

斷層掃描用正子放射同位素調製作業要點

民國 92 年 12 月 29 日公告

- 壹、斷層掃描用正子放射同位素，係指半衰期很短之正子核種，例如氟-18 半衰期為 109.7 分鐘、碳-11 半衰期為 20.4 分鐘、氮-13 半衰期為 9.96 分鐘、氧-15 半衰期為 2.03 分鐘，以合成方法調製成正子放射同位素，供核子醫學專科醫師執行病人之正子斷層掃描使用。
- 貳、核子醫學專科醫師為特定病人正子斷層掃描之需要，得開立處方 (prescription) 交由藥局調製。藥局調製斷層掃描用正子放射同位素，應由受過無菌操作訓練，及經行政院原子能委員會指定之游離輻射防護訓練並領有輻射安全證書或執照之藥師，於符合原子能委員會所規定之場所進行。藥局得於各該斷層掃描用正子放射同位素之有效期限內，預先少量調製。
- 參、藥局調製之斷層掃描用正子放射同位素，除供應該醫院之病人使用外，並得供應其他醫院使用。
- 肆、調製斷層掃描用正子放射同位素，應符合下列有關強度、品質及純度之作業程序：

一、原物料(成分、材料、容器、封蓋、輔助品)的管制：

下列管制成分、材料及輔助品的項目需建立及執行，並且需有專人負責監督：

(一)書面規格的建立

- 1.每一成分（包括原料、試藥、靶液、氣體）的鑑別、純度及品質。
- 2.會接觸到正子放射同位素的容器、封蓋及其它設備表層之材質（包括輸送管線、純化裝置、過濾膜）的鑑別及品質。
- 3.分析用的輔助品（如溶劑、層析管柱及對照標準品）、無菌試驗用培養基、內毒素試藥及其它用於正子放射同位素品管步驟輔助品的鑑別、純度及品質。
- 4.用於調製正子放射同位素的成分、容器、封蓋、材料、輔助品的適當儲存條件（如對熱、光、濕度之考慮）。

(二)相關資料之登錄

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。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。

(三)原物料之檢驗

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。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。

(四)原物料之儲存

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。

二、調製步驟的確認

需建立下列確認調製管制作業項目，且需由受過無菌操作訓練，及經行政院原子能委員會指定之游離輻射防護訓練並領有輻射安全證書或執照之藥師來負責執行。

- (一) 正子放射同位素之鑑別、純度、品質應建立書面規格。如中華藥典有收錄者以中華藥典為準。
- (二) 對於加入使用於正子放射同位素的針劑之無菌過濾膜(0.22 μ m)及加入使用於正子放射同位素的吸入劑劑型之粒子過濾膜(0.45 μ m)，必需有書面及確效步驟，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。正子放射同位素的書面調製步驟總檔案需存於正子放射同位素調製中心內。為了供作參考，過期的書面調製步驟檔案也需與現行調製版本之總檔案分開存於正子放射同位素調製中心內。
- (三) 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。任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。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。為了供作參考，過期電腦軟體也需與總檔案分開儲存。
- (四) 驗證所制定之調製步驟、電腦軟體程式、設備及設施等能調製出符合規格的正子放射同位素。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。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：
 1. 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)及開始與最終亞批(sub-batch)下產物的均質性(指正子放射同位素之放射性核種半衰期 < 25 分鐘)。「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.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。

(五)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。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。只要例行性的驗證結果均能符合規定,則可改為每年至少執行一次。

三、安定性試驗及有效期限

- (一) 正子放射同位素之有效期限及儲存條件的書面訂定,應根據安定性試驗及特異活性的結果為基礎。
- (二) 進行安定性試驗的檢體應取自規定的密閉容器。正子放射同位素必須在末效期仍符合所有規格。
- (三) 如果調製步驟過程、電腦軟體程式、成分規格的改變可能會影響到產品的安定性,則其安定性試驗必須再評估。

四、調製供人使用的正子放射同位素

所有的調製行為應確實地由合格及受過訓練的人員來執行及完成。

根據已建立的書面程序及文件完成下列要求:

- (一) 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。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。
- (二) 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。
- (三) 調劑步驟中使用的所有成分應予以標示,以便確認及追溯之用。
- (四) 在開始調製步驟前,標示最終正子放射同位素的容器或用於調劑給藥的裝置。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」。最終的正子放射同位素應同時標示包括總放射活性、在指定的校正時間之放射活性濃度及有效時間與日期。

(五) 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）。此書面紀錄包括：

1. 批號、製造廠名稱、有效日期，所有成分、容器、封蓋以及用於調製步驟中使用材料的數量。
2. 每一個調製步驟說明。
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. 負責人必須經由目視（應考慮視力及輻射暴露的限制），或經由電腦或其它回饋機轉加以監控，證明在調製過程中關鍵步驟均已完成。
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。
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。
7. 每一批正子放射同位素之原始分析資料。
8. 調製程序完成後，應由負責操作者簽章及註記日期。

五、品質管制

指定經過訓練、合格的人員負責確保品質管制過程是由受過訓練的合格人員來執行及確實完成。

根據既定之書面程序完成下列事項並加以記錄。

(一) 以書面方式建立每一批正子放射同位素的品質管制試驗、分析步驟及規格。如中華藥典有收錄者以中華藥典為準。

1. 具半衰期 ≥ 25.0 分鐘核種的正子放射同位素，每一批同位素（一次的合成及純化操作所產生的物質）在放行前，必須完成下列的品質管制檢驗：口服及注射劑型之同位素，須作酸鹼值量測及目視檢查；所有劑型均須作放射化學鑑別與純度測定及放射核種鑑別與純度測定；基於與同位素有關的分佈或毒性反應的考量，應評估正子放射同位素的特異活性；及在合成或純化過程中所使用或產生之其他毒性物質與殘餘溶劑與安定劑或保藏劑，應證明符合所定之基準內；測定正子放射同位素的放射活性。
2. 核種具半衰期 < 25.0 分鐘之正子放射同位素，其「一批」定義為

一天中所調製之正子放射同位素之所有相關亞批，在當天第一亞批正子放射同位素之品質管制必須完成下列檢驗：口服及注射劑之同位素，須作酸鹼值量測及目視檢查；所有劑型均須作放射化學鑑別與純度測定及放射核種鑑別與純度測定；基於與同位素有關之分佈或毒性考量，正子放射同位素特異活性應作評估；及在合成或純化過程中所使用或產生之其它毒性物質與殘餘溶劑，與安定劑或保藏劑應證明符合所訂定之基準內；測定正子放射同位素的放射活性。

3. 每批供注射用的正子放射同位素（除了氧-15 水之外），須在同位素過濾完成後，完成過濾膜完整性試驗，方可放行供人體使用。供注射用的氧-15 水，可在過濾膜完整性試驗完成前先行放行，但必須在放行後儘快完成上述試驗。
 4. 供注射用之正子放射同位素，核種半衰期 ≥ 25.0 分鐘者，在放行供人體使用前須完成 20 分鐘內毒素”限量試驗”(加入陽性標準品，其濃度由 5 EU/mL 至 175 EU/V，V 是在有效期限時產品之最大體積，以 mL 表示)；核種半衰期 < 25.0 分鐘者，應於當天第一亞批品質管制檢驗時完成 20 分鐘內毒素”限量試驗”，方可放行供人體使用。
 5. 供注射用之正子放射同位素，核種半衰期 ≥ 25.0 分鐘者，須逐批執行標準 60 分鐘之細菌內毒素試驗；核種半衰期 < 25.0 分鐘者，應於當天第一亞批品質管制檢驗時執行標準 60 分鐘之細菌內毒素試驗。
 6. 供注射用之正子放射同位素，核種半衰期 ≥ 25.0 分鐘者，須逐批執行無菌試驗；核種半衰期 < 25.0 分鐘者，應於當天第一亞批品質管制檢驗時執行無菌試驗。本品可在無菌檢查完成前放行使用，惟須在同位素過濾後 24-72 小時內開始執行。受測產品須個別測試，不得混合許多產品樣本試驗。
- (二) 供人使用各批之正子放射同位素，應設立書面程序來實行品質管制試驗。
- (三) 驗證測試正子放射同位素品質試驗之程序及儀器。分析儀器（如氣相層析或液相層析）須在開始安裝或重要維修後，以內或外標準品來實施校正操作。該校正工作必需根據適當的書面程序定期執行（如：系統適合性試驗必須執行）。
- (四) 必須依據書面程序來執行各批正子放射同位素品質管制試驗，並簽

章該試驗的結果。

- (五) 依據品質管制試驗結果是否符合規格，來判定准用或拒用該批正子放射同位素。如該批正子放射同位素准用，則必須在品質管制紀錄上簽章及加註日期。
- (六) 任何一批不通過品質管制試驗的正子放射同位素，必須調查不合格的原因，並將調查結果建檔。

六、滅菌及無菌確效

需確認正子放射同位素的無菌性，建立、作成書面紀錄並確實執行下列各無菌操作：

(一)調製同位素的儀器及組成

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。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。該器材須存放於清潔或無菌的環境下。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。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。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。

(二)環境控制

供調製最終產品的工作區域必須清潔。無菌層流操作台(aseptic hood)應放置於人員進出需受管制的區域中，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。成分、物料及儀器移入無菌區需以容器盛裝或包裹之。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。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。如任何套組的無菌性受損，則該套組必須更換。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。

(三)無菌層流操作台

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。無菌操作必須於 100 級之無菌工作區進行(如：層流操作台或隔離箱)。操作台表面及儀器表面須容易清潔及消毒。消毒劑須過濾或具有廠商的無菌證明書。在每天使用前及新儀器移入無菌層流操作台後，必須

清潔及消毒操作台內部表面。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執行，懸浮於空氣中的非活性粒子計數，則可以間隔較長的時間檢查。

(四)無菌技術

- 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。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。任何無菌設備或組件接觸到非無菌表面時，必須重新更換。無菌組件移出無菌層流操作台前應置於密封容器內。操作者必須穿上清潔之實驗衣來執行無菌操作過程。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。
- 2.無菌區的操作應由通過微生物測驗及定期觀察者來執行。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。確認正子放射同位素容器內培養基的效能試驗是程序模擬測試的一個關鍵控制。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。通過測試的結果必須是容器內沒有微生物生長。一個新的操作者，須執行及通過模擬測試三次，方可被認為合格操作者。每位合格操作者須每年通過模擬測試，有任何操作步驟變更時，則操作者必須通過該變更步驟的模擬測試。

(五)過濾過程的驗證

- 1.無菌過濾是正子放射同位素溶液中移去微生物最後關鍵的防護措施，這個重要步驟必須能夠證實在特定狀況下能利用過濾膜來阻擋微生物。製造及消毒過濾器的廠商，一般會提供過濾條件(如壓力和流量)。當過濾正子放射同位素時，切勿超過上述的過濾條件。對酸鹼值近乎中性的大部分水溶液，有關過濾器阻擋微生物能力的證明可從過濾器廠商獲得。驗證每批過濾器符合規格的書面證明必須查證及存檔。
- 2.在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。廠商應提供完整性測試的方法，或者使用經過確效的其它方法。

3.在正子放射同位素過濾後，應以”起泡點(Bubble Point)”測試等方法檢視無菌過濾膜的完整性後始得放行。

(六)最終產品的微生物測試

供注射用之正子放射同位素，必須是無菌且不含內毒素，這兩項可用無菌試驗及細菌內毒素試驗加以證明。細菌內毒素試驗是必須在調製之後立即執行；而無菌試驗，可以在調製後 24-72 小時內執行。每批同位素必須個別測試，且不可混合數個批次的同位素後再做微生物測試。若微生物檢驗不通過，必須調查其原因並加以修正。如果記錄顯示連續成功地通過無菌試驗，則僅有每天首批配製的正子放射同位素必須進行無菌試驗。然而當調製不同正子放射同位素時或更換新無菌器材（如過濾器或最終產品容器），則必須測試每批正子放射同位素之無菌性，直到建立連續成功通過測試紀錄，方可僅測試每天首批同位素的無菌性。