哌柏西利胶囊的人体生物等效性研究

王彦超*，王　倩，董继宁，郝颖翠，刘秀娟，龙春梅，赵可新#（河北中石油中心医院药物Ⅰ期临床试验研究室，河北 廊坊　065000）

中图分类号　R969.1　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）12-1498-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.12.17

摘　要　目的　评价健康受试者空腹或餐后单次口服2种哌柏西利制剂的生物等效性。**方法**　分别纳入24例（空腹试验）和20例（餐后试验）健康受试者，均分为2组。采用单中心、开放、单剂量、两制剂、两周期、两序列、交叉试验设计，两组受试者分别空腹或餐后口服受试制剂（国产哌柏西利胶囊）或参比制剂（原研哌柏西利胶囊），清洗期为14 d。分别于用药前后不同时间点采集血样，经前处理后，以哌柏西利-d_8为内标，采用高效液相色谱-串联质谱法测定其体内哌柏西利的质量浓度，采用SAS V9.4软件计算药动学参数并进行生物等效性评价。**结果**　在空腹状态下，受试制剂和参比制剂的c_{max}分别为（71.4±18.1）、（73.8±19.0）ng/mL，AUC_{0-t}分别为（1 754±412）、（1 793±448）h·ng/mL，$AUC_{0-\infty}$分别为（1 851±456）、（1 887±478）h·ng/mL；在餐后状态下，受试制剂和参比制剂的c_{max}分别为（78.4±18.3）、（81.9±21.7）ng/mL，AUC_{0-t}分别为（1 905±375）、（1 932±318）h·ng/mL，$AUC_{0-\infty}$分别为（2 027±411）、（2 050±342）h·ng/mL；两项试验上述参数几何均值比的90%置信区间均在可接受范围（80.00%～125.00%）内。空腹、餐后状态下，分别有9、8例受试者发生20、16次不良事件，但均未见严重不良事件发生。**结论**　在空腹、餐后状态下，哌柏西利胶囊受试制剂与参比制剂生物等效，且安全性相当。

关键词　哌柏西利；生物等效性；安全性；服药时间

Study on the bioequivalence of Palbociclib capsules in human

WANG Yanchao, WANG Qian, DONG Jining, HAO Yingcui, LIU Xiujuan, LONG Chunmei, ZHAO Kexin (Phase Ⅰ Clinical Trial Laboratory, Hebei PetroChina Central Hospital, Hebei Langfang 065000, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To evaluate the bioequivalence of a single oral administration of two palbociclib preparations in healthy subjects under fasting and fed conditions. **METHODS** Twenty-four healthy subjects (fasting test) and twenty healthy subjects (fed test) were enrolled and divided into two groups. A single-center, open-label, single-dose, two-formulation, two-period, two-sequence and crossover trial was designed. The subjects in the two groups were given the test preparation (domestic Palbociclib capsules) or the reference preparation (original Palbociclib capsules) orally under fasting or fed conditions respectively followed by a 14-day washout period. The blood samples were collected at different time points before and after treatment. After pretreatment, the mass concentration of palbociclib *in vivo* was determined by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry with palbociclib-d_8 as the internal standard. SAS V9.4 software was used to calculate the pharmacokinetic parameters and evaluate the bioequivalence. **RESULTS** Under fasting condition, the c_{max} of the test preparation and the reference preparation were (71.4±18.1) and (73.8±19.0) ng/mL; AUC_{0-t} were (1 754±412) and (1 793±448) h·ng/mL; $AUC_{0-\infty}$ were (1 851±456) and (1 887±478) h·ng/mL, respectively. Under fed condition, the c_{max} of the test preparation and the reference preparation were (78.4±18.3) and (81.9±21.7) ng/mL; AUC_{0-t} were (1 905±375) and (1 932±318) h·ng/mL; $AUC_{0-\infty}$ were (2 027±411) and (2 050±342) h·ng/mL, respectively. The 90%CI of the geometric mean ratio of the above parameters was within the acceptable range (80.00%-125.00%). Under fasting and fed conditions, there were 20 and 16 adverse events in 9 and 8 subjects, respectively, but no serious adverse event was observed. **CONCLUSIONS** Under the fasting and fed conditions, the test preparation and the reference preparation of Pibociclib capsules are bioequivalent and have comparable safety.

KEYWORDS　palbociclib; bioequivalence; safety; administration time

激素受体（hormone receptor，HR）阳性是乳腺癌的主要分子亚型，内分泌治疗是HR阳性乳腺癌的主要治疗手段。自20世纪60年代他莫昔芬问世后，内分泌治疗药物取得了长足的发展：他莫昔芬后，氟维司群和芳香化酶抑制剂先后进入临床，上述药物可通过直接作用于雌激素或雄激素受体而发挥抑制肿瘤细胞生长的作用；哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂依维莫司的上市给临床内分泌治疗提供了新的选择，该类药物仅针对雌激素受体相关信号通路，主要通过增强抗雌激素作用和逆转耐药而发挥抗肿瘤作用，至此内分泌治疗迈入靶向时

* **第一作者**　主管护师。研究方向：临床试验、护理管理。电话：0316-2073091。E-mail：1138726743@qq.com

通信作者　主任药师，硕士。研究方向：临床试验、药事管理。电话：0316-2073878。E-mail：2393410176@qq.com

代；随后，周期蛋白依赖性激酶4/6（cyclin-dependent kinase 4/6，CDK4/6）抑制剂和磷脂酰肌醇3激酶抑制剂也成了内分泌靶向治疗的药物之一[1]。

哌柏西利胶囊由美国Pfizer公司研发，是全球首个上市的CDK4/6抑制剂。2015年2月，该药通过加速审评途径获得美国FDA的上市批准，与来曲唑联合作为初始内分泌治疗用于HR阳性和人表皮生长因子受体2（epithelial growth factor receptor 2，HER2）阴性晚期乳腺癌。随后，哌柏西利胶囊在日本、欧盟等多个国家和地区获批上市。2018年7月，该药在我国获批上市，并于2023年1月进入国家医保目录。目前，在我国获批的哌柏西利胶囊仿制药生产企业已有3家。本研究以河北某生物医药科技有限公司研制的哌柏西利胶囊作为受试制剂，以美国Pfizer公司持证的原研药哌柏西利胶囊（商品名Ibrance）作为参比制剂[2]，采用高效液相色谱-串联质谱法测定人血浆中哌柏西利的质量浓度，并参考现行生物等效性研究的相关技术指导原则进行人体生物等效性评价[3—5]，以期为药品注册提供支持，为临床用药提供更多选择。

1 材料

1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器包括LC-20AD型液相色谱仪（日本Shimadzu公司）、API 4500型质谱仪（美国Sciex公司）等。

1.2 主要药品与试剂

受试制剂哌柏西利胶囊（批号2210801，规格125 mg）由河北某生物医药科技有限公司提供；参比制剂哌柏西利胶囊（注册证号H20180040，批号CH3704，规格125 mg）由美国Pfizer公司持证，Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH生产；哌柏西利对照品（批号1827-099A1，纯度96.4%）、哌柏西利-d_8对照品（内标，批号2023-064A3，纯度95.0%）均购自美国TLC公司；甲醇、乙腈、甲酸等为色谱纯，其余试剂均为分析纯，水为纯净水。

1.3 空白血浆

空白血浆均来自本试验纳入的健康受试者。

2 方法与结果

2.1 色谱与质谱条件

以CAPCELL PAK ADME（2.1 mm×50 mm，5 μm）为色谱柱，以Phenomenex C_{18}（3.0 mm×4 mm，5 μm）为保护柱，以0.1%甲酸溶液为流动相A、甲醇-乙腈-异丙醇（45∶5∶10，*V*/*V*/*V*）-0.1%甲酸混合溶液为流动相B进行梯度洗脱（0 min，35%B；0～1.0 min，35%B→90%B；1.0～1.3 min，90%B；1.3～1.4 min，90%B→35%B；1.4～2.5 min，35%B）；流速为0.5 mL/min；柱温为40 ℃，自动进样器温度为15 ℃；进样量为5 μL[6]。

采用电喷雾离子源，以多反应监测模式进行正离子扫描；气帘气（N_2）压力为25 psi，离子源气体1（N_2）压力为50 psi，离子源气体2（N_2）压力为50 psi，碰撞气（N_2）压力为8 psi；离子源喷雾电压为5 000 V；离子源温度为600 ℃；分辨率Q1/Q3设为unit/unit；质谱采集时间为2.5 min；用于定量分析的离子对分别为*m*/*z* 448.2→380.2（哌柏西利）、*m*/*z* 456.2→388.2（内标）[6]。

2.2 哌柏西利和内标工作溶液的配制

2.2.1 标准曲线工作溶液及质控工作溶液 精密称取哌柏西利对照品，加入适量体积的50%甲醇-0.1%甲酸溶液（取水50 mL、甲醇50 mL、甲酸0.1 mL，混合超声而得，下同）使其完全溶解，制得质量浓度为1.00 mg/mL的对照品储备液，备用；取该储备液适量，用50%甲醇-0.1%甲酸溶液稀释，得相应质量浓度的标准曲线工作溶液和质控工作溶液。

2.2.2 内标工作溶液 精密称取内标对照品，加入适量体积的50%甲醇-0.1%甲酸溶液使其完全溶解，制得质量浓度为1.00 mg/mL的内标工作储备液，备用；取该储备液适量，用50%甲醇-0.1%甲酸溶液稀释，得质量浓度为300 ng/mL的内标工作溶液。

2.3 哌柏西利校正标样和质控血浆样品的配制

取空白血浆95 μL，加入“2.2.1”项下相应质量浓度的哌柏西利标准曲线工作溶液或质控工作溶液5 μL，涡旋混匀，得质量浓度分别为1.00、2.00、5.00、10.0、50.0、100、180、200 ng/mL的校正标样和质量浓度分别为1.00、3.00、25.0、150 ng/mL的质控血浆样品，备用。

2.4 血浆样品的处理

取血浆样品100 μL，依次加入50%甲醇-0.1%甲酸溶液20 μL、内标工作溶液（300 ng/mL）20 μL、叔丁基甲醚300 μL，室温涡旋2 min，以10 000 r/min离心3 min；精密移取上清液100 μL至另一聚丙烯管中，浓缩至干，残渣加50%甲醇-0.1%甲酸溶液200 μL复溶，涡旋混匀，转移至进样瓶中，备测。

2.5 方法学考察

2.5.1 专属性试验 取空白血浆100 μL按“2.4”项下方法处理（不加内标）后所得样品、空白血浆95 μL与哌柏西利质控工作溶液（200 ng/mL）5 μL混合并按“2.4”项下方法处理后所得样品、餐后等效性试验某受试者服药1 h后的血浆样品按“2.4”项下方法处理后所得样品各适量，按“2.1”项下色谱与质谱条件进样测定，记录色谱图。结果显示，哌柏西利与内标的保留时间均约为0.8 min，内源性物质不干扰其测定（图略）。

2.5.2 线性关系与定量下限考察 按“2.3”项下方法配制哌柏西利质量浓度分别为1.00、2.00、5.00、10.0、50.0、100、180、200 ng/mL的校正标样，按“2.4”项下方法处理后，再按“2.1”项下条件进样测定，记录峰面积。以哌柏西利血药浓度为横坐标（*x*）、其与内标的峰面积比值为纵坐标（*y*），采用最小二乘法（权重系数为$1/x^2$）进行线性

回归，得回归方程为y=0.016 1x+0.001 46（r=0.999 5），哌柏西利检测质量浓度的线性范围为1.00～200 ng/mL，定量下限为1.00 ng/mL。

2.5.3　残留效应试验　在检测每个分析批标准曲线最高质量浓度（200 ng/mL）校正标样后，连续检测3个空白血浆样品，记录峰面积以对批量样品检测过程中的残留效应进行评估。结果显示，空白血浆样品中哌柏西利和内标的峰面积均为0，提示残留效应不会影响待测物的检测。

2.5.4　精密度与准确度试验　按“2.3”项下方法制备浓度为1.00 ng/mL（定量下限质量浓度）和3.00、25.0、150 ng/mL（低、中、高质量浓度）的质控血浆样品，每样品平行6份。在至少2 d内，使用3个独立分析批来评估批内、批间精密度（以RSD表示）和准确度（以RE表示）。结果显示，批内RSD为1.9%～3.6%，RE为－2.4%～6.0%；批间RSD为2.1%～3.0%，RE为－0.8%～4.0%。

2.5.5　提取回收率试验　按“2.3”项下方法配制哌柏西利低、中、高质量浓度的质控血浆样品（每样品平行6份），按“2.4”项下方法处理后，再按“2.1”项下条件进样分析，记录峰面积。精密吸取空白血浆，按“2.4”项下方法处理后，取上清液，加入哌柏西利质控工作溶液，使其质量浓度与前者对应（每样品平行6份），再按“2.1”项下条件进样分析，记录峰面积。以二者比值计算待测成分的提取回收率。结果显示，上述质量浓度下的哌柏西利和内标的平均提取回收率分别为61.2%、59.8%、64.0%、59.6%，RSD分别为5.4%、7.9%、1.9%、5.1%（n=6）。

2.5.6　基质效应试验　取不同来源的空白血浆，按“2.4”项下方法处理后，取上清液，加入哌柏西利质控工作溶液，使其质量浓度分别与3.00、150 ng/mL对应（每样品平行6份），再按“2.1”项下条件进样分析，记录峰面积；按“2.2.1”项下方法配制质量浓度与前者对应的对照品溶液，再按“2.1”项下条件进样分析，记录峰面积。以二者比值计算待测成分的基质因子，并以内标的基质因子为参照进行归一化处理。结果显示，在上述质量浓度下，哌柏西利内标归一化基质因子的RSD分别为1.8%、1.0%（n=6）。

2.5.7　稀释可靠性试验　按“2.3”项下方法制备质量浓度超过标准曲线最高质量浓度的血浆样品（每样品平行6份），分析前用空白血浆稀释至线性范围内（稀释因子为5），按“2.4”项下方法处理后，再按“2.1”项下条件进样分析。结果显示，稀释后样品实测质量浓度的RSD为1.1%（n=6）。

2.5.8　稳定性考察　按“2.2.1”项下方法配制哌柏西利质量浓度为1.00 mg/mL的储备液（每样品平行6份，下同），置于琥珀酸玻璃瓶中，考察其室温放置16 h、－20 ℃放置33 d的稳定性；按“2.3”项下方法配制哌柏西利质量浓度分别为1.00、200 ng/mL的血浆样品，置于透明聚丙烯管中，考察其室温放置16 h、4 ℃放置33 d的稳定性；按“2.3”项下方法配制哌柏西利质量浓度分别为3.00、150 ng/mL的质控血浆样品，考察其反复冻融（－80 ℃～室温）5次、－80 ℃放置24 h后再于室温放置24 h、室温放置24 h、自动进样器内放置24 h和48 h、－20 ℃和－80 ℃放置34 d的稳定性；取全血样品，加入待测物适量，使其最终质量浓度分别与3.00、150 ng/mL对应，室温放置2 h后分离血浆，以此时的实测结果与0 h时的实测结果进行比较，考察全血样品室温放置的稳定性。结果显示，在上述条件下，各样品中哌柏西利峰面积的RSD均不超过15%（n=6）。

2.6　生物等效性试验

2.6.1　研究对象　本临床研究方案及相关试验文件（知情同意书、招募广告、研究者手册等）经河北中石油中心医院医学伦理委员会批准，伦理审查批件号为IRB2021-084-01。

受试者纳入标准包括：年龄≥18周岁，男女均可；男性体质量≥50.0 kg，女性体质量≥45.0 kg；问诊、体格检查、生命体征、实验室检查（血常规、尿常规、血生化等，女性受试者还需包括血妊娠检查）、12-导联心电图、胸部CT、尿液药物筛查、酒精呼气试验等结果经研究者判定为正常或异常但无临床意义者。受试者排除标准包括：过敏体质或有食物、药物过敏史；有可能影响试验安全性及药物体内过程的疾病史，尤其是有胃肠道、肝脏疾病史；有可能影响试验安全性或药物体内过程的手术史及外伤史；目前患有任何不稳定或复发性疾病，或影响药物体内过程的疾病；筛选前3个月内使用过毒品或12个月内有药物滥用史；筛选前14 d内有用药史；嗜烟，试验进行期间不能停止吸烟；嗜酒，试验进行期间不能停止饮酒；筛选前90 d内有参加临床试验史；筛选前90 d内失血或献血≥400 mL；有晕针、晕血史；不能耐受静脉穿刺采血；哺乳期女性；半年内有生育计划、不愿意或不能采取有效的避孕措施；因神经、精神疾病或语言障碍等不能与医护人员交流或合作等。所有参加本研究的受试者均自愿签署知情同意书，并统一进行问诊、生命体征检查、体格检查、实验室检查及影像学检查等。

本研究中，空腹试验共纳入受试者24例，其中男性19例（79.2%）、女性5例（20.8%），年龄为22～45岁，体质量为50.7～86.8 kg；餐后试验共纳入受试者20例，其中男性18例（90.0%）、女性2例（10.0%），年龄为21～45岁，体质量为52.6～80.4 kg。

2.6.2　试验设计、给药方案与血样采集　本研究采用单中心、开放、单剂量、两制剂、两周期、两序列、交叉的试验设计。依据受试者入组顺序将其均分为2组，一组先服用受试制剂，再服用参比制剂；另一组则反之。

所有受试者于每周期用药前1 d入住Ⅰ期病房，进行统一生活管理。给药当天早晨，受试者以温水240 mL

送服哌柏西利胶囊受试制剂或参比制剂（125 mg，剂量按药品说明书设置），其中空腹试验受试者于用药前一晚9点统一进食，于次日早上8点左右开始服药，服药4 h后进食午餐；餐后试验受试者在用药前30 min开始进食高脂肪、高热量餐，30 min内结束进餐，于开始进餐起计30 min时服药。清洗期为14 d。

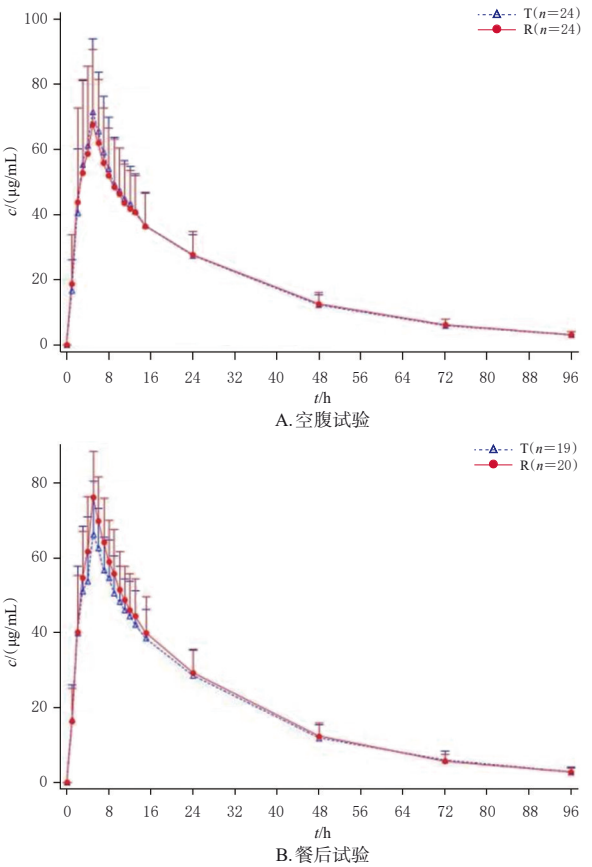
空腹、餐后试验生物样本采集时间相同，均为每周期0 h（用药前1 h内）和用药后1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、15、24、48、72、96 h，每次取血约3 mL。血样置于真空抗凝采血管（抗凝剂为乙二胺四乙酸二钾）中，经轻柔颠倒混匀5～8次，于2～8 ℃下以3 000 r/min离心10 min，取上层血浆约0.8 mL置于待测冻存管中，其余血浆置于备份冻存管中。全血离心和血浆分离均在采样后2 h内完成，并转移至－90～－60 ℃冰箱中保存；采用前文所述高效液相色谱-串联质谱法检测，以内标法计算待测物含量。

2.6.3　生物等效性评价结果　空腹试验中，所有受试者均按要求完成试验；餐后试验中，1例受试者提前退出（第2周期未服用受试制剂）。采用非房室模型法以SAS V9.4软件计算受试者口服受试制剂和参比制剂后哌柏西利的药动学参数，包括c_{max}、t_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$。受试者空腹、餐后单次口服受试制剂和参比制剂125 mg后哌柏西利的平均药-时曲线见图1，主要药动学参数见表1。

将受试者口服受试制剂和参比制剂后哌柏西利的主要药动学参数c_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$经对数转换后进行方差分析，采用（1－2α）置信区间法评价受试制剂与参比制剂是否具有生物等效性。若哌柏西利主要药动学参数c_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$的几何均数比（geometric mean ratio，GMR）的90%置信区间均在可接受范围（80.00%～125.00%）之内，即可判断2种制剂生物等效[3－5]。结果（表2）显示，在空腹、餐后状态下，受试者口服受试制剂和参比制剂后，其体内哌柏西利c_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$的GMR的90%置信区间均在可接受范围内，提示2种制剂生物等效。

采用Wilcoxon符号秩检验比较受试制剂和参比制剂的t_{max}。结果显示，在空腹、餐后条件下，受试者口服受试制剂和参比制剂后，其体内哌柏西利t_{max}组间比较差异均无统计学意义（P分别为0.724 6、0.069 3），提示2种制剂的吸收速度相当。

2.6.4　安全性评价　本研究参考美国国立癌症研究所发布的不良事件通用术语标准5.0版（Common Terminology Criteria for Adverse Events 5.0，CTCAE 5.0）评估不良事件的严重程度。空腹试验中，有9例受试者发生20次不良事件，发生率为37.5%（9/24），其中2级不良事件4例10次，其余均为1级不良事件，主要表现为白细胞降低（3例3次，12.5%）、红细胞降低（3例3次，12.5%）、中性粒细胞降低（3例3次，12.5%）。餐后试验中，有8例受试者发生16次不良事件，发生率为40.0%（8/20），其中3级不良事件1例1次，2级不良事件4例5次，其余均为1级不良事件，主要表现为结合胆红素升高（3例3次，15.0%）、白细胞降低（2例2次，10.0%）、中性粒细胞降低（2例2次，10.0%）。空腹、餐后试验过程中，均未见严重不良事件发生。



T：受试制剂；R：参比制剂

图1　受试者口服受试制剂和参比制剂后哌柏西利的平均药-时曲线（$\bar{x}\pm s$）

表1　受试者口服受试制剂和参比制剂后哌柏西利的主要药动学参数

药动学参数	空腹试验		餐后试验	
	受试制剂（n=24）	参比制剂（n=24）	受试制剂（n=19）	参比制剂（n=20）
t_{max}[a]/h	5.00（3.00～9.00）	5.00（3.00～8.00）	5.00（5.00～13.00）	5.00（2.00～12.00）
c_{max}（$\bar{x}\pm s$）/（ng/mL）	71.4±18.1	73.8±19.0	78.4±18.3	81.9±21.7
AUC_{0-t}（$\bar{x}\pm s$）/（h·ng/mL）	1 754±412	1 793±448	1 905±375	1 932±318
$AUC_{0-\infty}$（$\bar{x}\pm s$）/（h·ng/mL）	1 851±456	1 887±478	2 027±411	2 050±342
λ_z（$\bar{x}\pm s$）/（L/h）	0.031 8±0.004 3	0.032 0±0.004 0	0.031 0±0.005 4	0.030 6±0.004 7
$t_{1/2}$（$\bar{x}\pm s$）/h	22.22±3.30	21.93±2.55	23.05±4.54	23.20±3.94

a：以中位数（最小值～最大值）表示

表2　哌柏西利胶囊受试制剂/参比制剂的生物等效性评估（%）

药动学参数	空腹试验				餐后试验			
	GMR	90%置信区间	个体内变异系数	把握度	GMR	90%置信区间	个体内变异系数	把握度
c_{max}	97.07	92.41～101.97	9.96	100	95.80	89.27～102.80	12.59	99.67
AUC_{0-t}	98.41	94.82～102.14	7.51	100	97.27	93.79～100.89	6.48	100
$AUC_{0-\infty}$	98.52	94.85～102.34	7.69	100	97.37	93.90～100.98	6.44	100

3 讨论

哌柏西利胶囊为全球首个上市的CDK4/6抑制剂，其联合芳香化酶抑制剂应用于HR阳性/HER2阴性晚期或转移性乳腺癌是美国国家综合癌症网络指南推荐的一线方案[7]，临床应用广泛且市场价值较大，已成为我国仿制药研发的热门品种。本研究在中国健康受试者体内开展哌柏西利胶囊（125 mg）的生物等效性试验，不仅可为仿制药研究提供相关数据支持，还可为患者的临床治疗提供新的选择。

本研究将国产与原研哌柏西利胶囊的药动学参数进行对比研究，结果显示，空腹试验中，参比制剂的t_{max}为5.00（3.00～8.00）h，与已有同剂量哌柏西利胶囊生物等效性研究的结果[t_{max}均值6.00（4.00～8.00）h]相近；$t_{1/2}$为（21.93±2.55）h，与该文献的结果[（22.95±4.24）h]亦相似[8]。餐后试验结果显示，高脂肪、高热量餐对受试制剂的影响与参比制剂相近。与空腹试验相比，餐后试验受试者的c_{max}略有升高，t_{max}略有延迟，该结果也与已有文献报道相似[8]。

国内既往研究中，空腹状态下，哌柏西利c_{max}、AUC_{0-t}的个体内变异系数分别为10.91%、9.77%；餐后状态下，哌柏西利c_{max}、AUC_{0-t}的个体内变异系数分别为7.73%、6.17%[8]。本研究中，哌柏西利c_{max}、AUC_{0-t}的个体内变异系数在空腹试验中分别为9.96%、7.51%，在餐后试验中分别为12.59%、6.48%。尽管上述药动学参数均为低变异，但与已有文献有所差异，可能与纳入受试者的年龄、性别、种族，药物体内吸收、分布、代谢、排泄过程和药物解离构成不同有关[9]。

为充分描述及估计受试、参比制剂的AUC、药物体内的暴露速度、暴露程度及暴露量，本研究针对哌柏西利胶囊体内过程（吸收、分布、代谢、排泄）设计了个体化的生物样本采集点，并在t_{max}附近适当增加了采集点。结果显示，在空腹、餐后状态下，哌柏西利胶囊受试制剂c_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$的GMR的90%置信区间均在参比制剂的80.00%～125.00%内，提示2种制剂生物等效。

本研究未见严重不良事件发生，空腹、餐后试验中常见的不良事件为血液学不良事件，包括白细胞降低、中性粒细胞降低等，不良事件发生率分别为37.5%、40.0%。已有文献报道，空腹、餐后试验不良事件发生率分别为53.3%、40.0%，常见不良事件为血液学不良事件（37.5%）[8]；一项在日本受试者中开展的哌柏西利药动学、安全性的Ⅰ期研究表明，血液学毒性为该药常见的治疗相关不良事件，以中性粒细胞减少和白细胞减少为主[10]。上述研究均与本研究结果相似。

综上所述，在受试者空腹、餐后状态下，哌柏西利受试制剂与参比制剂生物等效，且安全性相当。

参考文献

[1] 张帆，毛大华. CDK4/6抑制剂治疗HR阳性和HER2阴性晚期乳腺癌的作用机制研究进展[J]. 医学综述，2021，27（12）：2349-2353.

[2] 国家药监局. 国家药监局关于发布仿制药参比制剂目录（第二十二批）的通告：2019年第56号[EB/OL].（2019-08-19）[2022-10-30]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20190827163001195.html.

[3] 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].（2016-03-08）[2022-10-30]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20160318210001725.html.

[4] 国家食品药品监督管理总局. 总局关于发布普通口服固体制剂参比制剂选择和确定等3个技术指导原则的通告：2016年第61号[EB/OL].（2016-03-18）[2022-10-30]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20160318210001725.html.

[5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典：四部[S]. 2020年版. 北京：中国医药科技出版社，2020：460-466.

[6] U. S. Food and Drug Administration. Draft guidance on palbociclib[EB/OL]. [2022-10-30]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Palbociclib_oral%20capsule_RLD%20207103_RC04-16.pdf.

[7] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in Oncology（NCCN Guidelines®）：breast cancer[EB/OL]. [2022-10-30]. https://nccn.medlive.cn/guide/detail/295.

[8] CHU N N，ZHANG L，WANG J K，et al. Bioequivalence study of palbociclib capsules in healthy Chinese subjects under fasting and fed conditions[J]. Clin Drug Investig，2022，42（1）：53-63.

[9] 白万军，孙雪，高瑾，等. 坎地沙坦酯氨氯地平片的人体生物等效性试验[J]. 中国新药杂志，2022，31（17）：1712-1717.

[10] TAMURA K，MUKAI H，NAITO Y，et al. Phase Ⅰ study of palbociclib，a cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor，in Japanese patients[J]. Cancer Sci，2016，107（6）：755-763.

（收稿日期：2022-12-16　修回日期：2023-04-19）

（编辑：张元媛）