



## REVIEW ARTICLE

Quality Control Tests and Acceptance Criteria of  
Diagnostic Radiopharmaceuticals

Jun Young Park

Department of Nuclear Medicine, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

## 진단용 방사성의약품의 품질관리시험 및 기준

박준영

연세대학교 의과대학 세브란스병원 핵의학과

## ARTICLE INFO

Received February 25, 2021  
Revised March 3, 2021  
Accepted March 4, 2021

## Key words

Good manufacturing practice  
Quality control  
Radiopharmaceuticals

## ABSTRACT

Radiopharmaceuticals are drugs that contain radioisotopes and are used in the diagnosis, treatment, or investigation of diseases. Radiopharmaceuticals must be manufactured in compliance with good manufacturing practice regulations and subjected to quality control before they are administered to patients to ensure the safety of the drug. Radiopharmaceuticals for administration to humans need to be sterile and pyrogen-free. Hence, sterility tests and membrane filter integrity tests are carried out to confirm the asepticity of the finished drug product, and a bacterial endotoxin test conducted to assess contamination, if any, by pyrogens. The physical appearance and the absence of foreign insoluble substances should be confirmed by a visual inspection. The chemical purity, residual solvents, and pH should be evaluated because residual by-products and impurities in the finished product can be harmful to patients. The half-life, radiochemical purity, radionuclidic purity, and strength need to be assessed by analyzing the radiation emitted from radiopharmaceuticals to verify that the radioisotope contents are properly labeled on pharmaceuticals. Radiopharmaceuticals always carry the risk of radiation exposure. Therefore, the time taken for quality control tests should be minimized and care should be taken to prevent radiation exposure during handling. This review discusses the quality control procedures and acceptance criteria for a diagnostic radiopharmaceutical.

Copyright © 2021 The Korean Society for Clinical Laboratory Science. All rights reserved.

## 서론

핵의학 검사는 방사성동위원소 및 방사성의약품을 이용하여 인체의 기능적, 생리학적 정보를 영상화하여 질환을 정밀하게 진단하거나 예후를 예측할 수 있는 검사방법이다[1, 2]. 핵의학의 역사는 비록 짧지만 급속한 의료영상기술의 발전으로 단일광자단층촬영(single-photon emission computed tomography, SPECT) 및 양전자방출단층촬영(positron emission tomography,

PET) 장치와 같은 핵의학 영상 진단기기의 개발과 더불어 다양한 종류의 방사성의약품이 개발됨에 따라 약성 종양을 비롯하여 심혈관계, 내분비계, 뇌신경계, 근골격계, 비뇨기계, 소화기계 등의 질환을 신속하고 정확하게 진단할 수 있어 임상에서 핵의학 검사의 활용도가 증가되고 있다[3-6].

방사성의약품이란 방사성동위원소가 표지된 의약품으로 방사성동위원소가 방출하는 방사선의 특성에 따라 진단용 방사성의약품과 치료용 방사성의약품으로 분류할 수 있다[7]. 원자는 원자핵의 구성요소인 중성자와 양성자 수의 불균형으로 인해 에너지상태가 불안정하게 되면 중성자와 양성자의 구성을 변화하면서 에너지를 밖으로 내보내어 안정한 상태로 변화하려는 특성이 있다. 원자번호는 같으나 원자의 질량수가 다른 동위원소

Corresponding author: Jun Young Park

Department of Nuclear Medicine, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea

E-mail: abies60@naver.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3403-2767>

(isotope) 중 불안정한 원자핵이 외부의 영향을 받지 않고 자발적으로 방사선(radiation)을 방출하며 다른 종류의 원자핵으로 변하는 원소를 방사성동위원소(radioisotope)라고 한다[8, 9]. 방사성동위원소가 방출하는 대표적인 방사선으로 알파선, 베타선, 감마선이 있다[10]. 알파선과 베타선은 질량을 가지고 있는 입자형태의 방사선으로 물질을 이온화(ionization)시키는 능력이 크기 때문에 세포의 생존에 필수적인 유전정보를 보관하는 deoxyribonucleic acid 또는 세포막을 파괴할 수 있어 알파선 혹은 베타선을 방출하는 방사성동위원소는 암의 치료목적으로 주로 사용된다[11]. 감마선은 파동형태의 전자파 방사선으로 알파선과 베타선에 비해 물질을 이온화시키는 능력은 작으나 물질을 투과하는 능력이 높아 체외에서 검출기를 통해 방사성동위원소의 체내분포 및 대사경로의 확인이 가능하므로 진단목적으로 사용된다[12, 13].

진단용 방사성의약품은 극미량의 방사성동위원소를 의약품에 표지하기 때문에 일반의약품과 달리 환자에게 투여되는 1회 사용량이 나노그램 단위 이하의 극미량으로 독성이 거의 없는 것으로 알려져 있다[14]. 하지만 진단용 방사성의약품은 주사제의 형태로 제조되어 환자의 정맥에 주사되기 때문에 무균조작 공정으로 제조되어야 하며, 제조과정 중 미생물, 미립자, 발열인자, 화학물질 등의 오염 시 환자의 건강에 심각한 영향을 끼칠 수 있기 때문에 사용되는 원료, 자재 및 제품의 품질관리가 매우 중요하다[15, 16]. 특히, 대한민국은 2014년에 의약품상호실사협력기구(The Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme,

PIC/S)에 가입하면서 방사성의약품이 우수 의약품 제조 및 품질관리 기준(good manufacturing practice, GMP) 규정의 적용대상에 포함됨에 따라 품질관리의 중요성은 더욱 부각되고 있다. 방사성의약품 제조 및 품질관리는 「의약품 등 안전에 관한 규칙」의 별표 1의 의약품 제조 및 품질관리기준, 별표 1의2의 원료의약품 제조 및 품질관리기준 및 별표 3의2의 방사성의약품 제조 및 품질관리 기준에 따라야 하며, 품질관리 기준 및 시험방법은 「대한민국약전」 제 12개정에 따라 시행한다. 완제 방사성의약품의 품질관리 시험은 생물학적 시험과 물리화학적 시험으로 분류할 수 있으며, 생물학적 시험으로 무균시험, 엔도톡신시험, 여과막 완전성 시험을 실시하며, 물리화학적 시험으로 정상, 확인시험, 방사화학적 순도시험, 이핵종 시험, 화학적 순도시험, 잔류용매 시험, pH, 불용성이물시험, 함량측정을 실시한다 (Figure 1) [17, 18]. 본 논문에서는 방사성의약품의 품질과 안전성을 입증하는 시험방법 및 판정기준에 대한 자세한 정보를 기술함으로써 진단용 방사성의약품의 품질관리시험에 대한 이해를 돕고자 한다.

**본 론**

**1. 생물학적 시험**

**1) 무균시험**

주사제의 형태로 제조되는 방사성의약품은 정맥에 투여되기 때문에 무균요건을 반드시 준수하여야 한다. 무균시험(sterility test)은 제조공정이 완료된 완제의약품에서 세균 및 진균의 오염

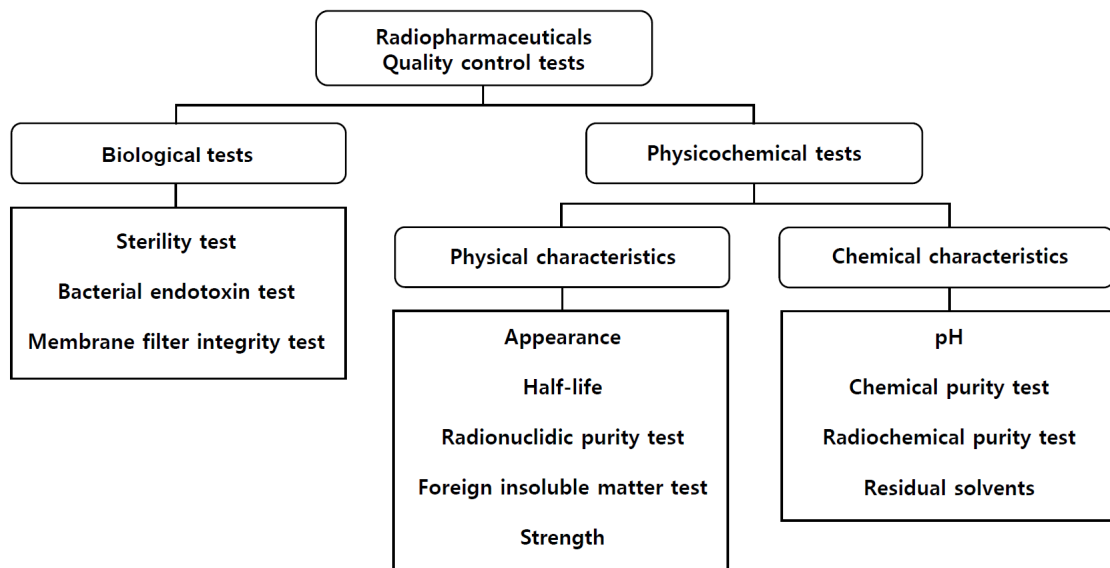


Figure 1. Classification of radiopharmaceutical quality control.

유무를 확인하는 시험으로 「대한약전의 일반시험법」 중 미생물 한도시험의 기준 및 시험방법에 따라 실시한다. 무균시험은 혐기성균 및 호기성균의 검출을 위한 액상티오글리콜산배지(fluid thioglycollate medium)와 진균 및 호기성균의 검출을 위한 대두카제인소화배지(tryptic soy broth)를 사용한다[19]. 각각의 배지에 검액을 접종 후 액상티오글리콜산배지는 30~35°C에서 대두카제인소화배지는 20~25°C에서 일정기간 배양한 뒤 오염미생물의 증식여부를 육안으로 관찰하여 검액이 미생물에 오염되지 않았음을 확인한다. 검체의 무균시험을 실시하기 전에 무균시험에 사용하는 배지의 성능이 적합한지 확인하기 위해 배지적합성시험을 수행해야 하며, 새로운 품목의 검체를 사용하거나 무균시험 조건에 변경이 있는 경우 측정법적합성시험을 실시하여 시험법이 적합한지 입증해야 한다.

배지적합성시험은 배지의 무균성을 평가하는 배지무균성시험과 유효성을 평가하기 위한 배지성능시험으로 나뉜다. 배지무균성시험은 아무런 검체를 접종하지 않은 액상티오글리콜산배지와 대두카제인소화배지를 각각의 온도조건에서 14일간 배양하였을 때 미생물의 증식이 없을 경우 적합한 것으로 판정한다. 배지성능시험은 배지에 표준화된 호기성균, 혐기성균 및 진균을 100 CFU 이하로 접종한 후 미생물의 증식 여부를 관찰하여 배지의 유효성을 평가한다. 배지성능시험에 사용되는 표준 균주는 액상티오글리콜산배지에는 *Clostridium sporogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*를 접종하고, 대두카제인소화배지에는 *Aspergillus brasiliensis*, *Bacillus subtilis*, *Candida albicans*를 접종한다[20]. 배지성능시험 시 각각의 미생물에 대해 별도의 배지용기를 사용해야 하며, 접종 후 세균은 3일간 진균은 5일간 권장온도에서 배양하여 육안으로 관찰하였을 때 배지 내 뚜렷한 미생물의 증식이 관찰될 경우 배지의 성능이 적합한 것으로 판정한다. 무균시험에 사용하는 배지는 직접 조제하거나 시판배지를 구매하여 사용할 수 있다. 시판배지를 사용할 경우 제조사에서 배지성능시험 성적서가 제공되지만 제조사 시험성적으로 배지적합성시험을 갈음할 수 없으므로 무균시험 전 배지성능시험을 수행해야 한다. 시험기준은 배지를 조제한 배치(batch)마다 실시한다.

측정법적합성시험은 검체를 0.45 μm 이하의 멤브레인필터로 여과한 후 시험용 균주를 다시 여과한 멤브레인필터를 배지에 넣어 배양하는 멤브레인필터법과 배지에 검체를 직접 넣은 후 시험용 균주를 그 배지에 접종하여 배양하는 직접법이 있다. 측정법적합성시험 시 아무런 검체를 접종하지 않은 음성대조군과 시험용 균주만 접종한 양성대조군 및 검체와 시험용 균주를 함께 접종한 측정법적합성시험용 배지를 5일간 배양하여 미생

물의 증식여부를 관찰하는데, 육안으로 관찰하였을 때 측정법적합성시험용 배지에서 양성대조군과 동등하게 미생물이 증식하였을 경우 적합으로 판정한다. 완제 방사성의약품에 유기용매나 Tween 80과 같은 비이온 계면활성제가 포함되어 있을 경우 미생물의 증식을 방해할 수 있으므로 측정법적합성시험을 실시하여 첨가제의 잠재적 간섭여부를 확인해야 한다. 배지적합성시험과 측정법적합성시험은 무균시험 실시 전 혹은 병행하여 시험할 수 있다.

무균시험은 멤브레인필터법이나 직접법으로 시험하며 음성대조와 함께 시행한다. 멤브레인필터법에 따라 준비한 필터 혹은 검체를 액상티오글리콜산배지와 액상티오글리콜산배지에 접종한 후 권장온도에서 14일간 배양 후 최종일에 육안으로 관찰하여 음성대조와 비교하였을 때 배지 내 뚜렷한 미생물의 증식이 관찰되지 않으면 검체는 미생물이 오염되지 않은 것으로 판정한다[19]. 방사성의약품은 방사성동위원소를 사용하므로 제조에 사용된 원자재와 품질관리에 사용된 시약 및 소모품은 의료폐기물로 분류되지 않고 「원자력안전법」에 따라 방사성폐기물로 분류된다. 직접법은 검체의 용량이 배지용량의 10%를 넘지 않도록 배지에 직접 접종하기 때문에 시험 시 배지만 필요하다. 하지만 멤브레인필터법은 여과장치가 필요하고 무균필터와 희석액이 사용되며, 직접법보다 많은 양의 배지를 사용하기 때문에 직접법보다 시험비용단가가 높고 방사성폐기물이 많이 발생하는 단점이 있다. 미국약전(United States Pharmacopeia, USP) <823>의 정도관리에는 무균시험 시 완제 방사성의약품의 손실을 줄이기 위해 검체의 부피를 최소화하여 배지에 접종하도록 규정하고 있으며, 그 예로 10 mL의 액체배지에서 0.1 mL의 완제 방사성의약품을 접종하도록 권장하고 있다[21]. 이에 진단용 방사성의약품의 무균시험은 멤브레인필터법보다 시험방법이 간단하고 작업시간이 짧은 직접법이 더 선호된다. 무균시험은 방사성의약품의 무균화 과정이 끝난 즉시 검체를 배지에 접종하여 배양해야 하지만 작업자의 방사선피폭(radiation exposure)을 고려하여 30시간 이내에 접종하도록 USP <823>에서 권장하고 있다. 30시간이 지날 경우 완제 방사성의약품의 성분과 보관 환경이 미생물의 활성에 영향을 줄 수 있으므로 30시간 이내 접종하여 무균시험을 실시한다.

## 2) 엔도톡신시험

엔도톡신시험법(bacterial endotoxin test)은 투구게(horseshoe crab)의 혈구세포 추출성분인 라이세이트(limulus amoebocyte lysate)를 사용하여 발열성물질인 엔도톡신을 검출하거나 정량하는 방법이다[22]. 그람 음성균의 세포 외막을

구성하는 주요 성분인 지질다당체(lipopolysaccharide)는 내독소 혹은 엔도톡신으로 불리며 생체 내 발열을 일으키는 물질 중 가장 강한 발열성 물질로 알려져 있다. 지질다당체는 O-항원(O-antigen), 중심 다당류(core oligosaccharide) 및 A-지질(lipid A)로 구성되어 있는데, 표유동물의 혈액 내 노출될 경우 지질다당체를 그람 음성균의 외막에 고정하는 역할을 하는 A-지질이 생체 내의 면역시스템을 자극하여 발열 및 패혈성 쇼크를 일으키는 것으로 알려져 있다[23, 24]. 「대한약전의 일반시험법」 중 생체 내 발열물질을 검출하는 방법은 발열성물질시험법과 엔도톡신시험법이 있다. 발열성물질시험법은 체중 1.5 kg 이상의 토끼의 귀정맥에 검체를 투여 후 실험동물의 체온을 측정하여 발열성 물질의 유무를 판정하는 *in vivo* 시험법으로 검사시간이 오래 걸리고 비용이 많이 드는 단점이 있다. 엔도톡신 시험은 지질다당체가 라이세이트와 반응하여 응고작용을 일으키는 원리를 이용한 *in vitro* 시험법으로 검사방법이 간편하고 토끼를 이용한 발열성물질시험법보다 민감성과 특이성이 높아 많은 품목들의 시험법이 엔도톡신시험법으로 대체되고 있다 [25, 26].

엔도톡신 시험에는 겔화법(gel-clot), 비탁법(turbidimetric) 및 비색법(chromogenic)이 있다. 세 시험법은 지질다당체가 라이세이트시액 내 응고인자인 factor C, factor B 및 proclotting enzyme을 순차적으로 활성화 시키고, 최종적으로 활성화된 응고효소(clotting enzyme)가 coagulogen을 coagulin으로 변형시켜 겔을 형성하는 원리를 이용한다[27]. 일반의약품에 많이 사용되는 겔화법은 검액을 라이세이트시액과 37°C에서 1시간 반응시킨 후 겔의 형성여부를 육안으로 확인하여 판정하는 시험법이다. 방사성동위원소는 시간이 지남에 따라 불안정한 핵이 붕괴되어 안정화 상태로 변하기 때문에 방사능도 줄어드는데, 방출되는 방사능량이 절반으로 감소하는데 걸리는 시간을 반감기(half-life,  $T_{1/2}$ )로 정의한다[8]. 「대한약전의 일반시험법」에 수재된 엔도톡신시험법은 겔화법을 권장하지만 진단용 방사성의약품은 반감기가 짧기 때문에 겔화법을 방사성의약품의 엔도톡신시험으로 적용하기에는 한계가 있다.

엔도톡신시험법 중 비색법은 coagulogen 대신 발색 펩타이드를 사용하는 방법으로 라이세이트시액과 지질다당체의 반응으로 활성화된 응고효소가 발색 펩타이드로부터 발색기질인 파라니트로아닐린(*p*-nitroaniline)을 유리시켜 노란색으로 변색된 시액의 흡광도를 측정하여 엔도톡신을 정량화하는 방법이다 [28]. 방사성의약품의 엔도톡신시험은 겔화법보다 라이세이트시액, 발색기질 및 엔도톡신표준품이 내장된 라이세이트 카트리지를 사용한 비색법을 주로 사용한다. 라이세이트 카트리지를

사용한 비색법은 소량의 검액을 반응시키기 때문에 작업자의 방사선피폭을 저감할 수 있고, 20분 내에 결과를 얻을 수 있기 때문에 반감기가 짧은 진단용 방사성의약품에 적합한 시험법이다. 특히, 비색법은 엔도톡신의 농도를 산출하기 위해 농도를 미리 알고 있는 표준시액의 흡광도를 측정하여 작성한 검량선이 반드시 필요한데, 라이세이트 카트리지 내에 엔도톡신 표준품과 미리 만들어진 검량선이 내장되어 있기 때문에 분석시마다 검량선을 만들지 않아도 되는 장점이 있다. 의약품각조에서 규정하는 방사성의약품의 엔도톡신 기준은 약 1 mL당 175/V EU 미만이다. V는 방사성의약품의 유효시간 내 mL당 최대투여량으로 정의되는데, 환자에게 최대 5 mL의 방사성의약품이 투여될 경우 엔도톡신의 검출한계는 175 EU/5.0 mL로써 35 EU/mL이 된다[22]. 엔도톡신시액은 검액의 pH에 의해 효소활성에 영향을 받을 수 있고 유기용매, 금속이온, 계면활성제 등이 반응을 저해할 수 있으므로 예비시험을 통해 반응간섭인자에 대한 영향을 평가할 필요가 있다.

### 3) 여과막 완전성 시험

의약품을 무균상태로 만드는 방법으로 막 여과법과 고압증기 멸균법이 주로 사용된다[29]. 방사성의약품의 멸균은 방사선 피폭 및 반감기를 고려하여 고압증기멸균법보다 막 여과법이 선호된다. 방사성의약품을 막 여과법으로 멸균 시 막 세공의 크기가 0.22  $\mu\text{m}$  혹은 0.45  $\mu\text{m}$  이하인 여과막이 플라스틱 하우징에 내장된 카트리지 형태의 시린지 필터(syringe filter)를 사용하는데, 고압증기멸균법보다 사용 및 조작이 간편하고 멸균시간이 짧은 장점이 있다[30]. 하지만 막 여과법으로 멸균 시 여과막이 정상적으로 여과기능을 수행하였는지 평가하기 위해 여과막 완전성시험(membrane filter integrity test)을 실시해야 한다 [21, 31]. 여과막에 용질을 통과할 경우 여과막의 세공보다 큰 입자들은 여과막을 통과하지 못하고 물리적으로 막 표면에 남아 있지만 용매는 일정한 표면장력과 모세관 힘을 유지하면서 여과막의 세공(pore)에 남았게 된다. 여과막 완전성시험은 일정한 공기압을 가하여 여과막내의 모세관에 남아있는 액체의 표면장력을 측정함으로써 막이 세공의 크기보다 작은 물질들을 완전히 걸러낼 수 있었음을 간접적으로 평가할 수 있다[32]. 방사성의약품은 여과막 완전성시험 중 버블포인트시험(bubble point test)으로 많이 평가한다. 버블포인트시험법은 방사성의약품을 시린지 필터에 통과시킨 후 압력조절기를 사용하여 시린지 필터 내에 공기 혹은 질소가스를 천천히 불어넣어 필터로부터 기포가 나오는 시점의 압력을 측정하는 방법으로 시험방법이 빠르고 간편하다[33]. 버블포인트시험 시 시린지 필터에 내장되어 있는

여과막의 크기, 재질, 극성 및 세공의 크기에 따라 측정되는 최소 압력의 크기가 다르기 때문에 시린지 필터의 제조사에서 권장하는 버블포인트 기준값으로 결과를 판정한다. 예를 들어 방사성 의약품의 멸균에 많이 사용하는 Supor<sup>®</sup> AEF 0.22  $\mu\text{m}$  (Pall Medical, Port Washington, NY, USA) 시린지 필터의 제조사 권장 버블포인트 기준값은 46 psi 이상이다. 만약 버블포인트 시험 시 측정압력이 46 psi 미만일 경우 시린지 필터가 멸균기능을 제대로 수행하지 못한 것으로 판정한다.

버블포인트 시험 시 제조사에서 권장하는 기준값 이하의 압력으로 측정되는 경우 여과막 혹은 플라스틱 하우징에 손상이 있을 가능성이 크다. 하지만 여과막이 충분히 젖지 않았거나 방사성 의약품 내 유기용매나 계면활성제가 포함되어 있을 경우 여과막의 표면장력이 낮아져 버블포인트 측정값이 기준값 이하로 측정될 수 있다[31]. 이 경우 주사용수를 충분히 흘려주어 유기용매나 계면활성제를 제거한 후 재측정 한다.

## 2. 물리화학적 시험

### 1) 성상

성상(appearance)은 의약품의 색, 형상, 맛, 냄새 등의 외관을 관찰하여 판정한다. 방사성 의약품의 성상 시험 시 맛과 냄새는 방사성피폭에 의해 작업자의 건강에 영향을 끼칠 수 있으므로 색과 형상만으로 판정한다. 진단용 방사성 의약품은 주사제의 형태로 제조되므로 형상은 액체이다. 그리고 제조공정에서 0.22  $\mu\text{m}$ 의 시린지 필터를 사용하여 멸균할 경우 방사성 의약품 내 입자들은 대부분 필터에 걸러지게 되므로 색상은 투명한 무색이 된다. 하지만 모든 진단용 방사성 의약품이 무색의 맑은 액은 아니다. 방사성 의약품 내 보존제나 유기용매가 포함되어 있을 경우 색상은 미황색을 띠 수 있다. 또한, SPECT용 방사성 의약품 중 테크네튬대응집인철형알부민(<sup>99m</sup>Tc) 주사액은 직경이 약 10~90  $\mu\text{m}$ 인 입자에 테크네튬-99m이 화학적으로 결합되어 있는 형태이므로 흰색을 띠는 현탁액의 성상을 가진다. 성상은 육안으로 관찰하므로 주사액으로 제조되는 방사성 의약품은 무색 투명한 멸균바이알에 포장한다. 방사성 의약품의 성상 시험 시 불필요한 방사성피폭을 줄이기 위해 의약품 제조 후 차폐 시설 내 보관된 상태에서 육안으로 관찰한다.

### 2) 확인시험

대한민국약전 통칙에 따르면 확인시험(identification)은 의약품 혹은 의약품에 함유된 유효성분 등의 특성을 확인하는 시험으로 규정한다. 방사성 의약품의 유효성분은 방사성 동위원소가 표시된 표지화합물로서 원제 방사성 의약품에서 방출되는

방사선의 성질을 분석하거나 크로마토그래피를 사용하여 확인한다. 방사선의 분석은 「대한약전의 일반시험법」 중 감마선 측정법에 따라 감마선스펙트로미터 및 전리함(ionization chamber)으로 시험한다. 불소-18, 탄소-11, 질소-13 등의 양전자 방출 방사성 동위원소는 핵에서 방출되는 양전자가 원자의 궤도전자와 충돌하여 소멸되면서 511 KeV의 감마선 두 개를 180도의 각도로 방출한다[34]. 그러므로 PET용 방사성 의약품을 감마선스펙트로미터로 측정 시 스펙트럼에서 511 KeV의 에너지영역에서 주된 피크를 확인할 수 있다. 감마선스펙트로미터로 확인 시험 전 측정오차를 줄이기 위하여 세슘-137이나 코발트-57과 같이 핵종이 미리 확인된 감마선표준선원을 사용하여 측정 장비의 에너지를 교정 후 검사한다.

방사성 동위원소는 고유한 반감기를 가지므로 반감기 측정을 통해 핵종 확인이 가능하다. 진단용 방사성 의약품에 많이 사용되는 불소-18의 반감기는 109.7분이고, 탄소-11은 20.4분, 질소-13은 10.1분, 테크네튬-99m은 6시간의 반감기를 가진다. 방사성 의약품의 반감기 측정 방법은 전리함으로 검액의 방사능( $A_0$ )을 측정한 후 일정시간 경과 후 동일한 조건에서 다시 검액의 방사능( $A_t$ )을 측정하여 시간경과( $\Delta t$ )에 따른 방사능의 변화를 수식  $T_{1/2} = -0.693 \times (\Delta t) / \ln(A_t/A_0)$ 에 대입하여 반감기를 산출한다[18]. 불소-18이 표시된 PET용 방사성 의약품의 반감기는 110분이지만 허용오차범위 5분을 적용하여 105~115분 이내일 경우 적합으로 판정한다.

크로마토그래피는 스펙트럼분석으로 시험이 어려운 경우 「대한약전의 일반시험법」 중 박층크로마토그래피(thin-layer chromatography, TLC)나 액체크로마토그래피로 시험한다. TLC는 고정상이 도포된 박층에 시료를 점적 후 이동상으로 전개하여 시료의 성분을 분리하는 방법이다. 방사성 의약품의 TLC는 주로 실리카겔이 도포된 유리나 알루미늄 판을 고정상으로 많이 사용하는데, 실리카는 강한 극성을 띠고 있어 고정상보다 비교적 비극성인 용매를 사용하여 전개할 경우 극성이 강한 물질일수록 고정상인 실리카와 친화력이 강하므로 점적한 자리에 오래 머무르지만 극성이 약한 물질일수록 용매를 따라 빨리 전개가 된다[35]. TLC의 절차는 다음과 같다. 전개조에 이동상인 전개용매를 채우고 밀폐시켜 기체가 포화되게 만든 다음 박층판 밑의 2 cm 되는 위치에 검액을 점적한 후 박층판을 전개조에 넣고 용매가 10 cm 전개된 후 꺼내어 전개용매를 말린다. 일반 의약품은 이동된 반점의 위치를 확인하기 위해 발색액을 분무하거나 자외선 하에 관찰하지만 방사성 의약품은 방사선-TLC 스캐너(radio-TLC scanner)를 사용하여 표지화합물이 이동한 위치에서 방출되는 방사능을 측정하여 확인한다[17, 36]. 물

질의 확인은 머무름 인자(retention factor,  $R_f$ ) 값으로 분석하는데,  $R_f$  값은 물질이 이동한 거리를 전개용매가 이동한 거리로 나누어준 값으로 정의한다. 대표적인 PET용 방사성의약품인 2-데옥시-2-플루오로-D-글루코스( $^{18}\text{F}$ ) ( $^{18}\text{F}$ FDG)는 아세트 니트릴·물 혼합액(95%:5%, v/v)을 이동상으로 전개할 때 최종 표지화합물인  $^{18}\text{F}$ FDG의  $R_f$  값은 0.4이고, 표지되지 않은 불소-18 음이온의  $R_f$  값은 0이다. 방사선-TLC스캐너를 사용하여 획득한 크로마토그램에서 피크의 면적으로 정량분석을 하여 표지화합물의 순도를 결정하는데, 각 성분들의 피크면적의 총합을 100으로 간주하였을 때  $^{18}\text{F}$ FDG의  $R_f$  값에 상응하는 피크면적이 90을 초과할 경우 적합한 것으로 판정한다[37]. 방사성 표지화합물마다 화학적 성질이 다르기 때문에 방사성 표지화합물에 최적화된 전개용매를 사용해야 한다. 특히,  $R_f$  값도 분석 조건에 따라 다를 수 있으므로 검액과 표준물질의  $R_f$  값을 대조하여 시험해야 한다.

### 3) 순도시험

#### (1) 방사화학적이물

방사화학적이물은 동일 방사성동위원소를 포함하는 다른 종류의 화합물로 정의한다. 테크네튬-99m이 표지된 SPECT용 방사성의약품은 칼레이터가 도입된 전구물질에 환원제와 방사성동위원소만 첨가하여 간단한 공정으로 표지할 수 있지만, PET용 방사성의약품은 방사성동위원소를 의약품에 도입하기 위하여 치환, 가수분해, 산화반응, 이온교환 등의 다양한 화학적 방법을 적용하고 여러 종류의 시약을 사용하기 때문에 제조과정에서 생성되는 부산물 및 불순물의 혼입여부를 평가해야 한다. 방사화학적 순도시험(radiochemical purity test)은 완제 방사성의약품 내 방사화학적이물을 평가하는 시험으로 확인시험의 크로마토그래프법과 동일하다.

방사화학적 순도시험은 주로 고성능 액체 크로마토그래피(high performance liquid chromatography, HPLC)로 분석한다. HPLC는 이동상 용매를 펌프로 압력을 가하여 고정상인 충전제가 채워진 칼럼 내 주입하여 시료를 분석하기 때문에 분석물질의 분리가 빠르고 정확한 정량이 가능한 장점이 있다. 칼럼은 분리 기작에 따라 순상칼럼, 역상칼럼, 크기배제칼럼, 이온칼럼으로 분류하는데, 방사성의약품의 HPLC는 실리카겔에 비극성 작용기인 옥타데실(octadecyl, C18)이 결합된 옥타데실릴화실리카겔을 충전제로 사용한 역상칼럼을 가장 많이 사용한다[38]. 역상칼럼은 충전제가 비극성을 띠고 있어 극성용매를 사용하여 용출할 경우 비극성이 강한 물질일수록 천천히 빠져나오지만 불소-18 음이온과 같이 극성이 강한 물질일수록 용매를

따라 빨리 용출된다[39]. 각 시료성분이 칼럼을 통과하여 검출기에서 검출되어 크로마토그램에 피크가 나타나는 시간을 머무름 시간(retention time)이라 하는데, 검액의 머무름 시간을 표준물질의 머무름 시간과 비교하여 정성분석을 할 수 있다[18]. 정량분석은 TLC와 동일하게 각 성분들의 머무름 시간에 해당하는 피크면적의 총합에서 목적하는 표지화합물의 머무름 시간에 해당하는 피크면적 값으로 나눈 비의 백분율(%)을 구하여 산출한다.

#### (2) 이핵종

대한민국약전 통칙에서 이핵종은 목적하는 방사성 핵종 이외의 다른 방사성 핵종으로 정의하고 있다. 이핵종 시험(radionuclidic purity test)은 확인시험의 감마선측정법과 동일하다. PET용 방사성의약품을 감마선스펙트로미터로 측정 시 511 KeV 이외의 에너지 영역에서 피크가 나타나지 않을 경우 적합으로 판정한다[18, 40]. 다만, 감마선스펙트럼에서 전자쌍의 정지질량 에너지에 해당되는 1022 KeV의 에너지영역에서 피크가 검출될 수 있으며, 이 경우 적합으로 판정한다.

#### (3) 화학적이물

의약품제조에 사용된 시약, 용매 등은 정제과정에서 대부분 제거되지만 미량의 화학적이물이 완제 방사성의약품에 포함될 수 있기 때문에 불순물의 허용기준을 설정하고 화학적 순도시험(chemical purity test)을 실시하여 잔존여부를 확인해야 한다. 불소-18은 의료용가속기에서 가속화된 양성자와 목속에 존재하는 산소-18간의  $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$  핵반응으로 생성된다[41]. 생산 직후 불소-18 음이온은 물 분자에 수화되어 반응성이 떨어지므로 물층에서 유기용매 층으로 상간 이동시켜 친핵성치환반응의 효율성을 증가시키기 위해 상이동 촉매(phase transfer catalyst)를 사용한다. 불소-18 표지 방사성의약품의 제조에 많이 사용하는 상이동 촉매는 크립토폭스(Kryptofix<sup>®</sup> 222)와 tetrabutylammonium hydrogen carbonate가 있다[42]. 미국 식품의약품청은 완제 방사성의약품 내 크립토폭스의 잔류 허용기준을 50  $\mu\text{g}/\text{mL}$  미만으로 규정하고 있고, 유럽약전은 tetrabutylammonium의 잔류허용기준을 2.6 mg/V (V는 투여 가능한 최대 부피) 이하로 규정하고 있다[43, 44]. 완제 방사성의약품 내 상이동 촉매의 잔류허용기준 적합 여부는 TLC로 검증한다. 시험방법은 농도를 알고 있는 표준액과 검액을 실리카겔이 도포된 박층판에 점적 후 전개용매로 전개한 다음 박층판을 요오드가 들어있는 전개조에 넣고 일정시간 방치하여 발색한다[45]. 발색 후 육안으로 관찰하였을 때 검액에서 발색된 반점의 진하기는 표준액에서 발색된 반점보다 진하지 않을 경우 잔류허용기준보다 낮은 농도로 판정한다.

#### 4) 잔류용매시험

진단용 방사성의약품의 제조 및 분리·정제 공정에는 아세트 니트릴, 디메틸설폭사이드, 에탄올 등의 유기용매가 사용되기 때문에 포장이 완료된 완제 방사성의약품 내 잔류할 수 있는 용매의 확인이 필요하다[21, 46]. 잔류용매(residual solvents)의 허용한도는 식품의약품안전처의 「의약품 잔류용매 기준 가이드라인」에 따라 제한농도 이하로 존재해야 한다. 가이드라인에 따르면 잔류용매는 인체에 미칠 수 있는 위험도에 따라 세 가지로 분류되는데, 분류 1은 사용을 금지해야 할 용매, 분류 2는 잔류량을 규제해야 할 용매, 분류 3은 저독성 용매로 정의하였다. 아세트니트릴은 분류 2에 속하는 용매로 제한농도가 410 ppm이고, 아세톤 및 디메틸설폭사이드는 분류 3의 용매로 제한농도는 5,000 ppm이다. 잔류용매시험은 「대한약전의 일반시험법」 중 기체크로마토그래프법으로 시험하며, 내부표준물질을 사용하여 작성된 검량선으로부터 용매의 농도를 측정하는 내부표준법에 따라 정량하였을 때 제한농도 이하로 검출될 경우 적합한 것으로 판정한다.

#### 5) 수소이온농도지수(pH)

대부분의 방사성의약품은 정맥 내 직접 투여되기 때문에 완제 방사성의약품의 pH는 혈액에 가까운 pH가 가장 이상적이다[37]. pH는 「대한약전의 일반시험법」의 pH 측정법에 따라 유리전극으로 된 pH 측정기를 사용하여 시험한다. pH 측정 전 산성, 중성, 알칼리성의 표준액으로 pH 측정기를 교정 후 사용해야 하며, 유리전극과 검액의 온도가 다를 경우 비평형적 pH값이 측정될 수 있으므로 검액은 유리전극과 동일한 온도조건에서 측정한다. 방사성의약품의 pH 기준은 적용품목에 따라 다르므로 의약품각조에서 규정하는 pH 기준에 따른다. [<sup>18</sup>F]FDG는 pH 측정기로 측정하였을 때 pH 4.5~8.5의 범위에 포함될 경우 적합으로 판정한다.

#### 6) 불용성이물시험

방사성의약품의 불용성이물시험(foreign insoluble matter test)은 「대한약전의 일반시험법」의 불용성이물시험법에 따라 약 1000릭스의 조도가 제공되는 흰색광원 바로아래에서 육안으로 관찰하였을 때 불용성이물이 없을 경우 적합으로 판정한다. 단, 수정체는 방사선에 가장 민감한 부위이므로 불용성이물 시험 시 주의해야 하며, 방사선피폭을 줄이기 위해 차폐된 공간에서 시행한다.

#### 7) 정량법

대한민국약전 통칙에 기술된 정량법은 의약품의 조성, 함유 단위 및 성분의 함량 등을 측정하는 시험이다. 방사성의약품 함량(strength)은 완제의약품으로부터 방출되는 방사능을 포장 용기 내 부피로 나누어 산출하며, 단위는 MBq/mL (mCi/mL)을 사용한다. 다만, 방사성의약품은 물리적 특성 상 시간이 경과함에 따라 방사능이 감소하므로 함량은 농도범위로 설정한다. 정량법에는 방사성의약품의 비방사능(specific activity) 혹은 몰방사능(molar activity)을 산출하는 시험도 포함되어 있다. 비방사능이란 화합물 1그램 질량이 가지는 방사능량으로 정의하며, 단위는 MBq/μg (mCi/μg)를 사용한다. 몰방사능은 분자량을 알고 있는 화합물의 1몰 질량이 가지는 방사능량이며, 단위는 GBq/μmol (Ci/μmol)를 사용한다[47]. 몰방사능은 방사성의약품의 화학적 성질을 나타내는 척도로 사용되는데, 수용체(receptor)나 운반체(transporter)와 같이 체내 밀도가 낮은 단백질의 농도를 측정하기 위한 방사성의약품이나 독성이 강한 물질을 원료로 제조된 방사성의약품은 높은 몰방사능이 요구되므로 방사성의약품 제조 후 몰방사능을 산출하여 허용한도 이내임을 확인해야 한다[48]. 몰방사능은 방사성 표지화합물의 단위 부피당 방사능농도를 구한 후, 이를 HPLC를 사용하여 목적하는 표지화합물의 머무름 시간에 해당하는 UV 피크 면적을 내부 표준법을 적용하여 산정한 시료성분의 농도로 나누어 산출한다[18].

### 결론

방사성의약품은 방사성동위원소를 원료로 사용하여 제조된 의약품이기 때문에 약사법과 원자력안전법의 규정을 동시에 따라야 한다[49]. 방사성의약품의 제조가 일반의약품 제조와 다른 점은 모든 공정이 방사선피폭을 고려해야 한다는 점이다. 방사선안전관리에 관한 시행세칙에 따라 방사선작업종사자의 피폭 선량은 연간 50 mSv 및 5년간 누적선량이 100 mSv를 초과하지 않도록 규정하고 있다. 만약 선량한도를 초과하여 방사선에 피폭될 경우 판독특이자로 분류되어 방사선관리구역의 출입을 제한하거나 방사선에 노출되는 업무를 수행할 수 없도록 조치된다. 외부 방사선피폭을 줄일 수 있는 가장 기본적인 방사선방호 원칙은 시간, 거리, 차폐이다. 방사성의약품 제조 시 높은 방사능농도의 방사성동위원소를 사용하기 때문에 방사선을 차폐할 수 있는 납이나 텅스텐으로 제작된 특수설비인 핫셀(hot-cell) 내에서 제조공정이 이루어지며, 의약품 합성 시 자동합성장치를 사용한다[50]. 하지만 품질관리 시험은 작업자가 수작업으로

수행해야 하기 때문에 방사선에 직접적으로 노출되므로 작업시간을 줄이도록 노력해야 하며, 방사성물질에 오염되지 않게 작업 시 각별한 주의를 기울여야 한다. 품질관리시험이 실패하여 재시험 할 경우 방사선에 노출되는 시간이 길어져 피폭량이 증가되므로 품질관리에 사용되는 장비들은 주기적으로 검·교정을 실시하고 사용 전 정상적 가동을 확인해야 하며, 작업자는 실수에 대한 대비책을 미리 마련해야 한다.

일반의약품 제조와 또 다른 차이점은 진단용 방사성의약품은 물리적 반감기가 짧기 때문에 제조공정 및 품질관리 시험에 소요되는 시간이 짧아야 한다. 진단용 방사성의약품 중 가장 많이 사용되는 테크네튬-99m 표지 SPECT용 방사성의약품의 유효기간은 12시간이고, 불소-18 표지 PET용 방사성의약품은 8시간이다. 품질관리 시험항목 중 무균시험은 검액 접종부터 검사 결과의 합격여부를 판정하기까지 14일이 소요되는데, 무균시험의 검사시간이 진단용 방사성의약품의 유효기간보다 길기 때문에 대한민국약전에는 반감기가 240시간 이내인 방사성동위원소를 사용하여 제조된 방사성의약품은 무균시험 완료 전에 출하여 환자에 사용될 수 있도록 규정되어 있다. 특히, 완제의약품은 환자에게 사용되기 전에 무균성이 보증되어야 하는데, 무균시험은 소요되는 시간이 길기 때문에 여과막 완전성 시험을 실시하여 완제의약품의 멸균공정이 완전하였음을 증명함으로써 간접적으로 무균성을 입증할 수 있다. 비록 의약품각조에는

여과막 완전성 시험이 필수검사항목으로 기술되어 있지 않지만 방사성의약품의 품질관리 시험항목으로 설정하여 시험을 실시하는 것을 권장한다. 무균시험 외에 검사시간이 가장 많이 소요되는 시험은 엔토크신 시험으로 카트리지를 사용하여 비색법으로 검사 시 20분이 소요되며 겔화법으로 검사 시 1시간이 소요된다. 이에 무균시험을 제외한 나머지 품질관리시험을 엔토크신 검사 소요시간 이내에 모두 완료하는 것이 가장 이상적이다 (Table 1).

본 논문은 진단용 방사성의약품의 품질관리 기준 및 시험법을 기술하여 방사성의약품 품질관리에 대한 정확한 이해를 돕고자 하였다. PIC/S가입 이후 방사성의약품 GMP가 의무화됨에 따라 이제 방사성의약품의 품질관리는 선택이 아니라 필수가 되었다. 아직 국내에는 방사성의약품의 제조 및 품질관리를 전문적으로 교육하고 관련인력을 양성하는 시스템이 갖춰져 있지 않으며, 미국약전이나 유럽약전에 비해 대한민국약전의 방사성의약품 관련 규정 및 일반시험법 내용의 세밀함이 부족한 점은 추후 개선해야 할 것으로 사료된다. 새로운 방사성의약품들이 지속적으로 개발되고 있고, 다양한 질환의 진단 및 치료에 적용되고 있어 방사성의약품의 사용은 더 증가할 것으로 사료된다. 이에 의료기관, 공공기관 및 기업체 등에서 방사성의약품 분야의 업무에 종사하는 자들의 관심과 노력을 기울여 좀 더 체계화되고 개선된 방사성의약품 GMP 시스템을 구축하는 것이 필요하다

**Table 1.** Quality control tests and release criteria of radiopharmaceuticals

Test	Method	Acceptance criteria
Sterility	Tryptic soy broth at 20~25°C Fluid thioglycolate medium at 30~35°C	No growth observed after 14 days
Bacterial endotoxin	Limulus amoebocyte lysate test	175 EU/V <sub>max</sub>
Membrane filter integrity	Bubble point test	Manufacturer's recommendations
Appearance	Visual inspection	Clear and colorless
Identity	TLC	R <sub>f</sub> of reference standard
Radionuclidic identity	Half-life	F-18: 105~115 min
Radiochemical purity	Gamma spectroscopy	511 keV ≥99.9%
Radionuclidic purity	TLC or HPLC	KP, USP, EP
Chemical purity	Gamma spectroscopy	Photon energy of 511 keV or 1022 KeV
Residual solvents	GC	Kryptofix <sup>®</sup> 222 <50 µg/mL
		Tetrabutylammonium ≤2.6 mg/V <sub>max</sub>
		Acetonitrile: ≤4.1 mg/V <sub>max</sub>
		Acetone: ≤50 mg/V <sub>max</sub>
		DMSO: ≤50 mg/V <sub>max</sub>
pH	pH meter	EtOH: ≤10% v/v
Foreign insoluble matter	Visual inspection	KP, USP, EP
Strength	Dose calibrator, balance	KP, USP, EP
Molar activity	HPLC	KP, USP, EP

Abbreviations: EU, entotoxin units; V<sub>max</sub>, maximum recommended volume in millilitres; TLC, thin-layer chromatography; R<sub>f</sub>, retention factor; HPLC, high performance liquid chromatography; KP, Korean Pharmacopoeia; USP, United States Pharmacopoeia; EP, European Pharmacopoeia; GC, Gas chromatography.



것으로 생각된다.

## 요약

방사성의약품은 방사선을 방출하는 방사성동위원소를 의약품에 표지하여 진단 및 치료 목적으로 사용하는 의약품이다. 방사성의약품은 제조 및 품질관리기준을 준수하여 제조해야 하며, 환자에게 투여되기 전 품질관리시험을 실시하여 안전성을 입증해야 한다. 방사성의약품의 품질관리는 시험의 특성에 따라 생물학적 시험과 물리화학적 시험으로 분류할 수 있다. 생물학적 시험에는 무균시험, 엔도톡신시험, 여과막 완전성 시험이 있으며, 물리화학적 시험에는 정상, 확인시험, 방사화학적 순도시험, 이핵종 시험, 화학적 순도시험, 잔류용매 시험, pH, 불용성이물 시험, 함량 등이 있다. 주사제의 형태로 제조되는 방사성의약품은 무균상태이어야 하므로 제조 후 무균시험 및 여과막 완전성 시험을 수행하여 완제의약품의 무균성을 입증하며, 원자재 및 제조과정에서 혼입될 수 있는 발열성 물질은 환자의 생명에 위험을 줄 수 있으므로 엔도톡신시험을 실시하여 발열물질의 오염 여부를 확인한다. 방사성의약품은 화학적 합성에 의해 제조되기 때문에 완제의약품 내 부산물 및 불순물의 혼입 여부를 평가해야 한다. 제조된 방사성의약품의 정상 및 불용성이물을 육안으로 확인하며, 완제의약품 내 잔류할 수 있는 부산물 및 유기용매 등은 환자에게 유해할 수 있으므로 화학적순도, 잔류용매 및 pH를 평가한다. 그리고 방사성의약품으로부터 방출되는 방사선을 이용하여 반감기, 방사화학적 순도, 이핵종, 함량 등을 평가하여 목적하는 방사성동위원소가 기준에 적합하게 의약품에 표지되었는지를 확인한다. 특히, 방사성의약품은 일반의약품과 다르게 방사선 피폭의 위험성이 항상 존재하기 때문에 품질관리 시 검사시간을 줄이도록 노력해야 하며, 방사성물질에 오염되지 않게 주의를 기울여야 한다.

**Acknowledgements:** None

**Conflict of interest:** None

**Author's information (Position):** Park JY, M.T.

## REFERENCES

1. Tewson TJ, Krohn KA. PET radiopharmaceuticals: state-of-the-art and future prospects. *Semin Nucl Med.* 1998;28:221-234. [https://doi.org/10.1016/s0001-2998\(98\)80028-7](https://doi.org/10.1016/s0001-2998(98)80028-7)
2. Saha GB. Diagnostic uses of radiopharmaceuticals in nuclear medicine. In: Saha GB, editor. *Fundamentals of nuclear pharmacy.* New York, NY: Springer; 1998. p238-319.
3. Koh CS. *Nuclear Medicine.* 3rd ed. Seoul: Korea Medical Book; 2008. p7-11.
4. Lau J, Rousseau E, Kwon D, Lin KS, Bénard F, Chen X. Insight into the development of PET radiopharmaceuticals for oncology. *Cancers (Basel).* 2020;12:1312. <https://doi.org/10.3390/cancers12051312>
5. Lammertsma AA. PET/SPECT: functional imaging beyond flow. *Vision Res.* 2001;41:1277-1281. [https://doi.org/10.1016/s0042-6989\(00\)00262-5](https://doi.org/10.1016/s0042-6989(00)00262-5)
6. Blankenberg FG, Strauss HW. Nuclear medicine applications in molecular imaging. *J Magn Reson Imaging.* 2002;16:352-361. <https://doi.org/10.1002/jmri.10171>
7. Alsharif S, Alanazi M, Alharthi F, Qandil D, Qushawy M. Review about radiopharmaceuticals: preparation, radioactivity, and applications. *Int J App Pharm.* 2020;12:8-15. <https://doi.org/10.22159/ijap.2020v12i3.37150>
8. Vallabhajosula S. Radioactivity. In: Vallabhajosula S, editor. *Molecular imaging.* Berlin, Heidelberg: Springer; 2009. p35-44.
9. Lee BQ, Kibédi T, Stuchbery AE, Robertson KA. Atomic radiations in the decay of medical radioisotopes: a physics perspective. *Comput Math Methods Med.* 2012;2012:651475. <https://doi.org/10.1155/2012/651475>
10. Maulany GJ, Manggau FX, Jayadi J, Waremra RS, Fenanlampir CA. Radiation detection of alfa, beta, and gamma rays with geiger muller detector. *Int J Mech Eng Technol.* 2018;9:21-27.
11. Kassis AI. Therapeutic radionuclides: biophysical and radiobiologic principles. *Semin Nucl Med.* 2008;38:358-366. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2008.05.002>
12. Berry CR, Garg P. Perspectives in molecular imaging through translational research, human medicine, and veterinary medicine. *Semin Nucl Med.* 2014;44:66-75. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2013.10.002>
13. Payolla FB, Massabni AC, Orvig C. Radiopharmaceuticals for diagnosis in nuclear medicine: a short review. *Eclética Química Journal.* 44:11-19. <https://doi.org/10.26850/1678-4618eqj.v44.3.2019.p11-19>
14. Baldrick P. Nonclinical safety testing of imaging agents, contrast agents and radiopharmaceuticals. *J Appl Toxicol.* 2021;41:95-104. <https://doi.org/10.1002/jat.4054>
15. Stelmach HA, Quinn JL III. Radiopharmaceutical quality control. *Semin Nucl Med.* 1974;4:295-303. [https://doi.org/10.1016/s0001-2998\(74\)80016-4](https://doi.org/10.1016/s0001-2998(74)80016-4)
16. Woldring MG. Radiopharmaceuticals and good radiopharmacy practice. *Pharmaceutisch weekblad.* 1981;3:1285-1301. <https://doi.org/10.1007/BF02193377>
17. Hung JC. Quality control in nuclear pharmacy. In: Kowalsky R, editor. *Radiopharmaceuticals in nuclear pharmacy and nuclear medicine,* 2nd ed. Washington, DC: American Pharmacists Association; 2004. p399-450.
18. International Atomic Energy Agency. Quality control in the production of radiopharmaceuticals. Technical report. Vienna: International Atomic Energy Agency; 2018 Oct. p1-150. IAEA-TECDOC-1856.
19. United States Pharmacopeia. USP<71>Sterility tests. In: 2018 United States Pharmacopeia and National Formulary. United States Pharmacopeia 41-National Formulary 36. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention; 2018. p5984-5991.

20. England MR, Stock F, GeboJET, Frank KM, Lau AF. Comprehensive evaluation of compendial USP<71>, BacT/Alert Dual-T, and Bactec FX for detection of product sterility testing contaminants. *J Clin Microbiol.* 2019;57:e01548-18. <https://doi.org/10.1128/JCM.01548-18>
21. United States Pharmacopeia. USP<823>positron emission tomography drugs for compounding, investigational, and research uses. In: 2012 United States Pharmacopeia and national formulary. United States Pharmacopeia 35-national formulary 30. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention; 2012. p398-406.
22. United States Pharmacopeia. USP<85>bacterial endotoxins test. In: 2012 United States Pharmacopeia and national formulary. United States Pharmacopeia 35-national formulary 30. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention; 2012. p5625-5629.
23. Freudenberg MA, Galanos C. Bacterial lipopolysaccharides: structure, metabolism and mechanisms of action. *Int Rev Immunol.* 1990;6:207-221. <https://doi.org/10.3109/08830189009056632>
24. Danner RL, Elin R, Hosseini J, Wesley R, Reilly J, Parillo J. Endotoxemia in human septic shock. *Chest.* 1991;99:169-175. <https://doi.org/10.1378/chest.99.1.169>
25. Wachtel RE, Tsuji K. Comparison of limulus amebocyte lysates and correlation with the United States Pharmacopeial pyrogen test. *Appl Environ Microbiol.* 1977;33:1265-1269. <https://doi.org/10.1128/AEM.33.6.1265-1269.1977>
26. Samlet S, Shedage K, Jain P, Jay Singh JB, Bahadur B, Kumar M, et al. Attributes of bacterial endotoxin test (bet) and its comparison with rabbit pyrogen test. *Int J Adv Res.* 2019;7:850-857. <http://dx.doi.org/10.21474/IJAR01/9106>
27. Iwanaga S. Biochemical principle of limulus test for detecting bacterial endotoxins. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2007;83:110-119. <https://doi.org/10.2183/pjab.83.110>
28. Iwanaga S, Morita T, Harada T, Nakamura S, Niwa M, Takada K, et al. Chromogenic substrates for horseshoe crab clotting enzyme. Its application for the assay of bacterial endotoxins. *Haemostasis.* 1978;7:183-188. <https://doi.org/10.1159/000214260>
29. Koh CS. *Nuclear Medicine.* 3rd ed. Seoul: Korea Medical Book; 2008. p171-195.
30. Saha GB. Synthesis of PET radiopharmaceuticals. In: Saha GB, editor. *Basics of PET imaging physics, chemistry, and regulations.* New York, NY: Springer; 2004. p111-124.
31. Hayashi K, Douhara K, Kashino G. Evaluation of the bubble point test of a 0.22- $\mu$ m membrane filter used for the sterilizing filtration of PET radiopharmaceuticals. *Ann Nucl Med.* 2014;28:586-592. <https://doi.org/10.1007/s12149-014-0830-0>
32. Jornitz MW. Integrity testing. In: Jornitz MW, editor. *Sterile filtration. advances in biochemical engineering, vol 98.* Berlin, Heidelberg: Springer; 2006. p143-180.
33. Belanger AP, Byrne JF, Paolino JM, DeGrado TR. Use of pressure-hold test for sterilizing filter membrane integrity in radiopharmaceutical manufacturing. *Nucl Med Biol.* <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2009.07.008>
34. Wells RG. Instrumentation in molecular imaging. *J Nucl Cardiol.* 2016;23:1343-1347. <https://doi.org/10.1007/s12350-016-0498-z>
35. Decristoforo C, Zolle I, Rakiás F, Imre J, Jánoki G, Hesselwood SR. Quality control methods of  $^{99m}$ Tc pharmaceuticals. In: Zolle I, editor. *Technetium-99m Pharmaceuticals.* Berlin, Heidelberg: Springer; 2007. p123-150.
36. Moerlein SM. Radiopharmaceuticals for positron emission tomography. In: Kowalsky R, editor. *Radiopharmaceuticals in nuclear pharmacy and nuclear medicine.* 2nd ed. Washington, DC: American Pharmacists Association; 2004. p337-379.
37. Vallabhajosula S. Quality control of PET radiopharmaceuticals. In: Vallabhajosula S, editor. *Molecular imaging.* Berlin, Heidelberg: Springer; 2009. p197-204.
38. Reuhs BL, Rounds MA. High-performance liquid chromatography. In: Nielsen SS, editor. *Food analysis.* Boston, MA: Springer; 2010. p499-512.
39. Molavipordanjani S, Tolmachev V, Hosseinimehr SJ. Basic and practical concepts of radiopharmaceutical purification methods. *Drug Discov Today.* 2019;24:315-324. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2018.09.018>
40. Shukla J, Vatsa R, Garg N, Bhusari P, Watts A, Mittal BR. Quality control of positron emission tomography radiopharmaceuticals: An institutional experience. *Indian J Nucl Med.* 2013;28:200-206. <https://doi.org/10.4103/0972-3919.121963>
41. Cole EL, Stewart MN, Littich R, Hoareau R, Scott PJ. Radiosyntheses using fluorine-18: the art and science of late stage fluorination. *Curr Top Med Chem.* 2014;14:875-900. <https://doi.org/10.2174/1568026614666140202205035>
42. Blevins DW, Rigney GH, Fang MY, Akula MR, Osborne DR. Novel methods for the quantification of toxic, residual phase transfer catalyst in fluorine-18 labeled radiotracers. *Nucl Med Biol.* 2019;74-75:41-48. <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2019.07.008>
43. Ma Y, Huang BX, Channing MA, Eckelman WC. Quantification of Kryptofix 2.2.2 in 2-[(18)F]FDG and other radiopharmaceuticals by LC/MS/MS. *Nucl Med Biol.* 2002;29:125-129. [https://doi.org/10.1016/s0969-8051\(01\)00269-4](https://doi.org/10.1016/s0969-8051(01)00269-4)
44. Halvorsen NE, Kvervenes OH. A fast and simple method for the determination of TBA in 18F-labeled radiopharmaceuticals. *Pharmaceuticals (Basel).* 2020;13:27. <https://doi.org/10.3390/ph13020027>
45. Kuntzsch M, Lamparter D, Brüggener N, Müller M, Kienzle GJ, Reischl G. Development and successful validation of simple and fast TLC spot tests for determination of Kryptofix<sup>®</sup> 2.2.2 and tetrabutylammonium in 18F-labeled radiopharmaceuticals. *Pharmaceuticals (Basel).* 2014;7:621-633. <https://doi.org/10.3390/ph7050621>
46. Klok RP, Windhorst AD. Residual solvent analysis by gas chromatography in radiopharmaceutical formulations containing up to 12% ethanol. *Nucl Med Biol.* 2006;33:935-938. <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2006.07.003>
47. Coenen HH, Gee AD, Adam M, Antoni G, Cutler CS, Fujibayashi Y, et al. Consensus nomenclature rules for radiopharmaceutical chemistry - Setting the record straight. *Nucl Med Biol.* 2017;55:v-xi. <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2017.09.004>
48. Choe YS. Molar activity of radiopharmaceuticals. *J Radiopharm Mol Probes.* 2018;4:22-25. <https://doi.org/10.22643/JRMP.2018.4.1.22>
49. Koh CS. *Nuclear Medicine.* 3rd ed. Seoul: Korea Medical Book; 2008. p128-170.
50. International Atomic Energy Agency. Radioisotope handling facilities and automation of radioisotope production. Technical report. Vienna: International Atomic Energy Agency; 2004 Oct. p1-65. IAEA-TECDOC-1430.