



重组人源化抗人 IL-6R 单克隆抗体 BAT-1806 注射液 单次给药药代动力学研究

孙立^{1,2}, 邸欣^{1*}, 淡墨^{2*}, 闻镍², 刘丽², 裴树军³

(1. 沈阳药科大学, 沈阳 117004; 2. 中国食品药品检定研究院, 药物非临床安全评价研究北京市重点实验室, 北京 100176;

3. 百奥泰生物科技(广州)有限公司, 广州 510530)

摘要 目的: 研究食蟹猴单次静脉注射 BAT-1806 的药代动力学特征, 并与托珠单抗(tocilizumab, TOC)进行一致性对比。方法: 24 只食蟹猴按体质量随机分为 4 组, 雌雄各半, 分别单次给予不同剂量(10, 30 mg·kg⁻¹)的 BAT-1806 注射液和 TOC 注射液, 在不同时间点采血分离血浆, 用 ELISA 法测定血浆中药物浓度, 根据非房室统计模型矩模型用 WinNolin 药代软件对测定结果进行曲线拟合并计算药代动力学参数, 比较 BAT-1806 和 TOC 的药代动力学参数和评价其生物等效性。结果: 食蟹猴单次静脉注射 10 mg·kg⁻¹ 和 30 mg·kg⁻¹ 的 BAT-1806, T_{max} 分别为 (0.58±0.38)h 和 (0.25±0.42)h, $T_{1/2}$ 分别为 (81.6±54.5)h 和 (105.7±30.2)h, C_{max} 分别为 (202 415±39 064)ng·mL⁻¹ 和 (613 161±133 207)ng·mL⁻¹, $AUC_{(0-t)}$ 分别为 (17 614 098±3 716 972)h·ng·mL⁻¹ 和 (55 333 524±16 351 767)h·ng·mL⁻¹, V_d 分别为 (66.6±37.5)mL·kg⁻¹ 和 (84.3±21.8)mL·kg⁻¹, Cl 分别为 (0.58±0.13)mL·h⁻¹·kg⁻¹ 和 (0.58±0.16)mL·h⁻¹·kg⁻¹, MRT 分别为 (107.8±15.5)h 和 (177.2±28.6)h。BAT-1806 在食蟹猴体内的药代动力学特征不存在性别差异。BAT-1806 与 TOC 的主要药代动力学参数无显著性差异。在 10 mg·kg⁻¹ 剂量下, BAT-1806 与 TOC 的 C_{max} 和 $AUC_{(0-t)}$ 比率分别为 0.98 和 1.05; 在 30 mg·kg⁻¹ 剂量下, BAT-1806 和 TOC 的 C_{max} 和 $AUC_{(0-t)}$ 比率分别为 0.98 和 0.92。结论: BAT-1806 和 TOC 在食蟹猴体内的药代动力学特征具有一致性且生物等效。

关键词: 食蟹猴; BAT-1806; 托珠单抗; 方法学考察; 药代动力学研究; 生物等效性比较

中图分类号: R 917

文献标识码: A

文章编号: 0254-1793(2018)10-1775-06

doi: 10.16155/j.0254-1793.2018.10.16

Pharmacokinetics of recombinant humanized anti-human interleukin 6 receptor monoclonal antibody BAT-1806 injection after single administration

SUN Li^{1,2}, DI Xin^{1*}, DAN Mo^{2*}, WEN Nie², LIU Li², PEI Shu-jun³

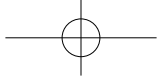
(1. Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 117004, China; 2. National Institutes for Food and Drug Control, Key Laboratory of Beijing for Nonclinical Safety Evaluation Research of Drugs, Beijing 100176, China; 3. Bio-Thera Solutions, Co., Ltd., Guangzhou 510530, China)

Abstract Objective: To study the pharmacokinetics of BAT-1806 after a single intravenous injection in cynomolgus monkeys, and carry out conformance comparison with TOC. **Methods:** Twenty four cynomolgus

** 通信作者 邸欣 Tel:(024)43520568; E-mail: dixin63@hotmail.com

淡墨 Tel:(010)67872233-8220; E-mail: danmo@nifdc.org.cn

第一作者 Tel:(010)67872233-8519; E-mail: sunli@nifdc.org.cn



monkeys were randomly divided into four groups according to their body mass, half female and half male. They were given single doses of 10 and 30 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ of BAT1806 injection or TOC injection. Blood samples were collected at different time points and the plasma concentrations were determined by ELISA. The data obtained were subjected to noncompartment pharmacokinetic analysis using WinNonlin software. Pharmacokinetic parameters were compared and the bioequivalence between BAT1806 and TOC was evaluated. **Results:** After given a single intravenous injection of BAT-1806 with 10 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ or 30 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, $T_{\max}$ was (0.58 $\pm$ 0.38) h and (0.25 $\pm$ 0.42) h, $T_{1/2}$ was (81.6 $\pm$ 54.5) h and (105.7 $\pm$ 30.2) h, $C_{\max}$ was (202 415 $\pm$ 39 064) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ and (613 161 $\pm$ 133 207) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $\text{AUC}_{(0-t)}$ was (17 614 098 $\pm$ 3 716 972) $\text{h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ and (55 333 524 $\pm$ 16 351 767) $\text{h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, V_d was (66.6 $\pm$ 37.5) $\text{mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ and (84.3 $\pm$ 21.8) $\text{mL} \cdot \text{kg}^{-1}$, Cl was (0.58 $\pm$ 0.13) $\text{mL} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ and (0.58 $\pm$ 0.16) $\text{mL} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$, MRT was (107.8 $\pm$ 15.5) h and (177.2 $\pm$ 28.6) h, respectively. There was no gender difference in the pharmacokinetic characteristics of BAT-1806 in cynomolgus monkeys. There was no significant difference in the main pharmacokinetic parameters between BAT-1806 and TOC, indicating that the pharmacokinetic characteristics of the two drugs are consistent. The $C_{\max}$ and $\text{AUC}_{(0-t)}$ ratios of the 10 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ BAT-1806 and TOC were 0.98 and 1.05, respectively, and the $C_{\max}$ and $\text{AUC}_{(0-t)}$ ratios of 30 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ BAT-1806 and TOC were 0.98 and 0.92. **Conclusion:** The pharmacokinetic characteristics of the BAT1806 or TOC are conformable and bioequivalent. **Keywords:** cynomolgus monkeys; BAT-1806; tocilizumab; methodology review; pharmacokinetic study; bioequivalence comparison

类风湿性关节炎(RA)是一种慢性、进行性发展的可致关节损坏的自身免疫性疾病。有研究表明类风湿性关节炎与炎症细胞浸润和滑膜血管增生有关,其中炎症细胞释放的白介素-6(IL-6)可导致滑膜细胞和关节周围结构的破坏^[1]。在关节炎患者中,中性粒细胞分泌蛋白水解酶并产生活性自由基,造成关节损坏,而IL-6与其膜进行受体结合从而使其发挥作用。托珠单抗(tocilizumab, TOC)是一种人源化抗IL-6受体单抗,2009年被欧盟以及2010年被美国FDA批准其应用于中、重度活动性RA的治疗。以IL-6以及受体为靶点治疗类风湿性关节炎,较非甾体抗炎药副作用小,治疗效果好。TOC于2012年在国内上市,其起效快,副作用小,在患者治疗中取得显著效果^[2-3],并且对依那西普(enteccept)等TNF- α 抑制剂应答较差的患者仍有明显疗效,但是,由于价格昂贵,国内应用较少^[4]。因此研发出的重组人源化抗人IL-6R单克隆抗体BAT-1806注射液,未来将会提高在国内的使用和市场占有率。

根据重组人源化抗人IL-6R单克隆抗体BAT-1806和TOC具有相同的作用靶点,其注射液的组成完全相同,BAT-1806和TOC应有相似的药代动力学特征。本文主要运用ELISA法研究了

2个剂量的BAT-1806在食蟹猴体内的药代动力学动态过程,并与TOC的药代动力学参数进行了比较。

1 实验材料

1.1 样品

样品:重组人源化抗人IL-6R单克隆抗体注射液(BAT-1806注射液,规格为每支4 mL, 20 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$,百奥泰生物科技(广州)有限公司,批号N20150701);参照药:托珠单抗(TOC)注射液,商品名ACTEMRA[®],规格为每支4 mL, 20 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, Roche Pharma (Schweiz) Ltd,批号B1016B01)

1.2 试剂

Super Block Blocking Buffer(Thermo Fisher,批号为QH220717), Tween20(Sigma,批号为SZBD1000V), 10XPBS(Roche,批号11880500),四甲基联苯胺显色剂(标准级,北京欣博盛生物科技有限公司,批号为14P06),浓硫酸(北京化工厂,批号为20100315), IL-6R(北京义翘神州生物科技有限公司,批号LC09AP0803),HRP标记的山羊抗人IgG-Fc抗体(北京义翘神州生物科技有限公司,批号HG08AU0602),TMB显色液(北京欣博盛生物科技有限公司),包被缓冲液(Dulbecco's Phosphate Buffered Saline, Sigma),封闭液(Super Block Blocking



Buffer in PBS, Thermo Fisher)

1.3 主要仪器

SpectraMax-384 酶标仪 (Molecular Devices), 2005-2 低温培养箱 (VWR), AX205 电子天平 (Mettler Toledo), Stuart SA8 涡旋仪 (BIBBY STERILIN)

1.4 实验动物

食蟹猴, 普通级 (实验动物合格证: No. 11805300000130), 24 只, 雌雄各半, 年龄 3~4 岁, 雌性 2.45~3.00 kg, 雄性 2.45~2.95 kg。

2 方法

2.1 间接 ELISA 法

2.1.1 标准曲线样品及质控样品的配制 取 BAT-1806 注射液和 TOC 注射液 (质量浓度均为 $20 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$) 适量, 用 PBS 配制的 10% 食蟹猴空白血浆分别稀释, 得到质量浓度分别为 75、50、25、12、8、4、2、1、0.5 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的标准曲线样品; 另外配制质量浓度分别为 50、40、10、2、1 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的质控 (QC) 样品, 用于考察特异性、准确性、精密度和稀释线性等。

2.1.2 ELISA 测定步骤 取 IL-6R 包被 96 孔酶标板, 每孔加 $1 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的 IL-6R 溶液 $100 \mu\text{L}$, 4°C 静置过夜。取出包被好的酶标板, 洗板 3 次拍干。然后每孔加入封闭液 $100 \mu\text{L}$, 37°C 条件下孵育 1 h, 洗板 3 次拍干。分别加入标准曲线样品、各类质控样品及稀释后的待测样品, 每种样品均设 2 个复孔, 37°C

条件下孵育 1 h, 洗板 3 次拍干。加入 HRP 标记的山羊抗人 IgG-Fc 抗体 $100 \mu\text{L}$, 37°C 条件下孵育 1 h, 洗板 3 次拍干, 每孔加入 TMB 显色液 $100 \mu\text{L}$, 37°C 条件下避光显色 10 min, 每孔加入浓硫酸 $100 \mu\text{L}$, 终止反应, 在 450 nm/650 nm 波长处读取各孔的吸收度。

2.1.3 数据处理 将标准曲线样品浓度值 (x) 与所测定的吸收度 (y) 利用 SoftMax Pro v5 软件的四参数法进行拟合, 根据得到的四参数方程式计算待测样品的浓度。四参数方程如下:

$$y = \frac{A-D}{1 + \left(\frac{x}{C}\right)^B} + D$$

其中, y 是吸收度, x 是浓度 ($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$); A 、 B 、 C 、 D 为方程的 4 个参数, A 是曲线上渐近线估值, D 是曲线下渐近线估值, B 是曲线的斜率, C 是最大结合一半时对应的浓度值。

2.2 药代动力学试验

2.2.1 给药方案 24 只食蟹猴根据体质量按分层随机化分组法分为 4 组, 每组 6 只 (雌雄各半), 参考 TOC 临床前研究和临床应用相关信息, 预计 BAT-1806 的临床拟用剂量为 $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 或 $8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 本研究设定给药低、高剂量分别为 10 和 $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 按体质量 kg 折算, 分别为临床拟用高剂量的 1.25 和 3.75 倍。给药方案参见表 1。

表 1 给药方案

Tab. 1 Dosing schedule

组别 (group)	药物 (drug)	剂量 (dose) / ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)	质量浓度 (mass concentration) / ($\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	给样体积 (dose volume) / ($\text{mL} \cdot \text{kg}^{-1}$)	数量 (number)	
					雄 (male)	雌 (female)
TOC 低剂量组 (TOC-low dose)	TOC	10	20	0.5	3	3
TOC 高剂量组 (TOC-high dose)	TOC	30	20	1.5	3	3
BAT-1806 低剂量组 (BAT-1806-low dose)	BAT-1806	10	20	0.5	3	3
BAT-1806 高剂量组 (BAT-1806-high dose)	BAT-1806	30	20	1.5	3	3

2.2.2 血浆样本的制备 给药前及给药后 0、0.5、1、2、5、10、24、48、96 h, 7、10、14、19、24、29、35、42、49、56 d 从食蟹猴四肢静脉采血, 每只动物每个时间

点采血约 0.8 mL, 置于预先 EDTA-2Na 抗凝的离心管中, 4°C 下 $8000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min, 分离血浆, 于 -70°C 冰箱中冻存备用。根据预实验测定的结果, 将

样品取出融化,用 10% 食蟹猴空白血浆进行适当倍数稀释,然后加样用“2.1.2 和 2.1.3”项的方法测定并计算 BAT-1806 和 TOC 的浓度。

2.2.3 数据处理 用 WinNonlin (V2.1A) 软件,按非房室统计矩模型计算静脉给药后每只食蟹猴的主要药代动力学参数;采用 Microsoft EXCEL (2010) 计算均值、标准差 (SD)、相对标准偏差 (RSD)、 $C_{\max}$ 与 AUC 的比例参数以及进行剂量 - 暴露量线性关系的分析;使用 GraphPad Prism 6 进行各类数据统计学处理。

3 结果

3.1 食蟹猴血浆中 BAT-1806 的 ELISA 分析方法建立与确证

3.1.1 标准曲线 测定质量浓度为 75、50、25、12、8、4、2、1、0.5 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的 9 个标准曲线样品,每个标准曲线样品复孔,按“2.1.2”和“2.1.3”项方法操作,共考察 7 条标准曲线, BAT-1806 及 TOC 的标准曲线定量范围均为 1~50 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ($R^2>0.998$), BAT-1806 标准曲线上各点的准确度为 83.6%~111.9%, TOC 标准曲线上各点的准确度为 81.4%~111.0%,说明标准曲线的稳定和重现性良好。

3.1.2 方法特异性 空白食蟹猴血浆中添加 LQC

(2 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$) 的样品和质量浓度分别为 1、2、10 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的阿达木 (ADA), 添加 HQC (40 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$) 的样品和质量浓度分别为 10、40、50 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的阿达木 (ADA), 按“2.1.2”和“2.1.3”项方法操作, BAT-1806 和 TOC 的 LQC 样品回收率分别为 97.8%~103.3% 和 93.6%~117.2%, HQC 样品回收率分别为 90.6%~104.8% 和 97.9%~107.3%, 未加入分析物的空白食蟹猴血浆吸收度均值分别为 0.087 和 0.055, 分别低于定量下限吸收度均值 0.184 和 0.143, 该方法特异性良好。

3.1.3 回收率与精密度 质控 (QC) 样品每次测定 5 个浓度 (50、40、10、2、1 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$), 每个浓度复孔加样, 日内回收率与精密度测定 3 次, 日间回收率与精密度在不同日期测定 7 次, 按“2.1.2”和“2.1.3”项方法操作, 计算回收率和 RSD, BAT-1806 和 TOC 5 个 QC 样品日内回收率分别为 82.9%~103.6% 和 81.0%~104.5%, RSD 分别为 4.6%~14.5% 和 1.1%~6.2%; BAT-1806 和 TOC 的 5 个 QC 样品日间回收率分别为 92.9%~104.1% 和 94.5%~104.2%, RSD 分别为 8.6%~11.6% 和 7.4%~12.7%。日内日间回收率精密度良好。结果见表 2。

表 2 回收率及精密度检测结果
Tab. 2 Recovery and precision result

质控样品 (QC sample)	理论浓度 (nominal concentration) /($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	日内 (intra-day) ($n=3$)			日间 (inter-day) ($n=7$)		
		测定浓度 (back- calculated concentration) $\pm \text{SD}$ /($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	回收率 (recovery) / %	RSD / %	测定浓度 (back- calculated concentration) $\pm \text{SD}$ /($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	回收率 (recovery) / %	RSD / %
BAT-1860	50	50.348 $\pm$ 7.30	100.7	14.5	49.690 $\pm$ 5.67	99.4	11.4
	40	34.984 $\pm$ 1.59	87.5	4.6	37.140 $\pm$ 3.21	92.9	8.6
	10	10.360 $\pm$ 0.98	103.6	9.5	10.408 $\pm$ 0.92	104.1	8.8
	2	1.658 $\pm$ 0.08	82.9	4.6	2.011 $\pm$ 0.21	100.6	10.5
	1	0.938 $\pm$ 0.07	93.8	7.3	1.006 $\pm$ 0.12	100.6	11.6
TOC	50	43.676 $\pm$ 1.53	87.4	3.5	49.040 $\pm$ 4.68	98.1	9.5
	40	34.972 $\pm$ 0.38	87.4	1.1	37.910 $\pm$ 3.31	94.8	8.7
	10	10.450 $\pm$ 0.34	104.5	3.3	10.416 $\pm$ 0.77	104.2	7.4
	2	1.936 $\pm$ 0.11	96.8	5.7	2.018 $\pm$ 0.16	100.9	7.7
	1	0.810 $\pm$ 0.05	81.0	6.2	0.945 $\pm$ 0.12	94.5	12.7

3.1.4 稀释线性 浓度高于ULOQ ($50 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$) 的BAT-1806样品和TOC样品,分别通过2倍、10倍、100倍、1000倍、10000倍和100000倍稀释到标准曲线定量范围内,按“2.1.2”和“2.1.3”项方法操作,平均浓度回收率分别为99.8%~109.2%和84.0%~97.9%,RSD分别为1.6%~6.3%和1.6%~13.2%。该方法稀释线性良好。

3.2 单次静脉注射BAT-1806在食蟹猴体内的药代动力学研究

3.2.1 血浆浓度-时间曲线 单次静脉给予10、30 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的BAT-1806注射液和TOC注射液后,按“2.2.2”和“2.2.3”项方法操作,食蟹猴平均血浆浓度-时间曲线如图1,可以从图中看出BAT-1806与等剂量的TOC的血浆浓度-时间曲线特征是一致的。

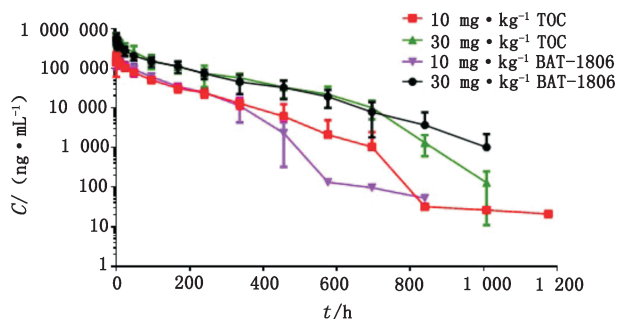


图1 食蟹猴平均血药浓度-时间曲线(平均值 $\pm$ SD, $n=6$)

Fig. 1 Average concentration-time curves of cynomolgus monkeys plasma (mean $\pm$ SD, $n=6$)

3.2.2 药代动力学参数 各组食蟹猴的药代动力学参数以及参数的比较见表3,食蟹猴单次静脉注射10 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 和30 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的BAT-1806, $T_{1/2}$ 分别为(81.6 ± 54.5)h和(105.7 ± 30.2)h, $C_{\max}$ 分别为($202\,415 \pm 39\,064$) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和($613\,161 \pm 133\,207$) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ (2个浓度的 $C_{\max}$ 比值为1:3.03), $\text{AUC}_{(0-t)}$ 分别为($17\,614\,098 \pm 3\,716\,972$) $\text{h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和($55\,333\,524 \pm 16\,351\,767$) $\text{h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ (2个浓度的 $\text{AUC}_{(0-t)}$ 比值为1:3.14), V_d 分别为(66.6 ± 37.5) $\text{mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 和(84.3 ± 21.8) $\text{mL} \cdot \text{kg}^{-1}$, Cl 分别为(0.58 ± 0.13) $\text{mL} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ 和(0.58 ± 0.16) $\text{mL} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$, MRT 分别为(107.8 ± 15.5) h和(177.2 ± 28.6) h。雌、雄食蟹猴的主要药代动力学参数经独立样本 t 检验无显著性差异。相同给药剂量下,BAT-1806和TOC的主要药代动力学参数经独立样本 t 检验无显著性差异。BAT-1806在10、30 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量范围内基本呈线性动力学特征。

3.2.3 生物等效性 在10 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量下,BAT-1806与TOC的 $C_{\max}$ 和 $\text{AUC}_{(0-t)}$ 比率分别为0.98和1.05;在30 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量下,BAT-1806和TOC的 $C_{\max}$ 和 $\text{AUC}_{(0-t)}$ 比率分别为0.98和0.92。BAT-1806和TOC低、高剂量的 $C_{\max}$ 和 $\text{AUC}_{(0-t)}$ 药代动力学参数比较参见表4,表明BAT-1806和托珠单抗生物等效。

表3 食蟹猴分别单次静脉注射BAT-1806和TOC后的药代动力学参数(平均值 $\pm$ SD)

Tab. 3 Pharmacokinetic parameters of cynomolgus monkeys after single intravenous injection of BAT-1806 and TOC (mean $\pm$ SD)

参数 (parameter)	10 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$		30 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	
	BAT-1860	TOC	BAT-1860	TOC
$T_{\max}/\text{h}$	0.33 ± 0.26	0.58 ± 0.38	0.17 ± 0.26	0.25 ± 0.42
$C_{\max}/(\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1})$	$207\,561 \pm 58\,650$	$202\,415 \pm 39\,065$	$627\,341 \pm 175\,657$	$613\,161 \pm 133\,208$
$\text{AUC}_{(0-t)}/(\text{h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1})$	$16\,810\,484 \pm 2\,995\,606$	$17\,614\,098 \pm 3\,822\,020$	$59\,830\,718 \pm 22\,478\,254$	$55\,333\,524 \pm 16\,351\,767$
$\text{AUC}_{(0-\infty)}/(\text{h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1})$	$16\,954\,074 \pm 3\,172\,911$	$17\,920\,180 \pm 3\,716\,973$	$59\,871\,581 \pm 22\,482\,046$	$55\,581\,846 \pm 16\,530\,781$
$T_{1/2}/\text{h}$	149.5 ± 200.9	81.6 ± 54.5	57.7 ± 18.6	105.7 ± 30.2
$V_d/(\text{mL} \cdot \text{kg}^{-1})$	121.1 ± 158.9	66.6 ± 37.5	47.8 ± 27.1	84.3 ± 21.8
$\text{Cl}/(\text{mL} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1})$	0.61 ± 0.13	0.58 ± 0.13	0.55 ± 0.17	0.58 ± 0.16
MRT/h	133.6 ± 28.6	107.8 ± 15.5	180.4 ± 23.3	177.2 ± 28.6



表 4 食蟹猴分别单次静脉注射后的生物等效

Tab. 4 Bioequivalence of cynomolgus monkeys after single intravenous injection

剂量 (dose) / (mg · kg ⁻¹)	性别 (sex)	C _{max} / (ng · mL ⁻¹)	C _{max} 比率 (ratio)	AUC _(0-t) / (h · ng · mL ⁻¹)	AUC _(0-t) 比率 (ratio)
10	雌性 (female)	213701 (BAT-1806) / 234544 (TOC)	0.91	18479322 (BAT-1806) / 18344461 (TOC)	1.01
	雄性 (male)	191128 (BAT-1806) / 180578 (TOC)	1.06	16748873 (BAT-1806) / 15276508 (TOC)	1.10
	合计 (all)	202415 (BAT-1806) / 207561 (TOC)	0.98	17614098 (BAT-1806) / 16810484 (TOC)	1.05
30	雌性 (female)	597073 (BAT-1806) / 694597 (TOC)	0.86	52907805 (BAT-1806) / 70896343 (TOC)	0.75
	雄性 (male)	629249 (BAT-1806) / 560084 (TOC)	1.12	57759243 (BAT-1806) / 48765093 (TOC)	1.18
	合计 (all)	613161 (BAT-1806) / 627341 (TOC)	0.98	55333524 (BAT-1806) / 59830718 (TOC)	0.92

4 讨论与结论

本试验建立了食蟹猴血浆中 BAT-1806 及 TOC 的 ELISA 分析方法,方法的线性范围为 1~50 ng · mL⁻¹ (R²>0.998),特异性、准确度、精密度、稀释线性均符合生物样品分析的要求,适用于 BAT-1806 和 TOC 在食蟹猴体内的药代动力学研究。食蟹猴单次静脉注射 BAT-1806 在 10、30 mg · kg⁻¹ 的剂量范围内,体内消除速度较慢,平均滞留时间大于 100 h,且随剂量增高延长,表观分布容积低于实际体液体积,其药代动力学特征不存在性别差异,BAT-1806 和 TOC 在食蟹猴体内的药代动力学特征具有一致性。BAT-1806 和 TOC 的 C_{max} 和 AUC_(0-t) 药代动力学参数比较,表明 BAT-1806 和 TOC 生物等效。根据自身研究的结果,也结合参比制剂 TOC 的药物毒理学资料中药代部分的相关参数进行了比较,结合这些也证明了本文进行的食蟹猴 BAT-1806 的药代动力学研究所使用的方法是有效可靠的。

参考文献

[1] 王吉波,潘琳. 类风湿关节炎病因及其发病机制[J]. 山东医药, 2002, 42(18): 69
WANG JB, PAN L. The etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. Shandong Med J, 2002, 42(18): 69
[2] EMERY P, KEYSTONE E, TONY HP, *et al.* IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-

controlled trial[J]. Ann Rheum Dis, 2008, 67(11): 1516
[3] SCOTT DL. Biologics-based therapy for the treatment of rheumatoid arthritis[J]. Clin Pharmacol Ther, 2012, 91(1): 30
[4] JONES SA, SCHELLER J, ROSE-JOHN S. Therapeutic strategies for the clinical blockade of IL-6/gp130 signaling[J]. J Clin Invest, 2011, 121(9): 3375
[5] ENGVALL E, PERLMANN P. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Quantitative assay of immunoglobulin[J]. Immunochemistry, 1971, 8(9): 871
[6] 王晓秋. 酶联免疫吸附试验在蛋白质/多肽类药物药代动力学研究中的应用[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2013, 27(3): 534
WANG XQ. Application of enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) in the pharmacokinetic study of protein/peptide[J]. Chin J Pharmacol Toxicol, 2013, 27(3): 534
[7] SAMSON M, AUDIA S, JANIKASHVILI N, *et al.* Brief report: inhibition of interleukin-6 function corrects Th17/Treg cell imbalance in patients with rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 2012, 64(8): 2499
[8] SMOLEN JS, SCHOELS MM, NISHIMOTO N, *et al.* Consensus statement on blocking the effects of interleukin-6 and in particular by interleukin-6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis and other inflammatory conditions[J]. Ann Rheum Dis, 2013, 72(4): 482
[9] GABAY C. Interleukin-6 and chronic inflammation[J]. Arthritis Res Ther, 2006, 8(Suppl 2): S3
[10] HOUSSIAU FA, DEVOGELAER JP, VAN DAMME J, *et al.* Interleukin-6 in synovial fluid and serum of patients with rheumatoid arthritis and other inflammatory arthritides[J]. Arthritis Rheum, 1988, 31(6): 784

(本文于 2018 年 1 月 29 日收到)