·临床研究·

右兰索拉唑缓释胶囊健康人体生物等效性及安全性评价

杨　薇[1],于　爽[1],许文苑[2],高振月[2],李　浩[3],杨海森[1]

(1 长春中医药大学附属医院Ⅰ期临床试验研究室,长春 130012; 2 正大天晴药业集团股份有限公司,南京 210000;3 上海熙华检测技术服务有限公司,上海 201200)

[摘要] **目的:**评价右兰索拉唑缓释胶囊在健康受试者空腹、餐后状态下的人体生物等效性及安全性。**方法:**采取随机、开放、四周期、两交叉单次给药设计,空腹组及餐后组各有30例健康受试者入选,采用高效液相色谱-串联质谱法测定受试者每周期口服右兰索拉唑缓释胶囊受试制剂或参比制剂(Dexilant®)后15个不同时间点的右兰索拉唑浓度。采用平均生物等效性(average bioequivalence, ABE)方法评价生物等效性,应用Phoenix WinNonlin(Pharsight Corporation,Version 6.4),采用混合效应模型,以置信区间法评价生物等效性。试验全程对受试者不良事件进行监测。**结果:**空腹试验与餐后试验各有30例受试者完成试验,空腹试验受试者平均年龄(38.90±10.31)岁,男女比例为1∶1.31,C_{max},AUC_{0-t}和$AUC_{0-\infty}$几何均值比值分别为102.44%,103.20%和103.09%,90%置信区间分别为93.92~111.74%,98.57%~108.03%和98.32%~108.09%;餐后试验受试者平均年龄(41.30±11.12)岁,男女比例为1∶1.50,C_{max},AUC_{0-t}和$AUC_{0-\infty}$几何均值比值分别为101.04%,101.83%和101.49%;90%置信区间分别为95.76%~106.60%,98.43%~105.35%和97.90%~105.22%。试验中最常见(≥2%)的不良事件为腹泻、腹痛、恶心,与试验相关且非预期不良事件主要为心电图T波低平(4,6.67%)、尿酮体升高(1,1.67%)、心动过速(1,1.67%)。所有不良事件均未采用治疗措施并恢复正常,无严重不良事件。**结论:**2种右兰索拉唑缓释胶囊制剂生物等效,健康人体中安全性良好。

[关键词] 右兰索拉唑缓释胶囊;生物等效;安全性;临床评价

[中图分类号] R969.4　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003-3734(2021)05-0417-07

Bioequivalence and safety evaluation of dexlansoprazole modification release capsule in human

YANG Wei[1], YU Shuang[1], XU Wen-yuan[2], GAO Zhen-yue[2], LI Hao[3], YANG Hai-miao[1]

(1 *Phase* Ⅰ *Clinical Trial Research Ward, Affiliated Hospital to Changchun University of Traditional Chinese Medicine, Changchun* 130021, *China*; 2 *Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Co., Ltd., Nanjing* 210000, *China*; 3 *Shanghai Xihua Testing Technology Service Co., Ltd., Shanghai* 201200, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To evaluate the bioequivalence and safety of dexlansoprazole sustained-release capsule in healthy subjects on fasting and postprandial state. **Methods**: A random, open, four-cycle, two-cross and single-dose design was adopted. Healthy subjects were grouped to either fasting or postprandial group (n = 30 in each group). The concentrations of lansoprazole at 15 different time points after oral test or reference preparation (Dexilant®) were determined by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Average bioequivalence (ABE) method was adopted. The bioequivalence was evaluated using mixed effect model by Phoenix WinNonlin

[作者简介] 杨薇,女,博士,主治医师,主要从事药物临床试验及管理工作的研究。联系电话:(0431)86177876,E-mail:ywonline@163.com。

[通讯作者] 杨海森,女,主任医师,主要从事药动学和临床试验管理研究。联系电话:(0431)86177635,E-mail:315597629@qq.com。

(Pharsight Corporation, Version 6.4) and confidence interval method. Adverse events (AE) were monitored during the whole test. **Results**: Thirty subjects completed the test in each of fasting or postprandial group. The average age of the subjects was 38.90 ± 10.31 in fasting group, the ratio of male to female was 1∶1.31. The geometric average ratios of tested C_{max}, AUC_{0-t} and $AUC_{0-\infty}$ were 102.44%, 103.20% and 103.09%, and the 90% confidence intervals were 93.92% ~111.74%, 98.57% ~108.03% and 98.32% ~108.09%, respectively. The average age of the subjects was (41.30 ± 11.12) years in postprandial group, and the ratio of male to female was 1∶1.50, with the standard deviation Swr of each individual less than 0.294. The geometric average ratios of C_{max}, AUC_{0-t} and $AUC_{0-\infty}$ were 101.04%, 101.83% and 101.49%, with the 90% confidence intervals 95.76% ~106.60%, 98.43% ~105.35% and 97.90% ~105.22%, respectively. The most common AE(≥2%) occurred during the experiment mainly included diarrhea, abdominal pain, and nausea. The unanticipated AE correlated with the test were T wave lowland (4, 6.67%), urine ketone body raised (1,1.67%) and tachycardia (1,1.67%). All AEs were not treated and recovered to normal. No serious adverse events (SAE) occurred. **Conclusion**: Two formulations of dexlansoprazole sustained release capsules are bioequivalent and safe.

[**Key words**] dexlansoprazole modification release capsule; bioequivalence; safety; clinical evaluation

右兰索拉唑(dexlansoprazole)是兰索拉唑的右旋对映体,结构为苯并咪唑类衍生物,属质子泵抑制剂(proton pump inhibitors,PPIs)[1-3],食物对药物释放无明显的影响,可以在饭前、饭后或饭中服用[4]。该药物主要用于治疗糜烂性食管炎、治愈后糜烂性食管炎的维持治疗和非糜烂性胃食管返流病引起的胃灼热症状。本研究评价右兰索拉唑缓释胶囊在健康受试者空腹、餐后状态下的人体生物等效性及安全性,报道如下。

资料与方法

1 试验药物

参比制剂:右兰索拉唑缓释胶囊(商品名:Dexilant®,日本武田制药公司生产,30 mg·粒$^{-1}$,批号:A23363),受试制剂:右兰索拉唑缓释胶囊(正大天晴药业集团股份有限公司,30 mg·粒$^{-1}$,批号:161104402,170218502)。

右兰索拉唑对照品(Toronto Research Chemicals公司,批号:1-USH-86-2,2-DXX-95-1,纯度98.0%);内标:兰索拉唑-d4(Toronto Research Chemicals公司,批号:1-AMC-112-2,化学纯度:98.0%,同位素纯度:99.3%)。

人血浆与全血(抗凝剂K2EDTA)来自安徽省全椒县人民医院、苏州工业园区星海医院及长海医院采集,美国GEMINI公司以及美国BioreclamationIVT公司购买。

2 仪器设备

液相系统配备:液相泵(岛津公司,LC-10ADVP),控制器(岛津公司,SCL-10AVP),脱气机(岛津公司,DGU-14A),柱温箱[岛津CTO-20A(LC-MS/MS-02),Alltech Column Heater Model 631(LC-MS/MS-01)];进样系统为LEAP Technologies自动进样器;质谱仪器为API 4000Applied Biosystems/MDS Sciex。

3 受试者选择

试验分为空腹组及餐后组,各选择30例健康受试者。

3.1 入选标准 年龄为18~65周岁健康受试者,男女均可;男性受试者体重≥50 kg、女性受试者体重≥45 kg。体重指数(BMI)=体重/身高^2,体重指数在18~28 kg·m^{-2}(包括临界值);健康状况:无心、肝、肾、消化道、神经系统、精神异常及代谢异常等病史,体格检查显示血压、心率、心电图、呼吸系统、肝、肾功能和血象正常或异常无临床意义;志愿受试者应保证在给药前2周至最后1次研究药物给药后2周内进行适当的避孕(包括受试者伴侣),并保证此期间的性生活中采用1种或1种以上避孕措施,避孕措施详见附录;试验前签署知情同意书,并对试验内容、过程及可能出现的不良反应充分了解;能够按照试验方案要求完成研究。

3.2 排除标准 临床实验室检查有临床意义异常或其他临床发现显示有临床意义的下列疾病(包括但不限于胃肠道、肾、肝、神经、血液、内分泌、肿瘤、

肺、免疫、精神或心脑血管疾病);心电图异常有临床意义;肝炎(包括乙肝和丙肝)、梅毒及艾滋病筛选阳性;酒精及毒品筛查阳性者或在过去 5 年内有药物滥用史或试验前 3 个月使用过毒品者;试验前 3 个月每日吸烟量多于 5 支者;对右兰索拉唑或者其辅料有过敏史;有吸毒和/或酗酒史(每周饮用 14 个单位的酒精,1 单位 = 啤酒 285 mL 或烈酒 25 mL 或葡萄酒约 100 mL);在服用研究药物前 3 个月内献血或大量失血(> 450 mL);在服用研究药物前 28 d 服用了任何改变肝酶活性的药物;在服用研究药物前 14 d 内服用了任何处方药、非处方药、任何维生素产品或草药;试验前 2 周内服用过特殊饮食(包括火龙果、芒果、柚子和/或黄嘌呤饮食等)或有剧烈运动,或其他影响药物吸收、分布、代谢、排泄等因素者;在服用研究药物前 48 h 摄取了巧克力、任何含咖啡因或含黄嘌呤食物或饮料;在服用研究用药前 24 h 内服用过任何含酒精的制品;在服用研究用药前 2 个月内服用过研究药品或参加了药物临床试验;有吞咽困难或任何影响药物吸收的胃肠道疾病史;最近在饮食或运动习惯上有重大变化;在研究前筛选阶段或研究用药前发生急性疾病;患有任何增加出血性风险的疾病,如痔疮、急性胃炎或胃及十二指肠溃疡等;女性受试者在筛查期或试验过程中正处在哺乳期或血清妊娠结果阳性;受试者有哮喘病史或者癫痫发作史;受试者有消化性溃疡或颅内出血病史;其他研究者判断不适宜参加的受试者。

4 试验设计

采取随机、开放、四周期、两交叉单次给药设计。洗脱期空腹试验为 2 d,餐后试验为 3 d。

4.1 给药方法 每周期给药 1 次,隔夜空腹至少 10 h 后,分别于空腹/食用高脂餐后用 240 mL 温水送服受试制剂或参比制剂 30 mg。

4.2 生物样本采集与储存 分别于给药前 0 h(服药前 60 min 内)及给药后 0.5,1,1.5,2,3,4,5,6,7,8,10,12,16,24 h 共 15 个时间点采集 3 mL 静脉血至含 K_2-EDTA 抗凝剂真空采血管中,在 4 ℃、3 500 r·min^{-1}的条件下离心 10 min,分离上层血浆分装至 2 份冻存管后置于 -70 ℃冰箱保存。

5 分析方法

5.1 质谱条件 电喷雾离子源,正离子模式,多反应监测,质谱采集时间 4.70 min,选择反应离子监控:右兰索拉唑(370.100/252.100),兰索拉唑-d4 (374.100/252.100)。气帘气 30 psi;离子源气体 45 psi;离子源喷雾电压(IS) 3 000 V;离子源温度 600 ℃;加热板块关;分辨率 unit/unit;去簇电压 50 V;入口电压 10 V;出口电压 15 V;碰撞能量 17 eV;暂停时间 20 ms;停留时间 200 ms。

5.2 液相条件 色谱柱 Venusil XBP C_{18}柱(50 mm × 2.1mm,3 μm),Agela;柱温 40 ℃;自动进样器温度 8 ℃;流动相 A 为 5% 的乙腈含 0.1% 甲酸,流动相 B 为 95% 的乙腈含 0.1% 甲酸,流速 0.400 mL·min^{-1};进样体积 10.0 μL;洗脱相见表 1。

表 1 流动相洗脱梯度洗脱

时间/min	模式	B%
0.10	Pumps	20
0.50	Pumps	20
2.50	Pumps	30
2.60	Pumps	90
3.50	Pumps	90
3.60	Pumps	20
4.80	System Controller	Stop

5.3 血浆样本的处理与测定 预制备样本(于 2.2 mL 96-孔聚丙烯板中,室温):① 对于标准曲线样本、质控样本和测试样本等,混合样本(50.0 μL) + 内标工作溶液(50.0 μL,50.0 ng·mL^{-1})。② 对空白样本,混合空白基质(50.0 μL) +50% 甲醇(50.0 μL)。③ 对空白质控样本(QC0),混合空白基质(50.0 μL) + 内标工作溶液(50.0 μL, 50.0 ng·mL^{-1})。④ 对定量上限不添内标样本(ULOQ Without IS),混合 ULOQ 样本(50.0 μL) +50% 甲醇(50.0 μL)。

以上样本板于室温下涡旋混匀约 30 s 后,向所有样本中加入 400 μL 的乙腈,于室温条件下,涡旋混匀 5 min。将上述样本板于 4 ℃,4 000 r·min^{-1}离心 10 min。转移 50.0 μL 上清液至另一干净的 96-孔聚丙烯板中,于所有的样本中添加 450 μL 复溶液(20% 乙腈),于室温条件下涡旋混匀 5 min。取 10.0 μL 样本进行 LC/MS/MS 分析。

5.4 标准溶液及内标配制方法 右兰索拉唑标准曲线储备液的配置:取适量的右兰索拉唑标准品,完全溶解于适量体积的 100% 甲醇中,制得浓度为 1.00 mg·mL^{-1}的储备溶液。

内标工作液的配制:取适量的兰索拉唑-d4 标准品,完全溶解于适量体积的 100% 甲醇中,制得浓度为 1.00 mg·mL^{-1}的储备溶液。

6 数据处理

采用 Phoenix WinNonlin(Pharsight Corporation, Version 6.4)软件将主要药动学参数 C_{max},AUC_{0-t},$AUC_{0-\infty}$ 经过对数转换后,进行方差分析、双单侧 t 检验和 90% 置信区间分析。计算右兰索拉唑缓释胶囊参比制剂的 C_{max},AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 个体内标准差 S_{wr} 是否小于 0.294,以确定采用平均生物等效性(average bioequivalence,ABE)方法或参比制剂标度的平均生物等效性(reference-scaled average bioequivalence,RSABE)方法评价生物等效性,应用混合效应模型,采用置信区间法,与参比制剂比较,受试制剂 C_{max},AUC_{0-t} 及 $AUC_{0-\infty}$ 的 90% 置信区间落在参比制剂的 80.00% ~125.00%,即认为 2 种制剂药动学主要参数无显著性差异,即生物等效。

结 果

1 人口学信息

空腹试验与餐后试验各有 30 例受试者完成试验,具体信息详见表 2。

表 2 受试者人口学信息

项目	空腹(n=30)	餐后(n=30)
年龄/岁		
平均值	38.90±10.31	41.30±11.12
范围	21~56	22~58
性别		
男	13	12
女	17	18
体重/kg		
平均值	64.42±6.67	61.15±9.62
范围	54.4~77.7	45.5~86.2
BMI/kg·m^{-2}		
平均值	24.27±2.08	23.25±2.80
范围	18.9~27.9	18.5~27.4

2 生物等效性评价

2.1 空腹试验 空腹试验中参比制剂 C_{max},AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 个体内变异率均 <30%,个体内标准差 S_{wr} 均 <0.294,因此均采用 ABE 方法评价生物等效性。结果详见表 3 和图 1。

表 3 空腹状态下受试制剂与参比制剂主要药动学参数几何均值比值评价结果

药动学参数	n	几何均值及比值			90% CI/%	S_{wr}
		T	R	T/R/%		
C_{max}/ng·mL^{-1}	30	823.779 9	804.125 9	102.44	(93.92,111.74)	0.230 0
AUC_{0-t}/ng·h·mL^{-1}	30	5 266.508	5 103.452	103.20	(98.57,108.03)	0.130 5
$AUC_{0-\infty}$/ng·h·mL^{-1}	30	5 488.326	5 323.840	103.09	(98.32,108.09)	0.126 8

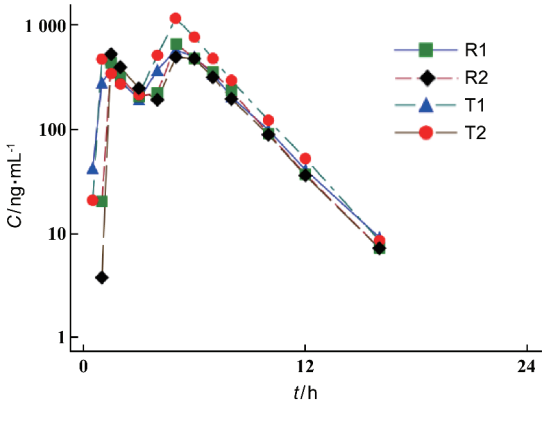


图 1 空腹口服受试制剂和参比制剂后平均血浆浓度-时间曲线(半对数坐标)

将药动学参数 C_{max},AUC_{0-t},$AUC_{0-\infty}$ 进行方差分析,方差分析结果表明序列、制剂对于 C_{max},AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 并无显著影响($P>0.05$);周期对于 C_{max},AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 有影响($P<0.05$);且个体间存在差异($P<0.001$)。

2.2 餐后试验 餐后试验中参比制剂 C_{max},AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 个体内变异率均 <30%,个体内标准差 S_{wr} 分别为 0.169 4,0.115 9,0.112 8,均 <0.294,因此均采用 ABE 方法评价生物等效性。

005 受试者药动学参数 $AUC_{0-\infty}$ 的外推比% AUC_{ex} >20%,剔除该受试者后对 $AUC_{0-\infty}$ 进行生物等效性分析,其 C_{max} 和 AUC_{0-t} 数据不受影响,$AUC_{0-\infty}$ 结果受到影响,包含该受试者后对 $AUC_{0-\infty}$ 进行敏感性分析,结果显示,右兰索拉唑缓释胶囊参比制剂 $AUC_{0-\infty}$ 个体内标准差 S_{wr} 为 0.119 1(<0.294),因此采用 ABE 方法评价生物等效性,$AUC_{0-\infty}$ 的几何均值比值为 101.87%,90% CI 为 97.90% ~105.22%。结果详见表 4 和图 2。

表 4 餐后状态下受试制剂与参比制剂主要药动学参数几何均值比值评价结果

药动学参数	n	几何均值及比值			90% CI/%	S_{wr}
		T	R	T/R/%		
C_{max}/ng·mL^{-1}	30	752.913 4	745.199 1	101.04	(95.76,106.60)	0.169 4
AUC_{0-t}/ng·h·mL^{-1}	30	3 612.985	3 548.129	101.83	(98.43,105.35)	0.115 9
$AUC_{0-\infty}$/ng·h·mL^{-1}	30	3 503.986	3 452.562	101.49	(97.90,105.22)	0.112 8

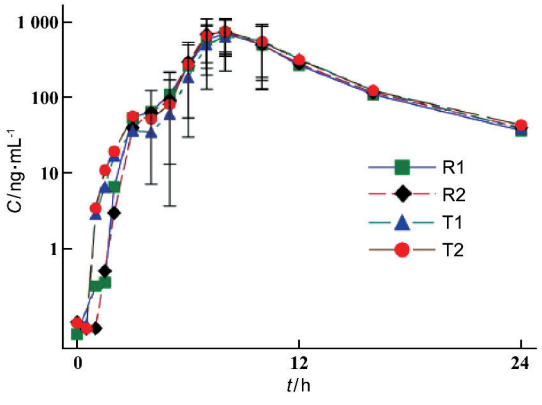


图 2 食用高脂餐后口服受试制剂和参比制剂后平均血浆浓度-时间曲线(半对数坐标)

将 C_{max},AUC_{0-t},$AUC_{0-\infty}$ 进行方差分析,结果表明给药序列、制剂对于 C_{max},AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 并无显著影响($P>0.05$);周期对于 C_{max},AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 有影响($P<0.05$);且个体间存在差异($P<0.001$)。

3 安全性评价

空腹和餐后 60 例健康受试者中,有 19 例受试者出现不良事件(adverse event,AE),共 33 例次,经研究者判断,与试验药物相关 30 例次,无关 4 例次,仅发生穿刺部位疼痛的受试者给予热敷患处进行处理,其余受试者均未采取治疗手段并恢复。试验过程中未出现严重不良事件(serious adverse event,SAE)及妊娠事件。

已发生的 AE 中胃肠系统 AE 最多,共 13 例,占 21.67%,其中以腹泻和腹痛最多,距最近前一次服药时间为 1 h 50 min ~ 7 h 42 min,其次为检查异常的 AE 共 11 例,其中心电图 T 波低平和转氨酶升高较多。神经系统 AE 共 4 例,占 6.67%。与试验相关且非预期 AE 主要为心电图 T 波低平(4 例,6.67%)、尿酮体升高(1 例,1.67%)、心动过速(1 例,1.67%)。见表 5。

表 5 试验期间不良事件汇总表

不良事件	n(%)(n=60)	距最近前一次服药时间	持续时间	等级	与药物关系	转归
胃肠系统	13(21.67)					
腹泻	5(8.33)	1 h 50 min ~ 7 h 42 min	5 h 4 min ~ 22 h	1 级	可能有关	已恢复
腹痛	4(6.67)	1 h 50 min ~ 7 h 42 min	2 h 30 min ~ 22 h	1 级	可能有关	已恢复
恶心	2(3.33)	7 h 42 min-UK	约 16 h	1 级	可能有关	已恢复
胃部烧灼感	1(1.67)	31 h 45 min	1 h 15 min	1 级	可能有关	已恢复
牙痛	1(1.67)	57 h 52 min	24 h	1 级	肯定无关	已恢复
各类检查	11(18.33)					
心电图 T 波低平	4(6.67)	24 h 50 min ~ 25 h 53 min	1 d 1 h 20 min ~ 6 d 3 h	1 级	可能有关	已恢复
谷丙转氨酶升高	3(5.00)	25 h 58 min ~ 26 h 33 min	5 d 23 h ~ 10 d 1 h	2 例 1 级 1 例 2 级	很可能有关	已恢复
贫血	2(3.33)	24 h ~ 25 h 52 min	5 d 23 h ~ 6 d 1 h	1 级	可能有关	已恢复
谷草转氨酶升高	1(1.67)	26 h 15 min	10 d 1 h	1 级	很可能有关	已恢复
尿酮体升高	1(1.67)	25 h 18 min	2 d 1 h	1 级	可能有关	已恢复
神经系统	4(6.67)					
头痛	1(1.67)	UK	UK	1 级	可能有关	已恢复
头晕	1(1.67)	UK	UK	1 级	可能有关	已恢复
眩晕	1(1.67)	70 h 42 min	3 h 25 min	1 级	可能无关	已恢复
后头部麻木	1(1.67)	50 h 46 min	7 h	1 级	可能无关	已恢复

续表 5

不良事件	n(%) (n=60)	距最近前一次 服药时间	持续时间	等级	与药物关系	转归
皮肤及皮下组织类	2(3.33)					
瘙痒症	1(1.67)	25 h	6 h 20 min	1 级	可能有关	已恢复
斑丘疹	1(1.67)	25 h	6 h 20 min	1 级	可能有关	已恢复
全身性反应	1(1.67)					
发热	1(1.67)	24 h 2 min	11h	1 级	可能有关	已恢复
心脏器官	1(1.67)					
心动过速	1(1.67)	24 h 2 min	3 h 4 min	1 级	可能有关	已恢复
各类损伤、中毒及手术并发症	1(1.67)					
穿刺部位疼痛[a]	1(1.67)	首次用药前出现	UK	1 级	肯定无关	未知

a:受试者出组时症状好转,但出组后失访,故无法获知不良事件持续时间及转归

讨　论

右兰索拉唑采用双层缓释技术(dual delayedrelease,DDR),分别在服药后 1 ~2 h 和 4 ~5 h 出现 2 个释放峰,能够延长有效血药浓度持续时间,保持其高效抑制胃酸作用[5-6]。根据相关资料显示,右兰索拉唑缓释胶囊为高变异药物[7],导致高变异的原因 60% 来自药物本身,与药物制剂、饮食、试验操作也有很大关系[8],参考高变异药物生物等效性设计相关指南推荐意见[9-11],空腹及餐后试验分别纳入 30 例受试者,采取四周期、两交叉单次给药设计。该项试验检测 C_{max},AUC_{0-t}及 $AUC_{0-\infty}$个体内变异率均 <30%,个体内标准差也均小于 0.294。该研究获得了亚洲人种确切的个体内变异系数,由于兰索拉唑主要在肝脏代谢,与 CYP2C19 和 CYP3A4 的遗传多态性有关[12],该项研究变异率 <30% 也可能与多次交叉重复设计、全程入住等降低个体间变异措施有关。

右兰索拉唑缓释胶囊(Dexilant®)药品说明书中描述常见不良反应为:① 过敏反应:偶有皮疹、瘙痒等症状。② 血液系统:偶有贫血、白细胞减少,嗜酸球增多等症状,血小板减少之症状极少发生。③ 消化系统:偶有便秘、腹泻、口渴、腹胀等症状。偶有 ALT, AST, ALP, LDH, γ-GTP 上升等现象。④ 神经系统:偶有头痛、嗜睡等症状。失眠、头晕等症状极少发生。⑤ 泌尿生殖系统:可出现尿频、蛋白尿、阳痿等。⑥ 其他:偶有发热、总胆固醇上升、尿酸上升等症状。该项试验出现最多的不良反应为胃肠系统疾病,其中以腹泻、腹痛和恶心为最多。有学者综合多项大型临床试验中 4 548 例患者用药安全性,发现最常见(≥2%)的不良反应为腹泻、腹痛、恶心[13-14],这与该项研究发现的最常见不良反应结论一致[15],也是质子泵抑制剂最常出现的不良反应[16]。本试验中有 6.67% 的受试者出现心电图 T 波低平,该项不良事件为非预期发生的,近年来已有学者发现应用质子泵抑制剂可成为引发心脑血管疾病的独立因素[17],本试验也发现其导致健康受试者心电图改变,因此未来研究需重视质子泵抑制剂对心脏的影响。对于受试者尿酮体升高现象,该例受试者为女性,筛选期未见酮体异常,试验期间全程在院,出组安全性检查尿酮体 + + +,但受试者自述无明显不适,2 d 后复查恢复正常,因此考虑尿酮体升高与试验药物可能相关,但发生机制尚需进一步研究。

[参 考 文 献]

[1] 曾垂宇,杨启家,隋杨. 右兰索拉唑缓释胶囊的制备[J]. 中国新药杂志,2018,27(6):720 - 723.

[2] 胡育军,杨玥凤,叶永昌. 右兰索拉唑与埃索美拉唑治疗胃食管反流病的疗效比较[J]. 中国现代应用药学,2015,32(6):739 - 745.

[3] 房超,包泳初,陈庆华. 右旋兰索拉唑双相控释制剂的药动学研究及其临床疗效[J]. 世界临床药物,2011,32(7):429 - 432.

[4] RONNIE F, ROSITA F. The role of dexlansoprazole modified-release in the management of gastroesophageal reflux disease[J]. *Ther Adv Gastroenterol*,2017,10(2): 243 - 251.

[5] PAREKH PJ, OLDFIELD EC, JOHNSON DA. Treatment of gastroesophageal reflux disease:two new oral formulations dexlansoprazole MR and esomezol(esomeprazole strontium)[J]. *Exp Opin Pharmacother*, 2014,15(9):1215 - 1222.

[6] FASS R, INADOMI J, HAN C, *et al*. Maintenance of heartburn relief after step-down from twice-daily proton pump inhibitor to once-daily dexlansoprazole modified release[J]. *Clin Gastroenterol H*,2012,10(3): 247 - 253.

[7] DABHOLKAR AH, HAN C, PARIS MM, *et al*. The 12-month safety profile of dexlansoprazole, a proton pump inhibitor with a

dual delayed release formulation, in patients with gastro-oesophageal reflux disease[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 33(3): 366 – 377.

[8] 苏晶,刘亚利. 高变异药物生物等效性试验方案设计的探讨[J]. 中国新药杂志,2019,28(22):2693 – 2697.

[9] U. S. Food and Drug Administration. Guidance for industry bioavailability and bioequivalence studies submitted in NDAs or INDs-general considerations[EB/OL]. (2014 – 03 – 17). http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatory Information/Guidances/UCM389370.pdf.

[10] European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Compilation of individual product-specific guidance on demonstration of bioequivalence[EB/OL]. (2014 – 02 – 15). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/04/WC500204549.pdf.

[11] 原国家食品药品监督管理总局. 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 – 18]. http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0087/147583.html.

[12] GRABOWSKI B, LEE RD. Absorption, distribution, metabolism and excretion of [14C] dexlansoprazole in healthy male subjects[J]. *Clin Drug Investig*, 2012, 32(5): 319 – 332.

[13] 韩英. 右兰索拉唑的药理学特点及在胃食管反流病治疗中的应用[J]. 中国新药杂志,2012,21(6):581 – 583,595.

[14] GREMSE D, GOLD BD, PILMER B, *et al*. Dual Delayed-release dexlansoprazole for healing and maintenance of healed erosive esophagitis: a safety study in adolescents[J]. *Dig Dis Sci*, 2019, 64(2): 493 – 502.

[15] GOLD BD, PILMER B, KIERKUŚ J, *et al*. Dexlansoprazole for heartburn relief in adolescents with symptomatic, nonerosive gastro-esophageal reflux disease[J]. *Dig Dis Sci*, 2017, 62(11): 3059 – 3068.

[16] 胡满立. 质子泵抑制剂不良反应发生情况分析[J]. 临床合理用药杂志,2019,12(18):108 – 110.

[17] 刘富伟. 质子泵抑制剂独立增加心脑血管疾病的发生风险:荟萃分析[D]. 南昌:南昌大学,2018.

编辑:杨青/接受日期:2020 – 05 – 30