

第四章 抗体制药

4.4 抗体药物的实例

一、课程目标

1) 知识学习目标

1. 掌握常用的抗体治疗药物
2. 熟悉抗体治疗的原理及其应用

2) 思政育人

我国单抗药物产业化工艺技术和质量标准建立相对落后，以及大部分企业集中仿制全球**重磅炸弹级药物**（专利快到期）的产业现状制约了我国抗体药物产业化的健康发展。通过对我国单克隆抗体药物产业化现状的分析，使学生认识到我国与先进国家之间的差距，激发学生的创新思维意识，提高学生的创新能力。

二、思政案例

我国单克隆抗体药物产业化进展：从国内企业单抗药物申报情况来看，绝大部分企业都是研发生物类似药（bio-similar 或者 biobetter），很少企业研发单抗创新药物。目前，我国除了少数几家单抗制药企业 CHO 细胞株表达量达到 3~5g/L 或以上，其他大部分企业 CHO 细胞株表达量在 2.0g/L 左右，细胞株表达量普遍较低。

三、课程组织

导入：介绍 3 种抗体药物的实例。

回顾抗体药物的发展历程：1986 年，美国 FDA 批准的第一个鼠源单克隆抗体药物上市，用于预防肾移植时急性器官排斥反应。由于人的免疫系统可以识别鼠源性单克隆抗体，产生**人抗鼠抗体免疫反应**，抗体治疗一度陷入低潮。在这种情况下，科学家开始思考：假如鼠源性单克隆抗体会被人体的免疫系统察觉，那么加上人的抗体，抗抗体反应是不是就会降低？基于这种假设，成功构建出了**人-鼠嵌合抗体**。1997 年，由美股生物制药巨头-基因泰克研发的美罗华（**利妥昔单抗**）上市，用于治疗**非霍奇金淋巴瘤**，是当年商业化最成功的单抗药物之一。但是，由于人-鼠嵌合抗体中仍存在鼠源抗体，会产生一定的人抗鼠免疫反应，所以有

必要进一步降低鼠源性，因此构建了人源化抗体。1998年，人源化抗体最成功的药物——基因泰克研发的**赫赛汀(曲妥珠单抗)**上市，用于治疗HER 2阳性的乳腺癌。目前，单抗产业仍在快速发展，增速高于全球医药行业。两款里程碑药物，均研发自**基因泰克**，请同学们记住这个名字：它，树立了生物制药领域的泰斗地位，开启了单抗高速发展的序幕。不过，研发新药很烧钱，基因泰克之所以能够源源不断地开发出爆品，和另一巨头罗氏的入股有很大的关系。截至2014年，美国FDA已批准了37种治疗性抗体药物上市，用于诊断的抗体更是多到无法枚举。今天，介绍3个比较典型的“重磅炸弹”级的治疗性抗体药物产品：**曲妥珠单抗(商品名：赫赛汀ting)**、**阿达木单抗(商品名：修美乐)**和**贝伐珠单抗(商品名：阿瓦斯汀)**。我们分别来看一下。

知识点 1：阿达木单抗

2003年，第一个**全人源单克隆抗体**上市，它就是全球药王——阿达木单抗。阿达木单抗，是由英国CAT与美国雅培两家公司联合研制开发的。2010年在中国获准上市。阿达木单抗，多年来一直是单抗药物全球市场的领军者。2017年，修美乐全球销售额为189亿美元，连续5年稳坐“全球药王”称号。尽管是药王，但是由于没有纳入我国医保目录，在我国的销售额较低，约为1.4亿元。

阿达木单抗的商品名为修美乐，是一种皮下注射给药的生物治疗药物，在我国食品药品监督管理局(CFDA)获批了2个适应症，分别是类风湿关节炎和强直性脊柱炎。类风湿性关节炎，被称为“不死的癌症”。

阿达木单抗可以和人肿瘤坏死因子(TNF- α)高效特异性结合。TNF- α 是一种细胞因子，通常在炎症和免疫应答中出现，作为信号分子在病理性炎症和关节破坏方面起重要作用，例如，类风湿性关节炎患者的TNF- α 含量较高。而且阿达木单抗具有补体依赖的细胞毒性作用，可以清除表达TNF- α 的细胞。该产品对TNF- α 高度特异，不与肿瘤坏死因子TNF- β (淋巴毒素)结合，因此不良反应和副作用都较小。

阿达木单抗主要剂型为预填充于注射器中的注射液，单支注射液的规格40mg/0.8mL，一般通过皮下注射给药。对于患有类风湿关节炎和强直性脊柱炎的成人患者，建议用量为40mg阿达木单抗，每两周皮下注射单剂量给药，通常在治疗12周内可获得临床应答。阿达木单抗的年治疗费用为19.8万元。我国有阿达木单抗生物类似药，国内类似药的治疗费用仅为5-6万元。

知识点 2 贝伐珠单抗

2004年，一款重磅重组抗VEGF人源化单抗——贝伐珠单抗上市，它是第一个在美国

上市的抑制肿瘤血管生成的药物。2010 年进入中国，2017 年进入我国医保目录。2017 年全球销售额为 69 亿美元(折合人民币：474 亿元)，全球排名第 7。

贝伐珠单抗的商品名为阿瓦斯汀，由罗氏和基因泰克开发，贝伐珠单抗的作用靶点是：血管内皮生长因子，简称 VEGF。

血管内皮生长因子(VEGF)，具有促进血管通透性增加、血管内皮细胞迁移、增殖和血管形成的作用。过表达的 VEGF 通常作为肿瘤发生和发展的主要标志物之一，目前临床上也将 VEGF 水平的检测作为肿瘤诊断的依据之一。以 VEGF 作为肿瘤治疗的靶点也是众多科学家和制药企业努力的方向。

贝伐珠单抗通过与 VEGF 结合，使 VEGF 失去生物活性，抑制血管的新生，阻断血管对肿瘤的血液供应，进而抑制肿瘤细胞在体内的扩散和增殖。

市售成品的贝伐珠单抗为无色透明的注射液。贝伐珠单抗主要用于治疗转移性结直肠癌，给药方式为静脉滴注。

知识点 3: 曲妥珠单抗

第 3 种抗体药物是：曲妥珠单抗

曲妥珠单抗的商品名为赫赛汀，也是由罗氏和基因泰克开发的。在 1998 年获得美国 FDA 批准上市，于 2002 年在中国获批上市，2017 年进入我国医保目录。2017 年，赫赛汀的全球销售额为 70 亿瑞士法郎(折合人民币 485 亿元)。曲妥珠单抗主要适用于治疗人类表皮生长因子受体 2(HER 2) 阳性的转移性乳腺癌。

乳腺癌是发生在乳腺上皮组织的恶性肿瘤，就全球而言，乳腺癌是女性第二位致死原因 HER 2，又称人类表皮生长因子受体-2。它结合在细胞膜表面，参与了影响细胞生长和分化的信号转导通路，将生长信号从细胞外发送至细胞内。HER 2 基因是原癌基因，HER 2 在乳腺癌中的高表达往往预示肿瘤细胞繁殖能力强。HER 2 蛋白通过和 EGF 受体结合，传递生长信号，从而刺激癌细胞疯狂增长，复发和转移相对较快。

曲妥珠单抗，通过和 HER 2 结合，阻断肿瘤细胞生长信号的传递，从而抑制癌细胞的生长。曲妥珠单抗还可以促进 HER 2 在机体内降解；并且通过 ADCC 作用，募集免疫细胞来攻击并杀死肿瘤细胞；另外，它还可以下调血管内皮生长因子和其他血管生长因子活性。赫赛汀市售药品的剂型为 440mg/支冻干粉，使用前稀释剂将冻干粉稀释，以静脉滴注的方式给药。从药品价格上看，费用高昂，单瓶价格约为 7600 元，2017 年仅有 20%的患者能够负担赫赛汀的相关费用。我国正在研究曲妥珠单抗的生物类似药，预计上市后会在价格上对原研药赫赛汀造成一定的影响。

讨论：今天介绍了 3 种抗体药物：阿达木单抗、贝伐珠单抗和曲妥珠单抗都是外国发明的，我们国家的单克隆抗体现象是什么样的？

参考文献：我国单克隆抗体药物产业化进展浅谈

目的：通过对我国单克隆抗体药物产业化现状的分析，使学生认识到我国与先进国家之间的差距，激发生的创新思维意识，提高医学生的创新能力。