·新药述评与论坛·

首个治疗 HER2 突变非小细胞肺癌的口服药:zongertinib

张　芳[1],孙韬华[2],陈安进[2*]
(青岛市市立医院 1 药学部,2 药物临床试验研究科,青岛 266011)

[摘要] zongertinib 是一种 HER2 选择性酪氨酸激酶抑制剂。美国 FDA 于 2025 年 8 月批准 zongertinib 用于 HER2 酪氨酸激酶结构域突变且既往接受过全身治疗的不可切除或转移性非鳞状非小细胞肺癌(NSCLC)成人患者的治疗。临床研究表明,zongertinib 具有良好的疗效且安全性可控。zongertinib 常见不良反应包括腹泻、肝毒性和皮疹等。

[关键词] zongertinib;HER2 突变;非小细胞肺癌;临床研究
[中图分类号] R979.1　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003 - 3734(2026)09 - 0920 - 04

The first oral drug in treatment of HER2 mutant non-small cell lung cancer: zongertinib

ZHANG Fang[1], SUN Tao-hua[2], CHEN An-jin[2*]
(1 *Department of Pharmacy*, 2 *Drug Clinical Trial Research Department*, *Qingdao Municipal Hospital*, *Qingdao* 266011, *China*)

[**Abstract**] Zongertinib is a novel human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) selective tyrosine kinase inhibitor. In August 2025, zongertinib was approved by the US FDA for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic non-squamous non-small cell lung cancer whose tumors have HER2 tyrosine kinase domain mutations and who have received prior systemic therapy. Clinical studies have shown that zongertinib has good efficacy and a manageable safety profile. Common adverse reactions of zongertinib include diarrhea, hepatotoxicity, and rash, *etc*.

[**Key words**] zongertinib; HER2 mutant; non-small cell lung cancer; clinical research

肺癌是全球发病率仅次于乳腺癌的癌症,其死亡率居癌症之首[1]。肺癌包括小细胞肺癌(small cell lung cancer,SCLC)和非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer,NSCLC),其中 NSCLC 约占 87%[2]。NSCLC 患者中,约 2.6% ~5.6% 存在 HER2 突变[3-4]。HER 家族包含 4 个成员,即表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR,亦称 HER1)、HER2、HER3 和 HER4。HER2 自身无配体结合域,但能与已结合配体的其他 HER 家族成员形成异源二聚体,稳定配体结合并增强激酶介导的下游信号通路的活化[4]。HER2 变异可导致下游通路持续激活从而诱发肿瘤[5-6],是 NSCLC 患者的重要治疗靶点[7]。此前,美国 FDA 唯一批准的针对 HER2 突变 NSCLC 的靶向药物是德曲妥珠单抗[8],但德曲妥珠单抗可能伴随严重的不良反应如间质性肺病[9]。2025 年 8 月 8 日,美国 FDA 加速批准 zongertinib(Zon,商品名:Hernexeos)上市,用于经美国 FDA 批准的检测方法确诊为 HER2 酪氨酸激酶结构域突变且既往接受过全身治疗的不可切除或转移性非鳞状 NSCLC 成人患者的治疗。Zon 分子式为 $C_{29}H_{29}N_9O_2$,相对分子量为 535.6。结构式见图 1[10]。

[作者简介] 张芳,女,主任药师,主要从事医院药学相关研究。E-mail:474285027@qq.com。
[通讯作者] *陈安进,男,主任药师,主要从事医院药学相关研究。联系电话:(0532)82789192,E-mail:chenanjin@sina.com。
[DOI]10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.09.004

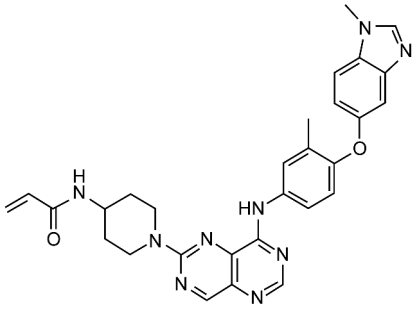


图 1 zongertinib 的结构式[10]

1 作用机制

Zon 是一种具有高度选择性的酪氨酸激酶抑制剂,其丙烯酰胺部分与 HER2 氨基酸序列第 805 位上的半胱氨酸形成共价键[11],从而抑制 HER2 的磷酸化、HER2 下游信号细胞外信号调节激酶及蛋白激酶 B 等的磷酸化以及携带 HER2 酪氨酸激酶结构域激活突变的肺癌细胞的增殖[10-11]。

2 药理学

Zon 可高效抑制 HER2,且具有高度特异性。在人胚胎肾细胞(human embryonic kidney,HEK)中,Zon 抑制 HER2 的磷酸化的半数抑制浓度(half maximal inhibitory concentration,IC_{50})为 12 nmol·L^{-1},而对于 EGFR,其 IC_{50}为 576 nmol·L^{-1};在细胞的增殖实验中,对依赖 HER2 的小鼠原 B 淋巴细胞系(Ba/F3)细胞,Zon 的 IC_{50}为 16 nmol·L^{-1},而对依赖于 EGFR 的 Ba/F3 细胞,Zon 的 IC_{50}为 1 540 nmol·L^{-1};在 HER2 依赖性人癌细胞系中,Zon 表现出高效抗增殖能力(IC_{50} < 100 nmol·L^{-1}),而对 EGFR 依赖性人癌细胞系无活性(IC_{50} > 5 000 nmol·L^{-1})[11]。

以携带 *HER2* 基因扩增的人胃癌细胞 NCI-N87 构建小鼠模型,Zon 在每日剂量 5 mg·kg^{-1}时,可延缓肿瘤生长;在每日剂量 10 mg·kg^{-1}及以上时,可剂量依赖性缩小肿瘤。以携带 HER2 突变的 NSCLC 患者来源的细胞构建小鼠模型,以 30 mg·kg^{-1}的剂量(*bid*)给予 Zon 可有效缩小肿瘤,以 100 mg·kg^{-1}的剂量(*bid*)给予 Zon 可诱导肿瘤进一步缩小,且以体重进行评估耐受性良好。在 NCI-N87 小鼠模型中,德曲妥珠单抗治疗(3 mg·kg^{-1})可缩小肿瘤,但在 21 d 试验结束时肿瘤开始重新生长;Zon(10 或 20 mg·kg^{-1})治疗的小鼠,肿瘤缩小程度超过德曲妥珠单抗;德曲妥珠单抗与任一剂量的 Zon 联用,肿瘤缩小程度均超过单药治疗[11]。

3 药动学

健康受试者单次口服 60 mg 的 Zon 片剂后,血浆中 Zon 的浓度迅速上升,T_{max}为 2.0 h,C_{max}的几何均值为 914 nmol·L^{-1}。达峰后,血浆浓度呈多相消除,表观清除率的几何均值为 151 mL·min^{-1},$T_{1/2}$的几何均值为 38.7 h,$AUC_{0-\infty}$为 12 300 nmol·h·L^{-1}[12]。

HER2 变异的晚期或转移性实体瘤患者口服 Zon 120 mg(*qd*)后,稳态峰浓度($C_{max,ss}$)为 3.0 μmol·L^{-1},总暴露量 AUC 为 34 μmol·h·L^{-1}。以获批推荐剂量(体重 <90 kg:120 mg,*qd*;体重 ≥90 kg:180 mg,*qd*)给药时血药浓度在 2.5 d 内达到稳态,AUC 蓄积约为 1.5 倍,C_{max}蓄积约为 1.3 倍。在 60 ~ 360 mg 的剂量范围内,Zon 的 C_{max}和 AUC 以接近剂量比例的方式增加。Zon 的 T_{max}约为 2 h,口服的绝对生物利用度为 76%。Zon 的血浆蛋白结合率 >99%,表观分布容积为 118 L,$T_{1/2}$为 12 h,表观清除率为 115 mL·min^{-1}。随着体重的增加,Zon 的表观分布容积和清除率也会增加[10]。

4 药物相互作用

连续 7 d 使用强效 CYP3A 诱导剂卡马西平(600 mg,*qd*)后单次给药 Zon,Zon 的 AUC 降低了 63.5%,C_{max}降低了 43.6%,T_{max}无临床显著变化,$T_{1/2}$缩短[12]。

Zon 是一种乳腺癌耐药蛋白(breast cancer resistance protein,BCRP)抑制剂,在连续 12 d 与 Zon(120 mg,*qd*)同时服用后,BCRP 底物瑞舒伐他汀的 C_{max}增加了 3 倍,AUC 增加了 2.3 倍。

与强效 CYP3A、P 糖蛋白底物(P-gp)、BCRP 抑制剂和雷贝拉唑(质子泵抑制剂)同时使用,未观察到 Zon 在药动学上的临床显著变化。当与 Zon 同时使用时,咪达唑仑(CYP3A 底物)、达比加群(P-gp)、二甲双胍(OCT2 和 MATE1/2-K 底物)和瑞格列奈(CYP2C8 底物)的药动学未观察到临床疗效的显著差异。

5 临床疗效

Zon 的首次人体试验纳入年龄 ≥18 岁,经组织学或细胞学确诊为 HER2 异常且对标准治疗耐药或不适合接受标准治疗的晚期、不可切除和/或转移性实体瘤患者[13]。共纳入 105 例患者,*bid* 或 *qd* 给药。*bid* 的单次给药剂量包括 15 mg(n = 3)、30 mg(n = 3)、60 mg(n = 4)、100 mg(n = 4)和 150 mg(n = 3);*qd* 的给药剂量包括 60 mg(n = 5)、120 mg(n = 4)、180 mg(n = 25)、240 mg(n = 18)、300 mg(n =

25)和 360 mg(n = 11)。该研究中,Zon 治疗持续时间的中位值为 4.2 个月。经研究者确认所有患者的客观缓解率(overall response rate,ORR)为 30%;疾病控制率(disease control rate,DCR)为 83%,疾病缓解持续时间(duration of response,DOR)的中位值为 12.7 个月,疾病控制持续时间(duration of disease control,DODC)的中位值为 8.4 个月。对 NSCLC 患者(n = 54),ORR 为 35%,DCR 为 93%,DODC 的中位值为 17.2 个月。因数据截止时,19 例疾病缓解的 NSCLC 患者中有 13 例仍在治疗中,故 DOR 无法计算。

一项单臂、开放、多中心、多队列临床试验[14]评估了 Zon 在 HER2 突变型晚期或转移性 NSCLC 患者中的疗效和安全性。研究分为 5 个队列,即酪氨酸激酶结构域突变的非鳞状 NSCLC 患者(队列 1)、既往未接受治疗的酪氨酸激酶结构域突变的非鳞状 NSCLC 患者(队列 2)、非酪氨酸激酶结构域突变的非鳞状 NSCLC 患者或酪氨酸激酶结构域突变的鳞状 NSCLC 患者(探索性队列 3)、酪氨酸激酶结构域突变且伴有活动性脑转移的 NSCLC 患者(队列 4)以及既往接受过 HER2 靶向抗体-药物偶联物治疗的酪氨酸激酶结构域突变的非鳞状 NSCLC 患者(队列 5)。Zon 给药以 21 d 为 1 个疗程。队列 1 的患者首先按 1∶1 的比例随机分配,接受 120 mg,*qd* 或 240 mg,*qd* 治疗,至中期剂量分析后,确定为 120 mg,*qd* 的给药方案;其他队列患者最初接受 240 mg,*qd* 的治疗,在队列 1 进行中期剂量分析后,新入组的患者改为接受 120 mg,*qd* 的治疗。数据截至时,队列 1 中接受 120 mg 剂量治疗的患者(n = 75),ORR 为 71%,DCR 为 96%,DOR 的中位值为 14.1 个月,无进展生存期(progression-free survival,PFS)的中位值为 12.4 个月;接受 240 mg 剂量治疗的患者(n = 55),ORR 为 84%,DOR 的中位值为 9.7 个月,PFS 的中位值为 10.9 个月。队列 5 中,ORR 为 48%,其中有 22 例患者既往接受过德曲妥珠单抗治疗,ORR 为 41%。队列 3 中,6 例非酪氨酸激酶域突变的患者获得客观缓解,ORR 为 30%。队列 2 和队列 4 的数据暂未获得。

对该试验中的 71 例(其中 37% 患有脑转移)既往接受过至少 1 次系统治疗但未接受过 HER2 靶向酪氨酸激酶抑制剂或 HER2 靶向抗体-药物偶联物治疗的患者进行有效性分析,ORR 为 75%,其中 6% 的患者达到完全缓解,58% 的患者 DOR ≥ 6 个月;对 34 例之前接受过含铂化疗和 HER2 靶向抗体-药物偶联物治疗的患者进行评估,ORR 为 44%,其中 2.9% 的患者达到完全缓解,DOR 为 5.4 个月。这些数据支持了 Zon 的获批[10]。

此外,Illini 等[15]对 6 例 HER2 变异但不符合临床试验入选标准的 NSCLC 患者给予 Zon 120 mg,*qd* 进行治疗。6 例患者均曾接受过德曲妥珠单抗治疗,后因疾病进展(4 例)和/或发生间质性肺炎(2 例)而终止治疗。2 ~ 5 个月的治疗后,1 例患者获得完全缓解,4 例实现部分缓解,1 例疾病稳定,ORR 为 83%,DCR 为 100%。

6 安全性

Zon 可导致肝毒性,接受 Zon 治疗的患者中有 27% 发现肝毒性,其中 3 级药物性肝损伤的发生率为 1.5%,4 级为 0.4%;3 级肝功能衰竭的发生率为 0.4%。Zon 可导致左心室射血分数(left ventricular ejection fractions,LVEF)降低,引起严重的左心室功能障碍,接受 Zon 治疗的患者中有 6% 出现 LVEF 下降,其中 1.9% 为 3 级。Zon 可导致间质性肺病/肺炎,发生率为 1.2%[10]。

在剂量探索性研究[13]中,最高用药剂量 150 mg,*bid* 和 360 mg, *qd* 未达 Zon 的最大耐受剂量。治疗相关不良事件(treatment-related adverse events,TRAEs)发生率为 82%,其中 3 级及以上的发生率为 10%。最常见的 TRAEs 包括腹泻(50%)、皮疹(16%)、贫血(10%)、食欲减退(10%)和谷丙转氨酶升高(10%)。

对 260 例以 Zon 120 mg,*qd* 进行单药治疗的患者的安全性数据进行汇总,最常见(>20%)的不良反应为腹泻(53%)、肝毒性(27%)、皮疹(27%)、疲劳(22%)和恶心(21%)。最常见(≥2%)的 3 级或 4 级实验室检查异常为淋巴细胞减少(9%)、谷丙转氨酶升高(5%)、谷草转氨酶升高(4.3%)、钾降低(2.7%)和 γ-谷氨酰转移酶升高(2.7%)[10]。

7 总结

对既往接受过全身治疗的 HER2 突变型非鳞状 NSCLC 患者,Zon 的临床疗效确切且持久。此前美国 FDA 批准的针对 HER2 突变 NSCLC 患者的药物仅有德曲妥珠单抗,在期临床试验中,接受 5.4 和 6.4 mg·kg^{-1}剂量德曲妥珠单抗治疗患者的 ORR 分别为 50.0% 和 56.0%,DOR 分别为 7.7 和 8.3 个月[16],而 Zon 的 ORR 达 75%,DOR 超过 15 个月[10]。相对于 EGFR,Zon 对 HER2 具有高度选择性,因此

EGFR 抑制剂相关 TRAEs 发生率较低[13-14]，3 级及以上 TRAEs 发生率较德曲妥珠单抗明显降低[10,16]。德曲妥珠单抗重要的不良反应药物相关间质性肺病发生率为 14.9% 和 32.0%（剂量 5.4 和 6.4 mg·kg^{-1}），而 Zon 的发生率仅为 1.2%。德曲妥珠单抗需通过静脉输液方式给药，且须由专业医疗人员操作，而 Zon 为口服片剂，可居家服用，提高患者用药依从性。在除了 NSCLC 以外的其他肿瘤（如乳腺癌）中，Zon 也显示出活性，系列临床试验正在进行当中[13,17-18]。作为首个口服的 HER2 突变 NSCLC 靶向药，Zon 值得关注，但该药目前临床试验入组患者数量较少，其有效性和安全性数据有限，可能有尚未发现的不良反应，还需进一步临床试验及临床使用数据予以验证。

[参 考 文 献]

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, *et al*. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.

[2] American Cancer Society. Key statistics for lung cancer[EB/OL]. (2025-01-16) [2025-08-11]. https://https://www.cancer.org/cancer/types/lung-cancer/about/key-statistics.html.

[3] KATO Y, UDAGAWA H, MATSUMOTO S, *et al*. Efficacy of immune checkpoint inhibitors plus platinum-based chemotherapy as 1st line treatment for patients with non-small cell lung cancer harboring HER2 mutations: Results from LC-SCRUM-Asia[J]. *Lung Cancer*, 2024, 197: 107992.

[4] HONG LZ, PATEL S, DRUSBOSKY LM, *et al*. Molecular landscape of ERBB2 alterations in 3000 advanced NSCLC patients [J]. *NPJ Precis Oncol*, 2024, 8(1): 217.

[5] PERERA SA, LI DN, SHIMAMURA T, *et al*. HER2YVMA drives rapid development of adenosquamous lung tumors in mice that are sensitive to BIBW2992 and rapamycin combination therapy[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(2): 474-479.

[6] CONNELL CM, DOHERTY GJ. Activating HER2 mutations as emerging targets in multiple solid cancers[J]. *ESMO Open*, 2017, 2(5): e000279.

[7] FRIEDLAENDER A, SUBBIAH V, RUSSO A, *et al*. EGFR and HER2 exon 20 insertions in solid tumours: from biology to treatment[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(1): 51-69.

[8] MEHTA GU, VELLANKI PJ, REN Y, *et al*. FDA approval summary: fam-trastuzumab deruxtecan-nxki for unresectable or metastatic non-small cell lung cancer with activating HER2 mutations[J]. 2024, 29(8): 667-671.

[9] ABUHELWA Z, ALLOGHBI A, ALQAHTANI A, *et al*. Trastuzumab deruxtecan-induced interstitial lung disease/pneumonitis in ERBB2-positive advanced solid malignancies: a systematic review[J]. *Drugs*, 2022, 82(9): 979-987.

[10] FDA. HERNEXEOS® (zongertinib tablets), for oral use[EB/OL]. (2025-08-12)[2025-08-13]. https://https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/219042s000lbl.pdf.

[11] WILDING B, WOELFLINGSEDER L, BAUM A, *et al*. Zongertinib (BI 1810631), an irreversible HER2 TKI, spares EGFR signaling and improves therapeutic response in preclinical models and patients with HER2-driven cancers[J]. *Cancer Discov*, 2025, 15(1): 119-138.

[12] TIAN XF, ESMAEILI H, MINICH D, *et al*. The effect of carbamazepine, a strong CYP3A inducer, on the pharmacokinetics of zongertinib in healthy male volunteers[J]. *Pharmacotherapy*, 2025, 45(2): 94-103.

[13] HEYMACH JV, OPDAM F, BARVE M, *et al*. HER2-selective tyrosine kinase inhibitor, zongertinib (BI 1810631), in patients with advanced/metastatic solid tumors with HER2 alterations: a phase ia dose-escalation study[J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(11): 1337-1347.

[14] HEYMACH JV, RUITER G, AHN MJ, *et al*. Zongertinib in previously treated HER2-mutant non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2025, 392(23): 2321-2333.

[15] ILLINI O, LANG-STÖBERL AS, FABIKAN H, *et al*. Very first real-world data on zongertinib use in non-small cell lung cancer patients with HER2 mutations: a brief report[J]. *Cancer Treat Res Commun*, 2024, 42: 100875.

[16] JÄNNE PA, GOTO Y, KUBO T, *et al*. Final analysis results and patient-reported outcomes from DESTINY-Lung02-a dose-blinded, randomized, phase 2 study of trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-mutant metastatic NSCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2025: S1556-864(25)00981-5.

[17] 张云惠，钟陆华，黄焕均，等. PD-1 抑制剂治疗晚期非小细胞肺癌老年患者的疗效和安全性分析[J]. 今日药学，2025，35(8)：609-613.

[18] 罗婧雅，李晓珠，陈荣洋，等. 安罗替尼联合 PD-1 单抗治疗非小细胞肺癌的药效分析[J]. 今日药学，2025，35(6)：451-456.

编辑：蒋欣欣/接受日期：2025-09-12