

行政院衛生署食品藥物管理局

新成分新藥審查報告

中文品名/英文品名：核研[氟-18]氟化鈉注射劑 / INER Sodium
Fluoride [F-18] Injection

主成分名：[氟-18]氟化鈉

許可證字號：衛署藥製字第 R00032 號

申請廠商：行政院原子能委員會核能研究所核醫製藥中心

發證日期：99/12/23

適應症：骨骼活性區域變化造影劑

1. 藥品背景資料

中文品名/英文品名	核研[氟-18]氟化鈉注射劑 / INER Sodium Fluoride [F-18] Injection
主成分	[氟-18]氟化鈉
劑型及含量	注射劑，每毫升含 111 百萬貝克(3 毫居里)以上[氟-18]氟化鈉
適應症	骨骼活性區域變化造影劑
用法用量	成人建議劑量為靜脈注射 148~370 百萬貝克(4~10 毫居里)，建議於給藥後 30 分鐘至 2 時開始進行核醫造影。
藥理作用類別 藥理治療分類(ATC 碼)	

2. 審查報告摘要

2.1 化學、製造及管制評估

2.1.1 主成分

主成分[氟-18]氟化鈉之分子式與分子量分別為 Na^{18}F 與 40.99。[氟-18]氟化鈉具放射性，以正子放射衰變。因半衰期較短，主成分在製造過程中未分離，故未針對原料藥制定規格。

2.1.2 成品

成品[氟-18]氟化鈉注射劑為一立即使用之無菌、無熱原、澄清並無色之溶液。一小瓶之等張氯化鈉注射劑中，每毫升含超過 111 百萬貝克之[氟-18]氟化鈉。

主成分製備完成後，成品經無菌過濾、無菌充填及包裝之方式製造，關鍵步驟已確認，並針對最大與最小批次分別執行連續三批之製程確效，確效結果符合預定之接受基準。成品放行依所制定之分析步驟與接受基準進行，檢測項目包括外觀、鑑定、pH、放射化學純度、放射核種純度、化學純度、無菌性與內毒素，所訂定之接受基準與歐洲藥典之規範一致。非屬藥典之分析方法，針對專一性、線性、準確度、精密度與耐變性之項目確效。

本品於室溫下(15-30°C)執行三批次之安定性試驗，評估外觀、pH 與放射化學純度，以提供之八小時安定性試驗數據，可支持儲存於室溫下(15-30°C)八小時之架儲期，可接受所提供成品之資料。

2.2 臨床前藥理及毒理評估

2.2.1 藥理

核研[氟-18]氟化鈉注射劑為一放射線藥劑，併用於 PET 之顯影。廠商已提供靜脈投予給 70 公斤病人所需之吸收放射線劑量列表。骨骼與骨髓為本藥品的重要標的器

官。為避免放射線劑量影響膀胱，建議應在靜脈投與後數小時內補充適當之水分。

2.2.2 毒理

[氟-18]氟化鈉注射劑未曾評估其致癌性、致突變性或對生育力的作用，也未曾進行動物生殖試驗。相反地，無放射活性的氟化鈉，因常用於牙科產品與工業應用，其毒理熟為人知。體外試驗數據顯示：相對於人體暴露量，氟的基因毒性極低。綜合而言，[氟-18]氟化鈉注射劑除了其放射線暴露外，其毒性與氟化鈉相當，在臨床使用劑量所游離的氟也未見有明顯的毒性。

2.3 臨床藥理學評估

2.3.1 藥效學及藥動學

靜脈注射給藥後， ^{18}F 會迅速分佈至骨骼組織。於中軸骨骼及骨關節處的濃度較高。骨折處之周圍亦有較高的 ^{18}F 蓄積濃度。其蛋白質結合率低。氟化鈉之清除率高，主要經由尿液排泄出體外。給藥後的前 2 小時，約有 20% 以上的氟化鈉從體內隨著尿液排出。之後，少量的氟化鈉會持續由尿液排出，體內軟組織的氟化鈉活性逐漸降低。目前尚不清楚 ^{18}F 是否會經由乳汁分泌，因此授乳婦女使用本品時應小心。

2.3.2 交互作用

依據氟化鈉之藥動特性與其臨床使用方式，藥動部份可免除本品之藥物交互作用資料。

2.3.3 特殊族群

依據氟化鈉之藥動特性與其臨床使用方式，藥動部份可接受本品缺乏特殊族群之藥動學資料。

2.4 臨床療效及安全性評估

2.4.1 臨床療效

INER Sodium Fluoride [F-18] 9 mg/ml 注射劑，宣稱的適應症為「骨骼活性區域變化造影劑」，其診斷的精確度主要由四篇臨床研究文獻所提供的資料來支持。

試驗[一]比較 Na^{18}F -PET 與例行骨骼掃描造影(bone scintigraphy, BS)用於乳癌病人疑似骨骼轉移診斷的精確度。本試驗中， Na^{18}F -PET 與 BS 係以 ROC 曲線 (Hanley and McNeil, 1983) 從事以「病人(patient-by-patient)」為樣本單位的比較，及以「病灶(lesion-by-lesion)」為樣本單位的比較；試驗[二]比較 planar RNB (radionuclide bone scanning)與 tomographic bone imaging with ^{18}F -labeled NaF and PET (Na^{18}F -PET) 用於偵測溶骨 (osteolytic)及成骨 (osteoblastic)轉移病灶的精確度，及其對解剖部位的依賴度。RNB 與 Na^{18}F -PET 以 ROC 曲線從事以「病灶」為樣本單位的比較；試驗[三]評估肺癌病人分別以 planar BS、SPECT of the vertebral column、及 PET using F-18 sodium fluoride (Na^{18}F -PET) 診斷的精確度及臨床價值。 Na^{18}F -PET 與 BS 加或不加 SPECT 以 ROC 曲線分析從事以「病人」為樣本單位的比較；試驗[四] 評估 planar bone scans、SPECT、及 ^{18}F -labeled NaF PET (Na^{18}F -PET) imaging 用於新診斷肺癌病人影像處理的臨床價值。 Na^{18}F -PET 與 BS 加或不加 SPECT 以 ROC 曲線分析從事以「病人」為樣本單

位的比較。為執行 ROC 曲線分析，所有病灶與疾病的診斷被評定為五個分數等級，分別為 1：確定轉移(definitely metastatic)；2：可能轉移(probably metastatic)；3. 診斷不明(equivocal)；4. 可能未轉移(probably not metastatic)；5. 確定未轉移(definitely not metastatic)。每個試驗 ROC 曲線比較的結果呈現於表一。

表一、各試驗不同影像處理方法ROC曲線下面積的比較

試驗別	樣本單位	Na ¹⁸ F-PET	BS/RNB	BS+SPECT	p-value (F-18-PET vs. 其他方法)
一	病人	1	0.82	-	<0.05
	病灶	0.99	0.72	-	<0.05
二	病灶	0.99	0.64	-	<0.05
三	病人	0.989	0.771	0.875	Both <0.005
四	病人	0.993	0.779	0.944	vs. BS: <0.05 vs. BS+SPECT: >0.05

上述四篇文獻中，雖有部分設計上的缺失可能造成評估偏差；但四篇文獻結果均一致顯示 Na¹⁸F-PET 診斷的精確度與黃金對照標準方法(reference methods)十分接近，可由 ROC 曲線下面積接近於 1 得到證明；且皆顯示 NaF¹⁸-PET 無論用於偵測良性或惡性病灶的準確性皆顯著優於 BS/RNB 影像處理方法(p<0.05)。綜上所述，本品療效可接受。

2.4.2 安全性

在超過400名以上之受試者的臨床文獻中，沒有副作用與不良反應的報告。

18歲以下病患之安全性未經評估。

2.5 銜接性試驗評估

考量本品之藥動特性及其臨床上之使用方式與適應症，本品不會於短時間內多次注射，從藥動與臨床角度評估，具族群差異性之可能性低。此外，申請者亦已提供過去國內對於 Na¹⁸F 的使用經驗，對國人的使用情況有做分析。綜上，本品可免除國內銜接性試驗。

2.6 結論

本品之化學、製造、管制、藥毒理、藥動、統計與臨床資料可支持本品之療效與安全性。核准之適應症為「骨骼活性區域變化造影劑」，成人劑量為靜脈注射4-10毫居里，於給藥後30分鐘至2小時開始進行核醫造影。

3. 上市後規劃

列為新藥監視。