

歐盟 EMA 於 2025 年 12 月發表「放射性藥品品質指引」草案

發表單位：	歐盟 EMA	摘要整理：	朱翊綺
發表時間：	2025/12/10	內容歸類：	化學製造管制(CMC)
類別：	指引草案	關鍵字：	Radiopharmaceuticals、 pharmaceutical and chemical documentation, development, manufacture, quality control, stability

資料來源：[Draft Guideline on quality of radiopharmaceuticals](#)

- 重點內容：
1. 放射性藥品是含有一種或多種放射性核種特殊性藥品，當準備施用於患者時，其藥品強度以放射活性表示(液體劑型為放射活性濃度，特定情況下為每劑量單位的總放射活性)；其用法用量 (Posology) 是以施用於患者的放射活性來衡量，而非以質量或物質的量；此外，放射活性會隨著時間因放射性衰變而遞減。
 2. 放射性活性應僅以貝克 (Becquerel) 為單位，且必須標明特定日期，必要時須標明時間。標註時間時，應說明所使用的時區 (例如 GMT 或 CET)。在可行的情況下，應說明比放射活性 (Specific radioactivity) 是在無載體添加 (Non-carrier added) 或有載體添加 (Carrier added) 的條件下計算而得。
 3. 鑑於放射性藥品中大多數放射性核種的物理半衰期較短 (以及放射性標誌活性物質本身具不穩定性)，除了放射性即用藥品之外，另定義三種特殊類型物質/製劑：放射性核種發生器 (Radionuclide generator)、放射性核種前驅物(Radionuclide precursor) 以及套組 (Kit) (用於放射性藥品配製)。

4. 本指引適用範圍為下列藥品所需的技術文件：放射性即用藥品（含正子斷層掃描藥品）、套組、放射性核種發生器及放射性核種前驅物。亦涵蓋用於製造放射性藥品的物質，如套組中的活性物質、化學前驅物及作為起始物料的放射性核種前驅物。針對以單株抗體為基礎的放射性藥品另有專門的指引規範；臨床試驗用藥品（試驗用或輔助試驗用藥）亦適用本指引的原則，但允許採取具靈活性且符合臨床階段性的解讀方式。
5. 在放射性即用藥品中，存在於成品並施用於患者的活性物質為「放射性標誌物質」。由於該物質是在成品製造過程中合成的，無法被單獨分離、鑑定、檢驗及儲存，因此放射性標誌活性物質的品質控管須追溯至製程上游，找到最接近且可被分離、鑑定、檢測及儲存的前驅物。這些前驅物包括：化學前驅物（為與放射性核種鍵結或負載的非放射性物質）及放射性核種前驅物（用於放射標誌之放射性核種，通常以溶液形式存在，並含有適合進行放射標誌程序之形態的放射性核種；在大多數情況下為該放射性核種的水溶液）。上述兩種前驅物均須提交完整之技術資料 3.2.S。
6. 關於套組、放射性核種發生器與放射性核種前驅物，其在上市時並不含有放射標誌的活性物質。此類活性物質是由最終使用者於給藥不久前，利用放射性核種前驅物或發生器的洗脫液，對套組（或患者的血球細胞）進行放射標誌製備而成。（在少數情況下，發生器的洗脫液可能無須進一步製備即可直接施用於患者。）關於套組、放射性核種發生器與放射性核種前驅物，於技術資料 3.2.S 中所規範的對象分別如下：
 - (1) 套組：藥品組成中預期用於鍵結或攜帶放射性核種的成分。
 - (2) 放射性核種前驅物：放射性核種本身，即其在被製成最終上市之放射性核種前驅物藥品之前的狀態。
 - (3) 放射性核種發生器：母核種（儘管母核種與子核種皆被視為主

成分，因為母核種始終與子核種處於平衡狀態)。

7. 關於放射性核種前驅物 (用於放射性即用藥品、放射性核種前驅物或放射性核種發生器) 於各章節中應檢附資料如下：

(1) 一般資訊 (3.2.S.1)：

- ◆ 當主成分以溶液形式呈現時，應說明溶劑的組成 (含任何所使用的添加劑)。
- ◆ 在適用情況下，放射性核種在物質中的位置，應清楚標示於化學結構式與化學名稱中。
- ◆ 應描述放射性核種的來源，包含其是由迴旋加速器、核子反應器或質量分離技術所產生。
- ◆ 應詳細列出放射性核種的衰變特性 (包含半衰期、衰變鏈、最相關輻射發射的性質、能量與強度)。此外，若與預期用途相關，亦應說明其物理化學性質 (例如：溶解度)。

(2) 製造 (3.2.S.2)：

- ◆ 製造廠 (3.2.S.2.1)：凡依 GMP 規範執行活性物質製造步驟的場所，應於技術資料 3.2.S.2.1 節中列為放射性核種前驅物的製造廠。
- ◆ 製程描述 (3.2.S.2.2)：製程描述應從放射性核種生成的步驟開始，例如：迴旋加速器或其他加速器、核子反應器或質量分離技術。技術資料應說明各製造廠所採用的照射條件、質量分離參數及產生目標放射性核種之核轉換反應。若上述步驟，或部分步驟係於自動化設備中進行，應詳細描述所使用的模組及在該設備上進行的每一項製造步驟。
- ◆ 物料管制 (3.2.S.2.3)：應說明任何照射靶材的來源，以及進行照射或質量分離之場所。此外，亦應提供用於放射性核種製備之靶材及用於質量分離之植入靶材材料的組成與規格。另應提供靶材製備程序的簡要說明。

(3) 特徵及結構鑑定 (3.2.S.3) :

- ◆ 應提供用於鑑定放射性核種前驅物所進行的研究資料。通常須提供放射性核種的放射性特性資料，包括：半衰期、放射線種類、放射線能量、放射線強度及物理化學性質(例如：pH 值)。
- ◆ 不純物 (3.2.S.3.2)：應討論實際與潛在的放射性核種不純物及放射化學不純物，並說明放射分解 (Radiolysis) 對純度的影響與管制策略。

(4) 原料藥管制 (3.2.S.4) :

- ◆ 應提供放射性核種前驅物的規格，即使在常規製造過程中未對該放射性核種前驅物進行分離或管制。
- ◆ 若放射性核種前驅物已收載於藥典個論中 (例如：用於放射標誌之溶液、反應器之母核種，或作為放射性核種前驅物起始材料之放射性核種)，則應依藥典個論執行。

(5) 對照標準品或對照物質 (3.2.S.5) :

- ◆ 應提供用於放射性測量之校正標準品資訊。若無可追溯之同位素標準品，則應說明採用其他校正方法之理由。
- ◆ 對於治療用放射性核種 (alpha 或 beta 發射體)，應於製造場所以實驗驗證資料證明所使用之校正標準品及校正方法的適用性。若可取得時，應使用由官方計量機構所提供之校正標準品。

(6) 容器封蓋系統 (3.2.S.6) : 應提供合理性說明以支持所使用之容器封蓋系統適用於放射性核種前驅物之儲存。

(7) 安定性 (3.2.S.7) :

- ◆ 當放射性核種前驅物被分離且可儲存時，應訂定並說明其有效期間及儲存條件，並提供合理性說明。安定性資料應涵蓋所提出之有效期間，且至少應提供三批代表最差情況

- (最高放射活性)之批次資料。
- ◆ 一般安定性試驗指引並不完全適用放射性藥品，仍應進行適當之安定性研究，以建立其安定性概況。壓力測試與濕度測試通常不須執行，但仍應說明實際採用的儲存條件。
8. 關於活性物質(用於套組)及化學前驅物(用於放射性即用藥品)於以下章節應檢附資料如下：
- (1) 製造(3.2.S.2)：應提供建立該物質結構及其官能基所需的所有合成步驟，以確認在完成放射標誌後能獲得所需的放射標誌活性物質。
 - (2) 原料藥管制(3.2.S.4)：若活性物質及化學前驅物已收載於藥典個論中，則應依個論執行。若無，其規格應依據批次與安定性資料建立，並應考量現行相關指引及藥典通則中關於活性物質及藥品中不純物管制的原則(於適用情況下)。
9. 關於未分離之放射性標誌活性物質(用於放射性即用藥品)，應於3.2.S 模組資料中檢附至少以下資料：
- (1) 一般資訊(3.2.S.1)：在適用情況下，應於化學結構式及化學名稱中清楚標示放射性核種在該物質中的位置，並說明放射性核種的來源、放射性核種的衰變特性及其物理化學性質。
 - (2) 製造(3.2.S.2)：若放射性即用藥品的製造程序為連續製程且放射標誌活性物質於製程中未被分離，則其製造相關資訊應於成品技術資料 3.2.P3 中提供。
 - (3) 特徵及結構鑑定(3.2.S.3)：應提供該放射性標誌活性物質之非放射性類緣物(Non-radioactive analogue)的鑑定資料。
 - (4) 原料藥管制(3.2.S.4)：即使在常規製造過程中未對放射性標誌活性物質進行分離或管制，仍應提供放射性標誌活性物質的規格。