

团 体 标 准

T/CSBME XXXX—XXXX

肺癌正电子发射断层显像(PET)放射性药物的 质量控制规范

The quality control standard of radiopharmaceuticals for positron emission
tomography (PET) in diagnosis of lung cancer

(征求意见稿)

XXXX – XX – XX 发布

XXXX – XX – XX 实施

中国生物医学工程学会 发布

目 次

前 言..... II

1 范围..... 1

2 规范性引用文件..... 1

3 术语和定义..... 1

4 肺癌 PET 诊断常用的放射性药物..... 1

5 PET 放射性药物的质量控制..... 2

6 肺癌 PET 诊断常用放射性药物的质量控制..... 4

前 言

本文件按照GB/T 1.1—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》规则起草。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件由中国生物工程学会提出。

本文件由中国生物医学工程学会医疗器械标准工作委员会归口。

本文件起草单位：中国人民解放军东部战区总医院，山东大学齐鲁医学院，北京中日友好医院，解放军总医院，空军军医大学第一附属医院，北京协和医院，南京市第一医院，复旦大学附属中山医院。

本文件主要起草人：卢光明、张龙江、高峰、朱虹、杨桂芬、马国林、田嘉禾、汪静、朱朝晖、王峰、石洪成、杨斌、吴江。

肺癌正电子发射断层显像(PET)放射性药物的质量控制规范

1 范围

本标准提出了临床正电子发射断层显像(positron emission tomography, PET), 含PET/CT、PET/MR等, 诊断肺癌中的放射性药物的质量控制规范。本标准适用于医院PET诊断肺癌常用的放射性药物的质量控制和管理。

2 规范性引用文件

下列文件对于本文件的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件, 仅注日期的版本适用于本文件。凡是不注日期的引用文件, 其最新版本(包括所有的修改单)适用于本文件。

3 术语和定义

下列术语适用于本文件。

3.1

正电子发射断层显像/计算机断层仪 (Positron emission tomography/computed tomography, PET/CT)

将PET与CT同轴、序贯安装于同一机架的显像设备。可以一次完成PET采集, 并利用CT为PET图像重建提供衰减校正图, 可同时获得病变部位的功能代谢状况和精确解剖结构定位信息, 并可以图像融合的方式显示结果。

3.2

放射性核素显像(Radionuclide imaging)

根据示踪原理, 将放射性示踪剂(显像剂)引入体内, 参与组织代谢或结合受体等, 用放射性探测器在体外通过探测、定位、定量地显示其发射的 γ 射线, 反映体内代谢过程或结合受体等, 从而对疾病进行诊断的影像学方法。

3.3

肺癌(Lung cancer)

起源于肺内组织的恶性肿瘤。包括支气管、肺泡、神经内分泌组织起源的肿瘤。如鳞癌、腺癌、肺泡癌、小细胞肺癌、大细胞肺癌等。

3.4

放射性药物(Radiopharmaceuticals)

可直接用于人体疾病诊断和治疗的放射性核素及其标记化合物。包括含有放射性核素或由其标记的无机、有机化合物和生物制剂等。

4 肺癌 PET 诊断常用的放射性药物

4.1 ^{18}F -FDG

^{18}F -FDG PET对肺结节良恶性鉴别诊断方面具有明显优势，假阴性率低于5%（诊断标准采用恶性SUV >2.5 ），其主要原因是病灶小于7mm引起的容积效应，以及分化程度较高的腺癌、类癌及部分细支气管肺泡癌中的葡萄糖转运蛋白较低；假阳性率约为10%，主要原因多为炎性肉芽肿，如结核、结节病、曲霉菌病、组织胞浆菌病等炎性疾病。炎症病灶中的炎症细胞糖酵解明显增加，磷酸己糖旁路由于吞噬作用被激活，比基础值增加20-30倍，导致代谢增高，从而影响 ^{18}F -FDG PET的诊断。

^{18}F -FDG PET在肺癌分期中的应用已列入肺癌临床治疗指南中，作为结合解剖与功能信息的 ^{18}F -FDG PET/CT在肺癌的T分期上明显优于CT及单独使用PET；在N分期上的诊断效能明显优于CT，能更早期、准确地探测到受累的纵隔淋巴结，其探测直径 $<10\text{mm}$ 的纵隔恶性淋巴结的敏感性、特异性较高；对肺癌M分期远处转移亦有较高的敏感性和特异性。

^{18}F -FDG PET/CT在肺癌靶区的精确确立方面与以CT计划为基础的放疗相比较，有包括26%~100%的非小细胞肺癌患者改变了放疗决策，21%~36%的计划靶区（PTV）增加，21%~36%PTV减少。而与单独CT勾画靶区相比较，基于 ^{18}F -FDG PET/CT勾画靶区的变异明显降低。 ^{18}F -FDG PET/CT在伴有肺不张的肺癌患者的临床决策中具有更重要的价值。由于肺癌常伴有阻塞性肺炎和肺不张等，肿瘤病变范围在CT等解剖结构影像中常难以清晰显示，很难在适形放疗中准确勾画合适的靶体积；而 ^{18}F -FDG PET/CT能同时准确获得病灶及周围组织转移的情况，为临床治疗提供了有力的依据，为放疗靶区的划定提供充足的信息。

此外， ^{18}F -FDG PET/CT肺癌的预后判断、疗效监测等方面亦具有非常重要的意义。

4.2 ^{18}F -FLT

^{18}F -FLT 预测肺癌细胞增殖的能力高于 ^{18}F -FDG，肺恶性肿瘤对 ^{18}F -FLT 的摄取高于正常组织，其摄取量与增殖细胞核抗原阳性表达率的相关性较 ^{18}F -FDG 明显。 ^{18}F -FLT 在非小细胞肺癌的分期中也具有价值， ^{18}F -FLT PET 诊断肺癌 N 分期的特异性和准确性高于 ^{18}F -FDG，诊断肺癌区域淋巴结转移的敏感性比 ^{18}F -FDG 低。 ^{18}F -FLT PET 还可以对肺部肿瘤的恶性程度进行评价，并在 NSCLC 化疗反应的监测和预后评估中起到一定作用。

4.3 ^{18}F -FMISO

在放射治疗前， ^{18}F -FMISO显像能够帮助了解靶组织乏氧细胞的分布、代谢状况，以达到正确选择放射治疗方案；乏氧细胞的等效致死量是富氧细胞的2~3倍， ^{18}F -FMISO PET/CT可以勾画GTV和肿瘤内乏氧区，并对其进行调强放射治疗，进一步提高肿瘤局部控制率和生存率。此外，对于经过放疗后由于肿瘤组织肿胀、水肿而导致缺氧状况有明显变化的， ^{18}F -FMISO PET/CT显像对于放射治疗剂量的调整具有重要价值。

5 PET 放射性药物的质量控制

质量控制是保证产品质量的一系列标准化措施和手段。而质量检验系专业质检部门、生产单位质检部门根据国家各级行政部门批准发布的产品质量标准，对产品进行检验（自用生产单位由本单位质控人员进行产品检验），经检验合格的产品方可使用。质量控制是GMP或GRP的一部分，也可以理解为质量检验，主要考虑取样和分析测试，并把建立起来的技术指标和文件作为发放原材料和产品的依据。

正电子短寿命核素药物的质量控制一定要有简便、快速、准确且和制备合二为一的分析方法支持，以提供放射性核杂质、放射化学杂质、化学杂质及比活度的分析数据。例如利用联接高效液体色谱（HPLC）的自动合成装置，在短时间内完成放射药物的制备，同时对最终产品进行质量控制。自动合成装置的有效性通常采用相应稳定同位素标记化合物，然后利用 ^{13}C 、 ^{14}N 或 ^{19}F 的NMR谱来确证其结构。

5.1 原材料的控制

原材料包括靶材、化学试剂，以及配制溶液、缓冲液的用水。虽然不必对所有的原材料都进行控制，但必须控制关键原材料和无菌、无热原的水。原材料的纯度通常用中子活化和色谱法分析。

5.2 最终产品的控制

物理性状：

观察放射性药物的物理状态、颜色、透明度，观察有无异物、异常絮状物或沉淀等。放射性药物一般为注射剂或口服溶剂。PET放射性药物大多数为无色澄清液体，少数有颜色，还有个别是含有颗粒的悬浮剂（颗粒度应具有合适的大小）。

pH 值：

放射性药物在一定的酸碱度范围内存在，理想的pH应接近人体的生理pH值7.4。因血液的缓冲能力较强，放射药物的pH可控制在3~9之间。通常采用pH试纸检测法来检测放射性药物的pH值。

放射性核纯度：

指特定放射性核素的活度占总活度的百分比。放射性药物中如果混有放射性核杂质，不但会降低显像或治疗质量，而且会给受检者增加不应有的体内辐射剂量。放射性核杂质通常在核反应中产生。可通过正确选择核反应和固定生产条件加以控制。

放射性比活度：

指放射性物质每单位质量的放射性活度，可由放射性浓度及其含量计算出。放射性核纯度、放射性浓度及比活度是一个随时间变化的参数，因此必须说明其参照时间即轰击终点（EOB）或结束放射性药物合成的时间（EOS）。测定比活度的方法很多，如红外光谱（IR）、质谱（MS）、激光谱（LM）以及气相色谱（GC）和高效液相色谱（HPLC）、液相色谱和质谱联用（LC-MS）等，其中LC-MS可使样品的注射量从pmol降至fmol水平。

放射化学纯度：

指在一种放射性样品中，以某种特定的化学形态存在的放射性核素占总放射性核素的百分比；是放射性药物质量控制的重要指标之一。放射化学杂质主要来自于前体制备、前体标记及其纯化，有时来自于储存过程。放射化学杂质的存在会增加靶器官周围组织的本底、降低PET/CT成像的质量。放射化学纯度测定方法有放射性薄层色谱层析（TLC）、放射性高效液相色谱分析（HPLC）、放射性气相色谱分析（GC）、凝胶层析、电泳等。其中，放射性薄层色谱层析和放射性高效液相色谱分析是常用来检测液体放射性药物放射化学纯度的方法，放射性气相色谱分析是常用于放射性气体的在线分析，也是临床测定气体放射性药物放射化学纯度的有效方法之一。

化学纯度：

指所需放射性药物化学形态的含量占有所有化学形态总量的百分比。化学纯度是反映放射药物中某些非放射性化学成分（化学杂质）含量的指标，与放射性无关。化学杂质通常来自于原材料或在生产合成时所产生的衍生物，以及生产过程中所用的试剂、溶剂和反应成分。几乎所有的物理化学、光谱、色谱方法都可以用于化学杂质的检验，其中效果最好的是用高效液相色谱（HPLC）和气液色谱（GLC）法。如果检测活性杂质，则要用生物分析方法。

无菌和无热原：

放射性药物不能通过自身的放射性达到消毒目的，因此注射液必须经高温消毒（消毒时稳定的药物）或通过灭菌微孔过滤器（0.22μm）（消毒时不稳定的药物）。常规生产时应进行周期性的检验，以确认生产工艺的稳定性。热原是能够引起发烧的物质，检验的方法通常用家兔热原质试验，即用实验动物的体内实验方法。已有实验证明，在引起发烧的物质中，内毒素引发力最强且最容易被污染，它不但可引起发烧，还可以导致休克，因此可利用药物是否污染了以内毒素为代表的热原性物质的方法对药物进行检验。检验内毒素所用的鲎试验法利用了鲎的血细胞裂解液在微量内毒素存在下发生凝固反应的特点，它是一种比热原检查法更灵敏的方法（0.6ug/L）。缺点是在试验中，常会遇到各种各样的反应抑制物，可通过稀释法或将pH调至6~7的方法来消除此类抑制。

6 肺癌 PET 诊断常用放射性药物的质量控制

6.1 [^{18}F]-FDG

[^{18}F]-FDG是无色透明、无菌、无热原、稳定的水溶液，其放射化学纯度应不低于95%。放射性浓度按其标签上记载的时间，应为标示量的90%~110%。

pH：应为5.0~8.0。

放射性核纯度：采用半衰期法和 γ 能谱仪进行测定。通过半衰期法测定，半衰期应为105~115分钟。在 γ 能谱中，主要光子的能量应为0.511 MeV和可能会有的合成峰1.022 MeV外应无别的峰出现。

放射性比活度：无载体。

放射化学纯度：TLC方法，采用硅胶板作为支持体，乙腈-水（95：5）作展开剂，游离的 ^{18}F 的 $R_f=0$ ，[^{18}F]-FDG的 $R_f=0.4\sim0.6$ ，中间体的 $R_f=0.7$ 。

化学纯度： $K_{2.2.2}$ 应小于25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

有机溶剂残留：常用的有机溶剂乙腈含量不超过0.04%；乙醇含量不超过0.5%；丙酮含量不超过0.04%，测量方法为气相色谱。

推荐注射量：不同设备的最佳剂量略有差别，一般按体重静脉注射[^{18}F]-FDG 3.70~5.55 MBq(0.10~0.15mCi)/kg(儿童酌情减量)。

显像时间：45~60分钟。如进行延迟显像，建议在注射药物后2~3小时进行。

6.2 [^{18}F]-FLT

[^{18}F]-FLT是无色透明、无菌、无热原、稳定、含有10%~15%乙醇的溶液，其放射化学纯度不应小于95%。放射性浓度测量误差小于10%。

pH：应为3.0~9.0。

放射性核纯度：采用半衰期法和 γ 能谱仪进行测定。通过半衰期测定法测定，半衰期应为105~115分钟。在 γ 能谱中，主要光子的能量应为0.511 MeV和可能会有的合成峰1.022 MeV外应无别的峰出现。

放射性比活度：不低于10TBq/mmol。

放射化学纯度：HPLC方法采用10%~5%乙醇作流动相，反相C-18分离柱分析，游离的 ^{18}F 离子参考 R_t 为4分钟；[^{18}F]-FLT的参考 R_t 为7分钟。TLC采用85%的乙腈作展开剂，硅胶板作支持体，游离的 ^{18}F 的 $R_f=0$ ，[^{18}F]-FLT的 $R_f=1$ 。

化学纯度： $K_{2.2.2}$ 应小于25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ；前体生成的胸腺嘧啶核苷经HPLC很容易将其分开。

有机溶剂残留：常用的有机溶剂乙腈含量不超过0.04%；乙醇含量不超过0.5%；丙酮含量不超过0.04%，测量方法为气相色谱。

推荐注射量：按体重静脉注射[^{18}F]-FLT 3.70~5.55 MBq(0.10~0.15mCi)/kg(儿童酌情减量)。

显像时间：60分钟。

6.3 [^{18}F]-FMISO

[^{18}F]-FMISO是无色透明、无菌、无热原、稳定、含有5%~10%乙醇的溶液，其放射化学纯度不应小于95%。放射性浓度测量误差小于10%。

pH：应为3.0~9.0。

放射性核纯度：采用半衰期法和 γ 能谱仪进行测定。通过半衰期测定法测定，半衰期应为105~115分钟。在 γ 能谱中，主要光子的能量应为0.511 MeV和可能会有的合成峰1.022 MeV外应无别的峰出现。

放射性比活度：无载体。

放射化学纯度：HPLC方法采用20%的乙腈水溶液作流动相，反相C-18分离柱分析。TLC采用乙酸乙酯作展开剂，硅胶板做支持体， ^{18}F 的 $R_f=0$ ，[^{18}F]-FMISO的 $R_f=1$ 。

化学纯度： $K_{2.2.2}$ 应小于25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

有机溶剂残留：常用的有机溶剂乙腈含量不超过0.04%；乙醇含量不超过0.5%；丙酮含量不超过0.04%，测量方法为气相色谱。

推荐注射量：按体重静脉注射[^{18}F]-FMISO 3.70~7.40 MBq(0.10~0.20mCi)/kg(儿童酌情减量)。

显像时间：90~120分钟。

