

药代动力学与
生物等效性研究Pharmacokinetics and
Bioequivalence Study注射用重组人干扰素 $\beta-1b$ 在中国健康
志愿者的安全性、耐受性、药代
动力学和免疫原性研究Study on safety, tolerability, pharmacokinetics and immunogenicity of single and
multiple doses of rIFN $\beta-1b$ in healthy Chinese volunteers

郭韶洁¹, 武 峰¹, 倪四阳¹,
戴玉洋¹, 杨云凯², 王 伟³,
赵秀丽¹

(1. 首都医科大学 附属北京同仁医院 I 期研究
型病房, 北京 100730; 2. 中国生物技术股份有
限公司, 北京 100730; 3. 北京生物制品研究所
有限责任公司, 北京 100730)

GUO Shao-jie¹, WU Feng¹,
NI Si-yang¹, DAI Yu-yang¹,
YANG Yun-kai², WANG Wei³,
ZHAO Xiu-li¹

(1. Department of Phase I Research
Ward, Beijing Tongren Hospital, Capital
Medical University, Beijing 100730,
China; 2. China National Biotechnology
Group Corporation Limited (formerly
Beijing Institute of Biological Products
Co., Ltd.), Beijing 100730; 3. Beijing
Institute of Biological Products Co.,
Ltd., Beijing 100730)

基金项目:北京市科委(No. Z191100007619038)

作者简介:郭韶洁(1980-),女,硕士,主管药
师,主要从事临床药理学研究

通信作者:赵秀丽,教授,主任药师,博士生导师
Tel: (010) 58268486

E-mail: xlz1028@outlook.com

摘要:目的 考察单次和多次皮下注射重组人干扰素 $\beta-1b$ 在中国健康志愿者的
安全性、耐受性、药代动力学和免疫原性。**方法** 本研究分为单剂量和多剂量
两部分。单剂量部分为单次皮下给药,随机、双盲、安慰剂对照研究,剂量组从低
到高依次为 4、8、12 和 16 百万国际单位(MIU),每个剂量组入组 8 例受试者,按
3:1 的比例分别接受试验药或安慰剂,主要考察药代动力学特征和耐受性;多剂
量部分主要考察连续 8 天皮下注射 8 MIU 的重组人干扰素 $\beta-1b$ 的药代动力学
及免疫原性特征,共计入组 8 例受试者。用经验证的酶联免疫法(ELISA)检测
重组人干扰素 $\beta-1b$ 的血药浓度及抗药抗体滴度。用 WinNonlin 软件计算药代动
力学参数。整个试验期间对志愿者的临床及实验室的观察指标进行相关的安全
性评价。**结果** 入组的 40 例健康志愿者均完成试验。在单剂量组(4~12
MIU)中,4、8 和 12 MIU 组重组人干扰素 $\beta-1b$ 的峰浓度(C_{max})分别为
(63.18 ± 34.64)、(125.17 ± 59.19)和(214.00 ± 89.02) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、药时曲线下
面积(AUC_{0-1})分别为($3\ 247.63 \pm 1\ 842.60$)、($7\ 903.33 \pm 3\ 427.03$)和
($9\ 740.00 \pm 2\ 333.47$) $\text{h} \cdot \text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, $AUC_{0-\infty}$ 分别为($4\ 374.00 \pm 1\ 087.74$)、
($8\ 861.67 \pm 3\ 677.13$)和($10\ 528.33 \pm 2\ 344.60$) $\text{h} \cdot \text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$,上述指标随着剂
量的增加近似线性增加,中位达峰时间(t_{max})范围为 5~12 h;多剂量组中,中位
 t_{max} 为 4 h;在所有剂量组中消除半衰期($t_{1/2}$)相似,约为 50 h 左右。多剂量组中
未见抗药抗体滴度增加。试验期间未发生严重不良事件,所有不良事件均已随
访至恢复正常或达到基线水平。常见的不良反应主要为流感样反应、注射部位
不良反应和发热,程度均为 1~2 级。**结论** 注射用重组人干扰素 $\beta-1b$ 在中国
健康受试者中单次给予 4~16MIU,多次给予 8MIU 的安全性良好、可耐受,明确
了系统暴露量随剂量增加而增加的剂量范围。多次给药有无蓄积。

关键词:重组人干扰素 $\beta-1b$;药代动力学;安全性;免疫原性

DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.19.014

中图分类号:R979.5 **文献标志码:**A

文章编号:1001-6821(2025)19-2781-07

Abstract: Objective This current study was conducted in healthy
Chinese volunteers to evaluate its safety, tolerability pharmacokinetics
and immunogenicity profiles of recombinant human interferon beta-1b
(rIFN $\beta-1b$) by subcutaneous administration (SC). **Methods** The
clinical study included four single-dose (SD) cohorts and one multiple
-dose (MD) cohort. The single-dose part was designed as a double-
blind, randomized, placebo-controlled, dose-escalation (4-16 MIU
dose range) study. Eight participants enrolled in each single-dose

cohort were allocated (3:1) to receive either rIFN β - 1b or placebo. The multiple - dose cohort was mainly designed to assess the pharmacokinetics and immunogenicity profile of rIFN β - 1b, with 8 MIU dose for eight consecutive days in eight healthy volunteers. The blood concentration of rIFN β - 1b and the titre of anti - drug antibody (ADA) were quantified by a validated enzyme - linked immunosorbent assay (ELISA). Pharmacokinetic parameters were calculated using a non - atrioventricular model with the WinNonlin software. The safety monitoring was carried out across the trial.

Results All 40 healthy participants enrolled and completed the trial. In 4, 8, 12 MIU SD groups, the $C_{\max}$ were (63.18 ± 34.64) 、 (125.17 ± 59.19) and (214.00 ± 89.02) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; AUC_{0-1} were $(3\,247.63 \pm 1\,842.60)$ 、 $(7\,903.33 \pm 3\,427.03)$ and $(9\,740.00 \pm 2\,333.47)$ $\text{h} \cdot \text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; $\text{AUC}_{0-\infty}$ were $(4\,374.00 \pm 1\,087.74)$ 、 $(8\,861.67 \pm 3\,677.13)$ and $(10\,528.33 \pm 2\,344.60)$ $\text{h} \cdot \text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively. The mean $C_{\max}$ of rIFN β - 1b approximately increased linearly with dose - relationship in the SD group (4 - 12 MIU) and the mean AUC_{0-1} and $\text{AUC}_{0-\infty}$ showed the similar trend. The median $t_{\max}$ ranged from 5 to 12 hours in the SD groups. The median $t_{\max}$ was 4 hours in the MD group and no increase of the titre level of anti - drug antibody was found. The elimination half - life ($t_{1/2}$) was similar in all dose groups, approximately 50 hours. No serious adverse events occurred and all adverse events returned to normal or baseline level. The common adverse events were mainly influenza - like illness, injection site adverse reactions and fever, all of which were graded as mild (Grade 1) or moderate (Grade 2).

Conclusion The rIFN β - 1b showed safe and well - tolerated in single and multiple doses cohorts of this study. Systemic exposure of IFN β - 1b increased with dose - relationship in the single - dose group. These findings support the necessity for further clinical studies.

Key words: recombinant human interferon beta - 1b; safety; tolerability; pharmacokinetics; immunogenicity

干扰素(Interferon, IFN)是上世纪50年代发现的一种细胞因子,具有抗病毒增殖,抗肿瘤和免疫调节作用等^[1]。目前IFN分为I、II、III型,其中IFN - α 和IFN - β 属于I型IFN,是抗微生物免疫防御的主要组成部分,发挥调节或增强适应性免疫反应功能^[1,2]。IFN - β 基因定位于人第9号染色体,主要由成纤维细胞、白细胞等在细菌、病毒、核苷酸等刺激物诱导下产生,目前临床上使用的IFN - β 有三种:天然人IFN - β ,大肠杆菌表达的重组突变型人IFN - β ,中国仓鼠卵巢细胞(Chinese hamster ovary cells, CHO)细胞表达的人天然IFN - β 。

多发性硬化(Multiple Sclerosis, MS)是一种中枢神经系统的自身免疫性疾病,发病机制不清,目前临床治疗以缓解患者症状和降低恶化率和病残率为主,干扰素 β - 1b(interferon β - 1b, IFN β - 1b)可减缓MS患者的恶化率,降低病残率,在临床上已广泛应用^[3-5]。1993年美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准了先灵公司制造的重组突变型人IFN β - 1b(商品名:倍泰龙 Betaseron[®],肽链N端第17位的氨基酸由半胱氨酸改为丝氨酸,大肠杆菌表达)上市销售,主要用于治疗多发性硬化症、病毒性疾病。本次临床试验的研究药物,是由北京生物制品研究所在国内首次研制的重组人干扰素 β - 1b(recombinant human interferon β - 1b,

rIFN β - 1b),结构与 Betaseron 相同,含有约165个氨基酸,分子量约为19.0 kD,主要通过生物基因工程技术在大肠杆菌中进行转录和表达的重组突变型人IFN β - 1b,拟申请适应症为多发性硬化症,为我国MS患者增加药品种类的选择。rIFN β - 1b的临床前药理学、毒理学等均符合国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)标准且申请批准后开展临床试验。本次试验主要目的是考察单次和多次注射用rIFN β - 1b首次在中国健康受试者的安全性和耐受性,此外也考察其药代动力学和免疫原性特征,为后续临床研究提供依据。

材料、对象与方法

1 药品与仪器

注射用重组人干扰素 β - 1b,皮下注射,规格:每支4 MIU;批号:201905S01;对照药物:注射用重组人干扰素 β - 1b空白模拟剂,皮下注射;批号:20190401,试验药物和对照药物均由北京生物制品研究有限责任公司生产和提供,均为冻干制剂,使用前每支加入0.5 mL灭菌注射用水,稍加震荡待完全溶解备用。VerKine - HSTM人IFN - β 血清ELISA检测试剂盒(VerKine - HSTM Human IFN Beta Serum ELISA Kit),批号7200,购自PBL Assay Science公司。

SpectraMax® 340PC384 型微孔板读板仪, Molecular Devices 公司产品; Watson LIMS™ v. 7.5 SP1 系统, Thermo fisher 公司产品。

2 受试者选择

本试验方案经首都医科大学附属北京同仁医院伦理委员会批准(伦理批件号: REC2019-43)。所有试验参与者均签署书面知情同意书。本研究以中国成年健康志愿者为研究对象。

入选标准 ①年龄为 18~45 岁(含临界值)成年健康受试者;②男性志愿者体重不低于 50 kg, 女性志愿者体重不低于 45 kg, 体重指数在 19~26 kg·m⁻² 范围内;③自愿参加本试验, 自愿签署知情同意书。

主要排除标准 ①过敏体质者或已知对本药任一组分过敏者;②筛选期生命体征、体格检查、心电图和实验室检查结果异常且有临床意义者;③妊娠、哺乳期女性或 6 个月内有生育计划者或试验期间无法采取有效的避孕措施者。

3 分组、给药方法与血样采集

本研究分为 2 部分, 第 1 部分为单中心、随机、双盲、安慰剂对照、单次给药、剂量递增的耐受性和药代动力学研究;第 2 部分为单中心、多次给药的药代动力学和免疫原性研究。本研究方法学建立和检测均由军科正源(北京)药物研究有限责任公司完成。

单次给药剂量递增研究 单次给药剂量递增研究计划入组 32 例健康受试者, 设置 4 个剂量组, 从低到高依次为: 4、8、12 和 16 百万国际单位(million IU, MIU)。每个剂量组入组 8 例受试者, 按 3:1 的比例进行组内随机, 6 例受试者单次给予试验药物, 2 例受试者单次给予安慰剂。从 4 MIU 剂量组开始剂量爬坡, 受试者耐受良好, 前一剂量组未发生任一符合剂量递增终止标准的情况, 直到试验达到最高剂量, 即可结束试验。如果在未达到最大剂量前, 发生任一符合剂量递增终止标准, 则应结束试验。试验期间, 受试者单次皮下注射给药, 注射部位为上臂, 定期对受试者进行安全性的监测。设计观察注射部位局部反应和全身反应时间点: D1 给药前(1 h 内)及给药后 0.25、0.5、1、1.5、2、4、6、8、12、24、48、72、96、120、144、168 h。对于 4 MIU、8 MIU、12 MIU 剂量组, 还需采集 5 mL 静脉血进行单次给药的药代动力学分析。药代动力学(pharmacokinetics, PK)血样采集时间点: D1 给药前(1 h 内)、给药后 0.5、1、2、4、6、8、12、24、32、48、72、96、120、144、168 h。

多次给药 PK 研究 待单次给药剂量递增研究完成 8 MIU 组的剂量爬坡后, 未有任一符合剂量递增

终止标准的情况出现时, 可继续开展 12 MIU 组的剂量爬坡, 并同步开始多次给药 PK 研究。多次给药 PK 研究需另外招募 8 例受试者, 受试者每天均皮下注射 8 MIU 的试验药物, 连续给药 8 天, 定期对受试者进行安全性的监测及采集静脉血进行多次给药的 PK 分析和免疫原性评估。观察注射部位局部反应和全身反应时间: D1 给药前(1 h 内)及给药后 0.25、0.5、1、1.5、2、4、6、8、12 h, D2-D8 每日给药后 2 h, D9-D15 随访日。PK 血样采集时间: D1 采血点为: 给药前(1 h 内)、0.5、1、2、4、6、8、12 h; D2 给药前(1 h 内), D4 给药前(1 h 内), D6 给药前(1 h 内); D8 采血点为: 给药前 1 h 内, 以及 D8 给药后 0.5、1、2、4、6、8、12、24、32、48、72、96、120、144、168 h。需静脉采血约 5 mL。ADA: 在 D1(给药前)和 D15 对受试者进行了免疫原性采血约 5 mL。

血浆样品处理 PK 样本采集后的全血, 在 4℃ 条件下, 以 2 000 rpm·min⁻¹, 离心 10 min 后分离血清样品。ADA 检测需把采集的血样管垂直放在冰浴试管架上, 30 min 内将血样以 4℃, 2 000 rpm·min⁻¹, 离心 10 min 后分离样品。所有分离出来的血样品均需在 1 h 内转移到冰箱保存, 也可暂时于 -20℃ 保存, 并需在 24 h 内转移至超低温冰箱(-90℃~-60℃)中, 待检测。

4 PK 测定方法

采用经验证过的 ELISA 法定量检测人血清样品中 IFNβ-1b 的血药浓度。

用 VerKine-HS™ 人 IFN-β 血清 ELISA 检测试剂盒进行检测 PK 参数。用 SpectraMax® 340PC384 型微孔板读板仪进行信号采集, 用 Watson LIMS™ v. 7.5 SP1 系统实时采集数据并分析。用四参数逻辑回归模型(4-parameter logistic, 4PL)进行标准曲线拟合, 权重系数为 Y⁻², 标曲方程为 $\text{Response} = (\text{Min} - \text{Max}) / [1 + (\text{Conc} / \text{Ed50})^{\text{Slope}}] + \text{Max}$ 。采用仪器响应值的平均值作为定量依据, 通过标准曲线计算样品浓度。标曲样品和质控样品按照分析规程中标曲配制表和质控配制表在 100% 人血清中配制而成, 体积可根据需要按比例调整。样品入孔前按照最低需求稀释度为 3 进行预处理, 样本体积为 50 μL。

5 PK 测定方法学评价

定量下限 标曲定量范围为 5~500 pg·mL⁻¹, 定量下限为 5 pg·mL⁻¹。

批间精密度和准确度 批间标曲样品回算浓度 RE 为 -1.8%~3.0%, 回算浓度的 CV 为 1.2%~4.4%; 批间质控样品回算浓度的 RE

为-0.5%~6.7%,回算浓度的CV为4.8%~5.7%。上述结果均在标示值±20%以内。

稳定性 冻融稳定性:血清样品经5次完全冻融循环后稳定;短期室温稳定性:血清样品在室温(20~25℃)放置4h后稳定;处理后稳定性:样品完成ELISA前处理后,室温放置2h内稳定;长期冷冻稳定性:在-75±15℃储存33d稳定;在-20±10℃储存约33d稳定。以上结果和其它的稳定性项目如冰冻储存后的运输稳定性等符合相关要求。

样本再分析检测:随机抽取60份已测人血清样本,56份(56/60,93%)差异落在-29.5%~12%之间,满足可接受标准(至少67%样本再分析结果与原结果差异在±30%以内)。

6 免疫原性评估

采用ELISA法定性检测人血清样品中IFNβ-1b的抗体,通过抗药抗体(anti-drug antibody, ADA)检测来评估^[6]。

分析方法包括筛选、免疫抑制确证和/或滴度检测3个层次实验,筛选实验用于检测血清样品中药物潜在的抗药抗体,当样品的响应值(OD)大于或等于筛选临界值时,样品需要进行免疫抑制确证实验,经确证为阳性的样品,且其筛选实验中响应值等于或高于滴度临界值时,则进行滴度测定。滴度结果的报告方式如下:筛选实验中信号值不低于滴度临界值的确证阳性样品,滴度报告为样品最大稀释倍数的倒数;筛选试验中信号值低于滴度临界值的确证阳性样品,滴度直接报告为1,无需进行滴度测定。

7 安全性评估

试验期间评估不良事件的类型、严重程度、发生率、发生时间、持续时间及与试验药物的相关性;重点关注注射部位局部反应、全身反应包括但不限于类流感样症状(发热、寒颤、肌肉疼痛、全身不适、出汗等);与基线相比,给药后生命体征、心电图、实验室检查值变化,或其它异常症状或体征,且经研究者判断有临

床意义的不良事件。不良事件根据ICH国际医学用语词典(MedDRA22.0或以上版本)进行编码。计算治疗期间的不良事件(treatment-emergent adverse events, TEAE)/反应、严重不良事件/反应、导致脱落不良事件/反应的发生率。

8 药代动力学统计处理和免疫原性评估

采用Phoenix WinNonlin Version 6.4软件用非房室模型法(NCA模块)计算药代动力学参数。用SAS 9.4版本统计专业分析软件完成描述性统计。连续变量计算其例数、均值、标准差、中位数、最小值和最大值。计数和等级资料计算频数和构成比。

单次给药剂量递增研究的主要PK参数: C_{max} 、 AUC_{0-1} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 t_{max} 、 $t_{1/2}$;多次给药PK研究的主要PK参数为 $C_{max,ss}$ 、 $AUC_{0-1,ss}$ 、 $AUC_{0-\infty,ss}$ 、 $C_{av,ss}$ 、 AUC_{ss} 、 $t_{1/2z}$ 、 $Ra(C_{max})$ 、 $Ra(AUC)$ 等;血药浓度-时间(c-t)数据分析:采用药代动力学浓度集PKCS(pharmacokinetic concentration set, PKCS),绘制平均和个体血药浓度-时间(c-t)曲线、半对数c-t曲线等。剂量比例化分析:采用单次给药后的药代动力学参数集PKPS(pharmacokinetic parameter set, PKPS),使用幂函数模型分析AUC、 C_{max} 和剂量的关系。 β 值的90%的置信区间包含1.000则判定符合线性药代动力学特征。

在MD组中的D1和D15根据ADA的检测结果,计算抗药抗体和中和抗体的受试者人数和比例。

结 果

1 一般资料

入组40例受试者,年龄范围为21~44岁,身高范围为150.0~184.5cm,BMI范围为19.0~25.9kg·m⁻²,女性占比为27.5%,汉族占比为92.5%。所有入组40例受试者均完成试验,均纳入安全分析集(safety analysis set, SS)。各剂量组受试者基线分布基本均衡,情况详见表1。

表1 单剂量组和多剂量组受试志愿者的基线情况($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Demographic characteristics of volunteers in the single-dose and multiple-dose groups ($\bar{x} \pm s$)

Item	4 MIU SD		8 MIU SD		12 MIU SD		16 MIU SD		8 MIU MD
	T(n=6)	C(n=2)	T(n=6)	C(n=2)	T(n=6)	C(n=2)	T(n=6)	C(n=2)	T(n=8)
Age (year)	31.67(8.69)	32.50±7.78	30.50±8.71	23.50±6.36	27.17±4.45	20.50±0.71	31.33±8.04	31.50±0.71	21.38±3.16
Height(cm)	170.50(11.52)	176.25±2.47	168.75±9.85	162.50±9.90	169.25±5.77	166.00±8.49	165.75±9.34	170.00±1.41	167.38±9.14
Weight(kg)	66.15(12.77)	63.00±3.54	68.27±8.13	58.90±3.82	65.92±5.95	58.55±1.06	62.58±8.81	59.10±3.25	59.96±5.67
BMI(kg·m ⁻²)	22.57(2.19)	20.30±0.57	24.00±2.10	22.30±1.27	23.05±2.24	21.30±1.84	22.67±1.28	20.45±0.78	21.45±2.15
Sex(male/female)	4/2	2/0	4/2	1/1	5/1	1/1	4/2	2/0	6/2
Ethnic(Han/Others)	6/0	2/0	6/0	2/0	5/1	2/2	6/0	1/1	7/1

SD: Single dose group; MD: Multiple-dose group; T: Treatment group (rIFN β-1b); C: Control group (placebo); BMI: Body mass index

2 药代动力学分析

所有用于检测的样本均符合测试要求标准和相关的指导原则。采用药代动力学浓度集,绘制单剂量组 4 MIU ~ 12 MIU 的半对数血药浓度 - 时间(c - t)曲线,详见图 1。

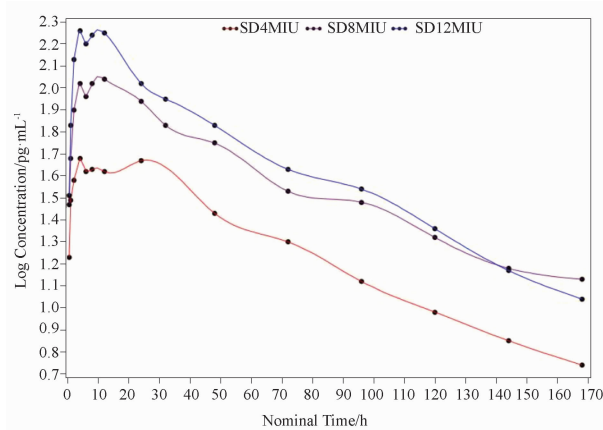


图 1 单剂量组(SD)受试者接受注射用重组人干扰素 β -1b 的平均半对数药时(c - t)曲线

Figure 1 The mean semilogarithmic concentration - time curve of the recombinant human interferon beta - 1b after a single dose

2.1 单剂量组(single - dose, SD)

18 名受试者分别单次皮下注射重组人干扰素 β -1b,在各个单剂量组(4 MIU、8 MIU 和 12 MIU) 的药代动力学参数详见表 2。

在单剂量组 4 MIU ~ 12 MIU 内,药代动力学参数 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-1} 、 $AUC_{0-\infty}$ 与剂量的线性方程斜率 β 的 90% 置信区间与计算出的判断区间均有交叉,表明其线性动力学特征不明确,详见表 3。4 MIU (SD)、8 MIU (SD) 和 12 MIU (SD) 的血药浓度分别进行方差分析 P 值分别为 <0.0001 、 0.0026 、 <0.0001 , 均 <0.05 ,说明直线回归模型有统计学意义。回归系数 b 值的 95% 置信区间分别为 $(-0.25 \sim -0.13)$ 、 $(-0.57 \sim -0.15)$ 、 $(-0.59 \sim -0.25)$,95% CI 均不包含 0,说明三个剂量组第 4 ~ 8 天给药前血药浓度均未达到稳态。

2.2 多剂量组(multiple - dose, MD)

8 名受试者连续 8 日皮下注射重组人干扰素 β -1b 8 MIU 后, $Ra(C_{\max})$ 均值为 1.90 ± 0.58 ,变异系数为 30.72%, $Ra(AUC)$ 均值为 2.47 ± 0.87 ,变异系数为 35.23%。其他参数详见表 4。

表 2 单剂量组(SD)皮下注射重组人干扰素 β -1b 的药代动力学参数

Table 2 Single - dose pharmacokinetic parameters of recombinant human interferon beta - 1b by SC in healthy volunteers

PK parameters	4MIU ($n=6$)	8MIU ($n=6$)	12MIU ($n=6$)
$T_{\max}$ (h)	5 (4 - 12)	12 (4 - 24)	6 (4 - 12)
$C_{\max}$ (pg $\cdot$ mL $^{-1}$)	63.18 $\pm$ 34.64	125.17 $\pm$ 59.19	214.00 $\pm$ 89.02
AUC_{0-1} (h $\cdot$ pg $\cdot$ mL $^{-1}$)	3247.63 $\pm$ 1842.60	7903.33 $\pm$ 3427.03	9740.00 $\pm$ 2333.47
$AUC_{0-\infty}$ (h $\cdot$ pg $\cdot$ mL $^{-1}$)	4374.00 $\pm$ 1087.74	8861.67 $\pm$ 3677.13	10528.33 $\pm$ 2344.60
$V_{z/F}$ (mL $\cdot$ IU $\cdot$ pg $^{-1}$)	79420.00 $\pm$ 40278.74	79250.00 $\pm$ 39965.22	78000.00 $\pm$ 26712.62
λ_z (1/h)	0.01 $\pm$ 0.00	0.01 $\pm$ 0.00	0.02 $\pm$ 0.0
$t_{1/2}$ (h)	54.54 $\pm$ 13.25	51.38 $\pm$ 12.45	44.68 $\pm$ 6.65
CL/F (mL $\cdot$ IU $\cdot$ pg $^{-1}$ $\cdot$ h $^{-1}$)	964.80 $\pm$ 255.63	1080.83 $\pm$ 556.85	1194.33 $\pm$ 299.96
$AUC_{\% \text{ Extrap}}$ (%)	12.21 $\pm$ 5.14	11.13 $\pm$ 4.64	7.66 $\pm$ 3.82

表 3 单剂量组中线性动力学关系分析

Table 3 Exploration and analysis of linear pharmacokinetics characteristics of single administration

PK parameters	γ	β_L	β_U	B(90% Confidence interval)	Conclusion for linear proportionality
$\ln(AUC_{0-1})$	3	0.80	1.20	1.45 (0.62 - 2.28)	Uncertainty
$\ln(AUC_{0-\infty})$	3	0.80	1.20	0.81 (0.49 - 1.13)	Uncertainty
$\ln(C_{\max})$	3	0.68	1.33	1.25 (0.73 - 1.78)	Uncertainty

The independent variable is dose, and the dependent variables are AUC_{0-1} , $AUC_{0-\infty}$ and $C_{\max}$; The reference interval for pharmacokinetic characteristics is: (β_L, β_U) , $\beta_L = 1 + \ln \theta_L / \ln \gamma$; $\beta_U = 1 + \ln \theta_U / \ln \gamma$; Among them, γ = the maximum dose of the test drug/the minimum dose. For AUC_{0-1} and $AUC_{0-\infty}$, $\theta_L = 0.8$, $\theta_U = 1.25$; for $C_{\max}$, $\theta_L = 0.7$, $\theta_U = 1.43$. $\ln$: natural logarithm.

表4 多剂量组(MD)皮下注射重组人干扰素β-1b的药代动力学参数

Table 4 Multiple-dose pharmacokinetic parameters of recombinant human interferon beta-1b by SC in healthy volunteers

PK parameters	8MIU (n=8)	PK parameters	8MIU (n=8)
T_{max} (h)	4(0.5-12)	λ_z (1/h)	0.01 ± 0.00
$C_{av,ss}$	231.25 ± 85.06	$t_{1/2}$ (h)	51.45 ± 15.72
$C_{max,ss}$ (pg · mL ⁻¹)	283.25 ± 89.16	CL_{ss}/F (mL · IU · pg ⁻¹ · h ⁻¹)	1603.63 ± 545.84
$C_{min,ss}$ (pg · mL ⁻¹)	178.20 ± 73.33	$AUC_{\% Extrapolation}$ (%)	11.13 ± 4.64
$AUC_{0-1,ss}$ (h · pg · mL ⁻¹)	7903.33 ± 3427.03	DF (%)	448.23 ± 11.59
$AUC_{0-\infty,ss}$ (h · pg · mL ⁻¹)	8861.67 ± 3677.13	Ra(C_{max})	1.90 ± 0.58
AUC_{ss} (h · pg · mL ⁻¹)	5555.00 ± 2042.45	Ra(AUC)	2.47 ± 0.87
$V_{z/F}$ (mL · IU · pg ⁻¹)	119925.00 ± 51386.01		

3 免疫原性

所有入组的8例受试志愿者中,仅1例(12.50%)受试者于Day1给药前出现了抗药抗体ADA检测阳性;给药后Day15未出现ADA检测阳性结果,故给药后ADA抗体增加率为0.00%。

4 安全性评估

单次给药剂量递增试验纳入安全分析集的32例受试者中,试验组共有22例(22/24,91.7%)受试者发生不良事件,对照组共有4例(4/8,50.00%)受试者发生不良事件。在试验组中:4 MIU 剂量组中6例(6/6,100.00%)受试者发生不良事件依次为鼻漏(3/6,50%)、发热(3/6,50%)、注射部位反应(5/6,83.33%)、上腹痛(1/6,16.67%);8 MIU 剂量组中4例(6/6,100.00%)受试者发生不良事件依次为发热(2/6,33.33%)、流感样反应(4/6,66.67%)、注射部位反应(6/6,100.00%);12 MIU 剂量组中6例(100.00%)受试者发生不良事件依次为发热(2/6,33.33%)、流感样反应(4/6,66.67%)、注射部位反应(4/6,66.67%);16 MIU 剂量组6例(100.00%)受试者发生不良事件为发热(4/6,66.67%)、流感样反应(2/6,33.33%)、注射部位反应(5/6,83.33%)。试验组与药物相关的不良事件主要为注射部位反应(表现为红、肿、热和压痛,20/24,83.33%),发热(11/24,45.83%),流感样反应(10/24,41.67%)。多剂量组的8例(8/8,100.00%)受试者发生不良事件为鼻漏、发热、注射部位反应、上腹痛,其中8例(8/8,100.00%)受试者发生与药物相关的不良反应主要为注射部位反应(表现为红、肿、热和压痛;8/8,100.00%),流感样反应(8/8,100.00%)和发热(7/8,87.50%)。不良事件严重程度除多剂量组中1例受试者发生丙氨酸氨基转移酶升高判定为中度(2级)外,其余均判定为轻度(1级);不良事件均转归为缓解/恢复。以上结果提示本研究中4~16 MIU 皮下注射重组人干扰素

β-1b 安全可耐受。

附表 单剂量组(SD)皮下注射重组人干扰素β-1b不良事件汇总表

Table Summary of adverse events with recombinant human interferon beta-1b in single-dose groups

讨 论

本研究中单次给药剂量递增的起始剂量和最大剂量是综合考虑临床前的动物实验(根据长期毒性试验中恒河猴未见毒性反应推荐人体等效剂量范围0.16~36 × 10⁵ IU · kg⁻¹,确定本研究人用最大推荐起始剂量为1 MIU,最大剂量为43 MIU),国外同类产品临床使用剂量情况(常用皮下注射剂量为6~10 MIU)以及相关参考文献^[7-10]确定本研究中起始剂量为4 MIU 和最大剂量为16 MIU。

该试验中入组的40例受试者均完成试验,试验期间未发生3级及以上严重不良事件以及因不良事件退出试验的情况,且停药后均可恢复。所有剂量组中最常见的不良反应依次为注射部位反应(红、肿、热、压痛;28/32,87.5%)、流感样症状(18/32,56.25%)和发热(18/32,56.25%),分别为与文献中报告^[7-12]的同类产品常见不良反应的类型,发生率和转归基本一致。此外在单剂量组各组之间,不良反应发生率未体现剂量相关性趋势。不良反应发生情况在后续研究中仍需重点关注。

在单剂量4~12 MIU 内,药代动力学参数 C_{max} 、 AUC_{0-1} 、 $AUC_{0-\infty}$ 随着剂量的增加近似线性增加,但是幂函数PK参数线性关系分析结果提示与剂量的线性方程斜率β的90%置信区间与计算出的判断区间均有交叉,表明其线性动力学特征不明确。分析其原因

可能为样本量较小导致。

在单次和多次剂量组中, $T_{\max}$ 范围分别为4~24 h和0.5~12 h;在所有剂量组中 $t_{1/2}$ 相似,约为50 h左右。而Betaseron在欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)说明中发布单次皮下注射给药16 MIU(500 ug)药代动力学试验结果提示 $T_{\max}$ 为1~8 h, $t_{1/2}$ 为5 h,EMA说明与FDA公布的产品PK参数结果近似。CHIANG等^[6]报告单次90 MIU皮下注射给药 $T_{\max}$ 范围为1~8 h,KHAN等^[8]报告多次皮下注射8 MIU报告为 $T_{\max}$ 范围8~24 h。根据以上结果 $T_{\max}$ 范围基本一致,但是 $t_{1/2}$ 相差较多,分析原因主要是由于检测方法以及检测灵敏度不同导致,此外本产品虽与Betaseron结构相同但仍存在差异,个体差异以及样本量少也可能存在一些影响,后续研究中仍需关注。本研究药物的 $t_{1/2}$ 较长可能有利于减少给药次数从而减少注射部位不良反应发生率。

在多次给药研究中的8例受试者均进行免疫原性评估,其结果均未发现与药物相关的抗药抗体和中和抗体,低于LAD等^[13]报告的IFN- β 中和抗体发生率,可能由于本研究的样本量较少且干扰素使用时间较短,后续临床研究中仍需关注。

本研究存在一些不足:根据文献设计和前期资料设计的药代采血点168 h之内,根据单剂量药代特征在给药后168 h小时该产品仍未完全消除,约为3个半衰期,因为多剂量组药代采血点设计也存在采集样本时间段较短,和给药频次间隔时间较短,药代参数不能反应药物蓄积程度的实际情况,后续研究中将重点关注。

参考文献:

- [1] STANTON G J, WEIGENT D A, FLEISCHMANN W R Jr, et al. Interferon review[J]. *Invest Radiol*, 1987, 22(3): 259—273.

- [2] CHOW K T, GALE M Jr. SnapShot: Interferon Signaling[J]. *Cell*, 2015, 163(7): 1808—1808.
- [3] The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: Final outcome of the randomized controlled trial[J]. *Neurology*, 1995, 45(7): 1277—1285.
- [4] SAIDA T, TASHIRO K, ITOYAMA Y, et al. Interferon beta-1b is effective in Japanese RRMS patients: A randomized, multicenter study[J]. *Neurology*, 2005, 64(4): 621—630.
- [5] PLOSKER G L. Interferon- β -1b: A review of its use in multiple sclerosis[J]. *CNS Drugs*, 2011, 25(1): 67—88.
- [6] 国家药品监督管理局药品审评中心. 药物免疫原性研究技术指导原则[S]. 北京: 国家药品监督管理局, 2021.
- [7] CHIANG J, GLOFF C A, YOSHIZAWA C N, et al. Pharmacokinetics of recombinant human interferon-beta ser in healthy volunteers and its effect on serum neopterin[J]. *Pharm Res*, 1993, 10(4): 567—572.
- [8] SAMUEL L, LOWENSTEIN E J. Recurrent injection site reactions from interferon beta 1-b[J]. *J Drugs Dermatol*, 2006, 5(4): 366—367.
- [9] KHAN O A, XIA Q, BEVER C T Jr, et al. Interferon beta-1b serum levels in multiple sclerosis patients following subcutaneous administration[J]. *Neurology*, 1996, 46(6): 1639—1643.
- [10] STÜRZEBECKER S, MAIBAUER R, HEUNER A, et al. Pharmacodynamic comparison of single doses of IFN-beta1a and IFN-beta1b in healthy volunteers[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 1999, 19(11): 1257—1264.
- [11] GOTTESMAN M H, FRIEDMAN-UREVICH S. Interferon beta-1b (betaseron/betaferon) is well tolerated at a dose of 500 microg: Interferon dose escalation assessment of safety (IDEAS)[J]. *Mult Scler*, 2006, 12(3): 271—280.
- [12] BUTTMANN M, RIECKMANN P. Interferon-beta1b in multiple sclerosis[J]. *Expert Rev Neurother*, 2007, 7(3): 227—239.
- [13] LAU A Y, IP W K, AU C, et al. Prevalence of neutralising antibodies to interferon-beta and clinical response in Chinese patients with relapsing multiple sclerosis[J]. *Mult Scler J Exp Transl Clin*, 2017, 3(4): 2055217317733485.

(收稿日期 2025-02-14)