

行政院原子能委員會

委託研究計畫研究報告

亞太核醫醫藥法規與藥政制度研究(2/2)

期末報告

計畫編號：109A007

受委託機關(構)：國立陽明大學

計畫主持人：康熙洲

聯絡電話：02-28267381#5753

E-mail address：jjkang@ym.edu.tw

協同主持人：

研究期程：中華民國 109 年 04 月至 109 年 12 月

研究經費：新臺幣捌拾肆萬壹仟元整

核研所聯絡人員：同位素應用組 陳俊宏

報告日期：109 年 12 月 22 日

目 錄

目 錄	1
中文摘要	3
英文摘要	4
壹、計畫緣起與目的	6
一、國際現況	6
二、台灣現況	7
三、新南向政策	8
貳、研究方法與過程	9
一、我國核醫法規	9
二、日本核醫法規	9
三、印尼核醫法規	35
參、亞太核醫法規訓練課程與參訪	40
一、緣起	40
二、活動介紹	40
三、亞太核醫法規訓練課程	41
(一) 課程一、核醫藥物相關法規	43
(二) 課程二、核醫藥物 CMC 法規及審查實務分享.....	47
(三) 課程三、核醫藥物非臨床試驗法規及審查實務分享	51
(四) 課程四、核醫藥物臨床試驗審查實務分享	56
(五) 課程結訓證明	59
四、參訪醫藥品查驗中心	61
肆、簽署合作意向書	63
伍、主要發現與結論	65
陸、參考文獻	68
附錄	70
附錄一 FDA 藥字第 1071403887 號公告	附錄第 1 頁

附錄二 修正條文對照表	附錄第 22 頁
附錄三 放射性醫藥品的製造及使用規則	附錄第 24 頁
附錄四 放射性醫藥品基準	附錄第 56 頁
附錄五 放射性醫藥品基準解說書.....	附錄第 138 頁
附錄六 亞太核醫法規訓練課程	

中文摘要

近年來隨著生醫科技的日新月異，多元且新型態核醫放射藥品已廣泛應用於診斷與治療疾病，又在衛福部努力下台灣目前已加入多個國際醫療組織如國際醫藥品稽查協約組織(以下稱PIC/S)及國際醫藥法規協和會(以下稱ICH)後，這不僅有助於台灣醫藥法規與國際同步更可拓展台灣醫藥產業邁向國際。藉此行政院原子能委員會核能研究所為配合行政院新南向政策及5+2旗艦計畫，將台灣優質核醫藥品推展至亞太國家，造福有需要之病人。

本計畫採用下列三種方式進行，

- 一、是透過蒐集國外(日本、印尼)法規資料，加以研析與國內法規差異性，產出亞太國家(日本、印尼)核醫藥品研究報告，供核研所參採外，亦可供國內廠商參考。
- 二、舉辦「亞太核醫法規訓練課程」與參訪國內藥政管理單位財團法人醫藥品查驗中心(以下簡稱CDE)，藉由「亞太核醫法規訓練課程」培育國內國際法規人才，且參訪國內藥政法規單位加強與國內法規單位之聯繫，深入了解國內法規，進而可提出國內核醫藥廠商需加強方向與執行方針。
- 三、與國外核醫單位簽訂合作意向書(以下簡稱MOU)，最後與越南Cho-Ray醫院簽訂MOU，可以拓展我國在越南核醫藥物上使用、法規等上的差異性及共同推廣核醫藥物研發與臨床應用。

英文摘要

In recent years, with the rapid development of biomedical technology, diversified and new types of nuclear medicine radiopharmaceuticals have been widely used in the diagnosis and treatment of diseases. Thanks to the efforts of the Ministry of Health and Welfare, Taiwan has now joined a number of international medical organizations such as the International Pharmaceutical Inspection Agreement. (Hereinafter referred to as PIC/S) and the International Association for Pharmaceutical Regulations (hereinafter referred to as ICH), this will not only help Taiwan's pharmaceutical laws and regulations to synchronize with the international, but also expand Taiwan's pharmaceutical industry to the world. In this way, the Institute of Nuclear Energy Research, Atomic Energy Council, Executive Yuan will promote Taiwan's high-quality nuclear medicines to Asia-Pacific countries in line with the Executive Yuan's new southward policy and the 5+2 flagship plan to benefit patients in need.

The implementation of this plan is as follows

- (1) By collecting foreign (Japan, Indonesia) regulations and data, and analyzing the differences between domestic regulations, and producing research reports on nuclear medicines in Asia-Pacific countries (Japan, Indonesia) for the participation of nuclear research institutes, it is also available Reference for domestic manufacturers.
- (2) Holding the "Asia-Pacific Nuclear Medicine Regulations Training Course" and visits to the National Pharmaceutical Regulatory Agency Consortium Medical Products Inspection Center (hereinafter referred to as CDE) to cultivate domestic and international regulatory talents through the "Asia-Pacific Nuclear Medicine Regulations Training Course" and visits The domestic pharmaceutical regulatory agencies should strengthen the ties with the domestic regulatory agencies and have a thorough understanding of domestic regulations, which can then suggest that domestic nuclear drug manufacturers need to strengthen their directions and implementation policies.

- (3) Signing a letter of intent for cooperation with foreign nuclear medicine units (hereinafter referred to as MOU), and finally signing an MOU with the Cho-Ray Hospital of Vietnam, which can expand the differences in the use and regulations of nuclear medicines in Vietnam and jointly promote nuclear medicines Research and development and clinical application.

.

壹、計畫緣起與目的

一般而言用的適當是藥品，用的過量即毒藥。是以世界各國均對藥品有一連串嚴格的上市前審查，待確認產品安全、品質及療效後，方准予上市提供民眾及病人使用。當然在具有放射性質的核醫藥物亦無法例外；因此，在藥政管理上，法規單位會對核醫藥物訂定專屬法規。由於核醫藥物的專一性與獨特性，且常會與特定組織結合，搭配儀器進行偵測，尤其近年來廣泛應用於疾病診斷及癌症、神經科或其他疾病之治療。

一、國際現況

美國在核醫藥品之管理上，一般藥品之管理法規及概念外，亦訂有放射性藥物臨床評估指南(Guidelines for the Clinical Evaluation of Radiopharmaceutical Drugs)，基於產品短半衰期特性，對於部分經州政府認證之放射性藥物(nuclear pharmacy)於2018年9月公布國家許可核藥房和聯邦設施工業指南對放射性藥物的調製和重新包裝基準(Compounding and Repackaging of Radiopharmaceuticals by State-Licensed Nuclear Pharmacies, Federal Facilities, and Certain Other Entities)，此外在美國藥典(USP General Chapter) 823亦訂有藥品優良製造規範(cGMP)相關規範，在世界各國管理是相對嚴謹但又有彈性。

歐盟對於核醫藥品之管理，是在歐洲藥品管理局(EMA, European Medicine Agency)人用藥品委員會(CHMP)下設置放射性藥物起草小組(Radiopharmaceuticals Drafting Group)，專職起草核醫藥品相關法規基準，每年訂有年度工作目標，透過面對面及視訊會議等方式進行，歐盟的核醫藥品法規之法源依序為65/65/EEC指令, 75/318/EEC修正後指令，及89/343/EEC指令最早在1990年12月即被各國採認，並自1991年6月生效，另由歐洲藥品管理局訂定上市審查基準則是在2008

年11月26日公告，並自2009年5月1日生效。參考國際醫藥法規協和會及相關規範管理在歐盟上市之核醫藥品。

二、 台灣現況

台灣的醫療水準與醫藥產品在國際上廣受認可，目前台灣亦是國際醫藥品稽查協約組織及國際醫藥法規協和會的成員國之一，不論在製造或法規管理均與國際接軌。核醫藥品方面國內亦有核研所、研究單位及醫療機構進行核醫相關新藥的研發。經查詢衛生福利部許可證資料庫，截至108年2月底共核准核醫藥品許可證計59張，其中國產許可證共20張，而核研所持有之許可證即佔了16張，這些藥品除可提供國內臨床醫療使用外，亦可將產品推廣至國際市場，給更多需要的病人使用，因此，研究各國對於核醫藥品上市管理規範確有其需要，亦為本研究計畫的主要緣由。

台灣對於核醫藥品的管理，主責機關為衛生福利部食品藥物管理署(以下稱食藥署)，並參考歐美管理模式，採取全生命週期管理概念，上市前須經查驗登記程序，製造廠亦須符合國際醫藥品稽查協約組織的藥品優良製造規範方得核准製造上市，新藥還須經過臨床試驗程序；對於核醫藥品之管理我國食藥署除依循一般藥品管理原則外，並於1999年5月14日公告核醫放射性藥品臨床試驗基準；1999年10月15日公告核醫放射性藥品審查基準；且於2003年12月29日公告斷層掃描用正子放射同位素調製作業要點(詳見附錄一、二)，該作業要點在2018年修正第三點為「醫療院所調製已有藥品許可證之斷層掃描正子放射性同位素藥品僅可供應予該醫院之病人使用，或於持有藥品許可證之業者因歲修或突發狀況導致無法供應時得供應其他醫院使用。」以提供核醫藥品臨床醫療上需要。

三、 新南向政策

蔡英文總統於 105 年 5 月 20 日就職後提出新南向政策，並於 8 月 16 日公布「新南向政策」政策綱領¹，啟動我國重新定位國家在亞洲發展重要角色，尋求新階段經濟發展新方向與動能，創造未來價值的重要經貿戰略。總體長程目標之一為：促進台灣和東協、南亞及紐澳等國家的經貿、科技、文化等各層面的連結，共享資源、人才與市場，創造互利共贏的新合作模式，進而建立「經濟共同體意識」。後續搭配五大旗艦計畫及 5+2 產業，期落實新南向政策，其中醫衛合作在衛福部一國一中心積極推動下已有初步成果，透過台灣醫療結合產業南進，榮陽團隊與越南相關單位已初步建立合作管道，期能達到貨出去錢進來的效益。惟如同前面所說藥物上市前須經審查程序，所以研究南向國家醫藥法規，再研擬策略方能達到將產品推到南向國家之最終目標。過往國內衛生主管機關僅對歐美管理法規進行研究，並未就東協國家之核醫藥品上市法規與市場現況進行相關研究，因此，本計畫將成為首個研究日本及印尼核醫藥品管理法規的計畫。經由本計畫之執行，除可進一步了解東南亞國家對於核醫藥品管理法規現況外，也配合行政院新南向政策，協助有意願將國產核醫藥品行銷至東南亞國家之業者，作初步之評析，同時培育國內製藥法規人才掌握東協國家對於核醫藥品管理趨勢。

¹ 2016 年 8 月 16 日 蔡英文總統召開對外經貿戰略會談，通過「新南向政策」政策綱領。

貳、 研究方法與過程

本次的研究方法蒐集以日本與印尼的核醫藥相關法規並作分析與比較原則，用以對比台灣目前法規是否適合國際潮流、配合國家南向政策提出相關建議，並可提供給目前國內有意願前往東協的國家發展的生技相關產業一個依據。

一、 我國核醫法規

近年來國內生對於新一代診斷用核醫放射藥品的研發投入大量的人力與財力，更因融入精準醫療的概念，為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。由於治療用核醫放射藥品，國內開發或查驗登記的經驗較少，為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。故國內在此部分法規仍需加強，可參考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，例如歐盟人用醫藥產品委員會於 2017 年 7 月公告「放射性藥物的非臨床評估中關於製定指導意見文件」(Concept paper on the development of guidance on the non-clinical evaluation of radiopharmaceuticals)；及美國食藥署亦於 2017 年 9 月公告「微量放射性藥物診斷藥物：非臨床研究建議」(Guidance for Industry : Radiopharmaceutical Diagnostic Drugs : Study Recommendations)草案。

二、 日本核醫法規

(一) 日本核醫藥品發展與沿革

自 1951 年(昭和 26)起，日本開始由美國引進放射性同位素在醫學方面的應用，但因當時沒有相關的法規，故先由日本放射性同位元素協會開始相關的研究。隨後在 1960 年代藉由藥事法內的放射性醫

藥品管理，開始供給與利用放射性藥品治療疾病，如甲狀腺腫瘤等疾病。

在 1970 年代伴隨著輸入放射性醫藥品的製藥企業達六家，輸入的品項也變多，並且因醫用迴旋加速器開始在日本國內合法運作生產體內外診斷用放射性醫藥品(如 Ga、Tl、I、F 等核醫藥藥品)，在開始國內製造核醫藥藥品後，由此刻開始日本進入核醫藥藥品大量使用階段。1980 年以後日本國內因大量增加開發體內與體外診斷用的放射性醫藥品的速度，並可普及供應放射性醫藥品的日本國內製藥企業已超過 20 家。

(二) 日本核醫藥品法規進程

日本核醫藥品於 1970 年代以前是遵守日本藥事法規管理(被存放於"以放射性醫藥品以及其原料、材料"獲得醫藥品製造業許可的製造所中的放射性藥品)與放射性障害防治法(制定於 1957，昭和 32)做的規定，並未另立定核醫醫藥法規管理，直到 1960 年代開始利用放射性藥品(即碘 131)治療甲狀腺腫瘤病患後，即帶領大量的放射性藥品投入醫療，直到 1970 年日本為因應此一狀況由日本放射性同位素協會成立日本放射性同位素協會(並於 1981 年更名為日本放射性醫藥品協會)，專職處理核醫藥製藥上的相關問題與活動辦理。該協會要求在核醫醫藥品的使用上需符合日本的藥事法規外，另外關於核醫藥的審核部份尚需要遵守下列 3 點：

1. 給核醫藥品使用者關於安全使用的啟發/開導(安全取扱いに關する利用者への啓発)。
2. 藥品用送時的安全確保(輸送時の安全確保など)。
3. 核醫藥藥廠必須舉辦製藥相關的學習與研習(放射性医薬品を取り扱う製薬企業には様々な企業活動が必要となります)。

(三) 日本藥物審查、申請與上市相關

負責日本藥品審查管理之主要機構為厚生勞動省² (Ministry of Health, Labour and Welfare, 以下簡稱 MHLW) 及獨立行政法人醫藥品醫療機器總合機構³ (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, 以下簡稱 PMDA)。PMDA 負責藥品查驗登記審查⁴、藥品臨床試驗查核、製藥工廠查核以及藥品查驗登記諮詢服務等業務。MHLW 則對於 PMDA 之調查結果作最終的准駁判決，以及負責制定政策、發布各種準則等業務。是以日本藥品查驗登記審查業務分工模式與我國相似，日本是由 PMDA 負責審查，MHLW 對 PMDA 之審查結果作最終准駁決定。而我國則由財團法人醫藥品查驗中心進行法規科學審查評估，食品藥物管理署對審查結果作最終決定。以下就審查的部分加以說明。

1. 【藥品臨床試驗審查】

約兩周(日本藥事法規定首次執行於人體 (first in human) 的藥品臨床試驗審查時間為四週)。PMDA 接受臨床試驗計畫書送件後，PMDA 審查部進行初步審查，由於 PMDA 特別重視藥品的安全性，在進行臨床試驗審查時著重焦點即確認藥品安全性。臨床試驗的有效性會在申請送件前的諮詢階段(非強制)審查。PMDA 審查完畢後，撰寫簡要的審查報告予 MHLW 作最終准駁。這與台灣的申請 IND 相似。

2. 【新藥審查】

² 日本厚生勞動省 (MHLW) 其一所屬機關— 醫藥・生活衛生局 (Pharmaceutical Safety and Environmental Health Bureau) 主管業務類似我國食品藥物管理署，負責醫藥品審查與安全監視、醫藥品相關政策與藥局管理等業務。

³ 獨立行政法人醫藥品醫療機器總合機構 (PMDA) 於 2004 年成立，總部在東京，於大阪及富山設有分部，其業務範圍 與我國財團法人醫藥品查驗中心類似，主要負責藥品及醫療器材技術審查工作。

⁴ 審查業務，包含藥品、醫療器材及化妝品審查。

廠商提交新藥查驗登記申請書以及依照通用技術格式 CTD 檢送資料，PMDA 進行審查後向廠商提問、要求補件，並與外部專家討論，接著 PMDA 準備初步報告交付 MHLW 以利 MHLW 提前掌握評估的結果。MHLW 確認報告後，PMDA 再撰寫最終報告書。

MHLW 召開藥事食品衛生審議會 Pharmaceutical Affairs and Food Sanitation Council，與外部專家委員諮詢討論，再由 MHLW 作最終准駁核定。

3. 【藥品諮詢分工】

藥品諮詢服務的分工部分，申請人直接向 PMDA 提出申請，PMDA 會先向廠商確認問題後才開始審查資料並給予意見。若仍無法解決諮詢問題，則會召開會議與廠商面對面討論，原則上 MHLW 不參與諮詢服務，只有在涉及重大決定時，才會邀請 MHLW 參與。

4. 【藥品臨床試驗之 GCP⁵符合性查核及製藥工廠之 GMP⁶符合性審查】

GCP 及 GMP 查核皆由 PMDA 調查後向 MHLW 報告，其中 GCP 查核方面在檢送臨床試驗查核申請後，PMDA 會在「三期臨床試驗」與「多國多中心臨床試驗」中選擇一種試驗作為進行查核的標準。在撰寫調查結果報告予 MHLW，廠商亦會收到通過 GCP 查核與否之結論准駁書。注意在日本，臨床試驗要符合 GCP，製藥工廠要符合 GMP。

5. 【諮詢服務】

⁵ GCP=優良臨床試驗規範

⁶ GMP=優良製造作業規範

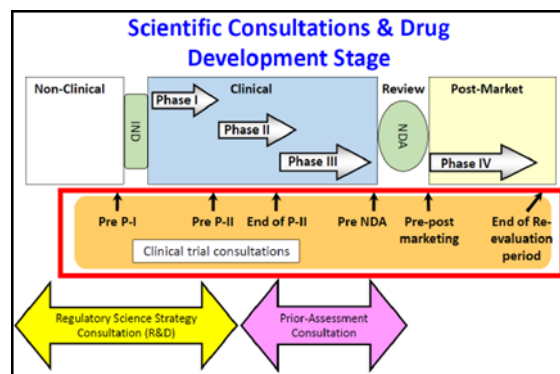
是一種未強制但鼓勵行為，由 PMDA 負責執行，而其範圍從臨床試驗到上市後變更都可以。其中 PMDA 的新藥審查部門負責兩個業務，是諮詢和新藥審查下面有分類說明。

● 新藥審查部門分類

第一部門	第二部門	第三部門	第四部門	第五部門
消化、免疫、糖尿病藥物	心血管、泌尿	中樞神經系統藥物、麻醉劑、鎮靜劑	抗生素、抗病毒、呼吸道、抗敏感	抗癌

● 新藥審查期間為 12 個月(因避免只有 12 個月會來不及讓 PMDA 完成審查，所以鼓勵諮詢。

● 紅框：藥廠可以諮詢的時間點(諮詢有的要收費，有的免費)



6. 【新藥查驗登記審查】

申請時需要檢附 1.申請書 2.依照 CTD 編排的送審資料 (為 1.的附件，所以如果需要更改不需要提出申請變更)***日本將新藥審查登記(NDA)的申請書格式，稱為 2.製造販賣承認申請書。需時約 12 個月(申請到准駁)。和台灣不一樣的地方，12 個月，日本包含了廠商補件和外部專家審查的時間，台灣沒有。

PMDA 在受理新藥查驗登記後，首先招開 INITIAL MEETING(和廠商)，互相提問後找出需要補件的重大缺失，不是每個藥物都有 initial meeting；有早期須解決之問題才會

有，而且沒有在申請新藥查驗登記前，就有諮詢過相關議題並解決。接著審 GLP[優良實驗室操作規範=非臨床試驗實施基準]/GCP[優良臨床試驗規範][2.製造販賣承認申請書](這段時間廠商在補件，補件完開始審 GMP[5.GMP 適合性調查])，審查完後 PMDA 產出初步審查報告(review report #1)。邀請外部專家審查+開會討論(expert discussion)。審完 GMP 後會完成最終審查報告。最終審查報告要提交給 MHLW。MHLW 接到報告，會累計到一年八次的"藥事食品衛生審議會"(每個新藥一定都會經歷的)討論。討論內容是有高風險或是有疑慮的新成分新藥。

和台灣不一樣的地方，日本沒有退件機制，台灣有。所以日本曾經發生過"在專家會議後，才因藥品的安全/有效性有疑慮，才拒絕申請"，PMDA 會以書面告知拒絕申請的理由，申請者收到拒絕 受理通知書後，若不同意，可於一個月內提供書面資料後再次提出申請。日本沒有 42 天內 RTF 的規定；所以廠商可能會在進行到專家會議的時候被退件。而我國的退件制度為早期(送件內 42 天)拒絕受理機制，分為行政層面缺失、技術層面缺失及未繳費三大類，主要目的在於提升審查效率與送件品質。

在台灣只要資料不齊，就將案子退件而日本認為因實施提前諮詢制度，無早期拒絕申請制度之必要，此部分與我國差異較大。

7. 【新藥查驗登記:電子化】

日本 2004 年開始改成 eCTD，預計 2020 全改 eCTD(含臨床試驗原始資料)，以 eCTD 送件的申請者條件：持有製造販賣業者(MA)許可證(1.製造販賣業許可)且為新醫藥品申請案/新藥上市後 8 年監視期間變更案(超過八年就不行了)。送

件給的對象:PMDA,需要持有受理號碼(申請者要用申請人、產品名、製造販賣許可證換)。送出去之後需要進行驗證;驗證過了才會送到 PMDA 的審查員手上。

8. 【原料藥管理】

製造販賣業者(MA)和製造廠不一樣 (MA=Market authorization holder[持有 1.製造販賣業許可者],製造廠是 manufacturer[持有 3.製造業許可者],MA 遵從 GQP(藥品優良品質規範),因為唯持有藥品的責任。製造廠遵從 GMP(藥品優良製造規範),去管理原料藥製造/成品生產/包裝/檢驗。所以 MA 和製造工廠要緊密良好的溝通。如果製造業者(即工廠)有品質疑慮/檢驗偏差,就要通知製造販賣業者(即 MA),MA 決定是否要矯正、是否可販賣。日本每五年進行一次 GMP 查核(國外廠:PMDA,國內廠:PMDA 或縣政府)。

製造放射性藥品的製造業許可,是由總和機構(PMDA,獨立行政法人醫藥品醫療機器總和機構)進行審核。ホーム>審査関連業務>承認審査業務(申請、審査等)>製造業許可関連調査業務>手続。

關於外國製造業者的區分:分為醫藥品(放射性醫藥品屬於此類)、醫藥部外品和再生醫療等製品。准許製造的審査規定=>服從"放射性醫藥品的製造與使用規則"。「診断用放射性医薬品の臨床評価方法に関するガイドライン」について」(平成 24(2012)年 6 月 11 日 薬食審査発 0611 第 1 号)診断用放射性醫藥品之臨床評鑑方法。

在日本的醫藥品製造販賣,要取得四個東西:1.製造販賣業許可。2.醫藥品製造販賣承認---->送 PMDA 獲得承認後要再拿一個---->GMP 適合性調查。3.製造業許可(IF 是外國

製造)。4.外國製造業者認定申請，由 PMDA 執行。這四個都有才能販賣藥物（來源在註解）

製造販賣業許可：主要是"既然你要賣藥，那你就負起責任"方面的許可。核醫藥品的影響應各縣市而異。舉例來說，奈良的製造販賣業許可中，沒有特別敘述"如果是放射性醫藥品的話，有沒有需要多交什麼東西"；只有敘述到販賣品項是"符合藥事法第 49 条第 1 項規定的厚生労働大臣指定之医薬品"的，需要申請第一種醫藥品製造販賣業許可；而販賣品項不在藥事法第 49 条第 1 項的，需要申請的是第二種醫藥品製造販賣業許可。

換句話說，只要是不在藥事法第 49 条第 1 項規定的藥品，不管是普通藥品還是放射性醫藥品，申請的都是第二種醫藥品製造販賣業許可。

另一個舉例則是香山縣：在製造販賣業許可申請要提出的書類中，就有提到"在得到製造販賣業許可的事務所所在地保管製品的場合：需要提交與保管場所、保管設施等相關的圖面(如果有保管放射性醫藥品的場合的話，需要提示其種類以及必要的設備的概要)"。因此如果要販賣放射性醫藥品必且需要在事務所所在地保管之的話，就需要多繳交相關的書面報告。這樣普通藥品和放射性藥品的製造販賣業許可就會有差。由各道府縣知事進行許可。

醫藥品製造販賣承認，主要是和醫藥品相關的性能與安全性。這個的申請通常會納入新藥上市前審查的一環。由厚生労働大臣或道府縣知事承認，並於 PMDA 窗口遞交申請。(承認申請の留意事項_起案中修正：(平成 26 年)。放射性医薬品については、科学的に正当な理由が示される場合には、
ニの資料及びへの資料の一部の添付を省略することがで

きる。なお、非放射性標識用成分として新物質を含有する医薬品も（1）に分類される。-->放射性医薬品在有正當的科學理由的情況下，可以省略二的添付資料和への添付資料。二的資料：有關於藥理作用的資料（證明效力的試驗、副次的藥力/安全性藥理、其他藥理），への資料：急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、致畸胎毒性與其他毒性。）

● 製造業許可(若是外國製造，需要有經過外國製造業者認定申請)：證明國內/國外的業者有藥品製造的能力。並且PMDA的網站說PMDA會進行放射性医薬品製造業的審核，國內：地方厚生局長或道府縣知事認定，國外：厚生勞動大臣認定。

● GMP適合性調查：製造所符合医薬品的製造管理、品質管理等基準。PMDA認定，在最新的GMP(歐洲的PICS/GMP)有相關的放射性医薬品規定，所以GMP的認定會和"是核医薬品"有關，且PMDA也有明確寫出"製造放射性医薬品的製造所，其GMP由PMDA進行審查。

● 有關4.外國製造業者申請放射性藥品：(2009)

FD申請=電子申請，向PMDA提出需要有：1.申請書(+印章)2.DTD(提出用申請DATA)。來自電子申請網頁，印提出用申請DATA的東西。3.申請書為附件(內容：製造所的構造設備概要)。4.附件A.和申請者有關的醫師診斷書，B.該製造所的負責人的履歷，C.製造品目一覽與關於製造工程的書類，D.有關於製造所構造設備的書類，E.若有放射性藥品的話，需要有記載放射性医薬品的種類與使用放射性医薬品所必要的設備概要的書類。F.該外國製造業者的所屬國家的醫療機器製造販賣業許可、製造業的許可製造販賣承諾、或是有

製造販賣的認證制度或是相當的制度的情況下，該國政府機關所發行的依據該制度所發的許可證。

(四) 放射性醫藥品的製造及使用規則

經過多年的演變，日本於1961年制定「放射性醫藥品的製造及使用規則」(譯名，原文放射性医薬品の製造及び取扱規則，昭和36年2月1日制定，西元1961，最新一次修訂是在令和元年，2019)，規定有關於放射性物質之數量的基準、有關於放射性物質之搬運的基準等等，其詳細部分如下(原文詳附錄三、放射性醫藥品的製造及使用規則)：

【定義】第一条 定義放射性醫藥品、放射性物質、管理區域等等專有名詞。(この省令において、次の各号に掲げる用語の意義は、それぞれ当該各号に定めるところによる。)

【製造業者必須遵守の事項】第二条

1 製造業者必須嚴格遵守此條目列舉之事項，多為對作業環境的要求，如清潔、在管理區域設置禁止外人出入之標語、作業室的空氣中放射性物質不得超標、不可將放射性物質汙染的物品帶出作業室/管理區域等。(製造業者は、作業を行うに当たつて、次の各号に掲げる事項を厳守しなければならない。)

2 製造業者一定要對和其製造有關的放射性藥品的品質進行試驗。(製造業者は、その製造に係る放射性医薬品の品質について必ず試験検査を行わなければならない)

3 製造業者在作業所一定要遵守的事情。(製造業者は、作業所において次の各号に掲げる事項を厳守しなければならない)

● 放射性藥品的製造與試驗檢查，一定要在各自的作業室與試驗檢查室執行。但表面被包裝包裹的放射性醫藥品，若其包裝表面輻射劑量沒有超過厚生勞動大臣所規定之劑量，則不需遵守此規定。

● 試驗管、燒瓶、滴定管等放射性藥品製造/試驗所用之器具，必須要用專用的

● 製造/試驗時，必須要執行避免不同核種的放射性物質汙染的方法

4 製造業者關於保存放射性物質時一定要遵守的事情。(製造業者は、放射性物質を保管するに当たって、次の各号に掲げる事項を厳守しなければならない)

● 當放射性藥品符合"藥局等構造設備規則"第九條第三項第一號時，必須在遵守某省令規定的儲藏設備中保管。某法令=「製造管理等基準省令」

● 製造/試驗時，必須要執行避免不同核種的放射性物質汙染的方法

5 製造業者關於廢棄放射性物質時一定要遵守的事情。(製造業者は、放射性物質等を廃棄するに当たって、次の各号に掲げる事項を厳守しなければならない)

● 氣體狀的放射性廢棄物：需要淨化排氣設備或是進行排氣

● 液體狀的放射性廢棄物有四種方法可以選擇：1. 淨化排水設備或進行排水 2. 封入容器後，在保管廢棄設備中進行保管廢棄 3. 用燒卻爐燒毀 4. 用固化處理設備，使用水泥等固化材料將廢棄物進行固化。

● 有蓋子的淨化槽 在除了採取排液和測定排液中放射性物質濃度時，蓋子要好好蓋上。

● 固體狀的放射性廢棄物有四種方法可以選擇：1. 用燒卻爐燒毀(殘留物則遵從 2. 或 3.) 2. 用固化處理設備，使用水泥等固化材料將廢棄物進行固化 3. 封入容器後，在保管廢棄設備中進行保管廢棄 4. IF 廢棄物為"正子斷層攝影用放射性物質"或是因此物質導致的污染

● 排水、排氣口的規定

● 放射性物質的廢棄中，"用燒卻爐燒毀"或是"用水泥固型化"時，需在廢棄作業室中進行。

● 排液處理裝置的定義

6 製造業者在運送來自製造所的放射性物質時一定要遵守的事情。
(製造業者は、製造所において放射性物質等の運搬を行うに当たつて、次の各号(管理区域内において行う運搬については、第四号及び第五号)に掲げる事項を厳守しなければならない)

但書，如果有特別情況時可以不遵守，大多是指"搬運時間極短"、"沒有會造成輻射污染的危險"、"有被放射線污染，但並沒有超標；為了防止二次污染，但搬運十分困難因此有經過厚生勞動大臣的承認並有設定相關的防輻射污染措施"等等狀況(ただし、放射性物質等を作業所等の中において運搬する場合その他放射性物質等を運搬する時間が極めて短く、かつ、放射線障害の発生するおそれがない場合、又は次項第一号に掲げるところに従つて放射線障害の防止のために必要な措置を講じた場合は、この限りでなく、また、第二号又は第三号に掲げる措置の全部又は一部を講ずることが著しく困難なときは、放射性物質等を封入した容器(第一号ただし書の規定により放射性物質によつて汚染された物を容器に封入しない

で運搬する場合にあつては、当該放射性物質によつて汚染された物。以下この項において「運搬物」という。)の表面における線量率が一センチメートル線量当量率について十ミリシーベルト毎時を超えない限りにおいて、厚生労働大臣の承認を受けた措置を講ずることをもつて第二号又は第三号に掲げる措置に代えることができる。)

7 製造業者需要將放射性物質運送到製造所外時必須要遵守的事情) 分為一二三類+例外⁷，並需要將他們區分開來，分類如下。第一類：厚生労働大臣訂定的"危險性極少"的放射性物質(L型輸送物)。第二類：沒有超過厚生労働大臣所訂定的放射活度，具有放射性的物質(除了第一類以外)(A型輸送物)。第三類：低放射性物質或者是有表面污染物(IP-1/2/3輸送物)。低放射比：放射能濃度低、危險性較少。有表面污染物：不具放射性的固體物質，但被放射性物質所污染。(製造業者は、製造所の外において放射性物質等(危険物船舶運送及び貯蔵規則(昭和三十二年運輸省令第三十号)第二条第一号トに該当しないもの(厚生労働大臣が定めるものを除く。))を除く。以下この項において同じ。))の運搬(船舶又は航空機によるものを除く。))を行うに当たつて、次の各号に掲げる事項を厳守しなければならない。)

【廢棄的委託】 第三条

製造業者是會將放射性物質廢棄在下面所述之，與位置、構造及設備有關的、於技術上的基準來說合適的"可以補充放射性物質的設施"、"可以儲藏放射性物質的設施"、或是"可以廢棄放射性物質的設施"擁有這種設施的人，並且也可以接受厚生労働省令指定的廢棄物以外的委託。另外有關於可以補充放射性物質的設施規定有六點；一、不會地層崩塌也沒有浸水疑慮的地方。二、主要建造不為耐火構

⁷ 如果有放射性輸送物分類是第一類或第二類，在同時也有符合第三類放射性物質的同時，可以將輸送物作為第三類的放射性輸送物來運送。

造、或是不燃材。三、必要的牆壁或地方要使用可以防護輻射之材質。四、在補充的放射性物質並沒有進行密封の場合：設置補充作業室或是汙染檢查室。五、管理區域的邊界要設置告知禁止進入的設備，並設置"其為管理區域"的標示。六、有將放射性物質經口攝取之疑慮的地方，需要標示禁止飲食與禁止吸菸的標示。（製造業者は、放射性物質等の廃棄を、次条に定める位置、構造及び設備に係る技術上の基準に適合する放射性物質等の詰替えをする施設（以下「廃棄物詰替施設」という。）、放射性物質等を貯蔵する施設（以下「廃棄物貯蔵施設」という。）又は放射性物質等を廃棄する施設（以下「廃棄施設」という。）を有する者であつて 別に厚生労働省令で指定するものに委託することができる。）

【標識】 第四条

製造業者必須在別表二所表示的設備/場所上，各自將同樣表格中所表示的標示，揭示在表格中所表示的地方。（製造業者は、別表第二の上欄に掲げる設備、場所等について、それぞれ同表の中欄に定める標識を同表の下欄に掲げる箇所に附さなければならない。）

【測定】 第五条

製造業者必須在有放射線障害產生疑慮的地方，測定放射線量以及放射性物質造成的汙染狀況。詳情如下項⁸所示。（製造業者は、放射線障害のおそれのある場所について、放射線の量及び放射性物質による汚染の状況を次の各号に定めるところにより測定しなければならない。）

【預防規定】 第六条

⁸下項：大概就是規定輻射量、要用放射線測定器去測量，並且有附了一張註明"測定放射線量/放射性物質造成的汙染狀況時，最有代表性的測定點"的表。

製造業者為了防止放射性物質導致的障害發生，必須要針對下面所述的面相，訂定預防放射性物質導致的障害的規定。其中像是："在作業所進行作業的人員，其職務和組織相關的部分"、"障害防止負責人對於其他的放射性物質的處理方式，負責其安全管理相關職務及組織的部分"、"在判斷放射性物質導致的障害是否發生時，為了發現障害必須要訂定必要措置"，一共十一項。(製造業者は、放射性物質による障害の発生を防止するため、次の事項について、放射性物質による障害予防規定を定めなければならない。)

【健康診斷】 第七條

製造業者為了防止放射性物質導致的障害，放射性作業者(短時間內進入管理區域的人除外)在預計要第一次進入管理區域時，必須要在進入管理區域前進行健康診斷。(製造業者は、放射性物質による障害を防止するため、放射線作業者(管理区域に一時的に立ち入る者は除く。以下同じ。))が初めて管理区域に立ち入る場合には、その立ち入る前に健康診断を行わなければならない。)

【保健指導與出入制限】 第八條

製造業者對於受到放射性物質導致的障害影響的人，或是有受到影響之疑慮的人，對應其"受到放射性物質所導致的障害"、或是"有受到放射性物質導致的障害之疑慮"的程度，必須要進行必要的保健指導並同時將進入作業所等地方的時間縮短、或是設定為禁止出入，又或者是讓其從事被放射線暴露疑慮很少的業務。(製造業者は、放射性物質による障害を受けた者又は受けたおそれのある者に対し、"放射性物質による障害"又は"放射性物質による障害を受けたおそれの程度に応じ、必要な保健指導等を行なうとともに作業所等に立ち入る時間を短縮し、若しくはこれに立ち入ることを禁止し、又は放射線に被ばくするおそれが少ない業務に従事させなければならない。)

【就業制限】 第九條

製造業者不可以讓下面所述的人進行放射物質的處理，未滿十八歲者與精神機能障害者。（製造業者は、次の各号に掲げる者を放射性物質の取扱いに従事させてはならない。）

【危険時的措置】 第十條

製造業者必須要依據地震、火災及其他災害，在如果有放射性物質所導致的障害發生、或者有發生疑慮の場合，必須要進行下述的措置，亦即是有備用場地。（製造業者は、地震、火災その他の災害により、放射性物質による障害が発生した場合又は放射性物質による障害が発生するおそれがある場合は、次の措置を講じなければならない。）

【紀錄】 第十一條

製造業者必須要根據放射性醫藥品的製造，準備帳簿、並且記錄好之後的事項。（製造業者は、放射性医薬品の製造につき、帳簿を備え、次の事項を記載しなければならない。）

【障害防止主任者】 第十二條

製造業者必須從下"藥師"或是"擁有第一種放射線處理主任執照的人"。（是依"關於防止放射性同位素導致的放射線障害之法律第三十五條第一項"規定）中選出障害防止負責人，並且讓其監督"有關於放射性物質所導致之災害"。（製造業者は、次の各号に掲げる者のうちから障害防止主任者を選任して、放射性物質による障害の防止に関する監督を行なわせなければならない。）

【報告】 第十三條

製造業者在有下列的任何一種狀況時，必須要馬上將該事的大意、該狀況、以及對該事進行的處置，在十天內向厚生勞動大臣報告。（製造業者は、次のいずれかに該当するときは、その旨を直ちに、その状況及びそれに対する処置を十日以内に厚生労働大臣に報告しなければならない。）

如：放射性物質被盜取或是所在不明、放射性物質洩漏至管理區域外/內、已經經過排氣設備淨化之氣態放射性物質（或是在排氣時選擇了廢棄の場合）其濃度或是限量限度超標等。

【適用除外】第十四条

製造所處理的放射性物質在厚生勞動大臣訂定的數量/濃度以下的場合：可以不適用於一些比較詳細的規定。（製造所において取り扱う放射性物質が厚生労働大臣が定める数量又は濃度以下である場合にあっては、第二条第一項第三号から第十二号まで、第四項第四号、第五項及び第六項、第四条から第十条まで、第十二条並びに第十三条の規定は、適用しない。）

【準用】第十五条

對於藥局開設者，的規範如下。一、像是藥局開設者準用第一條第七號與第八號等規範：其內容為放射性醫藥品的作業場所，與可以處理放射性醫藥品的藥局內專門處理放射性物質的場所。（藥局開設者については、第一条第七号及び第八号、第二条、第三条第一項、第四条から第十四条まで（第十一条第一項第二号、第四号、第八号及び第九号を除く。）を準用する。この場合において、次の表の上欄に掲げる規定中 同表の中欄に掲げる字句は、同表の下欄に掲げる字句にそれぞれ読み替えるものとする。）

(五) 放射性醫藥品基準

日本於昭和 34 年(1959 年)制定第一版「放射性醫藥品基準」，其後分別修改數次，平成 25 年(2013 年)為最近一次修訂，其中規定放射性醫藥品的規範，如規定放射性藥物標準，必需保持該產品的質量並確保正確的處理方式，如藥品名稱中從指定的放射性藥物中，日本目前用於醫療目的的精華和純度等，說明部份下(原文詳附錄四、放射性醫藥品基準)。

第 1 條 通則(通則)使用單位、保存/試驗溫度等等

- 定義溶解度的表示法(如:極易溶、易溶)與其實際溶解量、大約即 $\pm 10\%$
- 專有名詞之定義，如"檢定日"(測醫藥品上標示的放射能的日期)、"製造日"(被製造出的日期)、減壓如沒有特殊規定的化為 2.0kPa、測定質量時"精密測量"有多精密。
- 定義"確認試驗"：藉由測試醫藥品中的放射性核種所放出的放射性物質，來確認該放射性核種。是確認醫藥品特性的必要試驗。
- 定義"純度試驗"：確認醫藥品中是否有混在物(雜質)，並且規定醫藥品的純度與限制混在物的種類與含量。
 - 此試驗針對的混在物，為"推測會在製程中、或是保存期間摻入的混在物"，或是"重金屬、砷及其其他的有害的混在物"。
 - 混在物中，"放射化學的異物"指的是"含有同一種放射性核種的不同化合物"；"異核種"指的則是"含有不同的放射性核種"。

○ 若是需要"使用混在物"，或是"加入混在物"的狀況，亦需要進行此試驗。

● 定義"定量法":利用物理方法測定醫藥品放射活度，或是更進一步利用物理/化學方法來確認該醫藥品的組成，並藉此算出比活度。

● 定義容器:

○ 氣密容器:在正常使用、搬運或保存狀態時，使固體、液體的異物不會侵入，並且可以防止內容醫藥品損失、風解、潮解或蒸發的容器。如果規定使用氣密容器，使用封閉容器也是可以的。

○ 封閉容器:在正常使用、搬運或保存狀態時，使氣體的異物不會侵入的容器。

● 規定需要記載於各類醫藥品外包裝上的記載事項:

放射性◆核◆種	數量 (Bq)	濃度 (Bq/g)
^{18}F	1×10^6	1×10^1
^{51}Cr	1×10^7	1×10^3
^{67}Ga	1×10^6	1×10^2
$^{81\text{m}}\text{Kr}$	1×10^{10}	1×10^3
^{81}Rb	1×10^6	1×10^1
^{88}Sr	1×10^6	1×10^3
^{90}Y	1×10^5	1×10^3
^{99}Mo	1×10^6	1×10^2
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	1×10^7	1×10^2
^{111}In	1×10^6	1×10^2
^{123}I	1×10^7	1×10^2
^{131}I	1×10^6	1×10^2
^{133}Xe	1×10^4	1×10^3
^{201}Tl	1×10^6	1×10^2

○ 檢定日的放射活度

- 以明確的文字記載"放射性醫藥品"；但是若含有下表所列舉的核種，且該醫藥品所含的該核種量或濃度低於下表所列之量與濃度，可以省略放射活度標示。

但是若含有兩種以上(假設有 A 和 B 兩種核種)的上表核種，數量：以 A 和 B 核種"各自的數量"，除以第二列所表示的 A 和 B 之數量(得 A 比值與 B 比值)，並加起來=1 時，"可省略放射能標示"的數量上限即為該"各自的數量"。濃度同理。

- 儲存方式

- 有效期限

- 第二類製劑總則，或是第四類醫藥品各條 所訂定的應表示事項。

第 2 條 製劑總則

〔1〕製劑通則(共通事項之規定)

- 根據"製劑各條"規定的特性，需要經過適切的試驗進行確認。
- 有關於放射能之規定
- 可以被允許加入賦形劑
- 製劑被製造出時使用的水是"精製水"，注射時溶解用的是"注射用水"。

〔2〕製劑各條

- 液劑(液狀的製劑，或是氣體劑型、膠囊、generator劑和注射劑以外的東西)須保存於氣密容器。
- ガス劑(氣體劑型)須保存在密封容器。
- カプセル劑(膠囊劑)須保存在氣密容器。
- ジェネレータ劑(藉由孳生器(generator)生成的製劑)
 - 需要一同使用:1. 為了讓適當的母核種(或其化合物)保持適切的型態("保持體")，也是為了從母核種溶解出子核種(或其化合物)的必要的裝置。
 - 避免不必要之暴露的，足夠的遮蔽裝置。
- 注射劑(注射劑)**規定最多的一個各條。
 - 將其製備為懸浮液 suspension/乳劑 emulsion 之方法。
 - 可以製備為凍乾劑型。
 - 為了避免投藥時的所產生錯誤、細菌汙染或是緊急狀況，可於一開始就製備成是"已經填充好藥物的注射器"。
 - 關於溶劑的規定(不能有害或妨礙本劑作用)。
 - 關於粒徑的規定(suspension:150 μ m 以下)。
 - 不可加入著色劑；若無特殊情況，不可以用有色容器。
 - 若為水性製劑：可加入氯化鈉(使和血液等張)或酸鹼(調節 pH)。

- 適用不溶性異物檢查法(檢查溶解時用的 solvent 和調節 pH 的溶液)、不溶性微粒子試驗法(調節 pH 的溶液&本劑溶解時)。
- 有關其無菌試驗法：半衰期在 14 天以內的核種，在"經過被確效(validation)過後的滅菌/藉由無菌操作法製造"之後，製造日に開始した無菌試験法の完了以前に出荷することができる。(可以在"在製造日開始的無菌試驗法"完成之前出貨。)因為無菌試驗法就是將檢品拿去進行微生物培養，過幾天後看有沒有肉眼可確認的微生物。這條法規表示核醫藥品的注射劑，可以在無菌試驗法結束前進行出貨。雖然這樣就有可能有患者用到的是含有規定菌隻量以上的藥品(可能在出貨之後無菌試驗法才培養出菌株)，但也是考量到核醫藥品的有效期限短。
- 須保存在密封容器:有提到可存於 2mL 以下安瓿瓶(並且標示的文字是以文字記載)；而 2-10mL 的安瓿瓶會將"為注射液、注射用還是水性 suspension 注射液"等資料直接印刷在該容器上。

第 3 條 一般試驗法(主要是評價該醫藥品的品質)

1 物理的試驗法

放射線測定法【兩種】

1.01 ガンマ線測定法(Gamma 射線測定法：測放射性種核的 Gamma 線或是 X 線)【三種方法】

- 放射線検出部として Ge 半導体検出器(作為放射線検出部の Ge 半導體検出器)

- 需要確認核種(檢品為未知核種)/檢驗是否有異核種(檢品為已知核種，但需要知道有沒有非檢品的核種)/以上兩種核種的定量(時機:核種の確認、異核種の檢出又はこれらの定量に用い)

- NaI(Tl)シンチレーション検出器(NaI Scintillation Detector)

- 已經確定核種---->需要測定其在特定場合的放射能/放射能濃度の定量(時機:核種が特定されている場合の放射能又は放射能濃度の定量に用いる)

- 電離箱(電離箱)

- 時機:同 NaI Scintillation Detector

1.02 Beta 射線測定法:測純 Beta 核種，即不會放 Gamma 只會放 Beta (ベータ線測定法)

- 液体シンチレーション計数装置

- 優點:很一般(普遍)
- 缺點: 因為放射能測定上限較低，因此需要將分析物稀釋或分段測量(測定可能な放射能の上限が低いため、試料の希釈及び分取を行う必要がある)

- 電離箱

- 優點: 於高能量的 Beta 射線且放射能高的情況仍有效，一般在測放射性醫藥品時不需要稀釋。(高エネルギーベータ線で、かつ、放射能が高い場

合に有効であり、一般的に放射性医薬品を測定する場合には希釈は必要ない)

クロマトグラフィー(色層分析法)【四種】(套用日本薬局方的一般試験法，無特別規定)

1.11 LC，液相層析液体ー(クロマトグラフィー)

1.12 GC，氣相層析ー(ガスクロマトグラフィー)

1.13 TLC，薄層層析ー(薄層クロマトグラフィー)

1.14 紙色層分析法ー(ろ紙クロマトグラフィー)

分光学的測定法【兩種】(套用日本薬局方的一般試験法，無特別規定)

1.21 原子吸光光度法

1.22 紫外可視吸光度測定法

その他の物理的試験法【兩種】

1.31 電気泳動法(為分離各種成分の方法，用以確認物質/確認純度)

● 緩衝液須使用日本第四類醫藥品(最低階層，對人的安全無虞)

● 電泳完後需要計數放射能(用色層分析法 scanner-->求峰值下面積)

1.32 pH 測定法(套用日本薬局方的一般試験法，無特別規定)

2 化学的試験法

2.01 鉄試験法(套用日本藥局方的一般試験法，無特別規定)

3 生物学的試験法／微生物学的試験法

3.01 內毒素試験法 (endotoxin；エンドトキシン試験法)

● 套用日本藥局方的一般試験法，無特別規定。為了降低放射性廢棄物，幾項特定溶液是不會在此試驗中使用的。

3.02 發熱性物質試験法(套用日本藥局方的一般試験法，無特別規定)

3.03 無菌試験法(套用日本藥局方的一般試験法，無特別規定)

4 製劑試験法

4.01 製劑均一性試験法(套用日本藥局方的一般試験法，無特別規定)

4.02 注射劑の採取容量試験法(套用日本藥局方的一般試験法，無特別規定)

4.03 注射劑の不溶性異物検査法(套用日本藥局方的一般試験法，無特別規定)

4.04 注射劑の不溶性微粒子試験法(套用日本藥局方的一般試験法，無特別規定)

4.05 崩壊試驗法(台灣講法:崩散試驗)(套用日本藥局方的一般試驗法，無特別規定)

4.06 溶出試驗法(套用日本藥局方的一般試驗法，無特別規定)

5 容器試驗法

5.01 注射剤用ガラス容器試驗法(套用日本藥局方的一般試驗法，無特別規定)

6 その他

6.01 滅菌法及び無菌操作法(套用日本藥局方的一般試驗法，無特別規定)

7 試薬・試液、標準液

● 試薬：用在這個基準法所規定的試驗裡的媒介

○ 會特別規定這個媒介的產業規格(特級、1級)/日本藥局方(似藥典)分級。

● 試液：用在這個基準法所規定的試驗裡，為了試驗特別調製的媒介

● 標準液：用在這個基準法所規定的試驗裡，為了和試驗的結果比較，作為基礎的媒介

● 這條規定大部分是在描述各種試驗中會用到媒介其詳細的資料與標準(產業規格、化學式等等)

第4條 医薬品各条(各個藥品的詳細解說，其項目包含有：

- 劑型、活性成分(主成分)含量與化學型式、放射能與標準品比較後大約有幾%
- 製法
- 性狀
- 確認試驗
- pH
- 純度試驗
- 定量法

可以參考日本放射性医薬品協會寫的「**放射性醫藥品基準解說書**」，整理得比較清楚該解說。(詳見附錄五 放射性醫藥品基準解說書)

三、 印尼核醫法規

印尼和其他東協十國一樣並未有專門的核醫法規，是依附在藥事法下，並且都會依照東協標準和質量協商委員會藥品工作小組(ACCSQ PPWG)所同意的藥品法規，而迄至今日東協藥品工作小組業經十三次會議，但並未有一次會議針對核醫部分提出討論進而制定專門法規，發現與台灣於民國 88 年前一樣，國家尚未針對核醫藥物部分有專法。唯一有關於核醫藥法規部分是亞洲核合作論壇(Forum for Nuclear Cooperation in Asia)，所提出的亞洲各國在「工業/環境和醫療保健利用」合作指南中有提出相關於輻射在醫學利用發展的部分，但其法規要求與符合的是核能使用上的法規，非屬於醫藥上的專法。

印尼目前是全球最大穆斯林市場，穆斯林人口超過 2 億人，占全國總人口約 85%，占全球穆斯林人口約 8.3%，故不論是食衣住行醫藥都須遵守必須符合伊斯蘭教義。進一步而言，穆斯林族群所食用或碰觸身體之產品，都必須有溯源管理的機制，如由原物料端到產品的處理機制，包和工廠設施、製造機械、包裝、倉儲等直到終端零售賣場，都須符合規定。唯有符合規定並通過清真認證之產品方可標示清真標記。故清真認證之目的，就是為了證明產品之生產過程、原料來源或牲畜屠宰方式均符合伊斯蘭教法，以確保穆斯林消費者之權益。

印尼在清真認證方面，是由「印尼回教協會」（Indonesian Ulama Council，印尼文縮寫為 MUI）；MUI 下設「食品、藥品暨化妝品評鑑機構」（Assessment Institute for Foods, Drugs And Cosmetics，印尼文縮寫為 LPPOM），負責稽核、檢驗及評鑑所有清真認證之申請。目前，印尼政府並未強制製造商或進口商就其產品申請清真認證，而係由廠商依其意願自主決定是否認證。對此，僅有取得 MUI 清真認證之產品，或取得經 LPPOM 批准之認證機構核發的清真證書者，可經 BPOM 許可後於其產品包裝上黏貼 MUI 清真標示。

基於確保清真產品之安全性及保障消費者權益為前提下，印尼於 2014 年通過《第 13/2014 號清真產品認證法》（Law of Halal Product Assurance No.33/2014，清真產品認證法），強制要求進入印尼、在印尼境內流通及貿易之產品，皆須獲得清真認證；僅有「非清真」（non-halal）產品不須經清真認證程序，但廠商應於包裝或易於閱覽之處黏貼非清真資訊。此外，該法同時要求在法規頒布後 3 年內應成立新主管機關—「清真產品認證局」（Halal Product Assurance Organizing Agency，印尼文縮寫為 BPJPH）以執行相關施行法規及措施，並於以下說明之。

(一) 印尼現行清真認證制度

任何企業為取得印尼之食品清真認證，必須符合 MUI 制定之清真認證標準—「HAS 23000」。原則上，MUI 透過「HAS 23000：1 清真認證要件：清真認證系統標準」(HAS 23000:1 Requirements of Halal Certification：Halal Assurance System Criteria) 明定印尼清真認證之標準，包含：

- 清真政策：企業高層管理人員必須制定一份書面清真政策，並將該清真政策傳達予企業所有相關人員。
- 清真管理小組：企業高層須成立清真管理小組 (Halal Management Team)，小組成員應包含與關鍵活動有關之所有人。
- 培訓與教育：企業必須訂有員工培訓之書面流程，一年至少執行一次員工培訓；同時，企業應提供培訓標準以界定員工是否勝任。
- 材料：HAS 23000 禁止使用下列材料：豬肉及其衍生品、酒類 (Khamr) 及酒類經物理分離之衍生物、血液、腐肉及人體任何部份。
- 產品：品牌或產品名稱必須不可使用不合伊斯蘭教教義之名稱，且其使用不可與伊斯蘭法規不符。
- 生產設施：生產線及/或輔助設備不得輪流生產清真產品，以及包含豬肉或其衍生物之產品。
- 關鍵活動之書面程序：企業須針對關鍵活動之執行訂有書面程序，例如新原料挑選、原料採購、採購原料檢查、生產等活動。
- 可追溯性：企業應訂有書面程序，以確保經認證產品係使用經許可之原料，且係透過符合清真標準之設備加以製造。
- 不合格產品之處理：對於原料及/或生產設備不符合清真標準之產品，企業應訂有處理不合格產品之書面程序。

- 內部稽核：企業應針對清真認證系統之內部稽核訂有書面程序。原則上，企業應於半年內至少進行一次內部稽核。
- 管理審查：企業高層管理人員應於一年內審查一次執行清真認證系統之有效性，必要時可提高審查頻率。審查結果必須向主管單位提交。

（二） 印尼 2019 年新制－《清真產品認證法》

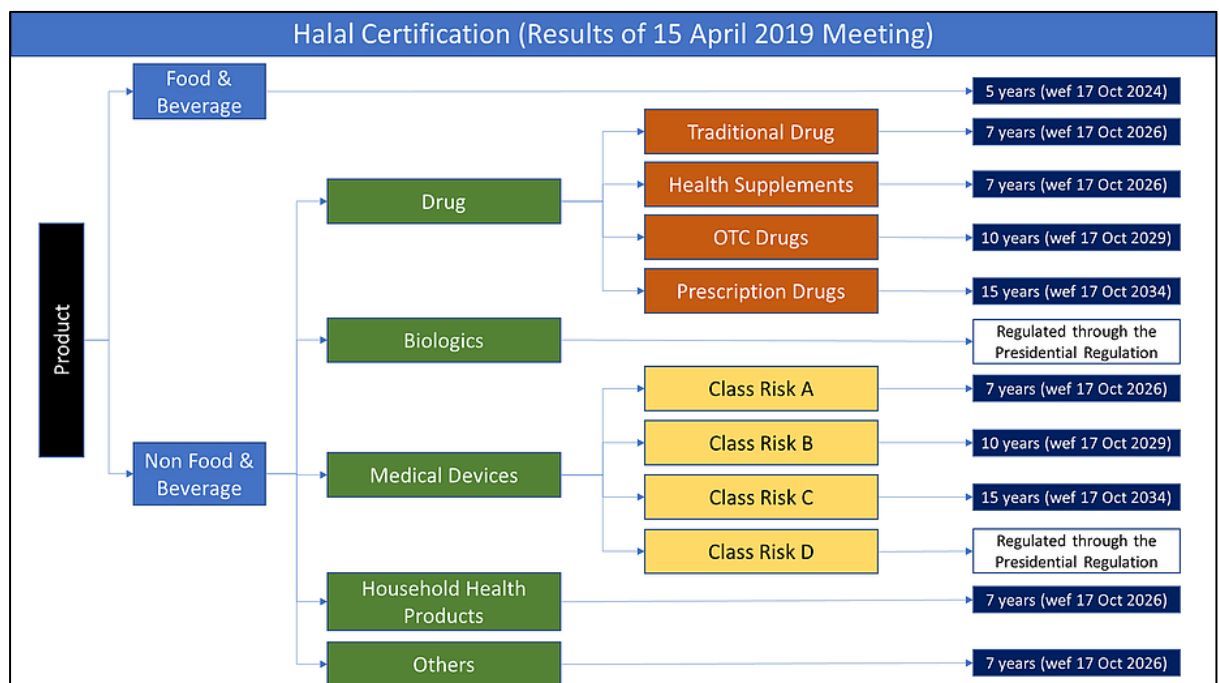
依《清真產品認證法》之規定，清真產品（Halal product）係指已聲明符合伊斯蘭教義之食品、飲料、藥品、化妝品、化學產品、生物產品、基因改造產品，以及日常生活使用的貨品和服務產品。與印尼現行制度相比，未來，清真認證範圍擴及多項產業，該等產業都必須需適用《清真產品認證法》之規定。印尼此一新法目前引起相當關注，因 2019 年新制一旦實施，未來僅有持有清真標示（HALAL）或註明非清真資訊（HARAM）之產品方可在印尼市場流通，屆時印尼將成為全球第一個強制性施行具有清真產品認證及標示之國家。

另一方面，印尼政府於 2017 年在「宗教事務部」（Ministry of Religious Affairs）下成立「清真產品認證局」（BPJPH）；BPJPH 作為國家清真產品認證機關，職掌清真認證及負責執行《清真產品認證法》。與此同時，印尼政府正研擬《清真產品認證法》施行細則及配套措施，該法預計將於 2019 年正式施行。整體上，2019 年新制之《清真產品認證法》主要規範列舉如下數點：

- 產品原料及產品製程應符合清真標準。
- 該法明定企業關於清真產品認證及標示之權利義務，特別規定生產「非清真」（non-halal）產品之企業，應於產品包裝上或是在產品易於閱覽之部分黏貼非清真標示。

- 印尼政府須規劃清真產品認證制度，並由 BPJPH 負責執行；為執行其功能及任務，BPJPH 應與相關政府機構、清真檢驗局合作。
- 企業應向 BPJPH 提交清真認證申請書，BPJPH 須檢查文件是否完整，再由經 BPJPH 及 MUI 授權之 LPH 派員檢驗場址及測試產品。LPH 檢驗及測試結果如為肯定，BPJPH 即可核發清真認證。
- 企業應依規模繳交清真認證費用。
- 印尼政府負責管控在境內流通之產品，包含清真產品及非清真產品；與此同時，印尼政府應將清真產品認證制度向大眾推廣。
- 明定違反《清真產品認證法》應受行政及刑事制裁。

(三) 印尼清真產品認證流程圖



參、亞太核醫法規訓練課程與參訪

一、緣起

要了解各國核醫藥物管理法規最好的方式是邀請專家針對相關議題開設課程並參訪國內藥政管理單位，故行政院原子能委員會核能研究所於 109 年 7 月 31 日委託國立陽明大學舉辦「亞太核醫法規訓練課程」與 109 年 9 月 26 日參訪國內財團法人醫藥品查驗中心進行深度交流。

二、活動介紹

為了協助核醫製藥產業了解現行藥政管理制度、核醫藥物的發展與觀念，陽明大學舉辦「亞太核醫法規訓練課程」，本訓練課程將以邀請國內藥政主管機關與查驗中心的代表分享藥政管理現況與醫藥法規協和化的最新進展為主軸進行，輔加目前國內法規的審查現況與實際案例的解說，培育我國法規人才，方可加強我國核醫醫藥產業在國際上的競爭力，並創造我國核醫製藥產業之國際競爭優勢，並推廣我國核醫藥品之國際市場，以期打開國際核醫藥品通路。

- 主辦單位：行政院原子能委員會核能研究所 Institute of Nuclear Energy Research (INER)
- 承辦單位：國立陽明大學藥物科學院 (National Yang Ming University)

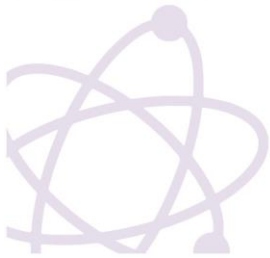
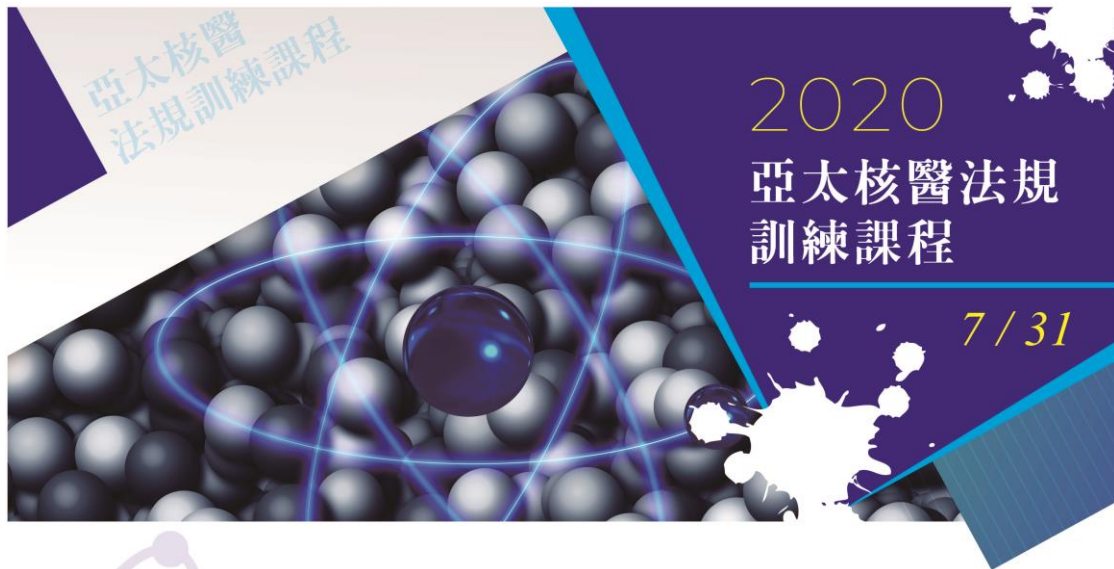
三、 亞太核醫法規訓練課程

提供專業課程內容以我國核醫藥品相關法規與審核方式為主，藉由此課程強化核研所內對於我國核醫藥法規面的認知與審查面所需注意的細節等能力。

本次課程中的講師除邀請食物藥品管理署藥品組董怡君視察，另外邀請財團法人醫藥品查驗中心藥品組廖姿雅小組長、藥毒理小組段宗帆資深審查員與臨床小組陳怡安醫師等三位擔任講師。另外因疫情考量並配合財團法人醫藥品查驗中心採用遠端上課(Webex 系統)。

課程安排表

日期：109/07/31		
地點：核能研究所(桃園市龍潭區佳安里文化路1000號)		
時間	主題	講者
09:00-10:30	核醫藥物相關法規	食藥署藥品組 董怡君視察
10:30-12:00	核醫藥物 CMC 法規及審查實務分享	醫藥品查驗中心 廖姿雅 小組長
12:00-13:30	午餐	
13:30-15:00	核醫藥物非臨床試驗法規及審查實務分享	醫藥品查驗中心 段宗帆 博士
15:00-16:30	核醫藥物臨床試驗審查實務分享	醫藥品查驗中心 陳怡安 醫師



日期：109年07月31日
地點：核能研究所
(桃園市龍潭區佳安里文化路1000號)
主辦單位：行政院原子能委員會核能研究所
Institute of Nuclear Energy Research (INER)
承辦單位：國立陽明大學藥物科學院
National Yang Ming University

課程海報

(一) 課程一、核醫藥物相關法規

講者:食藥署藥品組 董怡君視察

➤ 核醫藥品查驗登記四面向:

- 一、 法規規範
- 二、 技術性文件審查重點
- 三、 審查流程
- 四、 斷層掃描用正子放射同位素 (PET)

➤ 法規規範:

一、 核醫放射性藥品:

1. 定義:指符合藥事法第六條所稱藥品之定義,並係以具有放射活度之物質使用於人體內,經體內分布之後,可被用來診斷、監測、治療、緩解疾病或具其他醫療效能之藥品。
2. 組成:放射性核種、非放射性成分
3. 用途:診斷或治療用

二、 核醫放射性藥品法規:

1. 法律:藥事法
2. 準則:藥品查驗登記審查基準
3. 基準:核醫放射性藥品臨床試驗基準、核醫放射性藥品審查基準

三、 申請檢附資料:

四、 藥品查驗登記審查準則部分條文修正草案

➤ 技術性文件審查重點

一、 藥品化學、製藥與管制 (CMC) 資料考量:

1. 原料藥:一般資料、製造、特徵及結構鑑定、原料藥管制、對照標準品或對照物質、容器封蓋系統、安定性
2. 成品:成品性狀及配方組成、藥劑開發/起源發現經過、製造、賦形劑管制、成品管制、對照標準品或對照物質、容器封蓋

系統、安定性

二、 非臨床考量:

1. 藥理學:
2. 藥物動力學及輻射劑量學:
3. 毒理學及安定性藥理學

三、 臨床考量:診斷用核醫放射性藥品

應針對所宣稱適應症，提供正確及有效之臨床試驗資料，以評估該藥品的臨床安全性的臨床安全與有效性。

1. 適應症範圍
2. 療效確立基礎
3. 特殊考量

四、 核醫放射性藥品(NDA)審查流程:

1. 向 TFDA 檢附申請資料
2. 財團法人醫藥品查驗中心(CED)進行資料文件評估並提出審查報告
3. 必要時與藥品諮議會諮詢意見
4. 最終由 TFDA 進行核准

五、 新藥查驗登記審查加速措施:

1. 新成分/生物藥品:一般審查(360 天)、認定(120 天/180 天精簡審查)
2. 認定:小兒用藥、少數用藥、加速用藥及突破性用藥(240 天優先審查)
3. 非新成分/生物相似藥:優臨床資料/生物相似藥 (300 天一般審查)、無臨床資料 (200 天一般審查)

六、 精進審查效能

臨床前、臨床試驗及核准上市

七、 國內核醫放射性藥品核准現況:

國產 62%、輸入 38%

診斷用 94%、治療用 6%

➤ 審查流程:

1. 斷層掃描用正子(PET)放射性同位素調製作藥要點:

1. PET 放射性同位素:半衰期短，9 家具有迴旋加速器中心之醫院調製及 2 家持有許可證之藥商製造
2. 參酌 USFDA PET Drugs-CGMP
3. 需醫師處方
4. 需領有輻射安全證書之專業人員及藥師
5. 經調製之 PET 可供應予其他醫院之病人使用

➤ Q&A:

Q1: 目前部分國際產業上的 Radiopharmaceutical 已經產生移轉，且精準醫療的趨勢已經產生，不知 TFDA 對於這方面是否有類似美國在修正草案中為核醫藥物有開一個符合國際潮流的窗口，像是細胞療法和基因療法這部分增列放射線治療有關的窗口？

A1: 目前修訂法規的部分是還沒有講到要修改核醫藥物的審查基準跟臨床準則，因為 TFDA 每年都會再檢視審查準則，因此可以列入考量，但目前還沒有討論到這部分。

Q2: 優先審查是否僅限於治療藥物，可不可以是診斷藥物並以優先審查的方式進行查驗登記？

A2: 若覺得符合此條件者，可提出申請認定。

Q3: 對於癌症患者的恩慈療法，是否在治療性的放射線同位素的核醫藥物方面有開放的空間，若有申請的途徑大概為何？

A3: 國外有該產品，但是臺灣沒有許可證時，可以向藥品組提出專案申請。

Q4: 若國外有許可證，臺灣自行生產製作？

A4: 申請專案製造。

Q5: 盛行率為萬分之五以下屬於優先審查，罕見疾病盛行率為萬分之一，所以罕見疾病是可以優先審查？

A5: 罕病有罕病的法條，盛行率為萬分之五以下屬於優先審查是一

般藥品。有些國外是罕藥，但在臺灣申請無法列入罕藥，所以常會用少數嚴重疾病，只要盛行率在萬分之五以下就可走優先審查。

Q6: 走優先審查需 240 天，但若是美國已經許可，臺灣還是要 240 天嗎？

A6: 越多國家核准，資料就會越減免，申請流程就會越快，240 天只是一個規定時間，不會到 240 天。

Q7: 若是 IND 的話，天數是否會不同？

A7: IND 的話一般臨床試驗為 45 天，若是多國多中心則為 15 天。

Q8: IND 的話查驗登記是否也有不同？

A8: 目前沒有分。

Q9: 藥品在國外上市，可是無法進口台灣，但是有相關的藥品資訊，所以可以仿造出相關的成品，要如何向台灣病人證明我們所製造的藥品跟國外所製造的是一樣的？

A9: 若是用在病人，通常為緊急使用，申請專案製造，並用在特定病人身上；若是用在臨床試驗則是走查驗登記，領取許可證。

Q10: 原料必須要依照三年內的藥典做規格的更新，在廠內自己做更新時，需要立刻送衛福部辦理變更審查嗎？

A10: 要辦規格變更，若更新項目沒有涉及檢驗項目跟檢驗方法，可以只送新的規格，先不用送申請書。

(二) 課程二、核醫藥物 CMC 法規及審查實務分享

講者:醫藥品查驗中心 廖姿雅 小組長

➤ 核醫放射性藥品審查基準 (88.10.15)

一、核醫放射性藥品: 指符合藥事法第六條之藥品定義, 以具有放射活度之物質使用於人體內, 經體內分布之後, 可被用來診斷、監測、治療、緩解疾病或具其他醫療效能之藥品。

二、藥品類屬:

醫用放射性同位素發生器、標識前驅劑、放射性即用製劑、非放射性即用製劑及其他類核醫放射性藥品。

三、藥品技術檔案:

起源、發現之經過或國外使用情形:指核醫放射性藥品研究背景、參考文獻、使用情形以及和其他藥品比較等。

物理及化學性質、檢驗方法及規格:指該放射性藥品所使用成分之物理化學性狀、檢驗規格方法及檢驗成績書等資料。同時應針對使用的放射性同位素, 註明核種名稱核種純度、核種能譜、比放射活度等; 並對使用得放射性同位素標識化合物, 註明供應者、合成方法、標識方法、純度、表示位置及經時安定性等。

與所附成品檢驗成績書同批號之紀錄或製造管制標準書。

申請無菌製劑查驗登記, 應附無菌製劑滅菌及無菌填充確效之書面作業程序及報告資料。

四、藥品安定性試驗書面作業程序及其檢驗報告:

核醫放射性藥品之藥品安定性試驗報告 (包括該藥品三批次經時安定性及有效期限評估數據)。

短半衰期核種的藥品之安定性試驗報告, 應以具科學意義並能合理顯示藥品品質為均勻穩定之評估試驗取代, 也可依該藥品製備系統的線上管制紀錄加以分析確認。

➤ Guideline on radiopharmaceuticals

The guideline covers the following products (1) ready-for-use

radiopharmaceuticals, (2) non-radioactive components, (3) radionuclide generators, and (4) radionuclide precursors.

➤ Drug substance

1. Radionuclide generator
2. Radiopharmaceutical kits

➤ 3.2.S Drug substance

3.2.S.1 General information:

3.2.S.1.2: Structure

3.2.S.1.3: General properties

3.2.S.2 Manufacture

3.2.S.2.1: Manufacturers

3.2.S.2.2: Description of manufacturing process and process controls

3.2.S.2.3: Control of materials

3.2.S.2.6: Manufacturing process development

3.2.S.3 Characterization

3.2.S.3.1 Elucidation of structure and other characteristics

3.2.S.3.2 Impurities

3.2.S.4 Control of drug substance

3.2.S.4.1 Specification

3.2.S.4.3 Validation of analytical procedures

3.2.S.4.5 Justification of specification

3.2.S.5 Reference standards or materials

3.2.S.6 Container closure system

3.2.S.7 Stability

➤ 3.2.P Drug product

3.2.P.2 Pharmaceutical development

- Radiopharmaceutical kits

- Radionuclide generator

3.2.P.3 Manufacture

- 3.2.P.3.2 Batch formula

- 3.2.P.3.3 Description of manufacturing process and process controls

- 3.2.P.3.4 Controls of critical steps and intermediates

- 3.2.P.3.5 Process validation and/or evaluation

3.2.P.5 Control of drug product

- 3.2.P.5.1 Specifications

- 3.2.P.5.2 Analytical procedures

- 3.2.P.5.5 Characterization of impurities

- 3.2.P.5.6 Justification of specifications

3.2.P.6 Reference standards or materials

3.2.P.7 Container closure system

3.2.P.8 Stability

➤ Q&A:

Q1: 以 Lutathera 為例，目前 single use 的 dosage 的一個 dose vial 大約是 20-25 mL，換算回去大約是 200-250 MBq/ patient，為國際藥廠的國際規格，若在臺灣受限於物理極限只能生產 5-6 瓶，若以藥廠的規格來說，sampling 會去掉大約 2/3，若是我們將 single dose 拆成 4 個 dosage，每瓶就不會是 20-25 mL，可能就是 5 mL，使 single dose 的量降低，並使用 4-5 瓶，對於此設計有何建議及意見？

A1: 以 Release 的成品做一些測試，也許批量的設計的最大值再去做 sample 的測試，測試時須將內容呈現，分析方法需要做描述。

Q2: 針對前一個問題做簡單的補充，10 mL vial 的小型注射劑，簡報上為灌注液，國外的灌注液是以 250 mL 的袋裝包裝連續灌注至人體中，才會有這麼高的活度，但我們的針劑都是小型的注射劑，容量大約只有 10 mL，換言之，代表未來藥物是 Lu-177 的 injection solution

做 NDA 時，在衛福部或是 CDE 審查時不能以此灌注液之標準做考量。

A2: 一般還是會依據產品整體的特性來做審查，當然也可以貴單位成品最後的包裝型態去做 sample 的測試，若是 10 mL 的話，下一個 sample 的量是否會足夠放行時規格檢測的結果，需要一些描述性的資料來說明整體填充至 10 mL 是有相當代表性的。

(三) 課程三、核醫藥物非臨床試驗法規及審查實務分享

講者：醫藥品查驗中心 段宗帆 博士

➤ 核醫放射藥品介紹

一、 核醫放射藥品：利用放射性同位素及其標記，針對人類疾病進行診斷及治療之藥品，市場上以診斷用為大宗，輻射劑量小，化合物不影響生理作用，甚至不具任何藥理活性。

1. 診斷用核醫藥品：主要有單光子電腦斷層掃描 (SPECT) 及正子斷層掃描 (PET) 兩種用途，放射核種僅用於定位，尋找疾病原因或位置。
2. 治療用核醫藥品：常用於腫瘤治療，須有足夠輻射劑量及暴露時間，才能殺死癌細胞，故安全上考量較高。放射核種對標的組織具有高交互作用及效果，用以治療疾病。

二、 生物分佈性 (Biodistribution)：

藥品投予途徑為影響生物分佈關鍵，在治療用核醫放射藥品中尤為重要。以核醫用藥中最常見的靜脈注射來說，藥品通常透過血液循環及淋巴系統分佈至標靶組織。藥品代謝作用或標的細胞表面受器通常能提高放射核種於標靶組織之暴露濃度。

➤ 核醫放射藥品非臨床藥毒理法規考量-我國：皆參考 USFDA 於 1981 年公告之「Clinical Evaluation of Radiopharmaceutical Drugs」。

一、 「核醫放射性藥品臨床試驗基準」(民國 88 年 5 月 14 日)

二、 「核醫放射性藥品審查基準」(民國 88 年 10 月 15 日)

三、 診斷用藥品之毒理與安全性：

1. 安全性分級：
2. 第一級：組成成分為一般化學物質，且放射活度僅限示蹤劑量，不足以引起任何明顯藥理反應。
3. 第二級：放射活性僅限示蹤劑量，但因其組成成分含有生

物物質，仍可能引起過敏活其他免疫反應。

4. 第三級：使用劑量足以產生藥理反應。

四、 治療用核醫放射藥品之特殊考量：

1. 非臨床：應重新評估不同劑量之動物體內分佈、更廣泛動物試驗、輻射性毒性試驗及根據擬宣稱之療效執行動物療效驗證。
2. 臨床：根據擬宣稱療效提供臨床效益之評估、安全性監測強調骨髓之毒性作用以及長期追蹤患者不良反應及治療效果。
3. 臨床使用劑量以輻射劑量學評估，以能產生療效之最低輻射劑量為起始劑量，並以不會產生病患無法接受之毒性作用劑量為最高劑量。

➤ 核醫放射藥品非臨床藥毒理法規考量-歐洲：

一、 歐盟及歐洲各國管理概要：

1. 歐盟法規准許新型核醫放射藥品依病患個人處方專案使用，因此能快速應用於臨床。
2. 雙軌制：一般藥品開發 (IMP) 依臨床試驗法規，與小分子藥物開發路徑相似。研究用藥品，以有效性及安全性資訊，由倫理委員會核准進行臨床研究。

二、 不被視為 IMPs：

1. 藥局中根據個別患者之特殊情境所製備之藥品。
2. 僅用於研究之臨床試驗且不商品化的藥品。
3. 計劃由授權製造商進行後續的加工中間藥品。
4. 攻毒或挑戰試驗用試劑。
5. 作為評估臨床試驗療效指標工具的藥品。

三、 歐洲其他核醫放射藥品可參考之指引：

1. 瑞士醫藥法規單位
2. 歐洲核子醫學藥品組織
3. 歐盟於 2018 年底公布之最新草案 “Guideline on the

nonclinical requirements for radiopharmaceuticals”，主要為藥品非放射核種部份之臨床前藥毒理評估建議。

➤ 核醫放射藥品非臨床藥毒理法規考量-美國：

一、 管理概要：

具人體使用經驗之藥品，若不商品化，僅為研究用，可經學術單位或醫院之放射藥品研究委員會(RDRC)核准後進行臨床試驗。擬商品化之核醫放射藥品，開發策略幾乎和一般藥品相同，除需符合 ICH M3 (R2)之為劑量定義藥品可走 eIND。

二、 臨床前藥毒理可參考指引：

診斷用：醫學影像診斷用藥指引(2004)「Guidance for Industry: Developing Medical Imaging Drug and Biological Products Part I Conducting Safety Assessment」

微劑量定義之非臨床試驗指引(2018)「Guidance for Industry: Radiopharmaceutical Diagnostic Drugs: Nonclinical Study Recommendations」

治療用：評估延遲輻射毒性指引 (2011)「Guidance for Industry: Nonclinical Evaluation of Late Radiation Toxicity of Therapeutic Radiopharmaceuticals」

➤ 生態類或抗體類藥品的考量建議：

一、 一般原則：

胜肽類藥品若製程為分子合成，不視為生物製劑，法規要求與小分子相同。

Radiocbiologicals 之法規考量大致和一般核醫放射藥品相同，惟屬生物製劑，應同時考量相關法規。

這類藥品可能包含了抗體(或胜肽)部分、Linker 及放射核種，應分別評估其藥毒理特性。整個藥品須另進行輻射劑量學及整體安全性評估。

二、 生物製劑考量重點：

1. 評估生物活性或藥理特性。
2. 評估藥品之組織或器官專一性。
3. 評估藥品之物種專一性。
4. 評估生物製劑部分之免疫原性或免疫毒性。
5. 於樞紐毒理試驗合併評估安全性藥理作用。
6. 提供至少一最相關物種之樞紐毒理試驗評估。
7. 評估局部耐受性。
8. 基因毒理及致癌性試驗，一般不需評估。
9. Linker 部分，需另進行基因毒理評估。

➤ 我國與歐美法規差異：

- 一、非臨床藥理學、藥物動力學等資訊在我國目前基準中未明確規範，輻射劑量學相關規範亦相當簡略。
- 二、目前正參考醫藥先進國法規，研擬新的基準草案，並收集專家意見。
- 三、我國沒有類似歐美研究與商品化雙軌臨床研究機制。

➤ Q&A:

Q1: 在人體的示蹤劑量部分，若是診斷性藥物可否以 γ 核種代替？

A1: 首先有關示蹤劑量可否用其他的核種取代，若產品在最初的設計時已經有想好所使用的 non-labeling 是一樣的，只是放不一樣的核種，只要針對核種不同的放射特性和物理特性做輻射劑量換算上的評估，如果核種在標幟上並沒有影響非放射部分的生物分布特性或代謝特性，基本上核種間互相取代替換來評估示蹤劑量是沒問題的，但須提出說明。

Q2: 重複劑量的部分， ^{177}Lu 一個 cycle 需要 4 個 treatment，每個 treatment 需要間隔兩個月，這樣算不算重複劑量？若是重複劑量，NOAEL 有沒有相關的指引？

A2: 以 ICH 的簡報做說明，重複劑量的標準目前是以至少 6 個藥物半衰期，假設半衰期為 1 天，彼此之間的間隔超過 6 天，每一次都

可以視為一個 single dose，也就是有足夠的 wash out period，此數據是根據過去藥動學的研究經驗，藥物一旦超過 6 個半衰期時，體內的清除率大約已經超過 99 %，目前 ICH 上也都認為，若是超過 6 個半衰期即可視為一個 single dose，若視為一個 single dose 的話，在治療用放射藥品的實驗上可以有不同設計的考量，要執行 single dose 或 repeat dose 會有較大的討論空間。NOAEL 的建議上，事實上對於核醫放射治療用藥品一樣可以參考 S9，沒有一定要用到 NOAEL，原因是因為核醫藥品有放射性，基本上有一定的毒性，要拿到 NOAEL 是不太可能的。

(四) 課程四、核醫藥物臨床試驗審查實務分享

講者：醫藥品查驗中心 陳怡安 醫師

➤ 臨床試驗及分期：

一、 臨床試驗：

1. 藥品優良臨床試驗準則
2. 核醫放射性藥品臨床試驗基準

二、 分期：

1. 第一期臨床試驗 (Phase I)

- (1) 參與試驗人數：健康受試者約 20-100 人。
- (2) 研究期間：數個月。
- (3) 研究目的：參考先前動物研究的投藥劑量訂出人體劑量的安全範圍、實際投予人體初始安全劑量，並逐漸增加劑量，觀察人體對新藥的耐受程度，並找出人體可接受劑量及不會發生副作用的劑量範圍，確定藥物使用的安全性。
- (4) 抗癌新藥之人體試驗，由於使用之新藥毒性較大，會直接以癌症病人為對象。

2. 第二期臨床試驗 (Phase II)

- (1) 參與試驗人數：健康受試者約 50-300 人。
- (2) 研究期間：數個月到兩年不等。
- (3) 研究目的：在安全劑量範圍內觀察藥物對病患的治療效果與副作用。

3. 第三期臨床試驗 (Phase III)

- (1) 參與試驗人數：病患受試者約 300-3000 人。
- (2) 研究期間：一到四年不等。
- (3) 研究目的：以隨機方式將受試者分為實驗組 (服用新藥) 與對照組 (服用目前的標準用藥或安慰劑)，觀察新藥的安全性與療效，評估是否具有治療上的實質意義。

4. 第四期臨床試驗 (Phase IV)

- (1) 參與試驗人數：數千名大規模病患受試者。

(2)研究期間：新藥上市後。

(3)研究目的：監控藥物的有效性與不良反應。

➤ 臨床試驗計劃書

一、 主要應載明事項

計畫名稱、試驗理論基礎及背景、試驗目的、試驗設計、受試者的選擇及退出、給藥及處置方式、並用治療（允許/禁止）、療效評估、安全性評估、不良事件處理及統計。

二、 治療用核醫放射性藥品之特殊考量：

1. 應針對該藥品所稱之適應症提供臨床效益評估，並說明可能產生的風險及適當之臨床處置等。
2. 臨床評估項目：藥品之血液清除率、排泄、器官分布等數據。
3. 骨髓分布之評估：輻射劑量最主要之限制為對骨髓之毒性。
4. 劑量：應以輻射劑量學計算，已能產生療效之最低輻射劑量為起始劑量，並以不會產生病人無法接受毒性作用 (disabling toxicity) 之輻射劑量為最高劑量。
5. 不良反應：應視需要長期追蹤使用患者之後期不良反應及其治療效果。

➤ Q&A:

Q1: Xofigo 在 Phase 2 的 primary endpoint 有兩件事情要做，一個是觀察這個 PSA 的程度，第二個是它的 overall survival，那看一下現在正在臨床 ongoing 的 PSMA-617 它在美國 FDA 的 primary endpoint 在網頁上的所公告的也是這兩個，但它到臨床三期的時候，卻只剩下觀察 overall survival，請問為何會有這樣的差異性？

A1: PSA 跟 overall survival 的關係有點像高血壓和心血管疾病的關係，一個 theoretically endpoint 一個是 clinical endpoint，所以在研發的過程中可以接受使用 theoretically endpoint 去做 PSA，或是用血壓看這個藥物有沒有繼續發展的潛力，或是用它來選劑量，可是最終還是要證明這個藥物有效的時候，沒辦法只看 theoretically endpoint 就一定

會看 overall survival 當 primary endpoint，當然 PSA 很有可能會放在 Secondary endpoint，因為會有很多的 secondary endpoint，只是 primary endpoint 會用 clinical endpoint。

(五) 課程結訓證明

亞太核醫法規訓練課程結訓證書

證書編號:YM2020001

學員 [] (身分證字號: []; 出生年月
日: []年[]月[]日) 參加行政院原子能委員會核能
研究所主辦，國立陽明大學藥物科學院承辦「亞太核
醫法規訓練課程」，共計 6 小時課程 (詳如背面)，全
程參訓，成績及格，特頒此證。

國立陽明大學藥物科學院

院長康照洲

中 華 民 國 1 0 9 年 7 月 3 1 日

亞太核醫藥法規訓練課程結訓證書

訓練課程與授課時數

序號	課程名稱	時數
1	核醫藥物相關法規	1.5 小時
2	核醫藥物 CMC 法規及審查實務分享	1.5 小時
3	核醫藥物非臨床試驗法規及審查實務分享	1.5 小時
4	核醫藥物臨床試驗審查實務分享	1.5 小時
合計（總時數）		6 小時

四、 參訪醫藥品查驗中心

時間：109 年 9 月 26 日(星期六)下午 3 點

地點：台北市南港區 - 醫藥品查驗中心

參訪人員：核研所

與會人員：財團法人醫藥品查驗中心

討論議題：臨床法規鬆綁，精簡藥品臨床試驗計畫審查流程。

參訪流程：

1. 醫藥品查驗中心諮詢輔導中心主任賴怡君醫師，簡介中心諮詢與審查流程。
2. 醫藥品查驗中心諮詢輔導中心資深審查員段宗帆博士，介紹國內外核醫藥品非臨床相關法規與指引。
3. 以前述兩項為主題深入討論如何將臨床法規鬆綁，精簡藥品臨床試驗計畫審查流程。

藉由本次的參訪活動，與深入的討論後，醫藥品查驗中心表示「精簡藥品臨床試驗計畫審查流程」目前都有持續進行中，CDE 表示關於國內審查流程，皆與時俱進跟隨歐、美、日等先進各國的審查方式。唯法規部分因需經歷較長的立法時間，無法立即跟上，故在法規未能即時更新時，可參考歐美等先進國家已通過之準則的標準，進行審查以補法規之不足避免造成缺失。

經由彼此的深入討論後，CDE 與核研所有幾點共識，

1. 在新案件送審部分，先採用送件 CDE 的諮詢中心進行諮詢，以增加實際送審效率。尤其在指標性案件上，更可以增加一次送審成功。

2. 在開發中藥物，可採用先採用送件 CDE 諮詢中心討論可行性與送件方針(如是否可為指標性案件或協助成為指標性案件)，因應並針對送件問題進行修正，增加開發中藥物可成功率。
3. 因核醫藥物有時效性的問題，故有些核醫藥品需在國內製造方可使用，加上在國外已核准但國內未通過審核藥品部分，CDE 諮詢中心將會協助，如何透過專案申請方式向食品藥物管理署提出申請。

肆、 簽署合作意向書

本計畫為求能與東協十國核醫醫藥法規協和體系接軌並拓展相關業務，為此需與東協國家簽訂合作意向書，務求我國在法規面與實務面能切實契合東協各國。

本次簽署合作意向書原在駐臺北越南經濟文化辦事處阮孟韜先生的協助下，首先與越南原子能研究所取得聯繫並寄送合作意向書初稿，經過多次協商越南方面同意簽署，由於疫情關係無法當面簽署故仍需經由雙方所長透過網路會議方式召開會前會，目前仍在持續進行中。

經過深度了解後，發現越南核研所並未在核醫藥方面進行開發與製造，僅對核醫藥有管理權，故另尋找合適本計畫單位。於是又另尋到在越南首屈一指的大水鑊醫院，該院位於越南胡志明市，目前是越南最大的綜合醫院。於 1900 年創建原名堤岸市立醫院，幾經更名後於 1957 年定名為大水鑊醫院（越南語：Bệnh viện Chợ Rẫy；英語：Cho Ray Hospital），另 1974 年 6 月在日本政府的幫助下重組後，目前已是東南亞最大的醫院之一。

在駐臺北越南經濟文化辦事處阮孟韜先生的協助下，與越南大水鑊醫院取得聯繫，並在數度協商後雙方決定合作意向書內容。

藉由本次簽訂合作意向書，核研所研發的核醫藥物可藉由與大

水鏡醫院於臨床前試驗及藥物生產之經驗分享，後續其亦提及可在越南進行臨床試驗等合作意願，將有助於我國在越南開展核醫藥物市場，進而做為我國在南向市場的試金石。

伍、 主要發現與結論

本計畫為求我國核醫醫藥法規與 RCEP 核醫醫藥法規協和體系接軌，為此除了蒐集日本、印尼與東協 PPWG 組織的相關法規加以研究，藉由本研究中發現我國在穆斯林的佈署計畫與因應，日本的核醫藥法規的借鏡。

對於目前約占全球人口總數 25%(並預計至 2050 年將達到佔有全球三分之一的人口數)的穆斯林人而言，如何提早布局進入這每年高達幾兆的產業，是以我國政府亦已委託外貿協會於 2017 年 4 月成立「臺灣清真推廣中心」(Taiwan Halal Center)，加強我國業者開拓清真市場之力道。另新南向政策目標國家中之汶萊、巴基斯坦、印度和孟加拉等亦有龐大穆斯林人口，且在欠缺一致性之國際標準情況下，我國政府亦應建立重點國家之清真認證制度資料庫，以利業者掌握即時資訊。

雖目前東協各國對於核醫藥部分尚未有詳細的法規，不過在本計畫中對日本核醫藥法規的研究中發現，目前印尼 NADFC (National Agency of Drug and Food Control) 和日本厚生勞動省及醫藥品醫療機器總合機構(PMDA)已簽署條約，印尼將日本設為醫藥品簡略審查的對象國。

在蒐集日本與印尼的法規並彙整後，發現日本在核醫藥的法規

與審查制度和我國大致相同，都是由一個獨立的審查機構負責(日本是 PMDA，台灣是 CDE)，而由政府機構做為最後核發證照的單位(日本是 MHLW，台灣是 TFDA)。且對東協國家而言台灣的藥品有著絕對領先程度，並不輸給日本或是歐美先進國家，但因東協對台灣在法規上並未能如同日本一般有簽署簡易審查的合約，故在藥品的競爭上將會有一定的差異產生。在此望能藉由法規協和與政府的努力下能早日減少此差異。

藉由舉辦核醫藥物課程中，可讓更多的核醫藥物從業人員了解到國內外法規的差異性，進而使從業人員在以法規為前提下進行研發，必可減少不必要的浪費與更有效率進行。且在參訪國內審查藥政單位並了解審查程序同時，更加可以善用目前相關資源增加藥品開發的進程與效率。最後在與越南 CHO-RAY 醫院簽訂 MOU 後必定能加強我國與越南在核醫藥物研發與臨床應用的合作。

依本計畫執行的成果後，對於國內的核醫藥品未來的走向有以下三點建議，祈能使國內的核醫藥品發展達到更完善的境界。

1. 建立核醫藥品法規資料庫，蒐集各國核醫藥法規，並定期更新資料庫維護資料庫完整性。
2. 定期舉辦藥政人才交流訓練會議、藥政法規教育訓練課程、國內核醫藥品相關研討會以加強國內各藥廠橫向聯繫與藥政單位的縱向聯繫。

3. 藉由本次所簽署的合作意向書，加強與越南的聯繫，定期舉辦交流會議與交換人員進行深度交流，且可將目前已開發出的核醫藥物在越南進行臨床試驗，應用已知的醫院敲開東協的核醫藥大門。

陸、 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. 網站：日本厚生勞動署
5. 網站：日本PMDA
6. 網站：印尼NADFC
7. 網站：臺灣清真推廣中心
8. Concept Paper on The Development of Guidance on The Non-Clinical Evaluation of Radiopharmaceuticals.
EMA/CHMP/SWP/545959/2016.
9. Decristoforo and Schwarz, Radiopharmacy : regulations and legislations in relation to human applications. Drug Discov Today Technol. 2011 Summer;8(2-4) : e71-7.
- 10.Guidance for Industry : Developing Medical Imaging Drug and Biological Products Part 1 Conducting Safety Assessments.
USFDA/CDER/CBER, Guidance for Industry, 2004/06.
- 11.Guidance for Industry : Nonclinical Evaluation of Late Radiation Toxicity of Therapeutic Radiopharmaceuticals. USFDA/CDER, Guidance for Industry, 2011/11.
- 12.Guidance for Industry : Radiopharmaceutical Diagnostic Drugs : Nonclinical Study Recommendations. USFDA/CDER, Draft Guidance for Industry, 2017/09.
- 13.International Commission on Radiological Protection. ICRP publication 62 : radiological protection in biomedical research, annals of the ICRP, vol 22/3. Oxford, UK : Pergamon; 1993.

14. Points to Consider : Preclinical and Clinical Studies with Radiopharmaceuticals. PZL000_00_008d_MB/V01/bg, stb, its/dts/08.03.10, Swissmedic.
15. Radiopharmaceuticals. EMA, EMEA/CHMP/QWP/306970/2007.
16. 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.
17. Dr Noriah Jamal & Dato' Dr Rehir Dahalan , Radiation Protection and Performance Evaluation of PET-CT Imaging. 2010 Sep.

附錄

附錄一	FDA 藥字第 1071403887 號公告	……附錄第 1 頁
附錄二	修正條文對照表	……附錄第 22 頁
附錄三	放射性醫藥品的製造及使用規則	……附錄第 24 頁
附錄四	放射性醫藥品基準	……附錄第 56 頁
附錄五	放射性醫藥品基準解說書	……附錄第 138 頁
附錄六	亞太核醫法規訓練課程講義	……附錄第 138 頁