

生物等效性试验中口服托吡酯致中性粒细胞减少 1 例

汪旻晖¹ 黄伟² 沈杰^{1△}

(¹皖南医学院弋矶山医院药物临床评价中心 芜湖 241001; ²合肥合源药业有限公司 合肥 230088)

【摘要】 托吡酯临床常用于癫痫和偏头痛的治疗,中性粒细胞减少是其罕见的不良反应,在中国或健康人中未见报告。本文报道了 1 例中国成年男性健康志愿者在参加托吡酯片生物等效性(bioequivalence, BE)试验过程中发生中性粒细胞减少的病例,并讨论了该病例的处理及转归,以期引起对托吡酯相关血液系统不良反应及临床试验中健康志愿者安全性保护的重视,为特异性药物诱导的中性粒细胞减少症(idiosyncratic drug-induced neutropenia, IDIN)的早期诊疗提供一些参考。

【关键词】 托吡酯; 中性粒细胞减少; 中性粒细胞减少症; 生物等效性(BE); 不良反应

【中图分类号】 R915 **【文献标志码】** B **doi:** 10.3969/j.issn.1672-8467.2021.05.022

Topiramate-induced decrease of neutrophils in a healthy volunteer in a bioequivalence trial: a case report

WANG Min-hui¹, HUANG Wei², SHEN Jie^{1△}

(¹Center of Drug Clinical Evaluation, Yijishan Hospital, Wannan Medical College, Wuhu 241001, Anhui Province, China;

²Hefei Cosource Pharmaceuticals Incorporated, Hefei 230088, Anhui Province, China)

【Abstract】 Topiramate is often used clinically in the treatment of epilepsy and migraine. Decrease of neutrophils is a very rare adverse reaction of topiramate, and no case has been reported in Chinese people or in healthy people. We presented a case with decrease of neutrophils induced by topiramate in a Chinese adult male healthy participant in a bioequivalence (BE) study of topiramate tablets, and discussed the treatment and outcome of this case. It reminds us to pay attention to hematopoietic system related adverse reactions associated with topiramate and the safety of healthy volunteers in clinical trials. It may provide some referential ideas for the early diagnosis and treatment of idiosyncratic drug-induced neutropenia (IDIN).

【Key words】 topiramate; decrease of neutrophils; neutropenia; bioequivalence (BE); adverse reaction

* This work was supported by the Drug Clinical Trial Project of Yijishan Hospital, Wannan Medical College (2019Y003) and the Teaching Quality and Reform Project of Wannan Medical College (2019jyxm33).

托吡酯为磺胺基取代的单糖衍生物,自 1995 年上市后,作为新型广谱抗癫痫药在临床上广泛使用。主要用于(单独或与其他药物联合)控制和预防癫痫和偏头痛^[1],可用于治疗合并有 Lennox-Gastaut 综合征的癫痫发作^[2]。据文献报道和药品

说明书显示,托吡酯常见不良反应多与中枢神经系统相关,如嗜睡、头晕、疲倦等^[3],血液系统不良反应少见,其中中性粒细胞减少症为上市后首次判定为托吡酯相关的罕见不良反应,个别案例报道均发生于患有癫痫、偏头痛、精神分裂症等疾病的患者,且

皖南医学院弋矶山医院药物临床试验项目(2019Y003);皖南医学院教学质量与教学改革工程项目(2019jyxm33)

[△]Corresponding author E-mail: jie_shen23@aliyun.com

网络首发时间:2021-05-12 08:49:21 网络首发地址:https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1885.R.20210511.0750.008.html

多合并使用其他药物,如苯妥英钠、乙酰唑胺、依来曲普坦、氯氮平等^[4-5],在中国未见托吡酯诱发中性粒细胞减少症的案例报告。

本文报告了1例参加托吡酯片生物等效性(bioequivalence, BE)试验的中国成年男性健康志愿者在服药后发生的严重不良事件。该试验所纳入的受试者均为无合并疾病及用药的健康人,可以认为该事件是一个在健康个体中发生的与托吡酯相关的中性粒细胞减少的独特案例。区别于具有复杂合并症状、疾病及治疗药物的情况下,描述该案例的特征可为非化疗特异性药物诱导的中性粒细胞减少症(idiosyncratic drug-induced neutropenia, IDIN)的早期诊疗提供一些参考。

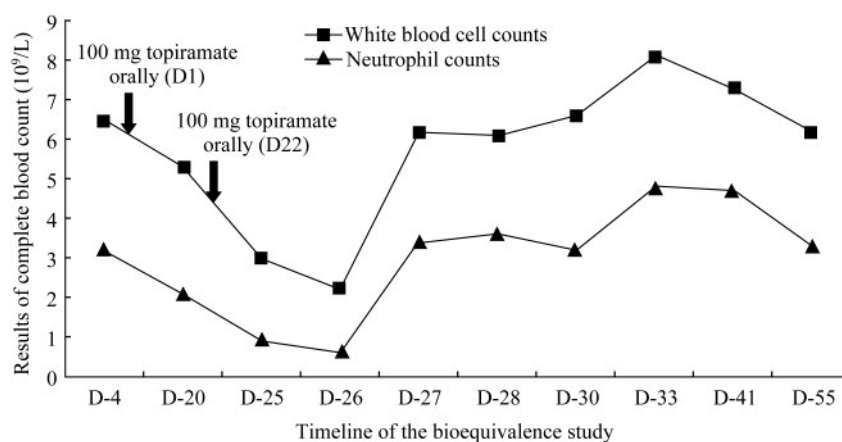
病例资料 男性,20岁,汉族,体重指数 22.3 kg/m^2 ,签署知情同意后进入托吡酯片BE试验的筛选程序。该试验经皖南医学院弋矶山医院药物和器械伦理委员会审查批准,共筛选114名志愿者,所有志愿者均签署知情同意书,48名入选(空腹研究和餐后研究各24名),其中45名(包括本例)完成研究。本案例受试者在筛选过程中否认传染病史、重大疾病史、外伤史、手术史和过敏史,否认4周内服用过改变肝药酶活性的药物,否认2周内服用任何药物,否认3个月内临床试验参加史、失血或献血史,否认吸烟史、饮酒史、药物滥用史,承诺遵守试验规定,包括禁烟、禁酒及饮食规定。生命体征检查、体格检查、12导联心电图、腹部彩超、正位胸片、实验室检查、传染病筛查、尿药筛查、酒精呼气测试检查结果均为正常、阴性或异常无临床意义(no clinical significant, NCS)。于2019年8月经医师判定为符合入选标准且不符合排除标准则入组试验。首次服药当天以D-1表示,D-4的筛选期血常规示白细胞为 $6.5\times 10^9/\text{L}$ [参考值 $(4.0\sim 10.0)\times 10^9/\text{L}$],中性粒细胞绝对数为 $3.2\times 10^9/\text{L}$ [参考值 $(2.0\sim 7.5)\times 10^9/\text{L}$]。D-1分配随机号并入住I期病房。

D1早晨受试者进食高脂标准餐后口服托吡酯片1片(参比制剂,西安杨森制药有限公司,100 mg/片),在给药前1.5 h至给药后72 h采集药代动力学血液样本共17次,3 mL/次。期间所有生命体征监测结果均正常,给药后72 h完成生命体征检查,离开I期病房。D19再次入住I期病房,D20血常规、血生化及尿常规均为正常或NCS,白细胞为 $5.3\times 10^9/\text{L}$,中性粒细胞绝对数为 $2.1\times 10^9/\text{L}$ 。D22早晨口服托

吡酯片1片(受试制剂,合肥合源药业有限公司,100 mg/片)。除药物类型外其余流程均同第一周期。D25完成全部血液样本采集后进行出组安全性检查,其中体格检查、生命体征检查、12导联心电图、腹部彩超、除血常规外的实验室检查结果均为正常或NCS,但血常规结果示白细胞 $3.0\times 10^9/\text{L}$,中性粒细胞绝对数 $0.9\times 10^9/\text{L}$,医师判定为异常有临床意义,要求复查。D26血常规复查结果示白细胞 $2.2\times 10^9/\text{L}$,中性粒细胞绝对数 $0.6\times 10^9/\text{L}$,请血液科医师会诊,皮下注射重组人粒细胞集落刺激因子(recombinant human granulocyte colony-stimulating factor, rhG-CSF)300 μg ,收治入院。研究者以“中性粒细胞减少”为医学诊断名称上报严重不良事件(serious adverse event, SAE)至相关部门。

D27血常规示白细胞 $6.2\times 10^9/\text{L}$,中性粒细胞绝对数 $3.4\times 10^9/\text{L}$,已恢复至正常值范围,继续住院观察至D30出院,住院期间血常规、心电图、各项实验室检查(包括但不限于血常规、血沉、C反应蛋白、风湿组合、甲状腺功能、降钙素原检测等)结果均为正常或NCS,且除医疗护理外未行药物、非药物或手术治疗,无特殊不适主诉。该受试者于D33、D41和D55回院进行安全性随访,血常规检查结果均正常。SAE转归为症状消失且无后遗症。该受试者依从性良好,康复期间无其他不良事件发生。白细胞和中性粒细胞绝对数检查结果如图1所示。

讨论 中性粒细胞减少症通常定义为中性粒细胞绝对数 $\leq 1.5\times 10^9/\text{L}$ ^[6]。大多数中性粒细胞减少症的发生与药物相关,包括化疗药物导致的化疗药中性粒细胞减少症和IDIN^[7]。IDIN是一种罕见而致命的疾病,患者通常在第一次接触药物后的几周至几个月内经历严重中性粒细胞减少,死亡率约为5%^[8]。托吡酯是一种耐受良好且安全的抗癫痫药,其相关中性粒细胞减少症被认为是十分罕见的不良反应,本案例的发生可能与个体易感因素有关。但仍需指出的是,以自发病例报告为基准计算出的发生率数据可能无法准确反映托吡酯引起中性粒细胞减少的真正频率,其原因包括实际报告数量与实际发生例次的差异,该比例数据通常较难以药物处方数为分母进行标准化处理,且大多数系统评价仅关注粒细胞缺乏症。托吡酯临床推荐剂量为100~400 mg/天,既往报道案例发生中性粒细胞减少症均处于每日服用托吡酯25~200 mg,持续



Normal ranges: White blood cell of $(4.0-10.0) \times 10^9/L$, neutrophil of $(2.0-7.5) \times 10^9/L$.

图1 受试者白细胞和中性粒细胞绝对数检查结果

Fig 1 White blood cell counts and neutrophil counts of the subject

30天以上的情况下,而本案例在仅口服2次100 mg托吡酯片且2次口服间隔21天清洗期的情况下即发生中性粒细胞减少症状,提示临床医师应在治疗过程中关注与托吡酯相关的血液系统不良反应,也应警惕具有血液系统不良反应的药物在低剂量治疗时出现异常情况的早期识别。

IDIN总体发病率低,为每百万人口2.4~15.4例^[8],因而阐明其确切的发生机制十分困难。托吡酯具有多种假定的作用机制^[9]和广泛的临床疗效^[9],因具有轻度的碳酸酐酶抑制作用,文献通常试图通过免疫过敏反应或抑制碳酸酐酶的磺酰胺/氨基磺酸盐的毒性作用,来解释托吡酯产生造血系统不良反应的潜在机制^[10]。

引起中性粒细胞减少症的原因除药物外,还包括自限性病毒性疾病、先天性综合征、甚至严重的全身性疾病等^[11]。中性粒细胞减少症多为轻度且具有剂量相关性,早期临床表现往往不明显,患者日常护理不易发现,直至获得重复的实验室检查异常结果后方可确认。IDIN如不及时识别并加以治疗,后期可能导致严重的临床事件,如急性发热性疾病、败血症甚至死亡,其治疗始于立即停用任何可能引起IDIN的药物,因而IDIN治疗的关键环节在于需将其与其他原因造成的中性粒细胞减少症进行区分^[12]。通常注射rhG-CSF对于增加中性粒细胞绝对计数是有益的,rhG-CSF可降低中性粒细胞减少症的发生率、病程和严重程度^[13]。在本例中rhG-CSF的有效性也得到验证。病史询问和实验室检查有助于阐明引起中性粒细胞减少的原因,病

因不明的中性粒细胞减少症患者可以考虑进行骨髓穿刺和核心活检。本例患者无重大既往病史,无合并药物,否认任何放射性物质或毒素接触史,在服用托吡酯后出现中性粒细胞减少,停药后白细胞和中性粒细胞绝对数即恢复,可认为与试验用药有合理的时间顺序、符合药物已知的不良反应类型且停药后反应减轻或消失,暂无证据支持再次给药后出现反应。结合前述过程,可以推测第二次给药加速了中性粒细胞减少,因此医师判定该不良事件的发生与托吡酯的使用具有相关性,属于药物不良反应。本例中,类风湿因子、抗Smith抗体、抗U1-RNP抗体、抗SSA抗体等结果阴性,降低了该患者发生系统性风湿性疾病或自身免疫性疾病的可能性^[14]。红细胞沉降率和C反应蛋白水平正常可排除潜在的炎症^[15]。人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)等抗体检测结果均为阴性,消除了传染病导致中性粒细胞减少的可能性,这是短暂性中性粒细胞减少症的常见病因之一^[16]。

I期药物临床试验和BE研究通常是以健康人群为研究对象。本例在参与BE试验时发生,具有一定的特殊性,包括临床无法出现的健康人服用托吡酯的情况,以及发生和处理过程得到详细记录,是首次报道的中国地区健康人中发生的托吡酯引起的中性粒细胞减少。同时也提示I期药物临床试验研究者应高度重视健康志愿者在参加研究过程中的安全性保护,即使在低剂量、单次服药、无合并疾病和药物的情况下,也可能出现罕见或严重的

不良反应。

作者贡献声明 汪旻晖 论文构思和撰写,数据采集。黄伟 病例随访,内容审核。沈杰 数据分析,论文指导和修订。

利益冲突声明 所有作者均声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] SPRITZER SD, BRAVO TP, DRAZKOWSKI JF. Topiramate for treatment in patients with migraine and epilepsy[J].*Headache*,2016,56(6):1081-1085.
- [2] BORRELI S, TAHRY RE. Therapeutic approach to lennox- gastaut syndrome: a systematic review [J].*Acta Neurol Belg*,2019,119(3):315-324.
- [3] GUERRINI R, PARMEGGIANI L. Topiramate and its clinical applications in epilepsy [J]. *Expert Opin Pharmacother*,2006,7(6):811-823.
- [4] LOHANI S, TACHAMO N, NAZIR S, *et al*. Agranulocytosis associated with topirimate: a case report and review of published cases[J].*Case Rep Hematol*,2018,8(1):1-3.
- [5] CEYLAN M, BAYRAKUTAN OF, YALCIN A. Neutropenia associated with topiramate monotherapy: adverse effects associated with topiramate usage [J]. *J Neurol Res*,2015,5(4-5):264-266.
- [6] NEWBURGER PE, DALE DC. Evaluation and management of patients with isolated neutropenia [J]. *Semin Hematol*,2013,50(3):198-206.
- [7] ANDRES E, VILLALBA NL, ZULFIQAR AA, *et al*. State of art of idiosyncratic drug- induced neutropenia or agranulocytosis, with a focus on biotherapies [J]. *J Clin Med*,2019,8(9):1351.
- [8] CURTIS BR. Non- chemotherapy drug-induced neutropenia: key points to manage the challenges [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2017, 17 (1):187-193.
- [9] ABTAHI MA, ABTAHI SH, FAZEL F, *et al*. Topiramate and the vision: a systematic review [J]. *Clin Ophthalmol*,2012,6(1):117-131.
- [10] TFELT-HANSEN P, AGESEN FN, PAVBRO A, *et al*. Pharmacokinetic variability of drugs used for prophylactic treatment of migraine [J]. *CNS Drugs*, 2017, 31 (5) : 389-403.
- [11] SINGH N, LUBANA SS, DABROWSKI L. Isolated chronic and transient neutropenia [J].*Cureus*,2019,11(9):e5616.
- [12] GIBSON C, BERLINER N. How we evaluate and treat neutropenia in adults [J].*Blood*,2014,124(8):1251-1258.
- [13] ANDRES E, ZIMMER J, MECILI M, *et al*. Clinical presentation and management of drug-induced agranulocytosis [J]. *Expert Rev Hematol*, 2011, 4 (2) : 143-151.
- [14] AHN SS, JUNG SM, YOO J, *et al*. Anti- Smith antibody is associated with disease activity in patients with new-onset systemic lupus erythematosus [J]. *Rheumatol Int*, 2019,39(11):1937-1944.
- [15] AKDPGAN N, DOGAN S, INCEL UP, *et al*. Serum amyloid A and C-reactive protein levels and erythrocyte sedimentation rate are important indicators in hidradenitis suppurativa [J].*Arch Dermatol Res*,2020,312(4):255-262.
- [16] HUSAIN EH, MAALI, SHARIDAH SA, *et al*. Infectious etiologies of transient neutropenia in previously healthy children [J].*Pediatr Infect Dis J*,2012,31(6):575-577.

(收稿日期:2020-08-28; 编辑:段佳)