

## 美国 FDA 放射性药物非临床评价指导原则

黄立群 许文黎 尹晶晶 李曙芳 李炜宾 闻建华 安全

中国辐射防护研究院放射医学与环境医学研究所、药物毒理与放射损伤药物山西省重点实验室,太原 030006

通信作者:安全, Email: anquan@cirp.org.cn

**【摘要】** 放射性药物的非临床评价关系到放射性药物临床使用的安全性,不同的放射性药物其非临床评价的侧重点有所不同。该文分别从诊断用放射性药物和治疗用放射性药物 2 个方面,对美国食品与药品监督管理局(FDA)放射性药物的非临床评价指导原则进行解读,为国内放射性药物的研究和非临床评价提供参考。

**【关键词】** 放射性药物;美国食品和药物管理局;药物毒性;药物评价;发展趋势

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.01.015

### FDA guidelines for preclinical evaluation of radiopharmaceuticals

Huang Liqun, Xu Wenli, Yin Jingjing, Li Shufang, Li Weibin, Wen Jianhua, An Quan

Department of Radiation Medicine and Environment Medicine, China Institute for Radiation Protection; Shanxi Key Laboratory of Drug Toxicology and Drug for Radiation Injury, Taiyuan 030006, China

Corresponding author: An Quan, Email: anquan@cirp.org.cn

**【Abstract】** Preclinical evaluation is related to the clinical safety of radiopharmaceuticals. There are different research foci on preclinical evaluation of different radiopharmaceuticals. This article summarizes the Food and Drug Administration (FDA) preclinical evaluation guidelines of diagnostic and therapeutic radiopharmaceuticals, in order to provide reference for domestic research and preclinical evaluation of radiopharmaceuticals.

**【Key words】** Radiopharmaceuticals; United States Food and Drug Administration; Drug toxicity; Drug evaluation; Trends

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.01.015

放射性药物按功能可以分为诊断用、治疗用放射性药物,这 2 类药物在给药剂量及核素种类上存在较大差异,因此在非临床安全性评价中的侧重点也有所不同。2004 年美国食品与药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)发布的“医学影像药物(含诊断放射性药物)和生物制品开发指导原则”包含了诊断放射性药物的非临床安全性评价<sup>[1-3]</sup>。全身治疗用放射性药物的器官耐受剂量不能与放疗的器官耐受剂量进行直接比较,了解该领域的最好方法是开展非临床迟发放射毒性研究。因此 2011 年 FDA 发布了“治疗用放射性药物迟发毒性非临床研究的指导原则”,帮助确定放射性药物的临床风险并建立辐射迟发毒性的安全范围<sup>[4]</sup>。本文就 FDA 对这 2 类放射性药物的非临床评价指导原则进行介绍,以供国内相关研究人员参考。

#### 一、诊断用放射性药物的非临床安全性评价

1.核素特性。诊断用放射性药物通常是与配基或者载体相连的包含放射性核素的药物或生物制品。这类核素通常半衰期相对较短,且释放的光子能量能穿透患者组织;释放的光子被成像装置或其他检测器检测。非放射性部分(糖类、脂类、核酸、多肽、小蛋白分子或抗体等)通过与放射性核素结合将后者带到体内的特定部位。

2.给药剂量。诊断用放射性药物的单次给药剂量可以很小,因为检测技术可以探测到少量的放射性核素(如心肌

灌注成像放射性药物)。当医学成像药物的剂量位于剂量效应曲线的低点时,剂量相关的不良反应可能就不会出现。

3.给药频率。诊断用放射性药物多是低频次或单次给药,产生长期或累积不良反应的可能性比重复给药要低得多。因此,诊断用放射性药物的非临床研究过程通常可以省去长期(如 3 个月或更长)、重复剂量的安全性研究<sup>[5]</sup>。在临床上可能存在显像药物在同一患者身上重复使用的情况(监测疾病进展),对这类药物 FDA 建议开展重复剂量研究(14~28 d)评价安全性。

放射性核素标记的生物制品通常有免疫原性,间歇重复性给药后抗体的产生会改变药代动力学、生物分布、安全性及药物本身或免疫相关药物的成像性能。FDA 建议放射性核素标记的生物制品重复给药研究应同时包含药代动力学数据,人抗鼠抗体、人抗人源抗体或人抗嵌合抗体水平及全身生物分布成像。动物模型的免疫原性研究通常意义很有限,因此, FDA 建议评价成像生物制品重复给药的临床试验应在药物申请许可前完成。

4.生物、物理及有效半衰期。诊断用放射性药物通常使用短物理半衰期放射性核素,其生物、物理及有效半衰期应结合辐射剂量评价,需要了解放射性核素分布和清除的动力学及清除模式。FDA 建议在开展诊断用放射性药物的安全及剂量评价时应考虑其生物、物理及有效半衰期。

5. 非临床安全性评价。诊断用放射性药物的非临床评价策略应基于合理、科学的原则, 考虑到药物独特的化学性质(包括如药物组成、代谢物及杂质)及药物的用途。FDA 鼓励药物开发者在递交新药试验(investigational new drug, IND)申请前和药物开发过程中咨询 FDA。非临床研究的种类和数量将部分取决于开发阶段对药物和药理学分类的认识、药物用途及目标人群。如果认为不需要开展非临床药理及毒性研究, 并能提供足够的证明, FDA 可以批准豁免实验。

(1) 诊断用放射性药物(非生物制品类)。FDA 建议对这类药物的非临床安全评价可采取以下优化措施: 动物长期、重复给药毒性研究可以免去; 啮齿类动物长期给药致癌性研究可以免去; 在有足够的科学证据时可以免去生殖毒性研究; 需要开展药物非放射部分的基因毒性研究, 但在有足够的科学证据时可以免去基因毒性研究。

对此类诊断用放射性药物的安全性考虑包括证实放射性标记部分和非标记部分的最大剂量, 聚集、毒性和非标记部分与受体交互作用的评价, 分子与受体或酶结合引起的药理与生理效应的评价, 毒性实验终期所有要素的评价(如辅料、药物的减少、稳定性、抗氧化、螯合剂、杂质及残留溶剂)。安全性考虑还应包括粒子大小的分析(含粒子的药物), 聚集和沉淀引起的不稳定性评价。如果发现特定的毒性或缺乏特定组分的毒性数据, FDA 建议针对单个组分开展毒性测试; 但是, 如果以放射性药物的组合开展了毒性研究并且没有发现明显的毒性, 就不需要开展单个组分的毒性研究。

(2) 放射性生物制品类。许多生物制品有相对独特的非临床问题, 如免疫原性和种属特异性。2004 年上市的一种<sup>90</sup>Tc<sup>m</sup> 标记的抗体药品曾导致 2 人死亡及 15 人病危, 该药物已于 2005 年退市<sup>[6]</sup>。因此 FDA 建议在评价放射性生物制品时应参考以下指导原则: S6 生物技术药物的非临床安全评价; 人用单克隆抗体生产和测试要点分析<sup>[7-8]</sup>。

6. 诊断用放射性药物的辐射安全性评价。FDA 建议新药申请发起人递交充分的动物实验数据, 应包含药代动力学及剂量估计的信息, 这样才能对全身和关键器官的放射吸收剂量作出合理的计算。对放射性活度出现显著积累的组织或器官(靶器官)中积累的放射性活度量以摄入总活度的百分数表示。FDA 建议在放射性药物靶器官积累和清除的每个阶段应进行 2~3 次观察。对靶器官吸收和清除的药代动力学特性进行阐明, 通常以吸收和清除的生物半衰期来表示; 也要计算放射性药物在靶组织或器官积累的滞留时间。

## 二、治疗用放射性药物的非临床安全性评价

1. 放射性内照射治疗是癌症治疗的代表性方法。为了达到治疗目的, 治疗用放射性药物释放的放射剂量与体外射线放射治疗时释放的剂量相当, 比诊断用放射性药物释放的剂量高出很多, 也会引起一些与体外射线放疗相似的迟发放射毒性(如肾、肺、神经、晚期骨髓造血损伤)。这种类型的毒性不应与放射引起的继发性恶性疾病相混淆, 后者的风险已知, 且被认为是不可避免的。理想的治疗用放射性药物应能结合到肿瘤位点, 并对周围的正常组织产生最小或可耐受的辐射损伤。

2. 全身使用的治疗用放射性药物的器官耐受剂量与传统的分割高剂量放疗照射时的耐受剂量不同。放疗照射中,

器官接受的剂量由其与主要放射粒子束和肿瘤的远近决定。而对于全身用放射性药物, 每个器官接受的剂量主要由放射性药物的药代动力学和生物分布决定。源器官发射射线的范围和种类尤为关键。

放射性标记的药物治疗有许多潜在的剂量修饰因素, 如剂量率和剂量分割。外照射放疗的器官耐受剂量是基于传统的分割高剂量率放疗得出, 分割法的治疗间期存在放射损伤的修复。相反, 治疗用放射性药物通常以低剂量率发射同一剂量射线, 损伤及损伤的修复同时发生并相互竞争。因此, 全身治疗用放射性药物的器官耐受剂量不能与放疗的器官耐受剂量进行直接比较。

3. 治疗用放射性药物的非临床评价应包括稳定性评价、受体结合、体内分布、代谢、体内及体外效应的测量等<sup>[9]</sup>。由于缺少估计各器官对治疗用放射性药物耐受剂量的临床数据及人体试验的伦理限制, 了解该领域最好的方法是开展非临床迟发放射毒性研究。FDA 发布了相应的指导原则, 这些非临床研究帮助鉴别高风险器官并建立迟发放射毒性的安全阈值, 有利于降低治疗用放射性药物临床试验中的迟发放射毒性风险。该评价体系不适用于放射性生物制品(如放射性标记的单克隆抗体)和诊断用放射性药物<sup>[10-11]</sup>。

4. 急性与迟发放射毒性。电离辐射对细胞和组织的伤害主要是破坏细胞核 DNA。大多数细胞会在受损后继续发挥其正常功能, 直到进行有丝分裂时死亡为止。因此放射损伤在临床上表现的时间在一定程度上由细胞周期决定。在细胞周期快的器官(即早期反应器官, 如骨髓、上皮、小肠、口咽黏膜等), 急性放射损伤的症状(骨髓造血失败、脱皮、恶心、呕吐、腹泻、口腔黏膜炎)在数天到数周即可出现。这些损伤(即早期或急性放射毒性)通常是有限度和可逆的。在细胞周期较慢的器官(即迟发响应器官, 如脑、脊髓、心脏、肺、肝、肾、骨骼及膀胱), 放射性损伤症状(脑坏死、瘫痪、心肌纤维化伴左心室障碍、间质肺炎及肺纤维化、肝脏及肾脏损害、骨坏死及出血性膀胱炎)需经过数月至数年的潜伏期后才会出现, 在这期间相对正常的器官继续发挥功能。这些损伤被称为迟发放射毒性, 通常是激进和不可逆的。急性放射毒性在临床试验早期就会出现, 出现后研究者可以适当修改或终止试验。迟发放射毒性需要通过治疗患者进行长期随访来监测。

放射性药物治疗时, 器官的放射损伤风险由器官固有的辐射敏感性和药物在该器官的时间-放射性活度曲线共同决定。比如, 肾脏的放射耐受剂量相对较低, 对许多治疗用放射药物, 迟发放射肾毒性可能是一种剂量限制性毒性。出血性膀胱炎这样的迟发毒性也可能发生。

5. 非临床迟发放射毒性研究。(1) 研究目的。开展动物的治疗用放射性药物迟发放射毒性研究非常重要, 可以帮助研究者开展控制性实验, 避免伦理上禁止的人体试验; 识别迟发放射毒性的风险器官; 选择临床剂量; 比较放射性药物治疗与外放疗时特定器官的生物效应及耐受剂量; 检查病理学变化及可能的伤害机制; 区分放射性药物治疗与伴随的生物化学治疗的毒性; 确定放射性药物剂量分割时器官豁免的剂量。

(2) 研究方案。非临床迟发放射毒性研究的设计和和实施

有许多挑战:要达到治疗剂量动物需要摄入大量的放射性;动物及动物废弃物含有放射性,对工作人员及公众需要采取辐射防护措施;放射性废物的处理也必须采取防护措施。在开始迟发放射性研究前,项目负责人应与药物相应审查部门讨论研究的细节并考虑以下因素:①研究应在满足已有的药物非临床研究质量管理规范(good laboratory practice, GLP)规定和动物福利法案要求的前提下开展。②物种选择。项目负责人应考虑该放射性药物在所选动物与人体中剂量、生物分布及药代动力学特性的相似性。为了选择最合适的物种,在迟发放射性研究开始前应采用示踪剂量获得人体剂量与药代动力学数据。当没有合适的动物模型开展迟发放射性研究时,负责人应与相应审查部门或发展规划部门探讨。③研究时间。FDA 建议动物实验的时间安排应有助于临床试验的开展。在确定非临床研究的相关性和时间选择上应考虑以下问题:其一,有没有足够的对治疗患者长期跟踪的样本数据可以利用,有无必要开展这项研究;其二,治疗用放射性药物有时用来治疗一些没有可行、有效治疗方法的疾病或者不会受到迟发放射性影响且生存期不长的患者。迟发放射性不是在 I 期临床试验中,而是直到整个试验结束才可能被发现,因此迟发放射性非临床研究原则上应该在 II 期剂量递增临床试验开始前完成,但是,基于风险-收益的综合考虑,II 期临床试验也可以在迟发放射性试验完成前开始。④一般实验设计。设计应该包含急性及迟发放射效应<sup>[12]</sup>。临床上迟发放射性在放射治疗后至少数月至数年后才能观察到,动物出现迟发放射毒性的时间通常比人要短。比如,大鼠放射性肾病的潜伏期为 3~7 个月。因此,要对特定不良反应的发生率进行合理的估计,实验动物在接受治疗用放射性药物后应至少监测迟发放射性 1 年。在可行的条件下,非临床研究设计应尽可能模拟预期的临床试验,包括放射性摄入量、用药剂量、用药频率及给药间隔的相似性,以及动物和人的相对器官更新率、相对生物分布及药代动力学特性的相似性<sup>[13-14]</sup>。如果临床试验中既有单次给药又有分次给药,评价迟发放射性时可能也需要设计 2 种给药方案。如果在预计的射线剂量下人需要输入造血生长因子支持或进行骨髓移植救助,那么也需要对放射动物进行相应的救助,使动物能在相应剂量下存活,以便于迟发放射毒性的观察。监测项目与常见的单次或多次给药毒性研究相似,包括临床观察、摄食量、体质量、眼检查、血液监测、生化、尿分析及解剖检查(尸检、器官质量、宏观及微观检查)。⑤剂量水平。动物迟发放射性研究应至少包括 4 个剂量水平,以便发现无可见有害作用水平(no observed adverse effect level, NOAEL)剂量及与该剂量相关的中度到重度迟发放射性。研究也应包含“冷”药剂对照组(与高剂量等量的“冷”核素),以区分特定的放射效应与“冷”药剂潜在的药理作用。剂量限制性毒性(与胃肠道、骨髓相关的急性放射性)严重但通常是可逆的,因此所选的最高剂量应能产生急性放射性。该剂量应至少是人体最大规划剂量或临床试验中发现的可能作为剂量限制因素的限制器官放射耐受剂量的 2 倍。每组动物数量应确保研究完成时动物存活数量满足开展适当分析的需要。⑥血液生化及病理学检查。给药前、给药后 2 周,之后每隔 3 个月及终期都应进行血液、尿

液及生化检测。除标准的血液学及生化参数外,条件允许的话也应包含相关的生物标志物的评价,以鉴别迟发放射毒性的靶器官。比如,除了血液中尿素和肌酐水平外,尿中谷胱甘肽硫转移酶水平也可以作为肾脏损伤的标志。FDA 建议在设计试验方案时咨询 FDA,以确保检测了合适的慢性毒性指标。

对观察期间死亡动物在内的所有实验动物应进行解剖检查,内容包括器官质量和各器官的宏观检查,实验结束后应进行详细的组织病理学和微观评价。

### 三、总结

本文对美国 FDA 诊断用和治疗用放射性药物的非临床评价指导原则进行了解读。总之, FDA 在评审和监管中根据放射性药物的特点给予药物申报者较大的灵活性,以帮助减少药物开发成本和周期。在我国,按规定药物(包括放射性药物)的非临床安全性评价研究必须执行药物非临床研究质量管理规范,但尚未考虑放射性药品的特殊性和出台相应的评价指导原则,且尚无可以开展放射性药物安全评价的 GLP 实验室,这些在一定程度上制约了国内放射性药物的研究和临床转化。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] U.S. Food and Drug Administration. Guidance for industry developing medical imaging drug and biological products part 1: conducting safety assessments[S]. MD: FDA, 2004.
- [2] U.S. Food and Drug Administration. Guidance for industry developing medical imaging drug and biological products part 2: clinical indications[S]. MD: FDA, 2004.
- [3] U.S. Food and Drug Administration. Guidance for industry developing medical imaging drug and biological products part 3: design, analysis, and interpretation of clinical studies[S]. MD: FDA, 2004.
- [4] U.S. Food and Drug Administration. Guidance for industry nonclinical evaluation of late radiation toxicity of therapeutic radiopharmaceuticals[S]. MD: FDA, 2011.
- [5] Dantas DM, Silva NG, Manetta AP, et al. Acute and subacute toxicity of <sup>18</sup>F-FDG [C]. International nuclear Atlantic conference, 2013; 24-29.
- [6] Silberstein EB. Prevalence of adverse events to radiopharmaceuticals from 2007 to 2011[J]. J Nucl Med, 2014, 55(8): 1308-1310. DOI:10.2967/jnumed.114.138057.
- [7] U.S. Food and Drug Administration. Guidance for industry S6 preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals[S]. MD: FDA, 1997.
- [8] U.S. Food and Drug Administration. Guidance for industry S6 addendum to preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals[S]. MD: FDA, 2012.
- [9] Vimalnath KV, Chakraborty S, Rajeswari A, et al. Radiochemistry, pre-clinical studies and first clinical investigation of <sup>90</sup>Y-labeled hydroxyapatite (HA) particles prepared utilizing <sup>90</sup>Y produced by (n,γ) route[J]. Nucl Med Biol, 2015, 42(5): 455-464. DOI:10.1016/j.nucmedbio.2015.01.006.
- [10] U.S. Food and Drug Administration. Guidance for industry M3(R2) nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals[S]. MD: FDA, 2010.

[11] U. S. Food and Drug Administration. Guidance for industry M3 (R2) nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals questions and answers (R2) [S]. MD: FDA, 2013.

[12] Kasten BB, Azure MT, Schoeb TR, et al. Imaging, biodistribution, and toxicology evaluation of <sup>212</sup>Pb-TCMC-trastuzumab in non-human primates [J]. Nucl Med Biol, 2016, 43 (7): 391-396. DOI:10.1016/j.nucmedbio.2016.04.001.

[13] Koumariou E, Mikolajczak R, Pawlak D, et al. Comparative study on DOTA-derivatized bombesin analog labeled with <sup>90</sup>Y and <sup>177</sup>Lu: *in vitro* and *in vivo* evaluation [J]. Nucl Med Biol, 2009, 36(6): 591-603. DOI:10.1016/j.nucmedbio.2009.03.006.

[14] Kennel SJ, Woodward JD, Rondinone AJ, et al. The fate of MAb-targeted Cd<sup>125m</sup>Te/ZnS nanoparticles *in vivo* [J]. Nucl Med Biol, 2008, 35(4): 501-514. DOI:10.1016/j.nucmedbio.2008.02.001.

(收稿日期:2018-05-05)

## 《中华核医学与分子影像杂志》第九届编辑委员会成员名单

顾问: 屈婉莹 田嘉禾 陈绍亮 Dominique Delbeke(美国) HR Schelbert(美国)  
 TAMAKI Nagara(日本) Andrei Horia Iagaru(美国) Andrew Mark Scott(澳大利亚)  
 J. Fred Verzijlbergen(荷兰) Seigo Kinuya(日本)

名誉总编辑: 匡安仁

总编辑: 黄钢

(以下按姓名笔画为序)

副总编辑: 丁虹 王铁 田捷 李方 李亚明 李林 张永学 张锦明 陆汉魁  
 罗世能 滕皋军

编辑委员: 丁虹 万卫星 马云川 马庆杰 王凡 王全师 王荣福 王铁 王雪梅  
 王跃涛 王维 王辉 王蓓 方纬 左长京 左书耀 石洪成 卢光明  
 田捷 田蓉 包建东 吕中伟 朱文珍 朱虹 朱虹芸(美国) 刘建军  
 刘爽(美国) 刘增礼 关晏星 安锐 李小东 李方 李立伟 李亚明  
 李坤成 李林 李林法 李春(美国) 李思进 李前伟 李晓峰(美国)  
 李娟 李彪 杨小丰 杨卫东 杨志 杨国仁 杨鑫 吴华 吴湖炳  
 吴翼伟 何志礼(中国香港) 何作祥 庠耕(美国) 汪静 张永学 张延军  
 张国君 张祥松 张琦 张锦明 张燕燕 陆汉魁 陆伟(美国) 陈小元(美国)  
 陈文新 陈正平 陈英茂 陈凯(美国) 陈萍 陈跃 林岩松 罗世能  
 郑海荣 郑容 单保慈 赵长久 赵军 赵晋华 赵新明 胡硕 郜发宝  
 侯桂华 姚稚明 袁卫红 袁耿彪 倪以成(比利时) 徐白莹 徐浩 高硕  
 宾建平 黄钢 章英剑 阎紫宸(中国台湾) 梁继民 彭方予(美国) 蒋宁一  
 韩星敏 程震(美国) 曾骏 楼岑 管一暉 谭建 滕皋军 颜学先(新加坡)  
 戴志飞

通讯编委: 丁勇 于丽娟 马超 王茜 王峰 韦智晓 尹吉林 尹雅芙 付占立  
 冯彦林 兰晓莉 朱小华 朱宝 刘兴党 刘甫庚 安建平 李凤岐 李剑明  
 李险峰 李素平 李培勇 杨爱民 杨敏 杨敏福 辛军 张国旭 陈雪红  
 武志芳 林承赫 郁春景 罗全勇 金刚 周绿漪 赵春雷 秦永德 耿建华  
 徐慧琴 郭万华 唐军 唐明灯 黄蕤 章斌 梁英魁 谢文晖 缪蔚冰  
 樊卫 霍力

常务编委: 马云川 马庆杰 王凡 王全师 王辉 石洪成 卢光明 刘增礼 安锐  
 李思进 李彪 杨志 吴华 何作祥 汪静 郑海荣 赵军 郜发宝  
 章英剑 蒋宁一 谭建