

放射性化学仿制药药学研究技术指导原则

(征求意见稿)

一、概述：

放射性药物 (radiopharmaceuticals) 系指含有一种或几种放射性核素供医学诊断和治疗用的药品。多数放射性药物由放射性核素部分、被放射性核素标记的非放射性成分 (配体) 组成, 后者作用为与放射性核素牢固结合并将其靶向递送至靶器官, 进而实现诊断和治疗目的。以镥 [^{177}Lu] 氧奥曲肽 (^{177}Lu -DOTATATE) 为例, 该药物利用奥曲肽配体对生长素受体 (SSTR2) 的特定靶向性, 实现对神经内分泌肿瘤的治疗作用。也有一些简单的放射性药物, 核素本身即具备靶向作用, 以碘 [^{131}I] 化钠 [Na^{131}I] 为例。 ^{131}I 对甲状腺组织有特殊亲和性, 该药物可用于甲状腺癌等甲状腺疾病的诊断和治疗。

放射性化学药物与普通化学药物不同, 具有“核”与“药”双重属性, 其特点主要体现在: ①具有放射性; ②特定的半衰期; ③极微的化学剂量; ④通常定制生产或即时标记; ⑤按放射性活度给药; ⑥特殊的质量控制方法等。因此, 放射性化学仿制药的研发应结合其放射性特性进行, 在工艺、质量和稳定性研究中均存在特殊性。

本指导原则是在参考国外监管机构相关指导原则、国内外已上市放射性化学药物信息、科研文献等的基础上, 结合我国放射性药物研发现状起草的, 旨在明确放射性化学仿制

药与普通化学药物相比，在药学研究方面的特殊技术要求，为放射性核素、化学前体和放射性药物配套药盒配体、自动装置合成的放射性药物（含 PET 放射性药物）、放射性核素发生器制备放射性药物、放射性药物配套药盒等的研发提供技术指导。

本指导原则仅代表药品监管部门目前对于放射性化学仿制药药学研究的观点和认识，随着相关法规的完善以及药物研究的深入，将不断修订并完善。

二、整体研究思路：

作为仿制药，应选择国家药品监督管理局《仿制药参比制剂目录》公布参比制剂作为仿制目标，基于仿制药注册申报要求和产品特点进行研究与开发。应根据参比制剂规格及国内临床应用需要确定规格，如与参比制剂不同，应进行自我评估并提供规格合理性的确定依据。申请人应针对参比制剂说明书、国外公开审评报告，及相关药典标准、文献专利等开展深入调研，结合参比制剂的临床应用、药代动力学等特点，基于安全性和有效性评估确定产品的开发目标，并根据目标产品质量概况及相关研究结果，确定所开发产品的关键质量属性。应基于原辅料控制、处方工艺开发、工艺验证等研究，设计开发出可持续稳定生产符合预期质量要求的商业化生产工艺。质量研究阶段，可根据其药物特性同时结合参比制剂的可获得性进行研究。

三、药学研究技术要求：

（一）放射性核素、化学前体和放射性药物配套药盒配体：

1 放射性核素：

1.1 制备工艺：

（1）生产工艺：

放射性核素通常不分离、以溶液形式存在，以便于后续处理，同时降低辐解效应，应明确比活度、是否添加载体。放射性活度应注明测定日期和时间。

应明确放射性核素的来源（裂变、非裂变）、衰变特征（如，半衰期、衰变类型、能量、分支比）。

应提供放射性核素必要的生产工艺，关注分离、纯化过程。

（2）生产工艺开发：

反应堆、加速器来源核素应开展研究包括核反应（含靶件中同位素杂质在辐照条件下产生的非预期转化）、分离过程的验证。发生器来源核素淋洗工艺研究内容应涵盖淋洗液种类，以及淋洗的速度、时间、体积、频率等。

（3）物料控制：

应提供辐照靶件的来源、质量标准和分析方法。

1.2 质量研究和标准：

（1）质量标准：

质量标准检测项目应包含但不限于性状、放射性核素鉴

别和品种鉴别、放射性核纯度、放射化学纯度、比活度、放射性活度或浓度。

(2) 杂质谱分析:

应分析可能存在的放射性核素杂质，阐述其物理特性，一并分析放射性化学杂质、辐解引入杂质，以及非放射性化学杂质。

(3) 分析方法验证:

对于放射性测定方法，应提供检测仪器校验信息。应提供放射性测定校验用标准物质的相关信息。

(4) 质量标准制订依据:

基于测定方法局限性、涉及特殊化学性质、含量偏低等原因，放射性浓度、放射化学纯度标准的制订可能偏离常规非放射性药物含量测定、有关物质标准制订的一般原则。

1.3 包装材料和容器:

应对内包材相容性进行风险评估，进行必要的研究。应描述作为次级包装的屏蔽容器，屏蔽容器的选择应符合放射性防护及运输相关规定。

1.4 稳定性:

应明确拟定贮存条件和最长暂存时间，并提供支持性研究资料。ICH Q1A 和《化学药物（原料药和制剂）稳定性研究技术指导原则》不完全适用。应基于拟定的有效期调整试验频率，并论证其合理性。考察指标应涵盖放射化学纯度、

放射性核纯度和放射性浓度等关键质量属性。

2 化学前体和放射性药物配套药盒配体：

化学前体和放射性药物配套药盒配体不含放射性核素，可参照普通化学药物药学研究指导原则或技术要求进行工艺、质量和稳定性研究。

化学前体应同时关注如下特殊技术要求：

2.1 制备工艺：

关于物料控制：使用人或动物来源物料制备的化学前体，应关注物料可能引入病毒或人畜共患病毒的去除/灭活情况。对于牛源性物料，应关注牛的来源是否为疫区，并应符合《关于进一步加强牛源性及其相关药品监督管理的公告》（国药监注[2002]238号）的相关要求。

2.2 质量研究和标准：

应结合标记后放射性药物的给药剂量、频率，标记后放射性药物是否进行纯化，在风险评估的基础上合理拟定化学前体检测项目和可接受标准，提供充分的支持性试验资料和文献资料。

质量标准检测项目一般包括性状、鉴别、比旋度、溶液的澄清度与颜色、pH值、有关物质、残留溶剂、元素杂质、干燥失重/水分、细菌内毒素、微生物限度、含量测定等。

有关物质：应提供化学前体中有机杂质和无机化学前体中无机杂质的限度制订依据，必要时需提供安全性试验数据

来论证杂质的安全性。普遍认同的具有极强效应的杂质，或能产生毒性或不可接受药理作用的杂质，可采用特定阈值，结合标记后放射性药物的最大日剂量和给药频率合理拟定限度。

元素杂质：建议参考 ICH Q3D，对起始物料和化学前体工艺过程中添加的金属催化剂、无机试剂引入元素杂质进行分析研究，明确限度制订依据。

(二) 自动装置合成的放射性药物 (含 PET 放射性药物)，放射性核素发生器制备放射性药物，放射性药物配套药盒：

1 处方工艺：

1.1 处方和生产批量：

应论述核素放射性对辅料质量的影响，一并说明辅料种类、用量及其选择依据。

应明确比活度、是否添加载体。放射性活度应注明测定日期和时间。

应明确商业化生产的最大和最小批量，并基于工艺验证数据论证拟定商业化批量的合理性。

1.2 处方工艺开发：

(1) 自动装置合成的放射性药物 (含 PET 放射性药物)：

应论述生产过程所用物料 (如，试剂，及管道、过滤器、柱填充材料类物料) 和工艺参数对终产品质量的影响。

(2) 放射性核素发生器制备放射性药物：

应提供整个发生器系统的概述，并详细描述影响淋洗液组成的组件。应详细描述洗脱用物料（如，洗脱用溶液和真空瓶）。应提供发生器的使用方法，包括因使用不当造成故障时应采取的措施。

应论证母体放射性核素及其他可能存在杂质从发生器系统中漏穿的可能性。

（3）放射性药物配套药盒：

应基于最大推荐标记用核素用量论证所申报放射性标记方法的适用性。应制订标记用放射性物料的质量标准，质控项目应涵盖放射性活度、体积、纯度和 pH 值等。

应描述最终制备过程（反应时间和必要的任何操作，包括给药前稀释），如适用，应明确稀释液的特殊质量要求。

1.3 生产工艺和工艺控制：

除详细的生产工艺描述外，尚应提供如下资料：

（1）自动装置合成的放射性药物（含 PET 放射性药物）：

自动合成装置相关研究资料应包括：设备说明和操作原理、设备型号，详细描述反应装置，该装置进行的全部生产步骤等。

应关注关键工艺参数的过程控制，产品放行前应对终端除菌过滤器进行完整性测试。因可在全检完成前放行，应关注合成、纯化过程使用前体、试剂和溶剂等的纯度及控制方法。应关注生产工艺稳健性，对生产过程进行充分验证。

(2) 放射性核素发生器制备放射性药物:

应提供发生器淋洗过程的详细描述,考虑发生器结构复杂,应关注配制、组装等过程的无菌控制策略。

(3) 放射性药物配套药盒:

应提供放射性标记方法的详细描述,描述放射性标记化合物结构。

1.4 物料控制:

自动合成装置使用各物料的质量标准:前体应参考上文“化学前体”相关要求制定。辅料应参考制剂辅料内控标准酌情制定,重点关注鉴别、微生物限度/无菌、细菌内毒素、含量/装量。试剂应根据对标记反应和最终制剂质量的影响,选择不低于分析纯级别的试剂。

2 质量研究和标准:

2.1 质量标准:

质量标准检测项目应包含但不限于性状、放射性核素鉴别和品种鉴别、放射性核纯度、放射化学纯度、比活度(如适用)、放射性活度或浓度,及特定剂型所需一般测试(如,注射剂无菌和细菌内毒素检查)。诊断用放射性药物放射性浓度可接受限度应为标示量的90%~110%,治疗用放射性药物放射性浓度可接受限度应为标示量的95%~105%,如拟定限度宽于上述范围,须提供充分依据论证其合理性。应针对注射剂中的不溶性微粒、可见异物进行研究,基于研究结果

确定是否订入质量标准。应明确质量标准放行前检验项目、追溯性检验项目，并论证上述设置的合理性。

(1) 放射性核素发生器制备放射性药物:

应提供发生器母体和子体放射性核素，及其它放射性核素杂质、放射性和非放射性化学杂质的检测方法。应提供发生器洗脱用物料（如，洗脱用溶液和真空瓶）的质量标准。

(2) 放射性药物配套药盒:

成品质量标准应包括放射性标记后样品质量标准，后者质量标准检测项目应涵盖鉴别、放射化学纯度、放射性核纯度、放射性活度、比活度（如适用）等。如标记用淋洗液或放射性核素已检查放射性核纯度，放射性标记后样品可不进行该项检查，但应论证该控制策略的合理性。放射性标记相关关键物料（如氯化亚锡）均应进行鉴别和定量分析。

2.2 分析方法验证:

分析方法的建立和验证：如使用药典方法，方法学验证可重点确认方法的适用性。如使用自建方法，应进行规范的方法学验证，并提供与药典方法的对比研究资料，证明自建方法不劣于药典方法（如适用）。

2.3 杂质谱分析:

应关注潜在和实际存在杂质对放射化学纯度和产品生物分布（如适用）可能产生的影响，及对患者的直接影响。应分析可能存在的放射性核素杂质及其在产品有效期内的

含量变化趋势。

3 包装材料和容器:

应对内包材相容性进行风险评估，进行必要的研究。应描述作为次级包装的屏蔽容器，屏蔽容器的选择应符合放射性防护相关规定。

4 稳定性:

4.1 稳定性研究:

ICH Q1B 和《化学药物（原料药和制剂）稳定性研究技术指导原则》不完全适用，在参考其进行稳定性研究时，应关注如下特殊技术要求:

(1) 稳定性试验样品批量不应限定为中试或商业化规模，应综合考虑最大生产规模，提供模拟商业化生产工艺制备的多批样品的稳定性数据。

(2) 试验样品的选择应涵盖最大放射性活度/浓度。其有效期应从生产结束时间开始计算，如果严格定义生产至校准的时间间隔，也可接受从标示时间开始计算有效期。应论证贮存时间对产品质量（如，放射性核纯度）和性能的影响。

(3) 考察指标: 应涵盖放射化学纯度、放射性核纯度、放射性活度/浓度、非放射性化学杂质、无菌/微生物限度、细菌内毒素（如适用）等关键质量属性。

(4) 考察时间和频率: ICH Q1 和《化学药物（原料药和制剂）稳定性研究技术指导原则》中规定的最短稳定性研

究时间（如，长期 6 个月等）不适用于有效期短于 1 年的放射性药物，应基于放射性药物有效期调整试验频率，并论证其合理性。

（5）此外，在进行稳定性研究时，还应关注：

对于放射性核素发生器：应论证老化和洗脱频率对淋洗液质量的影响，应明确和论证淋洗液和洗脱用物料（如，洗脱用溶液和真空瓶）的有效期和贮存条件。

对于放射性药物配套药盒：应提供药盒和放射性标记后样品的稳定性研究数据（包括放射性标记和生物分布性能（如适用）），明确和论证两者的有效期和贮存条件。放射性标记后样品稳定性研究应考虑最大、最小放射性活度和复溶介质体积。如适用，应提供放射性标记后样品颗粒稳定性数据（如，胶体粒子粒径）。

4.2 使用中的稳定性：

多剂量包装放射性药物应提供使用中稳定性研究资料（基于拟定使用期限，模拟实际使用过程中的连续抽取）。无菌放射性药物通常不含防腐剂，应针对首次使用或复溶后有效期提供充分数据支持。

4.3 相容性：

需对放射性药物与注射器具的相容性进行风险评估，进行必要的研究。

名词解释:

化学前体: 通过化学合成制备的非放射性化学物质, 用于与放射性核素结合 (如, 制备 PET 放射性药物等)。

放射性药物配套药盒: 按工艺处方预先分装的含待标记配体、还原剂或氧化剂等组分, 可直接加入放射性核素进行标记, 快速制备放射性药品制剂的产品。

参考文献:

1. 国家药品监督管理局. 《化学药品注射剂基本技术要求 (试行)》. 2008 年 1 月.
2. 国家药品监督管理局. 《化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求》. 2020 年 5 月.
3. 《中国药典》(2020 年版) 中国医药科技出版社. 2020 年.
4. FDA. Guidance: PET drug applications—content and format for NDAs and ANDAs (2014).
5. EMA. Guideline on radiopharmaceuticals (2008).
6. International Atomic Energy Agency. Cyclotron Produced Radionuclides: Guidance on Facility Design and Production of [18F] fluorodeoxyglucose (FDG) [M]. IAEA, 2012.

7. 欧洲药典[S]. 第 10 版. Chemical precursors for radiopharmaceutical preparations, 863-864.