

医疗机构开展研究者发起的临床研究项目中放射性制剂质量控制专家建议

中华医学会核医学分会

通信作者:杨志,北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所核医学科、国家药品监督管理局放射性药物研究与评价重点实验室、放射性药物研究与试验评价北京市重点实验室、消化系肿瘤整合防治全国重点实验室,北京 100142, Email: pekyz@163.com;汪静,空军军医大学第一附属医院核医学科,西安 710032, Email: wangjing@fmmu.edu.cn

【摘要】 近年来,放射性药物研究取得了长足进展。大量新型放射性制剂进入临床研究阶段,对某些疑难疾病的精准诊疗起到重要作用,同时促进核医学的持续发展。该文聚焦于研究者发起的临床研究项目中放射性制剂的质量控制,以国家相关法律法规为基础,结合临床实际情况,从组织机构与人员、场地与设备、样品取样与检验 3 个方面提出了医疗机构自行配制放射性制剂质量控制方面的相关要求和建议。

【关键词】 多数赞同;质量控制;放射性药物

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20250407-00097

Recommendations on quality control of radioactive preparations in investigator-initiated trial in hospitals

Chinese Society of Nuclear Medicine

Corresponding authors: Yang Zhi, State Key Laboratory of Holistic Integrative Management of Gastrointestinal Cancers; Beijing Key Laboratory of Research, Investigation and Evaluation of Radiopharmaceuticals; Key Laboratory for Research and Evaluation of Radiopharmaceuticals (National Medical Products Administration); Department of Nuclear Medicine, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China, Email: pekyz@163.com; Wang Jing, Department of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital of the Air Force Medical University, Xi'an 710032, China, Email: wangjing@fmmu.edu.cn

【Abstract】 In recent years, significant progress has been made in the research of radiopharmaceuticals. A large number of new radioactive preparations have entered the clinical research stage, playing an important role in the precision diagnosis and treatment of certain difficult diseases, while promoting the sustainable development of nuclear medicine. This article focuses on the quality control of radioactive preparations in clinical research projects initiated by researchers. Based on relevant national laws and regulations and combined with clinical practice, it proposes relevant requirements and recommendations for the quality control of self-prepared radioactive preparations by medical institutions from three aspects: organizational structure and personnel, site and equipment, and sampling and testing.

【Key words】 Consensus; Quality control; Radiopharmaceuticals

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20250407-00097

我国放射性药品行业已有 60 余年的发展历程。放射性药品因其生物靶向性、高灵敏度、低毒性与不良反应等特点,逐渐成为研究热点。除药品生产企业之外,医疗机构也是放射性药物研发的重要基地。与医药企业发起的以药品上市为目的的药物临床试验(industry-sponsored clinical trial, IST)不同,医疗卫生机构开展的研究者发起的临床研究(investigator-initiated trial, IIT)是指医疗卫生机构开展的,以人个体或群体(包括医疗健康信息)为研究对象,不以药品医疗器械(含体外诊断试剂)等产品注册为目的,研究疾病的诊断、治疗、康复、预后、病因、预防

及健康维护等的活动^[1]。IIT 样本量小,难以实现试验用药的商品化供应。医疗机构自行配制放射性制剂是开展 IIT 的重要基础。放射性制剂是指医疗机构自行配制的用于诊断、治疗人的疾病,有目的地调节人的生理功能并规定有适应证或者功能主治、用法和用量的制剂。对于拟进行放射性制剂调剂的医疗机构,应向省级药品监管部门提出申请,并进行药品生产质量管理规范(good manufacturing practice, GMP)符合性检查。为确保试验药物的有效性和安全性,医疗机构需要建立完善的质量控制体系。放射性制剂质量控制是指对制剂在临床使用前完成

必要检验,确保其质量符合要求,应包括组织机构、文件系统以及取样、检验等。

依据《医疗卫生机构开展研究者发起的临床研究管理办法(试行)》《医疗机构制备正电子类放射性药品质量管理规定》《中华人民共和国药典》(2020 年版)等^[1-6],中华医学会核医学分会组织核医学、放射性药理学等相关领域专家,在国家相关法律、法规和规范性文件的基础上,对医疗机构配制放射性制剂管理相关问题进行充分调研和论证后,形成《医疗机构开展研究者发起的临床研究项目中放射性制剂质量控制专家建议》。本建议聚焦于医疗机构开展研究者发起的临床研究项目时,自行配制放射性制剂的合规性问题。医疗机构还应遵守国家其他相关法律法规和国家标准,以及国家生态环境、卫生健康、交通运输、公安、消防等相关部门颁布的规章和规范性文件要求。

放射性制剂的配制使用受到国家相关法律法规规章和规范性文件的约束,因此,制订本建议的专家主要分为政策研究组和临床实际工作研究组。对于国家有相关规定的,依从国家规定,即国家药品监管相关法规规章和规范性文件(为确保建议的普适性,未纳入地方性规范性文件);对于国家尚无明确规定的,则以临床实际工作为基础,参照普通药物相关要求撰写。本建议力求在保证 IIT 中放射性制剂质量控制合法合规的情况下,充分考虑临床实际情况,推动临床研究相关工作的顺利开展。

一、组织机构与人员

医疗机构作为 IIT 的责任主体,应当遵守相关法律法规、部门规章和有关规范性文件的要求,建立健全的保障科学、规范、有序开展 IIT 的组织体系、质量管理体系和研究对象的权益保护机制,加强对 IIT 的质量保证和全过程管理。

医疗机构可建立临床研究管理委员会,明确专门部门(以下称临床研究管理部门)负责对 IIT 的立项审查、过程管理、质量管理、合同管理、结果管理和档案管理工作,并协调科学性审查和伦理审查。医疗机构应建立医学伦理委员会对研究项目进行伦理审查,确保受试者权益。

IIT 项目的所有参与人员应经过国家药品监督管理局组织的药物临床试验质量管理规范(good clinical practice, GCP)培训并取得合格证书,且按照临床研究管理部门要求定期参加医院的各项相关培训。对于研究性干预措施为临床干预措施的,应当建立多学科研究团队,成员必须包括具备相应执

业资格的医师,研究过程中涉及的医学判断、临床决策应当由其作出,原则上主要研究者须具备相应的医师执业资格。开展治疗用放射性制剂 IIT 的,研究团队中应有具备核物理、辐射剂量专业研究生及以上学历人员,由其负责辐射剂量评估与计算。

自行配制放射性制剂作为试验药物的医疗机构,应持有《放射性药品使用许可证》(第四类)。研究团队应包括药学、化学等相关专业人员;项目负责人应具有相关专业博士学位或高级技术职称;所有参与放射性制剂配制、质量控制的工作人员,应经过与所从事工作相适应的培训。

二、场地与设备

医疗机构制备正电子类放射性制剂应当有整洁的制备环境,制备区域的设计应当符合国家关于辐射防护的有关规定,并经当地环境保护部门认可。制剂配制场所应满足相应的洁净要求,场地应由具备相应资质的机构定期进行环境检测并出具检测报告。

在设计和建设正电子类放射性制剂的注射剂配制场所时,应考虑制备区内的保洁需求。洁净室(区)的内表面应平整光滑、无裂缝、接口严密、无颗粒物脱落,地面应使用便于去污的材料。墙壁与房顶、地面的交界处应成弧形或采取其他措施,以减少灰尘积聚和便于清洁。洁净室(区)的窗户、天棚及进入室内的管道、风口、灯具与墙壁或天棚的连接部位均应密封。在设计和安装上述设施时,应考虑避免出现不易清洁的部位。进入洁净室(区)的空气应当净化。配制区域应按工艺流程及所要求的空气洁净级别进行合理布局。放射性操作区应保持负压,与非放射性工作区应隔开。制备区出入口应设置去污、更衣设备,出口处应设置放射性沾污检测仪。

放射性制剂配制与质量控制原则上应不在同一房间中进行,即应配备有独立的质量控制场所。不同类型放射性制剂应有相应的配制场所,原则上 1 个热室仅配制 1 种放射性核素标记制剂。

正电子类放射性制剂为无菌注射剂的,配制环境应在不低于 C 级条件下,最终产品的局部暴露环境为 A 级。试验用药为口服溶液剂的,配制环境应不低于 C 级条件。试验用药为外用制剂的,配制环境应不低于 D 级。配制无菌注射剂的场所,应定期进行环境检测。有条件的医疗机构应对配制口服溶液剂、外用制剂的场所进行环境检测。

放射性制剂配制和质量控制过程所涉及的设备中,属于国家强制检验设备的,如天平、表面沾污仪等,应按照国家规定的检验周期,由具备相关资质的

检验机构对其定期检验,获得检定证书;非国家强制检验设备,如薄层扫描仪等,使用单位应拟定自检规程,定期对其进行检验。

配制放射性制剂的医疗机构应配备相应的合成和质量检验设备。采用自动化模块合成的,应至少每年度进行 1 次工艺参数验证。

三、样品取样与检验

放射性制剂临床使用前应取样检验(表 1)。放射性制剂所含放射性核素的半衰期大于 20 min 的,每批制剂在使用前应取样进行如下项目质量控制:(1)性状检查;(2) pH 值检查;(3)放化纯测定;(4)放射性活度或浓度测定。其他项目进行追溯性检验。

表 1 标记不同半衰期放射性核素的放射性制剂检验要求

检验批次及项目	标记放射性核素的 半衰期>20 min 的 放射性制剂	标记放射性核素的 半衰期≤20 min 的 放射性制剂
批次	每次生产为 1 个批次	每日生产为 1 个批次
性状检查	每批次检测	每批次检测
pH 值检查	每批次检测	每批次检测
放化纯测定	每批次检测	每批次检测
放射性活度或浓度测定	每批次检测	每批次检测
无菌检验	每月追溯性检测	每月追溯性检测
细菌内毒素检验	每月追溯性检测	每月追溯性检测

对于所含放射性核素的半衰期小于或等于 20 min 的正电子类放射性药品(如含碳[^{11}C]、氮[^{13}N]、氧[^{15}O]的放射性药品),可以将在同一天相同条件下制备的所有同品种制剂定义为一批,而同一天内每次制备的制剂称为亚批。将在相同条件下制备的第 1 个亚批取样用于质量控制,其他亚批可不再进行取样检验。

放射性制剂有机溶剂残留检验、无菌检验、细菌内毒素检验等项目可以按规定进行追溯性检验,至少每月进行 1 次。

上述检验,如有 1 项不符合制剂质量标准规定,应立即停止制备和使用被检放射性制剂,待查明原因、合理解决、并经过 3 批成品验证符合规定后,方可继续制备。已用于临床的,应对患者进行跟踪随访,采取必要的措施;发生严重不良反应的,按规定向当地药品监督管理部门和卫生行政部门报告。

自行配制放射性制剂的医疗机构应建立质量检验体系。对于具有国家标准(如《中华人民共和国

药典》)的放射性制剂品种,医疗机构应按照国家标准建立质量标准。对于没有国家标准的制剂品种,医疗机构应建立拟定标准。

国家积极鼓励建设研究型医院,提升医疗机构科研水平,加快试验药物临床转化。放射性制剂配制相对简单,场地、设备要求相对较低,适合于开展小样本临床研究。医疗机构自行配制放射性制剂开展 IIT,能够充分发挥医疗机构优势,探索建设高水平、特色化、小而精的研究型医院,专注于所在细分领域医学研究和转化。有关专家在相关规章和规范性文件的基础上,结合临床实践,在组织机构与人员、场地与设备、样品取样与检验等方面,形成以上放射性制剂质量控制建议,旨在确保 IIT 研究中放射性制剂试验用药的安全性和有效性。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

执笔: 翟士桢(北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所核医学科)

专家组成员(按姓氏拼音排序): 柴黎明(新疆维吾尔自治区人民医院核医学科)、何玉林(内蒙古医科大学附属医院核医学科)、汪静(空军军医大学第一附属医院核医学科)、杨敏(江苏省原子医学研究所分子影像中心)、杨兴(北京大学人民医院核医学科)、杨志(北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所核医学科)、翟士桢(北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所核医学科)、张锦明(解放军总医院第一医学中心核医学科)、张俊波(北京师范大学化学学院)、张现忠(中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院核医学科)

参 考 文 献

- [1] 国家卫生健康委员会,国家中医药管理局,国家疾病预防控制中心.医疗卫生机构开展研究者发起的临床研究管理办法[Z]. 2024-09-18.
- [2] 国家食品药品监督管理局,中华人民共和国卫生部,中华人民共和国公安部,国家环境保护总局.关于开展换发《放射性药品使用许可证》工作的通知(国食药监安[2003]199号)[EB/OL](2003-08-05)[2025-03-10]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20030821010101758.html>.
- [3] 国家食品药品监督管理局,中华人民共和国卫生部.医疗机构制备正电子类放射性药品管理规定[Z]. 2006-01-05.
- [4] 国家药品监督管理局.国家药监局关于进一步加强放射性药品管理有关事宜的通告(2022年第5号)[EB/OL](2022-01-13)[2025-03-10]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqgtgtg/20220114170855106.html>.
- [5] 正电子类放射性药品质量控制指导原则[M]//国家药典委员会.中华人民共和国药典:2020年版.四部.北京:中国医药科技出版社,2020.
- [6] 锝[$^{99\text{m}}\text{Tc}$]放射性药品质量控制指导原则[M]//国家药典委员会.中华人民共和国药典:2020年版.四部.北京:中国医药科技出版社,2020.

(收稿日期:2025-04-07)