

盐酸厄洛替尼片在中国健康受试者中的生物等效性研究

A bioequivalence study of erlotinib hydrochloride tablets in healthy Chinese subjects

药代动力学与
生物等效性研究
Pharmacokinetics and
Bioequivalence Study

钟秀欣^{1,2}, 林绍静², 杜梓欣²,
杨欣仪², 肖 柳², 刘贤璋³,
关 灵²

(1. 广州中医药大学 第二临床医学院, 广东
广州 510006; 2. 南方医科大学 第十附属医院/
东莞市人民医院, 广东 东莞 523059; 3. 广州
科锐特药业有限公司 广东 广州 510530)

ZHONG Xiu-xin^{1,2},
LIN Shao-jing²,
DU Zi-xin², YANG Xin-yi²,
XIAO Liu², LIU Xian-zhang³,
GUAN Ling²

(1. The Second Clinical College of
Guangzhou University of Chinese
Medicine, Guangzhou 510006, Guangdong
Province, China; 2. The Tenth Affiliated
Hospital, Southern Medical University/
Dongguan People's Hospital, Dongguan
523059, Guangdong Province, China;
3. Guangzhou Keruite Pharmaceutical
Co., Ltd., Guangzhou 510530,
Guangdong Province, China)

作者简介: 钟秀欣(1995-), 女, 中药师, 主要从
事药物临床试验方面的工作与研究
通信作者: 关灵, 主任药师, 硕士生导师
Tel: (0769)28637791
E-mail: guanling19692024@163.com

摘要:目的 评价空腹状态下中国健康受试者单剂口服盐酸厄洛替尼片后, 受试与参比制剂的生物等效性及安全性。**方法** 用随机、开放、两周期、双交叉设计。60 名健康受试者经随机分组后, 在各周期空腹条件下单次服用盐酸厄洛替尼片受试或参比制剂 150 mg, 两次给药间隔 12 d。用液相色谱串联质谱法(LC-MS/MS)测定血浆中厄洛替尼的血药浓度, 用 Phoenix WinNonlin 8.3 软件进行药物代谢动力学参数计算及生物等效性评价。**结果** 受试者单次空腹口服受试制剂和参比制剂后, 盐酸厄洛替尼的主要药物代谢动力学参数如下: 达峰浓度($C_{\max}$)分别为($1\,649.48 \pm 567.44$)和($1\,548.15 \pm 529.59$) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $\text{AUC}_{0-\text{last}}$ 分别为($28\,830.12 \pm 11\,507.57$)和($29\,396.47 \pm 11\,121.61$) $\text{h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ 分别为($30\,759.13 \pm 13\,789.60$)和($31\,132.78 \pm 12\,912.53$) $\text{h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。2 制剂的 $C_{\max}$ 、 $\text{AUC}_{0-\text{last}}$ 及 $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ 几何均值比的 90% 置信区间分别为 92.44% ~ 117.31%、87.65% ~ 103.90% 及 87.66% ~ 104.37%, 均在 80.00% ~ 125.00% 的等效区间内。研究期间均未发生严重不良事件、可疑且非预期的严重不良反应及导致脱落的不良事件。**结论** 空腹条件下, 受试制剂盐酸厄洛替尼片与参比制剂特罗凯[®]在中国健康受试者体内达到生物等效, 安全性良好。

关键词: 盐酸厄洛替尼片; 生物等效性; 药物代谢动力学; 健康受试者

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.11.011

中图分类号: R969.1 **文献标志码:** A

文章编号: 1001-6821(2026)11-1567-06

Abstract: Objective To analyze the bioequivalence and safety of the test and reference formulations of erlotinib hydrochloride tablets in healthy Chinese subjects under fasting conditions following a single oral dose. **Methods** The study was conducted as a randomized, open-label, two-period crossover trial. A total of 60 healthy subjects were assigned to two sequences by randomization. Under fasting conditions, subjects received a single 150 mg oral dose of either the test or reference formulation, with a 12-day washout period between doses. The plasma concentrations of erlotinib were determined by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS), and the pharmacokinetic parameters were calculated for bioequivalence evaluation using Phoenix WinNonlin software (version 8.3). **Results** After a single oral administration of the test or reference formulation under fasting conditions, the main pharmacokinetic parameters of erlotinib hydrochloride were as follows: maximum concentration ($C_{\max}$) was ($1\,649.48 \pm 567.44$) and ($1\,548.15 \pm 529.59$) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $\text{AUC}_{0-\text{last}}$ were ($28\,830.12 \pm 11\,507.57$) and ($29\,396.47 \pm 11\,121.61$) $\text{h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$,

$AUC_{0-\infty}$ were $(30\,759.13 \pm 13\,789.60)$ and $(31\,132.78 \pm 12\,912.53)$ $h \cdot ng \cdot mL^{-1}$. The 90% confidence intervals for the geometric mean ratios of C_{max} , AUC_{0-last} , and $AUC_{0-\infty}$ for the two formulations were 92.44% – 117.31%, 87.65% – 103.90% and 87.66% – 104.37%, respectively, all of which were within the bioequivalence acceptance range of 80.00% – 125.00%. No serious adverse events, suspected unexpected serious adverse reactions, or adverse events leading to withdrawal occurred during the trial. **Conclusion** Under fasting conditions, the test erlotinib hydrochloride tablets were bioequivalent to the reference listed drug Tarceva® in healthy Chinese subjects and the safety profile was favorable.

Key words: erlotinib hydrochloride tablets; bioequivalence; pharmacokinetics; healthy subjects

厄洛替尼(erlotinib)是一种高选择性的表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)小分子酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)能够竞争性占据胞内 EGFR 酪氨酸激酶的三磷酸腺苷结合位点,进而干扰其自身磷酸化过程及后续信号传递,最终起到阻滞肿瘤细胞增殖、存活与血管生成相关通路^[1-2]。盐酸厄洛替尼由瑞士罗氏(Roche)主导研发,2004年获美国批准上市,2006年该药物正式进入中国市场,商品名为“特罗凯®”。作为首个单一疗法用于非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的口服 TKI,多项临床研究表明其可显著延长 EGFR 敏感突变晚期 NSCLC 患者的总生存期,且安全性良好。因此,2025年中国临床肿瘤学会非小细胞肺癌诊疗指南中,厄洛替尼仍被推荐作为 IV 期 EGFR 敏感突变 NSCLC 患者的一线治疗选择^[3-4]。因此,开展其仿制药的生物等效性研究,对提高患者药物可及性及降低治疗负担具有重要意义。本研究为随机、双周期、双交叉生物等效性研究,旨在系统比较盐酸厄洛替尼片受试制剂与参比制剂(特罗凯®)在中国健康受试者中的生物等效性及安全性。

材料、对象与方法

1 材料

药品与试剂 受试制剂(T),盐酸厄洛替尼片,规格:每片 150 mg,含量 100.4%,批号:212210901S,批准文号:国药准字 H20249793,广东广州科锐特生物科技有限公司生产;参比制剂(R),盐酸厄洛替尼片(商品名:特罗凯®),规格:每片 150 mg,含量:99.8%,批号:SH0125,批准文号:国药准字 HJ20170143,瑞士罗氏制药(Roche Registration GmbH)公司生产。对照品盐酸厄洛替尼,含量:99.7%,批号:0125-RD-0011、盐酸厄洛替尼-d₆(氘代内标),化学纯度:99.8%,同位素纯度:99.5%,

批号:0126-RD-0007,均由广东广州佳途科技股份有限公司生产。

仪器 Triple Quad™ 5500⁺液相质谱联用仪(liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LC-MS/MS);ExionLC AC Pump 液相色谱泵、Triple Quad™ 5500⁺质谱仪、ExionLC AC Column Oven 柱温箱和 ExionLC AD Mutiplat 自动进样器,均为美国 SCIEX 产品。

2 受试者选择

本研究经东莞市人民医院伦理委员会批准(伦理批号:DRYA2022-005,临床试验平台登记号:CTR20221452)。所有受试者均签署知情同意。

纳入标准 ①年龄 18~45 周岁;②男性体重 ≥ 50 kg,女性体重 ≥ 45 kg,且身体质量指数在 19~26 kg·m⁻²;③受试者及其配偶自研究开始至末次给药后 1 个月内无妊娠意愿,且采取有效避孕;④筛选期检查(查体、生命体征、尿常规、血生化、凝血四项、血常规、心电图等)结果正常,或有轻微异常但无临床意义。

排除标准 ①存在可改变或增加出血风险的疾病(如急性胃炎、消化性溃疡、过敏性紫癜、系统性红斑狼疮等)或相关病史者(如颅内出血、眼内出血、血友病等);②有临床意义的冠心病、心力衰竭或血栓性疾病病史者;③存在可能影响药物吸收、代谢、清除的疾病者(涵盖呼吸、心血管、消化、泌尿、血液、内分泌、神经、精神、肿瘤等系统);④乙肝表面抗原、丙肝抗体、人类免疫缺陷病毒抗体、梅毒螺旋体特异性抗体任一阳性者;⑤毒品或药物滥用、酗酒或嗜烟者;⑥筛选前 3 个月内献血或失血量 ≥ 400 mL 者;⑦首次给药前规定时间内使用以下任一药物/产品者:2 周内接触过细胞色素 P450 3A4(cytochrome P450 3A4),CYP3A4、CYP1A1、CYP1A2 相关酶抑制剂或诱导剂、或服用过任何药物(含膳食补充剂);3 d 内食用火龙果、芒果、柚子、橙子、柑橘、杨桃、石榴、葡萄柚或其制品。

3 给药方案与样品采集

依据美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)《Guidance on Erlotinib Hydrochloride》^[5]、国家药品监督管理局药品审评中心(Center for Drug Evaluation, CDE)《盐酸厄洛替尼片生物等效性研究技术指导原则(征求意见稿)》^[6]的建议,本品应进行空腹状态下的生物等效性研究。本研究用随机、开放、两制剂、两周期、自身交叉设计。受试者经筛选合格后,按照筛选号从小到大的顺序随机分配至TR、RT给药序列,于每周期给药前禁食 ≥ 10 h,之后以240 mL温水送服受试或参比制剂(盐酸厄洛替尼片,150 mg),两次给药间隔为12 d。给药前(-1 h)和给药后0.5、1、1.5、2、2.5、2.75、3、3.25、3.5、4、4.5、5、6、8、12、24、36、48和72 h分别采集静脉血约4 mL,血样采集后置于乙二胺四乙酸二钾(ethylenediaminetetraacetic acid dipotassium, EDTA-K₂)抗凝负压管内,并在1 h内进行离心(2~8℃, 2 782 r·min⁻¹, 10 min),离心结束后吸取上层血浆并分装至检测管与备份管,随即置于-60至-90℃的环境下冻存。

4 测定方法与血浆样品处理及测定

色谱条件 GL Sciences Inc., InertSustain C₁₈柱(3 μm, 2.1×50 mm);流动相A:2 mM 乙酸铵溶液;流动相B:100% 乙腈溶液;梯度洗脱:0~0.4 min, 40% B;0.4~1.5 min, 40%→95% B;1.5~2.3 min, 95% B;流速:0.4 mL·min⁻¹;进样体积:4.0 μL;柱温:40℃;自动进样器温度:4℃。

质谱条件 用电喷雾离子源,以多反应监测模式进行正离子扫描。喷雾电压:5 500 V,离子源温度:500℃,雾化气1压力:50 psi,雾化气2压力:50 psi,气帘气压力:40 psi,碰撞气压力:8 psi,去簇电压:

70 V。厄洛替尼和厄洛替尼-d₆的监测离子对分别为 m/z 394.1→278和 m/z 400.1→278。

血浆样品处理 ①样品于室温白光环境解冻,涡旋混合均匀;②取30 μL校正标样、质控或待测样品加入96孔板(双空白/仅内标样品加30 μL空白基质);③加30 μL内标液(双空白加入50%甲醇),震荡5 min;④加180 μL纯乙腈,摇匀10 min,4℃下4 948 r·min⁻¹离心10 min;⑤取50 μL上清转入含300 μL 35%乙腈的96孔板,震荡5 min。

5 方法学考察与评价

专属性 ①基质内源性干扰:检测6个不同批次的空白样品、3个不同批次的空白高脂基质、3个不同批次的空白5%溶血基质,以及相应基质配制的定量下限样品。②内标对待测物的干扰:向6个不同批次的空白混合基质中添加内标(不含待测物),6个平行。③待测物对内标的干扰:向6个不同来源的混合空白基质中添加待测物(不含内标)的定量上限浓度水平,6个平行。各项测定结果显示未受干扰,表明具备良好选择性,见图1。

标准曲线与定量下限 标准曲线样品由空白人血浆(EDTA-K₂抗凝)配制,包含2.00、4.00、50.00、200.00、600.00、1 000.00、1 600.00和2 000.00 ng·mL⁻¹ 8个浓度。以实测厄洛替尼浓度为横坐标,其与内标厄洛替尼-d₆的峰面积比值为纵坐标,回归分析用权重因子1/C²的最小二乘法。

精密度与回收率 配制不同质量浓度的质控样品,包含2.00、6.00、200.00、800.00、1 500.00 ng·mL⁻¹ 5个浓度。评估方法的批内与批间的精密度与准确度。所有浓度水平的精密度与准确度结果均符合接受标准,见表1。

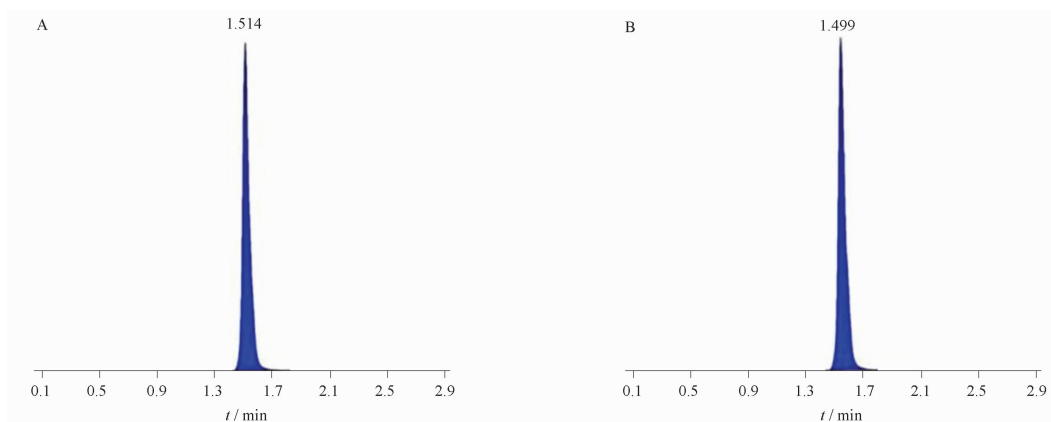


图1 人血浆中厄洛替尼(A)和内标厄洛替尼-d₆(B)的典型色谱图

Figure 1 Typical chromatogram of erlotinib (A) and internal standard erlotinib-d₆(B) in human plasma

表1 液相色谱串联质谱法检测厄洛替尼的精密度与回收率

Table 1 Precision and accuracy of erlotinib detected by liquid chromatography – tandem mass spectrometry

Concentration (ng · mL ⁻¹)	Intra – batch			Inter – batch			Extraction recovery (%)
	Concentration	RSD	RE	Concentration	RSD	RE	
	(ng · mL ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	(%)	(%)	(ng · mL ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	(%)	(%)	
2.00	2.24 ± 0.12	5.40	12.00	2.13 ± 0.11	5.20	6.50	–
6.00	6.21 ± 0.09	1.40	3.50	5.98 ± 0.23	3.80	–0.30	98.00
200.00	208.00 ± 2.00	1.00	4.00	202.00 ± 5.00	2.50	1.00	–
800.00	833.00 ± 8.00	1.00	4.10	799.00 ± 30.00	3.80	–0.10	98.40
1 500.00	1 540.00 ± 25.00	1.60	2.70	1 510.00 ± 36.00	2.40	0.70	102.30

RSD: Relative standard deviation; RE: Relative error.

稳定性 ①储备液与工作液稳定性:分别考察储备液和工作溶液在室温白光下放置24 h以及–20℃冷冻保存21 d后的稳定性。②处理后样品稳定性:评估经蛋白沉淀等前处理后的血浆样品,置于自动进样器(4℃)中24 h的稳定性。③处理后样品再进样稳定性:考察同一批处理后样品在自动进样器中存放24 h后重新进样的稳定性。④基质在室温白光条件下的稳定性:将低、高两个质控浓度水平的样品在室温白光条件下放置至少18 h,评估其在血浆基质中的短期稳定性。⑤基质中的冻融循环稳定性:考察5次冻融循环后(–20℃及低于–60℃的条件下)对药物浓度的影响。⑥血浆基质长期稳定性:考察样品在–20℃及低于–60℃条件下分别保存至少15 d和30 d后的长期稳定性。⑦全血稳定性:采用人全血配制成低、高两种浓度的质控样品,37℃孵育15 min后,于湿冰白光下进行分装,并分别于0、1、2 h后离心(4℃, 3 881 r · min⁻¹, 10 min)分离血浆,检测药物浓度,以评估药物在全血中的短期稳定性。以上所有稳定性试验结果均表明,厄洛替尼在所述各条件下均保持良好的稳定性和检测重现性。

基质效应 基质效应在低、中、高3个质控浓度(6.00、800.00、1 500.00 ng · mL⁻¹)及内标500.00 ng · mL⁻¹水平下,通过比较两组样品的待测物/内标峰面积比进行考察。1组为6种不同来源人血浆空白提取后加待测物和内标(蛋白沉淀法),另1组为同浓度的纯溶液样本,各浓度3个平行。将各来源空白基质经提取并加标后的待测物或内标峰面积,除以相应浓度纯溶液中对应的平均峰面积,由此得出待测物与内标的基质因子(matrix factor, MF)。结果表明,各浓度下内标归一化的MF的变异系数(所有批次)均≤15.0%,符合基质考察的要求。

6 统计学处理

用Phoenix WinNonlin 8.3软件进行主要药物代

谢动力学参数计算及生物等效性评价。通过非房室模型分析测算达峰浓度(maximum concentration, $C_{\max}$)、 $AUC_{0-\text{last}}$ 、 $AUC_{0-\text{inf}}$ 、 $T_{\max}$ 、 $t_{1/2}$ 、 λ_z 、 $AUC_{\% \text{Extrap}}$ 、 V_z/F 、 CL/F 、 $MRT_{0-\text{inf}}$ 等药物代谢动力学参数。使用SAS 9.4软件计算 $C_{\max}$ 、 $AUC_{0-\text{last}}$ 、 $AUC_{0-\text{inf}}$ 几何均值比(受试制剂/参比制剂)的90%置信区间,进行等效性比较,等效标准为80.00%~125.00%。

结 果

1 受试者入组及完成情况

本研究共筛选204例受试者,共入选60例健康受试者,平均年龄(31.5 ± 7.29)岁,其中18~40岁占88.33%(53例/60例),41~45岁占11.67%(7例/60例);男性占68.33%(41例/60例),女性占31.67%(19例/60例);身高(164.87 ± 8.93)cm,体重(60.66 ± 6.92)kg,体重指数(22.30 ± 1.70)kg · m⁻²;民族分布为汉族95.00%(57例/60例),瑶族1.67%(1例/60例),壮族3.33%(2例/60例)。TR组和RT组各30例。2例受试者提前退出试验,其中1例受试者完整参与了第1周期(服用了R药),但因个人原因未参与第2周期(未按计划服用T药),由于其已提供了完整的R药药物代谢动力学数据,因此纳入了药物代谢动力学参数集(pharmacokinetic parameter set, PKPS)分析;另1例受试者于第一周期给药后1 h因采血困难主动退出试验,未完整参与第一周期(服用了R药),也未参与第二周期(未按原计划服用T药),由于其服用R药后仅采集了2个采血点,未提供完整的R药药物代谢动力学数据,因此,该受试者不纳入PKPS分析。

2 血药浓度 – 时间曲线

空腹状态下服用盐酸厄洛替尼片、特罗凯®的血药浓度 – 时间情况,见图2。

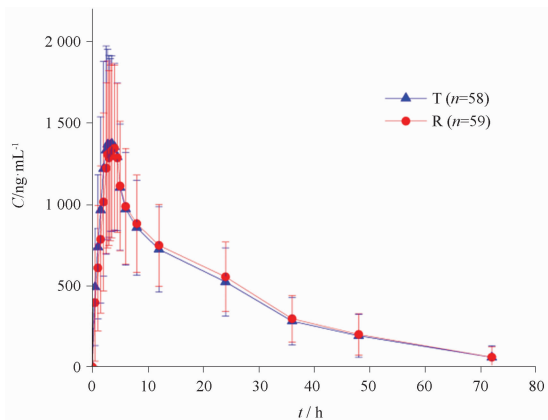


图2 健康受试者空腹口服盐酸厄洛替尼片受试(T)与参比(R)制剂后的平均血药浓度-时间曲线

Figure 2 Mean plasma concentration - time profiles following a single oral dose of test (T) and reference (R) erlotinib tablets in healthy subjects under fasting conditions

3 药物代谢动力学参数

受试者单次空腹口服研究药物,基于纳入 PKPS 的受试者进行分析,根据测得的厄洛替尼血药浓度计算各项药物代谢动力学参数,见表2。

4 生物等效性分析

将口服受试与参比制剂的血药浓度参数纳入生物等效性分析, $C_{\max}$ 、 $AUC_{0-\text{last}}$ 、 $AUC_{0-\text{inf}}$ 经对数转化后的几何均值比和90%置信区间分别为104.13% (92.44% ~ 117.31%)、95.43% (87.65% ~ 103.90%)、95.65% (87.66% ~ 104.37%),均在80.00% ~ 125.00%内。 $C_{\max}$ 、 $AUC_{0-\text{last}}$ 、 $AUC_{0-\text{inf}}$ 的个体内变异系数分别为39.86%、27.93%及28.67%,个体间变异系数分别为26.62%、34.75%及38.21%。由此表明,2种制剂在空腹状态下于中国健康受试者体内具有生物等效性,见表3。

5 安全性评价

口服受试制剂的58例受试者,共有15例受试者发生19例次不良事件,发生率25.86%(15例/58例),其中结合胆红素升高7例次、皮疹4例次、血压降低2例次、肛门脓肿1例次、血肌酐升高1例次、血

尿酸升高1例次、湿疹1例次、头晕1例次、腹泻1例次;11例受试者发生13例次不良反应,发生率18.97%(11例/58例)。口服参比制剂的60例受试者,共有20例受试者发生28例次不良事件,发生率33.33%(20例/60例),其中结合胆红素升高9例次、尿白细胞阳性3例次、血压降低3例次、皮疹3例次、丙氨酸氨基转移酶升高1例次、天门冬氨酸氨基转移酶升高1例次、血胆红素升高1例次、总胆汁酸增加1例次、血尿素升高1例次、血尿酸升高1例次、血葡萄糖升高1例次、室性期外收缩1例次、疱疹病毒感染1例次、头痛1例次;15例受试者发生18例次不良反应,发生率25.00%(15例/60例)。研究期间均未发生严重不良事件、可疑且非预期的严重不良反应及导致脱落的不良事件。

表2 盐酸厄洛替尼片在中国健康受试者中空腹给药的主要药代动力学参数

Table 2 Primary pharmacokinetic parameters following a single oral dose of erlotinib hydrochloride tablets in healthy Chinese subjects under fasting conditions

Item	Mean $\pm$ SD (CV %)	
	Test (n = 58)	Reference (n = 59)
$C_{\max}$ (ng $\cdot$ mL $^{-1}$)	1 649.48 $\pm$ 567.44 (34.40)	1 548.15 $\pm$ 529.59 (34.21)
$AUC_{0-\text{last}}$ (h $\cdot$ ng $\cdot$ mL $^{-1}$)	28 830.12 $\pm$ 11 507.57 (39.92)	29 396.47 $\pm$ 11 121.61 (37.83)
$AUC_{0-\text{inf}}$ (h $\cdot$ ng $\cdot$ mL $^{-1}$)	30 759.13 $\pm$ 13 789.60 (44.83)	31 132.78 $\pm$ 12 912.53 (41.48)
$AUC_{\% \text{ Extrapolation}}$ (%)	4.61 $\pm$ 5.41 (117.32)	4.39 $\pm$ 4.43 (100.97)
$T_{\max}$ (h) *	2.50 (1.00, 24.01)	3.00 (1.00, 24.00)
$t_{1/2}$ (h)	14.38 $\pm$ 6.80 (47.28)	14.28 $\pm$ 5.79 (40.58)
λ_z (h $^{-1}$)	0.06 $\pm$ 0.02 (41.64)	0.06 $\pm$ 0.02 (36.14)
V_z/F (mL)	109 304.52 $\pm$ 44 899.58 (41.08)	105 635.40 $\pm$ 34 450.54 (32.61)
CL/F (mL $\cdot$ h $^{-1}$)	6 170.85 $\pm$ 3 601.98 (58.37)	5 746.78 $\pm$ 2 635.81 (45.87)
$MRT_{0-\text{inf}}$ (h)	23.60 $\pm$ 8.58 (36.35)	23.98 $\pm$ 6.94 (28.93)

* : Medium (min, max).

表3 健康受试者空腹口服盐酸厄洛替尼片的生物等效性分析结果

Table 3 Results of the bioequivalence analysis for erlotinib hydrochloride tablets in healthy subjects under fasting conditions

Pharmacokinetic parameters	Geometric mean and ratio			90% CI	Within - Subject CV (%)	Between - Subject CV (%)
	T (n = 58)	R (n = 59)	(T/R) %			
$C_{\max}$ (ng $\cdot$ mL $^{-1}$)	1 498.73	1 439.22	104.13	92.44% - 117.31%	39.86	26.62
$AUC_{0-\text{last}}$ (h $\cdot$ ng $\cdot$ mL $^{-1}$)	26 057.61	27 306.46	95.43	87.65% - 103.90%	27.93	34.75
$AUC_{0-\text{inf}}$ (h $\cdot$ ng $\cdot$ mL $^{-1}$)	27 348.16	28 591.99	95.65	87.66% - 104.37%	28.67	38.21

讨 论

在样本量与试验设计方面,本研究采用“2×2”交叉设计,以 AUC_{0-last} , AUC_{0-inf} , C_{max} 为主要分析指标。设定检验水准(α)为双单侧 0.05,检验效能为 80%,预期主要指标的个体内变异系数为 28%,几何均值比为 0.95~1.05,等效界值为 80.00%~125.00%。运用 PASS (version 16.0.2) 软件估算所需样本量为 50 例,并结合临床试验脱落率(约 20%)及区组长度,最终设计总样本量为 60 例。本研究实测 C_{max} 的个体内变异系数达 39.86%,尽管高于设计阶段的预期值(28%),但得益于较大的样本量及较高的几何均值比点估计值,本研究仍确保了统计检验效能, C_{max} 、 AUC_{0-last} 及 AUC_{0-inf} 的 90% 置信区间完全落在等效界值范围内,证明了生物等效性结论的稳健性。

591 例服用单剂厄洛替尼的群体药物代谢动力学分析表明中位半衰期为 36.2 h,依据指导原则中“试验给药之间应有足够长的清洗期(一般为待测物 7 倍半衰期以上)”的要求,本研究采用了 12d(约 8 个半衰期)的清洗期设计,确保前一周期药物完全消除,避免残留效应^[7-8]。而药物代谢动力学特征分析表明,本研究中厄洛替尼片在中国健康受试者中的 $t_{1/2}$ 约 14.3 h,与基于白种人、韩国、伊朗及西班牙裔健康人群的同类研究结果(14 h~16 h)高度一致,提示该药物的消除动力学特征在健康人群的不同种族间相对稳定,但在疾病患者与健康人群之间存在显著差异。在药物暴露水平方面, C_{max} 与 AUC 均高于其他种族人群,这种暴露量的差异可能源于不同种族间固有的生理及代谢特征差异^[9-12]。

在安全性方面,本研究与药物相关的不良事件主要为 1 级轻度的皮疹、腹泻、胆红素及转移酶(丙氨酸氨基转移酶/天门冬氨酸氨基转移酶)升高,该结果与 WANG 等^[13] 在中国健康人群的研究报道相符,但与其他国家发表的厄洛替尼生物等效性研究结果存在一定差异。例如, FROHNA 等^[11] 在美国开展同类研究则表明头痛、头晕、皮疹、恶心、腹泻等为主要不良事件。韩国和伊朗的相关研究中未列明具体的不良事件,但均报道多数不良事件程度为轻度^[9, 12]。尽管各研究受试者在种族构成上有所不同,但所有研究均一致证实厄洛替尼在健康人群中安全性良好,不良事件严重程度以轻度为主且无严重不良事件发生。

本研究提示:广州科锐生物科技有限公司生产的盐酸厄洛替尼片在空腹状态下与参比制剂(特罗凯®)在中国健康受试者中具有生物等效性,为提升临床用药可及性、减轻患者治疗负担提供了关键依据,具备明确的临

床与卫生经济学价值。研究同时发现,中国健康受试者的 C_{max} 和 AUC 暴露水平高于其他种族,未来可进一步基于厄洛替尼的遗传药理学特征分析其在不同种族间的频率差异,开展群体药动学研究,以阐明其遗传机制。

参考文献:

- [1] PETER B J, TONY H. Oncogenic kinase signalling [J]. *Nature*, 2011, 411(6835): 355—365.
- [2] JANMAAT M L, GIACCONE G. Small - molecule epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors [J]. *Oncologist*, 2003, 8(6): 576—586.
- [3] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)非小细胞肺癌诊疗指南 2025 [M]. 第 1 版. 北京: 人民卫生出版社, 2025: 18.
- [4] 中国临床肿瘤学会非小细胞肺癌专家委员会, PACC 专家共识编写小组. EGFR PACC 突变晚期非小细胞肺癌诊疗专家共识(2025 版) [J]. *中华肿瘤杂志*, 2025, 47(9): 811—829.
- [5] FDA. Guidance on Erlotinib Hydrochloride [EB/OL]. 2008 - 05 - 01 [2026 - 01 - 07]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Erlotinib_HCl_tab_21743_RC1-06.pdf.
- [6] 国家药品监督管理局药品审评中心. 盐酸厄洛替尼片生物等效性研究技术指导原则(征求意见稿) [EB/OL]. 2021 - 04 - 12 [2026 - 01 - 07]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/5ae641c507333f2738ee576e2f0c0782>.
- [7] Roche Registration Limited. 盐酸厄洛替尼片说明书 [S]. 2023 版. 瑞士 巴塞尔: Roche Registration Limited.
- [8] 国家药品监督管理局药品审评中心. 以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则 [EB/OL]. 2016 - 03 - 08 [2026 - 01 - 07]. <http://www.drugknow.cn/api/static/upload/docs/120328.pdf>.
- [9] KIM J, JIN E H, CHOI Y W, et al. Bioequivalence of two erlotinib formulations in healthy volunteers [J]. *J Korean Soc Clin Pharmacol Ther*, 2013, 21(2): 159—165.
- [10] JAWHARI D, ALSWISI M, GHANNAM M, et al. Bioequivalence of a new generic formulation of erlotinib hydrochloride 150 mg tablets versus Tarceva in healthy volunteers under fasting conditions [J]. *J Bioequivalence Bioavailability*, 2014, 06(4): 119—123.
- [11] FROHNA P, LU J, EPPLER S, et al. Evaluation of the absolute oral bioavailability and bioequivalence of erlotinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in a randomized, crossover study in healthy subjects [J]. *J Clin Pharmacol*, 2006, 46(3): 282—290.
- [12] ELHAM G, SIMA S, JAVAD S, et al. Analytical method validation and bioequivalence study of erlotinib 150 mg tablets in Iranian healthy volunteers under fasting condition [J]. *Int J Pharm Pharm Sci*, 2023, 15(1): 27—32.
- [13] WANG L, RUAN Z R, YANG D D, et al. Pharmacokinetics and bioequivalence evaluation of erlotinib hydrochloride tablets: randomized, open - Label, 2 - period crossover study in healthy Chinese subjects [J]. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2021, 10(2): 166—172.

(本文编辑:王珊 收稿日期 2026 - 01 - 27)