

抗 HER2 抗体药物偶联物治疗乳腺癌的用途

技术领域

本公开属于生物医药领域，具体涉及抗 HER2 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的乳腺癌的方法，其包括向受试者施用本公开的抗 HER2 抗体药物偶联物。本公开还提供二线治疗或更后线数治疗受试者的乳腺癌的方法，其包括向所述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治疗受试者的乳腺癌的药物中的用途。本公开还提供本公开的抗 HER2 抗体药物偶联物在制备用于二线治疗或更后线数治疗受试者的乳腺癌的药物中的用途。在一些实施方案中，所述用途中，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。本公开还提供用于二线治疗或更后线数治疗受试者的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 抗体药物偶联物治疗受试者的乳腺癌的用途。

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 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 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 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，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。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。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。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。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。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。在一些实施方案中,在不同的治疗周期中,向同一受试者施用不同剂量的抗 HER2 抗体药物偶联物。在一些实施方案中,在第一个治疗周期中,以 7.5 mg/kg 的剂量向受试者施用抗 HER2 抗体药物偶联物,在第二个及随后的治疗周期中,以 6 mg/kg 的剂量向所述受试者抗 HER2 抗体药物偶联物。在一些实施方案中,在第一个治疗周期中,以 6 mg/kg 的剂量向受试者施用抗 HER2 抗体药物偶联物,在第二个及随后的治疗周期中,以 7.5 mg/kg 的剂量向所述受试者抗 HER2 抗体药物偶联物。

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为注射剂。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 1-84 天施用,例如延迟 1 周、2 周、3 周、4 周、5 周、6 周、7 周、8 周、9 周、10 周、11 周、12 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,所述乳腺癌为不可切除的、难治性、晚期、复发性和/或转移性乳腺癌。在一些实施方案中,所述乳腺癌为不可切除的乳腺癌。在一些实施方案中,所述乳腺癌为难治性乳腺癌。在一些实施方案中,所述乳腺癌为晚期乳腺癌。在一些实施方案中,所述乳腺癌为复发性和/或转移性乳腺癌。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,所述乳腺癌为局部复发性乳腺癌。在一些实施方案中,所述乳腺癌为局部复发性和/或转移性乳腺癌。在一些实施方案中,所述乳腺癌为不可切除的复发性乳腺癌。在一些实施方案中,所述乳腺癌为不可切除的转移性乳腺癌。在一些实施方案中,所述乳腺癌为局部晚期或转移性乳腺癌。

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+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 ISH 判定 HER2 的表达为阳性的乳腺癌。在一些实施方案中,所述乳腺癌为 HER2 低表达的乳腺癌。在一些实施方案中,所述 HER2 低表达的乳腺癌为通过 IHC 判定 HER2 的表达为 2+且通过 ISH 判定 HER2 的表达为阴性的乳腺癌。在一些实施方案中,所述 HER2 低表达的乳腺癌为通过 IHC 判定 HER2 的表达为 1+的乳腺癌。

在一些实施方案中,所述乳腺癌为 HER2 表达的复发性和/或转移性乳腺癌。在一些实施方案中,所述乳腺癌为 HER2 阳性的复发性和/或转移性乳腺癌。在一些实施方案中,所述乳腺癌是通过 IHC 判定 HER2 的表达为 3+、或者通过 ISH 判定 HER2 的表达为阳性、或者通过 IHC 判定 HER2 的表达为 2+且通过 ISH 判定 HER2 的表达为阳性的复发性和/或转移性乳腺癌。在一些实施方案中,所述乳腺癌为 HER2 低表达的复发性和/或转移性乳腺癌。在一些实施方案中,所述乳腺癌是通过 IHC 判定 HER2 的表达为 1+、或者通过 IHC 判定 HER2 的表达为 2+且通过 ISH 判定 HER2 的表达为阴性的复发性和/或转移性乳腺癌。

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，所述乳腺癌是激素受体（HR）呈阴性或阳性的、HER2 阳性的复发或转移性乳腺癌。

在一些实施方案中，所述乳腺癌的受试者不适合接受手术和/或放射治疗。在一些实施方案中，所述 HER2 表达的乳腺癌的受试者不适合接受手术和/或放射治疗。在一些实施方案中，所述复发性和/或转移性乳腺癌的受试者不适合接受手术和/或放射治疗。在一些实施方案中，所述 HER2 表达的复发性和/或转移性乳腺癌的受试者不适合接受手术和/或放射治疗。在一些实施方案中，所述 HER2 阳性的复发性和/或转移性乳腺癌的受试者不适合接受手术和/或放射治疗。在一些实施方案中，所述 HER2 低表达的复发性和/或转移性乳腺癌的受试者不适合接受手术和/或放射治疗。不适合接受手术和/或放射治疗包括不能从手术和/或放射治疗中获益，或无法通过手术和/或放射治疗治愈。

在一些实施方案中，所述乳腺癌的受试者既往接受过至少一线治疗以治疗乳腺癌（例如，治疗失败或不耐受）。在一些实施方案中，所述乳腺癌的受试者既往接受过至少二线治疗以治疗乳腺癌（例如，治疗失败或不耐受）。在一些实施方案中，所述乳腺癌的受试者既往接受过至少三线治疗以治疗乳腺癌（例如，治疗失败或不耐受）。在一些实施方案中，所述复发性和/或转移性乳腺癌的受试者既往接受过至少一线治疗以治疗复发性和/或转移性乳腺癌（例如，治疗失败或不耐受）。在一些实施方案中，所述复发性和/或转移性乳腺癌的受试者既往接受过至少二线治疗以治疗复发性和/或转移性乳腺癌（例如，治疗失败或不耐受）。在一些实施方案中，所述复发性和/或转移性乳腺癌的受试者既往接受过至少三线治疗以治疗复发性和/或转移性乳腺癌（例如，治疗失败或不耐受）。在一些实施方案中，所述 HER2 表达的乳腺癌的受试者既往接受过至少一线治疗以治疗 HER2 表达的乳腺癌（例如，治疗失败或不耐受）。在一些实施方案中，所述 HER2 表达的乳腺癌的受试者既往接受过至少二线治疗以治疗 HER2 表达的乳腺癌（例如，治疗失败或不耐受）。在一些实施方案中，所述 HER2 表达的乳腺癌的受试者既往接受过至少三线治疗以治疗 HER2 表达的乳腺癌（例如，治疗失败或不耐受）。在一些实施方案中，所述乳腺癌的受试者既往接受过一线化疗以治疗乳腺癌（例如，治疗失败或不耐受），所述乳腺癌优选为复发性和/或转移性乳腺癌，更优选为 HER2 表达的复发性和/或转移性乳腺癌。

在一些实施方案中，所述乳腺癌的受试者既往接受过至少一线系统化疗以治疗乳腺癌（例如，治疗失败或不耐受）。在一些实施方案中，所述复发性和/或转移性乳腺癌的受试者既往接受过至少一线系统治疗以治疗乳腺癌（例如，治疗失败或不耐受）。在一些实施方案中，所述 HER2 表达的复发性和/或转移性乳腺癌的受试者既往接受过至少一线系统治疗以治疗乳腺癌（例如，治疗失败或不耐受）。在一些实施方案中，所述 HER2 低表达的复发性和/或转移性乳腺癌的受试者既往接受过至少一线系统治疗以治疗乳腺癌（例如，治疗失败或不耐受）。

在一些实施方案中，所述乳腺癌的受试者既往接受过辅助治疗以治疗乳腺癌（例如，治疗失败或不耐受）。在一些实施方案中，所述乳腺癌的受试者既往接受过辅助治疗以治疗乳腺癌，且治疗失败。在一些实施方案中，所述乳腺癌的受试者在接受辅助治疗以治疗乳腺癌期间，疾病复发。在一些实施方案中，所述乳腺癌的受试者在接受辅助治疗以治疗乳腺癌后，疾病复发。在一些实施方案中，所述乳腺癌的受试者既往接受过辅助治疗以治疗乳腺癌，且在治疗结束后 6 个月内（例如 1、2、3、4、5 或 6 个月）疾病复发。在一些实施方案中，所述复发性和/或转移性乳腺癌的受试者既往接受过辅助治疗以治疗乳腺癌，且治疗失败。在一些实施方案中，所述复发性和/或转移性乳腺癌的受试者在接受辅助治疗以治疗乳腺癌期间，疾病复发。在一些实施方案中，所述复发性和/或转移性乳腺癌的受试者在接受辅助治疗以治疗乳腺癌后，疾病复发。在一些实施方案中，所述复发性和/或转移性乳腺癌的受试者既往接受过辅助治疗以治疗乳腺癌，且在治疗结束后 6 个月内（例如 1、2、3、4、5 或 6 个月）疾病复发。在一些实施方案中，所述 HER2 表达的复发性和/或转移性乳腺癌的受试者既往接受过辅助治疗以治疗乳腺癌，且治疗失败。在一些实施方案中，所述 HER2 表达的复发性和/或转移性乳腺癌的受试者在接受辅助治疗以治疗乳腺癌期间，疾病复发。在一些实施方案中，所述 HER2 表达的复发性和/或转移性乳腺癌的受试者在接受辅助治疗以治疗乳腺癌后，疾病复发。在一些实施方案中，所述 HER2 表达的复发性和/或转移性乳腺癌的受试者既往接受过辅助治疗以治疗乳腺癌，且在治疗结束后 6 个月内（例如 1、2、3、4、5 或 6 个月）疾病复发。在一些实施方案中，所述 HER2 低表达的复发性和/或转移性乳腺癌的受试者既往接受过辅助治疗以治疗乳腺癌，且治疗失败。在一些实施方案中，所述 HER2 低表达的复发性和/或转移性乳腺癌的受试者在接受辅助治疗以治疗乳腺癌期间，疾病复发。在一些实施方案中，所述 HER2 低表达的复发性和/或转移性乳腺癌的受试者在接受辅助

治疗以治疗乳腺癌后，疾病复发。在一些实施方案中，所述 HER2 低表达的复发性和/或转移性乳腺癌的受试者既往接受过辅助治疗以治疗乳腺癌，且在治疗结束后 6 个月内（例如 1、2、3、4、5 或 6 个月）疾病复发。

在一些实施方案中，所述乳腺癌的受试者既往接受过一线内分泌治疗以治疗乳腺癌（例如，治疗失败或不耐受）。在一些实施方案中，所述乳腺癌的受试者既往接受过 CDK4/6 抑制剂与内分泌治疗联用以治疗乳腺癌，且治疗失败。在一些实施方案中，所述乳腺癌的受试者在接受辅助内分泌治疗以治疗乳腺癌期间，疾病复发。在一些实施方案中，所述乳腺癌的受试者既往接受过辅助内分泌治疗以治疗乳腺癌，且在治疗结束后 12 个月内疾病复发。在一些实施方案中，所述复发性和/或转移性乳腺癌的受试者既往接受过一线内分泌治疗以治疗乳腺癌（例如，治疗失败或不耐受）。在一些实施方案中，所述复发性和/或转移性乳腺癌的受试者既往接受过 CDK4/6 抑制剂与内分泌治疗联用以治疗乳腺癌，且治疗失败。在一些实施方案中，所述复发性和/或转移性乳腺癌的受试者在接受辅助内分泌治疗以治疗乳腺癌期间，疾病复发。在一些实施方案中，所述复发性和/或转移性乳腺癌的受试者既往接受过辅助内分泌治疗以治疗乳腺癌，且在治疗结束后 12 个月内疾病复发。在一些实施方案中，所述 HER2 表达的复发性和/或转移性乳腺癌的受试者既往接受过 CDK4/6 抑制剂与内分泌治疗联用以治疗乳腺癌，且治疗失败。在一些实施方案中，所述 HER2 表达的复发性和/或转移性乳腺癌的受试者在接受辅助内分泌治疗以治疗乳腺癌期间，疾病复发。在一些实施方案中，所述 HER2 表达的复发性和/或转移性乳腺癌的受试者既往接受过辅助内分泌治疗以治疗乳腺癌，且在治疗结束后 12 个月内疾病复发。在一些实施方案中，所述 HER2 低表达的复发性和/或转移性乳腺癌的受试者既往接受过 CDK4/6 抑制剂与内分泌治疗联用以治疗乳腺癌，且治疗失败。在一些实施方案中，所述 HER2 低表达的复发性和/或转移性乳腺癌的受试者在接受辅助内分泌治疗以治疗乳腺癌期间，疾病复发。在一些实施方案中，所述 HER2 低表达的复发性和/或转移性乳腺癌的受试者既往接受过辅助内分泌治疗以治疗乳腺癌，且在治疗结束后 12 个月内疾病复发。

在一些实施方案中，所述乳腺癌的受试者既往接受过辅助治疗或新辅助治疗以治疗乳腺癌（例如，治疗失败或不耐受）。在一些实施方案中，所述乳腺癌的受试者既往接受过辅助治疗或新辅助治疗以治疗乳腺癌，且治疗失败。在一些实施方案中，所述乳腺癌的受试者在接受辅助治疗或新辅助治疗以治疗乳腺癌期间，疾病复发。在一些实施方案中，所述乳腺癌的受试者在接受辅助治疗或新辅助治疗以治疗乳腺癌后，疾病复发。在一些实施方案中，所述乳腺癌的受试者既往接受过辅助治疗或新辅助治疗以治疗乳腺癌，且在治疗结束后 12 个月内疾病复发。在一些实施方案中，所述复发性和/或转移性乳腺癌的受试者既往接受过辅助治疗或新辅助治疗以治疗乳腺癌，且治疗失败。在一些实施方案中，所述复发性和/或转移性乳腺癌的受试者在接受辅助治疗或新辅助治疗以治疗乳腺癌期间，疾病复发。在一些实施方案中，所述复发性和/或转移性乳腺癌的受试者在接受辅助治疗或新辅助治疗以治疗乳腺癌后，疾病复发。在一些实施方案中，所述复发性和/或转移性乳腺癌的受试者既往接受过辅助治疗或新辅助治疗以治疗乳腺癌，且在治疗结束后 12 个月内疾病复发。在一些实施方案中，所述 HER2 表达的复发性和/或转移性乳腺癌的受试者既往接受过辅助治疗或新辅助治疗以治疗乳腺癌，且治疗失败。在一些实施方案中，所述 HER2 表达的复发性和/或转移性乳腺癌的受试者在接受辅助治疗或新辅助治疗以治疗乳腺癌期间，疾病复发。在一些实施方案中，所述 HER2 表达的复发性和/或转移性乳腺癌的受试者在接受辅助治疗或新辅助治疗以治疗乳腺癌后，疾病复发。在一些实施方案中，所述 HER2 表达的复发性和/或转移性乳腺癌的受试者既往接受过辅助治疗或新辅助治疗以治疗乳腺癌，且在治疗结束后 12 个月内疾病复发。在一些实施方案中，所述 HER2 阳性的复发性和/或转移性乳腺癌的受试者既往接受过辅助治疗或新辅助治疗以治疗乳腺癌，且治疗失败。在一些实施方案中，所述 HER2 阳性的复发性和/或转移性乳腺癌的受试者在接受辅助治疗或新辅助治疗以治疗乳腺癌期间，疾病复发。在一些实施方案中，所述 HER2 阳性的复发性和/或转移性乳腺癌的受试者在接受辅助治疗或新辅助治疗以治疗乳腺癌后，疾病复发。在一些实施方案中，所述 HER2 阳性的复发性和/或转移性乳腺癌的受试者既往接受过辅助治疗或新辅助治疗以治疗乳腺癌，且在治疗结束后 12 个月内疾病复发。

在一些实施方案中，所述乳腺癌的受试者既往接受过抗 HER2 抗体（例如，曲妥珠单抗）和/或紫杉类药物进行治疗以治疗乳腺癌（例如，治疗失败或不耐受）。在一些实施方案中，所述复发性和/或转移性乳腺癌的受试者既往接受过抗 HER2 抗体（例如，曲妥珠单抗）和/或紫杉类药物进行治疗以治疗乳腺癌（例如，治疗失败或不耐受）。在一些实施方案中，所述 HER2 表达的复发性和/或转移性乳腺癌的受试者既往接受过抗

HER2 抗体（例如，曲妥珠单抗）和/或紫杉类药物治疗以治疗乳腺癌（例如，治疗失败或不耐受）。在一些实施方案中，所述 HER2 阳性的复发性和/或转移性乳腺癌的受试者既往接受过抗 HER2 抗体（例如，曲妥珠单抗）和/或紫杉类药物治疗以治疗乳腺癌（例如，治疗失败或不耐受）。

在一些实施方案中，所述乳腺癌的受试者既往接受过局部放射治疗以治疗乳腺癌。在一些实施方案中，所述乳腺癌的受试者既往接受过局部放射治疗以治疗乳腺癌，所述局部放射治疗距离首次施用抗 HER2 抗体药物偶联物超过 2 周，且所述抗 HER2 抗体药物偶联物针对的病灶不在局部放射治疗区域内。在一些实施方案中，所述乳腺癌的受试者既往接受过局部放射治疗以治疗乳腺癌，所述局部放射治疗距离首次施用抗 HER2 抗体药物偶联物超过 2 周，且疾病进展。在一些实施方案中，所述局部放射治疗为姑息性放射治疗或脑部放射治疗。

在一些实施方案中，所述乳腺癌的受试者为复发和/或转移阶段接受过至少一线的系统化疗后失败的患有 HER2 表达的复发性和/或转移性乳腺癌的受试者。在一些实施方案中，所述乳腺癌的受试者为激素受体阳性的、复发和/或转移阶段接受过 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗后失败的患有 HER2 表达的复发性和/或转移性乳腺癌的受试者。在一些实施方案中，所述乳腺癌的受试者为接受过曲妥珠单抗和紫杉类药物治疗的患有 HER2 表达的复发性和/或转移性乳腺癌的受试者。

在一些实施方案中，所述乳腺癌的受试者为复发和/或转移阶段接受过至少一线的系统化疗后失败的患有 HER2 阳性的复发性和/或转移性乳腺癌的受试者。在一些实施方案中，所述乳腺癌的受试者为接受过曲妥珠单抗和紫杉类药物治疗的患有 HER2 阳性的复发性和/或转移性乳腺癌的受试者。在一些实施方案中，所述乳腺癌的受试者为复发和/或转移阶段接受过至少一线的系统化疗后失败的患有通过 IHC 判定 HER2 的表达为 3+、或者通过 ISH 判定 HER2 的表达为阳性、或者过 IHC 判定 HER2 的表达为 2+且通过 ISH 判定 HER2 的表达为阳性复发性和/或转移性乳腺癌的受试者。在一些实施方案中，所述乳腺癌的受试者为接受过曲妥珠单抗和紫杉类药物治疗的患有通过 IHC 判定 HER2 的表达为 3+、或者通过 ISH 判定 HER2 的表达为阳性、或者过 IHC 判定 HER2 的表达为 2+且通过 ISH 判定 HER2 的表达为阳性的复发性和/或转移性乳腺癌的受试者。

在一些实施方案中，所述乳腺癌的受试者为复发和/或转移阶段接受过至少一线的系统化疗后失败的患有 HER2 低表达的复发性和/或转移性乳腺癌的受试者。在一些实施方案中，所述乳腺癌的受试者为激素受体阳性的、复发和/或转移阶段接受过 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗后失败的患有 HER2 低表达的复发性和/或转移性乳腺癌的受试者。在一些实施方案中，所述乳腺癌的受试者为复发和/或转移阶段接受过至少一线的系统化疗后失败的患有通过 IHC 判定 HER2 的表达为 1+、或者通过 IHC 判定 HER2 的表达为 2+且通过 ISH 判定 HER2 的表达为阴性的复发性和/或转移性乳腺癌的受试者。在一些实施方案中，所述乳腺癌的受试者为激素受体阳性的、复发和/或转移阶段接受过 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗后失败的患有通过 IHC 判定 HER2 的表达为 1+、或者通过 IHC 判定 HER2 的表达为 2+且通过 ISH 判定 HER2 的表达为阴性的复发性和/或转移性乳腺癌的受试者。

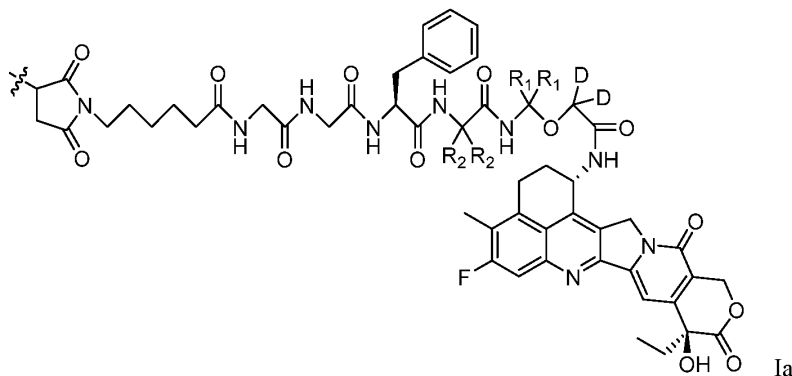
在一些实施方案中，所述乳腺癌的受试者为复发和/或转移阶段未接受过化疗的 HER2 低表达的局部晚期或转移性乳腺癌受试者。在一些实施方案中，所述乳腺癌的受试者为复发和/或转移阶段未接受过化疗的 HER2 低表达的不可切除的局部晚期或转移性乳腺癌受试者。在一些实施方案中，所述乳腺癌的受试者为复发和/或转移阶段未接受过化疗的患有通过 IHC 判定 HER2 的表达为 1+、或者通过 IHC 判定 HER2 的表达为 2+且通过 ISH 判定 HER2 的表达为阴性的局部晚期或转移性乳腺癌受试者。在一些实施方案中，所述乳腺癌的受试者为复发和/或转移阶段未接受过化疗的患有通过 IHC 判定 HER2 的表达为 1+、或者通过 IHC 判定 HER2 的表达为 2+且通过 ISH 判定 HER2 的表达为阴性的不可切除的局部晚期或转移性乳腺癌受试者。

在一些实施方案中，所述乳腺癌的受试者为复发和/或转移阶段未接受过化疗的 HR 阳性、HER2 低表达的局部晚期或转移性乳腺癌受试者。在一些实施方案中，所述乳腺癌的受试者为复发和/或转移阶段接受过至少一线内分泌治疗且疾病进展或辅助内分泌从开始治疗后 24 个月内疾病进展的 HR 阳性且 HER2 低表达的局部晚期或转移性乳腺癌受试者。在一些实施方案中，所述乳腺癌的受试者为复发和/或转移阶段未接受过化疗的、或者复发和/或转移阶段接受过至少一线内分泌治疗且疾病进展或辅助内分泌从开始治疗后 24 个月内疾病进展的 HR 阳性且 HER2 低表达的不可切除的局部晚期或转移性乳腺癌受试者。

在一些实施方案中，所述乳腺癌的受试者为激素受体呈阴性或阳性的、HER2 阳性的复发或转移性乳腺癌受试者。在一些实施方案中，所述乳腺癌的受试者为（1）激素受体呈阴性或阳性的、且（2）通过 IHC 判定 HER2 的表达为 3+、或者通过 ISH 判定 HER2 的表达为阳性、或者过 IHC 判定 HER2 的表达为 2+且通过 ISH 判定 HER2 的表达为阳性的复发或转移性乳腺癌受试者。

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 R_1 、 R_2 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，

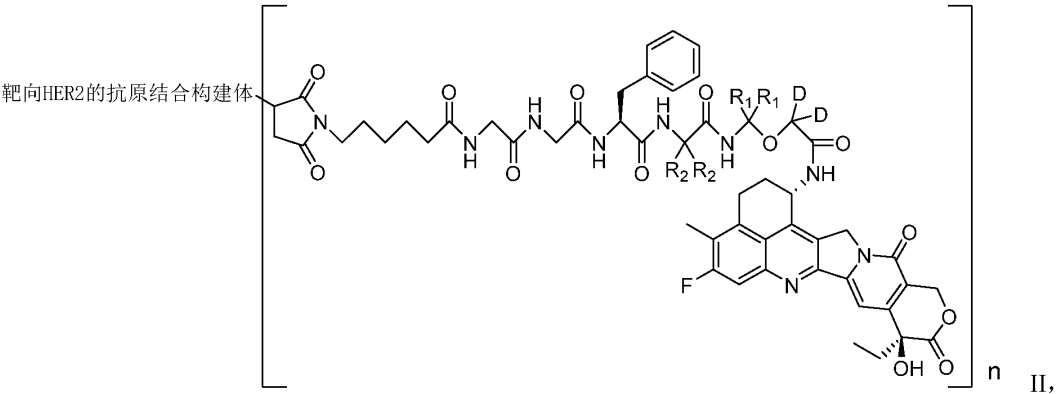
所述第一抗原结合片段包含：包含 SEQ ID NO: 1 所示氨基酸序列的重链 CDR1（HCDR1）、包含 SEQ ID NO: 2 所示氨基酸序列的 HCDR2、包含 SEQ ID NO: 3 所示氨基酸序列的 HCDR3、包含 SEQ ID NO: 4 所示氨基酸序列的轻链 CDR1（LCDR1）、包含 SEQ ID NO: 5 所示氨基酸序列的 LCDR2、和包含 SEQ ID NO: 6 所示氨基酸序列的 LCDR3，

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， R_1 和 R_2 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。

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。在一些实施方案中，药物-接头（具体地，-(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。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。

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	DVNPNSGGSIYNQRFKG	SEQ ID NO: 10
	HCDR3	NLGPSFYFDY	SEQ ID NO: 11
	LCDR1	KASQDVSIGVA	SEQ ID NO: 12
	LCDR2	SASYRYT	SEQ ID NO: 13
	LCDR3	QQYYIYPYT	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中。

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。

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIEDTYIHWRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKG
RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 7);

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYLYSGVPSRFSGSRSG
TDFLTITSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGKVEIK (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。

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGLEWVADVNPNSGGSIYNQRFK
GRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNLGPSTFYFDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 15);

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSIGVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVPSRFSGSGSG
TDFLTITSLQPEDFATYYCQQYYIYPYTFGQGKVEIK (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。

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIEDTYIHWRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQKPGKAPKLLIYSASYLYSGVPSRFSGRSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQHYYTPPTFGQGTKVEIKGEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 17);

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYMWDWRQAPGKGLEWVADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNLGPSFYFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 18);

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSIGVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQYYIYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (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。

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIEDTYIHWRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQKPGKAPKLLIYSASYLYSGVPSRFSGRSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQHYYTPPTFGQGTKVEIKGEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 20);

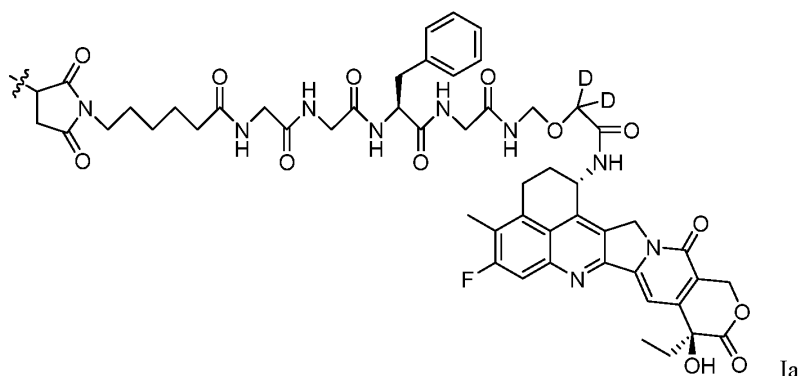
RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGG
SGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVNTAVAWYQKPGKAPKLLIYSASYLYSGVPSRFSGS
RSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKGEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW
LNGKEYCKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID
NO: 20);

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGLEWVADVPNPSSGGSIYNQRFK
GRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNLGPSFYFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK
STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH
KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF
NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP
REPQVCTLPSSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
SRWQQGNVFCFSVMHEALHNRTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 21)。

在一些实施方案中，与 SEQ ID NO: 17、18 或 19 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 CN11527971A)。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：



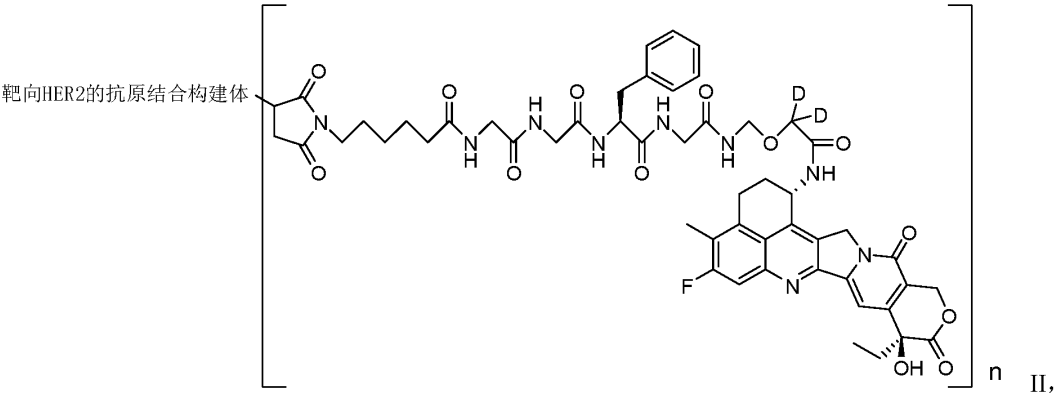
其中，式 Ia 中的-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-的 3 位与靶向 HER2 的抗原结合构建体连接，

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，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，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，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，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

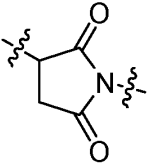
施用本公开的抗 HER2 抗体药物偶联物具有以下一种或几种效果：

- (1) 对乳腺癌受试者产生获益，所述乳腺癌优选为转移性和/或复发性乳腺癌；
- (2) 具有良好的安全性；
- (3) 在受试者中具有良好耐受性。

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的序列的适宜参数，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。

术语“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+（即通过 IHC 进行 HER2 检测判定为 IHC 3+）的乳腺癌，或/和通过 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（即通过 IHC 进行 HER2 检测判定为 IHC 2+且通过 ISH 进行 HER2 检测判定为 ISH+）的乳腺癌。应予说明，本公开的原位杂交法包括但不限于荧光原位杂交法(FISH)和双色原位杂交法(DISH)。

本公开中“HER2 低表达”的乳腺癌只要是本领域技术人员认可为 HER2 低表达的乳腺癌，则没有特殊限制，优选例如通过 IHC 判定 HER2 的表达为 2+且通过 ISH 判定 HER2 的表达为阴性（即通过 IHC 进行 HER2 检测判定为 IHC 2+且通过 ISH 进行 HER2 检测判定为 ISH-）的乳腺癌，或/和通过 IHC 判定 HER2 的表达为 1+（即通过 IHC 进行 HER2 检测判定为 IHC 1+）的乳腺癌。

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。

如本文所用，“联用”或“联合使用”意指两种或更多种活性物质可以各自作为单一制剂同时地、或各自作为单一制剂以任何顺序依次地施用于受试者。或者，所述活性成分的全部配制在单一制剂中，同时施用于受试者。或者，所述活性成分的部分配制在单一制剂中、且所述活性成分中的其他部分各自作为单一制剂，同时地、或以任何顺序依次地施用于受试者。

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。

如本文所用，“治疗失败”定义为在治疗过程中或末次治疗后出现疾病进展或复发。

如本文所用，某“线治疗”是指患者接受不同药物或其他治疗的顺序中的一个位置。术语“一线治疗”是指根据患者病情可以首先选择或者标准选择的药物进行治疗。“二线治疗”和“三线治疗”分别在一线治疗后和二线治疗后施用。如果患者对一线治疗或二线治疗没有表现出积极的临床转归，或者虽表现出积极临床反应但后来又出现疾病进展或复发，或者此时的病症对曾引起过积极临床反应的先前治疗出现耐药性，患者会接受后续的治疗方案（例如，二线治疗或三线治疗）。临床转归的非限制性例子包括肿瘤反应、总生存期、无进展生存期、无疾病生存期、肿瘤复发时间、肿瘤进展时间、相对风险、毒性或副作用。

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”。

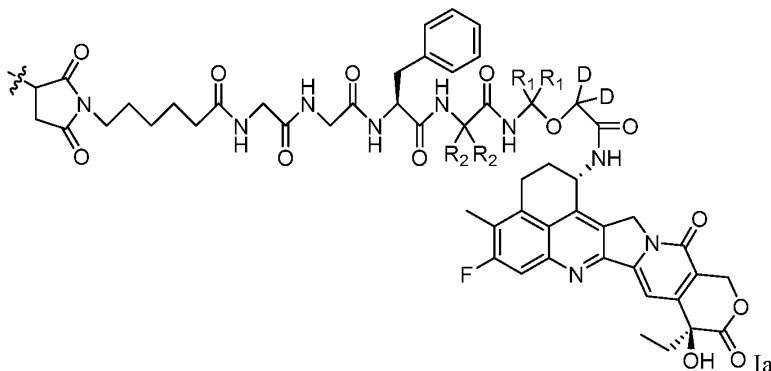
在本文中，除非上下文另有明确规定，否则单数术语涵盖复数指代物，反之亦然。

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. 一种治疗受试者的乳腺癌的方法，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 (H) 或氘 (D)，-(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；或

(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 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；

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；

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；或者

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,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;优选地,所述抗HER2抗体药物偶联物每3周施用一次。

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抗体药物偶联物配制为用于静脉注射或输注的制剂。

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抗体药物偶联物的施用采用静脉输注进行。

实施方案13. 根据实施方案1-12中任一项所述的方法,其中,所述乳腺癌为复发性和/或转移性乳腺癌、或者局部晚期或转移性乳腺癌。

实施方案14. 根据实施方案1-13中任一项所述的方法,其中,所述乳腺癌为不可切除的乳腺癌。

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HER2表达的乳腺癌。

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阳性的乳腺癌。

实施方案17. 根据实施方案16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。

实施方案18. 根据实施方案16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19. 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低表达的乳腺癌。

实施方案20. 根据实施方案19所述的方法,其中,所述HER2低表达的乳腺癌为通过IHC判定HER2的表达为2+且通过ISH判定HER2的表达为阴性的乳腺癌。

实施方案21. 根据实施方案19所述的方法,其中,所述HER2低表达的乳腺癌为通过IHC判定HER2的表达为1+的乳腺癌。

实施方案22. 根据实施方案1-21中任一项所述的方法,其中,所述乳腺癌为激素受体阳性或激素受体阴性的乳腺癌。

实施方案23. 根据实施方案1-22中任一项所述的方法,其中,所述乳腺癌为激素受体阳性的乳腺癌。

实施方案24. 根据实施方案23所述的方法,其中所述乳腺癌为雌激素受体或/和孕激素受体阳性的乳腺癌。

实施方案25. 根据实施方案1-18中任一项所述的用途,其中,所述乳腺癌为激素受体阴性或阳性的、HER2阳性的复发或转移性乳腺癌。

实施方案26. 根据实施方案1-25中任一项所述的方法,其中,所述乳腺癌的受试者不适合接受手术和/或放射治疗。

实施方案27. 根据实施方案1-26中任一项所述的方法,其中,所述乳腺癌的受试者既往接受过至少一线治疗以治疗乳腺癌。

实施方案28. 根据实施方案1-27中任一项所述的方法,其中,所述乳腺癌的受试者为复发和/或转移阶段接受过至少一线的系统化疗后失败的患有HER2表达的复发性和/或转移性乳腺癌的受试者;

所述乳腺癌的受试者为激素受体阳性的、复发和/或转移阶段接受过 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗后失败的患有 HER2 表达的复发性和/或转移性乳腺癌的受试者；

所述乳腺癌的受试者为接受过曲妥珠单抗和紫杉类药物治疗的患有 HER2 表达的复发性和/或转移性乳腺癌的受试者；

所述乳腺癌的受试者为复发和/或转移阶段未接受过化疗的 HER2 低表达的局部晚期或转移性乳腺癌受试者；或者

所述乳腺癌的受试者为复发和/或转移阶段接受过至少一线内分泌治疗且疾病进展或辅助内分泌从开始治疗后 24 个月内疾病进展的 HR 阳性且 HER2 低表达的局部晚期或转移性乳腺癌受试者。

实施方案29. 根据权利要求 1-28 中任一项所述的方法，其中，所述乳腺癌的受试者为复发和/或转移阶段接受过至少一线的系统化疗后失败的患有 HER2 阳性的复发性和/或转移性乳腺癌的受试者；

所述乳腺癌的受试者为接受过曲妥珠单抗和紫杉类药物治疗的患有 HER2 阳性的复发性和/或转移性乳腺癌的受试者；

所述乳腺癌的受试者为复发和/或转移阶段接受过至少一线的系统化疗后失败的患有 HER2 低表达的复发性和/或转移性乳腺癌的受试者；

所述乳腺癌的受试者为激素受体阳性的、复发和/或转移阶段接受过 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗后失败的患有 HER2 低表达的复发性和/或转移性乳腺癌的受试者；

所述乳腺癌的受试者为复发和/或转移阶段未接受过化疗的 HER2 低表达的不可切除的局部晚期或转移性乳腺癌受试者；或者

所述乳腺癌的受试者为复发和/或转移阶段接受过至少一线内分泌治疗且疾病进展或辅助内分泌从开始治疗后 24 个月内疾病进展的 HR 阳性且 HER2 低表达的不可切除的局部晚期或转移性乳腺癌受试者。

实施方案30. 根据实施方案 1-29 中任一项所述的方法，其中，所述抗 HER2 抗体药物偶联物用于二线治疗或更后线数治疗受试者的乳腺癌。

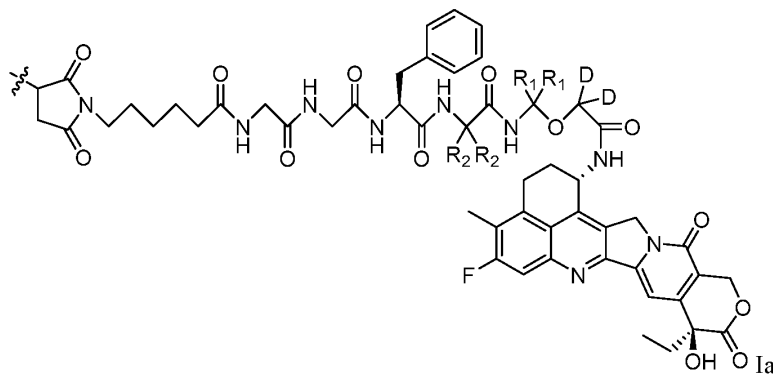
实施方案31. 根据实施方案 1-30 中任一项所述的方法，其中，所述乳腺癌的受试者既往接受过辅助治疗或新辅助治疗以治疗乳腺癌。

实施方案32. 根据实施方案 1-31 中任一项所述的方法，其中，所述乳腺癌的受试者既往接受过局部放射治疗以治疗乳腺癌。

实施方案33. 根据实施方案 1-32 中任一项所述的方法，其中，所述乳腺癌的受试者既往接受过抗 HER2 抗体治疗、紫杉类药物、CDK4/6 抑制剂、内分泌治疗、和/或辅助内分泌治疗。

实施方案34. 根据实施方案 1-33 中任一项所述的方法，其中，所述乳腺癌的受试者在复发和/或转移阶段未接受过化疗。

实施方案35. 抗 HER2 抗体药物偶联物在制备用于治疗受试者的乳腺癌的药物中的用途，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 (H) 或氘 (D)，-(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36. 根据实施方案 35 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37. 根据实施方案 36 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38. 根据实施方案 37 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39. 根据实施方案 35-38 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40. 根据实施方案 35-39 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；或
- (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 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；
- 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；
- 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；或者
- 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41. 根据实施方案 35-40 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42. 根据实施方案 35-41 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43. 根据实施方案 42 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44. 根据实施方案 35-43 中任一项所述的用途，其中，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；优选地，所述抗 HER2 抗体药物偶联物每 3 周施用一次。

实施方案45. 根据实施方案 35-44 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46. 根据实施方案 35-45 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47. 根据实施方案 35-46 中任一项所述的用途，其中，所述乳腺癌为复发性和/或转移性乳腺癌、或者局部晚期或转移性乳腺癌。

实施方案48. 根据实施方案 35-47 中任一项所述的用途，其中，所述乳腺癌为不可切除的乳腺癌。

实施方案49. 根据实施方案 35-48 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50. 根据实施方案 35-49 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51. 根据实施方案 50 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。

实施方案52. 根据实施方案 50 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53. 根据实施方案 35-49 中任一项所述的用途，其中，所述乳腺癌为 HER2 低表达的乳腺癌。

实施方案54. 根据实施方案 53 所述的用途，其中，所述 HER2 低表达的乳腺癌为通过 IHC 判定 HER2 的表达为 2+且通过 ISH 判定 HER2 的表达为阴性的乳腺癌。

实施方案55. 根据实施方案 53 所述的用途，其中，所述 HER2 低表达的乳腺癌为通过 IHC 判定 HER2 的表达为 1+的乳腺癌。

实施方案56. 根据实施方案 35-55 中任一项所述的用途，其中，所述乳腺癌为激素受体阳性或激素受体阴性的乳腺癌。

实施方案57. 根据实施方案 35-56 中任一项所述的用途，其中，所述乳腺癌为激素受体阳性的乳腺癌。

实施方案58. 根据实施方案 57 所述的用途，其中所述乳腺癌为雌激素受体或/和孕激素受体阳性的乳腺癌。

实施方案59. 根据实施方案 35-52 中任一项所述的用途，其中，所述乳腺癌为激素受体阴性或阳性的、HER2 阳性的复发或转移性乳腺癌。

实施方案60. 根据实施方案 35-59 中任一项所述的用途，其中，所述乳腺癌的受试者不适合接受手术和/或放射治疗。

实施方案61. 根据实施方案 35-60 中任一项所述的用途，其中，所述乳腺癌的受试者既往接受过至少一线治疗以治疗乳腺癌。

实施方案62. 根据实施方案 35-61 中任一项所述的用途，其中，所述乳腺癌的受试者为复发和/或转移阶段接受过至少一线的系统化疗后失败的患有 HER2 表达的复发性和/或转移性乳腺癌的受试者；

所述乳腺癌的受试者为激素受体阳性的、复发和/或转移阶段接受过 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗后失败的患有 HER2 表达的复发性和/或转移性乳腺癌的受试者；

所述乳腺癌的受试者为接受过曲妥珠单抗和紫杉类药物治疗的患有 HER2 表达的复发性和/或转移性乳腺癌的受试者；

所述乳腺癌的受试者为复发和/或转移阶段未接受过化疗的 HER2 低表达的局部晚期或转移性乳腺癌受试者；或者

所述乳腺癌的受试者为复发和/或转移阶段接受过至少一线内分泌治疗且疾病进展或辅助内分泌从开始治疗后 24 个月内疾病进展的 HR 阳性且 HER2 低表达的局部晚期或转移性乳腺癌受试者。

实施方案63. 根据权利要求 35-62 中任一项所述的用途，其中，所述乳腺癌的受试者为复发和/或转移阶段接受过至少一线的系统化疗后失败的患有 HER2 阳性的复发性和/或转移性乳腺癌的受试者；

所述乳腺癌的受试者为接受过曲妥珠单抗和紫杉类药物治疗的患有 HER2 阳性的复发性和/或转移性乳腺癌的受试者；

所述乳腺癌的受试者为复发和/或转移阶段接受过至少一线的系统化疗后失败的患有 HER2 低表达的复发性和/或转移性乳腺癌的受试者；

所述乳腺癌的受试者为激素受体阳性的、复发和/或转移阶段接受过 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗后失败的患有 HER2 低表达的复发性和/或转移性乳腺癌的受试者；

所述乳腺癌的受试者为复发和/或转移阶段未接受过化疗的 HER2 低表达的不可切除的局部晚期或转移性乳腺癌受试者；或者

所述乳腺癌的受试者为复发和/或转移阶段接受过至少一线内分泌治疗且疾病进展或辅助内分泌从开始治疗后 24 个月内疾病进展的 HR 阳性且 HER2 低表达的不可切除的局部晚期或转移性乳腺癌受试者。

实施方案64. 根据实施方案 35-63 中任一项所述的用途，其中，所述抗 HER2 抗体药物偶联物用于二线治疗或更后线数治疗受试者的乳腺癌。

实施方案65. 根据实施方案 35-64 中任一项所述的用途，其中，所述乳腺癌的受试者既往接受过辅助治疗或新辅助治疗以治疗乳腺癌。

实施方案66. 根据实施方案 35-65 中任一项所述的用途，其中，所述乳腺癌的受试者既往接受过局部放射治疗以治疗乳腺癌。

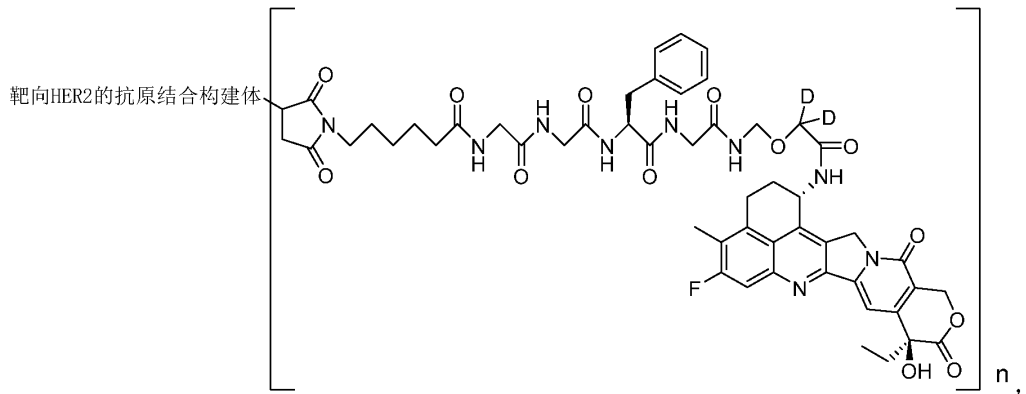
实施方案67. 根据实施方案 35-66 中任一项所述的用途，其中，所述乳腺癌的受试者既往接受过抗 HER2 抗体治疗、紫杉类药物、CDK4/6 抑制剂、内分泌治疗、和/或辅助内分泌治疗。

实施方案68. 根据实施方案 35-67 中任一项所述的用途，其中，所述乳腺癌的受试者在复发和/或转移阶段未接受过化疗。

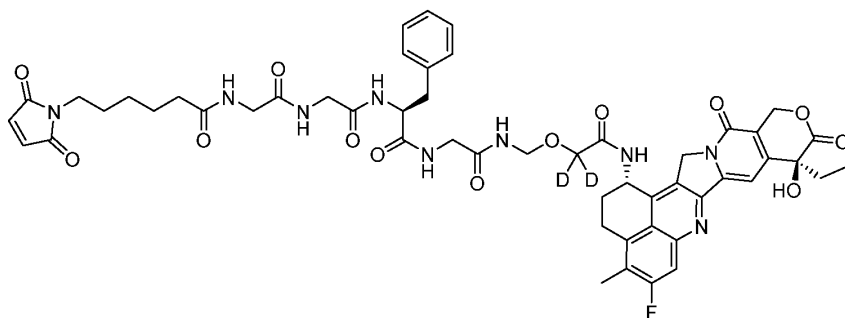
实施例

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 记载的制备方法来制备下式表示的抗 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）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 Ib 期临床试验

1. 研究目的:

1.1 主要目的:

评估 ADC1 在 HER2 表达复发和/或转移性乳腺癌受试者中的有效性。

1.2 次要目的:

- (1) 评估 ADC1 在 HER2 表达复发和/或转移性乳腺癌受试者中的安全性;
- (2) 评估 ADC1 在 HER2 表达复发和/或转移性乳腺癌受试者中的药代动力学 (PK) 特征、免疫原性。

2. 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；
- (2) 年龄：18-75 周岁（签署知情同意书时）；ECOG 评分：≤1 分；预计生存期超过 3 个月；
- (3) 病理检测确诊为 HER2 表达的乳腺癌患者，有局部病灶复发或远处转移的证据，不适合接受以治愈为目的的手术或放疗；
 - a) HER2 表达定义为：标准免疫组化（IHC）检测为 1+、2+或 3+；
 - b) HER2 低表达（队列 1 受试者）定义为：标准免疫组化（IHC）检测为 1+或 2+；若检测显示为 2+，须进行原位杂交（ISH）确认为阴性；
 - c) HER2 阳性（队列 2 受试者）定义为：标准免疫组化（IHC）检测为 3+或 2+；若检测显示为 2+，须进行原位杂交（ISH）确认为阳性或仅进行 ISH 检测为阳性；
- (4) 队列 1 受试者（HER2 低表达）既往治疗需满足以下要求：
 - a) 复发和/或转移阶段接受过至少一线的系统化疗后失败；辅助化疗期间或辅助化疗结束后 6 个月内复发者视为一线化疗失败；
 - b) 激素受体阳性（HR 阳性）受试者，复发和/或转移阶段需接受过 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗后失败；辅助内分泌治疗期间或结束后 12 个月内复发者视为一线内分泌治疗失败（HR 阳性包括 ER 阳性和/或 PR 阳性，定义为：阳性染色的肿瘤细胞占有肿瘤细胞的比例≥1%）；
- (5) 队列 2 受试者（HER2 阳性）既往治疗需满足以下要求：
 - a) 复发和/或转移阶段接受过至少一线系统性治疗后失败；（新）辅助治疗期间或结束后 12 个月内复发者视为一线治疗失败；
 - b) 既往任何疾病阶段曾接受过曲妥珠单抗和紫杉类药物治疗；
- (6) 入组前最近一次治疗期间或完成后出现疾病进展或不耐受；
- (7) 根据 RECIST 1.1 标准，至少有 1 个可测量病灶；
- (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。

3. 试验药物

注射用 ADC1（规格：100 mg/瓶），由正大天晴药业集团顺欣制药有限公司研制和提供。

4. 治疗方案

队列 1 受试者按入组顺序随机分配至 2 个剂量组（给药剂量分别拟定为 6.0 mg/kg 和 7.5 mg/kg），队列 2 受试者也分为 2 个剂量组（给药剂量分别为 6.0 mg/kg 和 7.5 mg/kg），计划队列 2 中约前 50 例受试者的给药剂量为 6.0mg/kg，后续纳入的受试者的给药剂量为 7.5mg/kg；两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。

ADC1 采用静脉输注，每 3 周给药 1 次，21 天为 1 个治疗周期，直至疾病进展或研究者判定不适合继续用药。

5. 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。

6. 终点指标

- 客观缓解率（ORR）、疾病控制率（DCR）、缓解持续时间（DOR）、无进展生存期（PFS）、总生存期（OS）、临床获益率（CBR）等；
- 不良事件（AE）、严重不良事件（SAE）的发生率和严重程度等；
- 药代动力学参数和免疫原性参数（例如抗药抗体发生率）等。

7. 结果

7.1 队列 1

从 2023 年 11 月 21 日至 2024 年 3 月 28 日，队列 1 共有 73 例受试者接受过至少一剂 6.0 mg/kg 的 ADC1（n = 37）或 7.5 mg/kg 的 ADC1（n = 36）。所有受试者均为女性，年龄中位数为 53 岁，其中 48 例受试者通过 IHC 进行 HER2 检测判定为 IHC 1+，其他受试者通过 IHC 进行 HER2 检测判定为 IHC 2+且通过 ISH 进行 HER2 检测判定为 ISH-。73 例受试者在转移阶段接受过化疗，所有 HR 阳性受试者（n = 50）既往接受过 CDK4/6 抑制剂治疗。在队列 1 中，受试者在转移阶段既往接受过的治疗线数的中位数为 4（范围在 1-10），既往接受过化疗的线数的中位数为 2（范围在 1-5）。12.3%（n=9）的受试者既往接受过 ADC 治疗，其中 5 例受试者既往接受过抗 HER2 ADC 治疗，5 例受试者既往接受过靶向 TROP2 的 ADC 治疗。

截至 2024 年 8 月 1 日数据，队列 1 受试者的 ORR 为 50.7%（37/73），其中 7.5 mg/kg 给药剂量组（58.3%，21/36）的 ORR 优于 6.0mg/kg 给药剂量组（43.2%，16/37）；HR 阳性和 HR 阴性的 ORR 分别为 50.0%（25/50）和 52.2%（12/23）。对于队列 1 中既往接受过 ADC 治疗的受试者，ORR 为 44.4%（4/9）。

- 令人惊讶的是，队列 1 的受试者均没有报告间质性肺病（ILD），表现出良好的安全性。
- 示例性结果如下：

	受试者 1	受试者 2
诊断为	右乳浸润性癌	左乳癌，ER 阳性、PR 阳性、HER2 IHC 2+且 ISH-
既往治疗史	（1）多西他赛注射液（130 mg，q3w）化疗 2 个周期； （2）多西他赛注射液（100 mg，q3w）联合注射用盐酸表柔比星（100 mg，q3w）化疗 6 个周期； 来曲唑片（2.5 mg/次，每天一次，口服给药）联合醋酸戈舍瑞林缓释植入剂治疗 1 年； （3）比罗西尼片（360 mg/次，每天两次，口服给药）治疗 673 天； （4）口服 Taragarestrant（200 mg/次，每天一次，口服给药）治疗 59 天； （5）进行肝脏穿刺活检术，病理结果显示（肝）可见低分化癌，ER 阳性细胞约占 30%、PR 阴性、HER2 ICH 1+； （6）Disitamab Vedotin 治疗 3 个周期； （7）口服哌博西利和甲地孕酮； （8）CT 提示疾病进展。	（1）进行左乳癌改良根治术，术后采用表柔比星、环磷酰胺联合多西他赛（EC-T）化疗 8 个周期； （2）进行 25 次放疗； （3）采用来曲唑治疗，之后疾病进展（PD）； （4）采用哌伯西利联合依西美坦一线治疗，之后 PD； （5）卡培他滨二线治疗，之后 PD； （6）采用吉西他滨联合艾立布林化疗 6 个周期，肝转移瘤缩小； （7）采用氟维司群治疗，肝转移瘤增大； （8）采用吉西他滨联合艾立布林化疗 3 个周期，之后 PD。
治疗方案	7.5 mg/kg 的 ADC1，q3w	第一个治疗周期为 7.5 mg/kg 的 ADC1、q3w，之后的治疗周期为 6.0

		mg/kg 的 ADC1、q3w
治疗结果及评估	筛选期：靶病灶：27 mm； 治疗 2 个周期：靶病灶：15 mm； 治疗 4 个周期：靶病灶：14 mm； 治疗 6 个周期：靶病灶：7 mm； 治疗 8 个周期：靶病灶：7 mm； 根据疗效评估标准，患者的最佳治疗效果为 PR。	筛选期：靶病灶：58 mm； 治疗 2 个周期：靶病灶：39 mm； 治疗 4 个周期：靶病灶：34 mm； 治疗 6 个周期：靶病灶：28 mm； 治疗 8 个周期：靶病灶：27 mm； 治疗 10 个周期：靶病灶：28 mm； 根据疗效评估标准，患者的最佳治疗效果为 PR。

7.2 队列 2
示例性结果如下：

	受试者 3	受试者 4	受试者 5
诊 断 为	乳腺癌，ER 阳性、PR 阳性、HER2 ICH 2+ 且 ISH+	左乳浸润性癌,ER 阳性、PR 阳性、HER2 ICH 3+	左乳浸润性导管癌,ER 阴性、PR 阴性、HER2 ICH 3+
既往治疗史	(1) 环磷酰胺注射剂联合盐酸表柔比星注射剂辅助化疗 1 个月； (2) 紫杉醇注射剂治疗 2 个月。 (3) 帕妥珠单抗生物类似药一线治疗； (4) 进行全胸壁+左锁上放疗，剂量 24Gy/12f。 (5) 进行左侧甲状腺次全切除术； (6) 疾病进展，骨转移； (7) 进行一线姑息放疗 10 次，剂量 30Gy/10f。放疗后疼痛缓解，采用来曲唑联合醋酸戈舍瑞林内分泌治疗，期间定期复查未见异常； (8) 疾病进展，彩超发现肝内多发实性占位； (9) 采用曲妥珠单抗、多西他赛联合卡培他滨二线治疗，之后采用曲妥珠单抗治疗。 (10) 疾病进展 CT 显示纵隔增大淋巴结。	(1) 采用多西他赛、吡柔比星联合环磷酰胺 (TAC) 方案治疗 6 个周期，联合帕妥珠、曲妥珠单抗靶向治疗； (2) 采用紫杉醇联合曲妥珠单抗 (TH) 方案治疗 6 个周期； (3) 采用吡咯替尼联合卡培他滨治疗； (4) CT 显示发生多处转移 (5) 采用伊尼妥单抗 400 mg 联合紫杉类药物方案治疗 1 个周期； (6) 采用伊尼妥单抗、紫杉烷联合顺铂方案治疗 1 个周期；	(1) 采用 QL1701 (安曲妥®) 或赫赛汀联合多西他赛治疗 13 个周期； (2) 采用 QL1701 或赫赛汀治疗 5 个周期； (3) 采用曲妥珠单抗治疗，之后 PD； (4) 图卡替尼或安慰剂联合恩美曲妥珠单抗治疗 12 个周期，之后 PD
治疗方案	6.0 mg/kg 的 ADC1，q3w	7.5 mg/kg 的 ADC1，q3w	6.0 mg/kg 的 ADC1，q3w
治疗结果及评估	筛选期：靶病灶：63 mm 治疗 6 个周期：靶病灶：28 mm； 治疗 12 个周期：靶病灶：26 mm； 治疗 18 个周期：靶病灶：21 mm； 治疗 24 个周期：靶病灶：21 mm； 治疗 30 个周期：靶病灶：21 mm； 治疗 42 个周期：靶病灶：21 mm； 根据疗效评估标准，患者的最佳治疗效果为 PR。	筛选期：颈部结节 27 mm，左胸腹皮下结节 71 mm，左腋下淋巴结 35 mm，共计 133mm； 治疗 2 个周期：颈部结节 27 mm，左胸腹皮下结节 58 mm，左腋下淋巴结 20 mm，共计 105mm； 治疗 4 个周期：颈部结节 24 mm，左胸腹皮下结节 22 mm，左腋下淋巴结 18 mm，共计 64 mm； 根据疗效评估标准，患者的最佳治疗效果为 PR。	筛选期：靶病灶：67 mm； 治疗 2 个周期：靶病灶：50 mm； 治疗 4 个周期：靶病灶：30 mm； 治疗 6 个周期：靶病灶：0 mm； 治疗 8 个周期：靶病灶：0 mm； 治疗 10 个周期：靶病灶：0 mm； 治疗 12 个周期：靶病灶：0 mm； 根据疗效评估标准，患者的最佳治疗效果为 PR，其中靶病灶为 CR。

实施例 2: HER2 表达的乳腺癌的 III 期临床试验

1. 研究目的:

1.3 主要目的:

旨在证明在 HR 阳性、HER2 低表达复发和/或转移性乳腺癌受试者中, ADC1 对比研究者选择的化疗能显著延长受试者的无进展生存期 (PFS)。

1.4 次要目的:

(1) 评价 ADC1 对比研究者选择的化疗在 HER2 低表达复发和/或转移性乳腺癌受试者中的无进展生存期 (PFS);

(2) 评价 ADC1 对比研究者选择的化疗在 HR 阳性、HER2 低表达复发和/或转移性乳腺癌受试者中的总生存期 (OS)、客观缓解率 (ORR)、缓解持续时间 (DOR)、临床获益率 (CBR);

(3) 评价 ADC1 对比研究者选择的化疗在 HER2 低表达复发和/或转移性乳腺癌受试者中的总生存期 (OS)、客观缓解率 (ORR)、缓解持续时间 (DOR)、临床获益率 (CBR);

(4) 评价 ADC1 对比研究者选择的化疗在 HER2 低表达复发和/或转移性乳腺癌受试者中的安全性, 包括: 不良事件 (AEs)、实验室检查值异常和严重不良事件 (SAEs) 的发生率和严重程度;

(5) 评价 ADC1 在 HER2 低表达复发和/或转移性乳腺癌受试者中的药代动力学 (PK) 特征和免疫原性。

2. 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) 经病理学证实的 HER2 低表达、不可切除的局部晚期或转移性乳腺癌
 - a) 由中心实验室病理检测结果证实的 HER2 低表达 (IHC 2+且 ISH-, 或 IHC 1+);
 - b) 若存在多个既往 HER2 病理结果, 送检中心实验室的标本需来源于乳腺癌复发和/或转移阶段最近一次的肿瘤组织病理标本, 且该标本满足病理诊断为 HER2 低表达;
 - c) 既往病理报告未曾诊断为 HER2 阳性 (IHC 3+或 ISH+) 乳腺癌;
- (4) 已明确激素受体 (HR) 状态; 若受试者在复发和/或转移阶段有多个 ER/PR 结果, 则采用最近一次的检测结果确认合格性;
- (5) 受试者既往治疗需满足以下要求:
 - a) 复发和/或转移阶段未接受过针对乳腺癌的系统化疗; (新) 辅助化疗期间或结束后 12 个月内疾病进展, 视为接受过 1 线化疗;
 - b) HR 阳性乳腺癌受试者, 复发和/或转移阶段接受过至少 1 线内分泌治疗且疾病进展, 或辅助内分泌从开始治疗后 24 个月内疾病进展, 同时需研究者判断受试者不能继续从内分泌治疗中获益 (注: 若辅助内分泌开始治疗后超过 24 个月出现疾病进展, 不视为复发和/或转移阶段的 1 线内分泌治疗);
 - c) HR 阳性乳腺癌受试者, 接受 CDK4/6 抑制剂、HDAC 抑制剂、PARP 抑制剂、PI3K/mTOR/AKT 抑制剂均属于靶向治疗, 单药治疗不纳入内分泌治疗线数;
 - d) HR 阴性乳腺癌受试者, 若已知 PD-L1 表达为阳性 (CPS $\geq$ 1) 的不能入组;
 - e) 既往系统性抗肿瘤治疗线数均以疾病进展来定义, 未发生疾病进展时, 更换药物治疗或在原药物基础上增加新的抗肿瘤药物, 仍视为同一个线数;
- (6) 有影像学检查证实的疾病进展 (最近一次治疗期间或治疗完成后);
- (7) 根据 RECIST 1.1 标准至少有一个可测量病灶 (仅皮肤和/或脑病灶作为可测量病灶者除外);
- (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。

3. 试验药物

试验组：注射用 ADC1（规格：100 mg/瓶），由正大天晴药业集团顺欣制药有限公司研制和提供。

对照组：为研究者选择的化疗方案，可选的化疗药物包括：卡培他滨、紫杉醇、白蛋白紫杉醇，均由正大天晴药业集团顺欣制药有限公司研制和提供。

4. 治疗方案

试验组：ADC1 采用静脉输注，每 3 周给药 1 次，每次 7.5 mg/kg，21 天为 1 个治疗周期。

对照组：（1）卡培他滨：口服给药，每日 2 次，每次 1000-1250 mg/m²，第 1-14 天连续给药，21 天为 1 个治疗周期；（2）紫杉醇：静脉输注，每 3 周给药 1 次，每次 175 mg/m²，21 天为 1 个治疗周期；（3）白蛋白紫杉醇：静脉输注，每 3 周给药 1 次，每次 260 mg/m²，21 天为 1 个治疗周期；或者静脉输注，第 1 天和第 8 天各给药一次，每次 100 mg/m² 或 125 mg/m²，21 天为 1 个治疗周期；或者静脉输注，第 1 天、第 8 天、第 15 天各给药一次，每次 100 mg/m² 或 125 mg/m²，21 天为 1 个治疗周期。

5. 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。

6. 终点指标

6.1 主要终点

独立影像评审委员会（IRC）评估的 HR 阳性、HER2 低表达复发和/或转移性乳腺癌受试者的无进展生存期（PFS）。

6.2 关键次要终点

IRC 评估的 HER2 低表达复发和/或转移性乳腺癌受试者的无进展生存期（PFS）。

6.3 次要终点

HR 阳性、HER2 低表达人群研究者评估的无进展生存期(PFS)、总生存期(OS)、缓解持续时间(DOR)、客观缓解率（ORR）、临床获益率（CBR）；

HER2 低表达人群研究者评估的无进展生存期（PFS）、总生存期（OS）、缓解持续时间（DOR）、客观缓解率（ORR）、临床获益率（CBR）；

不良事件（AE）和严重不良事件（SAE）的发生率和严重程度，以及异常实验室检查指标。

ADC1 的 ADC 药物、总抗体以及细胞毒药物的血药浓度；

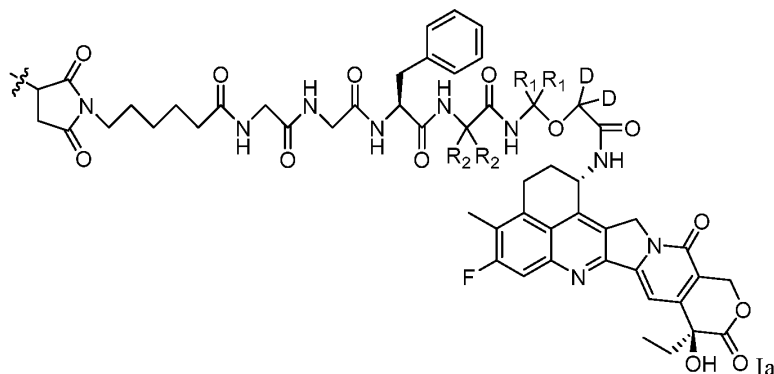
ADC1 的免疫原性：如 ADA 发生率等。

6.4 探索性终点
HR 阴性、HER2 低表达人群的无进展生存期（PFS）、总生存期（OS）、缓解持续时间（DOR）、客观缓解率（ORR）、临床获益率（CBR）。

在本次研究中，采用 ADC1 可达到可期望的临床收益。

权利要求书

1. 用于治疗受试者的乳腺癌的抗 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 所述的用于治疗受试者的乳腺癌的抗 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 所述的用于治疗受试者的乳腺癌的抗 HER2 抗体药物偶联物，其中，
- 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；
 - 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；
 - 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；
 - 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；
 - 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；
 - 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治疗受试者的乳腺癌的抗 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；或
 - (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。
5. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的用于治疗受试者的乳腺癌的抗 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；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治疗受试者的乳腺癌的抗 HER2 抗体药物偶联物，其中，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。
7. 根据权利要求 1-6 中任一项所述的用于治疗受试者的乳腺癌的抗 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。
8. 根据权利要求 1-7 中任一项所述的用于治疗受试者的乳腺癌的抗 HER2 抗体药物偶联物，其中，所述乳腺癌为复发性和/或转移性乳腺癌、或者局部晚期或转移性乳腺癌。
9. 根据权利要求 1-8 中任一项所述的用于治疗受试者的乳腺癌的抗 HER2 抗体药物偶联物，其中，所述乳腺癌为不可切除的乳腺癌；
所述乳腺癌为 HER2 表达的乳腺癌；和/或
所述乳腺癌为激素受体阳性的乳腺癌。
10. 根据权利要求 1-9 中任一项所述的用于治疗受试者的乳腺癌的抗 HER2 抗体药物偶联物，其中，所述

乳腺癌为 HER2 阳性的乳腺癌或 HER2 低表达的乳腺癌；

所述乳腺癌为雌激素受体或/和孕激素受体阳性的乳腺癌；或者

所述乳腺癌为激素受体阴性或阳性的、HER2 阳性的复发或转移性乳腺癌；

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；

并且其中，所述 HER2 低表达的乳腺癌为通过 IHC 判定 HER2 的表达为 2+ 且通过 ISH 判定 HER2 的表达为阴性的乳腺癌，或者所述 HER2 低表达的乳腺癌为通过 IHC 判定 HER2 的表达为 1+ 的乳腺癌。

11. 根据权利要求 1-10 中任一项所述的用于治疗受试者的乳腺癌的抗 HER2 抗体药物偶联物，其中，所述乳腺癌的受试者不适合接受手术和/或放射治疗；
所述乳腺癌的受试者既往接受过至少一线治疗以治疗乳腺癌；
所述乳腺癌的受试者既往接受过辅助治疗或新辅助治疗以治疗乳腺癌；
所述乳腺癌的受试者既往接受过局部放射治疗以治疗乳腺癌；
所述乳腺癌的受试者既往接受过抗 HER2 抗体治疗、紫杉类药物、CDK4/6 抑制剂、内分泌治疗和/或辅助内分泌治疗；和/或
所述乳腺癌的受试者在复发和/或转移阶段未接受过化疗。
12. 根据权利要求 1-11 中任一项所述的用于治疗受试者的乳腺癌的抗 HER2 抗体药物偶联物，其中，所述乳腺癌的受试者为复发和/或转移阶段接受过至少一线的系统化疗后失败的患有 HER2 表达的复发性和/或转移性乳腺癌的受试者；
所述乳腺癌的受试者为激素受体阳性的、复发和/或转移阶段接受过 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗后失败的患有 HER2 表达的复发性和/或转移性乳腺癌的受试者；
所述乳腺癌的受试者为接受过曲妥珠单抗和紫杉类药物治疗的患有 HER2 表达的复发性和/或转移性乳腺癌的受试者；
所述乳腺癌的受试者为复发和/或转移阶段未接受过化疗的 HER2 低表达的局部晚期或转移性乳腺癌受试者；或者
所述乳腺癌的受试者为复发和/或转移阶段接受过至少一线内分泌治疗且疾病进展或辅助内分泌从开始治疗后 24 个月内疾病进展的 HR 阳性且 HER2 低表达的局部晚期或转移性乳腺癌受试者。
13. 根据权利要求 1-12 中任一项所述的用于治疗受试者的乳腺癌的抗 HER2 抗体药物偶联物，其中，所述乳腺癌的受试者为复发和/或转移阶段接受过至少一线的系统化疗后失败的患有 HER2 阳性的复发性和/或转移性乳腺癌的受试者；
所述乳腺癌的受试者为接受过曲妥珠单抗和紫杉类药物治疗的患有 HER2 阳性的复发性和/或转移性乳腺癌的受试者；
所述乳腺癌的受试者为复发和/或转移阶段接受过至少一线的系统化疗后失败的患有 HER2 低表达的复发性和/或转移性乳腺癌的受试者；
所述乳腺癌的受试者为激素受体阳性的、复发和/或转移阶段接受过 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗后失败的患有 HER2 低表达的复发性和/或转移性乳腺癌的受试者；
所述乳腺癌的受试者为复发和/或转移阶段未接受过化疗的 HER2 低表达的不可切除的局部晚期或转移性乳腺癌受试者；或者
所述乳腺癌的受试者为复发和/或转移阶段接受过至少 1 线内分泌治疗且疾病进展或辅助内分泌从开始治疗后 24 个月内疾病进展的 HR 阳性且 HER2 低表达的不可切除的局部晚期或转移性乳腺癌受试者。
14. 根据权利要求 1-13 中任一项所述的用于治疗受试者的乳腺癌的抗 HER2 抗体药物偶联物，其中，所述抗 HER2 抗体药物偶联物用于二线治疗或更后线数治疗受试者的乳腺癌。
15. 根据权利要求 1-14 中任一项所述的用于治疗受试者的乳腺癌的抗 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。