

放射性药物仿制药药学研究关注点

何艳,石勇平,白玉

(国家药品监督管理局药品审评中心,北京 100022)

[摘要] 放射性药物是指用于临床诊断或治疗的放射性核素制剂或其标记化合物。不同于普通化学药物,放射性药物具有一定特殊性,如放射性、时效性、按放射性活度给药、特殊质量控制、有辐射损伤风险等,放射性药物研发应结合其特点进行。目前我国尚无放射性药物仿制药药学研究技术指导原则或技术要求,且普通化学药物药学研究技术指导原则不完全适用于放射性药物,其中 ICH Q3A, ICH Q3B, ICH Q3D, ICH M7 明确不适用于放射性药物。笔者尝试参考欧美监管机构相关指导原则,结合自身审评实践经验,初步探讨我国放射性药物仿制药药学研究关注点,及该类药物较普通化学药物的特殊技术要求。

[关键词] 放射性药物;仿制药;药学研究;关注点

[中图分类号] R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2022)22-2227-04

General chemistry manufacture and control issues during abbreviated new drug application of radiopharmaceuticals

HE Yan, SHI Yong-ping, BAI Yu

(Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China)

[Abstract] Radiopharmaceuticals refer to radionuclides or radiolabeled compounds applied in clinical diagnosis or treatment. Different from general chemical drugs, radiopharmaceuticals have certain particularity, such as radioactivity, timeliness, administration according to radioactive activity, special quality control, radiation damage risk, etc. Therefore, the research and development (R&D) of radiopharmaceuticals should also be carried out in combination with their characteristics. At present, there are no technical guidelines or regulations for the CMC of radiopharmaceuticals in China. The technical guidelines which are used for the R&D of general chemical drugs are not fully applicable to radiopharmaceuticals. It is defined that the R&D of radiopharmaceuticals is not carried according to ICH Q3A, ICH Q3B, ICH Q3D and ICH M7. Here referring to some relevant guidelines and technical requirements of EMA and FDA, with regard to principles and considerations summarized in drug evaluation practice, we preliminary explored the general CMC issues during abbreviated new drug application (ANDA) of radiopharmaceuticals and the specific technical requirements compared with general chemical drugs.

[Key words] radiopharmaceuticals; abbreviated new drug; chemistry manufacture and control; key issues

放射性药物(radiopharmaceuticals)是指用于临床诊断或治疗的放射性核素制剂或其标记化合物,按用途分为诊断用放射性药物和治疗用放射性药

物,其中诊断用放射性药物又可分为单光子放射性药物和正电子放射性药物,它们可结合单光子断层扫描仪(SPECT)或正电子断层扫描仪(PET),在分子水平上研究药物在活体内的功能和代谢过程,可实现生理和病理过程的快速、无损实时成像,为真正意义上的早期诊断、及时治疗提供新的手段和途径^[1]。不同于普通化学药物,放射性药物具有一定

[作者简介] 何艳,女,工程师,主要从事化学药品技术审评工作。联系电话:(010)85242634,E-mail: heyancde@cde.org.cn。

[通讯作者] 白玉,女,主任药师,主要从事药品技术审评工作。联系电话:(010)85243019,E-mail: baiy@cde.org.cn。

的特殊性,如放射性、时效性、按放射性活度给药、有辐射损伤风险等特点。由于所用放射性核素半衰期较短,诊断用放射性药物一般在给药前新制(PET放射性药物尤为如此),故常需使用放射性核素发生器、药盒类半成品。

目前我国尚无放射性药物仿制药药学研究指导原则或技术要求,且普通化学药物药学研究指导原则不完全适用于放射性药物,其中 ICH Q3A, ICH Q3B, ICH Q3D, ICH M7 明确不适用于放射性药物。笔者尝试参考欧美监管机构相关指导原则,结合自身审评实践经验,初步探讨我国放射性药物仿制药在药学研究方面的关注点,及该类药物较普通化学药物的特殊技术要求。

1 范围

根据我国原卫生部关于贯彻执行《放射性药品管理办法》^[2]的通知,放射性药品包括裂变制品、堆照制品、加速器制品、放射性同位素发生器及其配套药盒、放射免疫分析药盒等^[3]。我国《药品生产质量管理规范》(2010年修订)^[4]附录6《放射性药品》中明确其适用范围为医用放射性核素发生器及其配套药盒、正电子类放射性药品、放射性体内植入制品、即时标记放射性药品、放射免疫分析药盒、其他反应堆和加速器放射性药品。欧洲 EMA《放射性药物研究指南》(2009年5月生效)^[5]明确其适用于即用型放射性药物(ready-for-use radiopharmaceuticals,包括PET放射性药物)、与放射性成分(如放射性核素发生器淋洗液、回旋加速器产生的放射性核素)结合的非放射性成分(药盒和化学前体,包括PET放射性药物化学前体)、放射性核素发生器、临床使用前用于放射性标记其他物质的放射性核素前体,不适用于放射性核素密封籽源、以单克隆抗体为配体的放射性药物。根据美国《联邦法规典》第21篇310.3部^[6]的定义,放射性药物是指含有不稳定核素、能产生自发衰变释放核粒子或光子的一类药物,包括用于制备这种药物的非放射性试剂或核素发生器^[7]。基于我国及欧美放射性药品管理相关规定,结合国内外已获准上市放射性药品信息等,本文中原料药指即用型放射性药物(包括PET放射性药物)所用的活性成分,放射性核素发生器母体放射性核素,放射性药物药盒中用于结合、转运放射性核素的组分(以下简称放射性药物药盒未标记活性成分),以及PET放射性药物化学前体;制剂指即用型放射性药物(包括PET放射性药物)、放射性核素发

生器和放射性药物药盒(含放射性标记后产品),不包括放射性核素密封籽源、放射性生物制品、放射免疫分析药盒。

2 原料药

2.1 即用型放射性药物所用的活性成分、放射性核素发生器母体放射性核素

放射性药物基于放射性核素的放射性发挥诊断和/或治疗作用,从源头上控制放射性核素的质量,方可有效保证放射性药物的质量和疗效。

2.1.1 生产信息 ① 应明确放射性核素的来源与衰变特征。② 放射性核素主要通过反应堆辐照、加速器辐照、高放废液提取以及发生器制备等4种方式生产,应尽可能详细地描述其制备工艺,包括放射性核素的生产与分离。③ 需提供辐照用靶件的来源、质量标准和分析方法。④ 应对辐照条件、靶室材料和几何形状等对核反应的影响进行研究,对放射性核素分离进行验证。

2.1.2 结构确证 对于即用型放射性药物所用的活性成分,为避免对试验人员造成辐射损伤,可考虑模拟实际工艺制备其非放射性化学形式,并参照《化学原料药制备和结构确证研究的技术指导原则》进行全面的结构确证研究^[8]。

对于放射性核素发生器母体放射性核素,应提供其衰变纲图,确证其核性质的试验数据(或图谱)以及与国内外公认的该核素的核性质进行比较的试验资料及文献资料^[9]。

2.1.3 质量研究和标准 应结合放射性核素的制备工艺、衰变特征等,对可能存在的杂质(包括放射性核素杂质、放射性和非放射性化学杂质、辅解引入杂质等)进行全面的分析和研究,结合制剂质控要求拟定合理的控制策略。

质量标准检测项目应涵盖放射性核素鉴别和纯度、品种鉴别和放射化学纯度、比活度、放射性浓度等。分析方法的建立和验证相关要求同下文制剂。

2.1.4 稳定性 ICH Q1A 和《化学药物(原料药和制剂)稳定性研究技术指导原则》不完全适用即用型放射性药物所用的活性成分和放射性核素发生器母体核素。此类药物通常无法进行放射性物质的强制降解试验,如果适用,可采用其非放射性化学形式开展模拟试验。

常规稳定性试验方面,应基于拟定有效期设置试验频率并论证其合理性,考察指标应涵盖放射性化学纯度、放射性核纯度和放射性浓度等关键质量

属性。

2.2 放射性药物药盒未标记活性成分、PET 放射性药物化学前体

放射性药物药盒未标记活性成分、PET 放射性药物化学前体均不含放射性核素,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,本文不再详述。

3 制剂

作为仿制药,申报时应明确药学对照药,在充分了解所选择药学对照药的基础上,结合药学对照药的临床应用、药理学等特点,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。应参考国内外相关文献(如药典标准等)开展质量、稳定性研究,论证自制制剂与药学对照药质量的一致性。

注射剂应符合《化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求》等文件中的共性技术要求^[10]。

3.1 处方工艺

3.1.1 处方工艺开发 对于放射性药盒,应论证所申报放射性标记方法的适用性,并详细描述放射性标记产品的最终制备过程(反应时间和必要的任何操作,包括给药前稀释),并论证合理性。对于放射性核素发生器,应提供整个系统的概述,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)^[5]。对于自动装置合成的放射性药物(如 PET 放射性药物),应论证生产过程所用物料(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^[5,11-12]。

自动装置中合成放射性药物、放射性核素发生器、放射性药物药盒的研发,需进一步参考欧美相关指导原则^[11-12],结合各自特点进行处方和工艺研究。

3.1.2 无菌保障 注射途径给药的放射性药物的无菌保障水平直接关系到患者生命安全,应符合《化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求》^[10]等中的共性技术要求,灭菌工艺验证应包括药品终端灭菌工艺验证和内包材除热原、包装系统密封性、保持时间验证等,无菌工艺验证应包括除菌工艺细菌截留验证和内包材灭菌和除热原、培养模拟灌装试验、包装系统密封性、保持时间验证等。

含短半衰期放射性核素的放射性药物(如 PET 放射性药物)放行前应完成终端除菌过滤器的完整性测试。

3.1.3 批量的要求 含短半衰期放射性核素的放射性药物(如 PET 放射性药物)通常定制生产、即时标记,批量大小由市场需求决定,《化学仿制药注册批生产规模的一般性要求(试行)》不适用。应结合工艺验证数据、市场需求等合理拟定该类药物的商业化批量。

3.2 质量研究和标准

3.2.1 质量标准 检测项目应涵盖放射性核素的鉴别和纯度、品种鉴别和放射化学纯度、比活度,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)等。注射剂处方如含抗氧化剂、稳定剂、放射性标记关键物料(如氯化亚锡)等,应结合质量和稳定性(含上述辅料含量)研究结果合理拟定上述辅料的控制策略。放射性药物药盒应对放射性标记后产品进行质量控制。放射性核素发生器应提供洗脱用物料(如洗脱用溶液和真空瓶)的质量标准。《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)已收载品种的质控要求应不低于《中国药典》。

含短半衰期核素的放射性药物(如 PET 放射性药物)无法在质量标准项目全部检测完毕后再放行,应明确其放行前检验项目、追溯性检验项目,并论证上述设置的合理性。此外,还需基于科学的风险评估制订合理的追溯性检验频次。

3.2.2 分析方法 分析方法的建立和验证方面,如产品已被国内外药典收载,可考虑选择药典方法,方法学验证应重点确认药典方法的适用性;如果需新建分析方法,应进行规范的方法学验证,如适用,应提供与药典方法的对比研究资料,证明新方法不劣于药典方法。对于放射性测定方法,应提供检测仪器校验信息。基于测定方法局限性、涉及特殊化学性质、含量偏低等原因,放射性活度、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^[5]。

3.2.3 质量对比 原则上应提供仿制药与药学对照药的对比研究资料,以证明两者药学质量的一致性。但考虑放射性药物具有时效性特点,对于短半衰期放射性药物(如 PET 放射性药物),可不强制要求与药学对照药进行对比研究,但应结合产品开发目标、目标产品质量概况、国内外相关文献(如药典标准等)等论证仿制药与药学对照药质量的一

致性。

3.3 包装材料和容器

放射性核素的放射性可作用于内包材,对于注射途径给药放射性药物(含放射性药物药盒放射性标记后产品),应参考化学药品注射剂与塑料包装材料、药用玻璃包装容器、弹性体密封件相容性研究指导原则^[13-16]开展相关研究。

应提供作为次级包装的屏蔽容器相关信息,屏蔽容器表面辐射水平应符合放射性防护相关规定。

3.4 稳定性

3.4.1 即用型放射性药物、放射性核素发生器

ICH Q1B 和《化学药物(原料药和制剂)稳定性研究技术指导原则》不完全适用于即用型放射性药物和放射性核素发生器,在参考其进行上述药物稳定性研究时,需关注以下内容:① 稳定性试验样品的批量可不限定为中试或商业化规模,建议综合考虑最大生产规模,提供模拟商业化生产工艺制备的3批样品的稳定性数据。② 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,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)等。③ 研究时间:ICH Q1、《化学药物(原料药和制剂)稳定性研究技术指导原则》及相关法规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设置试验频率并论证其合理性。④ 放射性核素发生器应另提供洗脱用物料(如洗脱用溶液和真空瓶)的稳定性研究资料。

3.4.2 放射性药物药盒 未标记放射性药物药盒可参照 ICH Q1B 和《化学药物(原料药和制剂)稳定性研究技术指导原则》进行稳定性研究。应关注放射性标记后产品的稳定性考察,结合临床使用情况设置全面合理的考察指标。

4 总结

以上初步探讨了我国放射性仿制药药学研究需关注内容,以期国内该类药物的研发、生产及质量控制提供参考。

国家原子能机构、科学技术部、公安部、生态环境

部、交通运输部、国家卫生健康委员会、国家医疗保障局、国家药品监督管理局8个部门于2021年6月发布了《医用同位素中长期发展规划(2021—2035年)》(以下简称规划)。该规划为我国首个针对核技术在医疗卫生应用领域应用的纲领性文件,对提升医用同位素相关产业能力水平、保障健康中国战略实施具有重要意义。按该《规划》工作部署,国家药品监督管理局将根据放射性药品研发申报需求,进一步完善相关指导原则体系。

[参 考 文 献]

- [1] 李建国,秦秀军,胡波,等.放射性药物的研究现状与前景展望[J].中国药物警戒,2019,16(1):27-31.
- [2] 中华人民共和国国务院.放射性药品管理办法[S].1989.
- [3] 杨志.中国放射性药物市场前景巨大[J].国防科技工业,2021,7:37-38.
- [4] 原国家卫生部.药品生产质量管理规范(2010年修订)[S].2011.
- [5] EMA. Guideline on radiopharmaceuticals[EB/OL].(2008-11-26)[2021-08-25].https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-radiopharmaceuticals-revision-1_en.pdf.
- [6] FDA. Chapter I-Food and Drug Administration Department of Health and Human Services Subchapter D-drugs for human use[EB/OL].(2011-04-01)[2021-08-25].<https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-D/part-310>.
- [7] 黄立群,许文黎,尹晶晶,等.美国FDA放射性药物管理体系简介[J].中华核医学与分子影像杂志,2018,38(12):810-813.
- [8] 国家药品监督管理局.化学原料药制备和结构确证研究的技术指导原则[S].2005.
- [9] 原国家食品药品监督管理局.药品注册管理办法[S].2007.
- [10] 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[S].2020.
- [11] FDA. Guidance: FDA Oversight of PET Drug Products Questions and Answers[EB/OL].(2012-12-03)[2021-08-25].<https://www.fda.gov/media/82911/download>.
- [12] USP General Chapters (823) RADIOPHARMACEUTICALS FOR POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY-COMPUNDING[S].
- [13] 国家药品监督管理局.化学药品注射剂与塑料包装材料相容性研究技术指导原则[S].2012.
- [14] 国家药品监督管理局.化学药品注射剂与药用玻璃包装容器相容性研究技术指导原则(试行)[S].2015.
- [15] 国家药品监督管理局.化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则(试行)[S].2018.
- [16] 何艳,白玉,王少戎,等.放射性药物化学前体的药学研究技术要求探讨[J].中国现代应用药学,2021,38(24):3188-3191.

编辑:王宇梅/接受日期:2022-05-05

