
核醫藥品品質管制實驗室管理

陳俊宏 副研究員/博士
行政院原子能委員會核能研究所



聲明

本次演講內容僅代表個人之觀點，
凡涉及政策方向及法規解釋與適用，
應依衛生主管機關之解釋為準。



簡報大綱

□ 放射性藥品相關知識

- 認識輻射
- 放射性藥品

□ 品管實驗室管理

- 劑量校正儀
- 多頻道加馬能譜分析系統



簡報大綱

□ 放射性藥品相關知識

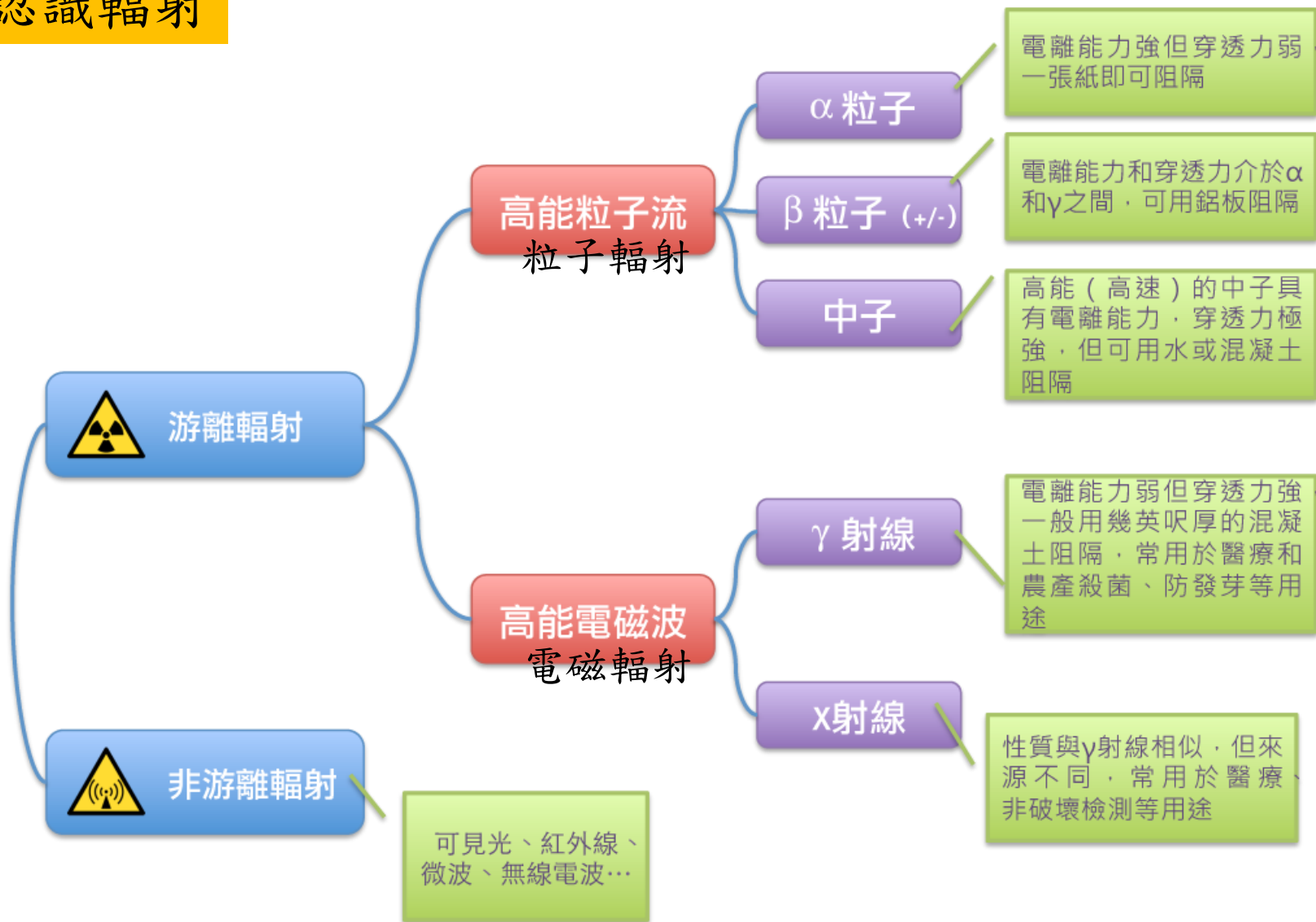
- 認識輻射
- 放射性藥品

□ 品管實驗室管理

- 劑量校正儀
- 多頻道加馬能譜分析系統



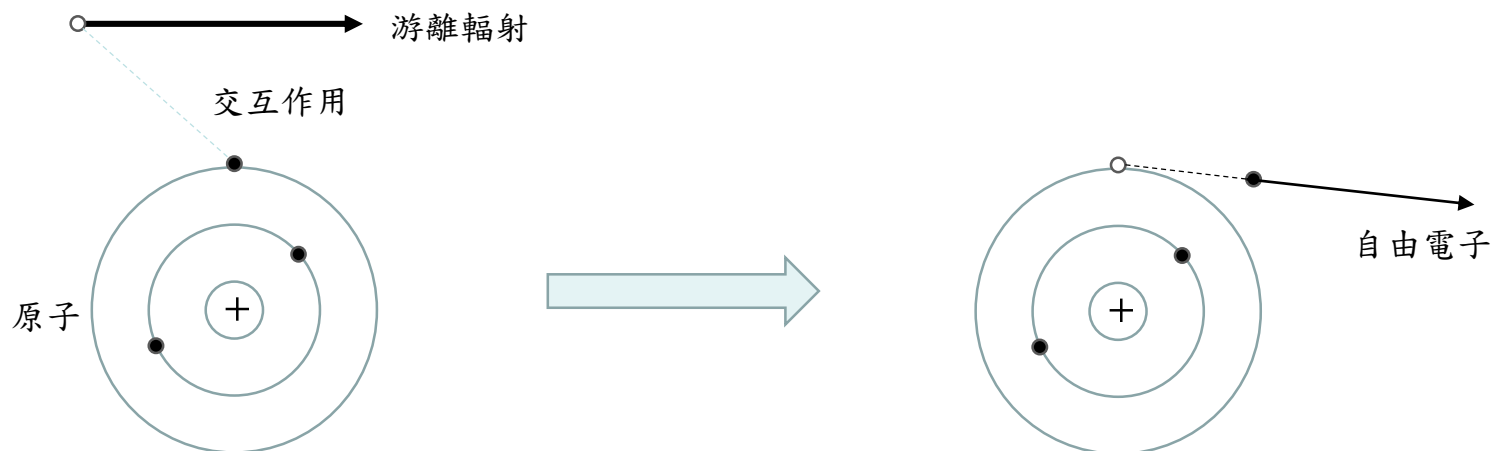
認識輻射





認識輻射

游離輻射

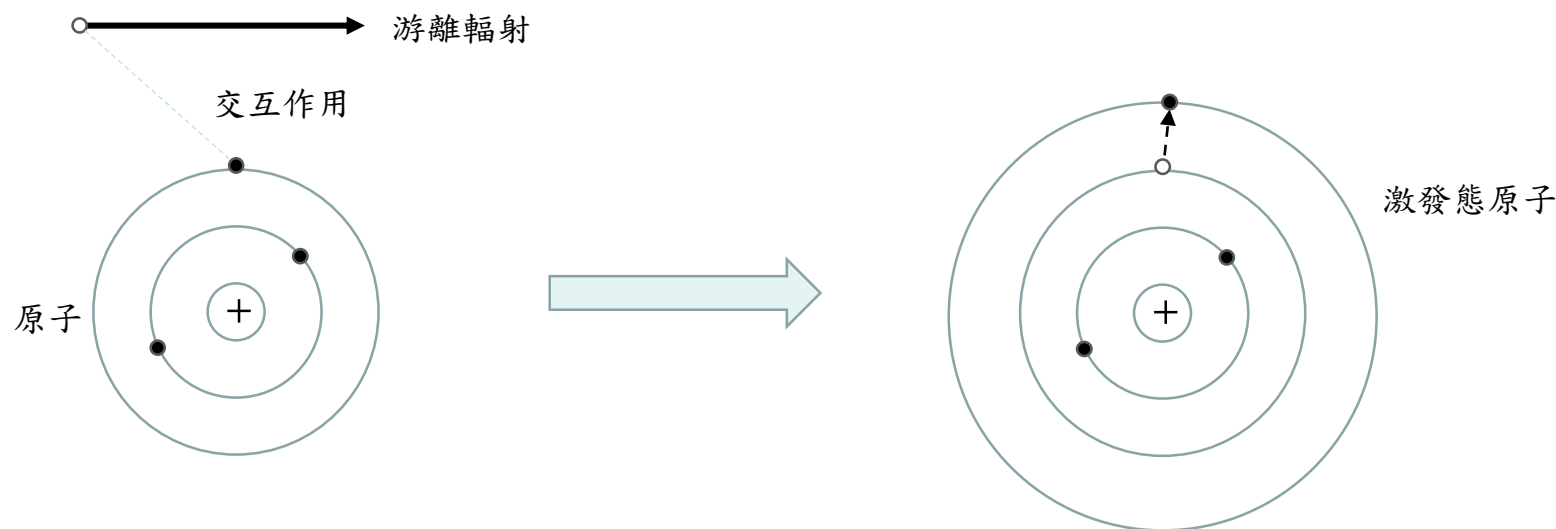


以輻射照射原子，使原子軌道上的電子脫離原子的束縛而成為自由電子，而使原子變成帶正電的離子，此作用就叫做**游離**。



認識輻射

非游離輻射



若軌道電子自輻射所獲得的能量，不足以使其擺脫原子核的束縛，只能從低能軌道遷至高能軌道，此作用稱為**激發**。激發態的原子不穩定，會將**多餘的能量以光子的形式釋放**出來後，回到自己原來的狀態。

$$A \times_N Z$$

同位素：相同質子數



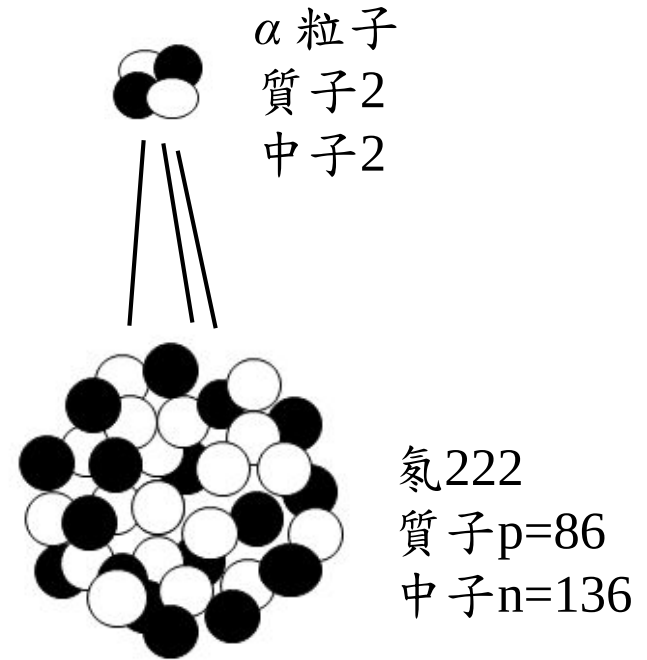
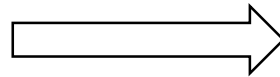
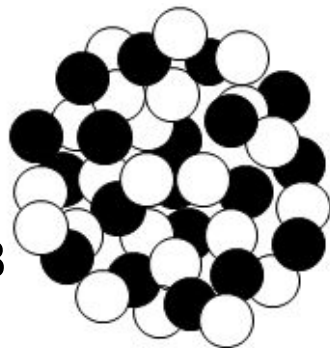


認識輻射

α 粒子



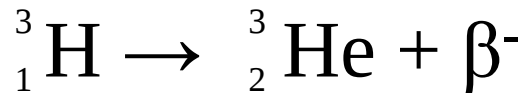
鐳226
質子p=88
中子n=138



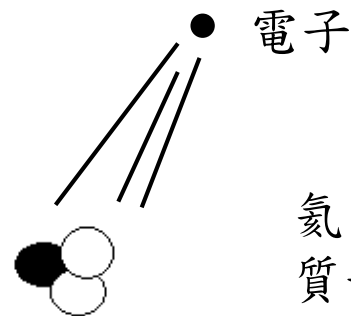
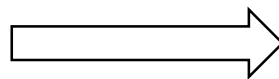
- α 粒子的結構與氦原子核(He^{2+})相同，由兩個質子和兩個中子組成，帶兩個單位的正電荷。
- 它是由某些不穩定的原子核自發地從核內放射出來的粒子。除了 ${}^{147}\text{Sm}$ 外，只能在原子序大於82的元素中發現。

認識輻射

β 粒子



氚
質子p=1
中子n=2



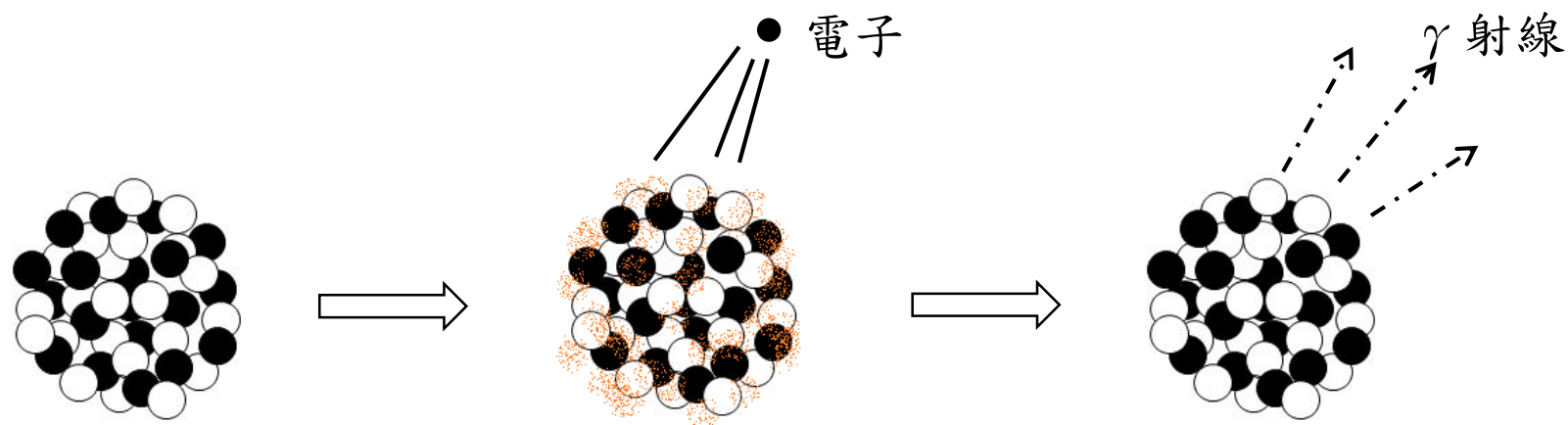
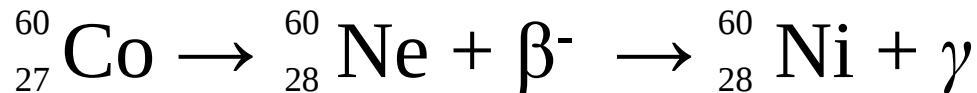
電子

氦
質子p=2
中子n=1

- β 粒子是從不穩定原子核內放射出來的高速電子，帶一個負電荷(或一個正電荷)，通常以 β^+ (positrons)或 β^- (negatrons)來表示。
- 由於原子核蛻變，必須符合質量守恆及質量數守恆原則，因此釋放出一個 β^- 粒子後，子核會比母核多一個質子，少一個中子。

認識輻射

γ 射線



- 有些核種在進行 α 、 β 等衰變時，產生的子核可能暫時處於激發態能階，在很快的過渡到能量較低的激發態或基態，在這個過程中，**多餘的能量就以光子(γ 射線)形式從原子核內發射出來。**
- 子核處於激發態的時間非常短，約為 10^{-13} 秒，所以 γ 輻射常看作是與母核衰變(放出 α 、 β 等輻射)同時發生的



認識輻射

輻射特性

輻射種類	質量(u)	電荷	在空氣中射程	在人體組織中射程	傷害人體部位
α 粒子	4	+2	幾公分	約1/1000公分	體內器官 (攝入體內時)
β 粒子	1/1840	+1/-1	幾公尺	約1/1000公尺	皮膚 眼球水晶體
X, γ 射線	0	0	很大	穿過人體	深部器官
快中子	1	0	很大	穿過人體	深部器官

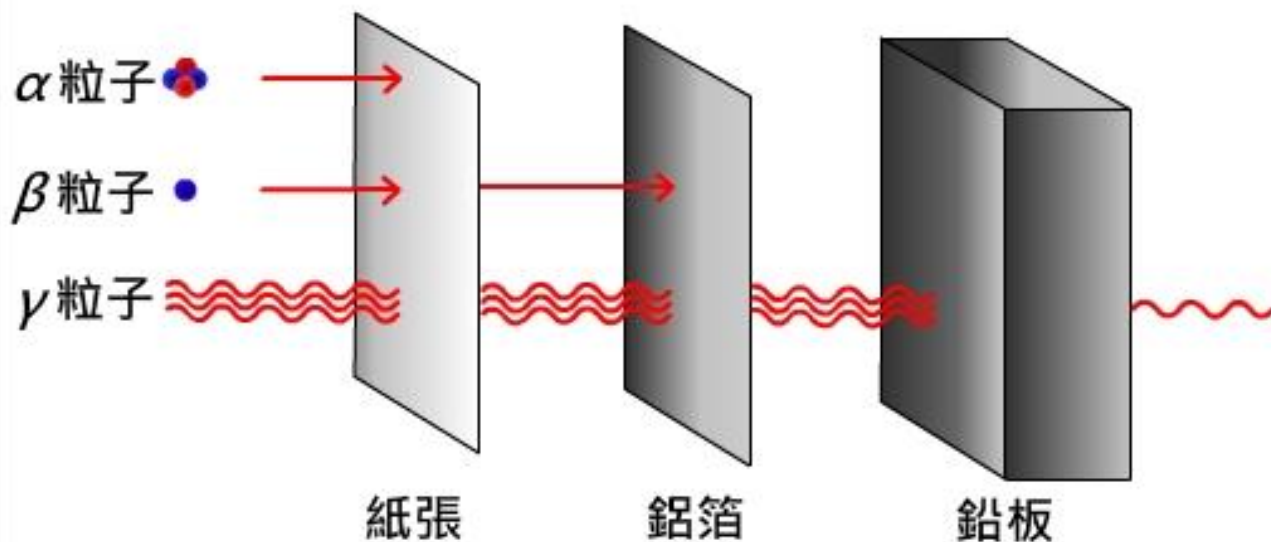
認識輻射

輻射穿透性

α 粒子：**最弱**---因為比游離度(游離數/距離)甚高，極易釋出能量並造成物質的組成電子游離，但紙、皮膚等即可阻擋。

β 粒子：**稍強**---用鋁板做屏蔽。

γ 射線：**最強**---因為比游離度低，能量不易給予物質。需用原子序較高的物質(如鉛)作屏蔽。



認識輻射

半衰期($T_{1/2}$)

放射性核種具有一定的半衰期，所謂半衰期是指某放射性物種的原子數目衰減到它初始值的一半所需要的時間，通常以 $T_{1/2}$ 表示。
每一種放射性核種都有一定的半衰期，不會隨外界條件、元素的物理、化學狀態而變。

$$A_e = A_0 e^{-\lambda t}$$

$$T_{1/2} = 0.69315 / \lambda$$

A_0 ：起始活度

A_e ：時間 t 時之活度

λ ：衰變常數

$T_{1/2}$ ：半衰期

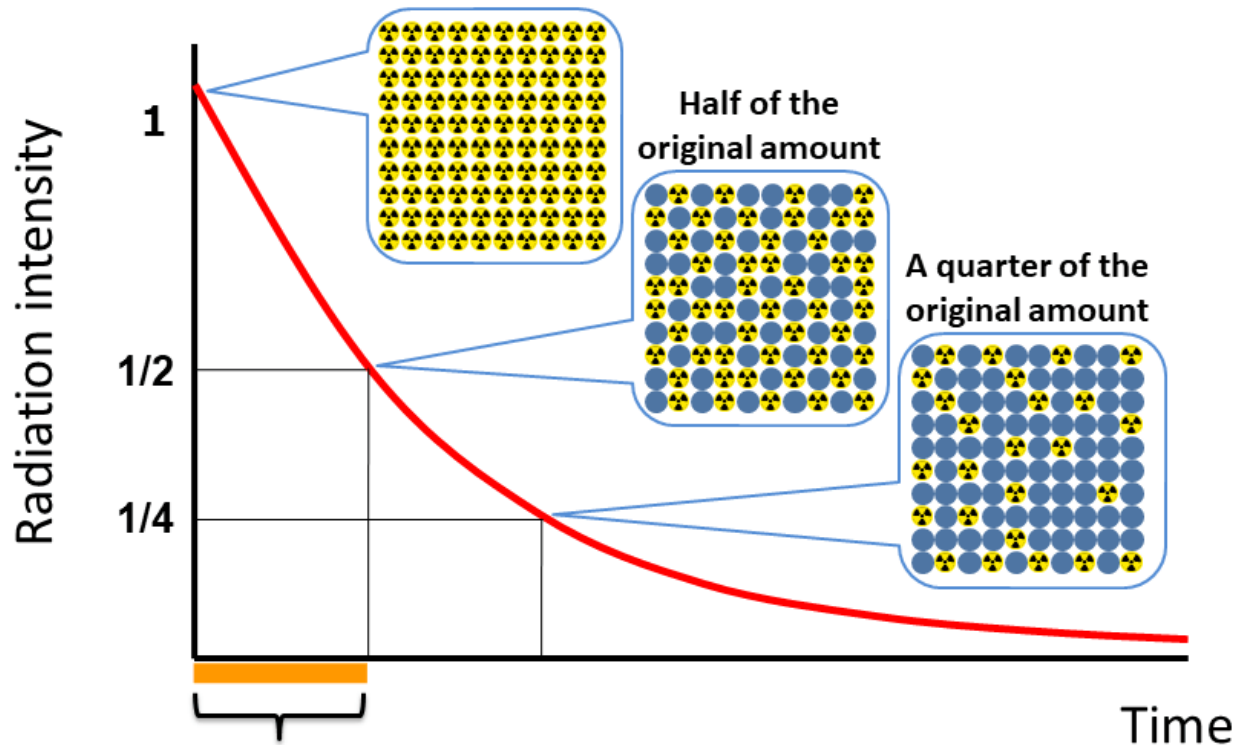
放射性同位素	半衰期
鉬99	66.7小時
碘131	8天
氬85	11年
銥90	28年
銫137	30年
鐳243	7370年
鐳239	24400年
鈾235	7億年
鈾238	45億年

認識輻射

半衰期($T_{1/2}$)

Radioactive
Materials

Half-lives and Radioactive Decay



Time required for the amount of the radionuclides to reduce to half = (physical) half-life

認識輻射

游離輻射的來源

天然輻射：

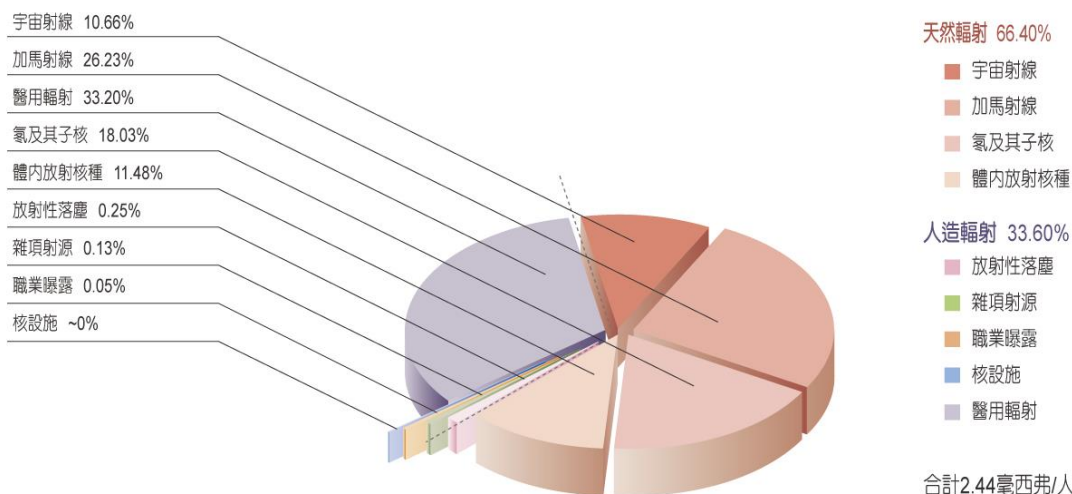
- 來自外太空的輻射，又稱宇宙射線。
- 來自土壤、岩石中微量天然放射性核種。
- 水及空氣中天然放射性氡氣。
- 人體中所含之**鉀-40**、氚、碳-14等。

人造輻射：

- 醫學診斷上的應用。
- (核子診斷掃描、胸腔X光檢查等)

台灣地區民眾所接受到的輻射，天然輻射約佔**66.4%**，人造輻射約佔**33.6%**(其中醫療佔**33.2%**)。

台灣地區國民輻射劑量評估結果分布圖

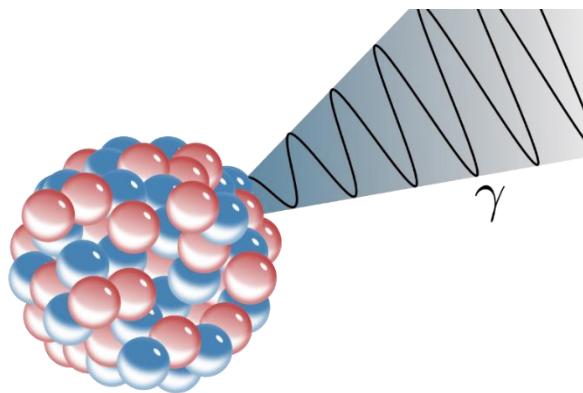


輻射劑量與單位

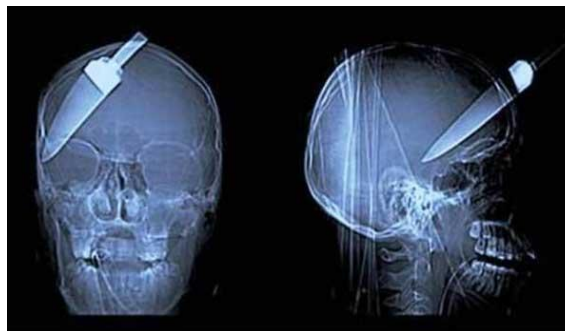
放射活度的定義與單位

輻射單位分為兩大類

放射活度單位



輻射劑量單位



由國際輻射單位及度量委員會
(ICRU：International Commission on Radiation Units and Measurements)
所公布，稱為國際制單位(SI單位)

輻射劑量與單位

放射活度(Radioactivity)的單位



- 一定量的放射性同位素(如Co-60、Am-241、U-235等)在某一時間內發生的自發衰變數，定義為放射性活度。
- 舊制活度的單位是居里(Ci; *curie*)：1克鐳-226每秒發生自發性衰變數目，為1居里。
 - 1居里(Ci) = 3.7×10^{10} 衰變/秒
 - 1 millicurie [mCi] = 10^{-3} Ci
 - 1 microcurie[μ Ci] = 10^{-6} Ci
 - 1 nanocurie[nCi] = 10^{-9} Ci
- 1980年ICRU 33號報告建議放射性活度採用新單位：一秒鐘發生一次衰變為1貝克(Bq; *becquerel*)。

1貝克(Bq) = 1 衰變/秒

1居里(Ci) = 3.7×10^{10} 貝克(Bq)

輻射劑量與單位

輻射劑量(radiation dose)單位

Gray(戈雷)或rad(雷得)(radiation absorbed dose)

戈雷是物質的輻射吸收劑量單位，一公斤物質吸收一焦耳的輻射能量時，吸收劑量稱為1戈雷。

1戈雷 = 100雷得

Sievert(西弗)或rem(倫目)

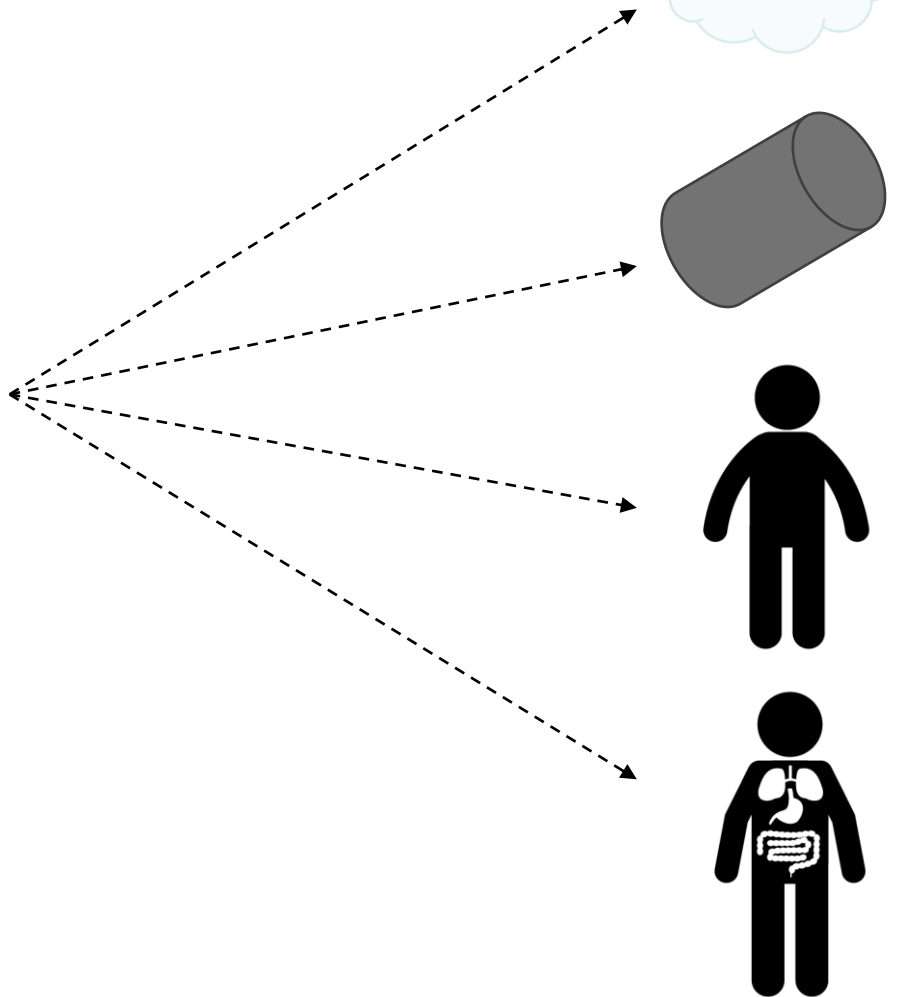
西弗是考慮輻射對生物體的影響(輻射生物效應)時的輻射劑量單位，稱為等效劑量。

1西弗 = 100倫目

單位	說明
貝克 or 居里	輻射強度，1居里 = 370億貝克 (3.7×10^{10})
戈雷 or 雷得	吸收劑量，物質吸收的輻射能量，1戈雷 = 100雷得
西弗 or 倫目	對生物體影響的輻射等效劑量，1西弗 = 100倫目

輻射劑量與單位

輻射劑量與單位



空氣

曝露量(X)

單位：庫倫千克

測定空氣中游離程度而得的
X或 γ 射線的輻射量

物質

吸收劑量(D)

單位：戈雷(Gy)

每單位質量物質所吸收的游
離輻射平均能量

人體全身

有效劑量(E)

單位：西弗(Sv)

$$E = \sum W_T H_T$$

W_T ：加權因數

人體組織、器官

等價劑量($H_{T,R}$)

單位：西弗(Sv)

$$H_{T,R} = D \cdot W_R$$

D：吸收劑量

W_R ：輻射加權因數



游離輻射體外曝露防護法則

- 時間(Time)：
減少輻射照射時間
- 距離(Distance)：
遠離輻射源降低劑量
- 屏蔽(Shield)：
加屏蔽阻擋輻射



體內曝露的輻射防護

□ 放射性物質侵入體內的途徑

飲食、呼吸、皮膚吸收、傷口侵入

□ 防護法則

避免攝入、減少吸收、增加排泄、
避免污染、加強除污



體內曝露 防護法則



避免食入



減少吸入



增加排泄



避免污染



加強除污



放射性藥品

▣ 定義

- **核醫放射性藥品**：指符合藥事法第六條所稱藥品之定義，並係以具有放射活度之物質使用於人體內，經體內分佈之後，可被用來診斷、監測、治療、緩解疾病或具其他醫療效能之藥品。

藥品查驗登記審查準則第4條第5款

藥事法第六條：

本法所稱藥品，係指左列各款之一之原料藥及製劑：

- 一、載於中華藥典或經中央衛生主管機關認定之其他各國藥典、公定之國家處方集，或各該補充典籍之藥品。
- 二、未載於前款，但使用於診斷、治療、減輕或預防人類疾病之藥品。
- 三、其他足以影響人類身體結構及生理機能之藥品。
- 四、用以配製前三款所列之藥品。



放射性藥品相關知識

- ❑ A radiopharmaceutical (放射性藥品) is a radioactive pharmaceutical agent that is used for diagnostic or therapeutic procedures.



核醫放射性藥品法規

衛生福利部食品藥物管理署(TFDA)

法律

- 藥事法

準則

- 藥品查驗登記審查準則
- 斷層掃描用正子放射同位素優良調劑作業準則

基準

- 核醫放射性藥品臨床試驗基準
- 核醫放射性藥品審查基準

行政院原子能委員會(AEC)

法律

- 游離輻射防護法

規則

- 放射性物質安全運送規則



放射性藥品

- ▣ 核醫放射性藥品應符合藥事法及相關規範之管理，如：優良藥品製造規範、藥品優良臨床試驗規範、藥品非臨床試驗優良操作規範、藥品非臨床試驗安全性規範等。有關放射性物質之輸出入、運送、處理及貯存，應符合國內相關主管機關管理法規。含有放射性物質的生物製劑，則並應符合生物製劑相關法規的要求。



診斷用與治療用核醫藥品差異

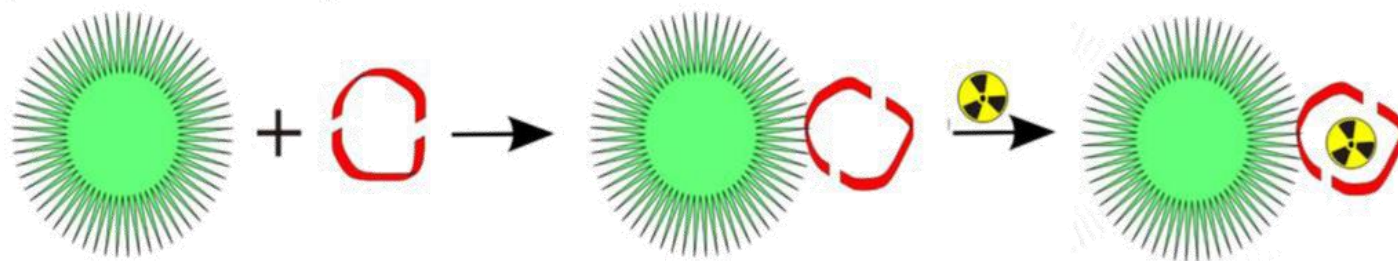
- ❑ 診斷用：放射核種僅用於定位，尋找疾病原因或位置
 - 累積於標的器官的核醫藥品會放出伽瑪射線，再利用外部設備對標的器官進行成像。
 - 利用示蹤特性，測量生理參數。
 - 利用成像特性，進行影像診斷。

- ❑ 治療用：放射核種對於標的組織具有高度交互作用及效果，用以治療疾病。
 - 特定分子標誌放射核種，將足夠治療劑量的電離輻射帶至病灶。

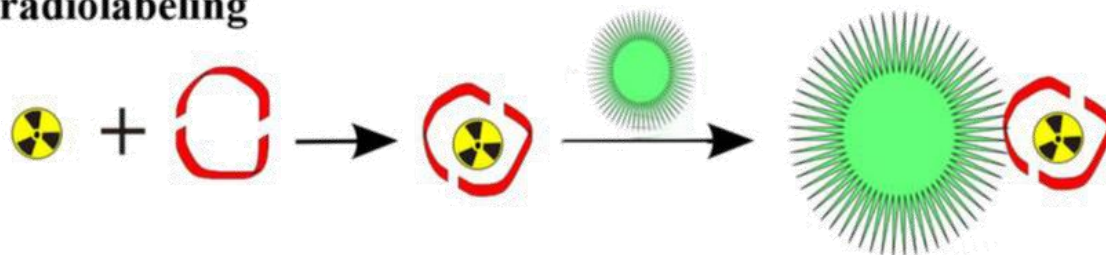


Radiolabeling

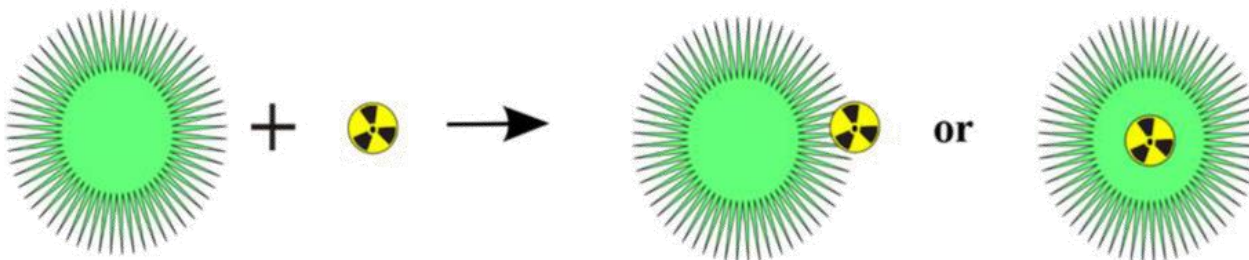
post-radiolabeling



pre-radiolabeling



direct radiolabeling (no chelator)





診斷用與治療用核醫藥品

□ 診斷用：

□ 單光子電腦斷層掃描(SPECT)

- ^{67}Ga -citrate、 ^{201}Tl -chloride、 ^{131}I -NaI

□ 正子斷層掃描(PET)

- ^{18}F -FDG、 ^{18}F -NaF、 ^{13}N -Ammonia、 ^{68}Ga -Dotatate

□ 治療用：

- ^{131}I -NaI、 (β^-)
- ^{90}Y -Resin Microspheres (SIR-Spheres[®])、 (β^-)
- ^{90}Y -Glass Microspheres (Thera-Spheres[®])、 (β^-)
- ^{223}Ra -Dichloride (Xofigo[®])、 (α)



Radiopharmaceuticals

- Has no pharmacologic activity
- Allows monitoring of dynamic processes in the body with no affect on the biological process being studied.
- Example:
 - ^{201}Tl is used to measure myocardial perfusion and monitor coronary artery disease. The amount used in a 5-mCi injection is $23.36 \times 10^{-6} \text{ mg}$ of thallous chloride (hundred of thousands times lower than that used for poisoning). ^{201}Tl as a rat poison is used in the amount of 7.3 mg.



Radiopharmaceuticals

- The optimum dose of a radiopharmaceutical is that which allows acquisition of the desired information with the **least amount of radiation dose** or exposure to the patient.
 - best diagnostic images at the lowest radiation dose are attained if the radionuclide has a **short half-life** and emits **only gamma radiation**.
 - Ex. ^{99m}Tc (half-life: **6 hours**; **gamma** emission: 140 keV)
- Therapeutic
 - emit particulate radiation (**beta particles**), which deposits the radiation within the target organ.
 - Ex. ^{131}I (half-life: 8 days; **beta & gamma** emission)



Radiopharmaceuticals

□ Diagnostic

- Gamma-emitting nuclides
- No physiologic effect
- Dynamic and static information available
- Dynamic imaging provides function of an organ
 - ◆ Rate of accumulation and removal of radiopharmaceutical
- Static
 - ◆ Organ size, shape, position, and lesions

□ Therapeutic

- Alpha 、 Beta-emitting nuclides
 - ◆ Particles that will damage DNA tissue



Radiopharmaceuticals

➤ Clinically used isotopes

- ✓ Technetium(鎝)-99m; ^{99m}Tc ; half-life: 6 hours
- ✓ Indium(銲)-111; ^{111}In ; half-life: 2.8 days
- ✓ Iodine(碘)-123; ^{123}I ; half-life: 13.2 hours
- ✓ Iodine(碘)-131 (β 、 γ) ; ^{131}I ; half-life: 8 days
- ✓ Gallium(鎳) citrate-67; ^{67}Ga ; half-life: 78 hours
- ✓ Gallium (鎳) -68; ^{68}Ga ; half-life: 68 minutes
- ✓ Thallous(鉍) chloride-201; ^{201}Tl ; half-life: 73 hours
- ✓ Fluorine(氟)-18; ^{18}F ; half-life: 109.8 minutes
- ✓ Zirconium(鋯)-89; ^{89}Zr ; half-life: 78.41 hours
- ✓ Lutetium(銩)-177; ^{177}Lu ; half-life: 6.647 days
- ✓ Rhenium(銲)-188 (β 、 γ); ^{188}Re ; half-life: 16.9 days



簡報大綱

□ 放射性藥品相關知識

- 認識輻射
- 放射性藥品

□ 品管實驗室管理

- 劑量校正儀
- 多頻道加馬能譜分析系統



USP OFFICIAL MONOGRAPH

“Thallous Chloride Tl 201 Injection”

- Radiochemical & Physicochemical Tests
 - Radiochemical purity
 - pH
- Nuclear Characteristic Tests
 - Radionuclide identification
 - Radionuclidic purity
- Biological Tests
 - Bacterial endotoxins
 - Sterility



Radiochemical purity

- ❑ The radiochemical purity of a preparation is that percentage of the stated radionuclide that is present in the stated chemical form.
- ❑ As radiochemical purity may change with time, mainly because of radiation decomposition, the results of the radiochemical purity test should be started at given date and if necessary hour indicating when the test was carried out.



Radiochemical purity

- ❑ The decomposition of radiopharmaceutical by radiolysis occurs, where $H\cdot$ and $OH\cdot$ free radicals are produced by the interaction of emitted radiation with water attack the radioactive material, producing other chemical species.
- ❑ The stability of a compound is time-dependent on exposure to light, change in temperature, and radiolysis.



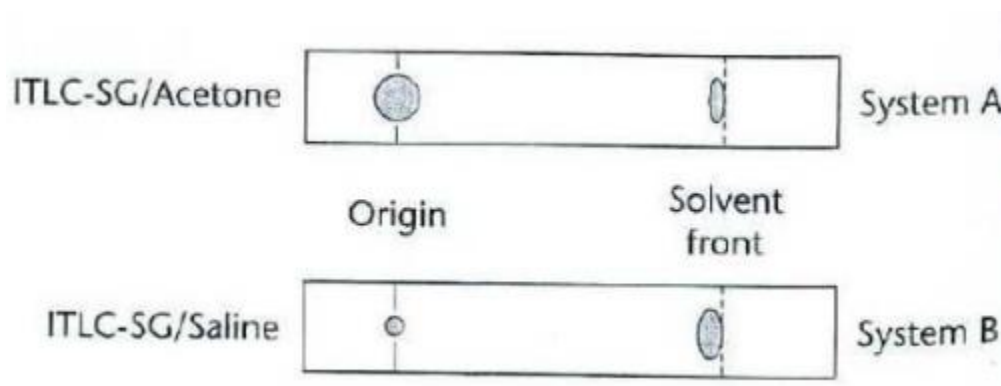
Radiochemical purity

- ❑ Analytical methods used to detect and determine the radiochemical impurities in a given radiopharmaceuticals:
 - Precipitation
 - Paper and Thin-Layer Chromatography
 - Gel Chromatography
 - Ion Exchange
 - Solvent Extraction
 - High-Performance Liquid Chromatography



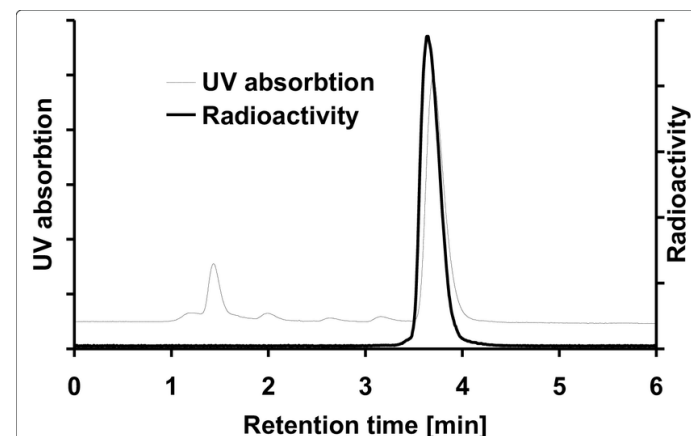
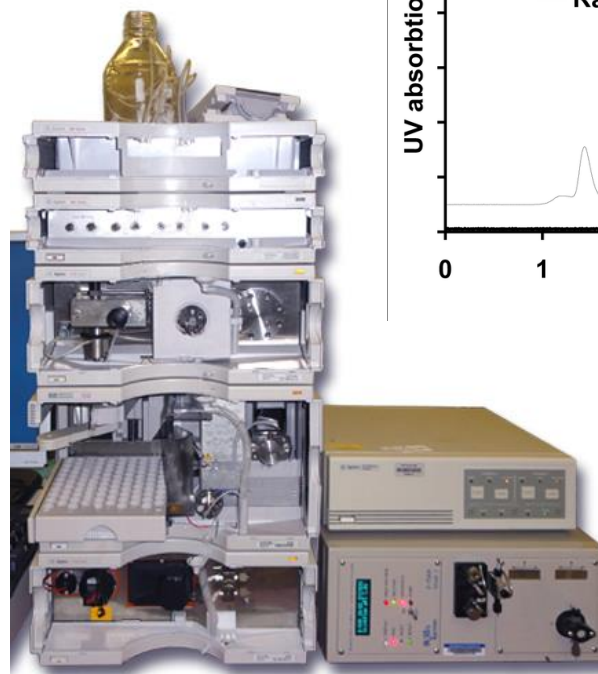
Radiochemical purity

- ❑ TLC(Thin Layer Chromatography)
- ❑ iTLC-SG(Instant Thin Layer Chromatography Medium (iTLC) is a binderless, glass microfiber chromatography paper impregnated with a silica gel (SG). It is a porous, slightly acidic paper that provides excellent resolution.)



Radiochemical purity

- ❑ Radio-HPLC
- ❑ Radio-HPLC is a key technology for the separation and quantitation of radiolabeled drugs and putative metabolites in drug development.





pH

- ❑ All radiopharmaceuticals should have an appropriate hydrogen ion concentration or pH for their stability and integrity.
- ❑ Ideal pH of a radiopharmaceutical should be 7.4
- ❑ pH can vary between 2 and 9 because of the high buffer capacity of the blood.





Radionuclidic purity

- ❑ The percentage of the total radioactivity due to specified radionuclide present in a radiopharmaceutical.
- ❑ The undesirable radionuclides may belong to the same element as the desired radionuclide or to a different element.
- ❑ Radionuclidic purity is determined by measuring the half-lives and characteristic radiations emitted by individual radionuclides.
- ❑ Multi-Channel Analyser(MCA) is used for test.



Radionuclidic purity

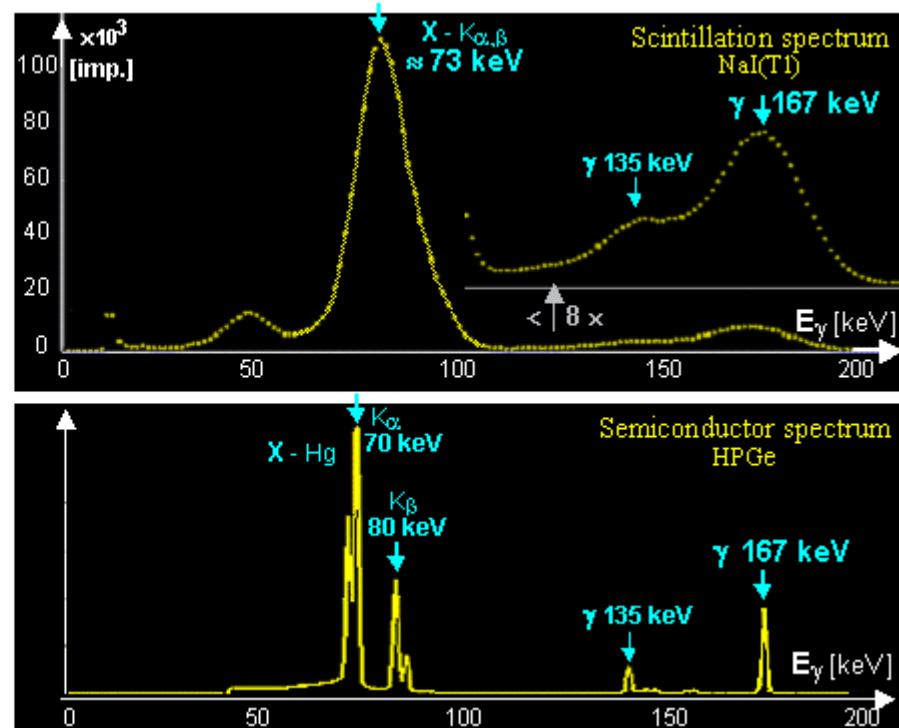
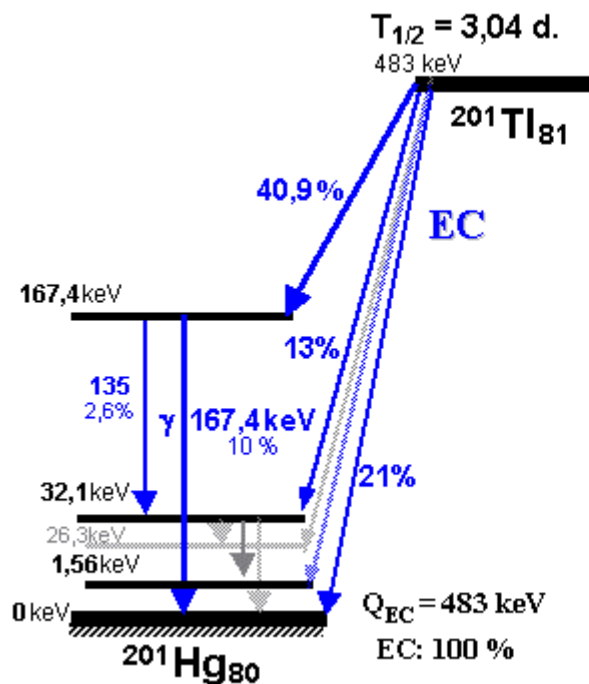
□ Example: Thallous Chloride Tl 201 Injection

- Not less than 95.0% of the total radioactivity is present as thallium 201.
- not more than 2.0% of thallium 200 (half-life is 26.1 hours),
- not more than 0.3% of lead 203 (half-life is 52.02 hours),
- not more than 2.7% of thallium 202 (half-life is 12.23 days) are present.



Radionuclidic purity

Example: Thallous Chloride Tl 201 Injection





簡報大綱

□ 放射性藥品相關知識

- 認識輻射
- 放射性藥品

□ 品管實驗室管理

- 劑量校正儀
- 多頻道加馬能譜分析系統

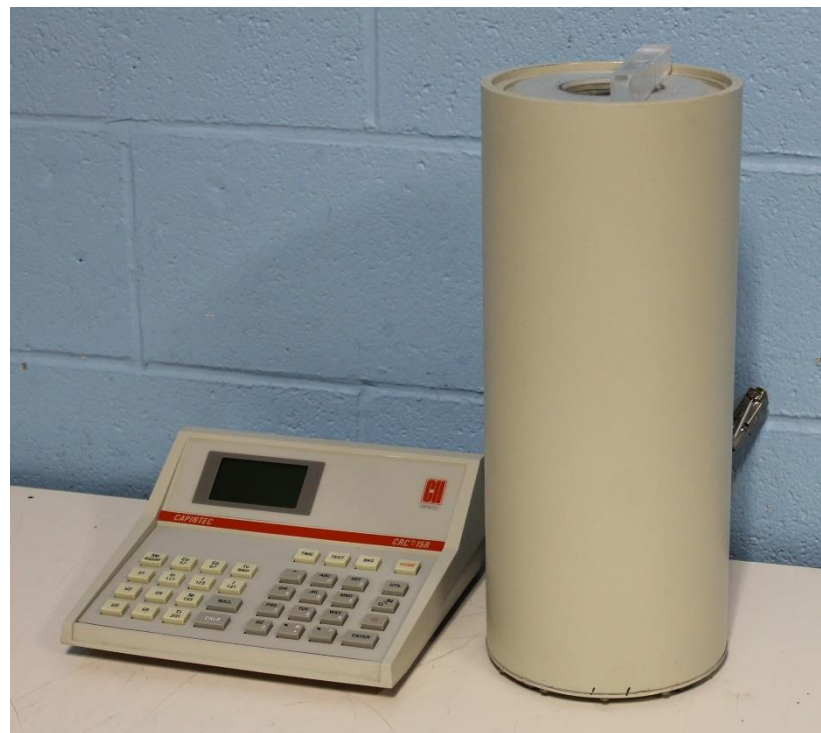


劑量校正儀

- 核子醫學透過身體的新陳代謝，使細胞攝入核醫藥物後，進行體外攝影，而獲得功能性影像；核子醫學亦可藉由核醫藥物進行放射治療，因此核醫藥物其活度度量的準確性，將影響接受診療者之輻射劑量。
- 核子醫學在藥品配置前的總放射活性須加以分配管制，而活性的量，是由劑量校正儀(dose calibrator)所測定的值決定。

劑量校正儀

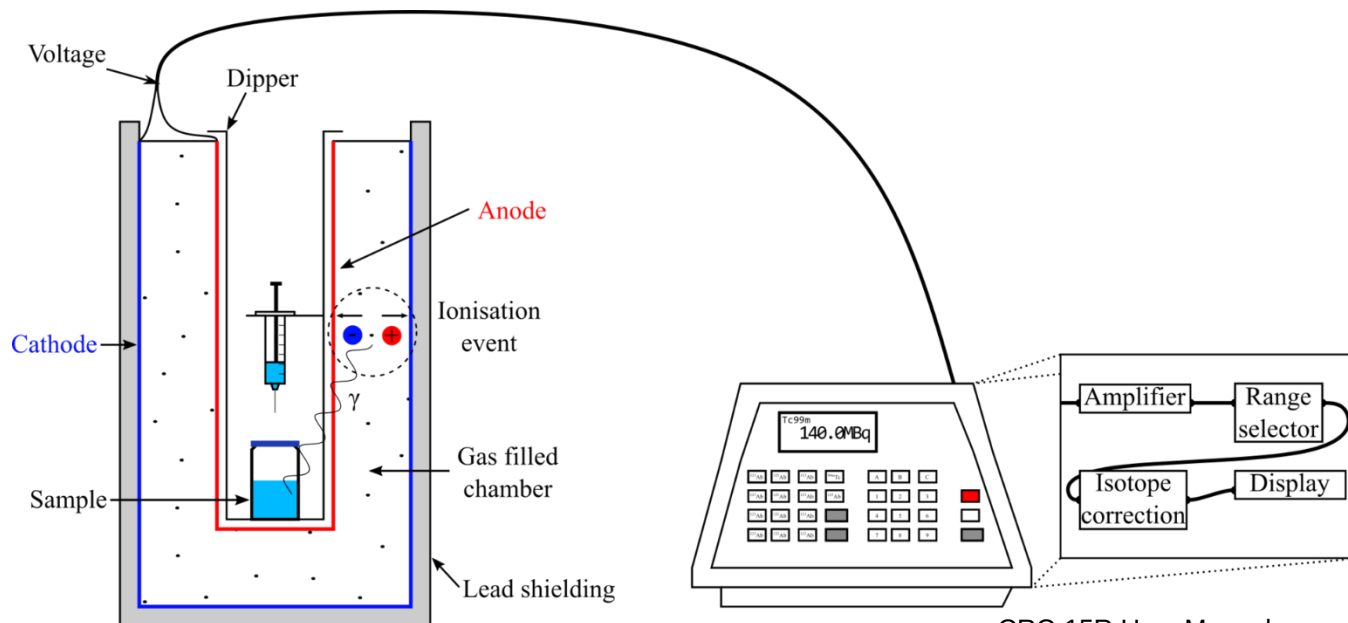
劑量校正儀為核醫儀器中充氣式設備類型。多以游離腔(ion chamber)為其樣品井的偵測單元，一般由作為樣品井之「井型偵測器」與「運算單元」組成。



Capintec® CRC-15R

劑量校正儀

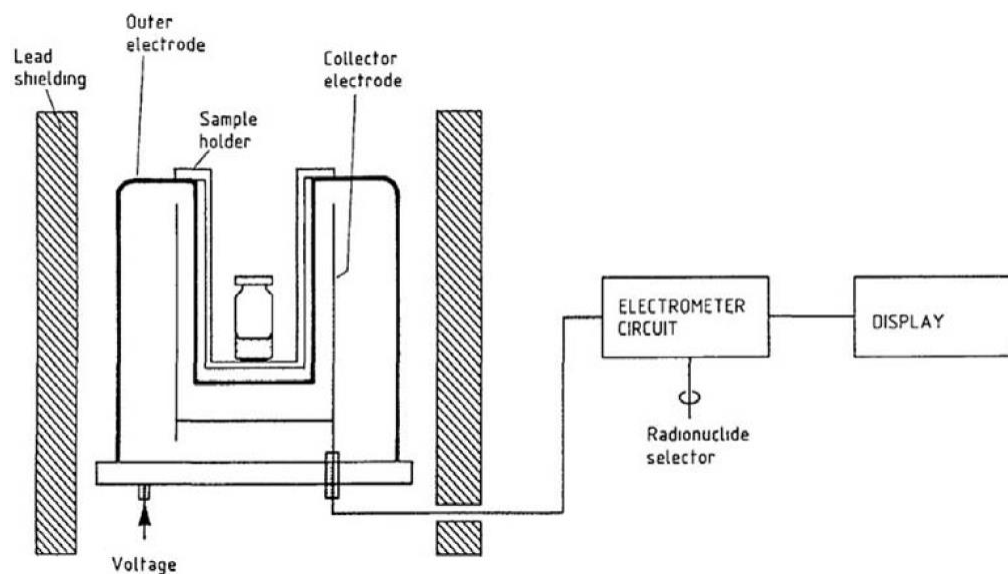
- 劑量校正儀為井型游離腔(well-type chamber)，以高壓填充氬氣和微量鹵素於圓筒狀密封腔室中，並具有兩個同軸圓柱體電極，用以產生操作電壓差，待測核種所釋放之輻射與腔內氣體作用，收集產生之離子對電流訊號，進而轉換成活度顯示。





劑量校正儀

相同活性之相異核種，其輻射和能量的形式的特定性導致不同的游離量產生。因此透過同位素選擇器(isotopes selector)，調整劑量校正儀內部之可變電阻，補償相對應核種產生的電流差異，使相同活性核種能獲得相同讀數。

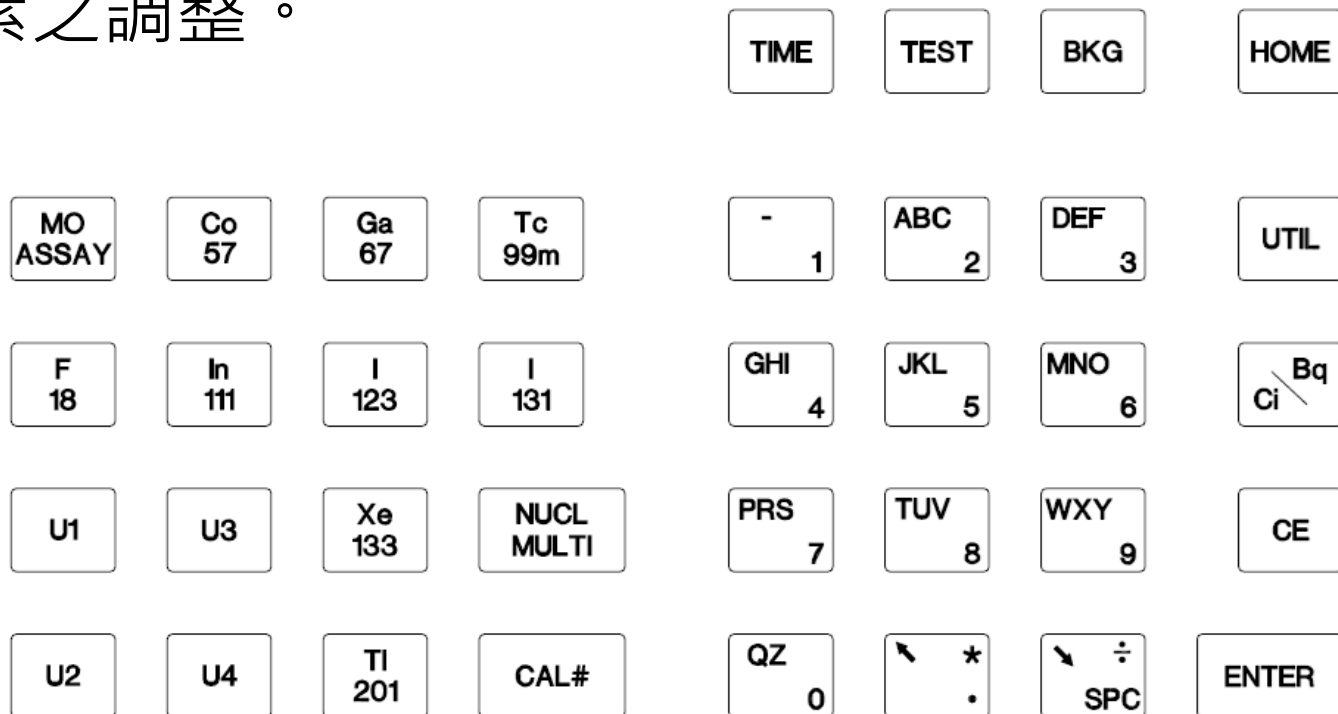


劑量校正儀原理概要



劑量校正儀

對於一般常用之放射性核種，操作介面會附以按鍵式直接做設定，其他核種需經由連續設定程序，來決定其校正因素之調整。



操作面板圖示



劑量校正儀

劑量校正儀在「運算單元」的功能設計上差異不大，隨著多頻道分析儀的演進而增加頻道數目以及改變外型、既定核種能峰等，大部分的「運算單元」都需要進行背景測定及「樣品井」幾何效率之修正。

「井型偵測器」在用途與設計上明顯不同，「核醫藥物劑量測定」的樣品井多屬於游離腔形式。



CRC-25W



CRC-Ultra



CRC-77tHR



VDC-505₅₁



簡報大綱

□ 放射性藥品相關知識

- 認識輻射
- 放射性藥品

□ 品管實驗室管理

- 劑量校正儀
- 多頻道加馬能譜分析系統

純鍺偵檢器&多頻道分析系統



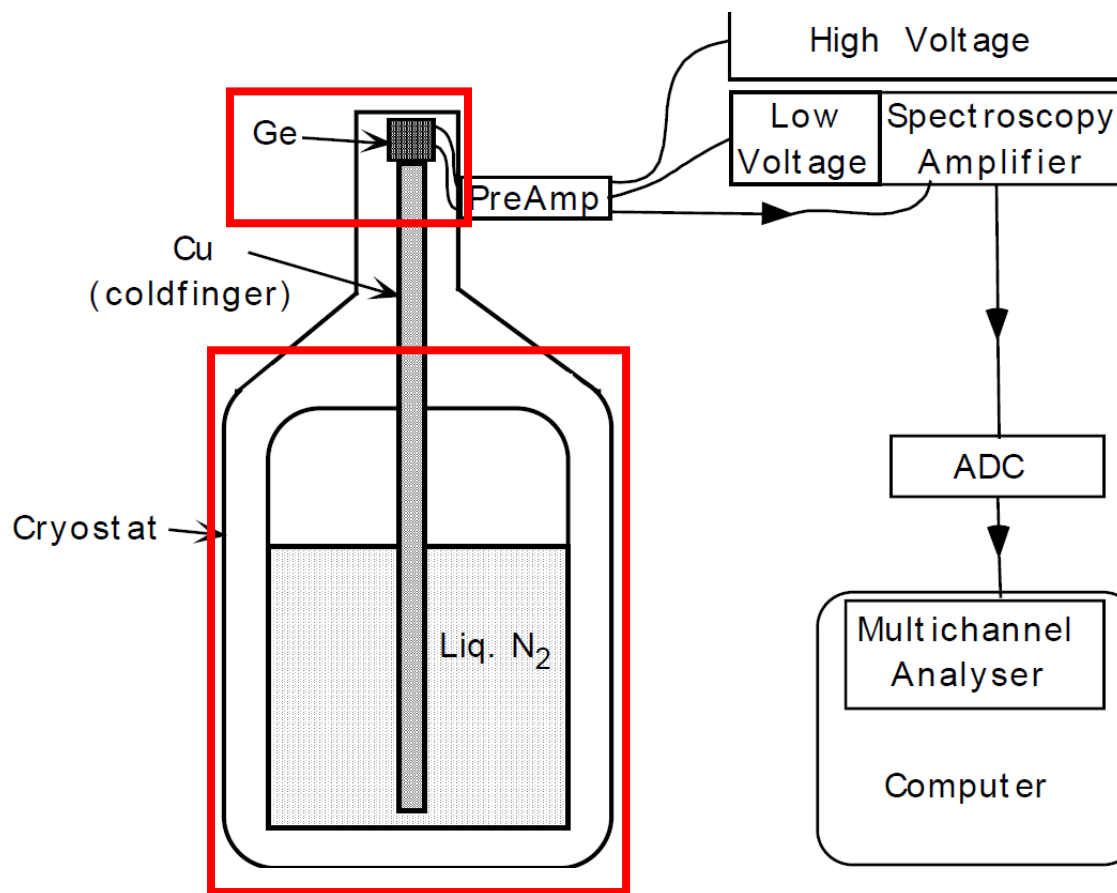


多頻道加馬能譜分析系統

A typical **gamma-spectrometry system** consists of:

1. Germanium (Ge) detector,
2. liquid nitrogen or mechanical cooling system,
3. preamplifier,
4. detector bias supply,
5. Linear amplifier,
6. analog-to-digital converter (ADC),
7. Multichannel storage of the spectrum,
8. data readout devices.

純鍺偵檢器&多頻道分析系統





多頻道加馬能譜分析系統

Detectors

Scintillation Detector

A scintillation detector is one of several possible methods for detecting ionizing radiation. Scintillation is the process by which some material, be it a solid, liquid, or gas, emits light in response to incident ionizing radiation. In practice, this is used in the form of a single crystal of sodium iodide that is doped with a small amount of thallium, referred to as NaI(Tl). This crystal is coupled to a photomultiplier tube which converts the small flash of light into an electrical signal through the photoelectric effect. This electrical signal can then be detected by a computer.



多頻道加馬能譜分析系統

Detectors

Semiconductor Detector

A semiconductor accomplishes the same effect as a scintillation detector, conversion of gamma radiation into electrical pulses, except through a different route. In a semiconductor, there is a small energy gap between the valence band of electrons and the conduction band. When a semiconductor is hit with gamma-rays, the energy imparted by the gamma-ray is enough to promote electrons to the conduction band. This change in conductivity can be detected and a signal can be generated correspondingly. Germanium crystals doped with lithium, Ge(Li), and **high-purity germanium (HPGe) detectors** are among the most common types.

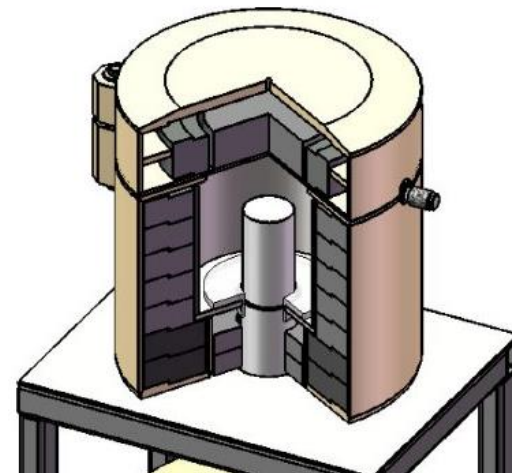
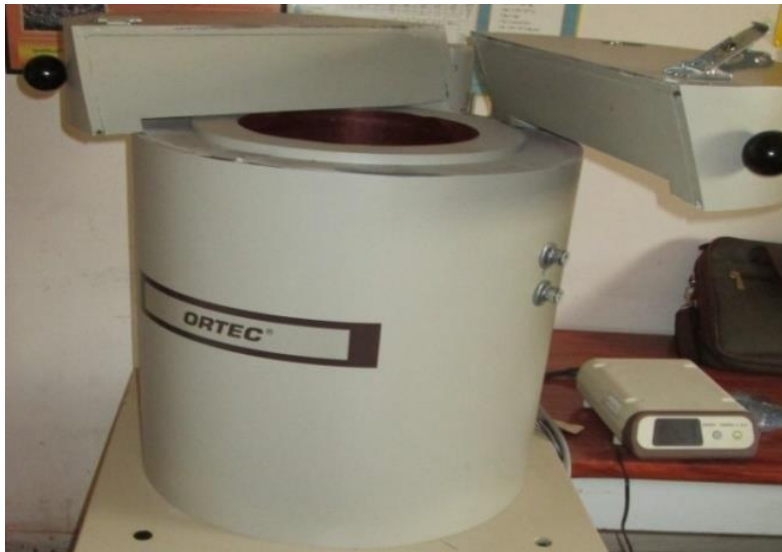


多頻道加馬能譜分析系統

The detector is housed within a shield to reduce the background caused by sources other than the sample.

The shield is constructed of a dense material (such as lead) that will absorb a large portion of background gamma rays.

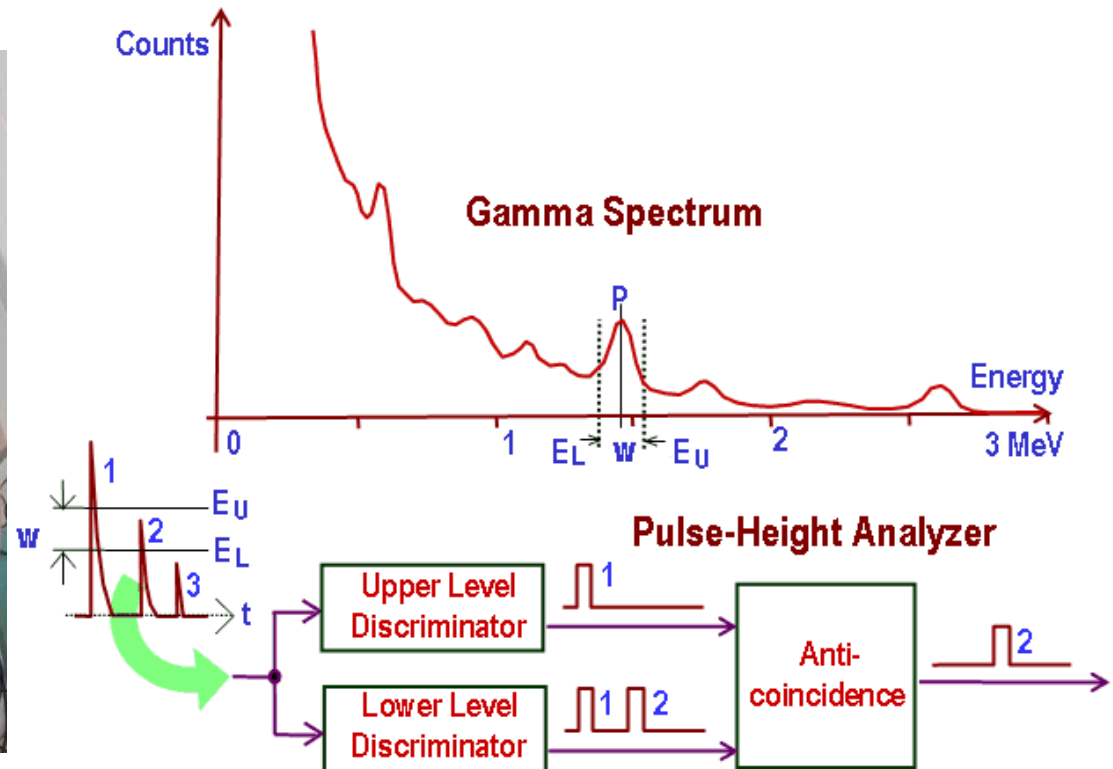
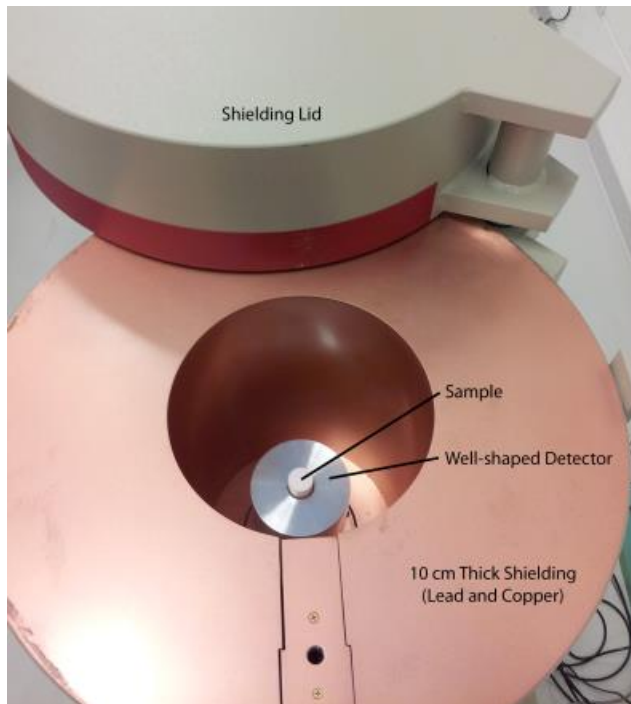
The shielding is usually crafted in such a way as to minimize backscattering.





Gamma Spectroscopy

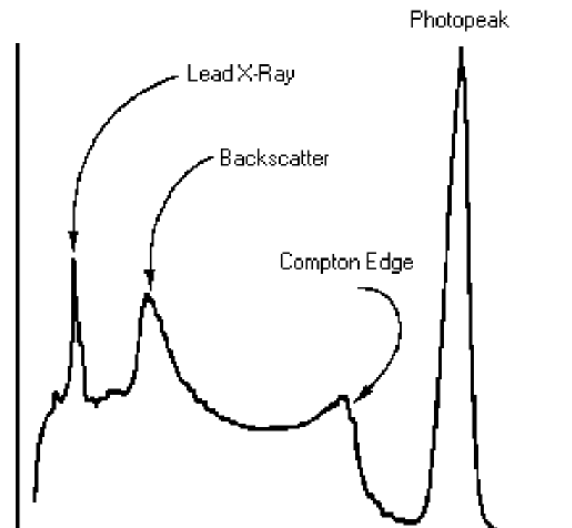
- Gamma spectroscopy is the study of the energy spectra of gamma ray sources, such as in the nuclear industry and geochemical investigation.
- The gamma spectrum is characteristic of the gamma-emitting nuclides contained in the source.





Gamma Spectroscopy

- Photons emitted from the sample interact with the Ge crystal to produce a pulse. The amplitude (or height) of the pulse is proportional to the energy of the photon absorbed by the Ge.
- Each pulse is amplified (or magnified), shaped, and sorted according to pulse height to produce a histogram (counts per unit energy) of the incident photons. This histogram is called a spectrum.
- As the counts accumulate, peaks develop that can be identified by energy and thus the nuclide identities of the spectrum are also identified.





Correction factors

- ◆ The loss of pulses due to pulse pile up (at high count rates).
- ◆ Coincidence summing (both random and cascading).
- ◆ The decay of the source during counting.
- ◆ The decay of the source from some previous reference time.
- ◆ Attenuation of photons as a result of interactions with the sample.
- ◆ Emission rate (or yield) of the specific photon energy.



Calibration of Germanium Detector Systems

Energy calibration

- ◆ Energy calibration is accomplished by measuring the spectrum of a source with known full-peak energies.
- ◆ The source may contain a single nuclide (e.g., Eu-152), or a mixture of gamma emitters such as the Mixed Gamma Standard, which contains Co-57, Sn-113, Hg-203, Cd-109, Ce-144, Cs-137, Co-60, and Y-88.
- ◆ It is critical that sources consist of known energy peaks that encompass the entire energy region over which the spectrometer is to used.
- ◆ The source need only be counted long enough to identify the peak energies in the spectrum.



Calibration of Germanium Detector Systems

Peak width calibration

- ◆ If a computer analysis is used to determine the specific activity of the sample, a peak width (and peak shape) calibration is necessary. The procedure is much the same as the energy calibration procedure and may be done simultaneously.
- ◆ The peak resolution, at high and low energy, should be measured and recorded on a regular basis. To be consistent, the number of counts collected in the regions to be monitored should be roughly the same for each measurement.



Calibration of Germanium Detector Systems

Peak width calibration

- ◆ If a computer analysis is used to determine the specific activity of the sample, a peak width (and peak shape) calibration is necessary. The procedure is much the same as the energy calibration procedure and may be done simultaneously.
- ◆ The peak resolution, at high and low energy, should be measured and recorded on a regular basis. To be consistent, the number of counts collected in the regions to be monitored should be roughly the same for each measurement.



品管實驗室管理

品質管制與抽樣、規格與試驗以及組織、文件與放行程序有關，確保必要與相關的檢驗皆已執行，並確保在品質經判斷滿意前，無原物料會被放行供使用，無產品會被放行供銷售或供應。品質管制不侷限於實驗室的作業，而應涉及可能與該產品品質有關的所有決定。將品質管制部門從生產部門獨立出來被認為是品質管制之滿意運作的基礎。



品管實驗室管理

- 放射性藥品之製造與處理具有潛在的危害性。危險的程度特別取決於輻射的類型、輻射能及放射性同位素之半衰期。對於交叉污染的防止、放射性核種污染物的滯留，以及廢棄物的處置應特別注意。
- 由於放射性核種之架儲期短，故有些放射性藥品可能在其所有品管試驗完成前先予放行。於此情形下，整體放行程序之準確及詳細的描述是必要的，包含參與人員的責任及與品質保證系統之有效性的持續評估在內。



品管實驗室管理

- 本指引可適用於由工業製造廠、核醫中心/機構 (Nuclear Centres/ Institutes) 與正子斷層造影中心(positron emission tomography , PET Centres) 使用於下列產品類型之生產及品質管制的製造程序：
 - 放射性藥品(Radiopharmaceuticals)
 - 正子放射性藥品(Positron Emitting (PET) Radiopharmaceuticals)
 - 生產放射性藥品之放射性前驅物(Radioactive Precursors for radiopharmaceutical production)
 - 放射性核種發生器(Radionuclide Generators)



品管實驗室管理

- 最終放射性藥品之製造廠應描述原料藥及最終藥品之製造步驟，並判斷該特定的製程/製造步驟所適用之GMP要求 (第1部或第2部)
- 放射性藥品之製備包含遵守輻射防護法規。

製造類型	非 GMP*	GMP第2部及第1部（漸增）包含相關附則在內			
1. 放射性藥品 2. 正子放射性藥品 3. 放射性藥品前驅物	反應器/迴旋加速器 生產	化學合成	純化步驟	操作, 配方設計 及調配	無菌製備或最 終滅菌
放射性核種發生器	反應器/迴旋加速器 生產	操作過程			



品管實驗室管理

- 以**注射**投用的放射性藥品應符合注射劑之無菌性要求，而且相關時，應該遵守PIC/S GMP指引附則1所訂**無菌藥品製造之無菌操作條件**。
- 常用之**放射性藥品的規格及品質管制測試程序**規定在相關**藥典**或上市許可中。
- **預防性維護保養、校正及驗證計畫**應予運作，以確保使用於放射性藥品之製造的所有設施與設備皆合適且經過驗證。這些活動應由有勝任能力之人員執行，且其記錄與日誌應予保存。



品管實驗室管理

- 放射性藥品應建立其允收標準，包括放行標準及架儲期規格在內【例如，同位素之化學同一性（chemical identity）、放射性濃度、純度以及特定活性】。
- 有些放射性藥品可能必須在完成所有化學的與微生物學上的檢驗前，即依據批次文件之評估予以運銷及使用。



品管實驗室管理

- 放射性藥品之放行，得在完整分析檢驗前，以二或二個以上的階段執行：
 - 在允許放射性藥品於隔離待驗狀態下運送至臨床部門前，經由指定人員對其批次操作紀錄之評估，應涵蓋至當時已執行之生產條件及分析檢驗。



品管實驗室管理

- 放射性藥品之放行，得在完整分析檢驗前，以二或二個以上的階段執行：
 - 被授權人員出具書面證明前，應評估最終分析數據，以確保與正常程序之所有偏離業經文件化並證明其適當性，且適當地放行。在產品使用前無法獲得某些檢驗結果時，被授權人員應在其使用前有條件地證明該產品，並應在取得所有檢驗結果後，予以最終證明。



品管實驗室管理

- 大多數放射性藥品均預定在短時間內使用，關於放射性架儲有效期間必需清楚地陳述。
- 具有長半衰期之放射性核種的放射性藥品應經測試，以顯示其在由被授權人員放行及給予證明前，符合所有相關的允收標準。
- 在執行檢驗前，得將樣品儲存，以允許足夠之放射活性衰變。所有檢驗，包括無菌試驗在內，應盡速執行。



品管實驗室管理

- 應建立詳述生產與分析數據評估的書面程序。該評估在批次發送前即應考慮。
- 不符合允收標準之產品應予拒用。若該物質經重處理應依循預先建立之程序，且最終產品在放行前應符合允收標準。退回之產品不能重處理，且必須視為放射性廢棄物予以儲存。



品管實驗室管理

- 產品若在發送後且末效日期屆滿前得到不滿意的試驗結果偏離規格時，程序亦應描述被授權人員所要採取之措施。該等事件應予調查，以包括防止未來類似事件所應採取之相關的矯正及預防措施。這個過程應予以文件化。
- 必要時，應將資訊提供臨床負責人員。為便利這種做法，應對放射性藥品實施一可追溯性系統。



品管實驗室管理

- 放射性藥品每批待分包裝產品應留存足夠的樣品。除透過風險管理證明其適當性者外，該等樣品應保存到最終產品的末效日期後至少六個月。
- 使用於製造過程之原料的樣品，不屬於溶劑、氣體或水者，應留存至該產品放行後至少兩年。相關規格中所示之原料的安定性期間較短者，該期間得縮短之。
- 原料及個別製造或小量製造、或其儲存可能引起特別問題之產品，其抽樣及留存得與主管機關以協議界定其他條件。



品管實驗室管理

- 這些放射性藥品，直到獲得滿意的檢驗結果，並經指定的人員進行評估前不會被接收機構所投用，則在獲得所有適當檢驗結果前，最終產品在管制條件下的運銷是可以接受的。



報告完畢、敬請指教