

点が日本にとっては課題である。

- ・政府は保健当局・専門機関と協力して同領域の線量拘束値を策定する。

- ・倫理委員会等でICRPの線量拘束値を参考に検討できるようにする。

- ・被ばくの記録を規制機関が保持、要求に応じて利用可能にする。

なお、ICRPは最近、水晶体の被ばくに関して厳しい基準(年間20mSv)を提案しており、今後その適応についての議論が必要になるとと思われる。

D. 健康危害情報

なし

E. 研究発表

1. 論文発表

- ・栗原千絵子. 臨床PET検査に関わる米国の規制に関する動向. Rad Fan. 2011; 9(11): 76-9.

- ・栗原千絵子, 米倉義晴. 核医学研究における被験者の被ばく防護. PET journal. 2011; (16): 39-42.

2. 学会発表

- ・栗原千絵子. PETを活用する臨床試験ネットワークの構築. 第51回日本核医学会学術総会(2011.10.27(木)-29(土)つくば国際会議場(エポカルつくば) 10.28(金) 13:30-15:00 シンポジウム4「日本核医学会における分子イメージング戦略の方向性」)

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

院内製造PET薬剤の合成装置を用いた核医学診断技術に係る規制体系、
臨床応用に関する諸外国の状況調査に関する研究

【ガイドライン作成】

研究分担者 栗原宏明 国立がん研究センター中央病院 放射線診断科 医員

研究要旨

短半減期放射性核種を使用するという特性から、院内製造PET薬剤は自動合成装置を用いて製造される。しかしながら、PET薬剤の特性に着目した適切な管理体制や技術評価の枠組みが無いことにより、不必要にリスクが懸念されたり、研究から診療への道筋が不明瞭であったり、有効性の不確実な診断方法が不用意に広がるのが懸念されている。そこで、核医学研究者の臨床研究を支援・促進するために、院内製造PET薬剤を「臨床研究」として用いる際の、薬剤製造、非臨床安全性、臨床評価の基準をガイドラインとして作成、公表した。

A. 研究目的

PET薬剤の特性に着目した適切な管理体制や技術評価方法を考慮した薬剤製造、非臨床安全性、臨床評価の基準をガイドラインとして作成することで、PET診療技術の向上とPETの臨床研究を支援・促進することを目的とする。

B. 研究方法

薬剤製造基準は、諸外国とわが国で学会などの学術団体や専門施設が行っているPET薬剤の薬剤基準、局方における扱いを調査し、さらに、国内でPET薬剤を院内合成している施設の実情を調査して、常に一定の品質を保証できるPET薬剤の合理的で現実的な製造基準を求めた。非臨床安全性基準は諸外国とわが国での一般薬の基準をもとにPET薬剤の特性を合理的に考慮した基準を求めた。臨床評価基準は諸外国の画像診断薬の評価基準と整合性を取りつつPET薬剤の特性と我が国の現状を考慮した基準を求めた。

（倫理面へ配慮）該当しない。

C. 研究結果

院内製造PET薬剤について、薬剤製造、非臨床安全性、臨床評価の基準に関するガイドラインを作成し、平成23年12月13日に日本核医学会ホームページ上に公表した

（http://www.jsnm.org/files/pdf/2011/molecule/molecule_201111.pdf）。

ガイドラインの作成を通じ、以下のような制度や取り組みが必要であることが判明した。

1) PET薬剤委員会

倫理審査とは別個に、院内合成するPET薬剤の製造技術・製造計画を個別に評価し薬剤の品質保証と安全性の評価し、審査する役割である。

2) イメージング品質管理・標準化

撮像技術等の品質管理と標準化を推進し、科学的・技術的方法論を明示する役割である。

3) 製造施設監査

PET薬剤の製造基準に基づいて製造施設の監査を行う役割である。現行制度と両立するために任意とする。

4) 製造・品質管理技術者の育成制度

製造・品質管理技術者の育成と技術向上のための教育プログラムを作成し実施する制度。

D. 健康危険情報

分担研究報告書のため記入せず

E. 研究発表

なし

F. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

なし

日本核医学会

「分子イメージング臨床研究に用いる PET 薬剤につ いての基準」

2011 年 10 月理事会承認

2011 年 11 月一部修正

「分子イメージング臨床研究に用いる PET 薬剤につ いての基準」

序文 I. 製造

基準

添付資料：製造施設監査チェックリスト

II. 非臨床安全性基準

添付資料：非臨床試験の信頼性確保のための考え方

III. 臨床評価基準

分子イメージング臨床研究に用いる PET 薬剤についての基準

序文

近年、分子イメージング技術は疾患診断技術としてのみならず、基礎・臨床における生体機能の探索的な研究、これによる治療薬のシーズ開発、臨床開発における proof of concept (POC) 取得や薬理学的な効果のバイオマーカーとして、また患者の診断学的・治療的なマネジメントの指標としても、世界的に着目されている。

分子イメージングの中でも、PET (Positron Emission Tomography、陽電子放射断層撮影法) による画像描出は、従来「非侵襲的」と呼ばれてきたように、人体に投与する放射性薬剤の用量は極めて微量であり、放射線被ばくによるリスクもベースラインにおける発症リスクを大きく上回るものではない範囲で、生体内の薬物の挙動や生体のメカニズムを可視化し観察する手法としての利点がある。その一方で、分子イメージング技術の特性に着目した適切な管理体制や技術評価の枠組みが無いことにより、不必要にリスクが懸念されたり、研究段階から日常診療へと組み込まれる道筋が不明瞭であったり、有効性の不確実な診断方法が不用意に広がることが懸念されてもいる。

世界的にも、同様の懸念から、イメージング技術に特化した、薬剤製造、非臨床安全性、臨床評価の基準が近年策定されてきた。そこで、日本核医学会は、PET 薬剤を「臨床研究」として用いる際の、薬剤製造、非臨床安全性、臨床評価の基準を作成し公表することで、研究の被験者の安全と研究結果の信頼性を確保し、PET 薬剤の有効性・安全性を適切に評価し、標準化・実用化に向けての道筋を明確化しつつ、学会員をはじめとする核医学研究者の臨床研究を支援・促進することとした。

ここに示す基準は、PET 薬剤を「臨床研究」として用いる際の考え方を示したものである。薬事法上の「治験」として実施する臨床試験は直接の対象とはしないが、臨床研究としての実施体制を整備することにより、先進医療の枠組みや治験への移行もスムーズに行われる。また、「診療」として PET 薬剤を用いる場合も、本基準で適用可能な部分は活用してその質の向上を図ることが望まれる。

すなわち、臨床研究、先進医療・治験から日常診療へのシームレスな開発支援となることを目指している。

本基準の遵守は、先進医療等への申請や保険診療化に向けた学会の支援についての判断指標となりうる。この基準は倫理審査委員会等での審議においても参考となると考える。

ここに示す基準は、PET 薬剤の、治療薬一般と異なる以下のような特徴に着目して作成している。

(製造に関する点)

- ① 超短半減期の放射性同位元素を母体化合物に標識することにより製造される。
- ② ①のため、病院内で短時間で製造され、試験検査を行い出荷される。

(非臨床安全性に関する点)

- ③ 被標識化合物の投与量は数 μg であり生体に影響を及ぼす可能性が極めて低い。
- ④ 投与回数は主として単回であり、大部分は数回に限定されるものである。
- ⑤ 効能・効果は、化合物が標的部位に特異的に集積することに基づいており、薬理作用発現によるものではない。

(臨床検討に関する点)

- ⑥ 疾患名を特定した診断のみならず、薬物の挙動や臓器・組織の病巣構造・生化学的機能や生理学的機能を測定する技術として活用されている。
- ⑦ 診断性能は、測定機器によっても大きく左右されるため、これと合わせた評価が必要となる。

以上のような特徴を有することから、PET 薬剤の臨床研究においては、治療薬における安全性試験のいくつかを省略しう一方、放射性薬剤であることによる被ばく線量評価、測定機器を伴うことによる診断性能や診断技術の評価が追加されることになる。

この背景として、「マイクロドーズ臨床試験」として定義される微小用量の新規化合物の人体への投与が、従来の第 I 相試験よりも少ない毒性試験で実施しうることが ICH (日米 EU 医薬品規制調和国際会議) において合意されたことがあり、この議論が PET 薬剤の非臨床試験の要件についての議論に世界的に影響している。また、PET 薬剤の特殊性に着目した製造の信頼性保証、臨床評価の基準が欧米でも作成されてきたが、日本においても、「治験」に関しては、「治験薬 GMP」が PET 薬剤の特殊性にも対応する形で改正され、放射性診断薬の治験については臨床評価と非臨床安全性についてのガイドラインが作成されつつある。こうした状況を鑑み、日本核医学会ではこれらの規范文書と整合性をはかり、「臨床研究」として用いる PET 薬剤を対象とした基準を作成した。

もう一つの背景として、これまで日本アイソトープ協会が日本核医学会会員による専門委員会を構成し、行政当局による承認の有無を問わず PET 薬剤を、製造技術の観点から「成熟技術」として認定する営みが、2009 年を最後に終了したことがある。アイソトープ協会では、PET 薬剤の有効性と安全性を国際的に標準とされる方法で評価する基準と枠組みの作成を日本核医学会に委ねた。本基準の作成は、この要請にも対応するものである。

I. 製造基準

背景

FDG 等保険診療に用いられている PET 薬剤の製造にあたっては、承認医療機器を用いる合成プロセスにより薬剤の品質に関する基準の順守の確保が行われている。合成プロセスの完全性の一部を承認医療機器により担保する手法は本邦独自のものであるが、これにより非常に多くの PET 施設において保険診療導入が可能となり、PET 診療普及に大きく貢献したことは言うまでもない。

このような手法を用いて新たな PET 薬剤の臨床展開を実現するには、化合物毎に合成装置の医療機器承認取得が必要となる。しかしながら、実際には承認申請の難しさや経費の大きさから、臨床的有用性が期待されている PET 薬剤の普及が大きく遅延しているのが現状である。米国では、個々の化合物合成装置について PET 薬剤を製造・調製するための医療機器として承認するという手法ではなく、施設毎・PET 薬剤毎に製造プロセス全体を管理し品質を保証することを目的として cGMP for PET drug が制定され、新たな PET 薬剤の迅速な臨床展開の推進が図られている。この手法においては、それぞれの PET 薬剤製造施設が個々の薬剤の品質を保証する主体と位置づけられている。

日本核医学会では、欧米とのハーモナイゼーション、研究のグローバル化、新たな臨床研究指針の制定等、個々の PET 施設における説明責任の重要性がますます高まる中で、常に一定の品質を保証できる信頼性の高い PET 薬剤製造を実現させ、新しい PET 薬剤臨床展開を促進するため、従来からの PET 薬剤製造基準を改訂し、新たな基準を提案することとした。

本基準が対象とするものは、院内製剤としての PET 薬剤の製造に関するものとし、この基準に基づき製造体制を整備することにより、臨床研究から先進医療の枠組みや欧米とのハーモナイゼーションに関わる治験等への移行もスムーズに行われることを期待したものである。そのために本基準は、「治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準（治験薬 GMP）（薬食発第 0709002）」を初めとした GMP 関係規則等に基づき（注）、最終薬剤の品質に関わる全ての管理・品質保証を各 PET 薬剤製造施設が独自に行うよう求めている。また、学会が組織した監査チームによる事前ならびに定期的監査による検証及び学会認定により、各製造施設に対し先進医療や治験に対応可能な品質保証体制の構築を促す。

承認された医療機器を用いる FDG 等の PET 薬剤製造は、従来からの学会基準（第 2 版、平成 17 年）に基づくものとする。しかしながら、本基準は承認医療機器を用いる PET 薬剤製造にも適用できるものであり、より高度な信頼性確保の観点から、個々の PET 薬剤製造施設の判断において本基準へ移行されることを妨げるものではない。

(注) 本基準の求める品質保証レベルの設定、及び、治験薬 GMP、医薬品 GMP 省令および FDA ガイダンスと本基準の位置づけ

本基準の求める品質保証レベルは、本基準制定の基盤となった社団法人日本アイソトープ協会医学・薬学部会、ポジトロン核医学利用専門委員会の報告（「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準」の今後のあり方について（RADIOISOTOPES, Vol.59, No.9, 2010））に基づき、治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準（治験薬 GMP）（薬食発第 0709002）のレベルとする。本基準は、治験薬 GMP、医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（平成十六年十二月二十四日厚生労働省令第百七十九号、医薬品 GMP 省令）、施行規則（薬食監麻第 0330001 号）および米国 FDA のガイダンス、PET Drugs- Current Good Manufacturing Practice (CGMP)を参考とし、病院等施設内で製造され同施設で患者に投与される PET 薬剤（以下 PET 薬剤）の製造管理法に関して日本核医学会が定めたものである。本基準では、治験薬 GMP および医薬品 GMP 省令の規定のうち、PET 薬剤製造に関わる条項に関して、「治験薬」（治験薬 GMP）、「医薬品」（医薬品 GMP 省令）を「PET 薬剤」に読み替えるとともに太字で引用し、それら規定の遵守のために必要な作業指針を、施行規則や米国 FDA ガイダンス等を参考に、＜考え方＞としてまとめた。また、PET 薬剤の特殊性に基づく本基準の運用方法や考え方に関して、「PET 薬剤製造を GMP 基準で製造する際の留意事項」および別紙で注意事項を添付した。

1. 定義

1.1 この基準で「PET 薬剤」とは、病院内の PET 薬剤製造施設で製造され、原則としてその病院内で使用されるポジトロン放出核種標識放射性薬剤をいう。投与可能な完成品を指す。

1.2 この基準で「バッチ」とは、一の製造期間内に一連の製造工程により均質性を有するように製造された PET 薬剤をいう。

1.3 この基準で「サブバッチ」とは、一の製造期間内に、連続して同一の製造機器、製造工程を用いて製造された、均質性を有する PET 薬剤のバッチ群をいう。

1.4 この基準で「ロット」とは、一の製造期間内に一連の製造工程により均質性を有するように製造された PET 薬剤、原材料、容器および自家調製品等をいう。

1.5 この基準で「バリデーション」とは、PET 薬剤製造施設の製造設備並びに手順、工程その他の PET 薬剤の製造管理及び品質管理の方法（以下「製造手順等」という。）が期待される結果を与えることを検証し、これを文書とすることをいう。通常、製造方法や試験方法が確立し、再現性も考慮した繰り返しが必要な場合に行う。

1.6 この基準で「ベリフィケーション」とは、当該 PET 薬剤に期待される品質が得られたことを手順書、計画書、記録、報告書等から確認し、これを文書とすることをいう。通常、限定された状況、限定されたバッチに対して、その妥当性や適切性の評価確認のために行う。

1.7 この基準で「クオリフィケーション」とは、構造設備（例えば、設備・装置・機器・ユーティリティ等）について、計画・仕様・設計どおり適格であることを評価確認し、これを文書とすることをいう。

1.8 この基準で「出荷」とは、PET 薬剤を製造施設から使用する場所へ発送することをいう。

<考え方> 「バッチ」と「ロット」の違い、「資材」について

本基準では、「バッチ」は製品（PET 薬剤）を製造する一連のプロセスの単位であり、1 バッチとは 1 回の製造に対応する。「ロット」とは、バッチ毎もしくは複数のサブバッチにより製造された均質な製品（PET 薬剤）のことである。本基準でいう「資材」とは製品の容器、被包及び表示物をいう。

2. PET 薬剤製造部門及び PET 薬剤品質部門

2.1 PET 薬剤製造施設は、PET 薬剤製造施設ごとに、PET 薬剤の製造管理に係る部門（以下単に「PET 薬剤製造部門」という。）及び PET 薬剤の品質管理に係る部門（以下単に「PET 薬剤品質部門」という。）をおかなければならない。

2.2 PET 薬剤品質部門は、PET 薬剤製造部門から独立していなければならない。

<考え方> PET 薬剤製造施設の組織および製造部門、品質部門の設置について

PET 薬剤製造施設は、PET 薬剤製造部門及び PET 薬剤品質部門を設置し、文書により、PET 薬剤製造施設の体制と作業者の責任ならびに義務を規定しなければならない（個々の PET 薬剤製造施設で GMP 総則を作成し規定す

る)。PET薬剤品質部門は、試験検査を担当すると同時に、製造全体を監督する品質保証を担当するものを配置する必要がある。少人数で運営されるPET薬剤製造施設においても、製造及び品質管理が適切な時に定められた方法で確実に実施されることを担保しなければならない。各作業は作業実施者とは別に作業確認を行うものが作業のチェックを行う必要がある。1名の作業員に製造及び品質管理を兼務させているPET薬剤製造施設では、該当する作業員自身が作業をチェックし、更に再チェックしなければならない。

<考え方> PET薬剤の品質保証について PET薬剤製造施設は、以下の任務を実行する責任と権限を有する品質保証機能を持たねばならない。品質保証機能は品質部門が担ってもよい。

- (1) PET薬剤に定められた同一性、放射能、品質および純度を維持していることを保証するための製造作業の監督
 - ・ 原材料、資材、中間製品が規格に適合していることを確認し保証する
 - ・ PET薬剤の製造記録および試験検査記録が正確かつ完全に記載され、記録が正当であることを承認し、出荷判定を行う
 - ・ 製品標準書、製造指図書、規格の承認、手順、方法、プロセスの確認とそれらの変更承認
- (2) 逸脱、品質情報の取り扱い等に関する判断や回収等の判断等
- (3) 教育訓練の確認
- (4) PET薬剤製造施設の製造基準等を遵守しているかどうかを、手順を定めて定期的に内部監査を行う
- (5) その他製品品質に関わるすべての書類の確認

3. PET薬剤の出荷の管理

3.1 PET薬剤製造施設は、PET薬剤の品目ごとに、PET薬剤品質部門のあらかじめ指定した者に、製造管理及び品質管理の結果を適正に評価させ、PET薬剤の製造施設からの出荷の可否を決定させなければならない。

3.2 PET薬剤の出荷の可否を決定するPET薬剤品質部門のあらかじめ指定した者は、当該PET薬剤を使用した研究、検査等及びPET薬剤の製造管理及び品質管理について十分な教育訓練を受け、知識経験を有する者でなければならない。

<考え方> 出荷の管理

出荷は、製造及び試験検査について十分に理解し、すべての原材料、資材（容器等）の品質や、作業手順、規格、方法、プロセス等を承認し、製造記録及び試験検査記録を確認し承認している品質部門の品質保証担当者（もしくは出荷可否決定者）が判断する。また、品質保証担当者（もしくは出荷可否決定者）によって出荷が承認されるまで、薬剤が出荷されないことを保証する手順を定めなければならない。出荷によって品質に悪影響を及ぼさない出荷方法を規定し、その手順書に従って出荷する。またPET薬剤の出荷記録を保管しなければならない。また出荷の可否と被験者への投与の可否は必ずしも一致しない点に注意する（本基準に添付する「PET薬剤をGMP基準で製造する際の留意点」等も参考）。

4. PET 薬剤に関する文書

4.1 PET 薬剤製造施設は、PET 薬剤の品目ごとに、成分、分量、規格及び試験方法、製造手順、その他必要な事項について記載した PET 薬剤に関する文書を作成し、PET 薬剤品質部門の承認を受けるとともに、これを保管しなければならない。

4.2 4.1 に規定する PET 薬剤に関する文書は、当該 PET 薬剤の開発の進捗や新たに得られた知見等を踏まえ、適時適切に改訂されなければならない。

<考え方> PET 薬剤に関する文書

いわゆる製品標準書と呼ばれるものであり、その時点での製品の規格、試験方法、製造方法、手順など、製品の製造に必要な情報を記載する。施行規則 7（4）では、以下の内容を含むことを求めている。

PET 薬剤に関する文書

ア. 当該製品に係る医薬品又は医薬部外品の一般的名称

イ. 製造販売承認年月日及び製造販売承認番号（該当する場合のみ） ウ.

成分及び分量（成分が不明なものにあつてはその本質）

エ. 製品等の規格及び試験検査の方法

オ. 容器の規格及び試験検査の方法 カ.

表示材料及び包装材料の規格

キ. 製造方法及び製造手順（工程検査を含む。）

ク. 標準的仕込量及びその根拠

ケ. 中間製品の保管条件

コ. 製品（中間製品を除く）の保管条件及び有効期間又は使用期間

（施行規則 7（4）から記載すべき内容を抜粋）

それらの項目に加えて、

- ・ 製造指図書、製造方法の標準操作手順書、指図書、記録書
 - ・ 原材料、資材及び製品の規格と（受入）試験方法、その試験検査に関する手順書や記録書のひな型、自家調製の必要な原材料に関してはその方法や手順と調製記録書
- など、製品に特有の原材料、試験法や製造法に関する情報を記載し、この文書を製品製造のリファレンスとなるよう作成し、活用する

5. 手順書等

5.1 PET 薬剤製造施設は、PET 薬剤製造施設ごとに、構造設備の衛生管理、職員の衛生管理その他必要な事項について記載した PET 薬剤の衛生管理の手順に関する文書を作成し、これを保管しなければならない。

5.2 PET 薬剤製造施設は、PET 薬剤製造施設ごとに、PET 薬剤等の保管、製造工程の管理その他必要な事項について記載した PET 薬剤の製造管理の手順に関する文書を作成し、これを保管しなければならない。

5.3 PET 薬剤製造施設は、PET 薬剤製造施設ごとに、検体の採取方法、試験検査結果の判定方法その他必要な事項を記載した PET 薬剤の品質管理の手順に関する文書を作成し、これを保管しなければならない。

5.4 PET 薬剤製造施設は、5.1 から 5.3 に定めるもののほか、PET 薬剤の製造管理及び品質管理を適正かつ円滑に実施するため、次に掲げる手順に関する文書（以下「手順書」という。）を PET 薬剤製造施設ごとに作成し、これを保管しなければならない。

5.4.1 PET 薬剤製造施設からの出荷の管理に関する手順

5.4.2 バリデーション及びベリフィケーションに関する手順

5.4.3 変更の管理に関する手順

5.4.4 逸脱の管理に関する手順

5.4.5 品質等に関する情報及び品質不良等の処理に関する手順

5.4.6 回収処理に関する手順

5.4.7 自己点検に関する手順

5.4.8 教育訓練に関する手順

5.4.9 文書及び記録の管理に関する手順

5.4.10 その他製造管理及び品質管理を適正かつ円滑に実施するために必要な手順

5.5 PET 薬剤製造施設は、PET 薬剤に関する文書、PET 薬剤の衛生管理の手順に関する文書、PET 薬剤の製造管理の手順に関する文書、PET 薬剤の品質管理の手順に関する文書及び手順書（以下「手順書等」と総称する。）を PET 薬剤製造施設に備え付けなければならない。

<考え方> 手順書

5.1～3 はそれぞれ、衛生管理、製造管理そして品質管理の基準の作成を求めたものである。

- ・衛生管理の基準には以下のものを含むこと

ア. 構造設備の衛生管理に関する次の事項

(ア) 清浄を確保すべき構造設備に関する事項

（製造に関わるすべての場所を清浄区域、一般区域および無菌装置等に指定する。）

(イ) 構造設備の清浄の間隔に関する事項

(ウ) 構造設備の清浄作業の手順に関する事項

（イ、ウに関して、上記区域について、日常的に清掃する場所、定期的に清掃する場所、それぞれの方法を規定する。）

(エ) 構造設備の清浄の確認に関する事項

（塵埃、微生物の測定について、頻度、方法等を規定する。部屋の広さやクラスによって適切な箇所をモニタリングする。）

(オ) その他構造設備の衛生管理に必要な事項

(場所ごとに、入室時に必要な注意事項(例えば消毒用エタノール噴霧など)を規定する。)

イ. 職員の衛生管理に関する次の事項

(ア) 職員の更衣等に関する事項

(使用する無塵衣、マスク、手袋等の品番、取替え頻度等を規定する。)

(イ) 職員の健康状態の把握に関する事項

(特に、具合の悪い職員に関して、作業の可否の判断基準等を予め規定しておく。)

(ウ) 手洗い方法に関する事項

(エ) その他職員の衛生管理に必要な事項

ウ. その他衛生管理に必要な事項

(施行規則 8 (4) に一部説明を追加)

・製造管理の基準には以下のものを含むこと

ア. 製品等及び資材の製造、保管及び出納に関する事項 製品に限らず、原材料や資材(容器)に関して受入、保管、出庫の管理方法を規定する。原材料の受入規格や試験方法を規定しておくことが必要であるが(「PET 薬剤に関する文書」内にまとめてよい)、検体の採取および試験はPET 薬剤品質部門に実施を依頼する。その手順も作成する。

イ. 構造設備の点検整備及び計器の校正に関する事項 構造設備はその導入時に必要なクオリフィケーションを行い設置する。その際の設備の性能(仕様)が使用時にも維持されることが必要である。そのために、設備ごとにその使用方法(標準操作手順書)や保守点検の方法等を規定し、使用、点検及び保守を記録する。製造業者が規定する校正や保守点検のタイミングがあれば、それに倣ってもよい。下記の書類を作成し、構造設備および機器ごとに目的に合った維持管理を行う。また別紙 2 に PET 薬剤製造に共通する機器設備に関する注意事項を記す。

(1) 施設、設備、装置、機器のリスト

(2) 施設、設備、装置、機器の標準操作手順書、校正およびメンテナンスの方法と詳細な手順、頻度

(3) 災害や停電時の対策、警報作動時の対応等

ウ. 事故発生時の注意に関する事項 イに示した設備の使用方法を規定した標準操作手順書に、事故発生時の注意事項を記載しておく。

エ. 作業環境の管理に関する事項 清浄区分の管理等に関しては、衛生管理の基準に記載していれば、本項で作成しなくてもよい。

オ. 工程管理のために必要な管理値に関する事項 PET 薬剤製造の場合、特にサイクロトロン照射時間や強度、母体化合物である原材料等の秤量などがあげられる。それらの許容範囲等について製品標準書に記載してもよい。

カ. 製造用水の管理に関する事項 製造に供する水は日本薬局方注射用水を用いるなど、品質に十分注意すること。原材料として管理する。

キ. 作業所又は区域への立入り制限に関する事項

作業所または設定した区域への立ち入りは、資格（受講している教育訓練内容）によって規定されるべきである。作業所への入退室の条件や入退出方法、入室許可等の規則（入退出許可申請等）を作成し管理する。

ク. 職員の作業管理に関する事項 作業員の作業管理に関しては、GMP 組織による管理、通常の労務管理、教育訓練、品質保全、労働安全衛生事項および製造作業事項（朝礼など）がある。施設ごとに規定する。

ケ. その他製造管理に必要な事項

（施工規則 8（7）に説明を追加）

・品質の管理の基準には以下のものを含むこと

ア. 製品等及び資材の試験検査についての検体の採取等に関する事項（採取場所の指定を含む。）試験検査の検体の採取は PET 薬剤品質部門が担当する。製品、原材料や資材の検体採取法をそれぞれ手順書に規定する。無菌的に採取する必要がある場合は無菌作業装置（安全キャビネットやクリーンベンチ）内で、資格を有する者が採取する。

イ. 採取した検体の試験検査に関する事項 製品や重要な原料などは、それぞれ試験検査法の詳細を記載した標準作業手順書を作成する（PET 薬剤に関する文書にまとめてもよい）。資材や材料、一部の原料では、外観および製造業者等が示した品質検査証明書（Certificate of Analysis）の目視確認のみを受入試験として実施してもよい場合がある。

ウ. 試験検査結果の判定等に関する事項 試験結果の判定の手順を規定する。製品、原材料、資材は最終的に品質保証担当者によって承認される必要がある。

エ. 市場への出荷可否の決定に供する製品の参考品としての保管に関する事項 製品の参考品は 1 か月以上保管すること。その保管方法を予め規定しておく。

オ. 試験検査に関する設備及び器具の点検整備、計器の校正等に関する事項 PET 薬剤製造施設は、以下の項目に書かれている試験検査設備および器具の維持管理の手順書を作成し、それに従わなければならない。試験検査設備および器具の維持管理の目的はその機能の維持であり、適格性評価結果の維持である。そのため、設備ごとにその使用方法（標準操作手順書）やメンテナンスの方法等を規定し、使用、点検及びメンテナンスを記録する。製造業者が規定する校正やメンテナンスのタイミングがあれば、それに倣ってもよい。

(1) 試験検査設備および器具のリスト

(2) 試験検査設備および器具の校正および保守点検方法と詳細な手順、頻度

(3) 災害や停電時の対策、警報作動時の対応等

カ. 製造部門から報告された製造管理確認結果の確認に関する事項 製造部門より報告された製造記録や、資材、原材料の受入保管管理等の記録をもとに、製造管理結果の確認を行う（品質部門の品質保証機能）。

- キ. 経時変化試験を実施する場合の方法に関する事項
安定性試験の項参照。
- ク. 試験検査に用いられる標準品及び試薬試液等の品質確保に関する事項 試験検査に用いられる標準品、原材料、資材等は、表等にまとめ、その中に、品名、規格、メーカー、保存方法、有効期限等を記載する。自家調製による試液等は、標準操作手順書により製法を規定し、製造記録を残す。「PET 薬剤を GMP 基準で製造する際の留意事項」の試験検査の標準品の項も参考にすること。
- ケ. 再試験検査を必要とする場合の取扱いに関する事項 製品の試験検査によりある項目において規格不適合となった場合、追試験や再試験を行い試験検査に合格すれば出荷可能となる場合があるが、その場合はあらかじめ、追試験や再試験を行う手順とそれぞれの試験のサンプルに関して、追試験や再試験結果の判断の方法などを手順書等に規定しておく必要がある。また、最初の製品の試験検査で規格不適合の結果が得られた原因の調査や再発防止策について記録する。(施工規則 8 (10) に説明を追加)

5.4 に記載された手順書に関しては、それぞれに対応する条項に記載する。

6. PET 薬剤の製造管理

6.1 PET 薬剤製造施設は、PET 薬剤製造部門に、手順書等に基づき次に掲げる PET 薬剤の製造管理

に係る業務を適切に行わせなければならない。

6.1.1 製造工程における指示事項、注意事項その他必要な事項を記載した PET 薬剤の製造指図を示

した文書を作成し、これを保管すること。

6.1.2 PET 薬剤の製造指図を示した文書に基づき PET 薬剤を製造すること。

6.1.3 PET 薬剤の製造に関する記録をロットごとに作成し、これを保管すること。

6.1.4 PET 薬剤の表示及び包装についてロットごとにそれが適正である旨を確認し、その記録を作成し、これを保管すること。

6.1.5 原料および PET 薬剤についてはロットごとに、資材については管理単位ごとに適正に保管し、出納を行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。

6.1.6 構造設備の清浄を確認し、その記録を作成し、これを保管すること。

6.1.7 職員の衛生管理を行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。

6.1.8 構造設備のバリデーション又はクオリフィケーションを、必要に応じて計画し、適切に行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。

6.1.9 構造設備を定期的に点検整備するとともに、その記録を作成し、これを保管すること。また、計器の校正を適切に行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。

6.1.10 PET 薬剤製造施設の構造設備のうち、一定の環境維持が必要な場合には、適切なモニタリングを行い、その記録を作成し、これを保管すること。

6.1.11 製造、保管及び出納並びに衛生管理に関する記録により PET 薬剤の製造管理が適切に行われていることを確認し、その結果を品質部門に対して文書により報告すること。

6.1.12 その他必要な業務

6.2 PET 薬剤製造施設は、製造部門に交叉汚染の防止等の必要事項に係る措置を適切に講じさせること。

<考え方> 6. 1. 1 製造指図書 製造指図書は、どのようにして薬剤を製造するかを記述した基本文書である。各バッチをどのようにして製造するか記述した製造記録書のテンプレートとしても利用可能である。製造指図書およびその変更は、PET 薬剤品質部門

(品質保証担当者等)により実施前に承認されていなければならない。製造指図書は、論理的に、順序立てて具体的な指示を示しているものでなければならず、加速器の操作、放射化学的合成、精製ステップ、および最終薬剤の調製などすべての製造に関わる項目について網羅されるべきである。全体の製造工程は予め確立されており、製造指図書に全て記述されている必要がある(SOPの引用も可能である)。また、製造された薬剤が品質規格に適合するために重要な工程の条件やパラメータ(工程管理項目)も記載されていなければならない。その他、製造指図書は、以下の項目を含んでいなければならない。

- (1) 指図者、指図年月日
- (2) PET 薬剤の名称、剤型、外観およびロット番号(製造番号)
- (3) バッチ毎(ユニット毎)の、製剤の単位重量(単位容量)あたりの放射能(MBq/ml)、主成分および添加剤の名称、1投与当りの放射能
- (4) 原料の名称及び配合量、主成分、資材および材料のリスト
- (5) 理論収量(調査および改善処置が必要とされる収率の最高および最低%等)
- (6) PET 薬剤の製造、管理、機器および試験に対する完全な指図が記載されていること。
- (7) PET 薬剤容器および梱包資材の記載(ラベルや梱包資材の見本あるいはコピーを含む)

PET 薬剤、例えば F-18-FDG の合成では、乾燥、有機溶媒への暴露、加熱、pH 調整、精製媒体への通過、および滅菌濾過等の多数の工程等を含む。これら全てのステップが規定された条件で完遂されたことを作業者と PET 薬剤品質部門(品質保証担当者)が確認できるように、全ての工程内ステップの記述とその管理がなされていること。さらに、送液等による液体あるいは気体の移動も必要に応じて確認項目として管理すべきである。

1バッチの PET 薬剤とは、均一な性状および品質をもって製造され、予め決められた薬剤の量のことである。

F-18-FDG の場合では、1バッチは通常、一回の合成および精製作業で製造された PET 薬剤からなる。N-13-アンモニアや O-15-水の場合では、バッチは通常均一な性状および品質を持った多数のサブバッチからなり、これらは一連のマルチ照射に引き続く同一の合成及び精製作業によって同じ調製手順に従って製造される。

<考え方> 6. 1. 3 製造記録書 個々のバッチ毎に、製造および品質試験結果を記載した製造記録書を作成しなければならない。製造記録書は製

造指図書の記載事項が正確に反映され、紙、もしくは電子コピーの形体でなければならない。製造記録は、全工程の管理が実行されたこと、各工程時間が規格内であったこと、加熱処理が規定された温度内であったこと、原料が反応容器中に適切に移送されたことなどを記載するチェックリストであることが必要である。製造記録作成によって、作業者がPET薬剤の製造に使用する全ての原材料、資材、および機器に関する情報を記載、確認でき、事後のトレーサビリティを確立するのにも役立つものである。

製造記録に特有の情報は以下の項目を含む:

- (1) PET薬剤の名称、ロット番号又は製造番号(サブバッチにも必要)
- (2) 製造工程名、作業年月日
- (3) 原材料の名称、ロット番号または製造番号及び使用量(配合量)
- (4) 資材の名称、管理番号および使用量(最終薬剤の容器およびシールド容器に対するラベルを含む)
- (5) 各製造工程における理論収量に対する収率
- (6) 製造工程に行った製造部門における試験検査の結果及びその結果が不適であった場合において取られた措置
- (7) 品質部門による試験検査の結果が不適であった場合において取られた措置
- (8) 製造指図書に則り作業を行った旨の実施者の確認印(サイン)、ならびにそれらを確認した作業者の確認印(サイン)
- (9) その他作業時にとられた措置
- (10) 記録者名および記録年月日
- (11) PET薬剤の試験検査記録書

(施工規則 10 (8) を一部改編) 製造中に生じた作業の逸脱、試験検査結果等の不適合とその調査結果(逸脱報告書とその調査報告書を含む)

も、製造記録書に添付して保管することが望ましい。記入事項を訂正する際は、日付および署名またはイニシャルを添え書きし、訂正前の記入事項も確認できるようにする。電子記録を訂正する場合は、電子署名システムを用いて記録し、文書化する際に変更内容を点検できるようにしなければならない。また、変更を文書化する際に行われる監査の履歴を残さなければならない。各バッチの製造記録は、最終出庫の前に監査され承認されなければならない。監査ならびに承認者は、署名またはイニシャルおよび日付を記載すること。

<考え方> 6. 1. 4 表示及び包装の管理

- (1) 表示の規格及び包装が規格に適合していることを確認する。必要事項が記載されている表示ラベルを購入する場合は、受入時にそのラベルが適正であるかどうかを確認し、受入記録書に記載する。
- (2) ラベルの作製、容器へのラベル貼付および包装作業が必要な場合、自家調製記録を作成し、受入記録書もしくは出納管理帳簿に記載する。出納管理の方法は6. 1. 5参照。
- (3) 各ラベルに記述している全ての情報は、各製造記録に含まれていること。ラベルの見本を製造指図書に貼り付ける。

PET薬剤は、保管、出荷、および使用中のエラー防止のため、読みやすく、かつ確認のために十分な情報を記した

ラベルを貼付する。ラベルは、コンピュータ印字でも手書きでも問題ない。製品容器およびシールド容器に貼られたラベルと同一のラベルを、製造記録中に貼付すること。正確なラベルが容器およびシールドに貼られていることを確認するため、最終チェックを実施すること。

<考え方> 6. 1. 5 原材料、PET 薬剤（製品）および資材（製品容器）の管理 PET 薬剤製造施設は、

原材料、PET 薬剤（製品）および製品容器を管理するために以下の項目を含む手順書

（製造管理の基準に記載）を作成し、それに従わなければならない。また、PET 薬剤製造施設は、受領した原材料および製品容器について、ロット毎に出荷記録を保存しなければならない。

- (1) 原材料および製品容器の受入、保管及び出庫 原材料に関してはロット毎、および製品容器に関しては管理単位ごとに受入試験を実施する。それぞれの試験の検体サンプリングおよび受入試験は品質部門が行う。原材料および製品容器によっては、納入業者が提出する分析証明書中の分析結果と外観検査を持って受入試験とすることが可能な場合もある（原材料毎の注意点を別紙1にまとめた）。原材料および資材の受入、保管および出庫に関して、以下の点に注意すること。
 - ・ 受領日、受入数量、納入業者名、ロット番号、有効期限、受入試験結果等の情報を記録するための原材料および製品容器の受入記録書を準備する
 - ・ 承認された原材料および製品容器には、識別コード番号、保管条件、有効期限を書いた承認ラベル（適合ラベル）を貼付する
 - ・ 原材料および製品容器は、適切な保管条件下、指定した区画で保管する
 - ・ あるロットが不適合とされたときは、不適合のラベルを貼り、区分し、適切に返品もしくは廃棄するとともに、これらの結果を記録する
 - ・ 出納管理、出庫管理のための記録書を準備する。入庫数量、出庫日、出庫者、出庫数量等を記載する 原材料および製品容器は業者の推奨する条件下(温度および湿度等)で保管されなければならない。湿度に敏感な原材料は、管理された気密容器中の除湿装置内に保管する。すべての原材料および製品容器に対しては使用期限を定めなければならない。特段の理由がない限り、業者が設定した有効期限を使用することができる。
- (2) 原材料および製品容器の適合表示と不適合品の隔離 品質管理部門は、あるロットの原材料および製品容器が全ての受入基準に適合していることを確認したとき、原材料および製品容器に適合のラベルを貼付する。適合品は、劣化あるいは汚染を防ぐ方法で取り扱い、保管されなければならない。不適合品は、その使用を防ぐため、直ちに排除され、識別され、そして適切に廃棄する前にこれらを隔離しなければならない。
- (3) 記録 PET 薬剤製造施設で受け取る原材料および製品容器の各ロットに対して、試験成績を含めて、すべての記録は保管されなければならない。
- (4) PET 薬剤（製品）の受入、出庫および保管 PET 薬剤（製品）に関してはロット毎に製品の試験検査を行う。PET 薬剤は試験検査前保管場所、試験検査後 保管場所を定め、試験検査前、試験検査適合、試験検査不適合を示すラベルを貼付し保管する。保管時に

は保管記録に製品名、製造番号、入庫日時、入庫者、入庫場所および保管管理責任者の確認を記載する。

<考え方> 6. 1. 6 構造設備の清浄 PET 薬剤製造施設の各作業場所および設備は適切に清浄され定期的にモニタリングを行うなど、十分に管理する必要がある、その管理結果として日常清掃、定期清掃及びモニタリングの結果の記録を作成する。なお、鉛遮蔽容器は、薬剤の鉛汚染を防ぐため適切にカバーを施されていないといけない。

<考え方> 6. 1. 7 職員の衛生管理 職員の作業時の服装や健康状態は、PET 薬剤の品質のみならず、製造や品質試験等の実施にも影響を及ぼす可能性がある。職員の衛生管理に関する規則、例えば施設への入出方法、服装基準等を、衛生管理の基準として記載し、記録する。

<考え方> 6. 1. 8 構造設備のバリデーションおよびクオリフィケーション 構造設備、機器設備等の設置時には、目的に対する適格性を確認し、設置後の性能のクオリフィケーションを実施し、その記録を保管する。

- (1) 設計時適格性評価 (Design Qualification: DQ) : 設備、装置またはシステムが目的とする用途に適切であることを確認し文書化すること。PET 薬剤製造の場合、商品化されている合成装置を導入することが多いが、その場合でも最終薬剤の規格 (想定規格) を満たすために必要な仕様について、十分に吟味し、導入する装置がそれに見合ったものであることを文書化すること。
- (2) 設備据付時適格性評価 (Installation Qualification: IQ) : 据付けまたは改良した装置またはシステムが承認を受けた設計及び製造業者の要求と整合することを確認し文書化すること。据付け後の外観、ライン、ダクト等の接続、各計器やポンプ等の規格などを確認し、記録すること。評価すべき項目は、装置の製造業者の出荷試験等が参考となる。
- (3) 運転時適格性評価 (Operational Qualification: OQ) : 据付けまたは改良した装置またはシステムが予期した運転範囲で意図したように作動することを確認し文書化すること。PET 薬剤製造装置においては、通常の製造運転時に行われるような項目、例えばリークテストや計器類の検査、圧縮空気やガスの送達の時間と量の検査なども OQ 項目であるが、それ以外に、通常運転時にテストしない項目 (例えばラインやジョイントなどの加圧テストなど) に関しても、必要に応じて確認すること。
- (4) 性能適格性評価 (Performance Qualification: PQ) : 設備及びそれに付随する補助装置及びシステムが、承認された製造方法及び規格に基づき、効果的かつ再現性良く機能できることを確認し文書化すること。PET 薬剤製造装置においては、目的とする薬剤が規格通りに製造できることを連続する 3 ロットにより確認することで PQ とすることができる。PQ の実施頻度、方法、記録法は、製造管理の基準に規定する。

<考え方> 6. 1. 9 構造設備の管理

PET 薬剤製造施設は、構造設備および機器の使用及び維持管理を行うに当たり、施設、設備、装置、機器の使

用記録、校正および保守・点検を記録し保管する。点検には、日常点検及び定期点検があり、定期点検ではより詳細な点検を行う。

<考え方> 6. 1. 10 清浄管理区域、無菌作業区域と無菌作業装置の管理 清浄管理区域、無菌作業区域と無菌作業装置の環境モニタリングは定められた方法で、定期的に行う。その方法、頻度等を衛生管理の基準書に記載し、適切に実施したことを記録する。無菌作業装置内の微生物測定は、拭き取りあるいは寒天培地密着、空気に対しては、セッティングプレートあるいはエア－サンプラー等の方法を用いる。無菌的作業区域および無菌作業装置に関して、以下の点にも留意すること

- (1) 適切な性能を確保するため、据え付け時および HEPA フィルターの交換後に完全性試験を実施する。無菌作業装置のモニタリングは、最初の据え付け時、その後は少なくとも 6 ヶ月ごとに実施する。また PET 薬剤が無菌試験不合格であった時や、リークあるいはラミネーターの低下が発見された場合等、空気の品質が容認できない場合には、より頻回な検査が適切である。
- (2) 衛生管理の基準書、手順書等に従って、無菌作業装置のプレフィルターを定期的に交換する。
- (3) ラミネーターの風速は、重要な所を通過する気流が十分均一に流れていることを確保するため、HEPA フィルター表面と同様、作業面でも定期的にモニターする。

<考え方> 6. 1. 11 PET 薬剤の製造管理の P E T 薬剤品質部門への報告 PET 薬剤の製造記録（バッチレコード）、原材料や製品容器の受入試験結果や出庫時の品質の確認、衛生管理記録等は P E T 薬剤品質部門（品質保証担当者）による確認が必要である。各記録書中に品質部門要確認の記載を行い、各記録書に P E T 薬剤品質部門の確認印欄（サインも可）を設けることにより、品質部門（品質保証担当者）の確認を記録する。

<考え方> 6. 1. 12 その他必要な業務 製造作業に従事する職員以外の者の作業所への立ち入りを制限する等のような業務である。入退室の管理、入室許可申請などにより、職員以外の者の立入を管理する。

<考え方> 6. 2 交差汚染

同日に同一作業エリア内で、あるいは同一のホットセル内で異なる種類の PET 薬剤を製造する施設の場合、原料や製品の交差汚染を生じないような手順等の措置を行う。また、同一の製造装置で異なる PET 薬剤を製造する場合は、装置の外観、ライン、反応容器、装置を設置しているホットセル等に関して、洗浄バリデーション等によって予め洗浄が担保された方法を用いて十分な洗浄を行い、交差汚染を防止する。

7. PET 薬剤の品質管理

7.1 PET 薬剤製造施設は、P E T 薬剤品質部門に、手順書等に基づき、次に掲げる PET 薬剤の品質管理に係る業務を計画的かつ適切に行わせなければならない。