

已上市基因治疗产品的非临床研究分析

Non-clinical analysis of marketed gene therapy products

周宇, 王士奇, 孙涛,
王庆利, 叶旋

(国家药品监督管理局药品审评中心, 北京
100022)

ZHOU Yu, WANG Shi - qi,
SUN Tao, WANG Qing - li,
YE Xuan

(Center for Drug Evaluation, China
National Medical Products
Administration, Beijing 100022, China)

收稿日期: 2022-10-06

定稿日期: 2022-11-01

作者简介: 周宇(1986-), 男, 硕士, 主要从事药
品技术审评工作

通信作者: 叶旋, 副研究员

Tel: (010) 85243172

E-mail: yex@cde.org.cn

摘要: 基因治疗产品通过所转导遗传物质的转录或翻译而发挥作用。基于蛋白的疗法需要反复给药, 而如果可修复病人的错误基因或直接提供正确的基因, 那么单次治疗就有可能产生持续的治疗效果。随着基因治疗的突破性发展, 为某些罕见疾病(尤其是单基因遗传病)提供了一次治愈的可能, 或将成为未来治疗人类疾病的重要手段。国家药品监督管理局于2021年12月发布了《基因治疗产品非临床研究与评价技术指导原则》, 为基因治疗产品的研发提供建议, 以支持开展相应的临床试验。本文回顾和梳理了已上市的3种基因治疗产品所开展的非临床研究, 并分别从药理学、药代动力学和毒理学等方面对基因治疗产品非临床评价的关注要点进行分析和探讨, 供研究者关注或参考。

关键词: 基因治疗; 单基因遗传病; 非临床研究; 腺相关病毒载体; 安全性

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2023.02.031

中图分类号: R95 **文献标志码:** C

文章编号: 1001-6821(2023)02-0300-05

Abstract: Gene therapy products work through the transcription or translation of the genetic material being transferred. Protein-based therapies require repeated dosing, whereas if a patient's faulty gene can be fixed or the correct gene can be delivered directly, a single treatment may have a lasting effect. With the breakthrough development of gene therapy, it provides the possibility of a cure for some rare diseases (especially single gene genetic diseases), or it will become an important means to treat human diseases in the future. In December 2021, the National Medical Products Administration issued the Guideline for Non-clinical Research and Evaluation of Gene Therapy Products to provide suggestions for the development of gene therapy products and support clinical trials. In this paper, the non-clinical studies of three gene therapy products on the market were reviewed and summarized, and the key points of non-clinical evaluation of gene therapy products were analyzed and discussed from the perspectives of pharmacology, pharmacokinetics and toxicology, so as to draw attention or provide reference for researchers.

Key words: gene therapy; single gene genetic diseases; non clinical studies; adeno-associated virus carrier; security

基因治疗(gene therapy)概念的形成可以追溯到20世纪70年代, 科学家首次提出基因交换和基因优化的理念。随后, 一篇发表在《Science》杂志的文章中正式提出使用基因疗法作为治疗人类遗传疾病的手段, 单基因遗传病可通过给病人提供正确的基因来治疗^[1-4]。

截至目前,在针对单基因遗传病的基因治疗领域,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)和欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)共批准了3款以腺相关病毒作为载体,并通过直接注射进行递送的基因治疗产品^[5-6]。尽管已有上市药物的研发经验,但由于基因治疗产品种类、作用机制、作用特点、安全性风险差异较大,使其非临床研究相对于传统药物而言存在新的问题和挑战。本文通过对上述3个已上市基因治疗产品所开展的非临床研究进行梳理分析,扼要探讨基因治疗产品在非临床研究中需要特别关注的问题,为我国探索和实践此类产品的研发和监管提供参考。

1 非临床研究概要

1.1 治疗策略

基因治疗需要确定疾病的遗传基因,选择合适的递送系统,将治疗性基因导入以发挥治疗作用。通过非整合载体将基因递送到长期存活的细胞或缓慢分裂的细胞内,并确保该基因在细胞存活期间持续表达,目前已上市的基因治疗产品均采用了这样的治疗策略。本文着重介绍已上市这3个基因治疗产品的非临床研究方面情况。

1.2 递送方式

与小分子药物不同,大多数基因治疗的分子无法通过自由扩散越过生理屏障进入细胞内部,且面临在血液循环中被降解的问题。经过多年的发展,已发展出包括病毒载体、非病毒载体等多种用于人体基因治疗的递送途径。由于病毒载体可以高效地感染人类细胞,具有传递其基因组进入细胞的分子机制,多数基因治疗方案采用病毒作为递送载体。目前,最常见的病毒载体有逆转录病毒、腺相关病毒、腺病毒和慢病毒等^[7]。腺相关病毒(adeno-associated virus, AAV)是最为常用的病毒载体,可感染分裂和非分裂细胞,在不直接插入宿主基因组的情况下,呈卫星状态游离于宿主细胞基因之外长期稳定表达^[8]。但外源基因容量有限(通常在4.5到4.9 kb之间)也限制了它的应用,科学家们目前正试图克服这一限制。

非病毒的脂质体载体在安全性方面(如遗传毒性)具有优势,脂质体将外源基因包裹后与细胞膜结合,由于脂质体与细胞膜的相似性而发生融合,使得外源基因进入细胞。脂质体细胞转染的方法目前已经相对成熟,该方法简单、无免疫原性、细胞毒性低,但转染效率不高,多为瞬时表达。目前,脂质体在基因治疗领域多被用于体外细胞转染,而体内递送应用随着新型脂质体的产生和组合,正在迅速发展。

1.3 非临床研究设计的总体考虑

根据产品具体特点和早期临床试验计划制定非临床研究计划,用以评估产品在目标患者人群中的风险-获益特征。基因治疗产品非临床研究为临床试验提供支持性信息,研究内容一般为药理学、药代动力学、毒理学,用于提供作用机制有效性证据、明确生物分布特点、确定药理作用特征、了解毒理学特征(确定靶器官、暴露量-反应关系和可逆性等)、确定首次人体试验的安全剂量水平、建议临床给药途径和剂量递增计划、支持患者入组标准、确定可指导临床监测的生理参数、提示临床试验风险等^[9]。

2 药理学

2.1 动物模型的选择

Zolgensma在新生SMNdelta7小鼠中进行了体内有效性研究,该模型缺乏内源性小鼠运动神经元存活基因1(survival motor neuron gene 1, SMN1)基因,但携带2份完整的人类SMN基因(*hSMN2*)和另外2份去除外显子7的*hSMN2*基因,以提供足够的SMN表达而防止胚胎死亡^[10]。Luxturna则分别采用基因敲除和自发基因突变模型考察了其有效性^[11]。*RPE65*-/- (Retinal pigment epithelial membrane protein)模型通过靶向破坏小鼠*RPE65*建立模型,在3到4月龄时视网膜功能出现严重异常(进行性视网膜变性),15周龄时视网膜生理学和生物化学发生变化,视杆光感受器(photoreceptors, PRs)外节盘紊乱,视网膜电图(electroretinography, ERG)检测可见视杆功能消失;*rd12*小鼠是一种*RPE65*自发基因突变模型,通过间接检眼镜和ERG进行筛选,该基因缺陷被鉴定为*RPE65*基因第3外显子的无义突变,预计会导致蛋白质功能丢失,模型在3周龄时表现出ERG反应减弱,在大约3月龄时出现视网膜变性;*RPE65*缺陷犬模型是由*cRPE65*基因纯合突变而自然产生的,其基因中4个碱基对的缺失会导致移码和过早终止密码子,进而导致*RPE65*蛋白不表达,该模型表现出的疾病表型与人类视网膜变性相似,包括先天性视力障碍,并发展为视网膜变性。Glybera在分别使用脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase, LPL)缺陷(*LPL*-/-)小鼠和猫的研究中验证了其治疗LPLD的机制和原理^[12],*LPL*-/-小鼠可见持续的高三酰甘油血症伴随总胆固醇(total cholesterol, TC)升高和高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)降低,且不能存活超过24 h;*LPL*-/-猫为自然产生的LPLD猫品系,其表型类似于人类LPL缺乏症,有乳状血浆、黄瘤病和视网膜脂血症,且血浆三酰甘油浓度异常高。

2.2 概念验证研究

新生 SMNdelta7 小鼠单次静脉给予 $1.2 \times 10^{13} \sim 1.1 \times 10^{14} \text{ vg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的 Zolgensma 后,生存率可见剂量依赖性的改善,中位数生存期从 15 d 增加至 49 d(批号:600156);在 SMNdelta7 小鼠中使用早期非临床批次载体开展的其他研究表明,其运动功能、神经肌肉传递、体重增加和心脏功能均有改善;在出生后第 1 或 2 天给药的小鼠中,生存率和体重增加的改善最高。*RPE65 - / -* 小鼠和 *rd12* 小鼠模型视网膜下注射 Luxturna(每只眼 $1 \times 10^9 \text{ vg}$) 后,均可见注射眼 RPE 细胞表达 RPE65 和视网膜电图(electroretinogram, ERG)改善, *rd12* 小鼠还可见视力改善; *RPE65* 突变犬经视网膜下给予(双侧同时给药) Luxturna(每只眼 $8.25 \times 10^{10} \text{ vg}$) 后,可改善瞳孔反应、ERGs 和视觉行为,减少眼球震颤,在 RPE 细胞中可检测到 RPE65 蛋白;此外,经视网膜下注射 Luxturna(每只眼 $1.5 \times 10^{11} \text{ vg}$)(第 0 天注射 1 只眼, 13 ~ 15 d 后注射对侧眼)后,可在第一眼注射后 2 周内改善定向能力(navigation)和瞳孔对光反射,第二眼注射后视觉行为进一步改善,眼球震颤减少。*LPL* 缺陷小鼠和猫模型单次经肌肉注射 Glybera,可诱导人源 *LPL* 的持久表达,改善三酰甘油血症和脂血症,并可延长 *LPL* 缺陷小鼠的生存期。

基因治疗产品一般针对具体的基因缺陷所设计,上述 3 个已上市产品在非临床研究阶段的药理学研究中均采用了转基因动物作为试验模型。Zolgensma 的主要药效学试验包含 6 个独立的研究,试验中均采用临床批次样品,包括 I 期临床(批号 NCHAAV9SMN0613)和 III 期临床(批号 816836、600156、600307、600443)中使用的样品,均设置 4 或 5 个剂量组,并在 $1.2 \times 10^{13} \sim 1.1 \times 10^{14} \text{ vg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量范围内,可见剂量依赖性的改善 SMNdelta7 小鼠的生存率。由于模型的局限性,单一模型可能无法准确预测基因治疗产品在患者人群中的有效性和安全性, Luxturna 和 Glybera 均在多个动物模型中开展了药效学试验,分别对动物表型、导入基因的体内表达和功能活性相关生物标志物等进行检测来说明产品的作用机制,并形成证据链,这有助于生成支持产品开展临床试验的数据,还有机会发现用于临床试验监测的活性/毒性生物标志物,以支持产品进行临床开发。

3 生物分布研究

Zolgensma 的生物分布研究整合在新生 FVB 小鼠单次给药毒性试验中,给药 12 周后,载体 DNA 浓度在心脏中最高(12 周: $1.69 \times 10^5 \text{ vg} \cdot \mu\text{g}^{-1} \text{ DNA}$),其

次是肺、肝、腰脊髓、股四头肌、大脑、卵巢、脾和睾丸。人 *SMN* mRNA 转录本具有相似的组织表达谱,在心脏中表达水平最高(12 周: $3.14 \times 10^6 \text{ copies} \cdot \mu\text{g}^{-1}$ 总 RNA),其次是股四头肌、肝、肺、大脑和腰脊髓;在脾和性腺组织中检测到低水平的 *SMN* mRNA。Luxturna 分别在正常视力猴和犬单次给药毒性试验中开展了生物分布研究,在载体注射眼的眼内液(前房液和玻璃体)检测到了最高水平的载体 DNA($10^7 \text{ copies} \cdot \mu\text{g}^{-1} \text{ gDNA}$),在视神经中检测到低水平的载体 DNA($1.571 \text{ copies} \cdot \mu\text{g}^{-1} \text{ gDNA}$),在非眼组织中分布着非常有限的低水平载体 DNA,在生殖腺中未检测到载体 DNA。Glybera 开展了多项分布研究,主要检测了注射部位肌肉、肝、脾和腹股沟淋巴结中的载体 DNA;在猫的睾丸、附睾和活动精子中检测到了载体 DNA,提示该载体可分布至生殖腺;在小鼠中,注射部位肌肉和少量腹股沟淋巴结在 180 d 观察期内均可检测到载体 DNA。

生物分布特征是基因治疗产品非临床研究的关键部分,有助于解释药理学、毒理学的研究发现,也可为临床试验设计提供支持信息。基因治疗产品的作用特点差异很大,应根据产品的具体特点,基于风险分析的基础来设计产品的非临床研究。上述 3 种产品虽然均采用 AAV 作为载体,但是由于 AAV 血清型的不同、给药方式的不同(除导入的目的基因的影响之外),生物分布情况有明显差异。Zolgensma 的载体 DNA 和 *SMN* mRNA 转录本在心脏中具有最高的浓度或表达水平,在毒性研究中亦可见明显的心脏不良反应; Luxturna 则因其给药方式,主要分布在眼内液中,并可见视网膜相关的毒性反应; Glybera 的载体 DNA 主要分布在注射部位的肌肉组织中,其毒性反应也表现为相关的肌肉损伤等。在关键组织器官的长期分布(如心脏、神经系统、肺、生殖器官等),可能会带来相应的风险,在非临床研究中需要重点关注。国际人用药品注册技术协调会在基因治疗产品的生物分布方面已制定专门的指导原则 S12,将于 2023 年完成,届时,基因治疗产品非临床生物分布研究将会有较为明确的技术标准和建议。

4 毒理学研究

Zolgensma 在新生 FVB 小鼠中开展了多项单次给药毒性研究,静脉给予 $7.9 \times 10^{13} \text{ vg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 及更高剂量,可剂量依赖性的导致心肌出现轻微至轻度的变性或再生。在 $1.5 \times 10^{14} \text{ vg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 及更高剂量水平,心脏不良反应的发生率和严重程度呈剂量依赖性增加,包括心房血栓形成、心房扩张、纤维组织增生、心肌变性

和炎症;心室的其他变化包括炎症、水肿和纤维化;这些发现有时与心脏重量增加和大体检查异常(包括心脏增大、形状异常和/或心房增大)相关。肝的不良发现包括肝细胞变性/坏死、肝细胞肥大、核周空泡化和枯氏细胞增多。在 $2.4 \times 10^{14} \text{ vg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 或更高剂量水平下,动物死亡与 Zolgensma 的心脏和肝的毒性相关,死亡原因常见于心房血栓形成,也与心房扩张、纤维组织增生、心肌变性、单核细胞浸润和肝细胞变性或再生有关。Luxturna 在正常视力犬、RPE65 突变犬和正常视力非人类灵长类动物(non-human primates, NHPs)中进行了单次和重复给药毒性试验。在犬和 NHPs 中单次或重复视网膜下给药后,在非眼组织中未观察到毒性反应,可见偶发网膜炎,认为和手术给药过程有关。正常视力犬视网膜下注射每只眼 $1.5 \times 10^{12} \text{ vg}$ 的 Luxturna,镜检可见载体暴露区域出现炎症和视网膜变性。眼部组织病理学显示 RPE65 突变犬同一只眼睛重复给药,可能存在轻微的免疫反应。Glybera 在小鼠中开展了 3 项单次给药毒性试验,剂量范围为 $1 \times 10^{11} \sim 1 \times 10^{13} \text{ vg} \cdot \text{kg}^{-1}$,观察期分别为 90、105 和 180 d,可见体重增加减少,尿素和肌酸磷酸激酶降低,组织病理学检查可见肌肉退行性变和亚急性炎症,且具有剂量依赖性;在小鼠中开展了生殖毒性研究,雌性小鼠交配前或妊娠期间给药,胎仔中均未检测到 Glybera,在雄性小鼠性腺中可检测到,但申请人未进一步开展相关研究。

基于基因治疗产品的生物学复杂性,安全性评估应足够全面,以允许识别和量化潜在的局部和全身毒性。动物种属的选择通常不严格要求数量,重点是试验动物种属要反映受试物的药理学特点,上述产品选择了 1 个或 2 个具有生物活性的种属开展毒理学试验。毒理学试验应尽量采用临床拟用样品,Zolgensma 采用临床 III 期的样品开展了毒理试验,而 Luxturna 和 Glybera 在早期使用非临床拟用样品开展试验,后期均采用临床批样品开展了相关研究。在合适的情况下,毒理学试验可以与药效学试验联合,Luxturna 在 RPE65 突变犬中开展的毒理试验合并考察了药效学指标。

以病毒为载体的基因治疗产品非临床安全性开发策略与小分子或单抗类药物不同,后者通常涉及重复给药,时间长达几个月,而基因治疗产品一般为单次给药,并对动物进行一段时间的观察之后进行个案处理,上述产品的毒理学试验均设置了多个剂量组以考察毒性的量效关系,并覆盖了临床拟用的剂量;而给药期限和频率则根据具体产品设定,上述产品均开

展了单次给药毒性试验,Luxturna 还开展了重复给药毒性试验以模拟可能的人体情况。此外,基于产品的一般毒理发现、作用机制、适应症和特点等,上述产品均未开展生殖毒性、基因毒性和致癌性试验。

5 讨论

基因治疗预计将成为未来治疗人类疾病的重要手段之一,目前主要围绕着发病机制相对明确的单基因遗传病开展,而随着基因治疗产品的不断研发,越来越多的产品已进入临床试验,治疗领域涉及癌症、免疫系统疾病、消化系统疾病、遗传性疾病、皮肤疾病和血液病等^[13]。本文主要对支持基因治疗产品进行早期临床开发的非临床研究进行了阐述,上述基因治疗产品均针对具体的基因缺陷所设计,药理学试验采用多种转基因动物作为试验模型;生物分布研究多结合在毒性试验中进行,由于 AAV 血清型的不同、给药方式的不同(除导入的目的基因的影响之外),生物分布情况有明显差异;毒理学试验均采用了具有生物活性的种属开展,设置多个剂量组以考察毒性的量效关系,并覆盖了临床拟用的剂量。

AAV 作为目前最有前景的基因治疗载体,被认为具有相对低的插入突变风险,AAV 载体主要保持非整合形式,很少整合到宿主细胞 DNA 中,曾有共识认为 AAV 不会导致任何人类疾病。2021-09-06, BioMart 宣布 FDA 暂停了其在研基因疗法 BMN307 的 I/II 期临床研究,该研究旨在评估 BMN307 治疗成人苯丙酮尿症(Phenylketonuria, PKU)的安全性和有效性,暂停原因是在一项评价 BMN307 在 2 种生殖系突变小鼠中的活性持久性的研究中,高剂量组($2 \times 10^{14} \text{ vg} \cdot \text{kg}^{-1}$)发现 6/7 只动物在给药 52 周后出现肿瘤,5 只患有胰腺癌,1 只患有肝细胞癌,并且有证据表明 AAV 载体部分整合到基因组中。尽管已有 AAV 载体相关产品上市,且针对罕见的、危及生命的疾病,应基于患者的风险获益比进行全面考虑,但 AAV 载体应用于人体的安全性风险仍不容忽视。此外,虽然非病毒的脂质体载体在安全性方面具有优势,但在基因治疗领域多被用于体外细胞转染,而体内递送技术仍在发展中。因此,在开展临床试验之前对载体进行全面的安全性研究是非常关键的。

由于基因治疗产品的多样性、生物复杂性和科学认识的局限性,基因治疗产品研发应遵循创新药物研发的一般原则,分阶段逐步推进。在现有药品监管认知体系下开展非临床研究,基于产品的特点开展风险获益分析,并采取具体问题具体分析的原则对产品进行综合评价。

参考文献:

- [1] FRIEDMANN T, ROBLIN R. Gene therapy for human genetic disease? [J]. *Science*, 1972, 175(4025): 949-955.
- [2] DUNBAR C E, HIGH K A, JOUNG J K, et al. Gene therapy comes of age [J]. *Science*, 2018, 359(6372): 175.
- [3] WIRTH T, PARKER N, YLA-HERTTUALA S. History of gene therapy [J]. *Gene*, 2013, 525(2): 162-169.
- [4] STEFFIN D H M, HSIEH E M, ROUCE R H. Gene therapy: Current applications and future possibilities [J]. *Adv Pediatr*, 2019, 66(9): 37-54.
- [5] MELCHIORRI D, PANI L, GASPARINI P, et al. Regulatory evaluation of Glybera in Europe - two committees, one mission [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2013, 12(9): 719.
- [6] HOY S M. Onasemnogene Apeparovvec: First global approval [J]. *Drugs*, 2019, 79(11): 1255-1262.
- [7] KENNETH L. Viral vectors in gene therapy [J]. *Diseases*, 2018, 6(2): 42.
- [8] WANG D, TAI P, GAO G. Adeno-associated virus vector as a platform for gene therapy delivery [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(5): 358-378.
- [9] 国家药品监督管理局. 基因治疗产品非临床研究及评价技术指导原则(试行) [EB/OL]. 北京: 国家药品监督管理局, 2021-12-03 [2022-07-10]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/41bc557bec23a6ebfb0e148cc989f041>.
- [10] FDA. Zolgensma [EB/OL]. Silver spring: FDA, 2020-02-25 [2022-07-10]. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/zolgensma>.
- [11] FDA. Luxturna [EB/OL]. Silver spring: FDA, 2018-07-26 [2022-07-10]. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/luxturna>.
- [12] EMA. Glybera [EB/OL]. London: EMA, 2017-10-07 [2022-07-10]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/glybera>.
- [13] ASOKAN A, SCHAFFER D V, SAMULSKI R J. The AAV vector toolkit: Poised at the clinical crossroads [J]. *Mol Ther*, 2012, 20(4): 699-708.

(本文编辑 孟海峰)

• 科学文摘 •

过去十年美国食品与药物管理局基于药物转运蛋白的上市要求 and 承诺的变化趋势

引自: Younis I R, et al. Trends in FDA transporter-based post-marketing requirements and commitments over the last decade [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2022, 112(3): 635-642.

表征新分子实体(new molecular entities, NME)和药物转运蛋白之间的相互作用是药物开发的关键要素,有助于评估潜在的基于转运蛋白的药物-药物相互作用(drug-drug interactions, DDI)。然而,并非所有NME新药申请(new drug applications, NDAs)都包括基于NME转运蛋白的DDI的完整表征,这需要美国食品与药物管理局(US Food and Drug Administration, FDA)发布上市要求(post-marketing requirement, PMR)/上市后承诺(post-marketing commitment, PMC)来表征这些潜在的相互作用。本研究的目的是确定FDA在2012年至2021年间发布的基于转运蛋白的PMR/PMC的趋势。从2012年到2016年,基于转运体的PMR/PMC数量减少,然而2017年PMR/PMC数量呈增加趋势。这些基于转运蛋白的PMR/PMC中的大多数要求临床评估(48%),一些要求体外评估(38%),2.5%要求建模和模拟评估。大多数PMR/PMCs要求将NMEs作为外排转运蛋白、P-糖蛋白和/或乳腺癌耐药蛋白(53%)的可能底物进行评估。48%的PMRs/PMCs完成了67%的标签更新。平均而言,与PMR/PMC相关的信息需要2.5年才能显示在NME标签中。

总之,基于转运体的PMR/PMC数量的增加反映了FDA对基于转运体的DDI的正确表征越来越感兴趣。虽然缺乏对转运体介导的DDI的全面评估可能不会影响NMEs的批准,但这可能与安全问题有关,需要发布PMR/PMC来进一步表征基于转运体的DDI,即使在药物批准之后。重要的是在加速患者获得新药和增加我们对可能导致限制性标签语言或必要剂量调整的NMEs的潜在基于转运体的DDI的理解之间找到微妙的平衡。尽管很少有NME NDA缺乏基于转运体的DDI的适当表征,但在NDA初步批准时,申办方应做出额外努力,对基于转运体的DDI进行完整表征。

(吴焕贤 摘录)