

· 研究进展 ·

单克隆抗体药物研发进展

付志浩[#], 徐刚领[#], 黄璟, 于传飞, 王兰^{*}, 王军志 (中国食品药品检定研究院卫生部生物技术产品检定及标准化重点实验室, 国家药品监督管理局生物制品质量研究与评价重点实验室, 北京 102629)

摘要 目的: 对单克隆抗体药物研发进展进行综述, 为行业提供参考。方法: 通过查阅文献和相关数据库, 对经典的单克隆抗体药物, 以及由此衍生的抗体偶联药物、双特异性抗体药物的研究进行汇总、梳理。结果与结论: 自1986年第一个单克隆抗体药物上市以来, 全球已有超过100种单抗药物获批上市。国内已获批的进口单抗药物达42个, 国产单抗药物达31个。经过30多年的研究和发展, 单抗药物以其高度特异性和疗效确切的特点, 在肿瘤、自身免疫、代谢、病毒感染等疾病领域显示出独特的优势和广阔的应用前景。

关键词: 单克隆抗体; 抗体偶联药物; 双特异性抗体; 肿瘤; 自身免疫性疾病

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2021)11-1253-16

doi:10.16153/j.1002-7777.2021.11.008

Progresses in Research and Development of Monoclonal Antibodies

Fu Zhihao[#], Xu Gangling[#], Huang Jing, Yu Chuanfei, Wang Lan^{*}, Wang Junzhi (Key Laboratory of the Ministry of Health for Research on Quality and Standardization of Biotech Products, National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China)

Abstract Objective: The research and development progress of monoclonal antibodies drugs was reviewed so as to provide references for the industry. **Methods:** Through referring to the literature and related databases, the research progress of classical monoclonal antibody drugs, as well as the derived antibody conjugate drugs and bispecific antibody drugs was reviewed and summarized. **Results and Conclusion:** More than one hundred therapeutic monoclonal antibodies (mAbs) have been approved worldwide since the first therapeutic mAb was marketed in 1986. 42 imported mAbs and 31 domestic mAbs have been approved in China. With more than 30 years of research and development, mAbs have showed special superiorities and wide application prospect in the fields of tumor, autoimmune, metabolism, virus infection and other diseases.

Keywords: monoclonal antibody; antibody-drug conjugate; bispecific antibody; tumor; autoimmune disease

基金项目: “重大新药创制”科技重大专项(编号 2018ZX09736016-007)

作者简介: 付志浩, 博士, 副研究员; 研究方向: 抗体药物质量控制; Tel: (010) 53852176; E-mail: fuzhihao@nifdc.org.cn

共同第一作者: 徐刚领, 助理研究员; 研究方向: 抗体药物质量控制; Tel: (010) 53852178; E-mail: xugangling163@163.com

通信作者: 王兰, 博士, 研究员; Tel: (010) 53852159; E-mail: wanglan@nifdc.org.cn

自从1986年第一个鼠源性单抗药物问世,经过30多年的快速发展,单抗药物目前已经成为全球生物制药增长最快的细分领域,诞生了数个年销售额超过50亿美元的“超级重磅药物”^[1]。截至2021年6月,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)已批准104个抗体药物(见表1)^[2],涵盖肿瘤、自身免疫性疾病、心血管和神经性疾病、抗感染、罕见病等治疗领域。根据国家药品监督管理局网站数据^[3]统计,自2000年我国批准首个进口的利妥昔单抗至今,共批准42个进口抗体药物(见表2);其中,2017年之前仅批准11个,2018年至今批准31个。近年来,随着表达产

量、大规模生产等技术壁垒的突破,以及受益于我国药品审评审批制度改革,我国的抗体药物产业也有了迅速的发展,目前已有31个国产抗体药物获批上市(见表3),其中有21个为2018年之后获批。

经过30多年的研究和发展,单克隆抗体药物在肿瘤、自身免疫、代谢、病毒感染等疾病领域显示出独特的优势并取得了巨大进展,同时也是医药领域增长速度最快、最有前景的发展方向。通过查阅文献和相关数据库,本文将对经典的单克隆抗体药物、抗体偶联药物和双特异性抗体的研究进行汇总、梳理,为行业提供参考。

表1 FDA 批准上市的抗体类药物

| 序号 | 通用名 | 商品名 | 类型 | 靶点 | 适应症 | 年份 |
|----|-----------------------|-----------|-------------|---------------------|---------|------|
| 1 | Muromonab- CD3 | OKT3 | Mouse | CD3 | 异体移植 | 1986 |
| 2 | Edrecolomab | Panorex | Mouse | 17-1A | 直肠癌 | 1994 |
| 3 | Rituximab | Rituxan | Chimeric | CD20 | 非何杰金淋巴瘤 | 1997 |
| 4 | Daclizumab | Zenapax | Humanized | CD25 | 肾脏移植 | 1997 |
| 5 | Basiliximab | Simulect | Chimeric | CD25 | 肾脏移植 | 1998 |
| 6 | Palivizumab | Synagis | Humanized | RSV | 呼吸道感染 | 1998 |
| 7 | Trastuzumab | Herceptin | Humanized | HER2/neu | 乳腺癌 | 1998 |
| 8 | Infliximab | Remicade | Chimeric | TNF α | 类风湿性关节炎 | 1998 |
| 9 | Gemtuzumab Ozogamicin | Mylotarg | Humanized | CD33 | 白血病 | 2000 |
| 10 | Alemtuzumab | Campath | Humanized | CD52 | 淋巴瘤 | 2001 |
| 11 | Ibritumomab Tuxetan | Zevalin | Mouse | CD20 | 淋巴瘤 | 2002 |
| 12 | Adalimumab | Humira | Humanized | TNF α | 类风湿性关节炎 | 2002 |
| 13 | Efalizumab | Raptiva | Humanized | CD11a | 银屑病 | 2003 |
| 14 | Omalizumab | Xolair | Humanized | IgE | 过敏性哮喘 | 2003 |
| 15 | 131I-Tositumomab | Bexxar | Mouse | CD20 | 淋巴瘤 | 2003 |
| 16 | Natalizumab | Tysabri | Humanized | α 4-integrin | 多发性硬化症 | 2004 |
| 17 | Cetuximab | Erbitux | Chimeric | EGFR | 结直肠癌 | 2004 |
| 18 | Bevacizumab | Avastin | Humanized | VEGF | 结直肠癌等 | 2004 |
| 19 | Panitumumab | Vectibix | Fully human | EGFR | 结直肠癌等 | 2006 |
| 20 | Ranibizumab | Lucentis | Humanized | VEGF | 黄斑变性 | 2006 |
| 21 | Eculizumab | Soliris | Humanized | C5 | 血红蛋白尿症 | 2007 |
| 22 | Certolizumabpegol | Cimzia | Humanized | TNF | 克罗恩病 | 2008 |

续表 1

| 序号 | 通用名 | 商品名 | 类型 | 靶点 | 适应症 | 年份 |
|----|---------------------|-----------|-------------|-------------------------------|-------------|------|
| 23 | Golimumab | Simponi | Fully Human | TNF | 类风湿性关节炎 | 2009 |
| 24 | Canakinumab | Ilaris | Fully Human | IL1 β | 隐热蛋白相关周期综合症 | 2009 |
| 25 | Ustekinumab | Stelara | Fully Human | IL-12/23 | 银屑病 | 2009 |
| 26 | Ofatumumab | Arzerra | Fully Human | CD20 | 慢性淋巴性白血病 | 2009 |
| 27 | Tocilizumab | Actemra | Humanized | IL-6 | 类风湿性关节炎 | 2010 |
| 28 | Denosumab | Prolia | Fully Human | RANKL | 骨质疏松 | 2010 |
| 29 | Belimumab | Benlysta | Fully Human | Bly-S | 系统性红斑狼疮 | 2011 |
| 30 | Iplilimumab | Vervoy | Fully Human | CTLA-4 | 黑色素瘤 | 2011 |
| 31 | Brentuximab Vedotin | Adcetris | ADC | CD30 | 淋巴瘤 | 2011 |
| 32 | Pertuzumab | Perjeta | Humanized | HER2 | 乳腺癌 | 2012 |
| 33 | Raxibacumab | ABthrax | Human | Anthrax Toxin | 炭疽 | 2012 |
| 34 | Trastuzumab-DM1 | T-DM1 | ADC | HER2/neu | 乳腺癌 | 2012 |
| 35 | Obinutuzumab | Gazyva | Humanized | CD20 | 白血病 | 2013 |
| 36 | Siltuximab | Sylvant | Chimeric | IL-6 | 卡斯特雷曼氏症 | 2014 |
| 37 | Ramucirumab | Cyramza | Human | VEGFR2 | 胃癌 | 2014 |
| 38 | Vedolizumab | Entyvio | Humanized | Integrin $\alpha 4 \beta 7$ | 溃疡性结肠炎 | 2014 |
| 39 | Pembrolizumab | Keytruda | Humanized | PD-1 | 转移性黑色素瘤 | 2014 |
| 40 | Blinatumomab | Blinicyto | Mouse | Bi-specific | 白血病 | 2014 |
| 41 | Nivolumab | Opdivo | Human | PD-1 | 转移性黑色素瘤 | 2014 |
| 42 | Secukinumab | Cosentyx | Human | IL17A | 银屑病 | 2015 |
| 43 | Dinutuximab | Unituxin | Chimeric | GD2 | 神经母细胞瘤 | 2015 |
| 44 | Alirocumab | Praluent | Human | PCSK9 | 高胆固醇血症 | 2015 |
| 45 | Evolocumab | Repatha | Human | PCSK9 | 高胆固醇血症 | 2015 |
| 46 | Idarucizumab | Praxbind | Humanized | Dabigatran | 抗凝血 | 2015 |
| 47 | Mepolizumab | Nucala | Humanized | IL-5 | 哮喘 | 2015 |
| 48 | Daratumumab | Darzalex | Human | CD38 | 骨髓瘤 | 2015 |
| 49 | Necitumumab | Portrazza | Human | EGFR | 肺癌 | 2015 |
| 50 | Elotuzumab | Emplicit | Humanized | CD319 | 骨髓瘤 | 2015 |
| 51 | Obiltoxaximab | Anthim | Chimeric | Bacillus Anthracis Anthrax | 炭疽 | 2016 |
| 52 | Ixekizumab | Taltz | Humanized | IL17A | 银屑病 | 2016 |

续表 1

| 序号 | 通用名 | 商品名 | 类型 | 靶点 | 适应症 | 年份 |
|----|---------------------------|-----------|-----------|----------------------------------|----------------|------|
| 53 | Reslizumab | Cinqair | Humanized | IL-5 | 哮喘 | 2016 |
| 54 | Atezolizumab | Tecentriq | Humanized | PD-L1 | 转移性膀胱癌 | 2016 |
| 55 | Daclizumab | Zinbryta | Humanized | CD25 | 多发性硬化 | 2016 |
| 56 | Olaratumab | Lartruvo | Human | PDGFR α | 软组织肉瘤 | 2016 |
| 57 | Bezlotoxumab | Zinplava | Human | Clostridium Difficile Toxin B | 艰难梭菌复发治疗 | 2016 |
| 58 | Brodalumab | Siliq | Human | IL-17 | 斑块状银屑病 | 2017 |
| 59 | Avelumab | Bavencio | Human | PD-L1 | 默克尔细胞癌 | 2017 |
| 60 | Dupilumab | Dupixent | Human | IL-4R α | 特应性皮炎 | 2017 |
| 61 | Ocrelizumab | Ocrevus | Human | CD20 | 多发性硬化 | 2017 |
| 62 | Durvalumab | Imfinzi | Human | PD-L1 | 尿路上皮癌 | 2017 |
| 63 | Sarilumab | Kevzara | Human | IL-6 | 类风湿性关节炎 | 2017 |
| 64 | Guselkumab | Tremfya | Human | IL-23 | 银屑病 | 2017 |
| 65 | Inotuzumab Ozogamicin | Besponsa | Humanized | CD22 | 急性淋巴细胞白血病 | 2017 |
| 66 | Benralizumab | Fasenra | Humanized | IL-5R | 严重嗜酸性粒细胞性哮喘 | 2017 |
| 67 | Emicizumab | Hemlibra | Humanized | Coagulation Factor IX and X | A 型血友病 | 2017 |
| 68 | Ibalizumab | Trogarzo | Humanized | CD4 | 多重耐药性 HIV | 2018 |
| 69 | Tildrakizumab | Ilumya | Humanized | IL-23 | 银屑病 | 2018 |
| 70 | Burosumab | Crysvita | Human | FGF23 | X 遗传低磷血症 | 2018 |
| 71 | Erenumab | Aimovig | Humanized | CGRP | 偏头痛 | 2018 |
| 72 | Mogamulizumab | Poteligel | Humanized | CCR4 | T 细胞白血病 | 2018 |
| 73 | Lanadelumab | Takhzyro | Human | Kallikrein | 遗传性血管性水肿 | 2018 |
| 74 | moxetumomab Pasudotox | Lumoxiti | Mouse | CD22 | 毛细胞白血病 | 2018 |
| 75 | Fremanezumab | Ajovy | Humanized | CGRP | 偏头痛 | 2018 |
| 76 | Galcanezumab | Emgality | Humanized | CGRP | 偏头痛 | 2018 |
| 77 | Cemiplimab | Libtayo | Human | PD-1 | 皮肤鳞状细胞癌 | 2018 |
| 78 | Emapalumab/lzsgemapalumab | Gamifant | Human | IFN- γ | 噬血细胞性淋巴组织细胞增生症 | 2018 |
| 79 | Ravulizumab | Ultomiris | Humanized | C5 | 血红蛋白尿症 | 2018 |
| 80 | Caplacizumab | Cablivi | Humanized | vWF | 血小板减少性紫癜 | 2019 |
| 81 | Romosozumab | Evenity | Humanized | Sclerostin | 骨质疏松 | 2019 |
| 82 | Risankizumab | Skyrizi | Humanized | IL-23 | 银屑病 | 2019 |

续表 1

| 序号 | 通用名 | 商品名 | 类型 | 靶点 | 适应症 | 年份 |
|-----|--|-----------|-----------|------------------|--------------|------|
| 83 | Polatuzumab Vedotin | Polivy | Humanized | CD79b | 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 | 2019 |
| 84 | Brolucizumab | Beovu | Humanized | VEGF | 黄斑变性 | 2019 |
| 85 | Crizanlizumab | Adakveo | Humanized | P-selectin | 镰状细胞贫血 | 2019 |
| 86 | Enfortumab Vedotin | Padcev | Human | Nectin-4 | 膀胱癌 | 2019 |
| 87 | fam-trastuzumab Deruxtecan | Enhertu | Humanized | HER2 | 乳腺癌 | 2019 |
| 88 | Teprotumumab | Tepezza | Human | IGF-1R | 甲状腺眼病 | 2020 |
| 89 | Eptinezumab | Vyepti | Humanized | CGRP | 偏头痛 | 2020 |
| 90 | Isatuximab | Sarclisa | Chimeric | CD38 | 多发性骨髓瘤 | 2020 |
| 91 | Sacituzumab Govitecan | Trodelyv | Humanized | Trop-2 | 三阴乳腺癌 | 2020 |
| 92 | Inebilizumab | Uplizna | Humanized | CD19 | 视神经脊髓炎 | 2020 |
| 93 | Tafasitamab | Monjuvi | Human | CD19 | B 细胞淋巴瘤 | 2020 |
| 94 | Belantamab Mafodotin | Blenrep | Human | BCMA | 多发性骨髓瘤 | 2020 |
| 95 | Satralizumab | Enspryng | Humanized | IL-6 | 视神经脊髓炎 | 2020 |
| 96 | Atoltivimab, Maftivimab, and Odesivimab-ebgn | Inmazole | Human | Ebola Virus | 埃博拉感染 | 2020 |
| 97 | Naxitamab | Danyelza | Humanized | GD2 | 神经母细胞瘤 | 2020 |
| 98 | Margetuximab | Margenza | Humanized | HER2 | 乳腺癌 | 2020 |
| 99 | Ansuvimab | Ebanga | Human | Ebola Virus | 埃博拉感染 | 2020 |
| 100 | Evinacumab | Evkeeza | Human | ANGPTL3 | 高胆固醇血症 | 2021 |
| 101 | Dostarlimab | Jemperli | Humanized | PD-1 | 子宫内膜癌 | 2021 |
| 102 | Loncastuximab Tesirine | Zynlonta | Humanized | CD19 | B 淋巴细胞瘤 | 2021 |
| 103 | Amivantamab | Rybrevant | Humanized | EGFR/MET | 非小细胞肺癌 | 2021 |
| 104 | Aducanumab | Aduhelm | Human | β -amyloid | 阿尔茨海默病 | 2021 |

表2 中国批准上市的进口抗体

| 序号 | 批准时间/年 | 中文通用名 | 中文商品名 | 英文通用名 | 英文商品名 | 公司 | 适应症 |
|----|--------|-----------|-------|-----------------------|-----------|--|----------|
| 1 | 2000 | 利妥昔单抗注射液 | 美罗华 | Rituximab | Rituxan | Roche | 淋巴瘤等 |
| 2 | 2002 | 曲妥珠单抗注射液 | 赫赛汀 | Trastuzumab | Herceptin | Roche | 乳腺癌等 |
| 3 | 2004 | 巴利昔单抗注射液 | 舒莱 | Basiliximab | Simulect | Novartis | 移植排斥 |
| 4 | 2005 | 西妥昔单抗注射液 | 爱必妥 | Cetuximab | Erbitux | Merck KGaA | 结直肠癌 |
| 5 | 2007 | 英夫利西单抗注射液 | 类克 | Infliximab | Remicade | Janssen Pharmaceutical | 类风湿性关节炎等 |
| 6 | 2010 | 阿达木单抗注射液 | 休美乐 | Adalimumab | Humira | AbbVie | 类风湿性关节炎等 |
| 7 | 2010 | 贝伐珠单抗注射液 | 安维汀 | Bevacizumab | Avastin | Roche | 结直肠癌等 |
| 8 | 2010 | 依那西普注射液 | 恩利 | Etanercept | Enbrel | Pfizer | 类风湿性关节炎等 |
| 9 | 2012 | 雷珠单抗注射液 | 诺适得 | Ranibizumab | Lucentis | Novartis | 黄斑变性等 |
| 10 | 2013 | 托珠单抗注射液 | 雅美罗 | Tocilizumab | Actemra | Roche | 类风湿性关节炎等 |
| 11 | 2017 | 戈利木单抗注射液 | 欣普尼 | Golimumab | Simponi | Janssen Pharmaceutical | 类风湿性关节炎等 |
| 12 | 2018 | 阿柏西普注射液 | 艾力雅 | Aflibercept | Eylea | Bayer | 湿性黄斑变性 |
| 13 | 2018 | 依达赛珠单抗注射液 | 泰毕安 | Idarucizumab | Praxbind | BI Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG | 抗凝抑制 |
| 14 | 2018 | 纳武利尤单抗注射液 | 欧狄沃 | Nivolumab | Opdivo | Bristol Myers Squibb | 多种肿瘤 |
| 15 | 2018 | 帕博利珠单抗注射液 | 可瑞达 | Pembrolizumab | Keytruda | Merck & Co., Inc. | 多种肿瘤 |
| 16 | 2018 | 依洛尤单抗注射液 | 瑞百安 | Evolocumab | Repatha | Amgen | 降脂 |
| 17 | 2018 | 依库珠单抗注射液 | 舒立瑞 | Eculizumab | Soliris | Alexion Pharmaceutical | 血红蛋白尿症 |
| 18 | 2018 | 艾美赛珠单抗注射液 | 舒友立乐 | Emicizumab | Hemlibra | Roche | 凝血 |
| 19 | 2018 | 帕妥珠单抗注射液 | 帕捷特 | Pertuzumab | Perjeta | Roche | 乳腺癌 |
| 20 | 2019 | 奥马珠单抗注射液 | 索雷尔 | Omalizumab | Xolair | Novartis | 哮喘 |
| 21 | 2019 | 乌司奴单抗注射液 | 喜达诺 | Ustekinumab | Stelara | Janssen Pharmaceutical | 银屑病等 |
| 22 | 2019 | 司库奇尤单抗注射液 | 可善挺 | Secukinumab | Cosentyx | Novartis | 银屑病等 |
| 23 | 2019 | 地舒单抗注射液 | 安加维 | Denosumab | Xgeva | Amgen | 骨巨细胞瘤 |
| 24 | 2019 | 培塞利珠单抗注射液 | 希敏佳 | Certolizumab Pegol | Cimzia | UCB Pharma | 类风湿性关节炎 |
| 25 | 2019 | 达雷妥尤单抗注射液 | 兆珂 | Daratumumab | Darzalex | Janssen Pharmaceutical | 骨髓瘤 |
| 26 | 2019 | 贝利尤单抗注射液 | 倍力腾 | Belimumab | Benlysta | GlaxoSmithKline | 红斑狼疮 |
| 27 | 2019 | 依奇珠单抗注射液 | 拓咨 | Ixekizumab | Taltz | Eli Lilly | 银屑病等 |
| 28 | 2019 | 度伐利尤单抗注射液 | 英飞凡 | Durvalumab | Imfinzi | Astrazeneca | 非小细胞肺癌 |
| 29 | 2019 | 古塞奇尤单抗注射液 | 特诺雅 | Guselkumab | Tremfya | Janssen Pharmaceutical | 银屑病 |

续表 2

| 序号 | 批准时间/年 | 中文通用名 | 中文商品名 | 英文通用名 | 英文商品名 | 公司 | 适应症 |
|----|--------|------------|-------|--------------------------|-----------|-----------------------|---------|
| 30 | 2019 | 阿利西尤单抗注射液 | 波立达 | Alirocumab | Praluent | Sanofi | 高胆固醇血症 |
| 31 | 2020 | 阿巴西普注射液 | 恩瑞舒 | Abatacept | Orencia | Bristol Myers Squibb | 类风湿性关节炎 |
| 32 | 2020 | 恩美曲妥珠单抗注射液 | 赫赛莱 | Trastuzumab Emtansine | Kadcyla | Roche | 乳腺癌 |
| 33 | 2020 | 阿替利珠单抗注射液 | 泰圣奇 | Atezolizumab | Tecentriq | Roche | 小细胞肺癌 |
| 34 | 2020 | 维得利珠单抗注射液 | 安吉优 | Vedolizumab | Entyvio | Takeda Pharmaceutical | 炎症性肠病 |
| 35 | 2020 | 维布妥昔单抗注射液 | 安适利 | Brentuximab Vedotin | Adcetris | Takeda Pharmaceutical | 淋巴瘤 |
| 36 | 2020 | 布罗利尤单抗注射液 | 立美芙 | Brodalumab | Lumicef | Kyowa-kirin | 银屑病 |
| 37 | 2020 | 度普利尤单抗注射液 | 达必妥 | Dupilumab | Dupixent | Sanofi | 特应性皮炎 |
| 38 | 2020 | 贝林妥欧单抗注射液 | 倍利妥 | Blimatumomab | Blinicyto | Amgen | B 细白血病 |
| 39 | 2020 | 拉那利尤单抗注射液 | 达泽优 | Lanadelumab | Takhzyro | Takeda Pharmaceutical | 遗传性血管水肿 |
| 40 | 2021 | 布罗索尤单抗注射液 | 麟平 | Burosumab | Crysvita | Kyowa-kirin | 低磷血症 |
| 41 | 2021 | 萨特利珠单抗注射液 | 安适平 | Satralizumab | Enspryng | Roche | 遗传性血管水肿 |
| 42 | 2021 | 奥妥珠单抗注射液 | 佳罗华 | Obinutuzumab | Gazyva | Roche | 淋巴瘤 |

表 3 中国批准上市的国产抗体

| 序号 | 批准时间/年 | 中文通用名 | 中文商品名 | 公司 | 适应症 |
|----|--------|---|-------|------------------------------|---------|
| 1 | 2003 | 抗人白介素-8 鼠单抗乳膏 | 恩博克 | 大连亚维药业有限公司 / 东莞宏逸士生物技术药业有限公司 | 银屑病、湿疹 |
| 2 | 2005 | 注射用重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白 | 益赛普 | 三生国健药业(上海)股份有限公司 | 类风湿性关节炎 |
| 3 | 2006 | 碘 [¹³¹ I] 美妥昔单抗注射液 | 利卡汀 | 成都华神科技集团股份有限公司 | 肝癌 |
| 4 | 2010 | 注射用抗人 T 细胞 CD3 鼠单抗 | | 武汉生物制品研究所有限责任公司 | 移植排斥 |
| 5 | 2011 | 注射用重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白 | 强克 | 上海赛金生物医药有限公司 | 类风湿性关节炎 |
| 6 | 2011 | 碘 [¹³¹ I] 肿瘤细胞核人鼠嵌合单克隆抗体注射液 | 唯美生 | 上海美恩生物技术有限公司 | 肝癌 |
| 7 | 2011 | 重组抗 CD25 人源化单克隆抗体注射液 | 健尼哌 | 三生国健药业(上海)股份有限公司 | 移植排斥 |
| 8 | 2012 | 尼妥珠单抗注射液 | 泰欣生 | 百泰生物药业有限公司 | 鼻咽癌 |
| 9 | 2013 | 康柏西普眼用注射液 | 朗沐 | 成都康弘药业集团股份有限公司 | 黄斑变性 |

续表 3

| 序号 | 批准 时间/年 | 中文通用名 | 中文商 品名 | 公司 | 适应症 |
|----|------------|-------------------------|-----------|----------------------------|----------|
| 10 | 2015 | 注射用重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白 | 安百诺 | 浙江海正药业股份有限公司 | 类风湿性关节炎 |
| 11 | 2018 | 特瑞普利单抗注射液 | 拓益 | 上海君实生物医药科技股份有限公司 | 黑色素瘤 |
| 12 | 2018 | 信迪利单抗注射液 | 达伯舒 | 信达生物制药(苏州)有限公司 | 淋巴瘤 |
| 13 | 2019 | 利妥昔单抗注射液 | 汉利康 | 上海复宏汉霖生物技术股份有限公司 | 淋巴瘤 |
| 14 | 2019 | 卡瑞利珠单抗注射液 | 艾立妥 | 江苏恒瑞医药股份有限公司 | 淋巴瘤 |
| 15 | 2019 | 阿达木单抗注射液 | 格乐立 | 百奥泰生物制药股份有限公司 | 类风湿性关节炎 |
| 16 | 2019 | 阿达木单抗注射液 | 安健宁 | 浙江海正药业股份有限公司 | 类风湿性关节炎 |
| 17 | 2019 | 贝伐珠单抗注射液 | 安可达 | 齐鲁制药有限公司 | 结直肠、肺癌 |
| 18 | 2019 | 替雷利珠单抗注射液 | 百泽安 | 百济神州(北京)生物科技有限公司 | 淋巴瘤 |
| 19 | 2020 | 贝伐珠单抗注射液 | 达攸同 | 信达生物制药(苏州)有限公司 | 结直肠、肺癌 |
| 20 | 2020 | 注射用伊尼妥单抗 | 赛普汀 | 三生国健药业(上海)股份有限公司 | 乳腺癌 |
| 21 | 2020 | 注射用曲妥珠单抗 | 汉曲优 | 上海复宏汉霖生物技术股份有限公司 | 乳腺癌 |
| 22 | 2020 | 阿达木单抗注射液 | 苏立信 | 信达生物制药(苏州)有限公司 | 类风湿性关节炎等 |
| 23 | 2020 | 利妥昔单抗注射液 | 达伯华 | 信达生物制药(苏州)有限公司 | 淋巴瘤 |
| 24 | 2020 | 阿达木单抗注射液 | 汉达远 | 上海复宏汉霖生物技术股份有限公司 | 类风湿性关节炎等 |
| 25 | 2021 | 泰它西普注射液 | 泰爱 | 荣昌生物制药(烟台)股份有限公司 | 系统性红斑狼疮 |
| 26 | 2021 | 贝伐珠单抗注射液 | 博优诺 | 山东绿叶制药有限公司 | 结直肠、肺癌 |
| 27 | 2021 | 注射用维迪西妥单抗 | 爱地希 | 荣昌生物制药(烟台)股份有限公司 | 胃癌 |
| 28 | 2021 | 贝伐珠单抗注射液 | 艾瑞妥 | 江苏恒瑞医药股份有限公司 | 结直肠、肺癌 |
| 29 | 2021 | 注射用英夫利西单抗 | 类停 | 泰州迈博太科药业有限公司 | 类风湿性关节炎等 |
| 30 | 2021 | 派安普利单抗注射液 | 安尼可 | 中山康方生物医药有限公司 | 淋巴瘤 |
| 31 | 2021 | 赛帕利单抗注射液 | 誉妥 | 哈尔滨誉衡药业股份有限公司/上海药明生物技术有限公司 | 霍奇金淋巴瘤 |

1 经典的单克隆抗体药物

1.1 抗肿瘤抗体药物

抗体药物目前已成为肿瘤治疗最有效的手段之一。据Pharmaprojects数据库^[4]统计,目前临床研究和已上市的抗体中近50%用于肿瘤治疗。上市抗肿瘤抗体药物涉及20多个靶点,针对热门靶点如PD-1/PD-L1、HER2、CD20、VEGF/VEGFR、EGFR的抗体药物占据了绝大部分的市场份额;其他靶点主要有造血分化抗原CD3、CD19、CD20、CD30、CD33、CD38、CD52等,生长因子及受体EGFR、HER2、PDGFR、IGF-1R、VEGF/VEGFR等,细胞间质及外基质抗原 $\alpha V \beta 3$ 、 $\alpha 5 \beta 1$ 、FAP、Tenascin等,实体瘤糖蛋白CEA、EPCAM、PSMA等,糖脂类GAN-GD2、GAN-GD3、GM2等^[5]。近年来,针对新的肿瘤靶点也在不断探索,其中Claudin 18.2是在癌细胞中广泛表达的一种高度选择性的分子,是一种广受关注的理想靶点,目前国内外已有多家企业布局了Claudin 18.2靶向药物的开发,大部分在研项目属于单靶点抗体药物。Zolbetuximab是第一种针对该靶点开发的IgG1单克隆抗体,目前正用于胃癌和胃食管结合部交接癌的3期临床研究^[6]。胰岛素样生长因子类受体(Insulin-like Growth Factor I Receptor, IGF-IR)除了促进肿瘤细胞的形成与增殖,还与恶性肿瘤的发生、发展及浸润和转移有密切联系,使得IGF-IR成为一个具有吸引力的肿瘤靶向治疗靶点^[7-9]。2020年1月, FDA批准了第一个靶向IGF-IR的抗体药物Tepezza,其他靶向IGF-IR的抗体药物大多处于临床阶段,其中Amgen的Ganitumab已经进入3期临床。

1.2 免疫检查点类抗体药物

肿瘤免疫靶向治疗作为一种新型的治疗手段,改变了晚期恶性肿瘤的临床治疗方式,也极大地扭转了依赖放疗、化疗和手术等癌症治疗手段的现状。其中PD-1/PD-L1和CTLA-4是当前研究最为广泛的抑制性免疫检查点,目前获批上市的CTLA-4抗体只有伊匹木单抗,用于治疗黑色素瘤。截至2021年8月,我国已批准上市10种PD-1/PD-L1抗体药物,包括4种进口药物和6种国产药物,适应症包括黑色素瘤、尿路上皮癌、霍奇金淋巴瘤、肝细胞癌、非小细胞肺癌、食管鳞癌和鼻咽癌等。

PD-1/PD-L1靶点之后,新一代免疫检查点包括LAG-3、TIM-3、4-1BB、TIGIT、OX40、CD27、CD40、GITR、CD47/SIPR α 、BTN3A和TGF- β 等^[10-12]。目前,国内外针对LAG-3的在研抗体药物最多,据药渡数据库^[13]统计,截至2021年7月,国内外在研LAG-3抗体的达20个,其中单抗最多达13个,双抗为7个,主要在研适应症为黑色素瘤等实体瘤、血液瘤和自身免疫性疾病(类风湿性关节炎、多发性硬化症等),但是相对成功的研究多为双靶点药物或者与PD-L1抗体联合使用。其中,进展最快的是Bristol Myers Squibb研发的Relatlimab,其联合纳武利尤单抗用于治疗先前未经治疗的转移性或不能切除的黑色素瘤患者的3期临床试验达到了无进展生存期主要终点^[14]。另一个热门靶点是T细胞表面抑制性分子TIM-3,进展最快的是Novartis的Sabatolima和GlaxoSmithKline的Cobolimab,目前处于3期临床,且均为TIM-3抗体与PD-1抗体联合疗法;国内进展较快抗TIM-3单抗处于2期临床阶段^[15-16]。

随着研究的深入,业界逐渐把目光转向固有免疫和免疫系统的更多方面,探索更复杂的免疫调控机理。其中趋化因子受体作为免疫检查点之外的另一类与癌症密切相关的免疫系统相关蛋白也备受关注,目前主要集中在CCR4、CCR5、CXCR4等少数靶点上^[17]。

1.3 自身免疫性疾病抗体药物

单克隆抗体药物已经成为治疗自身免疫性疾病的主要选择。目前全球批准用于治疗自身免疫性疾病的抗体药物大致可分为TNF类、白细胞介素类、整合素类、B细胞耗竭和抑制类靶点、T细胞耗竭类靶点。TNF α 抗体药物主要包括靶向TNF- α 的英夫利西单抗、阿达木单抗、培塞利珠单抗和融合蛋白依那西普,用于治疗类风湿性关节炎、银屑病、炎症性肠病等多种自身免疫性疾病。常见的白介素类自身免疫性疾病靶点包括IL-1、IL-2、IL-6/IL-6R、IL-7、IL-17A、IL-12和IL-23。其中,靶向IL-23的抗体药物Guselkumab在头对头研究中分别优于阿达木单抗和Secukinumab单抗;另一种抗IL-23的抗体药物Tildrakizumab在完成第0、4周初始治疗后,后续维持治疗期间只需每3个月皮下注射1次,为患者提供更大的便利^[18]。截至2021年8月,全球共批准4款

抗IL-17抗体药物,其中Secukinumab、Ixekizumab靶向IL-17A, Bimekizumab可同时高效选择性地中和IL-17A和IL-17F, Brodalumab则是选择性靶向IL-17R,并阻止其与IL-17A、IL-17F及其他类型IL-17的结合^[19-22]。针对整合素靶点的抗体已获批上市的有靶向Integrin- α 4的Natalizumab^[23],用于多发性硬化症和难治性克罗恩病,以及靶向Integrin- α 4 β 7的Vedolizumab^[24],用于溃疡性结肠炎和克罗恩病。以B细胞耗竭为主要机制治疗自身免疫性疾病的靶点包括CD20和BlyS/APRIL系统。治疗非霍奇金淋巴瘤的利妥昔单抗,因为能够快速引起B淋巴细胞耗竭,又被批准用于类风湿性关节炎等多种自身免疫性疾病的治疗。BlyS/APRIL是系统性红斑狼疮的重要靶点, GlaxoSmithKline开发的靶向BlyS的单克隆人源IgG1抗体Belimumab是第一个用于治疗系统性红斑狼疮的抗体药物^[25], 荣昌生物制药(烟台)股份有限公司研发的泰它西普(Telitacicept)则能通过同时抑制BlyS和APRIL 2个细胞因子的过度表达,从而降低机体免疫反应^[26]。

随着对自身免疫性疾病机制的不断了解,新的靶点也逐渐被发现。2021年8月, FDA批准了Astra Zeneca抗I型IFN受体抗体药物Saphnelo(通用名Anifrolumab-fnia),用于正在使用标准疗法治疗的中重度系统性红斑狼疮^[27]。另外,针对GM-CSF、CD6、LILRB4靶点的用于治疗自身免疫性疾病的抗体药物也在研发中^[28-30]。

1.4 其他疾病抗体药物

在心血管疾病领域, FDA于2015年批准以PCSK9为靶点的单克隆抗体Alirocumab和Evolocumab,用于治疗家族性高胆固醇血症和他汀类不耐受的高胆固醇血症。在中枢神经系统疾病领域也出现了多种抗体药物,成为抗体相关疾病领域的新方向。2016年, Biogen和AbbVie的Daclizumab(靶点为CD25)被批准用于治疗多发性硬化症。偏头痛是最常见的头痛类型之一,但一些患者对曲普坦类药物无效或存在禁忌症^[31],研究^[32-33]表明,降钙素基因相关肽(Calcitonin Gene Related Peptide, CGRP)是偏头痛时神经元释放的唯一的神经肽,阻断CGRP对治疗偏头痛有显著疗效。目前,已有4款抗CGRP的单抗药物获FDA批准上市。近年来,抗体药物在治疗阿尔茨海默病方面也有新进展, FDA于2021年6月批准Aaducanumab

用于治疗早期阿尔茨海默病的上市申请,这是自2003年以来FDA批准的首个治疗阿尔茨海默病的新药。另外, Roche研发的Gantenerumab和Eli Lilly and Company研发的Donanemab用于治疗早期阿尔茨海默病的3期临床试验也正在或即将开展;对于针对阿尔茨海默病其他治疗靶点如Tau、TDP-43的抗体药物也正在研发,如Bristol Myers Squibb的PRX005。

目前,已批准用于治疗哮喘的抗体靶点包括IgE、IL-4R和IL-5/IL-5R。IL-13也是哮喘发病中重要的细胞因子,它可以诱导B细胞产生更多的IgE促使呼吸道粘液分泌增多、支气管纤维化以及呼吸道超敏;抗IL-13单抗Lebrikizumab和Tralokinumab正在开展3期临床试验。其他针对哮喘的抗体靶点包括炎症细胞因子如IL-6、IL-9、IL-17、IL-23、IL-33、TSLP和GM-CSF,以及细胞因子受体如IL-2R α 、IL-17R α 和IL-33R。

单抗药物在治疗感染性疾病方面也发挥着重要作用。1998年, FDA批准靶向RSV膜融合蛋白的Palivizumab^[34],为首个上市的抗病毒单抗药物,目前已有多种用于人类病毒感染治疗的抗体药物获批或处于临床研究阶段。2019年新型冠状病毒疫情发生以来,单克隆抗体作为具有潜力的治疗药物备受关注, FDA已经授予再生元抗体鸡尾酒疗法(Casirivimab+Imdevimab)、Eli Lilly and Company抗体鸡尾酒疗法(Etesevimab+Bamlanivimab)以及GlaxoSmithKline开发的单抗疗法Sotrovimab紧急使用授权,国内也有多家抗COVID-19中和抗体正在临床试验中^[35-37]。

2 抗体偶联药物

抗体偶联药物(Antibody Drug Conjugates, ADC)由单克隆抗体、连接子和细胞毒性小分子组成,通过单克隆抗体与肿瘤细胞表面的特异性抗原结合,实现高活性的细胞毒药物对肿瘤细胞的精准杀伤。ADC药物在过去10年中取得了长足的进展,下文将分别从抗体偶联药物的靶点、毒素和连接子,抗体偶联药物发展历程和已上市的抗体偶联药物3个方面进行介绍。

2.1 抗体偶联药物的靶点、毒素和连接子

在ADC药物研发的靶点方面,目前已涉及超过50种靶点,除了大多数针对HER2靶点外, C-Met、EGFR、Trop-2、CD20和BCMA是ADC

领域竞争最为激烈的靶点^[38-40]。另外,如5T4、EphrinA4、间皮素、CD138、CD37、GPNMB、CD19、Mesothelin、PSMA、EGFR、Nectin-4、CD56、CD138和CD74等的ADC药物也进展较快或较为热门^[41]。

毒素分子是决定ADC杀伤力的关键因素,除需具有极高的毒性外,还需具有足够的水溶性及稳定性。目前,临床使用的毒素药物根据作用机制可分为2类:①微管抑制剂,代表性的为奥瑞他汀类衍生物Auristatins(如MMAE、MMAF、MMAD),美登素及美登素类衍生物(如DM1、DM4),通过与微管结合阻止微管的聚合从而阻滞细胞周期;②DNA损伤剂,以Calicheamicin、Duocarmycins、阿霉素类和卡奇霉素为代表,通过与DNA的小沟结合并促进DNA链烷基化、断裂或交联;其他小分子,如 α -鹅膏蕈素(一种选择性RNA聚合酶II抑制剂)也在研究中。

连接子是ADC有效递送细胞毒性药物的基础,其必须在血液循环中保持稳定,在进入肿瘤细胞后能够快速释放有效细胞毒药物以杀死癌细胞。目前,主要分为可裂解连接子和不可裂解连接子:可裂解连接子包含胺键、二硫键和肽类接头,主要利用其在血液系统和肿瘤细胞的环境差异、低pH(酸敏感)、蛋白酶水解(蛋白酶敏感)和还原环境(谷胱甘肽敏感),在肿瘤细胞内被快速分解;不可裂解连接子依赖ADC抗体成分被胞质和溶酶体蛋白酶完全降解,常见的有硫醚连接子。

小分子毒素和单克隆抗体的偶联方式主要分为非定点偶联和定点偶联,早期使用的是非定点偶联法,主要由赖氨酸偶联和半胱氨酸偶联,利用化学方法直接将药物与抗体上氨基酸残基进行偶联,不涉及抗体的改造或修饰,其偶联的毒素分子个数和偶联位点都不能确定,产生的ADC差异较大。目前常用的定点偶联方式,即通过基因工程位点进行特异性偶联,能在特定位点实现细胞毒素的连接,均一性较好^[42-45]。

2.2 抗体偶联药物发展历程

2000年,FDA批准了第一代ADC药物Mylotarg,但其存在较强免疫原性、接头不稳定、抗原表达有限、DAR不可控等缺点^[46]。以Kadcyla、Adcetris、Polivy为代表的第二代ADC药物则改善了肿瘤抗原的靶向性、毒素小分子的有

效性、接头的稳定性;Kadcyla是由DM1通过含有N-琥珀酰亚胺基-4-(N-马来酰亚胺甲基)环己烷-1-羧酸盐(SMCC)的不可切割的连接子与曲妥珠单抗的赖氨酸残基偶联,在HER2阳性乳腺癌模型中非常有效,只有ADC内化后在溶酶体中经酶完全消化后才能产生活性代谢物Lys-MCC-DM1;而Adcetris、Polivy则是通过可切割连接子mc-VC-PABC偶联抗体分子[其中包含马来酰亚胺基间隔子、作为组织蛋白酶底物的标准Val-Cit二肽序列和对氨基苄基氨基甲酸酯(PABA)自降解间隔子]通过旁观者效应产生对肿瘤的杀伤作用,进一步提高了药物的临床疗效和安全性^[47-49]。

为克服小分子随机偶联带来的对药物均一性、耐受性及药物稳定性的影响,第三代ADC药物在实现位点特异性偶联上采用的技术有Thiomab、ThioBridge、引入非天然氨基酸等。另外,第三代ADC药物通过新靶点、内化抗原/抗体、专有接头和高药物有效载荷实现了高精准度、高疗效、低毒性的治疗目的^[50-51]。值得一提的是Immunomedics公司开发的Sacituzumab-govitecan(IMMU-132),它通过具有短聚乙二醇化单元的可裂解马来酰亚胺连接子与SN-38(伊立替康的活性代谢物、拓扑异构酶I抑制剂)偶联的抗Trop-2人源化抗体类药物,被批准用于难治或耐药的三阴性乳腺癌^[52]。另外,日本第一三共株式会社研发的Enhertu(DS8201a),采用了一种比SN-38体外活性更高的细胞毒性剂DXd,其具有更好的安全性和最佳的溶解度,被批准用于治疗HER2阳性的胃及胃食管交界处腺癌^[53]。IMMU-132和DS8201a的平均药物抗体偶联比(Drug to Antibody Ratio, DAR)分别达到7.6和7.7,也改变了长期以来认为DAR=4是最佳的传统认知^[54-55]。

2.3 已上市的抗体偶联药物

ADC领域在近10年来取得了长足的发展,治疗窗口不断扩大。目前全球共有13个ADC药物获批(见表4),其中CD22、CD30、CD33、CD79b和BCMA 5个靶点的适应症为血液瘤;HER2、Nectin-4和Trop-2这3个靶点的适应症为实体瘤^[56]。2021年6月,我国首个ADC药物维迪西妥单抗获批上市^[57]。除了已上市的13款ADC,据ClinicalTrials数据库^[58]的数据显示,截至2021年3月全球共有155项ADC药物临床试验正在进行。

表4 全球已上市的ADC药物

| 获批时间 | 商品名 | 通用名 | 靶点 | 小分子药物 | 适应症 |
|----------------------------------|----------|-----------------------------|----------|-----------------------|------------------|
| 2000年首次获批 2010年撤市 2017年再获批 | Mylotarg | Gemtuzumab Ozogamicin | CD33 | Calicheamicin | 急性髓细胞白血病; 霍奇金淋巴瘤 |
| 2011年 | Adcetris | Brentuximab Vedotin | CD30 | MMAE | 间变性大细胞淋巴瘤 |
| 2013年 | Kadcyla | Trastuzumab Emtansine | HER2 | DM1 | 乳腺癌 |
| 2017年 | Besponsa | Inotuzumab Ozogamicin | CD22 | Calicheamicin | B细胞型急性淋巴细胞白血病 |
| 2018年 | Lumoxiti | Moxetumomab Pasudotox | CD22 | PE38 | 毛细胞白血病 |
| 2019年 | Polivy | Polatuzumab Vedotin | CD79b | MMAE | 弥漫大细胞B淋巴瘤 |
| 2019年 | Padcev | Enfortumab Vedotin | Nectin-4 | MMAE | 尿路上皮癌 |
| 2019年 | Enhertu | Trastuzumab Deruxtecan | HER2 | Deruxtecan | 乳腺癌 |
| 2019年 | Elzonris | Tagraxofusp | CD123 | Diphtheria toxin | 母细胞性浆细胞样树突状细胞瘤 |
| 2020年 | Trodelyv | Sacituzumab Govitecan | TROP-2 | SN-38 | 乳腺癌 |
| 2020年 | Blenrep | Belantamab Mafodotin | BCMA | MMAF | 多发性骨髓瘤 |
| 2021年 | Zynlonta | Ioncastuximab Tesirine-lply | CD19 | Pyrralobenzodiazepine | 淋巴瘤 |
| 2021年 | 爱地希 | 维迪西妥单抗 | HER2 | MMAE | 胃癌 |

3 双特异性抗体

由于能够同时针对肿瘤细胞或肿瘤微环境中的2个表位, 双特异性抗体逐渐成为下一代治疗性抗体的一个重要和富有前景的组成部分。下文将分别对双特异性抗体药物分子设计及机制和已上市的双特异性抗体药物进行介绍。

3.1 双特异性抗体药物分子设计及机制

双特异性抗体可分为IgG样分子和非IgG样分子。IgG样双特异性抗体可以由Fc介导抗体依赖性的细胞介导的细胞毒作用(Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity, ADCC), 补体依赖的细胞毒性作用(Complement Dependent Cytotoxicity, CDC), 抗体依赖的细胞吞噬作用(Antibody-Dependent Cellular Phagocytosis, ADCP)等生物学效应, 其设计主要围绕解决不同重链之间的错配、重链和轻链之间错配的问题, 主要技术包括Knob in Hole、CrossMab和Two in ONE、DVD-Ig等^[59-61]。非IgG样双特异性抗体具有低免疫原性、易于生产、高渗透性等优点, 但缺

少Fc介导的效应功能并且半衰期较短, 主要包括BiTE抗体、串联双抗体、双重亲和力靶向分子、对接和锁定、纳米抗体等形式。目前, 开发研究最多的双特异抗体靶点为CD3、PD1/PDL1、VEGF、HER2、CD47、EGFR、4-1BB、CD20和BCMA。按照作用机制, 双特异抗体大致可以分为4类^[62]: 第一类以“桥连细胞”为机理, 主要以CD3抗体为中心, 靶向不同肿瘤细胞抗原, 通过结合TCR复合物中的CD3 ϵ 使T细胞可以绕开MHC分子直接活化, 活化后的T细胞通过释放穿孔素、颗粒酶等杀伤肿瘤细胞, 其中Catumaxomab和Blinatumomab均为此类药物。第二类是桥连受体(抑制受体活性或激活受体活性)的双特异性抗体, 可以靶向免疫细胞上的2个不同受体, 促进免疫细胞激活或者阻断免疫细胞受抑制, 如同时靶向PD-1和LAG-3、B7-H3和CD3; 也可以是作用于肿瘤细胞上的2个不同靶点, 以期起到抑制代偿作用或协同效果, 如靶向C-Met和EGFR的Amivantamab; 还可以是靶向肿瘤细胞表面同一抗原的不同表位, 如靶向HER2/neu

等。第三类是模拟共刺激因子,双特异性抗体可以通过模仿酶-底物结合的空间结构,起到类似于酶或辅助因子的作用,Emicizumab即是此类药物。第四类是背负式运输的方式,即双特异性抗体中的一个靶点分子主要发挥介导运输的作用,另一个靶点发挥治疗作用,可以使分子能够进入到一些通常被限制的区域,如血脑屏障等。正在研发的用于治疗阿尔茨海默病的双特异性抗体,其设计原理是其中一个臂能够通过靶向转移酶受体穿越血脑屏障,另外的一个臂靶向淀粉样 β 蛋白或其他阿尔茨海默病靶点^[63]。

3.2 已上市的双特异性抗体药物

作为近几年抗体药物研发领域的热点,全球每年新开展的双特异性抗体临床试验逐年增加,成为下一代治疗性抗体重要的组成部分。据不完全统计,全球有100多个双特异性抗体药物处于国际多中心临床阶段,其中80%以上针对各种肿瘤,其次是自身免疫性疾病,还涉及黄斑变性、哮喘、A型血友病等^[64]。目前,全球已批准4种双特异性抗体,Catumaxomab在2009年正式获得EMA批准上市,成为全球第一个上市的双特异性抗体;Blinatumomab是由2个可变区片段(scFv)相互串联的双特异性T细胞衔接分子,抗CD19与抗CD3的scFv分别用(Gly4Ser)3连接可变区,再用Gly4Ser将这2个scFv串联,用于治疗费城染色体阴性的复发性或难治性(R/R)前体B细胞急性淋巴细胞白血病(ALL)、惰性B细胞淋巴瘤^[65]。2017年,全球第3个双特异性抗体药物Emicizumab获FDA批准,成为血友病领域的首个双特异性抗体药物,用于存在VIII因子抑制物的血友病常规预防,Emicizumab的获批预示着血友病的治疗不再局限于传统的凝血因子替代疗法,而是向免疫疗法和基因疗法迈进^[66]。2021年5月,全球第4个双特异性抗体药物Amivantamab获FDA加速批准上市,是靶向作用于EGFR耐药突变、MET突变和扩增的双特异性抗体,可以同时结合EGFR和C-Met的胞外结构,阻断配体与EGFR和MET的结合,促进受体降解,还可触发抗体依赖性细胞毒性,适应症为铂类化疗后进展的EGFR外显子20插入突变的转移性非小细胞肺癌(NSCLC)^[67]。

4 现状与展望

生物医药在重大疾病领域不断地取得革命性

的治疗成果,在许多疾病的预防和治疗中发挥了不可替代的作用,也为医药产业带来革命性的飞跃。抗体药物作为一种具有独特优势的生物靶向治疗药物,以其高特异性、有效性和安全性的特点,已成为近年来全球药物研发的热点,也是医药产业一个重要的细分领域和增长点。2017年全球抗体市场规模首次突破千亿美元,2020年全球销售额超过50亿美元的15个药品中有7个为抗体类药物。随着全球医疗需求的不断增长,预计全球抗体药物市场在2023年将继续增长至超过2300亿美元^[68]。

我国抗体药物产业在国家政策的支持下取得了长足发展,抗体药物研发各环节的总体能力显著提升、产业化链条不断完善,支持了包括传统靶点生物类似药、免疫检查点等新型靶点单抗,以及抗体偶联药物、双特异性抗体、抗体融合蛋白和抗体片段等新型抗体药物完成临床前研究,通过国家审评进入临床研究及申请上市阶段。目前,我国已批准包括生物类似药和创新型抗体药物在内的31种国产抗体药物上市,极大地改善了抗体药物依赖进口的局面。可以预测,在“十四五”期间仍将有众多抗体药物获批上市,进一步提升公众对高质量抗体药物的用药可及性。我国未来抗体药物的研发仍将以尚未满足的临床需求为导向,聚焦重大疾病,支持原始创新,进一步突破和提升抗体药物研发和产业化全链条关键技术,保障单抗药物的安全性、有效性和质量可控性,推动生物医药产业成为有影响力的战略新兴产业和支柱产业。

参考文献:

- [1] S L Smith. Ten Years of Orthoclone OKT3 (Muromonab-CD3): A Review[J]. J Transpl Coord, 1996, 6(3): 109-119.
- [2] Asher Mullard. FDA Approves 100th Monoclonal Antibody Product[J]. Nat Rev Drug Discov, 2021, 20(7): 491-495.
- [3] 国家药品监督管理局网站[EB/OL]. [2021-09-30]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/index.html>.
- [4] Pharmaprojects数据库[EB/OL]. [2021-09-30]. <https://www.pharmaprojects.ch/about-us>.
- [5] Andrew M Scott, Jedd D Wolchok, Lloyd J Old. Antibody Therapy of Cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2012, 12(4): 278-287.

- [6] Jianwei Zhang, Ruilan Dong, Lin Shen. Evaluation and Reflection on Claudin 18.2 Targeting Therapy in Advanced Gastric Cancer[J]. *Chin J Cancer Res*, 2020, 32 (2) : 263 - 270.
- [7] Fumihiko Hakuno, Shin-Ichiro Takahashi. 40 Years of IGF1:IGF1 Receptor Signaling Pathways[J]. *Journal of Molecular Endocrinology*, 2018, 61 (1) : 69-86.
- [8] Jennifer Tsui, Shu Qi, Stephanie Perrino, et al. Identification of a Resistance Mechanism to IGF-1R Targeting in Human Triple Negative MDA-MB-231 Breast Cancer Cells[J]. *Biomolecules*, 2021, 11 (4) : 527-534.
- [9] Jie Li, Eunhee Choi, Hongtao Yu, et al. Structural Basis of the Activation of Type 1 Insulin-Like Growth Factor Receptor[J]. *Nature Communications*, 2019, 10 (1) : 4567-4575.
- [10] Susanne H Baumeister, Gordon J Freeman, Glenn Dranoff, et al. Co-Inhibitory Pathways in Immunotherapy for Cancer[J]. *Annu Rev Immunol*, 2016 (34) : 539-573.
- [11] Ana C Anderson, Nicole Joller, Vijay K Kuchroo. Lag-3, Tim-3, and TIGIT: Co-Inhibitory Receptors with Specialized Functions in Immune Regulation[J]. *Immunity*, 2016, 44 (5) : 989-1004.
- [12] Danny N Khalil, Eric L Smith, Renier J Brentjens, et al. The Future of Cancer Treatment: Immunomodulation, Cars and Combination Immunotherapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2016, 13 (5) : 273-290.
- [13] 药渡数据库[EB/OL]. [2021-09-30]. <https://www.pharmacodia.com/>.
- [14] Evan J. Lipson, Hussein Abdul-Hassan Tawbi, Dirk Schadendorf, et al. Relatlimab (RELA) plus Nivolumab (NIVO) Versus NIVO in First-line Advanced Melanoma: Primary Phase III Results from RELATIVITY-047 (CA224-047) [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2021, 39 (15) : 602-610.
- [15] Giuseppe Curigliano, Hans Gelderblom. Phase I/Ib Clinical Trial of Sabatolimab, an Anti-TIM-3 Antibody, Alone and in Combination with Spartalizumab, an Anti-PD-1 Antibody, in Advanced Solid Tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27 (13) : 3620-3629.
- [16] Nandini Acharya, Catherine Sabatos-Peyton. Tim-3 Finds Its Place in the Cancer Immunotherapy Landscape[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8 (1) : E000911.
- [17] Shawn P Kubli, Thorsten Berger, Daniel V Araujo, et al. Beyond Immune Checkpoint Blockade: Emerging Immunological Strategies[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 3 (10) : 260-280.
- [18] Kristian Reich, Kim A Papp, Andrew Blauvelt, et al. Tildrakizumab Versus Placebo or Etanercept for Chronic Plaque Psoriasis (Resurface1 And Resurface2): Results from Two Randomized Controlled, Phase 3 Trials[J]. *Lancet*, 2017, 390 (10091) : 276-288.
- [19] Jillian Frieder, Dario Kivelevitch, Alan Menter. Secukinumab: a Review of the Anti-IL-17A Biologic for the Treatment of Psoriasis[J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2018, 9 (1) : 5-21.
- [20] Eric Toussiro. Ixekizumab: An Anti-IL-17A Monoclonal Antibody for the Treatment of Psoriatic Arthritis[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2018, 18 (1) : 101-107.
- [21] Sophie Glatt, Dominique Baeten, Terry Baker, et al. Dual IL-17A and IL-17F Neutralisation by Bimekizumab in Psoriatic Arthritis: Evidence from Preclinical Experiments and a Randomised Placebo-Controlled Clinical Trial that IL-17F Contributes to Human Chronic Tissue Inflammation[J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77 (4) : 523-532.
- [22] Paola Facheris, Mario Valenti, Giulia Pavia, et al. Brodalumab: A New Way to Inhibit IL-17 in Psoriasis[J]. *Dermatol Ther*, 2020, 33 (3) : E13403.
- [23] Michael Hutchinson. Natalizumab: A New Treatment for Relapsing Remitting Multiple Sclerosis[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2007, 3 (2) : 259 - 268.
- [24] Robert Battat, Parambir S. Dulai, Vipul Jairath. A Product Review of Vedolizumab in Inflammatory Bowel Disease[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2019, 15 (10) : 2482 - 2490.
- [25] Woori Shin, Hyun Tae Lee, Heejin Lim, et al. BAFF-Neutralizing Interaction of Belimumab Related to Its Therapeutic Efficacy for Treating Systemic Lupus Erythematosus[J]. *Nat Commun*, 2018 (9) : 1200.
- [26] Jie Ding, Yu Cai, Ye Deng. Telitacicept Following Plasma Exchange in the Treatment of Subjects with Recurrent NMOSD: Study Protocol for a Single-Center, Single-Arm, Open-Label Study[J]. *Front Neurol*, 2021 (12) : 596791.

- [27] Richard Furie, Munther Khamashta, Joan T Merrill. Anifrolumab, an Anti-Interferon- α Receptor Monoclonal Antibody, in Moderate-to-Severe Systemic Lupus Erythematosus[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69 (2) : 376-386.
- [28] Vivian P Bykerk. The Efficacy and Safety of Targeting GM-CSF in Arthritis[J]. *Lancet Rheumatol*, 2020, 2 (11) : E648-E650.
- [29] Yan Li, MD, Jeffrey H. Ruth, et al. Targeting CD6 Attenuates Murine Collagen Induced Arthritis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2020, 72 (9) : 1505-1513.
- [30] Damien P Brown, Des C Jones, Katie J Anderson. The Inhibitory Receptor LILRB4 (ILT3) Modulates Antigen Presenting Cell Phenotype and, Along with LILRB2 (ILT4), Is Upregulated in Response to Salmonella Infection[J]. *BMC Immunol*, 2009 (10) : 56.
- [31] Stovner LJ, Nichols E, Steiner TJ, et al. Global, Regional, and National Burden of Migraine and Tension-Type Headache, 1990-2016: a Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. *Lancet Neurol*, 2018 (17) : 954-976.
- [32] P J Goadsby, L Edvinsson, R Ekman. Vasoactive Peptide Release in the Extracerebral Circulation of Humans During Migraine Headache[J]. *Ann Neurol*, 1990, 28 (2) : 183-187.
- [33] Lars Edvinsson. Novel Migraine Therapy with Calcitonin Gene-Regulated Peptide Receptor Antagonists[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2007, 11 (9) : 1179-1188.
- [34] Resch B. Product Review on the Monoclonal Antibody Palivizumab for Prevention of Respiratory Syncytial Virus Infection [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2017, 13 (9) : 2138-2149.
- [35] David M Weinreich, Sumathi Sivapalasingam, Thomas Norton. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with COVID-19[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384 (3) : 238-251.
- [36] Robert L Gottlieb, Ajay Nirula, Peter Chen. Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination with Etesevimab on Viral Load in Patients with Mild to Moderate COVID-19: a Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA*, 2021, 325 (7) : 632-644.
- [37] Qinglin Cheng, Junfang Chen, Qingjun Jia. Efficacy and Safety of Current Medications for Treating Severe and Non-Severe COVID-19 Patients: an Updated Network Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13 (18) : 21866-21902.
- [38] Nicolas Joubert, Alain Beck, Charles Dumontet. Antibody-Drug Conjugates: the Last Decade[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2020, 13 (9) : 245.
- [39] Yu B, Jian TB, Liu D. BCMA-Targeted Immunotherapy for Multiple Myeloma[J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13 (1) : 125.
- [40] Yang CY, Wang L, Sun X. 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.
- [41] Jennifer Tsui, Shu Qi, Stephanie Perrino, et al. Identification of a Resistance Mechanism to IGF-1R Targeting in Human Triple Negative MDA-MB-231 Breast Cancer Cells[J]. *Biomolecules*, 2021, 11 (4) : 527.
- [42] P Khongorzul, CJ Ling, FU Khan, et al. Antibody-Drug Conjugates: a Comprehensive Review[J]. *Molecular Cancer Research*, 2020, 18 (1) : 3-19.
- [43] H L Perez, P M Cardarelli, S Deshpande, et al. Antibody-Drug Conjugates: Current Status and Future Directions[J]. *Drug Discovery Today*, 2014 (19) : 869-881.
- [44] Tsuchikama K, An Zq. Antibody-Drug Conjugates: Recent Advances in Conjugation and Linker Chemistries[J]. *Protein Cell*, 2016, 9 (1) : 33-46.
- [45] Zhou Q. Site-Specific Antibody Conjugation for ADC and Beyond[J]. *Biomedicines*, 2017, 5 (4) : 64-88.
- [46] E L Sievers, M Linenberger. Mylotarg: Antibody-Targeted Chemotherapy Comes of Age[J]. *Curr Opin Oncol*, 2001, 13 (6) : 522-527.
- [47] Gabriel Rinnerthaler, Simon Peter Gampenrieder, Richard Greil. HER2 Directed Antibody-Drug-Conjugates Beyond T-DM1 in Breast Cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (5) : 1115.
- [48] Siler Panowski, Sunil Bhakta, Helga Raab. Site-Specific Antibody Drug Conjugates for Cancer Therapy[J]. *Mabs*, 2014, 6 (1) : 34-45.
- [49] Leonard Jeff Harris, Kruti Patel, Michael Martin. Novel

- Therapies for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (22) : 8553.
- [50] Pragma Adhikari, Neelie Zacharias, Rachana Ohri. Site-Specific Conjugation to Cys-Engineered THIOMAB™ Antibodies[J]. *Methods Mol Biol*, 2020 (2078) : 51-69.
- [51] Amissi Sadiki, Shefali R Vaidya, Mina Abdollahi. Site-Specific Conjugation of Native Antibody[J]. *Antib Ther*, 2020, 3 (4) : 271-284.
- [52] Thomas M Cardillo, Serengulam V Govindan, Robert M Sharkey, et al. Sacituzumab Govitecan (IMMU-132), an Anti-Trop-2/SN-38 Antibody-Drug Conjugate: Characterization and Efficacy in Pancreatic, Gastric, and Other Cancers[J]. *Bioconjug Chem*, 2015, 26 (5) : 919-931.
- [53] Naoki Takegawa, Yoshikane Nonagase, Kimio Yonesaka, 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.
- [54] David M Goldenberg, Thomas M Cardillo, Serengulam V Govindan. Trop-2 Is a Novel Target for Solid Cancer Therapy with Sacituzumab Govitecan (IMMU-132), an Antibody-Drug Conjugate (ADC) [J]. *Oncotarget*, 2015, 6 (26) : 22496-22512.
- [55] Naoki Takegawa, Yoshikane Nonagase, Kimio Yonesaka. DNA Topoisomerase I Inhibitor, Overcomes HER2-Positive Gastric Cancer T-DM1 Resistance[J]. *Int J Cancer*, 2017, 141 (8) : 1682-1689.
- [56] Puregmaa Khongorzul, Cai Jia Ling, Farhan Ullah Khan. Antibody-Drug Conjugates: a Comprehensive Review[J]. *Mol Cancer Res*, 2020, 18 (1) : 3-19.
- [57] Sheng X, Yan X, Wang L. 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.
- [58] ClinicalTrials数据库[EB/OL]. [2021-09-30]. <https://clinicaltrials.gov/>.
- [59] Yiren Xu, John Lee, Cuong Tran, et al. Production of Bispecific Aantibodies in "Knobs-Into-Holes" Using a Cell-Free Expression System[J]. *Mabs*, 2015, 7 (1) : 231-242.
- [60] Christian Klein, Wolfgang Schaefer, Jörg T Regula. The Use of Crossmab Technology for the Generation of Bi- and Multispecific Antibodies[J]. *Mabs*, 2016, 8 (6) : 1010-1020.
- [61] Gabriele Schaefer, Laurie Haber, Lisa M Crocker, 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.
- [62] Aran F Labrijn, Maarten L Janmaat, Janice M Reichert, et al. Bispecific Antibodies: a Mechanistic Review of the Pipeline[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18 (8) : 585-608.
- [63] He P, Xin W, Philip Schulz, et al. Bispecific Antibody Fragment Targeting APP and Inducing a-Site Cleavage Restores Neuronal Health in an Alzheimer's Mouse Model[J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56 (11) : 7420-7432.
- [64] Zhang ZH, Luo F, Cao JX, et al. Anticancer Bispecific Antibody R&D Advances: a Study Focusing on Research Trend Worldwide and in China[J]. *J Hematol Oncol*, 2021 (14) : 124.
- [65] Hannah R Robinson, Junpeng Qi, Erika M Cook, 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.
- [66] Hannah A Blair. Emicizumab: A Review in Haemophilia[J]. *Drugs*, 2019, 79 (15) : 1697-1707.
- [67] Keunchil Park, Thomas John, Sang-We Kim, 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]. *Journal of Clinical Oncology*, 2020, 38 (15) : 158-167.
- [68] 华尔街见闻. 2020年全球药品销售额TOP100[DB/OL]. (2021-03-27) [2021-09-30]. <https://wallstreetcn.com/articles/3625259>.

(收稿日期 2021年9月6日 编辑 郑丽娥)