

大項目5:システム名称:試験検査システム		評価
中項目 5-7:試験用水管理(手順書に基づく試験用水管理の活動状況)		
調査項目と確認文書	製造基準	評価
試験用水の管理に関する手順には、試験用水の管理における留意事項(注12)を定めていること。 ・製造用水の管理に関する手順書 ・試験用水の管理に関する手順書	なし	
手順に従って試験用水の管理を行っていること。 製造用水の管理記録 試験用水の管理記録	なし	

注12 試験用水の管理における留意事項
 (GMP 省令等より)

- 1 試験検査結果に影響を及ぼさない品質の試験検査用水を確保すること。(医薬品・医薬部外品 GMP 試験検査室管理指針 3.6 の 4)
- 2 試験用水については、使用目的に見合ったものであることを実証すること。(GMP 指針 4.30)
- 3 日本薬局方等公定書収載の規格以外の品質の水を使用する場合には根拠のある自主規格を定め文書化すること。(GMP 指針 4.30)
- 4 正当な理由がない限り、製造用水は、少なくとも日本薬局方若しくは水道法に基づく水質基準又は世界保健機関(WHO)の飲料水水質ガイドラインに適合すること。(GMP 指針 4.31)
- 5 試験用水の品質が試験結果に影響を及ぼさないことを保証するのに不十分であり、より厳しい微生物学的項目に係る管理値及び物理化学的項目に係る管理値の設定が求められる場合においては、物理化学的特性、生菌数、特定微生物数及びエンドトキシン量のうち必要な項目について適切に定めること。(GMP 指針 4.32)
- 6 試験検査用水を購入して使用する場合には、その品質を確認し、その記録を作成すること。(医薬品・医薬部外品 GMP 試験検査室管理指針 3.6 の 4)
- 7 試験検査用水製造設備を使用して自家製造する場合には、設備を維持管理し、定期的にその水質を確認し、その記録を作成するものとする。(医薬品・医薬部外品 GMP 試験検査室管理指針 3.6 の 4)
- 8 試験検査において使用する水について、その品質を確保するために処理を行う場合には、その処理に係る工程を検証し、適切な管理値を定め、監視測定を行うこと。また、そのために必要な構造設備を有すること。(GMP 指針 4.33)

大項目5:システム名称:試験検査システム		評価
中項目5-8:試験検査結果判定・逸脱管理(手順書に基づく試験検査結果判定・逸脱管理の活動状況)		
調査項目と確認文書	製造基準	評価
試験検査結果判定及び逸脱の管理に関する手順には、試験結果の判定及び逸脱の管理での必要事項(注14)が定められていること。 ・品質管理基準書	5.3 考え方 7.1.2 7.1.2 考え方	
手順に従って試験検査結果判定及び逸脱の管理を実施していること。 試験記録 試験成績書 逸脱の管理記録 逸脱の管理報告書 試験検査の検体の管理状況の現地検査	7.1.2 7.1.3 7.1.3 考え方 11 11. なし	

注14:試験結果の判定及び逸脱の管理での必要事項

<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)。

- (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) 試験検査項目、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>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。

(GMP 省令等より)

[1]試験結果の判定に関する事項

- 1 試験検査部門の責任者は、試験検査部門の担当者からの報告を照査し、試験検査結果の合否判定を行う

- こと。(医薬品・医薬部外品 GMP 試験検査室管理指針 3.13 の 2))
- 2 試験検査部門の責任者は、合否判定に至った製品等及び資材の試験検査結果について、品質部門に報告すること。報告はあらかじめ定められた形式に従うこと。(医薬品・医薬部外品 GMP 試験検査室管理指針 3.13 の 4))
 - 3 試験検査の結果の判定を行い、その結果を製造部門に対して文書により報告すること。(省令第 11 条第 1 項第 5 号)
 - 4 試験検査成績書を発行する場合には、次のことによる。(医薬品・医薬部外品 GMP 試験検査室管理指針 3.13 の 5))
 - (1)品質部門は、求めに応じて、製品等及び資材の各ロット又は管理単位に係る試験検査成績書を発行すること。
 - (2)試験検査成績書は、試験検査成績書であることが明確に分かるようにし、試験検査対象品の品名、ロット番号又は管理単位番号、規格値及び得られた数値結果(試験検査結果が数値である場合。)、判定結果等を記載するものとする。
 - (3)試験検査成績書には、品質部門の定められた職員が日付を記入し、署名又は記名押印を行うものとする。必要に応じ製造業者の氏名(法人にあつては、名称。)等(外部試験検査機関にあつては施行通知の規定によること。)を記載すること。
 - 5 混同等の防止のために、判定対象の製品等及び資材の容器に「適合」、「不適合」等のラベルを貼付する方法により、合否判定の結果を明確に識別できるようにすること。(医薬品・医薬部外品 GMP 試験検査室管理指針 3.13 の 3))
- [2]逸脱の管理に関する事項
- 6 品質部門は、関連部門と協議等の上、以下の事柄を盛り込んだ、規格外試験検査結果に対する原因調査及び対処方法に関する手続き並びにそのための責任及び権限をあらかじめ定め文書化しておくこと。(医薬品・医薬部外品 GMP 試験検査室管理指針 3.12 の 3))
 - (1)規格外試験検査結果が確認されたときは、すみやかに試験検査部門の責任者に報告すること。
 - (2)試験検査部門の責任者は、自ら発見した場合を含め、規格外試験検査結果の報告を受けたときの、以下に示す内容の原因調査及び対処方法に係る手順を定めておくこと。
 - ・結果の内容を確認し、適切な処理についてすみやかに判断すること。
 - ・手順に従い、必要な関連部門に連絡を行うこと。
 - ・すべての規格外試験検査結果について、試験検査実施上の逸脱の有無を調査し、記録を作成すること。
 - ・規格外試験検査結果の影響が及ぶ範囲を特定するための調査を実施すること。
 - ・規格外試験検査結果が発見された後に、検体の再採取又は再試験検査を行う必要が生じた場合においては、文書により指図を行うこと。
 - (3)試験検査部門の責任者は、試験検査部門における原因調査の結果について、あらかじめ自らの責任及び権限において処理することができることと規定されている場合を除き、必要に応じ重要な問題の有無その他の意見等を付して、必要な関連部門に報告すること。
 - (4)試験検査部門において、製品の品質への影響を完全に否定することができない逸脱がある、又はその可能性が高いと判断した場合は、試験検査部門において実施した原因調査の内容及びその結果、製品の品質への影響に係る意見等を文書化し、直ちに関連部門に報告を行うこと。
 - (5)品質部門は、製造所からの製品の出荷の可否を決定する前までに、すべての調査の内容及び結論を照査し、その承認又は不承認を決定すること。何らかの改善が必要な場合は、適時的に所要の措置を講じること。必要に応じ関連部門に対し監査を実施すること。
 - (6)規格外試験検査結果の原因に応じ教育訓練を実施するものとする。
 - 7 試験検査を実施するすべての場合において、理由なく検体の再採取又は再試験検査を行ってはならないこと。正式な指図に従い、検体の再採取を行う場合においてはその理由を、検体の再試験検査を行う場合においてはその理由及び試験検査結果に基づく対応について記録を作成すること。(医薬品・医薬部外品 GMP 試験検査室管理指針 3.12 の 4))
 - 8 試験検査部門の責任者は、逸脱の程度、状況等に応じて、原因の究明及び製品の品質への影響を評価実施し、試験検査部門としての対応を判断すること。(医薬品・医薬部外品 GMP 試験検査室管理指針 2.5 の 2))
 - 9 試験検査部門の責任者は、原因究明及び評価の結果、当該逸脱が自らの権限において処理することができる旨あらかじめ規定されているものであった場合においては、内容に即した対応を試験検査部門の担当者に直接指図すること。一方、調査の結果、製造所からの出荷の可否の決定に係る判断に重大な影響を及ぼす等製品の品質に関わるものと判断される場合においては、逸脱の内容、評価等の結果、試験検査部門としての結論、望ましい措置についての意見等を、品質部門としての逸脱管理の担当者に報告するものとする。(医薬品・医薬部外品 GMP 試験検査室管理指針 2.5 の 4))
 - 10 逸脱の内容と、当該逸脱に関する調査、判断及び措置との関連性が、後日においても確認できるような形

式で記録に残すこと。この手順を文書化しておくこと。(医薬品・医薬部外品 GMP 試験検査室管理指針 2.5 の 5))

[3]試験の委受託における試験結果の判定及び逸脱の管理

- 11 外部試験検査機関等における試験検査の方法、判定基準等試験検査に係る変更は、委託者が承認しない限り、外部試験検査機関等側の独自の判断により行ってはならないこと。(医薬品・医薬部外品 GMP 試験検査室管理指針 2.8 の 5))
- 12 試験検査に係る重大な逸脱及び規格外試験検査結果が発生した場合における報告体制を、委受託間であらかじめ文書により取り決めておくこと。(医薬品・医薬部外品 GMP 試験検査室管理指針 2.8 の 6))

大項目5:システム名称:試験検査システム			評価
中項目 5-9:合格ラベル・情報管理(手順書に基づく合格ラベル・情報管理の活動状況)			
確認項目と確認文書	製造基準	評価	
合格ラベル及び情報の管理に関する手順には、合格ラベル及び情報の管理での留意点(注15)を規定していること。 ・品質管理基準書	6.1.5 考え方		
手順に従って製品等および資材の保管管理に係る職員および施設・設備の衛生管理を行っていること。 職員 ¹ の衛生管理記録 構造設備 ² の衛生管理記録	5.1 6.1.7 5.1 6.1.6		

注15:合格ラベル及び情報の管理での留意点

<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。

(GMP 省令等より)

- 1 混同等の防止のために、判定対象の製品等及び資材の容器に「適合」、「不適合」等のラベルを貼付する方法により、合否判定の結果を明確に識別できるようにすること。(医薬品・医薬部外品 GMP 試験検査室管理指針 3.13 の 3))
- 2 試験検査部門の責任者は、合否判定に至った製品等及び資材の試験検査結果について、品質部門に報告すること。報告はあらかじめ定められた形式に従うこと。(医薬品・医薬部外品 GMP 試験検査室管理指針 3.13 の 4))
- 3 試験検査の結果の判定を行い、その結果を製造部門に対して文書により報告すること。(省令第 11 条第 5 号)

大項目5:システム名称:試験検査システム		評価
中項目 5-10:参考品管理(手順書に基づく参考品管理の活動状況)		
確認項目と確認文書	製造基準	評価
参考品管理手順を定めた文書には、参考品管理に必要な事項(注16)を規定していること。 ・参考品の管理に関する手順書	7.1.8 7.1.8 考え方	
手順に従って参考品管理を行っていること。製品のみ。原材料等は採取しない。 ・参考品の管理記録 ・参考品の出納記録	7.1.8 考え方	

注16:参考品管理に必要な事項

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。

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。

<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

(GMP 省令等より)

1 製品について、ロットごとに所定の試験検査に必要な量の二倍以上の量を参考品として、製造された日から当該製品の有効期間又は使用の期限に一年(放射性医薬品に係る製品にあつては一月)を加算した期間適切な保管条件の下で保管すること。(省令第11条第1項第3号)(必ずしも二倍量採取できなくてもよい)

・「所定の試験検査」とは、製品標準書に記載された試験検査のことをいう。(薬食監麻発第0330001号第3章第3の11.(7))

・「適切な保管条件」とは、原則として当該製品に係る医薬品又は医薬部外品の市場に出荷されるものの形態で通常の流通下における保存条件も勘案した適切な条件のことをいうものであること。(薬食監麻発第0330001号第3章第3の11.(7))

2 試験検査部門責任者は、特定生物由来医薬品又は細胞組織医薬品に係る製品について、ロットごとに(ロットを構成しない特定生物由来医薬品にあつては、その製造に使用した生物由来原料について、当該製品の製造番号又は当該生物由来原料のロットごとに)所定の試験検査に必要な量の二倍以上の量を参考品として、製造された日から次の各号に掲げる期間適切な保管条件の下で保管すること。

ただし、ロットを構成しない特定生物由来医薬品に係る製品であつて原材料採取業者等との間で当該原材料採取業者等が参考品を次の各号に掲げる期間保管することを取り決めているものについてはこの限りでないこと。また、ロットを構成する特定生物由来医薬品又は細胞組織医薬品に係る製品にあつては、当該製品の有効期間に一年(放射性医薬品に係る製品にあつては一月)を加算した期間が経過した後は、当該製品の製造に使用された生物由来原料の保管をもって製品の保管に代えることができること。(省令第28条第1項)

(1)特定生物由来医薬品に係る製品にあつては、その有効期間に十年を加算した期間

(2)細胞組織医薬品に係る製品にあつては、適切な期間

3 「2」項に規定する参考品の保管は次によること。(薬食監麻発第0330001号第3章第3の28.(3))

(1)ロットを構成する特定生物由来医薬品又は細胞組織医薬品に係る製品:未知の感染症の発生を含む感染症に係る安全対策の観点より、その他の製品より長期間の製品等の参考品の保管を規定すること。なお、有効期間に1年(放射性医薬品に係る製品にあつては、1月)を加算した期間を経過した後の製品等の参考品の保管に係る「所定の試験検査に必要な量の二倍以上の量」とは、ウイルス等感染症の原因究明等に係る試験検査に必要な量の2倍以上の量をいう。

(2)ロットを構成しない特定生物由来医薬品に係る製品:生物由来原料と製品とが一対一で対応する場合においては製品の製造番号ごとに、一ロットの生物由来原料を複数の製品に使用している場合においては生物由来原料のロットごとに、ウイルス等感染症の原因究明等に係る試験検査に必要な量の2倍以上の生物由来製品原料(採血サンプルを含む。)を参考品として製造業者自ら保管し、又は原材料採取業者等に保管させること。当該参考品を原材料採取業者等に保管させる場合においては、保存する量及び保存条件等について取決めを行い適切に保管すること。

- (3)特定生物由来医薬品に係る製品の参考品:未知の感染症の発生を含む感染症に係る安全対策を実施するうえでの原因究明に供するため、その有効期間に10年を加算した期間保存すること。
- (4)細胞組織医薬品に係る製品の参考品の保管期間については、「適切な期間」としているが、製品ごとに安全性の確認上必要な期間保存すること。
- 4 参考品の保管は、出荷済みのロットの品質を将来評価する可能性に備えるためのものであり、将来の安定性モニタリングのためのものではないこと。次の形態で保管すること。(医薬品・医薬部外品 GMP 試験検査室管理指針 3.14 の 1))
 - (1)原薬に係る製品:参考品は、原薬に係る製品の保管と同じ包装形態により保管するか、又は製造所からの出荷用の包装形態と同等以上の保護をした形態により保管すること。(医薬品・医薬部外品 GMP 試験検査室管理指針 3.14 の 2))
 - (2)製剤に係る製品(市場への出荷の可否の決定に供されるものに限る。):原則として、市販されている製品と同一の包装形態により保管すること。(医薬品・医薬部外品 GMP 試験検査室管理指針 3.14 の 3))
- 5 参考品は、誤って使用されないように参考品である旨の識別表示を行うこと。(医薬品・医薬部外品 GMP 試験検査室管理指針 3.14 の 4))
- 6 保管されているすべての参考品について履歴が分かるようにしておくこと。(医薬品・医薬部外品 GMP 試験検査室管理指針 3.14 の 5))

中項目 5-11: 衛生管理(手順書に基づく試験検査施設及び設備並びに職員の衛生管理の活動状況)		
調査項目と確認文書	製造基準	評価
衛生管理に関する手順では試験検査における検体採取場所の指定とその衛生管理での留意点(注17)を規定していること。 ・品質管理基準書 ・衛生管理基準書	5.3 考え方 5.1	

注17: 試験検査における衛生管理での留意点

<考え方>5.1

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個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)

<考え方>5.3

・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。

大項目5: システム名称: 試験検査システム	評価
------------------------	----

中項目 5-12: 安定性試験(手順書に基づく安定性試験の活動状況)		
調査項目と確認文書	製造基準	評価
安定性試験に関する手順を定めた文書には、安定性試験に必要な事項(注18)を規定していること。 ・品質管理基準書	5.3 考え方キ 7.1.7 7.1.7 考え方	
手順に従って安定性試験を行っていること。	7.1.7 考え方	

注18: 安定性試験に必要な事項

<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。

(GMP 省令等より)

- 品質部門は経時変化試験を行う必要がある場合、特定ロットについてその必要量を採取しておくこと。(薬食監麻発第 0330001 号第 3 章第 3 の 11.(8))
- 安定性の監視測定に用いる試験検査の手順は、分析法バリデーションが行われたものであって、安定性を評価することができるものであること。(GMP 指針 10.31、医薬品・医薬部外品 GMP 試験検査室管理指針 3.1 の 2))
- 製品の安定性の監視測定用の検体は、製造所からの出荷可否決定において可とされた製品(最終包装形態の製品)から採取すること。支障のない場合には、製品の安定性が担保されている包装状態の中間製品から採取することができる。原薬に係る製品においては、販売用の容器と同等の品質の容器に保管すること。(GMP 指針 10.32、医薬品・医薬部外品 GMP 試験検査室管理指針 3.15 の 3))

大項目5: システム名称: 試験検査システム	評価
中項目 5-13: バリデーション(分析法バリデーション)(手順書に基づく分析法バリデーションの活動状況)	

調査項目と確認文書	製造基準	評価
分析法バリデーションの手順を定めた文書には分析法バリデーションに必要な事項(注19)が規定されていること。 ・分析法バリデーションに関する手順書	9.1.1 9.1.1 考え方	
手順に従って分析法バリデーションが行われていること。 ■ バリデーション実施報告書 ■ 分析法バリデーション実施記録	9.1 考え方 9.1.2	

注19:分析法バリデーションに必要な事項

<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)和訳に一部加筆)

(GMP 省令等より)

- 1 試験検査部門は試験検査方法の妥当性を確認すること。(医薬品・医薬部外品 GMP 試験検査室管理指針 3.4 の 4)
- 2 採用する分析法が、日本薬局方等の公定書その他認知された参考文献に記載されていない場合は、当該分析法について分析法バリデーションを行うこと。用いる試験検査方法については、すべて実際の実施条件において検証を行うとともに、記録を作成し、これを保管すること。(GMP 指針 11.70)
- 3 分析法について分析法バリデーションに関するICHガイドラインを考慮して、バリデーションを行うこと。分析法バリデーションの程度は、対象とする分析法の目的及び当該分析法を適用する製造工程の段階を反映したものとすること。(GMP 指針 11.71)
- 4 分析法バリデーションを行うとき、製品等及び資材の試験検査に用いる分析装置について適切な適格性評価を行うこと。(GMP 指針 11.72)
- 5 分析法バリデーションを既に行った分析法に変更を加える場合は、当該変更の程度に応じて分析法バリデーションを行い、当該分析法バリデーションの結果及び当該変更について記録を作成し、これを保管すること。(GMP 指針 11.73)
- 6 分析法が薬局方又はその他認知された参考文献に記載されている場合であっても、分析法のバリデーション、又は適切な方法でその分析法の適合性を検証すること。(GMP 指針 12.90)
- 7 変更管理の重要性にもとづき、変更のレベルに応じたバリデーションを実施すること。(GMP 指針 12.93)
- 8 試験検査方法は、研究開発部門と製造所の試験検査施設との間、製造業者内における複数の試験検査施設の間、研究開発部門又は製造所の試験検査施設と外部試験検査機関との間等において技術移転がなされることがある。いずれの場合においても、実際に試験検査を実施する前に、移転先の試験検査室の環境において、使用予定の設備器具、試薬及び試液、標準物質等を用いてあらかじめデータを取得し、予想される結果が確実に得られること、試験検査の精度に問題がないこと等をあらかじめ確認しておくこと。(医薬品・医薬部外品 GMP 試験検査室管理指針 3.4 の 5))
- 9 試験検査方法に係る最新の分析法バリデーションに係るデータ等の資料は、試験検査業務を行う職員が必要に応じいつでも閲覧することができるようにしておくこと。(医薬品・医薬部外品 GMP 試験検査室管理指針 3.4 の 7))

大項目5:システム名称:試験検査システム		評価
中項目 5-14:委託試験管理(手順書に基づく委託試験管理の活動状況)		
調査項目と確認文書	製造基準	評価
委託試験の管理に関する手順には試験の委託に関する必要事項(注20)が定められていること。		

・試験の委託に関する手順書	7.1.11 7.1.11 考え方	
手順に従って試験の委託が行われていること。		
・試験受託業者との取決め書	8.	

注20: 試験の委託に関する必要事項

<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。

依頼する試験検査の内容

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)

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

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の間で交わし、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。

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。

(GMP 省令等より)

- 1 試験検査の記録(試験検査記録)には、次の事項を記載すること。(薬食監麻発第 0330001 号第 3 章第 3 の 11.(5))
 - (1)検体名
 - (2)ロット番号若しくは製造番号又は管理番号
 - (3)試験検査項目、試験検査依頼年月日、試験検査実施年月日、外部試験検査機関等の名称及び試験検査の結果、試験検査結果の受理年月日
 - (4)試験検査の結果の判定の内容、判定をした年月日及び判定を行った者の氏名
これらの試験検査記録は、当該試験検査に係る製品の製造作業を行う製造所において作成すること。
- 2 試験検査を委託する場合は、あらかじめ外部試験検査機関等と、相互の連絡方法、当該試験検査の委託に関し必要な技術的条件及び検体の運搬時における品質管理の方法等必要な事項について取り決めること。また、次により行うこと。(薬食監麻発第 0330001 号第 3 章第 3 の 11.(6))
 - (1)品質部門において、製品等又は資材ごとに試験検査依頼品目・製品リストを作成し、保存すること。なお、当該リストの記載事項に変更があったときは、その都度修正すること。
 - (2)試験検査依頼に際しては、試験検査依頼書(様式第3-3-3)とともに検体の規格及び試験検査の方法並びに必要な量の検体を送付するものであること。なお、送付する検体には、次の事項が表示されていること。
 - ア)検体名
 - イ)ロット番号若しくは製造番号又は管理番号
 - ウ)製造所の名称
 - エ)保管上の注意事項
 - オ)その他必要な事項
- 3 試験検査の委託においては次のような点に特段の注意を払うこと。(医薬品・医薬部外品 GMP 試験検査室管理指針 2.8 の 1))
 - (1)検体の汚染及び交叉汚染の防止。
 - (2)試験検査データの追跡可能性の維持。
 - (3)試験検査の実施前における、検体と試験検査方法との対応等の確認。
 - (4)安全で確実な検体の輸送方法の確保。
- 4 委託者及び受託者は、試験検査の委受託に係る取決め事項を文書(取決め書)として備えること。当該取決め書には、次の事項を規定すること。
 - (1)施行通知に記載のほか、医薬品・医薬部外品GMP省令に規定されている試験検査の実施についてのそれぞれの具体的責任分担(医薬品・医薬部外品 GMP 試験検査室管理指針 2.8 の 2))
 - (2)委託者が受託者の施設を監査する権利:委託者は外部試験検査機関等に対する定期的な監査を実施し、評価を行うこと。さらに、試験検査の技術レベルのみならず、あらかじめ定められた手順等が適切に実施され、委託者としての品質管理監督システムの試験検査に係る部分に関わる者として機能しているか否かについても監査及び評価の対象とすること。(医薬品・医薬部外品 GMP 試験検査室管理指針 2.8 の 3))
 - (3)外部試験検査機関等における試験検査記録に係るデータの保管条件:外部試験検査機関等が試験検査記録に係る生データを保管する場合は、委託者の求めに応じて、すぐに利用できるようにしておくこと。(医薬品・医薬部外品 GMP 試験検査室管理指針 2.8 の 4))
 - (4)外部試験検査機関等における試験検査の方法、判定基準等試験検査に係る変更は、委託者が承認しない限り、外部試験検査機関等側の独自の判断により行ってはならないこと。(医薬品・医薬部外品 GMP 試験検査室管理指針 2.8 の 5))
 - (5)試験検査に係る重大な逸脱及び規格外試験検査結果が発生した場合における報告体制(医薬品・医薬部外品 GMP 試験検査室管理指針 2.8 の 6))
 - (6)試験検査の計画について、品目ごとに作成した手順書、試験検査計画書等について委託側の承認を受けること。(医薬品・医薬部外品 GMP 試験検査室管理指針 3.8 の 5))
 - (7)検体の受入れ手順及びその手順に変更が生じた場合における対応の手順(医薬品・医薬部外品 GMP 試験検査室管理指針 3.8 の 5))

大項目5:システム名称:試験検査システム	評価
中項目 5-15:教育訓練(手順書に基づく教育訓練の活動状況)	
調査項目と確認文書	製造基準 評価
教育訓練の手順を定めた文書には教育訓練に必要な事項(注21)が規定されていること。	

・教育訓練に関する手順	15.	
教育訓練の手順に従って教育訓練がなされていること。		
・教育訓練計画書	15.1.1	
・教育訓練報告書	15.1.2	

注21:教育訓練に必要な事項

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。

組織及び責任者

実施計画

教育訓練の内容

実施結果の報告について

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。

GMP 概論

衛生管理概論

当該 PET 薬剤製造施設の GMP の概要

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。

(GMP 省令等より)

- 1 製造管理および品質管理に関して必要な教育訓練を、計画的に実施すること。(省令第 19 条第 1 号)
- 2 教育訓練の実施状況を製造管理者に、文書で報告すること。(省令第 19 条第 2 号)
- 3 教育訓練の実施の記録を作成し、保管すること。(省令第 19 条第 3 号)
- 4 教育訓練は、理論的訓練と実地訓練で構成されること。(薬食監麻発第 0330001 号第 3 章第 3 の 19.(4))
- 5 教育訓練には次の事項を含むこと。
 - (1)関係法令が要求するGMP概論(薬食監麻発第 0330001 号第 3 章第 3 の 19.(5))
 - (2)衛生管理に関する事項(薬食監麻発第 0330001 号第 3 章第 3 の 19.(5))
 - (3)製造業者が定めたGMPの概論(薬食監麻発第 0330001 号第 3 章第 3 の 19.(5))
 - (4)製品等および資材の保管管理、入出荷管理に係る業務の概論(実地訓練を含む)
 - (5)取り扱う製品等および資材が飛散しやすく微量で過敏症反応を示す場合又は交叉汚染することにより他の製品に重大な影響を及ぼす場合、飛散防止および交叉汚染防止に係る事項(GMP 指針 3.22)
 - (6)試験検査業務に係る品質システム(医薬品・医薬部外品 GMP 試験検査室管理指針 3.1 の 1))
- 6 生物由来医薬品等に係る製品を取り扱う場合、次の項目:(省令第 29 条、薬食監麻発第 0330001 号第 3 章第 3 の 19.(5))
 - (1)バイオハザード等に関する事項
 - (2)生物由来医薬品等の製造管理を適切に行うために必要な事項(細菌学、ウイルス学、生物検定法、化学、医学、免疫学、獣医学等)
- 7 無菌医薬品に係る製品を取り扱う場合、次の項目:(省令第 25 条)
 - (1)微生物等による汚染防止措置に関する事項
 - (2)無菌医薬品の製造管理を適切に行うために必要な事項(衛生管理、微生物学等)
- 8 試験検査部門の責任者は、試験検査部門の職員に対し実施された教育訓練の成果を客観的に評価すること。また、その評価結果を適切に教育訓練プログラムに反映させる等の見直しを定期的に行うものとするこ

- と。(医薬品・医薬部外品 GMP 試験検査室管理指針 3.1 の 2))
- 9 検体採取、特定の試験検査等業務の内容によっては、教育訓練の受講歴及び業務経験の程度に応じ専門的な教育訓練プログラムを履修させ、確認を行うこと。(医薬品・医薬部外品 GMP 試験検査室管理指針 3.1 の 3))
 - 10 検体採取、試験検査の操作等を実地訓練として指導する教育訓練担当者は、当該実務について十分な経験と知識を有する者としてすること。(医薬品・医薬部外品 GMP 試験検査室管理指針 3.1 の 4))
 - 11 教育訓練責任者は、教育訓練の実施状況について品質部門の確認を受けること。(GMP 指針 3.21)

大項目5:システム名称:試験検査システム		評価
中項目 5-16:試験室環境管理(手順書に基づく試験室環境管理の活動状況)		
調査項目と確認文書	製造基準	評価
試験室環境管理に関する手順では、試験室の環境管理で留意すべき事項(注22)を規定していること。 ・衛生管理基準書 ・試験検査室の設計仕様書	5.1 なし	
手順に従って試験検査室が設けられ、管理されていること。 ・構造設備の完成図書 ・衛生管理記録	なし 5.1	

注22:試験室の環境管理での留意事項

<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く必要がある。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。

(GMP 省令等より)

[基本的留意事項]

- 1 試験検査担当部門が、必要に応じて自由に使用でき、データの信頼性を十分に保証することのできる、適切な環境の試験検査室であること。(GMP 指針 3.2 の 1))
- 2 作業所から分離されていること。作業所内において工程管理に係る試験検査を実施する場合においては、製造作業が試験検査に悪影響を及ぼさず、かつ、品質管理に係る試験検査業務が、製造作業及び製品の品質に悪影響を及ぼさないこと。(GMP 指針 3.2 の 2))
- 3 試験検査室の管理及び環境の維持に関する要件をあらかじめ定めおくこと。(GMP 指針 3.2 の 3))
- 4 混同並びに汚染及び交叉汚染を防止し、採取した検体及び試験検査記録を保管するのに十分かつ適切なスペースを確保する等、室内で行われる業務に見合った配置であること。(GMP 指針 3.2 の 4))

[放射性医薬品に係る製品の試験検査室]

- 8 次に定めるところに適合すること。(ハード省令第9条第2号ホ)
 - (1)内部の壁、床その他放射性物質によつて汚染されるおそれのある部分は、突起物、くぼみ及び仕上げ材の目地等のすきまの少ない構造であること。
 - (2)内部の壁、床その他放射性物質によつて汚染されるおそれのある部分の表面は、平滑であり、気体又は液体が浸透しにくく、かつ、腐食しにくい材料で仕上げられていること。
 - (3)放射性物質又は放射性物質によつて汚染された物で廃棄するものが飛散し、漏れ、しみ出、又は流れ出るおそれのない廃棄容器であつて、運搬及び廃棄を安全に行うことができるものを備えていること。
 - (4)フード、グローブボックス等の気体状の放射性物質又は放射性物質によつて汚染された空気の広がりを防止する装置が排気設備に連結して設けられていること。

大項目5:システム名称:試験検査システム		評価
中項目 5-17:無菌試験管理(手順書に基づく無菌試験管理の活動状況)		
調査項目と確認文書	製造基準	評価
無菌試験室を管理する上での留意事項(注25)を記載した文書を作成していること。 ・衛生管理基準書	5.1	
無菌試験を管理する上での留意事項(注26)を記載した文書を作成していること。 ・衛生管理基準書 ・培地の性能試験に関する手順書 ・無菌試験逸脱時の対応に関する手順書	5.1 なし 11.	
留意事項の記載に従って無菌試験室の管理を行っていること。 ・衛生管理記録 ・構造設備の完成図書 ・微生物試験室への入退室記録	5.1 なし なし	
留意事項の記載に従って無菌試験の管理を行っていること。 ・衛生管理記録 ・培地性能試験記録	5.3 なし	

注25:無菌試験室管理における留意点(無菌試験室を設けている場合)
(GMP 省令等より)

- 生物学的製剤の無菌試験を行う設備を有する室は、次の事項に適合すること。(省令第26条第1号ロ)
 - (1)無菌室であること。
 - (2)当該無菌室には、専用の前室を附置し、通常当該前室を通じてのみ作業室内に出入りできるような構造であり、かつ、その前室の出入口が屋外に直接面していないこと。
- 無菌試験を行う区域は、フィルターにより処理された清浄な空気を供し、かつ、適切な差圧管理を行うために必要な構造設備を有すること。(省令第23条3号ハ)
- 現に微生物試験が行われている清浄区域又は無菌区域への職員の立入りをできる限り制限すること。(省令第24条6号ハ)
- 次に定めるところにより、無菌区域で微生物試験検査に従事する職員の衛生管理を行うこと。(省令第24条7号)
 - (1)試験検査に従事する職員が清浄区域又は無菌区域へ立入る際は、当該区域の管理の程度に応じて、更衣等を適切に行わせること。
 - (2)職員が製品等を微生物等により汚染するおそれのある健康状態にある場合においては、申告を行わせること。

注26:無菌試験管理における留意点
(GMP 省令等より)

- 培地は調製するごとに、市販液体培地にあつては購入するごとに、その性能を試験すること。(市販培地の出荷試験(性能評価結果)により確認してよい)(第15改正日本薬局方一般試験法4.06無菌試験法・培地の適合性・(2)培地の性能試験)
- 無菌試験を実施する前に、接種した試料が微生物発育阻止活性を示すかどうかを試験すること。(第15改正日本薬局方一般試験法4.06無菌試験法・バリデーション試験・直接法)
- 無菌試験において菌の発育が認められた場合の処置及び判定基準を定めること。(第15改正日本薬局方一般試験法4.06無菌試験法・製品の無菌試験・判定)
- 直接法を使用の場合は、メンブレン法が適用できない又は直接法の方が合理的である論拠があること。(第15改正日本薬局方一般試験法4.06無菌試験法・製品の無菌試験・試験法・II直接法)

＝ 学会製造基準監査用チェックシート ＝

大項目6:システム名称:製造システム

- 中項目 6-1:手順書類
6-2:製造指図書・記録書管理
6-3:作業前確認
6-4:工程管理
6-5:汚染・混同防止
6-6:設備・機器管理
6-7:校正
6-8:ゾーニング(区分)
6-9:防虫・防そ管理
6-10:作業着管理
6-11:衛生管理
6-12:環境管理
6-13:微生物学的モニタリング
6-14:バリデーション
6-15:教育訓練
6-16:エンドトキシン管理
6-17:培地充填試験
6-18:清浄化(サニタイズ)
6-19:浮遊塵埃管理
6-20:滅菌管理
6-21:消毒剤管理

(注)小項目中に赤マーカーが付けられているところは、重要な項目であり、欠失や重大な不備の場合、監査不適合につながるがあるので注意を要する。

大項目6:システム名称:製造システム		評価
中項目 6-1:手順書類(製造管理に係る手順書類の作成状況)		
調査項目と確認文書	製造基準	評価
製造に関する手順を定めた文書を作成し保管していること。 ・製造管理基準書 ・製品標準書 ・品目ごとの製造管理に関する手順書 ・品目ごとの製造管理実績を記録する記録書 ・製造指図書を作成に関する手順書	5.2 4.1 6.1.1 6.1.3 6.1.1	
製造に供する原料及び資材の管理に関する手順を定めた文書を作成し保管していること。 ・原料、製品、資材の保管管理に関する手順書	5.2 考え方ア	
製造工程の管理に関する手順を定めた文書を作成し保管していること。 ・製造管理基準書 ・品目ごとの製造管理に関する手順書	5.2 考え方オ 6.1.16.1.1 考え方	
製造に係る設備・機器の管理に関する手順を定めた文書を作成し保管していること。 ・構造設備の管理に関する手順書 ・構造設備の衛生管理に関する手順書	5.2 考え方イ 6.1.9 6.1.9 考え方 5.1 考え方ア 6.1.6 6.1.6 考え方	
製造に係る設備・機器の校正に関する手順を定めた文書を作成し保管していること。 ・機器の校正に関する手順書	5.2 考え方イ 6.1.9 9.1.9 考え方	
製造に係る設備・機器および職員の衛生管理に関する手順を定めた文書を作成し保管していること。 ・構造設備および職員の衛生管理に関する手順書	5.1 考え方ア・イ 6.1.6 6.1.6 考え方 6.1.7 6.1.7 考え方	
製造に係る作業所の環境管理に関する手順を定めた文書を作成し保管していること。(具体性必要) ・製造管理基準書 ・管理区域の管理に関する手順書	5.2 考え方エ 5.1 考え方ア 6.1.10 6.1.10 考え方	

大項目6:システム名称:製造システム		評価
中項目6-2:製造指図書・記録書管理(手順書に基づく製造指図書・記録書の管理(発行、記録の作成および保管)の活動状況)		
調査項目と確認文書	製造基準	評価
製造指図書・記録書の作成に関する手順を定めた文書を作成し保存していること。 ・製造指図書・記録書の作成に関する手順書 文書の管理手順書	6.1.1 6.1.1 考え方 6.1.3 6.1.3 考え方 16.	
手順に従って製造指図書(原本)を作成し保管していること。 ・製造指図書(原本)	6.1.1 6.1.1 考え方	
手順に従って製造指図書(原本)には次の職員の日付記載および署名又は記名押印がされていること。 (1)製造部門の当該製造指図書(原本)作成責任者 (2)品質部門の当該製造指図書(原本)確認(承認)責任者	なし 6.1.1 考え方 6.1.1	
製造指図書(原本)には必要な事項(注1)が規定されていること。 ・製造指図書・記録書の作成に関する手順書 ・製造指図書(原本) ・文書の管理手順書	6.1.1 6.1.1 考え方 6.1.3 6.1.3 考え方 16.	
手順に従って製造に関する記録を製造する中間体又は製品のロットごとに作成し適切に保管していること。 ■製造に関する記録書	6.1.3 6.1.3 考え方	
製造に関する記録には必要な事項(注2)が記載されていること。 ■製造に関する記録書	6.1.3 6.1.3 考え方	
製造に関する記録には次の職員の日付記載および署名又は記名押印がされていること。 ○製造部門の当該製造記録作成責任者 ■製造に関する記録書	6.1.3 6.1.3 考え方	

注1:製造指図書(原本)に規定すべき事項

<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に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
- (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。

(GMP 省令等より)

- 1 指図者および指図年月日(薬食監麻発第0330001号第3章第3の10.(2)ア)
- 2 医薬品、剤型(原薬に係る製品の場合は工程名)、外観およびロット番号(薬食監麻発第0330001号第3章第3の10.(2)イ)
- 3 原料の名称および配合量又は仕込量(原薬に係る製品の場合は仕込量)(薬食監麻発第0330001号第3章第3の10.(2)ウ)
- 4 各製造工程における製品(中間体、中間製品を含む)の理論収量(理論収量を求めるのが困難な場合は標準収量)(薬食監麻発第0330001号第3章第3の10.(2)エ)
- 5 各製造工程における作業上の指示又は注意事項(薬食監麻発第0330001号第3章第3の10.(2)ア)
- 6 資材に関する指示又は注意事項(薬食監麻発第0330001号第3章第3の10.(2)オ)

注2: 製造に関する必要な記録

- 1 製品又は中間製品の名称およびロット番号又は製造番号(薬食監麻発第0330001号第3章第3の10.(8)ア)
- 2 製造工程名および作業実施年月日(薬食監麻発第0330001号第3章第3の10.(8)イ)
- 3 原料の名称、ロット番号又は製造番号および配合量又は仕込量(原薬に係る製品の場合は仕込量)(薬食監麻発第0330001号第3章第3の10.(8)ウ)
- 4 資材の名称、製造番号および使用量(薬食監麻発第0330001号第3章第3の10.(8)エ)
- 5 各製造工程における出来高量並びに理論収量又は標準収量に対する収率(薬食監麻発第0330001号第3章第3の10.(8)オ)
- 6 製造工程中に行った製造部門における試験検査の結果およびその結果が不適であった場合に採られた措置(薬食監麻発第0330001号第3章第3の10.(8)カ)
- 7 品質部門における試験検査の結果が不適であった場合に採られた措置(薬食監麻発第0330001号第3章第3の10.(8)キ)
- 8 各製造工程が製造指図書に従って行われた旨の確認(薬食監麻発第0330001号第3章第3の10.(8)ク)
- 9 その他製造工程中に採られた措置(薬食監麻発第0330001号第3章第3の10.(8)ケ)
- 10 記録者名および記録年月日(薬食監麻発第0330001号第3章第3の10.(8)コ)