

放射性体内治疗药物临床评价技术 指导原则

2023 年 2 月

目录

一、前言	1
二、适用范围	2
三、放射性治疗药物的特点	2
(一) 作用机制	2
(二) 不同放射源的药物作用特点	3
(三) 剂量组成	5
1、质量剂量	5
2、辐射剂量学	6
3、器官耐受剂量限值	7
(四) 安全性特征	8
(五) 辐射防护措施	9
(六) 诊断和治疗的一体化研发	9
(七) 研究中替代显像剂的使用	10
四、临床试验的设计考虑	11
(一) 首次人体研究 (First in Human, FIH)	11
1、研究人群	11
2、FIH 剂量选择	11
3、剂量限制性毒性和总体安全性特征	12
(二) 剂量探索研究	13
1、II 期推荐剂量 (Recommended Phase II Dose, RP2D) 的确定	

.....	13
2、给药周期的探索和确定	14
3、再治疗	14
(三) 关键研究	14
(四) 辐射剂量学	15
1、方法学	15
2、辐射剂量学方法的关键指导文件	16
(五) 临床药理学	17
1、药效学研究	18
2、药代动力学研究	18
3、血液和尿液采集和检测的方法学考量	20
(六) 安全性	22
1、药理学和安全性	22
2、急性放射毒性	22
3、特定器官的迟发性毒性	22
(七) 避孕考虑	23
五、其他应特别关注的问题	24
(一) 辐射防护	24
1、受试者的辐射安全	24
2、医护人员的辐射安全	25
3、环境的辐射安全	26
(二) 跨学科合作及人员培训	27

(三) 联合用药开发的考虑.....	29
附：术语表.....	30
参考文献.....	34

一、前言

放射性治疗药物是将具有细胞毒性水平的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征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。根据给药途径不同可分为系统给药和局部给药，系统给药包括口服或静脉给予的同位素药物（例如碘^[131I]化钠、氯化镭^[223Ra]等），和放射性配体药物（例如 lutetium Lu 177 dotatate、lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan 等）；局部给药包括植入放射性粒子（例如碘^[125I]密封籽源）和放射性栓塞微球（例如钇^[90Y]微球）等。由于放射性药物具有独特的作用机制和安全性特征，其临床研究和评价体系也具有一定的独特性，研发过程中的管理应遵循《放射性药品管理办法》的相关要求。

国家药品监督管理局（NMPA）已于2020年10月发布了《放射性体内诊断药物非临床研究技术指导原则》和《放射性体内诊断药物临床评价技术指导原则》。为更好的推动和指导申办者开展放射性治疗药物领域的临床研究、明确技术标准，结合国内外放射性治疗药物研发经验，借鉴国际相关技术要求制定了本指导原则。

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。随着新技术的进展，本指导原则中的相关内容将不断完善与更新。应用本指导原则时，还请同时参考药物临床试验质量管理规范（GCP）、国际人用药品注册技术协调会（ICH）和其他国内外机构发布的相关指导原则。本指导原则仅针对放射性体内治疗药物临床试验的特殊原则进行撰写，药物研发的一般原则可参考国家药品监督管理局发布的《药物临床试验的一般考虑》和其他相关指导原则。

二、适用范围

因给药途径不同，局部给药和系统给药的放射性治疗药物进入体内后的吸收、分布、代谢和消除过程存在显著差异，两种不同给药途径的放射性治疗药物在临床研究的各个方面均存在较大差异。本指导原则仅适用于系统给药的放射性治疗药物的临床研究。

三、放射性治疗药物的特点

（一）作用机制

放射性治疗药物的作用机制与不含放射性核素的非放射性药物不同，为了避免放射性药物的非必要辐射暴露，需

要利用靶向作用将放射性核素递送到目标病变部位。通常，靶向作用通过两种途径实现，一种是靶向组分（配体），例如小分子、肽或单克隆抗体，该配体通过连接体/螯合剂与放射性核素结合；另外一种是一些放射性核素，其具有的被称为“亲器官物质”的内在靶向化学性质，在进入体内后会在特定器官或肿瘤组织中自然蓄积，例如镭^[223Ra]（一种亲骨物质，用于治疗前列腺癌骨转移）和碘^[131I]（一种亲甲状腺物质，用于治疗甲状腺功能亢进和分化型甲状腺癌）。

放射性治疗药物通过放射性核素发射的射线或粒子诱导细胞死亡，其生物学效应主要由 DNA 的损伤等引起。除了对靶细胞的直接杀伤外，还可能通过辐射产生的“交叉火力”和“旁观者”效应对邻近（肿瘤）细胞产生间接杀伤，甚至通过辐射诱导的免疫反应远隔效应对远处细胞产生额外杀伤^[1]。

（二）不同放射源的药物作用特点

根据放射性核素的衰变类型，放射性治疗药物可分为以下类别^[2]：

- α 放射性治疗药物^[2]（采用发射 α 粒子的放射性核素，例如镭^[223Ra]、锕^[225Ac]、钍^[227Th]、砷^[211At]、铅^[212Pb]、铋^[213Bi]等）
- β 放射性治疗药物^[3]（采用发射 β 粒子的放射性核素，

例如镱 [^{177}Lu]、碘 [^{131}I]、钇 [^{90}Y]、铜 [^{67}Cu]、铼 [^{188}Re] 等)

- 俄歇电子 (Auger electrons, AEs) 放射性治疗药物^[4] (采用通过电子俘获衰变的放射性核素, 例如碘 [^{125}I], 铟 [^{111}In] 等)

α 粒子具有传能线密度 (Linear Energy Transfer, LET) 高、电离辐射效应大、细胞杀伤效率高和射程短的特点, 通常在组织中穿透距离约 40–100 μm (<10 个细胞直径)。 α 粒子的高 LET 可使肿瘤细胞核中的 DNA 双螺旋链断裂而引起细胞凋亡, 并且所需放射性剂量较低, 数个穿过细胞核的 α 粒子足以杀死细胞。

β 粒子 (β^-) 是高能自由电子。 β 粒子 LET 远低于 α 粒子, 但穿透力高于 α 粒子, 其在生物组织中可穿透几百个细胞, 发挥交叉火力效应, 可破坏并消灭邻近的癌细胞。

γ 射线 (γ) 是原子核发射的高能光子。 γ 射线在体内穿透力较强, 引起的电离辐射损伤小, 通常用于诊断性显像。但有些用于治疗 β 粒子放射性核素, 同时也发射 γ 射线, 例如镱 [^{177}Lu] 能在体外被 γ 相机或单光子发射计算机断层扫描 (Single-Photon Emission Computed Tomography, SPECT) 探测到并进行显像, 可用于治疗的监测、辐射剂量评估或诊断。

俄歇电子是无辐射跃迁引起的低能电子，其作用范围远低于 α 粒子与 β 粒子，可直接定位病灶部分而不损伤周围的细胞。其LET低于 α 粒子，但远高于 β 粒子，通过直接或间接损伤肿瘤细胞的DNA并破坏细胞膜实现治疗作用。

（三）剂量组成

放射性配体药物有放射性剂量和质量剂量两个剂量单位。放射性剂量，即放射性活度，以贝克(Bq)或居里(Ci)为单位。一般情况的配体是指与受体结合的部分，对于本指南而言，配体是指用于螯合放射性核素或将放射性核素递送/靶向至器官或组织的部分。考虑放射性核素的质量远小于配体(小分子、肽或抗体)的质量，因而配体的质量剂量是指抗体、肽、连接体/螯合剂，以克、毫克或微克为单位。单位质量放射性活度称为(放射性)比活度(单位为Bq/g)。

1、配体的质量剂量

放射性配体药物中的相当一部分配体并未与放射性核素结合，其或单独存在，或与放射性核素的稳定同位素结合。配体通常的质量剂量均显著低于能发挥药理学作用所需的剂量。小分子或肽类配体的质量剂量通常在或者接近微剂量范围内(微剂量的通用定义为低于其产生药理学活性所需剂量的1/100，且低于 $100\mu\text{g}$ ^[5])。基于单克隆抗体等大分子的靶向分子的质量剂量通常处于毫克范围内(微剂量通常是指

摩尔质量低于 $30\text{nmol}^{[5]}$), 也远低于治疗用单克隆抗体或抗体药物偶联物对相同靶点产生药理学作用所需的剂量, 因此放射性配体治疗药物在质量剂量上通常较为安全。

2、辐射剂量学

辐射剂量学研究的目的是定量评估各脏器或组织的(放射性)吸收剂量和全身有效剂量。

放射性治疗药物的有效性和安全性主要基于射线能量和辐射暴露, 因此辐射剂量学在放射性治疗药物的临床研发中具有重要的作用。辐射剂量的测定贯穿于放射性治疗药物研发的各个阶段。然而, 测量频率会随着开发阶段的不同而变化, 从在早期开发中密集收集辐射剂量信息, 到后期研发中继续稀疏收集相关信息。目标是在临床研发中收集到足够的辐射剂量信息, 以避免药物获批后进行更多的辐射剂量的测定试验。

放射性治疗药物临床前研究中生物分布的定量评估可指导首次人体试验中起始剂量的确定, 并提供需要密切监测的高摄取器官的信息。但后续的剂量递增和个体患者的管理则应根据获得的临床安全性数据和放射性药物实际分布情况进一步确定, 而不仅仅根据预测的吸收剂量限度。

当对 α 放射性药物进行剂量测定计算时, 可以将 α 辐射的估计吸收剂量乘以相对生物学效应(Relative Biological

Effectiveness, RBE) 值, 但仍需考虑放射性核素的微观尺度分布差异而导致的预测毒性与观察毒性的差异。由于目前的技术尚无法准确测量人体给药后发射 α 粒子的放射性药物及其衰变子体核素的活度, 因此, 在开发出可以准确定量的技术之前, 可以使用替代方法来估计肿瘤和正常器官的辐射暴露, 并根据剂量相关的临床有效性及安全性数据等来优化剂量选择。

3、器官耐受剂量限值

由于体外放射治疗 (External Beam Radiation Therapy, EBRT) 在临床广泛应用, 其吸收剂量与毒性之间的关系和阈值已经确定。EBRT 阈值是通过输送至正常组织的预测剂量、实际吸收剂量以及 5 年内相关不良事件的发生率来确定的。虽然 EBRT 的器官耐受剂量限值可作为放射性治疗药物的参考, 但是 EBRT 的辐射反应与正常组织对放射性药物引起的内照射在能量分布上的空间不均匀性、吸收剂量率、微尺度剂量测定和药代动力学^[6]等方面存在较大差异, 尤其是在涉及到 α 放射性药物时, 因此, 无法完全按照 EBRT 确定的剂量限值计算放射性治疗药物的给药剂量。

目前, 放射性治疗药物的器官耐受剂量限值研究很少, 即使针对少数器官提出的耐受剂量限值也是主要基于 β 放射性药物的数据^[6], 而每种放射性治疗药物的耐受剂量限值

受使用的不同核素、不同配体之间的生物分布差异以及不同疾病状态的影响。因此，对于放射性治疗药物，采用现有的正常组织剂量限值仅可作为参考，而非绝对的阈值。

（四）安全性特征

放射性药物的安全性问题是由辐射引起的细胞杀伤效应导致的，可分为确定效应和随机效应两种不同的辐射效应。

确定效应是指辐射导致的具有确定性的辐射效应，其严重程度与剂量相关，有明确的吸收剂量阈值。确定性效应包括白内障和晚期组织纤维化等^[7]。确定效应发生的时间与细胞和组织的更新快慢有关。在细胞更新快速的器官中（例如，骨髓、小肠和口腔黏膜等），可在数天至数周内出现放射损伤症状（例如骨髓抑制、恶心、呕吐、腹泻以及口腔黏膜炎等），这些器官的放射损伤被称为早期或急性放射毒性，通常呈自限性，并且可逆；而在细胞更新较慢的器官中（例如肺、肝、肾、骨和膀胱等），可在数月至数年的潜伏期之后才出现放射损伤症状（例如间质性肺炎和肺纤维化、肝或肾衰竭、放射性骨坏死和出血性膀胱炎等）。这些器官的放射损伤被称为迟发放射毒性，通常是进展性和不可逆的。

随机效应是指辐射效应的发生概率与剂量成正比而严重程度与剂量无关的，具有随机性的辐射效应^[7]。致癌和遗传效应属于随机效应。癌症发生是电离辐射最重要的随机效

应。癌症发生的潜伏期通常以年计，白血病为 5~7 年，实体瘤为 10~60 年。除更高的辐射剂量外，暴露时年龄越小、暴露后时间越长，则辐射诱发癌症的风险越高。

（五）辐射防护措施

放射性治疗药物在带来治疗获益的同时，也可能对周围人员和环境造成一定的辐射危害。因此，需要合理进行放射性核素使用场所的布局与屏蔽设计，加强职业人员、患者和公众的防护及必要的辐射防护教育和培训，加强放射性三废的管理，确保人员和环境的安全。

受试者的辐射防护可参考国家职业卫生标准《GBZ120-2020 核医学放射防护要求》和《GB16361-2012 临床核医学的患者防护与质量控制规范》。医护人员、工作人员、受试者家属和其他患者的辐射防护应参考国家标准《GB18871 电离辐射防护与辐射源安全基本标准》和国家职业卫生标准《GBZ120-2020 核医学放射防护要求》。环境放射性安全参考国家生态环境标准《HJ1188-2021，核医学放射防护与安全要求》、《GB18871 电离辐射防护与辐射源安全基本标准》和《GB14500-2002 放射性废物管理规定》。

（六）诊断和治疗的一体化研发

在 NMPA 已发布的《放射性体内诊断药物临床评价技术指导原则》(2020 年)中描述了放射性诊断药物的开发目的，

主要用于疾病筛查、诊断和分期。除此之外，放射性配体显像（Radioligand Imaging, RLI）也可作为放射性配体治疗（Radioligand Therapy, RLT）的患者筛选工具，即首先使用一种放射性药物通过显像识别表达特定靶点的细胞以检测治疗靶点，之后再使用第二种具有相同或相似化学结构的配体的放射性治疗药物，通过靶向特定靶点的病变细胞产生辐射效应进行治疗。

在诊治一体化的 RLI 和 RLT 研发中（治疗诊断学），由于 RLI 的研发主要目标不是作为疾病的筛查、诊断或者分期，而是作为 RLT 治疗的患者筛选工具，因此，评价 RLI 应采用与 RLT 的作用和性能相关的研究终点，而不是采用敏感性、特异性或准确性等研究终点。

（七）研究中替代显像剂的使用

对于不能进行直接显像的放射疗法，如发射 α 粒子的放射性治疗药物，辐射剂量学的测定建议使用已确立的影像技术检测放射性核素标记的靶向部分。例如，此类替代显像剂可以使用 SPECT 可检测到的单光子发射放射性核素（例如铟 [^{111}In] 或锝 [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]），或正电子发射放射性核素（例如锆 [^{89}Zr]、镓 [^{68}Ga]、铜 [^{64}Cu]、氟 [^{18}F]）进行 PET 显像。因为不同核素的标记物在能量分布、吸收剂量率和药代动力学等方面可能存在差异，替代方法只能作为估计肿瘤和正常器官的 α 粒子

辐射暴露的手段之一， α 放射性药物的实际分布情况有待进一步体内研究确定。

四、临床试验的设计考虑

(一) 首次人体研究 (First in Human, FIH)

1、研究人群

放射性治疗药物的临床研究应选择患者而不是健康受试者作为研究对象。

2、FIH 剂量选择

选择 FIH 研究的起始剂量时应考虑放射性药物的放射性剂量（即给药活度）和非放射性部分的质量剂量两个因素，当非放射性部分的质量极低（如微剂量）时，则不需要考虑非放射性部分的质量剂量因素。

尽管放射性治疗药物的器官耐受剂量与 EBRT 的器官耐受剂量不可直接相比，但参考 EBRT 的器官暴露阈值估算起始剂量，可降低首次人体研究的安全性风险。

放射性治疗药物在临床前动物模型的生物分布、辐射剂量学(见附录)和毒理学研究可指导 FIH 中起始剂量的确定，并可以初步确定哪些器官具有潜在发生放射性不良事件的风险。可通过比值法（例如，体重/结合摄取时间比）将临床

前动物模型生物分布和辐射剂量学结果外推，以便预测人体生物分布和剂量学。药物非放射性部分的最大耐受剂量可根据动物模型的毒理学研究进行推断。一般毒理学研究应使用非放射性“冷药”进行，以评估剂量大于最大预期人体质量剂量的药理和/或毒性效应。

对于发射 α 粒子的放射性药物，可使用替代显像剂进行初步的生物分布评估。

3、剂量限制性毒性和总体安全性特征

放射性治疗药物的安全性特征需考虑急性毒性和迟发性毒性两方面。急性放射毒性在给药后短时间内出现，因此判断不良事件与治疗药物的相关性时，可将辐射暴露与出现不良事件的时间间隔作为重要标准。迟发性毒性可见于肾脏、肝脏、中枢神经系统等器官或继发性肿瘤，直至治疗后数月或数年才会显现。

临床研究方案中剂量限制毒性的定义要充分考虑放射性治疗药物的特性。支持放射剂量递增探索终止的条件，主要依据辐射暴露导致的急性放射毒性和药物不良反应，因此通常设置4-6周或1个治疗周期的急性放射毒性观察期。观察期的设置依据需满足对药物作用机制相关的毒性进行全面有效的评估。

放射性治疗药物的临床开发，除了设置急性放射毒性的安全性观察期，还应设置充分的长期安全性随访，用于评估迟发性毒性，长期安全性随访时间约 1 年，确保获得全面评估安全性特征。

（二）剂量探索研究

1、II 期推荐剂量（Recommended Phase II Dose, RP2D）的确定

对于放射性治疗药物，RP2D 包括总累积剂量、剂量分割和给药频率。RP2D 应基于包括安全性、有效性、生物标志物、PK/PD 和辐射剂量学数据在内的所有可用数据确定。

对于发射 γ 射线的放射性治疗药物，可直接进行剂量测定估算，在 I 期研究时，可以生成辐射剂量学数据，对辐射最敏感的器官计算累积剂量，并探索辐射吸收剂量与有效性、安全性之间的关系，以促进剂量优化。

对于不能进行直接剂量测定的放射性治疗药物，尤其是发射 α 粒子的放射性治疗药物，该方法不适用，可使用替代显像剂评估生物分布和肿瘤摄取。

由于患者本身的基础疾病和患者的自身因素，使得辐射剂量学有高度变异性，限制了辐射剂量学预测个体毒性和/或有效性的能力。因此，辐射剂量学只能作为剂量递增研究中临床安全性和有效性评估的支持性信息。在临床研究中，

应基于临床安全性评价而非仅依据计划的辐射吸收剂量限值进行剂量递增和个体患者管理的决策。

2、给药周期的探索和确定

疾病的类型和分期以及潜在的急性毒性是剂量分割的重要因素。例如，对于预期生存期较短的侵袭性疾病，累积剂量可在更少的周期和/或更短的给药间隔中进行分割给药。血液学毒性是放射性药物常见的急性毒性事件，其可作为治疗频率的重要参考。通过调整治疗频率，以使骨髓功能有充分时间恢复，降低放射性药物血液学毒性带来的影响。随着更多临床数据的累积，可以对给药周期和频率进行调整。

3、再治疗

放射性治疗药物的给药周期有限，不会一直给药到疾病进展。在临床试验中，对于给药周期的探索应包括再治疗的考虑。对于既往放射性治疗药物获益且治疗后安全性评估良好的患者，当其出现疾病进展或复发时，可以考虑接受放射性治疗药物的再次治疗，但需确认患者目标治疗靶点的表达情况并评估辐射风险器官（如肾脏和骨髓）的功能状态，如风险-获益评估为可接受的，则允许再次进行治疗。

（三）关键研究

放射性治疗药物关键研究的总体设计与其他类型的药物相似。研究人群、入排标准、终点指标、对照治疗等关键

要素的选择应遵循相关适应症临床试验的技术要求，建议在关键研究开展前与药品监管部门达成一致。有效性评估应根据所选择的适应症进行评价。安全性评估应结合放射性药物的特殊性进行考虑，应基于早期临床研究中观察到的安全性信号以及预计最有可能的毒性器官/组织的生物分布数据（基于母体和子体核素的潜在暴露量）。由于放射性药物具有迟发性毒性，因此，在临床研发中，除关注急性放射毒性外，还应根据研究人群的具体情况对其进行持续的长期随访，以评估潜在的迟发性毒性的特征。

（四）辐射剂量学

本章节不适用于发射 α 粒子的放射性治疗药物，因为直接测量时间-活度曲线通常不可行，因此如下所述的直接剂量测定不适用。对于发射 α 粒子的放射性治疗药物，可以采用如前所述的替代显像剂的方法。

1、方法学

由于辐射在血液和器官中表现出多指数行为，建议时间活度曲线的每个指数阶段至少有两个评估点，以获得准确的剂量学测量值。这意味着需要约4到6个时间点的显像。现有的各种显像方法（全身平面扫描或定量SPECT/CT等）可以单独使用或组合使用以克服组织/器官重叠导致的定量准确性不足的缺陷。

应连续采集血样或者使用骨髓 ROI/VOI，用于评估骨髓辐射。在 FIH 研究中，可在首次显像后以预定间隔采集额外的尿样，从而更好地表征放射性消除率。在后期开发中，可考虑单时间点显像评估剂量学，以便根据患者特征更好地了解吸收剂量与治疗反应和毒副作用之间的关系。靶病灶的吸收剂量可通过专业软件（如 OLINDA）的球体（sphere）模型或者体素（3D-voxel）模型计算获得。

当临床研究中包括不同的研究中心时，数据采集和分析方法应尽可能统一或集中处理。时间-活度数据收集后应进行系列如指数函数拟合，再对曲线进行积分，从而获得放射性药物在各器官中的时间-活度曲线积分系数（Time-Integrated Activity Coefficient, TIAC）。例如，根据医学内照射剂量委员会/辐射剂量评估对策协会（MIRD/RADAR）方案，可使用 OLINDA/EXM 软件，采用 TIAC 估算器官吸收剂量，并尽可能根据个体重量、红骨髓质量和 CT 确定的选定器官质量（如肾脏、肝脏和脾脏）调整软件报告的剂量。相比于基于规则形状进行计算的 MIRD/RADAR 方案，体素模型^{[8][9]}通过计算机断层技术对人体三维结构进行重构，能更准确的评估包括病灶在内的人体各个部分的辐射剂量，可采用基于如蒙特卡洛算法的软件进行计算。

2、辐射剂量学方法的关键指导文件

影像数据采集、分析和处理可按照 MIRD 16^[10]（用于医学内照射剂量估计的定量放射性药物生物分布数据采集和分析技术）、EANM 剂量学委员会骨髓和全身剂量学指南^[11]以及 Siegel 关于红骨髓剂量学的实践方面和局限性的论文^[12]中描述的方法和原则进行。

应使用 RADAR/MIRD 推荐方法进行关注区域/体积（Region of Interest/Volume of Interest, ROI/VOI）绘图、图像量化、生物动力学数据建模、标准化衰变次数的估计和剂量学估计，如 MIRD 16 和文献^[13]中所述，并建议使用 OLINDA/EXM 软件^{[14][15]}。

应根据 EANM 骨髓剂量学指导原则^{[11][12]}，使用骨髓 ROI/VOI 或利用血样采集、基于血液的方法估计红骨髓放射性活性。

（五）临床药理学

放射性治疗药物的临床药理学研究应遵循药物临床药理学研究的一般规律，可参考已颁布的相关指导原则，如《创新药临床药理学研究技术指导原则》、《化学药创新药临床单次和多次给药剂量递增药代动力学研究技术指导原则》、《治疗性蛋白药物临床药代动力学研究技术指导原则》、《肾功能不全患者药代动力学研究技术指导原则》等。

同时，放射性治疗药物临床药理学研究的设计和应基于这类药物的自身特点，如具有放射性和辐射损伤、质量剂量小、给药间隔长、放射性治疗药物的分子大小/重量等，以及临床期间需解决的问题，科学合理设计、开展放射性治疗药物的临床药理学研究将有助于深入理解这类药物在体内的作用过程、机制和安全有效性特点等，从而提高药物研发效率和成功率。

1、药效学研究

药效学研究应重点阐明药物作用机制、剂量-暴露-效应关系及其影响因素。与非放射性药物相比，有伴随发射 γ 或X射线的放射性治疗药物均可通过体外显像手段，对包括靶器官/组织在内的不同组织器官中放射性活度的分布及变化情况进行显像定量。与传统的血液暴露-效应关系相比，显像定量能够更为直接地反映量效关系。因此，对于伴随发射可显像射线的放射性治疗药物，建议将辐射剂量学研究中各组织器官的放射性活度或吸收剂量作为药效学评价指标之一。药效学研究可与辐射剂量学研究结合进行。

2、药代动力学研究

放射性治疗药物的药代动力学研究通常在患者中进行，应开展血液、尿液（如适用）中放射性成分的药代动力学研究。

体内中放射性配体的稳定性是避免患者接受不必要辐射的关键因素。因此，应首先在体外研究和/或动物中获得体内稳定性数据，然后再在人体中进行稳定性研究。在早期临床研究中，通过评估循环中的主要组分来探索放射性配体在体内的稳定性。

由于肾脏消除是小分子放射性治疗药物的主要的消除途径，还可考虑测量尿液中的放射性配体，既可以帮助确定肾脏清除率，也有助于表征代谢物种类，以及确定原型药物和代谢物在尿液中的回收比例。

由于小分子放射性治疗药物的质量剂量通常为数百微克（数百纳摩尔）级别甚至更小，化学组分的药代动力学研究可能会受到检测方法灵敏度的影响。

药物的靶向性通常是通过配体来实现的，因此开展血液中的放射性配体等化学组分的药代动力学研究是对放射性药代动力学研究的有益补充。

如果可行，建议通过影像学手段开展人体生物分布研究，评估放射性在人体组织器官中的分布、变化情况，进而分析剂量-组织/器官放射性暴露之间的关系。

放射性治疗药物的给药间隔通常较长，如果给药间隔足以保证配体的充分清除和放射性核素充分衰变，例如给药间隔是药物生物半衰期和/或核素物理半衰期的 5 倍以上，则

一般认为不会导致药物的蓄积，通常单次给药的药代动力学研究能够满足要求。

建议在小分子放射性治疗药物的临床研究中尽早评估肾功能对药物的影响。可在早期研究中入选轻度或中度肾功能不全的患者。根据这些患者的剂量学和临床评价，决定是否开放一个包括患有更严重肾功能不全的患者队列。

放射性药物与其他药物产生药物间相互作用的可能性较小，因为放射性药物的质量剂量通常较小，影响其他药物代谢的可能性非常低。但不能排除小分子放射性配体作为受影响药物的药物间相互作用，相互作用发生的机制可能与代谢酶、转运蛋白或靶点的药理作用相关。

另外，也可能会由于其他药物对机体的作用间接影响放射性药物的药代动力学行为。

3、血液和尿液采集和检测的方法学考量

由于存在放射性，放射性治疗药物的药代动力学研究在生物样本的采样及处理环节应特别注意操作者的辐射防护。

非放射性药物在临床研究中心采集的血样和尿样（如适用）通常运送至中心生物分析实验室，通过 LC/MS（小分子）或配体结合试验（生物制剂）测定药物浓度来进行药代动力学分析。

与非放射性药物不同，放射性配体药物浓度通常在设定的时间间隔内直接在临床研究中心通过放射性测量来确定。对于同时发射 γ 射线的放射性配体药物，例如含有 $[^{177}\text{Lu}]$ 的配体药物，这些测量应使用校准的 γ 射线计数器（例如 NaI 晶体活度仪）进行，以含有相同的放射性核素并已知活度的物质作为标准参照，并将其放在与样品相同几何结构的容器中进行测定。

为了准确测定采集时样本中的放射性，必须考虑从样本采集时间到样本测量时间之间发生的放射性物理衰变。为了将基于放射性的浓度转换为基于质量的浓度，需要在某些时间点测定放射性配体的比活度（例如 mCi/mg 或 MBq/nmol ）。同样，为了准确实现放射性质量转换，必须考虑样本采集时间和进行比活度测定时间之间发生的放射性物理衰变。应注意的是，由于放射性测量时无法区分哪些放射性来自放射性配体，哪些放射性来自放射性配体的代谢物，该方法测定的浓度为总药物相关化合物的浓度。因此，建议在放射性配体临床开发中使用带有放射性检测器的高效液相色谱法（HPLC）和/或薄层层析（iTLC）对样品进行代谢稳定性分析，至少确定出放射性药物原型占总放射性的百分比（%）。

如为了影像剂量学估计而进行的尿液采集，从给药时间至首次影像采集时间之间的所有尿液均应采集并作为单一样品进行分析。

(六) 安全性

1、药理学和安全性

放射性配体本身以低质量剂量给药，预计不具有药理活性。无需进行专门的临床研究来证明配体缺乏药理学活性。临床前研究应涵盖了毒理学、安全药理学和非放射性替代配体制剂的相关研究，以确认配体的安全行为。

2、急性放射毒性

在没有人体生物分布数据的情况下，非临床剂量学估计值和基于组织的靶点分析可以提供急性放射毒性的潜在信息。一旦取得剂量学数据，与急性和长期毒性风险相关的潜在“风险器官”即可被识别。急性放射毒性通常与细胞增殖速度相关。应监测潜在的急性毒性靶器官的不良事件，如细胞更新快速的器官（如骨髓）或消除途径（如泌尿系统）相关的器官。

3、特定器官的迟发性毒性

根据剂量学和急性毒性识别出有迟发性毒性风险的器官必须采用专门的长期计划加以监测。

(七) 避孕考虑

放射性药物被认为具有遗传毒性，因此，在临床试验中需要采取高效避孕措施。

用于确定最短避孕措施持续时间的放射性药物的半衰期 ($T_{1/2}$) 是所谓的有效半衰期 ($T_{1/2, \text{eff}}$)，应考虑物理半衰期 ($T_{1/2, \text{p}}$) 和生物半衰期 ($T_{1/2, \text{b}}$)。通过以下公式计算：放射性核素的 $1/T_{1/2, \text{eff}} = 1/T_{1/2, \text{b}} + 1/T_{1/2, \text{p}}$ 。

- 接受放射性治疗药物的女性受试者应在治疗期间和治疗后（即 $5 \times T_{1/2, \text{eff}} + 6$ 个月）采取高效避孕措施，或参考《GBZ120-2020 核医学放射防护要求》附录 F 中的避孕建议。
- 接受放射性治疗药物的男性受试者应在治疗期间和治疗后（即 $5 \times T_{1/2, \text{eff}} + 90$ 天）采取避孕措施，如使用避孕套。
- 男性受试者的女性伴侣应在男性受试者治疗过程中和治疗后（即 $5 \times T_{1/2, \text{eff}} + 90$ 天）采取高效避孕措施。

值得注意的是：对于 RLI，由于微剂量且通常 $T_{1/2}$ 非常短，因此不适用上述规则。如果认为有必要，例如对于 RLI 的 FIH 研究，要在给药后长达 12 小时或 $5 \times T_{1/2, \text{eff}}$ （以较长者为准）进行避孕，作为适当的预防措施。

五、其他应特别关注的问题

(一) 辐射防护

放射性药物治疗需要严格遵守辐射防护标准。参与放射性药物临床试验的所有机构和临床工作人员均应获得当地授权和培训。在操作放射性治疗药物时须遵守以下放射性防护的管理原则：

- **正当性原则：**任何改变辐射暴露的情况均应使个体得到净获益。
- **防护最优化原则：**应减少暴露量、暴露人数及个体所受剂量，并保持合理可行的最低水平（也称为 ALARA 原则）。
- **个人剂量限制原则：**应用剂量限值对个人所受的照射加以限制。

这些基本原则应该在临床试验方案中体现，目的是确保在临床研究中，受试者接受特定剂量的药物是安全有效的。还应强调的是，ALARA 原则是基于对诊断显像的考虑，基于细胞损伤的疗效是放射性治疗药物风险/获益的一部分，并不完全适用于放射性治疗药物。

1、受试者的辐射安全

在开展放射性治疗药物的首次人体研究之前，医疗机构和研究者应对受试者的辐射安全进行评价和正当性判断，受试者的获益应明显大于可能存在的辐射风险。人体内照射剂量的估算应考虑不同人群（如儿童、老人）差异的影响，对受试者的受照剂量进行适当的修正。

为了避免对胚胎、胎儿和婴儿造成意外辐射照射，应对受试者是否怀孕、哺乳和妊娠计划进行询问和评估。原则上不应招募怀孕、哺乳期的妇女和近期有妊娠计划的妇女或有妊娠计划的男性参加放射性治疗药物的临床试验。但对于挽救治疗或者无药可治的情况，研究者评估获益大于风险后可以用药，但需要书面告知受试者可能存在胎儿畸形的潜在风险，处在哺乳期的妇女应该在用药期间停止哺乳。

2、医护人员的辐射安全

开展放射性治疗药物临床研究活动应在获批的放射性工作场所内进行，场所内应配备与使用核素相匹配的辐射防护设备。在首次临床用药时，研究者应对治疗场所以及用药的各个环节进行辐射监测，评估医护人员的辐射风险。应为医护人员配备合适的个人防护用品，尽可能从屏蔽、距离和时间三方面加强防护措施，降低医护人员的职业照射。应按照国家法规规定对医护人员开展个人剂量监测，定期对医护人员个人受照剂量和职业健康情况进行评估。

3、环境的辐射安全

开展放射性治疗药物临床研究，所使用核素的活度、半衰期和毒性因子一般均大于放射性诊断药物。受试者体内核素滞留量高、有效半衰期长、衰减相对较慢，受试者在出院时体内还残留一定量的放射性物质，特别是那些伴随 γ 射线发射的核素药物。如果不对受试者出院时的活度加以控制、对其出院后的行为进行规范和指导，则受试者出院后可能会导致周边环境、受试者家属和公众的照射剂量超过国家放射卫生防护标准管理限值的要求。

为确保接受放射治疗的患者出院后，对接触患者的家庭成员及公众的照射剂量不超过相关的剂量约束或剂量限值，《GBZ120-2020 核医学放射防护要求》和《HJ1188-2021 核医学辐射防护与安全要求》收录了一部分放射治疗患者出院时体内放射性活度的要求，以及相应的活度检测方法。参与放射性治疗药物临床研究的受试者在出院时应当按照以上标准执行。

另外，要注意的是，对于在一年或一段时间内多次用药的患者，应将多次用药作为“一次事件”来考虑，即多次用药对他人造成的累积剂量不应超过国家标准中对剂量限值的管理要求。

虽然国家标准规定了部分治疗核素的出院标准，仍应对受试者出院后生活、工作等行为进行书面规范和指导，特别是伴随 γ 射线的治疗核素。对于没有出院标准的治疗核素如 ^{177}Lu 标记药物和 α 核素标记药物，患者出院后应遵从对公众、同事和家属的照射剂量不高于国家约束剂量值的原则，由医疗机构辐射防护专家或放射治疗物理师作出出院决策，并对患者出院后行为进行书面指导。发射 α 粒子或纯 β^- 粒子的放射性药物，产生的外照射风险较低，更多的风险是患者的排泄物和/或呕吐物对家庭成员和环境的影响。无论患者接受何种核素治疗，都应该指导其在出院后保持良好的卫生习惯，避免患者本人或他人接触到排泄物和/或呕吐物。尽可能使用抽水马桶，并在使用后多次冲洗，处理患者呕吐物应采取一定的防护措施，如佩戴手套口罩等，受试者的衣物、寝具应单独清洗，避免由于食入或吸入带来内照射的辐射风险。

（二）跨学科合作及人员培训

在放射性治疗药物的临床研究中，筛选受试者、给予放射性药物治疗和患者管理等环节，相较于非放射性治疗方法，需要更密切的跨学科合作。一旦专业人员（通常是进行治疗的医生）与患者讨论（知情同意）并就放射性药物治疗（包括辐射安全预防措施）达成一致，后续过程中就应启动包括

内科学/肿瘤学、放射治疗学、肿瘤外科学、病理学、放射学和核医学等相关学科在内的跨学科协作。

临床研究的准备、管理和随访需要一个训练有素、技能互补的团队和既定的工作流程，并遵循书面程序或方案。

- 放射性治疗药物必须由合格/授权人员处理和给药，并且必须按照药品质量要求和辐射安全规范进行准备。
- 由于产品有效期较短，需要协调安排（患者、房间、设备、治疗团队等）和及时准备。
- 经过充分培训的护理人员，在给药前、给药期间和给药后对患者进行管理，并能够处理任何非预期的事件（例如泄漏和溢出；恶心和呕吐）。
- 供药部门与运送者必须确保及时交付药物，并确认适当剂量。
- 授权人员（满足当地卫生部门执业要求，在大多数情况下为接受过核医学培训的核医学医生或（放射）肿瘤科医生）可以给予治疗/监督给药。
- 给药后，应根据当地法规规定进行充分的安全性监测和清洁程序，确保患者、工作人员和第三方受到最小的不良辐射暴露。
- 必须确保患者定期住院和/或门诊随访，以支持遵守安全方案，并监测和有效管理任何不良事件（如血液学毒性）。

无论是作为临床试验的一部分，还是作为临床常规工作，团队成员的紧密合作和互动对于成功和安全的患者管理和治疗是至关重要的。研究中心应努力建立具有足够经验和持续实践的专门团队。

（三）联合用药开发的考虑

非放射性药物联合治疗的主要原则也适用于与放射性药物联合治疗，可参考 NMPA 已发布的《抗肿瘤药联合治疗临床试验技术指导原则》。

如拟进行联合治疗的研发，在早期开发阶段就应进行联合治疗的探索。如果联合用药拟达到放射增敏效应，需关注放射性治疗药物的给药剂量。上述情况下，放射性治疗药物的给药剂量可能较低，需要确定联合用药的最佳给药顺序，从而获得与放射性药物联合用药的最大累加/协同效应。

临床药理方面，因为放射性药物的质量剂量较小，预期放射性配体不会对其他药物的 PK 产生影响。但其他药物可能通过小分子的代谢相互作用或转运蛋白介导的相互作用影响放射性配体的 PK。因此，药物间相互作用不能完全排除。

安全性方面，严格的安全性监测（包括长期安全性，尤其是存在重叠毒性的情况下）和联合用药的风险获益评估是确定联合用药潜在临床价值的关键。

附：

术语表

放射性配体治疗 (Radioligand Therapy, RLT)：一种结合靶向作用化合物（即配体与肿瘤表达的标志物相结合）和放射性核素（可导致 DNA 损伤等从而抑制肿瘤生长和复制）的治疗模式。

放射性配体显像 (Radioligand Imaging, RLI)：一种结合靶向作用化合物（即配体与肿瘤表达的标志物相结合）和放射性核素（可通过图像扫描仪实现可视化，如正电子发射断层扫描 (PET) 或单光子发射计算机断层扫描 (SPECT)）的成像模式。

(放射性) 治疗诊断学：用于描述一种诊断和治疗的组合，即使用一种放射性药物识别肿瘤细胞（诊断）和使用第二种放射性药物治疗原发性肿瘤和任何转移性肿瘤。配体的化学结构通常相同或相似，但放射性核素不同。

体外放射治疗 (EBRT) 阈值：器官辐射的 EBRT 阈值通常为与 5 年器官损伤风险 5% 相关的器官总辐射剂量。

活度^[16]：系指每一种放射性核素每秒的原子核衰变数。法定计量单位以贝克 (Bq) 计，1 Bq=1 次核衰变/秒。常用的单位还有千贝克 (kBq)、兆贝克 (MBq)、吉贝克 (GBq)。

冷药^[17]：产品的非放射性或衰变形式。在本指导原则中，在产品含有配体时使用该术语。

质量剂量^[17]：每单位体重或每单位体表面积给予的冷药剂量（质量单位）。

给药剂量^[17]：给予动物或患者的放射量，以单位活度表示（例如，MBq 或 mCi）。

吸收剂量 (D)^[17]：每单位质量被照射器官或组织吸收的电离辐射能。吸收剂量的专用符号是戈[瑞] (Gy)，国际单位为 J/kg，其中 $1 \text{ Gy} = 1 \text{ J/kg}$ （国际辐射单位与测量委员会 (ICRU) 2011）。吸收剂量的可替代单位表示为 rad。

$$1 \text{ Gy} = 100 \text{ rad}$$

等效剂量 (H)^[17]：辐射剂量的生物效应量度，同时考虑了辐射的吸收剂量和生物有效性，因此也考虑了辐射类型。国际单位制专用名称为希[沃特] (Sv)，可替代单位为雷姆 (rem)。

$$1 \text{ Sv} = 100 \text{ rem}$$

等效剂量取决于相对生物效应 (RBE)。RBE 可定义为一种类型的电离辐射与另一种相关辐射（例如， α 粒子与 γ 射线或 β 粒子）的生物有效性比值。与 β 粒子以及 γ 射线和 X 射线相比， α 粒子的 RBE 更高。对于肿瘤药物，可指定 α 粒

子的 RBE 为 5，表明与 α 辐射相关的毒性是 β 粒子、 γ 射线或 X 射线提供相同吸收剂量 (Gy) 毒性的 5 倍。RBE 没有单位。

$$H (Sv) = RBE \cdot D (Gy)$$

剂量学^[17]：就本指导原则而言，是指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效应。。

生物半衰期^[17]：冷药在生命系统中的半衰期。

物理半衰期^[17]：放射性核素本身的半衰期，不受周围条件的影响，与生命系统无关。

有效半衰期^[17]：放射性药物在生命系统中的半衰期，同时考虑了物理半衰期和生物半衰期。

有效半衰期可通过数学计算得出或通过实验获得。 $T_{1/2,p}$ 是物理半衰期。 $T_{1/2,b}$ 是生物半衰期， $T_{1/2,eff}$ 是有效半衰期。

$$1/T_{1/2,p} + 1/T_{1/2,b} = 1/T_{1/2,eff}$$

配体^[17]：在本指导原则中，是指用于螯合放射性核素或将放射性核素递送/靶向至器官或组织的部分。

放射性核素^[17]：在本指导原则中，是指不含任何配体的放射性核素。

放射性配体药物^[17]：在本指导原则中，是指结合了放射性核素的配体药物，包括靶向部分、螯合剂和放射性核素。

源器官^[17]：吸收放射性药物的器官，因此含有显著水平的放射性。

靶器官^[17]：从源器官沉积能量的器官；例如，与源器官相邻的器官。所有源器官也是靶器官。

参考文献:

- [1] Jadvar H, Colletti PM. Targeted α -therapy in non-prostate malignancies[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2021 Dec;49(1):47-53.
- [2] Eychenne R, et al. Overview of the Most Promising Radionuclides for Targeted Alpha Therapy: The “Hopeful Eight”[J]. Pharmaceutics. 2021 Jun 18;13(6):906.
- [3] Marcu L, et al. Global comparison of targeted alpha vs targeted beta therapy for cancer: In vitro, in vivo and clinical trials[J]. Crit Rev Oncol Hematol. 2018 Mar;123:7-20.
- [4] Ku A, et al. Auger electrons for cancer therapy - a Review[J]. EJNMMI Radiopharm Chem. 2019 Oct 11;4(1):27.
- [5] FDA: Microdose Radiopharmaceutical Diagnostic Drugs: Nonclinical Study Recommendations Guidance for Industry.
- [6] Wahl RL, et al. Normal-Tissue Tolerance to Radiopharmaceutical Therapies, the Knowns and the Unknowns[J]. J Nucl Med. 2021 Dec;62(Suppl 3):23S-35S.
- [7] Hall, Eric J., and Amato J. Giaccia. Radiobiology for the Radiologist[M]. Vol. 6. 2006.
- [8] Capala J, et al. Dosimetry for Radiopharmaceutical Therapy: Current Practices and Commercial Resources[J]. J Nucl Med. 2021 Dec;62(Suppl 3):3S-11S.
- [9] Uribe C, et al. An International Study of Factors Affecting Variability of Dosimetry Calculations, Part 1: Design and Early Results of the SNMMI Dosimetry Challenge[J]. J Nucl Med. 2021 Dec;62(Suppl 3):36S-47S.
- [10] Siegel JA, Thomas SR, et al. MIRD pamphlet no. 16: Techniques for quantitative radiopharmaceutical biodistribution data acquisition and analysis for use in human radiation dose estimates[J]. Nucl Med. 1999;40(2):37S-61S.
- [11] Hindorf C, Glatting G, et al. EANM Dosimetry Committee. EANM Dosimetry Committee guidelines for bone marrow and whole-body dosimetry[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010, 37(6):1238-50
- [12] Siegel JA. Establishing a clinically meaningful predictive model of hematologic toxicity in nonmyeloablative targeted radiotherapy: practical aspects and limitations of red marrow dosimetry[J]. Cancer Biother Radiopharm. 2005, 20(2):126-40.
- [13] Stabin MG and Siegel JA. Physical models and dose factors for use in internal dose assessment[J]. Health Phys. 2003, 85(3):294-310.
- [14] Stabin MG, Sparks RB, et al. OLINDA/EXM: the second-generation personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine[J]. Nucl Med. 2005, 46(6):1023-7.
- [15] Stabin MG, Siegel JA. RADAR Dose Estimate Report: A Compendium of

Radiopharmaceutical Dose Estimates Based on OLINDA/EXM Version 2.0[J]. Nucl Med. 2018, 59(1):154-160.

[16] 2020 版中国药典四部 1401 《放射性药品检定法》

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