

國內醫院調製正子掃描造影藥物管理法規回顧與展望

魏孝萍^{1,2} 林煥晴³ 陳可欣³ 王兆儀³ 詹東榮^{2,4}

¹長庚大學醫學影像暨放射科學系 ²臺灣醫用迴旋加速器學會
³衛生福利部食品藥物管理署藥品組 ⁴國立臺灣大學獸醫專業學院

摘 要

正子放射斷層掃描造影(PET)為全球成長最為迅速的醫學影像技術之一。迄今國內總計41家醫療院所設置45部臨床PET掃描設備，所使用的正子掃描造影藥物絕大多數由國內9家醫院設置的迴旋加速器設施調製供應。主管機關依據「斷層掃描用正子放射同位素調製作業要點」透過現場查核規範這些醫院調製正子掃描造影藥物的做為與品質。從92年至今，總計對9家設置迴旋加速器的醫院執行95項次查核(包括32項次新品項查核及63項次後續查核)。結果查核顯示國內醫院執行正子放射同位素調製作業已符合該要點。對於國內醫界使用正子斷層掃描技術服務國人健康更能提供安全品質與保障。

關鍵詞：正子掃描造影藥物、醫院迴旋加速器設施、法規、查核

前 言

一、正子放射斷層掃描造影

正子放射斷層掃描造影(positron emission tomography, PET) 為全球成長最為迅速的醫學影像技術之一。因應PET造影與正子放射同位素標幟藥物的需求，全世界生產正子放射同位素標幟藥物的迴旋加速器設施與新藥物品項快速增加。正子放射同位素標幟藥物用於PET 造影檢查已被廣泛用於各種疾病的造影診斷，例如[氟-18]去氧葡萄糖(F-18-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose, F-18-FDG)自1989年起即為美國藥典收載品項(品名為Fludeoxyglucose F 18 Injection)⁽¹⁾，早已成為世界各國醫學中心臨床使用於以PET掃描進行體內葡萄糖代謝功能評估的標準方法。美國食品及藥物管理局(FDA)

先於1994年核准[氟-18]去氧葡萄糖用於腦癲癇病灶檢查，復於2000年3月宣佈[氟-18]去氧葡萄糖可安全、有效地用於休眠心肌及腫瘤造影診斷⁽²⁾。目前[氟-18]去氧葡萄糖最大的用途為惡性腫瘤的造影診斷。我國中央健康保險局自93年7月起，開始給付部分疾病正子放射電腦斷層掃描檢查費用，檢查適應症包括：(1)乳癌、淋巴癌之分期、治療及懷疑復發或再分期；(2)大腸癌、直腸癌、食道癌、頭頸部癌(不包含腦瘤)、原發性肺癌、黑色素癌、甲狀腺癌及子宮頸癌之分期及懷疑復發或再分期；(3)存活心肌偵測；(4)癲癇病灶術前評估；(5)氟-18氟化鈉全身骨骼掃描正子造影⁽³⁾。

國內核子醫學引進PET造影成長迅速。根據中華民國核子醫學學會的調查，迄今國內總計41家醫療院所設置45部臨床PET掃描設備(包括PET與PET-CT掃描攝影機)。北部地區包

括：基隆長庚醫院、和信醫院、臺北榮民總醫院、新光醫院、三軍總醫院、林口長庚醫院、桃園長庚醫院、馬偕醫院、臺大醫院、北市聯合醫院仁愛院區、國泰醫院、臺北醫學大學附設醫院、萬芳醫院、亞東醫院、雙和醫院、慈濟醫院臺北分院、臺大醫院新竹分院、耕莘醫院；中部地區包括：慈濟醫院臺中分院、臺中榮民總醫院、中國醫藥大學附設醫院、中山醫學大學附設醫院、林新醫院、大里仁愛醫院、彰化基督教醫院、彰濱秀傳醫院、童綜合醫院、光田醫院；雲嘉地區包括：慈濟醫院大林分院、嘉義基督教醫院、天主教聖馬爾定醫院、嘉義長庚醫院；南部地區包括：柳營奇美醫院、成大醫院、義大醫院、高雄榮民總醫院、高雄長庚醫院、高雄醫學大學附設中和紀念醫院、阮綜合醫院、安泰醫院；東部地區包括：花蓮慈濟醫院。

二、正子掃描造影藥物調製

國內製備與使用正子放射同位素標幟藥物始於81年成立於臺北榮民總醫院的國家多目標迴旋加速器中心(National PET / Cyclotron Center, NPCC)。行政院原子能委員會核能研究所曾以其30 MeV質子加速能量之中型迴旋加速器生產[氟-18]去氧葡萄糖注射劑，並於89年11月13日獲前衛生署核發衛署藥製字第R000018號藥品許可證，為國內第一宗正子掃描造影藥物通過查驗登記之案例。

由於正子放射同位素物理半衰期極短(常用的正子放射同位素，其物理半衰期介於2分鐘到110分鐘間)，因此正子放射同位素藥品都是即做即用，以免放射活性快速衰減。此種特性嚴重限制正子放射同位素及其標幟正子掃描造影藥物的儲存及遠距輸送，只能供應有限區域範圍內的醫院使用。因此，隨著PET造影檢查的蓬勃成長，生產正子放射同位素及其標幟正子掃描造影藥物的小型迴旋加速器的設置數量也因應快速增加，其中多數設置在醫院裡

面，以符合即做即用的需求。

核能研究所生產的[氟-18]去氧葡萄糖注射劑雖曾供應北部地區某些醫院，但終究無法滿足國內核子醫學界PET檢查的普遍用藥需求；如同國外發展情況，於是各地醫院紛紛設立小型迴旋加速器，調製[氟-18]去氧葡萄糖等正子掃描造影藥物，以因應臨床PET造影檢查用藥需求。迄今，國內已設置迴旋加速器投入正子掃描造影藥物的醫院包括：臺北榮民總醫院、臺大醫院、新光吳火獅紀念醫院、三軍總醫院、林口長庚醫院、中山醫學大學附設醫院(中山醫院)、義大醫院、阮綜合醫院、花蓮慈濟醫院等9家，其中林口長庚醫院設置兩部迴旋加速器。這些醫院的迴旋加速器設施調製的正子掃描造影藥物除供應自家醫療需求外，也支援供應其他無迴旋加速器的醫院正子掃描造影，為目前國內核子醫學PET造影檢查用藥的主要來源。

目的與策略

一、目的

有鑑於國內醫院設置迴旋加速器調製正子掃描造影藥物有愈來愈普及的趨勢，其所調製供應的正子掃描造影藥物遍及國內絕大多數的核子醫學PET造影檢查。然而，現行的藥事法卻無法將醫院納入製藥管理。為使醫院調製正子掃描造影藥物之作業有所規範，遂研擬調製作業管理辦法。

二、管理法規演進

前行政院衛生署於92年邀集國內外專家參酌美國FDA對正子造影藥品的管理法案^(4,5)及美國藥典《Chapter 823》Radiopharmaceuticals for Positron Emission Tomography - Compounding，研擬調製作業管理辦法，於92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」，明定醫院設置正子迴旋加速器調製斷層掃描用正子放射同位素須通過主管機關查核後始得供應其他醫院使用，並規定自95年1月1日起醫院調劑斷層掃描用正子放射同位素應全面符合該要點之規定⁽⁶⁾。此為國內醫院調製正子掃描造影藥物管理之濫觴，對於我國核子醫學及國民醫療福祉的影響深遠。

「斷層掃描用正子放射同位素調製作業要點」自92年公告實施以來，已歷經兩次變革。第一次變革起因於國內核醫界請求政府開放醫院調製國外使用已久、國內無廠商引進的正子掃描造影藥物，前衛生署遂於98年5月14日公告修訂斷層掃描用正子放射同位素調製作業查核須知，增加美國FDA已核准或USP monograph、EP monograph已收載之斷層掃描用正子放射同位素品項為新調製品項⁽⁷⁾，解決國內核醫臨床PET造影檢查的需求，尤其因應其間發生全球鉬-99/鎝-99m短缺衍生對氟-18氟化鈉(F-18-Sodium fluoride)的緊急需求。此後，國內醫院調製正子掃描造影藥物品項，除F-18-FDG外，陸續增加C-11-Methionine、C-11-Sodium acetate、F-18-Sodium fluoride、F-18-FDOPA、F-18-FMISO、F-18-FLT、N-13-Ammonia等，對於國內核子醫學推展PET造影檢查幫助極大。

鑒於歐美醫藥先進國家近年來陸續核准多種新正子掃描造影藥物上市，對於神經退化性疾病及腫瘤等疾病有更好的造影效果，有利於病患的醫療評估。然而，因台灣市場因素，影響國外醫藥大廠在國內申請新正子掃描造影藥物查驗登記之意願。此類藥物亦因專利保護，短期內不可能被 USP、EP 等藥典收載，致使國內醫院無法依據現行調製作業要點生產此類新藥。為此，臺灣醫用迴旋加速器學會聯合中華核醫學學會與臺灣分子生物影像學會，建議透過修訂「斷層掃描用正子放射同位素調製作業查核須知」開放國內醫院調製「十大醫藥先進國已核准品項」或「新成分品項」；食藥署

函復將納入法規研議參考，並先擬修訂「斷層掃描用正子放射同位素調製作業要點」以提升國內醫院PET藥物調製作業符合美國PET Drug cGMP規範，依據各醫院執行情形及評估國內PET藥物使用狀況後，再行研議開放範圍。據此，食藥署於104年9月4日公告修訂「斷層掃描用正子放射同位素調製作業要點」⁽⁸⁾，參考美國PET Drug CGMP管理法規大幅修訂原要點第肆點，內容包括：(1)品質保證；(2)設施與設備；(3)原料、容器與封蓋之管制；(4)調製與製程管制；(5)實驗室管制；(6)最終產品管制與放行；(7)標示及包裝；(8)配送；(9)怨訴處理；(10)紀錄，此為「斷層掃描用正子放射同位素調製作業要點」第二次變革。

三、正子掃描造影藥物調製作業查核

依據92年12月29日公告之「斷層掃描用正子放射同位素調製作業要點」，醫院設置迴旋加速器調製斷層掃描用正子放射同位素，必須通過主管機關查核後，始得供應其他醫院使用⁽⁶⁾。104年9月4日公告修訂「斷層掃描用正子放射同位素調製作業要點」亦強調『醫院申請斷層掃描用正子放射同位素調製，並需通過實地現場查核。依核醫科醫師為特定病人正子斷層掃描之處方，始得少量調製以供醫院病人使用』。

為具體落實正子掃描造影藥物調製作業現場查核，主管機關自93年起以捐助計畫(93年)及委託研究計畫(94年起)甄選國內有能力之第三機構協助辦理查核作業、教育訓練及法規研析。期間，中華民國核醫學學會(93 - 96年)及臺灣醫用迴旋加速器學會(97年起)接續接受主管機關委託辦理此項業務迄今。

依據98年修訂「斷層掃描用正子放射同位素調製作業查核須知」，查核作業分為後續查核及新品項查核兩類。後續查核係針對前曾接受查核並經主管機關核備在案之醫院調製正子掃描造影藥物，每兩年查核一次。新品項查核

由醫院主動向主管機關提出申請調製新品項(其定義為醫院首次申請調製美國FDA已核准或USP monograph、EP monograph已收載之正子掃描造影藥物品項)，經審查符合調製依據後安排現場查核。

結果與討論

一、PET查核情形

自92年公告「斷層掃描用正子放射同位素調製作業要點」後，第一階段查核(94年5月至96年5月)針對設置迴旋加速器設施的9家醫院之F-18-FDG調製申請。第二階段查核(96年6月至98年8月)進行9家醫院F-18-FDG調製後續查核，其中新光醫院、臺大醫院、臺北榮民總醫院分別接受兩次後續查核。第三階段查核(98年9月迄今)因應主管機關開放新調製品項，除了持續進行後續查核外，9家醫院分別提出C-11-Methionine、C-11-Sodium acetate、F-18-Sodium fluoride、F-18-FDOPA、F-18-FMISO、F-18-FLT、N-13-Ammonia等七項新調製品項申請。統計第一階段查核起迄今，總計對9家設置迴旋加速器的醫院執行95項次查核，包括32項次新品項查核及63項次後續查核。表一顯示各醫院已核備調製的正子掃描造

影藥物。

為確保各醫院調製正子掃描造影藥物品質，配合主管機關每兩年進行後續查核外，臺灣醫用迴旋加速器學會並針對查核結果中，各醫院常見缺失，經常舉辦相關教育訓練課程，使參與調製作業人員持續建立正確的正子掃描造影藥物調製作業觀念。

二、新藥發展

近年來全球正子掃描造影藥物蓬勃發展，許多大藥廠已經分別研發出許多極具臨床應用潛力之嶄新正子掃描造影藥物：(1)禮來藥廠針對阿爾茲海默氏病 -Amyloid plaques新PET造影劑 Amyvid (學名Florbetapir F 18 Injection)已於美國、歐盟核准上市；林口長庚醫院進行臨床試驗中；(2) GE Healthcare公司針對阿爾茲海默氏病 -Amyloid plaques新PET造影劑Vizamyl (學名Flutemetamol F18 Injection)已於美國、歐盟核准上市；(3)臺大醫院針對阿爾茲海默氏病 -Amyloid plaques調製 C-11-PiB進行臨床試驗中；(4)美國FDA核准Mayo Clinic醫院調製C-11 Choline 腫瘤造影新藥許可；(5)國內臺大醫院、義大醫院、中山醫學大學附設醫院、花蓮慈濟醫院調製腫瘤造影新藥F-18-FCholine進行多中心臨床試驗中；(6)印度Piramal Imaging公司獲得拜耳藥廠授

表一、國內醫院已核備調製的正子掃描造影藥物

醫院	已核備調製正子掃描造影藥物
三軍總醫院	F-18-FDG、F-18-Sodium fluoride、C-11-Methionine
花蓮慈濟醫院	F-18-FDG、F-18-FDOPA、F-18-Sodium fluoride、F-18-FMISO
新光醫院	F-18-FDG
義大醫院	F-18-FDG、F-18-Sodium fluoride
阮綜合醫院	F-18-FDG、C-11-Sodium acetate、F-18-Sodium fluoride
臺北榮民總醫院	F-18-FDG、C-11-Sodium acetate、N-13-Ammonia
中山醫學大學附設醫院	F-18-FDG、F-18-Sodium fluoride、F-18-FLT
臺大醫院	F-18-FDG、F-18-Sodium fluoride、F-18-FDOPA
林口長庚醫院	F-18-FDG、F-18-Sodium fluoride、F-18-FLT、C-11-Sodium acetate

權 -Amyloid plaques 造影新藥NeuraCeq (學名Florbetaben F 18 Injection)已通過歐盟核准上市；(7)林口長庚醫院調製禮來藥廠針對帕金森氏病造影新藥F-18-FP-(+)DTBZ進行臨床試驗中；(8)林口長庚醫院調製內分泌腫瘤造影新藥Ga-68-DOTATOC進行臨床試驗中；(9)林口長庚醫院與日本東北大學合作調製針對阿爾茲海默氏病Tau蛋白新PET造影劑F-18-THK-5351進行臨床試驗中。

三、未來展望

分布各地的醫院迴旋加速器中心具備區域性即時供應短半衰期正子掃描造影藥物的優勢；一旦某醫院有病患造影需求時，就由最靠近該醫院地緣的迴旋加速器中心就近快速生產供應，以降低產品運輸、放射活度衰減等成本，有助於快速因應病患正子掃描造影需求，使正子掃描造影藥價更合理化，讓國內核醫更蓬勃發展。檢視國內現況，9家醫院迴旋加速器中心分布台灣北中南東，供應臨床需求之正子掃描造影藥物，就F-18-FDG與新品項正子掃描造影藥物，已發揮絕佳之功能和貢獻。

結 論

國內9家設置迴旋加速器之醫院在過去十二年配合主管機關的輔導，努力提升正子掃描造影藥物製藥水準。

為保障國內病患之藥品用藥需求，食藥署參考各國管理方式及實務上的需求，持續提升醫院調製藥品品質，透過國內9家醫院迴旋加速器中心既有的基礎上，建構我國短半衰期正子掃描造影藥物供應網，提升核子醫學PET造影技術嘉惠國人健康保健福祉。

參考文獻

1. Rockville. 2000. Fludeoxyglucose F 18 injection. In: The United States Pharmacopeia 24, The National Formulary. 19: 733.
2. Food and Drug Administration. 2000. Positron emission tomography drug products: safety and effectiveness of certain PET drugs for specific indications. Fed Regist. 65: 12999-13010.
3. 中央健康保險署。2016。全民健康保險醫療服務給付項目及支付標準。
[http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=17&menu_id=879&WD_ID=994&webdata_id=3633]。
4. Hung, J.C. and Jacobson, M.S. 2000. Commentary on the current regulations of compounded PET drugs in the United States. Ann Nucl Med Sci. 13: 49-55.
5. Hung, J.C. 2001. Regulation of the compounded of positron emission tomography drugs. Am J Health-Syst Pharm. 58: 134-139.
6. 行政院衛生署。2003。斷層掃描用正子放射同位素調製作業要點。92.12.29 FDA藥字第0920324851號公告。
7. 行政院衛生署。2009。斷層掃描用正子放射同位素調製作業查核須知。98.05.14 FDA藥字第0980310904號修訂。
8. 食品藥物管理署。2015。斷層掃描用正子放射同位素調製作業要點。104.09.04 FDA藥字第1041404179號修訂。

Review and Outlook for the Regulation of Radiotracers-used in Positron Emission Tomography in Local Hospitals

SHIAW-PYNG WEY,^{1,2} HUAN-CHING LIN,³ KO-HSIN CHEN,³
CHAO-YI WANG³ AND TONG-RONG JAN^{2,4}

¹Dept. of Medical Imaging and Radiological Sciences, CGU

²The Taiwanese Society of Medical Cyclotron

³Div. of Medical Products, TFDA

⁴School of Veterinary Medicine, NTU

ABSTRACT

Positron emission tomography (PET) is one of the world's most rapidly advancing medical imaging technology. There are currently 45 clinical PET scanners installed in 41 hospitals in Taiwan. The radiotracers used in the PET scans are mainly produced and supplied by cyclotron facilities in 9 hospitals island wide. In accordance with the "Regulation for manufacturing and compounding of PET radiotracers", the regulatory authority supervises the manner and quality of radiotracer production by means of onsite inspection of these cyclotron facilities. To date, 95 on-site inspections have been completed for nine centers, (including 32 inspections on new radiotracers and 63 follow-up inspections of approved radiotracers). The results showed that local hospitals complied with the regulation standard of have even achieved the international standard of American PET CGMP. This indicates that the PET radiotracers used clinically in Taiwan are safe and of good quality.

Key words: PET radiotracers, hospital-based cyclotron facilities, regulation, inspection