

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。

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＞12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＞13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＞14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＞17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、製造上の留意点をまとめた。

(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 γ 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か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薬剤の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包装ラップ)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ェートでは、 $[^{18}\text{F}]$ 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(日局生理食塩液等)、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。あらかじめ定めた規格に適合する原材料及び資材を、

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。

(別紙3)主な試験検査機器の使用方法、点検および校正法等の注意事項

・ガスクロマトグラフ装置(GC)／ 高速液体クロマトグラフ装置(HPLC)

定められた条件の下で、少なくとも6カ月毎に、標準品5濃度について各5回測定を行い、検量線を作成し、その感度と直線性、再現性、カラム分離容量、分解能、テーリングファクター及び理論段数等を確認することで適格性を評価すること。PET薬剤試験検査時には、あらかじめ検量線に用いた標準品1点の測定を行い、滞留時間ならびに感度等を検討し、システムが正確に機能していること(システム適合性)を確認しておかねばならない。

・放射能測定器

放射能測定器は、結果を印刷できるものを用意し、以下の項目に対して試験を行う。

- (1) 据え付け時および使用後は少なくとも年1回、PET用核種のエネルギーをカバーするエネルギー範囲内にあることを検証し、少なくとも1つの標準密封線源を使用して精度を検証すること
- (2) 据え付け時およびその後は少なくとも3ヶ月ごとに、測定範囲内での直線性を確認すること
- (3) 据え付け時の幾何学的依存性、体積や容器の形状についても調査しておくこと
- (4) 日々のベースラインの正確さを検証しておくこと

・ラジオクロマトスキャナー

ラジオクロマトスキャナー(あるいはラジオクロマトグラムを与える同等の機器)は、展開されたTLCプレート(例えば、ITLC、紙、もしくはプレート)の放射能分布を測定するために使用される。そのスキャナーは、対象とする識別および定量目的に対し十分な感度と分解能を有しているものでなければならない。メーカーが推奨するチェックおよび維持管理を、ラジオクロマトスキャナーに対して実施する。

・マルチチャンネルアナライザー(MCA)

校正されたNaIシンチレーション検出器(望ましくは、高分解能Ge(Li)検出器)を装着したマルチチャンネルスペクトロメーターは、放射性核種純度の定量および放射性核種の確認試験に有用である。一連のシステムは、測定目的に対して十分な感度と分解能を有しているものでなければならない。標準密封線源を使用した適切な校正および予防的メンテナンスは、手順書に記載された間隔で、かつ、機器メーカーが推奨する間隔で実施する。MCAを使用中に問題が発生したら、より頻回な間隔での実施が必要である。

・校正に使用する標準品

ほとんどの分析では標準品を使用する。PET薬剤製造施設は、品質に関する手順書等に標準品を規定しておく。一次標準品が、公定書(局方等)に定められておりかつ供給業者推奨条件で保管されてい

る場合には、通常さらなる試験をする必要はない。PET薬剤製造施設が、自ら標準品を定める場合には、物質の同定および純度を完全に確認できるデータを示し、それを文書化して定義しておく。標準品の同定および純度を証明するためのデータ等は、供給者から入手したものを用いることも可能である。

日本核医学会 PET 薬剤製造管理及び品質管理に関する基準：監査時チェックリスト（案）

2011年8月

<評価方法>

- ・被験施設を訪問し本チェックリストに従い、各 GMP 関連文書及び記録を調査する。
- ・それぞれの小項目に関し ABC の評価を記入する（A が評価が最も高い）。
- ・それぞれの大項目には、総合評価（ABCD）を行う（A が評価が最も高い）。
- ・*印は GMP 省令や施工規則で規定を求められていないが製造管理上必要な項目文書を示す。
- ・該当しない小項目、大項目及び*項目は「/」とし、未評価の項目は、「|」とする。
- ・下線では、記録書等の様式等が作成され、記録の体制が作られているかを確認する。またその様式に記載すべき内容が記録され、報告されているかどうかを、下線を引いた個所で確認する。
- ・より重要と考えられる項目に関してマーカーで示す。

2. PET 薬剤製造部門及び PET 薬剤品質部門		
2.1	PET 薬剤製造部門の設置	
	PET 薬剤品質部門の設置	
2.2	PET 薬剤製造部門と PET 薬剤品質部門は独立しているか	

3. PET 薬剤の出荷の管理		
3.1	PET 薬剤品質部門のあらかじめ指定した者が出荷の可否を決定しているか	
3.1	上記出荷可否判定者は十分な教育および経験があるか	
3.2	出荷可否判定者は、製造管理状況及び品質管理状況を正確に把握したうえで出荷の可否を判定しているか	

PET 薬剤に関する文書		
4.1	本基準適用品目の全ての品目について PET 薬剤に関する文書が作成されているか	
	PET 薬剤に関する文書に次の事項が適正に記載されているか	
	一般的名称及び販売名（ある場合）	
	承認番号、承認年月日（一変承認日を含む）及び 許可年月日（ある場合）	
	成分及び分量（成分が不明なものにあつてはその本質）	
	原料、中間製品（中間体）及び製品の規格試験方法	
	原料、中間製品（中間体）及び製品のそれぞれ品目ごとの以下の記録書様式	
	・試験検査指図書様式／検体採取記録書様式／試験検査実施計画書様式／ 試験検査記録書様式／試験成績書様式	
	・試験検査項目の標準操作手順書／指図書様式／記録書様式	
	・自家調製品の調製指図書様式／標準操作手順書／記録書様式	
	・外部委託試験の試験検査指図書様式	
	容器の規格及び試験方法	

	容器ごとの以下の記録書様式 ・ <u>試験検査指図書様式</u> / <u>検体採取記録書様式</u> / <u>試験検査実施計画書様式</u> / <u>試験検査記録書様式</u> / <u>試験成績書様式</u> ・ <u>自家調製品の調製指図書様式</u> / <u>標準操作手順書</u> / <u>記録書様式</u> ・ <u>試験検査項目の標準操作手順書</u> / <u>指図書様式</u> / <u>記録書様式</u>	
	表示材料及び包装材料の規格	
	製造方法及び製造手順(工程検査を含む) ・ <u>製造指図書様式</u> / <u>標準操作手順書</u> / <u>記録書様式</u>	
	標準的仕込量及びその根拠	
	中間製品(中間体)の保管条件	
	製品の保管条件、有効期間、使用期限とその根拠	
	制定者、制定年月日、改訂者、改訂年月日、改訂事項及び改訂理由	

5 手順書等 (5.1 衛生管理の手順)		
5.1	PET 薬剤の衛生管理の手順に関する文書を作成しているか	
	衛生管理の手順に関する文書に次の事項が適正に記載されているか	
	清浄を確保すべき構造設備に関する事項 (作業室、設備、器具の指定)	
	構造設備の清浄作業の間隔	
	構造設備の清浄作業の手順 ・ <u>日常清掃記録書様式</u> ・ <u>定期清掃記録書様式</u>	
	構造設備の清浄作業の確認 (塵埃、微生物測定など) ・ <u>環境細菌検査記録書様式</u> ・ <u>防虫防鼠管理記録書様式</u>	
	その他構造設備の衛生管理に必要な事項 (入室時の注意事項など)	
	職員の更衣等に関する事項	
	職員の健康状態に関する事項 ・ <u>日常の職員の衛生管理記録書様式</u>	
	手洗いに関する事項	
	その他職員の衛生管理に関する事項	
	制定者、制定年月日、改訂者、改訂年月日、改訂事項及び改訂理由	

5 手順書等 (5.2 PET 薬剤の製造管理の手順)		
5.2	PET 薬剤の製造管理の手順に関する文書を作成しているか	

	製造管理の手順に関する文書に次の事項が適正に記載されているか	
	製品等及び資材の製造、保管及び出納に関する事項 (原料及び資材の受入れ時、保管時、出庫時の注意事項) ・原料及び資材毎の発注記録様式/受入記録様式/出納使用記録様式/ 受入試験依頼書様式	
	製品等及び資材の製造、保管及び出納に関する事項 (製品の保管時、出庫時の注意事項) ・製品出荷指図書/製品保管出荷記録書様式/製品出荷記録書様式 ・製品送付状様式/製品受領証様式	
	構造設備の点検整備及び計器の校正に関する事項 ・製造設備・機器の標準操作手順書 ・製造設備・機器の使用記録書様式 ・製造設備・機器の定期点検記録書様式 ・製造設備・機器の保守修理記録 ・キャリブレーション実施計画書様式/記録書様式	
	事故発生時の注意事項	
	作業環境の管理に関する事項	
	工程管理のために必要な管理値に関する事項	
	製造用水の管理に関する事項	
	作業所又は区域への立ち入り制限に関する事項 ・入退室記録様式 ・入退室許可申請様式 ・入室登録届申請様式	
	職員の作業管理に関する事項 ・職員登録票様式	
	その他製造管理に必要な事項	
	制定者、制定年月日、改訂者、改訂年月日、改訂事項及び改訂理由	

5 手順書等 (5.3 PET 薬剤の品質管理の手順)		
5.3	PET 薬剤の品質管理の手順に関する文書を作成しているか	
	品質管理の手順に関する文書に次の事項が適正に記載されているか	
	原料及び資材の試験検査についての検体の採取に関する事項	
	製品の試験検査についての検体の採取に関する事項	
	採取した検体の試験検査に関する事項 ・(外部委託) 試験検査依頼書様式	

	試験検査結果の判定等に関する事項 (試験検査結果の報告に関する事項含む)	
	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 ・参考品の保管出納使用記録様式	
	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 ・試験検査設備・器具の標準操作手順書 ・試験検査設備・器具の使用記録(使用時点検査含む)様式 ・試験検査設備・器具の定期点検記録書様式 ・試験検査設備・器具の保守修理記録書様式 ・キャリブレーション実施計画書様式/記録書様式	
	製造部門から報告された製造管理確認結果に関する事項	
	経時変化試験を実施する場合の方法に関する事項	
	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 ・標準品の規格等の設定 * 標準品の保管出納使用記録様式 * 試薬試液等の調製記録様式 * 試薬試液等の保管出納使用記録様式	
	再試験検査を必要とする場合の取り扱いに関する事項	
	制定者、制定年月日、改訂者、改訂年月日、改訂事項及び改訂理由	

6. PET 薬剤の製造管理 (運用)		
6.1.1	PET 薬剤の製造指図書を作成しているか (製造指図書確認)	
	製造指図書に次の事項が適正に記載されているか	
	指図者及び指図年月日	
	PET 薬剤の名称、剤型、外観及びロット番号又は製造番号	
	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 投与あたりの放射能	
	原料の名称及び配合量、主成分、資材および材料のリスト	
	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)	
	PET 薬剤の製造、管理、機器および試験に対する完全な指図	
	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)	
6.1.2	製造指図書に基づいて製造しているか	
6.1.3	ロット (又は製造番号) ごとに、次の事項が適正に記載された製造記録が作成されているか (製造記録書確認)	

	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）	
	製造工程名、作業年月日	
	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）	
	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）	
	各製造工程における理論収量に対する収率	
	製造工程中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	
	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	
	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）	
	その他作業時にとられた措置	
	記録者名および記録年月日	
	PET 薬剤の試験検査記録書	
6.1.4	製品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、その記録を作成しているか ・ <u>（資材（ラベル）の受入試験（試験検査記録）等確認）</u>	
6.1.5	原料及び製品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及び出納を行っているか ・ <u>原料及び資材の発注・受入・出納使用記録書確認</u> ・ <u>製品の保管記録／出荷指図書記録書確認</u>	
	原材料、PET 薬剤（製品）及び資材は試験前後のものを区分等して保管しているか。また試験不適のものは明確に区分しているか。	
	原材料、PET 薬剤（製品）及び資材はそれぞれの保管条件に従って保管しているか（関係法規の遵守状況も含む）	
6.1.6	構造設備の清浄に関して、その記録を作成しているか ・ <u>日常／定期清掃記録書確認</u>	
6.1.7	職員の衛生管理を行っているか ・ <u>日常の職員の衛生管理記録書確認</u>	
6.1.8	構造設備のバリデーション又はベリフィケーションを適切に行っているか ・ <u>バリデーション（ベリフィケーション）実施計画書及び結果報告総括書等確認</u>	
6.1.9	構造設備を定期的に点検整備（計器の校正を含む）し、その記録を作成しているか ・ <u>製造設備・器具の使用／定期点検／保守修理記録書確認</u> ・ <u>キャリブレーション実施計画書/記録書確認</u>	
6.1.10	清浄管理の必要な構造設備の管理を適切に行っているか	

	・日常／定期清掃記録書確認	
6.1.11	製造記録及び保管出納記録により製造管理が適切に行われていることを確認しているか。またその結果を品質部門に文書で報告しているか。 ・製造部門責任者の製造記録書／受入保管出庫記録書等の署名捺印確認 ・品質部門責任者の製造記録書／受入保管出庫記録書等の署名捺印確認	
6.1.12	製造管理上、その他必要な業務として、作業所への立ち入り制限する等の業務を行っているか ・入退室許可証発行確認	
6.2	交差汚染の可能性がある場合にそれを防止する措置を行っているか	

7. PET 薬剤の品質管理（運用）		
7.1.1	原料及びPET 薬剤（製品）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検体を適切に採取し、次の事項が記載された検体採取記録があるか（ <u>検体採取記録確認</u> ）	
	検体名	
	ロット番号若しくは製造番号又は管理番号	
	検体採取年月日、採取場所、採取方法及び採取者名	
*	検体の採取は原則として品質管理部門の者が行っているか	
7.1.2	採取した検体について、試験検査を行い次の事項が記載された記録を作成しているか ・試験検査実施計画書／試験検査記録書確認	
	検体名	
	ロット番号若しくは製造番号又は管理番号	
	試験検査項目、試験検査実施年月日（作業時刻*）、試験検査担当者名及び試験検査結果	
	試験検査結果の判定の内容、判定年月日及び判定者氏名	
*	試験検査に関する生データが適正に管理されているか ・試験検査項目ごとの試験検査記録書確認	
*	試験検査に関する標準品が適正に管理されているか ・標準品の保管出納使用記録及び自家調製品に関しては調製記録確認	
*	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 ・試薬・試液の保管出納使用記録及び自家調製品に関しては調製記録確認	
7.1.3	試験検査結果の判定を行い、その結果を製造部門に対して文書により報告しているか ・試験検査記録書／試験成績書の製造部門責任者捺印欄確認	
7.1.4	PET 薬剤製造部門から報告された製造記録及び保管出納記録により製造管理が適切に行われていることを確認しているか。 ・品質部門責任者の製造記録書／受入保管出庫記録書等の署名捺印確認	
7.1.5	製造を外部に委託する場合、PET 薬剤受託製造者の製造管理及び品質管理が適切に行われ	