



# 核醫放射性藥品非臨床藥毒理 研發策略指導原則

第一版

中華民國 108 年 11 月 20 日

財團法人醫藥品查驗中心 著

## 目錄

1. 緒論 .....	1
1.1. 目的 .....	1
1.2. 背景說明 .....	1
1.3. 適用範圍 .....	1
1.4. 一般原則 .....	2
2. 「無放射性部分」之非臨床藥毒理評估 .....	2
2.1. 基本考量 .....	2
2.2. 「無放射性部分」的變更為已知或僅細微變更之新核醫放射性藥品 .....	3
2.2.1. 藥理學 .....	3
2.2.2. 藥物動力學 .....	4
2.2.3. 毒理學 .....	4
2.3. 以微劑量投予之新核醫放射性藥品的非臨床藥毒理評估策略 .....	4
2.3.1. 藥理學 .....	5
2.3.2. 藥物動力學 .....	5
2.3.3. 毒理學 .....	5
2.4. 單次投予具次藥理活性或藥理活性劑量之新核醫放射性藥品的非臨床藥毒理評估策略 .....	6
2.4.1. 藥理學 .....	6
2.4.2. 藥物動力學 .....	6
2.4.3. 毒理學 .....	6
2.5. 重覆投予之新核醫放射性藥品的非臨床藥毒理評估策略 .....	7
2.5.1. 藥理學 .....	7
2.5.2. 藥物動力學 .....	7
2.5.3. 毒理學 .....	7
3. 輻射毒性之非臨床藥毒理評估 .....	8
4. 非臨床試驗優良操作規範 .....	9
5. 參考文獻 .....	9
6. 中英詞彙對照表 .....	10

本指導原則主要係參考歐盟公告之核醫放射性藥品非臨床發展應用指引草案<sup>(1)</sup>以及美國發布之相關指引所編撰，僅代表醫藥品查驗中心 (Center for Drug Evaluation, CDE) 對此議題的當前想法，非政府機關所發佈之法規。凡涉及政策方向及法規解釋與適用，仍應依衛生主管機關之指示為準。

若對此指導原則有任何疑問，歡迎來信寄至電郵 [feedbackbox@cde.org.tw](mailto:feedbackbox@cde.org.tw)

## 1. 緒論

### 1.1. 目的

本指導原則之目的係提供有關核醫放射性藥品在非臨床藥毒理研發策略上，符合當前國內法規與國際標準之建議，使此類藥品之開發者在規劃非臨床藥毒理試驗時能有所依循，並得以獲得充足的非臨床藥毒理資訊，以支持此類藥品人體臨床試驗之申請或上市查驗登記。

### 1.2. 背景說明

我國與核醫放射藥品開發相關法規，乃有民國 88 年公告之「核醫放射性藥品審查基準<sup>(2)</sup>」以及「核醫放射性藥品臨床試驗基準<sup>(3)</sup>」。此二基準係參考美國於 1981 年公告之「Guidelines For the Clinical Evaluation of Radiopharmaceutical Drugs」所訂定，然而美國已於 2004 年廢除該指引，並於同年以「Guidance for Industry: Developing Medical Imaging Drug and Biological Products Part 1: Conducting Safety Assessments」取而代之。在此之後，各醫藥先進國家或國際組織亦陸續提出核醫放射性藥品的相關指引或基準，顯示國際間對此藥品領域之重視。其中，歐盟於 2018 年 11 月預告了「Guideline on the non-clinical requirements for radiopharmaceuticals」草案<sup>(1)</sup>，詳述了此類藥品在非臨床藥毒理部分的要求及評估原則。本指導原則即參考此草案及 USFDA 發布之相關指引，歸納整理核醫放射性藥品在非臨床藥毒理部分的可能研發策略及評估原則。

### 1.3. 適用範圍

依據「核醫放射性藥品審查基準」，核醫放射性藥品為以具有放射活度之物質使用於人體內，經生體分佈之後，可被用來診斷、監測、治療或緩解疾病等具醫療效能之藥品或生物製劑<sup>(2)</sup>。結構上，核醫放射性藥品係由「無放射性部分」與「放射性部分」所構成。本指導原則針對「無放射性部分」以及「癌症治療用核醫放射性藥品之放射性部分」提供非臨床藥毒理研發策略之建議；另外，本類藥品亦

須遵循我國「原子能法」、「游離輻射防護法」及其他相關法規之規範。

## 1.4. 一般原則

核醫放射性藥品除了其放射性標記之外，其「無放射性部分」可能具有複合結構與組成多元等特性，因此在執行核醫放射性藥品的人體臨床試驗與藥品查驗登記之前，仍須採取與其餘類型藥品相同之原則進行「無放射性部分」的非臨床藥毒理評估，這些原則可見於 ICH M3(R2)<sup>(4)</sup>、ICH S6(R1)<sup>(5)</sup>與 ICH S9<sup>(6)</sup>等非臨床藥毒理規範。

當核醫放射性藥品用於診斷與／或監測，且已有大量的人體使用經驗（例如，國外已核准之核醫放射性藥品）時，或許得以學術文獻支持該藥品臨床試驗之進行，惟文獻與申請案所用的核醫放射性藥品結構須完全相同，且其製程與放行標準亦須相當，文獻內容應包含該核醫放射性藥品之療效與安全性相關資訊。申請時，除了應檢附相關文獻全文之外，亦應綜合整理文獻內容與其他可得之相關資料，以利該核醫放射性藥品之療效與安全性評估。

本指導原則之編撰係依據當前我國及國際間對於核醫放射性藥品的一般性法規考量；然而，有鑑於此藥品領域之快速發展，現行的法規未必全然適用。因此，鼓勵此類藥品之開發者，可在各研發階段針對其研發策略或相關法規擬定具體議題，適時地與法規單位進行諮詢。

## 2. 「無放射性部分」之非臨床藥毒理評估

### 2.1. 基本考量

一般而言，核醫放射性藥品進入人體試驗之前，即須提供「無放射性部分」之藥理學與一般毒理學資料，亦須有適當的藥物動力學（特別是動物體中之分佈等資訊）與輻射劑量學資料以支持人體試驗之設計。而其他安全性試驗資料，則應在核醫放射性藥品暴露於大量受試者之試驗（例如第三期臨床試驗）前提供。然而，依核醫放射性藥品的特性或潛在風險程度，衛生主管機關可提前或要求額外的非臨床藥毒理資料。此外，可使用不具放射活度之藥品(cold pharmaceutical)探討「無放射性部分」的非臨床藥毒理特性。

針對下述只須提供部分證據的特殊情境，開發者可考慮採用較針對性的非臨床試驗規劃（意即可適度縮減），以補足「無放射性部分」所需的非臨床藥毒理資訊：

#### — 核醫放射性藥品之放射性核種變更：

某已知的核醫放射性藥品，其「無放射性部分」已有多次臨床試驗經驗，甚至與其他放射性核種搭配的情況下已獲得上市許可。而此新的核醫放射性藥品，僅變更其放射性核種。

在此情況下，兩者的「無放射性部分」無任何改變，申請者可提供支持該已知核醫放射性藥品「無放射性部分」的非臨床試驗結果，並說明用其支持新

核醫放射性藥品「無放射性部分」的合理性，以支持新核醫放射性藥品「無放射性部分」的非臨床藥毒理評估。若新核醫放射性藥品（僅核種不同）的申請者與先前核醫放射性藥品相同，或是新核醫放射性藥品（僅核種不同）的申請者已徵得先前核醫放射性藥品申請者之同意，則可直接引用先前核醫放射性藥品的申請文件。此外，亦可引用文獻或其他公開資料，但所引用之資料須具備良好的科學品質且申請者應說明引用文獻或資料的合理性。此類情況下，可能仍須以較彈性但針對性的方式，評估新的核醫放射性藥品是否在安全性資訊上仍有缺漏，尤其應著重於新核種引發的藥理作用。

— **已知的無放射性藥品添加放射性核種：**

仍須提供資料證明以放射性核種取代既有之無放射性原子後，該藥品整體之藥理性質並未產生顯著改變。

**核醫放射性藥品「無放射性部分」最低程度之改變：**

這類情況可以是為了改善既有核醫放射性藥品之穩定性，小幅度改變了胜肽成分的胺基酸序列，或小幅度改變該藥品「無放射性部分」之分子結構。

在此情況下，新核醫放射性藥品與原藥品結構近似，而為了允許使用較精簡的非臨床規劃，新核醫放射性藥品的申請者應橋接原核醫放射性藥品的非臨床試驗數據，並闡明在藥理和安全性方面可能發生的變化。

依據 ICH M3(R2)，若藥品是以微劑量法投予，以單一物種（齧齒類）執行一項精簡的非臨床試驗，可能即足以評估其安全性。由於上述情況可能還存有其它的特殊性，有可能一項精簡的非臨床試驗即已足夠。例如，以核醫放射性藥品治療癌症時，即使所使用劑量超過微劑量，但相較於其輻射毒性，「無放射性部分」的毒性通常相對輕微。因此，「無放射性部分」所需之非臨床試驗資料量，係取決於風險—效益考量與人體「無放射性部分」的暴露程度。在這些情境下，亦有可能一項單一物種的非臨床試驗即已足夠。

## 2.2. 「無放射性部分」的變更為已知或僅細微變更之新核醫放射性藥品

針對「無放射性部分」的變更為已知或是僅細微變更之情境，若申請者無法提供與此類新核醫放射性藥品具有完全相同「無放射性部分」的其他藥品之申請文件或公開資訊，應考慮採用下述之非臨床評估策略。

### 2.2.1. 藥理學

當一個新的核醫放射性藥品係將某已知的核醫放射性藥品之「無放射性部分」作細微改變時，仍應對其「無放射性部分」進行適當的藥理特性分析；此分析重點應側重於該「無放射性部分」之作用目標／受體體外整體分析 (*in vitro*

target/receptor profiling)<sup>(註一)</sup>。此外，應針對「無放射性部分」之選擇性、專一性及次藥效學進行詳盡地評估。

雖然，大多數診斷用或治療用的核醫放射性藥品，其所能量測到的藥效通常都不是來自於「無放射性部分」。然而，仍期待申請者可提出支持該「無放射性部分」不具明顯藥理活性的適當資料<sup>(註二)</sup>。若未提出前述資料，即便只是微幅改變「無放射性部分」，申請者仍須針對未檢附體外／體內藥理學資料，提出合理的科學性解釋。

### 2.2.2. 藥物動力學

此類細微變更之核醫放射性藥品，應備齊體內安定性之資料；此外，應於一種相關物種之健康動物執行生體分佈合併輻射劑量學試驗中，進行徹底的評估，藉以發覺相較於已知的核醫放射性藥品，此類細微變更之核醫放射性藥品是否在生體分佈與目標器官存有任何差異。以核醫放射藥品而言，若合適，藥物動力學試驗可在疾病動物模式中執行，以支持此核醫放射藥品可以適當地到達目標區域或器官。

### 2.2.3. 毒理學

即便「無放射性部分」僅細微變更，毒理學的重點仍應著重於此細微變更的「無放射性部分」有生體分佈之目標器官，以及其殘留在人體導致未知毒性反應的可能性。一般而言，在單一物種單次給藥的生體分佈試驗中，合併量測毒性評估指標即已足夠。若輻射劑量學試驗結果顯示，此類核醫放射藥品的脫靶(off-target)結合之程度可能很低，或許可只進行目標器官的組織病理檢驗。

若於此類核醫放射藥品的探索性臨床試驗中，擬施用之劑量屬於 ICH M3(R2)之 Approach 1 或 Approach 2 所定義之微劑量（詳見 2.3.節），而且該「無放射性部分」可被證明不具有藥理活性，則可免除上述生體分佈試驗。

## 2.3. 以微劑量投予之新核醫放射性藥品的非臨床藥毒理評估策略

核醫放射性藥品之臨床試驗大多屬於探索性試驗。因此，通常都可應用 ICH M3(R2)內所描述之微劑量法。依 ICH M3(R2)之定義，所謂微劑量法可分為 Approach 1 及 Approach 2。Approach 1 中，所謂的微劑量係總劑量小於(或等於)

---

註一：此試驗資料除應針對預期之作用目標進行分析外，亦應廣泛地探討其餘受體、載體蛋白(transport protein)或其他分子是否為該藥品之潛在的脫靶(off-target)結合分子。

註二：針對「診斷用核醫放射性藥品」而言，當單次臨床使用劑量 1)  $\leq 100 \mu\text{g}$  (生物製劑為  $\leq 30 \text{ nmol}^{(7)}$ )「或」2)  $\leq 1/100^{\text{th}}$  藥理活性劑量(pharmacologically active dose, PAD)時，可將該無放射性部分之臨床使用劑量視為不具明顯藥理活性。針對「治療用核醫放射性藥品」而言，當單次臨床使用劑量 1)  $\leq 100 \mu\text{g}$  (生物藥品為  $\leq 30 \text{ nmol}^{(7)}$ )「且」2)  $\leq 1/100^{\text{th}}$  PAD 時，可將該無放射性部分之臨床使用劑量視為不具明顯藥理活性。其中，PAD 應由動物試驗之結果獲得。

100 µg，且總劑量小於（或等於）1/100<sup>th</sup>的「不造成任何不良反應的劑量(no observed adverse effect level, NOAEL)」同時小於（或等於）1/100<sup>th</sup>「藥理活性劑量(pharmacologically active dose, PAD)」；或 2) Approach 2 所規定之總累積劑量小於（或等於）500 µg 且最多給藥 5 次，每次均以藥品完全清除期（6 個或更多次實際或預測之半衰期）作為間隔，同時，每次劑量小於（或等於）100 µg 並每次小於（或等於）1/100<sup>th</sup> NOAEL 且小於（或等於）1/100<sup>th</sup> PAD。

由於生物藥品與小分子化合物之分子量差異甚大，且由於藥理學或毒理學反應通常由莫爾數決定，而非質量決定，因此，可接受依照莫爾數訂出超過 100 µg 之總劑量，但仍以 30 nmol 為上限<sup>(7)</sup>（生物藥品依 Approach 1 訂定劑量）。對半衰期較長之生物藥品而言，Approach 2 較不適用。

以下將略述新核醫放射性藥品依微劑量法投予時，新「無放射性部分」之非臨床試驗的最低要求。依目前的法規觀點，當新核醫放射性藥品採用相同給藥方案申請上市許可時，亦可使用以下所列之非臨床試驗評估策略。此評估策略適用於診斷用或治療用之核醫放射性藥品。在大多數情況下，ICH M3(R2)中的微劑量法 Approach 1 適用於診斷用核醫放射性藥品，因為其功能並非在於產生藥理反應，而且單次給藥之藥劑劑量極小。治療用之核醫放射性藥品可考慮以疾病動物模式執行輻射劑量學試驗，以支持藥品可適當地抵達作用區域／器官。

### 2.3.1. 藥理學

申請者應提供其「無放射性部分」不具明顯藥理活性之證據。申請者通常以作用目標／受體體外整體分析之試驗資料，即足以評估其「無放射性部分」之整體藥理學性質。

### 2.3.2. 藥物動力學

申請者應提供一項單劑量之生體分佈合併輻射劑量學試驗。另外，體內安定性、分佈與清除之資料，應足以評估臨床使用時組織與全身之放射量以及藥品在目標器官的分佈與持續性。若有相關，應一併提供該藥品的吸收與生物轉化之資料。

### 2.3.3. 毒理學

依 ICH M3(R2)之微劑量法 Approach 1，「無放射性部分」應有以臨床給藥途徑執行之延伸性單一劑量毒性試驗(extended single dose toxicity study)合併毒物動力學(toxicokinetics)之數據；依微劑量法 Approach 2 時，應執行為期至少 7 日之重覆劑量試驗，若有充足之科學性證據，可視個別情況縮短試驗日程。一般而言，無論採用 Approach 1 或 Approach 2，通常只須以單一物種（通常為啮齒類）進行試驗。

在延伸性單一劑量毒性試驗與重覆劑量毒性試驗中，須針對血液學、臨床化學、剖檢數據和組織病理學等進行完整評估。

一般而言，無須進行「無放射性部分」的基因毒性試驗。然而在特定情況下，例如，若有結構—活性關係(structure-activity relationship)之評估資料時，應於送審時提交相關資料。

## 2.4. 單次投予具次藥理活性或藥理活性劑量之新核醫放射性藥品的非臨床藥毒理評估策略

本章節將說明單次投予具次藥理活性（但高於 ICH M3(R2)之微劑量）或藥理活性劑量之新核醫放射性藥品時，新「無放射性部分」之非臨床試驗的最低要求。依目前的法規，當新核醫放射性藥品採用相同給藥方案申請上市許可時，亦可使用以下所列之非臨床試驗評估策略。此評估策略適用於診斷用與治療用之核醫放射性藥品。治療用之核醫放射性藥品可額外考慮以疾病動物模式執行輻射劑量學試驗，以支持藥品可適當地抵達作用區域／器官。

### 2.4.1. 藥理學

申請者應提供「無放射性部分」是否具明顯藥理活性之資料。申請者通常以作用目標／受體體外整體分析之試驗資料即足以對「無放射性部分」之整體藥理學性質進行評估。

### 2.4.2. 藥物動力學

申請者應提供一項單劑量生體分佈合併輻射劑量學試驗。另外，體內安定性、分佈與清除之資料，應足以評估臨床使用時組織與全身之放射量以及藥品在目標器官的分佈與持續性。若有相關，應一併提供該藥品的吸收與生物轉化之資料。

### 2.4.3. 毒理學

一般而言須以臨床給藥途徑於啮齒類與非啮齒類動物執行延伸性單一劑量毒性試驗，該試驗應包含毒物動力學、血液學、臨床化學、剖檢數據和組織病理學等做為評估毒性之指標。若需要評估局部耐受性，亦應納入延伸性單一劑量毒性試驗中同時進行評估。此外，ICH S7A<sup>(8)</sup>所規範之安全性藥理標準核心試驗可合併於延伸性單一劑量毒性試驗執行。

若此類藥品之「無放射性部分」不是生物藥品，則「無放射性部分」應執行 Ames 試驗以評估其基因毒性測試。



## 2.5. 重覆投予之新核醫放射性藥品的非臨床藥毒理評估策略

此類藥品無論做為診斷用或治療用，所須之非臨床資料基本上並無差異。當此類藥品用於癌症治療時，若符合 ICH S9 所訂定之特定情況，則須一併參考 ICH S9 之規範。

### 2.5.1. 藥理學

申請者應提供「無放射性部分」是否具明顯藥理活性之資料。申請者通常以作用目標／受體體外整體分析之試驗資料即足以對「無放射性部分」之整體藥理學性質進行評估。

### 2.5.2. 藥物動力學

申請者應執行一項單劑量生體分佈合併輻射劑量學試驗。另外，體內安定性、分佈與清除的資料應以評估臨床使用時組織與全身之放射量以及藥品在目標器官的分佈與持續性。

### 2.5.3. 毒理學

當新核醫放射性藥品在未完全清除之情況下以重覆劑量方式給藥，申請者應遵循 ICH M3(R2)之規範對其「無放射性部分」進行評估。

當兩次給藥之間隔足以使此類藥品自體內清除時，應以與臨床相同的給藥途徑於啮齒類與非啮齒類動物執行延伸性單一劑量毒性試驗合併毒物動力學、血液學、臨床化學、剖檢數據和組織病理學等做為評估毒性之指標。若需要評估局部耐受性，亦應納入延伸性單一劑量毒性試驗中同時進行評估。此外，安全性藥理標準核心試驗可合併於延伸性單一劑量毒性試驗執行。若此類藥品之「無放射性部分」並未在臨床擬使用劑量下顯現出明顯藥理活性，則僅使用一種物種（通常為啮齒類）進行前述之毒理試驗即已足夠。若此類藥品之無放射部分不是生物藥品，則應以無放射部分執行 Ames 試驗。當此類藥品用於癌症治療且符合 ICH S9 所規範之晚期癌症(advanced cancers)時，可不執行 Ames 試驗。若此類藥品帶有高放射性與長半衰期之放射性核種(如抗癌藥物)，則可免除致癌性與生殖毒性測試，因為目前已知這些產品的放射性會損害 DNA 而導致致癌性與生殖毒性。然而，此類產品之仿單須載明相關之風險。除非當放射性核種所產生的輻射量低但療程的長度可能造成「無放射性部分」對致癌性與生殖毒性造成疑慮，否則通常不必單獨針對「無放射性部分」執行生殖毒性與致癌性試驗。

### 3. 輻射毒性之非臨床藥毒理評估

治療用核醫放射性藥品所產生出的放射線，除了可達到預期的藥理作用，也可能導致器官或組織的傷害，因此申請者應針對其輻射毒性進行非臨床藥毒理之評估。然而，治療用核醫放射性藥品大多使用於癌症，且放射活度較診斷用核醫放射性藥品強出許多，所造成輻射毒性之風險亦相對較高。因此，本章節主要將以治療癌症之核醫放射性藥品為對象，說明其輻射毒性的非臨床藥毒理評估策略(9,10)。

通常在投予此類藥品的數天或數周內，細胞汰換快速之器官或組織(例如：骨髓、表皮、小腸和口咽黏膜等)即會顯現出輻射傷害之症狀(例如：骨髓衰竭、皮膚脫屑、噁心、嘔吐和腹瀉以及口腔黏膜炎等)，而這些傷害通常侷限在該器官或組織，並且可逐漸自行回復，這種類型的輻射傷害稱為早期(或急性)輻射毒性。然而，在細胞汰換速度緩慢的器官或組織(例如：腦、脊髓、心臟、肺臟、肝臟、腎臟、骨骼和膀胱等)，輻射所造成的傷害可能潛伏數月至數年後才會顯現出症狀(例如：腦壞死、癱瘓、心包和心肌纖維化伴左心室衰竭、間質性肺炎和肺纖維化、肝或腎功能衰竭、骨質疏鬆症和出血性膀胱炎等)，而且這些傷害通常會逐漸惡化且不可回復，而遭受此類傷害的器官或組織，在潛伏期間仍可保有相對正常的功能。這種類型的輻射傷害則稱為晚期輻射毒性。

由於早期輻射毒性於給藥後的短時間內即會顯現，因此可以用毒性出現的時間與放射線暴露時間的接近程度，做為該核醫放射性藥品是否會導致特定併發症或不良反應之重要判斷依據。此類早期輻射毒性於臨床試驗時很快即會顯現，若有需要，可以及早變更該臨床試驗，甚至直接終止。相對地，晚期輻射毒性在給藥後數月或數年才會顯現，需要長期追蹤接受治療之患者才得以發覺。然而，在人體中進行晚期輻射毒性之研究有違倫理，因此評估此類晚期輻射毒性的最佳方法即是以非臨床試驗來進行探討。

一般而言，若在人體臨床試驗所用之劑量為未達輻射藥理活性之示蹤劑量，藉由動物生體分佈的試驗資料，再搭配各器官特有之輻射毒性相關知識，即足以說明此臨床階段之核醫放射性藥品的輻射毒性。因此，除了動物體內分佈試驗之外，此階段臨床試驗的送件資料中應包括其可能分佈器官特有之輻射毒性相關文獻。另外，為了提供更多輻射毒性相關之資訊，申請者應考慮在動物生體分佈試驗之試驗設計中，加入安全性觀察項目(例如：臨床症狀、體重、血液學與血清生化學等)。

原則上，當臨床試驗的輻射劑量具有藥理活性時(例如，第二期劑量遞增臨床試驗)，在臨床試驗開始之前，即應完成晚期輻射毒性之非臨床試驗，此非臨床試驗通常在單一物種中執行即已足夠，且無須找出 NOAEL。給藥期的長短可依循 ICH S9 的建議，一般而言，用於治療晚期癌症的藥品，通常給藥期 3 個月的非臨床試驗即足以支持其上市申請；然而，由於晚期輻射毒性之特性，通常須在給藥後對試驗動物進行至少為期 1 年的監測，方可合理估計晚期輻射毒性所引發特

定不良反應之發生率。

或者，申請者可進行動物生體分佈、人體輻射劑量學試驗資料，以及晚期輻射毒性之文獻內容之整合分析，若可得到晚期輻射毒性充足的整體評估，則無須進行該藥品晚期輻射毒性的非臨床試驗。

#### 4. 非臨床試驗優良操作規範

依據民國 103 年「藥品非臨床試驗安全性規範（第五版）」<sup>(11)</sup>，藥品非臨床安全性試驗（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)。因此，執行「無放射性部分」的樞紐性非臨床安全性試驗時，應符合 GLP。

然而，考量核醫放射性藥品具有放射性之特性，當以核醫放射性藥品執行非臨床試驗（特別是生體分佈合併輻射劑量學試驗之藥物動力學研究）時，可能無法完全達成 GLP 之要求，但原則上，仍應盡可能依照預先規劃之試驗計畫書執行試驗，並對試驗操作、結果與數據做真實且完整的記錄與保存。

當用於支持安全性之試驗無法遵循 GLP 時，須針對該試驗無法遵循 GLP 之理由、項目，以及對於該試驗數據可靠性之影響等，提出符合科學邏輯之說明。

#### 5. 參考文獻

- (1) Guideline on the non-clinical requirements for radiopharmaceuticals (Draft). EMA/CHMP/SWP/686140/2018.
- (2) 行政院衛生署：核醫放射性藥品審查基準（民國 88 年）
- (3) 行政院衛生署：核醫放射性藥品臨床試驗基準（民國 88 年）
- (4) ICH M3(R2) Guideline: Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals; June 2009.
- (5) S6(R1) Guideline: Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals; June 2011.
- (6) ICH S9 Guideline: Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals; October 2009.
- (7) Microdose Radiopharmaceutical Diagnostic Drugs: Nonclinical Study Recommendations Guidance for Industry. USFDA. 2018.
- (8) ICH S7A: Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals; November 2000.
- (9) Guidance for Industry: Nonclinical Evaluation of Late Radiation Toxicity of Therapeutic Radiopharmaceuticals. USFDA. 2011.
- (10) Oncology Therapeutic Radiopharmaceuticals: Nonclinical Studies and Labeling

Recommendations Guidance for Industry. USFDA. 2019.

(11) 衛生福利部食品藥物管理署：藥品非臨床試驗安全性規範（第五版）（民國103年）

## 6. 中英詞彙對照表

Cold pharmaceutical: 不具放射活度之藥品形式

Extended single dose toxicity study: 延伸性單一劑量毒性試驗

Good laboratory practice (GLP): 非臨床試驗優良操作規範

In vitro target/receptor profiling: 作用目標／受體體外整體分析

No observed adverse effect level (NOAEL): 不造成任何不良反應的劑量

Off-target: 脫靶

Pharmacologically active dose (PAD): 藥理活性劑量

Structure-activity relationship: 結構—活性關係

Toxicokinetics: 毒物動力學