

药代动力学与
生物等效性研究Pharmacokinetics and
Bioequivalence Study磷酸奥司他韦干糖浆在中国健康受试者中的
生物等效性研究

Bioequivalence study of oseltamivir phosphate dry syrup in Chinese healthy subjects

刘 娴¹, 秦如斋², 成 玘²,
陈学义³, 易德平⁴, 黄和意⁴,
谢志红², 叶丽卡², 段 炼²

(1. 广州医科大学 第二临床学院, 广东 广州 510260; 2. 广州医科大学 附属第二医院 I 期临床
试验中心, 广东 广州 510260; 3. 北京阳光德
美医药科技有限公司, 北京 100162; 4. 中润药业
有限公司, 广东 广州 510530)

LIU Xian¹, QIN Ru-zhai²,
CHENG Qi², CHEN Xue-yi³,
YI De-ping⁴, HUANG He-yi⁴,
XIE Zhi-hong², YE Li-ka²,
DUAN Lian²

(1. The Second School of Clinical
Medicine, Guangzhou Medical University,
Guangzhou 510260, Guangdong Province,
China; 2. Phase I Clinical Trial Center,
The Second Affiliated Hospital, Guangzhou
Medical University, Guangzhou 510260,
Guangdong Province, China; 3. Beijing
Scinovo Laboratories Ltd., Beijing
100162, China; 4. ZORUN PHARMA
Co., Ltd., Guangzhou 510530, Guangdong
Province, China)

基金项目: 广州市科技计划重点研发计划基金
资助项目(202103000024); 广东省医
学科学技术研究基金资助项目
(B2023146)

作者简介: 刘娴(1999-), 女, 硕士研究生, 主要
从事临床药理学、I 期临床试验、药
物相互作用方面的研究

通信作者: 段炼, 副主任医师, 硕士生导师
Tel: (020) 39195896
E-mail: danieldd@126.com

摘要:目的 研究磷酸奥司他韦干糖浆在中国健康受试者中的药代动力学特征, 并评价受试制剂(T)和参比制剂(R)在空腹和餐后条件下的生物等效性及安全性。**方法** 采用随机、开放、两制剂、两序列、两周期、双交叉的试验设计, 空腹组和餐后组分别入组 36 例健康受试者, 受试者单次口服磷酸奥司他韦干糖浆受试制剂或参比制剂 2.5 g。用液相色谱-质谱(LC-MS/MS)法测定奥司他韦的血药浓度, 用 WinNonlin (8.2) 软件计算药代动力学参数, 并进行生物等效性及安全性评价。**结果** 在空腹条件下, 受试制剂与参比制剂的奥司他韦 $C_{\max}$ 分别为 (64.40 ± 17.50) 和 $(64.10 \pm 20.90) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, AUC_{0-t} 分别为 (142.76 ± 43.64) 和 $(151.60 \pm 35.10) \text{ h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $\text{AUC}_{0-\infty}$ 分别为 (147.67 ± 37.60) 和 $(153.05 \pm 35.30) \text{ h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。在餐后条件下, 受试制剂与参比制剂的奥司他韦 $C_{\max}$ 分别为 (47.70 ± 18.30) 和 $(46.90 \pm 17.20) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, AUC_{0-t} 分别为 (170.52 ± 26.28) 和 $(168.70 \pm 24.51) \text{ h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $\text{AUC}_{0-\infty}$ 分别为 (173.08 ± 26.50) 和 $(171.30 \pm 24.59) \text{ h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。空腹组和餐后组受试制剂与参比制剂中奥司他韦的 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-t} 和 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 的几何均值比值的 90% 置信区间均落在 80.00% ~ 125.00%。空腹组和餐后组药物不良反应发生率分别为 27.78% 和 44.44%。**结论** 中国健康受试者在空腹及餐后状态下, 单次服用受试与参比磷酸奥司他韦干糖浆均具有生物等效性, 且安全性良好。

关键词: 磷酸奥司他韦干糖浆; 生物等效性; 药代动力学; 安全性; 液相色谱-质谱法

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.05.021

中图分类号: R978.7 文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2025)05-0706-06

Abstract: Objective To study the pharmacokinetic profile of oseltamivir phosphate dry syrup in Chinese healthy subjects and to evaluate the bioequivalence and safety of the test formulation (T) and the reference formulation (R) under fasting and fed conditions. **Methods** In a randomized, open, two-agent, two-sequence, two-cycle, double-crossover trial design, 36 healthy subjects were enrolled in the fasting and fed groups, respectively, who received a single oral dose of 2.5 g of oseltamivir phosphate dry syrup of either the T or R. The blood concentrations of oseltamivir were determined by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS), and the pharmacokinetic parameters were calculated by using the WinNonlin (8.2) software and evaluated for bioequivalence and safety. **Results** Under fasting conditions, the $C_{\max}$ of oseltamivir of the T and R were (64.40 ± 17.50) and $(64.10 \pm 20.90) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, AUC_{0-t} were (142.76 ± 43.64) and

(151.60 ± 35.10) $\text{h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $\text{AUC}_{0-\infty}$ were (147.67 ± 37.60) and (153.05 ± 35.30) $\text{h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively. Under fed conditions, the $C_{\max}$ of oseltamivir of the T and R were (47.70 ± 18.30) and (46.90 ± 17.20) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, AUC_{0-t} were (170.52 ± 26.28) and (168.70 ± 24.51) $\text{h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $\text{AUC}_{0-\infty}$ were (173.08 ± 26.50) and (171.30 ± 24.59) $\text{h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively. The 90% confidence intervals for the geometric mean ratios of $C_{\max}$, AUC_{0-t} and $\text{AUC}_{0-\infty}$ for the T and R fell in the range of 80.00% to 125.00% for both the fasting and fed groups. Adverse drug reaction rates were 27.78% and 44.44% in the fasting and fed groups, respectively.

Conclusion Two kinds of oseltamivir phosphate dry syrups were bioequivalent and had favorable safety profiles in Chinese healthy subjects in both fasted and fed states.

Key words: oseltamivir phosphate dry syrup; bioequivalence; pharmacokinetics; safety; liquid chromatography – tandem mass spectrometry

流行性感是由流感病毒引起的^[1]。在儿童、老年和免疫力低下者常伴有并发症,甚至引起死亡^[2-3]。抑制病毒颗粒主要表面蛋白之一的神经氨酸酶可起到治疗和预防流感的目的^[1]。奥司他韦是前体药物,其活性代谢产物奥司他韦羧酸为高选择性神经氨酸酶抑制药^[4-5],对 A、B 型流感病毒均有效且不易耐药和患者耐受性好^[6]。本研究用液相色谱 – 质谱法测定人血浆中奥司他韦浓度,旨在分析磷酸奥司他韦干糖浆在中国健康受试者的药代动力学 (pharmacokinetics, PK) 特征,考察受试制剂 (test formulation, T) 与参比制剂 (reference formulation, R) 的生物等效性,并评价其安全性。

材料、对象与方法

1 药物与仪器

T: 磷酸奥司他韦干糖浆,规格:3%,批号:2105021,中润药业有限公司生产;R^[7]:磷酸奥司他韦干糖浆(商品名:TAMIFLU[®] Dry Syrup),规格:3%,批号:18H550Z,日本中外製薬株式会社生产。磷酸奥司他韦标准品:含量:99.7%,批号:101096-202103,中国食品药品检定研究院提供;内标:奥司他韦- d_3 ,纯度:98.4%,同位素纯度:99.3%,批号:2556-054A3,盐酸奥司他韦酸- d_3 ,纯度:94.2%,同位素纯度:99.3%,批号:2556-098A20,盐酸奥司他韦酸标准品,纯度:97.9%,批号:4343-082A5,均由加拿大 TLC Pharmaceutical Standards Ltd. 生产。

LC-30AD 高效液相色谱仪,日本岛津公司产品;TRIPLE QUAD 5500 质谱仪,美国 AB Sciex 产品。

2 受试者选择

本试验方案经广州医科大学附属第二医院临床试验伦理委员会批准(伦理批号:空腹 V1.0:Y2020-24-02, V1.1:Y2020-24-03;餐后 V1.0:Y2020-25-02,

V1.1:Y2020-25-03;空腹试验与餐后试验的临床试验登记号分别为 CTR20211626、CTR20211674)。所有受试者均签署知情同意^[8]。空腹试验共入组 36 例受试者,其中男性 29 例,女性 7 例;平均年龄 (26.72 ± 6.05) 岁;平均身高 (168.25 ± 6.05) cm;平均体质量 (61.16 ± 6.55) kg;平均体质量指数 (21.59 ± 1.79) $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 。餐后试验共入组 36 例受试者,其中男性 31 例,女性 5 例;平均年龄 (28.28 ± 5.87) 岁,平均身高 (165.82 ± 6.47) cm;平均体质量 (61.46 ± 7.15) kg,平均体质量指数 (22.31 ± 1.82) $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 。

入选标准 ①年龄在 18 周岁以上(含 18 周岁)的中国受试者;②男性体质量 > 50 kg,女性体质量 > 45 kg,体质量指数在 $19.00 \sim 26.00$ $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ (包含边界值)等。

排除标准 ①试验前 3 个月内参加了任何药物临床试验者或使用研究药物者;②3 年内有慢性或活动性消化道疾病;③实验室检查、生命体征检查等异常有临床意义者;④妊娠或哺乳期女性;⑤肌酐清除率 < 80 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 者;⑥有药物、食物或其他物质过敏史,或对磷酸奥司他韦干糖浆及任意辅料组分过敏者等。

3 给药方法与血样采集

本试验按随机、开放、两制剂、两周期、双交叉试验设计。

受试者于每周期给药前 2 d 入住 I 期病房,每个周期给药前禁食过夜至少 10 h。在试验当天,空腹试验在空腹状态下服用 T 或 R 各 2.5 g,以温水 240 mL 送服;餐后试验在给药前 30 min 开始进食高脂餐,并在 30 min 内用餐完毕,在开始进餐后 30 min 时准时服用 T 或 R 各 2.5 g,以温水 240 mL 送服。2 周期间清洗期为 5 d。

空腹试验于每周期给药前及给药后 0.083、0.17、

0.25、0.33、0.50、0.67、0.83、1.00、1.25、1.50、2.00、2.50、3.00、4.00、6.00、8.00、12.00、24.00和36.00 h共20个采血点。餐后试验于每周期给药前及给药后0.17、0.33、0.50、0.75、1.00、1.25、1.50、1.75、2.00、2.50、3.00、3.50、4.00、6.00、8.00、12.00、24.00和36.00 h共19个采血点。每个时间点采集静脉血约4 mL,置于含有NaF/EDTA-K₂负压真空采血管中,轻柔颠倒混匀,冰水浴暂放。在采血后1 h内,在2~8℃下,以3 650 r·min⁻¹离心10 min,分离血浆样品。分离的血浆样品在2 h内转移到-60℃及以下冰箱保存,待测。

4 测定方法与血浆样品采集

色谱条件 色谱柱:Agela Technologies Venusil MP C18(2.10 mm×50.00 mm,5.00 μm);流动相A:0.10%甲酸水溶液;流动相B:乙腈溶液;柱温:40℃;流速:0.40 mL·min⁻¹;进样体积:5.00 μL。梯度洗脱程序:0~0.50 min,10% B;0.50~1.50 min,10%→40% B;1.50~2.00 min,40% B;2.00~2.10 min,40%→10% B;2.10~2.20 min,10% B;2.20~2.30 min,10%→90% B;2.30~3.00 min,90% B;3.00~3.01 min,90%→10% B;3.01~4.50 min,10% B。

质谱条件 电喷雾离子化源,正离子模式,多反应监测;离子源喷雾电压和温度分别为2 500 V和600℃;碰撞气和气帘气分别为7 Unit和35 kPa。奥司他韦及内标的监测离子对分别为 m/z 313.20→166.10和 m/z 316.20→166.10,奥司他韦羧酸及内标的监测离子对分别为 m/z 285.20→138.10和 m/z 288.20→138.10。

血浆样品处理 吸取血浆样品50 μL置于1.50 mL EP管中,加入内标工作液50 μL,再加入纯甲醇300.00 μL,以2 500 r·min⁻¹涡旋3 min,混合均匀,在2~8℃(仪器设定4℃)下,以9 500 r·min⁻¹离心5 min,取上清液100 μL于96孔板中,加50%甲醇水溶液100 μL,以1 400 r·min⁻¹涡旋5 min,混合均匀。

5 方法学考察与评价

专属性 空白人血浆、标准曲线定量下限样品按“血浆样品处理”项下操作后进样分析,结果显示,奥司他韦和奥司他韦-d₃的保留时间均为1.78 min,奥司他韦羧酸和奥司他韦羧酸-d₃的保留时间分别为1.45和1.44 min,方法专属性良好,色谱图见图1。

标准曲线与定量下限 配制8个不同质量浓度的奥司他韦(4.00、8.00、20.00、60.00、200.00、720.00、1 800.00和2 000.00 ng·mL⁻¹)和奥司他韦羧酸(20.00、40.00、100.00、300.00、1 000.00、

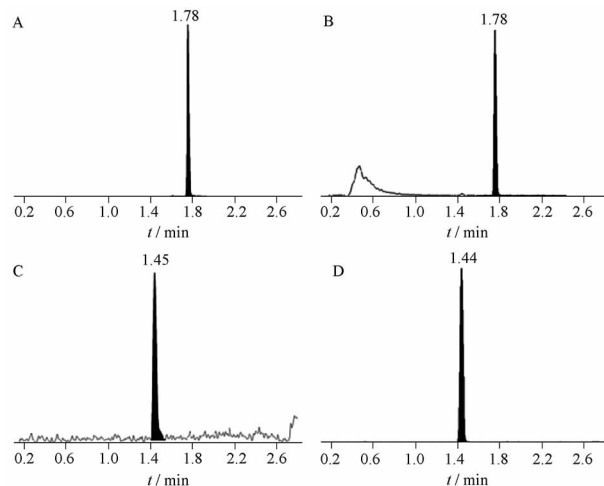


图1 血浆中奥司他韦(A)、内标奥司他韦-d₃(B)、奥司他韦羧酸(C)、内标奥司他韦羧酸-d₃(D)的典型色谱图

Figure 1 Typical chromatogram of oseltamivir (A), oseltamivir-d₃ (B), Oseltamivir carboxylic acid (C); D; Oseltamivir carboxylic acid-d₃ (D) in plasma

3 600.00、9 000.00和10 000.00 ng·mL⁻¹)的标准曲线样品。以分析物与内标的色谱峰面积比为纵坐标,用加权($w = 1/x^2$)最小二乘法以血浆中分析物的浓度(x)与峰面积比(y)进行线性回归。结果显示:奥司他韦在0.20~100.00 ng·mL⁻¹线性关系良好,其标准曲线为 $y = 2.01 \times 10^{-1}x + 6.80 \times 10^{-3}$ ($r^2 = 0.9970$),定量下限为0.20 ng·mL⁻¹;奥司他韦羧酸在1.00~500.00 ng·mL⁻¹线性关系良好,其标准曲线为 $y = 2.20 \times 10^{-2}x + 1.00 \times 10^{-4}$ ($r^2 = 0.9982$),定量下限为1.00 ng·mL⁻¹。

精密度与回收率 配制奥司他韦0.20、0.60、6.00、30.00、80.00 ng·mL⁻¹和奥司他韦羧酸1.00、3.00、30.00、150.00、400.00 ng·mL⁻¹5个质量浓度水平的质控样本,每个质量浓度水平6份,评估精密度和准确度,结果见表1。取低、中、高3个质量浓度水平的质控样本(奥司他韦:0.60、30.00、80.00 ng·mL⁻¹;奥司他韦羧酸:3.00、150.00、400.00 ng·mL⁻¹),比较单个质控样品中待测物或内标响应值与空白血浆提取后加入待测物、内标的双空白样品的响应值,评价回收率,结果见表1。

基质效应 6个不同来源基质配制的低、中、高质量浓度的分析物经内标归一化分析结果显示:奥司他韦的基质因子平均值分别为1.03、0.99、1.01,精密度为1.79%~4.26%;奥司他韦羧酸的基质因子平均值分别为0.99、0.98、1.00,精密度为1.09%~3.58%,变异系数均低于15%,表明无明显基质效应。

稳定性 含奥司他韦和奥司他韦酸的全血样品

表 1 用液相色谱-质谱法检测奥司他韦及奥司他韦羧酸的精密度、准确度和回收率

Table 1 Precision, accuracy and recovery of oseltamivir and oseltamivir carboxylic acid by liquid chromatography-tandem mass spectrometry

Item	Concentration (ng · mL ⁻¹)	Intra-day (n = 6)			Inter-day (n = 18)			Recovery (%)
		Measured	RSD	Accuracy	Measured	RSD	Accuracy	
		(ng · mL ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	(%)	(%)	(ng · mL ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	(%)	(%)	
Oseltamivir	0.20	0.17 ± 0.01	8.58	86.42	0.18 ± 0.01	7.86	91.14	—
	0.60	0.56 ± 0.03	5.51	94.03	0.58 ± 0.03	5.44	96.37	91.00
	6.00	6.00 ± 0.08	1.29	99.97	5.93 ± 0.11	1.78	98.88	—
	30.00	29.50 ± 0.37	1.25	98.33	29.30 ± 0.60	2.03	97.61	92.26
	80.00	79.50 ± 3.07	3.86	99.33	78.70 ± 2.57	3.27	98.39	95.50
Oseltamivir carboxylic acid	1.00	1.05 ± 0.08	7.35	104.98	0.94 ± 0.10	10.82	94.92	—
	3.00	2.96 ± 0.09	3.01	98.78	2.95 ± 0.09	3.22	98.31	97.22
	30.00	29.70 ± 0.53	1.79	98.94	29.60 ± 0.51	1.72	98.57	—
	150.00	146.00 ± 1.17	0.80	97.22	146.00 ± 2.55	1.74	97.63	93.85
	400.00	396.00 ± 6.29	1.59	99.00	393.00 ± 7.52	1.91	98.35	95.80

RSD; Relative standard deviation.

在冰水浴下放置 1 和 2 h 均可保持稳定;血浆样品从采集到室温下放置 2 h 可以保持稳定,在 -20 ℃、-70 ℃ 下冻存 42 d 均稳定,在 -20 ℃、-70 ℃ 条件下,冻融循环 5 次的稳定性良好。

6 统计学处理

用 Phoenix WinNonlin (8.2) 软件、非房室模型法计算奥司他韦及其活性代谢物奥司他韦羧酸的 PK 参数^[9]。对奥司他韦用生物等效集进行分析,分别计算 T/R 各主要 PK 参数($C_{\max}$ 、 AUC_{0-1} 和 $AUC_{0-\infty}$)的几何均值比值的 90% 置信区间是否落在 80.00% ~ 125.00%。同时进行双单侧 t 检验分析。同时用 SAS 9.4 软件进行 $t_{\max}$ 非参数检验,比较两制剂的生物等效性。

结 果

1 受试者入组及完成情况

空腹试验共筛选 97 例,入组 36 例,其中 30 例完成试验,6 例退出试验,其中 1 例(T-R)因第 2 周期入住检查血妊娠结果异常有临床意义退出研究,2 例(均为 T-R)因第 1 周期给药后发生不良事件(呕吐)退出研究,1 例(R-T)因第 2 周期给药前发生不良事件(荨麻疹)退出研究,1 例(R-T)因第 1 周期发生不良事件(急性扁桃体炎)退出研究,1 例(R-T)因第 2 周期给药后发生不良事件(呕吐)退出研究。餐后试验共筛选 99 例,入组 36 例,其中 35 例完成试验,1 例(T-R)因第 2 周期高脂餐未吃完退出试验。

2 血药浓度-时间曲线

健康受试者在空腹和餐后条件下单次服用 T 和 R 2.5 g 后,磷酸奥司他韦干糖浆的奥司他韦、奥司他韦

羧酸平均血药浓度-时间曲线见图 2。

3 PK 参数

中国健康受试者在空腹/餐后条件下单次服用磷酸奥司他韦干糖浆 2.5 g 后,血浆中奥司他韦和奥司他韦羧酸的 PK 参数,见表 2、3。

4 生物等效性评价

在空腹状态下,奥司他韦 T 和 R 的 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-1} 和 $AUC_{0-\infty}$ 几何均值比值分别为 102.37%、100.04% 和 99.95%,其 90% 置信区间分别为 94.24% ~ 111.21%、97.30% ~ 102.85% 和 97.25% ~ 102.73%;奥司他韦羧

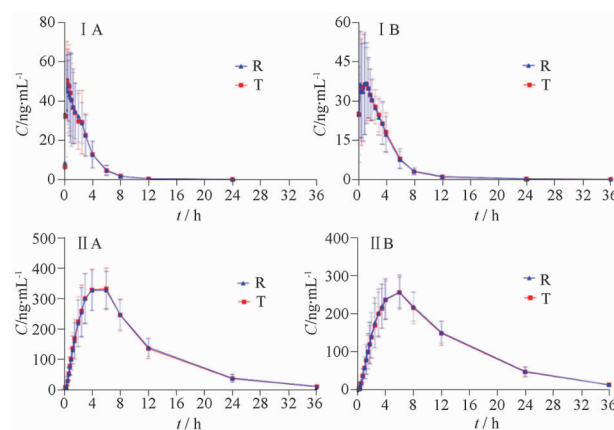


图 2 健康受试者在空腹(A)和餐后(B)条件下口服磷酸奥司他韦干糖浆受试制剂(T)和参比制剂(R)2.5 g 后奥司他韦(I)、奥司他韦羧酸(II)的平均血药浓度-时间曲线

Figure 2 Mean blood concentration-time profiles of oseltamivir (I) and oseltamivir carboxylic acid (II) in healthy subjects after oral administration of 2.5 g test formulation (T) and reference formulation (R) of oseltamivir phosphate dried syrup under fasting (A) and fed (B) condition

表2 空腹状态下磷酸奥司他韦干糖浆 T 和 R 的主要药代动力学参数($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Main pharmacokinetic parameters of the T and R preparations of oseltamivir phosphate dry syrup in the fasting state($\bar{x} \pm s$)

Parameter	Oseltamivir		Oseltamivir carboxylic acid	
	Test ($n=34$)	Reference ($n=33$)	Test ($n=34$)	Reference ($n=33$)
$C_{\max}$ (ng · mL ⁻¹)	64.40 ± 17.50	64.10 ± 20.90	335.00 ± 89.00	347.00 ± 63.20
AUC_{0-1} (h · ng · mL ⁻¹)	142.76 ± 43.64	151.60 ± 35.10	3 731.49 ± 1 323.49	4 054.45 ± 819.02
$AUC_{0-\infty}$ (h · ng · mL ⁻¹)	147.67 ± 37.60	153.05 ± 35.30	4 171.24 ± 705.02	4 226.82 ± 730.04
$t_{\max}$ (h) *	0.67 (0.14, 3.00)	0.50 (0.17, 2.50)	4.00 (1.25, 6.00)	6.00 (2.00, 6.00)
λ_z (h ⁻¹)	0.41 ± 0.23	0.37 ± 0.14	0.11 ± 0.01	0.11 ± 0.01
$t_{1/2\alpha}$ (h)	2.20 ± 1.35	2.41 ± 1.56	6.22 ± 0.72	6.33 ± 1.00

* : Median (minimum, maximum).

表3 餐后状态下磷酸奥司他韦干糖浆 T 和 R 的主要药代动力学参数($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Main pharmacokinetic parameters of the T and R preparations of oseltamivir phosphate dry syrup in the fed state($\bar{x} \pm s$)

Parameter	Oseltamivir		Oseltamivir carboxylic acid	
	Test ($n=36$)	Reference ($n=35$)	Test ($n=36$)	Reference ($n=35$)
$C_{\max}$ (ng · mL ⁻¹)	47.70 ± 18.30	46.90 ± 17.20	265.00 ± 40.50	266.00 ± 47.40
AUC_{0-1} (h · ng · mL ⁻¹)	170.52 ± 26.28	168.70 ± 24.51	3 740.06 ± 599.47	3 793.80 ± 630.79
$AUC_{0-\infty}$ (h · ng · mL ⁻¹)	173.08 ± 26.50	171.30 ± 24.59	3 873.60 ± 629.56	3 925.91 ± 660.84
$t_{\max}$ (h) *	1.13 (0.17, 4.00)	1.25 (0.17, 3.50)	6.00 (3.00, 8.00)	6.00 (3.50, 8.00)
λ_z (h ⁻¹)	0.18 ± 0.11	0.18 ± 0.10	0.10 ± 0.01	0.10 ± 0.01
$t_{1/2\alpha}$ (h)	5.29 ± 2.70	5.04 ± 2.58	6.86 ± 0.74	6.82 ± 0.72

* : Median (minimum, maximum).

酸的 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-1} 和 $AUC_{0-\infty}$ 几何均值比值分别为 101.43%、99.92% 和 99.76%, 其 90% 置信区间分别为 98.11% ~ 104.86%、98.22% ~ 101.64% 和 98.13% ~ 101.42%, 均在生物等效性范围 80.00% ~ 125.00%。

在餐后状态下, 奥司他韦 T 和 R 的 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-1} 和 $AUC_{0-\infty}$ 几何均值比值分别为 101.09%、100.74% 和 100.70%, 其 90% 置信区间分别为 95.81% ~ 106.65%、98.85% ~ 102.67% 和 98.84% ~ 102.60%; 奥司他韦羧酸的 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-1} 和 $AUC_{0-\infty}$ 几何均值比值分别为 100.01%、98.64% 和 98.74%, 其 90% 置信区间分别为 97.96% ~ 102.10%、97.21% ~ 100.09% 和 97.26% ~ 100.24%, 均在生物等效性范围 80.00% ~ 125.00%。

受试者在空腹及餐后状态下, 磷酸奥司他韦干糖浆 T 与 R 具有生物等效性。

5 安全性评价^[10]

空腹和餐后试验药物不良反应均为 1 级。空腹试验共 10 例受试者发生 17 例次药物不良反应, 药物不良反应发生率为 27.78%, 其中 6 例口服 T 后发生 10 例次, 4 例口服参比制剂发生 7 例次。餐后试验共 16 例受试者发生 27 例次药物不良反应, 药物不良反应发生率为 44.44%, 其中餐后口服 R 后, 5 例受试者

发生 9 例次药物不良反应, 餐后口服参比制剂后, 12 例受试者发生 18 例次药物不良反应, 其中 1 例受试者口服 T 和 R 后均发生药物不良反应。

讨 论

根据《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》^[11], 仅需对原型奥司他韦用生物等效性评价, 因此本次检测成分为奥司他韦及其活性代谢物奥司他韦羧酸, 评价指标为奥司他韦, 奥司他韦羧酸 PK 数据仅为支持性研究。

本次试验所得中国健康成年受试者单次餐后口服磷酸奥司他韦干糖浆 2.5 g (含奥司他韦 75 mg) 后奥司他韦的主要药代动力学参数计算结果与空腹数据相比, 进食高脂餐后, 奥司他韦 $t_{\max}$ 有所延迟, $C_{\max}$ 显著降低, AUC_{0-1} 明显升高; 奥司他韦羧酸 $t_{\max}$ 有所延迟, $C_{\max}$ 显著降低, 但 AUC_{0-1} 数值无显著性差异, 表明食物对药物的吸收速度有一定影响, 但对其生物利用度影响较小。本研究中药物不良反应多为恶心、呕吐、头晕等常见药物不良反应, 与文献^[12]报道相似。

本研究用的 2 种制剂均为干糖浆剂型, 其药物配

制和给药环节为本试验的其中一个重点关注环节,为确保药物配制以及分发的准确及规范,在此环节需制定详细的 R 和 T 配制标准操作流程,通过充分搅拌、溶解、清洗、定容,并在搅拌状态下进行分装;在给药环节,通过设置多次固定体积的水进行冲洗药杯保证给药的充分和完全。

本研究提示,在空腹和餐后状态下中国健康受试者单次口服磷酸奥司他韦干糖浆 2.5 g(含奥司他韦 75 mg)T 和 R 具有生物等效性,并且在中国健康受试人群具有良好的安全性和耐受性。

参考文献:

- [1] 朱艳慧,刘雅琳,祝侠丽,等. 抗流行性感病毒药物研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2022,36(2):129—140.
- [2] KEILMAN L J. Seasonal Influenza (Flu)[J]. *Nurs Clin North Am*,2019,54(2):227—243.
- [3] 林若清,林广裕. 奥司他韦治疗重症甲型流感的相关进展[J]. 岭南急诊医学杂志,2023,28(6):657—659.
- [4] 郭思维,李昕,徐兵,等. 磷酸奥司他韦干混悬剂在中国健康受试者的生物等效性研究[J]. 中国临床药理学杂志,2021,37(18):2490—2494.
- [5] 蒋婷婷,张妮,苏辉,等. 奥司他韦、扎那米韦和玛巴洛沙韦的不良事件信号挖掘与分析[J]. 中国药房,2024,35(6):739—743.
- [6] 潘晓艳,凌峰. 奥司他韦不良反应的研究进展[J]. 中国医药,2023,18(9):1423—1427.
- [7] 国家食品药品监督管理局. 总局关于发布普通口服固体制剂参比制剂选择和确定等 3 个技术指导原则的通告(2016 年第 61 号)[EB/OL]. 2016-03-18 [2024-07-10]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqgtg/20160318210001725.html>.
- [8] 国家食品药品监督管理局,国家卫生健康委员会. 国家卫生健康委关于发布药物临床试验质量管理规范的公告(2020 年第 57 号)[EB/OL]. 2020-04-26 [2024-07-10]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20200426162401243.html>.
- [9] 国家食品药品监督管理局. 国家药品监督管理局关于发布生物等效性研究的统计学指导原则和高变异药物生物等效性研究技术指导原则的通告(2018 年第 103 号)[EB/OL]. 2018-10-17 [2024-07-10]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqgtg/20181029173101911.html>.
- [10] CTEP. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) v5.0 [EB/OL]. 2017-11-27 [2024-07-10]. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50.
- [11] 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 [2024-07-10]. <https://www.cde.org.cn/zdlyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=1e218f70d9b7c99c2663de9f6655bc5b>.
- [12] 李晟,郑磊. 基于真实世界数据的磷酸奥司他韦临床使用情况及安全性分析[J]. 中国药物警戒,2021,18(3):250—255.

(收稿日期 2024-09-27)

· 科学文摘 ·

Autogene cevumeran 联合或不联合阿替利珠单抗治疗晚期实体瘤:1 期试验

引自:LOPEZ J, POWLES T, BRAITEH F, *et al*. Autogene cevumeran with or without atezolizumab in advanced solid tumors: A phase 1 trial[J/OL]. *Nat Med*,2025. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39762422/>.

要有效地针对体细胞癌症突变来提高癌症免疫疗法的疗效,就需要采取个体化的方法。Autogene cevumeran 是一种基于尿苷信使核糖核酸脂质复合物的个体化新抗原特异性免疫疗法,它依据从每位患者肿瘤组织获取的肿瘤特异性体细胞突变数据设计而成,旨在激发针对多达 20 种新抗原的 T 细胞反应。这项正在进行的 1 期研究评估了 Autogene cevumeran 作为单药治疗($n=30$)以及和阿替利珠单抗联合使用($n=183$),用于治疗既往接受过治疗的晚期实体瘤患者。主要目标是评估安全性和耐受性;探索性目标包括药代动力学、药效学、初步抗肿瘤活性以及免疫原性的评估。非预先设定的中期分析显示, Autogene cevumeran 耐受性良好,并在 71% 的患者中引发了多表位新抗原特异性反应,涉及 CD4⁺ 和/或 CD8⁺ T 细胞,其中大多数患者在基线时未检测到此类反应。在开始治疗后长达 23 个月的时间里仍可检测到这些反应。针对几种新抗原的 CD8⁺ T 细胞平均占循环 CD8⁺ T 细胞的 7.3%,在部分患者中这一比例可达 23%。在肿瘤病变内发现了 Autogene cevumeran 诱导产生的 T 细胞,其占肿瘤浸润 T 细胞的比例高达 7.2%。观察到了临床活性,在单药剂量递增试验中有 1 例客观缓解,还有 2 例疾病特征不利于免疫治疗应答的患者在接受与阿替利珠单抗联合治疗后也出现了缓解。这些发现支持 Autogene cevumeran 在早期治疗阶段的持续研发。