·新药注册与审评技术·

美国近 20 年批准上市的放射性诊断药物的非临床研究评价概述

李艾芳,光红梅,王庆利
(国家药品监督管理局药品审评中心,北京 100022)

[摘要] 近年,随着放射性化学、核医学、分子生物学技术的发展和学科交叉融合,放射性诊断药物已成为国内外药品研发的热门领域。美国 FDA 近 20 年批准了多个新型放射性诊断药物上市,适应证涉及肿瘤、心血管疾病、帕金森综合征等诊断领域。药物的非临床研究是药物研发的关键部分,本文将梳理 FDA 批准上市的放射性诊断药物的非临床研究信息,总结非临床研究评价关注点,为国内该类药物的研发提供参考。

[关键词] 放射性诊断药物;美国 FDA;非临床研究评价
[中图分类号] R95 [文献标志码] A [文章编号] 1003 - 3734(2021)10 - 0865 - 06

An overview of nonclinical study and evaluation of diagnostic radiopharmaceuticals approved for marketing in the United States in the last two decades

LI Ai-fang, GUANG Hong-mei, WANG Qing-li
(*Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing* 100022, *China*)

[**Abstract**] In recent years, with the development of radiochemistry, nuclear medicine and molecular biology technology and the interdisciplinary integration, diagnostic radiopharmaceuticals have become a hot field of drug research and development at home and abroad. In the past two decades, the US FDA has approved a number of new diagnostic radiopharmaceuticals for the diagnosis of tumor, cardiovascular disease, Parkinson's syndrome and other diseases. The nonclinical study of drugs is a key part of drug development. This paper sorted out the nonclinical study information of FDA-approved diagnostic radiopharmaceuticals and summarized the focus of nonclinical study and evaluation, aiming to provide information for such drugs' development in China.

[**Key words**] diagnostic radiopharmaceuticals; FDA; nonclinical study and evaluation

1 概述

放射性诊断药物(以下简称放诊药物)是用于获得体内靶器官或病变组织的影像或功能参数,进行疾病诊断的一类体内放射性药物,可用于体检筛查、疾病诊断和器官结构/功能评估。放诊药物通常由放射性核素和将放射性核素递送到体内特定部位的非放射性部分(配体/载体)组成。放射性核素可自发地衰变为稳定核素,这个过程中发射出粒子(如正电子)或光子,正电子可被体外的正电子发射断层扫描(PET)仪检测到,光子可被体外的单光子发射计算机断层扫描(SPECT)仪检测到,信号经处理后转换为器官或组织的结构或功能图像。为了达到给药后在体内迅速显像,放诊药物的放射性核素的物理半衰期通常较短,如常用放射性核素包括 ^{11}C, ^{13}N, ^{18}F, ^{68}Ga, ^{99m}Tc 和 ^{123}I,其物理半衰期分别为 20.4 min, 9.96 min, 109.8 min, 68 min, 6.02 h 和 13.2 h。放诊药物具有临床使用时即时制备的特点,制剂处方组成成分会随着放射性核素衰变而发

[作者简介] 李艾芳,女,助理研究员,研究方向:药物非临床研究评价。E-mail: behealthy@163.com。
[通讯作者] 光红梅,女,主任药师,研究方向:药物非临床研究评价。联系电话:(010)85243107,E-mail: guanghm@cde.org.cn。

生变化,临床用药剂量低及用药次数少、存在辐射损伤风险等。

本文将总结美国近 20 年上市的放诊药物的非临床研究信息,梳理非临床研究评价专注点,为国内该类药物的非临床研究评价提供参考。

2 美国上市放诊药物非临床研究内容

2000 年 1 月—2020 年 6 月,美国 FDA 共批准了 13 个新分子实体的放诊药物上市,根据其公开的药理毒理审评报告或综合审评报告,将这 13 个产品的非临床研究评价内容汇总如下。

2.1 flortaucipir F18(Tauvid 注射液)[1-2]

Tauvid 是 Avid Radiopharms Inc 公司研发的 PET 显像剂,于 2020 年 5 月获 FDA 批准上市,用于正在接受阿尔茨海默病(AD)评估的具有认知障碍的成年患者,评估脑部聚集性 tau 神经纤维缠结(NFTs)的密度和分布。制剂中含有 2 μg·mL^{-1}的 flortaucipir、300 ~ 1 900 MBq·mL^{-1}的[^{18}F]flortaucipir,[^{18}F]flortaucipir 可与脑内的聚集性 tau 蛋白结合。

2.1.1 药效学 采用已故 AD 患者的脑匀浆或脑切片,考察[^{18}F]flortaucipir 与人 tau 蛋白的病理聚集纤维状形式(PHF-tau)的亲和力和选择性。采用已故的不同脑部疾病患者的脑组织,考察 flortaucipir 对 AD 患者 PHF-tau 的鉴别诊断能力。考察对受体、粒子通道、转运体、酶等的亲和力及功能影响潜力;由于 flortaucipir 可与单胺氧化酶 A,B 结合,评价了以上非靶结合对 tau 显像的影响。考察对多个脑组织部位(富铁区、黑质、脉络膜丛钙化区、软脑膜黑色素)的结合情况。

2.1.2 药动学 体内研究包括[^{18}F]flortaucipir 在小鼠、大鼠体脑的 PET 成像实验,小鼠分布、代谢、排泄实验,猴在体 PET 显像实验(伴随考察了脑摄取及清除情况)。体外研究包括[^{18}F]flortaucipir 在人及不同动物种属的肝微粒体、肝细胞中的代谢实验,flortaucipir 的 CYP 代谢酶表型鉴定实验、对转运体 P-糖蛋白(P-gp)影响实验。

2.1.3 安全性 选择大鼠和犬开展一般毒理学实验。开展了 flortaucipir 的 hERG 实验、安全药理学实验,大鼠扩展的单次给药毒性实验,大鼠、犬 1 个月重复给药毒性实验,标准组合的遗传毒性实验。在 flortaucipir 犬重复给药实验、[^{18}F]flortaucipir 猴药动学实验中伴随考察对心血管系统功能的影响。根据[^{18}F]flortaucipir 猴药动学实验数据,估算人体辐射内照射吸收剂量。

2.2 fluoroestrdiol F18(Cerianna 注射液)[3-4]

Cerianna 是 Zionexa 公司研发的 PET 显像剂,于 2020 年 5 月获 FDA 批准上市,用于检测复发或转移性乳腺癌的雌激素受体(ER)阳性病变。制剂中含有不超过 5 μg·40 mL^{-1}的 fluoroestrdiol、148 ~ 3 700 MBq·mL^{-1}的[^{18}F]fluoroestrdiol,[^{18}F]fluoroestrdiol 是雌激素结构类似物,通过与 ER 结合在表达 ER 的细胞中富集。

2.2.1 药效学 考察了[^{18}F]fluoroestrdiol 与 ER、其他类固醇结合蛋白的体外结合情况。开展了[^{18}F]fluoroestrdiol 在乳腺癌模型小鼠、未成熟雌性大鼠的 PET 显像实验,考察[^{18}F]fluoroestrdiol 摄取与靶点 ER 表达量间的相关性,[^{18}F]fluoroestrdiol 显像对乳腺癌治疗药物的反应,并与 FDG F18 进行了对比研究。

2.2.2 药动学 [^{18}F]fluoroestrdiol 的乳腺癌模型小鼠经不同途径给药的肿瘤摄取实验,荷瘤小鼠 PET 生物分布实验,大鼠肿瘤模型中的分布、乳腺癌摄取、代谢、排泄实验,人及动物种属肝细胞中的代谢实验,性类固醇蛋白对[^{18}F]fluoroestrdiol 肿瘤摄取的影响实验。[^{125}I]estradiol 在幼年猪的排泄实验。

2.2.3 安全性 16-α-fluoroestradiol 的 hERG 实验,非放射性 fluoroestrdiol F18(具体受试物不详)大鼠扩展的单次给药毒性实验,fluoroestrdiol 的大鼠 14 d 重复给药毒性实验、标准组合遗传毒性实验。

2.3 fluorodopa F18 injection[5-6]

fluorodopa F18 injection 是 FEINSTEIN 公司研发的 PET 显像剂,于 2019 年 10 月获 FDA 批准上市,用于疑似帕金森病的成人患者,来显示纹状体内多巴胺能神经末梢。制剂中含有 15.5 ~ 308.2 MBq·mL^{-1}的[^{18}F]氟多巴([^{18}F]fluorodopa),[^{18}F]fluorodopa 与左旋多巴结构相似(区别为^{18}F 取代了左旋多巴苯环上连接的 1 个氢原子),可在脑内多巴胺能神经末梢中转化为[^{18}F]fluorodopamine([^{18}F]氟多巴胺)并储存在突触前囊泡中。

2.3.1 药效学 开展了[^{18}F]fluorodopa 猴帕金森病模型的 PET 脑显像实验,还采用[^{18}F]fluorodopa PET 成像考察非人灵长类动物中卡比多巴的给药途径和预处理效果。

2.3.2 药动学 包括[^{18}F]fluorodopa 在人血液中的代谢实验,[^{18}F]fluorodopa 与[^{3}H]左旋多巴(*L*-dopa)在大鼠体内的代谢比较实验,[^{18}F]fluorodopa

在猪体内的代谢、排泄实验，卡比多巴对[^{18}F]fluorodopa在大鼠、猴体内的代谢影响实验。还提供了左旋多巴、*L*-3-*O*-甲基多巴等结构类似物的药动学信息。

2.3.3 安全性 [^{18}F]fluorodopa的小鼠单次给药毒性信息(非GLP实验，包括病理学检查)，FDA认为该研究的实验设计不能满足监管要求，但是实验结果与[^{18}F]fluorodopa、左旋多巴的已知临床安全性信息一致，因此根据该项实验的NOAEL剂量计算了安全窗。

以上非临床研究信息均是IND申请时提交的资料，在NDA申请时，FDA基于以下因素，认为以上信息可支持fluorodopa F18的上市申请：① [^{18}F]fluorodopa与左旋多巴结构相似。② 左旋多巴用于治疗帕金森病的历史经验(人体长期用药剂量高于fluorodopa F18人用剂量)可用于支持fluorodopa F18的安全性。③ 已有左旋多巴的非临床及临床研究数据。④ [^{18}F]fluorodopa的非临床药效学数据。

2.4 Ga 68 dotatoc injection[7-8]

Ga 68 dotatoc injection是Uihc Pet Imaging公司研发的PET显像剂，于2019年8月获FDA批准上市，用于定位生长抑素受体阳性的神经内分泌肿瘤。制剂中含有18.5～148 MBq·mL^{-1}的[^{68}Ga]dotatoc，[^{68}Ga]dotatoc是通过DOTA将^{68}Ga共价螯合到奥曲肽(奥曲肽是环状8肽生长抑素类似物)得到的新结构化合物，也称为^{68}Ga(DOTA0-Phe1-Tyr3)奥曲肽，[^{68}Ga]dotatoc可与生长抑素受体结合。

2.4.1 有效性 提供了dotatoc或Y-dotatoc与生长抑素受体的体外结合信息、[^{90}Y]dotatoc荷瘤小鼠PET显像研究信息。体外研究信息显示[^{68}Ga]dotatoc与人生长抑素受体SSTR2的亲和力与生长抑素、奥曲肽相似。

2.4.2 安全性 开展了dotatoc的大鼠4周重复给药毒性实验。

2.5 kit for the preparation of gallium Ga 68 dotatate injection(Netspot)[9-10]

Netspot是由Advanced Accelerator Applications USA Inc公司研发的用于制备PET显像剂gallium Ga 68 dotatate injection的试剂盒，于2016年6月获FDA批准上市，作为单剂量药盒供应(含dotatate 40 μg·盒$^{-1}$)，临床使用时用^{68}Ga标记制成PET显像剂，用于定位生长抑素受体阳性神经内分泌瘤。dotatate(也称为DOTA-0-Tyr3-奥曲肽)属于生长抑素类似物，其肽链结构与已上市的SPECT显像剂OctreoScan(^{111}In标记，1994年上市)相似，可与生长抑素受体结合。

2.5.1 药效学 开展了dotatate对生长抑素与肿瘤细胞膜结合的抑制实验。

2.5.2 药动学 开展了[^{68}Ga]dotatate小鼠分布实验、荷瘤小鼠分布/显像实验，[^{177}Lu]dotatate大鼠分布实验，[^{175}Lu]dotatate与血浆蛋白的体外结合实验。

2.5.3 安全性 开展了[^{175}Lu]dotatate的安全药理学实验，大鼠、犬8周重复给药毒性实验(每2周给药1次)，体外遗传毒性实验。

申请人采用冷原子镥(^{175}Lu或^{177}Lu)标记的dotatate开展非临床药动学及安全性实验，FDA认为以上2种受试物与[^{68}Ga]dotatate仅是放射性标记上的不同，认可参考[^{175}Lu]dotatate和[^{177}Lu]dotatate的非临床数据来评估[^{68}Ga]dotatate的药动学及安全性特征。

2.6 fluciclovine F18 injection(Axumin)[11-12]

Axumin是Blue Earth Diagnostics Ltd.公司开发的PET显像剂，2016年5月获FDA批准上市，用于前列腺癌治疗后血中前列腺特异抗原升高的可疑前列腺癌复发的男性患者。制剂中含有2 μg·mL^{-1}的fluciclovine、335～8 200 MBq·mL^{-1}的[^{18}F]fluciclovine，[^{18}F]fluciclovine是^{18}F标记的*L*-亮氨酸类似物，经细胞膜上的氨基酸转运体(如LAT-1，ASCT2)转运至细胞内，因前列腺癌细胞的LAT-1，ASCT2表达上调，^{18}F-fluciclovine可被前列腺癌细胞摄取。

2.6.1 药效学 开展了[^{14}C]fluciclovine人正常前列腺细胞、前列腺癌细胞摄取实验，[^{18}F]fluciclovine荷瘤小鼠的肿瘤放射性分布实验。此外，开展了[^{14}C]fluciclovine被其他转运体摄取、与一系列受体的结合实验，来评估其脱靶效应。

2.6.2 药动学 开展了[^{18}F]fluciclovine的大鼠体分布、排泄、代谢实验，猴吸收、排泄实验，体外肝微粒体代谢实验；[^{14}C]fluciclovine的猴吸收、排泄实验。

2.6.3 安全性 开展了fluciclovine的hERG实验、大鼠中枢神经系统及呼吸系统安全药理学实验、犬心血管系统安全药理学实验，大鼠、犬单次给药毒性实验，大鼠、犬14 d重复给药毒性实验，标准组合的遗传毒性实验，血管刺激性及体外溶血性实验。此外，评价了终产品中的一个浓度远高于药理活性分子的结构相关性杂质对有效性(肿瘤细胞摄取、组

织分布)、安全性的影响。

2.7 florbetaben F18 injection(Neuraceq)[13-14]

Neuraceq 是 Life Molecular Imaging 公司开发的 PET 显像剂,于 2014 年 3 月获 FDA 批准上市,用于脑内 β-淀粉样蛋白(Aβ)斑块成像,应用于可能被诊断为 AD 或其他导致认知退化疾病的具有认知功能障碍的成人患者。制剂中含有最高质量达 3 μg、放射性活度为 50 ~ 5 000 MBq·mL^{-1}的[^{18}F]florbetaben,[^{18}F]florbetaben 是^{18}F 标记的聚乙二醇二苯乙烯衍生物,可与 Aβ 结合。

2.7.1 药效学 开展了 florbetaben 与 Aβ 的体外结合实验,florbetaben 与人脑组织中 Aβ 斑块以及其他脑组织病变(如 APP、tau 阳性病变、α-人突触核蛋白阳性病灶)的体外结合实验,受试物为[^{3}H]florbetaben 或 florbetaben。此外,开展了[^{3}H]florbetaben 与一系列受体、转运体的结合实验,来评估其脱靶效应。

2.7.2 药动学 开展了[^{18}F]florbetaben 的小鼠、猴分布、代谢、排泄实验,肝微粒体、肝细胞体外代谢实验;[^{14}C]florbetaben 的小鼠代谢实验,对 CYP 酶活性的体外影响实验,体外 CYP 代谢酶表型鉴定实验;[^{19}F]florbetaben 的体外血浆蛋白结合、代谢实验;florbetaben 的大鼠、犬药代实验。

2.7.3 安全性 开展了 florbetaben 的以下实验:hERG 实验,大鼠中枢神经系统功能、呼吸系统功能、肾功能的安全药理学实验,犬心血管系统安全药理学实验,大鼠、兔扩展的单次给药毒性实验,大鼠、犬 4 周重复给药毒性实验,体外遗传毒性实验,血管刺激性实验。根据小鼠组织分布数据估算了人体辐射内照射吸收剂量。

2.8 flutemetamol F18 injection(Vizamyl)[15-16]

Vizamyl 是 GE Healthcare, Inc. 公司开发的 PET 显像剂,2013 年 10 月获 FDA 批准上市,用于脑内 Aβ 斑块成像,应用于可能被诊断为阿尔茨海默病或其他导致认知退化疾病的具有认知功能障碍的成人患者。制剂中含有 150 MBq·mL^{-1}的[^{18}F]flutemetamol、不超过 2 μg·mL^{-1}的 flutemetamol。[^{18}F]flutemetamol 是硫黄素 T(硫黄素 T 是用于脑组织 AD 染色的染料)结构类似物,可透过血脑屏障与 Aβ 结合。

2.8.1 药效学 采用来自已故 AD 患者及非 AD 患者的脑组织切片,开展了 flutemetamol 与 Aβ 的结合与选择性实验。此外,在体外开展了 flutemetamol 与 Aβ 的结合饱和及竞争性分析、人脑组织摄取分析等。

2.8.2 药动学 开展了[^{18}F]flutemetamol 的大鼠、狒狒的吸收、分布、排泄实验,采用[^{14}C]flutemetamol,[^{19}F]flutemetamol 和[^{3}H]flutemetamol 作为受试物考察了 flutemetamol 的代谢特征。药物相互作用研究方面考察了抗 Aβ 制剂 MAB31 对[^{18}F]flutemetamol 大鼠体内放射性分布的影响。

2.8.3 安全性 Vizamyl 的早期非临床安全性研究采用未用 F^{18}标记的[^{19}F]flutemetamol,而在临床研究中采用[^{18}F]flutemetamol,申请人对 2 种样品进行了药代桥接实验来证实二者具有相似的组织分布和排泄特征。开展了[^{19}F]flutemetamol 的以下实验:hERG 实验,大鼠中枢神经系统安全药理学实验,犬心血管系统、呼吸系统安全药理学实验,大鼠、犬单次给药毒性实验,大鼠、犬 14 d 重复给药毒性实验,标准组合及追加的遗传毒性实验,局部刺激性、体外溶血性实验。根据大鼠组织分布数据估算人体内照射辐射吸收剂量。在Ⅲ期临床试验期间开展了[^{18}F]flutemetamol 终产品的大鼠单次给药毒性试验。

2.9 choline C11 injection[17-18]

choline C11 injection 是 Mayo Clinic PET Radiochemistry Facility 公司开发的 PET 显像剂,于 2012 年 9 月获 FDA 批准上市,用于怀疑前列腺癌复发同时骨扫描、CT 或 MRI 未见明显信号的患者。制剂中含有 148 ~ 1 225 MBq·mL^{-1}的[^{11}C]choline,[^{11}C]choline 是^{11}C 标记的胆碱类似物,胆碱参与细胞膜结构成分磷脂的合成以及跨膜信号的调节,而快速增殖的肿瘤细胞摄取胆碱增加。

药理毒理方面,申请人提供了胆碱、[^{11}C]choline 的公开发表的文献资料,包括[^{11}C]choline 和[^{18}F]choline 人体肿瘤显像资料,胆碱、[^{11}C]choline 的体内药动学资料,胆碱的毒理学资料等。FDA 基于以下几方面考虑认为以上非临床信息可支持上市:① 有效性方面,许多肿瘤(包括前列腺肿瘤)具有胆碱摄取增加,以便满足磷脂膜合成增加的需求。已报道采用^{11}C 或^{18}F 标记的胆碱进行 PET 显像能显示该类肿瘤。② 安全性方面,胆碱为人体的必需营养素,推荐的膳食日摄入量(425 ~ 550 mg·d^{-1})远高于[^{11}C]choline 的临床给药剂量,[^{11}C]choline 的临床给药剂量低(不超过 2 μg),因此认为是安全的。

2.10 florbetapir F18 injection(Amyvid)[19-20]

Amyvid 是 Avid Radiopharms Inc 公司开发的 PET 显像剂,于 2012 年 4 月获 FDA 批准上市,用于脑内

Aβ 斑块成像,应用于可能被诊断为 AD 或其他导致认知退化疾病的具有认知功能障碍的成人患者。制剂中含 0.1 ~ 19 μg·mL^{-1}的 florbetapir、放射性活度为 500 ~ 1 900 MBq·mL^{-1}的[^{18}F]florbetapir,[^{18}F]florbetapir 可与 Aβ 斑块结合。

2.10.1 药效学 采用来自已故 AD 患者的脑匀浆、脑组织切片,开展了[^{18}F]florbetapir 与 Aβ 斑块的体外结合、解离和选择性实验,[^{18}F]florbetapir 的 Aβ 显像与其他 Aβ 检测方法(银染、硫黄素 S 评分、特异性免疫组化)的相关性实验。采用 Aβ 转基因模型小鼠考察了[^{18}F]florbetapir 的 Aβ 斑块体内显像能力。此外,在体外考察了[^{18}F]florbetapir 与一系列受体、其他神经系统转运体的结合潜力,来评估其特异性和脱靶毒性;采用体外组织结合法或自显影法考察了 AD 常用治疗药物或候选药物对[^{18}F]florbetapir 药理活性的潜在影响。

2.10.2 药动学 开展了[^{18}F]florbetapir 小鼠分布实验、猴 PET 显像实验(检测脑分布)、肝微粒体代谢实验。根据体外代谢研究结果,进一步评估了[^{18}F]florbetapir 的 2 种放射性代谢产物的药理学活性,来评估代谢产物是否会干扰原型药显像。

2.10.3 安全性 开展了 florbetapir 的 hERG 实验、犬心血管及呼吸系统安全药理实验,大鼠给药毒性实验(伴随考察对中枢神经系统的影响),大鼠(28 d)及犬(14,28 d)重复给药毒性实验、标准组合遗传毒性实验。参考小鼠组织分布数据估算人体内照射辐射吸收剂量。

2.11 ioflupane I123 injection(DaTscan)[21-22]

DaTscan 是 Ge Hlthcare Inc 公司开发的 SPECT 显像剂,于 2011 年 1 月获 FDA 批准上市,用于协助评估疑似帕金森综合征(PS)成人患者的脑内纹状体多巴胺能神经元的丢失情况。制剂中含有 0.07 ~ 0.13 μg·mL^{-1}的 ioflupane、74 MBq·mL^{-1}的[^{123}I]ioflupane,[^{123}I]ioflupane 可与人多巴胺转运体(DaT)结合。

2.11.1 有效性 开展了[^{123}I]ioflupane 与人 DaT 的体外结合实验,对脑内其他靶点的(5-羟色胺转运蛋白、去甲肾上腺素转运蛋白)的体外选择性,大鼠、猴的体内脑部成像实验,还考察了[^{123}I]ioflupane 体内成像信号与离体病理学数据间的相关性及[^{123}I]ioflupane 对不同治疗方案的反应性。此外,在帕金森病大鼠模型中,评价了 ioflupane 对帕金森病治疗药物疗效的潜在影响,以及帕金森病治疗药物对[^{123}I]ioflupane 与 DaT 结合的影响。

2.11.2 药动学 开展了[^{123}I]ioflupane 大鼠、猴分布(包括脑分布)、代谢、排泄实验,还考察了代谢产物是否在脑内分布以评估是否会影响显像。

2.11.3 安全性 开展了[^{123}I]ioflupane 的大鼠中枢神经系统安全药理学实验,可见与药理学作用放大有关的多动、刻板症状。开展了 ioflupane 的 hERG 实验,大鼠中枢神经系统安全药理学实验,犬心血管系统及呼吸系统安全药理学实验,大鼠、兔、犬、猴单次给药毒性实验,大鼠、兔、犬 2 周重复给药毒性实验,标准组合遗传毒性实验,血管及血管周围刺激性实验。

2.12 iobenguane I123 injection(AdreView)[23-24]

AdreView 是 Ge Hlthcare Inc 公司开发的 SPECT 显像剂,于 2008 年 9 月获 FDA 批准上市,适应证包括:① 作为原发性或转移性嗜络细胞瘤或神经母细胞瘤诊断的辅助工具。② 评估充血性心力衰竭患者心肌的交感神经支配情况,心脏/纵膈的放射性摄取比值(H/M)≥1.6 有助于确定 1 年和 2 年死亡率风险较低的患者。药理活性分子[^{123}I]iobenguane 与降压药胍乙啶、神经递质去甲肾上腺素(NE)的结构相似,给药后可聚集在肾上腺能神经支配的组织中(如肾上腺髓质、唾液腺、心脏、肝脏、脾脏、肺脏、源自神经嵴的肿瘤)。制剂中含有 74 MBq·mL^{-1}的[^{123}I]iobenguane 磺酸盐。

AdreView 与同类已上市产品 iobenguane I131 sulfate injection(CIS-US)结构相似,不同之处包括放射性核素(^{123}I vs ^{131}I)、辐射类型(γ 射线 vs β 射线)、给药剂量(117 μg·kg^{-1} vs 69 μg·kg^{-1})、半衰期(13.2 h vs 8.04 d)、器官吸收剂量;FDA 认为这 2 种放射性核素同位素化学性质相同,因此具有相同的药物代谢和分布特征。

2.12.1 有效性 主要为 iobenguane 已有的药理作用信息以及^{123}I 和^{131}I 标记的 iobenguane 的人体肿瘤显像研究资料。

2.12.2 药动学 参考[^{131}I]iobenguane 的药动学及分布特征。

2.12.3 安全性 开展了 iobenguane 磺酸盐的 hERG 实验、标准组合遗传毒性实验,评估了杂质苯甲醇的安全性风险,基于人体数据对比了 AdreView 和 CIS-US 的辐射内照射吸收剂量。

2.13 ammonia N13 injection[25-26]

ammonia N13 injection 是 Feinstein Institute for

Medical Research 公司开发的 PET 心肌显像剂，于 2007 年 8 月获 FDA 批准上市，用于评估疑似或已知冠心病患者的心肌灌注情况。制剂中含有 0.138 ~ 1.387 MBq·mL^{-1}的[^{13}N]氨。[^{13}N]氨是氨的放射性标记类似物，静脉内给药后分布到体内所有器官，在心肌细胞中代谢为[^{13}N]谷氨酰胺并保留在细胞中。

ammonia N13 injection 在美国申请上市时未提交药理毒理研究资料，此前，已在临床上广泛应用。FDA 在 2000 年对其药理毒理学、临床药理学、生物药剂学、临床及统计学信息（文献资料）进行了整体评价，认为对于拟定适应证是安全有效的。由于 FDA 网站提供的扫描版审评资料模糊，无法获得 FDA 在 2000 年详细评价信息。

3 结语

药物非临床研究的目的是为药物临床试验申请或上市申请提供有效性及安全性的支持数据。与常规药物相比，放射性诊断药物具有特殊性，如诊断功能、放射性、即时制备、放射性衰变导致药物组分实时变化、辐射损伤风险、单次或低频率给药及较低剂量给药的临床用药方式等，该类药物的非临床研究评价中需要有特殊考虑。

非临床研究受试物应能充分代表临床试验拟用受试物或拟上市产品。在 FDA 批准上市的放诊药物产品的非临床有效性、药动学研究中，绝大部分试验项目采用的受试物是具有放射性的样品；部分产品还考察了非放射性标记的载体/配体的药理/药动学特征。2 个产品（Vizamyl 在Ⅲ期临床试验期间开展的单次给药毒性实验，Datscan 的大鼠中枢神经系统安全药理学实验）在单项实验中采用放射性样品开展实验。1 个产品（Vizamyl）开展了放射性受试物与非放射性受试物的非临床药动学桥接研究。

绝大部分产品的非临床安全性实验开展的项目包括安全药理学、单次给药毒性实验（或扩展的单次给药毒性实验）、2 种种属的重复给药毒性实验、标准组合的遗传毒性实验，关注了生殖毒性风险评估，部分产品还开展了刺激性、溶血性实验，针对遗传毒性实验阳性结果开展了追加实验。

放射性药物所含有的放射性核素具有辐射损伤效应，辐射损伤效应的大小与放射性核素的体内分布特征、辐射类型及人体组织/器官对辐射的敏感性等因素有关。一般采用放射性药物的药动学数据来估算人体给药后的内照射辐射吸收剂量及有效剂量，根据有效剂量来评估辐射安全性。

[参 考 文 献]

[1] FDA. Tauvid US label[S]. 2020.
[2] FDA. Tauvid Intergrated Review(NDA 212123)[R]. 2020.
[3] FDA. Cerianna US label[S]. 2020.
[4] FDA. Cerianna Multi-Discipline Review(NDA 212155)[R]. 2020.
[5] FDA. Fluorodopa F18 Injection US label[S]. 2019.
[6] FDA. Fluorodopa F18 Injection Multi-Discipline Review(NDA 200655)[R]. 2019.
[7] FDA. GA 68 Dotatoc Injection US label[S]. 2019.
[8] FDA. GA 68 Dotatoc Injection Multi-Discipline Review(NDA 210828)[R]. 2019.
[9] FDA. Netspot US label[S]. 2018.
[10] FDA. Netspot Pharmacology Review(NDA 208547)[R]. 2016.
[11] FDA. Axumin US label[S]. 2016.
[12] FDA. Axumin Pharmacology Review(NDA 208054)[R]. 2016.
[13] FDA. Neuraceq US label[S]. 2020.
[14] FDA. Neuraceq Pharmacology Review(NDA 204677)[R]. 2014.
[15] FDA. Vizamyl US label[S]. 2019.
[16] FDA. Vizamyl Pharmacology Review(NDA 203137)[R]. 2013.
[17] FDA. Choline C11 Injection US label[S]. 2012.
[18] FDA. Choline C11 Injection Pharmacology Review(NDA 203155)[R]. 2012.
[19] FDA. Amyvid US label[S]. 2019.
[20] FDA. Amyvid Pharmacology Review(NDA 202008)[R]. 2012.
[21] FDA. DaTscan US label[S]. 2020.
[22] FDA. DaTscan Pharmacology Review(NDA 022454)[R]. 2009.
[23] FDA. AdreView US label[S]. 2020.
[24] FDA. AdreView Pharmacology Review(NDA 22-290)[R]. 2008.
[25] FDA. Ammonia N13 Injection label[S]. 2011.
[26] FDA. Ammonia N13 Injection Pharmacology Review(NDA 22-119)[R]. 2007.

编辑：王宇梅/接受日期：2020 - 12 - 29