

放射性体内诊断药物非临床研究技术指导原则

(征求意见稿)

2020年8月

目录

一、概述	1
二、总体原则	2
(一) 受试物	2
(二) 动物种属	3
(三) 有效性研究.....	3
(四) 安全性研究.....	3
三、对非临床研究实施的建议.....	4
(一) 药效学研究.....	4
(二) 药代动力学研究/毒代动力学研究	4
(三) 毒理学研究.....	5
1.安全药理学试验	5
2.单次给药毒性试验	6
3.重复给药毒性试验	6
4.遗传毒性试验	7
5.生殖毒性试验	7
6.致癌性试验	7
7.其他安全性试验	7
(四) 辐射安全性评估.....	8
参考文献	8
名词解释	10

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22

一、概述

放射性体内诊断药物 (diagnostic radiopharmaceuticals, 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。

放诊药物一般由两部分组成: 放射性核素和非放射性部分, 其中非放射性部分是与放射性核素结合并将其递送至体内特定部位的配体或载体。放射性核素为能自发地放出射线 (如 α 、 β 、 γ 射线) 的不稳定核素, 其发射的粒子 (如正电子) 或光子可被体外专用探测器检测到。非放射性部分通常为有机分子, 例如碳水化合物、酯类、核酸、肽、抗体等。

在本指导原则中, 将放诊药物终产品制剂中除了发挥显像功能的活性分子外的其他非放射性成分统称为非放射性组分, 非放射性组分通常包括未标记的配体或载体、稳定同位素标记的配体或载体、活性分子经衰变后的产物、辅料、还原剂、稳定剂、抗氧化剂、杂质、残留溶剂等。

随着分子生物学、病理生理学、药学、核医学等各学科的发展, 放诊药物的研发进入快速发展阶段。为促进我国放诊药物的研发, 特制订本指导原则。

本指导原则适用于平面显像、单光子发射计算机断层扫描 (SPECT)、正电子发射断层扫描 (PET) 等核医学操作

23 中使用的放诊药物,主要针对放诊药物在非临床研究中的关
24 注点进行说明。

25 本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认识,不
26 具有强制性的法律约束力。随着新技术的发展,本指导原则
27 中的相关内容将不断完善与更新。

28 二、总体原则

29 放诊药物的非临床研究的目的是为拟开展的临床试验
30 或上市提供有效性及安全性的支持数据。

31 与常规治疗药物相比,放诊药物具有其特殊性,包括:
32 诊断功能、放射性、即时制备、因放射性核素衰变导致产品
33 的化学组成成分及质量占比随时间改变、临床用药的质量剂
34 量低及用药次数少、辐射损伤等。放诊药物的非临床研究,
35 应遵循科学、合理、具体问题具体分析的原则。应考虑:临
36 床拟用信息,如适应症、使用剂量、给药途径、给药频率、
37 给药期限、目标人群等;受试物的特性,如药物组成、代谢
38 产物、杂质、生物半衰期、放射性衰变产物等;配体或载体
39 部分的药理学活性和毒理学特征;辐射安全性等。放诊药物
40 的非临床研究应包含药效学、药代动力学、毒理学及辐射安
41 全性评估等方面内容,如果拟不进行某项研究,应提供充分
42 合理的依据。

43 (一) 受试物

44 受试物应采用工艺相对稳定、纯度和杂质含量能反映临

45 床试验拟用样品和/或上市样品质量和安全性的样品，否则
46 应有充分的理由。应注明受试物的名称、来源、批号、质量
47 含量（或质量规格）、放射性活度范围、化学纯度、放射化
48 学纯度、保存条件、有效期及配制方法等，并提供质量检验
49 报告。放诊药物通常为给药前即时制备，应根据放射性核素
50 的衰变规律，计算实际给药时的放射性剂量。

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

54 (二) 动物种属

55 非临床研究应采用在药理活性和/或药代动力学特征上
56 与人体具有相关性的动物种属开展试验，需说明动物种属选
57 择的合理性。

58 (三) 有效性研究

59 非临床有效性研究应能提供支持放诊药物立题的数据，
60 为临床拟定适应症、临床试验方案的制定（如给药剂量、检
61 测时间等）提供参考信息。

62 (四) 安全性研究

63 非临床安全性研究应对临床试验拟用样品和/或上市样
64 品中的所有成分的潜在毒性进行整体评价，应能提供支持终
65 产品安全性评价的信息，一般包括毒理学信息、辐射安全性
66 信息。

67 三、对非临床研究实施的建议

68 (一) 药效学研究

69 放诊药物的非临床药效学研究通常包括作用机制研究、
70 动物活体显像研究、次要药效学研究等。

71 作用机制研究应考察放诊药物与靶点的亲和性(如结合、
72 解离能力)、选择性、特异性等。

73 动物活体显像研究应选用与临床拟定适应症相关的动
74 物模型,采用临床拟用途径及与其组合的检测设备,应能初
75 步提示对定位组织/器官的显像能力,如时间-效应关系、剂
76 量-效应关系、选择性、特异性、靶向性等。

77 考虑到动物模型与拟定适应症之间的种属及病理生理
78 状态差异,在有条件的情况下,可采用来自于拟定适应症患
79 者的人体组织材料,开展作用机制研究、放射诊断的特异性
80 及选择性研究等。若放诊药物可在体内代谢转化为具有放射
81 性的代谢产物,应评估放射性代谢产物对显像的潜在影响。

82 次要药效学研究包括但不限于以下内容:评估放诊药物、
83 与靶点有结合能力的非放射性组分对靶点功能活性的影响;
84 评估放诊药物对其他受体、酶、离子通道、转运体等的影
85 响,分析潜在的脱靶效应。

86 (二) 药代动力学研究/毒代动力学研究

87 应提供放诊药物的吸收、分布、代谢、排泄等药代动力
88 学研究信息。在有条件的情况下,可考虑选用药效学模型动

89 物开展药代动力学研究。若放诊药物的配体或载体为新结构
90 化合物，应考察其药代动力学/毒代动力学特征。

91 当放诊药物在体内不发生放射性解离时，放诊药物的放
92 射性核素的生物分布数据和不同时间点血液浓度数据（时间
93 点应充分），通常可反映放诊药物的系统暴露、在靶器官/
94 非靶器官的暴露以及消除特点。放诊药物通常使用物理半衰
95 期较短的放射性核素，考察其体内药代动力学特征时应考虑
96 到生物、物理及有效半衰期。对药代检测样本的放射性衰变
97 校正方案应与临床试验方案保持一致。

98 放诊药物的药代动力学数据应能满足组织/全身辐射剂
99 量估算的要求。

100 (三) 毒理学研究

101 毒理学研究应遵循《药物非临床研究质量管理规范》的
102 要求。毒理学研究的策略和阶段性要求参考国际人用药品注
103 册技术协调会（ICH）的指导原则《支持药物进行临床试验
104 和上市的非临床安全性研究指导原则》[M3（R2）]要求。
105 若放诊药物的配体或载体已有人用经验，例如已作为药品上
106 市或作为其他已上市放射性药物的配体或载体，应提供其已
107 有的非临床及人体安全性信息。

108 1.安全药理学试验

109 建议参考 ICH 指导原则《人用药品安全药理学试验指
110 导原则》(S7A)、《人用药品延迟心室复极化(QT 间期延长)

111 潜在作用的非临床评价指导原则》(S7B) 开展安全药理学
112 研究。

113 2. 单次给药毒性试验

114 应采用临床拟用途径开展单次给药毒性试验。

115 若放诊药物在临床上拟仅单次低剂量给药, 则可用扩展
116 的单次给药毒性试验代替常规的重复给药毒性试验, 用于支
117 持单次给药的 I 期临床试验申请。扩展的单次给药毒性试验
118 受试物应采用临床试验拟用样品 (即具有放射性的放诊药
119 物), 参考重复给药毒性试验的指导原则要求进行试验设计,
120 并建议重点关注对辐射敏感的检测指标 (如血液学、骨髓、
121 生殖器官等), 根据受试物的特点考虑增加检测频率、延长
122 观察周期, 给药剂量应注明相应的质量剂量、放射性剂量。

123 3. 重复给药毒性试验

124 应采用临床拟用途径开展重复给药毒性试验, 给药周期
125 可参考 ICH M3 (R2) 的要求。原则上应采用两种动物种属
126 开展试验, 通常一种为啮齿类动物, 一种为非啮齿类动物。
127 当放诊药物在体内存留时间较长时, 毒理学试验的观察周期
128 也应相应地延长。

129 如果放诊药物采用已有临床使用经验的放射性核素, 一
130 般可采用不具有放射性的受试物开展试验, 例如用稳定同位
131 素标记的受试物、放诊药物经衰变后的产物等。此时应提供
132 试验所用受试物与临床拟用样品和/或上市样品的组成成分

133 的对比信息, 并分析评估二者间差异对安全性评价的可能影
134 响。需要注意的是, 如果已有信息显示以上不具有放射性的
135 受试物与放诊药物之间具有明显不同的药代动力学特征, 则
136 建议采用具有放射性的放诊药物开展重复给药毒性试验。

137 4.遗传毒性试验

138 放射性核素具有造成生物体遗传物质损伤的潜力, 因此
139 需要考虑放诊药物的遗传毒性风险。若放诊药物的非放射性
140 组分为新结构化合物, 应对非放射性组分进行遗传毒性评估。

141 5.生殖毒性试验

142 放诊药物所携带的放射性核素可产生辐射, 应科学评估
143 放诊药物的生殖毒性风险, 并在说明书中列出生殖毒性风险
144 评估相关的信息, 为临床使用提示风险。

145 6.致癌性试验

146 放诊药物一般不需开展致癌性试验。若放诊药物的非放
147 射性组分为新结构化合物, 建议参考致癌性试验相关指导原
148 则要求进行致癌性评估。

149 7.其他安全性试验

150 应开展放诊药物的溶血性、刺激性、过敏性试验, 建议
151 参考拟定的临床使用情况进行试验设计, 受试物应为临床试
152 验拟用样品和/或拟上市样品。

153 放射性核素标记的多肽、蛋白、抗体等大分子配体或载
154 体理论上可能具有免疫原性, 给药后抗药抗体的产生可能会

155 影响放诊药物的体内药代特征、诊断效能和安全性。建议对
156 生物制品类放诊药物开展免疫原性研究, 体内研究可结合在
157 重复给药毒性试验中开展。

158 根据放诊药物具体品种的具体特点, 必要时开展光毒性、
159 杂质毒性、新辅料毒性等评估。

160 (四) 辐射安全性评估

161 在放诊药物开展首次人体试验之前, 建议采用放诊药物
162 的动物药代动力学数据估算人体辐射内照射吸收剂量及有
163 效剂量, 为辐射安全性评价提供数据。建议采用国际放射防
164 护委员会 (ICRP) 出版物、医学内照射剂量委员会 (MIRD)
165 推荐的方法估算人体内照射吸收剂量和有效剂量 (如果有公
166 认的中国参考人模型, 建议采用中国参考人的器官吸收分数,
167 估算人体内照射吸收剂量和有效剂量)。人体内照射剂量估
168 算时应关注动物种属对临床拟用人群的代表性。由于 ICRP
169 和 MIRD 推荐的方法没有考虑到不同年龄人群 (如儿童、
170 孕妇、老人) 因素的影响, 当放诊药物用于这些患者时, 应
171 进行修正。如果使用了其他估算方法, 应提供原始参考文献
172 并作详细说明。

173

174 参考文献

175 EMA. Draft guideline on Non-clinical

176 requirements for radiopharmaceuticals (2018.11)

177 FDA. Microdose Radiopharmaceutical Diagnostic
178 Drugs: Nonclinical Study Recommendations (2018.8)

179 FDA. Guidance for Industry Developing Medical
180 Imaging Drug and Biological Products Part 1:
181 Conducting Safety Assessments (2004.6)

182 MIRDMIRD Primer for Absorbed Dose
183 Calculations, revised (1991).

184 ICRP. ICRP Publication 128: Radiation Dose to
185 Patients from Radiopharmaceuticals: a Compendium
186 of Current Information Related to Frequently Used
187 Substances (2015)

188 ICH. ICH M3(R2): Guidance on Nonclinical Safety
189 Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and
190 Marketing Authorization for Pharmaceuticals (2009)

191 ICH. ICH S7A: Safety Pharmacology Studies for
192 Human Pharmaceuticals (2000)

193 ICH. ICH S7B: The Non-Clinical Evaluation of the
194 Potential for Delayed Ventricular Repolarization (QT

195 Interval Prolongation) By Human Pharmaceuticals
196 (2005)

197

198 名词解释

199 放射性体内诊断药物 (diagnostic
200 radiopharmaceuticals, 在本指导原则中简称为放诊药物):
201 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
202 疾病诊断的一类体内放射性药物, 可用于体检筛查、疾病诊
203 断和器官结构/功能评估。

204 物理半衰期 (half-time): 是指放射性药物中放射性
205 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
206 T_r 表示。每种放射性核素都有特定的半衰期, 它与该放射性
207 核素的衰变常数(λ)关系如下:

$$T_r = \frac{0.69}{\lambda}$$

208 生物半衰期 (biological half-life): 是指放射性药物自
209 体内消除一半所需的时间, 由药物吸收、分布、代谢和排泄
210 过程决定, 通常用 T_b 表示。

211 有效半衰期 (effective half-life): 是指放射性药物中
212 放射性核素因生物转化与物理衰变共同作用而致在生物体

213 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
214 内滞留时间的长短, 通常用 T_{eff} 表示, 它与物理半衰期、生
215 物半衰期的关系如下:

216
$$1/T_{\text{eff}}=1/T_r+1/T_b$$