

团体标准

T/CI xxx—2021

锗[^{68}Ge]/镓[^{68}Ga]发生器及镓[^{68}Ga] 标记显像剂临床应用质量标准

The quality criterion for clinical application of $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator
and ^{68}Ga labeled radiopharmaceuticals
(征求意见稿)

2021-X-X 发布

2021-X-X 实施

中国国际科技促进会 发布

目 次

前 言.....	1
1 适用范围.....	3
2 规范性引用文件.....	3
3 术语和定义.....	3
4 锗[⁶⁸ Ge]/镓[⁶⁸ Ga]发生器质量控制标准.....	3
5 镓[⁶⁸ Ga]生产的原理及显像剂标记.....	3

前 言

本标准按照 GB/T1.1-2020《标准化工作导则第1部分：标准化文件的结构和起草规则》起草。

某些内容可能涉及专利，本标准的发布机构不承担识别这些专利的责任。

本标准由中国医学科学院北京协和医院提出。

本标准由中国国际科技促进会归口。

本标准起草单位：中国医学科学院北京协和医院、北京师范大学、北京大学、北京大学肿瘤医院、解放军总医院第一医学中心、空军军医大学西京医院、华中科技大学附属协和医院、华中科技大学附属同济医院、福建医科大学附属第一医院、中南工业大学附属湘雅医院、上海交通大学附属仁济医院、西南医科大学附属医院、南京第一医院、原子高科股份有限公司。

主要起草人：朱朝晖、王国昌、朱霖、王凡、杨志、徐白萱、汪静、兰晓莉、朱小华、缪蔚冰、胡硕、刘建军、王峰、张云。

本标准为首次发布。

锗^[68Ge]/镓^[68Ga]发生器及镓^[68Ga]标记显像剂临床应用质量标准

1 适用范围

本标准适用于锗^[68Ge]/镓^[68Ga]发生器的质量控制。

本标准适用于镓^[68Ga]类显像剂的标记、质量控制方法。

2 规范性引用文件

3 术语和定义

3.1 镓^[68Ga]

镓^[68Ga]是元素镓的一种放射性同位素，半衰期约为67.71分钟。镓^[68Ga]是最早应用于临床医学的正电子发射放射性核素。将镓^[68Ga]核素通过双功能螯合剂连接到不同的生物分子（靶向分子、多肽、蛋白、纳米颗粒等）上，可赋予探针不同的功能，主要应用于肿瘤显像，如受体分子、酶、抗原的靶向显像；也可用于心肌灌注、肺灌注和通气、炎症和感染显像；同时对增殖、乏氧、糖酵解和血管生成等生物过程的显像也发挥了重要的作用。

3.2 锗^[68Ge]/镓^[68Ga]发生器

锗^[68Ge]/镓^[68Ga]发生器由母体核锗^[68Ge]（半衰期约为271天）和子核镓^[68Ga]组成，是目前医用镓^[68Ga]核素的主要来源。与回旋加速器相比，锗^[68Ge]/镓^[68Ga]发生器购买及维护费用低，可自屏蔽、占地小、不需要辐射屏蔽结构的特殊场所，能源消耗低，对运行和维护设备的专业人员要求低。锗^[68Ge]/镓^[68Ga]发生器的商业化促进了镓^[68Ga]放射性药物的研究和应用，且药物易实现药盒化，可能部分替代氟^[18F]，制备PET显像药物。

4 锗^[68Ge]/镓^[68Ga]发生器质量控制标准

对即时标记放射性药品生产企业或医疗机构，在购进新的锗^[68Ge]/镓^[68Ga]发生器，用于制备含镓^[68Ga]放射性药品之前，应对从其淋洗得到的镓^[68Ga]淋洗液按标准进行全检（核纯度项可只检验含锗^[68Ge]量，要求锗^[68Ge]的含量不应超过0.001%）。如果同一厂家生产的连续多批锗^[68Ge]/镓^[68Ga]发生器淋洗得到的镓^[68Ga]淋洗液的细菌内毒素和无菌检验结果均符合规定，则从该厂家生产的锗^[68Ge]/镓^[68Ga]发生器淋洗所得镓^[68Ga]淋洗液的细菌内毒素和无菌检查可定期进行。但每月至少对镓^[68Ga]淋洗液进行1次全检。在标记的示踪剂前体/药盒更换时，应对首批制备的镓^[68Ga]放射性药品进行验证性全检。

5 镓^[68Ga]生产的原理及显像剂标记

5.1 镓^[68Ga]的生产

锗^[68Ge]/镓^[68Ga]发生器中的母体核锗^[68Ge]使用寿命较长, 通过特定的填充材料吸附锗^[68Ge], 使用淋洗液可获得离子型的镓^[68Ga], 填充材料及淋洗剂的选择要注重化学分离的特异性及稳定性。目前常见的商业化锗^[68Ge]/镓^[68Ga]发生器使用的无机柱填充染料及淋洗剂包括 SnO₂ (1 mol/L HCl)、TiO₂ (1 mol/L HCl)、CeO₂ (0.1 mol/L HCl)、ZrO₂ (0.1 mol/L HCl)、Zr-Ti 陶瓷体 (0.5 mol/L NaOH, 4 mol/L HCl) 及 Zirconia 纳米 (0.01 mol/L HCl); 有机柱填充材料及淋洗剂包括 N-methylglucamine (0.1 mol/L HCl, NaOH, citrate)、Pyrogallolformaldehyde (0.3 mol/L HCl)、Nanoceriapolyacrylonitrile (0.1 mol/L HCl) 等。

5.2 镓^[68Ga] 放射性药品化学标记

镓^[68Ga]标记过程主要包括发生器淋洗、洗脱液的浓缩纯化、标记反应(取决于 pH、反应时间、温度和缓冲体系等)以及标记产物的纯化。

镓^[68Ga]标记方法主要有直接标记和螯合剂介导标记。镓^[68Ga]直接标记大分子仅限于某些特定蛋白质, 如乳铁蛋白, 转铁蛋白, 铁蛋白等。镓^[68Ga]直接标记相对分子质量较低配合物, 通常用于灌注显像剂的开发或生物过程显像, 其中显像剂的摄取取决于电荷、亲脂性和分子大小。螯合剂介导的镓^[68Ga]标记, 要合成既包含载体分子又包含能与放射性金属离子进行配位螯合部分的双功能螯合剂, 该显像剂的主要组成部分是靶向载体、螯合剂和放射核素。镓^[68Ga]的配位性质可简化标记和纯化步骤, 有利药盒化。研究最多的镓^[68Ga]配位基团为 DOTA 和 NOTA, 但其他金属离子对其干扰较大, 在低浓度金属离子存在时标记率明显下降, 使用时要注意避免金属离子的干扰。

5.3 镓^[68Ga]放射性药品质量控制

镓^[68Ga]放射性药品一般由即时标记放射性药品生产企业或具有第三类及以上《放射性药品使用许可证》的医疗机构, 在无菌操作条件下, 以镓^[68Ga]淋洗液和相应注射用配套的示踪剂前体/药盒制备得到。镓^[68Ga]放射性药品的制备涉及环节较多, 除镓^[68Ga]注射液和示踪剂前体/药盒必须符合相应的质量标准外, 对最终的成品必须进行质量检验。由于镓^[68Ga]的物理半衰期仅为 67.71 分钟, 为此, 以其制备的药品必须在制备后数分钟至数小时内使用, 不可能在完成全部质量检验后才发货或使用。根据《放射性药品管理办法》规定, 镓^[68Ga]放射性药品可边检验边使用。同时, 一批镓^[68Ga]放射性药品仅为 1 剂或数剂药品(一般体积仅为数毫升), 对每一批镓^[68Ga]放射性药品进行全部质量检验是不现实的。

鉴于镓^[68Ga]放射性药品的特殊性, 为了保证镓^[68Ga]放射性药品质量及其用药安全有效, 根据《药品管理法》和《放射性药品管理办法》, 特制订本指导原则。本指导原则适用于即时标记放射性药品生产企业和自行制备镓^[68Ga]放射性药品的医疗机构(具有第三类及以上《放射性药品使用许可证》)对镓^[68Ga]放射放射性药品的质量控制。

一、使用前必须进行检验的质量控制项目

1. 性状

将镓^[68Ga]放射性药品置于铅玻璃后通过肉眼观察, 不得出现与其相应的质量标准有明显区别的性状(若发现颗粒状物质、出现浑浊或颜色变化, 应停止发货和使用)。

2. pH 值

可用经过校正的精密 pH 试纸检查, 其 pH 值应在相应法定标准规定的范围内。

3. 放射化学纯度

放射化学纯度应按相应的质量标准规定的方法进行测定。鉴于有些检验方法耗时较长, 为适应快速质量控制的要求, 企业或医疗机构可以采用经过验证的快速测定方法进行测定。快速测定方法必须经过测定本单位配制的 3 批及以上样品, 每批样品不少于 3 个时间点(即制备后即刻、有效期中间点和有效期末点)的严格验证, 其限值不得低于标准中的限值。在日常使用过程中, 应定期对该快速测定方法进行再验证(每年至少验证 1 次), 确保其准确有效。

4.放射性活度

放射性活度应参照本放射性药品检定法（通则 1401）的相应规定进行测定。

5.颗粒大小

凡标准中规定有颗粒大小检查项的镓[⁶⁸Ga]放射性药品，在发货或使用前应按标准或放射性药品检定法（通则 1401）项下的“颗粒细度测定法”进行检查。颗粒大小应符合标准规定。

二、可以边检验边发货，使用以下质量控制项目

1.细菌内毒素

按标准方法或参照细菌内毒素检查法（通则 1143）进行检验。含细菌内毒素量应符合规定。

2.无菌

按无菌检查法（通则 1101）进行检验。

3.生物分布

凡标准中规定生物分布试验的镓[⁶⁸Ga]放射性药品，应按规定进行生物分布试验。所使用的试验动物应符合有关规定。

4.如果上述检验项目有不符标准规定的结果时，应立即停止该批镓[⁶⁸Ga]放射性药品的制备、发货或使用，并检查原因。对已用于临床的，应对患者进行跟踪随访，采取必要的预防措施，并向当地药品监督管理部门和卫生行政主管部门报告。

5.如果有足够的数据（连续 6 批及以上）说明产品细菌内毒素、无菌和生物分布试验结果均符合规定，则细菌内毒素、无菌和生物分布试验可定期检验。间隔时间应视检验结果规定。

三、相应的质量保证措施

1.制备和检验镓[⁶⁸Ga]放射性药品的生产企业和医疗机构，应具备相适应的环境、仪器和设备。仪器设备应定期校验，确保状态正常，并有仪器设备操作和校验规程、使用记录、维修记录。

2.制备和检验含镓[⁶⁸Ga]放射性药品的相关人员，应具备放射性药品有关知识，并经相应的培训。质量控制人员应经中国食品药品检定研究院或国家食品药品监督管理总局授权的机构有关放射性药品检验知识的培训。

3.应制定镓[⁶⁸Ga]放射性药品制备和检验的标准操作规程，并严格按照操作规程实施各项操作。应有制备和检验记录，记录至少保存 1 年。

4.确保制备和检验含镓[⁶⁸Ga]放射性药品所用有关原料药和物料符合相关规定的品质要求，并制定原料药和物料的订购、贮存和使用管理规定。

5.定期对用于含镓[⁶⁸Ga]放射性药品制备的净化间或超净台的洁净性能进行验证，确保其洁净情况符合要求。

本标准的相关参考文献

[1] 黄钱焕, 潘栋辉, 徐宇平, 盛洁, 王彦婷, 杨敏. ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga 发生器的临床应用[J]. 同位素, 2017, 30(04): 270-275.

[2] 杨春慧, 梁积新, 沈浪涛, 李洪玉. ⁶⁸Ga 标记放射性药物的制备及应用研究进展[J]. 同位素, 2017, 30(03): 209-218.

[3] 中国药典 2020.