

【 专 论 】

新型抗体类药物的临床前安全性评价策略和案例

黄 瑛, 霍 艳, 王 欣, 李 伟, 姜 华, 李路路, 王 雪, 李 波

中国食品药品检定研究院国家药物安全评价监测中心、药物非临床安全评价研究北京市重点实验室, 北京 100176

摘 要: 抗体偶联药物、双特异性抗体等新型抗体已成为近年来抗体工程领域的研究热点, 由于其具有特异性高、选择性强和非细胞毒性等优点, 在肿瘤治疗领域中具有广阔的应用前景。但该类药物结构和功能相对复杂, 给安全性带来特殊风险。在临床前安全性评价中, 需要根据其特点和可能介导的毒性作用机制, 建立科学的评价方案。通过对新型抗体类药物的类型、结构特点、作用方式以及主要的毒性风险进行综述, 并结合已批准的新型抗体类药物的非临床安全性评价实例, 探索新型抗体类药物的临床前安全性评价策略。

关键词: 抗体偶联药物; 双特异性抗体; 安全性评价; 毒性; 策略

中图分类号: R954 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2018)01-0035-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.01.006

Strategy and case studies in preclinical safety evaluation of new antibody drugs

HUANG Ying, HUO Yan, WANG Xin, LI Wei, JIANG Huan, LI Lulu, WANG Xue, LI Bo

Beijing Key Laboratory, National Center for Safety Evaluation of Drugs, National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100176, China

Abstract: Antibody drug conjugates (ADCs) and Bispecific Antibodies are emerging as the promising class of new biopharmaceutical which have become a research focus in antibody engineering. Due to its specificity and less adverse effect, these new antibody drugs have a wide application future in cancer immunotherapy. From the nonclinical safety perspective, ADCs and Bispecific Antibodies present unique challenges to standard toxicology testing due to the complex components and mechanism of action. The impact of these biochemical differences on the safety must be considered when determining the types of nonclinical safety studies. The aim of this article is to review the unique characteristic, mode of action, determinants of toxicity, and preclinical studies of ADCs and Bispecific Antibodies to discuss how recent advances in our understanding of drug-mediated toxicity can be used to guide the types of preclinical safety studies.

Key words: antibody drug conjugates; bispecific antibodies; safety evaluation; toxicity; strategy

单克隆抗体技术发展日新月异。早期的抗体类药物主要是解决鼠源抗体带来的免疫原性等风险, 如今全人源抗体技术已不是难题, 抗体类药物已经实现全人源化, 可极大减少甚至规避鼠源成分带来的安全性风险。当前, 抗体类药物的研发已经开始着眼于一些新方向, 包括抗体偶联物(Antibody drug conjugates, ADC)、双特异性抗体(Bispecific

Antibodies, BsAb)等新型抗体的深入研发, 将进一步提升抗体疗效、增强靶向性, 并消除免疫原性等风险。

在抗体药物产业化过程中, 临床前安全性研究是其研发链条中重要的一环。早期新型抗体类药物的安全性是一个巨大问题, 例如全球首个获批的ADC药物gemtuzumab ozogamicin(商品名Mylotarg)

收稿日期: 2017-11-02

基金项目: 十二五国家科技重大专项“生物大分子药物特殊评价关键技术研究”(2015ZX09501007-004); 中国食品药品检定研究院中青年发展研究基金(2014C5)

第一作者: 黄 瑛(1983—), 女, 壮族, 助理研究员, 博士, 主要从事药物临床前安全性评价。Tel: (010)67876252 E-mail:

huangying1002@nifdc.org.cn

*通信作者: 霍 艳, 女, 研究员, 主要从事药物临床前安全性评价。Tel: (010)67872233-8001 E-mail: yanhuo@nifdc.org.cn

就因此在 2010 年黯然退市。在新的技术平台改进下,西雅图基因的 brentuximab vedotin (商品名 Adcetris) 和罗氏的 ado-trastuzumab emtansine (商品名 Kadcyla), 以及费森尤斯的 catumaxomab (商品名 Removab) 和安进公司的 blinatumomab (商品名 Blincyto) 相继获批上市, 从一定程度上恢复了业内对 ADC、BsAb 等新型抗体类药物的信心。尽管如此, 在新型抗体类药物临床前安全性评价中, 由于其结构和功能的特殊性, 其评价策略和具体评价内容等方面需有特殊考量。

1 新型抗体的类型和结构特点

目前新型抗体的研究热点主要有 ADC 和 BsAb。

1.1 ADC

ADC 是一种新型的靶向抗肿瘤药物, 它将抗体和细胞毒性药物通过偶联子连接起来, 能在发挥抗体靶向作用的同时, 加强细胞毒药物攻击癌细胞的作用并降低其对正常组织毒副作用。ADC 包括抗体、细胞毒性药物、连接子三部分^[1]。抗体分子可将偶联物有效地运输到靶细胞表面, 诱导单抗的细胞吞噬, 导致效应分子胞内释放, 同时还保持了裸抗体的全部或部分性质, 并产生抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用 (ADCC) 效应。细胞毒性药物具有高活性和高细胞毒性, 一般作用机制清楚 (例如抗有丝分裂和 DNA 损伤剂), 可采用化学方法与抗体分子进行偶联, 在肿瘤细胞内释放高活性细胞毒素或其衍生物并发挥其生物学效应。常用的连接子包括如化学断裂型胺键、双硫键, 酶裂解型二肽键, 连接子需要在体内足够稳定, 不会在血液循环中脱落, 并可在靶点有效地释放效应分子。尽管 ADC 结构复杂, 但由于其具有特异性高、选择性强和非细胞毒性等优点, 已经成为肿瘤靶向治疗的研究热点与发展方向。早在 2001 年, FDA 批准了第一个 ADC 药物 gemtuzumab ozogamicin 上市, 它是抗 CD33 单抗与卡奇霉素 (calicheamicin) 的免疫偶联物, 用于治疗复发和耐药的急性淋巴细胞性白血病, 后因上市后的风险收益比较小, 已在 2010 年退市。随后的 2011—2013 年, FDA 相继批准了 2 个 ADC, 分别为抗 CD30 单抗与单甲基耳抑素的偶联物 brentuximab vedotin^[2], 以及靶向 Her2 的抗体 (曲妥珠单抗) 与微管抑制剂 (DM1) 的偶联药物 ado-trastuzumab emtansine, 无疑是 ADC 药物发展中的一块里程碑, 极大地促进了新型抗体类药物技

术研发和应用的热潮。

1.2 BsAb

顾名思义, BsAb 是含有两种不同的抗原结合域的抗体, 拥有两个不同的 Fab 段, 能结合两种抗原。BsAb 可分别与癌细胞的抗原和免疫细胞 (分子) 的抗原结合, 为免疫细胞和癌细胞搭建桥梁, 从而激发具有导向性的免疫反应。BsAb 与传统抗体不同, 在自然状态下不存在, 只能人工进行制备, 其在结构上也有多种设计策略, 根据抗体是否具 Fc 功能区可分为 2 类: 含有 Fc 区的 BsAb 和不含 Fc 区的 BsAb^[3]。

1.2.1 含有 Fc 区的 BsAb 含有 Fc 区的 BsAb 具有 IgG 样结构, 抗体的 Fc 区域可介导 ADCC 效应及补体介导的细胞毒性作用。Triomab BsAb (三功能抗体) 即属于此类抗体, 它的优点是可以同时靶向肿瘤, 通过结合 CD3 招募 T 细胞, 并通过结合 FC γ 受体激活单核细胞、巨噬细胞、树突细胞和 NK 细胞。2009 年第一个在欧盟被批准上市用于治疗恶性腹水的 catumaxomab 就属于 Triomab BsAb 的一种^[4-5]。研究表明, 在局部或全身给药中, Triomab BsAb 类药物能获得较好的临床效果^[6]。

1.2.2 不含 Fc 区的 BsAb 该类抗体的优点是相对分子质量较小, 对组织及肿瘤细胞的穿透力较强, 容易到达靶位点。但由于其不含 Fc 区域, 因此半衰期较短, 且不能介导某些特定的生物学效应。例如由安进公司研发的 blinatumomab 则属于不含 Fc 区的 BsAb, 该抗体药物于 2014 年获得 FDA 的批准, 可同时靶向癌细胞的 CD19 抗原和 T 细胞的 CD3 抗原, 对难治或复发的急性淋巴细胞白血病以及淋巴瘤等有很好的疗效, 但由于不含 Fc 区, blinatumomab 血液半衰期只有 2.11 h, 需利用注射泵连续给药 28 d。

2 新型抗体的作用方式

与普通抗体相比, 新型抗体药物不仅在结构设计上有多种策略, 其作用方式也更复杂。因此在评价新型抗体药物的安全性时, 还需要了解药物的作用方式。

2.1 ADC 药物的作用方式

ADC 药物从给药后进入机体血液系统直到靶向作用癌细胞, 其作用方式主要包括^[7]: (1) 进入血液循环, ADC 药物在血循环中的性质应与“裸”抗体基本一致, 特别是连接子需要在体内足够稳定, 不会在血液循环中脱落, 同时可在靶点有效地释放

效应分子。(2) 抗原结合, 抗体识别和结合特异性抗原位点。(3) 内化, 抗体与细胞膜上抗原位点结合后, 形成抗原-抗体复合物, 发生胞吞作用。(4) 药物释放, 连接子在胞内裂解, 有效释放出小分子细胞毒药物。(5) 发挥细胞毒性作用。ADC 药物上的小分子细胞毒药物发挥作用, 杀伤癌细胞。

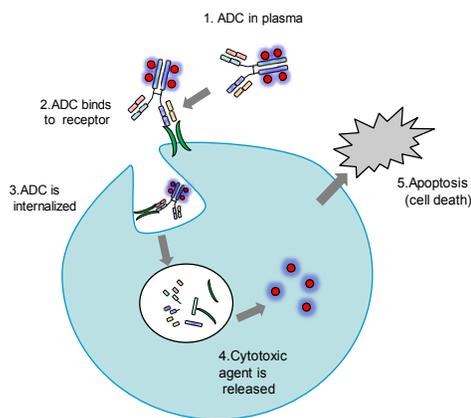


图1 ADC药物的作用方式

Fig. 1 Mechanism of action of ADC

2.2 BsAb 药物的作用方式

BsAb 主要通过以下 3 种方式发挥作用: (1) 介导免疫细胞杀伤作用 通常两个抗原结合位点分别可以结合肿瘤细胞和免疫细胞, 将特定的免疫细胞 (如 T 细胞、NK 细胞及巨噬细胞等) 通过重定向募集至肿瘤细胞周围以增强对肿瘤的杀伤力^[8]; (2) 双靶点信号阻断 可以同时阻断两种不同介质通路而发挥独特或重叠的功能, 介导多种免疫信号通路从而增强细胞杀伤毒性; (3) 促进功能性复合体的形成 以血友病为例, Chugai 公司开发的含有 Fc 区的 BsAb RG6013, 可通过两臂功能区同时与凝血因子 IXa 和 X 结合来模拟凝血因子 VIII 功能, 促使两分子聚集形成复合体, 从而激活凝血功能^[3]。

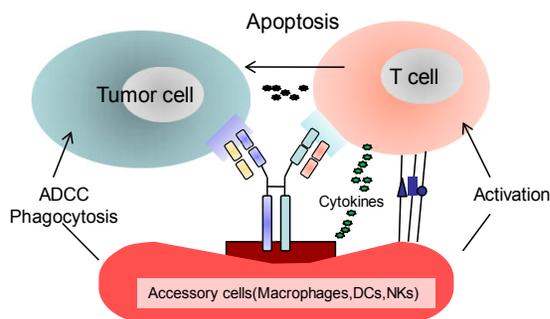


图2 双特异性抗体药物的作用方式

Fig. 2 Mechanism of action of Bispecific Antibodies

3 新型抗体的毒性风险

尽管 ADC 药物、BsAb 药物在肿瘤免疫治疗等方面展现了广阔的应用前景, 但由于其结构较为复杂, 即使同一靶点的不同药物在设计策略上也各有不同, 由此所带来毒性的风险不容忽视。

3.1 ADC 药物的毒性风险

ADC 药物的毒性风险主要包括以下方面^[9]:

(1) 抗体分子的靶向毒性。理想的 ADC 的靶点是在肿瘤细胞高表达而在正常细胞低表达或不表达。但在现实中几乎所有的蛋白质靶点都会在正常细胞上有所表达, 从而给 ADC 药物的开发带来风险。如针对 CD44v6 靶标的 bivatuzumab mertansine, 由于人正常皮肤上皮细胞也表达 CD44v6, bivatuzumab mertansine 杀灭肿瘤细胞的同时, 对人正常皮肤上皮细胞也有损伤作用, 患者出现了致命的表皮坏死松解症, 该药也于 2006 年终止研发^[10]。有时抗体分子的靶向毒性可能很难预测, 以 ado-trastuzumab emtansine 为例, 尽管其靶点主要表达于心肌细胞和胃肠道、肺、皮肤和乳腺上皮细胞, 但临床试验中观察到的毒性却是血小板减少症和肝活性酶升高^[11]。因此抗体分子的靶向毒性不能仅凭蛋白质靶点在机体内的表达模式来预测。(2) 非靶向毒性。非靶向毒性首先与连接子的稳定性相关。ADC 药物常用的连接子主要包括化学断裂型胺键、双硫键, 酶裂解型二肽, β -葡萄糖醛酸, 连接子的稳定性直接影响细胞毒药物的非预期解离, 不稳定的连接子一旦断裂, 会造成小分子细胞毒药物脱落, 导致一定程度的脱靶毒性。FDA 批准的第一个 ADC 药物 gemtuzumab ozogamicin 采用胺键作为连接子, 而胺键在酸性条件下容易发生水解, 因此被认为是导致 gemtuzumab ozogamicin 失败的一个重要原因。此外, 正常细胞对 ADC 药物的非特异性吸收也会导致非靶向毒性, 例如, 体外实验并未发现 T-DM1 引起血小板减少, 但临床试验中观察到的毒性却是血小板减少症, 这可能与细胞对 ADC 药物的非特异性吸收有关。(3) ADC 分子毒性。抗体和小分子细胞毒药物通过连接子整合成一个整体后, 药物抗体比的大小 (drug:antibody ratio, DAR) 将影响 ADC 药物的毒性, DAR 混合物中还可能有未结合至抗体的细胞毒药物, 造成脱靶毒性, 此外抗体分子上增加连接子和细胞毒药物后, 可能导致抗体聚合、裂解、折叠等空间结构的变化, 使 ADC 药物表现出不同于裸抗体的特性, 从而导致非预期毒性^[12]。

3.2 BsAb 药物的毒性风险

BsAb 药物是含有两种特异性抗原结合位点的生物大分子, 存在一般生物大分子的毒性风险, 包括免疫原性、免疫毒性等。例如靶向 TNF α 及 IL17A 的 DVD-Ig 抗体, 它通过与炎症相关受体或配体结合阻断多炎症反应信号传导, 用于治疗自身免疫性疾病, 在临床前研究中发现, 皮下或静脉重复给予 DVD-Ig 抗体, 会导致中和抗体产生, 诱发急性过敏反应甚至造成动物死亡, 这些毒性反应最终归因于抗药性抗体的产生和免疫复合物在组织、血管的沉积和补体反应的激活^[13]。同时还需要重点关注其免疫毒性, 包括是否引起 T 细胞的增殖、细胞因子释放综合征 (cytokine release syndrome, CRS) 以及免疫功能的抑制等^[14-15]。此外, 鉴于已上市品种 blinatumomab 在临床试验期间可见神经系统反应^[16], 相关品种应关注神经毒性方面的评价, 以观察是否存在潜在的神经系统损伤。

4 新型抗体临床前安全性评价中毒理学实验设计

4.1 ADC 药物临床前安全性评价策略

ADC 既是生物大分子, 又存在小分子细胞毒作用, 临床前安全评价可参考 ICH S6 以及 ICH S9^[17-18]。动物实验将 ADC 作为一个整体, 开展啮齿类急毒/长毒实验以及非啮齿类急毒/长毒实验, 当小分子药物为全新或研究不充分、可参考数据有限时, 需通过短期毒性实验进行单独评价; 毒代动力学研究应分别检测 ADC、抗体、小分子的代谢情况; 安全药理实验可并入长毒实验, 新的小分子药物需进行体外 hERG 测定; 若小分子药物与 DNA 作用机制清楚, 可不必做遗传毒性实验, 否则需要进行遗传毒性实验; 免疫原性/免疫毒性/局部耐受实验可结合动物实验进行; 组织交叉反应可在人、啮齿类、非啮齿类中进行; 生殖毒性根据用药人群及研究阶段确定是否进行; 致癌实验可不做。

4.2 BsAb 药物临床前安全性评价策略

临床前安全评价同样可参考 ICH S6^[17-18]。当有相关物种时, 应开展啮齿类以及非啮齿类急毒/长毒实验, 啮齿类动物实验可用替代分子进行; 免疫原性、免疫毒性、毒代动力学可结合动物实验进行; 组织交叉反应可在人、啮齿类以及非啮齿类中进行; 生殖毒性实验可用替代分子进行; 遗传和致癌实验可不做。若无相关物种时, 可考虑开展原药和替代分子 2 个物种的急毒/长毒实验, 生殖毒性实验可用替代分子进行, 安全药理实验可伴随长度或用替代

分子进行, 遗传和致癌实验可不做。

5 新型抗体类药物的非临床安全性评价实例

目前, ADC、BsAb 均分别有 2 个药物获批上市, 包括西雅图基因的 Adcetris 和罗氏的 gemtuzumab ozogamicin, 以及费森尤斯的 catumaxomab 和安进公司的 blinatumomab。其完成的临床前安全性评价为后续新型抗体类药物研发中的毒性评价指明了方向。

5.1 HER2 靶点药物抗体偶联美登素衍生物 DM1 (gemtuzumab ozogamicin) 的安全性评价^[12, 19-20]

Gemtuzumab ozogamicin 是由罗氏公司开发用于治疗 HER2 高表达乳腺癌的 ADC 药物, 于 2013 年被美国 FDA 批准上市, 它将美登素衍生物 DM1 通过稳定型二硫键与曲妥珠单抗相偶联, 单克隆抗体与肿瘤细胞结合内化后, 释放出细胞毒分子 DM1, 最终发挥抑制微管聚合的作用, 促使肿瘤细胞凋亡, 其完成的临床前安评实验具有一定的参考价值。(1) 动物种属的选择。gemtuzumab ozogamicin 是在抗体上连接化药, 进入体内后即能发挥单抗作用, 也能发挥化学药物作用; 既有生物技术药物属性, 也有化学药物属性。所以采用两种属动物食蟹猴和大鼠进行安全性研究。(2) 单次给药毒性实验。虽然 DM1 是临床上广泛使用的药物, 其毒性较为清楚, 但应进行 DM1 的单次给药毒性实验, 以确定其毒效应谱, 并分析 gemtuzumab ozogamicin 重复给药毒性实验毒性是否由 DM1 造成。(3) 重复给药毒性实验。重复给药毒性实验指标包括体质量、临床观察、摄食量、临床病理学、眼科检查、体格检查、神经学检查、毒代动力学评价、免疫原性和免疫毒性、大体病理学、组织病理学。(4) 由于体外研究结果显示, DM1 对 hERG 基因钾离子通道有影响。这就提示评价研究中要加强动物的心电监测, 考察药物对 QT 间期延长的影响。在食蟹猴急毒和长毒研究中, 增加给药后动物心电监测频率, 增加对心室肌复极的考察, 监测 QTc 指标。见表 1。

5.2 双特异性 T 细胞 CD3 结合 CD19 靶向抗体药物 blinatumomab 的安全性评价

Blinatumomab 是由安进公司研发的不含 Fc 区的 BsAb 药物, 该抗体药物于 2014 年获得 FDA 的批准, 可同时靶向癌细胞的 CD19 抗原和 T 细胞的 CD3 抗原, 用于治疗难治或复发的急性淋巴细胞白血病以及淋巴瘤等。

Blinatumomab 在临床前未进行单次给药毒性

实验, 其重复给药毒性实验用鼠源替代分子进行, 检测指标包括临床观察、注射部位观察、体质量、摄食量、临床病理学检查、眼科检查、尿检查、毒代动力学、免疫原性和免疫毒性、大体病理学、组织病理学评价等。在黑猩猩长毒研究中, 还对给药

后动物进行体温和血压测定以及心电图检查。进行小鼠的安全药理学研究, 结果未见与供试品相关的明显改变。进行了生殖毒性实验, 结果显示 blinatumomab 能透过胎盘屏障, 可能存在胚胎毒性。临床前未进行遗传毒性评价。见表 2。

表 1 Gemtuzumab ozogamicin 临床前安全性评价研究及结果^[12, 19]

Table 1 Gemtuzumab ozogamicin preclinical safety assessment and results^[12, 19]

实验类型	种属	ADC/细胞毒分子	实验结果
单次给药毒性	大鼠、猴	T-DM1	肝毒性(转氨酶升高、小叶间空泡化); 轻度贫血和血小板减少等; 与 DM1 毒性相关
单次给药毒性	大鼠	DM1	与 DM1 毒性基本一致
重复给药毒性(伴随毒代/免疫原性)	大鼠、猴	T-DM1	肝毒性(转氨酶升高、小叶间空泡化); 肝脏、脾脏、表皮、胸腺细胞有丝分裂项增多; 脾脏、肝、骨髓髓外造血增加; 轻度贫血和血小板减少; 坐骨神经、脊髓背神经轴突变性等
安全药理	猴	T-DM1	阴性
组织交叉反应	猴、人	T-DM1	与人和猴有交叉反应
溶血	猴、人	T-DM1	阴性
hERG	体外	DM1	阴性
遗传毒性	体外, 小鼠	DM1	阳性, 与 DM1 机制相符
生殖毒性	未进行		

表 2 Blinatumomab 临床前安全性评价研究及结果

Table 2 Blinatumomab preclinical safety assessment and results

实验类型	种属	双特异性抗体	实验结果
单次给药毒性	未进行		
重复给药毒性(伴随毒代/免疫原性)	BALB/c 小鼠静脉给药 4 周; BALB/c 小鼠皮下给药 13 周; 黑猩猩(相关物种)静脉给药 5 周(每周 1 次)	替代分子	血液系统毒性、脾脏和淋巴结等免疫系统毒性(T、B 淋巴细胞减少, 下颌淋巴结、腹股沟淋巴结、肠系膜淋巴结、腋下淋巴结生发中心淋巴细胞减少); 皮下注射部位刺激性
安全药理	BALB/c 小鼠	替代分子	阴性
组织交叉反应	人、黑猩猩	Blinicyto	仅与人和黑猩猩有交叉反应
遗传毒性	未进行		
生殖毒性	Swiss 小鼠	替代分子	能透过胎盘屏障, 可能影响怀孕雌鼠胚胎

6 结语

新型抗体类药物作为当前抗肿瘤类药物研发的热点越来越获得临床认可, 在给肿瘤治疗带来希望的同时, 也给安全性评价带来前所未有的挑战。在对其开展临床前安全性评价时, 需对药物分子结构, 潜在的药理作用和毒性风险, 以及临床拟用的适应症和用药人群, 临床用药方案等进行充分了解, 在

此基础上选择合适的相关种属动物, 具体问题具体分析, 制定科学合理的毒性研究方案, 从而阐明药物对机体的毒性反应以及相关的毒性作用机制, 为人体临床试验的安全性提供保障。

参考文献

- [1] Roberts S A, Andrews P A, Blanset D, et al. Considerations for the nonclinical safety evaluation of

- antibody drug conjugates for oncology [J]. Regul Toxicol Pharmacol, 2013, 67(3): 382-391.
- [2] FDA. Pharmacology review(s), 125399Orig1s000 PharmR [EB/OL]. (2011-08-19)[2017-04-25]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/125399_adcetris_toc.cfm.
- [3] 郭婷婷, 梁锦峰, 聂磊, 等. 双特异性抗体药物的研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2016(05): 518-523.
- [4] Sebastian M, Kuemmel A, Schmidt M, et al. Catumaxomab: a bispecific trifunctional antibody [J]. Drugs Today (Barc), 2009, 45(8): 589-597.
- [5] EMEA. Removab: EPAR - Public assessment report [EB/OL]. (2009-05-12)[2017-04-25]. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000972/human_med_001024.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
- [6] Linke R, Klein A, Seimetz D. Catumaxomab: clinical development and future directions [J]. MAbs, 2010, 2(2): 129-136.
- [7] Ducry L, Stump B. Antibody-drug conjugates: linking cytotoxic payloads to monoclonal antibodies [J]. Bioconjug Chem, 2010, 21(1): 5-13.
- [8] 曾静, 郭亚军, 方毅. 双特异性抗体在肿瘤免疫治疗中的研究进展 [J]. 现代医学, 2014(5): 589-592.
- [9] Hinrichs M J, Dixit R. Antibody drug conjugates: Nonclinical safety considerations [J]. AAPS J, 2015, 17(5): 1055-1064.
- [10] Tijink B M, Buter J, de Bree R, et al. A phase I dose escalation study with anti-CD44v6 bivatuzumab mertansine in patients with incurable squamous cell carcinoma of the head and neck or esophagus [J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(20 Pt 1): 6064-6072.
- [11] Barginear M F, John V, Budman D R. Trastuzumab-DM1: a clinical update of the novel antibody-drug conjugate for HER2-overexpressing breast cancer [J]. Mol Med, 2012, 18: 1473-1479.
- [12] 洪敏, 赵小平, 马璟. 抗体药物偶联物临床前安全性评价策略 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2016(1): 7-12.
- [13] Baumann A, Fischmann S, Blaich G, et al. Leverage nonclinical development of bispecifics by translational science [J]. Drug Discov Today Technol, 2016, 21-22: 95-102.
- [14] Bumma N, Papadantonakis N, Advani A S. Structure, development, preclinical and clinical efficacy of blinatumomab in acute lymphoblastic leukemia [J]. Future Oncol, 2015, 11(12): 1729-1739.
- [15] Topp M S, Gokbuget N, Stein A S, et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study [J]. Lancet Oncol, 2015, 16(1): 57-66.
- [16] Topp M S, Gokbuget N, Zugmaier G, et al. Phase II trial of the anti-CD19 bispecific T cell-engager blinatumomab shows hematologic and molecular remissions in patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia [J]. J Clin Oncol, 2014, 32(36): 4134-4140.
- [17] ICH G. S6 (R1): Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals [EB/OL]. (2011-04-12)[2017-04-25]. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S6_R1/Step4/S6_R1_Guideline.pdf.
- [18] ICH G. Nonclinical evaluation for anti-cancer pharmaceuticals S9 [EB/OL]. (2009-11-13)[2017-05-26]. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S9/Step4/S9_Step4_Guideline.pdf.
- [19] FDA. Pharmacology review9(s), 25427Orig1s000 PharmR [EB/OL]. (2013-02-22)[2017-04-25]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/125427Orig1s000TOC.cfm.
- [20] Poon K A, Flagella K, Beyer J, et al. Preclinical safety profile of trastuzumab emtansine (T-DM1): mechanism of action of its cytotoxic component retained with improved tolerability [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2013, 273(2): 298-313.