

---

# 行业指导原则

## 治疗性放射药物晚期放射毒性的非 临床评价

美国卫生与公众服务部  
食品药品监督管理局  
药物评价与研究中心 (CDER)

2011 年 11 月  
药理和毒理

---

# 行业指导原则

## 治疗性放射药物晚期放射毒性的非 临床评价

额外副本可从如下:

联络办公室, 药品信息部,  
药品评价与研究中心  
食品药品监督管理局

10903 New Hampshire Ave., Bldg. 51, rm. 2201  
Silver Spring, MD 20993-0002

电话: 301-796-3400; 传真: 301-847-8714; Email: [druginfo@fda.hhs.gov](mailto:druginfo@fda.hhs.gov)

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>

美国卫生与公众服务部  
食品药品监督管理局  
药品评价与研究中心 (CDER)

2011 年 11 月  
药理和毒理

## 目录

<b>I.</b>	<b>引言</b> .....	<b>1</b>
<b>II.</b>	<b>背景</b> .....	<b>2</b>
<b>III.</b>	<b>急性对比晚期放射毒性</b> .....	<b>3</b>
<b>IV.</b>	<b>非临床晚期放射毒性研究</b> .....	<b>4</b>
<b>A.</b>	<b>研究目标</b> .....	<b>4</b>
<b>B.</b>	<b>研究设计</b> .....	<b>5</b>
	1. 药物非临床研究质量管理规范 .....	5
	2. 种属选择 .....	5
	3. 研究的时间安排 .....	6
	4. 一般研究设计 .....	6
	5. 剂量水平 .....	7
	6. 临床病理 .....	7
	7. 尸检和组织病理 .....	7
<b>V.</b>	<b>结论</b> .....	<b>7</b>
	<b>参考文献</b> .....	<b>9</b>
	<b>术语表</b> .....	<b>11</b>

## 行业指导原则<sup>1</sup>

### 治疗性放射药物晚期放射毒性的非临床评价

本指导原则代表食品药品监督管理局（FDA）关于这一主题的最新见解。本指导原则不为任何人建立或赋予任何权利，也不对 FDA 或公众具有约束力。如果其他方法能够满足适用法律、法规的要求，您可以使用其他方法。如果您希望就一种替代方法进行讨论，请与负责执行本指导原则的 FDA 工作人员联系。如果您不能确定相应的 FDA 工作人员，请拨打本指导原则标题页所列的相应电话号码。

#### I. 引言

本指导原则的目的是为行业提供关于非临床晚期放射毒性研究设计方面的建议，以测定治疗性放射药物制剂的潜在晚期放射作用。开展非临床晚期放射毒性研究的目的是帮助减少治疗性放射药物临床试验中迟发性放射毒性的风险。由于现有其他传统非临床安全性研究指导原则<sup>2</sup>，本指导原则仅关注治疗性放射药物特有的晚期放射安全性问题。这些特有的安全性问题是在这些药物对正常器官产生高剂量电离放射时产生的不可逆晚期放射毒性风险所致。

本指导原则不是为了解决放射生物制品的晚期放射毒性（例如，放射标记的单克隆抗体）。ICH 行业指导原则 *M3(R2) 药品人体临床试验和上市许可的非临床安全性研究* 以及 *S6 生物技术衍生药品的临床前安全性评估*<sup>3</sup> 中详述了剔除生物技术衍生产品的相同原因。本指导原则也不适用于低剂量的诊断性放射药物，预期不会产生晚期放射毒性作用。

<sup>1</sup>本指南由晚期放射毒性工作组编辑完成，该小组包括了来自食品药品监督管理局药品评价与研究中心（CDER）的代表。

<sup>2</sup>请参见 FDA 药物指导原则网页  
<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>.

<sup>3</sup>我们定期更新指导原则。为了确保您浏览的是最新版本的指导原则，请检查 FDA 药物指导原则网页  
<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>.

## 包含不具约束力的建议

包括本指导原则在内的 FDA 指导原则文件不确立具有法律效力的职责。相反，指导原则描述了监管部门关于某主题的最新见解，应仅被视为建议，除非引用了具体的法规或法令要求。监管指导原则中使用应这个字表示推荐或建议，而不是要求。

## II. 背景

治疗性放射药物通常为系统性给药来治疗癌症。对于治愈性目标的癌症治疗，治疗性放射药物产生的辐射吸收剂量与外放射治疗（XRT）相当，数量级上高于诊断性放射药物产生的辐射吸收剂量。在治疗性放射剂量下，通常与 XRT 相关的晚期放射毒性（例如，肾、肺部、神经系统、晚期骨髓衰竭）也见于治疗性放射药物。对于 XRT 而言，如果给予某一器官的总剂量低于其耐受剂量，那么该器官产生症状性晚期放射毒性的概率将很小（Perez et al. 2004）。这类毒性不应与放射性诱导的继发性恶性肿瘤相混淆，后者是已知的被视为不可避免的风险。对于传统分次 XRT 而言，大部分人体器官的耐受剂量是已知的，并常规用于指导 XRT 的剂量和方案，从而减少晚期毒性。然而，在 FDA 的经验中，用于估测治疗性放射药物的器官耐受剂量的临床数据极少。

治疗性放射药物系统性给药的器官耐受剂量可能显著区别于传统分次高剂量率 XRT。对于 XRT 而言，一个器官接受的剂量由其靠近初级放射线和肿瘤的程度所决定。在初级放射线以内并且靠近肿瘤的器官，其风险最大。对于系统性给药的放射药物而言，每个器官接受的剂量主要由放射性药物制剂的药代动力学和生物分布所决定。另外，源器官释放的放射范围和类型也很重要。

基于放射标记药物的治疗是新兴的复杂的领域，存在很多潜在剂量改良因素，例如剂量率和分次。外放射治疗的经验显示，在治疗性放射剂量下，达到某一器官的耐受限度后，总剂量相对较小的百分比变化可导致并发症概率大幅变化。XRT 的器官耐受剂量基于传统分次高剂量率治疗。分次可允许每次之间放射损伤的修复。与之相反，治疗性放射药物通常为低剂量率放射单次给药，损伤和损伤的修复在竞争过程中同时发生。因此，系统性给药的治疗性放射药物的器官耐受剂量与 XRT 没有直接的可比性。事实上，在低于目标器官 XRT 耐受剂量的估算器官剂量下，观测到了治疗性放射药物的晚期放射毒性（Giralt et al. 2003）。低剂量超敏反应这一本质可能解释了不一致，因为放射量测定软件无法捕捉同位素解剖浓度（Joiner et al. 2001；Marples et al. 2004）。

### 包含不具约束力的建议

在两种治疗性放射药物制剂的临床试验中观察到了肾脏和膀胱的不可逆晚期放射毒性，给药剂量基于估算的外放射耐受剂量限度。在一项放射药物治疗多发性骨髓瘤的试验中，83 名患者中有 30 名出现了肾功能不全。7 名患者出现了需要肾脏透析的重度血栓性微血管病（TMA），这 7 名患者中有 5 名死亡（Giralt et al. 2003）。在第二项临床试验中，36 名患者接受放射药物治疗生长抑素受体阳性肿瘤，5 名患者出现了 TMA；其中 3 名近战位晚期肾衰竭（Moll et al. 2001）。这些毒性并没有被马上确认为治疗的并发症，原因在于一直到放射药物治疗后至少 3 个月时才开始出现。这是晚期放射毒性典型的迟发类型。

因此，需要再次对该领域进行更多的了解，旨在支持治疗性放射药物安全用于人体。由于人体研究不符合伦理，获得关于该领域见解的最佳途径为开展非临床晚期放射毒性研究。这些研究将协助确认存在风险的器官，并协助确立晚期放射毒性的安全限度。最终，这些研究将帮助减少治疗性放射药物临床试验中迟发性放射毒性的风险。

### III. 急性对比晚期放射毒性

电离放射主要通过损伤核 DNA 产生对细胞和组织的损伤（Hall 2000），尽管也描述了非 DNA 靶标（Coppes et al. 2005）。大部分损伤的细胞继续正常发挥功能，一直到死亡，与此同时，也发生有丝分裂。因此，放射毒性具有临床表现的时间框架部分由细胞更新时间所决定。

在细胞更新快速的器官中（早反应的正常组织）（例如，骨髓、表皮、小肠和口咽粘膜），可在急性放射剂量数天至数周内出现放射毒性症状（例如，骨髓衰竭、脱皮、恶心、呕吐和腹泻以及口腔黏膜炎）。对这些器官的放射毒性被称为早期或急性放射毒性，通常为自限性和可逆的。然而，在细胞更新率较慢的器官中（晚反应的正常组织）（例如，脑、脊髓、心、肺、肝、肾、骨和膀胱），在数月至数年的潜伏期之后才出现放射毒性症状（例如，脑坏死、瘫痪、心包和心肌纤维变性伴随左室衰竭、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），与此同时，相对正常的器官功能仍在发挥作用。对这些的放射毒性被称为晚期放射毒性，通常是进展性的和不可逆性的（Yaes 1992; Tubiana et al. 1990; Fajardo et al. 2001）。

## 包含不具约束力的建议

由于急性放射毒性在给药后短期明显可见，接近放射暴露的时间可用于确定放射药物是否引起特定并发症或不良反应的重要标准。这些毒性可在临床试验早期出现，可根据情况修订或终止试验。与之相反，对肾脏、肝脏或中枢神经系统等器官的晚期放射毒性在治疗后数月或数年才明显可见，因此有必要延长治疗患者的随访时间。

对于 XRT 而言，放射毒性通常限于辐射束范围内的器官，因为距离更远的器官接受的剂量低很多。对于放射药物而言，对某一器官的放射损伤风险同时由其固有放射敏感性和该药物在该器官的浓度时间活性曲线所决定。例如，如果肾脏通过肾小球滤过作用而吸收了显著的从体循环消除的放射药物的辐射吸收剂量，则有可能出现晚期放射作用。已知肾脏的放射耐受剂量相对较低（传统分次 XRT 为 23 戈瑞[Gy]）；因此，对于很多治疗性放射药物而言，剂量限制性毒性可能会有晚期放射肾炎。尽管膀胱的耐受剂量明显更高（65 Gy），也可能出现迟发性出血性膀胱炎，除非膀胱有充分灌流来减少滞留时间。

我们认为包括软件在内的当前认可的方法用于估算特定组织或器官的辐射剂量可能适合放射药物的诊断量。然而，由于用于测定放射治疗性目的辐射量的剂量准确性要求更高，我们认为仅使用这些方法是不充分的。

## IV. 非临床晚期放射毒性研究

### A. 研究目标

对于治愈性目标的治疗性放射药物治疗，肿瘤的辐射吸收剂量必须与 XRT 的剂量相似。由于相似的高剂量可能不可避免的释放到正常组织，与 XRT 相关的常见放射毒性也可能同样见于放射药物治疗。由于同小批大剂量载体一同给予放射性，放射毒性通常为剂量限制性的，而非无放射性原料药（制剂）相关的药理毒性。在过去，主要使用无放射性制剂开展非临床毒性研究。虽然这些研究通常表明未见毒性反应剂量（NOAEL）是临床大剂量的数倍，但这类研究仅评估了无放射性制剂的毒性。因此，为了评估在人体中晚期放射毒性的潜在风险，在动物中开展晚期放射毒性研究是很重要的。此类研究可允许申办方：

- 开展在伦理上人体试验不可行的对照实验。
- 确认存在晚期放射毒性的器官。

## 包含不具约束力的建议

- 在合适的动物种属中确立迟发性、不可逆放射作用的 NOAEL，帮助临床剂量的选择。
- 比较特定器官中放射药物治疗与 XRT 的生理作用和放射耐受剂量。
- 考察病理改变和可能的损伤机制。
- 区别放射药物治疗与其他合用治疗的毒性。
- 确定通过放射药物剂量分次可获得的器官保留量。

### B. 研究设计

非临床晚期放射毒性研究的设计和开展存在挑战。放射药物的治疗性剂量需要给予大量的放射性。动物及动物排泄物将具有放射性，要求采取放射性注意事项来保护工作人员和公众。处理放射性排泄物时也需要谨慎。尽管存在这些挑战，已经开展过此类研究，并建议优化给药方案，因而确保临床试验和患者的安全。启动晚期放射毒性研究之前，申办方应与相应的审查部门讨论具体的研究设计，并考虑以下几个因素。

#### 1. 药物非临床研究质量管理规范

旨在评估放射药物产品安全性而开展的晚期放射毒性研究应遵照现有的药物非临床研究质量管理规范（21 CFR 第 58 部分）和动物福利法（7 U.S.C. 2131 et seq.）的法规要求。

#### 2. 种属选择

申办方应考虑放射药物用于选择的种属与人类在放射量测定、生物分布和药代动力学特征的相似性。可获得研究晚期放射毒性的合理动物模型。在已公开的研究中，大鼠（Moulder et al. 1998； Moulder and Fish 1989； Molteni et al. 2000）和犬（Prescott et al. 1990； McChesney et al. 1989）已表明在外放射后可出现晚期放射肾病和肺纤维化。已表明家兔（Fajardo and Stewart 1973）和犬（Gavin and Gillette 1982）会出现放射诱导的心肌纤维化。在不能获得合适的动物模型用于研究晚期放射毒性时，申办方应与相应的审查部门讨论其他开发项目。

## 包含不具约束力的建议

### 3. 研究的时间安排

我们建议动物研究的安排有助于临床试验的开展,包括根据此类研究结果选择合适的安全性监测方法。为了选择最合适的种属,在启动晚期放射毒性研究之前,应获取人体放射量测定和使用示踪剂量的药代动力学数据。评估非临床研究的相关性和时间安排时应考虑多个因素:(1)可获得接受治疗患者足够长时间随访的人体数据可规避此类研究的需求;以及(2)认同治疗性放射药物开发用于治疗没有其他治疗选择的患者或者用于生存时间太短不足以收到晚期放射毒性影响的患者。理想上,应在 II 期剂量递增临床试验开始之前完成研究,因为晚期放射毒性在第一个剂量队列可能不能被观察到,一直到整个试验完成后。然而,在完成晚期放射毒性研究之前可根据风险-获益权衡启动 II 期试验。

### 4. 一般研究设计

研究设计应能捕获急性(在放射后前几周出现)和迟发性(在较长潜伏期后出现)放射作用。在临床上,放射治疗后至少数月至数年才可观测到晚期放射毒性。在动物中,通常比人体更短的时间范围内出现晚期放射毒性。例如,大鼠的放射性肾炎潜伏期为 3 至 7 个月。在犬中,10 个月时可观察到肾功能不全。因此,为了合理的估计特定不良反应的发生率,给药后应对动物监测晚期放射毒性至少 1 年。

在可行的范围内,非临床研究设计应尽可能模拟预期临床试验的设计,包括注射相似量的放射性活度、给药次数、给药频率和给药间隔以及动物种属和人体中的相对组织更新率和相对生物分布和药代动力学。如果临床试验中同时考察单次和分次给药,可能有必要采用双臂研究设计,评估单次和分次给药后的晚期放射毒性。如果计划的人体放射剂量要求使用造血生长因子支持或骨髓挽救,则有必要支持或挽救被放射的动物,从而可在相似剂量下存活,以评估晚期放射毒性。

应监测的参数与扩展单次或多次给药毒性研究中评估的参数相似。这些参数包括临床观察、摄食量、体重、眼科检查、血液学、临床生化、尿分析和尸检(例如,剖检、器官重量、大体和显微镜下检查)。

## 包含不具约束力的建议

### 5. 剂量水平

晚期放射毒性动物研究应包括至少四个剂量水平，以确立 NOAEL 以及计量相关性轻度至重度晚期放射毒性。研究也应将无放射性制剂（理想上，与最大剂量相当的无放射性同位素）作为对照组，来区别特定放射作用与无放射性制剂的潜在药理作用。剂量限制性毒性为重度但通常可逆（例如，胃肠道、骨髓等相关的急性放射毒性）。因此，选择的最高剂量应产生急性放射毒性。该剂量应至少是最高人体拟用剂量或关键器官放射耐受剂量（TD5/5 外放射）的两倍，被视为临床试验中可能的剂量限制性因素。剂量倍数应采用体表面积和关键器官的辐射吸收剂量（当确认关键器官时）来表示。每个组的动物数目应足以确保足够的生存数确保研究完成时可开展合适的分析。

### 6. 临床病理

应在给药前、给药后 2 周、之后每 3 个月一次以及终末时进行血液学、尿分析和临床生化检查。除了标准的全套血液学和临床生化参数以外，研究也应纳入相关生物标志物的评估（若适用），确认目标器官的晚期放射毒性。例如，除了监测肾损伤标志物血尿素氮和肌酐水平以外，也可监测尿谷胱甘肽-S-转移酶同工酶水平。我们建议与 FDA 讨论后撰写研究设计，从而确保监测了合理的长期毒性指标。

### 7. 尸检和组织病理

应对研究中所有动物（包括在研究观察阶段死亡的动物）进行尸检，包括多个器官的器官重量和大体检查。应在终末时开展详细的组织病理和显微镜下评估。

## V. 结论

当放射药物的辐射吸收剂量按照外放射的器官耐受剂量限度时，可观察到晚期放射毒性。原因在于估测两种放射治疗的耐受剂量的决定因素是不同的。因此，有明确的需求来获得该领域的更多信息，从而支持这些药品的安全用药。由于开展人体研究是不符合伦理的，获得关于这些药品的潜在不可逆晚期放射毒性的见解的最佳途径是开展非临床毒性研究。这些研究将协助确认存在风险的器官，确立晚期放射毒性的安全性限度，当适用分次剂量时对潜在器官保留进行定量，以及比较放射药物治疗的器官耐受剂量与传统分次高剂量率放疗已发表的耐受剂量。

### **包含不具约束力的建议**

理想上，应在启动患者中 II 期剂量递增毒性试验之前完成并分析动物放射毒性研究。在我们对放射药物治疗的耐受剂量有了更好的了解之前，最安全的方式是给予患者个性化剂量。

## 参考文献

- Coppes, RP, A Meter, SP Latumalea, AF Roffel, HH Kampinga, 2005, Defects in Muscarinic Receptor-Coupled Signal Transduction in Isolated Parotid Gland Cells After in Vivo Irradiation: Evidence for a Non-DNA Target of Radiation, *Br J Cancer*, 92:539-46.
- Fajardo, L, M Berthrong, R Anderson, 2001, *Radiation Pathology*, Oxford University Press, Oxford England.
- Fajardo, LF and JR Stewart, 1973, Pathogenesis of Radiation-Induced Myocardial Fibrosis, *Lab Invest*, 29:244-257.
- Gavin, PR and EL Gillette, 1982, Radiation Response of the Canine Cardiovascular System, *Radiat Res*, 90:489-500.
- Giralt, S, W Bensinger, M Goodman, D Podoloff, J Eary et al., 2003, <sup>166</sup>Ho-DOTMP Plus Melphalan Followed by Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in Patients with Multiple Myeloma: Results of Two Phase 1-2 Trials, *Blood*, 102:2684-2691.
- Hall, EJ, 2000, *Radiobiology for the Radiologist* (5th edition), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia Pa.
- Joiner, MC, B Marples, P Lambin, SC Short, I Turesson, 2001, Low-Dose Hypersensitivity: Current Status and Possible Mechanisms, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 49:379-89.
- Marples, B, BG Wouters, SJ Collis, AJ Chalmers, MC Joiner, 2004, Low-Dose Hyper-Radiosensitivity: A Consequence of Ineffective Cell Cycle Arrest of Radiation-Damaged G2Phase Cells, *Radiat Res*, 161:247-55.
- McChesney, SL, EL Gillette, BE Powers, 1989, Response of the Canine Lung to Fractionated Irradiation: Pathologic Changes and Isoeffect Curves, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 16(1):12532.
- Moll, S, V Nickeleit, J Mueller-Brand, F Brunner, H Maecke, M Mihatsch, 2001, A New Cause of Renal Thrombotic Microangiopathy: Yttrium 90-DOTATOC Internal Radiotherapy, *Am J Kidney Dis*, 37:847-851.
- Molteni, A, JE Moulder, EF Cohen, WF Ward, BL Fish et al., 2000, Control of Radiation-Induced Pneumopathy and Lung Fibrosis by Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and an Angiotensin II Type 1 Receptor Blocker, *Int J Radiat Biol*, 76(4):523-532.
- Moulder, JE and BL Fish, 1989, Late Toxicity of Total Body Irradiation with Bone Marrow Transplantation in a Rat Model, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 16 (6):1501-9.
- Moulder, JE, BL Fish, EP Cohen, 1998, Angiotensin II Receptor Antagonists in the Treatment and Prevention of Radiation Nephropathy, *Int J Radiat Biol*, 73(4):415-21.

*包含不具约束力的建议*

Perez, CA, LW Brady, EC Halperin, RK Schmidt-Ullrich, (eds), 2004, Principles and Practice of Radiation Oncology (4th edition), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia Pa.

Prescott, DM, PJ Hoopes, DE Thrall, 1990, Modification of Radiation Damage in the Canine Kidney by Hyperthermia: A Histologic and Functional Study, Radiat Res, 124(3):317-25.

Tubiana, M, J Dutreix, A Wambersie, 1990, Radiobiologie, Hermann, Paris France, Translated by DR Bewley as Introduction to Radiobiology, Taylor and Francis, New York.

Yaes, R, 1992, Radiation Damage to the Kidney, Advances in Radiation Biology, 15:1-35.

## 术语表

**急性放射综合征**—描述出现强辐射反应的个体的一系列症状。反应可在数小时或数天内出现。

**剂量分次**—治疗性放射的一种给予方法，每天给予相对较小的剂量或以更长的时间间隔给予。

**(放射暴露的) 早期反应**—急性暴露后 60 天内出现的反应。

**(放射暴露的) 晚期反应**—急性暴露后 60 天或更长时间出现的反应。

**辐射吸收剂量**—关注的被辐射物质每单位质量通过电离辐射吸收的能量。以 SI 单位，辐射吸收剂量单位为戈瑞 (Gy)，1 J/Kg。1 Gy 等于 100 rads。

**放射性核素**—一种元素的任何放射性同位素。

**放射敏感性**—细胞、组织、生物体或任何有生命物质对放射损伤作用的相对易感性。放射敏感性及其反义词辐射抗性当前用于比较性意义，而非绝对性意义。

**治疗性放射药物**—一种拟用于治疗人类癌症病包含放射性同位素(不稳定核自发衰变释放核辐射)的放射性药品或放射性生物制品。治疗性放射药物中使用的同位素通常为  $\beta$ -发射体，而诊断性放射药物中使用的同位素为  $\gamma$ -发射体。治疗性放射药物给予的放射活度和辐射吸收剂量均大大高于诊断性放射药物给药。

**示踪剂量**—基于可以提供诊断性影像的尽可能低的低剂量原则的最低剂量。