

7.1.1 原料及び 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試験検査を行うのに必要な検体を採取し、その記録を作成し、これを保管すること。

7.1.2 採取した検体について、ロットごと又は管理単位ごとに試験検査を行い、その記録を作成し、これを保管すること。

7.1.3 試験検査結果の判定を行い、その結果を PET 薬剤製造部門に対して文書により報告すること。

7.1.4 6.1.11 の規定により PET 薬剤製造部門から報告された製造管理に係る確認の結果をロットごとに確認すること。

7.1.5 PET 薬剤の製造工程の全部又は一部を他の者（以下「PET 薬剤受託製造者」という。）に委託する場合は、当該 PET 薬剤受託製造者の PET 薬剤製造施設の製造管理及び品質管理が適切に行われていることを確認すること。

7.1.6 品質部門のあらかじめ指定された者は、製造管理及び品質管理の結果を適正に評価して PET 薬剤の製造施設からの出荷の可否を決定すること。

7.1.7 PET 薬剤について、ロットごとに、その使用が計画されている投与が終了するまでの期間において、その品質を保証すること。なお、安定性が極めて悪い PET 薬剤については、投与されるまでの時間を考慮し、再現性等、十分な検討を行い、信頼性の確保に努めること。

7.1.8 PET 薬剤について、ロットごとに、変更の際の比較評価試験に使用する量を勘案した上で、所定の試験に必要な量の二倍以上の量を参考品として、少なくとも 1 か月間保存すること。

7.1.9 試験検査に関する設備及び器具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。

7.1.10 試験検査に関する設備及び器具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、試験検査に関する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。

7.1.11 試験検査を他の試験検査設備又は試験検査機関（以下「外部試験検査機関等」という。）を利用して実施する場合には、次の記録を作成し、これを保管すること。

7.1.11.1 当該試験検査機関等の名称

7.1.11.2 当該試験検査機関等を利用する試験検査の範囲

7.1.11.3 当該試験検査機関等を利用する期間

7.1.12 その他必要な業務

<考え方> 7. 1. 1、 7. 1. 2 検体採取と試験検査

PET 薬剤製造施設は、原材料、製品容器、中間試薬、および最終製剤の各試験検査をどのように実施するかを記載した試験検査手順書（標準作業書）を備えていなければならない。試験検査項目には、例えば同一性、容量、純度などを含めた適切な規格を用意し、十分な感度、特異性、および精度を持つ適切な試験方法を確立する必要がある。施設内で調製したすべての試薬あるいは溶液は、十分に管理され（必要であれば温度管理等）、名称、組成、および有効期限日に関する適切なラベルを貼付されていなければならない。

試験検体および試験の記録に関して、以下の事項を記録し保管しなければならない（試験検査記録書）。

## 資料

- (1) 検体名とロット番号、もしくは製造番号

- (2) 検体採取年月日、採取した者の氏名
  - (3) 試験項目、試験検査実施年月日（作業時刻も含む）、試験検査を行った者の氏名及び試験検査の結果（生データ管理番号もしくは試験検査結果報告書番号の記載）
  - (4) 試験検査の結果の判定の内容、判定をした年月日および判定を行った者の氏名
- また、以下の書類を作成、保管しておくこと。

- (1) 試験検査手順書（試験検査指図書）（通常、PET 薬剤に関する文書中に収載する）
- (2) 各試験項目の生データ（各試験に供した検体の名称および量、試験検査実施日時、必要な計算プロセス、全データの完全な記録（グラフ、チャート、およびスペクトル）、（管理番号を付け、トレースできること））もしくはこれらの情報が記載された試験検査結果報告書
- (3) 試験検査に用いられる標準品が適正に管理されているか
- (4) 試験検査に用いられる試薬、試液等が適正に管理されているか 各試験項目の試験の重要な生データの一部（クロマトグラム、スペクトル、およびプリントアウトしたものや計算内容など）、もしくは試験検査結果報告書は、試験検査記録書とともに出荷判定資料とする。

<考え方> 7. 1. 3、7. 1. 4、7. 1. 6 試験検査結果の判定、出荷判定基準の適合と出荷 品質部門（品質保証担当者）は、品質試験検査結果の判定および製造記録を監査し、出荷の可否を決定する。製品が判定基準を満たしているならば、品質保証担当者は製造記録の出荷の部分にサインと日付を記入し、人への投与のための出荷が可能となる。品質管理部門による不適合の決定は、他の部門によって追加監査あるいは取り消しをされてはならない。

<考え方> 7. 1. 5 委託製造 本基準に沿った製造管理、品質管理が行われていることを品質部門（品質保証担当者）が十分に監査し、適切と判断した場合のみ当該受託製造業者に業務を委託できるものとする。監査結果を記録すること。

<考え方> 7. 1. 7 安定性試験 PET 薬剤は多くの場合、使用しているポジトロン放出核種の半減期が極めて短く、安定性の懸念がある。それゆえ、適切な品質試験評価項目により、保管条件下における PET 薬剤の保存安定性を検討しなければならない。安定性試験は、その規格の範囲で最も放射能が高くかつ容量の多い条件で行うべきであり、少なくとも3ロットの PET 薬剤 についての検討をもとに安定な期間を求めなければならない。安定性試験の評価項目として、確認試験および放射化学的純度（放射化学的不純物）、外観、pH、化学的純度、PET 薬剤と PET 薬剤の分解物ならびに不純物とを 区別できる適切な試験項目を選択する必要がある。その結果に従って、有効期限の日時ならびに適切な保管条件 を確定する。なお保存により変動する試験項目は可能な限り、PET 薬剤の最終製剤の品質規格項目に取り入れる べきである。 安定性試験は、安定性試験計画書を作成し、計画した期間、計画した保存条件にて製品 3 ロット以上を保存し、設定した各試験検査項目に関して測定を行い、計画した保存条件下での製品の安定な期間を検討する。

＜考え方＞ 7. 1. 8 参考品の保存

参考品は、製造法や試験検査法の変更を行う場合や、品質情報や回収を行わなければならない時に、品質を確認する時などに供される保存検体である。PET 薬剤の場合には有効成分が不安定であるため有効期間が短いこと、頻回に同等の性質を有するロットが製造されること等の理由より、PET 薬剤をロットごとに長期保管する意味合いは乏しいことが考えられる。一方で、PET 薬剤の無菌試験の結果を得るには出荷 2 週間程度必要であり、その期間の保存は必要である。そのロットの品質情報の入手等に時間がかかった場合も想定し、最低 1 か月程度は保管すること。

＜考え方＞ 7. 1. 9 設備および器具のバリデーションおよびクオリフィケーション 設備器具等の設置時には、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 薬剤の試験検査設備器具の場合、例えば HPLC システムでは、検出器の選択と必要となる性能、ポンプの台数とその性能等、最終製剤の規格 (想定規格) 等を検査するに十分な性能を有するよう、必要な仕様について十分に吟味し、導入する装置の適格性を文書化すること。
- (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、取扱説明書などを確認し、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。また IQ および OQ を設備機器業者に委託することも可能であるが、その場合、評価項目に関して予め十分に相談し、必要な項目の抜け落ちが無いよう実施すること。
- (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。HPLC に関しては、カラムヒーターの温度の正確さや安定性、検出器、とくに RI 検出器に関してはノイズなどの確認、ポンプの流速の正確さや再現性、リップル等があげられる。また、既知の化合物を用いて (例えばカフェイン)、分析結果により真度と精度、再現性等を確認することで OQ としてもよい。

＜考え方＞ 7. 1. 10 試験検査設備および器具の管理

PET 薬剤製造施設は、試験検査設備および器具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。また、PET 薬剤製造施設は、試料を分析する毎に、機器の作動状態が良好であることを確認せねばならない。HPLC と GC の分解能および再現性が適切であることを確認するために、使用毎に標準品を用いたシステム適合性試験を確認することを推奨する。なお、汎用される品質試験検査機器の注意点について、別紙 3 に記載する。

＜考え方＞ 7. 1. 11 外部検査機関等での試験検査の実施 外部検査機関等で試験検査を実施する場合、試験検査依頼書等に、委託する試験検査内容の詳細、検体の情報

など試験検査の実施に必要な情報を委託先に提示する。また検体の授受に関する記録（検体到着状態の記載を含む）を保管する。外部検査機関等で試験検査を実施する場合でも、下記の項目を含む試験検査記録書を作成する。

- (1) 試験検査機関の名称、試験検査の範囲及び試験機関
- (2) 検体名とロット番号、もしくは製造番号又は管理番号
- (3) 試験検査項目
- (4) 試験検査依頼年月日
- (5) 試験検査実施年月日
- (6) 検体送付日時
- (7) 試験検査項目
- (8) 試験検査実施年月日、試験検査を行った者の氏名及び試験検査の結果
- (9) 試験結果の判定と判定者名、判定年月日
- (10) 試験結果の受理年月日 外部検査機関等で作成する試験検査結果報告書には、以下

の項目等を記載するよう依頼する。

- (1) 試験結果の報告年月日
- (2) 試験検査の依頼日、依頼者の施設名および氏名
- (3) 検体受領の記録
- (4) 遵守した基準
- (5) 試験検査項目（必要な SOP の名称等含む）
- (6) 試験検査実施年月日、試験検査を行った者の氏名及び試験検査の結果
- (7) 実施した試験検査内容と重要な結果（手順書名称、供した検体の量、試験検査に用いられる試薬および試液等、必要な計算プロセス、全データの完全な記録(グラフ、チャート、およびスペクトル)、標準品等)

## 8. 外部試験検査機関等の利用

8.1 PET 薬剤製造施設は、外部試験検査機関等を利用する場合には、品質部門のあらかじめ指定した者が、外部試験検査機関等で試験検査が適切に実施されることを確認できるよう、当該外部試験検査機関等との間で、次に掲げる事項を取り決めておかなければならない。

8.1.1 外部試験検査機関等を利用する試験検査の範囲

8.1.2 外部試験検査機関等を利用する試験検査に関する技術的条件

8.1.3 外部試験検査機関等で適正に試験検査が実施されていることのPET 薬剤製造施設による適切な確認

8.1.4 検体の運搬及び受渡し時における信頼性確保の方法

8.1.5 その他、外部試験検査機関等での試験検査の信頼性を確保するために必要な事項

8.2 PET 薬剤製造施設は、品質部門のあらかじめ指定した者（品質保証担当者等）に、11.1.3（に規定する確認を行わせ、その結果の記録を作成させ、これを保管させなければならない。

<考え方> 8 外部試験検査機関等との取り決め

外部試験検査機関等に試験検査を依頼する場合、以下の点にも注意して実施すること。

- (1) 依頼する試験検査の内容
- (2) 必要な測定技術を保有しているかどうかの確認（技術移管等を含む）
- (3) 検体の送付および受領の確認と輸送中の検体の保管状態の確認法等
- (4) 外部試験検査機関等が、依頼された試験検査を依頼通り確実に実施することを保証するために、取り決めの文書を PET 薬剤製造施設および外部試験検査機関等間で交わし、双方において保管する。取り決めには再委託の禁止や、試験検査方法の変更には PET 薬剤製造施設の承認が必要なこと、等も含まれること。
- (5) PET 薬剤製造施設の品質保証担当者等により、外部試験検査機関等で適正に試験検査が実施されていることを確認し、その記録を保管すること。

9. バリデーション及びベリフィケーション

9.1 PET 薬剤製造施設は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

9.1.1 製造管理及び品質管理を適切に行うため、必要なバリデーション又はベリフィケーションを適切に実施すること。

9.1.2 バリデーション及びベリフィケーションの結果を PET 薬剤品質部門に対して文書により報告すること。

9.2 PET 薬剤製造施設は、あらかじめ指定した者に、9.1.1 のバリデーション又はベリフィケーションの結果に基づき、製造管理又は品質管理に関し改善が必要な場合においては、所要の措置を講じるとともに、当該措置の記録を作成させ、これを保管させなければならない

<考え方> 9.1 製造プロセスのバリデーション及びベリフィケーションとその手順

規格に適合した PET 薬剤を常に製造できることを保証するため、PET 薬剤の製造工程を検証することが求められる。新しい工程の検証あるいは既に検証した工程を著しく変更する場合には、通常予測的バリデーションを行わなければならない。製造プロセスの変動要因等を予め実験的に把握し、その変動要因の変動幅のワーストケースを仮定した場合においても、あらかじめ予測した結果をもたらすことを確認する。予測的バリデーションは、実施計画書に従って実施し、少なくとも連続 3 回合格することが必要である。一方で PET 薬剤は短時間で製造されかつ反応系が閉鎖系のため、新しい工程あるいは工程の著しい変更の検証を、それぞれの検証バッチ（最終製剤）の試験検査により行う場合が考えられる（ベリフィケーション）。このベリフィケーションの信頼性は他のバリデーションと同様、あらかじめ定められた実施計画書に従って実施された検証バッチの最終製剤の品質が規格等に適合していることを品質管理部門により承認されることで確保する。特に、PET 薬剤の開発ステージが初期の段階（臨床研究、高度医療の初期、初期の臨床試験（治験）等）においては、PET 薬剤の製造法の十分なプロセスバリデーションが行えない場合や、より高い品質が可能となる製造法への変更等が必要となる場合にベリフィケーションを適応することが考えられる。

PET 薬剤製造施設は、予測的バリデーション及びベリフィケーションの選択にあたっては、検証法の種類を注意深く考慮し、適切に行わなければならない。

バリデーション及びベリフィケーションの手順書には、以下の項目を含む。

- (1) バリデーション及びベリフィケーションの責任者の業務の範囲権限に関する事項
- (2) 各バリデーション及びベリフィケーションの実施時期に関する事項
- (3) 実施計画書の作成、変更及び承認等に関する事項
- (4) 実施結果の報告、評価及び承認(記録方法を含む)に関する事項
- (5) バリデーション及びベリフィケーションに関する書類の保管に関する事項
- (6) その他バリデーション及びベリフィケーションの実施に関する必要事項

また、(3) 実施計画書には、以下の項目を含む必要がある。

- ・項目(該当製品名、対象製造工程、施設、設備機器)
- ・当該項目のバリデーション及びベリフィケーションの目的(バリデーション全体の目的を含む)
- ・当該製造手順等の期待される結果(個々の設備工程、機器、中間製品、製品の具体的かつ検証可能な規格)
- ・検証方法(製造、採取、試験、記録、解析の方法)及び検証結果の評価方法
- ・検証の実施時期(タイムスケジュール)
- ・バリデーション及びベリフィケーション担当者氏名
- ・その他必要な事項

<考え方> 9. 1. 1 試験検査法のバリデーション 分析方法は、正確にサンプルの品質を反映した結果が恒常的に得られるよう、バリデーションを行い、記録する必要がある。日本薬局方および ICH の品質に関するガイドラインでは方法のバリデーションを行う際に必要な分析パラメータ(正確さ、精密さ、直線性、頑健性)を記載している(ICHQ2A)。もし局方に定められた分析法を使用する場合には、その方法が実際の使用条件下で正確に働くことを確認する。その手順及び実施計画書は製造プロセスのバリデーション及びベリフィケーションを準用する。PET 薬剤製造施設がある分析試験法が標準的試験法と比べ同等以上であることを証明したときは、その試験法を採用することが可能である。しかし、その分析試験法の採用にあたっては、十分な検証が必要である。

(Guidance: PET-Drugs-Current Good Manufacturing Practice (CGMP)和訳(一部加筆))

<考え方> コンピュータ管理の適格性 いくつかの PET 薬剤の合成は、自動あるいはコンピュータ制御によって実施される。この場合、使用するコンピュータプログラムが意図する目的に対して適切であり、確かな結果を出すことができることを実証するため、そのプログラムを検証する。例えば、F-18-FDG の自動合成に使用されるプログラムでは、F-18-FDG の試験検査規格に少なくとも連続 3 回適合することにより検証することができる。コンピュータプログラムのその後の変更あるいはアップグ

リードした場合には、再検証を行う必要がある。PET 薬剤製造施設は、ソフトウェア自身もしくはシステム業者による証明書により、作業条件下でのソフトウェアのベリフィケーションも可能である。また、コンピュータ化されたシステムでは、データへの無許可アクセスあるいは変更が防止できるように、十分に管理されていなければならない。データ変更がなされた場合には、変更前のデータ、誰がいつ変更したかの記録を保存しなければならない。システムダウンに備え、バックアップシステムを用意すること等も必要である。(FDA Guidance: PET-Drugs-Current Good Manufacturing Practice (CGMP)より和訳、原薬 GMP ガイドライン 12.10 を参照)

## 10. 変更の管理

10.1 PET 薬剤の製造管理及び品質管理に係る変更を行う場合においては、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

10.1.1 製造管理及び品質管理に関連する変更の提案を受け、起こり得る品質への影響を小スケールによる実験等、科学的・客観的な手法により評価し、その評価の結果をもとに変更を行うことについて品質部門の承認を受けるとともに、その記録を作成し、これを保管すること。

10.1.2 評価した変更を行うときは、必要な文書の改訂を行い、適切な職員の教育訓練、その他所要の措置を講じること。

10.1.3 変更に伴う一連の文書(資料・記録等)については、PET 薬剤の一貫性・同等性等を裏付ける将来の市販製品との関連を確認する必要がある場合のためのトレーサビリティを確保すること。

### <考え方> 10 変更管理

変更後の PET 薬剤の品質維持のため、変更管理体制(変更管理責任者の設置等)および変更のプロセスを規定した変更手順書を整備して、変更を管理する。変更を管理すべき対象は通常、原料、規格、試験検査法、施設設備、工程、ラベル等があげられるが、PET 薬剤の品質に影響を与えると考えられるものはすべて対象となる。変更管理手順書には、以下の内容を規定する。

- (1) 変更の軽重の規定
- (2) 変更が品質に与える影響が大きいものに関する変更計画書の作成手順と承認
- (3) 変更に伴う文書改訂と変更に関する教育訓練

(4) 必要に応じて、PET 薬剤使用施設等に対する変更事項の通知 変更の手続きとしては、文書により変更を起案し、内容の照査と PET 薬剤の品質に与える影響を予測もしくは検討し、その記録を品質部門(品質保証担当者等)が照査確認することにより変更の承認が行われる。変更が PET 薬剤の品質に影響を与える程度を変更の軽重の規定により判断し、品質に影響を与えられる場合は、変更による品質の差異について検討する。必要に応じて変更後の製造法や試験検査法のバリデーションを行い、変更後の品質を確保する。変更による PET 薬剤の品質に影響がないと判断される場合は、変更内容の承認を受けたのち、変更を実施する。その際、必要な文書の改訂を行い、教育訓練による周知徹底等を図る。(Q7 原薬 GMP 参照)



## 11. 逸脱の管理

11.1 PET 薬剤製造施設は、製造手順等からの逸脱（以下単に「逸脱」という。）が生じた場合において、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

11.1.1 逸脱の内容を記録すること。

11.1.2 重大な逸脱が生じた場合においては、次に掲げる業務を行うこと。

11.1.2.1 逸脱による PET 薬剤の品質への影響を評価し、所要の措置を講じること。

11.1.2.2 11.1.2.1 に規定する評価の結果及び措置について記録を作成し、保管するとともに、品質部門に対して文書により報告すること。

11.1.2.3 11.1.2.2 の規定により報告された評価の結果及び措置について、品質部門の確認を受けること。

11.2 PET 薬剤製造施設は、品質部門に、手順書等に基づき、11.1.2.3 により確認した記録を作成させ、保管させること。

### <考え方> 11 逸脱

逸脱とは製造方法、製造の環境やその規定、計画書等に規定された手順等と異なる作業が行われたことをいう。逸脱が生じた場合の対応について、その程度により分類し対処法や手続きを予め手順書に規定する。逸脱の管理は、逸脱管理責任者、もしくは品質保証担当者が行うのが良い。手順書には下記の内容を含むものとする。

- (1) 逸脱が生じた場合、すべての逸脱に関して、担当者は直ちに部門責任者に連絡および逸脱報告書を作成し提出する。
- (2) 部門責任者は、逸脱が PET 薬剤の品質に与える影響について、品質保証担当者も含めて検討する。
- (3) 部門責任者と品質保証担当者は、逸脱のレベル付けを行い、あらかじめ手順書に定めた逸脱レベルごとの対応を行う。例えば、
  - ・ 重大逸脱…出荷停止等の判断を品質保証担当者が行う。製造管理者等に連絡する。
  - ・ 軽微逸脱…品質保証担当者が、製品品質が確保されたと判断する場合、出荷を行う。
- (4) 重大な逸脱の場合、製造管理者は逸脱措置報告書を作成し、必要に応じて PET 薬剤製造施設長等に報告する。
- (5) 再発防止対策を取る。作業工程や手順に改善の変更が必要な場合、手順の変更を行い、品質保証担当者が承認する。

## 12. 品質等に関する情報及び品質不良等の処理

12.1 PET 薬剤製造施設は、PET 薬剤に係る品質等に関する情報（以下「品質情報」という。）を得たときは、その品質情報に係る事項が当該 PET 薬剤製造施設に起因するものでないことが明らかな場合を除き、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

12.1.1 当該品質情報に係る事項の原因を究明し、製造管理又は品質管理に関し改善が必要な場合には、所要の措置を講じること。

12.1.2 当該品質情報の内容、原因究明の結果及び改善措置を記載した記録を作成し、保管すると

もに、品質部門に対して文書により速やかに報告すること。

12.1.3 12.1.2 の報告により、品質部門の確認を受けること。

12.2 PET 薬剤製造施設は、12.1.3 の確認により品質不良又はそのおそれが判明した場合には、品質部門のあらかじめ指定した者に、速やかに、危害発生防止等のための回収等の所要の措置を決定させ、関係する部門に指示させること。

<考え方> 1 2 品質等に関する情報及び品質不良等の処理

PET 薬剤の品質、ラベル、可能性のある副作用に関する全ての品質等に関する情報を受け付け、処理するための手順を作成しなければならない。その手順には、以下の内容を含む。

(1) 品質情報の記録とその詳細調査の手順

(2) 品質情報の内容、その措置および再発防止策の記録の方法 また個々の品質情報は全て記録保管しておかなければならない。下記に記載すべき品質情報の内容および原因 究明の結果を記す。

ア. 品質情報の内容

(ア) 品質情報対象製品の名称、剤型、包装形態及びロット番号又は製造番号

(イ) 品質情報の発生年月日、発生場所及び申出者の住所及び氏名

(ウ) 品質情報の内容及び申出経緯

イ. 原因究明の結果

(ア) 品質情報に係る製品の調査結果（使用状況等）

(イ) 参考品の調査結果

(ウ) 試験検査記録の調査結果

(エ) 製造記録、保管記録及び衛生管理記録の調査結果

ウ. 原因究明の結果に基づく判定

エ. 改善措置の状況 出荷後の PET 薬剤に関して品質情報を得た場合、必要に応じて直ちに PET 薬剤の回収を決定し、迅速に回収できる体制を整えておく必要がある。回収した薬剤を廃棄する方法等、回収処理手順書に規定する（施行規則 16(5)より 抜粋）。

## 13. 回収処理

13.1 PET 薬剤製造施設は、PET 薬剤の品質等に関する理由により回収を行うときは、その回収に至った理由が当該 PET 薬剤製造施設に起因するものでないことが明らかな場合を除き、あらかじめ指定した者に、手順に関する文書に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

13.1.1 回収に至った原因を究明し、製造管理又は品質管理に関し改善が必要な場合には、所要の措置を講じること。

13.1.2 回収した PET 薬剤を区分して一定期間保管した後、適切に処理すること。

13.1.3 回収の内容、原因究明の結果及び改善措置を記載した回収処理記録を作成し、保管すると

もに、PET 薬剤品質部門に対して文書により報告すること。

#### <考え方> 1 3 回収処理

PET 薬剤製造施設は、PET 薬剤の回収に関する手順をあらかじめ規定する。手順には以下の項目を含むよう規定しておく。

- (1) 回収作業の責任と役割 (PET 薬剤製造施設の責任者および品質保証担当者 (責任者) の役割)
- (2) 回収作業の手順 (時系列的に規定しておく)
- (3) PET 薬剤使用機関 (院内の当該部門) への回収連絡先、連絡の方法とその書式
- (4) PET 薬剤製造施設の属する病院等の責任部門等へ回収を行う旨の連絡
- (5) 必要に応じて、監督官庁への報告
- (6) 回収品の保管と処理方法
- (7) 原因の究明の手順
  - ・ 回収品の品質の確認
  - ・ 製造記録、試験検査記録、保管記録等の確認
  - ・ その他の方法
- (8) 回収処理記録の作成と PET 薬剤製造施設 (責任部門等) への報告

回収処理記録に必要な事項

- ・ 回収対象 PET 薬剤の製造施設名
- ・ 回収品の名称、剤型、包装形態、数量及びロット番号又は製造番号
- ・ 回収日
- ・ 回収品保管場所もしくは廃棄方法
- ・ 原因究明の結果
- ・ 改善が必要な場合には改善措置内容と結果

## 14. 自己点検

14.1 PET 薬剤製造施設は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

14.1.1 当該 PET 薬剤製造施設における PET 薬剤の製造管理及び品質管理について適切な自己点検

を行うこと。

14.1.2 自己点検の結果を品質部門に対して文書により報告すること。

14.1.3 自己点検の結果の記録を作成し、これを保管すること。

14.2 PET 薬剤製造施設は、17.1.1 の自己点検の結果に基づき、製造管理又は品質管理に関し改善が必要な場合においては、所要の措置を講じるとともに、当該措置の記録を作成し、これを保管すること。

#### <考え方> 1 4 自己点検

自己点検は GMP の実施状況を一定期間ごとに見直すために実施するものである。自己点検の手順に関する文書

には以下の項目を含む。

- (1) 組織及び責任者
- (2) 実施計画の策定
- (3) 実施内容
- (4) 評価方法
- (5) 点検結果に基づく所要の措置
- (6) 点検結果の報告
- (7) 記録の作成及び保存 自己点検に関する責任者を決めて、自己点検実施計画書を作成し、PET 薬剤製造施設の責任者等に承認を受ける。自己点検の内容は、自己点検実施記録に記載する。自己点検内容はすべての GMP 関連文書、すべての業務を対象とする（施行規則 18（4）参照）。

## 15. 教育訓練

15.1 PET 薬剤製造施設は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

15.1.1 PET 薬剤の製造管理及び品質管理に係る業務に従事する職員に対して、製造管理及び品質管理に関する必要な教育訓練を計画的に実施すること。

15.1.2 教育訓練の実施状況を PET 薬剤品質部門に対して文書により報告すること。

15.1.3 教育訓練の実施の記録を作成し、これを保管すること。

### <考え方> 15 教育訓練

PET 薬剤の製造および品質管理業務を実行するそれぞれの作業員は、適切なレベルの教育訓練課程を修了し、かつその業務に関連した経験を積むとともに、割り当てられた任務に関する具体的な教育訓練を受けている必要がある。教育訓練手順書には以下に掲げる項目を含む。

- (1) 組織及び責任者
- (2) 実施計画
- (3) 教育訓練の内容
- (4) 実施結果の報告について
- (5) 教育訓練実施記録の作成と保存に関する事項 製

造管理、品質管理に必要な教育内容は以下のものを含む。

- (1) GMP 概論
- (2) 衛生管理概論
- (3) 当該 PET 薬剤製造施設の GMP の概要
- (4) 実際に実施する作業に関連する事項 特に、新しい手順及び操作、あるいはそれらに不備が発生した部分について、作業員に対する適切な教育手順又は教育計画の策定を実施しなければならない。

教育訓練責任者は、教育訓練計画書・実施記録を作成し、PET 薬剤製造施設の責任者等に承認を受ける。教育訓練実施記録には、実施年月日、教育訓練の内容、教育訓練を受けた者の氏名と教育訓練を行った者の氏名を含む。また、各従業員の最新の教育履歴(教育訓練修了書のコピー等)を保管する。

## 16. 文書及び記録の管理

16.1 PET 薬剤製造施設は、この基準に規定する文書及び記録について、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる事項を行わせなければならない。

16.1.1 文書を作成し、又は改訂する場合には、手順書等に基づき、PET 薬剤品質部門の承認を受けるとともに、配付、保管等を行うこと。

16.1.2 手順書等を作成し、又は改訂するときは、当該手順書等にその日付を記載するとともに、それ以前の改訂に係る履歴を保管すること。

16.1.3 この基準に規定する文書及び記録を、5年間保管すること。

### <考え方> 16 記録

文書管理責任者等を設置し、以下の内容を含む文書及び記録の管理の手順書を作成する。

- (1) 責任者等
- (2) 文書の分類 (定義)
- (3) 文書の作成及び改訂等の管理の手順
- (4) 文書の配布と旧文書の回収
- (5) 廃止及び廃棄
- (6) 文書のフォーマットと管理番号の規定

### (7) 文書の保存 特に以下の

点に注意する。

- (1) 作成された手順書等の原本は PET 薬剤製造施設の適切に利用できる場所に保管し、そのコピーを関係部署に配布する。配布する際は、配布記録書を作成し記録する。
- (2) 手順書等の作成または改訂を行う場合は、手順書等に付帯している改訂の記録欄に、日付、承認者、改定内容等を記載し、履歴を残す。
- (3) 全ての記録は、PET 製品出荷の日から、少なくとも 5 年間保管されなければならない。適切に利用できる場所とは、PET 薬剤製造施設が査察を受ける際に査察担当者が要求する記録を直ちに取り出すことのできる場所である。記録は、明瞭で劣化あるいは損失を防ぐことのできる方法で保管しておかなければならない。

## 17. PET 薬剤の製造施設の構造設備

17.1 PET 薬剤製造施設は、GMP 省令及び「薬局等構造設備規則」(昭和 36 年厚生省令第 2 号)を参考に、当該 PET 薬剤の物性・特性に基づき、科学的観点から、適切に対応すること。

17.2 PET 薬剤製造施設は、PET 薬剤の製造施設の構造設備について、放射性同位元素等による放射線障害の防止に関する法律（昭和32年法律第167号）などの法規制を遵守した上で、本基準の適切な運用を図ること。

＜考え方＞ 1.7 構造設備

PET 薬剤の多くは注射剤として製造される。そのため、必要に応じて清浄作業区域や無菌作業区域を設置する必要がある。無菌作業区域では、無菌作業装置に負荷がかからないよう、クラス管理等適切な措置をせねばならない。また、清浄作業区域や無菌作業区域は容易に清掃ができるような構造にしておく必要がある。壁、床、および天井は容易に消毒でき、繰り返しの消毒に耐えられる材質を選択しておかねばならない。加えて、無菌作業区域は、人の出入りや作業の動きが最少になるように、作業区域を区切り、配置する。清浄作業区域、無菌作業区域内への塵や微粒子の侵入を最小限にするため、段ボールや箱を保管したり開梱したりしてはならない。

「薬局等構造設備規則」に加え、「放射性同位元素等による放射線障害の防止に関する法律」を遵守できるよう、明確な区分や貯蔵設備、排気設備等を備えること。

「薬局等構造設備規則」を原則とし、PET 薬剤の品質が適切に確保されていることをベリフィケーション等により保証すること。

(補足) PET 薬剤を本基準で製造する際の留意点

PET 薬剤は製造後の安定な期間が非常に短いなど特殊な性質を有するため、通常の医薬品とは異なるプロセスで製造、品質、出荷の管理を行うことが適切な場合がある。本項では PET 薬剤の特  
殊性も踏まえた、製造上の注意点をまとめた。

(1) 無菌性の担保に関して

PET 薬剤は無菌試験の結果判定の前に患者に投与されるため、製造準備を含む製造プロセスで無菌性を確保する方法を確立する必要がある。そのための留意点を示す。

・製品バイアルの滅菌に関して

製品バイアルはバリデーションが取れた方法で滅菌したバイアルを使用する。例えば、医療用具(機器)として承認された市販の滅菌バイアルは、滅菌線量決定試験により規定された線量の  $\gamma$  線照射により密封の状態での滅菌されることにより滅菌保証されている。PET 薬剤製造施設内で製品バイアルを滅菌する場合、製品バイアル完成品で滅菌を行いつつ滅菌法のバリデーションを行うこと。

・滅菌フィルターの完全性試験

無菌の PET 薬剤は無菌性は滅菌用フィルターで微生物を除去することで達成されている。日本薬局方では、最終的に滅菌用フィルターで微生物をろ過されることにより滅菌される薬剤が無菌であることを保証するために、滅菌後に滅菌フィルターの完全性試験を求めている(参考情報 最終滅菌法及び滅菌指標体)。滅菌フィルターの完全性試験法の方法として、バブルポイント試験法などがあげられる。無菌の PET 薬剤ではバッチごとに滅菌フィルターの完全性を確認すること。

・無菌操作のための資格認定

無菌操作の資格を有する者のみが「無菌作業」を実施できるよう、教育訓練を行う等人材育成に努めることで、無菌性を確保することが強く推奨される。資格認定の試験として具体的には、培地充填試験(実際の薬剤の代わりに微生物培養培地を使用した培地充填作業)等を実施し、3回連続で試験をパスするなどの基準を設定する。また作業者は毎年の資格更新を求める。

上記文中での「無菌作業」とは、製品容器への製剤充填プロセスに使用する材料(シリンジ、注射針、フィルター、製品容器等)の無菌的組立てや PET 薬剤の滅菌濾過、最終 PET 薬剤の試験検査のための検体採取などの作業が含まれるが、これに限定されるものではない。

・無菌作業時の注意事項

クリーンベンチやクリーンホットセル等、無菌作業装置の適切な空気の質を維持するため、以下の予防処置を実施しなければならない。

- ① 作業前に無菌作業装置を殺菌すること。
- ② 他の日常作業が始まる前に、製品容器への製剤充填プロセスに使用する材料の調製や組み立てを行うこと。
- ③ 無菌作業装置に入れる物品は最小限とし、気流を遮ってはならないこと。

- ④ 作業者は、無菌作業装置内で無菌操作を行うとき、適切な作業衣および消毒された手袋をすること。
- ⑤ 無菌作業装置内で作業をするとき、手袋をたびたび消毒すること。手袋は破損(ひっかき傷あるいは穴)していないか調査し、傷がある場合には交換すること。
- ⑥ 非滅菌資材の表面(例えば、試験管ラック、滅菌シリンジやフィルターのパッケージ)は、無菌作業装置に入れる前に消毒し、適切な消毒剤(70%エタノール等)で表面を清拭すること。

(2) エンドトキシン試験法に関して

エンドトキシン試験法は日本薬局方収載の方法に従う。すなわち、エンドトキシン試験を行いたい PET 薬剤を用いた予備試験として、反応干渉因子試験と検量線の信頼性確認試験を行い、適合することを確認する。原液で反応干渉が確認された場合、反応干渉性が見られない希釈倍率(最大有効希釈倍率内)に希釈した検体を用いてエンドトキシン試験を行う。

エンドトキシン試験(本試験)として、日本薬局方およびライセート試薬/エンドトキシン試験装置メーカーの指定する方法に従い試験を行う。試験法は大きく分けてエンドポイント法とカイネティック法に、また検出法には3種類(ゲル化法、比濁法、比色法)ある。PET 薬剤では速やかに試験結果を必要とする場合が多いことから、カイネティック比濁法もしくは比色法が勧められる。一方で、解析法がメーカーによって異なり、各メーカーの推奨する方法で実施するのが原則である。また日本薬局方では、本試験においても検量線及び反応干渉性により試験毎の適合性確認を求めていることに注意する。

(3) 超短半減期の PET 薬剤の出荷

超短半減期の PET 薬剤(例えば、N-13-アンモニア)では、同じ日に多数のサブバッチが製造される。もし十分な数のサブバッチ(最初、中間、および最後)の品質があらかじめ検証されているならば、最初のサブバッチの最終薬剤について試験を行い合格判定基準を満たしているときは、それ以後のサブバッチの出荷を許可することができる。また、あるケースでは、出荷前に、ある規格に対して各々のサブバッチを検査することが適切な場合もある。(デバルダ合金触媒を使用する N-13-アンモニア製造法での pH 測定等)。

(4) 仮出荷

PET 薬剤は安定な期間が非常に短く、全ての品質試験および監査の全項目が終了する前に出荷を開始せざるをえない場合がある。その場合あらかじめ手順を構築し適切に運用することで、仮出荷することが可能と考えられる。薬剤が全ての合否判定基準に合格しているとき、PET 薬剤製造施設は納入施設に最終出荷通知を出して、初めてその製品を患者に投与することができる。もし規格に適合しない場合は、納入施設に対して速やかに出荷停止通知を行うことができるよう、あらかじめ手順を確立して置かなければならない。最終出荷通知、出荷停止通知、不合格薬剤の処置ならびにそれらに関する記録法について、適切な手順が決められていなければならない。

(5) 製品の試験検査項目と実施時期および合否判定基準

個々の PET 薬剤について、同一性、放射能、品質、純度、比放射能、放射性不純物、非放射性不



純物、および、注射剤の場合には無菌性とエンドトキシンに対する規格を定めなければならない。放射性異核種、混入レベルの低い無毒性と考えられる異物や残留溶媒も製品の品質管理に重要な項目と考えられるが、これらはバッチ毎の品質規格として設定される必要がない場合もある。そのような判断をする場合、バッチ毎に検査を実施しない項目は、定期清掃、定期点検等のタイミングで一定期間ごとに実施することにより製品品質を確保してもよい。ただし、製品がこのような期間毎実施項目に合格しないことが判明した場合、原因究明がなされ品質が改善し、製造プロセスが安定したことが文書として記載されるまで、バッチ毎に品質試験で期間毎実施項目を行うこと。

(別紙1) 原材料及び資材の受入試験と製造業者の選択についての注意事項

・放射性同位元素および主成分構造体の製造原料

PET 薬剤製造施設は、医薬品成分の製造原料およびコールド成分について、ロット毎に確認試験を含む受入試験を実施すべきである。過去3ロット以上の実績により納入業者の試験結果が信頼できる場合は、納入業者の出荷試験結果（分析証明書）に基づいて同ロットを受け入れることができる。確認試験として、例えば O-18-水に対する確認試験は、核反応によって F-18 を製造する試験でよい。またマンノーストリフレートでは、 $^{18}\text{F}$ FDG の製造確認や IR もしくは NMR を使用する方法でもよい。

・製剤中に含まれる成分 PET 薬剤中の非放射性成分は、一般的に希釈液、安定化剤、あるいは保存剤から成る。非放射性成分が静脈内投与を意図した最終製品として市販されている製品を用いる場合（日局生理食塩水等）、それらに対して特別な確認試験を実施する必要はない。非放射性成分（例えば 0.9%食塩水）を施設内で調製する場合、非放射性成分を調製するために使用する原材料の確認試験を出庫前に実施しなければならない。

・市販の製品容器（バイアル）、シリンジ、輸送セットおよび除菌フィルター PET 薬剤製造施設は、これらの原材料に対して承認された信頼できる供給元を利用しなければならない。容器の各ロットについて、外観および分析証明書の確認により受入試験を実施する。容器は適切な環境条件下（例えば、正しい温度、湿度および無菌性）で適切に保管されなければならない。もし容器の滅菌および脱パイロジェン化を施設内で実施するときは、各工程についての効果のバリデーションを実施する。この場合、パイロジェンや細菌の標準品を使用し局法収載方法等の検証された手順を用いることが必要である。

・試薬、溶媒、ガス、精製カラム、および他の補助材料 受入試験の実施は推奨されるが、必ずしも必要ではなく、納入業者が提出する分析証明書中の分析結果と原材料及び資材の外観検査を持って受入試験としてもよい。現在、ほとんどの PET 薬剤製造施設は少量の化学物質を用いており、標識化合物自動合成装置内でかなり少量の溶媒および試薬を使用している。最終薬剤中に含まれる溶媒あるいは原料は、一般的に製造あるいは精製工程中に減少あるいは消失する。残りの試薬、工程中の不純物、および溶媒は、最終薬剤の試験の中で確認できる。納入資材の出庫に際しては、分析証明書および容器ラベルの内容が、全ての規格に適合していることを確認する。

・原材料及び資材の製造（納入）業者の選択 PET 薬剤製造では原料となる母体化合物や放射性同位元素原料、製剤化に必要な溶媒等の品質を確保するためにも、業者の選択は重要である。あらかじめ定められた規格に適合する原材料及び資材を、

## 資料

必要な期間供給可能かどうかの監査等を行い、品質保証担当者が承認した製造業者から原材料及び資材を調達すべきである。また業者が原材料及び資材の製造において大きな変更を行う場合には報告するという保証を業者から得ておかねばならない。

なお、一つの原材料及び資材に対して複数の業者を持つことが望ましい。もし、業者が条件を満たしていない原材料及び資材を納入するならば、業者を変更する。

(別紙2) 主な製造機器の使用方法、点検および校正法等の注意事項

・標識化合物自動合成装置

バッチごとのPET 薬剤製造の前に作業者は以下のことを保証するため、機器等のチェックを実施し、必ず記録を残すこと。PET 薬剤製造の記録書に記録すると良い。

- (1) 合成装置は、確立された方法に従って清掃/洗浄されていること
- (2) 全てのチューブ配管、反応容器、精製カラムあるいはカートリッジ、およびその他の資材は、要求どおりに交換され、連結されていること
- (3) モニタリング装置あるいは記録計(例えば、温度、圧力、流速)は、適切に機能していること
- (4) 工程がコンピュータで管理されている場合、作業者は、システムが正確に機能し記録していることおよび正確なプログラムやパラメーターが使用されていること

・電子天秤または分析天秤 天秤の精度の評価法および校正方法等を標準操作手順書に記載し校正等を行った場合、必ず記録する。校正はメーカー推奨の方法を利用しても良いが、使用日毎に標準分銅を用いてチェックする。天秤は、定期的に、あるいは不合格となったときは、完全な校正を実施する。

・高速液体クロマトグラフ装置(HPLC) PET 薬剤の精製に HPLC を使用するとき、作業者はシステムが適切に稼働し、移動相中に目的としない物質(例えば、カラム充填剤)の漏洩がないことを確認しなければならない。

・温度記録計 乾熱滅菌器、冷蔵庫、冷凍庫、および孵卵器(恒温槽)を使用するときは、使用日ごとにそれらの温度 および湿度(適切な場所で)を記録しなければならない。温度計は定期的に校正を取ったものを使用する。それぞれの証拠資料および何らかの変動を記録する時には、自動記録計を使用することが望ましい。