

放射性体内诊断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

2021年2月

目录

一、概述	1
二、基本原则	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、基本内容	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	6
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	9
名词解释	10

一、概述

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

放射性体内诊断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衰变并释放正电子和/或 γ 射线的不稳定核素, 其发射的 γ 射线 (正电子通过湮灭发射 γ 射线) 可被体外专用探测器检测到。非放射性部分通常来源于有机分子, 例如碳水化合物、酯类、核酸、肽、抗体等。

在本指导原则中, 将放射性体内诊断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、含稳定同位素的配体或载体、活性分子经衰变后的产物、辅料 (如还原剂、稳定剂、抗氧化剂等)、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, 放射性体内诊断药物的研发进入快速发展阶段。为促进我国放射性体内诊断药物的研发, 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) 等核医学操作中使

用的放射性体内诊断药物，主要阐述放射性体内诊断药物非临床研究内容。

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

二、基本原则

放射性体内诊断药物的非临床研究目的是为拟开展的临床试验或上市提供有效性及安全性的支持数据。

与常规治疗药物相比，放射性体内诊断药物具有其特殊性，包括：诊断功能、放射性、即时制备、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、临床用药的质量剂量低及用药次数少、具有辐射损伤风险等。放射性体内诊断药物的非临床研究，应遵循科学、合理、具体问题具体分析的原则。应考虑：临床拟用信息，如适应症、使用剂量、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、代谢产物、杂质、生物半衰期、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。放射性体内诊断药物的非临床研究应包含药效学、药代动力学、毒理学及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。

（一）受试物

受试物应采用工艺相对稳定、纯度和杂质含量能反映临

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

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，必要时开展桥接研究。

（二）动物种属

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

（三）有效性研究

非临床有效性研究应能提供支持放射性体内诊断药物立题的数据，为临床拟定适应症、临床试验方案的制定（如给药剂量、检测时间等）提供参考信息。

（四）安全性研究

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

三、基本内容

(一) 药效学研究

放射性体内诊断药物的非临床药效学研究通常包括作用机制研究、动物活体显像研究、次要药效学研究等。

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

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

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

次要药效学研究包括但不限于以下内容：评估放射性体内诊断药物、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；评估放射性体内诊断药物对其他受体、酶、离子通道、转运体等的影响，分析可能的脱靶效应。

(二) 药代动力学研究/毒代动力学研究

应提供放射性体内诊断药物的吸收、分布、代谢、排泄

等药代动力学研究信息。在有条件的情况下，可考虑选用药效学模型动物开展药代动力学研究。若放射性体内诊断药物的配体或载体为新结构化合物，应考察其药代动力学/毒代动力学特征。

当放射性体内诊断药物在体内不发生放射性解离时，该药物的放射性核素的生物分布数据和血液浓度数据（时间点应充分），通常可反映活性分子的系统暴露、在靶器官/非靶器官的暴露以及消除特点。放射性体内诊断药物通常使用物理半衰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到生物、物理及有效半衰期，并关注对药代检测样本的放射性衰变校正（如参考放射性核素的衰变常数、样本检测距离样本采集的时间等信息校正）。

放射性体内诊断药物的药代动力学数据应能满足组织/全身辐射剂量估算的要求。

（三）毒理学研究

毒理学研究应遵循《药物非临床研究质量管理规范》的要求。毒理学研究的策略和阶段性要求参考国际人用药品注册技术协调会（ICH）的指导原则《支持药物进行临床试验和上市的非临床安全性研究指导原则》[M3（R2）]要求。若放射性体内诊断药物的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配体或载体，应提供其已有的非临床及人体安全性信息。

1. 安全药理学试验

建议参考 ICH 指导原则《人用药品安全药理学试验指导原则》(S7A)、《人用药品延迟心室复极化 (QT 间期延长) 潜在作用的非临床评价指导原则》(S7B) 开展安全药理学研究。

2. 单次给药毒性试验

应采用临床拟用途径开展单次给药毒性试验。

若放射性体内诊断药物在临床上拟仅单次低剂量给药, 则可用扩展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受试物应采用临床试验拟用样品 (即具有放射性的受试物), 参考重复给药毒性试验的指导原则要求进行试验设计, 并建议重点关注对辐射敏感的检测指标 (如血液学、骨髓、生殖器官等), 根据受试物的特点考虑增加检测频率、延长观察周期, 给药剂量应注明相应的质量剂量、放射性活度。

3. 重复给药毒性试验

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

如果放射性体内诊断药物采用已有临床使用经验的放

放射性核素，一般可采用不具有放射性的受试物开展试验，例如含稳定同位素的受试物、放射性体内诊断药物经衰变后的产物等。此时应提供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响。需要注意的是，如果已有信息显示以上不具有放射性的受试物与放射性体内诊断药物之间具有明显不同的药代动力学特征，则建议采用具有放射性的受试物开展重复给药毒性试验。

4. 遗传毒性试验

放射性核素可能造成机体遗传物质损伤，因此需要考虑放射性体内诊断药物的遗传毒性风险。若放射性体内诊断药物的非放射性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。

5. 生殖毒性试验

放射性核素能产生辐射，具有生殖毒性风险。应科学评估放射性体内诊断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。

6. 致癌性试验

放射性体内诊断药物一般不需开展致癌性试验。若放射性体内诊断药物的非放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则要求进行致癌性评估。

7. 其他安全性试验

应开展放射性体内诊断药物的溶血性、刺激性、过敏性试验，建议参考拟定的临床使用情况进行试验设计，受试物应为临床试验拟用样品和/或拟上市样品。

放射性核素标记的多肽、蛋白、抗体等大分子配体或载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影响放射性体内诊断药物的体内药代特征、诊断效能和安全性。建议对生物制品类放射性体内诊断药物开展免疫原性研究，体内研究可结合在重复给药毒性试验中开展。

根据放射性体内诊断药物具体品种的具体特点，必要时开展光毒性、杂质毒性、新辅料毒性等评估。

（四）辐射安全性评估

在放射性体内诊断药物开展首次人体试验之前，建议采用放射性体内诊断药物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效剂量，为辐射安全性评价提供数据。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。人体内照射剂量估算时应关注动物种属对临床拟用人群的代表性。由于ICRP和MIRD推荐的方法没有考虑到不同年龄人群（如儿童、孕妇、老人）因素的影响，当放射性体内诊断药物用于这些患者时，应进行修正。如果使用了其他估算方法，应提供原始参考文献并作详细说明。

参考文献

EMA. Draft guideline on Non-clinical requirements for radiopharmaceuticals (2018.11)

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

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

MIRD. MIRD Primer for Absorbed Dose Calculations, revised (1991)

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

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

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

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

名词解释

物理半衰期 (half-life): 是指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 $T_{1/2}$ 表示。每种放射性核素都有特定的半衰期, 它与该放射性核素的衰变常数(λ)关系如下: $T_{1/2}=0.693/\lambda$ 。

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

有效半衰期 (effective half-life): 是指放射性药物中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_{eff} 表示, 它与物理半衰期、生物半衰期的关系如下:

$$1/T_{\text{eff}}=1/T_{1/2}+1/T_b$$