

药动学/药效学模型研究抗 CD3/EpCAM 双特异性抗体 M701 在人结肠癌异种移植小鼠中的抗肿瘤作用

宋玲¹, 姚庆宇¹, 薛钧升¹, 李思², 张敬², 刘东阳^{3*}, 周田彦^{1*}

(1. 北京大学药学院药剂学系, 分子药剂学与新释药系统北京市重点实验室, 北京 100191; 2. 武汉友芝友生物制药有限公司, 湖北武汉 430075; 3. 北京大学第三医院药物临床试验机构, 北京 100191)

摘要: M701 为抗分化簇 3/表面上皮细胞黏附因子 (cluster of differentiation 3/epithelial cell adhesion molecule, CD3/EpCAM) 的双特异性抗体, 拟用于治疗癌细胞腹腔转移引起的恶性腹水。本研究应用群体模型方法, 构建 M701 在人结肠癌异种移植小鼠中的药动学/药效学 (pharmacokinetic/pharmacodynamics, PK/PD) 模型, 定量描述和预测 M701 在人结肠癌异种移植小鼠中的抗肿瘤作用。基于人结肠癌异种移植小鼠单次给药后不同时间点血浆药物浓度, 构建 PK 模型。基于人结肠癌异种移植小鼠 (32 只) 在 33 天的肿瘤体积随时间变化曲线, 构建对照组及给药组结肠癌小鼠的肿瘤生长模型。所有动物实验均严格遵守武汉友芝友公司动物实验福利规定。使用非线性混合效应模型 (nonlinear mixed-effect modeling, NONMEM) 构建 M701 药动学和肿瘤生长模型, 并且进行模型验证评价。基于 PK/PD 模型, 仿真不同给药方案下 M701 对肿瘤体积生长的抑制效果。选择二室模型描述 M701 静脉给药后人结肠癌异种移植小鼠体内的 PK 特征。使用 Simeoni 串联转移隔室模型描述在人结肠癌异种移植小鼠中 M701 药物浓度与肿瘤生长抑制之间的关系。肿瘤生长模型预测参数包括肿瘤生长特征参数 λ_0 (0.212 d⁻¹)、 λ_1 (0.044 7 cm³·d⁻¹)、药物效应参数 k_2 (0.071 5 mL·ng⁻¹·d⁻¹) 及肿瘤凋亡动力学参数 k_1 (2×10⁻⁵ d⁻¹)。可视化预测检测 (visual predictive check, VPC) 结果显示, PK 模型及肿瘤生长模型的预测结果均能很好地拟合观测数据。PK/PD 模型仿真结果显示, 每 6 日静脉注射 0.5 mg·kg⁻¹ 及每 3 日静脉注射 0.25 mg·kg⁻¹ 可有效抑制小鼠肿瘤体积生长。本研究成功构建了 M701 在人结肠癌异种移植小鼠中的 PK/PD 模型, 定量研究了 M701 在人结肠癌异种移植小鼠的抗肿瘤效果, 为新化合物 M701 的进一步药物研发提供参考。

关键词: 双特异性抗体; 人结肠癌异种移植小鼠; 药动学/药效学模型; 模拟与仿真

中图分类号: R969 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2021)02-0538-07

Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of the antitumor action of bispecific CD3/EpCAM antibody M701 in human colorectal cancer xenograft mice

SONG Ling¹, YAO Qing-yu¹, XUE Jun-sheng¹, LI Si², ZHANG Jing², LIU Dong-yang^{3*}, ZHOU Tian-yan^{1*}

(1. Beijing Key Laboratory of Molecular Pharmaceutics and New Drug Delivery System, Department of Pharmaceutics, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China; 2. Wuhan YZY Biopharma Co., Ltd., Wuhan 430075, China; 3. Drug Clinical Trial Center, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China)

Abstract: M701 is a bispecific CD3/EpCAM T-cell engager antibody for the treatment of malignant ascites. We developed a population pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) model to quantitatively describe and

收稿日期: 2020-07-12; 修回日期: 2020-09-12.

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (81903717).

*通讯作者 Tel / Fax: 86-10-82665509, E-mail: liudongyang@vip.sina.com;

Tel / Fax: 86-10-82801717, E-mail: tianyanzhou@vip.sina.com

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2020-0741

predict the antitumor effect of M701 in human colorectal cancer xenograft mice. We developed the M701 PK model based on plasma concentration data after i.v. administration. A tumor growth model for human colorectal cancer xenograft was developed to evaluate the antitumor effect of M701. We additionally simulated the inhibitory effect of M701 on tumor volume under different dose regimens based on a PK/PD model. A two-compartment model was developed to predict the PK in human colorectal cancer xenograft mice. The relationship between the M701 concentration and tumor growth inhibition was characterized by a combined Simeoni tumor growth/transit compartment model. The estimated pharmacodynamic parameters were related to the tumor growth characteristics λ_0 (0.212 d^{-1}) and λ_1 ($0.0447 \text{ cm}^3 \cdot \text{d}^{-1}$), to the drug potency k_2 ($0.0715 \text{ mL} \cdot \text{ng}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$), and to the kinetics of tumor cell death k_1 ($2 \times 10^{-5} \text{ d}^{-1}$). A model visual predictive check showed that both the PK model and the tumor growth model closely fit the observed data. Simulated tumor growth after administration of M701 ($0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ every 6 days and $0.25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ every 3 days) could be effectively inhibited. This population PK/PD model of M701 provides insight into the antitumor effect of M701 and supports the further therapeutic development of M701.

Key words: bispecific antibody; human colorectal cancer xenograft mice; pharmacokinetic/pharmacodynamic model; modeling and simulation

M701 是一种用于治疗恶性腹水的新型双特异性抗体, 其双抗原识别区可分别结合肿瘤细胞表面上皮细胞黏附因子 (epithelial cell adhesion molecule, EpCAM) 抗原和免疫细胞表面 CD3 抗原, 拉近二者的空间距离, 激活免疫细胞, 发挥杀伤肿瘤细胞的作用^[1]。M701 拟用于的临床适应证是 EpCAM 高表达的癌症病人 (结肠癌、卵巢癌等) 中由癌细胞腹腔转移引起的恶性腹水。临床前体外^[1]及体内药效实验表明, M701 对于 EpCAM 高表达的肿瘤细胞及肿瘤模型动物均显示出较强的肿瘤抑制作用; 且临床前毒理实验表明, M701 在 BALB/c 小鼠及食蟹猴中均有良好的耐受性, 最大耐受剂量 (maximal tolerable doses, MTD) 分别为 126 和 $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。

群体药动学/药效学 (pharmacokinetic/pharmacodynamic, PK/PD) 模型使用数学和统计学模型集成不同试验数据, 定量地描述、解释和预测药物的药动学和药效学行为并量化其影响因素^[2,3]。近年来, 药动学/药效学模型与仿真在抗体类药物中的应用逐渐增多^[4]。在抗肿瘤药物的临床前体内研究中, 肿瘤模型动物肿瘤体积 (或重量) 是一个重要的药效指标, 该指标可以直观反映药物对肿瘤生长的抑制作用^[5]。目前文献中报道的用于评估肿瘤模型动物的肿瘤体积 (或重量) 生长抑制的模型有 Simeoni 模型^[6], logistic 模型^[7] 和 Koch 模型^[8]等。根据动物肿瘤生长曲线的具体特征选择上述模型中的最佳模型^[5]。

本研究使用非线性混合效应模型法 (nonlinear mixed-effect modeling, NONMEM), 基于临床前 M701 在人结肠癌异种移植小鼠中的药动学数据及肿瘤体积数据构建 M701 药动学/药效学模型。定量评估 M701 的药动学特征及药物浓度对肿瘤生长抑制作用, 为

化合物 M701 进一步临床研发提供药效学参考。

材料与方法

药动学数据 本研究使用的血浆药物浓度数据来源于 [¹²⁵I] M701 单次尾静脉注射给予 HCT116 荷瘤小鼠的组织分布实验。实验选用 HCT116 荷瘤小鼠 24 只, 雌雄各半, 体重 18~20 g, 购于常州卡文斯实验动物有限公司, 合格证编号 201603310, 实验严格遵守武汉友芝友公司动物实验福利规定。实验首先使用 [¹²⁵I] M701 进行标记, 活性验证合格后进行动物实验 [¹²⁵I] M701 单次尾静脉注射给药, 给药剂量为 $30 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。给药后 30 min 及 6、24、72 h 处死动物后采集血液及各组织。利用 γ 计数器测量血浆总放射性及沉淀放射性, 按照标记产物比活度转化为血浆各组织中药物浓度。本研究使用血浆浓度数据构建 PK 模型。

肿瘤体积生长数据 肿瘤体积数据来源于 HCT116 人源结肠癌异种移植瘤小鼠体内药效实验。实验动物购于北京维通利华实验动物技术有限公司, 合格证编号 11400700116064, 实验严格遵守武汉友芝友公司动物实验福利规定。动物模型通过在 NOD-SCID 小鼠侧背部皮下按 1:1 的比例接种人细胞因子诱导的杀伤 (cytokine-induced killer, CIK) 细胞和人结肠癌 HCT116 细胞获得。其中 CIK 细胞为免疫细胞是将人外周血单核细胞在体外用多种细胞因子共同培养后获得的异质细胞, 其表面可表达 CD3⁺膜蛋白分子。将人结肠癌异种移植小鼠随机分为对照组及低、中、高给药组 (每组 8 只, 起始体重为 18~20 g), 各组小鼠在接种后第 0、2、4 天经尾静脉分别给予溶剂及 0.1、1、2 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ M701。在接种后的第 7、9、12、14、16、19、21、23、26、28、30 和 33 天测量肿瘤的长径 (L) 和短径 (W), 按照

椭球体体积 $V = \pi/6 \times L \times W^2$ 计算肿瘤体积^[9,10]。由于高剂量组 ($2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 全部小鼠及中剂量组 ($1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 中3只小鼠的肿瘤体积均低于定量下限, 因此本研究用于PK/PD建模的剂量组为溶剂组、 $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组及 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组中高于定量下限的个体。

软件 本研究使用NONMEM软件(版本7.4.0, ICON Development Solutions, MD, USA)进行群体药动学/药效学模型化, 模型参数估算方法为带互相作用的一级条件评估法(first order conditional estimation with η - ε interaction option, FOCEI), 使用PsN(perl-speaks-nonmem 版本4.8.1, Uppsala, Sweden)作为NONMEM运行的辅助软件。使用R(版本3.6.2, Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; <http://www.r-project.org>)用于数据整理及模型结果图形制作。

药动学模型构建 分别尝试一室、二室模型对 [^{125}I] M701 在人结肠癌异种移植小鼠中的药物浓度-时间曲线进行建模。通过比较目标函数值(objective function value, OFV)、模型数据拟合优度, 及各参数合理性等选取最优者为PK结构模型。

肿瘤自然生长模型构建 采用Semeoni模型描述对照组中人结肠癌异种移植小鼠肿瘤体积的增长动力学, 即使用先指数增长后线性增长的数学方程描述肿瘤体积随时间变化曲线, 用方程1表示。

$$\frac{dv(t)}{dt} = \frac{\lambda_0 \cdot v(t)}{\left[1 + \left(\frac{\lambda_0}{\lambda_1} \cdot v(t)\right)^\psi\right]^{\frac{1}{\psi}}}$$

$$v(0) = v_0 \tag{1}$$

其中, $v(t)$ 代表 t 时间的肿瘤体积, λ_0 和 λ_1 分别表示肿瘤体积指数增长及线性增长速率常数, $\psi = 20$ 作为经验系数引入以实现方程从指数阶段向线性阶段的迅速切换。

药物PK/PD模型构建 利用小鼠中给药组的数据, 在肿瘤自然进展模型的基础上, 整合药物的PK模型, 反映肿瘤生长随药物浓度变化的动态规律, 建立PK/PD模型, 模型结构如图1所示。该模型假设: ① 在给药后肿瘤增殖隔室(X_1)的肿瘤细胞保持继续增殖, 且药物以 $k_2 \cdot c(t)$ 速率促使肿瘤细胞由增殖状态向凋亡状态转移, 发挥其细胞毒性作用; ② 给药后肿瘤细胞从增殖状态经凋亡到最终死亡不是瞬间实现的, 具有一定的时间延迟, 因此引入转移隔室模型(transit compartment model) $X_2 \sim X_4$ 表示肿瘤细胞凋亡相较于给药的延迟作用; ③ 肿瘤体积是增殖隔室和所有转移隔室中肿瘤体积之和。PK/PD模型方程见式2~6。

$$\frac{dX_1(t)}{dt} = \frac{\lambda_0 \cdot X_1(t)}{\left[1 + \left(\frac{\lambda_0}{\lambda_1} \cdot v(t)\right)^\psi\right]^{\frac{1}{\psi}}} - k_2 \cdot c(t) \cdot X_1(t)$$

$$X_1(0) = v \tag{2}$$

$$\frac{dX_2(t)}{dt} = k_2 \cdot c(t) \cdot X_1(t) - k_1 \cdot X_2(t)$$

$$X_2(0) = 0 \tag{3}$$

$$\frac{dX_3(t)}{dt} = k_1 \cdot [X_2(t) - X_3(t)]$$

$$X_3(0) = 0 \tag{4}$$

$$\frac{dX_4(t)}{dt} = k_1 \cdot [X_3(t) - X_4(t)]$$

$$X_4(0) = 0 \tag{5}$$

$$v(t) = X_1(t) + X_2(t) + X_3(t) + X_4(t) \tag{6}$$

其中, $X_1(t)$ 代表 t 时刻肿瘤细胞继续增殖部分, $c(t)$ 代表 t 时刻药物浓度, k_2 代表药物效应参数, $v(t)$ 表示 t 时刻肿瘤体积; $X_2 \sim X_4$ 隔室表示肿瘤细胞凋亡的不同阶段, k_1 表示肿瘤细胞在不同转移隔室之间的转移速率常数。

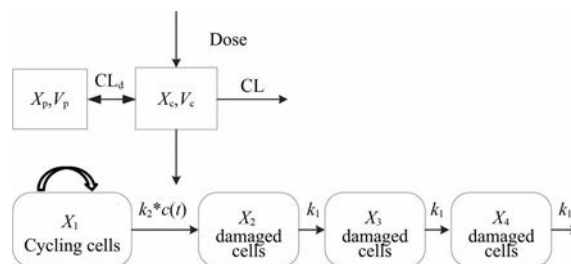


Figure 1 Scheme of PK-PD model of bispecific cluster of differentiation 3/epithelial cell adhesion molecule (CD3/EpCAM) T-cell engager antibody M701 in human colorectal cancer xenograft mice. X_c : Amount of M701 in central compartment; X_p : Amount of M701 in peripheral compartment; V_c : Distribution volume in central compartment; V_p : Distribution volume in peripheral compartment; CL_d : Clearance of peripheral compartment

统计学模型 对于PK模型及肿瘤生长模型, 个体间随机效应模型均选用指数型误差模型, 见式7。

$$P_{ij} = P_{TVj} \cdot \text{Exp}(\eta_{ij}) \tag{7}$$

其中, P_{ij} 是第 i 个个体的第 j 个模型参数, P_{TVj} 是第 j 个模型参数的群体典型值, η_{ij} 代表个体参数 P_{ij} 对群体参数 P_{TVj} 的个体间随机变异, 其值符合以0为中心、方差为 ω^2 的正态分布。残留随机误差采用比例性误差模型计算, 见式8。

$$C_{\text{obs}} = C_{\text{pred}} \cdot (1 + \varepsilon) \tag{8}$$

其中, C_{obs} 和 C_{pred} 分别为观测值和预测值。 ε 为比例性误差, 其值符合以0为中心、方差为 σ^2 的正态分布。

模型验证评价 本研究对不同模型的拟合优度 (goodness-of-fit, GOF) 通过绘制诊断图来评估模型的适当性。评估观测值 (observed data, OBS) 对群体预测值 (predictive data, PRED) 和个体预测值 (individual predictive data, IPRED) 作图是否均匀分布在 $y = x$ 周围。评估条件加权残差 (conditional weighted residual error, CWRES) 对群体预测值 PRED 和给药后时间作图是否均匀分布在 x 轴周围, 用于评估残留误差模型是否合适。此外, 本研究采用个体拟合图评估参与模型构建的单个个体的观测值, 群体预测值和个体预测值随时间曲线的具体拟合情况, 可以更加直接地评估模型对每个个体的预测准确度。

本研究采用可视化预测检测 (visual predictive check, VPC) 评估模型的预测性能。VPC 是基于模拟的模型验证方法。对于每次模拟, 使用模型参数估算值、随机效应的个体间变异、随机误差产生模拟数据。分别计算出观测值和预测值的 5%、50% 和 95% 分位数值, 并得出预测值的 5%、50% 和 95% 分位数的 90% 置信区间 (confidence interval, CI)。然后将观测值及预测值以图示法叠加在一张图上, 评估模型的预测性能。

药物 PK/PD 模型的仿真 基于 PK/PD 模型, 仿真不同给药方案下 M701 对人结肠癌异种移植小鼠 30 天内肿瘤体积生长的抑制作用, 表 1 为拟定的仿真给药方案。基于仿真结果, 为后续研究选择最优的给药方案提供参考。

Table 1 Simulated dose regimens based on pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) model

| No. | Amount /mg·kg ⁻¹ | Dosing interval/d | Dosing time /d | Route |
|-----|-----------------------------|-------------------|--------------------|-------|
| 1 | 0 (Control) | 6 | 0, 6, 12 | iv |
| 2 | 0.2 | 6 | 0, 6, 12 | iv |
| 3 | 0.5 | 6 | 0, 6, 12 | iv |
| 4 | 1.0 | 6 | 0, 6, 12 | iv |
| 5 | 0 (Control) | 3 | 0, 3, 6, 9, 12, 15 | iv |
| 6 | 0.1 | 3 | 0, 3, 6, 9, 12, 15 | iv |
| 7 | 0.25 | 3 | 0, 3, 6, 9, 12, 15 | iv |
| 8 | 0.5 | 3 | 0, 3, 6, 9, 12, 15 | iv |

结果

1 药动学模型结果

分别考察不同模型结构对人结肠癌异种移植小鼠 PK 数据的拟合程度。最终选择二室模型作为 PK 模型结构。模型的药动学参数结果见表 2, 各参数的估算值相对标准误 (relative standard error, RSE) 在 50% 之内。

Table 2 PK parameters of M701 in the human colorectal cancer xenograft mice. RSE: Relative standard error

| Parameter | Definition | Estimate value | RSE /% |
|--------------------------------------|---|----------------|--------|
| CL / mL·h ⁻¹ | Clearance of central compartment | 0.039 4 | 8 |
| V _c / mL | Distribution volume of central compartment | 1.27 | 28 |
| CL _d / mL·h ⁻¹ | Clearance of peripheral compartment | 0.096 7 | 14 |
| V _p / mL | Distribution volume of peripheral compartment | 0.96 | 46 |
| CV of residual/% | | 16 | 36 |

2 肿瘤自然生长及 PK/PD 模型结果

肿瘤自然生长模型以及药物的 PK/PD 模型参数如表 3 所示, 各参数的估算值 RSE 均在 50% 之内 (多数参数在 30% 以内)。模型拟合优度 (goodness-of-fit, GOF) 如图 2 所示, 群体 (图 2A) 及个体 (图 2B) 预测肿瘤体积均较好的拟合观测值; 模型误差较为均匀和集中的分布在 x 轴的两侧 (图 2C 及图 2D), 没有明显的呈现趋势性偏移。个体拟合图见图 3 (编号 1~21 表示不同的个体), 个体肿瘤体积的预测值均能很好的拟合观测值。肿瘤自然生长 (图 4A)、0.1 mg·kg⁻¹ (图 4B)、1 mg·kg⁻¹ (图 4C) M701 PK/PD 模型的 VPC 结果 (模拟 500 次) 显示观测值的 5%、50% 和 95% 分位数值均分布在预测值对应分位数的 90% 置信区间内。

Table 3 PK/PD parameter estimates of M701 in the treatment of human colorectal cancer xenograft. IIV: Inter-individual variability

| Parameter | Definition | Estimate value | RSE /% | IIV /% |
|--|--|--------------------|--------|--------|
| λ_0 / d ⁻¹ | Exponential tumor growth rate constant | 0.212 | 4 | 6 |
| λ_1 / cm ³ ·d ⁻¹ | Linear tumor growth rate constant | 0.044 7 | 10 | 0 Fix |
| k_1 / d ⁻¹ | Tumor death rate constant | 2×10 ⁻⁵ | 41 | 20 |
| k_2 / mL·ng ⁻¹ ·d ⁻¹ | Drug efficacy index | 0.071 5 | 16 | 58 |
| v_0 / cm ³ | Initial tumor volume | 0.004 5 | 10 | 18 |
| CV of residual/% | | 45 | 8 | — |

3 PK/PD 模型仿真结果

不同给药方案下 PK/PD 模拟的肿瘤体积见图 5。图 5A 使用了 2.0 mg·kg⁻¹ 剂量组隔日一次给药的观测数据 (点) 对该剂量下 PK/PD 模型预测数据 (线) 进行外部验证, 可见预测数据可以较好的拟合观测数据, 说明了模型的预测性和准确性良好。图 5B 和 5C 分别为给药间隔为 6 天和给药间隔为 3 天下相同日剂量组给药后模拟的肿瘤体积生长曲线。两图比较可见, 在日给药剂量相同的情况下, 两种给药方式下药效基

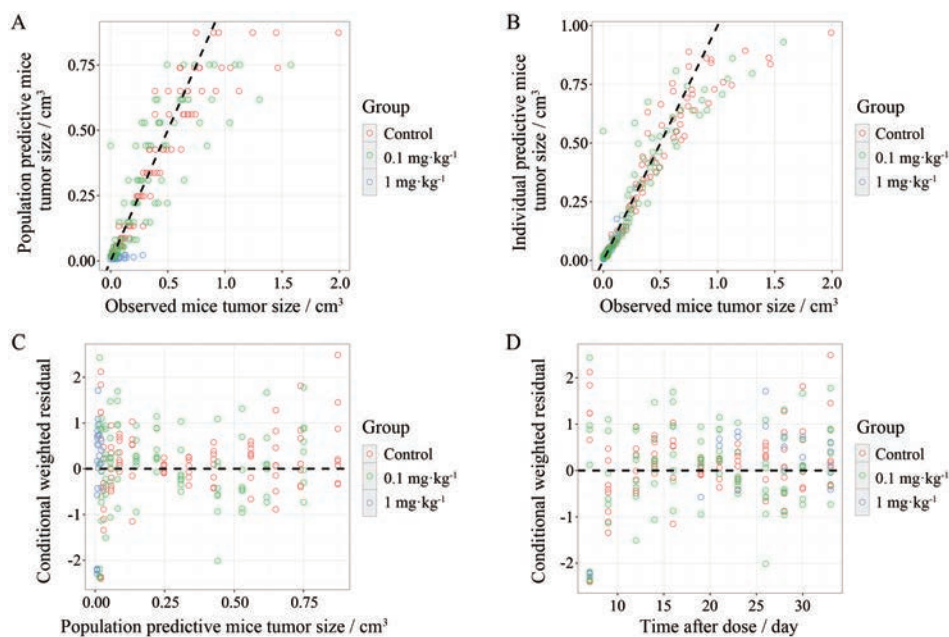


Figure 2 Goodness of fit (GOF) plot of tumor growth model of human colorectal cancer xenograft mice. A: Population predictive data *versus* observed data; B: Individual population predictive data *versus* observed data; C: Conditional weighted residual *versus* population predictive data; D: Conditional weighted residual *versus* time

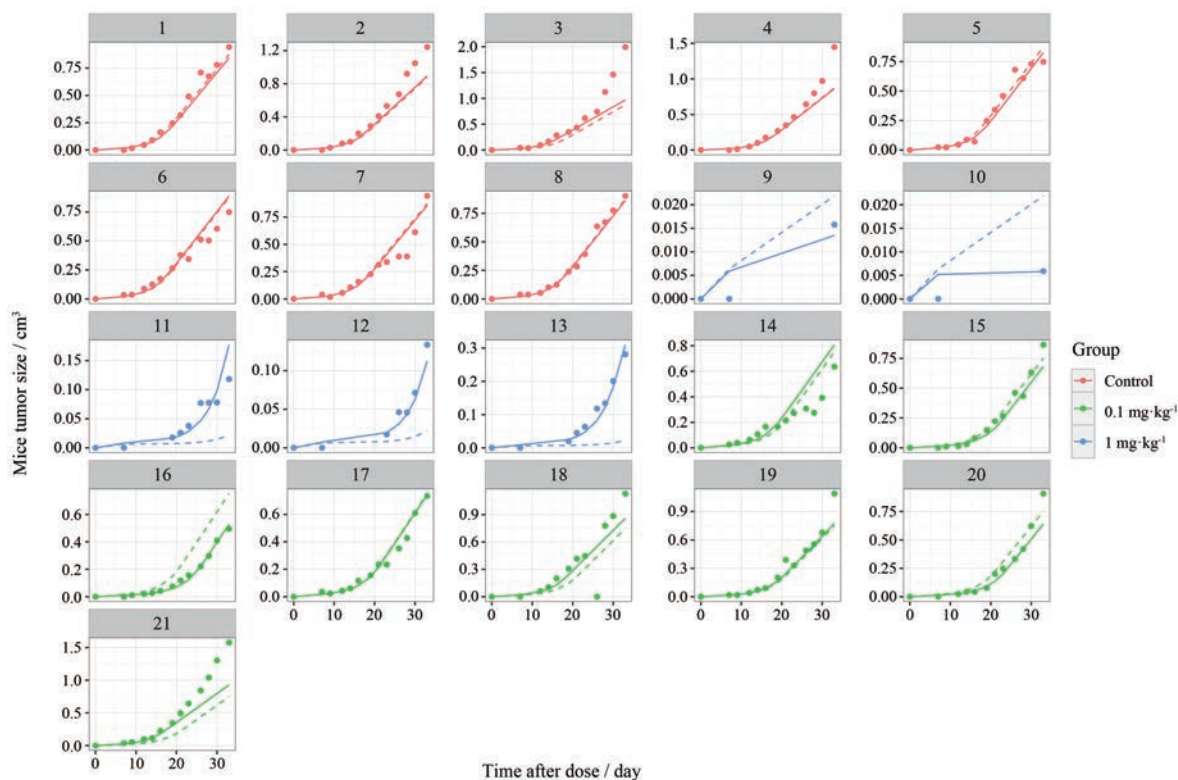


Figure 3 Individual predicted and observed fitted plot of tumor growth model of human colorectal cancer xenograft mice. Points, dashed lines and lines represent observed data, population predictive data and individual predictive data, respectively. No. 1-21: Different individual numbers

本一致。从不同剂量组给药后的仿真结果可以看出 0.5 mg·kg⁻¹ 剂量组每 6 日给药和 0.25 mg·kg⁻¹ 剂量组每 3 日给药即可有效地抑制肿瘤体积的增长。

讨论

本研究采用药动学/药效学模型, 评估 M701 对人结肠癌异种移植小鼠肿瘤生长的抑制作用。其中人结

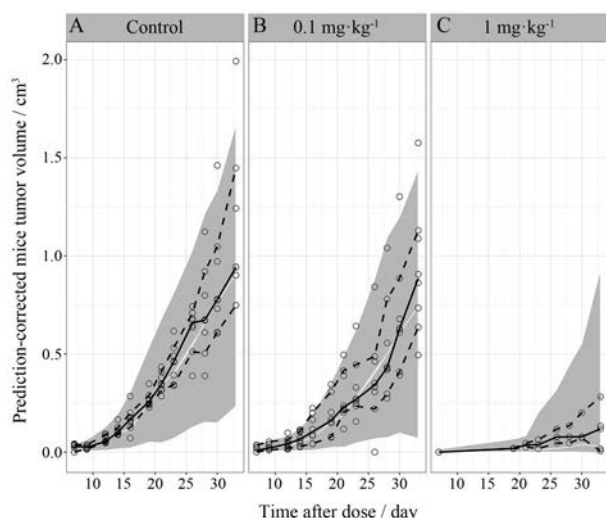


Figure 4 Visual predictive check (VPC) for rat tumor growth model of human colorectal cancer xenograft mice for control (A), 0.1 mg·kg⁻¹(B) and 1 mg·kg⁻¹(C) group. Points represent observed data; three dashed lines represent 95%, 50% and 5% quantile of observed data. Ribbons represent 90% CI on 95%, 50% and 5% quantile of simulated data

肠癌异种移植小鼠的 PK 模型选择二房室模型描述, 与 M701 在食蟹猴静脉注射 0.3、1 和 3 mg·kg⁻¹ 后的 PK 模型一致 (另文发表)。此外, 食蟹猴静脉注射 M701 后, 其 PK 特征在 0.3~3 mg·kg⁻¹ 剂量内均呈现线性特征, 也为本研究中人结肠癌异种移植小鼠的 PK 在 PK/PD 模型剂量范围内 (0.1~2 mg·kg⁻¹) 呈现线性的假设提供支持。

本研究中人结肠癌异种移植小鼠 PK 模型估测的清除率数值为 0.039 4 mL·h⁻¹, 与小分子药物相比, 抗体药物在体内的清除率数值偏低, 这主要是由于抗体药物在体内的消除并非经肝肾系统作用 (分子质量大于 70 kD 的抗体药物肾排泄所占比例即可忽略不计), 而是经过淋巴系统消除^[11,12]。IgG 构架的抗体药物 (如 M701) 主要的消除途径为细胞内吞和蛋白降解; 少部分抗体会经受体介导的方式消除^[11,12]。在细胞内吞过程中, 抗体药物能与如新生 Fc 受体 (neonatal Fc receptor,

FcRn) 结合被保护, 因此, 抗体药物的代谢半衰期普遍较长, 血浆中药物浓度下降缓慢, 清除率数值偏低^[12]。

本研究中人结肠癌异种移植小鼠溶剂对照组中肿瘤体积生长曲线呈现先指数增长后线性增长的特征, 因此本研究未选择平稳描述肿瘤体积生长曲线的 Koch 模型^[8]。在肿瘤生长模型构建初期, 分别尝试采用 Semeoni 模型和 logistic 模型拟合对照组及给药组中肿瘤生长数据^[5]。其中 Semeoni 模型是基于经验的数学模型, logistic 模型由于引入了肿瘤饱和体积这一参数, 限制了肿瘤的增殖上限, 使得肿瘤生长曲线能够出现平台期^[5,7]。本研究对两种模型均进行了尝试, 最终 Semeoni 模型可以较好的拟合观测数据, 模型参数值也更符合评价标准。这可能由于在当前采样时间内小鼠肿瘤体积生长数据并未明显观察到平台期, 导致 logistic 模型的拟合结果并不优于 Semeoni 模型。使用 Semeoni 模型计算的肿瘤体积初始值 v_0 为 0.004 5 cm³, 低于实际测量中定量下限的标准, 吻合本研究人结肠癌异种移植小鼠初始肿瘤体积观测值 (定量下限); 此外, 目前模型估算出的肿瘤指数生长常数 λ_0 (0.212 d⁻¹) 与文献报道的 Semeoni 模型在人结肠癌异种移植小鼠中估算的肿瘤生长常数 λ_0 (0.146 d⁻¹) 接近, 肿瘤线性生长常数 λ_1 (0.044 7 cm³·d⁻¹) 与文献值 0.334 cm³·d⁻¹ 有差异, 可能与两个研究中接种的肿瘤细胞数量或动物类型 (文献为裸鼠, 本研究为 NOD-SCID 小鼠) 有关^[6], 且模型拟合的 λ_1 的个体间随机效应接近 0, 因此本研究固定 λ_1 的 IIV 值为 0; 由于目前缺乏抗体类药物应用 Semeoni 模型报道, 因此药效相关参数 (k_1 , k_2) 还有待相关文献验证, 此外当前研究中荷瘤小鼠的药效实验的给药时间是从肿瘤接种当天开始的, 而不是待肿瘤生长到一定体积再开始给药。对于给药组来说, 部分药效应合并于肿瘤初期生长过程, 这可能会对模型药效相关参数 (k_1 , k_2) 的估算产生一定的影响。

综上所述, 本研究使用二房室模型拟合双特异性抗体 M701 在人结肠癌异种移植小鼠体内的药动学行为。在此基础上整合 M701 抑制人结肠癌异种移植瘤

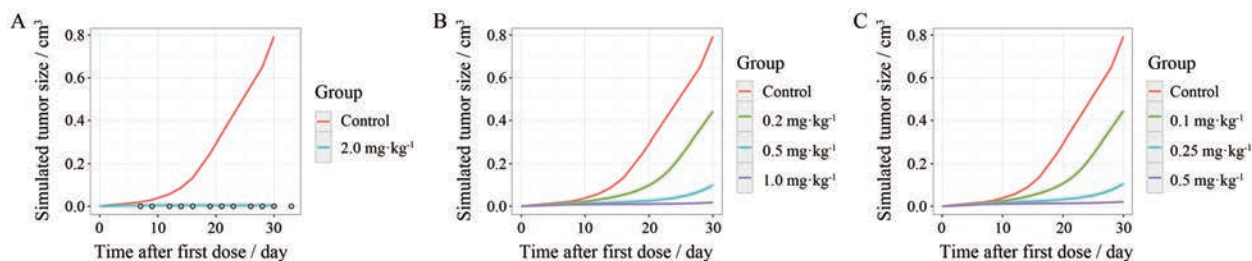


Figure 5 Simulated tumor volume of different dose regimens based on PK/PD model. A: Model validation based on observed data of 2 mg·kg⁻¹ QOD once every two days administration, line represented simulated data, point represented observed data; B: Dosing interval of 6 days; C: Dosing interval of 3 days

生长的药效学数据, 建立并评价了M701抑制肿瘤生长的PK/PD模型。该模型可定量理解M701在人结肠癌异种移植小鼠的抗肿瘤效果, 为新化合物M701的进一步药物研发提供支持。

作者贡献: 在本研究中, 宋玲、姚庆宇、薛钧升负责数据整理及模型构建与仿真工作; 李思、张敬提供了建模所需的临床前实验数据; 周田彦、刘东阳、宋玲负责整体研究设计; 宋玲、周田彦负责文章撰写与审阅。

利益冲突: 本研究内容无任何利益冲突。

References

- [1] Zhang CM, Yu LY, Lv JF, et al. Effects of immuno-related gene polymorphisms on a bispecific antibody targeting colorectal cancer cell [J]. *Per Med*, 2018, 15: 167-179.
- [2] Chen WJ, Zhou TY, Lu W. Population pharmacokinetics and its application in new drug research [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2017, 52: 371-377.
- [3] Marshall SF, Burghaus R, Cosson V, et al. Good practices in model-informed drug discovery and development: practice, application, and documentation [J]. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol*, 2016, 5: 93-122.
- [4] Diao L, Meibohm B. Pharmacometric applications and challenges in the development of therapeutic antibodies in immuno-oncology [J]. *Curr Pharmacol Rep*, 2018, 4: 285-291.
- [5] Carrara L, Lavezzi SM, Borella E, et al. Current mathematical models for cancer drug discovery [J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2017, 12: 785-799.
- [6] Simeoni M, Magni P, Cammia C, et al. Predictive pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of tumor growth kinetics in xenograft models after administration of anticancer agents [J]. *Cancer Res*, 2004, 64: 1094-1101.
- [7] Ji XW, Ji SM, Li RT, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the antitumor effect of TM208 and EGFR-TKI resistance in human breast cancer xenograft mice [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2016, 37: 825-833.
- [8] Koch G, Walz A, Lahu G, et al. Modeling of tumor growth and anticancer effects of combination therapy [J]. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn*, 2009, 36: 179-197.
- [9] Tomayko MM, Reynolds CP. Determination of subcutaneous tumor size in athymic (nude) mice [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1989, 24: 148-154.
- [10] He ZJ, Chen XX, Cai QH. Comparative study of the different calculating and measuring methods in the implanted tumor volume [J]. *Chin J Comp Med (中国比较医学杂志)*, 2009, 19: 47-50, 90.
- [11] Lin JH. Pharmacokinetics of biotech drugs: peptides, proteins and monoclonal antibodies [J]. *Curr Drug Metab*, 2009, 10: 661-691.
- [12] Tang L, Persky AM, Hochhaus G, et al. Pharmacokinetic aspects of biotechnology products [J]. *J Pharm Sci*, 2004, 93: 2184-2204.