放射性治疗药物申报上市临床风险管理 计划技术指导原则

2025 年 1 月

目 录

一、前言	1
二、安全性说明.....	2
(一) 重要的已识别风险	3
(二) 重要的潜在风险	4
(三) 重要的缺失信息	5
三、药物警戒活动.....	6
(一) 常规药物警戒活动	7
(二) 额外的药物警戒活动.....	7
四、风险控制措施.....	8
(一) 常规风险最小化措施.....	8
(二) 特殊风险最小化措施.....	9
五、总结	9

一、前言

放射性治疗药物(Therapeutic radiopharmaceuticals)用于晚期肿瘤等人群疗效显著，是目前国内药物研发的热点，多种新靶点新核素的药物处于临床开发中，不同类型产品陆续申报上市。和其他药物不同，放射性治疗药物是利用放射性核素的衰变特性释放射线或粒子对病变细胞产生杀伤作用，从而达到治疗目的的一类药物^[1]，其不良反应特征及临床使用具有一定的特殊性。

放射性药物的辐射效应包括确定效应（如骨髓毒性）和随机效应（如致癌性）。放射性治疗药物不良反应从发生时间上可分为急性和迟发放射性毒性反应。由于放射性治疗药物在体内衰变需要一定时间，临床使用中还可能给非患者人群带来风险，包括直接参与处理药物的人群（如生产、物流、医护人员）以及间接接触的人群（如家属、护理人员）等。放射性治疗药物应根据产品的研究数据，参考同类产品的安全性特征等信息，在申报上市时制定科学合理的临床风险管理计划。

国家药品监督管理局（NMPA）已于2023年2月发布了《放射性体内治疗药物临床评价技术指导原则》，阐述了系统性给药的放射性治疗药物安全性特点及一般防护原则。为进一步明确该产品上市后如何进行临床风险管理，本指导

原则将针对上市后临床风险管理计划、说明书中安全性相关内容、患者指导手册的撰写提供具体指导意见。此外放射性药物在制定上市后临床风险管理计划时应同时参考国际人用药品注册技术协调会(ICH)制定的《E2E: 药物警戒计划》和我国发布的《“临床风险管理计划”撰写指导原则》等。

本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认识,不具有强制性的法律约束力。随着新技术的进展,本指导原则中的相关内容将不断完善与更新。应用本指导原则时,还请同时参考中国药品监管机构发布的其他相关指导原则。

二、 安全性说明

放射性治疗药物的临床风险是指药物临床使用过程中确定或者可能给患者及其他人群带来的风险,其基本特征已在《放射性体内治疗药物临床评价技术指导原则》第三部分进行阐述,本部分重点关注不同风险信号的识别和归类。

放射性治疗药物各组分及其关键属性,例如靶点分布、配体(例如靶点亲和力、特异性、生物分布、消除半衰期)、螯合剂(例如稳定性)、核素(例如辐射类型、辐射能、纯度、物理半衰期)等存在不同,会导致药物安全性特征既有共性又有其特殊性。放射性治疗药物的安全性特征包括急性毒性和迟发性毒性两方面^[1]。急性毒性通常在给药后短时间发生,采用常规的不良反应判定方法可以有效识别。而迟发性不良

反应需要相对较长时间的随访，且累积一定的样本量暴露才能收集到。因此临床试验申办者应结合放射性治疗药物的基本特征以及非临床研究结果、临床研究获得的人体安全性数据、同类产品安全性信息等，明确重要已识别风险、重要的潜在风险和重要的缺失信息，制定合理的上市后临床风险管理计划并不断调整，保证安全给药的同时降低与辐射相关的急性毒性、迟发毒性风险。

（一）重要的已识别风险

关于重要已识别风险的定义和一般判定标准请参考《“临床风险管理计划”撰写指导原则》相关内容。根据放射性治疗药物的特点和机制，不同药物的重要的已识别风险不同，主要包括但不限于以下内容：

1. 拟定适应症人群临床使用过程中观察到因靶器官或其他治疗效应出现的重要不良反应：如神经内分泌肿瘤中接受放射性药物治疗后由于肿瘤坏死导致细胞内激素或生物活性物质快速释放引发的内分泌危象；
2. 循环或者邻近器官辐射损伤：例如放射性药物在血液循环中的电离辐射可能会造成血液毒性，骨髓可能有不同程度的辐射吸收，应关注血液学毒性/骨髓抑制。神经内分泌肿瘤肝转移病灶可能在用药后出现肝脏辐射损伤风险；

3. 消除器官的辐射损伤: 例如经肾脏消除的小分子放射性治疗药物应重点关注肾毒性, 经肝脏代谢的产品应关注肝毒性, 经消化道排泄的药物可能有胃肠毒性等;
4. 部分正常组织表达靶点后由于结合药物导致的辐射损伤: 例如 PSMA 在唾液腺、泪腺表达, 接受治疗后患者会出现口干、干眼等症状。放射性骨靶向剂的骨折风险等;
5. 过敏反应: 部分患者可能会对治疗中使用的放射性药物产生过敏反应;
6. 生殖毒性: 放射性药物能产生辐射, 具有生殖毒性, 应根据适应症人群评估相应的风险^[3];
7. 遗传毒性: 放射性药物具有遗传毒性^[3]。

(二) 重要的潜在风险

当放射性治疗药物的某些重要安全性问题疑似与药物相关但因果关系未经证实时, 通常被归为重要潜在风险, 主要包括但不限于以下内容:

1. 长期器官相关性毒性: 例如经肾脏代谢的药物, 应关注慢性肾损伤, 例如肾衰竭、间质性纤维化等;
2. 长期血液学毒性: 例如迟发性骨髓毒性;
3. 继发性恶性肿瘤: 放射性药物具有致癌性风险, 通常发生在数年后^[1], 如骨髓增生异常综合征 (MDS) / 急性髓系白血病 (AML) 等;

4. 制备、存储、运输、分配、治疗、回收中相关工作人员接受到辐射风险；
5. 患者及家属、医护人员、实验室检测人员等意外的辐射暴露；
6. 临床研究中其他组间不平衡风险信号或者上市后出现的新的风险信号，需要进一步收集数据以明确是否为药物相关性的风险。
7. 临床前相关动物种属毒理学研究中发现潜在的、与研究药物可能相关的血液、组织或者器官毒性等。

（三）重要的缺失信息

放射性治疗药物临床研发中对某些安全性特征或者特定人群使用该产品的风险信息缺失的，且为临床用药所关注的，应考虑列为“重要缺失信息”，主要包括但不限于以下内容：

1. 特殊人群：老年人、儿童/青少年、孕妇及哺乳期妇女、肝功能受损人群、肾功能受损人群等。例如放射性治疗药物早期临床研究中通常入组轻、中度肾功能损伤的受试者，因此上市时产品用于重度肾功能损伤患者的风险尚不确定；
2. 临床研究中因为特殊原因排除的人群，例如心功能不全的受试者；

3. 已知和相关遗传多态性的亚组；
4. 不同种族间差异。

针对以上三种类别的风险信号，申办方可结合药物已有信息综合评价，合理评估不同风险的归类及临床意义后纳入上市后临床风险管理计划中，并持续进行完善。

对于放射性药物而言，在首次上市时由于暴露样本量及暴露时间长短等原因，某些发生率低的不良反应或者长期暴露下出现的风险信号难以充分评价。随着上市后药品安全性数据的不断积累，支持性证据不断加强，应适时调整某些重要风险信号的归类，包括重要潜在风险变更为重要已识别风险，并调整管控措施，包括修订说明书、标签及风险管理计划等。

当放射性治疗药物用于儿童/青少年人群时，管理计划中建议考虑持续监测以评估长期影响，例如对儿童生长发育的影响等。

三、药物警戒活动

药物警戒活动包括常规药物警戒活动和额外的药物警戒活动。与其他药品相同，放射性治疗药物上市后必须执行常规药物警戒活动。因放射性治疗药物重要的已识别/潜在风险中可能有不确定因素影响对风险的认知，或需要对重要缺失信息作进一步研究，因此应当考虑特殊的药物警戒活动。

（一）常规药物警戒活动

放射性治疗药物执行常规药物警戒活动应包括不良事件的收集、处理、随访、分析评估；不良反应和定期安全性更新报告的提交；临床试验中对可疑且非预期严重不良反应（SUSAR）和研发期间安全性更新报告（DSUR）的提交；对产品安全性特征的持续监测。放射性治疗药物应根据产品安全性特征有所侧重和调整，保证全面准确的收集和评价，必要时与监管机构及时沟通。

（二）额外的药物警戒活动

对已接受过放射性核素治疗的患者，根据其使用药物重要已识别风险、潜在风险及缺失信息，制定相应的额外的警戒活动。在任何情况下，都必须确保辐射的风险小于疾病本身的危险，并根据剂量学和急性毒性识别出有迟发性毒性风险的器官，且对此建议采用专门的长期计划加以监测、评估和分析，例如慢性肾毒性、骨髓增生异常综合征（MDS）/急性髓系白血病（AML）等。

由于不同的迟发性毒性发生时间有所差异，申办方在制定特殊药物警戒活动时应结合适应症人群等要素综合考虑，设定合理的观察期限，保证可以收集到相应信息。例如长期肾毒性随访至少为 1 年、继发性肿瘤随访可能会累计 10 年以上。申请人在药物研发初期应考虑长期安全性信息收集方

案，包括早期剂量探索人群等均可纳入长期随访研究中，提供更长时间内的安全性数据。

所有与国家药品监管机构协商后拟定的上市后研究（包括长期安全性研究）均应写入该部分内容中。

四、风险控制措施

风险最小化措施包括常规风险最小化措施和特殊风险最小化措施，上市许可持有人应该对风险最小化措施是否有效进行评估。由于某些器官的放射性毒性可能不可逆，因此早期的预防措施尤为重要。

（一） 常规风险最小化措施

放射性治疗药物的常规风险最小化措施包括通过说明书和标签等载体中相关项目如【用法用量】、【不良反应】、【注意事项】、【孕妇及哺乳期妇女】、【药物过量】、【禁忌】等部分传递药品存在的风险，并提供管理该风险的常规风险最小化措施的临床建议。放射性药物说明书撰写参考《放射性药品说明书规范细则》基本格式，内容撰写遵循药品说明书的一般原则，其中对放射性药品特殊要求应详细阐述。针对说明书相关内容建议参考附件一。当风险信息发生变化时，应及时更新说明书和标签。

（二）特殊风险最小化措施

为进一步降低放射性治疗药物的安全风险，保护患者，应采取特殊风险最小化措施。

申办方可开展医务人员的教育培训等工作，让所有使用药物的医护人员了解药物研究背景知识、注意事项、给药方法、临床操作流程，提高防范意识。如果针对放射性药物的使用有较高技术要求，需采取额外的风险控制措施，例如仅限于经过培训且持有相关证书的医师操作。

为了更好的指导患者使用放射性治疗药物，建议申办方提供患者使用手册。手册中应针对放射性药物的安全性信息采用通俗易懂的语言予以描述，包括药物基本信息及使用范围、患者治疗前需了解的信息、给药前、给药期间及给药后的注意事项等重要信息，具体模板详见附件二。申办方可根据药物的适应症人群、不同核素防护要求等对手册内容进行相应调整。当安全性信息变化或者出现新的不良反应时，需考虑对培训材料及患者使用手册进行评估和适时更新。

五、总结

放射性体内治疗药物是近年来肿瘤等治疗领域研发的热点，可以为患者提供更加有效的治疗选择。如何在不断提高药物有效性的同时最大限度的降低辐射相关毒性是临床开

发的核心。在放射性治疗药物的获益-风险评价中，需要结合放射性药物的特点特别是长期毒性反应考虑。由于某些器官毒性可能是不可逆的，因此早期预防措施尤为重要。申办方应不断提高药物风险防控主体责任意识，持续不断地完善风险管理计划，切实保障患者的用药安全。

参考文献

- [1] 国家药品监督管理局.《放射性体内治疗药物临床评价技术指导原则》. 2023年2月.
- [2] 国家药品监督管理局.《“临床风险管理计划”撰写指导原则》. 2021年12月.
- [3] 国家药品监督管理局.《放射性治疗药物非临床研究技术指导原则》. 2024年1月.

附件一：说明书相关内容

说明书中安全性相关项目的撰写建议如下：

1、【用法用量】

重要安全性说明

本品是一种放射性药物，应采取适当的安全措施来减少辐射暴露（参见【注意事项】）。处理本品时应使用防水手套和有效的防辐射屏蔽。

只有经过放射性药物处理培训并熟悉潜在辐射影响的医生才能开具处方并使用放射性治疗药物。此项下应包含使用、处置的相关说明。

患者识别

如果需要使用放射性诊断试剂筛选病人，应予以详细说明。

预处理（如适用）

例如止吐药、是否合并使用氨基酸溶液输注等信息。

配制说明

应根据不同放射性核素的特性对配制时的步骤及注意事项进行详细说明。

关于给药方案、剂量调整、特殊人群（老年人、儿童/青少年、肝功能受损人群、肾功能受损人群）等内容撰写与其他药品相同。

2、【不良反应】

应当客观详细列出放射性治疗药物的不良反应，并按不良反应的严重程度、发生的频率或症状的系统性列出。按照临床试验期间和上市后不良反应分别列出。具体可参考说明书撰写相关指导原则。

3、【注意事项】

首先需要注明放射性治疗药物具有辐射风险，例如发生继发性肿瘤风险。应根据良好的辐射安全实践建立患者使用指南，提供治疗前后的辐射预防措施以减少对患者及其接触者的辐射暴露，特别是在治疗后与家庭成员的近距离接触的时间限制说明。

其次应根据放射性治疗药物的相关风险列出注意事项。该项目应包括需要特别警惕的严重或有其它临床意义的不良反应的警告和注意事项。应描述各项不良反应的临床表现、后果以及流行病学特点（如发生率、死亡率和风险因素等）、识别、预防和处理。这些信息会影响是否决定处方给药、为确保安全使用药物对患者进行监测的建议，以及可采取的预防或减轻损害的措施。

4、【孕妇及哺乳期妇女用药】

避孕：放射性治疗产品被认为具有遗传毒性，因此，在使用过程中需要采取高效避孕措施。具体避孕时间计算参见相关指导原则^[1]。

妊娠：放射性治疗产品被认为具有胚胎毒性。介绍产品

是否有早期数据以及潜在风险，对妊娠或可能妊娠的女性是否使用放射性治疗产品给予建议。

哺乳：介绍产品是否有早期数据以及潜在风险，并对用药期间及用药后何时哺乳给予建议。

生育力：列出对男性及女性生育力的影响，包括累计放射剂量、短期及长期风险。

5、【药物过量】

可列出剂量探索过程中最大的暴露剂量下安全性情况。如果因意外而过量，可采取的一般支持性治疗措施，包括监测潜在的不良反应。

6、【禁忌】

当临床中有禁忌使用的情形时一并列出，例如对某些成分可能会有过敏反应的禁忌说明。

7、【儿童用药】

如有儿童适应症，可描述临床研究情况，以及与成人应用的差异，注明潜在的长期风险。

8、【老年用药】

可概括临床试验中不同年龄段老年人接受治疗的安全性情况。

附件二：患者使用手册模板（以β粒子为例）

一、药物基本信息及使用范围

1. 明确药物靶点、基本原理、人群以及伴随诊断情况
2. 治疗间隔及周期
3. 给药方式

二、患者治疗前需要了解的信息

1. 禁用
2. 警告和注意事项
3. 儿童和青少年
4. 避孕、妊娠、哺乳、生育力（女性）
5. 避孕、生育力（男性）
6. 驾驶和操作机器
7. 特殊成份（例如含钠）

三、给药前、给药期间和给药后需要了解的内容

1. 明确放射性风险
2. 给药前措施：大量饮水等（如适用）
3. 给药过程中：例如同时输注氨基酸溶液
4. 给药后：
 - 1) 给药后须在防辐射场所隔离，并经专业医师评估后决定是否出院
 - 2) 常见不良反应的防护及处理措施
 - 3) 明确与家庭成员、特殊人群（儿童、孕妇）短暂接触中

防护措施（如适用）

4) 明确夜间休息时与家庭成员、特殊人群（儿童、孕妇）

防护措施（如适用）

5) 如何使用厕所以避免污染

6) 淋浴和洗衣

5. 护理人员防护措施

6. 废物处置建议

7. 住院治疗和急救护理

8. 其他注意事项

例如出行、就医等

9. 不良反应报告