

依利格鲁司他胶囊人体生物等效性研究关注点

Concerns in the bioequivalence study of eliglustat capsules

贺锐锐, 李 丽, 翟颖奇,
魏春敏

(国家药品监督管理局药品审评中心, 北京
100076)

HE Rui - rui, LI Li,
ZHAI Ying - qi, WEI Chun - min

(Center for Drug Evaluation, National
Medical Products Administration, Beijing
100076, China)

作者简介: 贺锐锐(1986 -), 女, 副主任药师,
从事临床药理学技术审评的工作和
研究

通信作者: 魏春敏, 主任药师

Tel: (010)80995836

E - mail: weicm@cde.org.cn

摘要:目的 依利格鲁司他是治疗1型戈谢病的一线口服小分子药物,可减小脾脏和肝脏体积、改善贫血及血小板减少症状。该药物主要经细胞色素P450 2D6(CYP2D6)代谢,全身暴露量受CYP2D6表型影响显著,在CYP2D6广泛代谢人群中生物利用度极低,其人体生物等效性(BE)研究结果易受制剂外因素干扰。本文从依利格鲁司他胶囊的分子特点、生物药剂学、药代动力学、食物-药物相互作用及代谢酶基因多态性等方面,分析本品人体BE研究中潜在的风险因素,为该品种仿制研发的生物等效性研究提供实操性参考。

关键词:依利格鲁司他;生物等效性;罕见病;细胞色素P450 2D6;基因多态性;食物-药物相互作用

DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.04.021

中图分类号:R969 **文献标志码:**C

文章编号:1001-6821(2026)04-0586-04

Abstract: Eliglustat is a first-line oral small molecule drug for the treatment of type 1 Gaucher disease, which can reduce the volume of spleen and liver, and improve anemia and thrombocytopenia. Eliglustat is mainly metabolized by cytochrome P450 2D6 (CYP2D6), and its systemic exposure is significantly affected by CYP2D6 phenotypes. The bioavailability is extremely low in CYP2D6 extensive metabolizers, resulting in the bioequivalence (BE) study results being easily affected by factors other than the preparation itself. This paper analyzed the potential risk factors in the BE study of eliglustat capsules from the aspects of molecular characteristics, biopharmaceutics, pharmacokinetics, food-drug interaction and genetic polymorphism of metabolic enzymes, so as to provide a practical reference for the BE study of the generic research and development of this variety.

Key words: eliglustat; bioequivalence; rare disease; cytochrome P450 2D6; genetic polymorphism; food-drug interaction

戈谢病(Gaucher disease, GD)又称为脑苷脂沉积病,是一种家族型糖脂代谢性疾病,也是罕见的常染色体隐性遗传病。其发病机理为葡萄糖脑苷脂酶基因突变导致机体酸性 β -葡萄糖苷酶活性缺乏,造成底物葡萄糖脑苷脂在相关脏器巨噬细胞溶酶体中贮积,形成典型的贮积细胞即“戈谢细胞”。戈谢病常见症状为生长发育落后、肝脾肿大、意识障碍、惊厥等,严重时可导致患者死亡。目前治疗1型戈谢病的药物主要为葡萄糖脑苷脂酶替代疗法药物——伊米苷酶注射液^[1]。

依利格鲁司他作为口服小分子戈谢病治疗药物,最早于2014年

获美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准上市,后相继在欧盟、日本获批,尚未进口我国。目前全球市场仿制药获批数量较少,其人体生物等效性(bioequivalence, BE)研究可借鉴的文献经验有限。本文从依利格鲁司他的生物药剂学特点、吸收代谢特征、食物影响等方面,分析本品 BE 研究中可能存在的问题,为该品种的仿制研发提供依据。

1 依利格鲁司他的药物特点

1.1 化合物特点

依利格鲁司他的临床用成盐形式为酒石酸依利格鲁司他,该成盐形式在水中极易溶解,溶解度无 pH 依赖性;市售 100 mg 酒石酸依利格鲁司他胶囊中,依利格鲁司他游离碱含量为 84 mg。Caco2 细胞体外实验^[2]显示,依利格鲁司他在 12.5、125、1 250 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 浓度下,相较于拉贝洛尔表现出较高的双向渗透性。

1.2 制剂特点

依利格鲁司他胶囊为口服硬胶囊固体制剂,原研制剂处方中的非活性辅料包括乳糖、微晶纤维素、羟丙甲基纤维素、山嵛酸甘油酯、明胶等。原研制剂体外溶出试验显示^[2],该制剂在 pH 1.2、4.5、6.8 缓冲液及纯水中溶出均较快,无 pH 依赖性溶出特征。

1.3 人体内药代动力学特性

依利格鲁司他在人体内主要经细胞色素 P450 2D6(cytochrome P450 2D6, CYP2D6)和 CYP3A4 广泛代谢,药物清除率高,且所有代谢产物均无药理活性。由于 CYP2D6 基因存在显著多态性,不同代谢表型人群的药物代谢速率差异较大,导致药物血药峰浓度(peak concentration, C_{max})和药时曲线下面积(area under the concentration-time curve, AUC)等暴露量参数存在明显差异;在 CYP2D6 广泛代谢人群中,因首过代谢作用显著,单剂量口服给药后生物利用度低于 5%。

原研制剂说明书显示^[3],食物对依利格鲁司他的吸收程度无临床意义影响,但会改变吸收速度;CYP2D6 广泛代谢和中等代谢人群中,依利格鲁司他药代动力学呈时间依赖性,暴露量增加比例大于剂量增加比例,而慢代谢人群中药物药代动力学兼具线性和时间依赖性。依利格鲁司他与血浆蛋白的结合率为 76%~83%,属中度结合。物质平衡研究^[3]显示,口服给予 84 mg ^{14}C 标记的依利格鲁司他后,药物大部分转化为代谢产物,主要经尿液(41.8%)和粪便(51.4%)排泄,原形药物排泄占比极低。

1.4 药物相互作用特征

依利格鲁司他是 CYP2D6 和 CYP3A4 的特异性底物,且在体外可竞争性抑制 CYP2D6 和 CYP3A4,对 CYP2D6 还表现出时间依赖性抑制作用。临床研究显示^[3],CYP2D6 抑制剂(帕罗西汀、特比萘芬等)、CYP3A4 强抑制剂(酮康唑、氟康唑等)与依利格鲁司他合用时,可使后者暴露量增加数十倍至数百倍;而 CYP3A4 强诱导剂利福平($600 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$)与依利格鲁司他合用时,可使后者暴露量降低 90%~95%,提示代谢酶抑制剂/诱导剂对药物体内暴露量影响显著。

此外,文献报道^[4]多种日常食物中含有 CYP2D6 抑制剂成分,但其对 CYP2D6 的抑制程度尚无明确量化数据,对依利格鲁司他药代动力学的影响也难以准确估计,成为 BE 研究中的潜在干扰因素。

2 影响依利格鲁司他胶囊生物等效性的相关因素

依利格鲁司他溶解性好、渗透性高,且原研制剂在各 pH 溶出介质中均快速溶出,由药物本身理化性质和制剂处方工艺引起的生物不等效风险较低。但在人体 BE 研究中,药物与机体、药物与食物之间的相互作用等制剂外因素,易导致药物体内暴露量波动,增加生物不等效风险,主要影响因素如下。

2.1 代谢酶的基因多态性

依利格鲁司他主要经 CYP2D6 代谢,CYP2D6 是人体中多态性最显著的药物代谢酶之一,目前已发现 100 余种 CYP2D6 等位基因变异^[5],根据等位基因的酶活性可分为活性等位基因(*1、*2、*35)、低活性等位基因(*9、*10、*17 等,其中 10 为亚洲人群主要低活性等位基因)和无活性等位基因(*3、*4、*5 等)。

根据携带等位基因的类型和数量,可将人群 CYP2D6 代谢表型分为 4 类:超快速代谢型(ultrarapid metabolizer, UM,携带 2 个以上活性等位基因)、广泛(快速)代谢型(extensive metabolizer, EM,携带 1 个正常活性等位基因)、中等代谢型(intermediate metabolizer, IM,携带 2 个低活性等位基因)、慢代谢型(poor metabolizer, PM,携带 2 个无活性等位基因或基因缺失)。

不同种族人群的 CYP2D6 基因型分布存在显著差异^[6]:UM 主要分布在东部非洲及西班牙人群,白种人和亚洲人群中极少见;EM 在白种人和亚洲人群中分布比例相当;携带 CYP2D6 *10 的 IM 为亚洲人群主要表型,白种人中该基因突变频率较低;白种人 PM 发生率为 6%~10%,非洲及非裔美国人为 2%~

5%,亚洲人群不足1%。

国内研究^[7]显示,303例中国汉族人群中,EM(*1*1、*1*10、*1*2、*2*10)占比约60%,IM(*10*10)占比约30%,且性别分布存在差异(男性以EM为主,女性以IM居多);不同民族间基因型分布也存在差异^[8],汉族人群 *10/*10、*1/*10、*1/*1频率分别为33.1%、48%、19%,回族人群则为13.4%、51%、36%。

中国人群中BE研究入组受试者的EM占比大概率达60%以上,该类人群药物生物利用度极低,其体内药物暴露量极易受制剂处方微小变化、生理条件、饮食、合并用药等因素影响,导致受试者个体间变异升高,显著增加BE研究的试验风险。

2.2 饮食因素

饮食对依利格鲁司他体内暴露量的影响主要通过影响药物吸收和影响药物代谢酶活性两个途径实现,其中对代谢酶活性的干扰为主要影响机制。

2.2.1 对药物吸收的影响

原研制剂的临床研究数据^[3-4]显示,饮食对依利格鲁司他的AUC无显著影响,但会降低吸收速度:高脂肪餐后给药可使药物 C_{max} 降低15%,达峰时间延长1h,提示食物仅改变药物的体内吸收过程,不影响总暴露量。该特征要求在BE研究设计中,需根据空腹/餐后试验的吸收特点差异化设计采血点,在目标达峰时间附近进行密集采样,避免因采血点设计不合理导致 C_{max} 测定偏差,影响生物等效性判定。

2.2.2 对药物代谢的影响

细胞色素P450酶是人体内药物氧化代谢的主要酶系,其中CYP2D6和CYP3A4分别参与了20%~30%和50%的药物氧化代谢^[9-10]。文献报道^[4,9],食物可通过调节P450酶的含量、活性和表达,影响其底物药物的代谢过程;且CYP2D6为非诱导型酶,食物对其作用以抑制为主,可导致经其代谢的药物体内暴露量显著增加。

首过代谢是影响口服药物生物利用度的关键因素^[4],而部分日常食物可干扰肠道和肝脏的首过代谢过程^[11-12]:如葡萄柚汁可显著抑制CYP3A4活性,十字花科蔬菜(甘蓝、西兰花、菜花等)可抑制CYP2D6活性,进而影响相应代谢酶底物药物的体内代谢。对于依利格鲁司他而言,EM人群中药物生物利用度本就极低,若饮食中摄入CYP2D6抑制剂,会使药物首过代谢减弱,暴露量显著升高,导致受试者个体内和个体间变异急剧增加,成为BE

研究的重要干扰因素。

2.3 受试者基因型和例数

BE研究常用平均生物等效性统计方法,该方法对受试者体内药物暴露量的均值差异敏感,而IM和PM人群因药物代谢慢、暴露量高,其试验数据对结果判定的贡献更大;EM人群则因暴露量低、变异大,若在入组受试者中占比过高,会增加整体人群的个体间变异,降低试验的检验效能。

由于中国人群中EM占比达60%以上,BE研究中无法避免该类人群的入组,因此需充分考虑受试者例数,通过增加样本量抵消EM人群带来的变异。此外,需严格控制受试者的基础饮食,减少饮食差异带来的额外变异,避免因受试者例数不足导致试验出现阴性结果。

2.4 周期因素

依利格鲁司他的药代动力学存在时间依赖性^[2-3]:CYP2D6 EM和IM人群中,多剂量84mg每日2次口服给药后,稳态时药物的全身暴露量(AUC_{0-12})约为首次给药后暴露量($AUC_{0-\infty}$)的2倍。在BE研究的两周期交叉试验设计中,若清洗期设置不足,第一周期给药会对第二周期药代动力学参数产生延滞干扰,导致出现有统计学意义的周期差异,影响生物等效性结果的准确判定。因此,清洗期的合理设置是避免周期因素干扰的关键。

3 讨论

依利格鲁司他是溶解性和渗透性均较好的药物,且原研制剂在各pH溶出介质中快速溶出,在体外溶出曲线相似的前提下,由制剂处方工艺引起的生物不等效风险较小。但目前有限的研究经验显示,该药物的BE研究易出现阴性结果,核心原因并非制剂本身,而是CYP2D6基因多态性和饮食对代谢酶的干扰,且两者存在协同作用:中国人群中EM占比约60%,该类人群药物生物利用度极低(<5%),饮食中CYP2D6抑制剂对酶活性的轻微抑制,即可导致药物暴露量显著波动,使受试者个体内和个体间变异急剧增加,若此时受试者例数不足,试验极易出现阴性结果。

对受试者按基因型分层后的统计分析显示,IM亚组的个体内和个体间变异远小于EM亚组和总体人群,提示提高IM人群入组比例可有效降低试验整体变异;而严格控制饮食可减少食物对CYP2D6酶活性的干扰,使EM人群的变异度降低,进而降低总体人群的变异,提高试验的把握度,减少所需的受试者例数。

受试者脱落导致的单周期数据,是依利格鲁司他BE研究的另一重要影响因素。对于常规药物,

平均生物等效性统计方法可通过增加样本量提高检验效能,因此《生物等效性研究的统计学指导原则》(2018年)规定^[13],全分析集可纳入至少一个周期有可评价药代动力学参数的受试者数据;但依利格鲁司他受基因多态性影响,EM和IM人群暴露量差异显著,交叉试验设计的自身对照优势是降低个体间变异的关键。若受试者脱落过多导致单周期数据占比过高,此类数据的纳入不仅无法提高检验效能,还会增加整体变异,使置信区间变宽,甚至导致试验阴性结果。

尤为重要的是,CYP2D6 * 1 * 1型EM受试者的药物暴露量仅为总体人群的1/10~1/5,该类受试者的单周期脱落对试验结果的干扰更为显著。假设18例受试者的研究中,参比和受试制剂的平均AUC均为 $160\text{ h}\cdot\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$,1例*1*1型受试者($\text{AUC}=20\text{ h}\cdot\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)第一周期服用参比制剂后脱落,将其数据纳入分析后,受试制剂暴露量较参比制剂偏高5.1%;若脱落2~4例,该偏差将升至10.9%~25%。即使将样本量增加至32例,1~4例该类受试者脱落也会导致受试制剂暴露量偏高2.8%~12.5%。因此,对于依利格鲁司他这类受代谢酶活性影响显著的药物,需尽量控制单周期数据的产生。

综上,依利格鲁司他胶囊BE研究的核心影响因素为:试验全程(基线期、给药期、清洗期)的饮食控制、受试者样本量、CYP2D6 EM人群入组比例、单周期数据占比。通过严格控制饮食中代谢酶抑制剂的摄入、增加样本量、减少单周期数据等措施,可显著提高试验的把握度,降低阴性结果的发生概率。若排除上述试验设计和操作因素后,研究仍未获得等效结果,则需重点关注制剂本身的问题,如处方工艺存在缺陷、批次间质量波动等。

戈谢病作为罕见病,临床治疗药物稀缺,依利格鲁司他胶囊作为目前唯一的口服治疗药物,相较于注射用伊米苷酶具有服用方便、患者依从性高的显著临床优势,其仿制研发对提高药物可及性、降低患者治疗成本具有重要意义。

依利格鲁司他胶囊BE研究的核心难点为CYP2D6基因多态性和代谢酶相关的饮食因素干扰,这也是罕见病药物中具有代谢酶基因多态性特征药物的共性问题。结合基因型特点,设计合理的试验方案,并进行精准的试验条件控制将成为此类药物BE研究的关键,该思路不仅能提高依利格鲁司他胶囊研究的成功率,也能为其他经CYP2D6代谢的药物(如 β 受体阻滞剂、抗抑郁药等)的BE研究提供参考和

借鉴。

同时,建议药品研发机构与药品审评机构加强沟通,针对罕见病药物的研发特点,制定合理研究方案,加快仿制药物的上市进程。未来,随着依利格鲁司他胶囊仿制制剂的成功研发和上市,有望填补我国戈谢病口服治疗药物的空白,为广大戈谢病患者提供更便捷、经济的治疗选择。

本研究仅代表作者个人观点,不代表国家药品监督管理局药品审评中心的观点。

参考文献:

- [1] 北京协和医院罕见病多学科协作组. 戈谢病多学科诊疗专家共识(2020)[J]. 协和医学杂志,2020,11(6):682—697.
- [2] FDA. Cerdelga clinical pharmacology review report [EB/OL]. 2014-8-19 [2026-2-10]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/205494Orig1s000ClinPharmR.pdf
- [3] FDA. Cerdelga prescribing information [EB/OL]. 2014-8-19. [2026-2-10]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/205494Orig1s000lbl.pdf
- [4] WILKINSON G R. The effects of diet, aging and disease - states on presystemic elimination and oral drug bioavailability in humans [J]. *Adv Drug Deliv Rev*,1997,27(2—3):129—159.
- [5] PRATT V M, ZEHNBauer B, WILSON J A, et al. Characterization of 107 genomic DNA reference materials for CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, VKORC1, and UGT1A1: A GeT - RM and Association for Molecular Pathology collaborative project [J]. *J Mol Diagn*, 2010,12(6):835—846.
- [6] MA M K, WOO M H, MCLEOD H L. Genetic basis of drug metabolism [J]. *Am J Health Syst Pharm*,2002,59(21):2061—2069.
- [7] 张仁云,杨楹,邹连勇,等. 中国汉族人群 CYP2D6、CYP3A4、CYP1A2 基因多态性研究 [J]. 精神医学杂志,2018,31(2):101—104.
- [8] 郭涛,左金梁,夏东亚,等. 中国汉族和回族药物代谢酶细胞色素 P450 3A4、2C9、2C19 及 2D6 基因多态性分析 [J]. 中国临床药理学杂志,2012,28(4):267—270.
- [9] 章冉冉,刘皋林,张瑞琴. 食物对细胞色素 P450 药物代谢酶的影响 [J]. 中国临床药理学杂志,2014,19(2):200—206.
- [10] 孙敏,刘鹏,王艳萍. 植物成分与细胞色素 P450 相互作用的研究进展 [J]. 中草药,2012,35(6):465—468.
- [11] TSUJIMOTO M, AGAWA C, UEDA S, et al. Inhibitory effects of juices prepared from individual vegetables on CYP3A4 activity in recombinant CYP3A4 and LS180 cells [J]. *Biol Pharm Bull*,2017,40(9):1561—1565.
- [12] YAMASAKI I, YAMADA M, UOTSU N, et al. Inhibitory effects of kale ingestion on metabolism by cytochrome P450 enzymes in rats [J]. *Biomed Res*, 2012,33(4):235—242.
- [13] 国家药品监督管理局. 生物等效性研究的统计学指导原则 [EB/OL]. 2018-10-17 [2026-02-10]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfo.asp?zdyzIdCODE=04a995337832a507fe27bde66f03eda>

(本文编辑:崔兰卿 收稿日期:2026-02-11)