

生理药动学模型应用于治疗性抗体研究进展

王小凤¹, 何庆烽¹, 李哲², 相小强^{1*} (1. 复旦大学药学院, 上海 201203; 2. 纽约州立大学布法罗分校药理学系, 纽约 14222)

摘要: 目的 探讨生理药动学(physiologically-based pharmacokinetic, PBPK)模型在治疗性抗体中研究现状和应用前景。方法 结合近几年国内外相关文献, 了解治疗性抗体药动学(pharmacokinetics, PK)的特点及影响因素, 并对目前用于治疗性抗体的PBPK模型进行总结。分析不同情况下PBPK模型的建立和参数优化, 以及需要考虑的重要生理过程[如新生儿Fc受体(neonatal Fc receptor, FcRn)介导的再循环、靶点介导的药物处置(target-mediated drug disposition, TMDD)等]。结果 治疗性抗体由于其特殊的结构和生物活性, 与小分子药物相比, 在体内吸收、分布、代谢和排泄等过程存在显著性差异, 且在分子靶向治疗领域有明显的临床优势。而科学合理地使用PBPK模型, 则有助于预测治疗性抗体在动物或者人体的PK变化, 对开发其临床安全有效的治疗方案至关重要。结论 PBPK模型在治疗性抗体中的应用前景较广, 需结合实际情况选择合适的模型结构, 并通过模型验证和参数优化, 不断提高PBPK模型的预测性能。

关键词: 治疗性抗体; 生理药动学模型; 药动学; 新生儿Fc受体; 靶点介导的药物处置

中图分类号: R969.1 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2021)19-2453-10

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.19.021

引用本文: 王小凤, 何庆烽, 李哲, 等. 生理药动学模型应用于治疗性抗体研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(19): 2453-2462.

Research Progress of the Application of Physiologically-based Pharmacokinetic Model in Therapeutic Antibodies

WANG Xiaofeng¹, HE Qingfeng¹, LI Zhe², XIANG Xiaoqiang^{1*} (1. School of Pharmacy, Fudan University, Shanghai 201203, China; 2. Department of Pharmaceutical Sciences, The State University of New York at Buffalo, New York 14222, America)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the research status and application prospects of physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) models in therapeutic antibodies. **METHODS** Referring to the relevant literature at home and abroad in recent years, this paper outlined the pharmacokinetics(PK) of antibodies and the influencing factors of PK, summarized the currently available PBPK models for therapeutic antibodies, and analyzed the establishment and parameter optimization of PBPK models under different scenarios, as well as important physiological processes to be considered, such as neonatal Fc receptor(FcRn) mediated recycling and target-mediated drug disposition(TMDD). **RESULTS** Due to their special structures and biological activities, therapeutic antibodies had significant differences in absorption, distribution, metabolism and excretion *in vivo* compared with small molecule drugs, and had apparent clinical advantages in the field of molecular targeted therapy. Scientifically and rationally applying the PBPK models might help predict the PK of therapeutic antibodies in animals or humans, which was essential for developing safe and effective therapeutic regimens. **CONCLUSION** PBPK modeling has a broad application prospect in therapeutic antibodies. It is necessary to utilize appropriate model structures based on actual conditions and constantly improve the prediction performance of PBPK models through model verification and parameter optimization.

KEYWORDS: therapeutic antibodies; physiologically-based pharmacokinetic model; pharmacokinetics; neonatal Fc receptor; target-mediated drug disposition

治疗性抗体因具有靶向特异性强、亲和力高、临床疗效确切等特征, 在肿瘤免疫治疗、抗感染和治疗心血管疾病等重要领域有越来越多的开发和应用价值^[1-3]。治疗性抗体, 尤其是单抗, 在近年来

创新型生物技术药物的研发中占有主导地位^[4-5]。与小分子药物相比, 治疗性抗体在体内吸收、分布和消除过程显著不同^[6-7], 需要选择更加合适的生理药动学(physiologically-based pharmacokinetic,

基金项目: The University of Sydney-Fudan University Partnership Collaboration Awards(PCA)2019 round; 国家自然科学基金国际(地区)合作与交流项目[NSFC-NRF(中韩)](82011540409)

作者简介: 王小凤, 女, 硕士生 Tel: 15756298734 E-mail: 20211030100@fudan.edu.cn *通信作者: 相小强, 男, 副研究员, 博导 Tel: (021)51980024 E-mail: xiangxq@fudan.edu.cn

PBPK)模型进行体内药动学(pharmacokinetics, PK)的预测, 从而促进治疗性抗体的研发并指导其临床合理使用^[8-9]。本文对治疗性抗体 PK 的特点及关键影响因素进行综述, 并总结目前常用的治疗性抗体 PBPK 模型及相关参数, 介绍其应用和优化的研究历程, 进而探讨 PBPK 模型在治疗性抗体中的应用前景。

1 治疗性抗体 PK 的特点及影响因素

治疗性抗体是利用细胞或基因工程技术对单抗分子结构进行改造而获得的^[10], 目前市场上所有单抗都属于免疫球蛋白 G(immunoglobulin G, IgG)类, 其中 79%为 IgG 1 亚型^[11]。治疗性抗体的结构特点与人体内源性蛋白类似, 与小分子药物相比, 体内 PK 的特点及影响因素存在较大差异^[7-8], 见表 1。其分子量(molecular weight, MW)大, 血管通透性差, 一般不经肝肾消除, 体内代谢以蛋白酶降解为主, 且自身具有免疫源性, 与靶点的相互作用往往还会导致非线性的 PK^[6,12]。

生理过程对治疗性抗体的 PK 起着决定性作用, 包括药物的经皮吸收、内皮滤过、间质液和淋巴液转运、分解代谢、Fcγ 介导的消除、新生儿 Fc 受体(neonatal Fc receptor, FcRn)介导的再循环、靶点介导的药物处置(target-mediated drug

disposition, TMDD)、抗体的免疫原性反应等。许多因素可能在不同程度上影响这些生理过程, 导致 PK 个体间变异^[13-14]。如给药途径和剂量, 物理化学性质(包括糖基化、聚乙二醇修饰、电荷、分子大小、亲水/油性等), 受试者特征(体质量、性别、年龄、活动水平、疾病状态、免疫状态、并发疾病、合并用药、内源性 IgG、呼吸速率、血压等), 种属差异(种属间淋巴组成的差异), 基因多态性(如 FcRn 或 FcγR), 靶抗原浓度的差异, 抗药物抗体(anti drug antibody, ADA)浓度等^[15-16]。

2 治疗性抗体的 PBPK 模型及相关参数

常用于治疗性抗体的 PK 模型, 主要分为线性房室模型、TMDD 模型、PBPK 模型 3 大类^[17]。其中, PBPK 模型将房室赋予生理和解剖学意义, 能体现治疗性抗体在体内特殊的处置过程, 包含了 FcRn 介导的再循环、TMDD、对流转运和分解代谢等, 具有其他 PK 模型无法比拟的优势^[12,18]。PBPK 模型可用于预测治疗性抗体在人或动物体内血浆和组织中的线性或非线性 PK, 还可完成不同病理或生理状态下的个体间药物 PK 的外推过程, 以及通过模型参数的比放进行跨种属的 PK 预测^[19]。

1986 年 Covell 等^[20]建立了第一个 IgG 的 PBPK 模型, 包括了 6 个器官组织, 并将反射系数

表 1 治疗性抗体 PK 的特点及影响因素^[7-8]

Tab. 1 Characteristics and influencing factors of therapeutic antibodies PK^[7-8]

PK 及影响因素		小分子药物	治疗性抗体(IgG)
吸收	给药途径	肠内、肠外给药	肠外给药(静脉注射、皮下注射、肌肉注射)
	转运过程	口服涉及剂型的崩解或溶出、肠膜渗透等过程; 主要经毛细血管进入体循环	口服无吸收; 皮下注射和肌肉注射: 主要通过淋巴循环(对流转运/扩散)
	生物利用度	0~100%, 可根据理化性质预测	皮下注射或肌肉注射(50%~100%), 受理化性质、给药途径和剂量、蛋白酶分解代谢、FcRn 和靶点等影响
分布	分布组织	器官可以近似看作一个充分搅拌的房室	器官通常会分成若干房室
	分布容积(V_{ss})	分布较广泛(0.1~1 000 L·kg ⁻¹)	分布较局限(0.04~0.2 L·kg ⁻¹)
	分布速率	取决于血液灌注, 通常迅速	取决于渗透速率(扩散/对流), 通常缓慢
	分布过程	主要通过被动扩散或转运体介导摄取进入组织	主要途径: 淋巴管的对流转运, 取决于相对于抗体分子大小的孔径大小和淋巴液的流速。 次要途径: 跨细胞转运的胞饮作用, 包括受体介导的内摄作用(Fcγ 受体和 FcRn)、非受体介导的吞噬作用等。其他: 分解代谢和 TMDD 等清除机制同时存在
影响因素		组织的分布由分配系数表示(k_p); k_p 值取决于水溶性、脂溶性、血浆蛋白结合、器官组织内蛋白结合等, 有饱和现象	受物理化学性质、组织渗透能力、药物与受体(FcRn 和靶点等)的结合水平、给药途径、细胞内摄和降解能力、结合位点屏障等影响
消除	代谢/排泄	主要经肝脏代谢, 细胞色素 P450 酶、葡萄糖醛酸转移酶等酶参与; 肾脏清除(滤过、分泌和重吸收过程)、胆汁排泄等	一般不经肝代谢, 肾脏排除与药物 MW 大小(如 Fab 和 Fv 片段)有关。消除途径包括: 非特异性-蛋白酶分解代谢(血管内皮细胞溶酶体, 遍布全身); 特异性-TMDD(易被饱和, 可致非线性的 PK); 其他-Fcγ 受体介导的消除、糖受体介导的消除、FcRn 介导的转胞吞作用、ADA 介导的消除等
	影响因素	高浓度下酶代谢可饱和, 易受药物相互作用影响	理化性质、给药剂量、蛋白酶降解、靶点的生物学特性、药物与受体的亲和力和免疫复合物的形成等
半衰期		短(数分钟至数小时)	长(数小时至数周)

(σ)作为其中重要的生理参数。该模型能描述小鼠体内 IgG 和 IgG 片段在血浆和组织中浓度与时间的关系,但存在依赖于几个复杂参数的拟合,且未考虑到 FcRn 介导的再循环机制等缺陷。针对在构建治疗性抗体的 PBPK 模型方面存在的固有困难,近 30 年来的相关研究也取得了许多进展,目前商用软件如 Simcyp[®]、GastroPlus[®]和 PK-Sim[®]等,都已包含治疗性抗体的 PBPK 模块^[9,19]。

2.1 全身的 PBPK 模型

2012 年,Shah 等^[21]提出了治疗性抗体全身的平台 PBPK 模型,见图 1,较早期的 PBPK 模型在结构和功能上有明显的改进之处,该模型结构包含 16 个完整的器官组织腔室,考虑了 4 个种属(小鼠、大鼠、猴子和人)及不同的生理参数值。模型中药物经淋巴液循环后返回血浆组织,每个组织中的药物通过血浆和淋巴液(分别用实线和虚线代表,箭头表示流动方向)进入体循环。Glassman 等^[19]和 Balthasar 等^[22]适当简化了全身的 PBPK 模型结构,仅考虑代表抗体分布的关键部位(血浆、肺、肝、脾、胃肠道、心脏、肾脏、皮肤、肌肉、淋巴结和肿瘤等)。

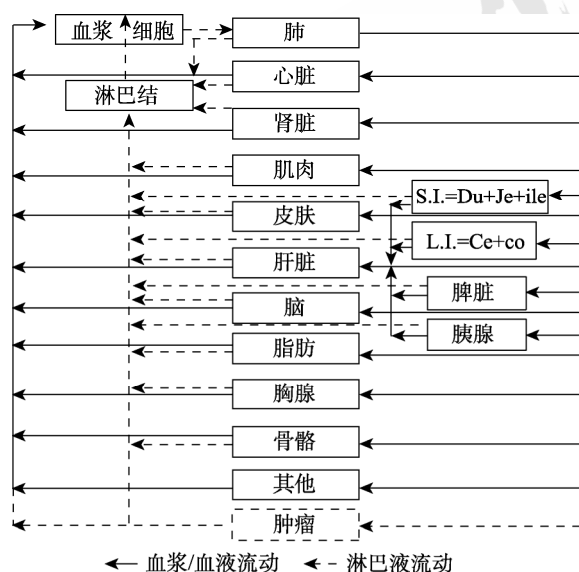


图 1 治疗性抗体全身的 PBPK 模型结构^[21]

S.I.-小肠; Du-十二指肠; Je-空肠; ile-回肠; L.I.-大肠; Ce-盲肠; co-结肠; 其他-如胃、膀胱、胆囊和甲状腺等。

Fig. 1 Structure of the whole body PBPK model for therapeutic antibodies disposition^[21]

S.I.-small intestine; Du-duodenum; Je-jejunum; ile-ileum; L.I.-large intestine; Ce-cecum; co-colon; others-include stomach, bladder, gallbladder and thyroid, et al.

Cao 等^[23]建立了治疗性抗体的最简 PBPK (minimal PBPK, mPBPK)模型,见图 2,只包含分

布的关键部位(如肿瘤)或具有相似性质(如灌注和渗透性等)的组织,同时将药物在组织的分布描述为淋巴液流动和血管反射系数的函数,但并不涵盖内皮细胞的 FcRn 结合,用于表征非靶向单抗在小鼠血浆的线性 PK。其关键参数包括:血浆体积(V_p)、淋巴总体积(V_{lymph})、血浆清除率(CL_p)、间质液清除率(CL_i)、血管“紧密”组织(包括肌肉、皮肤、脂肪组织和大脑)的间质液体积(V_T)、血管“渗漏”组织(肝脏、肾脏和心脏等其他组织)的间质液体积(V_L)、淋巴液总流量(L 等于 L_1 和 L_2 之和)、 σ_1 和 σ_2 分别为 V_T 和 V_L 的血管反射系数、 σ_L 为淋巴管反射系数。随着不断被优化和开发, mPBPK 模型可用于单抗非线性、靶介导的 PK 和跨种属的 PK 预测,也用于多靶点抗体的 PK。Yuan 等^[24]将 mPBPK 模型与内涵体腔室嵌合,考虑了治疗性抗体的 FcRn 结合和非特异性分解代谢等过程,以表征 Fc 工程抗体和循环抗体的 PK。mPBPK 和完整 PBPK 模型相比,虽然不能同时预测所有器官组织中的药物浓度,但可根据研究者需要,适当简化建模和仿真模拟过程,表征治疗性抗体在靶点部位和血浆的 PK 或治疗效果^[25-26]。

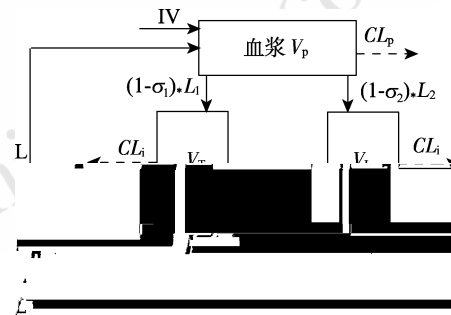


图 2 治疗性抗体的 mPBPK 模型结构^[23]

V_p -血浆体积; V_{lymph} -淋巴总体积; CL_p -血浆清除率; CL_i -间质液清除率; V_T -血管“紧密”组织(包括肌肉、皮肤、脂肪组织和大脑)的间质液体积; V_L -血管“渗漏”组织(肝脏、肾脏和心脏等其他组织)的间质液体积; L -淋巴液总流量(等于 L_1 和 L_2 之和); σ_1 和 σ_2 - V_T 和 V_L 的血管反射系数; σ_L -淋巴管反射系数。

Fig. 2 mPBPK model for therapeutic antibodies^[23]

V_p -plasma volume; V_{lymph} -lymph volume; CL_p -clearances from plasma; CL_i -clearances from ISF; V_T -volumes of ISF in tissues that have continuous capillaries(muscle, skin, adipose and brain.etc); V_L -volumes of ISF in tissues that have discontinuous or fenestrated capillaries(liver, kidney, heart.etc); L -total lymph flow equal to the sum of L_1 and L_2 ; σ_1 , σ_2 -vascular reflection coefficients for V_T and V_L ; σ_L -the lymphatic capillary reflection coefficient.

2.2 器官组织层面的 PBPK 模型及相关参数

治疗性抗体(以下用 IgG 简称)的 PBPK 模型在器官组织层面的结构^[21-22],见图 3,每个组织腔室还会进一步分为血管空间(血浆和血细胞)、内涵

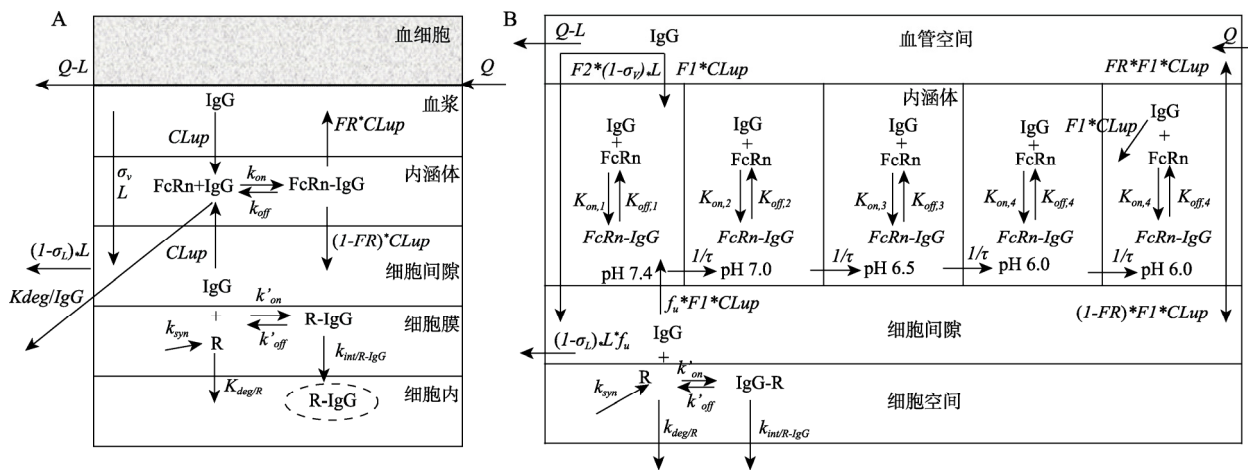


图3 治疗性抗体器官组织层面的PBPK模型结构

A-把内涵体看成一个隔室^[21]；B-根据不同pH分解的5个内涵体亚室^[22]。

Fig. 3 Structure of the tissue-level PBPK model for therapeutic antibodies

A-take the endosomal space as a compartment^[21]；B-endosomal space was further sub-divided into 5 compartments according to different pH^[22]。

体、细胞间隙和细胞空间(细胞膜和细胞内)。其结构中包含了 IgG 分布和消除的关键特征，例如通过组织和器官的血液循环，IgG 的胞饮作用，IgG 与 FcRn 的结合，FcRn 介导的 IgG 再循环，非结合 IgG 的降解，血浆中的 IgG 经血管内皮的细胞旁孔对流转运分布到细胞间隙，而细胞间隙的 IgG 通过淋巴液对流返回循环。模型相关参数及来源^[21-22]，见表 2，这些数据大多无法直接测得，需要通过文献或模型对大量数据进行拟合。除了小分子药物和大分子药物都可使用的一些相同生理参数(如组织体积和血流量)，治疗性抗体的 PBPK 模型与小分子药物的 PBPK 模型相关的系统参数也有显著不同。

表2 器官组织层面的PBPK模型机体系统参数及来源^[21-22]

Tab. 2 PBPK model body system parameters and sources at the organ tissue level^[21-22]

参数	意义	来源
$Q(L/hr)$	各器官血浆流速	文献 ^[27-28]
$L(L/hr)$	各器官淋巴液流速	文献/模型拟合 ^[27-29]
$CL_{up}(L/hr)$	血管内皮细胞胞饮流速	文献/模型拟合 ^[29-30]
σ_v	血管反射系数	文献/模型拟合 ^[29-30]
σ_L	淋巴管反射系数	假设 ^[29-30]
$F1$	胞饮率	文献/体外实验 ^[28]
$F2$	对流率	文献/体外实验 ^[28]
$k_{on}(1/M/hr)$	结合速率常数(FcRn-IgG)	文献/体外实验 ^[31-33]
$k_{off}(1/hr)$	解离速率常数(FcRn-IgG)	文献/体外实验 ^[31-33]
FR	再循环比例	文献/模型拟合 ^[21]
$k'_{on}(1/M/hr)$	结合速率常数(R-IgG)	文献/体外实验 ^[27]
$k'_{off}(1/hr)$	解离速率常数(R-IgG)	文献/体外实验 ^[27]
$k_{deg}(1/hr)$	降解速率(非结合 IgG)	模型拟合 ^[21, 33]
R	靶点浓度	文献/体外实验 ^[22, 33]
$k_{syn}(1/hr)$	靶点生成速率	文献/体外实验 ^[22, 33]
$k_{deg/R}(1/hr)$	靶点降解速率	文献/体外实验 ^[22, 33]
$k_{int}(1/hr)$	内化速率常数(R-IgG)	文献/体外实验/模型拟合 ^[27]

2.2.1 血浆/淋巴液循环相关参数 IgG 通过动脉血流进入每个组织的血管腔室(Q 代表血浆流量)，通过静脉血流流出($Q-L$ 代表动脉血流经淋巴液回流减少量)，血浆中的 IgG 通过细胞旁孔以淋巴液对流形式分布到细胞间隙(L 代表淋巴液流速)，也可通过胞饮作用被内皮细胞所吸收(CL_{up} 代表胞饮流速)。各组织的生理容积和 Q 均从文献中获得， L 固定为 Q 的 0.2%。另外，淋巴管反射系数(σ_L)和血管反射系数(σ_v)是非常重要的参数，分别表示血管内皮细胞或淋巴管对 IgG 对流转运的阻力程度。不同组织的 σ_v 不同，需根据组织的血管孔径大小而定。由于淋巴管孔径远大于细胞旁孔孔径，IgG 经毛细淋巴管对流转运的阻力很小， σ_L 是相对不敏感的参数，需要通过模型假设来验证得到^[21]。 $F1$ 和 $F2$ 分别表示 IgG 的胞饮率和对流率，受抗体分子的电荷量、电荷密度和糖基化等因素影响， CL_{up} 和 σ_v 可通过系数 $F1$ 和 $F2$ 进行拟合^[22]。

2.2.2 FcRn 结合的相关参数 FcRn 与 IgG 结合发生在内涵体，该过程可保护 IgG 免受溶酶体降解，并促进 IgG 跨细胞膜转运和生物分布，促使 IgG 分子回收进入再循环。FcRn 对 IgG 水平的调节和半衰期的延长起着至关重要的作用，内涵体 pH、胞内转运和 TMDD 等的变化可能在不同程度上影响 FcRn-IgG 结合的亲和力^[15, 34]。Ferl 等^[27]建立了基于 FcRn 结合的 PBPK 模型，但仅限于皮肤和肌肉组织。

FcRn 相关参数包括 FcRn-IgG 结合速率常数(k_{on})、FcRn-IgG 分离速率常数(k_{off})、未结合 IgG

的降解速率常数(k_{deg})、组织特异性 FcRn 浓度等, FcRn-IgG 复合物通过胞吐作用分别进入血浆和细胞间隙,再循环比例分别为 FR 、 $1-FR$,细胞间隙的 IgG 通过淋巴液对流离开该亚室^[21]。能够模拟与 FcRn 不同亲和力的 IgG 在动物或人体内的 PK,也可用于描述治疗临床患者的群体 PK^[35]。为了处理相关参数(k_{on} , k_{off})拟合时不同文献值的差异,还需进行 FcRn 校准^[21-22]。Glassman 等^[22]进一步以“串联槽”的方式,将内涵体分解成 5 个部分,见图 3B,在每个内涵体亚室,都有对应 pH 的 k_{on} 和 k_{off} 参数值, τ 为平均内体转运时间。在生理 pH 值(pH=7.4)时, IgG 与 FcRn 结合达平衡状态, $k_{on,1}$ 和 $k_{off,1}$ 均先假设为 0。该模型需拟合的参数更加复杂,故仅在需要考虑到 FcRn 与 IgG 结合在内涵体 pH 敏感的亲和力变化时使用。

2.2.3 靶点结合的相关参数 IgG 与某些组织(如肿瘤)细胞膜上的靶点(用 R 表示)有特异性亲和力,由于药物与靶点可饱和的相互作用,在药物分布和消除方面呈现剂量依赖性,极易表现出非线性 PK 特征^[6,12]。该过程受抗体剂量、药物与靶点亲和力、靶点可及性、靶点表达程度和靶点转换率等因素影响,相关参数包括 R -IgG 结合速率常数(k'_{on})、 R -IgG 分离速率常数(k'_{off})。 R -IgG 复合物可通过内化进入细胞后降解, R -IgG 内化速率常数用 k_{int} 表示,该过程通常缓慢,是描述 TMDD 的重要限速步骤^[21-22]。

2.3 双孔模型 vs 单孔模型

Rippe 和 Haraldsson^[36-37]在早期提出了“双孔假设”的模型理论,见图 4。模型结构^[38]中描述将血管内皮细胞之间的孔径分为大孔和小孔 2 种,包含了 IgG 跨血管的扩散(虚线箭头)和经血浆/淋巴液对流(实线箭头)的 2 种转运方式,并且考虑到了两孔间由渗透压驱动的环形等重回流(J_{iso}),能够解释体内观察到的组织间隙中 IgG 的累积,理论上能更好地反映组织血管的生理过程。但相对而言,双孔模型较单孔模型结构更加复杂,一些重要参数包括各器官组织中,大孔与小孔的孔径大小、大孔与小孔的渗透性-表面积乘积(PS_L 和 PS_S)、佩克莱数(Pe)、 J_{iso} 和大孔与小孔的血管反射系数(σ_L 和 σ_S)等,通常难以直接测得,需要通过观察到的 PK 数据来估计,其估算方法和估计值在不同的研究之间差别较大,因此双孔模型的广泛利用和预测性能受到限制。

Garg 等^[32]提出了器官组织层面“单孔形式”的 PBPK 模型,并能同时考虑到了所有器官的 FcRn 结合。相较于此前研究的双孔模型,单孔模型由于忽略了 IgG 由血浆向细胞间隙跨毛细血管壁的扩散转运,并假设 IgG 经淋巴液对流转运的孔径大小一致,相对减少了双孔模型中一些复杂参数的拟合,故目前使用更广泛。

Sepp 等^[39]进一步推导双孔理论的相关方程,发现 PS 、 J_{iso} 与组织淋巴液流动直接相关。并在双孔模型中以组织淋巴液流量为唯一自变量,通过数学推导得到了 25.6 kDa 单域抗体(dAb2)的 PS 、 Pe 和 J_{iso} 值。Li 等^[38]提出了将分子量大小(MW)作为自变量,使用从头推导的参数开发双孔 PBPK 模型,同时,考虑用肾小球筛分系数(θ)来描述 MW 较小的抗体片段的肾脏清除率(CL_R)。建立了 MW 和模型关键参数(PS 、 σ_v 、 Pe 和 θ)之间的关系,在不估算单个参数的情况下,预测小鼠中不同 MW 抗体和抗体片段(13~150 kDa)的血浆 PK,并进行了模型验证。该模型在用于预测抗体和其他大分子药物的 PK,以及 CL_R 与 MW 的关系方面具有更实用的意义。

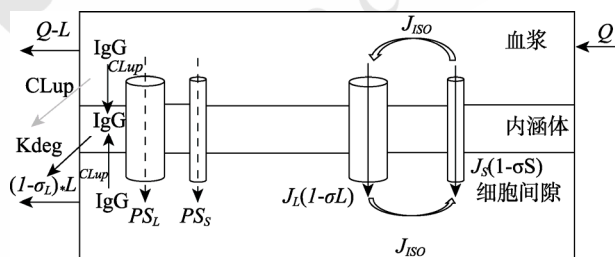


图 4 器官组织层面的双孔 PBPK 模型^[38]

σ_L 和 σ_S —大孔与小孔的血管反射系数; J_{iso} —环形等重回流; σ_L 和 σ_S —大孔与小孔的血管反射系数; CL_{up} —内皮胞饮率; K_{deg} —IgG 的溶酶体降解率。

Fig. 4 Structure of tissue level two-pore PBPK model^[38]

σ_L and σ_S —the vascular reflection coefficient of large pores and small pores; J_{iso} —isogravitric flow; PS_L and PS_S —permeability-surface of large pores and small pores; CL_{up} —endothelial pinocytosis rate; K_{deg} —lysosome degradation rate.

2.4 皮下吸收模型

治疗性抗体皮下吸收后的相关参数,包括最大浓度时间(T_{max})、吸收速率(k_a)、最大浓度(C_{max})、生物利用度(bioavailability, BA)等, MW 和粒径大小是影响药物皮下吸收的关键因素之一^[40-41]。研究表明皮下注射给药后, <1 kDa 或 <10 nm 的药物主要通过毛细血管吸收, >16 kDa 或 10~100 nm 的药物更易被淋巴管吸收^[41]。治疗性抗体皮下吸收

的 $T_{\max}$ 通常在 3~8 d, $T_{\max}$ 随 MW 增加而增加, k_a 随 MW 增加而降低, $C_{\max}$ 受 k_a 和 CL 双重影响^[42]。BA 可能不同程度上受到种属、电荷、注射部位、注射液渗透压、局部 TMDD、分解代谢、FcRn 结合等影响, 故如何准确预测治疗性抗体皮下吸收的 BA, 是当前皮下吸收模型尚待解决的难题^[43]。

Zhao 等^[44]将基于生理的吸收过程与 PK/PD、静脉注射相关的 PK 模型耦合, 考虑了 FcRn 结合和溶酶体分解代谢, 采用单孔模型, 来定量描述单抗在皮下注射或静脉注射后的吸收过程。2016 年, Gill 等^[42]和 Offman 等^[45]先后研究了双孔的皮下吸收模型, 用于描述不同分子量大小的治疗性蛋白皮下注射后的 PK, 但均未考虑 FcRn 结合, 且不能预测生物利用度。Varkhede 等^[46]构建了皮下吸收的 mPBPK 模型, 耦合了一个二室的 PK 模型和淋巴管循环的模型, 并提出将单抗的等电点作为皮下注射后的 CL 和 BA 的预测指标。Hu 等^[47]通过建立皮下吸收器官组织层面的双孔 PBPK 模型以预测皮下吸收对抗体 PK 的影响, 见图 5。皮下注射给药后, IgG 分布在皮下吸收组织的细胞外基质内, 与毛细血管交换, 并被运送到局部的淋巴毛细血管, 然后引流到体腔静脉血浆和中央淋巴系统, IgG 在血管和组织间运输的主要过程包括

胞饮、对流和扩散转运。模型结合了皮下注射部位、中央淋巴管系统模型、内涵体不同 pH 条件下的 FcRn-IgG 结合模型^[22]和 Li 等^[38]建立的双孔模型, 还考虑了溶酶体的局部分解代谢。该模型结构在描述治疗性抗体皮下吸收的机制上相对较完善, 也更加合理。

2.5 抗体偶联药物 (antibody-drug conjugates, ADCs) 的 PBPK 模型

ADCs 是肿瘤治疗中重要的分子实体, 结合了单抗的靶向特异性和小分子药物的疗法, 是当前抗体药物研发的热点^[48-50]。ADCs 的结构多样性, 决定了其复杂的 PK 特征, 如小分子药物在长时间的抗体循环过程中解共轭或从非特异性相互作用中快速清除, 局部肿瘤组织的异质性、细胞旁观者效应和胞内体逃逸等。为描述实体肿瘤内抗体分布的异质性, 研究提出了 2 种模型结构, 一种球形肿瘤模型, 将肿瘤分为若干层, 机械地描述“结合位点屏障(binding site barrier)”。另一种, 用 Krogh 柱结构来描述异质肿瘤分布, 使用从脉管系统移动距离的函数, 来描述抗体在组织内的分布。该模型结构还可与 ADCs 的 PBPK 模型相连接, 用于模拟增加“裸”抗体剂量对 ADCs 肿瘤穿透的影响。

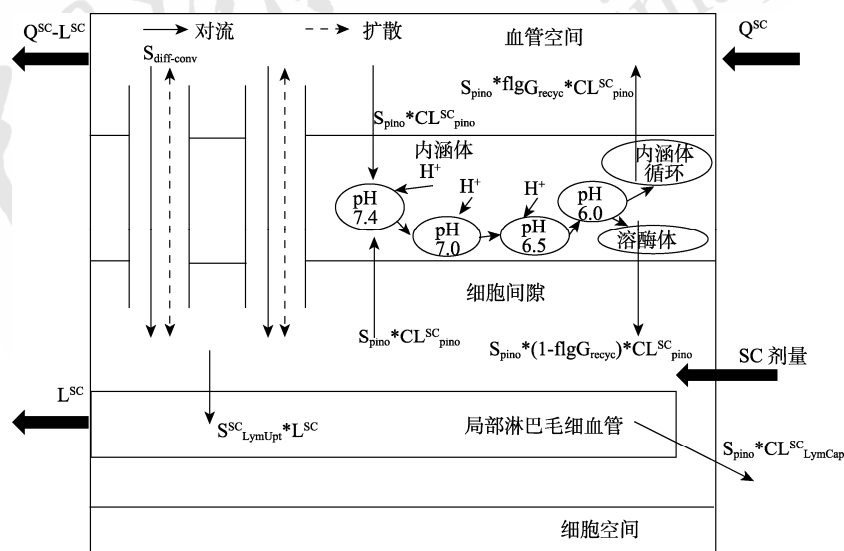


图 5 治疗性抗体皮下吸收的双孔 PBPK 模型(器官组织水平)^[47]

Q^{SC} 和 L^{SC} —通过皮下吸收部位的血浆流和淋巴流; S_{pino} —IgG 胞饮转运率; $S_{\text{diff-cov}}$ —IgG 扩散和对流转运率; $S_{\text{LymUpt}}^{\text{SC}}$ —皮下注射吸收 IgG 从细胞间隙到局部淋巴毛细管的摄取率; $CL_{\text{LymCap}}^{\text{SC}}$ —皮下吸收部位淋巴毛细管 IgG 的清除率; $CL_{\text{pino}}^{\text{SC}}$ —皮下吸收部位胞饮清除率; $fIgG_{\text{recyc}}$ —FcRn-IgG 复合物的 IgG 返回血管空间的再循环比例。

Fig. 5 Structure of two-pore PBPK model for therapeutic antibodies on SC tissue level^[47]

Q^{SC} and L^{SC} —plasma flow and lymph flow through the SC administration site; S_{pino} —pinocytosis transport rate of IgG; $S_{\text{diff-cov}}$ —diffusion and convective rate of IgG; $S_{\text{LymUpt}}^{\text{SC}}$ —uptake of IgG from SC site interstitial to lymphatic; $CL_{\text{LymCap}}^{\text{SC}}$ —SC site lymphatic capillary IgG clearance; $CL_{\text{pino}}^{\text{SC}}$ —SC site pinocytosis clearance rate; $fIgG_{\text{recyc}}$ —IgG recycling fraction of IgG-FcRn complex back to vascular space.

Cilliers 等^[51]通过耦合 2 个已经验证的 PBPK 模型[一个用于器官和全身分布的 PBPK 模型,一个用于模拟临床曲妥珠单抗-药物共轭物(trastuzumab emtansine, T-DM1)分布的肿瘤组织 Krogh 圆柱体],建立 ADCs 的多尺度 PBPK 模型,捕获了 ADCs 在系统和器官水平的浓度、肿瘤异构组织分布和细胞代谢。Khot 等^[52]建立了 ADCs 的 PBPK 模型,结合了抗体平台 PBPK 模型和小分子 PBPK 模型,考虑了小分子(DM1)抗体降解和非特异性脱落的 2 种脱落途径。采用 PBPK 建模或结合 PPK、PK/PD 等方法,可定量整合不同组织中多种不同分子(如偶联物、总抗体、未偶联抗体和未偶联小分子药物)的处置过程,了解其 PK 和 PD 特性。如对 T-DM1,基于动物实验的 PBPK 建模相关参数,使用异速增长模型和种属-时间不变法,对总抗体和偶联抗体的人体 PK 特性进行了预测^[53]。

3 治疗性抗体 PBPK 模型的应用

治疗性抗体的 PBPK 模型近年来陆续被优化和开发,从基于模型的靶点识别、先导抗体分子优化、跨种属预测人体的 PK/PD,到临床给药方案优化等领域都有涉及,见图 6^[8,19]。PBPK 模型可利用体外或临床前动物体内相关数据,预测治疗性抗体在人体的 PK/PD,在临床 I~III 期试验中,预测首次用药的安全有效剂量,以及评估治疗性抗体的潜在毒性或 DDIs,并不断进行模型验证和优化^[54]。此外,结合当前创新型治疗性抗体的研究热点,PBPK 模型也陆续地被用于抗体片段^[38-39]、抗体融合蛋白^[55]、ADCs^[51-52]、双或多特异性抗体^[56]等的研发阶段。

3.1 PBPK 模型用于预测治疗性抗体的 PK

Shah 等^[57]通过从各种文献中,对收集的 mAbs 或 ADCs 组织分布数据,进行回溯性分析,使用

抗体生物分布系数(biodistribution coefficient of antibody, ABC)对血浆和不同组织浓度之间的关系进行了数学表征。通过生成验证数据集来评估使用 ABC 预测小鼠、大鼠、猴子和人类不同组织(充分灌注和有限灌注)中单抗浓度的有效性,验证数据集证明预测浓度在观察浓度的 2 倍以内,ABC 为抗体的生物分布研究提供了参考。Glassman 等^[22]使用 PBPK 模型,预测了非线性消除情况下,不同抗体在不同剂量下的 PK,以及对于不同抗体,剂量与 CL 之间关系。Eigenmann 等^[58]使用 PBPK 模型,通过比较结合单抗的组织摄取与所谓的“非残基化”(I-125)和“残基化”(In-111)放射标记可用于推测 IgG 在组织内分解代谢的程度。“残基化”放射标记在分解代谢后会残留在分解代谢的部位,而“非残基化”放射标记则会迅速流出并从体内排出。并且利用放射性标记的野生型、增强和降低 FcRn 亲和度的抗体数据,可描述组织中单克隆抗体消除的程度。Chang 等^[59]提出了一种新的平台 PBPK 模型,研究大脑不同区域(血浆,大脑及不同区域的脑脊液)的抗体 PK,用来描述单抗在不同物种(小鼠,大鼠,猴,人)的大脑处置过程。目前来说,PBPK 模型在用于预测成人体内抗体药物 PK 的研究相对较为成熟。

3.2 PBPK 模型用于预测治疗性抗体的 DDIs

Samineni 等^[60]首次开发了一种 PBPK 模型的方法来评估 CYP3A 介导的 DDIs 对 polatuzumab vedotin(一种新型 ADCs)的风险。Jiang 等^[61]使用 Simcyp[®] 中 PBPK 模型预测白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)水平升高对 P450 酶的影响,以及西鲁库单抗(sirukumab,用于抗 IL-6)治疗类风湿关节炎患者的效果,有一定应用价值。目前相关研究较少。



图 6 PBPK 模型在治疗性抗体研发中的应用^[19]

Fig. 6 Applications of PBPK model in therapeutic antibodies discovery and development^[19]

3.3 PBPK 模型用于特殊人群治疗性抗体的 PK 预测

PBPK 模型还能够考虑到随着年龄和疾病而发生的生理变化,用于模拟预测治疗性抗体在儿童的 PK,但目前研究尚少,有待模型的进一步验证和开发。Basu 等^[62]使用 PK-Sim[®]的 PBPK 模型,通过对成人的相关参数调整和拟合,预测帕利维珠单抗和贝伐珠单抗在儿童人群中 PK,一定程度上能了解成人和儿童抗体 PK 的异同。Malik 等^[63]通过 PBPK 模型预测英夫利昔单抗在儿童中的 PK,并与异速生长方法的比较,得出结论低暴露情况下的 PBPK 模型可能比异速生长量表更适合儿童的 PK 预测。

3.4 其他

PBPK 模型还可与 TMDD、群体 PK、药效学(pharmacodynamics, PD)等模型耦合,用于预测治疗性抗体临床前或临床的 PK/PD,可以有更好的效能。Jiang 等^[64]开发了一种 mPBPK/PD 模型,以表征人体 T 细胞重定向双特异性药物的 T 细胞耗竭和细胞因子释放。Malik 等^[65]提出了曲妥珠单抗的群体 PBPK 模型,该模型包括关键参数的个体间变异性,主要与 HER2 表达、脱落和周转有关。Chetty 等^[66]在 Simcyp[®]中描述了基于 FcRn 结合的 PBPK 模型结构,同时还与 TMDD 米氏模型、PD 模型相结合,用于预测单抗的 PK/PD 具有较好的效能。

4 总结与展望

治疗性抗体与小分子药物相比,因其在体内独特的生理过程(如对流转运、FcRn 介导的再循环、TMDD 和局部分解代谢等),PK 特征有较大不同。而 PBPK 模型相较于传统的线性房室模型和 TMDD 模型,在准确预测治疗性抗体在动物或人组织和血浆的 PK,并了解其具体过程的机制方面,具有不可替代的地位。但治疗性抗体的 PBPK 模型建立更加复杂,在诸多方面存在固有的困难,如相关参数的复杂性和不确定性、在特殊人群中使用尚少、模型的验证方式缺乏权威的标准来衡量等。

为了提高治疗性抗体 PBPK 模型预测的准确性,并指导临床合理用药的设计。首先,需要对生理参数细节不断完善,同时对于不能通过实验或直接获得,只能参考大量文献和模型拟合的数据,适当简化估算参数。其次,进一步理解治疗

性抗体在器官组织及细胞内的分布机理、PK/PD 特性和影响因素,不断进行 PBPK 模型的改进和优化。最后,在满足需要的前提下,选择最合适的模型结构(如单孔模型和双孔模型、依赖于不同 pH 的 FcRn 结合亲和力和器官组织层面模型、皮下吸收模型、用于 ADCs 的 PBPK 模型等),尽量减少可忽略的复杂参数,它们仍然能够很好地描述药物在体内暴露的时间过程。同时, PBPK 模型还可以与其他 PK/PD 模型耦合(如 TMDD 模型、群体 PK 模型、PD 模型等),提高预测效能。此外, PBPK 模型在治疗性抗体研发中,尤其在新药靶点筛选、特殊人群(包括老年人、儿童、肾功能减退患者等)中的 PK 预测、DDIs 预测等方面,可以不断创新价值,这是机遇,也是巨大的挑战。

REFERENCES

- [1] CHEN Y S, ZHU Y R, LIU H, et al. Advances in the role of angiogenesis inhibitors and their application in anti-tumor therapy[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2020, 37(16): 2042-2048.
- [2] ZHENG L L, YANG W J, ZHU J, et al. Efficacy and safety of molecular targeted therapy for gastrointestinal stromal tumors: A meta-analysis[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2019, 36(21): 2693-2700.
- [3] XIAO X, FENG H J, GAO C F. Progress in the clinical application of monoclonal antibody drugs[J]. Lab Med(检验医学), 2019, 34(5): 466-471.
- [4] 费菲, 赵海. 创新生物技术药物 PK/PD 研究的难题如何破解?: 中国医学科学院毒物药物研究所冯茹谈生物技术药物发展[J]. 中国医药科学, 2019, 9(24): 3-6.
- [5] CHRISTOPHER MCKENNA, STEVE ARLINGTON. The life sciences innovation report: A data-driven view of emerging R&D trends[J]. Sci Focus(科学观察), 2020, 15(2): 39-64.
- [6] XU R C, MIAO H, ZHENG J H. Advances in pharmacokinetic studies of therapeutic monoclonal antibodies and their application[J]. Shanghai Med Pharm J(上海医药), 2019, 40(13): 73-76.
- [7] ZHU X Y, LI Z Y, TIAN X, et al. Research progress of monoclonal antibodies in pharmacokinetic characteristics, analysis methods and method validation[J]. Chin J Clin Pharmacol Ther(中国临床药理学与治疗学), 2021, 26(1): 113-120.
- [8] FERL G Z, THEIL F P, WONG H. Physiologically based pharmacokinetic models of small molecules and therapeutic antibodies: A mini-review on fundamental concepts and applications[J]. Biopharm Drug Dispos, 2016, 37(2): 75-92.
- [9] GARDNER I. S3.3-PBPK models for predicting human PK for monoclonal antibodies and other large molecule modalities[J]. Drug Metab Pharmacokinet, 2020, 35(1): S8. Doi: 10.1677/erc.1.00600.
- [10] LI D. Differential discovery strategies of therapeutic antibody drugs[J]. Chin J Biotechnol(生物工程学报), 2020, 36(11):

- 2327-2333.
- [11] GRILO A L, MANTALARIS A. The increasingly human and profitable monoclonal antibody market[J]. Trends Biotechnol, 2019, 37(1): 9-16.
 - [12] XU N, TIAN H, YAO W B. Advances in *in vitro* research methods for the metabolism of bio-macro-molecular drugs[J]. Pharm Clin Res(药学与临床研究), 2018, 26(4): 273-277.
 - [13] THOMAS V A, BALTHASAR J P. Understanding inter-individual variability in monoclonal antibody disposition[J]. Antibodies, 2019, 8(4): 56. Doi: 10.3390/antib8040056.
 - [14] DATTA-MANNAN A. Mechanisms influencing the pharmacokinetics and disposition of monoclonal antibodies and peptides[J]. Drug Metab Dispos, 2019, 47(10): 1100-1110.
 - [15] GILL K L, MACHAVARAM K K, ROSE R H, et al. Potential sources of inter-subject variability in monoclonal antibody pharmacokinetics[J]. Clin Pharmacokinet, 2016, 55(7): 789-805.
 - [16] XU G L, WEI W, LUO J H, et al. Impact of glycosylation on monoclonal antibody structure, function and related CMC regulatory considerations[J]. Acta Pharm Sin(药学报), 2020, 55(6): 1345-1350.
 - [17] ZHANG C F, XIE H T, PAN G Y. Absorption, distribution, metabolism, excretion and toxicity of biologics and its application in pharmacokinetic modeling[J]. Acta Pharm Sin(药学报), 2016, 51(8): 1202-1208.
 - [18] HE H, ZHANG X, WANG Y H, et al. Advances in pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of monoclonal antibody[J]. J China Pharm Univ(中国药科大学学报), 2015, 46(3): 279-288.
 - [19] GLASSMAN P M, BALTHASAR J P. Physiologically-based modeling of monoclonal antibody pharmacokinetics in drug discovery and development[J]. Drug Metab Pharmacokinet, 2019, 34(1): 3-13.
 - [20] COVELL D G, BARBET J, HOLTON O D, et al. Pharmacokinetics of monoclonal immunoglobulin G1, F(ab')₂, and Fab' in mice[J]. Cancer Res, 1986, 46(8): 3969-3978.
 - [21] SHAH D K, BETTS A M. Towards a platform PBPK model to characterize the plasma and tissue disposition of monoclonal antibodies in preclinical species and human[J]. J Pharmacokinet Pharmacodyn, 2012, 39(1): 67-86.
 - [22] GLASSMAN P M, BALTHASAR J P. Physiologically-based pharmacokinetic modeling to predict the clinical pharmacokinetics of monoclonal antibodies[J]. J Pharmacokinet Pharmacodyn, 2016, 43(4): 427-446.
 - [23] CAO Y G, BALTHASAR J P, JUSKO W J. Second-generation minimal physiologically-based pharmacokinetic model for monoclonal antibodies[J]. J Pharmacokinet Pharmacodyn, 2013, 40(5): 597-607.
 - [24] YUAN D F, RODE F, CAO Y G. A minimal physiologically based pharmacokinetic model with a nested endosome compartment for novel engineered antibodies[J]. AAPS J, 2018, 20(3): 48. Doi: 10.1208/s12248-017-0183-4.
 - [25] CHEN X, JIANG X L, DODDAREDDY R, et al. Development and translational application of a minimal physiologically based pharmacokinetic model for a monoclonal antibody against interleukin 23(IL-23) in IL-23-induced psoriasis-like mice[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2018, 365(1): 140-155.
 - [26] ZHENG S M, NIU J, GEIST B, et al. A minimal physiologically based pharmacokinetic model to characterize colon TNF suppression and treatment effects of an anti-TNF monoclonal antibody in a mouse inflammatory bowel disease model[J]. MAbs, 2020, 12(1): 1813962. Doi: 10.1080/19420862.2020.1813962.
 - [27] FERL G Z, WU A M, DISTEFANO J J 3rd. A predictive model of therapeutic monoclonal antibody dynamics and regulation by the neonatal Fc receptor (FcRn)[J]. Ann Biomed Eng, 2005, 33(11): 1640-1652.
 - [28] CHEN Y, BALTHASAR J P. Evaluation of a catenary PBPK model for predicting the *in vivo* disposition of mAbs engineered for high-affinity binding to FcRn[J]. AAPS J, 2012, 14(4): 850-859.
 - [29] URVA S R, YANG V C, BALTHASAR J P. Physiologically based pharmacokinetic model for T84.66: A monoclonal anti-CEA antibody[J]. J Pharm Sci, 2010, 99(3): 1582-1600.
 - [30] GARG A, BALTHASAR J P. Physiologically-based pharmacokinetic(PBPK) model to predict IgG tissue kinetics in wild-type and FcRn-knockout mice[J]. J Pharmacokinet Pharmacodyn, 2007, 34(5): 687-709.
 - [31] DATTA-MANNAN A, WITCHER D R, TANG Y, et al. Monoclonal antibody clearance. Impact of modulating the interaction of IgG with the neonatal Fc receptor[J]. J Biol Chem, 2007, 282(3): 1709-1717.
 - [32] DENG R, LOYET K M, LIEN S, et al. Pharmacokinetics of humanized monoclonal anti-tumor necrosis factor- α antibody and its neonatal Fc receptor variants in mice and cynomolgus monkeys[J]. Drug Metab Dispos, 2010, 38(4): 600-605.
 - [33] GLASSMAN P M, CHEN Y, BALTHASAR J P. Scale-up of a physiologically-based pharmacokinetic model to predict the disposition of monoclonal antibodies in monkeys[J]. J Pharmacokinet Pharmacodyn, 2015, 42(5): 527-540.
 - [34] JONES H M, TOLSA J, ZHANG Z W, et al. A physiologically-based pharmacokinetic model for the prediction of "half-life extension" and "catch and release" monoclonal antibody pharmacokinetics[J]. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol, 2020, 9(9): 534-541.
 - [35] NG C M. Incorporation of FcRn-mediated disposition model to describe the population pharmacokinetics of therapeutic monoclonal IgG antibody in clinical patients[J]. Biopharm Drug Dispos, 2016, 37(2): 107-119.
 - [36] RIPPE B, HARALDSSON B. Fluid and protein fluxes across small and large pores in the microvasculature. Application of two-pore equations[J]. Acta Physiol Scand, 1987, 131(3): 411-428.
 - [37] RIPPE B, HARALDSSON B. Transport of macromolecules across microvascular walls: The two-pore theory[J]. Physiol Rev, 1994, 74(1): 163-219.
 - [38] LI Z, SHAH D K. Two-pore physiologically based pharmacokinetic model with de novo derived parameters for predicting plasma PK of different size protein therapeutics[J]. J Pharmacokinet Pharmacodyn, 2019, 46(3): 305-318.
 - [39] SEPP A, BERGES A, SANDERSON A, et al. Development of a physiologically based pharmacokinetic model for a domain antibody in mice using the two-pore theory[J]. J Pharmacokinet Pharmacodyn, 2015, 42(2): 97-109.
 - [40] WONG H, CHOW T W. Physiologically based pharmacokinetic modeling of therapeutic proteins[J]. J Pharm Sci, 2017, 106(9): 2461.

- 2270-2275.
- [41] VIOLA M, SEQUEIRA J, SEIÇA R, et al. Subcutaneous delivery of monoclonal antibodies: How do we get there?[J]. *J Control Release*, 2018(286): 301-314.
 - [42] GILL K L, GARDNER I, LI L Z, et al. A bottom-up whole-body physiologically based pharmacokinetic model to mechanistically predict tissue distribution and the rate of subcutaneous absorption of therapeutic proteins[J]. *AAPS J*, 2016, 18(1): 156-170.
 - [43] LI Z, YU X Y, LI Y Y, et al. A two-pore physiologically based pharmacokinetic model to predict subcutaneously administered different-size antibody/antibody fragments[J]. *AAPS J*, 2021, 23(3): 62. Doi: 10.1208/s12248-021-00588-8.
 - [44] ZHAO L, JI P, LI Z, et al. The antibody drug absorption following subcutaneous or intramuscular administration and its mathematical description by coupling physiologically based absorption process with the conventional compartment pharmacokinetic model[J]. *J Clin Pharmacol*, 2013, 53(3): 314-325.
 - [45] OFFMAN E, PHIPPS C, EDGINTON A N. Population physiologically-based pharmacokinetic model incorporating lymphatic uptake for a subcutaneously administered pegylated peptide[J]. *In Silico Pharmacol*, 2016, 4(1): 3. Doi: 10.1186/s40203-016-0018-5.
 - [46] VARKHEDE N, FORREST M L. Understanding the monoclonal antibody disposition after subcutaneous administration using a minimal physiologically based pharmacokinetic model[J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2018, 21(1s): 130s-148s.
 - [47] HU S H, D'ARGENIO D Z. Predicting monoclonal antibody pharmacokinetics following subcutaneous administration via whole-body physiologically-based modeling[J]. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 2020, 47(5): 385-409.
 - [48] XU R C, MIAO H, ZHENG J H. Absorption, distribution, metabolism, excretion and toxicity of antibody-drug conjugates and its research progress on analytical approaches [J]. *Chin J New Drugs(中国新药杂志)*, 2019, 28(9): 1087-1093.
 - [49] YAO X J. Research progress of antibody drug conjugates[J]. *Chin Foreign Med Res(中外医学研究)*, 2020, 18(12): 185-188.
 - [50] ZHAO W B, LIU W H, XU Y C, et al. Progress in research on antibody-drug conjugates[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2016, 33(2): 238-245.
 - [51] CILLIERS C, GUO H, LIAO J S, et al. Multiscale modeling of antibody-drug conjugates: Connecting tissue and cellular distribution to whole animal pharmacokinetics and potential implications for efficacy[J]. *AAPS J*, 2016, 18(5): 1117-1130.
 - [52] KHOT A, SHAH D K. Application of platform PBPK model for auristatin-based ADCs[C]. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 2017, 44: S13-S14.
 - [53] ZHONG H, XIE D, ZHU J. Pre-clinical pharmacokinetic research and human pharmacokinetic projection of trastuzumab emtansine(T-DM1)[J]. *J Chin Med Ind(中国医药工业杂志)*, 2020, 51(2): 239-248.
 - [54] JONES H M, CHEN Y, GIBSON C, et al. Physiologically based pharmacokinetic modeling in drug discovery and development: A pharmaceutical industry perspective[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2015, 97(3): 247-262.
 - [55] SUGIMOTO H, CHEN S S, QIAN M G. Pharmacokinetic characterization and tissue distribution of fusion protein therapeutics by orthogonal bioanalytical assays and minimal PBPK modeling[J]. *Molecules*, 2020, 25(3): E535. Doi: 10.3390/molecules25030535.
 - [56] GIBBS J P, YURASZECK T, BIESDORF C, et al. Informing development of bispecific antibodies using physiologically based pharmacokinetic-pharmacodynamic models: Current capabilities and future opportunities[J]. *J Clin Pharmacol*, 2020, 60(Suppl 1): S132-S146.
 - [57] SHAH D K, BETTS A M. Antibody biodistribution coefficients: Inferring tissue concentrations of monoclonal antibodies based on the plasma concentrations in several preclinical species and human[J]. *MAbs*, 2013, 5(2): 297-305.
 - [58] EIGENMANN M J, FRONTON L, GRIMM H P, et al. Quantification of IgG monoclonal antibody clearance in tissues[J]. *MAbs*, 2017, 9(6): 1007-1015.
 - [59] CHANG H Y, WU S, MENO-TETANG G, et al. A translational platform PBPK model for antibody disposition in the brain[J]. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 2019, 46(4): 319-338.
 - [60] SAMINENI D, DING H, MA F, et al. Physiologically based pharmacokinetic model-informed drug development for polatuzumab vedotin: Label for drug-drug interactions without dedicated clinical trials[J]. *J Clin Pharmacol*, 2020, 60(Suppl 1): S120-S131.
 - [61] JIANG X L, ZHUANG Y L, XU Z H, et al. Development of a physiologically based pharmacokinetic model to predict disease-mediated therapeutic protein-drug interactions: Modulation of multiple cytochrome P450 enzymes by interleukin-6[J]. *AAPS J*, 2016, 18(3): 767-776.
 - [62] BASU S, LIEN Y T K, VOZMEDIANO V, et al. Physiologically based pharmacokinetic modeling of monoclonal antibodies in pediatric populations using PK-sim [J]. *Front Pharmacol*, 2020(11): 868.
 - [63] MALIK P R V, EDGINTON A N. Physiologically-based pharmacokinetic modeling vs. allometric scaling for the prediction of infliximab pharmacokinetics in pediatric patients [J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2019, 8(11): 835-844.
 - [64] JIANG X L, CHEN X, JAIPRASART P, et al. Development of a minimal physiologically-based pharmacokinetic/pharmacodynamic model to characterize target cell depletion and cytokine release for T cell-redirecting bispecific agents in humans[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2020(146): 105260. Doi: 10.1016/j.ejps.2020.105260.
 - [65] MALIK P R V, HAMADEH A, PHIPPS C, et al. Population PBPK modelling of trastuzumab: A framework for quantifying and predicting inter-individual variability[J]. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 2017, 44(3): 277-290.
 - [66] CHETTY M, LI L Z, ROSE R, et al. Prediction of the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and efficacy of a monoclonal antibody, using a physiologically based pharmacokinetic FcRn model[J]. *Front Immunol*, 2015(5): 670. Doi: 10.3389/fimmu.2014.00670.

收稿日期: 2021-02-25
(本文责编: 陈怡心)