

## 肿瘤免疫治疗药物相关种属选择的一般考虑

宫新江<sup>1</sup>, 邵雪<sup>1</sup>, 黄芳华<sup>1</sup>, 岑小波<sup>2</sup>, 胡晓敏<sup>1</sup>, 王海学<sup>1</sup>, 王庆利<sup>1</sup>

(1 国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100022; 2 国家成都新药安全性评价中心, 成都 610041)

**[摘要]** 肿瘤免疫基础研究和临床研究的快速发展使越来越多的新疗法成为可能, 新的免疫检查点抑制剂、共刺激分子激动剂(本文中统称为肿瘤免疫治疗药物)以及以此为基础的联合用药展现了未来的研究方向。由于这类药物的生物活性大多具有较高的种属特异性, 健康动物中目标靶点的表达特性与人体疾病状态(或疾病部位)下的表达特性存在较大差异。因此, 非临床安全性评价中的一个主要挑战是确定能够预测临床风险尤其是免疫相关不良事件(irAEs)的相关种属或/动物模型。本文分析了肿瘤免疫治疗药物非临床安全性评价中存在的挑战, 并结合 ICH S6(R1)指南和帕博利珠单抗非临床研究案例简述了相关种属选择时的一般考虑, 供申请人和监管机构关注或参考。

**[关键词]** 免疫检查点; 共刺激分子; 相关种属; 非临床研究; ICH S6(R1); 帕博利珠单抗

**[中图分类号]** R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2020)15-1711-06

### General considerations on the selection of relevant species for immune-oncology drugs

GONG Xin-jiang<sup>1</sup>, SHAO Xue<sup>1</sup>, HUANG Fang-hua<sup>1</sup>, CEN Xiao-bo<sup>2</sup>, HU Xiao-min<sup>1</sup>,  
WANG Hai-xue<sup>1</sup>, WANG Qing-li<sup>1</sup>

(1 Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China;  
2 National Chengdu New Drug Safety Evaluation Center, Chengdu 610041, China)

**[Abstract]** The rapid development of fundamental and clinical researches on immune-oncology makes more promising new therapies available. Novel immune checkpoint inhibitors and co-stimulatory molecule agonists (referred as immune-oncology drugs in this paper), as well as the combinations of these monotherapy drugs, are believed to represent the future research direction. Since most biological activities of these drugs are highly species-specific, and significant difference of target expression levels may exist between healthy animals and humans, a major challenge in the non-clinical safety evaluation of this kind of drugs is to identify relevant species that can predict the drug-related risks in human use, especially immune-related adverse events (irAEs). In this paper, the challenges in non-clinical safety evaluation of immune-oncology drugs were reviewed, the non-clinical development program of pembrolizumab were also discussed and the general considerations on the selection of relevant species were summarized based on the guidance of ICH S6(R1), hoping to draw attentions and provide references on this issue for researchers and regulators.

**[Key words]** immune checkpoint; co-stimulatory molecules; relevant species; non-clinical studies; ICH S6(R1); pembrolizumab

**[作者简介]** 宫新江, 男, 高级工程师, 主要从事药品技术审评工作。联系电话: (010)85243125, E-mail: gongxj@cde.org.cn。共同第一作者: 邵雪, 女, 博士, 主要从事药品技术审评工作。联系电话: (010)85243131, E-mail: shaox@cde.org.cn。

**[通讯作者]** 王庆利, 男, 博士, 主任药师, 主要从事药品技术审评工作。联系电话: (010)85243836, E-mail: wangql@cde.org.cn。

肿瘤免疫治疗是当前肿瘤治疗领域最具前景的研究方向之一, 肿瘤免疫基础研究和临床研究的快速发展使越来越多的肿瘤免疫新疗法成为可能。近几年, 多个获准上市的免疫检查点抑制剂改变了多种癌症的治疗理念, 并进一步激发了对新靶点和新治疗模式的探索。新的免疫检查点(如 PD-1, PD-

L1, CTLA-4, LAG-3, TIM-3, TIGIT, VISTA 等) 抑制剂和共刺激分子(如 CD40, OX40, CD137, CD27, GITR 等) 激动剂及以此为基础的联合用药展现了未来的研究方向<sup>[1-3]</sup>。尽管这些疗法可能对未被满足的临床需求带来获益,但预期的免疫调节效应可能导致放大的药理作用和毒性反应<sup>[4-7]</sup>,因此需特别关注其安全性。采用相关种属进行非临床安全性评价有助于预测生物制品在临床试验中可能出现的不良反应<sup>[8]</sup>。与其他生物制品相比,免疫检查点抑制剂和共刺激分子激动剂类药物的非临床研究面临更多的挑战<sup>[9-10]</sup>,在进行相关种属选择时需要考虑更多的因素。本文结合《ICH 三方协调指导原则:生物制品的临床前安全性评价》[ICH S6(R1)]指南和 FDA 网站公开的帕博利珠单抗非临床研究信息,简述了免疫检查点抑制剂和共刺激分子激动剂进行相关种属选择时的一般考虑,供申请人和监管机构参考。

### 1 肿瘤免疫治疗药物非临床研究面临的挑战

本文中所涉及肿瘤免疫治疗药物主要指用于肿瘤治疗领域的抗体类免疫检查点抑制剂和共刺激分子激动剂,不包括作用于上述靶点的小分子药物以及其他作用于机制的药物或治疗方式。由于这些产品生物活性大多具有较高的种属特异性,且健康动物体内目标靶点的表达水平通常较低,因而此类药物的非临床安全性评价的主要挑战是确定能够预测临床风险,尤其是免疫相关不良事件(irAEs)的相关种属或动物模型<sup>[1,9-10]</sup>。由于大多数免疫检查点抑制剂和共刺激分子激动剂仅在非人灵长类动物(NHPs)如食蟹猴和恒河猴中具有药理活性,因此 NHPs 是最常用于 GLP 规范下非临床安全性评价的动物种属。国外已上市的 3 个 PD-1 单抗(pembrolizumab/Keytruda<sup>®</sup>, nivolumab/Opdivo<sup>®</sup>, cemiplimab/Libtayo<sup>®</sup>)<sup>[11-13]</sup>, 3 个 PD-L1 单抗(atezolizumab/Tecentriq<sup>®</sup>, avelumab/Bavencio<sup>®</sup>, durvalumab/Imfinzi<sup>®</sup>)<sup>[14-16]</sup> 以及 1 个 CTLA-4 单抗(ipilimumab/Yervoy<sup>®</sup>)<sup>[17]</sup> 均采用食蟹猴进行了重复给药毒性试验。回顾性研究显示,在很多已上市或进入临床试验的免疫检查点抑制剂或共刺激分子激动剂的非临床研究中,NHPs 并未完全预测临床试验中出现的毒性反应。如伊匹木单抗(ipilimumab)、纳武利尤单抗(nivolumab)或帕博利珠单抗(pembrolizumab)在 NHPs 重复给药毒性试验中的耐受性良好,未见明显毒性,但上述药物在临床试验中可见免疫相关性心肌炎、结肠炎、肺炎、肝炎、肾炎、垂体炎、脑炎和皮

肤不良反应等 irAEs<sup>[6-7,18-20]</sup>。此外,笔者在审评中也常见 NHPs 重复给药毒性试验中即使在高剂量下也未见明显毒性反应,未能提示临床可能的不良反应。以上提示这些试验的临床风险预测价值有限。NHPs 连续 9 个月给予抗 CD137 单抗 urelumab 或与伊匹木单抗联用均未见明显不良毒性,临床研究中则可见剂量限制性肝毒性、血细胞减少、皮疹和腹泻,并因此进行了计划外的剂量调整<sup>[1,21-22]</sup>;采用鼠源替代抗体进行的小鼠毒性试验出现了可能与人体免疫相关不良反应机制类似的轻度肝脏和皮肤炎症<sup>[23-25]</sup>。

上述动物实验临床转化意义有限的原因较为复杂。有研究者认为,部分原因为健康动物的免疫系统处于相对静息状态,靶点表达水平较低,导致其对这类药物引起的免疫相关不良反应的阈值较高<sup>[9-10]</sup>。为达到对药物的响应,可能需要额外的免疫刺激以使靶点上调至足够高的表达水平。此外,小鼠、NHPs 和人体之间 Fc 受体(FcR)与不同 IgG 亚型的结合力差异,以及药物的功能差异使得不同种属之间的可比性较差。

由于这类药物通常具有较高的靶点特异性,脱靶结合的风险较低,其毒性往往与靶点或作用机制相关<sup>[26]</sup>,表现为放大的药理作用<sup>[9]</sup>,以及继发性的不良影响。因此,了解靶点的生物学特性、考察药效学剂量反应关系和作用机制对于预测临床安全性和设置合理的首次临床试验(FIH)起始剂量非常重要。与其他非免疫调节类药物不同的是,在估算该类药物的起始剂量时,需整合多种非临床研究数据,包括:作用机制研究、体外活性和体内(如鼠源肿瘤模型)药效试验;采用相关种属(如 NHPs)开展的药理学、药效学、受体或靶点占位(RO 或 TO)试验和毒理学研究;以及采用人淋巴细胞开展的体外试验(如效应细胞激活、细胞因子释放检测)等。在基于对靶点的认知和相关经验进行起始剂量的估算时,对药理学效应剂量-反应关系进行表征是必不可少的,如量效关系曲线的斜率和形状(S 形或钟形等)<sup>[9]</sup>。

### 2 ICH S6(R1) 关于生物制品相关种属选择的一般原则和考虑因素

根据 ICH S6(R1) 相关种属是指由于受体或抗原表位(对单克隆抗体而言)的表达能使受试物产生药理学活性的动物<sup>[8]</sup>。相关种属的选择和如何基于相关种属进行非临床研究的科学设计一直是申请人和监管机构关心的话题<sup>[27]</sup>。ICH S6(R1) 推荐

采用多种技术(如免疫化学或功能学检测)确定相关种属,并就相关种属选择时需要考虑的因素给出了建议。

**2.1 一般原则** 与小分子药物一样,为提高对人体不良反应的预测价值,ICH S6(R1)建议通常采用2种相关种属进行生物制品的非临床安全性评价。在某些已证实合理的情况下,可采用1种相关种属,这些情况包括:①仅能确定1种相关种属。②已充分了解该生物制品的生物学活性。③已采用2种药理学相关种属(1种啮齿类和1种非啮齿类)进行了短期毒性试验( $\leq 1$ 个月),且毒性特征相似或可从作用机制方面解释毒性结果,通常可在1种种属中进行更长期限的毒性试验。此外,除非有使用非啮齿类动物的科学依据,建议使用啮齿类动物进行试验。

由于可能会得到误导性信息,不鼓励采用不相关种属开展毒性试验。当仅能确定1种相关种属时,可仅在该种属上进行一般毒性试验。由于对风险评估不能提供进一步的价值,不推荐采用替代分子在第2种属中进行毒性试验。

当无明确的相关种属时,可考虑以下备选方案:①使用表达人源靶点的转基因动物。当受试物和人源靶点的相互作用具有与人体中预期的生理结果相似时,在表达人源靶点的转基因动物模型中所获得的信息更有价值。为了提高转基因动物的临床预测价值,有必要对该转基因动物模型中涉及的基因功能进行充分的论证<sup>[28]</sup>。②采用替代分子或同源蛋白。采用替代分子或同源蛋白有助于风险识别和理解与药理作用放大相关的不良效应,但对于风险的定量评估意义有限。在保证试验设计和剂量选择(如最大药理学剂量)科学合理的前提下,可考虑设计一个对照组和一个给药组用于风险识别。与转基因动物类似,该方法同样存在一些缺陷<sup>[29]</sup>。为提高采用替代分子或同源蛋白进行的试验的价值,建议关注与临床拟用产品在生产工艺、杂质/污染物的范围、药动学和确切的药理学机制方面可能存在的差异。

ICH S6(R1)对组织交叉反应(TCR)试验的价值进行了重新定位,认为TCR试验有助于提供靶点分布和潜在的非预期结合的信息,对种属选择的意义有限。在某些情况下(如“2.2”中的方法不能证明药理学相关种属时),TCR试验通过对预期具有靶向结合的人体和动物组织结合特征的比较有助于指导毒理学种属的选择。如在人体组织中出现非预期结合,对相应的动物组织进行评价有助于分析该

结合与临床前毒性发现是否存在潜在的相关性。

**2.2 确定种属相关性时的考虑因素** 在确定种属相关性时应综合考虑多种因素:①种属间靶点序列同源性的比较。序列同源性比较或分析有助于获得关于种属特异性的初步信息<sup>[28-29]</sup>。②种属间分子水平和/或细胞水平的定性和定量比较,包括对靶点结合的亲和力、受体/配体占位和动力学。③推荐进行功能活性评估,可采用种属特异性细胞系统进行体外试验和/或动物体内药理学或毒理学试验以证明其功能活性。对已知的生物学反应或药效学生物标志物的调控作用可作为支持种属相关性的证据。当在健康动物中靶点表达水平较低时(如炎症细胞因子或者肿瘤抗原),采用基于细胞的体外试验系统进行的亲和力和结合活性试验可能足以指导相关种属的选择。

**2.3 其他情况** 对于含有新型毒素分子的抗体偶联药物(ADC),可参考非偶联抗体的一般原则选择相关种属。对于直接作用于外源性靶点(即细菌、病毒靶点等)的抗体类药物,在说明种属选择合理性的前提下,通常可考虑仅在一个种属中进行短期安全性试验。

此外,建议在采用疾病动物模型进行概念验证时,纳入安全性评估可提供靶点相关的安全性信息。对抗体类药物进行生殖毒性评估时,还应考虑FcRn对体内药动学(PK)特征和胎盘转运的影响。

### 3 帕博利珠单抗相关种属选择的经验

帕博利珠单抗(pembrolizumab)为针对程序性死亡受体1(PD-1)的IgG4型人源化单克隆抗体,最早于2014年在美国获准上市(商品名Keytruda<sup>®</sup>,默沙东公司),用于转移性黑色素瘤和非小细胞肺癌的治疗。本文概括了支持该产品开展临床试验和上市的非临床研究的基本内容以及相关种属选择的依据,可为肿瘤免疫治疗药物相关种属选择提供参考。

**3.1 非临床研究内容概要** 根据已公开的FDA审评报告<sup>[11]</sup>,帕博利珠单抗的非临床研究主要包括以下内容:①主要药效学(PD)试验。与不同种属PD-1结合的特异性、对PD-1与其配体的阻断作用、葡萄球菌肠毒素(SEB)诱导的T细胞激活(IL-2释放)、抗小鼠PD-1抗体替代分子的构建和表征以及采用小鼠同源肿瘤模型进行的体内抗肿瘤活性研究、模拟和建模分析、体外生物学活性。②药动学(PK)研究。食蟹猴单次静脉给药的PK/PD(伴随ADA,IL-2检测)研究;未进行组织分布、代谢、排泄

试验。③ 毒理学试验。食蟹猴静脉注射给药 1 和 6 个月毒性试验,试验中未见对雄性和雌性生殖器官的明显影响(但大部分动物未发育成熟)。此外,开展了与正常食蟹猴组织、正常人体组织的 TCR 试验。

一般情况下食蟹猴通常是抗体类药物唯一的相关种属,是否需要单独进行食蟹猴胚胎-胎仔发育(EFD)和围产期发育(PPND)试验,需要结合对靶点的科学认知水平(如靶点在胚胎-发育中的表达情况,以及在胎仔发育、胎盘转移、母体耐受等方面的作用)、已有的生殖毒性试验结果(如利用转基因动物或相关模型获得的生殖毒性信息)及其临床转化价值、临床拟定适用人群(如是否为晚期肿瘤患者)等方面综合考量<sup>[30]</sup>。早于该产品上市的纳武利尤单抗开展了食蟹猴 PPND 试验<sup>[12]</sup>,晚于该产品上市的 cemiplimab 未开展相关研究<sup>[13]</sup>。该产品在上市申请时,未提交单独的食蟹猴 EFD 和 PPND 试验资料,仅提供了相应的文献证据:已知抑制 PD-L1 可破坏母体对胎仔的免疫耐受,导致流产率增加;PD-1 基因敲除小鼠和给予抗 PD-L1 中和性抗体的正常小鼠流产率增加;尽管 PD-1 基因敲除小鼠未见胎仔畸形,考虑到该产品在器官发生期(对 NHPs 和人来讲,抗体类药物在妊娠中晚期的胎盘转运率较高)可经由 FcRn 介导通过胎盘屏障,FDA 认为可能会导致胎仔免疫紊乱或干扰正常免疫应答,并在说明书中建议有生育需求的妇女使用该产品期间及末次给药后 4 个月内采取有效的避孕措施<sup>[19]</sup>。上述思路与 ICH S6(R1)<sup>[8]</sup>和 ICH S9<sup>[31]</sup>是基本一致的,并反映在 FDA 于 2019 年发布的指导原则《Oncology Pharmaceuticals: Reproductive Toxicity Testing and Labeling Recommendations Guidance》中<sup>[30]</sup>。

**3.2 相关种属选择依据** FDA 审评报告中,对支持该产品相关种属选择的依据进行了汇总,简述如下:① PD-1 及其配体的表达模式。考察了经 SEB 诱导后 PBMC 细胞中 PD-1 及其配体 PD-L1 的表达情况,结果显示 SEB 可时间依赖性上调 PD-1 和 PD-L1 的表达。② 种属间 PD-1 序列比对。人、猴、犬和啮齿类动物之间 PD-1 序列同源性对比的结果显示,人与猴(恒河猴、食蟹猴)的 PD-1 胞外区序列同源性最高(约 96%),犬、大鼠和小鼠分别约为 72%,66%和 62%。③ 与不同种属 PD-1 亲和力比较,包括:a. 流式细胞术检测了与分别转染人、食蟹猴和小鼠 PD-1 的中国仓鼠卵巢细胞(CHO)的结合

活性。结果显示,与小鼠 PD-1 未见结合,与人、食蟹猴 PD-1 的结合活性相当;b. 流式细胞术检测结果显示,与人、恒河猴外周血淋巴细胞的结合活性相当,与大鼠和犬的外周血淋巴细胞均未见结合;c. 采用 ELISA 方法确认了与转染人、食蟹猴 PD-1 的 CHO 细胞的结合活性和阻断人、食蟹猴 PD-1 与 PD-L1/PD-L2 结合的活性相当。④ 功能比较。ELISA 检测结果显示,对 SEB 诱导的人、食蟹猴全血中 T 细胞激活(IL-2 释放水平)的影响程度接近(2~4 倍)。

通过上述 4 个层面的比较,最终确认食蟹猴为相关种属,仅采用食蟹猴开展了相关非临床安全性试验。

**4 肿瘤免疫治疗药物相关种属选择的逻辑路径**

免疫检查点抑制剂和共刺激分子激动剂均作用于共调节分子,尽管作用机制不完全相同,但在相关种属选择方面有共同之处。本文结合 ICH S6(R1)中关于相关种属选择的一般原则和考虑因素,以及已上市免疫检查点抑制剂帕博利珠单抗的研究经验,构建了肿瘤免疫治疗药物相关种属选择的逻辑路径图(见图 1)。

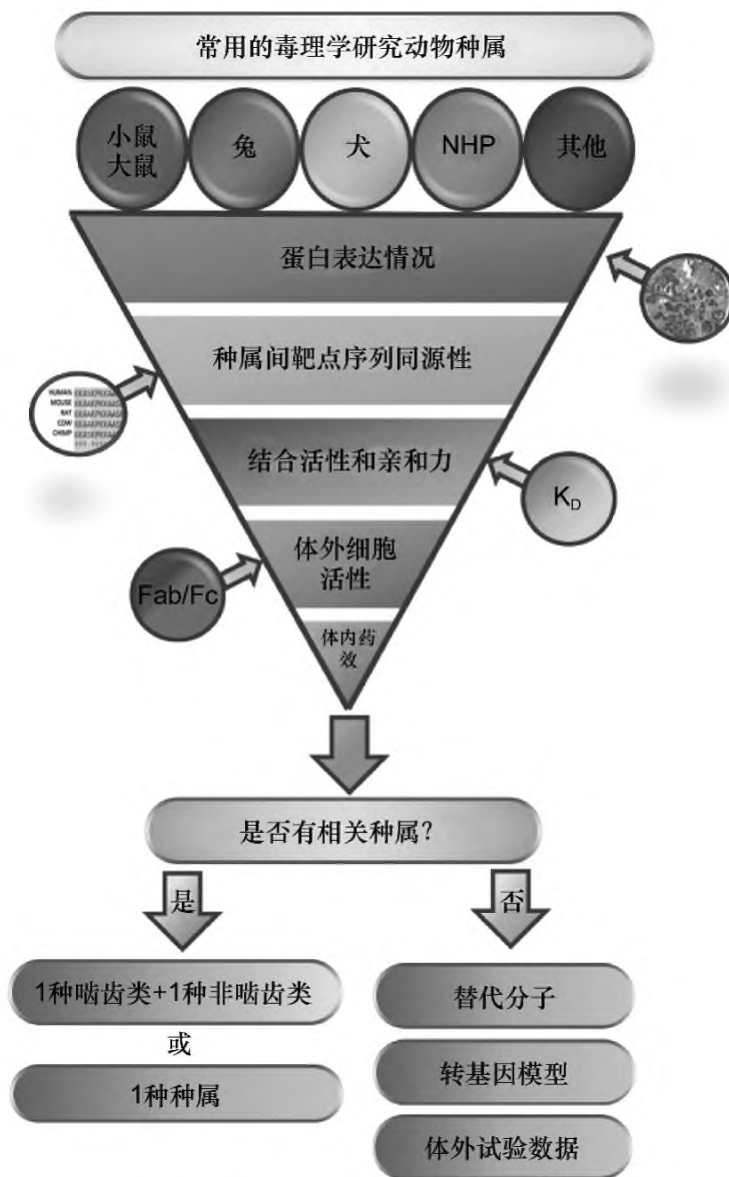


图 1 肿瘤免疫治疗药物相关种属选择逻辑路径图

根据图 1 所示,靶点在蛋白水平的表达模式,如健康状态和疾病状态下的表达水平、表达部位、实验动物与拟用适应证人群之间表达模式的差异等,是相关种属选择时需要首先考虑的因素;TCR 试验有助于考察靶点的分布特征和可能的非预期结合情况。种属间靶点序列(特别是胞外结构域)的高度同源性可以为相关种属选择提供证据,但一级结构相似并不代表抗原表位相同。对于肿瘤免疫治疗药物,分子水平上的结合活性和亲和力试验是支持种属相关性的重要依据,但应关注在某些情况下仅提供结合活性证据可能不足以确保其生物学活性的相似性<sup>[32]</sup>。采用来自不同动物种属和人的淋巴细胞进行的结合活性试验、受体占位试验和体外活性试验可提供进一步的证据。在进行细胞活性试验时,需考虑靶点表达水平的差异和作用机制是否相似。在某些情况下,体内功能试验和受体占位情况有助于确认所选择的相关种属<sup>[8,28]</sup>。

采用上述逻辑路径选择相应的动物种属开展后续毒理学研究;如果没有确定相关种属(或仅有黑猩猩是相关种属),可考虑采用经表征的替代分子或转基因动物进行风险识别和考察与药理作用放大相关的不良效应。此外,在人和/或动物原代细胞或永生化细胞系中开展相关的体外安全性和/或有效性评价有助于预测在人体中的活性,并定量评估人和其他种属对受试物的相对敏感性<sup>[28]</sup>。在某些情况下,尽管有明确的证据确认相关种属,但由于健康动物固有的局限性,由上述体外研究获得的信息也是有价值的。此外,值得注意的是,现阶段某些特定免疫治疗相关靶点的研发关注度较高,围绕同一靶点开发针对不同抗原表位的候选分子或为了寻求产品的差异化而进行了相应的优化设计,不同产品的相关种属及其相关种属选择逻辑路径可能有差异。国外已上市的 3 个 PD-L1 单抗中,相关动物各不相同<sup>[14-16]</sup>。

近年来,与人体疾病相似的疾病动物模型的开发取得较大进展。根据 ICH S6(R1),在某些情况下若提供了基于疾病动物模型评价受试物安全性的科学依据,可采用疾病动物模型替代正常动物进行毒性试验<sup>[8]</sup>。对于肿瘤免疫治疗药物,特定免疫表型的鼠源模型可在一定程度上模拟患者的肿瘤微环境,有助于评价对疾病进展的非预期促进作用和 irAEs 等<sup>[10]</sup>。如 PD-1 或 CTLA-4 基因敲除小鼠中可见免疫性心肌炎、肺炎等临床常见的 irAEs;通过转

基因小鼠模型初步阐明了 CD137 激动剂引起的肝脏毒性的机制<sup>[33]</sup>;通过骨髓/肝脏/胸腺(BLT)植入模型可复制抗 PD-1 单抗引起的免疫相关的多器官病变<sup>[34]</sup>。由于这些疾病模型往往缺乏历史数据作为参考,ICH S6(R1)建议采集同期对照组数据和基线数据以支持对试验结果的解读和分析,这对于优化试验设计和提高试验结果的可信性非常重要。综合考虑体外和体内试验的研究结果有助于提高非临床研究结果的转化价值,体外的浓度-效应关系数据有助于估算最大推荐起始剂量(MRSD)。

## 5 结语与展望

肿瘤免疫治疗药物的非临床安全性评价需要在常规非临床研究策略的基础上基于具体问题具体分析的原则考虑更多的因素,其中相关动物种属或/及动物模型的选择或建立尤为重要。本文结合 ICH S6(R1)和帕博利珠单抗的研发案例分析了该类药物选择相关种属时的一般考虑。对于具有新结构、新作用机制的免疫调节类药物,尚需结合预期的作用机制和靶点特征,具体情况具体分析。值得注意的是,即使通过上述逻辑路径选择相关动物种属进行了非临床研究,但由于健康动物很难模拟肿瘤患者的生理病理条件和肿瘤微环境,临床预测价值往往有限,一般也不能为 FIH 起始剂量的估算提供有参考价值的信息<sup>[35]</sup>。在 ICH 系列指导原则在国内全面落地实施的大背景下,我国肿瘤免疫调节类抗体药物的研发加入国际竞争的快车道,申请人和监管机构均面临着空前的机遇和挑战。在药物开发过程中,应采用与产品特点和作用机制相匹配的研究策略,获得用于支持相关动物种属选择的多方面证据,选择敏感的动物种属或动物模型,设计实施对临床预测价值更高的毒理学试验。除了关注动物种属的选择外,进一步深入分析所选择的动物种属与拟用适应证人群中靶点表达特征、免疫调节作用机制和疾病部位免疫状态的差异和相关性,并结合产品特点科学地评估非临床研究结果的临床提示意义和局限性,合理地控制临床试验风险。

## [参 考 文 献]

- [1] CHRÉTIEN S, ZERDES I, BERGH J, et al. Beyond PD-1/PD-L1 inhibition: what the future holds for breast cancer immunotherapy[J]. *Cancers*, 2019,11(5):628-687.
- [2] O'NEILL RE, CAO X. Co-stimulatory and co-inhibitory pathways in cancer immunotherapy[J]. *Adv Cancer Res*, 2019,143(3):145-194.
- [3] SANMAMED MF, PASTOR F, RODRIGUEZ A, et al. Agonists

- of Co-stimulation in cancer immunotherapy directed against CD137, OX40, GITR, CD27, CD28, and ICOS[J]. *Semin Oncol*, 2015,42(4):640-655.
- [4] SZEKANECZ É, SZEKANECZ Z. Autoimmune side effects of immune-checkpoint inhibitor therapies in oncology: pathogenesis, clinic and treatment[J]. *Orv Hetil*, 2019,160(23):887-895.
- [5] SANCHEZ K, PAGE DB, URBA W. Immunotherapy toxicities[J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2019,28(3):387-401.
- [6] WANG QQ, XU R. Immunotherapy-related adverse events (irAEs): extraction from FDA drug labels and comparative analysis[J]. *JAMA Open*, 2019,2(1):173-178.
- [7] HRYNIEWICKI AT, WANG C, SHATSKY R, et al. Management of immune checkpoint inhibitor toxicities: a review and clinical guideline for emergency physicians[J]. *Emerg Med*, 2018,55(4):489-502.
- [8] ICH S6(R1). Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals finalised guideline [EB/OL]. [https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Safety/S6\\_R1/Step4/S6\\_R1\\_Guideline.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S6_R1/Step4/S6_R1_Guideline.pdf).
- [9] HERZYK DJ, HAGGERTY HG. Cancer immunotherapy: factors important for the evaluation of safety in nonclinical studies[J]. *AAPS J*, 2018,20(2):28-39.
- [10] FDA. Non-clinical models for safety assessment of immuno-oncology products[EB/OL]. 2018. <https://www.aacr.org/AdvocacyPolicy/GovernmentAffairs/Documents/FDA%20AACR%20Nonclinical%20Models%20SLIDES%20Compressed%20Webpage%202018%2009%2017.pdf>.
- [11] FDA. Pharmacology review of Pembrolizumab/Keytruda® [EB/OL]. (2019-07-09). [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2014/125514Orig1s000PharmR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/125514Orig1s000PharmR.pdf).
- [12] FDA. Pharmacology review of Nivolumab/Opdivo® [EB/OL]. (2019-07-09). [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2014/125554Orig1s000PharmR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/125554Orig1s000PharmR.pdf).
- [13] FDA. Multi-discipline review/summary, clinical, non-clinical of cemiplimab/Libtayo® [EB/OL]. (2019-07-09). [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2014/125514Orig1s000PharmR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/125514Orig1s000PharmR.pdf).
- [14] FDA. Pharmacology review of Atezolizumab/Tecentriq® [EB/OL]. (2019-07-09). [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2016/761041Orig1s000PharmR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/761041Orig1s000PharmR.pdf).
- [15] FDA. Multi-discipline review/summary, clinical, non-clinical of Avelumab/Bavencio® [EB/OL]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2017/761078Orig1s000MultidisciplineR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/761078Orig1s000MultidisciplineR.pdf).
- [16] FDA. Pharmacology Review(s) of Durvalumab/Imfinzi® [EB/OL]. (2019-07-09). [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2017/761069Orig1s000PharmR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/761069Orig1s000PharmR.pdf).
- [17] FDA. Pharmacology Review(s) of Ipilimumab/Yervoy® [EB/OL]. (2019-07-09). [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2017/761069Orig1s000PharmR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/761069Orig1s000PharmR.pdf).
- [18] FDA. Highlights of prescribing information, OPDIVO® (nivolumab) injection, for intravenous use[EB/OL]. 2019. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/125554s073lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125554s073lbl.pdf).
- [19] FDA. Highlights of prescribing information, KEYTRUDA® (pembrolizumab) for injection, for intravenous use[EB/OL]. (2019-06). [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/125514s053lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125514s053lbl.pdf).
- [20] FDA. Highlights of prescribing information, YERVOY® (ipilimumab) injection, for intravenous use[EB/OL]. (2019-05). [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/125377s102lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125377s102lbl.pdf).
- [21] SEGAL NH, LOGAN TF, HODI FS, et al. Results from an integrated safety analysis of urelumab, an agonist anti-CD137 monoclonal antibody[J]. *Clin Cancer Res*, 2017,23(8):1929-1936.
- [22] CHESTER C, SANMAMED MF, WANG J, et al. Immunotherapy targeting 4-1BB: mechanistic rationale, clinical results, and future strategies[J]. *Blood*, 2018,131(1):49-57.
- [23] ASCIERTO PA, SIMEONE E, SZNOL M, et al. Clinical experiences with anti-CD137 and anti-PD1 therapeutic antibodies[J]. *Semin Oncol*, 2010,37(5):508-516.
- [24] NIU LG, STRAHOTIN S, HEWES B, et al. Cytokine-mediated disruption of lymphocyte trafficking, hemopoiesis, and induction of lymphopenia, anemia, and thrombocytopenia in anti-CD137-treated mice[J]. *J Immunol*, 2007,178(7):4194-4213.
- [25] WANG M, BAUMGART BR, SIMUTIS F, et al. Understanding anti-CD137-induced liver toxicity[C]. *The Toxicologist: Supplement to Toxicological Sciences, Society of Toxicology(SOT)*, New Orleans. 2016:78.
- [26] BRAHMER JR, LACCHETTI C, SCHNEIDER BJ, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: american society of clinical oncology clinical practice guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2018,36(17):1714-1768.
- [27] EMA/CHMP/BWP. Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human and early clinical trials with investigational medicinal products [EB/OL]. (2017-07-20). [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-strategies-identify-mitigate-risks-first-human-early-clinical-trials-investigational\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-strategies-identify-mitigate-risks-first-human-early-clinical-trials-investigational_en.pdf).
- [28] Species Selection. European biopharmaceutical review[EB/OL]. 2011. <http://www.samedanltd.com/?mod=magazine&id=12&page=article&pid=2976&issid=155>.
- [29] CHAPMAN K, PULLEN N, CONEY L, et al. Preclinical development of monoclonal antibodies[J]. *mAbs*, 2009,5(1):505-516.
- [30] FDA/CDER. Oncology pharmaceuticals: reproductive toxicity testing and labeling recommendations guidance for industry[EB/OL]. (2019-05). <https://www.fda.gov/media/124829/download>.
- [31] ICH S9. Nonclinical evaluation for anticancer pharmaceuticals Finalised Guideline[EB/OL]. (2019-07-09). [https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Safety/S9/Step4/S9\\_Step4\\_Guideline.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S9/Step4/S9_Step4_Guideline.pdf).
- [32] CLARKE JB. Mechanisms of adverse drug reactions to biologics[J]. *Adv Drug React*, 2009,196:453-474.
- [33] SABER H, GUDI R, MANNING M, et al. An FDA oncology analysis of immune activating products and first-in-human dose selection[J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2016,81(11):448-456.
- [34] BARTKOWIAK T, JAISWAL AR, AGER CR. Activation of 4-1BB on liver myeloid cells triggers hepatitis via an interleukin-27-dependent pathway[J]. *Clin Cancer Res*, 2018,24(5):1138-1151.
- [35] WEAVER JL, ZADROZNY LM, GABRIELSON K, et al. BLT-immune humanized mice as a model for nivolumab-induced immune-mediated adverse events: comparison of the NOG and NOG-EXL strains[J]. *Toxicol Sci*, 2019,169(1):194-208.

编辑:王宇梅/接受日期:2020-01-05