

放射性标记人体物质平衡研究 技术指导原则

2024年1月

目 录

一、前言	1
二、总体考虑	2
(一) 研究目的	2
(二) 适用范围	2
(三) 开展时机	3
三、研究的设计和和实施	3
(一) 研究设计	3
(二) 受试人群	4
(三) 放射性给药剂量和放射性标记位点	4
(四) 研究给药剂量	5
(五) 给药途径和制剂	5
(六) 口服药物的绝对生物利用度	6
(七) 样品收集和处理	6
(八) 原形药和代谢产物	7
(九) 样品分析	7
四、数据分析	8
(一) 原形药及代谢产物的分析	8
(二) 结果外推	9
(三) 消除途径的确定和量化	9
五、结果报告	10
六、其他考虑	11

七、参考文献..... 12

放射性标记人体物质平衡研究技术指导原则

一、前言

人体物质平衡研究作为创新药临床药理学研究的重要内容，主要用于定量和全面描述药物在人体内的吸收、分布、代谢和排泄等特征，阐明药物在人体内的消除途径及贡献，支持确证性临床研究设计，为创新药临床用药的安全性、有效性评价提供重要依据。物质平衡研究可以采用放射性同位素标记的示踪方法或其它合适的方法开展。其中采用放射性同位素（通常为 ^{14}C 或 ^3H ）标记示踪方法开展的人体物质平衡研究，是目前全面、直接获得药物在人体内吸收、分布、代谢和排泄等信息最常用的方法。

放射性标记人体物质平衡研究应基于药物整体研发策略，结合药物的特性、非临床研究结果及临床研究整体进度进行科学合理的设计和考虑。本指导原则旨在阐述该研究的总体考虑、实施和评价的一般原则，为创新药研发过程中放射性标记人体物质平衡研究开展的内容、时机、设计等关键问题提出建议，为创新药的临床研究提供技术指导和参考。

本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认识，随着科学研究的进展，本指导原则中的相关内容将不断完善与更新。

二、总体考虑

(一) 研究目的

通过人体物质平衡研究可以：确定药物的代谢及排泄途径；鉴定药物在体循环中的代谢产物；确定代谢产物相对于原形药或总药物暴露的比例。

上述结果可支持药物后续研发计划，如：1.确定应进行结构表征的代谢产物，评估相关代谢产物是否需开展非临床安全性评估或药物-药物相互作用(Drug-drug interaction, DDI)研究。2.评估药物是否需在肝/肾功能不全患者中开展研究以及进行某些DDI研究。3.结合药物在其它研究中获得的胃肠道稳定性、肠/胆汁排泄和肝肠循环的数据，评估药物的吸收特征。4.支持后续临床研究设计，如避免关键性临床研究纳入人群非必要地排除肝/肾功能不全患者。

(二) 适用范围

一般情况下应对所有的新分子实体药物开展物质平衡研究，其中放射性标记人体物质平衡研究是最常采用的方法之一。如果未开展放射性标记的人体物质平衡研究，应提供充分的理由。

除临床另有考虑外，在某些情况下对放射性标记人体物质平衡研究可不作要求，如：

1.从可靠文献或药品监管机构批准的产品说明书中可获知物质平衡研究结果。

2.基于基础药理学和非临床药代动力学等信息，代谢和消除途径已知，如单克隆抗体、内源性物质及类似物（如多肽、激素、寡核苷酸治疗药物）。

3.在尿液中药物回收率不低于90%，且尿液回收的物质大部分为原形药（即代谢很少）。

4.药物系统暴露量没有或可忽略。

（三）开展时机

应合理安排放射性标记人体物质平衡研究的开展时机，鼓励在药物临床开发的早期进行放射性标记人体物质平衡研究，以尽早获得必要的信息以支持药物研发总体计划，通常建议在确证性临床研究开始前完成。考虑到制备研究所需的放射性同位素标记化合物可能需要较长时间等因素，建议尽早准备相关工作。

三、研究的设计和实施

（一）研究设计

放射性标记人体物质平衡研究通常采用非随机、开放性设计。

一般仅需开展单次给药的物质平衡研究。某些情况下可以考虑开展多次给药后的物质平衡研究，如：药物和/或活性代谢产物表现出时间依赖性的药代动力学特征，或该研究需在患者人群中开展且单次给药不可行。在上述情况下，可在受试者接受非放射性标记药物给药达稳态后，单次给予放射

性标记药物，获得放射性标记药物的消除途径，同时对非放射性标记部分进行稳态下的浓度分析，对研究结果进行全面解释。

（二）受试人群

放射性标记人体物质平衡研究通常选择健康成年受试者。若出于安全性考虑不能纳入健康受试者，或由于目标适应症患者的疾病状况导致其清除机制与健康受试者相比存在较大差异，可选择目标适应症人群作为受试者。

在确定入组受试者例数时，需考虑预期或已知的药代动力学变异程度以及相关药物代谢酶、转运体的基因多态性。一般应包括至少 6 名按照试验方案完成研究的可评估的受试者。

（三）放射性给药剂量和放射性标记位点

给药的放射性剂量需综合考虑辐射安全性及放射性检测灵敏度的要求，可基于放射性标记药物的动物组织分布和排泄数据进行人体放射性吸收剂量的估算，依据辐射防护最优化原则（As Low As Reasonably Achievable, ALARA），合理选择放射性给药剂量，保证受试者安全。同时还应参考其它与人体安全有关组织的相关要求，如国际辐射防护委员会（International Commission on Radiological Protection, ICRP）发布的生物医药研究中的辐射防护规定以及我国现行的相关法律法规。

若放射性剂量很低（如 ^{14}C 标记的放射性剂量 $\leq 1\ \mu\text{Ci}$ ，即 $3.7\times 10^4\ \text{Bq}$ ），则基于动物数据进行的放射性剂量估算可不作要求。

放射性同位素的标记位点应选择化学性质和代谢性质稳定的合适位置，避免放射性同位素在代谢过程中丢失，并且原形药和代谢产物皆可被检测和定量。如有必要，可使用两个或多个分开的标记位点。

（四）研究给药剂量

放射性标记人体物质平衡研究中给予的药物剂量应为临床预期使用剂量，或至少在预期的治疗剂量范围内。如果在开展物质平衡研究时治疗剂量范围尚未确定，则建议使用药代动力学线性范围内的剂量。

（五）给药途径和制剂

放射性标记人体物质平衡研究的给药途径应包括最终临床拟定给药途径，难以实现的情况除外（如吸入制剂等）。

放射性标记人体物质平衡研究所采用的制剂通常同时包含放射性标记和非标记的药物，研究所用制剂与试验目的相适宜，且可能与最终上市制剂不同。尽管制剂差异可能会导致药代动力学参数的一定变化，但研究结果仍能提供足够信息以达到物质平衡研究的目的。如果药物的吸收、首过消除等明显依赖于制剂，应分析物质平衡研究中所用制剂对结果的影响。应对制剂中放射性标记药物的化学纯度和放射化

学纯度进行检测，当纯度过低时需评估对物质平衡研究结果的潜在影响。

（六）口服药物的绝对生物利用度

当仅开发口服剂型时，鼓励在一个临床方案中同时设计开展绝对生物利用度与物质平衡研究，所获得的绝对生物利用度信息有助于解释物质平衡研究结果，理解药物整体的消除途径。研究可考虑设计第一周期为口服药物的放射性标记人体物质平衡研究，第二周期口服给予非放射性标记药物并静脉注射微剂量的放射性标记药物，以获得药物的绝对生物利用度。两个研究周期间清洗期应足够长。对于消除半衰期较长的药物，也可采用平行研究设计。

（七）样品收集和处理

应收集血样、尿液、粪便以及其它必要的基质，用于总放射性的定量分析和代谢产物谱分析。

样品收集一般应持续到尿液和粪便中累计排泄的放射性物质超过放射性给药剂量的 90%，且连续两个 24 小时采样间隔内收集的尿液和粪便中总放射性物质低于放射性给药剂量的 1%。如平均累计排泄的放射性物质未能达到 90%，应提供合理的解释。若药物或其代谢产物的半衰期较长，可适当延长受试者在临床研究机构的住院时间或者合理调整样品采集策略以获得尽可能理想的回收率。

应评估药物在相应基质中的稳定性，并在分析前妥善处

理和保存采集到的生物样品，以尽可能避免因降解的干扰而导致对代谢产物分析结果的影响。

对于血浆、尿液和粪便等生物样品的定量分析（总放射性、原形药、代谢产物），每个受试者的样品应单独分析，一般不应将不同受试者的样品混合后分析。

对于代谢产物鉴定，通常可将同一受试者不同时间点的样品混合后分析，在代谢产物浓度低等情况下，也可将不同受试者的样品进行混合。

如有科学依据，可采集给药前的血样用于前瞻性/回顾性药物遗传学分析，对物质平衡数据进行合理解读。

（八）原形药和代谢产物

应对各种基质样品中的原形药和代谢产物进行分析。

血浆代谢产物与总放射性暴露量的比值以及血浆代谢产物与原形药暴露量的比值可有助于评估是否需开展以及哪些代谢产物需开展 **DDI** 研究。血浆代谢产物与药物总暴露量的比值，有助于评估是否需进行以及哪些代谢产物应进一步开展非临床安全性研究。

（九）样品分析

根据放射性标记人体物质平衡研究的目的选择合适的生物分析技术，通常需要使用放射性和非放射性的分析方法。

对于生物样品的放射性分析，可使用放射性计数技术进行定性、定量分析，例如：液体闪烁计数、加速器质谱、高

效液相色谱串联放射性检测器等，并应对方法的准确性和可靠性进行确认。

对于生物样品的非放射性分析，应选择使用灵敏度足够的分析技术如液相色谱-串联质谱法，在所有适用的生物基质中对原形药和代谢产物进行定量分析，相应生物分析方法应开展适宜的方法学验证，具体要求参见相关指导原则。

四、数据分析

（一）原形药及代谢产物的分析

根据各放射性谱峰的峰面积以及样品总放射性，计算各基质中原形药/代谢产物放射性占样品总放射性的百分比以及排泄物中原形药/代谢产物占给药剂量的百分比。

用于代谢产物鉴定的血浆样品采样时间应足够长，以便评估出现较晚/半衰期较长的代谢产物的暴露量占总暴露量的百分比。建议尽可能多地鉴定尿液及粪便样品中的代谢产物。获得代谢产物谱后，应对血浆、尿液和粪便等样品中的代谢产物进行结构鉴定，以获得药物在人体内的主要生物转化途径。应鉴定并明确表征、评估血浆中大于总暴露量10%的代谢产物。

物质平衡研究的总回收率原则上应达到90%，建议尽可能鉴定排泄物中80%以上的放射性回收物质，否则应提供合理的解释。

$$\text{总回收率} = \frac{\text{尿液、粪便及其它排泄物样品中放射性总量}}{\text{放射性给药剂量}} \times 100\%$$

（二）结果外推

如果药物在治疗剂量范围内表现出线性药代动力学特征，则物质平衡研究的结果可以外推到该范围内的其它剂量。若消除呈剂量依赖性，应谨慎将数据外推到其它剂量。此外，如果相同剂量下多次给药与单次给药的清除不同，则应谨慎将结果外推至稳态情况，可考虑在稳态条件下进行单次给予放射标记药物的物质平衡研究。

（三）消除途径的确定和量化

结合非临床及其它临床研究数据，根据放射性标记的人体物质平衡研究中的放射性物质排泄量来量化评估主要代谢产物、次要代谢产物以及各消除途径的贡献，在可能的情况下（如有静脉给药的数据时）评估首过效应。

$$\text{消除贡献} = \frac{\text{排泄物中该消除途径的原形药和代谢产物的总和}}{\text{给药剂量或排泄物中所有药物相关物质总量}} \times 100\%$$

如果粪便中有大量的原形药，但无法证实其来源于未吸收的药物、胆汁或肠壁分泌物，那么以上计算公式中分母可改为排泄物中药物相关物质的量减去粪便中原形药的量。

对于存在首过效应或吸收差的情况，易出现对药物清除中重要消除途径的低估或高估。粪便中发现大量原形药时，开展静脉给药试验可获得口服生物利用度，口服生物利用度是可以帮助理解、量化胆汁和/或肠壁分泌途径贡献的重要信

息。静脉给药试验的清除率数据也可用于估算肝首过效应对生物利用度的贡献。

当存在首过效应时，开展静脉给药的物质平衡研究可更准确地估算消除途径对药物清除的贡献。因此如有必要，可开展静脉给药的物质平衡研究，以提供更多信息。

在获得各基质样品的代谢物谱后，应结合体外研究结果确定产生主要代谢产物的代谢酶，阐述药物的生物转化途径，明确药物的主要消除途径。如果某种酶或者某一消除途径对药物消除存在显著贡献，应根据《药物相互作用研究技术指导原则（试行）》《肾功能不全患者药代动力学研究技术指导原则（试行）》等指导原则开展相关研究。

五、结果报告

研究报告应提供放射性标记人体物质平衡研究的设计依据及结果，报告中应包含且不限于以下信息：

提供研究制剂的名称、来源、批号、质量含量（或质量规格）、放射性标记药物的标记位点、放射性活度、比活度、化学纯度（及接受标准）、放射化学纯度（及接受标准）、保存条件及配制方法等，并提供质量检验报告。

提供血浆和全血总放射性浓度-时间曲线、非放射性标记部分原形药/代谢产物（如适用）的血浆浓度-时间曲线；对总放射性、血中原形药/代谢产物（如适用）的药代动力学参数进行描述性统计，包括浓度-时间曲线下面积（AUC）、最大

浓度 (C_{\max})、达峰时间 (T_{\max})、末端消除半衰期等；尿液、粪便及其它排泄物（如有）和总排泄物中放射性物质占放射性给药剂量的累计排泄率-时间曲线。

基于研究结果确定各生物基质中原形药和各个被鉴定的代谢产物的放射性定量信息，绘制含有代谢产物结构的生物转化途径图并提供对代谢产物的描述和各生物基质中相对定量结果（占总放射性百分比或占给药剂量百分比）。

物质平衡研究的结果可为后续临床研究提供重要参考依据，研究报告中鼓励基于放射性标记人体物质平衡研究的结果，结合非临床研究数据及已获得的临床研究数据，对以下研究的必要性进行评估：代谢产物是否应进行结构表征；是否应开展非临床安全性评估；是否应开展 DDI 研究；是否应开展在肝/肾功能不全患者中的研究；评估药物的吸收程度和绝对生物利用度等。

六、其他考虑

鼓励尽早开展人体代谢产物的定性研究，并根据人体与动物代谢差异，考虑放射性标记人体物质平衡研究的适当开展时机。

放射性标记人体物质平衡研究结果通常在说明书“药代动力学”内容中阐述。

当无法开展放射性标记的人体物质平衡研究时，例如由于放射性标记物可能在重要器官中蓄积而引起安全问题等，

应使用替代方法，如放射性标记的动物物质平衡研究、使用定性技术的代谢物谱分析、临床I期试验中收集的尿液数据等，或体外评估方法来表征药物的药代动力学特征。当拟采用替代方法或新研究方法来获得数据以支持审评决策时，建议与监管部门沟通交流。

七、参考文献

1. 国家市场监督管理总局. 药品注册管理办法. 2020.
2. 国家药品监督管理局药品审评中心. 创新药临床药理学研究技术指导原则. 2021.
3. ICH M3(R2) Guideline: Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals. 2009.
4. 中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局. 电离辐射防护与辐射源安全基本标准（GB18871）. 2002.
5. 中华人民共和国国务院令 第 612 号. 放射性废物安全管理条例. 2011.
6. ICRP Publication 62. Radiological protection in biomedical research. Oxford: Pergamon Press, 1993:1-14.
7. ICRP Publication 103. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection.
8. 中华人民共和国国务院令（第 25 号）. 放射性药品管理办法. 2022.
9. 生态环境部. 核医学辐射防护与安全要求：HJ1188-

2021.

10. 中华人民共和国国家卫生部,中国国家标准化管理委员会. 临床核医学的患者防护与质量控制规范: GB16361-2012.

11. 国家药品监督管理局. 药物非临床药代动力学研究技术指导原则. 2014.

12. 国家药品监督管理局. 药物代谢产物安全性试验技术指导原则. 2012.

13. European Medicines Agency. Guideline on the investigation of drug interactions, Committee for Human Medicinal Products. 2013.

14. U.S. Food and Drug Administration. Clinical Pharmacology Considerations for Human Radiolabeled Mass Balance Studies Guidance for Industry (Draft Guidance). 2022.

15. ICH M10 Guideline: Bioanalytical Method Validation and Study Sample Analysis. 2022.

16. 国家药品监督管理局药品审评中心. 药物相互作用研究技术指导原则(试行). 2021.

17. 国家药品监督管理局药品审评中心. 肾功能不全患者药代动力学研究技术指导原则(试行). 2022.