



研發診斷性核醫放射性藥品在臨床試驗設計時的建議注意事項

吳彥慧¹

前言

近年來隨著分子醫學的進步，越來越多疾病的相關特定受體(receptor)和其作用途徑(pathway)被辨認出來，探討這些特定受體在疾病致病機轉(pathogenesis)的動物和人體研究很多，目前生物科技技術可製造出對特定受體具專一性的結合物質(binding ligand)，在這些物質上加上核醫放射性元素，即可一窺許多器官運作功能，有別於以往大部分傳統影像僅能顯示構造上是否異常，將來可能的用途有用於疾病臨床診斷，尤其是針對難以接近的特定器官或目前以症狀作為診斷依據的疾病，以中樞神經系統相關的疾病如情感性疾病、大腦退化性疾病為大宗；或是藉由組織代謝功能異常來更早期診斷病灶，如腫瘤轉移或再發。

診斷用核醫放射性藥品研發策略考量

根據我國「核醫放射性藥品審查基準」第一條“適應症類屬”，將診斷性核醫放射性藥品宣稱之適應症分為四類：

- (一) 作為器官或組織定位之評估。
- (二) 作為器官、身體系統功能或生化特性之評估。
- (三) 作為疾病或特定器官專一性之評估。
- (四) 作為決定醫療處置及其結果影響之評估。

對商品化藥品，研發階段就需考慮將來查驗登記時宣稱適應症之屬性大約為何、所需資料為何，設計臨床試驗才能有效率地收集完整資料，以利成功通過查驗登記。目前診斷用核醫放射性藥品在第二期與第三期臨床試驗間之區別，雖然較一般治療用藥品不明確，但仍建議在進入第二期時，先初步擬定研發藥品未來市場定位，即適應症屬上述哪一類別。第二期臨床試驗之設計，應以一定數目的病患為對象，除能取得該試驗用藥品之臨床安全性數據，並初步獲得該試驗用藥品之有效性資料以建立假說，供第三期臨床試驗驗證。第三期臨床試驗應以足夠病患數目進行，以建立該研究用藥品臨床安全性與有效性之臨床醫療價值(Clinical Usefulness)或效能指示(Efficacy)等更完整的評估資料。若無法確立影像和臨床醫療價值間的關聯，就好像一般藥品僅有 PK/PD 資料卻無法得知是否能治療疾病，則此影像檢查欠缺應用價值，對臨床醫療助益也是有限。

¹ 財團法人醫藥品查驗中心新藥科技組



診斷用核醫放射性藥品適應症類屬說明

1. 第一類適應症：作為器官或組織定位之評估

此類適應症為傳統核子醫學造影應用最廣泛且歷史最悠久，對於診斷價值之確認較無爭議。主要在提供器官或組織定位及標示之評估，同時對其構造上正常與否亦可提供評估資料，如：定位腸道或血管所在等，或是腫瘤大小、位置等，需有現行醫療的標準診斷方法(如病理切片)作為 gold standard，例如新的核醫診斷試劑較舊試劑能有更高的正確性或是更早診斷出腫瘤轉移或再發，新舊試劑結果對照，具體獲知新舊試劑的敏感性和專一性。

2. 第二類適應症：作為器官、身體系統功能或生化特性之評估

因為是功能或生化特性，通常屬連續性變項，所以研發此類適應症之核醫藥品，應著眼於訂立區分正常與不正常之 cut-off level 及此閾值所產生的敏感性和專一性。不同的 radioligand，隨著其特定受體在疾病之致病機轉扮演的角色與比重的不同，需考慮該診斷試劑是只能偵測正常功能下，生理性或生化過程發生增加或減少之情況(例如篩檢用)；還是能夠提供因為嚴重疾患所造成之功能性、生理性與生化上過程影響之評估(例如疾病分級或評估預後)；或是具對特定疾病之診斷性(此屬第三類適應症)。目標不同，試驗設計也會不同。若僅顯示該診斷藥品能精確測出某種特定受體的功能，卻無法告訴醫師和受檢者如何將該數據應用於臨床處置，好比在不知道人類血紅素正常值範圍的情形下去測量某人的血紅素，則這樣的診斷試劑將僅能停留在學術研究而無法被法規單位接受進而商品化。

3. 第三類適應症：作為疾病或特定器官專一性之評估

主要在以藥品的敏感度、專一性對疾病或特定器官進行偵測評估，此類適應症較無是否有診斷價值之爭議，試驗設計上可分為兩類：

- (1) 針對某些懷疑可能有某種疾病之族群，提供鑑別診斷(確診)之工具。(例如結果為陽性者為確定診斷，或是陰性者則可確定不是)。
- (2) 針對已經確認有某種疾病之族群，研發能夠評估該疾病嚴重程度或監測該疾病病情惡化速度之工具。(例如對於已被確診為巴金森氏病之患者，研發能夠監測該疾病退化速度之工具)。

此類適應症的第二期臨床試驗時應著重在收集資料以建立假說(用 database 找出最佳 cut-off level)，在第三期臨床試驗則為驗證該假說，以該 cut-off level 用在另一群病患，追蹤後續結果是否符合假說。



4. 第四類適應症：作為決定醫療處置及其結果影響之評估

此類試劑主要能幫助選擇較適合病人的治療方式，包括可提供診斷資訊判斷是否需進一步接受較為侵襲性之 procedure，例如以核醫心肌灌注掃描測定心肌存活程度，來決定後續是否進行心導管檢查，或決定是否需要作特殊醫療處置，例如症狀明顯之冠狀動脈疾病病患測定心肌缺氧嚴重度及範圍與冠狀動脈病灶之關聯，來決定是否需要進行冠狀動脈擴張術 PTCA，或是能在特殊臨床情況改善病人臨床結果(outcome)。

另一種情況為該試劑能提供預測患者對於某種治療的反應或能提供存活預測(預後評估)，例如心肌灌注掃描檢查也用於評估冠狀動脈疾病病人預後的好壞：臨床上有心絞痛(angina)表現的病人，若心肌灌注掃描檢查呈現正常，則一年內會發生急性心肌梗塞或死亡的機率只有 1%，預後較好。而若心肌灌注掃描檢查呈現多發性異常、肺部顯影...等現象，則有三分之二的病人會在 5 年內會發生急性心肌梗塞甚至死亡，預後較差。

此類適應症試劑之臨床試驗設計，可以將患者隨機分配到兩組，一組依照該試劑測試結果之建議去接受處置，另一組不接受該試劑檢測，而依照目前標準療法去接受處置，最後再比較兩組之臨床結果 clinical outcome (可用 recovery, survival 或 response rate 等)，比較試劑組是否優於標準治療組。第二期可用 PD 指標或是替代性指標(surrogate endpoint)以較少人數資料作初步驗證，第三期時應以具臨床意義的指標、在足夠數目的受試族群者、以設計良好的臨床試驗作證明。一般而言，此類適應症可能需要規模較大之臨床試驗，同時需與臨床醫療處置與後續追蹤評估作連結(追蹤 recovery, survival 等)，故成本高且較為耗時，無法在短期內完成。

結語

我國過去的藥品臨床試驗申請案，大多以學術性目的的小規模臨床試驗為主，近年慢慢出現大規模整合性本土臨床試驗，以及商業性的臨床試驗，提醒除了前述臨床考量外，資料分析方面也很重要，如何統整來自多個第二期臨床試驗的資料並從中尋找建立起影像和臨床意義的關聯，是件挑戰性的工作；此外在第三期臨床試驗，建議最好能事前制定統計分析計畫(Statistical Analytic Plan)，若統計數據能具假說驗證性更佳。