

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **045144**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2023.10.30**

(21) Номер заявки  
**202092902**

(22) Дата подачи заявки  
**2019.05.27**

(51) Int. Cl. **A61K 47/68** (2017.01)  
**A61K 39/395** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

---

(54) **ЛЕЧЕНИЕ HER2-МУТИРОВАННОГО РАКА ВВЕДЕНИЕМ КОНЬЮГАТА АНТИ-HER2-АНТИТЕЛО-ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО**

---

(31) **2018-101211; 2018-177132**

(32) **2018.05.28; 2018.09.21**

(33) **JP**

(43) **2021.03.01**

(86) **PCT/JP2019/020886**

(87) **WO 2019/230645 2019.12.05**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ДАЙТИ САНКИО КОМПАНИ,  
ЛИМИТЕД (JP)**

(72) Изобретатель:  
**Фудзисаки Йосихико, Сато Юта,  
Серидзава Юи, Сига Рёта, Саито  
Каку, Дзикох Такахиро, Токухиро  
Синя (JP)**

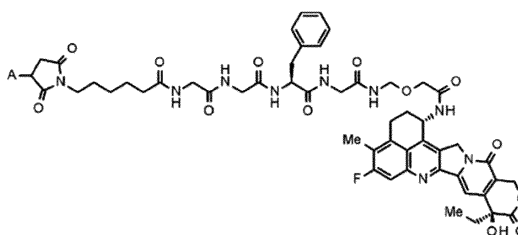
(74) Представитель:  
**Медведев В.Н. (RU)**

(56) **WO-A1-2015115091**

PETRELLI, F., et al., "Clinical and pathological characterization of HER2 mutations in human breast cancer: a systematic review of the literature", *Breast Cancer Research and Treatment*, 2017, vol. 166, pp. 339-349, ISSN 1573-7217, in particular, abstract, table 1

MAZIERES, J., et al., "Lung cancer patients with HER2 mutations treated with chemotherapy and HER2-targeted drugs: results from the European EUHER2 cohort", *Annals of Oncology*, 2016, vol. 27, pp. 281-286, ISSN 1569-8041, in particular, abstract, fig. 1, page 282, left column, lines 19-28, page 284, right column, lines 17-41

(57) В изобретении представлен терапевтический агент для HER2-мутированного рака, содержащий в качестве активного компонента конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство, где лекарственное средство-линкер, представленное следующей формулой (где А представляет положение соединения с анти-HER2-антителом) конъюгировано с антителом посредством тиоэфирной связи, и/или способ лечения рака, включающий введение конъюгата анти-HER2-антитело-лекарственное средство субъекту, у которого выявлено наличие HER2-мутированного рака.



**045144**  
**B1**

**045144**  
**B1**

### Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к терапевтическому агенту для HER2-мутированного рака, содержащему конъюгат специфическое анти-HER2-антитело-лекарственное средство, и/или способу лечения рака, включающему введение конъюгата специфическое HER2-антитело-лекарственное средство субъекту, у которого выявлено наличие HER2-мутированного рака.

### Уровень техники

Рецептор эпидермального фактора роста человека 2 (HER2) представляет собой трансмембранный рецептор, относящийся к подсемейству рецепторов эпидермального фактора роста, включающих рецепторные протеинтирозинкиназы (непатентные документы 1-6).

HER2 сверхэкспрессируется при различных типах рака, таких как рак молочной железы и рак желудка (непатентные документы 7-12), и, как сообщается, является негативным прогностическим фактором при раке молочной железы (непатентные документы 13 и 14). В качестве лекарственных средств против HER2, эффективных при злокачественных новообразованиях со сверхэкспрессией HER2, известны трастузумаб, трастузумаб эмтанзин, пертузумаб, лапатиниб и т.п.

Между тем, HER2 имеет мутанты, которые, как известно, представляют одну из канцерогенных мутаций. Сообщалось, что такие злокачественные опухоли с мутацией HER2 присутствуют, например, в процентных показателях примерно от 2% до 3% при немелкоклеточном раке легких (непатентные документы 15-20). Были проведены исследования для оценки влияния лекарственных средств против HER2 на HER2-мутированный рак (непатентные документы 21 и 22).

Конъюгат антитело-лекарственное средство (ADC), содержащий лекарственное средство с цитотоксической активностью, конъюгированный с антителом, антиген которого экспрессируется на поверхности раковых клеток и которое также связывается с антигеном, способно к клеточной интернализации, и, следовательно, может избирательно доставлять лекарственное средство в раковые клетки, и, как ожидается, будет приводить к накоплению лекарственного средства в раковых клетках и к гибели раковых клеток (непатентные документы 23-27).

В качестве одного из таких конъюгатов антитело-лекарственное средство, известен конъюгат антитело-лекарственное средство, содержащий в качестве его компонентов анти-HER2-антитело и производное экзатекана, которое является ингибитором топоизомеразы I, (патентные документы 1-3 и непатентные документы 28-31).

Список цитированных ссылок.

Патентные документы.

Патентный документ 1.

Публикация международной заявки WO 2015/115091.

Патентный документ 2.

Публикация международной заявки WO 2015/155976.

Патентный документ 3.

Публикация международной заявки WO 2018/066626.

Непатентные документы.

Непатентный документ 1: Coussens L. et al., Science, 1985; 230(4730): 1132-1139.

Непатентный документ 2: Graus-Porta G. et al., EMBO J., 1997;16:1647-1655.

Непатентный документ 3: Karnagaran D. et al., EMBO J., 1996;15:254-264.

Непатентный документ 4: Sliwkowski M.X. et al., J. Biom. Chem., 1994; 269: 14661-14665.

Непатентный документ 5: Di Fore P.P. et al., Science, 1987; 237: 178-182.

Непатентный документ 6: Hudziak R.M. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1987; 84: 7159-7163.

Непатентный документ 7: Hardwick R. et al., Eur. J. Surg. Oncol., 1997 (23):30-35.

Непатентный документ 8: Korkaya H. et al., Oncogene, 2008;27(47):6120-6130.

Непатентный документ 9: Yano T. et al., Oncol. Rep., 2006; 15(1): 65-71.

Непатентный документ 10: Slamon D.J. et al., Science, 1987; 235: 177-182.

Непатентный документ 11: Gravalos C. et al., Ann. Oncol., 19: 1523-1529, 2008.

Непатентный документ 12: Fukushige S. et al., Mol. Cell Biol., 6: 955-958, 1986.

Непатентный документ 13: Slamon D.J. et al., Science, 1989; 244: 707-712.

Непатентный документ 14: Kaptain S. et al., Diagn. Mol. Pathol., 10: 139-152, 2001.

Непатентный документ 15: Mazieres J. et al., J. Clin. Oncol., 2013; 31: 1997-2003.

Непатентный документ 16: Arcila M.E. et al., Clin. Cancer Res., 2012; 18: 4910-8.

Непатентный документ 17: Li C. et al., J. Thorac. Oncol., 2012; 7: 85-9.

Непатентный документ 18: Tomizaka K. et al., Lung Cancer 2011; 74: 139-44.

Непатентный документ 19: Shigematsu H. et al., Cancer Res., 2005; 65: 1642-6.

Непатентный документ 20: Yokoyama T. et al., Cancer Sci., 2006; 97: 753-9.

Непатентный документ 21: Connell C.M. et al., ESMO Open, 2017; 2:e000279.

Непатентный документ 22: M.G. Kris et al., Annals of Oncology, 26: 1421-1427, 2015.

Непатентный документ 23: Ducry L. et al., Bioconjugate Chem., (2010) 21, 5-13.

Непатентный документ 24: Alley S.C. et al., Current Opinion in Chemical Biology, (2010) 14, 529-537.

- Непатентный документ 25: Damle N.K. Expert Opin. Biol. Ther., (2004) 4, 1445-1452.  
 Непатентный документ 26: Senter P. D. et al., Nature Biotechnology (2012) 30, 631-637.  
 Непатентный документ 27: Howard A. et al., J. Clin. Oncol., 29: 398-405.  
 Непатентный документ 28: Ogitani Y. et al., Clinical Cancer Research (2016) 22(20), 5097-5108.  
 Непатентный документ 29: Ogitani Y. et al., Cancer Science (2016) 107, 1039-1046.  
 Непатентный документ 30: Doi T. et al., Lancet Oncol., 2017; 18: 1512-22.  
 Непатентный документ 31: Takegawa N. et al., Int. J. Cancer: 141, 1682-1689 (2017).

### Сущность изобретения

#### Техническая задача

Конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство, содержащий в качестве его компонентов анти-HER2-антитело и производное экзатекана, которое, как известно, является ингибитором топоизомеразы I, оказывает противоопухолевый эффект против типов рака, при которых определена сверхэкспрессия HER2. Однако не было показано, что конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство может оказывать противоопухолевое действие на типы рака с мутацией HER2. Целью настоящего изобретения является обеспечение терапевтического агента для HER2-мутированного рака, содержащего конъюгат специфическое анти-HER2-антитело-лекарственное средство, и/или способа лечения рака, включающего введение субъекту конъюгата специфическое анти-HER2-антитело-лекарственное средство субъекту, у которого выявлено наличие рака с мутацией HER2.

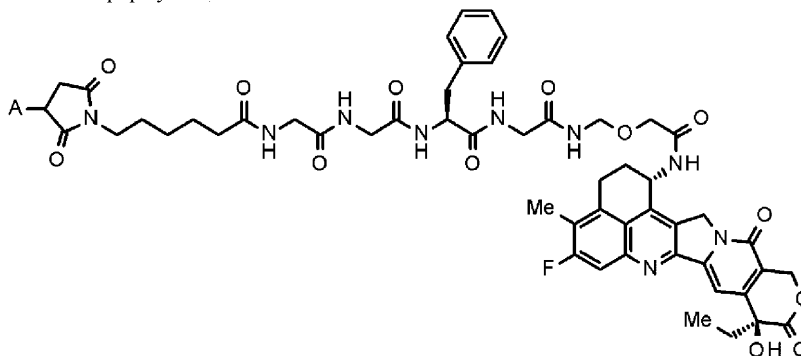
#### Решение технической задачи

В результате тщательных исследований, направленных на решение вышеуказанных задач, заявители настоящего изобретения обнаружили, что конъюгат специфическое анти-HER2-антитело-лекарственное средство проявляет высокий противоопухолевый эффект в отношении типов рака с мутацией HER2, тем самым осуществив настоящее изобретение.

Таким образом, настоящее изобретение обеспечивает следующие пп.1-176.

1. Терапевтический агент для HER2-мутированного рака, содержащий в качестве активного компонента конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство, где лекарственное средство-линкер, представленное следующей формулой:

формула 1.



где А представляет положение соединения с анти-HER2-антителом;

конъюгировано с анти-HER2-антителом посредством тиоэфирной связи.

2. Терапевтический агент в соответствии с п.1, где мутация HER2 при HER2-мутированном раке представляет по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из Y772\_A775dup, G778\_P780dup, G776delinsVC, L755S, V777L, V659E, G660D, S310F, A20T, A21S, R143Q, K200N, A242V, D277Y, A293P, N302K, V308M, S310Y, N319Y, S335C, R340P, S418T, W452C, V541M, I613V, P627H, A644V, R647G, I654V, I655V, I661V, R678Q, Q680H, V697L, G704R, Q709L, Q711H, G727A, T733I, E744G, N745D, L755P, L755A, L755F, S760F, D769H, D769N, D769Y, E770\_A771insAYVM, A771\_Y772insYVMA, M774\_A775insAYVM, A775\_G776insYVMA, A775G, G776delinsLC, G776C, G776delinsAVGC, G776delinsVV, G776\_V777insL, G776L, G776\_V777insVC, G776\_V777insVGC, V777\_G778insCG, V777\_G778insG, G778\_S779insG, S779P, S779\_P780insVGS, P780\_Y781insGSP, R784C, R784H, L785R, L786V, T791I, G804S, L807F, S819F, I829T, V842I, L846F, T862I, R868W, L869R, T875I, W906\*, T917S, Q943\*, S1007\* и S1151L.

3. Терапевтический агент в соответствии с п.2, где мутация HER2 при HER2-мутированном раке представляет по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из Y772\_A775dup, G778\_P780dup, G776delinsVC, L755S, V777L и S310F.

4. Терапевтический агент в соответствии с п.1, где мутация HER2 при HER2-мутированном раке представляет инсерционную мутацию в экзоне 20.

5. Терапевтический агент в соответствии с п.4, где инсерционная мутация в экзоне 20 представляет по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из Y772\_A775dup, G778\_P780dup, G776delinsVC, E770\_A771insAYVM, A771\_Y772insYVMA, M774\_A775insAYVM, A775\_G776insYVMA, G776delinsLC, G776delinsAVGC, G776delinsVV, G776\_V777insL, G776\_V777insVC, G776\_V777insVGC,



где лекарственное средство-линкер конъюгировано с анти-HER2-антителом посредством тиоэфирной связи, и *n* представляет среднее число единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированного в расчете на молекулу антитела.

24. Терапевтический агент в соответствии с п.23, где мутация HER2 при HER2-мутированном раке представляет по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из Y772\_A775dup, G778\_P780dup, G776delinsVC, L755S, V777L, V659E, G660D, S310F, A20T, A21S, R143Q, K200N, A242V, D277Y, A293P, N302K, V308M, S310Y, N319Y, S335C, R340P, S418T, W452C, V541M, I613V, P627H, A644V, R647G, I654V, I655V, I661V, R678Q, Q680H, V697L, G704R, Q709L, Q711H, G727A, T733I, E744G, N745D, L755P, L755A, L755F, S760F, D769H, D769N, D769Y, E770\_A771insAYVM, A771\_Y772insYVMA, M774\_A775insAYVM, A775\_G776insYVMA, A775G, G776delinsLC, G776C, G776delinsAVGC, G776delinsVV, G776\_V777insL, G776L, G776\_V777insVC, G776\_V777insVGC, V777\_G778insCG, V777\_G778insG, G778\_S779insG, S779P, S779\_P780insVGS, P780\_Y781insGSP, R784C, R784H, L785R, L786V, T791I, G804S, L807F, S819F, I829T, V842I, L846F, T862I, R868W, L869R, T875I, W906\*, T917S, Q943\*, S1007\* и S1151L.

25. Терапевтический агент в соответствии с п.24, где мутация HER2 при HER2-мутированном раке представляет по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из Y772\_A775dup, G778\_P780dup, G776delinsVC, L755S, V777L и S310F.

26. Терапевтический агент в соответствии с п.23, где мутация HER2 при HER2-мутированном раке представляет инсерционную мутацию в экзоне 20.

27. Терапевтический агент в соответствии с п.26, где инсерционная мутация в экзоне 20 представляет по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из Y772\_A775dup, G778\_P780dup, G776delinsVC, E770\_A771insAYVM, A771\_Y772insYVMA, M774\_A775insAYVM, A775\_G776insYVMA, G776delinsLC, G776delinsAVGC, G776delinsVV, G776\_V777insL, G776\_V777insVC, G776\_V777insVGC, V777\_G778insCG, V777\_G778insG, G778\_S779insG, S779\_P780insVGS и P780\_Y781insGSP.

28. Терапевтический агент в соответствии с п.27, где инсерционная мутация в экзоне 20 представляет по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из Y772\_A775dup, G778\_P780dup и G776delinsVC.

29. Терапевтический агент в соответствии с п.23, где мутация HER2 при HER2-мутированном раке представляет мутацию замены одной пары оснований в трансмембранном домене белка HER2.

30. Терапевтический агент в соответствии с п.29, где мутация замены одной пары оснований в трансмембранном домене белка HER2 представляет по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из V659E, G660D, I654V, I655V и I661V.

31. Терапевтический агент в соответствии с п.30, где мутация замены одной пары оснований в трансмембранном домене белка HER2 представляет G660D.

32. Терапевтический агент в соответствии с п.23, где мутация HER2 при HER2-мутированном раке представляет мутацию замены одной пары оснований во внеклеточном домене белка HER2.

33. Терапевтический агент в соответствии с п.32, где мутация замены одной пары оснований во внеклеточном домене белка HER2 представляет по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из S310F, A20T, A21S, R143Q, K200N, A242V, D277Y, A293P, N302K, V308M, S310Y, N319Y, S335C, R340P, S418T, W452C, V541M, I613V, P627H, A644V и R647G.

34. Терапевтический агент в соответствии с п.33, где мутация замены одной пары оснований во внеклеточном домене белка HER2 представляет S310F.

35. Терапевтический агент в соответствии с любым из пп.23-34, где рак при HER2-мутированном раке представляет по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из немелкоклеточного рака легкого, рака молочной железы, рака желудка, колоректального рака, рака пищевода, рака слюнной железы, аденокарциномы пищеводно-желудочного перехода, рака желчных путей, болезни Педжета, рака поджелудочной железы, рака яичника и карциносаркомы матки.

36. Терапевтический агент в соответствии с любым из пп.23-34, где рак представляет немелкоклеточный рак легкого.

37. Терапевтический агент в соответствии с п.36, где немелкоклеточный рак легкого представляет неоперабельный и/или метастатический немелкоклеточный рак легкого.

38. Терапевтический агент в соответствии с любым из пп.23-37, где анти-HER2-антитело представляет антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков с 1 по 449 SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков с 1 по 214 SEQ ID NO: 2.

39. Терапевтический агент в соответствии с любым из пп.23-37, где анти-HER2-антитело представляет антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 2.

40. Терапевтический агент в соответствии с любым из пп.23-39, где среднее число единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированного в расчете на молекулу антитела в конъюгате анти-HER2-антитело-лекарственное средство, находится в диапазоне от 7 до 8.

41. Терапевтический агент в соответствии с любым из пп.23-39, где среднее число единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированного в расчете на молекулу антитела в конъюгате анти-HER2-антитело-лекарственное средство, находится в диапазоне от 7,5 до 8.

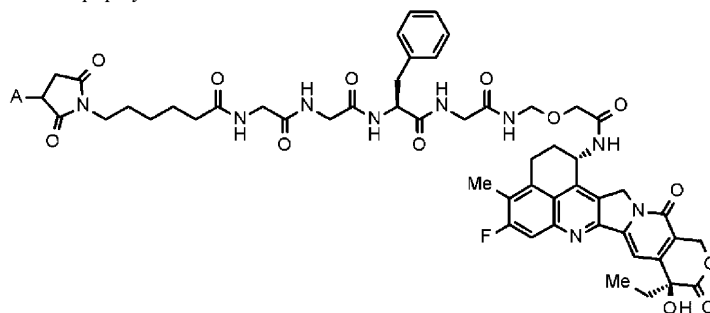
42. Терапевтический агент в соответствии с любым из пп.23-41, где доза на введение конъюгата анти-HER2-антитело-лекарственное средство находится в диапазоне от 5,4 мг/кг до 8 мг/кг.

43. Терапевтический агент в соответствии с любым из пп.23-41, где доза на введение конъюгата анти-HER2-антитело-лекарственное средство составляет 6,4 мг/кг.

44. Терапевтический агент в соответствии с любым из пп.23-43, где конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство вводят один раз в 3 недели.

45. Способ лечения рака, включающий введение конъюгата анти-HER2-антитело-лекарственное средство, где лекарственное средство-линкер, представленное следующей формулой:

формула 3



где А представляет положение соединения с анти-HER2-антителом; конъюгировано с анти-HER2-антителом посредством тиоэфирной связи, субъекту, у которого выявлено наличие HER2-мутированного рака.

46. Способ лечения в соответствии с п.45, где мутация HER2 при HER2-мутированном раке представляет по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из Y772\_A775dup, G778\_P780dup, G776delinsVC, L755S, V777L, V659E, G660D, S310F, A20T, A21S, R143Q, K200N, A242V, D277Y, A293P, N302K, V308M, S310Y, N319Y, S335C, R340P, S418T, W452C, V541M, I613V, P627H, A644V, R647G, I654V, I655V, I661V, R678Q, Q680H, V697L, G704R, Q709L, Q711H, G727A, T733I, E744G, N745D, L755P, L755A, L755F, S760F, D769H, D769N, D769Y, E770\_A771insAYVM, A771\_Y772insYVMA, M774\_A775insAYVM, A775\_G776insYVMA, A775G, G776delinsLC, G776C, G776delinsAVGC, G776delinsVV, G776\_V777insL, G776L, G776\_V777insVC, G776\_V777insVGC, V777\_G778insCG, V777\_G778insG, G778\_S779insG, S779P, S779\_P780insVGS, P780\_Y781insGSP, R784C, R784H, L785R, L786V, T791I, G804S, L807F, S819F, I829T, V842I, L846F, T862I, R868W, L869R, T875I, W906\*, T917S, Q943\*, S1007\* и S1151L.

47. Способ лечения в соответствии с п.46, где мутация HER2 при HER2-мутированном раке представляет по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из Y772\_A775dup, G778\_P780dup, G776delinsVC, L755S, V777L и S310F.

48. Способ лечения в соответствии с п.45, где мутация HER2 при HER2-мутированном раке представляет инсерционную мутацию в экзоне 20.

49. Способ лечения в соответствии с п.48, где инсерционная мутация в экзоне 20 представляет по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из Y772\_A775dup, G778\_P780dup, G776delinsVC, E770\_A771insAYVM, A771\_Y772insYVMA, M774\_A775insAYVM, A775\_G776insYVMA, G776delinsLC, G776delinsAVGC, G776delinsVV, G776\_V777insL, G776\_V777insVC, G776\_V777insVGC, V777\_G778insCG, V777\_G778insG, G778\_S779insG, S779\_P780insVGS и P780\_Y781insGSP.

50. Способ лечения в соответствии с п.49, где инсерционная мутация в экзоне 20 представляет по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из Y772\_A775dup, G778\_P780dup и G776delinsVC.

51. Способ лечения в соответствии с п.45, где мутация HER2 при HER2-мутированном раке представляет мутацию замены одной пары оснований в трансмембранном домене белка HER2.

52. Способ лечения в соответствии с п.51, где мутация замены одной пары оснований в трансмембранном домене белка HER2 представляет по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из V659E, G660D, I654V, I655V и I661V.

53. Способ лечения в соответствии с п.52, где мутация замены одной пары оснований в трансмембранном домене белка HER2 представляет G660D.

54. Способ лечения в соответствии с п.45, где мутация HER2 при HER2-мутированном раке представляет мутацию замены одной пары оснований во внеклеточном домене белка HER2.

55. Способ лечения в соответствии с п.54, где мутация замены одной пары оснований во внеклеточном домене белка HER2 представляет по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из S310F, A20T, A21S, R143Q, K200N, A242V, D277Y, A293P, N302K, V308M, S310Y, N319Y, S335C, R340P, S418T, W452C, V541M, I613V, P627H, A644V и R647G.

56. Способ лечения в соответствии с п.55, где мутация замены одной пары оснований во внеклеточном домене белка HER2 представляет S310F.

57. Способ лечения в соответствии с любым из пп.45-56, где рак при HER2-мутированном раке представляет по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из немелкоклеточного рака легкого, рака молочной железы, рака желудка, колоректального рака, рака пищевода, рака слюнной железы, аденокарциномы пищеводно-желудочного перехода, рака желчных путей, болезни Педжета, рака поджелудочной железы, рака яичника и карциносаркомы матки.

58. Способ лечения в соответствии с любым из пп.45-56, где рак представляет немелкоклеточный рак легкого.

59. Способ лечения в соответствии с п.58, где немелкоклеточный рак легкого представляет неоперабельный и/или метастатический немелкоклеточный рак легкого.

60. Способ лечения в соответствии с любым из пп.45-59, где анти-HER2-антитело представляет антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков с 1 по 449 последовательности SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков с 1 по 214 SEQ ID NO: 2.

61. Способ лечения в соответствии с любым из пп.45-59, где анти-HER2-антитело представляет антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 2.

62. Способ лечения в соответствии с любым из пп.45-61, где среднее число единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированного в расчете на молекулу антитела в конъюгате анти-HER2-антитело-лекарственное средство, находится в диапазоне от 7 до 8.

63. Способ лечения в соответствии с любым из пп.45-61, где среднее число единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированного в расчете на молекулу антитела, в конъюгате анти-HER2-антитело-лекарственное средство находится в диапазоне от 7,5 до 8.

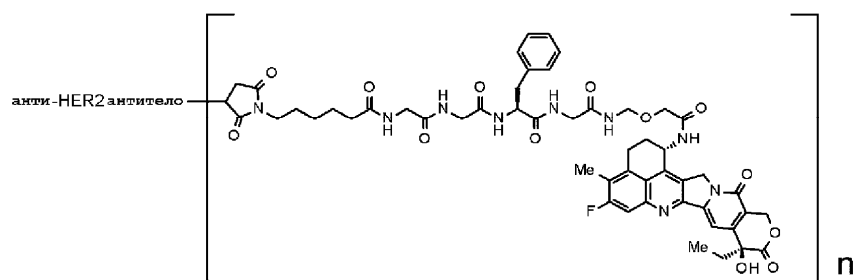
64. Способ лечения в соответствии с любым из пп.45-63, где доза на введение конъюгата анти-HER2-антитело-лекарственное средство находится в диапазоне от 5,4 мг/кг до 8 мг/кг.

65. Способ лечения в соответствии с любым из пп.45-63, где доза на введение конъюгата анти-HER2-антитело-лекарственное средство составляет 6,4 мг/кг.

66. Способ лечения в соответствии с любым из пп.45-65, где конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство вводят один раз в 3 недели.

67. Способ лечения рака, включающий введение конъюгата анти-HER2-антитело-лекарственное средство, представленного следующей формулой:

формула 4



где лекарственное средство-линкер конъюгировано с анти-HER2-антителом посредством тиоэфирной связи, и n представляет среднее число единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированного в расчете на молекулу антитела; субъекту, у которого выявлено наличие HER2-мутированного рака.

68. Способ лечения в соответствии с п.67, где мутация HER2 при HER2-мутированном раке представляет по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из Y772\_A775dup, G778\_P780dup, G776delinsVC, L755S, V777L, V659E, G660D, S310F, A20T, A21S, R143Q, K200N, A242V, D277Y, A293P, N302K, V308M, S310Y, N319Y, S335C, R340P, S418T, W452C, V541M, I613V, P627H, A644V, R647G, I654V, I655V, I661V, R678Q, Q680H, V697L, G704R, Q709L, Q711H, G727A, T733I, E744G, N745D, L755P, L755A, L755F, S760F, D769H, D769N, D769Y, E770\_A771insAYVM, A771\_Y772insYVMA, M774\_A775insAYVM, A775\_G776insYVMA, A775G, G776delinsLC, G776C, G776delinsAVGC, G776delinsVV, G776\_V777insL, G776L, G776\_V777insVC, G776\_V777insVGC, V777\_G778insCG, V777\_G778insG, G778\_S779insG, S779P, S779\_P780insVGS, P780\_Y781insGSP, R784C, R784H, L785R, L786V, T791I, G804S, L807F, S819F, I829T, V842I, L846F, T862I, R868W, L869R, T875I, W906\*, T917S, Q943\*, S1007\* и S1151L.

69. Способ лечения в соответствии с п.68, где мутация HER2 при HER2-мутированном раке представляет по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из Y772\_A775dup, G778\_P780dup, G776delinsVC, L755S, V777L и S310F.

70. Способ лечения в соответствии с п.67, где мутация HER2 при HER2-мутированном раке представляет инсерционную мутацию в экзоне 20.

71. Способ лечения в соответствии с п.70, где инсерционная мутация в экзоне 20 представляет по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из Y772\_A775dup, G778\_P780dup, G776delinsVC, E770\_A771insAYVM, A771\_Y772insYVMA, M774\_A775insAYVM, A775\_G776insYVMA, G776delinsLC, G776delinsAVGC, G776delinsVV, G776\_V777insL, G776\_V777insVC, G776\_V777insVGC, V777\_G778insCG, V777\_G778insG, G778\_S779insG, S779\_P780insVGS nP780\_Y781insGSP.

72. Способ лечения в соответствии с п.71, где инсерционная мутация в экзоне 20 представляет по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из Y772\_A775dup, G778\_P780dup и G776delinsVC.

73. Способ лечения в соответствии с п.67, где мутация HER2 при HER2-мутированном раке представляет мутацию замены одной пары оснований в трансмембранном домене белка HER2.

74. Способ лечения в соответствии с п.73, где мутация замены одной пары оснований в трансмембранном домене белка HER2 представляет по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из V659E, G660D, I654V, I655V и I661V.

75. Способ лечения в соответствии с п.74, где мутация замены одной пары оснований в трансмембранном домене белка HER2 представляет G660D.

76. Способ лечения по п.67, где мутация HER2 при HER2-мутированном раке представляет мутацию замены одной пары оснований во внеклеточном домене белка HER2.

77. Способ лечения в соответствии с п.76, где мутация замены одной пары оснований во внеклеточном домене белка HER2 представляет по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из S310F, A20T, A21S, R143Q, K200N, A242V, D277Y, A293P, N302K, V308M, S310Y, N319Y, S335C, R340P, S418T, W452C, V541M, I613V, P627H, A644V и R647G.

78. Способ лечения в соответствии с п.77, где мутация замены одной пары оснований во внеклеточном домене белка HER2 представляет S310F.

79. Способ лечения в соответствии с любым из пп.67-78, где рак при HER2-мутированном раке представляет по меньшей мере один, выбранный из группы, немелкоклеточного рака легкого, рака молочной железы, рака желудка, колоректального рака, рака пищевода, рака слюнной железы, аденокарциномы пищеводно-желудочного перехода, рака желчных путей, болезни Педжета, рака поджелудочной железы, рака яичника и карциносаркомы матки.

80. Способ лечения в соответствии с любым из пп.67-78, где рак представляет немелкоклеточный рак легкого.

81. Способ лечения в соответствии с п.80, где немелкоклеточный рак легкого представляет неоперабельный и/или метастатический немелкоклеточный рак легкого.

82. Способ лечения в соответствии с любым из пп.67-81, где анти-HER2-антитело представляет антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков с 1 по 449 последовательности SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков с 1 по 214 SEQ ID NO: 2.

83. Способ лечения в соответствии с любым из пп.67-81, где анти-HER2-антитело представляет антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 2.

84. Способ лечения в соответствии с любым из пп.67-83, где среднее число единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированного в расчете на молекулу антитела в конъюгате анти-HER2-антитело-лекарственное средство, находится в диапазоне от 7 до 8.

85. Способ лечения в соответствии с любым из пп.67-83, где среднее число единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированного в расчете на одну молекулу антитела в конъюгате анти-HER2-антитело-лекарственное средство, находится в диапазоне от 7,5 до 8.

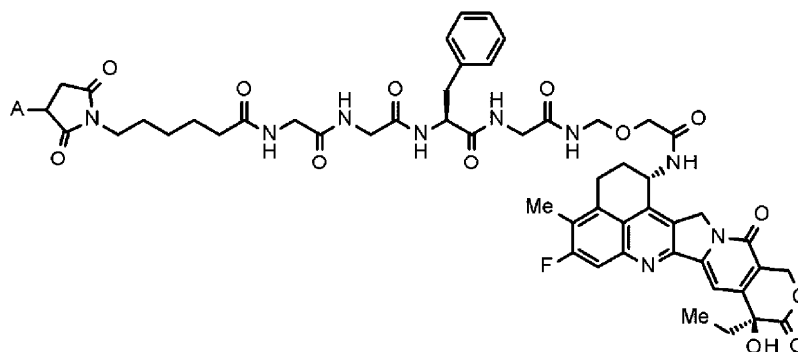
86. Способ лечения в соответствии с любым из пп.67-85, где доза на введение конъюгата анти-HER2-антитело-лекарственное средство находится в диапазоне от 5,4 мг/кг до 8 мг/кг.

87. Способ лечения в соответствии с любым из пп.67-85, где доза на введение конъюгата анти-HER2-антитело-лекарственное средство составляет 6,4 мг/кг.

88. Способ лечения в соответствии с любым из пп.67-87, где конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство вводят один раз в 3 недели.



89. Конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство для применения в лечении HER2-мутированного рака, где лекарственное средство-линкер, представленное следующей формулой:  
формула 5



где А представляет положение соединения с анти-HER2-антителом;  
конъюгировано с анти-HER2-антителом посредством тиоэфирной связи.

90. Конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство в соответствии с п.89, где мутация HER2 при HER2-мутированном раке представляет по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из Y772\_A775dup, G778\_P780dup, G776delinsVC, L755S, V777L, V659E, G660D, S310F, A20T, A21S, R143Q, K200N, A242V, D277Y, A293P, N302K, V308M, S310Y, N319Y, S335C, R340P, S418T, W452C, V541M, I613V, P627H, A644V, R647G, I654V, I655V, I661V, R678Q, Q680H, V697L, G704R, Q709L, Q711H, G727A, T733I, E744G, N745D, L755P, L755A, L755F, S760F, D769H, D769N, D769Y, E770\_A771insAYVM, A771\_Y772insYVMA, M774\_A775insAYVM, A775\_G776insYVMA, A775G, G776delinsLC, G776C, G776delinsAVGC, G776delinsVV, G776\_V777insL, G776L, G776\_V777insVC, G776\_V777insVGC, V777\_G778insCG, V777\_G778insG, G778\_S779insG, S779P, S779\_P780insVGS, P780\_Y781insGSP, R784C, R784H, L785R, L786V, T791I, G804S, L807F, S819F, I829T, V842I, L846F, T862I, R868W, L869R, T875I, W906\*, T917S, Q943\*, S1007\* и S1151L.

91. Конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство в соответствии с п.90, где мутация HER2 при HER2-мутированном раке представляет по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из Y772\_A775dup, G778\_P780dup, G776delinsVC, L755S, V777L и S310F.

92. Конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство в соответствии с п.89, где мутация HER2 при HER2-мутированном раке представляет инсерционную мутацию в экзоне 20.

93. Конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство в соответствии с п.92, где инсерционная мутация в экзоне 20 представляет по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из Y772\_A775dup, G778\_P780dup, G776delinsVC, E770\_A771insAYVM, A771\_Y772insYVMA, M774\_A775insAYVM, A775\_G776insYVMA, G776delinsLC, G776delinsAVGC, G776delinsVV, G776\_V777insL, G776\_V777insVC, G776\_V777insVGC, V777\_G778insCG, V777\_G778insG, G778\_S779insG, S779\_P780insVGS и P780\_Y781insGSP.

94. Конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство в соответствии с п.93, где инсерционная мутация в экзоне 20 представляет по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из Y772\_A775dup, G778\_P780dup и G776delinsVC.

95. Конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство в соответствии с п.89, где мутация HER2 при HER2-мутированном раке представляет мутацию замены одной пары оснований в трансмембранном домене белка HER2.

96. Конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство в соответствии с п.95, где мутация замены одной пары оснований в трансмембранном домене белка HER2 выбрана по меньшей мере из группы, состоящей из V659E, G660D, I654V, I655V и I661V.

97. Конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство в соответствии с п.96, где мутация замены одной пары оснований в трансмембранном домене белка HER2 представляет G660D.

98. Конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство в соответствии с п.89, где мутация HER2 при HER2-мутированном раке представляет мутацию замены одной пары оснований во внеклеточном домене белка HER2.

99. Конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство в соответствии с п.98, где мутация замены одной пары оснований во внеклеточном домене белка HER2 представляет по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из S310F, A20T, A21S, R143Q, K200N, A242V, D277Y, A293P, N302K, V308M, S310Y, N319Y, S335C, R340P, S418T, W452C, V541M, I613V, P627H, A644V и R647G.

100. Конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство в соответствии с п.99, где мутация замены одной пары оснований во внеклеточном домене белка HER2 представляет S310F.

101. Конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство в соответствии с любым из пп.89-100, где рак при HER2-мутированном раке представляет по меньшей мере один, выбранный из группы, со-

стоящей из немелкоклеточного рака легкого, рака молочной железы, рака желудка, колоректального рака, рака пищевода, рака слюнной железы, аденокарциномы пищеводно-желудочного перехода, рака желчных путей, болезни Педжета, рака поджелудочной железы, рака яичника и карциносаркомы матки.

102. Конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство в соответствии с любым из пп.89-100, где рак представляет немелкоклеточный рак легкого.

103. Конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство в соответствии с п.102, где немелкоклеточный рак легкого представляет неоперабельный и/или метастатический немелкоклеточный рак легкого.

104. Конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство в соответствии с любым из пп.89-103, где анти-HER2-антитело представляет антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков от 1 по 449 из SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков от 1 по 214 из SEQ ID NO: 2.

105. Конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство в соответствии с любым из пп.89-103, где анти-HER2-антитело представляет антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 2.

106. Конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство в соответствии с любым из пп.89-105, где среднее число единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированного в расчете на молекулу антитела в конъюгате анти-HER2-антитело-лекарственное средство, находится в диапазоне от 7 до 8.

107. Конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство в соответствии с любым из пп.89-105, где среднее число единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированного в расчете на молекулу антитела в конъюгате анти-HER2-антитело-лекарственное средство, находится в диапазоне от 7,5 до 8.

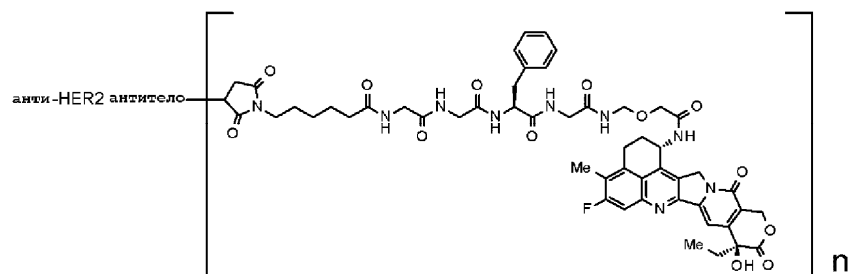
108. Конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство в соответствии с любым из пп.89-107, где доза на введение конъюгата анти-HER2-антитело-лекарственное средство находится в диапазоне от 5,4 мг/ кг до 8 мг/кг.

109. Конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство в соответствии с любым из пп.89-107, где доза на введение конъюгата анти-HER2-антитело-лекарственное средство составляет 6,4 мг/кг.

110. Конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство в соответствии с любым из пп.89-109, где конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство вводят один раз в 3 недели.

111. Конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство для применения в лечении HER2-мутированного рака, представленный следующей формулой:

формула 6



где лекарственное средство-линкер конъюгировано с анти-HER2-антителом посредством тиоэфирной связи, и n представляет среднее число единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированного в расчете на молекулу антитела.

112. Конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство в соответствии с п.111, где мутация HER2 при HER2-мутированном раке представляет по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из Y772\_A775dup, G778\_P780dup, G776delinsVC, L755S, V777L, V659E, G660D, S310F, A20T, A21S, R143Q, K200N, A242V, D277Y, A293P, N302K, V308M, S310Y, N319Y, S335C, R340P, S418T, W452C, V541M, I613V, P627H, A644V, R647G, I654V, I655V, I661V, R678Q, Q680H, V697L, G704R, Q709L, Q711H, G727A, T733I, E744G, N745D, L755P, L755A, L755F, S760F, D769H, D769N, D769Y, E770\_A771insAYVM, A771\_Y772insYVMA, M774\_A775insAYVM, A775\_G776insYVMA, A775G, G776delinsLC, G776C, G776delinsAVGC, G776delinsVV, G776\_V777insL, G776L, G776\_V777insVC, G776\_V777insVGC, V777\_G778insCG, V777\_G778insG, G778\_S779insG, S779P, S779\_P780insVGS, P780\_Y781insGSP, R784C, R784H, L785R, L786V, T791I, G804S, L807F, S819F, I829T, V842I, L846F, T862I, R868W, L869R, T875I, W906\*, T917S, Q943\*, S1007\* и S1151L.

113. Конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство в соответствии с п.112, где мутация HER2 при HER2-мутированном раке представляет по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из Y772\_A775dup, G778\_P780dup, G776delinsVC, L755S, V777L и S310F.

114. Конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство в соответствии с п.111, где мутация HER2 при HER2-мутированном раке представляет инсерционную мутацию в экзоне 20.

115. Конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство в соответствии с п.114, где инсерционная мутация в экзоне 20 представляет по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из Y772\_A775dup, G778\_P780dup, G776delinsVC, E770\_A771insAYVM, A771\_Y772insYVMA, M774\_A775insAYVM, A775\_G776insYVMA, G776delinsLC, G776delinsAVGC, G776delinsVV, G776\_V777insL, G776\_V777insVC, G776\_V777insVGC, V777\_G778insCG, V777\_G778insG, G778\_S779insG, S779\_P780insVGS и P780\_Y781insGSP.

116. Конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство в соответствии с п.115, где инсерционная мутация в экзоне 20 представляет по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из Y772\_A775dup, G778\_P780dup и G776delinsVC.

117. Конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство в соответствии с п.111, где мутация HER2 при HER2-мутированном раке представляет мутацию замены одной пары оснований в трансмембранном домене белка HER2.

118. Конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство в соответствии с п.117, где мутация замены одной пары оснований в трансмембранном домене белка HER2 представляет по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из V659E, G660D, I654V, I655V и I661V.

119. Конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство в соответствии с п.118, где мутация замены одной пары оснований в трансмембранном домене белка HER2 представляет G660D.

120. Конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство в соответствии с п.111, где мутация HER2 при HER2-мутированном раке представляет мутацию замены одной пары оснований во внеклеточном домене белка HER2.

121. Конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство в соответствии с п.120, где мутация замены одной пары оснований во внеклеточном домене белка HER2 представляет по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из S310F, A20T, A21S, R143Q, K200N, A242V, D277Y, A293P, N302K, V308M, S310Y, N319Y, S335C, R340P, S418T, W452C, V541M, I613V, P627H, A644V и R647G.

122. Конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство в соответствии с п.121, где мутация замены одной пары оснований во внеклеточном домене белка HER2 представляет S310F.

123. Конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство в соответствии с любым из пп.111-122, где рак при HER2-мутированном раке представляет по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из немелкоклеточного рака легкого, рака молочной железы, рака желудка, колоректального рака, рака пищевода, рака слюнной железы, аденокарциномы пищеводно-желудочного перехода, рака желчных путей, болезни Педжета, рака поджелудочной железы, рака яичника и карциносаркомы матки.

124. Конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство в соответствии с любым из пп.111-122, где рак представляет немелкоклеточный рак легкого.

125. Конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство в соответствии с п.124, где немелкоклеточный рак легкого представляет неоперабельный и/или метастатический немелкоклеточный рак легкого.

126. Конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство в соответствии с любым из пп.111-125, где анти-HER2-антитело представляет антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков от 1 по 449 из SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков от 1 по 214 из SEQ ID NO: 2.

127. Конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство в соответствии с любым из пп.111-125, где анти-HER2-антитело представляет антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 2.

128. Конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство в соответствии с любым из пп.111-127, где среднее число единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированного в расчете на молекулу антитела в конъюгате анти-HER2-антитело-лекарственное средство, находится в диапазоне от 7 до 8.

129. Конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство в соответствии с любым из пп.111-127, где среднее число единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированного в расчете на молекулу антитела в конъюгате анти-HER2-антитело-лекарственное средство, находится в диапазоне от 7,5 до 8.

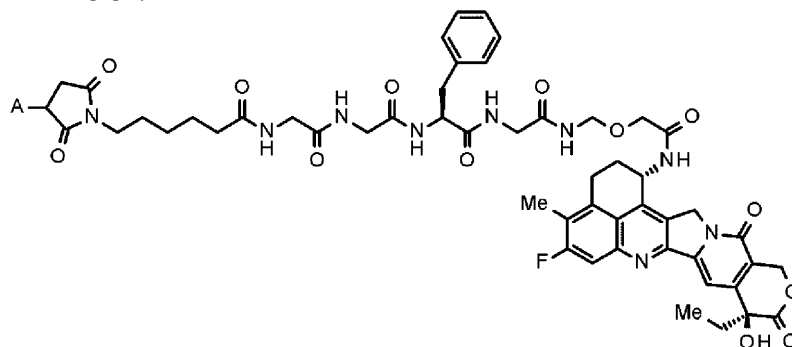
130. Конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство в соответствии с любым из пп.111-129, где доза на введение конъюгата анти-HER2-антитело-лекарственное средство находится в диапазоне от 5,4 мг/кг до 8 мг/кг.

131. Конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство в соответствии с любым из пп.111-129, где доза на введение конъюгата анти-HER2-антитело-лекарственное средство составляет 6,4 мг/кг.

132. Конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство в соответствии с любым из пп.111-131, где конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство вводят один раз в 3 недели.

133. Применение конъюгата анти-HER2-антитело-лекарственное средство для производства лекарственного препарата для лечения HER2-мутированного рака, где лекарственное средство-линкер, представленное следующей формулой:

формула 7



где А представляет положение соединения с анти-HER2-антителом;

конъюгировано с анти-HER2-антителом посредством тиоэфирной связи.

134. Применение в соответствии с п.133, где мутация HER2 при HER2-мутированном раке представляет, по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из Y772\_A775dup, G778\_P780dup, G776delinsVC, L755S, V777L, V659E, G660D, S310F, A20T, A21S, R143Q, K200N, A242V, D277Y, A293P, N302K, V308M, S310Y, N319Y, S335C, R340P, S418T, W452C, V541M, I613V, P627H, A644V, R647G, I654V, I655V, I661V, R678Q, Q680H, V697L, G704R, Q709L, Q711H, G727A, T733I, E744G, N745D, L755P, L755A, L755F, S760F, D769H, D769N, D769Y, E770\_A771insAYVM, A771\_Y772insYVMA, M774\_A775insAYVM, A775\_G776insYVMA, A775G, G776delinsLC, G776C, G776delinsAVGC, G776delinsVV, G776\_V777insL, G776L, G776\_V777insVC, G776\_V777insVGC, V777\_G778insCG, V777\_G778insG, G778\_S779insG, S779P, S779\_P780insVGS, P780\_Y781insGSP, R784C, R784H, L785R, L786V, T791I, G804S, L807F, S819F, I829T, V842I, L846F, T862I, R868W, L869R, T875I, W906\*, T917S, Q943\*, S1007\* и S1151L.

135. Применение в соответствии с п.134, где мутация HER2 при HER2-мутированном раке представляет по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из Y772\_A775dup, G778\_P780dup, G776delinsVC, L755S, V777L и S310F.

136. Применение в соответствии с п.133, где мутация HER2 при HER2-мутированном раке представляет инсерционную мутацию в экзоне 20.

137. Применение в соответствии с п.136, где инсерционная мутация в экзоне 20, представляет по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из Y772\_A775dup, G778\_P780dup, G776delinsVC, E770\_A771insAYVM, A771\_Y772insYVMA, M774\_A775insAYVM, A775\_G776insYVMA, G776delinsLC, G776delinsAVGC, G776delinsVV, G776\_V777insL, G776\_V777insVC, G776\_V777insVGC, V777\_G778insCG, V777\_G778insG, G778\_S779insG, S779\_P780insVGS и P780\_Y781insGSP.

138. Применение в соответствии с п.137, где инсерционная мутация в экзоне 20 представляет по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из Y772\_A775dup, G778\_P780dup и G776delinsVC.

139. Применение в соответствии с п.133, где мутация HER2 при HER2-мутированном раке представляет мутацию замены одной пары оснований в трансмембранном домене белка HER2.

140. Применение в соответствии с п.139, где мутация замены одной пары оснований в трансмембранном домене белка HER2 представляет по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из V659E, G660D, I654V, I655V и I661V.

141. Применение в соответствии с п.140, где мутация замены одной пары оснований в трансмембранном домене белка HER2 представляет G660D.

142. Применение в соответствии с п.133, где мутация HER2 при HER2-мутированном раке представляет мутацию замены одной пары оснований во внеклеточном домене белка HER2.

143. Применение в соответствии с п.142, где мутация замены одной пары оснований во внеклеточном домене белка HER2 представляет по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из S310F, A20T, A21S, R143Q, K200N, A242V, D277Y, A293P, N302K, V308M, S310Y, N319Y, S335C, R340P, S418T, W452C, V541M, I613V, P627H, A644V и R647G.

144. Применение в соответствии с п.143, где мутация замены одной пары оснований во внеклеточном домене белка HER2 представляет S310F.

145. Применение в соответствии с любым из пп.133-144, где рак при HER2-мутированном раке представляет по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из немелкоклеточного рака легкого, рака молочной железы, рака желудка, колоректального рака, рака пищевода, рака слюнной железы, аденокарциномы пищеводно-желудочного перехода, рака желчных путей, болезни Педжета, рака поджелудочной железы, рака яичника и карциносаркомы матки.

146. Применение в соответствии с любым из пп.133-144, где рак представляет немелкоклеточный рак легкого.

147. Применение в соответствии с п.146, где немелкоклеточный рак легкого представляет неоперабельный и/или метастатический немелкоклеточный рак легкого.

148. Применение в соответствии с любым из пп.133-147, где анти-HER2-антитело представляет антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков от 1 до 449 SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков от 1 до 214 SEQ ID NO: 2.

149. Применение в соответствии с любым из пп.133-147, где анти-HER2-антитело представляет антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 2.

150. Применение в соответствии с любым из пп.133-149, где среднее число единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированного в расчете на молекулу антитела, в конъюгате анти-HER2-антитело-лекарственное средство, находится в диапазоне от 7 до 8.

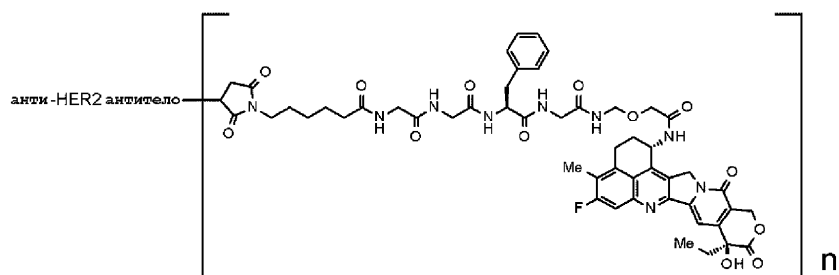
151. Применение в соответствии с любым из пп.133-149, где среднее число единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированного в расчете на молекулу антитела в конъюгате анти-HER2-антитело-лекарственное средство, находится в диапазоне от 7,5 до 8.

152. Применение в соответствии с любым из пп.133-151, где доза на введение конъюгата анти-HER2-антитело-лекарственное средство находится в диапазоне от 5,4 мг/кг до 8 мг/кг.

153. Применение в соответствии с любым из пп.133-151, где доза на введение конъюгата анти-HER2-антитело-лекарственное средство составляет 6,4 мг/кг.

154. Применение в соответствии с любым из пп.133-153, где конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство вводят один раз в 3 недели.

155. Применение конъюгата анти-HER2-антитело-лекарственное средство для производства лекарственного препарата для лечения HER2-мутированного рака, представленного следующей формулой:  
формула 8



где лекарственное средство-линкер конъюгировано с анти-HER2-антителом посредством тиоэфирной связи, и  $n$  представляет среднее число единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированного в расчете на молекулу антитела.

156. Применение в соответствии с п.155, где мутация HER2 при HER2-мутированном раке представляет по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из Y772\_A775dup, G778\_P780dup, G776delinsVC, L755S, V777L, V659E, G660D, S310F, A20T, A21S, R143Q, K200N, A242V, D277Y, A293P, N302K, V308M, S310Y, N319Y, S335C, R340P, S418T, W452C, V541M, I613V, P627H, A644V, R647G, I654V, I655V, I661V, R678Q, Q680H, V697L, G704R, Q709L, Q711H, G727A, T733I, E744G, N745D, L755P, L755A, L755F, S760F, D769H, D769N, D769Y, E770\_A771insAYVM, A771\_Y772insYVMA, M774\_A775insAYVM, A775\_G776insYVMA, A775G, G776delinsLC, G776C, G776delinsAVGC, G776delinsVV, G776\_V777insL, G776L, G776\_V777insVC, G776\_V777insVGC, V777\_G778insCG, V777\_G778insG, G778\_S779insG, S779P, S779\_P780insVGS, P780\_Y781insGSP, R784C, R784H, L785R, L786V, T791I, G804S, L807F, S819F, I829T, V842I, L846F, T862I, R868W, L869R, T875I, W906\*, T917S, Q943\*, S1007\* и S1151L.

157. Применение в соответствии с п.156, где мутация HER2 при HER2-мутированном раке представляет по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из Y772\_A775dup, G778\_P780dup, G776delinsVC, L755S, V777L и S310F.

158. Применение в соответствии с п.[155], где мутация HER2 при HER2-мутированном раке представляет инсерционную мутацию в экзоне 20.

159. Применение в соответствии с п.[158], где инсерционная мутация в экзоне 20 представляет по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из Y772\_A775dup, G778\_P780dup, G776delinsVC, E770\_A771insAYVM, A771\_Y772insYVMA, M774\_A775insAYVM, A775\_G776insYVMA, G776delinsLC, G776delinsAVGC, G776delinsVV, G776\_V777insL, G776\_V777insVC, G776\_V777insVGC, V777\_G778insCG, V777\_G778insG, G778\_S779insG, S779\_P780insVGS nP780\_Y781insGSP.

160. Применение в соответствии с п.159, где инсерционная мутация в экзоне 20 представляет по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из Y772\_A775dup, G778\_P780dup и G776delinsVC.

161. Применение в соответствии с п.155, где мутация HER2 при HER2-мутированном раке представляет мутацию замены одной пары оснований в трансмембранном домене белка HER2.

162. Применение в соответствии с п.161, где мутация замены одной пары оснований в трансмембранном домене белка HER2 представляет по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из V659E, G660D, I654V, I655V и I661V.

163. Применение в соответствии с п.162, где мутация замены одной пары оснований в трансмембранном домене белка HER2 представляет G660D.

164. Применение в соответствии с п.155, где мутация HER2 при HER2-мутированном раке представляет мутацию замены одной пары оснований во внеклеточном домене белка HER2.

165. Применение в соответствии с п.164, где мутация замены одной пары оснований во внеклеточном домене белка HER2 представляет по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из S310F, A20T, A21S, R143Q, K200N, A242V, D277Y, A293P, N302K, V308M, S310Y, N319Y, S335C, R340P, S418T, W452C, V541M, I613V, P627H, A644V и R647G.

166. Применение в соответствии с п.165, где мутация замены одной пары оснований во внеклеточном домене белка HER2 представляет S310F.

167. Применение в соответствии с любым из пп.155-166, где рак при HER2-мутированном раке представляет по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из немелкоклеточного рака легкого, рака молочной железы, рака желудка, колоректального рака, рака пищевода, рака слюнной железы, аденокарциномы пищеводно-желудочного перехода, рака желчных путей, болезни Педжета, рака поджелудочной железы, рака яичника и карциносаркомы матки.

168. Применение в соответствии с любым из пп.155-166, где рак представляет немелкоклеточный рак легкого.

169. Применение в соответствии с п.168, где немелкоклеточный рак легкого представляет неоперабельный и/или метастатический немелкоклеточный рак легкого.

170. Применение в соответствии с любым из пп.155-169, где анти-HER2-антитело представляет антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков от 1 до 449 SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков от 1 до 214 SEQ ID NO: 2.

171. Применение в соответствии с любым из пп.155-169, где анти-HER2-антитело представляет антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 2.

172. Применение в соответствии с любым из пп.155-171, где среднее число единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированного в расчете на молекулу антитела в конъюгате анти-HER2-антитело-лекарственное средство, находится в диапазоне от 7 до 8.

173. Применение в соответствии с любым из пп.155-171, где среднее число единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированного в расчете на молекулу антитела в конъюгате анти-HER2-антитело-лекарственное средство, находится в диапазоне от 7,5 до 8.

174. Применение в соответствии с любым из пп.155-173, где доза на введение конъюгата анти-HER2-антитело-лекарственное средство находится в диапазоне от 5,4 мг/кг до 8 мг/кг.

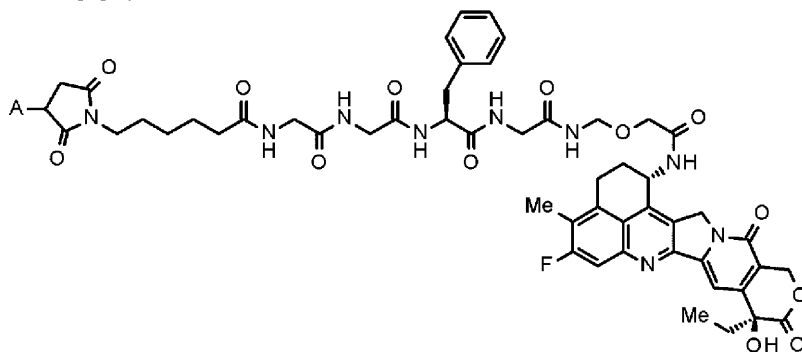
175. Применение в соответствии с любым из пп.155-173, где доза на введение конъюгата анти-HER2-антитело-лекарственное средство составляет 6,4 мг/кг.

176. Применение в соответствии с любым из пп.155-175, где конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство вводят один раз в 3 недели.

Кроме того, настоящее изобретение также можно выразить следующим образом.

1. Терапевтический агент для HER2-мутированного рака, содержащий в качестве активного компонента конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство, где лекарственное средство-линкер, представленное следующей формулой:

формула 9

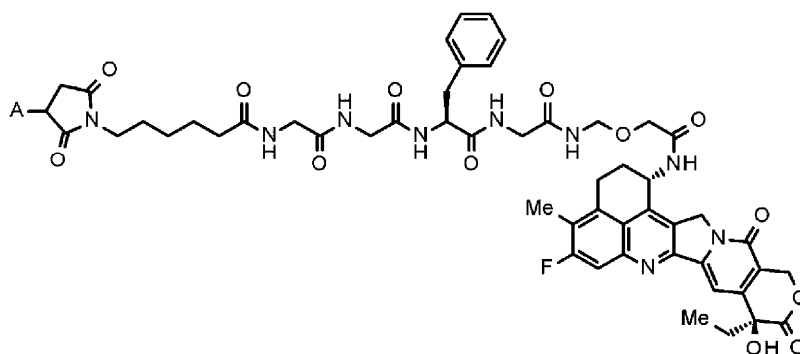


где А представляет собой положение соединения с анти-HER2-антителом; конъюгировано с анти-HER2-антителом посредством тиоэфирной связи.

2. Терапевтический агент в соответствии с п.1, где рак представляет по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из немелкоклеточного рака легкого, рака молочной железы, рака желудка, колоректального рака, рака пищевода, рака слюнной железы, аденокарциномы пищеводно-желудочного перехода, рака желчных путей, болезни Педжета, рака поджелудочной железы, рака яичника и карциносаркомы матки.

3. Терапевтический агент в соответствии с п.1, где рак представляет немелкоклеточный рак легкого.
4. Терапевтический агент в соответствии с любым из пп.1-3, где анти-HER2-антитело представляет антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков от 1 до 449 SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков от 1 до 214 SEQ ID NO: 2.
5. Терапевтический агент в соответствии с любым из пп.1-3, где анти-HER2-антитело представляет антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 2.
6. Терапевтический агент в соответствии с любым из пп.1-5, где среднее число единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированного в расчете на молекулу антитела в конъюгате анти-HER2-антитело-лекарственное средство, находится в диапазоне от 7 до 8.
7. Терапевтический агент в соответствии с любым из пп.1-5, где среднее число единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированного в расчете на молекулу антитела в конъюгате анти-HER2-антитело-лекарственное средство, находится в диапазоне от 7,5 до 8.
8. Терапевтический агент в соответствии с любым из пп.1-7, где доза на введение конъюгата анти-HER2-антитело-лекарственное средство находится в диапазоне от 5,4 мг/кг до 8 мг/кг.
9. Терапевтический агент в соответствии с любым из пп.1-7, где доза на введение конъюгата анти-HER2-антитело-лекарственное средство составляет 6,4 мг/кг.
10. Терапевтический агент в соответствии с любым из пп.1-9, где конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство вводят один раз в 3 недели.
11. Способ лечения рака, включающий введение конъюгата анти-HER2-антитело-лекарственное средство, где лекарственное средство-линкер, представленное следующей формулой:

формула 10



где А представляет положение соединения с анти-HER2-антителом;  
 конъюгировано с анти-HER2-антителом посредством тиоэфирной связи, субъекту, у которого выявлено наличие рака с мутацией гена HER2.

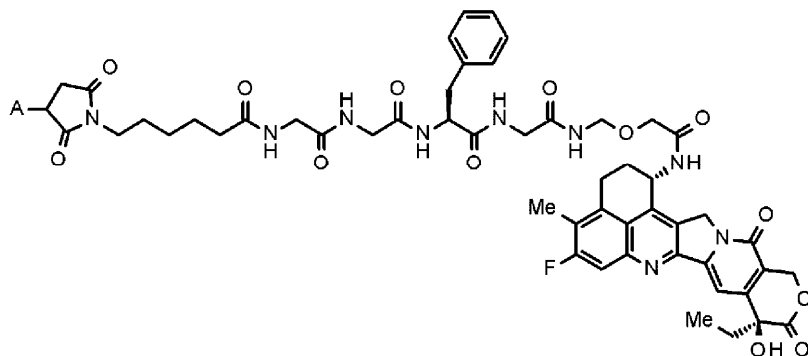
12. Способ лечения в соответствии с п.11, где рак представляет по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из немелкоклеточного рака легкого, рака молочной железы, рака желудка, колоректального рака, рака пищевода, рака слюнной железы, аденокарциномы пищевода-желудочного перехода, рака желчных путей, болезни Педжета, рака поджелудочной железы, рака яичника и карциномы матки.
13. Способ лечения в соответствии с п.11, где рак представляет немелкоклеточный рак легкого.
14. Способ лечения в соответствии с любым из пп.11-13, где анти-HER2-антитело представляет антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков от 1 до 449 последовательности SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков от 1 до 214 SEQ ID NO: 2.
15. Способ лечения в соответствии с любым из пп.11-13, где анти-HER2-антитело представляет антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 2.
16. Способ лечения в соответствии с любым из пп.11-15, где среднее число единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированного в расчете на молекулу антитела в конъюгате анти-HER2-антитело-лекарственное средство, находится в диапазоне от 7 до 8.
17. Способ лечения в соответствии с любым из пп.11-15, где среднее число единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированного в расчете на молекулу антитела в конъюгате анти-HER2-антитело-лекарственное средство, находится в диапазоне от 7,5 до 8.
18. Способ лечения в соответствии с любым из пп.11-17, где доза на введение конъюгата анти-HER2-антитело-лекарственное средство находится в диапазоне от 5,4 мг/кг до 8 мг/кг.

19. Способ лечения в соответствии с любым из пп.11-17, где доза на введение конъюгата анти-HER2-антитело-лекарственное средство составляет 6,4 мг/кг.

20. Способ лечения в соответствии с любым из пп.11-19, где конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство вводят один раз в 3 недели.

21. Конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство для применения в лечении рака с мутацией гена HER2, где лекарственное средство-линкер, представленное следующей формулой:

формула 11



где А представляет положение соединения с анти-HER2-антителом; конъюгировано с анти-HER2-антителом посредством тиоэфирной связи.

22. Конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство в соответствии с п.21, где рак представляет по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из немелкоклеточного рака легкого, рака молочной железы, рака желудка, колоректального рака, рака пищевода, рака слюнной железы, аденокарциномы пищеводно-желудочного перехода, рака желчных путей, болезни Педжета, рака поджелудочной железы, рака яичника и карциносаркомы матки.

23. Конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство в соответствии с п.21, где рак представляет немелкоклеточный рак легкого.

24. Конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство в соответствии с любым из пп.21-23, где анти-HER2-антитело представляет антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков от 1 до 449 из SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков от 1 до 214 из SEQ ID NO: 2.

25. Конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство в соответствии с любым из пп.21-23, где анти-HER2-антитело представляет антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 2.

26. Конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство в соответствии с любым из пп.21-25, где среднее число единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированного в расчете на молекулу антитела, находится в диапазоне от 7 до 8.

27. Конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство в соответствии с любым из пп.21-25, где среднее число единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированного в расчете на молекулу антитела, находится в диапазоне от 7,5 до 8.

28. Конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство в соответствии с любым из пп.21-27, где доза на введение находится в диапазоне от 5,4 мг/кг до 8 мг/кг.

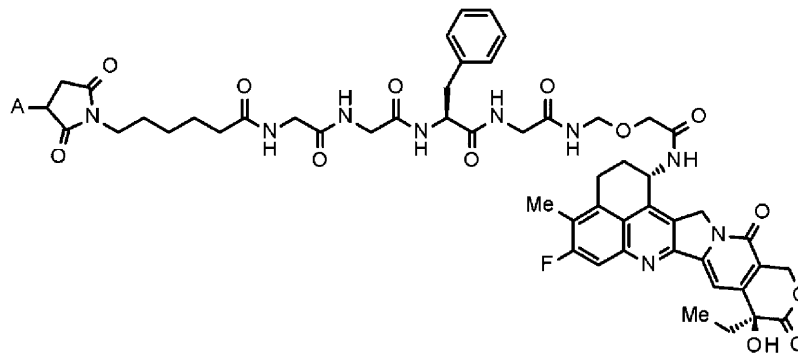
29. Конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство в соответствии с любым из пп.21-27, где доза на введение составляет 6,4 мг/кг.

30. Конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство в соответствии с любым из пп.21-29, который вводят один раз в 3 недели.

31. Применение конъюгата анти-HER2-антитело-лекарственное средство для производства лекарственного препарата для лечения рака с мутацией гена HER2, где лекарственное средство-линкер, представленное следующей формулой:



формула 12



где А представляет положение соединения с анти-HER2-антителом; конъюгировано с анти-HER2-антителом посредством тиоэфирной связи.

32. Применение в соответствии с п.31, где рак представляет по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из немелкоклеточного рака легкого, рака молочной железы, рака желудка, колоректального рака, рака пищевода, рака слюнной железы, аденокарциномы пищеводно-желудочного перехода, рака желчных путей, болезни Педжета, рака поджелудочной железы, рака яичника и карциносаркомы матки.

33. Применение в соответствии с п.31, где рак представляет немелкоклеточный рак легкого.

34. Применение в соответствии с любым из пп.31-33, где анти-HER2-антитело представляет антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков от 1 до 449 SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков от 1 до 214 SEQ ID NO: 2.

35. Применение в соответствии с любым из пп.31-33, где анти-HER2-антитело представляет антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 2.

36. Применение в соответствии с любым из пп.31-35, где среднее число единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированного в расчете на молекулу антитела в конъюгате анти-HER2-антитело-лекарственное средство, находится в диапазоне от 7 до 8.

37. Применение в соответствии с любым из пп.31-35, где среднее число единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированного в расчете на молекулу антитела в конъюгате анти-HER2-антитело-лекарственное средство, находится в диапазоне от 7,5 до 8.

38. Применение в соответствии с любым из пп.31-37, где доза на введение конъюгата анти-HER2-антитело-лекарственное средство находится в диапазоне от 5,4 мг/кг до 8 мг/кг.

39. Применение в соответствии с любым из пп.31-37, где доза на введение конъюгата анти-HER2-антитело-лекарственное средство составляет 6,4 мг/кг.

40. Применение в соответствии с любым из пп.31-39, где конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство вводят один раз в 3 недели.

Преимущественные эффекты изобретения

Настоящее изобретение может обеспечить терапевтический агент для HER2-мутированного рака, содержащий конъюгат специфическое анти-HER2-антитело-лекарственное средство, и/или способ лечения HER2-мутированного рака, включающий введение конъюгата специфическое анти-HER2-антитело-лекарственное средство, субъекту, у которого выявлено наличие HER2-мутированного рака.

#### Краткое описание фигур

На фиг. 1 представлена аминокислотная последовательность (SEQ ID NO: 1) тяжелой цепи гуманизованного анти-HER2-антитела.

На фиг. 2 представлена аминокислотная последовательность (SEQ ID NO: 2) легкой цепи гуманизованного анти-HER2-антитела.

На фиг. 3 показано максимальное уменьшение размера опухолей в качестве показателя эффективности HER2-ADC (1) у субъектов с немелкоклеточным раком легкого, у которых определено наличие экспрессии HER2 или мутации HER2. На фигуре: "NE" обозначает субъектов с неопределенной или не поддающейся определению мутацией HER2, "E20" обозначает субъектов, у которых определено наличие инсерционной мутации в экзоне 20 в белке HER2, "TM" обозначает субъектов, у которых определено наличие мутации замены одной пары оснований в трансмембранном домене белка HER2, и "EC" представляет субъектов, у которых определено наличие мутации замены одной пары оснований во внеклеточном домене белка HER2.

На фиг. 4 показано изменение размера опухолей во времени в качестве показателя эффективности HER2-ADC (1) у субъектов с немелкоклеточным раком легкого, у которых определено наличие экспрессии HER2 или мутации HER2.

На фиг. 5 показана аминокислотная последовательность (SEQ ID NO: 3) белка HER2.

#### Описание вариантов осуществления

Далее описываются предпочтительные способы осуществления настоящего изобретения. Описанные ниже варианты осуществления представлены только для иллюстрации одного примера типичного варианта осуществления настоящего изобретения и не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения.

Определения.

В настоящем изобретении "HER2" является синонимом рецептора эпидермального фактора роста человека 2 (который также может называться neu или ErbB-2) и представляет собой трансмембранный рецептор, относящийся к подсемейству рецепторов эпидермального фактора роста, включающих рецепторные протеинтирозинкиназы, вместе с HER1 (EGFR или ErbB-1), HER3 (ErbB-3) и HER4 (ErbB-4). Известно, что HER2 играет важную роль в клеточной пролиферации, дифференцировке и выживании нормальных клеток и опухолевых клеток, активируясь аутофосфорилированием межклеточных остатков тирозина в результате образования гетеродимера с HER1, HER3 или HER4.

В настоящем изобретении термин "белок HER2" используется в том же значении, что и HER2. Экспрессию белка HER2 можно детектировать с использованием метода, хорошо известного специалистам в данной области, такого как иммуногистохимия (ИНС).

В SEQ ID NO: 3 (фиг. 5) показана аминокислотная последовательность белка HER2. В SEQ ID NO: 3 аминокислотная последовательность, состоящая из аминокислотных остатков от 1 до 652, относится к "внеклеточному домену белка HER2", аминокислотная последовательность, состоящая из аминокислотных остатков от 653 до 675, относится к "трансмембранному домену белка HER2", и аминокислотная последовательность, состоящая из аминокислотных остатков от 676 до 1255, относится к "межклеточному домену белка HER2".

В настоящем изобретении "ген HER2" является синонимом гена рака, связанного с рецептором эпидермального фактора роста человека типа 2. Белок HER2 является одним из генных продуктов гена HER2.

В SEQ ID NO: 4 показана нуклеотидная последовательность гена HER2 (кДНК).

В настоящем изобретении "мутация HER2" означает наличие мутации в аминокислотной последовательности белка HER2.

В настоящем изобретении "HER2-мутированный рак" означает рак с мутацией в аминокислотной последовательности белка HER2. Кроме того, опухоль, включающая опухолевые клетки с мутацией HER2, даже без мутации HER2 во всей опухолевой ткани, включается в термин "HER2-мутированный рак".

В настоящем изобретении "мутация гена HER2" означает наличие мутации в гене HER2.

В настоящем изобретении "HER2-мутированный рак" означает рак с мутацией в гене HER2. Кроме того, опухоль, включающая опухолевые клетки с мутацией гена HER2, даже без мутации гена HER2 во всей опухолевой ткани, включается в термин HER2-мутированный рак.

Мутация гена HER2 вызывает мутацию в аминокислотной последовательности белка HER2, который является продуктом гена, тем самым вызывая мутацию HER2.

Конкретные примеры мутации HER2 могут включать мутацию, которая приводит к дупликации аминокислотной последовательности YVMA (тирозин, валин, метионин и аланин) в положениях 112-115 белка HER2 (которая также может относиться к "Y772\_A775dup" или "A775\_G776insYVMA") (см., например, Nature, 2004 Sep. 30; 431 (7008): 525-6, Cancer Res., 2005 Mar. 1; 65(5): 1642-6, Cancer Res., 2005 1 Sep; 65(17): 7591-5, Int. J. Cancer., 2006 Dec. 1; 119(11): 2586-91, Mol. Cancer Res., 2008 Nov.; 6(11): 1678-90, Nat. Med., 2017 Jun.; 23 (6): 703-713 и Nature, 2018, Feb 8; 554(7691): 189-194), мутацию, которая приводит к дупликации аминокислотной последовательности GSP (глицин, серин и пролин) в положениях 778-780 белка HER2 (которая также может относиться к "G778\_P780dup" или "P780\_Y781insGSP") (см., например, Cancer Res., 2005 Mar. 1; 65(5): 1642-6, Pathobiology, 2008; 75(1): 2-8, Nature, 2012 May 16; 486(7403): 400-4, Clin. Cancer Res., 2013 May 15; 19(10): 2668-76, Nature, 2016 Jun. 2; 534 (7605): 47-54, Cancer, 2016 Sep. 1; 122(17): 2654-62, PLoS Med., 2016 Dec. 27; 13(12): e1002201 и Nat. Med., 2017 Jun.; 23 (6): 703-713), мутацию, которая приводит к замене G (глицина) в аминокислотном положении 776 белка HER2 на VC (валин и цистеин) (которая также может относиться к "G776delinsVC" или "G776> VC") (см., например, Cancer Res., 2005 Mar. 1; 65(5): 1642-6, Cancer Sci., 2006 Aug; 97(8): 753-9, Cancer Genet. Cytogenet., 2007 Mar; 173(2): 107-13, Clin. Cancer Res., 2012 Sep. 15; 18(18): 4910-8 и Nature, 2018 Feb. 8; 554(7691): 189-194), мутацию, которая приводит к замене L (лейцина) в аминокислотном положении 755 белка HER2 на S (серин) (которая также может относиться к "L755S") (см., например, Clin. Cancer Res., 2006 Jan. 1; 12(1): 57-61, Hum. Mutat., 2008 Mar.; 29(3): 441-50, Nature, 2012 Apr. 4; 486(7403): 395-9, Breast Cancer Res. Treat., 2012 Jun.; 134(2): 561-7, Clin. Cancer Res., 2012 Sep. 15; 18(18): 4910-8 и Cancer Lett., 2013 Mar. 1; 330(1): 33-40), мутацию, которая приводит к замене V (валина) в аминокислотном положении 777 белка HER2 на L (лейцин) (которая также может относиться к "V777L") (см., например, Clin. Cancer Res., 2006 Jan. 1; 12(1): 57-61, Int. J. Cancer, 2006 Dec. 1; 119(11): 2586-91, Nature, 2010 Jun. 10; 466(7308): 869-73, Nature, 2012 Jun. 10; 486(7403): 353-60, Cancer Cell, 2016 Feb. 8; 29(2): 229-40 и

Cancer, 2016 Sep. 1; 122(17): 2654-62), мутацию, которая приводит к замене V (валина) в аминокислотном положении 659 белка HER2 на E (глутаминовую кислоту) (которая также может относиться к "V659E") (см., например, Cancer Discov., 2013 Nov.; 3(11): 1238-44, J. Natl. Cancer Inst., 2014 Jan.; 106(1): djt338, Nat. Med., 2017 Jun.; 23(6): 703-713 и Nature, 2018 Feb. 8; 554 (7691): 189-194), мутацию, которая приводит к замене G (глицин) в аминокислотном положении 660 белка HER2 на D (аспарагиновую кислоту) (которая также может относиться к "G660D"), (см. Nat. Genet., 2014 Dec; 46(12): 1264-6, Cancer Cell, 2016 Feb. 8; 29(2): 229-40 и Cell Rep., 2016 Apr. 26; 15(4): 857-865), и мутацию, которая приводит к замене S (серина) в аминокислотном положении 310 белка HER2 на F (фенилаланин) (которая также может относиться к "S310F") (см., например, Nature, 2008 Oct. 23; 455(7216): 1069-75, Nature, 2011 Jun. 29; 474 (7353): 609-15, Nat. Genet., 2011 Oct. 30; 43(12): 1219-23, Nature, 2012 Apr. 4; 486(7403): 395-9, Genome Res., 2012 Nov.; 22(11): 2109-19 и Clin. Cancer Res., 2013 May 15; 19(10): 2668-76).

Кроме того, другие конкретные примеры мутации HER2 также могут включать мутацию, которая приводит к замене (аланина) в аминокислотном положении 20 белка HER2 на T (треонин) (которая также может относиться к "A20T") (см., например, Nature, 2010; 466(7308): 869-73), мутацию, которая приводит к замене A (аланина) в аминокислотном положении 21 белка HER2 на S (серин) (которая также может относиться к "A21S") (см., например, Nature Medicine, 2017; 23(6): 703-713), мутацию, которая приводит к замене R (аргинина) в аминокислотном положении 143 белка HER2 на Q (глутамин) (которая также может относиться к "R143Q") (см., например, Nature communications, 2015; 6:10131 и Cancer biology & therapy 2014; 15(9): 1239-47), мутацию, которая приводит к замене K (лизина) в аминокислотном положении 200 белка HER2 на N (аспарагин) (которая также может относиться к "K200N") (см., например, Nature Medicine, 2017; 23(6): 703-713), мутацию, которая приводит к замене (аланина) в аминокислотном положении 242 белка HER2 на V (валин) (которая также может относиться к "A242V") (см., например, Nature Medicine, 2017; 23(6): 703-713), мутацию, которая приводит к замене D (аспарагиновой кислоты) в аминокислотном положении 277 белка HER2 на Y (тирозин) (которая также может относиться к "D277Y") (см., например, Nature Medicine, 2017; 23(6): 703-713 и Nature genetics, 2013; 45(12): 1459-63), мутацию, которая приводит к замене A (аланина) в аминокислотном положении 293 белка HER2 на P (пролин) (которая также может относиться к "A293P") (см., например, Nature Medicine, 2017; 23(6): 703-713), мутацию, которая приводит к замене N (аспарагина) в аминокислотном положении 302 белка HER2 на K (лизин) (которая также может относиться к "N302K") (см., например, Nature Medicine, 2017; 23(6): 703-713), мутацию, которая приводит к замене V (валина) в аминокислотном положении 308 белка HER2 на M (метионин) (которая также может относиться к "V308M") (см., например, Cell Rep., 2016 Apr. 26; 15(4): 857-865), мутацию, которая приводит к замене S (серина) в аминокислотном положении 310 белка HER2 на Y (тирозин) (которая также может относиться к "S310Y") (см., например, Nature genetics, 2014; 46(8): 872-6, Nature, 2016; 534(7605): 47-54 и Nature Medicine, 2017; 23(6): 703-713), мутацию, которая приводит к замене N (аспарагина) в аминокислотном положении 319 белка HER2 на Y (тирозин) (которая также может относиться к "N319Y") (см., например, Cell, 2018 May 3; 173(4): 864-878. e29), мутацию, которая приводит к замене S (серина) в аминокислотном положении 335 белка HER2 на C (цистеин) (которая также может относиться к "S335C") (см., например, Nature Medicine, 2017; 23(6): 703-713), мутацию, которая приводит к замене R (аргинина) в аминокислотном положении 340 белка HER2 на P (пролин) (которая также может относиться к "R340P") (см., например, Nature Medicine, 2017; 23(6): 703-713), мутацию, которая приводит к замене S (серина) в аминокислотном положении 418 белка HER2 на T (треонин) (которая также может относиться к "S418T") (см., например, Cell, 2012; 150(6): 1107-20), мутацию, которая приводит к замене W (триптофана) в аминокислотном положении 452 белка HER2 на C (цистеин) (которая также может относиться к "W452C") (см., например, Cell, 2018 May 3; 173(4): 864-878. e29), мутацию, которая приводит к замене V (валина) в аминокислотном положении 541 белка HER2 на M (метионин) (которая также может относиться к "V541M") (см., например, Cell, 2018 May 3; 173(4): 864-878, e29), мутацию, которая приводит к замене I (изолейцина) в аминокислотном положении 613 белка HER2 на V (валин) (которая также может относиться к "I613V") (см., например, Scientific reports, 2016; 6:31628), мутацию, которая приводит к замене P (пролина) в аминокислотном положении 627 белка HER2 на H (гистидин) (которая также может относиться к "P627H") (см., например, PloS one, 2016; 11(4): e0154133), мутацию, которая приводит к замене A (аланина) в аминокислотном положении 644 белка HER2 на V (валин) (которая также может относиться к "A644V") (см., например, Nat. Genet., 2012 Oct.; 44(10): 1104-10 и Nature, 2015; 524(7563): 47-53), мутацию, которая приводит к замене R (аргинина) в аминокислотном положении 647 белка HER2 на G (глицин) (которая также может относиться к "R647G") (см., например, Cell, 2018 May 3; 173(4): 864-878, e29), мутацию, которая приводит к замене I (изолейцина) в аминокислотном положении 654 белка HER2 на V (валин) (которая также может относиться к "I654V") (см., например, Br. J. Cancer., 2017 Jun. 27; 117(1): 136-143 и Cell, 2018 May 3; 173(4): 864-878, e29), мутацию, которая приводит к замене I (изолейцина) в аминокислотном положении 655 белка HER2 на V (валин) (которая также может относиться к "I655V") (см., например, Oncotarget, 2017; 8(40): 68026-68037, Nature communications, 2015; 6:10131 и Nature genetics, 2014; 46(6): 595-600), мутацию, которая приводит к замене I (изолейцина) в аминокислотном положении 661 белка HER2 на V (валин) (которая также может относиться к "I661V") (см., например, Nature Medicine, 2017; 23(6): 703-713), мутацию, ко-

торая приводит к замене R (аргинина) в аминокислотном положении 678 белка HER2 на Q (глутамин) (которая также может относиться к "R678Q") (см., например, *Nature*, 2018; 554(7691): 189-194), мутацию, которая приводит к замене Q (глутамин) в аминокислотном положении 680 белка HER2 на H (гистидин) (которая также может относиться к "Q680H") (см., например, *Nature Medicine*, 2017; 23(6): 703-713), мутацию, которая приводит к замене V (валина) в аминокислотном положении 697 белка HER2 на L (лейцин) (которая также может относиться к "V697L") (см. *Nature*, 2018; 554(7691): 189-194, *Nature Medicine*, 2017; 23(6): 703-713 и *PLoS Medicine*, 2016; 13(12): e1002162), мутацию, которая приводит к замене G (глицина) в аминокислотном положении 704 белка HER2 на R (аргинин) (которая также может относиться к "G704R") (см., например, *Lung*, 2016; 194(1): 125-35), мутацию, которая приводит к замене Q (глутамин) в аминокислотном положении 709 белка HER2 на L (лейцин) (которая также может относиться к "Q709L") (см., например, *Nature medicine*, 2017; 23(6): 703-713), мутацию, которая приводит к замене Q (глутамин) в аминокислотном положении 711 белка HER2 на H (гистидин) (которая также может относиться к "Q711H") (см., например, *Nature Medicine*, 2017; 23(6): 703-713), мутацию, которая приводит к замене G (глицина) в аминокислотном положении 727 белка HER2 на A (аланин) (которая также может относиться к "G727A") (см., например, *Nature Medicine*, 2017; 23(6): 703-713), мутацию, которая приводит к замене T (треонина) в аминокислотном положении 733 белка HER2 на I (изолейцин) (которая также может относиться к "T733I") (см., например, *Nature*, 2018; 554(7691): 189-194), мутацию, которая приводит к замене E (глутаминовой кислоты) в аминокислотном положении 744 белка HER2 на G (глицин) (которая также может относиться к "E744G") (см., например, *Cancer research*, 2007; 67(12): 5667-72), мутацию, которая приводит к замене N (аспарагина) в аминокислотном положении 745 белка HER2 на D (аспарагиновую кислоту) (которая также может относиться к "N745D") (см. *Cancer research*, 2007; 67(12): 5667-72), мутацию, которая приводит к замене L (лейцин) в аминокислотном положении 755 белка HER2 на P (пролин) (которая также может относиться к "L755P") (см., например, *Oncotarget*, 2016; 7(28): 44322-44329, *Nature*, 2004; 431(7008): 525-6 и *Nature Medicine*, 2017; 23(6): 703-713), мутацию, которая приводит к замене L (лейцин) в аминокислотном положении 755 белка HER2 на A (аланин) (которая также может относиться к "L755A") (см., например, *Nature* 2018; 554 (7691): 189-194 и *Nature Medicine* 2017; 23(6): 703-713), мутацию, которая приводит к замене L (лейцин) в аминокислотном положении 755 белка HER2 на F (фенилаланин) (которая также может относиться к "L755F") (см., например, *Clin. Cancer Res.*, 2015 Aug 15; 21(16): 3631-9), мутацию, которая приводит к замене S (серин) в аминокислотном положении 760 белка HER2 на F (фенилаланин) (которая также может относиться к "S760F") (см., например, *Clin. Cancer Res.*, 2006 Apr. 15; 12(8): 2538-44), мутацию, которая приводит к замене D (аспарагиновой кислоты) в аминокислотном положении 769 белка HER2 на H (гистидин) (которая также может относиться к "D769H") (см., например, *Cancer*, 2016; 122(17): 2654-62, *Nature Medicine*, 2017; 23(6): 703-713 и *Nature*, 2018; 554(7691): 189-194), мутацию, которая приводит к замене D (аспарагиновой кислоты) в аминокислотном положении 769 белка HER2 на N (аспарагин) (которая также может относиться к "D769N") (см., например, *Nature*, 2018; 554(7691): 189-194) и мутацию, которая приводит к замене D (аспарагиновой кислоты) в аминокислотном положении 769 белка HER2 на Y (тирозин) (которая также может относиться к "D769Y") (см., например, *Nature*, 2018; 554(7691): 189-194).

Кроме того, другие конкретные примеры мутации HER2 могут также включать мутацию, которая приводит к inserции AYVM (аланина, тирозина, валина и метионина) между E (глутаминовой кислотой) в аминокислотном положении 770 и A (аланином) в аминокислотном положении 771 белка HER2 (которая также может относиться к "E770\_A771insAYVM") (см., например, *Nature Medicine*, 2017; 23(6): 703-713 и *Nature*, 2018; 554(7691): 189-194), мутацию, которая приводит к inserции YVMA (тирозины, валина, метионина и аланина) между A (аланином) в аминокислотном положении 771 и Y (тирозином) в аминокислотном положении 772 белка HER2 (которая также может относиться к "A771\_Y772insYVMA") (см., например, *Nature*, 2018; 554(7691): 189-194), которая приводит к inserции AYVM (аланина, тирозина, валина и метионина) между M (метионином) в аминокислотном положении 774 и A (аланином) в аминокислотном положении 775 белка HER2 (которая также может относиться к "M774\_A775insAYVM") (см., например, *J. Thorac. Oncol.*, 2013 Feb; 8(2): e19-20 и *The American Journal of surgical pathology*, 2006; 30(10): 1309-15), мутацию, которая приводит к inserции YVMA (тирозины, валина, метионина и аланина) между A (аланином) в аминокислотном положении 775 и G (глицином) в аминокислотном положении 776 белка HER2 (которая также может относиться к "A775\_G776insYVMA") (см., например, *Clin. Cancer Res.*, 2013 May 15; 19(10): 2668-76, *Cancer*, 2016; 122(17): 2654-62 и *European urology*, 2016; 70(2): 348-57), мутацию, которая приводит к замене A (аланина) в аминокислотном положении 775 белка HER2 на G (глицин) (которая также может относиться к "A775G") (см., например, *Anticancer research*, 2013; 33(11): 5127-33), мутацию, которая приводит к замене G (глицина) в аминокислотном положении 776 белка HER2 на LC (лейцин и цистеин) (которая также может относиться к "G776delinsLC" или "G776>LC") (см., например, *Cancer research*, 2005; 65(5): 1642-6), мутацию, которая приводит к замене G (глицина) в аминокислотном положении 776 белка HER2 на C (цистеин) (которая также может относиться к "G776C") (см., например, *Clin. Cancer Res.*, 2012, Sep. 15; 18(18): 4910-8), мутацию, которая приводит к замене G (глицина) в аминокислотном положении 776 белка HER2 на AVGC (аланин, валин, глицин и цистеин) (которая также может относиться к "G776delinsAVGC" или

"G776>AVGC") (см., например, *Nature*, 2018; 554(7691): 189-194 и *Nature medicine*, 2017; 23(6): 703-713), мутацию, которая приводит к замене G (глицина) в аминокислотном положении 776 белка HER2 на VV (валин и валин) (которая также может относиться к "G776delinsVV" или "G776>VV") (см., например, *Nature Medicine* 2017; 23(6): 703-713), мутацию, которая приводит к inserции L (лейцина) между G (глицином) в аминокислотном положении 776 и V (валином) в аминокислотном положении 777 белка HER2 (которая также может относиться к "G776\_V777insL") (см., например, *Oncotarget*, 2016; 7(20): 29761-9), мутацию, которая приводит к замене G (глицина) в аминокислотном положении 776 белка HER2 на L (лейцин) (которая также может относиться к "G776L") (см., например, *Lung Cancer*, 2012 Apr.; 76(1): 123-7), мутацию, которая приводит к inserции VC (валина и цистеина) между G (глицином) в аминокислотном положении 776 и V (валином) в аминокислотном положении 777 белка HER2 (которая также может относиться к "G776\_V777insVC") (см., например, *J. Clin. Oncol.*, 2013 Jun. 1; 31(16): 1997-2003), мутацию, которая приводит к inserции VGC (валина, глицина и цистеина) между G (глицином) в аминокислотном положении 776 и V (валином) в аминокислотном положении 777 белка HER2 (которая также может относиться к "G776\_V777insVGC") (см., например, *Nature*, 2018; 554(7691): 189-194), мутацию, которая приводит к inserции CG (цистеина и глицина) между V (валином) в аминокислотном положении 777 и G (глицином) в аминокислотном положении 778 белка HER2 (которая также может относиться к "V777\_G778insCG") (см., например, *Clin. Cancer Res.*, 2012 Sep. 15; 18(18): 4910-8), мутацию, которая приводит к inserции G (глицина) между V (валином) в аминокислотном положении 777 и G (глицином) в аминокислотном положении 778 белка HER2 (которая также может относиться к "V777\_G778insG") (см., например, *Nature*, 2018; 554(7691): 189-194), мутацию, которая приводит к inserции G (глицина) между G (глицином) в аминокислотном положении 778 и S (серином) в аминокислотном положении 779 белка HER2 (которая также может относиться к "G778\_S779insG") (см., например, *Nature*, 2018; 554(7691): 189-194), мутацию, которая приводит к замене S (серина) в аминокислотном положении 779 белка HER2 на P (пролин) (которая также может относиться к "S779P") (см., например, *Virchows Arch.*, 2016 Jun.; 468(6): 651-62), мутацию, которая приводит к inserции VGS (валина, глицина и серина) между S (серином) в аминокислотном положении 779 и P (пролином) в аминокислотном положении 780 белка HER2 (которая также может относиться к "S779\_P780insVGS") (см., например, *Nature*, 2004; 431(7008): 525-6 и *J. Thorac. Oncol.*, 2009 Jan.; 4(1): 5-11), мутацию, которая приводит к inserции GSP (глицина, серина и пролина) между P (пролином) в аминокислотном положении 780 и Y (тирозином) в аминокислотном положении 781 белка HER2 (которая также может относиться к "P780\_Y781insGSP") (см., например, *Nature Medicine*, 2017; 23(6): 703-713), мутацию, которая приводит к замене R (аргинина) в аминокислотном положении 784 белка HER2 на C (цистеин) (которая также может относиться к "R784C") (см., например, *Gynecol. Oncol.*, 2018 Feb.; 148(2): 311-316, *Nature genetics*, 2014; 46(12): 1264-6 и *Cell Rep.*, 2016 Apr. 26; 15(4): 857-865), мутацию, которая приводит к замене R (аргинина) в аминокислотном положении 784 белка HER2 на H (гистидин) (которая также может относиться к "R784H") (см., например, *Cell Rep.*, 2016 Apr. 26; 15(4): 857-865, *Virchows Arch.*, 2016 Jun.; 468(6): 651-62 и *Eur. J. Cancer*, 2014 Jul.; 50(10): 1740-1746), мутацию, которая приводит к замене L (лейцина) в аминокислотном положении 785 белка HER2 на R (аргинин) (которая также может относиться к "L785R") (см., например, *Br. J. Cancer*, 2015 Dec. 22; 113(12): 1704-11), мутацию, которая приводит к замене L (лейцина) в аминокислотном положении 786 белка HER2 на V (валин) (которая также может относиться к "L786V") (см., например, *Nature*, 2018; 554(7691): 189-194), мутацию, которая приводит к замене T (треонина) в аминокислотном положении 791 белка HER2 на I (изолейцин) (которая также может относиться к "T791I") (см., например, *Cancer research*, 2007; 67(12): 5667-72), мутацию, которая приводит к замене G (глицина) в аминокислотном положении 804 белка HER2 на S (серин) (которая также может относиться к "G804S") (см., например, *Clin. Cancer Res.*, 2006 Apr. 15; 12(8): 2538-44), мутацию, которая приводит к замене L (лейцина) в аминокислотном положении 807 белка HER2 на F (фенилаланин) (которая также может относиться к "L807F") (см., например, *Eur. J. Cancer*, 2015 Sep.; 51(13): 1803-11), мутацию, которая приводит к замене S (серина) в аминокислотном положении 819 белка HER2 на F (фенилаланин) (которая также может относиться к "S819F") (см., например, *PLoS Medicine*, 2016; 13(12): e1002162 и *Cancer cell*, 2015; 27(3): 327-41), мутацию, которая приводит к замене I (изолейцина) в аминокислотном положении 829 белка HER2 на T (треонин) (которая также может относиться к "I829T") (см., например, *Clin. Cancer Res.*, 2006 Apr. 15; 12(8): 2538-44), мутацию, которая приводит к замене V (валина) в аминокислотном положении 842 белка HER2 на I (изолейцин) (которая также может относиться к "V842I") (см., например, *Nature*, 2018; 554(7691): 189-194), мутацию, которая приводит к замене L (лейцина) в аминокислотном положении 846 белка HER2 на F (фенилаланин) (которая также может относиться к "L846F") (см., например, *Oncotarget*, 2016 Sep. 20; 7(38): 61755-61763), мутацию, которая приводит к замене T (треонина) в аминокислотном положении 862 белка HER2 на I (изолейцин) (которая также может относиться к "T862I") (см., например, *Nature*, 2018; 554(7691): 189-194), мутацию, которая приводит к замене R (аргинина) в аминокислотном положении 868 белка HER2 на W (триптофан) (которая также может относиться к "R868W") (см., например, *Nature*, 2012; 487(7407): 330-7 и *Br. J. Cancer*, 2015 Dec. 22; 113(12): 1704-11), мутацию, которая приводит к замене L (лейцина) в аминокислотном положении 869 белка HER2 на R (аргинин) (которая также может относиться к "L869R") (см., например, *Nature Medicine*, 2017; 23(6): 703-713,

Nature, 2018; 554(7691): 189-194 и PLoS Medicine, 2016; 13(12): e1002201), мутацию, которая приводит к замене Т (треонина) в аминокислотном положении 875 белка HER2 на I (изолейцин) (которая также может относиться к "T875I") (см., например, Br. J. Cancer, 2015 Dec. 22; 113(12): 1704-11), мутацию, которая приводит к делеции W (триптофана) в аминокислотном положении 906 белка HER2 (которая также может относиться к "W906\*") (см., например, Nature, 2008; 455(7216): 1069-75), и мутацию, которая приводит к замене (треонина) в аминокислотном положении 917 белка HER2 на S (серин) (которая также может относиться к "T917S") (см., например, Carcinogenesis, 2012 Jul.; 33(7): 1270-6), мутацию, которая приводит к делеции Q (глутамина) в аминокислотном положении 943 белка HER2 (которая также может относиться к "Q943\*") (см., например, Cell, 2012; 150(6): 1107-20), мутацию, которая приводит к делеции S (серина) в аминокислотном положении 1007 белка HER2 (которая также может относиться к "S1007\*") (см., например, Cell, 2018 May 3; 173(4): 864-878, e29) и мутацию, которая приводит к замене S (серина) в аминокислотном положении 1151 белка HER2 на L (лейцин) (которая также может относиться к "S1151L") (см., например, Nature Medicine 2017; 23 (6): 703-713).

Мутация HER2 в настоящем изобретении особым образом не ограничивается, при условии, что аминокислотная последовательность белка HER2 содержит мутацию, и ее конкретные примеры могут включать по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из вышеуказанных мутаций HER2, и предпочтительно по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из Y772\_A775dup, G778\_P780dup, G776delinsVC, L755S, V777L и S310F.

В настоящем изобретении "инсерционная мутация в экзоне 20" означает мутацию HER2, вызванную инсерцией пары оснований в экзон 20 гена HER2. Экзон 20 гена HER2 представлен нуклеотидной последовательностью из нуклеотидов от 2308 до 2493 SEQ ID NO: 4, и кодируемый ею белок HER2 представлен аминокислотной последовательностью, состоящей из аминокислотных остатков от 770 до 831 SEQ ID NO: 3.

Инсерционная мутация в экзоне 20 в настоящем изобретении особым образом не ограничивается, при условии, что это мутация HER2, вызванная инсерцией пары оснований в экзон 20 гена HER2, и ее примеры могут включать по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из Y772\_A775dup, G778\_P780dup, G776delinsVC, E770\_A771insAYVM, A771\_Y772insYVMA, M774\_A775insAYVM, A775\_G776insYVMA, G776delinsLC, G776delinsAVGC, G776delinsVV, G776\_V777insL, G776\_V777insVC, G776\_V777insVGC, V777\_G778insCG, V777\_G778insG, G778\_S779insG, S779\_P780insVGS, и предпочтительно по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из Y772\_A775dup, G778\_P780dup и G776delinsVC.

В настоящем изобретении "мутация замены одной пары оснований" означает мутацию HER2, вызванную заменой одной пары оснований гена HER2 другой парой оснований.

Мутация замены одной пары оснований в настоящем изобретении особым образом не ограничивается, при условии, что это мутация HER2, вызванная заменой одной пары оснований гена HER2 другой парой оснований, и ее примеры могут включать по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из L755S, V777L, V659E, G660D, S310F, A20T, A21S, R143Q, K200N, A242V, D277Y, A293P, N302K, V308M, S310Y, N319Y, S335C, R340P, S418T, W452C, V541M, I613V, P627H, A644V, R647G, I654V, I655V, I661V, R678Q, Q680H, V697L, G704R, Q709L, Q711H, G727A, T733I, E744G, N745D, L755P, L755A, L755F, S760F, D769H, D769N, D769Y, G776C, G776L, S779P, R784C, R784H, L785R, L786V, T791I, G804S, L807F, S819F, I829T, V842I, L846F, T862I, R868W, L869R, T875I, W906\*, T917S, Q943\*, S1007\* и S1151L, предпочтительно выбранную, из группы, состоящей из L755S, V777L, V659E, G660D и S310F.

В настоящем изобретении "мутация замены одной пары оснований в трансмембранном домене белка HER2" означает мутацию HER2, вызванную в трансмембранном домене белка HER2 заменой одной пары оснований гена HER2 другой парой оснований.

Мутация замены одной пары оснований в трансмембранном домене белка HER2 в настоящем изобретении особым образом не ограничивается, при условии, что это мутация HER2, вызванная в трансмембранном домене белка HER2 заменой одной пары оснований гена HER2 другой парой оснований, и ее примеры могут включать по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из V659E, G660D, I654V, I655V и I661V, и предпочтительно G660D.

В настоящем изобретении "мутация замены одной пары оснований во внеклеточном домене белка HER2" означает мутацию HER2, вызванную во внеклеточном домене белка HER2 заменой одной пары оснований гена HER2 другой парой оснований.

Мутация замены одной пары оснований во внеклеточном домене белка HER2 в настоящем изобретении особым образом не ограничивается, при условии, что это мутация HER2, вызванная во внеклеточном домене белка HER2 заменой одной пары оснований гена HER2 другой парой оснований, и ее примеры могут включать по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из S310F, A20T, A21S, R143Q, K200N, A242V, D277Y, A293P, N302K, V308M, S310Y, N319Y, S335C, R340P, S418T, W452C, V541M, I613V, P627H, A644V и R647G и предпочтительно S310F.

Терапевтический агент и/или способ лечения по настоящему изобретению можно предпочтительно использовать для HER2-мутированного рака, для которого установлено наличие по меньшей мере одной из вышеуказанных мутаций, но ограничения в отношении этих мутаций отсутствуют, при условии, что

рак имеет мутацию в HER2.

Наличие или отсутствие мутации HER2 можно определить, например, отбором опухолевой ткани у субъекта, страдающего раком, и проведением на фиксированном в формалине образце, залитом в парафин (FFPE), количественной ПЦР в режиме реального времени (qRT-PCR) или анализа микрочипов.

Кроме того, наличие или отсутствие мутации HER2 также можно определить отбором циркулирующей опухолевой ДНК (цОДНК), не связанной с клетками, у субъекта, страдающего раком, и ее секвенированием "нового поколения" (NGS) и так далее (см., например, J. Clin. Oncol., 2013; 31: 1997-2003, Clin. Cancer Res., 2012; 18: 4910-8, J. Thorac. Oncol., 2012; 7: 85-9, Lung Cancer, 2011; 74: 139-44, Cancer Res., 2005; 65: 1642-6, Cancer Sci., 2006; 97: 753-9, ESMO Open, 2017; 2: e000279 и Annals of Oncology, 26: 1421-1427, 2015).

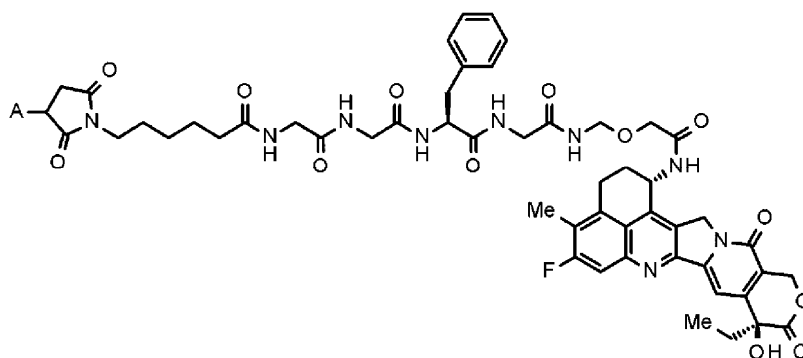
В настоящем изобретении термин "мутация HER2" используется в том же значении, что и мутация гена HER2.

В настоящем изобретении "анти-HER2-антитело" означает антитело, которое специфически связывается с HER2, предпочтительно, обладает активностью связывания с HER2 и, таким образом, интернализируется в HER2-экспрессирующие клетки, другими словами, антитело, обладающее активностью связывания с HER2, и затем проникновения в HER2-экспрессирующие клетки.

Конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство.

Конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство, используемый в настоящем изобретении, представляет собой конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство, где лекарственное средство-линкер, представленное следующей формулой:

формула 13

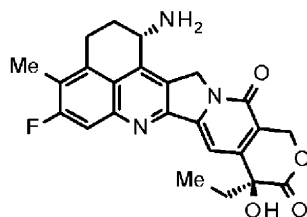


где А представляет положение соединения с антителом; конъюгировано с антителом посредством тиоэфирной связи.

В настоящем изобретении частичная структура, состоящая из линкера и лекарственного средства в конъюгате анти-HER2-антитело-лекарственное средство, относится к структуре "лекарственное средство-линкер". Лекарственное средство-линкер связано с тиоловой группой (другими словами, с атомом серы остатка цистеина), образованной в сайте межцепочечной дисульфидной связи (два сайта между тяжелыми цепями и два сайта между тяжелой цепью и легкой цепью) антитела.

Лекарственное средство-линкер по настоящему изобретению в качестве компонента включает экзатекан (согласно номенклатуре IUPAC: (1S,9S)-1-амино-9-этил-5-фтор-1,2,3,9,12,15-гексагидро-9-гидрокси-4-метил-10H,13H-бензо[де]пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-10,13-дион (который также имеет химическое название: (1S,9S)-1-амино-9-этил-5-фтор-2,3-дигидро-9-гидрокси-4-метил-1H,12H-бензо[де]пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-10,13(9H,15H)дион)), который является ингибитором топоизомеразы I. Экзатекан является производным камптотецина, представленного следующей формулой:

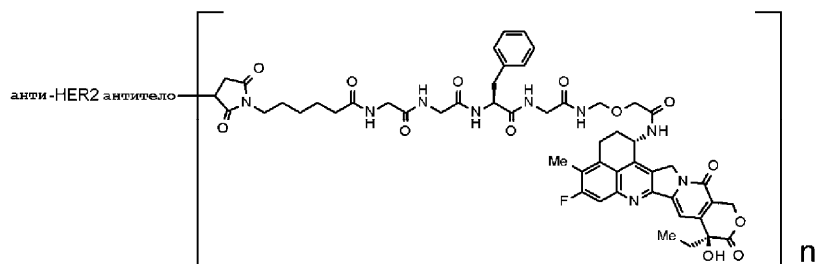
формула 14



и обладает противоопухолевым действием.

Конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство, используемый в настоящем изобретении, также может быть представлен следующей формулой:

формула 15

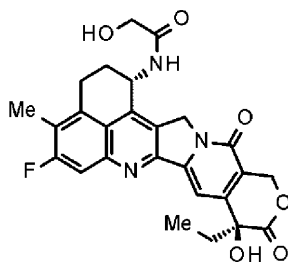


где лекарственное средство-линкер конъюгировано с анти-HER2-антителом посредством тиоэфирной связи. Значение  $n$  совпадает со значением того, что называется средним числом конъюгированных молекул лекарственного средства (DAR; отношение лекарственного средства к антителу), и указывает на среднее число единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированного в расчете на молекулу антитела.

Среднее число единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированного в расчете на молекулу антитела в конъюгате анти-HER2-антитело-лекарственное средство, используемом в настоящем изобретении, предпочтительно составляет от 2 до 8, более предпочтительно от 3 до 8, еще более предпочтительно от 7 до 8, еще более предпочтительно от 7,5 до 8, еще более предпочтительно примерно 8.

После проникновения в раковые клетки конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство, используемый в настоящем изобретении, расщепляется по линкерной группе и высвобождает соединение, представленное следующей формулой:

формула 16



Полагается, что вышеуказанное соединение является исходно ответственным за противоопухолевую активность конъюгата анти-HER2-антитело-лекарственное средство, используемого в настоящем изобретении, и было подтверждено его ингибирующее действие на топоизомеразу I (Ogitani Y. et al., *Clinical Cancer Research*, 2016, 15 Oct.; 22 (20): 5097-5108, Epub 2016, Mar. 29).

Также известно, что конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство, используемый в настоящем изобретении, обладает эффектом присутствия (Ogitani Y. et al., *Cancer Science* (2016) 107, 1039-1046). Эффект присутствия проявляется в результате процесса, в котором конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство, используемый в настоящем изобретении, интернализуется в раковые клетки, экспрессирующие мишень, и затем вышеуказанное соединение оказывает противоопухолевое действие также на раковые клетки, которые находятся вокруг и не экспрессируют мишень.

Конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство, используемый в настоящем изобретении, можно получить со ссылкой на описание в публикации международной заявки WO 2015/115091 и так далее.

Получение анти-HER2-антител.

Белок HER2, используемый в настоящем изобретении, можно непосредственно выделить из HER2-экспрессирующих клеток человека или млекопитающих (таких как крысы и мыши), или получить с использованием фракций клеточных мембран таких клеток, или можно получить синтезом HER2 *in vitro* или продукцией HER2 в клетках-хозяевах с помощью технологии генной инженерии. В генной инженерии белок может быть получен специфически включением кДНК HER2 в экспрессионный вектор и последующим синтезом HER2 в растворе, содержащем ферменты, субстраты и вещества, представляющие источник энергии, необходимые для транскрипции и трансляции, или трансформацией других прокариотических или эукариотических клеток-хозяев для экспрессии HER2. Кроме того, также можно использовать клетки, экспрессирующие HER2, с использованием генной инженерии или линии клеток, экспрессирующих HER2 в качестве белка HER2.

Белок HER2, используемый в настоящем изобретении, можно непосредственно выделить из клеток человека, экспрессирующих HER2, можно получить с использованием фракций клеточных мембран таких клеток, в виде белка HER2, при использовании в качестве антигена, или можно получить синтезом HER2 *in vitro* или продукцией HER2 в клетках-хозяевах с помощью технологии генной инженерии. В



генной инженерии HER2 можно синтезировать специфически включением кДНК HER2 в экспрессионный вектор и последующей инкубацией вектора в растворе, содержащем ферменты, субстраты и вещества, представляющие источник энергии, необходимые для транскрипции и трансляции. Альтернативно, белок можно получить трансформацией других прокариотических или эукариотических клеток-хозяев с использованием вектора для экспрессии HER2. Кроме того, также можно использовать клетки, экспрессирующие HER2, с помощью генной инженерии или линии клеток, экспрессирующих HER2 в качестве белкового антигена HER2.

Последовательность ДНК и аминокислотная последовательность HER2 опубликованы в общедоступных базах данных, и на них можно ссылаться, например, по идентификационным номерам, таким как M11730 (Genbank) и NP\_004439.2 (NCBI).

Кроме того, белок, состоящий из аминокислотной последовательности с одной или несколькими аминокислотами, замещенными, делецированными и/или добавленными в аминокислотную последовательность HER2, и имеющий биологическую активность, эквивалентную активности данного белка, также включается в понятие термина "белок HER2".

Белок HER2 человека состоит из сигнальной последовательности, состоящей из 22 N-концевых аминокислотных остатков, внеклеточного домена, состоящего из 630 аминокислотных остатков, клеточного трансмембранного домена, состоящего из 23 аминокислотных остатков, и межклеточного домена, состоящего из 580 аминокислотных остатков.

Анти-HER2-антитело, используемое в настоящем изобретении, можно получить известными способами. Например, антитело можно получить с использованием метода, традиционно применяемого в данной области, который включает иммунизацию животных любым полипептидом, выбранным из HER2, служащим в качестве антигена или аминокислотной последовательности HER2, сбором антитела, продуцированного *in vivo*, и выделением антитела. Происхождение антигена не ограничивается человеком, и можно иммунизировать животных антигеном, полученным от животного, отличного от человека, такого как мышь, крыса и т.п. В этом случае можно тестировать перекрестную реактивность связывания антител с полученным гетерологичным антигеном с человеческими антигенами для скрининга анти-HER2-антитела, применимого для заболевания человека.

Альтернативно, антитело-продуцирующие клетки, которые продуцируют антитела против антигена, сливают с миеломными клетками в соответствии со способом, известным в данной области (например, Kohler and Milstein, *Nature* (1975) 256, p.495-497; Kennet, R. ed., *Monoclonal Antibodies*, p.365-367, Plenum Press, NY (1980)), с получением гибридом, из которых, в свою очередь, можно получить моноклональные антитела.

Антиген можно получить генетическим конструированием клеток-хозяев для получения гена, кодирующего антигенный белок. В частности, получают векторы, которые обеспечивают экспрессию гена антигена, и переносят их в клетки-хозяева для экспрессии гена. Экспрессированный таким образом антиген можно очистить. Также антитело можно получить способом иммунизации животных вышеописанными сконструированными антиген-экспрессирующими клетками или клеточной линией, экспрессирующей антиген.

Анти-HER2-антитело, используемое в настоящем изобретении, предпочтительно представляет собой рекомбинантное антитело, полученное искусственной модификацией с целью снижения гетерологичной антигенности для человека, такое как химерное антитело или гуманизированное антитело, или предпочтительно антитело, имеющее только последовательность гена антитела, полученного от человека, то есть человеческое антитело. Данные антитела можно получить с помощью известного метода.

В качестве химерного антитела можно привести примеры антитела, в котором переменная и константная области антитела происходят от разных видов, например, химерное антитело, в котором переменная область мышинового или крысиного антитела соединена с константной областью человеческого антитела (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81, 6851-6855, (1984)).

В качестве гуманизированного антитела можно привести примеры антитела, полученного интеграцией только участка, определяющего комплементарность (CDR), гетерологичного антитела, в человеческое антитело (*Nature* (1986) 321, pp. 522-525), и антитела, полученного прививкой части аминокислотных остатков каркаса гетерологичного антитела, а также последовательности CDR гетерологичного антитела в человеческое антитело с помощью метода CDR-прививки (WO 90/07861), и антитела, гуманизированного с использованием стратегии мутагенеза с конверсией гена (патент США № 5821337).

В качестве человеческого антитела можно привести примеры антитела, полученного с использованием мыши, продуцирующей человеческое антитело, имеющей участок хромосомы человека, включающий гены тяжелой цепи и легкой цепи человеческого антитела (смотри Tomizuka K. et al., *Nature Genetics* (1997) 16, p. 133-143; Kuroiwa Y. et al., *Nucl. Acids Res.* (1998) 26, p.3447-3448; Yoshida H. et al., *Animal Cell Technology: Basic and Applied Aspects* vol.10, p.69-73 (Kitagawa Y., Matsuda T. and Iijima S. eds.), Kluwer Academic Publishers, 1999; Tomizuka K. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (2000) 97, p.722-727 и т.д.). В качестве альтернативы можно привести пример антитела, полученного с помощью фагового дисплея, где антитело отобрано из библиотеки человеческих антител (см. Wormstone I.M. et al., *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* (2002) 43 (7), p.2301-2308; Carmen S. et al., *Briefings in Functional Ge-*

nomics and Proteomics (2002), 1 (2), p. 189-203; Siriwardena D. et. al., Ophthalmology (2002) 109 (3), p.427-431 и т.д.).

В настоящее изобретение также включаются модифицированные варианты анти-HER2-антитела, используемого в настоящем изобретении. Модифицированный вариант относится к варианту, полученному химической или биологической модификацией антитела по настоящему изобретению. Примеры химически модифицированного варианта включают варианты, содержащие связь химической группы с аминокислотным остовом, варианты, содержащие связь химической группы с N-связанной или O-связанной углеводной цепью и т.д. Примеры биологически модифицированного варианта включают варианты, полученные посттрансляционной модификацией (например, N-связанным или O-связанным гликозилированием, N- или C-концевым процессингом, деамидированием, изомеризацией аспарагиновой кислоты или окислением метионина), и варианты, в которые был добавлен остаток метионина к N-концу в результате экспрессии в прокариотической клетке-хозяине. Кроме того, антитело, меченное таким образом, чтобы сделать возможным детектирование или выделение анти-HER2-антитела, используемого в настоящем изобретении, или антигена, например, меченное ферментом антитело, флуоресцентно-меченное антитело и аффинно-меченное антитело, также включаются в понятие термина "модифицированный вариант". Такой модифицированный вариант анти-HER2-антитела, используемого в настоящем изобретении, пригоден для повышения стабильности и удерживания антитела в крови, снижения его антигенности, детектирования или выделения антитела или антигена и так далее.

Кроме того, регулируя модификацию гликана, который связан с анти-HER2-антителом, используемым в настоящем изобретении (посредством гликозилирования, дефукозилирования и т.д.), можно усилить антителозависимую клеточную цитотоксичность. В качестве метода регуляции модификации гликана антител известны методы, описанные в международных заявках WO 99/54342, WO 00/61739, WO 02/31140 и т.д. Однако такая методика этим не ограничивается. В анти-HER2-антитело, используемое в настоящем изобретении, также включаются антитела, в которых модификация гликана регулируется.

Известно, что остаток лизина на карбоксильном конце тяжелой цепи антитела, продуцированного в культивированной клетке млекопитающего, подвергается делеции (Journal of Chromatography A, 705: 129-134 (1995)), и также известно, что два аминокислотных остатка (глицин и лизин) на карбоксильном конце тяжелой цепи антитела, продуцированного в культивированной клетке млекопитающего, делецируются, и остаток пролина, вновь расположенный на карбоксильном конце, подвергается амидированию (Analytical Biochemistry, 360: 75-83 (2007)). Однако такие делеция и модификация последовательности тяжелой цепи не оказывают влияния на аффинность связывания с антигеном и эффекторную функцию (активацию комплемента, антителозависимую клеточную цитотоксичность и т.д.) антитела. Следовательно, в "анти-HER2-антитело", используемое в настоящем изобретении, также включаются антитела, подвергшиеся такой модификации, и функциональные фрагменты антитела, а также делеционные варианты, в которых одна или две аминокислоты делецированы на карбоксильном конце тяжелой цепи, варианты, полученные амидированием делеционных вариантов (например, тяжелая цепь, в которой амидирован карбоксильный концевой остаток пролина) и т.п. Тип делеционного варианта, имеющего делецию на карбоксильном конце тяжелой цепи анти-HER2-антитела, используемого в настоящем изобретении, не ограничивается вышеуказанными вариантами, при условии, что сохраняются аффинность связывания антигена и эффекторная функция. Две тяжелые цепи, составляющие анти-HER2-антитело, используемое в настоящем изобретении, могут быть одного типа, выбранного из группы, состоящей из полноразмерной тяжелой цепи и вышеописанного делеционного варианта, или могут быть двух типов в комбинации, выбранной из них. На соотношение количества каждого делеционного варианта может оказывать влияние тип культивируемых клеток млекопитающих, которые продуцируют анти-HER2-антитело, используемое в настоящем изобретении, и условия культивирования. Однако в качестве примера предпочтительно можно привести антитело, в котором один аминокислотный остаток на карбоксильном конце делецирован в обеих из двух тяжелых цепей в анти-HER2-антителе, используемом в настоящем изобретении.

В качестве изоформ анти-HER2-антитела, используемого в настоящем изобретении, например, можно привести IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4), и IgG1 или IgG2 являются предпочтительными.

Примеры анти-HER2-антитела, используемого в настоящем изобретении, включают трастузумаб (патент США № 5821337) и пертузумаб (публикация международной заявки WO 01/00245), и предпочтительным примером может служить трастузумаб.

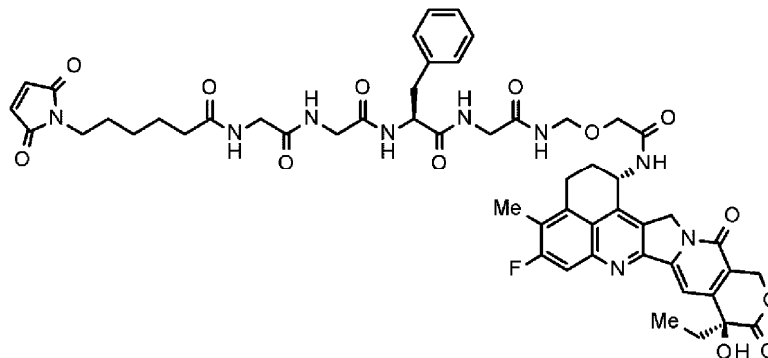
В настоящем изобретении "трастузумаб" представляет собой гуманизированное анти-HER2-антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков от 1 до 449 SEQ ID NO: 1 (фиг. 1), и легкой цепи, состоящей из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков от 1 до 214 SEQ ID NO: 2 (фиг. 2).

Предпочтительными анти-HER2-антителами для применения в получении конъюгата анти-HER2-антитело-лекарственное средство по настоящему изобретению являются:

(1) антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков от 1 до 449 SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков от 1 до 214 SEQ ID NO: 2; или

(2) антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 2.

Получение конъюгата анти-HER2-антитело-лекарственное средство Промежуточное производное лекарственное средство-линкер для применения в получении конъюгата анти-HER2-антитело-лекарственное средство по настоящему изобретению представлено следующей формулой.



Промежуточное производное лекарственное средство-линкер может иметь химическое название: N-[6-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)гексаилоил]глицилглицил-L-фенилаланил-N-[(2-((1S,9S)-9-этил-5-фтор-9-гидрокси-4-метил-10,13-диоксо-2,3,9,10,13,15-гексагидро-1H,12H-бензо[де]пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-б]хинолин-1-ил)амино)-2-оксоэтоксиметил]глицинамид, и может быть получено со ссылкой на описание в публикации международной заявки WO 2015/115091.

Конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство, используемый в настоящем изобретении, может быть получен взаимодействием вышеуказанного промежуточного производного лекарственное средство-линкер с анти-HER2-антителом, содержащим тиоловую группу (альтернативно называемую сульфгидрильной группой).

Анти-HER2-антитело, содержащее сульфгидрильную группу, можно получить способом, хорошо известным специалистам в данной области (Hermanson G.T., Bioconjugate Techniques, pp. 56-136, pp. 456-493, Academic Press (1996)). Например, посредством использования 0,3-3 моль-экв восстанавливающего агента, такого как трис(2-карбоксиил)фосфин гидрохлорид (ТСЕР) в расчете на межцепочечный дисульфид внутри антитела, и взаимодействия с анти-HER2-антителом в буферном растворе, содержащем хелатирующий агент, такой как этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА), можно получить анти-HER2-антитело, имеющее сульфгидрильную группу с частично или полностью восстановленными межцепочечными дисульфидными связями внутри антитела.

Кроме того, используя 2-20 моль-экв промежуточного производного лекарственное средство-линкер в расчете на анти-HER2-антитело, имеющее сульфгидрильную группу, можно получить конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство, в котором от 2 до 8 молекул лекарственного средства конъюгированы в расчете на молекулу антитела.

Среднее число конъюгированных молекул лекарственного средства в расчете на молекулу антитела в полученном конъюгате анти-HER2-лекарственное средство можно определить, например, методом расчета, основанном на измерении УФ-поглощения конъюгата анти-HER2-антитело-лекарственное средство и его предшественника в конъюгировании при двух длинах волн 280 нм и 370 нм (УФ-метод), или методом расчета, основанном на количественном анализе посредством измерения ВЭЖХ для фрагментов, полученных обработкой конъюгата антитело-лекарственное средство восстанавливающим агентом (метод ВЭЖХ).

Конъюгирование анти-HER2-антитела и промежуточного производного лекарственное средство-линкер и расчет среднего числа конъюгированных молекул лекарственного средства на молекулу антитела в конъюгате анти-HER2-антитело-лекарственное средство можно выполнить со ссылкой на описание в публикации международной заявки WO 2015/115091 и так далее.

Терапевтический агент и/или способ лечения.

Терапевтический агент и/или способ лечения по настоящему изобретению включают введение конъюгата специфическое анти-HER2-антитело-лекарственное средство и можно использовать для лечения HER2-мутированного рака.

HER2-мутированный рак, для которого можно использовать терапевтический агент и/или способ лечения по настоящему изобретению, предпочтительно представляет по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из рака легкого (включая немелкоклеточный рак легкого), рака молочной железы, рака желудка (также называемого аденокарциномой желудка), колоректального рака (также называемого раком толстой и прямой кишки и включающего рак толстой кишки и рак прямой кишки), рака пищевода, рака слюнной железы, аденокарциномы пищевода-желудочного перехода, рака желчных путей (включая рак желчных протоков), болезни Педжета, рака поджелудочной железы, рака яичника, карциносар-

комы матки, уротелиального рака, рака предстательной железы, рака мочевого пузыря, стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта, рака шейки матки, плоскоклеточной карциномы, перитонеального рака, рака печени, гепатоцеллюлярной карциномы, рака эндометрия, рака почки, рака вульвы, рака щитовидной железы, рака полового члена, лейкоза, злокачественной лимфомы, плазмоцитомы, миеломы, опухолей головы и шеи, фарингеального рака, мультиформной глиобластомы и меланомы, более предпочтительно по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из немелкоклеточного рака легкого, рака молочной железы, рака желудка, колоректального рака, рака пищевода, рака слюнной железы, аденокарциномы пищеводно-желудочного перехода, рака желчных путей, болезни Педжета, рака поджелудочной железы, рака яичника и карциносаркомы матки, более предпочтительно немелкоклеточного рака легкого и еще более предпочтительно неоперабельного и/или метастатического немелкоклеточного рака легкого.

Для терапевтического агента и способа лечения по настоящему изобретению доза на введение конъюгата анти-HER2-антитело-лекарственное средство, используемого в настоящем изобретении, предпочтительно находится в диапазоне от 5,4 мг/кг (указывая на то, что доза на кг массы тела составляет 5,4 мг, которая относится к следующему описанию) до 8 мг/кг, более предпочтительно 5,4 мг/кг, 6,4 мг/кг, 7,4 мг/кг или 8 мг/кг, еще более предпочтительно 5,4 мг/кг или 6,4 мг/кг и еще более предпочтительно 6,4 мг/кг.

Терапевтический агент и способ лечения по настоящему изобретению предпочтительно включают введение конъюгата анти-HER2-антитело-лекарственное средство, используемого в настоящем изобретении, один раз в 3 недели.

Терапевтический агент и способ лечения по настоящему изобретению могут содержать одно или более лекарственных средств (например, в виде второго лекарственного средства), отличных от конъюгата анти-HER2-антитело-лекарственное средство, используемого в настоящем изобретении. Таким образом, терапевтический агент по настоящему изобретению или конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство, используемый в настоящем изобретении, можно вводить в комбинации с другим лекарственным средством, и таким образом можно усилить противоопухолевый эффект. Другое лекарственное средство, используемое для такой цели, можно вводить субъекту одновременно, отдельно или последовательно с конъюгатом анти-HER2-антитело-лекарственное средство, используемым в настоящем изобретении, или можно вводить с различными интервалами дозирования. Другое лекарственное средство или второе лекарственное средство предпочтительно представляет собой противоопухолевый терапевтический агент. Такой противоопухолевый терапевтический агент не ограничивается при условии, что он является лекарственным средством, обладающим противоопухолевой активностью, и его примеры могут включать по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из иринотекана (СРТ-11), цисплатина, карбоплатина, оксалиплатина, фторурацила (5-FU), гемцитабина, капецитабина, паклитаксела, доцетаксела, доксорубицина, эпирубицина, циклофосфамида, митомицина С, комбинации тегафур-гимерацил-отерацил, цетуксимаба, панитумумаба, бевацизумаба, рамуцирумаба, регорафениба, комбинации трифлуридин-типирацил, гефитиниба, эрлотиниба, афатиниба, метотрексата, пеметрекседа, трастузумаба эмганзина, трастузумаба, пертузумаба, тамоксифена, торемифена, фулвестранта, лейпрорелина, гозерелина, летрозолла, анастрозола и состава прогестерона.

Терапевтический агент и способ лечения по настоящему изобретению можно избирательно использовать в качестве агента для лекарственной терапии, которая является основным способом лечения рака, и, как результат, они могут замедлять развитие опухолевых клеток, подавлять их рост и, кроме того, приводить к гибели опухолевых клеток. Данные эффекты могут позволить пациентам, страдающим раком, избавиться от симптомов, вызванных раком, или обеспечить улучшение качества жизни у пациентов, страдающих раком, и достичь терапевтического эффекта поддержанием жизни пациентов, больных раком. Даже если терапевтический агент и способ лечения по настоящему изобретению не приводят к гибели опухолевых клеток, то они могут обеспечить более высокое качество жизни у пациентов, страдающих раком, при достижении более длительной выживаемости за счет ингибирования или контроля роста опухолевых клеток.

В такой лекарственной терапии терапевтический агент и способ лечения по настоящему изобретению можно использовать самостоятельно, и также их также можно использовать в комбинации с дополнительным лекарственным средством в адъювантной терапии, и их можно сочетать с хирургической операцией, лучевой терапией, гормональной терапией или тому подобное. Кроме того, они также могут использоваться для лекарственной терапии в неадъювантной терапии.

В дополнение к терапевтическому применению, как описано выше, например, также можно ожидать профилактический эффект, такой как подавление роста небольшого количества метастатических раковых клеток и их дальнейшее уничтожение, для терапевтического средства и способа лечения по настоящему изобретению. Например, можно ожидать эффект ингибирования и индукции гибели опухолевых клеток в жидкости организма в процессе метастазирования или, например, эффект ингибирования и индукции гибели небольшого количества раковых клеток сразу после имплантации в любую ткань. Следовательно, можно ожидать ингибирования метастазирования опухоли или профилактического эффекта, в частности, после хирургического удаления злокачественной опухоли.

Можно ожидать, что терапевтический агент и способ лечения по настоящему изобретению будут оказывать терапевтический эффект посредством применения в качестве системной терапии для пациентов и, кроме того, локального применения на опухолевые ткани.

Терапевтический агент и способ лечения по настоящему изобретению могут предпочтительно использоваться для млекопитающих, и более предпочтительно использоваться для людей.

Терапевтический агент по настоящему изобретению можно вводить в виде фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере один фармацевтически подходящий ингредиент. Фармацевтически подходящие ингредиенты могут быть соответствующим образом выбраны и применены из формулирующих добавок или тому подобного, которые обычно используются в данной области, с учетом дозы, концентрации введения и т.п. конъюгата анти-HER2-антитело-лекарственное средство, используемого в настоящем изобретении. Например, терапевтический агент по настоящему изобретению можно вводить в виде фармацевтической композиции (далее именуемой как "фармацевтическая композиция, используемая в настоящем изобретении"), содержащей буфер, такой как гистидиновый буфер, эксципиент, такой как сахароза, и поверхностно-активное вещество, такое как полисорбат 80. Фармацевтическая композиция, используемая в настоящем изобретении, может предпочтительно использоваться в виде инъекции, более предпочтительно может использоваться в виде водного инъекционного состава или лиофилизованного состава для инъекций и еще более предпочтительно использоваться в виде лиофилизованного состава для инъекций.

В случае, если фармацевтическая композиция, используемая в настоящем изобретении, представляет собой водный инъекционный раствор, то ее предпочтительно можно разбавить подходящим разбавителем, и затем вводить в виде внутривенной инфузии. В качестве примера разбавителя можно привести раствор декстрозы, физиологический раствор и т.п., и предпочтительно можно привести раствор декстрозы, и более предпочтительно можно привести 5% раствор декстрозы.

В случае, если фармацевтическая композиция, используемая в настоящем изобретении, представляет собой лиофилизированный состав для инъекций, то композицию предпочтительно растворяют в воде для инъекций, затем необходимое количество можно разбавить подходящим разбавителем и затем вводить в виде внутривенной инфузии. В качестве примера разбавителя можно привести раствор декстрозы, физиологический раствор и т.п., и предпочтительно можно привести раствор декстрозы, и более предпочтительно можно привести 5% раствор декстрозы.

Примеры путей введения, которые можно использовать для введения фармацевтической композиции, используемой в настоящем изобретении, включают внутривенный, внутрикожный, подкожный, внутримышечный и внутрибрюшинный пути, и предпочтительно включают внутривенный путь.

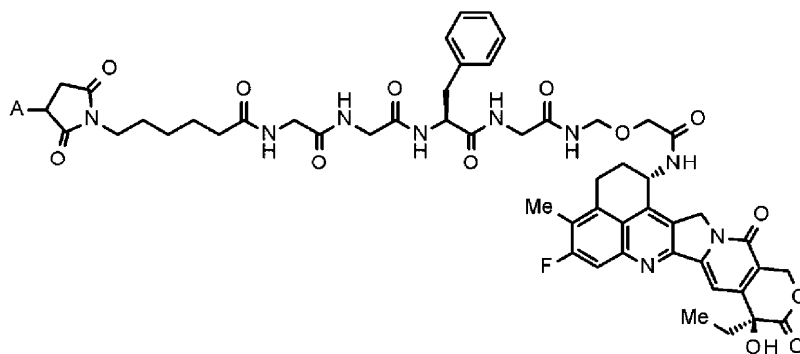
### Примеры

Настоящее изобретение конкретно описано с помощью примеров, приведенных ниже. Однако настоящее изобретение ими не ограничивается. Кроме того, это ни в коем случае нельзя интерпретировать в качестве ограничения.

Пример 1. Получение конъюгата анти-HER2-антитело-лекарственное средство.

В соответствии со способом получения, описанным в публикации международной заявки WO 2015/115091, с использованием гуманизированного анти-HER2-антитела (антитела, содержащего тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков от 1 до 449 SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков от 1 до 214 SEQ ID NO: 2), конъюгата анти-HER2-антитело-лекарственное средство, где лекарственное средство-линкер, представленное следующей формулой:

формула 18



где А представляет положение соединения с антителом; конъюгировано с анти-HER2-антителом посредством тиоэфирной связи (в настоящем изобретении относится к "HER2-ADC (1)"). Среднее число единиц лекарственного средства, конъюгированного в расчете на молекулу антитела в HER2-ADC (1), находится в диапазоне от 7 до 8.

Пример 2. Клиническое исследование (исследование фазы I).

Исследование фазы I HER2-ADC (1) проводили с включением субъектов с HER2-позитивным раком молочной железы (ранее подвергшихся лечению трастузумабом эмтанзином), субъектов с HER2-позитивным раком желудка (ранее подвергшихся лечению трастузумабом), субъектов с раком молочной железы с низким уровнем экспрессии HER2 (с IHC 1+ или IHC 2+ и ISH-), и субъектов с HER2-экспрессирующими (с IHC 1+ или выше) или HER2-мутированными (определенным IHC, FISH, NGS или другими методами) другими солидными опухолями. Оценивали нежелательные явления (НЯ), частоту ответа (ORR:CR (полный ответ) + PR (частичный ответ)) и частоту контроля заболевания (DCR: CR+PR+SD (стабильное заболевание)).

Начиная с сентября 2015 г. по апрель 2018 г. HER2-ADC (1) вводили (в дозе 6,4 мг/кг) 12 пациентам с HER2-экспрессирующим или HER2-мутированным немелкоклеточным раком легкого. Средний возраст субъектов составлял 58,5 лет, и среднее число предшествующего лечения субъектов составляло 3 цикла. На момент окончания сбора данных 8/12 (66,7%) субъектов продолжали лечение. Среднее значение продолжительности лечения составило 3,663 месяца. Значения ORR и DCR у оцениваемых субъектов составляли 62,5% (5/8) и 75,0% (6/8) соответственно. Среди них у 4 субъектов была определена мутация HER2, и PR составил 75,0% (3/4). Среднее значение продолжительности ответа составило 11,5 месяцев. Уменьшение размера опухолей наблюдали у 8/10 (80,0%) субъектов, подвергшихся одному или более сканированию после исходного периода (100% субъектов показали уменьшение опухолей при первом сканировании после исходного периода (примерно через 6 недель после введения)). Причинами прекращения лечения были PD (3/4, 75,0%) и НЯ (1/4, 25,0%). НЯ 3 степени тяжести и выше наблюдали у 3/12 (25,0%) субъектов. В качестве основных НЯ наблюдали: алопецию на уровне 41,7% (3 степень тяжести и выше составляла 0,0%), и утомляемость на уровне 41,7% (3 степень тяжести и выше составляла 0,0%) (данные на 18 апреля 2018 г.).

Пример 3. Клиническое исследование (исследование фазы I).

Следуя примеру 2, была проведено исследование фазы I HER2-ADC (1). К настоящему времени 18 субъектов с HER2-экспрессирующим или HER2-мутированным немелкоклеточным раком легкого подверглись введению HER2-ADC (1) (в дозе 6,4 мг/кг). Средний возраст субъектов составлял 58,0 лет, и среднее число предшествующего лечения субъектов составляло 3 цикла. Из 18 субъектов у 11 была установлена мутация HER2 (61,1%).

В отношении противоопухолевых эффектов HER2-ADC (1), то в табл. 1 показана частота объективного ответа (ORR), уровень контроля заболевания (DCR), продолжительность ответа (DoR), время ответа (TTR) и выживаемость без прогрессирования заболевания (PFS).

Таблица 1

	Субъекты с немелкоклеточным раком легкого с экспрессией HER2 или мутацией HER2 (n=18)	Субъекты с немелкоклеточным раком легкого с мутацией HER2 (n=11)
Подтвержденный ORR	58,8% (10/17)	72,7% (8/11)
Подтвержденный DCR	88,2% (15/17)	100% (11/11)
DoR (среднее значение)	9,9 месяцев	11,5 месяцев
TTR (среднее значение)	1,4 месяца	1,4 месяцев
PFS (среднее значение)	14,1 месяцев	14,1 месяцев

В когорте субъектов с немелкоклеточным раком легкого с экспрессией HER2 или мутацией HER2 (18 субъектов), HER2-ADC (1) показал ORR 58,8% (10/17) и DCR 88,2% (15/17). Среднее значение DoR составило 9,9 месяца, среднее значение TTR - 1,4 месяца, и среднее значение PFS - 14,1 месяца.

В когорте субъектов с немелкоклеточным раком легкого с мутацией HER2 (11 человек) HER2-ADC (1) показал ORR 72,7% (8/11) и DCR 100% (11/11). Среднее значение DoR составило 11,5 месяцев, среднее значение TTR - 1,4 месяца, и среднее значение PFS - 14,1 месяца. Кроме того, на фиг. 3 показано максимальное уменьшение размера опухолей, и на фиг. 4 показано изменение размера опухолей во времени.

В табл. 2 показаны основные нежелательные явления (НЯ), наблюдаемые при лечении HER2-ADC (1). Все НЯ в целом были низкой степени.

Таблица 2

	Субъекты с немелкоклеточным раком легкого с экспрессией HER2 или мутацией HER2 (n=18)	
	Все степени	3 степень тяжести или выше
Тошнота	9 (50,0%)	1 (5,6%)
Пониженный аппетит	9 (50,0%)	1 (5,6%)
Рвота	7 (38,9%)	0
Анемия	2 (11,1%)	0
Алопеция	9 (50,0%)	0
Утомляемость	8 (44,4%)	0
Диарея	3 (16,7%)	0
Запор	4 (22,2%)	0
Снижение количества тромбоцитов	2 (11,1%)	1 (5,6%)
Снижение количества нейтрофилов	2 (11,1%)	2 (11,1%)
Снижение количества лейкоцитов	2 (11,1%)	1 (5,6%)
Недомогание	2 (11,1%)	1 (5,6%)
Повышение активности аспаратаминотрансферазы	1 (5,6%)	0

Помимо вышеперечисленных нежелательных явлений, представляющих особый интерес, имело место интерстициальное заболевание легких, наблюдаемое у одного пациента (5,6%), и пневмонит, наблюдаемый у одного пациента (5,6%) (данные на 10 августа 2018 г.).

Пример 4. Клиническое исследование (исследование фазы II).

Исследование фазы II HER2-ADC (1) проводится с включением субъектов с неоперабельным и/или метастатическим немелкоклеточным раком легкого со сверхэкспрессией HER2 (с ИHC 3+ или 2+) (примерно 40 субъектов: когорта 1) и субъектов с неоперабельным и/или метастатическим немелкоклеточным раком легкого с мутацией HER2 (примерно 40 субъектов: когорта 2). HER2-ADC (1) вводят в дозе 6,4 мг/кг один раз в 3 недели для оценки частоты ответа (ORR), продолжительности ответа (DoR), выживаемости без прогрессирования (PFS) и общей выживаемости (OS).

Свободный текст списка последовательностей.

SEQ ID NO: 1 - аминокислотная последовательность тяжелой цепи гуманизированного анти-HER2-антитела.

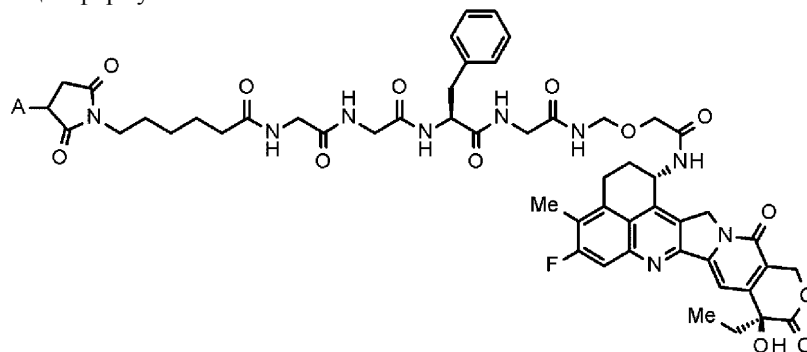
SEQ ID No: 2 - аминокислотная последовательность легкой цепи гуманизированного анти-HER2-антитела.

SEQ ID NO: 3 - аминокислотная последовательность белка HER2.

SEQ ID No: 4 - нуклеотидная последовательность гена HER2 (кДНК).

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение конъюгата анти-HER2-антитело-лекарственное средство для производства лекарственного препарата для лечения HER2-мутированного рака, где лекарственное средство-линкер, представленное следующей формулой:



где А представляет положение соединения с анти-HER2-антителом;  
 конъюгировано с анти-HER2-антителом посредством тиоэфирной связи.

2. Применение по п.1, где мутация HER2 при HER2-мутированном раке представляет по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из Y772\_A775dup, G778\_P780dup, G776delinsVC, L755S, V777L, V659E, G660D, S310F, A20T, A21S, R143Q, K200N, A242V, D277Y, A293P, N302K, V308M, S310Y, N319Y, S335C, R340P, S418T, W452C, V541M, I613V, P627H, A644V, R647G, I654V, I655V, I661V, R678Q, Q680H, V697L, G704R, Q709L, Q711H, G727A, T733I, E744G, N745D, L755P, L755A, L755F, S760F, D769H, D769N, D769Y, E770\_A771insAYVM, A771\_Y772insYVMA, M774\_A775insAYVM, A775\_G776insYVMA, A775G, G776delinsLC, G776C, G776delinsAVGC, G776delinsVV, G776\_V777insL, G776L, G776\_V777insVC, G776\_V777insVGC, V777\_G778insCG, V777\_G778insG, G778\_S779insG, S779P, S779\_P780insVGS, P780\_Y781insGSP, R784C, R784H, L785R, L786V, T791I, G804S, L807F, S819F, I829T, V842I, L846F, T862I, R868W, L869R, T875I, W906\*, T917S, Q943\*, S1007\* и S1151L.

3. Применение по п.2, где мутация HER2 при HER2-мутированном раке представляет по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из Y772\_A775dup, G778\_P780dup, G776delinsVC, L755S, V777L и S310F.

4. Применение по п.1, где мутация HER2 при HER2-мутированном раке представляет инсерционную мутацию в экзоне 20.

5. Применение по п.4, где инсерционная мутация в экзоне 20 представляет по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из Y772\_A775dup, G778\_P780dup, G776delinsVC, E770\_A771insAYVM, A771\_Y772insYVMA, M774\_A775insAYVM, A775\_G776insYVMA, G776delinsLC, G776delinsAVGC, G776delinsVV, G776\_V777insL, G776\_V777insVC, G776\_V777insVGC, V777\_G778insCG, V777\_G778insG, G778\_S779insG, S779\_P780insVGS и P780\_Y\_781insGSP.

6. Применение по п.5, где инсерционная мутация в экзоне 20 представляет по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из Y772\_A775dup, G778\_P780dup и G776delinsVC.

7. Применение по п.1, где мутация HER2 при HER2-мутированном раке представляет мутацию замены одной пары оснований в трансмембранном домене белка HER2.

8. Применение по п.7, где мутация замены одной пары оснований в трансмембранном домене белка HER2 представляет по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из V659E, G660D, I654V, I655V и I661V.

9. Применение по п.8, где мутация замены одной пары оснований в трансмембранном домене белка HER2 представляет G660D.

10. Применение по п.1, где мутация HER2 при HER2-мутированном раке представляет мутацию замены одной пары оснований во внеклеточном домене белка HER2.

11. Применение по п.10, где мутация замены одной пары оснований во внеклеточном домене белка HER2 представляет по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из S310F, A20T, A21S, R143Q, K200N, A242V, D277Y, A293P, N302K, V308M, S310Y, N319Y, S335C, R340P, S418T, W452C, V541M, I613V, P627H, A644V и R647G.

12. Применение по п.11, где мутация замены одной пары оснований во внеклеточном домене белка HER2 представляет S310F.

13. Применение по любому из пп.1-12, где рак при HER2-мутированном раке представляет по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из немелкоклеточного рака легкого, рака молочной железы, рака желудка, колоректального рака, рака пищевода, рака слюнной железы, аденокарциномы пищеводно-желудочного перехода, рака желчных путей, болезни Педжета, рака поджелудочной железы, рака яичника и карциносаркомы матки.

14. Применение по любому из пп.1-12, где рак представляет немелкоклеточный рак легкого.

15. Применение по п.14, где немелкоклеточный рак легкого представляет неоперабельный и/или метастатический немелкоклеточный рак легкого.

16. Применение по любому из пп.1-15, где анти-HER2-антитело представляет антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков от 1 до 449 SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков от 1 до 214 SEQ ID NO: 2.

17. Применение по любому из пп.1-15, где анти-HER2-антитело представляет антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 2.

18. Применение по любому из пп.1-17, где среднее число единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированного в расчете на антитело в конъюгате анти-HER2-антитело-лекарственное средство, находится в диапазоне от 7 до 8.

19. Применение по любому из пп.1-17, где среднее число единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированного в расчете на антитело в конъюгате анти-HER2-антитело-лекарственное средство, находится в диапазоне от 7,5 до 8.

20. Применение по любому из пп.1-19, где доза на введение конъюгата анти-HER2-антитело-лекарственное средство находится в диапазоне от 5,4 до 8 мг/кг.



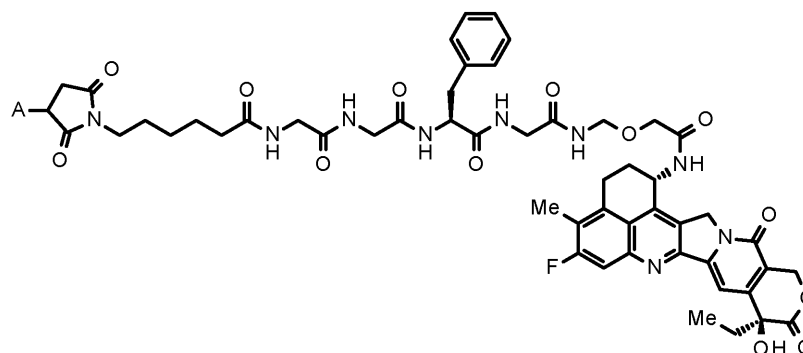
21. Применение по любому из пп.1-19, где доза на введение конъюгата анти-HER2-антитело-лекарственное средство составляет 5,4 или 6,4 мг/кг.

22. Применение по любому из пп.1-19, где доза на введение конъюгата анти-HER2-антитело-лекарственное средство составляет 6,4 мг/кг.

23. Применение по любому из пп.1-19, где доза на введение конъюгата анти-HER2-антитело-лекарственное средство составляет 5,4 мг/кг.

24. Применение по любому из пп.1-23, где конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство вводят один раз в 3 недели.

25. Способ лечения HER2-мутированного рака, включающий введение конъюгата анти-HER2-антитело-лекарственное средство, где лекарственное средство-линкер, представленное следующей формулой:



где А представляет положение соединения с анти-HER2-антителом; конъюгировано с анти-HER2-антителом посредством тиоэфирной связи субъекту, у которого выявлено наличие рака с мутацией гена HER2.

26. Способ лечения по п.25, где мутация HER2 при HER2-мутированном раке представляет по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из Y772\_A775dup, G778\_P780dup, G776delinsVC, L755S, V777L, V659E, G660D, S310F, A20T, A21S, R143Q, K200N, A242V, D277Y, A293P, N302K, V308M, S310Y, N319Y, S335C, R340P, S418T, W452C, V541M, I613V, P627H, A644V, R647G, I654V, I655V, I661V, R678Q, Q680H, V697L, G704R, Q709L, Q711H, G727A, T733I, E744G, N745D, L755P, L755A, L755F, S760F, D769H, D769N, D769Y, E770\_A771insAYVM, A771\_Y772insYVMA, M774\_A775insAYVM, A775\_G776insYVMA, A775G, G776delinsLC, G776C, G776delinsAVGC, G776delinsVV, G776\_V777insL, G776L, G776\_V777insVC, G776\_V777insVGC, V777\_G778insCG, V777\_G778insG, G778\_S779insG, S779P, S779\_P780insVGS, P780\_Y781insGSP, R784C, R784H, L785R, L786V, T791I, G804S, L807F, S819F, I829T, V842I, L846F, T862I, R868W, L869R, T875I, W906\*, T917S, Q943\*, S1007\* и S1151L.

27. Способ лечения по п.26, где мутация HER2 при HER2-мутированном раке представляет по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из Y772\_A775dup, G778\_P780dup, G776delinsVC, L755S, V777L и S310F.

28. Способ лечения по п.25, где мутация HER2 при HER2-мутированном раке представляет инсерционную мутацию в экзоне 20.

29. Способ лечения по п.28, где инсерционная мутация в экзоне 20 представляет по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из Y772\_A775dup, G778\_P780dup, G776delinsVC, E770\_A771insAYVM, A771\_Y772insYVMA, M774\_A775insAYVM, A775\_G776insYVMA, G776delinsLC, G776delinsAVGC, G776delinsVV, G776\_V777insL, G776\_V777insVC, G776\_V777insVGC, V777\_G778insCG, V777\_G778insG, G778\_S779insG, S779\_P780insVGS и P780\_Y781insGSP.

30. Способ лечения по п.29, где инсерционная мутация в экзоне 20 представляет по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из Y772\_A775dup, G778\_P780dup и G776delinsVC.

31. Способ лечения по п.25, где мутация HER2 при HER2-мутированном раке представляет мутацию замены одной пары оснований в трансмембранном домене белка HER2.

32. Способ лечения по п.31, где мутация замены одной пары оснований в трансмембранном домене белка HER2 представляет по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из V659E, G660D, I654V, I655V и I661V.

33. Способ лечения по п.32, где мутация замены одной пары оснований в трансмембранном домене белка HER2 представляет G660D.

34. Способ лечения по п.25, где мутация HER2 при HER2-мутированном раке представляет мутацию замены одной пары оснований во внеклеточном домене белка HER2.

35. Способ лечения по п.34, где мутация замены одной пары оснований во внеклеточном домене белка HER2 представляет по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из S310F, A20T, A21S, R143Q, K200N, A242V, D277Y, A293P, N302K, V308M, S310Y, N319Y, S335C, R340P, S418T, W452C, V541M, I613V, P627H, A644V и R647G.

36. Способ лечения по п.35, где мутация замены одной пары оснований во внеклеточном домене белка HER2 представляет S310F.

37. Способ лечения по любому из пп.25-36, где рак при HER2-мутированном раке представляет по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из немелкоклеточного рака легкого, рака молочной железы, рака желудка, колоректального рака, рака пищевода, рака слюнной железы, аденокарциномы пищеводно-желудочного перехода, рака желчных путей, болезни Педжета, рака поджелудочной железы, рака яичника и карциносаркомы матки.

38. Способ лечения по любому из пп.25-36, где рак представляет немелкоклеточный рак легкого.

39. Способ лечения по п.38, где немелкоклеточный рак легкого представляет неоперабельный и/или метастатический немелкоклеточный рак легкого.

40. Способ лечения по любому из пп.25-39, где анти-HER2-антитело представляет антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков от 1 до 449 SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков от 1 до 214 SEQ ID NO: 2.

41. Способ лечения по любому из пп.25-39, где анти-HER2-антитело представляет антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 2.

42. Способ лечения по любому из пп.25-41, где среднее число единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированного в расчете на антитело в конъюгате анти-HER2-антитело-лекарственное средство, находится в диапазоне от 7 до 8.

43. Способ лечения по любому из пп.25-41, где среднее число единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированного в расчете на антитело в конъюгате анти-HER2-антитело-лекарственное средство, находится в диапазоне от 7,5 до 8.

44. Способ лечения по любому из пп.25-43, где доза на введение конъюгата анти-HER2-антитело-лекарственное средство находится в диапазоне от 5,4 до 8 мг/кг.

45. Способ лечения по любому из пп.25-43, где доза на введение конъюгата анти-HER2-антитело-лекарственное средство составляет 5,4 или 6,4 мг/кг.

46. Способ лечения по любому из пп.25-43, где доза на введение конъюгата анти-HER2-антитело-лекарственное средство составляет 6,4 мг/кг.

47. Способ лечения по любому из пп.25-43, где доза на введение конъюгата анти-HER2-антитело-лекарственное средство составляет 5,4 мг/кг.

48. Способ лечения по любому из пп.25-47, где конъюгат анти-HER2-антитело-лекарственное средство вводят один раз в 3 недели.

SEQ ID NO: 1 - Аминокислотная последовательность тяжелой цепи гуманизированного анти-HER2-антитела

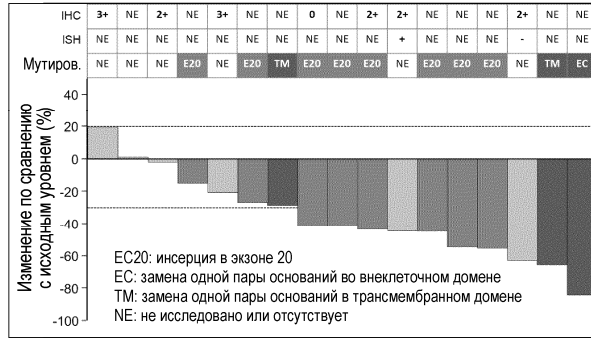
```
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNISKDTYIHVVV
QAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSK
NTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGT
LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY
FPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHT
CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVV
VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKA
KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS
RWQQGNVVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
```

Фиг. 1

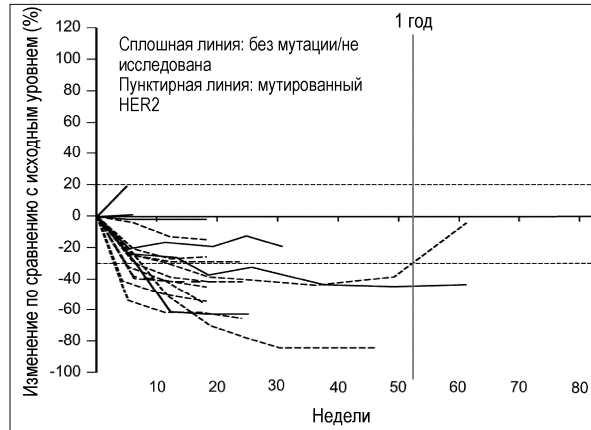
SEQ ID NO: 2 - Аминокислотная последовательность легкой цепи гуманизированного анти-HER2-антитела

```
DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVNTAVAWYQQ
KPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTIS
SLQPEDFATYYCQGHYTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPS
VFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN
ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHK
VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
```

Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4

SEQ ID No: 3 - Аминокислотная последовательность белка HER2

```

MELAAALCRWGLLLALLPPGAASTQVCTGTDMLRRLPAS
PETHLDMLRHLYQGCQVVQGNLELTYLPTNASLSFLQD
IQEVGGVYLI AHNQVRQVPLQRLR I VRGTQLFEDNYAL
AVLDNGDPLNNTTPVTGASPGGLRELQLRSLTE I LKGG
VLIQRNPQLCYQDT I LWKDI FHKNNQLALTLIDTNRSR
ACHPCSPMCKGSRWCWGESSEDCQSLTRTV CAGGCARCK
GPLRTDCSCHEQCAAGCTGPKHSDCLACLHFNHSG I CEL
HCPALV TYNTDTFESMPNPEGRYT FGASCVTACPYNYL
STDVGSCTLVCP LHNQEVTAEDGTQRCEKCSKPCARVC
YGLGMEHLREVRVTSANI QEFAGCK I FGSLAFLPES
FDGDPASNTAPLQPEQLQVFETLEE I TGYLY I SAWPDS
LPDLSVFQNLQVIRGR I LHNGAYS LTLQGLG I SWLGLR
SLRELGSGLAL I HHNTHLCFVHTVPWDQLFRNPHQALL
HTANRPDEECVGEGLACHQLCARGHCWGPPTQCVCNCS
QFLRGQECVEECRVLQGLPREYV NARHCLPCHPECPQ
NGSVTFCFGPEADQCVA CAHYKDPFFCVARCP SGVKPDL
SYMPIWKFPDEEGACQPCP I NCTHSCVDLDDKGC PAEQ
RASPLTS I I SAVVG I LLLVVV LGVVF G I L I KR RQQK I RK
YTMRRLLQETELVEPLTPSGAMPNQAQMR I LKETELRK
VKVLGSGAFGT VYKGIW I PDGENVK I PVA I KVLRENTS
PKANKE I LDEAYVMAGV GSPYVSRLLG I CLTSTVQLVT
QLMPYGCLLDHVREN RGR LGSQDLLNWCMI AKGMSYL
EDVRLVHRDLAARNV LVKSPNHVK I TDFGLARLLD I DE
TEYHADGGKVP I KWMALES I LRRRFT HQSDVWSYGVTV
WELMTFGAKPYDGI PARE I PDLLEKGERLPQPP I CT I D
VYMI MVK CWM I DSECRPRFREL VSEFSRMARDPQR FVV
IQNEDLGPASPLDSTFYRS LLEDDMGDLVDAEEYLV P
QQGFFC PDPAPGAGGMVHRRHRSSTRS GGGDLTLGLE
PSEEEA PRSPLAPSEAGSDVFDGDLGMGA AKGLQSLP
THDPSPLQRYSEDPTVPLPSETDGYVAPLTCSPQPEYV
NQPDV RPQPPSPREGPLAARPAGATLERPKTLSPGKN
GVVKDVFAFGGAVENPEY LTPQGGGAAPQRHPPPAFSPA
FDNLYYWDQDPPERGAPPSTFKGTPAENPEYLGLDV P
V
    
```

Фиг. 5