

浅析抗体偶联核素类产品药学研发和评价关注点

王雪,李倩,韦薇

(国家药品监督管理局药品审评中心,北京 100022)

[摘要] 抗体偶联核素药物(antibody radionuclide conjugates,ARC)采用的放射性核素与抗体通过连接臂和螯合剂偶联,可以发挥体内诊断或治疗等不同功能。目前,ARC作为放射性核素偶联药物(radionuclide drug conjugates,RDC)重要的产品类型,正在开展临床试验的候选药物数量较多。但是,国内工业界在开发临床应用级ARC产品时面临诸多挑战。因此,本文总结了ARC产品的相关法规及最新研究进展,从生产工艺、质量研究与控制、稳定性等方面对此类产品的药学研究与评价的关注点展开讨论,以期促进此类产品的临床转化与应用。

[关键词] 抗体偶联核素;药学研发;药学评价;关注点

[中图分类号] R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)02-0143-05

The concerns of CMC research and evaluation of antibody radionuclide conjugates products

WANG Xue, LI Qian, WEI Wei

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

[Abstract] Antibody radionuclide conjugates (ARC) conjugate radionuclides and antibodies through a linker and chelator, which can perform different functions of diagnosis or treatment. To date, ARC is an important product type of radionuclide drug conjugates (RDC), and there are many approved drugs and drug candidates in clinical trials. However, the domestic industry faces many challenges in the development of clinical application-grade ARC products. This article summarizes the latest research progress of ARC products, from raw materials, production process and quality control, expecting to promote the clinical transformation and application of such products.

[Key words] antibody radionuclide conjugates; CMC research; evaluation; concerns

抗体偶联药物(antibody drug conjugates,ADC)已成为国内外研究较为充分、商业化较为成功的药物类型之一。随着核医疗与核技术的创新和迭代,另一种类似的偶联药物设计——放射性核素偶联药物(radionuclide drug conjugates,RDC)近年来也迎来了研发热潮^[1]。

RDC在药物结构组成上与ADC类似,主要由介导靶向定位作用的抗体或小分子(ligand)、连接臂(linker)、螯合物(chelator)和细胞毒性基团/显像核素(放射性同位素,radioisotope)构成^[2]。稍有区别的是,RDC的有效载荷为功能性的放射性同位素,因此其连接臂上需连接能装载同位素的特定官能团结构的螯合剂。根据靶向配体的不同类型,RDC又可细分为:抗体偶联核素药物(antibody radionuclide conjugates,ARC)、多肽偶联核素药物(peptide radionuclide conjugates,PRC)和小分子偶联核素药物(small molecular radionuclide conjugates,SMRC)。

[作者简介] 王雪,女,博士研究生,主要从事生物制品药学研究。联系电话:(010)85243072。李倩,女,博士研究生,主要从事生物制品药学研究。联系电话:(010)85242986。

[通讯作者] 韦薇,女,主任药师,主要从事生物制品药学研究。联系电话:(010)85243075。

RDC 突出特点还在于更换使用的放射性核素种类,可以发挥诊断或治疗的不同功能,从而实现“可视即可治”的诊疗一体化功能^[3]。

在临床研究与基础科研领域,用于显像诊断的核素包括 2 类:其一是以¹⁸F,⁶⁸Ga,⁸⁹Zr,⁶⁴Cu 等为代表的释放正电子(β^+)的核素,利用正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)即可获得全身各方位的断层扫描图像;其二是以^{99m}Tc,¹¹¹In 等为代表的释放单光子的核素,利用单光子发射计算机断层扫描(single-photon emission computed tomography, SPECT)亦可实现可视化成像。这些技术也可以扩展到结合了 PET(或 SPECT)和计算机断层扫描(computed tomography, CT)的混合成像系统,形成由伽马射线和 X 射线(PET/CT)绘制的 2 个图像,从而实现更高的诊断效率和准确性。

用于治疗核素主要包括 2 类:其一是以²²⁵Ac,²²³Ra,²¹³Bi,²¹¹At 等为代表的释放 α 粒子(其本质为 2 个质子与 2 个中子的 He 原子核),其二是以¹⁸⁸Re,¹⁷⁷Lu,¹³¹I,⁹⁰Y,⁸⁹Sr 等为代表的释放 β 射线(负电子)的核素。主要的作用机制是通过产生电离辐射导致细胞 DNA 损伤,最终造成靶细胞死亡。放射性核素靶向治疗是以肿瘤特异性高表达的分子为靶点,利用高亲和力特异性结合的靶向分子(如抗体分子或多肽分子等)将放射性核素精准递送到肿瘤部位,利用核素衰变产生的射线发挥杀伤作用,对肿瘤进行特异性、靶向性内照射治疗。放射性核素靶向药物通过核射线不仅杀伤肿瘤组织表层或浅层的肿瘤组织及细胞,同时利用核射线的穿透力杀伤实体瘤内部的肿瘤细胞,即“交叉火力”效应。与单纯的生物药物和化学药物相比,放射性药物具有更强的杀伤力。另外,对于通过影像学诊断和外科手术无法及时诊断的小体积肿瘤病灶或转移灶,体内放射靶向治疗将发挥其独特的

疗效。

本文结合国内外 ARC 类产品的最新研发进展,探讨此类产品的药学研究内容与评价关注点,以期促进国内同类产品的注册申报与临床转化。

1 国内外上市及研究现状

核素类药物在临床上的使用最早是从 1913 年的 Ra 元素开始的,而正式获批的药物则是在 1951 年,美国 FDA 首次批准 Na¹³¹I 用于甲状腺疾病的治疗,首个单光子诊断药物是于 1991 年上市的^{99m}Tc 标记的心肌灌注,此后又相继出现了⁶⁸Ga,²⁰¹Tl,¹¹¹In 广泛用于心脏、脑、肾脏、骨、肺脏等多种疾病的诊断。随着 PET/CT 的出现,1994 年美国 FDA 批准的¹⁸F-FDG 引领了整个核医学的进步,2013 年拜耳的 α 治疗药物²²³RaCl₂ 获批上市用于治疗前列腺癌骨转移,核药领域不断发展^[4]。如今 RDC 领域的研发也进入了快车道,国际范围内研发比较成熟的靶点包括用于神经内分泌瘤诊疗的生长抑素受体 SSTR,以及用于前列腺癌诊疗的前列腺特异性膜抗原 PSMA,目前均有相应的诊疗产品上市,但多以小分子/多肽偶联核素产品为主,ARC 作为 RDC 药物重要的产品类型,获批上市的较少。

1996 年美国 FDA 批准的 CEA-Scan 是首个获批上市的诊断用 ARC 药物,用于经组织学证实的结肠癌或直肠癌患者的复发和/或转移的影像学检查;2002 年上市靶向 CD20 的 Zevalin(⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan)是第一个获批的治疗用 ARC 药物,用于非霍奇金淋巴瘤的治疗^[5]。截至 2022 年 10 月 20 日,如表 1 所示(数据来自医药魔方数据库)国际上已经批准上市的 ARC 药物较少,且多为 2010 年前上市的产品。随着近些年生物技术的发展,此类产品的质量研究更加透彻,风险控制也更加完善。

表 1 已上市的抗体偶联核素药物

药物名称	商品名	研发公司	批准机构	获批时间	靶点	分类	适应症
¹³¹ I-美妥昔单抗	利卡汀	CIS bio international 公司	中国 NMPA	2011 年 5 月	CEACAM8	治疗	治疗肝细胞癌
¹³¹ I-tositumomab	Bexxar	GSK 公司	美国 FDA	2003 年 6 月	CD20	治疗	治疗难治性非霍奇金淋巴瘤
⁹⁰ Y-ibritumomab tiuxetan	Zevalin	Spectrum Pharma 公司	美国 FDA	2002 年 2 月	CD20	治疗	治疗难治性非霍奇金淋巴瘤

药物名称	商品名	研发公司	批准机构	获批时间	靶点	分类	适应症
^{99m} Tc-besilesomab	Scintimun	CIS Bio International 公司	欧洲 EMA	2010 年 1 月 10 日	CEACAM8	诊断	骨髓炎诊断
^{99m} Tc-fanolesomab	NeutroSpec	Palatin Technologies 公司	美国 FDA	2004 年 7 月 2 日	CD15	诊断	可疑阑尾炎症状和体征的患者的核素显像
¹¹¹ In-satumomab pentetide	OncoScint	Cytogen (Recordati) 公司	美国 FDA	1998 年	TAG-72	诊断	卵巢癌诊断
^{99m} Tc-sulesomab	LeukoScan	Immunomedics (Gilead Sciences) 公司	欧洲 EMA	1997 年 2 月 14 日	CEACAM6	诊断	炎症显像
^{99m} Tc-arcitumomab	CEA-Scan	Immunomedics (Gilead Sciences) 公司	美国 FDA	1996 年 6 月 28 日	CEACAM5	诊断	适用于经组织学证实的结肠癌或直肠癌患者的复发和/或转移的影像学检查

2 ARC 产品的药学研究与评价现状

2.1 国内外对放射性药物的相关法规及指导原则

美国无放射性药物的专属法律法规,但《联邦法规》和《美国药典》等主要的药品法规中,均考虑了放射性药物注册申报的特殊文件要求,建立了多项技术指导原则^[6-8],对诊断用药和治疗用药的考量重点、PET 药物申请和 cGMP 要求等,提供了详细的参考指引。美国 FDA 还设立了专门的放射性药物审批部门负责放射性药物的注册审批。

欧盟目前已颁布的《放射性药物研究指南》^[9]和《基于单克隆抗体的放射性药物指导原则》^[10],规定了放射性药物上市许可或授权药品变更申请申报资料的具体要求,《欧洲药典》中也有针对一些放射性核素的专论。欧盟视放射性药物为一般性药物管理,并未设置专门的审批机构。

我国现行版的《药品注册管理办法》部分考虑了放射性药物的特殊性,药学研究参照化学药物相应要求进行。目前《中华人民共和国药典》2020 年版四部中已纳入通则 1401(放射性药品检定法)、指导原则 9501(正电子类放射性药品质量控制指导原则)和 9502(锝 [^{99m}Tc] 放射性药品质量控制指导原则)。

2.2 ARC 类产品的药学研发及评价的挑战

ARC 类产品药学研究和评价主要依据上述国内和国外的法规、技术要求、指导原则等。相对于工艺研究和质量控制研究成熟的抗体药物或放射性药物,ARC 类产品的药学开发与评价存在着诸多挑战。如原材料方面,核素属放射性药物,引入化学计量低、有特定的物理半衰期、放射性活度随时间的延长而减少等特点。生产工艺方面,核素物理半衰期短,原液和制

剂通常采用连续生产;产能放大受限,一般每批要仅供较少人数(几人份至几十人份)使用。质量研究方面,除考虑抗体相关的质量研究内容,还需关注放射性药物的特殊性,如纯度(放化纯、化学纯度、放核纯)、放射性核素对抗体的影响、标准品的选择合理性等。上述问题均对 ARC 产品的药学研究与评价提出了挑战。

3 ARC 类产品的药学研究内容与评价考虑

3.1 抗体部分药学研究与评价关注点 ARC 类产品的靶向配体即抗体部分,可参考“人用单克隆抗体质量控制技术指导原则”及“人用重组单克隆抗体制品总论”、“人用重组 DNA 蛋白制品总论”、ICH Q6B 等相关技术要求。原则上,抗体中间体的质量研究要求和抗体药物的要求基本一致。此外,还需对可能影响偶联工艺的质量属性进行充分研究和适当控制。其质量关注点在于效价、鉴别、抗体含量、纯度、杂质、细菌内毒素、无菌检查等。

3.2 核素部分药学研究与评价关注点 核素是 ARC 类产品的有效载荷,它是 ARC 药物发挥作用的关键因素。由于 ARC 通常为非终端灭菌产品,制备过程应关注微生物安全性。放射性药物中放射性核素的半衰期通常很短,伴随放射性衰变,放射性药物的组分随时间改变,故质量研究中需关注其放射性核素特征、效价(放射性核素浓度)、纯度(放射性核素纯度、放射化学纯度、比活度、化学成分以及金属离子、还原物质等化学杂质)、体外化学稳定性等。

3.3 连接臂和螯合剂部分药学研究与评价关注点 ARC 药物的抗体和放射性核素之间由连接臂(linker)和螯合物(chelator)两部分组成,连接臂和螯合

剂作为将抗体与核素连接起来的桥梁,可以作为一个整体来考虑。

连接臂和螯合剂对于 ARC 的稳定性、有效载荷有显著影响,从而影响药物疗效和安全性。连接臂和螯合剂通常为化学小分子结构,一方面通过反应性官能团共价结合链接抗体,一方面通过络合基团螯合核素,其制备和质量控制可按化学药的起始物料要求进行研究和评价。需关注连接臂、螯合剂起始物料核素、螯合剂与最终制剂制备工艺可能引入的毒性溶剂/试剂、催化剂、元素杂质、遗传毒性杂质等的残留,并按照相关技术要求对临床样品进行控制。

3.4 ARC 部分药学研究与评价关注点 ARC 类产品由于其核素物理半衰期短,原液和制剂通常采用连续生产,且对于非终端灭菌产品,应充分关注无菌生产工艺。制剂处方中,对于常规辅料或其他类型辅料包括新型辅料,关注重点是其与药物本身的相容性,应有足够的理由和安全性数据支持。若制剂处方中包含稳定剂,除安全性数据支持外,还需开展对 ARC 与受体结合的干扰性研究等。

虽然放射性射线主要使细胞 DNA 变性,而蛋白质对其相对不敏感,但仍需关注含有抗体的中间体偶联核素后对抗体的影响,重点关注对抗体的高级结构修饰、生物学活性的影响。另外,质量研究还需关注偶联引起的关键质量属性,如抗体含量、放射化学纯度、放射性活度以及游离核素/游离螯合剂链接的核素等与产品质量密切相关的指标。另外,抗体偶联核素的比例为此类产品的关键质量属性,对 ARC 的有效性和产品批间一致性有较大影响,但由于 ARC 产品具有放射性,对方法学有限制,鼓励研发者开发合适的方法来研究实际抗体偶联核素的比例,对该质量属性进行控制。质量标准制定时应充分考虑放射性物质的特性,如放射性核素的特性和纯度、放射化学特性和纯度、比活度、放射性浓度(放射性活度 $\cdot\text{mL}^{-1}$)以及标定日期等。其他质量标准检测项可根据药典、ICH Q6B 以及早期开发的产品性质和特性的数据进行设定,并且关注质量标准中无菌、支原体等微生物安全性检测项目的检测方法、取样时间的合理性。

3.5 稳定性及包材药学研究与评价 由于生产过程时间短、有效期短,从产品完成包装、运输到最终人体使用前均储存在铅罐中保存等特点,ARC 类药

物稳定性研究关注点与常规单抗类、ADC 类药物略有不同。应结合 ARC 类产品实际储存和运输条件开展稳定性研究,并且合理设置稳定性研究考察项目。另外,还需关注 ARC 产品的运输、贮存、临床剂量的确认以及残余药品、患者排泄物等的处理方式等。

放射性类药物包材一般包括直接接触药品的包材和放射性屏蔽容器。对于直接接触药品的包材首要应考虑与产品之间可能的相互作用,证明容器包装系统不会对产品质量产生负面影响(如吸附、纯度降低等),开展全面的相容性(浸出物、可提取物等)、密封性研究。对于预充针等包装的放射性药品,除了考察包材本身对活性成分质量的影响,以及包材相容性研究外,还应关注包材性能稳定性对产品使用上的影响。对于放射性屏蔽容器应充分研究或评估说明包装可以确保放射性物质泄露的风险。

4 结语

随着核医疗与核技术的创新和迭代,近年来 RDC 迎来了研发热潮,其突出特点还在于更换使用的放射性核素种类、可以发挥诊断或治疗等不同功能。根据靶向配体的不同类型,RDC 可分为 ARC, PRC 和 SMRC。目前已上市 RDC 产品多以 PRC/SMRC 产品为主,ARC 作为 RDC 药物重要的产品类型,除了靶向性强,还兼顾单抗的疗效,使其具有不可比拟的临床优势和更强的发展潜力。ARC 类产品是大分子药物、小分子以及核素的组合产品,其从产品设计、生产工艺、质量研究和控制、处方开发、稳定性等方面均面临诸多挑战。本文结合 ARC 产品的相关法规及最新研究进展,从生产工艺、质量控制、稳定性等方面对此类产品的药学研究与评价的关注点展开了讨论,以期促进此类产品的临床转化与应用。

[参 考 文 献]

- [1] KITSON SL, CUCCURULLO V, MOODY TS, *et al.* Radionuclide antibody-conjugates, a targeted therapy towards cancer[J]. *Curr Radiopharm*, 2013, 6(2): 57-71.
- [2] KITSON SL. In Application of Radionuclides and Antibody-Drug Conjugates to Target Cancer[EB/OL]. [2014-04]. <http://dx.doi.org/10.17140/CSMMOJ-1-102>.
- [3] GUDKOV SV, SHILYAGINA NY, VODENEEV VA, *et al.* Targeted radionuclide therapy of human tumors[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 17(33): 1-19.
- [4] ARTIGAS C, MILEVA M, FLAMEN P, *et al.* Targeted radionu-

- clide therapy: an emerging field in solid tumours[J]. *Curr Opin Oncol*, 2021, 33(5): 493 – 499.
- [5] GOLDSMITH SJ. Targeted radionuclide therapy: a historical and personal review[J]. *Semin Nucl Med*, 2020, 50(1): 87 – 97.
- [6] FDA. PET Drugs-Current Good Manufacturing Practice (CGMP) [EB/OL]. [2009 – 12]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/pet-drug-products-current-good-manufacturing-practice-cgmp>.
- [7] FDA. Investigational New Drug Applications for Positron Emission Tomography (PET) Drugs [EB/OL]. [2012 – 12]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/investigational-new-drug-applications-positron-emission-tomography-pet-drugs>.
- [8] 黄立群, 许文黎, 尹晶晶, 等. 美国 FDA 放射性药物管理体系简介[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2018, 38(12): 810 – 812.
- [9] EMA. Radiopharmaceuticals [EB/OL]. [2009 – 05]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-radiopharmaceuticals-revision-1_en.pdf.
- [10] EMA. Radiopharmaceuticals based on Monoclonal Antibodies [EB/OL]. [1991 – 05]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/radiopharmaceuticals-based-mono-clonal-antibodies_en.pdf.

编辑: 杨青/接受日期: 2022 – 11 – 14