

抗体药物在肿瘤治疗中的应用与进展

秦雨婷, 洋明珠, 张娟*

(中国药科大学生命科学与技术学院, 江苏 南京 211198)

[摘要] 单克隆抗体药物以其特异性高、亲和力强、血清半衰期长等优点在肿瘤治疗领域得到广泛应用。基于母体单克隆抗体而设计的双特异性抗体、抗体片段、抗体药物偶联物等将抗体类药物的开发推至新的高潮。通过对抗体药物在肿瘤治疗领域的应用和最新进展、抗体药物的结构和作用机制进行介绍, 并对肿瘤治疗抗体药物上市与临床开发现状进行总结, 以期抗体药物在肿瘤治疗领域的未来发展提供参考。

[关键词] 肿瘤治疗; 治疗性抗体; 单克隆抗体; 双特异性抗体; 抗体药物偶联物

[中图分类号] R979.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-5094 (2024) 01-0006-14

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.2024.01.002

Recent Advances of Antibody Drugs in Tumor Therapy

QIN Yuting, PAN Mingzhu, ZHANG Juan

(School of Life Science and Technology, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

[Abstract] Monoclonal antibody drugs have experienced rapid growth and shown remarkable performance in tumor therapy due to their high specificity, strong affinity and long serum half-life. Based on maternal monoclonal antibody, bispecific antibody, antibody fragments and antibody drug conjugates (ADCs) have pushed the development of novel antibody therapeutics to a new height. Here, we review the most recent advances in therapeutic antibodies for cancer treatment, outline various types of therapeutic antibodies and mechanisms of action, and summarize the current status of antibodies approved or under clinical development, aiming to provide some reference for future development of antibody drugs for cancer treatment.

[Key words] tumor therapy; therapeutic antibody; monoclonal antibody; bispecific antibody; antibody drug conjugate

癌症是严重威胁人类健康和生命的疾病之一。近年来由于提前筛查及癌症治疗方法的改进, 特别是抗肿瘤抗体药物等免疫疗法的进展, 癌症总体死亡率逐步下降^[1]。

抗体药物相较于传统化疗、放疗具有特异性高、不良反应小和预后效果良好等优点, 在多种肿瘤治疗中展现出优越的抗肿瘤效果。20世纪末, Köhler等^[2]利用杂交瘤技术制备了鼠源单克隆抗体, 就此拉开了单抗开发的序幕。1986年, 全球首个鼠源单抗药物 Muromonab-分化簇3 (cluster of differentiation 3, CD3) 经美国食品药品监督管理局 (FDA) 获批上市^[3]。然而由于鼠源单克隆抗体免疫原性强、半衰期短等问题, 单克隆抗体药物

很快进入人源化改造时期。随着抗体人源化技术、噬菌体展示技术、酵母展示技术和单B细胞技术等快速发展, 抗体逐步发展为人鼠嵌合抗体、人源化抗体以及全人源抗体^[4]。抗体药物的结构模式也逐渐多样化, 出现了双特异性抗体 (bispecific antibody, BsAb)、抗体药物偶联物 (antibody drug conjugates, ADCs) 以及小分子抗体片段等多种形式。目前, 抗体药物已成为全球生物药发展最快的领域之一, 诞生了如阿达木单抗 (商品名: 修美乐) 在内的数个年销售额超百亿美元的“重磅炸弹药物”。截至2023年10月, 美国FDA累计批准上市的抗体药物已达130款, 其中近50%的抗体疗法获批用于抗肿瘤治疗, 批准的抗体疗法数量也呈现不断上涨的趋势 (每年6~13个)。2022年, 全球抗体药物市场规模达2200亿美元。全球抗肿瘤抗体药物市场规模在2021年达460亿美元, 预计到2026年底将增长至近800亿美元^[5]。

接受日期: 2023-11-01

* 通信作者: 张娟, 教授;

研究方向: 抗体药物研究与开发;

Tel: 025-86185901; E-mail: zhangjuan@cpu.edu.cn

抗体药物具有极大的发展前景, 本文将聚焦抗体药物在肿瘤治疗领域的最新进展, 介绍不同类型抗体药物的结构类型和作用机制 (mechanism of action, MOA), 并总结抗体药物上市与临床应用现状, 提出抗体药物在肿瘤治疗领域的发展趋势。

1 单克隆抗体药物

单克隆抗体是由单一 B 淋巴细胞产生、仅针对某一特定抗原表位的具有高度均一性的抗体。单克隆抗体的作用机制广泛, 包括抑制受体和配体的结合^[6]、直接细胞毒作用^[5]、利用抗体 Fc 段介导免疫效应功能, 主要包括抗体依赖细胞介导的细胞毒性 (antibody dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)、抗体依赖细胞介导的吞噬作用 (antibody dependent cellular phagocytosis, ADCP) 和补体依赖的细胞毒作用 (complement dependent cytotoxicity, CDC) 等^[7], 以及利用抗体阻断免疫检查点受体介导免疫激活从而发挥抗肿瘤作用等^[8]。单抗药物的类型针对不同的靶点有不同的选择, 当前多数单抗药物的开发都选用具有较高构象稳定性的 IgG1 亚型, 针对表达在效应细胞上的靶点, 临床上多选用不易引起 ADCC、ADCP 和 CDC 效应的 IgG4 亚型, 如靶向 T 细胞的 PD-1 单抗。

截至 2023 年 10 月, FDA 及欧盟批准上市的抗肿瘤单抗药物累计共 36 款 (见表 1)^[9], 覆盖 20 多个靶点, 针对如程序性死亡受体-1 (programmed death-1, PD-1) 和其配体程序性死亡受体配体 -1

(programmed death-ligand 1, PD-L1)、细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4 (cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4, CTLA-4)、上皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2)、CD3、CD19、CD20 等热门靶点的抗体药物占据绝大部分的市场份额。其中最热门的靶点是抑制性免疫检查点 PD-1/PD-L1, 在获批的 35 款单抗中, 抗 PD-1/PD-L1 抗体共 8 款, 占比近 1/4。Keytruda 作为全球第 2 款获批上市的 PD-1 药物, 已在 18 个瘤种中获批 30 多个适应证, 如黑色素瘤、经典霍奇金淋巴瘤 (classic Hodgkin lymphoma, cHL)、非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC)、头颈部鳞状细胞癌 (head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC) 等, 2022 年 Keytruda 销售额达 209.37 亿元, 有望超越修美乐成为新一代“药王”。CTLA-4 也是当前研究最为广泛的抑制性免疫检查点之一, 它能抑制 T 细胞的活化, 下调免疫系统的应答^[10]。当前全球共有 2 款 CTLA-4 抑制剂上市, 2011 年, 首个 CTLA-4 抑制剂伊匹木单抗 (ipilimumab) 获批上市引领了免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICI) 开发新浪潮。2022 年 10 月, 由阿斯利康开发的 CTLA-4 抑制剂 Imjudo 获美国 FDA 批准, 与抗 PD-L1 抗体联用治疗肿瘤部位不可切除的肝细胞癌患者。

表 1 FDA 和欧盟批准上市用于抗肿瘤治疗的 36 款单抗药物

Table 1 36 monoclonal antibodies approved for tumor therapy in the United States and EU

序号	通用名	商品名	公司	靶点	抗体类型	适应证	欧盟获批时间/年	FDA 获批时间/年
1	edrecolomab	Panorex	Centocor	17-1A	鼠源 IgG2a	结直肠癌	1994	-
2	rituximab	Rituxan	基因泰克	CD20	嵌合 IgG1	滤泡性淋巴瘤、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病	1998	1997
3	trastuzumab	Herceptin	基因泰克	HER2	人源化 IgG1	乳腺癌	2000	1998
4	alemtuzumab	Campath-1H	美国健赞	CD52	人源化 IgG1	慢性髓系白血病	2001	2001
5	ibritumomab tiuxetan	Zevalin	渤健、Acrotech	CD20	鼠源 IgG1	非霍奇金淋巴瘤	2004	2002
6	tositumomab-I131	Bexxar	Gorixa	CD20	鼠源 IgG2a	非霍奇金淋巴瘤	-	2003
7	cetuximab	Erbix	英克隆	EGFR	嵌合 IgG1	结直肠癌、头颈部癌	2004	2004

续表 1

序号	通用名	商品名	公司	靶点	抗体类型	适应证	欧盟获批 时间/年	FDA 获批 时间/年
8	bevacizumab	Avastin	基因泰克	VEGF	人源化 IgG1	结直肠癌、非小细胞肺癌、HER2- 乳腺癌	2005	2004
9	panitumumab	Vectibix	安进	EGFR	全人源 IgG2	结直肠癌	2007	2006
10	ofatumumab	Arzerra	Genmab、诺华	CD20	全人源 IgG1	慢性淋巴细胞白血病	2010	2009
11	denosumab	Prolia	安进	RANKL	全人源 IgG2	骨转移、骨巨细胞瘤	2010	2010
12	ipilimumab	Yervoy	Medarex	CTLA-4	全人源 IgG1	黑色素瘤、肾细胞癌、结直肠癌	2011	2011
13	pertuzumab	Perjeta	基因泰克	HER2	人源化 IgG1	乳腺癌	2013	2012
14	obinutuzumab	Gazyva, Gazyvaro	基因泰克	CD20	人源化 IgG1	慢性淋巴细胞白血病、滤泡性淋巴瘤	2014	2013
15	ramucirumab	Cyramza	Dyax、礼来	VEGFR2	全人源 IgG1	胃癌、非小细胞肺癌、结直肠癌	2014	2014
16	nivolumab	Opdivo	Medarex	PD-1	全人源 IgG4	黑色素瘤、非小细胞肺癌、肾细胞癌	2015	2014
17	pembrolizumab	Keytruda	默沙东	PD-1	人源化 IgG4	黑色素瘤、非小细胞肺癌、霍奇金淋巴瘤	2015	2014
18	necitumumab	Portrazza	英克隆	EGFR	全人源 IgG1	非小细胞肺癌	2015	2015
19	dinutuximab	Unituxin	United Therapeutics	GD2	嵌合 IgG1	成神经细胞瘤	2017	2015
20	daratumumab	Darzalex	Genmab、强生	CD38	全人源 IgG1	多发性骨髓瘤	2016	2015
21	elotuzumab	Empliciti	艾伯维、百时美施贵宝	SLAMF7	人源化 IgG1	多发性骨髓瘤	2016	2015
22	olaratumab	Lartruvo	英克隆	PDGFR α	全人源 IgG1	软组织肉瘤	2016	2016
23	atezolizumab	Tecentriq	基因泰克	PD-L1	人源化 IgG1	膀胱癌、非小细胞肺癌、三阴性乳腺癌	2017	2016
24	avelumab	Bavencio	EMD Serono、辉瑞	PD-L1	人源化 IgG1	默克尔细胞癌、尿路上皮癌、肾细胞癌	2017	2017
25	durvalumab	Imfinzi	MedImmune	PD-L1	全人源 IgG1	非小细胞肺癌、小细胞肺癌	2018	2017
26	cemiplimab	Libtayo	再生元、赛诺菲	PD-1	全人源 IgG4	皮肤鳞状细胞癌、基底细胞癌、非小细胞肺癌	2019	2018
27	moxetumomab pasudotox	Lumoxiti	Innate Pharma、阿斯利康	CD22	鼠源 IgG1 dsFv immunotoxin	毛细胞性白血病	2021	2018
28	isatuximab	Sarclissa	ImmunoGen、赛诺菲	CD38	嵌合 IgG1	多发性骨髓瘤	2020	2020
29	tafasitamab	Monjuvi, Minjuvi	MorphoSys、Incyte	CD19	人源化 IgG1	弥漫性大 B 细胞淋巴瘤	2021	2020
30	naxitamab	Danyelza	Y-mAbs	GD2	人源化 IgG1	高危神经母细胞瘤和难治性神经母细胞瘤	-	2020
31	margetuximab-cmkb	Margenza	MacroGenics	HER2	嵌合 IgG1	HER2 ⁺ 转移性乳腺癌	-	2020
32	dostarlimab	Jemperli	葛兰素史克	PD-1	人源化 IgG4	子宫内膜癌、晚期实体瘤	2021	2021

续表 1

序号	通用名	商品名	公司	靶点	抗体类型	适应证	欧盟获批时间/年	FDA 获批时间/年
33	relatlimab	Opdualag (relatlimab + nivolumab combo)	百时美施贵宝	LAG-3	全人源 IgG4	不可切除或转移性黑色素瘤	2022	2022
34	tremelimumab	Imjudo	MedImmune	CTLA-4	全人源 IgG2	肝细胞癌	2023	2022
35	retifanlimab, retifanlimab-Dlwr	Zynyz	Incyte	PD-1	人源化 IgG4	默克尔细胞癌	-	2023
36	toripalimab	Tuoyi	Coherus、君实生物	PD-1	人源化 IgG4	鼻咽癌	-	2023

CD20: 分化簇 20; HER2: 人表皮生长因子受体 2; EGFR: 上皮生长因子受体; VEGF: 血管内皮生长因子; RANKL: 破骨细胞分化因子; CTLA-4: 细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 -4; VEGFR2: 血管内皮生长因子受体 2; PD-1: 程序性死亡受体 -1; GD2: 双唾液酸神经节苷脂; SLAMF7: 信号淋巴细胞激活分子家族成员 7; PDGFR α : 血小板衍生生长因子受体 α ; PD-L1: 程序性死亡配体 1; LAG-3: 淋巴细胞激活基因-3

ICI 在多个癌种中展现出强大的抗肿瘤活性。然而, 即使最有效的 PD-1/PD-L1 单抗在临床上仅有约 20% 的患者响应。谁是下一代 ICI 成为全球关注的焦点。LAG-3、T 细胞免疫球蛋白和黏蛋白结构域-3 (T cell immunoglobulin and mucin domain-containing 3, TIM-3)、T 细胞免疫球蛋白和免疫受体酪氨酸抑制基序结构域蛋白 (T-cell immunoglobulin and immune receptor tyrosine inhibitory motif domain protein, TIGIT)、肿瘤坏死因子受体超家族成员 9 (tumor necrosis factor receptor super family member 9, TNFRSF9, 也称为 CD137 或 4-1BB)、肿瘤坏死因子受体超家族成员 4 (tumor necrosis factor receptor super family member 4, OX40)、CD47 等新免疫检查点等陆续被关注, 但多数分子单药给药未能超越现有 PD-1 和 CTLA-4 单抗, 目前的开发均以联合用药或设计 BsAb 为临床应用目标^[11-12]。表 2 总结了当前部分 ICI 联用抗 PD-1/PD-L1 抑制剂联合疗法的临床进展。比如, 由百时美施贵宝公司开发的联合抗 LAG-3 抗体 relatlimab (160 mg) 和抗 PD-1 抗体 nivolumab (480 mg, Opdivo) 的固定剂量复方制剂, 作为首款 LAG-3 单抗组合疗法于 2022 年 3 月获美国 FDA 批准, 用于治疗不可切除或转移性黑色素瘤患者, 中位无进展生存期 (median progression-free survival, mPFS) 延长 1 倍。继 CTLA-4 和 PD-1 之后 LAG-3 和 PD-1 的联合再次肯定了双免疫疗法对肿瘤治疗可以在保证安全性的基础上表现出更优的药效^[13-14]。同样, 由默沙东公司开发的抗 LAG-3 单抗 favezelimab (MK-4280) 与 PD-1 单抗

Keytruda 联合疗法用于治疗复发或难治性 cHL, 目前正处于 III 期临床 (NCT05508867), 据其披露的 I/II 期临床数据显示, 在未接受过 PD-1 抑制剂治疗的患者中, favezelimab 与 Keytruda 的联合疗法客观缓解率达 73%, 完全缓解率为 23%, 无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 为 19 个月, 展现出良好的抗肿瘤活性和可耐受的安全性^[15], LAG-3 与 PD-1 双免疫检查点抑制剂的联用组合无疑成为新的明星组合。另一个第 2 代免疫检查点 TIGIT 作为一种抑制性免疫检查点在 T 细胞和自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK) 上表达。目前, 罗氏正开发靶向 TIGIT 的单抗 tiragolumab (MTIG7192A), 尝试通过联合抗 PD-1/PD-L1 抗体从而协同激活 T 细胞, 增强 NK 细胞介导的抗肿瘤活性^[16]。Tiragolumab 联合阿替利珠单抗和贝伐单抗用于治疗不可切除、局部晚期或转移性肝细胞癌 (unresectable hepatocellular carcinoma, uHCC) 患者的临床试验。MORPHEUS 目前正处于 I b/II 期临床试验 (NCT04524871)^[16], 根据 2023 年美国临床肿瘤学会 (ASCO) 年会上公布的临床结果显示, 针对 uHCC 的肝癌患者同时联用 tiragolumab 能进一步提高现有一线治疗方案 (阿替利珠单抗和贝伐单抗联用) 的疗效, 显示出更高的客观缓解率 (42.5% vs. 11.1%) 和更长的 PFS (11.1 个月 vs. 4.2 个月), 提示 ICI 和抗血管生成抑制剂的联用组合或能从不同的 MOA 角度产生良好的抗肿瘤效果。国内如信达生物、君实生物、百奥泰、复宏汉霖等公司也有布局 TIGIT 抗体, 但大多处于 I 期临床或临床前阶段。

表 2 部分免疫检查点抑制剂联用抗 PD-1/PD-L1 抑制剂联合疗法临床进展

Table 2 Clinical progress of immune checkpoint inhibitors combined with anti-PD-1/PD-L1 inhibitors

联合疗法	研发公司	临床进展	适应症
relatlimab+ nivolumab (LAG-3 抑制剂 +PD-1 抑制剂)	百时美施贵宝	2022 年 3 月获美国 FDA 批准上市	不可切除或转移性黑色素瘤患者
favezelimab+keytruda (LAG-3 抑制剂 +PD-1 抑制剂)	默沙东	Ⅲ期临床	复发或难治性经典霍奇金淋巴瘤
tiragolumab+atezolizumab+bevacizumab (TIGIT 抑制剂 +PD-L1 抑制剂 +VEGF 抑制剂)	罗氏	I b/II 期临床	不可切除肝癌

LAG-3: 淋巴细胞激活基因-3; PD-1: 程序性死亡受体-1; TIGIT: T 细胞免疫球蛋白和免疫受体酪氨酸抑制基序结构域蛋白; PD-L1: 程序性死亡-配体 1; VEGF: 血管内皮生长因子

2 双特异性抗体药物

BsAb 是指通过化学偶联、重组 DNA 或细胞融合的方式制备的能同时特异性结合 2 种抗原分子或同一抗原的 2 个不同表位的抗体^[17]。这种混合单价抗体片段以产生多特异性抗体的思路由 Nisonoff 等^[18]于 20 世纪 60 年代首次提出。由于癌症的发病机制较为复杂, 多种介质参与了癌症相关信号通路的激活, 仅针对单一靶点特异性的癌症治疗在临床上受到较多限制^[17]。针对上述问题, BsAb 由于能结合 2 种不同的抗原或同一抗原的不同表位, 理论上可产生比单抗药物更佳的疗效, 作为治疗性药物迅速受到了较大的关注, 以期能解决当前未得到满足的临床需求。但 BsAb 的稳定性和装配影响其产业化。随着抗体工程技术的跳跃式发展, 不同结构模式的 BsAb 得以走向临床, 在癌症治疗方面显示出巨大的潜力。

2.1 双特异性抗体抗肿瘤作用机制与结构

BsAb 通过不同机制在癌症免疫治疗中发挥作用^[19-20], 包括但不限于: 1) 结合 T 细胞或其他免疫细胞, 如 NK 细胞, 以增强对靶细胞的杀伤作用, 特异性地清除肿瘤细胞; 2) 桥接受体以阻断或激活协同信号通路, 抑制或激活免疫细胞; 3) 靶向肿瘤细胞上的多个肿瘤抗原或不同的抗原表位以增强 BsAb 的结合特异性, 同时减少脱靶毒性带来的不良反应。

BsAb 的结构可以分为 2 大类: IgG 样抗体形式 (具有 Fc 结构域) 和非 IgG 样抗体形式 (没有 Fc 结构域)。全长的 IgG 样 BsAb 含有 1 个 Fc 结构域, 可结合新生儿 Fc 受体 (FcRn), 较抗体片段具有更好的药代动力学特性, 并表现出多种抗肿瘤机制, 如由 Fc 介导的 ADCC、CDC 和 ADCP 等^[21]。其设计策略主要包括杵臼结构 (Knob in Hole, KIH)、

CrossMab 和 DVD-Ig 等, 使不同的抗体重链和轻链能够正确配对^[22-24]。与全长 IgG 样 BsAb 相比, 非 IgG 样 BsAb 由于缺乏 Fc 结构域具有更低的相对分子质量, 能更好地穿透进实体瘤发挥作用, 但同时也由于缺乏 Fc 结构域, 其血清半衰期相对较短, 且缺乏 Fc 介导的效应功能, 可以潜在地用于预防先天免疫系统的非特异性激活以及 Fc 介导的 ADCC 或 CDC, 这对于减轻免疫细胞参与所产生的不良反应至关重要^[17]。

2.2 肿瘤免疫双特异性抗体药物研发概览

自 2009 年 Trion Pharma 公司研发的全球首款 BsAb 药物卡妥索单抗 Removab (CD3 × EpCAM) 获批上市, 用于治疗结直肠癌恶性腹水, 它同时桥接了 T 细胞和肿瘤细胞, 代表了 BsAb 治疗的一个里程碑^[25], 然而惨淡的销售数据使其于 2017 年退市。此后的 10 年间仅有一款 BsAb 上市, 2014 年 12 月安进公司研发的靶向 CD3/CD19 的 BsAb 药物 Blnceyto 获美国 FDA 批准, 用于治疗费城染色体阴性的复发或难治性前体 B 细胞急性淋巴细胞白血病^[26], 自此 BsAb 药物逐渐打开生物制药市场, 进入蓬勃发展。2021 年, 由强生公司开发的全球第 4 款 BsAb 药物 Rybrevant 获美国 FDA 批准上市, 该 BsAb 靶向 EGFR/ 细胞间质表皮转化因子 (cellular-mesenchymal to epithelial transition factor, cMet), 用于治疗铂类化疗后进展的 EGFR 外显子 20 插入突变的转移性 NSCLC^[27]。从 2022 年至今, BsAb 药物迎来“高光”时刻, 仅 1 年多时间里美国 FDA 批准上市的 BsAb 药物就多达 8 款, BsAb 药物市场迎来热潮^[9]。根据抗体协会 (The Antibody Society) 数据统计^[9], 截至 2023 年 10 月, FDA 及欧盟批准上市的 BsAb 药物累计共 12 款, 其中有 10 款 BsAb 药物用于抗肿瘤治疗 (见表 3)^[9]。

表 3 FDA 和欧盟批准上市用于抗肿瘤治疗的双特异性抗体药物

Table 3 Bispecific antibodies approved for tumor therapy in the United States and EU

序号	通用名	商品名	公司	靶点	结构类型	适应症	欧盟获批时间/年	FDA 获批时间/年
1	catumaxomab	Removab	TRION Pharma	EpCAM×CD3	大鼠/小鼠双特异性抗体	结直肠癌恶性腹水	2009	-
2	blinatumomab	Blinicyto	安进	CD19×CD3	鼠源双特异性串联 scFv	急性 B 淋巴细胞白血病、弥漫性大 B 淋巴细胞瘤、非霍奇金淋巴瘤	2015	2014
3	amivantamab	Rybrevent	强生	EGFR×cMET	全人源双特异性 IgG1	带有 EGFR 外显子 20 插入突变的转移性非小细胞肺癌	2021	2021
4	tebentafusp	Kimmtrak	Immunocore (IMCR)	gp100×CD3	双特异性免疫交联物	转移性葡萄膜黑色素瘤	2022	2022
5	mosunetuzumab	Lunsumio	罗氏	CD20×CD3	人源化双特异性 IgG1	滤泡淋巴瘤	2022	2022
6	teclistamab	Tecvayli	强生	BCMA×CD3	人源化/全人源双特异性 IgG4	多发性骨髓瘤	2022	2022
7	epcoritamab	Epkinly	艾伯维	CD20×CD3	人源化双特异性 IgG1k/1	弥漫大 B 细胞淋巴瘤	2023	2023
8	glofitamab	Columvi	罗氏	CD20×CD3e	双特异性 2+1 IgG1 CrossMab	弥漫大 B 细胞淋巴瘤	2023	2023
9	elranatamab	Elrexfio	辉瑞	BCMA×CD3	人源化双特异性 IgG2	多发性骨髓瘤	-	2023
10	talquetamab (talquetamab-tgvs)	Talvey	强生	GPCR5D×CD3	人源化双特异性 IgG4	多发性骨髓瘤	2023	2023

EpCAM: 上皮细胞粘附分子; EGFR: 上皮生长因子受体; c-Met: 间质表皮转化因子; gp100: 黑色素瘤相关抗原; BCMA: B 细胞成熟抗原; GPCR5D: G 蛋白偶联受体家族 C 组 5 成员 D

在 BsAb 的开发上, 主流的 BsAb 靶点组合可以分为 3 大类, 即 T 细胞重定向类、靶向免疫检查点类(如 PD-1/PD-L1、4-1BB、CD47 等)以及其他类(如 HER2、EGFR、VEGF 等)。表 4 列举了目前处于临床阶段用于抗肿瘤治疗的部分 BsAb 药物。从在研 BsAb 品种的靶点组合选择来看, CD3 作为能特异性靶向 T 细胞的靶点, 成为当前最为热门的 BsAb 组合选择。2022 年至 2023 年 10 月, 美国 FDA 批准上市的 8 款 BsAb 药物中, 有 7 款包含 CD3 靶点。与 CD3 组合形成 BsAb 的靶点以成熟靶点为主, 包括 CD20、B 细胞成熟抗原 (B cell maturation antigen, BCMA, 也称为 CD269)、CD19、CD33 等。CD3×CD20 作为目前竞争最为激烈的 BsAb 靶点组合之一, 当前进展最快的为再生元和再鼎医药联合开发的 REGN1979, 用于治疗弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B cell lymphoma, DLBCL) 和滤泡性淋巴瘤 (follicular lymphoma, FL)。

针对靶向免疫检查点类 BsAb 药物的开发也是目前 BsAb 开发的主流方向之一, 由康方生物研发

的靶向 PD-1/CTLA-4 的 BsAb 卡度尼利单抗已获国家药品监督管理局 (NMPA) 批准上市, 用于既往接受过含铂化疗治疗失败的复发或转移性宫颈癌患者^[28]。MEDI5752 是一款由阿斯利康开发的同时靶向 PD-L1 和 CTLA-4 的 BsAb 药物, 目前针对该 BsAb 的多项临床试验正在进行中, 适应症覆盖局部晚期或转移性非小细胞肺癌、晚期肾细胞癌、晚期胆道癌、局部晚期胃或胃食管交界处腺癌、软组织肉瘤等。靶向 PD-1/VEGF 的 BsAb (AK112) 联合化疗在治疗转移性晚期 NSCLC 的 II 期临床试验中 (NCT04736823) 展现出了良好的抗肿瘤活性^[29]。由康宁杰瑞公司开发的同时靶向 HER2 胞外结构域 II 和 IV 的 2 个非重叠表位的 BsAb KN026 目前正在中国、美国开展多项不同阶段临床试验, 适应症包括 HER2 阳性的转移性乳腺癌 (metastatic breast cancer, MBC)^[30]、晚期表达 HER2 的胃或胃食管结合部癌等^[31]。

未来, 会有更多 BsAb 药物进入商业化或临床开发阶段, 在肿瘤治疗领域发挥越来越重要的作用。

表 4 部分处于临床阶段用于抗肿瘤治疗的双特异性抗体药物

Table 4 Some bispecific antibodies for tumor therapy currently under clinical trials

靶点组合分类	药物代号	公司	靶点	技术平台	临床进展
T 细胞重定向类	CM355	康诺亚、诺诚健华	CD3×CD20	nTCE	I / II 期
	EX103	爱思迈生物	CD3×CD20	ExMab	I 期
	REGN5458	再生元	CD3×BCMA	VelociBi	II 期
	EMB-06	岸迈生物	CD3×BCMA	FIT-Ig	I / II 期
	AMG330	安进	CD3×CD33	BiTE	I 期
靶向免疫检查点类	KN046	康宁杰瑞	PD-L1×CTLA-4	CRIB	III 期
	MEDI5752 (volrustomig)	阿斯利康	PD-L1×CTLA-4	DuetMab	III 期
	AK112	康方生物	PD-1×VEGF	Tetrabody	III 期
	GEN1046	BioNtech、Genmab	PD-L1/4-1BB	DouBody	I / II a 期
其他类	CTX-009	Compass Therapeutics	DLL4×VEGF	Grabody	II / III 期
	KN026	康宁杰瑞	HER2 胞外结构域 II 和 IV (靶向双表位)	CRIB	II / III 期
	EMB-01	岸迈生物	EGFR×c-Met (靶向肿瘤异质性)	FIT-Ig	II 期

BCMA: B 细胞成熟抗原; PD-L1: 程序性死亡-配体 1; CTLA-4: 细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4; PD-1: 程序性死亡受体-1; VEGF: 血管内皮生长因子; 4-1BB: 肿瘤坏死因子受体超家族成员 9; DLL4: 膜结合的 Notch 配体; HER2: 人表皮生长因子受体 2; EGFR: 上皮生长因子受体; c-Met: 间质表皮转化因子

3 抗体药物偶联物

ADCs 由针对肿瘤抗原的抗体和通过连接子共价偶联的细胞毒有效载荷组成, 有“魔法子弹”之称^[32]。ADC 在进入体内后识别并结合肿瘤细胞表面的靶抗原, ADC-抗原复合物通过受体介导的内吞作用内化进入溶酶体后, 该复合物在溶酶体降解过程中释放细胞毒有效载荷破坏 DNA 或以其他方式抑制细胞分裂, 最终杀死肿瘤细胞^[33]。

3.1 抗体药物偶联物药物研发要素

在 ADC 药物的研究中, 抗体部分主要负责将 ADC 的细胞毒有效载荷分子精准递送至靶细胞表面, 人源化或全人源的抗体是首选的药物递送介质, 其可确保高特异性靶向能力、长循环半衰期以及最小的免疫原性^[32]。为了实现细胞毒有效载荷的精准递送, 常规的 ADC 药物设计时在靶抗原的选择上, 需遵循以下几点: 1) 靶标抗原主要在靶细胞上高表达, 而在正常细胞上低表达或不表达; 2) 靶标抗原能够将 ADC 药物快速内化到癌细胞中^[5,34]。这些要求使 ADC 药物在治疗开发上能供选择的靶点有限。目前虽然已有 50 多种此类靶标抗原被用作 ADC 临床前或临床研究^[17], 但研究主要集中在如实体肿瘤中的 HER2、人滋养细胞表面抗原 2 (trophoblast cell-surface antigen 2, Trop2)、EGFR、c-Met、细胞黏附分子-4 (nectin

cell adhesion molecule 4, Nectin-4), 以及血液肿瘤中的 BCMA、CD22、CD30、CD19 等几种靶点^[35-37]。为了消除对高抗原表达的依赖, 避免潜在的低效内化, 研究人员利用实体瘤肿瘤相关细胞外基质开发了非内化 ADC 药物。当非内化 ADC 药物与内化较差的抗原或其他肿瘤成分结合时, 细胞外蛋白酶和细胞外基质的其他成分 (如酸性介质或还原性谷胱甘肽) 可有效切割连接子释放细胞毒有效载荷, 发挥抗肿瘤作用。这极大地拓展了癌症靶点的选择范围^[38]。由 Abbvie 公司研发的 ABBV-085 就是一款靶向肿瘤和其基质共享抗原富含亮氨酸重复蛋白 15 (leucine rich repeat containing 15, LRRCL15) 的非内化 ADC, 其连接子能在肿瘤微环境的特殊理化环境中响应断裂, 释放药物到肿瘤细胞外基质中, 在多个动物模型中展示出优越的抗肿瘤药效^[39]。

ADC 的细胞毒有效载荷是一种能够有效杀死细胞的强效药物, 通常选择对癌细胞具有高效力但脱靶毒性较低的细胞毒性化学制剂^[16], 其主要分为 2 大类: 1) DNA 损伤剂。可结合 DNA 中的小凹槽, 通过 DNA 切割、DNA 烷基化或中断 DNA 复制导致细胞死亡, 如卡奇霉素、SN-38、Dxd、吡咯苯二氮卓 (pyrrolo benzodiazepines, PBD) 等^[40-43]; 2) 微管蛋白抑制剂。可抑制微管蛋白聚合, 引发 G₂/M 期细胞周期阻滞和随后的细胞凋亡, 包括一甲基澳瑞他

汀 E (monomethyl auristatin E, MMAE)、一甲基澳瑞他汀 F (monomethyl auristatin F, MMAF)、美登素 (mertansine, DM1) 等^[44-46]。但随着第一三共和阿斯利康共同开发的 ADC 药物优赫得 (Enhertu) 的巨大成功^[47], 越来越多低毒性的小分子进入到了 ADC 领域, 如针对拓扑异构酶的喜树碱类^[42]、RNA 聚合酶抑制剂等^[48]。

将细胞毒有效载荷与抗体共价结合的连接子也是 ADC 的重要组成部分。根据细胞毒有效载荷的释放机制, 连接子分为可切割连接子和不可切割连接子。可切割连接子能有条件地响应肿瘤微环境或细胞内环境, 如低 pH 值、蛋白质水解或高谷胱甘肽浓度, 从而在肿瘤细胞内被快速裂解, 如胺键、二硫键和肽类接头等^[17]。而不可切割的连接子依赖于抗体的完全溶酶体降解来释放细胞毒有效载荷, 常见的如硫醚连接子^[49]。理想的连接子应具有较好的稳定性, 并能在 ADC 进入肿瘤细胞后快速释放有效载荷。连接子还需要保持适当的亲水性, 在与疏水性的有效载荷偶联后避免 ADC 药物的聚化^[32]。针对连接子水溶性低导致的药物聚化、偶联效率低、脱靶毒性等问题, 在连接子中引入具有高水溶性的聚乙二醇 (polyethylene glycol, PEG) 链或聚肌氨酸 (polysarcosine, pSAR) 链是当前连接子优化的一个方向。

将抗体与细胞毒有效载荷偶联的方法主要有随机偶联和定点偶联。偶联方式直接决定了药物的药物抗体比值 (drug-to-antibody ratio, DAR)、载药分布、产物稳定性、均一性等属性。随机偶联主要通过化学手段将小分子毒素与抗体上的赖氨酸残基或半胱氨酸残基进行偶联, 所得偶联物为混合物, DAR 值不均一, 批间差异较大^[50-51]。而目前常用的定点偶联方式通过化学修饰、酶修饰或基因工程技术进行位点特异性偶联, 产物均一性较好, DAR 值分布高度集中, 如 ThiomabTM 技术^[52]、SMARTagTM 技术^[53]、ThioBridge[®] 技术^[54] 等。

3.2 抗体药物偶联物药物研发概览

2000 年, 首款 ADC 药物 Mylotarg 获批上市^[55], 用于治疗 CD33 阳性的急性髓系白血病, 但因其安全性问题, 于 2010 年从美国撤市, 随后在 2017 年

以降低剂量的方式被 FDA 批准重新上市。时隔 11 年之后第 2 款 ADC 药物 Adcetris 于 2011 年被美国 FDA 获批上市, 用于治疗霍奇金淋巴瘤以及全身性间变性大细胞淋巴瘤。此后十余年 ADC 药物获得快速发展, 多款 ADC 药物陆续获批上市, 作为一种新型治疗药物在抗肿瘤治疗领域获得广泛认可, 也被认为是全球生物医药领域研发热点之一。2019 年, 由日本第一三共公司开发上市的第 2 款靶向 HER2 的 ADC 药物德曲妥珠单抗 [trastuzumab deruxtecan, DS-8201, Enhertu] 的上市掀起了 ADC 药物开发的热潮。截至 2023 年 10 月, 全球共有 15 款 ADC 药物获批上市 (见表 5)^[9], 2020 年以后就有 7 款获批, 其中有 7 款 ADC 药物适应证为血液瘤, 靶点包括 CD19、CD22、CD30、CD33、CD79b 和 BCMA; 8 款 ADC 药物适应证为实体瘤, 靶点包括 HER2、Nectin-4、Trop2、EGFR、组织因子 (tissue factor, TF) 和叶酸受体 α (folate receptor alpha, FR α)。2022 年 ADC 药物全球销售额达到 67.8 亿美元, 超过 140 个 ADC 药物处于临床试验阶段^[56], 具有广阔的发展前景, 国内外各大药企争相布局。

Enhertu 是最受瞩目的新一代 ADC 药物, 2019 年 12 月 21 日, 基于 DESTINY-Breast01 的研究数据^[57], Enhertu 首次被美国 FDA 获批上市, 用于 HER2 阳性乳腺癌的后线治疗。Enhertu 由人源化抗 HER2 单克隆抗体、亲水可裂解的四肽连接子 (glycine-glycine-phenylalanine-glycine, GGFG) 和拓扑异构酶 I 抑制剂喜树碱衍生物 DXd 组成, 其小分子毒素 DXd 能结合拓扑异构酶 I 和 DNA 形成稳定复合体, 诱导 DNA 损伤并导致肿瘤细胞凋亡, 同时还具有极强的膜穿透性, 能穿透至邻近细胞进行杀伤从而发挥旁观者效应^[58-59]。Enhertu 是目前唯一 DAR 值达到理论最高值 8 的 ADC, 具备精准靶向和高效低毒双重优势, 后续 FDA 又逐步批准其用于其他适应证治疗, 包括 HER2 阳性局部晚期或转移性胃癌和胃食管结合部腺癌^[59]、不可切除或转移性 HER2 低表达乳腺癌^[60]、HER2 阳性非小细胞肺癌^[61] 等。由荣昌生物开发的爱地希作为我国首款 ADC 药物于 2021 年 6 月获 NMPA 批准上市, 用于治疗 HER2 阳性的胃癌^[62]。

表 5 全球已上市抗肿瘤治疗 ADC 药物

Table 5 ADCs approved for cancer therapy around the globe

序号	通用名	商品名	公司	靶点	抗体类型	连接子	细胞毒药物	细胞毒药物作用机制	DAR	适应症	首次获批时间
1	gemtuzumab ozogamicin	Mylotarg	辉瑞	CD33	人源化 IgG4	脞	卡奇霉素	DNA 双链断裂	2~3	急性髓系白血病	2000 年获 FDA 批准、2010 年撤市、2017 年重获 FDA 批准
2	brentuximab vedotin	Adcetris	Seattle Genetics, Takeda	CD30	嵌合 IgG1	VC	MMAE	微管蛋白抑制剂	4	霍奇金淋巴瘤、全身性间变性大细胞淋巴瘤	2011 年获 FDA 批准
3	ado-trastuzumab emtansine	Kadcyla	罗氏	HER2	人源化 IgG1	SMCC	DM1	微管蛋白抑制剂	3.5	乳腺癌	2013 年获 FDA 批准
4	inotuzumab ozogamicin	Besponsa	辉瑞	CD22	人源化 IgG4	脞	卡奇霉素	DNA 双链断裂	6	急性淋巴细胞性白血病	2017 年获 FDA 批准
5	moxetumomab pasudotox	Lumoxiti	阿斯利康	CD22	鼠源 IgG1 dsFv immunotoxin	融合蛋白	假单胞菌外毒素 A 片段, PE38	蛋白质合成抑制剂	-	毛细胞白血病	2018 年获 FDA 批准
6	polatuzumab vedotin	Polivy	罗氏	CD79b	人源化 IgG1	VC	MMAE	微管蛋白抑制剂	3.5	弥漫性大 B 细胞淋巴瘤	2019 年获 FDA 批准
7	enfortumab vedotin	Padcev	Seattle Genetics	Nectin-4	全人源 IgG1	VC	MMAE	微管蛋白抑制剂	3.8	尿路上皮癌	2019 年获 FDA 批准
8	fam-trastuzumab deruxtecan-nxki	Enhertu	第一三共、阿斯利康	HER2	人源化 IgG1	GGFG	Dxd	拓扑异构酶 1 抑制剂喜树碱衍生物	8	转移性 HER2 阳性乳腺癌	2019 年获 FDA 批准
9	sacituzumab govitecan	Trodelyv	Immuno-mdecis	Trop2	人源化 IgG1	CL2A	SN38	拓扑异构酶 1 抑制剂	7.6	三阴性乳腺癌	2020 年获 FDA 批准
10	belantamab mafodotin	Blenrep	葛兰素史克	BCMA	人源化 IgG1	MC	MMAF	微管蛋白抑制剂	4	多发性骨髓瘤	2020 年获 FDA 批准
11	cetuximab sarotalocan sodium	Akalux	Rakuten Medical	EGFR	嵌合 IgG1	-	IRDye 700DX	光敏剂	-	头颈癌	2020 年获日本厚生劳动省批准
12	loncastuximab tesirine	Zynlonta	ADC Therapeutics	CD19	人源化 IgG1	VA	PBD 二聚体	DNA 交联剂	2.3	弥漫性大 B 细胞淋巴瘤	2021 年获 FDA 批准
13	disitamab vedotin	爱地希	荣昌生物	HER2	人源化 IgG1	VC	MMAE	微管蛋白抑制剂	3.5	HER2 阳性胃癌	2021 年获 NMPA 批准
14	tisotumab vedotin	Tivdak	Seattle Genetics, Genmab	TF	全人源 IgG1	VC	MMAE	微管蛋白抑制剂	4	复发性或转移性宫颈癌	2021 年获 FDA 批准
15	mirvetuximab soravtansine	Elahere	ImmunoGen	FR α	人源化 IgG1	sulfo-SPDB	DM4	微管蛋白抑制剂	3.5~5	卵巢癌	2022 年获 FDA 批准

HER2: 人表皮生长因子受体 2; Nectin-4: 细胞黏附分子-4; Trop2: 人滋养细胞表面抗原 2; BCMA: B 细胞成熟抗原; EGFR: 上皮生长因子受体; TF: 组织因子; FR α : 叶酸受体 α ; VC: 缬氨酸-瓜氨酸; SMCC: *N*-琥珀酰亚胺基-4-(*N*-马来酰亚胺甲基) 环己烷-1-羧酸盐; GGFG: 甘氨酸-甘氨酸-苯丙氨酸-甘氨酸; CL2A: 一种可裂解的含 PEG8 和三偶氮的 PABC-肽-马来酰亚胺连接子; MC: 马来酰胺; VA: 缬氨酸-丙氨酸; DAR: 药物抗体比值; NMPA: 国家药品监督管理局; MMAE: 一甲基澳瑞他汀 E; MMAF: 一甲基澳瑞他汀 F; DM: 美登素

现阶段针对 ADC 药物的开发主要围绕 HER2、Trop2、EGFR、BCMA、FR α 、Claudin18.2、cMet、Nectin-4 和 CD 家族等相对成熟的靶点, 主要用于抗肿瘤治疗。表 6 列举了部分正处于临床研究阶段的用于抗肿瘤治疗的 ADC 药物, HER2-ADC 仍

然是最热门的赛道, Trop2 紧随其后。由第一三共和阿斯利康联合开发的靶向 Trop2 的 ADC 药物 DS-1062 目前正处于 III 期临床。由艾伯维开发的靶向 c-Met 的 ADC 药物 ABBV-399 在联合第 1 代 EGFR 靶向药厄洛替尼治疗携带有 c-Met 突变、

EGFR 突变/EGFR 野生型的 NSCLC 患者的临床试验中展现出了良好的抗肿瘤活性和较好的安全性 (NCT02099058) [63]。针对 ADC 药物研发 HER2

赛道内卷的束缚, 我国多个企业如荣昌生物、多禧生物、礼新医药等也正进行 ADC 药物差异化研发布局。

表 6 部分处于临床阶段用于抗肿瘤治疗的 ADC 药物

Table 6 Some ADCs for tumor therapy currently under clinical trials

序号	药物代号	公司	靶点	抗体类型	连接子	细胞毒药物	细胞毒药物作用机制	临床进展
1	SHR-A1811	恒瑞医药	HER2	人源化 IgG1	GGFG 四肽连接子	9106-IM-2	拓扑异构酶 I 抑制剂	III 期
2	ARX788	Ambrx, NovoCodex	HER2	人源化 IgG1	脘	AS269	微管蛋白抑制剂	III 期
3	DS-1062	第一三共、阿斯利康	Trop2	人源化 IgG1	GGFG 四肽连接子	DXd	拓扑异构酶 I 抑制剂喜树碱衍生物	III 期
4	MRG003	乐普生物	EGFR	人源化 IgG1	缬氨酸-瓜氨酸	MMAE	微管蛋白抑制剂	III 期
5	ABBV-399	艾伯维	c-MET	人源化 IgG1	缬氨酸-瓜氨酸	MMAE	微管蛋白抑制剂	III 期
6	SAR408701	赛诺菲、信达生物	CEACAM5	人源化 IgG1	SPDB	DM4	微管蛋白抑制剂	III 期
7	U3-1402	第一三共	HER3	人源化 IgG1	GGFG 四肽连接子	DXd	拓扑异构酶 I 抑制剂喜树碱衍生物	III 期
8	MK-2140	默沙东	ROR1	人源化 IgG1	缬氨酸-瓜氨酸	MMAE	微管蛋白抑制剂	II/III 期
9	SKB264	科伦博泰、默沙东	Trop2	人源化 IgG1	CL2A	KL610023	拓扑异构酶 I 抑制剂	II/III 期
10	MGC018	Macrogenics	B7-H3	人源化 IgG1	缬氨酸-瓜氨酸	杜卡霉素	DNA 烷化剂	II/III 期
11	CX-2009	CytomX Therapeutics	CD166	人源化 IgG1	SPDB	DM4	微管蛋白抑制剂	II 期
12	MORAb-202	Eisai, Bristol Myers Squibb	FR α	人源化 IgG1	缬氨酸-瓜氨酸	艾立布林	微管蛋白抑制剂	II 期
13	ADCT-301	ADC Therapeutics	CD25	人源化 IgG1	缬氨酸-瓜氨酸	PBD 二聚体	DNA 交联剂	II 期
14	MRG002	乐普生物	HER2	人源化 IgG1	缬氨酸-瓜氨酸	MMAE	微管蛋白抑制剂	II 期
15	RC118	荣昌生物	Claudin18.2	人源化 IgG1	缬氨酸-瓜氨酸	MMAE	微管蛋白抑制剂	I 期
16	RC88	荣昌生物	MSLN	人源化 IgG1	缬氨酸-瓜氨酸	MMAE	微管蛋白抑制剂	I 期

HER2: 人表皮生长因子受体 2; Trop2: 人滋养细胞表面抗原 2; EGFR: 上皮生长因子受体; c-Met: 间质表皮转化因子; CEACAM5: 癌胚抗原相关细胞黏附分子 5; HER3: 人表皮生长因子受体 3; ROR1: 受体酪氨酸激酶样孤儿受体 1; FR α : 叶酸受体 α ; Claudin18.2: 紧密连接蛋白家族成员 Claudin18 的一种亚型; MSLN: 间皮素; PBD: 吡咯苯二氮卓; MMAE: 一甲基澳瑞他汀 E

3.3 抗体药物偶联物联合疗法

ADC 药物在抗肿瘤治疗领域展现出优越的前景, 但由于耐药机制, ADC 药物与大多数细胞毒药物一样作为单一疗法发挥临床效果的持续时间有限。因此, 寻求 ADC 药物联合疗法也是当前研究的热点。ADC 药物的联合疗法主要包括 4 种 [64]: 1) 能导致细胞周期停滞或抑制 DNA 修复的化疗药物。此类药物能损伤 DNA 活性, 抑制细胞周期进程, 能与具有细胞毒性有效载荷的 ADC 药物发挥协同作用, 化疗也可能导致 ADC 靶向的表面抗原上调; 2) 分子靶向药物。联合使用 ADC 药物和分子靶向

药物可以同时阻断多条致癌通路, 或双重阻断一条特定途径, 从而更有效地抑制下游信号传导; 3) 抗血管生成药物。此类药物可以导致肿瘤血管正常化, 有助于提高 ADC 药物在肿瘤内的传递; 4) 免疫治疗。ADC 药物携带的细胞毒药物通过不同的机制更倾向于免疫监视而不是免疫耐受, 包括巨噬细胞重编程、树突状细胞和 T 细胞激活以及 PD-L1 表达的增加等, 基于这些变化, 将抗 PD-1/PD-L1 抗体、抗 CTLA-4 抗体等 ICI 与 ADC 药物组合可增加这些免疫治疗药物的疗效。在一项关于靶向 Nectin-4 的 ADC 药物 enfortumab vedotin (Padcev) 联合 PD-1

抑制剂一线治疗顺铂不耐受的局部或晚期转移性尿路上皮癌的临床试验 EV-103 中, 有 93% 的患者在接受了该联合疗法后, 肿瘤发生消退^[65]。一项 BEGONIA 的临床研究中 Enhertu 联合 PD-L1 抑制剂也显示出较好的抗肿瘤效果以及良好的安全性^[66]。多种 ADC 药物与化疗药物联用, 如一款靶向 FR α 的 ADC 药物 Elahere 与卡铂在卵巢癌模型中联合疗法取得成功^[67]。Enhertu 与 DNA 损伤修复抑制剂联用的相关临床研究正在进行中, 如 Enhertu 与共济失调毛细血管扩张突变基因 Rad3 相关激酶 (ataxia-telangiectasia and Rad3-related, ATR) 抑制剂 AZD6738 (NCT04704661)^[68] 的联用组合。

4 结语与展望

抗体药物以其高特异性、高有效性、长半衰期以及相比于小分子药物更高的安全性等独特的优势在近十几年迅速崛起, 已成为全球药物研发的热点领域。抗体药物市场表现亮眼, 2021 年全球抗体药物市场达到 2 173 亿美元, 预计在未来 10 年内将以约 15% 的年增长率增长, 是当前制药市场增长最快的细分市场之一。

从首款单克隆抗体药物上市至今的数十年间, 单克隆抗体药物以其独特的作用机制和高效性, 在恶性肿瘤的治疗中发挥着重要的作用, 其中以 PD-1/PD-L1、CTLA-4 等靶点最为亮眼, 产生了多款“重磅炸弹”级别的药物。但从单抗药物发展整体上看, 适合成药的抗体靶标十分有限, 且多数靶点的单抗药物单药疗效无法超越现有 PD-1/PD-L1 和 CTLA-4 单抗, 因此, 针对老靶点的深度开发、寻求单抗药物新靶点和新适应证、以单抗药物为基础进行如 BsAb 药物设计是目前单抗药物研发所需要追求的目标。同时尝试单抗药物和其他免疫疗法的联用组合也是未来 5~10 年间单抗药物发展的主要趋势, 如 ICI 联用抗血管生成抑制剂、ADC 药物或开发其他联用可能, 进行靶向治疗升级版, 延长如 PD-1/PD-L1 抑制剂此类“重磅炸弹”单抗药物的生命周期,

寻求单抗药物发展新的突破。未来也期待基础科研人员 and 各大科研院所对抗体药物进行更多的机制研究, 从而为临床用药提供更有力的支持。

BsAb 药物市场于近几年迎来蓬勃发展, 美国 FDA 批准的 9 款 BsAb 药物中有 8 款于近 3 年获批, 其市场具有较大发展前景。在 BsAb 药物的临床设计上, 需充分挖掘 BsAb 药物较单抗产品、单抗联合用药的临床优势, 选择创新优势靶点组合。同时创新多种结构模式的 BsAb 药物, 力求实现新突破。多特异性抗体药物也是抗体药物领域未来发展的方向之一, 国内外多个企业均有布局。

ADC 药物对临床肿瘤的治疗格局已产生深远的影响, 以 Enhertu 为代表的药物带动 ADC 市场规模的快速扩大, 未来 5~10 年内, ADC 药物无论从数量还是质量上都将有较大飞跃。非内化 ADC 扩大了癌症靶点的选择范围, 可避免潜在的低效内化, 是未来 ADC 药物发展的另一种选择。双抗 ADC 结合了 BsAb 和 ADC 的优势, 具有更低的脱靶毒性和更高的特异性。近期, 由百利天恒公司开发 EGFR/HER3 双抗 ADC (BL-B01D1) 作为国内首款双抗 ADC 新药出海成功, 将与百时美施贵宝合作推动 BL-B01D1 的开发和商业化, 其潜在总交易额最高可达 84 亿美元, 双抗 ADC 药物也是未来值得关注的方向之一。在 ADC 药物小分子毒素的创新上, 除当前常规应用的微管蛋白抑制剂和 DNA 烷化剂外, 开发具有不同作用机制的有效载荷如拓扑异构酶抑制、RNA 转录抑制、免疫刺激、小核酸分子等有望在 ADC 领域的未来发展中发挥关键作用。建立在 ADC 药物成功的基础上, 抗体-寡核苷酸偶联物 (antibody oligonucleotide conjugates, AOCs) 相比于单一的寡核苷酸药物更具精准靶向能力和更好的药代动力学特性, 其发展前景也令人期待。

抗体药物发展至今已成为生物药领域至关重要的分支之一, 未来的研发仍将聚焦尚未满足的临床需求, 拓展更多新的靶标以及适应证, 为更多患者带来福音。

[参考文献]

[1] Siegel R L, Miller K D, Wagle N S, et al. Cancer statistics, 2023[J].

CA Cancer J Clin, 2023, 73(1):17-48.

- [2] Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity[J]. *Nature*, 1975, 256(5517): 495–497.
- [3] Smith S L. Ten years of Orthoclone OKT3 (muromonab-CD3): a review[J]. *J Transpl Coord*, 1996, 6(3): 109–121.
- [4] Singh S, Kumar N K, Dwiwedi P, et al. Monoclonal antibodies: a review[J]. *Curr Clin Pharmacol*, 2018, 13(2): 85–99.
- [5] Zinn S, Vazquez-Lombardi R, Zimmermann C, et al. Advances in antibody-based therapy in oncology[J]. *Nat Cancer*, 2023, 4(2): 165–180.
- [6] Weiner G J. Monoclonal antibody mechanisms of action in cancer[J]. *Immunol Res*, 2007, 39(1-3): 271–278.
- [7] Nimmerjahn F, Gordan S, Lux A. FcγR dependent mechanisms of cytotoxic, agonistic, and neutralizing antibody activities[J]. *Trends Immunol*, 2015, 36(6): 325–336.
- [8] Waldman A D, Fritz J M, Lenardo M J. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice[J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(11): 651–668.
- [9] The Antibody Society. Therapeutic monoclonal antibodies approved or in review in the EU or US[DB/OL].[2023-10-31]. <http://www.antibodysociety.org/resources/approved-antibodies>.
- [10] Kuske M, Haist M, Jung T, et al. Immunomodulatory properties of immune checkpoint inhibitors-more than boosting T-Cell responses?[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(7): 1710[2023-10-31]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8996886/>. DOI: 10.3390/cancers14071710.
- [11] Anderson A C, Joller N, Kuchroo V K. Lag-3, Tim-3, and TIGIT: co-inhibitory receptors with specialized functions in immune regulation[J]. *Immunity*, 2016, 44(5): 989–1004.
- [12] Khalil D N, Smith E L, Brentjens R J, et al. The future of cancer treatment: immunomodulation, CARs and combination immunotherapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2016, 13(5): 273–290.
- [13] Bristol Myers Squibb. US Food and Drug Administration approves first LAG-3-blocking antibody combination, Opdualag™ (nivolumab and relatlimab-rmbw), as treatment for patients with unresectable or metastatic melanoma[EB/OL]. (2022-3-18) [2023-10-31]. <https://news.bms.com/news/corporate-financial/2022/U.S.-Food-and-Drug-Administration-Approves-First-LAG-3-Blocking-Antibody-Combination-Opdualag-nivolumab-and-relatlimab-rmbw-as-Treatment-for-Patients-with-Unresectable-or-Metastatic-Melanoma/default.aspx>.
- [14] Tawbi H A, Schadendorf D, Lipson E J, et al. Relatlimab and nivolumab versus nivolumab in untreated advanced melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(1): 24–34.
- [15] Gillessen S, Pluetschow A, Vucinic V, et al. JAK inhibition with ruxolitinib in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma: final results of a phase II, open label, multicentre clinical trial (JeRiCHO)[J]. *Eur J Haematol*, 2022, 109(6):728–735.
- [16] Kaplon H, Crescioli S, Chenoweth A, et al. Antibodies to watch in 2023[J/OL]. *MAbs*, 2023, 15(1): 2153410[203-10-31]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9728470/>. DOI: 10.1080/19420862.2022.2153410.
- [17] Jin S, Sun Y, Liang X, et al. Emerging new therapeutic antibody derivatives for cancer treatment[J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 39[2023-10-31]. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/19420862.2022.2153410>.
- [18] Nisonoff A, Wissler F C, Lipman L N. Properties of the major component of a peptic digest of rabbit antibody[J]. *Science*, 1960, 132(3441): 1770–1771.
- [19] Labrijn A F, Janmaat M L, Reichert J M, et al. Bispecific antibodies: a mechanistic review of the pipeline[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(8): 585–608.
- [20] Li H, Er Saw P, Song E. Challenges and strategies for next-generation bispecific antibody-based antitumor therapeutics[J]. *Cell Mol Immunol*. 2020, 17(5): 451–461.
- [21] Suurs F V, Lub-de Hooge M N, de Vries E G E, et al. A review of bispecific antibodies and antibody constructs in oncology and clinical challenges[J/OL]. *Pharmacol Ther*, 2019, 201:103–119[2023-10-31]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163725819300695?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2019.04.006.
- [22] Xu Y, Lee J, Tran C, et al. Production of bispecific antibodies in "knobs-into-holes" using a cell-free expression system[J]. *MAbs*, 2015, 7(1): 231–242.
- [23] Klein C, Schaefer W, Regula J T. The use of CrossMab technology for the generation of bi- and multispecific antibodies[J]. *MAbs*, 2016, 8(6): 1010–1020.
- [24] Schaefer G, Haber L, Crocker L M, et al. A two-in-one antibody against HER3 and EGFR has superior inhibitory activity compared with monospecific antibodies[J]. *Cancer Cell*, 2011, 20(4): 472–486.
- [25] Heiss M M, Murawa P, Koralewski P, et al. The trifunctional antibody catumaxomab for the treatment of malignant ascites due to epithelial cancer: results of a prospective randomized phase II/III trial[J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(9): 2209–2221.

- [26] Robinson H R, Qi J, Cook E M, *et al.* A CD19/CD3 bispecific antibody for effective immunotherapy of chronic lymphocytic leukemia in the ibrutinib era[J]. *Blood*, 2018, 132(5): 521–532.
- [27] Park K, John T, Kim S, *et al.* Amivantamab (JNJ-61186372), an anti-EGFR-MET bispecific antibody, in patients with EGFR Exon 20 insertion (Exon20ins)-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15): 158–167.
- [28] NMPA. The State Food and Drug Administration approved the marketing of kadonilimab injection with conditions[EB/OL]. (2022-06-29) [2023-10-31]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypjgdt/20220629135936153.html>.
- [29] Zhao Y, Chen G, Chen J, *et al.* AK112, a novel PD-1/VEGF bispecific antibody, in combination with chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): an open-label, multicenter, phase II trial[J/OL]. *EClinicalMedicine*, 2023, 62: 102106[2023-10-31]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10430160/>. DOI: 10.1016/j.eclinm.2023.102106.
- [30] Zhang J, Ji D, Cai L, *et al.* First-in-human HER2-targeted bispecific antibody KN026 for the treatment of patients with HER2-positive metastatic breast cancer: results from a phase I study[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(4): 618–628.
- [31] Xu J, Ying J, Liu R, *et al.* KN026 (anti-HER2 bispecific antibody) in patients with previously treated, advanced HER2-expressing gastric or gastroesophageal junction cancer[J/OL]. *Eur J Cancer*, 2023, 178: 1–12[2023-10-31]. [https://www.ejca.com/article/S0959-8049\(22\)00796-1/fulltext](https://www.ejca.com/article/S0959-8049(22)00796-1/fulltext). DOI: 10.1016/j.ejca.2022.10.004.
- [32] Tsuchikama K, An Z. Antibody-drug conjugates: recent advances in conjugation and linker chemistries[J]. *Protein Cell*, 2018, 9(1): 33–46.
- [33] Dubrovsky L, Dao T, Gejman R S, *et al.* T cell receptor mimic antibodies for cancer therapy[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2015, 5(1): e1049803[2023-10-31]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4760335/>. DOI: 10.1080/2162402X.2015.1049803.
- [34] Sadekar S, Figueroa I, Tabrizi M. Antibody drug conjugates: application of quantitative pharmacology in modality design and target selection[J]. *AAPS J*, 2015, 17(4): 828–836.
- [35] Joubert N, Beck A, Dumontet C, *et al.* Antibody-drug conjugates: the last decade[J/OL]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2020, 13(9): 245[2023-10-31]. <https://doi.org/10.3390/ph13090245>.
- [36] Shaffer C. Trop2 deal heats up antibody-drug conjugate space in cancer[J]. *Nat Biotechnol*, 2021, 39(2): 128–130.
- [37] Yang C Y, Wang L, Sun X, *et al.* SHR-A1403, a novel c-Met antibody-drug conjugate, exerts encouraging anti-tumor activity in c-Met-overexpressing models[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2019, 40(7): 971–979.
- [38] Ashman N, Bargh J D, Spring D R. Non-internalising antibody-drug conjugates[J]. *Chem Soc Rev*, 2022, 51(22): 9182–9202.
- [39] Purcell J W, Tanlimco S G, Hickson J, *et al.* LRRC15 is a novel mesenchymal protein and stromal target for antibody-drug conjugates[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(14): 4059–4072.
- [40] Ricart A D. Antibody-drug conjugates of calicheamicin derivative: gemtuzumab ozogamicin and inotuzumab ozogamicin[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(20): 6417–6427.
- [41] An ADC for triple-negative breast cancer[J/OL]. *Cancer Discov*, 2016, 6(1): OF8[2023-10-31]. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-NB2015-162>.
- [42] Xu Z, Guo D, Jiang Z, *et al.* Novel HER2-targeting antibody-drug conjugates of trastuzumab beyond T-DM1 in breast cancer: trastuzumab deruxtecan(DS-8201a) and (Vic)-trastuzumab duocarmazine (SYD985)[J/OL]. *Eur J Med Chem*, 2019, 183: 111682[2023-10-31]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0223523419308323?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.111682.
- [43] Hartley J A. Antibody-drug conjugates (ADCs) delivering pyrrolbenzodiazepine (PBD) dimers for cancer therapy[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2021, 21(7): 931–943.
- [44] Okeley N M, Miyamoto J B, Zhang X, *et al.* Intracellular activation of SGN-35, a potent anti-CD30 antibody-drug conjugate[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(3): 888–897.
- [45] Phillips A C, Boghaert E R, Vaidya K S, *et al.* Characterization of ABBV-221, a tumor-selective EGFR-targeting antibody drug conjugate[J]. *Mol Cancer Ther*, 2018, 17(4): 795–805.
- [46] Burris H A. Trastuzumab emtansine: a novel antibody-drug conjugate for HER2-positive breast cancer[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2011, 11(6): 807–819.
- [47] Ogitani Y, Aida T, Hagihara K, *et al.* DS-8201a, a novel HER2-targeting ADC with a novel DNA topoisomerase I inhibitor, demonstrates a promising antitumor efficacy with differentiation from T-DM1[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(20): 5097–5108.
- [48] Moldenhauer G, Salnikov A V, Lüttgau S, *et al.* Therapeutic potential of amanitin-conjugated anti-epithelial cell adhesion molecule monoclonal antibody against pancreatic carcinoma[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2012, 104(8): 622–634.
- [49] Isakoff S J, Baselga J. Trastuzumab-DM1: building a chemotherapy-free road in the treatment of human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(4): 351–354.

- [50] Khongorzul P, Ling C J, Khan F U, *et al.* Antibody-drug conjugates: a comprehensive review[J]. *Mol Cancer Res*, 2020, 18(1): 3–19.
- [51] Tsuchikama K, An Z. Antibody-drug conjugates: recent advances in conjugation and linker chemistries[J]. *Protein Cell*, 2018, 9(1): 33–46.
- [52] Bhakta S, Raab H, Junutula J R. Engineering THIOMABs for site-specific conjugation of thiol-reactive linkers[J/OL]. *Methods Mol Biol*, 2013, 1045: 189–203[2023-10-31]. https://link.springer.com/protocol/10.1007/978-1-62703-541-5_11. DOI: 10.1007/978-1-62703-541-5_11.
- [53] Liu J, Barfield R M, Rabuka D. Site-specific bioconjugation using SMARTag[®] technology: a practical and effective chemoenzymatic approach to generate antibody-drug conjugates[J/OL]. *Methods Mol Biol*, 2019, 2033: 131–147[2023-10-31]. https://link.springer.com/protocol/10.1007/978-1-4939-9654-4_10. DOI: 10.1007/978-1-4939-9654-4_10.
- [54] Badescu G, Bryant P, Bird M, *et al.* Bridging disulfides for stable and defined antibody drug conjugates[J]. *Bioconjug Chem*, 2014, 25(6): 1124–1136.
- [55] Ducry L, Stump B. Antibody-drug conjugates: linking cytotoxic payloads to monoclonal antibodies[J]. *Bioconjug Chem*, 2010, 21(1): 5–13.
- [56] Samantasinghar A, Sunildutt N P, Ahmed F, *et al.* A comprehensive review of key factors affecting the efficacy of antibody drug conjugate[J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 161: 114408[2023-10-31]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332223001968?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.114408.
- [57] Lee J, Park Y H. Trastuzumab deruxtecan for HER2⁺ advanced breast cancer[J]. *Future Oncol*, 2022, 18(1): 7–19.
- [58] Nakada T, Masuda T, Naito H, *et al.* Novel antibody drug conjugates containing exatecan derivative-based cytotoxic payloads[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, 26(6): 1542–1545.
- [59] Takegawa N, Nonagase Y, Yonesaka K, *et al.* DS-8201a, a new HER2-targeting antibody-drug conjugate incorporating a novel DNA topoisomerase I inhibitor, overcomes HER2-positive gastric cancer T-DM1 resistance[J]. *Int J Cancer*, 2017, 141(8): 1682–1689.
- [60] Modi S, Jacot W, Yamashita T, *et al.* Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(1): 9–20.
- [61] Azar I, Alkassis S, Fukui J, *et al.* Spotlight on trastuzumab deruxtecan (DS-8201, T-DXd) for HER2 mutation positive non-small cell lung cancer[J/OL]. *Lung Cancer (Auckl)*, 2021, 12: 103–114[2023-10-31]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8507417/>. DOI: 10.2147/LCCT.S307324.
- [62] Sheng X, Yan X, Wang L, *et al.* Open-label, multicenter, phase II study of RC48-ADC, a HER2-targeting antibody-drug conjugate, in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(1): 43–51.
- [63] Camidge D R, Barlesi F, Goldman J W, *et al.* Phase Ib study of telisotuzumab vedotin in combination with erlotinib in patients with c-Met protein-expressing non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(5): 1105–1115.
- [64] Fuentes-Antrás J, Genta S, Vijenthira A, *et al.* Antibody-drug conjugates: in search of partners of choice[J]. *Trends Cancer*, 2023, 9(4): 339–354.
- [65] Rosenberg J E. Study EV-103: preliminary durability results of enfortumab vedotin plus pembrolizumab for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(6): 441–441.
- [66] Schmid P. BEGONIA: phase 1b/2 study of durvalumab (D) combinations in locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer (TNBC)-initial results from arm 1, d+paclitaxel (P), and arm 6, d+trastuzumab deruxtecan (T-DXd)[J/OL]. *J Clin Oncol*. 2021, 39(15): 1023[2023-10-31]. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.1023.
- [67] Ponte J F, Ab O, Lanieri L, *et al.* Mirvetuximab Soravtansine (IMGN853), a folate receptor alpha-targeting antibody-drug conjugate, potentiates the activity of standard of care therapeutics in ovarian cancer models[J]. *Neoplasia*, 2016, 18(12): 775–784.
- [68] Indini A, Rijavec E, Grossi F. Trastuzumab deruxtecan: changing the destiny of HER2 expressing solid tumors[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 4774[2023-10-31]. <https://doi.org/10.3390/ijms22094774>.



【本期栏目主编】张娟: 中国药科大学教授, 博士生导师, 中国药科大学生命科学与技术学院生物药物系主任。中国药科大学与英国帝国理工学院联合培养博士, 美国加州大学洛杉矶分校(UCLA)访问学者, 江苏省教育厅“青蓝工程”中青年学术带头人, 江苏省委组织部“333工程”第三层次培养对象, 江苏省生化与分子生物学学会理事, 江苏省药学会生物技术与生物药物专委会委员, 中国医药生物技术协会单克隆抗体专委会委员, 中国生化制药工业协会重组药物分会委员, 获得中国药学会青年生物药物科学家奖等。所带领的抗体工程实验室深耕抗肿瘤抗体药物领域, 开展单抗、双抗、ADC等药物的研究与开发, 主持国家自然科学基金等国家或省部级项目多项, 广泛开展多方位校企项目合作。以第一或通讯作者于 *Cancer Res*、*APSB*、*Cancer Lett* 等 SCI 期刊发表论文 50 余篇, 授权国家发明专利 10 余项。