

斷層掃描正子放射同位素調 製作業要點 第二版

新光醫院迴旋加速器中心
殷國維

大綱

- ◆ 背景說明
- ◆ 品質保證
- ◆ 設施與設備
- ◆ 原料、容器與封蓋的管制
- ◆ 調製與製程管制

背景說明

- ◆ 斷層掃描用正子放射同位素調製作業要點的法源依據
 - ◆ Chapter 823 Radiopharmaceuticals for PET Compounding_USP 32
 - ◆ PET Drugs CGMP_FDA 21CFR Part 212 (2009.12) - Compliance with the PET cGMP will be required on 2011.12
 - ◆ Chapter 823 PET Drugs for Compounding, Investigational, and Research Uses_USP 35(2012.05)

背景說明

簡化組織架構的要求
簡化無菌製程的要求
簡化原料品管的要求
適當地自我稽核，生產，品管及外釋
等工作可由同一人執行
專屬亞批次品管的確認方法

- ◆ 由於正子放射同位素使用時效的因素，加上正子放射同位素短半衰期、製造方法特性，使得正子放射同位素的須有特殊的儲存，運送及管理考量。因此，正子藥劑在cGMP管制上會與傳統藥劑的生產有所不同。
- ◆ **21CFR 212 vs 21CFR 211(Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals)**
- ◆ 正子放射同位素生產環境的改變
- ◆ 如果某些生產標準及管制能夠正確執行，就能確保正放射同位素的品質，無關於正子放射同位素生產設施的規模

背景說明

- ◆ **PET CGMP**制定生產正子放射同位素品質的最低標準，提供各類型生產單位遵循
- ◆ 衛福部食藥署參考美國 **21CFR 212 cGMP for PET Drugs** 修訂現行的『斷層掃描用正子放射同位素調製作業要點』，要求生產正子放射同位素的醫院能夠確保其生產正子放射同位素的安全性，性狀，活度，品質及純度。
- ◆ 調製作業要點告知各正子放射同位素生產單位有關主管機關對正子放射同位素調製作業的看法

背景說明

cGMP for PET Drugs的目的

- ◆ 確保正子藥劑的安全性，性狀，活度，品質及純度
- ◆ 將品質觀念建立在製程中
- ◆ 提供正子藥劑生產足夠的彈性，不要造成管制上不合理的負擔
- ◆ 建立積極發掘潛在的問題的機制，並加以排除，促進品質持續改善

背景說明

新版斷層掃描用正子放射同位素調製作業要點的內容

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

背景說明

品質保證(212.20)

- 與品管相關人員或組織成員的職責
- 生產作業的監督以確保生產高品質的正子藥劑
- 原料，容器，封蓋及正子藥劑最終產品的驗收或拒收
- 各種程序或規格的核可或判退
- 檢視生產紀錄的正確性與完整性
- 異常事件確實進行調查及矯正措施
- 對於某些品保功能無須現場執行(**Centralized off-site**)，但是外釋的放行簽署必須由品保人員現場執行(**on-site**)。

版本差異說明

版本2

版本1

一、品質保證

- 1.1 必須有專責人員監督調製作業，以確保每一正子放射同位素產品符合安全規範，且其鑑別、含量、品質與純度符合預期。
- 1.2 必須有專責人員審查與核定允收或拒收原料、容器、封蓋、中間產品、包裝材料、標示與最終製劑，以確保遵循攸關正子放射同位素產品鑑別、品質、純度的程序與規格。

版本差異說明

版本2

一、品質保證

1.3.1 必須有專責人員對所有新訂與修訂的規格、方法、步驟與作業程序在實施前決定核准或否決，以確保這些規格、方法、步驟與作業程序能維持正子放射同位素產品的鑑別、含量、品質與純度。

1.3.2 必須證明任何修訂均不能有害於任何正子放射同位素產品的鑑別、含量、品質與純度。

版本1



版本差異說明

版本2

版本1

一、品質保證

1.4 必須有專責人員審查調製紀錄以確定是否發生錯誤。如果發生錯誤，或調製批次或任何該批使用原料不符合規格，必須決定需要調查並採取適當的矯正措施。

1.5 必須建立並遵循品質保證書面程序。

工作人員需經過適當訓練，並經考核合格

對於目前僅生產一或二種正子放射同位素之生產機構，其人員可以同時從事每日之執行與監督功能



背景說明

設施與設備(212.30)

- 設備必須是清潔的，且經過適當的安裝及保養，符合既定使用目的
- 設施必須是經過適當設計，能夠有秩序地管理原物料及設備，避免混雜，污染設備及正子藥劑

版本差異說明

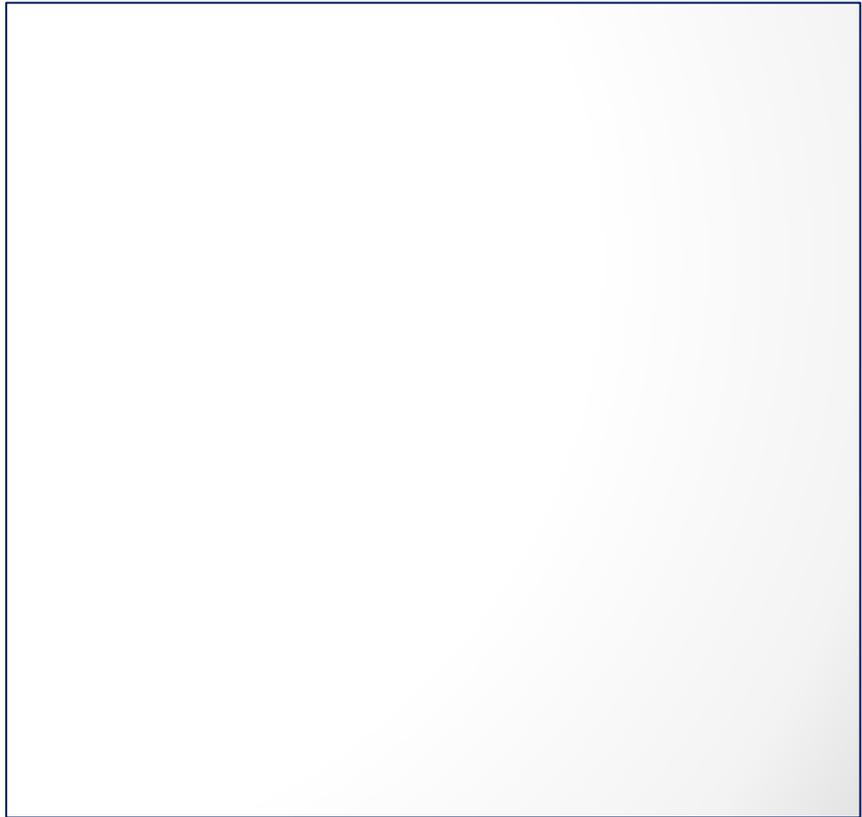
版本2

二、設施與設備

- 2.1.1** 調製正子放射同位素產品須具備充足的設施，以確保能規律管理設備與原物料、防止混淆，並防止物質、人員或不利於產品品質的環境對設備或產品的污染。

- 2.1.2** 必須以文書規範工作區域的清淨度以及保持潔淨的措施。

版本1



版本差異說明

版本2

二、設施與設備

- 2.2.1 無菌操作必須於空氣清淨度100級之無菌工作區(如層流操作臺或隔離箱)進行。
- 2.2.2 無菌層流操作台應放置於人員進出受管制的潔淨區域，以防止微生物污染。
- 2.2.3 操作台表面及設備表面必須容易清潔及消毒。每天使用前及新設備移入無菌層流操作台後，必須以無菌消毒劑清潔及消毒操作台內部表面(消毒劑必須為無菌規格或經過過濾處理)。

版本1

六、滅菌及無菌確效

- 6.3 無菌層流操作台
 - 6.3.2 無菌操作必於100級之無菌工作區欲進行(如：層流操作台或隔離箱)。
 - 6.2.3 使用無菌層流操作台時，須穿上清潔的實驗衣。
 - 6.3.5 在每天使用前及新儀器移入無菌層流台後，必須清潔及消毒操作台表面。
 - 6.3.4 消毒劑須過濾或具有廠商的無菌證明書。

版本差異說明

版本2

二、設施與設備

2.2.4 必須定期對無菌層流操作台及清淨區域以擦拭棒、接觸培養皿、落菌試驗用培養皿或空氣採樣器等方法監測微生物，並以較長時間定期監測空氣中懸浮粒子計數。

2.2.5 這些程序必須以文書規範。應紀錄依據這些程序執行的監測結果以及不符合規範實施矯正措施。

版本1

六、滅菌及無菌確效

6.3 無菌層流操作台

6.3.6 針對無菌層流操作台的環境，須定期執行微生物試驗(如每週)，可由擦拭棒、接觸培養皿、落菌試驗用培養皿或空氣採樣器等方法進行，懸浮於空氣中的非活性粒子計數，則可以間隔較長時間檢查。

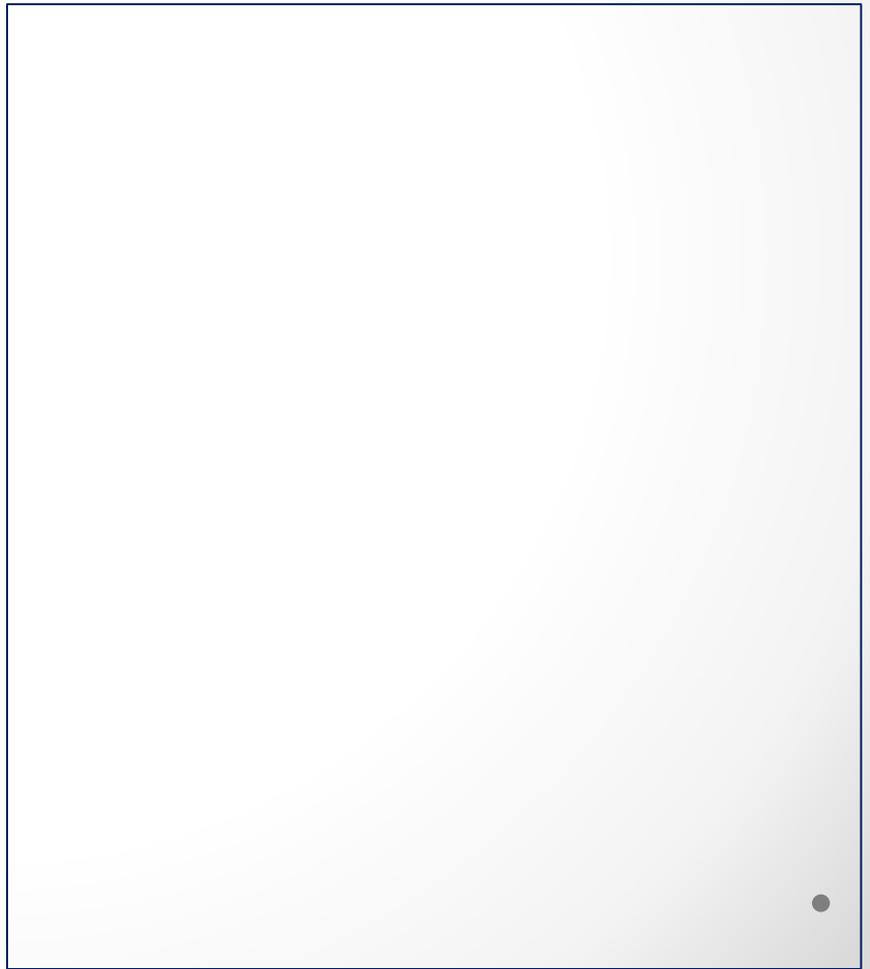
版本差異說明

版本2

二、設施與設備

2.3.1 設備必須經過適當的組裝與維修，其與原料、中間產物或正子放射同位素接觸的表面應不具反應性、溶出性及吸附性，如此才不會有改變正子放射同位素的品質。

版本1



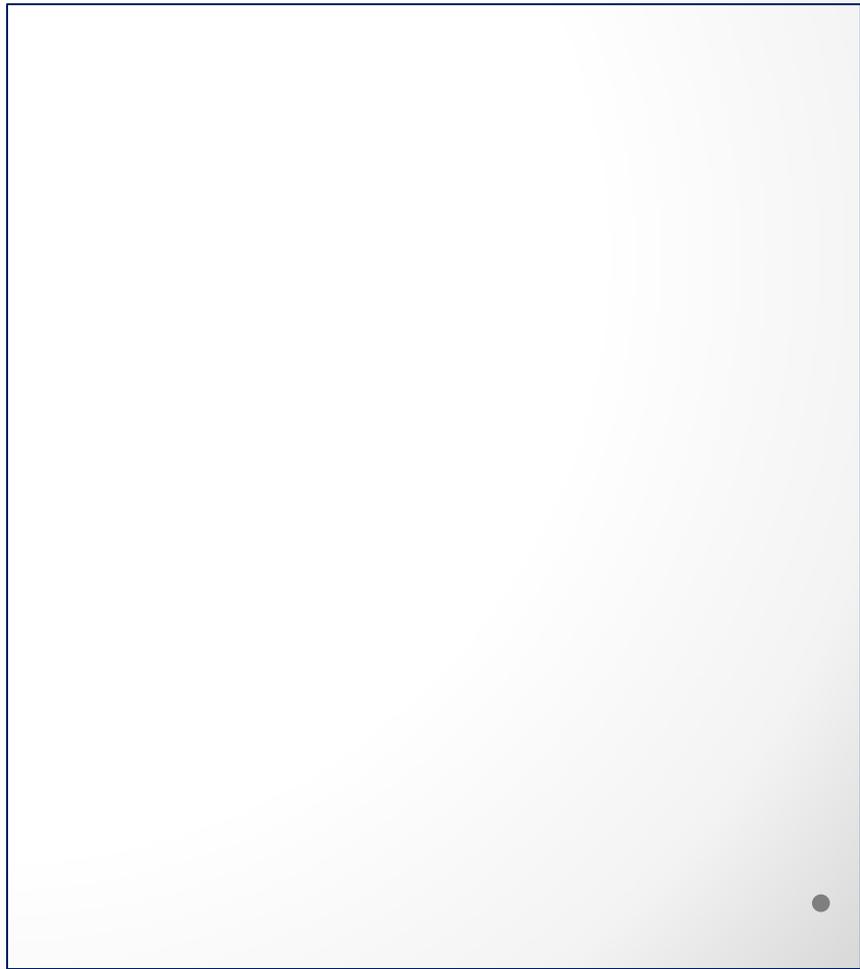
版本差異說明

版本2

二、設施與設備

級區的區隔，彈性使用，妥善標示
無菌製程 vs 最終滅菌
潔淨的工作服，無菌手套
設備需經過驗證後始得使用
設備保養及校正
品管設備依藥典規範進行功能驗證

版本1



背景說明

原料，容器及封蓋的管制(212.40)

- 管理原料的程序
- 建立適當的規格，並依此規格驗收每一批原料
- 使用於製造的每一批原料必須符合所有訂定的規格
- 倘若正子中心對原料建立可信賴的檢驗結果，則可使用檢驗報告取代完整的檢驗

版本差異說明

版本2

三、原料、容器與封蓋之管制

- 3.1 必須建立、維持及遵照書面程序，以規範原料、產品容器與封蓋、試藥、靶液、氣體、輸送管線、純化裝置、過濾膜、分析用輔助品(溶劑、層析管柱及對照標準品)、無菌試驗用培養基、內毒素試藥等物料之接收、登錄、鑑別、貯存、管理、檢驗、允收或拒用，以確保原料、產品容器與封蓋、物料適合既定的用途。

版本1

一、原物料(成分、材料、封蓋、輔助品)的管制

- 1.1 書面規格的建立
- 1.2 相關資料的登錄
- 1.3 原物料之檢驗
- 1.4 原物料的儲存

版本差異說明

版本2

三、原料、容器與封蓋之管制

- 3.2** 必須針對原料的鑑別、品質與純度，以及產品容器與封蓋、物料的鑑別與品質，建立適當的書面規格。

版本1

一、原物料(成分、材料、封蓋、輔助品)的管制

- 1.1** 書面規格的建立
- 1.1.1** 每一成份(包括原料、試藥、靶液、氣體)的鑑別、純度及品質。

版本差異說明

版本2

三、原料、容器與封蓋之管制

- 3.3.1** 應選擇可信賴的原料、產品容器與封蓋、物料供應商。
- 3.3.2** 必須逐批鑑別、檢驗或檢查接收的原料、產品容器與封蓋、物料，以判定接收的批次原料、產品容器與封蓋、物料符合既定的規格。
- 3.3.3** 除了鑑別試驗外，得於評估供應商提供的檢驗報告之後酌予減免檢驗項目。
- 3.3.4** 所有接收的批次原料、產品容器與封蓋、物料應明確標示待驗、允收或拒用。

版本1

一、原物料(成分、材料、封蓋、輔助品)的管制

1.3 原物料的檢驗

- 1.3.1** 檢驗每批次使用於正子放射同位素調製的成分、容器及封蓋、材料、輔助品是否符合所訂定的書面規格。
- 1.3.2** 上述檢驗，除鑑別試驗外，得視供應商所提供檢驗報告之可靠性評估後，酌予減免。

版本差異說明

版本2

三、原料、容器與封蓋之管制

3.4 對原料、容器與封蓋實施鑑別試驗規定如下：

3.4.1 當正子放射同位素最終產品檢驗可確認使用正確的原料時，不須對這類原料進行鑑別，但必須檢查每批接收原料由供應商提供的產品檢驗成績書，據以判定是否符合既定規格。

版本1

一、原物料(成分、材料、封蓋、輔助品)的管制

版本差異說明

版本2

三、原料、容器與封蓋之管制

3.4 對原料、容器與封蓋實施鑑別試驗規定如下：

3.4.2.1 若未進行正子放射同位素最終產品檢驗以確認使用正確原料時，應對產生有效主成份的原料和用於正子放射同位素產品的非有效成分逐批進行鑑別試驗，且應採用對這些原料已知特定的鑑別試驗方法。

3.4.2.2 對於其他非最終產品檢驗項目的原料，如溶劑和試劑，應檢查逐批接收原料供應商提供的產品檢驗成績書，以判定是否符合既定規格。

若最終產品試驗無法確定用於生產正子放射同位素的原料是正確的，就必須進行鑑別試驗。建議使用已知的特定鑑別試驗。

正子放射同位素的非有效成分通常包含稀釋劑、穩定劑、和/或防腐劑。

版本差異說明

版本2

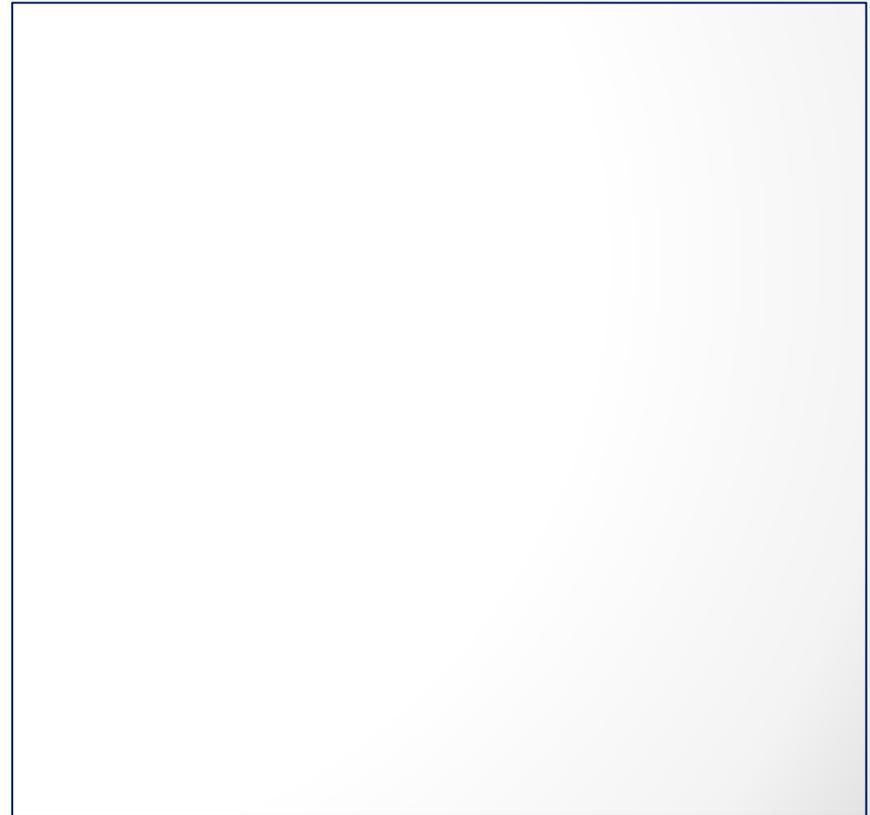
三、原料、容器與封蓋之管制

3.4 對原料、容器與封蓋實施鑑別試驗規定如下：

3.4.2.3 如果使用此類原料自行配製非活性成份，則必須在原料放行使用前進行鑑別試驗。

3.4.2.4 如果使用已上市靜脈注射用最終產品做為非有效成分，則不須對此成分進行特定的鑑別試驗。

版本1



版本差異說明

版本2

三、原料、容器與封蓋之管制

3.4 對原料、容器與封蓋實施鑑別試驗規定如下：

3.4.3.1 每批次容器與封蓋應挑選具有代表性的樣品，檢查是否符合既定規格。

3.4.3.2 每批次容器與封蓋至少應進行目視鑑別。

版本1

一、調製步驟的確認

1.3.1 檢驗每批次使用於正子放射同位素調製的成分、容器及封蓋、材料、輔助品是否符合所訂定的書面規格。

版本差異說明

版本2

三、原料、容器與封蓋之管制

3.5.1 使用於正子放射同位素注射劑調製之無菌過濾膜匣(**0.22 μm**)即使用於正子放射同位素吸入劑調製之粒子過濾膜匣(**0.45 μm**)應有書面確認程序。

3.5.2 每一批次無菌過濾膜匣使用前必須任選一個樣品測試其濾膜完整，以證實過濾膜未喪失滯留微生物的能力。

版本1

六、滅菌及無菌確效

6.5 過濾過程的驗證

6.5.1.4 驗證每批過濾器符合規格的書面證明必須查證及存檔。

6.5.2.1 使用某一批過濾器前，使用者必須任選一個過濾器來測試其完整性，以證實過濾器及外殼並無失去保留微生物的能力。

版本差異說明

版本2

三、原料、容器與封蓋之管制

- 3.6.1 應以文書規範原料、容器與封蓋物料之儲存條件(如對熱、光、濕度之考慮)。
- 3.6.2 應依據既定的儲存條件存於管制區域，以確保其品質符合既定的用途。

版本1

一、原物料(成分、材料、封蓋、輔助品)的管制

- 1.4 原物料的儲存
 - 1.4.1 使用於正子放射同位素調製成分、容器及封蓋、材料及輔助品應依據訂定的儲存條件存放於管制區。

版本差異說明

版本2

三、原料、容器與封蓋之管制

- 3.7.1 必須保存每批次接收原料、容器與封蓋、物料之紀錄。
- 3.7.2 紀錄必須包含接收品項名稱、數量、供應者名稱、批號、接收日期、檢驗結果、具用品之處置、有效期限等。
- 3.7.3 如製造商未標示有效期限，應基於其物理及化學特性及使用經驗訂定有效期限。
- 3.7.4 對於有可能裂解或改變組成的原料、物料，應依據該原料安定性試驗結果訂定有效期限。

版本1

一、原物料(成分、材料、封蓋、輔助品)的管制

1.2 相關資料的登錄

- 1.2.1 記錄每批用於正子放射同位素調製之成分、容器、封蓋、材料、輔助品的進貨、接收日期、數量、製造商、批號、有效期限等。如製造商無標示有效期限，應基於其物理及化學特性及使用經驗來訂出成分、材料、輔助品的有效期限。
- 1.2.2 對於有可能裂解或組成改變的有機受質、反應物、試劑材料，應依據該成分安定性的試驗結果來訂定有效期限。

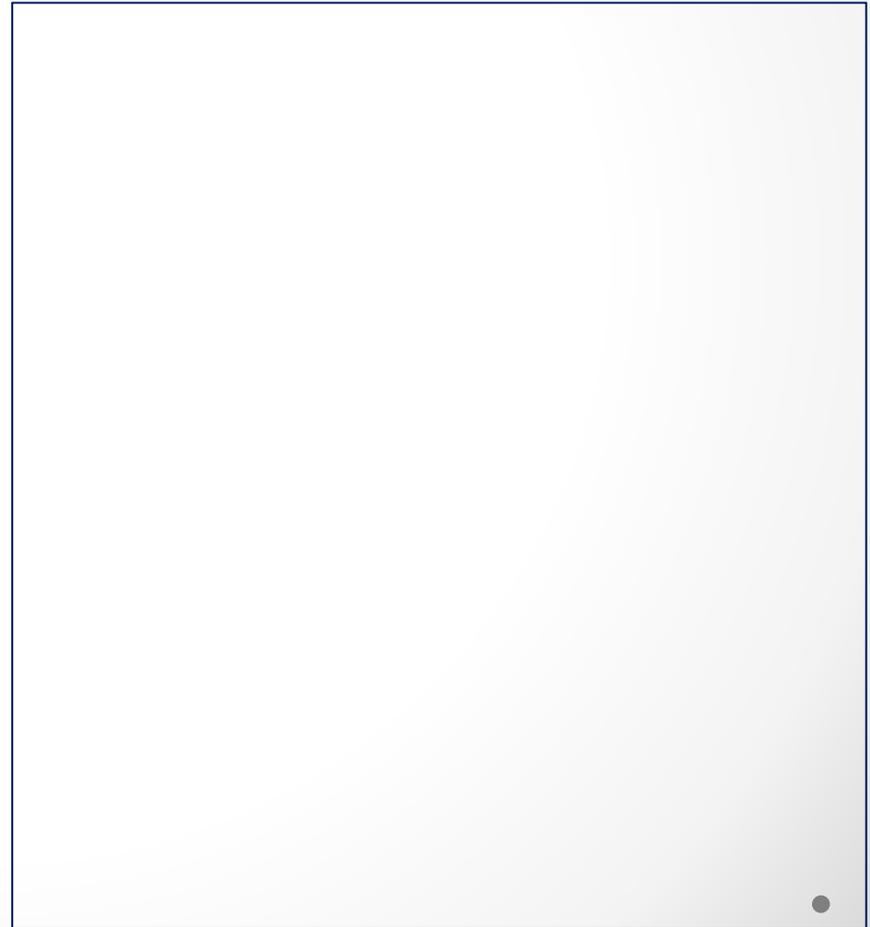
版本差異說明

版本2

三、原料、容器與封蓋之管制

3.8 任何不符合規格，包括超過有效期限，或尚未放行的原物料批次，不得用於調製正子放射同位素產品。

版本1



背景說明

調製與製程管制(212.50)

- 確認製程的一致性與品質
- 建立書面製造管制標準書，及生產及品管批次紀錄
- 生產場所及設備在使用前應檢查其適用性及潔淨度
- 當批次生產的最終產品未能通過所有的檢驗時，製程驗證的結果必須留下紀錄
- 每一批次的正子藥劑製造必須製備生產及品管紀錄
- 批次紀錄必須包括生產的關鍵步驟及檢驗結果
- 制定的製程發生偏差時，必須進行調查，並留下紀錄
- 製程必須經過驗證

版本差異說明

版本2

四、調製與製程之管制

- 4.1** 應以文件規範調製及製程管控制程序，以確保製程中所有的關鍵步驟會受到管制，且任何程序偏差均會被評估。

版本1

四、調製供人使用的正子放射同位素

- 4.5** 根據現行經過驗證的步驟來調製正子放射同位素，必須保留每一批調製正子放射同位素的書面紀錄(如：在一次合成及純化過程中所調製出的產品)。
- 4.5.5** 對調製過程中非計畫性的偏差，或非預期性結果，應包括調查結果書面記錄。

版本差異說明

版本2

四、調製與製程之管制

4.2 應制定製造管制標準書(**Master production and control records**)，明定正子放射同位素調製及製程管制的所有步驟，其內容應包括下列事項：

- 4.2.1** 正子放射同位素品名及含量。
- 4.2.2** 如果可行，應有每批次或每單位放射活度(或其他度量)，以及任一劑量單位的總放射活度(或其他度量)的說明。
- 4.2.3** 以品名及料號編排足以顯示品質特徵的完整原物料清單。

版本1

四、調製供人使用的正子放射同位素

4.5 根據現行經過驗證的步驟來調製正子放射同位素，必須保留每一批調製正子放射同位素的書面紀錄（如：在一次合成及純化過程中所調製出的產品）。

版本差異說明

版本2

四、調製與製程之管制

4.2 應制定製造管制標準書(**Master production and control records**)，明定正子放射同位素調製及製程管制的所有步驟，其內容應包括下列事項：

4.2.4 所有調製設備的確認。

4.2.5 每一種原料使用同一度量系統(公制、英制或藥局度量法)的精確秤量指示。可以有合理的偏差範圍，惟應在製造管制標準書加以註明。

4.2.6 放射化學產率的行動值(低於此值必須執行調查與矯正措施)。

版本1

四、調製供人使用的正子放射同位素

4.4.1 在開始調製前，應將不必要的材料及標籤自該場所設備中移除，並檢視場所及所有設備的清淨度及適用性。

4.5.6 放射同位素的產率是利用同位素放射性核種之原始核種經過衰變修正後的放射活度來計算。

版本差異說明

版本2

四、調製與製程之管制

4.2 應制定製造管制標準書(**Master production and control records**)，明定正子放射同位素調製及製程管制的所有步驟，其內容應包括下列事項：

4.2.7 完整的調製與製程管制指示(取樣與檢驗程序、規格)、特別註記與警語。

4.2.8 正子放射同位素產品容器與封蓋、包裝材料的描述、**包括每一種標籤及所有其他標示之樣張或影本。**

版本1

四、調製供人使用的正子放射同位素

4.5 根據現行經過驗證的步驟來調製正子放射同位素，必須保留每一批調製正子放射同位素的書面紀錄。

4.5.2 每一個調製步驟說明。

4.1.2 確認各成分、容器、封蓋及用於調製正子放射同位素的其它物料的特性、數量及適用性。

版本差異說明

版本2

四、調製與製程之管制

- 4.3 每一批次正子放射同位素的調製，應建立該批次的調製管制紀錄，其內容應包括下列事項：
 - 4.3.1 正子放射同位素品名及含量
 - 4.3.2 該批次的批號。
 - 4.3.3 該批次調製主要設備的識別。
 - 4.3.4 每批次或每單位放射活度的正子放射同位素產品中，有效主成份與每一種非有效成分的名稱、放射活度或其他度量。
 - 4.3.5 各原料、容器與封蓋，以及用於調製正子放射同位素的其他物料的品名、數量(或重量或其他度量)及管制批號。

版本1

四、調製供人使用的正子放射同位素

- 4.4.2 附在最終容器上的標籤或貼紙必須具備下列資料：正子放射同位素的名稱及添加物（如：安定劑及保藏劑的名稱）、批號、放射活性校正日期及時間、校正時每mL的放射活性量、放射性物質標誌及警語，並標示「溶液如有混濁或含顆粒物時，請勿使用」。
- 4.5 根據現行經過驗證的步驟來調製正子放射同位素，必須保留每一批調製正子放射同位素的書面紀錄。
 - 4.5.1 批號、製造廠商名稱、有效日期、所有成分、容器、封蓋以及用於調製步驟中使用的材料數量。

版本差異說明

版本2

四、調製與製程之管制

- 4.3 每一批次正子放射同位素的調製，應建立該批次的調製管制紀錄，其內容應包括下列事項：
 - 4.3.6 每一主要調製步驟(源自已核准的製造管制標準書)的確認。
 - 4.3.7 放射化學產率(低於設定值必須執行調查與矯正措施)。
 - 4.3.8 調製日期及關鍵調製步驟時間。
 - 4.3.9 原始分析資料及檢驗結果。
 - 4.3.10 標示(籤)。
 - 4.3.11 重要操作步驟執行者或檢查者的簽名或縮寫。
 - 4.3.12 針對非計畫性的偏差或非預期性的結果執行調查的報告。

版本1

四、調製供人使用的正子放射同位素

- 4.5.2 每一個調製步驟說明。
- 4.5.6 放射同位素的產率是利用同位素放射性核種之原始核種經過衰變修正後的放射活度來計算。
- 4.6.8 調製程序完成後，應由負責操作者簽章及註記日期。
- 4.6.7 每一批正子放射同位素之原始分析資料。
- 4.6.3 負責人簽章，證明此批產品的調製步驟正確且經過確認。
- 4.5.5 對調製過程中非計畫性的偏差，或非預期性結果，應包括調查結果書面記錄。

版本差異說明

版本2

四、調製與製程之管制

4.4.1 調製前應將不必要的材料及標示自作業場所、設備中移除，並檢視作業場所及所有的設備的清淨度及適用性。

4.4.2 檢查紀錄必須保存。

版本1

四、調製供人使用的正子放射同位素

4.1.1 在開始調製前，應將不必要的材料及標籤自該場所設備中移除，並檢視場所及所有設備的清淨度及適用性。

版本差異說明

版本2

四、調製與製程之管制

- 4.5.1 調製正子放射同位素的器材必須適當清洗，並保持清潔狀態。
- 4.5.2 接觸正子放射同位素溶液的器材應設法去除細菌內毒素及滅菌處理，並且存放於清潔或無菌環境下。
- 4.5.3 該等器材如自行滅菌，必須確認滅菌過程及裝配組件的無菌性，並且定期確認其滅菌效能。
- 4.5.4 無菌瓶、注射針、轉移組(**transfer set**)及無菌過濾膜匣可以採用合格市售品。

版本1

六、滅菌及無菌確效

- 6.1.1 調製正子放射同位素的器材必需經過適當地清洗，並保持清潔狀態。
- 6.1.2 接觸正子放射同位素溶液的器材，可設法去除內毒素及滅菌處理來除去微生物。
- 6.1.4 如該等器材由調製單位自行滅菌，則必須確認滅菌過程及裝配組件的無菌性，並且定期確認其滅菌效能。
- 6.1.3 與正子放射同位素生產有關的物質，宜由已通過無菌藥品規格鑑定的合格廠商來獲得，無菌瓶、注射針、轉移組(**transfer set**)及過濾膜也建議採用合格市售品。

版本差異說明

版本2

四、調製與製程之管制

- 4.6.1 調製正子放射同位素產品的無菌過濾膜匣與無菌容器應於無菌層流操作台內組裝。
- 4.6.2 操作人員必須穿著清淨的工作服；手部伸入無菌層流操作台之前，應戴上手套並消毒。
- 4.6.3 覆蓋及開啟無菌物品的保護封套必須在無菌層流操作台內操作。
- 4.6.4 無菌組件移出無菌層流操作台前應置於密封容器內。
- 4.6.5 最終產品容器、過濾膜套組、過濾膜匣及注射針頭都必須為無菌、可拋棄式及僅供單次使用。

版本1

六、滅菌及無菌確效

- 6.3.1 調製最終產品的過濾膜與容器應於無菌層流操作台內組裝
- 6.4.2 操作者手部伸入無菌層流操作台之前，應戴上手套並經消毒。區域中，並防止微生物污染。在使用無菌層流操作台時，需穿上清潔之實驗衣。
- 6.4.2 覆蓋及開啟無菌物品的防護密封時，必須在無菌層流操作台內操作。
- 6.4.1.4 無菌組件移出無菌層流操作台前應置於密封容器內。
- 6.2.5 供作最終產品之容器、過濾套組、透氣的過濾膜及注射針頭均必須是無菌、可拋棄式及僅供單次使用。

版本差異說明

版本2

四、調製與製程之管制

- 4.6.7 過濾膜匣組裝到最終產品容器後，仍必須保持該組裝套組的無菌狀態。
- 4.6.8 任何套組接觸到非無菌表面而有破壞無菌性之虞時，必須更換該套組。
- 4.6.9 在插入最終產品容器前，瓶口橡皮塞必須用**70%**乙醇或異丙醇等消毒劑擦拭，並讓其在無菌層流操作臺中自然揮發。

版本1

六、滅菌及無菌確效

- 6.2.6 過濾膜組裝在產品收集瓶中後，仍必須保持該組裝套組的無菌狀態。
- 6.2.7 如任何套組的無菌性受損，則該套組必須更換。
- 6.2.2 在插入最終產品容器前，該瓶子的瓶口橡皮塞必須用**70%**乙醇或異丙醇等消毒劑擦拭，並讓其在無菌層流操作台中自然揮發。

版本差異說明

版本2

四、調製與製程之管制

- 4.7.1 注射用正子放射同位素溶液必須使用無菌過濾膜除菌，並以無菌操作充填入一無菌、無熱原的容器中。
- 4.7.2 所有使用於無菌過濾程序的原料容器與封蓋及其他材料的操作過程，均須在適當控制的環境下採無菌操作技術為之。

版本1

六、滅菌及無菌確效

- 6.1.6 注射用溶液必須用過濾膜除菌，並以無菌操作移至一無菌、無熱原及多劑量的瓶中。
- 4.1.2 對於注射用的正子放射同位素，所有使用於無菌薄膜過濾的成分、容器、封蓋及其它材料的操作過程，均必須在適當控制的環境下採用無菌操作技術進行之。

版本差異說明

版本2

四、調製與製程之管制

- 4.8.1 所有無菌操作，包括組裝無菌組件、調製、過濾與處理無菌溶液，必須由定期通過無菌操作驗證的合格人員執行。
- 4.8.2 無菌操作技術是以培養基充填模擬測試進行確效；利用微生物生長培養基取代正子放射同位素溶液，以模擬無菌組件連接及過濾的無菌操作過程。
- 4.8.3 模擬程序結束後，輕搖產品容器，使充填的培養基接觸容器內部所有表面。

版本1

六、滅菌及無菌確效

- 6.4.1.1 所有無菌操作，包括組裝無菌組件、調製、過濾與處理無菌溶液，都必須經由合格者去執行。
- 6.2.2 操作者使用於製造無菌產品的無菌操作技術，是以模擬測試來評估，即利用微生物的生長之培養基來取代正子放射同位素溶液，檢視連接出氣口及過濾的操作過程，如出口處連接之操作及過濾。
- 6.2.3 模擬程序結束後，最終產品其容器應稍加搖動震盪，直到培養基接觸到容器內部所有表面，容器和培養基應培養於30~35°C、20~25°C或其他適當溫度達14天以上，期間應每隔一段時間檢查是否有微生物生長。

版本差異說明

版本2

四、調製與製程之管制

- 4.8.4 含培養基容器置於**30-35°C**、**20-25°C**或其他適當溫度培養**14**天以上，期間定期檢查是否有微生物生長。
- 4.8.5 無菌操作技術是以培養基充填模擬測試進行確效；利用微生物生長培養基取代正子放射同位素溶液，以模擬無菌組件連接及過濾的無菌操作過程。
- 4.8.6 容器內培養基沒有微生物生長為通過測試的標準。
- 4.8.7 初始的無菌製程或新的操作人員必須分三日執行並通過模擬測試三次

版本1

六、滅菌及無菌確效

- 6.2.3 容器和培養基應培養於**30~35°C**、**20~25°C**或其他適當溫度達**14**天以上，期間應每隔一段時間檢查是否有微生物生長。
- 6.2.2 操作者使用於製造無菌產品的無菌操作技術，是以模擬測試來評估，即利用微生物的生長之培養基來取代正子放射同位素溶液，檢視連接出氣口及過濾的操作過程，如出口處連接之操作及過濾。
- 6.2.4 通過測試的結果必須是容器內沒有微生物生長。
- 6.2.5 一個新的操作者，須執行及通過模擬測試三次，方可被認可為合格操作者。

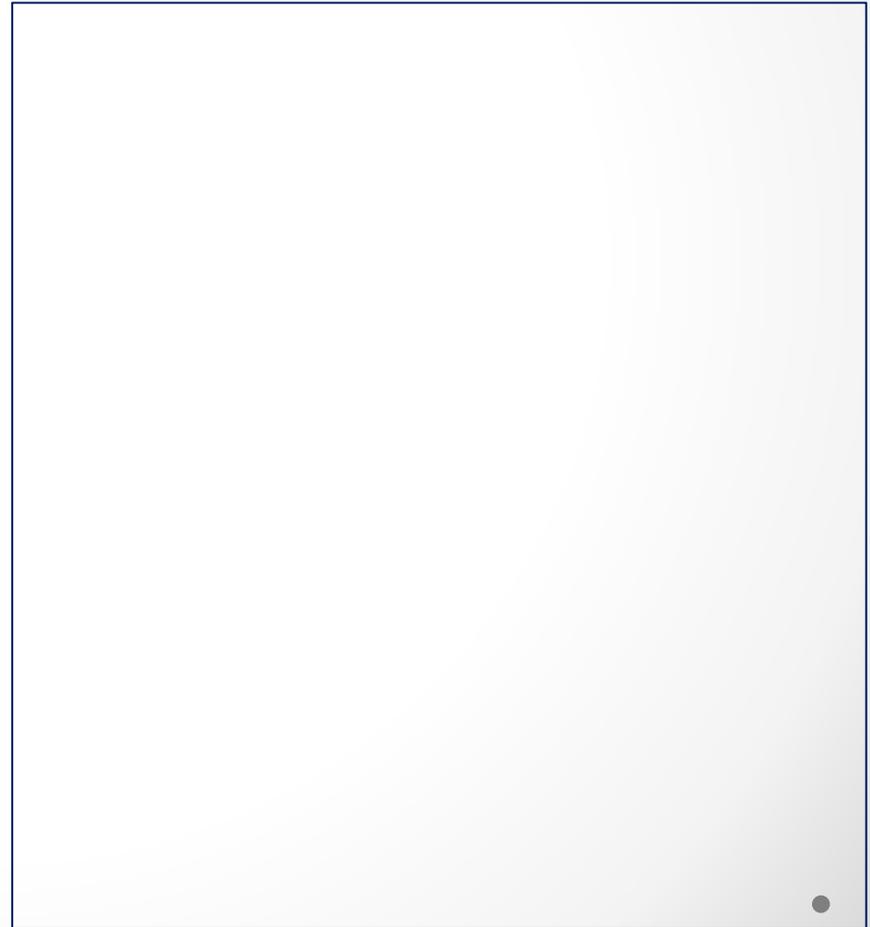
版本差異說明

版本2

四、調製與製程之管制

4.9 製程管制應包含並確保中間產品受到管制，直到完成中間產品的檢驗或其他的確認工作，或收到必要的核准並登錄為止。

版本1



版本差異說明

版本2

四、調製與製程之管制

4.10 製程確認

4.10.1 必須每年至少一次確認所制定的製程、電腦程式、設備及設施能調製符合既定規格的正子放射同位素。

4.10.2.1 只有被授權的人可以更改電腦及相關自動化裝置之調製軟體

4.10.2.2 只有現行版本軟體使用於正子放射同位素調製步驟。

4.10.2.3 使用於正子放射同位素調製之軟體備份及書面資料必須存於醫院迴旋加速器設施的總檔案內。

4.10.2.4 為了供作參考，過期的電腦軟體必須與總檔案分開儲存。

版本1

二、調製步驟的確認

2.2.2 調製步驟必需經常更新及確認，或至少每年檢視或確認以確保其為現行使用的調製步驟。

2.3.1 只有被授權的人可以更改電腦及相關自動化裝置之調製軟體。

2.3.2 何上述的改變必須記錄存檔及加以確認，只有現行版本軟體可使用於正子放射同位素調製步驟。

2.3.3 使用於正子放射同位素調製之軟體碟片及書面資料需存於正子放射同位素調製中心的總檔案內。

2.3.4 為了供作參考，過期電腦軟體也需與總檔案分開儲存。

版本差異說明

版本2

四、調製與製程之管制

4.10 製程確認

4.10.3 新的調製程序或任何製程、電腦程式、原料規格的改變有可能影響產品的鑑別、品質或純度時，在獲得許可之前，應進行連續三批次的製程確效。

版本1

二、調製步驟的確認

- 2.5.1** 任何調製過程、電腦軟體程式、成分規格上的改變，而可能會影響到產品的鑑別、品質或純度時，則驗證程序必須予以執行。
- 2.5.2** 供人使用的正子放射同位素，在其新的或更新過的調製程序獲得許可之前，應對連續三批產品進行驗證程序，並確保此產品符合規格。

版本差異說明

版本2

四、調製與製程之管制

4.10 製程確認

4.10.4.1 如果調製正子放射同位素品項為中華藥典、美國藥典或歐洲藥典等公定書收錄者，則其製程確認品質規格必須符合中華藥典，美國藥典或歐洲藥典等公定書基準。

版本1

二、調製步驟的確認

2.4.2 如果中華藥典有收錄者，則所調製之正子放射同位素的純度及品質，必須符合中華藥典之基準規範。

版本差異說明

版本2

四、調製與製程之管制

4.10 製程確認

4.10.4.2 如果調製正子放射同位素品項未列於中華藥典、美國藥典或歐洲藥典等公定書收錄者，則其製程確認之品質規格項目必須包括：放射化學鑑別與純度、放射核種鑑別與純度、含量、無菌性(注射劑)、細菌內毒素含量(注射劑)、酸鹼值、性狀、立體化學純度(如果適用)、殘餘溶劑、合成或純化過程使用到的其他有毒物質、安定劑或保藏劑的有效濃度(如果適用)、不純物(包前驅物、已知中間產物、副產物或已知分解產物)

版本1

二、調製步驟的確認

2.4.3.1.1 如果所調製的正子放射同位素未列於中華藥典，則此驗證須包括：

書面評估放射化學的鑑別及純度、放射核種的鑑別及純度、特異活性、無菌性(針劑製劑)、細菌內毒素含量(針劑製劑)、酸鹼度、外觀、立體化學純度(用於適用的化合物)、可能存在的有機揮發性不純物、在合成或是純化過程中會使用到之其他有毒化學物質、安定劑或保藏劑的有效濃度(如果有加入安定劑或保藏劑)、正子放射同位素的化學純度(包括分析起始物質、已知中間產物、副產物及已知分解產物) ●

版本差異說明

版本2

四、調製與製程之管制

4.10 製程確認

4.10.5 如為連續亞批次的調劑(正子放射同位素之放射性核種半衰期 <25 分鐘者)應確認開始與最終亞批產品的均質性。

4.10.6 應以文書記載製程確認的工作及其結果，內容包括執行確認者的簽名及加註日期、監控與管制方法、數據、以及主要的合格設備，證明其調製程序、設備及設施符合既定標準。

版本1

二、調製步驟的確認

2.4.3.1.2 「亞批」(sub-batch)的定義為正子放射同位素在特定的範圍內具有一致的特性及品質，使用在連續的多次照射中所產生的放射核種，並經由一定的合成及/或純化作業所調製而成。

2.4.3.2 由操作者簽章及註記日期，保留紀錄，以證明其調製正子放射同位素步驟、設備及設施符合既定之標準。

版本差異說明

版本2

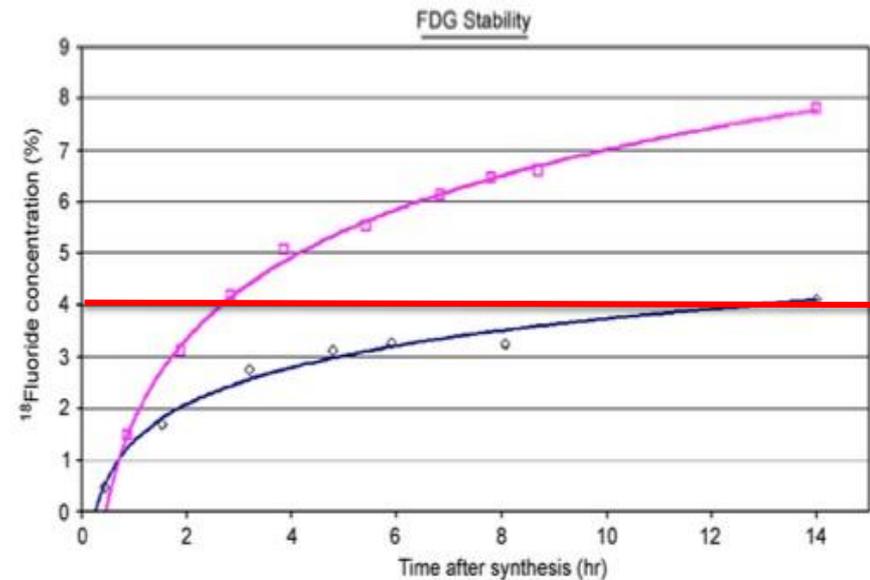
四、調製與製程之管制

正子放射同位素的濃度表示：

multi-dose：合成結束時量測的濃度

unit-dose：自合成結束至注射時量測的濃度

放射性活度，總體積是用來說明批次生產的規模，若放射活度過大時，會影響到最終產品的安定性時，適當的安定性試驗佐證產品的安定性。



$^{18}\text{F}^-$ build-up in [^{18}F] FDG at 22°C, pH 5.5 with 11.5 GBq/mL (□) and 6.3 GBq/mL (◇)

E. Buriova et al. J Radioanal. & Nuclear Chem. 264:595, 2005

感謝聆聽