

抗 HER2 抗体药物偶联物治疗乳腺癌

本公开要求如下专利申请的优先权：于 2023 年 01 月 19 日提交，申请号为 202310066299X 的中国专利申请；于 2023 年 02 月 15 日，申请号为 2023101211954 的中国专利申请。前述专利申请的全部内容通过引用结合至本公开中。

技术领域

本公开属于医药领域，涉及抗 HER2 抗体药物偶联物(antibody-drug conjugate, ADC)在制备治疗乳腺癌的药物中的用途。

背景技术

乳腺癌是世界范围内最常见的恶性肿瘤。根据 GLOBOCAN2020 统计数据，乳腺癌的发病率和死亡率均位居女性恶性肿瘤首位，全球每年乳腺癌新发病例数约 226 万，死亡 68.5 万，位居女性恶性肿瘤发病率和死亡率首位。

临床中，大约有 55%的乳腺癌患者为 HER2 低表达，HER2 低表达是指免疫组化(IHC)评分 1+或 IHC 2+且原位杂交(ISH)-。现有的 HER2 靶向药物未能显示出明显获益。HER2 低表达转移性乳腺癌存在巨大的、未被满足的临床需求。首先，针对 HER2 低表达患者，既往治疗上等同于 HER2 阴性患者，晚期治疗选择有限；其次、针对 HR+/HER2-患者，接受 CDK4/6 抑制剂或内分泌治疗耐药后出现疾病进展，后续选择有限。

HER2 是 I 型跨膜酪氨酸激酶受体家族的一员，其在单体状态下基本无活性，但可与家族其他 3 个跨膜酪氨酸激酶成员 HER1、HER3、HER4 发生聚合作用，导致受体酪氨酸残基的磷酸化、启动多种信号通路（如 MAPK、PI3K/Akt 等），从而促进细胞增殖和肿瘤发生发展。

以 HER2 为靶点的 ADCs 通过以下方式发挥作用，首先，ADC 中的抗体特异性识别并结合靶细胞表面的 HER2 受体，然后通过内吞作用进入靶细胞，在胞内经分解释放出细胞毒药物，最后细胞毒药物通过破坏 DNA 或者作用于微管蛋白，诱导细胞的凋亡，从而发挥抗肿瘤作用。若细胞毒药物具有高透膜性，其在靶细胞内被释放后或可穿透至细胞外间隙，杀伤周围的 HER2 阴性细胞，该作用即被称为旁路杀伤效应。若细胞毒药物在 ADC 内吞发生之前被释放，也可能产生该效应。WO2020063676A 公开了一类以 HER2 为靶点的 ADCs，鉴于已经获批上市的 HER-2 ADC 药物 Trastuzumab emtansine(TDM-1)及 Trastuzumab Deruxtecan(DS-8201)在乳腺癌、胃癌治疗方面的优异效果，对 WO2020063676A 中的抗体药物偶联物进行适应症方面的研究具有重大意义。

综上所述，对于 HER2 低表达的乳腺癌患者，亟需提供更加安全、有效的临床治疗方案。

发明内容

本公开提供一种抗 HER2 抗体药物偶联物治疗肿瘤的医药用途及方法。

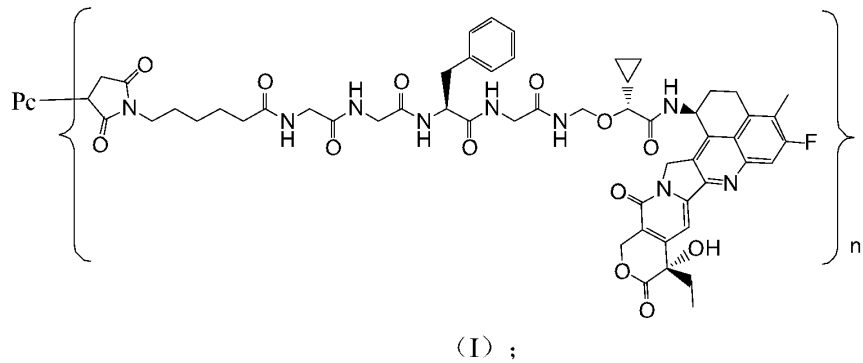
一些实施方案中，本公开提供抗 HER2 抗体药物偶联物的如下任一用途或方法：

(1) 抗 HER2 抗体药物偶联物在制备治疗 HER2 低表达乳腺癌的药物中的用途，

(2) 抗 HER2 抗体药物偶联物，用于治疗 HER2 低表达乳腺癌，

(3) 治疗 HER2 低表达乳腺癌的方法，其包括向有需要的受试者施用抗 HER2 抗体药物偶联物。

一些实施方案中，所述抗体药物偶联物的结构如式(I)所示：



其中：

n 为 3 至 8，n 是小数或整数；例如，n 为 3、4、5、6、7、8 或前述任意两个数值之间的任意整数或小数。

Pc 为抗 HER2 抗体。

在本公开中，“抗体”以最广义使用，其涵盖各种抗体结构，包括但不限于单克隆抗体，多克隆抗体，多特异性抗体(例如双特异性抗体)，全长抗体或其抗原结合片段(也称“抗原结合部分”)，只要它们展现出期望的抗原结合活性。”

一些实施方案中，本公开所述抗 HER2 抗体或其抗原结合片段选自曲妥珠单抗(Trastuzumab)，或其抗原结合片段，帕妥珠单抗(Pertuzumab)或其抗原结合片段。

一些实施方案中，本公开所述抗 HER2 抗体或其抗原结合片段为曲妥珠单抗或其抗原结合片段。

一些实施方案中，抗 HER2 抗体包含重链可变区(VH)和轻链可变区(VL)：其中所述重链可变区包含分别如 SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2 和 SEQ ID NO: 3 所示的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3，所述轻链可变区包含分别如 SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5 和 SEQ ID NO: 6 所示的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3。

其中，前面所述的各 CDR 序列如下表 1 所示：

抗体	抗 HER2 抗体
HCDR1	<u>DTYIH</u> (SEQ ID NO: 3)
HCDR2	<u>RIYPTNGYTRYADSVKG</u> (SEQ ID NO: 4)
HCDR3	<u>WGGDGFYAMDY</u> (SEQ ID NO: 5)
LCDR1	<u>RASQDVNTAVA</u> (SEQ ID NO: 6)

LCDR2	<u>SASFLYS</u> (SEQ ID NO: 7)
LCDR3	<u>QQHYTTPPT</u> (SEQ ID NO: 8)

在一些具体的实施方案中，所述 CDR 是根据 Kabat 编号系统定义的。

在一些实施方案中，抗 HER2 抗体包含前述 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 中的任意 1 个、2 个、3 个、4 个、5 个或 6 个。

在一些实施方案中，抗 HER2 抗体为人源化抗体。在一些具体的实施方案中，重链可变区包含如 SEQ ID NO: 9 所示的氨基酸序列，或与之具有至少 80% 序列同一性的氨基酸序列；轻链可变区包含如 SEQ ID NO: 10 所示的氨基酸序列，或与之具有至少 80% 序列同一性的氨基酸序列。

重链可变区：

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTN
GYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWG
QGTLVTVSS

SEQ ID NO: 9;

轻链可变区：

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQDVNTAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYS
GVPSRFGSGRSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO: 10;

在一些实施方案中，抗 HER2 抗体，其包含前述 VH、VL 中的任意一个或任意 2 个的组合。

在一些实施方案中，抗 HER2 抗体进一步包含重链恒定区和/或轻链恒定区。示例性地，将上述轻链/重链恒定区与前述抗体的可变区组合形成完整的抗体，其轻链/重链序列如下：

重链：

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTN
GYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWG
QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP
AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL
LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ
YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 2

轻链：

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQDVNTAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYS
GVPSRFGSGRSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVPFIF
PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT
LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 1

一些实施方案中，所述抗 HER2 抗体的重链包含如 SEQ ID NO: 2 所示的氨基酸序列，或与之具有至少 80% 序列同一性的氨基酸序列；轻链包含如 SEQ ID NO: 1 所示的

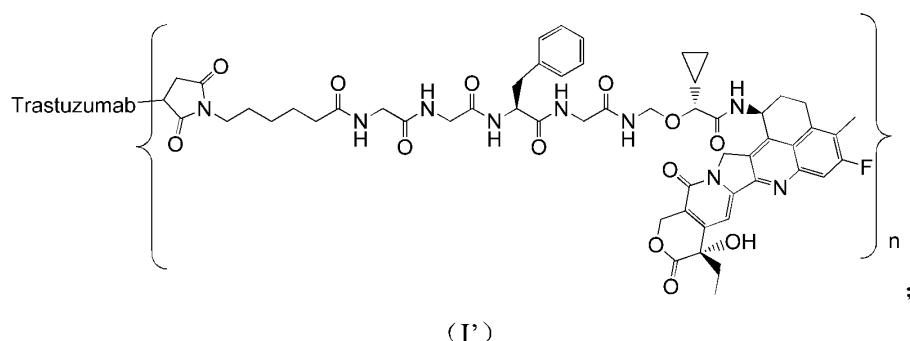
氨基酸序列，或与之具有至少 80% 序列同一性的氨基酸序列。

在一些实施方案中，本公开提供的抗 HER2 抗体，其包含前述重链、轻链中的任意一个或任意 2 个的组合。

在本公开的上下文中，“至少 80%”涵盖 80% 及以上，例如至少 80%、至少 81%、至少 82%、至少 83%、至少 84%、至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%，以及任意两者之间的数值范围。

一些实施方案中，如上所述的抗 HER2 抗体-药物偶联物可以参照 WO2021190581A 中的方法制备。本公开通过引用将 WO2021190581A 中 ADC 结构、抗体序列及制备方法的相关内容并入本公开。

一些实施方案中，本公开所述的抗 HER2 抗体药物偶联物具有如下式所示的结构：



其中， n 为 3 至 8， n 是小数或整数。

一些实施方案中， n 为 6 ± 0.8 。例如， n 为 5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、或 6.8。

可选的实施方案中，本公开所述的抗 HER2 抗体药物偶联物中 n 为 6。

在本公开中，所述的“HER2 低表达乳腺癌”没有特别限制，只要其被本领域技术人员认为是 HER2 低表达乳腺癌即可。HER2 低表达乳腺癌的优选实例可以包括 IHC2+ 且 ISH 阴性，IHC1+ 且 ISH 阴性，IHC1+ 且 ISH 未测， $0 < \text{IHC} < 1+$ 。

一些实施方案中，所述的 HER2 低表达乳腺癌是通过免疫组织化学法判定 HER2 的表达为 1+ 的乳腺癌。也即，IHC1+，例如 IHC1+/ISH- 或 IHC1+/ISH 未测。

一些实施方案中，所述的 HER2 低表达乳腺癌是通过免疫组织化学法判定 HER2 的表达为 2+，且通过原位杂交法判定 HER2 的表达为阴性的乳腺癌。也即，IHC2+/ISH-。

一些实施方案中，所述的 HER2 低表达乳腺癌为 HER2 低表达的不可切除、复发和/或转移性乳腺癌。

一些实施方案中，所述的 HER2 低表达乳腺癌为 HER2 低表达不可切除或转移性乳腺癌。

一些实施方案中，所述的 HER2 低表达乳腺癌为 HER2 低表达复发或转移性乳腺癌患者。

一些实施方案中，乳腺癌患者为 HR 阳性患者或 HR 阴性患者。

一些实施方案中，乳腺癌患者至少接受过 1 线内分泌治疗。

一些实施方案中，乳腺癌患者既往未接受或接受过化疗。

一些实施方案中，所述的 HER2 低表达乳腺癌患者既往接受抗 HER2 药物的治疗。

在一些实施方案中，所述 HER2 低表达乳腺癌患者既往接受抗 HER2 药物的治疗后产生耐性或难治性。

在本公开中，“耐性”或“难治性”表示对于基于抗癌剂的治疗而无应答的性质，也可表达为“无应答性”、“无反应性”。

在一些实施方案中，本公开提供的抗 HER2 抗体药物偶联物用于治疗 HER2 低表达乳腺癌患者，可以显著提高患者的肿瘤客观缓解率和无进展生存时间，特别是在 6.4 mg/kg 的给药剂量下，可达到 64.9% 的 cORR，和 13.8 个月的 mPFS，与同靶点其他 ADC 药物相比具有显著治疗优势，为 HER2 低表达乳腺癌患者提供了积极有效的临床治疗方案。

在一些实施方案中，本公开提供的抗 HER2 抗体药物偶联物施用于受试者，能够显著降低间质性肺炎发生率，具有提高的临床安全性，有利于拓宽临床给药窗口。

一些实施方案中，所述抗 HER2 抗体药物偶联物与第二治疗剂联用。

一些实施方案中，所述第二治疗剂选自 CDK4/6 抑制剂、SERD、VEGF 配体抑制剂、芳香化酶抑制剂和 CDK4/6 抑制剂中的一种或两种以上的组合。

一些实施方案中，所述抗 HER2 抗体药物偶联物与 CDK4/6 抑制剂联用。

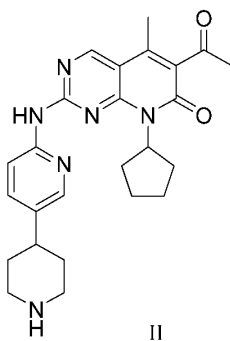
一些实施方案中，所述抗 HER2 抗体药物偶联物与 SERD(选择性雌激素受体降解剂)联用。

一些实施方案中，所述抗 HER2 抗体药物偶联物与 VEGF 配体抑制剂联用。

一些实施方案中，所述抗 HER2 抗体药物偶联物与芳香化酶抑制剂联用。

一些实施方案中，所述抗 HER2 抗体药物偶联物与 CDK4/6 抑制剂以及芳香化酶抑制剂联用。

一些实施方案中，本公开所述的 CDK4/6 抑制剂选自 abemaciclib、ribociclib、palbociclib、alvociclib、trilaciclib、voruciclib、AT-7519、G1T-38、FLX-925、INOC-005、G1T28-1、BPI-1178、gossypin、G1T30-1、GZ-38-1、P-276-00、staurosporine、R-547、PAN-1215、PD-0183812、AG-024322、NSC-625987、CGP-82996、PD-171851 和式(II)所示化合物或其可药用盐。一些实施方案中，所述的 CDK4/6 抑制剂为式(II)所示化合物或其可药用盐，



一些实施方案中，所述式 II 所示化合物的可药用盐为羟乙基磺酸盐。

一些实施方案中，本公开所述的 SERD 选自氟维司群、AZD-9496、RAD1901 和 ZB-716。
一些实施方案中，所述的 SERD 为氟维司群。

一些实施方案中，本公开所述的 VEGF 配体抑制剂选自贝伐珠单抗、雷莫芦单抗、雷珠单抗、阿柏西普、康柏西普、Abicipar pegol、Brolucizumab、LMG-324、Nesvacumab、Sevacizumab、Tanibirumab、Navicixizumab、RG-7716、LHA-510、OPT-302、TK-001、GZ-402663、VGX-100、PG-545、BI-836880、GNR-011、BR-55、OTSGC-A24、PAN-90806、AVA-101、ODM-203、TAS-115、X-82、MP-0250、Sitratavinib、4SC-203、AL-2846、ABT-165、SIM-010603、BI-836880、HL-217、CS-2164、RGX-314、AMC-303 和 VXM-01。
一些实施方案中，所述的 VEGF 配体抑制剂为贝伐珠单抗。

一些实施方案中，本公开所述的芳香化酶抑制剂选自福美坦、依西美坦、法徕唑、来曲唑、伏氯唑和阿那曲唑。一些实施方案中，所述的芳香化酶抑制剂为来曲唑或阿那曲唑。

一些实施方案中，本公开所述的抗 HER2 抗体药物偶联物的给药剂量为 1.0mg/kg-10.0mg/kg。可选的实施方案中，本公开所述的抗 HER2 抗体药物偶联物的给药剂量为 1.0 mg/kg、1.2 mg/kg、1.4 mg/kg、1.6 mg/kg、1.8 mg/kg、2.0 mg/kg、2.2 mg/kg、2.4 mg/kg、2.6 mg/kg、2.8 mg/kg、3.0 mg/kg、3.2 mg/kg、3.4 mg/kg、3.6 mg/kg、3.8 mg/kg、4.0 mg/kg、4.2 mg/kg、4.4 mg/kg、4.6 mg/kg、4.8 mg/kg、5.0 mg/kg、5.2 mg/kg、5.4 mg/kg、5.6 mg/kg、5.8 mg/kg、6.0 mg/kg、6.2 mg/kg、6.4 mg/kg、6.6 mg/kg、6.8 mg/kg、7.0 mg/kg、7.2 mg/kg、7.4 mg/kg、7.6 mg/kg、7.8 mg/kg、8.0 mg/kg、8.2 mg/kg、8.4 mg/kg、8.6 mg/kg、8.8 mg/kg、9.0 mg/kg、9.2 mg/kg、9.4 mg/kg、9.6 mg/kg、9.8 mg/kg 或 10.0 mg/kg。可选的实施方案中，本公开所述的抗 HER2 抗体药物偶联物的给药剂量为 1.0mg/kg, 2.0 mg/kg, 3.2 mg/kg, 4.8 mg/kg, 5.6mg/kg、6.4 mg/kg 或 8.0 mg/kg。

一些实施方案中，本公开所述的抗 HER2 抗体药物偶联物的给药频次为每一周至少一次，每二周至少一次，每三周至少一次，每四周至少一次或每六周至少一次。可选的实施方案中，给药频次为每一周一次，每二周一次，每三周一次或每四周一次。可选的实施方案中，给药频次为每二周一次或每三周一次。

可选的实施方案中，本公开所述的抗 HER2 抗体药物偶联物的给药剂量为 1.0mg/kg，

2.0 mg/kg, 3.2 mg/kg, 4.8 mg/kg, 5.6mg/kg, 6.4 mg/kg 或 8.0 mg/kg, 给药频次为每二周一次或每三周一次。

一些实施方案中,本公开所述的 CDK4/6 抑制剂的给药剂量为 1-1000mg。可选的实施方案中,本公开所述的 CDK4/6 抑制剂的给药剂量可以是 5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、600mg、700mg、750mg、800mg、900mg、1000mg。可选的实施方案中,剂量为 100mg、125mg、150mg。

给药频次可以是一日一次、一日二次、一日三次、一周一次、二周一次、三周一次或一月一次。可选的实施方案中,给药频次为一日一次。

可选的实施方案中,本公开所述的 CDK4/6 抑制剂的给药剂量为 75mg、100mg、125mg、150mg, 给药频次为一日一次。

一些实施方案中,本公开所述的 SERD 的给药剂量为 1-1000mg。可选的实施方案中,本公开所述的 SERD 的给药剂量可以是 5mg、10mg、12.5mg、15mg、17.5mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、60mg、70mg、75mg、80mg、90mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225mg、250mg、275mg、300mg、325mg、350mg、375mg、400mg、425mg、450mg、475mg、500mg、600mg、700mg、750mg、800mg、900mg、1000mg。可选的实施方案中,本公开所述的 SERD 的给药剂量为 500mg。

一些实施方案中,本公开所述的 SERD 的给药频次可以是一日一次、一日二次、一日三次、一周一次、二周一次、三周一次或一月一次。一些实施方案中,给药频次可以是一日一次、一周一次、二周一次、三周一次或一月一次,例如二周一次或一月一次。

可选的实施方案中,本公开所述的 SERD 的给药剂量为 500mg, 给药频次为二周一次或一月一次。

一些实施方案中,本公开所述的 VEGF 配体抑制剂的给药剂量为 0.1-100mg/kg。可选的实施方案中,本公开所述的 VEGF 配体抑制剂的给药剂量可以是 0.5mg/kg、1mg/kg、2mg/kg、2.5mg/kg、3mg/kg、4mg/kg、5mg/kg、6mg/kg、7mg/kg、7.5mg/kg、8mg/kg、9mg/kg、10mg/kg、12.5mg/kg、12mg/kg、15mg/kg、17.5mg/kg、20mg/kg、25mg/kg、30mg/kg。可选的实施方案中,本公开所述的 VEGF 配体抑制剂的给药剂量为 15mg/kg。

一些实施方案中,本公开所述的 VEGF 配体抑制剂的给药频次可以是一日一次、一周一次、二周一次、三周一次或一月一次。可选的实施方案中,给药频次可以是一周一次、二周一次、三周一次或一月一次。可选的实施方案中,给药频次为三周一次。

可选的实施方案中,本公开所述的 VEGF 配体抑制剂的给药剂量为 15mg/kg, 给药频次为三周一次。

一些实施方案中,本公开所述的芳香化酶抑制剂的给药剂量为 0.1-50 mg。可选的实施方案中,本公开所述的芳香化酶抑制剂的给药剂量可以是 0.1mg、0.25 mg、0.5mg、0.75 mg、1 mg、1.25 mg、1.5 mg、1.75 mg、2 mg、2.25 mg、2.5 mg、2.75 mg、3 mg、3.25 mg、

3.5 mg、3.75 mg、4 mg、4.25 mg、4.5 mg、4.75 mg、5 mg、5.5 mg、6 mg、6.5 mg、7 mg、7.5 mg、8 mg、8.5 mg、9 mg、9.5 mg、10 mg、12.5mg、15mg、17.5mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg 或 50mg。可选的实施方案中，本公开所述的芳香化酶抑制剂的给药剂量为 0.5 mg、1.0 mg、1.5 mg、2.0 mg、2.5 mg、3.0 mg、3.5 mg、4.0 mg、4.5 mg 或 5.0 mg。

可选的实施方案中，本公开所述的芳香化酶抑制剂给药频次为一日一次、一日两次。
可选的实施方案中，给药频次为一日一次、一日两次。

可选的实施方案中，本公开所述的芳香化酶抑制剂的给药剂量为 0.5 mg、1.0 mg、1.5 mg、2.0 mg、2.5 mg、3.0 mg、3.5 mg、4.0 mg、4.5 mg 或 5.0 mg，给药频次为一日一次、一日两次。

可选的实施方案中，本公开所述的芳香化酶抑制剂为来曲唑，给药剂量为 2.5mg，给药频次为一日一次。

可选的实施方案中，本公开所述的芳香化酶抑制剂为阿那曲唑，给药剂量为 1mg，给药频次为一日一次。

一些实施方案中，本公开所述的抗 HER2 抗体药物偶联物每二周给药一次或每三周给药一次；本公开所述的 CDK4/6 抑制剂一日给药一次，其中前 2 周（第 1 天至第 14 天）连续服药，后 1 周（第 15 天至第 21 天）休息（不服药），或前 3 周连续服药，后 1 周休息。

可选的实施方案中，本公开所述的抗 HER2 抗体药物偶联物的每二周给药一次或每三周给药一次；本公开所述的 SERD 的治疗周期为每 4 周为一个治疗周期，其中第一周期第 1 天和第 15 天给药，随后每个周期的第 1 天给药。

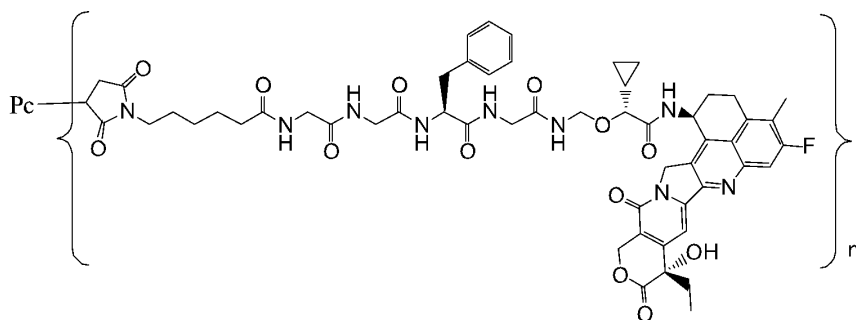
可选的实施方案中，本公开所述的抗 HER2 抗体药物偶联物的每二周给药一次或每三周给药一次；本公开所述的 VEGF 配体抑制剂每三周给药一次。

可选的实施方案中，本公开所述的抗 HER2 抗体药物偶联物的每二周给药一次或每三周给药一次；本公开所述的芳香化酶抑制剂一日给药一次，连续服药。

可选的实施方案中，本公开所述的抗 HER2 抗体药物偶联物每二周给药一次或每三周给药一次；本公开所述的 CDK4/6 抑制剂一日给药一次，其中前 2 周（第 1 天至第 14 天）连续服药，后 1 周（第 15 天至第 21 天）休息（不服药），或前 3 周连续服药，后 1 周休息；本公开所述的芳香化酶抑制剂一日给药一次，连续服药。

一些实施方案中，治疗周期为每两周一个治疗周期，每三周一个治疗周期或每四周一个治疗周期。

本公开还提供一种抗 HER2 抗体药物偶联物联合第二治疗剂在制备治疗乳腺癌的药物中的用途，所述抗体药物偶联物的结构如式(I)所示：



(I) ;

其中:

n 为 3 至 8, n 是小数或整数:

Pc 为抗 HER2 抗体或其抗原结合片段,

所述第二治疗剂选自 CDK4/6 抑制剂、SERD、VEGF 配体抑制剂和芳香化酶抑制剂中的一种或多种。

一些实施方案中，所述抗 HER2 抗体药物偶联物与 CDK4/6 抑制剂联用。

一些实施方案中，所述抗 HER2 抗体药物偶联物与 SERD 联用。

一些实施方案中，所述抗 HER2 抗体药物偶联物与 VEGF 配体抑制剂联用。

一些实施方案中，所述抗 HER2 抗体药物偶联物与芳香化酶抑制剂联用。

一些实施方案中,所述抗 HER2 抗体药物偶联物与 CDK4/6 抑制剂以及芳香化酶抑制剂联用。

一些实施方案中，所述的乳腺癌为 HER2 低表达乳腺癌。

一些实施方案中，所述的 HER2 低表达乳腺癌是通过免疫组织化学法判定 HER2 的表达为 1+ 的乳腺癌。也即，IHC1+，例如 IHC1+/ISH-或 IHC1+/ISH 未测。

一些实施方案中，所述的 HER2 低表达乳腺癌是通过免疫组织化学法判定 HER2 的表达为 2+，且通过原位杂交法判定 HER2 的表达为阴性的乳腺癌。也即，IHC2+/ISH-。

一些实施方案中,所述的HER2低表达乳腺癌为HER2低表达的不可切除、复发和/或转移性乳腺癌。

可选的实施方案中，所述的乳腺癌为不可切除或转移性乳腺癌。

可选的实施方案中，乳腺癌患者为 HR 阳性患者或 HR 阴性患者。

可选的实施方案中，乳腺癌患者至少接受过 1 线内分泌治疗。

可选的实施方案中，乳腺癌患者既往未接受或接受过化疗。

在一些实施方式中，本公开的治疗周期为每两周一个治疗周期，每三周一个治疗周期或每四周一个治疗周期，例如是每三周一个治疗周期。

本公开另一方面提供一种药物组合物，包含前述抗 HER2 抗体药物偶联物和第二治疗剂，以及一种或多种药学上可接受的载体，其中所述第二治疗剂选自 CDK4/6 抑制剂、SERD、VEGF 配体抑制剂和芳香化酶抑制剂中的一种或多种。

本公开另一方面提供一种用于治疗 HER2 低表达乳腺癌的前述抗 HER2 抗体药物偶

联物。

本公开另一方面提供一种用于治疗乳腺癌的前述抗 HER2 抗体药物偶联物，所述抗 HER2 抗体药物偶联物与前述治疗剂联合使用。

本公开的药物组合物、用途和治疗方法还可以作为辅助化学疗法与手术程序组合使用。本公开的治疗方法可以在手术程序之前施用以用于减小肿瘤大小的目的(称为手术前辅助化学疗法或新辅助疗法)，或者可以在手术程序之后施用以用于预防肿瘤复发的目的(称为手术后辅助化学疗法或辅助疗法)。

通过免疫组织化学方法对 HER2 表达的程度进行评分的方法或通过原位杂交方法确定 HER2 表达的阳性或阴性的方法没有特别限制，只要其被本领域技术人员认识到即可。

术语

为了更容易理解本公开，以下具体定义了某些技术和科学术语。除非在本文中另有明确定义，本文使用的所有其它技术和科学术语都具有本公开所属领域的一般技术人员通常理解的含义。

本公开将申请 WO2020063676A 中的全部内容引入本申请。

“抗体药物偶联物 (antibody drug conjugate, ADC)”是把抗体或者抗体片段通过稳定的化学接头化合物与具有生物活性的细胞毒素或具有细胞杀伤活性的小分子药物相连，充分利用了抗体对肿瘤细胞特异或高表达抗原结合的特异性和细胞毒素的高效性，避免对正常细胞的毒副作用。与以往传统的化疗药物相比，抗体药物偶联物能精准地结合肿瘤细胞并降低对正常细胞的影响。

如果抗体药物偶联物没有显示出显著的化学改变，那么所述抗体在药物制剂中“保留它的化学稳定性”。通过检测和定量化学上改变的形式蛋白，可以评估化学稳定性。经常改变蛋白化学结构的降解过程包括水解或截短(通过诸如尺寸排阻色谱法和 CE-SDS 等方法来评价)、氧化(通过诸如与质谱法或 MALDI/TOF/MS 结合的肽谱法等方法来评价)、脱酰胺作用(通过诸如离子交换色谱法、毛细管等电聚焦、肽谱法、异天冬氨酸测量等方法来评价)和异构化(通过测量异天冬氨酸含量、肽谱法等来评价)。

如果抗体药物偶联物在给定时间的生物活性是在制备药物制剂时表现出的生物活性的预定范围内，那么所述抗体药物偶联物在药物制剂中“保留它的生物活性”。

本公开所述的“抗体”以最广义使用，涵盖各种抗体结构，包括但不限于单克隆抗体，多克隆抗体；单特异性抗体，多特异性抗体(例如双特异性抗体)，全长抗体和抗体片段(或抗原结合片段，或抗原结合部分)，只要它们展现出期望的抗原结合活性。例如，抗体可以指免疫球蛋白，是完整抗体由两条相同的重链和两条相同的轻链通过链间二硫键连接而成的四肽链结构。免疫球蛋白重链恒定区的氨基酸组成和排列顺序不同，故其抗原性也不同。据此，可将免疫球蛋白分为五类，或称为免疫球蛋白的同种型，即 IgM、IgD、IgG、IgA 和 IgE，其相应的重链分别为 μ 链、 δ 链、 γ 链、 α 链、和 ϵ 链。同一类 Ig 根据其铰链区氨基酸组成和重链二硫键的数目和位置的差别，又可分为不同的亚类，

如 IgG 可分为 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4。轻链通过恒定区的不同分为 κ 链或 λ 链。五类 Ig 中每类 Ig 都可以有 κ 链或 λ 链。

本公开中所述的“抗体或其抗原结合”或“功能片段”，指具有抗原结合活性的 Fab 片段，Fab' 片段，F(ab')₂ 片段，以及与抗体结合的 Fv 片段 scFv 片段。Fv 片段含有抗体重链可变区和轻链可变区，但没有恒定区，并具有全部抗原结合位点的最小抗体片段。一般地，Fv 抗体还包含在 VH 和 VL 结构域之间的多肽接头，且能够形成抗原结合所需的结构。也可以用不同的连接物将两个抗体可变区连接成一条多肽链，称为单链抗体 (single chain antibody) 或单链 Fv (sFv)。

术语“接头单元”或“连接片段”或“连接单元”是指一端与抗体或其抗原结合片段连接而另一端与药物相连的化学结构片段或键，也可以连接其他接头后再与药物相连。本公开的优选方案表示为 L 和 L¹ 至 L⁴，其中 L¹ 端与抗体相连，L⁴ 端与结构单元 Y 相连后与化合物或毒素相连。

接头，包括延伸物、间隔物和氨基酸单元，可以通过本领域已知方法合成，诸如 US2005-0238649A1 中所记载的。接头可以是便于在细胞中释放药物的“可切割接头”。例如，可使用酸不稳定接头（例如脲）、蛋白酶敏感（例如肽酶敏感）接头、光不稳定接头、二甲基接头、或含二硫化物接头 (Chari 等, Cancer Research 52: 127-131(1992); 美国专利 No.5,208,020)。

术语“载药量”是指式 (I) 分子中每个抗体或其抗原结合片段上加载的细胞毒性药物平均数量，也可以表示为药物量和抗体量的比值，药物载量的范围可以是每个抗体或其抗原结合片段 (Pc) 连接 0-12 个，优选 1-10 个，更优选 3-8 个，最优选 5.3-6.1 个细胞毒性药物 (D)。在本公开的实施方式中，载药量表示为 n，示例性的可以为 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 的均值。可用常规方法如 UV/可见光光谱法，质谱，ELISA 实验和 HPLC 特征鉴定偶联反应后每个 ADC 分子的药物品均数量。

本公开的一个实施方式中，细胞毒性药物通过连接单元偶联在抗体或其抗原结合片段的 N 端氨基、赖氨酸残基的 ϵ -氨基和/或巯基上，一般地，偶联反应中能与抗体偶联的药物分子数将小于理论上的最大值。

可以用以下非限制性方法控制细胞毒性药物的载量，包括：

- (1) 控制连接试剂和单抗的摩尔比，
- (2) 控制反应时间和温度，
- (3) 选择不同的反应试剂。

常规的药物组合物的制备见中国药典。

“给予”和“处理”当应用于动物、人、实验受试者、细胞、组织、器官或生物流体时，是指外源性药物、治疗剂、诊断剂或组合物与动物、人、受试者、细胞、组织、器官或生物流体的接触。“给予”和“处理”可以指例如治疗、药物代谢动力学、诊断、研究和实验方法。细胞的处理包括试剂与细胞的接触，以及试剂与流体的接触，其中所述流体与细胞接触。“给予”和“处理”还意指通过试剂、诊断、结合组合物或通过另

一种细胞体外和离体处理例如细胞。“处理”当应用于人、兽医学或研究受试者时，是指治疗处理、预防或预防性措施，研究和诊断应用。

“治疗”意指给予患者内用或外用治疗剂，例如包含本公开的任一种结合化合物的组合物，所述患者具有一种或多种疾病症状，而己知所述治疗剂对这些症状具有治疗作用。通常，在受治疗患者或群体中以有效缓解一种或多种疾病症状的量给予治疗剂，以诱导这类症状退化或抑制这类症状发展到任何临床可测量的程度。有效缓解任何具体疾病症状的治疗剂的量（也称作“治疗有效量”）可根据多种因素变化，例如患者的疾病状态、年龄和体重，以及药物在患者产生需要疗效的能力。通过医生或其它专业卫生保健人士通常用于评价该症状的严重性或进展状况的任何临床检测方法，可评价疾病症状是否已被减轻。尽管本公开的实施方案（例如治疗方法或制品）在缓解每个目标疾病症状方面可能无效，但是根据本领域已知的任何统计学检验方法如 Student t 检验、卡方检验、依据 Mann 和 Whitney 的 U 检验、Kruskal-Wallis 检验（H 检验）、Jonckheere-Terpstra 检验和 Wilcoxon 检验确定，其在统计学显著数目的患者中应当减轻目标疾病症状。

“有效量”包含足以改善或预防医学疾病的症状或病症的量。有效量还意指足以允许或促进诊断的量。用于特定患者或兽医学受试者的有效量可依据以下因素而变化：例如，待治疗的病症、患者的总体健康情况、给药的方法途径和剂量以及副作用严重性。有效量可以是避免显著副作用或毒性作用的最大剂量或给药方案。

本公开抗 HER2 抗体药物偶联物中“n”是指抗体药物偶联物分子中每个抗体或其抗原结合片段上加载的细胞毒性药物平均数量，也可以表示为药物量和抗体量的比值，为经疏水色谱法(HIC)质谱鉴定偶联反应后每个 ADC 分子的药物平均数量。

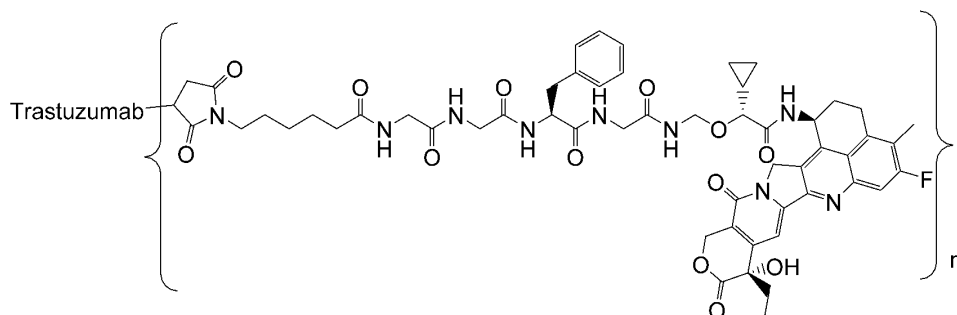
本公开中，所谓“联合”是一种给药方式，其包括两种或多种药物先后，或同时给药的各种情况。同时给药、独立地配制并共给药或独立地配制并相继给药的给药方式，均属于本公开所述的联合给药。此处所谓“同时”是指一定时间期限内给予至少一种剂量的抗 HER2 抗体药物偶联物和其他治疗剂，例如在 2 天内，或 1 天内给予两种药物，其中两种物质都显示药理学作用。所谓“先后”给药，则包括在不同给药周期内分别给予抗 HER2 抗体药物偶联物和其他治疗剂的情况。所述的时间期限可以是一个给药周期内，可选 4 周内，3 周内，2 周内，1 周内，24 小时以内，2 小时以内。这种期限包括这样的治疗，其中通过相同给药途径或不同给药途径给予抗 HER2 抗体药物偶联物和其他治疗剂。

具体实施方式

以下结合实施例进一步描述本公开，但这些实施例并非是对本公开范围的限制。本公开实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件，如参照冷泉港实验室出版的《抗体技术实验手册》，《分子克隆手册》；或按照原料或商品制造厂商所建议的条件。未注明具体来源的试剂，为市场购买的常规试剂。

实施例 1. 抗 HER2 抗体药物偶联物的制备

根据 WO2021190581A 中描述的生产方法, 使用了 Trastuzumab (抗 HER2 抗体) 与依喜替康类似物制备如下结构所示的抗 HER2 抗体-药物偶合物, HIC 方法计算平均值: $n = 6.0$, 即 ADC-32。



以下为 Trastuzumab 的序列:

轻链:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQDVNTAWYQQKPGKAPKLLIYSASF₁LYSGVPSRFGSGSRGTDFTLTIS₂SLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPS₃VFIFPPSDEQLKSGTASV₄VCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK₅DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 1

重链:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGT₁LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV₂TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA₃TKPREEQYNSTYRVSVLT₄VLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY₅TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK₆TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQGQGNVFSCSV₇MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 2

注: 下划线为根据 Kabat 编号系统定义的 CDR 序列, 斜体为恒定区序列。

实施例 2. 抗 HER2 抗体药物偶联物在 HER2 低表达乳腺癌(BC)患者中的临床研究

一、试验药物

实施例 1 所述的抗 HER2 抗体药物偶联物, 冻干粉针, 规格: 100 mg/瓶。

二、入组受试者

1. 年龄 ≥ 18 岁。

2. 经病理学或细胞学确诊的 HER2 低表达(IHC2+且 ISH 阴性, IHC1+且 ISH 阴性, 或 IHC1+且 ISH 未测)复发或转移性乳腺癌患者。

三、给药方式

经筛选合格的受试者给予相应的抗HER2抗体药物偶联物。抗HER2抗体药物偶联物的剂量为1.0 mg/kg, 2.0 mg/kg, 3.2 mg/kg, 4.8 mg/kg, 6.4 mg/kg或 8.0 mg/kg, 静脉滴注, 每3周给药一次, 每3周(21天)为一个周期。

四、试验结果

部分疗效数据如表2所示。共入组患者77例, 其中, HER2-低表达BC患者的ORR为55.8% (43/77, 95% CI 44.1-67.2) 。

表2. ORR 亚组分析

患者在转移环境中的既往治疗线数 (N=77)	
≤3	58.7% (27/46)
>3	51.6% (16/31)
BC患者的既往抗 HER2 治疗 (N=77)*	
任一抗HER2治疗	68.8% (11/16, 41.3–89.0)
曲妥珠单抗	75.0% (9/12, 42.8–94.5)
帕妥珠单抗	100% (5/5, 47.8–100)
吡咯替尼	71.4% (5/7, 29.0–96.3)
拉帕提尼	100% (1/1, 2.5–100)
T-DM1	100% (3/3, 29.2–100)
其他HER2-ADC (除了T-DM1) **	50.0% (2/4, 6.8–93.2)

ORR 显示为 % (n/N, 95% CI) 或 % (n/N) 。

*ORR 是使用先前在晚期/转移性环境中接受过抗 HER2 癌症治疗的受试者数量作为分母来计算的; 使用 Clopper-Pearson 方法估计双边95% CIs。

**包括 RC48-ADC、A166、DP303c、MRG002、ARX788、TAA013、DX126-262、PF-06804103 和 BAT8001。

临床试验后续继续入组110例可评估的HER2低表达乳腺癌患者, 其疗效评价结果如表3和表4所示。

表3. HER2低表达乳腺癌患者接受抗HER2抗体药物偶联物的肿瘤反应

给药剂量	4.8 mg/kg	5.6 mg/kg	6.4 mg/kg	ALL
患者人数, n	37	33	37	110
(cBOR) , n (%)				
CR	0	0	1 (2.7)	1 (0.9)
PR	20 (54.1)	20 (60.6)	23 (62.2)	64 (58.1)
SD	14 (37.8)	9 (27.3)	11 (29.7)	36 (32.7)
PD	2 (5.4)	2 (6.1)	2 (5.4)	6 (5.5)
NE	1 (2.7)	2 (6.1)	0	3 (2.7)
cORR, n (% , 95% CI)	20 (54.1%, 36.9-70.5)	20 (60.6%, 42.1-77.1)	24 (64.9%, 47.5-79.8)	65 (59.1%, 49.3-68.4)

uORR, n (% , 95% CI)	25 (67.6%, 50.2-82.0)	21 (63.6%, 45.1-79.6)	27 (73.0%, 55.9-86.2)	74 (67.3%, 57.7-75.9)
----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

注：受试者须在首次给药后前48周内每6周（±7天）进行1次疗效评估，之后每12周（±7天）评估1次。影像学评估不受给药中断或延迟的影响。首次评价为CR或PR的受试者应在4周后（计划的下一个时间点）予以确认。

cBOR为经确认的肿瘤最佳总体疗效，cORR是经确认的客观缓解率，uORR为待确认的客观缓解率。

由表 3 结果可知，在各给药剂量组中，经确认的 HER2 低表达乳腺癌患者的肿瘤客观缓解率(cORR)可高达 64.9%（6.4 mg/kg 给药），60.6%（5.6 mg/kg 给药）；并且，在所有接受不同剂量给药的 HER2 低表达乳腺癌患者中，cORR 达到 59.1%，uORR 达 67.3%。说明本公开提供的抗 HER2 抗体药物偶联物用于治疗 HER2 低表达乳腺癌患者，能够发挥显著的肿瘤抑制效果。

表 4. HER2 低表达乳腺癌患者接受抗 HER2 抗体药物偶联物的 PFS 和 DoR

给药剂量	4.8 mg/kg	5.6 mg/kg	6.4 mg/kg	ALL
患者人数, n	37	33	37	110
PFS Event, n (%)	24 (64.9)	9 (27.3)	17 (45.9)	53 (48.2)
mPFS, mo (95% CI)	8.2 (5.5-13.6)	NE (5.7-NE)	13.8 (9.6-NE)	10.9 (7.9-13.8)
06-mo PFS rate, %	63.1	66.8	85.2	71.2
12-mo PFS rate, %	34.7	NE	57	43.9
18-mo PFS rate, %	27.6	NE	41.7	33.6
mDoR, mo (95% CI)	9.9 (5.0-NE)	NE (4.5-NE)	16.7 (7.2-NE)	12.2 (7.2-NE)
06-mo DoR rate, %	72.7	66.1	78.2	73.3
12-mo DoR rate, %	55.3	NE	59	51.6

注：PFS 为无进展生存期，mPFS 为中位无进展生存期，06-mo PFS rate 为 6 个月时无进展生存发生率，12-mo PFS rate 为 12 个月时无进展生存发生率，18-mo PFS rate 为 18 个月时无进展生存发生率。mDoR 为中位缓解持续时间。

由表 4 结果可知，在抗 HER2 抗体药物偶联物治疗的 HER2 低表达乳腺癌患者中，中位无进展生存期(mPFS)可以高达 13.8 个月(6.4 mg/kg 给药剂量)，中位缓解持续时间(mDoR) 可以高达 16.7 个月(6.4 mg/kg 给药剂量)。并且，在 110 例接受抗 HER2 抗体药物偶联物治疗的 HER2 低表达乳腺癌患者中，中位无进展生存期(mPFS)可达 10.9 个月，中位缓解持续时间(mDoR)可达到 12.2 个月。说明本公开提供的抗 HER2 抗体药物偶联物，用于治疗 HER2 低表达乳腺癌患者，能够显著延长患者的无进展生存时间及肿瘤持续患者时间，使 HER2 低表达的乳腺癌患者能够得到有效的治疗。

实施例 3. 抗 HER2 抗体药物偶联物的临床 I 期研究

在抗 HER2 抗体药物偶联物的 I 期临床研究中，243 名晚期实体瘤患者(97.2%)报告了治疗相关不良事件(TRAEs)。分别有 131 例(52.4%)、31 例(12.4%)和 3 例(1.2%)患者报告了≥3 级 TRAEs、严重 TRAEs 和治疗相关死亡。据报告，8 例(3.2%)受试者出现间质性肺病(AESI)。抗 HER2 抗体药物偶联物、总抗体和有效载荷的暴露量一般与 3.2 至 8.0mg/kg 的剂量成正比。所有患者的 ORR 为 61.6%(154/250, 95% CI 55.3-67.7)。

实施例 4. 抗 HER2 抗体药物偶联物联合式 (II) 所示化合物羟乙基磺酸盐、氟维司群、贝伐珠单抗、来曲唑/ 阿那曲唑治疗 HER2 低表达不可切除或转移性乳腺癌的开放、多中心 Ib/II 期临床研究

一、试验药物

实施例1所述的抗HER2抗体药物偶联物，冻干粉针，规格： 100 mg/瓶。

式 (II) 所示化合物羟乙基磺酸盐，片剂，规格： 25mg/片、 50 mg/片、 125 mg/片、 150mg/片。

氟维司群注射液（普来和），注射剂，规格： 5 ml: 0.25g。

来曲唑片（芙瑞），片剂，规格： 2.5mg 。

阿那曲唑片（伊舒致），片剂，规格： 1mg。

贝伐珠单抗注射液（艾瑞妥），注射剂，规格： 100mg (4ml) /瓶 。

二、入组受试者

1. 18岁至75岁（含两端值）的女性。

2. 经组织学或细胞学证实的HER2低表达（IHC2+/ISH-、IHC1+/ISH-或未测）不可切除或转移性乳腺癌；复发/转移阶段需明确雌激素受体/孕激素受体（ER/PR）状态[ER阳性和/或PR阳性定义需符合美国临床肿瘤学协会/美国病理医师学院（ASCO/CAP）指南]。HER2低表达需经本研究参研中心病理科核实确认。

3. 对于HR阳性受试者，需满足以下任一条：

a) 既往进行过双侧卵巢切除术，或年龄 ≥ 60 岁；或

b) 年龄 < 60 ，自然绝经后状态（定义为连续至少12个月规律月经自发性停止且无其他病理或生理原因），雌二醇（E2）和促卵泡生成素（FSH）在绝经后水平；或

c) 绝经前或围绝经期女性患者也可以入选，但在研究期间必须愿意接受促黄体生成激素释放激素（LHRH）激动剂治疗。

4. 在开始研究治疗前的末次全身治疗中或治疗后，有影像学或客观疾病进展证据。

5. 既往治疗如下：

HR阳性受试者：

a) 第一阶段（剂量探索）：至少接受过1线内分泌治疗，允许 ≤ 2 线化疗。

b) 第二阶段（疗效拓展）：允许接受过 ≤ 1 线内分泌治疗，复发/转移阶段未接受过化疗。

HR阴性受试者：

c) 第一阶段（剂量探索）：至少接受过1线化疗。

d) 第二阶段（疗效拓展）：复发/转移阶段未接受过系统性抗肿瘤治疗。

e) 辅助内分泌治疗后前24个月内疾病复发被认为是一个线数的治疗；（新）辅助化疗后6个月内出现复发，算作一线的治疗方案。

三、给药方式

经筛选合格的受试者给予相应的药物。

第一阶段（剂量探索阶段）：

剂量探索阶段旨在评价抗HER2抗体药物偶联物联合式（II）所示化合物羟乙基磺酸盐、氟维司群、贝伐珠单抗的安全性、耐受性、药代动力学特征和免疫原性，并初步观察其抗肿瘤疗效。

抗HER2抗体药物偶联物联合式（II）所示化合物羟乙基磺酸盐：

抗HER2抗体药物偶联物的剂量为2.0mg/kg、3.2mg/kg或4.8mg/kg，静脉滴注，每3周给药一次，每3周（21天）为一个周期；

式（II）所示化合物羟乙基磺酸盐的剂量为100mg、125mg、150mg，口服，每天1次，服用2周/停1周为一个治疗疗程。

若相关剂量组不耐受，可调整研究药物的给药周期、给药时序和用法用量，包括但不限于：a.调整抗HER2抗体药物偶联物的给药周期为每2周一次，并对应调整给药剂量；b.调整式（II）所示化合物羟乙基磺酸盐的治疗疗程为服用3周/停1周；c.调整抗HER2抗体药物偶联物和式（II）所示化合物羟乙基磺酸盐给药时序，如间隔几天给药等。

抗HER2抗体药物偶联物联合氟维司群：

抗HER2抗体药物偶联物的剂量为2.0mg/kg、3.2mg/kg或4.8mg/kg，每3周给药1次。

氟维司群的剂量为500mg，每4周为一个治疗疗程，其中第一疗程第1天和第15天给药，随后每个疗程的第1天给药。

若相关剂量组不耐受，可调整研究药物的给药周期、给药时序和用法用量，包括但不限于：调整抗HER2抗体药物偶联物的给药周期为每2周一次，并对应调整给药剂量等。

抗HER2抗体药物偶联物联合贝伐珠单抗：

抗HER2抗体药物偶联物的剂量为2.0mg/kg、3.2mg/kg或4.8mg/kg，每3周给药1次。

贝伐珠单抗的剂量固定为15mg/kg，每3周给药1次。

若相关剂量组不耐受，可调整研究药物的给药周期、给药时序和用法用量，包括但不限于：调整抗HER2抗体药物偶联物的给药周期为每2周一次，并对应调整给药剂量等。

第二阶段（疗效拓展阶段）：

疗效拓展阶段旨在观察和评价抗HER2抗体药物偶联物联合式（II）所示化合物羟乙基磺酸盐和来曲唑/阿那曲唑、氟维司群、来曲唑/阿那曲唑、贝伐珠单抗的初步有效性、安全性、药代动力学特征和免疫原性。

抗HER2抗体药物偶联物和式（II）所示化合物羟乙基磺酸盐联合来曲唑/阿那曲唑：

抗HER2抗体药物偶联物联合式（II）所示化合物羟乙基磺酸盐完成第一阶段剂量探索后，选择至少1个剂量组的抗HER2抗体药物偶联物和式（II）所示化合物羟乙基磺酸盐联合来曲唑或者阿那曲唑进行疗效拓展。

来曲唑为口服，每天一次，每次2.5mg，连续服药。

阿那曲唑为口服，每天一次，每次1mg，连续服药。

抗HER2抗体药物偶联物联合氟维司群：

抗HER2抗体药物偶联物联合氟维司群完成第一阶段剂量探索后，选择1~2个剂量进行疗效拓展。筛选合格的受试者将进入抗HER2抗体药物偶联物联合氟维司群进行疗效拓展。

抗HER2抗体药物偶联物联合来曲唑/阿那曲唑：

抗HER2抗体药物偶联物联合氟维司群完成第一阶段剂量探索后，将参考该剂量组安全性，选择1~2个剂量进行抗HER2抗体药物偶联物和来曲唑/阿那曲唑进行疗效拓展。

来曲唑为口服，每天一次，每次2.5mg，连续服药。

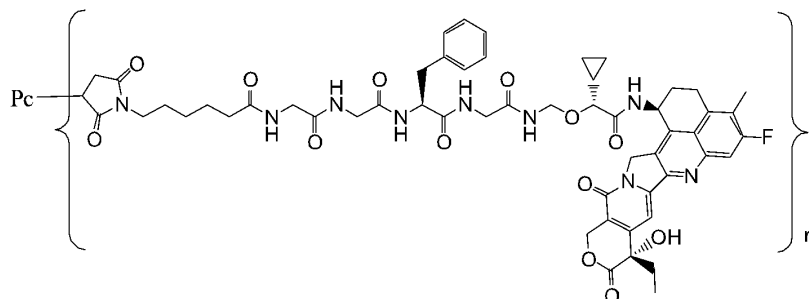
阿那曲唑为口服，每天一次，每次1mg，连续服药。

抗HER2抗体药物偶联物联合贝伐珠单抗：

抗HER2抗体药物偶联物联合贝伐珠单抗完成第一阶段剂量探索后，选择至少1个剂量组进行疗效拓展。

权利要求书

1. 抗 HER2 抗体药物偶联物在制备治疗 HER2 低表达乳腺癌的药物中的用途，所述抗体药物偶联物的结构如式(I)所示：



(I) ;

其中：

n 为 3 至 8，n 是小数或整数；

Pc 为抗 HER2 抗体。

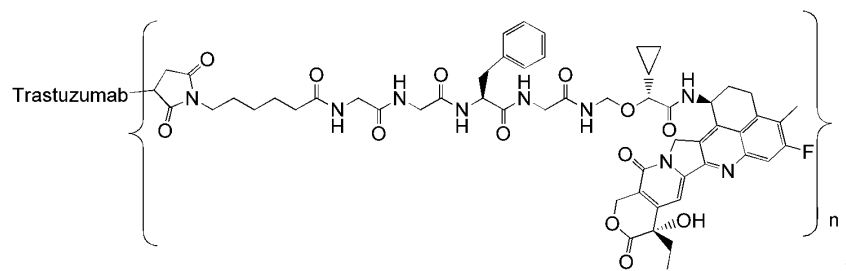
2. 根据权利要求 1 所述的用途，所述抗 HER2 抗体选自曲妥珠单抗、帕妥珠单抗，或其抗原结合片段；优选为曲妥珠单抗或其抗原结合片段。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的用途，所述抗 HER2 抗体包含重链可变区和轻链可变区，其中，所述重链可变区包含分别如 SEQ ID NO:3、4、5 所示的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3，和分别如 SEQ ID NO:6、7、8 所示的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3；

优选地，所述重链可变区包含 SEQ ID NO:9 所示或与之具有至少 90% 同一性的氨基酸序列，和所述轻链可变区包含 SEQ ID NO:10 所示或与之具有至少 90% 同一性的氨基酸序列；

优选地，所述抗 HER2 抗体包含重链和轻链，所述重链包含 SEQ ID NO:2 所示或与之具有至少 90% 同一性的氨基酸序列，和所述轻链包含 SEQ ID NO:1 所示或与之具有至少 90% 同一性的氨基酸序列。

4. 根据权利要求 1-3 任一项所述的用途，所述的抗 HER2 抗体药物偶联物具有如下式所示的结构：



(II)

其中, n 为 3 至 8, n 是小数或整数; 优选为 6 ± 0.8 。

5. 根据权利要求 1-4 任一项所述的用途, 其中, 所述 HER2 低表达乳腺癌是通过免疫组织化学法判定 HER2 的表达为 1+ 的乳腺癌, 或,

通过免疫组织化学法判定 HER2 的表达为 2+, 且通过原位杂交法判定 HER2 的表达为阴性的乳腺癌。

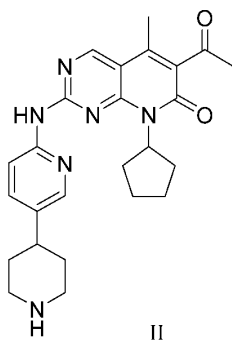
6. 根据权利要求 1-5 任一项所述的用途, 其中所述的 HER2 低表达乳腺癌为 HER2 低表达的不可切除、复发和/或转移性乳腺癌。

7. 根据权利要求 1-6 任一项所述的用途, 其中所述 HER2 低表达乳腺癌既往接受过抗 HER2 药物的治疗; 优选为既往接受过抗 HER2 药物的治疗后产生耐药性或难治性的 HER2 低表达乳腺癌。

8. 根据权利要求 7 所述的用途, 其中, 所述抗 HER2 药物选自曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、吡咯替尼、拉帕替尼、T-DM1 组成的组中至少一种。

9. 根据权利要求 1-8 任一项所述的用途, 其中, 所述用途为抗 HER2 抗体药物偶联物联合第二治疗剂在制备治疗 HER2 低表达乳腺癌的药物中的用途。

10. 根据权利要求 9 所述的用途, 其中, 所述第二治疗剂为 CDK4/6 抑制剂; 优选地, 所述的 CDK4/6 抑制剂选自 abemaciclib、ribociclib、palbociclib、alvociclib、trilaciclib、voruciclib、AT-7519、G1T-38、FLX-925、INOC-005、G1T28-1、BPI-1178、gossypin、G1T30-1、GZ-38-1、P-276-00、staurosporine、R-547、PAN-1215、PD-0183812、AG-024322、NSC-625987、CGP-82996、PD-171851 和式(II)所示化合物或其可药用盐, 更优选式(II)所示化合物或其可药用盐, 最优选式(II)所示化合物的羟乙基磺酸盐,



优选地, 所述的 CDK4/6 抑制剂的给药剂量为 1-1000mg, 优选 100mg、125mg、

150mg, 优选给药频次可以是一日一次、一日二次、一日三次、一周一次、二周一次、三周一次或一月一次;

优选地, 所述的抗 HER2 抗体药物偶联物每二周给药一次或每三周给药一次; 所述的 CDK4/6 抑制剂一日给药一次, 其中前 2 周连续服药, 后 1 周休息, 或前 3 周连续服药, 后 1 周休息。

11. 根据权利要求 9 所述的用途, 其中所述第二治疗剂为芳香化酶抑制剂; 优选地, 所述的芳香化酶抑制剂选自福美坦、依西美坦、法倔唑、来曲唑、伏氯唑和阿那曲唑, 更优选来曲唑或阿那曲唑;

优选地, 所述的芳香化酶抑制剂的给药剂量为 0.1-50 mg, 优选 0.5 mg、1.0 mg、1.5 mg、2.0 mg、2.5 mg、3.0 mg、3.5 mg、4.0 mg、4.5 mg 或 5.0 mg, 优选给药频次为一日一次、一日两次;

优选地, 所述的抗 HER2 抗体药物偶联物每二周给药一次或每三周给药一次; 所述的芳香化酶抑制剂一日给药一次, 连续服药。

12. 根据权利要求 9-11 任一项所述的用途, 其中所述第二治疗剂为 CDK4/6 抑制剂和芳香化酶抑制剂。

13. 根据权利要求 9 所述的用途, 其中, 所述第二治疗剂为 SERD, 所述 SERD 优选为氟维司群、AZD-9496、RAD1901 或 ZB-716, 更优选为氟维司群;

优选地, 所述的 SERD 的给药剂量为 1-1000mg, 优选 500mg, 优选给药频次为一日一次、一日二次、一日三次、一周一次、二周一次、三周一次或一月一次;

优选地, 所述的抗 HER2 抗体药物偶联物的每二周给药一次或每三周给药一次; 所述的 SERD 的治疗周期为每 4 周为一个治疗周期, 其中第一周期第 1 天和第 15 天给药, 随后每个周期的第 1 天给药。

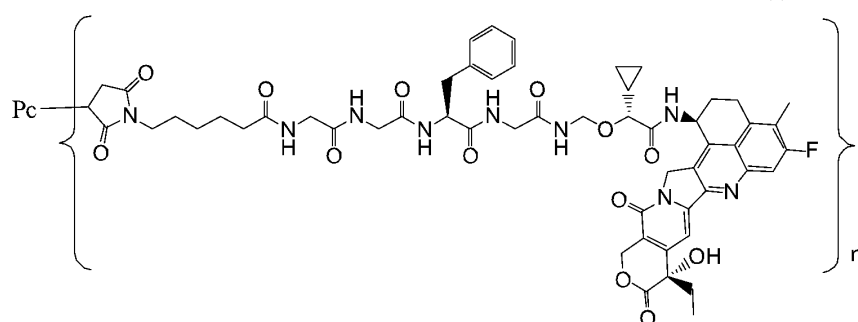
14. 根据权利要求 9 所述的用途, 其中所述第二治疗剂为 VEGF 配体抑制剂, 所述 VEGF 配体抑制剂优选自贝伐珠单抗、雷莫芦单抗、雷珠单抗、阿柏西普、康柏西普、Abicipar pegol、Brolucizumab、LMG-324、Nesvacumab、Sevacizumab、Tanibirumab、Navicixizumab、RG-7716、LHA-510、OPT-302、TK-001、GZ-402663、VGX-100、PG-545、BI-836880、GNR-011、BR-55、OTSGC-A24、PAN-90806、AVA-101、ODM-203、TAS-115、X-82、MP-0250、Sitravatinib、4SC-203、AL-2846、ABT-165、SIM-010603、BI-836880、HL-217、CS-2164、RGX-314、AMC-303 或 VXM-01, 更优选贝伐珠单抗;

优选地, 所述的 VEGF 配体抑制剂的给药剂量为 0.1-100mg/kg, 优选 15mg/kg, 优选给药频次为一日一次、一周一次、二周一次、三周一次或一月一次;

优选地，其中所述的抗 HER2 抗体药物偶联物的每二周给药一次或每三周给药一次；所述的 VEGF 配体抑制剂每三周给药一次。

15. 根据权利要求 1-14 任一项所述的用途，其中所述抗 HER2 抗体药物偶联物的单次给药剂量为 1.0mg/kg-10.0mg/kg，优选 1.0mg/kg、2.0mg/kg、3.2 mg/kg、4.8 mg/kg、5.6mg/kg 、6.4 mg/kg 或 8.0 mg/kg，优选给药频次为每一周一次，每二周一次，每三周一次或每四周一次。

16. 一种治疗 HER2 低表达乳腺癌的方法，包括向有需要的受试者施用抗 HER2 抗体药物偶联物；所述抗 HER2 抗体药物偶联物的结构如式(I)所示：



(I) ;

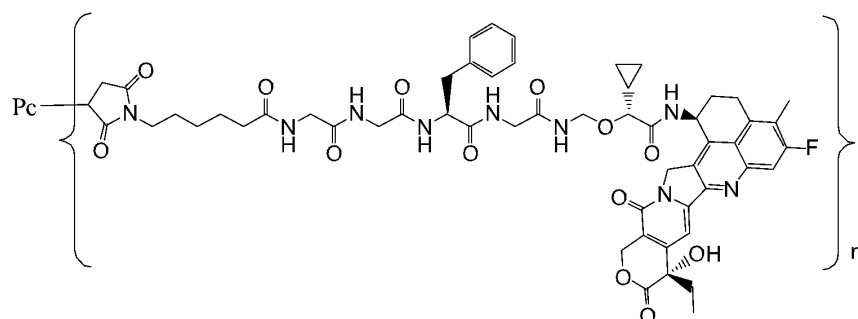
其中：

n 为 3 至 8，n 是小数或整数；

Pc 为抗 HER2 抗体，所述抗 HER2 抗体药物偶联物如权利要求 1-4 和 15 任一项所定义，所述 HER2 低表达乳腺癌如权利要求 5-8 任一项所定义；

优选地，所述方法包括向有需要的受试者施用抗 HER2 抗体药物偶联物和第二治疗剂；其中，所述第二治疗剂选自 CDK4/6 抑制剂、SERD、VEGF 配体抑制剂和芳香化酶抑制剂中的一种或多种。

17. 药物组合物，包含抗 HER2 抗体药物偶联物和第二治疗剂，以及一种或多种药学上可接受的载体；所述抗 HER2 抗体药物偶联物的结构如式(I)所示：



(I) ;

其中：

n 为 3 至 8，n 是小数或整数；

Pc 为抗 HER2 抗体，所述抗 HER2 抗体药物偶联物优选如权利要求 1-4 和 15 任一项所定义，所述第二治疗剂优选如权利要求 9-14 任一项所定义。