



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115884794 A

(43) 申请公布日 2023. 03. 31

(21) 申请号 202180049952.0

(22) 申请日 2021.07.19

(30) 优先权数据

2020-123564 2020.07.20 JP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.01.19

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2021/026932 2021.07.19

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/019259 JA 2022.01.27

(71) 申请人 第一三共株式会社

地址 日本东京都

(72) 发明人 镰井泰树

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

专利代理师 李唐 梅黎

(51) Int.Cl.

A61K 47/68 (2006.01)

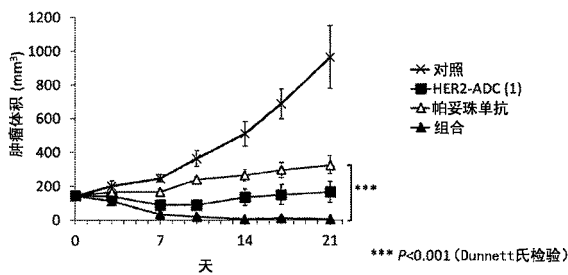
权利要求书5页 说明书23页 附图5页

(54) 发明名称

抗HER2抗体药物缀合物与HER二聚化抑制剂的组合

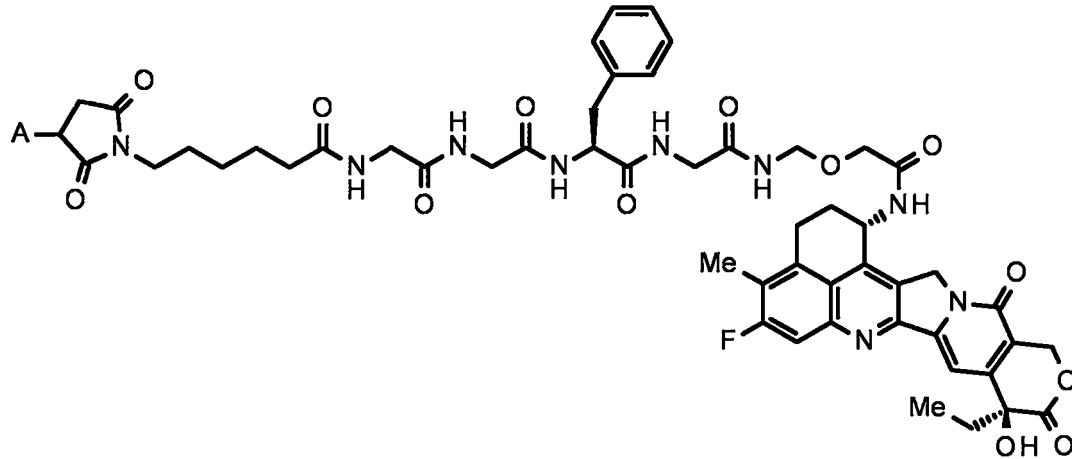
(57) 摘要

药物组合物,其特征在於施用(抗HER2抗体)药物缀合物和HER二聚化抑制剂的组合,其中所述(抗HER2抗体)药物缀合物包含由下式(其中A代表与抗HER2抗体的结合位置)代表的药物接头和经由硫醚键彼此键合的抗HER2抗体;和/或治疗方法,其特征在於向个体施用所述(抗HER2抗体)药物缀合物和HER二聚化抑制剂的组合。



1. 药物组合物,其中
 组合施用抗HER2抗体药物缀合物和HER二聚化抑制剂,且
 所述抗HER2抗体药物缀合物是这样的抗HER2抗体药物缀合物,其中由下式代表的药物
 接头经由硫醚键与抗HER2抗体缀合:

[式1]



其中A代表与所述抗HER2抗体的连接位置。

2. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述抗HER2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:3代表的氨基酸序列组成的CDRH1、由SEQ ID NO:4代表的氨基酸序列组成的CDRH2和由SEQ ID NO:5代表的氨基酸序列组成的CDRH3;且所述轻链包含由SEQ ID NO:6代表的氨基酸序列组成的CDRL1、由SEQ ID NO:7的氨基酸残基1至3代表的氨基酸序列组成的CDRL2和由SEQ ID NO:8代表的氨基酸序列组成的CDRL3。

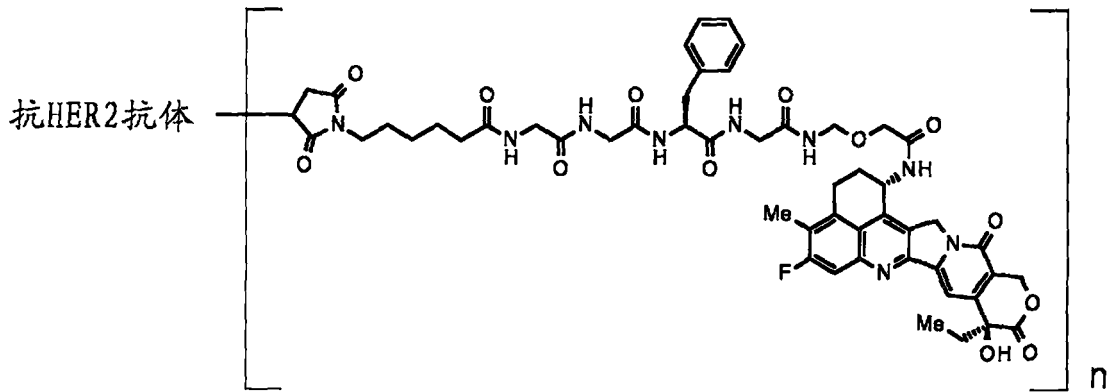
3. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述抗HER2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:9代表的氨基酸序列组成的重链可变区,且所述轻链包含由SEQ ID NO:10代表的氨基酸序列组成的轻链可变区。

4. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述抗HER2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:1代表的氨基酸序列组成,且所述轻链由SEQ ID NO:2代表的氨基酸序列组成。

5. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述抗HER2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:11代表的氨基酸序列组成,且所述轻链由SEQ ID NO:2代表的氨基酸序列组成。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述的药物组合物,其中所述抗HER2抗体药物缀合物是由下式代表的抗HER2抗体药物缀合物:

[式2]



其中药物接头经由硫醚键与所述抗HER2抗体缀合；且n代表每个抗体分子缀合的药物接头的单元的平均数，其中n在7至8的范围内。

7. 根据权利要求1至6中任一项所述的药物组合物，其中所述抗HER2抗体药物缀合物是德喜曲妥珠单抗。

8. 根据权利要求1至7中任一项所述的药物组合物，其中所述HER二聚化抑制剂是一种能够结合HER2蛋白的胞外结构域的亚结构域II的抗体。

9. 根据权利要求1至7中任一项所述的药物组合物，其中所述HER二聚化抑制剂是帕妥珠单抗。

10. 根据权利要求1至9中任一项所述的药物组合物，其中所述抗HER2抗体药物缀合物和所述HER二聚化抑制剂分别作为活性组分包含在不同制剂中，并且同时或在不同时间施用。

11. 根据权利要求1至9中任一项所述的药物组合物，其中所述抗HER2抗体药物缀合物和所述HER二聚化抑制剂作为活性组分包含在单一制剂中并施用。

12. 根据权利要求1至11中任一项所述的药物组合物，其中所述药物组合物用于治疗癌症。

13. 根据权利要求12所述的药物组合物，其中所述癌症是至少一种选自以下的癌症：乳腺癌、胃癌、结肠直肠癌、肺癌、食管癌、头颈癌、胃食管连接部腺癌、胆道癌、佩吉特氏病、胰腺癌、卵巢癌、子宫癌肉瘤、膀胱癌、前列腺癌、尿路上皮癌、胃肠间质瘤、子宫颈癌、鳞状细胞癌、腹膜癌、肝癌、肝细胞癌、子宫内膜癌、肾癌、外阴癌、甲状腺癌、阴茎癌、白血病、恶性淋巴瘤、浆细胞瘤、骨髓瘤、多形性胶质母细胞瘤、肉瘤、骨肉瘤和黑色素瘤。

14. 根据权利要求12所述的药物组合物，其中所述癌症是至少一种选自以下的癌症：乳腺癌、胃癌、结肠直肠癌、肺癌、食管癌、头颈癌、胃食管连接部腺癌、胆道癌、佩吉特氏病、胰腺癌、卵巢癌、子宫癌肉瘤、膀胱癌和前列腺癌。

15. 根据权利要求12所述的药物组合物，其中所述癌症是乳腺癌。

16. 根据权利要求12至15中任一项所述的药物组合物，其中所述癌症是HER2过表达癌症。

17. 根据权利要求16所述的药物组合物，其中所述HER2过表达癌症是在免疫组织化学方法中对于HER2的表达给予3+的评分的癌症。

18. 根据权利要求16所述的药物组合物，其中所述HER2过表达癌症是在免疫组织化学方法中对于HER2的表达给予2+的评分并且在原位杂交方法中对于HER2的表达确定为阳性的癌症。

19. 根据权利要求12至15中任一项所述的药物组合物,其中所述癌症是HER2低表达癌症。

20. 根据权利要求19所述的药物组合物,其中所述HER2低表达癌症是在免疫组织化学方法中对于HER2的表达给予2+的评分并且在原位杂交方法中对于HER2的表达确定为阴性的癌症。

21. 根据权利要求19所述的药物组合物,其中所述HER2低表达癌症是在免疫组织化学方法中对于HER2的表达给予1+的评分的癌症。

22. 根据权利要求19所述的药物组合物,其中所述HER2低表达癌症是在免疫组织化学方法中对于HER2的表达给予 >0 且 $<1+$ 的评分的癌症。

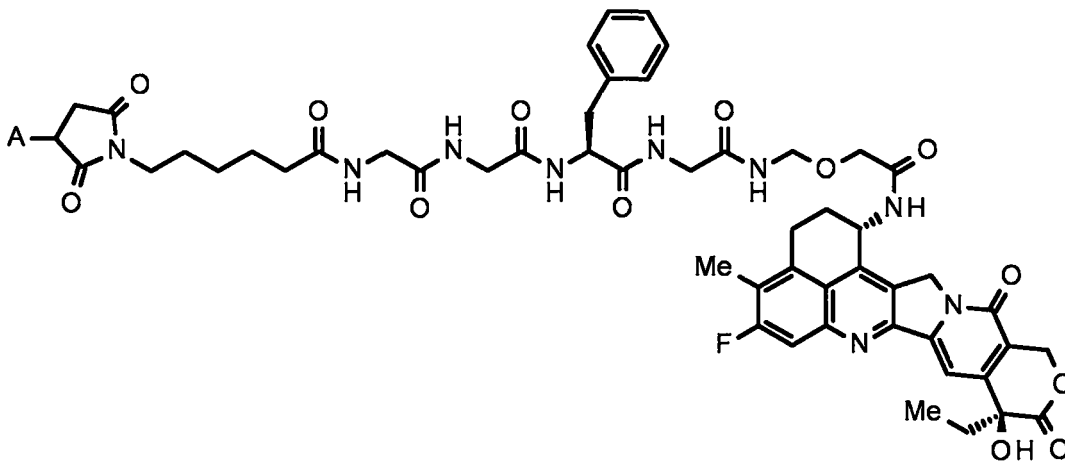
23. 根据权利要求12至22中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物表现出比所述抗HER2抗体药物缀合物的单一施用显著优异的抗肿瘤效果。

24. 根据权利要求12至23中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物用于治疗用所述抗HER2抗体药物缀合物的单一施用不能治疗的癌症。

25. 根据权利要求12至24中任一项所述的药物组合物,其中所述抗HER2抗体药物缀合物和所述HER二聚化抑制剂表现出协同抗肿瘤效果。

26. 治疗方法,其包括将抗HER2抗体药物缀合物和HER二聚化抑制剂组合施用于需要治疗的受试者,其中所述抗HER2抗体药物缀合物是这样的抗HER2抗体药物缀合物,其中由下式代表的药物接头经由硫醚键与抗HER2抗体缀合:

[式3]



其中A代表与所述抗HER2抗体的连接位置。

27. 根据权利要求26所述的治疗方法,其中所述抗HER2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:3代表的氨基酸序列组成的CDRH1、由SEQ ID NO:4代表的氨基酸序列组成的CDRH2和由SEQ ID NO:5代表的氨基酸序列组成的CDRH3;且所述轻链包含由SEQ ID NO:6代表的氨基酸序列组成的CDRL1、由SEQ ID NO:7的氨基酸残基1至3代表的氨基酸序列组成的CDRL2和由SEQ ID NO:8代表的氨基酸序列组成的CDRL3。

28. 根据权利要求26所述的治疗方法,其中所述抗HER2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:9代表的氨基酸序列组成的重链可变区,且所述轻链包含由SEQ ID NO:10代表的氨基酸序列组成的轻链可变区。

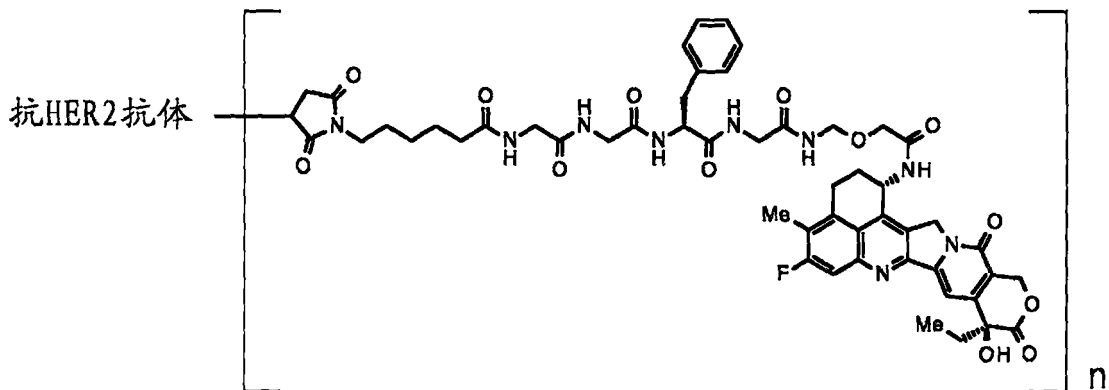
29. 根据权利要求26所述的治疗方法,其中所述抗HER2抗体是包含重链和轻链的抗体,

所述重链由SEQ ID NO:1代表的氨基酸序列组成,且所述轻链由SEQ ID NO:2代表的氨基酸序列组成。

30. 根据权利要求26所述的治疗方法,其中所述抗HER2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:11代表的氨基酸序列组成,且所述轻链由SEQ ID NO:2代表的氨基酸序列组成。

31. 根据权利要求26至30中任一项所述的治疗方法,其中所述抗HER2抗体药物缀合物是由下式代表的抗HER2抗体药物缀合物:

[式4]



其中药物接头经由硫醚键与所述抗HER2抗体缀合;且n代表每个抗体分子缀合的药物接头的单元的平均数,其中n在7至8的范围内。

32. 根据权利要求26至31中任一项所述的治疗方法,其中所述抗HER2抗体药物缀合物是德喜曲妥珠单抗。

33. 根据权利要求26至32中任一项所述的治疗方法,其中所述HER二聚化抑制剂是一种能够结合HER2蛋白的胞外结构域的亚结构域II的抗体。

34. 根据权利要求26至32中任一项所述的治疗方法,其中所述HER二聚化抑制剂是帕妥珠单抗。

35. 根据权利要求26至34中任一项所述的治疗方法,其中所述抗HER2抗体药物缀合物和所述HER二聚化抑制剂分别作为活性组分包含在不同制剂中,并且同时或在不同时间施用。

36. 根据权利要求26至34中任一项所述的治疗方法,其中所述抗HER2抗体药物缀合物和所述HER二聚化抑制剂作为活性组分包含在单一制剂中并施用。

37. 根据权利要求26至36中任一项所述的治疗方法,其中所述方法用于治疗癌症。

38. 根据权利要求37所述的治疗方法,其中所述癌症是至少一种选自以下的癌症:乳腺癌、胃癌、结肠直肠癌、肺癌、食管癌、头颈癌、胃食管连接部腺癌、胆道癌、佩吉特氏病、胰腺癌、卵巢癌、子宫癌肉瘤、膀胱癌、前列腺癌、尿路上皮癌、胃肠间质瘤、子宫颈癌、鳞状细胞癌、腹膜癌、肝癌、肝细胞癌、子宫内膜癌、肾癌、外阴癌、甲状腺癌、阴茎癌、白血病、恶性淋巴瘤、浆细胞瘤、骨髓瘤、多形性胶质母细胞瘤、肉瘤、骨肉瘤和黑色素瘤。

39. 根据权利要求37所述的治疗方法,其中所述癌症是至少一种选自以下的癌症:乳腺癌、胃癌、结肠直肠癌、肺癌、食管癌、头颈癌、胃食管连接部腺癌、胆道癌、佩吉特氏病、胰腺癌、卵巢癌、子宫癌肉瘤、膀胱癌和前列腺癌。

40. 根据权利要求37所述的治疗方法,其中所述癌症是乳腺癌。

41. 根据权利要求37至40中任一项所述的治疗方法,其中所述癌症是HER2过表达癌症。
42. 根据权利要求41所述的治疗方法,其中所述HER2过表达癌症是在免疫组织化学方法中对于HER2的表达给予3+的评分的癌症。
43. 根据权利要求41所述的治疗方法,其中所述HER2过表达癌症是在免疫组织化学方法中对于HER2的表达给予2+的评分并且在原位杂交方法中对于HER2的表达确定为阳性的癌症。
44. 根据权利要求37至40中任一项所述的治疗方法,其中所述癌症是HER2低表达癌症。
45. 根据权利要求44所述的治疗方法,其中所述HER2低表达癌症是在免疫组织化学方法中对于HER2的表达给予2+的评分并且在原位杂交方法中对于HER2的表达确定为阴性的癌症。
46. 根据权利要求44所述的治疗方法,其中所述HER2低表达癌症是在免疫组织化学方法中对于HER2的表达给予1+的评分的癌症。
47. 根据权利要求44所述的治疗方法,其中所述HER2低表达癌症是在免疫组织化学方法中对于HER2的表达给予 >0 且 $<1+$ 的评分的癌症。
48. 根据权利要求37至47中任一项所述的治疗方法,其比所述抗HER2抗体药物缀合物的单一施用表现出显著优异的抗肿瘤效果。
49. 根据权利要求37至48中任一项所述的治疗方法,其中所述方法用于治疗用所述抗HER2抗体药物缀合物的单一施用不能治疗的癌症。
50. 根据权利要求37至49中任一项所述的治疗方法,其中所述抗HER2抗体药物缀合物和所述HER二聚化抑制剂表现出协同抗肿瘤效果。

抗HER2抗体药物缀合物与HER二聚化抑制剂的组合

技术领域

[0001] 本发明涉及药物组合物,其中组合施用特定的抗HER2抗体药物缀合物和HER二聚化抑制剂,和/或治疗方法,其包括将特定的抗HER2抗体药物缀合物和HER二聚化抑制剂组合施用于受试者。

背景技术

[0002] 人表皮生长因子受体2 (HER2) 是一种跨膜受体,其属于受体酪氨酸激酶的表皮生长因子受体亚家族(非专利参考文献1至6)。HER2在包括乳腺癌和胃癌在内的各种类型的癌症中过表达(非专利参考文献7至12),并且已被报道为乳腺癌的阴性预后因素(非专利参考文献13,14)。

[0003] 已知的抗HER2抗体包括曲妥珠单抗(专利参考文献1)和帕妥珠单抗(专利参考文献2)。

[0004] 已知曲妥珠单抗结合HER2蛋白的胞外结构域的亚结构域IV。

[0005] 另一方面,已知帕妥珠单抗结合HER2蛋白的胞外结构域的亚结构域II。预期这抑制HER2蛋白和HER3蛋白的二聚化,以抑制通过配体刺激和下游存在的激酶PI3K-Akt和MAPK的活化的HER2的磷酸化,由此抑制细胞的生长。根据该预期,帕妥珠单抗被称为HER二聚化抑制剂。

[0006] 已知曲妥珠单抗当与帕妥珠单抗组合使用时表现出进一步优异的抗肿瘤作用(非专利参考文献15,16)。

[0007] 具有与抗体(其能够结合在癌细胞的表面上表达的抗原并且能够细胞内化)缀合的具有细胞毒性的药物的抗体药物缀合物(ADC)可以将药物选择性递送至癌细胞,并且因此可以预期其引起药物在癌细胞内积累并杀死癌细胞(非专利参考文献17至21)。

[0008] 作为一种此类抗体药物缀合物,已知包含抗HER2抗体和依喜替康的衍生物(其是一种拓扑异构酶I抑制剂)作为其组分的抗体药物缀合物(专利参考文献3至6,非专利参考文献22至25)。

[0009] 引文列表

[0010] 专利文献

[0011] 专利参考文献1:美国专利号5821337

[0012] 专利参考文献2:国际公开号W0 01/00245

[0013] 专利参考文献3:国际公开号W0 2015/115091

[0014] 专利参考文献4:国际公开号W0 2015/155976

[0015] 专利参考文献5:国际公开号W0 2018/066626

[0016] 专利参考文献6:国际公开号W0 2019/230645

[0017] 非专利文献

[0018] 非专利参考文献1: Coussens L, 等人, Science. 1985; 230 (4730): 1132-1139.

[0019] 非专利参考文献2: Graus-Porta G, 等人, EMBO J. 1997; 16: 1647-1655.

- [0020] 非专利参考文献3:Kamagaran D,等人,EMBO J.1996;15:254-264.
- [0021] 非专利参考文献4:Sliwkowski MX,等人,J Biom Chem.1994;269:14661-14665.
- [0022] 非专利参考文献5:Di Fore PP,等人,Science.1987;237:178-182.
- [0023] 非专利参考文献6:Hudziak RM,等人,Proc Natl Acad Sci U S A.1987;84:7159-7163.
- [0024] 非专利参考文献7:Hardwick R,等人,Eur.J Surg Oncol.1997 (23) :30-35.
- [0025] 非专利参考文献8:Korkaya H,等人,Oncogene.2008;27 (47) :6120-6130.
- [0026] 非专利参考文献9:Yano T,等人,Oncol Rep.2006;15 (1) :65-71.
- [0027] 非专利参考文献10:Slamon DJ,等人,Science.1987;235:177-182.
- [0028] 非专利参考文献11:Gravalos C,等人,Ann Oncol 19:1523-1529,2008.
- [0029] 非专利参考文献12:Fukushige S等人,Mol Cell Biol 6:955-958,1986.
- [0030] 非专利参考文献13:Slamon DJ,等人,Science.1989;244:707-712.
- [0031] 非专利参考文献14:Kaptain S,等人,Diagn Mol Pathol 10:139-152,2001.
- [0032] 非专利参考文献15:Richard S,等人,An Acad Bras Cienc.2016;88 Suppl 1:565-77.
- [0033] 非专利参考文献16:Nami B,等人,Cancers (Basel) .2019 Mar 16;11 (3) :375.
- [0034] 非专利参考文献17:Ducry,L.,等人,Bioconjugate Chem. (2010) 21,5-13.
- [0035] 非专利参考文献18:Alley,S.C.,等人,Current Opinion in Chemical Biology (2010) 14,529-537.
- [0036] 非专利参考文献19:Damle N.K.Expert Opin.Biol.Ther. (2004) 4,1445-1452.
- [0037] 非专利参考文献20:Senter P.D.,等人,Nature Biotechnology (2012) 30,631-637.
- [0038] 非专利参考文献21:Howard A.等人,J Clin Oncol 29:398-405.
- [0039] 非专利参考文献22:Ogitani Y.等人,Clinical Cancer Research (2016) 22 (20) ,5097-5108.
- [0040] 非专利参考文献23:Ogitani Y.等人,Cancer Science (2016) 107,1039-1046.
- [0041] 非专利参考文献24:Doi T,等人,Lancet Oncol. (2017) 18,1512-22.
- [0042] 非专利参考文献25:Takegawa N,等人,Int.J.Cancer (2017) 141,1682-1689.
- [0043] 发明概述
- [0044] 技术问题
- [0045] 对抗肿瘤效果如曲妥珠单抗和帕妥珠单抗的组合疗法的期望正推动正在进行的关于组合使用抗HER2抗体药物缀合物和HER二聚化抑制剂的研究(参见Oncol Rep.2013 Sep;30 (3) :1087-93,和Clin Cancer Res.2014 Jan 15;20 (2) :456-68,等)。
- [0046] 然而,已经报道,相反,对于组合使用恩美曲妥珠单抗(trastuzumab emtansine)(其为抗HER2抗体药物缀合物)和帕妥珠单抗未发现预期的抗肿瘤效果(参见Oncotarget.2018 Aug 7;9 (61) :31915-31919,等)。
- [0047] 因此,尚未建立用抗HER2抗体药物缀合物和HER二聚化抑制剂的组合疗法。
- [0048] 本发明的一个目的是提供药物组合物,其中组合施用特定的抗HER2抗体药物缀合物和HER二聚化抑制剂,和/或治疗方法,其中向受试者组合施用所述抗HER2抗体药物缀合

物和HER二聚化抑制剂。

[0049] 问题的解决方案

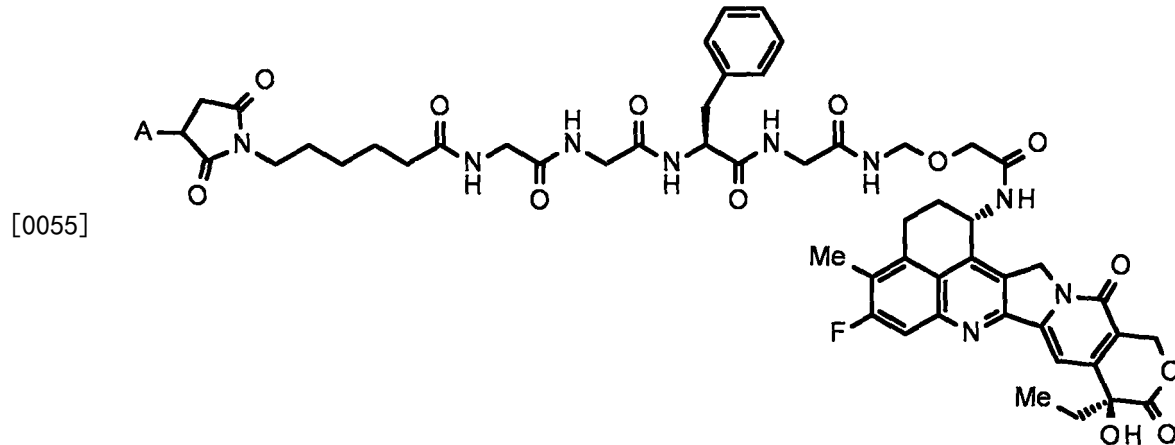
[0050] 作为解决上述问题的辛勤研究的结果,本发明人已经发现特定的抗HER2抗体药物缀合物和HER二聚化抑制剂的组合施用表现出优异的组合作用,且由此完成了本发明。

[0051] 因此,本发明提供了以下[1]至[100]。

[0052] [1]药物组合物,其中组合施用抗HER2抗体药物缀合物和HER二聚化抑制剂,且

[0053] 所述抗HER2抗体药物缀合物是这样的抗HER2抗体药物缀合物,其中由下式代表的药物接头经由硫醚键与抗HER2抗体缀合:

[0054] [式1]



[0056] 其中A代表与所述抗HER2抗体的连接位置。

[0057] [2]根据[1]所述的药物组合物,其中所述抗HER2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:3代表的氨基酸序列组成的CDRH1、由SEQ ID NO:4代表的氨基酸序列组成的CDRH2和由SEQ ID NO:5代表的氨基酸序列组成的CDRH3;且所述轻链包含由SEQ ID NO:6代表的氨基酸序列组成的CDRL1、由SEQ ID NO:7的氨基酸残基1至3代表的氨基酸序列组成的CDRL2和由SEQ ID NO:8代表的氨基酸序列组成的CDRL3。

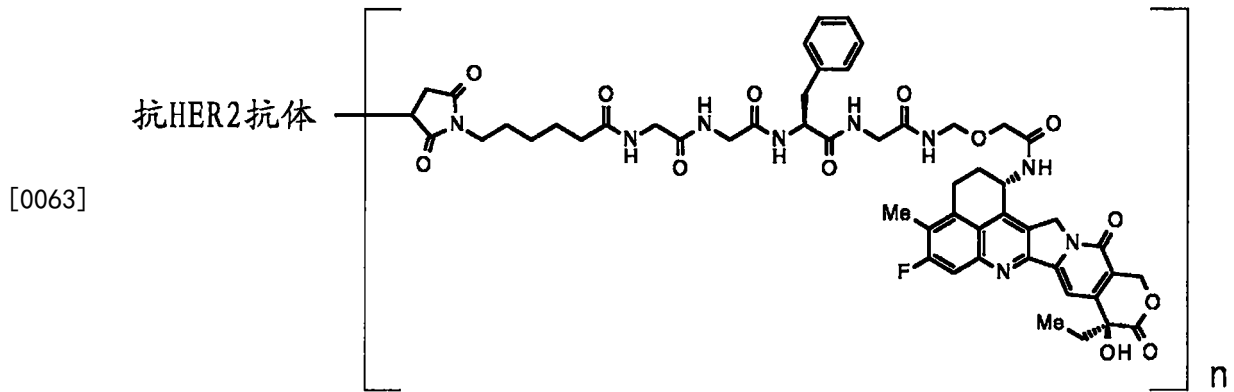
[0058] [3]根据[1]所述的药物组合物,其中所述抗HER2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:9代表的氨基酸序列组成的重链可变区,且所述轻链包含由SEQ ID NO:10代表的氨基酸序列组成的轻链可变区。

[0059] [4]根据[1]所述的药物组合物,其中所述抗HER2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:1代表的氨基酸序列组成,且所述轻链由SEQ ID NO:2代表的氨基酸序列组成。

[0060] [5]根据[1]所述的药物组合物,其中所述抗HER2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:11代表的氨基酸序列组成,且所述轻链由SEQ ID NO:2代表的氨基酸序列组成。

[0061] [6]根据[1]至[5]中任一项所述的药物组合物,其中所述抗HER2抗体药物缀合物是由下式代表的抗HER2抗体药物缀合物:

[0062] [式2]



[0064] 其中药物接头经由硫醚键与所述抗HER2抗体缀合；且n代表每个抗体分子缀合的药物接头的单元的平均数，其中n在7至8的范围内。

[0065] [7]根据[1]至[6]中任一项所述的药物组合物，其中所述抗HER2抗体药物缀合物是德喜曲妥珠单抗(trastuzumab deruxtecan)。

[0066] [8]根据[1]至[7]中任一项所述的药物组合物，其中所述HER二聚化抑制剂是一种能够结合HER2蛋白的胞外结构域的亚结构域II的抗体。

[0067] [9]根据[1]至[7]中任一项所述的药物组合物，其中所述HER二聚化抑制剂是帕妥珠单抗。

[0068] [10]根据[1]至[9]中任一项所述的药物组合物，其中所述抗HER2抗体药物缀合物和所述HER二聚化抑制剂分别作为活性组分包含在不同制剂中，并且同时或在不同时间施用。

[0069] [11]根据[1]至[9]中任一项所述的药物组合物，其中所述抗HER2抗体药物缀合物和所述HER二聚化抑制剂作为活性组分包含在单一制剂中并施用。

[0070] [12]根据[1]至[11]中任一项所述的药物组合物，其中所述药物组合物用于治疗癌症。

[0071] [13]根据[12]所述的药物组合物，其中所述癌症是至少一种选自以下的癌症：乳腺癌、胃癌、结肠直肠癌、肺癌、食管癌、头颈癌、胃食管连接部腺癌、胆道癌、佩吉特氏病、胰腺癌、卵巢癌、子宫癌肉瘤、膀胱癌、前列腺癌、尿路上皮癌、胃肠间质瘤、子宫颈癌、鳞状细胞癌、腹膜癌、肝癌、肝细胞癌、子宫内膜癌、肾癌、外阴癌、甲状腺癌、阴茎癌、白血病、恶性淋巴瘤、浆细胞瘤、骨髓瘤、多形性胶质母细胞瘤、肉瘤、骨肉瘤和黑色素瘤。

[0072] [14]根据[12]所述的药物组合物，其中所述癌症是至少一种选自以下的癌症：乳腺癌、胃癌、结肠直肠癌、肺癌、食管癌、头颈癌、胃食管连接部腺癌、胆道癌、佩吉特氏病、胰腺癌、卵巢癌、子宫癌肉瘤、膀胱癌和前列腺癌。

[0073] [15]根据[12]所述的药物组合物，其中所述癌症是乳腺癌。

[0074] [16]根据[12]至[15]中任一项所述的药物组合物，其中所述癌症是HER2过表达癌症。

[0075] [17]根据[16]所述的药物组合物，其中所述HER2过表达癌症是在免疫组织化学方法中对于HER2的表达给予3+的评分的癌症。

[0076] [18]根据[16]所述的药物组合物，其中所述HER2过表达癌症是在免疫组织化学方法中对于HER2的表达给予2+的评分并且在原位杂交方法中对于HER2的表达确定为阳性的癌症。

[0077] [19]根据[12]至[15]中任一项所述的药物组合物,其中所述癌症是HER2低表达癌症。

[0078] [20]根据[19]所述的药物组合物,其中所述HER2低表达癌症是在免疫组织化学方法中对于HER2的表达给予2+的评分并且在原位杂交方法中对于HER2的表达确定为阴性的癌症。

[0079] [21]根据[19]所述的药物组合物,其中所述HER2低表达癌症是在免疫组织化学方法中对于HER2的表达给予1+的评分的癌症。

[0080] [22]根据[19]所述的药物组合物,其中所述HER2低表达癌症是在免疫组织化学方法中对于HER2的表达给予>0且<1+的评分的癌症。

[0081] [23]根据[12]至[22]中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物表现出比所述抗HER2抗体药物缀合物的单一施用显著优异的抗肿瘤效果。

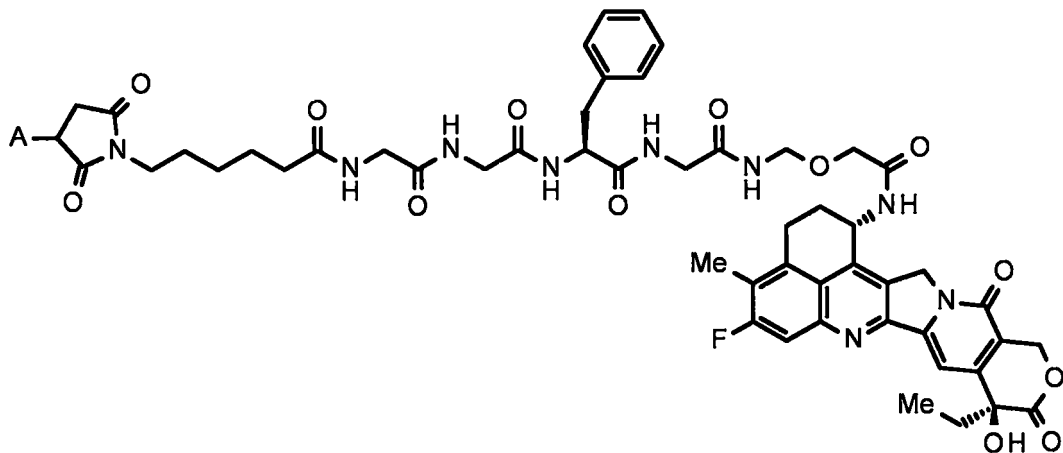
[0082] [24]根据[12]至[23]中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物用于治疗用所述抗HER2抗体药物缀合物的单一施用不能治疗的癌症。

[0083] [25]根据[12]至[24]中任一项所述的药物组合物,其中所述抗HER2抗体药物缀合物和所述HER二聚化抑制剂表现出协同抗肿瘤效果。

[0084] [26]治疗方法,其包括将抗HER2抗体药物缀合物和HER二聚化抑制剂组合施用于需要治疗的受试者,其中所述抗HER2抗体药物缀合物是这样的抗HER2抗体药物缀合物,其中由下式代表的药物接头经由硫醚键与抗HER2抗体缀合:

[0085] [式3]

[0086]



[0087] 其中A代表与所述抗HER2抗体的连接位置。

[0088] [27]根据[26]所述的治疗方法,其中所述抗HER2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:3代表的氨基酸序列组成的CDRH1、由SEQ ID NO:4代表的氨基酸序列组成的CDRH2和由SEQ ID NO:5代表的氨基酸序列组成的CDRH3;且所述轻链包含由SEQ ID NO:6代表的氨基酸序列组成的CDRL1、由SEQ ID NO:7的氨基酸残基1至3代表的氨基酸序列组成的CDRL2和由SEQ ID NO:8代表的氨基酸序列组成的CDRL3。

[0089] [28]根据[26]所述的治疗方法,其中所述抗HER2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:9代表的氨基酸序列组成的重链可变区,且所述轻链包含由SEQ ID NO:10代表的氨基酸序列组成的轻链可变区。

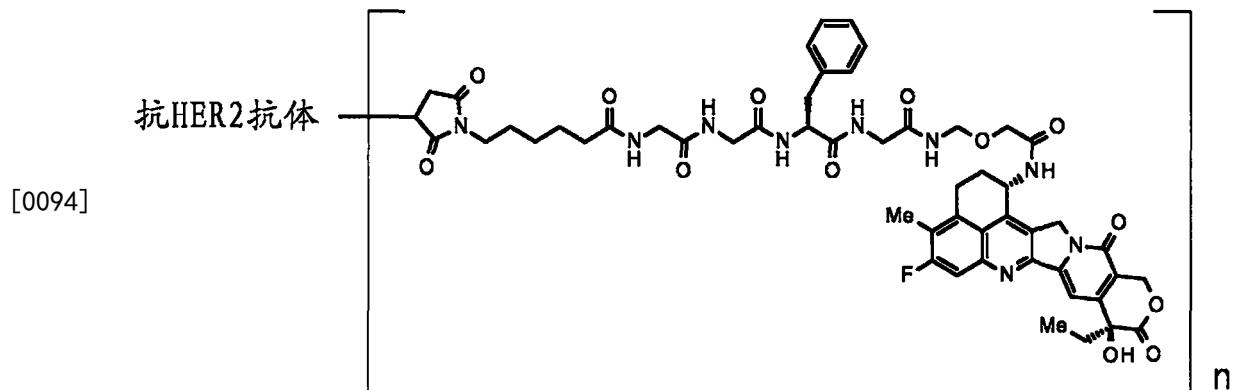
[0090] [29]根据[26]所述的治疗方法,其中所述抗HER2抗体是包含重链和轻链的抗体,

所述重链由SEQ ID NO:1代表的氨基酸序列组成,且所述轻链由SEQ ID NO:2代表的氨基酸序列组成。

[0091] [30]根据[26]所述的治疗方法,其中所述抗HER2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:11代表的氨基酸序列组成,且所述轻链由SEQ ID NO:2代表的氨基酸序列组成。

[0092] [31]根据[26]至[30]中任一项所述的治疗方法,其中所述抗HER2抗体药物缀合物是由下式代表的抗HER2抗体药物缀合物:

[0093] [式4]



[0095] 其中药物接头经由硫醚键与所述抗HER2抗体缀合;且n代表每个抗体分子缀合的药物接头的单元的平均数,其中n在7至8的范围内。

[0096] [32]根据[26]至[31]中任一项所述的治疗方法,其中所述抗HER2抗体药物缀合物是德喜曲妥珠单抗。

[0097] [33]根据[26]至[32]中任一项所述的治疗方法,其中所述HER二聚化抑制剂是一种能够结合HER2蛋白的胞外结构域的亚结构域II的抗体。

[0098] [34]根据[26]至[32]中任一项所述的治疗方法,其中所述HER二聚化抑制剂是帕妥珠单抗。

[0099] [35]根据[26]至[34]中任一项所述的治疗方法,其中所述抗HER2抗体药物缀合物和所述HER二聚化抑制剂分别作为活性组分包含在不同制剂中,并且同时或在不同时间施用。

[0100] [36]根据[26]至[34]中任一项所述的治疗方法,其中所述抗HER2抗体药物缀合物和所述HER二聚化抑制剂作为活性组分包含在单一制剂中并施用。

[0101] [37]根据[26]至[36]中任一项所述的治疗方法,其中所述方法用于治疗癌症。

[0102] [38]根据[37]所述的治疗方法,其中所述癌症是至少一种选自以下的癌症:乳腺癌、胃癌、结肠直肠癌、肺癌、食管癌、头颈癌、胃食管连接部腺癌、胆道癌、佩吉特氏病、胰腺癌、卵巢癌、子宫癌肉瘤、膀胱癌、前列腺癌、尿路上皮癌、胃肠间质瘤、子宫颈癌、鳞状细胞癌、腹膜癌、肝癌、肝细胞癌、子宫内膜癌、肾癌、外阴癌、甲状腺癌、阴茎癌、白血病、恶性淋巴瘤、浆细胞瘤、骨髓瘤、多形性胶质母细胞瘤、肉瘤、骨肉瘤和黑色素瘤。

[0103] [39]根据[37]所述的治疗方法,其中所述癌症是至少一种选自以下的癌症:乳腺癌、胃癌、结肠直肠癌、肺癌、食管癌、头颈癌、胃食管连接部腺癌、胆道癌、佩吉特氏病、胰腺癌、卵巢癌、子宫癌肉瘤、膀胱癌和前列腺癌。

[0104] [40]根据[37]所述的治疗方法,其中所述癌症是乳腺癌。

[0105] [41]根据[37]至[40]中任一项所述的治疗方法,其中所述癌症是HER2过表达癌症。

[0106] [42]根据[41]所述的治疗方法,其中所述HER2过表达癌症是在免疫组织化学方法中对于HER2的表达给予3+的评分的癌症。

[0107] [43]根据[41]所述的治疗方法,其中所述HER2过表达癌症是在免疫组织化学方法中对于HER2的表达给予2+的评分并且在原位杂交方法中对于HER2的表达确定为阳性的癌症。

[0108] [44]根据[37]至[40]中任一项所述的治疗方法,其中所述癌症是HER2低表达癌症。

[0109] [45]根据[44]所述的治疗方法,其中所述HER2低表达癌症是在免疫组织化学方法中对于HER2的表达给予2+的评分并且在原位杂交方法中对于HER2的表达确定为阴性的癌症。

[0110] [46]根据[44]所述的治疗方法,其中所述HER2低表达癌症是在免疫组织化学方法中对于HER2的表达给予1+的评分的癌症。

[0111] [47]根据[44]所述的治疗方法,其中所述HER2低表达癌症是在免疫组织化学方法中对于HER2的表达给予>0且<1+的评分的癌症。

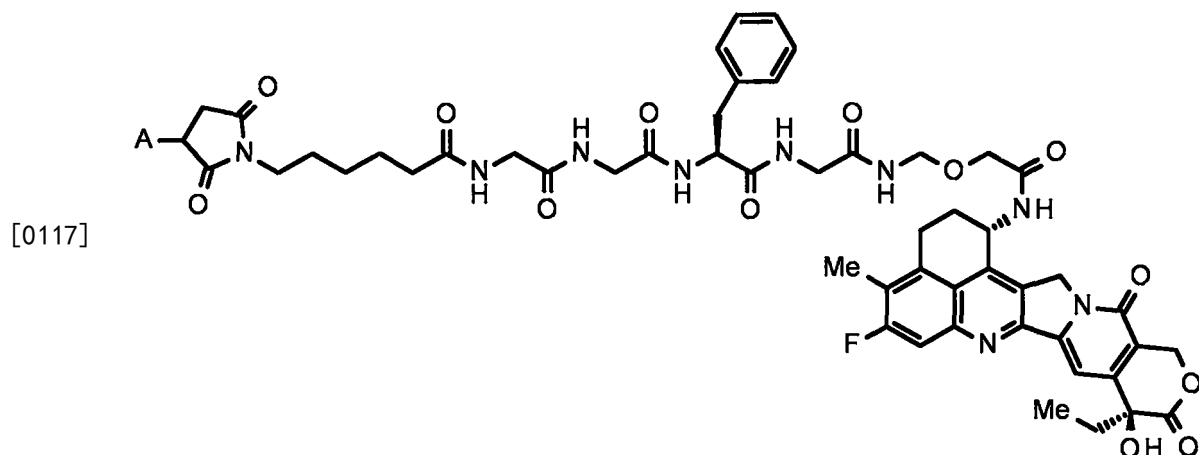
[0112] [48]根据[37]至[47]中任一项所述的治疗方法,其比所述抗HER2抗体药物缀合物的单一施用表现出显著优异的抗肿瘤效果。

[0113] [49]根据[37]至[48]中任一项所述的治疗方法,其中所述方法用于治疗用所述抗HER2抗体药物缀合物的单一施用不能治疗的癌症。

[0114] [50]根据[37]至[49]中任一项所述的治疗方法,其中所述抗HER2抗体药物缀合物和所述HER二聚化抑制剂表现出协同抗肿瘤效果。

[0115] [51]抗HER2抗体药物缀合物,其用于通过与HER二聚化抑制剂组合施用来治疗疾病,其中在所述抗HER2抗体药物缀合物中,由下式代表的药物接头经由硫醚键与抗HER2抗体缀合:

[0116] [式5]



[0118] 其中A代表与所述抗HER2抗体的连接位置。

[0119] [52]根据[51]所述的抗HER2抗体药物缀合物,其中所述抗HER2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:3代表的氨基酸序列组成的CDRH1、由SEQ ID NO:4

代表的氨基酸序列组成的CDRH2和由SEQ ID NO:5代表的氨基酸序列组成的CDRH3;且所述轻链包含由SEQ ID NO:6代表的氨基酸序列组成的CDRL1、由SEQ ID NO:7的氨基酸残基1至3组成的氨基酸序列组成的CDRL2和由SEQ ID NO:8代表的氨基酸序列组成的CDRL3。

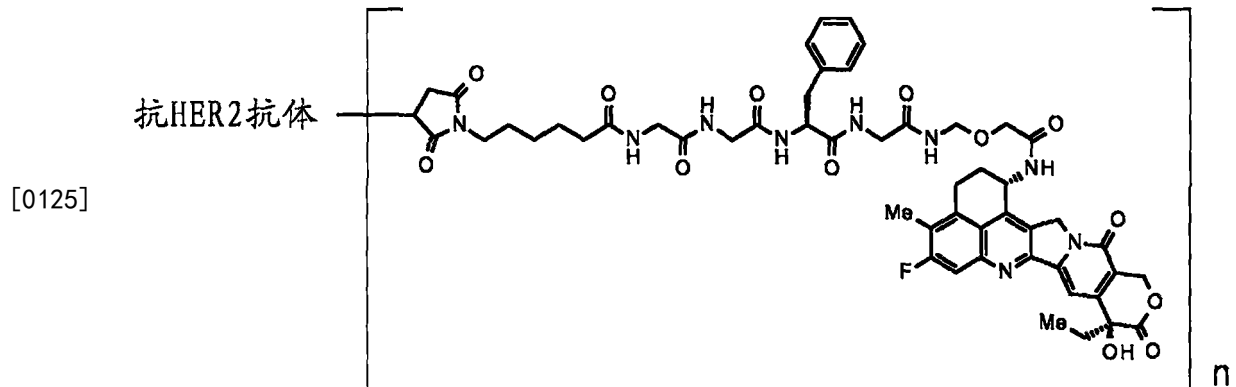
[0120] [53]根据[51]所述的抗HER2抗体药物缀合物,其中所述抗HER2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:9代表的氨基酸序列组成的重链可变区,且所述轻链包含由SEQ ID NO:10代表的氨基酸序列组成的轻链可变区。

[0121] [54]根据[51]所述的抗HER2抗体药物缀合物,其中所述抗HER2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:1代表的氨基酸序列组成,且所述轻链由SEQ ID NO:2代表的氨基酸序列组成。

[0122] [55]根据[51]所述的抗HER2抗体药物缀合物,其中所述抗HER2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:11代表的氨基酸序列组成,且所述轻链由SEQ ID NO:2代表的氨基酸序列组成。

[0123] [56]根据[51]至[55]中任一项所述的抗HER2抗体药物缀合物,其中所述抗HER2抗体药物缀合物是由下式代表的抗HER2抗体药物缀合物:

[0124] [式6]



[0126] 其中药物接头经由硫醚键与所述抗HER2抗体缀合;且n代表每个抗体分子缀合的药物接头的单元的平均数,其中n在7至8的范围内。

[0127] [57]根据[51]至[56]中任一项所述的抗HER2抗体药物缀合物,其中所述抗HER2抗体药物缀合物是德喜曲妥珠单抗。

[0128] [58]根据[51]至[57]中任一项所述的抗HER2抗体药物缀合物,其中所述HER二聚化抑制剂是一种能够结合HER2蛋白的胞外结构域的亚结构域II的抗体。

[0129] [59]根据[51]至[57]中任一项所述的抗HER2抗体药物缀合物,其中所述HER二聚化抑制剂是帕妥珠单抗。

[0130] [60]根据[51]至[59]中任一项所述的抗HER2抗体药物缀合物,其中所述抗HER2抗体药物缀合物和所述HER二聚化抑制剂分别作为活性组分包含在不同制剂中,并且同时或在不同时间施用。

[0131] [61]根据[51]至[59]中任一项所述的抗HER2抗体药物缀合物,其中所述抗HER2抗体药物缀合物和所述HER二聚化抑制剂作为活性组分包含在单一制剂中并施用。

[0132] [62]根据[51]至[61]中任一项所述的抗HER2抗体药物缀合物,其中所述抗HER2抗体药物缀合物用于治疗癌症。

[0133] [63]根据[62]所述的抗HER2抗体药物缀合物,其中所述癌症是至少一种选自以下

的癌症：乳腺癌、胃癌、结肠直肠癌、肺癌、食管癌、头颈癌、胃食管连接部腺癌、胆道癌、佩吉特氏病、胰腺癌、卵巢癌、子宫癌肉瘤、膀胱癌、前列腺癌、尿路上皮癌、胃肠间质瘤、子宫颈癌、鳞状细胞癌、腹膜癌、肝癌、肝细胞癌、子宫内膜癌、肾癌、外阴癌、甲状腺癌、阴茎癌、白血病、恶性淋巴瘤、浆细胞瘤、骨髓瘤、多形性胶质母细胞瘤、肉瘤、骨肉瘤和黑色素瘤。

[0134] [64]根据[62]所述的抗HER2抗体药物缀合物，其中所述癌症是至少一种选自以下的癌症：乳腺癌、胃癌、结肠直肠癌、肺癌、食管癌、头颈癌、胃食管连接部腺癌、胆道癌、佩吉特氏病、胰腺癌、卵巢癌、子宫癌肉瘤、膀胱癌和前列腺癌。

[0135] [65]根据[62]所述的抗HER2抗体药物缀合物，其中所述癌症是乳腺癌。

[0136] [66]根据[62]至[65]中任一项所述的抗HER2抗体药物缀合物，其中所述癌症是HER2过表达癌症。

[0137] [67]根据[66]所述的抗HER2抗体药物缀合物，其中所述HER2过表达癌症是在免疫组织化学方法中对于HER2的表达给予3+的评分的癌症。

[0138] [68]根据[66]所述的抗HER2抗体药物缀合物，其中所述HER2过表达癌症是在免疫组织化学方法中对于HER2的表达给予2+的评分并且在原位杂交方法中对于HER2的表达确定为阳性的癌症。

[0139] [69]根据[62]至[65]中任一项所述的抗HER2抗体药物缀合物，其中所述癌症是HER2低表达癌症。

[0140] [70]根据[69]所述的抗HER2抗体药物缀合物，其中所述HER2低表达癌症是在免疫组织化学方法中对于HER2的表达给予2+的评分并且在原位杂交方法中对于HER2的表达确定为阴性的癌症。

[0141] [71]根据[69]所述的抗HER2抗体药物缀合物，其中所述HER2低表达癌症是在免疫组织化学方法中对于HER2的表达给予1+的评分的癌症。

[0142] [72]根据[69]所述的抗HER2抗体药物缀合物，其中所述HER2低表达癌症是在免疫组织化学方法中对于HER2的表达给予 >0 且 $<1+$ 的评分的癌症。

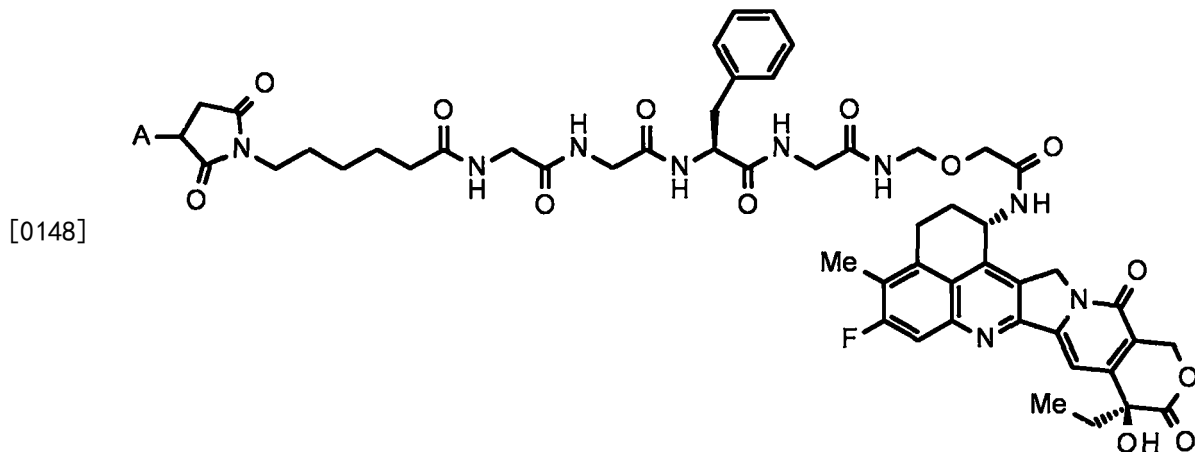
[0143] [73]根据[62]至[72]中任一项所述的抗HER2抗体药物缀合物，其比所述抗HER2抗体药物缀合物的单一施用表现出显著优异的抗肿瘤效果。

[0144] [74]根据[62]至[73]中任一项所述的抗HER2抗体药物缀合物，其中所述抗HER2抗体药物缀合物用于治疗用所述抗HER2抗体药物缀合物的单一施用不能治疗的癌症。

[0145] [75]根据[62]至[74]中任一项所述的抗HER2抗体药物缀合物，其中所述抗HER2抗体药物缀合物和所述HER二聚化抑制剂表现出协同抗肿瘤效果。

[0146] [76]抗HER2抗体药物缀合物用于制备药物的用途，所述药物用于通过与HER二聚化抑制剂组合施用来治疗疾病，其中在所述抗HER2抗体药物缀合物中，由下式代表的药物接头经由硫醚键与抗HER2抗体缀合：

[0147] [式7]



[0149] 其中A代表与所述抗HER2抗体的连接位置。

[0150] [77]根据[76]所述的用途,其中所述抗HER2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:3代表的氨基酸序列组成的CDRH1、由SEQ ID NO:4代表的氨基酸序列组成的CDRH2和由SEQ ID NO:5代表的氨基酸序列组成的CDRH3;且所述轻链包含由SEQ ID NO:6代表的氨基酸序列组成的CDRL1、由SEQ ID NO:7的氨基酸残基1至3组成的氨基酸序列组成的CDRL2和由SEQ ID NO:8代表的氨基酸序列组成的CDRL3。

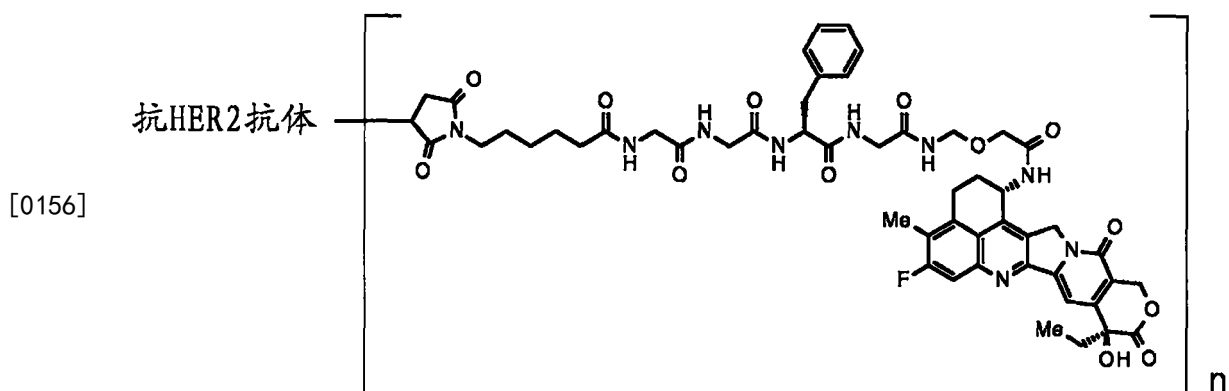
[0151] [78]根据[76]所述的用途,其中所述抗HER2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:9代表的氨基酸序列组成的重链可变区,且所述轻链包含由SEQ ID NO:10代表的氨基酸序列组成的轻链可变区。

[0152] [79]根据[76]所述的用途,其中所述抗HER2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:1代表的氨基酸序列组成,且所述轻链由SEQ ID NO:2代表的氨基酸序列组成。

[0153] [80]根据[76]所述的用途,其中所述抗HER2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:11代表的氨基酸序列组成,且所述轻链由SEQ ID NO:2代表的氨基酸序列组成。

[0154] [81]根据[76]至[80]中任一项所述的用途,其中所述抗HER2抗体药物缀合物是由下式代表的抗HER2抗体药物缀合物:

[0155] [式8]



[0157] 其中药物接头经由硫醚键与所述抗HER2抗体缀合;且n代表每个抗体分子缀合的药物接头的单元的平均数,其中n在7至8的范围内。

[0158] [82]根据[76]至[81]中任一项所述的用途,其中所述抗HER2抗体药物缀合物是德

喜曲妥珠单抗。

[0159] [83]根据[76]至[82]中任一项所述的用途,其中所述HER二聚化抑制剂是一种能够结合HER2蛋白的胞外结构域的亚结构域II的抗体。

[0160] [84]根据[76]至[82]中任一项所述的用途,其中所述HER二聚化抑制剂是帕妥珠单抗。

[0161] [85]根据[76]至[84]中任一项所述的用途,其中所述抗HER2抗体药物缀合物和所述HER二聚化抑制剂分别作为活性组分包含在不同制剂中,并且同时或在不同时间施用。

[0162] [86]根据[76]至[84]中任一项所述的用途,其中所述抗HER2抗体药物缀合物和所述HER二聚化抑制剂作为活性组分包含在单一制剂中并施用。

[0163] [87]根据[76]至[86]中任一项所述的用途,其中所述用途用于治疗癌症。

[0164] [88]根据[87]所述的用途,其中所述癌症是至少一种选自以下的癌症:乳腺癌、胃癌、结肠直肠癌、肺癌、食管癌、头颈癌、胃食管连接部腺癌、胆道癌、佩吉特氏病、胰腺癌、卵巢癌、子宫癌肉瘤、膀胱癌、前列腺癌、尿路上皮癌、胃肠间质瘤、子宫颈癌、鳞状细胞癌、腹膜癌、肝癌、肝细胞癌、子宫内膜癌、肾癌、外阴癌、甲状腺癌、阴茎癌、白血病、恶性淋巴瘤、浆细胞瘤、骨髓瘤、多形性胶质母细胞瘤、肉瘤、骨肉瘤和黑色素瘤。

[0165] [89]根据[87]所述的用途,其中所述癌症是至少一种选自以下的癌症:乳腺癌、胃癌、结肠直肠癌、肺癌、食管癌、头颈癌、胃食管连接部腺癌、胆道癌、佩吉特氏病、胰腺癌、卵巢癌、子宫癌肉瘤、膀胱癌和前列腺癌。

[0166] [90]根据[87]所述的用途,其中所述癌症是乳腺癌。

[0167] [91]根据[87]至[90]中任一项所述的用途,其中所述癌症是HER2过表达癌症。

[0168] [92]根据[91]所述的用途,其中所述HER2过表达癌症是在免疫组织化学方法中对于HER2的表达给予3+的评分的癌症。

[0169] [93]根据[91]所述的用途,其中所述HER2过表达癌症是在免疫组织化学方法中对于HER2的表达给予2+的评分并且在原位杂交方法中对于HER2的表达确定为阳性的癌症。

[0170] [94]根据[87]至[90]中任一项所述的用途,其中所述癌症是HER2低表达癌症。

[0171] [95]根据[94]所述的用途,其中所述HER2低表达癌症是在免疫组织化学方法中对于HER2的表达给予2+的评分并且在原位杂交方法中对于HER2的表达确定为阴性的癌症。

[0172] [96]根据[94]所述的用途,其中所述HER2低表达癌症是在免疫组织化学方法中对于HER2的表达给予1+的评分的癌症。

[0173] [97]根据[94]所述的用途,其中所述HER2低表达癌症是在免疫组织化学方法中对于HER2的表达给予 >0 且 $<1+$ 的评分的癌症。

[0174] [98]根据[76]至[97]中任一项所述的用途,其比所述抗HER2抗体药物缀合物的单一施用表现出显著优异的抗肿瘤效果。

[0175] [99]根据[76]至[98]中任一项所述的用途,其中所述抗HER2抗体药物缀合物用于治疗用所述抗HER2抗体药物缀合物的单一施用不能治疗的癌症。

[0176] [100]根据[76]至[99]中任一项所述的用途,其中所述抗HER2抗体药物缀合物和所述HER二聚化抑制剂表现出协同抗肿瘤效果。

[0177] 本发明的有利效果

[0178] 本发明提供了药物组合物,其中组合施用特定的抗HER2抗体药物缀合物和HER二

聚化抑制剂,和/或治疗方法,其包括将特定的抗HER2抗体药物缀合物和HER二聚化抑制剂组合施用于受试者。

[0179] 附图简述

[0180] [图1]图1显示抗HER2抗体的重链的氨基酸序列(SEQ ID NO:1)。

[0181] [图2]图2显示抗HER2抗体的轻链的氨基酸序列(SEQ ID NO:2)。

[0182] [图3]图3显示抗HER2抗体的CDRH1的氨基酸序列(SEQ ID NO:3)。

[0183] [图4]图4显示抗HER2抗体的CDRH2的氨基酸序列(SEQ ID NO:4)。

[0184] [图5]图5显示抗HER2抗体的CDRH3的氨基酸序列(SEQ ID NO:5)。

[0185] [图6]图6显示抗HER2抗体的CDRL1的氨基酸序列(SEQ ID NO:6)。

[0186] [图7]图7显示包含抗HER2抗体的CDRL2的氨基酸序列(SAS)的氨基酸序列(SEQ ID NO:7)。

[0187] [图8]图8显示抗HER2抗体的CDRL3的氨基酸序列(SEQ ID NO:8)。

[0188] [图9]图9显示抗HER2抗体的重链可变区的氨基酸序列(SEQ ID NO:9)。

[0189] [图10]图10显示抗HER2抗体的轻链可变区的氨基酸序列(SEQ ID NO:10)。

[0190] [图11]图11显示抗HER2抗体的重链的氨基酸序列(SEQ ID NO:11)。

[0191] [图12]图12显示HER2蛋白的氨基酸序列(SEQ ID NO:12)。

[0192] [图13]图13是这样的图,其显示在分别HER2-ADC (1) 和帕妥珠单抗的单一施用组以及HER2-ADC (1) 和帕妥珠单抗的组合施用组中的具有皮下移植的KPL4细胞的小鼠中的肿瘤生长抑制效果。

[0193] [图14]图14是这样的图,其显示在分别HER2-ADC (1) 和帕妥珠单抗的单一施用组以及HER2-ADC (1) 和帕妥珠单抗的组合施用组中的具有皮下移植的MDA-MB-453细胞的小鼠中的肿瘤生长抑制效果。

[0194] 实施方案的描述

[0195] 在下文中,描述用于实施本发明的优选模式。给出下面描述的实施方案仅仅用于举例说明本发明的典型实施方案的一个实例,而非旨在限制本发明的范围。

[0196] 1. 定义

[0197] 在本发明中,“HER2”(其含义与人表皮生长因子受体2(也可称为neu或ErbB-2)的含义相同)是与HER1(EGFR,ErbB-1)、HER3(ErbB-3)和HER4(ErbB-4)一起属于受体酪氨酸激酶的表皮生长因子受体(EGFR)亚家族的跨膜受体。已知HER2通过活化在正常细胞和肿瘤细胞中的细胞的生长、分化和/或存活中发挥重要作用,所述活化是由于通过与HER1、HER3或HER4形成异二聚体而经历细胞内酪氨酸残基的自磷酸化导致的。

[0198] 在本发明中,术语“HER2蛋白”与HER2同义使用。可以使用本领域技术人员众所周知的方法、诸如免疫组织化学(IHC)方法来检测HER2蛋白的表达。

[0199] SEQ ID NO:12(图12)代表HER2蛋白的氨基酸序列。在SEQ ID NO:12中,由氨基酸残基1至652组成的氨基酸序列被称为“HER2蛋白的胞外结构域”,由氨基酸残基653至675组成的氨基酸序列被称为“HER2蛋白的跨膜结构域”,且由氨基酸残基676至1255组成的氨基酸序列被称为“HER2蛋白的胞内结构域”。

[0200] 在本发明中,“HER2蛋白的胞外结构域的亚结构域II”对应于由SEQ ID NO:12的氨基酸残基162至342组成的氨基酸序列。

[0201] 在本发明中，“HER2蛋白的胞外结构域的亚结构域IV”对应于由SEQ ID NO:12的氨基酸残基475至641组成的氨基酸序列。

[0202] 在本发明中，术语“HER2基因”的含义与术语人表皮生长因子受体2-相关癌基因的含义相同。HER2蛋白是HER2基因的基因产物之一。

[0203] SEQ ID NO:13代表HER2基因(cDNA)的核苷酸序列。

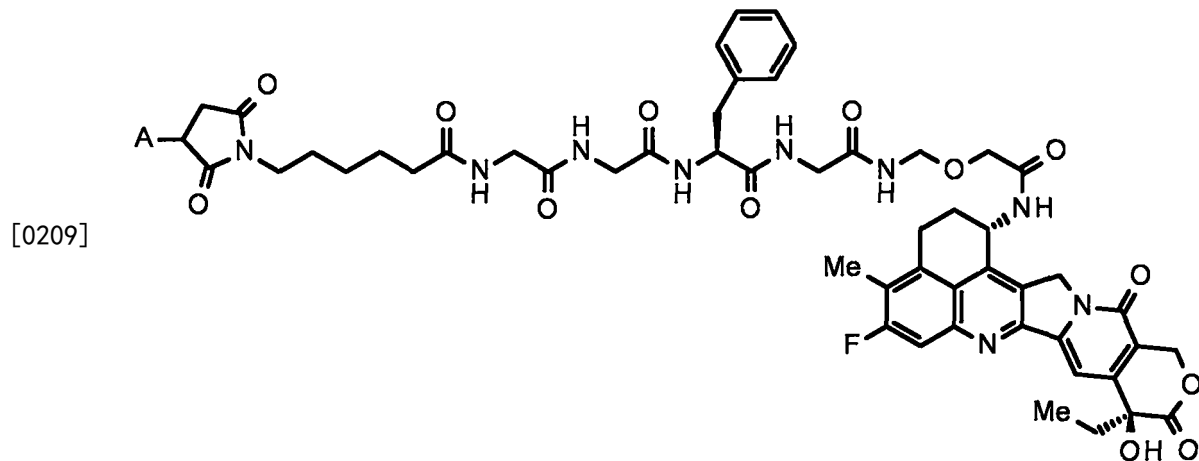
[0204] 在本发明中，术语“抗HER2抗体”是指特异性结合HER2并优选通过结合HER2而在HER2-表达细胞中具有内化活性的抗体，换言之，具有结合HER2且然后移动至HER2-表达细胞中的活性的抗体。

[0205] 在本发明中，术语“癌症”和“肿瘤”被同义使用。

[0206] 2. 抗HER2抗体药物缀合物

[0207] 本发明中使用的抗HER2抗体药物缀合物是这样的抗HER2抗体药物缀合物，其中由下式代表的药物接头经由硫醚键与抗HER2抗体缀合：

[0208] [式9]

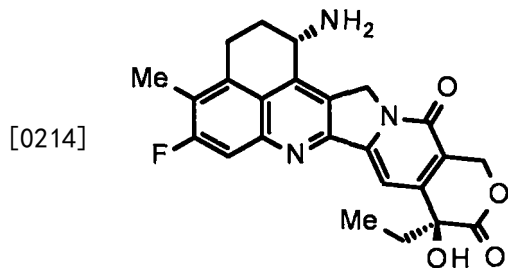


[0210] 其中A代表与所述抗HER2抗体的连接位置。

[0211] 在本发明中，所述抗HER2抗体药物缀合物中由接头和药物组成的部分结构被称为“药物接头”。所述药物接头与在所述抗体中的链间二硫键位点(重链之间的两个位点，和重链和轻链之间的两个位点)处形成的硫醇基(thiol group)(换言之，半胱氨酸残基的硫原子)连接。

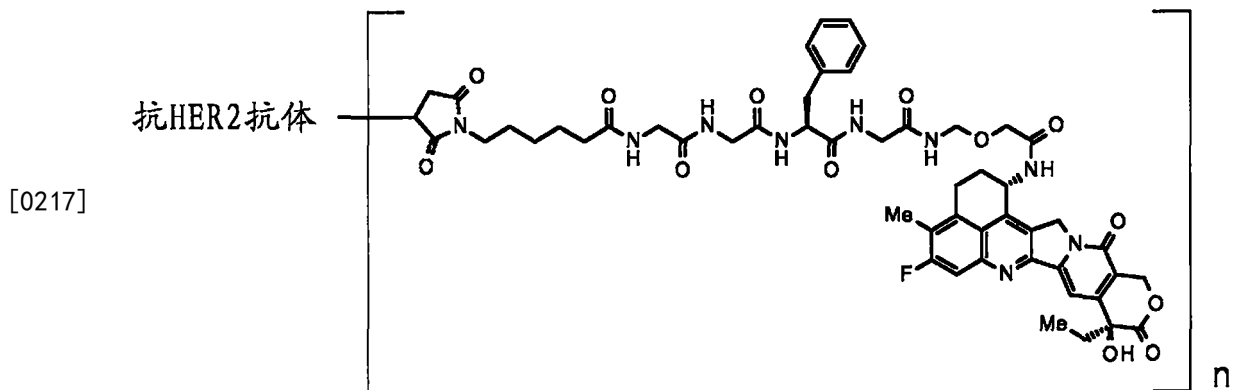
[0212] 本发明的药物接头包括作为拓扑异构酶I抑制剂的依喜替康(IUPAC名称:(1S,9S)-1-氨基-9-乙基-5-氟-1,2,3,9,12,15-六氢-9-羟基-4-甲基-10H,13H-苯并[de]吡喃并[3',4':6,7]吡啶并[1,2-b]喹啉-10,13-二酮,(也表示为化学名:(1S,9S)-1-氨基-9-乙基-5-氟-2,3-二氢-9-羟基-4-甲基-1H,12H-苯并[de]吡喃并[3',4':6,7]吡啶并[1,2-b]喹啉-10,13(9H,15H)-二酮))作为组分。依喜替康是一种具有抗肿瘤作用的喜树碱衍生物,其由下式代表:

[0213] [式10]



[0215] 本发明中使用的抗HER2抗体药物缀合物也可以由下式代表。

[0216] [式11]

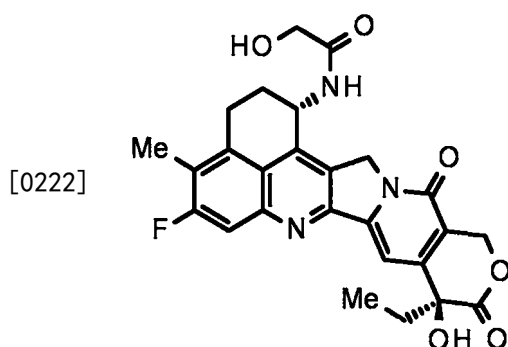


[0218] 其中,所述药物接头经由硫醚键与抗HER2抗体缀合。 n 的含义与所谓的缀合的药物分子的平均数(DAR;药物:抗体比)的含义相同,并且表示每个抗体分子缀合的药物接头的单元的平均数。

[0219] 本发明中使用的抗HER2抗体药物缀合物中,每个抗体分子缀合的药物接头的单元的平均数优选为2至8,更优选为3至8,甚至更优选为7至8,甚至更优选为7.5至8,且甚至更优选为约8。

[0220] 在迁移至肿瘤细胞中之后,本发明中使用的抗HER2抗体药物缀合物在接头部分处切割,以释放由下式代表的化合物:

[0221] [式12]



[0223] 推测前面提及的化合物是本发明中使用的前面提及的抗HER2抗体药物缀合物的抗肿瘤活性的原始来源,并且已经证实其具有拓扑异构酶I抑制作用(Ogitani Y.等人,Clinical Cancer Research,2016,Oct 15;22(20):5097-5108,Epub 2016年3月29日)。

[0224] 还已知本发明中使用的抗HER2抗体药物缀合物具有旁观者效应(Ogitani Y.等人,Cancer Science(2016)107,1039-1046)。通过一种方法发挥旁观者效应,使得本发明中使用的抗HER2抗体药物缀合物在表达靶标的癌细胞中内化,且前面提及的化合物也对存在

于其周围且不表达靶标的癌细胞发挥抗肿瘤作用。

[0225] 本发明中使用的抗HER2抗体药物缀合物可以参考国际公开号WO 2015/115091等中的描述来产生。

[0226] 本发明中使用的抗HER2抗体药物缀合物中的抗HER2抗体优选为包含重链和轻链的抗体,所述重链包含:由SEQ ID NO:3代表的氨基酸序列(由SEQ ID NO:1的氨基酸残基26至33组成的氨基酸序列)组成的CDRH1、由SEQ ID NO:4代表的氨基酸序列(由SEQ ID NO:1的氨基酸残基51至58组成的氨基酸序列)组成的CDRH2和由SEQ ID NO:5代表的氨基酸序列(由SEQ ID NO:1的氨基酸残基97至109组成的氨基酸序列)组成的CDRH3,且所述轻链包含:由SEQ ID NO:6代表的氨基酸序列(由SEQ ID NO:2的氨基酸残基27至32组成的氨基酸序列)组成的CDRL1、由SEQ ID NO:7的氨基酸残基1至3组成的氨基酸序列(由SEQ ID NO:2的氨基酸残基50至52组成的氨基酸序列)组成的CDRL2和由SEQ ID NO:8代表的氨基酸序列(由SEQ ID NO:2的氨基酸残基89至97组成的氨基酸序列)组成的CDRL3,

[0227] 更优选为包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:9代表的氨基酸序列(由SEQ ID NO:1的氨基酸残基1至120组成的氨基酸序列)组成的重链可变区,且所述轻链包含由SEQ ID NO:10代表的氨基酸序列(由SEQ ID NO:2的氨基酸残基1至107组成的氨基酸序列)组成的轻链可变区,和

[0228] 甚至更优选为包含由SEQ ID NO:1代表的氨基酸序列组成的重链和由SEQ ID NO:2代表的氨基酸序列组成的轻链的抗体,以及包含由SEQ ID NO:11代表的氨基酸序列(由SEQ ID NO:1的氨基酸残基1至449组成的氨基酸序列)组成的重链和由SEQ ID NO:2代表的氨基酸序列组成的轻链的抗体。

[0229] 本发明中使用的抗HER2抗体药物缀合物优选为德喜曲妥珠单抗(trastuzumab deruxtecan)。

[0230] 3. 抗HER2抗体的产生

[0231] 本发明中使用的HER2蛋白可通过从人类或非人类哺乳动物(大鼠、小鼠等)的HER2-表达细胞中直接纯化、或通过制备细胞的细胞膜级分来应用。或者,HER2蛋白可以通过体外合成HER2或通过基因工程改造宿主细胞产生HER2来获得。具体地,在基因工程改造中,可以通过将HER2cDNA整合至能够表达其的载体中且然后在含有转录和翻译所必需的酶、底物和能量物质的溶液中合成该蛋白,或者通过转化另一种原核生物或真核生物的宿主细胞以使宿主细胞表达HER2来获得该蛋白。此外,上述基因工程改造的HER2-表达细胞或表达HER2的细胞系可用作HER2蛋白。

[0232] HER2的DNA序列和氨基酸序列可在公共数据库中获得,并且例如,可通过登录号M11730(Genbank)、NP_004439.2(NCBI)等访问。

[0233] 此外,HER2包括一种由这样的氨基酸序列组成但保持与所述蛋白等效的生物活性的蛋白,在所述氨基酸序列中,已经对HER2的氨基酸序列进行1个或几个氨基酸取代、缺失、添加和/或插入。

[0234] 人HER2蛋白由以下构成:由N末端的22个氨基酸残基组成的信号序列、由630个氨基酸残基组成的胞外结构域、由23个氨基酸残基组成的跨膜结构域和由580个氨基酸残基组成的胞内结构域。

[0235] 本发明中使用的抗HER2抗体可以通过本领域已知的程序获得。例如,可以使用本

领域通常实施的方法获得抗HER2抗体,所述方法涉及用抗原性HER2或选自HER2的氨基酸序列的任何多肽免疫动物并收集和纯化体内产生的抗体。抗原的来源不限于人,并且可以用源自非人动物诸如小鼠、大鼠等的抗原免疫动物。在这种情况下,可以测试结合获得的异源抗原的抗体与人抗原的交叉反应性,以筛选适用于人类疾病的抗HER2抗体。

[0236] 或者,可以根据本领域已知的方法将产生针对抗原的抗体的抗体产生细胞与骨髓瘤细胞融合(例如,Kohler和Milstein,Nature (1975) 256,p.495-497;Kennet,R.编,Monoclonal Antibodies,p.365-367,Plenum Press,N.Y.(1980))以建立杂交瘤,从其中进而可以获得单克隆抗体。

[0237] 可以通过基因工程改造宿主细胞以产生编码抗原蛋白的基因来获得抗原。具体地,制备允许抗原基因的表达的载体并将其转移至宿主细胞中,使得表达基因。可以纯化因此表达的抗原。还可以通过用上述基因工程改造的表达抗原的细胞或表达抗原的细胞系免疫动物的方法获得抗体。

[0238] 本发明中使用的抗HER2抗体优选为通过出于降低对人的异源抗原性的目的而人工修饰获得的重组抗体,诸如嵌合抗体或人源化抗体,或者优选为仅具有源自人的抗体的基因序列的抗体,即人抗体。可以使用已知的方法产生这些抗体。

[0239] 作为嵌合抗体,可以例举其中抗体可变区和恒定区源自不同物种的抗体,例如,其中小鼠或大鼠来源的抗体可变区与人来源的抗体恒定区连接的嵌合抗体(Proc.Natl.Acad.Sci.USA,81,6851-6855,(1984))。

[0240] 作为人源化抗体,可以例举通过仅将异源抗体的互补决定区(CDR)整合至人来源的抗体中获得的抗体(Nature (1986) 321,pp.522-525),通过经由CDR移植方法将异源抗体的框架的氨基酸残基的部分以及异源抗体的CDR序列移植至人抗体而获得的抗体(WO 90/07861),以及使用基因转化诱变策略人源化的抗体(美国专利号5821337)。

[0241] 作为人抗体,可以例举通过使用具有包括人抗体的重链和轻链的基因的人染色体片段的产生人抗体的小鼠生成的抗体(参见Tomizuka,K.等人,Nature Genetics (1997) 16,p.133-143;Kuroiwa,Y.等人,Nucl.Acids Res. (1998) 26,p.3447-3448;Yoshida,H.等人,Animal Cell Technology:Basic and Applied Aspects vol.10,p.69-73 (Kitagawa,Y.,Matsuda,T.和Iijima,S.编),Kluwer Academic Publishers,1999;Tomizuka,K.等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA (2000) 97,p.722-727,等)。作为替代方案,可以例举通过噬菌体展示获得的抗体,所述抗体选自人抗体文库(参见Wormstone,I.M.等人,Investigative Ophthalmology&Visual Science. (2002) 43 (7),p.2301-2308;Carmen,S.等人,Briefings in Functional Genomics and Proteomics (2002),1 (2),p.189-203;Siriwardena,D.等人,Ophthalmology (2002) 109 (3),p.427-431,等)。

[0242] 在本发明中使用的抗HER2抗体中,还包括抗体的修饰变体。修饰的变体是指通过对根据本发明的抗体进行化学或生物修饰而获得的变体。化学修饰的变体的实例包括包含化学部分连接至氨基酸骨架的变体,包含化学部分连接至N-连接或O-连接的碳水化合物链的变体,等。生物学修饰的变体的实例包括通过翻译后修饰(诸如N-连接或O-连接的糖基化、N-或C-末端加工、脱酰胺、天冬氨酸的异构化或甲硫氨酸的氧化)获得的变体,以及其中通过在原核宿主细胞中表达而将甲硫氨酸残基添加至N末端的变体。进一步,修饰的变体的含义中还包括经标记以便使得能够检测或分离本发明中使用的抗HER2抗体或抗原的抗体,

4-甲基-10,13-二氧化-2,3,9,10,13,15-六氢-1H,12H-苯并[de]吡喃并[3',4':6,7]吡啶啉并[1,2-b]喹啉-1-基]氨基}-2-氧代乙氧基)甲基]甘氨酸酰胺,并且可参考国际公开号W0 2015/115091中的描述来产生。

[0251] 本发明中使用的抗HER2抗体药物缀合物可以通过使上述药物接头中间体和具有硫醇基(或者称为巯基)的抗HER2抗体反应来产生。

[0252] 具有巯基的抗HER2抗体可通过本领域中众所周知的方法获得(Hermanson, G.T., *Bioconjugate Techniques*, pp.56-136, pp.456-493, Academic Press (1996))。例如,通过使用抗体内每个链间二硫键(interchain disulfide) 0.3至3摩尔当量的还原剂诸如三(2-羧乙基)膦盐酸盐(TCEP)并在含有螯合剂诸如乙二胺四乙酸(EDTA)的缓冲溶液中与抗HER2抗体反应,可以获得在抗体内具有巯基并具有部分或完全还原的链间二硫键的抗HER2抗体。

[0253] 进一步,通过使用每个具有巯基的抗HER2抗体2至20摩尔当量的药物接头中间体,可以产生其中每个抗体分子缀合2至8个药物分子的抗HER2抗体药物缀合物。

[0254] 产生的抗HER2抗体药物缀合物的每个抗体分子缀合的药物分子的平均数可以例如通过如下来测定:基于抗HER2抗体药物缀合物及其缀合前体在280nm和370nm的两个波长下的UV吸光度的测量值的计算方法(UV方法),或基于对通过用还原剂处理抗体药物缀合物获得的片段的HPLC测量值定量的计算方法(HPLC方法)。

[0255] 抗HER2抗体和药物接头中间体之间的缀合和抗HER2抗体药物缀合物的每个抗体分子缀合的药物分子的平均数的计算可以参考国际公开号W0 2015/115091等中的描述来进行。

[0256] 5. HER二聚化抑制剂

[0257] 在本发明中,术语“HER二聚化抑制剂”是指结合HER2蛋白以抑制HER2与HER1、HER3或HER4形成异源二聚体的药物。本发明中的HER二聚化抑制剂不受限制,只要其为具有该功能的药物,并且可以优选地例举能够结合HER2蛋白的胞外结构域的亚结构域II的抗体。进一步,可以更优选地例举帕妥珠单抗。

[0258] 6. 药物

[0259] 以下描述根据本发明的药物组合物和治疗方法,其中组合施用抗HER2抗体药物缀合物和HER二聚化抑制剂。

[0260] 本发明的药物组合物和治疗方法可以是其中所述抗HER2抗体药物缀合物和所述HER二聚化抑制剂作为活性组分分别包含在不同的制剂中并且同时或在不同时间施用的那些,或者可以是其中所述抗HER2抗体药物缀合物和所述HER二聚化抑制剂作为活性组分包含在单一制剂中并施用的那些。

[0261] 本发明的药物组合物和治疗方法的特征在于,它们比抗HER2抗体药物缀合物的单一施用表现出显著优异的抗肿瘤效果。这使得能够治疗用抗HER2抗体药物缀合物的单一施用无法治疗的癌症。进一步,本发明的药物组合物和治疗方法的特征在于,它们比HER二聚化抑制剂的单一施用表现出显著优异的抗肿瘤效果。这使得能够治疗用HER二聚化抑制剂的单一施用无法治疗的癌症。此外,本发明的药物组合物和治疗方法的特征在于,所述抗HER2抗体药物缀合物和所述HER二聚化抑制剂表现出协同抗肿瘤效果。

[0262] 本发明的药物组合物和治疗方法可用于治疗癌症,并且可优选用于治疗选自以下

的至少一种疾病：乳腺癌（包括三阴性乳腺癌和管腔型乳腺癌）、胃癌（也称为胃腺癌）、结肠直肠癌（也称为结肠和直肠癌，并且包括结肠癌和直肠癌）、肺癌（包括小细胞肺癌和非小细胞肺癌）、食管癌、头颈癌（包括唾液腺癌和咽癌）、胃食管连接部腺癌、胆道癌（包括胆管癌）、佩吉特氏病、胰腺癌、卵巢癌、子宫癌肉瘤、膀胱癌、前列腺癌、尿路上皮癌、胃肠间质瘤、子宫颈癌、鳞状细胞癌、腹膜癌、肝癌、肝细胞癌、子宫内膜癌、肾癌、外阴癌、甲状腺癌、阴茎癌、白血病、恶性淋巴瘤、浆细胞瘤、骨髓瘤、多形性成胶质细胞瘤、肉瘤、骨肉瘤和黑色素瘤；且可以更优选地用于治疗选自以下的至少一种癌症：乳腺癌、胃癌、结肠直肠癌、肺癌、食管癌、头颈癌、胃食管连接部腺癌、胆道癌、佩吉特氏病、胰腺癌、卵巢癌、子宫癌肉瘤、膀胱癌和前列腺癌。

[0263] 本发明的药物组合物 and 治疗方法可以优选地用于治疗HER2过表达癌症。HER2的表达是否存在可以通过例如如下来检查：从癌症患者收集肿瘤组织，并使福尔马林固定石蜡包埋样本（FFPE）进行基因产物（蛋白）水平的检查，诸如免疫组织化学（IHC）方法、流式细胞术、western印迹方法，或基因转录水平的检查，诸如原位杂交方法（ISH）、定量PCR方法（q-PCR）或微阵列分析；或者，其也可以通过如下来检查：从癌症患者收集无细胞血液循环肿瘤DNA（ctDNA）并进行检查，所述检查使用诸如下一代测序（NGS）的方法。

[0264] 进一步，本发明的药物组合物 and 治疗方法不仅可以优选用于HER2过表达癌症，而且也可以用于HER2低表达癌症和HER2突变的癌症。

[0265] 在本发明中，术语“HER2过表达癌症”没有特别限制，只要其被本领域技术人员认为是HER2过表达癌症即可。HER2过表达癌症的优选实例可以包括在免疫组织化学方法中对于HER2的表达给予3+的评分的癌症，以及在免疫组织化学方法中对于HER2的表达给予2+的评分并在原位杂交方法中对于HER2的表达确定为阳性的癌症。本发明的原位杂交方法包括荧光原位杂交方法（FISH）和双色原位杂交方法（DISH）。

[0266] 在本发明中，术语“HER2低表达癌症”没有特别限制，只要其被本领域技术人员认为是HER2低表达癌症即可。HER2低表达癌症的优选实例可以包括在免疫组织化学方法中对于HER2的表达给予2+的评分并且在原位杂交方法中对于HER2的表达确定为阴性的癌症，在免疫组织化学方法中对于HER2的表达给予1+的评分的癌症，或在免疫组织化学方法中对于HER2的表达给予0+且<1+的评分的癌症。

[0267] 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。该方法的实例可以包括在用于HER2测试乳腺癌的指南的第4版（由HER2用于乳腺癌的最佳用途的日本病理学委员会（Japanese Pathology Board for Optimal Use of HER2 for Breast Cancer）开发）中描述的方法。

[0268] 可以对其使用本发明的药物组合物 and 治疗方法的HER2低表达癌症优选为HER2低表达乳腺癌、HER2低表达胃癌、HER2低表达结肠直肠癌或HER2低表达非小细胞肺癌，且更优选为HER2低表达乳腺癌。

[0269] 在本发明中，术语“HER2突变的癌症”是指HER2蛋白的氨基酸序列中具有突变的癌症，或HER2基因中具有突变的癌症。包括具有HER2突变的癌细胞在内的癌症，甚至在整个肿瘤组织中没有HER2突变存在的情况下，也被归类为HER2突变的癌症（参见国际公开号WO 2019/230645等）。

[0270] 对其可使用本发明的药物组合物和治疗方法的HER2突变的癌症优选为HER2突变的非小细胞肺癌、HER2突变的胃癌、HER2突变的乳腺癌或HER2突变的结肠直肠癌，且更优选为HER2突变的非小细胞肺癌或HER2突变的胃癌。

[0271] 本发明的药物组合物和治疗方法可以优选用于哺乳动物，并且可以更优选用于人。

[0272] 本发明的药物组合物和治疗方法的抗肿瘤作用可以通过例如如下证实：生成其中将癌细胞移植至测试动物中的模型，和测量由于应用本发明的药物组合物和治疗方法导致的肿瘤体积的减少、延长生命的作用。此外，与本发明中使用的抗HER2抗体药物缀合物和HER二聚化抑制剂各自的单一施用的抗肿瘤作用的比较可以证实本发明中使用的抗HER2抗体药物缀合物和HER二聚化抑制剂的组合作用。

[0273] 另外，本发明的药物组合物和治疗方法的抗肿瘤作用可以在临床研究中用实体瘤应答评估标准 (RECIST) 评估方法、WHO的评估方法、Macdonald的评估方法、体重的测量和其他方法来证实；并且可以通过指标诸如完全应答 (CR)、部分应答 (PR)、进行性疾病 (PD)、客观应答率 (ORR)、应答持续时间 (DoR)、无进展存活 (PFS) 和总体存活 (OS) 来确定。

[0274] 前述方法可以证实本发明的药物组合物和治疗方法与现有的用于癌症疗法的药物组合物和治疗方法相比在抗肿瘤作用方面的优越性。

[0275] 本发明的药物组合物和治疗方法可以延迟癌细胞的生长，抑制其增殖，并且进一步可以杀死癌细胞。这些作用可以使癌症患者没有由癌症引起的症状，或者可以实现癌症患者的QOL的改善，并通过维持癌症患者的生命来达到治疗效果。即使所述药物组合物和治疗方法并不实现癌细胞的杀死，它们也可以通过抑制或控制癌细胞的生长而实现癌症患者更高的QOL，同时实现长期存活。

[0276] 可以预期本发明的药物组合物通过作为全身疗法应用于患者并且额外通过局部应用于癌组织来发挥治疗效果。

[0277] 本发明的药物组合物可以作为含有至少一种药学上合适的成分的药物组合物来施用。药学上合适的成分可以根据本发明中使用的抗HER2抗体药物缀合物和HER二聚化抑制剂的剂量、施用浓度等从本领域中通常使用的配制添加剂等合适地选择并应用。例如，本发明中使用的抗HER2抗体药物缀合物可以作为含有缓冲剂诸如组氨酸缓冲剂、赋形剂诸如蔗糖或海藻糖和表面活性剂诸如聚山梨酯80的药物组合物施用。本发明中使用的含有抗HER2抗体药物缀合物的药物组合物优选可以用作注射剂，可以更优选用作水性注射剂或冻干注射剂，并且甚至可以更优选用作冻干注射剂。

[0278] 在本发明中使用的含有抗HER2抗体药物缀合物的药物组合物是水性注射剂的情况下，其可以优选地用合适的稀释剂稀释，且然后作为静脉内输注给予。对于稀释剂，可以例举葡萄糖溶液、生理盐水等，并且可以优选地例举葡萄糖溶液，并且可以更优选地例举5%葡萄糖溶液。

[0279] 在本发明中使用的含有抗HER2抗体药物缀合物的药物组合物是冻干注射剂的情况下，可以优选将其溶解于注射用水中，随后可以将所需量用合适的稀释剂稀释，且然后作为静脉内输注给予。对于稀释剂，可以例举葡萄糖溶液、生理盐水等，并且可以优选地例举葡萄糖溶液，并且可以更优选地例举5%葡萄糖溶液。

[0280] 可用于施用本发明的药物组合物的施用途径的实例包括静脉内、皮内、皮下、肌肉

内和腹膜内途径;并且优选地包括静脉内途径。

[0281] 本发明中使用的抗HER2抗体药物缀合物可以以1至180天的间隔向人施用一次,并且可以优选地每周一次、每2周一次、每3周一次或每4周一次施用,并且甚至可以更优选地每3周一次施用。而且,本发明中使用的抗HER2抗体药物缀合物可以约0.001至100mg/kg的剂量施用,并且优选可以以0.8至12.4mg/kg的剂量施用。本发明中使用的抗HER2抗体药物缀合物可以更优选地以0.8mg/kg、1.6mg/kg、3.2mg/kg、5.4mg/kg、6.4mg/kg、7.4mg/kg或8mg/kg的剂量每3周一次施用,并且可以甚至更优选地以5.4mg/kg或6.4mg/kg的剂量每3周一次施用。

[0282] 本发明中使用的HER二聚化抑制剂(优选地,帕妥珠单抗)可以优选地在第一次施用中以840mg的剂量施用于人,且此后以420mg的剂量每3周一次施用于人。

[0283] 本发明的药物组合物 and 治疗方法可以进一步包含除了本发明中使用的抗HER2抗体药物缀合物和HER二聚化抑制剂以外的癌症治疗剂。本发明的药物组合物 and 治疗方法也可以与另一种癌症治疗剂组合施用,由此增强抗肿瘤作用。可以将待用于这种目的的其他癌症治疗剂与本发明的药物组合物同时、分开或依次施用于受试者,或者可以改变每个剂量间隔来施用。此类癌症治疗剂不受限制,只要它们是具有抗肿瘤活性的药剂即可,并且可以通过选自以下的至少一种来例举:伊立替康(CPT-11)、顺铂、卡铂、奥沙利铂、氟尿嘧啶(5-FU)、吉西他滨、卡培他滨、紫杉醇、多西他赛、多柔比星、表柔比星、环磷酰胺、丝裂霉素C、替加氟-吉美拉西-奥替拉西组合、西妥昔单抗、帕尼单抗、贝伐单抗、雷莫芦单抗、瑞戈非尼、三氟尿苷-地匹福林组合、吉非替尼、埃罗替尼、阿法替尼、甲氨蝶呤、培美曲塞、他莫昔芬、托瑞米芬、氟维司群、亮丙瑞林、戈舍瑞林、来曲唑、阿那曲唑、孕酮制剂和拉帕替尼。

[0284] 本发明的药物组合物 and 治疗方法也可以与放射疗法组合使用。例如,癌症患者可以在接受用本发明的药物组合物进行的疗法之前和/或之后或同时接受放射疗法。

[0285] 本发明的药物组合物 and 治疗方法还可以作为辅助化学疗法与手术程序组合使用。本发明的药物组合物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)。

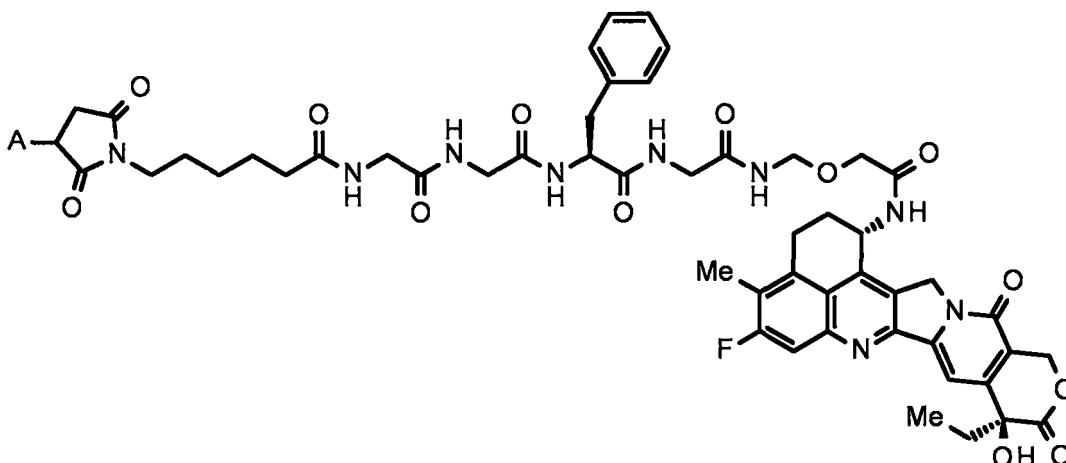
实施例

[0286] 鉴于以下所示的实施例具体描述了本发明。然而,本发明不限于这些。进一步,其决不以限制的方式进行解释。

[0287] 实施例1:抗HER2抗体药物缀合物的产生

[0288] 根据国际公开号W0 2015/115091中描述的生产方法,通过使用人源化抗HER2抗体(包含由SEQ ID NO:11代表的氨基酸序列(由SEQ ID NO:1的氨基酸残基1至449组成的氨基酸序列)组成的重链和由SEQ ID NO:2代表的氨基酸序列组成的轻链),产生抗HER2抗体药物缀合物,其中由下式代表的药物接头经由硫醚键与抗HER2抗体缀合(下文中称为“HER2-ADC(1)”):

[0289] [式141



[0291] 其中A代表与所述抗HER2抗体的连接位置。HER2-ADC (1) 的DAR为7.8。

[0292] 实施例2:抗肿瘤研究(1)

[0293] 小鼠:对5-6周龄的雌性BALB/c裸小鼠 (CHARLES RIVER LABORATORIES JAPAN, INC.) 进行实验。

[0294] 测量和计算式:在所有研究中,用电子数字卡尺每周两次测量肿瘤的长轴和短轴,并计算肿瘤体积(mm^3)。计算式如下所示。

[0295] 肿瘤体积(mm^3) = $1/2 \times \text{长轴}(\text{mm}) \times [\text{短轴}(\text{mm})]^2$

[0296] HER2-ADC (1) 用ABS缓冲液(10mM乙酸盐缓冲液[pH 5.5], 5%山梨糖醇)稀释,并以10mL/kg的液体体积向尾静脉静脉内施用。帕妥珠单抗用生理盐水稀释,并以10mL/kg的液体体积向尾静脉静脉内施用。

[0297] 将从川崎医学院的Junichi Kurebayashi博士获得的人乳腺癌细胞系KPL-4 [British Journal of Cancer, (1999) 79 (5/6) :707-717] 悬浮于生理盐水中,以 1.5×10^7 个细胞皮下移植至雌性裸小鼠的右侧,并在移植后17天(第0天)将小鼠随机分组。在第0天,将HER2-ADC (1) 以7.5mg/kg的剂量静脉内施用于尾静脉。在第0天以30mg/kg的剂量且在第7天以15mg/kg的剂量,将帕妥珠单抗静脉内施用于尾静脉。设置每种药物的单一施用组、组合施用组和作为对照组的溶剂施用组。

[0298] HER2-ADC (1) 和帕妥珠单抗的组合的结果显示于图13中。帕妥珠单抗的单一施用在测定效果当天显示66%的肿瘤生长抑制(TGI),并且在六例中的任一例中均未发现肿瘤丧失。HER2-ADC (1) 的单一施用显示83%的TGI,并且在六例中的1例中发现肿瘤丧失。另一方面,HER2-ADC (1) 和帕妥珠单抗的组合施用表现出比帕妥珠单抗的单一施用显著优异的肿瘤生长抑制效果($P < 0.001$ [通过Dunnett氏检验计算;下文中同样适用])并显示100%的TGI,并且在六例中的四例中发现肿瘤丧失。此处,在该图中,横轴代表首次施用后的天数,且纵轴代表肿瘤体积。另外,单一和组合施用组无一表现出任何特别显著地发现,诸如重量减轻。附带地,在以下涉及抗肿瘤研究的评估实施例中,除非另有描述,否则通过该评估实施例中使用的程序进行研究。

[0299] 实施例3:抗肿瘤研究(2)

[0300] 将从ATCC (美国典型培养物保藏中心) 购买的人乳腺癌细胞系MDA-MB-453细胞 (参见Breast Cancer Res. 2011 Aug 12;13 (4) :215,和J Mol Diagn. 2017 Mar;19 (2) :244-254等) 悬浮于Matrigel基质中,以 1.0×10^7 个细胞皮下移植至雌性裸小鼠的右侧,并在移

植后7天(第0天)将小鼠随机分组。在第0天,将HER2-ADC(1)以0.5mg/kg的剂量静脉内施用于尾静脉。在第0天以30mg/kg的剂量且在第7天和第14天以15mg/kg的剂量,将帕妥珠单抗静脉内施用于尾静脉。设置每种药物的单一施用组、组合施用组和作为对照组的溶剂施用组。

[0301] HER2-ADC(1)与帕妥珠单抗的组合的结果显示于图14中。帕妥珠单抗的单一施用在测定效果当天显示95%的TGI,并且在六例中的3例中发现肿瘤丧失。HER2-ADC(1)的单一施用显示74%的TGI,并且在六例中的任一例中均未发现肿瘤丧失。另一方面,HER2-ADC(1)和帕妥珠单抗的组合施用表现出比HER2-ADC(1)的单一施用显著优异的肿瘤生长抑制效果($P < 0.001$)并显示99%的TGI,并且在六例中的五例中发现肿瘤的丧失。另外,单一和组合施用组无一表现出任何特别显著地发现,诸如重量减轻。

[0302] 序列表的自由文本

[0303] SEQ ID NO:1-抗HER2抗体的重链的氨基酸序列

[0304] SEQ ID NO:2-抗HER2抗体的轻链的氨基酸序列

[0305] SEQ ID NO:3-抗HER2抗体的CDRH1的氨基酸序列

[0306] SEQ ID NO:4-抗HER2抗体的CDRH2的氨基酸序列

[0307] SEQ ID NO:5-抗HER2抗体的CDRH3的氨基酸序列

[0308] SEQ ID NO:6-抗HER2抗体的CDRL1的氨基酸序列

[0309] SEQ ID NO:7-包含抗HER2抗体的CDRL2的氨基酸序列(SAS)的氨基酸序列

[0310] SEQ ID NO:8-抗HER2抗体的CDRL3的氨基酸序列

[0311] SEQ ID NO:9-抗HER2抗体的重链可变区的氨基酸序列

[0312] SEQ ID NO:10-抗HER2抗体的轻链可变区的氨基酸序列

[0313] SEQ ID NO:11-抗HER2抗体的重链的氨基酸序列

[0314] SEQ ID NO:12-HER2蛋白的氨基酸序列

[0315] SEQ ID NO:13-HER2基因(cDNA)的核苷酸序列

SEQ ID NO:1 - 人源化抗HER2抗体的重链的氨基酸序列

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNISKDTYIHWVR
QAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSK
NTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGT
LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY
FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT
CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV
VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA
KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS
RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

图1

SEQ ID NO:2 - 人源化抗HER2抗体的轻链的氨基酸序列

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQG
KPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTIS
SLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPS
VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN
ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHK
VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

图2

SEQ ID NO:3 - 抗HER2抗体的CDRH1的氨基酸序列

GFNISKDTY

图3

SEQ ID NO:4 - 抗HER2抗体的CDRH2的氨基酸序列

IYPTNGYT

图4

SEQ ID NO:5 - 抗HER2抗体的CDRH3的氨基酸序列
SRWGGDGFYAMDY

图5

SEQ ID NO:6 - 抗HER2抗体的CDRL1的氨基酸序列
QDVNTA

图6

SEQ ID NO:7 - 包含抗HER2抗体的CDRL2的氨基酸序列(SAS)的氨基酸序列
SASFLYS

图7

SEQ ID NO:8 - 抗HER2抗体的CDRL3的氨基酸序列
QQHYTTPPT

图8

SEQ ID NO:9 - 抗HER2抗体的重链可变区的氨基酸序列
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGTFNISKDTYIHWR
QAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSK
NTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGT
LVTVSS

图9

SEQ ID NO:10 - 抗HER2抗体的轻链可变区的氨基酸序列
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQ
KPGKAPKLLIYSASFLLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTIS
SLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIK

图10

SEQ ID NO:11 - 抗HER2抗体的重链的氨基酸序列

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNISKDTYIHWVR
QAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSK
NTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGT
LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY
FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT
CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV
VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA
KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS
RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

图11

SEQ ID NO:12 - HER2蛋白的氨基酸序列

MELAALCRWGLLLALLPPGAASTQVCTGTDMKLRLPAS
PETHLDMLRHLYQGCQVVQGNLELTYLPTNASLSFLQD
IQEVQGYVLI AHNQVRQVPLQRLRIVRGTQLFEDNYAL
AVLDNGDPLNNTTPVTGASPGGLRELQLRSLTEILKGG
VLIQRNPQLCYQDTILWKDIFHKNNQLALTLIDTNRSR
ACHPCSPMCKGSRGWGESSEDCQSLTRTV CAGGCARCK
GPLPTDCCHEQCAAGCTGPKHSDCLACLHFNHSGICEL
HCPALVTYNTDTFESMPNPEGRYTFGASCVTACPYNYL
STDVGSCTLVCPLHNQEVTAEDGTQRCEKCSKPCARVC
YGLGMEHLREVRVAVTSANIQEFAGCKKIFGSLAFLPES
FDGDPASNTAPLQPEQLQVFETLEEITGYLYISAWPDS
LPDLSVFNQLQVIRGRILHNGAYSLLTQGLGISWLGLR
SLRELGSGLALIHNTLHLCFVHTVPWDQLFRNPHQALL
HTANRPEDECVGEGLAHQLCARGHCWGP GP TQCVNCS
QFLRGQECVEECRVLQGLPREYVNARHCLPCHPECQPQ
NGSVTCFGPEADQCVACAHYKDPPFCVARCP SGVKPDL
SYMPIWKFPDEEGACQPCPINCTHSCVDLDDKGC PAEQ
RASPLTSIISAVVGILLVVVLGVVFGILIKRRQQKIRK
YTMRLLQETELVEPLTPSGAMPNQAQMRILKETELRK
VKVLGSGAFGTVYKGIWIPDGENVKIPVAIKVLENTS
PKANKEILDEAYVMAGVGSPPYVSRLLGICLTSTVQLVT
QLMPYGCLLDHVRENRRGLGSQDLLNWCMI AKGMSYL
EDVRLVHRDLAARNVLVKSPNHVKITDFGLARLLDIDE
TEYHADGGKVP IKWMALESILRRRFTHQSDVWSYGVTV
WELMTFGAKPYDGI PAREIPDLLEKGERLPQPPICTID
VYMIMVKCWMIDSECRPRFRELVSEFSRMARDPQRFVV
IQNEDLGPASPLDSTFYRSLLEDDDMGDLVDAEEYLVP
QQGFFCPDPAPGAGGMVHHRHRSSSTRSGGGDLTLGLE
PSEEEAPRSPLAPSEGAGSDVFDGDLGMGAAKGLQSLP
THDPSPLQRYSEDPTVPLPSETDGYVAPLTCSPQPEYV
NQPDVRPQPPSPREGPLPAARPAGATLERPKTLSPGKN
GVVKDVFAFGGAVENPEYLTPQGGAAPQPHPPPAFSPA
FDNLYYWDQDPPERGAPPSTFKGTPTAENPEYLGLDVP
V

图12

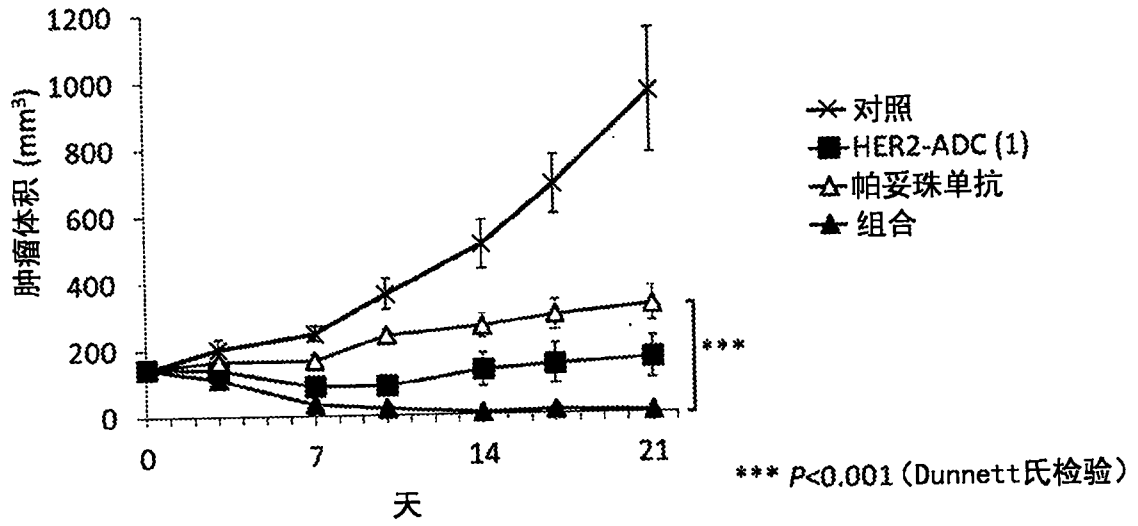


图13

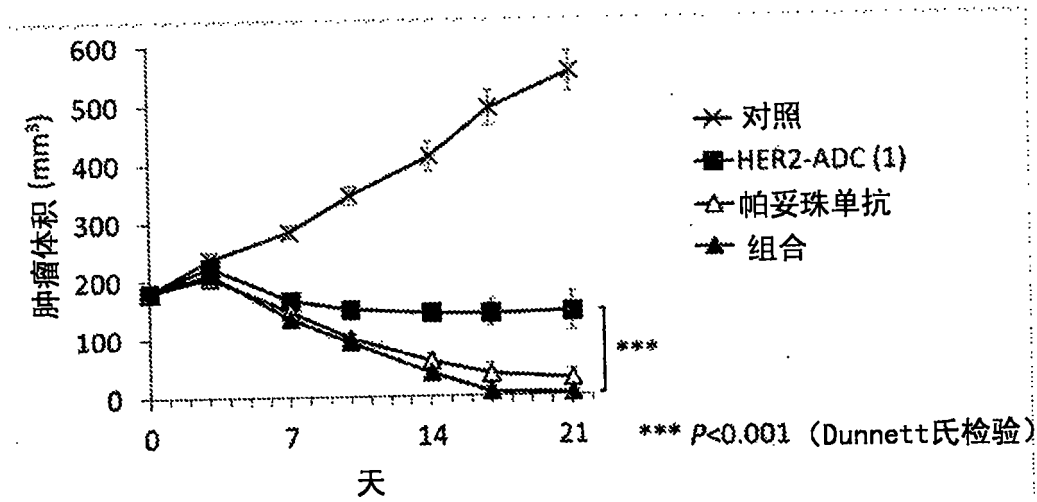


图14