

靶向抗肿瘤新技术——抗体偶联药物

恶性肿瘤是众所周知的高致死性疾病之一，其治疗在全球范围内一直被认为是一项难以被彻底克服的难题。化疗仍是现阶段晚期肿瘤治疗的主要手段，但常规的化疗药物由于选择性差导致用药后产生严重的不良反应以及在使用过程中产生的耐药现象，往往不能为患者提供满意的临床收益。另一方面，经历了约一个世纪的发展之后，靶向单克隆抗体药物因具有更高的治疗指数和更长的作用时间已成为肿瘤治疗不可或缺的治疗策略。但在临床应用过程中，单抗药物也存在杀伤力差、易产生耐药等不足，常需与其他化疗药

物联合使用。近几年，靶向抗肿瘤新技术——抗体偶联药物（Antibody Drug Conjugate, ADC）的设计理念渐趋成熟并应用于临床，实现了小分子化疗和抗体靶向疗法的强强联合，减毒增效，为实现肿瘤的“精准治疗”提供了一种全新的途径。在单抗基础上将高效小分子药物偶联于抗体上即得 ADC，其可利用抗体靶向性将药物定向富集于肿瘤组织，并释放小分子药物杀灭肿瘤细胞（图 1）。ADC 目前已成为除肿瘤免疫疗法之外又一大的抗肿瘤药物研究热点。

目前，已有两种 ADCs 药物在欧美发达国家上市，包括以 CD30 和 HER2 为靶标的 Adcetris（SGN-35）和 Kadcyla（T-DM1）。这两种药物的出现已显著改变了 HER2 阳性耐曲妥珠单抗的晚期乳腺癌和晚期转移/复发霍奇金淋巴瘤的临床治疗实践；另外，在其他适应证的临床研究中也正表现出巨大的应用潜力。目前，全球各大制药巨头在 ADCs 领域几乎均有布局，有过明确报道的临床在研 ADCs 的数量已超过 50

种，其中处于Ⅱ期或Ⅲ期阶段的品种约占总量的 25% 以上。这些在研 ADCs 所选的靶点，几乎涵盖了所有已经确证的药物靶标。除了上市单抗药物所选的 CD20、CD30、CD52、HER2、ERFR、VEGF、CTLA4 等成熟靶点之外，还有诸多新型靶点也被尝试用于 ADCs 类药物的开发之中，例如 GPNMB、EPCAM、PSMA、CEA、NaPi2b、hSTAR、CECAM5、ENPP3、DLL3、TACSTD2 等。以白细胞分化抗原 CD 分子为靶点的 ADCs 主要用于治疗淋巴瘤和白血病，也有个别用于治疗小细胞肺癌、骨髓瘤和黑色素瘤等；以 HER2、GPNMB 等抗原为靶点的 ADCs 主要用于治疗乳腺癌；以 EGFR、PSMA 等抗原为靶点的 ADCs 主要用于治疗胶质瘤和实体瘤；以 GPNMB、NaPi2b、EGFR 等抗原为靶点的 ADCs 主要用于治疗多种类型的肺癌（表 1）。伴随 ADCs 着研究技术的逐渐成熟和开发规模的不段扩大，ADCs 类新型抗肿瘤药物有望给更多类型的肿瘤患者带来福音。

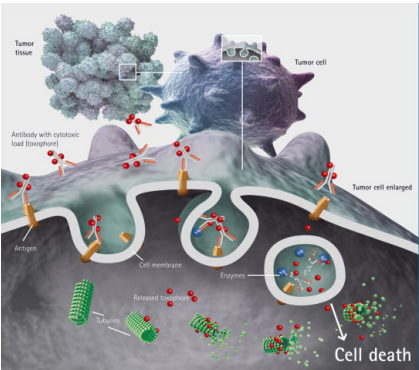


图 1 siRNA 通过纳米颗粒实现系统性递送

表 1 已上市和临床在研的 ADCs

药物名称	靶点	选用抗体	主要适应证	研发公司	研发状态
SGN-35 (Adcetris)	CD30	嵌合	霍奇金淋巴瘤 系统性间变性大细胞淋巴瘤	Seattle Genetics CuraGen	2011 年上市
Trastuzumab emtansine (T-DM1)	HER2	Trastuzumab (人源化的 IgG1 抗体)	HER2 阳性乳腺癌	Roche	2013 年上市
glembatumumab vedotin CDX-011	GPNMB	全人源	乳腺癌、黑色素瘤 骨肉瘤、小细胞肺癌	CuraGen Celldex	Ⅲ期
Moxetumomab pasudotox	CD22	Moxetumomab	毛细胞白血病	Genencor	Ⅲ期

续表

药物名称	靶点	选用抗体	主要适应证	研发公司	研发状态
Inotuzumab ozogamicin CMC-544	CD22	Inotuzumab	侵袭性非霍奇金淋巴瘤 急性淋巴细胞白血病	Pfizer	Ⅲ期
ABT-414	EGFR	人源化	胶质瘤、非小细胞肺癌、实体瘤	Abbott, AbbVie	Ⅲ期
VB-845	EPCAM	Oportuzumab	膀胱癌	Viventia Bio Inc	Ⅲ期
ATLAB	PSMA		激素抵抗性前列腺癌	SAS/BZL Biologics	Ⅲ期
RG-7599	NaPi2b	Lifastuzumab	非小细胞肺癌 卵巢癌	Roche (Genentech)	Ⅱ期
RG-7596	CD79b	Polatuzumab	弥漫性大B细胞淋巴瘤 滤泡性非霍奇金淋巴瘤	Roche (Genentech)	Ⅱ期
RG-7593	CD22	Pinatuzumab	弥漫性大B细胞淋巴瘤 滤泡性非霍奇金淋巴瘤	Roche (Genentech)	Ⅱ期
PSMA-ADC-1301	PSMA	全人源	前列腺癌、实体瘤 胶质母细胞瘤	Cytogen Progenics	Ⅱ期
MLN-0264	hSTAR	indusatumab	胰腺癌、胃癌	Takeda Oncology	Ⅱ期
SAR3419 (huB4-DM4)	CD19	huB4 (人源化的IgG1抗体)	弥漫性大B细胞淋巴瘤	赛诺菲	Ⅱ期
SAR408701	CECAM5	—	CECAM5阳性的实体瘤	赛诺菲	Ⅱ期
AGS-16C3F	ENPP3	MMAF	肾癌	Agensys	Ⅱ期
HuN901-DM1	CD57	HuN-901	小细胞肺癌、黑色素瘤	ImmunoGen	Ⅱ期
Rova-T	DLL3	Rovalpituzumab	小细胞肺癌	Stem centrx	Ⅱ期
SGN-CD33A	CD33	vadastuximab	急性骨髓性白血病	Seattle Genetics	Ⅱ期
BAY-94-9343	Mesothelin	Anetumab	间皮细胞瘤	拜尔	Ⅱ期
MM-302	HER2	doxorubicin	乳腺癌	Merrimack	Ⅱ期
225AC-HuM-195	CD33	Actimab	急性骨髓性白血病	Actinium	Ⅱ期
SGN-19A	CD19	denintuzumab	侵袭性非霍奇金淋巴瘤 急性淋巴细胞白血病	SeattleGenetics	Ⅱ期
IMMU-132 CLZ-SN-38	TACSTD2	Sacituzumab	实体瘤	Immunomedics	Ⅱ期
IMMU-130	CEA	Labetuzumab	结直肠癌	Immunomedics	Ⅱ期
IMMU-110	CD74	Milatuzumab	侵袭性淋巴细胞白血病 非霍奇金淋巴瘤，多发性骨髓瘤	Immunomedics	Ⅱ期
BT-062	CD138	indatuximab	转移性膀胱癌，转移性乳腺癌 多发性骨髓瘤	BioTest	Ⅱ期
IMGN-901	CD56	Lorvotuzumab	白血病	ImmunoGen	Ⅱ期
LAX-699	CD3-IT		自身免疫疾病 T细胞淋巴细胞白血病 T细胞淋巴瘤	Angimmune	Ⅱ期
BMS-986148	Mesothelin		癌转移	百时美施宝贵	Ⅱ期

# 【参考文献】

- [1] Zolot R S, Basu S, Million R P, et al. Antibody-Drug conjugate[J]. Nat Rev Drug Discov, 2013, 12(4):259-260.
- [2] Marabelle A, Gray J. Tumor-targeted and immune-targeted monoclonal antibodies: Going from passive to active immunotherapy[J]. Pediatr Blood Cancer, 2015, 62(8):1317-1325.

(周辛波, 李静 综译)