

# 放射性治疗药物非临床研究技术指导原则

国家药品监督管理局药品审评中心

2024年1月

# 目 录

一、概述.....	1
二、基本原则.....	1
三、基本内容.....	2
(一) 受试物.....	2
(二) 动物种属.....	3
(三) 有效性研究.....	3
(四) 药代动力学研究/毒代动力学研究.....	3
1. 吸收研究.....	4
2. 组织分布研究.....	4
3. 其他药代动力学研究.....	5
(五) 安全性研究.....	6
1. 安全药理学试验.....	6
2. 一般毒理学试验.....	6
3. 其他毒性试验.....	10
4. 辐射安全性评估.....	11
(六) 人体起始剂量估算.....	11
四、名词解释和术语.....	12
五、附录.....	14
六、参考文献.....	15

## 一、概述

放射性治疗药物 ( Therapeutic radiopharmaceuticals ) 是将放射性核素选择性地输送到病变部位, 利用放射性核素的衰变特性释放射线或粒子, 对病变细胞产生杀伤作用, 从而达到治疗目的的一类药物, 通常由放射性核素和非放射性部分组成。放射性核素是指能自发衰变并释放粒子或射线的不稳定核素。非放射性部分是指与放射性核素结合并将其递送至体内靶标部位的配体或载体, 如多肽、蛋白、脂质体和小分子。另外, 一些放射性核素本身对特殊组织或器官具有一定的趋向性, 不需要配体或载体, 如镭对于骨组织, 碘对于甲状腺。

因局部给药和全身给药的放射性治疗药物进入体内的药代行为学特征可能存在差异, 两种不同给药途径的放射性治疗药物在非临床研究内容上存在较大差异。本指导原则适用于全身给药途径的放射性治疗药物, 一般不适用于局部给药途径的放射性治疗药物, 如瘤内给药、鞘内给药和吸入给药等。但是, 局部给药后可产生系统暴露的放射性治疗药物可参考本指导原则。

放射性治疗药物非临床研究的策略和阶段性安排应同时参考国际人用药品注册技术协调会 ( ICH ) M3 ( R2 )、S6 ( R1 )、S9 等相关指导原则。

## 二、基本原则

放射性治疗药物具有其特殊性,包括:放射性、靶向性、因放射性核素衰变导致产品的化学组成成分及质量占比随时间改变、辐射损伤风险、迟发放射性毒性<sup>[1]</sup>风险等。放射性治疗药物的非临床研究应遵循科学、合理、具体问题具体分析的原则。非临床研究中应考虑以下因素:临床拟用信息,如适应症、用药剂量、给药途径、给药频率、给药期限、目标人群等;受试物的特性,如药物组成、杂质、代谢产物、物理半衰期<sup>[2]</sup>、生物半衰期<sup>[3]</sup>、子体衰变<sup>[4]</sup>和放射性衰变产物等;配体或载体部分的药理学活性和毒理学特征;辐射安全性等。放射性治疗药物的非临床研究应包含药效学、药代动力学、毒理学、内照射剂量估算和辐射安全性评估等方面内容。如果拟不进行某项研究,应提供充分合理的依据。

### 三、基本内容

放射性治疗药物非临床研究的目的是为拟开展的临床试验和/或产品上市提供非临床安全性和有效性的支持数据。

#### (一) 受试物

受试物通常应采用工艺相对稳定,处方组成比例、纯度和杂质含量能代表临床试验拟用样品和/或上市样品质量和安全性的样品。根据放射性药物的特性和研究目的,非临床研究所用受试物还可能是未标记的配体或载体、稳定同位素标记的非放射性药物等。应注明受试物的名称、来源、批号、质量含量(质量规格)、放射性活度<sup>[5]</sup>、比活度<sup>[6]</sup>、放射化学

纯度、保存条件、有效期和配制方法等，并提供质量检验报告。

在药物研发的过程中，若受试物的处方工艺发生变更，应说明对有效性、药代动力学和安全性的可能影响，必要时开展非临床桥接研究。

## （二）动物种属

非临床研究应采用在药理活性（如靶点结合）、药代动力学特征等方面与人体具有相关性的动物种属开展试验，需阐述动物种属选择的合理性。

## （三）有效性研究

非临床有效性研究应提供放射性治疗药物的非临床有效性数据，为临床拟定适应症、临床试验方案的设计提供参考信息。

在首次人体临床试验之前，应当根据作用靶点和作用机制等选择合适的模型，开展主要药效学试验。例如抗肿瘤药物应研究抗肿瘤活性、肿瘤组织摄取等。

作用机制研究应评估药物与靶点的亲和性（如结合、解离能力等）、选择性、特异性等。此外，评估药物对其他受体、酶、离子通道、转运体等的影响，分析可能的脱靶作用，有助于评估药物的选择性和特异性。

## （四）药代动力学研究/毒代动力学研究

应提供放射性治疗药物的吸收、分布、代谢、排泄等药

代药代动力学信息。

### 1. 吸收研究

应提供放射性治疗药物的吸收数据，吸收研究可结合在组织分布试验中进行。

### 2. 组织分布研究

放射性治疗药物的组织分布试验，是支持临床试验中人体组织分布、器官辐射剂量估算和安全性评估的关键试验，应在首次人体临床试验前完成。

通常采用一种相关动物种属进行组织分布研究。通常采用两种性别进行试验。对于啮齿类动物，通常在给药后的不同时间点处死动物检测器官和组织的放射性活度。对于非啮齿类动物，通常采用影像学检测方法，对足够数量的动物进行观察，获得器官和组织随时间变化的放射性活度。采样的时间周期应足够长（如，不小于5个有效半衰期<sup>[7]</sup>），采样时间点应足够多，采样间隔应科学合理，应有足够数量的动物，还应充分考虑放射性核素的衰变及其半衰期等进行试验设计，以获得放射性活度-时间曲线及其他药代动力学参数。

在模型动物中开展组织分布试验，有助于获得放射性治疗药物在病变组织和正常组织中的摄取情况的相关信息。

如可能，应基于拟定的临床试验方案进行科学、合理的试验设计，如模型动物、给药剂量、给药途径和合并用药等，同时应考虑临床应用情况可能对组织分布带来的影响，例如

临床上预服甲状腺保护剂会影响甲状腺的碘吸收，建议在动物试验中也采取类似处理。检测放射性分布的器官和组织通常包括但不限于脑、甲状腺、心脏、肺、胸腺、肝脏、胃、小肠、大肠、脾脏、胰腺、肾上腺、肾脏、膀胱、卵巢、子宫、睾丸、骨、骨髓、肌肉等，应重点关注辐射敏感和/或放射性高摄取器官/组织，如骨髓、肝脏、肾脏、生殖器官等。根据放射性药物的给药途径和作用特点等，可适当增加其他器官/组织，如眼、皮肤等。若减少评估器官/组织数量，应提供充分理由。

开展多个质量剂量<sup>[8]</sup>的组织分布试验，有助于探索不同剂量下的组织分布差异及最佳分布条件。

动物器官的放射性活度-时间曲线可用于估算人体器官的给药活度百分比(%ID)、滞留时间和时间累积活度。从动物推算到人体的方法示例参见附录；也可使用其他方法，应在申报资料中进行描述。通过数学计算或使用适当的软件程序来估算人体数据，用于计算人体器官中的辐射吸收剂量<sup>[9]</sup>。应在申报资料中描述剂量学<sup>[10]</sup>方法和相关软件。

### 3. 其他药代动力学研究

放射性治疗药物应开展体外和体内代谢研究，以了解代谢特征。

放射性治疗药物应开展排泄研究，评估排泄特征，如排泄途径、排泄速率、消除时间等，提供物质平衡数据。

若放射性治疗药物的配体或载体为新结构化合物，应获得其吸收、分布、代谢和排泄等药代动力学信息。

### （五）安全性研究

毒理学研究一般应当在经过药物非临床研究质量管理规范（GLP）认证的机构开展，并遵守 GLP。考虑到放射性药物的特殊性，在无法遵守 GLP 时，应按照 GLP 的原则进行试验，确保试验质量和数据的真实、完整、可溯源。

若放射性治疗药物的放射性核素和配体或载体已有人用经验，例如已作为药品上市或作为其他已上市放射性药物的放射性核素和配体或载体，应提供其已有的非临床和/或人体安全性信息。

#### 1. 安全药理学试验

通常在开展首次人体临床试验之前完成安全药理学试验。

#### 2. 一般毒理学试验

一般毒理学试验应研究放射性治疗药物的辐射相关毒性和非放射性部分的毒性。

##### 2.1 支持首次人体临床试验的一般毒理学试验

###### 2.1.1 辐射相关毒性评估

若药效学和组织分布的剂量能够覆盖毒理学剂量时，放射性治疗药物的一般毒理学试验可考虑在药效学试验或组织分布试验中结合进行；试验设计应满足毒理学评价要求，

否则应单独开展。应设多个剂量组，每个剂量组应有足够的动物数。毒理学研究指标通常包括临床观察、摄食量、体重、眼科检查、血液学、血生化、尿液分析、大体解剖观察、组织病理学检查等。

若放射性核素为全新核素，放射性治疗药物的一般毒理学试验通常采用两种动物种属，一种为啮齿类，另一种为非啮齿类。

若放射性核素已有的人用经验及以下信息可以支持临床试验中的放射性损伤风险评估，可选择一种相关动物种属进行放射性治疗药物的一般毒理学试验，这些信息包括：动物器官的放射性分布和人体器官吸收剂量估算，与文献中动物和人体的器官耐受剂量及其影响因素的综合比较；放射性核素引起的器官特异性损伤的文献；与携带相同放射性核素的产品的公开数据进行比较，包括总放射性活度、组织分布、消除途径、放射性毒性特征等。如果上述信息不足以评估临床试验风险，则需要进行两种相关动物种属的一般毒理学试验，以支持首次人体临床试验和后续临床试验的安全性。

### 2.1.2 来源于非放射性部分的毒性评估

需开展冷药<sup>[11]</sup>的一般毒理学试验，试验设计应满足毒理学试验要求。原则上应获得两种相关动物种属的试验数据，一种为啮齿类，一种为非啮齿类。

## 2.2 支持后续临床试验和上市的一般毒理学试验

在后续临床试验和/或上市申请时,可参考 ICH M3(R2)、S6(R1) 等相关指导原则开展一般毒理学试验,评估辐射相关毒性和非放射性部分的毒性。对于大多数用于治疗晚期肿瘤患者的放射性治疗药物,可参考 ICH S9,一般认为 3 个月的重复给药毒性试验足以支持其上市。

当临床给药次数有限(如给药 2 次或 3 次)、配体或载体仅用于递送目的且给药剂量低(如在微克范围内)、配体或载体的半衰期短且给药频率低时(如每 4 至 8 周给药一次),可能不需要开展冷药的更长周期的一般毒理学试验。

### 2.2.1 迟发放射性毒性评估

对于适应症人群预期生存期较长的,应评估放射性治疗药物可能引起的迟发放射性毒性。可以基于放射性分布(来自组织分布和人体剂量学研究)和关于迟发放射性毒性的文献进行评估,或者开展一项动物试验来评估迟发放射性毒性。

若需开展迟发放射性毒性试验,时间安排和试验设计的一般要求如下:

通常只需要开展一种相关动物种属的迟发放射性毒性试验。动物种属选择应考虑与人体剂量学、放射性损伤、生物分布和药代动力学特征的相似性。因此,在开展迟发放射性毒性试验之前,应获得人体剂量学和使用示踪剂量的药代动力学数据。理想情况下,应当在 II 期临床试验开始前完成试验。但在某些特殊情况下,基于获益-风险评估,II 期临床

试验可以在迟发放射性毒性试验完成前启动。已对接受治疗的患者进行了充分的长期随访、已有足够的人体数据的情况下，可能免于开展迟发放射性毒性试验。

试验设计应能同时观察到急性和迟发放射性毒性效应。考虑到迟发毒性的时间特点，给药后的观察周期至少为 1 年。非临床试验设计应模拟预期临床试验的设计，包括相似量的放射性活度、给药次数（不少于临床用药次数）、给药频率和给药间隔，以及考虑动物和人体中的相对组织更新率、组织分布和药代动力学特征。如果临床试验中同时考虑单次和多次给药，应评估单次和多次给药后的迟发放射性毒性。如果拟定的人体放射性剂量下需要使用造血生长因子支持或骨髓挽救，则动物应给予同样的支持性措施，使动物在相似剂量下存活，以评估迟发放射性毒性。迟发放射性毒性试验应包括至少 4 个剂量，以确定 NOAEL 和迟发放射性毒性的剂量相关性。应设置冷药对照组，以区分放射性核素与非放射性部分的潜在药理作用。选择的最高剂量应产生急性放射性毒性，该剂量应至少是人体最大拟用剂量或关键器官的辐射耐受剂量（TD<sub>5/5</sub><sup>[12]</sup>外照射）的 2 倍。剂量倍数应基于体表面积和关键器官的辐射吸收剂量分别进行计算。应观察毒性的发展及转归。应确保试验终末时有足够的动物数量用于统计分析。检测指标应包括临床观察、摄食量、体重、眼科检查、血液学、血生化、尿液分析、大体解剖观察和组织病理

学检查。应在给药前、给药后 2 周、之后每 3 个月一次以及终末期进行血液学、血生化和尿液分析。除了常规血液学和血生化参数以外，应关注辐射敏感和/或放射性高摄取器官/组织的毒性。试验也应纳入相关生物标志物的评估（若适用），以确认靶器官的迟发放射性毒性。例如，除监测肾损伤标志物血尿素氮和肌酐水平外，也可监测尿谷胱甘肽-S-转移酶同工酶水平。应对试验中所有动物（包括非计划死亡动物）进行剖检，包括不同器官的重量和大体解剖检查，并开展全面的组织病理学检查。

### 3. 其他毒性试验

放射性核素可造成机体遗传物质损伤，通常不需要进行遗传毒性试验，但应在说明书中提示遗传毒性风险。若放射性治疗药物的配体或载体为新结构小分子化合物，可考虑研究其遗传毒性。

放射性核素能产生辐射，具有生殖毒性风险。一般不需要开展生殖毒性试验。应科学评估放射性治疗药物的生殖毒性风险，并在说明书等文件中列出生殖毒性风险评估相关的信息，为临床应用提示风险。

放射性治疗药物一般不需要开展致癌性试验，但应在说明书中提示致癌性风险。

当配体或载体为多肽、蛋白等大分子时，理论上可能具有免疫原性和免疫毒性风险，建议对生物制品类放射性治疗

药物开展免疫原性和免疫毒性研究，并评估抗药抗体的产生对药物的体内药代、有效性和安全性的潜在影响。体内研究可结合在一般毒理学试验中进行。

首次人体临床试验开展之前，应完成制剂安全性试验，受试物应为临床试验拟用样品。给药局部刺激性试验可结合在一般毒理学试验中进行。

根据放射性治疗药物具体品种情况，必要时开展光毒性、杂质毒性、新辅料毒性评估等试验。

#### 4. 辐射安全性评估

在放射性治疗药物开展首次人体临床试验之前，应采用非临床药代动力学数据估算人体器官/组织辐射吸收剂量和全身有效剂量<sup>[13]</sup>，为辐射安全性评估提供数据。建议采用国际放射防护委员会（ICRP）出版物、医学内照射剂量委员会（MIRD）推荐的方法估算人体内照射吸收剂量和有效剂量。应说明使用的软件、版本号和人体剂量的估算方法。由于ICRP和MIRD推荐的方法未考虑不同年龄人群（如，儿童、孕妇、老人）因素的影响，当放射性治疗药物用于这些患者时，应考虑进行修正。如果使用其他估算方法，应提供原始参考文献并作详细说明。

##### （六）人体起始剂量估算

应根据动物组织分布和剂量测定数据、估算的人体器官辐射吸收剂量和正常人体器官对辐射的耐受程度确定人体

起始剂量的放射性剂量<sup>[14]</sup>。

除非非放射性部分的质量剂量较低(如微克剂量),非放射性部分的质量剂量应得到冷药非临床安全性研究结果的支持。

#### 四、名词解释和术语

[1] 迟发放射性毒性: 放射性损伤对于细胞转化率较慢的器官和/或组织, 如大脑、脊髓、心脏、肺、肝、肾、骨和膀胱等, 临床损伤症状经过数月至数年的潜伏期才会发生, 在此期间器官和/或组织功能仍相对正常。对这些器官和/或组织的辐射损伤通常是渐进和不可逆的, 被称为迟发放射性毒性。

[2] 物理半衰期 (physical half-life): 放射性药物中放射性核素的原子核数目衰变到原来的一半所需要的时间, 通常用  $T_p$  表示。每种放射性核素都有特定的半衰期, 其与该放射性核素的物理衰变常数( $\lambda$ )关系如下:  $T_p=0.693/\lambda$  。

[3] 生物半衰期 (biological half-life): 非放射性配体/载体自体内消除一半所需的时间, 通常用  $T_b$  表示。

[4] 子体衰变: 放射性母体核素衰变时产生的子体核素发生的衰变。母体核素与子体核素形成放射性衰变链, 直至得到一种稳定核素。包括二次衰变、多次连续衰变等形式。

[5] 放射性活度: 放射性元素或同位素每秒衰变的原子

数，单位为贝克勒尔（Bq）或居里（Ci）。

[6] 比活度：放射源的放射性活度与其质量之比，即单位质量产品中所含某种核素的放射性活度，单位为 Bq/g 或 Bq/mol。

[7] 有效半衰期（effective half-life）：放射性药物因生物转化与放射性核素物理衰变共同作用而致生物体内放射性活度降低到一半所需的时间，决定放射性核素在体内存留时间的长短，通常用  $T_{\text{eff}}$  表示，其与物理半衰期、生物半衰期的关系如下：

$$1/T_{\text{eff}}=1/T_p+1/T_b$$

[8] 质量剂量：以单位体重（如  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）或单位体表面积（如  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ ）计算的给予的药物质量。

[9] 吸收剂量：射线与物质（被照射器官或组织）发生相互作用时，单位质量的被照射物质所吸收的电离辐射的能量。国际单位制单位是戈瑞（Gy）， $1\text{Gy}=1\text{焦耳}/\text{千克}$ （J/kg）。

[10] 剂量学（Dosimetry）：在给予放射性药物后，测量和表征器官中的辐射效应，包括器官中的放射性活度和/或辐射吸收剂量及其生物学效应。

[11] 冷药：放射性治疗药物的非放射性或衰变形式。

[12] TD5/5：最小放射耐受量，即在治疗后 5 年内，预计因放射治疗造成严重放射损伤的发生率不超过 5%。

[13] 有效剂量：人体所有器官和组织加权后的当量剂量

之和。为了使单个器官和组织受照射所致的随机性效应的发生率与全身照射所致的随机性效应联系起来，分别给予各个器官和组织的当量剂量一个组织权重因子（T），所有组织权重因子之和等于 1。有效剂量的国际单位制单位是焦耳/千克（J/kg），专用符号是希沃特（Sv）。

[14] 放射性剂量：给予实验动物或患者的放射性活度，以活度单位表示（如 MBq 或 mCi）。

## 五、附录

从动物组织分布、剂量学和外推至人体的参数

累积活度或时间累积活度（ $\tilde{A}$ ）：每个器官中作为时间函数的活度（ $\mu\text{Ci}\cdot\text{h}$  或  $\text{MBq}\cdot\text{s}$ ）。活度时间曲线可以通过测量随时间变化的活度来获得，它是初始活度  $A_0$ （Ci 或 Bq 单位）和滞留时间  $\tau$ （小时）的函数。

$$\tilde{A} = A_0 \cdot \tau$$

人体源器官活度和滞留时间的数值估算：可以基于从动物数据估算人体数据。根据 1975 年 Kirshner 等人的研究，一种将动物数据外推至人体的方法是使用动物和人体器官/体重比值。如下所示：

$$\tau(\text{人体}) = \tau(\text{动物}) \cdot \frac{\text{器官重量}(\text{人体})}{\text{器官重量}(\text{动物})} \cdot \frac{\text{体重}(\text{动物})}{\text{体重}(\text{人体})}$$

$$\%ID(\text{人体}) = \%ID(\text{动物}) \cdot \frac{\text{器官重量}(\text{人体})}{\text{器官重量}(\text{动物})} \cdot \frac{\text{体重}(\text{动物})}{\text{体重}(\text{人体})}$$

或：

$$\frac{\%ID(\text{人体})}{\text{器官重量}(\text{人体})\text{g}} \cdot \text{体重}(\text{人体})\text{kg} = \frac{\%ID(\text{动物})}{\text{器官重量}(\text{动物})\text{g}} \cdot \text{体重}(\text{动物})\text{kg}$$

% ID (人)：人体器官中总给药活度的分数。

% ID (动物)：动物器官中总给药活度的分数。

从动物到人体外推的数值可用于估算人体靶器官的辐射吸收剂量，支持人体剂量学。

## 六、参考文献

[1] FDA. Oncology Therapeutic Radiopharmaceuticals: Nonclinical Studies and Labeling Recommendations Guidance for Industry. 2019.

[2] FDA. Nonclinical Evaluation of Late Radiation Toxicity of Therapeutic Radiopharmaceuticals. 2011.

[3] EMA. Draft Guideline on the non-clinical requirements for radiopharmaceuticals. 2018.

[4] MIRD. MIRD Primer for Absorbed Dose Calculations, revised. 1991.

[5] ICRP. ICRP Publication 128: Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: a Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances. 2015.

[6] ICH. ICH M3(R2): Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing

Authorization for Pharmaceuticals. 2009.

[7] ICH. ICH S6(R1): Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals. 2011.

[8] ICH. ICH S9: Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals. 2009.