

· 未来药物 ·

预防婴幼儿呼吸道合胞病毒感染的在研新药——MEDI8897

宗成¹, 李立国¹, 聂鲁², 王凌霄^{3*}

(1. 北京市信息技术研究所, 北京 100094; 2. 九江职业大学 护理学院, 江西 九江 332000; 3. 国家知识产权局专利局 化学部, 北京 100088)

【摘要】 呼吸道合胞病毒 (respiratory syncytial virus, RSV) 是世界范围内引起儿童急性下呼吸道感染的最主要病原体, 目前尚无疫苗及指南推荐的抗病毒治疗方案。唯一被美国食品药品监督管理局批准用于预防 RSV 的药物是帕利珠单抗 (palivizumab), 然而该药仅被批准用于高危儿童的被动免疫, 并且由于需要反复注射和费用高昂的问题, 不能广泛的适用于全部婴幼儿群体。MEDI8897 是阿斯利康正在开发的一种重组人 IgG1 κ 单克隆抗体, 目前正在开展在全部婴幼儿群体中用于预防 RSV 相关疾病的临床试验, 具有比帕利珠单抗更高的效力和更长的半衰期, 在典型的 5 个月 RSV 流行季节中只需注射 1 剂, 有希望用于广泛的婴幼儿群体的 RSV 感染预防。本文就 MEDI8897 的靶标特点、基本信息、结构特征、作用机制、临床前及临床研究情况作一概述。

【关键词】 呼吸道合胞病毒; MEDI8897; 单克隆抗体; 婴幼儿

【中图分类号】 R978.7

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-3384(2019)04-0001-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.04.001

Novel monoclonal antibody for prophylaxis of RSV in infants—MEDI8897

ZONG Cheng¹, LI Li-guo¹, NIE Lu², WANG Ling-xiao^{3*}

(1. Beijing Institute of Information Technology, Beijing 100094, China; 2. School of Nursing, Jiujiang Vocational University, Jiangxi Jiujiang 332000, China; 3. The Chemistry Examination Department, Patent Office, National Intellectual Property Administration, Beijing 100088, China)

【Abstract】 Respiratory syncytial virus (RSV) is the most important pathogen causing acute lower respiratory tract disease among infants and young children worldwide. At present, there is no vaccine and antiviral therapy recommended by the guidelines. Palivizumab, the only drug approved by FDA for RSV prophylaxis, is limited to passive immunization for high-risk children, and can not be widely used in all infants and young children due to the need for repeated injections and high cost. MEDI8897, a recombinant human IgG1 κ monoclonal antibody being developed by AstraZeneca, is in clinical trials for prophylaxis of RSV disease in all infants, and has the higher potency and longer serum half-life than palivizumab. MEDI8897 can be used to prevent RSV infection in a wide range of infants and young children by injecting only one dose in a typical 5-month RSV epidemic season. In this paper, the target characteristics, basic information, structural features, mechanism of action, preclinical and clinical trials of MEDI8897 were summarized.

【Key words】 respiratory syncytial virus; MEDI8897; monoclonal antibody; infants

呼吸道合胞病毒 (respiratory syncytial virus, RSV) 感染是引起婴幼儿急性下呼吸道感染的最主要病因。据统计, 仅 2015 年, 全球 5 岁以下儿童中发生 RSV 所致的下呼吸道感染约 3310 万例, 其中,

约 290 万例需住院治疗, 59 600 例死亡; 在 6 个月以下患儿中, 约 140 万例需住院治疗, 27 300 例死亡^[1]; 并且, 出生后 3 年内 RSV 感染可能与日后反复喘息、哮喘、肺功能下降及气道反应性增高等密

[收稿日期] 2019-01-30

[作者简介] 宗成, 男, 工程师; 研究方向: 新药的设计与合成; E-mail: rozongcheng@163.com

[通信作者] *王凌霄, 女, 发明专利审查员; 研究方向: 药物化学领域专利审批; E-mail: momo9060@163.com

切相关^[2]。早产、心肺功能不全、唐氏综合征、免疫异常等因素均可增加 RSV 重症感染的发生率及死亡率^[3]。RSV 感染给全球儿童卫生健康造成重大影响及负担,急需安全有效的预防策略。

然而,至今临床仍无安全有效的 RSV 疫苗,唯一被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于预防 RSV 的药物帕利珠单抗(palivizumab, SYNAGIS[®])是一种 RSV 融合蛋白(fusion protein, F 蛋白)特异性免疫球蛋白 G 单克隆抗体(monoclonal antibody, mAb),但该药仅被批准用于高危儿童,包括妊娠期≤35 周的早产儿、肺发育不成熟引起慢性肺部疾病的儿童以及血液动力学表现显著的慢性心脏病儿童等的被动免疫;帕利珠单抗在 RSV 流行季节中需每月注射 1 剂^[4],且费用高昂。由于上述因素,帕利珠单抗不能广泛地应用于全部婴幼儿群体。

MEDI8897 是阿斯利康旗下全球生物制品研发部门 MedImmune 正在开发的一种重组人源化 IgG1 κ 单抗,目前正在进行婴幼儿中预防 RSV 相关疾病的临床试验。MEDI8897 靶向 RSV 融合蛋白融合前构象并能有效地中和 RSV 病毒,具有比帕利珠单抗更高的效力和更长的半衰期,有望开发为一种长效制剂,在典型的 5 个月 RSV 流行季节中只需注射 1 剂。2015 年 3 月, MEDI8897 被 FDA 授予了快速通道资格。2019 年 2 月, FDA 和欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)分别授予 MEDI8897 突破性治疗指定和优先药物资格。本文就 MEDI8897 的靶标特点、基本信息、结构特征、作用机制、临床前及临床研究情况作一概述。

1 MEDI8897 靶标特点

RSV 是一种反式单链 RNA 病毒,其基因组包含 15 222 个氨基酸,编码 11 种蛋白,其中, F 蛋白和黏附蛋白(attachment protein, G 蛋白)是 RSV 包膜上的跨膜糖蛋白,在 RSV 结合和融合过程中发挥着重要作用,它们携带抗原决定簇,能诱发宿主免疫系统产生中和抗体。其中, G 蛋白介导病毒的结合,并决定 RSV 抗原的多样性,根据 G 蛋白将 RSV 分为 A、B 2 个亚型^[5]; F 蛋白主要负责病毒和细胞膜融合^[6],其诱导的中和抗体可同时抑制 A、B 2 个亚型的 RSV 感染,在各 RSV 毒株中, F 蛋白的保守度比 G 蛋白高,因此, F 蛋白是各种

抗病毒药物研发的主要靶点。

F 蛋白表面存在大量的中和抗原表位,与中和活性有关的抗原表位有 4 种(I、II、IV 和 ϕ),其中 I、II、IV 共同存在于 F 蛋白融合前和融合后构象,已批准上市的帕利珠单抗是针对抗原表位 II^[7]。Ngwuta 等^[8]研究发现,抗原表位 ϕ 为融合前构象特异性表位,对此已研发的 mAbs 有 D25、AM22、5C4 等;抗体效价研究发现,融合前表位 ϕ 单抗的中和活性是融合后表位 II 单抗的 10 ~ 100 倍,表明识别这个位点的抗体具有更优的效果。

2 MEDI8897 基本信息

MEDI8897 是一种重组人 IgG1 κ mAb,其衍生于 mAb D25,与 RSV F 蛋白融合前构象上所存在的高度保守的抗原表位 ϕ 结合^[9],可中和多种 RSV A 和 B 毒株,活性比帕利珠单抗高 50 倍以上。在相似的血清浓度下,在 RSV A 或 B 亚型感染的棉鼠中预防性施用 MEDI8897 和帕利珠单抗,前者比后者在降低肺病毒载量 > 3 logs 时的活性高约 9 倍。MEDI8897 具有修饰的 Fc 结构域,使得其半衰期显著延长,在对健康成人的临床 I 期安慰剂对照研究中, MEDI8897 具有良好的安全性,各剂量组的平均半衰期为 85 ~ 117 d^[10]。提高的中和活性和延长的半衰期使得 MEDI8897 有潜力被开发为一种长效制剂,在 RSV 流行季节中只需单次注射即可提供持续防护。

3 MEDI8897 结构特征

在 MEDI8897 的优化过程中,研究人员首先筛选出了 4 种对实验室 RSV 毒株具有最高活性的 mAbs: AM14、AM22、AM23 和 D25,随后进一步通过对 25 种临床分离株的微量中和试验来评价这 4 种 mAbs 的活性强度和广度,其中, D25 对 RSV A 型和 B 型均表现出了最佳活性,因此,研究人员选择 D25 作为先导 mAb,通过限定性突变对其进行体外优化^[9]。

首先,通过取代 D25 互补决定区(complementarity-determining regions, CDRs)中的 5 个氨基酸,提升了重链 CDRs 与 RSV F2 亚基之间的电荷互补,使中和活性较 D25 提高了 4 倍;另外, D25 框架区中的 4 个氨基酸经过突变,可能减少免疫原性,通过上述优化过程获得了 mAb MEDI8897^{*[9]}。

在前研究显示, 在 Fc 结构域中进行 3 种氨基酸替换 M252Y、S254T 和 T256E (简称 YTE), 可以在较低 pH 下提高 IgG 对 Fc 受体的亲和力, 通过受体介导的再循环机制, 血浆半衰期 ($t_{1/2}$) 可以延长至 70 ~ 100 d, 比食蟹猴和健康成人體內亲本抗体的 $t_{1/2}$ 增加了 2 ~ 4 倍^[11-12]。因此, 为了延长 MEDI8897* 的半衰期, 在 Fc 结构域中进行 YTE 替换, 获得了 MEDI8897, 其半衰期可延长 3 ~ 4 倍^[9]。

4 MEDI8897 作用机制

为了明确 MEDI8897* 的抗原表位并研究其中和活性增强的分子基础, 研究人员测定了 MEDI8897* Fab 与融合前稳定构象的 RSV F 蛋白结合的晶体结构。MEDI8897* 的重链和轻链与 RSV F 蛋白广泛相互作用, MEDI8897* 和 D25 与 RSV F 的结合方式类似, 与 F1 亚基中的残基 200、202、208 和 209 发生特异性相互作用。MEDI8897* 的活性增强可能是由于其与 F2 亚基的相互作用。MEDI8897* 结构中发生替换的几个残基在 CDRH1 和 CDRH3 中或附近, 包括 P28L、R30E、N31D 和 T100bE 替换。R30E 和 N31D 替换增加 CDRH1 的负电荷, 而 CDRH1 位于 F2 亚基中带正电荷的 Lys68 附近; 同样, T100bE 替换增加了 CDRH3 的负电荷, 并与 F2 亚基中的 Lys65 形成盐桥, 结构数据表明 R30E、N31D 和 T100bE 替换增强了 MEDI8897* 与 RSV F2 亚基的电荷互补和识别作用^[9]。

5 MEDI8897 临床前研究

5.1 MEDI8897 对 RSV A 和 B 的体外活性研究

MEDI8897* 对实验室菌株 RSV A2 和 RSV B9320 的平均 IC_{50} 值分别为 2.2 和 1.8 ng · mL⁻¹。相比之下, D25、motavizumab (由阿斯利康研发的另一种 RSV 单抗) 和帕利珠单抗对 RSV A2 的平均 IC_{50} 值分别为 10.8、45.4、416.8 ng · mL⁻¹, 对 RSV B9320 的平均 IC_{50} 值分别为 7.1、39.2、309.3 ng · mL⁻¹。数据表明, MEDI8897* 比 D25 的体外活性高 4 倍, 比 motavizumab 和帕利珠单抗的体外活性分别高 20 倍和 150 倍, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.01)。为了检测 MEDI8897* 经过抗体优化过程之后是否保留 D25 的中和广度, 进一步测定了 MEDI8897* 对 2003—2013 年间从各国收集的 59 个 RSV A 和 43 个 RSV B 临床分离株的中和活

性, MEDI8897* 可中和所有测试病毒, 对 RSV A 和 B 分离株的中位 IC_{50} 值分别为 3.1 ng · mL⁻¹ (0.48 ~ 15 ng · mL⁻¹) 和 3.0 ng · mL⁻¹ (0.8 ~ 59.7 ng · mL⁻¹)。尽管帕利珠单抗也中和了所有测试病毒, 但 MEDI8897* 的活性提高了 50 倍。结果表明, MEDI8897* 对多种 RSV A 和 B 临床分离株具有高效和广泛的抗病毒活性。MEDI8897 对 RSV A 和 B 实验室菌株的 IC_{50} 值与 MEDI8897* 相似^[9]。

5.2 MEDI8897 预防棉鼠感染 RSV 的效果

RSV 可感染棉鼠的上呼吸道和下呼吸道, 为了评价 MEDI8897 在体外所表现出的增强的活性是否可以在体内转化为更高的抑制病毒活性, 研究人员通过肌肉注射对棉鼠应用 MEDI8897 和帕利珠单抗, 1 d 之后用 RSV A2 或 RSV B9320 攻击棉鼠, 4 d 之后测定肺部和鼻部 RSV 滴度。MEDI8897 和帕利珠单抗在预防 RSV A 或 B 感染棉鼠肺部的 RSV 复制过程中均具有剂量依赖的活性, 但 MEDI8897 在抑制病毒复制方面具有更好的效果 ($P < 0.01$)。在相同或相似剂量下 (RSV A2 为 1 ~ 2 mg · kg⁻¹, RSV B9320 为 0.75 ~ 2 mg · kg⁻¹), MEDI8897 给药棉鼠比帕利珠单抗给药棉鼠的肺部病毒滴度降低值 $> 1 \sim 2$ logs。此外, MEDI8897 在降低感染棉鼠鼻部病毒滴度方面具有高活性, 而帕利珠单抗即使在高剂量 (8 mg · kg⁻¹) 下进行测试也未能抑制上呼吸道中的病毒复制。为了进一步评估 MEDI8897 作为 RSV 被动免疫候选药物的潜力, 研究人员比较了 MEDI8897 和帕利珠单抗的 EC_{90} 值或肺病毒滴度平均降低 3 logs 时的有效血清浓度, MEDI8897 对 RSV A2 的 EC_{90} 值为 6.8 mg · mL⁻¹, 对 RSV B9320 的 EC_{90} 值为 5.6 mg · mL⁻¹, 显著低于帕利珠单抗的 76.4 和 51.1 mg · mL⁻¹。这些结果表明, 在相似的血清浓度下, MEDI8897 比帕利珠单抗在降低 RSV A 或 B 感染棉鼠的肺病毒载量 > 3 logs 时的效力高约 9 倍^[9]。

5.3 MEDI8897 在食蟹猴体内的药代动力学

在符合药物非临床研究质量管理规范 (good laboratory practice, GLP) 的非临床重复剂量毒理学研究中评价 MEDI8897, 其中食蟹猴每周接受 5 次肌肉注射 (300 mg, 固定剂量) 或静脉注射 (300 mg · kg⁻¹), 结果显示, 在第 31 天 (终末尸检) 和 5 个月无剂量恢复期后的第 169 天未出现局部或全身不良反应。测定猴血清样品中的 ME-

DI8897 浓度用于评价其药代动力学 (pharmacokinetics, PK), MEDI8897 呈现出线性和剂量比例的 PK, 静脉或肌肉注射给药后的平均 $t_{1/2}$ 为 40.5 或 39.9 d。如所预期的, 食蟹猴中 MEDI8897 的血清 $t_{1/2}$ 比 Fc 未修饰的 motavizumab 或帕利珠单抗长 3~4 倍^[9]。

6 MEDI8897 临床 I、II 期研究

在临床 I 期的首次人体安慰剂对照研究中 (NCT02114268), 136 名健康成人随机接受单剂量 MEDI8897 ($n=102$) 或安慰剂 ($n=34$), 其中静脉滴注剂量梯度为 300 mg ($n=6$)、1000 mg ($n=6$)、3000 mg ($n=6$), 肌肉注射剂量梯度为 100 mg ($n=6$)、300 mg ($n=78$), 监测 360 d。ME-DI8897 在各剂量组中的平均半衰期为 85~117 d, 在 300 mg 肌肉注射后的生物利用度为 77%, 在肌肉注射给药之后达到最大浓度的时间为 5~9 d。在接受安慰剂和 MEDI8897 的受试者中分别检测到相似比例 (15.2% vs. 13.7%) 的抗药物抗体 (anti-drug antibody, ADA) 反应, 并且 MEDI8897 的安全性与安慰剂相似。这些结果支持了在目标婴儿群体中应用单剂量的 MEDI8897 预防 RSV 感染的临床研究^[10]。

在临床 I a/II b 期的随机、双盲、安慰剂对照研究中 (NCT02290340), 将 32~35 周孕龄的健康早产儿以 4:1 随机分组, 分别接受单次肌肉注射 10 mg ($n=8$)、25 mg ($n=32$)、50 mg ($n=32$) 的 MEDI8897 或 10 mg ($n=2$)、25 mg ($n=8$)、50 mg ($n=8$) 的安慰剂, 在 360 d 随访期间进行安全性、PK、RSV 中和抗体滴度和 ADA 应答的评估。结果显示, MEDI8897 血清半衰期为 62.5~72.9 d。在第 151 天, 50 mg 组中的 87% 婴儿的血清浓度高于 EC_{90} 目标水平 $6.8 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 90% 显示血清 RSV 中和抗体水平从基线上升 ≥ 4 倍。18 例安慰剂受试者中的 17 例 (94.4%) 和 71 例 MEDI8897 受试者中的 66 例 (93.0%) 报告了不良事件 (adverse events, AEs)。3 名 MEDI8897 受试者经历了 5 次严重 AEs [3 次下呼吸道感染 (lower respiratory tract infections, LRTIs), 2 次热惊厥]。在 28.2% 的 ME-DI8897 受试者中, 在基线后的任何时间检测到 ADA, 在第 361 天仅在 26.5% 的受试者中检测到 ADA。ADA 反应与 AEs 无关。截至第 150 天, 5 名

(7%) MEDI8897 受试者经历过 LRTIs 医疗; 1 个 RSV 阳性 (10 mg 组)。显示 MEDI8897 在健康早产儿中具有良好的安全性。MEDI8897 长的半衰期和所表现出的 RSV 中和活性表明其在单次 50 mg 肌肉注射后可在典型 5 个月的 RSV 流行季节中进行 RSV 防护^[13]。

一项用于评价 MEDI8897 疗效和安全性的临床 II b 期研究的初步分析结果显示, 该研究达到了主要终点, 其定义为在健康早产儿中给药后 150 d 内, 通过逆转录酶聚合酶链反应证实的 RSV 引起的医学护理下呼吸道感染发生率实现了统计学意义上的显著降低。该研究的全部结果等待进一步公布。

综上, MEDI8897 被开发应用于广泛婴幼儿群体的被动免疫, 与帕利珠单抗相比具有提高的中和活性和延长的半衰期, 其目标是在 RSV 流行季节中只需单次注射即可提供有效防护, 目前已有的临床研究数据也证明了其具有较大的开发潜力; ME-DI8897 的开发项目还包括在晚期早产儿和健康足月婴儿中进行的 III 期临床研究。MEDI8897 的出现可能会满足在广泛的婴幼儿群体中预防 RSV 感染的迫切需求, 减轻全球儿童医疗卫生的沉重负担, 给儿童健康防护带来新的希望。

【参考文献】

- [1] Shi T, McAllister D A, O'Brien K L, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study [J]. Lancet, 2017, 390(10098): 946-958.
- [2] Blanken M O, Rovers M M, Molenaar J M, et al. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants [J]. N Engl J Med, 2013, 368(19): 1791-1799.
- [3] Walsh E E, Falsey A R. Respiratory syncytial virus infection in adult populations [J]. Infect Disord Drug Targets, 2012, 12(2): 98-102.
- [4] Null D, Bimle C, Weisman L, et al. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants [J]. Pediatrics, 1998, 102(3): 531-537.
- [5] Haynes L M. Progress and challenges in RSV prophylaxis and vaccine development [J]. J Infect Dis, 2013, 208 (Suppl 3): S177-S183.

(下转第 17 页)

- J Anaesth,2010,105(5):558-567.
- [18] Ünal D Y, Baran İ, Mutlu M, et al. Comparison of sugammadex versus neostigmine costs and respiratory complications in patients with obstructive sleep apnoea[J]. Turk J Anaesthesiol Reanim, 2015,43(6):387-395.
- [19] De Robertis E, ZitoMarinosci G, Romano G M, et al. The use of sugammadex for bariatric surgery: analysis of recovery time from neuromuscular blockade and possible economic impact[J]. Clinicoecon Outcomes Res, 2016,8(1):317-322.
- [20] Carron M, Baratto F, Zarantonello F, et al. Sugammadex for reversal of neuromuscular blockade: a retrospective analysis of clinical outcomes and cost-effectiveness in a single center[J]. Clinicoecon Outcomes Res, 2016,8(1):43-52.
- [21] 吴新民. 2017 版肌肉松弛药合理应用的专家共识[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [22] Eikermann M, Fassbender P, Malhotra A, et al. Unwarranted administration of acetylcholinesterase inhibitors can impair genioglossus and diaphragm muscle function[J]. Anesthesiology, 2007,107(4):621-629.
- [23] Plaud B, Debaene B, Donati F, et al. Residual paralysis after-emergence from anesthesia[J]. Anesthesiology, 2010,112(4):1013-1022.
- [24] Barry N, Uffman J C, Tumin D, et al. Preliminary indications for the use of sugammadex after its addition to a formulary at a tertiary care children's hospital[J]. J Pediatr Pharmacol Ther, 2018,23(1):48-53.
- [25] Amorim P, Lagarto F, Gomes B, et al. Neostigmine vs. sugammadex; observational cohort study comparing the quality of recovery using the postoperative quality recovery scale[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2014,58(9):1101-1110.
- [26] Castro D S Jr, Leão P, Borges S, et al. Sugammadex reduces post-operative pain after laparoscopic bariatric surgery: a randomized trial[J]. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech, 2014,24(5):420-423.
- [27] Park E S, Lim B G, Lee W J, et al. Sugammadex facilitates early recovery after surgery even in the absence of neuromuscular monitoring in patients undergoing laryngeal microsurgery: a single-center retrospective study[J]. BMC Anesthesiol, 2016,16(1):48.
- [28] Lee O H, Choi G J, Kang H, et al. Effects of sugammadex vs. pyridostigmine-glycopyrrolate on post-operative nausea and vomiting: propensity score matching[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2016,61(1):39-45.
- [29] Monk T G, Rietbergen H, Woo T, et al. Use of sugammadex in patients with obesity: a pooled analysis[J]. Am J Ther, 2017,24(5):e507-e516.
- [30] Min K C, Woo T, Assaid C, et al. Incidence of hypersensitivity and anaphylaxis with sugammadex[J]. J Clin Anesth, 2018,47:67-73.
- [31] Tadokoro F, Morita K, Michihata N, et al. Association between sugammadex and anaphylaxis in pediatric patients: a nested case-control study using a national inpatient database[J]. Paediatr Anaesth, 2018,28(7):654-659.

(本文编辑:杨昕)

(上接第4页)

- [6] McLellan J S, Yang Y, Graham B S, et al. Structure of respiratory syncytial virus fusion glycoprotein in the postfusion conformation reveals preservation of neutralizing epitopes[J]. J Virol, 2011,85(15):7788-7796.
- [7] McLellan J S. Neutralizing epitopes on the respiratory syncytial virus fusion glycoprotein[J]. Curr Opin Virol, 2015,11:70-75.
- [8] Ngwuta J O, Chen M, Modjarrad K, et al. Prefusion F-specific antibodies determine the magnitude of RSV neutralizing activity in human sera[J]. Sci Transl Med, 2015,7(309):309ra162.
- [9] Zhu Q, McLellan J S, Kallewaard N L, et al. A highly potent extended half-life antibody as a potential RSV vaccine surrogate for all infants[J]. Sci Transl Med, 9(388):eaaj1928.
- [10] Griffin M P, Khan A A, Esser M T, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of MEDI8897, the respiratory syncytial virus prefusion F-targeting monoclonal antibody with an extended half-life, in healthy adults[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017,61(3):e01714-e01716.
- [11] Dall'Acqua W F, Kiener P A, Wu H. Properties of human IgG1s engineered for enhanced binding to the neonatal Fc receptor (FcRn)[J]. J Biol Chem, 2006,281(33):23514-23524.
- [12] Robbie G J, Criste R, Dall'Acqua W F, et al. A novel investigational Fc-modified humanized monoclonal antibody, motavizumab-YTE, has an extended half-life in healthy adults[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013,57(12):6147-6153.
- [13] Domachowske J B, Khan A A, Esser M T, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of MEDI8897, an extended half-life single-dose respiratory syncytial virus prefusion F-targeting monoclonal antibody administered as a single dose to healthy preterm infants[J]. Pediatr Infect Dis J, 2018,37(9):886-893.

(本文编辑:郭美晨)