

## 2011—2017 年 FDA 批准上市的单克隆抗体抗肿瘤药物的解析

王 丽, 游丽娜, 皮 婷, 刘艳秋, 赵方允\*

昆明市延安医院, 云南 昆明 650051

**摘 要:** 单克隆抗体抗肿瘤药作为一种独具优势的生物靶向药物, 因其特异性强、耐受性好等特点, 在肿瘤治疗中占有越来越重要的地位, 然而我国的单克隆抗体抗肿瘤药物的发展依然具有很高的技术门槛, 用药主要依靠进口。对 2011—2017 年 FDA 批准的单克隆抗体抗肿瘤药物进行总结, 按照作用靶点及其临床适应症等进行综述, 以供我国医药相关人员参考。

**关键词:** 单克隆抗体; 抗肿瘤药; 靶点; FDA; 新药批准

**中图分类号:** R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2018)10 - 2758 - 05

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.10.064

## Analysis on monoclonal antibody anti-tumor drugs approved listing by FDA from 2011 to 2017

WANG Li, YOU Li-na, PI Ting, LIU Yan-qiu, ZHAO Fang-yun

Yan'an Hospital of Kunming City, Kunming 650051, China

**Abstract:** Monoclonal antibody anti-tumor drug, used as an unique biological target drug, occupies an increasingly important position in tumor treatment because of the strong specificity and good tolerance. However, the development of monoclonal antibody anti-tumor drug in China still faces high technical threshold, and the drug use mainly depends on imports. The anti-tumor drugs of monoclonal antibody approved by FDA from 2011 to 2017 are summarized according to the action target and clinical indication in this paper, and in order to provide references for medical personnel in China.

**Key words:** monoclonal antibody; anti-tumor drugs; action target; FDA; new drug approval

肿瘤是严重威胁人类生命健康的常见病和多发病, 化疗是肿瘤患者重要的治疗方法<sup>[1-2]</sup>, 但是传统化疗药物在大量杀伤肿瘤细胞的同时, 也对机体的正常细胞产生细胞毒性。单克隆抗体靶向抗肿瘤药在肿瘤治疗中能够选择性地杀伤肿瘤细胞, 具有灵敏度高、特异性强、高效、低毒等特点, 成为了抗肿瘤治疗的一条新途径。1975 年, Köhler 等<sup>[3]</sup>报道的单克隆抗体技术在生产和使用抗体方面开创了新纪元<sup>[4]</sup>。随着单克隆抗体抗肿瘤药制备技术的不断完善, 特别是近几年来基因工程技术的发展, 为抗体治疗肿瘤带来了新希望<sup>[5]</sup>。为了解单克隆抗体抗肿瘤药的发展状况, 本文对 2011—2017 年美国 FDA 批准上市的单克隆抗体抗肿瘤药进行综述。

### 1 单克隆抗体抗肿瘤药物批准上市情况

1997 年, 利托昔单抗被批准成为世界上第 1 个单克隆抗体抗肿瘤药后, 单克隆抗体抗肿瘤药已成为当今抗肿瘤药研发的重要方向。2011—2017 年美国 FDA 批准上市的新药共有 250 种, 其中抗肿瘤药 67 种, 单克隆抗体抗肿瘤药 20 种, 约占抗肿瘤药的 30%, 见表 1。

### 2 作用靶点及其相关药物

近年来单克隆抗体抗肿瘤药的作用靶点主要为程序性死亡蛋白 1/程序性死亡蛋白配体 1 (PD-1/PD-L1)、细胞分化抗原 (CD)、血管内皮生长因子 (VEGF)、人表皮生长因子受体 (HER) 等, 7 年来作用于各种靶点的单克隆抗体药物均有上市, 见表 2。

收稿日期: 2018-07-05

作者简介: 王 丽, 主管药师, 大学本科, 研究方向为医院药学、临床药学。E-mail: 12219554@qq.com

\*通信作者 赵方允, 主管药师, 硕士, 研究方向为医院药学、药理学。E-mail: zhaofangyun@126.com

表1 FDA 批准上市的单克隆抗体抗肿瘤药

Table 1 Monoclonal antibody anti-tumor drugs approved listing by FDA

年份	新药/个	抗肿瘤药/个	单克隆抗体抗肿瘤药/个
2011	30	10	2
2012	39	13	1
2013	27	7	3
2014	41	10	4
2015	45	9	5
2016	22	4	2
2017	46	14	3
合计	250	67	20

## 2.1 作用于 CD 的单克隆抗体抗肿瘤药物

世界上第 1 个单克隆体抗肿瘤药利妥昔单抗在单独应用或联合化疗治疗非霍奇金淋巴瘤方面取得了良好的效果，但在临床应用中有些患者出现了耐药问题。因此，研发针对 CD 靶点的新的、更有效的药物是一个趋势。7 年来，美国 FDA 共批准了 5 个针对 CD 靶点的单克隆抗体抗肿瘤药物。

**2.1.1 本妥昔单抗 - 维度汀** 本妥昔单抗 - 维度汀由美国西雅图公司研发，是由抗 CD30 单抗 cAC10、细胞毒类抗癌药物甲基奥莉丝汀 E、可被蛋白裂解的化学连接体 3 部分组成的抗体 - 药物偶联药物，临床试验结果表明本妥昔单抗 - 维度汀使

表2 2011-2017 年 FDA 批准上市的单克隆抗体抗肿瘤药物

Table 2 The monoclonal antibody anti-tumor drugs approved listing by FDA from 2011-2017

通用名	靶点	适应症	抗体类型	研发单位	批准日期
伊匹单抗	CTLA-4	晚期恶性黑色素瘤	全人源抗体	Bristol-Myers Squibb	2011-03-25
布妥昔单抗 - 维度汀	CD30	霍奇金淋巴瘤和系统性间变性大细胞淋巴瘤	嵌合抗体	Seattle Genetics	2011-08-19
帕妥珠单抗	HER-2	HER2 阳性的晚期转移性乳腺癌	人源化抗体	Genentech	2012-06-08
曲妥珠单抗恩酯	HER-2	晚期 HER2 阳性乳腺癌	全人源抗体	Genentech	2013-02-22
地舒单抗	KB 受体	骨巨细胞瘤	全人源抗体	Amgen	2013-06-13
奥妥珠单抗	CD20	慢性淋巴细胞白血病	人源化抗体	Genentech	2013-11-01
雷莫芦单抗	VEGFR2	晚期胃癌	全人源抗体	Eli Lilly	2014-04-21
潘利珠单抗	PD-1	黑色素瘤	人源化抗体	Merck	2014-09-04
布利莫单抗	CD19/CD3	费城染色体阴性前体 B 细胞急性淋巴细胞白血病	双功能抗体	Amgen	2014-12-03
尼伏单抗	PD-1	晚期转移性黑色素瘤	全人源抗体	Bristol-Myers Squibb	2014-12-22
尼伏单抗	PD-1	肺癌	全人源抗体	Bristol-Myers Squibb	2015-03-04
地妥昔单抗	GD2	神经母细胞瘤	嵌合抗体	Unitied Therapeutics	2015-03-10
达雷木单抗	CD38	多发性骨髓瘤	人源化抗体	Janssen Biotech	2015-11-16
奈西木单抗	EGFR	转移性鳞状 NSCLC	重组人抗体	Eli Lilly	2015-11-24
埃罗妥珠单抗	SLAMF7	多发性骨髓瘤	人源化抗体	Bristol-Myers Squibb AbbVie	2015-11-30
阿替珠单抗	PD-L1	局部晚期或转移性尿路上皮癌	人源化抗体	Genentech	2016-05-18
奥拉雷单抗	PDGFR-α	软组织肉瘤	全人源抗体	Eli Lilly	2016-10-19
avelumab	PD-L1	默克细胞癌	全人源单抗	Emd Serono Inc.	2017-03-23
durvalumab	PD-L1	晚期转移性尿路上皮癌	全人源单抗	Astrazeneca	2017-05-01
inotuzumab ozogamicin	CD22	急性淋巴细胞白血病	抗体偶联药物	Wyeth Pharmaceutical Inc.	2017-08-17

CD30 高表达的霍奇金淋巴瘤和系统性间变性大细胞淋巴瘤患者的缓解率分别为 73%、86%，而不良反应大大降低，成为首个被 FDA 批准用于治疗霍奇

金淋巴瘤和系统性间变性大细胞淋巴瘤的药物<sup>[6]</sup>。

**2.1.2 奥妥珠单抗** 由罗氏旗下子公司开发的奥妥珠单抗是首个糖基化的 II 型抗 CD20 单克隆抗体<sup>[7]</sup>，

其与苯丁酸氮芥联用治疗既往未治疗过的慢性淋巴细胞白血病,该治疗方案相比利妥昔单抗+苯丁酸氮芥能延长患者无进展生存期。奥妥珠单抗除能利用患者自身的免疫系统来攻击肿瘤细胞外,还能通过与 CD20 结合,直接诱导肿瘤细胞死亡。

**2.1.3 布利莫单抗** 布利莫单抗是首个以肿瘤细胞表面 CD19 抗原和 T 细胞表面 CD3 抗原为靶点的双特异性抗体抗肿瘤单抗,通过将肿瘤细胞上的 CD19 蛋白呈递给 CD3 蛋白,进而激活免疫系统识别和杀灭肿瘤细胞,于 2014 年 12 月 3 日被 FDA 以孤儿药和突破性治疗药物资格批准用于治疗费城染色体阴性或难治性 B 前体急性淋巴细胞白血病。

**2.1.4 达雷木单抗** 首个治疗多发性骨髓瘤的单克隆抗体达雷木单抗是一种 IgG1k 人源单克隆抗体,靶向作用于 CD38,抑制 CD38 表达肿瘤细胞生长,适用于曾接受过至少 3 次一线治疗包括 1 个蛋白体抑制剂 (PI) 和 1 个免疫调节剂 (IMiD) 或是对 PI 和 IMiD 均耐药的人群<sup>[8]</sup>。它的出现为多发性骨髓瘤的治疗提供了一种全新的治疗手段,于 2015 年 11 月 16 日被美国 FDA 授予突破性疗法认定、优先评审资格和孤儿药认定资格。

**2.1.5 inotuzumab ozogamicin** 2017 年 8 月 17 日,美国 FDA 批准了由辉瑞研发的 inotuzumab ozogamicin 上市,用于治疗成人复发性及难治性前体 B 细胞急性淋巴细胞白血病<sup>[9]</sup>。本品是一种 CD22 抗体与 ozogamicin 的抗体药物偶联药,能靶向结合于肿瘤细胞表面 CD22 抗原,抑制肿瘤细胞异常增殖,对急性淋巴细胞白血病的完全缓解率达 81%,优于化疗的 29%。

## 2.2 作用于 HER 的单克隆抗体抗肿瘤药物

HER 包括 4 个成员,分别为表皮生长因子受体 (EGFR, erbB1)、HER-2(erbB2)、HER-3(erbB3)、和 HER-4(erbB4),在细胞生理过程中发挥着重要的调节作用。

**2.2.1 帕妥珠单抗和曲妥珠单抗恩酯** 帕妥珠单抗和曲妥珠单抗恩酯均通过 HER-2 受体产生抗肿瘤作用,临床上用于治疗 HER-2 阳性的晚期乳腺癌患者。曲妥珠单抗恩酯是 FDA 批准的新 1 代抗体药物偶联物,用于已使用过曲妥珠单抗和一种紫杉烷类药物治疗的 HER-2 阳性的转移性乳腺癌患者<sup>[10]</sup>。帕妥珠单抗主要通过与其 HER-2 受体胞外区结合而抑制 HER-2 与其他受体形成异源二聚体,从而阻断其下游信号传导,其作用机制与曲妥珠单抗互补,

帕妥珠单抗的获准上市将有望与曲妥珠单抗形成更为有效的联合应用方案,进一步改善 HER-2 阳性的乳腺癌患者的转归,延长生存期<sup>[11]</sup>。

**2.2.2 奈西木单抗** 由礼来公司研发的奈西木单抗是一种重组 IgG1 单克隆抗体,与鳞状非小细胞肺癌 (NSCLC) EGFR 结合,阻断 EGFR 与其配体结合,与吉西他滨和顺铂联用,用于转移性鳞状 NSCLC<sup>[12]</sup>。

## 2.3 作用于 VEGF 的单克隆抗体抗肿瘤药物

VEGF 与其受体 (VEGFR) 结合激活酪氨酸激酶受体而诱导血管生成,因此,阻断 VEGF 功能和以 VEGFR 为靶点的抗肿瘤血管生成的抗肿瘤药物也是近几年的热点。雷莫芦单抗是一种可特异性阻断 VEGFR2 的全人源单抗,通过阻止 VEGF 与 VEGFR2 结合而成为抗血管生成的新型靶向抗肿瘤药,2014 年被 FDA 批准上市用于治疗晚期胃癌或胃-食管结合部腺癌,与紫杉醇联用可改善一线治疗后进展的转移性胃癌或胃食管结合部腺癌患者的总生存期和无进展生存期<sup>[13]</sup>。

## 2.4 作用于 PD-1/PD-L1 的单克隆抗体抗肿瘤药物

近年来,除了直接针对肿瘤的靶点外,针对免疫检查点的抗体在肿瘤治疗中也取得了显著的成绩。以 PD-1 为靶点的免疫调节剂抗肿瘤有重要意义,其在多种肿瘤细胞表面高度表达,程序性死亡蛋白-配体 1 (PD-L1) 是 PD-1 的配体,在肿瘤浸润淋巴细胞表面高表达。研究发现,阻断 IL-10 与 PD-1 可以增强 T 细胞免疫抑制的抵抗,并增强特异性 CD8<sup>+</sup> T 细胞活性<sup>[14]</sup>。

**2.4.1 潘利珠单抗** 潘利珠单抗是人源化单克隆抗体,阻断 PD-1 和其配体间的相互作用,2014 年 9 月 4 日美国 FDA 批准其用于不可切除或转移性黑色素瘤的治疗<sup>[15]</sup>。Robert 等<sup>[16]</sup>研究显示对晚期黑色素瘤患者的治疗,潘利珠单抗较伊匹单抗显示出更好的疗效和安全性。

**2.4.2 尼伏单抗** 尼伏单抗可以阻断 PD-1 对 T 细胞的抑制作用,从而激活患者体内的免疫细胞杀瘤效应,于 2014 年 12 月 22 日和 2015 年 3 月 4 日分别被 FDA 批准用于治疗黑色素瘤与非小细胞肺癌上市。在对鳞状非小细胞肺癌的治疗中,Brähler 等<sup>[17]</sup>和 Rizvi 等<sup>[18]</sup>研究表明,尼伏单抗治疗鳞状非小细胞肺癌比多西他赛有更好的生存获益,相关不良反应发生率也较低。

**2.4.3 阿替珠单抗** 阿替珠单抗是一种人源化单

克隆抗体,能够与 PD-L1 结合,阻断其与 PD-1 和 B7.1 受体的相互作用,是 FDA 首个批准的作用于 PD-L1 的单克隆抗体抗肿瘤药物,用于治疗局部晚期转移性尿路上皮癌<sup>[19]</sup>,这也标志着转移性尿路上皮癌的药物疗法取得了新突破。

**2.4.4 avelumab** 本品是一种人源化的单克隆抗体,以 PD-1/PD-L1 通道为靶向,PD-1/PD-L1 蛋白存在于机体的免疫细胞和某些肿瘤细胞,avelumab 通过阻滞 PD-1/PD-L1 通道来帮助机体免疫系统攻击和杀死肿瘤细胞。FDA 采用了加速审批和优先评审的程序,授予其突破性疗法和孤儿药地位,批准其用于治疗转移性 Merkel 细胞癌,适用于 12 岁及以上儿童和成人患者,为第 1 个 FDA 批准的用于治疗转移性 Merkel 细胞癌的药物。

**2.4.5 durvalumab** durvalumab 是人源化单克隆抗体,通过与 PD-L1 结合,阻断其与 PD-1 和 CD80 (B7.1) 的相互作用,从而抑制免疫反应,且不引起抗体依赖的毒性。durvalumab 阻断了 PD-L1 的活性,可减小肿瘤大小,于 2017 年 5 月 1 日被美国 FDA 批准用于治疗局部晚期或转移性尿路上皮癌。

## 2.5 作用于其他靶点的单克隆抗体抗肿瘤药物

除了上述较集中的作用靶点的单克隆抗体抗肿瘤药物外, FDA 还批准了 5 个作用于其他靶点的单克隆抗体。

**2.5.1 伊匹单抗** 伊匹单抗作用于细胞毒性 T 细胞抗原-4 (CTLA-4),通过阻断 CTLA-4 与其配体结合,增加 T 细胞的活化和增殖,使人体自身免疫系统识别、定位并作用于黑色素瘤<sup>[20]</sup>,是 FDA 批准的首个能延长晚期黑色素瘤患者生命的药物。

**2.5.2 地舒单抗** 地舒单抗是一种核因子  $\kappa$ B 受体激活物配体抑制剂,具有独特的骨吸收抑制作用,抑制破骨细胞活化和发展,减少骨吸收,增加骨密度,既往用于绝经后妇女骨质疏松症和前列腺癌患者激素抑制相关骨丢失的治疗,于 2013 被 FDA 以新适应症优先评审用于治疗不能切除或手术切除很可能导致严重病患的骨巨细胞瘤成人和青少年。

**2.5.3 地妥昔单抗** 地妥昔单抗是人鼠嵌合抗体,靶向作用于 GD2, GD2 是糖脂,位于肿瘤细胞表面,在神经母细胞瘤中过度表达。地妥昔单抗与 GD2 结合,诱导抗体依赖性细胞介导的细胞毒性和补体依赖性细胞毒性<sup>[21]</sup>。其与粒-巨噬细胞集落刺激因子、白介素-2 和维 A 酸联用,用于治疗一线多药、多模式治疗前用于高风险性神经母细胞瘤患儿。

**2.5.4 埃罗妥珠单抗** 埃罗妥珠单抗靶向作用于人信号淋巴细胞激活分子家族成员 7 (SLAMF7),具有双重作用机制:直接由 SLAMF7 通路自然杀伤细胞直接激活免疫系统;也可靶向结合于多发性骨髓瘤 (MM) 表面的 SLAMF7 分子,标记这些恶性细胞,通过抗体依赖性细胞毒作用,提高自然杀伤细胞杀伤恶性细胞活性。埃罗妥珠单抗被 FDA 批准用来联合来那度胺及地塞米松用于既往至少接受过一种治疗方案的复发性或难治性多发性骨髓瘤患者的治疗。

**2.5.5 奥拉雷单抗** 奥拉雷单抗是血小板衍生生长因子受体  $\alpha$  (PDGFR- $\alpha$ ) 阻断剂,通过阻断 PDGFR- $\alpha$  起作用,有助于减慢或停止肿瘤生长<sup>[22]</sup>,于 2016 年被 FDA 以突破性治疗和孤儿药以及优先评审和快速通道地位批准上市,用于联合多柔比星治疗成人软组织肉瘤。

## 3 结语

单克隆抗体抗肿瘤药的研发逐渐占领市场的主要地位,新的作用靶点不断被发现,同时对已有靶点新功能及多靶点之间相互作用的发现,单克隆抗体抗肿瘤药的发展取得了显著进展。2011—2017 年 FDA 批准的单克隆抗体抗肿瘤药共有 20 种,仅 2015 年就有 5 种,占该年度抗肿瘤药的 55.56% (5/9),其研发企业为以美国为主的国外企业,近年来我国加大单抗药物的研发力度,但目前国内单克隆抗体抗肿瘤药仍以仿制为主,用药主要靠进口。目前国外近百亿美元销售额的单抗药物将在未来几年中专利保护陆续到期,加上单抗生产技术不断改进,蛋白表达量的提高使未来单抗的成本有望逐步下降,国内企业可抓住此发展机遇,大力发展我国的单克隆抗体抗肿瘤药市场,为广大的肿瘤患者谋福音。

## 参考文献

- [1] 朱斌,余波,翟青.影响肿瘤患者化疗疗效的医源性因素分析 [J]. 中国药房, 2012, 23(14): 1327-1329.
- [2] 陈万青,郑荣寿,曾红梅,等. 2012 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析 [J]. 中国肿瘤, 2015, 25(1): 1-10.
- [3] Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity [J]. *Nature*, 1975, 256(5517): 495-497.
- [4] 马旭,焦园园,张艳华. 单克隆抗体靶向抗肿瘤药的临床评价 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2014, 14(12): 1057-1059.
- [5] 袁玫. 单克隆抗体及基因工程抗体在肿瘤临床诊治中

- 的应用 [J]. 中国实用外科杂志, 2001, 21(9): 530-532.
- [6] Deng C, Pan B, O'Connor O A. Brentuximab vedotin [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(1): 22-27.
- [7] 赵楠, 周颖, 赵侠, 等. 治疗慢性淋巴细胞白血病新药 obinutuzumab 的药理作用及临床评价 [J]. 中国新药杂志, 2014, 23(11): 1227-1229.
- [8] 侯健, 何海燕. 单克隆抗体在多发性骨髓瘤中的临床应用 [J]. 临床血液学杂志, 2017, 30(7): 503-506.
- [9] Tivito A, Rowe J M, *et al.* Inotuzumab ozogamicin for the treatment of acute lymphoblastic leukemia [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2017, 17(12): 1557-1564.
- [10] Mullard A. Maturing antibody-drug conjugate pipeline hits 30 [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2013, 12(5): 329-332.
- [11] 谭初兵, 时丽丽, 王士伟, 等. 2012年美国FDA批准新药介绍和分析 [J]. 现代药物与临床, 2013, 28(3): 415-420.
- [12] 王诗惠, 张永凯, 宋燕青. 转移性鳞状非小细胞肺癌治疗新药: Necitumumab [C]. 第五届肿瘤药学会论文集. 北京: 中国药学会, 2016: 104-107.
- [13] 杨婷, 王国俊, 冯碧敏, 等. 雷莫芦单抗治疗胃或食管结合部腺癌疗效与安全性的 Meta 分析 [J]. 中国药房, 2016, 27(6): 789-792.
- [14] Sun Z, Fourcade J, Pagliano O, *et al.* IL-10 and PD-1 cooperate to limit the activity of tumor-specific CD8<sup>+</sup> T cells [J]. *Cancer Res*, 2015, 75(8): 1653-1644.
- [15] 潘佳佳, 贾晓青, 黄岗, 等. PD-1/PD-Ls 信号通路及其抗体在肿瘤治疗中的应用 [J]. 中国药科大学学报, 2016, 47(1): 9-18.
- [16] Robert C, Schachter J, Long G V, *et al.* Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(26): 2521-2532
- [17] Brahner J, Reckamp K L, Baas P, *et al.* Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(2): 123-135.
- [18] Rizvi N A, Mazieres J, Planchard D, *et al.* Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (Check Mate 063): a phase 2, single-arm trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(3): 257-265.
- [19] 朱国栋. Lancet: 比较 Atezolizumab 与化疗对接受顺铂治疗的局部晚期或转移性尿路上皮癌患者的疗效 (IMvigor211)——一项多中心开放性III期临床随机对照研究 [J]. 现代泌尿外科杂志, 2018, 23(4): 305.
- [20] 贺梦楠, 谭曙光, 高福. CTLA-4 治疗性抗体 Ipilimumab 作用机制研究 [C]. 第十二届全国免疫学学术大会摘要汇编. 天津: 中国免疫学会, 2017: 2.
- [21] 孙树森, 韩容, 赵志刚. 2015年上半年美国FDA批准的新分子实体与评价: 心血管系统疾病和癌症治疗用药 [J]. 药品评价, 2015, 12(16): 6-12.
- [22] 杨君义, 王艳芝, 徐飞. 治疗软组织肉瘤新药——全人源化 IgG1 单克隆抗体 olaratumab [J]. 中国新药与临床杂志, 2018, 37(4): 195-198.