

联合抗 HER2 抗体和化疗剂治疗胃癌的方法及用途

相关申请的交叉引用

本申请要求 2023 年 11 月 16 日提交的中国专利申请号 CN202311527171.5 的优先权，其内容通过引用以其整体并入。

技术领域

本发明涉及药物联合治疗癌症的方法及用途。尤其是，涉及一种抗 HER2 抗体、曲妥珠单抗和化疗剂联合治疗 HER2 阳性的胃癌或胃食管结合部腺癌的方法及用途。

背景技术

胃癌是常见恶性肿瘤，根据 WHO 统计，2015 年胃癌以 75.4 万例死亡位居全球恶性肿瘤死亡的第四位。在中国，胃癌是年新发人数第二高的恶性肿瘤，同时也是最常见的消化道恶性肿瘤，在世界范围内属于高发地区。胃癌可分为腺癌、腺鳞癌、鳞癌、类癌等，绝大多数是胃腺癌。胃癌临床早期表现隐匿，虽然消化道内镜的快速发展使胃癌的早期诊断率有了很大的提高，但总体来说胃癌的预后仍不理想，尤其是局部进展和转移性胃癌的整体预后不佳。手术切除虽能为胃癌患者提供最大的治疗机会，但术后复发和转移也是此类胃癌患者死亡的重要原因。

HER2（人表皮生长因子受体 2）基因是致癌基因，位于人类第 17 号染色体长臂（17q21-q22），编码跨膜糖蛋白受体。HER2 是结合在细胞膜表面的受体酪氨酸激酶，参与导致细胞生长和分化的信号传导途径，由原癌基因 HER2/neu 编码。学界通常认为 HER2 是一个孤受体，表皮生长因子家族的配体都无法激活 HER2，但配体结合 ErbB 受体时可形成二聚体，且 HER2 可与 ErbB（酪氨酸激酶受体）家族的其他成员结合成异二聚体。

HER2 阳性胃癌是一类独特的疾病亚型，需要采取不同于 HER2 阴性胃癌的诊疗策略和方法。全球报道的胃癌 HER2 过表达阳性率为 7.3% ~ 20.2%，中国胃癌患者 HER2 阳性率为 12% ~ 13%。目前由于不同研究使用的评价标准各不相同，HER2 在胃癌预后判断中的价值尚无一致结论。

HER2 阳性晚期胃癌患者可从曲妥珠单抗治疗中获益。此前基于已有的非临床结果和曲妥珠单抗联合化疗用于 HER2 阳性转移性乳腺癌和乳腺癌辅助治疗的确证性临床获益，开展了一项随机 III 期研究（ToGA），评价在氟尿嘧啶类药物（卡培他滨或 5-FU）+顺铂（FP）基础上联合曲妥珠单抗治疗 HER2-阳性晚期胃癌的有效性和安全性。该研究在 24 个国家入组了 594 例患者。患者按照 1:1 的比例随机，接受 FP 方案或 FP+曲妥珠单抗(TFP)治疗。主要终点为 OS。结果表明 TFP 治疗优于 FP 单独治疗，在意向治疗(ITT)人群中 TFP 组患者的中位总生存期为 13.8 个月，与之相比 FP 治疗组为 11.1 个月（风险比= 0.74；95% CI: 0.60, 0.91）。TFP 组患者的中位无进展生存期为 6.7 个月，FP 治疗组为 5.5 个月（风险比= 0.71；

95% CI: 0.59, 0.85)。

对于晚期胃癌患者的化疗药物选择，在中国通常推荐氟尿嘧啶类和铂类药物的两药联合方案。基于患者更好的耐受性和中国实际临床应用的情况，CSCO 胃癌指南在铂类药物中更多推荐奥沙利铂。卡培他滨+奥沙利铂 (XELOX) 方案的疗效也得到了相关临床试验的证实，得到了中国 CSCO 胃癌指南的 I 级推荐。同时目前欧洲 ESMO 指南及美国 NCCN 指南也将曲妥珠联合化疗（氟尿嘧啶类及铂类药物）作为 HER2 阳性晚期胃癌一线治疗的首选推荐。免疫治疗已成为 HER2 阳性晚期胃癌联合治疗重要的探索方向。

发明内容

本发明的一个目的是提供曲妥珠单抗与第二抗体和化疗剂联合在制备治疗 HER2 阳性的胃癌的药物中的用途。

本发明的第二个目的是提供一种用于治疗 HER2 阳性的胃癌或胃食管结合部腺癌的药剂盒。

本发明也提供利用曲妥珠单抗与第二抗体和化疗剂联合治疗 HER2 阳性的胃癌或胃食管结合部腺癌的方法。

根据本发明的一方面，本发明提供了利用曲妥珠单抗与第二抗体和化疗剂联合治疗癌症，特别是 HER2 阳性的胃癌，其中所述第二抗体为抗 HER2 抗体（也称为第二抗 HER2 抗体）或其抗原结合片段，且第二抗体与曲妥珠单抗有不同的结合表位，优选的第二抗体包含重链和轻链：

所述重链包含重链可变区，所述重链可变区包含如 SEQ ID NO:1 所示的 HCDR1(重链互补决定区 1)、如 SEQ ID NO:2 所示的 HCDR2(重链互补决定区 2)和如 SEQ ID NO:3 所示的 HCDR3(重链互补决定区 3)；和

所述轻链包含轻链可变区，所述轻链可变区包含如 SEQ ID NO:6 所示的 LCDR1(轻链互补决定区 1)、如 SEQ ID NO:7 所示的 LCDR2(轻链互补决定区 2)和如 SEQ ID NO:8 所示的 LCDR3(轻链互补决定区 3)。

在本发明的一个较佳实施方案中，所述第二抗体的重链可变区包含如 SEQ ID NO:4 所示的氨基酸序列或由其组成，和所述第二抗体的轻链可变区包含如 SEQ ID NO:9 所示的氨基酸序列或由其组成。

在本发明的一个较佳实施方案中，所述第二抗体的重链包含如 SEQ ID NO:5 所示的氨基酸序列或由其组成，和所述第二抗体的轻链包含 SEQ ID NO:10 所示的氨基酸序列或由其组成。

作为与二种抗体联合使用的化疗剂，可以选择目前临床上应用的或指南推荐使用的各种化疗剂，优选的化疗剂是氟尿嘧啶类药物和铂类药物单用或联合使用。优选的氟尿嘧啶类药物选自 5-氟尿嘧啶和卡培他滨，铂类药物选自顺铂和奥沙利铂。更优选的是，化疗剂为卡培他滨和奥沙利铂，在最优选的治疗方案上，将曲妥珠单抗与第二抗体和卡培他滨+奥沙利铂的

化疗方案（XELOX）联合使用。

本发明所述的用途主要用于治疗 HER2 阳性的胃癌，特别是 HER2 阳性的晚期胃癌，更推荐的是治疗晚期不可切除或转移性 HER2 阳性的胃癌，也包括胃食管结合部腺癌，其与胃癌有大致相同或类似的诊断标准和临床表现。在本发明的一个优选实施方案中，将本发明的方法和用途用于未接受过治疗并且诊断有晚期不可切除或转移性胃癌，即用于所述癌症的一线治疗。

在用药方式和药物用量上，其中所述曲妥珠单抗、第二抗体或其结合片段的用量为：每 3 周静脉内施用，所述曲妥珠单抗以 8mg/kg 初始负荷剂量施用，随后每 3 周 6mg/kg 施用，所述第二抗体以 25mg/kg 或 15mg/kg 剂量施用；其中所述化疗剂为卡培他滨联合奥沙利铂（XELOX 方案），用量为奥沙利铂以 130mg/m² 剂量、静脉内输注，每三周给药一次；卡培他滨以 1000mg/m² 剂量、口服施用，每日两次，每三周为一个给药周期。

在上述联合用药的基础上，根据需要，还可以施用免疫检查点抑制剂，例如抗 PD-1 抗体和/或抗 PD-L1 抗体，优选抗 PD-1 抗体。

根据本发明的另一方面，本发明的联合治疗方案可以将各药物按照上述方案分别施用于患者，也可以制备成药包或药剂盒的形式以方便用药。因此，本发明也提供一种药剂盒，用于治疗 HER2 阳性的胃癌或胃食管结合部腺癌，包含下述组成物：

曲妥珠单抗；

第二抗体，所述第二抗体为与所述曲妥珠单抗具有不同结合位点的第二种抗 HER2 的抗体或其抗原结合片段，包含重链和轻链：

所述重链包含重链可变区，所述重链可变区包含如 SEQ ID NO:1 所示的 HCDR1、如 SEQ ID NO:2 所示的 HCDR2 和如 SEQ ID NO:3 所示的 HCDR3；和

所述轻链包含轻链可变区，所述轻链可变区包含如 SEQ ID NO:6 所示的 LCDR1、如 SEQ ID NO:7 所示的 LCDR2 和如 SEQ ID NO:8 所示的 LCDR3；和

化疗剂。

在本发明的一个优选实施方案中，其中所述化疗剂为卡培他滨和奥沙利铂。

本发明所述的药剂盒，还可以进一步包含抗 PD-1 抗体和/或抗 PD-L1 抗体。

有益效果：

本发明提供了抗 HER2 抗体组合和化疗剂联用用于治疗 HER2 阳性的胃癌患者的方法和用途。特别地，所述方法和用途是将曲妥珠单抗、第二抗 HER2 抗体和化疗剂联合治疗 HER2 阳性的晚期胃癌，基于针对晚期不可切除或转移性 HER2 阳性的胃癌患者中曲妥珠单抗、第二抗 HER2 抗体和化疗剂（XELOX）联合治疗的随机、双盲、多中心、II 期临床研究数据表明，与 HER2 阳性晚期胃癌的一线治疗方案相比，曲妥珠单抗、第二抗 HER2 抗体和化疗剂（XELOX）联合治疗方法，延长了患者的无进展生存期（PFS）和/或总生存期（OS）。

附图说明

图 1 为本发明所涉及的第二抗 HER2 抗体、曲妥珠单抗和帕妥珠单抗的 HER2 表位结合

竞争分析结果；

其中 a 为依次注射 HER2-Fc 蛋白、曲妥珠单抗和帕妥珠单抗的表位结合竞争分析结果；

b 为依次注射 HER2-Fc 蛋白、帕妥珠单抗和曲妥珠单抗的表位结合竞争分析结果；

图中 HER2 代表 HER2-Fc 蛋白。

5 图 2 为本发明所涉及的第二抗 HER2 抗体和曲妥珠单抗联合处理胃癌细胞 NCI-N87 (a) 和 SNU216 (b) 的 HER2 介导的内吞作用研究。

图 3 为本发明所涉及的第二抗 HER2 抗体和曲妥珠单抗联合处理胃癌细胞 NCI-N87 细胞引起的 EGFR 细胞表达水平研究；

其中 a、b 和 c 为 NCI-N87 细胞在不同时间的 HER2 的表达水平；

10 d、e 和 f 为 NCI-N87 细胞在不同时间的 EGFR 表达水平。

图 4a 为本发明所涉及的第二抗 HER2 抗体和曲妥珠单抗联合处理胃癌细胞 NCI-N87 的细胞存活率的研究；

图 4b 为本发明所涉及的第二抗 HER2 抗体和曲妥珠单抗联合处理胃癌细胞 NCI-N87 的细胞凋亡研究；

15 图 4c 为本发明所涉及的第二抗 HER2 抗体和曲妥珠单抗联合处理异种人胃癌 NCI-N87 模型的肿瘤体积结果；

图 4d 和图 4e 为本发明所涉及的第二抗 HER2 抗体和曲妥珠单抗联合处理人胃癌 PDX 模型的肿瘤体积结果。

图 5 为本发明所涉及的临床研究的受试者无进展生存期 Kaplan-Meier 曲线(RECIST1.1)。

20

具体实施方式

以下通过实施方案对本发明进行进一步的详细说明，不应理解为对本发明的限制。

I. 定义

25 “HER 受体”是术语 HER 受体家族的受体蛋白酪氨酸激酶，包括 EGFR、HER2、HER3 和 HER4 受体。HER 受体通常会包含：a.胞外域，可结合 HER 配体和/或与另一个 HER 受体分子二聚化；b.亲脂性跨膜域；c.保守的胞内酪氨酸激酶域；和 d.含有几个可被磷酸化的酪氨酸残基的羧基末端信号传导域。HER 受体可以是“天然序列”HER 受体或其“氨基酸序列变体”。优选的是，HER 受体是天然序列人 HER 受体。

30 “HER 二聚体”在本文中指包含至少两个 HER 受体的非共价联合二聚体。当表达两种或更多种 HER 受体的细胞暴露于 HER 配体时可能形成此类复合物，且可通过免疫沉淀进行分离以及通过 SDS-PAGE 进行分析，如例如 Sliwkowski 等,J.Biol.Chem.269(20):14661~14665(1994)中所述。其它蛋白质，如细胞因子受体亚基可与所述二聚体联合。优选地，所述 HER 二聚体包含 HER2。

35 “HER 异二聚体”在本文中指包含至少两个不同 HER 受体的非共价联合异二聚体，如 EGFR-HER2、HER2-HER3 或 HER2-HER4 异二聚体。

“HER 抗体”是指结合 HER 受体的抗体。任选地，HER 抗体进一步干扰 HER 活化或功能。优选地，HER 抗体结合 HER2 受体。本文所涉及的 HER2 抗体为曲妥珠单抗和第二抗 HER2 抗体，其包括 CDRs。

“HER 活化”指任一种或多种 HER 受体的活化或磷酸化。一般而言，HER 活化导致信号转导(例如由 HER 受体胞内激酶域引起的，磷酸化 HER 受体或底物多肽中的酪氨酸残基)。HER 活化可由结合包含 HER 受体的 HER 二聚体的 HER 配体介导。结合 HER 二聚体的 HER 配体可活化二聚体中的一种或多种 HER 受体的激酶域，并由此导致一种或多种 HER 受体中酪氨酸残基的磷酸化和/或其他底物多肽如 Akt 或 MAPK 胞内激酶中酪氨酸残基的磷酸化。

“磷酸化”指一个或多个磷酸基向蛋白质如 HER 受体或其底物的添加。

“抑制 HER 二聚化”的抗体，是指抑制或干扰 HER 二聚体形成的抗体。优选地，这类抗体结合 HER2 与其异二聚体结合位点处。本文中最优选的二聚化抑制性抗体是曲妥珠单抗或第二抗 HER2 抗体。抑制 HER 二聚化的抗体的其他例子包含结合 EGFR 并抑制其与一种或多种其他 HER 受体二聚化的抗体；结合 HER3 并抑制其与一种或多种其他 HER 受体二聚化的抗体；和结合 HER4 并抑制其与一种或多种其他 HER 受体二聚化的抗体。

“HER2 二聚化抑制剂”是抑制包含 HER2 的二聚体或异二聚体形成的药剂。

HER2 上的“异二聚体结合位点”指 HER2 胞外域中在与 EGFR、HER3 或 HER4 形成二聚体时，接触 EGFR、HER3 或 HER4 胞外域中某区域或与 EGFR、HER3 或 HER4 胞外域中某区域形成介面的区域。已发现所述区域在 HER2 的域 II 中。

就如本文所使用的，“曲妥珠单抗”指包含 SEQ ID NO:11 的重链和 SEQ ID NO:12 的轻链及其所包含的 CDRs 的抗体；可以理解的是，术语“曲妥珠单抗”在本文中覆盖“rhuMb4D5”（例如美国专利 No.5,821,337 中公开的抗体）以及曲妥珠单抗药物的生物类似药。

“帕妥珠单抗”指包含 SEQ ID NO:13 的重链和 SEQ ID NO:14 的轻链及其所包含的 CDRs 的抗体；可以理解的是，术语“帕妥珠单抗”在本文中覆盖“RhuMAb 2C4”（例如 WO01/00245、WO2006/007398 和美国专利 US2006/0034842 中所公开）以及帕妥珠单抗药物的生物类似药。

术语“抗体”在本文中以最广义使用，具体覆盖单克隆抗体、多克隆抗体、多特异性抗体以及抗体片段。在一些实施方案中，术语“抗体”是指包含通过二硫键相互连接的至少两条重(H)链和两条轻(L)链的蛋白质。每条重链由重链可变区(在本文中缩写为 VH)和重链恒定区(在本文中缩写为 CH)组成。在某些抗体中，例如天然存在的 IgG 抗体，重链恒定区包含铰链和三个结构域 CH1，CH2 和 CH3。在一些抗体，例如天然存在的 IgG 抗体中，每个轻链包含轻链可变区(在本文中缩写为 VL)和轻链恒定区。轻链恒定区由一个结构域(在本文中缩写为 CL)组成。VH 区和 VL 区可以进一步细分为高变区，称为互补决定区(CDR)，其间散布着较保守的区，称为构架区(FR)。每个 VH 和 VL 由三个 CDR 和四个 FR 组成，它们按以下顺序从氨基末端到羧基末端排列：FR1，CDR1，FR2，CDR2，FR3，CDR3 和 FR4。重链和轻链的可变区包含与抗原相互作用的结合结构域。抗体的恒定区可以介导免疫球蛋白与宿主组织或因子的结合，所述宿主组织或因子包括免疫系统的多种细胞(例如，效应细胞)和经典补体

系统的第一组分(C1q)。重链可以具有或不具有 C 末端赖氨酸。除非本文另有说明, 否则可变区中的氨基酸使用 Kabat 编号系统编号, 而恒定区中的氨基酸使用 EU 系统编号。

“完整抗体”在本文中是指包含两个抗原结合区和 Fc 区的抗体。

“抗原结合片段”在本文中是指是指任何能够与抗原结合的抗体片段, 包括 Fab、F(ab')、F(ab')₂、Fv 等。Fab 具有一个抗原结合位点, 其由抗体的重链可变结构域和轻链可变结构域、轻链恒定结构域和重链第一恒定结构域(CH1)构成。Fab' 不同于 Fab 在于在重链 CH1 结构域的 C 末端具有包含一个或多个半胱氨酸残基的铰链区。通过在 Fab' 铰链区的半胱氨酸残基之间形成二硫键来产生 F(ab')₂ 抗体。Fv 是由重链可变区和轻链可变区构成的最小抗体片段, 并且制备 Fv 片段的重组技术公开于 PCT WO 88/10649、WO 88/106630、WO 88/07085、WO 88/07086 和 WO 88/09344 中。在双链中, 重链和轻链的可变区通过非共价键连接, 而在单链 Fv 中, 重链和轻链的可变区通常经由肽接头通过共价键连接, 或者在 C 末端彼此直接连接形成二聚体(例如双链 Fv)。可使用蛋白水解酶获得这样的抗体片段(例如, 用木瓜蛋白酶消化全抗体以产生 Fab 片段, 而胃蛋白酶处理导致产生 F(ab')₂ 片段), 并且可以通过遗传重组技术来制备这样的抗体片段。

本文使用的术语“重链”是指全长重链及其一部分二者, 其包含含有用于特异性结合抗原之可变区序列的氨基酸序列的可变结构域(VH)和三个恒定结构域(CH1、CH2 和 CH3)。本文使用的术语“轻链”是指全长轻链及其一部分二者, 其包含含有用于特异性结合抗原之可变区序列的氨基酸序列的可变结构域(VL)和恒定结构域(CL)。

本文使用的术语“CDR(互补决定区, complementarity determining region)”是指免疫球蛋白的重链超变区和轻链超变区的氨基酸序列(Kabat 等, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第4版, U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health(1987))。每个重链和轻链包含三个 CDR(重链(HCDR1、HCDR2 和 HCDR3)以及轻链(LCDR1、LCDR2 和 LCDR3))。CDR 提供了在抗体与抗原或表位结合中具有重要作用的接触残基。

“表位”或“结合表位”, 又名抗原决定簇, 是指抗原分子上能够与抗体结合位点发生特异性结合作用并且决定抗原特异性的部位。

如本发明所用, “免疫检查点 (immune checkpoint)”是一类免疫抑制性分子, 主要在免疫细胞上表达、能调节免疫激活程度, 防止自身免疫; 例如包括 PD1、CTLA4、LMTK3、LAG3、TIM3、TIGIT 等。“免疫检查点抑制剂”是指能够降低、阻断、抑制、消除或干扰免疫检查点分子与其配体相互作用。在一些实施方案中, 免疫检查点抑制剂包括抗 PD-1 抗体、抗 CTLA4 抗体、抗 LMTK3 抗体、抗 LAG3 抗体、抗 TIM3 抗体和抗 TIGIT 抗体。在本发明某些具体实施方案中, 免疫检查点抑制剂优选为抗 PD-1 抗体。

“PD-1”, 为程序性死亡受体 1, 是指结合 CD28 家族的免疫抑制受体。PD-1 主要表达于体内活化 T 细胞表面, 并且能够结合两个配体, PD-L1 和 PD-L2。术语“PD-1”通常包括人 PD-1、其变体、同型或具有至少一个通用表位的类似物。如本文所用的, 抗 PD-1 抗体能够

降低、阻断、抑制、消除或干扰 PD-1 与 PD-L1 和/或 PD-L2 相互作用的信号转导。

如本文所用,“ADCC 或抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用”,是指在 IgG 抗体通过 Fab 片段与靶细胞(例如肿瘤细胞或感染的细胞)的表面抗原决定簇特异性结合后,其抗体 Fc 片段与具有 Fc γ R 的效应细胞结合,例如 NK 细胞、单核-巨噬细胞、中性粒细胞等细胞,触发效应细胞的杀伤活性,直接杀伤靶细胞的作用,其中, NK 细胞为介导 ADCC 的主要细胞。

“细胞系来源的异体移植肿瘤模型或 CDX”,是指将体外培养的异源(例如人源)的肿瘤细胞系移植到免疫缺陷的小鼠体内而构建的肿瘤模型,目前作为抗肿瘤药物临床前药效学评价最常见的体内模型之一。

“PDX 模型或病人来源肿瘤异种移植模型”,是指将来源于肿瘤患者的肿瘤组织移植至重症免疫缺陷型小鼠体内,并使肿瘤组织在小鼠体内生长形成移植瘤;该模型能够保留亲代肿瘤的生长微环境,并且有利于更好的表现亲代肿瘤性状,并且维持肿瘤的异质性。

如本文所用的,“癌症”或“癌病”是指哺乳动物中特征为不受控制的细胞过度增殖的生理病患。如本文中所用,“癌症”是指特征在于体内异常细胞的不受控制的生长的一大类疾病。“癌症”或“癌组织”可包括肿瘤。不受控制的细胞分裂可导致侵入邻近组织的恶性肿瘤或细胞的形成,并可通过淋巴系统或血流转移到身体的远处。转移后,远端肿瘤可以说是“衍生自”转移前肿瘤(pre-metastasis tumor)。例如,“衍生自”黑素瘤的肿瘤是指由转移的黑素瘤导致的肿瘤。因为远端肿瘤衍生自转移前肿瘤,所以“衍生自”肿瘤还可以包含转移前肿瘤,例如,衍生自黑色素瘤的肿瘤可以包含黑色素瘤。在一些实施方案中,癌症或肿瘤包含实体瘤。在一些实施方案中,癌症或肿瘤包含晚期实体瘤。在一些实施方案中,癌症或肿瘤包含已扩散的实体瘤。在一些实施方案中,癌症或肿瘤包含晚期恶性肿瘤。在一些实施方案中,癌症或肿瘤是转移性癌症或肿瘤(例如,第 4 阶段癌症或肿瘤)。

如本文所用的,“晚期胃癌”是指存在局部侵入或转移而扩散至最初部位或器官之外的癌症,通常地,根据 AJCC/UICC 胃癌 TNM 分期规则确定晚期胃癌,例如肿瘤侵犯组织(例如脏层腹膜或邻近结构)、区域淋巴结转移和/或远处转移或 CT 分期征象等。

“不可切除”癌症是不能通过手术切除的;主要是因为肿瘤原因不可切除,例如原发肿瘤外侵严重,与周围正常组织无法分类或包绕大血管;区域淋巴结转移固定、融合成团,或转移淋巴结不在手术可清扫范围内;肿瘤远处转移或肿瘤的腹腔种植等。

“转移性”癌症是指身体的一个部位(通常为原发位)扩散至身体另一部位的癌症。

“HER2 阳性”癌症是指包含具有高于正常水平的 HER2 的癌细胞。通常地,HER2 阳性癌症具有 2+或 3+的免疫组织化学(IHC)评分和/或 ≥ 2.0 的原位杂交(ISH)扩增比。

术语“患者”指接受预防性或治疗性治疗的人受试者。

如本文所用的,术语“受试者”指人。在一些实施方案中,该受试者是未经治疗的。在一些实施方案中,受试者已经接受了至少一种先前的疗法来治疗癌症或肿瘤。在一些实施方案中,受试者已经接受、然后进展、复发或对至少一种标准治疗方案不耐受。对于特定类型的癌症或肿瘤,本领域已知多种标准的护理疗法。在一些实施方案中,至少一种标准治疗方案

包括根据实体瘤组织学在晚期或转移性环境中的治疗。

“治疗”是治疗性处理和防护性或预防性措施，用于获得有益的或所希望的结果（包括临床结果）。获得有益的或所希望的结果包括单不限于以下一种或多种：缓解由疾病引起的一种或多种症状、减少疾病的程度、稳定疾病（例如，预防或延缓疾病的恶化）、延迟或减缓疾病的进展、改善疾病状态、增加或改善生活质量、增加体重和/或延长存活期等。

“施用”代表使用本领域技术人员已知的多种方法和递送方式或系统中的一种，向主体（例如受试者）引入治疗性药物。抗体的施用途径包括静脉内、肌肉内、皮下、腹膜内等其他胃肠外途径。在一些实施方案中，通过静脉内使用，例如通过注射或输注。化疗剂的使用途径包括静脉内、肌肉内、皮下等其他胃肠外给药途径或者口服施用。

如本文所用的，术语“约每周一次”、“约每两周一次”、“约每三周一次”或任何其他类似的剂量间隔术语是指近似数。“约每周一次”可以包括每 7 天 $\pm$ 1 天，即每 6 天到每 8 天。“约每两周一次”可以包括每十四天 $\pm$ 三天，即每十一天到每十七天。“约每三周一次”可以包括每二十一天 $\pm$ 三天，即每十八天到每二十四天。例如，类似的近似适用于约每四周一次，约每五周一次，约每六周一次，约每十二周一次。在一些实施方案中，约每六周一次或约每十二周一次的剂量间隔意味着分别可以在第一周的任何一天施用第一剂，然后可以在第六周或第十二周的任何一天施用下一剂。在一些实施方案中，约每六周一次或约每十二周一次的剂量间隔意味着分别在第一周的特定天(例如，星期一)施用第一剂，且然后在第六周或第十二周的同一天(即，星期一)施用下一剂。

如本文所用的，“有效剂量或有效量”是指在每次施用时能够在个体产生治疗效果的用量。此剂量会因为多种因素而变化，例如治疗目的、治疗频率、个体的体重和耐受、症状的严重程度、副作用的危险性和给药途径等。具体地，术语“有效量”或“有效剂量”定义为足以达到或至少部分达到期望效果的量。药物或治疗剂的“治疗有效量”或“治疗有效剂量”是指当单独施用或与另一种治疗剂组合施用时可促进疾病消退的任何量的药物，其中所述疾病消退由疾病症状的严重程度降低、无症状时期的频率和持续时间的增加、或防止由于疾病困扰造成的损害或失能所证实。药物的治疗有效量或剂量包括“预防有效量”或“预防有效剂量”，其是当单独或与另一种治疗剂组合施用处于发展为疾病风险或疾病复发风险的受试者时的药物的任何量，所述量抑制疾病的发生或复发。治疗剂促进疾病消退或抑制疾病发生或复发的能力可以使用本领域技术人员已知的多种方法来评估，例如在临床试验过程中的人受试者中、在动物模型系统中，预测治疗剂在人中的功效，或通过在体外测定法中测定药剂的活性。

举例来说，抗癌剂是在受试者中促进癌消退的药物。在一些实施方案中，治疗有效量的药物促进癌消退至消除癌的程度。“促进癌消退”是指单独或与抗肿瘤药联合施用有效量的药物导致肿瘤生长或大小减少、肿瘤坏死、至少一种疾病症状的严重程度降低、无症状时期的频率和持续时间的增加、防止由于疾病困扰造成的损害或失能、或以其他方式减轻患者的疾病症状。另外，关于治疗的术语“有效的”和“有效性”包括药学功效和生理安全性。药学功效是指药物促进患者癌消退的能力。生理安全性是指由于药物的施用引起的在细胞、器官和/或

生物体水平上的毒性水平或其他不利的生理作用(不良作用)。

作为治疗肿瘤的例子，相对于未经治疗的受试者，药物的治疗有效量或剂量抑制细胞生长或肿瘤生长至少约 20%，至少约 40%，至少约 60%或至少约 80%。在一些实施方案中，药物的治疗有效量或剂量完全抑制细胞生长或肿瘤生长，即，将细胞生长或肿瘤生长抑制 100%。化合物抑制肿瘤生长的能力可以使用下文所述的测定法进行评估。备选地，可以通过检查化合物抑制细胞生长的能力来评估组合物的这种性质、可以通过熟练技术人员已知的测定法在体外测量这种抑制作用。

如本文所用的，术语“基于体重的”量或剂量是指基于患者的体重来计算施用于患者的剂量。例如，当体重为 60 公斤的患者需要 15 mg/kg 的所述第二抗体时，可以计算并使用合适量的所述第二抗体(即，900mg)施用。

“化疗剂”是指可用于治疗癌症的化学化合物。举例来说，用于化疗的化疗剂包括烷化剂类(alkylating agents)、乙撑亚胺类(ehtylenimines)和甲基密胺类(methylamelamines)、番荔枝内酯类(aceogenin)、秋水仙素类(colchicines)、喜树碱类(camptothecin)、抗生素类、叶酸类似物、嘌呤类似物、嘧啶类似物、铂类似物或基于铂的类似物等。本发明所用的化疗剂涉及氟尿嘧啶类化合物和铂类化疗剂，具体包括 5-氟尿嘧啶(5-FU)、卡培他滨和顺铂、奥沙利铂。另外，本发明所用的“XELOX”是指包含药物卡培他滨(Xeloda)和奥沙利铂(Oxaliplatin)的联合化疗剂，其通常用于消化道癌症的化疗，例如晚期胃癌、晚期结肠癌等。

如本文所用的，“化疗”用于指任何用于治疗癌症的化疗方法，包括本发明涉及的氟尿嘧啶类化合物的化疗和铂类化疗剂的化疗的标准方案。在本发明的具体实施方案中，化疗剂包含 5-氟尿嘧啶、卡培他滨+顺铂或奥沙利铂，优选为卡培他滨+奥沙利铂。

“免疫治疗或免疫疗法”表示通过一定方法治疗患有疾病或处于感染或遭受疾病复发的风险主体，包括诱导、增强、抑制或以其他方式改变免疫应答。

如本文所用的，“固定的(fixed)”或“不变的(flat)”剂量指不考虑患者的体重和体表面积而适用于患者的剂量。

“加载或负荷(loading)”剂量一般包括施用于患者治疗剂(包括曲妥珠单抗、第二抗 HER2 抗体、化疗剂等)的初始剂量，后续其一个或多个维持剂量。一般而言，施加单个加载剂量；而本发明其他实施方案中，施加多个加载剂量。通常地，所施用的加载剂量的量超过所施用的维持剂量的量，和/或记载剂量的施用比维持剂量更频繁，从而比使用维持剂量更早达到治疗剂的期望稳态浓度。

“维持”剂量在本文中是指在治疗期间施用于患者的一个或多个剂量的治疗剂。通常，维持剂量以一定的治疗间隔施用，例如大约每周一次、大约每两周一次、大约每三周一次或大约每四周一次，优选为每三周一次。

“静脉内(IV)”施用是指将药物(例如曲妥珠单抗、第二抗 HER2 抗体或化疗剂)施入患者的静脉，例如通过输注。

“皮下”施用是指将药物(包括曲妥珠单抗、第二抗 HER2 抗体或化疗剂)施用于患者

的皮肤下。

如本文中使用的，“总体存活”或“OS”指患者自我诊断或治疗时间起保持限定时段存活，诸如1年、5年等。根据实施例中描述的临床实验的目的而言，总体存活（OS）定义为患者群体随机化的日期起到因任何原因而死亡的日期的时间。

5 “无进展存活”或“PFS”指患者保持存活且癌症没有进展或恶化。无进展存活（PFS）定义为从研究群体随机化到首次记载的进展型疾病或难管理的毒性或因任何原因死亡（以先发生者为准）的时间。疾病进展可通过任何临床接受的方法记载。

“无疾病存活”或“DFS”指患者自治疗启动或自初始诊断起保持一段时间活着且癌症没有复发，诸如约1年、约2年、约3年、约4年、约5年、约10年等。在构成本发明的基础的研究中，DFS依照治疗意图原则来分析，即在其指派疗法的基础上评估患者。DFS分析中使用的事件典型地包括局部、区域性和远端癌症复发，继发性癌症发生以及在没有在先时间（胃癌复发或第二原发性癌症）的患者中死于任何原因。

10 “无侵入性疾病存活”或“iDFS”是在辅助治疗之后患者活着且在任何部位侵入性癌症没有复发或死于任何原因的时间。换言之，iDFS定义为患者自治疗启动或自初始诊断起在辅助治疗之后保持一段时间活着（存活）且侵入性疾病没有复发，诸如约1年、约2年、约3年、约4年、约5年、约10年等。在一个实施方案中，iDFS是自治疗启动起约1年或约3年。

“延长存活”意味着使依照本发明治疗的患者中总体或无进展存活相对于未治疗的患者和/或相对于用一种或多种已获批批准的抗肿瘤药剂治疗但未接受依照本发明治疗的患者延长。在一个具体的例子中，“延长存活”意味着使接受本发明的组合疗法的癌症患者的无进展存活（PFS）和/或总体存活相对于仅用曲妥珠单抗和化疗治疗的患者延长。在另一个具体例子中，“延长存活”意味着使本发明的组合疗法的癌症患者的无进展存活（PFS）和/或总体存活（OS）相对于仅用抗体和/或化疗剂治疗的患者延长。

“客观响应”指可测量的响应，包括完全响应（CR）或部分响应（PR）。

25 “完全响应”或“CR”意指癌症的所有症候响应治疗而消失。这并不总是意味着癌症得到治愈。

“部分响应”或“PR”指一处或多处肿瘤或损伤的大小或癌症在身体中范围响应治疗而缩小。

如本文所用的，“不良事件（AE）”是与医学治疗的应用有关的任何不利的和通常非故意的不希望迹象（包括异常的实验室发现）、征状或疾病。例如，不良事件可与响应于治疗的免疫系统的激活或免疫系统细胞的扩增相关。

如本文所用的，“安全性数据”涉及在受控的临床试验中获得数据，其显示不良事件的流行性和严重度以在药物安全性方便指导使用者，包括如何监测和预防对药物的不良反应的指导。

35 “功效数据”是在受控的临床实验中的获得数据，其显示药物的有效治疗疾病，例如胃

癌。

如本文所用的，“同时”使用，是指在同一治疗周期期间，在于所述一种或多种其他药物治疗的同一天，且任选地，在与所述一种或多种其他药物的同一时间施用的。

如本文所用的，“联用”或“联合使用”，是指两种及以上的活性物质以混合物形式一起地、作为单一制剂同时地或作为单一制剂以任何顺序依次地适用于患者或受试者。

术语“协同作用”或“协同效应”，是指两种或多种活性分子所产生的效果大于成分单独给药的效果的简单加成。

术语“约”用来表示大约，大致，大概或在...的范围。当术语“约”与数值范围结合使用时，它通过在所示数值之上和之下延伸边界来调整该范围。通常，术语“约”可以以高于或低于(更高或更低)例如 10% 的方差来调整高于或低于所述值的数值。

II.概述

本发明提供了一种利用抗 HER2 抗体组合和化疗剂联合用于制备治疗胃癌药物的用途，其具体为曲妥珠单抗、第二抗 HER2 抗体或其抗原结合片段和化疗剂联合用于制备治疗 HER2 阳性的胃癌，特别是 HER2 阳性的晚期胃癌，更推荐的是治疗诊断有晚期不可切除或转移性 HER2 阳性胃癌或胃食管结合部腺癌患者药物的用途。

本发明还提供治疗上述疾病，特别是治疗诊断有晚期不可切除或转移性 HER2 阳性胃癌或胃食管结合部腺癌患者的方法，此方法包括向患者施用治疗有效量的曲妥珠单抗、第二抗 HER2 抗体或其结合片段和化疗剂（例如氟尿嘧啶化疗剂和铂类化合物）。

在本发明的一些实施方案中，此治疗延长了患者的无进展生存期（PFS）和/或总生存期（OS），并且根据客观缓解率值（ORR），患者病情得到明显改善。

III. 抗 HER2 抗体和化疗剂

本发明所涉及的抗 HER2 抗体包括曲妥珠单抗和第二抗 HER2 抗体，其作用机制是抑制 PI3K/AKT 信号通路、诱导细胞周期阻滞、介导抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用（ADCC）、抑制 DNA 损伤修复、抑制血管生成以及诱导免疫应答等。

曲妥珠单抗

曲妥珠单抗包括赫赛汀（Trastuzumab）及其生物类似药，其中，所述单抗其重链包含 SEQ ID NO:11 的氨基酸序列或由其组成，轻链包含 SEQ ID NO:12 的氨基酸序列或由其组成。

曲妥珠单抗用于治疗 HER2 阳性的转移性乳腺癌、阳性早期乳腺癌和转移性胃癌（美国食品药品监督管理局批准的药品说明书，中国国家药品监督管理局批注的药品说明书）。在适用的 HER2 阳性转移性乳腺癌给药方案，曲妥珠单抗作为单一药物治疗已接受过 1 个或多个化疗方案的转移性乳腺癌，并且与紫杉醇或者多西他赛联合，用于未接受化疗的转移性乳腺癌患者，其初始负荷剂量为 4mg/kg，静脉输注（IV）90 分钟以上，并且维持剂量为 2mg/kg；在适用的本发明所涉及的转移性胃癌的给药方案，曲妥珠单抗为每三周一次施用，初始负荷剂量为 8mg/kg，随后 6mg/kg 三周给药一次，其中，转移性胃癌患者施用曲妥珠单抗治疗直至疾病进展或不可耐受的毒性。

第二抗体（也称为第二抗 HER2 抗体）

本发明涉及的第二抗体或称为第二抗 HER2 抗体，为不同于曲妥珠单抗的、HER2 位点结合的单克隆抗体。在一些实施方案中，第二抗 HER2 抗体包括重链可变区和轻链可变区，其中：

5 (a) 重链可变区包含 SEQ ID NO:1 的 HCDR1、SEQ ID NO:2 的 HCDR2 和 SEQ ID NO:3 的 HCDR3；

 (b) 轻链可变区包含 SEQ ID NO:6 的 LCDR1、SEQ ID NO:7 的 LCDR2 和 SEQ ID NO:8 的 LCDR3。

在一些实施方案中，第二抗 HER2 抗体包括重链可变区和轻链可变区，其中：

10 (a) 重链可变区包含 SEQ ID NO:4 的氨基酸序列，或者由 SEQ ID NO:4 的氨基酸序列组成；

 (b) 轻链可变区包含 SEQ ID NO:9 的氨基酸序列，或者由 SEQ ID NO:9 的氨基酸序列组成。

在一些实施方案中，第二抗 HER2 抗体包括重链和轻链，其中：

15 (a) 重链包含 SEQ ID NO:5 的氨基酸序列，或者由 SEQ ID NO:5 的氨基酸组成；

 (b) 轻链包含 SEQ ID NO:10 的氨基酸序列，或者由 SEQ ID NO: 10 的氨基酸组成。

在本发明的其他实施方案中，涉及使用第二抗 HER2 的抗原结合片段，其包含上述定义的氨基酸序列，尤其是结合抗原的结构区，例如 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、LCDR3，其例子包括 Fab、Fab'、F(ab')₂ 和 Fv 片段、双抗体、线性抗体、单链抗体分子以及
20 由其他抗体片段形成的多特异性抗体。

本发明所使用的第二抗 HER2 抗体，为一种人源化 IgG1 的单克隆抗体，与曲妥珠单抗具有相同的 HER2 靶向结构域，即 HER2 的结构域 IV，但曲妥珠单抗和第二抗 HER2 抗体作用于不同的表位，并且第二抗 HER2 抗体不与曲妥珠单抗竞争性结合 HER2 的结构域 IV，参见图 1 所示的第二抗 HER2 抗体、帕妥珠单抗和曲妥珠单抗的 HER2 抗原表位结合分析。内吞作用作为抗体作为肿瘤治疗药物的机制之一，抗体-受体相互作用或复合物能够促进受体分子在细胞中高效率内吞，使得细胞表面受体下降和降解，抑制受体依赖的信号传导，影响肿瘤细胞的生长。结合到本发明所用的第二抗 HER2 抗体和曲妥珠单抗，申请人发现第二抗 HER2 抗体和曲妥珠单抗单独作用于 HER2 阳性的胃癌细胞时，引起的胃癌细胞表面的 HER2 内吞作用较弱，从而引起细胞凋亡和肿瘤细胞生长抑制的作用也较弱，参见图 2 所示，第二抗 HER2 抗体、曲妥珠单抗以及帕妥珠单抗单独引起胃癌细胞（NCI-N87、SNU216）的内吞作用较弱，
25 然而第二抗 HER2 抗体和曲妥珠单抗联合作用引起的胃癌细胞内吞作用会显著增强，但是曲妥珠单抗和帕妥珠单抗联合作用并未引起胃癌细胞内吞作用的增强。参照图 3 所示，第二抗 HER2 抗体、曲妥珠单抗联合作用引起的胃癌细胞内吞作用引起了胃癌细胞 HER2 表达水平和 EGFR 表达水平的下降，而曲妥珠单抗和帕妥珠单抗联合作用引起了胃癌细胞 HER2 表达水平下降，但 EGFR 水平下降较小。因此能够合理推测的是，虽然曲妥珠单抗和帕妥珠单抗
30 35

联合可用于 HER2 阳性乳腺癌的辅助治疗（例如 CN110337450 记载，罗氏），但是由于不同肿瘤细胞特征和抗体机制的限制，曲妥珠单抗和帕妥珠单抗联合可能难以用于 HER2 阳性胃癌的治疗或辅助治疗，而相对应地，根据本发明实施例的研究，曲妥珠单抗和第二抗 HER2 抗体联合可以用于 HER2 阳性胃癌的新型治疗方案。

5 在一些实施方案中，本发明涉及了包含曲妥珠抗体和第二抗 HER2 抗体或其结合片段以及药学上可接受的载体的组合物；其中第二抗 HER2 抗体如上所定义。

氟尿嘧啶类化合物和铂类化疗剂

氟尿嘧啶类化合物

10 氟尿嘧啶类化合物，为临床上最广泛应用的抗肿瘤药物之一，其通过防止嘧啶类核苷酸的形成而干扰 DNA 的合成来杀伤癌细胞，包括 5-FU（5-氟尿嘧啶）以及可口服的前药卡培他滨和替加氟等药物，临床上主要用于治疗乳腺癌、消化道癌、卵巢癌和原发性支气管肺癌等。

本发明的一些实施方案涉及使用 5-FU 或卡培他滨（capecitabine）。而在较优选的实施方案中，将卡培他滨用于本发明所涉及的用途和方法。

15 铂类化疗剂

铂类化疗剂，也是广泛使用的抗肿瘤药物，其能引起 DNA 交联为单加合物、链间交联物、链内交联物或 DNA 蛋白交联物，其通过作用于鸟嘌呤的相邻 N-7 位置，形成 1,2 链内交联（Poklar 等人(1996).Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.93(15):7606-11；Rudd 等人(1995).CancerChemother.Pharmacol.35(4):323-6）；所产生的交联会抑制癌细胞中的 DNA 修复和/或 DNA 合成。铂类化疗剂，包括顺铂（cisplatin）、卡铂（Carboplatin）、奥沙利铂（oxaliplatin）和沙铂（Staraplatin）。

20 本发明的一些实施方案涉及使用顺铂或奥沙利铂。而在较优选的实施方案中，将奥沙利铂用于本发明所涉及的用途和方法。

IV.治疗方法和用途

25 本发明涉及了曲妥珠单抗、第二抗 HER2 抗体或其结合片段和化疗剂联合用于制备治疗 HER2 阳性的胃癌，特别是治疗诊断有晚期不可切除或转移性 HER2 阳性胃癌或胃食管结合部腺癌患者药物的用途。

30 另一方面地，本发明还涉及治疗 HER2 阳性的胃癌，特别是治疗诊断有晚期不可切除或转移性 HER2 阳性胃癌或胃食管结合部腺癌患者的方法，其包括向所述患者施用治疗有效量的曲妥珠单抗、第二抗 HER2 抗体或其结合片段和化疗剂。在一些实施方案中，本发明的治疗延长了患者的无进展生存期（PFS）和/或总生存期（OS），并且根据客观缓解率值（ORR），患者病情得到明显改善。

35 本发明具体涉及针对晚期胃癌，特别是晚期不可切除或转移性 HER2 阳性胃癌或胃食管结合部腺癌的治疗方案。其中，本发明涉及的晚期胃癌可根据 AJCC/UICC TNM 规则确定，例如根据肿瘤侵犯周围组织的进展、区域淋巴结转移情况或远处转移情况以及 CT 分期征象

等。HER2 检测应用于本发明所治疗的晚期胃癌患者，例如 HER2 阳性在 KEYNOT811 研究中定义，即基于免疫组织化学（IHC）3+或者免疫组织化学（IHC）2+阳性且原位杂交（ISH）阳性；而本发明的一些实施方案中，HER2 阳性癌症是基于免疫组织化学（IHC）3+或 2+且 ISH 阳性的 HER2 表达水平。其中，HER2 的免疫组织化学（IHC）和原位杂交（ISH）检测
5 全程按照胃癌 HER2 检测指南的操作规范执行，相关检测 IHC、ISH 可以选用 FDA 或中国药
品监督管理局（NMPA）批准的商业检测方法。

在本发明的一些实施方案中，所述用途或方法包括曲妥珠单抗、第二抗 HER2 抗体或其
结合片段和化疗剂的联用。在一些实施方案中，第二抗 HER2 抗体或其结合片段如上所定义。
所述化疗剂为氟尿嘧啶类化合物和铂类化疗剂的联合。在一些具体实施方案中，氟尿嘧啶类
10 化合物为 5-氟尿嘧啶或卡培他滨。在一些具体实施方案中，铂类化合物为顺铂或奥沙利铂。
在一些较优选的实施方案中，所述化疗剂为 5-氟尿嘧啶和奥沙利铂的联合。

具体地，在一个方面，本发明提供了一种治疗患者中的 HER2 阳性的胃癌或胃食管结合
部腺癌的方法，其包括向患者施用治疗有效量的：

(1) 曲妥珠单抗；

15 (2) 第二抗体，其中所述第二抗体为与所述曲妥珠单抗具有不同结合表位的第二种抗
HER2 的抗体或其抗原结合片段，其包含重链和轻链，所述重链包含重链可变区，所述重链
可变区包含如 SEQ ID NO:1 所示的 HCDR1、如 SEQ ID NO:2 所示的 HCDR2 和如 SEQ ID NO:3
所示的 HCDR3；且所述轻链包含轻链可变区，所述轻链可变区包含如 SEQ ID NO:6 所示的
LCDR1、如 SEQ ID NO:7 所示的 LCDR2 和如 SEQ ID NO:8 所示的 LCDR3；

20 (3) 化疗剂。

在进一步实施方案中，所述化疗剂为氟尿嘧啶类药物。在进一步实施方案中，所述化疗
剂为铂类药物。

在进一步实施方案中，所述化疗剂为氟尿嘧啶类药物和铂类药物的联合。

在进一步实施方案中，所述氟尿嘧啶类药物选自 5-氟尿嘧啶和卡培他滨。

25 在进一步实施方案中，所述铂类药物选自顺铂和奥沙利铂。在进一步实施方案中，所述
氟尿嘧啶类药物为卡培他滨。在进一步实施方案中，所述铂类药物为奥沙利铂。在进一步
实施方案中，所述化疗剂为卡培他滨和奥沙利铂的联合。

在进一步实施方案中，所述癌症为 HER2 阳性的晚期胃癌。

30 在进一步实施方案中，所述癌症为不可切除或转移性的 HER2 阳性的胃癌或胃食管结合
部腺癌。

在进一步实施方案中，所述第二抗体的重链可变区包含如 SEQ ID NO:4 所示的氨基酸序
列或由其组成，且所述第二抗体的轻链可变区包含如 SEQ ID NO:9 所示的氨基酸序列或由其
组成。

35 在进一步实施方案中，所述第二抗体的重链包含如 SEQ ID NO:5 所示的氨基酸序列或由
其组成，且所述第二抗体的轻链包含 SEQ ID NO:10 所示的氨基酸序列或由其组成。

在进一步实施方案中，曲妥珠单抗以约 0.1mg/kg 至约 10mg/kg 的基于体重的剂量施用。

在进一步实施方案中，曲妥珠单抗以约 0.1mg/kg 至约 10mg/kg，约 0.3mg/kg 至约 10mg/kg，
0.9mg/kg 至约 10mg/kg，约 1mg/kg 至约 10mg/kg，约 2.5mg/kg 至约 10mg/kg，约 3mg/kg 至
约 10mg/kg，约 4mg/kg 至约 10mg/kg，约 5mg/kg 至约 10mg/kg，约 6mg/kg 至约 10mg/kg，
5 约 7mg/kg 至约 10mg/kg，约 8mg/kg 至约 10mg/kg，约 9mg/kg 至约 10mg/kg，约 0.1mg/kg 至
约 8mg/kg，约 0.3mg/kg 至约 8mg/kg，约 0.9mg/kg 至约 8mg/kg，约 1mg/kg 至约 8mg/kg，约 2.5mg/kg
至约 8mg/kg，约 3mg/kg 至约 8mg/kg，约 4mg/kg 至约 8mg/kg，约 5mg/kg 至约 8mg/kg，约
6mg/kg 至约 8mg/kg，约 7mg/kg 至约 8mg/kg，约 0.1mg/kg 至约 6mg/kg，约 0.3mg/kg 至约 6mg/kg，
0.9mg/kg 至约 6mg/kg，约 1mg/kg 至约 6mg/kg，约 2.5mg/kg 至约 6mg/kg，约 3mg/kg 至约 6mg/kg，
10 约 4mg/kg 至约 6mg/kg 或约 5mg/kg 至约 6mg/kg 的基于体重的剂量施用。

在进一步实施方案中，曲妥珠单抗以约 0.1mg/kg，约 0.3mg/kg，约 0.9mg/kg，约 1mg/kg，
约 2mg/kg，约 3mg/kg，约 4mg/kg，约 5mg/kg，约 6mg/kg，约 7mg/kg，约 8mg/kg，约 9mg/kg
或约 10mg/kg 的基于体重的剂量施用。

在进一步实施方案中，基于体重，曲妥珠单抗以约 8mg/kg 初始负荷剂量施用，随后以约
15 6 mg/kg 的剂量施用。

在进一步实施方案中，曲妥珠单抗以约每周一次，约每两周一次，约每三周一次，约每
四周一次，约每月一次，约每 3-6 个月一次或更长时间一次施用。

在进一步实施方案中，曲妥珠单抗静脉内施用。

在进一步实施方案中，所述第二抗体以约 0.1mg/kg 至约 30mg/kg，约 0.3mg/kg 至约
20 30mg/kg，约 0.9mg/kg 至约 30mg/kg，约 1mg/kg 至约 30mg/kg，约 2.5mg/kg 至约 30mg/kg，约
3mg/kg 至约 30mg/kg，约 4mg/kg 至约 30mg/kg，约 5mg/kg 至约 30mg/kg，约 6mg/kg 至约
30mg/kg，约 7mg/kg 至约 30mg/kg，约 8mg/kg 至约 30mg/kg，约 9mg/kg 至约 30mg/kg，约
10mg/kg 至约 30mg/kg，约 11mg/kg 至约 30mg/kg，约 12mg/kg 至约 30mg/kg，约 13mg/kg 至
约 30mg/kg，约 14mg/kg 至约 30mg/kg，约 15mg/kg 至约 30mg/kg，约 16mg/kg 至约 30mg/kg，
25 约 17mg/kg 至约 30mg/kg，约 18mg/kg 至约 30mg/kg，约 19mg/kg 至约 30mg/kg，约 20mg/kg
至约 30mg/kg，约 21mg/kg 至约 30mg/kg，约 22mg/kg 至约 30mg/kg，约 23mg/kg 至约 30mg/kg，
约 24mg/kg 至约 30mg/kg，约 25mg/kg 至约 30mg/kg，约 26mg/kg 至约 30mg/kg，约 27mg/kg
至约 30mg/kg，约 28mg/kg 至约 30mg/kg，约 29mg/kg 至约 30mg/kg，约 0.1mg/kg 至约 25mg/kg，
约 0.3mg/kg 至约 25mg/kg，约 0.9mg/kg 至约 25mg/kg，约 1mg/kg 至约 25mg/kg，约 2.5mg/kg
30 至约 25mg/kg，约 3mg/kg 至约 25mg/kg，约 4mg/kg 至约 25mg/kg，约 5mg/kg 至约 25mg/kg，
约 6mg/kg 至约 25mg/kg，约 7mg/kg 至约 25mg/kg，约 8mg/kg 至约 25mg/kg，约 9mg/kg 至约
25mg/kg，约 10mg/kg 至约 25mg/kg，约 11mg/kg 至约 25mg/kg，约 12mg/kg 至约 25mg/kg，
约 13mg/kg 至约 25mg/kg，约 14mg/kg 至约 25mg/kg，约 15mg/kg 至约 25mg/kg，约 16mg/kg
至约 25mg/kg，约 17mg/kg 至约 25mg/kg，约 18mg/kg 至约 25mg/kg，约 19mg/kg 至约 25mg/kg，
35 约 20mg/kg 至约 25mg/kg，约 21mg/kg 至约 25mg/kg，约 22mg/kg 至约 25mg/kg，约 23mg/kg

至约25mg/kg, 约24mg/kg至约25mg/kg, 约0.1mg/kg至约20mg/kg, 约0.3mg/kg至约20mg/kg, 0.9mg/kg至约20mg/kg, 约1mg/kg至约20mg/kg, 约2.5mg/kg至约20mg/kg, 约3mg/kg至约20mg/kg, 约4mg/kg至约20mg/kg, 约5mg/kg至约20mg/kg, 约6mg/kg至约20mg/kg, 约7mg/kg至约20mg/kg, 约8mg/kg至约20mg/kg, 约9mg/kg至约20mg/kg, 约10mg/kg至约20mg/kg, 约11mg/kg至约20mg/kg, 约12mg/kg至约20mg/kg, 约13mg/kg至约20mg/kg, 约14mg/kg至约20mg/kg, 约15mg/kg至约20mg/kg, 约16mg/kg至约20mg/kg, 约17mg/kg至约20mg/kg, 约18mg/kg至约20mg/kg, 约19mg/kg至约20mg/kg, 约0.1mg/kg至约15mg/kg, 约0.3mg/kg至约15mg/kg, 0.9mg/kg至约15mg/kg, 约1mg/kg至约15mg/kg, 约2.5mg/kg至约15mg/kg, 约3mg/kg至约15mg/kg, 约4mg/kg至约15mg/kg, 约5mg/kg至约15mg/kg, 约6mg/kg至约15mg/kg, 约7mg/kg至约15mg/kg, 约8mg/kg至约15mg/kg, 约9mg/kg至约15mg/kg, 约10mg/kg至约15mg/kg, 约11mg/kg至约15mg/kg, 约12mg/kg至约15mg/kg, 约13mg/kg至约15mg/kg, 或约14mg/kg至约15mg/kg的基于体重的剂量施用。

在进一步实施方案中, 所述第二抗体以约0.1mg/kg, 约0.3mg/kg, 约0.9mg/kg, 约1mg/kg, 约2mg/kg, 约3mg/kg, 约4mg/kg, 约5mg/kg, 约6mg/kg, 约7mg/kg, 约8mg/kg, 约9mg/kg, 约10mg/kg, 约11mg/kg, 约12mg/kg, 约13mg/kg, 约14mg/kg, 约15mg/kg, 约16mg/kg, 约17mg/kg, 约18mg/kg, 约19mg/kg, 约20mg/kg, 约21mg/kg, 约22mg/kg, 约23mg/kg, 约24mg/kg, 约25mg/kg, 约26mg/kg, 约27mg/kg, 约28mg/kg, 约29mg/kg或约30mg/kg的基于体重的剂量施用。

在进一步实施方案中, 所述第二抗体以约25 mg/kg或15 mg/kg的基于体重的剂量施用。

在进一步实施方案中, 所述第二抗体以约每周一次, 约每两周一次, 约每三周一次, 约每四周一次, 约每月一次, 约每3-6个月一次或更长时间一次施用。

在进一步实施方案中, 所述第二抗体静脉内施用。

在进一步实施方案中, 奥沙利铂以约10至约150 mg/m², 约20至约150 mg/m², 约30至约150 mg/m², 约40至约150 mg/m², 约50至约150 mg/m², 约60至约150 mg/m², 约70至约150 mg/m², 约75至约150 mg/m², 约80至约150 mg/m², 约85至约150 mg/m², 约90至约150 mg/m², 约95至约150 mg/m², 约100至约150 mg/m², 约105至约150 mg/m², 约110至约150 mg/m², 约115至约150 mg/m², 约120至约150 mg/m², 约125至约150 mg/m², 约130至约150 mg/m², 约135至约150 mg/m², 约140至约150 mg/m², 约145至约150 mg/m², 约10至约140 mg/m², 约20至约140 mg/m², 约30至约140 mg/m², 约40至约140 mg/m², 约50至约140 mg/m², 约60至约140 mg/m², 约70至约140 mg/m², 约75至约140 mg/m², 约80至约140 mg/m², 约85至约140 mg/m², 约90至约140 mg/m², 约95至约140 mg/m², 约100至约140 mg/m², 约105至约140 mg/m², 约110至约140 mg/m², 约115至约140 mg/m², 约120至约140 mg/m², 约125至约140 mg/m², 约130至约140 mg/m², 约135至约140 mg/m², 约10至约130 mg/m², 约20至约130 mg/m², 约30至约130 mg/m², 约40至约130 mg/m², 约50至约130 mg/m², 约60至约130 mg/m², 约70至约130 mg/m², 约75至约130 mg/m²,

约 80 至约 130 mg/m², 约 85 至约 130 mg/m², 约 90 至约 130 mg/m², 约 95 至约 130 mg/m², 约 100 至约 130 mg/m², 约 105 至约 130 mg/m², 约 110 至约 130 mg/m², 约 115 至约 130 mg/m², 约 120 至约 130 mg/m², 约 125 至约 130 mg/m² 的基于体表面积的剂量施用。

在进一步实施方案中, 奥沙利铂以约 10 mg/m², 约 20 mg/m², 约 30 mg/m², 约 40 mg/m², 约 50 mg/m², 约 60 mg/m², 约 70 mg/m², 约 75 mg/m², 约 80 mg/m², 约 85 mg/m², 约 90 mg/m², 约 95 mg/m², 约 100 mg/m², 约 105 mg/m², 约 110 mg/m², 约 115 mg/m², 约 120 mg/m², 约 125 mg/m², 约 130 mg/m², 约 135 mg/m², 约 140 mg/m², 约 145 mg/m² 或约 150 mg/m² 的基于体表面积的剂量施用。

在进一步实施方案中, 奥沙利铂以约 130 mg/m² 的基于体表面积的剂量施用。

在进一步实施方案中, 奥沙利铂以约每周一次, 约每两周一次, 约每三周一次, 约每四周一次, 约每月一次, 约每 3-6 个月一次或更长时间一次施用。

在进一步实施方案中, 奥沙利铂静脉内施用。

在进一步实施方案中, 卡培他滨以约 100 至约 1200 mg/m², 约 200 至约 1200 mg/m², 约 300 至约 1200 mg/m², 约 400 至约 1200 mg/m², 约 500 至约 1200 mg/m², 约 600 至约 1200 mg/m², 约 650 至约 1200 mg/m², 约 700 至约 1200 mg/m², 约 750 至约 1200 mg/m², 约 800 至约 1200 mg/m², 约 850 至约 1200 mg/m², 约 900 至约 1200 mg/m², 约 950 至约 1200 mg/m², 约 1000 至约 1200 mg/m², 约 1050 至约 1200 mg/m², 约 1100 至约 1200 mg/m², 约 1150 至约 1200 mg/m², 约 100 至约 1100 mg/m², 约 200 至约 1100 mg/m², 约 300 至约 1100 mg/m², 约 400 至约 1100 mg/m², 约 500 至约 1100 mg/m², 约 600 至约 1100 mg/m², 约 650 至约 1100 mg/m², 约 700 至约 1100 mg/m², 约 750 至约 1100 mg/m², 约 800 至约 1100 mg/m², 约 850 至约 1100 mg/m², 约 900 至约 1100 mg/m², 约 950 至约 1100 mg/m², 约 1000 至约 1100 mg/m², 约 100 至约 1000 mg/m², 约 200 至约 1000 mg/m², 约 300 至约 1000 mg/m², 约 400 至约 1000 mg/m², 约 500 至约 1000 mg/m², 约 600 至约 1000 mg/m², 约 650 至约 1000 mg/m², 约 700 至约 1000 mg/m², 约 750 至约 1000 mg/m², 约 800 至约 1000 mg/m², 约 850 至约 1000 mg/m², 约 900 至约 1000 mg/m² 或约 950 至约 1000 mg/m² 的基于体表面积的剂量施用。

在进一步实施方案中, 卡培他滨以约 100 mg/m², 约 200 mg/m², 约 300 mg/m², 约 400 mg/m², 约 500 mg/m², 约 600 mg/m², 约 650 mg/m², 约 700 mg/m², 约 750 mg/m², 约 800 mg/m², 约 850 mg/m², 约 900 mg/m², 约 950 mg/m², 约 1000 mg/m², 约 1050 mg/m², 约 1100 mg/m², 约 1150 mg/m² 或约 1200 mg/m² 的基于体表面积的剂量施用。

在进一步实施方案中, 卡培他滨以约 1000 mg/m² 的基于体表面积的剂量施用。

在进一步实施方案中, 卡培他滨以每日一次、每日两次或每日三次施用。

在进一步实施方案中, 卡培他滨口服施用。

在进一步实施方案中, 基于体重, 曲妥珠单抗以约 8mg/kg 初始负荷剂量施用, 随后以约 6 mg/kg 的剂量施用, 所述第二抗体以约 25 mg/kg 或 15 mg/kg 的基于体重的剂量施用, 奥沙利铂以约 130 mg/m² 的基于体表面积的剂量施用, 且卡培他滨以约 1000 mg/m² 的基于体表面

积的剂量施用。

在进一步实施方案中，在施用曲妥珠单抗之前，向所述患者施用所述第二抗体。

在进一步实施方案中，在施用曲妥珠单抗之后，向所述患者施用所述第二抗体。

在进一步实施方案中，同时施用曲妥珠单抗和所述第二抗体。

5 在进一步实施方案中，所述方法进一步包括施用免疫检查点抑制剂。

在进一步实施方案中，所述免疫检查点抑制剂为抗 PD-1 抗体或抗 PD-L1 抗体。

在进一步实施方案中，所述免疫检查点抑制剂为抗 PD-1 抗体。

在另一个方面，本发明还提供了一种用于治疗患者中的 HER2 阳性的胃癌或胃食管结合部腺癌的联合疗法，所述治疗包括向患者施用联合疗法，所述联合疗法包括：

10 (1) 曲妥珠单抗；

(2) 第二抗体，其中所述第二抗体为与所述曲妥珠单抗具有不同结合表位的第二种抗 HER2 的抗体或其抗原结合片段，其包含重链和轻链，所述重链包含重链可变区，所述重链可变区包含如 SEQ ID NO:1 所示的 HCDR1、如 SEQ ID NO:2 所示的 HCDR2 和如 SEQ ID NO:3 所示的 HCDR3；且所述轻链包含轻链可变区，所述轻链可变区包含如 SEQ ID NO:6 所示的 LCDR1、如 SEQ ID NO:7 所示的 LCDR2 和如 SEQ ID NO:8 所示的 LCDR3；

15 (3) 化疗剂。

在进一步实施方案中，所述化疗剂为氟尿嘧啶类药物。在进一步实施方案中，所述化疗剂为铂类药物。

在进一步实施方案中，所述化疗剂为氟尿嘧啶类药物和铂类药物的联合。

20 在进一步实施方案中，所述氟尿嘧啶类药物选自 5-氟尿嘧啶和卡培他滨。

在进一步实施方案中，所述铂类药物选自顺铂和奥沙利铂。在进一步实施方案中，所述氟尿嘧啶类药物为卡培他滨。在进一步实施方案中，所述铂类药物为奥沙利铂。在进一步实施方案中，所述化疗剂为卡培他滨和奥沙利铂的联合。

在进一步实施方案中，所述癌症为 HER2 阳性的晚期胃癌。

25 在进一步实施方案中，所述癌症为不可切除或转移性的 HER2 阳性的胃癌或胃食管结合部腺癌。

在进一步实施方案中，所述第二抗体的重链可变区包含如 SEQ ID NO:4 所示的氨基酸序列或由其组成，且所述第二抗体的轻链可变区包含如 SEQ ID NO:9 所示的氨基酸序列或由其组成。

30 在进一步实施方案中，所述第二抗体的重链包含如 SEQ ID NO:5 所示的氨基酸序列或由其组成，且所述第二抗体的轻链包含 SEQ ID NO:10 所示的氨基酸序列或由其组成。

在进一步实施方案中，曲妥珠单抗以约 0.1mg/kg 至约 10mg/kg 的基于体重的剂量施用。

在进一步实施方案中，曲妥珠单抗以约 0.1mg/kg 至约 10mg/kg，约 0.3mg/kg 至约 10mg/kg，0.9mg/kg 至约 10mg/kg，约 1mg/kg 至约 10mg/kg，约 2.5mg/kg 至约 10mg/kg，约 3mg/kg 至约 10mg/kg，约 4mg/kg 至约 10mg/kg，约 5mg/kg 至约 10mg/kg，约 6mg/kg 至约 10mg/kg，

约 7mg/kg 至约 10mg/kg, 约 8mg/kg 至约 10mg/kg, 约 9mg/kg 至约 10mg/kg, 约 0.1mg/kg 至约 8mg/kg, 约 0.3mg/kg 至约 8mg/kg, 约 0.9mg/kg 至约 8mg/kg, 约 1mg/kg 至约 8mg/kg, 约 2.5mg/kg 至约 8mg/kg, 约 3mg/kg 至约 8mg/kg, 约 4mg/kg 至约 8mg/kg, 约 5mg/kg 至约 8mg/kg, 约 6mg/kg 至约 8mg/kg, 约 7mg/kg 至约 8mg/kg, 约 0.1mg/kg 至约 6mg/kg, 约 0.3mg/kg 至约 6mg/kg, 约 0.9mg/kg 至约 6mg/kg, 约 1mg/kg 至约 6mg/kg, 约 2.5mg/kg 至约 6mg/kg, 约 3mg/kg 至约 6mg/kg, 约 4mg/kg 至约 6mg/kg 或约 5mg/kg 至约 6mg/kg 的基于体重的剂量施用。

在进一步实施方案中, 曲妥珠单抗以约 0.1mg/kg, 约 0.3mg/kg, 约 0.9mg/kg, 约 1mg/kg, 约 2mg/kg, 约 3mg/kg, 约 4mg/kg, 约 5mg/kg, 约 6mg/kg, 约 7mg/kg, 约 8mg/kg, 约 9mg/kg 或约 10mg/kg 的基于体重的剂量施用。

在进一步实施方案中, 基于体重, 曲妥珠单抗以约 8mg/kg 初始负荷剂量施用, 随后以约 6 mg/kg 的剂量施用。

在进一步实施方案中, 曲妥珠单抗以约每周一次, 约每两周一次, 约每三周一次, 约每四周一次, 约每月一次, 约每 3-6 个月一次或更长时间一次施用。

在进一步实施方案中, 曲妥珠单抗静脉内施用。

在进一步实施方案中, 所述第二抗体以约 0.1mg/kg 至约 30mg/kg, 约 0.3mg/kg 至约 30mg/kg, 约 0.9mg/kg 至约 30mg/kg, 约 1mg/kg 至约 30mg/kg, 约 2.5mg/kg 至约 30mg/kg, 约 3mg/kg 至约 30mg/kg, 约 4mg/kg 至约 30mg/kg, 约 5mg/kg 至约 30mg/kg, 约 6mg/kg 至约 30mg/kg, 约 7mg/kg 至约 30mg/kg, 约 8mg/kg 至约 30mg/kg, 约 9mg/kg 至约 30mg/kg, 约 10mg/kg 至约 30mg/kg, 约 11mg/kg 至约 30mg/kg, 约 12mg/kg 至约 30mg/kg, 约 13mg/kg 至约 30mg/kg, 约 14mg/kg 至约 30mg/kg, 约 15mg/kg 至约 30mg/kg, 约 16mg/kg 至约 30mg/kg, 约 17mg/kg 至约 30mg/kg, 约 18mg/kg 至约 30mg/kg, 约 19mg/kg 至约 30mg/kg, 约 20mg/kg 至约 30mg/kg, 约 21mg/kg 至约 30mg/kg, 约 22mg/kg 至约 30mg/kg, 约 23mg/kg 至约 30mg/kg, 约 24mg/kg 至约 30mg/kg, 约 25mg/kg 至约 30mg/kg, 约 26mg/kg 至约 30mg/kg, 约 27mg/kg 至约 30mg/kg, 约 28mg/kg 至约 30mg/kg, 约 29mg/kg 至约 30mg/kg, 约 0.1mg/kg 至约 25mg/kg, 约 0.3mg/kg 至约 25mg/kg, 约 0.9mg/kg 至约 25mg/kg, 约 1mg/kg 至约 25mg/kg, 约 2.5mg/kg 至约 25mg/kg, 约 3mg/kg 至约 25mg/kg, 约 4mg/kg 至约 25mg/kg, 约 5mg/kg 至约 25mg/kg, 约 6mg/kg 至约 25mg/kg, 约 7mg/kg 至约 25mg/kg, 约 8mg/kg 至约 25mg/kg, 约 9mg/kg 至约 25mg/kg, 约 10mg/kg 至约 25mg/kg, 约 11mg/kg 至约 25mg/kg, 约 12mg/kg 至约 25mg/kg, 约 13mg/kg 至约 25mg/kg, 约 14mg/kg 至约 25mg/kg, 约 15mg/kg 至约 25mg/kg, 约 16mg/kg 至约 25mg/kg, 约 17mg/kg 至约 25mg/kg, 约 18mg/kg 至约 25mg/kg, 约 19mg/kg 至约 25mg/kg, 约 20mg/kg 至约 25mg/kg, 约 21mg/kg 至约 25mg/kg, 约 22mg/kg 至约 25mg/kg, 约 23mg/kg 至约 25mg/kg, 约 24mg/kg 至约 25mg/kg, 约 0.1mg/kg 至约 20mg/kg, 约 0.3mg/kg 至约 20mg/kg, 约 0.9mg/kg 至约 20mg/kg, 约 1mg/kg 至约 20mg/kg, 约 2.5mg/kg 至约 20mg/kg, 约 3mg/kg 至约 20mg/kg, 约 4mg/kg 至约 20mg/kg, 约 5mg/kg 至约 20mg/kg, 约 6mg/kg 至约 20mg/kg, 约 7mg/kg 至约 20mg/kg, 约 8mg/kg 至约 20mg/kg, 约 9mg/kg 至约 20mg/kg, 约 10mg/kg 至

约 20mg/kg, 约 11mg/kg 至约 20mg/kg, 约 12mg/kg 至约 20mg/kg, 约 13mg/kg 至约 20mg/kg, 约 14mg/kg 至约 20mg/kg, 约 15mg/kg 至约 20mg/kg, 约 16mg/kg 至约 20mg/kg, 约 17mg/kg 至约 20mg/kg, 约 18mg/kg 至约 20mg/kg, 约 19mg/kg 至约 20mg/kg, 约 0.1mg/kg 至约 15mg/kg, 约 0.3mg/kg 至约 15mg/kg, 0.9mg/kg 至约 15mg/kg, 约 1mg/kg 至约 15mg/kg, 约 2.5mg/kg 至约 15mg/kg, 约 3mg/kg 至约 15mg/kg, 约 4mg/kg 至约 15mg/kg, 约 5mg/kg 至约 15mg/kg, 约 6mg/kg 至约 15mg/kg, 约 7mg/kg 至约 15mg/kg, 约 8mg/kg 至约 15mg/kg, 约 9mg/kg 至约 15mg/kg, 约 10mg/kg 至约 15mg/kg, 约 11mg/kg 至约 15mg/kg, 约 12mg/kg 至约 15mg/kg, 约 13mg/kg 至约 15mg/kg, 或约 14mg/kg 至约 15mg/kg 的基于体重的剂量施用。

在进一步实施方案中, 所述第二抗体以约 0.1mg/kg, 约 0.3mg/kg, 约 0.9mg/kg, 约 1mg/kg, 约 2mg/kg, 约 3mg/kg, 约 4mg/kg, 约 5mg/kg, 约 6mg/kg, 约 7mg/kg, 约 8mg/kg, 约 9mg/kg, 约 10mg/kg, 约 11mg/kg, 约 12mg/kg, 约 13mg/kg, 约 14mg/kg, 约 15mg/kg, 约 16mg/kg, 约 17mg/kg, 约 18mg/kg, 约 19mg/kg, 约 20mg/kg, 约 21mg/kg, 约 22mg/kg, 约 23mg/kg, 约 24mg/kg, 约 25mg/kg, 约 26mg/kg, 约 27mg/kg, 约 28mg/kg, 约 29mg/kg 或约 30mg/kg 的基于体重的剂量施用。

在进一步实施方案中, 所述第二抗体以约 25 mg/kg 或 15 mg/kg 的基于体重的剂量施用。

在进一步实施方案中, 所述第二抗体以约每周一次, 约每两周一次, 约每三周一次, 约每四周一次, 约每月一次, 约每 3-6 个月一次或更长时间一次施用。

在进一步实施方案中, 所述第二抗体静脉内施用。

在进一步实施方案中, 奥沙利铂以约 10 至约 150 mg/m², 约 20 至约 150 mg/m², 约 30 至约 150 mg/m², 约 40 至约 150 mg/m², 约 50 至约 150 mg/m², 约 60 至约 150 mg/m², 约 70 至约 150 mg/m², 约 75 至约 150 mg/m², 约 80 至约 150 mg/m², 约 85 至约 150 mg/m², 约 90 至约 150 mg/m², 约 95 至约 150 mg/m², 约 100 至约 150 mg/m², 约 105 至约 150 mg/m², 约 110 至约 150 mg/m², 约 115 至约 150 mg/m², 约 120 至约 150 mg/m², 约 125 至约 150 mg/m², 约 130 至约 150 mg/m², 约 135 至约 150 mg/m², 约 140 至约 150 mg/m², 约 145 至约 150 mg/m², 约 10 至约 140 mg/m², 约 20 至约 140 mg/m², 约 30 至约 140 mg/m², 约 40 至约 140 mg/m², 约 50 至约 140 mg/m², 约 60 至约 140 mg/m², 约 70 至约 140 mg/m², 约 75 至约 140 mg/m², 约 80 至约 140 mg/m², 约 85 至约 140 mg/m², 约 90 至约 140 mg/m², 约 95 至约 140 mg/m², 约 100 至约 140 mg/m², 约 105 至约 140 mg/m², 约 110 至约 140 mg/m², 约 115 至约 140 mg/m², 约 120 至约 140 mg/m², 约 125 至约 140 mg/m², 约 130 至约 140 mg/m², 约 135 至约 140 mg/m², 约 10 至约 130 mg/m², 约 20 至约 130 mg/m², 约 30 至约 130 mg/m², 约 40 至约 130 mg/m², 约 50 至约 130 mg/m², 约 60 至约 130 mg/m², 约 70 至约 130 mg/m², 约 75 至约 130 mg/m², 约 80 至约 130 mg/m², 约 85 至约 130 mg/m², 约 90 至约 130 mg/m², 约 95 至约 130 mg/m², 约 100 至约 130 mg/m², 约 105 至约 130 mg/m², 约 110 至约 130 mg/m², 约 115 至约 130 mg/m², 约 120 至约 130 mg/m², 约 125 至约 130 mg/m² 的基于体表面积剂量施用。

在进一步实施方案中, 奥沙利铂以约 10 mg/m², 约 20 mg/m², 约 30 mg/m², 约 40 mg/m²,

约 50 mg/m², 约 60 mg/m², 约 70 mg/m², 约 75 mg/m², 约 80 mg/m², 约 85 mg/m², 约 90 mg/m², 约 95 mg/m², 约 100 mg/m², 约 105 mg/m², 约 110 mg/m², 约 115 mg/m², 约 120 mg/m², 约 125 mg/m², 约 130 mg/m², 约 135 mg/m², 约 140 mg/m², 约 145 mg/m² 或约 150 mg/m² 的基于体表面积的剂量施用。

5 在进一步实施方案中, 奥沙利铂以约 130 mg/m² 的基于体表面积的剂量施用。

在进一步实施方案中, 奥沙利铂以约每周一次, 约每两周一次, 约每三周一次, 约每四周一次, 约每月一次, 约每 3-6 个月一次或更长时间一次施用。

在进一步实施方案中, 奥沙利铂静脉内施用。

在进一步实施方案中, 卡培他滨以约 100 至约 1200 mg/m², 约 200 至约 1200 mg/m², 约 300 至约 1200 mg/m², 约 400 至约 1200 mg/m², 约 500 至约 1200 mg/m², 约 600 至约 1200 mg/m², 约 650 至约 1200 mg/m², 约 700 至约 1200 mg/m², 约 750 至约 1200 mg/m², 约 800 至约 1200 mg/m², 约 850 至约 1200 mg/m², 约 900 至约 1200 mg/m², 约 950 至约 1200 mg/m², 约 1000 至约 1200 mg/m², 约 1050 至约 1200 mg/m², 约 1100 至约 1200 mg/m², 约 1150 至约 1200 mg/m², 约 100 至约 1100 mg/m², 约 200 至约 1100 mg/m², 约 300 至约 1100 mg/m², 约 400 至约 1100 mg/m², 约 500 至约 1100 mg/m², 约 600 至约 1100 mg/m², 约 650 至约 1100 mg/m², 约 700 至约 1100 mg/m², 约 750 至约 1100 mg/m², 约 800 至约 1100 mg/m², 约 850 至约 1100 mg/m², 约 900 至约 1100 mg/m², 约 950 至约 1100 mg/m², 约 1000 至约 1100 mg/m², 约 100 至约 1000 mg/m², 约 200 至约 1000 mg/m², 约 300 至约 1000 mg/m², 约 400 至约 1000 mg/m², 约 500 至约 1000 mg/m², 约 600 至约 1000 mg/m², 约 650 至约 1000 mg/m², 约 700 至约 1000 mg/m², 约 750 至约 1000 mg/m², 约 800 至约 1000 mg/m², 约 850 至约 1000 mg/m², 约 900 至约 1000 mg/m² 或约 950 至约 1000 mg/m² 的基于体表面积的剂量施用。

在进一步实施方案中, 卡培他滨以约 100 mg/m², 约 200 mg/m², 约 300 mg/m², 约 400 mg/m², 约 500 mg/m², 约 600 mg/m², 约 650 mg/m², 约 700 mg/m², 约 750 mg/m², 约 800 mg/m², 约 850 mg/m², 约 900 mg/m², 约 950 mg/m², 约 1000 mg/m², 约 1050 mg/m², 约 1100 mg/m², 约 1150 mg/m² 或约 1200 mg/m² 的基于体表面积的剂量施用。

在进一步实施方案中, 卡培他滨以约 1000 mg/m² 的基于体表面积的剂量施用。

在进一步实施方案中, 卡培他滨以每日一次、每日两次或每日三次施用。

在进一步实施方案中, 卡培他滨口服施用。

在进一步实施方案中, 基于体重, 曲妥珠单抗以约 8mg/kg 初始负荷剂量施用, 随后以约 6 mg/kg 的剂量施用, 所述第二抗体以约 25 mg/kg 或 15 mg/kg 的基于体重的剂量施用, 奥沙利铂以约 130 mg/m² 的基于体表面积的剂量施用, 且卡培他滨以约 1000 mg/m² 的基于体表面积的剂量施用。

在进一步实施方案中, 在施用曲妥珠单抗之前, 向所述患者施用所述第二抗体。

在进一步实施方案中, 在施用曲妥珠单抗之后, 向所述患者施用所述第二抗体。

35 在进一步实施方案中, 同时施用曲妥珠单抗和所述第二抗体。

在进一步实施方案中，所述方法进一步包括施用免疫检查点抑制剂。

在进一步实施方案中，所述免疫检查点抑制剂为抗 PD-1 抗体或抗 PD-L1 抗体。

在进一步实施方案中，所述免疫检查点抑制剂为抗 PD-1 抗体。

在又一个方面，本发明还提供了第二抗体在制备药物中的用途，所述药物用于治疗患者

5 中的 HER2 阳性的胃癌或胃食管结合部腺癌，所述治疗包括向患者施用联合疗法，所述联合

疗法包括：

(1) 曲妥珠单抗；

(2) 第二抗体，其中所述第二抗体为与所述曲妥珠单抗具有不同结合表位的第二种抗

10 HER2 的抗体或其抗原结合片段，其包含重链和轻链，所述重链包含重链可变区，所述重链

可变区包含如 SEQ ID NO:1 所示的 HCDR1、如 SEQ ID NO:2 所示的 HCDR2 和如 SEQ ID NO:3

所示的 HCDR3；且所述轻链包含轻链可变区，所述轻链可变区包含如 SEQ ID NO:6 所示的

LCDR1、如 SEQ ID NO:7 所示的 LCDR2 和如 SEQ ID NO:8 所示的 LCDR3；

(3) 化疗剂。

在一个可替换的方面，本发明还提供了第二抗体、曲妥珠单抗和化疗剂在制备药物中的

15 用途，所述药物用于治疗患者中的 HER2 阳性的胃癌或胃食管结合部腺癌，所述治疗包括向

患者施用联合疗法，所述联合疗法包括：

(1) 曲妥珠单抗；

(2) 第二抗体，其中所述第二抗体为与所述曲妥珠单抗具有不同结合表位的第二种抗

20 HER2 的抗体或其抗原结合片段，其包含重链和轻链，所述重链包含重链可变区，所述重链

可变区包含如 SEQ ID NO:1 所示的 HCDR1、如 SEQ ID NO:2 所示的 HCDR2 和如 SEQ ID NO:3

所示的 HCDR3；且所述轻链包含轻链可变区，所述轻链可变区包含如 SEQ ID NO:6 所示的

LCDR1、如 SEQ ID NO:7 所示的 LCDR2 和如 SEQ ID NO:8 所示的 LCDR3；

(3) 化疗剂。

在进一步实施方案中，所述化疗剂为氟尿嘧啶类药物。在进一步实施方案中，所述化疗

25 剂为铂类药物。

在进一步实施方案中，所述化疗剂为氟尿嘧啶类药物和铂类药物的联合。

在进一步实施方案中，所述氟尿嘧啶类药物选自 5-氟尿嘧啶和卡培他滨。

在进一步实施方案中，所述铂类药物选自顺铂和奥沙利铂。在进一步实施方案中，所述

氟尿嘧啶类药物为卡培他滨。在进一步实施方案中，所述铂类药物为奥沙利铂。在进一步实

30 施方案中，所述化疗剂为卡培他滨和奥沙利铂的联合。

在进一步实施方案中，所述癌症为 HER2 阳性的晚期胃癌。

在进一步实施方案中，所述癌症为不可切除或转移性的 HER2 阳性的胃癌或胃食管结合

部腺癌。

在进一步实施方案中，所述第二抗体的重链可变区包含如 SEQ ID NO:4 所示的氨基酸序

35 列或由其组成，且所述第二抗体的轻链可变区包含如 SEQ ID NO:9 所示的氨基酸序列或由其

组成。

在进一步实施方案中，所述第二抗体的重链包含如 SEQ ID NO:5 所示的氨基酸序列或由其组成，且所述第二抗体的轻链包含 SEQ ID NO:10 所示的氨基酸序列或由其组成。

在进一步实施方案中，曲妥珠单抗以约 0.1mg/kg 至约 10mg/kg 的基于体重的剂量施用。

5 在进一步实施方案中，曲妥珠单抗以约 0.1mg/kg 至约 10mg/kg，约 0.3mg/kg 至约 10mg/kg，0.9mg/kg 至约 10mg/kg，约 1mg/kg 至约 10mg/kg，约 2.5mg/kg 至约 10mg/kg，约 3mg/kg 至约 10mg/kg，约 4mg/kg 至约 10mg/kg，约 5mg/kg 至约 10mg/kg，约 6mg/kg 至约 10mg/kg，约 7mg/kg 至约 10mg/kg，约 8mg/kg 至约 10mg/kg，约 9mg/kg 至约 10mg/kg，约 0.1mg/kg 至约 8mg/kg，约 0.3mg/kg 至约 8mg/kg，0.9mg/kg 至约 8mg/kg，约 1mg/kg 至约 8mg/kg，约 2.5mg/kg 至约 8mg/kg，约 3mg/kg 至约 8mg/kg，约 4mg/kg 至约 8mg/kg，约 5mg/kg 至约 8mg/kg，约 6mg/kg 至约 8mg/kg，约 7mg/kg 至约 8mg/kg，约 0.1mg/kg 至约 6mg/kg，约 0.3mg/kg 至约 6mg/kg，0.9mg/kg 至约 6mg/kg，约 1mg/kg 至约 6mg/kg，约 2.5mg/kg 至约 6mg/kg，约 3mg/kg 至约 6mg/kg，约 4mg/kg 至约 6mg/kg 或约 5mg/kg 至约 6mg/kg 的基于体重的剂量施用。

10 在进一步实施方案中，曲妥珠单抗以约 0.1mg/kg，约 0.3mg/kg，约 0.9mg/kg，约 1mg/kg，约 2mg/kg，约 3mg/kg，约 4mg/kg，约 5mg/kg，约 6mg/kg，约 7mg/kg，约 8mg/kg，约 9mg/kg 或约 10mg/kg 的基于体重的剂量施用。

在进一步实施方案中，基于体重，曲妥珠单抗以约 8mg/kg 初始负荷剂量施用，随后以约 6 mg/kg 的剂量施用。

20 在进一步实施方案中，曲妥珠单抗以约每周一次，约每两周一次，约每三周一次，约每四周一次，约每月一次，约每 3-6 个月一次或更长时间一次施用。

在进一步实施方案中，曲妥珠单抗静脉内施用。

在进一步实施方案中，所述第二抗体以约 0.1mg/kg 至约 30mg/kg，约 0.3mg/kg 至约 30mg/kg，0.9mg/kg 至约 30mg/kg，约 1mg/kg 至约 30mg/kg，约 2.5mg/kg 至约 30mg/kg，约 3mg/kg 至约 30mg/kg，约 4mg/kg 至约 30mg/kg，约 5mg/kg 至约 30mg/kg，约 6mg/kg 至约 30mg/kg，约 7mg/kg 至约 30mg/kg，约 8mg/kg 至约 30mg/kg，约 9mg/kg 至约 30mg/kg，约 10mg/kg 至约 30mg/kg，约 11mg/kg 至约 30mg/kg，约 12mg/kg 至约 30mg/kg，约 13mg/kg 至约 30mg/kg，约 14mg/kg 至约 30mg/kg，约 15mg/kg 至约 30mg/kg，约 16mg/kg 至约 30mg/kg，约 17mg/kg 至约 30mg/kg，约 18mg/kg 至约 30mg/kg，约 19mg/kg 至约 30mg/kg，约 20mg/kg 至约 30mg/kg，约 21mg/kg 至约 30mg/kg，约 22mg/kg 至约 30mg/kg，约 23mg/kg 至约 30mg/kg，约 24mg/kg 至约 30mg/kg，约 25mg/kg 至约 30mg/kg，约 26mg/kg 至约 30mg/kg，约 27mg/kg 至约 30mg/kg，约 28mg/kg 至约 30mg/kg，约 29mg/kg 至约 30mg/kg，约 0.1mg/kg 至约 25mg/kg，约 0.3mg/kg 至约 25mg/kg，0.9mg/kg 至约 25mg/kg，约 1mg/kg 至约 25mg/kg，约 2.5mg/kg 至约 25mg/kg，约 3mg/kg 至约 25mg/kg，约 4mg/kg 至约 25mg/kg，约 5mg/kg 至约 25mg/kg，约 6mg/kg 至约 25mg/kg，约 7mg/kg 至约 25mg/kg，约 8mg/kg 至约 25mg/kg，约 9mg/kg 至约 25mg/kg，约 10mg/kg 至约 25mg/kg，约 11mg/kg 至约 25mg/kg，约 12mg/kg 至约 25mg/kg，

25

30

35

约 13mg/kg 至约 25mg/kg, 约 14mg/kg 至约 25mg/kg, 约 15mg/kg 至约 25mg/kg, 约 16mg/kg 至约 25mg/kg, 约 17mg/kg 至约 25mg/kg, 约 18mg/kg 至约 25mg/kg, 约 19mg/kg 至约 25mg/kg, 约 20mg/kg 至约 25mg/kg, 约 21mg/kg 至约 25mg/kg, 约 22mg/kg 至约 25mg/kg, 约 23mg/kg 至约 25mg/kg, 约 24mg/kg 至约 25mg/kg, 约 0.1mg/kg 至约 20mg/kg, 约 0.3mg/kg 至约 20mg/kg, 约 0.9mg/kg 至约 20mg/kg, 约 1mg/kg 至约 20mg/kg, 约 2.5mg/kg 至约 20mg/kg, 约 3mg/kg 至约 20mg/kg, 约 4mg/kg 至约 20mg/kg, 约 5mg/kg 至约 20mg/kg, 约 6mg/kg 至约 20mg/kg, 约 7mg/kg 至约 20mg/kg, 约 8mg/kg 至约 20mg/kg, 约 9mg/kg 至约 20mg/kg, 约 10mg/kg 至约 20mg/kg, 约 11mg/kg 至约 20mg/kg, 约 12mg/kg 至约 20mg/kg, 约 13mg/kg 至约 20mg/kg, 约 14mg/kg 至约 20mg/kg, 约 15mg/kg 至约 20mg/kg, 约 16mg/kg 至约 20mg/kg, 约 17mg/kg 至约 20mg/kg, 约 18mg/kg 至约 20mg/kg, 约 19mg/kg 至约 20mg/kg, 约 0.1mg/kg 至约 15mg/kg, 约 0.3mg/kg 至约 15mg/kg, 约 0.9mg/kg 至约 15mg/kg, 约 1mg/kg 至约 15mg/kg, 约 2.5mg/kg 至约 15mg/kg, 约 3mg/kg 至约 15mg/kg, 约 4mg/kg 至约 15mg/kg, 约 5mg/kg 至约 15mg/kg, 约 6mg/kg 至约 15mg/kg, 约 7mg/kg 至约 15mg/kg, 约 8mg/kg 至约 15mg/kg, 约 9mg/kg 至约 15mg/kg, 约 10mg/kg 至约 15mg/kg, 约 11mg/kg 至约 15mg/kg, 约 12mg/kg 至约 15mg/kg, 约 13mg/kg 至约 15mg/kg, 或约 14mg/kg 至约 15mg/kg 的基于体重的剂量施用。

在进一步实施方案中,所述第二抗体以约 0.1mg/kg, 约 0.3mg/kg, 约 0.9mg/kg, 约 1mg/kg, 约 2mg/kg, 约 3mg/kg, 约 4mg/kg, 约 5mg/kg, 约 6mg/kg, 约 7mg/kg, 约 8mg/kg, 约 9mg/kg, 约 10mg/kg, 约 11mg/kg, 约 12mg/kg, 约 13mg/kg, 约 14mg/kg, 约 15mg/kg, 约 16mg/kg, 约 17mg/kg, 约 18mg/kg, 约 19mg/kg, 约 20mg/kg, 约 21mg/kg, 约 22mg/kg, 约 23mg/kg, 约 24mg/kg, 约 25mg/kg, 约 26mg/kg, 约 27mg/kg, 约 28mg/kg, 约 29mg/kg 或约 30mg/kg 的基于体重的剂量施用。

在进一步实施方案中,所述第二抗体以约 25 mg/kg 或 15 mg/kg 的基于体重的剂量施用。

在进一步实施方案中,所述第二抗体以约每周一次, 约每两周一次, 约每三周一次, 约每四周一次, 约每月一次, 约每 3-6 个月一次或更长时间一次施用。

在进一步实施方案中,所述第二抗体静脉内施用。

在进一步实施方案中,奥沙利铂以约 10 至约 150 mg/m², 约 20 至约 150 mg/m², 约 30 至约 150 mg/m², 约 40 至约 150 mg/m², 约 50 至约 150 mg/m², 约 60 至约 150 mg/m², 约 70 至约 150 mg/m², 约 75 至约 150 mg/m², 约 80 至约 150 mg/m², 约 85 至约 150 mg/m², 约 90 至约 150 mg/m², 约 95 至约 150 mg/m², 约 100 至约 150 mg/m², 约 105 至约 150 mg/m², 约 110 至约 150 mg/m², 约 115 至约 150 mg/m², 约 120 至约 150 mg/m², 约 125 至约 150 mg/m², 约 130 至约 150 mg/m², 约 135 至约 150 mg/m², 约 140 至约 150 mg/m², 约 145 至约 150 mg/m², 约 10 至约 140 mg/m², 约 20 至约 140 mg/m², 约 30 至约 140 mg/m², 约 40 至约 140 mg/m², 约 50 至约 140 mg/m², 约 60 至约 140 mg/m², 约 70 至约 140 mg/m², 约 75 至约 140 mg/m², 约 80 至约 140 mg/m², 约 85 至约 140 mg/m², 约 90 至约 140 mg/m², 约 95 至约 140 mg/m², 约 100 至约 140 mg/m², 约 105 至约 140 mg/m², 约 110 至约 140 mg/m², 约 115 至约 140 mg/m²,

约 120 至约 140 mg/m², 约 125 至约 140 mg/m², 约 130 至约 140 mg/m², 约 135 至约 140 mg/m²,
约 10 至约 130 mg/m², 约 20 至约 130 mg/m², 约 30 至约 130 mg/m², 约 40 至约 130 mg/m²,
约 50 至约 130 mg/m², 约 60 至约 130 mg/m², 约 70 至约 130 mg/m², 约 75 至约 130 mg/m²,
约 80 至约 130 mg/m², 约 85 至约 130 mg/m², 约 90 至约 130 mg/m², 约 95 至约 130 mg/m²,
5 约 100 至约 130 mg/m², 约 105 至约 130 mg/m², 约 110 至约 130 mg/m², 约 115 至约 130 mg/m²,
约 120 至约 130 mg/m², 约 125 至约 130 mg/m² 的基于体表面积的剂量施用。

在进一步实施方案中, 奥沙利铂以约 10 mg/m², 约 20 mg/m², 约 30 mg/m², 约 40 mg/m²,
约 50 mg/m², 约 60 mg/m², 约 70 mg/m², 约 75 mg/m², 约 80 mg/m², 约 85 mg/m², 约 90 mg/m²,
约 95 mg/m², 约 100 mg/m², 约 105 mg/m², 约 110 mg/m², 约 115 mg/m², 约 120 mg/m², 约
10 125 mg/m², 约 130 mg/m², 约 135 mg/m², 约 140 mg/m², 约 145 mg/m² 或约 150 mg/m² 的基
于体表面积的剂量施用。

在进一步实施方案中, 奥沙利铂以约 130 mg/m² 的基于体表面积的剂量施用。

在进一步实施方案中, 奥沙利铂以约每周一次, 约每两周一次, 约每三周一次, 约每四
周一次, 约每月一次, 约每 3-6 个月一次或更长时间一次施用。

15 在进一步实施方案中, 奥沙利铂静脉内施用。

在进一步实施方案中, 卡培他滨以约 100 至约 1200 mg/m², 约 200 至约 1200 mg/m², 约
300 至约 1200 mg/m², 约 400 至约 1200 mg/m², 约 500 至约 1200 mg/m², 约 600 至约 1200 mg/m²,
约 650 至约 1200 mg/m², 约 700 至约 1200 mg/m², 约 750 至约 1200 mg/m², 约 800 至约 1200
mg/m², 约 850 至约 1200 mg/m², 约 900 至约 1200 mg/m², 约 950 至约 1200 mg/m², 约 1000
20 至约 1200 mg/m², 约 1050 至约 1200 mg/m², 约 1100 至约 1200 mg/m², 约 1150 至约 1200 mg/m²,
约 100 至约 1100 mg/m², 约 200 至约 1100 mg/m², 约 300 至约 1100 mg/m², 约 400 至约 1100
mg/m², 约 500 至约 1100 mg/m², 约 600 至约 1100 mg/m², 约 650 至约 1100 mg/m², 约 700
至约 1100 mg/m², 约 750 至约 1100 mg/m², 约 800 至约 1100 mg/m², 约 850 至约 1100 mg/m²,
约 900 至约 1100 mg/m², 约 950 至约 1100 mg/m², 约 1000 至约 1100 mg/m², 约 100 至约 1000
25 mg/m², 约 200 至约 1000 mg/m², 约 300 至约 1000 mg/m², 约 400 至约 1000 mg/m², 约 500
至约 1000 mg/m², 约 600 至约 1000 mg/m², 约 650 至约 1000 mg/m², 约 700 至约 1000 mg/m²,
约 750 至约 1000 mg/m², 约 800 至约 1000 mg/m², 约 850 至约 1000 mg/m², 约 900 至约 1000
mg/m² 或约 950 至约 1000 mg/m² 的基于体表面积的剂量施用。

在进一步实施方案中, 卡培他滨以约 100 mg/m², 约 200 mg/m², 约 300 mg/m², 约 400
30 mg/m², 约 500 mg/m², 约 600 mg/m², 约 650 mg/m², 约 700 mg/m², 约 750 mg/m², 约 800 mg/m²,
约 850 mg/m², 约 900 mg/m², 约 950 mg/m², 约 1000 mg/m², 约 1050 mg/m², 约 1100 mg/m²,
约 1150 mg/m² 或约 1200 mg/m² 的基于体表面积的剂量施用。

在进一步实施方案中, 卡培他滨以约 1000 mg/m² 的基于体表面积的剂量施用。

在进一步实施方案中, 卡培他滨以每日一次、每日两次或每日三次施用。

35 在进一步实施方案中, 卡培他滨口服施用。

在进一步实施方案中，基于体重，曲妥珠单抗以约 8mg/kg 初始负荷剂量施用，随后以约 6 mg/kg 的剂量施用，所述第二抗体以约 25 mg/kg 或 15 mg/kg 的基于体重的剂量施用，奥沙利铂以约 130 mg/m² 的基于体表面积剂量施用，且卡培他滨以约 1000 mg/m² 的基于体表面积的剂量施用。

5 在进一步实施方案中，在施用曲妥珠单抗之前，向所述患者施用所述第二抗体。

在进一步实施方案中，在施用曲妥珠单抗之后，向所述患者施用所述第二抗体。

在进一步实施方案中，同时施用曲妥珠单抗和所述第二抗体。

在进一步实施方案中，所述治疗进一步包括施用免疫检查点抑制剂。

在进一步实施方案中，所述免疫检查点抑制剂为抗 PD-1 抗体或抗 PD-L1 抗体。

10 在进一步实施方案中，所述免疫检查点抑制剂为抗 PD-1 抗体。

本发明的一些实施方案中，所述患者是未经治疗的，包括例如未经任何针对晚期不可切除或转移性 HER2 阳性胃癌或胃食管结合部腺癌的系统性抗肿瘤治疗，或者虽然既往接受过辅助治疗，末次治疗结束距离本发明治疗方案首次给药≥6 个月，或者既然接受过抗肿瘤中药或中成药治疗，末次治疗结束在本发明所涉及研究随机分组之前。

15 本发明的一些实施方案中，所述曲妥珠单抗、第二抗 HER2 抗体或其结合片段每 3 周静脉内使用。

在一些实施方案中，第二抗 HER2 抗体以约 25mg/kg 剂量施用。

在一些实施方案中，第二抗 HER2 抗体以约 15mg/kg 剂量施用。

20 在一些实施方案中，曲妥珠单抗以约 8mg/kg 初始负荷剂量施用，随后每 3 周约 6mg/kg 施用。

在本发明的一些实施方案中，所述化疗剂为卡培他滨和奥沙利铂的联合。

在一些实施方案中，奥沙利铂以约 130mg/m² 剂量、静脉内输注，每三周给药一次；通常地，静脉输注 2-6 小时，并且每周期第一天给药；而且在某些情况下，例如体表面积超过 2.0m² 时，研究者可以根据临床实际计算药剂量。

25 在一些实施方案中，卡培他滨以约 1000mg/m² 剂量、口服施用，每日两次，每三周为一个给药周期；通常地，每周期第一天至第十四天给药；而且在某些情况下，研究者根据临床实际计算药剂量，例如计算理论剂量超过 1500mg 时，选择卡培他滨的剂量为约 1500mg。

免疫检查点抑制剂，也作为在治疗晚期胃癌的治疗方案重要部分，例如 III 期研究 KEYNOTE-811 在治疗 HER2 阳性胃癌的研究中，相对于曲妥珠单抗+化疗剂联合，进一步联合帕博利珠单抗的缓解率显著提高，并且 FDA 批准了帕博利珠单抗联合曲妥珠单抗和氟尿嘧啶和铂类化疗剂一线治疗晚期不可切除或转移性 HER2 阳性胃癌或胃食管结合部腺癌患者的治疗方案。也可以将本发明所涉及的曲妥珠单抗+第二抗 HER2 抗体+化疗剂的联用治疗方案，联合免疫检查点抑制剂以提高缓解率。本发明一些实施方案中，本发明涉及的用途或治疗方案中，可以同时或隔段时间施用免疫检查点抑制，优选为抗 PD-1 抗体或抗 PD-L1 抗体，优选为抗 PD-1 抗体，例如纳武单抗、派姆单抗（帕博利珠）、信迪利单抗、替雷利珠单抗、卡

30

35

瑞利珠单抗、特瑞普利单抗、斯鲁利单抗等。

V. 药物组合/药物组合物

本发明提供了一种药物组合，其涉及曲妥珠单抗和上述的第二抗 HER2 抗体的联用，其具体包含曲妥珠单抗和第二抗 HER2 抗体或其结合片段。

5 本发明还提供了药物组合物，例如，用于治疗胃癌的药物组合物，其包含曲妥珠单抗和上述的第二抗 HER2 抗体以及药学上可接受的载体。

10 在一些实施方案中，本发明所述的药物组合物，以液体制剂或冻干粉的形式，通常地，以液体制剂的形式。该制剂包含抗体（曲妥珠单抗、第二抗 HER2 抗体）、表面活性剂（例如聚山梨醇酯 20、80）、缓冲液（组氨酸缓冲液、乙酸缓冲液、枸橼酸缓冲液或者两种缓冲液混合）、稳定剂（例如糖类、醇类、盐类、氨基酸类等）以及合适的 pH 值。

在一个方面，本发明还提供了一种组合产品，其包含：

曲妥珠单抗；

第二抗体，所述第二抗体为与所述曲妥珠单抗具有不同结合位点的第二种抗 HER2 的抗体或其抗原结合片段，包含：

15 重链可变区，其包含如 SEQ ID NO:1 所示的 HCDR1、如 SEQ ID NO:2 所示的 HCDR2 和如 SEQ ID NO:3 所示的 HCDR3；和

轻链可变区，其包含如 SEQ ID NO:6 所示的 LCDR1、如 SEQ ID NO:7 所示的 LCDR2 和如 SEQ ID NO:8 所示的 LCDR3；和

化疗剂。

20 在进一步实施方案中，所述化疗剂为氟尿嘧啶类药物。在进一步实施方案中，所述化疗剂为铂类药物。

在进一步实施方案中，所述化疗剂为氟尿嘧啶类药物和铂类药物的联合。

25 在进一步实施方案中，所述氟尿嘧啶类药物选自 5-氟尿嘧啶和卡培他滨。在进一步实施方案中，所述铂类药物选自顺铂和奥沙利铂。在进一步实施方案中，所述氟尿嘧啶类药物为卡培他滨。在进一步实施方案中，所述铂类药物为奥沙利铂。在进一步实施方案中，所述化疗剂为卡培他滨和奥沙利铂的联合。

在进一步实施方案中，所述第二抗体的重链可变区包含如 SEQ ID NO:4 所示的氨基酸序列或由其组成，且所述第二抗体的轻链可变区包含如 SEQ ID NO:9 所示的氨基酸序列或由其组成。

30 在进一步实施方案中，所述第二抗体的重链包含如 SEQ ID NO:5 所示的氨基酸序列或由其组成，且所述第二抗体的轻链包含 SEQ ID NO:10 所示的氨基酸序列或由其组成。

在进一步实施方案中，所述组合产品进一步包含抗 PD-1 抗体和/或抗 PD-L1 抗体。

在进一步实施方案中，所述组合产品进一步包含抗 PD-1 抗体。

35 VI. 药剂盒

本发明还涉及一种用于上述胃癌治疗的药剂盒，其通常包括抗体、化疗剂和/或预期用途的标签和使用说明书等。具体地，本发明涉及的试剂盒，其用于治疗胃癌治疗，尤其是用于晚期不可切除或转移性 HER2 阳性胃癌的治疗，包含至少一个周期剂量的曲妥珠单抗、第二抗 HER2 抗体和化疗剂。在一些示例性实施方案中，曲妥珠单抗、第二抗 HER2 抗体和/或化疗剂包装在单位剂型中。其中，所述的第二抗 HER2 抗体如上所定义。在本发明优选的实施方案中，药剂盒包含的化疗剂为氟尿嘧啶类化合物和铂类药物，例如氟尿嘧啶类化合物为 5-氟尿嘧啶或卡培他滨，并且铂类药物为顺铂或奥沙利铂。在较优选的实施方案中，药剂盒包含曲妥珠单抗、第二抗 HER2 抗体和卡培他滨、奥沙利铂。

具体地，在一个方面，本发明还提供了一种药剂盒，其用于治疗 HER2 阳性的胃癌或胃食管结合部腺癌，所述药剂盒包含：

曲妥珠单抗；

第二抗体，所述第二抗体为与所述曲妥珠单抗具有不同结合位点的第二种抗 HER2 的抗体或其抗原结合片段，包含：

重链可变区，其包含如 SEQ ID NO:1 所示的 HCDR1、如 SEQ ID NO:2 所示的 HCDR2 和如 SEQ ID NO:3 所示的 HCDR3；和

轻链可变区，其包含如 SEQ ID NO:6 所示的 LCDR1、如 SEQ ID NO:7 所示的 LCDR2 和如 SEQ ID NO:8 所示的 LCDR3；和

化疗剂。

在进一步实施方案中，所述化疗剂为氟尿嘧啶类药物。

在进一步实施方案中，所述化疗剂为铂类药物。

在进一步实施方案中，所述化疗剂为氟尿嘧啶类药物和铂类药物的联合。

在进一步实施方案中，所述氟尿嘧啶类药物选自 5-氟尿嘧啶和卡培他滨。

在进一步实施方案中，所述铂类药物选自顺铂和奥沙利铂。

在进一步实施方案中，所述氟尿嘧啶类药物为卡培他滨。

在进一步实施方案中，所述铂类药物为奥沙利铂。

在进一步实施方案中，所述化疗剂为卡培他滨和奥沙利铂的联合。

在进一步实施方案中，所述癌症为 HER2 阳性的晚期胃癌。

在进一步实施方案中，所述癌症为不可切除或转移性的 HER2 阳性的胃癌或胃食管结合部腺癌。

在进一步实施方案中，所述第二抗体的重链可变区包含如 SEQ ID NO:4 所示的氨基酸序列或由其组成，且所述第二抗体的轻链可变区包含如 SEQ ID NO:9 所示的氨基酸序列或由其组成。

在进一步实施方案中，所述第二抗体的重链包含如 SEQ ID NO:5 所示的氨基酸序列或由其组成，且所述第二抗体的轻链包含 SEQ ID NO:10 所示的氨基酸序列或由其组成。

在进一步实施方案中，所述药剂盒进一步包含使用说明书。

在进一步实施方案中，所述药剂盒进一步包含抗 PD-1 抗体和/或抗 PD-L1 抗体。

在进一步实施方案中，所述药剂盒进一步包含抗 PD-1 抗体。

本发明中涉及的序列信息总结在表 1 中。

表 1 序列表

SEQ ID NO:	名称	氨基酸序列
1	第二抗 HER2 抗体_HCDR1	GFTFSSYTMS
2	第二抗 HER2 抗体_HCDR2	WVAYISAGGGSTYYPDTVKG
3	第二抗 HER2 抗体_HCDR3	ARHLGGTASFDY
4	第二抗 HER2 抗体_重链可变区	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTMSWVRQAPGKG LEWVAYISAGGGSTYYPDTVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRA EDTAVYYCARHLGGTASFDYWGQGTLLTVSS
5	第二抗 HER2 抗体_重链	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTMSWVRQAPGKG LEWVAYISAGGGSTYYPDTVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRA EDTAVYYCARHLGGTASFDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSVVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
6	第二抗 HER2 抗体_LCDR1	LASQTIGTWLAWY
7	第二抗 HER2 抗体_LCDR2	LLIYVATSLAD
8	第二抗 HER2 抗体_LCDR3	QQNAYAPWT
9	第二抗 HER2 抗体_轻链可变区	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCLASQTIGTWLAWYQQKPGKAPK LLIYVATSLADGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQNA YAPWTFGQGTKVEIKRTV
10	第二抗 HER2 抗体_轻链	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCLASQTIGTWLAWYQQKPGKAPK LLIYVATSLADGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQNA YAPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT SKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
11	曲妥珠单抗_重链	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKG LEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAE DTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSVVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV

		LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
12	曲妥珠单抗_轻链	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
13	帕妥珠单抗_重链	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGLEWVADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNLGPSFYFDYWGGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
14	帕妥珠单抗_轻链	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSIGVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYIYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

表 2 缩略语表

缩写	英文全称	中文定义
AE	Adverse Event	不良事件
CNS	Central Nervous System	中枢神经系统
CR	Complete response	完全缓解
CSCO	Chinese Society of Clinical Oncology	中国临床肿瘤学会
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4	细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4
DOR	Duration of response	应答持续时间
ESMO	European Society for Medical Oncology	欧洲肿瘤学会
FDA	Food and Drug Administration	美国食品药品监督管理局
FISH	Fluorescence in situ hybridization	荧光免疫组织化学
HBV	Hepatitis B virus	乙肝病毒
HCV	Hepatitis C virus	丙肝病毒
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2	人表皮生长因子受体
HR	Hazard ratio	风险比
ICF	Informed Consetn Form	知情通知书
IDMC	Indepenent Data Monitoring Committee	独立数据监查委员会
IHC	Immunohistorhemistry	免疫组织化学
IRRC	Immune-related response criteria	免疫相关缓解评价标准
ITT	Intention to Treat	意图治疗

IV	Intravenous	静脉内
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	美国国立综合癌症网络
NYHA	New York Heart Association	纽约心脏协会
ORR	Overall response rate	客观缓解率
OS	Overall Survival	总体生存期
PD-1	Programmed cell death 1	程序性死亡受体-1
PD-L1	Programmed cell death ligand-1	程序性死亡受体配体-1
PDX	Patient-derived tumor xenograft	病人来源肿瘤异种移植
PFS	Progression Free Survival	无进展生存期
PR	Partial response	部分缓解
RECIST	Response evaluation Criteria in Solid	实体瘤疗效评价标准
TTR	Time to response	至缓解时间
TEAE	Treatment emergent adverse event	治疗期间出现的不良事件
XELOX	Xeloda plus Oxaliplatin	卡培他滨和奥沙利铂联用

药物来源：曲妥珠单抗（或生物类似药）：来自复宏汉霖，其商品名为汉曲优。

第二抗 HER2 抗体：按照中国专利申请 No. 201480024152 .3 的方法制备，其中编号为 hz1E11-133 的抗体为参考抗体；

5 帕妥珠单抗：按照 WO01/00245 和 WO2006/007398 所述方法制备，也可以使用通过商业途径购买的药品，或者是经批准用于临床研究的生物类似药；

化疗剂：

卡培他滨和奥沙利铂，齐鲁制药；

10 用于实验的细胞：胃癌细胞系 NCI-N87 购自美国国家癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)；SNU216 购自科佰生物（CoBioer）。

实施例 1 所用的 HER2-Fc 蛋白来自 Sino Biological （PA, USA），产品号 10004-H02H, LC10JA1203。

通过如下非限制性实施例说明本发明。

实施例 1.曲妥珠单抗和第二抗 HER2 抗体的 HER2 表位研究

15 分析曲妥珠单抗、第二抗 HER2 抗体和帕妥珠单抗的表位结合竞争。第二抗 HER2 抗体固定在 BiacoreCM5 传感器芯片，使用约 1000RU 的胺偶联，然后依次添加（a）HER2-Fc 蛋白、曲妥珠单抗和帕妥珠单抗，和（b）HER2-Fc 蛋白、帕妥珠单抗和曲妥珠单抗。

20 参照图 1 所示的 HER2 表位亲和力研究，第二抗 HER2 抗体与曲妥珠单抗、帕妥珠单抗均无竞争性结合，并且第二抗 HER2 抗体与曲妥珠单抗具有不同的结合位点，第二抗 HER2 抗体虽然也与 HER2 亚结构域 IV 结合但是不与曲妥珠单抗存在竞争。

实施例 2.曲妥珠单抗和第二抗 HER2 抗体联合处理胃癌细胞 NCI-N87 和 SNU216 的 HER2 介导的内吞能力和 EGFR 细胞表面表达水平研究

内吞能力研究

25 通过 PHrodo Green 染色法观察在曲妥珠单抗、第二抗 HER2 抗体和帕妥珠单抗以及它们联合处理的胃癌细胞株 NCI-N87 和 SNU216 中 HER2 抗体内吞的时间梯度变化。使用

pHrodoIFL Green STP 酯胺活性染料(P35369, Invitrogen)进行 HER2 内化试验检测。将 NCI-N87、SNU216 (1.5×10^5 cells/孔)胃癌细胞接种于 96 孔板(CLS3799、康宁), 然后与曲妥珠单抗、抗 HER2 抗体、帕妥珠单抗、曲妥珠单抗+帕妥珠单抗或曲妥珠单抗+抗 HER2 抗体 ($10 \mu\text{g/mL}$) 在冰上孵育 1 h。用洗涤缓冲液短暂洗涤去除未结合的抗体后, 将其中一组细胞置于冰上冷冻以终止内化, 其余细胞置于 37°C 培养箱继续培养。抗体孵育后, 用固定缓冲液(420801, biolgend)固定细胞 30 分钟。最后, 用染色缓冲液洗涤所有染色细胞, 并用 CytoFLEX LX 流式细胞仪(Beckman Coulter, USA)进行分析。

参照图 2 所示, 曲妥珠单抗+帕妥珠单抗在胃癌细胞系 NCI-N87、SNU216 中显示出有限 HER2 内化, 而曲妥珠单抗+抗 HER2 抗体在 NCI-N87 和 SNU216 胃癌细胞系中诱导更强的 HER2 内化。抗 HER2 抗体和曲妥珠单抗联合同时结合到 HER2 亚结构域 IV, 而曲妥珠单抗和帕妥珠单抗联合结合 HER2 亚结构域 IV 和亚结构域 II, 因此抗体结合在不同的亚结构域, 将产生受体不同的内化率, 这体现出抗 HER2 抗体与曲妥珠单抗联用独特的协同作用。

EGFR 细胞表达水平研究

采用 BV421 抗人 EGF 受体(749755, BD)和 AF647 抗人 CD340 (erbB2/HER-2) (324412, biolgend)检测 EGFR 和 HER2 蛋白表达水平。所有染色细胞用 CytoFLEX LX 流式细胞仪(Beckman Coulter, USA)进行分析。使用 FlowJo 软件进行分析数据。

参照图 3 所示, 在 NCI-N87 胃癌细胞中, 抗 HER2 抗体和曲妥珠单抗联合处理不仅降低了 HER2 的表达(图 3 中 a、b、c), 还降低了细胞表面 EGFR 的表达(图 3 中 d、e、f), 表明 EGFR 以 HER2/EGFR 异源二聚体的形式与 HER2 一起内化, 而帕妥珠单抗和曲妥珠单抗联合处理可以降低 HER2 的表达, 但细胞表面 EGFR 的表达降低程度有限。

实施例 3. 曲妥珠单抗和第二抗 HER2 抗体联合治疗 HER2 阳性胃癌的协同作用研究

通过胃癌细胞 NCI-N87 细胞存活率和 HER2 阳性胃癌的 PDX 模型研究曲妥珠单抗和第二抗 HER2 抗体的协同抗肿瘤作用。

曲妥珠单抗、第二抗 HER2 抗体、帕妥珠单抗、曲妥珠单抗/第二抗 HER2 抗体联合或曲妥珠单抗/帕妥珠单抗联合作用 72 小时后, 检测胃癌细胞 NCI-N87 的细胞存活率; 使用 Caspase-Glo®3/7 Assay 系统, 通过测量 caspases 3/7 在胃癌细胞 NCI-N87 细胞中的活性来评估细胞凋亡。在给定剂量下使用抗体处理的异种人胃癌 NCI-N87 模型, 以及在给定剂量下使用抗体处理的人胃癌 PDX 模型。所有数据均以平均值 $\pm$ SEM 表示。p 值采用 Student's t 检验计算。 $**p < 0.01$, $*p < 0.05$ 。

体外增殖实验研究

使用 CellTiter-Glo 发光细胞活力试剂盒(G7571, Promega)检测细胞增殖。 1.5×10^4 细胞于 96 孔板(CLS3799, 康宁)中, 37°C 孵育过夜。分别用 IgG1、曲妥珠单抗、第二抗 HER2 抗体、帕妥珠单抗或曲妥珠单抗/第二抗 HER2 抗体、曲妥珠单抗/帕妥珠单抗处理。同时, 测量 T=0 小时板的发光值。孵育 72 小时后, 使用 Spark (Tecan, 瑞士)测量 T=72 小时板中的发光值。计算细胞存活率: 细胞存活率 = $(T_{72} - T_0)/(T_{72}(c) - T_0) \times 100\%$, T: 处理, c: 对照。

细胞凋亡检测

使用 Caspase-Glo®3/7 Assay (G8093, Promega)系统, 通过测量 caspases 3/7 在 NCI-N87 细胞中的活性来评估细胞凋亡。将大约 1.5×10^4 细胞接种于 96 孔实验板(CLS3799, 康宁)中, 培养过夜。用 100 μ L 含药物的培养液替换原培养基, 处理 24 h。在室温下孵育 30 分钟后, 加入 100 μ L Caspase-Glo 3/7 试剂。避光孵育 30 分钟, 轻微震荡后, 使用 Spark (Tecan, 瑞士) 检测。

动物肿瘤模型研究

在异种人胃癌 NCI-N87 模型中, BALB/c n 裸雌性小鼠皮下植入 5×10^6 NCI-N87 细胞。当小鼠的平均肿瘤体积达到约 120-150 mm³ 时, 将小鼠随机分组, 然后给予如下所述的治疗。第二抗 HER2 抗体或对照试剂每周 2 次腹腔注射 10mg/kg, 每组 8 只, 连续 28 天。在 PDX 模型中, 从患者胃癌组织中生成肿瘤异种移植物, 并将其皮下移植到每只 NCG 小鼠的右背部。曲妥珠单抗、曲妥珠单抗/第二抗 HER2 抗体和曲妥珠单抗/帕妥珠单抗在 PDX 模型中以不同的给药剂量处理, 每组 n = 5 只小鼠, 每周 2 次给药, 连续 52 ~ 60 天。每周 2 次测量肿瘤体积和体重。

参照图 4a 所示, 第二抗 HER2 抗体或曲妥珠单抗单独使用和联合使用抑制 NCI-N87 胃癌细胞系的体外生长研究中, 曲妥珠单抗和第二抗 HER2 抗体的联合使用, 可以显著增强单独使用的抗增殖活性, 并且细胞增殖效果优于曲妥珠单抗与帕妥珠单抗联合使用。参照图 4b 所示, 根据 caspases 3/7 活性检测, 第二抗 HER2 抗体与曲妥珠单抗联合处理胃癌细胞 NCI-N87, 能够诱导 NCI-N87 细胞凋亡, 而曲妥珠单抗、第二抗 HER2 抗体、帕妥珠单抗分别单独处理和曲妥珠单抗和帕妥珠单抗联合处理 NCI-N87 胃癌细胞未显著诱导 NCI-N87 的细胞凋亡。参照图 4c 所示的处理异种人胃癌 NCI-N87 模型研究中, 曲妥珠单抗与第二抗 HER2 抗体联合使用能够显著抑制模型内 NCI-N87 肿瘤大小。参照图 4d 和 4e 所示的处理 PDX 模型研究中, 曲妥珠单抗与第二抗 HER2 抗体联用能够抑制肿瘤大小。

在上述的人胃癌细胞系、异种人胃癌 NCI-N87 模型和 PDX 模型研究中, 曲妥珠单抗和第二抗 HER2 抗体联合使用具有较强的抗肿瘤作用 (胃癌细胞), 抑制肿瘤生长并且能够促进肿瘤消退, 并且表现出第二抗 HER2 抗体与曲妥珠单抗联用后增强的抗肿瘤作用, 体现了曲妥珠单抗和第二抗 HER2 抗体联用的独特协同作用, 这一部分是因为抗 HER2 抗体与曲妥珠单抗能够诱导胃癌细胞的凋亡, 但是此作用在曲妥珠单抗、第二抗 HER2 抗体、帕妥珠单抗单独处理和曲妥珠单抗和帕妥珠单抗联合处理胃癌细胞研究中未出现。

实施例 4. 曲妥珠单抗、第二抗 HER2 抗体和化疗剂联合治疗诊断有晚期不可切除或转移性 HER2 阳性胃癌或胃食管结合部腺癌患者的临床研究

此项研究是随机、双盲、多中心、II 临床研究, 旨在评价, 相对于安慰剂和曲妥珠单抗+化疗剂一线治疗方案, 曲妥珠单抗+第二抗 HER2 抗体+化疗剂在治疗晚期不可切除或转移性胃癌患者的临床功效和安全性。

研究设计

本次研究为随机双盲研究; 大约 53 例诊断有晚期不可切除或转移性胃癌患者(未经治疗)按照约 1:1:1 比例随机分为三组以及相对应的治疗方案:

A 组(试验组): 第二抗 HER2 抗体(25mg/kg)+曲妥珠单抗+化疗剂(XELOX);

B 组(试验组): 第二抗 HER2 抗体(15mg/kg)+曲妥珠单抗+化疗剂(XELOX);

C 组(标准治疗组): 安慰剂(已揭盲及开放标签部分受试者不使用安慰剂)+曲妥珠单抗+化疗剂(XELOX)。

随机分组程序采用中央随机系统暨交互式网络响应系统(IWRS), 根据免疫组织化学(IHC/FISH)法确认的 HER2 表达水平(3+ 或 2+) 进行随机分层, 并且按照 1:1:1 的比例的比例产生随机编码。

给药方法如下:

第二抗 HER2 抗体: 25 mg/kg 或 15 mg/kg 静脉输注(IV), 每三周给药一次, 每周期第一天给药。

安慰剂: 参照第二抗 HER2 抗体给药方法(使用剂量根据阶段而不同)。

曲妥珠单抗: 初始负荷剂量为 8 mg/kg, 随后 6 mg/kg 每三周给药一次, 每周期第一天给药; 第一次输注时间应在 90 分钟以上(含 90 分钟), 重复 6 mg/kg。

奥沙利铂: 130 mg/m², 静脉输注 2-6 小时(在曲妥珠单抗输注结束后之后使用), 每三周给药一次, 每周期第一天给药, 最多给药至 8 周期; 如体表面积超过 2.0 m², 研究者可以根据临床实际按照 2.0 m² 计算给药剂量。

卡培他滨: 1000 mg/m², 口服, 每日两次, 每三周为一个给药周期, 每周期第一天至第十四天给药; 如计算的理论剂量超过 1500 mg, 研究者可以根据临床实际选择卡培他滨剂量为 1500 mg, 口服, 每日两次。

对患者肿瘤的评估, 直到研究者根据 RECIST v1.1 标准评价进展后终止、治疗方案持续直到失去临床获益、发生不可耐受的毒性、患者或研究决定终止治疗(治疗方案非正常终止)、接受试验治疗的受试者死亡、受试者撤销知情同意、受试者妊娠、对方案或程序要求不依从, 或管理方面的原因(以先发生者为准)。

患者

患者未接受过治疗并且诊断有晚期不可切除或转移性胃癌, 并且符合参加此项研究的标准。

入选标准

1) 自愿参加临床研究; 完全了解、知情本研究并签署知情同意书(ICF); 愿意遵循并有能力完成所有试验程序;

2) 性别不限, 签署 ICF 时年龄 ≥ 18 岁且 ≤ 80 岁;

3) 经组织病理学检查确诊的、不能经手术治疗治愈的 HER2 阳性的局部晚期/转移性胃癌或胃食管交界处腺癌且组织学检查证实主要为腺癌;

4) 既往未接受过针对局部晚期/转移性胃癌或胃食管交界处腺癌的系统性抗肿瘤治疗;

- 5) 既往接受过新辅助/辅助治疗的受试者，末次治疗结束距本研究首次用药必须≥ 6 个月；
- 6) 既往接受过抗肿瘤中药或中成药治疗的受试者，末次治疗结束应在随机前；
- 7) 既往治疗相关 AE 恢复至 NCI-CTCAE ≤ 1 级（脱发除外）；
- 5 8) 根据实体瘤疗效评价标准 (RECIST v1.1)，经中心影像评估至少具有一个可测量病灶，可测量病灶应未接受过放疗等局部治疗（位于既往放疗区域内的病灶，如果证实发生进展，也可选做靶病灶），靶病灶不能仅为骨转移灶；
- 9) 患者必须提供肿瘤组织，进行 HER2 表达水平检测，并且确认为 HER2 阳性肿瘤，即：
- 10 a. 经免疫组织化学法 (IHC) 明确至少为 HER2 阳性 3+ (+++) 或
- b. 经免疫组织化学法 (IHC) 明确至少为 HER2 阳性 2+ (++) 且荧光原位杂交法 (FISH) 检测呈阳性；
- 10) 随机前 7 天内 ECOG: 0~1；
- 11) 预期生存期≥6 个月；
- 15 12) 乙肝表面抗原 (HBsAg) (-) 并且乙肝核心抗体 (HBcAb) (-)。如果 HBsAg (+) 或者 HBcAb (+)，则乙肝病毒脱氧核糖核酸 (HBV-DNA) 必须< 2500 拷贝/mL 或 500 IU/mL 或在本中心正常值范围内。
- 13) HCV 抗体 (-)；若 HCV 抗体 (+) 则必须 HCV-RNA 检查呈阴性方可入组。存在乙肝及丙肝共同感染的受试者需排除 (HBsAg 或 HBcAb 检查呈阳性，且 HCV 抗体检查呈阳性)。
- 20 14) 主要器官功能正常，即符合下列标准 (在本研究首次用药前 14 天内，未接受过输血、白蛋白、重组人促血小板生成素或集落刺激因子 (CSF) 治疗)：

表 3. 主要器官功能标准

血液系统	
嗜中性粒细胞 (ANC)	≥ 1.5×10 ⁹ /L
血小板 (PLT)	≥ 100×10 ⁹ /L
血红蛋白 (Hb)	≥ 90g/L
肝功能	
总胆红素 (TBIL)	≤ 1.5×正常值上限 (ULN)
谷氨酸氨基转移酶 (ALT)	≤ 2.5×ULN；对于肝转移患者 ≤ 5.0×ULN
天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)	≤ 2.5×ULN；对于肝转移患者 ≤ 5.0×ULN
碱性磷酸酶 (ALP)	≤ 2.5×ULN；对于肝转移和/或骨转移患者 ≤ 5.0×ULN
白蛋白	≥ 25 g/L
肾功能	
肌酐 (Cr)	≤ 1.5×ULN；如> 1.5×ULN，肌酐清除率需 ≥ 60 ml/分钟（根据 Cockcroft-Gault 公式计算）
凝血功能	
活化部分凝血活酶时间 (APTT)	≤ 1.5×ULN
凝血酶原时间 (PT)	≤ 1.5×ULN
国际标准化比值 (INR)	≤ 1.5×ULN

15) 具有生育能力的女性受试者，随机前 7 天内的血妊娠试验必须为阴性。具有生育能力的女性受试者，以及伴侣为育龄期女性的男性受试者，需要在研究治疗期间、以及在最后一次使用第二抗 HER2 抗体/曲妥珠单抗/安慰剂和化疗后至少 6 个月至少采用一种经医学认可的避孕措施（如宫内节育器、避孕药或避孕套）。

5 排除标准

符合下列任一项排除标注的患者，将不得进入本项研究：

1) 研究药物首次用药前 2 年内患有其它恶性肿瘤。已治愈的局限性肿瘤，例如皮肤基底细胞癌、皮肤鳞癌、表浅膀胱癌、前列腺原位癌、宫颈原位癌、乳腺原位癌、甲状腺癌等可以入组；

10 2) 曾因胃腺癌或胃食管交界处腺癌完成新辅助或辅助化疗（或两者皆有）或放疗之后的 6 个月内出现疾病进展；

3) 曾接受过任意 HER2 靶向治疗或针对免疫检查点（例如 PD-1、PD-L1、CTLA-4）的治疗；

15 4) 既往使用多柔比星体内浓度 $> 360 \text{ mg/m}^2$ (或当量)；注意：等效药物包括表柔比星 $> 720 \text{ mg/m}^2$ 、米托蒽醌 $> 120 \text{ mg/m}^2$ 、伊达比星 $> 90 \text{ mg/m}^2$ 、超过 360 mg/m^2 多柔比星当量的阿霉素脂质体或其他蒽环类抗生素。如果使用了一种以上蒽环类抗生素，则累积剂量不得超过 360 mg/m^2 多柔比星当量；

5) 通过适当干预后无法控制的胸腔积液、心包积液或需经常引流的腹水；

6) 需要输血治疗或者有创干预治疗的胃肠道活动性出血；

20 7) 存在中枢神经系统 (CNS) 或软脑膜转移；

8) 距首次用药前半年内发生过脑血管意外、心肌梗塞、不稳定心绞痛、控制不良的心律失常（包括 QTc 间期男性 $\geq 450 \text{ ms}$ 、女性 $\geq 470 \text{ ms}$ ）（QTc 间期以 Fridericia 公式计算）；

9) 按照美国纽约心脏病学会 (NYHA) 标准 III 级或 IV 级心功能不全，或心脏彩超检查：LVEF（左室射血分数） $< 55\%$ ；

25 10) 患有活动性肺结核病；

11) 既往和目前有间质性肺炎、尘肺、放射性肺炎、药物相关肺炎、肺功能严重受损等可能会干扰可疑的药物相关肺毒性的检测和处理的患者；

12) 随机前 28 天内接受过减毒活疫苗的治疗；用于季节性流感或新型冠状病毒肺炎灭活病毒疫苗除外；

30 13) 基线胸部影像学检查提示存在活动性肺部炎症且伴有临床相关症状或体征；

14) 随机前 14 天内或研究期间需要接受全身用皮质类固醇 ($> 10 \text{ mg/天}$ 泼尼松疗效剂量) 或其他免疫抑制药物治疗的患者。但以下情况允许入组：在没有活动性自身免疫疾病的情况下，允许患者使用局部外用或吸入型类固醇、或剂量 $\leq 10 \text{ mg/天}$ 泼尼松疗效剂量的肾上腺激素替代治疗；

35 15) 研究药物首次用药前 28 天内，接受过重大手术，本研究重大手术定义：术后至少需

要 3 周恢复时间，才能够接受本研究治疗的手术；

16) 在开始研究治疗之前 3 个月内接受过根治性放疗；允许骨病症及浅表病灶的姑息性放疗，且在首次用药前 14 天已经结束；不允许首次给药前 28 天内接受覆盖 30%以上骨髓区域的放疗；

17) 正在参加其他临床研究，或计划开始本研究治疗距离前一项临床研究治疗结束时间不足 14 天；

18) 已知对任何单克隆抗体或研究药物辅料有严重过敏史；

19) 有证据表明存在无法通过穿刺或近期外科手术解释说明的腹内积气；

20) 已知有精神类药物滥用或吸毒史；

21) 妊娠期或哺乳期妇女；

22) 经研究者判断，受试者有其他可能导致其被迫中途终止研究的因素，如患有其他严重疾病（含精神疾病）需要合并治疗，实验室检查值严重异常，家庭或社会因素，可能影响到受试者安全或试验资料收集的情况。

结果

本项研究的主要疗效终点为无进展生存期（PFS）以及客观缓解率（ORR）；其中，无进展生存期（PFS）定义为根据 RECIST v1.1（IRRC）标准评估的受试者从随机开始，至首次确认记录疾病进展或死亡（以先发生者为准）的时间（以月为单位）。对于分析时尚未发生疾病进展或死亡的受试者，以其最后一次客观肿瘤评估的日期为 PFS 的删失日期；客观缓解率（ORR）定义为采用 RECIST v1.1（研究者和 IRRC）标准评估的达到最佳缓解为 CR 和 PR 的受试者比例。描述性分析各组的客观缓解率，给出相应的 95%置信区间。采用 Kaplan Meier 法估算中位无进展生存期，并绘制 Kaplan-Meier 曲线。通过分层 COX 比例风险模型估计 PFS 的 HR 及其 95%置信区间。采用分层 log-rank 检验比较组间 PFS。组间 ORR 差异采用分层 Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）方法检验，估计比值比（odds ratio）及其 95%置信区间。

本项研究的次要疗效终点为总生存期，由研究者根据 RECIST v1.1 标准评估的无进展生存期及客观缓解率的统计方法与主要疗效终点相同。缓解持续时间指从首次达到 CR 或 PR（以先记录到的状态为准）日期开始至首次记录疾病进展或死亡日期的时间（以先发生者为准）。分别对研究者与 IRRC 评判为客观缓解的受试者进行 DOR 评估。采用 Kaplan Meier 法估算中位数，并绘制 Kaplan-Meier 曲线。

疗效

本项研究共有 53 例患者随机入组并且纳入分析，其中 A 组 18 例，B 组 17 例，C 组 18 例。53 例受试者经影像评估的中位无进展生存期如下：A 组患者的 PFS 为 15.1 个月（95%置信区间 6.8 个月-无法评估），B 组患者尚未达到（95%置信区间 9.9 个月-无法评估），C 组患者的 PFS 为 8.2 个月（95%置信区间 9.9 个月-无法评估）。在此次分析时共有 12 例（28.3%）受试者死亡，总生存期数据尚未成熟，各组均未达到中位总生存时间。受试者无进展生存期的 K-M 曲线请见图 5，患者疗效数据总结请见表 4。

表 4.疗效数据总结

	A 组 (n=18)	B 组 (n=17)	C 组 (n=18)
中位无进展生存期(月 95% CI)	15.11(6.83, -)	NR(9.92, -)	8.21(5.72,12.71)
风险比 (95% CI)(与 C 组比较)	0.5(0.17,1.27) p=0.1272(描述性)	0.1(0.04,0.52) p=0.0007(描述性)	/
无进展生存期事件数	6	3	11
中位持续缓解时间(月 95% CI)	12.4(5.49, -)	NR(8.57, -)	6.8(4.37,-)
风险比 (95% CI)(与 C 组比较)	0.6(0.20,1.62) p=0.2848(描述性)	0.1(0.02,0.50) p=0.0006(描述性)	
确认的客观缓解率	77.8%	82.4%	88.9%
18 周客观缓解率	72.2%	82.4%	66.7%
36 周客观缓解率	44.4%	64.7%	27.8%
48 周客观缓解率	38.9%	58.8%	16.7%
中位总生存期 (月 95% CI)	NR (12.42, -)	NR (-, -)	NR(6.44,-)
风险比 (95% CI)(与 C 组比较)	0.4(0.13,1.45) p=0.1621(描述性)	0.3(0.09,1.26) p=0.0894(描述性)	/
中位随访时间 (月)	13.16	14.16	12.91

参照表 4 所示，A 组的中位无进展生存期为 15.11 个月以及其中位持续缓解时间为 12.4 个月，B 组的中位无进展生存期和中位持续缓解时间未达到，C 组的中位无进展生存期为 8.21 个月以及其中位持续缓解时间为 6.8 个月，即曲妥珠单抗+第二抗 HER2 抗体+化疗剂的联用（A 组、B 组）相对于曲妥珠单抗+化疗剂的联用，能够显著延长患者的中位无进展生存期和中位持续缓解时间。A 组的中位无进展生存期风险比 0.5（95%CI，0.17-1.27，P=0.1272），B 组中位无进展生存期风险比 0.1（95%CI，0.04-0.52，P=0.0007），同时，A 组的中位持续缓解时间风险比 0.6（95%CI，0.20-1.62，P=0.2848），B 组的中位持续缓解时间风险比 0.1（95%CI，0.02-0.50，P=0.0006），有利于曲妥珠单抗+第二抗 HER2 抗体+化疗剂联用组。

两个试验组（A 组、B 组）的客观缓解率均较对照组（C 组）明显提高，其中 A 组和 B 组的 36 周客观缓解率分别为 44.4%和 64.7%，并且 A 组和 B 组的 48 周客观缓解率分别为 38.9%和 58.8%。

在本次研究针对的 HER2 阳性晚期胃癌患者治疗中，第二抗 HER2 抗体联合标准治疗（曲妥珠单抗+XELOX）的疗法，体现出明显且持久的缓解，使这些患者获得了显著延长的无进展生存期。

安全性

在针对第二抗 HER2 抗体的一期临床试验中，截止 2022 年 4 月 22 日，共有 11 例受试者入组并接受至少一次抗 HER2 抗体，11 例受试者被纳入安全性分析集。试验结果显示第二抗 HER2 抗体各剂量组耐受性良好。未观察到剂量相关性毒性反应，未发生导致研究药物输注中断、导致研究药物剂量降低或导致研究药物输注速率降低的治疗期不良事件。试验期间发生的不良事件包括淋巴细胞计数降低，白细胞计数降低，低钾血症。

在此项研究试验中，截止 2023 年 7 月 30 日，共有 53 例受试者入组并接受至少一次曲妥珠单抗+第二抗 HER2 抗体+化疗剂治疗，53 例受试者被纳入安全性分析集。其中最常见
的试验期间发生的不良事件（TEAE）为血小板计数降低(A 组 vs B 组 vs C 组, 55.6% vs 76.5% vs 83.3%), 贫血 (66.7% vs 58.8% vs 72.2%), 中性粒细胞计数降低 (72.2% vs 64.7% vs 55.6%),
5 及白细胞计数降低 (72.2% vs 52.9% vs 61.1%)。试验期间发生的 3 级以上的不良事件发生情况为，A 组 13 例 (72.2%)，B 组 7 例 (41.2%)以及 C 组 8 例 (44.4%)，其中最常见
的不良事件为血小板计数降低及中性粒细胞计数降低。受试者疗效数据总结见表 5。

表 5.安全性数据总结

	A 组 (n=18)	B 组 (n=17)	C 组 (n=18)
治疗期间不良事件	18 (100)	16 (94.1)	18 (100)
3 级以上治疗期间不良事件	13 (72.2)	7 (41.2)	8 (44.4)
治疗期间严重不良事件	8 (44.4)	4 (23.5)	5 (27.8)
与第二抗 HER2 抗体/安慰剂相关的治疗期间不良事件	17 (94.4)	15 (82.2)	11 (61.1)
与第二抗 HER2 抗体/安慰剂相关的治疗期间 3 级以上不良事件	10 (56.6)	3 (17.6)	3 (16.7)
与第二抗 HER2 抗体/安慰剂相关的治疗期间严重不良事件	5 (27.8)	1 (5.9)	1 (5.6)
与第二抗 HER2 抗体/安慰剂相关的导致研究药物终止使用的治疗期间不良事件	1 (5.6)	1 (5.9)	1 (5.6)
与第二抗 HER2 抗体/安慰剂相关的导致死亡的治疗期间不良事件	0	0	1 (5.6)

在本次研究试验组中，试验组（A 组及 B 组）尤其是 B 组与标准治疗组（C 组，曲妥珠单抗+XELOX）安全性数据基本一致，试验组无受试者出现第二抗 HER2 抗体相关的死亡不良事件，体现出良好的安全性及耐受性。

总结

针对 HER2 阳性晚期胃癌的一线标准疗法曲妥珠单抗联合化疗剂的中位总生存期为 13.8 个月，中位无进展生存期为 6.7 个月。在本项研究中，第二抗 HER2 抗体联合标准治疗（曲妥珠单抗+化疗剂）的疗法较目前的标准治疗体现出明显疗效优势，高剂量组（A 组）中位无进展生存期已达 15.1 个月，并且已超过中位总生存期的登记历史数据，而低剂量组（B 组）中位无进展生存期仍未达到，预计将超过 A 组，其与标准治疗组（C 组）相比，风险比为 0.71（95%置信区间：0.04, 0.52），p 值为 0.0007。因此，本发明涉及的第二抗 HER2 抗体+曲妥珠单抗+化疗剂联合疗法，体现出明显高于标准治疗的疗效优势，同时也表现出良好的安全性及耐受性。

应理解，在阅读了本发明的上述内容之后，本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改，这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

权利要求书

1、一种治疗患者中的 HER2 阳性的胃癌或胃食管结合部腺癌的方法，其包括向患者施用治疗有效量的：

(1) 曲妥珠单抗；

5 (2) 第二抗体，其中所述第二抗体为与所述曲妥珠单抗具有不同结合表位的第二种抗 HER2 的抗体或其抗原结合片段，其包含重链和轻链，所述重链包含重链可变区，所述重链可变区包含如 SEQ ID NO:1 所示的 HCDR1、如 SEQ ID NO:2 所示的 HCDR2 和如 SEQ ID NO:3 所示的 HCDR3；且所述轻链包含轻链可变区，所述轻链可变区包含如 SEQ ID NO:6 所示的 LCDR1、如 SEQ ID NO:7 所示的 LCDR2 和如 SEQ ID NO:8 所示的 LCDR3；

10 (3) 化疗剂。

2、根据权利要求 1 所述的方法，其中所述化疗剂为氟尿嘧啶类药物。

3、根据权利要求 1 所述的方法，其中所述化疗剂为铂类药物。

4、根据权利要求 1-3 中任一项所述的方法，其中所述化疗剂为氟尿嘧啶类药物和铂类药物的联合。

15 5、根据权利要求 2-4 中任一项所述的方法，其中所述氟尿嘧啶类药物选自 5-氟尿嘧啶和卡培他滨。

6、根据权利要求 3-4 中任一项所述的方法，其中所述铂类药物选自顺铂和奥沙利铂。

7、根据权利要求 2-6 中任一项所述的方法，其中所述氟尿嘧啶类药物为卡培他滨。

8、根据权利要求 3-6 中任一项所述的方法，其中所述铂类药物为奥沙利铂。

20 9、根据权利要求 1-8 中任一项所述的方法，其中所述化疗剂为卡培他滨和奥沙利铂的联合。

10、根据权利要求 1-9 中任一项所述的方法，其中所述癌症为 HER2 阳性的晚期胃癌。

11、根据权利要求 1-10 中任一项所述的方法，其中所述癌症为不可切除或转移性的 HER2 阳性的胃癌或胃食管结合部腺癌。

25 12、根据权利要求 1-11 中任一项所述的方法，其中所述第二抗体的重链可变区包含如 SEQ ID NO:4 所示的氨基酸序列或由其组成，且所述第二抗体的轻链可变区包含如 SEQ ID NO:9 所示的氨基酸序列或由其组成。

30 13、根据权利要求 1-12 中任一项所述的方法，其中所述第二抗体的重链包含如 SEQ ID NO:5 所示的氨基酸序列或由其组成，且所述第二抗体的轻链包含 SEQ ID NO:10 所示的氨基酸序列或由其组成。

14、根据权利要求 1-13 中任一项所述的方法，其中曲妥珠单抗以约 0.1mg/kg 至约 10mg/kg 的基于体重的剂量施用。

15、根据权利要求 1-14 中任一项所述的方法，其中曲妥珠单抗以约 0.1mg/kg 至约 10mg/kg，约 0.3mg/kg 至约 10mg/kg，0.9mg/kg 至约 10mg/kg，约 1mg/kg 至约 10mg/kg，约 2.5mg/kg 至约 10mg/kg，约 3mg/kg 至约 10mg/kg，约 4mg/kg 至约 10mg/kg，约 5mg/kg 至约 10mg/kg，

约 6mg/kg 至约 10mg/kg, 约 7mg/kg 至约 10mg/kg, 约 8mg/kg 至约 10mg/kg, 约 9mg/kg 至约 10mg/kg, 约 0.1mg/kg 至约 8mg/kg, 约 0.3mg/kg 至约 8mg/kg, 0.9mg/kg 至约 8mg/kg, 约 1mg/kg 至约 8mg/kg, 约 2.5mg/kg 至约 8mg/kg, 约 3mg/kg 至约 8mg/kg, 约 4mg/kg 至约 8mg/kg, 约 5mg/kg 至约 8mg/kg, 约 6mg/kg 至约 8mg/kg, 约 7mg/kg 至约 8mg/kg, 约 0.1mg/kg 至约 6mg/kg, 约 0.3mg/kg 至约 6mg/kg, 0.9mg/kg 至约 6mg/kg, 约 1mg/kg 至约 6mg/kg, 约 2.5mg/kg 至约 6mg/kg, 约 3mg/kg 至约 6mg/kg, 约 4mg/kg 至约 6mg/kg 或约 5mg/kg 至约 6mg/kg 的基于体重的剂量施用。

16、根据权利要求 1-15 中任一项所述的方法, 其中曲妥珠单抗以约 0.1mg/kg, 约 0.3mg/kg, 约 0.9mg/kg, 约 1mg/kg, 约 2mg/kg, 约 3mg/kg, 约 4mg/kg, 约 5mg/kg, 约 6mg/kg, 约 7mg/kg, 约 8mg/kg, 约 9mg/kg 或约 10mg/kg 的基于体重的剂量施用。

17、根据权利要求 1-16 中任一项所述的方法, 其中基于体重, 曲妥珠单抗以约 8mg/kg 初始负荷剂量施用, 随后以约 6 mg/kg 的剂量施用。

18、根据权利要求 1-17 中任一项所述的方法, 其中曲妥珠单抗以约每周一次, 约每两周一次, 约每三周一次, 约每四周一次, 约每月一次, 约每 3-6 个月一次或更长时间一次施用。

19、根据权利要求 1-18 中任一项所述的方法, 其中曲妥珠单抗静脉内施用。

20、根据权利要求 1-19 中任一项所述的方法, 其中所述第二抗体以约 0.1mg/kg 至约 30mg/kg, 约 0.3mg/kg 至约 30mg/kg, 0.9mg/kg 至约 30mg/kg, 约 1mg/kg 至约 30mg/kg, 约 2.5mg/kg 至约 30mg/kg, 约 3mg/kg 至约 30mg/kg, 约 4mg/kg 至约 30mg/kg, 约 5mg/kg 至约 30mg/kg, 约 6mg/kg 至约 30mg/kg, 约 7mg/kg 至约 30mg/kg, 约 8mg/kg 至约 30mg/kg, 约 9mg/kg 至约 30mg/kg, 约 10mg/kg 至约 30mg/kg, 约 11mg/kg 至约 30mg/kg, 约 12mg/kg 至约 30mg/kg, 约 13mg/kg 至约 30mg/kg, 约 14mg/kg 至约 30mg/kg, 约 15mg/kg 至约 30mg/kg, 约 16mg/kg 至约 30mg/kg, 约 17mg/kg 至约 30mg/kg, 约 18mg/kg 至约 30mg/kg, 约 19mg/kg 至约 30mg/kg, 约 20mg/kg 至约 30mg/kg, 约 21mg/kg 至约 30mg/kg, 约 22mg/kg 至约 30mg/kg, 约 23mg/kg 至约 30mg/kg, 约 24mg/kg 至约 30mg/kg, 约 25mg/kg 至约 30mg/kg, 约 26mg/kg 至约 30mg/kg, 约 27mg/kg 至约 30mg/kg, 约 28mg/kg 至约 30mg/kg, 约 29mg/kg 至约 30mg/kg, 约 0.1mg/kg 至约 25mg/kg, 约 0.3mg/kg 至约 25mg/kg, 0.9mg/kg 至约 25mg/kg, 约 1mg/kg 至约 25mg/kg, 约 2.5mg/kg 至约 25mg/kg, 约 3mg/kg 至约 25mg/kg, 约 4mg/kg 至约 25mg/kg, 约 5mg/kg 至约 25mg/kg, 约 6mg/kg 至约 25mg/kg, 约 7mg/kg 至约 25mg/kg, 约 8mg/kg 至约 25mg/kg, 约 9mg/kg 至约 25mg/kg, 约 10mg/kg 至约 25mg/kg, 约 11mg/kg 至约 25mg/kg, 约 12mg/kg 至约 25mg/kg, 约 13mg/kg 至约 25mg/kg, 约 14mg/kg 至约 25mg/kg, 约 15mg/kg 至约 25mg/kg, 约 16mg/kg 至约 25mg/kg, 约 17mg/kg 至约 25mg/kg, 约 18mg/kg 至约 25mg/kg, 约 19mg/kg 至约 25mg/kg, 约 20mg/kg 至约 25mg/kg, 约 21mg/kg 至约 25mg/kg, 约 22mg/kg

至约 25mg/kg, 约 23mg/kg 至约 25mg/kg, 约 24mg/kg 至约 25mg/kg, 约 0.1mg/kg 至约 20mg/kg, 约 0.3mg/kg 至约 20mg/kg, 0.9mg/kg 至约 20mg/kg, 约 1mg/kg 至约 20mg/kg, 约 2.5mg/kg 至约 20mg/kg, 约 3mg/kg 至约 20mg/kg, 约 4mg/kg 至约 20mg/kg, 约 5mg/kg 至约 20mg/kg, 约 6mg/kg 至约 20mg/kg, 约 7mg/kg 至约 20mg/kg, 约 8mg/kg 至约 20mg/kg, 约 9mg/kg 至约 20mg/kg, 约 10mg/kg 至约 20mg/kg, 约 11mg/kg 至约 20mg/kg, 约 12mg/kg 至约 20mg/kg, 约 13mg/kg 至约 20mg/kg, 约 14mg/kg 至约 20mg/kg, 约 15mg/kg 至约 20mg/kg, 约 16mg/kg 至约 20mg/kg, 约 17mg/kg 至约 20mg/kg, 约 18mg/kg 至约 20mg/kg, 约 19mg/kg 至约 20mg/kg, 约 0.1mg/kg 至约 15mg/kg, 约 0.3mg/kg 至约 15mg/kg, 0.9mg/kg 至约 15mg/kg, 约 1mg/kg 至约 15mg/kg, 约 2.5mg/kg 至约 15mg/kg, 约 3mg/kg 至约 15mg/kg, 约 4mg/kg 至约 15mg/kg, 约 5mg/kg 至约 15mg/kg, 约 6mg/kg 至约 15mg/kg, 约 7mg/kg 至约 15mg/kg, 约 8mg/kg 至约 15mg/kg, 约 9mg/kg 至约 15mg/kg, 约 10mg/kg 至约 15mg/kg, 约 11mg/kg 至约 15mg/kg, 约 12mg/kg 至约 15mg/kg, 约 13mg/kg 至约 15mg/kg, 或约 14mg/kg 至约 15mg/kg 的基于体重的剂量施用。

21、根据权利要求 1-20 中任一项所述的方法, 其中所述第二抗体以约 0.1mg/kg, 约 0.3mg/kg, 约 0.9mg/kg, 约 1mg/kg, 约 2mg/kg, 约 3mg/kg, 约 4mg/kg, 约 5mg/kg, 约 6mg/kg, 约 7mg/kg, 约 8mg/kg, 约 9mg/kg, 约 10mg/kg, 约 11mg/kg, 约 12mg/kg, 约 13mg/kg, 约 14mg/kg, 约 15mg/kg, 约 16mg/kg, 约 17mg/kg, 约 18mg/kg, 约 19mg/kg, 约 20mg/kg, 约 21mg/kg, 约 22mg/kg, 约 23mg/kg, 约 24mg/kg, 约 25mg/kg, 约 26mg/kg, 约 27mg/kg, 约 28mg/kg, 约 29mg/kg 或约 30mg/kg 的基于体重的剂量施用。

22、根据权利要求 1-21 中任一项所述的方法, 其中所述第二抗体以约 25 mg/kg 或 15 mg/kg 的基于体重的剂量施用。

23、根据权利要求 1-22 中任一项所述的方法, 其中所述第二抗体以约每周一次, 约每两周一次, 约每三周一次, 约每四周一次, 约每月一次, 约每 3-6 个月一次或更长时间一次施用。

24、根据权利要求 1-23 中任一项所述的方法, 其中所述第二抗体静脉内施用。

25、根据权利要求 6-24 中任一项所述的方法, 其中奥沙利铂以约 10 至约 150 mg/m², 约 20 至约 150 mg/m², 约 30 至约 150 mg/m², 约 40 至约 150 mg/m², 约 50 至约 150 mg/m², 约 60 至约 150 mg/m², 约 70 至约 150 mg/m², 约 75 至约 150 mg/m², 约 80 至约 150 mg/m², 约 85 至约 150 mg/m², 约 90 至约 150 mg/m², 约 95 至约 150 mg/m², 约 100 至约 150 mg/m², 约 105 至约 150 mg/m², 约 110 至约 150 mg/m², 约 115 至约 150 mg/m², 约 120 至约 150 mg/m², 约 125 至约 150 mg/m², 约 130 至约 150 mg/m², 约 135 至约 150 mg/m², 约 140 至约 150 mg/m², 约 145 至约 150 mg/m², 约 10 至约 140 mg/m², 约 20 至约 140 mg/m², 约 30 至约 140 mg/m²,

约 40 至约 140 mg/m², 约 50 至约 140 mg/m², 约 60 至约 140 mg/m², 约 70 至约 140 mg/m²,
约 75 至约 140 mg/m², 约 80 至约 140 mg/m², 约 85 至约 140 mg/m², 约 90 至约 140 mg/m²,
约 95 至约 140 mg/m², 约 100 至约 140 mg/m², 约 105 至约 140 mg/m², 约 110 至约 140 mg/m²,
约 115 至约 140 mg/m², 约 120 至约 140 mg/m², 约 125 至约 140 mg/m², 约 130 至约 140 mg/m²,
5 约 135 至约 140 mg/m², 约 10 至约 130 mg/m², 约 20 至约 130 mg/m², 约 30 至约 130 mg/m²,
约 40 至约 130 mg/m², 约 50 至约 130 mg/m², 约 60 至约 130 mg/m², 约 70 至约 130 mg/m²,
约 75 至约 130 mg/m², 约 80 至约 130 mg/m², 约 85 至约 130 mg/m², 约 90 至约 130 mg/m²,
约 95 至约 130 mg/m², 约 100 至约 130 mg/m², 约 105 至约 130 mg/m², 约 110 至约 130 mg/m²,
约 115 至约 130 mg/m², 约 120 至约 130 mg/m², 约 125 至约 130 mg/m² 的基于体表面积的剂
10 量施用。

26、根据权利要求 6-25 中任一项所述的方法, 其中奥沙利铂以约 10 mg/m², 约 20 mg/m²,
约 30 mg/m², 约 40 mg/m², 约 50 mg/m², 约 60 mg/m², 约 70 mg/m², 约 75 mg/m², 约 80 mg/m²,
约 85 mg/m², 约 90 mg/m², 约 95 mg/m², 约 100 mg/m², 约 105 mg/m², 约 110 mg/m², 约
115 mg/m², 约 120 mg/m², 约 125 mg/m², 约 130 mg/m², 约 135 mg/m², 约 140 mg/m², 约
15 145 mg/m² 或约 150 mg/m² 的基于体表面积的剂量施用。

27、根据权利要求 6-26 中任一项所述的方法, 其中奥沙利铂以约 130 mg/m² 的基于体表
面积的剂量施用。

28、根据权利要求 6-27 中任一项所述的方法, 其中奥沙利铂以约每周一次, 约每两周
一次, 约每三周一次, 约每四周一次, 约每月一次, 约每 3-6 个月一次或更长时间一次施用。

20 29、根据权利要求 6-28 中任一项所述的方法, 其中奥沙利铂静脉内施用。

30、根据权利要求 7-29 中任一项所述的方法, 其中卡培他滨以约 100 至约 1200 mg/m²,
约 200 至约 1200 mg/m², 约 300 至约 1200 mg/m², 约 400 至约 1200 mg/m², 约 500 至约 1200
mg/m², 约 600 至约 1200 mg/m², 约 650 至约 1200 mg/m², 约 700 至约 1200 mg/m², 约 750
至约 1200 mg/m², 约 800 至约 1200 mg/m², 约 850 至约 1200 mg/m², 约 900 至约 1200 mg/m²,
25 约 950 至约 1200 mg/m², 约 1000 至约 1200 mg/m², 约 1050 至约 1200 mg/m², 约 1100 至约
1200 mg/m², 约 1150 至约 1200 mg/m², 约 100 至约 1100 mg/m², 约 200 至约 1100 mg/m²,
约 300 至约 1100 mg/m², 约 400 至约 1100 mg/m², 约 500 至约 1100 mg/m², 约 600 至约 1100
mg/m², 约 650 至约 1100 mg/m², 约 700 至约 1100 mg/m², 约 750 至约 1100 mg/m², 约 800
至约 1100 mg/m², 约 850 至约 1100 mg/m², 约 900 至约 1100 mg/m², 约 950 至约 1100 mg/m²,
30 约 1000 至约 1100 mg/m², 约 100 至约 1000 mg/m², 约 200 至约 1000 mg/m², 约 300 至约 1000
mg/m², 约 400 至约 1000 mg/m², 约 500 至约 1000 mg/m², 约 600 至约 1000 mg/m², 约 650
至约 1000 mg/m², 约 700 至约 1000 mg/m², 约 750 至约 1000 mg/m², 约 800 至约 1000 mg/m²,

约 850 至约 1000 mg/m², 约 900 至约 1000 mg/m² 或约 950 至约 1000 mg/m² 的基于体表面积
的剂量施用。

31、根据权利要求 7-30 中任一项所述的方法, 其中卡培他滨以约 100 mg/m², 约 200 mg/m²,
约 300 mg/m², 约 400 mg/m², 约 500 mg/m², 约 600 mg/m², 约 650 mg/m², 约 700 mg/m²,
5 约 750 mg/m², 约 800 mg/m², 约 850 mg/m², 约 900 mg/m², 约 950 mg/m², 约 1000 mg/m²,
约 1050 mg/m², 约 1100 mg/m², 约 1150 mg/m² 或约 1200 mg/m² 的基于体表面积的剂量施用。

32、根据权利要求 7-31 中任一项所述的方法, 其中卡培他滨以约 1000 mg/m² 的基于体
表面积的剂量施用。

33、根据权利要求 7-32 中任一项所述的方法, 其中卡培他滨以每日一次、每日两次或每
10 日三次施用。

34、根据权利要求 7-33 中任一项所述的方法, 其中卡培他滨口服施用。

35、根据权利要求 1-34 中任一项所述的方法, 其中基于体重, 曲妥珠单抗以约 8mg/kg
初始负荷剂量施用, 随后以约 6 mg/kg 的剂量施用, 所述第二抗体以约 25 mg/kg 或 15 mg/kg
的基于体重的剂量施用, 奥沙利铂以约 130 mg/m² 的基于体表面积的剂量施用, 且卡培他滨
15 以约 1000 mg/m² 的基于体表面积的剂量施用。

36、根据权利要求 1-35 中任一项所述的方法, 其中在施用曲妥珠单抗之前, 向所述患者
施用所述第二抗体。

37、根据权利要求 1-36 中任一项所述的方法, 其中在施用曲妥珠单抗之后, 向所述患者
施用所述第二抗体。

20 38、根据权利要求 1-37 中任一项所述的方法, 其中同时施用曲妥珠单抗和所述第二抗体。

39、根据权利要求 1-38 中任一项所述的方法, 其中所述方法进一步包括施用免疫检查点
抑制剂。

40、根据权利要求 39 所述的方法, 其中所述免疫检查点抑制剂为抗 PD-1 抗体或抗 PD-L1
抗体。

25 41、根据权利要求 39 或 40 所述的方法, 其中所述免疫检查点抑制剂为抗 PD-1 抗体。

42、一种用于治疗患者中的 HER2 阳性的胃癌或胃食管结合部腺癌的联合疗法, 所述治
疗包括向患者施用联合疗法, 所述联合疗法包括:

(1) 曲妥珠单抗;

(2) 第二抗体, 其中所述第二抗体为与所述曲妥珠单抗具有不同结合表位的第二种抗
30 HER2 的抗体或其抗原结合片段, 其包含重链和轻链, 所述重链包含重链可变区, 所述重链
可变区包含如 SEQ ID NO:1 所示的 HCDR1、如 SEQ ID NO:2 所示的 HCDR2 和如 SEQ ID NO:3
所示的 HCDR3; 且所述轻链包含轻链可变区, 所述轻链可变区包含如 SEQ ID NO:6 所示的
LCDR1、如 SEQ ID NO:7 所示的 LCDR2 和如 SEQ ID NO:8 所示的 LCDR3;

(3) 化疗剂。

43、根据权利要求 42 所述的联合疗法，其中所述化疗剂为氟尿嘧啶类药物。

44、根据权利要求 42 所述的联合疗法，其中所述化疗剂为铂类药物。

45、根据权利要求 42-44 中任一项所述的联合疗法，其中所述化疗剂为氟尿嘧啶类药物
5 和铂类药物的联合。

46、根据权利要求 43-45 中任一项所述的联合疗法，其中所述氟尿嘧啶类药物选自 5-氟尿嘧啶和卡培他滨。

47、根据权利要求 44-46 中任一项所述的联合疗法，其中所述铂类药物选自顺铂和奥沙利铂。

48、根据权利要求 43-47 中任一项所述的联合疗法，其中所述氟尿嘧啶类药物为卡培他滨。
10

49、根据权利要求 44-47 中任一项所述的联合疗法，其中所述铂类药物为奥沙利铂。

50、根据权利要求 42-49 中任一项所述的联合疗法，其中所述化疗剂为卡培他滨和奥沙利铂的联合。

51、根据权利要求 42-50 中任一项所述的联合疗法，其中所述癌症为 HER2 阳性的晚期胃癌。
15

52、根据权利要求 42-51 中任一项所述的联合疗法，其中所述癌症为不可切除或转移性的 HER2 阳性的胃癌或胃食管结合部腺癌。

53、根据权利要求 42-52 中任一项所述的联合疗法，其中所述第二抗体的重链可变区包含如 SEQ ID NO:4 所示的氨基酸序列或由其组成，且所述第二抗体的轻链可变区包含如 SEQ
20 ID NO:9 所示的氨基酸序列或由其组成。

54、根据权利要求 42-53 中任一项所述的联合疗法，其中所述第二抗体的重链包含如 SEQ ID NO:5 所示的氨基酸序列或由其组成，且所述第二抗体的轻链包含 SEQ ID NO:10 所示的氨基酸序列或由其组成。

55、根据权利要求 42-54 中任一项所述的联合疗法，其中曲妥珠单抗以约 0.1mg/kg 至约 10mg/kg 的基于体重的剂量施用。
25

56、根据权利要求 42-55 中任一项所述的联合疗法，其中曲妥珠单抗以约 0.1mg/kg 至约 10mg/kg，约 0.3mg/kg 至约 10mg/kg，约 0.9mg/kg 至约 10mg/kg，约 1mg/kg 至约 10mg/kg，约 2.5mg/kg 至约 10mg/kg，约 3mg/kg 至约 10mg/kg，约 4mg/kg 至约 10mg/kg，约 5mg/kg 至约 10mg/kg，约 6mg/kg 至约 10mg/kg，约 7mg/kg 至约 10mg/kg，约 8mg/kg 至约 10mg/kg，约 9mg/kg 至约 10mg/kg，约 0.1mg/kg 至约 8mg/kg，约 0.3mg/kg 至约 8mg/kg，约 0.9mg/kg 至约 8mg/kg，约 1mg/kg 至约 8mg/kg，约 2.5mg/kg 至约 8mg/kg，约 3mg/kg 至约 8mg/kg，约 4mg/kg 至约 8mg/kg，约 5mg/kg 至约 8mg/kg，约 6mg/kg 至约 8mg/kg，约 7mg/kg 至约 8mg/kg，约 0.1mg/kg 至约 6mg/kg，约 0.3mg/kg 至约 6mg/kg，约 0.9mg/kg 至约 6mg/kg，约 1mg/kg 至约 6mg/kg，约
30

2.5mg/kg 至约 6mg/kg, 约 3mg/kg 至约 6mg/kg, 约 4mg/kg 至约 6mg/kg 或约 5mg/kg 至约 6mg/kg 的基于体重的剂量施用。

57、根据权利要求 42-56 中任一项所述的联合疗法, 其中曲妥珠单抗以约 0.1mg/kg, 约 0.3mg/kg, 约 0.9mg/kg, 约 1mg/kg, 约 2mg/kg, 约 3mg/kg, 约 4mg/kg, 约 5mg/kg, 约 6mg/kg, 约 7mg/kg, 约 8mg/kg, 约 9mg/kg 或约 10mg/kg 的基于体重的剂量施用。

58、根据权利要求 42-57 中任一项所述的联合疗法, 其中基于体重, 曲妥珠单抗以约 8mg/kg 初始负荷剂量施用, 随后以约 6 mg/kg 的剂量施用。

59、根据权利要求 42-58 中任一项所述的联合疗法, 其中曲妥珠单抗以约每周一次, 约每两周一次, 约每三周一次, 约每四周一次, 约每月一次, 约每 3-6 个月一次或更长时间一次施用。

60、根据权利要求 42-59 中任一项所述的联合疗法, 其中曲妥珠单抗静脉内施用。

61、根据权利要求 42-60 中任一项所述的联合疗法, 其中所述第二抗体以约 0.1mg/kg 至约 30mg/kg, 约 0.3mg/kg 至约 30mg/kg, 0.9mg/kg 至约 30mg/kg, 约 1mg/kg 至约 30mg/kg, 约 2.5mg/kg 至约 30mg/kg, 约 3mg/kg 至约 30mg/kg, 约 4mg/kg 至约 30mg/kg, 约 5mg/kg 至约 30mg/kg, 约 6mg/kg 至约 30mg/kg, 约 7mg/kg 至约 30mg/kg, 约 8mg/kg 至约 30mg/kg, 约 9mg/kg 至约 30mg/kg, 约 10mg/kg 至约 30mg/kg, 约 11mg/kg 至约 30mg/kg, 约 12mg/kg 至约 30mg/kg, 约 13mg/kg 至约 30mg/kg, 约 14mg/kg 至约 30mg/kg, 约 15mg/kg 至约 30mg/kg, 约 16mg/kg 至约 30mg/kg, 约 17mg/kg 至约 30mg/kg, 约 18mg/kg 至约 30mg/kg, 约 19mg/kg 至约 30mg/kg, 约 20mg/kg 至约 30mg/kg, 约 21mg/kg 至约 30mg/kg, 约 22mg/kg 至约 30mg/kg, 约 23mg/kg 至约 30mg/kg, 约 24mg/kg 至约 30mg/kg, 约 25mg/kg 至约 30mg/kg, 约 26mg/kg 至约 30mg/kg, 约 27mg/kg 至约 30mg/kg, 约 28mg/kg 至约 30mg/kg, 约 29mg/kg 至约 30mg/kg, 约 0.1mg/kg 至约 25mg/kg, 约 0.3mg/kg 至约 25mg/kg, 0.9mg/kg 至约 25mg/kg, 约 1mg/kg 至约 25mg/kg, 约 2.5mg/kg 至约 25mg/kg, 约 3mg/kg 至约 25mg/kg, 约 4mg/kg 至约 25mg/kg, 约 5mg/kg 至约 25mg/kg, 约 6mg/kg 至约 25mg/kg, 约 7mg/kg 至约 25mg/kg, 约 8mg/kg 至约 25mg/kg, 约 9mg/kg 至约 25mg/kg, 约 10mg/kg 至约 25mg/kg, 约 11mg/kg 至约 25mg/kg, 约 12mg/kg 至约 25mg/kg, 约 13mg/kg 至约 25mg/kg, 约 14mg/kg 至约 25mg/kg, 约 15mg/kg 至约 25mg/kg, 约 16mg/kg 至约 25mg/kg, 约 17mg/kg 至约 25mg/kg, 约 18mg/kg 至约 25mg/kg, 约 19mg/kg 至约 25mg/kg, 约 20mg/kg 至约 25mg/kg, 约 21mg/kg 至约 25mg/kg, 约 22mg/kg 至约 25mg/kg, 约 23mg/kg 至约 25mg/kg, 约 24mg/kg 至约 25mg/kg, 约 0.1mg/kg 至约 20mg/kg, 约 0.3mg/kg 至约 20mg/kg, 0.9mg/kg 至约 20mg/kg, 约 1mg/kg 至约 20mg/kg, 约 2.5mg/kg 至约 20mg/kg, 约 3mg/kg 至约 20mg/kg, 约 4mg/kg 至约 20mg/kg, 约 5mg/kg 至约 20mg/kg, 约 6mg/kg 至约 20mg/kg, 约 7mg/kg 至约 20mg/kg, 约 8mg/kg 至约 20mg/kg, 约 9mg/kg 至约

20mg/kg, 约 10mg/kg 至约 20mg/kg, 约 11mg/kg 至约 20mg/kg, 约 12mg/kg 至约 20mg/kg, 约 13mg/kg 至约 20mg/kg, 约 14mg/kg 至约 20mg/kg, 约 15mg/kg 至约 20mg/kg, 约 16mg/kg 至约 20mg/kg, 约 17mg/kg 至约 20mg/kg, 约 18mg/kg 至约 20mg/kg, 约 19mg/kg 至约 20mg/kg, 约 0.1mg/kg 至约 15mg/kg, 约 0.3mg/kg 至约 15mg/kg, 0.9mg/kg 至约 15mg/kg, 约 1mg/kg 至约 15mg/kg, 约 2.5mg/kg 至约 15mg/kg, 约 3mg/kg 至约 15mg/kg, 约 4mg/kg 至约 15mg/kg, 约 5mg/kg 至约 15mg/kg, 约 6mg/kg 至约 15mg/kg, 约 7mg/kg 至约 15mg/kg, 约 8mg/kg 至约 15mg/kg, 约 9mg/kg 至约 15mg/kg, 约 10mg/kg 至约 15mg/kg, 约 11mg/kg 至约 15mg/kg, 约 12mg/kg 至约 15mg/kg, 约 13mg/kg 至约 15mg/kg, 或约 14mg/kg 至约 15mg/kg 的基于体重的剂量施用。

62、根据权利要求 42-61 中任一项所述的联合疗法, 其中所述第二抗体以约 0.1mg/kg, 约 0.3mg/kg, 约 0.9mg/kg, 约 1mg/kg, 约 2mg/kg, 约 3mg/kg, 约 4mg/kg, 约 5mg/kg, 约 6mg/kg, 约 7mg/kg, 约 8mg/kg, 约 9mg/kg, 约 10mg/kg, 约 11mg/kg, 约 12mg/kg, 约 13mg/kg, 约 14mg/kg, 约 15mg/kg, 约 16mg/kg, 约 17mg/kg, 约 18mg/kg, 约 19mg/kg, 约 20mg/kg, 约 21mg/kg, 约 22mg/kg, 约 23mg/kg, 约 24mg/kg, 约 25mg/kg, 约 26mg/kg, 约 27mg/kg, 约 28mg/kg, 约 29mg/kg 或约 30mg/kg 的基于体重的剂量施用。

63、根据权利要求 42-62 中任一项所述的联合疗法, 其中所述第二抗体以约 25 mg/kg 或 15 mg/kg 的基于体重的剂量施用。

64、根据权利要求 42-63 中任一项所述的联合疗法, 其中所述第二抗体以约每周一次, 约每两周一次, 约每三周一次, 约每四周一次, 约每月一次, 约每 3-6 个月一次或更长时间一次施用。

65、根据权利要求 42-64 中任一项所述的联合疗法, 其中所述第二抗体静脉内施用。

66、根据权利要求 47-65 中任一项所述的联合疗法, 其中奥沙利铂以约 10 至约 150 mg/m², 约 20 至约 150 mg/m², 约 30 至约 150 mg/m², 约 40 至约 150 mg/m², 约 50 至约 150 mg/m², 约 60 至约 150 mg/m², 约 70 至约 150 mg/m², 约 75 至约 150 mg/m², 约 80 至约 150 mg/m², 约 85 至约 150 mg/m², 约 90 至约 150 mg/m², 约 95 至约 150 mg/m², 约 100 至约 150 mg/m², 约 105 至约 150 mg/m², 约 110 至约 150 mg/m², 约 115 至约 150 mg/m², 约 120 至约 150 mg/m², 约 125 至约 150 mg/m², 约 130 至约 150 mg/m², 约 135 至约 150 mg/m², 约 140 至约 150 mg/m², 约 145 至约 150 mg/m², 约 10 至约 140 mg/m², 约 20 至约 140 mg/m², 约 30 至约 140 mg/m², 约 40 至约 140 mg/m², 约 50 至约 140 mg/m², 约 60 至约 140 mg/m², 约 70 至约 140 mg/m², 约 75 至约 140 mg/m², 约 80 至约 140 mg/m², 约 85 至约 140 mg/m², 约 90 至约 140 mg/m², 约 95 至约 140 mg/m², 约 100 至约 140 mg/m², 约 105 至约 140 mg/m², 约 110 至约 140 mg/m², 约 115 至约 140 mg/m², 约 120 至约 140 mg/m², 约 125 至约 140 mg/m², 约 130 至约 140 mg/m²,

约 135 至约 140 mg/m², 约 10 至约 130 mg/m², 约 20 至约 130 mg/m², 约 30 至约 130 mg/m², 约 40 至约 130 mg/m², 约 50 至约 130 mg/m², 约 60 至约 130 mg/m², 约 70 至约 130 mg/m², 约 75 至约 130 mg/m², 约 80 至约 130 mg/m², 约 85 至约 130 mg/m², 约 90 至约 130 mg/m², 约 95 至约 130 mg/m², 约 100 至约 130 mg/m², 约 105 至约 130 mg/m², 约 110 至约 130 mg/m², 约 115 至约 130 mg/m², 约 120 至约 130 mg/m², 约 125 至约 130 mg/m² 的基于体表面积的剂量施用。

67、根据权利要求 47-66 中任一项所述的联合疗法, 其中奥沙利铂以约 10 mg/m², 约 20 mg/m², 约 30 mg/m², 约 40 mg/m², 约 50 mg/m², 约 60 mg/m², 约 70 mg/m², 约 75 mg/m², 约 80 mg/m², 约 85 mg/m², 约 90 mg/m², 约 95 mg/m², 约 100 mg/m², 约 105 mg/m², 约 110 mg/m², 约 115 mg/m², 约 120 mg/m², 约 125 mg/m², 约 130 mg/m², 约 135 mg/m², 约 140 mg/m², 约 145 mg/m² 或约 150 mg/m² 的基于体表面积的剂量施用。

68、根据权利要求 47-67 中任一项所述的联合疗法, 其中奥沙利铂以约 130 mg/m² 的基于体表面积的剂量施用。

69、根据权利要求 47-68 中任一项所述的联合疗法, 其中奥沙利铂以约每周一次, 约每两周一次, 约每三周一次, 约每四周一次, 约每月一次, 约每 3-6 个月一次或更长时间一次施用。

70、根据权利要求 47-69 中任一项所述的联合疗法, 其中奥沙利铂静脉内施用。

71、根据权利要求 48-70 中任一项所述的联合疗法, 其中卡培他滨以约 100 至约 1200 mg/m², 约 200 至约 1200 mg/m², 约 300 至约 1200 mg/m², 约 400 至约 1200 mg/m², 约 500 至约 1200 mg/m², 约 600 至约 1200 mg/m², 约 650 至约 1200 mg/m², 约 700 至约 1200 mg/m², 约 750 至约 1200 mg/m², 约 800 至约 1200 mg/m², 约 850 至约 1200 mg/m², 约 900 至约 1200 mg/m², 约 950 至约 1200 mg/m², 约 1000 至约 1200 mg/m², 约 1050 至约 1200 mg/m², 约 1100 至约 1200 mg/m², 约 1150 至约 1200 mg/m², 约 100 至约 1100 mg/m², 约 200 至约 1100 mg/m², 约 300 至约 1100 mg/m², 约 400 至约 1100 mg/m², 约 500 至约 1100 mg/m², 约 600 至约 1100 mg/m², 约 650 至约 1100 mg/m², 约 700 至约 1100 mg/m², 约 750 至约 1100 mg/m², 约 800 至约 1100 mg/m², 约 850 至约 1100 mg/m², 约 900 至约 1100 mg/m², 约 950 至约 1100 mg/m², 约 1000 至约 1100 mg/m², 约 100 至约 1000 mg/m², 约 200 至约 1000 mg/m², 约 300 至约 1000 mg/m², 约 400 至约 1000 mg/m², 约 500 至约 1000 mg/m², 约 600 至约 1000 mg/m², 约 650 至约 1000 mg/m², 约 700 至约 1000 mg/m², 约 750 至约 1000 mg/m², 约 800 至约 1000 mg/m², 约 850 至约 1000 mg/m², 约 900 至约 1000 mg/m² 或约 950 至约 1000 mg/m² 的基于体表面积的剂量施用。

72、根据权利要求 48-71 中任一项所述的联合疗法, 其中卡培他滨以约 100 mg/m², 约

200 mg/m², 约 300 mg/m², 约 400 mg/m², 约 500 mg/m², 约 600 mg/m², 约 650 mg/m², 约 700 mg/m², 约 750 mg/m², 约 800 mg/m², 约 850 mg/m², 约 900 mg/m², 约 950 mg/m², 约 1000 mg/m², 约 1050 mg/m², 约 1100 mg/m², 约 1150 mg/m² 或约 1200 mg/m² 的基于体表面积剂量施用。

- 5 73、根据权利要求 48-72 中任一项所述的联合疗法, 其中卡培他滨以约 1000 mg/m² 的基于体表面积的剂量施用。

74、根据权利要求 48-73 中任一项所述的联合疗法, 其中卡培他滨以每日一次、每日两次或每日三次施用。

75、根据权利要求 48-74 中任一项所述的联合疗法, 其中卡培他滨口服施用。

- 10 76、根据权利要求 42-75 中任一项所述的联合疗法, 其中基于体重, 曲妥珠单抗以约 8mg/kg 初始负荷剂量施用, 随后以约 6 mg/kg 的剂量施用, 所述第二抗体以约 25 mg/kg 或 15 mg/kg 的基于体重的剂量施用, 奥沙利铂以约 130 mg/m² 的基于体表面积的剂量施用, 且卡培他滨以约 1000 mg/m² 的基于体表面积的剂量施用。

- 15 77、根据权利要求 42-76 中任一项所述的联合疗法, 其中在施用曲妥珠单抗之前, 向所述患者施用所述第二抗体。

78、根据权利要求 42-77 中任一项所述的联合疗法, 其中在施用曲妥珠单抗之后, 向所述患者施用所述第二抗体。

79、根据权利要求 42-78 中任一项所述的联合疗法, 其中同时施用曲妥珠单抗和所述第二抗体。

- 20 80、根据权利要求 42-79 中任一项所述的联合疗法, 其中所述方法进一步包括施用免疫检查点抑制剂。

81、根据权利要求 80 所述的联合疗法, 其中所述免疫检查点抑制剂为抗 PD-1 抗体或抗 PD-L1 抗体。

82、根据权利要求 80 或 81 所述的联合疗法, 其中所述免疫检查点抑制剂为抗 PD-1 抗体。

- 25 83、一种组合产品, 其包含:

曲妥珠单抗;

第二抗体, 所述第二抗体为与所述曲妥珠单抗具有不同结合位点的第二种抗 HER2 的抗体或其抗原结合片段, 包含:

- 30 重链可变区, 其包含如 SEQ ID NO:1 所示的 HCDR1、如 SEQ ID NO:2 所示的 HCDR2 和如 SEQ ID NO:3 所示的 HCDR3; 和

轻链可变区, 其包含如 SEQ ID NO:6 所示的 LCDR1、如 SEQ ID NO:7 所示的 LCDR2 和如 SEQ ID NO:8 所示的 LCDR3; 和

化疗剂。

84、根据权利要求 83 所述的组合产品，其中所述化疗剂为氟尿嘧啶类药物。

85、根据权利要求 83 所述的组合产品，其中所述化疗剂为铂类药物。

86、根据权利要求 83-85 中任一项所述的组合产品，其中所述化疗剂为氟尿嘧啶类药物和铂类药物的联合。

5 87、根据权利要求 84-86 中任一项所述的组合产品，其中所述氟尿嘧啶类药物选自 5-氟尿嘧啶和卡培他滨。

88、根据权利要求 85-87 中任一项所述的组合产品，其中所述铂类药物选自顺铂和奥沙利铂。

10 89、根据权利要求 84-88 中任一项所述的组合产品，其中所述氟尿嘧啶类药物为卡培他滨。

90、根据权利要求 85-89 中任一项所述的组合产品，其中所述铂类药物为奥沙利铂。

91、根据权利要求 83-90 中任一项所述的组合产品，其中所述化疗剂为卡培他滨和奥沙利铂的联合。

15 92、根据权利要求 83-91 中任一项所述的组合产品，其中所述第二抗体的重链可变区包含如 SEQ ID NO:4 所示的氨基酸序列或由其组成，且所述第二抗体的轻链可变区包含如 SEQ ID NO:9 所示的氨基酸序列或由其组成。

93、根据权利要求 83-92 中任一项所述的组合产品，其中所述第二抗体的重链包含如 SEQ ID NO:5 所示的氨基酸序列或由其组成，且所述第二抗体的轻链包含 SEQ ID NO:10 所示的氨基酸序列或由其组成。

20 94、根据权利要求 83-93 中任一项所述的组合产品，其中所述组合产品进一步包含抗 PD-1 抗体和/或抗 PD-L1 抗体。

95、根据权利要求 83-94 中任一项所述的组合产品，其中所述组合产品进一步包含抗 PD-1 抗体。

25 96、一种药剂盒，其用于治疗 HER2 阳性的胃癌或胃食管结合部腺癌，所述药剂盒包含：曲妥珠单抗；

第二抗体，所述第二抗体为与所述曲妥珠单抗具有不同结合位点的第二种抗 HER2 的抗体或其抗原结合片段，包含：

重链可变区，其包含如 SEQ ID NO:1 所示的 HCDR1、如 SEQ ID NO:2 所示的 HCDR2 和如 SEQ ID NO:3 所示的 HCDR3；和

30 轻链可变区，其包含如 SEQ ID NO:6 所示的 LCDR1、如 SEQ ID NO:7 所示的 LCDR2 和如 SEQ ID NO:8 所示的 LCDR3；和

化疗剂。

97、根据权利要求 96 所述的药剂盒，其中所述化疗剂为氟尿嘧啶类药物。

98、根据权利要求 96 所述的药剂盒，其中所述化疗剂为铂类药物。

35 99、根据权利要求 96-98 中任一项所述的药剂盒，其中所述化疗剂为氟尿嘧啶类药物和

铂类药物的联合。

100、根据权利要求 97-99 中任一项所述的药剂盒，其中所述氟尿嘧啶类药物选自 5-氟尿嘧啶和卡培他滨。

5 101、根据权利要求 98-100 中任一项所述的药剂盒，其中所述铂类药物选自顺铂和奥沙利铂。

102、根据权利要求 97-101 中任一项所述的药剂盒，其中所述氟尿嘧啶类药物为卡培他滨。

103、根据权利要求 98-102 中任一项所述的药剂盒，其中所述铂类药物为奥沙利铂。

10 104、根据权利要求 96-103 中任一项所述的药剂盒，其中所述化疗剂为卡培他滨和奥沙利铂的联合。

105、根据权利要求 96-104 中任一项所述的药剂盒，其中所述癌症为 HER2 阳性的晚期胃癌。

106、根据权利要求 96-105 中任一项所述的药剂盒，其中所述癌症为不可切除或转移性的 HER2 阳性的胃癌或胃食管结合部腺癌。

15 107、根据权利要求 96-106 中任一项所述的药剂盒，其中所述第二抗体的重链可变区包含如 SEQ ID NO:4 所示的氨基酸序列或由其组成，且所述第二抗体的轻链可变区包含如 SEQ ID NO:9 所示的氨基酸序列或由其组成。

20 108、根据权利要求 96-107 中任一项所述的药剂盒，其中所述第二抗体的重链包含如 SEQ ID NO:5 所示的氨基酸序列或由其组成，且所述第二抗体的轻链包含 SEQ ID NO:10 所示的氨基酸序列或由其组成。

109、根据权利要求 96-108 中任一项所述的药剂盒，其进一步包含使用说明书。

110、根据权利要求 96-109 中任一项所述的药剂盒，其进一步包含抗 PD-1/PD-L1 抗体。

111、根据权利要求 96-110 中任一项所述的药剂盒，其进一步包含抗 PD-1 抗体。