

国产与原研卡泊芬净经验性治疗中性粒细胞缺乏伴持续性发热患者的药代动力学研究

郑晓云¹ 梁爱斌² 杨小珠¹ 傅建非² 侯明³ 孙爱宁⁴ 陆化⁵ 金洁⁶ 胡建达¹

¹福建医科大学附属协和医院血液科,福建省血液病研究所,福建省血液病学重点实验室,福州 350001;²同济大学附属同济医院血液科,上海 200065;³山东大学齐鲁医院血液科,济南 250012;⁴苏州大学附属第一医院血液科 215006;⁵江苏省人民医院血液科,南京 210029;⁶浙江大学医学院附属第一医院血液病科,杭州 310003

通信作者:胡建达,Email:drjiandahu@163.com

临床试验注册: ClinicalTrials.gov, NCT03857399

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.12.011

Pharmacokinetic study of domestic caspofungin compared with original caspofungin for empirical therapy in patients with persistent fever and agranulocytosis

Zheng Xiaoyun¹, Liang Aibin², Yang Xiaozhu¹, Fu Jianfei², Hou Ming³, Sun Aining⁴, Lu Hua⁵, Jin Jie⁶, Hu Jianda¹

¹Department of Hematology, Fujian Medical University Union Hospital, Fujian Institute of Hematology, Fujian Provincial Key Laboratory of Hematology, Fuzhou 350001, China; ²Department of Hematology, Tongji Hospital, Tongji University, Shanghai 200065, China; ³Department of Hematology, Qilu Hospital, Shandong University, Jinan 250012, China; ⁴Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China; ⁵Department of Hematology, Jiangsu Province Hospital, Nanjing 210029, China; ⁶Department of Hematology, The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China

Corresponding author: Hu Jianda, Email: drjiandahu@163.com

原研卡泊芬净(商品名:科赛斯[®])于2001年在美国和欧洲上市,2002年在中国上市,适用于成人和3月龄以上的儿童患者经验性治疗中性粒细胞减少伴发热的可疑真菌感染,可有效治疗念珠菌感染以及对其他治疗无效或不能耐受的侵袭性曲霉病^[1-3]。2019年国产卡泊芬净(商品名:天铭[®],正大天晴药业集团股份有限公司产品)获批上市,为国内真菌感染患者提供更多选择。为比较国产与原研卡泊芬净的药代动力学特征,我们开展了本项国产卡泊芬净对比原研药经验性治疗中性粒细胞缺乏伴持续性发热患者的药代动力学研究。

病例与方法

一、方案设计

本研究为多中心、随机、对照、开放性试验,设计与执行均遵守《赫尔辛基宣言》和《药物临床试验质量管理规范》,研究方案及其修订案、知情同意书和病例报告表等均经过福建医科大学附属协和医院伦理委员会批准(批件号:2017YW026-02、2017YW026-05),所有患者均签署了知情同意书。本研究在 ClinicalTrials.gov 注册(注册号

NCT03857399)。

二、病例

共入组16例中性粒细胞缺乏伴持续性发热住院患者。入组标准:①年龄18~70岁;②因白血病、淋巴瘤或其他肿瘤接受化疗或接受造血干细胞移植(HSCT);③符合《血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则(第五次修订版)》^[4]启动经验性抗真菌治疗的主要标准,即持续粒细胞缺乏伴发热且广谱抗菌药物治疗4~7 d无效;④预期生存时间>3个月;⑤自愿参与试验并签署知情同意书。排除标准:①未接受充分的抗细菌治疗;②入组前14 d接受其他抗真菌药物治疗(氟康唑及伏立康唑预防治疗除外);③存在确诊或临床诊断的侵袭性真菌病;④肝功能不全[ALT≥2倍正常上限(2 ULN)或AST≥2 ULN];⑤肾功能不全[肌酐(Cr)或尿素氮(BUN)≥1.5 ULN];⑥对试验药物过敏;⑦妊娠或哺乳期妇女;⑧合并使用环孢素A、他克莫司、利福平、依非韦伦、奈韦拉平、地塞米松、苯妥英钠或卡马西平;⑨研究者认为有不适合入组的其他情况。采用区组随机化方法,16例按1:1随机分为2组。

三、药品与仪器

国产醋酸卡泊芬净注射液(商品名:天铭[®])为正大天晴药业集团股份有限公司产品(70 mg规格,批号:171002122、190823122; 50 mg规格,批号:171005122、171011122、190722122);原研醋酸卡泊芬净注射液(商品名:科赛斯[®])为法国 Laboratoires Merck Sharp & Dohme Chibret 公司产品(70 mg规格,批号:N011556、R012746; 50 mg规格,批号:N012339、R018539)。仪器:Exion LC30A液相系统、API5500三重四级杆串联质谱仪均购自美国Sciex公司。

四、给药方案和血样采集

1. 给药方案:两组均第1天单次70 mg负荷剂量,随后每天单次50 mg维持剂量,连续给药3 d。

2. 血样采集:分别于第1天、第4天用药前与用药后0.5、1、1.5、2、4、8、12、24 h以及第3天用药前采集前臂静脉血4 ml,肝素钠抗凝,于4℃、3 000 r/min离心(离心半径18 cm)10 min后分离血浆样品,-20℃保存待测。

五、生物分析与方法学考察:高效液相色谱-串联质谱(liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LC-MS/MS)方法测试所采集患者血浆中卡泊芬净的药物浓度,Analyst 1.6.3软件进行数据分析。

六、血浆样品处理方法

取50 μl人血浆,加50 μl内标溶液(3 000 μg/L)混匀后,加入200 μl乙腈,涡旋3 min,4℃、4 000 r/min离心(离心半径16.3 cm)10 min,取上清液100 μl于新板中,加入200 μl 5 mmol/L乙酸铵(0.1%甲酸),涡旋混匀,LC-MS/MS系统进样分析。

七、方法学考察与评价

1. 标准曲线:每条标准曲线8个非零浓度点,相关系数必须大于0.99。最低浓度点为定量下限。该浓度应满足准确度和精密度要求。

2. 选择性:选取6例不同来源的健康人空白血浆样品进行选择考察。结果符合要求。

3. 灵敏度、准确度和精密度:采用最低定量下限、低、中、高四个浓度水平的质控样本考察3个分析批次。批内批间准确度均值在标示值的±15%之内(定量下限在±20%之内),批内批间精密度变异系数均值15%之内(定量下限在±20%之内)。

4. 生物样品萃取回收率:考察低、中、高三个质控浓度下的生物样品萃取回收率,三个浓度下的生物样品萃取回收率应保持一致,提取回收率的变异系数在±15%之内。

5. 稳定性考察:经稳定性考察,卡泊芬净全血样品预处理后室温稳定性时间:24 h;进样器放置稳定性时间:72 h;冻融稳定性(-20℃/-80℃):4次;长期冻存稳定性(-20℃/-80℃):182 d。

八、统计学处理

采用DAS 3.2.5软件非房室模型法计算国产和原研卡泊芬净药代动力学参数,主要参数:峰浓度(C_{max})(实测值)、血药浓度-时间曲线下面积[$AUC_{(0-24h)}$];次要参数:达峰时间(T_{max})、半衰期($t_{1/2}$)、平均滞留时间[$MRT_{(0-24h)}$]。生物等效性

分析采用DAS 3.2.5软件,计算两种制剂的主要药代动力学参数 C_{max} 、 $AUC_{(0-24h)}$ 几何均值比的90%置信区间,并进行等效性比较,等效区间界值为80.00%~125.00%。体重相关性分析先对主要药代动力学参数进行对数变换,采用Pearson相关进行相关性分析,置信区间的计算采用Fisher z 变换进行计算。

结 果

一、人口学资料和基线特征

国产卡泊芬净组男3例,女5例,中位年龄35.5(26~59)岁,中位体重58.75(49~95)kg,确诊急性髓系白血病7例,急性淋巴细胞白血病1例。原研卡泊芬净组男、女各4例,中位年龄37.5(19~57)岁,中位体重54(46~80)kg,确诊急性髓系白血病和急性淋巴细胞白血病各4例。全部患者均接受了化疗。

国产和原研卡泊芬净组中性粒细胞缺乏的中位持续时间分别为11.5(6~24)d和10.5(5~30)d,ANC中位数分别为 $0.03(0\sim0.32)\times 10^9/L$ 和 $0.04(0.01\sim0.06)\times 10^9/L$ 。两组大多数患者肝肾功能正常,少数患者Cr和BUN低于正常值下限,但无临床意义。两组患者均已接受充分的静脉注射广谱抗菌素治疗,中位疗程分别为7(4~14)d和6(4~12)d,但效果不佳。

二、血药浓度-时间曲线(药时曲线)

国产和原研卡泊芬净组8例患者均完成试验。两组药时曲线见图1。第1天和第4天用药后的药时曲线以及连续用药1~4 d的平均药时曲线,两组均相似。

三、药代动力学参数

两组卡泊芬净药代动力学参数见表1。首次70 mg剂量(第1天)用药后和50 mg剂量(第2~4天)用药后国产卡泊芬净与原研卡泊芬净的药代动力学参数均数均较接近,连续用药后的平均暴露量与第1天用药相当。

四、生物等效性分析

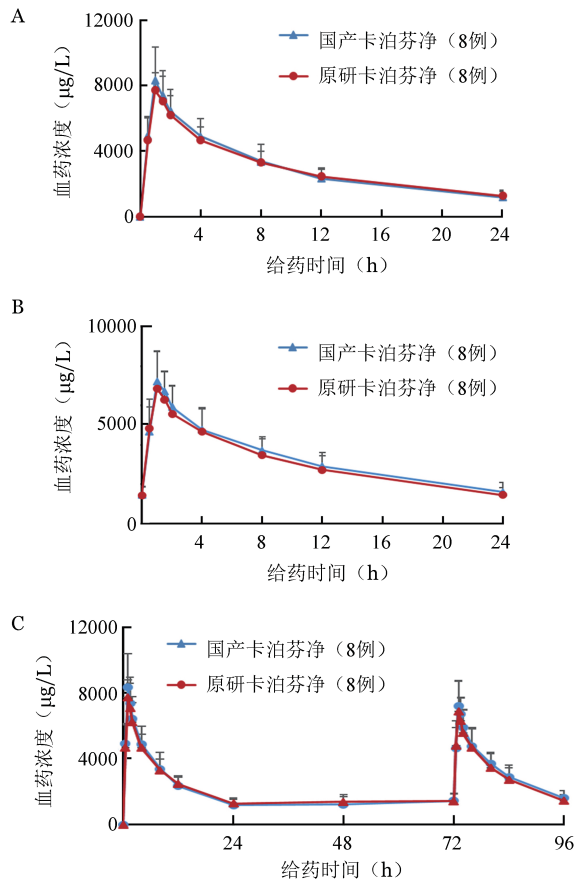
参比原研药,国产卡泊芬净70 mg剂量(第1天)的 C_{max} 及 $AUC_{(0-24h)}$ 几何均值比90%置信区间分别为84.4%~121.5%、83.3%~118.0%,均在80.00%~125.00%范围内,符合生物等效性标准。国产卡泊芬净50 mg剂量(第2~4天)的 C_{max} (86.2%~133.9%)与 $AUC_{(0-24h)}$ (86.3%~132.3%)结果略超出生物等效性标准。

五、药代动力学参数与体重的相关性分析

卡泊芬净70 mg剂量(第1天)和50 mg剂量(第2~4天)的药代动力学参数 C_{max} 和 $AUC_{(0-24h)}$ 与体重的相关系数均>0.5,除原研卡泊芬净70 mg用药的 C_{max} 外,其他参数与体重的相关系数均有统计学意义($P<0.05$),卡泊芬净的 C_{max} 和 $AUC_{(0-24h)}$ 与体重呈负相关(表2)。

讨 论

本研究主要比较了国产与原研卡泊芬净在中性粒细胞缺乏伴持续性发热患者中用药1~4 d的药代动力学特征。



A: 70 mg 负荷剂量(第 1 天)药时曲线; B: 50 mg 维持剂量连续用药 3 d 后(第 4 天)药时曲线; C: 1~4 d 平均药时曲线

图 1 中性粒细胞缺乏伴持续性发热的血液病患者国产和原研卡泊芬净的血药浓度-时间曲线

组 70 mg 剂量(第 1 天)和 50 mg 剂量(第 2~4 天)的 0~24 h 血药浓度-时间曲线、以及平均血药浓度-时间曲线均相似,

表 1 70 mg(第 1 天)和 50 mg(第 2~4 天)国产与原研卡泊芬净用药后的药代动力学参数($\bar{x} \pm s$)

给药剂量	参数	国产卡泊芬净	原研卡泊芬净
70 mg (第 1 天)	AUC _(0-24h) (µg/L·h)	72 319±18 027	72 062±11 978
	MRT _(0-24h) (h)	8.10±0.30	8.41±0.46
	t _{1/2} (h)	8.64±1.97	10.6±1.72
	T _{max} (h)	1.06±0.18	1.06±0.18
	C _{max} (µg/L)	8 386±1 999	8 166±1 324
50 mg (第 2~4 天)	AUC _(0-24h) (µg/L·h)	78 974±17 798	74 686±18 461
	MRT _(0-24h) (h)	8.95±0.23	8.86±0.30
	t _{1/2} (h)	12.8±1.09	12.0±2.84
	T _{max} (h)	1.13±0.23	1.13±0.23
	C _{max} (µg/L)	7 303±1 437	6 918±1 813

注:AUC_(0-24h):血药浓度-时间曲线下面积;MRT_(0-24h):平均滞留时间;t_{1/2}:半衰期;T_{max}:达峰时间;C_{max}:峰浓度

AUC_(0-24h)、C_{max}、t_{1/2}、T_{max}、MRT_(0-24h)的平均值均接近。同时对两组的药代动力学参数 C_{max}、AUC_(0-24h)进行了生物等效性分析。国产卡泊芬净 70 mg 剂量(第 1 天)的 C_{max}、AUC_(0-24h) 90% 置信区间均符合 80%~125% 生物等效性标准,而 50 mg 剂量(第 2~4 天)的结果均略超出标准。这可能因为本研究为平行非交叉设计,纳入的均为患者而非健康受试者,无法规避个体间变异带来的偏倚;而且研究的样本量偏小,可能对研究结果有一定影响。

为探究体重对药代动力学参数的影响,本研究分析了卡泊芬净药代动力学参数 C_{max} 和 AUC_(0-24h) 与体重的相关性,结果显示 70 mg 剂量(第 1 天)和 50 mg 剂量(第 2~4 天)的 C_{max} 和 AUC_(0-24h) 与体重均呈负相关,体重越高,参数值越小,提示体重过高患者可能由于常规剂量不足影响疗效。国外亦有研究指出,卡泊芬净的血药浓度与体重显著相关,高体重导致卡泊芬净的暴露量降低,对体重较高的患者进行剂量优化可能提高临床成功率^[5-6]。

表 2 卡泊芬净 70 mg 剂量(第 1 天)和 50 mg 剂量(第 2~4 天)的药代动力学参数 C_{max}、AUC_(0-24h) 与体重的相关性分析

参数	给药剂量	分组	例数	相关系数	95% CI	P 值
C _{max}	70 mg	原研卡泊芬净	8	-0.698	-0.940~0.014	0.054
		国产卡泊芬净	8	-0.890	-0.980~-0.498	0.002
		总体	16	-0.797	-0.926~-0.497	<0.001
	50 mg	原研卡泊芬净	8	-0.805	-0.963~-0.232	0.013
		国产卡泊芬净	8	-0.836	-0.970~-0.320	0.007
		总体	16	-0.695	-0.886~-0.304	0.002
AUC _(0-24h)	70 mg	原研卡泊芬净	8	-0.708	-0.942~-0.006	0.049
		国产卡泊芬净	8	-0.718	-0.945~-0.028	0.043
		总体	16	-0.699	-0.887~-0.310	0.002
	50 mg	原研卡泊芬净	8	-0.743	-0.950~-0.079	0.033
		国产卡泊芬净	8	-0.751	-0.952~-0.099	0.029
		总体	16	-0.648	-0.866~-0.224	0.005

注:C_{max}:峰浓度;AUC_(0-24h):血药浓度-时间曲线下面积

在血液病患者中性粒细胞缺乏伴发热时合并的真菌感染中,最常见的病原菌是念珠菌,其次为曲霉菌^[7]。卡泊芬净作为一种广谱抗真菌药物,对念珠菌和曲霉菌抗菌活性较强,人体毒性低,是经验性治疗中性粒细胞缺乏伴发热的优选药物,具有良好的临床疗效和安全性,并能显著降低死亡率^[8-9]。一项国际多中心、随机双盲研究对比了卡泊芬净与两性霉素B脂质体经验性治疗1 095例中性粒细胞缺乏伴持续发热患者,卡泊芬净的总有效率与两性霉素B脂质体相似(33.9%对33.7%),而卡泊芬净治疗结束后 ≥ 7 d的生存率显著高于两性霉素B脂质体(92.6%对89.2%, $P=0.05$),并且卡泊芬净的耐受性更好^[10]。

本研究表明,国产卡泊芬净在中性粒缺乏伴持续发热患者体内的药代动力学特征与原研总体相似,70 mg剂量的 C_{max} 和 $AUC_{(0-24h)}$ 结果符合生物等效性标准,50 mg剂量的结果略超出标准,可能与研究设计、样本量、患者个体间差异等因素相关。此外本研究提示卡泊芬净的药代动力学参数 C_{max} 、 $AUC_{(0-24h)}$ 与体重呈负相关,对指导临床用药具有实际意义。

志谢:同济大学附属同济医院血液科吴昊、山东大学齐鲁医院血液科董孝媛、苏州大学附属第一医院血液科薛胜利、江苏省人民医院血液科张晓艳对研究实施和数据采集提供支持,正大天晴药业集团股份有限公司卢琴、单英及吴晨曦协助完成血浆样品的处理及统计分析

参考文献

- [1] Keating GM, Jarvis B. Caspofungin [J]. *Drugs*, 2001, 61 (8): 1121- 1129; discussion 1130- 1131. DOI: 10.2165/00003495-200161080-00007.
- [2] Deresinski SC, Stevens DA. Caspofungin [J]. *Clin Infect Dis*, 2003, 36(11):1445-1457. DOI: 10.1086/375080.
- [3] McCormack PL, Perry CM. Caspofungin: a review of its use in the treatment of fungal infections [J]. *Drugs*, 2005, 65 (14): 2049-2068. DOI: 10.2165/00003495-200565140-00009.
- [4] 中国侵袭性真菌感染工作组. 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则(第五次修订版)[J]. *中华内科杂志*, 2017, 56(6): 453-459. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.06.015.
- [5] Shibata Y, Miyahara Y, Sadaka Y, et al. Evaluation of the effectiveness of caspofungin against febrile neutropenia and the factors related to the alteration in its plasma concentration [J]. *J Infect Chemother*, 2019, 25 (10):801- 805. DOI: 10.1016/j.jiac.2019.04.011.
- [6] Hall RG 2nd, Swancutt MA, Meek C, et al. Weight drives caspofungin pharmacokinetic variability in overweight and obese people: fractal power signatures beyond two-thirds or three-fourths [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57 (5):2259- 2264. DOI: 10.1128/AAC.01490-12.
- [7] 闫晨华, 徐婷, 郑晓云, 等. 中国血液病患者中性粒细胞缺乏伴发热的多中心、前瞻性流行病学研究[J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37 (3): 177- 182. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253- 2727.2016.03.001.
- [8] 纪宇, 许兰平, 黄晓军. 血液肿瘤患者抗真菌经验治疗与抢先治疗首选药物的现况调查研究[J]. *中华血液学杂志*, 2013, 34 (6):473-477. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.06.006.
- [9] Chen K, Wang Q, Pleasants RA, et al. Empiric treatment against invasive fungal diseases in febrile neutropenic patients: a systematic review and network meta-analysis [J]. *BMC Infect Dis*, 2017, 17(1):159. DOI: 10.1186/s12879-017-2263-6.
- [10] Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia [J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(14):1391-1402. DOI: 10.1056/NEJMoa040446.

(收稿日期:2020-08-07)

(本文编辑:刘爽)

·读者·作者·编者·

关于提供伦理委员会批准文件及受试对象知情同意书的通知

根据中华医学会杂志社的相关规定,当以人体为研究对象时,作者应该说明其遵循的程序是否符合负责人体试验的委员会(单位、地区或国家)所制订的伦理学标准并提供该委员会的批准文件复印件,同时在正文中说明受试对象或其监护人是否知情同意。

本刊编辑部