

核醫放射性藥品臨床試驗基準

第一章 通論

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；另配合本署「藥品優良臨床試驗規範」與「藥品臨床試驗一般基準」之公告實施，並使試驗研究者於進行核醫放射性藥品臨床試驗時有所依據，特訂定本基準。

- 一、本基準所稱「核醫放射性藥品臨床試驗」，係指研究者為評估核醫放射性藥品之臨床安全性與有效性，於符合人體試驗倫理規範下，所實施之臨床試驗（以下簡稱本試驗）。本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物質），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、一般診斷用核醫放射性藥品之安全性評估，可考慮其不同於一般化學醫藥品之毒性試驗，但對該藥品之輻射劑量（radiation dosimetry）應作適當評估。
- 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，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核種時（例如 18F），該研究用藥品，一般採用密閉式放射性標幟製備系統製備，經製程中抽樣品管檢測後，必須及時供受試驗者使用。

第二章 臨床試驗前之考量

核醫放射性藥品應用於臨床試驗前，應有適切之臨床前動物試驗數據、生產與品管資料等，以建立合理之安全性評估。

評估核醫放射性藥品輻射劑量之前，通常以生物體分佈，及動物毒性試驗，定性及定量方法檢測該核醫放射性藥品之純度。這些資料應由實驗獲得，或可參考已發表的文獻，或由其他方式獲得，如模式推估及數據分析等。相關要項如下：

一、輻射劑量研究：

核醫放射性藥品之動物試驗，應確定該藥品之生物體分佈、藥物轉移、排泄途徑及速率，上述資料可用來計算輻射劑量。一般而言，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）。試驗應提供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。

二、動物毒性試驗：

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份時（譬如放射性碘與鈉），試驗委託者應提供數據，以顯示該特定配方毋需毒性試驗。

核醫放射性藥品之其他化學組成物的毒性，可能相對地較該藥品之放射性同位素的毒性為重要，如： ^{111}In bleomycin，其 bleomycin 之化學毒性較為重要，試驗委託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。

動物毒性試驗（請參照本署公告之「藥品非臨床試驗安全性規範」第五章）：

單一劑量毒性試驗。

重覆劑量毒性試驗

除依上述規範評估一般檢驗項目外（如血液、血清生化、尿液等），亦應對主要感興趣器官(primary interested organ)、及接受最高輻射劑量器官之病理組織檢查進行評估。

一個月以上之長期重覆劑量（慢性）毒性試驗：

由於核醫放射性藥品（特別是診斷用核醫放射性藥品）通常只使用一次或使用次數極少，一般而言不需要慢性毒性試驗，如有需要，請參照「藥品非臨床試驗安全性規範」第五章。

致癌性試驗：

核醫放射性藥品通常不需要進行此項試驗，但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，則須進行此項評估。

生殖性及致畸胎性試驗：

核醫放射性藥品通常不需要進行此項試驗，但當該核醫放射性藥品之使用資料，宣稱可用於懷孕婦女時，則須進行此項評估。

第三章 臨床試驗之考量

試驗主持人須為合格之專科醫師，另受試同意書應註明該研究用藥品具放射性。一般而言，核醫放射性藥品臨床試驗，應考量之主要項目為第一階段臨床試驗、第二 / 三階段臨床試驗、試驗完成後之評估總結及報告等三類。相關要項如下：

一、第一階段臨床試驗：

第一階段臨床試驗應說明試驗用核醫放射性藥品之正常生物體分佈、接受到最高藥品濃度之器官、藥物排除半衰期、藥物排泄途徑、及最佳造影方式或取樣時間等。

1. 受試驗者人數：

少數的正常人或病患即足供本階段臨床試驗，後者可為被適當監測之住院或居家病患；正常的受試者人數，應被限制在只要可提供足夠正常生物體分布及代謝資料即可。

在某些個案中，特定疾病的病患為唯一適用於第一階段臨床試驗之受試者。這些病患亦可作藥物分佈及排泄之評估，因為欲評估之參數可能因疾病之病程而有顯著改變。

2. 使用劑量：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。

3. 臨床檢查：

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。

4. 藥品分佈：

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。必要時可進行器官之體外動態定量造影，俾能提供數據以精確計算輻射劑量。

二、第二 / 三階段臨床試驗：

一般性考量：

診斷用核醫放射性藥品於第二階段與第三階段臨床試驗間之區別，較一般治療用藥品不明確。第二階段臨床試驗之設計，應以一定數目的病患為對象，俾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於診斷上之有效性資料。

第三階段臨床試驗應以足夠病患數目進行，俾能建立該研究用藥品臨床安全

性與有效性之醫療價值與效能指示等更完整的評估資料。

試驗計畫書：

所有下列各項，應於進行試驗之前確認並明列於計畫書中。

- (1) 臨床試驗之目的。
- (2) 執行臨床試驗之理由。
- (3) 有效性評估之標準。
- (4) 根據試驗，欲檢定之假設推論，其 Type I 及 Type II 統計誤差、偽陽性率、偽陰性率須依據統計學原理作明確敘述。
- (5) 試驗設計：
 - (5-1) 受試驗者人數：明訂受試驗者之選擇應有特定標準，包括納入和排除的標準。
 - (5-2) 試驗設計方式：
 - (5-2-1) 須描述個別試驗設計之形態，如：交叉試驗、平行試驗、單盲試驗、雙盲試驗等。
 - (5-2-2) 受試驗者之相關分類應包含於試驗計畫書中。
 - (5-2-3) 若受試驗者須再區分為小組(subgroup)以利比較時，不同組別中受試驗者之年齡、性別、疾病嚴重性、伴隨治療等因素應儘可能相似 (comparable)。
 - (5-2-4) 對試驗相關之儀器、技術應作明確敘述。
 - (5-2-5) 若需進行多中心試驗，於數據合併分析時，應特別注意各試驗在計畫書、儀器、族群特性等資料之相容性。
 - (5-3) 劑量設計：針對每位受試驗者，應明列給與藥品之批號、劑量 (活性強度)、藥品給與量，使用途徑等。

(5-3-1)明訂試驗完成所需時間。

(5-3-2)明訂每位受試驗者接受研究用藥品與造影之時間關係。

(5-4)有效性考量：有效性評估標準應於試驗計畫書中明確敘述。

(5-5)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)。

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,並依照給與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。

(5-6)個案報告表：一個易於使用及評估之個案報告表應包含下列各點：

(5-6-1)試驗計畫之名稱(須有計畫序號及試驗主持人姓名) 第一(或二、三)階段臨床試驗、以及給藥、造影、檢查、檢驗等日期。

(5-6-2)受試驗者之資料應包括：年齡、性別、身高、體重、臨床所見、診斷結果等。

(5-6-3)進行試驗之理由。

(5-6-4)給藥記錄。

(5-6-5)技術及藥品資料。

(5-6-6)與其他檢查結果之比較。

(5-6-7)病人使用之整體評估(overall evaluation of utility)：應將使用診斷用核醫放射性藥品所得之結果,與依據臨床資料判定之結果做一比較,並說明因使用該藥品而獲得偽陽性或偽陰性結果之可能原因。

(5-6-8)藥品不良反應：應有主觀、客觀不良反應之敘述,包括理學檢查或檢驗數據之改變等項目。另有關藥品缺陷(product defects)之資料也應列入(如沉澱物大小、藥品附著於錯誤器官等)。

三、試驗完成後之評估總結及報告：

數據資料之評估：

診斷用核醫放射性藥品進行評估與比較時，該藥品之數據資料應使用詳細統計方法來確認其精確性；大多數個案中，試驗結論應包括經確認之靈敏度、專一性。

總結與報告：

- (1) 所有檢查、檢驗獲得之數據皆應表列。
- (2) 如有超過一個以上試驗研究者之試驗資料，應以合理、適當的方式整合。
- (3) 依試驗計畫書設計之分組及控制因子，列舉出相關發現。
- (4) 應說明給藥前後之臨床結果，及以統計學方法評估其改變。
- (5) 應詳細解釋並說明所使用之統計方法，及分析後所得到之合適結論。
- (6) 報告應依統計之分析及結果為基礎。

第四章 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。

一、非臨床試驗：

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。

動物毒性試驗：

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，應以較廣泛之動物毒性試驗進行評估（請參照「藥品非臨床試驗安全性規範」第五章）。在某些狀況，可能需要進行重覆劑量毒性試驗。

輻射生物毒性試驗(radiobiologic toxicity study)：

輻射生物毒性之評估，應用兩種不同種類動物（請參照「藥品非臨床試驗安全性規範」第五章），使用足供療效之輻射劑量範圍之治療用核醫放射性藥品後，以決定該藥品之輻射效應(radiation effect)。對於治療用核醫放射性藥品，須進行長期追蹤試驗，方可適當評估輻射效應。

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療效。

二、臨床試驗：

試驗主持人須為合格之專科醫師。

第一階段臨床試驗：

設計原則應以示蹤（tracer）劑量之治療用核醫放射性藥品，獲得初步人體分佈資料。這類試驗剛開始時，應以正常之成年志願者為受試驗者，接著才以預期可用該藥品治療之病患為受試驗者。

第一階段臨床試驗之目的，係推算在使用治療用核醫放射性藥品劑量時，目標器官（組織）或重要器官（組織）所吸收之輻射劑量。此種試驗應包含藥品之血液清除率、排泄、器官分佈等數據。另骨髓分佈之評估特別重要，因其輻射劑量最主要之限制為對骨髓之毒性。

(1-1)利用示蹤劑量進行之體內分佈試驗，計算預測出治療用劑量後，便可進行決定適量治療劑量之試驗。

(1-2)較合理之起始劑量，應為預期可產生治療反應之劑量範圍的下限，劑量應逐次增加，直至找出某個具有預期療效，但不產生毒性之劑量為止。

第二 / 三階段臨床試驗：
參照本基準第三章第二節。

參考文獻

1. 行政院衛生署 (1994) . 診斷用核醫藥物申請新藥查驗登記應檢附資料表 (台北)
2. 行政院衛生署 (1996) . 「藥品優良臨床試驗規範」(台北)
3. 行政院衛生署 (1997) . 「藥品臨床試驗申請須知」(台北)
4. 行政院衛生署 (1998) . 「藥品非臨床試驗優良操作規範」(台北)
5. 行政院衛生署 (1998) . 「藥品非臨床試驗安全性規範」(台北)
6. 行政院衛生署 (1999) . 「藥品臨床試驗一般基準」(台北)
7. Guidelines For the Clinical Evaluation of Radiopharmaceutical Drugs.; CDER, FDA, USA; Oct. 1981.