



2020年度中国抗肿瘤 新药临床研究评述

中国医药创新促进会抗肿瘤药物临床研究专业委员会

主编：李进 秦叔逵 张小田

2021年8月12日

2020年度中国抗肿瘤新药 临床研究评述

中国医药创新促进会
抗肿瘤药物临床研究专业委员会

2021年8月12日

主 编：李 进 同济大学附属东方医院
秦叔逵 南京中医药大学临床学院
张小田 北京大学肿瘤医院

主 审：马 军 哈尔滨血液病肿瘤研究所

执 笔：（以姓氏拼音为序）

陈 誉 福建医科大学附属肿瘤医院
陈志勇 广东省人民医院
方文峰 广州中山大学附属肿瘤医院
康 劲 广东省人民医院
姜战胜 天津医科大学肿瘤医院
兰 芬 浙江大学医学院附属第二医院
雷 蕾 中国科学院大学附属肿瘤医院
连 斌 北京大学肿瘤医院
林 晶 福建医科大学附属肿瘤医院
李子明 上海交通大学附属胸科医院
毛丽丽 北京大学肿瘤医院
宋正波 中国科学院大学附属肿瘤医院
王 谦 南京中医药大学附属医院
王文娴 中国科学院大学附属肿瘤医院
王 锋 南京大学医学院附属金陵医院
王 栋 南京大学医学院附属金陵医院
万 兵 南京医科大学附属江宁医院
许春伟 南京大学附属金陵医院

余宗阳 解放军联勤保障部队九〇〇医院
杨紫烟 浙江省人民医院
张永昌 湖南省肿瘤医院
展 平 南京大学医学院附属金陵医院

审 校：（以姓氏拼音为序）

陈 功 广州中山大学附属肿瘤医院
程 颖 吉林省肿瘤医院
郭 军 北京大学肿瘤医院
郭 晔 同济大学附属东方医院
韩宝惠 上海交通大学附属胸科医院
梁 军 北京大学国际医院
刘子玲 吉林大学白求恩第一医院
陆 舜 上海交通大学附属胸科医院
沈 琳 北京大学肿瘤医院
徐瑞华 广州中山大学附属肿瘤医院
薛俊丽 同济大学附属东方医院
张 力 广州中山大学附属肿瘤医院
张 力 北京协和医科大学协和医院
周彩存 同济大学附属上海市肺科医院
朱 军 北京大学肿瘤医院

（感谢礼来公司医学部张强、施宇梅和周雪飞在编辑过程中的支持！）

序

2015年以来，在国家“创新驱动”和“健康中国”战略的引领下，药品审评审批制度改革不断深化，我国医药创新研发环境得到极大改善，中国医药创新正在实现从跟随模仿走向自主创新，创新药物不论从质量上还是数量上都有了较大提升。2017年10月，中共中央办公厅、国务院办公厅发布的《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》，进一步确立了药品科学监管的改革思路，系统完整地提出了药品监管改革的具体政策并通过新修订《药品管理法》将改革政策法制化，这一系列举措开启了中国药品监管改革的新纪元，为中国医药产业的创新发展带来春天，具有重要的里程碑意义，极大地鼓励了我国医药产业创新发展。

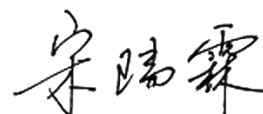
随着香港证券联交所18A政策出台和上海证券交易所科创板开板，允许生物医药企业在未获取利润的情况下就可以通过IPO融资，不仅为创新药企提供了更广阔的融资平台，也为资本的退出提供了更快捷的通道，大大激发了资本参与创新投资的热情。自2018年以来香港联交所共33家生物医药企业通过18A条款成功上市，共募集了870亿港元；上海证券交易所科创板开办以来共29家生物医药企业上市，共募集了419.69亿元。政策的引领与资本赋能将中国医药创新推向了高潮，步入发展的快车道。

在高速发展的同时，我们也注意到，依据国家药监局药品审评中心（CDE）官方数据统计显示，2020年CDE共接受申请注册9768项，其中60%为抗肿瘤药申报，2020年批准的777项抗肿瘤药物临床试验申请项目覆盖了150个靶点，其中PD-1/PD-L1、VEGF、EGFR、FGFR和HER-2靶点分别开展了133项、68项、46项、34项和33项临床试验。随着同靶点、同适应证临床试验项目越来越多，临床试验速度逐渐放缓，缺少受试者已经成为当前阻碍新药创新研发的因素之一。

从市场端看，有报告显示，全球范围内同一靶点药物，首个上市产品可以获得45%的市场，第二至第四个上市的产品分别可以获得27.9%、14%以及11.3%的市场，而其余的产品仅仅能获得剩余的1.7%的市场份额。

为了便于有关投资机构、医药企业和研究者掌握抗肿瘤药物临床试验情况，中国药促会抗肿瘤药物临床研究专业委员会（以下简称中国药促会抗肿瘤专委会）对目前热门靶点及其药物从靶点机制、国内研发现状两个方面进行了全面梳理，并给出中肯的学术简评，希望推动投资人和研发机构理性投入与研发，避免过度投入导致“高水平重复”现象出现；从而释放出被过分挤兑的社会资源尤其是临床试验资源，优化新药研发资源配置，便于创新药的研发过程更加顺畅。

该报告项目撰写过程中得到了中国药促会领导的精心指导和抗肿瘤专委会各位专家的大力支持，在此表示衷心感谢。此报告是推动药物研发理性、有序发展的一次尝试，目的在于提升我国肿瘤药物研发水平，以填补临床空白、实现有效替代，更好地满足患者需求。由于所收集的数据来源不同，其中可能存在统计口径不一致的情况，此报告仅作为参考资料，提供学术研究之用，如有错误和遗漏，欢迎各界批评指正。



中国医药创新促进会执行会长

2021年8月6日

目 录

一、AKT 抑制剂.....	1
二、ALK 抑制剂.....	3
三、BRAF 抑制剂.....	4
四、BTK 抑制剂.....	5
五、靶向 CD19 的药物.....	7
六、抗 CD20 单抗.....	9
七、CD47 抗体.....	11
八、CDK4/6 抑制剂.....	13
九、抗 CLDN 治疗.....	14
十、抗 EGFR 治疗的靶向药物.....	16
十一、抗 FGFR 治疗的靶向药物.....	19
十二、HDAC 抑制剂.....	22
十三、抗 HER-2 治疗靶向药物.....	24
十四、IDH 抑制剂.....	27
十五、LAG-3 抑制剂.....	28
十六、MET 抑制剂.....	30
十七、NTRK 抗体.....	31
十八、PARP 抑制剂.....	33
十九、PD(L)1/CTLA4 抑制剂.....	35
二十、PI3K 抑制剂.....	37
二十一、RET 抑制剂.....	39
二十二、TIGIT 抗体.....	41
二十三、TIM-3 抗体.....	43
二十四 化学治疗药物.....	44
二十五、抗血管生成药物.....	47

2. 中国临床研究申报现状

针对 AKT 通路，虽然临床研究已进行多年，但至今国内外尚没有产品获批上市。最早进入 III 期试验的是罗氏旗下基因泰克与 Array BioPharma 公司（已于 2019 年 7 月 30 日被辉瑞公司收购）合作研发的 pan-AKT 抑制剂帕他色替（Ipatasertib）和阿斯利康公司的卡匹色替（Capivasertib, AZD5363）。目前，AKT 抑制剂在国内申请和进行的临床研究有 10 项进入 III 期阶段，其中主要为国际多中心临床研究，包括评估 Capivasertib+氟维司群对比安慰剂+氟维司群治疗局部晚期或转移性乳腺癌的疗效和安全性研究；在局部晚期或转移性三阴性乳腺癌中 Capivasertib+紫杉醇对比安慰剂+紫杉醇作为一线治疗的研究；Capivasertib+阿比特龙用于治疗 PTEN 缺失的转移性激素敏感性前列腺癌的研究；比较 Ipatasertib/安慰剂治疗转移性去势抵抗性前列腺癌的研究；Afuresertib 联合紫杉醇对比紫杉醇单药治疗铂类耐药卵巢癌的有效性和安全性研究；评价恩扎妥林（Enzastaurin）联合 R-CHOP 对比 R-CHOP 在携带 DGM1 的初治高危弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中的有效性和安全性研究；在新诊断为胶质母细胞瘤并且全新生物标记物 DGM1 阳性患者中评估 Enzastaurin 联合替莫唑胺同步放化疗加辅助化疗方案的研究等。。

还有 5 项处于 I-II 期的临床研究，包括阿氟色替（Afuresertib）联合紫杉醇对比紫杉醇单药治疗铂类耐药卵巢癌的有效性和安全性的 II 期研究；评价 LAE005+Afuresertib+白蛋白紫杉醇在晚期实体瘤中的 I 期剂量递增研究及 LAE005+Afuresertib+白蛋白紫杉醇三联或者 LAE005 +白蛋白紫杉醇二联或者 Afuresertib+白蛋白紫杉醇二联方案治疗局部晚期或转移性三阴性乳腺癌的安全性和有效性的 II 期研究；评价 Ipatasertib 在局部晚期或转移性实体瘤中国患者中的药代动力学研究，Capivasertib 用于治疗晚期实体瘤以及 APG-2449 在晚期实体瘤患者中的 I 期临床研究。

值得注意的是，目前 Ipatasertib 联合化疗一线用于 HR 阳性/三阴性乳腺癌的两项 III 期研究已经终止，终止原因与未达到预期的数据有关。AKT 抑制剂在临床研究中仍面临诸多挑战，包括药物为多靶点抑制缺少精准选择、生物利用度低、可能产生严重的不良反应、有效性不足、治疗窗口狭窄以及需要探索更为合适的给药间隔和频次等问题，未来需要进一步改善和提升这类药物的应用。

3. 简评

AKT 是 PAM 信号通路的重要成员，对 AKT 的抑制可能发挥重要的抗肿瘤作用机制。目前临床研究结果提示存在 *PIK3CA/AKT1/PTEN* 基因突变或缺失的患者应用 AKT 抑制剂治疗可能存在获益，AKT 抑制剂具有广阔的研发和应用前景，可能成为抗肿瘤治疗的一个热门靶点。但是，AKT 抑制剂的作用机制较为复杂，影响因素众多，目前尚无该类药物获批上市，未来的研究方向在于提高激酶选择性、降低给药剂量、扩大治疗窗口，以期发现疗效更好、更安全的临床药物，探索高效和选择性好的 AKT 抑制剂是未来重要的研究方向。

（审校：程颖）

癌；劳拉替尼（Lorlatinib）治疗用于晚期 ALK 阳性非小细胞肺癌患者一线治疗。国内的 III 期临床研究有 CT-707 治疗 ALK 阳性非小细胞肺癌患者有效性和安全性 III 期研究；TQB3139 与克唑替尼对非小细胞肺癌的 III 期临床研究；比较 WX-0593 片与克唑替尼治疗 ALK 阳性非小细胞肺癌 III 期临床研究。II 期国际多中心临床试验中，以及评价洛普替尼（Repotrectinib）在携带 ALK、ROS1 或 NTRK1-3 重排的非小细胞肺癌中的安全性、耐受性、药代动力学和抗肿瘤活性的研究，由再鼎医药与 TP Therapeutics 联合申报，有望接替劳拉替尼作为兜底药物，并在 ROS1 阳性晚期 NSCLC 初治患者中也有不错疗效。同时，克唑替尼、塞瑞替尼等生物仿制药的相关生物等效性研究也在进行中。

3. 简评

作为国内肺癌第一大融合靶点药物的研发，中国的国内研究已经赶上了国际研究的步伐，在第四代 ALK TKI 研究中也可以看到中国医药企业的身影。但是由于 ALK 融合的患者数量较少，在晚期 NSCLC 中也仅有 5% 的患者，如此多的正在开发的产品，如果没有疗效和安全性上的优势，进行开发并获得成功的难度较大。

（审校：朱军）

三、BRAF 抑制剂

1. 靶点机制（图 3）

BRAF 基因位于染色体 7q34，编码丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，是 RAF 家族成员。*BRAF* 蛋白与 *KRAS* 蛋白同为 RAS-RAF-MEK-ERK 信号通路中上游调节因子，使 MEK 蛋白磷酸化，随后 ERK 蛋白磷酸化，系激活参与细胞增殖和生存的相关基因。突变的 *BRAF* 蛋白增强了激酶的活性，可在体外转化。而其中具有致癌以及治疗价值的是 V600 突变，主要包括 V600E 和 V600K 突变。该位点的突变可引起下游活化致癌，占整体 *BRAF* 突变的一半。大多数 *BRAF* 突变的患者既往有吸烟史，病理类型是腺癌。*BRAF* 突变一般与 *EGFR*、*KRAS* 等突变相互独立和排斥，并不同时出现。

按照作用靶点的不同，*BRAF* 抑制剂分为多靶点激酶抑制剂和 *BRAF* V600E（单靶点）抑制剂两类。多靶点激酶抑制剂，如索拉非尼（Sorafenib）、瑞戈非尼（Regorafenib）、培唑帕尼（Pazopanib）、ASN-003 和 CEP-32496 等（详见多靶点 TKI 部分），对于包括 *BRAF* 在内的多种激酶均有抑制作用，具有广谱的抗肿瘤及抗血管生成作用，属于非特异性 *BRAF* 抑制剂。特异性 *BRAF* V600E（单靶点）抑制剂，如维莫非尼（Vemurafenib）、达拉菲尼（Dabrafenib）、PLX-8394 和康奈非尼（Encorafenib）等，对 *BRAF* 尤其是 *BRAF* V600E 有很高的抑制活性，目前主要获批用于治疗黑色素瘤。

2. 中国临床研究申报现状

目前国内进行中的 *BRAF* 抑制剂临床研究共 20 余项。其中 II 期临床研究有 4 项，比如达拉菲尼联合曲美替尼治疗 *BRAF* 突变阳性肺癌的研究，DCC-2618 在胃肠道间质瘤患者中

的有效性、安全性及 PK 特征的研究， Encorafenib 联合西妥昔单抗治疗 *BRAF* 突变晚期肺癌的研究等。目前 I 期临床研究共 5 项，如 RX208 在晚期恶性实体肿瘤患者中的 I 期临床研究，TQ-B3233 胶囊 I 期耐受性和药代动力学临床试验，评价单次和重复口服给药的药代动力学和安全性，还有评价 GSK2118436 单药和联合给药的药代动力学和安全性等。

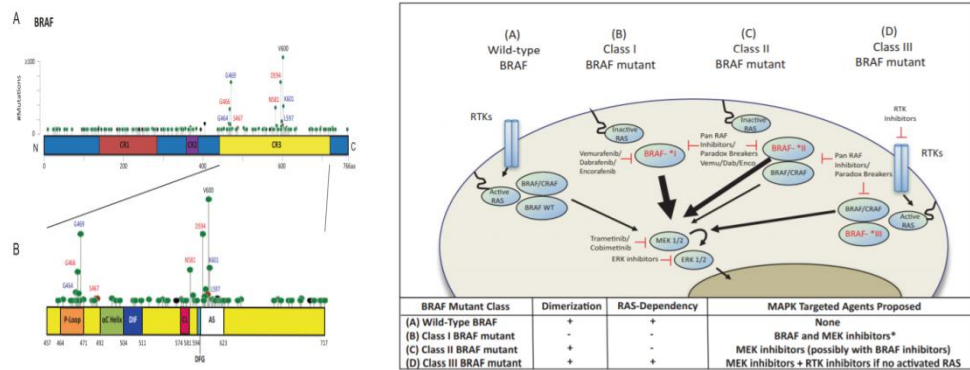


图 3

资料来源: DANKNER M, ROSE AAN, RAJKUMAR S, et al. Classifying *BRAF* alterations in cancer: new rational therapeutic strategies for actionable mutations[J]. *Oncogene*, 2018, 37(24):3183-3199. doi: 10.1038/s41388-018-0171-x. Epub 2018 Mar 15. PMID: 29540830.

3. 简评

BRAF 蛋白是 MAPK/ERK 信号通路中重要的上游调节因子，其 V600E 突变可激活下游 MEK 蛋白，进一步引起肿瘤细胞生长、增殖和侵袭，易发生于结直肠癌、甲状腺癌、黑色素瘤等多个癌种之中，该类患者往往预后较差。虽然第一代 *BRAF* 抑制剂 (Vemurafenib 和 Dabrafenib) 在 *BRAF* V600E 突变的黑色素瘤患者上取得了良好的效果，但是用于其他肿瘤患者的 *BRAF* V600E 突变(如结直肠肿瘤)效果却不佳，且在一年之内均产生抗药性。因此，*BRAF* V600E 抑制剂往往要联合 EGFR 单抗或 MEK 抑制剂，才能够有效改善该类患者的生存现状及预后(如 Encorafenib 与西妥昔单抗或 Binimetinib 组合疗法)。新一代的 *BRAF* 抑制剂(如 PLX-8394、CEP-32496 等)，也成为现阶段的研发方向之一。*BRAF* 作为抗肿瘤治疗中一个热门的分子靶点，尽管目前已有 20 多项临床研究正在进行中，但是其中 II、III 期研究仍然较少，高效的靶点抑制剂值得进一步探索。

(审校: 朱军)

四、BTK 抑制剂

1. 靶点机制 (图 4)

布鲁顿酪氨酸激酶 (Bruton tyrosine kinase, BTK) 是胞质内非受体型酪氨酸激酶 TEC 家族中的一员，在各种细胞表面受体的信号传导中起着核心作用，其中最主要的受体是 B

细胞抗原受体（BCR），在 B 细胞生长发育、增殖分化过程中起着重要作用。BTK 抑制剂能够阻断 B 细胞受体诱导 BTK 及其下游信号通路的活化，从而导致 B 细胞生长受抑和细胞死亡。有鉴于此，BTK 被认为是前景广阔的血液肿瘤和免疫疾病靶点，BTK 抑制剂目前被广泛用于多种 B 细胞和/或巨噬细胞活化疾病的治疗。

2013 年强生公司和艾伯维公司共同开发的伊布替尼（Ibrutinib）作为突破性疗法药物全球上市，为全球第一款上市的 BTK 抑制剂。截至目前全球已有 5 款 BTK 抑制剂上市，分别是强生和艾伯维共同开发的一代伊布替尼、阿斯利康的二代 BTK 抑制剂阿卡替尼（Acalabrutinib）、日本小野制药的替拉鲁替尼（Velembu）、百济神州的泽布替尼（zanubrutinib）以及诺诚健华的奥布替尼（orelabrutinib），其中 3 款在中国上市。泽布替尼为百济神州自主研发的高选择性 BTK 抑制剂国产创新药，成为首个获美国 FDA 批准为突破性疗法的国产抗肿瘤创新药，同时也是首个国产上市的 BTK 抑制剂。截至目前包括百济神州和诺诚健华在内，累计已有近 10 家药企布局 BTK 抑制剂。

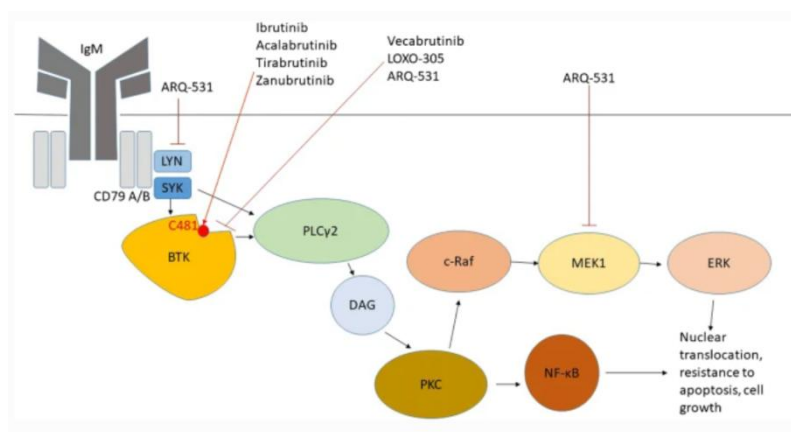


图 4

资料来源：BOND DA, WOYACH JA. Targeting BTK in CLL: beyond Ibrutinib. *Curr Hematol Malig Rep*, 2019, 14(3):197-205. doi: 10.1007/s11899-019-00512-0. PMID: 31028669.

2. 中国临床研究申报现状

目前国内进行中的 BTK 抑制剂临床研究近 50 项。其中进入 III 期的研究包括：BTK 抑制剂 SAR442168 的非复发性继发进展型多发性硬化（NRSPMS）和 PPMS 研究（PERSEUS）以及 RMS 研究（GEMINI 1）；评估 Acalabrutinib 在初治慢性淋巴细胞白血病的疗效研究；Acalabrutinib 治疗慢性淋巴细胞白血病，比较 Acalabrutinib 治疗套细胞淋巴瘤（MCL）疗效；伊布替尼联合皮质类固醇对新发慢性移植物抗宿主病研究；比较伊布替尼联合不同药物治疗惰性非霍奇金淋巴瘤疗效；泽布替尼（BGB-3111）与伊布替尼治疗慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤（CLL/SLL）；泽布替尼（BGB-3111）对比苯达莫司汀联合利妥昔单抗用于初治慢性淋巴细胞白血病或小淋巴细胞淋巴瘤受试者的国际、III 期、开放性、随机研究；比较泽布替尼（BGB-3111）联合利妥昔单抗与苯达莫司汀联合利妥昔单抗治疗

不适合干细胞移植的既往未经治疗的套细胞淋巴瘤患者的III期、随机、开放性、多中心研究等。

在II期的临床研究有10余项，包括：口服 LOXO-305 用于非霍奇金淋巴瘤等研究；泽布替尼在套细胞淋巴瘤、狼疮性肾炎、B 细胞恶性肿瘤等研究；奥布替尼在复发难治华氏巨球蛋白血症、复发难治中枢神经系统淋巴瘤、复发难治弥漫大 B 细胞淋巴瘤、红斑狼疮、复发难治边缘区淋巴瘤等研究；SHR1459 在视神经脊髓炎的研究；DTRM-555 在复发难治弥漫大 B 细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤等研究；CT-1530 在套细胞淋巴瘤研究。此外，还有超过 20 项 I 期临床研究正在进行中。

值得注意的是，不同于已经上市的几款药物，在研的 BTK 抑制剂多布局自身免疫性疾病，目前研发进展最快的 BTK 抑制剂之一药物 Rilzabrutinib 主要治疗寻常性天疱疮为主，默沙东、赛诺菲的同类产品主要针对非复发性继发进展型多发性硬化症。

3.简评

从 2005 年到 2019 年，共有超 80 个新的 BTK 项目集中在肿瘤、关节炎或其他领域，2013 年之后项目急剧增加。慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤（CLL/SLL）、B 细胞恶性肿瘤和套细胞淋巴瘤（MCL）是 BTK 抑制剂临床试验的前三大适应证。美国、中国和波兰是开展临床试验数量排名前三位的国家。BTK 是 B 细胞受体（BCR）信号转导通路中的关键激酶，已成为治疗血液系统肿瘤的热门靶点。目前已经有多项临床研究在进行中，同类产品较多，未来更高选择性、进一步克服耐药的 BTK 抑制剂或成为新的探索方向。

（审校：刘子玲 郭军）

五、靶向 CD19 的药物

1.靶点机制（图 5）

CD19 是表达于 B 淋巴细胞及滤泡树突状细胞的表面蛋白，属于免疫球蛋白（Ig）超家族成员，位于 16 号染色体短臂上（16p11.2），编码 556 个氨基酸的 I 型跨膜糖蛋白，分子量为 95kD。CD19 通过 B 细胞受体（B cell receptor, BCR）依赖和非依赖方式调节 B 细胞的发育、增殖和分化。CD19 与 CD21、CD81 及 CD225 共同形成 BCR 复合体，该复合体减少 BCR 介导的 B 细胞激活阈值。其中，CD21 提供与表面免疫球蛋白间的桥梁，CD81 调节 CD19 的表达，CD19 则发挥主要的信号传导作用。目前临床上以 CD19 为靶点治疗恶性肿瘤的手段主要是嵌合抗原受体 T 细胞（CAR-T）疗法和抗体偶联药物（ADCs）。

2.中国临床研究申报现状

全球共有超过 200 款 CD19 靶点药物正在研发进行之中，其中临床I期最多，超过 50%。而中国正在申报或进行中的 CD19 靶点临床研究有近 50 项，且多款被纳入突破性疗法、优先审评审批程序。自 CAR-T 疗法发展伊始，CD19 一直是 CAR-T 策略中最受欢迎的靶点。

最近，CD19-CAR-T 疗法已在血液肿瘤中取得了巨大的成效。目前已有 3 款靶向 CD19 的 CAR-T 疗法——Kymriah、Yescarta 和 Tecartus 先后获得 FDA 批准上市。与此同时，另有近 5 款 CD19-CAR-T 疗法正在进行中。中国在该领域的发展速度也很快，2021 年 6 月复星凯特 CAR-T 细胞疗法阿基仑赛注射液正式获批，成为我国首个获批的 CAR-T 细胞疗法。药明巨诺也已向国家药品监督管理局（NMPA）申报了 CD19-CAR-T 疗法 JWCAR029 的上市申请，适应证为复发难治淋巴瘤，预计将于近期获批上市。此外，中国还有多家企业（合源生物、艺妙神州、科济生物、银河生物、恒瑞达生和博生吉安科等）布局 CD19 CAR-T，目前多在临床早期研究阶段。

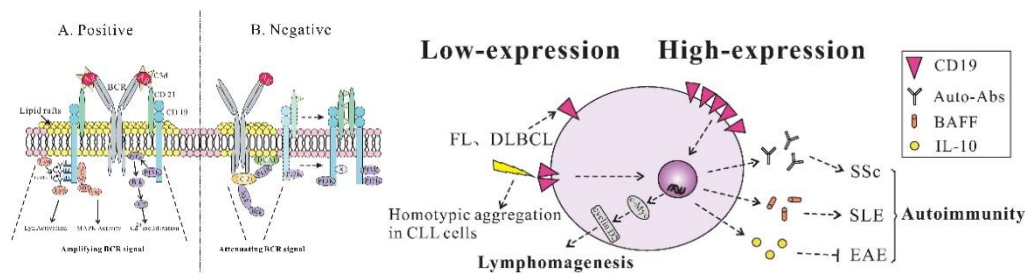


图 5

资料来源：LI X, DING Y, ZI M, et al. CD19, from bench to bedside. *Immunol Lett*, 2017, 183:86-95. doi: 10.1016/j.imlet.2017.01.010. Epub 2017 Jan 30. PMID: 28153605.

比之 CD19-CAR-T 火热的布局，虽然 CD19 单抗的赛道较为冷清，但已有 CD19 单抗走进市场的大门。Viela Bio 公司的抗 CD19 单抗（Inebilizumab-cdon）已经获 FDA 批准上市，用以治疗成人视神经脊髓炎谱系疾病（NMOSD）。MorphoSys 公司的 Tafasitamab 为靶向 CD19 的人源化 Fc 结构域优化的单克隆抗体也即将上市。

靶向 CD19 的药物开发中双抗是最早的领域。早在 2014 年，首个靶向 CD19 药物 Blincyto（Blinatumomab，双特异性 CD19 导向的 CD3T 细胞衔接分子）获得 FDA 批准上市。2020 年 12 月在中国获批用于治疗成人复发或难治性（R/R）前体 B 细胞急性淋巴细胞白血病（ALL）。此外，中国还有超过 10 家企业布局 CD19 双抗，主要还是与 CD3 双靶，目前研究多数还在临床早期（I/II）阶段。此外，也有个别为抗 CD47/CD19 双特异性抗体（如 TG-1801）。

CD19 相关的抗体-药物偶联物（ADC）药物也在开发中，如 Loncastuximab Tesirine 是由靶向 CD19 的人源化单克隆抗体与细胞毒素-吡咯并苯并二氮杂卓（PBD）二聚体偶联而成的 ADC 药物，当与表达 CD19 的癌细胞结合时，Loncastuximab tesirine 就被癌细胞内吞吸收，随后释放毒性弹头，杀死癌细胞。

3. 简评

近年来，靶向 CD19 的第二代 CAR-T 细胞技术成为 CAR-T 细胞免疫疗法的主流。CD19 在 B 细胞谱系起源的恶性肿瘤中表达水平较高，并且不在 B 细胞谱系之外的细胞表达，因

此在一定程度上降低了脱靶毒性，这使得 CD19 成为非常理想的肿瘤相关抗原靶点。近两年来，CD19 已成为最热门的肿瘤免疫学靶点之一，随着 CD19 靶点的持续火热，靶向 CD19 产品的多样性越来越丰富，CAR-T、单抗、双抗、和 ADC 等疗法都得到相应的开发，产品竞争也越来越激烈。

（审校：薛俊丽 陈功）

六、抗 CD20 单抗

1. 靶点机制（图 6）

CD20 抗原是一种非糖基化磷蛋白，分子量大约为 33kD，表达在人的正常 B 细胞和恶性肿瘤 B 细胞中，并被认为在 B 细胞活化和分化中起受体的作用。以 CD20 为靶点的抗体药物，可以分为三代：第一代利妥昔单抗、替伊莫单抗；第二代奥法木（人源化单抗）以及第三代奥妥珠单抗（Fc 片段经过糖基化修饰），治疗领域也不仅仅局限于非霍奇金淋巴瘤，还包括多发性硬化症和免疫性血小板减少症等。抗 CD20 单抗杀伤 B 细胞来源的肿瘤和 3 种作用机制有关，分别是抗体依赖的细胞毒作用（antibody dependent cell mediated cytotoxicity, ADCC），补体依赖的细胞毒作用（complement dependent cytotoxicity, CDC），以及抗体与 CD20 分子结合引起的直接效应，包括抑制细胞生长，改变细胞周期以及凋亡。

过去 20 年，以利妥昔单抗（Rituximab）及其为基础的方案一直是 B 细胞淋巴瘤患者一线治疗的首选，为患者带来了显著的生存获益。2021 年 6 月，奥妥珠单抗（Obinutuzumab）作为全球首个经糖基化改造的 II 型人源化抗 CD20 单克隆抗体，已获得中国国家药品监督管理局（NMPA）正式批准，与化疗联合，用于初治 II 期伴有巨大肿块、III 期或 IV 期滤泡性淋巴瘤成人患者，达到至少部分缓解的患者随后的单药维持治疗。目前我国市场上的抗 CD20 单抗仅有利妥昔单抗，有十几家药企正在研发抗 CD20 单抗，也基本都是利妥昔单抗的生物类似物。国产抗 CD20 单抗的上市不仅可以打破利妥昔单抗的垄断局面，预期也会因为其价格优势，逐渐提升抗 CD20 治疗的覆盖率。

2. 中国临床研究申报现状

目前在中国申请及进行的抗 CD20 单抗国际多中心临床研究超过 5 项，其中已进入 III 期的临床研究有 4 项：奥妥珠单抗与他克莫司对照治疗原发性膜性肾病（pMN）的临床试验，比较在复发/难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者中使用格菲妥单抗（Glofitamab）联合吉西他滨加奥沙利铂对比使用利妥昔单抗联合吉西他滨加奥沙利铂的有效性和安全性，在非霍奇金淋巴瘤中比较奥妥珠单抗联合化疗后奥妥珠单抗维持治疗与利妥昔单抗联合化疗后利妥昔单抗维持治疗，评价进展期滤泡型淋巴瘤患者接受利妥昔单抗治疗的试验。此外，还有一项 II 期研究，评估 REGN1979（一种抗 CD20×抗 CD3 双特异性抗体）在复发或难治性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤患者中的抗肿瘤活性和安全性的开放性研究。

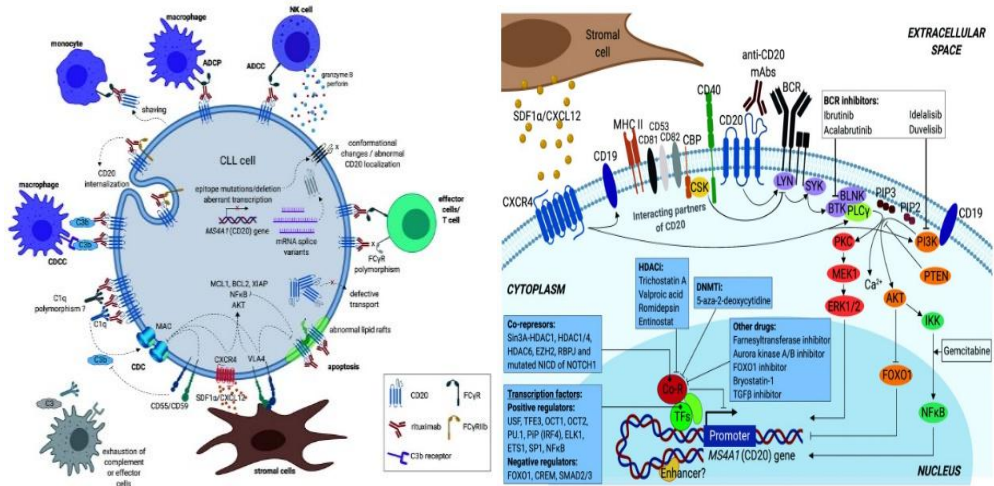


图 6

资料来源: PAVLASOVA G, MRAZ M. The regulation and function of CD20: an “enigma” of B-cell biology and targeted therapy[J]. *Haematologica*,2020,105(6):1494-1506. doi: 10.3324/haematol.2019.243543. PMID: 32482755; PMCID: PMC7271567.

目前中国进行中的 CD20 单抗临床研究近 30 项，其中进入 III 期的临床研究有近 10 项：重组人源化单克隆抗体 MIL62 注射液联合来那度胺治疗利妥昔单抗难治性 FL/MZL 和边缘区淋巴瘤的 III 期临床试验，重组抗 CD20 人鼠嵌合单克隆抗体（H02）III 期临床研究，比较 HL03/WBP263 与利妥昔单抗治疗初治弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的安全性和有效性研究，HLX01 联合 MTX 治疗中重度活动性 RA 受试者的 III 期研究，海正抗 CD20 单克隆抗体 III 期临床研究。进入 II 期的临床研究有 3 项：评价利妥昔单抗皮下给药在 CD20 阳性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者中的药代动力学与有效性和安全性的研究，MIL62 联合来那度胺治疗复发/难治 B 细胞淋巴瘤的 I b/II 期研究等。此外，还有 16 项 I 期临床研究正在进行中。

3. 简评

目前我国多家药企致力于研发抗 CD20 单抗，奥妥珠单抗的获批将加剧中国抗 CD20 单抗的市场竞争。目前中国获批的抗 CD20 单抗有限，仅罗氏的利妥昔单抗（美罗华）及其 2 款生物类似物——信达生物的达伯华（利妥昔单抗注射液）和复宏汉霖的汉利康（利妥昔单抗注射液）。此外，罗氏还推出了另外一款人源化 CD20 单抗——Ocrevus(ocrelizumab, 奥瑞珠单抗)。Ocrevus 于 2017 年 3 月被 FDA 批准用于治疗复发型多发性硬化症（RMS）和原发进展型多发性硬化症（PPMS）。TG Therapeutics 开发的 CD20 单克隆抗体 Ublituximab 已被美国 FDA 联合口服 PI3K- δ /CK1- ϵ 抑制剂 umbralisib, 治疗慢性淋巴细胞性白血病（CLL）和小淋巴细胞性淋巴瘤（SLL）。鉴于 CD20 的特异性，除抗 CD20 单抗外，目前已有企业开发出 CD20 靶向的双抗、ADC、CAR-T 等，如 Mustang Bio 公司的 CD20 靶向自体 CAR-T 细胞疗法 MB-106、爱思迈 CD3/CD20 双抗、罗氏的 CD20xCD3 双抗 Glofitamab、再生元的 CD20xCD3 双抗 REGN1979、特瑞思药业 CD20 靶向 ADC 药物 TRS005、乐普生物的 CD20 靶向 ADC 药物 MRG001。根据其登记的临床试验，这些在研 CD20 靶向药物主要被

开发用于治疗血液肿瘤以及多发性硬化症（MS）。目前已有超过 20 家企业布局 CD20 的单抗或相关生物类似物的研发，同质化严重。因此，基于 CD20 靶点的双抗、ADC 和 CAR-T 可能成为未来探索的方向。

（审校：郭晔）

七、CD47 抗体

1. 靶点机制（图 7）

CD47 又称整合素蛋白相关蛋白（integrin-associated protein, IAP），属于免疫球蛋白超家族，是一种具有糖基化的跨膜蛋白，由胞外可变区、跨膜区和亲水羧基端胞内区构成。胞外区可结合的配体有整合素、SIRP α 和 TSP1 等，其中 SIRP α 主要表达于巨噬细胞、树突状细胞等细胞膜表面，二者结合后，通过传递“别吃我”的信号抑制巨噬细胞的吞噬作用。

在肿瘤细胞表面过表达的 CD47 可以帮助这些细胞逃避免疫细胞的监视和清除，因此 CD47 成为抗肿瘤新药开发的一个极具吸引力的靶标。大量研究表明，CD47 在不同类型的肿瘤中过度表达，包括骨髓瘤、平滑肌肉瘤、急性淋巴细胞白血病、非霍奇金淋巴瘤、乳腺癌、骨肉瘤、头颈部鳞状细胞癌及部分肿瘤的干细胞等，并与不良预后相关。这些肿瘤细胞通过高表达 CD47，与肿瘤组织浸润区的巨噬细胞（TAMs）表面 SIRP α 结合，激活“别吃我”信号，逃避免疫系统攻击，直接导致 TAM 不但同肿瘤细胞和谐共处，而且还可通过促进肿瘤内血管增生、抑制效应 T 细胞等机制促进肿瘤细胞增殖和扩散。通过靶向 CD47 阻断该通路，恢复巨噬细胞的吞噬作用，杀伤肿瘤细胞已经变成近些年的研究热点。

虽然全球范围内尚无 CD47 单抗获批上市，但据不完全统计，约有超过 20 家公司正在开发针对 CD47 或其配体 SIRP α 的药物，包括单克隆抗体、双特异性抗体、融合蛋白和小分子化合物等，其中 10 款以上已进入临床研究阶段，最快者已进入临床研究 II 期阶段。如吉利德公司于 2020 年 3 月收购 CD47 靶点先驱公司 Forty Seven 的 Magrolimab，其目前研究进展最快，但“严重贫血”的不良反应仍需进一步优化；2020 年 9 月，艾伯维公司与天境生物 CD47 单克隆抗体 lemozoparlimab（TJC4）达成全球战略合作，因差异化设计成功避免了严重贫血；2020 年 9 月，Trillium Therapeutics 的 CD47 单抗 TTI-621，采用 IgG1 亚型可规避对红细胞的毒性。

2. 中国临床研究申报现状

目前中国针对 CD47 的抗肿瘤新药研发已成为后程序性死亡[蛋白]-1（PD-1）时代竞争最为激烈的赛场。在此领域布局的除天境生物外，还包括康方生物、信达生物、恒瑞医药、再鼎医药、金赛药业和复宏汉霖等多家企业。在中国开展的国际多中心临床研究共有 3 项，进度较快的 1 项为信达生物 IB1188 联合阿扎胞苷治疗初诊中高危 MDS 的 I b/III 期研究。此外，还有 2 项 I 期研究，分别是再鼎 ZL-1201 在晚期实体瘤与血液系统肿瘤，以及天境

生物 TJ011133 单药治疗或与帕博利珠单抗或利妥昔单抗联合治疗复发性/难治性晚期实体瘤和淋巴瘤患者的 I 期研究。

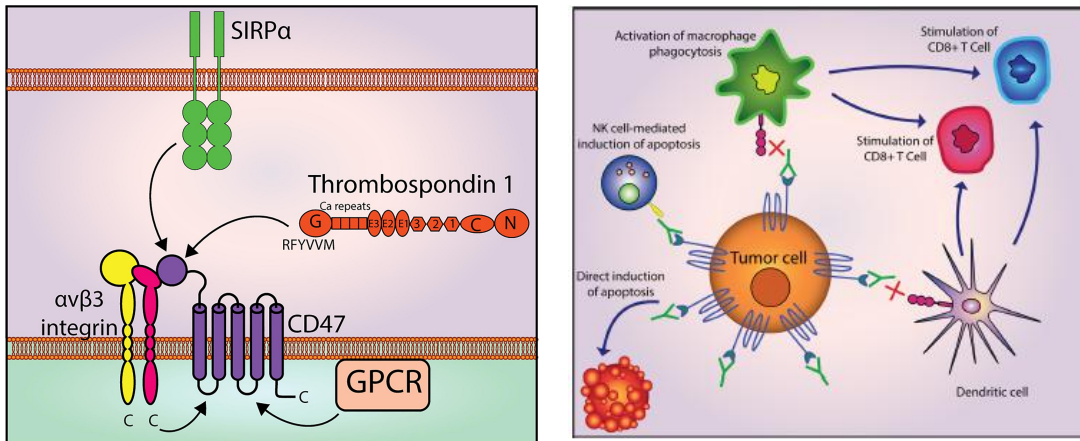


图 7

资料来源: HAYAT SMG, BIANCONI V, PIRRO M, et al. CD47: role in the immune system and application to cancer therapy[J]. Cell Oncol (Dordr), 2020, 43(1): 19-30. doi: 10.1007/s13402-019-00469-5. Epub 2019 Aug 14. PMID: 31485984.

中国进行中的 CD47 临床研究有近 20 项。进度较快者来自天境生物的 II 期研究，评价 TJ011133 单药及联合阿扎胞苷 (AZA) 治疗急性髓系白血病 (AML) 或骨髓增生异常综合征 (MDS) 患者的安全性和耐受性、药代动力学、药效动力学以及初步疗效的多中心、开放 I / IIa 期临床研究。其余多处于 I 期或临床前，如评估 IBC0966 在晚期恶性肿瘤受试者中的安全性、耐受性与有效性的 I / IIa 期临床研究，评价 JMT601 治疗复发/难治性 CD20 阳性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤的 I 期临床研究，AK117 在急性髓系白血病中的 I b / II 期临床研究，注射用 SG12473 在晚期恶性肿瘤患者的安全性、耐受性和初步有效性的 I a / Ib 期临床研究，AK117 在中高危骨髓增生异常综合征中的 I / II 期临床研究等。与此同时，CD47 与 CD19、CD20 联合的双抗 (如 TG-1801、IMM-0306) 或与程序性死亡 [蛋白] 配体-1 (PD-L1) 联合的双抗 (如 IBI322) 等也都进入 I 期研发阶段。

3. 简评

靶向免疫检查点 CD47-SIRPα 的单一疗法和联合疗法具有独特的作用机制，越来越多的新药已开展临床研究，但多数仍处于早期阶段，一方面显示该领域具有极大的治疗潜力，临床上对新型、安全、有效的肿瘤免疫治疗药物和技术的需求强烈；另一方面也提示其临床疗效与安全性尚处于确证和优化阶段，特别是严重贫血仍为该药物研发应用的巨大挑战。

(审校: 张小田 徐瑞华)

八、CDK4/6 抑制剂

1. 靶点机制（图 8）

正常细胞的增殖过程受到一系列细胞周期蛋白（cyclin）和周期蛋白依赖性激酶（cyclin-dependent kinases, CDK）的严密调控。肿瘤细胞一大特征是细胞周期调控紊乱，导致细胞生长不受控制。CDK4/6 是 Ras/MAPK、ER 和 PI3K/mTOR 等多条促生长信号通路的共同下游靶点。CDK4/6 通过催化 Rb 蛋白磷酸化，导致 Rb 蛋白结合的转录因子 E2F 解离，从而启动下游分子转录，是细胞周期从 G1 期进入 S 期的关键调控因子。CDK4/6 抑制剂通过选择性抑制 CDK4/6，恢复细胞周期控制，阻断肿瘤细胞增殖。针对 ER 阳性乳腺癌，CDK4/6 抑制剂是目前最受关注的靶向治疗药物之一。

2015 年首个 CDK4/6 抑制剂哌柏西利（Palbociclib）获批上市，批准用于激素受体阳性、人表皮生长因子受体-2（HER-2）阴性进展期乳腺癌的一线、二线治疗。之后，瑞博西尼（ribociclib）、阿贝西尼（abemaciclib）相继获批上市，批准用于激素受体阳性、HER-2 阴性进展期乳腺癌的一线和后线治疗；2021 年曲拉西尼（Trilaciclib）也获 FDA 批准上市。

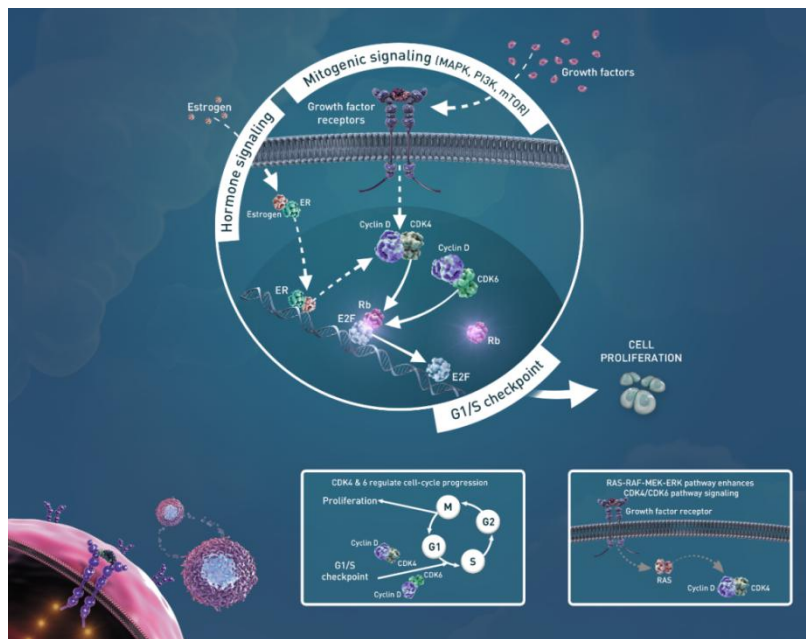


图 8

资料来源：SHAPIRO GI. Cyclin-dependent kinase pathways as targets for cancer treatment. *J Clin Oncol*,2006,24(11):1770-1783.

2. 中国临床研究申报现状

目前在中国申请及进行中的 CDK4/6 抑制剂国际多中心临床研究共 5 项，已经全部进入 III 期，包括 Abemaciclib 联合标准内分泌辅助治疗早期乳腺癌，使用 Ribociclib 进行辅助治疗，在早期乳腺癌比较 Abemaciclib 联用或不联用标准内分泌治疗，在局部复发或转移性

的绝经后乳腺癌患者中使用 LY2835219，以及 Palbociclib 联合来曲唑治疗亚洲绝经后晚期乳腺癌的 III 期研究。

目前中国正在进行的 CDK4/6 抑制剂临床研究近 40 项，其中进入 III 期的有 4 项，包括评价 Trilaciclib 在接受卡铂联合依托泊苷或拓扑替康治疗的广泛期小细胞肺癌患者中的安全性、有效性和药代动力学特征的随机双盲、安慰剂对照、多中心 III 期临床研究，SHR6390 联合内分泌治疗用于激素受体阳性、HER-2 阴性乳腺癌辅助治疗的 III 期临床研究，对比芳香化酶抑制剂联合或不联合 SHR6390 治疗乳腺癌有效性的 III 期临床研究，以及 SHR6390 联合氟维司群治疗 HR 阳性、HER-2 阴性晚期乳腺癌的 III 期临床研究。在研的 II 期临床研究有 4 项，包括 TQB3616 胶囊联合盐酸安罗替尼胶囊或标准化疗二线及以上治疗晚期肺癌，TQB3616 胶囊联合氟维司群治疗乳腺癌，评价 FCN-437c 治疗 ER 阳性、HER-2 阴性晚期乳腺癌患者的安全性和初步有效性，以及 LEE011 联合内分泌治疗晚期乳腺癌的 II 期临床研究。此外，还有 27 项 I 期临床研究，有多家中国药企参与其中。

3. 简评

CDK4/6 抑制剂的成功与该激酶位于细胞周期中的位置和作用密不可分，可以有效地控制 G1 期到 S 期的转换；针对 ER 阳性乳腺癌，目前最受关注的靶向治疗药物为 CDK4/6 抑制剂。中国生物等效性研究陆续开展，已经有多项临床研究在进行中。同时，CDK4/6 抑制剂的开发周期已经有 10 多年之久，较其他亚型抑制剂的开发时限要长得多；再者，4 款抑制剂的上市，大大夯实了该靶点药物的基础，已初步解决了大部分的临床需求。故在即将迎来国产新药推广上市的同时，如何能做出更好的差异性，将更加值得关注。

（审校：梁军）

九、抗 CLDN 治疗

1. 靶点机制（图 9）

紧密连接蛋白（Claudins）最早由日本京都大学的 Mikio Furuse 和 Tsukita Shoichiro Tsukita 于 1998 年发现并命名，claudins 来源于拉丁字 claudere（关闭），表明这些蛋白质具有屏障作用。Claudins 是一种小分子(20~24/27kDa)四次跨膜蛋白，广泛存在于从线虫到人类的许多生物中。它们都具有非常相似的结构，N 末端和 C 末端均位于细胞质中，由一排排蛋白质颗粒组成紧密连接，这些蛋白颗粒形成连续的纤维，将相邻细胞间的空隙封闭上，只允许水分子和离子从衔接处的小孔透过，而使大分子物质难以穿过，Claudins 参与机体细胞旁通透性和电导的调节。CLDN18 是 Claudin（CLDN）蛋白家族的成员，其有 CLDN18.1 和 CLDN18.2 两种异构体。CLDN18.2 蛋白的表达具有组织特异性，在正常生理状态下，CLDN18.2 仅在胃黏膜上已分化的上皮细胞中表达，在其他的健康组织中均无表达；但在胃癌、胰腺癌高表达，乳腺癌、结肠癌、肝癌等原发性恶性肿瘤中表达也较高。同时，Claudin18.2 基因也会出现异常激活，高度选择性、稳定地表达于特定肿瘤组织，参

与肿瘤细胞的增殖分化和迁移，这使其成为潜在的抗肿瘤药物有效分子靶点。目前，全球针对 Claudin18.2 为靶点的产品类型包括单克隆抗体、双特异性抗体、CAR-T 和 ADC。

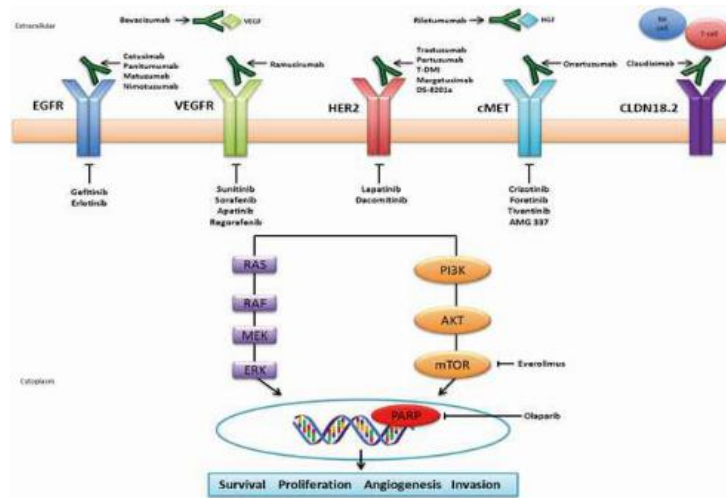


图 9

资料来源: LYONS TG, KU GY. Systemic therapy for esophagogastric cancer: targeted therapies[J]. Chin Clin Oncol,2017,6(5):48. doi: 10.21037/cco.2017.07.02. PMID: 29129088.

2.中国临床研究申报现状

目前靶向 Claudin18.2 的生物药在中国的临床研究申报近 20 项，涉及 10 余款药物。

(1) 单克隆抗体类药物：走在最前面的单克隆抗体药物是 Zolbetuximab，代表性研究为一项 IIb 期研究 (NCT01630083, FAST 2015)。该研究在 161 例患者中比较了 EOX (表柔比星、奥沙利铂、卡培他滨) 士 Zolbetuximab 治疗晚期 Claudin18.2 阳性胃癌/胃食管交界腺癌的疗效。结果证实，与单纯化疗相比较，Zolbetuximab 将平均疾病进展时间从 4.8 个月延长至 7.9 个月，中位总生存期 (mOS) 从 8.4 个月延长到 13.2 个月，而不良反应发生率并未增加，EOX+Zolbetuximab 的化疗方案是有效且可耐受的，为晚期 Claudin18.2 阳性患者带来福音。该药物在胃癌中多项 III 期临床研究正在开展。与此同时，Zolbetuximab 在局部晚期不可切除或转移性胃或胃食管交界处腺癌中国受试者的 I 期药代动力学研究也同步进行中。另外，其他以 Claudin 18.2 为靶点的抗体药物如重组人源化抗 Claudin18.2 单克隆抗体注射液 (AB011)、LM-102 注射液、M108 单抗注射液、MIL93 注射液、NBL-015 注射液、QL1779 注射液、TST001 注射液、双特异性抗体 AMG 910 以及 Q-1802 冻干粉针的 I 期临床研究在研或尚在审批中。

(2) ADC 类药物：以 CLDN18.2 为靶点 ADC 类药物 ASKB589 注射液在局部晚期或转移性实体瘤患者中安全性、耐受性和有效性的 II 期临床研究正在进行；ADC 类 CMG901、SYSA1801 注射液均有 I 期临床研究在研或在审批中。

(3) CAR-T 治疗: CT041 自体 CAR-T 细胞注射液在晚期胃/食管胃结合部腺癌和胰腺癌受试者中的 I b/II 期临床试验。

此外,复宏汉霖、再鼎和普米斯等国内、国际药企的多款靶向 Claudin 18.2 靶点产品处于临床前研究中。

3.简评

自德国 Ganymed 公司在 ASCO2016 年会上公布了其抗 CLDN18.2 嵌合抗体 Zolbetuximab 的 FAST 临床试验结果后,CLDN18.2 作为一个崭新抗癌分子靶点引起业界广泛关注,到现在中国也已有超过 10 家企业拥有该靶点的专利,并正在进行相关的研发工作。目前中国进行中处于不同阶段的临床研究有近 20 项,且呈现越来越热门的趋势。针对 CLDN18.2 的单抗、双抗和 ADC 涌现出大量的产品进入临床开发,竞争异常激烈。

(审校:刘子玲 郭军)

十、抗 EGFR 治疗的靶向药物

1.靶点机制(图 10)

表皮生长因子受体(EGFR)是一种跨膜糖蛋白、酪氨酸蛋白激酶 ErbB 受体家族的成员,该家族还包括 HER-2/neu、HER-3 和 HER-4。EGFR 受体的激活发生在特异性表皮生长因子(EGF)配体,如 EGF 或转化生长因子 α (TGF α)结合后,这些配体会引起结构改变导致两种受体二聚化。在这一过程中,激酶结构域诱导酪氨酸磷酸化,通过下游信号传导通路导致细胞增殖的增强和凋亡障碍。

EGFR 家族成员通过特定的驱动突变或基因扩增参与多种癌症的发生和发展,特别是非小细胞肺癌(NSCLC)、胶质母细胞瘤、结直肠癌(CRC)、乳腺癌和卵巢肿瘤。大多数突变的 EGFR 发生自体二聚体化,而不依赖于配体的结合,从而结构性地激活了激酶的活性。值得注意的是,EGFR 突变发生于激酶结构域,即 EGFR 外显子 18 到外显子 21,以东亚裔 NSCLC 患者为常见,以 EGFR L858R 点突变和 19 外显子缺失突变最为常见,约占 EGFR 突变的 90%。除此之外,EGFR 基因扩增也很常见,研究表明,高达 50%的 CRC 和 NSCLC 存在 EGFR 基因拷贝数显著增加。因此,这些突变引发的信号转导通路下游抗凋亡 Ras 信号传导级联的异常激活,进而导致细胞增殖不受控制和细胞凋亡发生障碍。目前抗 EGFR 药物主要包括酪氨酸激酶抑制剂(TKI)和抗 EGFR 的单克隆抗体(mAb)。小分子 EGFR TKI 与腺苷 5'三磷酸(ATP)竞争结合 EGFR 酪氨酸激酶的细胞内催化结构域,从而抑制 EGFR 自身磷酸化和下游信号传导。相反,抗 EGFR 单克隆抗体通过与 EGFR 的细胞外结构域结合来阻断配体诱导的 EGFR 酪氨酸激酶活化,从而与配体竞争性结合。近些年来,双抗与 ADC 的研发使得这个“老”靶点越来越受关注。

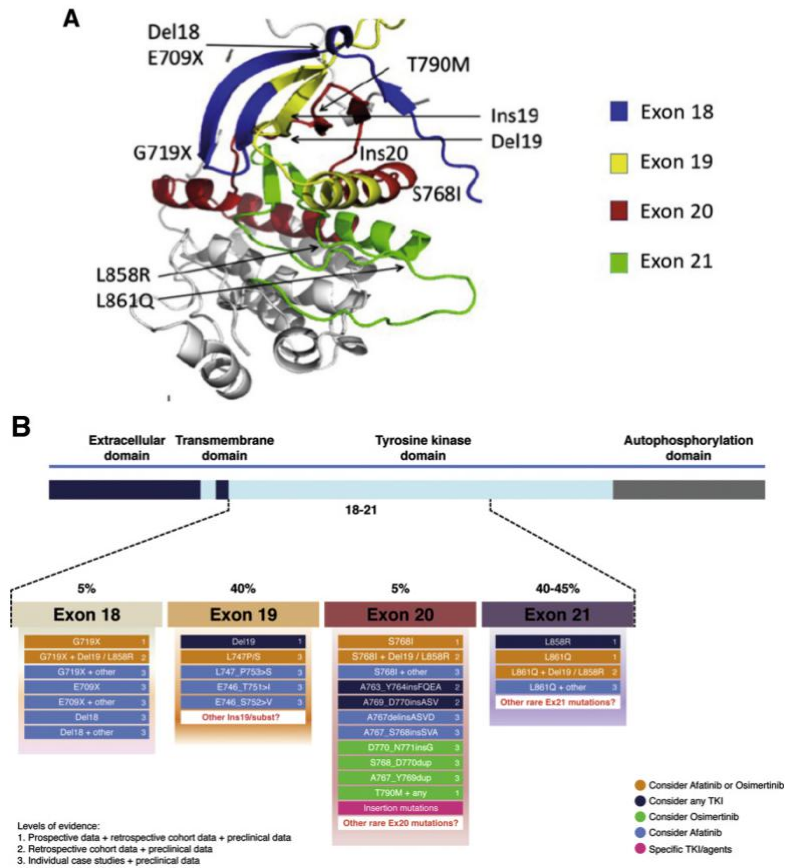


图 10

资料来源: PASSARO A, MOK T, PETERS S, et al. Recent advances on the role of EGFR Tyrosine kinase inhibitors in the management of NSCLC with uncommon, non exon 20 insertions, EGFR mutations[J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(5):764-773. doi: 10.1016/j.jtho.2020.12.002. Epub 2020 Dec 14. PMID: 33333327.

2. 抗 EGFR 药物分类

(1) EGFR TKI 药物

1) 中国临床研究申报现状

目前 EGFR TKI 在研的临床研究大约 150 项, 可谓是遍地开花, 其中 III 期临床研究约 30 项, 生物药等效性研究约 15 项, 国际多中心临床研究超过 15 项。

吉非替尼 (Gefitinib) 是首个上市的第一代 EGFR TKI, 适用于单药治疗铂类和多西他赛化疗失败的局部晚期或转移性非小细胞肺癌, 自 2002 年 7 月获 PMDA 批准上市, 2003 年 5 月获 FDA 批准上市, 2005 年 2 月获国家食品药品监督管理局批准在中国上市, 便开启了肺癌靶向治疗的新时代, 目前在中国进行中的吉非替尼仿制药临床研究有 6 项; 另一款一代 EGFR TKI 厄洛替尼 (Erlotinib) 于 2002 年 7 月获日本医疗器械注册审评审批机构 (PMDA) 批准上市, 2003 年 5 月获 FDA 批准上市, 2005 年 2 月获国家食品药品监督管理局

管理总局批准上市，目前亦有 7 项厄洛替尼的临床研究在中国进行，吉非替尼和厄洛替尼自上市后都在临床上获得了巨大的成功。我国第一个自主创新的一代 EGFR TKI 的药物是埃克替尼(Icotinib)，于 2011 年 6 月获 NMPA 批准上市，目前也有 2 项临床研究在进行中，另外还需提及一个可逆性的新一代 EGFR TKI Zorifertinib (AZD3759)，具备强效的血脑屏障穿透能力，在脑脊液、脑组织中可达到与血浆中相近的药物浓度，它仍然属于第一代 EGFR TKI。

首个获得 FDA 批准的二代 EGFR 抑制剂为阿法替尼(Afatinib)，是 pan-HER 酪氨酸激酶强效、不可逆的抑制剂，会不可逆地与 EGFR 结合，从而达到关闭癌细胞信号通路、抑制肿瘤生长的目的，于 2017 年 2 月在中国获批上市，为晚期 EGFR 突变肺癌患者提供了新的选择，目前阿法替尼及其仿制药约 5 项临床研究在进行中。但阿法替尼的临床表现不佳，疗效并没有优于一代 TKI，且副作用大于一代 TKI，在这种情况下，第二个二代 EGFR TKI 达可替尼(Dacomitinib)于 2018 年 9 月获 FDA 批准上市，2019 年 5 月获 NMPA 批准在中国上市，目前在中国有 2 项达可替尼及仿制药的临床研究在进行中。目前在研的国产药迈华替尼和苏特替尼两个二代 EGFR TKI 也分别有 8 项及 3 项不同阶段的临床研究在进行中。

随着肺癌靶向药物的迅速进展，EGFR TKI 在临床上的广泛应用，耐药问题日益突出。其中，EGFR-T790M 突变见于一代与二代 EGFR TKI 耐药患者的 60%左右。三代 EGFR TKI 对 EGFR T790M 突变肿瘤有效，奥希替尼作为全球第一个第三代 EGFR-TKI 于 2015 年 11 月 13 日获得 FDA 加速审批上市，目前有超过 5 项国际多中心临床研究正在进行。阿美替尼和伏美替尼属于国产三代 EGFR TKI，都是在奥希替尼骨架基础上进行结构修饰而获得的药物，目前阿美替尼有超过 10 项、伏美替尼有约 6 项临床研究正在进行中。除此之外，国产三代 EGFR TKI 药物艾维替尼、贝福替尼已在申请临床上市中，艾力替尼、奥瑞替尼、克耐替尼、莱洛替尼和瑞泽替尼等均有不同阶段的临床研究在进行中。

对于抗肿瘤药物来说，耐药是个永恒的话题，三代 EGFR TKI 同样不能幸免，第三代药物的耐药机制一直都备受关注，目前可能克服三代 TKI 耐药后突变的四代 EGFR TKI TQB3804 和 BPI-361175 均已在中国进行 I 期临床研究的探索，期待着它们的结果。

另外，中国目前还有超过 10 款除了靶向 EGFR 外的多靶点激酶抑制剂也处在不同阶段的临床研发中。

2) 简评

近年来，抗肿瘤药物研发取得了长足进展，在非小细胞肺癌赛道中，EGFR TKI 一直是各大药企关注的热门领域，而 EGFR TKI 在经过三代的更替，特别是三代 EGFR TKI 在临床应用上的大获成功也吸引着中国诸多药企的加入，对 EGFR TKI 创新药进行了全面布局，呈现了扎堆研发、扎堆上市的白热现象。

(2) 抗 EGFR 抗体

1) 中国临床研究申报现状

全球范围内批准上市的 EGFR 单抗共 4 款：西妥昔单抗、帕尼单抗、耐昔妥珠单抗和尼妥珠单抗，在中国仅西妥昔单抗和尼妥珠单抗已上市。目前中国进行中的 EGFR 单抗临床研究超过 30 项，其中西妥昔单抗的临床研究超过 10 项，尼妥珠单抗约有 5 项临床研究。另外，SCT 200、埃万妥单抗、帕尼单抗、安美木单抗等近 10 款 EGFR 单克隆抗体均有不同阶段的临床研究在进行。

作为重要的激酶靶点，EGFR 的研发始终在路上。新型抗体药物形式，尤其是双抗与 ADC 成为新一代 EGFR 靶向药物研发的重要工具。众所周知，旁路 *MET*、*AXL*、*FGFR* 突变也可以导致 EGFR 靶向治疗的耐药。因此，一些针对多条途径的双抗药物 EGFR/HER-3、EGFR/cMET 双抗陆续走到前台，2021 年 5 月 21 日，FDA 批准强生 EGFR/cMET 双抗 Amivantamab 上市，用于治疗 EGFR 外显子 20 插入突变的非小细胞肺癌，目前在中国有 4 项国际多中心临床研究正在进行中，其中有 2 项 III 期研究为评价晚期不可切除肺癌的安全性和有效性研究以及评价联合化疗治疗晚期不可切除肺癌的安全性及有效性研究。另外还有一款 SI-B001 EGFR/HER-3 的双抗正在进行 SI-B001 治疗局部晚期或转移性上皮肿瘤的 I 期临床研究。

EGFR 的 ADC 在中国的研发方面，乐普生物（MRG003）、昭华生物、恒瑞医药（SHR-A1307）和荣昌生物（RC68）等多家生物技术公司均有布局，但目前仅乐普生物 MRG003 进入临床研究阶段，探索在晚期实体瘤的 I 期研究和在复发转移性鼻咽癌、EGFR 阳性局部晚期或转移性胆道腺癌、复发或转移性头颈部鳞状细胞癌、晚期非小细胞肺癌患者的有效性和安全性的 II 期研究。

2) 简评

随着中国第一款获批上市的抗 EGFR 单抗药物西妥昔单抗专利保护到期，越来越多的国产抗 EGFR 单抗药物将在未来获批上市，临床研究也超过 30 项。针对 EGFR 的双功能单抗和 ADC 的开发是个创造的突破，这是成熟靶点的新机会，也是患者的新希望，但目前进入临床研究的仍不多，且多处于早期研发阶段，故值得进一步探索。

（审校：周彩存）

十一、抗 FGFR 治疗的靶向药物

1. 靶点机制（图 11）

成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 属于酪氨酸激酶家族的一员，包括 FGFR-1、FGFR-2、FGFR-3、FGFR-4 四种受体亚型。由 FGFR 介导的信号传导通路包括 RAS-RAF-MAPK、PI3K-AKT、信号转导子和转录激活子 (STAT) 以及磷脂酶 C γ (PLC γ) 等。这些通路是正常细胞生长分化所必需的，参与新血管生成、细胞增殖和迁移、调节器官发育、伤口愈合等生理过程。因此，*FGFR* 基因又被称为重要的发育基因。当 *FGFR* 发生突变或过表达时，

会引起 FGFR 信号通路过度激活，并进一步诱发正常细胞癌变。FGFRs 作为受体酪氨酸激酶（RTKs）超家族的一员，几乎所有检测的恶性肿瘤中均存在 FGFRs 畸变，发生率较高的癌症有尿路上皮癌、胆管癌、乳腺癌、子宫内膜癌和鳞状上皮癌等；同时，在肺癌、肝癌、乳腺癌等肿瘤中也发现了 FGFRs 的异常激活。因此，FGFRs 成为全球制药公司开发新型抗肿瘤药物的重要靶标之一。

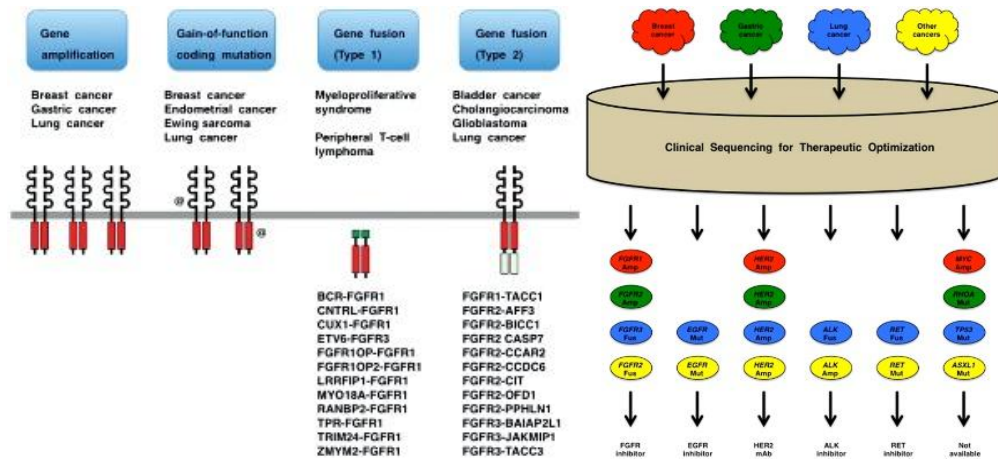


图 11

资料来源: KATO M. FGFR inhibitors: Effects on cancer cells, tumor microenvironment and whole-body homeostasis (Review)[J]. *Int J Mol Med*,2016,38(1):3-15. doi: 10.3892/ijmm.2016.2620. Epub 2016 May 31. PMID: 27245147; PMCID: PMC4899036.

2.中国临床研究申报现状

目前已有不少靶向 FGFR 的候选药进入临床研究阶段。这些产品大致可以分为 2 大类，一类是泛 FGFR 抑制剂，可以抑制 FGFR 家族的多种亚型；另一类是选择性 FGFR 抑制剂。目前全球 FGFR 药物上市 3 款，进入 III 期临床研究的药物 2 款，进入 II 期临床研究的药物 5 款，进入 I 期临床研究的药物 3 款，进入临床前的药物 6 款。抑制 FGFR 亚型的研究药物较多，其中抑制 FGFR1 的药物 15 款，抑制 FGFR2 的药物 14 款，抑制 FGFR3 的药物 13 款，抑制 FGFR4 的药物 7 款。

2019 年，强生旗下杨森（Janssen）开发的口服泛 FGFR 抑制剂 Balversa（Erdafitinib）获得美国 FDA 的批准上市。该药因此成为首款针对转移性膀胱癌的靶向疗法。同时，它也是全球首款获批上市的 FGFR 靶向药。在中国，Erdafitinib 已获批开展 3 项临床试验，适应证为接受卡介苗治疗后复发且携带 *FGFR* 突变或融合的高危非肌层浸润性膀胱癌。2020 年 4 月，第二款 FGFR 抑制剂在美国上市，为 Incyte 公司开发的泛 FGFR 抑制剂 Pemazyre（Pemigatinib），适应证为携带 *FGFR2* 基因融合或其他重排类型的经治晚期胆管癌成人患者，它成为全球首款晚期胆管癌的靶向疗法。此外，QED Therapeutics 的 Infigratinib 用于治疗符合特定标准的成年胆管癌患者也已获得 FDA 批准。中国 2020 年和黄医药的索凡替尼获批，用于治疗晚期胰腺神经内分泌瘤（pNETs）及晚期非胰腺神经内分泌瘤（epNETs）。

2020年12月来自和誉生物和贝达药业的2款FGFR靶向新药均以化学药品第1类获得中国NMPA批准开展临床试验。其中，和誉生物 ABSK091 (AZD4547) 获批临床拟开发的适应证为晚期实体瘤和存在 *FGFR-2/3* 基因突变的局部晚期或转移性尿路上皮癌；贝达药业 BPI-43487 胶囊获批临床拟开发的适应证为晚期实体瘤及 FGF19 扩增恶性肿瘤。2020年12月初刚在美国获得 FDA 优先审评资格的口服 FGFR1-3 选择性抑制剂 Infigratinib，也已在中国获批多项临床，拟开发的适应证涵盖胆管癌、胃癌或胃食管结合部腺癌、伴有 *FGFR* 基因突变的其他晚期实体瘤患者等。

目前进行中的 FGFR 抑制剂国际多中心临床研究共 24 项，其中进入 III 期的临床研究共 14 项，如口服 Infigratinib 对比吉西他滨联合顺铂治疗伴有 *FGFR2* 基因融合/易位的胆管癌的 III 期研究，Selpercatinib 治疗 *RET* 突变甲状腺髓样癌患者 III 期试验，培米替尼 (Pemigatinib) 一线治疗胆管癌 III 期临床研究，泊那替尼 (Ponatinib) 联合化疗治疗白血病的有效性和安全性研究，LOXO-292 治疗晚期或转移性 *RET* 融合阳性非小细胞肺癌 III 期研究，评价厄达替尼 (Erdafitinib) 在 *FGFR* 基因异常晚期尿路上皮癌患者中疗效及安全性，对比马赛替尼 (masitinib) 与达卡巴嗪在目标患者的疗效和安全性等。

进入 II 期临床研究的有针对 FGFR2b 的 FPA144 和改良 FOLFOX6 治疗晚期胃癌和胃食管结合部癌患者的研究。

此外，还有 2 项 I 期临床研究，如 1 项开放的评价 ABSK-011 (针对 *FGFR4*) 在晚期肿瘤患者中的安全性、耐受性与药代动力学临床研究，BLU-554 (针对 *FGFR4*) 治疗肝癌患者的临床研究。其他有德立替尼 (Lucitanib) 联合卡铂、依托泊苷治疗未经系统治疗的广泛期小细胞肺癌的安全性及疗效、HMPL-453 (针对 *FGFR1-3*) 治疗晚期肝内胆管癌的 II 期研究，评价泛 FGFR 抑制剂 ICP-192 治疗膀胱尿路上皮癌的临床试验等。目前大约有 54 项研究处于 I 期以及临床前研究过程中。

针对 FGFR 的靶点药物还有一部分属于包含有 FGFR 靶点的多靶点药物，如尼达尼布 (Nintedanib)、仑伐替尼 (Lenvatinib)、安罗替尼 (Anlotinib) 等，目前中国进行中的临床研究共 91 项，理论上来说不是真正的抗 FGFR 靶点药物。

3. 简评

目前尚未有纯 FGFR 抑制剂在中国获批上市，大多都是多靶点抑制剂。鉴于 FGFR 在不同肿瘤中广泛存在异常激活，FGFR 作为“不限癌种”疗法聚集的靶点，当下 FGFR 已成为行业热门研究领域。除全球范围内已获批上市的多款 FGFR 抑制剂外，已有不少靶向 FGFR 的候选药进入临床研究阶段。尽管近年来其相关研究有了较快的发展，但与表皮生长因子受体 (EGFR)、VEGFR 家族、血小板衍生生长因子受体 (PDGFR) 家族等其他 RTKs 相比，FGFR 相关药物研发相对滞后，未来更高选择性的 FGFRs 抑制剂或成为研究方向。目前，不仅有强生 (Johnson & Johnson)、辉瑞 (Pfizer) 等国际大型医药公司涉足这一领域，不少中国公司也正在涉足这一领域。除进度较快的和誉医药、贝达药业和联拓

生物，还有诺诚健华、信达生物、基石药业、再鼎医药等。这些在研产品中，大部分为口服小分子靶向药，最快进展至临床III期，为 FGFRs 驱动的肿瘤患者带来了靶向治疗的希望。但 FGFR 抑制剂的研究也面临着许多的挑战，如泛靶点的毒性、耐药性的产生、较多医药研发公司对 FGFRs 抑制剂赛道布局。

(审校：周彩存)

十二、HDAC 抑制剂

1. 靶点机制 (图 12)

组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)是一类蛋白酶，对染色体的结构修饰和基因表达调控发挥着重要的作用。一般情况下，组蛋白的乙酰化有利于 DNA 与组蛋白八聚体的解离、核小体结构松弛，从而使各种转录因子和协同转录因子能与 DNA 结合位点特异性结合，激活基因的转录。在细胞核内，组蛋白乙酰化与组蛋白去乙酰化过程处于动态平衡，并由组蛋白乙酰化转移酶(histone acetyltransferase, HAT)和组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)共同调控。HAT 将乙酰辅酶 A 的乙酰基转移到组蛋白氨基末端特定的赖氨酸残基上，HDAC 使组蛋白去乙酰化，与带负电荷的 DNA 紧密结合，染色质致密卷曲，基因的转录受到抑制。

目前共有 5 款 HDAC 药物上市。4 款 HDAC 抑制剂被美国 FDA 批准上市用于临床治疗外周 T 细胞淋巴瘤、皮肤 T 细胞淋巴瘤和多发性骨髓瘤，1 款被中国国家药品监督管理局批准用于外周 T 细胞淋巴瘤和乳腺癌。已上市的 HDAC 抑制剂可分为 2 类，第一类是无选择性的泛 HDAC 抑制剂，包括：罗米地辛(Romidepsin)、伏立诺他(Vorinostat)和贝利司他(Belinostat)，适应证主要为外周 T 细胞淋巴瘤和复发多发性骨髓瘤等血液瘤；第二类为特异 HDAC 亚型选择性抑制剂，如西达本胺，对 HDAC1、2、3 和 10 具有选择性。这 5 款成功上市的 HDAC 药物，在多种亚型血液肿瘤的临床治疗取得了突破，但研究结果也显示 HDAC 抑制剂针对实体肿瘤有待进一步研究。联合用药则成为目前 HDAC 抑制剂在实体瘤等其他适应证拓展上的重要方向，包括与内分泌治疗、放化疗、蛋白酶、激酶等抑制剂、免疫检查点 PD-1/PD-L1、CTLA-4 等药物的联用在不同适应证拓展上或许可以起到机制上的互补而取得疗效突破。已上市的 5 款 HDAC 抑制剂目前都有进行多种不同药物针对不同适应证的临床试验。

处于临床中的药物也多属于泛 HDAC 抑制剂或部分选择性 HDAC 抑制剂，其中选择性最高的是恩替诺特(Entinostat)，其对 HDAC1、2 和 3 具有最高的选择性和抑制活性，目前处于临床III期研究过程中。

2. 中国临床研究申报现状

目前进行中的 HDAC 抑制剂国际多中心临床研究有 1 项：帕唑帕尼联合艾贝司他对晚期或转移性肾细胞癌的疗效的 III 期研究。中国正在进行的临床研究 20 余项，其中进入 III 期的有 3 项：西达本胺联合 R-CHOP 治疗初治、MYC/BCL2 双表达 DLBCL 的多中心试验和恩替诺特联合内分泌治疗晚期乳腺癌临床研究。处于 II 期的临床研究有 5 项：评价注射用 BEBT-908 治疗复发或难治性滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤、淋巴瘤浆细胞样淋巴瘤/华氏巨球蛋白血症和边缘区淋巴瘤的有效性和安全性临床研究，评价注射用 BEBT-908 治疗复发或难治性外周 T 细胞淋巴瘤的有效性和安全性临床研究，评价 BEBT-908 有效性和安全性临床研究，甲苯磺酸艾贝司他片治疗滤泡性淋巴瘤患者临床研究，甲苯磺酸艾贝司他片治疗弥漫大 B 细胞淋巴瘤临床研究。其余还有 12 项处于 I 期及临床前研究过程中。

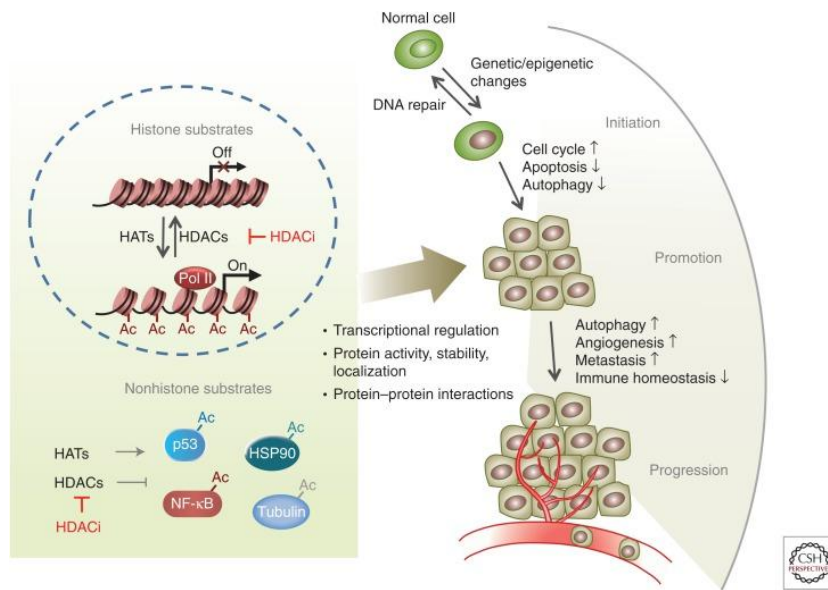


图 12

资料来源: LI Y, SETO E. HDACs and HDAC Inhibitors in Cancer Development and Therapy[J]. Cold Spring Harb Perspect Med,2016,6(10):a026831. doi: 10.1101/cshperspect.a026831. PMID: 27599530; PMCID: PMC5046688.

3. 简评

具有良好活性和亚型选择性的 HDAC 抑制剂既是开发的重要方向，又可提高活性增强疗效同时避免其他靶点带来的毒性。但由于 HDAC 的亚型较多，分亚型中的活性结构域、催化位点等存在较多的相似性，且 HDAC 在体内多以复合物形式存在，因此开发高亚型选择性的 HDAC 抑制剂在实际研究中面临很大的挑战。

双靶点 HDAC 抑制剂也是重要的研究方向之一。目前已有多个开启临床试验的双靶点 HDAC 抑制剂，如 Curis 公司的 CUDC-101 (HDAC/EGFR/HER-2) 和 CUDC-907 (HDAC/PI3K)。德国制药公司 4SC 的 4SC-202 (HDAC/LSD1) 以及 Imbrium 公司的 Tinostamustine (HDAC/DNA) 等已经完成临床 I 期研究，部分已进入临床 II 期。

中国的仿制药企业早已开始行动，伏立诺他目前已有家公司进行过 3.1 类申报，最近获批临床的包括贝达药业、恒瑞康达医药、科汇医药和海纳医药等。罗米地辛目前已有 3 家公司获批临床验证，包括海正药业、正大天晴和润众制药。罗米地辛应用于 2 个适应证，未来如果其仿药获批，预计 2~3 年后整个 HDAC 抑制剂在 T 细胞淋巴瘤市场将面临较大竞争压力。但随着西达本胺联合用药治疗乳腺癌的申请上市，预期 HDAC 抑制剂的适应证将得到拓展，未来市场有可能扩大。

(审校：郭晔)

十三、抗 HER-2 治疗靶向药物

1. 靶点机制 (图 13)

原癌基因人表皮生长因子受体-2 (human epidermal growth factor receptor-2, HER-2) 基因，即 *C-erbB-2* 基因，定位于染色体 17q12-21.32 上，编码相对分子质量为 185kd 的跨膜受体样蛋白 HER-2。HER-2 是酪氨酸激酶受体 ERBB 家族的成员之一，为具有酪氨酸蛋白激酶活性的跨膜蛋白，由胞外的配体结合区、单链跨膜区及胞内的蛋白酪氨酸激酶区三部分组成。HER-2 蛋白主要通过与其他家族中其他成员，包括 HER-1 (EGFR)、HER-3 和 HER-4 形成异二聚体而与各异的配体结合。HER-2 蛋白常为异二聚体首选伴侣，且活性常强于其他异二聚体。当 HER-2 与配体结合后，主要通过引起受体二聚化及胞质内酪氨酸激酶区的自身磷酸化，激活酪氨酸激酶的活性。HER-2 蛋白介导的信号转导途径主要有 RAS/RAF/分裂素活化蛋白激酶 (MAPK) 途径，磷脂酰肌醇 3 羟基激酶 (PI3K) /AKT 途径，信号转导及转录激活 (STAT) 途径和磷酸酯酶 C (phospholipase C, PLC) 通路等。HER-2 的变异形式包括过表达、突变以及扩增。HER-2 过表达的发生率在乳腺癌中比例最高，在胃癌、结肠癌中阳性率依次降低。

目前，获得国内、外药监部门批准的针对 HER-2 的靶向药主要有 3 大类：一类是小分子酪氨酸激酶抑制剂，包括阿法替尼 (Afinitinib)、来那替尼 (Niratinib)、吡咯替尼 (Pyrotinib)、拉帕替尼 (Lapatinib) 和妥卡替尼 (Tucatinib)；第二类是大分子单克隆抗体，包括曲妥珠单抗、帕妥珠单抗和伊尼妥单抗；第三类是抗体药物偶联物，如恩美曲妥珠单抗 (T-DM1)、Enhertu (Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki)、Trastuzumab Deruxtecan、T-DXd、AZD4552、DS-8201) 和维迪西妥单抗。这些靶向药的主要的适应证有 HER-2 阳性的乳腺癌、胃癌以及肺癌。抗 HER-2 突变的其他药物及适应证的临床研究正在进行之中。

2. 抗 HER-2 TKI 药物

(1) 中国临床研究申报现状

目前中国正在申请或进行中的针对 HER-2 靶点的酪氨酸蛋白激酶抑制剂 (TKI) 临床研究近 40 项，其中已进入 III 期的研究约有 10 项，如吡咯替尼单药早期或局晚期 HER-2 阳

性乳腺癌延长辅助研究探索，吡咯替尼联合其他药物（如多西他赛、曲妥珠单抗等）治疗的研究，拉帕替尼（GW572016）联合治疗 ER 阳性、HER-2 阳性的转移性乳腺癌等。在中国进行的抗 HER-2 的 TKI 国际多中心临床研究共 8 项，包括来那替尼(Neratinib, HKI-272)与曲妥珠单抗联合治疗晚期乳腺癌患者的临床研究，评价来那替尼治疗晚期乳腺癌受试者安全性和有效性的 II 期临床研究，来那替尼用于曲妥珠单抗治疗后的早期乳腺癌女性的 III 期临床研究，比较来那替尼联合紫杉醇与曲妥珠单抗联合紫杉醇乳腺癌的 III 期临床研究，来那替尼与卡培他滨联合治疗实体瘤和晚期乳腺癌的临床研究，来那替尼联合紫杉醇治疗实体瘤和乳腺癌受试者的临床研究，泛 EGFR/HER 小分子抑制剂 Varlitinib 治疗晚期或转移性胆道癌患者的研究，来那替尼联合紫杉醇治疗实体瘤和乳腺癌受试者的临床研究。

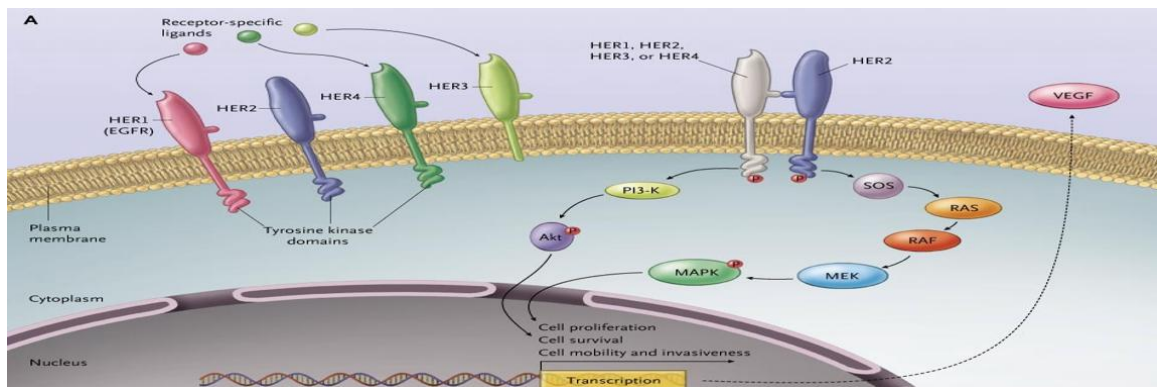


图 13

资料来源：HUDIS CA. Trastuzumab--mechanism of action and use in clinical practice[J]. *N Engl J Med*,2007,357(1):39-51. doi: 10.1056/NEJMra043186. PMID: 17611206.

（2）简评

HER-2 是多种实体瘤重要的细胞增殖驱动基因。小分子 HER-2 TKI 与其胞内段胞内激酶区 ATP 结合位点共价结合，可抑制自身磷酸化，以及下游信号 ERK1/2 和 AKT 的活化。目前抗 HER-2 TKI 在早期乳腺癌新辅助及乳腺癌脑转移患者中的应用前景仍在探索。同时，常用的大分子单抗与小分子 TKI 的联合使用，也可能带来新的治疗优势。中国目前有超过 10 个抗 HER-2 TKI 临床研究在进行之中。

3.抗 HER-2 单抗

（1）中国临床研究申报现状

目前中国正在申报或进行中的抗 HER-2 单抗临床研究超过 50 项。帕妥珠单抗注射液 I 期临床研究已经完成；帕妥珠单抗单药/联合其他抗癌治疗的开放性 III 期临床研究正在进行中。比较曲妥珠单抗类似药（HL02/WBP257）与曲妥珠单抗治疗 HER-2 阳性转移性乳腺癌有效性 III 期临床研究，帕妥珠单抗注射液（TQB2440）治疗 HER-2 阳性乳腺癌临床研究 III 期临床研究，以及乳腺癌患者中比较曲妥珠单抗（SB3）和曲妥珠单抗安全性和有效性

的III期研究都正在进行之中。目前在中国进行的抗 HER-2 单抗的国际多中心临床研究共 2 项，Margetuximab 在 HER-2 阳性胃癌/胃食管交界（GEJ）癌患者中开展的随机、开放、II/III期临床研究和评估 Margetuximab 在 HER-2 阳性的 MBC 患者的有效性和安全性 II 期临床研究。2020 年 8 月，复宏汉霖的曲妥珠单抗生物类似药(HLX02, Zerceptac®)获批上市，用于治疗 HER-2 阳性早期乳腺癌、HER-2 阳性转移性乳腺癌，以及未经治疗的 HER-2 阳性转移性胃癌或胃/食管交界处腺癌。三生国健（三生制药）研发的伊尼妥单抗已于 2020 年 6 月获得国家药品监督管理局批准上市，用于治疗 HER-2 阳性转移性乳腺癌。此外，中国还有 6 个正在申请或已进入临床研发阶段的 HER-2 双特异性抗体，如康宁杰瑞的 KN026、北京天广实的 MBS301 现处于临床 I 期研究阶段。

（2）简评

HER-2 分子的膜外靶区包括 I、II、III、IV 四个结构域，与抗 HER-2 小分子 TKI 不同，抗 HER-2 单抗与 HER-2 分子的细胞外结构域 II 区或 IV 区结合，可阻断配体非依赖的 HER-2:HER-3 异源二聚体形成，以及阻断配体依赖的 HER-2:HER-3 异源二聚体形成。HER-2 大分子单抗，如曲妥珠单抗、帕妥珠单抗等，已是被证实其抗肿瘤效能的经典产品，但目前国际上研发热点已转移到 ADC 或特异性双抗方面。

4. HER-2 的 ADC

（1）中国临床研究申报现状

目前，全球已经有 3 款 HER-2 ADC 药物获批上市，第一款是由罗氏研发的恩美曲妥珠单抗（T-DM1），第二款是阿斯利康/第一三共研发的 Enhertu（DS-8201），于 2019 年获 FDA 批准上市，第三款是国产荣昌制药的维迪西妥单抗（RC48），目前适应证包括 HER-2 阳性乳腺癌和/或 HER-2 阳性胃或胃食管交界癌（GEJ 腺癌）（包括中低水平表达的 HER-2 阳性胃癌适应证）。近期在中国进行的 HER-2 靶向 ADC 的国际多中心临床研究包括 Enhertu 治疗在接受内分泌治疗转移性疾病后出现疾病进展的 HER-2 低表达、激素受体阳性的乳腺癌的 III 期临床研究。

从中国的在研管线看，布局研发 HER-2 靶点大分子药物的药企已经超过 20 家，其中超过 10 款为 ADC 药物，进度较快的第一三共/阿斯利康（Trastuzumab Deruxtecan, DS-8201）、百奥泰（注射用重组人源化抗 HER-2 单克隆抗体-美登素偶联物，BAT8001）、浙江医药（II/III 期）、东曜药业（TAA013）等产品。目前中国还有超过 10 个 ADC 药物正在申请或已经进入临床研发阶段，如 BAT8001、TAA013 和 SHR-A1811 等。其中，百奥泰的 BAT8001 停止研究，而东曜药业的 TAA013 已经进入 III 期研究。

（2）简评

抗 HER-2 的 ADCs 以抗体作为载体，通过偶联剂（link）与细胞毒性药物连接，利用抗体特异性地识别靶细胞，投递细胞毒药物靶向抑杀，从而发挥强效抗肿瘤作用。ADC 药物的作用机制是当抗体与肿瘤靶点结合后，ADC 进入肿瘤细胞，在细胞内裂解释放效应分子，

引起肿瘤细胞的死亡或凋亡。荣昌的维迪西妥研究结果显示其对 HER-2 弱阳性的患者也有效，因此这类药物适应的人群范围较抗 HER-2 单抗更为广泛。但由于已有超过 10 项临床研究正在进行之中，可能面临开发过热的局面。

(审校：沈琳)

十四、IDH 抑制剂

1. 靶点机制 (图 14)

异柠檬酸脱氢酶 (Isocitrate dehydrogenase, IDH) 是参与细胞能量代谢三羧酸循环中的限速酶，可以催化异柠檬酸氧化脱羧生成 α -酮戊二酸 (α -Ketoglutarate, α -KG)。机体中有 3 种 IDH 酶，分别是细胞质中的 IDH1、线粒体中的 IDH2 和 IDH3。IDH 突变与某些组织的癌变相关，在急性髓细胞性白血病 (AML)、神经胶质瘤和胆管癌等多种肿瘤中均发现 IDH1 和 IDH2 突变。肿瘤细胞中 IDH1 和 IDH2 突变导致其正常功能缺失，可将 α -KG 转化为致癌代谢物 2-羟基戊二酸 (2HG)，2HG 在肿瘤细胞中累积后导致 DNA 或组蛋白过甲基化，引起表观遗传异常修饰而影响某些相关基因的转录表达，进而导致肿瘤的发生。IDH 抑制剂作用于肿瘤细胞的 IDH 突变位点，降低致癌代谢物 2HG 过量产生，导致组蛋白去甲基化，从而抑制肿瘤恶性生长。IDH 抑制剂根据作用的靶点分为 IDH1 抑制剂、IDH2 抑制剂和 IDH1/IDH2 抑制剂三种。

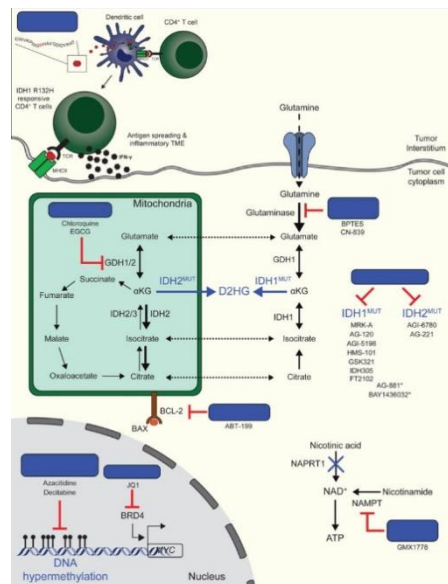


图 14

资料来源: WAITKUS MS, DIPLAS BH, YAN H. Biological role and therapeutic potential of IDH mutations in cancer[J]. *Cancer Cell*,2018,34(2):186-195. doi: 10.1016/j.ccell.2018.04.011. Epub 2018 May 24. PMID: 29805076; PMCID: PMC6092238.

2.中国临床研究申报现状

2017年8月，美国FDA批准IDH2抑制剂AG-221（Enasidenib）用于治疗IDH2突变的复发或难治性AML；2018年7月，FDA批准IDH1抑制剂AG-120（ivosidenib）治疗存在IDH1突变的复发或难治性AML；2019年12月，FDA授予ivosidenib突破性疗法认定，用于治疗IDH1突变的复发或难治性骨髓增生异常综合征（MDS）；2021年5月FDA授予ivosidenib治疗IDH1突变经治胆管癌的优先审评资格。

2021年8月，NMPA受理ivosidenib新药上市申请，并纳入拟优先审评，用于治疗携带IDH1突变的成人复发或难治性AML。目前，在国内申请或正在进行中的针对IDH1或IDH2靶点的临床研究共7项，其中国际多中心研究1项，是AG-120或安慰剂联合阿扎胞苷治疗IDH1突变的急性髓性白血病III期临床研究；其余6项还在I期阶段，包括IDH1抑制剂AG-120、KY00001以及IDH1/IDH2抑制剂HMPL在血液肿瘤和实体瘤中的疗效和安全性评估。

3.简评

IDH抑制剂具有独特作用机制，通过抑制DNA和组蛋白甲基化调节表观遗传学来发挥抗肿瘤作用，IDH抑制剂可能成为一种创新的靶点药物，开辟一条肿瘤精准医疗全新的道路。IDH抑制剂在血液肿瘤、胆管癌等瘤种中的疗效值得关注，为IDH突变的肿瘤治疗提供了新的思路，国外已有相关IDH抑制剂获批上市，中国的临床研究结果备受期待，未来将开启表观遗传学药物治疗肿瘤的新篇章。

（审校：程颖）

十五、LAG-3 抑制剂

1.靶点机制（图15）

淋巴细胞激活基因-3（lymphocyte-activation gene3，LAG-3）定位于人12号染色体（20p13.3），包括8个外显子，相对应的cDNA编码含有498个氨基酸的膜蛋白，它是一种在效应T细胞和调节性T细胞（Tregs）表面表达的免疫检查点蛋白，能够调控T淋巴细胞和抗原提呈细胞（APCs）的信号通路，在适应性免疫反应中起到重要作用。与PD-1和CTLA-4一样，LAG-3在原始T细胞上不表达，但在抗原刺激下可在CD4⁺和CD8⁺T细胞上诱导表达。由于LAG-3的抑制功能与其在细胞表面的表达水平密切相关，因此LAG-3表达的调节非常关键。长期感染病毒、细菌和寄生虫引起抗原的持续暴露，会导致CD4⁺和CD8⁺T细胞上LAG-3以及其他抑制性共受体的高水平持续表达。这些T细胞失去强大的效应器功能，被称为衰竭性T细胞，导致肿瘤杀伤力和响应率下降，Treg免疫抑制功能上调。研究表明，抑制LAG-3能够让T细胞重新获得细胞毒性活性，降低调节T细胞抑制免疫反应的功能，从而增强对肿瘤的杀伤效果。研究显示，在肿瘤细胞中同时阻断LAG-3

活性及抗 PD-1 或 PD-L1，有双重抑制效果，包括抑制 Treg 活性、促进 DC 成熟及挽救功能异常的 CD4⁺/CD8⁺T 细胞。LAG-3 已成为继 CTLA-4/PD-1/PD-L1 之后新型的肿瘤免疫治疗靶点。

目前，以 LAG-3 为靶点的药物全球尚无产品上市，在研的项目有近 20 个，包括双抗药物及单抗药物和融合蛋白。其中，国外的产品进展较快，BMS 和小野公司合作开发的 Relatlimab 联合 PD-1 单抗治疗恶性黑色素瘤已进入 III 期临床研究并达到主要治疗终点。其他的产品，如 GSK2831781、LAG525、IMP321、BI-754111 和 RENG3767 等 5 款药物已进入 II 期临床研究。中国在研产品多处于临床研发早期或临床前研究阶段。

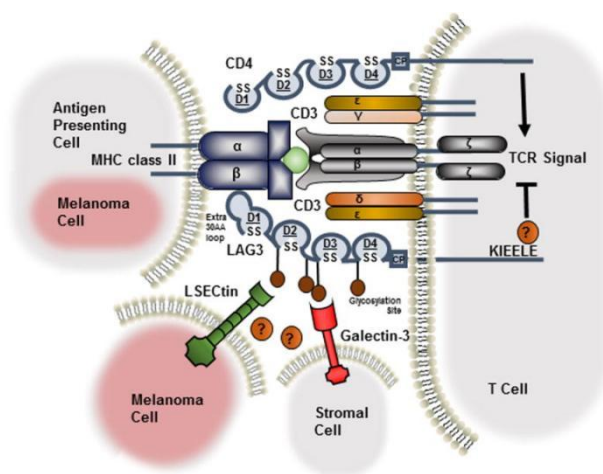


图 15

资料来源: ANDREWS LP, MARCISCANO AE, DRAKE CG, et al. LAG3 (CD223) as a cancer immunotherapy target[J]. Immunol Rev, 2017, 276(1): 80-96. doi: 10.1111/imr.12519. PMID: 28258692; PMCID: PMC5338468.

2. 中国临床研究现状

目前，中国有近 10 家公司已经布局 LAG-3 抑制剂，如信达生物、再鼎医药、恒瑞医药和维立志博等。中国正在进行的临床研究近 15 项，国际多中心临床研究 2 项，均处于 I 期阶段，产品的布局热点主要在 LAG-3/PD-(L)1 双抗领域，适应证主要集中于恶性黑色素瘤等晚期恶性肿瘤。其中，康方生物的临床研究进展最快，已经进入 II 期阶段。另有多个 I 期研究正在进行之中，如 MGD013（与 PD-1 和 LAG-3 结合）治疗不能切除或转移性肿瘤患者 I 期研究、MGD013 治疗复发性或转移性黑色素瘤患者的 I 期研究、MGD013 单药/联合布立尼布的肝癌 I/II 期研究和评估 IBI323 治疗晚期恶性肿瘤临床研究。从联合的方式分析，单抗类药物治疗方案主要联合 PD-1/PD-L1 单抗；如评估 IBI110 单药及联合信迪利单抗治疗晚期恶性肿瘤的研究，MK-4280 单药治疗以及与帕博利珠单抗联合治疗伴随或不伴随化疗或仑伐替尼（E7080/MK-7902）在晚期实体瘤受试者中的 I 期临床研究等；其他类型联合方式有与化疗或其他靶向药物的联合的探索：包括 KL-A289 注射液在晚期实体瘤患者中单药治疗或联合治疗的 I a/Ib 期临床试验，EOC202 联合紫杉醇治疗转移性乳腺

癌的 I 期临床研究。此外，中国 6 款 LAG-3 抑制剂处于临床前研究，适应证除肿瘤外包括自身免疫性疾病、炎性疾病等。

3.简评

LAG-3 作为新一代抑制性检查点，有望成为肿瘤治疗中具有一定前景的靶点，但 LAG-3 蛋白的作用机制还并没有完全探究清楚，其疗效也不确定。从目前的临床数据看，LAG-3 单抗早期临床效果并不理想，如此前默沙东公布的 LAG-3 单抗 MK-4280I 期临床数据，在 18 例其他治疗失败实体瘤患者中客观缓解率只有 6%，疾病控制率只有 17%。因此，目前主要是探索联合的方式进行开发，特别是对 LAG-3 与 PD-1 联用的结果让人有所期待，双功能单抗可能也是值得关注与探索的方向。

(审核：陆舜)

十六、MET 抑制剂

1.靶点机制（图 16）

MET 基因，全名间质上皮转化因子，其编码合成的蛋白 *c-MET* 是可以与肝细胞生长因子（HGF）结合的一种受体酪氨酸激酶。*c-MET* 通路正常表达时促进组织的分化与修复，当表达或者调节异常时则促进肿瘤细胞的增殖与转移。*MET* 通路异常激活存在于许多实体瘤中，包括脑瘤、乳腺癌、结直肠癌、胃癌、头颈癌、肺癌、肝癌、皮肤癌、前列腺癌以及软组织肉瘤等。*MET* 异常激活可以通过非 HGF 依赖性机制发生，主要包括 *MET* 14 号外显子跳跃突变、*MET* 扩增、重排和 *MET* 蛋白过表达等。目前认为，*MET* 高水平扩增和 14 号外显子跳跃突变是 2 种可治疗的突变，在 NSCLC 患者中发生率约 5%。临床上的 *MET* 抑制剂分为 2 大类：小分子激酶抑制剂和单克隆抗体。小分子酪氨酸激酶抑制剂包括卡博替尼、克唑替尼等。大多数激酶抑制剂靶向多种激酶，只有一些为高度选择性的 *MET* 激酶抑制剂。

美国 FDA 已经相继批准了默克的 Tepotinib（特泊替尼）和诺华的 Capmatinib（卡马替尼）这 2 款小分子药物治疗 *MET*14 号外显子跳跃突变的 NSCLC，以及 Amivantamab 作为针对 EGFR 和 *MET* 的双特异性抗体，用于治疗 EGFR20 外显子插入突变的 NSCLC。

目前中国布局研发 *MET* 靶点药物的药企已超过 20 家，和记黄埔的赛沃替尼已于 2020 年 6 月获批上市，成为中国首个 *MET* 抑制剂，进度较快的有百济神州的 Sitravatinib 以及贝达药业的 Ensartinib，处于 III 期临床研究阶段。

2.中国临床研究申报现状

目前在中国进行的抗 *MET* 抑制剂国际多中心临床研究共 10 余项，其中 3 项进入 III 期研究：评价 Amivantamab(埃万妥单抗)；治疗单药晚期不可切除肺癌的安全性和有效性研究、评价 Amivantamab 联合化疗治疗晚期不可切除肺癌的安全性及有效性研究和卡博替尼与

Atezolizumab 联合用药用于晚期肝细胞癌受试者的研究。海和药物公司的谷美替尼也获得美国 FDA 的临床试验默示许可（IND），在美国开展评估谷美替尼对具有 MET 改变的晚期 NSCLC 患者有效性和安全性的国际多中心、开放 I b/II 期临床研究。

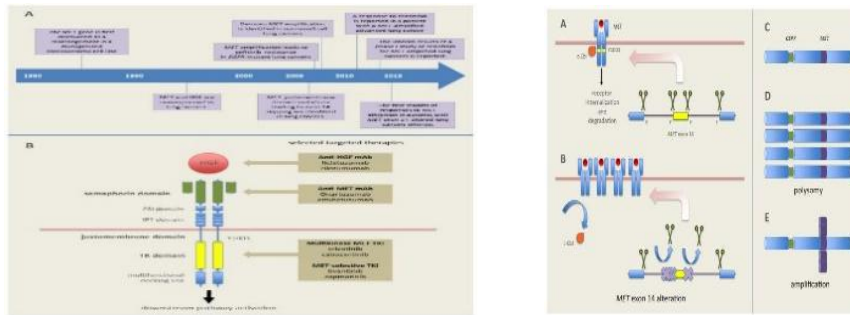


图 16

资料来源: DRILON A, CAPPUZZO F, OU SI, et al. Targeting MET in lung cancer: will expectations finally be MET?[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(1): 15-26. doi: 10.1016/j.jtho.2016.10.014. Epub 2016 Oct 26. PMID: 27794501; PMCID: PMC5603268.

中国正在申请或进行中的 MET 抑制剂临床研究超过 40 项，如 TQ-B3101 胶囊治疗晚期恶性肿瘤受试者的安全性和有效性研究，TQ-B3101 胶囊治疗 ROS1 阳性非小细胞肺癌的疗效性和安全性研究，AL2846 联合吉西他滨治疗胰腺癌 I 期临床研究，AL2846 联合标准化疗治疗晚期结直肠癌 I 期临床研究，AL2846 对比唑来膦酸用于 NSCLC 骨转移 II 期临床研究，伯瑞替尼对 c-Met 异常晚期 NSCLC 患者的有效性和安全性 II 期研究，伯瑞替尼治疗 ZM 阳性继发胶母患者的 II/III 期临床研究，X-396 用于克唑替尼耐药 ALK 阳性 NSCLC 患者的 II 期研究等。

在中国进行的 MET 抑制剂国际多中心临床研究共 10 项，其中 III 期临床研究有 Ensartinib 与克唑替尼在 NSCLC 患者中疗效对比的随机研究、评价替雷利珠单抗联合 Sitravatinib 治疗局部晚期或转移性 NSCLC 患者的临床研究等。

3. 简评

MET 抑制剂对于 MET 各类型变化形式展现出一定的疗效，但与针对 EGFR、ALK 等不断迭代的靶向药物一样，各种 MET 抑制剂的作用位点、相关机制和特点都不尽相同，因此在疗效上存在差异。目前已经有超过 40 项临床研究在进行中，最终疗效和安全性将决定哪种产品能够胜出。

(审校：沈琳)

十七、NTRK 抑制剂

1. 靶点机制 (图 17)

原肌球蛋白受体激酶（tropomyosin receptor kinase, Trk）是一类神经生长因子激活的酪氨酸激酶家族，包括 TrkA、TrkB 和 TrkC 三个亚型，它们分别由神经营养因子受体酪氨酸激酶（neurotrophin receptor kinase, NTRK）的 *NTRK1*、*NTRK2* 和 *NTRK3* 基因编码。所有的 TRK 蛋白都有着类似的细胞外域结构，但各自有不同的配体：TRKA 与神经生长因子（nerve growth factor, NGF）结合，TRKB 与脑源性神经营养因子（brain-derived neurotrophic factor, BDNF）和神经营养因子 4（Neurotrophin-4, NT-4）结合，TRKC 与神经营养因子 3（NT-3）结合。这些蛋白通常在神经系统中表达。当受到信号诱导时被激活，TRK 发生磷酸化并激活下游的信号通道，包括 SHC、FRS2, PLC γ 、MAPK, PI3K 和 PKC 等，过度激活会导致肿瘤发生。

NTRK 融合基因是肿瘤的驱动基因之一，由于染色体发生变异导致 *NTRK* 基因家族与别的基因发生融合，而在所有肿瘤中，其发生融合的概率为 1%~3%，多出现于成人和儿童实体瘤中，包括乳腺类似物分泌癌（MASC）、甲状腺癌、结肠癌、肺癌、胰腺癌及各种肉瘤等。在肺癌、乳腺癌、结直肠癌等高发肿瘤中，只有 1%~5% 的患者存在 *NTRK* 融合，而在部分罕见肿瘤，如婴儿纤维肉瘤和分泌型乳腺癌，存在 *NTRK* 融合的频率却高达 90%~100%。目前，全球上市的用于治疗 *NTRK* 融合基因实体瘤的药物有 2 款，分别是拜耳/LOXO 的拉罗替尼（2018 年 11 月被 FDA 批准上市）、罗氏的恩曲替尼（2019 年 8 月被 FDA 批准上市）。鉴于 TRKA 蛋白能与 NGF 配体结合，有研究表明，抑制 NGF/TRKA 信号通路可以阻断疼痛和炎症信号，亦有相应药物进入临床试验阶段。

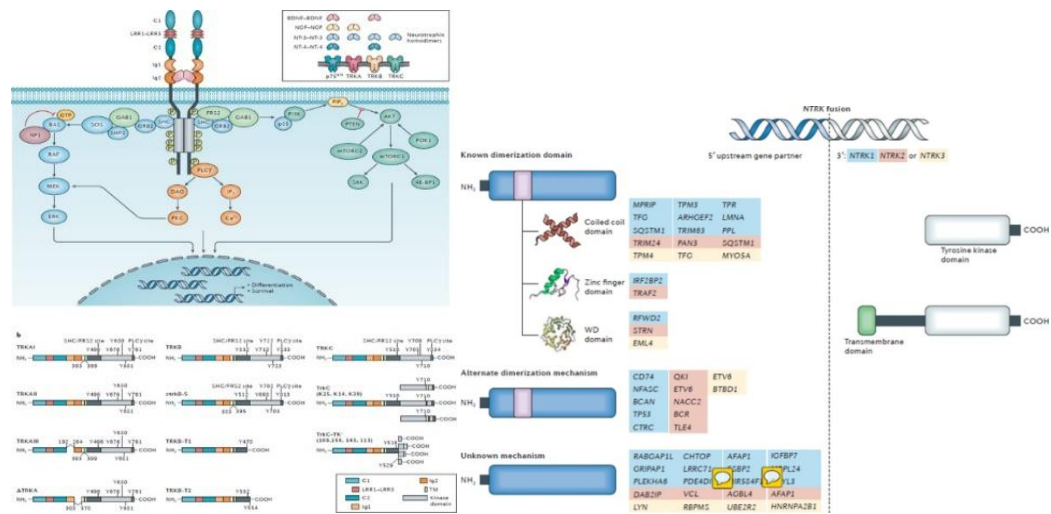


图 17

资料来源: COCCO E, SCALTRITI M, DRILON A. *NTRK* fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(12): 731-747. doi: 10.1038/s41571-018-0113-0. PMID: 30333516; PMCID: PMC6419506.

2. 中国临床研究申报现状

NTRK 抑制剂的研发企业包括跨国药企如罗氏、拜耳、礼来以及第一三共等，同时诺诚健华、先声药业、绿叶、贝达、正大天晴等中国企业也已纷纷布局该赛道。目前在中国进行中的 NTRK 抗体临床研究共有近 40 项，其中国际多中心临床研究有近 10 项，已有多项进入临床 III 期，如在局部晚期或转移性非小细胞肺癌伴 *ROS1* 基因重排（伴或不伴中枢神经系统转移）患者中比较 ENTRECTINIB 与克唑替尼的随机、开放、多中心、III 期研究。已有多项处于临床 II 期，如评价 Repotrectinib 在携带 ALK、ROS1 或 NTRK1-3 重排的非小细胞肺癌中的安全性、耐受性、药代动力学和抗肿瘤活性的研究，Entrectinib 治疗局部晚期或转移性实体瘤或原发性 CNS 肿瘤和/或未获得有效治疗的儿童患者的研究，Entrectinib 治疗 NTRK、ROS1 或 ALK 基因突变的局晚期实体瘤患者的研究，研究药物在 NTRK 阳性成人受试者的有效性和安全性。中国正在进行中的 NTRK 单抗临床研究近 30 项，如 AB-106 治疗携带 NTRK 融合基因实体瘤受试者的安全性和有效性研究，AB-106 治疗 ROS1 阳性 NSCLC 受试者的 II 期研究（TRUST 研究）等。此外，还有近 20 项 I 期临床研究。

3. 简评

虽然 NTRK 抑制剂在 NTRK 基因融合肿瘤中取得了惊人的疗效，但作为一个罕见靶点，已有共约 50 项临床研究在我国大陆开展。须谨慎开展临床研究，不推荐单纯仿制药物进入研发和临床研究阶段。另外，患者往往因 NTRK 突变而发生继发耐药，未来 NTRK 抑制剂药物研发可集中于克服耐药或药物优化，如二代 NTRK 抑制剂 LOXO-195 已进入临床试验阶段。

（审校：徐瑞华 张小田）

十八、PARP 抑制剂

1. 靶点机制（图 18）

Poly ADP-ribose polymerase (PARP) 全名为聚二磷酸腺苷核糖聚合酶，是修复 DNA 损伤、保持染色体完整的关键酶，负责 DNA 断裂单链的修复。PARP 有 18 种亚型，具有高度的同源性，结构相似且能对许多核蛋白进行聚腺苷二磷酸核糖基 (PAR) 修饰。PARP 抑制剂通过抑制肿瘤细胞 DNA 损伤修复、促进肿瘤细胞凋亡，从而增强放疗以及烷化剂和铂类药物化疗的疗效。目前研究最广泛的是 PARP1、PARP2、PARP3 及其抑制剂。2014 年，首个 PARP 抑制剂奥拉帕利获批用于治疗 *BRCA* 突变的卵巢癌患者，首次在实现了 *BRCA* 和 PARP 这一对合成致死靶点的临床应用。除奥拉帕利外，目前中国获批上市的 PARP 抑制剂还有 3 款，包括再鼎公司的尼拉帕利、恒瑞公司的氟唑帕利、百济神州公司的帕米帕利。其中，尼拉帕利于 2017 年 3 月经过美国 FDA 批准上市，用于复发性上皮性卵巢、输卵管或原发性腹膜癌的成年患者的维持治疗，也是目前获批的首个无须 *BRCA* 突变或其他生物标志物检测即可在临床应用的 PARP 抑制剂，适用人群更为广泛。

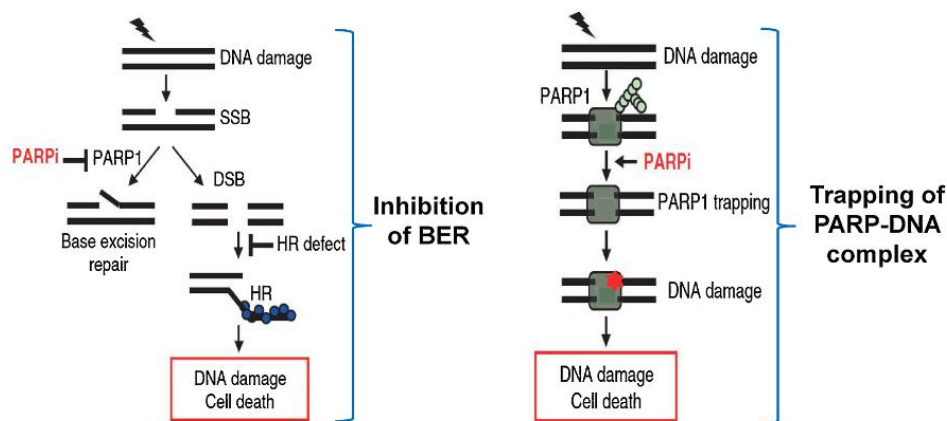


图 18

资料来源：D'ANDREA AD. Mechanisms of PARP inhibitor sensitivity and resistance[J]. DNA Repair (Amst),2018,71:172-176. doi: 10.1016/j.dnarep.2018.08.021. Epub 2018 Aug 23. PMID: 30177437.

2.中国临床研究申报现状

国内外公司在 PARP 抑制剂管线上均有布局。由国外公司开发目前在国内进行的国际多中心临床研究的 PARP 抑制剂包括：Talazoparib 单药用于晚期实体瘤患者的药代动力学、安全性和抗肿瘤活性的开放、单臂、I 期研究，评价尼拉帕利联合 MGD013 在既往治疗失败的晚期实体瘤患者中的安全性和抗肿瘤活性的 I 期临床研究，以及尼拉帕利用于复发性卵巢癌的 II 期临床研究。2021 年 7 月 6 日，阿斯利康公司在中国申报了继奥拉帕利之后的第二款 PARP 抑制剂 AZD5305。相较于 PARP1/2 抑制剂奥拉帕利，AZD5305 是一款选择性 PARP1 抑制剂，有望提高 PARP 抑制剂的选择性，减少副作用。AZD5305 已于 2020 年 10 月在国外启动首个 I 期临床 PETRA 研究（NCT04644068），本次申报临床属于中国首次申报。

目前，中国进入 III 期临床研究的 PARP 抑制剂品种共 3 个，分别为百济神州的 Pamiparib、恒瑞的氟唑帕利和上海英派药业的 IMP4297。氟唑帕利由恒瑞和豪森联合开发，针对复发性卵巢癌的研究已经在中国进入 III 期临床研究。Pamiparib 由百济神州与默克雪兰诺共同研发，针对卵巢癌、晚期或转移性胃癌，已处于临床 III 期研究。IMP-4297 最早由君实生物研发，后转入英派药业继续临床开发，拟用于治疗乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、原发性腹膜癌等。2019 年 4 月，英派药业启动了 IMP4297 胶囊用于治疗携带胚系和/或体细胞 BRCA1/2 突变阳性，既往接受过至少 2 线标准治疗的晚期卵巢癌受试者的 II 期临床试验（CTR20190652）。并于 2019 年 12 月启动了 III 期临床试验（CTR20192330），评价一线含铂化疗后 IMP4297 单药维持治疗 FIGO III~IV 期卵巢癌受试者的有效性和安全性。

进入 I 期临床研究的国内 PARP 抑制剂共 5 个，分别为上海药物所联合辰欣药业共同开发的美吡哌瑞 CVL218、江苏天士力帝益的 TSL-1502、上海药物研究所开发的希明哌瑞、湖

北生物医药联合武汉珂美立德开发的HWH-340和上海迪诺医药科技和青峰医药集团共同开发的SC-10914。其中，盐酸美伐哌瑞由中国科学院上海药物所联合辰欣药业共同开发，拟用于治疗卵巢癌、乳腺癌、神经胶质瘤和结肠癌等恶性肿瘤。

TSL-1502 由江苏天士力帝益药业有限公司（天士力集团控股公司）研发，拟开发的适应证包括卵巢癌、乳腺癌、前列腺癌、胃癌、肺癌等。2018年3月本品的临床试验申请（化药1类）获受理，2018年6月获得临床试验批件，2019年10月开始I期临床研究，目前仍处于I期研发阶段。希明哌瑞由中国科学院上海药物研究所开发，拟用于治疗晚期恶性肿瘤，优先开发的适应证为 *BRCA* 突变的恶性肿瘤包括卵巢癌。SC-10914 由上海迪诺医药科技和青峰医药集团研发，拟开发的适应证包括：ATM 阴性或 *BRCA1* 或 *BRCA2* 突变的晚期恶性肿瘤，经三线或更多线化疗后、携带有害或疑似有害种系 *BRCA* 突变的晚期卵巢癌的单药治疗，铂类药物敏感的、*BRCA* 突变的（胚系和/或体细胞）复发性高分化浆液性上皮卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌的单药维持治疗。

3.简评

PARP 抑制剂通过抑制肿瘤细胞 DNA 损伤修复、促进肿瘤细胞凋亡，从而增强放疗以及烷化剂和铂类药物化疗的疗效。在 *BRCA* 突变的患者中，肿瘤细胞的基因重组功能已经缺失，PARP 抑制剂再通过抑制 DNA 的修复，则可以通过双重作用杀死肿瘤细胞。因此，PARP 抑制剂可单药用于 *BRCA* 突变的肿瘤患者。PARP 抑制剂与其他基因变异是否存在协同杀伤作用有待进一步探索。目前，国内已有 4 个获批上市的药物，并有超过 8 个以上 PARP 抑制剂正处于开发和申报临床阶段。

[审校：张力（中山大学肿瘤医院）]

十九、PD (L) 1/CTLA4 抑制剂

1.靶点机制（图 19）

应用免疫检查点抑制剂肿瘤介导的免疫耐受状态，激活抗肿瘤免疫反应是近几年肿瘤免疫治疗的热点。目前，2 个研究较成熟的免疫检查点是 CTLA-4 和 PD-1。在正常的免疫反应过程中，T 细胞活化需要 2 个信号：抗原提呈细胞（antigen presenting cell, APC）通过抗原-MHC 分子复合物特异性识别、结合 T 细胞表面的 TCR-CD3 分子，向 T 细胞传递活化的第一信号，APC 表面的 B7 与静止 T 细胞表面的协同刺激分子受体 CD28 结合，为 T 细胞活化提供第二信号。CTLA-4 和协同刺激分子受体 CD28 高度同源，二者均可与 APC 表面配体 CD86（B7-2）/CD80（B7-1）结合，且 CTLA-4 对 B7 的亲合力明显高于 CD28。但与 CD28 不同，CTLA-4 与 APC 表面配体结合后向 T 细胞传导抑制信号，阻断 CD28 对 T 细胞的协同刺激作用，抑制 T 细胞活化。此外，CTLA-4 还可抑制 CD25 的表达发挥免疫抑制作用。因此，应用抗 CTLA-4 单抗可解除 CTLA-4 对 T 细胞的抑制作用，上调 T 细胞的活化增殖，诱导细胞毒 T 细胞（CTL）恢复其杀伤肿瘤细胞的功能。全球首个获批的抗

CTLA-4 单抗，是百时美施贵宝的伊匹木单抗，于 2011 年由 FDA 批准上市。目前，全球共有 32 款涉及 CTLA-4 靶点的在研药物，其中阿斯利康的替西利姆单抗（Tremelimumab）是市场认为最有可能上市的第二款 CTLA-4 产品。在国内，目前唯一上市的 CTLA-4 是于今年 6 月获批的伊匹木单抗。

除 CTLA-4 外，表达于活化 T 细胞上的 PD-1 也是一个重要的免疫检查点。肿瘤细胞表面表达 PD-1 的配体，PD-L1（B7-H1/CD274）或 PD-L2（B7-DC/CD273），该配体与 PD-1 结合后，可抑制 T 细胞的活化并诱导其凋亡，是肿瘤细胞逃避免疫攻击的重要途径之一。PD（L）1 除了抑制效应 T 细胞的功能之外，还可诱导 Treg 细胞的免疫抑制功能。目前全球共有超过 10 个 PD（L）1 单抗药物获批上市。自 2014 年 PD-1 单抗药物纳武利尤单抗和帕博利珠单抗上市以来，PD-1 单抗药物在全球销售额快速增长。其中，帕博利珠单抗已经获批上市 21 个适应证，几乎囊括了美国所有高发的肿瘤类型。纳武利尤单抗也获批上市 13 个适应证。在国内，获批的国产 PD-1 单抗包括卡瑞利珠单抗、信迪利单抗、替雷利珠单抗和特瑞普利单抗。其中获批适应证最多的是卡瑞利珠单抗，覆盖了非小细胞肺癌、肝癌、食管鳞癌三大高发肿瘤。

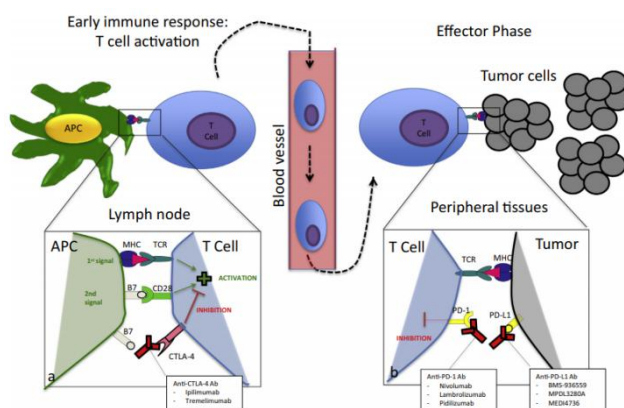


图 19

资料来源：CHRISANN KYI, MICHAEL A POSTOW. Checkpoint blocking antibodies in cancer immunotherapy[J]. FEBS Lett, 2014, 588(2):368-376. doi: 10.1016/j.febslet.2013.10.015. Epub 2013 Oct 23. PMID: 24161671

2. 中国临床研究申报现状

免疫检查点抑制剂可以说是当前抗肿瘤药物研发中最拥挤的赛道。全球有超过 4000 个 PD(L)1 单抗临床试验在研。目前，国内已有近 50 家企业布局免疫检查点抑制剂的赛道，有超过 70 个 PD（L）1 相关品种在中国处于研发/获批阶段。中国目前开展的 PD（L）1 相关 III 期研究近 40 项，其中联合用药项目占据在研项目的 70% 以上。常见的联合治疗策略包括：PD（L）1 联合化疗（铂类、紫杉醇、依托泊苷等）、联合靶向治疗（谷美替尼、阿帕替尼、呋喹替尼）、联合免疫治疗（伊匹木单抗、CAR-T 细胞治疗）、联合局部治疗（放疗、射频消融）等。除已获批的 PD-1/PD-L1 抑制剂外，中国在研 PD-1/PD-L1 单抗超过 20

款，包括 Penpulimab（康方生物）、HLX（复宏汉霖）、CS1003(基石药业)、Cemiplimab(赛诺菲)、SCT-I10A（神州细胞）、AMG 404（Amgen）、TY101（大有生物）、sasanlimab（辉瑞）、Genolimzumab（嘉和生物）、LZM009（丽珠）、HX008（乐普医疗）、LVHN6051（礼进生物）、F520（鲁南制药）、Spartalizumab（诺华）、QL1604（齐鲁制药）、609A（三生国建）、SG001（尚健生物）、STW204 mAb（思坦维）、Zimberelimab（药明生物）、Retifanlimab（再鼎医药）以及昀怡健康的重组抗 PD-1 全人源单克隆抗体。其开发的适应证主要集中于非小细胞肺癌、淋巴瘤、鼻咽癌、膀胱癌、肝癌、宫颈癌、食管癌、头颈癌、胃癌等常见瘤种。

在 CTLA-4 方面，全球目前共有超过 30 款以 CTLA-4 为靶点的药品在研，包括 29 款抗体类药物和 3 款 CAR-T 细胞疗法药物。但除了已获批的伊匹木单抗和已进入 III 期临床的替西利姆单抗外，其均处在早期研发阶段。在国内，目前有超过 10 款涉及 CTLA-4 靶点的在研药品，包括 4 款抗体类药物，3 款双抗和 4 款融合蛋白产品。目前仅有康宁杰瑞的 KN-046 和信达生物的伊匹木单抗类似药 IBI-310 进入 III 期临床，其余近二十家中国企业的产品仍处于临床 II 期、I 期或者更早期研发阶段，开发的适应证主要集中在实体瘤、非小细胞肺癌、黑色素瘤、食管癌、鼻咽癌、淋巴瘤等。

3. 简评

FDA 最早在 2014 年批准纳武利尤单抗、帕博利珠单抗用于治疗晚期黑色素瘤，此后在非小细胞肺部、肾细胞癌、尿路上皮癌、霍奇金淋巴瘤等等多种肿瘤均观察到 PD（L）1 抑制剂的临床疗效。目前中国已上市的 PD（L）1 单抗已覆盖了肺癌、肝癌、胃癌、食管癌、鼻咽癌等中国主要高发癌种及其他癌肿。近期研究发现，PD（L）1 联合治疗的效果优于单药，因此，探索以 PD（L）1 为基础的多种联合治疗模式是当下最具前景的研发探索策略之一。目前，国内已有近 50 款在研的 PD（L）1 产品和大量的临床研究项目正在进行。

目前，国内已布局 CTLA-4 的企业有近 20 家。现有 CTLA-4 单抗在单药治疗实体瘤时，仍存在应答率有限、毒性较大等问题，未来，CTLA-4 抑制剂的研究方向可能在于 CTLA-4 单抗与 PD（L）1 药物、化疗、靶向治疗、局部治疗等手段的联用。目前已有多家企业布局 CTLA-4/PD-（L）1 双抗、CTLA-4、CAR-T 等。但在没有突破性进展之前，该单抗前途不明朗。

[审校：张力（中山大学肿瘤医院）]

二十、PI3K 抑制剂

1. 靶点机制（图 20）

PIK3CA 基因是由 Volinia 在 1994 年利用原位杂交技术检测到的，其定位于 3q26.3，长 34kb，包含 21 个外显子，编码 1068 种氨基酸，该组氨基酸产生 124kD 的蛋白。*PIK3CA*

编码 I 类磷脂酰肌醇-3-激酶（phosphatidylinositol 3-kinases, PI3Ks）的 p110 催化亚单位，即 PI3Kp110a。约 4/5 的 *PIK3CA* 突变发生在螺旋区（exon9）和激酶区（exon20）这两个热点区域。其突变不仅可以减少细胞凋亡，还可以促进肿瘤浸润、提高其下游激酶 PI3Ks 的活性。关于 *PIK3CA* 突变这两个热点区的研究发现，激酶区和螺旋区的突变可能通过不同的机制引起酶功能性改变。不同区域的突变，分别通过与 PI3Ks 的调节亚单位 p85 和 RAS-GTP 相互作用的不同机制导致 PI3Ks 活化。PI3K-AKT-mTOR 通路在导致细胞增殖、存活和血管生成的众多血液瘤或实体瘤中发挥着关键作用，包括乳腺癌、头颈癌、三阴乳腺癌、子宫内膜癌、宫颈癌和上皮样鳞状细胞癌等实体瘤，以及套细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、外周 T 细胞淋巴瘤、边缘区淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病和小淋巴细胞性淋巴瘤等血液瘤。肿瘤治疗之外，PI3K 信号通路也常与葡萄糖代谢、炎症发生、免疫等多个疾病领域相关。

PI3K 作为脂质激酶家族，可根据其结构和底物特异性分为 3 个主要类别（I、II 和 III 类）。I 类 PI3K（p110 α 、p110 β 、p110 δ 、p110 γ ）是与人类癌症最相关的类型，II 类 PI3K 有助于调节膜运输，III 类 PI3K 主要在内吞、吞噬和胞内运输中起作用。PI3K 的研究始于 20 世纪 80 年代，并在 1994 年就发现了首个 PI3K 抑制剂。不过，直到 2014 年，才迎来首个 PI3K 抑制剂 Idelalisib（Zydelig®）的上市。2014 年之后，随着 Copanlisib、度恩西布等药物的相继上市，全球上市的 PI3Ki 达到 5 款。2021 年，中国 PI3Ki 或将进入收获之年，拜耳、石药集团和瓊黎药业（恒瑞）相继提交上市申请，阿诺医药的 Buparlisib 也进展至 III 期临床。目前，上市的 PI3Ki 以血液瘤为主，中国的 3 款 PI3Ki 也提交了滤泡性淋巴瘤（FL）的上市申请。不过，在该适应证中，已上市的 PI3Ki 均为三线及以上用药。

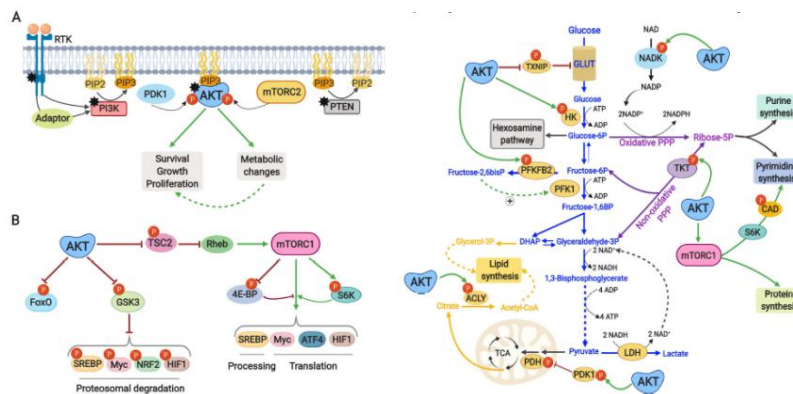


图 20

资料来源: HOXHAJ G, MANNING BD. *The PI3K-AKT network at the interface of oncogenic signalling and cancer metabolism*[J]. *Nat Rev Cancer*,2020,20(2):74-88. doi: 10.1038/s41568-019-0216-7. Epub 2019 Nov 4. PMID: 31686003; PMCID: PMC7314312.

2. 中国临床研究申报现状

目前进行中的 PI3K 抑制剂国际多中心临床研究 10 余项，多数已进入 III 期：*PIK3CA* 突变的 HER-2 阳性晚期乳腺癌患者中评估 Alpelisib (BYL719) 联合应用曲妥珠单抗和帕妥珠单抗作为维持治疗的有效性和安全性，新诊断为胶质母细胞瘤并且全新生物标志物 DGM1 阳性患者中评估 Enzastaurin 联合替莫唑胺同步放化疗加辅助化疗方案的随机双盲安慰剂对照 III 期临床试验，Buparlisib (AN2025) 联合紫杉醇治疗复发性或转移性头颈癌的多中心 III 期研究，评估三阴性乳腺癌患者中 BYL719+nab-紫杉醇有效性和安全性的研究，评估 GDC-0077 或安慰剂联合哌柏西利和氟维司群治疗局部晚期或转移性乳腺癌的随机双盲研究，评价 Enzastaurin 联合 R-CHOP 在携带 DGM1 的初治高危 DLBCL 受试者中的有效性和安全性，Copanlisib 在复发惰性淋巴瘤 III 期研究，评价 TASELISIB 联合氟维司群治疗乳腺癌研究，试验药加利妥昔单抗治疗复发惰性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤，BKM120 联合氟维司群治疗 AI 难治晚期乳腺癌。此外，还有 2 项 I 期临床研究：评价 CYH33 联合内分泌治疗伴或不伴哌柏西利在 *PIK3CA* 突变、HR 阳性、HER-2 阴性晚期乳腺癌患者中的安全性、耐受性、药代动力学和初步疗效，CYH33 联合奥拉帕利治疗晚期实体瘤。

目前中国正在申请或进行中的 PI3K 抑制剂临床研究近 50 项，但多数还是 I / II 期的研究，如评价 WXFL10030390 片对晚期实体瘤的初步疗效，YY-20394 在复发和/或难治性外周 T/NK 细胞淋巴瘤患者中的 II 期临床试验，WX390II 期临床试验，HMPL-689 治疗复发/难治边缘区淋巴瘤和滤泡性淋巴瘤的临床研究，评价注射用 BEBT-908 治疗复发或难治性滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤、淋巴浆细胞样淋巴瘤/华氏巨球蛋白血症和边缘区淋巴瘤的有效性和安全性的 II 期临床研究等。

3. 简评

中国市场的 PI3Ki 能否在复发性或难治性滤泡性淋巴瘤取得商业成功，仍有待观察。作为首个上市的 PI3Ki，艾德拉尼在血液瘤领域的销售额逐年下降，2020 年更是下降 30%。中国 PI3Ki 未上市就已经面临激烈竞争。首先，3 款同类药物之间必然存在竞争，末线用药中更是存在多个非专利期药物，PI3Ki 的定价将备受挑战；其次，一线药物来那度胺、利妥昔单抗、苯达莫司汀、替伊莫单抗等药物在滤泡性淋巴瘤中显示了良好的临床获益，也就相应地推迟或减少了接受 PI3Ki 等后线用药的时间与患者人数。最后，近期 NMPA 批准奥妥珠单抗用于一线、二线治疗滤泡性淋巴瘤，即便在二线治疗中，奥妥珠单抗也显示了超长的中位生存期获益（29.2 个月）；诺华 Kymriah 治疗复发/难治性滤泡性淋巴瘤，一次性输注就达到 66% 完全缓解率和 86% 总体缓解率，安全性也得到极大改善。伴随中国同质化竞争日益激烈，产品的差异化潜质和适应证选择将成为制胜的一个关键因素。

(审校：韩宝惠)

二十一、RET 抑制剂

1. 靶点机制 (图 21)

RET 基因位于 10 号染色体的长臂上，编码 RET 蛋白，属于受体酪氨酸激酶，在正常神经元、交感神经和副交感神经节、甲状腺 C 细胞、肾上腺髓细胞、睾丸生殖细胞都有表达。RET 蛋白活化后会激活下游的信号通路（包含 RAS、ERK、PI3K、AKT 等），导致细胞增殖、迁移和分化。*RET* 基因突变有融合和突变二种重要方式，在多种肿瘤中有发生，但在不同的肿瘤中，*RET* 突变或融合的发生率不同。据统计，1%~2%非小细胞肺癌(NSCLC)患者发生 *RET* 基因融合，超过 50%的甲状腺髓样癌 (MTC) 患者发生 *RET* 基因点突变，10%~20%的乳头状甲状腺癌患者发生 *RET* 基因融合。此外，在结直肠癌、乳腺癌、胰腺癌和其他癌症中也观察到 *RET* 基因突变，而在耐药、*EGFR* 突变的 NSCLC 患者中也观察到 *RET* 融合。目前，FDA 批准 Selpercatinib (LOXO-292) 和 Pralsetinib(BLU-667)两款选择性 RET 抑制剂用于治疗成人转移性 *RET* 融合阳性 NSCLC。2021 年 3 月，普拉替尼 (BLU-667) 获得中国 NMPA 批准，作为国家一类新药用于接受过含铂化疗的 *RET* 融合非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者的治疗，成为中国第一个获批的高选择性 RET 抑制剂。近日 Turning Point Therapeutics 公司发布了其研发的 RET 靶向药 TPX-0046 的初步临床研究数据，数据显示 TPX-0046 对曾接受过 RET 靶向治疗的患者有一定疗效，有可能克服已获批的选择性 RET 抑制剂的耐药。

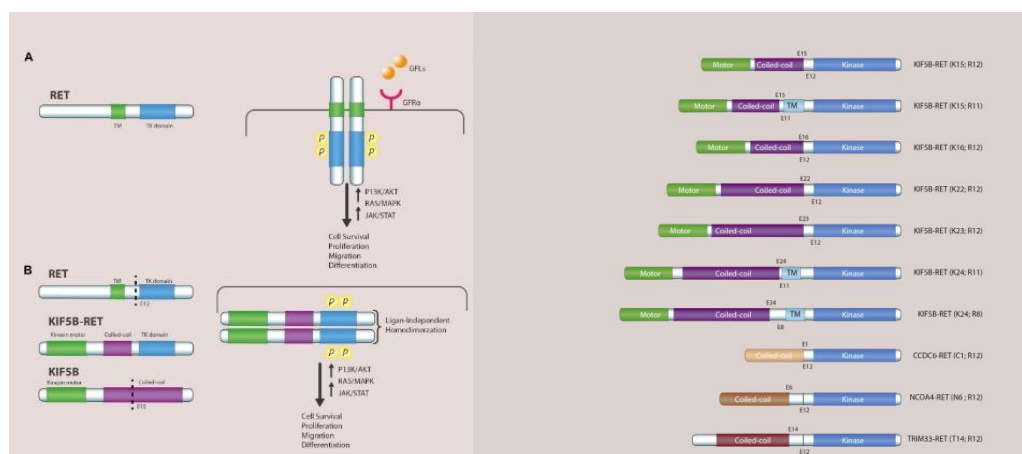


图 21

资料来源: FERRARA R, AUGER N, AUCLIN E, et al. Clinical and translational implications of *RET* rearrangements in non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*,2018,13(1):27-45. doi: 10.1016/j.jtho.2017.10.021. Epub 2017 Nov 8. PMID: 29128428.

2.中国临床研究现状

目前中国正在开展的高选择性 RET 抑制剂临床研究共 5 项，其中 4 项为国际多中心临床研究，3 项已进入 III 期：Pralsetinib 对比标准治疗用于 *RET* 融合阳性、转移性非小细胞肺癌一线治疗的随机、开放的 III 期研究，比较 Selpercatinib(LOXO-292)与卡博替尼或凡德他尼治疗进展性、晚期、未经激酶抑制剂治疗、*RET* 突变型甲状腺髓样癌患者的 III 期临床研究，比较 LOXO-292 与培美曲塞+铂类化疗联合或不联合帕博利珠单抗的 III 期临床研究。此外，LOXO-292 治疗晚期实体瘤患者（包括 *RET* 融合阳性的实体瘤、*RET* 突变的甲状腺髓

样癌和其他存在 *RET* 激活的肿瘤) 的 II 期临床研究, *Pralsetinib* 治疗甲状腺癌和非小细胞肺癌和其他晚期实体瘤患者的 I 期研究也正在进行。我国药企在 *RET* 高选择性抑制剂研究方面相对较慢, 其中首药控股的 SY-5007 已经获批临床, 适应证为 *RET* 阳性非小细胞肺癌及甲状腺癌的临床试验, 其余多在临床前研究。

在高选择性 *RET* 抑制剂出现前, 多靶点激酶抑制剂治疗 *RET* 的研究结果发布, MKIs 可有效抑制非 *RET* 靶点, 如 VEGFR1-3、KIT、BRAF 和 FGFR1, 使患者“脱靶效应”风险增加, 同时由于 MKIs 非选择性而产生的药物相关毒性, 也极大地限制了 MKIs 在 *RET* 改变肿瘤中的疗效。多靶点激酶抑制剂治疗 *RET* 融合 NSCLC 患者的客观缓解率 (ORR) 和无进展生存期 (PFS) 明显低于 *ALK*、*ROSI* 和 *EGFR* 突变 NSCLC 靶向治疗, 患者获益有限。多靶点激酶抑制剂如卡博替尼、凡德他尼和仑伐替尼正在进行的靶点涵盖 *RET* 的临床研究超过 10 项, 除 4 项已进入 III 期, 其他多为 BE 期临床研究, 适应证主要集中于肝细胞癌、甲状腺癌等。

3. 简评

RET 靶向治疗即将进入一个新的时代, 对驱动基因的探索及临床转化在又一个靶点上取得了进步, 现在的 BLU-667 和 Loxo-292 相较于之前的治疗手段有了明显提高, 使 *RET* 基因的靶向治疗有望成为继 *EGFR* 和 *ALK* 之后, 即将开启的治疗新篇章。目前需要研发新一代针对 *RET* 耐药突变的 *RET* 抑制剂, 或通过联合用药有效克服患者耐药。尽管其前景很好, 但是由于整体人群中 *RET* 突变或融合的发生率很低, 商业化价值有限, 影响了药企对这一靶点药物进行开发的热情。

(审校: 梁军)

二十二、TIGIT 抗体

1. 靶点机制 (图 22)

TIGIT 是由 1 个细胞外免疫球蛋白 (Ig) 可变结构域、1 型跨膜结构域和 1 个胞内结构域组成。胞内结构域具有 2 个在小鼠和人类中保守的抑制基序: 免疫受体基于酪氨酸的抑制基序 (ITIM) 和 Ig 尾酪氨酸样 (ITT) 基序。TIGIT 通过多种机制潜在地抑制固有免疫和适应性免疫。TIGIT 与 DCs 或肿瘤细胞上表达的 CD155 结合, 诱导 CD155 磷酸化并触发信号级联反应, 促进免疫耐受性 DCs 形成, 减少白细胞介素-12 (IL-12) 产生并促进 IL-10 分泌。TIGIT 还可以直接抑制 CD8⁺T 细胞效应, 或 TIGIT+Treg 可以抑制 CD8⁺T 细胞, 防止癌细胞清除。抗 TIGIT 激动剂抗体通过减弱 T 细胞受体 (TCR) 驱动的激活信号来抑制 T 细胞增殖和功能。此外, 多项证据表明 TIGIT 阻碍 CD155 介导的 CD226 活化, TIGIT/CD226 表达可平衡调节 T 细胞和 NK 细胞的效应功能。

TIGIT 已成为继 CTLA-4、PD-1/PD-L1 之后备受关注的免疫检查点，目前全球有不少于 10 款 TIGIT 抗体进入临床，但全球范围内尚无针对该靶点的药物获批上市。

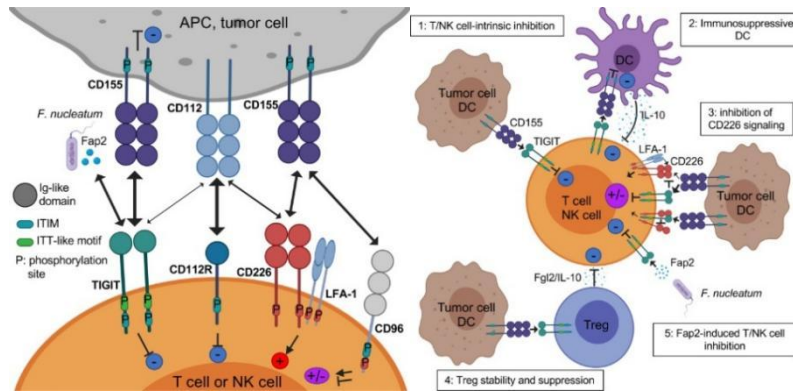


图 22

资料来源：CHAUVIN JM, ZAROOR HM. TIGIT in cancer immunotherapy[J]. *J Immunother Cancer*,2020,8(2):e000957. doi: 10.1136/jitc-2020-000957. PMID: 32900861; PMCID: PMC7477968.

2. 中国临床研究申报现状

目前中国进行中的 TIGIT 抗体临床研究有近 20 项。其中国际多中心临床研究近 10 项，已进入临床 III 期的有 4 项：评价 Ociperlimab (BGB-A1217) 联合替雷利珠单抗对比帕博利珠单抗治疗既往未经治疗的不可切除局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者的研究，比较阿替利珠单抗联合 Tiragolumab 与度伐利尤单抗相比对含铂方案化疗后未进展的非小细胞肺癌患者的研究，阿替利珠单抗+Tiragolumab 联合化疗一线治疗晚期食管癌的临床试验，阿替利珠单抗±Tiragolumab 治疗不可切除局部晚期食管鳞癌的临床试验。处于 II 期的临床研究有 2 项：评价 Ociperlimab 联合替雷利珠单抗加 BAT1706 和替雷利珠单抗加 BAT1706 作为晚期肝细胞癌患者一线治疗的有效性和安全性临床研究，评价替雷利珠单抗联合抗 TIGIT 单抗 BGB-A1217 与替雷利珠单抗联合安慰剂作为食管鳞状细胞癌患者二线治疗有效性的研究。此外，还有 3 项 I 期临床研究：MK-7684 在晚期实体瘤受试者中作为单药治疗以及与帕博利珠单抗联合治疗的试验，晚期肝癌伞式研究，以及评估 BGB-A1217 与替雷利珠单抗联合用药在实体瘤的安全性和抗肿瘤活性研究。

目前中国进行中的 TIGIT 抗体临床研究有近 10 项，其中 1 项进入 III 期临床研究：阿替利珠单抗加卡铂和依托泊苷联合或不联合 Tiragolumab 治疗未接受过治疗的广泛期小细胞肺癌的 III 期临床试验；6 项处于 I / II 期的临床研究：探索阿替利珠单抗+Tiragolumab 联合化疗用于 HER-2 阴性不可切除、复发性或转移性胃癌或胃食管结合部腺癌(GEJ)患者一线治疗的有效性和安全性 II 期单臂研究，IBI321 治疗晚期恶性肿瘤的 I a/I b 期研究，JS006 单药或联合 JS001 治疗晚期肿瘤 I 期研究，IBI939 联合信迪利单抗治疗晚期肺癌的 I 期研究，IBI939 单药及联合信迪利单抗治疗晚期恶性肿瘤的 I 期研究。

3. 简评

对于 TIGIT 介导的免疫反应调节研究的深入，将有助于针对癌症患者进行 TIGIT 阻断剂的优化组合策略设计，也将有助于开发靶向 TIGIT 疗法来治疗其他表达该蛋白的慢性疾病。尽管目前没有获批产品，但除罗氏的 Tiragolumab 外，默沙东（MSD）、百时美施贵宝（BMS）、吉利德、阿斯泰来、百济神州、君实和信达等多家公司均已布局。

（审校：薛俊丽 陈功）

二十三、TIM-3 抗体

1. 靶点机制（图 23）

T 淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白-3（T cell immunoglobulin domain and mucin domain-3, TIM-3）是由 301 个氨基酸组成的 I 型穿膜蛋白，属于负调控的免疫检查点，在 T 细胞、Treg 细胞以及其他先天免疫细胞表面均有表达，可引起癌症与慢性病毒感染过程中 T 细胞衰竭。TIM-3 配体是一种广泛表达的可溶分子——半乳凝素 9（Gal-9），其与 TIM-3 分子可变区的寡聚糖结合进而对 Th1 驱动的免疫反应进行负调控。有研究发现，共表达 TIM-3/PD-1 的 T 细胞表现出更严重的衰竭，并且对抗 PD-1 治疗无反应的患者往往与 TIM-3 的表达高度相关，而对 PD-1 单抗治疗产生耐药的患者也是由于 TIM-3 被选择性地高表达，以致肿瘤免疫逃逸。

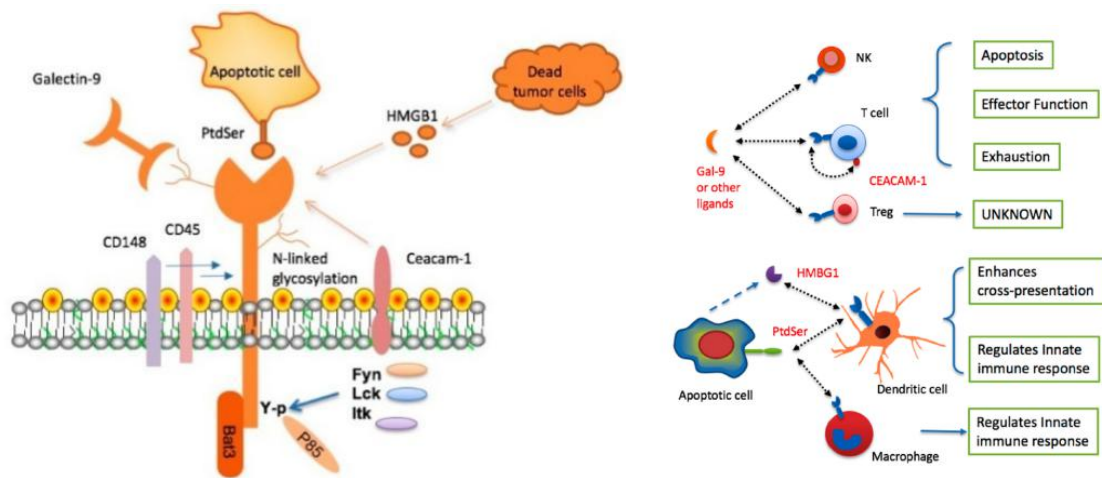


图 23

资料来源: DU W, YANG M, TURNER A, et al. TIM-3 as a Target for Cancer Immunotherapy and Mechanisms of Action[J]. *Int J Mol Sci*,2017,18(3):645. doi: 10.3390/ijms18030645. PMID: 28300768; PMCID: PMC5372657.

2. 中国临床研究申报现状

截至目前，全球范围内尚无 TIM-3 单抗获批上市，布局此靶点的药企也不多，跨国企业布局 TIM-3 靶点药物的有诺华公司、礼来公司、强生公司和罗氏公司，相应的药物分别

是 MBG453、LY3321367、JNJ8120 和 RO7121661；其中诺华的 MBG453 进展最快，2020 年 6 月已经启动了该药的随机、双盲、空白对照的全球多中心 III 期临床试验。中国也有多家药企布局 TIM-3 单抗，目前进展最快的是恒瑞医药，已经启动了 SHR1702 单药或联合 PD-1 抗体卡瑞利珠单抗治疗晚期实体瘤的 I 期药动学和药效学研究，针对 SHR1702 与其他药物的联用也将是恒瑞就 TIM-3 单抗领域开发的重点。另外，科伦药业的 KL-A293 注射液、智康弘义生物的 WBP3425 注射液和百济神州的 BGB-A425 等 TIM-3 抗体都已获批进入临床研究。

目前中国进行中的 TIM-3 抑制剂临床研究共有 5 项，国际多中心临床研究 1 项，已进入临床 III 期，为阿扎胞苷联合 MBG453 治疗较高危 MDS 或 CMML-2 患者的随机对照研究；其余 4 项全部处于 I 期临床研究阶段：评估 BC3402 在晚期恶性实体瘤患者的安全性、耐受性、药代动力学特征和药效动力学特征，并初步探索 BC3402 的抗肿瘤活性的 I 期临床试验；TQB2618 注射液治疗晚期实体瘤的 I 期临床试验；SHR-1702 治疗骨髓增生异常综合征或急性髓系白血病的 I 期临床研究；SHR-1702 单药或联合 PD-1 抗体治疗晚期实体瘤的 I 期临床研究。

3.简评

TIM-3 是继 CTLA-4 和 PD-1 之后，免疫疗法研究领域最为热门的免疫检查点之一，被视为是抗癌靶点的“新秀”。有研究表明，抗 TIM-3 单抗还有望与 PD-1/PD-L1 等抗体起到协同作用，用于治疗 PD-1/PD-L1 耐药的患者（双抗也是该靶点的发展方向之一）。我们也看到，中国制药企业的新药研发越来越向前沿靠近，在新靶点上进度紧跟全球进展。TIM-3 靶点全球尚无品种获批上市，故该靶点还有进一步探索的可能，前景可期。

（审校：陆舜）

二十四、化学治疗药物

1.作用机制

化疗药物仍为抗肿瘤药物治疗的基石。根据作用机制分为烷化剂、抗代谢药物、抗癌抗生素、植物类、激素类、其他类等，近年来未有较大突破。化疗药物的 2020 年度主要登记临床研究药物包括米托蒽醌及其他剂型（14 项研究）、氟法拉滨注射液（10 项研究）、左亚叶酸（9 项研究）、盐酸苯达莫司汀（9 项研究）、伊立替康及其他剂型（7 项研究）、氟维司群（5 项研究）、注射用醋酸戈舍瑞林缓释微球（4 项研究）、磷酸芦可替尼片（4 项研究）、紫杉醇聚合物（4 项研究）、雄激素抑制剂 MDV3100（3 项研究）、注射用卡非佐米（3 项研究）、促性腺激素释放激素（GnRH）拮抗剂醋酸地加瑞克（3 项研究）、盐酸博安霉素（3 项研究）、卡莫司汀缓释植入剂（2 项研究）、CXCR4 抑制剂普乐沙福（2 项研究）、美法仑（2 项研究）、去甲斑蝥素脂质微球注射液（1 项研究）、拉布立海

(1 项研究)、曲贝替定(1 项研究)等抗肿瘤药物研究,注射用血卟啉醚酯(4 项研究)、抗骨破坏及镇吐等对症支持治疗药物(10 余项研究)的临床研究等。最集中的为蒽环类如表柔比星、柔红霉素和阿柔比星素;抗代谢药物如吉西他滨、甲氨蝶呤、抗叶酸、抗嘌呤及抗嘧啶等;植物碱类抗癌药如长春瑞滨、伊立替康、吉马替康、紫杉类等。蒽环类药物主要通过嵌入 DNA 双链的碱基之间,形成稳定复合物,干扰 DNA 和 RNA 合成;抑制拓扑异构酶 II 裂解 DNA;并能够与铁离子螯合后产生自由基从而破坏 DNA、蛋白质及细胞膜结构。抗代谢药是与正常代谢物或辅酶结构相似的化合物,其主要作用是与合成正常代谢物所必需的酶相结合,从而干扰核酸合成,抑制肿瘤细胞的生长和增殖。植物类抗癌药都是植物碱和天然产品,可以抑制有丝分裂或酶作用,从而防止细胞再生必需蛋白质的合成。

2.剂型改良

近年来,为了更精准给药,减少化疗药物的不良反应,传统化疗药物通过改良不同载体及给药方式的改良而焕发了新生,载体主要方式包括脂质体结合型、纳米白蛋白结合型、胶束药物及注射药物的口服制剂。

(1) 脂质体结合型

脂质体是一类利用磷脂双分子层囊泡包载和递送药物的新制剂形式,理论上任何小分子、大分子、疏水性以及亲水性药物都可以采用脂质体进行包裹,从而实现减毒、增效、缓释等目的。近年来,随着盐酸多柔比星脂质体注射液、注射用两性霉素 B 脂质体、注射用紫杉醇脂质体进入临床应用,脂质体药物已经成为我国改良型新药研发的重要方向。

(2) 白蛋白结合型

白蛋白结合型的给药方式是由白蛋白结合药物纳米微粒构成,这些微粒只有人体红细胞体积的 1/100,外层被白蛋白包裹,内核为不溶于水的细胞毒药物,如白蛋白结合型紫杉醇纳米微粒通过 SPARC 蛋白吸附在肿瘤细胞上,并最终进入肿瘤细胞,释放出细胞毒药物,杀死肿瘤细胞。

(3) 胶束

胶束是一种由甲氧基聚乙二醇-聚乳酸嵌段共聚物(mPEG-PDLLA)形成的具有核-壳结构的球形纳米粒子。PDLLA 在高温下由催化剂引发丙交酯开环聚合形成一种具有两亲性的嵌段共聚物 mPEG-PDLLA,其甲氧基聚乙二醇链段具亲水性,聚乳酸链段具有亲脂性,在水中自发形成亲水基团朝外、疏水基团朝内的纳米粒子。由 mPEG-PDLLA 对多西他赛等化疗药物进行物理包裹后,制备成具有核-壳结构的注射用多西他赛等聚合物胶束。较传统注射液,其具有组织被动靶向性及增效减毒作用,同时还可避免传统注射液中部分增溶剂吐温、乙醇等造成的体液滞留和过敏反应,具有更好的临床使用安全性。

(4) 口服制剂

为了提高患者的治疗依从性及生活质量，部分静脉注射化疗药物尝试了口服制剂的改善，如紫杉醇口服胶囊、酒石酸长春瑞滨软胶囊、吉马替康胶囊（新型口服亲脂性喜树碱类药物）的口服剂型。

3.中国临床研究申报现状

目前中国化疗药物临床研究申报主要集中在蒽环类药物、抗代谢类化疗药和植物碱类。

中国正在进行中的蒽环类药物临床研究共有 12 项，均为盐酸米托蒽醌脂质体注射液在不同实体瘤中进行的 I ~ III 期研究。其中有 7 项 I b 期临床研究：评价盐酸米托蒽醌脂质体注射液在晚期胃癌、铂难治或铂耐药复发卵巢癌、晚期实体瘤患者、晚期肝癌、复发难治性淋巴瘤、初治外周 T 细胞淋巴瘤、结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤的疗效和安全性。同时还探讨了盐酸米托蒽醌脂质体注射液联合治疗的可行性，在 I b 期研究中评价盐酸米托蒽醌脂质体注射液联合环磷酰胺、长春新碱、泼尼松治疗初治外周 T 细胞淋巴瘤患者的安全耐受性、有效性和药代动力学特征。有 2 项 II 期临床研究：探讨盐酸米托蒽醌脂质体注射液二线治疗 SCLC，以及晚期复发或转移性乳腺癌的疗效和安全性的研究。在复发难治外周 T 细胞淋巴瘤中，盐酸米托蒽醌脂质体注射液已经推进到 III 期临床研究。另外，评价了盐酸多柔比星脂质体注射液在乳腺癌、卵巢癌、多发性骨髓瘤、艾滋病相关的卡波西肉瘤的疗效、安全性和药代动力学特征。

中国正在进行中的抗代谢类化疗药临床研究共有 21 项，其中 4 项为传统化疗药物的仿制产品如甲氨蝶呤片、卡培他滨片、巯嘌呤片、替吉奥胶囊进行了人体生物等效性临床试验。另外，曲氟尿苷替匹嘧啶片的类似物曲氟尿苷替吡拉西片在晚期结直肠癌中进行了 I 期临床研究。

中国正在进行中的植物碱类药物临床研究共有 9 项，主要观察了特殊剂型改良的传统化疗药物在不同实体瘤中的疗效和安全性，常见药物如注射用紫杉醇(白蛋白结合型)、注射用多西他赛(白蛋白结合型)、注射用紫杉醇聚合物胶束、注射用酒石酸长春瑞滨胶束、注射用多西他赛聚合物胶束、注射用紫杉醇阳离子脂质体等，探索瘤种为小细胞肺癌、晚期实体瘤、胰腺癌等。其中吉马替康胶囊在局部晚期或转移性胰腺癌、小细胞肺癌和复发/难治性的铂类耐药或敏感的卵巢上皮癌、输卵管癌或原发性腹膜癌等，进行了 3 项 II 期或 I b/II 期临床研究，盐酸伊立替康脂质体注射液已经在晚期胰腺癌的二线治疗中推进到了 III 期临床研究。值得注意的是，注射用紫杉醇聚合物胶束、注射用酒石酸长春瑞滨胶束、注射用多西他赛聚合物胶束作为传统化疗药物改良新剂型在晚期实体瘤、非小细胞肺癌及乳腺癌中均进入了 I 期临床研究阶段。

4.简评

近年来传统化疗药物少有重大突破，同类药物的研究超过 5 项者较多，仿制药物研发缺乏新意，但集中于新剂型的探讨值得关注，特别是新型胶束包埋传统化疗药物的研发目前在 3 种化疗药物中进行了尝试，值得关注。

二十五、抗血管生成药物

1.靶点机制（图 24~26）

众多研究发现，肿瘤血管生成具有 3 个重要的调节因子及其受体：血管内皮生长因子及其受体（VEGF-VEGFR）、成纤维细胞生长因子及其受体（FGF-FGFR）及血小板衍生生长因子及其受体（PDGF-PDGFR）。

2011 年 *Cell* 杂志归纳的十大肿瘤发生发展机制中，持续的血管生成被认为是肿瘤生长的关键机制之一。抗血管生成药物作用机制的探索和研究随临床实践而不断发展着，主要的作用机制有以下几点：抗血管生成药物可以通过“饿死肿瘤”发挥作用；抗血管生成药物使血管“正常化”；抗血管生成药物抑制上皮-间质转化（EMT）和肿瘤干细胞和祖细胞的增殖；抗血管生成药物抑制致癌基因途径的促血管生成作用。近些年来，抗血管生成联合治疗方案在多领域中不断被探索和证实。抗血管生成药物和免疫治疗药物联合使用，可以产生协同抗肿瘤作用，可在一定时间内重塑肿瘤生长的微环境，使其变成免疫治疗友好型环境。

VEGF 除了促进肿瘤血管生成的作用之外，也直接参与肿瘤的免疫逃逸机制，抑制免疫细胞通过外渗进入肿瘤组织，以及通过抑制树突状细胞成熟来降低肿瘤抗原的呈现。抗血管生成药物和免疫治疗药物联合使用，通过改变肿瘤微环境以遏制肿瘤免疫逃逸、释放免疫检查点的免疫抑制以压制肿瘤血管生成，从而达到抗肿瘤的协同效应。多项临床研究显示，在一些 PD-1 单药治疗效果不是很理想的瘤种（如肝癌、胃癌和微卫星稳定的结直肠癌等），PD-1 抗体和抗血管生成药物联用都取得了令人鼓舞的进展。PD-1 和 VEGF 在肿瘤微环境同时富集，相对于联合用药，更有利于双特异抗体药物药效和安全性。

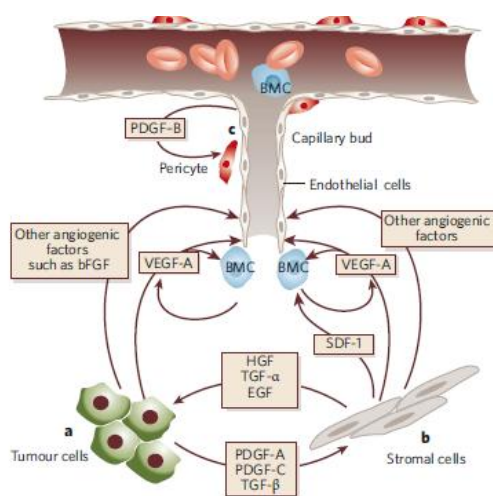


图 24

资料来源：NAPOLEONE FERRARA,ROBERT S KERBEL.Angiogenesis as a therapeutic target[J]. Nature,2005,438(7070):967-74. doi:10.1038/nature04483.

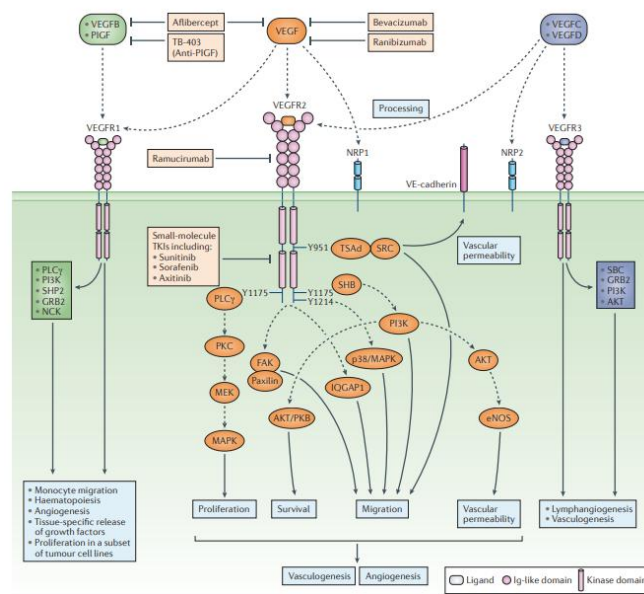


图 25

资料来源：NAPOLEONE FERRARA,ANTHONY P ADAMIS. Ten years of anti-vascular endothelial growth factor therapy[J].Nat Rev Drug Discov,2016,15(6):385-403. doi: 10.1038/nrd.2015.17. Epub 2016 Jan 18.

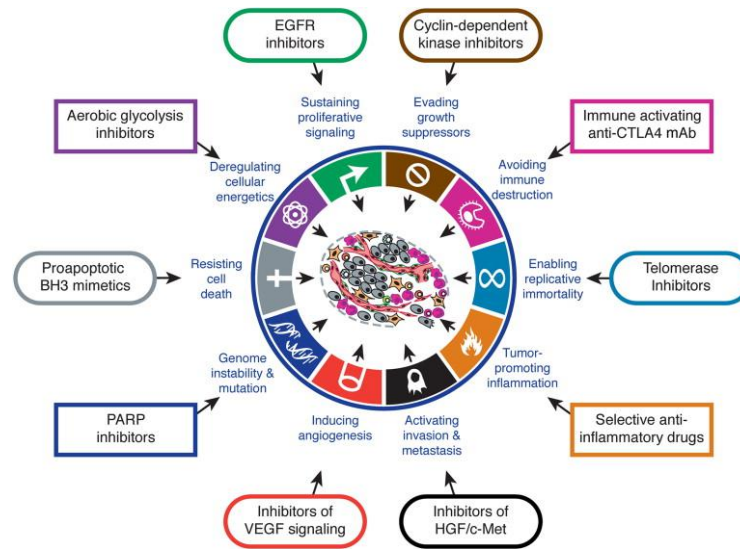


图 26

资料来源：DOUGLAS HANAHAN,ROBERT A WEINBERG. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. Cell, 2011,144(5):646-74. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.

2.抗血管生成治疗抗体类药物

(1) 中国临床研究申报现状

贝伐珠单抗是一种人源化单克隆抗体 IgG1，属抗血管内皮生长因子（VEGF）抗体；贝伐珠单抗通过与 VEGF 结合，抑制 VEGF 与其受体结合，阻断血管生成的信号传导途径，抑制肿瘤细胞生长。贝伐珠单抗的原研药物（安维汀）由罗氏开发，于 2004 年在美国上市，并于 2010 年首次进入中国，目前已获批治疗转移性结直肠癌、非小细胞肺癌、胶质母细胞瘤、肝细胞癌等。在贝伐珠单抗生物类似药方面，目前齐鲁制药、信达生物、绿叶制药子公司博安生物和恒瑞医药的产品均已在中国获批上市。中国市场上布局贝伐珠单抗生物类似物的企业超过 20 家，除上述已经获批的公司外，百奥泰、正大天晴、东曜药企、绿叶等多家企业的研究均已处于 III 期研究阶段。

除贝伐珠单抗外，雷莫芦单抗(Ramucirumab)是全人源化、抗 VEGFR2 单克隆抗体，能够特异性地与 VEGFR2 结合，阻断这一受体与 VEGF-A/C/D 的结合，从而抑制肿瘤血管增生。自 2014 年在美国获批用于治疗晚期或转移性胃癌或胃食管结合部腺癌后，又在肺癌、结直肠癌、肝癌治疗方面获得了 FDA 的批准。其在中国联合紫杉醇用于晚期胃癌二线治疗 III 期研究已完成，正在 NMPA 审批中。目前在中国进行中的临床研究有：在既往索拉非尼治疗无法耐受或疾病进展后的晚期肝细胞癌患者中比较 Ramucirumab 与安慰剂的总生存时间的 III 期研究，联合信迪利单抗对比化疗一线治疗不可切除的局部晚期或转移性胃癌及胃食管交界处腺癌的有效性和安全性的 I / II 期研究，以及两项国企雷莫芦单抗仿制品的 I 期临床研究探索。

AK112 是康方生物利用康方独特的 Tetrabody 双抗平台、自主研发的双特异性抗体，同时阻断 VEGF 和 PD-1 通路，2019 年 7 月获得美国 FDA IND 批件。目前中国的临床试验以 I / II 期研究为主。有 3 项单药治疗的研究：单药 AK112 治疗晚期非小细胞肺癌的 I b / II 期临床研究、治疗晚期妇科肿瘤的 II 期临床研究、治疗晚期实体瘤疾病的 I / II 期临床试验。3 项联合治疗方案的研究：AK112 联合 PARP 抑制剂治疗复发性卵巢癌的 I b / II 期临床研究、联合依托泊苷和卡铂一线治疗广泛期非小细胞肺癌的 I b 期临床研究、联合治疗方案治疗晚期非小细胞肺癌的 II 期临床研究。

华奥泰公司自主研发的 PD-L1/VEGF 的双特异性融合蛋白 HB0025 也在 2020 年中美两国获批进入临床研究，在中国正在进行 HB0025 注射液国际多中心、开放、剂量递增及剂量扩展的 I 期临床研究。

（2）简评

抗血管生成治疗是目前抗肿瘤治疗中非常重要的治疗手段之一，目前已有国内外上市的成熟单抗覆盖多个实体瘤，适应证广泛，覆盖面广，且有大量临床研究正在进行中，若无机制或疗效的重大突破，预计未来药物研发及研究将面临瓶颈。

在一些 PD-1 单药治疗疗效欠佳的瘤种中，PD-1 抗体和抗血管生成药物联用在不断尝试中，并取得了一些成果。例如，美国获批了 Tecentriq（特善奇，PD-L1 抗体）+Avastin（安维汀，VEGF 阻断剂）双药联合疗法用于一线治疗肝细胞癌和肾细胞癌。但目前尚无同时靶向 PD-1/PD-L1 和 VEGF/VEGFR 这两条信号通路的双抗药物上市，双抗是否能够优

于两药联合，是否真正给患者带来有价值的临床获益，还有待于进一步的临床试验来证实，值得进一步探索。

3. 抗血管生成治疗的激酶抑制剂

(1) 中国临床研究申报现状

阿帕替尼是靶向 VEGFR2 的抗血管生成治疗的激酶抑制剂，自 2015 年上市以来进行了多方位、多领域的探索，目前仍有超过 30 项临床研究在进行中，其中 III 期研究就超过 15 项，除一项单药阿帕替尼治疗晚期 EGFR 野生型肺癌 III 期临床试验外，其余均为阿帕替尼联合其他药物在肺癌、乳腺癌、卵巢癌、肝癌及胃癌中的研究探索，涉及领域众多；I/II 期研究多为关注特殊人群、特殊合并用药的探索。

呋喹替尼作为第一个真正由中国人自主研发的抗血管靶向药，是一个口服的靶向 VEGFR-1/2/3 的抗血管生成药物，2018 年 9 月获批上市，用于晚期结直肠癌的三线治疗，为晚期结直肠癌患者带来了希望。目前中国进行中的临床研究有 6 项，除上市后 IV 期安全性研究外，进度最快的是呋喹替尼联合紫杉醇治疗晚期胃或 GEJ 腺癌的 III 期临床研究，另外 4 项早期研究为：评价替雷利珠单抗与呋喹替尼治疗联合用药的有效性和安全性的 II 期研究，呋喹替尼联合信迪利治疗晚期实体瘤的 I b/II 期临床研究，杰诺单抗注射液联合呋喹替尼治疗非小细胞肺癌和转移性结直肠癌的两项 I 期试验。

另一个多靶点激酶抑制剂安罗替尼的研发也非常迅速，目前是国内小细胞肺癌中唯一已经批准的三线及以上患者抗血管生成药物，另有四家中国药企在安罗替尼上有研发的布局。中国进行中的临床研究超过 20 项，其中 III 期临床研究就有 9 项，除 1 项为安罗替尼一线治疗肠癌的临床研究外，其余均为安罗替尼联合治疗方案在 NSCLC（鳞癌、肺鳞癌）、局晚期 NSCLC、SCLC、胃癌、肝癌、肾癌、TNBC 的 III 期临床研究。

纵观中国抗血管生成治疗的激酶抑制剂在研管线看，中国有布局的企业超过 60 家，临床研究已过百，仅 III 期临床研究就超过 20 项，包括瑞戈菲尼、呋喹替尼、法米替尼、尼达尼布、凡他尼布、索凡替尼等，生物等效性研究也超过 20 项，包含苹果酸卡博替尼片、索拉非尼片、舒尼替尼片、培唑帕尼、瑞戈非尼片、仑伐替尼、来那度安、发米替尼等。

(2) 简评

抗血管生成治疗的激酶抑制剂可单独应用，也可与其他靶向药物或化疗、免疫药物联合应用。就研究现状看，国内外均有多个上市的成熟药物，国内研究上以仿制药物、生物等效性实验为主，研究众多，赛道拥挤，创新性有待提高。

(审校：韩宝惠)

