

放射性核素偶联药物的非临床安全性评价关注要点

周子怡, 黄芝瑛*

中山大学 药学院, 广东 广州 510006

摘要: 放射性核素偶联药物 (RDCs) 是一类将放射性同位素与药物分子结合的化合物, 该类药物在体内起效时会借助其独有的内照射有效杀伤肿瘤细胞, 且具有远端效应以及旁观者效应, 在治疗扩散性肿瘤时具有较大应用潜力。根据所结合的核素用途, 放射性核素偶联药物可分为诊断用和治疗用 2 大类。国际药物监管相关机构如国际人用药品注册技术协调会 (ICH)、美国食品药品监督管理局 (FDA)、欧洲药品管理局 (EMA) 以及中国国家药品监督管理局 (NMPA) 和国际原子能机构 (IAEA) 等分别制定了相应的指导原则以规范其非临床安全性评价过程, 综合分析各指导原则的异同; 同时解读 2018—2024 年 FDA 批准的治疗用 RDCs 非临床安全性评价的要点和异同, 为开展治疗用 RDCs 的非临床安全性研究提供参考。

关键词: 放射性偶联药物; 非临床安全性评价; 指导原则; 发展现状; 肿瘤治疗

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2025)07-2048-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.07.031

Key points in non-clinical safety evaluation on radionuclide drug conjugates

ZHOU Ziyi, HUANG Zhiying

School of Pharmaceutical Sciences, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510006, China

Abstract: Radionuclide drug conjugates (RDCs) are compounds that link radioactive isotopes with drug molecules, RDCs are designed to effectively kill tumor cells *in vivo* by harnessing their unique internal radiation exposure. Additionally, they exhibit abscopal effects and bystander effects, demonstrating significant potential for treating disseminated tumors. According to the purpose of the linked isotopes, radionuclide drug conjugates can be classified into diagnostic and therapeutic categories. International drug related regulatory agencies such as FDA, EMA, NMPA, and IAEA have issued corresponding guidelines to standardize the non-clinical safety evaluation process. This review comprehensively analyzes the similarities and differences among these guidelines and interprets the key points and differences in non-clinical safety evaluations on radiotherapeutic drugs approved by the FDA from 2018 to 2024, providing a reference for conducting non-clinical safety evaluations on therapeutic radionuclide drug conjugates.

Key words: radionuclide drug conjugates; non-clinical safety evaluation; guidelines; development status; tumor therapy

放射性核素偶联药物 (RDCs) 是一类将放射性同位素与药物分子结合的化合物, 通常由放射性核素、靶向配体以及连接二者的连接臂-螯合剂复合物 3 部分组成^[1]。该类药物在体内起效时会借助其独有的内照射有效杀伤肿瘤细胞, 且具有远端效应以及旁观者效应, 在治疗扩散性肿瘤时具有较大应用潜力^[2]。与传统药物不同, RDCs 的连接臂-螯合剂复合物部分在接触癌细胞时无需断裂, 在保障了较高的安全性和稳定性的同时也减低了对正常组织的毒性^[3]。

1 RDCs 概况

根据所结合的核素用途, RDCs 可分为诊断用

和治疗用 2 大类^[4]。随着放射性核素开发进程的不断推进和放射性核素标记技术的进步, 治疗用 RDCs 在精准治疗方面展现出不凡的潜力。其将放射性同位素与特定的单克隆抗体或肽类分子结合, 这些抗体和肽分子能够靶向识别癌细胞上表达的特定标记物或受体, 给药时通过血液循环输送到靶向癌变部位, 与癌细胞结合后辐射直接损伤肿瘤细胞及其周围环境, 从而实现高度特异性的治疗, 提高疗效的同时减少传统化疗所带来的不良反应。225Ac-PSMA-617 是一种用于治疗晚期去势抵抗性前列腺癌的 RDCs, 虽然还未通过美国食品药品监

收稿日期: 2024-12-20

作者简介: 周子怡, 女, 硕士研究生, 研究方向为药物安全性评价。E-mail: zhouzy87@mail2.sysu.edu.cn

*通信作者: 黄芝瑛, 男, 教授, 研究方向为药物安全性评价。E-mail: hzhiying@mail.sysu.edu.cn

督管理局 (FDA) 的批准上市, 但相关临床试验结果显示其对应组的患者疗效显著, 特定指标前列腺特异性抗原下降最大为 50%^[5]。

由于兼具放射性核素的高度靶向性及强效的治疗作用, 目前治疗性 RDCs 已成为治疗恶性肿瘤的新突破点, 其对应的研究热点主要集中在发掘肿瘤靶点及优化特异性分子载体方面, 针对前列腺特异性膜抗原 (PSMA) 和生长抑素受体 (SSTR) 开展研究是主流方向。PSMA 是一种在前列腺癌细胞表面大量表达的跨膜蛋白, 因其在前列腺癌组织中的特异性高度表达成为了靶向治疗的理想选择和 RDCs 研究中的重要靶点之一。Parsi 等^[6]通过总结已有的临床前模型初步验证了 PSMA 靶向的 RDCs 的有效性, 结果表明该类药物能显著改善前列腺癌患者的生活质量, 在晚期患者中效果更为明显。SSTR 可与生长抑素激素结合, 调控体内的多个生

理过程, 因此在内分泌肿瘤和神经内分泌肿瘤的靶向治疗中得到了广泛的应用。目前已有的研究表明 SSTR 靶向的 RDCs 可以精确定位神经内分泌肿瘤细胞, 在提高疗效的同时也一定程度上减少其相应的不良反应^[7]。

诺华公司主导研发的两款 RDCs 产品 Lutathera (177Lu-dotatate) 和 Pluvicto (177Lu-PSMA-617), 在 2023 年的全球销售额分别达到了 6.05 亿美元和 9.8 亿美元^[8]。目前国内也有医药公司在研发 RDCs^[8], 广东瑞迪奥科技有限公司自主研发的 SPECT/CT 肿瘤显像剂 99mTc-3PRGD2 为中国首个自主研发的核医学 1 类创新药, 已完成用于肺部肿瘤良恶诊断及淋巴结转移诊断的 III 期临床试验^[9]。近年来国内尚无治疗用 RDCs 批准上市, 2018—2024 年美国 FDA 批准上市的治疗用 RDCs 基本情况见表 1。

表 1 FDA 已批准上市的治疗用 RDCs (2018—2024 年)^[10]

Table 1 FDA-approved therapeutic RDCs for marketing (2018—2024)^[10]

药物名称 (商品名)	出品公司	靶向受体/部位	适应证	批准日期
177Lu-DOTATATE (Lutathera)	Novartis	SSTR2	GEP-NENs	2018 年 1 月
177Lu-PSMA-617 (Pluvicto)	Novartis	PSMA	前列腺癌	2022 年 3 月

SSTR2-生长抑素受体 2; GEP-NENs-胃肠胰神经内分泌肿瘤; PSMA-前列腺特异性膜抗原。

SSTR2-somatostatin receptor 2; GEP-NENs-gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms; PSMA-prostate specific membrane antigen.

2 与 RDCs 相关的非临床安全性研究指导原则

治疗用 RDCs 的非临床安全性评价是其药物开发过程的关键环节。国际人用药品注册技术协调会 (ICH)、FDA、欧洲药品管理局 (EMA)、国际原子能机构 (IAEA) 以及中国国家药品监督管理局 (NMPA) 分别发布了治疗用 RDCs 的非临床安全性评价指导原则, 旨在确保 RDCs 的安全性和有效性。

2.1 ICH

作为通用的国际指导原则, ICH S6 (R1) 和 S9 对生物技术衍生药物和抗癌药物的非临床安全性评价提出了具体的要求, 这些指导原则同样适用于治疗用 RDCs。其中 S9 指导原则提供了设计非临床研究的建议, 以支持癌症患者临床试验的发展。

S9 指导原则强调在进行首次人体试验前^[11], 初步探究药物的作用机制和抗肿瘤活性。这些研究有助于确定试验动物种类、初始剂量选择和生物标志物选择; 在安全药理学方面, 重点评估药物对心血管、呼吸和中枢神经系统等重要器官功能的影响; 通常不需要单独进行, 而是在一般毒理学研究中纳入相关终点。在毒理学方面, S9 指导原则强调毒性

研究应尽可能接近临床给药方案, 评估药物的最大耐受剂量 (MTD) 和剂量限制毒性 (DLT), 不一定需要确定无观察到不良反应剂量 (NOAEL)。

2.2 FDA

FDA 发布了多个与 RDCs 相关的指导原则, 包括《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》和《基于单抗的放射性药物指导原则》等^[12]。

FDA 的指导原则侧重于确保药物在进入临床试验前完成了充足的非临床研究。非临床研究包括毒理学、药动学和药效学研究, 旨在评估 RDCs 的潜在毒性、药物代谢途径以及对靶向和非靶向组织的影响。

针对毒理学研究, FDA 鼓励遵循药物非临床研究质量管理规范 (GLP) 进行毒理学研究, 以确保数据的完整性和可溯源性^[13]。在一般毒理学研究方面, FDA 建议对 RDCs 的放射性部分和配体分别评估其毒性, 并推荐进行重复给药毒性研究以支持上市申请。而针对遗传毒性、生殖和发育毒性和致癌性, FDA 则要求提供相关研究数据或进行科学豁免^[14];

在主要药效学方面, FDA 要求申请方开展概念验证研究以证实药物的肿瘤摄取和抗肿瘤活性。需要开展研究的项目包括体外靶标结合和抗肿瘤活性实验; 在安全药理学方面, 不需要单独开展心血管、呼吸系统和中枢神经系统安全性研究, 但可以在进行毒理学和生物分布研究时将其纳入相关终点^[14]。

在药动学方面, FDA 强调应详细评估药物在各类组织, 尤其是在摄取量可能较高的组织(如肿瘤或其他特定器官靶标)中的分布。鉴于该类药物经过正常细胞机制代谢后, 还可能由于同位素的放射性衰变生成放射性代谢产物, 因此 FDA 建议在代谢研究中进一步评估这些代谢产物的潜在生物积累或毒性。此外 FDA 还重视对 RDCs 排泄途径的评估, 尤其是以肾脏为代表的敏感器官。这是因为该类药物可能会在肝肾等器官中积累, 进而影响应用时的长期安全性。

在药效学研究方面, FDA 建议针对一个特定物种开展单剂量动物生物分布和剂量范围确定研究, 在设置采样时间时需要考虑核素的放射性衰变及其半衰期可能产生的影响。在测定受试药物在各靶器官中的积累量时, 应根据其结果绘制对应的时间积分活度曲线, 以客观预测其在人体中可能的放射暴露量。FDA 还规定在首次开展临床试验时, 应根据非临床研究的数据, 在合理评估放射量的基础上选择首次人体试验(FIH)剂量^[14]。

2.3 EMA

欧盟目前遵循 ICH M3 (R2) 指南, 该指南主要针对放射性药物的非临床安全性研究^[13]。2018 年 11 月, EMA 发布了《Guideline on the non-clinical requirements for radiopharmaceuticals》草案, 该文件突出强调了基于风险的非临床研究方法, 并考虑了放射性药物靶向结构的高度变异性。在法规框架方面, EMA 指导原则的适用范围涵盖了诊断和治疗性 RDCs, 要求申请方开展详细的非临床研究以支持临床试验和市场授权申请。EMA 强调应开展放射性药物的非放射性部分和放射性部分的综合安全评价, 还特别关注放射性药物的辐射防护和辐射剂量评估部分。此外针对该类药物存在辐射诱发毒性的风险, EMA 建议关注非放射性部分的药理学和毒理学特性^[15]。

在毒理学研究方面, EMA 和 FDA 的要求比较接近。但 EMA 不建议进行遗传毒性研究, 如有相关数据, 应提供相应的构效关系评估报告。对于高

放射性药物, 通常可以豁免生殖毒性和致癌性研究, 因为已知其辐射特性会引起 DNA 损伤。

EMA 的指导原则也包括与 GLP 相关的要求, 确保在毒理学研究中数据的完整性及可溯源性。不过与 FDA 相比, 欧盟指导文件更强调毒理学研究应遵循 GLP 原则^[13]。

2.4 IAEA

在非临床安全性评价和剂量评估方面, IAEA 的要求与 FDA、EMA 一致, 不过 IAEA 提出了特殊的伦理考虑: 遵循“3R”原则(减少、优化和替代动物实验), 提倡采用替代方法。IAEA 鼓励科学合理减少动物实验, 以满足伦理方面的要求。此外 IAEA 还特别关注放射性部分引起的辐射毒性, 并要求申请方提供相应的风险评估策略^[16]。

2.5 NMPA

2024 年 1 月, 国家药品监督管理局药品审评中心(CDE)发布了《治疗用放射性核素偶联药物非临床研究技术指导原则》^[17]。该指导原则在毒理学研究方面要求从一般毒性研究、生物分布研究以及遗传毒性和生殖与发育毒性 3 方面开展: 一般毒性研究要求提供全面的毒性研究数据, 包括多个剂量水平和多种动物模型的研究; 生物分布研究则需要进行放射性药物在不同组织中的分布和代谢研究; 开展遗传毒性和生殖与发育毒性要求提供相关数据或进行科学豁免。此外 NMPA 强调非临床研究的全面性和科学性, 要求遵循国际标准和国家法规, 确保药物研发过程的合规性。

2.6 比较与见解

所有指导原则都强调毒理学研究的重要性并关注放射性药物的综合安全评价。不过差异点在于: ICH S9 指导原则特别关注抗癌药物的非临床研究, 强调开展与临床试验紧密相关的毒理学评价, 并提供了灵活可行的研究设计建议。FDA 强调在开展 FIH 前其相应的非临床数据的重要性, 并针对剂量选择问题作出了详细指导。EMA 对放射性药物非放射性部分的毒性评估部分更为看重, 并制定了其相对应的详尽全面的非临床研究程序。IAEA 重点关注放射性部分的毒性评价, 并在剂量测定和生物分布研究方面提出了详细建议。而 NMPA 对一般毒性评价等毒理学研究的要求则更全面且严格。

3 国外上市治疗用 RDCs 的非临床安全性研究解读

相关实验系统的选用是开展治疗用 RDCs 非临床安全性研究的关键, 表 2 总结了 2018—2024 年

表 2 2018—2024 年通过 FDA 批准的治疗用 RDCs 开展的非临床安全性评价实验系统比较

Table 2 Comparison of experimental systems for nonclinical safety evaluation of therapeutic RDCs approved by FDA from 2018 to 2024

实验类型	实验系统	Lutathera	Pluvicto
药效学研究	CA20948 肿瘤负载 Lewis 大鼠	+	—
	PSMA 阳性肿瘤的 CD-1 小鼠	—	+
	SD 大鼠	—	—
药动学研究	SD 大鼠	+	+
	Beagle 犬	+	—
	Göttingen 小型猪	—	+
组织分布研究	SD 大鼠	—	—
	Lewis 大鼠	+	—
	小鼠	—	+
	Beagle 犬	—	—
	新西兰白兔	—	—
安全药理学研究	SD 大鼠	+	+
	Beagle 犬	+	—
	Göttingen 小型猪	—	+
一般毒性研究	SD 大鼠	+	+
	Beagle 犬	+	—
	Göttingen 小型猪	—	+
遗传毒性研究	大肠杆菌 (Escherichia coli) 菌株	+	—
	鼠伤寒沙门氏菌 TA98 和 TA100 菌株	+	—
	小鼠 (CD-1) 骨髓细胞	+	+
	人外周血淋巴细胞	—	—
	SD 大鼠	—	—
生殖和发育毒性研究	SD 大鼠	+	未开展实验
	新西兰白兔	+	

+ -应用; — -未应用。

+ -applied; — -not applied.

通过 FDA 批准的治疗用 RDCs 已开展的非临床安全性研究所用的实验系统^[18-19]。

由表 2 可见, 在进行一般毒性研究时, 通常会选用 SD 大鼠和 Beagle 犬作为实验系统开展相应实验, 但也可以选择和人类比较接近的 Göttingen 小型猪进行, 例如在开展 Pluvicto 的一般毒性研究时就选用了 Göttingen 小型猪作为实验对象。Göttingen 小型猪因其在生理、解剖和代谢特性等方面与人类相似度较高, 目前已广泛应用于实验, 且其相应研究结果的可重复性和标准化程度也较高。

根据 ICH S9 指导原则^[1], 针对治疗晚期癌症的放射性药物, 不需要进行生殖毒性研究来支持其上市申请。这是因为放射性药物对发育中胎儿的风险在文献中已经得到了充分的描述。但 Lutathera 选用 SD 大鼠和新西兰兔进行生殖和发育毒性研究也

有其特殊的考虑: 针对 Lutathera 而言, 虽然其生殖毒性风险已在文献中得到证实, 开展相应非临床研究可能是为了达到监管机构或科学领域特定的数据需求。Lutathera 是以放射性核素 Lu177 为基础的药物, 因此具有明显的放射性及局部释放高能量特性, 而胚胎和胎儿中快速分裂的细胞对辐射极其敏感, 可能导致畸形或流产; 而且该药可能会直接或间接影响生殖腺功能, 甚至影响患者的后代^[20], 因此需要进行更全面的研究以确保其安全性。而 SD 大鼠和新西兰兔因其生殖系统对外源物质的敏感性常作为毒理学研究模型以评估潜在的发育毒性和生殖毒性。这 2 种动物具有不同的代谢路径和生殖生理学, 结合使用这 2 种动物模型开展生殖和发育毒性研究可提供全面可靠的数据, 进一步评估 Lutathera 存在的潜在生殖毒性风险。

4 结语与展望

自 2018 年以来, 治疗用 RDCs 在肿瘤治疗领域取得了显著突破, 被公认为最具潜力且效果最佳的核素肿瘤治疗药物^[21]。目前其在临床上广泛用于治疗癌症骨转移、前列腺癌、肝癌和甲状腺癌等恶性肿瘤, 并展现出巨大的治疗潜力。随着治疗用 RDCs 研发进程的持续推进, 将满足潜在的集核素诊疗一体化的临床需求, 从而促进放射性药物行业高质量发展^[22]。

在 RDCs 安全性评价的各环节中, 如何处理热药和冷药是最核心的环节。冷药是 RDCs 的非放射性或衰变形式, 主要应用于非放射性背景实验和初步药动学研究, 而热药则用于评估药物的辐射效应和靶向性^[23]。二者的协同研究能优化药物配方, 并提高放射标记的效率。选择冷药时应注意其化学结构及药理特性需与热药保持一致, 确保其非放射性研究结果对热药具有直接参考意义; 在非放射性研究中尤其是在放射性标记条件下能够模拟热药的稳定性。此外还要兼顾其在实验室中的成本效益和易用性^[24]。

在分阶段实验中, 冷药通常用于初步研究中药物的化学分析、非放射性药动学研究以及初步的毒性评估方面, 这一阶段的主要目的是了解药物的药动学过程, 确保药物在进入人体后能安全有效地作用于靶点^[25]。由于该阶段通常不涉及放射性物质, 因此可以避免对实验对象产生潜在危害。在优化冷药实验的基础上, 使用热药开展放射性分布、剂量学分析以及靶向性验证, 可以更准确地评估药物在靶点组织中的积累、清除速率以及与靶点的结合能力。冷药和热药的联合实验设计可以检测标记放射性同位素的药物是否与冷药在体内表现出相同的药动学特征, 以及药物的生物分布和靶向效果是否受到影响。在此过程中冷药用于测定基线数据, 而热药则通过放射性追踪探究药物在体内的靶向性和分布规律。此外在进行剂量调整与对照设计试验时, 冷药可用于优化包括剂量响应曲线在内的非放射性实验参数, 在小剂量辐射暴露实验应用热药评估药物的靶向性和安全性。冷药优化非放射性研究, 用热药验证放射性性能, 不仅能兼顾实验的安全性和经济性, 还能为开发 RDCs 提供高效的实验设计路径^[26], 因此在研发治疗用 RDCs 的过程中其重要性与日俱增。

作为药物研发的重要环节之一, 目前日益火热

的治疗用 RDCs 研发项目也增加了非临床安全性评价的挑战性。治疗用 RDCs 的非临床安全性评价是一个多学科交叉的综合领域, 需严格参照各项指导原则。由于国内相关的非临床研究积累的经验有限, 需随时关注治疗用 RDCs 非临床安全性评价的药物通用性与放射特殊性, 作好实验系统的选择、观察指标的设定及放射防护, 为其临床试验申请或上市申请提供非临床数据支持。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Nurhidayah W, Setyawati L U, Daruwati I, et al. Future prospective of radiopharmaceuticals from natural compounds using iodine radioisotopes as theranostic agents [J]. *Molecules*, 2022, 27(22): 8009.
- [2] 董国生, 陈欣, 李可欣, 等. 放射性核素偶联药物的研究进展及临床应用 [J]. *药学进展*, 2023, 47(5): 324-336.
Dong G S, Chen X, Li K X, et al. Research progress and clinical application of radionuclide drug conjugates [J]. *Prog Pharm Sci*, 2023, 47(5): 324-336.
- [3] 刘丹, 李修齐, 刘书鹏, 等. 放射性核素偶联药物: 中国 15 年研发进程及最新政策支持 [J/OL]. *协和医学杂志*, 2024: 1-9. (2024-09-30). <https://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?filename=XHYX20240929001&dbname=CJFD&dbcode=CJFQ>.
Liu D, Li X Q, Liu S P, et al. Radionuclide-coupled drugs: 15-year R&D process and latest policy support in China [J/OL]. *China Ind Econ*, 2024: 1-9. (2024-09-30). <https://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?filename=XHYX20240929001&dbname=CJFD&dbcode=CJFQ>.
- [4] 洪浩. 放射性核素偶联药物研发的优势与挑战 [J]. *药学进展*, 2023, 47(5): 321-323.
Hong H. Advantages and challenges of radionuclide coupled drugs development [J]. *Prog Pharm Sci*, 2023, 47(5): 321-323.
- [5] Murciano-Goroff Y R, Suehnholz S P, Drilon A, et al. Precision oncology: 2023 in review [J]. *Cancer Discov*, 2023, 13(12): 2525-2531.
- [6] Parsi M, Desai M H, Desai D, et al. PSMA: A game changer in the diagnosis and treatment of advanced prostate cancer [J]. *Med Oncol*, 2021, 38(8): 89.
- [7] Kwekkeboom D J, de Herder W W, Krenning E P. Somatostatin receptor-targeted radionuclide therapy in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2011, 40(1): 173-185, ix.

- [8] 郭婷. 放射性药物研发方兴未艾 [N]. 中国医药报, 2024-06-04(1).
Guo T. Radiopharmaceutical research and development is in the ascendant [N]. China Medical News, 2024-06-04(1).
- [9] Xiao L M, Yu S P, Xu W N, et al. ^{99m}Tc-3PRGD2 SPECT/CT imaging for diagnosing lymph node metastasis of primary malignant lung tumors [J]. Korean J Radiol, 2023, 24(11): 1142-1150.
- [10] 杜春燕, 赵琪, 张艺哲, 等. 放射性治疗药物的非临床安全性评价策略探讨 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2022, 36(12): 951-960.
Du C Y, Zhao Q, Zhang Y Z, et al. Discussion on nonclinical safety evaluation strategies for radiotherapeutic drugs [J]. Chin J Pharmacol Toxicol, 2022, 36(12): 951-960.
- [11] ICH. Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals S9 [EB/OL]. (2009-10-29) [2024-12-16]. https://database.ich.org/sites/default/files/S9_Guideline.pdf
- [12] 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.
Li J G, Qin X J, Hu B, et al. Research status and prospect of radiopharmaceuticals [J]. Chin J Pharmacovigil, 2019, 16(1): 27-31.
- [13] Schwarz S W, Decristoforo C. US and EU radiopharmaceutical diagnostic and therapeutic nonclinical study requirements for clinical trials authorizations and marketing authorizations [J]. EJNMMI Radiopharm Chem, 2019, 4(1): 10.
- [14] 晓子 蜂, 達也 東, 細野 真, et al. FDA ガイダンス「Oncology therapeutic radiopharmaceuticals: Nonclinical studies and labeling recommendations guidance for industry」の日本語訳および補足説明 [J]. レギュラトリーサイエンス学会誌, 2022, 12(2): 161-177.
- [15] EMA. Guideline on the non-clinical requirements for radiopharmaceuticals [EB/OL]. (2018-11-15) [2024-12-16]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-non-clinical-requirements-radiopharmaceuticals-first-version_en.pdf.
- [16] IAEA. Guidance for preclinical studies with radiopharmaceuticals [EB/OL]. (2023-01) [2024-12-16]. https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/PUB2031_web.pdf.
- [17] 国家药品监督管理局药品审评中心. 放射性治疗药物非临床研究技术指导原则 [EB/OL]. (2024-01-22) [2024-12-16]. <https://www.cde.org.cn/main/news/view/InfoCommon/2f4e2951d43d57ed4d0313f820e26be5>.
- [18] FDA. Lutathera (lutetium Lu 177 dotatate): multi-discipline review [EB/OL]. (2018-01-25) [2024-12-16]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/208700Orig1s000MultidisciplineR.pdf.
- [19] FDA. Pluvicto (177Lu-PSMA-617): Multi-discipline review [EB/OL]. (2021-07-29) [2024-12-16]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2022/215833Orig1s000MultidisciplineR.pdf.
- [20] Prado-Wohlwend S, Bernal-Vergara J C, Utrera-Costero A, et al. Peptide receptor radionuclide therapy with [¹⁷⁷Lu] Lu-DOTA-TATE [J]. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (Engl Ed), 2022, 41(1): 55-65.
- [21] 单保恩. 后 PD-1/PD-L1 抑制剂时代肿瘤治疗展望 [J]. 肿瘤防治研究, 2023, 50(9): 833-841.
Shan B E. Prospect of tumor treatment in the post-PD-1/PD-L1 inhibitor era [J]. Cancer Res Prev Treat, 2023, 50(9): 833-841.
- [22] 曾馨莹, 文雪君, 郭志德, 等. 放射性药物联合免疫检查点抑制剂协同抗肿瘤研究新进展 [J]. 协和医学杂志, 2023, 14(4): 680-690.
Zeng X Y, Wen X J, Guo Z D, et al. Advances in synergistic antitumor effects of radiopharmaceuticals combined with immune checkpoint inhibitors [J]. Med J Peking Union Med Coll Hosp, 2023, 14(4): 680-690.
- [23] Bolcaen J, Kleynhans J, Nair S, et al. A perspective on the radiopharmaceutical requirements for imaging and therapy of glioblastoma [J]. Theranostics, 2021, 11(16): 7911-7947.
- [24] Hur M C, Jin S W, Roh M S, et al. Classification of lacrimal punctal stenosis and its related histopathological feature in patients with Epiphora [J]. Korean J Ophthalmol, 2017, 31(5): 375-382.
- [25] Funeh C N, Bridoux J, Ertveldt T, et al. Optimizing the safety and efficacy of bio-radiopharmaceuticals for cancer therapy [J]. Pharmaceutics, 2023, 15(5): 1378.
- [26] Salih S, Alkathieri A, Alomaim W, et al. Radiopharmaceutical treatments for cancer therapy, radionuclides characteristics, applications, and challenges [J]. Molecules, 2022, 27(16): 5231.

[责任编辑 刘东博]