

耐受性研究

Tolerance Study

单次静滴米卡芬净钠在健康成年志愿者的耐受性

Tolerance of single intravenous injection micafungin in Chinese healthy volunteers

白楠¹, 李晓娇², 蔡芸¹,
梁蓓蓓¹, 王睿¹

(1. 中国人民解放军总医院 临床药理室, 北京 100853; 2. 厦门大学医学院 药理学系, 福建 厦门 361005)

BAI Nan¹, LI Xiaojiao², CAI Yun¹,
LIANG Beibe¹, WANG Rui¹*(1. Department of Clinical Pharmacology, Division of Medical Support of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; 2. Department of Pharmacy, Medical College of Xiamen University, Xiamen 361005, Fujian Province, China)*

收稿日期: 2010-07-02

修回日期: 2010-08-20

作者简介: 白楠 (1982-), 女, 主管药师, 主要从事新药药代动力学研究

通讯作者: 王睿, 研究员, 博士生导师

Tel (010) 66939409

E-mail wangrui301@vip.sina.com

摘要:目的 评价中国健康受试者单次静脉滴注 3 种不同剂量注射用米卡芬净钠 (抗真菌药) 的安全性和耐受性。方法 选择 12 名 18~45 岁健康受试者, 男女各半, 用自身三交叉试验设计, 用分层随机法, 依次接受静脉滴注 3 种不同剂量的米卡芬净钠, 观察并记录受试者临床体征及各种生化指标结果, 采用方差分析比较给药前后各项指标变化。结果 单次静脉滴注米卡芬净钠 50、100、150 mg 前后, 受试者的体征及实验室检查指标变化, 未见具有临床意义的差异。结论 中国健康人群受试者恒速静滴 3 个剂量 (50、100、150 mg·h⁻¹) 米卡芬净均具有较好的耐受性。

关键词: 米卡芬净; 安全耐受性; 抗真菌

中图分类号: R969.1; R978.5 文献标识码: A

文章编号: 1001-6821(2010)10-0743-03

Abstract Objective To assess the safety and toleration of single intravenous injection micafungin in Chinese healthy volunteers **Methods**

This was a randomized 3-way cross over single dose study in healthy Chinese adults. Twelve health subjects (6 males, 6 females) were screened and randomized to three different dose. The tolerability was assessed by monitoring adverse events (AEs) and laboratory parameters.

Results The vital signs, clinical symptoms and laboratory tests of three doses were mainly in the normal range. **Conclusion** The results suggested that the tolerance of micafungin is good, and 50、100、150 mg·h⁻¹ of micafungin at intravenous injection for clinical use is acceptable.

Key words micafungin; safety and toleration; antifungal

米卡芬净 (micafungin) 是由日本藤泽公司开发的一种潜在的 1, 3-β-D-葡聚糖合成酶抑制剂, 于 2002 年 12 月在日本上市^[1-4], 被批准用于念珠菌和曲霉菌引起的真菌血症、呼吸道真菌病、胃肠道真菌病; 是继卡泊芬净之后, FDA 批准的第 2 种棘白菌素类抗真菌药物; 于 2007 年 7 月在我国上市。其抗菌谱广, 在体内、外对曲霉菌、念珠菌均有抗菌活性^[5], 目前被批准用于治疗食道念珠菌感染、骨髓移植及 AIDS 患者中性粒细胞减少症的预防治疗。在美国还被推荐用于造血干细胞移植患者系统性真菌感染的预防。

成人推荐剂量^[6]: 作为干细胞移植前的预防用药, 为 50 mg·d⁻¹; 治疗食道念珠菌感染的剂量为 150 mg·d⁻¹, 静脉滴注 1 h。米卡芬净具有良好的安全性, 药物不良反应发生率很低, 并且很少影响到药物治疗^[7], 常见不良反应有高胆红素血症 (3.3%)、恶心

(2.4%)、腹泻(2.1%)、白细胞减少和嗜酸粒细胞增多等;静脉给药者可有注射部位局部静脉炎和血栓性静脉炎。不良事件的类型和发生率在成人和儿童基本相似。其他如皮疹、瘙痒、面部肿胀和血管舒张、过敏和溶血亦有报道。临床试验显示^[8,9],日美民族间不良事件种类和发生比率略有不同,最大耐药量也有差别。

材料、对象和方法

1 试验设计

用单中心、自身三交叉、分层随机的研究方法。本试验方案设计遵照ICH和GCP原则,经解放军总医院医学伦理委员会审批。

2 受试者选择标准

18~45岁的健康受试者,年龄范围差距不大于10岁;体质量在正常范围内,且体质量 ≥ 50 kg,体质量指数(BMI)在 $19\sim 24\text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ 内;在研究开始前,每个受试者接受一次全面体检,通过询问病史、体格检查、生命体征、临床实验室检查、胸部X射线检查、十二导心电图等证实身体健康,检查结果正常、依从性好的受试者方可入选。

试验前,充分了解试验内容与可能出现的不良反应后,自愿参加本项临床试验,书面签署知情同意书,允许中途退出试验。

3 药品和仪器

注射用米卡芬净钠(商品名: Mycamine),规格:每瓶50 mg,批号:0641,阿斯泰来(中国)制药有限公司提供。

Sysmex SE 9000全自动血液分析仪,日本东亚公司产品;7180全自动生化分析仪,日本日立公司产品;Urisys 2400全自动尿液分析仪,德国罗氏公司产品;MAC-1200十二导心电图仪,美国GE Marquette公司产品。

4 分组与给药

于给药前1天,全部受试者入住解放军总医院I期试验病房住院观察。统一膳食,禁烟酒,定时监测。按随机设计的给药顺序,每位受试者依次接受3个不同剂量的静脉滴注米卡芬净钠(50、100、150 mg $\cdot\text{h}^{-1}$)进行安全耐受及药代动力学试验研究,每周试验间隔时间为4日清洗期。

如果未出现明显的不可耐受性或有临床意义的临床表现和实验室检查异常或必须停止用药的任何其他发现,试验将持续进行。如果出现以上任何情况,需迅速给予治疗,并应停止给药。

5 观察指标

症状及体征 给药前及静滴开始后2.5、5、26、50、70 h连续监测体温、脉搏、呼吸频率及血压。给药前1天及出组前,进行全面体检。

实验室检查 于给药前1日、给药后3日,试验研究人员对受试者进行血常规、生化、尿常规检查及心电图检查,着重监测受试者的肝、肾功能指标。由合格医生及时审阅,并记录任何具有临床意义的发现。

药物不良反应观察 试验期间,密切观察有过敏现象、恶心、肝肾功能及实验室指标异常等不良事件,并记录其表现、发生时间、程度、处理经过、持续时间及转归。如果出现明显的不可耐受性,或有临床意义的临床表现和实验室检查异常,或必须停止试验的任何其他发现等异常情况,需迅速给予治疗,并应停止进一步试验。按有关、很可能有关、可能有关、可能无关、无关5级评定。如有严重药物不良反应发生,应立即封存所用药品及使用器械,采取急救措施;并于24 h内向申办单位负责人、项目负责人、解放军总医院国家药物临床试验机构和伦理委员会、国家食品药品监督管理局药品注册司报告,然后填写严重不良事件报告表,迅速报告上述部门。

6 统计学分析

将受试病例资料经核对无误后,双份录入计算机,建立数据库,组间比较用方差分析及单因素方差分析。

结 果

1 一般资料

本研究纳入12名受试者,男女各6名,各组入选受试者年龄(25.83 ± 3.97)岁,体质量指数(22.2 ± 1.89) $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$,入选受试者一般条件均衡,具较好的可比性,在此条件下进行耐受性试验,结果可靠,评价合理。

2 生命体征评价

受试者给药后体温、脉搏、呼吸频率及血压均在正常生理范围内波动,波动变化与个体差异有关,均无临床意义。

3 对实验室结果评价

血常规 血常规检查结果显示,受试者于试验前后,各剂量组未发现有临床意义的异常变化。其中N、L在第1周期和第2周期给药前后,检查数值间比较差异有统计学意义($P < 0.05$);其他血常规指标,给

药前后差异无统计学及临床意义。以上差异经临床医生判断分析均无临床意义。

血生化 血生化检查结果显示,受试者于试验前后,各剂量组均未发现有临床意义的异常变化。其中CK、LDH N、L在第1周期和第2周期给药前后,检查数值间比较差异有统计学意义($P < 0.05$);在第1周期给药前后比较TP差异有统计学意义($P < 0.05$);其他血生化指标,给药前后差异无统计学及临床意义。以上差异经临床医生判断分析均无临床意义。

不良反应分析 在本试验过程中发现,共发生4例次轻度不良反应。其中,在第2次给药前,1例受试者有咽干感,诊断为扁桃体肿大;于当日早8:00开始服用阿莫西林,0.5 g bid,连续服药5 d后症状消失;该不良事件经临床医生诊断可能与用药无关。在第1次给药后,1例受试者L绝对值升高($3.76 \times 10^9 L^{-1}$)。在第1次给药后和第2次给药后,1例受试者均分别出现L绝对值升高(4.24×10^9 , $3.83 \times 10^9 L^{-1}$);在第3次给药后,出现E值降低(8×10^{-3}),此异常经临床医生判断分析,均无临床意义。

讨 论

由于各种原因引起的免疫低下患者增多,真菌感染的发病率显著升高,尤其是深部真菌感染的发病率和病死率逐年增加。目前抗真菌药物仍难以满足临床对药物疗效及安全性和耐受性的要求。两性霉素B曾被认为是抗真菌治疗的"金标准"用药,但因其安全性和耐受性不佳,其剂型和脂质体剂型均可导致肾毒性和急性输注相关的毒性。米卡芬净是继卡泊芬净后FDA批准的第2种棘白菌素类药物,是 β 葡聚糖合成酶抑制剂,对念珠菌属、曲霉菌属有广泛抗菌作用。这类结构的化合物,于很多对唑类药物产生耐药性的真菌有良好的抗菌活性,且对真菌细胞的选择性较强,且对人体正常细胞影响不大,具有低毒高效的临床效果。

米卡芬净临床常见不良反应有静脉炎,畏寒、发热,消化系统不良反应(恶心)、腹泻及稀便,收缩压和心率升高,神经系统不良反应(头痛、无力等),高胆红素血症,白细胞减少症、嗜酸粒细胞增多等^[10]。本试验中,健康受试者中收缩压和心率变化因个体差异而表现为升高或降低,但均在正常生理调节范围内。嗜

酸性粒细胞直接计数(E)出现1例次降低,淋巴细胞绝对值有3例次增高。以往文献尚未见报道,在以后临床应用中应给予关注。

本试验结果发现,米卡芬净静脉滴注后未见严重的临床不良反应;实验室检查肝功能、肾功能、血常规、血生化、尿常规及心电图等未见有临床意义的改变,说明在米卡芬净3个剂量(50 100 150 mg $\cdot h^{-1}$)在中国健康受试者中耐受性较好。

参考文献:

- [1] Keda F. Antifungal activity and clinical efficacy of micafungin (funguard) [J]. *Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi*, 2005; 46: 217-222.
- [2] Pettergell K, Mynhardt J, Kluyts T, et al. Successful treatment of oesophageal candidiasis by micafungin: a novel systemic antifungal agent [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004; 20: 475-481.
- [3] Groll AH, Mickiene D, Petratis V, et al. Compartmental pharmacokinetics and tissue distribution of the antifungal echinocandin lipopeptide micafungin (FK463) in rabbits [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004; 48: 3322-3327.
- [4] Fujisawa Healthcare Inc. Fujisawa changes its expectation for approval of micafungin, a candidin antifungal agent in US [EB/L]. <http://www.fujisawa.co.jp>, 2003-02-03.
- [5] Chandrasekar PH, Sobel JD. Micafungin: a new echinocandin [J]. *Clin Infect Dis*, 2006; 42: 1171-1178.
- [6] Wingard RL, Kubilis P, Lee L, et al. Clinical significance of nephrotoxicity in patients treated with amphotericin B for suspected or proven aspergillosis [J]. *Clin Infect Dis*, 1999; 29: 1402-1407.
- [7] Kuse ER, Chetchotakd P, da Cunha CA, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial [J]. *Lancet*, 2007; 369: 1519-1527.
- [8] Akachi N, Kusachi S, Oda S, et al. Clinical effects of micafungin, a novel echinocandin antifungal agent, on systemic fungal infections in surgery, emergency, and intensive-care medicine: evaluation using the AKOTT algorithm [J]. *J Infect Chemother*, 2009; 15: 219-227.
- [9] Seibel NL, Schwartz C, Arieta A, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of micafungin (FK463) in febrile neutropenic pediatric patients [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005; 49: 3317-3324.
- [10] Himenz J, Cagnoni P, Simpson D, et al. Pharmacokinetic and maximum tolerated dose study of micafungin in combination with fluconazole versus fluconazole alone for prophylaxis of fungal infections in adult patients undergoing a bone marrow or peripheral stem cell transplant [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005; 49: 1331-1336.