

正本

檔 號：
保存年限：

衛生福利部食品藥物管理署 函

機關地址：11561 臺北市南港區昆陽街161-2號
傳 真：(02)2653-2072
聯絡人及電話：陳映潔(02)2787-7494
電子郵件信箱：ycchen56@fda.gov.tw

100

台北市忠孝西路一段33號7樓

受文者：台灣藥物臨床研究協會

發文日期：中華民國110年1月13日
發文字號：FDA藥字第1091413705號
速別：普通件
密等及解密條件或保密期限：
附件：

主旨：有關修訂「核醫放射性藥品臨床試驗基準」，業經本署於中華民國110年1月13日以FDA藥字第1091413704號公告在案，請查照並轉知所屬會員。

說明：

- 一、旨揭「核醫放射性藥品臨床試驗基準」草案，業經本署109年11月2日以FDA藥字第1091409357號函公告預告程序。
- 二、旨揭基準請至本署網頁：業務專區>藥品>臨床試驗(含BE試驗)專區>臨床試驗相關法規(<http://www.fda.gov.tw/TC/site.aspx?sid=4259>)。

正本：中華民國西藥代理商業同業公會、台北市西藥代理商業同業公會、臺灣製藥工業同業公會、中華民國西藥商業同業公會全國聯合會、中華民國製藥發展協會、中華民國學名藥協會、台灣研發型生技新藥發展協會、中華民國開發性製藥研究協會、台灣藥品行銷暨管理協會、台灣藥物臨床研究協會、台灣臨床研究倫理審查學會、台灣醫院協會
副本：財團法人醫藥品查驗中心

署長吳秀梅

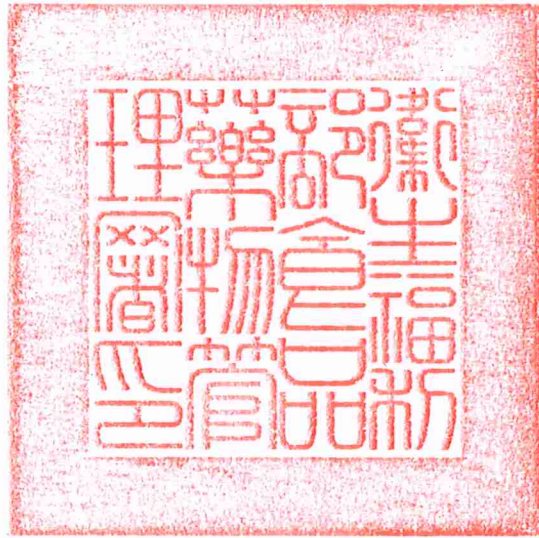
正本

檔 號：

保存年限：

衛生福利部食品藥物管理署 公告

發文日期：中華民國110年1月13日
發文字號：FDA藥字第1091413704號
附件：「核醫放射性藥品臨床試驗基準」



主旨：公告修訂「核醫放射性藥品臨床試驗基準」。

依據：行政程序法第165條。

公告事項：

- 一、主管機關：衛生福利部食品藥物管理署。
- 二、因應近年藥政改革及藥品臨床試驗相關法規與規範已有多項修正，為促進我國核醫藥物之發展，針對診斷用核醫放射性藥品及治療用核醫放射性藥品之審查考量，修訂旨揭審查基準如附件。

署長吳秀梅

裝

訂

線

核醫放射性藥品臨床試驗基準

衛生福利部食品藥物管理署

中華民國 110 年 1 月

前言

衛生署(現衛生福利部)前於民國 88 年 5 月公告「核醫放射性藥品臨床試驗基準」，有鑑於我國與各國陸續提出更新版之藥品相關指引，故衛生福利部食品藥物管理署重新檢視我國之基準，並進行修訂，以提升國內核醫藥物之發展。

為確保藥品安全及正確評估其醫療效能，核醫放射性藥品必須進行臨床試驗，據以獲得人體安全性與有效性之評估資料；執行核醫放射性藥品臨床試驗，另應符合醫療法、人體試驗管理辦法及藥品優良臨床試驗作業準則等相關規定，並且依照藥品臨床試驗申請須知及衛生福利部食品藥物管理署相關公告，檢具資料進行申請。

一、本基準所稱「核醫放射性藥品臨床試驗」，係指於人體內使用具有放射性之物質(包括經放射性標幟的生物製劑)，經體內分佈之後，對人類疾病所產生之診斷、監測、治療、緩解等醫療效能進行之研究。

二、診斷用核醫放射性藥品之非臨床評估方式，原則上與其餘類型藥品相同。申請者應依其藥品特性、既有文獻與非臨床試驗結果等資料，提交非臨床療效與安全性的整體評估，亦應針對該藥品之輻射劑量(radiation dosimetry)作適當評估。

三、診斷用核醫放射性藥品之效果，由該藥品之生物體分佈及其釋放之輻射特

性來判定。由於人體之疾病或異常狀況，會造成不同層次的藥品生物體分佈變化，因此診斷用核醫放射性藥品之評估，應著重於該藥品在正常及病態的生物體分佈、體內吸收率(*in vivo uptake*)等。

四、治療用核醫放射性藥品係指該藥品使用於人體，於特定輻射劑量範圍內對病人產生療效。此種療效是經由游離輻射(ionizing radiation)釋出能量，而對某特定器官標的所造成輻射生物效應之結果。

五、核醫放射性藥品臨床試驗使用短半衰期放射核種時(例如： ^{18}F)，該研究用藥品，一般採用密閉式放射性標幟系統製備，經抽樣品管檢測後，必須及時供受試者使用。

六、診斷用與治療用核醫放射性藥品在化學製造管制之考量相同，因此一併於第一章說明。

目錄

第一章 化學製造管制之考量-----	4
第二章 診斷用核醫放射性藥品之考量-----	4
2.1 非臨床試驗-----	4
2.1.1 藥理學-----	4
2.1.2 藥動學-----	5
2.1.3 毒理學-----	5
2.2 臨床試驗-----	6
2.2.1 第一期臨床試驗-----	6
2.2.2 第二/三期臨床試驗-----	7
2.2.3 試驗計畫書-----	7
第三章 治療用核醫放射性藥品之特殊考量-----	8
3.1 非臨床試驗-----	8
3.1.1 輻射劑量之動物體內分佈試驗-----	8
3.1.2 毒理試驗-----	8
3.1.3 輻射生物毒性-----	9
3.1.4 動物模式評估-----	9
3.2 臨床試驗-----	9
第四章 參考文獻-----	10

核醫放射性藥品臨床試驗基準

第一章 化學製造管制之考量

申請核醫放射性藥品臨床試驗時，化學製造管制應提供的內容與格式，請參照衛生福利部食品藥物管理署公告之「藥品臨床試驗計畫-技術性文件指引」。該技術性文件指引適用對象為一般化學醫藥品及基因工程藥品，當核醫放射性藥品為生物藥品時，應符合生物藥品相關法規的要求。

核醫放射性藥品之原料藥及成品，以及其藥品之放射核種的化學製造管制應提供的內容與格式，請參照「藥品臨床試驗計畫-技術性文件指引」檢送一般資料、製造及管制等技術性資料。基於核醫放射性藥品的物化特性，當具有放射性物質的原料藥或/與成品時，可提供代表性批次之原料藥或/與成品的檢驗結果、分析數據(如：層析圖)，以替代臨床試驗批次之原料藥或/與成品的檢驗成績書(CoA)。

第二章 診斷用核醫放射性藥品之考量

2.1 非臨床試驗：

核醫放射性藥品應用於臨床試驗前，申請者應提交適當之非臨床試驗數據，以支持臨床試驗之進行。若於臨床試驗階段發現特殊安全性議題，且須以非臨床試驗進行評估時，申請者應針對該議題提供適當之非臨床試驗數據，並評估該議題可能造成之風險或效應。衛生主管機關得依藥品特性或潛在風險程度，提前要求或要求額外的非臨床試驗資料。非臨床安全性試驗(包括安全性藥理試驗和毒理試驗)之執行，應符合非臨床試驗優良操作規範(Good Laboratory Practice, GLP)，若無法遵循時，應提出無法遵循之科學性項目、理由及對數據可靠性之影響等相關說明。

2.1.1 藥理學：

申請者至少應提供下列資訊：

- (1) 作用機轉
- (2) 主藥效學
- (3) 選擇性與專一性
- (4) 安全性藥理學

(5) 輻射劑量學

2.1.2 藥動學：

核醫放射性藥品之輻射劑量學可利用該藥品之生物體分佈、藥物轉移、排泄途徑及速率等資料進行計算。一般而言，應執行單一劑量的體內分佈(biodistribution)試驗。在選定時間間隔，分析核醫放射性藥品於所有主要器官(組織)之藥品濃度及放射性，以確認吸收到最高輻射劑量之器官(組織)。試驗結果應包含該核醫放射性藥品之放射化學純度、放射核種純度、以及個別射源器官(source organ)放射活性之滯留時間等定量資料。輻射劑量應足以偵測放射性藥品在標靶器官的趨勢變化。

2.1.3 毒理學：

診斷用核醫放射性藥品，主要係利用放射核種的微量化學示蹤特性，產生造影診斷作用。診斷用核醫放射性藥品所含放射性元素之絕對量，通常遠低於能產生藥理作用、及(或)毒性之程度。若該核醫放射性藥品為正常生物體內已有之微量成分時(譬如放射性碘與鈉)，申請者應提供數據，以顯示該特定配方毋需毒性試驗。

核醫放射性藥品之無放射性部分的毒性，可能相對地較該藥品之放射性同位素的毒性為重要，如：¹¹¹In-bleomycin，其 bleomycin 之化學毒性較為重要，申請者須提出藥品毒性評估數據。

進行核醫放射性藥品之動物毒性試驗，若該藥品輻射劑量會干擾試驗結果，或該試驗會產生不必要之輻射暴露危險時，可以使用不具放射活性之該藥品進行試驗。

核醫放射性藥品應提供下列毒理學資訊(相關試驗內容請參照衛生福利部食品藥物管理署公告之「藥品非臨床試驗安全性規範」)：

(1) 單一劑量毒性與/或重覆劑量毒性：

一般而言，臨床投予方式為單次投予，應執行延伸性單一劑量毒性試驗(extended single-dose toxicity study)；若臨床投予方式為多次投予，應執行重覆劑量毒性試驗。

除「藥品非臨床試驗安全性規範」所列之一般檢驗項目(如：血液、血清生化、尿液等)與毒物動力學(toxicokinetics)外，至少應對主要感興趣之器官(primary interested organ)與接受高輻射劑量器官之病理組織檢查進行評估。

(2) 基因毒性與致癌性：

核醫放射性藥品具有放射性特性，已知有基因毒性與致癌性，通常不需要進行相關之試驗；若其無放射性部分之藥品特性與臨床給藥方案造成基因毒性之疑慮，則需要進行基因毒性試驗。若該核醫放射性藥品組成物在結構上，與已知之致癌物相關，則須進行致癌性之評估。

(3) 生殖與發育毒性：

核醫放射性藥品具有放射性特性，已知有生殖與發育毒性，通常不需要進行相關之試驗；若其無放射性部分之藥品特性與臨床給藥方案造成生殖與發育毒性之疑慮，則需要進行相關生殖發育毒性試驗以釐清其風險。

2.2 臨床試驗：

核醫放射性藥品的臨床試驗和其他藥品的臨床試驗原則相同，皆須依照藥品優良臨床試驗作業準則執行，且須根據所宣稱之適應症特性與各研發階段目的來設計。診斷用核醫放射性藥品通常用於診斷、監測、或是判定疾病及病灶的分期及進程。不同研發階段的臨床試驗設計重點如下：

2.2.1 第一期臨床試驗：

第一期臨床試驗的試驗目標，在於取得核醫放射性藥品在單一劑量及劑量調升時的安全性及藥動學資訊。應探索藥品在器官及組織中，隨著進入體內時間的分布狀況，以計算輻射劑量，探討最佳造影方式或取樣時間，以做為後續第二/三期臨床試驗設計上的參考。建議探索核醫放射性藥品整體及藥品非放射核種部份的藥動學及藥效學資訊。

第一期臨床試驗可以收納健康受試者，但如果核醫放射性藥品具較高的輻射性及毒性，則必須排除以健康人作為受試者。原則上應排除懷孕及哺乳婦女。

決定診斷用核醫放射性藥品之適當劑量範圍時，應考慮：

- (1) 實際操作上，應使輻射劑量之吸收越低越好。
- (2) 使用劑量應提供足夠的放射性，確使臨床上使用之儀器所得到之造影或計數結果具統計意義。
- (3) 每次造影或計數所需時間，應維持在合理範圍內。

為進行核醫放射性藥品安全性評估，應針對個別藥品，設計合適之臨床檢查項目，包括血液學檢查、生化學檢查、尿液分析及心電圖檢查等。

藥品分佈部分，應包括藥品在血液中之清除率、在尿液之排泄率(或糞便之排泄)等。原則上試驗的資料應足以評估，放射性藥品在體內全身組織器官的安定性、分佈與排泄之特性。必要時可進行器官之動態定量造影，俾能提供數據以精確計算輻射劑量。輻射劑量應足以偵測放射性藥品在標靶器官的趨勢變化。

2.2.2 第二/三期臨床試驗：

第二期臨床試驗的主要目標包括：

- (1) 探討具有臨床應用性的注射劑量(mass dose)和輻射劑量(radiation dose)之劑量範

圍及最適用法，例如：應以輸注(infusion)或是以推注(bolus)方式給藥，以作為執行第三期臨床試驗的參考。

- (2) 提供初步的有效診斷證據，累積安全性資料。
- (3) 探討最佳的造影時間及技術。
- (4) 建立影像評估的方法學及標準。

第二期臨床試驗應探討適合的目標族群及臨床使用情境，包括方法學、診斷指標等，以作為執行第三期臨床試驗的參考。為了評估初步的有效診斷結果，建議同時納入該疾病患者(或是已知有結構或功能異常的病患)，以及沒有該疾病的受試者。但須注意，如果核醫放射性藥品具有免疫原性或其它毒性，則不宜納入健康受試者。

第三期臨床試驗的主要目標包括，驗證於早期臨床試驗時提出的假說，確認核醫放射性藥品的效能，以及在符合臨床適應症及使用情境之目標族群身上，更完整的研究安全性樣態。通常需要多個獨立的第三期臨床試驗，並且應該為多中心，由不同的試驗主持人執行，並應由具盲性的獨立第三方進行影像之判讀。

第二期及第三期臨床試驗所使用之核醫放射性藥品，其配方(formulation)應該與擬上市藥品相同，若不相同，則應執行生體相等性試驗及/或其他銜接性試驗，以作為臨床試驗資料的引用支持。

2.2.3 試驗計畫書：

有關申請臨床試驗新案、變更以及結案報告備查等相關的法規及應檢附的文件，請參考「藥品臨床試驗申請須知」。臨床試驗計畫書會因為不同期別而有不同的撰寫方向。以下說明有效性確認性之試驗計畫書的大致撰寫重點。

- (1) 試驗目標。
- (2) 試驗設計：
 - (2-1)需描述個別試驗設計之型態，如：平行試驗、交叉試驗、單盲/雙盲試驗等。
 - (2-2)對試驗流程、相關之儀器、技術應作明確敘述。
 - (2-3)針對每位受試者，應明列給予藥品之批號、劑量(活性強度)、藥品給予總量、使用途徑等。
 - (2-4)明訂試驗完成所需時間。
 - (2-5)明訂每位受試者接受研究用藥品與造影之時間關係。
- (3) 黃金標準(gold standard)的定義。
- (4) 擬評估之診斷參數：敏感性(sensitivity)、特異性(specificity)，相較於黃金標準的

準確性(accuracy)等。

- (5) 統計方法：須在試驗執行之前確定統計方法。應敘明欲檢定之假說，其 Type I 及 Type II 統計誤差、偽陽性率、偽陰性率等，須依據統計學原理明確描述。
- (6) 應以獨立且盲性之方式進行結果判讀。若有不只一位判讀者，須於計畫書敘明結果之呈現方式，例如：評估不同判讀者結果一致率(agreement)之方法。須敘明模稜兩可(equivocal)、缺失(missing)及偽(spurious)數據的處理方法。
- (7) 受試者人數之合理性：應敘明納入、排除條件。應納入足夠數量的受試者，以期能準確評估敏感性及特異性。
- (8) 若受試者須再區分為次族群(subgroup)以利比較時，不同組別中受試者之年齡、性別、疾病嚴重性、併用治療等因素應儘可能相似(comparable)。
- (9) 輻射劑量：輻射劑量之計算應包含主要考量器官、可能接受最高輻射劑量器官，以及其他重要輻射敏感器官(如：造血器官、眼球水晶體、生殖性腺等)。
- (10) 輻射劑量之計算公式(可參考 Medical Internal Radiation Dose Committee 推薦之方法)應列出，並依照給予核種之最高劑量計算。其所依據之數據資料亦應列出，包括藥品在個別器官之分佈及其有效半衰期(effective half-life)等。

第三章 治療用核醫放射性藥品之特殊考量

大部份於第二章及第三章列舉之基準要項，皆適用於治療用核醫放射性藥品臨床試驗。下列各點係針對訂定治療用核醫放射性藥品臨床試驗計畫時，所須注意之特殊考量。

3.1 非臨床試驗：

3.1.1 輻射劑量之動物體內分佈試驗：

本試驗乃為治療用核醫放射性藥品初步計算輻射劑量之基礎。因為對同一核醫放射性藥品而言，診斷劑量與治療劑量所造成之生物體分佈可能不同，故輻射劑量之動物體內分佈試驗，應在不同之輻射劑量下進行。若可行，應選擇疾病動物模式(animal model of disease)進行試驗，藉以評估放射性藥品在投予到體內後是否能分佈至標靶器官。

3.1.2 毒理試驗：

由於治療所需藥品之輻射劑量，一般比診斷所需劑量高，所以對治療用核醫放射性藥品，應進行較廣泛之毒理學評估(請參照「藥品非臨床試驗安全性規範」)。

3.1.3 輻射生物毒性(radiobiologic toxicity study)：

當以動物試驗進行輻射生物毒性之評估時，所使用之輻射劑量範圍應足以產生療效，以探討輻射劑量在療效範圍內時，治療用核醫放射性藥品可能引發之輻射效應(包含急性與慢性輻射毒性)。對於治療用核醫放射性藥品，應設計充足的停藥後觀察期，以適當評估輻射效應(特別是慢性輻射毒性)。

3.1.4 動物模式評估：

若有適當動物模式可以進行試驗，則應於治療用核醫放射性藥品進行臨床試驗前，以該動物模式確認該藥品可能的療效。

3.2 臨床試驗：

由於治療用核醫放射性藥品的毒性或是輻射劑量通常較強，在執行各期臨床試驗時，應納入目標疾病族群進行試驗，而非健康受試者。

治療用核醫放射性藥品的臨床試驗設計原則大致與診斷用核醫放射性藥品相同。由於其目的為「治療」，因此療效指標的選擇須依照所研發適應症而定。

第四章 參考文獻

1. 醫療法，民國 109 年。
2. 人體試驗管理辦法，民國 105 年。
3. 藥品優良臨床試驗作業準則，衛授食字第 1091407788 號，民國 109 年。
4. 藥品臨床試驗申請須知，衛授食字第 1081404577 號，民國 108 年。
5. 藥物非臨床試驗優良操作規範，FDA 風字第 1071107643 號，民國 108 年。
6. 藥品非臨床試驗安全性規範(第五版)，FDA 藥字第 1031405812 號函，民國 103 年。
7. 藥品臨床試驗計畫-技術性文件指引，部授食字第 1041409723 號，民國 104 年。
8. USFDA Guidance for Industry: Developing Medical Imaging Drug and Biological Products Part 3: Design, Analysis, and Interpretation of Clinical Studies. 2004
9. Health Canada: Radiopharmaceuticals, Kits, and Generators. 2019
10. EMA: Guideline on Clinical Evaluation of Diagnostic Agents. CPMP/EWP/1119/98/Rev. 1. 2010
11. USFDA Guidance for Industry: Microdose Radiopharmaceutical Diagnostic Drugs: Nonclinical Study Recommendations. Guidance for Industry. 2018.