PD-1 抗体临床药理学介绍——李苏

李苏（中山大学附属肿瘤医院）2019

概要：

一、抗 PD-1 /PD-L1 抗体的结构相同点

二、抗 PD-1 各抗体的结构不同点

三、PD-1/PD-L1 抗体 PK 行为不同

四、PD-1 各抗体 PK/PD 行为不同

五、PD-1 抗体药效的差异

六、影响 PD-1 抗体 PK/PD 的因素

一、抗 PD-1 /PD-L1 抗体的结构相同点

PD-1 和 PD-L1 都是 IgG 的单克隆抗体，都是由两条轻链和两条重链组成。

上半部分称为可变区，跟抗原结合，决定药物的药效。比如 Pembrolizumab 的活性比 Nivolumab 强，原因是上半部分的结合率不一样。

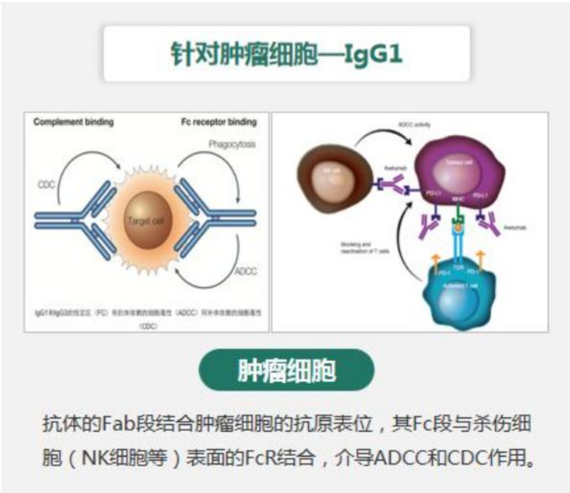
下半部分跟体内的半衰期有关，是体内主要清除的片段。

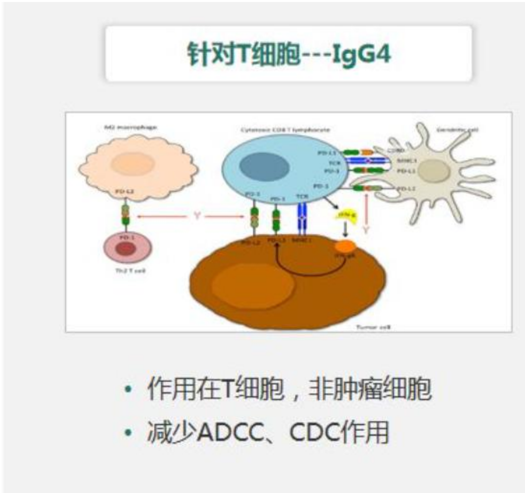
List of US Food and Drug Administration approved therapeutic monoclonal antibodies or antibody derivatives

Antibody INN name	Brand name	Company	Approval year	Antibody isotype	Indication/targeted disease	Route(s) of administration	PK behavior/ model	Target
Adalimumab	Humira	Abbvie	2002	Human IgG1	Several auto-immune disorders	s.c.	Linear	TNFα
Alemtuzumab	Campath, Lemtrada	Genzyme	2001	Humanized IgG1	Chronic lymphocytic leukemia, multiple sclerosis	i.v.	Nonlinear – Michaelis Menten	CD52
Alirocumab	Praluent	Sanofi/Regeneron	2015	Human IgG1	Heterozygous familial hypercholesterolemia	s.c.	Nonlinear – TMDD	PCSK9
Basiliximab	Simulect	Novartis	1998	Chimeric IgG1	Transplant rejection	i.v.	NCA – "Linear"	CD25
Belimumab	Benlysta	GlaxoSmithKline	2011	Human IgG1	Systemic lupus erythematosus	i.v.	Linear	BLyS
Bevacizumab	Avastin	Genentech	2004	Humanized IgG1	Colorectal cancer	i.v.	Linear	VEGF
Canakinumab	Ilaris	Novartis	2009	Human IgG1	Cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS)	s.c.	Linear	IL-1β
Cetuximab	Erbitux	Bristol Myers Squibb/ Eli Lilly/Merck KGaA	2004	Chimeric IgG1	Colorectal cancer, head and neck cancer	i.v.	Nonlinear – Michaelis Menten	EGFR
Daclizumab	Zinbryta	Abbvie/Biogen	2016	Humanized IgG1	Multiple sclerosis	s.c.	Linear	IL-2
Daratumumab	Darzalex	Janssen	2015	Human IgG1	Multiple myeloma	i.v.	Linear	CD38
Denosumab	Prolia, Xgeva	Amgen	2010	Human IgG2	Postmenopausal osteoporosis, solid tumor bony metastases	s.c.	Linear	RANKL
Dinutuximab	Unituxin	United Therapeutics	2015	Chimeric IgG1	Neuroblastoma	i.v.	NCA – "Nonlinear"	GD2
Eculizumab	Soliris	Alexion	2007	Humanized IgG2	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	i.v.	Linear	Compliment Protein C5
Elotuzumab	Empliciti	Bristol Myers Squibb	2015	Humanized IgG1	Multiple myeloma	i.v.	Nonlinear – TMDD	SLAMF7
Evolocumab	Repatha	Amgen	2015	Human IgG2	Homozygous familial hypercholesterolemia	s.c.	Nonlinear – TMDD	PCSK9
Golimumab	Simponi	Janssen	2009	Human IgG1	Rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis	s.c.	Linear	TNFα
Ibritumomab tiuxetan	Zevalin	Spectrum	2002	Murine IgG1	Non-Hodgkin lymphoma (with yttrium-90 or indium-111)	i.v.	NCA – "Linear"	CD20
Infliximab	Remicade	Janssen	1998	Chimeric IgG1	Several autoimmune disorders	i.v.	Linear	TNFα
Ipilimumab	Yervoy	Bristol Myers Squibb	2011	Human IgG1	Melanoma	i.v.	Linear	CTLA-4
Ixekizumab	Taltz	Eli Lilly	2016	Humanized IgG4	Plaque psoriasis	s.c.	Linear	IL-17A
Mepolizumab	Nucala	GlaxoSmithkline	2015	Humanized IgG1	Severe asthma	s.c.	Linear	IL-5
Natalizumab	Tysabri	Biogen/Elan	2006	Humanized IgG4	Multiple sclerosis and Crohn disease	i.v.	NCA – "Nonlinear"	α4-subunit of α4β1 and α4β7 integrins
Necitumumab	Portrazza	Eli Lilly	2015	Human IgG1	Metastatic squamous nonsmall cell lung cancer	i.v.	Linear	EGFR
Nivolumab	Opdivo	Bristol Myers Squibb	2016	Human IgG4	Classical Hodgkin lymphoma	i.v.	Linear	PD-1
Obiltoxaximab	Anthim	Elusys	2016	Chimeric IgG1	Inhaled Anthrax	i.v.	Linear	Toxin of B. anthracis
Obinutuzumab	Gazyva	Genentech	2013	Humanized IgG1	Chronic lymphocytic leukemia	i.v.	Linear	CD20
Ofatumumab	Arzerra	Novartis	2009	Human IgG1	Chronic lymphocytic leukemia	i.v.	Nonlinear – TMDD	CD20
Olaratumab	Lartruvo	Eli Lilly	2016	Human IgG1	Soft tissue sarcoma	i.v.	NCA – "Nonlinear"	PDGFR-α
Omalizumab	Xolair	Genentech/Novartis	2004	Humanized IgG1	Mainly allergy-related asthma	s.c.	Linear	IgE

所有的抗体根据糖基化水平的不同，分为 1-4 种类型。

FDA 批准的抗体大多是 IgG1 的抗体，自从 PD-1 抗体出现后，就出现了 IgG4 的抗体。





亚型	IgG1	IgG2	IgG4
ADCC	+++	-	+
CDC	++	+	-
ADCP	+++	-	+++

IgG_1 —ADCC作用
—易产生抗抗体

$IgG_{2、4}$ —不稳定
—较少ADCC、CDC作用
—不易产生抗抗体

select PD-1 and PD-L1 antibodies under development for cancer treatment

Target	Company	mAb	Clinical stages	IgG isotype or mutant with effector function nullified
PD-1	BMS	Nivolumab	Approved	IgG4 S228P
PD-1	Merck	Pembrolizumab	Approved	IgG4 S228P
PD-1	Regeneron/Sanofi	Cemiplimab	Approved	IgG4 S228P
PD-1	Novartis	Spartalizumab	Phase 3	IgG4 S228P
PD-1	BeiGene	Tislelizumab	Phase 3	IgG4mut, FcγR null
PD-1	君实	特瑞普利	Approved	IgG4 S228P
PD-1	恒瑞	卡瑞利珠	Approved	IgG4 S228P
PD-1	Innovent	信迪利单抗	Approved	IgG4 S228P
PD-L1	Roche	Atezolizumab	Approved	IgG1mut, FcγR null
PD-L1	AstraZeneca	Durvalumab	Approved	IgG1mut, FcγR null
PD-L1	Merck KGaA/Pfizer	Avelumab	Approved	IgG1

以前的抗体比如 Avastin 都是跟肿瘤表面的抗原结合，起到信号传导阻滞作用。另一方面，下半段抗体的糖基化会跟 NK 细胞或巨噬细胞结合，启动 ADCC 和 CDC 作用，把肿瘤细胞杀死。所以每个抗体如果它的 ADCC 作用强，抗体的活性是更强的。

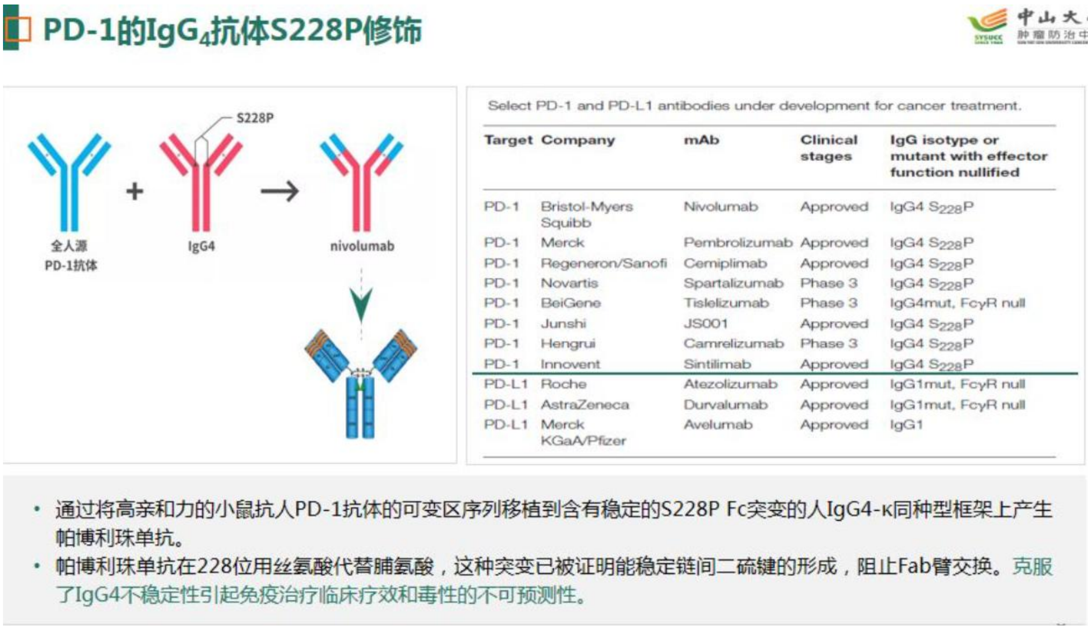
比如 PD-L1 抗体只有 Avelumab 不一样，保留了 ADCC 和 CDC 作用。而 PD-1 抗体，是针对 T 细胞表面的抗原，我们不希望 T 细胞被抗体结合的免疫细胞杀死，所以我们不能采用 IgG1 单克隆抗体，只能采用 IgG4 单克隆抗体。IgG4 抗体无 ADCC 和 CDC 作用，很大的缺点是不稳定，必须进行后续的加工修饰。

另外，IgG2 和 IgG4 不容易产生抗抗体，所以在使用时我们发现 PD-1 抗体的使用剂量比 PD-L1 抗体的剂量低很多。而 PD-L1 抗体是 IgG1 抗体，针对的是表达在肿瘤细胞上的抗原，所以容易产生抗抗体，所以需要更多的剂量来弥补产生的抗抗体。

目前国内外批准的 PD-1 抗体都是 IgG4 抗体，而且都进行了后续的加工——S228P 的修饰，这些是没有差异的。PD-L1 抗体是 IgG1 单抗具有 ADCC 和 CDC 作

用，而 Atezo 和 Durva 进行了 FcγR 段的改良，去掉了 ADCC 和 CDC 作用。只有 Avelumab 保留了 ADCC 和 CDC 作用。

所以 PD-L1 抗体之间是不同的。

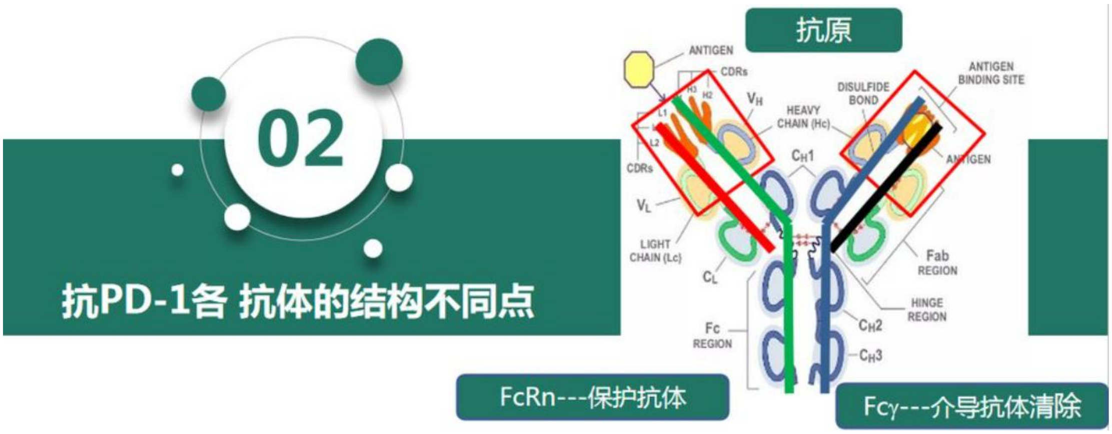


Target	Company	mAb	Clinical stages	IgG isotype or mutant with effector function nullified
PD-1	Bristol-Myers Squibb	Nivolumab	Approved	IgG4 $S_{228}P$
PD-1	Merck	Pembrolizumab	Approved	IgG4 $S_{228}P$
PD-1	Regeneron/Sanofi	Cemiplimab	Approved	IgG4 $S_{228}P$
PD-1	Novartis	Spartalizumab	Phase 3	IgG4 $S_{228}P$
PD-1	BeiGene	Tislelizumab	Phase 3	IgG4mut, FcγR null
PD-1	Junshi	JS001	Approved	IgG4 $S_{228}P$
PD-1	Hengrui	Camrelizumab	Phase 3	IgG4 $S_{228}P$
PD-1	Innovent	Sintilimab	Approved	IgG4 $S_{228}P$
PD-L1	Roche	Atezolizumab	Approved	IgG1mut, FcγR null
PD-L1	AstraZeneca	Durvalumab	Approved	IgG1mut, FcγR null
PD-L1	Merck KGaA/Pfizer	Avelumab	Approved	IgG1

PD-1 的 IgG4 抗体 S228P 修饰：

-通过将高亲和力的小鼠抗人 PD-1 抗体的可变区序列移植到含有稳定的 S228P Fc 突变的人 IgG4-κ 同种型框架上产生帕博利珠单抗。

-帕博利珠单抗在 228 位用丝氨酸代替脯氨酸，这种突变已被证明能稳定链间二硫键的形成，阻止 Fab 臂交换。克服了 IgG4 不稳定性引起免疫治疗临床疗效和毒性的不可预测性。

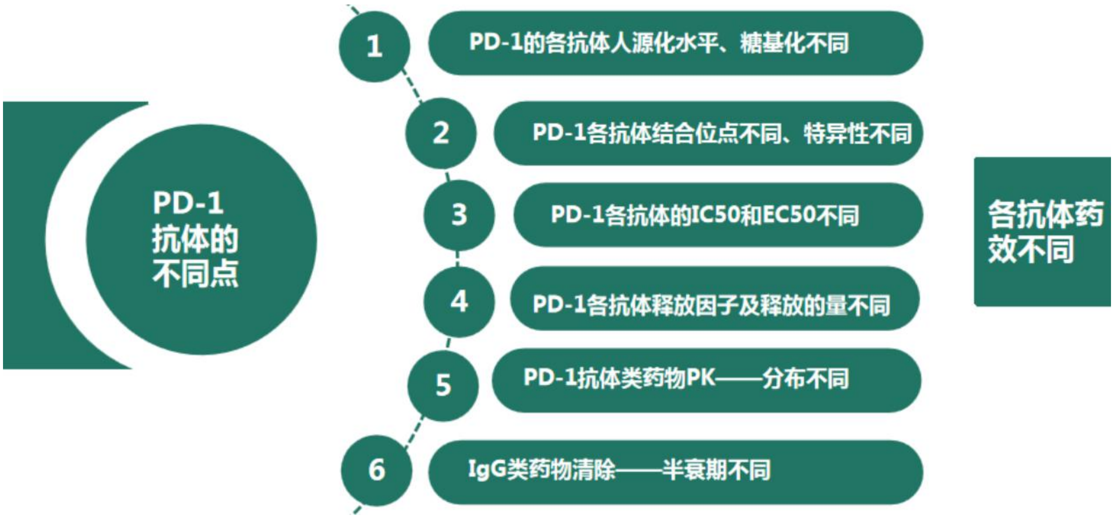


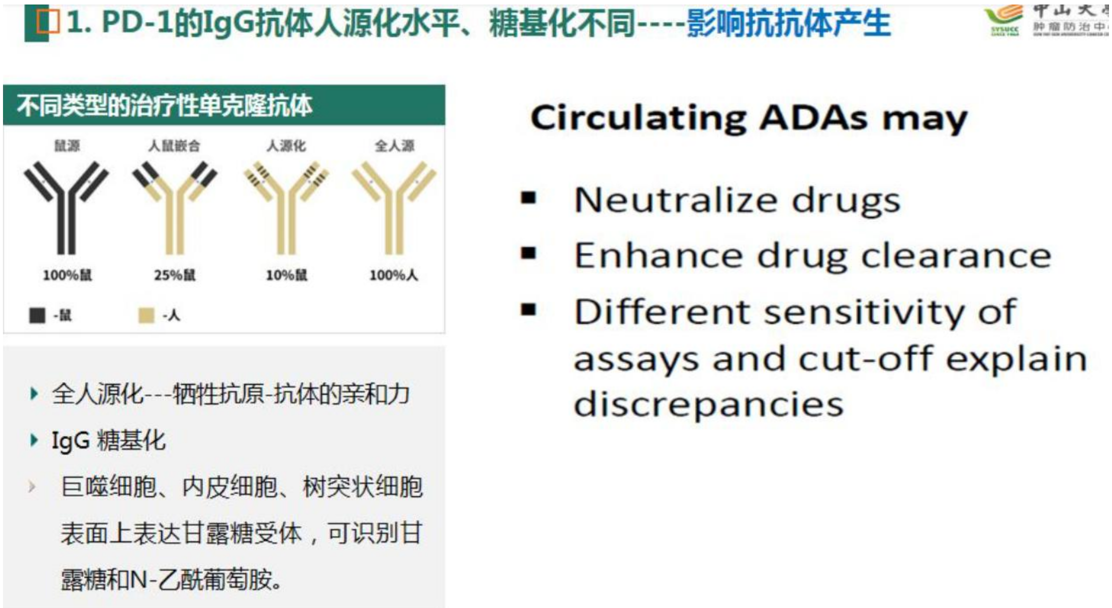
二、抗 PD-1 各抗体的结构不同点

抗 PD-1 各抗体因为氨基酸序列、等电点等等的不同，导致了抗体的特性不同。包括抗体的人源化水平和糖基化水平不同、结合位点和特异性不同等。

比如：我们在很多试验当中可以看到 Nivolumab 可以和 Ipilimumab 联合，而其他的没有跟 Ipi 联用，原因是 Nivo 不会跟 CTLA-4 这个靶点联合，所以不会产生跟 CTLA-4 的交叉反应。

另外，各抗体抑制 PD-1 和 PD-L1 的结合不同，从而激活 T 细胞的 EC50 值也是不一样的。释放细胞因子的量和类型也是不同的。而且药物体内 PK 分布也不同，半衰期也不同。





1、PD-1 的 IgG 抗体人源化水平、糖基化水平不同——影响抗体产生。

单克隆抗体都来自于小鼠，所以免疫原性很强。因而可能产生抗抗体，抗抗体把抗体中和掉，同时加快抗体的清除。

另外抗体间的个体差异，也是抗抗体的产生导致的。

所以抗体一般是人源化和全人源化。人源化比全人源化亲和力更强，糖基化水平不一样。

-如果是跟抗原结合部位的糖基化，就会导致药物跟抗原的亲和力降低。

-如果在下半部分糖基化，就会使抗抗体产生的机会增加。

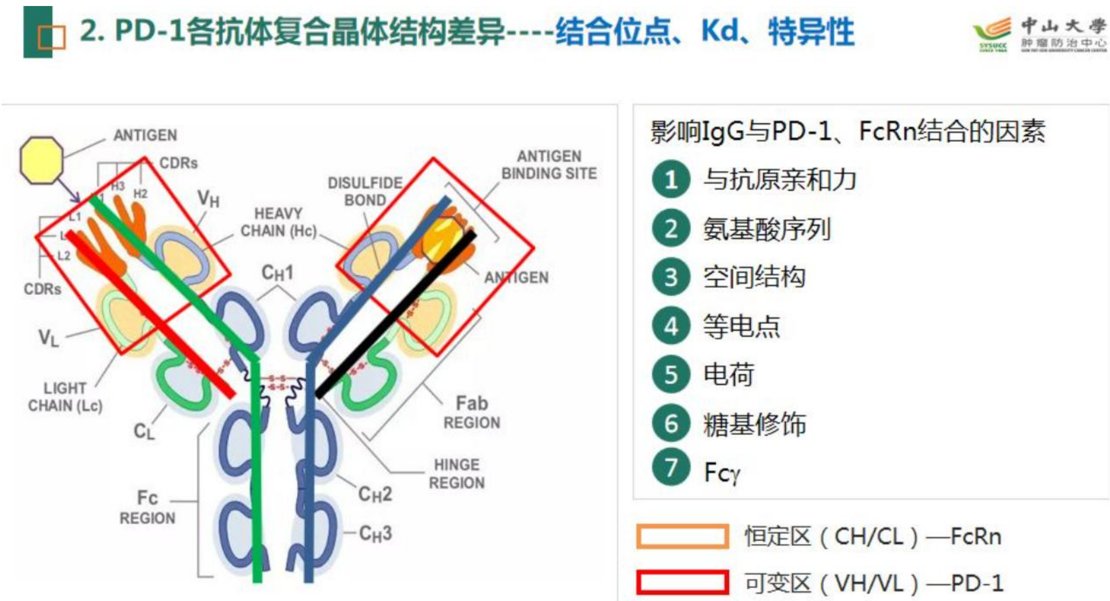
单抗名称	来源/制备方法	类型及修饰	抗抗体（中和抗体）
Nivolumab	全人源化/Ultimab转基因小鼠	IgG4，S228P修饰（无糖基化修饰） 与Fcγ受体亲和力低，无ADCC、CDC作用	11.2%(0.7%)
Pembrolizumab	人源化	IgG4，S228P修饰；（无糖基化修饰） 与Fcγ受体亲和力低；无ADCC、CDC作用 与FcRn受体亲和力高	2.1%(0.5%)
信迪利单抗	全人源化/酵母展示技术	IgG4，S228P修饰	0.52%（0.26%）
特瑞普利	人源化	IgG4，S228P修饰 （有糖基化修饰）	15.4%
卡瑞利珠单抗	人源化	IgG4，S228P修饰（无O-糖基化，Asn-293位点有N-糖基化）（与Fcγ受体亲和力低，无ADCC、CDC作用）	14.5%（0.9%）
Atezolizumab	人源化	IgG1（无糖基化修饰） （Fcγ缺失，无ADCC作用）	42%
Durvalumab	全人源化	IgG1 k （Fcγ缺失，无ADCC作用）	9%
Avelumab	全人源化	IgG1(糖基化修饰) ADCC作用 （未见免疫细胞溶解）	4% (0.5%)

以上表格罗列了各大 PD-1 和 PD-L1 药物的抗体类型及抗抗体的产生。

NIVO 和 Pembro 是相似的，都无糖基化修饰和无 ADCC 作用。特瑞普利在糖基化修饰，抗抗体的产生为 15.4%。卡瑞利珠单抗虽然有糖基化修饰，但无 ADCC 和 CDC 作用。

PD-L1 抗体中只有 Avelumab 有 ADCC 作用。所以 PD-L1 抗体产生抗抗体的机率总体比 PD-1 抗体更高。

但中和性抗体，也就是把抗体磨灭的抗抗体产生的机率都是低于 1%。



2、PD-1 各抗体复合晶体结构差异——结合位点、Kd、特异性

下表为 PD-抗体的特征汇总，包括：结合区域、结合面积、分子量、Kd 值、PD-1 占位、释放因子、特异性、抑瘤活性。

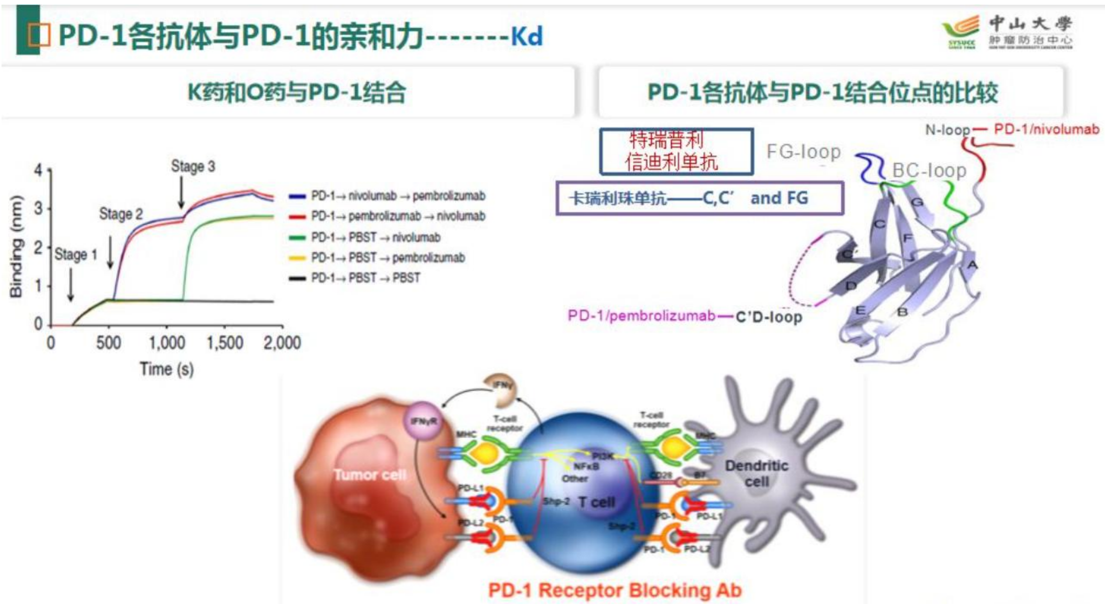
各 PD-抗体的结合位点不同和结合面积不一样。K 药和卡瑞利珠的结合面积是比较大的。

各 PD-抗体的 Kd 值不一样，虽然相差比较大，但都能有效抑制 PD-1 和 PD-L1 的结合。

释放因子不同。K 药是最多的，所以的活性最强。K 药的释放因子跟信迪利的比较接近。特瑞普利跟 O 药的释放因子比较接近。从体外药效来看，其实 K 药略强于 O 药。

PD-抗体的特征汇总

	PD-L1	K药	O药	信迪利单抗	特瑞普利	卡瑞利珠
结合区域		CD loop	N-loop	FG loop	FG loop	CC'、FG loop
结合面积	1970Å2	2126Å2	1487 Å2	322Å2	2011Å2	2520Å2
分子量		144.3KD	144.2KD	-	-	143.7KD
Kd	85000000 PM	29 PM ELISA	3060 PM SPR	12 PM MSD	200 PM SPR	2000 PM SPR
PD-1占位		>95%	72%	95%	~	95%
释放因子		IL-2, TNFα, IFNγ, IL-6 , IL-17	IFNγ、TNFα	IFNγ、IL-2	IFNγ、TNFα	IFNγ
特异性		不与CD28, ICOS, CTLA-4, and BTLA结合	-	-	-	-
抑瘤活性		10 mg/kg 92.5%	10 mg/kg 76%			30 mg/kg 88.8 %

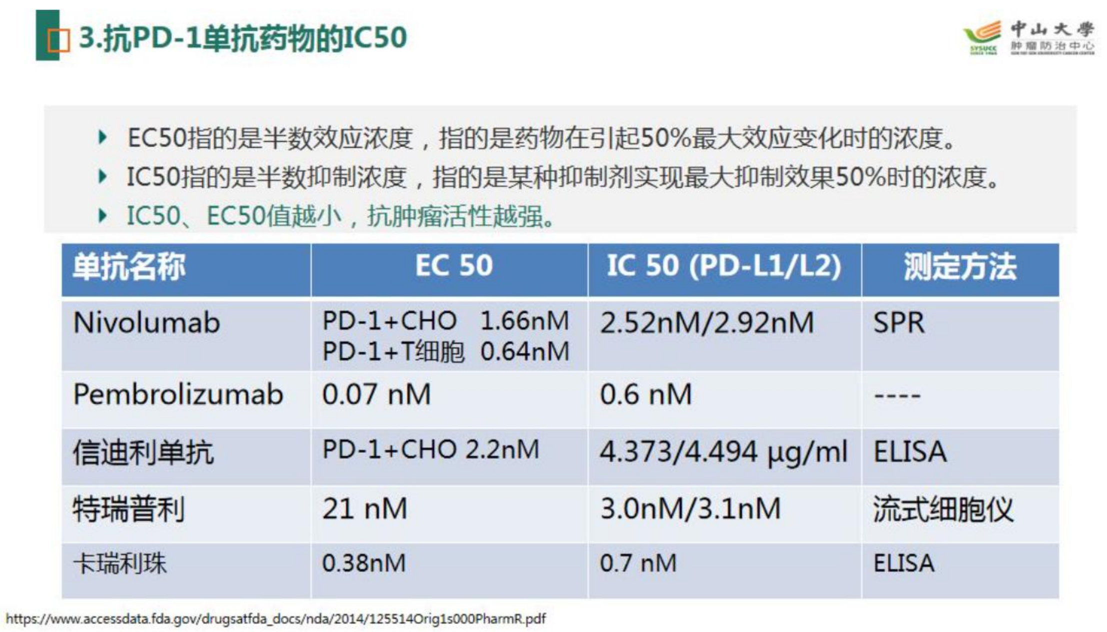


具体的结合位点，K 药主要是在 C' D 端，O 药主要在碳端，国内三个单抗主要在 FG 端。

因此，如果药物耐药是结合位点的耐药，比如 O 药耐药了，可以换国内的 PD-1 单抗。

不同结合位点的 PD-1 单抗联合使用，会加强抗体的活性。

不同结合位点的 PD 抗体，抑制 PD-1 和 PD-L1 通路的活性不一样，激活 T 细胞的活性也不一样。



3.抗PD-1单抗药物的IC50

- EC50指的是半数效应浓度，指的是药物在引起50%最大效应变化时的浓度。
- IC50指的是半数抑制浓度，指的是某种抑制剂实现最大抑制效果50%时的浓度。
- IC50、EC50值越小，抗肿瘤活性越强。

单抗名称	EC 50	IC 50 (PD-L1/L2)	测定方法
Nivolumab	PD-1+CHO 1.66nM PD-1+T细胞 0.64nM	2.52nM/2.92nM	SPR
Pembrolizumab	0.07 nM	0.6 nM	----
信迪利单抗	PD-1+CHO 2.2nM	4.373/4.494 μg/ml	ELISA
特瑞普利	21 nM	3.0nM/3.1nM	流式细胞仪
卡瑞利珠	0.38nM	0.7 nM	ELISA

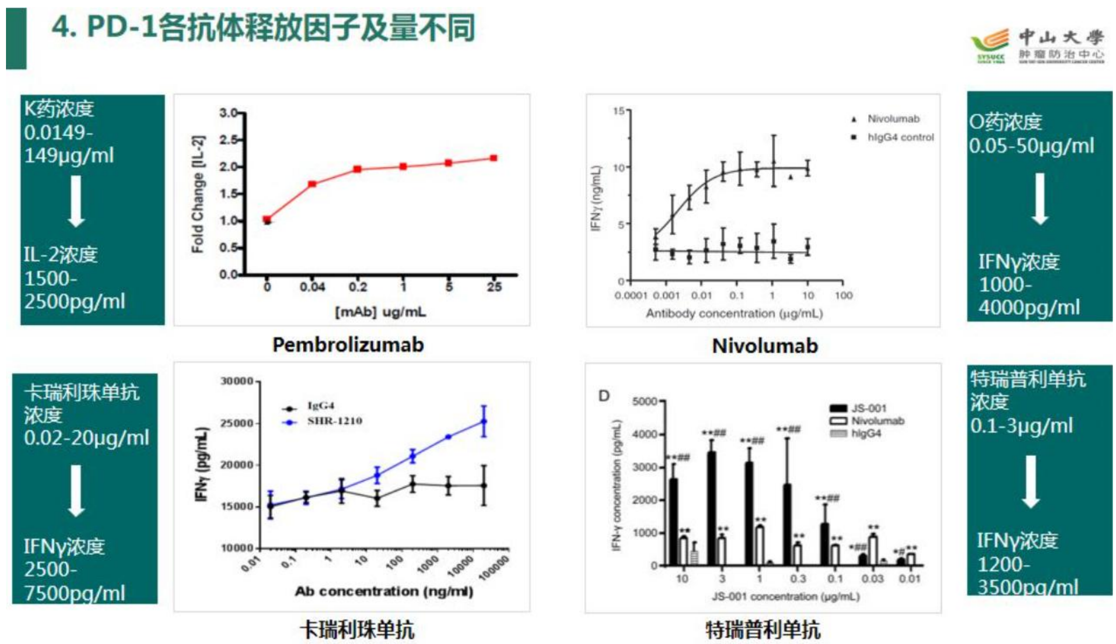
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/125514Orig1s000PharmR.pdf

3、抗 PD-1 单抗药物的 IC50

IC 50 值代表的是抑制 PD-1 和 PD-L1 的结合，该值越小，说明抑制的活性越强。

从表中的 IC 50 值看，Pembro 和卡瑞利珠接近；特瑞普利跟 NIVO 接近。

从激活 T 细胞的活性 Pembro 是最强的，只需要 0.07 纳摩尔（nM）就可以激活 T 细胞，接下来是卡瑞利珠和 NIVO，最后是信迪利和特瑞普利。



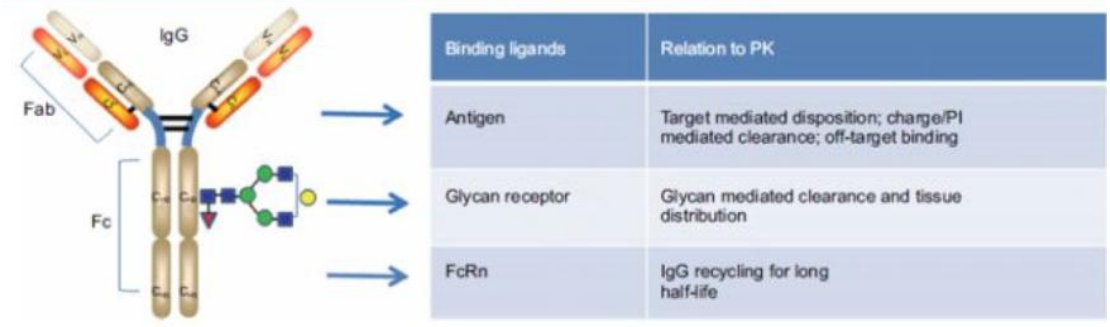
4、PD-1 各抗体释放因子及量不同

K 药主要释放白介素 2（IL-2），所有浓度范围内释放浓度是平台期，说明有效的病人和无效的病人细胞因子没有太多的差异，因为它的释放是达到平台期的。

O 药主要释放γ干扰素（IFNγ），也是平台期。

卡瑞利珠和特瑞普利释放因子是浓度依赖型的，浓度越高，释放因子越多，一方面活性可能会更强，但是不是毒性也会越强？需要更多的临床观察。

以上为每个药物的分子结构的特性。



Binding ligands	Relation to PK
Antigen	Target mediated disposition; charge/PI mediated clearance; off-target binding
Glycan receptor	Glycan mediated clearance and tissue distribution
FcRn	IgG recycling for long half-life

Antibody features that contribute to PK properties.

三、PD-1/PD-L1 抗体 PK（体内药代动力学）行为不同

抗体的上半部分与抗原的亲和力，代表活性。下半部分代表药物在体内的清除，在体内的半衰期。

Pembro 是三周给药方式，NIVO 是两周给药方式。给药时间不同的原因一方面是半衰期不同，另一方面是激活 IL-2 或激活 IFNγ 持续的时间不一样，一个是 PK 指标，一个是 PD 指标。

对于大分子药物，和小分子药物一样，都是要经过分布到达组织。因此抗体分布到肿瘤组织，激活 T 细胞后，才能召唤血液中被激活的 T 细胞聚集在肿瘤细胞起到抗肿瘤作用。

而药物清除方面，大药物跟小分子药物不同，不是经过肾脏排泄，也不是经过肝脏排泄，因为不是 CYP 酶的底物。

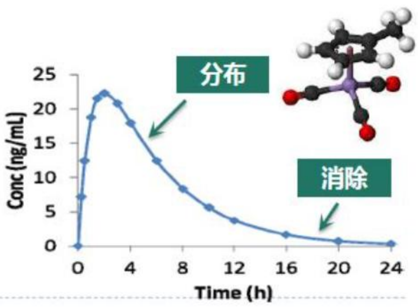
同时需关注抗体的免疫原性，也就是产生抗抗体的能力，这是影响药物清除的重点方面，也影响了药物的疗效和毒性。

抗体类药物PK简介

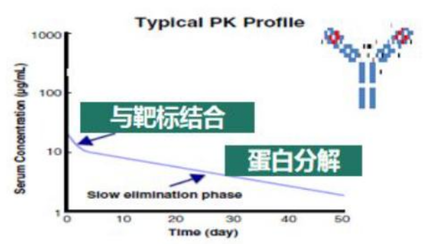
PK characteristics of mAbs

Attributes	mAb characteristics
Binding	• Binding very specific for target antigen • Binding to FcRn and recycling contributes to long half-life • Binding to Fcγ receptors can result in effector functions
PK/PD	• PK usually dependent on biology of target antigen and PD • Typically biphasic PK profiles with relatively fast distribution phase and slower elimination phase; long half-life
Dose proportionality	每个抗体体内的PK行为不一样 r PK
Distribution	• Distribution usually limited to blood and interstitial spaces • Partitioning from blood to tissues is typically ~5–15%, except for brain where it is much lower
Metabolism	• Catabolism by proteolytic degradation into amino acids
Excretion	• No renal CL of intact antibody. May be cleared by damaged kidneys. Uncommon if MW >20 kDa
Immunogenicity	• Formation of ATAs against mAb could occur • ATAs could impact PK, PD, efficacy, safety • Immunogenicity in animals not predictive of humans

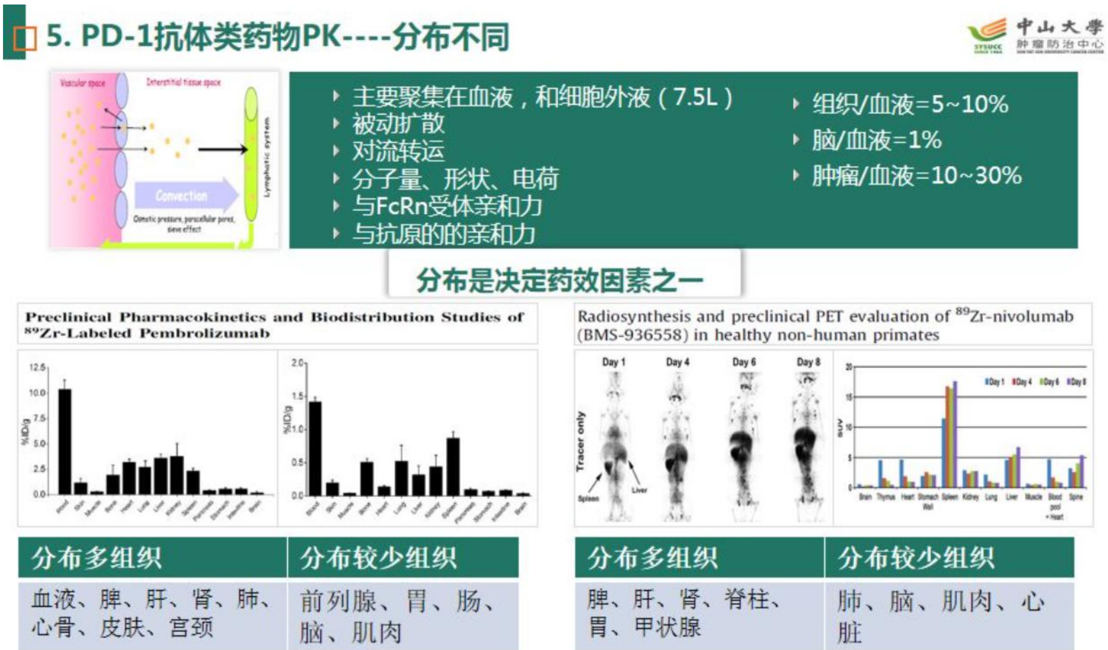
小分子化疗药物 vs 抗体类药物—体内过程



- 分子量：<1000
- 肝脏代谢：CYP酶系统
- 肾脏排泄：原型药或代谢物
- 清除—体表面积/体重依赖
- 剂量—体表面积/体重



- 分子量：150，000
- 与靶点结合被清除
- 溶酶体—蛋白质分解代谢
- 清除—与肝肾无关
- 剂量—不依赖于体表面积/体重



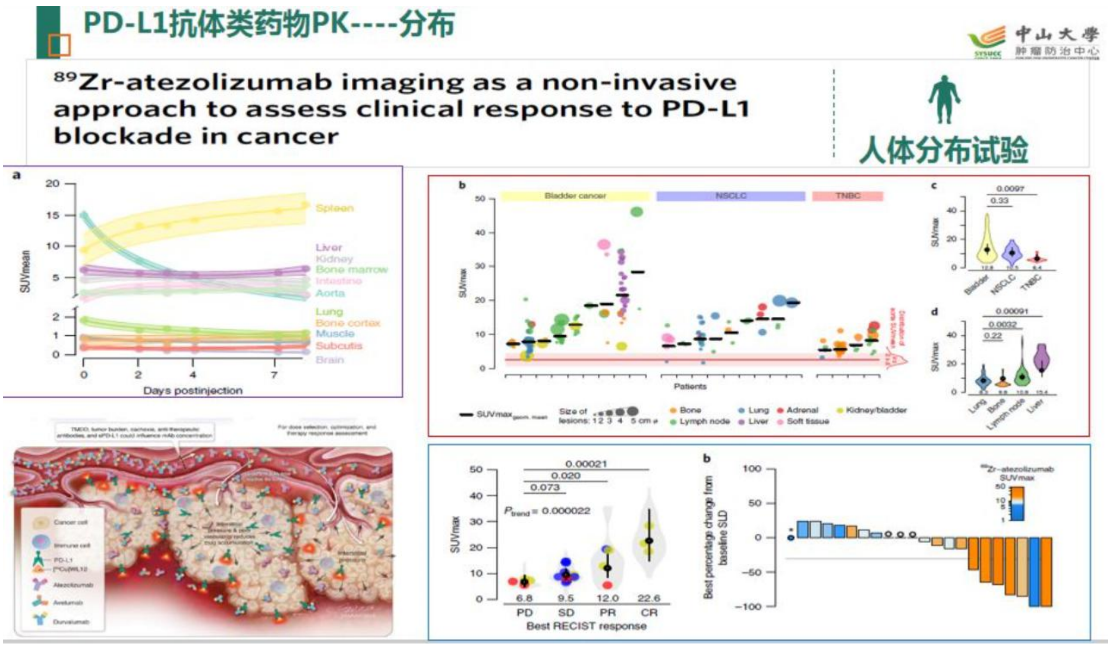
5、PD-1 抗体类药物 PK——分布不同

因抗体药物的分子量达到 15 万，很难全部分布到组织中去。表观分布容积是 7.5 升，主要在血液中分布。分布到组织只有 5-10%，分布到脑只有 1%。而分布到肿瘤组织中的大概占 10-30%。

在动物实验中看到：

Pembro 主要分布在血液、脾、肝、肾、肺、心骨、皮肤、宫颈，这也是它主要的适应症。分布较少的组织：前列腺、胃、肠、脑、肌肉，所以 Pembro 很多胃癌的临床实验是失败的。

NIVO 主要分布在脾、肝、肾、脊柱、胃、甲状腺，分布较少的组织主要指在第五天时组织分布量会急剧减少，主要组织为：肺、脑、肌肉、心脏。



在人体分布中：

Atezo 主要分布在脾脏、肝脏、肠道。在肺的分布较少，在第三个级别，跟骨头、肌肉分布一样。

因此 Atezo 很多晚期临床实验要 4 药联合才有阳性临床结果。

组织分布越多的患者，CR 率更高。

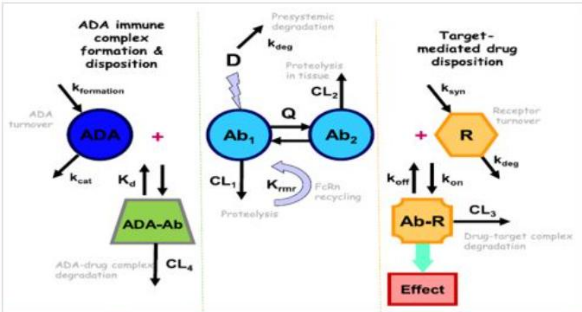
CR 病人的药物分布大概有 22.6 SUV 值，分布最多。而 PD 的病人分布最少，只有 6.8 SUV 值。

因此药物分布对于药物的疗效相关性非常大，药物分布更多的肿瘤组织，肿瘤缩小更明显。

对于药物和临床医生来说，了解药物分布，可以个体化治疗，通过分布去选择药物。例如：以于心脏不好的或者肾脏不好的患者，可以选择相对分布在心脏或肾脏少的药物。

6. IgG类药物清除—半衰期不同

- 清除抗体
- ✓ 靶点介导的药物清除（TMDD）
- ✓ 溶酶体分解代谢---与IgG代谢类似
- ✓ 抗抗体产生
- 保护抗体---FcRn 循环



特征		蛋白酶代谢
清除	快，靶标相关	慢，剂量相关
部位	表达（过）靶点的组织如肿瘤组织	皮肤、肌肉、肝脏、肠组织（0.5%）
代谢速率	在治疗剂量饱和	线性

TheOncologist 2017;22:1212–1221

6、IgG 类药物清除——半衰期不同

抗体的清除一共有 3 个途径：

1、跟抗原的结合：抗体跟抗原结合时，会被免疫细胞清除掉。

2、溶酶体分解代谢——抗体跟丙球一样，都是 IgG，因此代谢跟丙球相似。

3、抗抗体的产生

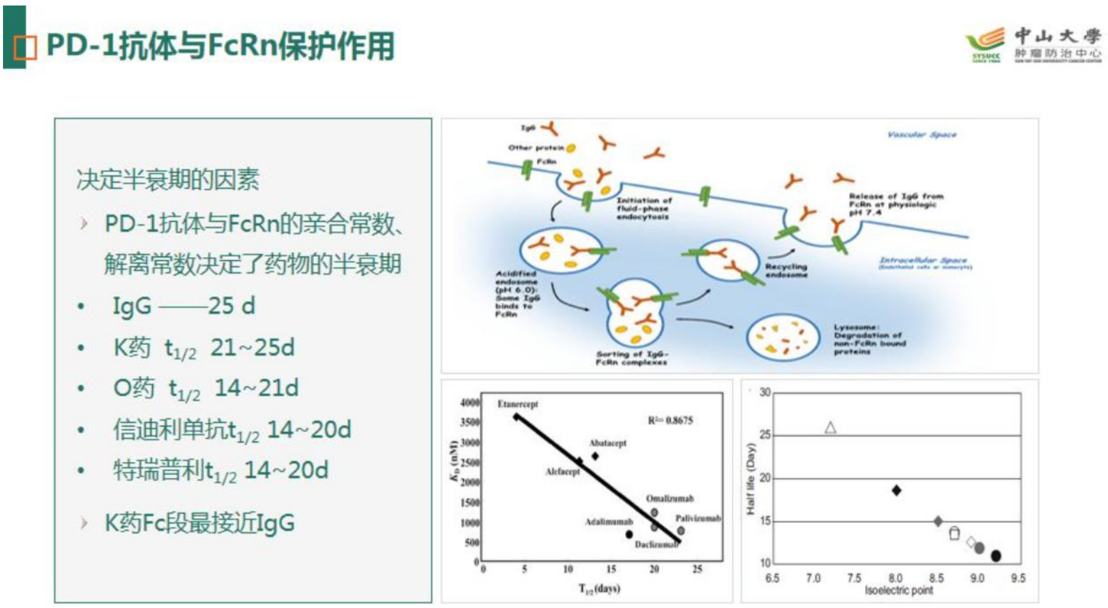
如果药物分子是 15 万，不是 IgG，半衰期只有 40 分钟。为什么 PD-1 抗体的半衰期更长，主要原因是有保护抗体循环，即 FcRn 受体保护循环，是人体进化的关键。

即在血液中的碱性条件下，抗体或丙球不会跟 FcRn 受体结合，会呈解离状态，进入细胞的酸性条件后，抗体或丙球会跟 FcRn 受体结合，从而保护抗体不会被微粒体代谢。继而再到血液中把抗体释放出来。这就是 FcRn 受体保护循环过程。

因此抗体药物的半衰期由药物的 Fc 段和 FcRn 受体的亲和力决定。亲和力越强，半衰期越长。

IgG 丙球的半衰期是 25 天，因此丙球为 3 周给药方式。

K 药的半衰期是 21-25 天，其他 PD1 抗体大部分是 14-21 天的半衰期。因此 K 药的 Fc 段是比较接近 IgG 的。



影响 FcRn 受体循环的因素：

1、年龄：年龄越大，FcRn 受体表达越来越少。

老年病人不要随意降低剂量，或者随意延长用药间隔，因为药物的半衰期更短，药物的暴露更少。

因此老年人更要注意足剂量使用。

2、体内 IgG 水平：体内 IgG 会跟抗体竞争 FcRn 受体，导致抗体半衰期缩短。

因此在药物没有出现疗效或没有达到稳态时，不要补 IgG 或白蛋白，防止它们竞争 FcRn 受体，从而使抗体药物的半衰期缩短和药物暴露降低。

另外，如果药物出现毒性了，除了用激素以外，还可以用补充 IgG 的方法，加速药物清除。

3、基因多态性。

四、PD-1 各抗体 PK/PD 行为不同

Pembro 的最大耐受剂量是 10mg/kg，半衰期 25 天，药效指标是 3 周，即给一次药可以刺激白介素 21 天的释放。

100%靶标的抑制率需要 10μg/ml 的浓度，需要剂量换算有：1mg/kg(2w)，2mg/kg (3w)。

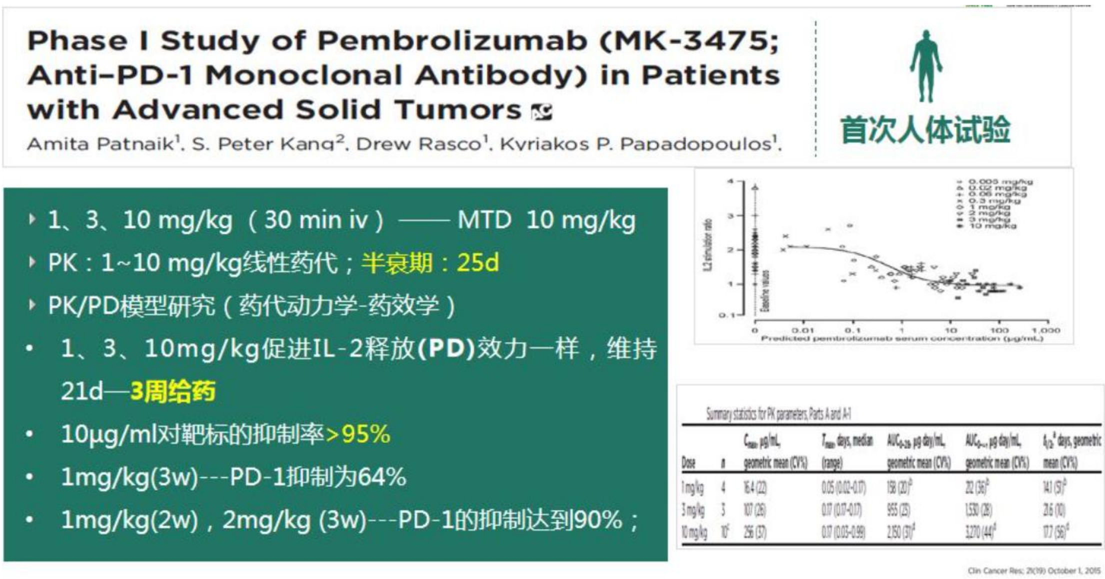
但对于 1mg/kg 来说抗体半衰期只有 14 天，超过 1mg/kg 抗体半衰期有 21 天，稳态浓度足够有效抑制。

药物清除时间：110 天可以达到完全清除。

达稳态时间：5-6 个半衰期，大约 8 周时间。

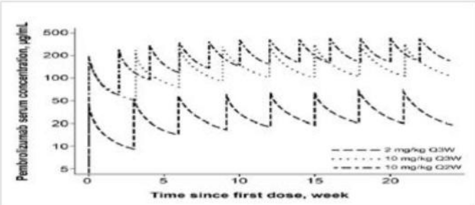
如果药物耐药后，想合并其它用药，三个月即 90 天内都可以，因为药物在体内仍然是接近 IC50 稳态浓度 1μg/ml。

另外，脑脊液药物浓度为 1μg/ml.



Dose	n	C_{max}, μg/mL, geometric mean (CV%)	T_{max}, days, median (range)	AUC_{0-28}, μg·day/mL, geometric mean (CV%)	$AUC_{0-\infty}$, μg·day/mL, geometric mean (CV%)	$t_{1/2}$[a] days, geometric mean (CV%)
1 mg/kg	4	16.4 (22)	0.05 (0.02–0.17)	158 (20)[b]	212 (36)[b]	14.1 (51)[b]
3 mg/kg	3	107 (26)	0.17 (0.17–0.17)	955 (25)	1530 (28)	21.6 (10)
10 mg/kg	10[c]	256 (37)	0.17 (0.05–0.99)	2150 (31)[d]	3270 (44)[d]	17.7 (56)[d]

药物的特征



- IC50——0.1 μg/ml(体外)
- IC50——0.5μg/ml(体内)
- IC100——10 μg/ml(体内)

- 半衰期18-25 d
- ✓ 18 W 药物在体内达到稳态
- ✓ ~60d 药物清除~85%
- ✓ ~100d药物清除>99%
- ✓ ~110d药物完全从血液清除
- ✓ ~90d时体内的血药浓度降至1μg/ml

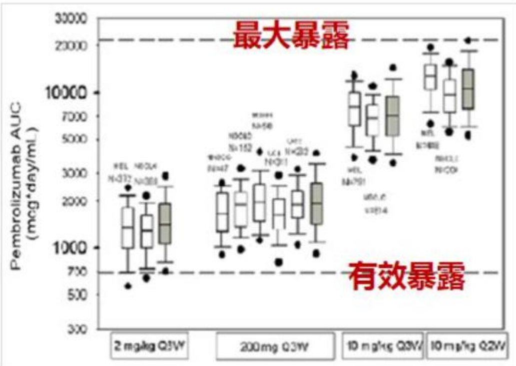
血药浓度

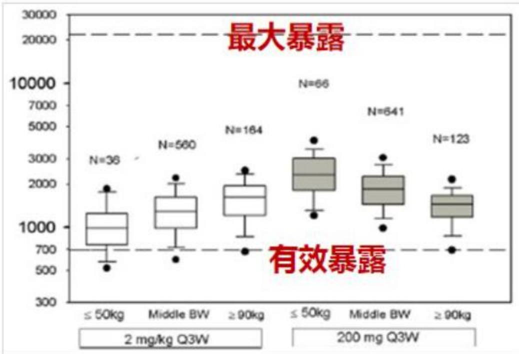
- 2mg/kg—20 μg/ml（Q3W）
- 4mg/kg—20 μg/ml（Q6W）
- 10 mg/kg—100μg/ml（Q3W）—150 μg/ml（Q2W）

脑脊液药物浓度

- 10 mg/kg---1μg/ml（Q3W）

2mg/kg vs 200mg—体内药物暴露





- 200 mg固定剂量的血液药物暴露低于10 mg/kg的剂量水平
- 200 mg固定剂量弱高于2mg/kg剂量级药物暴露
- 有效、安全的给药方式

对于固定剂量来说，如果对低体重的患者，可以从低于有效暴露增加到有效暴露。

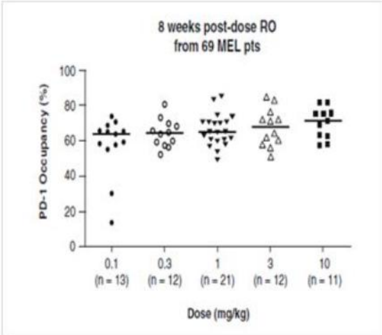
因此在没有达到稳态之前，或没有出现疗效之前，建议可以使用固定剂量，让所有的病人都能达到有效暴露。

Phase I Study of Single-Agent Anti–Programmed Death-1 (MDX-1106) in Refractory Solid Tumors: Safety, Clinical Activity, Pharmacodynamics, and Immunologic Correlates

Julie R. Brahmer, Charles G. Drake, Ira Wollner, John D. Powderly, Joel Picus, William H. Sharfman,

首次人体试验

- 剂量 0.3、1、3、10 mg/kg
- 60min iv
- MTD：10mg/kg
- **12 W体内药物达稳态**
- **半衰期：14~21d**
- **药效：1mg/kg外周PD-1的占位达饱和，约70%**
- **剂量达到640 mg Q2W，OS达到坪台**



	Nivolumab dose			
	1 mg/kg (n = 3)	3 mg/kg (n = 5)	10 mg/kg (n = 6)	20 mg/kg (n = 3)
C_{max} (μg/ml)	24.4 ± 4.5	68.8 ± 10.9	192 ± 36	214 ± 68
t_{max}[a] (h)	3.0 (1.0-9.0)	1.0 (1.0-3.0)	3.0 (1.0-9.0)	9.0 (3.0-25)
AUC_{last} (μg·h/ml)	4950 ± 580	12,300 ± 4500	43,900 ± 7200	67,400 ± 15,500
AUC_{inf} (μg·h/ml)	8000 ± 1390	20,000 ± 11,300	82,700 ± 18,700	126,000 ± 62,000
$t_{1/2}$ (h)	360 ± 10	320 ± 170	520 ± 270	410 ± 230
$t_{1/2}$ (day)	15 ± 0	13 ± 7	21 ± 11	17 ± 9
CL (ml/h/kg)	0.127 ± 0.02	0.21 ± 0.152	0.126 ± 0.027	0.206 ± 0.143
V_{SS} (ml/kg)	64.6 ± 6.7	69.7 ± 10.2	83.6 ± 27.4	96.8 ± 12.1

NIVO 的 I 期临床显示：

NIVO 最大耐受剂量是 10mg/kg。半衰期是 14-21 天。

3mg/kg 半衰期是 13 天，大于 3mg/kg 半衰期是 21 天。

药效指标是受体的占位，1mg/kg 外周 PD-1 的占位达到饱和，约 70%。

药物的使用间隔是根据半衰期，剂量依据 PK/PD 模型。

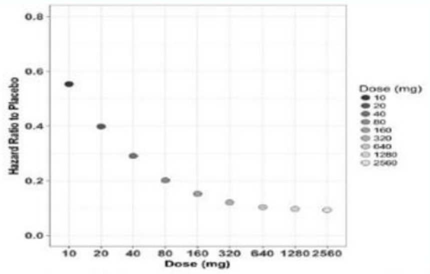
NIVO 是剂量依赖型，剂量越高，疗效越好。当剂量大约为 240mg 时，达到平台期。

因此对于肺癌的或其他难以达到组织的肿瘤患者，需要提高剂量使用，即用 2mg/kg 是不够，需要用到 3mg/kg 才能达到有效的浓度。

Nivolumab药效与剂量相关

中山大学 肿瘤防治中心

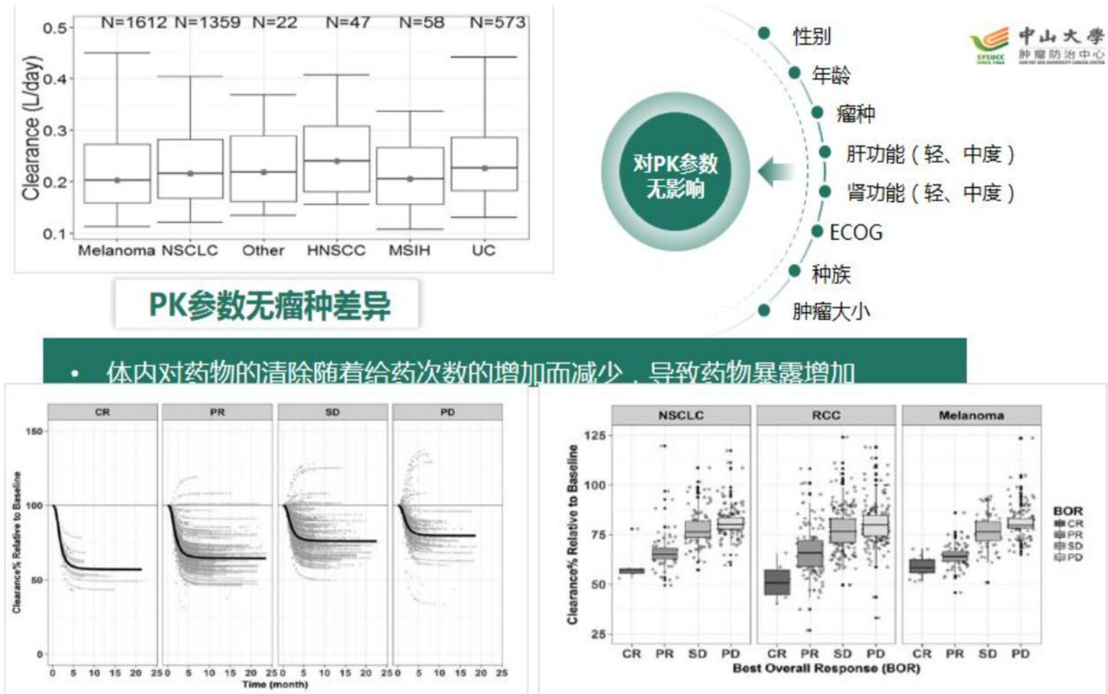
- 剂量增加到640 mg Q2W时，OS 和HR达到坪台。
- ✓ 剂量小于160mg Q2W时， 增加剂量，疗效增加明显
- ✓ 3mg/kg vs 10 mg/kg 毒性发生率相似



Dose–survival relationship in the simulated dataset. The round dots are the point estimate of the HR to the placebo at each dose level.

ORR and PFSR 24 rates by dose in patients with melanoma, NSCLC, and RCC treated with nivolumab monotherapy

	MEL (N = 107)		NSCLC (N = 129)		RCC (N = 34)	
Dose (mg/kg)	ORR % (n/N)	PFSR 24, %	ORR % (n/N)	PFSR 24, %	ORR % (n/N)	PFSR 24, %
0.1	35 (6/17)	41	—	—	—	—
0.3	28 (5/18)	35	—	—	—	—
1	31 (11/35)	51	3 (1/33)	26	28 (5/18)	50
3	41 (7/17)	55	24 (9/37)	40	—	—
10	20 (4/20)	35	20 (12/59)	33	31 (5/16)	67



无论是 NIVO 还是 Pembro，PK 参数无瘤种差异，体内对药物的清除随着给药次数的增加而减少，导致药物暴露增加。

对于 CR 病人，药物的暴露会增加 50%；对于 PR 的病人，药物的暴露会增加 40%。

因此，在取得疗效或达到稳态以后，可以延长相对应的给药间隔。这个是在非小细胞肺癌、肾癌和黑色素瘤里都看到的现象。

下图为所有 PD-抗体的药代动力学参数和药效指标汇总。

	K药	O药	特瑞普利	信迪利单抗	卡瑞利珠单抗	Ate	DU	Avelu
分子特征	IgG4，无ADCC、CDC	IgG4，无ADCC、CDC	IgG4	IgG4，无ADCC	IgG4，无ADCC和CDC	IgG1，无ADCC和CDC	IgG1，无ADCC和CDC	IgG1，有ADCC
MTD	10 mg/kg	10 mg/kg	10 mg/kg	10 mg/kg	10 mg/kg			
PK参数	达到稳定时间：19w Vd：6.1L CL：212ml/d $T_{1/2}$:21.6d	达到稳定时间：12w Vd：6.8L CL：197mL/d $T_{1/2}$:19.1d	达到稳定时间：6-8w Vd：4.5L Cl：259mL/d $T_{1/2}$:16.5d	达到稳定时间：12w Vd：4.71L Cl：239ml/d $T_{1/2}$:13.7d	达到稳定时间：6-10w Vd：4L CL：528mL/d $T_{1/2}$:5.5d	达到稳定时间：6-9w Vd：6.9L CL：200mL/d $T_{1/2}$:27d	达到稳定时间：16w Vd：5.6L CL：198mL/d $T_{1/2}$:17d	达到稳定时间：4-6w Vd：4.72L CL：590mL/d $T_{1/2}$:6.1d
PD（药效）	IL-2释放	PD-1占位64-70%	80~95%	95%	PD-1占位＞95%	PD-L1占位＞65%		PD-L1占位76-93%

五、PD-1 抗体药效的差异：

临床研究显示：免疫相关不良反应整体发生率低于化疗，耐受性良好。

免疫联合治疗的 irAEs 发生时间较早，持续时间长。

在临床研究中irAE的发生率：所有级别

靶点 (肿瘤类型)	Ipilimumab (N=311)[1] CLTA-4 (melanoma)	Nivolumab (N=313)[1] PD-1 (melanoma)	Pembrolizumab (N=277)[2] PD-1 (melanoma)	Atezolizumab (N=142)[3] PD-L1 (NSCLC)	BMS-936559 (N=207)[4] PD-L1 (solid tumors)	Durvalumab (N=27)[5] PD-L1 (solid tumors)
任何治疗相关 AE	86%	82%	73%	67%	61%	48%
皮疹	33%	26%	13%	NA	7%	7%
瘙痒	35%	19%	14%	NA	6%	4%
腹泻	33%	19%	14%	17%	9%	7%
结肠炎	12%	1%	4%	NA	NA	NA
AST/ALT	4%	4%	2%	4%	NA	4%
呼吸困难	4%	19%	2%*	10%*	1%	1%*
甲减	4%	9%	9%	6%	3%	4%

0%　<5%　5-20%　>20%

在临床研究中irAE的发生率：3-4级

靶点 (肿瘤类型)	Ipilimumab (N=311)[1] CLTA-4 (melanoma)	Nivolumab (N=313)[1] PD-1 (melanoma)	Pembrolizumab (N=277)[2] PD-1 (melanoma)	Atezolizumab (N=142)[3] PD-L1 (NSCLC)	BMS-936559 (N=207)[4] PD-L1 (solid tumors)	Durvalumab (N=27)[5] PD-L1 (solid tumors)
任何治疗相关 AE	27%	16%	10%	11%	9%	4%
皮疹	2%	<1%	0%	NA	0%	0%
瘙痒	<1%	0%	0%	NA	0%	0%
腹泻	6%	2%	3%	1%	0%	0%
结肠炎	9%	<1%	3%	NA	NA	NA
AST/ALT	<1%	1%	2%*	2%	NA	0%
呼吸困难	0%	<1%	<1%*	2%*	0%	0%
甲减	0%	0%	0%	0%	0%	0%

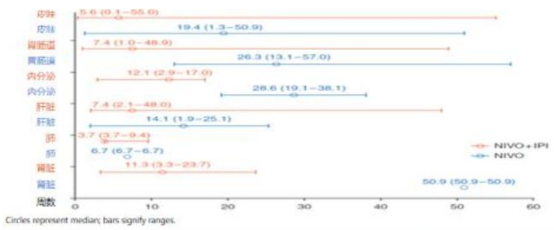
0%　<5%　5-20%　>20%

1. J. Larkin, NEJM 2015. 2. C. Robert NEJM 2015 3. F.Louis, Lancet 2015 4. Julie R. Brahmer, NEJM 2012 5. Jose Lutzky ASCO meeting 2014

免疫联合治疗的irAEs发生时间较早，持续时间长

中山大學 肿瘤防治中心

Nivolumab联合Ipilimumab对比Nivolumab单药治疗发生3-4级irAE情况



Circles represent median; bars signify ranges.

有研究对比了PD-1抑制剂在三种不同肿瘤类型的irAEs发生率：

- 黑色素瘤 (n=2048)，
- 非小细胞肺癌(N=1030)，
- 肾癌(n=573)：

提示黑色素瘤患者发生胃肠道不良反应和皮肤相关不良反应的几率更高，相对而言，非小细胞肺癌患者和肾癌患者更容易发生肺炎。

不同肿瘤类型常见的irAEs毒性谱不同

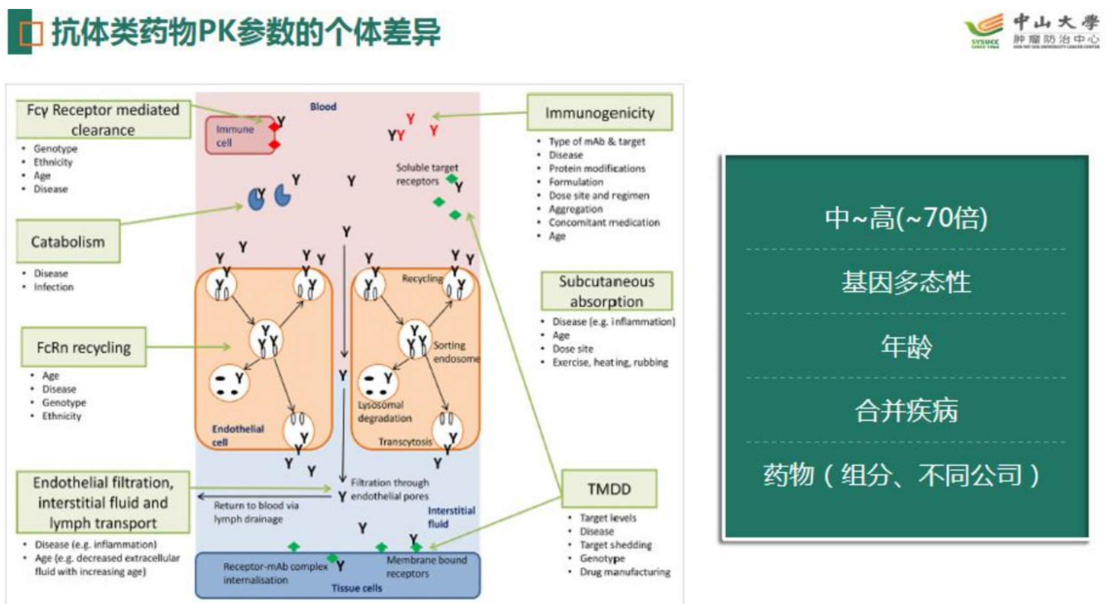
Haanen JBAG et al. Annals of Oncology 28 (Supplement 4): iv119-iv142, 2017

帕博利珠单抗肺癌适应症目前未在中国大陆获批，Atezolizumab及Ipilimumab目前未在中国大陆地区上市

六、影响 PD-1 抗体 PK/PD 的因素

PD-1 抗体药物没有经过体表面积和体重较正的给药，因此个体差异大，大概是 70 倍左右。

因此抗体类药物的使用都是超剂量，才能使所有的病人达到有效的药物暴露。



个体差异大是由什么造成的？

1、年龄：年龄越大的病人，淋巴循环慢，药物很难浸入组织。

因此年龄大的患者需要更多的耐心等待疗效的出现和毒性清除。

2、合并疾病（炎症、局部贫血）破坏内皮细胞——增加药物通透性和分布。

一旦出现炎症，停止给药是明智选择。

局部贫血也可以增加药物局部的渗透率，例如跟血管靶向药物联用时，使抗体药物在肿瘤部位的蓄积更多。

发热、感染使抗体代谢加快。

3、免疫原性：是影响药物清除最主要的方式，跟药物的质量相关。

如果临床使用时配置后是混浊的或有沉淀的情况，不能使用，主要因为这是抗体间形成了二聚体或三聚体，很容易产生抗抗体。

4、给药间隔越频繁，越容易产生抗抗体。

因此抗体药物大剂量长间隔给药，也是为了避免产生抗抗体。

5、药物杂质和质量都会影响抗抗体的产生。

淋巴和间隙液体

- 影响药物的分布
- 年龄增长—淋巴血流速度减慢
- 药物分布慢
- 药物分布少

内皮细胞通透性

- 合并疾病（炎症、局部贫血）破坏内皮细胞—增加药物通透性和分布
- 疾病改变粘多糖中多糖蛋白复合物的量—加快蛋白的转运速度
- 炎症导致的新生血管—加快药物通过血管
- 疾病破坏肾脏、小肠—增加药物的代谢
- 肿瘤的位置
- 生理状态
- 抗原的量

免疫原性

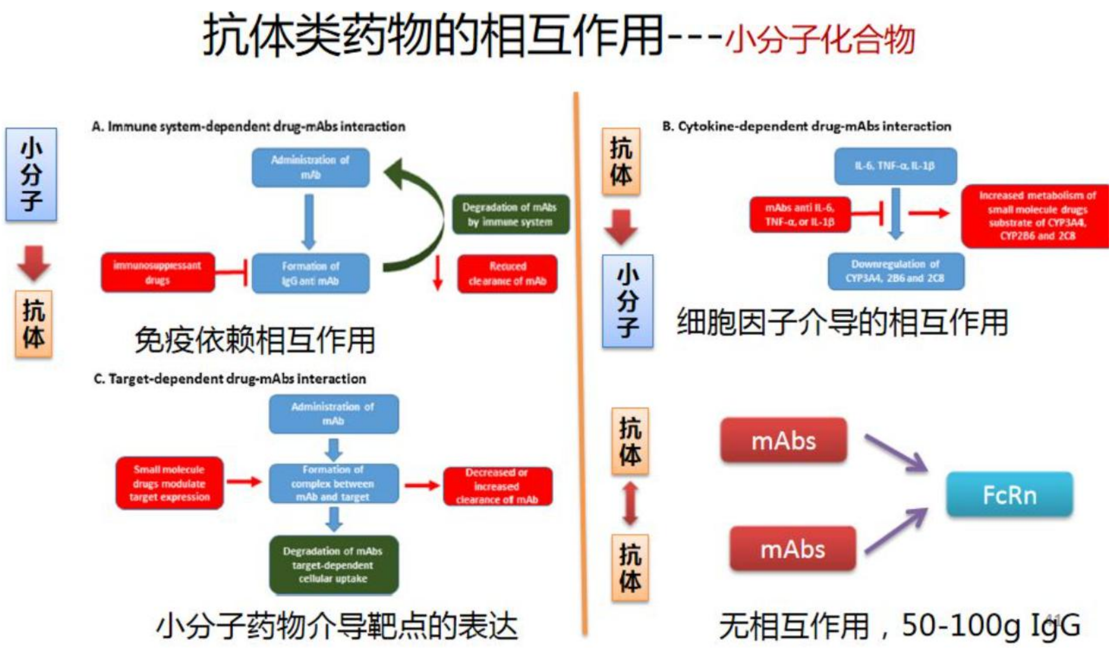
- 影响PK差异的主要因素
- ADA---疗效低、药物清除快
- 药物特性：糖基化、纯度、异构体数量
- 肿瘤患者免疫抑制---较少产生ADA

合并疾病

- 肾脏、肝脏移植---药物清除更快
- 发热、感染---代谢加快

Factors contributing to immunogenicity

mAb	Formulation	Treatment	Patient
Size	Excipients	Duration	Genetic background (immune tolerance)
Type of mAb (humanised or animal)	Aggregation	Dosing frequency	Disease state
Target and biological activity	Contaminants and impurities	Dose route and site	Infection
Protein sequence and structure		Dose level	Previous exposure to mAbs
Protein modifications (e.g. glycosylation or oxidation due to handling, storage and manufacturing)		Concomitant medications	Age?



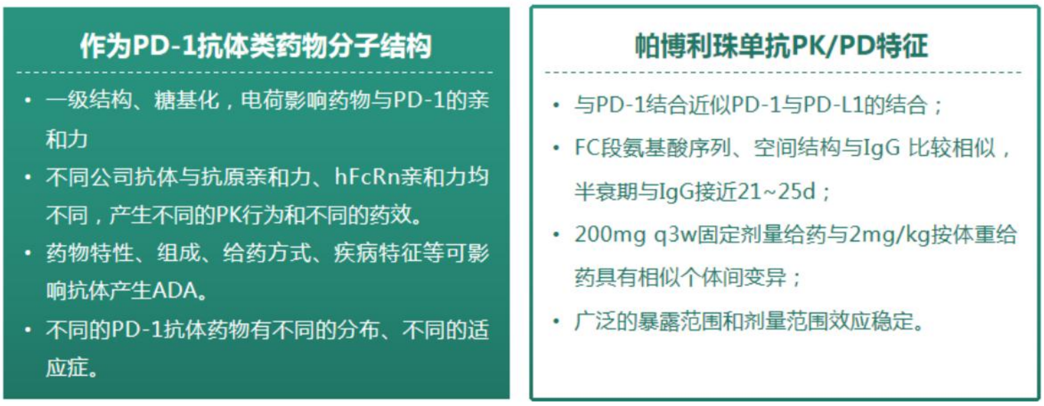
抗体类药物的相互作用——小分子化合物

大分子和小分子药物间无直接相互作用，有间接相互作用。

PD-1 抗体会刺激 IL-2 和 IFNγ 的升高，这些因子会抑制细胞的 CYP3A4 酶，这些会导致化疗药物的毒性增加。

抗体与抗体药物之间的联用，会竞争 FcRn 受体，使某些药物的半衰期缩短，而暴露减少。

小结



小结

PD-1 抗体类药物分子结构：

一级结构、糖基化，电荷影响药物与 PD-1 的亲和力

不同公司抗体与抗原亲和力、FcRn 亲和力均不同，产生不同的 PK 行为和不同的药效。

药物特性、组成、给药方式、疾病特征等可影响抗体产生 ADA（抗抗体）。

不同的 PD-1 抗体药物有不同的分布、不同的适应症