

我国¹⁴C 标记人体物质平衡临床研究方案的统计分析[△]

尹航^{1*}, 刘淑洁², 张美娟¹, 董瑞华^{1#}, 贺锐锐^{2#} (1. 首都医科大学附属北京友谊医院研究型病房, 北京 101100; 2. 国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100076)

中图分类号 R9 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)11-1297-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.11.002



摘要 目的: 了解我国¹⁴C 标记人体物质平衡临床研究方案, 评价研究方案与《放射性标记人体物质平衡研究技术指导原则》(以下简称“指导原则”)要求的相符性, 为后续该类型研究的开展提供参考。方法: 检索国家药品监督管理局药品审评中心药物临床试验登记与信息公示平台登记的¹⁴C 标记放射性物质平衡临床研究, 检索时限为建库至 2023 年 12 月 31 日, 收集研究方案的基本情况、受试者特征、纳入与排除标准、研究药物特征、样本收集时长、入组例数和研究开展时机等研究方法相关的特征性数据, 并比较其与指导原则的相符性。结果: 共纳入 137 项研究, 其中化学药 136 项, 中药单体 1 项; 口服药物 130 项, 注射药物 7 项; 适应证中, 实体瘤、非小细胞肺癌、血液系统恶性肿瘤和 2 型糖尿病等占比较大, 研究设计较规范。结论: 绝大多数¹⁴C 标记人体物质平衡临床研究方案的方法学特征性数据与指导原则要求相符, 但是在研究开展时机方面与指导原则建议有较大不同, 后续研究仍需加以关注。

关键词 ¹⁴C 标记; 物质平衡; 临床研究; 研究方案; 统计分析

Statistical Analysis of Clinical Research Protocols for ¹⁴C Labeled Human Mass Balance Study in China[△]

YIN Hang¹, LIU Shujie², ZHANG Meijuan¹, DONG Ruihua¹, HE Ruirui² (1. Dept. of Research Ward, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 101100, China; 2. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100076, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To familiarize the clinical research protocols for ¹⁴C labeled human mass balance studies in China, and evaluate the consistency between the research protocols and the requirements of *Guidance for the Mass Balance Study in the Human Body Using Radioactive Labeling Technology* (hereinafter referred to as “the guidance”), so as provide reference for the subsequent development of trials. **METHODS:** ¹⁴C labeled human mass balance clinical trials registered in the Clinical Trials Registry Platform of Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration were retrieved, the retrieval time was from the establishment of the database to Dec. 31st, 2023. Characteristic data related to study methods, such as basic information about study protocols, characteristics of participants, inclusion and exclusion criteria, drug characteristics, sample collection duration, number of enrolled cases, and timing of study implementation, were collected and compared with the guidance. **RESULTS:** A total of 137 trials were enrolled, including 136 chemical drugs and 1 traditional Chinese medicine monomer. There were 130 oral drugs and 7 injections. Among the indications, solid tumors, non-small cell lung cancer, hematological malignancies and type 2 diabetes mellitus accounted for a large proportion, and the study design was relatively standardized. **CONCLUSIONS:** The majority of characteristic data related to the clinical research protocols for ¹⁴C labeled human mass balance studies are consistent with the requirements of the guidance, yet the timing of the studies differs significantly from the guidance recommendations, and follow-up studies still needs to be paid attention to.

KEYWORDS ¹⁴C labeled; Mass balance; Clinical trials; Research protocols; Statistic analysis

△ 基金项目: 国家“重大新药创制”科技重大专项资助项目 (No. 2018ZX09711003-014-001); 首都卫生发展科研专项 (No. 首发 2022-2Z-20215)

* 药师。研究方向: 新药临床试验。E-mail: yinhang36512@126.com

通信作者 1: 研究员。研究方向: 新药临床试验。E-mail: ruihua_dong_rw@163.com

通信作者 2: 副主任药师。研究方向: 临床药理研究相关审评工作。E-mail: herr@cde.org.cn

人体物质平衡研究作为创新药临床药理学研究的重要内容, 主要用于定量和全面描述药物在人体内的吸收、分布、代谢和排泄等特征, 阐明药物在人体内的消除途径及贡献, 为药物相互作用、肝/肾功能不全、生物利用度等研究的开展提供参考, 支持确证性临床研究设计, 为创新药的临床用药安全性、有效性评价提供重要依据^[1-2]。物质平衡研究通常采用放射性同位素标记的示踪方法或其他合适的方法开展, 其中放射性同位素通常采用¹⁴C 或³H, ³H 标记药物虽然合成相对容

易,但因其容易在体内和水分子发生氢-氘交换形成氘水,影响物质平衡的结论和代谢产物定量的准确性,所以通常选择较为稳定的 ^{14}C 标记药物,我国放射性同位素标记的物质平衡临床研究也都是采用 ^{14}C 进行药物标记^[3-6]。2024年1月,国家药品监督管理局药品审评中心(CDE)发布《放射性标记人体物质平衡研究技术指导原则》(以下简称“指导原则”),对人体物质平衡研究进行了明确要求和指导^[7]。本研究统计分析我国已开展的 ^{14}C 标记物质平衡临床研究方案与指导原则的相符性,为后续研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:在CDE药物临床试验登记与信息公示平台(www.chinadrugtrials.org.cn)登记的 ^{14}C 标记放射性物质平衡临床研究。排除标准:非 ^{14}C 标记的物质平衡临床研究。

1.2 检索策略

在CDE药物临床试验登记与信息公示平台进行检索,检索时限为建库至2023年12月31日。检索关键词包括“C14”“14C”“[14C]”“[C14]”“物质平衡”“物料平衡”“代谢途径”和“生物转化”。

1.3 研究项目筛选与资料提取

在所有检索到的研究中剔除重复研究,然后纳入本研究。收集并提取如下数据:(1)研究基本情况,包括研究名称、研究药物名称、研究药物类型、给药途径、注册剂型、适应症;(2)受试者特征,包括纳入受试者性别、年龄、体重要求,是否健康受试者;(3)纳入、排除标准中的安全性检查;(4)研究药物特征,包括给药剂型、给药化学剂量、给药放射剂量、给药方法;(5)样本收集时长;(6)入组例数,包括目标入组例数、实际入组例数;(7)研究开展时机,包括项目登记时间、取得伦理批件时间、首例知情同意签署时间、该药物其他临床研究登记时间等。本研究设有2名独立的人员进行研究项目检索、筛选和资料提取,完成后对提取到的数据进行核对,如有不一致的数据进行二次查询,确保数据的准确性。

1.4 统计学方法

对我国 ^{14}C 标记物质平衡临床研究进行描述性分析,分类变量采用频数和构成比(%)描述,连续性变量采用均值进行描述,采用R4.2.1软件进行绘图。

2 结果

2.1 研究检索结果

检索并剔除重复研究后,在CDE药物临床试验登记与信息公示平台上共检索到140项物质平衡临床研究,排除无法确定是否为 ^{14}C 标记物质平衡临床研究3项,共137项研究纳入本研究。我国 ^{14}C 标记物质平衡临床研究数量随年度变化情况见图1。由图1可见,我国首个 ^{14}C 标记物质平衡临床研究于2014年开展;2014—2018年开展的研究很少,每年仅有零星研究开展;从2019年开始有了快速增长;2018—2023年,研究数量平均增长率为57.69%。

2.2 纳入研究的基本情况

本研究纳入的137项研究中,化学药有136项,中药单体研究仅1项;在给药途径方面,口服药物130项,其中片剂最

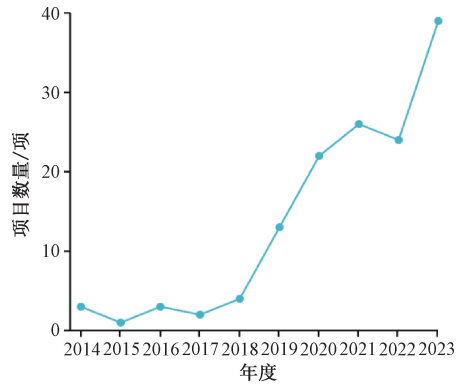


图1 我国 ^{14}C 标记物质平衡临床研究数量随年度变化情况

多,其次为胶囊、颗粒剂,注射给药7项;在涉及的器官或系统方面,肿瘤研究占比近50%,达47.45%,其他占比较多的有代谢及营养类疾病、血液及淋巴系统疾病、感染及侵袭类疾病及胃肠道疾病等研究;在具体适应症方面,实体瘤、非小细胞肺癌、血液系统恶性肿瘤、2型糖尿病等研究较多,见表1。

2.3 受试者特征

纳入研究的受试者特征见表2。其中131项研究仅纳入男性受试者,5项研究不限制受试者性别,仅1项研究要求受试者性别为女性。在受试者年龄方面,要求年龄分布于18~45岁的项目最多,其他年龄要求占比较少。对于体重的要求,体重指数(BMI)为19~26 kg/m²的项目占比最多。137项研究中,有131项要求入组健康受试者,有6项要求患者入组。指导原则指出,受试者一般选择男性,对于拟定适应证仅为女性的药物应考虑纳入女性受试者。若出于安全性考虑不能纳入健康受试者,或由于目标适应证患者的潜在疾病状况导致其清除机制与健康受试者相比存在较大差异,可选择在目标适应证人群中开展放射性标记人体物质平衡临床研究。

2.4 纳入、排除标准的安全性检查要求

在纳入、排除标准的安全性检查中,血常规和血生化为常规项目,所有研究均要求检查上述2个项目;此外,绝大多数研究也要求进行便常规+隐血检查、腹部B超检查、甲状腺功能检查,部分研究要求进行眼科专科检查,见表3。指导原则要求,入组受试者一般为健康受试者,通过血常规、生化、尿常规、腹部B超检查结合问诊、体格检查等可满足体检要求。由于研究中需要收集尿液、粪便样本以确定药物排泄途径,需要保证样本中不会掺杂血液影响结果。此外,考虑到甲状腺、晶状体为放射性敏感器官,可根据研究情况选择性检查。

2.5 研究中使用的药物特征

研究中使用的药物特征见表4。137项研究中,共87项报告了使用的放射剂量,放射剂量分布在1~200 μCi 。为了更直观地显示使用的放射剂量分布和近年来放射剂量的发展情况,根据使用的化学剂量和放射剂量绘制剂量分布密度图,放射剂量在100 μCi 左右最为集中,使用50 μCi 左右的较少,>150 μCi 的放射剂量有零星使用,见图2。根据给药放射剂量和研究登记年份绘制给药放射剂量随年度变化图,中间的线由当年所有研究使用的放射剂量平均值连线所形成,最上和最低的线由当年研究使用的最高和最低放射剂量连线所形成,可知平均放射剂量每年变化并不明显,但是最高放射剂

表 1 纳入研究的基本情况

项目	项目数量/项 (%)
药物类型	
化学药	136 (99.27)
中药	1 (0.73)
注册给药途径	
口服	130 (94.89)
注射	7 (5.11)
注册剂型	
片剂	84 (61.31)
胶囊	45 (32.85)
注射剂	7 (5.11)
颗粒	1 (0.73)
涉及组织、器官或系统及对应适应证*	
良性、恶性及性质不明的肿瘤	65 (47.45)
实体瘤	35 (25.55)
非小细胞肺癌	20 (14.60)
乳腺癌	5 (3.65)
肝癌	2 (1.46)
卵巢癌	1 (0.73)
胃癌	1 (0.73)
小细胞肺癌	1 (0.73)
代谢及营养类疾病	14 (10.22)
2型糖尿病	9 (6.57)
高尿酸血症	2 (1.46)
高胆固醇血症	2 (1.46)
1,2型糖尿病	1 (0.73)
血液及淋巴系统疾病	13 (9.49)
血液系统恶性肿瘤	9 (6.57)
血小板减少	2 (1.46)
骨髓纤维化	1 (0.73)
贫血	1 (0.73)
感染及侵袭类疾病	13 (9.49)
乙型肝炎	3 (2.19)
丙型肝炎	3 (2.19)
甲型/乙型流感	2 (1.46)
普通流感	2 (1.46)
人类免疫缺陷病毒感染	2 (1.46)
皮肤及软组织感染	1 (0.73)
肠胃系统疾病	8 (5.84)
消化道溃疡	4 (2.92)
溃疡性结肠炎	2 (1.46)
反流性食管炎	2 (1.46)
全身性疾病及给药部位反应	5 (3.65)
各类疼痛	5 (3.65)
血管与淋巴管疾病	4 (2.92)
高血压	2 (1.46)
动脉循环障碍	2 (1.46)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	3 (2.19)
肺动脉高压	2 (1.46)
肺纤维化	1 (0.73)
肌肉、骨骼及结缔组织疾病	2 (1.46)
类风湿关节炎	2 (1.46)
手术及医疗操作	3 (2.19)
麻醉/诱导麻醉	2 (1.46)
预防化疗后恶心呕吐	1 (0.73)
精神类	1 (0.73)
失眠	1 (0.73)
神经系统疾病	1 (0.73)
阿尔茨海默病	1 (0.73)
心脏器官疾病	1 (0.73)
急性冠脉综合征	1 (0.73)
肝胆系统疾病	1 (0.73)
原发性胆汁性胆管炎	1 (0.73)
皮肤及皮下组织疾病	1 (0.73)
银屑病	1 (0.73)
肾脏及泌尿系统疾病	1 (0.73)
糖尿病肾病	1 (0.73)
生殖系统及乳腺疾病	1 (0.73)
勃起功能障碍	1 (0.73)

注：“*”表示如果包含多个适应证，以检索到的首个适应证计算。

表 2 纳入研究中的受试者特征

项目	特征	项目数量/项 (%)
性别	仅男性	131 (95.62)
	仅女性	1 (0.73)
	男性+女性	5 (3.65)
年龄*/岁	18~45	102 (74.45)
	18~55	23 (16.79)
	18~75	6 (4.38)
	其他	6 (4.38)
	18~26	3 (2.19)
BMI*/(kg/m ²)	18~28	6 (4.38)
	18~30	1 (0.73)
	19~26	113 (82.48)
	19~28	7 (5.11)
	无要求或未说明	7 (5.11)
是否为健康受试者	是	131 (95.62)
	否	6 (4.38)

注：“*”表示对部分年龄和体重区间进行了合并。

表 3 纳入研究中的安全性检查项目

安全性检查项目	项目数量/项 (%)
血常规	137 (100.00)
血生化	137 (100.00)
便常规+隐血	102 (74.45)
腹部B超	91 (66.42)
甲状腺功能	88 (64.23)
眼科专科检查	40 (29.20)

表 4 研究中使用的药物特征

项目(报告该数据的研究数量)	特征	项目数量/项 (%)
放射剂量/ μCi (87)	1~10	1 (1.15)
	>10~50	13 (14.94)
	>50~100	50 (57.47)
	>100~150	15 (17.24)
	>150~200	7 (8.05)
给药剂型(98)	>200	1 (1.15)
	片剂	5 (5.10)
	胶囊	10 (10.20)
	注射剂	7 (7.14)
给药方法(89)	混悬剂	76 (77.55)
	空腹	75 (84.27)
	餐后	14 (15.73)

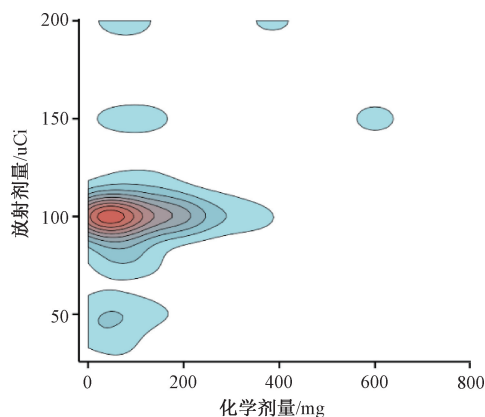


图 2 给药化学剂量和放射剂量分布密度

量自 2019 年开始逐年增高，而最低放射剂量自 2019 年开始呈下降趋势，见图 3。137 项研究中，有 98 项报告了使用的给药剂型，与表 1 中记录的药物注册给药途径和剂型进行对比并绘制¹⁴C 标记后给药途径和剂型变化图，可知¹⁴C 标记后给药途径并没有变化，与注册给药途径全部保持一致，见图 4。在标记后的药物剂型方面，注射剂全部维持原有剂型不变；但是

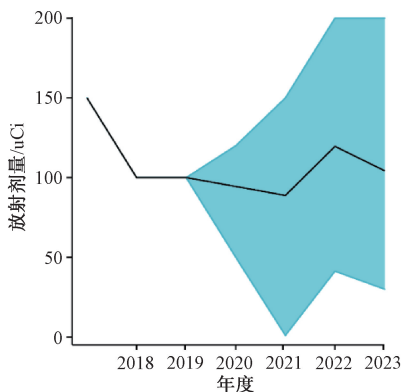


图3 放射剂量的年度变化

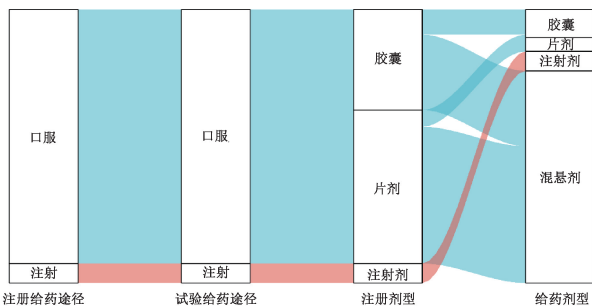


图4 ¹⁴C 标记后给药途径和剂型变化

在口服剂型中,胶囊剂中有 75% 在¹⁴C 标记后转换为混悬剂,片剂中有 89.09% 转换为混悬剂、有 1 项(1.82%)转换为胶囊剂,仅有 15.38% 的口服药物维持了原有剂型。在服药方法方面,有 84.27% 的药物选择了空腹给药,其余为餐后给药。指导原则指出,放射性标记人体物质平衡临床研究的给药途径应包括最终临床拟定给药途径,难以实现的情况除外(如吸入制剂等),采用与研究目的相适宜的制剂,其中包含放射性标记和非放射性标记的研究药物。可见,所有研究使用的制剂均符合指导原则要求。

2.6 样本收集时长终点

137 项研究中,有 80 项研究报告了样本收集时长终点,最短为 7 d,最长为 85 d,>14~21 d 的研究占比最多,见表 5。不同样本收集时长的研究数量占比见图 5。由图 5 可知,绝大多数研究的样本收集终点≤28 d。

表 5 样本收集时长 (n=80)

样本收集截止时间(给药后)/d	项目数量/项 (%)
≤7	3 (3.75)
>7~10	25 (31.25)
>10~14	15 (18.75)
>14~21	26 (32.50)
>21~28	5 (6.25)
>28~56	2 (2.50)
>56~84	3 (3.75)
>84	1 (1.25)

2.7 入组例数

137 项研究中,有 131 项研究报告了目标入组例数,选择 6 例及以上目标入组例数的研究占比最多,在报告了实际入组例数的 38 项研究中,实际入组 6 例及以上的研究占 92.11%;

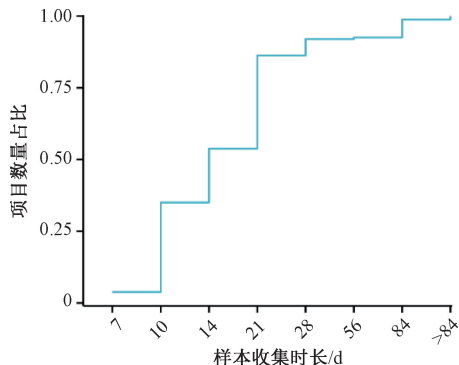


图 5 不同样本收集时长的研究数量占比

指导原则指出,放射性标记人体物质平衡临床研究一般应至少包括 6 例按照研究方案完成研究的可评估的受试者,有 3 项研究可以确定未按照指导原则要求完成,见表 6。

表 6 入组例数

项目(报告该数据研究的数量)	特征	项目数量/项 (%)
目标入组例数(131)	4~6 例	4 (3.05)
	4~8 例	1 (0.76)
	6 例	63 (48.09)
	6~8 例	6 (4.58)
	8 例	48 (36.64)
	>8 例	9 (6.87)
实际入组例数(38)	2 例	1 (2.63)
	4 例	2 (5.26)
	6 例	32 (84.21)
	7 例	1 (2.63)
	8 例	2 (5.26)

2.8 研究开展时机

根据在 CDE 药物临床试验登记与信息公示注册平台上¹⁴C 标记物质平衡临床研究登记时间和同药物其他所有临床研究的登记时间进行时间序列的排列,可以看出物质平衡临床研究的开展时机,见表 7。选择在Ⅲ期临床研究开始后开展物质平衡临床研究的占比最多,其次为在Ⅱ期临床研究开始后,选择在Ⅰ期临床研究开始后开展的较少,另有 2 项研究分别为首个临床研究和上市后开展。指导原则建议在确证性临床研究开始前完成物质平衡临床研究,则至少有近 50% (48.18%) 的物质平衡临床研究未按照指导原则建议执行。为了反映¹⁴C 标记物质平衡临床研究开展时机的变化情况,按年度绘制开展时机随年度变化图,见图 6。虽然总体而言,在Ⅲ期临床研究开始后开展的占比最多,但从 2019 年开始,其占比呈下降趋势;在 2021 年和 2023 年,在Ⅱ期临床研究开始后开展的占比已超过了在Ⅲ期临床研究开始后。根据伦理获批时间和签署首例知情同意书时间之间的差值,可以得到实际筛选受试者前的等待时间,该时间可能包括等待人类遗传资源审批、¹⁴C 标记药物制剂制备、环保审批等,最短为 8 d,最长为 517 d,平均为 115.0 d。绘制从伦理获批到签署首例知情同意书的等待时间随年度变化图,见图 7。图 7 中,折线为各年度平均等待时间的连线;从 2019 年开始,每年平均等待时间变化不大,并没有明显的升高或下降趋势。

3 讨论

3.1 受试者特征

我国¹⁴C 标记物质平衡临床研究始于 2014 年,从 2019 年

表7 研究开展时机分布

开展时机	项目数量/项(%)
首个	1 (0.73)
I期临床研究开始后	13 (9.49)
II期临床研究开始后	57 (41.61)
III期临床研究开始后	65 (47.45)
上市后	1 (0.73)

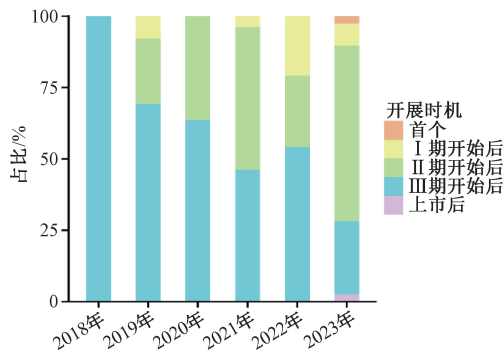


图6 研究开展时机随年度变化情况

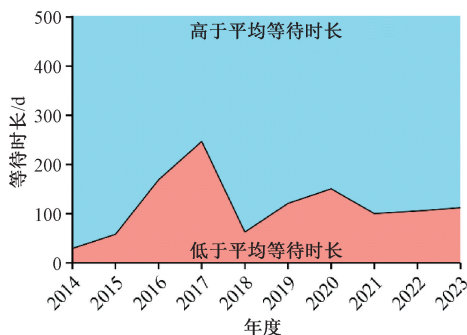


图7 从伦理获批到签署首例知情同意书的等待时间随年度变化情况

开始显著增长,在2022年略有下降,可能是受到新型冠状病毒感染疫情影响。从研究选择的受试者特征上看,绝大多数研究均选择了健康受试者;仅6项研究选择了患者作为受试者,且全部为肿瘤药物的研究。在受试者选择上,应根据药物毒性、目标适应证患者与健康受试者相比体内药物代谢行为的差异进行充分评估。在受试者性别选择上,5项研究选择了男性+女性,且受试者均为患者。只有1项研究仅纳入女性受试者,该药的适应证为乳腺癌和实体瘤、血液系统恶性肿瘤和系统性红斑狼疮。本研究纳入的5个适应证包括乳腺癌和1个适应证包括卵巢癌的药物,在进行 ^{14}C 标记物质平衡研究时并没有选择女性受试者。考虑到放射性对女性生育功能的影响,一般人体物质平衡研究选用健康成年男性受试者。当适应证仅为女性或药物对男性毒性大时,可选择女性受试者。

3.2 研究药物特征

^{14}C 标记物质平衡临床研究所使用的最高放射剂量自2019年开始逐年升高,而最低放射剂量自2019年开始呈下降趋势,这主要是由于自2019年开始开展的研究数量显著增加,研究药物与各组织、器官结合和半衰期等情况越来越复杂。放射剂量的选择受到全身和各组织、器官放射性活度剂

量、药物半衰期和放射性检测下限等多种因素影响。在人体物质平衡研究开展前,需要提前在啮齿类动物上开展定量全身放射自显影研究(QWBA)以确定药物在各组织的分布,并推算人体的放射性活度剂量。我国《电离辐射防护与辐射源安全基本标准》要求,公众中有关关键人群所受平均年有效剂量不应超过 $1\text{ mSv}^{[8]}$ 。《美国联邦法规》第21篇“食品与药品”361.1部分中规定,在特定组织如活跃造血器官、晶状体和性腺的最大暴露为 30 mSv ,其他组织则为 50 mSv ,ICRP第62号出版物中规定的对于社会有益处的IIa级试验所能接受的人体总组织暴露度(E)是 $1\text{ mSv}^{[9]}$ 。如果推算出人体某特定组织放射性活度剂量超出以上范围,则需要降低给药放射剂量,在纳入、排除标准的安全性检查项目中也应体现,排除敏感组织如晶状体、甲状腺存在潜在疾病的人群。目前,我国放射性检测主要采用液体闪烁计数器进行 10 ,药物半衰期越长,样本收集时长也要增加,远端时间收集的样本放射性可能会低于液体闪烁计数器的检测下限,就需要提高给药放射剂量或者采用更灵敏的检测仪器。在药物剂型的选择上,要求给药途径保持一致,但是剂型可以改变。本研究纳入的口服药物中,只有15.38%的口服药物维持了原有剂型,其余研究几乎都选择了以混悬剂的形式进行给药。由于 ^{14}C 标记的药物只占总给药剂量的很小一部分,需要将非标记与标记的药物进行均匀混合,在均匀混合难度方面,溶液<胶囊<片剂,药物溶解度无法制成水溶液可以使用混悬液。因此,绝大部分口服药物都改变了原有剂型,改为使用混悬剂,在给药前加水制备成混悬液后服用。

3.3 研究开展时机

关于物质平衡研究的开展时机,指导原则建议在确证性临床研究开始前完成。从目前已开展的研究来看,III期临床开始后开展的占比最多,从2019年开始,越来越多的研究选择在II期临床开始后开展,与指导原则建议一致,但在2023年仍有>25%的物质平衡研究在III期临床开始后开展。如果在确证性临床研究已经完成后才开展物质平衡研究,一旦发现非预期的高比例代谢物会对样本分析对象和安全性分析等问题产生重要影响,可能需要补充其他研究,影响药物上市进度。此外,在人体物质平衡研究启动前,还涉及药物标记,临床前QWBA推算人体给药剂量,确定给药方式、制剂制备、环保审批、药物运输等特殊环节,在研究启动后至实际筛选受试者前,平均仍有100d以上的等待时间。因此,建议尽早开始相关工作,根据药物的具体情况统筹考虑研究时机问题,以免耽误药物上市申请。

3.4 总结与展望

我国放射性标记物质平衡临床研究在近年来得到了快速发展,在研究设计上较为规范,但是在开展时机上仍要引起重视,很多研究在确证性研究已经接近完成后才开始着手准备,而人体物质平衡研究涉及的准备工作较多,且结果一旦与预期不一致,可能需要补充其他研究,很可能成为药物上市前的“限速”环节。指导原则指出,当仅开发口服剂型时,鼓励在一个临床方案中同时设计开展绝对生物利用度与物质平衡研究。研究可考虑设计第一周期为口服药物的放射性标记人体物质平衡研究,第二周期口服给予非放射性标记药物并静脉

注射微量剂量的放射性标记药物^[11]。微量剂量的放射性标记药物无法用液闪仪进行检测,只能采用加速器质谱(AMS)^[12-16]。而目前我国还没有研究使用AMS完成完整的人体物质平衡研究,期待AMS在物质平衡领域的应用能够进一步普及,有更多的药物同时设计开展绝对生物利用度与物质平衡研究。

参考文献

[1] RAMAMOORTHY A, BENDE G, CHOW E C Y, et al. Human radiolabeled mass balance studies supporting the FDA approval of new drugs[J]. Clin Transl Sci, 2022, 15(11): 2567-2575.

[2] COPPOLA P, ANDERSSON A, COLE S. The importance of the human mass balance study in regulatory submissions[J]. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol, 2019, 8(11): 792-804.

[3] 王璐, 张泽茹, 邵凤. 14 C 标记人体物质平衡研究设计和结果简介[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(5): 568-571.

[4] 孙鲁宁, 李天萍, 周辰, 等. 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[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(17): 1570-1573.

[5] 马晟, 易玲, 缪丽燕. 同位素标记药物物质平衡及生物转化临床研究进展[J]. 中国药学杂志, 2020, 55(14): 1184-1188.

[6] 周晓雯, 居文政, 朱莹萱, 等. 放射性核素示踪技术在化学创新药人体物质平衡中的应用[J]. 药学与临床研究, 2020, 28(2): 131-135.

[7] 国家药品监督管理局药品审评中心. 放射性标记人体物质平衡研究技术指导原则[EB/OL]. [2024-01-16]. <https://www.cde.org.cn/zdzy/domesticinfopage?zdyzIdCODE=02bd8b4a4683286246efa9360a531a03>.

[8] 国家质量监督检验检疫总局. 电离辐射防护与辐射源安全基

本标准: GB 18871—2002[S]. 北京: 中国标准出版社, 2002: 35-37.

[9] ICRP. Radiological protection in biomedical research [M]. Ottawa: ICRP, 1992:15-17.

[10] 刁星星, 余京华, 钟大放. 放射性标记药物在我国新药研发中的应用进展[J]. 药学报, 2023, 58(2): 313-319.

[11] MA S G, SUCHOMEL J, YANEZ E, et al. Investigation of the absolute bioavailability and human mass balance of navoximod, a novel IDO1 inhibitor[J]. Br J Clin Pharmacol, 2019, 85(8): 1751-1760.

[12] 王少媛, 郑昕, 胡蓓, 等. 在药物早期临床研究中加速器质谱的应用研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(5): 584-588.

[13] CERNY M A, SPRACKLIN D K, OBACH R S. Human absorption, distribution, metabolism, and excretion studies: origins, innovations, and importance [J]. Drug Metab Dispos, 2023, 51(6): 647-656.

[14] GUPTA N, ZHANG S, PUSALKAR S, et al. A phase I study to assess the mass balance, excretion, and pharmacokinetics of [¹⁴C]-ixazomib, an oral proteasome inhibitor, in patients with advanced solid tumors[J]. Invest New Drugs, 2018, 36(3): 407-415.

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

[16] KIM A, DUEKER S R, HWANG J G, et al. An investigation of the metabolism and excretion of KD101 and its interindividual differences: a microtracing mass balance study in humans[J]. Clin Transl Sci, 2021, 14(1): 231-238.

(收稿日期:2024-04-23 修回日期:2024-08-01)

(上接第 1296 页)

[44] PAL SINGH S, DAMMEIJER F, HENDRIKS R W. Role of Bruton's tyrosine kinase in B cells and malignancies [J]. Mol Cancer, 2018, 17(1): 57.

[45] DAVIES H, BIGNELL G R, COX C, et al. Mutations of the *BRAF* gene in human cancer[J]. Nature, 2002, 417(6892): 949-954.

[46] SALAMA A K S, LI S L, MACRAE E R, et al. Dabrafenib and trametinib in patients with tumors with *BRAF*^{V600E} mutations: results of the NCI-MATCH trial subprotocol H[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(33): 3895-3904.

[47] HUANG S L. mTOR signaling in metabolism and cancer [J]. Cells, 2020, 9(10): 2278.

[48] POPOVA N V, JÜCKER M. The Role of mTOR signaling as a therapeutic target in cancer[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(4): 1743.

[49] FINN R S, ALESHIN A, SLAMON D J. Targeting the cyclin-dependent kinases (CDK) 4/6 in estrogen receptor-positive breast cancers[J]. Breast Cancer Research, 2016, 18(1): 17.

[50] SUSKI J M, BRAUN M, STRMISKA V, et al. Targeting cell-cycle machinery in cancer[J]. Cancer Cell, 2021, 39(6): 759-778.

[51] VANHAESEBROECK B, PERRY M W D, BROWN J R, et al. PI3K inhibitors are finally coming of age[J]. Nat Rev Drug Discov, 2021, 20(10): 741-769.

[52] ZHU H, WEI M Y, XU J, et al. PARP inhibitors in pancreatic cancer: molecular mechanisms and clinical applications [J]. Mol Cancer, 2020, 19(1): 49.

[53] WANG X G, WASCHKE B C, WOOLAVER R A, et al. HDAC

inhibitors overcome immunotherapy resistance in B-cell lymphoma [J]. Protein Cell, 2020, 11(7): 472-482.

[54] FRICKER L D. Proteasome inhibitor drugs [J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2020, 60: 457-476.

[55] BAI Y, SU X. Updates to the drug-resistant mechanism of proteasome inhibitors in multiple myeloma [J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2021, 17(1): 29-35.

[56] SAHU I, GLICKMAN M H. Proteasome in action: substrate degradation by the 26S proteasome[J]. Biochem Soc Trans, 2021, 49(2): 629-644.

[57] TSVETKOV P, DETAPPE A, CAI K, et al. Mitochondrial metabolism promotes adaptation to proteotoxic stress[J]. Nat Chem Biol, 2019, 15(7): 681-689.

[58] JING J J, WU Z X, WANG J H, et al. Hedgehog signaling in tissue homeostasis, cancers and targeted therapies [J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 315.

[59] MCLORNAN D P, POPE J E, GOTLIB J, et al. Current and future status of JAK inhibitors[J]. Lancet, 2021, 398(10302): 803-816.

[60] BENUCCI M, BERNARDINI P, COCCIA C, et al. JAK inhibitors and autoimmune rheumatic diseases [J]. Autoimmun Rev, 2023, 22(4): 103276.

[61] GEORAS S N, DONOHUE P, CONNOLLY M, et al. JAK inhibitors for asthma[J]. J Allergy Clin Immunol, 2021, 148(4): 953-963.

(收稿日期:2024-04-25 修回日期:2024-06-28)