

中国《放射性体内诊断药物非临床研究技术指导原则》解读

李艾芳, 曹萍, 赵春阳, 宁娜, 光红梅*, 王庆利

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022

摘要: 为推动和规范中国放射性诊断药物的研发, 国家药品监督管理局药品审评中心于2021年2月发布了《放射性体内诊断药物非临床研究技术指导原则》, 着重介绍了放射性诊断药物非临床研究的内容及特殊考虑, 提出了需关注的受试物特别要求、扩展的单次给药毒性试验的适用条件及具体技术要求, 阐述了该类药物遗传毒性、生殖毒性、致癌性、辐射安全性评估的考虑因素等。介绍该指导原则起草背景及过程, 包括非临床评价常见问题、经业界讨论达成的基本考虑与共识、征求意见情况, 同时还介绍指导原则主要内容和关注点解析, 提出指导原则实施的当前考虑(非临床研究时间安排), 以促进业界对该指导原则的理解和运用。

关键词: 放射性诊断药物; 非临床研究; 指导原则; 扩展的单次给药毒性试验; 安全性评估

中图分类号: R951 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2022)11-2170-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.11.002

Interpretation to guidance on non-clinical studies of diagnostic radiopharmaceuticals

LI Aifang, CAO Ping, ZHAO Chunyang, NING Na, GUANG Hongmei, WANG Qingli

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

Abstract: In order to promote and regulate the research and development of diagnostic radiopharmaceuticals in China, the Center for Drug Evaluation of National Medical Products Administration issued the "Guidance on non-clinical studies of diagnostic radiopharmaceuticals" in February 2021. This guidance highlighted the content and special considerations of non-clinical studies of diagnostic radiopharmaceuticals, put forward the special requirements for the test article and the applicable conditions and specific technical requirements for the extended single dose toxicity studies, expounded the consideration factors for the evaluation of genotoxicity, reproductive toxicity, carcinogenicity and radiation safety. This article introduces the drafting background and process of the guidance, including common issues in non-clinical evaluation, the basic consideration and consensus reached through industry discussions, and external solicitation of opinions, and also introduces the guidance's main content and concerns, puts forward the current considerations on the implementation of guidance (time arrangement for non-clinical studies), in order to promote the understanding and application of this guidance in industry.

Key words: diagnostic radiopharmaceuticals; non-clinical studies; guidance; extended single dose toxicity studies; security assessment

放射性诊断药物是一类特殊的药物,具有放射性,利用其发射的射线实现诊断目的,放射性也决定了其具有引起辐射损伤的风险。放射性诊断药物的研发依托基础科学的发展以及临床上对疾病早期精准诊断的迫切需求。经调研,美国在21世纪初的20年内批准上市了13个创新型放射性诊断药物,涉及阿尔茨海默病、帕金森病、乳腺癌、神经内

分泌瘤、前列腺癌、冠心病心肌灌注等领域^[1]。近年来,中国放射性诊断药物研发日益活跃,自主创新意识不断加强^[2-3]。2016—2020年,国家药品监督管理局(原国家食品药品监督管理局)共受理了7个国内企业研发的创新型放射性诊断药物品种的首次临床试验申请,申报适应证涉及肿瘤、心脏疾病、神经系统疾病诊断领域。

收稿日期: 2022-07-16

第一作者: 李艾芳,女,助理研究员,审评员,研究方向为药物非临床评价。E-mail: liaf@cde.org.cn

*通信作者: 光红梅,女,主任药师,高级审评员,研究方向为药物非临床评价。E-mail: Guanghm@cde.org.cn

药物非临床研究是药物研发的重要组成部分。创新型放射性诊断药物研制过程中,非临床研究对预测其诊断效能、评估安全性以提示人体用药风险具有重要价值。放射性诊断药物与常规治疗药物在适应证定位及研发策略、制备工艺、物质基础等方面均有不同之处。如该类药物实现诊断目的的方式通常是通过药物体内靶向分布同时释放出可被体外特定检测仪器获取的放射性射线,最终通过软件处理得到可视化的显像图像,供临床医生使用;因此该类药物有效性研究的关注点是诊断效能,主要包括诊断特异性、选择性、时效性等,而非疾病转归相关的治疗性指标^[4]。制备工艺方面,该类药物采用的放射性核素通常为物理半衰期较短的元素,使用时需要现用现配^[5-7],终产品的稳定性特点无法满足远距离运输对产品质量的要求,因此使用范围常常受限于医院附近是否具有核素生产设备,上述特点也同样对该类药物非临床研究的实际操作带来了巨大挑战。此外,与治疗药物相比,开展放射性诊断药物安全性研究时还需关注放射性核素的辐射损伤风险,基于其固有的辐射损伤潜力以及通常低频次、低物质剂量的临床用药特点,遗传毒性、生殖毒性、致癌性评价方面需特别考虑。基于上述原因,放射性诊断药物非临床研究实施过程中无法参考常规治疗药物的技术要求。

美国及欧洲的创新型放射性诊断药物研发起步早、发展快,其药品监管机构颁布了非临床研究有关的技术要求或指导原则。美国食品药品监督管理局(FDA)于2004年颁布了工业指南《医学成像药物和生物制品开发文件1:安全性评价实施》^[8],提出了有关医学成像药物和生物制品的非临床和临床安全性评价的建议,该指南适用范围较宽泛、发布时间较早,未针对放射性诊断药物的非临床研究考虑因素、评价策略及试验要求提出系统的针对性建议。欧洲药品管理局(EMA)于2018年颁布了《放射性药物非临床要求指导原则》草案^[9],适用范围包括放射性诊断药物和放射性治疗药物,而且根据放射性药物的非放射性部分的结构新颖程度、给药剂量是否具有药理活性等因素,对放射性药物的非放射性部分提出了不同的非临床研究策略,但未涵盖关于放射性药物整体的非临床评价策略。

因此,在缺乏可供参考的系统全面的指导原则或技术要求的背景下,为促进中国放射性诊断药物研发,国家药品监督管理局药品审评中心制订了《放射性体内诊断药物非临床研究技术指导原

则》^[10],于2021年2月25日发布并施行。本文主要介绍该指导原则的起草背景及过程,阐述指导原则中技术要求的基本考量和逻辑,提出指导原则实施的当前考虑,促进药品研发企业理解和运用指导原则。

1 指导原则起草背景及过程

1.1 非临床研究常见问题

创新型放射性诊断药物的非临床评价实践中常见问题主要有以下4个。(1)受试物代表性:非临床安全性试验采用与临床试验拟用样品不同的受试物,如未进行放射性标记的药盒、药盒与放射性核素的非放射性同位素反应后的产物、临床拟用样品经放射性衰变后的物质等。(2)动物种属:缺少非临床研究动物种属选择的支持性信息。(3)作用机制研究不充分:缺少与靶点的结合和(或)解离数据,未考察靶点选择性及特异性。(4)体内药动学:体内药动学特征研究不充分等。

1.2 非临床技术要求的基本考虑与共识

针对审评中遇到的技术问题,课题组通过信息调研、专家研讨会、企业沟通会等方式解决疑难问题,不断积累专家意见。上述问题主要是创新药1期临床试验申请阶段遇到的问题,在专家研讨会上还对后续不同申报阶段的非临床研究需关注内容进行了讨论,形成了非临床技术要求的基本考虑与共识,包括受试物、动物种属、药效学研究、药动学研究、扩展的单次给药毒性试验、重复给药毒性试验的受试物要求、生殖毒性、致癌性、辐射安全性评估等方面。

1.2.1 受试物 非临床研究的目的是为临床试验或药物上市提供支持数据,因此对放射性诊断药物非临床研究受试物要求的基本原则应与常规药物的监管要求相同,即采用工艺相对稳定、纯度和杂质含量能反映临床试验拟用样品和(或)上市样品质量和安全性的样品。考虑到放射性药物开展非临床安全性研究的可操作性及较高辐射剂量可能会干扰对与辐射无关的毒性的表征,同时参考国际上的通行做法,从毒性来源角度考虑,在科学合理的原则下,可采用替代物开展试验。基于上述原则,在指导原则中明确放射性诊断药物、放射性核素、非放射性部分、非放射性组分等概念,避免误解,增加指导原则的可读性。对于业界常用的“药盒”概念,其属于生产过程的中间体,不在指导原则中采用该概念。业界常采用“冷药”“热药”区分受试物是否具有放射性,但是这两个概念不能明确表

示受试物的物质基础情况,不在指导原则中采用。此外,非临床研究中还需关注受试物的与放射性相关的药学质量参数。

1.2.2 动物种属 非临床研究的目的是为人体用药提供有效性及安全性的支持信息,因此采用的动物种属应在药理活性和(或)药动力学特征上与人体具有相似性,从非临床研究的早期阶段开始便需要关注动物种属选择问题。为引导和促进国内放射性诊断药物研发,应在指导原则中强调非临床研究动物种属选择的一般原则。

1.2.3 药效学研究 目前放射性诊断药物研发大多聚焦于与疾病病理特点有关的靶点或者组织或器官特有靶点,非临床药效学研究应提供用于支持拟定的立题依据和(或)作用机制的研究信息。非临床有效性研究应为临床试验方案的制定提供参考信息,如临床试验中给药剂量、显像时间的设计等。

药效学研究通常包括作用机制研究、动物活体显像研究、次药药效学研究等。作用机制研究(如考察与靶点的亲和性、选择性、特异性等)对提示候选化合物的立题依据、提示临床诊断效能具有重要价值,应根据拟定的立题依据来设计和考虑需开展的具体研究项目。动物活体显像研究设计时需关注动物模型适用性及代表性、给药途径及显像设备与临床应用的一致性,需考察对预期诊断组织或器官显像的特异性、时效关系与量效关系等。此外,考虑到动物模型与拟定适应证之间的种属及病理生理状态的差异,在有条件的情况下可采用人体组织材料开展药效学研究。还需结合体内药动力学特征,关注具有放射性的代谢产物对显像的影响。用于注册的非临床药效学研究应包括次药药效学研究,如对靶点功能的影响,对其他受体、酶、离子通道、转运体的影响等,上述研究对提示候选化合物的靶点特异性、与预期药理作用无关的脱靶效应等方面具有重要价值。

药效学研究中拟定适应证治疗药物与放射性诊断药物药效学相互作用的考虑:由于放射性诊断药物通常半衰期很短、给药剂量低,不太可能存在与治疗药物的药效学相互作用;可能某些特殊品种需要考虑该情况,但是该内容不具有普适性,因此不在指导原则中纳入该内容。

1.2.4 药动力学研究 应考察放射性诊断药物的吸收、分布、代谢、排泄特征。需考察全新结构的配体或载体的药动力学特征,该部分研究的主要目的是为

安全性评价提供信息,故可结合在毒动学研究中考察。国际人用药品注册技术协调会(International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH)相关指导原则已对化药、生物制品的药动力学和毒动学研究有明确要求,因此不在本指导原则中特别强调。考虑到药动力学检测方法技术的不断发展,未在本指导原则中明确具体检测方法。放射性诊断药物采用的放射性核素通常为短物理半衰期元素,药动力学检测实际操作中应关注放射性衰变校正。

1.2.5 扩展的单次给药毒性试验 对于临床拟以低剂量单次给药的放射性诊断药物,扩展的单次给药毒性试验可替代重复给药毒性试验,用于支持单次给药的I期临床试验申请。结合放射性药物自身特点,并参考ICH M3(R2)^[11]指导原则对扩展的单次给药毒性试验的建议,认为该试验设计时需关注如下内容:受试物应使用临床试验拟用样品和(或)拟上市样品;考虑到放射性诊断药物的特殊性,该试验目的是考察受试物的毒性特征,故建议剂量设计上达到临床拟定剂量一定倍数即可(不在指导原则中明确要求具体倍数);检测指标可参考重复给药毒性试验的技术要求,如血液学、凝血功能、血生化指标、组织病理学检查等,还需重点关注对辐射敏感的组织器官(如血液、骨髓等)的影响;设计检测频率和观察周期时,需参考药物或核素的药动力学特征信息。

1.2.6 重复给药毒性试验的受试物要求 采用具有放射性的受试物开展重复给药毒性试验,在试验操作及辐射防护方面均具有较大挑战,对于携带短物理半衰期放射性核素的放射性诊断药物,较长期地高频率高剂量辐射所带来的生物学效应可能与其临床单次使用的安全性风险不相关。目前国内能自主生产的用于放射性诊断药物研制的放射性核素种类较少^[12],申报品种采用的均是具有国内或者国外人用经验的放射性核素(如¹⁸F、^{99m}Tc、⁶⁸Ga等)。对于这类包含非新放射性核素的放射性诊断药物,如果放射性核素已有充分的临床应用经验,一般可采用不具有放射性的受试物(替代物)开展重复给药毒性试验,同时需评估受试物代表性及对安全性评价的可能影响。如果替代物与临床试验拟用样品的药动力学特征不同,则毒性特征亦可能不同,此种情况下不建议采用替代物开展试验。

1.2.7 生殖毒性试验 欧美药品监管机构在放射

性诊断药物生殖毒性试验技术要求方面存在不同之处。EMA 监管文件中提出需关注放射性药物的生殖毒性风险,必要时还需开展生殖毒性试验^[9,13]。FDA 基于目标适应证人群特点、临床单次及较低剂量用药等因素豁免了多个品种的生殖毒性试验^[1]。理论上放射性核素产生的辐射具有生殖毒性风险,这种风险强弱可能与放射性核素的辐射衰变类型、生殖系统暴露剂量及暴露持续时间等因素有关。建议对放射性诊断药物的生殖毒性风险进行科学评估,说明书中列出相关信息,为临床使用提示风险。

1.2.8 致癌性试验 放射性诊断药物通常属于非经常使用或短期暴露药物,参考ICH S1A 指导原则要求^[14],一般不需开展致癌性试验,除非有其他相关因素。若非放射性组分具有警示结构,建议参考ICH 指导原则要求特殊考虑。

1.2.9 其他安全性试验 溶血性、刺激性、过敏性试验的目的是评价临床拟用制剂的安全性,可结合在扩展的单次给药毒性试验中考察溶血性、刺激性。需根据具体品种特点,评估免疫原性、光毒性、杂质毒性、新辅料毒性等。若存在特殊担忧可参考ICH M3(R2)要求进行评价。

1.2.10 辐射安全性评估 放射性诊断药物安全性评价应包括辐射安全性评估,在人体试验开展前,需基于已获得的非临床研究信息(通常为动物组织分布信息),估算人体辐射内照射吸收剂量及有效剂量。

1.3 征求意见情况

课题组在上述非临床技术要求的基本考虑与共识的基础上,进行梳理并补充完善形成指导原则征求意见稿,广泛征求业界意见。课题组收到并采纳了来自行业协会、学会、制药企业、医院等领域的反馈意见,包括技术要求类、概念类、措辞及文字错误类等,如删除辐射安全性中的中国参考人相关信息、修改放射性核素概念、修改非放射性组分范围的描述、删除简称“放诊药物”、修改“放射性剂量”措辞以便与“放射性照射剂量”区分、规范药动学检测时间点的描述、规范药动学样本放射性衰变校正相关要求的描述、更正物理半衰期及有效半衰期定义等。反馈意见中提出需在指导原则中明确非临床研究质量管理规范(GLP)要求、非临床安全性研究阶段性要求、单次给药毒性试验具体要求及适用条件等,因上述要求已在征求意见稿中明确,因此未再修改。

2 指导原则的主要内容及关注点分析

正式发布的指导原则正文包括概述、基本原

则、基本内容3部分,文末附有参考文献、名词解释。

第一章概述部分规定了指导原则的适用范围,解释性描述了该类药物的物质组成特点,提出了放射性核素、非放射性部分、配体或载体、非放射性组分等概念,这些概念的提出可与后面章节中各项非临床研究具体受试物要求相衔接。

第二章基本原则部分提出了该类药物非临床研究应遵循科学、合理、具体问题具体分析的原则,提出了制定非临床研究策略时需考虑的因素。该类药物的非临床研究应包含药效学、药动学、毒理学及辐射安全性评估。受试物要求方面除常规药物的要求外,考虑到该类药物采用的放射性核素通常为物理半衰期较短的核素,需要现用现配的制备特点,应基于辐射衰变规律计算实际给药时的放射性活度,应从物质质量、放射性两个角度阐述受试物质量特征。安全性研究的基本原则中,需关注常规毒理学试验表征的毒性特征、辐射相关安全性,强调了针对临床试验拟用样品和(或)上市样品中所有成分的潜在毒性进行整体评价的研究与评价思路。

第三章基本内容部分分项阐述了药效学研究、药动学研究及毒动学研究、毒理学研究、辐射安全性评估实施时的具体技术要求。

药动学和毒动学研究方面:未在指导原则正文中明确具体药动学和毒动学检测方法。对于在体内代谢稳定、不发生放射性解离的放射性诊断药物,通常推荐的药动学研究方法为取动物生物样本检测放射性。需注意的是,采用活体显像方法考察受试物药动学特征的研究方法,在获得目标组织暴露及分布特征时,易受到成像软件参数设置、旁器官辐射的干扰,因此在反映放射性药物体内药动学特征的准确性方面往往劣于直接取组织检测放射性的方法。以上是对两种研究方法的当前观点和认识,若出现改良性或新方法,将基于具体问题具体分析的原则进行评价。

关于非临床安全性研究策略及逻辑:应先从物质基础角度考虑安全性风险的可能来源,评估放射性核素的毒性、配体或载体的毒性。考虑到放射性药物开展非临床安全性研究的可操作性、放射防护的限制,以及结合国外上市产品研发及监管经验,通常可采用不具有放射性的替代物开展试验来表征部分毒性。在指导原则中对替代物、各项毒理学试验的受试物要求均提出了针对性建议。需注意,若采用替代物开展毒性试验,应提供支持性数据,

评估替代物能否代表临床拟用样品,目前对代表性的评估通常涉及物质基础、药理活性、药动学特征等方面的相似性。在一般毒理学试验中,指导原则纳入了扩展的单次给药毒性试验,需关注开展该试验的适用条件、受试物要求、试验设计(如检测指标、检测时间及频率、观察周期)等内容。安全性评估时,需综合所有已完成的非临床研究信息,评价是否能够表征临床试验拟用样品和(或)上市样品中的所有成分的整体毒性特征。

关于遗传毒性、生殖毒性、致癌性风险:需考虑到放射性核素产生的电离辐射固有的对遗传物质、细胞的损害作用,导致放射性诊断药物本身即可能引起遗传毒性、生殖毒性、致癌性风险。从物质基础考虑,当非放射性组分为新结构化合物时,从识别毒性特征的角度,需评估其遗传毒性、生殖毒性、致癌性,是否需开展试验及如何进行试验设计应具体问题具体分析。

3 非临床研究时间安排的当前考虑

基于指导原则中的技术要求,结合目前的审评实践经验、国外药品监管机构技术要求及上市药物研发情况,当前国内对含有已有人用经验的放射性核素的放射性诊断药物的非临床研究时间安排考虑如下,以下考虑仅代表当前观点和认识,随着科学技术的不断发展,相关内容将不断调整和完善。

3.1 用于支持I期临床试验申请的非临床研究

3.1.1 药理学 作用机制、动物活体显像、次要药理学试验。

3.1.2 药动学及毒动学 吸收试验、分布试验。应考虑到生物、物理及有效半衰期,并关注对药动学检测样品的放射性衰变校正。应比较药物放射性和非放射性部分的药动学特征是否一致。生物制品类药物若涉及多次给药,应考虑免疫原性。若配体或载体为新结构化合物,应考察其药动学和毒动学特征。

3.1.3 毒理学 安全药理学、单次给药毒性试验、重复给药毒性试验、制剂安全性试验。若非放射性组分为新结构化合物,应进行遗传毒性试验。可用扩展的单次给药毒性试验代替常规重复给药毒性试验,用于支持单次给药的I期临床试验申请。应至少开展一项临床拟用制剂的GLP体内毒理学试验。应进行辐射安全性评价,估算人体内照射吸收剂量和有效剂量。

3.2 用于支持II期临床试验的非临床研究

在“3.1”节内容的基础上,应参考ICH M3(R2)

的要求提供支持临床试验给药期限的重复给药毒性试验,受试物可使用不具有放射性的替代物。生物制品类药物应考虑免疫原性。

3.3 用于支持III期临床试验的非临床研究

在“3.1、3.2”节内容的基础上,药动学研究方面完成代谢试验和排泄试验。放射性核素具有生殖毒性风险,应进行科学评估。必要时开展光毒性试验。

3.4 用于支持上市的非临床研究

在“3.1、3.2、3.3”节内容的基础上,应参考ICH M3(R2)的要求提供支持临床拟用期限的重复给药毒性试验,受试物可使用不具有放射性的替代物。一般不需要开展致癌性试验。

3.5 其他

必要时开展杂质毒性、新辅料毒性等评估。

4 结语

放射性诊断药物是目前国内外发展较快的创新药细分领域。从国外上市新药临床应用经验来看,放射性诊断药物在精准靶向诊断严重威胁人类健康的恶性肿瘤、心脑血管疾病、神经退行性疾病领域具有独特优势,因此推动我国放射性诊断药物行业高质量发展对推动健康中国建设意义重大。

在现代药物研发模式下,非临床研究一直是引导药物从药学开发迈向临床研究过程的重要环节,对预测成药性及安全性具有重大价值。当前国内创新型放射性诊断药物研发处于活跃状态,放射性诊断药物在物质基础、生产工艺、适应证定位上的特殊性,决定了其非临床研究考虑有别于传统药物,无法完全参考传统药物非临床技术要求来开展研究。药品审评中心制订的《放射性体内诊断药物非临床研究技术指导原则》,系统全面地阐述了药品监管部门对该类药物非临床研究技术要求的当前观点和认识,明确了非临床研究的受试物要求,创新性地提出了在适当情况下可采用扩展的单次给药毒性试验替代重复给药毒性试验用于支持I期临床试验申请,明确了该类药物的辐射安全性评估、遗传毒性、生殖毒性、致癌性评价的国内监管考虑,为鼓励和促进该类药物治疗研发提供了支持。

在制定放射性诊断药物的非临床研究策略时,除参考已发布的指导原则外,还需遵循具体问题具体分析的原则,应以对药物物质基础、生产工艺的充分了解为前提,针对拟解决的临床问题(如立题、临床方案、适应证定位等)进行针对性设计,研究与评价过程中应基于已获得的信息进行有效性和安

全性的综合分析,综合评估获益风险比。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李艾芳, 光红梅, 王庆利. 美国近20年批准上市的放射性诊断药物的非临床研究评价概述 [J]. 中国新药杂志, 2021, 30(10): 865-870.
Li A F, Guang H M, Wang Q L. An overview of nonclinical study and evaluation of diagnostic radiopharmaceuticals approved for marketing in the United States in the last two decades [J]. Chin J New Drugs, 2021, 30(10): 865-870.
- [2] 张锦明, 杜进. 中国放射性药物制备的现状与展望 [J]. 同位素, 2019, 32(3): 178-185.
Zhang J M, Du J. Preparation of radiopharmaceuticals in China: Current status and prospects [J]. J Isotop, 2019, 32(3): 178-185.
- [3] 陈思, 史继云, 王凡. 加强我国核医学分子影像技术的自主创新发展 [J]. 中国科学: 生命科学, 2020, 50(11): 1192-1201.
Chen S, Shi J Y, Wang F. Strengthening the independent innovation and development of nuclear medicine molecular imaging in China [J]. Sci Sin Vitae, 2020, 50(11): 1192-1201.
- [4] EMA. Points to consider on the evaluation of diagnostic agents [EB/OL]. (2001-11-15)[2022-07-01]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/points-consider-evaluation-diagnostic-agents_en.pdf.
- [5] EMA. Guideline on radiopharmaceuticals [EB/OL]. (2008-11-26) [2022-07-01]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-radiopharmaceuticals-revision-1_en.pdf.
- [6] 何艳, 石勇平, 白玉. 放射性药物研发的药学研究技术要求探讨 [J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(4): 360-364.
He Y, Shi Y P, Bai Y. Discussion on pharmaceutical research technology requirements of radiopharmaceutical research and development [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2022, 38(4): 360-364.
- [7] FDA. Investigational New Drug Applications for Positron Emission Tomography (PET) Drugs Guidance [EB/OL]. (2012-12) [2022-07-01]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/investigational-new-drug-applications-positron-emission-tomography-pet-drugs>.
- [8] FDA. Developing Medical Imaging Drug and Biological Products Part 1: Conducting Safety Assessments [EB/OL]. (2004-06) [2022-07-01]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/developing-medical-imaging-drug-and-biological-products-part-1-conducting-safety-assessments>.
- [9] EMA. Guideline on the Non-clinical requirements for radiopharmaceuticals (Draft) [EB/OL]. (2018-11-22) [2022-07-01]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-non-clinical-requirements-radiopharmaceuticals-first-version_en.pdf.
- [10] 国家药品监督管理局药品审评中心. 放射性体内诊断药物非临床研究技术指导原则 [EB/OL]. (2021-02-25) [2022-07-01]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/1d9936fbd89d5e57b06bb748d36faa57>.
CDE, NMPA. Guidance on non-clinical studies of diagnostic radiopharmaceuticals [EB/OL]. (2021-02-25) [2022-07-01]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/1d9936fbd89d5e57b06bb748d36faa57>.
- [11] ICH. ICH M3(R2): Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals [EB/OL]. (2009-06-11) [2022-07-01]. <https://www.ich.org/page/multidisciplinary-guidelines>.
- [12] 薛岳, 徐广铎. 中国核技术应用产业发展现状 [J]. 同位素, 2021, 34(2): 97-103.
Xue Y, Xu G D. Development status of nuclear technology application industry in China [J]. J Isotopes, 2021, 34(2): 97-103.
- [13] 光红梅, 王庆利. EMA对放射性诊断药品的非临床评价要求介绍 [J]. 中国新药杂志, 2018, 27(18): 2111-2115.
Guang H M, Wang Q L. Introduction to EMA non-clinical evaluation of radiopharmaceuticals for medical diagnosis [J]. Chin J New Drugs, 2018, 27(18): 2111-2115.
- [14] ICH. ICH S1A: Need for Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals [EB/OL]. (1995-11-29) [2022-07-01]. <https://www.ich.org/page/safety-guidelines>.

[责任编辑 李红珠]