

镧¹⁷⁷Lu]奥索度曲肽注射液仿制药药学研究技术要求
（征求意见稿）

国家药品监督管理局药品审评中心

2026 年 08 月

目 录

一、概述.....	1
二、总体要求	1
三、药学研究技术要求.....	3
（一）配体.....	3
1. 生产工艺.....	3
2. 物料控制.....	4
3. 特性鉴定.....	5
4. 质量控制.....	6
5. 稳定性.....	7
（二）放射性核素溶液	7
1. 生产工艺.....	7
2. 物料控制.....	8
3. 杂质分析.....	8
4. 质量控制.....	9
5. 稳定性.....	9
（三）镥 [¹⁷⁷ Lu] 奥索度曲肽注射液.....	9
1. 处方工艺.....	9
2. 质量控制.....	12
3. 稳定性.....	14
四、参考文献	14

1 一、概述

2 镥 [¹⁷⁷Lu] 奥索度曲肽注射液 (Lutetium [¹⁷⁷Lu]
3 Oxodotreotide Injection) 是一种放射性核素镥 [¹⁷⁷Lu] 标记的多
4 肽类放射性治疗药物, 临床用于治疗生长抑素受体阳性的胃
5 肠胰神经内分泌瘤等。

6 放射性核素镥 [¹⁷⁷Lu] 主要通过发射 β 射线和 γ 射线衰变
7 成为稳定的铪 [¹⁷⁷Hf], 物理半衰期约为 6.647 天。

8 本技术要求根据放射性药品的特点, 制定镥 [¹⁷⁷Lu] 奥索
9 度曲肽注射液仿制药药学研究技术要求, 为该品种仿制药的
10 研发提供技术指导。

11 本技术要求仅代表药品监管部门目前对于镥 [¹⁷⁷Lu] 奥索
12 度曲肽注射液药学研究的观点和认识。随着相关法规的不断
13 完善以及药物研究技术要求的提高, 本技术要求中的相关内
14 容将不断完善与更新。

15

16 二、总体要求

17 申请人应当选择《仿制药参比制剂目录》中公布的镥
18 [¹⁷⁷Lu] 氧奥曲肽注射液 (国家药典委核名为镥 [¹⁷⁷Lu] 奥索度
19 曲肽注射液) 作为参比制剂。建议仿制药规格与参比制剂规
20 格一致。

21 建议申请人深入调研参比制剂说明书、国外公开审评报

告等，根据镧^[177Lu]奥索度曲肽注射液特点合理设计药学研究方案，参考现行相关技术要求（如《化学药品注射剂基本技术要求》、《化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求》、《放射性化学仿制药研究技术指导原则》等）开展全面研究工作。鉴于放射性药品的特殊性，若无法获得参比制剂进行质量对比研究，应通过相关研究证明本品工艺稳健、质量可控，包括：开展工艺稳健性和质控合理性的相关研究；进行多批次配体奥索度曲肽、氯化镧^[177Lu]溶液和最终放射性制剂的质量研究，以及拟商业化批次与临床试验批样品质量对比研究（如涉及）。

目前，镧^[177Lu]奥索度曲肽注射液通常采用以下技术路线制备：（1）采用固相多肽合成工艺完成肽树脂组装，再经裂解、纯化（如涉及）、环化、纯化、浓缩、冻干等工序得到配体奥索度曲肽（以下简称“配体”）。（2）以氧化镱^[176Yb]作为靶材，经中子辐照、分离纯化，制得无载体的氯化镧^[177Lu]溶液（以下简称“放射性核素溶液”）。（3）在自动化合成仪中，配体与放射性核素溶液中的镧^[177Lu]离子发生螯合反应（放射性标记反应），再按处方配制、除菌过滤和分装得到镧^[177Lu]奥索度曲肽注射液。本技术要求主要基于上述技术路线制定，如申请人采用其他技术路线，建议申报前与监管机构沟通。

镧^[177Lu]奥索度曲肽注射液的活性成份为镧^[177Lu]奥索

度曲肽，配体为多肽衍生物，起到肿瘤靶向作用，放射性核素发射 β -射线起到肿瘤杀伤作用。活性成份镥^[177Lu]奥索度曲肽在制剂生产过程中产生但通常不单独分离和质控，因此配体和放射性核素溶液的质量对放射性制剂质量有重要影响。申请人可参考化学合成多肽相关指导原则开展配体研究和质控，参考国内外相关指导原则和药典标准开展核素研究和质控。

三、药学研究技术要求

（一）配体

1. 生产工艺

建议以代表性批次为例详细描述生产工艺，包括肽树脂组装、裂解、环化步骤的反应试剂种类、投料量、反应条件、过程控制等；纯化步骤（通常采用色谱技术进行纯化）的色谱柱尺寸、填料粒径、载样量、洗脱程序、馏分收集和接受标准以及各洗脱液的处理方式等；冻干步骤的冻干工艺参数等。

配体是原料药的关键中间体，其生产应符合药品生产质量管理规范。

建议对线肽、环肽粗品、纯化液进行质量控制，对检出的主要杂质进行归属研究，结合杂质在后续反应中的传递、

转化和清除情况、多批次实测结果制定合理的杂质控制策略。

参考 ICH Q11、《化学合成多肽药物药学研究技术指导原则》等指导原则开展配体的生产工艺研究，合成工艺参数和色谱纯化工艺参数的制定应有合理性依据。建议将配体纯化工艺的开发与配体有关物质检测方法开发紧密结合，相互印证纯化工艺和有关物质方法选择的合理性。

2. 物料控制

建议以单个保护氨基酸和保护 1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸（以下简称“保护的 DOTA”）作为起始原料。不推荐使用人或动物来源的氨基酸。

起始原料的质量研究项目一般包括：性状、鉴别、比旋度（如涉及）、有关物质、残留溶剂、反离子和含量测定等。应结合起始原料的生产工艺开展起始原料的杂质研究，关注保护氨基酸的异构体杂质（如涉及）、氨基酸保护不完全的杂质（含未保护或部分保护）、二肽杂质及 β -丙氨酰/ β -丙氨酸杂质（如涉及）等，关注保护的 DOTA 起始原料中引入保护不完全的 DOTA 杂质（含未保护或部分保护）等。建议根据杂质在后续反应中的传递、转化和清除情况，并结合多批次检测结果制定合理的杂质控制策略。

树脂的质量控制指标通常包括取代度（取代系数）、膨胀度（膨胀系数）、干燥失重、粒径等。

3. 特性鉴定

3.1 结构确证

建议采用代表性批次配体进行结构确证研究，研究内容通常包括但不限于：分子量、氨基酸序列、氨基酸组成、绝对构型、反离子（三氟乙酸）鉴别、二硫键连接位点等。

3.2 杂质分析

根据配体的合成工艺、降解途径进行配体的杂质谱分析，杂质谱应包括肽相关杂质和非肽杂质。对于采用常规技术路线制备的配体，杂质分析通常包括以下内容：

项目	杂质种类
肽 相 关 杂 质	● 缺失肽、插入肽、错结肽、差向肽、线性肽 ● 酰化杂质：氨基官能团的酰化杂质（与三氟乙酸反应生成的杂质） ● 聚合物 ● 氧化杂质：酪氨酸、色氨酸和半胱氨酸等基团的氧化产物 ● 金属离子与配体螯合杂质 ● 三硫键杂质 ● 其他杂质：光照、高温降解杂质等
非肽杂质	● 工艺试剂及其潜在副产物 ● 残留溶剂

	● 元素杂质
--	--------

建议参考 ICH M7 等指导原则对杂质的致突变性进行评估，并制定合理的控制策略。对可能引入的亚硝胺杂质进行评估，并制定合理的控制策略。

4. 质量控制

配体的质量标准项目通常包括性状、鉴别、比旋度、酸度、有关物质、元素杂质、残留溶剂、水分、反离子（三氟乙酸）含量、氨基酸比值、含量测定、细菌内毒素、微生物限度等。

配体的有关物质研究通常遵循以下方法开展：（1）结合配体的制备工艺理论分析可能引入的工艺杂质及降解产物。（2）对样品中检出的主要杂质进行归属研究，包括但不限于：粗品、各级纯化液的主要杂质，以及稳定性样品的主要降解杂质。（3）在完善的杂质分析基础上，采用粗品及各级纯化前后样品、适度降解样品（如模拟制剂标记条件等）、定向合成杂质对照品混合溶液等代表性样品对不同色谱条件进行优选，选择适宜的检测方法。（4）建议采用不同原理的检测方法进行有关物质研究，如 LC-MS、HPLC 等。

可参考《化学合成多肽药物药学研究技术指导原则》等指导原则制定杂质限度，对于超过指导原则规定的质控限的杂质，杂质限度应有安全性依据。鼓励对超过 ICH Q3A 鉴定

114 限的杂质进行研究。

115 5. 稳定性

116 配体需进行影响因素、加速和长期稳定性考察，可参照
117 ICH Q1 等指导原则设计试验，根据稳定性试验结果确定贮藏
118 条件和最长暂存时间。

119 （二）放射性核素溶液

120 1. 生产工艺

121 建议从产生放射性核素镥^[177Lu]的步骤（核反应）开始
122 描述生产工艺，详细描述辐照后所有的生产工艺步骤，包括
123 但不限于：靶材溶解、分离纯化、分装、灭菌等步骤及工艺
124 参数。

125 纯化步骤为放射性核素溶液生产中的关键工艺步骤，需
126 重点对纯化工艺及相关工艺参数进行研究，重点关注 Lu/Yb
127 的分离研究（如树脂柱的选择），长半衰期核素杂质和相关元
128 素杂质等的去除研究，以支持各纯化步骤工艺参数的确定。
129 灭菌工艺步骤及相关工艺参数的确定应有研究资料支持。

130 结合放射性核素溶液特点和包材特性进行包材相容性
131 风险评估，根据风险评估结果和需要，开展必要的研究，选
132 择合适的包材。

133 鼓励放射性核素溶液的生产在符合药品生产质量管理
134 规范的条件下进行。

135 2. 物料控制

136 靶材质量对放射性核素溶液的质量影响较大，需关注靶
137 材供应商来源、材质组成和纯度，结合纯化工艺对元素杂质
138 及非预期转化核素杂质的清除能力，合理制定靶材的控制标
139 准。

140 对于放射性核素溶液生产过程中引入最终放射性制剂
141 的溶剂或试剂，需参照国内外药典辅料要求和最终放射性制
142 剂质量控制需要，制定合理的内控标准。

143 3. 杂质分析

144 结合靶材组成、核反应和放射性核素溶液的生产工艺分
145 析可能存在的杂质。对于采用常规技术路线制备的放射性核
146 素溶液，杂质分析通常包括以下内容：

放 射 性 核 素 杂 质	● 靶材辐照后产生的杂质： ^{169}Yb 、 ^{175}Yb 、 $^{177\text{m}}\text{Lu}$ 等 ● 结合靶材组成和核反应分析其他元素辐照后可能产生的长半衰期杂质： ^{160}Tb 、 ^{152}Eu 、 ^{154}Eu 、 ^{60}Co 、 ^{65}Zn 、 ^{59}Fe 等
放 射 性 化 学 杂 质	胶体镧 [^{177}Lu]
非 放 射 性 杂 质	● 可能与配体螯合的元素杂质，如 Lu、Yb、Hf、Ni、Cu、Fe、Pb、Zn、Al、Ca 等

	● 阴离子（如硝酸根等） ● 柱洗脱单体、树脂填料辐射分解产物
--	--

147 4. 质量控制

148 结合放射性核素溶液的生产工艺，参考国内外现行版药
149 典专论拟定放射性核素溶液的质量标准。

150 质量标准检测项目通常包括性状、鉴别、pH 值、元素杂
151 质、放射性核纯度、放射化学纯度、放射性浓度、比活度、
152 细菌内毒素、无菌等。

153 5. 稳定性

154 建议参照《放射性化学仿制药药学研究技术指导原则》
155 开展稳定性研究。采用多批样品进行长期稳定性考察，根据
156 拟定的最长暂存时间设置合理的取样时间点。可不进行影响
157 因素试验和加速试验的考察，但需结合运输需要进行支持运
158 输条件的稳定性考察（如涉及）。稳定性考察指标应涵盖关键
159 质量属性。

160 （三）镥 [¹⁷⁷Lu] 奥索度曲肽注射液

161 1. 处方工艺

162 1.1 处方

163 制剂的单位体积处方需包括制剂中的活性成份及所有
164 辅料。明确单剂量处方的灌装体积（或范围）。

165 处方组成及辅料用量应符合注射剂一致性评价相关技

166 术要求。

167 1.2 处方工艺开发

168 1.2.1 原料药结构确证

169 可参考标记工艺的反应原理，制备稳定镱奥索度曲肽进
170 行结构表征。采用适宜的方法对稳定镱奥索度曲肽和镱[^{177}Lu]
171 奥索度曲肽进行比较研究。

172 1.2.2 处方工艺开发

173 结合参比制剂信息及相关研究结果，合理确定本品处方
174 工艺，明确配体用量、辅料种类和用量确定依据，明确关键
175 工艺参数确定依据。

176 生产工艺开发中重点关注放射性标记工艺及参数对放
177 射性标记率、放射化学纯度、化学纯度、比活度等关键质量
178 属性的影响。放射性标记工艺参数通常包括但不限于：pH 值、
179 配体投料量、放射性核素投料量、配体和放射性核素的比例、
180 辅料加入顺序、标记反应温度/时间、升降温时间等。关注放
181 射性核素溶液、配体、辅料、生产组件、包材等可能引入的
182 元素杂质对放射性标记反应的影响。

183 放射性核素溶液如涉及不同来源，需关注不同来源放射
184 性核素溶液对放射性标记反应及最终放射性制剂质量的影
185 响。

186 按照相关指导原则对药液与直接接触药液的生产组件

187 （滤膜、管路等）的相容性进行风险评估，根据风险评估结
188 果和需要，开展必要的研究。

189 结合放射性药品特点和包材特性进行包材相容性风险
190 评估，根据风险评估结果和需要，选择适宜的包材，开展必
191 要的包材相容性研究。

192 结合参比制剂公开的说明书信息和仿制药拟定的临床
193 给药方式，参照相关指导原则要求，合理设计并开展配伍稳
194 定性研究及给药器具相容性研究。

195 1.3 生产

196 以代表性批次样品为例描述放射性标记反应路线及详
197 细生产工艺，包括内包材的清洗灭菌（如涉及）、配体溶液/
198 辅料溶液的配制操作、放射性标记反应（包括配体和辅料的
199 投料量、放射性核素的放射性活度、反应温度、反应时间等）、
200 按处方配制、除菌过滤、分装（分装体积/活度）等步骤及工
201 艺参数，明确各工序的允许时间，明确生产结束时间和标示
202 时间（建议两时间尽量保持一致），并说明分装体积/活度与
203 预期使用时间之间的关系。

204 生产设备需包括自动化合成仪的来源、型号、合成程序
205 版本，及卡套等信息。

206 结合风险评估和工艺开发研究，合理制定关键工艺步骤
207 和关键工艺参数，以及必要的过程控制要求（如过滤后滤膜

208 完整性等)。
209 根据相关指导原则要求, 进行生产工艺验证、无菌工艺
210 验证、包材除热原验证和包装容器系统密封性研究。

211 1.4 辅料控制

212 镱^[177Lu]奥索度曲肽注射液所用辅料应符合注射用要求。

213 2. 质量控制

214 2.1 质量研究和质量标准

215 质量标准项目通常包括: 性状、鉴别、pH 值、化学纯度、
216 辅料含量(如抗氧剂、金属螯合剂)、放射性核纯度、放射化
217 学纯度、放射性活度/浓度、细菌内毒素、无菌、比活度等。
218 质量标准中属于追溯性检验项目的(如无菌), 标示为*并在
219 质量标准后进行说明, 并论证其合理性。

220 制剂的杂质谱分析应包括放射性核素杂质、非放射性化
221 学杂质和放射性化学杂质等。对于采用常规技术路线制备的
222 镱^[177Lu]奥索度曲肽注射液, 杂质分析通常包括以下内容:

类别	名称
放射性核素杂质	¹⁶⁹ Yb、 ¹⁷⁵ Yb、 ^{177m} Lu 等。
非放射性化学杂质	配体的降解杂质和辐射降解产物, 配体与其他金属元素(Cu、Fe、Pb、Zn、Al、Ca 等)的螯合物, 配体和辅料相互作用杂质和标记副反应

	杂质等。
放射性化学杂质	无机杂质：游离镧 ^[177Lu] 离子和胶体镧 ^[177Lu] 有机杂质：金属螯合剂与镧 ^[177Lu] 反应生成的杂质（ ¹⁷⁷ Lu-DTPA）、配体的工艺杂质/降解杂质与镧 ^[177Lu] 反应生成的杂质（如镧 ^[177Lu] -DOTA）等

223 放射化学纯度和化学纯度研究通常遵循以下方法开展：

224 （1）结合配体的杂质谱和制剂处方工艺理论分析可能产生
225 的工艺杂质及降解产物；对样品中检出的主要非放射性化学
226 杂质和放射性化学杂质进行归属研究。（2）在完善的杂质分
227 析基础上，定向合成非放射性化学杂质对照品及稳定镧标记
228 的化学杂质对照品，采用富含杂质的样品（如杂质对照品混
229 合物、稳定性末期样品、稳定镧模拟标记样品等），考察方法
230 的分离和检出能力，筛选对潜在杂质具备良好分离检出能力
231 的非放射性化学杂质和放射性化学杂质的检测方法。（3）非
232 放射性化学杂质和放射性化学杂质可采用同一色谱条件下
233 的不同检测器进行检测，相互佐证方法对潜在杂质的分离和
234 检出能力。（4）结合配体的杂质控制情况、多批次放射性制
235 剂放射化学纯度和化学纯度检测结果、安全性研究批次结果
236 （如涉及）等，合理制定杂质限度。

237 参考相关指导原则开展致突变杂质、亚硝胺杂质进行评

238 估，必要时研究和控制。参考相关指导原则开展元素杂质研
239 究和控制。

240 理论上镧元素与 DOTA 配位可能会因空间结构不同产生
241 不同几何构型体，需评估本品因镧元素与 DOTA 配位的空间
242 结构不同引入的几何构型体的风险及影响。

243 建议参考参比制剂国内外相关公开信息，结合临床试验
244 等研究结果（如涉及），合理确定比活度范围。

245 3. 稳定性

246 建议参照《放射性化学仿制药药学研究技术指导原则》
247 开展稳定性研究，采用多批代表性批次样品（应包括三批放
248 射性活度上限样品）开展研究，考察条件应包括长期条件
249 （25℃），考察时间至少覆盖有效期，根据拟定的有效期设置
250 合理的取样时间点。可不进行影响因素试验和加速试验的考
251 察，但需结合运输需要进行支持运输条件的稳定性研究（试
252 验设计建议涵盖最差运输条件，覆盖最长运输时间）。考察指
253 标应涵盖关键质量属性。

254

255 四、参考文献

256 1. 国家药品监督管理局药品审评中心.《化学药品注射
257 剂基本技术要求》[EB/OL]. 2008 年 1 月 .
258 <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=c>

259 272ab3b1d894b14cdb83cb388ac503b.

260 2. 国家药品监督管理局药品审评中心.《化学药品注射
261 剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求》. 2020 年 5 月.
262 [https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=c](https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=c272ab3b1d894b14cdb83cb388ac503b)
263 272ab3b1d894b14cdb83cb388ac503b.

264 3. 国家药品监督管理局药品审评中心.《放射性化学仿
265 制药药学研究技术指导原则》. 2024 年 1 月 .
266 [https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=8](https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=8fa23e83d1f410b4c8a1c288df45c193)
267 fa23e83d1f410b4c8a1c288df45c193.

268 4. 国家药品监督管理局药品审评中心.《化学合成多肽
269 药物药学研究技术指导原则》. 2023 年 2 月 .
270 [https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=2](https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=2d2b48997c87eed1f9fad395b4e6d154)
271 d2b48997c87eed1f9fad395b4e6d154.

272 5. 国家药品监督管理局药品审评中心.《氟[18F]脱氧葡
273 糖注射液仿制药药学研究技术要求》.2023 年 11 月 .
274 [https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=8](https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=8992f1584eca0668bc8ec07be797f599)
275 992f1584eca0668bc8ec07be797f599.

276 6. 国家药品监督管理局药品审评中心.《氟[18F]化钠注
277 射液仿制药药学研究技术要求》.2024 年 10 月 .
278 [https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=f](https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=f7e716252eda72a4b2d39df403ca24e5)
279 7e716252eda72a4b2d39df403ca24e5.

280 7. 国家药品监督管理局药品审评中心.《碘[131I]化钠口
281 服溶液仿制药药学研究技术要求》.2026 年 2 月.
282 <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=c>
283 [f25eba8f598cbd8e43c27d734949057](https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=c).

284 8. ICH Q3A: Impurities in New Drug Substances. [EB/OL].
285 Oct 2006. <https://database.ich.org/sites/default>
286 [/files/Q3A%28R2%29%20Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default).

287 9. ICH Q11: Development and Manufacture of Drug
288 Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological
289 Entities) [EB/OL]. May 2012. <https://database.ich.org>
290 [/sites/default/files/Q11%20Guideline.pdf](https://database.ich.org).

291 10. ICH M7: Assessment and Control of DNA Reactive
292 (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential
293 Carcinogenic Risk [EB/OL]. Apr 2023.
294 [https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_M7%28R2%29_](https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_M7%28R2%29)
295 [Guideline_Step4_2023_0216_0.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_M7%28R2%29).

296 11. EMA. Guideline on radiopharmaceuticals (2008).
297 [EB/OL]. Nov 2008. <https://www.ema.europa.eu/en/>
298 [radiopharmaceuticals-scientific-guideline](https://www.ema.europa.eu/en/).

299 12. EMA. Guideline on the Development and Manufacture
300 of Synthetic Peptides (2025) [EB/OL]. Dec 2025.

301 <https://www.ema.europa.eu/en/development-manufacture->
302 [synthetic-peptides-scientific-guideline](https://www.ema.europa.eu/en/development-manufacture-synthetic-peptides-scientific-guideline).

303 13. European Pharmacopoeia Commission. Ph. Eur. 12.3,
304 Lutetium(^{177}Lu) Solution for Radiolabelling[S]. Strasbourg,
305 France: Council of Europe, 2025.

306 14. Dash A, Pillai M R A, Knapp Jr F F. Production of ^{177}Lu
307 for targeted radionuclide therapy: available options[J]. Nuclear
308 medicine and molecular imaging, 2015, 49(2): 85-107.

309 15. A. Tarasov V, I. Andreev O, G. Romanov E, et al.
310 Production of no-carrier added lutetium-177 by irradiation of
311 enriched ytterbium-176[J]. Current radiopharmaceuticals, 2015,
312 8(2): 95-106.