

· 放射性药物 ·

国产⁹⁹Tc^m-双半胱氨酸注射液多中心临床试验

陈绍亮 陈雪芬 李蓓蕾 虞燕华 罗世能 陈志明 刘兴党 朱汇庆 李方
 龙旺清 马庆杰 朱兆荣 张云 唐安戊 李东江 韩燕 吉志明 陈雪红
 王正江 陈建辉 常金利 刘增礼 杨仪 万卫星 尤徐阳 梁昌华 李新辉
 胡平 吴翼伟 桑士标

【摘要】 目的 在扩大临床应用基础上,考察国产⁹⁹Tc^m-双半胱氨酸(EC)注射液的有效性、安全性和不良反应。方法 全国 8 个省、市的 14 家医院参加了该次临床多中心试验。分析 11 批次药盒的 328 例⁹⁹Tc^m-EC 肾动态显像结果,并进行药物质量控制指标、图像质量和药物安全性评价。结果 11 批药盒标记后放化纯均>90%。各项药物质量控制指标均符合要求。显像质量达到临床要求,肾影显示较好,图像清晰,显像成功率达 100%。试验过程中各研究中心患者均无不良事件发生。**结论** 国产⁹⁹Tc^m-EC 药盒用作肾动态功能显像剂质量优良、使用安全。

【关键词】 半胱氨酸;锝;临床试验;多中心研究

Multi-centric clinical study of ⁹⁹Tc^m-ethylenedicysteine CHEN Shao-liang, CHEN Xue-fen, LI Bei-lei, et al. Institute of Nuclear Medicine, Department of Nuclear Medicine, Zhongshan Hospital, Fudan University. Shanghai 200032, China

【Abstract】 Objective ⁹⁹Tc^m-ethylenedicysteine (EC) is a new radiopharmaceutical for renal dynamic imaging produced by Jiangsu Institute of Nuclear Medicine, China. The aim of this phase IV clinical trial was to evaluate the efficacy and safety of ⁹⁹Tc^m-EC in a large number of patients with various renal disorders. **Methods** Fourteen Chinese hospitals had participated in this multi-center clinical trial. The ⁹⁹Tc^m-EC kits from eleven production batches were used. Three hundred and twenty-eight patients were entered into the study. Patients were intravenously injected with ⁹⁹Tc^m-EC and a series of dynamic renal imaging was acquired in each patient. The quality of kits and images was analyzed. Possible adverse events were observed and recorded. **Results** All quality control parameters of the radiopharmaceutical kits were up to the standard requirement. The radiochemical purity of ⁹⁹Tc^m-EC in all production batches exceeded 90%. All functioning kidneys were clearly visualized and high-quality renograms were obtained in all 328 patients. No adverse events were recorded during or after the examination process. **Conclusion** ⁹⁹Tc^m-EC is a potentially useful radiopharmaceutical in dynamic renal functional studies.

【Key words】 Cysteine desulphydrase; Technetium; Clinical trials; Multicenter studies

根据国家食品药品监督管理局《药品注册管理办法》中“新药上市后由申请人自主进行Ⅳ期临床试验”的原则,江苏省原子医学研究所组织全国 8 个省、市(北京、上海、广东、海南、江苏、湖南、甘肃、吉林)的 14 家医院对该所生产的⁹⁹Tc^m-双半胱氨酸(EC)注射液进行了Ⅳ期临床试验,考察广泛使用条件下药物的疗效和不良反应,评价在普通或者特殊人群

中使用的利益与风险关系,现报道如下。

资料与方法

1. 病例选择。本次临床试验的受试病例数达到 328 例,符合新药上市后Ⅳ期临床试验的原则和统计学的需要。其入选标准是:(1)临床需要进行肾动态显像的病例;(2)年龄 18~70 岁;(3)性别不限。孕妇、哺乳期妇女及儿童排除。

全国 8 个省、市 14 家医院 2003 年 1 月~2004 年 6 月共完成⁹⁹Tc^m-EC 肾动态显像 328 例,其中男 209 例,女 119 例,年龄(48.3±10.3)岁。病例包括慢性肾炎 45 例、肾盂肾炎 28 例、高血压 37 例、肾功能衰竭伴尿毒症 46 例、肾占位病变或肾肿瘤 32 例、肾积水 25 例、肾结石 23 例、肾结核 12 例、多囊肾 8 例、肾移植术后监护 15 例、膀胱癌 16 例、前列腺增生 22 例、待诊断或体格检查者 19 例。

2. ⁹⁹Tc^m-EC 的制备及质量控制。EC 冻干品药盒(江苏省原子医学研究所)由 2 瓶药物组成,一瓶内含 EC 1.5 mg,另一瓶含葡庚糖酸钠(GH) 8 mg、SnCl₂ 10 mg。均为白色粉末。有效期为 6 个月。标记时将新淋洗的无菌⁹⁹Tc^mO₄ 溶

作者单位:200032 上海,复旦大学核医学研究所、复旦大学附属中山医院核医学科(陈绍亮、陈雪芬、李蓓蕾);江苏省原子医学研究所(虞燕华、罗世能、陈志明);复旦大学附属华山医院核医学科(刘兴党、朱汇庆);中国医学科学院、中国协和医科大学北京协和医院核医学科(李方、龙旺清);吉林大学第三医院核医学科(马庆杰);苏州大学附属第三医院、常州市第一人民医院核医学科(朱兆荣、张云);广东省人民医院核医学科(唐安戊、李东江);海南农垦总局医院核医学科(韩燕、吉志明);兰州医学院附属第二医院核医学科(陈雪红、王正江);南华大学附属第一医院核医学科(陈建辉、常金利);苏州大学附属第二医院核医学科(刘增礼、杨仪);苏州大学附属第四医院、无锡市第四人民医院核医学科(万卫星、尤徐阳);中南大学湘雅医院核医学科(梁昌华、李新辉);中山大学附属第一医院核医学科(胡平);苏州大学附属第一医院核医学科(吴翼伟、桑士标)

液 1~4 ml (370~3700 MBq) 注入 GH 冻干品中, 制成⁹⁹Tc^m-GH 溶液后转移至 EC 冻干品中即完成⁹⁹Tc^m-EC 制备。使用时记录每次使用的批号。

由复旦大学附属中山医院核医学科负责抽查药物质量控制指标。(1) 放化纯。以 V(丙酮):V(水):V(25% 浓氨水, 化学分析纯)=9:3:1 混匀液为展开剂、新华 1 号滤纸为层析纸作纸色谱层析。各组分 Rf 为:⁹⁹Tc^mO₄ 1.0, ⁹⁹Tc^m-GH 0~0.1, ⁹⁹Tc^m-Sn 胶体 0, ⁹⁹Tc^m-EC 0.4~0.7。计算⁹⁹Tc^m-EC 的放化纯: 放化纯 = $N_{40-70}/N_{0-100} \times 100\%$, 其中 N₀₋₁₀₀ 为纸色谱层析中自原点至前沿的放射性, N₄₀₋₇₀ 为 Rf 为 0.4~0.7 范围内的放射性。放化纯达到 90% 以上为合格。(2) 稳定性实验。完成标记后室温下放置 5, 10, 15, 30 min 和 1, 2, 4, 6, 24 h 分别测量⁹⁹Tc^m-EC 标记率, 观察其稳定性。(3) 按《中华人民共和国药典》二部所示方法进行标记物的 pH 值测定、冻干品药盒内毒素试验以及无菌试验[1]。内毒素试验方法为: 以细菌内毒素检查用水 5 ml 将冻干品药盒溶解后, 再稀释 10 倍, 依文献[1]方法检查。

3. 肾动态显像方法。受检者平卧, SPECT 仪或 γ 相机探头置后位, 视野包括双肾及膀胱。静脉“弹丸”式注射⁹⁹Tc^m-EC 74~370 MBq 后立即进行肾血流灌注和肾动态采集。采集完成后勾画双侧肾、主动脉、膀胱感兴趣区和本底区域, 由计算机生成肾血流灌注曲线和肾功能曲线(肾时间-放射性曲线, 即肾图)。从肾图上获取定量参数(见下文)。

4. 药物有效性观察^[2,5]。通过观察核医学影像质量评价该药物的有效性。分别记录左右肾血流灌注情况, 分为正常、减低、受阻、无血流灌注。读取肾图上升曲线的峰时和半排时间。综合判断影像质量, 并记录病史和相应检查的结果, 包括 X 线造影、B 超、血管造影和各项实验室检查等。手术病例在手术后获得病理检查结果。

5. 安全性评价。观察患者试验中及试验后有无不良事件(包括生命体征异常及皮疹、恶心、呕吐等)发生。若有不良事件发生则需判断其与该试验药物的相关程度。

结 果

1. ⁹⁹Tc^m-EC 注射液质量。本次试验用⁹⁹Tc^m-EC 注射液冻干品药盒共 11 批。配制成的⁹⁹Tc^m-EC 注射液无色澄清, 均符合静脉注射要求。放化纯均 >90% (93%~97%)。稳定性实验表明, 标记后⁹⁹Tc^m-EC 常温下放置, 24 h 内标记率未见明显下降。仍保持 90% 以上; pH 值 8.5~11.0, 符合说明书规定; 内毒素试验结果均符合要求, 每 1 ml 稀释液中含内毒素量小于 1.5 个单位 (Eu); 均无致病菌生长, 符合无菌要求。

2. 影像质量判断。328 例显像质量均达到临床要求, 显像成功率为 100%。影像所见: 静脉注射⁹⁹Tc^m-EC 后肾即显

示血流灌注相, 正常肾血流灌注迅速超过主动脉, 并继续增强进入肾血管灌注相。肾影逐渐增浓, 3~5 min 时达高峰, 然后逐渐变淡, 膀胱影也逐步显现并增浓。正常肾动态曲线显示明确的 a、b、c 段, 分别反映肾血管、肾功能和上尿道排泄功能, 病变肾则各有相应的不同表现。总体观察该药物注射后血液本底消除快速, 肾影显示较好, 图像清晰。

3. 安全性评估。试验过程中各研究中心共 328 例病例均无不良事件发生。

讨 论

肾动态显像是临床上常用的检测项目, 用于了解分侧肾的肾血流灌注、分肾功能 and 上尿路的通畅与否。研制性能良好的肾功能显像剂是获得优质肾影像的关键。

⁹⁹Tc^m-EC 为分泌型肾动态显像剂, 100% 由肾小管分泌。由于其能迅速被肾吸收、聚集和排泄, 可通过显像仪器获得肾灌注、浓聚、排出显像剂的连续动态图像, 从而了解肾功能、形态、尿路通畅和血供情况^[6,7]。目前也作为双功能连接剂用于肿瘤显像^[8]。该显像剂的国产化保证了各临床单位的常规使用。

本次多中心试验表明, 在大批量的患者中应用国产⁹⁹Tc^m-EC 行肾动态显像的成功率达到 100%, 图像清晰, 且所有病例未发现不良事件。证实国产⁹⁹Tc^m-EC 注射液用于肾动态显像安全、可靠、有效, 但还需更大样本的研究进一步证实。

参 考 文 献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典二部. 北京: 化学工业出版社, 2000.
- [2] 刘蕴忠, 朱霖, 刘秀杰, 等. Captopril ⁹⁹Tc^m-EC 肾功能显像诊断肾血管性高血压的价值. 中华核医学杂志, 1999, 19: 183.
- [3] 朱虹芸, 陈次渝, 莫耀涛, 等. ⁹⁹Tc^m-SC 和 ⁹⁹Tc^m-EC 监测移植肾的临床评价. 中华核医学杂志, 1999, 19: 47-48.
- [4] 李佳宁, 杨淑蓉, 傅宏亮, 等. 婴儿先天性梗阻性肾病术后⁹⁹Tc^m-EC 利尿肾动态显像. 中华核医学杂志, 2003, 23: 167-168.
- [5] 王倩, 王金城, 归海晏. 主动脉夹层动脉瘤术前肾动态显像研究. 中华核医学杂志, 2002, 22: 340-342.
- [6] Kabasakal L, Atay S, Vural VA, et al. Evaluation of ⁹⁹Tc^m-ethylenedicycysteine in renal disorders and determination of extraction ratio. J Nucl Med, 1995, 36: 1398-1403.
- [7] Taylor AT, Lipowska M, Hansen L, et al. ⁹⁹Tc^m-MAEC complexes: new renal radiopharmaceuticals combining characteristics of ⁹⁹Tc^m-MAG₃ and ⁹⁹Tc^m-EC. J Nucl Med, 2004, 45: 885-891.
- [8] Yang DJ, Azhdarinia A, Kim EE, et al. Tumor specific imaging using ⁹⁹Tc^m and ⁶⁸Ga labeled radio-pharmaceuticals. Curr Med Imag Rev, 2005, 1: 25-34.

(收稿日期: 2008-03-05)