

國際醫藥法規新知

- ◆ 分散式製造之應用現況與國際法規發展趨勢 p.1-17
- ◆ 輔助診斷阿茲海默症之檢測試劑發展現況及上市法規考量 p.18-31

國際醫藥聞新知

- ◆ 歐盟 EMA 於 2025 年 12 月發表「放射性藥品品質指引」草案 p.32-36
- ◆ 美國 FDA 發布《貝氏方法學應用於藥品與生物製劑臨床試驗》指引草案 p.37-39
- ◆ 美國 FDA 公告《Clinical Decision Support Software》指引 p.40-41

國內醫藥法規重要政策

- ◆ 衛生福利部公告臺灣再生醫療製劑輔導專案 p.42-43
- ◆ 衛生福利部公告西藥查驗登記審查費收費標準修正草案 p.44

分散式製造之應用現況與國際法規發展趨勢

黃蕙華¹

前言

自工業革命以來，製藥業長期採行大規模集中式製造模式，透過現代化工廠與機械化生產技術實現低成本量產，並確保藥品品質的一致性與再現性。然而，該模式高度依賴複雜的全球供應鏈與專用化生產設備，對原料運輸與成品配送具高度依賴性，彈性有限，其供應鏈脆弱性在新冠疫情期間因需求激增與物流中斷而明顯暴露，突顯傳統集中式製造模式的侷限性。

在此背景下，分散式製造逐漸受到關注。分散式製造係指將生產活動分布於多個製造場所，通常採用可重組調整之模組化生產系統，具備高度彈性與適應性，因而被視為因應緊急藥品需求的有效策略，特別適用於公共衛生危機、自然災害或戰地醫療等情境^[1]。此外，隨著創新藥品具短架儲期特性，並朝向高度個人化方向發展，部分藥品須於醫療機構內或鄰近場域進行小批量製備，以回應個人化醫療需求，使分散式製造亦成為推動再生醫療²與精準醫療³發展的重要製造模式之一^[1,2]。

以自體嵌合抗原受體 T 細胞 (chimeric antigen receptor, CAR-T) 治療為例，除高昂治療費用 (每位患者平均約 40 萬美元) 外，集中式製造場所產能不足及低溫運輸 (低於 -120°C) 所衍生的技術與物流挑戰，成為限制其推廣與普及的重要因素^[3]。研究顯示，現行集中式製造產能已難以滿足全球需求，亟需擴充生產能力^[4,5]。然而，自體 CAR-T 細胞製劑具高度個人化特性，每批次僅適用於單一患者，無法透過傳統批量放大 (scale-up) 策略提升產量，且其供應鏈須在極低溫條件下進行活細胞運輸，進一步提

¹財團法人醫藥品查驗中心 藥劑科技組

²這一類藥品在我國與美國稱為再生醫療 (regenerative medicine therapies)^[31]，在歐盟與英國稱為先進治療藥物 (advanced therapy medicinal products, ATMP)^[32]。

³依據美國 FDA 定義，精準醫療 (precision medicine)，有時也稱為個人化醫療 (personalized medicine)，是一種根據人們的基因、環境和生活方式的差異來製定疾病預防和治療方案的創新方法^[33]。

高製程複雜度與成本。因此，自體 CAR-T 細胞治療特別適合採用在地化、分散式製造模式，以提升產能、簡化物流流程並縮短製程週期^[6,7]。部分研究亦指出，分散式製造在非營利學術或研究機構進行細胞製造時，具有降低成本與提升整體效率之潛力^[7,8]，有助於提升 CAR-T 治療之可近性與可負擔性。

目前，各國衛生主管機關正積極評估此一新興分散式製造模式，並嘗試將原適用於集中式製造的管理與監管原則，延伸至多元化的非集中式生產情境。本文將介紹分散式製造的應用模式及其國際法規發展趨勢，期能為我國未來引進與推動分散式製造提供參考方向與政策建議。

應用

一、模組化系統(modular systems)

模組化系統，係指經特殊設計且可互相連結之單元操作模組所組成的生產系統。透過不同模組的組合與配置，此一製造方式可依生產產品項目實際需求，彈性調整製程配置。此外，模組化單元具備可拆卸、可運輸及可重新組裝之特性，使其能於不同生產場域間快速移轉，提升製造設施的部署彈性^[9]。

模組化製造的代表性案例為 BioNTech 於盧安達啟用之基加利 mRNA 疫苗製造廠。該製造廠配置兩個高度數位化的 BioNTainer 模組，其中原料模組負責 mRNA 的製造、純化與濃縮，製劑模組則負責後續製劑生產。每一模組由 6 個符合 ISO 規格 2.6 m × 2.4 m × 12 m 大小的貨櫃單元組成，兩個模組合計佔地約 800 平方公尺，年產能可達 5,000 萬劑，並可依需求生產多種疫苗產品^[10,11]。

二、便攜式系統(highly portable systems)

便攜式系統之核心特點在於高度微型化，旨在將製造系統作高度整合且微型化設計，以利搬運。理想的便攜式系統應具備高度機動性，可配合臨床需求彈性移動至不同據點進行藥品生產，並能依製程需求進行模組化重組，使單一系統具備生產多種藥品或生物製劑之潛力^[9]。

目前多個研究團隊正積極投入便攜式製造系統之開發。在小分子藥品製造方面，已經可以將傳統小分子藥品的化學合成、純化及製劑製程，轉化為端對端 (end-to-end) 的連續性模組化小型製造系統^[12-14]。在生物製劑製造方面，則可利用冷凍乾燥無細胞蛋白質表達系統 (lyophilized cell-free protein expression system)，生產蛋白質^[15-16]。又以專為極端環境（如戰場）設計之生物藥品依需求生產系統 (biologically derived medicines on-demand system) 為例，該系統利用中國倉鼠卵巢細胞萃取物產製多種蛋白藥物，而其設備體積僅約手提箱大小，展現高度製程整合能力^[17]。

三、3D 列印

除了將傳統製藥製程微小化、連續化及模組化之外，另一發展方向是 3D 列印。3D 列印技術允許使用相同的設備，並透過最少的操作變化，生產具有不同活性成分、控釋特性、體積大小與藥物負載的藥品。隨著技術進步，未來自動化的 3D 列印系統有望在醫院、藥局甚至病人家中，隨時隨地生產高品質的個人化藥品^[2]。

Sundarkumar 等人所建立的按需噴墨平台 (drop-on-demand platform) 即是運用 3D 列印技術，結合模組化、連續操作和即時監控能力的小型藥品生產平台。該平台能夠生產多種劑型，包括錠劑、膠囊、可食用薄膜和迷你錠等，並透過將含有主成分的配方墨水液滴精確列印到惰性基材上，以控制劑量^[18]。

四、自動化細胞製造系統

目前市面上已有多款自動化細胞製造系統，例如由 GSK 與 Miltenyi Biotec 聯合開發之 CliniMACS Prodigy。該系統屬整合式全封閉自動化製造平台，採一體化設計，使多數製造程序均得於封閉系統中完成，有效降低微生物、微粒或交叉污染之風險，並容許於背景環境等級較低之潔淨區 (cleanroom) 進行操作。研究顯示，該系統藉由精密之製程參數管控，已證明於多個分散式製造據點同步運作時，具備高度之再現性與可重複性 (repeatability)，符合臨床應用及商業化製造之相關法規要求^[19]。

CliniMACS Prodigy 現已廣泛應用於臨床試驗用藥之製造。以 Zamto-cel (CD20/CD19 雙特異性 CAR-T 自體細胞治療製劑) 之臨床開發為例，歐美多家醫療

機構同步利用該系統於臨床現場完成 Zamto-cel 細胞製劑之製造，並且未經冷凍保存下即時回輸予受試者。其第二期臨床試驗期中報告顯示，Zamto-cel 在治療復發或難治之瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (R/R DLBCL) 方面，展現良好之療效潛力^[20]。

國際法規發展趨勢

目前各國醫藥品主管機關在新興細胞/基因產品的製造管理議題，在於如何於多據點或非集中式製造情境下，仍維持一致之品質管理與法規責任歸屬。以下將以於 2025 年施行之英國分散式製造修正法案為主軸作介紹，並概述歐盟及美國相關制度發展情形，以說明國際分散式製造之法規發展趨勢。

英國

制度發展階段

英國為目前全球首個完成分散式製造立法的國家。2025 年 7 月施行之《2025 年人類藥品 (修正) (模組化製造與照護點製造) 條例》(Human Medicines (Amendment) (Modular Manufacture and Point of Care) Regulations 2025)，係透過修正既有之《2012 人類藥品條例》(Human Medicines Regulations 2012)及《2004 年人類臨床試驗用藥條例》(Medicines for Human Use (Clinical Trials) Regulations 2004)，建構適用於分散式製造模式之管理制度^[21]。

定義與分類

雖然分散式製造一詞並未直接於修正案條文中定義，但英國藥品及醫療產品管理局 (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) 於相關指引中，將模組化製造 (modular manufacture, MM) 與照護點製造 (point of care, POC) 統稱為分散式製造 (decentralised manufacture)。分散式製造允許藥品於病患所在地點或其鄰近處生產。MHRA 並依據可能之製造應用情境，對分散式製造提出以下分類說明^[22,23]。

一、模組化製造

法條定義：

- 模組化製造藥品 (MM medical product) 為基於部署 (deployment) 之考量，經主管機關認定有必要或適當時，須於模組化單元中進行製造或組裝之藥品。
- 模組化單元 (modular unit) 係指一種可移動 (relocatable) 的製造單元。

模組化製造適用於下列情境：

- 需高度配合病患治療時程之產品，例如個人化癌症免疫治療，其製造流程必須與病患接受治療前之準備過程緊密銜接。
- 疫情初期疫苗之供應情境，尤其在充填與包裝 (fill-finish) 產能有限和/或產品儲存條件嚴苛以及區域性製造能力不足的情況下。

二、照護點製造

法條定義：

- 照護點製造藥品 (POC medical product) 為基於製造方法、架儲期、成分特性，或給藥方式與途徑之考量，僅能於藥品實際使用或給藥地點，或其鄰近場域完成製造之藥品。
- 照護點場所 (POC site) 係指供照護點製造藥品執行其製造或組裝作業之特定場域。

上述定義可適用於藥品製造流程中的任何階段，亦可適用於中間產品；當基於臨床或品質考量 (例如架儲期過短、製造方式、穩定性、成分性質或給藥途徑等因素)，必須於病患附近完成製造時，即屬即時臨床端製造之範疇。

照護點製造適用於下列情境：

(一) 行動式照護點製造 (POC – mobile)

由醫療機構透過委外或契約方式引進可移動之製造單元，以滿足間歇性或偶發性的臨床

製造需求。

(二) 醫療機構照護點製造 (POC – healthcare establishment)

僅能於手術過程中，或病患於醫療機構內接受特定醫療處置時，即時完成製造並隨即使
用之產品。

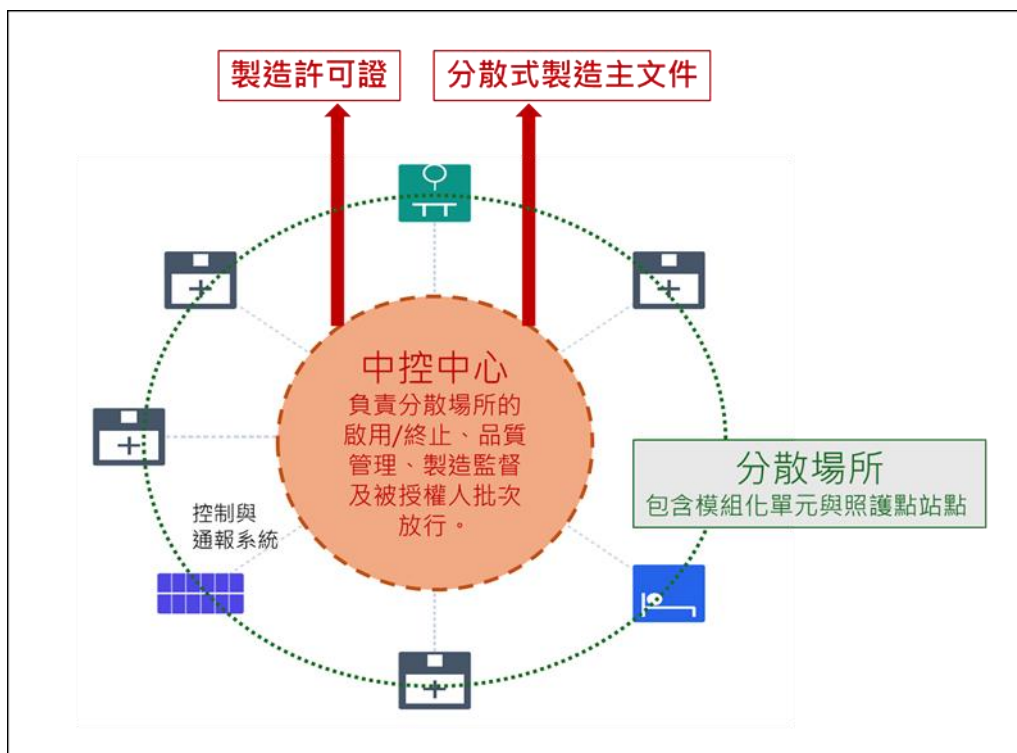
(三) 居家照護點製造 (POC – home)

產品先製造至中間階段，並以具穩定性的型態存放於病患家中，待取得臨床授權後，再
透過專用製造設備完成最終製程。

管理架構

樞紐與分支 (hub-and-spoke) 模式

如圖一所示，在樞紐與分支的管理模式下，整體品質系統與監督管理由一處位於樞紐位



圖一 英國分散式法規架構示意圖

置之中控中心 (control site) 負責，而實際製造活動則於多個分散場所 (即模組化單元或照護點站點) 執行。中控中心須承擔相當於一般製造場所之法規責任，包括品質管理、製造監督及合格人員 (qualified person) 批次放行，但不必實際執行製造作業。主管機關原則上以中控中心作為優良製造規範 (good manufacturing practice, GMP) 現場查核的主要對象，並得視需要對分散場所進行抽查^[24]。

分散式製造主文件 (decentralised manufacturing master file)

製造許可證 (manufacturing authorisation) 僅須登載中控中心地址，分散場所則透過分散式製造主文件進行管理與核准。分散式製造主文件作為分散式製造架構運作之核心動態文件，由中控中心負責建立與維護更新，其內容包含以下兩大部分^[25]：

一、製程管理資訊

- 分散場所清冊：列明所有參與製造之據點。
- 分散場所異動程序：包含分散場所之啟用、暫停及終止運作之標準作業程序。
- 監督機制：中控中心對各分散場所之品質監督與查核機制。
- 聯繫與通報機制：包含緊急聯絡資訊及各分散場所向中控中心通報疑似藥物不良反應或特定關注事件之機制與流程安排。

二、產品資料 (依通用技術文件 CTD 格式)

- 產品描述與製造方法
- 品質控制策略
- 關鍵製程參數 (critical process parameter, CPP) 與關鍵品質屬性 (critical quality attribute, CQA) 與控制限值之合理性說明：對於照護點製造藥品，其控制策略可能仰賴經證實與品質相關之替代製程參數 (surrogate process parameters)。因此，申請人應提供詳盡之製程開發與產品特性科學評估資料，以支持 CPP、CQA 及其控制限值設定之合理性。

- 製程驗證資料
- 可比性計畫 (comparability protocols)：記錄如何評估所有分散場所關鍵品質屬性可比性的方法，包括控制標準和限值的合理性說明以及關鍵製程參數的識別。

綜上所述，英國《2025 年人類藥品（修正）（模組化製造與照護點）條例》為模組化製造與照護點製造的管理架構，提供充分的法律效力。另透過核發特定類型之製造許可，以及導入分散式製造主文件制度，並強化品質系統之集中管理，確保相關製造活動符合既有法規及 GMP 之要求。

歐盟

制度發展階段

歐盟將分散式製造概念納入 2023 年提出之修正提案《關於人用藥品之聯辦法規，並廢止指令 2001/83/EC 與 2009/35/EC》(Proposal for a Directive of the European Parliament and of the Council on the Union code relating to medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/83/EC and Directive 2009/35/EC) 中^[26]。目前該提案仍處立法審議程序，尚未正式施行。

定義與分類

與英國依製造需求（如 MM 或 POC）進行分類之作法不同，歐盟將分散式製造（decentralised manufacturing）定義為一種因應新醫療趨勢（如極短效期、高度個人化藥品）的操作模式。該模式強調製造活動必須脫離傳統的大規模集中式架構，改以在鄰近病人端（in close proximity to the patient）之地點執行藥品製造或檢驗。

管理模式

歐盟採行以風險為基礎且具彈性之管理原則，使既有制度得以延伸適用於分散在多處不同場地的製造與檢測。歐盟提案主要修改方向如下：

- 行政程序簡化：僅中控中心(central site)須取得製造許可(manufacturing

authorisation) · 分散場所(decentralised sites)無須單獨取得製造許可。

- **品質責任集中化**：由控制中心及其合格人員負責監督並確保所有分散場所的製造活動均符合 GMP 與上市許可要求。
- **透明化與資料庫管理**：透過聯合資料庫 (Union database) 完成分散場所與控制中心之關聯登記，以利追蹤管理。
- **跨國協作機制**：明定由分散場所所在地之成員國主管機關負責監督分散場所的生產製造，並與控制中心所屬之主管機關相互配合。

總體而言，歐盟提案以既有藥品法規為基礎進行調整，而非建立獨立管理類型。

美國

制度發展階段

美國目前尚未提出分散式製造之正式法規修正案，相關概念主要係於先進製造評估架構 (framework for regulatory advanced manufacturing evaluation, FRAME) 下，透過討論文件與政策規劃逐步發展，包括 2022 年發布之文件《Distributed Manufacturing and Point-of-Care Manufacturing of Drugs》^[27]，以及 2023 年之《Distributed Manufacturing of Drugs: Stakeholder Feedback and Action Plan》報告^[28]。

定義、分類與管理模式

美國對於分散式製造的管理模式與名詞定義與歐盟及英國的邏輯不同。美國將分散式製造 (distributed manufacturing) 定義為一種去中心化的製造策略，藉由整合原料、軟體、硬體與分析技術的製造平台 (manufacturing platform)，將可移動的製造單元 (manufacturing units) 部署於不同地點運作，形成一個協同運作的生產系統。

在該架構下，照護點製造 (point-of-care manufacturing, POC) 被視為分散式製造之一種子型態。其特性為將製造單元部署於靠近病患照護之主辦據點 (host site)，如醫療

機構，以利產品之即時製備與使用。針對 POC 模式，美國的管理重點在於落實中央製藥品質管理系統(centralized pharmaceutical quality system)。於該品質系統架構下，設置於各醫療機構的製造單元，均由藥品上市許可證申請商進行統一管理及監督，並由其對產品之品質負最終責任，且應確保整體製造活動符合 GMP 之相關規定。

綜上所述，美國針對分散式製造之管理，目前著重於釐清跨據點製造之品質管理機制與責任歸屬，尚處政策形成與概念建構階段。

國際法規趨勢比較

表一彙整並比較英國最新修正條例、歐盟醫藥法規指令修正草案，以及美國先進製造評估架構相關政策文件之主要管理架構。儘管各國對於分散式製造之定義用詞（如：英國分為 MM 與 POC，歐盟 decentralised manufacturing，美國 distributed manufacturing）與制度設計細節略有出入，然其核心管理邏輯均一致強調由中央責任主體（如：英國之控制中心 control site、歐盟之控制中心 central site 或美國之上市許可證申請人 applicant）負責建立與維持整合之品質系統，以確保在多據點製造環境下，產品品質之一致性與可追溯性。

綜觀全球法規脈絡，分散式製造之管理已由概念探索階段朝向制度化發展。其中，英國率先透過專項立法建立獨立之管理類別與授權方式；歐盟則擬於既有法規框架中進行調整，以提供管理彈性；美國現階段則側重於利害關係人之溝通協合，持續構建技術指引與品質管理模式。

國際間已逐漸形成「品質責任集中化、製造活動分散化」之共同管理理念。未來各國制度之差異，可能主要體現在法律架構之建立方式與管理彈性程度，而非品質管理基本原則之差異。

表一 國際間分散式製造監管架構比較

比較面向	英國	歐盟	美國
制度發展階段	已立法施行 (2025)	法規提案審議中	政策討論階段
定義用詞與細分類型	分為 modular manufacture 與 point of care	Decentralised manufacturing	Distributed manufacturing (包含 POC)
分散場所之監督管理責任主體	控制中心 (control site)	控制中心 (central site)	上市許可申請人 (applicant)

我國查驗登記化學製造管制(CMC)技術審查考量

藥品在辦理查驗登記時，不同類型的分散式製造可能面臨不同的製造風險，所以技術審查的考量重點也會有所不同。本文針對幾種將來可能遇到的案件情況，討論我國 CMC 審查觀點。

一、在不同場所製造相同藥品

近年來，我國藥品製造已可接受一證多廠的申請，所以在 CMC 審查上，分散式製造的品質文件是可以被接受的。通常，不同製造場所會被要求提供各自獨立的一份品質文件。但是，如前所述，採用模組化製造的藥品，因為每一個製造場所所用的設備都是標準化的，具一致性，所以技術性資料會有一定的重複性。假設在不同製造場所使用的儀器設備以及生產分析方式僅有些微不同，一個合理的解決方案是僅送交一份品質文件，再表列出有差異的地方，並進行詳細的比較討論。

在一些特殊條件成立的情況下，新增模組化製造廠的風險是可控制的，也許不需要像新增傳統製造廠一樣，須完成完整的可比性試驗、製程驗證、安定性試驗等步驟，經審查通過後才能開始生產。例如，模組化製造的每個製造場所都是被複製的、差異非常微小，

而且在製程開發中若有充分的實驗設計 (design of experiments) 研究資料，以及完善的品質風險管理(quality risk management)，依據品質源於設計(quality by design) 的理念，新增模組化製造廠應該比新增傳統製造廠的風險，更為可控的，在科學評量方面應該有可以討論的空間。此外，除了製造場所本身之外，亦應將外部因素一併納入管控考量，如環境、公用設施、人員和相關控制程序等，亦須要進行控制以確保新增製造場所的製程性能和藥品品質。

二、在同一個場所製造不同藥品

如前所述，新興製造技術可以透過模組的重新組裝，在同一個製造場所生產不同藥品。依據我國現行查驗登記要求，每一個藥品都應檢附完整的品質資料。但是，先進製程可能可以依據先前累積的平台製造經驗(prior knowledge)來確保不同藥品的生產品質，減免一些製程驗證項目。例如，在歐盟病毒清除確效技術指引中提到的可以利用平台知識減少個別藥品病毒清除確效研究的要求^[29]。又如，不同抗體藥品在相同純化製程下，對宿主細胞蛋白質和 DNA 的清除率應該會相當類似。從科學評量的角度來看，在接受平台知識方面應該有可以討論的空間。

三、在移動式製造場所製造藥品

傳統工廠的搬遷，通常會涉及製造儀器、設備、製程甚至分析方法的變更。所以，廠房搬遷在 CMC 審查上，通常屬於重大變更，因其對藥品品質影響的風險非常高。但對於一體化的移動式製造場所而言，移動到新製造地點所需要的安裝調整非常少，其移動生產的風險應遠低於傳統製造模式的廠房搬遷。從科學的角度考量，如果廠商能提供完整的管控策略以及測試資料，確認行動製造場所的移動風險可控，應該可以降低風險等級。

結語

分散、多元且具高度彈性的製藥模式正逐步興起，並可能對未來藥品製造體系帶來重要變革。衛生主管機關可透過適度調整相關法規，以促進分散式製造模式之發展並提升整體法規因應能力。此外，分散場所之機構本身承接並執行分散式製造的能力亦為關鍵因

素^[30]。以再生醫療為例，臺灣多家教學醫院之細胞治療中心已具備一定基礎，但若要進一步符合藥品 GMP 製造標準，仍須持續提升相關能力。未來，臺灣製藥場所有潛力成為國際分散式製造體系之分散場所，甚至發展為主導分散式製造網絡之核心製造中心。因此，面對可能出現之藥品生產模式轉變，我國除應持續關注國際發展趨勢外，亦宜及早完善相關法規制度並強化製造基礎能力，以提升整體體系之因應與發展潛力。

參考文獻

1. Algorri M, Abernathy MJ, Cauchon NS, Christian TR, Lamm CF, Moore CMV. Re-envisioning pharmaceutical manufacturing: Increasing agility for global patient access. *J Pharm Sci.* 2022;111(3):593–607.
2. Martínez-Jiménez JE, Sathisaran I, Reyes Figueroa F, Reyes S, López-Nieves M, Vlaar CP, et al. A review of precision medicine in developing pharmaceutical products: Perspectives and opportunities. *Int J Pharm.* 2025;670:125070.
3. Sainatham C, Yadav D, Dilli Babu A, Tallapalli JR, Kanagala SG, Filippov E, et al. The current socioeconomic and regulatory landscape of immune effector cell therapies. *Front Med (Lausanne).* 2024;11:1462307.
4. Odstrcil MS, Lee CJ, Sobieski C, Weisdorf D, Couriel D. Access to CAR T-cell therapy: Focus on diversity, equity and inclusion. *Blood Rev.* 2024;63:101136.
5. Elsallab M, Maus MV. Expanding access to CAR T cell therapies through local manufacturing. *Nat Biotechnol.* 2023;41(12):1698–1708.
6. Lam C, Meinert E, Yang A, Cui Z. Comparison between centralized and decentralized supply chains of autologous chimeric antigen receptor T-cell therapies: A UK case study based on discrete event simulation. *Cytotherapy.* 2021;23:433–451.
7. Ran T, Eichmüller SB, Schmidt P, Schlander M. Cost of decentralized CAR T-cell production in an academic nonprofit setting. *Int J Cancer.* 2020;147:3438–3445.

8. Bersenev A, Fesnak A. Place of academic GMP facilities in modern cell therapy. *Methods Mol Biol.* 2020;2097:329–339.
9. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. *Innovations in pharmaceutical manufacturing on the horizon: Technical challenges, regulatory issues, and recommendations.* Washington (DC): The National Academies Press; 2021.
10. BioNTech mRNA vaccine manufacturing facility, Rwanda. *Pharmaceutical Technology.* 2026 Feb 26. Available from: <https://www.pharmaceutical-technology.com/projects/biontech-mrna-facility-rwanda/> . Accessed Mar 09, 2026.
11. The BioNTainer – your pandemic insurance. European Parliament visit presentation; 2022 Sep 21. Available from: <https://www.europarl.europa.eu/cmsdata/258224/Presentation%20BioNTech.pdf> . Accessed Mar 09, 2026.
12. Adamo A, Beingessner RL, Behnam M, Chen J, Jamison TF, Jensen KF, et al. On-demand continuous-flow production of pharmaceuticals in a compact, reconfigurable system. *Science.* 2016;352(6281):61–67.
13. Zhang P, Weeranoppanant N, Thomas DA, Tahara K, Stelzer T, Russell MG, et al. Advanced continuous flow platform for on-demand pharmaceutical manufacturing. *Chemistry.* 2018;24(11):2776–2784.
14. Azad MA, Osorio JG, Brancazio D, Hammersmith G, Klee DM, Rapp K, et al. A compact, portable, re-configurable, and automated system for on-demand pharmaceutical tablet manufacturing. *Int J Pharm.* 2018;539(1–2):157–164.
15. Warfel KF, Williams A, Wong DA, Sobol SE, Desai P, Li J, et al. A low-cost, thermostable, cell-free protein synthesis platform for on-demand production of conjugate vaccines. *ACS Synth Biol.* 2023;12(1):95–107.
16. Stark JC, Jaroentomeechai T, Moeller TD, Hershewe JM, Warfel KF, Moricz BS,

- et al. On-demand biomanufacturing of protective conjugate vaccines. *Sci Adv.* 2021;7(6):eabe9444.
17. Adiga R, Al-Adhami M, Andar A, Borhani S, Brown S, Burgenson D, et al. Point-of-care production of therapeutic proteins of good manufacturing practice quality. *Nat Biomed Eng.* 2018;2(9):675–686.
18. Sundarkumar V, Wang W, Mills M, Oh SW, Nagy Z, Reklaitis G. Developing a modular continuous drug product manufacturing system with real-time quality assurance for producing pharmaceutical mini-tablets. *J Pharm Sci.* 2024;113(4):937–947.
19. Francis N, Braun M, Neagle S, Peiffer S, Bohn A, Rosenthal A, et al. Development of an automated manufacturing process for large-scale production of autologous T cell therapies. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2023;31:101114.
20. Shah NN, Maziarz RT, Jacobson CA, Johnston PB, Abhyankar S, Isu I, et al. Tandem CD20-CD19-directed non-cryopreserved CAR T cells (zamtocabtagene autoleucel) in patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma: Interim results from a phase 2 pivotal study (DALY II USA). *Transplant Cell Ther.* 2025;31(2):S34.
21. United Kingdom. The Human Medicines (Amendment) (Modular Manufacture and Point of Care) Regulations 2025. *Statutory Instruments 2025 No. 87; Jan 23, 2025.*
22. United Kingdom Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA). Decentralised manufacture hub. Last updated Sept 15, 2025. Available from: <https://www.gov.uk/government/collections/decentralised-manufacture-hub> . Accessed Mar 09, 2026.
23. United Kingdom Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA). Decentralised manufacture: The designation step. Published June 10,

2025. Available from: <https://www.gov.uk/guidance/decentralised-manufacture-the-designation-step> . Accessed Mar 09, 2026.
24. United Kingdom Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA). Consultation on point of care manufacturing. Updated Jan 25, 2023. Available from: <https://www.gov.uk/government/consultations/point-of-care-consultation/consultation-on-point-of-care-manufacturing> . Accessed Mar 09, 2026.
25. United Kingdom Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA). Decentralised manufacturing master file template. Published Aug 1, 2025. Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/media/688cd936dc6688ed5087838a/DM_Master_File_Template.docx . Accessed Mar 09, 2026.
26. European Commission. Proposal for a Directive of the European Parliament and of the Council on the Union code relating to medicinal products for human use. Apr 26, 2023.
27. United States Food and Drug Administration (FDA). CDER' s distributed manufacturing and point-of-care manufacturing of drugs. Oct 2022.
28. United States Food and Drug Administration (FDA). CDER' s distributed manufacturing of drugs: Stakeholder feedback and action plan. Nov 2023.
29. European Medicines Agency (EMA). Guideline on virus safety evaluation of biotechnological investigational medicinal products (EMA/CHMP/BWP/398498/2005). Feb 1, 2009.
30. United Kingdom Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA). Decentralised manufacturing: Emerging considerations. Sept 15, 2025. Available from: <https://mhrainspectorate.blog.gov.uk/2025/09/15/decentralised-manufacturing-emerging-considerations/> . Accessed Mar 09, 2026.

31. United States Food and Drug Administration (FDA). Resources related to regenerative medicine therapies. Content current as of Oct 19, 2020. Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/resources-related-regenerative-medicine-therapies> . Accessed Mar 09, 2026.
32. European Medicines Agency (EMA). Advanced therapy medicinal products: Overview. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/advanced-therapy-medicinal-products-overview> . Accessed Mar 09, 2026.
33. United States Food and Drug Administration (FDA). Precision Medicine. Available from: <https://www.fda.gov/medical-devices/in-vitro-diagnostics/precision-medicine> . Accessed Mar 09, 2026.

輔助診斷阿茲海默症之檢測試劑發展現況及上市法規考量

林奕萱¹

前言

依據世界衛生組織(World Health Organization, WHO)在 2021 年公布的「公共衛生健康應對失智症之全球現況報告」(Global status report on the public health response to dementia)，2021 年時預估全球有將近 5 千 7 百萬名失智症(Dementia)患者，並且預計在 2050 年將成長至 1 億 3 千 9 百萬人，該報告亦指出隨著人口成長及高齡化社會影響，過去 20 年間因罹患失智症導致死亡的人數大幅上升，失智症已被統計為全球前十大主要死亡原因之一。^[1]失智症並非單一疾病，而是指病患表現某些症狀的一種症候群，像是記憶力衰退、影響到日常生活的認知功能下降、行為改變等，而在失智症患者中，大約有 60%至 80%案例是由阿茲海默症(Alzheimer's disease, AD)所引起。目前各界雖然對於阿茲海默症的確切成因，仍尚未定論，但臨床上普遍認為是患者腦內的異常蛋白質堆疊造成神經細胞損傷，進而衍變成進行性(progressive)且不可逆的神經退化性疾病。^[2]30 根據台灣衛福部 2024 年 3 月公告的「全國社區失智症流行病學調查」結果，全國社區 65 歲以上長者失智症盛行率約 7.99%，依據國家發展委員會的中華民國人口推估資料推估，未來可能的失智症人口數與盛行率皆有逐年攀升的趨勢。推估到民國 130 年時，65 歲以上失智症人口數可能趨近 68 萬人。調查結果亦顯示在造成失智症的類型分布之中，阿茲海默症病患將占超過一半(56.88%)以上的人口數^[3]，在面對未來急速增加的失智症人口壓力下，能夠及早確診病症並進行治療處置的需求，也相對增加。因此本文將以造成絕大多數失智症病患主要病灶-阿茲海默症為研析對象，探討用於輔助診斷阿茲海默症的檢測試劑發展現況以及上市法規考量。

¹財團法人醫藥品查驗中心 醫療器材組

阿茲海默症診斷標準的發展歷程

● 1984 年 NINCDS- ADRDA 診斷標準

在臨床上，阿茲海默症並非仰賴單一檢驗結果進行診斷，主要基於患者症狀表現、神經心理學測試、影像學檢查、實驗室檢測等結果，由醫師針對病史、症狀和測試結果進行綜合性評估。診斷標準最早可追溯至 1984 年，由美國神經疾病與中風研究院(National Institute of Neurological Disorders and Stroke, NINCDS)和歐洲阿茲海默症及相關疾病學會(Alzheimer's Disease and Related Disorders Association, ADRDA)共同制訂，主要透過神經心理測試確認記憶力衰退、認知功能障礙等症狀，同時須排除系統性或其他腦部疾病^[4]。此診斷方法是建立在患者出現失智症狀之後，才能夠進行評估，然而患者腦部通常在發病之前就已經開始發生病理變化。

● 2011 年 NIA-AA 診斷標準

2011 年美國國家老年研究院(National Institute on Aging, NIA)和阿茲海默症學會(Alzheimer's Association, AA)聯合發表新的診斷標準與建議，除了以神經心理學測試評估患者症狀之外，首次納入腦部影像學及生物標記表現做為輔助診斷之參考，主要以過去文獻中研究最廣泛的乙型類澱粉蛋白(amyloid beta protein, A β)斑塊沉積及腦部神經退化相關的生物標記為基礎，反映不同進程的阿茲海默症病理變化。在 A β 斑塊沉積方面，以定量檢測腦脊髓液(CSF)中 A β 42 濃度變化，以及正子攝影(PET)影像顯示腦內 A β 異常堆積現象作為指標；在腦部神經退化方面，則是分別透過定量檢測腦脊髓液(CSF)中與神經細胞損傷相關的 Tau 蛋白濃度變化、氟化去氧葡萄糖正子造影(FDG-PET)檢查腦部葡萄糖代謝，間接評估神經突觸功能狀態，以及功能性核磁造影(fMRI)觀察腦部萎縮影像，綜合評估患者腦部神經退化狀況。依照前述生物標記檢測結果，可以將阿茲海默症區分為臨床前階段(可細分第 1 至 3 期)、輕度認知障礙階段(MCI)及失智共三個階段。此版 NIA-AA 診斷標準仍以臨床症狀為主，以生物標記 (CSF 檢查、PET 影像、MRI 影像等) 輔助支持與提高臨床診斷結果之確定性，但非臨床診斷上之核心考量。^{[5][6]}

● 2018 年 NIA-AA 診斷標準

在 2011 年發布 NIA-AA 診斷標準之後，由於持續累積之科學證據及研究成果皆顯示，阿茲海默症患者之認知衰退為連續性變化的過程，因此所有生物標記的表現理應從症狀出現之前，即開始持續發生變化。另外，許多研究結果亦指出佐證腦部神經退化的 FDG-PET 或 fMRI 檢查之影像結果，實際上屬於腦部發生損傷的非特異性指標，理由是不單只有阿茲海默症患者的檢測結果會出現異常，其他病因(例如：腦血管損傷)亦可造成相同結果。因此 NIA-AA 工作小組於 2018 年再度更新診斷標準與建議，重新對阿茲海默症進行定義及分期，核心定義從原本臨床上症候群轉為生物學概念(biological construct)，也就是說病患是否罹患阿茲海默症主要由生物標記決定，而非等到臨床上觀察到失智或 3 認知障礙症狀出現才確認，提出一套以生物標記為核心的 AT(N)系統及 6 階段臨床分期。首先 AT(N)系統架構如表一所示，強調生物標記與認知狀態的獨立性。在生物標記分類部分，A 類別代表腦內具有 A β 堆積或相關病理狀態(Aggregated A β or associated pathologic state)，包含 CSF 中 A β 42 或 A β 42/A β 40 表現、類澱粉蛋白 PET 影像；T 類別代表腦內 Tau 蛋白堆積(神經纖維纏結)或相關病理狀態(Aggregated tau (neurofibrillary tangles) or associated pathologic state)，包含 CSF 中磷酸化 Tau 蛋白濃度、Tau 蛋白 PET；N 類別則代表腦神經退化或損傷(Neurodegeneration or neuronal injury)，包含 fMRI、FDG-PET、CSF 中 total Tau 蛋白濃度，只要該類別內其中一個生物標記呈現相關病理變化，則視為該類別呈現陽性(+)。根據此份診斷標準所提出建議，只要 A 分類(A β 堆積或相關病理狀態)呈現陽性，不論患者是否有臨床症狀都會被視為阿茲海默症連續體(Alzheimer's continuum)變化(表一)。在臨床症狀分期部分，雖然保留 2011 年診斷標準所提出三個認知症狀臨床分期(分別為認知正常、輕度認知障礙及失智階段)，但也重新定義此分期主要代表患者認知受損的嚴重程度，具有相同生物標記表現的患者，也可能分別處於不同認知症狀階段，同時也無法百分之百確定其認知障礙症狀是由阿茲海默症引起，保留可能是其他潛在共病(comorbidities)因素導致的可能性。除此之外，新版標準為了因應未來臨床試驗可能需要合適阿茲海默症受試者，因此針對阿茲海默症連續體患者(A 類別呈現陽性)

提出新的數字化臨床分期(Numeric Clinical Staging)·透過評估認知障礙症狀表現及症狀嚴重程度·再依照生物標記表現·將原本認知症狀臨床分期再細分為六階段(Stage1~2: 認知正常階段; Stage 3: 輕度認知障礙期; Stage 4~6: 失智階段)。此臨床分期階段之設計概念·乃有意與美國 FDA 所建議早期阿茲海默症治療藥物開發分期架構相近·希望亦可適用於介入性臨床試驗之試驗設計·有助疾病早期臨床試驗之規劃與執行·惟此份標準也明確說明僅做為研究用途 (Research Framework)·目標是讓未來在進行阿茲海默症相關研究時·受試者的納入與疾病分級條件能更為一致。^[7]

表一、2018 年 NIA-AA 診斷標準中，生物標記表現與認知症狀分期的對應性

生物標記表現		認知正常	輕度認知障礙	失智
正常	A-T-(N)-	生物標記及認知正常	生物標記正常·有輕度認知障礙表現	生物標記正常·表現失智症狀
阿茲海默症連續體 (Alzheimer's continuum)	A+T-(N)-	臨床前阿茲海默症病理變化	阿茲海默症病理變化·有輕微認知障礙表現	阿茲海默症病理變化·表現失智症狀
	A+T+(N)-	臨床前阿茲海默症	阿茲海默症·有輕度認知障礙表現	阿茲海默症·表現失智症狀
	A+T+(N)+			
	A+T-(N)+	阿茲海默症及伴隨疑似非阿茲海默症病理變化	阿茲海默症及伴隨疑似非阿茲海默症病理變化·有輕微認知障礙表現	阿茲海默症及伴隨疑似非阿茲海默症病理變化·表現失智症狀
疑似非阿茲海默症病理 (Suspected Non-Alzheimer Pathophysiology, SNAP)	A-T+(N)-	非阿茲海默病理變化	非阿茲海默病理變化·有輕度認知障礙表現	非阿茲海默病理變化·表現失智症狀
	A-T-(N)+			
	A-T+(N)+			

註: A 代表腦內具有 A β 堆積或相關病理狀態; T 代表腦內 Tau 蛋白堆積或相關病理狀態; N 代表腦神經退化或損傷。

● 2024 年 NIA-AA 診斷標準

在更多臨床實證結果的累積之下，NIA-AA 工作小組延續 2018 年版本的阿茲海默症診斷標準，在 2024 年重新發布改版的診斷標準。此次改版的主要原因源自於以下三點：(1)利用血液中生物標記輔助疾病診斷的準確性已被部分研究證實、(2)第一個宣稱可減緩阿茲海默症病程的標靶治療藥物取得美國 FDA 上市許可、(3)原本 AT(N)系統中的影像學及 CSF 檢測在某些情況下和血液生物標記具可換性。基於前述原因，2024 年版本的診斷標準將血液學生物標記的表現納入 AT(N)系統，把原本的 AT 分類視為核心生物標記(core biomarker)，並分為兩個類別(核心 1 和核心 2)，同時在 N 類別中新增 CSF 或血漿中神經纖維輕鏈(Neurofilament light chain, NfL)濃度變化，作為可用於反映腦神經退化或損傷的生物標記，並新增發炎/免疫機制(I)、 α -突觸核蛋白病(S)和血管性腦損傷(V)等三個類別，分別代表阿茲海默症發病機制相關或患有共病症狀時可能出現的非特異性標記，若患者表現核心 1 生物標記(類澱粉蛋白 PET 影像、CSF A β 42/A β 40、CSF pTau 181/A β 42、CSF t-Tau/A β 42 或血漿檢測)將被視為阿茲海默症患者，而核心 2 生物標記的表現(Tau 蛋白病變相關的 Tau 片段，如：p-Tau205、非磷酸化中區 Tau 片段、Tau 蛋白 PET)以及新版標準中新增的生物標記類別(I、S、V)雖然不能作為阿茲海默症的單獨診斷依據，但可以用於輔助評估疾病嚴重程度及病程進展速度，更能夠呈現阿茲海默症中腦內出現發炎反應、血管損傷或突觸功能異常的病理狀態，以作為疾病預後及治療決策的參考依據之一。^[8]綜合而言，此份 2024 年公告的新版標準與過去公告標準建議最大不同之處在於：隨著研究成果的積累，阿茲海默症病理特徵以及症狀表現相關的生物標記日漸多樣化，更能夠反映患者的真實病理狀態，且血液檢測結果之準確性經確認與已核准腦脊髓液檢測具等同性，可以做為單獨輔助診斷阿茲海默症之參考依據，考量與以往的腦部影像學檢查和腦脊髓液檢測相較，血液檢測相對屬於一種較低侵入性且更快速的檢測方法，因此，國內外學研業界也在近年間致力發展用於檢測阿茲海默症患者血液中相關生物標記的體外診斷檢測，幫助患者在發病初期可及早被診斷，並及時獲得有效的治療處置。

阿茲海默症檢測試劑的目前上市現況

從前文可知，隨著阿茲海默症相關生物標記的開發與檢測技術的進步，目前普遍將阿茲海默症視為一種在臨床症狀出現前就已開始發展的「生物學疾病」，其中乙型類澱粉蛋白(A β)，為前驅蛋白(amyloid precursor protein, APP)經酵素切割後的產物 A β 40 及 A β 42，而 A β 42 特別容易異常堆積在腦部形成類澱粉沉積，又稱斑塊(plaque)，可能干擾神經突觸傳遞與可塑性，進而影響記憶形成，因此被認定疾病發展的早期關鍵事件，然而隨著累積更多研究結果，顯示類澱粉沉積並不足以解釋所有臨床症狀，可能只是其中致病機轉之一。除了腦內類澱粉蛋白斑塊之外，研究亦發現與臨床病狀嚴重度更密切相關的是 Tau 蛋白異常變化，在正常生理情況下，Tau 蛋白原本負責結合與穩定神經元軸突之微管結構，維持軸突傳遞神經訊號功能，而阿茲海默症患者腦內神經細胞中 Tau 蛋白有過度磷酸化情況，導致其從微管上脫離並聚集成神經纖維纏結(neurofibrillary tangles)，這些病理變化首先出現在內側顳葉與海馬迴區域，隨著疾病進展向大腦皮質擴散，與類澱粉蛋白堆積相比，異常 Tau 蛋白分布與神經元死亡、腦部萎縮及認知功能惡化之間更具相關性^[9]，目前針對阿茲海默症的相關研究與臨床檢測仍主要著重於偵測這兩種蛋白質之異常變化。

由於阿茲海默症患者腦部病理變化特徵與疾病的治療處置和臨床診斷息息相關，近年來已逐漸將阿茲海默症病理相關生物標記整合至臨床實務中，用以輔助醫師進行診斷與治療決策。目前临床上普遍仍將類澱粉蛋白 PET 影像結果視為可以驗證其它生物標記表現的黃金標準，然而 PET 影像學檢查成本費用較高昂，且使患者暴露於輻射環境，因此使用上仍有所限制^[9,11]。美國 FDA 在 2012 年核准可檢測腦部類澱粉蛋白分布的 PET 影像顯影劑(Amyvid)，用於輔助評估認知異常病患是否罹患阿茲海默症，並於 2025 年 6 月核准 Amyvid 用於輔助選擇適用於類澱粉蛋白標靶藥品(amyloid beta-directed therapy)的患者。另外亦於 2020 年核准用於評估認知障礙成人患者是否患有阿茲海默症的 PET 影像顯影劑(Tauvid)，檢測腦內 Tau 蛋白神經纖維纏結的密度及分布，輔助醫師評估疑似患有阿茲海默症患者，但不適用於評估慢性創傷性腦病變(Chronic traumatic encephalopathy, CTE) 患者。台灣衛福部食藥署也在 2018 年時核准吉晟生

技的腦立晰注射劑(部藥製 R00036 號)，做為腦部 PET 影像顯影劑，以估計乙型類澱粉蛋白斑塊的密度。

臨床上也可透過檢測患者體液中生物標記表現，反映大腦之生物指標變化，最早源自於美國 FDA 在 2022 年核准 Fujirebio 公司的 Lumipulse G β -Amyloid Ratio (1-42/1-40) 化學冷光免疫檢測試劑(DEN200072)，可用於定量檢測並計算 55 歲以上出現認知障礙患者腦脊髓液中的 $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 比值，其檢測結果與類澱粉蛋白 PET 影像結果具一致性，若為陰性結果，則顯示患者的認知障礙症狀之起因於阿茲海默症的可能性較低；若為陽性結果，則不代表患者確診為阿茲海默症，因此不適用於篩檢或獨立診斷使用。^[12]。近期美國 FDA 分別在 2022 及 2023 年，核准 Roche Diagnostics 的 Elecsys β -Amyloid (1-42) CSF II, Elecsys Phospho-Tau 181P CSF (K221842) 以及 Elecsys β -Amyloid (1-42) CSF II, Elecsys Total-Tau CSF (K231348)，利用電化學冷光免疫方法分別定量 $A\beta_{42}/p\text{Tau}181$ 和 $A\beta_{42}/\text{total Tau}$ 的比值，其預期用途及適用病患族群與前述產品皆相同^{[13][14]}，其中 Roche Diagnostics 的 Elecsys assay 亦分別於 2023 及 2024 年取得我國醫療器材許可證。值得注意的是，現行已核准檢測患者 CSF 中 $A\beta$ 及 Tau 蛋白之檢測方法，皆未宣稱可作為阿茲海默症的獨立診斷依據，仍須要合併其他臨床資訊進行綜合評估，此類產品上市目的在於增加臨床醫師選擇評估工具選項。

取病人 CSF 作檢測雖然可以同時檢測多種生物標記，且成本費用相較於 PET 影像檢查低，但患者必須經由腰椎穿刺才能取得檢體，侵入性的檢測流程可能導致病患接受檢查的意願降低，因此低成本且低侵入式的體外檢測是目前學研業界發展的目標，加上 2024 年 NIA-AA 診斷標準，將血液生物標記納入阿茲海默症診斷依據之一，美國 FDA 已於 2025 年 5 月核准第一個檢測阿茲海默症之血液生物標記的化學冷光免疫檢測試劑，為 Fujirebio 公司的 Lumipulse G pTau217/ β -Amyloid 1-42 Plasma Ratio (K242706)，檢測 50 歲以上表現認知衰退症狀患者血漿中 pTau217/ $A\beta_{42}$ 比值，輔助醫師評估患者是否可能具有類澱粉蛋白病理特徵，但檢測結果仍須搭配病患臨床資訊進行綜合評估，並不可作為疾病篩檢或獨立診斷工具^[15]。美國 FDA 在同年 10 月核准可用於定量檢測 55 歲以上具有認知衰退病症患者血液中 pTau181 含量的檢測試劑組

(K252163)·輔助醫師評估患者是否可能有類澱粉蛋白的病理變化^[16]。相較於美國 FDA 直至 2025 年才核准這類血液檢測阿茲海默症診斷試劑產品，我國則於 2020 年時已核准 3 個由磁量生技開發的 Tau 蛋白、乙型澱粉樣蛋白 1-42 (A β 1-42)及乙型澱粉樣蛋白 1-40 (A β 1-40)免疫磁減量檢測試劑組(衛部醫器製字第 006748 006749、006750 號)，利用表面帶有抗體的奈米磁珠，捕捉血漿中目標蛋白質(生物標記)，當與目標蛋白質結合磁珠數量增加時，將導致磁導率下降，進而推估目標蛋白質(生物標記)表現量，預期可做為臨床診斷阿茲海默症的參考資料之一。

除了目前已取得醫療器材上市許可的產品之外，在美國亦有許多公司開發的血液檢測是先以實驗室自行開發檢測(LDTs)提供服務(如表二所示)，例如：C2N Diagnostics 的 PrecivityAD2 blood test，以液相層析質譜儀(LC-MS)定量輕度失智患者血漿中 A β 42/A β 40 比值及 p-tau217/np-tau217 比值，搭配其他檢查結果評估患者是否罹患阿茲海默症之可能性。Quanterix Corporation 的 Simoa® phospho-Tau 217 (p-Tau 217) blood test，利用高靈敏性的單分子分析方法(single-molecule assay)檢測血漿中 p-Tau217 濃度，幫助醫師評估患者是否需要再進一步進行診斷或確認有阿茲海默症病理表現，此項檢測亦於 2024 年取得美國突破性醫療器材(Breakthrough Device)資格。另外，Lucent Diagnostics 開發的 LucentAD Complete 除了利用高靈敏性單分子分析方法檢測血漿中 A β 42/A β 40 比值、p-tau217 濃度之外，同時也定量神經損傷相關生物指標，包含神經纖維輕鏈(Neurofilament light chain, NfL)以及膠狀纖維酸性蛋白(Glial fibrillary acidic protein, GFAP)。綜合前述所有生物指標結果經計算分析，得到可能有阿茲海默症病理變化之風險數值，輔助醫師評估患者罹患阿茲海默症之可能性。^{[17][18]}由此可見，隨著研究成果的累積，與阿茲海默症罹患風險相關的血液生物標記持續增加，預期未來透過同時檢測多種生物標記表現，提升檢測結果之準確度及可靠性。

表二、美國以實驗室自行開發檢測方法提供服務的阿茲海默症血液學生物標記

研發單位	檢測方法	技術原理	生物標記
ARUP Laboratories	Phosphorylated tau 217	化學冷光免疫學法	pTau217
Neurocode	Plasma Phosphorylated Tau 217 (p-Tau 217)	單分子分析方法 (single-molecule assay)	pTau217
C2N Diagnostics	PrecivityAD®	Liquid chromatography–mass spectrometry (LC-MS)	Aβ42/Aβ40 及 ApoE isoform · 計算 Amyloid Probability Score (APS)
	PrecivityAD2™ blood test	LC-MS	Aβ42/Aβ40 及 p-Tau217/np-Tau217 (%pTau217) · 計算 Amyloid Probability Score 2 (APS2)
Quest Diagnostics	AD-Detect®	LC-MS、LC-MS/MS、Electrochemiluminescence Immunoassay (ECLIA)	Aβ42/Aβ40、ApoE isoform、p-Tau217
Lucent Diagnostics	LucentAD Complete	單分子分析方法	p-Tau 217、Aβ42/Aβ40、NfL 和 GFAP，並計算風險分數

阿茲海默症檢測試劑的上市法規考量

一、醫療器材風險等級

目前美國 FDA 已核准用於檢測患者 CSF 或血液檢體中阿茲海默症相關生物標記的體外診斷醫療器材，分別歸類為「21CFR 866.5840 Alzheimer's Disease Pathology Assessment Test」，產品代碼(product code)為 QSE 和 SET (如表三所示)，風險等級皆屬於 Class 2 device(中風險)，因此若欲上市產品之預期用途宣稱

符合前述 product code 的定義，未來向美國 FDA 申請上市許可時應遵循 510(k) 上市途徑，須符合特殊控制(special control)規範並與已上市比對品(predicate device)進行實質等同性比對(substantial equivalence)。與美國不同的是，我國衛福部食藥署目前尚未針對輔助診斷阿茲海默症的檢測試劑公告相應分類品項，現行已核准的產品皆歸類為「C.9999 其他」，並以最高風險第三等級醫療器材進行列管。綜上而言，若產品預期用於檢測患者 CSF 或血液檢體中的生物標記，並宣稱可作為輔助診斷具認知障礙症狀患者是否為阿茲海默症的參考依據之一，不做為預測失智症病程、監控藥物治療效果或獨立診斷工具用途，目前在美國及台灣被歸類為中高風險等級醫療器材，向主管機關申請上市許可時皆須提供相關確效資料以佐證產品的安全性及有效性。

表三、21CFR 866.5840 Alzheimer's Disease Pathology Assessment Test

法規代碼	866.5840 Alzheimer's disease pathology assessment test.	
鑑別	一種體外檢測 (In vitro diagnostic device) · 適用於已出現認知障礙，且正評估其原因是否為阿茲海默症(AD)或其他疾病的患者。用以決定患者是否會經由正子斷層掃描 (PET) 發現 - 類澱粉斑塊 (Amyloid plaques) 或神經原纖維纏結 (Neurofibrillary tangles) 的陽性結果。	
產品代碼	QSE	SET
測試方法	ELISA assay	Electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) 或 chemiluminescent enzyme immunoassays (CLEIA)
檢體類型	CSF · 或其他檢體類型	人類血液檢體
風險等級	2	2
上市途徑	510(k)	510(k)

二、產品安全有效性考量

由於這類型產品在宣稱使用情境下對於使用者及患者可能造成的風險危害，主要是無法正確判讀檢測結果，或試劑組提供的檢測結果有誤時所造成的偽陽性或偽陰性結果，可能因此導致患者不必要的焦慮或延誤後續治療處置，因此美國 FDA 針

對「21CFR 866.5840 Alzheimer's Disease Pathology Assessment Test」公開特殊控制要求，建議須評估下列項目以降低前述產品可能造成的風險危害^[19]：

(一) 設計驗證與確效

應驗證並詳細說明產品的分析性能表現(analytical performance)，包含準確性、精密度、線性、干擾因子、交叉反應、偵測極限、樣本與試劑安定性、鉤狀反應(若適用)等，若產品宣稱可以同時檢測多個分析物，則應針對所有待測目標物執行前述驗證。

(二) 臨床效能表現

應評估產品用於宣稱適用病患族群的臨床效能，在規劃臨床研究時須制定合適的受試者納入和排除條件，如：取得檢體進行檢測與接受 PET 影像檢查所間隔的時間、神經心理學評估狀況、罹患阿茲海默症風險相關的載脂蛋白 E (Apolipoprotein E, ApoE) 基因型、教育程度等，若是選擇使用庫存檢體(banked specimen)進行評估，則亦應有檢體儲存環境條件與儲存時間的相關紀錄，並應有相應的科學證據來支持庫存檢體的安定性，而在執行臨床研究的過程中，應選擇已核准上市的 PET 放射顯影劑來取得患者腦部 PET 影像，且使用者必須在操作過程與判讀檢測結果時，對於病患疾病狀態及 PET 影像結果保持盲性，方能確保臨床研究結果足以驗證產品欲宣稱的效能表現。

(三) 標籤標示(Labeling)

標籤標示內容應該敘明待測分析物(如：阿茲海默症病理變化相關生物標記)、適用的檢體類型、輸出結果所代表臨床意義、預期用途及適用病患族群、安全有效性驗證總結摘要等，並清楚說明產品使用上的限制，包含：(1)產品所提供結果須搭配其他檢測工具或臨床資訊進行評估，不可宣稱做為獨立診斷工具；(2)現有的安全有效性資料無法支持產品用於預測失智症或其他神經疾病的發展期程，亦不能做為患者進行治療時的療效監控工具；(3)陽性結果僅能代表患者的腦部可能有類澱粉斑塊或神經纖維纏結的表現，但不代表確診阿茲海默症。

綜合討論與建議

在高齡化人口加速成長與失智症盛行率持續攀升的趨勢下，由於阿茲海默症作為失智症最主要成因之一，能夠即早偵測患者病理特徵並開始治療的臨床需求提升，特別是血液生物標記的崛起，將原本高成本的放射影像學檢查走向低侵入性且患者可及性高的體液檢測。而快速推動檢測方法改變之幕後推動者，實為將血液生物標記納入為診斷參考依據之 2024 年阿茲海默症診斷標準。而阿茲海默症之診斷核心變化亦可在診斷標準歷年改版中顯現，由原本 1984 年以臨床症狀與神經心理評估患者，稱為「臨床症狀出現後的鑑別」，於 2011 年納入生物標記作為「支持性證據」，於 2018 年轉變為以 AT(N) 架構對阿茲海默症患者進行「腦部病理變化的識別」，最後於 2024 年將血液生物標記納入為診斷參考依據。由此可見，經由數年不斷積累的科學證據、臨床實證與新興治療藥物共同促成以生物標記為導向的臨床處置流程。

就產品與市場面而言，雖然目前臨床上仍普遍將類澱粉蛋白 PET 影像作為驗證其他生物標記的黃金標準，但考量成本與可近性的條件情況下，讓 CSF 檢測成為兼顧準確度與低成本的替代方案，然而其侵入性腰椎穿刺的檢測方式仍然限制其普及性，凸顯血液檢測的價值。依據現階段已核准產品，美國 FDA 目前將輔助診斷阿茲海默症的體外檢測試劑組歸類為 Class 2 device，須遵循 510(k) 上市途徑並符合特殊控制的要求；反觀台灣目前則尚未建立相對應的法規分類分級，現行已上市產品皆歸類為「C.9999 其他」分類品項，但以最高風險等級醫療器材進行列管。因此，業者在面對未來申請上市許可時建議可規劃評估下列事項：

- 由於不同宣稱用途可能造成的臨床使用情境風險不同，應優先確定產品的宣稱用途及適用病患族群，以規劃合適的上市途徑。
- 若產品的檢測定位為輔助評估阿茲海默症的病理變化，且不可做為單獨確診、病程預測與藥物療效監控的用途，則其產品開發時的風險控管重點在於降低偽陽性或偽陰性結果所致的錯誤分流與延誤治療。
- 在產品設計開發的驗證與確效內容中應涵蓋臨床前分析性能(如：準確性、精密度、

線性、干擾/交叉反應、偵測極限、安定性等)、臨床效能(如：受試者納入和排除條件、對照組選擇、盲性設計、庫存檢體安定性證據等)與標籤標示(如：適用族群、檢體類型、臨床意義與使用限制等)。

綜上而言，隨著血液生物標記納入最新版的診斷標準中，阿茲海默症輔助診斷檢測試劑的技術成熟度與法規管理模式正逐步進展，因此主管機關、臨床端與產業端應即早在血液檢測與既有 CSF 檢測及 PET 影像結果之間的可互換性取得共識，業者也應明確界定檢測方法的適用族群(如：有認知衰退症狀患者而非一般人群篩檢)，以及將檢測結果應用融入真實世界的臨床流程中，才能提升早期診療效率並降低社會照護負擔，亦同時回應高齡化社會下迫切的公共衛生需求。

參考文獻

1. Alzheimer' s Association, What is Alzheimer's Disease? 取自阿茲海默症協會分享：<https://www.alz.org/alzheimers-dementia/what-is-alzheimers>
2. World Health Organization (WHO), Global status report on the public health response to dementia, issued on Sep.1 2021
3. 衛福部長期照顧司，臺灣社區失智症流行病學調查結果，2024 年 3 月 21 日，擷取自衛福部焦點新聞：<https://www.mohw.gov.tw/cp-16-78102-1.html>
4. McKhann G, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 34(7):939-44, 1984
5. Sperling RA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 7(3):280-92, 2011
6. Croisile B, et al. The new 2011 recommendations of the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association on diagnostic guidelines for

- Alzheimer's disease: Preclinical stages, mild cognitive impairment, and dementia. *Rev Neurol (Paris)*. 168(6-7):471-82, 2012
7. Jack CR Jr, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 14(4):535-562. 2018
 8. Jack CR Jr, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimers Dement*. 20(8):5143-5169. 2024
 9. Long JM, Holtzman DM. Alzheimer Disease: An Update on Pathobiology and Treatment Strategies. *Cell*. 179(2):312-339, 2019
 10. Tanner JA, Schindler SE. Selection and interpretation of biomarker tests for Alzheimer disease. *Practical Neurology (US)* 24(5):24-27, 2025
 11. 迎戰阿茲海默症?台灣療法/檢測勇闖創新賽道 · 環球生技月刊 Vol.125 · 2025-04
 12. DEN200072 Decision summary, US FDA, Decision date: 2022/05/04
 13. K221842 510(k) summary, US FDA, Decision date: 2022/12/07
 14. K231348 510(k) summary, US FDA, Decision date: 2023/06/05
 15. K242706 510(k) summary, US FDA, Decision date: 2025/05/16
 16. K252163 510(k) summary, US FDA, Decision date: 2025/10/08
 17. Global CEO Initiative on Alzheimer's Disease, The Alzheimer's Blood Test Performance Database, from: <https://alzdiagnostichub.org/about-us/>
 18. Quanterix Granted Breakthrough Device Designation from U.S. FDA for Blood-Based p-Tau 217 Test for Alzheimer's Disease, posted on March 4, 2024, from: https://www.quanterix.com/news-media-center/press-releases/quanterix-granted-breakthrough-device-designation-from-u-s-fda-for-blood-based-p-tau-217-test-for-alzheimers-disease/?utm_source=chatgpt.com
 19. DEN200072 Classification order, US FDA, Decision date: 2022/05/04

歐盟 EMA 於 2025 年 12 月發表「放射性藥品品質指引」草案

發表單位： 歐盟 EMA

摘要整理： 朱翊綺

發表時間： 2025/12/10

內容歸類： 化學製造管制(CMC)

類 別： 指引草案

關 鍵 字： Radiopharmaceuticals、
pharmaceutical and chemical
documentation,
development, manufacture,
quality control, stability

資料來源： [Draft Guideline on quality of radiopharmaceuticals](#)

- 重點內容：
1. 放射性藥品是含有一種或多種放射性核種特殊性藥品，當準備施用於患者時，其藥品強度以放射活性表示(液體劑型為放射活性濃度，特定情況下為每劑量單位的總放射活性)；其用法用量 (Posology) 是以施用於患者的放射活性來衡量，而非以質量或物質的量；此外，放射活性會隨著時間因放射性衰變而遞減。
 2. 放射性活性應僅以貝克 (Becquerel) 為單位，且必須標明特定日期，必要時須標明時間。標註時間時，應說明所使用的時區 (例如 GMT 或 CET)。在可行的情況下，應說明比放射活性 (Specific radioactivity) 是在無載體添加 (Non-carrier added) 或有載體添加 (Carrier added) 的條件下計算而得。
 3. 鑑於放射性藥品中大多數放射性核種的物理半衰期較短 (以及放射性標誌活性物質本身具不穩定性)，除了放射性即用藥品之外，另定義三種特殊類型物質/製劑：放射性核種發生器 (Radionuclide generator)、放射性核種前驅物(Radionuclide precursor) 以及套

組 (Kit) (用於放射性藥品配製)。

4. 本指引適用範圍為下列藥品所需的技術文件：放射性即用藥品 (含正子斷層掃描藥品)、套組、放射性核種發生器及放射性核種前驅物。亦涵蓋用於製造放射性藥品的物質，如套組中的活性物質、化學前驅物及作為起始物料的放射性核種前驅物。針對以單株抗體為基礎的放射性藥品另有專門的指引規範；臨床試驗用藥品 (試驗用或輔助試驗用藥) 亦適用本指引的原則，但允許採取具靈活性且符合臨床階段性的解讀方式。
5. 在放射性即用藥品中，存在於成品並施用於患者的活性物質為「放射性標誌物質」。由於該物質是在成品製造過程中合成的，無法被單獨分離、鑑定、檢驗及儲存，因此放射性標誌活性物質的品質控管須追溯至製程上游，找到最接近且可被分離、鑑定、檢測及儲存的前驅物。這些前驅物包括：化學前驅物 (為與放射性核種鍵結或負載的非放射性物質) 及放射性核種前驅物 (用於放射標誌之放射性核種，通常以溶液形式存在，並含有適合進行放射標誌程序之形態的放射性核種；在大多數情況下為該放射性核種的水溶液)。上述兩種前驅物均須提交完整之技術資料 3.2.S。
6. 關於套組、放射性核種發生器與放射性核種前驅物，其在上市時並不含有放射標誌的活性物質。此類活性物質是由最終使用者於給藥不久前，利用放射性核種前驅物或發生器的洗脫液，對套組 (或患者的血球細胞) 進行放射標誌製備而成。(在少數情況下，發生器的洗脫液可能無須進一步製備即可直接施用於患者。) 關於套組、放射性核種發生器與放射性核種前驅物，於技術資料 3.2.S 中所規範的對象分別如下：
 - (1) 套組：藥品組成中預期用於鍵結或攜帶放射性核種的成分。
 - (2) 放射性核種前驅物：放射性核種本身，即其在被製成最終上市之放射性核種前驅物藥品之前的狀態。

(3) 放射性核種發生器：母核種（儘管母核種與子核種皆被視為主成分，因為母核種始終與子核種處於平衡狀態）。

7. 關於放射性核種前驅物（用於放射性即用藥品、放射性核種前驅物或放射性核種發生器）於各章節中應檢附資料如下：

(1) 一般資訊 (3.2.S.1)：

- ◆ 當主成分以溶液形式呈現時，應說明溶劑的組成（含任何所使用的添加劑）。
- ◆ 在適用情況下，放射性核種在物質中的位置，應清楚標示於化學結構式與化學名稱中。
- ◆ 應描述放射性核種的來源，包含其是由迴旋加速器、核子反應器或質量分離技術所產生。
- ◆ 應詳細列出放射性核種的衰變特性（包含半衰期、衰變鏈、最相關輻射發射的性質、能量與強度）。此外，若與預期用途相關，亦應說明其物理化學性質（例如：溶解度）。

(2) 製造 (3.2.S.2)：

- ◆ 製造廠 (3.2.S.2.1)：凡依 GMP 規範執行活性物質製造步驟的場所，應於技術資料 3.2.S.2.1 節中列為放射性核種前驅物的製造廠。
- ◆ 製程描述 (3.2.S.2.2)：製程描述應從放射性核種生成的步驟開始，例如：迴旋加速器或其他加速器、核子反應器或質量分離技術。技術資料應說明各製造廠所採用的照射條件、質量分離參數及產生目標放射性核種之核轉換反應。若上述步驟，或部分步驟係於自動化設備中進行，應詳細描述所使用的模組及在該設備上進行的每一項製造步驟。
- ◆ 物料管制 (3.2.S.2.3)：應說明任何照射靶材的來源，以及進行照射或質量分離之場所。此外，亦應提供用於放射性核種製備之靶材及用於質量分離之植入靶材材料的組成與

規格。另應提供靶材製備程序的簡要說明。

(3) 特徵及結構鑑定 (3.2.S.3) :

- ◆ 應提供用於鑑定放射性核種前驅物所進行的研究資料。通常須提供放射性核種的放射性特性資料，包括：半衰期、放射線種類、放射線能量、放射線強度及物理化學性質(例如：pH 值)。
- ◆ 不純物 (3.2.S.3.2)：應討論實際與潛在的放射性核種不純物及放射化學不純物，並說明放射分解 (Radiolysis) 對純度的影響與管制策略。

(4) 原料藥管制 (3.2.S.4) :

- ◆ 應提供放射性核種前驅物的規格，即使在常規製造過程中未對該放射性核種前驅物進行分離或管制。
- ◆ 若放射性核種前驅物已收載於藥典個論中 (例如：用於放射標誌之溶液、反應器之母核種，或作為放射性核種前驅物起始材料之放射性核種)，則應依藥典個論執行。

(5) 對照標準品或對照物質 (3.2.S.5) :

- ◆ 應提供用於放射性測量之校正標準品資訊。若無可追溯之同位素標準品，則應說明採用其他校正方法之理由。
- ◆ 對於治療用放射性核種 (alpha 或 beta 發射體)，應於製造場所以實驗驗證資料證明所使用之校正標準品及校正方法的適用性。若可取得時，應使用由官方計量機構所提供之校正標準品。

(6) 容器封蓋系統 (3.2.S.6) : 應提供合理性說明以支持所使用之容器封蓋系統適用於放射性核種前驅物之儲存。

(7) 安定性 (3.2.S.7) :

- ◆ 當放射性核種前驅物被分離且可儲存時，應訂定並說明其有效期間及儲存條件，並提供合理性說明。安定性資料應

涵蓋所提出之有效期間，且至少應提供三批代表最差情況（最高放射活性）之批次資料。

- ◆ 一般安定性試驗指引並不完全適用放射性藥品，仍應進行適當之安定性研究，以建立其安定性概況。壓力測試與濕度測試通常不須執行，但仍應說明實際採用的儲存條件。
8. 關於活性物質（用於套組）及化學前驅物（用於放射性即用藥品）於以下章節應檢附資料如下：
- (1) 製造 (3.2.S.2)：應提供建立該物質結構及其官能基所需的所有合成步驟，以確認在完成放射標誌後能獲得所需的放射標誌活性物質。
 - (2) 原料藥管制 (3.2.S.4)：若活性物質及化學前驅物已收載於藥典個論中，則應依個論執行。若無，其規格應依據批次與安定性資料建立，並應考量現行相關指引及藥典通則中關於活性物質及藥品中不純物管制的原則（於適用情況下）。
9. 關於未分離之放射性標誌活性物質（用於放射性即用藥品），應於 3.2.S 模組資料中檢附至少以下資料：
- (1) 一般資訊 (3.2.S.1)：在適用情況下，應於化學結構式及化學名稱中清楚標示放射性核種在該物質中的位置，並說明放射性核種的來源、放射性核種的衰變特性及其物理化學性質。
 - (2) 製造 (3.2.S.2)：若放射性即用藥品的製造程序為連續製程且放射標誌活性物質於製程中未被分離，則其製造相關資訊應於成品技術資料 3.2.P.3 中提供。
 - (3) 特徵及結構鑑定 (3.2.S.3)：應提供該放射性標誌活性物質之非放射性類緣物 (Non-radioactive analogue) 的鑑定資料。
 - (4) 原料藥管制 (3.2.S.4)：即使在常規製造過程中未對放射性標誌活性物質進行分離或管制，仍應提供放射性標誌活性物質的規格。

使用貝氏方法在臨床試驗中的挑戰，請參閱本中心：[當代醫藥法規月刊 173 期](#) (貝氏統計方法在臨床試驗中的應用簡介)。

3. 在以貝氏方法學推論作為主要估計目標的臨床試驗中 (例如，涉及外部資訊借用時)，傳統的成功判斷標準(例如，P 值或信賴區間)可能不適用，因此需要謹慎地設定替代的成功判斷標準，通常使用後驗機率值 $\Pr(d > a) > c$ 進行評估，其中 d 為治療效果大小， a 為最低可接受療效門檻， c 為支持療效結論所需的最低後驗機率 (posterior probability)。 a 與 c 之選定取決於試驗目的與方法：

- (1) 針對型一誤差之校準 (Calibration to Type I Error Rate)

在此方法中，較優性試驗通常設定 $a = 0$ ；不劣性試驗則以不劣性臨界值 m 為基準。接著透過模擬計算決定適當之 c 值，使整體型一誤差得以控制於預先指定水準。

- (2) 後驗機率的直接解讀

若 $\Pr(d > a) = c$ ，則 $\Pr(d \leq a) = 1 - c$ 。例如，當療效大於門檻 a 的後驗機率為 $c = 0.98$ ，則表示療效未達門檻 ($d \leq a$) 之機率為 0.02。此類方法係以後驗機率作為決策門檻 (decision criterion)，判斷試驗是否成功。

- (3) 以風險效益或決策理論為基礎

可將產品之潛在風險、疾病嚴重程度及未滿足醫療需求 (unmet medical need) 納入考量，設定適當之門檻 a 或 c ，使療效需足以超越已知或潛在風險，作為試驗成功之依據。

- (4) 多指標的成功判斷標準

所有主要與關鍵次要指標 (若採用貝氏方法) 都應設定成功判斷標準。若採用型一誤差之校準作為成功判斷標準，通常需透過統計模擬確保整體型一誤差受到控制。

4. 先驗分布為貝氏統計推論中相較於頻率學派 (Frequentist) 之關鍵差異，可用來反映既有資訊 (包括正面、負面或中立證據)。其建

構應具系統性與透明性，並應於臨床試驗計畫書中事先明確說明其來源、假設及合理性論證，包括其對分析結果之影響及試驗設計表現(operating characteristics)，並通常透過敏感度分析加以評估。一般而言，先驗分布可分為三類：非資訊性或最低資訊性(noninformative/minimally informative)、懷疑性(skeptical)，以及用於整合外部資料之資訊性先驗。

5. ICH E9/E9(R1) 關於估計目標與缺失資料的原則同樣適用於貝氏試驗設計。試驗應明確定義主要估計目標(包括族群、評估指標、並發事件[intercurrent events]處理及統計量)，並盡可能減少缺失資料，預先指定分析方法與相關統計假設，並透過敏感度分析評估結果之穩健性。若借用外部資料(informative priors to borrow external information)，須確保與前瞻性試驗在估計目標及估計方法上具有一致性與可比性，包括族群特徵、評估指標定義、並發事件處理方式及分析方法，否則將影響資料之可用性與借用程度。必要時可重新分析外部資料，惟可能受限於資料不足而導致偏差。因此，建議於試驗設計初期即與主管機關充分溝通相關設計與分析策略，以確保其科學合理性與法規可接受性。
6. 進行貝氏推論通常需使用抽樣演算法(如 MCMC)去近似後驗分布。依照 ICH E9，對於演算法所使用之軟體需具可靠性，並提供適當之驗證與測試文件。因模擬產生的後驗分布為近似之分布，可能因演算法差異造成抽樣不足或近似不準的情況，因此應評估演算法之收斂性與穩定性。對於複雜模型，建議於試驗前透過模擬資料評估所採用演算法之可靠性與準確性。若出現演算法或後驗分布之收斂問題，應提供完整之模擬試驗報告，說明相關改善措施，並附上測試方案/情境與分析程式碼，以利審查與驗證。

美國 FDA 公告《Clinical Decision Support Software》指引

發表單位：美國 FDA

摘要整理：李曜珊

發表時間：2026/01/29

內容歸類：醫療器材

類別：指引

關鍵字：Medical device、Clinical

Decision Support (CDS)

software、Non-Device CDS

資料來源：[Clinical Decision Support Software](#)

- 重點內容：
1. 本指引旨在說明美國 FDA 對於臨床決策支援軟體 (Clinical Decision Support, CDS) 是否列屬醫療器材之認定原則，若符合四件要項之判定標準，則歸類為「非醫療器材 CDS (Non-Device CDS)」，無須進行上市前審查或註冊登記，以下概述四項判定標準及列舉符合之案例。
 2. 判定標準一：不用於取得、處理或分析醫療影像、體外診斷醫療器材 (IVD) 訊號或訊號擷取系統之連續性訊號/模式之功能，如 CT、MRI、連續血糖監測數據、心電圖波形或次世代基因定序資料等。符合本標準之案例，如軟體僅接收電子病歷中單次且離散的檢驗數值(如單次血糖或單次血壓量測數據)，或讀取醫師撰寫的文字報告，而未直接用於分析醫療影像或原始訊號。
 3. 判定標準二：應用於顯示、分析或列印病患特定的醫療資訊(如族群統計資料、症狀、單次且離散之檢驗結果、出院摘要等)，或其他醫療資訊(如經同儕審閱之醫學文獻、臨床指引、醫學教科書、核准之藥品仿單或醫材說明書及政府機構建議等)。符合本標準之案例，如軟體讀取病患病歷中之離散資訊(如診斷結果或過敏史)，並與臨床指引或醫學文獻進行比對，或依據藥品仿單分析病患用藥，以識別潛在之藥物交互作用。
 4. 判定標準三：用於支持或提供醫療照護專業人員(health care

professionals, HCP)有關預防、診斷或治療特定疾病或情況之建議，其目的在於輔助決策，而非取代或決策判斷之依據。軟體之輸出應提供多元選項、優先順序清單或後續處置建議為原則，不得僅提供單一且具明確指示性之治療內容，但於臨床上僅有單一適當選項時，得依主管機關執法裁量，不適用前述限制。符合本標準之案例，如軟體針對關節炎病患，提供排列優先順序之治療選項清單供醫師考量。

5. 判定標準四：應揭露足以讓 HCP 具獨立審查軟體建議之背景資訊及資料來源依據，包含產品的預期用途、預期使用者、適用的病患族群、演算法開發及驗證說明、輸入及病患特定之醫療資訊、潛在的資料缺失或限制及其它已知/未知之重要因素等，使 HCP 能評估是否採納該軟體建議，避免過度依賴軟體進行臨床決策。

另於時間緊迫之臨床情境（如中風或敗血症等）下，醫療人員難以充分審查軟體建議之依據，易產生自動化偏誤，故不適用於需立即做出反應之緊急決策。符合本標準之案例，如針對末期腎臟病之治療建議系統，標示所依據之臨床指引與演算法摘要，並提示病歷資料是否存在缺失，以協助醫療人員進行綜合判斷。

6. 本指引已取代 2022 年版本，相較舊版內容，主要針對各項判定標準的定義細節、執法裁量原則及實例分類進行調整與釐清。修正重點包括：明確限制使用對象為 HCP；標準一釐清常規且離散之生理測量數據不屬於連續訊號；標準二放寬醫療資訊之範圍；標準三新增執法裁量原則；並將時間緊迫之決策和自動化偏誤相關考量自標準三移至標準四等，此外，亦同步調整相關實例分類，使指引更貼近實務應用。

衛生福利部公告臺灣再生醫療製劑輔導專案

發表單位： 衛生福利部
發表時間： 2026/03/05
類 別： 函
文 號： 衛授食字第 1151401116 號

摘要整理： 張浚廷
內容歸類： 再生醫療
關 鍵 字： 再生醫療、輔導

資料來源： [公告臺灣再生醫療製劑輔導專案，自即日起生效。](#)

- 重點內容：
1. 衛生福利部為強化我國再生醫療製劑於研發製造、上市核准及臨床應用各階段之法規銜接與審查效能，規劃推動「臺灣再生醫療製劑輔導專案(Taiwan Regenerative Medicine Advanced Therapy Pilot, T-RMAT)」。
 2. 本專案摘要說明如下：
 - (1) 輔導對象：
 - A. 原則以納入「食品藥物管理署藥品專案諮詢輔導要點」，且屬「醫藥品查驗中心藥物法規科學諮詢輔導指標案件」之再生醫療製劑為限；並以申請者規劃將於 2026 至 2027 年間申請再生醫療製劑查驗登記(含有附款許可)，或胞外體 First-in-Human 臨床試驗者為優先。
 - B. 適應症需符合公衛價值及臨床急迫需求之再生醫療製劑。
 - (2) 輔導小組：本專案將組成輔導小組，由 TFDA(藥品組、研檢組、監管組)、CDE 具備再生醫療法規政策、分析方法開發、GMP 查廠及科學審查等實務經驗之專業人員共同組成。
 - (3) 申請資格：須符合以下條件之一
 - A. 國內研發及製造之再生醫療製劑，於國內執行臨床試驗且

臨床試驗之受試族群與宣稱適應症一致，其試驗階段符合以下條件之一者優先：

- a. 已取得 phase II 初步結果，且該結果顯示具重大突破性改善。
- b. 已有正在進行之 phase III 試驗。

B. 國內研發及製造之胞外體，已完成 GLP 毒理試驗者優先。

(4) 輔導方式與流程：

- A. 申請者正式公文向 TFDA 提出申請，由專家委員組成評選小組，經評審後，通過評選符合潛力案件者，始得正式納入 T-RMAT 專案輔導。
- B. 對於納入之專案輔導案件，輔導小組將提供客製化之雙向溝通服務，協助申請者釐清決策或技術面之關鍵議題。
- C. 經本專案輔導之案件，並取得完成輔導證明文件者，應檢附聲明技術性資料與專案輔導審查資料版本內容完全相同之切結書，提出臨床試驗或查驗登記(含有附款許可)申請，其審查天數原則如下：
 - a. 臨床試驗申請：15 日
 - b. 查驗登記(含有附款許可)申請：120 日

(5) 預期效益

- A. 透過具拘束力(binding)之輔導結論，提升再生醫療製劑申請資料準備品質與後續審查效率，降低反覆補件與審查不確定性。
- B. 建立具滾動式審查(rolling review)為基礎之研發與審查銜接機制，促進創新再生醫療製劑於確保安全性與有效性之前提下，順利應用於臨床並推動產業發展。

衛生福利部公告西藥查驗登記審查費收費標準修正草案

發表單位：衛生福利部

摘要整理：張浚廷

發表時間：2026/04/08

內容歸類：藥品查驗登記

類別：函

關鍵字：查驗登記、審查費

文號：衛授食字第 1141417142 號

資料來源：[衛生福利部公告西藥查驗登記審查費收費標準修正草案](#)

- 重點內容：
1. 「西藥查驗登記審查費收費標準」係依據藥事法第一百零四條之二及規費法第十條規定，於一百零九年七月二十一日訂定發布，並自一百十年一月一日施行。依規費法第十一條之規定，每三年至少應辦理一次收費標準檢討，爰擬具修正草案。
 2. 對於本公告內容有任何意見或修正建議者，請於本公告刊登公報之次日起 60 日內陳述意見或洽詢：
 - (1) 承辦單位：衛生福利部食品藥物管理署
 - (2) 地址：11571 臺北市南港區研究院路一段 130 巷 109 號
 - (3) 聯絡人：黃小姐
 - (4) 電話：(02)2787-7697
 - (5) 傳真：(02)2653-2073
 - (6) 電子郵件：m01156@fda.gov.tw