

重组红细胞生成刺激蛋白单次皮下给药耐受性、安全性及药代动力学研究*

吴全睿¹, 戎 戩², 梅长林^{2△}, 洪俊平¹, 廖庆平¹

(1. 沈阳三生制药有限责任公司, 北京 100101; 2. 上海长征医院肾内科·解放军肾脏病研究所, 上海 200003)

摘要:目的 探讨健康人接受重组红细胞生成刺激蛋白(rESP)注射液(CHO细胞)单次皮下注射的耐受性、安全性与药代动力学特点。方法 采用单中心、开放性剂量逐次增量法进行研究设计。rESP剂量在0.10~3.00 µg/kg范围内共设7个剂量组,受试者均为健康人,各组按照既定剂量进行单次皮下注射,观察14 d,收集其中3个剂量组的药代动力学数据。结果 共入组38例受试者,36例完成试验;有20例受试者报告22例次不良事件,其中18例次判定为与rESP给药相关,均为注射部位轻度疼痛;除1例因筛选期rESP抗体阳性退出外,其余受试者给药前后内源性促红细胞生成素(EPO)抗体和rESP抗体检测均为阴性,故3.00 µg/kg确定为最大耐受剂量;在0.25~2.00 µg/kg剂量范围内,rESP皮下吸收过程不受给药剂量影响,吸收和消除过程基本符合线性动力学特征,达峰时间约为60 h,平均滞留时间(MRT)为195.97 h,平均终末半衰期($t_{1/2\alpha}$)为120.7 h。结论 rESP耐受性与安全性良好,且rESP在人体内的吸收和消除过程符合线性动力学特征,消除半衰期长。

关键词:重组红细胞生成刺激蛋白;健康受试者;耐受性;安全性;药代动力学

中图分类号:R969.1;R965.2;R977.6

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)02-0006-05

Tolerance, Safety and Pharmacokinetic Characteristics of rESP with Single Subcutaneous Administration

Wu Quanrui¹, Rong Shu², Mei Changlin², Hong Junping¹, Liao Qingping¹

(1. Shenyang Sunshine Pharmaceutical Co., Ltd., Beijing, China 100101; 2. Department of Nephrology, Shanghai Changzheng Hospital, Institute of Nephrology of PLA, Shanghai, China 200003)

Abstract: **Objective** To investigate the tolerance, safety, pharmacokinetic(PK) characteristics of rESP Injection (CHO cell) in healthy people administered by subcutaneous injections with single doses. **Methods** An open-label and dosage accelerating method with single center was adopted. Healthy volunteers were enrolled into 7 groups (the dosage in the range of 0.10~3.00 µg/kg). The single dose was administered by the subcutaneous injection and subjects receiving the experimental drug were observed for 14 d. PK data were collected in 3 groups from the above 7 groups. **Results** Totally 38 subjects were enrolled in the 7 groups, and 36 cases completed the experiment. 20 subjects suffered from 22 adverse events, 18 of which were light pain at the injective site and considered related with rESP administration. Both of endogenous anti-EPO and anti-rESP antibodies in all subjects were negative except one who was reported positive of anti-rESP antibody during screening period and withdrawn from the study. 3.00 µg/kg was finalized as the maximum-tolerated dose(MTD). rESP absorbing wasn't impacted by the dosage in the range of 0.25~2.00 µg/kg. Process of absorbing and eliminating followed up linear PK characteristics. t_{peak} was 60 h. MRT was 195.97 h, and $t_{1/2\alpha}$ was 120.7 h. **Conclusion** rESP has good tolerance and safety, and the process of absorbing and eliminating followed up linear PK characteristics with a long eliminating half time.

Key words: rESP; healthy volunteer; tolerance; safety; pharmacokinetic

促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)是由肾皮质近曲小管周围的间质细胞或基底产生的一种糖蛋白激素,作用于骨髓中红系造血祖细胞,促进其增殖、分化,调节和维持循环中红细胞的生理水平。EPO的生物多效性已被大量研究所证实,在缺血-再灌注、炎症、神经保护、创伤愈合等多种动物模型中被广泛研究^[1-3]。局部产生的EPO通过与不同于介导红细胞生成的EPO受体结合,激活多条细胞内信号传导通路,减少细胞的程序性死亡,减轻局部炎症反应,发挥组织保护作用^[4]。

基因重组人促红细胞生成素(rHuEPO)含165个氨基酸,相对分子质量约为 38×10^3 ,与天然EPO的理化性质和生物学作用基本一致^[5],已被广泛用于治疗各种原因所致的贫血,可减少输血比例,改善患者预后,是治疗慢性肾功能不全伴贫血的主要手段^[6]。重组红细胞生成刺激蛋白(rESP)注射液是由我国某制药有限责任公司利用基因重组技术诱导EPO基因突变而制得的高糖基化长效重组蛋白产品。为探索该药在健康人群中的耐受性、安全性、药代动力学及药物效应学特征,该公司医学

*基金项目:国家“十三五重大新药创制”科技重大专项[2016ZX09101113];辽宁省沈阳市科技计划项目[F14-147-9-00]。

第一作者:吴全睿,硕士研究生,医学总监,研究方向为新药研发,(电话)010-84892211(电子信箱)wuquanrui@3sbio.com。

△通信作者:梅长林,硕士研究生,主任医师,教授,博士生导师,研究方向为肾脏疾病的发病机制及治疗,(电话)021-81886999(电子信箱)chlmei1954@126.com。通信作者与第一作者对本文有同等贡献。

部、上海长征医院·解放军肾脏病研究所联合开展了Ⅰ期临床试验[临床试验批件号为2012L01721,医学伦理委员会批件号为2101(伦审)-50],现报道如下。

1 材料与方法

1.1 仪器与试药

仪器:VERSA Max Microplate Reader 酶标仪(美国Molecular Devices公司);ULT1386-3-V41型超低温冰箱(-80~-60℃,美国Thermo Scientific公司);VORTEX-5型漩涡混合器(中国Qilinbeier公司);E-centrifuge型掌式离心机(美国Wealtec公司)。

试药:人重组红细胞生成刺激蛋白注射液(CHO细胞,批号为S201212001,规格为每支1 mL:25 μg),人重组红细胞生成刺激蛋白(批号为QS-BP-RESP-002,质量浓度为0.745 g/L),rESP原液(批号为20130101,质量浓度为0.701 g/L),兔抗rESP抗体(质量浓度为12.9 g/L,ProteinA纯化蛋白,批号为20120710),均由沈阳三生制药有限责任公司提供;rHuEPO试剂盒(美国R&D Systems公司,批号为

DEP00);羊抗兔IgG-Hrp(中杉金桥公司);试验中所用主要试剂均为分析纯,用水均为超纯水。

1.2 研究对象与分组

试验前,所有受试者的生命体征检查及心电图、血尿常规和肝肾功能等实验室检查均在正常范围;均为健康志愿者;均对本研究知情同意,签署经医学伦理委员会批准的知情同意后,参加本研究。询问病史排除慢性疾病患者;排除对EPO、红细胞生成刺激蛋白过敏者。本研究中选择年龄18~40岁的健康受试者38例,在皮下给药0.10~3.00 μg/kg的剂量范围内共设7个剂量组(0.10,0.25,0.50,1.00,2.00,2.50,3.00 μg/kg,每组受试者3~6例)。其中男29例,女9例;平均年龄(26.1±4.0)岁;平均体质指数(BMI)为(21.4±1.4)kg/m²。36例受试者完成全部试验(0.25 μg/kg剂量组中1例受试者撤回知情同意书;1.00 μg/kg剂量组中1例受试者因在筛选期检测anti-rESP抗体阳性提前退出研究)。患者一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。

表1 受试者人口学特征与各组给药情况

组别	性别(男/女,例)	年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	身高($\bar{X} \pm s$,cm)	体质量($\bar{X} \pm s$,kg)	BMI($\bar{X} \pm s$,kg/m ²)
0.10 μg/kg组($n=5$)	3/2	29.00±1.73	171.67±1.53	63.47±1.83	21.54±0.86
0.25 μg/kg组($n=5$)	3/2	25.14±2.27	165.14±7.38	58.24±3.90	21.41±1.81
0.50 μg/kg组($n=5$)	4/1	28.00±5.29	172.00±5.29	69.40±8.07	23.41±1.71
1.00 μg/kg组($n=5$)	4/1	24.00±2.83	168.71±7.23	60.43±6.05	21.22±1.54
2.00 μg/kg组($n=6$)	5/1	24.00±3.35	166.50±7.87	58.37±6.74	21.01±1.46
2.50 μg/kg组($n=4$)	3/1	27.67±6.11	168.00±2.65	58.33±3.51	20.68±1.44
3.00 μg/kg组($n=6$)	5/1	27.00±6.60	171.33±7.20	63.00±6.63	21.41±0.73

1.3 试验方法

1.3.1 耐受性和安全性

采用单中心、开放性、剂量逐次增量法设计研究。试验期间,禁烟酒及刺激性食物。根据《健康成年志愿者首次临床试验药物最大推荐起始剂量的估算指导原则》(国食药监注[2012]122号),确定本次耐受性试验的起始剂量为0.10 μg/kg,依据费氏改良法递增剂量^[7],从低剂量开始,逐渐增加,根据该剂量的耐受情况决定是否进行后续的耐受试验。同时,参考此前的动物实验结果,按健康成年志愿者首次临床试验药物最大推荐起始剂量的估算指导原则,将最大试验剂量设定为3.00 μg/kg。每例受试者入组后,单次皮下注射相应剂量,密切关注其症状和体征,并监测血、尿常规,凝血功能,肝、肾功能,心电图,免疫原性等指标,观察时间为14 d,同时参考美国卫生及公共服务部、美国国立卫生研究院、美国国家癌症研究所联合发布的《常见不良反应事件评价标准(CTCAE)》(4.0版)对不良事件进行分级。

在试验过程中,受试者体内是否产生anti-rESP抗体是重要的安全性评价指标之一。利用间接酶联免疫吸附测定(ELISA)法测定人血清中anti-rESP抗体及其滴度。参考2010年版《中国药典(三部)》中《药品质量标准分析方法验证指导原则要求》^[8],以及美国食品药品监督管理局(FDA)《Guidance for Industry Assay Development for Immunogenicity Testing of Therapeutic Proteins》的原则要求,对该方法的特异性、耐用性和样品稳定性进行验证。由于临床试验中尚未获得rESP的阳性对照抗体,方法学验证及实际样本检测中阳性对照抗体均为通过免疫兔获得anti-rESP抗血清,纯化获得。

anti-rESP抗体检测:采集受试者给药前及给药后第14天的静脉血各2.5 mL,于4℃、速率3 000 r/min离心10 min,离心半径9.65 cm,分离血清,置-80℃冰箱中保存,待测。将已知rESP蛋白结合在固相载体上,然后将不同梯度的待检血清置包被板上形成抗原抗体复合物,再加入用辣根过氧化物酶标记的二抗IgG,使

之形成一个酶标二抗-抗 rESP 抗体复合物,洗去未参加反应的物质,加入底物,用酶标仪测 450 nm 波长处的吸光度。将待检样品与健康人对照同稀释度比较,大于或等于 2.1 倍判定为阳性,小于 2.1 倍判定为阴性。

1.3.2 药代动力学研究

36 例受试者正常饮食,根据分组,分别按照 0.10, 0.25, 0.50, 1.00, 2.00, 2.50, 3.00 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 单次皮下给药,于给药前及给药后 2, 4, 8, 10, 12, 24, 36, 48, 72, 96, 120, 144, 168 h 由上肢静脉取血各 2.5 mL,室温静置 30 min 后,于 4 $^{\circ}\text{C}$ 、转速 3 000 r/min 离心 10 min,分离血清,置 -80 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存,待测。使用 rHuEPO 测定试剂盒,采用 ELISA 法检测血清中 rESP 的浓度^[9](基于抗原捕获 ELISA 方法)。酶标板用鼠抗 EPO 单克隆抗体包被,样品与固定于酶标板的抗体反应,清洗去掉过量样品,用兔抗 rESP 抗体孵育,清洗去掉过量的兔多抗,加入酶标羊抗兔抗体孵育,清洗去掉过量的酶标抗体,加入显色液,在酶催化氧化的条件下,显色液变色,加酸终止,溶液颜色与结合在 rESP 上的酶标抗体量呈正相关,因此与样品中 rESP 的量呈正相关。测量吸光度,绘制浓度-吸光度标准曲线,未知样品吸光度与标准曲线比较,计算样品中质量浓度,利用 softmax Pro 5.2 软件,用四参数法(4-PL)进行数据统计与分析。

1.3.3 药效学指标监测

36 例受试者按照分组单次皮下给药后常规饮食,采集给药前及给药后 3, 7, 10, 14 d 的静脉血样,用血细胞自动化分析仪检测药效学指标,包括网织红细胞计数、网织红细胞百分比、红细胞计数和血红蛋白水平。

1.4 统计学处理

根据药代动力学数据,计算血清浓度时间曲线下面积(AUC)、清除率(CL)、分布容积(V_d)、消除半衰期($t_{1/2}$)、生物利用度等药代动力学参数。采用幂函数模型进行药代动力学线性分析。按国际惯例,对 AUC 以 80%~125%, $C_{\max}$ 以 70%~143% 为线性动力学特征的判断区间。若计算所得的 90% 置信区间在判断区间范围内,则认为其具有线性动力学特征;若相互交叉,则无法下结论;若彼此错开,则认为具有非线性药代动力学特征。药代动力学计算采用 DAS 2.0 软件,其他统计分析采用 SAS 9.2 统计软件包。

2 结果

2.1 耐受性和安全性

所有受试者(包括 1 例撤回知情同意书和 1 例筛选期被检测出 anti-rESP 抗体阳性而退出研究的受试者)均进行安全性与耐受性分析。共有 20 例(52.63%)发生了 22 例次不良事件。其中 18 例次为注射部位疼痛,严重程度均为 1 级,持续时间均低于 30 min,未给予任何

处理(1.00 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 剂量组 6 例次,2.00 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 剂量组 4 例次,2.50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 剂量组 2 例次,3.00 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 剂量组 6 例次)。0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 组与 2.50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 组受试者各出现尿常规异常(前者为血尿,后者为蛋白尿)2 例次,严重程度均为 1 级,但经临床判断均与试验药物无关。所有受试者血清实验室指标、凝血功能、心电图等均无异常变化。未出现任何 3 级以上不良事件及严重不良事件。除 1 例受试者筛选期 anti-rESP 抗体阳性退出外,其他受试者试验前后内源性 anti-EPO 抗体和 anti-rESP 抗体检测均为阴性。最大耐受剂量最终确定为 3.00 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。

2.2 血药浓度检测及抗体检测的方法学验证

2.2.1 rESP 血药浓度检测方法学验证

采用 rHuEPO 测定试剂盒对 rESP 血药浓度进行测定,试剂盒说明书中对方法的特异性、标准品的质量浓度线性范围(0.04~4.00 ng/mL 或 2.50~200.00 mIU/mL)均有详细的验证数据,本研究开始前对该方法的准确性、精密度及稳定性进行了验证。

准确性:对血清中终质量浓度分别为 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 100 ng/mL 的 rESP 原液进行测定,回收率为 97.6%~110.0%,变异系数(CV)为 0.4%~3.3%,符合检测要求。对 5 个稀释度的供试品(血清中终质量浓度为 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 100 ng/mL, 4 000 pg/mL, 1 000 pg/mL)的板内精密度、3 个质量浓度供试品(血清中终质量浓度 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 100 ng/mL)板间精密度进行考察, CV 均 < 15%。

样品稳定性:将稳定性考察样品室温放置 24 h(每 4 h 检测 1 次),反复 3 个冻融循环,4 $^{\circ}\text{C}$ 1 个月、-20 $^{\circ}\text{C}$ 和 -70 $^{\circ}\text{C}$ 3 个月(分别于 15, 30, 60, 90 d 检测样品浓度),回收率介于 80%~120%。结果表明,该方法的准确性、精密度及室温、长期、反复冻融稳定性均符合检测要求,适用于 rESP 含量检测。

2.2.2 anti-rESP 抗体检测方法学验证

专属性考察中以稀释液为溶剂稀释抗体作为标准条件,以不同浓度的健康人血清(1:25, 1:125, 1:625, 1:3 125, 1:15 625)作为可能影响检测值变化的因素,观察抗体在不同溶液体系中检测结果的变化,结果显示稀释度血清对结果判定无影响。耐用性-作用时间考察中,改变样品及二抗的孵育时间与标准孵育时间检测值比较。结果显示,如样品作用时间及二抗温育时间短(样品作用时间小于 1.5 h,二抗温育时间小于 1 h)则影响检测结果的判定。耐用性考察-样品稳定性考察中,室温 8 h,反复冻融 3 次,4 $^{\circ}\text{C}$ 1 个月, -20 $^{\circ}\text{C}$, -70 $^{\circ}\text{C}$ 3 个月结果均与 0 月结果判定一致。结果表明,该方法适用于 rESP 临床试验的抗体检测。

2.3 药代动力学

在所选3个剂量组(0.25, 1.00, 2.50 $\mu\text{g}/\text{kg}$)中,各选至少5例受试者,rESP皮下注射在健康人体内的吸收与消除过程基本符合线性动力学特征。3个剂量组的平均终末半衰期($t_{1/2\alpha}$)、达峰时间(t_{peak})、平均驻留时间(MRT)均相近,表明皮下吸收过程不受rESP给药剂量的影响。总体MRT和 $t_{1/2\alpha}$ 分别为195.97 h和120.7 h。各剂量组患者的 C_{max} 分别为(0.445 ± 0.099) $\mu\text{g}/\text{L}$ 、(2.482 ± 1.431) $\mu\text{g}/\text{L}$ 和(6.474 ± 1.347) $\mu\text{g}/\text{L}$ 。详见表2和图1。药物暴露量与剂量线性分析结果显示, AUC 随皮下注射剂量依赖性升高,呈现出一定的线性关系。对于高剂量组,受试者最后一次采样点(用药后168 h)血药浓度仍处于较高水平,提示本试验未收集到完整的药物代谢数据。详见图2。

2.4 药效学指标

单次皮下注射rESP 0.10~3.00 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 后网织红细胞的计数及其百分比亦逐渐升高,给药后第7天达高

峰,观察期内未回落至给药前水平。详见图3和图4。红细胞和血红蛋白亦呈渐进性升高。

3 讨论

从临床试验前动物实验到首次人类试验过程中,起始剂量的选择是试验成功的重要因素,在预测治疗和安全边际方面起着重要作用。70%的新药临床试验最大推荐起始剂量(MRSD)的选择基于最敏感动物未观察到的不良反应剂量水平(NOAE),也是CFDA指导原则中所推荐的主要方法^[9]。依据该方法,本课题组将大鼠多次给药NOAE换算为人体等效剂量的1/10^[17](即0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$)作为起始剂量,充分保障了首次人体试验受试者的安全。将临床拟用剂量的数倍(实取6倍,3.00 $\mu\text{g}/\text{kg}$)作为最大爬坡剂量,充分考虑了受试者的安全性并兼顾疗效和将来临床可能出现的情况^[9]。试验期间,所有受试者对rESP耐受良好,未出现任何非预期不良事件,最大耐受剂量为3.00 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。rESP用药相关不良事件均为注射部位疼痛,均出现于1.00 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以

表2 给药后药代动力学统计矩参数($\bar{X} \pm s$)

组别	$t_{1/2\alpha}$ (h)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{L}$)	t_{max} (h)	V_z (L/kg)	CL_z (L·kg/h)	AUC_{0-1} ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{L}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{L}$)	MRT_{0-1} (h)	$MRT_{0-\infty}$ (h)
0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 组($n=5$)	120.5 $\pm$ 36.5	0.445 $\pm$ 0.099	60.0 $\pm$ 28.4	0.470 $\pm$ 0.102	0.003 $\pm$ 0.001	51.9 $\pm$ 10.0	93.0 $\pm$ 22.7	82.4 $\pm$ 7.6	197.8 $\pm$ 55.8
1.00 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 组($n=5$)	108.1 $\pm$ 24.3	2.482 $\pm$ 1.431	56.0 $\pm$ 18.1	0.363 $\pm$ 0.138	0.002 $\pm$ 0.001	301.4 $\pm$ 149.5	490.9 $\pm$ 201.0	82.2 $\pm$ 4.5	178.6 $\pm$ 37.4
2.00 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 组($n=6$)	133.5 $\pm$ 50.3	6.474 $\pm$ 1.347	58.0 $\pm$ 25.6	0.257 $\pm$ 0.064	0.002 $\pm$ 0.001	796.4 $\pm$ 106.8	1470.3 $\pm$ 337.8	82.0 $\pm$ 5.5	211.5 $\pm$ 73.2

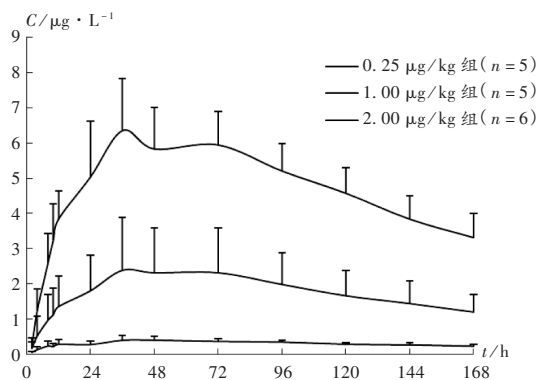


图1 不同剂量给药受试药物的血药浓度-时间曲线

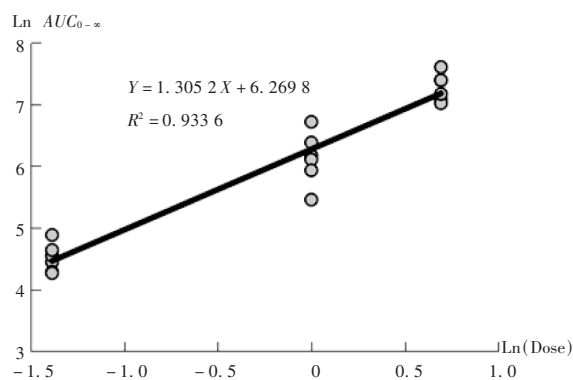


图2 rESP给药剂量与 $AUC_{0-\infty}$ 的关系

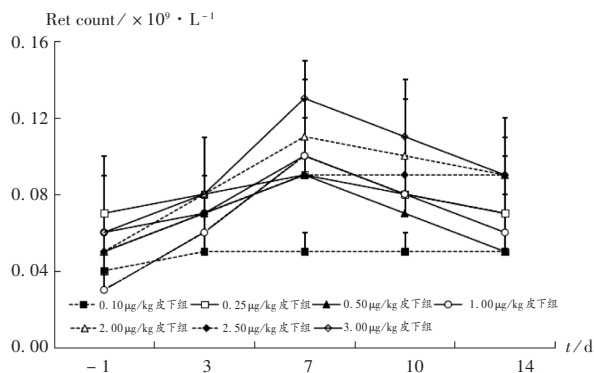


图3 rESP对网织红细胞计数的影响

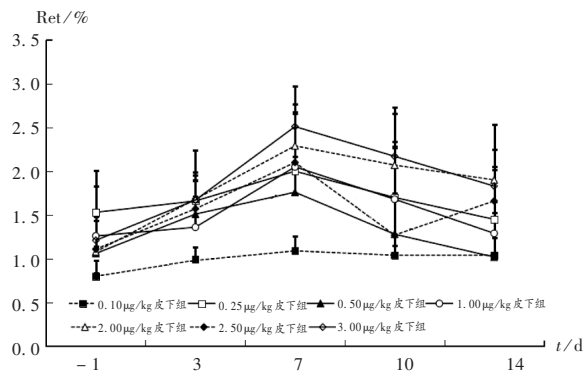


图4 rESP对网织红细胞百分比的影响

上剂量组中,提示注射部位疼痛与给药剂量有一定关系。

本研究中,16例受试者尿常规由正常转异常,但均判定为异常无临床意义,提示本试验药物对肾功能并无显著影响。自1993年首次报道^[9]以来,EPO抗体纯红细胞再生障碍性贫血(PRCA)一直是医师关注的焦点。由于rHuEPO使用的途径不同,发生机制不同,皮下注射比静脉注射更易诱发PRCA,其导致的PRCA比终末期肾病引起的贫血更严重^[10]。所有受试者给药后14d内源性EPO抗体和rESP抗体检测均为阴性,提示rESP对人体免疫系统的影响较小。但由于本试验样本量较小,随访时间短,今后仍需大样本、长周期地随访观察,以进一步明确本试验药物的免疫原性。1例受试者筛选期rESP抗体阳性,提示部分人群中可能存在rESP的天然抗体。

目前,已上市的常规rhEPO半衰期较短,通常只有4~8h^[11-12],每周需要给药2~3次,以保证患者血红蛋白水平相对稳定,但严重影响了患者的依从性,增加了注射部位的感染概率。因此,近年来国内外也开发了一系列延长EPO半衰期的药物,主要有长效红细胞生成刺激蛋白(NESP)和聚乙二醇(PEG)-EPO等。NESP在国外已上市,但在国内还未上市,PEG-EPO多处于临床前开发阶段。在0.10~3.00 μg/kg的给药剂量范围内,rESP皮下吸收过程不受rESP给药剂量的影响,在健康人体内的吸收和消除过程基本符合线性动力学特征。皮下给药后,吸收缓慢,其达峰时间长达60h,显著长于本品动物实验中的8~12h,是rHuEPO(12h)的5~8倍^[11],也显著长于NESP在中国血液透析人群中的0.5h^[12]。消除过程同样缓慢,终末半衰期($t_{1/2\alpha}$)长达100~130h,是动物实验值(29±5)h的4倍,是常规rHuEPO的15~20倍^[9-10],也显著长于NESP(25.1~48.8h)^[13-14]。MRT是目前常规rHuEPO的6倍^[10-11], AUC_{0-t} 与同等给药剂量的NESP相近^[12-13]。药物暴露量与剂量线性分析结果显示, AUC 随皮下注射剂量依赖性升高,呈一定的线性关系。

皮下注射rESP后网织红细胞的计数及其百分比呈剂量依赖性升高,第7天达高峰,观察期内升高的网织红细胞大部分未回落至给药前水平。红细胞等呈渐进性升高,末次随访时(给药后14d)略高于筛选期。造成该现象的原因是由于红细胞生长周期较长,网织红细胞的数量变化早于红细胞数量及血红蛋白水平的变化。上述现象均与目前常规rHuEPO的临床表现相似^[8-9,14]。

综上所述,rESP在0.10~3.00 μg/kg范围内皮下给药具有很好的耐受性和安全性,与rHuEPO疗效相似,在体内滞留时间显著延长,是rHuEPO很好的升级

换代产品。但该研究也存在不足,如样本量较小,观察药效学指标较少等,需进一步研究。

参考文献:

- [1] 皮欣灵,甘 华. EPO的组织保护作用临床应用研究进展[J]. 安徽医药,2013,17(1):137-139.
- [2] Hayashi N, Kinoshita H, Yukawa E, et al. Pharmacokinetic analysis of subcutaneous erythropoietins administration with nonlinear mixed effect model including endogenous production[J]. British Journal of Clinical Pharmacology, 1998, 46(1): 11-19.
- [3] Bauer C, Koch KM, Scigalla P. Erythropoietin: molecular physiology and clinical application[M]. New York: Marcel Dekker, 1993: 266-275.
- [4] Eschbach JW. The anemia of chronic renal failure: Pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin [J]. J Kidney Int, 1989, 35: 134-148.
- [5] Sundal E, Kaeser U. Correction of anemia of chronic renal failure with recombinant human erythropoietin: Safety and efficacy of one year's treatment in a European multicentre study of 150 haemodialysis-dependent patients[J]. J Nephrol Dial Transplant, 1989, 4(11): 979-987.
- [6] 刘双信,梁馨苓. 促红细胞生成素抗体与纯红再障的研究进展[J]. 国外医学(泌尿系统分册), 2004, 24(5): 648-652.
- [7] 钱 薇,肖大伟. I期临床试验设计和需要重视问题[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2013, 18(6): 654-660.
- [8] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(三部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 249-251.
- [9] Janda K, Kraśniak A, Krzanowski M, et al. Pure red cell aplasia (PRCA) induced by anti-EPO antibodies: epidemiology, diagnosis and treatment[J]. Przegl Lek, 2010, 67(3): 187-191.
- [10] Besarab A, Flaharty KK, Erslev AJ, et al. Clinical pharmacology and economics of recombinant human erythropoietin in end-stage renal disease: the case for subcutaneous administration[J]. J Am Soc Nephrol, 1992, 2(9): 1405-1416.
- [11] 于 阳,李学旺,朱 珠,等. 健康志愿者单剂量静脉应用促红细胞生成素的生物利用度和生物等效性[J]. 中国医学科学院学报, 2001(23): 237-238.
- [12] 程 玮,江 滔,李淑兰,等. 多剂量皮下注射重组人促红细胞生成素在健康人体的药代动力学[J]. 中国临床药理学杂志, 2005, 21(2): 132-135.
- [13] 孙琳琳. 长效红细胞刺激蛋白在慢性肾衰竭血透患者中单次静脉给药的安全性和药代动力学研究[D]. 上海: 中国人民解放军第二军医大学, 2007.
- [14] Macdougall IC, Gray SJ, Elston O, et al. Pharmacokinetics of novel erythropoiesis stimulating protein compared with epoetin alfa in dialysis patients[J]. J Am Soc Nephrol, 1999, 10(11): 2392-2395.

(收稿日期:2017-10-12)