

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2023.03.07

伴侣动物用细胞毒类抗肿瘤药临床试验设计及评价要点

杨宇欣^{1,2}, 刘羽^{1,2}, 邱基程^{1,2}, 李格宾^{1,3}, 吴聪明^{1,2}, 汪霞⁴,
梁先明⁴, 苏富琴^{4*}, 曹兴元^{1,2*}

(1. 中国农业大学动物医学院, 北京 100193; 2. 中国农业大学国家兽药安全评价中心, 北京 100193;

3. 北京中农大动物医院有限公司, 北京 100193; 4. 中国兽医药品监察所, 北京 100081)

[收稿日期] 2022-09-30 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2023) 03-0044-07 [中图分类号] S851.66

[摘要] 肿瘤已经逐渐发展成为老年伴侣动物最为常见的疾病, 而目前国内并无伴侣动物专用的抗肿瘤药。细胞毒类抗肿瘤药是治疗恶性肿瘤的主要手段之一, 目前有许多兽药企业致力于此类抗肿瘤药的研发。本文以 EMA 和 FDA 发布的伴侣动物抗肿瘤药指导原则为依据, 结合国家药品监督管理局药品审评中心 (CDE) 发布的抗肿瘤药物临床试验技术指导原则对比分析, 对伴侣动物使用的细胞毒类抗肿瘤药研发过程中的临床试验设计关键技术要点进行了分析, 旨在为伴侣动物用细胞毒类抗肿瘤药临床评价提供参考。

[关键词] 临床试验; 伴侣动物; 细胞毒类抗肿瘤药; 疗效评价

Analysis of Clinical Trial Design and Evaluation Points of Cytotoxic Antitumor Drugs for Companion Animals

YANG Yu-xin^{1,2}, LIU Yu^{1,2}, QIU Ji-cheng^{1,2}, LI Ge-bing^{1,3}, WU Cong-ming^{1,2}, WANG Xia⁴,
LIANG Xian-ming⁴, SU Fu-qin^{4*}, CAO Xing-yuan^{1,2*}

(1. College of Veterinary Medicine, China Agricultural University, Beijing 100193, China;

2. National Center for Veterinary Drug Safety Evaluation, Beijing 100193, China;

3. China Agricultural University Veterinary Teaching Hospital, Beijing 100193, China;

4. China Institute of Veterinary Drug Control, Beijing 100081; China)

Corresponding author: SU Fu-qin, E-mail: qinginsu123@163.com; CAO Xing-yuan, E-mail: cxy@cau.edu.cn

Abstract: Neoplasia has gradually developed into the most commonly encountered disease in geriatric companion animals. Currently, there is no authorized anti-tumor drug specified using for companion animal in China. As cytotoxic antitumor drug is currently one of the main methods for treatment of malignant tumors, many veterinary

作者简介: 杨宇欣, 博士研究生, 从事创新兽药开发及评价研究; 刘羽, 博士研究生, 从事创新兽药开发及评价研究。二人为共同第一作者。

通讯作者: 苏富琴, E-mail: qinginsu123@163.com; 曹兴元, E-mail: cxy@cau.edu.cn

drug companies are committed to do research and development for these drugs. This article is based on EMA and FDA guidelines associating with companion animal antitumor drugs in combination with the CDE's technical guidelines for clinical trials of antitumor drugs. Key technical points of clinical trial designing in research and development process of companion animal cytotoxic anti-tumor drugs were reviewed in this article and to provide reference for the clinical evaluation of cytotoxic anti-tumor drugs for companion animals.

Key words: clinical trial; companion animal; cytotoxic antitumor drug; efficacy evaluation

近年来,随着我国生活水平和经济水平的发展,人们对精神情感的需求愈发重视,越来越多的伴侣动物进入人民群众的家庭,成为了人们生活中不可或缺的家庭成员。但随着营养和医疗水平的不断提高,宠物平均寿命的增长,老年性疾病日益增多,肿瘤就是最为常见的老年性疾病。导致宠物肿瘤发病机制有很多,例如遗传因素中的品种倾向,物理、化学和激素的影响等,并且越来越多的流行病学以及实验室研究已经证明慢性炎症可以促进肿瘤的发生与发展^[1]。据研究表明,大约 1/4 的犬在生命的某个阶段生长肿瘤,而十岁以上的犬几乎 50% 都会罹患癌症,大约 30% 的犬死于肿瘤^[2]。除死亡率较高外,犬猫常患肿瘤类型亦杂多,如乳腺肿瘤、淋巴瘤、软组织肉瘤、肥大细胞瘤、纤维肉瘤等^[3-6],严重影响了动物的生活质量和生存时间。面对此等现状,目前国内急需伴侣动物专用抗肿瘤药物,越来越多的兽药企业正致力于抗肿瘤药的新药开发。

细胞毒类抗肿瘤药在肿瘤临床上具有重要地位,作为无法手术的肿瘤化疗、围手术期化疗、靶点不明确的肿瘤化疗、预防肿瘤复发和转移等的首选化学治疗手段。细胞毒类抗肿瘤药可直接杀伤肿瘤细胞,即具有细胞毒性,其作用机制包括干扰核酸生物合成、直接影响 DNA 结构和功能、干扰转录过程和阻止 RNA 合成、干扰蛋白质合成与功能、干扰微管系统和抑制拓扑异构酶等。宠物临床多用的抗肿瘤药物为长春新碱、环磷酰胺、洛莫司汀、米托蒽醌、铂类等,米托蒽醌是 DNA 拓扑异构酶 II 抑制剂,能诱导 DNA 链断裂;长春新碱是一种细胞周期特异性药物,结合于微管蛋白,抑制微管结构的组装和阻止有丝分裂的中期,使癌细胞不能发生有

丝分裂^[7];环磷酰胺为烷化剂,能与肿瘤细胞 DNA、RNA 或蛋白质的亲核基团起到烷化作用而导致肿瘤细胞死亡,也可抑制调节性 T 细胞并诱导抗肿瘤免疫反应^[8]。细胞毒类抗肿瘤药在杀灭或抑制肿瘤细胞的同时,也会对快速生长的正常组织细胞产生一定程度的损害,易使患病动物出现多种毒性反应,并成为化疗限制剂量使用的关键因素。由于细胞毒类抗肿瘤药物具上述特点,此类药物临床研究阶段会有一定的特殊性^[8]。开发兼具较好疗效、安全性和适用于伴侣动物临床的细胞毒类抗肿瘤药物仍然是一个巨大的挑战。本文以 EMA^[9-10]和 FDA^[11]发布的伴侣动物抗肿瘤药评价指导原则为依据,结合国家药品监督管理局药品审评中心(CDE)发布的《抗肿瘤药物临床试验技术指导原则》^[12]和《抗肿瘤药物临床试验终点技术指导原则》^[13]对比分析,对伴侣动物使用的细胞毒类抗肿瘤药研发过程中的临床试验设计关键技术要点进行分析,为伴侣动物细胞毒类抗肿瘤药物临床研究提供参考。

1 I 期临床试验设计及评价要点

I 期临床试验旨在对细胞毒类抗肿瘤药在靶动物体内安全性和耐受性进行评价,确定药物对靶动物的剂量限制性毒性(DLT)和最大耐受剂量(MTD),同时了解新药在患病靶动物中的药代动力学特征,获取初步药代动力学参数,并初步观察疗效,进行可能的药代动力学/药效动力学(PK/PD)分析,为后续确定临床最终给药方案提供依据^[12]。

1.1 受试动物 根据 EMA^[10]规定,在 I 期临床研究阶段,健康动物或患病动物均可作为研究对象,但应该充分说明理由,而对于入组动物选择标准 EMA 未进行规定。CDE^[12]在抗肿瘤药临床试验技

术指导原则中指出:对于细胞毒类抗肿瘤药,由于抗肿瘤药往往伴随着较大毒性反应,为避免健康受试者遭受不必要的损害,同时为了真实反映药物在患者中的安全有效性,一般应当选择肿瘤患者进行首次研究,同时对入组和排除标准进行了规定。FDA^[11] 建议在选择入组动物时,应考虑其既往治疗史、肿瘤分期、肿瘤位置、是否转移等事项。

结合目前伴侣动物用细胞毒类抗肿瘤药的临床研究^[14-15],除参考邱基程等发表的《伴侣动物非细胞毒类抗肿瘤药物临床试验设计及评价要点》中动物纳入和排除标准^[16],还需注意以下几点:(1) 进入 I 期试验的伴侣动物应是对标准治疗无效或缺乏有效治疗的个体^[17];(2) 入组治疗时间应与以往治疗有足够的时间间隔,无药期至少 14 d,且建议试验期间不采用其他治疗方式^[18];(3) 肿瘤表面溃疡的伴侣动物应排除(仅限于药物直接瘤内注射,因其可能导致药物剂量损失)。试验过程中应详细记录年龄、品种、性别、绝育状态和体重等信息,并对治疗过程进行详细记录。

1.2 试验设计原则 给药方案是决定药物疗效和安全性的关键性因素之一。剂量越高,疗效可能越好,但对于细胞毒类抗肿瘤药而言,大多数此类药物存在剂量-毒性依赖关系,起始剂量需谨慎选择。CDE 建议细胞毒类抗肿瘤药人体 I 期临床试验的单次给药起始剂量是非临床实验中啮齿类动物 MTD 剂量的 1/10 或非啮齿类动物 MTD 剂量的 1/6^[12]。FDA 规定大型伴侣动物(体重 > 10 kg)应以体表面积为剂量单位给药(mg/m^2),而小型动物(体重 ≤ 10 kg)则以 mg/kg BW 为剂量单位给药^[11]。长期毒性试验测得的受试动物最大耐受量(按体表面积计算)是估算 I 期临床试验起始剂量的重要依据之一^[8]。

参考 FDA^[11],伴侣动物用细胞毒类抗肿瘤药 I 期临床试验给药方案主要采用剂量递增的方式进行,以确定 MTD。一旦确定了起始剂量,Fibonacci 或其改良方法是设计剂量增量的最常用方法^[19-20]。细胞毒类抗肿瘤药在临床试验阶段常采用经典 3+3 设计^[21-24],如:每一剂量水平 3 只

受试动物,若某一剂量组有一例出现 DLT,则在该剂量水平上增加 3 例受试动物,若不再出现 DLT,则继续下一剂量水平试验,若仍然出现 DLT 则停止试验。当某一剂量水平 ≥ 2 例出现 DLT,该剂量水平的前一个剂量水平定义为 MTD^[25-26]。即使某些毒性是可逆的,但毒性的严重程度依旧限制进一步增加剂量,CDE 建议细胞毒类药物,剂量逐渐递增到 MTD 就可停止爬坡^[12,24]。有研究者表示,MTD 的前一个剂量水平可作为 II 期临床试验推荐剂量^[27]。

1.3 不良反应观察和评价 在伴侣动物抗肿瘤药物疗效和安全性研究中,FDA 指南^[11] 建议用最新的兽医合作肿瘤学小组-不良事件通用术语标准(VCOG-CTCAE)评价临床试验中出现的不良反应。伴侣动物在细胞毒类抗肿瘤药治疗过程中的主要不良反应包括皮肤反应^[28-30]、神经毒性^[31]、骨髓抑制、消化道毒性和心脏毒性等。

伴侣动物用细胞毒类抗肿瘤药 I 期临床研究不良反应评价与分析内容包括但不限于(1) 眼观是否有皮肤反应;(2) 血常规、生理生化、尿液等检测^[26,32];(3) ECOG 制定的活动状态评分表对受试动物进行体力状况评分^[26,32];(4) 不良事件统计^[15,22](根据 VCOG-CTCAE 对受试动物的不良反应进行分级评估并做好记录,判断不良反应与受试药物的相关性、可逆性和可预防措施。需特别注意毒性反应)。

2 II 期临床设计及评价要点

II 期临床研究是为了考察药物是否具有抗肿瘤作用,了解药物的抗肿瘤谱,选择敏感瘤种,判断给药剂量和方案的可行性,为 III 期临床试验提供充分的依据。除此之外,需观察不良反应并详细记录,除常见的不良反应外,需要重点观察毒性反应(尤其剂量限制毒性)等。

2.1 试验动物 II 期临床试验受试动物入选条件和排除标准与 I 期基本相同,或根据 I 期结果做适当调整。其中,CDE^[12] 建议人医 II 期临床试验尽可能分别考察多种瘤种,这样更有利于选出最具开发价值的适应证进行 III 期临床研究,减少研发风险。

伴侣动物用抗肿瘤药开展 II 期临床试验前,建议对患病宠物的基本信息进行详细记录,确定瘤种、肿瘤分期。每个人选受试动物,其所患肿瘤至少有一种客观可测量指标或可评价指标,如客观缓解率(ORR)等,动物入组应建立跟踪档案详细记录入组信息。

2.2 试验设计原则 II 期临床试验是在 I 期基础上的探索性试验,为 III 期试验进一步优化给药方案。在探索单药治疗效果时,II 期临床试验可采用单臂设计或剂量对照^[12]。单臂研究即单组临床研究,没有为试验组设计对应的对照,需采用他人或历史研究结果,与试验组进行对照。在人用抗肿瘤药的临床试验阶段,许多研究会采用单臂设计^[33-35]。若采用剂量对照进行 II 期临床试验,参考 ICH E10^[36] 对照组应根据实际需求从安慰剂对照、空白对照、剂量对照、阳性药物对照中进行选择。CDE 建议有常规标准有效治疗方法时,应尽量采用随机对照设计,将常规标准有效治疗方法作为对照^[12],目的是尽早检验出药物与常规有效药物相比,在疗效上是否具有优势。对于给药方案的优化,可以同时采用两个或多个剂量组,对包括给药剂量、速度、间隔、疗程等进行细化和调整。细胞毒类抗肿瘤药由于其毒性较大,为减少不良反应,可能涉及联合用药,联合用药的选择标准包括但不限于^[12]:(1)影响试验药物的疗效;(2)与试验药物存在相互作用;(3)增加不良反应的可能性。在试验过程中若发生联合用药或有其他药物伴随治疗需详细记录和说明。

2.3 疗效评价及临床终点 II 期临床试验的主要目的是初步考察药物的生物活性,所以对试验药物疗效的观察和评价变得尤为重要。II 期临床试验通常采用的疗效观察指标是客观缓解率(ORR)^[34,37],遵照国际上通用的 RECIST 标准来评估。ORR 作为反映药物活性的良好指标,但不一定能代表生存获益,CDE 建议^[12-13]在观察 ORR 的同时观察其他能反映临床获益的指标,如,无病生存期(DFS)、疾病进展时间(TTP)、无进展生存期(PFS)和治疗失败时间(TTF)。EMA 指出^[10]细胞

毒性抗肿瘤药通过引起细胞死亡而使肿瘤缩小发挥作用,这表明除了毒性之外,ORR 是药物活性的准确终点指标。

人用细胞毒类抗肿瘤药在 II 期临床考察药物安全性和有效性时,常评估 ORR、疾病控制率(DCR)、PFS、总生存期(OS)和毒性特征^[38-41]。FDA 指南指出实体瘤的 RECIST 和世界卫生组织标准(WHO)都描述了评估疾病进展的标准。结合研究者的报道^[18,42-44],在伴侣动物用抗肿瘤药的有效性研究中,常使用兽医合作肿瘤学小组-实体瘤反应评估标准(VCOG-RECIST)以评估伴侣动物用细胞毒类抗肿瘤药的疗效。伴侣动物用细胞毒类抗肿瘤药在 II 期临床试验评估环节,评估肿瘤反应主要为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病进展(PD)和疾病稳定(SD)^[45-46]。完全缓解定义为肿瘤消退且六个月内无复发;肿瘤大小减小 30% 以上即为部分缓解;肿瘤大小减小 30% 以内或增大 20% 以内定义为疾病稳定;若肿瘤大小增大 20% 以上即为疾病进展^[14]。同时,伴侣动物和人一样,在治疗过程中,健康相关的生活质量(HRQoL)也是重要考察因素。值得注意的是,选择 ORR 和 CR 作为终点指标,该试验可设计为单臂或随机研究。单臂试验不能充分体现时间-事件终点,所以 DFS、OS、PFS、TTP 等可作为随机研究的终点指标,但在单臂试验中不适用^[13]。

3 III 期临床设计及评价要点

III 期临床试验为剂量确证性研究,即在非临床试验和 I/II 期临床试验的基础上进一步研究,通过大样本、随机、对照研究设计,明确药物对特定靶动物的有效性和安全性,评价受试药物的临床获益情况和药物毒性反应。

3.1 试验动物 试验动物所患肿瘤应是 II 期临床试验证实药物有效的肿瘤类型,其余基本入选要求和排除标准参考 I/II 期即可。

3.2 试验设计原则 CDE 规定 III 期临床试验必须采用随机设计,一般选择生存期作为临床终点指标。由于细胞毒类抗肿瘤药物具有明显的毒性特点,所以需要采用不同的给药方案和给药途径,导

致盲法在大部分细胞毒类抗肿瘤药中难以实施。若选择开放设计,则需对减少开放设计导致的偏差所采取的措施都予以考虑和说明^[12]。EMA 建议Ⅲ期临床试验选择通常采用随机盲法设计,但出于安全性考虑,不同研究中药毒性有差异,尽管开放设计可能影响准确终点的可用性,仍可以被接受^[10]。根据Ⅱ期临床研究结果确定的预期剂量进行治疗,在治疗期间使用 VCOG - RECIST 评估药物疗效,并以 VCOG - CTCAE 对不良事件进行分级,记录试验期间每只受试动物收集的数据(包括体格检查和肿瘤相关检查)^[47-48]。若有剂量调整、辅助治疗或抢救,应阐明原因并详细记录。参考王学伟等^[49]发表的综述,细胞毒类抗肿瘤药的毒性是基于剂量限制性毒性(DLT)研究,不要求超过临床推荐剂量的靶动物安全性试验。

3.3 疗效评价及临床终点 Ⅲ期临床试验主要对药物是否能临床获益进行评价,因此通常选用能衡量临床受益的终点指标,如总生存(OS)的延长等,来支持该抗肿瘤药物是否被批准上市^[12]。目前常用的疗效观察指标有 PFS、DFS、OS、TTP、TTF、ORR、HRQoL 等,也可参考以临床获益率(CBR)等作为疗效观察指标^[50]。EMA 指出Ⅲ期临床试验的总体目标是将疾病进展推迟到有临床意义的程度,并在剩余的生命中维持或改善生活质量,所选临床终点应考虑以上目标内容^[10]。在Ⅲ期临床试验中,应根据细胞毒类抗肿瘤药实际情况进行综合考虑,选择合适的主次要疗效观察指标,对人来说,总生存期是评价抗肿瘤药临床获益的首选终点^[12-13],但在宠物抗肿瘤研究中,使用 OS 作为试验终点应充分考虑药物的治疗影响和安乐死因素。

4 分析与讨论

一般细胞毒类抗肿瘤药皆具有多种不良反应,在Ⅰ期临床试验阶段需对受试药物安全性进行更精密的评价。若采用 MTD 作为建议剂量,虽会尽可能多的杀死肿瘤细胞,但不良反应依旧可能影响细胞毒类抗肿瘤药的使用和治疗。有研究推荐可使用 MTD 的前一个剂量水平作为Ⅱ期临床试验推荐剂量^[27]。Ⅱ期通常采用 ORR 作为疗效观察指

标,可以较直观地了解受试药的效果,肿瘤进展是反映肿瘤的自然进程,可通过 TPP 和 PFS 进行评价。而与 TPP 相比,PFS 更常被选为替代终点。细胞毒类抗肿瘤药具有剂量 - 毒性关系,而 PFS 其定义中包括死亡,所需生存研究病历较少,且可以更好地反映出受试药物的毒副作用^[50],但并不是所有情况都适用,需根据受试药物具体分析。在Ⅲ期临床试验中,临床获益和对不良事件的评估并不是评价受试药物的唯一方式,对于伴侣动物而言,受试药物使用后是否可以改善生活质量也至关重要,在健康和医疗领域中,加大对处于治疗中患病宠物生活质量的关注,同时也不能忽视主体治疗结束后及其他阶段的宠物状况,在提高宠物临床肿瘤治疗水平时,也要加强在 HRQoL 方面的评价。伴随着新型细胞毒类抗肿瘤药的出现,不同的药物往往差异较大,需对受试药物进行具体分析,从而为Ⅱ期、Ⅲ期临床试验选择适合的疗效评价及临床终点。

参考文献:

- [1] Karin M, Lawrence T, Nizet V. Innate immunity gone awry: linking microbial infections to chronic inflammation and cancer [J]. *Cell*, 2006, 124(4):823 - 835.
- [2] Davis, B W, E A Ostrander. Domestic dogs and cancer research: a breed - based genomics approach [J]. *ILAR journal*, 2014, 55(1):59 - 68.
- [3] 姜惠心, 祁子泰, 高修歌, 等. 犬乳腺肿瘤化学治疗药物的研究进展 [J]. *畜牧与兽医*, 2021. 53(12):116 - 122.
Jiang H X, Qi Z T, Gao X G, *et al.* Research progress of chemotherapeutic drugs for canine mammary tumor [J]. *Animal Husbandry and Veterinary Medicine*, 2021. 53(12):116 - 122.
- [4] 陈丽玲. 犬常见肿瘤性疾病的临床诊断学研究 [D]. 扬州大学, 2015.
Chen L L. Clinical diagnostic research of common canine tumor diseases [D]. Yangzhou University, 2015.
- [5] Dobson J M, Samuel S, Milstein H, *et al.* Canine neoplasia in the UK: estimates of incidence rates from a population of insured dogs [J]. *Journal of small animal practice*, 2002, 43(6): 240 - 246.
- [6] Šošarić - Zuckermann I C, Hoh? teter M, Beck A, *et al.* Incidence and types of canine tumours in Croatia [J]. *Veterinarski arhiv*, 2013, 83(1):31 - 45.

- [7] 陈敏斌. C6 神经酰胺增敏长春新碱抗肿瘤作用机制研究 [D]. 苏州大学, 2015.
Chen M B. Study on the antitumor mechanism of C6 ceramide - sensitized vincristine [D]. Soochow University, 2015.
- [8] Le D T, Jaffee E M. Regulatory T - cell modulation using cyclophosphamide in vaccine approaches: a current perspective [J]. *Cancer Res*, 2012, 72(14):3439 - 3444.
- [9] EMA. Revised policy for classification and incentives for veterinary medicinal products indicated for minor use, minor species (MUMS)/limited market[EB/OL], 2013.
- [10] EMA/CVMP. Guideline on dossier requirements for anticancer medicinal products for dogs and cats[EB/OL], 2022.
- [11] FDA. Oncology Drugs for Companion Animals Guidance for Industry[EB/OL], 2017.
- [12] 国家药品监督管理局药品审评中心(CDE). 抗肿瘤药物临床试验技术指导原则[EB/OL], 2012.
Center for Drug Evaluation (CDE). Technical Guidelines for Clinical Trials of Antitumor Drugs[EB/OL], 2012.
- [13] 国家药品监督管理局药品审评中心(CDE). 抗肿瘤药物临床试验终点技术指导原则[EB/OL], 2012.
Center for Drug Evaluation (CDE). Technical Guidelines for End Points of Clinical Trials of Antitumor Drugs[EB/OL], 2012.
- [14] Cai S, Zhang T, Forrest W C, *et al.* Phase I - II clinical trial of hyaluronan - cisplatin nanoconjugate in dogs with naturally occurring malignant tumors [J]. *American journal of veterinary research*, 2016, 77(9):1005 - 1016.
- [15] Axiak S M, Selting K A, Decedue C J, *et al.* Phase I dose escalation safety study of nanoparticulate paclitaxel (CTI 52010) in normal dogs[J]. *International journal of nanomedicine*, 2011, 6:2205.
- [16] 邱基程, 杨宇欣, 李格宾, 等. 伴侣动物用非细胞毒类抗肿瘤药临床试验设计及评价要点[J]. *中国兽药杂志*, 2022.
Qiu J C, Yang Y X, Li G B, *et al.* Analysis of Clinical Trial Design and Evaluation Points of Non - cytotoxic Antitumor Drugs for Companion Animals[J]. *Chinese Journal of Veterinary Drug*, 2022.
- [17] Vail D M. Cancer clinical trials: development and implementation[J]. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 2007, 37(6):1033 - 1057.
- [18] De Ridder T R, Campbell J E, Burke - Schwarz C, *et al.* Randomized controlled clinical study evaluating the efficacy and safety of intratumoral treatment of canine mast cell tumors with tigilanol tiglate (EBC - 46) [J]. *Journal of veterinary internal medicine*, 2021, 35(1):415 - 429.
- [19] Penel N, A Kramar. What does a modified - Fibonacci dose - escalation actually correspond to [J]? *BMC medical research methodology*, 2012, 12(1):1 - 5.
- [20] Rogatko A, Schoeneck D, Jonas W, *et al.* Translation of innovative designs into phase I trials [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2007, 25(31):4982 - 4986.
- [21] Richardson, P G, Siegel D, Baz R, *et al.* Phase I study of pomalidomide MTD, safety, and efficacy in patients with refractory multiple myeloma who have received lenalidomide and bortezomib [J]. *The Journal of the American Society of Hematology*, 2013, 121(11):1961 - 1967.
- [22] Wouda R, S Hocker, M Higginbotham. Safety evaluation of combination carboplatin and toceranib phosphate (Palladia) in tumour - bearing dogs: A phase I dose finding study [J]. *Veterinary and comparative oncology*, 2018, 16(1):E52 - E60.
- [23] Infante J R, Keedy V L, Jones S F, *et al.* Phase I and pharmacokinetic study of IHL - 305 (PEGylated liposomal irinotecan) in patients with advanced solid tumors [J]. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 2012, 70(5):699 - 705.
- [24] Robat C, London C, Bunting L, *et al.* Safety evaluation of combination vinblastine and toceranib phosphate (Palladia?) in dogs: a phase I dose - finding study [J]. *Veterinary and comparative oncology*, 2012, 10(3):174 - 183.
- [25] Gan H K, Millward M, Hua Y, *et al.* First - in - human phase I study of the selective MET inhibitor, savolitinib, in patients with advanced solid tumors: safety, pharmacokinetics, and antitumor activity [J]. *Clinical Cancer Research*, 2019, 25(16):4924 - 4932.
- [26] Rassnick K M, Muindi J R, Johnson C S, *et al.* In vitro and in vivo evaluation of combined calcitriol and cisplatin in dogs with spontaneously occurring tumors [J]. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 2008, 62(5):881 - 891.
- [27] Eisenhauer E A, O' Dwyer P J, Christian M, *et al.* Phase I clinical trial design in cancer drug development [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2000, 18(3):684 - 684.
- [28] Eguia B, Ruppert A M, Fillon J, *et al.* Skin toxicities compromise prolonged pemetrexed treatment [J]. *Journal of Thoracic Oncology*, 2011, 6(12):2083 - 2089.
- [29] Yildiz O, Ozguroglu M, Yanmaz M T, *et al.* Paraneoplastic pemphigus associated with fludarabine use [J]. *Medical oncology*, 2007, 24(1):115 - 118.
- [30] Lacouture M E, Reilly L M, Gerami P, *et al.* Hand foot skin reaction in cancer patients treated with the multikinase inhibitors sorafenib and sunitinib [J]. *Annals of Oncology*, 2008, 19(11):

- 1955 – 1961.
- [31] Schiff D, P Y Wen, M J Van Den Bent. Neurological adverse effects caused by cytotoxic and targeted therapies [J]. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2009, 6(10):596 – 603.
- [32] Marr A K, Kurzman I D, Vail D M. Preclinical evaluation of a liposome – encapsulated formulation of cisplatin in clinically normal dogs[J]. *American journal of veterinary research*, 2004, 65(11):1474 – 8.
- [33] Tenhunen O, Lasch F, Schiel A, *et al.* Single – Arm Clinical Trials as Pivotal Evidence for Cancer Drug Approval; A Retrospective Cohort Study of Centralized European Marketing Authorizations Between 2010 and 2019 [J]. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 2020, 108(3): 653 – 60.
- [34] Oxnard G R, Wilcox K H, Gonen M, *et al.* Response Rate as a Regulatory End Point in Single – Arm Studies of Advanced Solid Tumors[J]. *JAMA oncology*, 2016, 2(6): 772 – 9.
- [35] Hamauchi S, Furuse J, Takano T, *et al.* A multicenter, open – label, single – arm study of anamorelin (ONO – 7643) in advanced gastrointestinal cancer patients with cancer cachexia [J]. *Cancer*, 2019, 125(23):4294 – 302.
- [36] Regist F. International Conference on Harmonisation; choice of control group and related issues in clinical trials; availability. Notice[J]. *federal register*, 2001, 66(93):24390.
- [37] Horwitz S M, Advani R H, Bartlett N L, *et al.* Objective responses in relapsed T – cell lymphomas with single – agent brentuximab vedotin[J]. *Blood*, 2014, 123(20):3095 – 100.
- [38] Anzai M, Morikawa M, Okuno T, *et al.* Efficacy and safety of nanoparticle albumin – bound paclitaxel monotherapy as second – line therapy of cytotoxic anticancer drugs in patients with advanced non – small cell lung cancer[J]. *Medicine*, 2017, 96(51):e9320.
- [39] Kaira K, Sunaga N, Tomizawa Y, *et al.* A phase II study of amrubicin, a synthetic 9 – aminoanthracycline, in patients with previously treated lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2010, 69(1): 99 – 104.
- [40] Hersh E M, O'day S J, Ribas A, *et al.* A phase 2 clinical trial of nab – paclitaxel in previously treated and chemotherapy – naive patients with metastatic melanoma[J]. *Cancer*, 2010, 116(1): 155 – 63.
- [41] Hu W, Zhang Z. A phase II clinical study of using nab – paclitaxel as second – line chemotherapy for Chinese patients with advanced non – small cell lung cancer [J]. *Medical oncology (Northwood, London, England)*, 2015, 32(6):498.
- [42] Miller J, Campbell J, Blum A, *et al.* Dose Characterization of the Investigational Anticancer Drug Tigilanol Tiglate (EBC – 46) in the Local Treatment of Canine Mast Cell Tumors[J]. *Frontiers in veterinary science*, 2019, 6:106.
- [43] Leblanc A K, Atherton M, Bentley R T, *et al.* Veterinary Cooperative Oncology Group – Common Terminology Criteria for Adverse Events (VCOG – CTCAE v2) following investigational therapy in dogs and cats [J]. *Veterinary and comparative oncology*, 2021, 19(2):311 – 52.
- [44] Brown G K, Campbell J E, Jones P D, *et al.* Intratumoural Treatment of 18 Cytologically Diagnosed Canine High – Grade Mast Cell Tumours With Tigilanol Tiglate [J]. *Frontiers in veterinary science*, 2021, 8:675804.
- [45] Grant I A, Rodriguez C O, Kent M S, *et al.* A phase II clinical trial of vinorelbine in dogs with cutaneous mast cell tumors[J]. *Journal of veterinary internal medicine*, 2008, 22(2):388 – 93.
- [46] Rassnick K M, Moore A S, Russell D S, *et al.* Phase II, open – label trial of single – agent CCNU in dogs with previously untreated histiocytic sarcoma[J]. *Journal of veterinary internal medicine*, 2010, 24(6):1528 – 31.
- [47] Allstadt S D, Rodriguez C O, JR., Boostrom B, *et al.* Randomized phase III trial of piroxicam in combination with mitoxantrone or carboplatin for first – line treatment of urogenital tract transitional cell carcinoma in dogs[J]. *Journal of veterinary internal medicine*, 2015, 29(1):261 – 7.
- [48] Skorupsk K A, Uhl J M, Szivek A, *et al.* Carboplatin versus alternating carboplatin and doxorubicin for the adjuvant treatment of canine appendicular osteosarcoma: a randomized, phase III trial[J]. *Veterinary and comparative oncology*, 2016, 14(1): 81 – 7.
- [49] 王学伟, 冯华兵, 徐倩, 等. 犬猫用抗肿瘤药指导原则要点分析[J]. *中国兽药杂志*, 2022, 56(7):34 – 39.
- Wang X W, Feng H B, Xu Q, *et al.* Overview of FDA/EMA guideline on dossier requirements for anticancer medicinal products for dogs and cats[J]. *Chinese Journal of Veterinary Drug*, 2022, 56(7): 34 – 39.
- [50] Wang J, Sun Y, Liu Y, *et al.* Results of randomized, multicenter, double – blind phase III trial of rh – endostatin (YH – 16) in treatment of advanced non – small cell lung cancer patients[J]. *Zhongguo fei ai za zhi = Chinese journal of lung cancer*, 2005, 8(4):283 – 90.