

## **Nuclear Medicine Intelligence**

Annals of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2020;33:67-79

# Comparison of Clinical PET Trial Between Taiwan and U.S.——A Preliminary Report

Wen-Yi Chang<sup>1</sup>, Pan-Fu Kao<sup>2</sup>, Ya-Yao Huang<sup>3,4,5</sup>, Wen-Sheng Huang<sup>1</sup>

#### **Key words**

nuclear medicine theranostics, PET-RTRC, regulations of clinical trials and compounding of PET drugs

#### **ARTICLE INFO**

#### **Article history**

Received May 15, 2019 Accepted June 30, 2020

#### **Corresponding author**

Wen-Sheng Huang, M.D.

Department of Nuclear Medicine, Taipei Veterans General Hospital
No.201, Sec. 2, Shipai Rd., Beitou Dist., Taipei City112, Taiwan, R.O.C.
Tel: 886-2-28757301 ext. 599
Fax: 886-2-28715849
E-mail: wshuang01@gmail.com

#### Academic editor

Yen-Wen Wu

DOI:10.6332/ANMMI.202006\_33(2).0001 http://www.ainoscopress.com http://www.airitilibrary.com/ Publication/alPublicationJournal?Pu blicationID=P20141124001

© SNM&AINOSCO PRESS

#### **ABSTRACT**

Remarkable progress in clinical applications of nuclear medicine theranostics has prompted a significant increase in global demand for positron emission tomography (PET) radiopharmaceuticals (drugs), such as the USA. Washington University School of Medicine has received a 5 years' project with US \$ 6.3 million of financial support from National Institutes of Health since 2018 and establishes the PET-Radiotracer Translation & Resource Center (PET-RTRC) to provide assistance in the development and clinical trials of new PET drugs in the USA. Additionally, they hold related workshops to meet the objects of PET-RTRC. The workshops were only opened to domestic researchers in the past; however, it was opened to foreign participants in 2020. Because the USA and Europe policies for development and clinical use of PET drugs are always important references for Taiwan researchers working in nuclear medicine fields, we attended the PET-RTRC workshop this year and collected the latest information, which includes current US regulations/bylaws in compounding and clinical trials of PET new drugs, the procedures of documental applications and facility requirements of on-site preparation of PET drugs, as well as the differences between current regulatory situations of Taiwan and the USA.

#### 1. 前言

美國正子放射藥物技術轉移與資源中心 (Positron Emission Tomography-Radiotracer Translation and Resource Center, PET-RTRC) 隸屬於華盛頓大學醫學院 (Washington University School of Medicine,

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup>Department of Nuclear Medicine, Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup>Department of Nuclear Medicine, Chung-Shan Medical University Hospital, Taichung Taiwan

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup>Department of Nuclear Medicine, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup>Institute of Medical Device and Imaging, National Taiwan University College of Medicine, Taipei, Taiwan

<sup>&</sup>lt;sup>5</sup>Molecular Imaging Center, National Taiwan University, Taipei, Taiwan

WUSM) 中的馬林克羅特放射研究所 (Mallinckrodt Institute of Radiology) 的一部分,不僅負責美國多中心的臨床前試驗、影像研究與新藥開發,更充分利用了其設計開發放射診斷藥物方面的豐富經驗和專業知識,進而縮短了臨床前試驗所需的時間並加快新型放射藥物的人體試驗,以促進新型正子藥物於疾病的臨床發展與應用。甚至,PET-RTRC 也與美國多個研究單位進行合作,以協助其他單位於正子藥物臨床前評估研究的進度,更幫助這些單位獲得馬林克羅特放射研究所的影像技術訓練與經驗。

目前,PET-RTRC已經與美國7個單位有 研究合作案,而目前合作研究主題與單位分別如 下:(1) 乳癌研究/伊利諾大學厄巴納―香檳分校 (University of Illinois at Urbana-Champaign) 與威斯 康辛大學 (University of Wisconsin); (2) 發炎性腸 道疾病 (Inflammatory bowel disease)/WUSM;(3) 心肌梗塞後之心臟重塑 (post-myocardial infarction remodeling) / 麻省總醫院 (Massachusetts General Hospital);(4) 粥狀動脈硬化/奧勒岡健康與科 學 大 學 (Oregon Health & Science University); (5) 非小細胞肺癌/紀念斯隆-凱特琳癌症中心 (Memorial Sloan Kettering Cancer Center);(6) 帕 金森氏症/ WUSM。有興趣的研究單位皆可將 申請研究合作表格寄至 PET-RTRC 電子郵件信箱 (michellehoelscher@wustl.edu), 待 PET-RTRC 內 部審核後,將可進一步討論合作細項。

另一方面,PET-RTRC 也提供客製化新型正

子藥物(目前提供6個單位研究使用)以促進未來能有進一步研發合作的機會,其研究主題與單位如下:(1)肺動脈高壓研究/匹茲堡大學(University of Pittsburgh);(2) 非小細胞肺癌/南加州大學(University of Southern California);(3) 神經發炎/賓州大學(University of Pennsylvania);(4) 粥狀動脈硬化/西奈山伊坎醫學院(Icahn School of Medicine at Mount Sinai);(5) 胰臟癌/奧勒岡健康與科學大學;(6) CD36 於免疫與代謝的功能研究/WUSM。

本次受邀與會學習並瞭解有關美國臨床試驗 法規、新型影像藥物開發、影像藥物臨床試驗中 心設備與設施等議題,也希望臺灣醫院正子中心 未來可以成為其臨床研究合作團隊之一,以提供 國人最新的核醫分子診療 (theranostics) 技術。

## 2. 美國現況

## 2.1 美國正子藥物、臨床試驗申請與正子 Current Good Manufacturing Practice (cGMP) 簡介

美國正子藥物法規歷史發展由西元 1993 年 開始制定,先後於《美國藥典》 (United States Pharmacopeia, USP) 與《聯邦管制法規》 (Code of Federal Regulations, CFR) 中制定了正子藥物製造 規範 (Table 1)。

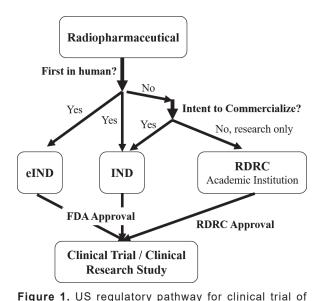
於 CFR 第 21 章 Part 212.5(b) (21 CFR Part 212.5 [b]) 中提及研究用正子藥物 [1], 其製造需

Table 1. History of US PET drug regulations

時間(西元年)	內容
1993	美國藥師協會 (America Pharmacist Association, APhA) 制定了核醫藥局工作規範
1996	美國藥典委員會 (United States Pharmacopeial Convention) 根據 1993 年 APhA 制定之規範,於 United States Pharmacopeia (USP) 章節 <1065> 描述了調製正子藥物之內容
1998	美國藥典委員會將 $USP$ 章節 <1065> 重新編寫改為 $USP$ 章節 <823> 並落實執行正子藥物調製內容
2009	美國食品藥物管理局 (U.S. Food and Drug Administration, FDA) 公告《聯邦管制法規》(Code of Federal Regulations, CFR) 第 21 章 Part 212 (21 CFR Part 212),即《正子製藥優良製造規範》(Positron Emission Tomography Drug Products—Current Good Manufacturing Practice [PET Drug-cGMP])
2012	《正子製藥優良製造規範》(PET drug-cGMP, 21 CFR Part 212) 正式生效。其中,生產機構須註冊為藥物製造廠,並此法規僅適用於臨床使用之正子藥物,且臨床已使用之藥物於兩年內補齊申請文件

符合法規 CFR 第 21 章 Part 212 之〈正子製藥優良 製造規範〉(Current Good Manufacturing Practice For Positron Emission Tomography Drugs, cGMP for PET drug) [2],或新版之 USP 章節 <823> 〈正子 藥物調製、試驗與研究使用〉(Positron Emission Tomography Drugs for Compounding, Investigational, and Research Uses) [3]。正子藥物臨床試驗可經由 CFR 第 21 章 Part 312 〈試驗用新藥〉(Investigational New Drug, IND) 或 CFR 第 21 章 Part 361 〈放射 性藥物研究委員會〉(Radioactive Drug Research Committee, RDRC) 途徑進行申請與審核,以執 行人體試驗 (Figure 1) [4]。上述以 CFR 第 21 章 Part 312 申請 IND,或 CFR 第 21 章 Part 361 申請 RDRC 核准之正子藥物,其製造均須符合 CFR 第 21 章 Part 212 (PET drug CGMP) 或 USP <823> 之 規範。而 IND 與 RDRC 之差別取決於該正子藥物 未來是否申請商業化,欲商業化者應申請 IND 根 據 CFR 第 21 章 Part 212 (PET drug CGMP) 生產。

美國新藥臨床試驗,除了一般的 IND 以外, 尚有針對臨床微劑量(低於臨床 1/100th 藥理作用 劑量且最大劑量不超過 100 μg) 的微劑量新藥臨床 試驗 [5],又稱為探索性試驗用新藥 (exploratory investigational new drug, eIND),其主要目的為探



radiopharmaceuticals [4]. eIND: exploratory investigational new drug; FDA: Food and Drug Administration; IND: investigational new drug; RDRC: Radioactive Drug Research Committee.

索人體藥物動力學、藥理學及確認作用機轉。另 外,放射藥物在美國尚可經另一方式進行臨床試 驗,假若該正子藥物非為首次人體試用,且不進 行商品化開發,僅為學術研究用,可向學術單位 專家群之所組成的 RDRC 提出申請,經核准後即 可於人體執行臨床研究。上述申請 eIND 與 RDRC 所需提供的文件均少於 IND,其原因可能與使用 的劑量低於臨床藥理劑量 (1/100th),或者實驗藥 品非商品化開發,且已有其他人體試驗使用經驗 有關。

除上述內容,依照《現行藥品優良製造規範》 (Current Good Manufacturing Practice, cGMP), USP 中也明載了所明確描述對於人員、設施、設 備與環境等相關規範[6]。其中,以品質保證(品 保)概念加以輔助提升製藥品質早已為 cGMP 製 藥系統中不可或缺的一環,而正子藥物亦不例外。 除了製造與品管人員,應設有品保人員,而品保 人員為監督角色,旨在確保製造過程與產品之品 質,且收集與評估任何與製藥相關之風險因子, 以改進製藥品質系統。由新版 USP 章節 <823> 中 對於正子製藥之設施與設備的規範可以發現,美 國現行是依據前述法規所載之正子製藥優良製造 規範以規範其製藥環境 [3],亦即以國際標準組織 (International Organization for Standardization, ISO) 標準進行正子製藥環境之境清淨度分級 [7],且不 同於目前國際醫藥品稽查協約組織 (Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, PIC/S) 所訂定的 PIC/S GMP 標準 [8]。

### 2.2 正子藥物製造的無菌觀念與訓練

無菌技術在製藥過程中,是指預防一切微生 物侵入機體和保持無菌物品及無菌區域不被污染 的操作技術和管理方法。

由無塵室落菌觀察的結果顯示,大多菌種來 自於人體皮膚與黏膜,因此無塵室中最大的汙染 源為操作人員,其進入無塵室的頻率與穿著無塵衣 的技術 (Figure 2) 皆會影響無塵室微生物之數量。 而 Figure 2 中可見,美國操作人員的穿衣及洗手程 序,套上無塵鞋後跨入潔淨區,穿戴無塵帽套、 口罩與連身式無塵衣,再經洗手消毒後套上手套

#### Gowning



Imaging an visible wall













Use nail pick

Use antibacterial soap and scrub hands and forearms for 30 sec

Dry hands and forearms with paper towel. Do not touch fauccts

Check with mirror

**Figure 2.** Production Facility Hand Washing & Gowning in Washington University School of Medicine Cyclotron Facility (Positron Emission Tomography-Radiotracer Translation & Resource Center, Regulatory Workshop, 2020, February).

完成著裝進入無塵室,上述步驟有明確的標準作業化程序 (standard operating procedure, SOP),並定期進行操作演練及驗證。

由於在無菌操作技術中,培養基充填試驗為

最重要的一項測試,用以確保無法最終滅菌的產品品質。因此,操作人員生產臨床或是臨床前試驗用藥物時,無菌操作技術應確實訓練,且須定期接受無菌觀念的課程與無菌技術實際操作的訓練。

## **Initial Aseptic Training: Equipment**

#### WUSTL example

ISO Classification							
ISO		FED STD 209E					
Class	≥ 0.1 µm	≥ 0.2 µm	≥ 0.3 µm	≥ 0.5 µm	≥ 1 µm	≥ 5 µm	Equivalent
ISO 5	100,000	23,700	10,200	3,520	832	(29)	Class 100
ISO 6	1,000,000	237,000	102,000	35,200	8,320	293	Class 1,000
ISO 7				352,000	83,200	2,930	Class 10,000
ISO 8				3,520,000	832,000	29,300	Class 100,000

Number of particles generated					
Action	Number of Particles or aerosol droplets				
Moving arms an hands	1,000,000/min				
$Sitting \longleftrightarrow Standing$	2,500,000/min				
Walking	10,000,000/min				
Sneezing	100,000 – 200,000 droplets				



**Figure 3.** Clean room classification (International Organization for Standardization, ISO) according to the US positron emission tomography (PET) drug—Current Good Manufacturing Practice (cGMP) regulation [3]. WUSTL: Washington University in St. Louis; FED STD 209E: Federal Standard 209E.

另外,新進人員必須完成無菌訓練與無菌技術課 程,並通過評核才能進行臨床作業

而除無菌操作觀念外,操作人員也須瞭解新 版 USP 章節 <823> 的規範以 ISO 等級區分無塵室 之潔淨度、無塵室環境監測與清潔的重點,包含 空氣微粒數、落下菌與清潔之相關規範 (Figure 3) [3]。

## 2.3 正子藥物首次申請人體臨床試驗所需 檢附資料

如前所述,美國放射藥物臨床試驗如為新 藥,且第一次使用於人體則須申請 IND 或 eIND (Rule: FDA21 CFR Part 312)。另外,如該放射藥 物已有其他人體試驗資料,則可向 RDRC 申請執 行人體試驗 (Rule: FDA21 CFR Part 361.1) (Figure 1)。而申請 IND 時,通常需檢附許多資料,包 含臨床研究計畫書,化學製造管制 (chemistry, manufacturing and control, CMC), 放射劑量評估 (radiation dosimetry) 與毒性試驗 (toxicology) 資料 和主持人手冊 (investigator's brochure) (Figure 4) [9]。

申請 IND 的放射性藥物其生產製造須依據新 版 USP 章節 <823> 與法規 CFR 第 21 章 Part 212 之規範。其中, CMC 需檢附之內容包含原物料規 格書、建立製造品管 SOP、品管項目、設備確效、

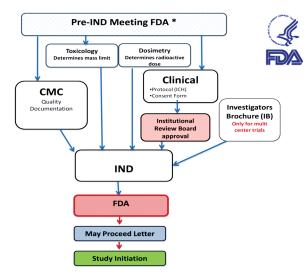


Figure 4. US regulatory pathway for First-In-Man radiopharmaceuticals [9].

IND: investigational new drug; FDA: Food and Drug Administration; CMC: chemistry, manufacturing ,and

前驅物物化特性分析資料、三批次生產驗證資料與 藥物安定性測試分析結果等大量備審文件 (Figure 5) °

#### 2.4 輻射劑量評估與動物毒理試驗

與一般藥物不同的是,放射藥物的投與需要 特別考量該藥物所造成的輻射劑量,尤其新型放 射性藥物於研究階段更應進行輻射劑量安全性評

#### IND or Exploratory IND Chemistry Manufacturing & Controls (CMC)

- 1. Written raw materials specifications:
  - a. Specify Grade (e.g. HPLC Grade)
  - Certificate Of Analysis (COA)-specify receipt from manufacturer
- 2. Order/Receipt of raw materials
- a. Control of raw materials-segregated area
- 3. Written Standard Operating Procedure (SOP)
- 4. Written batch record: list of materials (ingredients)
- 5. QC Release Specifications
- 6. Equipment verification (e.g. balance)
  - a. Standard weights, covering range of use
  - b. Record Day of Use -instrument log book
  - c. Maintenance-record instrument history in writing

- 7. Written precursor characterization requirements --NMR, Mass Spec, HPLC, CHN or Mfg. COA
- 8. Three (3) Consecutive validation runs
- 9. Stability analysis for 3 runs establish expiration
- 10. Prepare written CMC

₩ashington University in St.Louis

#### MIR Mallinckrodt Institute of Radiolo

Figure 5. Investigational new drug (IND) or Exploratory IND Chemistry Manufacturing & Controls (CMC) (PET-RTRC, Regulatory Workshop, February 2020).

CHN: Center for High-Rate Nanomanufacturing; HPLC: high performance liquid chromatography; QC: quality control; NMR: nuclear magnetic resonance; Mass Spec: mass spectrometry; Mfg.: manufacturing certificates of analysis;.

估。因此,新型放射藥物需先以動物(大鼠或小鼠) 進行藥物動力學實驗,再推算出人體所受輻射劑量。而美國現行法規中載明,對於投與量小於100 µg的藥物,不僅建議進行單一劑量毒理試驗即可, 其毒理試驗內容也較為簡化,包含使用動物數量、 藥物投與方式、試驗週期與最終觀察評估項目 等。其中,由於放射藥物的臨床使用量均小於100 µg,且並不會引起藥理作用,因此即可採用單一 劑量毒理試驗以為其毒理試驗即可。

## 3. 我國現況

## 3.1 臺灣正子藥物與臨床試驗法規發展簡 介

正子藥物的半衰期較傳統核醫(單光子)藥物短,因此不易由國外進口,故世界各國多在其國內設置醫用迴旋加速器以自行生產正子放射核種,再搭配放射藥物自動合成設備,以現場製造此類放射藥物。反觀臺灣,自民國81年(西元1992年)臺北榮民總醫院設立國家多目標醫用迴旋加速器中心,引進臺灣首部醫用迴旋加速器,並搭配正子藥物自動化合成盒以進行正子藥物開發與生產。至今,全國已有9所醫院迴旋加速器中心以供應至臺醫療院所之正子藥物需求。另外,除了核能研究所為政府資金興建之第一家放射藥廠之外,2015年已有第二家正子藥物藥廠成立,今年則將有第三家。由此可見,國內對於此類放射藥物的需求逐年提升。

一般來說,我國正子藥物於醫院之調製規範 多參考歐美法規而制定。近年,已經多次更新部 分內容 (Table 2),包括只要目前 *USP*、《歐洲藥 典》(*European Pharmacopoeia*, *EP*)或《中華藥典》 (*Chinese Pharmacopoeia*, *ChP*)已收載之正子藥物 品項,醫院迴旋加速器中心,即可向衛生主管機關 提出申請查核,通過後即可自行生產與使用[10]。

然而,臺灣現行針對正子藥物的臨床試驗與查驗登記相關法規,卻為民國 88 年(西元 1999年)公告之核醫放射性藥臨床試驗基準及核醫放射性藥品審查基準,並無更新之版本。另外,衛生福利部食品藥物管理署(Taiwan Food and Drug Administration, TFDA)於 108 年(西元 2019年)公告之藥品臨床試驗申請須知中,亦無放射性藥品之專章。而申請程序部份,則與藥廠申請一般藥物臨床試驗的程序相同,也就是說臨床試驗計畫送件前,需先向財團法人醫藥品查驗中心(Center for Drug Evaluation, CDE)申請諮詢,確認檢附資料之完整性後,再向 TFDA 提出申請,再經 CDE與專家審議委員會審查過後,由 TFDA 決定並通知該臨床試驗是否可執行(Figure 6)[11]。

#### 3.2 正子藥物製造的無菌觀念與訓練

早期臺灣正子藥物調製規範均參考歐美,因此對於無菌觀念的訓練與美國PET Drug Products—cGMP (PET drug-cGMP)相同。另一方面,臺灣於2013年1月1日起正式成為PIC/S會員,不僅自2015年1月1日起,臺灣藥品品質管理業已全面完成實施PIC/S GMP,TFDA更進一步參考國外 (PIC/S GMP)頒布國內藥品製造管理相關新法規,亦即《西藥藥品優良製造規範》〈第一部、附則〉(PIC/S: Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products (Part I、Annexes), PE009-14, 2018) [12]。

然而,TFDA目前但卻仍以一般藥物觀念來 管理或要求具特殊性質之正子藥物(具短半衰期與 放射暴露性質)的製造,尚未將《西藥藥品優良製 造規範》〈第一部、附則〉(PE009-14)中附則3〈放

Table 2. History of Taiwan PET-drug regulations

時間(西元年)	內容
2003	衛生署公告《斷層掃描用正子放射同位素調製作業要點》
2015	參考美國 PET Drug Products—Current Good Manufacturing Practice 管理法規修正《斷層掃描用正子放射同位素調製作業要點》
2019	為強化我國斷層掃描用正子放射同位素調製之品質訂定《斷層掃描用正子放射同位素優良調製作業指引》

PET: positron emission tomography.

Comparison of Clinical PET Trial Between Taiwan and U.S. 73

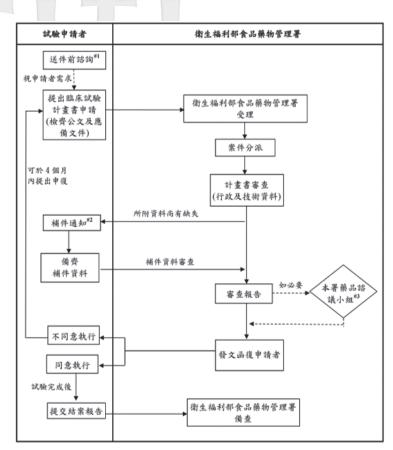


Figure 6. Taiwan regulatory pathway for clinical trial of pharmaceuticals [11].

射性藥品的製造〉的規範納入考量。PIC/S之所以 增列於西藥藥品優良製造規範西藥藥品優良製造 規範〈第一部、附則〉(PE009-14) 附則 3 中,就 代表放射性藥品與一般藥品的不同,且需依其特性 訂立適當的規範。此外,上述《西藥藥品優良製造 規範》〈第一部、附則〉的規範對象為一般製藥藥 廠 (industry,文件編號: PE 009-14, 2018), 若對 象為小規模之醫院單位 (healthcare establishments) 且製備藥物為醫院病人現場使用,如國內各醫院迴 旋加速器中心,則以 PIC/S GMP (PE 010-4, 2014) 附則3對於醫院 (healthcare establishments) 的規範 似乎為恰當[13]。

#### 3.3 正子藥物臨床試驗法規

本國正子藥物臨床試驗法規與一般藥品相同 需參照許多法規執行 (Table 3), 但卻未有針對放 射性藥物的特性訂定之法規。民國 107年(西元 2018年), CDE 於當代醫藥法規月刊中〈歐美近 代核醫放射藥品法規解析〉一文詳細討論歐美與

臺灣臨床試驗法規的現況 [14],其中更闡述歐美 對於新型放射性藥品均制定了較為適當的規範與 申請管道。例如,有鑑於放射藥物之重要性,為 了加速放射藥物研究與發展,針對學術研究之臨 床試驗 (研究者自行發起臨床試驗案, Investigator Initiated Trials [IITs]) 美國制訂第二條臨床試驗審 核路徑,亦即 RDRC 以審核這些新型放射藥物的 人體試驗申請 (Figure 1), 甚至歐洲與澳洲也有類 似作法 [9]。但臺灣目前針對放射藥物之 IITs,不 僅無專門審核放射性藥品的專家委員會, 甚至也 只有針對藥廠的 IND 或 eIND 路徑。因此,近年 放射性藥品臨床試驗申請時,也屢有出現無適用 規範的困境。舉例來說,民國107年(西元2018年) CDE 在網站上公告了〈核醫放射性藥品於國內申 請 IND 時,化學、製造與管制 (CMC)、藥動 (PK) 及藥毒理 (PT) 方面應提供那些技術性資料?〉的 訊息,由其內容即可知,目前核醫放射性藥品申 請 IND 時所需之技術性資料內容多參考美國 FDA 相關規範。

Table 3. The regulations related to clinical trials in Taiwan

法規	
01	《醫療法》(民國 107年1月24日修正)
02	《醫療法施行細則》(民國 106年12月12日修正)
03	《人體試驗管理辦法》(民國 105 年 4 月 14 日修正)
04	《人體研究法》(民國 108 年 1 月 2 日修正)
05	《人體生物資料庫管理條例》(民國101年8月8日修正)
06	《藥事法》(民國 107年1月31日修正)
07	《藥事法施行細則》(民國 105年9月28日修正)
08	《藥品優良臨床試驗準則》(民國 103 年 10 月 23 日修正)
09	《藥品查驗登記審查準則》(民國 108 年 2 月 14 日修正)
10	《藥物樣品贈品管理辦法》(民國 108 年 4 月 11 日修正)
11	《藥物資料公開辦法》(民國 101 年 7 月 31 日修正)

目前,為了引進國外早已臨床應用多年的正子藥物於臺灣病人使用,臺灣諸多核醫部門常常自行發起 IITs。然而,由於目前臺灣僅只有針對一般藥廠設計的 IND 或 eIND 臨床試驗申請路徑,儘管核醫部門自行發起的 IITs 計畫內容中所使用之正子藥物並非以進行商品化開發為目的,且僅為學術研究使用,但往往因醫院人力與資源有限,而致使這些放射正子藥品的 IND 申請過程艱辛,進而造成計畫胎死腹中或執行進度延宕。因此,針對 IITs 與放射藥物之特殊性,在此期望主管機關 TFDA 可參考美國,歐洲或澳洲作法,成立專門審核委員會及建立第二條申請路徑,如類似美國之 RDRC 路徑 (Figure 1),不僅可以節省不必要之社會成本,更以利國內臨床學術與新型放射藥物的研究發展。

總而言之,基於以上所述,期望將來衛生主 管機關可成立放射藥品審核委員會,召集此領域 藥物學術與臨床專家協助審核並設立適當法規, 以輔導正子製藥醫院提高其製藥品質,更有利國 內放射性藥品研發與臨床應用而能與國際接軌。

## 4. 討論

茲就設施、人力與法規層面比較討論。

#### 4.1 設施方面

近年來國外正子藥物的需求增加,因此在 National Institutes of Health 經費支持之下,WUSM 在 2018 年成立 PET-RTC,以提供全美之臨床正子新藥之開發與臨床試驗輔導。反觀臺灣,迴旋加速器多座落於目前 9 家醫院之迴旋加速器中心,以長期提供臺灣醫院病患所需之正子藥物。而在放射藥物研發部份,儘管目前已有一家國立研究單位 (龍潭核能研究所),但這 9 家醫院迴旋加速器中心,也積極開發新型正子藥物,並極力推廣以應用於臨床。然而這些極具指標性的相關放射藥物臨床研究,卻多為研究者自籌經費。

此外,目前所面臨的困境與挑戰尚有,臨床需要的正子藥物品項逐日增加,但現有醫院設備老舊或本身條件限制,導致無法開發新品項(例如因醫院迴旋加速器能量限制而無法生產 Ga-68 與Cu-64等藥物),相較WUSU或美國其他醫學中心,其近年來不斷購置新型設備欲發展多項高品質的新型正子藥物,臺灣更應反思己缺,迎頭趕上世界趨勢。

#### 4.2 人力方面

本次 PET-RTRC 研習會中也將正子製藥中心之人力規劃納入討論議題。藥物開發初期,往往需仰賴化學師或是放射化學師進行正子藥物研製。但是一旦進入臨床試驗或於臨床使用,根據現有臺灣藥事法,理應將正子藥物品質進行全面管理,並由該醫院或單位的放射藥師負責品保統籌。換言之,藥物之考量不再單一是製造層面,更需考量藥物品質、病人安全與製藥環境風險,而這也是美國 FDA 對於放射藥物稽查所著重的地方。

國內並無放射藥師與放射化學師等正式職稱, 儘管目前醫院迴旋加速器中心之正子製藥業務大 多以放射化學師主導,另以放射藥師輔助品管等 運作。北榮迴旋加速器中心人力雖較其他醫院少, 但臨床提供之藥物品項數量不亞於其他醫院 (Table 4)。但就風險評估來看,人力較少的醫院迴旋加速 器中心,其所承擔之風險勢必也會較高。近年來 政府法規對於藥物品質(涵蓋正子藥物)的要求已 經逐步提高,未來醫院迴旋加速器中心面臨查核 時將會受到更嚴謹的審視。然而,此對於在有限 人力與物力的醫院體制下運作的醫院迴旋加速器 中心而言,該中心內的正子製藥作業卻已是相當 大的考驗,甚至非常不利其運作與未來發展。

此外,國內放射藥物相關之教育明顯不足。 儘管領有證照之核醫醫師與核醫放射師,在其學校 基礎課程與臨床實習中,皆已包含放射藥物學之相 關教育,但多僅侷限於放射藥物之臨床使用與應 用,而非放射藥物製造與研發。而與放射藥品最 為直接關係的核醫藥師,其大學課程中放射藥物部 份明顯不足,亦無相關單位之見習或實習。反觀 歐美,一般來說,其放射核醫藥師須取得藥師資格 後,再經額外課程、訓練與考試,方能取得核醫 藥師資格,例如美國健康系統藥師學會 (American Society of Health-System Pharmacists, ASHP) 證之專科住院藥師訓練類別中有Educational Outcomes, Goals, and Objectives for Postgraduate Year Two (PGY2) Residencies in Nuclear Pharmacy (https://reurl.cc/gKAgV) 項目以供選修。但臺灣國

內目前則無相關專業學程,僅於調劑學中的一堂 或將內容於選修課程獨立開課。

有鑑於核醫藥師在放射藥物領域中不只是擔 任調劑而已,核醫藥師亦可作為放射藥品的研究 開發、製造、品管、調劑、品保等角色,因此建 議應涉及更多放射藥物領域相關課程,例如化學、 藥物化學、藥理學、藥物分析、調劑學、法規、 cGMP 或 PIC/S GMP 等。但是,現今臺灣藥學教 學中,卻往往將上述課程中與放射藥品相關的內 容省略,實為可惜。

#### 4.3 法規方面

歐美藥事法規常常隨著臨床需求與科技進步 而更新,並且會將放射藥物的特殊性列入考量以 訂定適當的法規,而這也是造就歐美放射性藥物的 研究發展可列於世界前茅之緣故。臺灣放射藥物 的調製與臨床試驗法規已停滯數年,不僅沒有隨 著國際法規與科技趨勢作適當更新,甚至日前衛 生主管機關仍套用一般藥物法規,因此往往出現 因放射藥物的特殊性而無法符合現行法規的窘境。 如臺灣放射性藥物調製與臨床試驗法規如不再適 當更新,將來即有可能造成臺灣臨床無放射藥物 可用,或是臺灣病患無法使用世界各國早已使用 的放射藥物,最終影響全民健康權益。

## 5. 機會與挑戰

這幾年,隨著標靶性放射藥廠順利通過歐美 查核,符合精準醫學概念的核醫分子診療學在臨床

Table 4.	Comparison	between	Taiwan	PFT	center	and	WUSM
IUDIC T.	Companison	DCLWCCII	Idivvaii		CCITICI	and	V V O O I V I

項目/機構	北榮	WUSM	臺大	長庚	三總
迴旋加速器	1	4	1	2	1
熱核室	4	41	10	9	8
放射性藥物自動合成器	3	31	8	7	5
臨床研究	4	5	4	2	2
藥物品項	3	35	8	N/A	1
人力	4	10 個團隊	6	7	4
法規	《斷層掃描用正子 放射同位素優良調 製作業指引》			斷層掃描用正子放 射同位素優良調製 作業指引》	《斷層掃描用正子 放射同位素優良調 製作業指引》

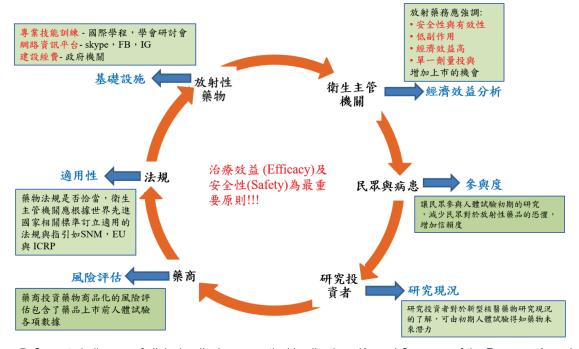
PET: positron emission tomography; WUSM: Washington University School of Medicine; N/A: not available; cGMP: Current Good Manufacturing Practice.

持續擴大,此將大幅有助於解決臨床上無法確診與抗藥性問題。然而,在全球全面推展分子診療的熱潮下,於 2018 歐洲核醫年會 (Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, EANM 2018) 中提及核醫藥物的研發與推廣應該由許多面向著墨。例如:

- (1) 核醫藥物的基礎技能是否充足可由技能訓練 (國際學程)、網路資訊平臺與建設經費(衛生 主管機關)等方面加強。
- (2) 衛生主管機關對於經濟效益的分析評估的疑慮 可由突顯核醫藥物的有效性、安全性與低副作 用等增加其核准上市的機會。
- (3) 大眾與病患對於核醫藥物的參與度,例如:可 讓民眾參與人體試驗初期的研究,減少民眾對 於放射性藥品的恐懼。
- (4) 研究投資者對於新型核醫藥物研究現況的瞭解 可由初期人體試驗得知藥物未來潛力。
- (5) 藥商投資藥物商品化的風險評估包含了藥品上市前人體試驗各項數據。
- (6) 藥物法規是否恰當,衛生主管機關應根據世界 先進國家相關標準訂立適用的法規與指引。 除上述幾點,治療效益(efficacy)及安全

(safety) 依然是臨床最重要的原則 (Figure 7)。由於醫療研究進展已開始邁向未來個人化醫療,臨床執行時仍發現問題需加以改善,如個人化醫療尚未能提供藥物在病灶中積聚之程度或藥物在體內分布變化之 (Figure 8),而核醫診療之特性恰能克服此些問題。因此,核醫診療藥物對人體的安全性評估,亦即體內輻射劑量學 (internal dosimetry)是需要的。目前,有關 Dosimetry & Molecular Radiotherapy (DoMoRe) 相關論文也在近年核醫相關會議中大幅增加 [15],因此目前有多種影像軟體開發如: MIM workstation (MIM Software, Cleveland, Ohio)或 HERMES (HERMES Medical Solutions, Stockholm, Sweden),有別於 OLINDA/EXM (Vanderbilt University, USA) 以假體為依據的設計,而進一步提供臨床個人化劑量計算。

再者,考量核醫藥物特性 (Figure 9),與核能研究所相互合作,共同開發本土特異且具競爭性之放射藥物是亟需努力之方向,除供國內使用外也可配合南向推至他國,包括中國及其他華人世界。最後,醫學進步神速,特別是強調高科技的核醫診療,要獲得最新成果須隨時掌握新訊息,應抱持「學如逆水行舟,不進則退」 (no moving forward



**Figure 7.** Current challenges of clinical radiopharmaceutical implications (Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine 2018).

Comparison of Clinical PET Trial Between Taiwan and U.S. 77



(摘自日本金澤大學Seigo Kinuya教授)

Figure 8. The relationship between personalized medicine and nuclear theranostics.

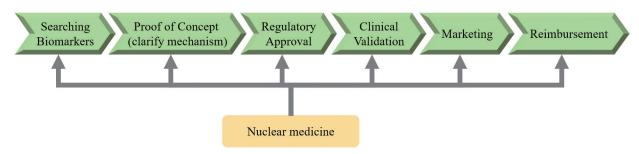


Figure 9. Nuclear medicine application in medical development.

causes extinction) 的態度,將好的診療模式有效應 用在現代精準醫療概念中。

## 6. 建議事項

放射藥物相較其他藥物發展晚,且目前臨床 品項較少,因此近年來歐美先進國家蓬勃發展, 進而許多新型診斷或治療的放射藥物研究相繼展 開或陸續上市。相關建議包括:

- (1) 國內放射藥師與放射化學師在臨床前的研究與 上市後的製造、調劑與品管,甚至於法規制定 都應積極參與。
- (2) TFDA 也應加緊修改相關法規與準則,並審慎 參考歐美相關規範使得國內醫藥產業與研究能 與國際接軌。
- (3) 醫院正子製藥中心應由專人推動品質提升。

(4) 放射藥師與放射化學師與單位主管應多方瞭解 國際最新法規與藥物發展,並與國內外研究機 構多方進行討論,以開創合作之機會。

#### References

- 1. U.S. Food and Drug Administration. Current good manufacturing for positron emission tomography drugs, Vol. 74. Maryland:U.S. FDA; 2011.
- 2. U.S. Food and Drug Administration. Code of federal regulations (CFR) part 212: current good manufacturing practice for positron emission tomography drugs. Maryland: U.S. FDA; 2019.
- 3. United States Pharmacopeial Convention. Chapter <823> "Positron emission tomography drugs for compounding, investigational, and research Uses". In: The United States

- Pharmacopeia Convention, ed. United States Pharmacopeia and National Formulary (USP 42-NF 37). Rockville: United States Pharmacopeial Convention; 2018:322-331.
- 4. U.S. Food and Drug Administration. Code of federal regulations (CFR) part 312: investigational new drug application. Maryland:U.S. FDA; 2010.
- European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use. Nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals. CPMP/ICH/286/95 (Vol. ICH Topic M3 [R2]). EU:CHMP; 2009.
- Huang YY. An overview of PET radiopharmaceuticals in clinical use: regulatory, quality and pharmacopeia monographs of the United States and Europe. In: Shahzad A, Bashir S, eds. Nuclear Medicine Physics: A Handbook for Teachers and Students. London: IntechOpen; 2018: XXX-XXX. doi:10.5772/intechopen.79227
- 7. Center for Drug Evaluation and Research. Guidance: PET drugs—current good manufacturing practice (CGMP) (small entity compliance guide). U.S. Food and Drug Administration website. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fdaguidance-documents/pet-drugs-current-goodmanufacturing-practice-cgmp-small-entity-compliance-guide. Updated Mar. 27, 2019. Accessed May 14, 2020.
- Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme Secretariat. PIC/S guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare

- establishments [PE 010-1]. PIC/S website. http://www.picscheme.org. Updated Apr. 1, 2008. Accessed May 14, 2020.
- Schwarz SW, Decristoforo C, Goodbody AE, et al. Harmonization of United States, European Union and Canadian first-in-human regulatory requirements for radiopharmaceuticals—Is this possible? J Nucl Med 2018;jnumed.118.209460. doi:10.2967/jnumed.118.209460
- 10. 行政院衛生署。斷層掃描用正子放射同位素 調製作業查核須知。臺北:行政院衛生署, 2009。
- 11. 衛生福利部食品藥物管理署。藥品臨床試驗申請須知。臺北:衛生福利部食品藥物管理署, 2019。
- 12. 衛生福利部。西藥藥品優良製造規範。衛生福利部網站。取自 https://www.fda.gov.tw/tc/includes/GetFile.ashx?id=f636934444287659039。
- 13. Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme Secretariat. PIC/S guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments [PE 010-4]. PIC/S website. https://picscheme.org/docview/3443. Updated Mar. 1, 2014. Accessed May 14, 2020
- 14. 段宗帆。歐美近代核醫放射藥品法規解析。當 代醫藥法規月刊 2018;87:1-15。
- Fanti S, Bonfiglioli R, Decristoforo C. Highlights of the 30th Annual Congress of the EANM, Vienna 2017: "Yes we can—make nuclear medicine great again". Eur J Nucl Med Mol Imaging 2018;45:1781-1794. doi:10.1007/s00259-018-4029-9



# **Nuclear Medicine Intelligence**

Annals of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2020;33:67-79

# 比較臺灣與美國正子臨床試驗申請之初探

## 張文議 1 高潘福 2 黃雅瑤 3,4,5 黃文盛 1

- 1臺北榮民總醫院 核子醫學部
- 2中山醫學大學附設醫院 核子醫學科
- 3臺灣大學附設醫院 核子醫學部
- 4臺灣大學醫學院 醫療器材與醫學影像研究所
- 5臺灣大學分子影像中心

## 摘要

近年來,核醫分子診療學 (theranostics) 在臨床應用上,有顯著進展,促使全球正子藥物的臨床需求大幅增加,包括美國。聖路易絲州華盛頓大學醫學院 (Washington University School of Medicine) 在 2018 年接受了美國國家衛生研究院 (National Institutes of Health) 的 5 年計畫,共 630 萬美元經費,成立正子藥物技術轉移與資源中心 (Positron Emission Tomography-Radiotracer Translation & Resource Center),提供臨床正子新藥之開發與臨床試驗輔導,並舉辦相關研討會,以落實中心目標。此會議原僅開放美國國內相關單位參與,今年特地開放國外單位包括臺灣參加,臺灣正子藥物之研發與臨床應用均向歐美看齊,核醫學會與臺灣迴旋加速器學會因其重要性派員參與,藉以吸取最新相關訊息。藉由此次研習會參與之所得,本文即主要為整理並介紹現行美國正子藥物調製與臨床試驗的各項法規,申請流程與現場設施設備之觀摩,亦可以與我國現狀比較異同。

**關鍵詞:**核醫分子診療學、正子藥物技術轉移與資源中心、正子藥物調製與 臨床試驗法規