

药代动力学与
生物等效性研究Pharmacokinetics and
Bioequivalence Study阿戈美拉汀片在中国健康参与者中的
生物等效性评价Bioequivalence study of agomelatine tablets biosimilars in Chinese healthy
volunteers

肖艳霞, 李若茗¹, 杨少杰¹,
杨贵刚¹, 裴莹子, 赵 晓²,
谭云龙¹, 陈 松¹

(1. 首都医科大学 附属北京回龙观医院/北京大学
回龙观临床医学院 国家药物临床试验机构,
北京 100096; 2. 北京福元医药股份有限公司,
北京 101100)

XIAO Yan - xia¹, LI Ruo - ming¹,
YANG Shao - jie¹,
YANG Gui - gang¹,
PEI Ying - zi², ZHAO Xiao²,
TAN Yun - long¹, CHEN Song¹

(1. Institution of Drug Clinical Trial,
Clinical Medical School of Peking
University Huilongguan Clinical Medical
University, Beijing Huilongguan Hospital
Affiliated of Capital Medical University,
Beijing 100096, China; 2. Fuyuan
Pharmaceutical Co., Ltd., Beijing
101100, China)

作者简介: 肖艳霞(1985 -)女, 主治医师,
硕士, 主要从事精神科临床诊疗及药
物临床试验和临床药理研究方面的
工作和研究

通信作者: 谭云龙, 博士生导师, 主任医师

Tel: (010) 83024523

E - mail: yltan21@126.com

陈松, 博士, 主任医师

Tel: (010) 83024297

E - mail: lasongsi@126.com

摘要:目的 评价2种阿戈美拉汀片在中国健康参与者中的安全性及生物等效性。**方法** 空腹及餐后条件下, 按随机、开放、四周期、双序列、完全重复交叉的临床试验设计。参与者在每个周期单次服用阿戈美拉汀片受试制剂或参比制剂25 mg。血浆中阿戈美拉汀的浓度用液相色谱 - 串联质谱法(LC - MS/MS)测定, 主要药代动力学(PK)参数用Phoenix WinNonlin 8.3软件计算。**结果** 共128例参与者参与研究, 空腹组和餐后组分别入组64例。空腹条件下, 受试制剂和参比制剂的主要PK参数: $C_{\max}$ 分别为(25.55 ± 29.65)和(26.59 ± 28.04) ng · mL⁻¹, AUC_{0-1} 分别为(28.59 ± 26.66)和(29.33 ± 26.98) ng · h · mL⁻¹, $AUC_{0-\infty}$ 分别为(29.13 ± 26.96)和(29.62 ± 27.17) ng · h · mL⁻¹。餐后条件下, 受试制剂和参比制剂的主要PK参数: $C_{\max}$ 分别为(26.26 ± 23.29)和(28.97 ± 34.82) ng · mL⁻¹, AUC_{0-1} 分别为(35.75 ± 27.67)和(36.91 ± 32.59) ng · h · mL⁻¹, $AUC_{0-\infty}$ 分别为(36.15 ± 27.89)和(37.14 ± 32.69) ng · h · mL⁻¹。空腹及餐后2种条件下, 阿戈美拉汀片受试制剂与参比制剂主要PK参数的几何均值比值(GMR)的90%置信区间均落在80% ~ 125%。**结论** 空腹及餐后条件下, 阿戈美拉汀片的受试制剂和参比制剂具有生物等效性。

关键词: 阿戈美拉汀片; 药代动力学; 生物等效性; 安全性

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.05.016

中图分类号: R971.43 **文献标志码:** A

文章编号: 1001-6821(2026)05-0700-06

Abstract: Objective To evaluate the safety and bioequivalence of two formulations of agomelatine tablets in healthy Chinese subjects. **Methods**

A randomized, open - label, two - treatment, four - period, two - sequence, fully replicated crossover bioequivalence study was conducted under both fasting and fed conditions. Each subject received a single 25 mg dose of the test (T) product or reference (R) product agomelatine tablet in both fasting and fed conditions. Plasma concentration of agomelatine was determined by the liquid chromatography - tandem mass spectrometry (LC - MS/MS) method. The main pharmacokinetic parameters were derived using WinNonlin 8.3 software. **Results** A total of 128 subjects were enrolled, 64 in the fasting group and 64 in the fed group. The primary pharmacokinetic (PK) parameters of the test and reference formulations under fasting condition were as follows: $C_{\max}$ were (25.55 ± 29.65) and (26.59 ± 28.04) ng · mL⁻¹, AUC_{0-1} were (28.59 ± 26.66) and (29.33 ± 26.98) ng · h · mL⁻¹, $AUC_{0-\infty}$ were (29.13 ± 26.96) and (29.62 ± 27.17) ng · h · mL⁻¹.

The primary pharmacokinetic parameters of the test and reference formulations under fed condition were as follows: $C_{\max}$ were (26.26 ± 23.29) and $(28.97 \pm 34.82) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, AUC_{0-1} were (35.75 ± 27.67) and $(36.91 \pm 32.59) \text{ ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$, $AUC_{0-\infty}$ were (36.15 ± 27.89) and $(37.14 \pm 32.69) \text{ ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$. Under both fasting and post-meal conditions, the 90% confidence interval of the geometric mean ratio (GMR) of the main PK parameters of the test formulation of agomelatine tablets compared to the reference formulation fell within the range of 80% – 125%. **Conclusion** The test formulations and reference formulations of agomelatine are bioequivalent under both fasting and fed conditions.

Key words: agomelatine tablet; pharmacokinetic; bioequivalence; safety

抑郁障碍因其高复发率及重社会负担,已成为当前备受关注的公共卫生挑战。2021 年全球疾病负担研究显示,1990 至 2021 年期间,中国抑郁障碍的病例数从 3 440 万上升至 5 310 万,呈现了明显的增加趋势^[1]。抑郁障碍是痴呆的危险因素,也是心脑血管疾病的独立危险因素,且是首次糖尿病发作的预测因素^[2-3]。阿戈美拉汀是一类作用于褪黑素受体的抗抑郁药,它不仅能够激动视交叉上核的褪黑素受体 MT1/MT2,调整患者紊乱的昼夜节律,并且能与 5-羟色胺受体 2C (5-hydroxytryptamine receptor 2C, 5-HT2C) 发生拮抗效应,增加前额叶皮层中多巴胺和去甲肾上腺素的释放,达到改善抑郁症状的药理作用^[4-5]。2025 年中国抑郁障碍防治指南推荐阿戈美拉汀为一线抗抑郁药。为评价阿戈美拉汀片仿制药与原研药在中国健康参与者体内药代动力学特征,同时对给药状态下参与者体内药物的生物等效性和安全性进行评估开展本研究,为抑郁障碍治疗提供临床用药依据。

材料、对象与方法

1 材料

药品与试剂 受试制剂 (test product, T) 阿戈美拉汀片,规格:每片 25 mg,批号:22209510,北京福元医药股份有限公司生产;参比制剂 (reference product, R) 阿戈美拉汀片,规格:25 mg,批号:314867,爱尔兰 Servier Industries Ltd 生产。

仪器 LC-20ADXR 高效液相色谱仪,日本 SHIMADZU 公司生产;Turbo V + API4000 质谱仪,配电喷雾电离,正离子模式和分析软件 Analyst 1.7.2,均为美国 AB SCIEX 公司生产。

2 参与者选择

本研究空腹试验组和餐后试验组分别入组 64 例,空腹试验组男性和女性分别为 32 例,其中 62 例完成了空腹试验,2 例提前退出。参与者年龄 (38.70 ± 8.16) 岁,身高 $(161.92 \pm 7.50) \text{ cm}$,体质量

$(62.88 \pm 7.64) \text{ kg}$,体质量指数 $(23.95 \pm 2.01) \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$;餐后组男性 35 例、女性 29 例,其中 59 例完成了整个餐后试验,有 5 例参与者提前退出。参与者年龄 (36.48 ± 8.88) 岁,身高 $(164.49 \pm 8.10) \text{ cm}$,体质量 $(64.43 \pm 8.19) \text{ kg}$,体质量指数 $(23.77 \pm 2.01) \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 。本研究经北京回龙观医院伦理委员会批准 (伦理批号:2022-80-药,临床试验登记号:CTR20230248),所有参与者均自愿签署知情同意书。

入选标准 ①18 周岁及以上的男性或女性参与者;②体质量及体质量指数 (body mass index, BMI): 男性 $\geq 50.0 \text{ kg}$,女性 $\geq 45.0 \text{ kg}$, $19.0 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2} \leq \text{BMI} \leq 28.0 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$;③体格检查 (包括生命体征) 及实验室检查 (生化、血常规、尿常规) 结果正常或异常无临床意义,其中肝功能需在正常值范围内;④12 导联心电图检查、胸部计算机断层扫描检查结果正常、大致正常或异常无临床意义。

排除标准 ①对 2 种或以上药物、食物过敏的过敏体质者或有特定过敏史者,或已知对阿戈美拉汀或其制剂中的辅料过敏者;②无法交流或合作的神经疾病者、精神疾病或语言障碍者,或其他原因导致的交流或合作困难者;③当前或既往存在影响药物体内过程或试验安全性的任何疾病史、外伤史及手术史;④既往或当前有抑郁症、双相情感障碍等精神病史,或有自杀念头或自杀行为者;⑤传染病筛查 (乙肝、丙肝、艾滋病、梅毒) 阳性者等。

3 分组、给药与血样采集

阿戈美拉汀片属于高变异品种,为提高生物等效性评价的可靠性,本研究在空腹及餐后研究均采用随机、开放、两制剂、四周期、双序列、完全重复交叉设计。空腹组和餐后组分别纳入 64 例参与者,入组后随机分配两序列 (T-R-T-R 和 R-T-R-T),每周参与者均一次性用 240 mL 温开水送服阿戈美拉汀片受试制剂或参比制剂 25 mg,每周洗脱期 6 d。空腹参与者用药前禁食和水以外饮品至少 10 h,服药前 1 h 及服药后 1 h 内禁水。餐后组参与者于服药日进食高脂高热早餐,自进餐开始之时后的 30 min

服药。

每次取血均使用含 EDTA-K₂ 抗凝剂的真空采血管,取血 4 mL。每周期设有 19 个采血点,空腹组于服药 0 h (服药前 1.00 h 内) 和服药后 10.00 min、20.00 min、30.00 min、45.00 min、1.00 h、1.25 h、1.50 h、1.75 h、2.00 h、2.25 h、2.50 h、2.75 h、3.00 h、3.50 h、4.00 h、5.00 h、6.00 h、8.00 h 采血。餐后组于服药 0 h (服药前 1.00 h 内) 和服药后 10.00 min、20.00 min、30.00 min、45.00 min、1.00 h、1.25 h、1.50 h、1.75 h、2.00 h、2.25 h、2.50 h、3.00 h、3.50 h、4.00 h、5.00 h、6.00 h、8.00 h、10.00 h 采血。所采血样在 4 ℃ (2 ~ 8 ℃) 条件下以 3 082 r · min⁻¹ 离心 10 min,离心后的血浆样品分别置于 2 个冻存管并置于超低温 (-60 ℃ ~ -90 ℃) 冰箱中保存。

4 测定方法

成都臻拓医药科技有限公司完成方法学验证和生物样品分析。

色谱条件 色谱柱:OSAKA SODA CAPCELL PAK C₁₈ MG II(2.0 mm × 50.0 mm, 5.0 μm); 以含 5 M 乙酸铵和甲酸水溶液 (流动相 A) 和甲醇 (流动相 B) 作为流动相; 梯度洗脱: 0.00 ~ 0.60 min 50% ~ 98% B; 0.60 ~ 1.70 min 98% B; 1.70 ~ 1.71 min 50% B; 流速为 0.30 mL · min⁻¹。色谱柱温度 40 ℃; 每次进样体积 2 μL。

质谱条件 用电喷雾电离正离子模式进行多反应监测; 离子喷雾电压设定为 4 500 V, 气帘气压力 25 kPa; 碰撞气压力 8 kPa; 离子源温度 500 ℃; 射入电压 11 V, 碰撞室射出电压 15 V; 去簇电压 40 V; 碰撞电压 22 V; 阿戈美拉汀及阿戈美拉汀-d₆ 的离子对分别为 *m/z* 244.1 → 185.2、*m/z* 250.2 → 188.2。

血浆样品处理 将血浆样品 200 μL 加入 96 孔板中,加入内标工作溶液 (01IS2), 涡旋 1 min 混匀,随后加入萃取剂 1 mL 涡旋 5 min 后,于低温条件下离心,并在 4 ℃、以 4 000 r · min⁻¹ 离心 10 min; 将上清液 700 μL 转移至新的 96 孔板中,在 40 ℃ 洁净空气条件下将其吹干; 精密加入 50% 甲醇 330 μL, 涡旋 2 min; 取稀释液 2 μL 进样分析。

5 方法学考察与评价

专属性 双空白样品、添加内标的空白质控样品、未加内标的定量下限样品按“血浆样品处理”程序进行处理。分析显示,阿戈美拉汀及其内标色谱保留时间约为 1.39 min。本方法专属性良好,见图 1。

标准曲线与定量下限 制备阿戈美拉汀标准曲

线血浆样品 (阿戈美拉汀质量浓度为 0.04、0.08、0.40、2.00、20.00、50.00、80.00、100.00 ng · mL⁻¹), 样品按“血浆样本处理”步骤处理后进行分析。以阿戈美拉汀与内标的峰面积比值为 *y* 轴,阿戈美拉汀浓度为 *x* 轴,进行线性回归分析,以 1/*x*² 为权重,建立标准曲线,并拟合方程 $y = 0.04x + 3.0 \times 10^{-1}$, *R*² 为 0.996 0,线性范围 0.04 ~ 100.0 ng · mL⁻¹,定量下限 0.04 ng · mL⁻¹。

精密度与回收率 按照定量下限、低、中、高 4 种质量浓度配置质控样品 (0.04、0.12、40.00、

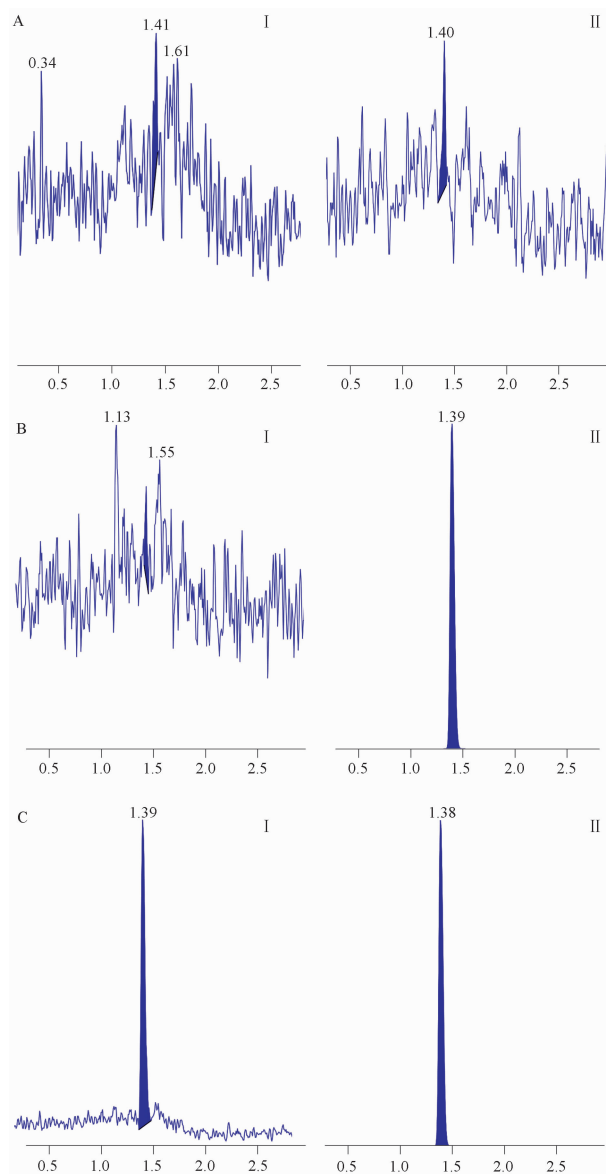


图 1 血浆中阿戈美拉汀 (I) 和内标阿戈美拉汀-d₆ (II) 的典型色谱图

Figure 1 Typical chromatogram of agomelatine (I) and its internal standard agomelatine-d₆ (II) in plasma

A: Blank plasma sample; B: Blank plasma spiked internal standard sample; C: Lower limit of quantitation sample.

75.00 ng · mL⁻¹),每个质量浓度平行制定 6 份,连续测定 3 个批次,考察其批内和批间精密性及准确度。阿戈美拉汀 4 个质量浓度的质控样品批内及批间精密性相对标准偏差(relative standard deviation, RSD) <10%,满足生物样品接受标准。阿戈美拉汀在低(0.12 ng · mL⁻¹)、中(40.00 ng · mL⁻¹)、高(75.00 ng · mL⁻¹)质量浓度质控样品中的平均提取回收率分别为 56.38%、58.03% 和 60.6%,内标提取回收率均值为 58.25%,详见表 1。

基质效应 取 4 个不同来源的空白人血浆,经前处理后制备标准品溶液及内标溶液,用高、低浓度质控样品进行基质效应评价,结果显示,阿戈美拉汀在高、低浓度水平经内标归一化后基质因子的平均值分

别为 1.01 和 0.95。正常基质、临床高脂基质、自配溶血基质、自配高脂基质的变异系数均在 15% 以内,表明阿戈美拉汀的测定不受各类基质效应影响。

稳定性 人血浆样品在室温下放置 21 h 的短期稳定性、-30 ~ -10 °C / -80 ~ -60 °C、室温循环解冻 4 次的冻融稳定性、-30 ~ -10 °C 和 / -80 ~ -60 °C 存放 63 d 的长期稳定性良好。

6 统计学处理

基于非房室模型法用 Phoenix WinNonlin 8.3 软件计算药代动力学参数,用 SAS 9.4 软件进行统计分析,计算主要药代动力学参数的几何均值比(geometric mean ratio, GMR)的 90% 置信区间,评价生物等效性和安全性评。

表 1 液相色谱-串联质谱法(LC-MS/MS)测定血浆中阿戈美拉汀质量浓度的精密性与回收率

Table 1 Precision and recovery of agomelatine in human plasma detected by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) method

Concentration (ng · mL ⁻¹)	Inter-day (n = 6)		Inter-day (n = 6)		Relative recovery(%)
	Measured (ng · mL ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	RSD (%)	Measured (ng · mL ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	RSD (%)	
0.04	0.04 ± 0	8.28	0.04 ± 0	8.88	-
0.12	0.12 ± 0	3.20	0.12 ± 0	3.14	60.60
40.00	40.00 ± 0.41	1.03	40.04 ± 0.73	1.83	58.03
75.00	71.99 ± 0.93	1.30	71.57 ± 1.20	1.67	56.38

RSD: Relative standard deviation.

结 果

1 血药浓度-时间曲线

本研究共筛选 267 例参与者,其中空腹组筛选 142 例,最终纳入 64 例,62 例参与者完成整个试验。餐后组最终纳入 64 例参与者,4 例参与者提前退出试验,1 例参与者采血至第 4 周期用药后 4 h;其余参与者均完成试验。对安全性分析集、药代动力学

(pharmacokinetic, PK) 浓度集、PK 参数集和生物等效性集的缺失数据不进行处理。参与者空腹和餐后服药后阿戈美拉汀的平均血药浓度-时间曲线见图 2。

2 药代动力学参数

参与者 2020 第 4 周期给药后只采集血样到 4 h, PK 参数只统计分析 $t_{\max}$ 和 $C_{\max}$;参与者 2006 第 1 周期 $AUC_{0-\infty}^{\text{Extrap}} > 20\%$,为此其 λ_z 、 $t_{1/2}$ 和 $AUC_{0-\infty}$ 均不纳入描述性统计分析。空腹及餐后条件下,参与者口服受试制剂及参比制剂的药代动力学参数见表 2。

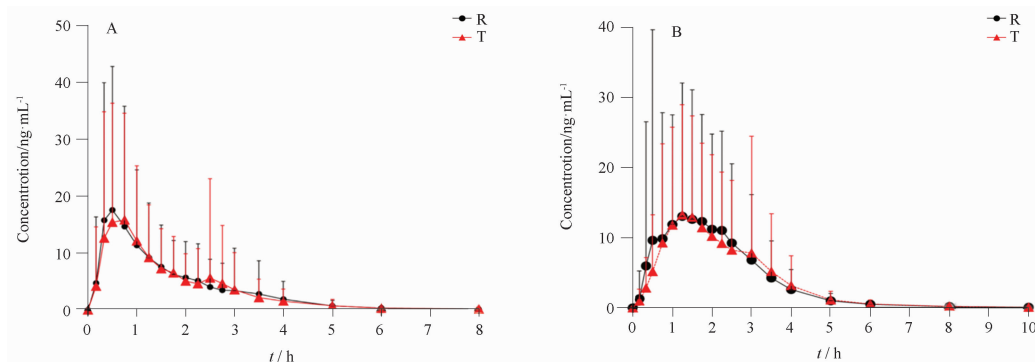


图 2 空腹(A)和餐后(B)口服阿戈美拉汀受试制剂(T)和参比制剂(R)的平均血药浓度-时间曲线

Figure 2 The mean plasma concentration-time profiles of test(T) and reference(R) agomelatine under fasting(A) and fed state(B)

3 生物等效性分析

空腹条件下,阿戈美拉汀受试制剂与参比制剂的主要 PK 参数的 GMR 的 90% 置信区间分别为 $C_{\max}$ 95.99% (83.78% ~ 107.88%)、 AUC_{0-1} 98.15% (90.25% ~ 106.45%), $AUC_{0-\infty}$ 97.96% (90.65% ~ 106.78%);餐后条件下,阿戈美拉汀受试制剂与参比制剂的 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-1} 和 $AUC_{0-\infty}$ 几何均值比值及其 90% 置信区间分别为 99.29% (87.69% ~ 114.15%)、102.33% (95.00% ~ 110.09%), 102.08% (95.00% ~ 110.04%)。2 种条件下,主要 PK 参数的几何均值比值的 90% 置信区间位于 80.00% ~ 125.00% 的可接受的等效范围内,按照生

物等效性判断标准,空腹及餐后试验均满足生物等效性标准。

4 安全性评价

在空腹组,受试制剂不良事件发生率为 28.13% (18 例次/22 例次),参比制剂不良事件发生率为 21.88% (14 例次/19 例次),严重程度均为 1 级。在餐后组,受试制剂与参比制剂不良事件发生率分别为 25.00% (16 例次/21 例次) 和 23.44% (15 例次/20 例次),受试制剂组发生不良事件严重程度为 1 级 19 例次,2 级 2 例次;参比制剂组不良事件严重程度为 1 级 17 例次,2 级 3 例次。空腹及餐后组均无严重不良事件发生。

表 2 健康参与者空腹和餐后条件下单剂量口服阿戈美拉汀片受试制剂和参比制剂的药代动力学参数

Table 2 The pharmacokinetic parameters of agomelatine after single oral test and reference agomelatine under fasting and fed state

PK Parameters	Fasting		Fed	
	T	R	T	R
λ_z (h^{-1})	0.67 ± 0.15	0.66 ± 0.17	0.60 ± 0.20	0.59 ± 0.20
$t_{1/2}$ (h)	1.10 ± 0.26	1.1 ± 0.34	1.32 ± 0.48	1.33 ± 0.47
$t_{\max}$ (h) *	0.75 (0.17 ~ 5.00)	0.75 (0.1 ~ 4.00)	1.25 (0.33 ~ 4.00)	1.50 (0.33 ~ 4.00)
$C_{\max}$ (ng · mL ⁻¹)	25.55 ± 29.65	26.59 ± 28.04	26.26 ± 23.29	28.97 ± 34.82
AUC_{0-1} (ng · h · mL ⁻¹)	28.59 ± 26.66	29.33 ± 26.98	35.75 ± 27.67	36.91 ± 32.59
$AUC_{0-\infty}$ (ng · h · mL ⁻¹)	29.13 ± 26.96	29.62 ± 27.17	36.15 ± 27.89	37.14 ± 32.69

* : Medium (min, max); PK: Pharmacokinetic.

讨 论

基于阿戈美拉汀片的高变异性,根据 2018 年国家药品监督管理局发布的《高变异药物生物等效性研究技术指导原则》^[6]。本研究采用两制剂、四周期、双序列、完全重复交叉的生物等效性试验设计,使用 RSABE 方法,对比了阿戈美拉汀受试制剂与参比制剂在健康参与者中的药代动力学特征。研究显示,在空腹或餐后口服受试制剂阿戈美拉汀后吸收速度快,健康参与者在服用阿戈美拉汀后空腹 $t_{\max}$ 为 0.75 h,餐后为 1.25 h, $t_{1/2}$ 为 1 ~ 2 h,与参比制剂在统计学上差异均无统计学意义。本研究中,无论是空腹条件下服用还是餐后条件下服用,健康参与者均未发生严重不良事件,表明阿戈美拉汀受试制剂安全性和耐受性良好。空腹及餐后条件下,阿戈美拉汀片的受试制剂与参比制剂在中国健康参与者中单剂量给药后的药代动力学参数 $C_{\max}$ 和 AUC_{0-1} 的 GMR 90% 置信区间均在 80.00% ~ 125.00%,表明国产阿戈美拉汀片与原研产品具有生物等效性。相较于空腹状态而言,不论是受试制剂还是参比制剂,其餐后的 $t_{\max}$ 延长,且进食高

脂高热餐后会增加 AUC_{0-1} 和 $AUC_{0-\infty}$ 的数值,因此食物不仅会影响阿戈美拉汀片的吸收速度而且还会增加阿戈美拉汀的吸收程度。

阿戈美拉汀具有高变异性特点,主要经肝细胞色素酶 P450 1A2 (cytochrome P450 1A2, CYP1A2) (90%) 和 CYP2C9/19 (10%) 代谢,其肝首过代谢效应明显^[7],其中 CYP1A2 酶为个体活性酶,其活性受个体基因多态性影响明显^[8],而吸烟等条件也会影响 CYP1A2 基因表达^[9]。因此,经 CYP1A2 酶代谢的药物个体差异较明显。另外,一项在中国男性健康参与者中开展的阿戈美拉汀片的药代动力学研究表明,中国参与者与高加索参与者在 $C_{\max}$ 和 AUC_{0-1} 方面存在显著的种族差异,但在 $t_{\max}$ 和 $t_{1/2}$ 方面未发现种族差异,该研究同时也表明,阿戈美拉汀属于高变异品种,且 RSABE 方法适用于该药物的药代动力学研究^[10]。唐芳等^[11]在另一项在 44 例中国男性健康参与者空腹服用阿戈美拉汀片 25 mg 的药代动力学研究中发现,其 $t_{\max}$ 和 $t_{1/2}$ 与本研究接近, $C_{\max}$ 和 AUC_{0-1} 存在差异,考虑与该研究流程及其测定的活性物质与本研究不同有关。本研究也证实,阿戈美拉汀为高变异药物,尽管该药物具有高变异性,但其疗效并不是简单的浓

度-峰值效应。阿戈美拉汀通过作用于 MT1 和 MT2 褪黑素受体以及 5-HT_{2C} 受体,调节机体的昼夜节律紊乱,发挥抗抑郁作用,且已有相关证据表明阿戈美拉汀较安慰剂在治疗抑郁障碍时更有优势,较其他抗抑郁药疗效相当^[12]。国产阿戈美拉汀上市后能够提高抑郁障碍患者对该类药物的可及性,为抑郁障碍的治疗提供更多选择。

本研究也存在一定缺陷,如未评价多剂量稳态下的生物等效性,加之阿戈美拉汀属于高变异药物,该药物特性可能在患者群体中表现更复杂,故在以后的研究中可考虑对患者群体的生物等效性研究或多剂量稳态下的生物等效性研究进行验证。

参考文献:

- [1] TIAN W, YAN G, XIONG S, *et al.* Burden of depressive and anxiety disorders in China and its provinces, 1990–2021: Findings from the global burden of disease study 2021[J]. *Br J Psychiatry*, 2026,228(1):18–28.
- [2] PENNINX B W, MILANESCHI Y, LAMERS F, *et al.* Understanding the somatic consequences of depression: Biological mechanisms and the role of depression symptom profile[J/OL]. *BMC Med*, 2013,11:129. 2013–03–15 [2025–07–01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23672628/>.
- [3] REN Y, YANG H, BROWNING C, *et al.* Prevalence of depression in coronary heart disease in China: A systematic review and Meta-analysis[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2014,127(16):2991–2998.
- [4] GUARDIOLA-LEMAITRE B, DE BODINAT C, DELAGRANGE P, *et al.* Agomelatine: Mechanism of action and pharmacological profile in relation to antidepressant properties[J]. *Br J Pharmacol*, 2014,171(15):3604–3619.
- [5] 戴雯姬,司天梅. 阿戈美拉汀的药理机制及临床疗效[J]. 中国心理卫生杂志,2012,26(3):193–198.
- [6] 国家药品监督管理局. 高变异药物生物等效性研究技术指导原则[EB/OL]. 2018–10–17 [2022–08–30]. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuanti/ypqxgg/ggzhcfcg/20181029173101911.html>.
- [7] XIE F, VERMEULEN A, COLIN P, *et al.* A semiphysiological population pharmacokinetic model of agomelatine and its metabolites in Chinese healthy volunteers[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2019,85(5):1003–1014.
- [8] SAIZ-RODRÍGUEZ M, OCHOA D, BELMONTE C, *et al.* Polymorphisms in CYP1A2, CYP2C9 and ABCB1 affect agomelatine pharmacokinetics[J]. *J Psychopharmacol*, 2019,33(4):522–531.
- [9] DOBRINAS M, CORNUZ J, ONEDA B, *et al.* Impact of smoking, smoking cessation, and genetic polymorphisms on CYP1A2 activity and inducibility[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2011,90(1):117–125.
- [10] PEI Q, WANG Y, HU Z Y, *et al.* Evaluation of the highly variable agomelatine pharmacokinetics in Chinese healthy subjects to support bioequivalence study[J/OL]. *PLoS One*, 2014,9(10):e109300. 2014–10–20 [2025–07–10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25330096/>.
- [11] TANG F, ZHOU R, CHENG Z, *et al.* Implementation of a reference-scaled average bioequivalence approach for highly variable generic drug products of agomelatine in Chinese subjects[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2016,6(1):71–78.
- [12] TAYLOR D, SPARSHATT A, VARMA S, *et al.* Antidepressant efficacy of agomelatine: Meta-analysis of published and unpublished studies[J/OL]. *BMJ*, 2014,348:g1888. 2014–03–19 [2025–07–10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24647162/>.

(本文编辑:马凌云 投稿日期 2025–07–29)

· 科学文摘 ·

奥希替尼联合化疗治疗 EGFR 突变晚期非小细胞肺癌的临床研究

引自: JÄNNE P A, PLANCHARD D, KOBAYASHI K, *et al.* Survival with osimertinib plus chemotherapy in EGFR-mutated advanced NSCLC[J]. *N Engl J Med*, 2026, 394(1):27–38.

本研究为 3 期国际开放标签临床试验,以 1:1 的比例将未接受过晚期疾病治疗的表皮生长因子受体(EGFR)突变(外显子 19 缺失或 L858R 突变)的晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者随机分为联合治疗组和单药治疗组,联合治疗组使用奥希替尼(80 mg,每日 1 次)联合培美曲塞(500 mg·m⁻²体表面积)和铂类药物(75 mg·m⁻²顺铂或药物指导剂量的卡铂)进行治疗,单药治疗组使用奥希替尼(80 mg 每天 1 次)进行治疗。关键的次要终点是总体生存率。共纳入 557 例患者,联合治疗组 279 例、单药治疗组 278 例。联合治疗组的中位总生存期为 47.5 个月,单药治疗组为 37.6 个月(死亡风险比为 0.77;95% 置信区间为 0.61~0.96;P=0.02)。在联合治疗组中,70% 的患者报告了 3 级或更高的全因不良事件,在单药治疗组中,34% 的患者报告了不良事件;联合治疗组和单药治疗组导致奥希替尼停药的不良事件发生率分别为 12% 和 7%。在 EGFR 突变的 NSCLC 患者中,奥希替尼联合培美曲塞和铂类药物的一线治疗的总生存期明显长于奥希替尼单药治疗,并与 3 级或更高级别可逆不良事件的风险增加有关。