

台灣藥物法規
資訊網法規公告台灣藥品
臨床試驗資訊TFDA 藥物
食品安全週報致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

歐美近代核醫放射藥品法規解析

段宗帆¹

前言

我國核醫放射藥品(radiopharmaceuticals)相關法規包括衛署 88 年公告之「核醫放射性藥品臨床試驗基準」^[1]及「核醫放射性藥品審查基準」^[2]。此二基準皆參考 USFDA 於 1981 年公告之「Clinical Evaluation of Radiopharmaceutical Drugs」指引，且依當時我國核醫放射藥品輸入與開發背景所訂定。早期核醫放射藥品多為歐美已核准之藥品或放射核種與未標幟部份(unlabeled moiety)具豐富人體使用經驗之新藥，一般用於診斷用核醫放射藥品劑量較低，且多為一次性注射。依其是否具藥理作用分為三級，各有不同之非臨床試驗法規要求，但皆較一般小分子藥品簡單。隨著生醫科技的日新月異，多元且新型態核醫放射藥品之研發與日俱增，過去公告之法規多已不合時宜，其非臨床試驗要求已無法支持新興核醫放射藥品臨床使用之安全性及有效性。USFDA 於 2004 年廢除 1981 年公告的指引，並隨即公告診斷用核醫放射藥品非臨床安全性的新指引：「Guidance for Industry: Developing Medical Imaging Drug and Biological Products Part 1 Conducting Safety Assessments」^[6]。

近年國內法人研發機構及藥廠紛紛投入新一代診斷用核醫放射藥品的研發，融入精準醫療的概念，提升診斷用藥之標靶特性，甚至使用抗體或短鏈胜肽作為未標幟部份。但業者仍多以我國 88 年公告之兩基準為依據，提供有限的非臨床藥毒理試驗資訊，無法充分支持新核醫放射藥品臨床使用之安全性及有效性。而治療用核醫放射藥品，國內開發或查驗登記的經驗較少，由於達到藥理療效所需之輻射劑量及投予頻次高於單一使用之低劑量診斷用核醫放射藥品，在法規考量上與其他小分子藥物並無差異，且須提供輻射劑量相關安全性報告。USFDA 針對治療用核醫放射藥品之非臨床部份，於 2011 年公告「Guidance for Industry: Nonclinical Evaluation of Late Radiation Toxicity of Therapeutic Radiopharmaceuticals」^[7]，提供業界作為治療用核醫放射藥品於延遲輻射毒性之非臨床試驗法規指引；歐盟 EMA 則視核醫放射藥品為一般藥品管理，除了 2007 年公告「Guideline on Radiopharmaceuticals」^[11]，提供核醫放射藥品 CMC 相關的指引外，並未公告非臨床或臨床試驗相關專屬的指引或規範，但仍於一般性藥品規範中，針對核醫放射藥品提供特別的考量(Directive 2001/83/EC)。此外，各會員國衛生主管機關亦各自公告相關指引，另外，瑞士於 2010 年公告之「Points to Consider: Preclinical and Clinical Studies with Radiopharmaceuticals」^[10]為最完整，且對診斷或治療用核醫放射藥品查驗登

¹ 財團法人醫藥品查驗中心諮詢輔導中心

台灣藥物法規
資訊網法規公告台灣藥品
臨床試驗資訊TFDA 藥物
食品安全週報致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

記申請之非臨床與臨床試驗，提供相當具有參考價值的法規指引。近年，歐美相繼預告將針對核醫放射藥品非臨床試驗增訂新的規範，例如 EMA 於 2017 年 7 月公告「Concept paper on the development of guidance on the non-clinical evaluation of radiopharmaceuticals」^[4]，即預告草擬核醫放射藥品之非臨床試驗指引；USFDA 亦於 2017 年 9 月公告「Guidance for Industry: Radiopharmaceutical Diagnostic Drugs: Nonclinical Study Recommendations」^[8]草案，針對診斷用核醫放射藥品微劑量(microdose)之特性，提供更詳盡的非臨床試驗的建議。足以顯示醫藥先進國對於不斷創新之核醫放射藥品的重視。

核醫放射藥品

核醫放射藥品為利用放射性同位素及其標記，作為人類疾病診斷及治療用之藥品。通常包含兩個部份：化合物(compound)及其標記的放射核種(radionuclide)。診斷用的核醫放射藥品主要功能為示蹤(trace)，一般這類的化合物及放射核種化學劑量都很微小，不會干擾所要偵測器官或組織的正常生化反應，甚至不具顯著的藥理作用，患者所受的輻射暴露量也很低，均在不產生傷害的範圍。目前應用於核子醫學診斷之核醫放射藥品，依其用途主要可分為兩種，分別為單光子電腦斷層掃描(SPECT)及正子斷層掃描(PET)。

單光子電腦斷層掃描通常是將放射性核種化合物，以靜脈注射或吸入的方式投予受檢者，不同的化合物具有特定組織或器官分布之特性，輔以電腦斷層掃描，經核醫影像分析，即可獲得特定組織或器官功能性方面的資訊，以補足超音波或核磁共振等解剖性影像之不足。不同組織或器官常用的放射線核種整理於表一，常用的核種為銻-99m (^{99m}Tc)及碘-131 (¹³¹I)，前者約佔 80%，後者(包含碘-123)約佔 15%。由於銻-99m 的物理及伽瑪射線特性很適合造影，其物理半衰期(T_{1/2})為 6 小時，放射強度為 140 keV，受檢者不會接受太多幅射，安全性及應用性佳，故最為常用。

表一、單光子電腦斷層掃描常用的核醫放射藥品

造影檢查	核醫放射藥品	作用機轉
肺造影	銻-99m 白蛋白大凝聚粒(albumin Macroaggregates)或小球(microspheres)	微血管阻斷，測定肺血流灌注，診斷肺栓塞。
骨骼造影	銻-99m 磷酸鹽(phosphonates)	吸著於骨骼上，診斷骨轉移癌、發炎等病。
甲狀腺、唾液腺、Meckel 氏憩室造影	銻-99m 過銻酸鹽(perchnetate)	離子的主動運輸，診斷甲狀腺疾病、唾液腺功能評估、偵測憩室內胃黏膜。



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

肝、脾、及骨髓造影	銻-99M 硫膠溶體(SULFUR COLLOID)	經由網狀內皮系統攝取，診斷肝、脾病灶及骨髓分布。
肝細胞及膽道造影	銻-99m IDA (labeled IDA) 衍生物	肝細胞主動運輸及排除，測定肝功能及膽流、診斷急性膽囊炎及阻塞性黃疸。
心肌血流灌注及肌肉造影	鉈-201，銻-99m M1B1(isonitriles) 或標幟之脂肪酸	經由 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 酵素作用之主動運輸，診斷冠心病及肌肉缺血。
腫瘤造影	銻-67 枸橼酸(Ga-67 acitrate)	腫瘤攝取的作用機轉仍不清楚。可能的機轉是：銻-67 與腫瘤細胞膜上的運鐵蛋白元 (transferrin-specific) 受體作用後進入細胞，再與細胞內的溶解體(lysosomes)結合。銻-67 可反應細胞的代謝活性。
	銻-111，碘-131，銻-99m 單株抗體	經由免疫的作用機轉進入腫瘤細胞，可作各類癌病之診斷、療效評估及追蹤。
感染或發炎過程的造影	銻-67 枸橼酸(citrate)	作用機轉仍不清楚。可能的機轉是：銻-67 可與白血球，細菌殘骸及乳酸鐵 蛋白元 (lactoferrin) 作用，診斷發炎病灶。
	銻-111 白血球(In-111 leukocytes)	白血球會在發炎的病灶處聚集。
腦造影	碘-123 IMP(I-123 iodoamphetamine)	銻-99m HMPAO 為一脂溶性物質，可通過腦血管屏障進入腦部，診斷腦中風、癱瘓症、偵測癲癇病灶。
	銻-99m GH(glucoheptonate)，銻-99m DTPA(DTPA)	在正常情況下不會進入腦組織，只有在腦血管屏障被破壞時(如腫瘤，膿瘍，血腫，梗塞)，才進入不正常的組織內。
腎臟造影及腎功能評估	銻-99m DTPA	腎絲球過濾及排泄，評估腎功能。
	銻-99m DMSA	皮質細胞攝取，診斷腎病灶、評估腎功能。
	碘-131 馬尿酸(hippuran)	腎小管細胞攝取及分泌，診斷腎功能。
甲狀腺攝取功能及造影	碘-123(I-123)，碘-131(I-131)	甲狀腺吸收碘合成甲狀腺荷爾蒙。可作為甲狀腺功能評估、甲狀腺病灶偵測及甲狀腺癌術後追蹤。碘-131 亦可用於轉移性甲狀腺癌之治療。

資料來源：行政院原子能委員會^[3]

正子斷層掃描則是利用迴旋加速器所產生的正子射出核種，標幟於具有高度專一性的元素或化合物製成之正子掃描藥劑，靜脈注射進入人體後，再以正子斷層掃描儀探討



器官局部代謝或細胞傳導等現象。常應用於腫瘤、心臟及精神疾病診斷。主要的正子放射同位素有氧-15(^{15}O)、氮-13(^{13}N)、碳-11(^{11}C)及氟-18(^{18}F)。氧-15 通常用於生理示蹤，測量血流及血量；碳-11 常用來標幟碳水化合物、胺基酸及脂肪酸；氮-13 亦可用來測量血流；氟-18 則是臨床上最常用的正子同位素，其標幟之 ^{18}F -去氧葡萄糖 (^{18}F]2-fluoro-2-deoxy-D-glucose, 簡稱 FDG)，為診斷腫瘤最常用之藥品。正子斷層掃描用的放射同位素之物理半衰期都很短，約 2~20 分鐘，最長的氟-18 也僅 110 分鐘，因此，臨床上需要一個迴旋加速器，就近生產這些同位素，標幟後立刻使用。在化學製造管制上的要求，與其它核醫放射藥品不太相同。

核醫放射藥品可用於功能性檢查，即該疾病造成功能性變化，卻尚未導致組織結構改變前即可以被診斷，此外亦可用於定量測量身體各種器官之功能變化情形。安全性方面，診斷用藥品通常輻射劑量低且半衰期短，24 小時後受檢者之輻射暴露已低於背景值，除了小孩及孕婦外，不須要刻意隔離。主要副作用為過敏，但發生率極低(約為百萬分之三)，甚至比多數一般注射藥品還低。另一類為常用於腫瘤治療之核醫放射藥品，由於須有足夠的輻射劑量及暴露時間，方能殺死癌細胞，因此在安全上的考量較高，與診斷用核醫放射藥品(視為微劑量)的法規要求亦不同。通常會以一般藥品開發策略及法規要求來評估這類藥品的毒性作用，也由於法規門檻高且較有安全性疑慮，因此實際核准上市及應用於治療之核醫放射藥品非常少，應用最多的為碘-131 用於治療甲狀腺功能病變或甲狀腺癌，如 USFDA 核准之 Iodine I-131 sodium iodide (HICON[®])及我國核准之核研碘-131 口服液(IODINE-131 ORAL SOLUTION 「INER」，衛署藥製字第 R00007 號)。

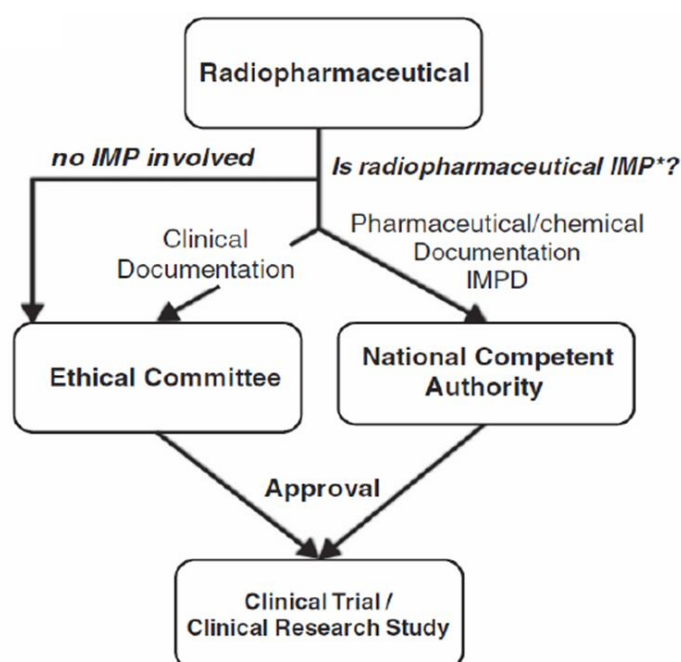
歐洲核醫放射藥品法規解析

歐洲核醫放射藥品大部份由獨立研究機構或大學醫院以學術研究為由發展應用，而非以商品化方式於臨床上使用。根據歐盟法規(Directive 2001/83, Title II, 「Scope」, Article 2+3)，新的核醫放射藥品通常准許病患個人處方，於醫院端隨時準備即可施用(magistral approach)，不須經查驗登記核准，因此在各個國家間能很快速的應用於臨床。但對於此法規的解釋，於各國間仍存在很大的歧異，以致各個國家之規範與嚴謹度仍不同。例如荷蘭准許一般醫院藥局即可配製核醫放射藥品；英國與西班牙則規定必須是特殊的放射藥品藥局才能配製；德國則對核醫放射藥品有嚴格的管理，大部份都須經過查驗登記核准，且須於指定場所配製。臨床試驗部份，核醫放射藥品若走標準開發策略(核准制)，仍須遵循 EMA 臨床試驗法規(Directive 2001/20/EC)，與一般藥品申請歐盟 IMP (Investigational Medicinal Product, IMP)相同。須提供完整非臨床技術性及化學製造管制資料，依規定格式(IMP-Dossier, CHMP/QWP/185401/2004)提出申請。在核醫放射藥品製備部份，須符合 GMP 要求，亦同樣要遵循 EMA 規範(Directive 2003/94/EC，

台灣藥物法規
資訊網法規公告台灣藥品
臨床試驗資訊TFDA 藥物
食品安全週報致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

implementation 2005/28/EC)。由此可知，歐洲核醫放射藥品在臨床開發與使用有兩種完全不同的路徑(圖一)，主要視該核醫放射藥品是否屬於 IMP、或是否欲申請查驗登記用(商品化)，若非為 IMP，則備妥臨床使用相關資訊(有效性及安全性)，經由倫理委員會(ethical committee)核准，即可執行臨床試驗或研究；若為 IMP，則須備齊非臨床藥毒理、藥物動力學及 CMC 等相關文件(IMPD)，向各會員國法規單位提出申請，經核准後方可執行臨床試驗或研究。



圖一、歐洲核醫放射藥品申請臨床試驗或研究法規路徑

資料來源：Decristoforo and Schwarz, Drug Discov Today Technol, 71-7, 2011^[5]

大部份歐盟國家都沒有核醫放射藥品專屬法規，即便是 EMA 本身，除了在核醫放射藥品之化學製造管制部份，有專屬的規範(2007 年公告「Guideline on Radiopharmaceuticals」^[11])外，僅於一般醫藥品法規中納入核醫放射藥品特殊的考量。比較完整的為瑞士醫藥法規單位(Swissmedic)，針對診斷用與治療用核醫放射藥品，公告關於非臨床藥理、毒理及藥物動力學之法規考量重點(Points to Consider)^[10]；另一方面，歐洲核子醫學藥品組織(EANM)於 2008 年發表歐洲診斷用核醫放射藥品非臨床至早期臨床試驗法規指引^[12]，惟該指引僅提供參考，使發展中的藥品符合歐洲法規要求，惟不具有法規效力。

EANM 發表診斷用核醫放射藥品指引之主要目的，為提供核醫放射藥品於歐洲各國



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

或歐盟申請早期臨床試驗時，有關 CMC、毒理及輻射劑量學之法規建議。主要部分包含原料藥(drug substances)、活性成分(API)及成品(drug products)於 CMC 上的特殊考量；毒理試驗之最小要求；及輻射劑量學資訊。歐洲各國或 EMA 對於核醫放射藥品於臨床試驗及臨床試驗申請(CTA)之要求與一般藥品差異不大，如臨床試驗仍應遵守 GCP (Good Clinical Practice)，成品於試驗中須確保品質及安全；臨床試驗申請文件(IMP)應包含品質相關資訊(CMC)、可接受的安全性風險及藥毒理(包含動物及基因毒理試驗)資訊。此外，應額外提供輻射劑量學資訊。

針對核醫放射藥品之化學製造管制，大致與一般藥品相同，在起始物(starting materials)及 API 部分仍應符合 GMP (Good Manufacturing Practice)規範，但此類藥品具物理半衰期短之特性(放射核種部份，通常小於 6 小時)，因此部分管制與檢測，如安定性、細菌內毒素及放射核種純度等測試，可於成品放行(臨床製備使用)後，再提供當批次檢測結果。對於每一批次之起始物、反應物、化學、試劑及溶劑，皆應提供其合成與純化過程中，以確效之方法進行的管制。

非臨床毒理試驗方面，若臨床擬注射總量超過微劑量定義劑量(低於 $1/100^{\text{th}}$ 藥理作用劑量且最大劑量不超過 100 mcg [依 EMA 之 EMEA/CPMP/SWP/2599/02/Rev1 及 ICH M3(R2)定義])或擬重覆投予，其非臨床安全性試驗比照一般藥品，應對活性物質執行臨床試驗前所有必需之毒理試驗(EMEA/CPMP/ICH/286/95)。若臨床試驗規劃符合微劑量限制，非臨床毒理試驗要求則相對簡單，可依 EMA 公告 single microdose 相關法規執行。如果核醫放射藥品之代謝物、藥理及生物活性體外試驗資訊充足，可依下列原則提供樞紐毒理試驗：

- (1) 執行一個最相關的哺乳動物物種延伸性單一劑量毒理試驗，試驗須納入控制組，且使用雙性別，每組動物數量皆須足以進行各時間點之有效分析。所謂最相關物種，乃根據該品體外代謝物資訊，及藥理生物活性等比較性試驗，比對人體數據來判定。
- (2) 試驗期為 14 天，並包含第 2 天期中分析(給藥為第 1 天)。
- (3) 根據各物種與人體生長速度之差異，安全係數為非輻射類似物(未帶有放射核種或以非放射核種取代之化合物)至少 1000 倍(脂溶性藥品可能會有溶解度問題)。
- (4) 第 2 天期中分析及第 14 天試驗結束，皆應收集血液學、臨床生化學及病理組織切片資訊。對於藥品之組織分佈器官或臨床擬顯影之器官，更應小心分析毒性作用。
- (5) 所有動物皆應實施鏡檢(gross necropsy)

基因毒理方面，仍建議依照 ICH 規範執行核心基因毒理試驗。除非藥品之結構為已知基因毒理特性，或相近之化學結構，得以較簡易之試驗設計執行基因毒理試驗(如體外 Ames test、染色體變異及微核試驗等)。不純物若單次投予不超過 1.5 mcg 或重覆投予每日不超過 1.5 mcg，可不須執行基因毒理試驗。

致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

輻射劑量學方面，歐洲各國及歐盟皆訂有嚴格的規範，不論病患或健康受試者其輻射暴露皆應遵守赫爾辛基宣言及 WHO 的 CIOMS (Council for International Organisation of Medical Sciences) 規範。所有早期臨床試驗都須由國家認可之倫理委員會審查並核准，有些國家甚至須衛生主管機關准許後才可以執行。臨床試驗申請時，應向審查機關(大部份是倫理委員會)針對輻射暴露保護，就下列三個面向作評估並提供說明或計畫，包含：

- (1) 評估治療可能引起或影響之輻射暴露：評估診斷或治療活動相較於輻射暴露之風險，若風險大於好處，或許應選擇其他替代療法或診斷。
- (2) 合理降低劑量以達到最佳保護：要達到這個目標必須進行藥品之輻射劑量學研究，某些情況或許可以評估單一器官或組織之暴露劑量，大部份則應依 Society of Nuclear Medicine and the International Commission on Radiological Protection (ICRP) 的 Medical Internal Radiation Dose Committee (MIRD) 公告之輻射劑量吸收計算方法評估。評估的方式包括原子或物理學模型於人類的研究參考、分子或細胞階層研究、實驗動物研究及流行病學研究。ICRP 根據輻射暴露進行風險分級^[9](表二)，提供生物醫學研究之利益風險評估用。舉例來說，若暴露評估為 category III (產生輻射傷害風險的機率為千分之一，暴露量超過 10 mSv)，則必須具有非常重要(substantial)之社會利益(societal benefit)才能使用。就醫學上的觀點，僅能使用於救命或預防及治療嚴重的疾病。此外，懷孕及哺乳婦女通常不應加入核醫放射藥品之早期臨床試驗，除非為主要研究族群，且無其他替代診斷或療法。
- (3) 設定劑量限制(dose constraints)：根據上述利益風險評估，設定臨床試驗之劑量限制，對於健康受試者尤為重要(主觀上缺乏醫學利益)。臨床上，應於可獲得最終資訊的前提下，盡量降低劑量。此外，對於病患或受試者皆應建立輻射暴露監測計畫，例如離院時配戴輻射劑量計。亦應訂定臨床試驗每個步驟，可能暴露大量輻射劑量(超過劑量限制)之管理與處置計畫。

表二、ICRP 輻射風險與社會利益評估分級

Level of risk	Risk category ^a	Corresponding effective dose range (adults; mSv)	Level of expected societal benefit
Trivial	Category I (~10 ⁻⁶ or less)	<0.1	Minor
Minor to intermediate	Category IIa (~10 ⁻⁵)	0.1-1	Intermediate to moderate
	Category IIb (~10 ⁻⁴)	1-10	
Moderate	Category III (~10 ⁻³ or more)	>10 ^b	Substantial

^aExpressed as absolute risk probability (number of events/population).

^bTo be kept below deterministic thresholds except for therapeutic experiments.

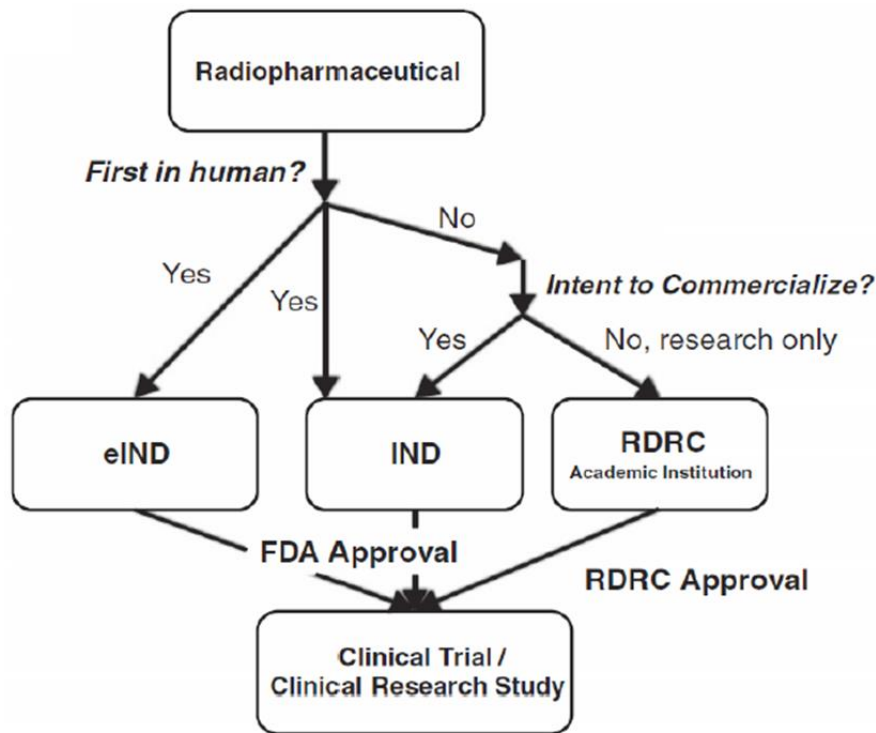
資料來源：ICRP publication 62, 1992^[9]



致力法規科學
守護生命健康
Regulatory Science, Service for Life

美國核醫放射藥品法規解析

美國在核醫放射藥品法規管理上，較歐洲系統明確且嚴謹。以臨床試驗為例，幾乎與一般新藥開發途徑一樣，必須向法規主管機關(USFDA)，申請一般臨床試驗(IND)或探索性臨床試驗(exploratory IND, Phase 0, eIND)許可，eIND 為 USFDA 於 2006 年針對臨床微劑量新藥臨床試驗公告之臨床試驗路徑，主要目的為探索人體藥物動力學、藥理學及確認作用機轉。必須符合微劑量定義(臨床上低於 1/100th 藥理作用劑量且最大劑量不超過 100 mcg)之藥品，才能申請執行 eIND 臨床試驗，其精神與 ICH M3(R2)規範相同，為歐盟於 2004 年提出之概念，並施行於 ICH 各會員國(CPMP/ICH/286/95)。核醫放射藥品即使執行 eIND 臨床試驗，後續仍須執行正規之 Phase I、Phase II、及 Phase III 等臨床試驗驗證療效及安全。核醫放射藥品在美國另闢一條進行臨床試驗之路徑，若藥品非為首次人體使用，且不進行商品化開發，僅為學術研究用，可向學術單位之輻射藥品研究委員會(Radioactive Drug Research Committee, RDRC)提出申請，經核准後可於人體執行臨床研究。於美國申請核醫放射藥品臨床試驗之法規策略路徑可參考圖二。



圖二、美國核醫放射藥品申請臨床試驗或研究法規路徑

資料來源：Decristoforo and Schwarz, Drug Discov Today Technol, 71-7, 2011^[5]



此外，治療用核醫放射藥品須額外進行輻射劑量及輻射毒性研究。USFDA 於 2011 年針對治療用核醫放射藥品之安全性，發布「Guidance for Industry: Nonclinical Evaluation of Late Radiation Toxicity of Therapeutic Radiopharmaceuticals」^[7] 指引，作為非臨床評估延遲輻射毒性作用之參考。診斷用核醫放射藥品方面，USFDA 對於醫學影像診斷用顯影劑(contrast agents)或核醫放射藥品與生物製劑，於 2004 年公告「Guidance for Industry: Developing Medical Imaging Drug and Biological Products Part 1 Conducting Safety Assessments」^[6] 指引，為目前診斷用核醫放射藥品，針對非臨床安全性評估最為完整之參考指引(相關法案為 FDA 21 CFR Part 601 Subpart D)。該指引分為三部份，上述為其中之一，另兩部份分別針對臨床適應症及臨床試驗設計。此外，診斷用核醫放射藥品若符合微劑量定義，亦有 2017 年公告之「Guidance for Industry: Radiopharmaceutical Diagnostic Drugs: Nonclinical Study Recommendations」^[8] 可供參考，可見得美國近年對於核醫放射藥品安全性之重視。

以美國 2004 年公告之醫學影像用藥安全性評估指引，來解析其對診斷用核醫放射藥品在安全性上之法規考量。醫學影像藥品包含顯影劑及診斷用核醫放射藥品，本文著重於後者的討論。指引涵蓋對象除了藥品本身，亦包含非輻射性之試劑套組及核種產生器或加速器。適用於單光子電腦斷層掃描(SPECT)、正子斷層掃描(PET)或併用其它輻射偵測探針(裝置)之診斷用核醫放射藥品。這類藥品通常分為兩部份：具輻射之核種及非輻射之化合物(可能為小分子、胜肽、蛋白質或抗體)。在一般安全性考量上，診斷用核醫放射藥品應先判定下列特性：

- (1) 注射劑量(mass dose)：大部份診斷用核醫放射藥品之臨床注射劑量極低，且為單次投予，若投予劑量遠低於藥理反應曲線，推測可能產生之劑量相關副作用很低。
- (2) 投予頻次：若為單次投予，這類藥品通常可免除長期之毒理試驗評估。若可能於單一病患進行有限度之重覆投予(如持續監控病情演進)，則建議應執行 14 至 28 天重覆劑量毒理試驗評估。若藥品屬於生物製劑，應針對投予頻次的增加可能產生之免疫原性進行評估。建議於重覆劑量試驗中，觀察藥物動力學、組織分佈及安全性是否受到免疫原性之影響。通常動物模式之免疫原性評估，所提供的資訊有限，建議於後續臨床試驗中持續地監控。
- (3) 生物、物理及有效性半衰期：這類藥品之物理半衰期通常很短，建議合併於藥品輻射劑量學評估，以瞭解組織分佈及排除之動力學資訊。

診斷用核醫放射藥品之非臨床安全性評估開發策略上與一般藥品一樣，應瞭解其科學原理、化學特性(包含組成、代謝物及不純物)及臨床用途。由於每種藥品可能都有其獨特性，非臨床試驗可根據不同的開發階段、藥理作用方式、適應症及病患族群而有不



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

同的考量。USFDA 建議於 IND 申請前，向法規單位諮詢開發策略，若要免除非臨床藥毒理試驗，須根據 21 CFR 312.10 法規提出適當之科學性評估理由。一般(非生物製劑)診斷用核醫放射藥品非臨床安全性試驗執行之時程，應以能提供各階段臨床試驗安全性監控參考之資訊為考量，並盡量減少動物與資源之使用，詳細時程可參照表三^[6]。

表三、非生物製劑醫學影像藥品於各 IND 階段申請時之非臨床安全性試驗要求

Study Type	Before Phase 1	Before Phase 2	Before Phase 3	Before NDA
Safety pharmacology	Major organs ^(a) , and organ systems the drug is intended to visualize			
Toxicokinetic pharmacokinetic	See ICH guidances			
Expanded single-dose toxicity	Expanded acute single dose ^(b)			
Short-term (2 to 4 weeks) multiple dose toxicity		Repeat-dose toxicity ^(c)		
Special toxicology	Conduct as necessary based on route-irritancy, blood compatibility, protein flocculation, misadministration. Extravasation			
Radiation dosimetry	If applicable			
Genotoxicity	In vitro ^(d)	Complete standard battery		
Immunotoxicity			May be needed based on molecular structure, biodistribution pattern, class concern, or clinical or nonclinical signal	
Reproductive and developmental toxicity			Needed or waiver obtained ^(d)	
Drug interaction				As needed
Other based on data results				As needed

(a) See the ICH guidances S7A and H7B.

(b) See the USFDA guidance *Single Dose Acute Testing for Pharmaceuticals*.

(c) When repeat-dose toxicity studies have been performed, but single-dose toxicology studies have not, dose selection for initial human



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

studies will likely be based on the results of the no-adverse-effect level (NOAEL) obtained in the repeat-dose study. The likely result will be a mass dose selection for initial human administration that is lower than if the dose selection had been based on the results of acute, single-dose toxicity studies.

(d) See radiopharmaceutical discussion in section III.B.1.c of the reference 6.

資料來源：USFDA/CDER/CBER, Guidance for Industry, 2004/06^[6]

根據診斷用核醫放射藥品之特性及臨床使用方式，指引提供有效的非臨床安全性評估建議，包含：1) 長期、重覆劑量毒理試驗一般可免除；2) 長期嚙齒類致癌性試驗一般可免除；3) 若提供充分之科學性理由，生殖毒理試驗可免除；及 4) 除非有充足之科學性理由，否則應評估非輻射性化合物部分之基因毒理。指引建議放射核種標幟及未標幟化合物應分別進行安全性評估(包含劑量、毒性作用、化合物與接受器[receptor]交互作用、及因與接受器或酵素交互作用可能帶來之藥理或物理活性及藥品最終配方組成之毒性[如賦形劑、安定劑、抗氧化劑、螯合劑、不純物及殘餘溶劑等])。此外，對於含有微粒之藥品，應分析其粒徑分布，並評估不安定可能造成的凝聚或沉澱。若藥品含有其它具有毒性作用之組成物，皆應執行毒理試驗評估。然而，若以成品(包含其它組成物)執行之毒理試驗未發現特定毒性作用，則組成物之獨立毒理評估可免除。若診斷用核醫放射藥品屬生物製劑(如未標幟部分為蛋白質或抗體)，則須額外考量免疫原性及物種專一性等議題。建議可參考「ICH S6 Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals」規範及「Points to Consider in the Manufacture and Testing of Monoclonal Antibody Products for Human Use」指引，並諮詢相關法規部門。

USFDA 根據 505(d) Act (21 USC 355(d))，在藥品上市審查時，除了於宣稱適應症或診斷方式下之安全性外，不會核准不具療效或會引起錯誤診斷(false positive 或 false negative)及誤導疾病治療之藥品。意即，診斷用核醫放射藥品於臨床使用劑量極低，通常臨床風險較小，但仍應充分證明其臨床利益。法規單位審查時，會綜合考量利益/風險評估。在臨床安全性評估上，依非臨床試驗的結果，將有不同的考量，USFDA 將醫學影像藥品分為 Group 1 及 Group 2 兩群，前者在後續臨床試驗中可減少安全性監控；相反的，後者則會被持續地要求進行臨床安全性觀察。劃分為兩群的時間點為藥品完成首次臨床試驗後，判定依據則以非臨床安全性試驗結果及臨床使用經驗綜合評估。診斷用核醫放射藥品是否被判定為 Group 1，會依據下列原則：

- (1) 非臨床試驗 NOAEL 之安全係數(safety margin)：以非臨床試驗之各樞紐試驗 NOAEL 值判定，必須延伸性單一劑量毒性試驗及安全性藥理試驗安全係數超過臨床最大使用劑量 100 倍；重覆劑量毒理試驗(若有，於 Phase II 前完成)達 25 倍。NOAEL 之人體相等劑量(HED)換算必須合理，例如考量物種體表面積係數或以動物藥物動力學資訊評估。USFDA 對於這部份保留彈性考量，若無法達到前述安全係數要求，會考量距離要求之安全係數有多近、毒理試驗之毒性作用是否為已知之 class effects 或藥理相關等。



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

- (2) 不得為生物製劑：生物製劑在安全性考量上較為複雜(如免疫原性問題)，且動物試驗之代表性較低(物種專一性)，因此不宜判定為 Group 1。
- (3) 主要放射能量不得為 alpha 或 beta 粒子：放射能量過強，不宜判定為 Group 1。
- (4) 臨床考量：包含藥品之首次人體試驗安全性數據及過去臨床使用經驗。前者必須是設計良好且納入標準安全性監控之臨床試驗，建議同時有藥物動力學研究資訊；後者則是藥品其它臨床使用經驗，如放射核種已具臨床應用或化合物部份已有其它放射核種應用經驗，通常文獻資料所能提供的安全性數據有限(因為文獻常以療效為主，而少有安全性資訊)，建議提供較為完整之臨床安全性報告。
- (5) 其它考量：非臨床試驗使用之藥品配方(formulation)，包含賦形劑及不純物等，皆具臨床或上市成品之代表性。臨床開發階段有配方之變動，則應提供設計良好之非臨床銜接性毒理試驗。

診斷用核醫放射藥品於臨床階段，若符合上述評估原則，可隨時向法規單位申請判定為 Group 1，以便於下一階段臨床試驗減少安全性監控。

藥品之輻射劑量學研究，亦為非臨床及臨床安全性評估的重要一環。應於動物模型或人體試驗中，合理地計算全身或特定器官之輻射吸收劑量，其使用之標準評估模型(anthropomorphic phantoms)、計算方法、表示方式及劑量單位，皆可參考 MIRD 委員會或 ICRP 發表之文獻。若藥品擬用於小兒族群，則應依年齡層(如新生兒、1 歲、5 歲、10 歲及 15 歲)以不同的評估模型計算。建議應計算 ICRP 定義之 effective dose。若使用軟體分析，必須同時提供：1) 完整的參數與計算公式、軟體官方名稱、版本資訊及電腦平台資訊；2) 使用之參數文獻依據；及 3) 所有參數輸出、鍵入數據及評估模型選擇之影像備份。器官及組織輻射吸收劑量計算，有下列幾項建議：

- (1) 判定哪些器官及組織會累積放射活性。
- (2) 計算組織累積的放射活性，並以注射總放射活性換算百分比表示。
- (3) 評估組織的放射活性累積，應測定數個時間點，判斷清除期及動力學特性，以決定應觀察多少個時間點。
- (4) 計算整個放射活性累積或清除時間曲線積分。應詳述採用之積分或計算方式(例如 numerical integration、regression analysis、或 compartment model analysis 等)，並應針對評估之時間終點選擇依據，提出合理之科學性說明。
- (5) 對於換算係數及詳細的計算方式，不論手算或電腦計算，皆應提供完整之計算流程。

台灣藥物法規
資訊網法規公告台灣藥品
臨床試驗資訊TFDA 藥物
食品安全週報致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

最大輻射吸收劑量的其它考量重點包含：1) 受試者應於最適化診斷條件下，盡可能降低放射活性之投予；2) 任何可能因放射汙染而帶來之輻射吸收劑量應標示於產品上；3) 評估因肝腎功能不全，影響代謝清除速率所帶來的額外吸收劑量；4) 評估可能的病患間差異，如腫瘤大小不同所帶來不同的輻射吸收劑量；5) 藥品外包裝應清楚標示最大輻射吸收劑量及半衰期等資訊，標示單位應為 mGy/MBq 或 rad/mCi；及 6) 器官或組織之最大輻射吸收劑量資訊，應以表格清楚表示。

我國與歐美現行核醫放射藥品法規比較

綜觀歐洲及美國核醫放射藥品法規，與我國 88 年公告之基準相比較，於化學製管制方面，各國之法規要求與一般藥品相似，於製造及品質、符合 cGMP 及藥典部份亦都相同。我國僅於基準中提出概略品質考量重點，歐美則是於 CMC 相關法規或指引中納入特定的考量，EMA 另有針對核醫放射藥品公告專屬的指引，說明核醫放射藥品之原料藥及成品申請查驗登記時應檢附之技術性資料，美國則針對 PET 核醫放射藥品，公告專屬的指引。

非臨床及臨床安全性部份，我國的基準與瑞士法規單位公告之考量重點^[10]，皆將診斷用核醫放射藥品，依其示蹤劑量下是否具藥理作用，以及是否含有具免疫原性之物質(如生物製劑之蛋白質或抗體)分為三級，再評估須提供哪些非臨床安全性試驗或資訊，此部份應為參考美國 1981 年公告之指引訂定(美國已廢除該指引)。在非臨床藥理學、藥物動力學等方面，我國基準尚未提及，輻射劑量學研究相關的資訊亦相當簡略。EANM 針對歐洲各國及 EMA 現行法規，整理成指引發表於期刊，除了對 CMC 部份有更詳盡之指引外，對於非臨床安全性試驗及輻射劑量學評估，都提供了詳盡的法規建議，而對於輻射防護(包含病患與操作者)亦有進一步考量。USFDA 在非臨床與臨床安全性評估部份，針對核醫放射藥品(尤其是診斷用)，提供了最詳盡的指引，建議對於診斷用核醫放射藥品，無論放射核種或是未標幟化合物部份皆應詳細瞭解其藥毒理特性，並與臨床安全性評估連結。另外美國對於輻射劑量學研究亦提供相當完整之指引。

治療用核醫放射藥品部份，我國基準提供了特殊考量，主要是將治療用核醫放射藥品視為一般藥品，故應執行廣泛之藥理學、藥物動力學及毒理學研究，並額外評估輻射劑量學。歐美各國在這方面的概念與我國差不多，因此未針對治療用核醫放射藥品擬定法規或指引，而是納入一般法規指引中，附加特殊的考量。值得一提的是，USFDA 針對治療用核醫放射藥品可能產生之延遲輻射毒性，公告了非臨床試驗指引^[7]，顯見美國重視放射活性暴露所帶來之延遲毒性，值得我國及歐洲參考，並應將其納入規範。

EMA 及美國於今年陸續發表核醫放射藥品之法規或指引。EMA 認為 ICH M3(R2)

致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

規範僅就一般藥品提供非臨床安全性試驗考量，對於核醫放射藥品部份則僅公告化學製造管制相關的指引，未有專屬的臨床安全性評估指引供會員國參考，因此於 2017 年 7 月發布「Concept paper on the development of guidance on the non-clinical evaluation of radiopharmaceuticals」^[4]，擬仿照 USFDA，提供核醫放射藥品更廣泛詳盡之非臨床安全性試驗指引，參考 EMA 現有規範及 ICH 包含 M3(R2)、S6(R1)及 S9 規範，內容涵蓋診斷用(包含 PET)及治療用核醫放射藥品。目前規劃的內容主要包含臨床試驗與查驗登記所需之藥理學、藥物動力學、毒理學、臨床開發策略及 GLP 要求等，預計 2017 年底完成公眾意見諮詢。美國原已針對核醫放射藥品提供詳盡的指引，於 2017 年九月再公告診斷用核醫放射藥品若屬於臨床微劑量之非臨床試驗指引「Guidance for Industry: Radiopharmaceutical Diagnostic Drugs: Nonclinical Study Recommendations」^[8]草案，作為業界開發符合微劑量定義之診斷用核醫放射藥品非臨床開發策略的參考。

結語

核醫放射藥品相較於其它藥品屬於較特殊的一群，其臨床上的應用很多，包含重症早期診斷、精準追蹤病情及提供疾病管理參考等，治療用核醫放射藥品更為癌症治療提供另一項選擇，在生技醫療產業上，有其開發之價值。惟其放射核種具有輻射性，在用藥安全、生產製造、操作環境及操作者(醫事人員)與病患防護上，皆需特殊管理與規範。此外，這類藥品通常須搭配高度技術與昂貴的診斷設備與影像分析裝置。因此，制訂核醫放射藥品專屬法規與指引，有其必要性。

我國近年雖未公告新的核醫放射藥品相關法規指引，但學研業界追隨國際腳步，持續研發創新精準之核醫放射藥品，技術從早年以放射核種搭配小分子化合物與螯合劑之診斷用藥品，到仿製改良國外 PET 用藥，近年更以精準醫療概念，發展放射核種搭配胜肽、蛋白質及抗體(類似 ADC 概念)等高度專一性之診斷用核醫放射藥品。部分法人與學研單位，甚至已開始發展近端放射診療(Brachytherapy, 診斷結合治療同步)技術之藥品，可見得我國核醫放射藥品的開發，具技術前瞻性，政府亦大力補助相關研究。雖然國內相關法規環境未臻健全，醫藥品查驗中心對於近年申請之核醫放射藥品相關輔導案件與臨床試驗申請，仍主動提供歐洲及美國的法規指引，以補充我國公告基準之不足，且清楚地提供學研業界核醫放射藥品非臨床與臨床開發策略的建議，鼓勵新藥開發者不僅應滿足我國法規，亦應同時考量歐美先進醫藥國之法規規範，期許開發之前瞻性核醫放射藥品，能走向國際市場。

參考文獻



1. 行政院衛生署：核醫放射性藥品臨床試驗基準(1999)。
2. 行政院衛生署：核醫放射性藥品審查基準 (1999)。
3. 網站：行政院原子能委員會核能研究所。
4. Concept Paper on The Development of Guidance on The Non-Clinical Evaluation of Radiopharmaceuticals. EMA/CHMP/SWP/545959/2016.
5. Decristoforo and Schwarz, Radiopharmacy : regulations and legislations in relation to human applications. Drug Discov Today Technol. 2011 Summer;8(2-4) : e71-7.
6. Guidance for Industry : Developing Medical Imaging Drug and Biological Products Part 1 Conducting Safety Assessments. USFDA/CDER/CBER, Guidance for Industry, 2004/06.
7. Guidance for Industry : Nonclinical Evaluation of Late Radiation Toxicity of Therapeutic Radiopharmaceuticals. USFDA/CDER, Guidance for Industry, 2011/11.
8. Guidance for Industry : Radiopharmaceutical Diagnostic Drugs : Nonclinical Study Recommendations. USFDA/CDER, Draft Guidance for Industry, 2017/09.
9. International Commission on Radiological Protection. ICRP publication 62 : radiological protection in biomedical research, annals of the ICRP, vol 22/3. Oxford, UK : Pergamon; 1993.
10. Points to Consider : Preclinical and Clinical Studies with Radiopharmaceuticals. PZL000_00_008d_MB/V01/bg, stb, its/dts/08.03.10, Swissmedic.
11. Radiopharmaceuticals. EMA, EMEA/CHMP/QWP/306970/2007.
12. Verbruggen A, et al., Guideline to regulations for radiopharmaceuticals in early phase clinical trials in the EU. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2008 Nov;35(11) : 2144-51.