

德拉沙星在中国健康受试者中药代动力学/药效学研究

药代动力学与生物等效性研究

Pharmacokinetics and Bioequivalence Study

Pharmacokinetics/pharmacodynamic study of delafloxacin in Chinese healthy subjects

朱旭¹, 卞星晨¹, 郁继诚¹,
王晶晶¹, 杨海静¹, 曹国英¹,
武晓捷¹, 张菁¹, 陈昱竹²,
卢春林², 宣景安³

(1. 复旦大学附属华山医院临床药理研究中心, 上海 200040; 2. 扬子江药业集团有限公司药物研究院临床中心, 上海 201203; 3. 扬子江药业集团有限公司克服递药屏障高端制剂全国重点实验室, 江苏泰州 225321)

ZHU Xu¹, BIAN Xing - chen¹,
YU Ji - cheng¹, WANG Jing - jing¹,
YANG Hai - jing¹, CAO Guo - ying¹,
WU Xiao - jie¹, ZHANG Jing¹,
CHEN Yu - zhu², LU Chun - lin²,
XUAN Jing - an³

(1. Clinical Pharmacology Research Center, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China; 2. Clinical Center of The Pharmaceutical Research Institute, Yangtze River Pharmaceutical Group Co., Ltd., Shanghai 201203, China; 3. National Key Laboratory of Complex Drug Formulations for Overcoming Delivery Barriers, Yangtze River Pharmaceutical Group Co., Ltd., Taizhou 225321, Jiangsu Province, China)

基金项目: 国家自然科学基金面上基金资助项目(82173896); 上海申康医院发展中心研究型医师创新转化能力培训基金资助项目(SHDC2022CRS004B)

作者简介: 朱旭(1993-), 男, 护师, 主要从事新药 I 期临床研究的相关工作

通信作者: 宣景安, 高级工程师

Tel: (0523) 86975050

E-mail: xuanjingan@yangzijiang.com

摘要:目的 评价氟喹诺酮类新药德拉沙星在中国健康受试者中药代动力学特征以及安全性, 并通过药代动力学/药效学分析评价德拉沙星治疗金黄色葡萄球菌和肺炎链球菌所致感染的预期微生物学疗效。**方法** 本试验分为 2 部分, 第 1 部分为随机、双盲、安慰剂对照、单剂、多剂给药试验, 给药剂量为 150 ~ 450 mg, 第 2 部分为随机、开放、双周期、自身交叉对照试验, 比较静脉输注受试制剂和参比制剂 300 mg 的药代动力学相似性。结合德拉沙星对中国临床分离金黄色葡萄球菌和肺炎链球菌的体外药效学数据, 以蒙特卡罗模拟法分析 300 mg q12 h 静脉输注 60 min 给药方案的达标概率及累积响应百分率, 评价该方案的预期微生物学疗效。**结果** 单剂给予中国健康成年受试者国产注射用德拉沙星 150、300 和 450 mg 后, C_{max} 、 AUC_{0-12} 和 $AUC_{0-\infty}$ 随剂量成比例增加, 表观分布容积高达 45.79 ~ 144.38 L, 各剂量组消除半衰期不等, 在 2.99 ~ 11.87 h。72 h 内德拉沙星 300 和 450 mg 单剂给药累积尿排出率分别达到 $(47.69 \pm 8.11)\%$ 和 $(73.71 \pm 9.32)\%$, 提示肾为主要排泄途径。德拉沙星受试制剂与参比制剂单剂静脉输注给药后的 C_{max} 、 AUC_{0-12} 和 $AUC_{0-\infty}$ 比值的 90% 置信区间均在 80.00% ~ 125.00%。300 mg 组多剂给药达稳态后, 血浆暴露水平与单剂给药组相近。**结论** 健康受试者单剂静脉输注德拉沙星 150 ~ 450 mg 呈线性药代动力学特征, 300 mg q12 h 给药无蓄积, 受试者药物不良反应轻微, 安全性好, 且可以获得良好的微生物学疗效。

关键词: 德拉沙星; 抗菌药物; 药代动力学/药效学; 安全性

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.03.018

中图分类号: R978.1

文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2025)03-0387-06

Abstract: Objective To evaluate the pharmacokinetic characteristics and safety of delafloxacin, a new fluoroquinolone drug, in Chinese healthy subjects, and to evaluate the expected microbiological efficacy of delafloxacin in treating infections caused by *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae* through pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis. **Methods** This trial consists of two parts. The first part is a randomized, double-blind, placebo-controlled, single-dose/multiple-dose administration trial with a dose range of 150-450 mg. The second part is a randomized, open-label, double-period, self-crossover trial comparing the pharmacokinetic similarities between a 300 mg intravenous infusion of the test drug and the reference drug. Combined with the *in vitro* pharmacodynamic data of delafloxacin against *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae* clinically isolated in China, the Monte

Carlo simulation method was used to analyze the probability of target attainment and cumulative fraction of response of the 300 mg q12 h intravenous infusion over 60 min and to evaluate the expected microbiological efficacy. **Results** After administering 150, 300 and 450 mg of delafloxacin to Chinese healthy subjects in single doses, the $C_{\max}$, AUC_{0-1} and $AUC_{0-\infty}$ increase proportionally with the dose. The apparent volume of distribution ranged from 45.79 to 144.38 L. The elimination half-life of each dose group ranged from 2.99 to 11.87 h. The cumulative urinary excretion rates of $(47.69 \pm 8.11)\%$ and $(73.71 \pm 9.32)\%$ were observed for single doses of 300 and 450 mg, respectively, suggesting that the primary route of excretion was renal. The 90% confidence interval of $C_{\max}$, AUC_{0-1} and $AUC_{0-\infty}$ of test drug over reference drug after single-dose intravenous infusion are all within 80.00%–125.00%. After reaching steady state with multiple-dose administration in the 300 mg group, the plasma exposure level was similar to that of the single-dose administration group. **Conclusion** Single-dose intravenous infusion of 150–450 mg delafloxacin in healthy subjects showed linear pharmacokinetic characteristics, and there was no accumulation after 300 mg q12 h administration. Adverse effects were mild, indicating good safety, and good microbiological efficacy.

Key words: delafloxacin; antibacterial drug; pharmacokinetics/pharmacodynamics; safety

德拉沙星为一种新型广谱氟喹诺酮类抗菌药物, 抗菌谱覆盖革兰氏阳性球菌、革兰氏阴性杆菌、厌氧菌及非典型病原体^[1]。社区获得性细菌性肺炎(community-acquired bacteria pneumonia, CABP)患者中肺炎链球菌的阳性率可达10%~30%^[2-4]。德拉沙星通过对细菌拓扑异构酶Ⅱ和Ⅳ的双重抑制产生杀菌作用, 独特的阴离子结构使其在感染的酸性环境下仍能够进入细菌细胞内, 这一结构优势及其双靶向的杀菌作用机制使德拉沙星比其他喹诺酮类抗菌药物具有更强的抗菌活性^[5]。本研究旨在评价中国健康受试者单剂或多剂静脉输注国产德拉沙星后的药代动力学(pharmacokinetic, PK)特征及安全性, 并与原研制剂做比较, 开展PK/药效学(pharmacodynamic, PD)分析, 为国内临床用药提供参考依据。

材料与方法

1 材料

临床分离菌株 金黄色葡萄球菌[包括耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)和甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌(methicillin sensitive *Staphylococcus aureus*, MSSA)]、化脓性链球菌、溶血性葡萄球菌、无乳链球菌、咽峡炎链球菌群、路邓葡萄球菌、粪肠球菌、大肠埃希菌、阴沟肠杆菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌。

标准质控菌株 革兰氏阳性菌: 金黄色葡萄球菌(包括MRSA和MSSA)、溶血性葡萄球菌、路邓葡萄球菌、无乳链球菌、化脓性链球菌、咽峡炎链球菌群(包括咽峡炎链球菌、中间链球菌和星座链球菌)、粪肠球菌; 革兰氏阴性菌: 大肠埃希菌、阴沟肠杆菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌。

药品 受试制剂(test, T): 注射用德拉沙星, 规格: 每支300 mg, 含量: 100.2%, 批号: 21122721, 安慰剂: 注射用生理盐水, 规格: 每瓶250 mL, 批号: 21122721, 均由扬子江药业集团有限公司生产并提供; 参比制剂(reference, R): 注射用德拉沙星(商品名: Baxdela[®]), 规格: 每支300 mg, 含量: 103.9%, 批号: 1708718, Melinta Subsidiary Corp, A. Menarini Singapore Pte. Ltd., Taiwan 生产。

仪器 ACQUITY UPLC 超高效色谱仪、Positive Pressure-96 Processor 正压萃取仪、30 μm (30 mg) HLB 96孔固相萃取板, 均为美国Waters公司产品; API 4000 三重四极杆串联质谱仪、Analyst 1.6.3 数据采集软件, 均为美国AB Sciex公司产品。

2 受试者选择

本方案经复旦大学附属华山医院伦理委员会批准[伦理批号: (2021) 临审(849)号, 临床试验登记号: CTR20213149]。所有受试者均签署知情同意书。共入组40例健康受试者, 男20例女20例, 年龄19~48岁, 体质量指数 $19.4 \sim 26.6 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 。

入选标准 健康状况良好, 无呼吸系统、循环系统、消化系统、泌尿系统、血液系统、内分泌系统、免疫系统、神经系统、精神系统等疾病及慢性疾病病史者。

排除标准 安全性各项检查异常有临床意义者、既往有腹泻、神经精神系统疾病、心脏系统疾病等病史者, 筛选期不满足方案规定的饮酒史、吸烟史、献血史、手术史、用药史及哺乳期女性。

3 分组、治疗方法与血、尿样采集

本试验分为2部分试验。

第1部分为随机、双盲、安慰剂对照、单剂、多剂给药试验。受试者根据随机情况静脉输注德拉沙星

或安慰剂,对于 300 mg 单剂 + 多剂组,于 D1 早, D4 ~ D7 早晚、D8 早各给药 1 次, 150、450 mg 剂量组仅在 D1 给药 1 次,输注时间为 60 min (± 3 min)。

第 2 部分为随机、开放、双周期、自身交叉对照试验。受试者根据随机分组情况静脉输注德拉沙星 T 或 R 300 mg, 静脉输注时间 60 min (± 3 min), 经过 7 d 清洗期, 第二周期交叉给药。

150、300 及 450 mg 剂量组在 D1 给药前 2 h 内、开始给药后 30、60、65、70、75 min 和 1.5、2.0、3.0、4.0、6.0、8.0、12.0、24.0、36.0、48.0、72.0 h 采集血样; 300 mg 单剂 + 多剂组于 D6 第 1 剂给药前 10 min 内, D7 第 1 剂给药前 10 min 内, D8 给药前 10 min 内、开始给药后与首剂相同时间点采集血样。全血样品在 4℃ 下, 以 2 000 r · min⁻¹ 离心 10 min, 所有 PK 样本在采集后 2 h 内完成离心、分装, 并置于 (-70 ± 10)℃ 保存, 待测。

300 及 450 mg 剂量组于 D1 第 1 剂给药前 8 h 内 (任一次), 开始给药后 0 ~ 4、4 ~ 8、8 ~ 12、12 ~ 24、24 ~ 48、48 ~ 72 h, 300 mg 剂量组额外于 D8 给药前 2 h 内 (任一次), 开始给药后与首剂相同时间段采集尿液样本, 并记录尿量, 每次收集的尿液暂存于 2 ~ 8℃ 冰箱, 在每一个采集时间段结束后 1 h 内分装, 并置于 (-70 ± 10)℃ 保存, 待测。

4 测定方法

本研究方法学建立和生物样本检测由复旦大学附属华山医院抗生素研究所完成。

通过固相萃取法提取待测物德拉沙星, 用经验证的液相色谱 - 串联质谱法测定人血浆中德拉沙星的浓度。德拉沙星血浆标准曲线线性范围为 0.01 ~ 10.00 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 质控范围为 0.03 ~ 8.00 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 尿液标准曲线线性范围为 0.05 ~ 50.00 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 质控范围为 0.15 ~ 40.00 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。具体实验方法和结果见文献[6]。

5 PK 分析

用 Phoenix WinNonlin (8.3 版) 对血药和尿药浓度数据进行分析, 根据试验第 1 部分 150 ~ 450 mg 剂量组德拉沙星 PK 参数, 对 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-1} 、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 拟合 Power 模型进行剂量线性相关性分析。以德拉沙星原研制剂为对照, 比较德拉沙星 T 和 R 的 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-1} 、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 几何均数以及 2 组间几何均数比值 (T/R) 的 90% 置信区间。若置信区间落在 80.00% ~ 125.00% 内, 则可认为 T 与 R 具有相似性。尿药 PK 参数包括给药后 t 时间经尿液排泄的药物量 (A_e), 药物经过尿液累积排泄率 (A_{e0-1}) 和肾清除率 (renal clearance, CL_r)。

6 PK/PD 分析

体外 PD 数据来源于德拉沙星对中国临床分离菌的体外抗菌活性研究报告中体外最低抑菌浓度 (minimum inhibitory concentration, MIC) 分布情况, 质控菌株选取金黄色葡萄球菌 ATCC29213 及肺炎链球菌 ATCC49619。德拉沙星对金黄色葡萄球菌和肺炎链球菌的 $\text{MIC}_{50}/\text{MIC}_{90}$ (the lowest concentration of the antibiotic at which 50% or 90% of the tested isolates are inhibited) 分别为 $\leq 0.015/0.5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 $\leq 0.015/\leq 0.015 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

德拉沙星与疗效相关 PK/PD 指数为 $f\text{AUC}_{24}/\text{MIC}$ 。在小鼠大腿感染模型中, 金黄色葡萄球菌 24 h 菌落数与 0 h 相比维持稳态或降低 1 - log 对应的 $f\text{AUC}_{24}/\text{MIC}$ (中位数) 分别为 9.3 和 14.3^[7]。在小鼠肺炎模型中, 金黄色葡萄球菌菌落数维持稳态或降低 1 - log 对应 $f\text{AUC}_{24}/\text{MIC}$ (中位数) 分别为 1.74 和 7.92, 肺炎链球菌对应靶值为 0.56 和 3.36^[8]。基于德拉沙星 300 mg q12 h 静脉输注 60 min 达稳态后的 24 h 暴露量及德拉沙星对金黄色葡萄球菌和肺炎链球菌体外 MIC 分布, 以 $f\text{AUC}_{24}/\text{MIC}$ 不同靶值进行蒙特卡洛模拟, 德拉沙星蛋白结合率选取 84%^[9], 据此获得德拉沙星 300 mg q12 h 输注 60 min 方案对不同 MIC 值下的达标概率 (probability of target attainment, PTA) 及累积响应百分率 (cumulative fraction of response, CFR), 评价该方案对金黄色葡萄球菌及肺炎链球菌所致急性细菌性皮肤及皮肤结构感染 (acute bacterial skin and skin structure infections, ABSSSI) 和 CABP 的预期微生物学疗效。

结 果

1 血药浓度 - 时间曲线

本研究共入组 40 例。所有受试者均完成试验, 无脱落。单剂或多剂给予注射用德拉沙星 150 ~ 450 mg 后的血药浓度 - 时间曲线见图 1。

2 PK 参数

单剂或多剂给予注射用德拉沙星 150 ~ 450 mg 后的 PK 参数见表 1。德拉沙星的消除半衰期在各剂量组不等, 为 2.99 ~ 11.87 h; $C_{\max}$ 、 AUC_{0-1} 、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 的 $\ln(\text{剂量})$ 回归系数的估计值及其 90% 置信区间分别为 1.04 (0.89, 1.20)、1.06 (0.88, 1.25)、1.06 (0.88, 1.25), 置信区间均包含 1, 表明在剂量 150 ~ 450 mg 内, 注射用德拉沙星的 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-1} 和 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 随剂量成线性比例增加。在药物蓄积性评价中, 基于 $C_{\max}$ 和

AUC 的蓄积指数分别为 0.95 ± 0.09 和 1.00 ± 0.15 , 表明德拉沙星多剂给药无蓄积, 见表 1。

在 PK 比对试验中, 静脉输注德拉沙星 T 或 R 300 mg 后血药浓度-时间曲线基本重合, PK 参数相似, T 和 R 的 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-1} 、 $AUC_{0-\infty}$ 的组间 (T/R) 最小二乘几何均数比值及其 90% 置信区间分别为 99.17% (95.87%, 102.58%)、97.63% (92.62%, 102.92%) 和 97.53% (92.62%, 102.71%), 表明两制剂 PK 特征相似。

3 药物排泄情况

如图 2 所示: 单剂给予注射用德拉沙星 300 和 450 mg 后, 德拉沙星的 72 h 尿药累积排泄量为 (143.06 ± 24.34) 和 (221.14 ± 27.95) mg, 累积排泄率分别为 $(47.69 \pm 8.11)\%$ 和 $(73.71 \pm 9.32)\%$; 多剂给予注射用德拉沙星 300 mg 后, 德拉沙星的 72 h 尿药累积排泄量为 (169.98 ± 28.13) mg, 累积排泄率为 $(56.66 \pm 9.38)\%$ 。这提示肾为注射用德拉沙星的主要排泄途径。

4 PK/PD 分析

以大腿感染模型 24 h 菌落数维持稳态 (9.3)/降低 $1-\log$ (14.3) 对应的 $fAUC_{24}/MIC$ 指数为靶值, 德拉沙星 300 mg q12 h 静脉输注 60 min 方案可以覆盖金黄色葡萄球菌的 MIC_{90} 值 $0.5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 达标概率

分别为 99.9% 和 95.7%; 以肺部感染模型 24 h 菌落数维持稳态/降低 $1-\log$ 对应的 $fAUC_{24}/MIC$ 指数为靶值, 该方案可以覆盖金黄色葡萄球菌的 MIC_{90} 值为 $0.5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 达标概率均为 100.0%, 对肺炎链球菌, 该方案能够覆盖的细菌 MIC 值远高于其 MIC_{90} 值 ($\leq 0.015 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$), 达标概率均为 100.0%。

在大腿感染模型中, 以菌落数维持稳态/降低 $1-\log$ 为靶值, 德拉沙星 300 mg q12 h 静脉输注 60 min 对金黄色葡萄球菌的累积响应百分率分别为 93.4% 和 92.6%; 在肺部感染模型中, 以菌落数维持稳态/降低 $1-\log$ 为靶值, 该方案对金黄色葡萄球菌的累积响应百分率分别为 99.9% 和 93.4%, 对肺炎链球菌的累积响应百分率均为 100.0%。预期德拉沙星 300 mg q12 h 输注 60 min 对金黄色葡萄球菌所致 ABSSSI 以及金黄色葡萄球菌和肺炎链球菌所致 CABP 均能够达到预期的微生物学疗效。

5 安全性评价

300, 450 mg 剂量组给药期间分别发生 6 例 6 例次和 4 例 6 例次不良事件, 发生率分别为 75.0% 和 50.0%; 150 mg 剂量组受试者未发生给药期间不良事件。300 和 450 mg 剂量组的药物不良反应发生率均为 37.5% (3 例/8 例)。按照首选术语, 药物不良反应发生率较高的治疗期间出现的不良事件 (treatment

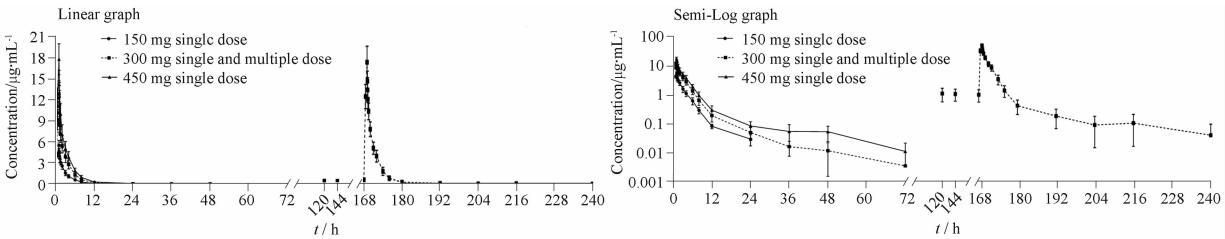


图 1 中国健康受试者单剂或多剂输注德拉沙星平均血药浓度-时间曲线图
Figure 1 Average plasma concentration-time curve of delafloxacin in Chinese healthy subjects after single or multiple dose infusion

表 1 德拉沙星单剂或多剂给药的药代动力学参数 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Pharmacokinetic parameters of delafloxacin for single or multiple doses ($\bar{x} \pm s$)

Parameter	Single dose			Parameter	Multiple dose
	150 mg (n = 3)	300 mg (n = 8)	450 mg (n = 8)		300 mg (n = 8)
$C_{\max}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	5.55 ± 0.71	12.88 ± 1.95	17.84 ± 2.21	$C_{\max,ss}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	12.10 ± 1.58
AUC_{0-1} ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}$)	14.26 ± 2.26	33.09 ± 5.97	46.89 ± 7.76	$C_{\min,ss}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	0.23 ± 0.10
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}$)	14.39 ± 2.24	33.36 ± 6.08	47.18 ± 7.80	$C_{av,ss}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	2.55 ± 0.41
$t_{\max}$ (h) *	$0.98 (0.97, 1.00)$	$0.98 (0.93, 1.07)$	$0.98 (0.97, 1.02)$	$AUC_{\tau,ss}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}$)	30.58 ± 4.93
$t_{1/2}$ (h)	2.99 ± 0.23	11.87 ± 14.38	10.07 ± 6.08	$t_{\max,ss}$ (h) *	$1.00 (0.98, 1.03)$
λ_z ($1 \cdot \text{h}^{-1}$)	0.23 ± 0.02	0.11 ± 0.07	0.09 ± 0.04	$t_{1/2,ss}$ (h)	39.31 ± 75.91
CL ($\text{L} \cdot \text{h}^{-1}$)	10.59 ± 1.54	9.26 ± 1.68	9.78 ± 1.682	CL_{ss} ($\text{L} \cdot \text{h}^{-1}$)	10.03 ± 1.58
V_d (L)	45.79 ± 8.88	144.38 ± 145.46	138.17 ± 82.84	DF (%)	469.70 ± 47.51

* : Median (minimum, maximum).

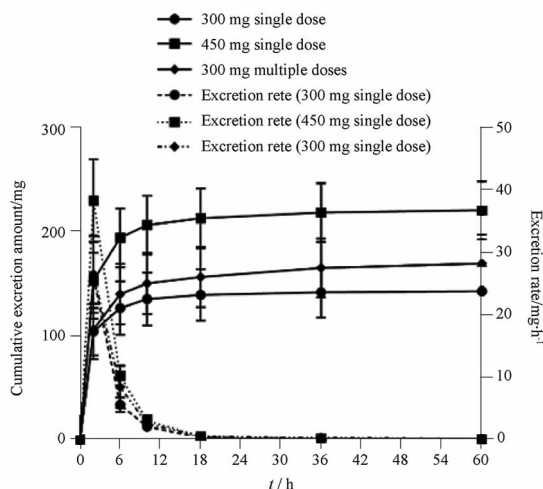


图2 单、多剂给药下受试者静脉输注德拉沙星平均尿药排泄率和累积尿药排泄量-时间图

Figure 2 Average urinary drug excretion rate and cumulative urinary drug excretion - time chart of subjects receiving intravenous infusion of delafloxacin under single and multiple doses

emergent adverse event, TEAE) 为注射部位反应, 3 例发生于 300 mg 剂量组 (37.5%), 1 例发生于 450 mg 剂量组 (12.5%)。

在第 2 部分试验中, 国产注射用德拉沙星给药期间有 3 例 (18.8%) 受试者发生 3 例次不良事件, 均判定为药物不良反应, 药物不良反应发生率为 18.8% (3 例/16 例); 原研制剂有 4 例 (25.0%) 受试者发生 7 例次不良事件, 其中 1 例受试者发生的 1 例次 TEAE 判为药物不良反应, 药物不良反应发生率为 6.3% (1 例/16 例)。国产注射用德拉沙星的药物不良反应为谷丙转氨酶升高、头晕和注射部位反应, 原研制剂的药物不良反应为头痛。

讨 论

德拉沙星具有广谱的抗菌活性, 其抗菌谱与环丙沙星/左氧氟沙星相似, 对 MRSA 也具有抗菌活性。PK 研究显示, 德拉沙星的表现分布容积高达 100 L 以上, 提示该药具有广泛的组织分布。在小鼠肺炎模型中, 德拉沙星肺组织穿透率达到 13.1 ~ 42.6, 以上数据支持其用于治疗肺部感染^[10]。本研究通过对国产德拉沙星和原研德拉沙星在中国健康受试者的自身对照研究, 证实两制剂 PK 特征相似。

有 2 项研究报道了德拉沙星对肺炎链球菌和金黄色葡萄球菌感染小鼠肺炎模型的 PK/PD 靶值, 一项研究中肺炎链球菌菌落数维持稳态或降低 1 - log 对应的 PK/PD 靶值分别为 7.1 和 31.8^[10], 高于本研

究选取的 0.56 和 3.36^[8], 靶值不同的主要原因可能在于选取的感染菌株 MIC 范围不同 (0.008 ~ 0.500 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ vs 0.016 ~ 0.125 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$), 结合本研究体外 PD 数据, 国内临床分离的肺炎链球菌对德拉沙星敏感性较高 ($\text{MIC}_{90} \leq 0.015 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$), 因此, 选择与国内 PD 更接近的菌株对应靶值开展 PK/PD 分析。对既往报道中静脉输注德拉沙星 300 mg q12 h, 第 4 天序贯给予 450 mg 口服制剂的方案进行 PK/PD 分析, 在肾功能正常的 ABSSSI 患者中该方案可以覆盖 $\text{MIC} \leq 0.25 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的金黄色葡萄球菌^[11], 与本研究得到的 $\text{MIC} \leq 0.5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的覆盖范围接近。

德拉沙星在国外健康受试者中发生的药物不良反应最常见的为剂量相关的胃肠道相关药物不良反应, 在德拉沙星 ABSSSI 的 III 期临床试验中发生率 $\geq 2\%$ 的药物不良反应包括恶心 (8%)、腹泻 (8%)、头痛 (3%)、转氨酶升高 (3%)^[12], 本研究中仅 450 mg 剂量组发生 1 例呕吐, 整体结果显示, 2 种制剂的安全性情况相似, 风险可控。国产注射用德拉沙星 150 ~ 450 mg 剂量范围内 PK 呈线性, 300 mg q12 h 多剂给药无蓄积, PK/PD 分析显示, 德拉沙星静脉输注 300 mg q12 h 给药方案对金黄色葡萄球菌所致 ABSSSI 以及金黄色葡萄球菌和肺炎链球菌所致 CABP 具有良好的微生物学疗效, 该剂量下药物不良反应轻微, 受试者均可耐受。

参考文献:

- [1] MCCURDY S, LAWRENCE L, QUINTAS M, et al. *In vitro* activity of delafloxacin and microbiological response against fluoroquinolone - susceptible and nonsusceptible *Staphylococcus aureus* isolates from two phase 3 studies of acute bacterial skin and skin structure infections [J/OL]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61 (9): e00772-17. 2017 - 08 - 24 [2024 - 06 - 20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28630189/>.
- [2] LIU Y N, ZHANG Y F, XU Q, et al. Infection and co - infection patterns of community - acquired pneumonia in patients of different ages in China from 2009 to 2020: A national surveillance study [J/OL]. *Lancet Microbe*, 2023, 4 (5): e330-e339. 2023 - 03 - 28 [2024 - 06 - 20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37001538/>.
- [3] GHIA C J, DHAR R, KOUL P A, et al. *Streptococcus pneumoniae* as a cause of community - acquired pneumonia in indian adolescents and adults: A systematic review and Meta - analysis [J/OL]. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*, 2019, 13: 1179548419862790. 2019 - 07 - 31 [2024 - 06 - 20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31391784/>.
- [4] JAIN S, SELF W H, WUNDERINK R G, et al. Community - acquired pneumonia requiring hospitalization among U. S. adults [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373 (5): 415-427.
- [5] HE R, LIN F, YU B, et al. The efficacy and adverse events of

- delafloxacin in the treatment of acute bacterial infections: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J/OL]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 975578. 2022-09-28 [2024-06-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36249780/>.
- [6] 毋海兰, 卞星晨, 路珊珊, 等. 超高效液相色谱串联质谱法测定人血浆和尿液样品中德拉沙星浓度[J]. 中国感染与化疗杂志, 2023, 23(6): 721-728.
- [7] WU K, YAN Z. Center for Drug Evaluation and Research approval package for: Application number: 208610Orig1s000, 208611Orig1s000 [EB/OL]. 2017-06-19 [2024-06-27]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/208610Orig1s000,208611Orig1s000Appov.pdf.
- [8] LEPAK A J, ANDES D R. *In vivo* pharmacodynamic target assessment of delafloxacin against *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, and *Klebsiella pneumoniae* in a murine lung infection model [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60(8): 4764-4769.
- [9] 卞星晨, 张菁. 德拉沙星药品说明书[J]. 国外医药抗生素分册, 2019, 40(2): 96-105.
- [10] THABIT A K, CRANDON J L, NICOLAU D P. Pharmacodynamic and pharmacokinetic profiling of delafloxacin in a murine lung model against community-acquired respiratory tract pathogens [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2016, 48(5): 535-541.
- [11] BHAVNANI S M, ZHANG L, AMBROSE P G, et al. Population pharmacokinetic (PPK) and pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) target attainment analyses for delafloxacin to support dose selection for the treatment of patients with acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSI) [J]. *Open Forum Infect Dis*, 2017, 4(1): S530.
- [12] O'RIORDAN W, MCMANUS A, TERAS J, et al. A comparison of the efficacy and safety of intravenous followed by oral delafloxacin with vancomycin plus aztreonam for the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections: A phase 3, multinational, double-blind, randomized study [J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 67(5): 657-666.
- (收稿日期 2024-07-28)

· 科学文摘 ·

经导管三尖瓣置换术联合药物治疗重度反流患者的临床研究

引自: HAHN R T, et al. Transcatheter valve replacement in severe tricuspid regurgitation [J/OL]. *N Engl J Med*, 2024. 2024-10-30 [2024-12-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39475399/>.

美国哥伦比亚大学欧文医疗中心的 HAHN 团队开展了一项国际性、多中心临床试验,以 2:1 的比例将症状性重度三尖瓣反流患者随机分为经导管三尖瓣置换术联合药物治疗组(试验组)或单纯药物治疗组(对照组)。分层复合主要结局包括以下事件:任何原因导致的死亡、右心室辅助装置植入或心脏移植、术后三尖瓣干预、心力衰竭住院、堪萨斯城心肌病问卷-总体总结(Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire overall summary, KCCQ-OS)评分改善至少 10 分、纽约心脏协会(New York Heart Association, NYHA)功能分级改善至少 1 级,以及 6 min 步行距离改善至少 30 m。通过比较所有可能的患者配对,按结局优先级计算胜率。

该研究共纳入 400 例患者,其中,试验组 267 例、对照组 133 例。在 1 年时,试验组的胜率为 2.02[95% 置信区间(confidence interval, CI)为 1.56~2.62, $P < 0.001$],优于对照组。患者配对比较显示,试验组在任何原因导致的死亡(14.8% vs. 12.5%)、术后三尖瓣干预(3.2% vs. 0.6%)、KCCQ-OS 评分改善(23.1% vs. 6.0%)、NYHA 分级改善(10.2% vs. 0.8%)、6 min 步行距离改善(1.1% vs. 0.9%)比对照组有更多的获胜。试验组在心力衰竭住院年化率方面的胜率低于对照组(9.7% vs. 10.0%);试验组的严重出血发生率(15.4% vs. 5.3%)和永久性起搏器新植入率(17.4% vs. 2.3%)均明显高于对照组(均 $P < 0.01$)。

该研究提示:对于患有重度三尖瓣反流的患者,经导管三尖瓣置换术联合药物治疗在主要复合结局方面优于单纯药物治疗,这一优势主要来源于症状和生活质量的改善。

(戴荣源 摘录)