

PD-1/PD-L1 抑制剂的剂量选择与优化

胡志皇¹, 常建华²

(1. 复旦大学附属肿瘤医院, 上海 200032; 2. 中国医学科学院肿瘤医院深圳医院, 广东 深圳 518117)

摘要: 肿瘤免疫治疗中, 以程序性死亡受体 1 (programmed cell death protein 1, PD-1)/程序性死亡受体—配体 1 (programmed cell death-ligand 1, PD-L1) 抑制剂为代表的免疫检查点单抗阻断治疗已逐渐成为肿瘤治疗领域的焦点。合理用药是使患者达到有效临床获益的重要环节, 其中用药剂量准确是合理用药的关键。因此, 充分了解 PD-1/PD-L1 抑制剂的药代动力学、药效学特点以及由此衍生的剂量选择和剂量优化方案对消除用药疑虑、增强用药依从性, 从而实现规范化用药具有重要的临床意义。全文就 PD-1/PD-L1 抑制剂的剂量优化历程和临床应用进行综述, 以期为 PD-1/PD-L1 抑制剂的临床规范使用提供参考。

关键词: 免疫治疗; PD-1/PD-L1; 药效学; 药代动力学; 剂量选择

中图分类号: R730.51 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2021)05-0385-08

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2021.05.A011

Dose Selection and Optimization of PD-1/PD-L1 Inhibitors

HU Zhi-huang¹, CHANG Jian-hua²

(1. Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai 200032, China; 2. Cancer Hospital Chinese Academy of Medical Sciences, Shenzhen Center, Shenzhen 518117, China)

Abstract: Immune checkpoint inhibitors of the programmed cell death protein 1 (PD-1) and programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) have become the mainstay of cancer immunotherapy. The rational use of medicine, especially the selection of optimal dose is important for patients to achieve effective clinical benefits. Therefore, understanding the pharmacokinetics and pharmacodynamics of PD-1/PD-L1 inhibitors to select and optimize the drug dose is the key issue for eliminating doubts about medication, enhancing medication compliance, and achieving standardized use of PD-1/PD-L1 inhibitors. In this article, the dose selection and clinical application of PD-1/PD-L1 inhibitors are reviewed to provide reference for the clinical use of PD-1/PD-L1 inhibitors.

Key words: immunotherapy; PD-1/PD-L1; pharmacodynamics; pharmacokinetics; dose selection

近 10 年来, 肿瘤免疫治疗的应用日益广泛, 尤其是以程序性死亡受体 1 (programmed cell death protein 1, PD-1)/程序性死亡受体—配体 1 (programmed cell death-ligand 1, PD-L1) 抑制剂为代表的免疫检查点阻断治疗已逐渐成为肿瘤治疗领域的焦点^[1]。目前已在国内外上市的 10 多种 PD-1/PD-L1 抑制剂在多种肿瘤的治疗中均取得了令人鼓舞的疗效, 为合理选择药物剂量、充分优化用药方案奠定了基础。与传统抗肿瘤药物不同的是, PD-1/PD-L1 抑制剂具有特

异性高、治疗窗宽、个体间药物暴露差异性小、剂量限制性毒性发生风险小和阈值高等特点, 因此传统的剂量选择和剂量优化流程或许并不适用于 PD-1/PD-L1 抑制剂这类单克隆抗体 (mono-clonal antibody, mAb)。因此, 充分了解 PD-1/PD-L1 抑制剂的药代动力学 (pharmacokinetics, PK) 和药效学 (pharmacodynamics, PD) 特点以及由此衍生的剂量选择和剂量优化方案, 对消除用药疑虑、增强用药依从性, 从而实现规范化用药具有重要的临床意义。本文就 PD-1/PD-L1 抑制剂的剂量优化历程和临床应用进行综述, 以期为 PD-1/PD-L1 抑制剂的临床规范使用提供参考。

收稿日期: 2020-11-13

通信作者: 常建华, E-mail: changjianhua@163.com

1 MAbs 和小分子药物的 PK/PD 特征差异

不同于传统的小分子化学药物,PD-1/PD-L1 抑制剂作为治疗性 mAb,具有相对分子质量大、不易透过生物膜、给药剂量低、易在体内降解等特点(附表 1)^[2-3]。

PK/PD 特征对于 mAb 的剂量选择和临床应用具有重要的指示作用。通常而言,小分子药物分布广泛,可在体内均匀分布。mAb 受体积等因素的影响,剂量不足时容易分布不均而造成靶病灶抗肿瘤效应不足或偏离预期,但随着剂量的增加或时间的推移,抗体在非缺氧区域内的分布变得更均匀。再者,肿瘤的渗漏脉管系统在细胞间具有较大的间隙,允许较大的分子被转运到肿瘤中,且抗原—抗体间的亲和力使得抗体更易分布于抗原浓度高的肿瘤微环境。因此,从安全性方面来讲,mAb 对肿瘤外组织的脱靶效应风险低于小分子药物^[4]。小分子药物多靠肝脏代谢清除或肾滤过清除,对于某些特殊的患者亚群,药物过量时可能具有严重的不良反应;单抗类药物全身细胞均可代谢,其代谢和清除过程几乎不受肝肾功能的影响,因此,患者的肝肾损伤状态通常不会影响 mAb 的剂量调整。在老年人群和肝、肾功能不全人群中,PD-1/PD-L1 抑制剂这类单抗药物可能具有耐受性优势^[4]。此外,由于清除途径的不同,小分子药物与 mAb 之间的药物相互作用极小(除非该小分子药物可影响清除途径所涉及分子的功能)。单抗类药物通常需要警惕其免疫原性,该免疫原性一般通过检测循环抗药物抗体(antidrug antibodies,ADAs)来衡量。ADAs 的存在可以改变药物的 PK 或者直接影响药物与靶点的结合,继而影响其安全性和效应^[5]。需要注意的是,目前对于 ADAs 的检测和报告尚未形成统一的标准,因此不同 mAb 间的 ADAs 并无可比性^[6]。

由此可见,由于小分子药物和 mAb 在起效机制、PK/PD 和清除等方面均存在显著差异,小分子药物的临床用药经验可能并不适合 mAb。

2 PD-1/PD-L1 抑制剂的 PK/PD 特征

目前正在研究或上市的 PD-1/PD-L1 抑制剂均

为单克隆抗体,其 PK/PD 特征均符合 mAb 的特征,但不同的 PD-1/PD-L1 抑制剂在 PK/PD 各具特点。目前已上市的 PD-1/PD-L1 抑制剂在美国食品和药品管理局(Food and Drug Administration,FDA)首次获批时所公开的评审报告中主要的 PK/PD 参数如附表 2。

2.1 纳武利尤单抗

一项关于纳武利尤单抗的剂量范围研究(N=909)探索了在不同药物剂量(0.1~20mg/kg,Q2W 或 Q3W)的 PK 数据,结果显示纳武利尤单抗的清除率(clearance,CL)为 9.5 ml/h,稳态表观分布容积(volume of distribution at steady-state, V_{ss})为 8.0L,半衰期($t_{1/2}$)为 26.7d,给药 12 周后可达稳态浓度,系统累积量约为 3 倍。相关适应证患者人群在此用法用量下的暴露量—效应关系明显呈水平性,年龄、性别、种族、PD-L1 表达量、肿瘤类型和大小等对纳武利尤单抗的 CL 并无显著影响。免疫原性分析显示,接受了纳武利尤单抗治疗的患者中有 8.5%的患者产生了 ADAs^[7]。另一项对纳武利尤单抗单药治疗免疫原性的研究显示,ADAs 的出现没有改变纳武利尤单抗的 PK 特征,与超抗原的产生、输液反应以及药物效应的减少不存在相关性^[8]。

2.2 帕博利珠单抗

Study P001 临床研究中,帕博利珠单抗给药剂量为 1~10mg/kg,按 Q2W 或 Q3W 方式给药的 476 例患者群体 PK 分析结果显示,达到药物稳态浓度的时间约为 18 周, $t_{1/2}$ 约为 25.8d, V_{ss} 为 7.66L,CL 为 9.2ml/h。Q3W 给药时的累积指数约为 2.1 倍,且多数累积作用发生在第 3 次给药后。在 2~10mg/kg 剂量范围内,给药时曲线下面积(area under the curve,AUC)的增加呈剂量依赖性。年龄、性别、肿瘤大小、肾功能损伤等多种因素对帕博利珠单抗的暴露量没有显著影响。临床药效学分析显示,剂量为 2mg/kg 或 10mg/kg(Q3W)时,帕博利珠单抗的暴露量—效应关系明显呈水平性。免疫原性分析结果表明,129 例患者中只有 1 例患者出现了 ADA 阳性,进一步检测确认为中和抗体,但未对药物暴露水平产生影响^[9]。

2.3 阿特珠单抗

阿特珠单抗在 1~20mg/kg(包含固定剂量 1200mg)剂量范围内时,PK 呈线性特征。基于两项 I 期临床研究所纳入的 472 例患者的群体 PK 分析

显示, $t_{1/2}$ 约为 27d, V_s 为 6.9L, CL 为 8.3ml/h, 给药后药物浓度达到稳态的时间为 6~9 周, AUC 的系统累积率约为 1.9 倍。剂量为 1200mg (Q3W) 给药后量-效关系分析结果表明, 阿特殊单抗的稳态暴露量 (AUC_{ss}) 无法有效预测患者客观缓解率或不良事件的发生率。所纳入的三项研究中, 可检测到的 ADA 阳性患者比例分别为 41.9%、31.7% 和 16.7%, 由此可见 ADA 的存在并未对 PK、安全性或有效性产生影响^[10]。

2.4 Avelumab

基于 EMR100070 001-003 研究混合数据的群体 PK 分析结果显示, Avelumab 在患者中的 CL 为 24.6ml/h, V_s 约为 4.72 L, $t_{1/2}$ 约为 6.1d, 约 6 周达到稳态浓度且累积指数为 1.25 倍。在 10~20mg/kg (Q2W) 剂量范围内, Avelumab 暴露量增加与剂量呈线性关系。量-效关系表明, 稳态血药谷值浓度与最佳总体应答在转移性默克尔细胞癌 (Merkel cell carcinoma, MCC) 中呈正相关。Avelumab 暴露量对免疫相关的不良反应 (adverse effect, AE) 发生率增加可能影响不大。治疗相关的 ADA 发生率为 3.5%, 由此可见, ADA 阳性患者比抗体阴性患者有更高的注射反应率^[11-12]。

2.5 度伐利尤单抗

基于晚期和转移性尿路上皮癌的 1108 研究和非小细胞肺癌患者的 ATLANTIC 研究 (N=1418), 分别对度伐利尤单抗剂量为 0.1~10mg/kg (Q2W)、15mg/kg (Q3W) 和 20mg/kg (Q4W) 的患者进行群体 PK 分析表明, CL 随着时间减小, 与基线值相比, CL 平均最大下降幅度为 22.9%, 提示度伐利尤单抗呈时间-依赖性消除。稳态 CL_{ss} 为 8.2ml/h, V_s 为 5.6L, $t_{1/2}$ 为 17d, 10mg/kg (Q2W) 给药后约 16 周达到稳态浓度, AUC 的系统累积指数约为 4.3 倍。药效关系分析显示, 10mg/kg (Q2W) 剂量下安全性事件没有显著的量-效关系。免疫原性分析显示, 1108 研究和 ATLANTIC 研究中分别有 3.3% 和 4.4% 的评估患者呈 ADA 阳性, 且 ADA 对 PK 参数没有影响^[13]。

2.6 国产 PD-1/PD-L1 抑制剂的 PK/PD 特征

目前国内已上市的国产 PD-1/PD-L1 抑制剂有 4 种。

卡瑞利珠单抗: I 期研究数据 (N=23) 显示, 卡瑞利珠单抗的 PK 特征与其他经典 IgG₄ 抗体一致。

在 1~10mg/kg (Q2W) 剂量范围内, 卡瑞利珠单抗暴露量 C_{max} 的增加与剂量呈线性关系, 但 $AUC_{0-\infty}$ 呈现超线性关系。固定剂量 200mg (Q2W) 应用时, 卡瑞利珠单抗在患者中的平均 CL 为 0.564 L/(kg·d), V_d 为 4.271L/kg, $t_{1/2}$ 约为 6.401d, C_{max} 为 66.482mg/L, AUC_{0-28} 为 370.001(mg·d)/L。剂量 $\leq$ 6mg/kg 时, 受试者间剂量暴露的个体化差异较小, 但剂量为 10mg/kg 时差异较大^[14]。

信迪利单抗: PK/PD 数据较少。小样本 I 期研究 (N=12) 显示, 在 1~10mg/kg (Q2W) 及 200mg (Q3W) 剂量水平范围内, 信迪利单抗的 PK 特征呈线性递增关系, 4 个剂量水平的 PD-1 抗体结合率均超过 95%, 但文章并未报告更多数据^[15]。

特瑞普利单抗: 也可观察到剂量线性依赖的药代动力学特征。I 期研究 (N=25) 显示, 在 0.3~10mg/kg (Q2W) 及 240mg (Q2W) 剂量范围内, 特瑞普利单抗的药物暴露量呈线性递增关系。连续 6 次给药后特瑞普利单抗的谷浓度可达到稳定状态, 累积指数约为 1.4~1.9 倍。多剂量输注后的血清半衰期为 150~222 h。在 0.3mg/kg、1mg/kg 和 3mg/kg 组中分别有 1 例 (33.3%)、3 例 (42.9%) 和 1 例 (16.7%) 患者中检测到 ADAs, 但 10mg/kg 组和 240mg/kg 组中均未检测到 ADAs。然而, 无一例 ADA 阳性患者的单抗清除率显著增加或谷浓度显著降低, 表明 ADA 无中和活性, 其存在未对 PK 产生显著临床影响^[16]。

替雷利珠单抗: 使用非线性混合效应模型 (N=798) 分析发现, 药物暴露量在 0.5~10mg/kg 的剂量范围内呈线性增加, CL 不随时间变化。CL、中央室分布容积和终末半衰期估计分别为 0.164L/d、2.92L 和 25.9d。敏感性分析表明, 基线肿瘤大小、白蛋白水平、肿瘤类型、体重和性别等因素对替雷利珠单抗暴露 (AUC 、 C_{max} 和谷浓度) 在临床上均无显著影响^[17]。

3 PD-1/PD-L1 抑制剂的剂量探索

3.1 纳武利尤单抗

药物的 PK/PD 特征为其剂量探索提供了理论依据。以纳武利尤单抗为例, CheckMate 003 研究首先对纳武利尤单抗在 0.1~10mg/kg (Q2W) 的剂量进行了初步探索, 在黑色素瘤和非小细胞肺癌患者中,

剂量为 0.1~10mg/kg (Q2W) 时, 3mg/kg 疗效即达到平台期, >3mg/kg 未观察到更多获益。模型预测的生存曲线显示, 3mg/kg 剂量治疗患者的生存预后与 10mg/kg 相比无劣势, 甚至显现出一定优势。研究人员根据 Ib 期临床研究中相关的有效性、安全性、剂量—效应、PK 等数据进一步确定, 纳武利尤单抗剂量为 3mg/kg (Q2W) 时可在黑色素瘤、肾细胞癌以及非小细胞肺癌等不同类型的肿瘤中均获得最佳疗效^[18-19]。同时, 3mg/kg 剂量具有较好的安全性, 因纳武利尤单抗治疗剂量窗口/治疗指数宽广, 按体重调整剂量时, 患者对 10mg/kg (Q2W) 的剂量仍可耐受, 未达到毒性限制性剂量。基于此, FDA 在 2014 年首先批准纳武利尤单抗用于治疗黑色素瘤时推荐的使用剂量为 3mg/kg (Q2W)。随后开展的 III 期临床试验也证明了 3mg/kg (Q2W) 给药剂量下, 纳武利尤单抗可提高黑色素瘤、肾细胞癌以及非小细胞肺癌患者的总生存期^[20-22]。

考虑到固定剂量可能产生的经济学效益 (单一规格制剂生产与配置所节省的时间花费等)、安全性风险控制 (减少因不同体重造成的计算或配置错误风险) 等, 研究者也开始关注 PD-1/PD-L1 单抗采用固定剂量的可行性。一般而言, 治疗窗宽、个体间药物暴露差异性小、剂量限制性毒性发生风险小或阈值高的药物更适合应用固定剂量, 而靶向药物或特异性强的单克隆抗体较易满足这一条件, 因此推动了临床探索的进行。在纳武利尤单抗相关的临床研究数据 (N=3458) 中, 纳武利尤单抗治疗患者的中位体重约为 80kg。按照 3mg/kg×80kg 的公式计算, 可得到 240mg 这一居中 (与多数患者剂量计算范围相符) 的固定剂量。剂量暴露模型研究显示了纳武利尤单抗在不同体重人群中的剂量暴露曲线分布: 240mg (Q2W) 与 3mg/kg (Q2W) 基本类似, 且预计暴露剂量均远低于 10mg/kg (Q2W) 这一临床试验中确定的安全/耐受剂量^[18]。基于以上原因, 临床研究将最初批准的 3mg/kg (Q2W) 剂量替换为 240mg (Q2W), 并通过临床药理学方法评估 240mg (Q2W) 相对于 3mg/kg (Q2W) 的风险—益处特征^[23]。结果表明, 纳武利尤单抗的固定剂量在暴露量、安全性和功效上均与基于体重的给药剂量相似。FDA 在 2017 年批准了纳武利尤单抗 240mg (Q2W) 的给药方案并在后 1 年新增了 480mg (Q4W) 给药方案。相关的临

床研究也证实在多种类型肿瘤患者中, 纳武利尤单抗 480mg (Q4W) 与 3mg/kg (Q2W) 以及 240mg (Q2W) 具有相似的暴露量 and 安全性^[24]。

3.2 其他 PD-1/PD-L1 抑制剂的剂量选择

帕博利珠单抗和 Avelumab 首次批准的治疗剂量均为基于体重给药。在帕博利珠单抗初始剂量探索中, PK/PD 模型显示帕博利珠单抗可能临床获益的最低剂量为 1~2mg/kg (Q3W), 并最终确定给药方式为 2mg/kg (Q3W)^[9]。随后, 药代动力学分析发现, 帕博利珠单抗 200mg (Q3W) 的暴露量与 2mg/kg (Q3W) 相当, 因此 FDA 将帕博利珠单抗的推荐剂量改为固定剂量 200mg (Q3W)^[25]。但在儿童经典型霍奇金淋巴瘤和原发性纵隔 B 细胞淋巴瘤中, 帕博利珠单抗依然按照严格的体重给药。I 期剂量递增试验研究了 Avelumab 剂量为 1~20mg/kg 时的安全性和耐受性, 未观察到最大耐受剂量, 并确定了 Avelumab 推荐剂量为 10mg/kg (Q2W)^[26]。Avelumab 的推荐剂量也调整为固定剂量 800mg (Q2W)^[27]。

在一项 I 期研究中, 阿特珠单抗静脉用药剂量范围自 0.01mg/kg 递增至 20mg/kg 时均无剂量限制性毒性反应发生^[28]。考虑到剂量 ≥10mg/kg 可使患者血清药物浓度达到靶目标水平, 而剂量在 20mg/kg 以下时通常无安全性顾虑, 因此, 后续临床研究中选择固定剂量 1200mg (Q3W) 作为用药标准 (相当于总体人群中位剂量 15mg/kg 左右)^[6]。此后, 阿特珠单抗以固定剂量获批上市, 其中非小细胞肺癌、尿路上皮癌、广泛期小细胞肺癌的推荐剂量为 1200mg (Q3W), 三阴性乳腺癌的推荐剂量为 840mg (Q2W)^[10]。度伐利尤单抗目前的推荐剂量仍然为基于体重给药的 10mg/kg (Q2W)^[13]。PD-1/PD-L1 抑制剂的适应证及推荐剂量见附表 3。

针对 4 种国产 PD-1/PD-L1 抑制剂, 特瑞普利单抗的推荐剂量为 3mg/kg (Q2W), 信迪利单抗的推荐剂量为 200mg (Q3W), 卡瑞利珠单抗的推荐剂量为 200mg (Q2W), 替雷利珠单抗的推荐剂量 200mg (Q3W)。

4 PD-1/PD-L1 抑制剂的临床应用

4.1 PD-1/PD-L1 抑制剂剂量不足对 mAb 临床应用的影响

在临床诊疗过程中, 临床医师出于经济方面的考

量或对药物的不良反应心存疑虑,又或者受家属要求会降低患者的药物剂量。但是,低剂量的小分子药物同样可以在肿瘤中获得较好的疗效和生存获益^[29-30]。

mAb 药物剂量不足往往会影响其临床应用效果。以利妥昔单抗为例,利妥昔单抗结合 CHOP 方案治疗弥漫性大 B 淋巴细胞瘤多采用经验性而非药代动力学的模型,因此对于老年男性患者(相较老年女性有更高的 CL 可能存在治疗剂量不足的情况,使其无法很好地从利妥昔单抗获益^[31]。纳武利尤单抗针对非小细胞肺癌的研究显示,≤1mg/kg 的给药剂量在 24h 无进展生存率(disease free survival, DFS)和客观缓解率(objective response rate, ORR)上均低于 3mg/kg 和 10mg/kg。虽然模型结果显示肿瘤的收缩率和暴露量之间没有明显的关系,但非小细胞肺癌似乎需要较高的暴露量(3mg/kg, Q2W)才能实现肿瘤进展速率的最大降低。另外,免疫原性的产生与 mAb 的剂量呈负相关, mAb 剂量不足以使 ADAs 的发生处于高风险状态^[32-33]。而 ADAs 会降低药物疗效,严重时会引起过敏反应,甚至威胁生命安全。

4.2 PD-1/PD-L1 抑制剂标准化/剂量充足的安全性

在循证医学证据支持下,应用充足剂量的 PD-1/PD-L1 抑制剂的安全性是可靠的,不良反应可管理。以纳武利尤单抗为例,其治疗剂量窗口/治疗指数宽广,按体重调整剂量时,直到 10mg/kg(Q2W)时患者仍可耐受,未达到毒性限制性剂量。在不同剂量或治疗不同癌种时,纳武利尤单抗的治疗相关不良事件特征、发生率和严重程度均类似^[19]。3mg/kg 与 10mg/kg 剂量的纳武利尤单抗同样表现出低 3~4 级严重 AEs 发生率和低 AEs 相关治疗中止率^[19]。后续的随机对照研究和临床用药经验均显示,无论是在黑色素瘤、肺鳞癌、肺非鳞癌还是消化道肿瘤中,纳武利尤单抗 3mg/kg(Q2W)治疗均显示出良好的 ORR、总生存率、无进展生存期和疾病控制率,且患者耐受性良好,3~4 级 AEs 发生率^[34-37]。

从固定剂量方面考虑,纳武利尤单抗 240mg(Q2W)的预计暴露剂量远低于临床试验中确定的安全/耐受剂量 10mg/kg(Q2W)^[23]。在黑色素瘤、非小细胞肺癌和肾细胞癌患者中,纳武利尤单抗固定剂量 240mg(Q2W)与按体重调整剂量 3mg/kg(Q2W)的安全性(因不良事件导致治疗中止或死亡的风险)均类似^[23]。根据预测模型分析,纳武利尤单抗固定剂

量 480mg(Q4W)与按体重调整剂量 3mg/kg(Q2W)有关 AEs 的暴露—反应曲线平缓,在不同肿瘤类型中,因 AEs 导致治疗中止或死亡的风险类似,并无显著差异^[24]。考虑到人种对药物疗效的潜在影响,Zhang 等^[38]研究了不同剂量的纳武利尤单抗对中国人群的影响,发现中国的小细胞肺癌患者对 3mg/kg(Q2W)和 240mg(Q2W)的剂量与非中国人群具有相似的暴露量,且两者疗效相当。因此,无论纳武利尤单抗是按体重调整的标准剂量 3mg/kg,还是固定剂量 240mg(Q2W)和 480mg(Q4W),其安全性均是有保证的。

5 总 结

合理用药是使患者达到有效临床获益的重要环节,其中用药剂量准确是合理用药的关键。因此,需要根据特定 mAb 的 PK 特性评估适当的剂量策略。临床医生对 mAb 的使用经验相对较少,可能会依据处方小分子药物时的习惯低剂量使用 mAb,造成 PD-1/PD-L1 抑制剂的用药依从性和规范性不足。mAb 剂量不足时可能造成疗效欠缺,影响患者临床获益。同时,剂量不足还增加了 ADAs 的发生风险,进一步降低药物疗效,严重者会引起过敏反应,甚至威胁生命安全。相反,规范化、足量应用抗 PD-1/PD-L1 单抗时,安全性可控,不良反应发生率和特征谱均与低剂量时类似。因此,临床医生应规范化使用 PD-1/PD-L1 抑制剂,使药物发挥应有的疗效,且不增加药物不良反应的发生概率,甚至降低不必要的额外风险。

参考文献:

- [1] Couzin-Frankel J. Cancer immunotherapy [J]. Science, 2013, 342(6165): 1432-1433.
- [2] Gibson CR, Sandhu P, Hanley WD. Monoclonal antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics[M]. New Jersey: John Wiley & Son Inc, 2009: 439-460.
- [3] Deng R, Jin F, Prabhu S, et al. Monoclonal antibodies: what are the pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations for drug development [J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2012, 8(2): 141-160.
- [4] Lucas AT, Robinson R, Schorzman AN, et al. Pharmacologic considerations in the disposition of antibodies and

- antibody-drug conjugates in preclinical models and in patients[J]. *Antibodies*,2019,8(1):3.
- [5] Wang YMC,Wang J,Hon YY,et al. Evaluating and reporting the immunogenicity impacts for biological products—a clinical pharmacology perspective [J]. *AAPS J*,2016,18(2):395–403.
- [6] Sheng J,Srivastava S,Sanghavi K,et al. Clinical pharmacology considerations for the development of immune checkpoint inhibitors[J]. *J Clin Pharmacol*,2017,57(Suppl 10):S26–S42.
- [7] FDA. Center for drug evaluation and research[EB/OL]. <https://www.fda.gov/about-fda/fda-organization/center-drug-evaluation-and-research-cder>,2014–12–22.
- [8] Agrawal S,Statkevich P,Bajaj G,et al. Evaluation of immunogenicity of nivolumab monotherapy and its clinical relevance in patients with metastatic solid tumors [J]. *J Clin Pharmacol*,2017,57(3):394–400.
- [9] 丁笠,张新跃.纳米金用于肿瘤免疫治疗的研究进展[J]. *中国肿瘤*,2021,30(1):58–66.
Ding L,Zhang XY. Advances in application of gold nanoparticles for cancer immunotherapy[J].*China Cancer*,2021,30(1):58–66.
- [10] 黄江标,韦艳,张志敏. Let-7 miRNA 家族:一种潜在的免疫治疗靶点[J].*肿瘤学杂志*,2020,26(11):929–934.
Huang JB,Wei Y,Zhang ZM.Let-7 miRNA family:apotential target for immunotherapy[J].*Journal of Chinese Oncology*,2020,26(11):929–934.
- [11] Lacy SA,Miles DR,Nguyen LT. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of cabozantinib [J]. *Clin Pharmacokinet*,2017,56(5):477–491.
- [12] FDA.Avelumab (BAVENCIO)[EB/OL].<https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/avelumab-bavencio>,2017–05–30.
- [13] Lesko LJ.Paving the critical path:how can clinical pharmacology help achieve the vision? [J].*Clin Pharmacol Ther*,2007,81(2):170–177.
- [14] Lickliter JD,Gan HK,Voskoboynik M,et al. A first-in-human dose finding study of Camrelizumab in patients with advanced or metastatic cancer in Australia [J]. *Drug Des Devel Ther*,2020,14:1177–1189.
- [15] Xu JM,Jia R,Wang Y,et al. A first-in-human phase 1a trial of sintilimab (IBI308),a monoclonal antibody targeting programmed death-1 (PD-1),in Chinese patients with advanced solid tumors [J]. *J Clin Oncol*,2018,36(15):e15125.
- [16] Wei XL,Ren C,Wang FH,et al. A phase I study of toripalimab,an anti-PD-1 antibody,in patients with refractory malignant solid tumors [J]. *Cancer Commun*,2020,40(8):345–354.
- [17] Wu CY,Tang T,Liu L,et al. Population pharmacokinetics of tislelizumab in patients with advanced tumors [J]. *Ann Oncol*,2019,30(Suppl 5):483.
- [18] Topalian SL,Hodi FS,Brahmer JR,et al. Safety,activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer[J]. *N Engl J Med*,2012,366(26):2443–2454.
- [19] Agrawal S,Feng Y,Roy A,et al. Nivolumab dose selection:challenges,opportunities,and lessons learned for cancer immunotherapy[J]. *J Immunother Cancer*,2016,4:72.
- [20] Robert C,Long GV,Brady B,et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation [J]. *N Engl J Med*,2015,372(4):320–330.
- [21] 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.
- [22] Motzer RJ,Escudier B,McDermott DF,et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma [J]. *N Engl J Med*,2015,373(19):1803–1813.
- [23] Zhao X,Suryawanshi S,Hruska M,et al. Assessment of nivolumab benefit–risk profile of a 240-mg flat dose relative to a 3-mg/kg dosing regimen in patients with advanced tumors[J]. *Ann Oncol*,2017,28(8):2002–2008.
- [24] Long GV,Tykodi SS,Schneider JG,et al. Assessment of nivolumab exposure and clinical safety of 480mg every 4 weeks flat-dosing schedule in patients with cancer[J]. *Ann Oncol*,2018,29(11):2208–2213.
- [25] Pai-Scherf L,Blumenthal GM,Li H,et al. FDA approval summary:pembrolizumab for treatment of metastatic non-small cell lung cancer:first-line therapy and beyond [J]. *Oncologist*,2017,22(11):1392–1399.
- [26] Heery CR,O’Sullivan-Coyne G,Madan RA,et al. Avelumab for metastatic or locally advanced previously treated solid tumours (JAVELIN solid tumor):a phase 1a, multicohort,dose-escalation trial [J]. *Lancet Oncol*,2017,18(5):587–598.
- [27] Hamilton G,Rath B.Avelumab:combining immune checkpoint inhibition and antibody-dependent cytotoxicity [J]. *Expert Opin Biol Ther*,2017,17(4):515–523.
- [28] Ning Y,Suzman D,Maher VE,et al. FDA approval summary:atezolizumab for the treatment of patients with progressive advanced urothelial carcinoma after platinum-

- containing chemotherapy[J]. *Oncologist*,2017,22(6):743–749.
- [29] 沈伟娟,张溢. 低剂量口服阿帕替尼治疗晚期乳腺癌的临床效果观察[J]. *中外医学研究*,2019,17(3):37–38.
Shen WJ,Zhang Y. Clinical efficacy of low dose apatinib in treating refractory advanced breast cancer [J]. *Chinese and Foreign Medical Research*,2019,17(3):37–38.
- [30] 刘国强. 临床用药剂量不合理原因浅析[J]. *临床合理用药杂志*,2009,2(12):87–88.
Liu GQ. Analysis on the reasons of unreasonable clinical drug dosage [J]. *Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use*,2009,2(12):87–88.
- [31] Pfreundschuh M,Muller C,Zeynalova S,et al. Suboptimal dosing of rituximab in male and female patients with DLB-CL[J]. *Blood*,2014,123(5):640–646.
- [32] Chaigne B,Watier H. Monoclonal antibodies in excess:a simple way to avoid immunogenicity in patients [J]. *J Allergy Clin Immunol*,2015,136(3):814–816.
- [33] Zhao L,Ren T,Wang DD. Clinical pharmacology considerations in biologics development[J]. *Acta Pharmacol Sin*,2012,33(11):1339–1347.
- [34] De Giorgi U,Carteni G,Giannarelli D,et al. Safety and efficacy of nivolumab for metastatic renal cell carcinoma; real-world results from an expanded access programme[J]. *BJU Int*,2019,123(1):82–88.
- [35] Manrique Ma CA,Mosquera JM,García JG,et al. Real world data of nivolumab for previously treated non-small cell lung cancer patients;a Galician lung cancer group clinical experience [J]. *Transl Lung Cancer Res*,2018,7(3):404–415.
- [36] Kang YK,Boku N,Satoh T,et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to,or intolerant of,at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12,ATTRACTION-2): a randomised,double-blind,placebo-controlled,phase 3 trial[J]. *Lancet*,2017,390(10111):2461–2471.
- [37] El-Khoueiry AB,Sangro B,Yau T,et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040):an open-label,non-comparative,phase 1/2 dose escalation and expansion trial[J]. *Lancet*,2017,389(10088):2492–2502.
- [38] Zhang J,Cai J,Bello A,et al. Model-based population pharmacokinetic analysis of nivolumab in Chinese patients with previously treated advanced solid tumors,including non-small cell lung cancer [J]. *J Clin Pharmacol*,2019,59(10):1415–1424.

附表 1 单克隆抗体 (mAb) 与传统小分子药物的药代动力学/药效学 (PK/PD) 特征比较

特性	传统小分子药物	单克隆抗体
相对分子质量	200~700	约为 150 000
给药途径	多为口服	静脉注射或皮下给药
吸收	生物利用度差异大	存在局部的代谢,降解和析出,可通过毛细血管系统或者淋巴系统吸收
分布	扩散和转运体介导的摄取和外排,速率较快;分布广泛	血液—组织液对流和内吞,速率较慢;分布通常局限于血液和组织间隙,肾脏分布最多,其次是肝脏、脾脏,脑中分布最少
代谢	I 相酶系 (CYP450s), II 相酶系 (NATs, UGTs, SULTs)	蛋白酶
排泄	存在不同程度的肝、肾排泄	以氨基酸或小肽的方式重利用或经肾排泄
结合	血浆蛋白	与靶抗原特异性结合;与 FcRn 的结合和循环有助于延长半衰期;与 Fcγ 受体的结合形成效应分子
半衰期	短 (h)	长 (数天或数周)
PK/PD	PK 通常与 PD 无关	PK 依赖于靶抗原的生物学特性以及 PD
线性动力学特征	部分药物高剂量时呈现非线性 PK	低剂量呈非线性 PK;高剂量使受体饱和后呈线性 PK;针对低内源性的可溶性抗原表现为线性 PK
免疫原性	罕见	可能会形成针对 mAb 的 ADAs;ADAs 可能影响 PK、PD、功效和安全性

注:ADAs:抗药物抗体,antidrug antibodies

附表 2 已上市 PD-1/PD-L1 抑制剂的主要药代动力学/药效学 (PK/PD) 参数

参数	纳武利尤单抗	帕博利珠单抗	阿特珠单抗	Avelumab	度伐利尤单抗
抗体类型	全人源化 IgG4	人源化 IgG4	人源化 IgG1	全人源化 IgG1	人源化 IgG1
相对分子质量	146000	149000	144000	147000	149000
PK					
CL _{ss} (ml/h)	9.5	9.2	8.3	24.6	8.2
V _{ss} (L)	8.0	7.66	6.9	4.72	5.6
t _{1/2} (d)	26.7	25.8	27	6.1	17
达稳态时间/周	12	18	6~9	6	16
累积指数	3 倍	2.1 倍	1.9 倍	1.25 倍	4.3 倍
PD					
暴露量—效应关系	剂量为 0.1~20mg/kg, Q2W 或 Q3W 时, 暴露性效应关系呈水平性	剂量为 2 或 10mg/kg, Q3W 时, 暴露性效应关系呈水平性	剂量为 1200mg, Q3W 时, 暴露量无法有效预测患者的客观缓解率	剂量为 10~20mg/kg, Q2W 时, 暴露量增加与剂量呈线性	剂量为 10mg/kg, Q2W 时, 暴露量与有效性无明确关系
暴露量—安全性关系	剂量为 3mg/kg, Q2W 时, 暴露量与 AE 的发生率无关	剂量为 1~10mg/kg, 根据 AUC 暴露量安全性呈水平性	剂量为 1200mg, Q3W 时, 暴露量与安全性无明显关系	暴露量对免疫相关的 AE 发生率增加可能有较弱的影响, 对治疗相关的 AE 或输液相关的 AE 则预计没有影响	剂量为 10mg/kg, Q2W 时, 暴露量与安全性无明显关系
肾损伤	轻中重度肾损伤对 PK 参数影响没有临床意义	轻中重度肾损伤对 PK 参数影响没有临床意义	轻中度肾损伤对 PK 参数影响没有临床意义	轻中重度肾损伤对 PK 参数影响没有临床意义	轻中度肾损伤对 PK 参数影响没有临床意义
肝损伤	轻度肝损伤对 PK 参数影响没有临床意义	轻度肝损伤对 PK 参数影响没有临床意义	轻度肝损伤对 PK 参数影响没有临床意义	轻中度肝损伤对 PK 参数影响没有临床意义	轻度肝损伤对 PK 参数影响没有临床意义

注: CL_{ss}: 稳态清除率, clearance at steady-state; V_{ss}: 稳态表观分布容积, volume of distribution at steady-state

附表 3 PD-1/PD-L1 抑制剂的适应证和推荐剂量

药物	适应证	剂量
纳武利尤单抗 ^[7,24]	黑色素瘤, 非小细胞肺癌, 肾细胞癌	3mg/kg (Q2W) → 240mg (Q2W) → 240mg (Q2W) 或 480mg (Q4W)
	经典型霍奇金淋巴瘤, 头颈部鳞状细胞癌	3mg/kg (Q2W) → 240mg (Q2W) 或 480mg (Q4W)
	尿路上皮癌, 肝细胞癌	240mg (Q2W) → 240mg (Q2W) 或 480mg (Q4W)
帕博利珠单抗 ^[9,25]	结直肠癌, 小细胞肺癌	240mg (Q2W)
	头颈部鳞状细胞癌, 胃/胃食管结合部癌, 尿路上皮癌, 宫颈癌, 肝细胞癌, Merkel 细胞癌	200mg (Q3W)
	经典型霍奇金淋巴瘤	2mg/kg (Q3W) (儿童)
	原发性纵隔 B 细胞淋巴瘤	2mg/kg (Q3W) (儿童) 200mg (Q3W) (成人)
	黑色素瘤	2mg/kg (Q3W) → 200mg (Q3W)
阿特珠单抗 ^[10]	非小细胞肺癌	2mg/kg (Q3W) → 200mg (Q3W)
	非小细胞肺癌, 尿路上皮癌, 弥漫性小细胞肺癌	1200mg (Q3W)
	三阴性乳腺癌	840mg (Q2W)
Avelumab ^[26-27]	Merkel 细胞癌, 尿路上皮癌	10mg/kg (Q2W) → 800mg (Q2W)
度伐利尤单抗 ^[13]	非小细胞肺癌	10mg/kg (Q2W)
	尿路上皮癌	10mg/kg (Q2W)