

治疗用放射性药物的迟发放射性 毒性非临床评价指导原则

Nonclinical Evaluation of Late Radiation Toxicity of
Therapeutic Radiopharmaceuticals

2005年6月美国FDA 发布

2010年3月 药审中心组织翻译

拜耳医药保健有限公司翻译

药审中心最终核准

目 录

I 引言	错误！未定义书签。
II. 背景	错误！未定义书签。
III. 急性与迟发放射性毒性	错误！未定义书签。
IV. 放射性毒性的非临床试验	错误！未定义书签。
A. 目的	错误！未定义书签。
B. 迟发放射性毒性的非临床试验设计	错误！未定义书签。
1.....	药物非临床研究质量管理规范
.....	错误！未定义书签。
2.....	种属选择
.....	错误！未定义书签。
3.....	试验的时间安排
.....	错误！未定义书签。
4.....	总体试验设计
.....	错误！未定义书签。
5.....	剂量水平
.....	错误！未定义书签。
6.....	临床病理学
.....	错误！未定义书签。
7.....	尸检和组织病理学
.....	错误！未定义书签。
V. 结论	错误！未定义书签。
参考文献	错误！未定义书签。
术语表	错误！未定义书签。

治疗用放射性药物的迟发放射性毒性非临床评价指导原则

本指南草案一旦定稿，将会代表食品与药品管理局（FDA）当前在这一问题上的看法。它不赋予任何人任何权利，其适用也不限制FDA或公众。您可以使用其他替代方法，只要该方法能满足适用法令和法规的要求。如果您希望讨论替代方法，请与负责实施本指南的FDA人员联系。如果您不能确定谁是适当的FDA人员，请拨打本指南封面上所列出的电话号码。

I 引言

这份指南的目的是向行业提供建议，用于设计迟发放射性毒性的非临床试验，以便确定治疗用放射性药物潜在的迟发毒性作用。开展迟发放射性毒性非临床试验的目的是减小治疗用放射性药物临床试验中迟发放射性毒性的风险。因为有其他的CDER指南可用于传统的非临床安全性试验¹，所以本指南仅关注针对治疗用放射性药物的迟发放射性安全性问题。这些独特的安全性问题来自这些药物对正常器官进行高剂量电离辐射时的不可逆性迟发放射性毒性。

本指南不用于放射性生物制品（例如放射标记的单克隆抗体）。排除放射标记的生物制品是由于缺乏在研单克隆抗体或其他生物制品人体生物分布及滞留时间的动物模型。本指南也不用于诊断用放射性药物，因为预计这些药物的低剂量不会引起迟发放射性毒性作用。

FDA的指南文件，包括本指南，都是没有法律强制性责任的。相反，指南文件描述了监管机构对某一问题的当前观点，应当仅视其为建议，除非引用了具体的法令法规要求。应当（*should*）这个词在监管机构指南中的意思是建议和推荐做什么，而不是必须做什么。

II. 背景

治疗用放射性药物一般是全身给药，用于治疗癌症。对于以治愈为目的的癌症疗法，治疗用放射性药物所释放的放射吸收剂量与外照射治疗（XRT）相似，在数量级上高于诊断用放射性药物释放的剂量。在治疗性的放射剂量下，也会观察到XRT经常伴有的迟发放射性毒性（肾、肺、神经、迟发骨髓衰竭及其他）。使用XRT时，如果对某个器官给予的总剂量小于其耐受剂量，则该器官发生有症状的迟发放射性毒性的可能性很小（Perez和Brady等，2004）。这种类型的毒性

¹ 请参阅<http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>.

不应当与放射引起的继发性恶性疾病相混淆，后者的风险是已知的，并且被认为是不可避免的。对于传统的分次XRT（2 Gy，每天1次，每周5天），大多数人体器官的耐受剂量是已知的，常规用于指导安全地实施XRT。然而根据FDA的经验，用于估计治疗用放射性药物器官耐受性的临床数据很少。

对于全身给药的治疗用放射性药品，器官耐受剂量与已公布的传统分次高剂量率XRT的耐受剂量有明显区别。使用XRT时，通过放射束的几何分布确定一个器官接受的剂量。接近肿瘤的器官具有最大风险。如果放射性药物全身给药，根据放射性药物的药代动力学和生物分布确定每个器官接受的剂量。可用的放射剂量测定学软件程序（例如医用内照射剂量（MIRDose）和器官水平内照射剂量评估（OLINDA））只能用于粗略估计治疗药物给药后特定器官接受的放射吸收剂量。此类估计的准确性取决于模型中所用药代动力学数据的准确性。

对于XRT，器官耐受剂量是基于传统的分次高剂量率治疗。分次能够使放射损伤在治疗间隔修复，而治疗用放射性药物通常以较低的剂量率释放单次剂量的放射，损伤和损伤的修复作为一个竞争过程同时发生。因此对于治疗用放射性药物全身给药，器官耐受剂量不能与XRT进行直接比较。实际上，当器官剂量估计值低于靶器官的XRT耐受剂量时，使用治疗用放射性药物已经观察到了迟发放射毒性（Giralt和Bensinger等，2003）。最近描述的低剂量超敏反应现象可以解释这种不一致，因为MIRDose中可能没有采集到同位素的解剖学浓度（Joiner和Marples等，2001；Marples和Wouters等，2004）。

在使用两种治疗用放射性药物开展的临床试验中，根据外照射耐受剂量限值估计给药剂量，观察到了肾脏和膀胱的不可逆性迟发放射毒性。在一项放射性药物治疗多发性骨髓瘤的试验中，83例患者中有30例出现肾功能障碍。7例患者出现重度血栓性微血管病（TMA），需要肾脏透析，其中5例患者死亡（Giralt和Bensinger等，2003）。在第二项临床试验中，36例患者接受放射性药物治疗生长抑素受体阳性的肿瘤，其中5例患者出现TMA；这5例中有3例进展为晚期肾衰竭（Moll和Nickeleit等，2001）。这些毒性没有立即识别为治疗并发症，因为它们至少是在放射性药物治疗后3个月才出现。这种类型的延迟发作是典型的迟发放射毒性。

因此需要在这个领域获取更多知识，用于支持治疗用放射性药物对人体的安全给药。因为人体试验是不符合伦理的，所以深入了解这个问题的最佳方式是开

展迟发放射性毒性的非临床试验。这些试验有助于识别处于风险的器官以及确定迟发放射性毒性的安全范围。因此，这些试验有助于减小治疗用放射性药物临床试验的迟发放射性毒性风险。

III.急性与迟发放射性毒性

电离辐射能损害细胞核，从而导致细胞和组织损伤，但现在也报道了非DNA靶标（Coppes和Meter等，2005）。大多数损伤细胞会持续正常功能，直到它们在试图进行有丝分裂时发生死亡。因而放射性损伤成为临床表现的时间表在一定程度上取决于细胞更新时间（Rubin，1984）。在细胞更新迅速的器官中（早期起反应的正常组织）（例如骨髓、表皮、小肠和口腔粘膜），放射性损伤的症状（例如骨髓衰竭、脱屑、恶心、呕吐和腹泻以及口腔粘膜炎症）会在放射急性给药后的几天到几周内出现。这些器官的放射性损伤被称为早期或急性放射性毒性，经常是自限性和可逆的。然而，在细胞更新缓慢的器官中（晚期起反应的正常组织）（例如脑、脊髓、心脏、肺脏、肝脏、肾脏、骨和膀胱），放射性损伤的症状（例如脑坏死、瘫痪、心包和心肌纤维化伴左心室衰竭、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）在经过几个月至几年的潜伏期后才发生，在此期间器官功能仍相对正常。这些器官的放射性损伤被称为迟发放射性毒性，一般是逐渐进展和不可逆的（Yaes，1992；Tubiana和Dutreix等，1990；Fajardo和Berthrong等，2001）。

因为在给药后短时间内即可表现出急性放射性毒性，所以在确定放射性药物是否是特定并发症或不良作用的原因时，与放射暴露时间接近可以作为一个重要标准。在试验早期即可表现出此类毒性，合适时可以修订或终止试验。相反，肾脏、肝脏或中枢神经系统（CNS）等器官的迟发放射性毒性在治疗后几个月或几年内不会出现，必须对受治患者长期随访。

使用XRT时，放射性损伤限于放射束内的器官。使用放射性药物治疗，器官受到放射性损伤的风险取决于器官的放射敏感度以及药物在该器官或特定解剖靶标中的浓度时间活性曲线。例如，当通过肾小球滤过将放射性药物从全身循环中清除时，如果肾脏从放射性药物中接受了显著的放射吸收剂量，则可能发生迟发放射性效应。已知肾脏的放射耐受剂量相对较低（对于传统的分次XRT为23 Gy）；因而对于许多治疗用放射性药物，迟发放射性肾炎可能是一种剂量限制性毒性。尽管膀胱的耐受剂量相当高（65 Gy），但如果没有对膀胱充分冲洗以

降低滞留时间，出血性膀胱炎有可能作为迟发效应发生。

IV.放射性毒性的非临床试验

A. 目的

对于以治愈为目的的治疗用放射性药物治疗，对肿瘤释放的放射吸收剂量必须与XRT释放的剂量相当。因为同样高的剂量可能会不可避免地传递到正常组织，所以使用放射性药物治疗也会见到XRT通常伴有的放射性毒性。因为用于处方放射性给药的运载药物的质量剂量非常小，所以放射性毒性经常是剂量限制性的，但与冷（无放射活性）原料药（制剂）相关的药理学毒性却不是这样。在过去，主要使用冷制剂开展非临床毒性试验。尽管这些试验通常显示无明显毒性反应剂量（NOAEL）是临床质量剂量的许多倍，但此类试验仅能评估冷制剂的毒性。因此，为了评估人体出现迟发放射性毒性风险，必须在动物中开展迟发放射性毒性试验。此类试验可以使申办者：

- 开展有对照的试验，而在人体中开展这样的试验在伦理上是不可行的。
- 识别处于迟发放射性毒性风险的器官。
- 确定合适的动物种属中迟发、不可逆性放射性效应的NOAEL，以便帮助选择临床剂量。
- 比较放射性药物治疗与XRT在特定器官中的生物学效应以及所释放的放射耐受剂量。
- 研究病理学变化以及可能的损伤机制。
- 区分放射性药物治疗与伴随治疗的毒性。
- 确定能够通过分开放射性药物剂量而获得的保留器官量。

B. 迟发放射性毒性的非临床试验设计

设计和开展迟发放射性毒性的非临床试验存在挑战。放射性药物的治疗剂量需要给予大量的放射性。动物和动物垃圾会有放射性，需要放射预防措施保护工作人员和普通民众。弃置放射性废物也需要采取预防措施。尽管存在这些挑战，但已经开展了此类试验并被推荐用于优化给药，因而确保了临床试验和患者护理的安全性。开展迟发放射性毒性试验之前，申办者应当与医学影像学和放射性药品部门的代表讨论试验设计的细节，并考虑下列因素。

1. 药物非临床研究质量管理规范

为了评价放射性药品的安全性而开展的迟发放射性毒性试验应当根据药物

非临床研究质量管理规范法规(21 CFR第58部分)和动物福利法案(7 U.S.C. 2131 et seq.)的原有要求开展。

2. 种属选择

在选择种属时,申办者应当考虑所选种属和人在放射性药物剂量测定学、生物分布和药代动力学特征方面的相似性。已有研究迟发放射性毒性的合适模型可用。在已公布的试验中,发现大鼠(Moulder和Fish等,1998;Moulder和Fish,1989;Molteni和Moulder等,2000)和犬(Prescott和Hoopes等,1990;McChesney和Gillette等,1989)在外照射后出现迟发放射性肾病和肺纤维化。在家兔(Fajardo和Stewart,1973)和犬(Gavin和Gillette,1982)中已经发现了放射引起的心肌纤维化。

3. 试验的时间安排

我们建议动物试验的时间安排应当便于开展临床试验,包括基于此类试验的结果选择合适的安全性监测方法。为了选择最合适的种属,在实施迟发放射性毒性试验之前,应当使用示踪剂量获得人体剂量测定学和药代动力学数据。理想的情况是,试验应当在II期剂量递增临床试验开始前完成,因为在整个试验完成前,第1个剂量队列中可能见不到迟发放射性毒性。在某些情况下,基于风险-收益分析,II期临床试验可以在完整提交迟发放射性毒性试验的数据之前启动。然而,我们将会逐案评价这种方法是否合适。

4. 总体试验设计

试验设计应当采集急性(在辐照后前几周内发生)以及迟发(经过长时间的潜伏期后发生)放射效应。临床上,放射治疗后至少几个月至几年才能观察到迟发放射性毒性。在动物中,迟发放射性毒性的发生时间一般短于人体。例如在大鼠中,放射性肾炎的潜伏期一般为3至7个月。在犬中,到第10个月可观察到肾功能障碍。因此,为了合理估计具体不良作用的发生率,在给药后应当对动物的迟发放射性毒性至少监测1年。如果试验持续时间短于1年,应当说明其合理性。

临床前试验设计应当尽可能模拟预期的临床试验,包括放射性注射量(mCi/m^2)、给药次数、给药频率和给药间隔。如果在临床试验中将研究单次和分次给药,可能需要两组试验设计,评价单次给药后以及分次给药后的迟发放射性毒性。如果计划的人体放射剂量需要造血生长因子支持或骨髓补救,可能必须支持或补救受辐照的动物,这样它们能够在相似的剂量下存活,以便观察迟发放

射性毒性。

应当监测的参数与单次或多次给药毒性试验拓展中评价的相似。其中包括临床观察、食物消耗量、体重、眼科学检查、血液学、临床化学、尿液分析和死后检查（例如尸检、器官重量、宏观和微观检查）。

5. 剂量水平

迟发放射性毒性动物试验应当至少包括4个剂量水平，以便发现NOAEL和剂量相关的轻至重度迟发放射性毒性。试验还应当包括冷制剂（理想情况下，冷同位素等于最高质量剂量）作为对照组，以便区别特异性的放射效应与冷制剂的潜在药理学效应。剂量限制性毒性可能是重度的，但一般是可逆的（例如与胃肠道、骨髓相关的急性放射性毒性）。因此，选择的最高剂量应当产生急性放射性毒性。该剂量至少应当是最大预定人体剂量或临床试验中被识别为可能是剂量限制性因素的重要器官放射耐受剂量的2倍（TD 5/5外照射）。当已经发现重要器官时，剂量倍数应当用体表面积（mCi/m²）和重要器官的放射吸收剂量表示。每组中的动物数目应当充足，以便确保足够数目的动物存活，以用于在试验完成时进行合适的分析。

6. 临床病理学

应当在给药前、给药后2周、此后每3个月一次以及在试验结束时进行血液学、尿液分析和临床化学检测。除了标准的血液学和临床化学参数组合外，如果可用，试验还应当评估有意义的生物标记物，以便鉴别靶器官的迟发放射性毒性。例如，除了将血尿素氮和肌酸酐水平作为肾损伤的标记物外，还可以监测尿液中谷胱甘肽-S-转移酶同工酶水平。建议与FDA一起开展试验设计，确保监测合适的长期毒性指标。

7. 尸检和组织病理学

应当对试验中的所有动物，包括在试验观察阶段死亡的动物进行尸检，包括器官重量以及各器官的宏观检查。在结束时应当进行详细的组织病理学 / 微观评价。

V. 结论

根据外照射器官耐受剂量限制确定放射性药物的剂量时，已经观察到迟发放射性毒性。因此，显然需要在这个领域获取更多知识，用于支持这些产品对人体的安全给药。因为人体试验是不符合伦理的，所以深入了解这些产品潜在的不可

逆性迟发放射性毒性的最佳方式是开展迟发放射性毒性的非临床试验。这些试验将有助于识别有风险的器官，确定迟发放射性毒性的安全范围，确定使用分次给药时的潜在保留器官量以及比较放射性药物治疗与分次外照射治疗的器官耐受剂量。

在启动试验前，应当将迟发放射性毒性的试验方案提交给FDA进行审核。理想情况下，放射性毒性动物试验应当在启动患者II期剂量递增毒性试验前完成和分析。在我们更好地了解放射性药物治疗的耐受剂量之前，最安全的方式是以 mCi/m^2 描述剂量，以体表面积使患者剂量个体化。因为已经知道其中一些药物的药代动力学参数在患者与患者之间变化很明显，所以任何患者接受治疗前，如果有可能，应当在治疗药物的诊断剂量下，使用定量 γ 相机成像获取该个体患者的生物分布和药代动力学数据。这些数据应当用于MIRDose-3或OLINDA剂量测量学软件（或其他类似软件）估计每例个体患者重要器官的放射吸收剂量。对于重要器官接受异常高剂量的患者，可能必须降低注射活性或将患者从试验中排除。

术语表

急性放射性综合征—当综合起来，能够用于描述遭受强烈放射效应者特征的一些症状。这些效应发生于几小时或几天内。

分次给药—一种实施治疗性放射的方法，每天或以更长的间隔给予相对低的剂量。

（放射暴露的）早期效应—急性暴露后60天内出现的效应。

（放射暴露的）晚期效应—急性暴露后60天或更长时间出现的效应。

放射吸收剂量—在所关注的位置上，通过电离辐射，每单位质量受辐照物质所获得的能量。在国际单位中，放射吸收剂量的单位是戈瑞（Gy），也就是1 J/kg。1 Gy等于100拉德。

放射性核素—一种元素的放射性同位素。

放射敏感性—细胞、组织、器官、生物体或任何有生命物质对有害辐射的相对敏感性。放射敏感性及其反义词抗放射性，目前用于比较意义，而非绝对意义。

治疗用放射性药物—放射性药品或放射生物学制品，用于治疗人体癌症，含有放射性同位素，能够自发蜕变为不稳定的原子核，同时发射核辐射。治疗用放射性药物所用的同位素一般是 β 放射性物质，而诊断用放射性药物所用的同位素是 γ 放射性物质。治疗用放射性药物以相当高的活性给药，释放的放射吸收剂量远高于诊断用放射性药物。