

靶向 HER2 的 ADC 治疗乳腺癌的用途

技术领域

本公开属于生物医药领域，具体涉及靶向 HER2 的 ADC（抗体药物偶联物）治疗乳腺癌的用途。

背景技术

人类表皮生长因子受体 2（human epidermal growth factor receptor 2，HER2）属于人表皮生长因子受体家族，该家族包括 EGFR（ErbB-1）、HER2/c-neu（ErbB-2）、HER3（ErbB-3）和 HER4（ErbB-4），这些受体均位于细胞表面，具有相似结构。HER2 作为一种广泛表达的受体蛋白，其基因异常扩增导致蛋白过度表达，进而引起信号通路的异常激活，是促进实体瘤增长的主要途径之一。HER2 可以形成同二聚体，也易与 HER 其他家族受体形成异二聚体，导致受体酪氨酸残基磷酸化并启动包括 MPK、PI3K、JAK、STAT3、PKC 等多种信号通路，从而导致细胞增殖和肿瘤发生。

抗 HER2 的靶向治疗是治疗乳腺癌的一种重要途径，因此迫切需要探索靶向 HER2 的药物，满足临床对乳腺癌治疗的巨大需求。

发明内容

治疗乳腺癌的方法

本公开提供治疗受试者乳腺癌的方法，其包括向受试者施用本公开的抗 HER2 抗体药物偶联物。在一些实施方案中，所述方法包括在手术治疗前向受试者施用本公开的抗 HER2 抗体药物偶联物。在一些实施方案中，所述方法包括：（1）向受试者施用本公开的抗 HER2 抗体药物偶联物；和（2）通过手术治疗所述乳腺癌。

本公开还提供用于受试者中乳腺癌的新辅助治疗的方法，其包括向受试者施用本公开的抗 HER2 抗体药物偶联物。在一些实施方案中，将所述方法与乳腺癌切除术联合用于所述受试者的乳腺癌的治疗。在一些实施方案中，在实施所述方法后，进一步对所述受试者施用乳腺癌切除术以进行乳腺癌的治疗。

本公开还提供治疗受试者早期或局部晚期乳腺癌的方法，其包括向受试者施用本公开的抗 HER2 抗体药物偶联物。

在一些实施方案中，上述方法中，以治疗有效量施用所述抗 HER2 抗体药物偶联物。

本公开还提供本公开的抗 HER2 抗体药物偶联物在制备用于乳腺癌的新辅助治疗的药物中的用途。在一些实施方案中，所述药物包含治疗有效量的所述抗 HER2 抗体药物偶联物。

本公开还提供用于乳腺癌的新辅助治疗中的抗 HER2 抗体药物偶联物。

本公开还提供用于治疗受试者的乳腺癌的本公开的抗 HER2 抗体药物偶联物。本公开还提供用于治疗受试者的早期或局部晚期乳腺癌的本公开的抗 HER2 抗体药物偶联物。在一些实施方案中，以治疗有效量向受试者施用所述抗 HER2 抗体药物偶联物。

本公开还提供本公开的抗 HER2 抗体药物偶联物用于乳腺癌的新辅助治疗的用途。

在一些实施方案中，在所述方法或用途中，所述抗 HER2 抗体药物偶联物每 1 周（q1w）、每 2 周（q2w）、每 3 周（q3w）、或每 4 周（q4w）施用一次。在一个具体的实施方案中，在所述方法或用途中，抗 HER2 抗体药物偶联物每 3 周施用一次。在一些实施方案中，在所述方法或用途中，所述抗 HER2 抗体药物偶联物每次以 1.5-9 mg/kg、4.5-7.5 mg/kg、或 6-7.5 mg/kg 的剂量施用。在一些实施方案中，在所述方法或用途中，所述抗 HER2 抗体药物偶联物每次以 1.5 mg/kg、3 mg/kg、4.5 mg/kg、6 mg/kg、7.5 mg/kg、9 mg/kg、或上述任意值形成的范围的剂量施用。在一些实施方案中，在所述方法或用途中，所述抗 HER2 抗体药物偶联物每次以 6 mg/kg 或 7.5 mg/kg 的剂量施用。在一些实施方案中，在所述方法或用途中，所述抗 HER2 抗体药物偶联物每次以 6 mg/kg 的剂量施用。在一些实施方案中，在所述方法或用途中，所述抗 HER2 抗体药物偶联物每次以 7.5 mg/kg 的剂量施用。在一些实施方案中，在所述方法或用途中，所述抗 HER2 抗体药物偶联物每 1 周、每 2 周、每 3 周、或每 4 周施用一次，每次以 1.5-9 mg/kg、4.5-7.5 mg/kg、或 6-7.5 mg/kg 抗 HER2 抗体药物偶联物的剂量施用。在一些实施方案中，在所述方法或用途中，所述抗 HER2 抗体药物偶联物每 3 周施用一次，每次以 1.5 mg/kg、3 mg/kg、4.5 mg/kg、6 mg/kg、7.5 mg/kg 或 9 mg/kg 抗 HER2 抗体药物偶联物的剂量施用。在一些实施方案中，在所述方法或用途中，所述抗 HER2 抗体药物偶联物每 3 周施用一次，每次以 6 mg/kg 或 7.5 mg/kg 抗 HER2 抗体药物偶联物的剂量施用。在一些实施方案中，在所述方法或用途中，所述抗 HER2 抗体药物偶联物每 3 周施用一次，每次以 6 mg/kg 抗 HER2 抗体药物偶联物的剂量施用。在一些实施方案中，在所述方法或用途中，所述抗 HER2 抗体药物偶联物每 3 周施用一次，每次以 7.5 mg/kg 抗 HER2 抗体药物偶联物的剂量施用。

在一些实施方案中，所述方法或用途中，每 1 周、每 2 周、每 3 周、或每 4 周为一个治疗周期。在一些实施方案中，所述方法或用途中，每 3 周为一个治疗周期。在一些实施方案中，所述方法或用途中，每 1 周、每 2 周、每 3 周、或每 4 周为一个治疗周期，抗 HER2 抗体药物偶联物每个治疗周期施用一次。在一些实施方案中，所述方法或用途中，每 3 周为一个治疗周期，抗 HER2 抗体药物偶联物每个治疗周期施

用一次。在一些实施方案中，所述方法或用途中，所述抗 HER2 抗体药物偶联物共施用 6-8 个治疗周期。在一些实施方案中，所述方法或用途中，所述抗 HER2 抗体药物偶联物共施用 6 个治疗周期或 8 个治疗周期。在一些实施方案中，所述方法或用途中，所述抗 HER2 抗体药物偶联物共施用 6 个治疗周期。在一些实施方案中，所述方法或用途中，所述抗 HER2 抗体药物偶联物共施用 8 个治疗周期。

在一些实施方案中，每 3 周为一个治疗周期，所述抗 HER2 抗体药物偶联物连续或间歇地施用 6-8 个治疗周期。在一些实施方案中，每 3 周为一个治疗周期，所述抗 HER2 抗体药物偶联物连续施用 6-8 个治疗周期。在一些实施方案中，每 3 周为一个治疗周期，所述抗 HER2 抗体药物偶联物以一定的规律间歇地施用 6-8 个治疗周期（例如，施用 2-3 个治疗周期后停药一个治疗周期）。在一些实施方案中，每 3 周为一个治疗周期，所述抗 HER2 抗体药物偶联物无规律地间歇地施用 6-8 个治疗周期。

在一些实施方案中，所述方法或用途中，每 3 周为一个治疗周期，在每个治疗周期施用抗 HER2 抗体药物偶联物，共施用 6 个治疗周期或 8 个治疗周期。在一些实施方案中，所述方法或用途中，每 3 周为一个治疗周期，在每个治疗周期的第 1 天施用抗 HER2 抗体药物偶联物，共施用 6 个治疗周期或 8 个治疗周期。在一些实施方案中，所述方法或用途中，每 3 周为一个治疗周期，在每个治疗周期施用 6 mg/kg 或 7.5 mg/kg 抗 HER2 抗体药物偶联物，共施用 6 个治疗周期或 8 个治疗周期。在一些实施方案中，所述方法或用途中，每 3 周为一个治疗周期，在每个治疗周期第 1 天施用 6 mg/kg 或 7.5 mg/kg 抗 HER2 抗体药物偶联物，共施用 6 个治疗周期或 8 个治疗周期。在一些实施方案中，所述方法或用途中，每 3 周为一个治疗周期，在每个治疗周期施用 6 mg/kg 抗 HER2 抗体药物偶联物，共施用 6 个治疗周期。在一些实施方案中，所述方法或用途中，每 3 周为一个治疗周期，在每个治疗周期第 1 天施用 6 mg/kg 抗 HER2 抗体药物偶联物，共施用 6 个治疗周期。在一些实施方案中，所述方法或用途中，每 3 周为一个治疗周期，在每个治疗周期施用 6 mg/kg 抗 HER2 抗体药物偶联物，共施用 8 个治疗周期。在一些实施方案中，所述方法或用途中，每 3 周为一个治疗周期，在每个治疗周期第 1 天施用 6 mg/kg 抗 HER2 抗体药物偶联物，共施用 8 个治疗周期。在一些实施方案中，所述方法或用途中，每 3 周为一个治疗周期，在每个治疗周期施用 7.5 mg/kg 抗 HER2 抗体药物偶联物，共施用 6 个治疗周期。在一些实施方案中，所述方法或用途中，每 3 周为一个治疗周期，在每个治疗周期第 1 天施用 7.5 mg/kg 抗 HER2 抗体药物偶联物，共施用 6 个治疗周期。在一些实施方案中，所述方法或用途中，每 3 周为一个治疗周期，在每个治疗周期施用 7.5 mg/kg 抗 HER2 抗体药物偶联物，共施用 8 个治疗周期。在一些实施方案中，所述方法或用途中，每 3 周为一个治疗周期，在每个治疗周期第 1 天施用 7.5 mg/kg 抗 HER2 抗体药物偶联物，共施用 8 个治疗周期。

抗 HER2 抗体药物偶联物可以与一种或多种药学上可接受的辅料配制在一起制成合适的药物组合物（或称为制剂）。所述药物组合物可以是任何适合的剂型。在一些实施方案中，所述抗 HER2 抗体药物偶联物配制为用于胃肠外途径施用的制剂。在一些具体的实施方案中，所述抗 HER2 抗体药物偶联物配制为用于静脉内、肌肉内或其它胃肠外途径施用的制剂。在一些具体的实施方案中，所述抗 HER2 抗体药物偶联物可以配制成分注射剂。在一些具体的实施方案中，所述抗 HER2 抗体药物偶联物配制为用于静脉注射或输注的制剂。

在一些实施方案中，在所述方法或用途中，所述抗 HER2 抗体药物偶联物的施用采用静脉输注进行。

在所述方法或用途中，所述抗 HER2 抗体药物偶联物的给药方案（例如，给药周期、给药时间、给药剂量及剂量调整）可根据疾病的严重程度、疾病的响应、任何治疗相关的毒性、患者的年龄和健康状态进行调整。例如，抗 HER2 抗体药物偶联物可以延迟 1-56 天施用，例如延迟 1 周、2 周、3 周、4 周、5 周、6 周、7 周或 8 周施用。又例如，可以将抗 HER2 抗体药物偶联物的给药剂量从 6 mg/kg 调整至 4.5 mg/kg，或者从 7.5 mg/kg 调整至 6 mg/kg。

在一些实施方案中，所述乳腺癌为早期乳腺癌。在一些实施方案中，所述乳腺癌为局部晚期乳腺癌。

在一些实施方案中，所述乳腺癌为浸润性乳腺癌。在一些实施方案中，所述浸润性乳腺癌不包括双侧浸润性乳腺癌。在一些实施方案中，所述乳腺癌为单侧浸润性乳腺癌。

在一些实施方案中，所述乳腺癌为 HER2 表达的乳腺癌。在一些实施方案中，所述乳腺癌为 HER2 阳性的乳腺癌。在一些实施方案中，所述 HER2 阳性的乳腺癌为通过免疫组织化学法（IHC）判定 HER2 的表达为 3+（即 IHC 3+）的乳腺癌。在一些实施方案中，所述 HER2 阳性的乳腺癌为通过 IHC 判定 HER2 的表达为 2+且通过原位杂交法（ISH）判定 HER2 的表达为阳性（即 IHC 2+且 ISH+）的乳腺癌。在一些实施方案中，所述 HER2 阳性的乳腺癌为通过 ISH（例如，通过 FISH 双探针检测）判定 HER2 的表达为阳性（即 ISH+）的乳腺癌。

在一些实施方案中，所述乳腺癌为 HER2 表达的早期或局部晚期乳腺癌。在一些实施方案中，所述乳腺癌为 HER2 阳性的早期或局部晚期乳腺癌。在一些实施方案中，所述乳腺癌为 HER2 表达的早期乳腺癌。在一些实施方案中，所述乳腺癌为 HER2 阳性的早期乳腺癌。在一些实施方案中，所述乳腺癌为 HER2 表达的局部晚期乳腺癌。在一些实施方案中，所述乳腺癌为 HER2 阳性的局部晚期乳腺癌。

在一些实施方案中，乳腺癌的受试者激素受体（HR）呈阳性。在一些实施方案中，乳腺癌的受试者雌激素受体（ER）呈阳性。在一些实施方案中，乳腺癌的受试者孕激素受体（PR）呈阳性。在一些实施方案中，乳腺癌的受试者 HR 呈阴性。在一些实施方案中，所述乳腺癌为 HER2 阳性、激素受体阳性的乳腺癌。在一些实施方案中，所述乳腺癌为 HER2 阳性、激素受体阳性的早期乳腺癌。在一些实施方案中，所述乳腺癌为 HER2 阳性、激素受体阳性的局部晚期乳腺癌。在一些实施方案中，所述乳腺癌为 HER2 阳性、激素受体阴性的乳腺癌。在一些实施方案中，所述乳腺癌为 HER2 阳性、激素受体阴性的早期乳腺癌。在一些实施方案中，所述乳腺癌为 HER2 阳性、激素受体阴性的局部晚期乳腺癌。

在一些实施方案中，所述乳腺癌的临床分期为 T0 至 T4（例如 T0、T1、T2、T3 或 T4）、N1 至 N3（例如 N1、N2 或 N3）且 M0。在一些实施方案中，所述乳腺癌的临床分期为 T2 至 T4（例如 T2、T3 或 T4）、N0 且 M0。所述临床分期根据 AJCC 确定。

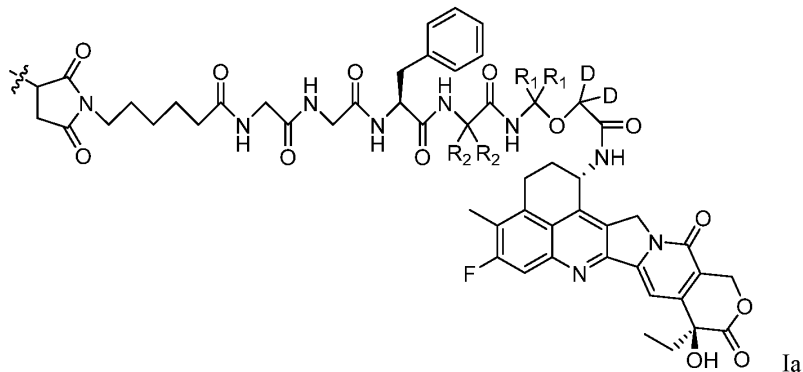
在一些实施方案中，所述乳腺癌的受试者在接受新辅助治疗后适合接受手术治疗。在一些实施方案中，所述 HER2 阳性的乳腺癌的受试者在接受新辅助治疗后适合接受手术治疗。在一些实施方案中，所述 HER2 阳性的早期乳腺癌的受试者在接受新辅助治疗后适合接受手术治疗。在一些实施方案中，所述 HER2 阳性的局部晚期乳腺癌的受试者在接受新辅助治疗后适合接受手术治疗。

在一些实施方案中，所述乳腺癌的受试者为在接受新辅助治疗后适合接受手术治疗的受试者。在一些实施方案中，所述 HER2 阳性的乳腺癌的受试者为在接受新辅助治疗后适合接受手术治疗的受试者。在一些实施方案中，所述 HER2 阳性的早期乳腺癌的受试者为在接受新辅助治疗后适合接受手术治疗的受试者。在一些实施方案中，所述 HER2 阳性的局部晚期乳腺癌的受试者为在接受新辅助治疗后适合接受手术治疗的受试者。

在一些实施方案中，所述乳腺癌的受试者既往未接受过乳腺癌治疗。在一些实施方案中，所述乳腺癌的受试者既往未接受过系统治疗以治疗乳腺癌。在一些实施方案中，所述 HER2 阳性的乳腺癌的受试者既往未接受过系统治疗以治疗乳腺癌。在一些实施方案中，所述 HER2 阳性的早期乳腺癌的受试者既往未接受过系统治疗以治疗乳腺癌。在一些实施方案中，所述 HER2 阳性的局部晚期乳腺癌的受试者既往未接受过系统治疗以治疗乳腺癌。在一些实施方案中，所述乳腺癌的受试者既往未接受过针对乳腺癌的系统治疗。在一些实施方案中，所述 HER2 阳性的乳腺癌的受试者既往未接受过针对乳腺癌的系统治疗。

抗 HER2 抗体药物偶联物

本公开所用的抗 HER2 抗体药物偶联物由下式 Ia 所示结构的药物-接头与靶向 HER2 的抗原结合构建体连接而成，



其中，

式 Ia 中的 R₁、R₂ 分别独立地选自氢（H）或氘（D），式 Ia 中的-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-的 3 位（即以“”连接的位置）与靶向 HER2 的抗原结合构建体连接，

所述靶向 HER2 的抗原结合构建体包含第一抗原结合片段和第二抗原结合片段，所述第一抗原结合片段包含：包含 SEQ ID NO: 1 所示氨基酸序列的重链 CDR1（HCDR1）、包含 SEQ ID NO: 2 所示氨基酸序列的 HCDR2、包含 SEQ ID NO: 3 所示氨基酸序列的 HCDR3、包含 SEQ ID NO: 4 所示氨基酸序列的轻链 CDR1（LCDR1）、包含 SEQ ID NO: 5 所示氨基酸序列的 LCDR2、和包含 SEQ ID NO: 6 所示氨基酸序列的 LCDR3，

所述第二抗原结合片段包含：包含 SEQ ID NO: 9 所示氨基酸序列的 HCDR1、包含 SEQ ID NO: 10 所示氨基酸序列的 HCDR2、包含 SEQ ID NO: 11 所示氨基酸序列的 HCDR3、包含 SEQ ID NO: 12 所示氨基酸序列的 LCDR1、包含 SEQ ID NO: 13 所示氨基酸序列的 LCDR2、和包含 SEQ ID NO: 14 所示氨基酸序列的 LCDR3。

在一些实施方案中，所述-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-的 3 位通过硫醚键与靶向 HER2 的抗原结合构建体连接。在一些实施方案中，R₁ 和 R₂ 为氢。

在一些实施方案中，所述抗 HER2 抗体药物偶联物中，每一个靶向 HER2 的抗原结合构建体的药物-接头的平均连接数为 2 至 8。在一些实施方案中，所述抗 HER2 抗体药物偶联物中，每一个靶向 HER2 的抗原结合构建体的药物-接头的平均连接数为 4 至 7。在一些实施方案中，所述抗 HER2 抗体药物偶联物中，每一个靶向 HER2 的抗原结合构建体的药物-接头的平均连接数为 5 至 6。在一些实施方案中，所述抗 HER2 抗体药物偶联物中，每一个靶向 HER2 的抗原结合构建体的药物-接头的平均连接数为 5.5 至 6。在一些实施方案中，所述抗 HER2 抗体药物偶联物中，每一个靶向 HER2 的抗原结合构建体的药物-接头的平均连接数为 5.8 至 6。

表 1. 示例性的靶向 HER2 的抗原结合构建体的 CDR 序列

第一抗原结合片段	HCDR1	GFNIEDTYIH	SEQ ID NO: 1
	HCDR2	RIYPTNGYTRYADSVKG	SEQ ID NO: 2
	HCDR3	WGGDGFYAMDYW	SEQ ID NO: 3
	LCDR1	CRASQDVNTAVAW	SEQ ID NO: 4
	LCDR2	SASYLYS	SEQ ID NO: 5
	LCDR3	QQHYTTPPT	SEQ ID NO: 6
第二抗原结合片段	HCDR1	GFTFTDYTMD	SEQ ID NO: 9
	HCDR2	DVNPNSGGSYINQRFKG	SEQ ID NO: 10
	HCDR3	NLGPSFYFDY	SEQ ID NO: 11
	LCDR1	KASQDVSIGVA	SEQ ID NO: 12
	LCDR2	SASYRYT	SEQ ID NO: 13
	LCDR3	QQYIYPYT	SEQ ID NO: 14

本领域技术人员应当理解的是，除非另有规定，否则术语给定抗原结合片段或其区（例如可变量区）的“CDR”或“互补决定区”应理解为涵盖通过任何一种已知方案界定的互补决定区。虽然本公开中请求保护的 CDR 是基于表 1 示出的序列（一种定义方式），但是根据其它 CDR 的定义规则（例如本领域所公知的 AbM、CCG、Kabat、Chothia、IMGT 或 Contact 等定义中的一种或几种的结合）所对应的氨基酸序列也应当落在本公开的保护范围内。

在一些实施方案中，所述第一抗原结合片段包含氨基酸序列与 SEQ ID NO: 7 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的重链可变区，和氨基酸序列与 SEQ ID NO: 8 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的轻链可变区。在一些实施方案中，所述第一抗原结合片段包含具有 SEQ ID NO: 7 所示氨基酸序列的重链可变区，和具有 SEQ ID NO: 8 所示氨基酸序列的轻链可变区。在一些具体的实施方案中，所述第一抗原结合片段的重链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 7 所示，轻链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 8 所示。

在一些实施方案中，所述第一抗原结合片段包含重链可变区和轻链可变区，其中，所述重链可变区包含具有 SEQ ID NO: 1 所示氨基酸序列的 HCDR1、具有 SEQ ID NO: 2 所示氨基酸序列的 HCDR2、和具有 SEQ ID NO: 3 所示氨基酸序列的 HCDR3，所述轻链可变区包含具有 SEQ ID NO: 4 所示氨基酸序列的 LCDR1、具有 SEQ ID NO: 5 所示氨基酸序列的 LCDR2、和具有 SEQ ID NO: 6 所示氨基酸序列的 LCDR3，并且，所述重链可变区包含与 SEQ ID NO: 7 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的氨基酸序列，所述轻链可变区包含与 SEQ ID NO: 8 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的氨基酸序列。

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIEDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKG RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO: 7);

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVNTAVAWYQKPGKAPKLLIYSASYLYSGVPSRFSGRSG TDFLTLTISLPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 8)。

在一些实施方案中，与 SEQ ID NO: 7 或 SEQ ID NO: 8 所示氨基酸序列相比，与其具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的氨基酸序列中的差异氨基酸位于 FR 区。

在一些实施方案中，所述第二抗原结合片段包含氨基酸序列与 SEQ ID NO: 15 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、

96%、97%、98%、99%或100%同一性的重链可变区，和氨基酸序列与 SEQ ID NO: 16 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的轻链可变区。在一些实施方案中，所述第二抗原结合片段包含具有 SEQ ID NO: 15 所示氨基酸序列的重链可变区，和具有 SEQ ID NO: 16 所示氨基酸序列的轻链可变区。在一些具体的实施方案中，所述第二抗原结合片段的重链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 15 所示，轻链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 16 所示。

在一些实施方案中，所述第二抗原结合片段包含重链可变区和轻链可变区，其中，所述重链可变区包含具有 SEQ ID NO: 9 所示氨基酸序列的 HCDR1、具有 SEQ ID NO: 10 所示氨基酸序列的 HCDR2、和具有 SEQ ID NO: 11 所示氨基酸序列的 HCDR3，所述轻链可变区包含具有 SEQ ID NO: 12 所示氨基酸序列的 LCDR1、具有 SEQ ID NO: 13 所示氨基酸序列的 LCDR2、和具有 SEQ ID NO: 14 所示氨基酸序列的 LCDR3，并且，所述重链可变区包含与 SEQ ID NO: 15 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的氨基酸序列，所述轻链可变区包含与 SEQ ID NO: 16 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的氨基酸序列。

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGLEWVADVPNPSSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNLGPSTFYFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 15);

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSIGVAWYQQKPKGAPKLLIYSASYRYTGVPSTFRSGSGSGTDFTLTISSLPEDFATYYCQQYYIYPYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 16)。

在一些实施方案中，与 SEQ ID NO: 15 或 SEQ ID NO: 16 所示氨基酸序列相比，与其具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的氨基酸序列中的差异氨基酸位于 FR 区。

在一些实施方案中，所述靶向 HER2 的抗原结合构建体还可包含免疫球蛋白的恒定区，或所述恒定区的片段、类似物、变体或衍生物。在一些实施方案中，所述恒定区包含重链恒定区和轻链恒定区。在一些实施方案中，所述重链恒定区来自人免疫球蛋白重链，例如 IgG1、IgG2、IgG3 和 IgG4 或其他类别免疫球蛋白的重链，优选为 IgG4 的重链。在一些实施方案中，所述轻链恒定区来自人免疫球蛋白轻链，例如人免疫球蛋白的 κ 轻链或 λ 轻链。在一些实施方案中，所述恒定区可包含任何文本所述的修饰，例如氨基酸的插入、缺失、取代或化学修饰。在一些实施方案中，所述重链恒定区的 C 末端赖氨酸可以是存在或缺失的，重链恒定区的 C 末端赖氨酸的缺失通常在重组表达过程中发生。在一些实施方案中，所述恒定区包含改变效应功能的突变。在一些实施方案中，所述恒定区的任意氨基酸残基可用任意同种异型 (allotype) 的氨基酸残基取代。

在一些实施方案中，所述靶向 HER2 的抗原结合构建体包含氨基酸序列与 SEQ ID NO: 17 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的第一多肽链，氨基酸序列与 SEQ ID NO: 18 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的第二多肽链，和氨基酸序列与 SEQ ID NO: 19 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的第三多肽链。在一些实施方案中，所述靶向 HER2 的抗原结合构建体包含具有 SEQ ID NO: 17 所示氨基酸序列的第一多肽链，具有 SEQ ID NO: 18 所示氨基酸序列的第二多肽链，和具有 SEQ ID NO: 19 所示氨基酸序列的第三多肽链。在一些具体的实施方案中，所述靶向 HER2 的抗原结合构建体由三条多肽链组成，其中，第一多肽链的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 17 所示，第二多肽链的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 18 所示，第三多肽链的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 19 所示。

在一些实施方案中，所述靶向 HER2 的抗原结合构建体包含第一多肽链、第二多肽链和第三多肽链，所述第一多肽链包含具有 SEQ ID NO: 1 所示氨基酸序列的 HCDR1、具有 SEQ ID NO: 2 所示氨基酸序列的 HCDR2、具有 SEQ ID NO: 3 所示氨基酸序列的 HCDR3、具有 SEQ ID NO: 4 所示氨基酸序列的 LCDR1、具有 SEQ ID NO: 5 所示氨基酸序列的 LCDR2、和具有 SEQ ID NO: 6 所示氨基酸序列的 LCDR3，所述第二多肽链包含具有 SEQ ID NO: 9 所示氨基酸序列的 HCDR1、具有 SEQ ID NO: 10 所示氨基酸序列的 HCDR2、具有 SEQ ID NO: 11 所示氨基酸序列的 HCDR3，所述第三多肽链包含具有 SEQ ID NO: 12 所示氨基酸序列的 LCDR1、具有 SEQ ID NO: 13 所示氨基酸序列的 LCDR2、和具有 SEQ ID NO: 14 所示氨基酸序列的 LCDR3，并且，所述第一多肽链包含与 SEQ ID NO: 17 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的氨基酸序列，所述第二多肽链包含与 SEQ ID NO: 18 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、

99%或100%同一性的氨基酸序列，所述第三多肽链包含与 SEQ ID NO: 19 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的氨基酸序列。

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIEDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKG
RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGG
SGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYLYSGVPSRFSGS
RSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKGEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW
LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ
ID NO: 17);

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYMWDVVRQAPGKGLEWVADVNPNSSGGSIYNQRFK
GRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNLGPSTFYFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK
STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTISWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH
KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF
NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ
REPQVCTLPSSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDK
SRWQQGNVFCSCVMHEALHNRTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 18);

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDVSIQVAVYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVPSSRFSGSGSG
TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYIYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFY
REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN
RGEC (SEQ ID NO: 19)。

在一些实施方案中，SEQ ID NO: 17 所示的氨基酸序列的 C 末端赖氨酸是缺失的，如 SEQ ID NO: 20 所示。在一些实施方案中，SEQ ID NO: 18 所示的氨基酸序列的 C 末端赖氨酸是缺失的，如 SEQ ID NO: 21 所示。在一些实施方案中，所述第一多肽链和第二多肽链的 C 末端赖氨酸是缺失的，所述第一多肽链的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 20 所示，第二多肽链的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 21 所示。

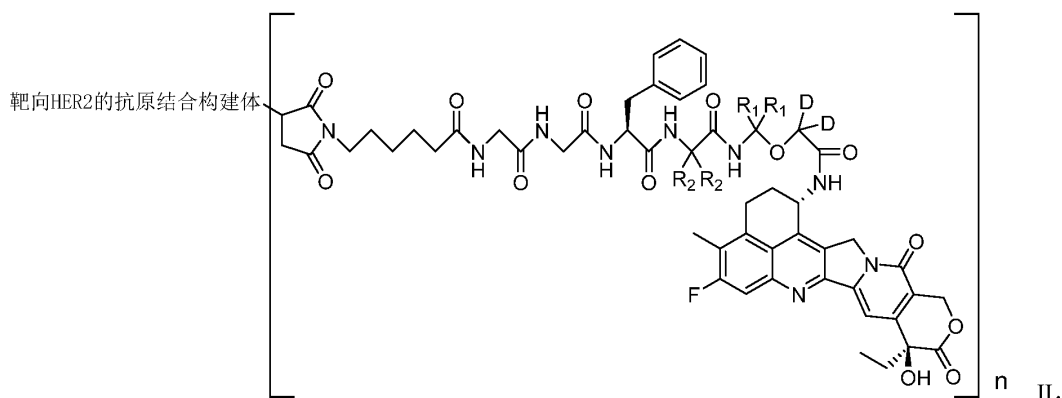
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIEDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKG
RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGG
SGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYLYSGVPSRFSGS
RSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKGEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW
LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID
NO: 20);

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYMWDVVRQAPGKGLEWVADVNPNSSGGSIYNQRFK
GRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNLGPSTFYFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK
STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTISWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH
KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF
NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ
REPQVCTLPSSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDK
SRWQQGNVFCSCVMHEALHNRTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 21)。

在一些实施方案中，与 SEQ ID NO: 17、18、19、20 或 21 所示氨基酸序列相比，与其具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的氨基酸序列中的差异氨基酸位于 FR 区或恒定区。

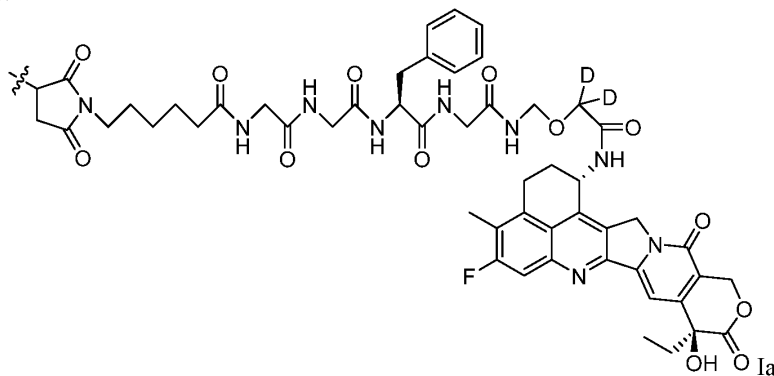
在另一些实施方案中，所述靶向 HER2 的抗原结合构建体选自 Expi Her2-1、Expi Her2-3、Expi Her2-4、Expi Her2-5、23C2 Her2-1、23C2 Her2-3、23C2 Her2-4 或 23C2 Her2-5 (参见 WO2021219046 或 CN115279791A)。在另一些实施方案中，所述靶向 HER2 的抗原结合构建体选自 Zanidatamab (ZW25)、KN026、MBS301、KM257 或 BCD-147。

本公开所用的抗 HER2 抗体药物偶联物也可用下式 II 所示的结构表示：



其中，式 II 中的 R₁、R₂ 分别独立地选自氢或氘，靶向 HER2 的抗原结合构建体如上所述。在一些实施方案中，药物-接头通过硫醚键（-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-的 3 位）与靶向 HER2 的抗原结合构建体连接。在一些实施方案中，R₁ 和 R₂ 为氢。n 与 DAR 意义相同，表示每一个靶向 HER2 的抗原结合构建体的细胞毒药物的平均连接数。在一些实施方案中，n 为 2 至 8。在一些实施方案中，n 为 4 至 7。在一些实施方案中，n 为 5 至 6。在一些实施方案中，n 为 5.5 至 6。在一些实施方案中，n 为 5.8 至 6。

本公开优选使用的抗体药物偶联物由下式 **Ia** 所示结构的药物-接头与靶向 HER2 的抗原结合构建体连接而成,



其中,

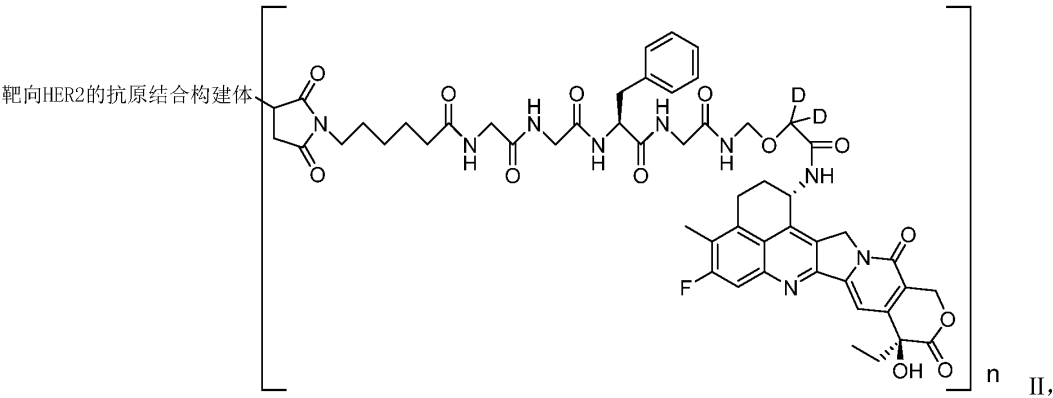
式 Ia 中的-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-的 3 位与靶向 HER2 的抗原结合构建体连接,

所述靶向 HER2 的抗原结合构建体由三条多肽链组成, 第一多肽链的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 17 所示或者为其 C 末端赖氨酸缺失的变体, 第二多肽链的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 18 所示或者为其 C 末端赖氨酸缺失的变体, 第三多肽链的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 19 所示(例如, 第一多肽链的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 17 所示, 第二多肽链的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 18 所示, 第三多肽链的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 19 所示; 或者第一多肽链的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 20 所示, 第二多肽链的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 21 所示, 第三多肽链的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 19 所示; 或者第一多肽链的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 20 所示, 第二多肽链的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 18 所示, 第三多肽链的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 19 所示; 或者第一多肽链的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 17 所示, 第二多肽链的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 21 所示, 第三多肽链的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 19 所示), 并且

对于 1 个靶向 HER2 的抗原结合构建体而言, 药物-接头的平均连接数为 5 至 6。

在一些实施方案中,所述式 Ia 中的-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-的 3 位通过硫醚键与靶向 HER2 的抗原结合构建体连接。

本公开优选使用的抗体药物偶联物也可用下式 II 所示的结构表示:



其中， n 为 5 至 6，

所述靶向 HER2 的抗原结合构建体由三条多肽链组成，第一多肽链的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 17 所示或者为其 C 末端赖氨酸缺失的变体，第二多肽链的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 18 所示或者为其 C 末端赖氨酸缺失的变体，第三多肽链的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 19 所示（例如，第一多肽链的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 17 所示，第二多肽链的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 18 所示，第三多肽链的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 19 所示；或者，第一多肽链的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 20 所示，第二多肽链的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 21 所示，第三多肽链的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 19 所示；或者第一多肽链的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 20 所示，第二多肽链的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 18 所示，第三多肽链的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 19 所示；或者第一多肽链的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 17 所示，第二多肽链的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 21 所示，第三多肽链的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 19 所示）。在一些实施方案中，药物-接头通过硫醚键与靶向 HER2 的抗原结合构建体连接。

在另一些具体的实施方案中，本公开的抗 HER2 抗体药物偶联物选自 Kadcyla®、Enhertu®、Aidixi®、MRG002、ARX788、A166、SHR-A1811、BB-1701、SYD985、FS-1502 或 BAT8001。

本公开所述的抗 HER2 抗体药物偶联物也包括所述抗 HER2 抗体药物偶联物的异构体、药学上可接受的盐、或所述抗 HER2 抗体药物偶联物、其异构体、其药学上可接受的盐的溶剂化物。

技术效果

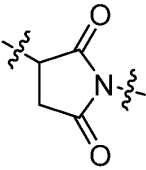
施用本公开的抗 HER2 抗体药物偶联物具有以下一种或几种效果：

- (1) 对乳腺癌受试者产生获益，所述乳腺癌优选为早期乳腺癌或局部晚期乳腺癌；
- (2) 具有良好的安全性；
- (3) 在受试者中具有良好耐受性；
- (4) 可在 HER2 阳性乳腺癌的新辅助治疗中表现出良好的有效性。

定义和说明

除非另有说明，本公开中所用的下列术语具有下列含义。一个特定的术语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的，而应该按照本领域普通的含义去理解。当本公开中出现商品名时，意在指代其对应的商品或其活性成分。

如本文所用，“-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-”的结构如下式：



除非另有说明，用楔形实线键（）和楔形虚线键（）表示一个立体中心的绝对构型。

除非另有规定，当某一基团具有可连接位点时，该位点与其他基团的连接可以用波浪线（）表示。

术语“抗原结合构建体”是指能够与抗原结合的任何试剂，如多肽或多肽复合物。在一些方面，抗原结合构建体是与目标抗原特异性结合的多肽。抗原结合构建体可以是单体、二聚体、多聚体、蛋白质、肽、蛋白质或肽复合物、抗体或其抗原结合片段等。抗原结合构建体可以是单特异性、双特异性或多特异性的多肽构建体。在一些方面，抗原结合构建体可包括例如与一个或多个 Fc 连接的一个或多个抗原结合片段（例如，Fab 或 scFv）。

抗体的“抗原结合片段”是指抗体的一个或多个片段，其保留特异性结合抗原（例如，HER2 蛋白）的功能。已证实，抗体的抗原结合功能可以通过全长抗体的片段来实施。涵盖在术语抗体的“抗原结合片

段”中的实例包括：(i) Fab 片段：由 VL、VH、CL 和 CH1 结构域组成的单价片段；(ii) F(ab')₂ 片段，包含在铰链区通过二硫桥连接的两个 Fab 片段的二价片段；(iii) 由 VH 和 CH1 结构域组成的 Fd 片段；(iv) 由抗体单臂的 VL 和 VH 结构域组成的 Fv 片段；(v) 由 VH 结构域组成的 dAb 片段（参见 Ward *et al.*, *Nature*. 341:544-546(1989)）；以及(vi) 纳米抗体，一种包含单个可变结构域和两个恒定结构域的抗体。此外，尽管 Fv 片段的两个结构域 VL 和 VH 由不同基因编码，但可以采用重组的方法通过接头将 VH 和 VL 连接成单蛋白链，其中 VL 和 VH 配对形成单价分子称单链 Fv (scFv)（参见 Bird *et al.*, *Science*. 242:423-426(1988)；Huston *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 85:5879-5883(1988)），这些单链抗体也涵盖在术语抗原结合片段中。这些抗体片段可以由本领域技术人员通过已知的常规技术获得，且片段可以通过与全长抗体相同的方法进行功能筛选。

术语“同一性”，也称一致性。氨基酸序列的“同一性百分数(%)”是指将待比对序列与本文中所示的具体氨基酸序列进行比对并且如有必要的话为达到最大序列同一性百分数而引入空位后，并且不考虑任何保守置换作为序列同一性的一部分时，待比对序列中与本文中所示的具体氨基酸序列的氨基酸残基相同的氨基酸残基百分数。同一性的氨基酸序列比对可以采用本领域范围内的多种方式进行，例如 BLAST、BLAST-2、ALIGN 或 Megalign (DNASTAR) 软件。本领域技术人员可决定用于比对序列的适宜参数，包括在比较序列的全长里获得最大比对需要的任何算法。

术语“治疗”意为将本公开所述化合物进行给药以预防、改善或消除疾病或与所述疾病相关的一个或多个症状，且包括但不限于：

(i) 预防疾病或疾病状态在哺乳动物中出现，特别是当这类哺乳动物易患有该疾病状态，但尚未被诊断为已患有该疾病状态时；

(ii) 抑制疾病或疾病状态，即遏制其发展；

(iii) 缓解疾病或疾病状态，即使该疾病或疾病状态消退；

(iv) 降低疾病或疾病状态的任何直接或间接病理学后果。

术语“治疗有效量”意指(i) 治疗或预防特定疾病、病况或障碍，(ii) 减轻、改善或消除特定疾病、病况或障碍的一种或多种症状，或(iii) 预防或延迟本文中所述的特定疾病、病况或障碍的一种或多种症状发作的本公开化合物的用量。构成“治疗有效量”的本公开化合物的量可根据一些因素而变化，例如取决于该化合物及其在个体中引发所需应答的能力，疾病状态及其严重性，给药方式以及待被治疗的哺乳动物的年龄、性别和体重。

“新辅助治疗”或“新辅助疗法”意指在手术前向受试者施用治疗剂的疗法。

术语“给药”、“施用”或“给予”表示，使用本领域技术人员已知的多种方法和递送系统中的任一种，向受试者物理引入治疗剂。

抗体药物偶联物（例如抗 HER2 抗体药物偶联物）的施用途包括静脉内、肌肉内、腹膜内、脊柱或其它胃肠外施用途。本文中使用的术语“胃肠外施用”是指，通常通过注射进行的非肠内施用的施用模式，且包括但不限于，静脉内、肌肉内、动脉内、鞘内、淋巴管内、病灶内、囊内、眶内、心内、真皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下、脊柱内、硬膜外和胸骨内注射和输注、以及体内电穿孔。还可以执行施用，例如，一次、多次，和/或在一个或多个延长的时间段中。

术语“药学上可接受的”，是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言，它们在可靠的医学判断的范围之内，适用于与人类和动物的组织接触使用，而没有过多的毒性、刺激性、过敏反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

术语“药学上可接受的盐”是指化合物（例如本公开的抗体药物偶联物）的盐，这类盐用于哺乳动物体内时具有安全性和有效性，且具有应有的生物活性，例如，可以是金属盐、铵盐、与有机碱形成的盐、与无机酸形成的盐、与有机酸形成的盐、与碱性或者酸性氨基酸形成的盐等。

术语“辅料 (excipient)”指活性成分（例如，本公开的抗体药物偶联物）以外的任何成分。辅料的选择，在很大程度上将取决于诸如特定的施用方式、赋形剂对溶解度和稳定性的功效以及剂型的性质等因素。

术语“溶剂化物”是指化合物与溶剂分子缔合形成的物质。

本公开中“HER2 阳性”的乳腺癌只要是本领域技术人员认可为 HER2 过量表达的乳腺癌，则没有特殊限制，优选例如通过免疫组织化学法 (IHC) 判定 HER2 的表达为 3+（即，IHC 3+）的乳腺癌，或/通过 ISH 判定 HER2 的表达为阳性（即 ISH+）的乳腺癌。应予说明，本申请的原位杂交法包括荧光原位杂交法 (FISH)、及双色原位杂交法 (DISH)。

在本文中，术语“受试者”、“患者”或“主体”可互换使用。“受试者”、“患者”或“主体”包括任何人或非人动物。术语“非人动物”包括但不限于脊椎动物诸如非人灵长类动物、绵羊、狗，和啮齿类动物诸如小鼠、大鼠和豚鼠。在一些实施方案中，所述受试者、患者或主体是哺乳动物。在部分实施方案中，所述受试者、患者或主体是小鼠。在部分实施方案中，所述受试者、患者或主体是人。

术语“药物组合物”是指一种或多种活性成分（例如本公开的抗 HER2 抗体药物偶联物）与药学上可接受的辅料组成的混合物。药物组合物的目的是有利于对受试者给予活性成分。在本文中，术语“药物组合物”和“制剂”具有相同的含义，并可互换使用。

词语“包括（comprise）”、“含有（comprise）”或“包含（comprise）”及其英文变体例如 comprises 或 comprising 应理解为开放的、非排他性的意义，即“包括但不限于”。

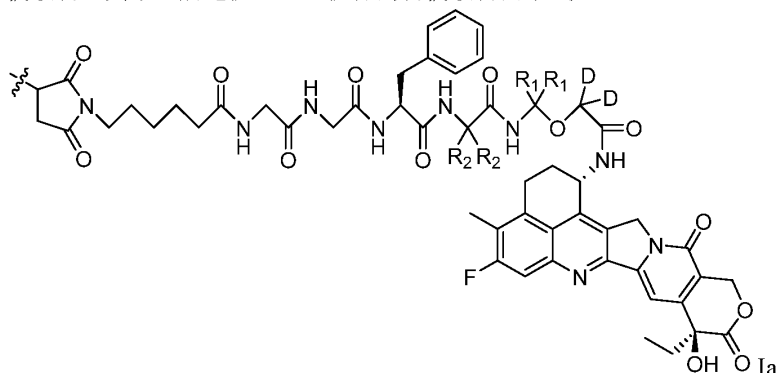
在本文中，除非上下文另有明确规定，否则单数术语涵盖复数指代物，反之亦然。

如本文所用，“约”表示在本领域普通技术人员判定的对特定值可以接受的误差范围内，其部分取决于如何测量或测定该值，即测量系统的限制。例如，“约”按照本领域实践可表示 1 倍或超过 1 倍标准偏差以内。或者，“约”可以表示多至±5%的范围，例如在所给定的具体数值范围±2%范围内、±1%范围内或±0.5%范围内波动。当本公开或权利要求中给出特定值时，除非另有说明，“约”的含义应认为是在该特定值的可接受的误差范围内。在本文中，除非另有说明，所有药物的剂量、时间、步骤参数或条件的值默认均由“约”修饰。

为了描述和公开的目的，以引用的方式将所有的专利、专利申请和其它已确定的出版物在此明确地并入本文。这些出版物仅因为它们的公开早于本公开的申请日而提供。所有关于这些文件的日期的声明或这些文件的内容的表述是基于申请者可得的信息，并且不构成任何关于这些文件的日期或这些文件的内容的正确性的承认。而且，在任何国家，在本中对这些出版物的任何引用并不构成关于该出版物成为本领域的公知常识的一部分的认可。

本公开还提供了以下一些具体的实施方案，但本公开的保护范围不限于此：

实施方案1. 一种用于受试者中乳腺癌的新辅助治疗的方法，其包括向受试者施用抗 HER2 抗体药物偶联物，其中，所述抗 HER2 抗体药物偶联物由下式 Ia



所示结构的药物-接头与靶向 HER2 的抗原结合构建体连接而成，式 Ia 中的 R₁、R₂ 分别独立地选自氢或氘，优选地，R₁ 和 R₂ 为氢，-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-的 3 位与靶向 HER2 的抗原结合构建体连接，所述靶向 HER2 的抗原结合构建体包含第一抗原结合片段和第二抗原结合片段，所述第一抗原结合片段包含：包含 SEQ ID NO: 1 所示氨基酸序列的 HCDR1、包含 SEQ ID NO: 2 所示氨基酸序列的 HCDR2、包含 SEQ ID NO: 3 所示氨基酸序列的 HCDR3、包含 SEQ ID NO: 4 所示氨基酸序列的 LCDR1、包含 SEQ ID NO: 5 所示氨基酸序列的 LCDR2、和包含 SEQ ID NO: 6 所示氨基酸序列的 LCDR3，所述第二抗原结合片段包含：包含 SEQ ID NO: 9 所示氨基酸序列的 HCDR1、包含 SEQ ID NO: 10 所示氨基酸序列的 HCDR2、包含 SEQ ID NO: 11 所示氨基酸序列的 HCDR3、包含 SEQ ID NO: 12 所示氨基酸序列的 LCDR1、包含 SEQ ID NO: 13 所示氨基酸序列的 LCDR2、和包含 SEQ ID NO: 14 所示氨基酸序列的 LCDR3。

实施方案2. 根据实施方案 1 所述的方法，其中，每一个靶向 HER2 的抗原结合构建体的药物-接头的平均连接数为 4 至 7。

实施方案3. 根据实施方案 2 所述的方法，其中，每一个靶向 HER2 的抗原结合构建体的药物-接头的平均连接数为 5 至 6。

实施方案4. 根据实施方案 3 所述的方法，其中，每一个靶向 HER2 的抗原结合构建体的药物-接头的平均连接数为 5.5 至 6。

实施方案5. 根据实施方案 1-4 中任一项所述的方法，其中，

- (i) 所述第一抗原结合片段包含氨基酸序列与 SEQ ID NO: 7 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100%同一性的重链可变区；
- (ii) 所述第一抗原结合片段包含氨基酸序列与 SEQ ID NO: 8 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、

83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%
或 100%同一性的轻链可变区；

(iii) 所述第一抗原结合片段包含氨基酸序列与 SEQ ID NO: 7 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 同一性的重链可变区, 和氨基酸序列与 SEQ ID NO: 8 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 同一性的轻链可变区;

(iv) 所述第二抗原结合片段包含氨基酸序列与 SEQ ID NO: 15 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 同一性的重链可变区；

(v) 所述第二抗原结合片段包含氨基酸序列与 SEQ ID NO: 16 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 同一性的轻链可变区；

(vi) 所述第二抗原结合片段包含氨基酸序列与 SEQ ID NO: 15 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 同一性的重链可变区, 和氨基酸序列与 SEQ ID NO: 16 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 同一性的轻链可变区; 或

(vii) 所述第一抗原结合片段包含氨基酸序列与 SEQ ID NO: 7 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 同一性的重链可变区, 和氨基酸序列与 SEQ ID NO: 8 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 同一性的轻链可变区; 并且, 所述第二抗原结合片段包含氨基酸序列与 SEQ ID NO: 15 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 同一性的重链可变区, 和氨基酸序列与 SEQ ID NO: 16 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 同一性的轻链可变区。

实施方案6. 根据实施方案 1-5 中任一项所述的方法, 其中,

(i) 所述靶向 HER2 的抗原结合构建体包含氨基酸序列与 SEQ ID NO: 17 或 20 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的第一多肽链；

(ii) 所述靶向 HER2 的抗原结合构建体包含氨基酸序列与 SEQ ID NO: 18 或 21 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的第二多肽链；

(iii) 所述靶向 HER2 的抗原结合构建体包含氨基酸序列与 SEQ ID NO: 19 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的第三多肽链；

(iv) 所述靶向 HER2 的抗原结合构建体包含氨基酸序列与 SEQ ID NO: 17 或 20 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 同一性的第一多肽链, 氨基酸序列与 SEQ ID NO: 18 或 21 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 同一性的第二多肽链, 和氨基酸序列与 SEQ ID NO: 19 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 同一性的第三多肽链;

(v) 所述靶向 HER2 的抗原结合构建体包含氨基酸序列与 SEQ ID NO: 17 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的第一多肽链, 氨基酸序列与 SEQ ID NO: 18 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的第二多肽链, 和氨基酸序列与 SEQ ID NO: 19 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的第三多肽链;

(vi) 所述靶向 HER2 的抗原结合构建体包含氨基酸序列与 SEQ ID NO: 20 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、

98%、99%或100%同一性的第一多肽链,氨基酸序列与SEQ ID NO: 21所示氨基酸序列具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的第二多肽链,和氨基酸序列与SEQ ID NO: 19所示氨基酸序列具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的第三多肽链;

(vii) 所述靶向HER2的抗原结合构建体包含氨基酸序列与SEQ ID NO: 17所示氨基酸序列具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的第一多肽链,氨基酸序列与SEQ ID NO: 21所示氨基酸序列具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的第二多肽链,和氨基酸序列与SEQ ID NO: 19所示氨基酸序列具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的第三多肽链;或

(viii) 所述靶向HER2的抗原结合构建体包含氨基酸序列与SEQ ID NO: 20所示氨基酸序列具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的第一多肽链,氨基酸序列与SEQ ID NO: 18所示氨基酸序列具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的第二多肽链,和氨基酸序列与SEQ ID NO: 19所示氨基酸序列具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的第三多肽链。

实施方案7. 根据实施方案1-6中任一项所述的方法,其中,以治疗有效量施用所述抗HER2抗体药物偶联物。

实施方案8. 根据实施方案1-7中任一项所述的方法,其中,所述抗HER2抗体药物偶联物每次以1.5-9 mg/kg、4.5-7.5 mg/kg、或6-7.5 mg/kg的剂量施用;优选地,所述抗HER2抗体药物偶联物每次以6-7.5 mg/kg的剂量施用。

实施方案9. 根据实施方案8所述的方法,其中,所述抗HER2抗体药物偶联物每次以1.5 mg/kg、3 mg/kg、4.5 mg/kg、6 mg/kg、7.5 mg/kg或9 mg/kg的剂量施用;优选地,所述抗HER2抗体药物偶联物每次以6 mg/kg或7.5 mg/kg的剂量施用。

实施方案10. 根据实施方案1-9中任一项所述的方法,其中,每1周、每2周、每3周、或每4周为一个治疗周期,所述抗HER2抗体药物偶联物每个治疗周期施用一次;优选地,每3周为一个治疗周期,所述抗HER2抗体药物偶联物每个治疗周期施用一次。

实施方案11. 根据实施方案1-10中任一项所述的方法,其中,所述抗HER2抗体药物偶联物共施用6-8个治疗周期,优选地,所述抗HER2抗体药物偶联物连续或间歇地施用6-8个治疗周期,优选地,共施用6个治疗周期或8个治疗周期。

实施方案12. 根据实施方案1-11中任一项所述的方法,其中,所述抗HER2抗体药物偶联物配制为用于静脉注射或输注的制剂。

实施方案13. 根据实施方案1-12中任一项所述的方法,其中,所述抗HER2抗体药物偶联物的施用采用静脉输注进行。

实施方案14. 根据实施方案1-13中任一项所述的方法,其中,所述乳腺癌为早期或局部晚期乳腺癌。

实施方案15. 根据实施方案1-14中任一项所述的方法,其中,所述乳腺癌为浸润性乳腺癌,优选为单侧浸润性乳腺癌。

实施方案16. 根据实施方案1-15中任一项所述的方法,其中,所述乳腺癌为HER2表达的乳腺癌。

实施方案17. 根据实施方案1-16中任一项所述的方法,其中,所述乳腺癌为HER2阳性的乳腺癌。

实施方案18. 根据实施方案17所述的方法,其中,所述HER2阳性的乳腺癌为通过IHC判定HER2的表达为3+的乳腺癌或/和通过ISH判定HER2的表达为阳性的乳腺癌。

实施方案19. 根据实施方案17或18所述的方法,其中,所述HER2阳性的乳腺癌为通过IHC判定HER2的表达为2+且通过ISH判定HER2的表达为阳性的乳腺癌。

实施方案20. 根据实施方案1-19中任一项所述的方法,其中,所述乳腺癌为激素受体呈阳性的乳腺癌。

实施方案21. 根据实施方案20所述的方法,其中,所述乳腺癌为雌激素受体或/和孕激素受体呈阳性的乳腺癌。

实施方案22. 根据实施方案1-19中任一项所述的方法,其中,所述乳腺癌为激素受体呈阴性的乳腺癌。

实施方案23. 根据实施方案22所述的方法,其中,所述乳腺癌为雌激素受体或/和孕激素受体呈阴性的乳腺癌。

实施方案24. 根据实施方案 1-13 中任一项所述的方法, 其中, 所述乳腺癌为 HER2 阳性的早期或局部晚期乳腺癌。

实施方案25. 根据实施方案 1-13 中任一项所述的方法, 其中, 所述乳腺癌为 HER2 阳性、激素受体阳性的早期或局部晚期乳腺癌。

实施方案26. 根据实施方案 1-13 中任一项所述的方法, 其中, 所述乳腺癌为 HER2 阳性、激素受体阴性的早期或局部晚期乳腺癌。

实施方案27. 根据实施方案 1-26 中任一项所述的方法, 其中, 所述乳腺癌的临床分期为 T0 至 T4、N1 至 N3 且 M0。

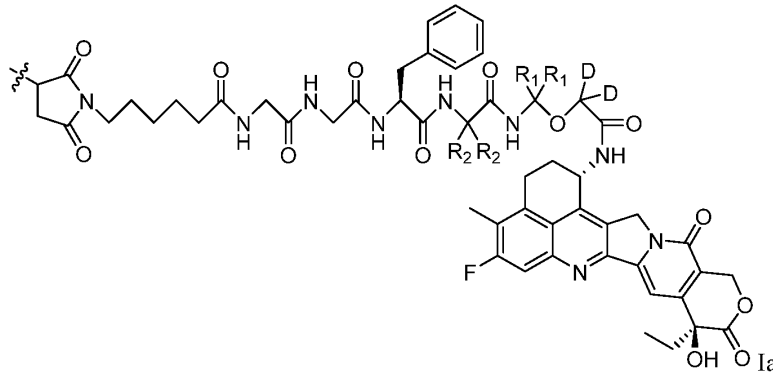
实施方案28. 根据实施方案 1-26 中任一项所述的方法, 其中, 所述乳腺癌的临床分期为 T2 至 T4、N0 且 M0。

实施方案29. 根据实施方案 1-28 中任一项所述的方法, 其中, 所述乳腺癌的受试者在接受新辅助治疗后适合接受手术治疗。

实施方案30. 根据实施方案 1-29 中任一项所述的方法, 其中, 所述乳腺癌的受试者既往未接受过乳腺癌治疗。

实施方案31. 根据实施方案 30 所述的方法, 其中, 所述乳腺癌的受试者既往未接受过系统治疗以治疗乳腺癌。

实施方案32. 抗 HER2 抗体药物偶联物在制备用于乳腺癌的新辅助治疗的药物中的用途, 其中, 所述抗 HER2 抗体药物偶联物由下式 Ia



所示结构的药物-接头与靶向 HER2 的抗原结合构建体连接而成, 式 Ia 中的 R₁、R₂ 分别独立地选自氢或氘, 优选地, R₁ 和 R₂ 为氢, -(琥珀酰亚胺-3-基-N)-的 3 位与靶向 HER2 的抗原结合构建体连接, 所述靶向 HER2 的抗原结合构建体包含第一抗原结合片段和第二抗原结合片段, 所述第一抗原结合片段包含: 包含 SEQ ID NO: 1 所示氨基酸序列的 HCDR1、包含 SEQ ID NO: 2 所示氨基酸序列的 HCDR2、包含 SEQ ID NO: 3 所示氨基酸序列的 HCDR3、包含 SEQ ID NO: 4 所示氨基酸序列的 LCDR1、包含 SEQ ID NO: 5 所示氨基酸序列的 LCDR2、和包含 SEQ ID NO: 6 所示氨基酸序列的 LCDR3, 所述第二抗原结合片段包含: 包含 SEQ ID NO: 9 所示氨基酸序列的 HCDR1、包含 SEQ ID NO: 10 所示氨基酸序列的 HCDR2、包含 SEQ ID NO: 11 所示氨基酸序列的 HCDR3、包含 SEQ ID NO: 12 所示氨基酸序列的 LCDR1、包含 SEQ ID NO: 13 所示氨基酸序列的 LCDR2、和包含 SEQ ID NO: 14 所示氨基酸序列的 LCDR3。

实施方案33. 根据实施方案 32 所述的用途, 其中, 每一个靶向 HER2 的抗原结合构建体的药物-接头的平均连接数为 4 至 7。

实施方案34. 根据实施方案 33 所述的用途, 其中, 每一个靶向 HER2 的抗原结合构建体的药物-接头的平均连接数为 5 至 6。

实施方案35. 根据实施方案 34 所述的用途, 其中, 每一个靶向 HER2 的抗原结合构建体的药物-接头的平均连接数为 5.5 至 6。

实施方案36. 根据实施方案 32-35 中任一项所述的用途, 其中,

- (i) 所述第一抗原结合片段包含氨基酸序列与 SEQ ID NO: 7 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100%同一性的重链可变区;
- (ii) 所述第一抗原结合片段包含氨基酸序列与 SEQ ID NO: 8 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100%同一性的轻链可变区;

(iii) 所述第一抗原结合片段包含氨基酸序列与 SEQ ID NO: 7 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 同一性的重链可变区, 和氨基酸序列与 SEQ ID NO: 8 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 同一性的轻链可变区;

(iv) 所述第二抗原结合片段包含氨基酸序列与 SEQ ID NO: 15 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 同一性的重链可变区；

(v) 所述第二抗原结合片段包含氨基酸序列与 SEQ ID NO: 16 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 同一性的轻链可变区；

(vi) 所述第二抗原结合片段包含氨基酸序列与 SEQ ID NO: 15 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 同一性的重链可变区, 和氨基酸序列与 SEQ ID NO: 16 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 同一性的轻链可变区; 或

(vii) 所述第一抗原结合片段包含氨基酸序列与 SEQ ID NO: 7 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 同一性的重链可变区, 和氨基酸序列与 SEQ ID NO: 8 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 同一性的轻链可变区; 并且, 所述第二抗原结合片段包含氨基酸序列与 SEQ ID NO: 15 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 同一性的重链可变区, 和氨基酸序列与 SEQ ID NO: 16 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 同一性的轻链可变区。

实施方案37. 根据实施方案 32-36 中任一项所述的用途, 其中,

(i) 所述靶向 HER2 的抗原结合构建体包含氨基酸序列与 SEQ ID NO: 17 或 20 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的第一多肽链;

(ii) 所述靶向 HER2 的抗原结合构建体包含氨基酸序列与 SEQ ID NO: 18 或 21 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 同一性的第二多肽链；

(iii) 所述靶向 HER2 的抗原结合构建体包含氨基酸序列与 SEQ ID NO: 19 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的第三多肽链；

(iv) 所述靶向 HER2 的抗原结合构建体包含氨基酸序列与 SEQ ID NO: 17 或 20 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 同一性的第一多肽链，氨基酸序列与 SEQ ID NO: 18 或 21 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 同一性的第二多肽链，和氨基酸序列与 SEQ ID NO: 19 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 同一性的第三多肽链

(v) 所述靶向 HER2 的抗原结合构建体包含氨基酸序列与 SEQ ID NO: 17 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 同一性的第一多肽链, 氨基酸序列与 SEQ ID NO: 18 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 同一性的第二多肽链, 和氨基酸序列与 SEQ ID NO: 19 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 同一性的第三多肽链;

(vi) 所述靶向 HER2 的抗原结合构建体包含氨基酸序列与 SEQ ID NO: 20 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的第一多肽链，氨基酸序列与 SEQ ID NO: 21 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%

99%或100%同一性的第二多肽链,和氨基酸序列与SEQ ID NO: 19所示氨基酸序列具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的第三多肽链;

(vii) 所述靶向HER2的抗原结合构建体包含氨基酸序列与SEQ ID NO: 17所示氨基酸序列具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的第一多肽链,氨基酸序列与SEQ ID NO: 21所示氨基酸序列具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的第二多肽链,和氨基酸序列与SEQ ID NO: 19所示氨基酸序列具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的第三多肽链;或

(viii) 所述靶向HER2的抗原结合构建体包含氨基酸序列与SEQ ID NO: 20所示氨基酸序列具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的第一多肽链,氨基酸序列与SEQ ID NO: 18所示氨基酸序列具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的第二多肽链,和氨基酸序列与SEQ ID NO: 19所示氨基酸序列具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的第三多肽链。

实施方案38. 根据实施方案32-37中任一项所述的用途,其中,以治疗有效量施用所述抗HER2抗体药物偶联物。

实施方案39. 根据实施方案32-37中任一项所述的用途,其中,所述抗HER2抗体药物偶联物每次以1.5-9 mg/kg、4.5-7.5 mg/kg、或6-7.5 mg/kg的剂量施用;优选地,所述抗HER2抗体药物偶联物每次以6-7.5 mg/kg的剂量施用。

实施方案40. 根据实施方案39所述的用途,其中,所述抗HER2抗体药物偶联物每次以1.5 mg/kg、3 mg/kg、4.5 mg/kg、6 mg/kg、7.5 mg/kg或9 mg/kg的剂量施用;优选地,所述抗HER2抗体药物偶联物每次以6 mg/kg或7.5 mg/kg的剂量施用。

实施方案41. 根据实施方案32-40中任一项所述的用途,其中,每1周、每2周、每3周、或每4周为一个治疗周期,所述抗HER2抗体药物偶联物每个治疗周期施用一次;优选地,每3周为一个治疗周期,所述抗HER2抗体药物偶联物每个治疗周期施用一次。

实施方案42. 根据实施方案32-41中任一项所述的用途,其中,所述抗HER2抗体药物偶联物共施用6-8个治疗周期,优选地,所述抗HER2抗体药物偶联物连续或间歇地施用6-8个治疗周期,优选地,共施用6个治疗周期或8个治疗周期。

实施方案43. 根据实施方案32-42中任一项所述的用途,其中,所述抗HER2抗体药物偶联物配制为用于静脉注射或输注的制剂。

实施方案44. 根据实施方案32-43中任一项所述的用途,其中,所述抗HER2抗体药物偶联物的施用采用静脉输注进行。

实施方案45. 根据实施方案32-44中任一项所述的用途,其中,所述乳腺癌为早期或局部晚期乳腺癌。

实施方案46. 根据实施方案32-45中任一项所述的用途,其中,所述乳腺癌为浸润性乳腺癌,优选为单侧浸润性乳腺癌。

实施方案47. 根据实施方案32-46中任一项所述的用途,其中,所述乳腺癌为HER2表达的乳腺癌。

实施方案48. 根据实施方案32-47中任一项所述的用途,其中,所述乳腺癌为HER2阳性的乳腺癌。

实施方案49. 根据实施方案48所述的用途,其中,所述HER2阳性的乳腺癌为通过IHC判定HER2的表达为3+的乳腺癌或/和通过ISH判定HER2的表达为阳性的乳腺癌。

实施方案50. 根据实施方案48或49所述的用途,其中,所述HER2阳性的乳腺癌为通过IHC判定HER2的表达为2+且通过ISH判定HER2的表达为阳性的乳腺癌。

实施方案51. 根据实施方案32-50中任一项所述的用途,其中,所述乳腺癌为激素受体呈阳性的乳腺癌。

实施方案52. 根据实施方案51所述的用途,其中,所述乳腺癌为雌激素受体或/和孕激素受体呈阳性的乳腺癌。

实施方案53. 根据实施方案32-50中任一项所述的用途,其中,所述乳腺癌为激素受体呈阴性的乳腺癌。

实施方案54. 根据实施方案53所述的用途,其中,所述乳腺癌为雌激素受体或/和孕激素受体呈阴性的乳腺癌。

实施方案55. 根据实施方案 32-44 中任一项所述的用途, 其中, 所述乳腺癌为 HER2 阳性的早期或局部晚期乳腺癌。

实施方案56. 根据实施方案 32-44 中任一项所述的用途, 其中, 所述乳腺癌为 HER2 阳性、激素受体阳性的早期或局部晚期乳腺癌。

实施方案57. 根据实施方案 32-44 中任一项所述的用途, 其中, 所述乳腺癌为 HER2 阳性、激素受体阴性的早期或局部晚期乳腺癌。

实施方案58. 根据实施方案 32-57 中任一项所述的用途, 其中, 所述乳腺癌的临床分期为 T0 至 T4、N1 至 N3 且 M0。

实施方案59. 根据实施方案 32-57 中任一项所述的用途, 其中, 所述乳腺癌的临床分期为 T2 至 T4、N0 且 M0。

实施方案60. 根据实施方案 32-59 中任一项所述的用途, 其中, 所述乳腺癌的受试者为在接受新辅助治疗后适合接受手术治疗的受试者。

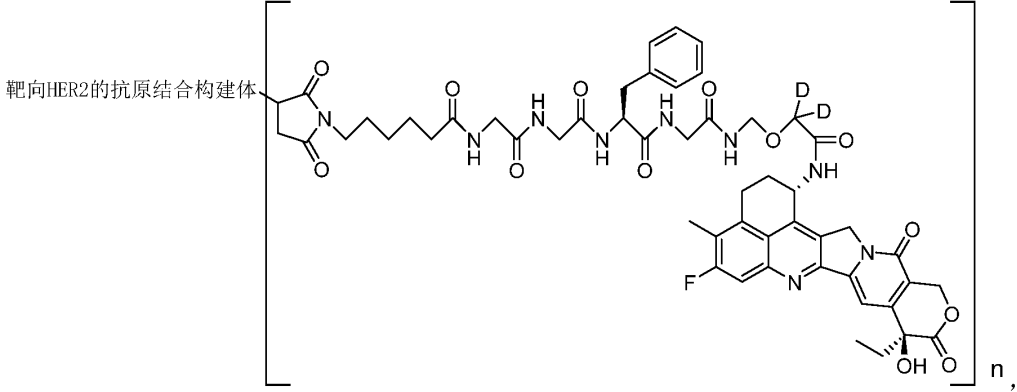
实施方案61. 根据实施方案 32-60 中任一项所述的用途, 其中, 所述乳腺癌的受试者既往未接受过乳腺癌治疗。

实施方案62. 根据实施方案 61 所述的用途, 其中, 所述乳腺癌的受试者既往未接受过系统治疗以治疗乳腺癌。

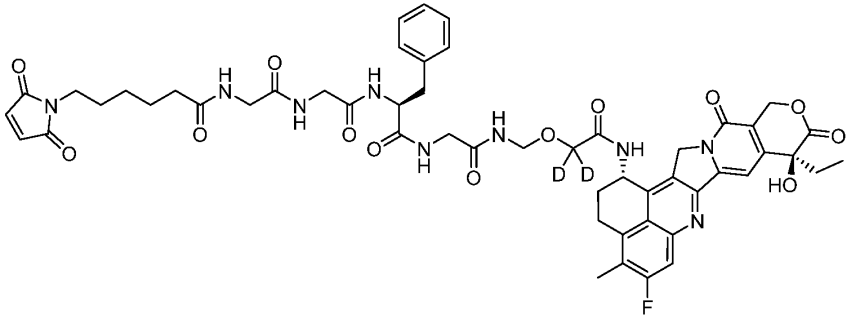
实施例

为清楚起见, 进一步用实施例来阐述本公开, 但是实施例并非限制本公开的范围。

WO2022033578 或 CN115702008A 专利申请文件的全部内容均引入本公开。下述实施例中抗 HER2 抗体药物偶联物参照 WO2022033578 记载的制备方法制备下式表示的抗 HER2 抗体药物偶联物 (以下称为 ADC1) :



其中, 药物-接头通过硫醚键与靶向 HER2 的抗原结合构建体连接, n 为 5 至 6, 简而言之, 将编码靶向 HER2 的抗原结合构建体的三条多肽链 (氨基酸序列分别如 SEQ ID NO: 17、18 和 19 所示, 或分别如 SEQ ID NO: 20、21 和 19 所示) 的核酸序列分别克隆到 pcDNA3.1 表达载体中, 共转染至敲除 FUT8 的 CHO-S 细胞中表达, 并通过蛋白 A 进行纯化, 制备得到靶向 HER2 的抗原结合构建体。将靶向 HER2 的抗原结合构建体用三(2-羧基乙基)膦盐酸盐处理, 再与选自下式所示结构的接头-有效载荷反应, 最终得到 ADC1:



实施例 1: HER2 表达的乳腺癌的临床试验

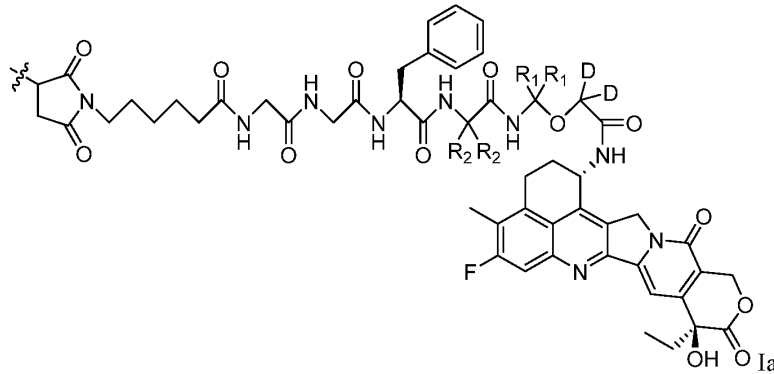
1. 研究目的:
 - 1.1 主要目的:

评价 ADC1 在 HER2 阳性乳腺癌新辅助治疗中的有效性。
 - 1.2 次要目的:

- 评价 ADC1 在 HER2 阳性乳腺癌新辅助治疗中的安全性和免疫原性；
2. 试验对象：早期或局部晚期 HER2 阳性乳腺癌受试者
3. 入选标准
- 满足以下所有入选标准者才能入组本试验：
- (1) 受试者自愿加入本研究，签署知情同意书，依从性好；
- (2) 年龄：18-75 周岁（签署知情同意书时）；ECOG 评分：0~1 分；预计生存期超过 3 个月；
- (3) 经组织病理学证实的浸润性乳腺癌受试者，既往未接受过任何针对乳腺癌的系统性抗肿瘤治疗；
- (4) 确诊为 HER2 阳性（参照 2018 年版 ASCO/CAP HER2 检测指南，HER2 阳性定义为：免疫组化结果为 3+或 FISH 双探针阳性）；
- (5) 确诊 HR 为阳性或阴性（参照 2020 年版 ASCO/CAP 指南，HR 阳性包括 ER 阳性和/或 PR 阳性，即阳性染色的肿瘤细胞占有肿瘤细胞的比例≥1%）；
- (6) 就诊时的临床分期为 T0-4、N1-3、M0 或 T2-4、N0、M0（根据 AJCC 第 8 版乳腺癌分期系统确定）；
- (7) 受试者同意在新辅助治疗后达到手术标准时接受乳腺癌切除术；
- (8) 主要器官功能良好，符合血常规检查、生化检查、凝血功能检查、心脏彩超评估的标准；
- (9) 育龄女性受试者应同意在研究期间和研究结束后 6 个月内必须采用避孕措施（如宫内节育器、避孕药或避孕套）；在研究入组前的 7 天内血清妊娠试验阴性，且必须为非哺乳期受试者；男性受试者应同意在研究期间和研究期结束后 6 个月内必须采用避孕措施。
4. 试验药物
- 注射用 ADC1（规格：100 mg/瓶），由正大天晴药业集团南京顺欣制药有限公司研制和提供。
5. 治疗方案
- ADC1 每 3 周静脉输注一次，每 3 周（21 天）为 1 个治疗周期；队列一以 6 mg/kg 的剂量施用 6 个治疗周期，队列二以 6 mg/kg 的剂量治疗施用 8 个治疗周期，队列三以 7.5 mg/kg 的剂量治疗施用 6 个治疗周期，队列四以 7.5mg/kg 的剂量治疗施用 8 个治疗周期。各队列入组人数均为 26 例。
- 四个队列给药方案可根据疾病的严重程度、疾病的响应、任何治疗相关的毒性、患者的年龄和健康状态进行调整。
6. 评价标准
- 有效性评价：采用 RECIST 1.1 标准判定疾病状态。
- 安全性评价：采用 NCI-CTC AE 5.0 标准判断不良事件严重程度。
7. 终点指标
- 主要终点：总体病理完全缓解（tpCR）率
- 次要终点：乳腺病理完全缓解（bpCR）率、客观缓解率（ORR）、无事件生存期（EFS）、无浸润性癌生存期（IDFS）、总生存期（OS）等。
8. 结果
- 8.1 ORR（术前评估）：
- 对队列 1-4 中完成新辅助治疗或正在进行新辅助治疗的受试者计算 ORR。
- 6 mg/kg 组（队列 1+队列 2）为 100%（52/52）；7.5 mg/kg 组正在统计中，预期可达到与 6 mg/kg 组实质相当的 ORR 结果。
- 8.2 tpCR（术后评估）：
- 截止临床数据收集日，针对可评估病例，统计达到 tpCR 的受试者数量并计算 tpCR 率（因部分患者还在新辅助治疗阶段，暂未进行乳腺癌切除手术，所以各队列可评估总病例数少于各队列的入组患者数。）：
- | | | 可评估总病例数 | 达到 tpCR 病例数 |
|--------------|---------------|---------|-------------|
| 6 mg/kg 剂量组 | 队列 1（给药 6 周期） | 24 | 14 |
| | 队列 2（给药 8 周期） | 15 | 12 |
| 7.5mg/kg 剂量组 | 队列 3（给药 6 周期） | 3 | 1 |
- 从上表可以看出，对于队列 1 的患者，以 6 mg/kg 的剂量给药 6 周期，可达到约 58.3%的 tpCR；对于队列 2 的患者，以 6 mg/kg 的剂量给药 8 周期，可达到 80%的 tpCR。
- 结果显示，ADC1 可在早期或局部晚期 HER2 阳性乳腺癌的新辅助治疗中表现出良好的有效性；同时，ADC1 在临床上可表现出良好的安全性。

权利要求书

1. 一种用于受试者中乳腺癌的新辅助治疗的抗 HER2 抗体药物偶联物，其中，所述抗 HER2 抗体药物偶联物由下式 Ia



所示结构的药物-接头与靶向 HER2 的抗原结合构建体连接而成，

式 Ia 中的 R_1 、 R_2 分别独立地选自氢或氘，优选地， R_1 和 R_2 为氢，

-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-的 3 位与靶向 HER2 的抗原结合构建体连接，

所述靶向 HER2 的抗原结合构建体包含第一抗原结合片段和第二抗原结合片段，

所述第一抗原结合片段包含：包含 SEQ ID NO: 1 所示氨基酸序列的 HCDR1、包含 SEQ ID NO: 2 所示氨基酸序列的 HCDR2、包含 SEQ ID NO: 3 所示氨基酸序列的 HCDR3、包含 SEQ ID NO: 4 所示氨基酸序列的 LCDR1、包含 SEQ ID NO: 5 所示氨基酸序列的 LCDR2、和包含 SEQ ID NO: 6 所示氨基酸序列的 LCDR3，

所述第二抗原结合片段包含：包含 SEQ ID NO: 9 所示氨基酸序列的 HCDR1、包含 SEQ ID NO: 10 所示氨基酸序列的 HCDR2、包含 SEQ ID NO: 11 所示氨基酸序列的 HCDR3、包含 SEQ ID NO: 12 所示氨基酸序列的 LCDR1、包含 SEQ ID NO: 13 所示氨基酸序列的 LCDR2、和包含 SEQ ID NO: 14 所示氨基酸序列的 LCDR3。

2. 根据权利要求 1 所述的用于受试者中乳腺癌的新辅助治疗的抗 HER2 抗体药物偶联物，其中，每一个靶向 HER2 的抗原结合构建体的药物-接头的平均连接数为 4 至 7、5 至 6、或 5.5 至 6。
3. 根据权利要求 1 或 2 所述的用于受试者中乳腺癌的新辅助治疗的抗 HER2 抗体药物偶联物，其中，
 - (i) 所述第一抗原结合片段包含氨基酸序列与 SEQ ID NO: 7 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的重链可变区；
 - (ii) 所述第一抗原结合片段包含氨基酸序列与 SEQ ID NO: 8 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的轻链可变区；
 - (iii) 所述第一抗原结合片段包含氨基酸序列与 SEQ ID NO: 7 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的重链可变区，和氨基酸序列与 SEQ ID NO: 8 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的轻链可变区；
 - (iv) 所述第二抗原结合片段包含氨基酸序列与 SEQ ID NO: 15 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的重链可变区；
 - (v) 所述第二抗原结合片段包含氨基酸序列与 SEQ ID NO: 16 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的轻链可变区；
 - (vi) 所述第二抗原结合片段包含氨基酸序列与 SEQ ID NO: 15 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的重链可变区，和氨基酸序列与 SEQ ID NO: 16 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的轻链可变区；或
 - (vii) 所述第一抗原结合片段包含氨基酸序列与 SEQ ID NO: 7 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、

82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的重链可变区,和氨基酸序列与SEQ ID NO: 8所示氨基酸序列具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的轻链可变区;并且,所述第二抗原结合片段包含氨基酸序列与SEQ ID NO: 15所示氨基酸序列具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的重链可变区,和氨基酸序列与SEQ ID NO: 16所示氨基酸序列具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的轻链可变区。

4. 根据权利要求1-3中任一项所述的用于受试者中乳腺癌的新辅助治疗的抗HER2抗体药物偶联物,其中,
- (i) 所述靶向HER2的抗原结合构建体包含氨基酸序列与SEQ ID NO: 17或20所示氨基酸序列具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的第一多肽链;
 - (ii) 所述靶向HER2的抗原结合构建体包含氨基酸序列与SEQ ID NO: 18或21所示氨基酸序列具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的第二多肽链;
 - (iii) 所述靶向HER2的抗原结合构建体包含氨基酸序列与SEQ ID NO: 19所示氨基酸序列具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的第三多肽链;
 - (iv) 所述靶向HER2的抗原结合构建体包含氨基酸序列与SEQ ID NO: 17或20所示氨基酸序列具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的第一多肽链,氨基酸序列与SEQ ID NO: 18或21所示氨基酸序列具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的第二多肽链,和氨基酸序列与SEQ ID NO: 19所示氨基酸序列具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的第三多肽链;
 - (v) 所述靶向HER2的抗原结合构建体包含氨基酸序列与SEQ ID NO: 17所示氨基酸序列具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的第一多肽链,氨基酸序列与SEQ ID NO: 18所示氨基酸序列具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的第二多肽链,和氨基酸序列与SEQ ID NO: 19所示氨基酸序列具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的第三多肽链;
 - (vi) 所述靶向HER2的抗原结合构建体包含氨基酸序列与SEQ ID NO: 20所示氨基酸序列具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的第一多肽链,氨基酸序列与SEQ ID NO: 21所示氨基酸序列具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的第二多肽链,和氨基酸序列与SEQ ID NO: 19所示氨基酸序列具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的第三多肽链;
 - (vii) 所述靶向HER2的抗原结合构建体包含氨基酸序列与SEQ ID NO: 17所示氨基酸序列具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的第一多肽链,氨基酸序列与SEQ ID NO: 21所示氨基酸序列具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的第二多肽链,和氨基酸序列与SEQ ID NO: 19所示氨基酸序列具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的第三多肽链;或
 - (viii) 所述靶向HER2的抗原结合构建体包含氨基酸序列与SEQ ID NO: 20所示氨基酸序列具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的第一多肽链,氨基酸序列与SEQ ID NO: 18所示氨基酸序列具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的第二多肽链,和氨基酸序列与SEQ ID NO: 19所

示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的第三多肽链。

5. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的用于受试者中乳腺癌的新辅助治疗的抗 HER2 抗体药物偶联物，其中，所述抗 HER2 抗体药物偶联物每次以 1.5-9 mg/kg、4.5-7.5 mg/kg、或 6-7.5 mg/kg 的剂量向所述受试者施用；优选地，所述抗 HER2 抗体药物偶联物每次以 6-7.5 mg/kg 的剂量向所述受试者施用；或者所述抗 HER2 抗体药物偶联物每次以 1.5 mg/kg、3 mg/kg、4.5 mg/kg、6 mg/kg、7.5 mg/kg 或 9 mg/kg 的剂量向所述受试者施用。
6. 根据权利要求 1-5 中任一项所述的用于受试者中乳腺癌的新辅助治疗的抗 HER2 抗体药物偶联物，其中，每 1 周、每 2 周、每 3 周、或每 4 周为一个治疗周期，所述抗 HER2 抗体药物偶联物每个治疗周期施用一次；优选地，每 3 周为一个治疗周期，所述抗 HER2 抗体药物偶联物每个治疗周期施用一次。
7. 根据权利要求 1-6 中任一项所述的用于受试者中乳腺癌的新辅助治疗的抗 HER2 抗体药物偶联物，其中，所述抗 HER2 抗体药物偶联物共施用 6-8 个治疗周期，优选地，共施用 6 个治疗周期或 8 个治疗周期。
8. 根据权利要求 1-7 中任一项所述的用于受试者中乳腺癌的新辅助治疗的抗 HER2 抗体药物偶联物，其中，所述抗 HER2 抗体药物偶联物配制为用于静脉注射或输注的制剂。
9. 根据权利要求 1-8 中任一项所述的用于受试者中乳腺癌的新辅助治疗的抗 HER2 抗体药物偶联物，其中，所述乳腺癌为早期或局部晚期乳腺癌；和/或所述乳腺癌为浸润性乳腺癌，优选为单侧浸润性乳腺癌。
10. 根据权利要求 1-9 中任一项所述的用于受试者中乳腺癌的新辅助治疗的抗 HER2 抗体药物偶联物，其中，所述乳腺癌为 HER2 表达的乳腺癌；所述乳腺癌为 HER2 阳性的乳腺癌；和/或所述乳腺癌为激素受体呈阳性或阴性的乳腺癌。
11. 根据权利要求 10 所述的用于受试者中乳腺癌的新辅助治疗的抗 HER2 抗体药物偶联物，其中，所述 HER2 阳性的乳腺癌为通过 IHC 判定 HER2 的表达为 3+的乳腺癌或/和通过 ISH 判定 HER2 的表达为阳性的乳腺癌，或者所述 HER2 阳性的乳腺癌为通过 IHC 判定 HER2 的表达为 2+且通过 ISH 判定 HER2 的表达为阳性的乳腺癌；
优选地，所述乳腺癌为雌激素受体或/和孕激素受体呈阳性的乳腺癌；或者所述乳腺癌为雌激素受体和孕激素受体呈阴性的乳腺癌。
12. 根据权利要求 1-11 中任一项所述的用于受试者中乳腺癌的新辅助治疗的抗 HER2 抗体药物偶联物，其中，所述乳腺癌为 HER2 阳性的早期或局部晚期乳腺癌；
所述乳腺癌为 HER2 阳性、激素受体阳性的早期或局部晚期乳腺癌；或者
所述乳腺癌为 HER2 阳性、激素受体阴性的早期或局部晚期乳腺癌。
13. 根据权利要求 1-12 中任一项所述的用于受试者中乳腺癌的新辅助治疗的抗 HER2 抗体药物偶联物，其中，所述乳腺癌的临床分期为 T0 至 T4、N1 至 N3 且 M0；或者
所述乳腺癌的临床分期为 T2 至 T4、N0 且 M0。
14. 根据权利要求 1-13 中任一项所述的用于受试者中乳腺癌的新辅助治疗的抗 HER2 抗体药物偶联物，其中，所述乳腺癌的受试者在接受新辅助治疗后适合接受手术治疗；
任选地，
所述乳腺癌的受试者既往未接受过乳腺癌治疗；优选地，所述乳腺癌的受试者既往未接受过系统治疗以治疗乳腺癌。
15. 根据权利要求 1-14 中任一项所述的用于受试者中乳腺癌的新辅助治疗的抗 HER2 抗体药物偶联物，其中，所述抗 HER2 抗体药物偶联物与一种或多种药学上可接受的辅料一起配制成药物组合物，所述药物组合物包含治疗有效量的所述抗 HER2 抗体药物偶联物。