

Suggestion for Good Manufacturing Practice of Radiopharmaceuticals

Byungchul Shin*, Sangbock Lee**

Nuclear Training & Education Center, Korea Atomic Energy Research Institute,
Dept. of Radiology Nambu University***

우수방사성의약품 제조관리를 위한 제언

신병철*, 이상복**

한국원자력연구원 원자력교육센터*, 남부대학교 방사선학과**

Abstract

This study suggests considerations for legislation of radiopharmaceutical manufacturing practice according as the Korea Pharmaceutical Affairs Act and guidelines on foreign radiopharmaceutical manufacturing practice. Pharmaceuticals should be verified safety, effectiveness, and uniformity. Therefore, it is expected that the efficiency of the administration of radiopharmaceuticals increase and nation's health promote if rational manufacturing management to consider of radiopharmaceutical properties is legislated.

Keyword: Pharmaceutical Affairs Act, radiopharmaceutical, manufacturing practice, uniformity.

요약

우리나라 약사법과 외국의 방사성의약품 제조관리기준 가이드라인을 참고하여 방사성의약품 제조관리기준 제정 시 고려해야할 사항들에 대해 의견을 제시하였다.

의약품은 안전성, 유효성과 더불어 제품의 균일성이 검증되어야 한다. 따라서 방사성의약품의 특성을 충분히 고려한 합리적인 제조관리기준을 제정하면 방사성의약품 관리의 효율성을 증대시키고 국민건강 증진에 기여할 수 있을 것으로 기대된다.

중심단어: 약사법, 방사성의약품, 제조관리기준, 균일성

I. 서론

PET용 방사성의약품 평가 가이드라인에서는 "방사성의약품"을 방사성동위원소를 함유하여 제조된(환자 투여 시 동위원소를 표지하여 사용하는 cold vial을 포함한다) 질병의 진단, 치료 등의 목적으로 사용되는 의약품(체외진단용 방사성의약품을 포함한다)으로 정의

하고 있는데 체내에 투여되는 방사성의약품은 환자의 건강에 직접적인 위해를 줄 수 있으므로 제조관리를 엄격하게 할 필요가 있다^[1].

방사성의약품은 주성분의 질량이 통상적으로 나노그램에서 마이크로그램의 범위에 속하여 화학적인 독성이나 약리학적 부작용은 미약하나, 방사성의약품의 제조와 공급에는 위험요소가 잠재되어 있다. 위험의

수준은 방사선의 종류, 방사선 에너지 및 방사성동위원소의 반감기에 따라 다르며 교차오염과 방사성 폐기물 처리에 특별히 주의해야 한다. 일부 방사성핵종은 사용가능기간이 짧기 때문에 품질관리시험을 완전히 마치기 전에 출하되기도 하므로 담당직원과 제조관리자의 책임범위와 품질보증 체계에 대한 지속적인 평가를 포함하여 전체 출하 과정을 정확하고 자세하게 서술해 놓는 것이 필수적이다^[2]. 우수 의약품 제조관리기준(GMP, good manufacturing practice)은 품질이 보장된 우수한 의약품을 제조. 공급하기 위하여 제조소의 구조설비(Hard ware)를 비롯하여 의약품의 원료, 자재 등의 구입으로부터 제조, 포장 등 모든 공정관리와 출하에 이르기까지 제조 및 품질관리 전반에 걸쳐 지켜야 할 사항을 규정(Soft ware)한 기준이다^[3]. 우리나라는 1994년부터 완제의약품에 대한 GMP를 적용하여 그 수준을 지속적으로 높여왔다. 현재 약사법 제31조(제조업 허가 등) 제1항과 의약품 등의 안전에 관한 규칙 제48조(제조업자 등의 준수사항) 제9항에 따라 의약품 제조업자는 대통령령으로 정하는 시설기준에 따라 필요한 시설을 갖추고 총리령으로 정하는 바에 따라 식품의약품안전처장의 허가를 받아야 하며 의약품 제조 및 품질관리기준을 준수하도록 되어 있으나 방사성의약품은 제외되어 있어 방사성의약품 고유의 제조환경 등을 반영한 별도의 제조관리기준 제정이 필요하다.

2013년 국무총리실 소속으로 승격된 식품의약품안전처에서는 의약품심사상호협력기구(PIC/S) 가입과 GMP기준의 국제조화 관점에서 방사성의약품 GMP기준을 신설하기로 하고 7월에 민관협의체를 구성하여 올해 말까지 정비(안)을 만들어 내년 상반기에 적용할 방침이라고 한다^[4]. 원칙적으로 방사성의약품GMP는 약사법령상의 완제의약품 GMP를 준수해야 하므로 PIC/S 규정 Annex 3(방사성의약품 GMP)등 외국규정과 약사법 관련 국내 규정을 참조하여 초안을 마련할 필요가 있다. 제안자는 한국원자력연구소에서 방사성의약품 제조관리자로 17년간 관련 업무를 하였고 ⁹⁹Mo-^{99m}Tc 방사성발생기 생산시설을 방사선 안전관리 기준을 만족하는 연구시설 내에 GMP기준에 준하여 설치한^[5] 경험이 있어 방사성의약품의 제조공정에 대한 개론과 우리나라 약사법령, Guidance PET

Drugs-CGMP, EU Guidelines to GMP Annex 3 Manufacture of Radiopharmaceuticals을 참조하여 우리나라의 방사성의약품 제조관리기준 제정 시 고려해야 할 사항에 대해 의견을 제시하고자 한다^{[6]-[8]}.

II. 방사성의약품의 제조

일부 방사성의약품은 짧은 반감기로 인하여 품질시험이 완료되기 전에 투여할 필요가 있기 때문에 방사성의약품은 품질보증체계의 효율성이 특히 중요하다. 따라서 담당직원의 책임소재를 명확하고 상세하게 기술해 놓는 등 고유한 특성을 제도적으로 반영한 관리기준이 필요하다.

PIC/S에 규정된 방사성의약품 제조관리기준은 양전자방출단층촬영(PET)용 방사성의약품 외에도 방사성의약품 생산에 사용되는 표지용 전구물질, 방사성핵종 발생기와 원자로 및 사이클로트론을 이용한 방사성의약품의 제조과정에 모두 적용된다^[8].

1. 방사성의약품의 제조공정

물질의 기본단위인 원자는 원자핵과 전자로 구성되어 있고 원자핵은 양성자와 중성자로 나눌 수 있다. 양성자수를 원자번호라고 하며 중성자수와 양성자수를 합하여 원자의 질량을 나타낸다. 원자핵의 종류를 핵종(nuclide)이라고 하는데 핵종의 구별은 핵의 구성요소인 양성자와 중성자의 수에 따라 결정된다. 양성자수가 같고 중성자수가 다른 핵종을 동위원소라고 하는데 화학적 성질은 같으나 물리적 성질은 다르다.

원자로나 사이클로트론을 이용하여 안정한 동위원소의 원자핵에 인위적으로 중성자나 양성자를 넣어주면 중성자 또는 양성자 중 어느 한 쪽이 너무 많아 균형이 맞지 않는 상태가 되어 방사선을 방출하는 방사성동위원소가 만들어진다^[6].

연구용원자로는 중성자를 우라늄-235와 같은 핵연료에 쪼이면 핵분열을 일으키면서 중성자와 에너지를 방출하고 이 때 생성된 중성자에 의하여 다른 원자핵이 분열하여 연쇄적인 핵반응이 일어나도록 하는 시설이다. 화학물질을 알루미늄 등 조사용기에 넣은 표적을 만들어 원자로 내부에 있는 조사공에 넣고 핵반

응을 일으키도록 중성자를 쪼이면 방사성물질이 생성되는데 이 생성된 방사성물질을 납 차폐체에 넣어 핫셀로 운반하여 화학처리를 하고 소량씩 유리마이알에 분배한 후 작은 납용기에 넣어 최종제품을 만든다.

요오드-130, 탄소-13, 인-31, 몰리브덴-98, 홀름-165, 레늄-185 등을 연구용원자로 속에 넣어 중성자를 쪼이면 요오드-131, 탄소-14, 인-32, 몰리브덴-99, 홀름-166, 레늄-186 등이 만들어지는데 중성자조사에 의해서 생성된 핵종은 β , γ 선을 방출하는 중성자 과다핵종이 주종을 이룬다. 원자로에서 발생하는 중성자를 사용한 방사성동위원소 생산은 생산가격이 낮고 표적 양 조절이 쉬워 대량생산이 용이하므로 대부분의 방사성동위원소가 이 방법으로 생산된다. 물론 원자로에서는 이보다 훨씬 복잡한 방법으로 다양한 방사성동위원소를 만들 수 있다.

가속기에서 생산되는 하전입자를 표적에 조사하여 방사성핵종을 생산하는 방법은 생성핵종이 다양하고 원자로 핵종과 상호보완 관계에 있으나 입자속의 제한, 표적제작, 입자조사 기술상의 문제점으로 대량생산이 어려워 상대적으로 가격이 비싸다. 하전입자 조사에 의해서 생성된 방사성핵종은 β^+ , γ 선을 방출하는 양성자 과다핵종이 주종을 이루는데 요오드-123, 인듐-111, 탈륨-201 등은 감마선을 방출하고 불소-18, 탄소-11, 질소-13, 산소-15 등은 양전자를 방출한다. 양전자 방출 핵종은 주변의 음전자와 만나 최종적으로는 감마선을 방출하므로 진단을 위해 사용된다.

우라늄에 중성자를 쪼여 생긴 핵분열생성물에서도 방사성동위원소를 생산할 수 있다. 이 방법을 사용하면 핵분열생성물에 존재하는 다양한 방사성핵종을 한꺼번에 생산할 수 있지만 대량의 방사능물질을 취급해야 하고 기체상태의 핵종도 포함되어 있어서 고도의 분리기술과 고액의 설비투자 및 고준위방사성폐기물처리 기술이 확보되어야 한다. ^{99}Mo , ^{131}I , ^{147}Pm , ^{137}Cs , ^{133}Xe , ^{90}Y 등은 이 방법으로 대량 생산되고 있다.

원자로나 싸이클로트론은 고가이며 취급이 까다로워 설치가 제한적이므로 반감기가 짧은 방사성핵종을 얻기 위해 비교적 반감기가 긴 어미핵종을 어떤 물질에 흡착시켜 놓고 필요할 때 적절한 용매로 반감기가 짧은 딸핵종만 용출되도록 만든 장치를 방사성발생기(generator)라고 한다. 흔히 쓰이는 것으로는 ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 발생기, ^{81}Rb - $^{81\text{m}}\text{Kr}$ 발생기 등이 있다.

(generator)라고 한다. 흔히 쓰이는 것으로는 ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 발생기, ^{81}Rb - $^{81\text{m}}\text{Kr}$ 발생기 등이 있다.

원자로나 싸이클로트론을 이용하여 생산되는 핵반응공정은 주성분 제조의 첫 단계로 간주되어 PIC/S GMP가이드라인 Annex 3(방사성의약품 GMP)에서는 비 GMP대상으로 분류되어 있다. PET용 핵종생산의 경우와는 달리 SPECT 핵종은 표적제조, 핵반응을 위한 가속입자(중성자, 양성자) 조사조건, 핵반응 후 핵종분리정제를 위한 화학처리 공정에 의해 최종제품의 방사핵적 품질이 결정되므로 완제 방사성의약품 제조관리기준을 제정하여 시행한 후 충분한 검토를 거쳐 표지용 전구체를 포함한 원료방사성의약품 제조관리기준을 제정할 필요가 있다.

2. 방사성의약품 생산시설

GMP의 3요소는 인위적인 과오의 최소화, 오염 및 품질저하 방지, 품질보증체계의 확립이므로 제조조건에 맞게 구조·설비를 완비하고 합리적으로 배치하며 작업원을 잘 교육시키고 제품표준서, 제조관리기준서, 품질관리기준서, 제조위생관리기준서 등을 제정하여 기록하고 정비하여야 한다.

의약품 제조공정 중 오염을 방지하고 품질저하를 방지하며 작업원의 위생관리를 하기 위해서는 작업실에 공기조화장치를 설치하여 청정 공기를 공급하고 환기횟수와 공기압, 온/습도장치를 조절해야 한다.

제안자는 10년 전에 Mo-Tc 방사성발생기 제조시설 설계 시 방사선 관리구역의 부압 유지와 clean room의 청정도 유지를 동시에 고려하여 상대적인 부압조건과 양압 조건을 적용하고 중간에 완충 zone을 설정함으로써 서로 상충되는 기술 기준을 만족하여 Tc-99m 생산 시설 청정기준을 충족시킨 바 있다[Fig 1].

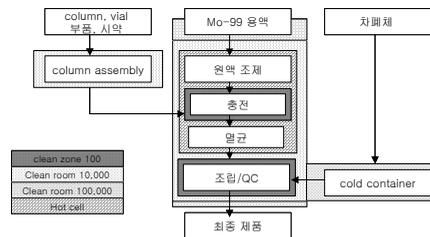


Fig. 1. Work flow diagram for Tc-99m generator production with clean class.

Table 1에 제시된 것과 같은 기준을 본 시설의 각 실에 적용하여 Fig. 2와 같이 설치하였다^[5].

Table 1. Cleanliness and Pressure

실 구분	용도	청정도 등급	압력 (mmAq)	환기회수 (회/Hr)
A	제균 및 포장	100,000	-3	10
B	제조 및 품질관리	10,000	-5 (-10)	20
C	제균 및 준비실	100,000	-3	10
D	갱의실	10,000	+5	20
E	탈의실	100,000	+3	10
핫셀 1	연구	10,000	-25	20
핫셀 2	원액 제조	10,000	-25	20
핫셀 3	충전	10,000 (100)	-25 (-22)	20
핫셀 4	멸균	10,000	-25	20

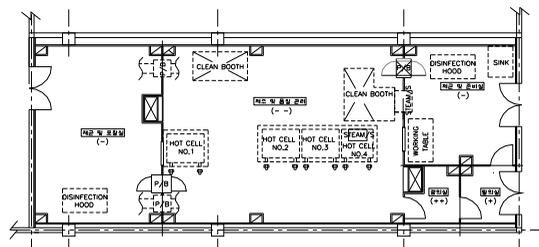


Fig. 2. Room lay-out in facility for Tc-99m generator production.

본 시설 내에서는 원료 및 시약, 부품 등의 물질 이동 경로와 작업자의 출입 경로가 서로 중복되지 않고 one-through 형태의 경로가 유지되도록 작업자, 방사성 물질, 멸균을 요하는 시약 및 부품, 멸균을 요하지 않는 약 및 부품으로 구분하여 이동 경로를 설정하였다.

작업자의 안전을 위해서는 의료용 방사성동위원소의 취급을 위한 납 차폐셀 및 차폐설계를 위한 방사선 기준용량을 정할 필요가 있다. Tc-99m generator의 국내 수요와 향후 수출을 고려하여 Tc-99m의 모 핵종이며, 원료물질인 Mo-99 용액을 기준으로 batch 당 100Ci

로 설정하였고, Mo-99의 반감기(66시간)를 고려하여 원료물질인 bulk Mo-99 용액을 취급하는 납 차폐셀은 벡터당 300 Ci로 설정하여 제조소에 설치하였다[Table 2].

Table 2. Radioactivity source-term for lead hotcell design

납차폐셀	명칭 및 용도	방사선원	
		Mo-99	Tc-99m (Equilibrium)
No. 1	Experiment Hot Cell [일반 실험 또는 분석]	100 Ci	80 Ci
No. 2	Conditioning Hot Cell [Bulk Solution으로부터 Stock Solution까지 제조]	300 Ci	240 Ci
No. 3	Dispensing Hot Cell [Stock Solution을 각 Column에 분배 및 충전]	100 Ci	80 Ci
No. 4	Sterilizing Hot Cell [분배된 Column의 멸균 및 loading]	100 Ci	80 Ci

방사성의약품은 제조 시 오염과 교차오염이 일어나지 않도록 보호되어야 하며 주변 환경과 작업자도 방사선으로부터 보호받아야 하므로 의약품 GMP에 명시된 4대 기준서에 방사선안전관리 관련항목을 포함하여 제정할 필요가 있다.

방사성의약품은 짧은 반감기로 인하여 일반적인 의약품과 같이 미리 생산하여 보관했다가 사용할 수 없고 품질실험이 완료되기 전에 투여할 필요가 있기 때문에 품질보증체계의 효율성이 매우 중요하다. 따라서 문제발생시 책임소재를 명확히 하기 위하여 전체 제조공정에 대해 제조 담당직원 및 제조관리 책임자와 품질실험 직원 및 품질관리 책임자의 책임소재를 명확하고 상세하게 기술해 놓은 관리 기준이 필요하다.

III. 방사성의약품 GMP 조직

방사성의약품 GMP 조직 관리를 위해서는 독립된 제조부와 품질관리 부서를 구성하고 각각의 책임자를 두어 겸직을 제한해야 한다.

의약품등의 안전에 관한 규칙 제42조(제조관리자 등) 제1항에는 약사법 제36조제1항에 따라 의약품등 제조업자는 제조소마다 인체에 직접 적용되는 의약품

의 경우 2명 이상의 제조관리자를 두어 제조와 품질관리를 구분하여 관리하도록 하고 있으나 방사성의약품의 경우에는 제조관리기준이 제정되지 않아 1명의 제조관리자만 있어 엄격한 관리가 이루어지지 않고 있다.

유럽의 경우 방사성의약품 제조관리도 일반의약품과 동일하게 제조부와 품질관리부를 독립적으로 운영하고 있으며^[8] 미국은 PET방사성의약품을 소량 생산하는 경우에는 자격을 갖춘 한사람이 제조와 품질관리를 모두 할 수 있도록 하고 있다. 그러나 제조책임자가 품질책임자를 겸하므로 이중점검을 할 수 없어 자기가 한 일을 다시 점검하는 자가점검을 하도록 되어있어 문제가 발생할 소지가 많으므로 1품목만을 하루에 2백지 이하로 소량 생산하는 경우로 제한하고 있다^[7]. 우리나라의 경우 PET 방사성의약품의 소비가 계속 증가하고 있어 하루 3백지 이상 생산하는 경우가 많고 FDG외에 다른 PET방사성의약품을 생산하는 업체들도 있으며 한국원자력연구원, 한국원자력의학원 등은 PET 방사성의약품 보다 반감기가 훨씬 긴 진단용과 치료용 방사성의약품들을 생산하고 있어 엄격한 품질관리가 필요하다.

원칙적으로는 모든 방사성의약품 제조소마다 제조관리 책임자와 품질관리 책임자를 따로 두어야 하나 병원에서 자체 소비를 목적으로 하루 1품목만 생산하는 경우에는 문제발생시 자체적으로 책임을 질 수 있으므로 이중점검을 조건으로 제조관리자를 1명만 두는 것을 허용하고 자체소비 외에 다른 병원에 판매하거나 판매만을 목적으로 생산하는 경우에는 제조와 품질관리를 엄격히 구분하기 위해 제조관리자를 2명이상 두는 것이 국민의 보건안전을 위해 타당할 것으로 사료된다.

IV. 교육훈련

약사법 제37조의2 제1항과 의약품등의 안전에 관한 규칙 제44조(제조관리자 교육의 내용·시간·방법 등) 제1항에 따라 제조관리자는 약사법 제37조의2제4항에 따른 교육실시기관에서 2년 16시간이상 교육을 받도록 되어있다. 그러나 교육실시기관으로 지정된 의약품수출입협회 등에서는 방사성의약품 제조관련 교육을 실시한 경험이 없으므로 실질적이고 효과적인 교육이

이루어지도록 방사성의약품 관련 교육을 실시한 경험이 있고 방사성의약품 제조 및 품질관리 실험 실습시설을 갖춘 교육기관을 교육실시기관으로 지정할 필요가 있다.

약사감시원은 약사법 제69조제3항과 의약품등의 안전에 관한 규칙 제87조(약사감시원의 직무 범위)에 따라 방사성의약품 제조업소에 대한 약사감시를 하고 있는데 방사성의약품에 대한 기본 지식이 미흡하여 방사선에 대한 두려움이 앞서 제대로 된 감시활동이 어렵고 제조업소에서 감시활동을 하는 동안 부주의로 인해 자신이나 주변에 방사능 오염을 야기할 수도 있다. 따라서 방사성의약품 제조관리자 교육을 실시한 경험이 있는 교육기관을 약사법 제73조의3와 의약품등의 안전에 관한 규칙 제94조(검사원 등에 대한 교육) 제1항의 검사원 교육실시기관으로 지정하는 것이 바람직할 것으로 사료된다.

V. 결론

방사성의약품의 안전성, 유효성과 더불어 품질의 균일성을 적정하게 평가하기 위해서는 방사선물리, 핵의학의 이해와 더불어 약학적 지식 등이 함께 요구된다. 오랜 기간 담보상태에 있던 우수 방사성의약품 제조를 위한 합리적인 관리기준안을 마련하기 위해서는 각 분야 전문가들의 평가가 적절히 반영되어야 하므로 식품의약품안전처는 대한핵의학회 이외에도 대한약학회 및 한국약학교육협의회 무기방사성의약품분과위원회나 중앙약사심의위원회 방사성의약품소분과위원회의 전문적인 의견이 충분히 반영될 수 있도록 방사성의약품제조관리기준 초안을 작성한 후 각계의 의견 수렴 절차를 거치는 것이 필요하다.

방사성의약품 제조관리는 세계적으로 강화되는 추세이나 국내는 방사성의약품 제조관리기준이 확립되어 있지 않고 전문 인력 부족으로 제대로 된 제조관리에 어려움이 있으므로 관련 전문가를 양성하고 지속적으로 교육, 훈련을 시키는 조직이 필요하다. 2011년부터 약대 6년제가 도입되고 2015년 약사국가고시에 방사성의약품이 포함될 예정이어서 한국약학교육협의회 무기방사성의약품분과가 활성화되고 있으므로 대한핵의학회, 대한약학회, 방사성의약품 생산업계, 식품

의약품안전처가 참여하는 방사성의약품 협의회를 구성하여 방사성의약품 제조관리 교육 활성화를 추진하는 것이 필요하다. 방사약학 발전을 위해서는 핵의학계와 약학계가 서로 협력하여 우리나라 방사성의약품 제조관리 수준을 향상시키고 발전시키는 것이 국민건강과 방사성의약품 산업 발전에도 바람직할 것으로 사료된다.

방사성의약품 제조업소가 GMP를 만족하려면 방사선안전관리기준과 의약품 청정기준을 동시에 만족하는 생산시설 설치와 제조관리자 및 전담직원 보강을 위한 초기 투자비용이 많이 소요된다. 기본적으로 방사성의약품 생산을 위해서는 일반적인 의약품 생산비용 외에 방사선안전관리를 위한 방사성폐기물(기체, 액체, 고체) 처리비용 등이 추가되는데 국내 방사성의약품 시장 규모는 일반 의약품에 비해 상당히 작아 방사성의약품제조업소의 운영압박이 커지게 되므로 보험약가 인상 허용 등을 통하여 제품 가격상승비용을 보존해 줄 필요가 있다.

방사성의약품 GMP를 실시하려면 외국의 사례를 조사 분석하여 우리 실정에 맞도록 4대 기준서 작성양식 등을 확립하고 제조관리자 등 제조업소 직원과 약사검사원을 위한 교육프로그램을 개발해야 하며 그들을 교육시킬 전문 강사를 양성하기 위한 준비기간이 필요하다. 따라서 방사성의약품 GMP를 제정하고 전면적인 실시를 하기 전에 일부 제조업소를 대상으로 시범실시를 하여 문제점을 파악하고 보완하도록 충분한 유예기간을 두는 것이 바람직하다.

정부는 2012년부터 2016년까지 2,900억원을 투입하여 부산시 기장군 원자력의과학 특화단지에 20메가와 트급 연구용원자로와 방사성동위원소 생산시설을 짓고 있다^[9]. 50년 간 축적된 방사성동위원소 제조 경험과 기술을 바탕으로 대표적인 의료용 방사성동위원소인 Fission Molybdenum(Mo-99)을 주로 생산하는 연구용원자로와 그 생산시설을 국내에 건설하기 위한 프로젝트가 시작됨으로써 향후에 우리나라는 국내에 필요한 의료용 및 산업용 방사성동위원소의 공급 뿐 만 아니라 세계 주요 수출국의 일원으로서 세계시장에 방사성동위원소를 안정적으로 공급하는 역할을 수행할 수 있게 되었다.

국제 기준에 적합한 방사성의약품 GMP 규정을 조속히 마련하고 충분한 교육훈련을 통하여 방사성의약품 생산 및 품질관리 전문 인력을 양성한 후 시행하면 국민 건강안전 확보와 더불어 방사성의약품 산업발전을 통하여 국가경제에도 많은 도움이 될 것으로 기대된다.

참고문헌

- [1] Guideline on PET Radiopharmaceuticals, KFDA, 2012.
- [2] Manufacture of Radiopharmaceuticals, KFDA, 2010.
- [3] <http://blog.daum.net/poemandstar/13076771>
- [4] <http://www.dreamdrug.com/News/172873>
- [5] Byungchul Shin, Wonmyung Choung, Jinho Park, Kyungbae Park "Facilities for Research and Development of Medical Radioisotopes", KAERI/RR-2383/2002, KAERI, 2003.
- [6] Nuclear Theory, KAERI/NTC/RI/2009-01, KAERI, 2009.
- [7] Guidance PET Drugs-CGMP, December 2009.
- [8] The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4, EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use Annex 3 Manufacture of Radiopharmaceuticals, September 2008.
- [9] <http://sbscnbc.sbs.co.kr/read.jsp?pmArticleId=10000387237>