

# 斷層掃描用正子放射同位素調製 作業要點2.0 Part 2

林漢民

# 斷層掃描用正子放射同位素調製作業要點 2.0 vs 1.0

## 2015年9月4日(2.0版)公告

- 壹、要點適用範圍
- 貳、藥品調製之條件
- 參、藥品供應範圍
- 肆、藥品調製作業程序
  - ◆ 一、品質保證(5)
  - ◆ 二、設施與設備(3)
  - ◆ 三、原料、容器與封蓋之管制(8)
  - ◆ 四、調製與製程管制(10)
  - ◆ 五、實驗室管制(9)
  - ◆ 六、最終產品管制與放行(9)
  - ◆ 七、標示及包裝(4)
  - ◆ 八、配送(2)
  - ◆ 九、怨訴處理(4)
  - ◆ 十、紀錄(3)
- 伍、主管機關查核條文依據

## 2003年12月29日(1.0版)公告

- 壹、要點適用範圍
- 貳、藥品調製之條件
- 參、藥品供應範圍
- 肆、藥品調製作業程序
  - ◆ 一、原物料（成分、材料、容器、封蓋、輔助品）的管制(4)
  - ◆ 二、調製步驟的確認(5)
  - ◆ 三、安定性試驗及有效期限(3)
  - ◆ 四、調製供人使用的正子放射同位素(5)
  - ◆ 五、品質管制(6)
  - ◆ 六、滅菌及無菌確效(6)

# ( 2009 ) FDA Guidance PET Drugs — Current Good Manufacturing Practice (CGMP)

- I. Introduction
- II. Background
  - A. Current Status of PET Drug Production
  - B. PET CGMP Requirements
- III. PET Drugs and CGMP Requirements
  - A. What Is a PET Drug
  - B. What Is CGMP
  - C. Distinguishing Between PET Drug Production and the Practice of Pharmacy
- IV. Personnel Resources
  - A. Regulatory Requirements
  - B. Organization and Staffing
  - C. Personnel Qualifications
- V. Quality Assurance (QA)
  - A. Regulatory Requirements
  - B. The Activity and Responsibility of the Quality Assurance Function
- VI. Facilities and Equipment
  - A. Regulatory Requirements
  - B. Facilities
    - 1. General
    - 2. Aseptic Processing Area
  - C. Equipment
    - 1. Production
    - 2. Quality Control Equipment
- VII. Control of Components, Containers, and Closures
  - A. Regulatory
  - B. Control of Components, Containers, and Closures
    - 1. Vendor Selection
    - 2. Receipt of Materials
    - 3. Acceptance, Release, and Storage of Materials
    - 4. Acceptance Testing
    - 5. Handling of Components, Containers, and
    - 6. Records
- VIII. Production and Process Controls
  - A. Regulatory
  - B. Master Production and Control Records/Batch Production and Control Records

# ( 2009 ) FDA Guidance PET Drugs —

## Current Good Manufacturing Practice (CGMP) ( Cont' )

- VIII. Production and Process Controls (Cont')
  - C. Microbiological Control on Aseptic Processing and Sterilizing Filtration
    - 1. Water
    - 2. Glassware
    - 3. Transfer Lines
    - 4. Resin Columns
    - 5. Components
    - 6. Qualification for Aseptic Processing
    - 7. Sterilizing Filtration
    - 8. Environmental and Personnel Monitoring
  - D. Process Verification and Computer Control
    - 1. Process Verification Under § 212.50(f)(2)
    - 2. Computer Control
- IX. Laboratory Controls
  - A. Regulatory Requirements
  - B. Laboratory Controls
- X. Stability Testing
  - A. Regulatory Requirements
  - B. Guidance on Stability
- XI. Finished Drug Product Controls and Acceptance Criteria
  - A. Regulatory Requirements
  - B. Finished-Product Testing
  - C. Microbiological Tests for Sterile PET Drug Products
  - D. Accepting and Releasing a Batch (Lot)
  - E. Conditional Final Release
  - F. Rejection and Reprocessing
- XII. Labeling and Packaging
  - A. Regulatory Requirements
  - B. Recommendations on Labeling and Packaging
- XIII. Distribution
  - A. Regulatory Requirements
  - B. Recommendations
- XIV. Complaint Handling
  - A. Regulatory Requirements
  - B. Recommendations
- XV. Records
  - A. Regulatory Requirements
  - B. Recommendations

# PIC/S Part I (2015 Oct)

## ● Ch 1- Quality Management

- Principle
- Quality Assurance
- (GMP)
- Quality Control
- Product Quality Review
- Quality Risk Management

## ● Ch 2- Personnel

- Principle
- General
- Key Personnel
- Training
- Personal Hygiene

## ● Ch 3-Premises and Equipment

- Principle
- Premises
  - General
  - Production Area
  - Storage Areas
  - Quality Control Areas
  - Ancillary Areas

## ● Ch 4– Documentation

- Principle
- Required GMP Documentation (by type)
- Generation and Control of
- Good Documentation Practices
- Retention of Documents
- Specifications
  - Specifications for starting and packaging materials
  - Specifications for intermediate and bulk products
  - Specifications for finished products
- Manufacturing Formula and Processing Instructions
  - Packaging Instructions
  - Batch Processing Records
  - Batch Packaging Records
- Procedures and Records
  - Receipt
  - Sampling
  - Testing
  - Other

# PIC/S Part I (2015 Oct) (Cont')

- Ch 5- Production

- Principle
- General
- Prevention of cross-contamination in production
- Validation
- Starting materials
- Processing operations - Intermediate and bulk products
- Packaging materials
- Packaging operations
- Finished products
- Rejected, recovered and returned materials

- Ch 6- Quality Control (QC)

- Principle
- General
- Good Quality Control Laboratory Practice

- Documentation
- Sampling
- Testing
- On-going Stability Programme

- Ch 7- Contract Manufacture and Analysis

- Principle
- General
- The Contract Giver
- The Contract Acceptor
- The Contract

- Ch 8- Complaint and Product Recall

- Principle
- Complaints
- Recalls

- Ch 9- Self Inspection

- Principle

# PIC/S Annex 1 (2015 Oct)

## ( Manufacture of sterile medicinal products )

1. Principle
2. General
3. Clean room and clean air device classification
4. Clean room and clean air device monitoring
5. Isolator technology
6. Blow/fill/seal technology
7. Terminally sterilised products
8. Aseptic preparation
9. Personnel
10. Premises
11. Equipment
12. Sanitation
13. Processing
14. Sterilisation
15. Sterilisation by heat
16. Moist heat
17. Dry heat
18. Sterilisation by radiation
19. Sterilisation with ethylene oxide
20. Filtration of medicinal products which cannot be sterilised in their final container
21. Finishing of sterile products
22. Quality control

# **PIC/S Annex 3 (2015 Oct)**

## **( Manufacture of radiopharmaceuticals )**

1. Principle
2. Introduction
3. Quality assurance
4. Personnel
5. Premises and equipment
6. Documentation
7. Production
8. Quality control
9. Reference and retention samples
10. Distribution
11. Glossary



# PIC/S Annex 3 (2015 Oct)

## ● Introduction

3. This guideline is applicable to manufacturing procedures employed by industrial manufacturers, Nuclear Centres/Institutes and PET Centres **for the production and quality control of the following types of products:**

- Radiopharmaceuticals
- Positron Emitting (PET) Radiopharmaceuticals
- Radioactive Precursors **for radiopharmaceutical production**
- Radionuclide Generators

| Type of manufacture                                                                 | Non - GMP<br>*                               | GMP part II & I (Increasing) including relevant annexes |                               |                                                           |                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| (1)Radiopharmaceuticals<br>(2)PET Radiopharmaceuticals<br>(3)Radioactive Precursors | <i>Reactor/<br/>Cyclotron<br/>Production</i> | <i>Chemical<br/>synthesis</i>                           | <i>Purification<br/>steps</i> | <i>Processing,<br/>formulation<br/>and<br/>dispensing</i> | <i>Aseptic or<br/>final<br/>sterilization</i> |
| Radionuclide Generators                                                             | <i>Reactor/<br/>Cyclotron<br/>Production</i> | <i>Processing</i>                                       |                               |                                                           |                                               |

\* *Target and transfer system from cyclotron to synthesis rig may be considered as the first step of active substance manufacture.*

# PIC/S Annex 15 (2015 Oct vs 2014 Mar)

## ( Qualification and validation )

### ( 2015 Oct , 13 pages)

1. Principle
2. General
3. Organising and Planning for Qualification and Validation
4. Documentation, including VMP
5. Qualification Stages for Equipment, Facilities and Systems
6. Re-qualification
7. Process Validation
8. Verification of Transportation
9. Validation of Packaging
10. Qualification of Utilities
11. Validation of Test Methods
12. Cleaning Validation

### ( 2014 Mar, 6 pages )

1. Principle
2. Planning for validation
3. Documentation
4. Qualification
  1. Design qualification(DQ)
  2. Installation qualification(IQ)
  3. Operational qualification(OQ)
  4. Performance(PQ)
  5. Qualification of established (in-use) facilities, systems and equipment
5. Process validation
  1. General
  2. Prospective
  3. Concurrent validation
  4. Retrospective validation
6. Cleaning validation
7. Change control
8. Revalidation
9. Glossary

## 肆/五、實驗室管制

- (一) 執行原料、中間產品與最終正子同位素產品檢驗之實驗室，必須具備並遵循書面程序，執行每項檢驗及記載檢驗結果。
- (二) 實驗室必須具備取樣與檢驗程序，以確保原料、中間產品以及正子放射同位素產品與其鑑別、含量、品質及純度的適當標準品一致。
- (三) 分析方法必須符合其預期用途，且必須有足夠的靈敏度、專一性、準確性與再現性。

# 肆/五、實驗室管制

- (四) 檢驗程序使用的試劑、溶液及材料之鑑別、純度與品質必須適當**管制**。所有**自配溶液**必須**適當標示**其**內容及有效日期**。
- (五) 實驗室必須**具備並遵循書面程序**，以確保**設備**接受**例行性的校正、檢查、核對與維護**，且以**文書記載**這些工作。**分析儀器**(如氣相層析或液相層析)必須在開始**安裝或重要維修後**，**以內或外標準品實施校正**，以**驗證系統的適用性**。

# 各種規範同項規定之比較

|                                                                                                        | 調製作業要點<br>(2.0)                                                                                | 調製作業<br>要點(1.0) | FDA Guidance<br>PET- cGMP<br>(Dec 2009)                                     | PIC/S<br>(Oct 2015)                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>實驗室</b><br>1. 管制SOP<br>2. <u>取樣與適當檢</u><br><u>驗</u> 程序<br>3. 分析方法<br>4. 設備接受例行<br>性的校正、檢查、<br>核對與維護 | <b>提出系統性規<br/>範</b><br>1. & 2. 需建立<br>並執行<br>3. 有足夠的靈<br>敏度、專一性、<br>準確性等<br>4. 需建立並執<br>行，清楚記錄 | 無規範             | 與要點(2.0)<br>相同                                                              | Annex 3:<br>需執行並記錄儀<br>器設備之維護及<br>校正, 以確保藥品<br>生產是符合品質<br>要求.<br>Part I:<br>與要點(2.0)相近 |
| 自配溶液                                                                                                   | 需適當標示其<br>內容及有效日<br>期                                                                          | 無規範             | 之試劑或溶液<br>[包括 <b>溫度控<br/>制</b> (如適用)]<br>並且適當標示<br>其品名、 <b>組成</b><br>及有效日期。 | Annex 3: 無規範                                                                           |

# 各種規範同項規定之比較

|                                                                                                                 | 調製作業<br>要點(2.0) | 調製作業<br>要點(1.0) | FDA Guidance<br>PET- cGMP<br>(Dec 2009)                                                                                                                                                                                                                                                                  | PIC/S<br>(Oct 2015) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| <p><b>實驗室</b><br/><u>適當的實驗室檢驗</u>決定可以<u>包括</u>以下內容：</p> <p>(依據特定的正子放射同位素產品及規格，任何(右側)建議的方法可能適合執行適當的實驗室檢驗決定。)</p> | 無規範             | 無規範             | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>最終產品檢驗</b>—如果只執行最終產品檢驗，則每批次生產結束時應被檢驗與規格相符。</li> <li>■ <b>製程中檢驗</b>—製程中檢驗包括使用線上檢驗，以測量最終產品製造過程不會改變的一種特質是否符合其合格標準。</li> <li>■ <b>以統計學程序管制連續監控製程中的某一特質</b>—此程序<u>包含使用線上監測</u>，<b>全面檢驗某一特質</b>，並且進行相對應的調整，以防止逐批次量測該特質的上下偏移。</li> <li>■ <b>前述方法的組合。</b></li> </ul> |                     |

# 各種規範同項規定之比較

|                                                        | 調製作業要點<br>(2.0)                     | 調製作業要點<br>(1.0) | FDA Guidance<br>PET- cGMP<br>(Dec 2009)                                         | PIC/S<br>(Oct 2015) |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 實驗室<br>分析儀器需驗<br>證系統的適用<br>性                           | 在開始安裝或<br>重要維修後，<br>以內或外標準<br>品實施校正 | 與要點(2.0)<br>相同  | 每天使用HPLC及<br>GC前以參考標準<br>品進行系統適當<br>性試驗，確認其<br>解析度及再現性<br>符合標準。                 | Annex 3:無規範         |
| 1)原級參考標<br>準品<br><br>2)無法取得該<br>標準品，或自<br>行建立參考標<br>準品 | 無規範                                 | 無規範             | 1)符合供應者建<br>議的條件儲存，<br>則通常不需要進<br>一步檢驗。<br>2)建立並記錄可<br>充份確認該物質<br>之鑑別及純度數<br>據。 | Annex 3:無規範         |



# 肆/五、實驗室管制

- (六) 實驗室必須保存所有執行正子放射同位素調製有關檢驗之完整紀錄，以確保遵循既定的規格與標準。紀錄內容如下：
  - 1. 接受檢驗樣品的適當鑑定。
  - 2. 用於檢驗樣品的每一種方法之描述；與每一檢驗有關的所有計算紀錄；每一檢驗使用樣品的重量或計量說明。
  - 3. 每一檢驗過程所有數據的完整紀錄，包括執行檢驗日期與時間，以及適當鑑別每一檢驗批之原料、中間產物或最終產品由實驗儀器產生的所有圖表與圖譜。
  - 4. 檢驗結果以及與既定允收標準的比較說明。
  - 5. 執行檢驗人員的簽名或縮寫，以及完成檢驗的日期。



# 各種規範同項規定之比較

|                                                                     | 調製作業要點<br>(2.0)                                                   | 調製作業要<br>點(1.0) | FDA Guidance<br>PET- cGMP<br>(Dec 2009) | PIC/S<br>(Oct 2015)                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 實驗室 必須保存與調製有關檢驗之完整記錄:<br>1.檢驗樣品<br>2.檢驗過程<br>3.檢驗人員<br>4.檢驗結果與允收標準的 | 明確規範<br><br>1.有適當鑑定,描述,計算紀錄及計量說明<br>2.完整紀錄<br>3.簽名及檢驗日期<br>4.比較說明 | 無規範             | 與要點(2.0)相同                              | Annex 3:無規範?<br><br>Part I: Ch 4-與要點(2.0)相似. (Documentation/ Required GMP.../ Record.../Record) |

# 肆/五、實驗室管制

- (七) 必須建立、遵循及維持書面試驗計畫，以評估正子放射同位素產品之安定性。供安定性試驗的檢品必須為批或批次之密封代表樣品，且必須以適當條件儲存。
- (八) 必須以文書記載安定性試驗結果。正子放射同位素之有效期限及儲存條件應根據安定性試驗結果訂定。正子放射同位素產品必須在末效期仍符合所有規格。
- (九) 如果調製程序、電腦程式、原料規格的改變有可能影響正子放射同位素產品的安定性，則其安定性必須再評估。

# 各種規範同項規定之比較

|                                                                                     | 調製作業要點<br>(2.0)                                                                                                              | 調製作業要<br>點(1.0)                                       | FDA Guidance<br>PET- cGMP<br>(Dec 2009)                                                                                                                          | PIC/S<br>(Oct 2015)                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>產品之<b>安定性</b>:</p> <p>1.書面試驗<u>計畫</u></p> <p>2.計劃內容包括</p> <p>3.安定性再<u>評估</u></p> | <p>1.必須建立、<br/>遵循及維持</p> <p>2.產品之<u>有效<br/>期限</u>及<u>儲存條<br/>件</u>應根據試驗<br/>結果訂定</p> <p>3.程序、<u>程式</u>、<br/><u>規格</u>的改變</p> | <p>肆/三、<u>安<br/>定性試驗</u>及<br/><u>有效期限</u><br/>-相似</p> | <p>除要點(2.0)第<br/>3條沒有在<br/>Guidance提及<br/>外,其餘相同.</p> <p>(增加)安定性<br/>參數例子,以<br/><b>最高濃度</b>執行<br/>及整批次體積<br/>貯存於預定容<br/>器/封蓋時進<br/>行, 而且執行<br/><b>至少3批次</b>.</p> | <p>Annex 3:<br/>無規範?</p> <p>Part I:<br/>Ch 6 QC/On-<br/>Going<br/>Stability<br/>Programme</p> <p>Part II:<br/>Stability<br/>Monitoring<br/>of APIs</p> |

# 肆/六、最終產品管制與放行

- (一) 必須**建立**每一種正子放射同位素**產品**的**品質規格**與**試驗方法**。如**中華藥典**、**美國藥典**或**歐洲藥典**等公定書有**收錄者**以中華藥典、美國藥典或歐洲藥典等公定書為基準。
  - 1. 具半衰期 $\geq 25$  分鐘核種的正子放射同位素，**每一批次產品放行前除無菌試驗外，必須完成下列品質管制檢驗**：酸鹼值、性狀、放射化學鑑別與純度、放射核種鑑別及純度、比活度合成或純化過程所使用或產生之其他毒性物質或殘餘溶劑或安定劑或保藏劑(如果適用)、放射活度、細菌內毒素。

# 肆/六、最終產品管制與放行

## (一)(續)

- 2. 具半衰期<25 分鐘核種之正子放射同位素，當天第一亞批次產品除無菌試驗外，必須完成下列品質管制檢驗：酸鹼值、性狀、放射化學鑑別與純度、放射核種鑑別及純度、比活度、合成或純化過程所使用或產生之其他毒性物質或殘餘溶劑或安定劑或保藏劑(如果適用)、放射活度、細菌內毒素。
- 3. 每批經無菌過濾供注射用的正子放射同位素產品(氧-15 水除外)應通過起泡點(bubble point)測試等方法檢視濾膜完整性後，始得放行。供注射用的氧-15 水可在濾膜完整性試驗完成前先放行，但必須在放行後儘快完成上述試驗。

# 各種規範同項規定之比較

|                                                                                                | 調製作業要點(2.0)                                                                    | 調製作業要點(1.0)                            | FDA Guidance<br>PET- cGMP<br>(Dec 2009)                                                                                                                                                                                                 | PIC/S<br>(Oct 2015)                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| 產品的品質規格與試驗方法以公定書收錄為基準                                                                          | 中華藥典、<br><b>美國藥典</b> 或<br><b>歐洲藥典</b>                                          | 中華藥典                                   | 美國藥典                                                                                                                                                                                                                                    | Annex 3:<br>歐洲藥典(或其他相關)或市場當局授權                           |
| 不在公定書收錄之產品之品管項目:<br>1.半衰期 $\geq 25$ 分鐘<br><br>2.半衰期 $< 25$ 分鐘<br><br>3.Bubble Point Test (BPT) | 1.除無菌試驗外必須完成酸鹼值等項目<br>2.當天第一亞批次產品除無菌試驗外，必須完成酸鹼值等項目<br>3.所有產品必須完成BPT方可放行(例外...) | 1.-相似<br>2.-相似。另有定義出「一批」與「亞批」<br>3.-相同 | 與要點(2.0)相同。<br><b>(增加)</b> 如果有 <b>足夠數量</b> 的 <b>亞批次</b> (開始、中間與結束) <b>證明</b> 能生產 <b>符合既定允收標準</b> 的產品，可以只對首亞批次進行最終產品檢驗。此情況下的常規生產， <b>首次亞批</b> 符合所有允收標準， <b>隨後的次亞批可合格放行</b> 。惟為 <b>某些特質</b> 檢驗每一次亞批是適當的(例如...N-13 NH3 時進行 <b>酸鹼值</b> 檢測)。 | Annex 3:無規範<br><br>Part I:<br>是對一般藥品(非針對放射性同位素),故無此相關規範。 |



# 各種規範同項規定之比較

|                                                                     | 調製作業<br>要點(2.0) | 調製作業要點(1.0)                                                                                                                                   | FDA<br>Guidance<br>PET- cGMP<br>(Dec 2009) | PIC/S<br>(Oct 2015)             |
|---------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------|
| 不在公定書收錄之產品之品管檢驗項目:<br>4.內毒素20分鐘“ <u>限量試驗</u> ”<br><br>5.標準60分鐘內毒素試驗 | 取銷              | 4.a. $T_{1/2} \geq 25m$ : 完成試驗方可放行<br>b. $T_{1/2} < 25m$ : 當天第一亞批完成試驗方可放行<br>5.a. $T_{1/2} \geq 25m$ : 逐批執行<br>b. $T_{1/2} < 25m$ : 當天第一亞批時執行 | 無規範                                        | Annex 3: 無規範<br><br>Part I: 無規範 |
| 量測內毒素的方法                                                            | 無規範             | 無規範                                                                                                                                           | 凝膠法,<br>快速測光法                              | Annex 3: 無規範                    |



# 各種規範同項規定之比較

|                                                                                                                                                                                                                               | 調製作業<br>要點(2.0) | 調製作業<br>要點(1.0) | FDA Guidance<br>PET- cGMP<br>(Dec 2009)                                                                                                                          | PIC/S<br>(Oct 2015) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| <p>定期品質指標檢驗<br/>(Periodic Quality<br/>Indicator Test, <b>PQIT</b>)<br/>{產品生產時可能產生的<b>特質(特別物質)</b>[包括<b>放射核種純度</b>(當潛在的<b>放射核種污染</b>不會衝擊藥品產品的<u>安全性及功效</u>)以及某些<b>低濃度非毒性不純物</b>與<b>第三級殘餘溶劑</b>]。雖然不如規格所列者關鍵，但對評估產品品質仍然重要。}</p> | 無規範             | 無規範             | <p>PQIT為規格檢驗之外執行的<b>非關鍵檢驗</b>。可於<b>預先計劃定期間執行</b>而非<b>逐批次檢驗</b>。正子放射同位素生產者通常在其內部品質系統建立並提昇非關鍵特質檢驗。但是PQIT分析方法及限值，<b>執行前應建立在藥品核准申請文件中</b>。PQIT檢驗頻率將在CGMP查核時接受審查。</p> | Annex 3:<br>無規範     |

## 肆/六、最終產品管制與放行

- (二) 供注射用之正子放射同位素，核種半衰期 $\geq 25$  分鐘者，須逐批執行無菌試驗。核種半衰期 $< 25$  分鐘者，當天第一亞批次應執行無菌試驗。無菌試驗不須在產品放行前完成，但必須在完成調製後三十小時內開始試驗。此三十小時之要求可因週末或假期而延長。如果無菌試驗樣品放置超過三十小時，應證明該延長時間不會對樣品產生不良影響，且其試驗結果必須與在三十小時內開始試驗之結果相同。試驗樣品必須為個別批次，不得為混合樣品。如果產品不符合無菌標準，應立即通知所有接受該檢驗批次產品之機構，並提供適當的建議。該通知作業必須被記錄。在完成不符合無菌標準之調查後，必須通知所有該產品之接收機構有關調查的發現。

# 各種規範同項規定之比較

|                                                                | 調製作業要點(2.0)                                   | 調製作業要點(1.0)            | FDA Guidance<br>PET- cGMP<br>(Dec 2009)                                                                                                                              | PIC/S<br>(Oct 2015)                         |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| <b>無菌試驗之執行:</b><br>1. $T_{1/2} \geq 25m$<br>2. $T_{1/2} < 25m$ | 1. 逐批<br>2. 當天第一亞批次                           | 肆/五/<br>(一), 6條-<br>相同 | <b>全部規格試驗:</b><br>(一) <del>一般</del> $T_{1/2}$ 逐批<br>(二) <b>非常短</b> $T_{1/2}$ ( $^{13}NH_3$ ):<br>第一亞批次                                                               | Annex 3: 第42條<br>-所有測試包括<br>無菌試驗均需<br>儘早執行. |
| 無菌試驗必須在調製後 <b>???</b> 開始試驗                                     | <b>30 小時內</b>                                 | <b>24 - 72 小時內</b>     | <b>30 小時內</b>                                                                                                                                                        | Annex 3: 無規範<br>Part 1: 無規範                 |
| 無菌試驗之執行超過30小時之 <b>要求</b>                                       | <b>可因週末或假期而延長</b>                             | 無規範                    | 與要點(2.0)相同                                                                                                                                                           | Annex 3: 無規範<br>Part 1: 無規範                 |
| 如果無菌試驗樣品放置超過30小時才執行, 則需執行 <b>確效試驗</b> :                        | 應證明該延長時間不會對樣品產生不良影響, 且其試驗結果必須與在30小時內開始試驗之結果相同 | 無規範                    | 與要點(2.0)相同<br><b>(增加)</b> 確認方法:<br>檢品應適當貯存 (如置於 <b>冷藏</b> )。可藉培養一種 <b>USP 指示微生物</b> (如 <b>E. coli</b> ) 來達成, 證明培養的微生物極少 (如有) 損失其存活能力。<br>參考 <b>USP Ch &lt;71&gt;</b> | Annex 3: 無規範<br>Part 1: 無規範                 |

# 各種規範同項規定之比較

|                                                                  | 調製作業要點(2.0)                                                                 | 調製作業要點(1.0)                                    | FDA Guidance<br>PET- cGMP<br>(Dec 2009) | PIC/S<br>(Oct 2015)                                                                     |
|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| 已放行產品<br>遇無菌試驗<br>不合格時之<br>處置:<br>1.通知<br>2.記錄<br>3.調查<br>4.結果通知 | 較其他公定書規<br>範嚴謹<br><br>1.接受產品機構<br>2.該通知需記錄<br>3.發生原因調查<br>4.通知接收機構<br>調查的發現 | 除第3項(任何不合格需<br>調查原因)有<br>相關規範外,<br>其餘是新增<br>規定 | 有第2及3項<br>(不合格調查,<br>並記錄)規範             | Annex 3:沒有詳細<br>規範?<br><br>Part I: 一般產品不<br>合格按規定本是不<br>得「放行」,就不會<br>有產品外出所衍生<br>問題與作業. |

# 各種規範同項規定之比較

|                                                                                                                      | 調製作業<br>要點(2.0) | 調製作業<br>要點(1.0) | FDA Guidance<br>PET- cGMP<br>(Dec 2009)                                                                                                                                    | PIC/S<br>(Oct 2015)                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| <p>「放行」前配送-<br/>在完成所有檢驗<br/>項目與審查之前，<br/>合理提前放行產<br/>品配送。</p> <p>需有「放行通知<br/>給產品接收機構，<br/>藥品可施用於病<br/>人」之程序(SOP)</p> | 無規範             | 無規範             | <p>除無菌試驗外，<br/>所有最終產品<br/>檢驗必須完成，<br/>或外送配送時<br/>正在進行檢驗；<br/>正子放射同位<br/>素產品可以在<br/>一些檢驗尚未<br/>完成時為配送<br/>先放行(但不能<br/>施用於人體)。<br/>細菌內毒素檢<br/>驗開始後，產<br/>品可以在管制<br/>下配送。</p> | <p>Annex 3:<br/>基本上是可以<br/>(Distribution Section)</p> |

# 肆/六、最終產品管制與放行

- (三) 針對一規格實施新檢驗程序前，必須建立並以文件記載該程序的準確性、靈敏度、專一性及再現性。如果使用一法定的檢驗程序，必須先確認此程序在實際使用條件下可行。
- (四) 除了依據 (五) 允許有條件產品放行外，必須建立並遵循程序，以確保每批次正子放射同位素產品在完成下列事項之前不會被放行：
  - 1. 遵循 (一)，依據實驗結果作成適當的判定。
  - 2. 審查相關實驗室數據及文件，證明該正子放射同位素產品符合除了無菌外之所有規格。
  - 3. 經權責人員簽名並附日期批准產品放行。



# 各種規範同項規定之比較

|                                                                      | 調製作業<br>要點(2.0)                                                                            | 調製作業<br>要點(1.0)                       | FDA Guidance<br>PET- cGMP<br>(Dec 2009)                                                                                                         | PIC/S<br>(Oct 2015)                                                   |
|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| <u>一規格要實施新<br/>檢驗程序時</u>                                             | 必須 <b>建立</b><br>並 <b>記載</b> 該<br>程序的 <b>準<br/>確性</b> 、 <b>靈<br/>敏度</b> 及 <b>再<br/>現性</b> 等 | 沒規範                                   | 與要點(2.0)相同.<br>(增加)FDA及USP有<br>出版 <b>文件</b> 用以決定<br>適當的 <b>分析參數</b> (如<br>準確度、精確度、<br>線性...) <b>用於確效新<br/>方法</b> (見ICH Q2A...<br>及USP Ch 1225)。 | Annex 3:沒有規範                                                          |
| 「放行」之SOP                                                             | 需建立並<br>執行                                                                                 | 相似                                    | 與要點(2.0)相同                                                                                                                                      | Annex 3:需建立                                                           |
| 「放行」執行項<br>目:<br>1.依據實驗結果<br>2. <b>審查相關實驗<br/>室數據及文件</b><br>3.權責人員批示 | 1.作判定<br>2.符合除了<br>無菌外之<br><b>所有規格</b><br>3.簽名附日<br>期                                      | <b>除第2.項<br/>外</b> ,其餘<br>與2.0版<br>相同 | 與要點(2.0)相同                                                                                                                                      | Annex 3:<br>1.測試需符合標準<br>3.授權人批核<br>2.評估場所及過程<br>所產生數據是放行<br>過程中的一部份。 |



# 肆/六、最終產品管制與放行

## ● (五) 有條件產品放行：

1. 如因**分析設備故障**，導致一批次正子放射同位素產品**其中一項必要**的最終產品**檢驗無法完成**，如符合以下條件，可核准有條件產品放行：

- (1) **之前已有連續數批次**使用該有條件放行批次**同樣方法調製的數據文件**，證明該有條件放行批次**可能符合既定的規格**。
- (2) 確定**符合其他所有允收標準**。
- (3) 保存該有條件放行批次產品之**留樣**。
- (4) **儘速修復**故障的分析設備，以保留樣品**補完成之前省略的檢驗項目**，並以**文書記錄已採取的合理措施**，預防故障再度發生。
- (5) 若以**保留樣品補行檢驗**得到**偏離規格的結果時**，**立即通知產品接收機構**。
- (6) 以**文書記載有關該有條件產品放行的所有作為**，包括放行理由說明、所有追蹤行動、補完成檢驗之結果、所有通知，以及分析設備故障的矯正措施。

## 肆/六、最終產品管制與放行

- (五) 有條件產品放行(續):
  - 2. 即使符合 肆、六、(五)、1. 之規定，惟如分析設備故障妨礙**放射化學鑑別/純度檢驗**或**產品比活度測定**，**得不核准有條件產品放行**。
  - 3. **除非已矯正分析設備故障問題**，並**已完成被省略的最終產品檢驗項目**，**得不放行另一批次正子放射同位素產品**。

# 各種規範同項規定之比較

|                                                                                 | 調製作業要點<br>(2.0)                                                                                                                      | 調製作業<br>要點(1.0) | FDA Guidance<br>PET- cGMP<br>(Dec 2009) | PIC/S<br>(Oct 2015)                                          |
|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| <p>有條件產品放行之<br/>相關條件:</p> <p>1.分析設備故障</p> <p>2.例外情形</p> <p>3.另一批之放行之<br/>條件</p> | <p>1.一項故障,其<br/>他如符合6項,<br/>方可放行.</p> <p>2.RCP /<br/>Identification<br/>or S.A.測定</p> <p>3.矯正分析設<br/>備故障問題,<br/>已完成被省略<br/>的檢驗項目</p> | 無規範             | 與要點(2.0)相<br>同                          | <p>Annex 3:無規<br/>範</p> <p>Part I:沒有此<br/>[有條件放行]<br/>規定</p> |

# 肆/六、最終產品管制與放行

- (六) 不得放行不符合規格之正子放射同位素批次產品。必須具備並遵循用以識別及分隔不符合規格產品、避免混淆之程序。必須具備並遵循調查不合規格產品肇因之程序。調查必須包括（但非限定）與不符合規格產品有關的製程、操作、記錄、訴怨及任何相關資訊來源的檢討。
- (七) 必須以文書記載正子放射同位素產品不符合規格之調查，內容包括調查結果以及被拒用的正子放射同位素產品之處置。
- (八) 必須採取行動矯正任何已確認之問題，以防止不符合規格產品或其他品質問題再發生。

## 肆/六、最終產品管制與放行

- (九) 如果適合，一批次不符合規格之正子放射同位素**產品可被再處理**。產品不符合允收標準被**重製**，應依據**事前核准的程序執行**，且最終產品**放行前**必須符合除了無菌外之所有規格。

# 各種規範同項規定之比較

|                                                                          | 調製作業要點<br>(2.0)                                                                                       | 調製作業要<br>點(1.0)                                    | FDA Guidance<br>PET- cGMP<br>(Dec 2009)                                      | PIC/S<br>(Oct 2015)                 |
|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| <p>不合格產品之處置:</p> <p>1.SOP</p> <p>2.調查內容並<br/><u>記錄</u></p> <p>3.矯正措施</p> | <p>較其他公定書<br/>規範嚴謹</p> <p>1.有識別及分<br/>隔合格與不合<br/>格產品之SOP</p> <p>2.所有與不合<br/>格之相關事項</p> <p>3.防止再發生</p> | <p>除不合格原<br/>因之需調查<br/>並建檔外,其<br/>餘沒有細部<br/>規範</p> | <p>與要點(2.0)相<br/>同</p>                                                       | <p>Annex 3:<br/>與要點(2.0)相<br/>同</p> |
| <p>4.重製(條件)</p>                                                          | <p>1.需有<u>事前核<br/>准</u>的核可重製<br/>程序.</p> <p>2.放行前<u>符合</u><br/>除了無菌外之<br/>所有規格</p>                    | <p>無規範</p>                                         | <p>與要點(2.0)相<br/>同.<br/>(增加)例如:<br/>可第二次通過:<br/><u>純化管</u>或<u>Filter</u></p> | <p>Annex 3:<br/>與要點(2.0)相<br/>同</p> |



## 肆/七、標示及包裝

- (一) 正子放射同位素**產品**必須被**適當標示及包裝**，以**防止**在既定的運輸、配送、裝卸、使用條件下**受到改變、污染或損壞**。正子放射同位素最終產品容器上的標示**內容必須包括**：正子放射同位素的名稱及添加物（如安定劑、保藏劑的名稱）、批號、放射活性校正日期及時間、校正時的總放射活度、放射活性濃度、有效時間與日期、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」。

## 肆/七、標示及包裝

- (二) 標示必須清晰且容易辨識，且張貼方式必須能維持在既定的運輸、配送、裝卸、使用條件下仍能清楚辨識。
- (三) 每一標示上的所有內容必須同時存在於每一批次調製紀錄內。
- (四) 必須**管制標示及包裝作業**，以避免標示及產品混淆。

# 各種規範同項規定之比較

|                                 | 調製作業要點(2.0)       | 調製作業要點(1.0)        | FDA Guidance PET- cGMP (Dec 2009) | PIC/S (Oct 2015)                                                                                |
|---------------------------------|-------------------|--------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 產品之適當標示及包裝                      | 防止受到改變、污染或損壞      | 只提及 <b>需標示容器</b> 等 | 與要點(2.0)相約                        | Annex 3:<br><b>無菌空瓶在填充前標示部份資料</b><br><br>Part I:<br>有詳細相關規範[(與要點(2.0)比較, 缺): 標示內容需存相同乙份在批次記錄中.] |
| 標示之內容                           | 產品名稱及添加物等         | 與2.0版相同            | 與要點(2.0)相約                        |                                                                                                 |
| 標示上的所有內容必須同時存在於每一 <u>批次調製紀錄</u> | 明確規範-批次記錄需留存相同之標示 | <b>無規範</b>         | 與要點(2.0)相同                        |                                                                                                 |
| 標示及包裝 <u>作業管制</u>               | 避免標示及產品混淆         | <b>無規範</b>         | 與要點(2.0)相同                        |                                                                                                 |

# 肆/八、配送

- (一) 必須**建立**、維持並**遵循書面程序**，管制醫院迴旋加速器設施**配送**正子放射同位素產品，以確保所選擇的配送方式**不會有害於**正子放射同位素**產品**的鑑別、純度與品質。
- (二) 必須保存每一正子放射同位素產品之**配送紀錄**，其**內容包含**或指示下述內容：
  - 1. 正子放射同位素產品接收機構的名稱、地址、電話號碼。
  - 2. 配送的正子放射同位素產品品名與數量。
  - 3. 配送的正子放射同位素產品批號、管制編號或批次編號等。
  - 4. 配送該正子放射同位素產品的日期與時間。

# 各種規範同項規定之比較

|                                          | 調製作業<br>要點(2.0)        | 調製作業<br>要點(1.0) | FDA Guidance<br>PET- cGMP<br>(Dec 2009) | PIC/S<br>(Oct 2015)                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------|------------------------|-----------------|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 藥品配送之:<br>1.書面程序(SOP)<br>2.配送記錄之內容       | 需建立,並<br>執行符合<br>必需之內容 | 無規範             | 與要點(2.0)相同<br>(增加):<br>召回機制             | Annex 3:無規範?<br><br><b>PIC/S GDP Guide (2014<br/>Jun, 27 pages)</b>                                                                                                                                  |
| REFERENCE<br>AND<br>RETENTION<br>SAMPLES | 無規範                    | 無規範             | 無規範                                     | Annex 3:<br>(1)每批bulk formulated<br>product: 保存 $\geq$ 6月<br>(2) <u>起始物</u> : 保存 $\geq$ 2年<br><br>Annex 19(Ref. and Ret.<br>Samples):<br>兩者均保存 $\geq$ 1年<br><br>Part I:<br>Ref. Samples:保存 $\geq$ 1年 |

# 肆/九、怨訴處理

- (一) 必須**建立並遵循書面程序**，接受及處理所有與正子放射同位素產品品質或純度有關的**怨訴**。
- (二) 必須**執行怨訴審查**。怨訴處理流程必須包含由**專人進行審查**所有涉及正子放射同位素產品可能不符合規格的任何怨訴，並進行**調查以確定原因**。
- (三) 每一件怨訴的**書面紀錄**必須被保存在正子放射同位素產品**怨訴專屬的資料夾**中。**紀錄必須包括**正子放射同位素產品品名與含量、批次編號、怨訴者姓名、接受怨訴日期、怨訴性質、怨訴回覆等，也必須包括怨訴調查的**結果及後續追蹤**。
- (四) 因為怨訴或任何其它原因**被退回**的正子放射同位素**產品不得進行再處理**，且必須依照主管機關相關規定進行**銷毀**。

# 各種規範同項規定之比較

|                                              | 調製作業<br>要點(2.0)     | 調製作業<br>要點(1.0) | FDA Guidance<br>PET- cGMP<br>(Dec 2009) | PIC/S<br>(Oct 2015)                                                                      |
|----------------------------------------------|---------------------|-----------------|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| 怨訴處理:<br>1.書面程序<br>(SOP)<br>2.專人審查<br>3.書面紀錄 | 需建立並<br>執行及詳<br>加紀錄 | 無規範             | 與要點(2.0)相同                              | Annex 3:無規範<br><br>Part I:<br>與要點(2.0)相同                                                 |
| <u>不合格被退回</u><br><u>產品之銷毀</u>                | 不得重製,<br>並需銷毀.      | 無規範             | <u>可能?</u> 不得重製,<br>必須銷毀                | Annex 3:<br>與要點(2.0)相同<br>Part I:<br>召回產品應經確認並<br>分開存放在安全區域.<br>(第8.9-8.16有詳細召回<br>機制資料) |



# 肆/十、紀錄

- (一) 本規範所提**所有文件及紀錄**應保存在醫院迴旋加速器設施內，或醫院權責人員或主管機關指派的查核人員**可合理接觸文件及紀錄的其他場所**。為了供作參考，**過期的文件**也需與現行版本文件**分開保存於設施內**。
- (二) **所有紀錄**，包括不存放在受稽查機構內的紀錄，都必須清晰容易辨識，應保存良好，避免變質或遺失，並且**隨時可供主管機關人員審閱及複印**。
- (三) 必須**保存**本規範所提**所有紀錄及文件**自正子放射同位素產品放行或有條件放行日起**至少三年**。

# 各種規範同項規定之比較

|                    | 調製作業<br>要點(2.0) | 調製作業要點<br>(1.0)                      | FDA Guidance<br>PET- cGMP<br>(Dec 2009)                                                | PIC/S<br>(Oct 2015)                                                                                                             |
|--------------------|-----------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 所有文件存放之<br>場所      | 單位內/其<br>他場所    | 只提及”調製<br>及電腦軟體文<br>件 <u>存放單位內</u> ” | 與要點(2.0)相<br>同                                                                         | Annex 3:無規範                                                                                                                     |
| 舊版及現行版本<br>文件之存放   | 分開保存<br>於設施內    | 只提及”調製<br>及電腦軟體 <u>分<br/>開存放</u> ”   |                                                                                        | Annex 3:無規範                                                                                                                     |
| 受查單位所有紀<br>錄供審閱及複印 | 需隨時準<br>備       | 無規範                                  |                                                                                        | Annex 3:無規範                                                                                                                     |
| 所有紀錄及文件<br>之保存     | <b>至少3年</b>     | 無規範                                  | XV. RECORDS:<br>至少 <b>1 年</b><br>(Verification<br>Reports:<br>只要系統持續使<br>用就必須持續保<br>存) | Annex 3:<br><b>至少3年</b><br>Part I:<br>批次文件: <b>1 年</b><br>(或受權人批核:<br><b>≥5 年</b> ) ???<br>研發: <b>≥5 年</b><br>品管批次文件: <b>1年</b> |



謝謝大家

