四川大学学报（医学版）
J Sichuan Univ（Med Sci Edi） 2019，50(5)：752－756

# 阿那曲唑片在中国健康绝经期女性志愿者的人体生物等效性研究

冯仕银[1]，刘宏伟[1,2]，王海英[1]，蔡林芮[1]，陈　卓[1]，王　晶[1]，
苏　旭[1]，邹　琴[1]，郭伟一[1]，陈令武[4]，余　勤[1△]

1. 四川大学华西第二医院 国家药物临床试验机构（成都 610041）；2. 四川大学华西第二医院 妇科（成都 610041）；
3. 出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室（四川大学）（成都 610041）；4. 扬子江药业集团有限公司（泰州 225300）

**【摘要】 目的** 评价在空腹和餐后条件下健康绝经期女性单次口服阿那曲唑受试制剂与参比制剂的生物等效性。**方法** 采用开放、随机、双周期、自身交叉试验设计，各纳入 24 例健康绝经后期女性志愿者，分别在空腹和餐后服用 1 mg 阿那曲唑受试制剂和参比制剂后，采用高效液相色谱-串联质谱（LC-MS/MS）法测定阿那曲唑的血药浓度。使用 Phoenix WinNonlin 6.3 版中的非房室模型分析，计算药代动力学参数并评价两种阿那曲唑空腹及餐后服用的生物等效性。**结果** 在空腹和餐后条件下健康绝经后期女性志愿者口服受试制剂和参比制剂后的主要药代动力学参数（$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-t}$、$C_{max}$）的几何均数比值 90%置信区间均在 80.00%～125.00%的范围内。餐后给药与空腹给药相比，$t_{max}$延长，$C_{max}$降低，而 $AUC$ 和 $t_{1/2}$基本一致。**结论** 在空腹和餐后条件下阿那曲唑受试制剂与参比制剂具有生物等效性。

**【关键词】** 阿那曲唑　空腹　餐后　LC-MS/MS 检测法　生物等效性

乳腺癌是一种激素依赖性的全身性疾病[1]，对于中晚期老年乳腺癌患者，延长寿命、提高生活质量最为重要，建议选择机体损伤小、全身反应轻的治疗方法，使用激素药物进行辅助内分泌治疗正是这样一种选择[2－4]。

绝经后的女性卵巢已不再分泌雌激素，其雌激素主要是由肾上腺、脂肪、肌肉等性腺外组织的雄激素经芳香化酶转化而来[5]，而雌二醇主要是由雄烯二酮在外周组织中的芳香化酶复合物的作用下转化为雌酮，雌酮随后转化为雌二醇[6]。降低乳腺癌妇女循环中的雌二醇水平有利于治疗。阿那曲唑为一种高选择性、高效的第三代非甾体类芳香化酶抑制剂，通过抑制绝经后女性患者肾上腺中生成的雄烯二酮转化为雌酮，进而降低血浆雌激素水平，从而抑制乳腺肿瘤的生长，同时阿那曲唑对肾上腺皮质类固醇或醛固酮的生成没有明显影响，可以用作绝经后晚期乳腺癌患者内分泌一线治疗药物，能够有效提高疾病客观缓解率和延长疾病进展时间[7]。多个临床试验结果也都表明，在乳腺癌辅助治疗领域第三代芳香化酶抑制剂的疗效已经超过三苯氧胺，且不良反应的发生率更低[8－12]，适用于绝经后妇女的晚期乳腺癌的治疗。

扬子江药业集团有限公司生产的阿那曲唑片已获得国家食品药品监督管理总局（CFDA）生产批件（国药准字 H20050328），现根据 CFDA 要求进行上市后药物一致性评价。

## 1　对象和方法

### 1.1　对象

本研究包括空腹和餐后给药两个生物等效性试验，每个试验分别纳入 24 例已自然绝经或人工绝经的女性。要求雌二醇（$E_2$）＜20 pg/mL，卵泡刺激素（FSH）＞40 mIU/mL；年龄 18～65 周岁；体质量≥50 kg，体质指数（BMI）在 19～28 kg/m$^2$范围内。志愿者在试验前签署知情同意书，体格检查、血尿常规、肝肾功能、心电图、腹部 B 超、妇科 B 超、胸片等检查等合格后参加试验。志愿者在试验前 14 d 及试验期间未服用其他任何药物，试验期间禁烟酒或含咖啡因的饮料。试验方案经四川大学华西第二医院临床试验伦理专业委员会批准，批件号：Y2017001-01。

### 1.2　给药方案与血样采集

空腹及餐后预试验 $C_{max}$、$AUC_{0-t}$及 $AUC_{0-inf}$的个体内变异系数（$CV$）均小于 10%，按照 Intra-subject $CV$＝10%来估算正式试验的样本量。假设受试制剂和参比制剂的几何均数比值为 1.05，双单侧 $\alpha$＝0.05，检验效能 $\beta$＝90%，假设正式试验中空腹试验和餐后试验各需要 8 例可评估的受试者，根据指导原则[13]规定，可评价的受试者数目不应小于 18 例，考虑 20%的脱落率，正式试验空腹试验和餐后试验则应至少各入组 24 例受试者。空腹试验时 1 例受试者在第Ⅰ周期给药前主动退出，未服用药物；4 例受试者因发生了“不符合入选标准第一条：$E_2$＜20 pg/mL，FSH＞40 mIU/mL”的严重方案偏离，经数据审核会讨论剔除，不纳入 PK 和 BE 数据集。餐后试验中有 2 例受试者在第Ⅰ周期给药前退出，未服用药物；有 2 例受试者因发生了“不符合入选标准第一条：$E_2$＜20 pg/mL，FSH＞40 mIU/mL”的严重方案偏离，经数据审核会讨论剔除，不纳入 PK 和 BE 数据集。

空腹组和餐后组为两个独立的试验。志愿者随机分配接受受试制剂或参比制剂的顺序，清洗期为 15 d。给药前 1 d志愿者统一食用标准晚餐，保持空腹 10 h 以上，次日依照给药随机表，服用相应受试制剂或参比制剂。

空腹组给药当日清晨约 8:00 志愿者空腹口服受试制剂或参比制剂 1 mg，用 240 mL 温开水送服。用药前 1 h 内和用药后 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5、3、6、9、12、24、48、72、96、120、144、168 h 采集静脉血约 4 mL 至含 EDTA-K2 抗凝

△ 通信作者，E-mail：908929936@qq.com

剂的真空采血管中。全血样本 2～5 ℃、2 700 ×$g$ 离心 6 min，分离上层血浆保存在（－70±10）℃冰箱中。

餐后给药试验当日清晨志愿者进食高脂餐。进餐 30 min后用 240 mL 温开水吞服 1 mg 受试制剂或参比制剂。用药前 1 h 内和用药后 0.33（20 min）、0.67（40 min）、1、2、3、4.5、5、5.5、6、8、12、24、48、72、96、120、144 和 168 h 采集静脉血约 4 mL。其他的试验要求与空腹给药试验一致。

### 1.3　药品与试剂

阿那曲唑片：受试制剂商品名艾达，扬子江药业集团有限公司生产，规格 1 mg/片，批号：16090611，有效期 2018 年 8 月；参比制剂：商品名瑞宁得，阿斯利康制药有限公司生产，规格 1 mg/片，批号：HC0236，有效期 2021 年 3 月。

阿那曲唑对照品，购自 TRC，批号为 5-GBH-105-1，纯度为 98.0%，复检日期为 2019 年 7 月 12 日。内标阿那曲唑-d12 标准品采购自 TRC，批号为 5-GBH-105-1，纯度为 98.0%，复检日期为 2019 年 7 月 12 日。

流动相用甲醇为色谱纯，实验用水为 Millipore 水处理系统产生的超纯水。

### 1.4　仪器与色谱质谱条件

采用日本岛津公司的 Prominence，20 Series；美国 AB 公司，API4000 三重四级杆串联质谱仪。色谱柱为 Phenomenex，Gemini®5 μm C18 110A（50 mm×2 mm）。流动相：A 泵为 0.1% 甲酸水溶液，B 泵为甲醇。流速为 0.6 mL/min。柱温：40 ℃，进样器温度设置为 5 ℃。

质谱条件：电喷雾电离离子源（ESI）；喷雾器电压 3 000 V；温度 500 ℃；入口电势（EP）10 V；喷雾气（$N_2$）压力 75 psi；碰撞气（$N_2$）压力 8 psi；气帘气体（$N_2$）压力 40 psi；正离子方式检测；用于定量分析的离子反应分别为质荷比（$m/z$）294.0→225.1（阿那曲唑）、$m/z$ 306.1→237.2（阿那曲唑 d12）。

### 1.5　血浆样品处理

50 μL 血浆样品加入 50 μL 质量浓度为 15 ng/mL 的内标工作液，再加 500 μL 的乙腈后加盖涡旋混匀 5 min，3 000×$g$离心 5 min 后，转移 150 μL 上清液加入 150 μL 0.1%甲酸水溶液，加盖涡旋混匀 2 min，进样 5 μL。

### 1.6　方法学评价

**1.6.1　选择性**　测定含有内标的空白基质、不含内标的空白基质、试剂空白和 6 个空白基质样本，考察阿那曲唑的响应值；考察空白基质、试剂空白、仅添加阿那曲唑的 ULOQ 样品在内标峰区域是否有明显干扰。

**1.6.2　基质效应**　6 个不同来源的空白基质，提取后加入分析物和内标配制成低浓度质控（LQC）和高浓度质控（HQC）样品进样浓度，进样后记录峰面积；按 LQC 和 HQC 样品进样浓度配制的纯溶液（包含内标），进样后记录峰面积，分别计算 6 个不同来源基质样品中分析物和内标归一化基质效应（ISTD）的基质效应。

**1.6.3　标准曲线与定量下限（LLOQ）**　连续 3 d 配制质量浓度 0.500、1.00、3.00、8.00、20.0、40.0、90.0、100 ng/mL 的血浆样品，按“1.5 血浆样品处理”项下操作；以阿那曲唑质量浓度作横坐标（$x$），阿那曲唑与内标的峰面积比（R）作纵坐标（$y$），加权（$1/x^2$）最小二乘法回归运算。

**1.6.4　精密度与回收率**　配制 50 μL 阿那曲唑质量浓度为 0.50、1.50、7.50、40.00、80.00 ng/mL 的最低定量限（LLOQ）、LQC、低中浓度质控（LMQC）、中浓度质控（MQC）和 HQC 血浆质控样本各 6 份，连续测定 3 批，根据测定结果计算方法精密度。按“1.5 血浆样品处理”方法处理 LQC、MQC 和 HQC 各 3 个样品，进样记录峰面积，另外提取 9 个空白基质样品，用提取后的空白基质配制成浓度 LQC、MQC 和 HQC 的回收率样品进样，记录峰面积，两者峰面积之比求得回收率。

**1.6.5　稳定性**　考察全血样品稳定性，全血样品配制成 LMQC 浓度并在 37 ℃孵育 10 min 后被分装，并分别在分装即时（t0）、室温放置 2 h（t2RT）和湿冰上放置 2 h（t2WI）3 个时间点后收集制成血浆样品，每个时间点至少包含 3 个重复样品。血浆样品按“1.5 血浆样品处理”后按照分析方法进行测定，测定峰面积比率（分析物/内标）与零时刻对照样品进行比较，如果峰面积比率的准确度在 85.0%～115%范围内，则认为稳定性可接受，则认为稳定性可接受。

另外，配制 LQC 和 HQC 的血浆样品考察在－10～－30 ℃及－60～－80 ℃条件下保存 176 d、在－10～－30 ℃及－60～－80 ℃条件下反复冻融 5 次、在室温放置 24 h 时的稳定性，样本按“1.5 血浆样品处理”制备后的，在 2～8 ℃条件下放置 72 h 进行测定。

**1.6.6　溶血和高脂样品的评价**　在空白血浆中加入 2%全血配制成溶血空白基质，用溶血空白基质配制 LQC 和 HQC 的溶血样本各 6 个。使用同一批次的天然高脂血（三酰甘油质量浓度≥300 mg/dL）配制成 LQC 和 HQC 的高脂样品各 6 个。计算平均准确度须在 85.0%～115.0%范围内。

### 1.7　统计学方法

使用 Phoenix WinNonlin 6.3 版中的非房室模型分析，计算药代动力学参数。

本研究使用 SAS 7.1 版本，将主要药代动力学参数 $C_{max}$、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$ 进行对数转换后进行方差分析（ANOVA），制剂组别、周期、序列组别作为固定效应，受试者作为随机效应。计算对数变换后的药代动力学参数的受试制剂和参比制剂的最小二乘法均值（LSM）、几何均值比值（受试制剂/参比制剂）及其 90%$CI$。此外在方差分析的基础上进行双单侧 $t$ 检验。$\alpha$=0.05。

$T_{max}$ 使用 Hodges-Lehmann 检验（Hodges-Lehmann's median analysis）对未变换值进行非参数分析，计算出差的中位数（受试制剂-参比制剂）及其 90%$CI$。

采用置信区间法进行生物等效性评价。若受试制剂与参比制剂药代参数 $C_{max}$、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$ 几何均值比率（受试制剂/参比制剂）的 90% 置信区间均落在 80.00%～125.00%范围内，则可判断为受试制剂与参比制剂生物等效[14]。

## 2 结果

### 2.1 方法学评价结果

**2.1.1** 选择性 阿那曲唑和内标的保留时间为 1.52 min、1.59 min;在含有内标的空白基质、不含内标的空白基质、试剂空白和 6 个空白基质样本中,阿那曲唑的响应值≤平均 LLOQ 响应的 20.0%;在空白基质、试剂空白、仅添加阿那曲唑的 ULOQ 样品中,在内标峰区域未见明显干扰(≤零浓度样品内标响应的 5.0%),表明阿那曲唑的选择性符合要求。

**2.1.2** 基质效应 分别计算 6 个不同来源的基质样本中分析物和内标的基质效应因子和内标归一化基质效应。结果阿那曲唑基质效应因子和内标归一化基质效应见表 1,由此可见内标归一化基质效应的%*CV* 值均≤15.0%。

**表 1 6 个不同来源空白血浆的基质效应因子及内标归一化基质效应**

| 样品 | 基质效应因子 | 内标基质效应因子 | 内标归一化基质效应因子 |
|---|---|---|---|
| LQC | | | |
| $\bar{x}\pm s$ | 0.964±0.018 | 0.980±0.011 | 0.984±0.020 |
| %*CV* | 1.8 | 1.2 | 2.1 |
| HQC | | | |
| $\bar{x}\pm s$ | 0.996±0.005 | 0.998±0.004 | 0.998±0.007 |
| %*CV* | 0.5 | 0.4 | 0.7 |

**2.1.3** 标准曲线与定量下限 3 d 内制备的标准曲线分别为 $y=0.082\ 6x-0.000\ 791$,$r^2=0.999\ 4$;$y=0.078\ 6x+0.001\ 40$,$r^2=0.999\ 5$;$y=0.077\ 1x+0.001\ 25$,$r^2=0.999\ 1$。标准曲线各点偏差均符合要求,$r^2$ 均>0.99 表明阿那曲唑标准曲线在 0.500~100 ng/mL 浓度范围内线性关系良好,准确测定的 LLOQ 为 0.500 ng/mL。

**2.1.4** 精密度、准确度和回收率 阿那曲唑 5 个浓度的质控样本的日内精密度相对标准偏差(*RSD*)为 0.70%~6.30%,日间 *RSD* 为 1.40%~5.40%,具体结果见表 2。阿那曲唑日内准确度偏差为-5.00%~4.00%,日间准确度偏差为-3.80~2.30。LQC、MQC 和 HQC 的平均回收率分别为 92.9%、100.1、102.5%,内标回收率为 100.9%。

**表 2 方法学评价精密度结果**

| 理论质量浓度/(ng/mL) | 日内平均质量浓度/(ng/mL) | | | 日内精密度 *RSD*/% | | | 日间平均质量浓度/(ng/mL) | 日间精密度 *RSD*/% |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 批次 | 2 批次 | 3 批次 | 1 批次 | 2 批次 | 3 批次 | | |
| 0.500 | 0.517 | 0.497 | 0.506 | 6.30 | 4.80 | 5.30 | 0.507 | 5.40 |
| 1.50 | 1.55 | 1.51 | 1.53 | 1.60 | 2.00 | 3.20 | 1.53 | 2.40 |
| 7.50 | 7.55 | 7.45 | 7.61 | 1.50 | 0.70 | 1.90 | 7.53 | 1.70 |
| 40.0 | 40.8 | 40.2 | 41.6 | 1.70 | 2.10 | 1.40 | 40.9 | 2.10 |
| 80.0 | 77.9 | 76.0 | 77.3 | 1.10 | 0.80 | 1.20 | 77.0 | 1.40 |

**2.1.5** 稳定性 全血样品在 t2RT 与 t0 比峰面积比率的准确度为 100.5%,在 t2WI 与 t0 比峰面积比率的准确度为 101.8%。

血浆样品在不同稳定性条件下的测定浓度与 t0 样本浓度比较,在-10~-30 ℃保存 176 d LQC 的 *RSD* 为 3.3%、HQC 的 *RSD* 为 4.0%;在-60~-80 ℃条件下保存 176 d LQC 的 *RSD* 为 2.2%、HQC 的 *RSD* 为 3.1%;在-10~-30 ℃条件下反复冻融 5 次 LQC 的 *RSD* 为 2.4%、HQC 的 *RSD* 为 2.9%;在-60~-80 ℃条件下冻融循环 5 次 LQC 的 *RSD* 为 1.5%、HQC 的 *RSD* 为 2.6%;血浆样品室温放置 24 h LQC 的 *RSD* 为 1.7%、HQC 的 *RSD* 为 3.3%;制备后血浆样品在 2~8 ℃条件下放置 72 h LQC 的 *RSD* 为 1.5%、HQC 的 *RSD* 为 1.9%。

**2.1.6** 溶血和高脂样品的评价结果 在含有 2%溶血全血的人血浆中 LQC 平均准确度为 99.3%,HQC 的平均准确度为 100.3%;在≥300 mg/dL 三酰甘油水平的人血浆中 LQC 平均准确度为 98.7%,HQC 的平均准确度为 100.9%,溶血和高脂样品的平均准确度均在 85.0%~115.0%范围内。

### 2.2 血药浓度-时间曲线

空腹状态下 19 例受试者单次口服 1 mg 阿那曲唑片的受试制剂与参比制剂后血药浓度-时间曲线见图 1;餐后试验 20 例受试者单次口服 1 mg 阿那曲唑片受试制剂或参比制剂后血药浓度-时间曲线见图 2,主要药代参数均值见表 3,可见空腹和餐后状态下阿那曲唑试验制剂与参比制的体内

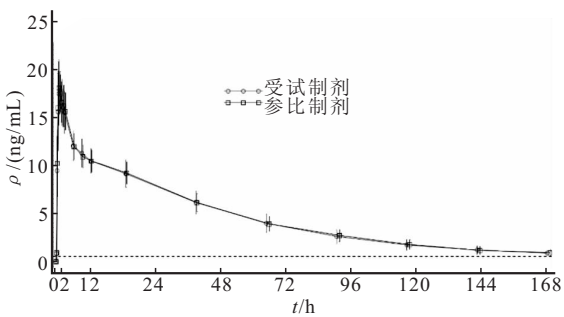


**图 1 空腹状态下 19 例绝经期女性受试者口服受试制剂阿那曲唑片和参比制剂瑞宁得®后的平均血药浓度-时间曲线图**

过程一致，空腹组试验于服药后约 1 h 达峰浓度，餐后组试验于服药后约 3 h 达峰浓度。空腹组的 $C_{max}$ 略高于餐后组，$AUC_{0\text{-}t}$ 和 $AUC_{0\text{-}\infty}$ 较接近。

### 2.3　生物等效性评价

中国健康绝经期女性志愿者在空腹和餐后状态下口服 1 mg 阿那曲唑片受试制剂与参比制剂后，血浆中阿那曲唑的主要药代动力学参数 $C_{max}$、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$ 的几何均数比值 90% 置信区间见表 4，由表 4 可知阿那曲唑的 $C_{max}$、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$ 个体内变异小于 8%，个体内变异较小。本研究的阿那曲唑无论是空腹状态还是餐后状态的几何均数比值 90% 置信区间均落在可接受的等效范围（80.00%～125.00%）内，符合生物等效性判断标准，说明其与对照品为生物等效制剂。

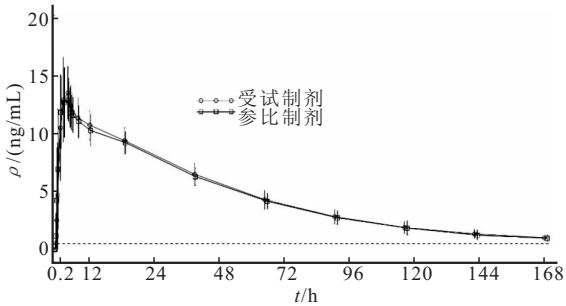


**图 2　餐后状态下 20 例绝经期女性受试者口服受试制剂阿那曲唑片和参比制剂瑞宁得®后的平均血药浓度-时间曲线图**

**表 3　中国健康绝经期女性志愿者口服 1 mg 试验制剂和参比制剂后阿那曲唑主要药动学参数**

| 参数 | 空腹组（$n$=19） | | 餐后组（$n$=20） | |
|---|---|---|---|---|
| | 试验制剂 | 参比制剂 | 试验制剂 | 参比制剂 |
| $C_{max}$/(ng/mL) | 18.53±2.60 | 18.64±2.92 | 14.34±2.68 | 14.04±2.04 |
| $T_{max}$ * /h | 1.00(0.73，2.50) | 1.00(0.75，2.00) | 3.75(1.98，11.90) | 3.00(0.98，6.00) |
| $AUC_{0\text{-}t}$/(h·ng/mL) | 748.10±132.43 | 751.10±110.26 | 761.83±106.33 | 745.38±83.82 |
| $AUC_{0\text{-}\infty}$/(h·ng/mL) | 795.76±148.52 | 804.69±136.30 | 821.54±121.03 | 809.14±108.88 |
| $t_{1/2}$/h | 38.85±5.80 | 40.96±6.91 | 42.27±8.29 | 44.88±8.36 |
| $\lambda_z$/(1/h) | $1.83\times10^{-2}\pm2.99\times10^{-3}$ | $1.74\times10^{-2}\pm3.14\times10^{-3}$ | $1.71\times10^{-2}\pm3.68\times10^{-3}$ | $1.60\times10^{-2}\pm3.08\times10^{-3}$ |

* 中位数（最小值，最大值）

**表 4　生物等效性评价结果**

| 组别 | 参数 | 几何均数比值 | | | 个体内差异/% | 90%$CI$ | 把握度/% |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 试验制剂 | 参比制剂 | (T/R)/% | | | |
| 空腹组 | $C_{max}$/(ng /mL) | 18.40 | 18.27 | 100.71 | 6.86 | 96.85～104.73 | 100 |
| | $AUC_{0\text{-}t}$/(h·ng/mL) | 740.31 | 743.27 | 99.60 | 5.22 | 96.68～102.62 | 100 |
| | $AUC_{0\text{-}\infty}$/(h·ng/mL) | 786.26 | 793.39 | 99.10 | 5.05 | 96.29～102.00 | 100 |
| 餐后组 | $C_{max}$/(ng /mL) | 14.11 | 13.90 | 101.50 | 7.97 | 97.16～106.02 | 100 |
| | $AUC_{0\text{-}t}$/(h·ng/mL) | 754.72 | 741.06 | 101.84 | 5.31 | 98.88～104.89 | 100 |
| | $AUC_{0\text{-}\infty}$/(h·ng/mL) | 812.88 | 802.49 | 101.30 | 5.76 | 98.15～104.54 | 100 |

T/R：试验制剂/参比制剂

### 2.4　安全性评价

空腹试验共入组 24 例受试者，23 例进入安全性数据集（SAS），其中有 11 例受试者发生了 18 例次不良事件，10 例受试者发生的 17 例次治疗中的不良事件。服用受试制剂后有 6 例受试者发生 7 例次不良事件，不良事件发生率为（26.1%），其中 2 例受试者发生 2 例次不良事件与药物可能有关；服用参比制剂后有 6 例受试者发生 10 例次不良事件，不良事件发生率为（26.1%），其中有 2 例受试者发生 3 例次不良事件与药物可能有关。除参比制剂组有 1 例受试者发生 2 例次严重程度为 2 级的胃肠系统不良事件（恶心、腹胀）外，其余不良事件均为轻度。

餐后试验共入组 24 例受试者，22 例进入安全性分析集（SAS）。共有 5 例受试者共发生 5 例次不良事件，其中 4 例受试者发生的 4 例次为治疗中不良事件，均发生在参比制剂组，治疗中不良事件发生率为 18.2%。所有不良事件均判为与药物无关，在试验结束时均已痊愈。除 1 例受试者发生皮疹严重程度为 2 级外，其他不良事件均为 1 级。

所有不良事件均观察至恢复正常。本次临床研究未发生严重不良事件。除不良事件所报道的情况外，各周期生命体征、心电图及实验室检查未见有临床意义异常。受试制剂阿那曲唑片与对照品单次空腹给药 1 mg 剂量在中国健康绝经后期女性受试者中安全性良好。

## 3　讨论

考虑到不同的制剂处方工艺不同，食物对其释放和吸收的影响程度可能也不同。本研究进行了空腹和餐后生物等效性研究，结果显示餐后试验阿那曲唑达峰时间约 3 h、峰浓度均约 14 ng/mL、峰面积约 800 h·ng/mL；空腹试验达峰时间 1.00 h、峰浓度 18 ng/mL、峰面积约 800 h·ng/mL，符合说明书报道的“食物影响吸收速度，但不影响吸收程度，进餐后阿那曲唑的平均 $C_{max}$ 降低 16%，$T_{max}$ 延迟 2～5 h”。本研究的国产阿那曲唑无论是空腹状态还是餐后状态的几何均数比值 90% 置信区间均落在生物等效性可接受的等效范围（80.00%～125.00%）内，可认为本品与参比制剂（原研药品）质量和疗效具有一致性。

## 参 考 文 献


[1] DIXON J M, ANDERSON T J, MILLER W R. Neoadjuvant endocrinetherapy of breast cancer: a surgical perspective. Eur J Cancer,2002,38(17):2214-2221.

[2] 刘金萍,李昀. 绝经后乳腺癌术前阿那曲唑新辅助内分泌治疗 58 例临床效果观察. 医学理论与实践,2013,26(14):1833-1835.

[3] 李昀,刘金萍,武军驻,等. 绝经后乳腺癌术前新辅助治疗效果观察. 现代诊断与治疗,2012,23(6):848-849.

[4] 邵倩,李建彬. 绝经后乳腺癌患者内分泌治疗研究进展. 中国肿瘤临床,2007,34(20):1193-1195.

[5] 陈国章. 阿那曲唑对绝经后乳腺癌术前新辅助治疗的临床研究. 海峡药学,2010,22(4):71-73.

[6] BUZDAR A U. New generation aromatase inhibitors-from the advanced to the adjuvant setting. Breast Cancer Res Treat,2002,75(Suppl 1):13-17.

[7] 张敏,李春艳,郝晓甍,等. 阿那曲唑治疗绝经后晚期乳腺癌的临床疗效分析. 实用癌症杂志,2010,25(3):270-273.

[8] BUZDAR A. The ATAC ('arimidex', tamoxifen, alone or in combination) trial in ostmenopausal women with early breast cancer-updated efficacy results based on a median follow up of 47 months. Breast Cancer Res Treat,2003,77(3):295.

[9] DIXON J M, LOVE C D, BELLAMY C O, *et al*. Letrozole as primary medical therapy for locally advanced and larde operable breast cancer. Breast Cancer Res Treat,2001,66(3):191-199.

[10] BAJETTA E, ZILEMBO N, GUILLEVIN L, *et al*. Endocrine trial comparing 0.5 and 2.5 mg of letrozole in postmenopausal patients with advanced breast cancer// Proceedings of The Annual Meeting-American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology, 1998,17:879-879.

[11] BERTELLI G, GARRONE O, MERLANO M. Sequential use of aromatase inactivators and inhibitors in advanced breast cancer. Proc Am Soc Clin Oncol,2002,21:60a.

[12] BAUM M, BUDZAR A U, CUZICK J, *et al*. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. Lancet,2002,359:2131-2139.

[13] 《药物制剂人体生物利用度和生物等效性试验指导原则》. 中国药典,2015.

[14] 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(征求意见稿). CFDA,2015.


(2019-01-08 收稿,2019-07-11 修回)

编辑 汤 洁