

国产抗CD20单抗治疗CD20⁺B细胞非霍奇金淋巴瘤的I期临床耐受性和药效学研究

姜波 齐军元 孙明媛 李增军 刘薇 刘利军 张凤奎 邱录贵

【摘要】 目的 通过剂量递增的I期临床试验,评价重组人-鼠嵌合抗CD20单克隆抗体注射液IBI301单次给药在经治疗达客观缓解的CD20⁺B细胞非霍奇金淋巴瘤患者中的耐受性、安全性及药效学特征。**方法** 纳入9例受试者,按剂量递增原则设125、375和500 mg/m²三个剂量组,每组3例逐组完成试验。3组受试者均接受单次IBI301静脉输注,125、375、500 mg/m²组IBI301的中位暴露量分别为243、690、980 mg。观察IBI301给药后不良事件(AE)发生情况。采用流式细胞术检测外周血CD19⁺、CD20⁺B细胞比例,采用速率散射比浊法检测血清IgG、IgM水平,进行药效学评价。**结果** 9例受试者发生52例次AE,包括:125 mg/m²组18例次,375 mg/m²组14例次,500 mg/m²组20例次。其中不良反应共26例次,22例次与试验药物可能有关,4例次可能无关;对症处理后均消失或恢复至基线水平。常见的AE包括WBC降低、上呼吸道感染、ANC降低、消化不良、高尿酸血症、感觉异常、口腔黏膜炎和头晕。研究中未出现AE导致的用药暂停、受试者退出或试验提前中止,未发生严重AE(SAE)及剂量限制性毒性(DLT)事件。所有受试者CD20⁺、CD19⁺B细胞比例均有不同程度下降,而IgG和IgM水平无明显变化。**结论** IBI301耐受性良好,受试者出现的不良反应均恢复,未发生SAE及DLT事件。IBI301对CD20⁺B细胞有较好的清除作用。**临床试验注册** 药物临床试验登记与信息公示平台,CTR20140762。

【关键词】 嵌合CD20单克隆抗体; 非霍奇金淋巴瘤; I期临床试验

基金项目: 血液系统疾病新药临床评价技术平台建设(2017ZX09304024)

Tolerance and pharmacodynamics phase I clinical trial study of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody IBI301 in Chinese patients with CD20-positive non-Hodgkin's lymphoma Jiang Bo, Qi Junyuan, Sun Mingyuan, Li Zengjun, Liu Wei, Liu Lijun, Zhang Fengkui, Qiu Lugu. Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, CAMS & PUMC, Tianjin 300020, China
Corresponding author: Qiu Lugu, Email:qiulg@ihcams.ac.cn

【Abstract】 Objective To evaluate the tolerance and safety of a human-mouse chimeric anti-CD20 monoclonal antibody IBI301 in Chinese patients achieved objective response with CD20⁺B-cell non-Hodgkin's lymphoma (NHL). **Methods** Nine patients with CD20⁺B-cell NHL received dose-escalating IBI301 infusions (250 mg/m², n=3; 375 mg/m², n=3; 500 mg/m², n=3, respectively). The data of all patients were collected for safety analyses. The median exposures of 125 mg/m², 375 mg/m², 500 mg/m² dose groups were 243, 690 and 980 mg, respectively. Safety and tolerability were evaluated by monitoring adverse events (AE). The ratios of CD19⁺, CD20⁺B cells and the levels IgG and IgM were detected to evaluate the pharmacodynamics. **Results** Totally 52 events of AE were observed, including 18 events of AE in 125 mg/m² group, 14 events of AE in 375 mg/m² group and 20 events of AE in 500 mg/m² group, respectively. There were 26 adverse reactions of 52 cases of AE, 22 reactions were judged to be probably related to IBI301, and 4 reactions were not probably related to IBI301, all disappeared or returned to baseline levels. Common AE in this study included decreased WBC, upper respiratory infection, decreased neutrophil count, dyspepsia, hyperuricemia, paresthesia, oral mucositis and dizziness. No patients quitted or trial discontinued. No severe AE (SAE) were reported. No dose-limiting toxicity (DLT) events were observed in

the study. The ratio of CD20⁺ and CD19⁺ B cells decreased in all subjects. There was no significant changes of the levels of IgG and IgM. **Conclusions** The single dose of IBI301 injection was well tolerated, and the AE occurred in the patients recovered. No SAE were reported, No DLT events were observed in the study. The IBI301 caused an elimination of the peripheral CD20-expressing B cells in all patients. **Clinical trial registration** Chinadrugtrials, CTR20140762.

【Key words】 Chimeric anti-CD20 monoclonal antibody; Non-Hodgkin's lymphoma; Phase I study

国产重组人-鼠嵌合抗CD20单克隆抗体注射液IBI301是利妥昔单抗(瑞士罗氏公司产品)的生物仿制药,与原研药具有相同的氨基酸序列、辅料配方、空间结构、分子量及等电点等。在临床前安全性研究中,IBI301显示出了较好的安全性,且动物实验中药代动力学(PK)和药效学(PD)特征也与利妥昔单抗相似。根据前期研究结果,我们进行此单臂、开放、剂量递增的I期临床试验来评价IBI301首次用于人体的安全性、耐受性和PK/PD特征,现报道如下。

病例与方法

1. 药品:IBI301规格为100 mg/10 ml(生产批号:16IBI001),由信达生物制药(苏州)有限公司提供。

2. 受试者选择:试验方案符合赫尔辛基宣言并获我院伦理委员会批准,受试者均签署知情同意书。

入组标准:①根据组织病理学或细胞形态学确诊为CD20⁺的B细胞非霍奇金淋巴瘤(NHL);②经标准治疗[CHOP(环磷酰胺+多柔比星/表柔比星+长春新碱+地塞米松)±利妥昔单抗方案等],按照NHL工作组疗效评价标准^[1]达到客观缓解[惰性B细胞NHL达完全缓解(CR)/部分缓解(PR),侵袭性B细胞NHL达CR/不确定的完全缓解(CRu)];③年龄18~65岁;④ANC≥1.5×10⁹/L, HGB≥80 g/L, PLT≥75×10⁹/L,总胆红素≤1.5倍正常值上限(ULN),AST和ALT≤2.5倍ULN,血肌酐≤1.5倍ULN;⑤ECOG评分为0~1分;⑥既往抗肿瘤治疗已经终止,具有临床意义的不良事件(AE)≤1级;⑦预期生存时间至少为6个月。

排除标准:①入组前28 d内仍接受其他临床试验;②入组前14 d内接受过输血、红细胞生成素(EPO)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)或粒-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)治疗;③入组前28 d内进行活病毒疫苗接种;④入组前28 d内行大手术或手术伤口未愈合;⑤入组前28 d接受高剂量皮质类固醇治疗;⑥曾接受造血干细胞移植;⑦入组前6个月内有胃肠道穿孔和(或)瘘管的病史;⑧对利妥昔

单抗或其他单克隆抗体过敏;⑨患有其他严重疾病或病症(如处于活动期或临床控制不佳的严重感染、哮喘、肺间质病变或重度慢性阻塞性肺病等);⑩研究者判断不适合参加本研究。

3. 最大和最小剂量的确定:本研究采用剂量递增设计。鉴于IBI301为利妥昔单抗的生物类似药,其与利妥昔单抗的体外PK/PD和毒理学特征都高度相似,而利妥昔单抗注射液临床上治疗NHL的推荐剂量为375 mg/m²,治疗慢性淋巴细胞白血病(CLL)的剂量可达500 mg/m²^[2]。综合以上信息,本试验我们以125 mg/m²作为起始剂量,375 mg/m²作为中间剂量,500 mg/m²作为最大剂量。

4. 耐受性试验:按照入组时间先后,9例受试者分入125、375和500 mg/m²组,每一个剂量等级治疗3例患者,并观察该剂量等级的安全性。研究者确认受试剂量安全后,方进行下一个剂量等级试验。根据受试者体表面积计算所需的药物剂量。药液体积均为500 ml,药物浓度在0.3~2.0 mg/ml之间,初始滴速为25 ml/h,滴注1 h后每0.5 h滴速增加一倍,直至200 ml/h,共滴注4 h。

5. 安全性分析:AE按照NCI CTCAE 4.0标准进行评价。其中在任何剂量下出现的与用药有关的AE定义为不良反应,导致退出研究或需要药物处理的AE定义为重要AE。严重AE(SAE)定义为在研究过程中发生导致下列后果之一的任何AE:①死亡;②危及生命;③需要住院治疗或延长目前的住院治疗时间;④导致持续的或显著的功能丧失。满足下述任一条件判定为剂量限制性毒性(DLT)事件:①4级ANC减少≥7 d;②3~4级发热性ANC减少且需要静脉抗生素治疗;③3~4级ANC减少且发生血流感染;④4级血小板减少;⑤3级血小板减少合并显著出血症状需要血小板输注;⑥在未使用抗凝治疗的情况下出现3~4级PT和(或)APTT升高;⑦3~4级的非血液学毒性(除外3级电解质异常)。

6. 药效学评价:给药前以及给药后第3、(8±1)、(29±2)、(57±5)、(85±5)天取受试者外周血,采用流

式细胞术检测CD19⁺、CD20⁺ B淋巴细胞比例。给药前以及给药后第(8±1)、(29±2)、(57±5)、(85±5)天取受试者外周血采用速率散射比浊法检测IgG和IgM水平,进行药效学评价。

7. 免疫原性检测:采用包被好抗原IBI301的ELISA板捕获人血清中抗IBI301抗体,洗涤去除游离的成分后,用酸洗脱提取捕获的抗IBI301抗体并将其包被在另一块MSD板上;用钆标记的IBI301对包被好的抗体进行检测;最后加入2×MSD缓冲液读取信号,信号值的强弱与样品中抗IBI301抗体的量呈正相关。该方法的验证由上海药明康德新药开发有限公司完成,可耐受500 μg/ml IBI301的干扰,并被成功的用于IBI301免疫原性样品检测,其中,抗药抗体(ADA)阳性的血清标本将继续检测是否为中和性抗体(NAb)。

8. 统计学处理:采用SAS 9.4软件进行统计分析,定量数据以 $\bar{x} \pm s$ 或M(范围)表示,数据若满足参数检验的条件,则试验处理前后采用配对t检验进行比较,否则采用Wilcoxon检验进行比较。P < 0.05为差异有统计学意义。

结 果

一、一般资料(表1)

9例受试者全部完成试验,无退出与脱落病例。男8例,女1例,平均年龄为(52.8±11.2)岁,中位56(28~64)岁;平均身高为(173.0±6.5)cm,中位173(159~180)cm;平均体重为(78.88±7.86)kg,中位80.8(60.9~86.8)kg;平均体表面积为(1.91±0.10)m²,中位1.94(1.68~2.03)m²。

全部9例受试者均无淋巴瘤全身症状, ECOG评分:0分8例,1分1例。7例为惰性淋巴瘤:滤泡淋巴瘤3例,慢性淋巴细胞白血病/小B细胞淋巴瘤2例,脾边缘区淋巴瘤2例;2例为侵袭性淋巴瘤:弥漫大B细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤各1例。入组时疗效:CR/CRu 6例,PR 3例。所有受试者既往接受化疗7(6~12)个疗程,其中含有利妥昔单抗治疗的疗程数为6(0~8)个。500 mg/m²组2例受试者有放疗史。

二、安全性评价

所有受试者均接受了单次IBI301输注,125、375、500 mg/m²三个剂量组IBI301的中位暴露量分别为243(242~255)、690(631~707)、980(953~1 005)mg。全部患者共8例出现52例次AE,常见的包括WBC降低(6例次)、上呼吸道感染(5例次)、ANC降低(4例次)、消化不良(4例次)、高尿酸血症(3例次)、感觉异常(3例次)、口腔黏膜炎(3例次)和头晕(2例次)。49例次为1、2级AE,3例次为3级AE。不良反应共26例次,22例次与试验药物可能有关,4例次可能无关,转归均为“症状消失,无后遗症”或“恢复至基线水平”。未发生输液反应,无一例暂停或中止治疗。未发生有临床意义的心电图改变。无SAE发生,无DLT事件发生。

125 mg/m²组3例受试者发生18例次AE,最高为3级。其中不良反应9例次,包括1级口腔黏膜炎、1级舌面溃疡、1级呃逆、1级丘疹脓疱性皮炎、2级ANC降低、3级WBC降低、2级上呼吸道感染。2例受试者发生5例次重要AE,包括咽痛、舌面溃疡、上呼吸道感染、口腔黏膜炎和丘疹脓疱性皮炎,

表1 重组人-鼠嵌合抗CD20单抗注射液IBI301 I期剂量递增试验受试者一般情况

组别	125 mg/m ² 组(3例)	375 mg/m ² 组(3例)	500 mg/m ² 组(3例)
性别(例,男/女)	3/0	2/1	3/0
年龄[岁,M(范围)]	58(56~63)	48(28~64)	49(48~61)
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	1.973±0.049	1.800±0.106	1.957±0.045
病理类型(例)			
侵袭性淋巴瘤	1	0	1
惰性淋巴瘤	2	3	2
Ann Arbor分期(例)			
I~II期	0	1	0
III~IV期	2	2	3
疗效评价(例)			
CR/CRu	2	1	3
PR	1	2	0
既往化疗疗程数[个,M(范围)]	6(6~7)	8(6~10)	8(6~12)
含利妥昔单抗疗程数[个,M(范围)]	5(2~6)	4(0~6)	6(6~8)
IBI301暴露量[mg,M(范围)]	243(242~255)	690(631~707)	980(953~1005)

注: BMI: 体质指数; CR: 完全缓解; CRu: 不确定的完全缓解; PR: 部分缓解

对症治疗症状消失。

375 mg/m²组2例受试者发生14例次AE,最高为2级。其中不良反应8例次,包括1级感觉异常、1级潮热、1级肌痛、1级AST增高、1级WBC降低、1级ANC降低、2级ANC降低。1例发生重要AE,为上呼吸道感染,经对症治疗后均消失。

500 mg/m²组3例受试者发生20例次AE,最高为2级。其中不良反应9例次,包括1级瘙痒症、1级脱发、1级高尿酸血症、1级WBC降低和2级上呼吸道感染。3例发生重要AE,为消化不良、失眠、上呼吸道感染和手外伤,经对症治疗后均消失。

三、药效学评价

9例受试者给药前及给药后不同时间CD20⁺、CD19⁺B细胞比例及IgG、IgM水平变化见表2、表3。给药后第3天,所有受试者CD20⁺B细胞比例均降为0。其中例2给药后第29天开始出现CD20⁺B细胞升高,第85天时达到16.2%;其余受试者给药后CD20⁺B细胞比例均为0。所有受试者的CD19⁺、CD20⁺细胞比例在给药后均有不同程度下降或持平,但由于患者入组时即达到CR或PR,故基线水平较低,导致给药前与给药后85d差异无统计学意义。给药前与给药后85d IgG、IgM水平差异亦无

统计学意义。

四、免疫原性结果

全部9例患者ADA筛选试验、确认试验和滴度试验均为阴性。

讨 论

目前靶向抗肿瘤抗体类药物主要包括分子靶向单抗药物[如利妥昔单抗^[3]、达雷木单抗(Daratumumab)^[4]]、靶向抗体偶联药物[如本妥昔单抗(Brentuximab vedotin)^[5]]、双特异性抗体[如博纳吐单抗(Blinatumomab)^[6]]以及靶向免疫检验点药物[如纳武单抗(Nivolumab)^[7]、派姆单抗(Pembrolizumab)^[8]]等。随着部分抗体药物的专利到期,生物类似物的发展迎来了巨大的动力。《生物类似物研发与评价技术指导原则(试行)》^[9]是我国生物类似物研发的重要依据,现阶段我国生物类似物的研究已进入快速发展期。

试验药物IBI301是利妥昔单抗的生物类似药,首次用于人体,在本研究125 mg/m²组3例受试者发生18例次AE,375 mg/m²组2例受试者发生14例次AE,500 mg/m²组3例受试者发生20例次AE。其中1、2级共49例次,3级3例次。共发生不良反应26

表2 重组人-鼠嵌合抗CD20单抗IBI301 I期剂量递增试验给药后不同时间受试者CD19⁺、CD20⁺细胞比例

例号	IBI301 剂量	CD19 ⁺ 细胞比例(%)						CD20 ⁺ 细胞比例(%)					
		0 d ^a	3 d	8 d	29 d	57 d	85 d	0 d ^a	3 d	8 d	29 d	57 d	85 d
1	125 mg/m ²	0.6	0.1	0	0	0	0	0.6	0	0	0	0	0
2	125 mg/m ²	18.3	0.8	0.5	0.4	11.2	16.2	18.3	0	0	0.4	11.2	16.2
3	125 mg/m ²	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	375 mg/m ²	4.9	0.2	0	0	0	0	4.9	0	0	0	0	0
5	375 mg/m ²	1.4	0.2	0	0	0	0	1.4	0	0	0	0	0
6	375 mg/m ²	0.1	0	0	0	0	0	0.1	0	0	0	0	0
7	500 mg/m ²	0.5	0	0	0	0	0.1	0.5	0	0	0	0	0
8	500 mg/m ²	11.3	0.4	0	0.1	0	0	11.2	0	0	0.1	0	0
9	500 mg/m ²	11.2	1.5	0.4	0	0.2	0.3	11.2	0	0	0	0	0

注:a:治疗前

表3 重组人-鼠嵌合抗CD20单抗IBI301 I期剂量递增试验给药后不同时间受试者IgG、IgM水平

例号	IBI301 剂量	IgG(g/L)					IgM(g/L)				
		0 d ^a	8 d	29 d	57 d	85 d	0 d ^a	8 d	29 d	57 d	85 d
1	125 mg/m ²	12.4	12.3	13.1	12.9	14.2	0.34	0.30	0.37	0.30	0.32
2	125 mg/m ²	12.3	12.3	14.5	13.7	14.2	0.36	0.40	0.46	0.47	0.45
3	125 mg/m ²	8.3	7.3	7.8	8.2	8.1	0.31	0.27	0.28	0.28	0.26
4	375 mg/m ²	10.7	10.9	11.3	10.7	9.9	0.37	0.43	0.38	0.34	0.30
5	375 mg/m ²	7.7	6.9	7.8	8.1	7.6	0.55	0.51	0.58	0.63	0.57
6	375 mg/m ²	14.7	13.1	15.2	15.4	15.1	0.88	0.92	0.94	0.88	0.80
7	500 mg/m ²	7.6	7.5	7.6	8.3	8.3	0.37	0.35	0.38	0.30	0.33
8	500 mg/m ²	9.1	8.7	8.4	7.8	7.4	0.30	0.28	0.28	0.23	0.19
9	500 mg/m ²	9.5	8.4	9.4	9.7	10.1	0.51	0.41	0.33	0.25	0.13

注:a:治疗前

例次,其中125 mg/m²组发生9例次、375 mg/m²组发生8例次、500 mg/m²组发生9例次。22例次与试验药物可能有关,4例次可能无关;不良反应转归均“症状消失,无后遗症”或“恢复至基线水平”。IBI301没有发生输液相关不良反应,临床试验中出现的不良反应,在利妥昔单抗说明书及文献[10]中均有报道。本研究中发生率较高的不良反应如上呼吸道感染、WBC降低、ANC降低、感觉异常,均属于利妥昔单抗常见不良反应(发生率≥1%)^[10]。未发生AE导致的用药暂停、受试者退出或试验提前中止;未发生SAE;未发生DLT事件。因此,IBI301耐受性良好,具有很好的安全性。

在药效学方面,给药后第3天,全部受试者CD20⁺ B细胞比例降为0。125 mg/m²组1例受试者,第29天开始出现CD20⁺ B细胞,第85天时CD20⁺ B细胞比例达到16.2%,考虑原因为该受试者基线CD20⁺ B细胞比例明显高于其他受试者,在给予较小剂量药物(125 mg/m²)后,药物经靶点介导的消除方式迅速清除,因而对CD20⁺ B细胞的抑制作用时间较短。其他受试者研究结束前CD20⁺ B细胞比例均为0。本试验结果和利妥昔单抗的药效学特征一致:给予≥100 mg/m²的利妥昔单抗后,72 h即发生外周血B细胞清除,其中78%(7/9)的受试者CD19⁺细胞降至≤10个/μl,药效作用在3个月的随访期中持续,至随访结束均未恢复基线水平^[3]。本试验中,未观察到IgG和IgM在用药后出现有临床意义的变化,这和利妥昔单抗I期研究的结果一致^[3]。一项211例NHL患者的研究中,中位随访2.95年,基线正常的患者中38.5%用药后出现IgG降低,从用药到免疫球蛋白降低的中位时间为1.4年^[11]。本研究中,IBI301对CD20⁺ B细胞具有较好的清除作用。

有研究对接受利妥昔单抗治疗的NHL患者抗嵌合抗体(HACA)进行了评价,356例患者中4例(1.1%)HACA阳性,而在类风湿性关节炎患者中,HACA阳性率可达11%^[2]。由于本研究的受试者例数较少,需要在后续研究中继续观察ADA和NAb的产生情况。同时,随时间延长免疫原性的情况可能会暴露得更加明显。类风湿性关节炎的I期临床试验中,利妥昔单抗用药后13%(19/147)的受试者在至少一个检测时间点ADA阳性,其中84%(16/19)的首次检出时间为给药后85 d及以后^[12]。本研究中我们只检测了IBI301给药后第85天的免疫原性结果,更长时间的免疫原性结果有待继续观察。

本研究为IBI301首次用于人体的临床研究,由于样本量较小、随访时间短,其安全性及PK/PD特点需要在今后更大样本量的临床试验中加以验证。下一步拟进行多中心、随机、双盲、平行对照临床研究来验证IBI301与利妥昔单抗的相似性。

志谢:苏州信达生物有限公司李霄经理对文章提出了宝贵意见

参考文献

- [1] Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group [J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17 (4): 1244. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.4.1244.
- [2] FDA, Rituxan Label. <http://www.fda.gov>. July. 23, 2014.
- [3] Maloney DG, Liles TM, Czerwinski DK, et al. Phase I clinical trial using escalating single-dose infusion of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (IDEC-C2B8) in patients with recurrent B-cell lymphoma[J]. *Blood*, 1994, 84(8):2457-2466.
- [4] de Weers M, Tai YT, van der Veer MS, et al. Daratumumab, a novel therapeutic human CD38 monoclonal antibody, induces killing of multiple myeloma and other hematological tumors[J]. *J Immunol*, 2011, 186 (3):1840-1848. DOI: 10.4049/jimmunol.1003032.
- [5] Katz J, Janik JE, Younes A. Brentuximab Vedotin (SGN-35) [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(20):6428-6436. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0488.
- [6] Buie LW, Pecoraro JJ, Horvat TZ, et al. Blinatumomab: A First-in-Class Bispecific T-Cell Engager for Precursor B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia[J]. *Ann Pharmacother*, 2015, 49(9): 1057-1067. DOI: 10.1177/1060028015588555.
- [7] Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372 (4):311-319. DOI: 10.1056/NEJMoa1411087.
- [8] Mahoney KM, Atkins MB. Prognostic and predictive markers for the new immunotherapies [J]. *Oncology (Williston Park)*, 2014, 28 Suppl 3:39-48.
- [9] 国家食品药品监督管理总局. 关于发布生物类似药研发与评价技术指导原则的通告(2015年第7号)[EB/OL]. 2015-02-28. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0087/115103.html>.
- [10] Lin TY, Zhang HY, Huang Y, et al. [Comparison between R-CHOP regimen and CHOP regimen in treating naive diffuse large B-cell lymphoma in China-- a multi-center randomized trial][J]. *Ai Zheng*, 2005, 24(12):1421-1426.
- [11] Casulo C, Maragulia J, Zelenetz AD. Incidence of hypogammaglobulinemia in patients receiving rituximab and the use of intravenous immunoglobulin for recurrent infections [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2013, 13(2):106-111. DOI: 10.1016/j.clml.2012.11.011.
- [12] Cohen S, Emery P, Greenwald M, et al. A phase I pharmacokinetics trial comparing PF-05280586 (a potential biosimilar) and rituximab in patients with active rheumatoid arthritis [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2016, 82(1):129-138. DOI: 10.1111/bcp.12916.

(收稿日期:2017-12-06)

(本文编辑:刘爽)