# 基于专利数据的 SHP2 抑制剂布局策略研究

## Research on the Layout Strategy of SHP2 Inhibitors Based on Patent Data

杨 超[1,2]

（1. 苏州亚盛药业有限公司，江苏苏州 215000；2. 中国政法大学培训学院，北京 100088）

YANG Chao[1,2]

（*1. Ascentage Pharma (Suzhou) Co., Ltd., Suzhou 215000; 2. Training School, China University of Political Science and Law, Beijing 100088*）

**摘要**：含 Src 同源 2 结构域蛋白酪氨酸磷酸酶 2（SHP2）抑制剂作为靶向大鼠肉瘤病毒癌基因同源物 / 丝裂原活化蛋白激酶（RAS/MAPK）通路和免疫检查点通路的关键调控分子，已成为肿瘤及自身免疫疾病领域的研发热点。该文基于专利大数据分析，系统梳理了 SHP2 抑制剂的技术演进路径与竞争格局，重点分析了国内外领先药企在专利申请与技术布局方面的策略差异。该文采用对比分析方法，深入探讨了不同企业在化合物通式、药物联用、晶型、制备工艺等方面的专利布局特点，揭示其在临床开发、市场占有率及技术壁垒构建中的战略意义。同时建议企业结合自身的研发优势与战略定位，为该类药物的专利布局与申请策略制定提供指导。

**关键词**：SHP2 抑制剂；专利申请；布局策略；竞争格局

**中图分类号**：R95；R979.1$^{+}$9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2026)04-0481-06

**引用**：杨 超. 基于专利数据的 SHP2 抑制剂布局策略研究 [J]. 中国医药工业杂志, 2026, **57**(4): 481-0486. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2026.04.015

含 Src 同源 2 结构域蛋白酪氨酸磷酸酶 2（Src homology 2 domain-containing protein tyrosine phosphatase 2，SHP2）是一种非受体蛋白酪氨酸磷酸酶，在多种组织的细胞质中普遍表达[1]，可调控代谢、细胞生长、分化、细胞迁移、转录和致癌性转化等多种细胞信号传导事件[2]。SHP2 作为大鼠肉瘤病毒癌基因同源物（rat sarcoma viral oncogene homolog，RAS）/ 丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）信号通路的关键调控节点，在 Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物（Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog，KRAS）突变肿瘤中展现出独特的研究和应用价值[3]。研究[4]表明，SHP2 抑制剂可阻断 SOS1 蛋白介导的 RAS 激活，克服传统靶向药物的耐药性，并与其他类型的抑制剂协同增强抗肿瘤效果。此外，SHP2 可通过调控 PD-1/PD-L1 信号通路来影响 T 细胞功能，有望增强免疫治疗响应，尤其在“冷肿瘤”转化中潜力显著[5]。

本研究通过分析 SHP2 抑制剂的技术竞争格局，为医药企业的靶点选择与专利战略制定提供关键的决策依据，以期优化资源配置，推动 SHP2 抑制剂的高效研发与产业化。

## 1 研究方法

本研究的专利检索基于 PatSnap 专利数据库（https://account.zhihuiya.com/）进行，临床药物检索则基于 PatSnap 新药情报库和 Cortellis 数据库（https://access.cortellis.cn/login?app=cortellis）进行。其中，在 PatSnap 专利数据库中，以“TAC:(SHP2 or SHP-2) or TAC:(Src 同源性 2 $W2 蛋白酪氨酸磷酸酶 2)”作为关键词（注：$W2 是指在 PatSnap 数据库中 2 个无位置顺序的关键词之间间隔不超过 2 个单词或汉字）进行检索，截至 2025 年 8 月 26 日，共检索出 909 组简单同族专利。上述简单同族专利是指按照 WO>CN>US>EP>JP> 其他国家的文本优先级呈现，即当同族专利中包含 WO、CN、US、EP、JP 专利时，优先显示 WO 专利，没有 WO 专利时优先显示 CN 专利，没有 WO 和 CN 专利时优先显示 US

**收稿日期**：2025-10-31

**作者简介**：杨 超，助理研究员，从事医药知识产权和竞争情报的研究。

专利，以此类推。

**1.1**　全球专利年度申请量

在上述 909 组简单同族专利检索结果中，通过人工排除，将结果限定在“应用领域”和“技术主题”2 个方面，检索时间为 1997 年 6 月 17 日至 2025 年 8 月 26 日，共检索到 723 组简单同族专利，主要涵盖以下技术方向：通式化合物、药物晶型、药物制剂、药物联用、药物新用途、给药方法等专利类型。基于此，统计并分析了 SHP2 抑制剂的全球专利年度申请量趋势。图 1 展示了 2006—2025 年的专利申请量。

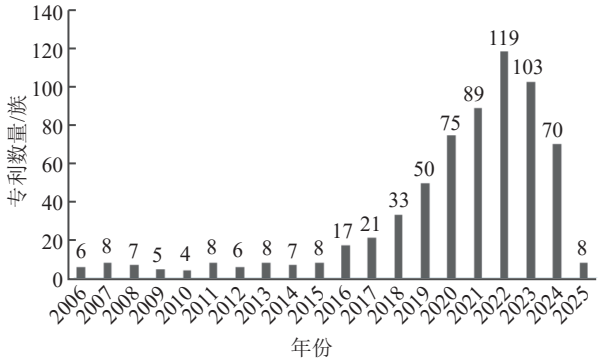



**图 1　SHP2 抑制剂相关专利的全球年度申请量趋势**

Fig.1　Global Annual Trend of Patent Applications for SHP2 Inhibitors

由图 1 可见，SHP2 相关专利数量在早期呈波动上升趋势，从 2016 年开始呈现出稳定的增长趋势，表明 SHP2 靶点相关的研发热度持续提升，越来越多的研究者在此靶点上进行专利布局。专利申请量在 2022 年达到顶峰，从 2023 年开始出现下降趋势。这可能与靶点研究的竞争有关。而 2024 年和 2025 年提交的专利申请，依据专利申请后 18 个月公开的规定，目前尚未完全公开。

**1.2**　主要研究者（专利申请人）分析

对上述 723 组同族专利进行分析，筛选、统计出“主要研究者（专利申请人）”，结果如图 2 所示。

由图 2 所知，国内外均有许多医药公司对该靶点进行了专利布局。外企如诺华制药、诺和诺德、安进等，国内企业则包含了首药控股、加科思新药等。这说明该靶点具有重要的研发价值，全球市场潜力巨大，已成为国内外药企开展专利布局的重要靶点。

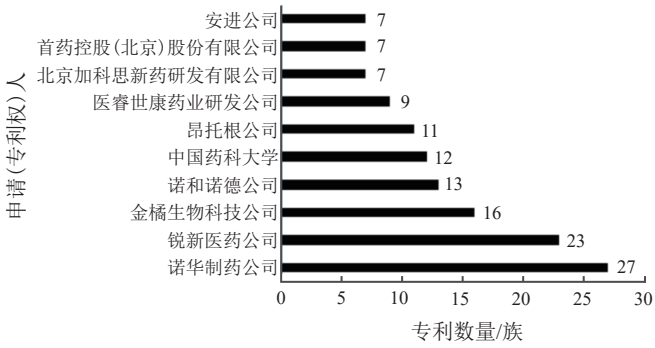



**图 2　SHP2 抑制剂专利的主要研究者（专利申请人）**

Fig.2　Leading Applicants（Patent Applicants）of SHP2 Inhibitor Patents

**1.3**　SHP2 抑制剂的定性研究和分析

目前处于临床试验阶段的 SHP2 抑制剂均为小分子药物，且根据作用位点的不同可以分为 2 大类：催化位点抑制剂和变构位点抑制剂。

**1.3.1**　催化位点抑制剂

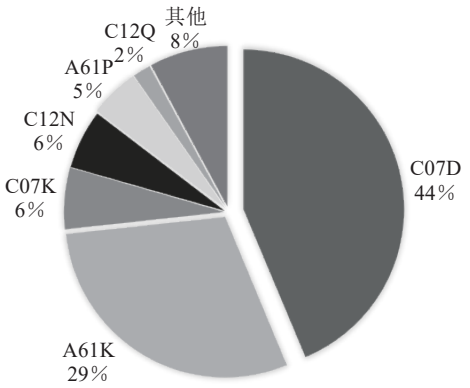
催化位点抑制剂通过与酪氨酸磷酸酯底物竞争，靶向磷酸酶的活性位点。值得注意的是，由于蛋白酪氨酸磷酸酶（protein tyrosine phosphatase，PTP）家族中的磷酸酶活性域高度保守，导致这类抑制剂在选择性上存在明显不足；且由于结构中通常含有高电荷的官能团，导致其细胞透膜性和口服生物利用度较差。该类抑制剂的典型代表为 GS-493（化合物专利为 WO 2012041524A1）。尽管 GS-493 在早期研究中显示出一定的潜力，但选择性和药代动力学特性有待优化，目前的临床应用受限[6]。

**1.3.2**　变构位点抑制剂

变构位点抑制剂通过与 SHP2 的非保守变构位点结合，使酶稳定在非活性构象，从而抑制 SHP2 的催化功能。相较于催化位点抑制剂，变构抑制剂具有更好的选择性和药理学吸引力[7]。如诺华公司开发的首个 SHP2 变构抑制剂，SHP099（化合物专利为 US 20170204080A1），具有高效、选择性、可溶性和高口服生物利用度的特点。但由于 SHP099 存在剂量依赖的光毒性，未进入临床试验阶段，后续经结构优化得到了化合物 TNO-155。

### 1.4 技术类型分类

通过国际专利分类（international patent classification，IPC）对 723 组专利文献进行技术类型分类，以揭示不同技术分支在专利产出上的分布特征，结果如图 3 所示。




C07D—杂环化合物；A61K—医用、牙科用或化妆用配制品；C07K—肽类；C12N—微生物或酶、其组合物，繁殖、保藏或维持微生物，变异或遗传工程，培养基；A61P—化合物或药物制剂的特定治疗活性；C12Q—酶、核酸或微生物的测定或检验方法。

**图 3 专利文献的 IPC 类型分布图**

Fig.3 Distribution of IPC Types of the Related Patents

由图 3 可知，杂环化合物的专利数量最多，C07D 类占比达 44%。C07K 代表肽类相关专利，反映了生物技术和制药行业在肽类药物研发方面的关注和投入。C12N 和 C12Q 类分别占 6%和 2%，表明在微生物和酶的应用方面也有一定的专利活动。A61P 分类占比 5%，进一步强调了医疗健康领域的创新活动。其他分类共占 8%，显示出专利技术的多样性。

## 2 SHP2 抑制剂的临床研究进展

### 2.1 全球竞争格局概览

在 PatSnap 新药情报库和 Cortellis 数据库中，以“SHP2 抑制剂”作为检索关键词，截至 2025 年 8 月 26 日，共检索出处于临床试验阶段的药物 14 款。其中，临床Ⅲ期药物共 1 款，临床Ⅱ期药物共 6 款，临床Ⅰ期药物共 7 款。表 1 汇总了全球范围内目前处于临床Ⅱ期及以上的药物及临床进展情况。

目前全球进入临床Ⅱ期和Ⅲ期的 7 款 SHP2 抑制剂均为小分子药物，主要适应证集中在非小细胞肺癌、食管癌等实体瘤。整体竞争格局呈现以下特点：处于临床Ⅲ期的 JAB-3312 目前进度最快，在研适应证为非小细胞肺癌、头颈鳞癌、食管鳞癌等实体瘤，是国内外 SHP2 抑制剂研发的领头羊，若成功上市将占据先发优势。而同处临床Ⅱ期的 6 款药物竞争激烈，包括跨国药企［例如诺华制药 TNO-155、锐新医药（Revolution Medicine）的 RMC-4630］和国内企业（例如勤浩医药的 GH-21、歌斐木生物的 BR-790），适应证差异小，未来可能面临同质化竞争。

### 2.2 国内外研发对比

国内代表企业主要包括加科思新药、勤浩医药和歌斐木生物。其中，加科思新药的产品除在研的几个适应证外（如与 KRAS G12C 抑制剂联用），还在尝试拓展不同的新适应证（例如乳腺癌）以及药物联用方案等；勤浩医药和歌斐木生物的产品均进入临床Ⅱ期研究。可见，中国企业在 SHP2 抑制剂开发方面的研究实力和进度已不容忽视。

国外代表企业主要有诺华制药、Revolution Medicines、BridgeBio Pharma 和 Erasca。尽管诺华制药的 TNO-155 在临床研发进度上稍落后于加科思新药的 JAB-3312，但其全球临床试验多达 12 项，远高于 JAB-3312（6 项）；且 TNO-155 的临床研究涵盖了更广的适应证（如皮肤相关疾病）和药物联合疗法。Revolution Medicines 的 RMC-4630 正进行 7 项临床研究，BridgeBio Pharma 的 BBP-398 正进行 6 项临床研究，Erasca 的 ERAS-601 也有 5 项临床研究正在进行，进一步体现了该靶点巨大的商业化潜力。

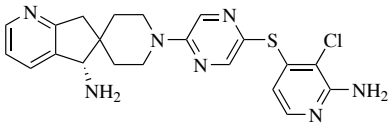
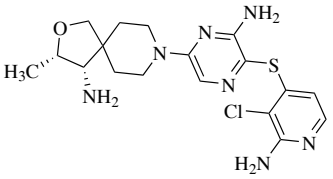
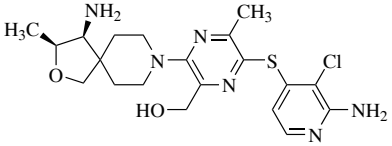
## 3 国内外药企的布局策略对比

基于临床研发进度，选择国内的加科思新药和国外的诺华制药、Revolution Medicines 进行专利布局策略对比。

使用 SciFinder 和 Cortellis 数据库，分别以化合物（JAB-3312、TNO-155 和 RMC-4630）和公司名（加科思新药、诺华制药和 Revolution Medicines）为检索关键词，对涉及 SHP2 的专利进行检索和筛选，共检索出加科思新药的 2 个专利同族、诺华制药的 17 个专利同族和 Revolution Medicines 的 8 个专利

**表 1　临床Ⅱ期及以上的 SHP2 抑制剂及临床进展**

Tab.1　SHP2 Inhibitors in Clinical Trials Phase Ⅱ or above and Their Clinical Progress

| 药物 | 原研企业 | 药物类型 | 最高研发阶段 | 适应证 | 分子结构 |
|---|---|---|---|---|---|
| JAB-3312 | 加科思新药 | 小分子<br>变构抑制剂 | 临床 3 期 | 非小细胞肺癌<br>头颈鳞癌<br>食管鳞癌 |  |
| TNO-155 | 诺华制药公司 | 小分子<br>变构抑制剂 | 临床 2 期 | 非小细胞肺癌<br>结直肠癌 |  |
| RMC-4630 | Revolution Medicines, Inc | 小分子<br>变构抑制剂 | 临床 2 期 | 非小细胞肺癌<br>转移性肿瘤<br>恶性实体瘤 |  |
| GH-21 | 勤浩医药 | 小分子<br>变构抑制剂 | 临床 2 期 | 非小细胞肺癌<br>转移性肿瘤<br>恶性实体瘤 | 未公开 |
| BBP-398 | BridgeBio Pharma, Inc | 小分子<br>变构抑制剂 | 临床 2 期 | 非小细胞肺癌<br>恶性实体瘤 | 未公开 |
| BR-790 | 上海歌斐木生物医药 | 小分子<br>变构抑制剂 | 临床 2 期 | 非小细胞肺癌<br>恶性实体瘤 | 未公开 |
| ERAS-601 | Erasca, Inc | 小分子<br>变构抑制剂 | 临床 2 期 | 结直肠癌<br>头颈鳞癌<br>恶性实体瘤 | 未公开 |

同族（表 2）。

由表 2 可知，加科思新药仅申请了化合物通式和药物联用 2 个同族专利（化合物专利申请时间为 2018 年 3 月 23 日），已在包含中国、美国、欧洲、日本、韩国等 30 余个国家和地区进行布局，其中，已有 2 个专利在中国获得授权，公开号分别为 CN 112409334B（保护通式化合物）和 CN 112174935B（保护具体化合物）；在美国的授权专利有 1 项，公开号为 US 10988466B2（保护具体化合物），该同族化合物专利将于 2038 年 5 月 1 日到期。

诺华制药申请了 17 个专利同族，专利类型涉及化合物通式、药物联用、晶型、制备工艺、药物制剂。诺华制药通过延伸专利布局，彰显了较强的综合研发能力。Revolution Medicines 虽只有 8 个专利同族，但其专利布局涵盖化合物通式、药物联用、晶型、制备工艺、给药途径和药物新用途等类型，体现了

**表 2　3 家企业关于 SHP2 抑制剂的专利布局**

Tab.2　Patent Layouts of SHP2 Inhibitors by Three Enterprises

| 专利类型 | 药物 | | |
|---|---|---|---|
| | JAB-3312 | TNO-155 | RMC-4630 |
| 化合物通式 | WO 2018172984A1 | WO 2015107495A1 | WO 2018013597A1 |
| 药物联用 | WO 2025036475A1 | WO 2018130928A1<br>WO 2020165732A1<br>WO 2020165734A1<br>WO 2020165733A1<br>WO 2021171261A1<br>WO 2022135346A1<br>WO 2022133731A1<br>WO 2022259157A1<br>WO 2022269525A1<br>WO 2023031781A1 | WO 2020076723A1<br>WO 2022060583A1<br>WO 2024015360A1 |
| 晶型 | — | WO 2020065453A1 | WO 2020247643A1 |
| 制备工艺 | — | WO 2020065452A1<br>WO 2022009098A1<br>WO 2022007502A1<br>WO 2022006780A1 | WO 2022133217A1 |
| 药物制剂 | — | WO 2023156979A1 | — |
| 给药途径 | — | — | WO 2021142026A1 |
| 药物新用途 | — | — | WO 2019199792A1 |

其优异的专利布局策略。

**3.1** 其他在研药物的专利概况

勤浩医药的GH-21，其化合物专利为WO 2020177653A1，目前已在包含中国、美国、欧洲、日本、韩国等20余个国家和地区布局，申请时间为2020年3月2日。截至目前已在中国内地、美国、新加坡、越南、中国澳门获得授权，到期时间为2040年3月2日［美国的同族专利因获得8天的专利期限补偿（patent term adjustment，PTA），专利到期时间为2040年3月10日］。

BridgeBio Pharma公司的BBP-398，其化合物专利为WO 2017210134A1，目前已在中国、美国、欧洲、日本、澳大利亚等主流国家和地区进行布局，专利申请时间为2017年5月26日，已授权的中国内地、美国、欧洲、日本、澳大利亚和中国香港的专利到期时间均为2037年5月26日。

歌斐木生物的BR-790，其化合物专利为WO 2019158019A1，已在中国、美国、欧洲、日本、韩国、澳大利亚、印度、新加坡等国家和地区进行申请和布局，专利申请时间为2019年2月3日。已授权的欧洲、澳大利亚、印度的专利到期时间为2039年2月3日，美国的同族专利获得11天的PTA，到期时间为2039年2月14日，而因为中国同族专利未使用优先权，到期时间为2038年2月13日。

ERAS-601，其化合物专利（WO2020061103A1）是Erasca公司以全球独占许可的方式从NiKang Therapeutics公司处获得，已在中国、美国、欧洲、日本、韩国、澳大利亚等40余个国家和地区进行申请和布局，申请时间为2019年9月17日；目前授权的专利同族中，中国内地、欧洲、日本、澳大利亚、欧亚、墨西哥、沙特、新加坡、中国香港、中国台湾的专利到期时间均为2039年9月17日，美国的同族专利US 10894797B2则获得23天的PTA，到期时间为2039年10月10日。

**3.2** 药物联用

SHP2抑制剂在单独使用时面临疗效有限或耐药性的问题，而联合用药可增强疗效并克服耐药机制[8]，尤其在实体瘤治疗中常与抗肿瘤药联合使用以提高疗效。因此，药物联用是SHP2抑制剂的研发重点。

截至目前，加科思新药仅在WO 2025036475A1专利中布局了SHP2抑制剂和KRAS G12C点突变抑制剂的联用。而诺华制药的TNO-155联用专利数量领先，覆盖多种适应证或药物组合，体现出“广撒网”式布局策略，旨在最大化TNO-155的临床应用场景。其联用专利的布局分别涉及SHP2抑制剂联合间变性淋巴瘤激酶（anaplastic lymphoma kinase，ALK）抑制剂（WO 2018130928A1），SHP2抑制剂联合KRAS G12C点突变抑制剂（WO 2020165732A1、WO 2022135346A1、WO 2022133731A1、WO 2022269525A1），SHP2抑制剂联合细胞周期蛋白依赖性激酶4和6（cyclin-dependent kinase 4 and 6，CDK4/6）抑制剂（WO 2020165734A1），SHP2抑制剂联合PD-1抑制剂（WO 2020165733A1），SHP2抑制剂联合达拉非尼和细胞外信号调节激酶（extracellular signal-regulated kinase，ERK）抑制剂（WO 2021171261A1），SHP2抑制剂联合达拉非尼和曲美替尼（WO 2022259157A1），SHP2抑制剂联合转录增强关联结构域（transcriptional enhanced associate domain，TEAD）抑制剂（WO 2023031781A1）。至于Revolution Medicines公司，则分别布局了SHP2抑制剂联合ALK、c-ros原癌基因1（c-ros oncogene 1，ROS1）抑制剂等（WO 2020076723A1），SHP2抑制剂联合SOS1抑制剂（WO 2022060583A1），SHP2抑制剂联合KRAS G12C点突变抑制剂（WO 2024015360A1）。

基于上述专利布局可知，SHP2抑制剂联合KRAS G12C点突变抑制剂是专利布局的重点。另外，晶型和制备工艺也是常见的布局方向，诺华制药与Revolution Medicines公司均有相关专利的布局。不同的是，Revolution Medicines公司还差异化布局了给药途径和药物新用途专利。

综上所述，在SHP2抑制剂的专利布局中，化合物专利为核心专利，是布局的基础。基于SHP2抑制剂临床联合用药的特点，三家公司均进行了药物联用专利的布局。其中，诺华制药公司的药物联用专利数量领先，布局了多种药物联用专利；Revolution Medicines公司次之，加科思新药仅布局

了与 KRAS G12C 点突变抑制剂联用的专利。另外，诺华制药和 Revolution Medicines 公司在药物晶型、制备工艺等方面也进行了布局，而加科思新药暂未涉及该类专利布局。

## 4 讨论

长期使用 SHP2 抑制剂可能导致耐药性，这是目前面临的主要挑战之一[9]。耐药性会限制单药治疗效果，因此需要探索联合用药策略，并考虑不同国家对于药物联用专利的保护情况。中国最高人民法院在托珠单抗和甲氨蝶呤联用专利无效案的判决中明确了联合用药专利的权利要求，应被解释为涉及特定包装形式的药物组合产品，即联合用药的 2 个或以上药物应该在同一包装中。这启示企业对于药物联用的 2 个产品应该协同研发和专利保护。例如，加科思新药在研发 SHP2 抑制剂的同时，还同步研发 KRAS G12C 点突变抑制剂格来雷塞（已在中国上市），并在 WO 2025036475A1 中公开了 SHP2 抑制剂和 KRAS G12C 点突变抑制剂的药物联用。而美国对于药物联用专利是以治疗方法的形式进行保护。因此，在布局不同国家的药物联用专利时，应充分考虑该国的实际情况和保护力度。

SHP2 抑制剂的 first-in-class 药物 TNO-155（诺华制药），在进行药物联用专利布局时，完全可以采用进攻性的专利撰写，来阻止其他竞品公司的专利申请。例如，诺华制药可在 SHP2 抑制剂联合 KRAS G12C 点突变抑制剂的专利中（WO 2020165732A1、WO 2022135346A1、WO 2022133731A1、WO 2022269525A1）公开其他竞品 SHP2 抑制剂与 KRAS G12C 点突变抑制剂的联用，有效阻击后续竞品的专利产生。而对于后续竞品药物，在已有专利的启示下，能否进一步获得药物联用专利，是考验企业专利布局的重要一环。

国际制药巨头们通过“广撒网”式布局策略，在化合物通式、药物联用方案、晶型、制备工艺等多个领域密集布局专利，形成“专利丛林”。这不仅提高了技术壁垒，还增加了后来者的研发成本和侵权风险。国内企业加科思新药仅布局了少数核心专利，在后续开发中可能面临技术封锁和专利悬崖等问题。因此，企业在创新药研发早期就必须同步启动全景式专利战略，把“核心化合物 + 盐型 / 晶型 + 制剂工艺 + 联用方案 + 适应证扩展”一并纳入“护城河”[10]，用递进式、接力式申请不断延长保护期。

总之，企业务必做好专利预警工作，通过专利分析工具监控布局动态，提前识别潜在侵权风险，规避“专利丛林”，同时要明确专利作用，根据企业自身以及临床的需求，将专利申请进行分类，平衡“防御性专利”与“进攻性专利”的关系。

## 参考文献：


[1] 李　媛, 李　雪, 陈　真. SHP2及其变构抑制剂在肿瘤靶向治疗中的研究进展[J]. 药学研究, 2023, **42**(1): 48-53.

[2] 石格格, 王昭维, 邱玥媛, 等. 含Src同源2结构域蛋白酪氨酸磷酸酶2抑制剂在肿瘤靶向和免疫治疗中的应用进展[J]. 中国新药杂志, 2024, **33**(15): 1557-1563.

[3] 周文斌, 高玲玲, 陈　冀, 等. SHP2靶向抑制对KRAS突变肺癌细胞炎症相关基因表达的影响分析[J]. 循证医学, 2023, **23**(4): 236-243.

[4] MARASCO M, KUMAR D, SEALE T, *et al*. Concurrent SOS1 and MEK suppression inhibits signaling and growth of NF1-null melanoma [J]. *Cell Rep Med*, 2024, **5**(11): 101818.

[5] PARVEZ A, CHOUDHARY F, MUDGAL P, *et al*. PD-1 and PD-L1: architects of immune symphony and immunotherapy breakthroughs in cancer treatment [J]. *Front Immunol*, 2023, **14**: 1296341.

[6] SONG Z D, WANG M J, GE Y, *et al*. Tyrosine phosphatase SHP2 inhibitors in tumor-targeted therapies [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, **11**(1): 13-29.

[7] SONG Y, REN X, YANG X, *et al*. Structure-guided design of pyrazolopyrimidinones as highly potent and selective allosteric SHP2 inhibitors [J]. *J Med Chem*, 2025, **68**(13): 13683-13703.

[8] 赵　天, 李自财, 黄　璐. 阿替利珠单抗的专利布局及分析[J]. 中国医药工业杂志, 2024, **55**(10): 1350-1358.

[9] LAI X, LUI S K L, LAM H Y, *et al*. SHP2 inhibitors maintain TGFβ signalling through SMURF2 inhibition [J]. *NPJ Precis Oncol*, 2023, **7**(1): 136.

[10] 葛　凡, 孙　建, 黄　璐. 小分子周期蛋白依赖性激酶4/6抑制剂药物及其专利研究[J]. 中国医药工业杂志, 2022, **53**(4): 464-473.