

# 国产达沙替尼治疗慢性髓性白血病慢性期患者的药代动力学研究

孔军 陈楠 付海霞 杭太俊 宋敏 江浩

**【摘要】** 目的 探讨国产达沙替尼在慢性髓性白血病慢性期(CML-CP)患者的药代动力学特征及与原研达沙替尼制剂的生物等效性比较。方法 采用随机、平行、交叉、自身对照设计进行试验。12例对甲磺酸伊马替尼或尼洛替尼耐药或不耐受的CML-CP患者,随机先给予受试制剂(国产达沙替尼,商品名依尼舒)或参比制剂(原研达沙替尼,商品名施达赛)100 mg后,再自身交叉给予同剂量另一种制剂,采用高效液相色谱-串联质谱法测定患者血浆达沙替尼的浓度,估算达沙替尼的药代动力学参数及2种制剂的人体生物等效性。结果 受试制剂与参比制剂的各主要药代动力学参数:药峰浓度( $C_{max}$ )分别为(209.01±58.69)μg/L和(223.07±79.51)μg/L;达峰时间( $T_{max}$ )分别为(1.1±0.8)h和(1.1±0.8)h;末端清除半衰期( $T_{1/2}$ )分别为(5.10±1.34)h和(4.39±0.74)h;曲线下面积( $AUC_{0-t}$ )分别为(646.65±185.67)h·μg/L和(695.84±273.40)h·μg/L;  $AUC_{0-∞}$ 分别为(668.11±186.00)h·μg/L和(712.42±278.08)h·μg/L。平均驻留时间(MRT)分别为(5.32±1.70)h和(4.68±1.53)h。两药间各参数差异均无统计学意义( $P$ 值均>0.05)。对主要药动学参数进行等效性检验,两种制剂在CML-CP患者吸收速率和吸收程度均等效,差异无统计学意义( $P$ 值均>0.05)。结论 国产达沙替尼和原研产品应用于CML-CP患者后两种制剂生物等效。

**【关键词】** 达沙替尼; 生物仿制药; 药动学; 生物等效性

**Pharmacokinetics of generic dasatinib in the management of chronic myeloid leukemia in the chronic phase** Kong Jun\*, Chen Nan, Fu Haixia, Hang Taijun, Song Min, Jiang Hao\*. *Institute of Hematology, Peking University People's Hospital Beijing 100044, China*  
Corresponding author: Jiang Hao, Email: jianghao0090@sina.com

**【Abstract】** **Objective** To evaluate the pharmacokinetics and bioequivalence of generic dasatinib in patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase(CML-CP). **Methods** Using randomized, parallel, overlapping, self-control designed study, a 100 mg dose of the reference or test tablet was given to 12 CML-CP patients who were resistant or intolerant to Imatinib and Nilotinib in a randomized two-way crossover design, and the plasma concentration of the medicine was assayed by HPLC-MS-MS. The main pharmacokinetic parameters and bioequivalence of the two formulations were evaluated. **Results** The major pharmacokinetic parameters were as follows:  $C_{max}$  (209.01±58.69) μg/L and (223.07±79.51) μg/L,  $T_{max}$  (1.1±0.8) h and (1.1±0.8) h,  $T_{1/2}$  (5.10±1.34) h and (4.39±0.74) h,  $AUC_{0-t}$  (646.65±185.67) h·μg/L and (695.84±273.40) h·μg/L (all  $P>0.05$ );  $AUC_{0-∞}$  (668.11±186.00) h·μg/L and (712.42±278.08) h·μg/L, MRT (5.32 ± 1.70) h and (4.68 ± 1.53) h (all  $P>0.05$ ). **Conclusion** The two formulations were bioequivalent.

**【Key words】** Dasatinib; Biosimilar pharmaceuticals; Pharmacokinetics; Therapeutic equivalency

达沙替尼是一种口服的第二代酪氨酸激酶抑制剂(TKI),于2006年6月28日通过美国FDA审批,主要用于治疗成人慢性髓性白血病慢性期(CML-CP)患者以及既往治疗失败或不耐受的

CML所有病期患者,同时还用于治疗其他疗法耐药或不耐受的成人Ph染色体阳性急性淋巴细胞白血病患者<sup>[1-2]</sup>。达沙替尼(商品名:施达赛®)于2012年在中国上市。在国内开展的针对CML伊马替尼耐药或不耐受患者的疗效和安全性研究结果表明:对伊马替尼耐药或不耐受的各期中国CML患者应用达沙替尼可获得相对持久的血液学甚至细胞遗传学缓解且耐受性良好<sup>[3-4]</sup>。18例初发中国CML-CP患者接受达沙替尼治疗后12个月的完全细胞遗传

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.11.006

作者单位:100044 北京大学人民医院、北京大学血液病研究所(孔军、陈楠、付海霞、江浩);中国药科大学(杭太俊、宋敏)

通信作者:江浩,Email:jiaingha0090@sina.com

学反应(CCyR)率为89%,36个月时累计CCyR率为89%;18个月的主要分子学反应(MMR)率为76%,36个月时累计MMR率为76%;36个月时无进展生存(PFS)率为83%,达CCyR和MMR的中位时间分别为3和14个月,治疗相关不良反应多为1~2级,患者大多可耐受<sup>[4]</sup>。上述疗效与达沙替尼一线治疗CML-CP的Dasision研究基本一致<sup>[5]</sup>。提示达沙替尼治疗CML-CP安全有效,可以作为CML-CP患者的一线治疗。

正大天晴药业股份有限公司于2013年11月在国内首家上市国产达沙替尼片(商品名:依尼舒<sup>®</sup>),并于前期开展了达沙替尼片在健康受试者的生物等效性试验。本研究首次对正大天晴药业股份有限公司生产的达沙替尼片(受试制剂)与美国百时美施贵宝公司生产的达沙替尼片(参比制剂)进行CML-CP患者的药代动力学比较和生物等效性评价,观察其在中国CML患者体内的药物动力学行为,为国产达沙替尼临床用药进一步提供依据。

## 对象与方法

### 一、研究对象

纳入标准:①CML-CP患者;②对伊马替尼耐药或不耐受;③年龄 $\geq 18$ 岁;④ECOG评分为0~2级;⑤预计生存期 $\geq 3$ 个月。排除标准:①符合CML加速或急变期;②既往服用过达沙替尼;③有心、肝、肾疾病或急慢性消化道及内分泌系统疾病;④哺乳或妊娠期妇女。共12例CML-CP经治患者入选试验,男女比例为3:1,中位年龄30(18~58)岁,均为我中心门诊随诊患者。

### 二、试验设计

1. 总体设计:采用随机、平行、交叉、自身对照设计进行试验,具体方法见文献[6-8]。CFDA临床批件号为2012L00641;试验编号为DSTN201310。

2. 药品及给药途径:受试制剂(依尼舒<sup>®</sup>)规格:50 mg/片,批号:131109132,有效期:2015年4月。保存条件:遮光、密封、室温(10~30℃)保存。参比制剂(施达赛<sup>®</sup>)规格:50 mg/片,批号:2H60314,有效期:2015年3月31日。保存条件:30℃以下保存。受试和参比试剂均口服,每日1次,每次100 mg。本品不可压碎或切碎,应整片吞服,可于早上或晚上服用,不受饮食影响。

3. 试验方案:采用标准两阶段自身对照试验设计,依次纳入12例CML-CP患者,随机分为A、B两组,每组6例,受试者禁食2 h,早上空腹给药。

第一阶段A组单剂量口服受试制剂100 mg,B组单剂量口服参比制剂100 mg,受试者口服药物前抽取空白血样3 ml,在服药后15、30、45 min及1、1.5、2、3、4、6、8、12、24 h分别采集静脉血3 ml,分别置于肝素抗凝试管中,4 000 r/min离心5 min分离出血浆,于-20℃保存,经过3 d清洗期两组交换服药品种进行第二阶段试验,A组单剂量口服参比制剂100 mg,B组单剂量口服受试制剂100 mg,其余同第一阶段<sup>[7]</sup>。

### 三、血浆药物浓度测定方法

患者血浆样品分析在中国药科大学药物分析教研室进行。本试验采用高效液相色谱-串联质谱法(LC-MS/MS)分析采集的受试者血浆中达沙替尼的血药浓度。

1. 仪器、药品和试剂来源:Waters Micromass Quattro micro 三重四级杆质谱仪为美国Waters公司产品,Shimadzu LC-2010C HT液相色谱系统为日本Shimadzu公司产品。达沙替尼对照品:批号:120407,含量:99.9%,江苏正大天晴药业股份有限公司产品;内标甲磺酸伊马替尼:批号:110806,含量:100.2%,江苏正大天晴药业股份有限公司产品;甲醇(色谱纯)为美国Fisher公司产品;醋酸铵(分析纯)购自天津百世化工有限公司;超纯水由密理博纯水仪制备。

2. 色谱和质谱条件:色谱条件:色谱柱:Thermo BDS HYPERSIL C<sub>18</sub> (250 mm×4.6 mm, 5  $\mu$ m);流动相:甲醇-0.2%醋酸铵溶液(体积比72:28);流速:1.0 ml/min;进样LC-MS-MS测定;柱温:35℃。质谱条件:采用多反应离子检测模式;离子化方式:气动辅助电喷雾离子化;离子极性:电喷雾离子化正离子MRM检测(ESI<sup>+</sup>),毛细管电压3.50 kV,脱溶剂温度350℃,脱溶剂气500 L/h,反吹气40 L/h,检测达沙替尼和伊马替尼锥孔电压均为30 V;碰撞能量均为28 eV。达沙替尼选择性反应检测离子:488 $\rightarrow$ 401,伊马替尼选择性反应检测离子:494 $\rightarrow$ 394。

3. 达沙替尼标准溶液的配制:精密称取达沙替尼适量(约5 mg),置100 ml容量瓶中,以甲醇为溶剂溶解,并稀释至刻度,摇匀作为储备液(50  $\mu$ g/ml),再分别定量稀释配置成达沙替尼浓度分别为10、20、50、100、200、500、1 000、2 000和3 000  $\mu$ g/L的系列标准溶液,作为达沙替尼血浆样品测定用的标准溶液。

4. 甲磺酸伊马替尼标准溶液的配制:精密称取甲磺酸伊马替尼适量(相当于伊马替尼约5 mg),置

100 ml 容量瓶中,以 50% 甲醇水溶液为溶剂溶解,并稀释至刻度,摇匀作为储备液(50  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ),并定量稀释配置成 500  $\mu\text{g}/\text{L}$  的标准溶液,作为达沙替尼血浆样品测定用的内标溶液。

5. 血浆样品的处理:精密吸取血浆 0.40 ml,置 2 ml 聚塑离心管中,精密加入甲醇(或在标准曲线与质控样品制备时加入相应达沙替尼标准溶液) 40  $\mu\text{l}$ ,再精密加入内标溶液 40  $\mu\text{l}$ (伊马替尼 500  $\text{ng}/\text{ml}$ ),涡旋混匀 30 s,加入甲醇 1.2 ml,涡旋 2 min, 16 000 $\times g$  离心 10 min。转移上清液至 2 ml 聚塑离心管中,减压挥干溶剂,残留物精密加入 200  $\mu\text{l}$  甲醇-0.2% 醋酸铵溶液(体积比 72:28),涡旋 2 min 复溶后,16 000 $\times g$  离心 10 min,分取上清液,20  $\mu\text{l}$  进行 LC-MS-MS 分析。

#### 四、数据及统计学处理

1. 数据处理:血药浓度-时间数据处理采用 DAS2.1.1 软件计算主要药代动力学参数。研究报告提供各受试者血药浓度-时间数据、药时曲线及主要药代动力学参数的均值与标准差。

2. 药代动力学评价:对药物动力学主要参数进行统计学分析,作出评价。达峰时间( $T_{\text{max}}$ )和药峰浓度( $C_{\text{max}}$ )采用实测值,曲线下面积(AUC)以梯形法求算。统计分析时先将 AUC 和  $C_{\text{max}}$  数据进行对数转换,然后再进行方差分析与双单侧  $t$  检验处理。

3. 相对生物利用度比较:以参比制剂(施达赛<sup>®</sup>)服用后血浆达沙替尼浓度为指标,估算江苏正大天晴药业股份有限公司生产的达沙替尼片的相对生物利用度。相对生物利用度按下式计算:

$$F(\%) = (\text{AUC}_{0-t})_{\text{受试}} / (\text{AUC}_{0-t})_{\text{参比}} \times 100\%$$

4. 生物等效性评价:对  $C_{\text{max}}$  和  $\text{AUC}_{0-t}$  经自然对数转换后,进行方差分析和双单侧  $t$  检验,采用  $(1-2\alpha)\%$  置信区间法进行等效性检验。

## 结 果

1 例患者因口服受试制剂及参比制剂后均出现不同程度呕吐,均未追加服药,统计时予以剔除。最终进入统计的患者为 11 例,检测了 11 对药代

样品。

1. 患者药代动力学比较:11 例受试者单剂量口服 100 mg 达沙替尼片(参比制剂和受试制剂)后达沙替尼的主要药代动力学参数见表 1、图 1。

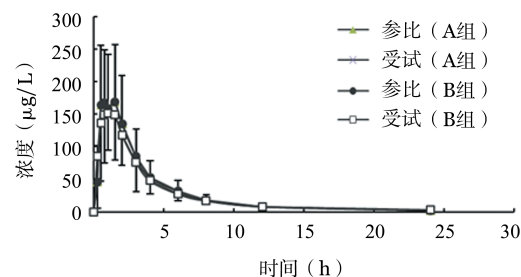


图 1 11 例受试者分别单剂量口服 100 mg 参比制剂和受试制剂后达沙替尼的平均血药浓度-时间曲线

2. 相对生物利用度比较:受试者单剂量口服受试制剂的平均相对生物利用度为  $(98.6 \pm 24.8)\%$ 。

3. 生物等效性评价:受试者单剂量口服受试制剂和参比制剂后,  $C_{\text{max}}$  差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 血浆达沙替尼的  $C_{\text{max}}$  的几何均值比的 90% 置信区间为 81.30% ~ 119.37%, 落在 75% ~ 133% 的等效范围内, 表明受试制剂和参比制剂的吸收速率等效; 受试者单剂量口服受试制剂和参比制剂后,  $\text{AUC}_{0-t}$  差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 血浆达沙替尼的  $\text{AUC}_{0-t}$  的几何均值比的 90% 置信区间为 81.60% ~ 111.91%, 落在 80% ~ 125% 的等效范围内, 表明受试制剂和参比制剂的吸收程度等效。按照生物等效性判定标准, 认为两种制剂生物等效。

## 讨 论

全球多个中心研究<sup>[9]</sup>数据表明,对伊马替尼耐药或不耐受的患者,及时换用达沙替尼治疗,可获得良好效果并使生存获益。对于初治患者,达沙替尼也显示出比伊马替尼更快更深的分子生物学缓解<sup>[10]</sup>,从而有效降低了患者发生疾病进展的风险。不同于伊马替尼和尼洛替尼,达沙替尼可以透过血脑屏障,对 CML 中枢神经系统白血病有效<sup>[11]</sup>。达沙替尼原研产品疗效确切,安全性好,但是价格昂贵,

表 1 11 例受试者口服达沙替尼参比制剂和受试制剂(100 mg)后血浆中达沙替尼药代动力学参数比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别   | $C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g}/\text{L}$ ) | $T_{\text{max}}$ (h) | $T_{1/2}$ (h)   | MRT(h)          | $\text{AUC}_{0-t}$ ( $\text{h} \cdot \mu\text{g}/\text{L}$ ) | $\text{AUC}_{0-\infty}$ ( $\text{h} \cdot \mu\text{g}/\text{L}$ ) |
|------|---|----------------------|-----------------|-----------------|--|---|
| 参比制剂 | 223.07 $\pm$ 79.51                          | 1.1 $\pm$ 0.8        | 4.39 $\pm$ 0.74 | 4.68 $\pm$ 1.53 | 695.84 $\pm$ 273.40  | 712.42 $\pm$ 278.08   |
| 受试制剂 | 209.01 $\pm$ 58.69                          | 1.1 $\pm$ 0.8        | 5.10 $\pm$ 1.34 | 5.32 $\pm$ 1.70 | 646.65 $\pm$ 185.67  | 668.11 $\pm$ 186.00   |

注: $C_{\text{max}}$ :药峰浓度; $T_{\text{max}}$ :达峰时间; $T_{1/2}$ :末端清除半衰期;MRT:平均滞留时间;AUC:曲线下面积

限制了部分患者的临床应用。

原研达沙替尼片(施达赛®)药代动力学研究<sup>[12-13]</sup>显示:达沙替尼的 $T_{max}$ 为0.5~6 h, AUC与剂量成正比,在15~240 mg范围内呈线性消除特征,平均末端清除半衰期( $T_{1/2}$ )3~5 h,高脂饮食使AUC平均增加14%,表观分布容积为2 505 L,表明在血管外分布广泛。体外达沙替尼及其活性代谢物(BMS-606181)与人体血浆蛋白结合率分别约为96%和93%,在100~500  $\mu\text{g/L}$ 范围内无浓度依赖性。达沙替尼在人体内主要通过细胞色素P450酶CYP3A4等广泛代谢。其等效活性代谢物在人体内暴露量约占达沙替尼AUC的5%,表明其不起主要作用,达沙替尼另有几个无活性氧化代谢物。达沙替尼是弱的时间依赖性CYP3A4抑制剂,临床应用的浓度下不会抑制CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6和2E1。达沙替尼主要通过粪便消除。单剂量口服 $^{14}\text{C}$ 标记的达沙替尼,10 d内约4%和85%的放射性成分在尿液和粪便中分别检出。0.1%和19%的原药分别在尿液和粪便中检出,其余均被代谢。本次研究测定的两种达沙替尼制剂的药代动力学参数 $T_{max}$ 和 $T_{1/2}$ 与既往研究结果基本一致<sup>[13]</sup>。

国产达沙替尼片(依尼舒®)于2013年9月获批上市,其制剂所含活性成分和原研产品完全一致,稳定性好,安全性指标与原研产品一致,前期开展的健康受试者的生物等效性研究结果表明:国产达沙替尼片(依尼舒®)相对原研达沙替尼片(施达赛®)生物利用度为115.8%,吸收速率和吸收程度均等效,差异无统计学意义( $P>0.05$ )<sup>[6]</sup>。

本研究首次报道了国产达沙替尼在中国CML-CP患者中的药代动力学参数,为临床应用达沙替尼提供了重要参考。

从生物等效性评价结果看:国产达沙替尼片和原研产品应用于健康受试者和CML-CP患者两种制剂生物等效,其临床疗效是否一致尚有待进一步研究。

#### 参考文献

- [1] Lindauer M, Hochhaus A. Dasatinib[J]. Recent Results Cancer Res, 2014, 201:27-65. doi: 10.1007/978-3-642-54490-3\_2.
- [2] Keating GM, Lyseng-Williamson KA, McCormack PL, et al.

Dasatinib: a guide to its use in chronic myeloid leukemia in the EU[J]. BioDrugs, 2013, 27(3):275-279. doi: 10.1007/s40259-013-0024-7.

- [3] 黄晓军, 胡建达, 李建勇, 等. 达沙替尼对中国慢性髓性白血病伊马替尼耐药或不耐受患者疗效及安全性研究[J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(11):889-895. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.11.001.
- [4] 周励, 王建祥, 黄晓军, 等. 达沙替尼与伊马替尼治疗初发慢性髓性白血病的疗效及安全性初步比较[J]. 中华血液学杂志, 2013, 34(2):93-97. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.02.002.
- [5] Jabbour E, Kantarjian HM, Saglio G, et al. Early response with dasatinib or imatinib in chronic myeloid leukemia: 3-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION)[J]. Blood, 2014, 123(4):494-500. doi: 10.1182/blood-2013-06-511592.
- [6] 丁莉坤, 宋颖, 杨林, 等. LC-MS-MS法定人血浆中达沙替尼及其生物等效性评价[C]. 2013年中国药学会大会暨第十三届中国药师周论文集.
- [7] 国家食品药品监督管理局. 化学药物临床药代动力学研究技术指导原则[EB/OL]. 2005-03-18.
- [8] 高晓华, 丁莉坤, 杨林, 等. 两种伊马替尼制剂的人体生物等效性[J]. 中国新药与临床杂志, 2013, 32(2):145-150.
- [9] Shah NP, Guilhot F, Cortes JE, et al. Long-term outcome with dasatinib after imatinib failure in chronic-phase chronic myeloid leukemia: follow-up of a phase 3 study[J]. Blood, 2014, 123(15):2317-2324. doi: 10.1182/blood-2013-10-532341.
- [10] Jabbour E, Kantarjian HM, Saglio G, et al. Early response with dasatinib or imatinib in chronic myeloid leukemia: 3-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION)[J]. Blood, 2014, 123(4):494-500. doi: 10.1182/blood-2013-06-511592.
- [11] Porkka K, Koskenvesa P, Lundán T, et al. Dasatinib crosses the blood-brain barrier and is an efficient therapy for central nervous system Philadelphia chromosome-positive leukemia[J]. Blood, 2008, 112(4):1005-1012. doi: 10.1182/blood-2008-02-140665.
- [12] Takahashi N, Miura M, Niioka T, et al. Influence of H2-receptor antagonists and proton pump inhibitors on dasatinib pharmacokinetics in Japanese leukemia patients[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2012, 69(4):999-1004. doi: 10.1007/s00280-011-1797-3.
- [13] Chen R, Chen B. The role of dasatinib in the management of chronic myeloid leukemia[J]. Drug Des Devel Ther, 2015, 9:773-779. doi: 10.2147/DDDT.S80207.

(收稿日期:2016-04-09)

(本文编辑:王叶青)