

## 衛生福利部食品藥物管理署 公告

發文日期：中華民國107年7月16日  
發文字號：FDA藥字第1071403887號  
附件：



主旨：預告修正「斷層掃描用正子放射同位素調製作業要點」草案。

公告事項：

- 一、修正機關：衛生福利部食品藥物管理署。
- 二、修正內容：將旨揭要點第參點修正為「醫療院所調製已有藥品許可證之斷層掃描正子放射性同位素藥品僅可供應予該醫院之病人使用，或於持有藥品許可證之業者因歲修或突發狀況導致無法供應時得供應其他醫院使用」。
- 三、旨揭公告可至本署網頁/業務專區/藥品/政策法規公告專區/藥品相關公告/預告草案下載，如對公告內容有任何意見者，請於本草案刊登前揭網站隔日起30日內陳述意見，逾期不予受理。

副本：

署長吳秀梅

「斷層掃描用正子放射同位素調製作業要點」(修正草案)

- 壹、 本要點適用於醫院調製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)交由醫院調製。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。醫院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、 醫療院所調製已有藥品許可證之斷層掃描正子放射性同位素藥品僅可供應予該醫院之病人使用，或於持有藥品許可證之業者因歲修或突發狀況導致無法供應時得供應其他醫院使用。
- 肆、 調製斷層掃描用正子放射同位素，應符合下列作業程序：
  - 一、品質保證
    - (一) 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。

- (二) 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、含量、品質、純度的程序與規格。
- (三) 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。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。
- (四) 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次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。
- (五) 必須建立並遵循品質保證書面程序。

## 二、設施與設備

- (一) 調製正子放射性同位素產品必須具備充足的設施，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條件對設備或產品的污染。必須以文書規範工作區域的清淨度以及保持潔淨的措施。
- (二) 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

台或隔離箱)進行。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。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濾除菌處理)。必須定期對無菌層流操作台及潔淨區域以擦拭棒、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，並以較長間隔時間定期監測空氣中懸浮粒子計數。這些程序必須以文書規範。應記錄依據這些程序執行的監測結果以及不符合規範時的矯正措施。

- (三) 必須組裝與維護設備，使其與原料、中間產物或正子放射同位素的接觸面不會有改變正子放射同位素品質的反應性、添加物或吸收性。

### 三、原料、容器與封蓋之管制

- (一) 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。

(二) 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。

(三) 應選擇可信賴的原料、產品容器與封蓋、物料供應商。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。除鑑別試驗外，得於評估供應商提供的檢驗報告之後酌予減免檢驗項目。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。

(四) 對原料、容器與封蓋實施鑑別試驗的規定如下：

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試驗，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。
2. 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，應對產生有效主成分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。對於其他非最終產品檢驗項目的原料，如溶劑和試劑，應檢查每批接收原料由供應商提供的產品檢驗成績書，以判定是否符合既定規格。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。

如果使用已上市靜脈注射用最終藥品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。

3. 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。每批次容器與封蓋至少應進行目視鑑別。

(五) 使用於正子放射同位素注射劑調製之無菌過濾膜匣(0.22  $\mu\text{m}$ )及使用於正子放射同位素吸入劑調製之粒子過濾膜匣(0.45  $\mu\text{m}$ )應有書面確認程序。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性，以證實過濾膜未喪失滯留微生物的能力。

(六) 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)。應依據既定的儲存條件存放於管制區域，以確保其品質符合既定的用途。

(七) 必須保存每批次接收的原料、容器與封蓋、物料之紀錄。紀錄必須包含接收品項的名稱、數量、供應者名稱、批號、接收日期、檢驗結果、拒用品之處置、有效期限等。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。對於有可能裂解或改變組成的原料、物料，應依據該原物料安定性試驗結果訂定有效期限。

(八) 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。

#### 四、調製與製程管制

(一) 應以文件規範調製及製程管制程序，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。

(二) 應制訂製造管制標準書(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：

1. 正子放射同位素品名及含量。
2. 如果可行，應有每批次或每單位放射活度(或其他度量) 產品之有效主成分與每一種非有效成分的品名與放射活度(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。
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。
4. 所有調製設備的確認。
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。
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)。

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。
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。

(三) 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：

1. 正子放射同位素品名及含量。
2. 該批次產品的批號。
3. 該批次調製主要設備的識別。
4. 每批次或每單位放射活度的正子放射同位素產品中，有效主成分與每一種非有效成分的名稱、放射活度或其他度量。
5. 各原料、容器與封蓋，以及用於調製正子放射同位素的其它物料的品名、數量(或重量或其他度量)及管制批號。
6. 每一主要調製步驟(源自己核准的製造管制標準書)的確認。
7. 放射化學產率(低於設定值必須執行調查與矯正措施)。
8. 調製日期及關鍵調製步驟時間。
9. 原始分析資料及檢驗結果。



10. 標示。
11. 重要操作步驟執行者或檢查者的簽名或縮寫。
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。

(四) 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設備的清淨度及適用性。檢查紀錄必須被保存。

(五) 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。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的環境下。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。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。

(六) 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。操作人員必須穿著潔淨的工作服；手部伸入無菌層流操作台之前，應戴上手套並消毒。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。無菌組件移出無菌層流操作台前應置於密封容器內。最終產品容器、過濾套組、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。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。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。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台中自然揮發。

(七) 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。所有使用於無菌過濾程序的原料、容器與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為之。

(八) 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。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。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。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。容器內培養基沒有微生物生長為通過測試的標準。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。每位合格操作人員每年必須執行並通過模擬測試一次。只要該無菌製程有明顯變更(例如人員、組件或設備的變更)以

及有跡象顯示無法維持產品無菌，就必須重新執行培養基充填測試。

(九) 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。

(十) 製程確認：

1. 必須每年至少一次確認所制訂的製程、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產品。
2. 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並加以確認。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。為了供作參考，過期的電腦軟體必須與總檔案分開儲存。
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認。
4. 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。如果所調製的正

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，則此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)、殘留溶劑、合成或純化過程使用到的其他有毒化學物質、安定劑或保藏劑的有效濃度(如果適用)、不純物(包括前驅物、已知中間產物、副產物或已知分解產物)。

5. 如為連續亞批次的調製(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物的均質性。
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。

## 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。

(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。

(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。

(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。

## 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。
  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。

(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。

(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。

(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。

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。

(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。

- (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。

## 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」。
- (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。

## 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。

## 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。

## 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。

伍、 為督導醫院調製斷層掃描用正子放射同位素作業程序，確保所調製正子放射同位素之品質，中央衛生主管機關得依據「斷層掃描用正子放射同位素調製作業查核須知」辦理查核。