

9种获批上市的抗PD-1/PD-L1单抗药物的特征综述

赵秋玲*,杨琳,谢瑞祥[#](福建省肿瘤医院,福州 350014)

中图分类号 R967;R730.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)18-2294-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.18.21

摘要 目的:为临床合理使用抗程序性死亡受体1(PD-1)或程序性死亡受体配体1(PD-L1)单抗药物提供参考。方法:以“PD-1抗体”“PD-L1抗体”“单克隆抗体”“结构”“药理学”“PD-1 antibodies”“PD-L1 antibodies”“Monoclonal antibodies”“Pharmacokinetics”为中英文关键词,在中国知网、万方数据、维普网、PubMed等数据库中组合查询2010年1月1日—2019年12月31日发表的相关文献,对目前上市的几种抗PD-1/PD-L1单抗药物的结构特征及生物学特点、人源化程度、适应证、用法用量、免疫原性、药理学等内容进行总结。结果与结论:不同抗PD-1/PD-L1单抗药物在稳定性、亲和力、Fc段特征、给药剂量、适应证、免疫原性、药理学方面各有不同。作用于靶点PD-1的纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、西米普利单抗、特瑞普利单抗、信迪利单抗、卡瑞利珠单抗均为人源化或完全人免疫球蛋白G₁(IgG₁)抗体;作用于靶点PD-L1的阿特朱单抗、阿维鲁单抗和度伐鲁单抗是人源化或完全人的IgG₁抗体。纳武利尤单抗主要与PD-1的N环结构结合,帕博利珠单抗主要与PD-1的C'D环结构结合,特瑞普利单抗和信迪利单抗主要与PD-1的FG环结合,卡瑞利珠单抗主要与PD-1的C'C'环和FG环结合,阿特朱单抗主要通过覆盖PD-L1的BC、C'C'、C'C''和FG环中的残基来主导结合,阿维鲁单抗的结合表位区域主要由PD-L1的C链、C'链、F链、G链和C'C'环构成,度伐鲁单抗的结合区域是PD-L1上的C'C'环和N末端区域。纳武利尤单抗、帕博利珠单抗的适应证较广,可用于黑色素瘤、非小细胞肺癌、霍奇金淋巴瘤、尿路上皮癌等,而信迪利单抗和卡瑞利珠单抗目前只获批用于复发/难治性霍奇金淋巴瘤的治疗。抗PD-1/PD-L1单抗药物多具有较低分布容积,大多数分布于血管和细胞间隙中,半衰期及达到稳态时间较长,代谢消除方式包括非特异性消除(如蛋白水解作用)和靶点介导的消除(包括靶点结合、蛋白水解和内化作用)。抗PD-1/PD-L1单抗药物不经过细胞色素P₄₅₀酶和其他药物代谢酶代谢,因此较少存在药物相互作用。临床医务人员深入了解抗PD-1/PD-L1单抗药物的结构及药理学特点可有助于临床合理用药,更好地发挥抗PD-1/PD-L1单抗药物的疗效、减少不良反应。

关键词 抗PD-1/PD-L1单抗药物;PD-1抗体;PD-L1抗体;单克隆抗体;结构;药理学

2013年《科学》杂志将肿瘤免疫疗法列为十大科学突破之首,免疫检查点抑制剂已经成为肿瘤免疫治疗领域的研究焦点^[1]。现有研究表明,程序性死亡受体1(PD-1)/程序性死亡受体配体1(PD-L1)信号通路可通过抑制T细胞活化来诱导肿瘤特异性T细胞凋亡,并导致T细胞抵抗,在肿瘤、慢性炎症等病理情况下起到免疫逃逸、免疫抑制等作用^[2]。针对PD-1/PD-L1靶点的抑制剂在临床应用中展现出了显著的治疗效果^[3-8]。目前,已有不少PD-1/PD-L1抑制剂上市,但不同的PD-1/PD-L1抑制剂在抗体来源、类型、稳定性、特异性、亲和力、适应证、用法用量、免疫原性、药理学等方面均有一定差异。为帮助临床合理选择PD-1/PD-L1抑制剂,笔者以“PD-1/PD-L1抑制剂”“PD-1抗体”“PD-L1抗体”“单克隆抗体”“药理学”“PD-1/PD-L1 inhibitors”“PD-1 antibodies”“PD-L1 antibodies”“Monoclonal antibodies”“Pharmaco-

kinetics”等为关键词,在中国知网、维普网、万方数据、PubMed等中英文数据库中组合查询2010年1月1日—2019年12月31日发表的相关文献。现对PD-1及PD-L1的结构、作用机制以及目前已上市的抗PD-1/PD-L1单抗药物的特点和应用进展进行综述,以期为该类别药物的临床合理使用提供参考。

1 PD-1及PD-L1的结构

PD-1隶属免疫球蛋白超家族CD28/B7,是由288个氨基酸组成的I型跨膜糖蛋白,为免疫抑制性受体,其结构由胞外结构域、疏水性跨区和胞质区组成,其中,胞外结构域包含一个IgV(免疫球蛋白可变区)结构域,与细胞毒性T淋巴细胞抗原4(CTLA-4)等其他共刺激分子具有22%~33%的同源性^[9],同时含有4个能被糖基化的位点。胞质尾部含有氨基端和羧基端两个酪氨酸残基,分别构成一个免疫受体酪氨酸抑制基序(ITIM)和一个免疫受体酪氨酸转换基序(ITSM)。PD-1介导抑制的分子基础取决于ITSM内的酪氨酸残基是否磷酸化,其在免疫应答中起着重要的负向调控作用^[10]。PD-1的主要配体为PD-L1(又称B7-H1),是一种由人CD274基因编码的I型跨膜糖蛋白。PD-L1含IgV样区、IgC(免

△ 基金项目:福建省自然科学基金科技项目(No.2016J01509);福建省卫生计生科研人才培养项目(No.2018-ZQN-18)北京康盟慈善基金会医学科研发展基金项目(No.WS058C)

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。E-mail:qlzhao8@163.com

[#] 通信作者:主任药师。研究方向:临床药学。E-mail:xllx3956@163.com

疫球蛋白恒定区)样区、跨膜区和细胞质尾区,其中细胞质尾区与细胞内的信号转导相关;IgV区和IgC区则参与细胞间的信号转导^[11]。

2 PD-1/PD-L1的作用机制

PD-1与PD-L1结合时,通过发生磷脂酰肌醇-3-激酶的磷酸化、蛋白激酶B的进一步激活、刺激性T细胞信号通路的活化、葡萄糖代谢以及干扰素的分泌等,导致T细胞活化的下游信号受阻,进而有效抑制T细胞的转录,最终抑制T细胞的免疫功能,在免疫应答的负性调控方面发挥着重要作用^[12]。因此,阻断PD-1/PD-L1信号通路可使T细胞活化上调,激活内源性抗肿瘤免疫反应,从而发挥对肿瘤的治疗作用。

3 目前获批上市的几种抗PD-1/PD-L1单抗药物

3.1 单克隆抗体的结构特征

大部分单克隆抗体是由免疫球蛋白G(IgG)框架构成,抗PD-1/PD-L1单抗药物的基本框架也是IgG。IgG是由2条轻链和2条重链组成的四肽链糖蛋白,轻链包含氨基端可变区(V_L)和恒定区(C_L),重链包括氨基端可变区(V_H)和3个恒定区(C_{H1}、C_{H2}、C_{H3})。人体内有4种不同的IgG亚群(IgG₁、IgG₂、IgG₃、IgG₄),其主要区别在于C_{H1}和C_{H2}之间的铰链大小、链内二硫键连接位置及数量。IgG不同亚群之间不仅结构不同,功能上也有区别。轻链和重链靠C_L和C_{H1}之间的二硫键连接,其中轻链的V_L、C_L及重链的V_H、C_{H1}形成Fab段;来自V_H和V_L结构域的互补决定区(CDR)形成抗原结合位点;C_{H1}和C_{H2}之间是柔性铰链,该铰链将Fab连接到包含C_{H2}和C_{H3}域的可结晶片段(Fc区)^[13]。Fc能够决定抗体在血清中的半衰期,并介导免疫反应,如激活补体依赖的细胞毒作用(CDC)、抗体依赖细胞介导的细胞毒作用(ADCC)和抗体依赖性细胞吞噬作用(ADCP)等^[14]。IgG的结构和功能见图1。

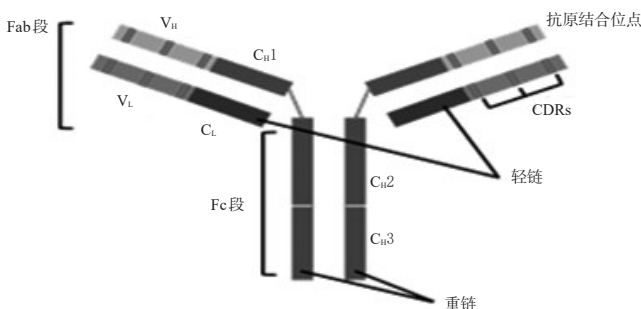


图1 IgG的结构和功能

3.2 抗PD-1/PD-L1单抗药物的结构特征及生物学特点

目前,经美国FDA批准上市的抗PD-1单抗药物有6种,分别为纳武利尤单抗(Nivolumab)、帕博利珠单抗(Pembrolizumab)、西米普利单抗(Cemiplimab)、特瑞普

利单抗(Toripalimab)、信迪利单抗(Cindilimab)和卡瑞利珠单抗(Camrelizumab);抗PD-L1单抗药物有3种,分别为阿特朱单抗(Atezolizumab)、阿维鲁单抗(Avelumab)和度伐鲁单抗(Durvalumab)。抗PD-1单抗药物的基本结构为IgG₄,因为具有较短的铰链区及不稳定的二硫键,所以具有较大的灵活性。在体内,IgG₄可以与其他IgG₄分子进行Fab段交换,即形成“半分子交换”:两个单特异性IgG₄分子互相交换自身的一条重链以及与这条重链相连的轻链,从而产生新的IgG₄分子,而这种新的IgG₄分子可能因此获得双特异性^[15]。核心铰链基序228位的丝氨酸是“半分子交换”所需的关键元素,通过点突变将丝氨酸替换为脯氨酸(S228P位点),可阻止IgG₄的Fab段交换^[16-17]。因此,抗PD-1单抗药物均经S228P修饰^[18-19],以稳定链间二硫键,阻止Fab段交换,克服因IgG₄的不稳定性所引起的疗效和毒性的不可预测性。抗PD-L1单抗药物的基本结构为IgG₁,核心铰链基序228位的脯氨酸比较稳定,不存在上述“半分子交换”现象。

对抗药物的Fc区进行改造可影响其ADCC、CDC、ADCP等效应的发挥。IgG₁与Fc受体(FcR)亲和力较低,IgG₄能够更加高效地介导ADCC和CDC作用。ADCC由Fc与Fc-γ受体(FcγR)结合后引发,其结合力明显受C_{H2}结构域中N-聚糖的影响,例如提高唾液酸化糖型可以降低Fc对FcγR的亲和力,从而减弱ADCC和CDC效应^[20];而降低或去除核心糖结构中的岩藻糖则可增强ADCC效应^[21]。IgG型单抗一般在Fc区的天冬酰胺(Asn)-297处有一个保守的氨基糖基化位点,阿特朱单抗通过突变位点(N297A)消除Fc区的ADCC效应。通过对度伐鲁单抗恒定区的3个氨基酸进行突变,亦可去除其ADCC活性。阿维鲁单抗则保留有完整ADCC野生型IgG₁型构架^[22]。

亲和力是影响单抗类药物疗效、临床的最佳剂量和部分毒副作用程度的因素之一,由结合区域、结合面积与抗原决定簇之间立体构型的合适度共同决定^[23]。亲和力可用解离常数(K_d)表征,K_d值越小,亲和力越大。PD-1分子胞外段的主要结构为从氨基末端至羧基末端依次排列的“A”“B”“C”“C'”“D”“E”“F”“G”8个β折叠、连接它们的氨基酸所构成的各种“环”结构(如BC环、C'D环、FG环等)以及从氨基末端至“A”的结构(称为N环)^[24-25];PD-L1分子胞外段的主要结构为从氨基末端至羧基末端依次排列的“A”“B”“C”“C'”“C''”“D”“E”“F”“G”9个β折叠、连接它们的氨基酸所构成的各种“环”结构(如BC环、C'C'环、C'C''环、FG环等)以及从氨基末端至“A”的结构(称为N末端区域)^[26-27]。例如,纳武利尤

单抗的主要结合位点是PD-1的“N环”结构,结合面积约为 $1\ 487\ \text{\AA}^2$, K_d 为 $1.45\ \text{nmol/L}$ ^[24];帕博利珠单抗结合的主要部位是C'D环结构,结合面积约为 $2\ 126\ \text{\AA}^2$,结合面积越大, K_d 值最小,为 $27\ \text{pmol/L}$,是目前亲和力最强的PD-1/PD-L1抑制剂^[25];西米普利单抗的结合部位及结合面积未见报道,其 K_d 值为 $6.11\ \text{nmol/L}$ ^[26];特瑞普利单抗主要与FG环结合,结合面积约为 $2\ 011\ \text{\AA}^2$, K_d 值为 $0.324\ \text{nmol/L}$ ^[29];信迪利单抗主要与FG环结合,结合面积为 $322\ \text{\AA}^2$, K_d 为 $0.25\ \text{nmol/L}$ ^[30];卡瑞利珠单抗主要与CC'环和FG环结合,结合面积为 $2\ 520\ \text{\AA}^2$, K_d 值为 $3.31\ \text{nmol/L}$ ^[31]。阿特朱单抗通过来自重链的3个CDR环和来自轻链的1个CDR环结合PD-L1的前 β -折叠,即主要通过覆盖BC、CC'、C'C"和FG环中的残基来主导结合,结合面积为 $2\ 106\ \text{\AA}^2$, K_d 值 $400\ \text{pmol/L}$ ^[32];阿维鲁单抗的结合表位区域主要由PD-L1的C链、C'链、F链、G链和CC'环构成,结合面积为 $1\ 856\ \text{\AA}^2$, K_d 值为 $42.1\ \text{pmol/L}$ ^[22];度伐鲁单抗的结合区域是PD-L1上的CC'环和N末端区域,结合面积为 $1\ 624\ \text{\AA}^2$, K_d 值为 $667\ \text{pmol/L}$ ^[33]。抗PD-1/PD-L1单抗药物的相关信息及特点见表1。

3.3 抗PD-1/PD-L1单抗药物的人源化程度、适应证及给药剂量

单抗类药物按照其技术特点及人源化程度可以分为4代^[43]:第1代鼠源抗体、第2代人鼠嵌合抗体、第3代人源化抗体和第4代完全人抗体。目前上市的抗PD-1/PD-L1单抗药物均是人源化或完全人单克隆抗体。帕博利珠单抗、西米普利单抗、特瑞普利单抗、卡瑞利珠单抗和阿特朱单抗为人源化单克隆抗体,纳武利尤单抗、信迪利单抗、阿维鲁单抗和度伐鲁单抗为完全人单克隆抗体。抗体来源的差异将影响抗PD-1/PD-L1单抗药物抗肿瘤活性或敏感性。各个PD-1/PD-L1抑制剂的作用靶点、抗体来源、抗体类型、结合区域、结合面积、亲和力的差异,造成目前获批上市抗PD-1/PD-L1单抗药物的适应证有所不同。例如,纳武利尤单抗和帕博利珠单抗的适应证较广,可用于黑色素瘤、非小细胞肺癌、霍奇金淋巴瘤、尿路上皮癌等,而信迪利单抗和卡瑞利珠单抗目前只获批用于复发/难治性霍奇金淋巴瘤的治疗。此外,每种单抗药物的用法用量也各有不同,有基于体质量的给药方式,也有固定剂量的给药方案,这很大程度上取决于该类药物的特征、临床数据分析以及研发策略。对于2种剂量方案的药动学和药效学较为相似的单抗药物,则可考虑在上市后以固定剂量替代,以更便于患者使用^[44]。如,帕博利珠单抗在最早获批的给药剂量为 $2\ \text{mg/kg}$,每3周1次;后经研究证实可采用固定剂量

给药 $400\ \text{mg}$,每6周1次,详见表1。

3.4 抗PD-1/PD-L1单抗药物的免疫原性

单克隆抗体本身也可以被免疫系统当作是一种抗原,具有免疫原性,免疫系统有可能会产生ADA。PD-1/PD-L1抑制剂均为人源化或完全人单克隆抗体,具有一定的免疫原性。免疫原性产生的主要原因是内源性抗体中不存在的新结构、微小的破坏性氨基酸突变和氧化或化学修饰;给药剂量、给药频次、给药途径、制剂工艺和患者基本情况也是产生免疫原性的原因。抗PD-1/PD-L1单抗药物免疫原性可表现为给药后出现ADA,进而可能影响药物的清除率,降低药效并增加不良反应的发生。不同抗PD-1/PD-L1单抗药物ADA的发生率不同。各个单抗药物在美国FDA或国家药品监督管理局(NMPA)注册申请时的临床数据中ADA发生率详见表1。

4 抗PD-1/PD-L1单抗药物的药动学特征

抗PD-1/PD-L1单抗药物为大分子药物,与小分子药物相比,具有不同的物理化学性质和药动学特征,其药动学特征与净电荷、等电点、FcR、糖基修饰、空间结构等因素均有关^[45]。单抗类药物净电荷变化通常与脱氨基、异构化或翻译后修饰导致的酸/碱性变化有关。研究显示,不同亚型的IgG单抗可耐受的pH阈值从小到大依次为: $\text{IgG}_1 < \text{无糖基化的 IgG}_1 < \text{IgG}_2 < \text{IgG}_4$ ^[46]。抗PD-1/PD-L1单抗药物相对分子质量大约为 $140\sim 150\ \text{kDa}$,具有高亲水性,穿过细胞膜的能力差,容易在胃肠道中被降解等,因此一般均需通过静脉输注给药。抗PD-1/PD-L1大多数分布于血管和细胞间隙中,除特瑞普利单抗的稳态分布容积稍微较高(约 $13.3\ \text{L}$)外,其余药物的稳态分布容积均较低^[47]。抗PD-1/PD-L1单抗药物的半衰期及达到稳态时间较长,纳武利尤单抗和帕博利珠单抗半衰期可长达 $26\ \text{d}$ 左右,度伐鲁单抗和帕博利珠单抗的达稳态时间长达 $16\sim 18$ 周。单抗药物的代谢消除方式包括非特异性消除(如蛋白水解作用)和靶点介导的消除(包括靶点结合、蛋白水解和内化作用)。抗PD-1/PD-L1单抗药物不经过细胞色素 P_{450} 酶和其他药物代谢酶代谢,代谢和代谢样变化包括脱酰胺、氧化、异构化、蛋白水解和糖酵解水解以及二硫键断裂等^[47],因此较少存在药物相互作用。为了更好地了解各个抗PD-1/PD-L1单抗药物的药动学特点,本文汇总了单抗药物在美国FDA、NMPA注册申请时的药动学(PK)参数数据,详见表2。

5 结语

目前,抗PD-1/PD-L1单抗药物已成为肿瘤免疫治

表1 抗PD-1/PD-L1单抗药物的相关信息及特点

药物名称	研发公司	规格	作用靶点	抗体人源化程度	抗体类型	结合区域	结合面积, Å ²	K _d	适应证	用法用量	抗药物抗体(ADA)发生率, %
纳武利尤单抗 ^[24,26]	Bristol-Myers Squibb Pharm EEIG	100 mg:10 mL 40 mg:4 mL	PD-1	完全人	IgG ₄ 型	N环	1 487	1.45 nmol/L	黑色素瘤, 非小细胞肺癌, 霍奇金淋巴瘤, 肾癌, 头颈部鳞癌, 尿路上皮癌, 肝细胞癌微卫星高度不稳定(MSI-H)/错配修复缺陷(dMMR)的转移性结肠癌	3 mg/kg, 每2周1次, 静脉滴注, 10 mg/mL 直接输注或用0.9%氯化钠溶液或5%葡萄糖溶液稀释, 终质量浓度≥1 mg/mL, 滴注时间>60 min	8.5
帕博利珠单抗 ^[25,35]	Merck Sharp & Dohm corp	100 mg:4 mL	PD-1	人源化	IgG ₄ 型	C'D环	2 126	27 pmol/L	黑色素瘤, 非小细胞肺癌, 头颈部鳞癌, 霍奇金淋巴瘤, 尿路上皮癌, 胃癌, 宫颈癌, 默克尔细胞癌, 小细胞肺癌 MSI-H/dMMR 实体瘤	2 mg/kg, 每3周1次, 静脉滴注, 或400 mg, 每6周1次, 用0.9%氯化钠溶液或5%葡萄糖溶液稀释, 终质量浓度为1~10 mg/mL, 滴注时间>30 min	0.8
西米普利单抗 ^[28,36]	Sanofi-Regeneron	350 mg:7 mL	PD-1	人源化	IgG ₄ 型			6.11 nmol/L	转移性皮肤鳞状细胞癌	350 mg, 每3周1次, 静脉滴注, 0.9%氯化钠溶液或5%葡萄糖溶液稀释, 终质量浓度为1~20 mg/mL, 滴注时间>30 min	1.3
特瑞普利单抗 ^[29,37]	上海君实生物医药科技股份有限公司	240 mg:6 mL	PD-1	人源化	IgG ₄ 型	FG环	2 011	0.324 nmol/L	既往标准治疗失败后的局部进展或转移性黑色素瘤	3 mg/kg, 每2周1次, 静脉滴注, 用0.9%氯化钠溶液100 mL稀释, 终质量浓度为1.0~3.0 mg/mL, 滴注时间>60 min	18
信迪利单抗 ^[30,38]	信达生物制药(苏州)有限公司	100 mg:10 mL	PD-1	完全人	IgG ₄ 型	FG环	322	0.25 nmol/L	经过二线系统化疗的复发/难治性经典霍奇金淋巴瘤	200 mg, 每3周1次, 静脉滴注, 0.9%氯化钠溶液稀释, 终质量浓度为1.5~5.0 mg/mL, 滴注时间为30~60 min	0.5
卡瑞利珠单抗 ^[31,39]	苏州盛迪亚生物医药有限公司	200 mg/瓶	PD-1	人源化	IgG ₄ 型	CC'环和FG环	2 520	3.31 nmol/L	至少经过二线系统化疗的复发/难治性霍奇金淋巴瘤	200 mg, 每2周1次, 静脉滴注, 先用灭菌注射用水5 mL复溶后, 用0.9%氯化钠溶液或5%葡萄糖溶液100 mL稀释, 滴注时间>60 min	14.5
阿特朱单抗 ^[32,40]	Genentech (Roche)	1 200 mg:20 mL	PD-L1	人源化	IgG ₁ 型	BC、CC'、C'C'和FG环	2 106	400 pmol/L	尿路上皮癌, 非小细胞肺癌, 小细胞癌, 三阴性乳腺癌, 肝细胞癌	1 200 mg, 每3周1次, 静脉滴注, 用0.9%氯化钠溶液250 mL稀释, 滴注时间≥60 min	31.7~41.9
阿维鲁单抗 ^[22,41]	EMD Serono (Merck /Pfizer)	200 mg:10 mL	PD-L1	完全人	IgG ₁ 型	C链、C'链、F链、G链和CC'环	1 856	42.1 pmol/L	默克尔细胞癌, 尿路上皮癌, 肾癌	10 mg/kg, 每2周1次, 静脉滴注, 用0.45%或0.9%氯化钠溶液250 mL稀释, 滴注时间≥60 min	3.5
度伐鲁单抗 ^[33,42]	AstraZeneca	500 mg:10 mL 120 mg:2.4 mL	PD-L1	完全人	IgG ₁ 型	CC'环和N末端区域	1 624	667 pmol/L	尿路上皮癌, 非小细胞肺癌	10 mg/kg, 每2周1次, 静脉滴注, 用0.9%氯化钠溶液或5%葡萄糖溶液稀释, 终质量浓度为1~15 mg/mL, 滴注时间≥60 min	3.3~4.3

表2 抗PD-1/PD-L1单抗药物的药动学参数

药品名称	稳态分布容积, L	清除率, mL/h	半衰期, d	达稳态时间, 周	PK线性范围, mg/kg
纳武利尤单抗 ^[26]	8.0	9.5	26.7	12	0.3~10
帕博利珠单抗 ^[27]	7.66	9.17	25.8	18	2~10
西米普利单抗 ^[36]	5.3	8.75	19	17	1~10
特瑞普利单抗 ^[39]	13.3	10.8	12.6	6~8	1~10
信迪利单抗 ^[40]	4.71	9.98	13.7	12	1~10
卡瑞利珠单抗 ^[41]	3.82	22	5.5	8	1~10
阿特朱单抗 ^[42]	6.9	8.33	27	6~9	1~20
阿维鲁单抗 ^[43]	4.72	24.6	6.1	6	10~20
度伐鲁单抗 ^[44]	5.6	8.2	17	16	≥3

疗的研究热点,今后可能还会有各种抗PD-1/PD-L1单抗药物获批上市。纵观上述已批准上市的9种抗PD-1/PD-L1单抗药物,其在稳定性、亲和力、Fc段特征、给药剂量、适应证、免疫原性等方面各不相同。上述因素均

可能会对抗PD-1/PD-L1单抗药物的药效学或药动学产生重大影响,从而可能影响该类药物的适应证、疗效和安全性。医务人员通过对抗体来源、亚型、Fab段及Fc结构域以及适应证的深入了解,将有助于合理使用抗PD-1/PD-L1单抗药物,减少不良反应,实现个体化治疗。但抗PD-1/PD-L1单抗药物也存在不可避免的缺陷,如较长的半衰期,加上本身具有免疫原性容易导致患者出现药源性免疫相关不良事件;另外,生产难度大、治疗成本较高、运输不便也是PD-1/PD-L1抑制剂无法回避的缺点,限制了其临床应用。

参考文献

[1] COUZIN-FRANKEL J. Breakthrough of the year 2013:

- cancer immunotherapy[J]. *Science*, 2013, 342 (6165) : 1432-1433.
- [2] DONG H, STROME SE, SALOMAO DR, et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion[J]. *Nat Med*, 2002, 8 (8) : 793-800.
- [3] BORGHAEI H, PAZ-ARES L, HORN L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373 (17) : 1627-1639.
- [4] RECK M, RODRIGUEZ-ABREU D, ROBINSON AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375 (19) : 1823-1833.
- [5] HERBST RS, BAAS P, KIM DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010) : a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2016, 387 (10027) : 1540-1550.
- [6] RITTMEYER A, BARLESI F, WATERKAMP D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK) : a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2017, 389 (10066) : 255-265.
- [7] KAUFMAN HL, RUSSELL J, HAMID O, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17 (10) : 1374-1385.
- [8] MASSARD C, GORDON MS, SHARMA S, et al. Safety and efficacy of durvalumab (MEDI4736), an anti-programmed cell death ligand-1 immune checkpoint inhibitor, in patients with advanced urothelial bladder cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34 (26) : 3119-3125.
- [9] OKAZAKI T, HONJO T. The PD-1-PD-L pathway in immunological tolerance[J]. *Trends Immunol*, 2006, 27 (4) : 195-201.
- [10] YAO S, CHEN L. PD-1 as an immune modulatory receptor[J]. *Cancer J*, 2014, 20 (4) : 262-264.
- [11] OKAZAKI T, HONJO T. PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application[J]. *Int Immunol*, 2007, 19 (7) : 813-824.
- [12] CHENG X, VEVERKA V, RADHAKRISHNAN A, et al. Structure and interactions of the human programmed cell death 1 receptor[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288 (17) : 11771-11785.
- [13] 邱晓, 罗建辉. 重组单克隆抗体药物制剂处方的作用及相关审评要点[J]. *中国新药杂志*, 2019, 28 (16) : 1947-1954.
- [14] LOWE D, DUDGEON K, ROUET R, et al. Aggregation, stability, and formulation of human antibody therapeutics[J]. *Adv Protein Chem Struct Biol*, 2011, 84 (84) : 41-61.
- [15] KOLFSCHOTEN MV, SCHUURMAN J, LOSEN M, et al. Anti-inflammatory activity of human IgG₄ antibodies by dynamic Fab arm exchange[J]. *Science*, 2007, 317 (5844) : 1554-1557.
- [16] YANG X, WANG F, ZHANG Y, et al. Comprehensive analysis of the therapeutic IgG₄ antibody pembrolizumab: hinge modification blocks half molecule exchange in vitro and in vivo[J]. *J Pharm Sci*, 2015, 104 (12) : 4002-4014.
- [17] CRESCIOLI S, CORREA I, KARAGIANNIS P, et al. IgG₄ characteristics and functions in cancer immunity[J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2016, 16 (1) : 7-9.
- [18] DUMET C, POTTIER J, GOUILLEUX-GRUART V, et al. Insights into the IgG heavy chain engineering patent landscape as applied to IgG₄ antibody development[J]. *MAbs*, 2019, 11 (8) : 1341-1350.
- [19] 于传飞, 曹兴军, 王文波, 等. LC-MS法对抗PD-1信迪利单抗药物分子铰链区序列改构稳定性的研究[J]. *药理学学报*, 2019, 54 (1) : 122-129.
- [20] SCALLON B, TAM S H, MCCARTHY S G, et al. Higher levels of sialylated Fc glycans in immunoglobulin G molecules can adversely impact functionality[J]. *Mol Immunol*, 2007, 44 (7) : 1524-1534.
- [21] ABES R, TEILLAUD J. Impact of glycosylation on effector functions of therapeutic IgG[J]. *Pharmaceuticals*, 2010, 3 (1) : 146-157.
- [22] LIU K, TAN S, CHAI Y, et al. Structural basis of anti-PD-L1 monoclonal antibody avelumab for tumor therapy[J]. *Cell Res*, 2017, 27 (1) : 151-153.
- [23] LEE HT, LEE SH, HEO YS. Molecular interactions of antibody drugs targeting PD-1, PD-L1, and CTLA-4 in immuno-oncology[J]. *Molecules*, 2019, 24 (6) : 1190-1195.
- [24] TAN S, ZHANG H, CHAI Y, et al. An unexpected N-terminal loop in PD-1 dominates binding by nivolumab[J]. *Nat Comm*, 2017, 8 (1) : 14369-14369.
- [25] NA Z, YEO SP, BHARATH SR, et al. Structural basis for blocking PD-1-mediated immune suppression by therapeutic antibody pembrolizumab[J]. *Cell Res*, 2017, 27 (1) : 147-150.
- [26] LEE HT, LEE JY, LIM H, et al. Molecular mechanism of PD-1/PD-L1 blockade via anti-PD-L1 antibodies atezoli-

- zumab and durvalumab[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 5532-5532.
- [27] LIU K, TAN S, CHAI Y, et al. Structural basis of anti-PD-L1 monoclonal antibody avelumab for tumor therapy[J]. *Cell Res*, 2017, 27(1): 151-153.
- [28] MARKHAM A, DUGGAN S. Cemiplimab: first global approval[J]. *Drugs*, 2018, 78(17): 1841-1846.
- [29] LIU H, GUO L, ZHANG J, et al. Glycosylation-independent binding of monoclonal antibody toripalimab to FG loop of PD-1 for tumor immune checkpoint therapy[J]. *MAbs*, 2019, 11(4): 681-690.
- [30] HOY SM. Sintilimab: first global approval[J]. *Drugs*, 2019, 79(3): 341-346.
- [31] ANTHONY M, SUSAN JK. Camrelizumab: first global approval[J]. *Drugs*, 2019, 79(12): 1355-1361.
- [32] ZHANG F, QI X, WANG X, et al. Structural basis of the therapeutic anti-PD-L1 antibody atezolizumab[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(52): 90215-90224.
- [33] TAN S, LIU K, CHAI Y, et al. Distinct PD-L1 binding characteristics of therapeutic monoclonal antibody durvalumab[J]. *Protein Cell*, 2018, 9(1): 135-139.
- [34] FDA. Center for drug evaluation and research: application number: 125554 ORIG1S000; clinical pharmacology and bio-pharmaceutics review(s)[EB/OL].(2014-12-22) [2019-12-31]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/125554Orig1s000ClinPharmR.pdf.
- [35] FDA. Center for drug evaluation and research: application number: 125514 ORIG1S000; clinical pharmacology and bio-pharmaceutics review(s)[EB/OL].(2014-09-04) [2019-12-31]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/125514Orig1s000ClinPharmR.pdf.
- [36] FDA. Center for drug evaluation and research: application number: 125514 ORIG1S000; clinical pharmacology and bio-pharmaceutics review(s)[EB/OL].(2018-09-28). [2019-12-31]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018761097Orig1s000ClinPharmR.pdf.
- [37] 国家药品监督管理局药品评审中心.受理号: CXSS1800-006[EB/OL]. (2018-03-20) [2019-12-31]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=changePage&pageName=service&frameStr=19/2019/03/CXSS1800006>.
- [38] 国家药品监督管理局药品评审中心.受理号: CXSS1800-008[EB/OL]. (2018-04-19) [2019-12-31]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=changePage&pageName=service&frameStr=19/2019/03/CXSS1800008>.
- [39] 国家药品监督管理局药品评审中心.受理号: CXSS1800-009[EB/OL].(2018-04-23)[2019-12-31]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=changePage&pageName=service&frameStr=19/2019/07/CXSS1800009>
- [40] FDA. Center for drug evaluation and research: application number: 761034 ORIG1S000; clinical pharmacology and bio-pharmaceutics review(s)[EB/OL].(2016-05-18). [2019-12-31] https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/761034Orig1s000ClinPharmR.pdf.
- [41] FDA. Center for drug evaluation and research: application number: 761049 ORIG1S000; clinical pharmacology and bio-pharmaceutics review(s) [EB/OL].(2017-03-23) [2019-12-31]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/761049Orig1s000ClinPharmR.pdf.
- [42] FDA. Center for drug evaluation and research: application number: 761069 ORIG1S000; clinical pharmacology and bio-pharmaceutics review(s)[EB/OL].(2017-05-01) [2019-12-31]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/761069Orig1s000ClinPharmR.pdf.
- [43] 岳雅丽,尹骏,高向东,等.双特异性抗体药物在肿瘤治疗领域的研究进展[J]. *中国药科大学学报*, 2019, 50(3): 289-298.
- [44] 吴梦仪,徐雯,王洪允.固定剂量给药在抗肿瘤单抗药物中的选择和应用[J]. *中国临床药理学杂志*, 2019, 35(19): 2471-2474.
- [45] SHI S. Biologics: an update and challenge of their pharmacokinetics[J]. *Curr Drug Metab*, 2014, 15(3): 271-290.
- [46] LIU B, GUO H, XU J, et al. Acid-induced aggregation propensity of nivolumab is dependent on the Fc[J]. *MAbs*, 2016, 8(6): 1107-1117.
- [47] LEE JW. ADME of monoclonal antibody biotherapeutics: knowledge gaps and emerging tools[J]. *Bioanalysis*, 2013, 5(16): 2003-2014.

(收稿日期:2020-02-25 修回日期:2020-08-19)

(编辑:孙冰)