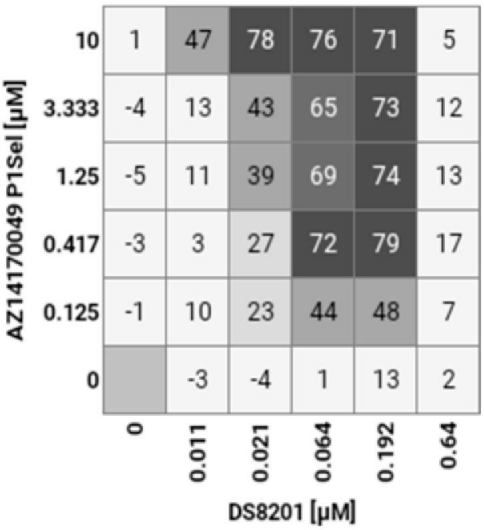
【圖 18B】


NCIH2170 (HER2+ 2.5M)
AZD5305 [μM]
3.333 1 109 103 79 57 35
1.25 -3 107 102 79 57 34
0.417 -1 110 102 79 57 35
0.125 -1 107 100 79 57 36
0.042 2 106 98 76 54 34
0 17 10 -3 -5 1
0 0.011 0.021 0.074 0.202 0.637
DS8201 [μM]
NCIH1573 (HER2 低 50K)
AZD5305 [μM]
3.333 2 18 16 32 43 10
1.25 -14 14 26 49 53 6
0.417 3 11 32 62 54 4
0.125 -1 10 31 58 50 4
0.042 11 16 29 46 45 9
0 -2 -5 3 0 2
0 0.011 0.021 0.074 0.202 0.637
DS8201 [μM]
HCC1171 (HER2 低 140K)
AZD5305 [μM]
3.333 0 27 37 42 42 26
1.25 -1 21 28 40 40 27
0.417 0 16 21 37 39 28
0.125 1 15 18 36 39 30
0.042 3 15 17 34 36 23
0 5 2 -1 3 -2
0 0.011 0.021 0.074 0.202 0.637
DS8201 [μM]
Calu6 (HER2 低/零 10K)
AZD5305 [μM]
3.333 10 40 33 62 56 12
1.25 8 28 29 60 57 14
0.417 2 19 28 60 56 13
0.125 4 13 26 55 54 13
0.042 3 8 22 48 54 15
0 4 15 3 -4 5
0 0.011 0.021 0.074 0.202 0.637
DS8201 [μM]

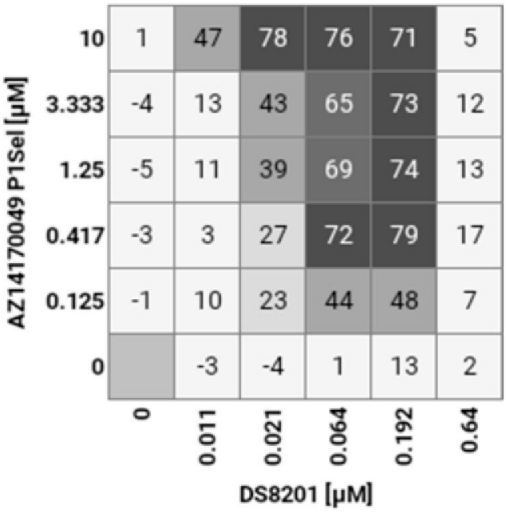
【圖 18C】


AZD5305 [μM]
10 17 56 79 99 128 115
3.333 -3 22 31 78 133 128
1.25 -2 17 55 83 130 135
0.417 3 6 47 95 136 145
0.125 8 31 38 64 110 115
0 9 -1 -7 23 68 112
0 0.011 0.021 0.064 0.192 0.64
DS8201 [μM]

【圖 19A】


AZ14170049 P1Sel [μM]
10
3.333
1.25
0.417
0.125
0
1 47 78 76 71 5
-4 13 43 65 73 12
-5 11 39 69 74 13
-3 3 27 72 79 17
-1 10 23 44 48 7
-3 -4 1 13 2
0
0.011
0.021
0.064
0.192
0.64
DS8201 [μM]

【圖 19B】


AZ14170049 P1Sel [μM]
10
3.333
1.25
0.417
0.125
0
1 47 78 76 71 5
-4 13 43 65 73 12
-5 11 39 69 74 13
-3 3 27 72 79 17
-1 10 23 44 48 7
-3 -4 1 13 2
0
0.011
0.021
0.064
0.192
0.64
DS8201 [μM]

【圖 19C】