·重大新药创制专项巡礼·

创新药人体物质平衡与代谢研究同位素示踪技术平台建设的实践与思考

孙鲁宁[1,2],李天萍[1],周　辰[1],谢利军[1],邵　凤[1],李建勇[1],江　骥[3],赵　俊[1]
(1 南京医科大学第一附属医院,南京 210029;2 南京医科大学药学院,南京 210029;
3 北京协和医院,北京 100730)

[摘要] 放射性同位素示踪技术是利用放射性同位素作为示踪剂,对标记后的研究药物进行分析的方法,是国际公认人体内物质平衡、药物代谢等研究的"金标准"。国内首次[^{14}C]同位素标记创新药人体物质平衡与代谢研究在我院完成,至今同类项目共完成6项,在研多项。我院Ⅰ期临床试验研究室建立了[^{14}C]同位素标记药物临床试验流程和标准操作规程(SOP),并探索建设同位素示踪技术平台服务于创新药临床评价。本文介绍了平台运行的重点内容,包括试验设计思考、立项与伦理审查、受试者管理、试验药物管理、生物样本管理、试验环境管理、研究者与项目培训等主要环节,为同位素示踪技术在创新药临床研究中的应用提供参考。

[关键词] 放射性同位素标记;同位素示踪技术平台;物质平衡与代谢研究;新药临床试验
[中图分类号] R969.1　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003-3734(2021)17-1570-04

Practice and consideration on the platform construction of isotope tracer technology for human mass balance and metabolism study of new drugs

SUN Lu-ning[1,2], LI Tian-ping[1], ZHOU Chen[1], XIE Li-jun[1], SHAO Feng[1], LI Jian-yong[1], JIANG Ji[3], ZHAO Jun[1]
(1 *First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University*, *Nanjing* 210029, *China*; 2 *School of Pharmacy*, *Nanjing Medical University*, *Nanjing* 210029, *China*; 3 *Peking Union Medical College Hospital*, *Beijing* 100730, *China*)

[**Abstract**] Radioisotope tracer technology, as a method to analyze labeled drugs using radioisotopes as tracers, is internationally recognized as the "gold standard" in human mass balance and metabolism study. The first [^{14}C]-radiolabeled drug clinical trial regarding human radiolabeled mass balance and metabolism study was completed in Phase I clinical trial unit of our hospital. Up to now, we have completed six trials, and several trials are in progress. The Standard Operating Procedures for clinical trial of [^{14}C]-radiolabeled drug have been established, and the construction of isotope tracer technology platform for new drug clinical trails in human have been explored. This paper introduces the key points of technology platform operation, such as protocol design and consideration, project establishment and ethical review, management of subjects, study drug, biological sample, and environment, requirement of investigator, project training and other contents. The objective of this paper is to provide information for the application of isotope labeling technique in mass balance, metabolism and other clinical trials of innovative drugs.

[基金项目] 国家"重大新药创制"科技重大专项资助项目:呼吸病新药临床评价研究技术平台建设(2011ZX09302003-02);国家"重大新药创制"科技重大专项资助项目:创新药临床评价的同位素示踪技术平台建设(2017ZX09304032)

[作者简介] 孙鲁宁,女,副主任药师,主要从体内药物分析与临床药理学研究。联系电话:(025)68306249,E-mail:sunluning0521@aliyun.com。
[通讯作者] 周辰,女,主任医师,主要从新药临床研究。联系电话:(025)68306249,E-mail:jsphkjzc@163.com。赵俊,男,博士生导师,教授,主要从医院管理与新药临床研究。E-mail:zhaojun@jsph.org.cn。

[**Key words**] radiolabeled technique; isotope tracer technology platform; mass balance and metabolism study; new drug clinical trial

我院自获得国家“十二五新药创制专项——GCP平台建设”专项课题后,在国内开展了第一个放射性同位素标记[^{14}C]用于人体物质平衡和代谢研究的新药临床试验,至今已完成6项,在研多项。放射性同位素示踪技术是国际公认人体内物质平衡、药物代谢等研究的“金标准”[1-3]。美国FDA批准的小分子药物中,80% ~90%的新药应用该技术开展临床吸收、分布和排泄的评价[1-3]。将放射性同位素标记技术在人体内进行创新药探索性研究,可提供更全面的药物物料平衡、排泄途径及程度、人体内代谢等重要信息,降低非临床试验中潜在风险被低估的可能,提高创新药安全评价的科学性[1-7]。

1 放射性同位素标记技术应用于新药临床试验的实践

以首次试验“健康受试者进行单中心、开放、单剂量口服[^{14}C]标记甲苯磺酸赛拉替尼的人体代谢试验”为例,该项目旨在研究单次口服250 mg和100 μCi的[^{14}C]甲苯磺酸赛拉替尼后,获得赛拉替尼相关的主要排泄途径及程度,并获得物质平衡结果。该研究在江骥教授带领下由我院Ⅰ期与核医学专业共同承担临床研究工作,南京美新诺医药科技有限公司和江苏万略医药科技有限公司承担生物样本检测工作。

1.1 放射性药品临床研究相关要求[8-10] 医疗单位配制、使用放射性制剂,应当符合《中华人民共和国药品管理法》、《放射性药品管理办法》和国家有关放射性同位素安全和防护等相关规定。医疗单位所在地的省、自治区、直辖市药品监督管理部门,根据医疗单位核医疗技术人员的水平、设备条件,核发相应等级的《放射性药品使用许可证》,无许可证的医疗单位不得临床使用放射性药品。[^{14}C]标记药物人体物质平衡和代谢研究使用的放射性药品情况符合该标准中第四类许可证“可研制和使用放射性新制剂以适应核医学诊治新方法、新技术的应用。研制范围仅限国内市场没有或技术条件限制而不能供应的品种”的规定。故临床研究单位需具有《放射性药品使用许可证》(第四类),并负责收集药品不良反应等项工作。

1.2 方案设计及考虑[1-3,5-7] 方案设计主要从放射性同位素标记位置、放射性剂量、药物的合成、剂型、给药途径、受试者的例数和性别、样本的采集等方面进行考虑。

放射性同位素在化合物中标记的位置,不仅需考虑化学合成的可行性,也应结合该药物代谢特征、结构稳定性等信息选择。放射性标记和非标记化合物必须化学性质相同。通常使用溶液/悬浮液或松散填充的胶囊,需确保放射性标记化合物均匀分布在未标记化合物中。临床放射性试验需确定给药剂量(化学剂量)和放射性剂量,给药剂量一般采用预期有效的临床治疗剂量;放射性给药剂量通常根据动物实验组织分布结果(推荐使用定量全身放射自显影实验结果)及物质平衡数据由专业人员进行剂量估算,当药物分布于造血活跃器官、眼晶状体和性腺时放射性给药剂量需要适当降低;可以参考美国FDA相关标准[1-2];通常使受试者接受尽可能低的辐射暴露,最终确定放射性给药剂量。给药途径通常是与该药物临床应用一致,选择4 ~6名男性健康志愿者或适应证患者,血样采集时间点一般与人体药动学研究相同。粪便、尿液等样本采集的持续时间不定,样本采集终点一般要求是已采集到大于90%的服用放射性剂量的排泄物,或2个连续采集期间采集的样本中的放射性含量均小于服用放射性剂量的1%。考虑到对于某些半衰期较长或与体内某些物质特异性结合,或多途径代谢和排泄(如通过呼吸)的药物很难达到此标准。因此,在实际研究设计中,生物样本终止收集标准原则上可设定为放射性回收大于80%,且连续2次采集周期内的排泄物样本中的放射性剂量均小于放射性给药量的1%。

1.3 立项论证与伦理审查 为符合科学、技术、法规及伦理准则,我院以积极且慎重的态度开展试验。医院学术委员会对该项目进行立项论证,充分论证方案的科学性、安全性和可行性后,同意在我院开展^{14}C甲苯磺酸塞拉替尼人体代谢研究。

伦理委员会通过审查该研究采用放射性同位素示踪技术的必要性与重要性、对受试者的放射性风险评估与风险最小化、知情同意、对工作人员以及对环境的影响、处理放射性物质的资质等内容,给出了伦理意见,项目资料修订后通过了伦理审查。研究者按伦理要求将2例预试验结果上会报告,伦理委

员会讨论后同意试验继续进行,随后 4 例受试者的试验顺利完成,伦理委员会进行了项目结题审查。

1.4 试验的实施过程 本试验在 6 例男性健康受试者中开展。签署知情同意书后,筛选合格、具有规律排便习惯的受试者入住Ⅰ期试验病房,研究者对受试者的饮食、生活卫生行为包括排泄行为等注意事项进行培训,使受试者熟悉试验流程以及试验过程中需注意的问题。收集给药前全血及血浆、尿液和粪便作为受试者空白样品。受试者在核医学科病房完成给药及生物样本采集,试验过程中研究医生和研究护士进行全程安全监护。当排泄物达到采集终点时停止收集,受试者接受出组检查,试验过程中无受试者退出和剔除,安全性良好。

临床样本检测后获得单次口服[^{14}C]甲苯磺酸赛拉替尼后血浆中总放射性及赛拉替尼和拉帕替尼的药动学参数和物质平衡的数据、尿液和粪便中各代谢产物占给药量的百分率或血浆中循环代谢产物占总暴露量百分比、赛拉替尼在人体内的主要生物转化途径等临床数据,达到研究目的。

2 放射性同位素标记技术临床试验平台建设相关要素

通过首次试验的实践,我院在 GCP 中心启动了同位素示踪技术临床试验平台的建设,组建了专门的研究团队,制定了系列管理制度、工作流程与操作规范(SOP),并在项目运行中逐步补充完善。包括项目管理与培训制度、设计规范、放射性试验药物管理、仪器设备管理、试验实施过程管理、突发情况的应急预案、放射性污染的防护、监测、清除和医学处理;放射性废弃物的管理、处理和处置、应急预案等制度与 SOP,该平台探索中我们体会比较关键的环节如下。

2.1 受试者的管理 包括受试者招募及科普宣教、知情同意、生活卫生习惯培训、给药培训、病房的监护和管理等内容。通过规范临床试验受试者的管理,保证受试者的安全。知情过程中研究者使用科普易懂的语言充分告知受试者放射性对人体的影响,减少不必要的恐慌;保持良好的卫生习惯,接受研究者对生活习惯的培训;要求受试者无便秘史;整个试验期间及试验结束后的 1 年内,需要采取有效避孕措施,避免配偶怀孕。

2.2 安全性评价 安全性评价指标包括观察不良事件(AE)、实验室检查(包括血常规、尿常规、大便常规、血生化检查和凝血功能)、生命体征、体格检查、12-导联心电图检查等指标。同时应关注受试者的心理状况。发生 AE 需及时处理并记录,必要时多学科协作诊治。另外,尽管放射性物质剂量较小,必要时仍需考虑放射性伤害。

2.3 试验药物的管理 包括试验制剂的制备、运输、配制、给药、转运、保存和处理以及规范临床试验给药制剂的配制和受试者服药过程等内容。^{14}C 标记委托专门的有资质公司合成。按临床试验方案配制给药制剂,并提供给药制剂的均一度和稳定性结果。受试者在给药前需进行服药培训,在确定受试者已经掌握服药流程并且能够配合研究者给药后,才可正式给药,给药后须检测残余药物量。若受试者服药时出现滴漏或呕吐等情况,须剪下药物滴漏处的物品、保留所有呕吐样品用于检测。

2.4 生物样本的管理 包括生物样本的采集、处理、储存与运输等内容。规范临床试验受试者生物样本收集过程,使结果科学可靠。样品采集人员除具有专业资质和接受培训外,还需具有放射性同位素操作理论知识和实践技能,在采集过程中需做好防护措施。所有收集到的样品存放于贴有标识的专用容器中,排泄物需称重密封,样本于专用冰箱储存。在指定时间内送检测单位进行分析,生物样本须由具有放射性物品运输资质的车辆进行运输,运输过程中应使样品处于冷冻状态。在储存和运输过程中应防止污染,严格遵循生物样本操作与管理的 SOP。

2.5 病房环境的管理 包括放射性污染的防护、监测、清除和医学处理等内容。规范参加人员和试验区间污染的防护、监测和清除,以及废弃物处置的过程,保护参加人员的健康安全并防止环境污染。给药及收集样品时应戴一次性乳胶手套。为该研究设置专门的试验区间,并提供专用的生活用品和专用的仪器设备(离心机、冰箱等)。桌面应由可清洁或可更换的材料覆盖。试验前使用表面污染检测仪(测定 β 射线)对实验区域表面进行放射性本底的检测,试验后要求试验区间放射性强度恢复到背景值。放射性废弃物与非放射性废弃物应区分收集和处理;应控制和减少废弃物产生量;放射性废弃物必须带有辐射标识。放射性废弃物收集后根据相关 SOP 进行处置。

2.6 研究者的管理 由临床药理、核医学、临床医护等相关专业研究者组成研究团队,具备临床试验资格与经验,针对放射性与同位素标记开展专业学

习与法规培训,加强业务技能与方案特殊要求的培训,在项目启动时模拟试验流程进行预操作,按照试验方案进行质量检查与控制,不断总结经验持续提升质量。

2.7 平台管理与组织协调 医院领导支持新技术应用与发展是关键,服务新药研发的创新理念与支撑条件是基础,保护受试者安全与保障试验质量是原则。机构管理者强有力的组织保障是必要条件,调动院内临床资源,发挥专家的学术技术优势,开展放射性法规与同位素辐射安全防护专业培训,建立专门的研究团队,关注试验的关键环节,与研究者、申办者、合同研究组织(CRO)、临床机构管理组织(SMO)共同合作,认真严谨完成项目。

3 讨论与思考

用[^{14}C]标记后药物进行人体物料平衡和代谢研究,在国外已经是比较成熟的技术,被广泛应用于新药临床试验,目前国内采用该技术开展人体药物临床试验尚少,我们通过借鉴国外的指导原则及同类药物的研究,组建院内专门的研究团队,在江骥教授带领下进行试验方案设计,联合申办方和生物样本检测单位共同从科学性、安全性和可行性对该项目进行充分讨论并完善研究方案。逐步通过项目立项、伦理审查、方案修订,组建了管理组和技术组,分别从管理、技术、规范等不同方面执行方案。在试验实施过程中,加强管理与专业团队的学习培训;密切关注放射性同位素标记药物的放射性对受试者、环境和工作人员安全性的影响;针对放射性许可与环境检测要求,将应急预案等环节落实到位。在各方努力下,研究与管理团队分工协作,按照试验流程与SOP操作,顺利完成6项1.1类新药试验,多项在研

(**志谢**:感谢江苏万略医药科技有限公司和齐鲁制药有限公司研究团队的顾哲明、冯浩、张立志、张余玉和王义雷等对赛拉替尼临床试验的支持和帮助)。

[参 考 文 献]

[1] U. S. The Administrative Committee of the Federal Registe (ACFR). Code of Federal Regulations Title 21, Part 361.1: Radioactive drugs for certain research uses[EB/OL]. [2019 - 05 - 09]. https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx? SID = 941f50e7756a601d50afebd57ac3fb5f&mc = true&tpl = /ecfrbrowse/Title21/21cfr361_main_02.tpl.

[2] U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research. The Radioactive Drug Research Committee: Human Research Without An Investigational New Drug Application[EB/OL]. [2009 - 06]. http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM163892.pdf.

[3] PENNER N, KLUNK LJ, PRAKASH C. Human radiolabeled mass balance studies: objectives, utilities and limitations[J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2009, 30(4): 185 - 203.

[4] HUANG X, WANG XQ, SUN LN. Ethical review of radiolabelled drug clinical trial[J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2016, 32(1): 75 - 77.

[5] PENNER N, XU L, PRAKASH C. Radiolabeled absorption, distribution, metabolism, and excretion studies in drug development: why, when, and how? [J]. *Chem Res Toxicol*, 2012, 25(3): 513 - 531.

[6] CASTELLINO S, O'MARA M, KOCH K, *et al*. Human metabolism of lapatinib, a dual kinase inhibitor: implications for hepatotoxicity[J]. *Drug Metab Dispos*, 2012, 40(1): 139 - 150.

[7] LING J, JOHNSON KA, MIAO Z, *et al*. Metabolism and excretion of erlotinib, a small molecule inhibitor of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in healthy male volunteers[J]. *Drug Metab Dispos*, 2006, 34(3): 420 - 426.

[8] National Medical Products Administration (NMPA). Drug Administration Law of the People's Republic of China[EB/OL]. (2015 - 04 - 24). http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2076/300564.html.

[9] National Medical Products Administration (NMPA). Measures for the administration of radioactive drugs[EB/OL]. (1989 - 01 - 13). http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2076/300544.html.

[10] Jiangsu Province Medical Products Administration (JSDA). Notice of changing license for use of radioactive drugs[EB/OL]. [2017 - 06]. http://da.jiangsu.gov.cn/art/2021/4/9/art_65298_9748042.html.

编辑:杨青/接受日期:2021 - 03 - 03