

无针和有针注射器单次皮下注射重组生长激素注射液在中国成年健康受试者中的生物等效性预试验研究

Pilot study investigating bioequivalence of single subcutaneous injections of recombinant growth hormone injection in Chinese adult healthy subjects using needle-free and needle-tipped syringes

王松, 王焱, 陈霞,
尹琳琳

(首都医科大学 附属北京天坛医院 国家神经系统疾病临床医学研究中心, 北京 100070)

WANG Song, WANG Yan,
CHEN Xia, YIN Lin-lin

(China National Clinical Research Center
for Neurological Diseases, Beijing
Tiantan Hospital, Capital Medical
University, Beijing 100070, China)

收稿日期: 2022-01-17

定稿日期: 2022-01-30

基金项目: 北京市自然科学基金面上基金资助
项目(7212030)

作者简介: 王松(1996-), 男, 硕士研究生, 主
要从事临床药理学研究

通信作者: 尹琳琳, 研究员, 硕士生导师

MP: 13488808441

E-mail: yinlinlin@bjtth.org

摘要: 目的 评价中国健康成人用快舒尔无针注射器(QS-P-01)和普通有针注射器单次皮下注射相同剂量重组生长激素(rhGH)注射液后的生物等效性。方法 用单中心、随机、开放标签、单次给药、二周期交叉研究设计。8例健康受试者在2个研究周期注射生长抑素释放抑制激素或奥曲肽后分别通过2种注射器单次皮下注射rhGH 8 U。用酶联免疫吸附法测定血清生长激素(GH)浓度。用WinNonlin 8.1软件计算主要PK参数。结果 用QS-P-01和普通有针注射器注射rhGH后, GH的主要药代动力学参数: C_{max} 分别为(31.76 ± 7.38)和(30.25 ± 8.07) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, AUC_{0-1} 分别为(219.56 ± 37.75)和(205.68 ± 38.15) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}$, $\text{AUC}_{0-\infty}$ 分别为(220.26 ± 37.80)和(208.11 ± 34.54) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}$ 。相对于普通注射器, 8例受试者血清GH的 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 、 AUC_{0-1} 、 C_{max} 的几何均值比(GMR)的90%置信区间(CI)分别为105.70%(98.14%~113.84%), 107.01%(99.61%~114.96%) 和 106.22%(89.30%~126.35%)。 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 和 AUC_{0-1} 的90%CI均落入等效范围内, C_{max} 的GMR在80.00%~125.00%, 但90%CI略超出上限。非参数检验显示, 2种注射器给药后的 t_{max} 差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 无针注射器给药后血清GH的总体暴露参数AUC与普通注射器等效。

关键词: 生物等效性; 健康志愿者; 药代动力学; 重组人生长激素

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2022.06.022

中图分类号: R977 文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2022)06-0580-05

Abstract: Objective To evaluate the bioequivalence after a single subcutaneous injection of the same dose of recombinant growth hormone (rhGH) injection with a needle-free syringe (QS-P-01) and a common needle-tipped syringe in healthy Chinese adults. **Methods** A randomized, open-label, single-dose, two-period, crossover study designing was adopted in the study. A total of 8 subjects received a single subcutaneous injection of rhGH 8 U via 2 syringes after injection of somatostatin or octreotide in 2 study cycles, respectively. The concentrations of serum growth hormone (GH) were measured by enzyme linked immunosorbent assay. The pharmacokinetic parameters were calculated by WinNonlin 8.1 program. **Results** The main pharmacokinetic parameters of GH after rhGH injection with QS-P-01

and needle syringe were as follows: $C_{\max}$ were (31.76 ± 7.38) and (30.25 ± 8.07) ng · mL⁻¹, AUC_{0-1} were (219.56 ± 37.75) and (205.68 ± 38.15) ng · mL⁻¹ · h, $AUC_{0-\infty}$ were (220.26 ± 37.80) and (208.11 ± 34.54) ng · mL⁻¹ · h. The 90% confidence intervals (CI) for the geometric mean ratios (GMR) of $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-1} , and $C_{\max}$ of GH in the 8 subjects were 105.70% (98.14% - 113.84%), 107.01% (99.61% - 114.96%), and 106.22% (89.30% - 126.35%), respectively. The 90% CI of $AUC_{0-\infty}$ and AUC_{0-1} both fell into the equivalence range. The GMR of $C_{\max}$ was in 80.00% - 125.00%, but the 90% CI was slightly beyond the upper limit. Nonparametric tests revealed that the difference in $t_{\max}$ after administration via the 2 syringes did not reach statistical significance ($P > 0.05$). **Conclusion** The overall exposure parameters (AUC) for serum GH after needle-free syringe administration was equivalent to needle-tipped syringes.

Key words: bioequivalence; healthy volunteers; pharmacokinetics; recombinant human growth hormone

重组人生长激素(Recombinant Human Growth Hormone, rhGH) 可用于内源性生长激素缺乏等原因所致儿童生长缓慢的治疗,也可用于成人短肠综合征和重度烧伤的治疗^[1]。快舒尔无针注射器利用压力射流原理,通过压力装置推动药液从微孔中喷出形成极细的液体柱,使药液瞬间穿透皮肤直达皮下,并呈喷雾状弥散,较普通注射器给药后的液体弥散面积更大,更有利于药液的吸收。本研究为预试验,主要目的是评估中国健康成人用快舒尔无针注射器和普通有针注射器单次皮下注射相同剂量 rhGH 注射液后生长激素(Growth Hormone, GH) 的药代动力学(Pharmacokinetics, PK) 特征和 2 种器械给药后 GH 的生物等效性(Bioequivalence, BE),为正式试验的设计提供依据。

材料、对象与方法

1 药物、试剂与仪器

注射用重组人生长激素(商品名:安苏萌[®]),规格:每支 16 U/5.33 mg,批号:20181105,批准文号:国药准字 S20093033,安徽安科生物工程(集团)股份有限公司生产;醋酸奥曲肽注射液,规格:每支 1 mL/0.2 mg,批号:180701,批准文号:国药准字 H20041559,国药一心制药有限公司生产;注射用生长抑素(商品名:思他宁[®]),规格:每支 3 mg,批号:AU023425,注册证号:国药准字 J20140873,瑞士 Merck Serono SA Aubonne Branch 生产。人 GH 酶联免疫吸附(Enzyme Linked Immunosorbent Assay, ELISA) 试剂盒、人胰岛素样生长因子-1 (Insulin-Like Growth Factor-1, IGF-1) 试剂盒,均由美国 R&D SYSTEMS 公司生产。

快舒尔无针注射器[QS-P-01; 受试仪器(Test, T)],规格:0.35 mL,北京快舒尔医疗技术有限公司产品;一次性使用无菌注射器 参比仪器(Reference, R)],规格:1 mL,碧迪医疗器械(上海)有限公司产品。

2 受试者选择

本试验经首都医科大学附属北京天坛医院药物临床试验伦理委员会批准。所有受试者均签署知情同意书。共纳入 8 例健康受试者,包括 6 男 2 女,6 例受试者来自汉族,2 例受试者来自蒙古族,年龄(32.00 ± 5.61)岁,身高(1.64 ± 0.07) m,体质量(62.13 ± 5.52) kg,体质量指数(23.01 ± 1.45) kg · m⁻²。

入选标准^[2] 年龄在 18~40 岁的健康男性和女性受试者,体质量指数 18~28 kg · m⁻² 且体质量不低于 50 kg,筛选时无肢端肥大症相关表现,病史、体检、12 导联心电图、血压和脉搏正常或异常无临床意义者。

排除标准^[2] ①给药前 2 周内曾服用过任何药物或存在研究者判定为有临床意义的严重过敏史;②血清学检查存在阳性结果者;③给药前 3 个月内参加过任何药物临床试验者;④给药前 3 个月内献血或血液制品 ≥ 400 mL 或 2 个单位者;⑤不同意在试验给药前 24 h 内及试验期间避免使用烟草、酒精或含咖啡因的饮料,或避免剧烈运动;⑥妊娠期或哺乳期女性,或试验给药前血清人体绒毛膜促性腺激素检测呈阳性者,或不能或没有按照研究者的指导在研究期间采取研究者认可的避孕措施者;⑦研究者认为有不宜入选的其他原因者。

3 分组、治疗方法与血样采集

本方案按单中心、随机、开放标签、单次给药、二周期交叉临床试验设计。

将 8 例受试者按 1:1:1:1 比例随机分配至生长抑素给药后先无针(T)后有针(R)、生长抑素给药后先 R 后 T、醋酸奥曲肽给药后先 T 后 R、醋酸奥曲肽给药后先 R 后 T 生长激素给药组,每组 2 人。为确保 PK 检测结果不受内源性生长激素影响,受试者于每个周期给药日早晨在注射生长激素前 1 h 至给药后 24 h 分别接受 2 种不同的生长抑素产品给药。生长抑素的给药方式分别为①奥曲肽:皮下注射 rhGH 前 1 h 弹丸式注射奥曲肽注射液(5 μg · mL⁻¹,共 10

mL), 3 min 内完成静脉泵入, 此后持续静脉泵入奥曲肽注射液(浓度 $1 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 泵速 $40 \text{ mL} \cdot \text{h}^{-1}$), 持续约 25 h, 直到该研究周期的末次采血。②生长抑素: 静脉泵入生长抑素释放抑制激素($100 \mu\text{g} \cdot \text{h}^{-1}$), 持续约 25 h, 直到该研究周期的末次采血。在弹丸式注射奥曲肽或泵入生长抑素 1 h 后, 按照随机分配的给药顺序, 在 2 个周期的给药时间点分别用普通 1 mL 注射器和快舒尔无针注射器给受试者注射 rhGH 8 U。由于 QS-P-01 的最大单次注射量为 0.35 mL, 研究者将分 2 次将药物注射到受试者脐周两侧, 每次注射 0.25 mL。

PK 在 2 个给药周期, 分别在给药前 2 h 内及给药后 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 和 24 h, 从静脉取血 4 mL, 用于血清 GH 浓度检测。采血后, 于 1 h 内, 在 $20 \sim 25^\circ\text{C}$ 下, 以 $3000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min, 分离出血浆, 2 h 内放置超低温冰箱 -80°C 储存, 待测。

药效学(Pharmacodynamics, PD) 在 2 个给药周期, 分别在给药前 2 h 内及给药后 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 和 24 h, 从静脉取血 4 mL, 用于血清 IGF-1 浓度检测。采血后于 1 h 内, 在 $20 \sim 25^\circ\text{C}$ 下, 以 $3000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min, 分离出血浆, 2 h 内放置超低温冰箱 -80°C 储存, 待测。

4 测定方法^[3-4]

用 ELISA 法定量检测人血清中 GH 和 IGF-1 浓度。微孔板上预包被有人 GH(或 IGF-1) 特异性单克隆抗体, 样品中的 GH 或 IGF-1 与板上固化抗体结合, 洗涤去除未结合的物质。加入人 GH(或 IGF-1) 特异性酶联多克隆抗体, 酶联多克隆抗体与板上固化的 GH(或 IGF-1) 结合, 形成抗体-抗原-抗体复合物, 加入酶联抗体底物形成蓝色复合物, 加入终止液后颜色转黄。颜色的深浅与 GH(或 IGF-1) 结合的多克隆抗体-酶复合物量成正比。以仪器响应值为纵坐标, 浓度为横坐标, 用 Logistic(Auto Estimate) 拟合模型, 权重 $1/y^2$ 对标准曲线进行拟合, 回算待测物浓度。

5 方法学考察与评价

专属性 GH: 分析方法相关干扰物 [如人 β 内皮细胞生长因子、表皮细胞生长因子、成纤维细胞生长因子、血管内皮生长因子和鼠源成纤维细胞生长因子等] 的交叉反应性, 具体操作方法参见试剂盒说明书, 结果显示, 以上物质对 GH 的检测没有干扰。IGF-1: 分析方法相关干扰物 [如人酸性成纤维细胞生长因子、人碱性成纤维生长因子、肝细胞生长因子、长胰岛素样生长因子 II 和鼠胰岛素样生长因子-1 等] 的交叉反应性, 具体操作方法参见试剂盒说明书, 结果显示, 以上物质对 IGF 的检测没有干扰。

标准曲线及最低定量下限 GH: 标准曲线设 10 个质量浓度 ($2000.0, 1600.0, 1400.0, 1000.0, 800.0, 400.0, 200.0, 100.0, 50.0$ 和 $25.0 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$), 包括 2 个锚定点。外设 1 个空白稀释液 (“0”点), 方法在分析稀释液中外加 GH 或空白人血清内源 GH 时的定量范围为 $25.0 \sim 1600.0 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 在分析人血清中外加 GH 时(临床试验 PK 样本)的定量范围为 $100.0 \sim 1600.0 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 标准曲线上的锚定点为 25.0 和 $2000.0 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。考虑到生物基质(人血清)本身含有内源 GH, 且其含量在不同个体, 不同生理状态下变异较大, 会干扰低浓度水平的外加 GH 的浓度测定, 故当方法在分析血清中外加 GH 含量时, 其方法的定量下限为 $100.0 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。IGF-1: 标准曲线设 7 个质量浓度 ($6.00, 3.00, 1.50, 0.75, 0.375, 0.188$ 和 $9.38 \times 10^{-2} \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$), 包括 2 个锚定点。外设 1 个空白样品 (“0”点), 质控样品设置 3 个质量浓度梯度 ($4.50, 0.90$ 和 $0.27 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$) 分析批质控和 3 个质量浓度梯度 ($4.50, 0.90$ 和 $0.27 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$) 的空白基质质控。 9.38×10^{-2} 和 $6.00 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 可作为方法的定量下限和定量上限。考虑到生物样本需要进行 100 倍稀释后检测, 因此生物样本的定量范围为 $9.38 \sim 600.00 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

精密性与回收率 GH: 每套血清质控样品包含 5 个浓度梯度的质控样品, 在正常人血清中加入 GH 标准品至质量浓度为 $1200.0, 600.0, 300.0, 100.0$ 和 $0.0 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$; 每套稀释液质控样品包含 5 个质量浓度梯度的质控样品, 在 Calibrator Diluent RD6-15 中加入 GH 标准品至质量浓度为 $1600.0, 1200.0, 600.0, 75.0$ 和 $25.0 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 且这些质控样品的配制独立于标曲样品的配制。IGF-1: 质控样品设置 3 个质量浓度梯度 ($4.50, 0.90$ 和 $0.27 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$) 分析批质控和 3 个质量浓度梯度的空白基质质控。质控样品在 Calibrator Diluent RD5-22 中配制而成, 体积根据需要按比例调整。结果见表 1 和表 2。

稀释效应 GH: 高于定量上限的钩状效应样品回算浓度均为可接受质量水平, 未出现在标曲范围内的钩状效应。验证样品稀释 2, 10 和 1000 倍后, 回算终浓度的准确度在 $-17.6\% \sim -0.6\%$, 满足 $\pm 20\%$ 的接受标准。IGF: 验证样品稀释 8, 20 和 40 倍后, 回算浓度终浓度的准确度在 $0.3\% \sim 6.9\%$, 满足 $\pm 20\%$ 的接受标准。

稳定性 GH: 验证样品冻融 4 次, 室温放置 24 h, $2 \sim 8^\circ\text{C}$ 放置 24 h, (-20 ± 10) $^\circ\text{C}$ 储存 1 个月、3 个月和 (-75 ± 15) $^\circ\text{C}$ 储存 1, 3 个月, 均是稳定的。

表1 生长激素(GH)在血清中的精密度和准确度

Table 1 Precision and accuracy of serum growth hormone (GH)

Item	Concentration (pg · mL ⁻¹)	Intra - assay			Inter - assay		Total error (%)
		RSD(%)	RE(%)	Measured (pg · mL ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	RSD(%)	RE(%)	
Diluent sample	25.0	1.2 - 20.8	-1.2 - 8.0	26.0 ± 2.4	9.4	4.0	13.3
	75.0	0.6 - 7.1	-7.1 - 4.7	75.5 ± 3.6	4.7	0.7	5.4
	600.0	0.7 - 2.1	-4.0 - 4.7	597.0 ± 18.1	3.0	-0.5	3.5
	1 200.0	0.0 - 3.1	-1.7 - 5.0	1 210.0 ± 33.4	2.8	0.8	3.6
	1 600.0	1.3 - 3.7	-6.3 - 2.5	1 600.0 ± 57.3	3.6	0.0	3.6
Serum sample	0.0	3.7 - 9.0	NA	22.3 ± 2.0	8.9	NA	NA
	100.0	1.7 - 3.9	-9.4 - 4.0	99.0 ± 5.2	5.2	-1.1	6.3
	300.0	0.6 - 5.8	-13.3 - 2.3	265.0 ± 17.5	6.6	-11.7	18.3
	600.0	0.1 - 3.0	-15.7 - 7.7	518.0 ± 30.3	5.9	-13.7	19.5
	1 200.0	0.6 - 2.5	-19.7 - 7.5	1 054.0 ± 52.9	5.0	-12.1	17.2

RSD: Relative standard deviation; RE: Relative error; NA: Not applicable; n = 21

表2 胰岛素样生长因子-1(IGF-1)在血清中的精密度和准确度

Table 2 Precision and accuracy of serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1)

Concentration (ng · mL ⁻¹)	Intra - assay			Inter - Assay		Total error (%)
	RSD(%)	RE(%)	Measured (ng · mL ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	RSD(%)	RE(%)	
9.38 × 10 ⁻²	4.5 - 8.4	-13.6 - 14.1	(9.21 ± 1.16) × 10 ⁻²	11.5	-1.8	13.3
0.27	1.2 - 4.5	-14.4 - 6.3	(26.00 ± 1.97) × 10 ⁻²	7.6	-3.7	11.3
0.90	1.4 - 4.4	-8.3 - 1.0	(86.20 ± 3.71) × 10 ⁻²	4.3	-4.2	8.5
4.50	2.1 - 3.9	-7.3 - 3.8	(45.10 ± 1.93) × 10 ⁻¹	4.3	0.2	4.5
6.00	0.9 - 2.6	-8.5 - 2.5	(58.90 ± 2.46) × 10 ⁻¹	4.2	-1.8	6.0

n = 18

IGF-1: 验证样品冻融4次、室温放置4h、预处理后室温放置1h, (-20 ± 10)℃储存3个月和(-75 ± 15)℃储存1,3个月均是稳定的。

6 统计学处理

PK分析 根据每位受试者的血清GH浓度-时间数据用WinNonlin 8.1程序标准非房室分析方法计算个体在不同注射器给药周期的PK参数,求得GH的主要PK参数,包括 t_{max} 、 C_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $t_{1/2}$ 、CL/F、Kel和Vd/F等。对PK参数进行描述性统计,绘制不同注射器给药后血清GH的平均浓度-时间曲线。

PD分析 绘制不同注射器给药的血清IGF-1的平均浓度-时间曲线。在适用的情况下进行PD参数计算。

BE分析 C_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 在进行对数转换后用混合效应模型进行BE分析,以注射器类别、周期、给药次序为固定效应,以受试者(给药次序)为随机效应。以GH的 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 和 C_{max} 在使用受试器械与参比器械给药后的几何均值比(Geometric Mean Ratio, GMR)的90%置信区间(Confidence Interval, CI)在(80.00% ~ 125.00%)内作为等效标准。 t_{max} 用非参数检验分析比较不同给药器械间的差异。

安全性 用ICH国际医学用语词典(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)对不良事件进行编码,按给药组和受试者组别对首选术语和系统器官分类(System Organ Classification, SOC)进行频数分析。

结 果

1 血药浓度-时间曲线

8例使用无针和有针注射器皮下注射rhGH注射液后,血清GH的平均浓度-时间曲线见图1。这结果说明,研究中所使用的2种生长抑素给药方案均较合理,都能够有效抑制内源性GH水平。

2 PK参数

8例使用无针和有针注射器皮下注射rhGH注射液后血清GH的PK参数,见表1。与普通有针注射器给药相比,8例受试者使用无针注射器皮下注射给予rhGH后的血清GH的 t_{max} 缩短, C_{max} 略高,总暴露相似。2组受试者皮下注射重组生长激素注射液表现为一级消除。

3 PD结果

8例受试者使用无针或有针注射器皮下注射

rhGH注射液后,血清 IGF-1 的平均浓度-时间曲线,见图2。由图可见,在基线时,受试者的血清 IGF-1 水平在静脉泵入2种生长抑素1h后降至平均 $108.21 \sim 108.71 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$,血清 IGF-1 浓度在给予 rhGH 的前4h内稳定在基线水平附近,之后缓慢升高,在注射 rhGH 后24h达到最大值,平均 $148.55 \sim 155.88 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。根据血清 IGF-1 在 rhGH 给药后的时间曲线特征,无法计算 PD 参数。

4 生物等效性评价

8例受试者使用无针或有针注射器皮下注射rhGH注射液后,血清 GH 的 $AUC_{0-\infty}$ 、 AUC_{0-t} 、 $C_{\max}$ 的 GMR(90% CI) 分别为 105.70% (98.14% ~ 113.84%), 107.01% (99.61% ~ 114.96%) 和 106.22% (89.30% ~ 126.35%)。 $AUC_{0-\infty}$ 和 AUC_{0-t} 的 90% CI 均落入等效范围内, $C_{\max}$ 的 GMR 在 80.00% ~ 125.00% 内,但 90% CI 略超出上限。非参数检验显示,2种注射器给药后的 $t_{\max}$ 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

5 安全性评价

中国健康成年受试者使用无针或有针注射器单次皮下注射 rhGH 8 U 的安全性和耐受性良好。在试验期间,没有受试者因药物不良反应终止试验。共有 8 例受试者(100%) 报告了 41 个不良事件(Adverse

Events, AEs); 所有 AEs 均为轻度且可自行恢复。2种注射器给药后,受试者的 AE 发生类型和发生率大致相当。本研究中也未发现被研究者判定为有临床意义的生命体征、心电图和体征的异常或变化。

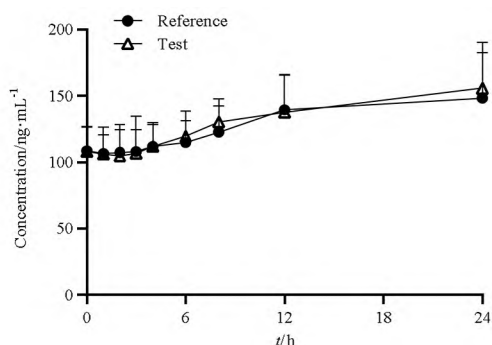


图2 血清 IGF-1 平均浓度-时间曲线图

Figure 2 Mean concentration-time curves of serum IGF-1

讨 论

本研究结果显示,使用快舒尔无针注射器注射重组生长激素后,血清 GH 的达峰时间较有针注射器注射提前约 1 h,血清 GH 峰浓度和总暴露量均略高于有针注射器注射后的 GH 暴露。无针注射器给药后的血清 GH 总体暴露参数 AUC 与有针注射器给药等效,但因样本量偏小,未能证明 2 种不同注射器给药后 $C_{\max}$ 也等效。从本研究结果看,无针注射器给药使 $t_{\max}$ 提前, $C_{\max}$ 略升高,这与无针注射器工作原理所对应的吸收特征相符^[5-6]。

根据安全性评价结果,中国健康成年受试者使用无针注射器或有针注射器单次皮下注射重组生长激素的安全性和耐受性良好。最常见的 AE 是由生长抑素持续给药所致的胃肠道症状和血清促甲状腺激素水平的一过性降低。2种注射器给药组的 AE 发生率大致相当。

此外,本研究还在给药后收集受试者的注射疼痛评分和注射器选择结果。在每周周期给药后 30 min 分别让受试者用疼痛视觉模拟评分表自行评估所用注射器带来的注射部位疼痛程度。结果发现,无针注射器的疼痛分数为 2.19 分(满分为 10 分)略低于有针注射器,但差异无统计学意义。在第二周期给药后规定的时间点分别让受试者对无针注射器和有针注射器进行使用选择。最终,2种注射器各有一半的受试者选择。

(下转第 591 页)

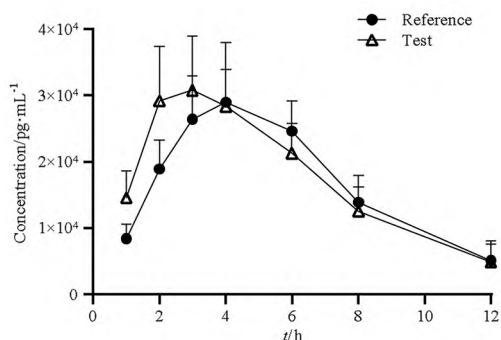


图1 血清 GH 平均浓度-时间曲线图

Figure 1 Mean concentration-time curves of serum GH

表1 8例中国健康受试者血清 GH 的药代动力学(PK)参数

Table 1 Pharmacokinetic (PK) parameters of serum GH in 8 healthy Chinese subjects

Parameter	Reference (n=8)	Test (n=8)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·mL ⁻¹ ·h, $\bar{x} \pm s$)	208.11 ± 34.54	220.26 ± 37.80
AUC_{0-t} (ng·mL ⁻¹ ·h, $\bar{x} \pm s$)	205.68 ± 38.15	219.56 ± 37.75
$C_{\max}$ (ng·mL ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	30.25 ± 8.07	31.76 ± 7.38
$t_{\max}$ (h)	4(3,6)	3(2,4)
CL/F (L·h ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	13.15 ± 2.44	12.47 ± 2.49
$t_{1/2}$ (h, $\bar{x} \pm s$)	2.34 ± 0.47	2.46 ± 0.47
Vd/F (L, $\bar{x} \pm s$)	39.46 ± 11.96	45.51 ± 15.16

* : Medium(min, max)

ADR 可能与药物血药浓度、给药剂量、患者年龄等因素相关。有研究^[1]认为伏立康唑口服和静脉给药生物利用度都较高,进入体内后主要由细胞色素 P450 酶代谢,一旦酶活性降低或消失则会导致药物代谢障碍在体内蓄积,从而产生 ADR,该药导致的 ADR 与其血药浓度和给药剂量直接相关。根据《中国伏立康唑个体化用药指南推荐意见》^[2],如伏立康唑稳态血药谷浓度高于 $10 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 或发生不良事件,则建议伏立康唑停止给药 1 次,之后维持剂量减量 50%,后根据血药浓度进行调整。高龄是视觉损害等 ADR 发生的独立危险因素,高龄患者因存在肝肾功能减退、基础疾病复杂、合并用药较多、药物相互作用等多种因素,易导致药物在体内蓄积^[3]。适当减少负荷剂量、维持剂量或延长给药间隔时间可减少视觉损害等 ADR 的发生。

有研究表明,静脉给药较口服给药更易引起视觉损害,将静脉给药改为口服给药之后,所引起的视觉损害会逐渐消退^[4]。然而,另有文献报道口服给药比静脉给药的患者出现更频繁的视觉损害的趋势^[5]。本研究中,99 例使用伏立康唑发生视觉损害的患者 52 例为静脉滴注给药,47 例为口服给药,口服给药是否会减少视觉损害的发生需进一步的研究证实。另外,本研究中 93.94% 的患者视觉损害发生在初始用药的一周内,与文献报道一致^[6]。伏立康唑导致的视觉损害是一过性和可逆的,即使不采取治疗措施或减少剂量,多数患者可在 1 至 3 d 内自行恢复,少数患者在停药后症状消失^[7]。但由于伏立康唑治疗期间有可能引起视物模糊、畏光等视觉改变,应注意不能在夜间驾驶,如果在用药过程中出现视觉改变,需避免从事驾驶或操纵机器等有潜在危险性

的工作^[8]。

视觉损害是伏立康唑特殊的 ADR,高龄患者应尤为注意,应及时根据血药浓度监测(TDM)结果调整药物剂量,避免药物蓄积及 ADR 的发生。有条件的医院应开展伏立康唑的 TDM,做到个体化给药,促进临床合理用药。

参考文献:

- [1] 张娟,廖银根. 伏立康唑的抗真菌机制与治疗药物监测进展 [J]. 中国药房,2012,23(14):1322-1324.
- [2] 王冬,曹江,江学维,等. 伏立康唑致视觉障碍的文献计量学研究 [J]. 药物不良反应杂志,2013,15(6):325-329.
- [3] IMATAKI O, OHNISHI H, KITANAKA A, et al. Visual disturbance comorbid with hallucination caused by voriconazole in the Japanese population [J]. *Int J Hematol*, 2008, 88(1):3-6.
- [4] EIDEN C, PEYRIRRE H, COCIGLIO M, et al. Adverse effects of voriconazole analysis of the French Pharmacovigilance Database [J]. *Ann Pharmacother*, 2007, 41(5):755-763.
- [5] 曲恒燕,李媛媛,高洪志,等. 伏立康唑人体药代动力学的特征与差异研究 [J]. 中国药物应用与监测,2012,9(4):187-190.
- [6] 中国药理学学会治疗药物监测研究专业委员会. 中国伏立康唑个体化用药指南推荐意见 [EB/OL]. 北京:中国药理学学会,2017-05-25 [2021-11-10]. <http://www.tdmchina.org/portal.php?mod=view&aid=467>.
- [7] 朱家敏,陈文颖,劳海燕. 1 例伏立康唑致视觉障碍不良反应的原因分析与药学监护 [J]. 抗感染药学,2020,17(9):1374-1376.
- [8] 赵欣,解卫平,戴冠群. 伏立康唑静脉滴注致黄视 [J]. 药物不良反应,2011,13(2):124-125.
- [9] TAN K, BRAYSHAW N, TOMASZEWSKI K, et al. Investigation of the potential relationships between plasma voriconazole concentrations and visual adverse events or liver function test abnormalities [J]. *J Clin Pharmacol*, 2006, 46(2):235-243.

(本文编辑 王超群)

(上接第 584 页)

参考文献:

- [1] 国家药品监督管理局. 注射用重组人生长激素说明书 [EB/OL]. 北京:国家药品监督管理局,2020-04-30 [2022-01-12]. <http://zy.yaozh.com/instruct/sms20210831/149.pdf>.
- [2] 国家药品监督管理局. 化学药物制剂人体生物利用度和生物等效性研究技术指导原则 [EB/OL]. 北京:国家药品监督管理局,2015-03-18 [2021-12-06]. <https://www.cde.org.cn/zdlyz/domesticinfo?page?zdlyzIdCODE=90be26c277291c580525d2a50c45ae6b>.
- [3] COWAN K, GAO X, PARAB V, et al. Fit-for-purpose biomarker immunoassay qualification and validation: Three case studies [J]. *Bioanalysis*, 2016, 8(22):2329-2340.

- [4] VALENTIN M, MA S, ZHAO A, et al. Validation of immunoassay for protein biomarkers: Bioanalytical study plan implementation to support pre-clinical and clinical studies [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2011, 55(5):869-877.
- [5] BREARLEY C, PRIESTLEY A, LEIGHTON-SCOTT J, et al. Pharmacokinetics of recombinant human growth hormone administered by cool.click 2, a new needle-free device, compared with subcutaneous administration using a conventional syringe and needle [J]. *BMC Clin Pharmacol*, 2007, 7:e10. 2007-10-08 [2022-01-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17922895/>.
- [6] BRIMHALL D, PETRI N, D'ANGELO P. Relative bioavailability of a single 4-mg dose of somatropin administered by subcutaneous injection or by needle-free device and coadministered with the growth hormone inhibitor octreotide acetate in healthy adult subjects [J]. *Clin Ther*, 2018, 40(5):741-751.

(本文编辑 戴荣源)