

- 11 有効期間又は使用期限の記載が義務づけられている医薬品又は医薬部外品の場合、最終有効期限又は使用期限(薬食監麻発第 0330001 号第 3 章第 3 の 10.(8)シ)
- 12 製造管理が適切に行われていることの製造部門による確認(薬食監麻発第 0330001 号第 3 章第 3 の 10.(8)ス)
- 13 品質部門が出荷の可否を決定した旨(薬食監麻発第 0330001 号第 3 章第 3 の 10.(8)セ)
- 14 使用した主な構造設備(GMP 指針 5.23 の 3))
- 15 検体採取についての記録(GMP 指針 5.23 の 4))
- 16 包装および表示についての記録(GMP 指針 5.23 の 5))
- 17 重要な工程パラメータについての記録(GMP 指針 5.23 の 6))
- 18 確認された逸脱およびその評価並びに必要な応じ実施された調査の結果(GMP 指針 5.23 の 7))
- 19 各重要工程の作業を行った職員および直接監督を行った職員の署名又は記名押印(GMP 指針 5.23 の 9))

大項目6:システム名称:製造システム	評価
中項目 6-3:作業前確認(手順書に基づく作業前確認の活動状況)	

調査項目と確認文書	製造基準	評価
包装・表示における作業前確認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	5.2	
作業前確認に関する手順を定めた文書には、作業前に確認すべき事項(注3)を定めていること。 ・製造管理基準書 ・製造作業に関する手順書	5.2 6.1.1	
手順に従って作業前確認を行っていること。 品目ごとの製造記録 製造作業に係る構造・設備の衛生管理記録 製造作業に係る職員の衛生管理記録	6.1.2 6.1.9 5.1 6.1.7	

注3: 作業前に確認すべき事項

(GMP 省令等より)

- 1 製造に使用する原料および資材が適切であること。(省令第10条第4号)
- 2 製造に係る構造・設備が清浄であること。(省令第10条第6号)
- 3 製造に係る職員の健康状態および衛生状態。(省令第10条第7号)
- 4 製造作業に必要なない製品等および資材並びに文書類等が存在していないこと。(GMP 指針 7.10)

大項目6:システム名称:製造システム		評価
中項目6-4:工程管理(手順書に基づく製造に係る工程管理の活動状況)		
調査項目と確認文書	製造基準	評価
製造に係る工程管理に関する手順を定めた文書には、工程管理で留意すべき事項(注4)を定めていること。 ・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 6.1.1 6.1.1 考え方	
手順に従って製造に係る工程管理を行っていること。 ■品目ごとの製造記録	6.1.3 6.1.3 考え方	

注4:製造作業に係る工程管理で留意すべき事項

<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。

(GMP 省令等より)

- 1 製造作業に係る製造指図書を作成し、保管すること。(省令第10条第1号)
- 2 製造指図書に基づいて製造作業を行うこと。(省令第10条第2号)
- 3 製造作業に関する記録をロットごとに作成し、保管すること。(省令第10条第3号)
- 4 製品の品質特性に影響を及ぼす工程の進捗状況を管理するための手順を定め、この手順に従って工程の進捗状況を監視すること。(GMP 指針 7.30)
- 5 工程内管理のための工程パラメータの調整は、あらかじめ定めた範囲内で行うこと。(GMP 指針 7.33)
- 6 工程内管理のための試験検査の判定基準を定めること。(GMP 指針 7.321)
- 7 工程内管理の管理事項および管理方法は文書化し、品質部門の承認を受けること。(GMP 指針 7.32)
- 8 工程内管理のための試験検査の結果はすべて記録し、保存すること。(GMP 指針 7.33)
- 9 工程管理のための検体の採取方法を定めること。(GMP 指針 7.34)



大項目6:システム名称:製造システム		評価
中項目6-5:異物混入・汚染・混同防止(手順書に基づく製造に係る異物混入・汚染・混同防止の活動状況)		
調査項目と確認文書	製造記録	評価
製造作業に係る汚染・混同防止に関する手順を定めた文書を作成し保存していること。 ・製造管理基準書 ・衛生管理基準書	6.2 6.2 考え方 5.1	
製造作業に係る汚染・混同防止の手順を定めた文書には、汚染・混同防止のために留意すべき事項(注5)を定めていること。 ・製造管理基準書 ・衛生管理基準書	6.2 6.2 考え方 5.1	
更衣要件、更衣後の手順及び更衣に関する教育訓練に関する事項を定めた文書を作成し、保管していること。 ・衛生管理基準書 ・職員の衛生管理に関する手順書 ・更衣に関する手順書 ・教育訓練に関する手順	5.1 5.1 考え方イ 5.1 考え方イ 15.	
手順に従って製造作業に係る汚染・混同防止を行っていること。 衛生管理記録 教育訓練に関する記録	6.1.6 6.1.7 6.1.10 15.1.3	

注5:製造作業に係る汚染・混同防止で留意すべき事項

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。

<考え方>5.1

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

<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清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。

(GMP 省令等より)

- 1 構造設備を洗浄し、その清浄化を適切に確認し、その結果を記録し、これを保管すること。(省令第10条第6号)
- 2 構造設備の清浄化の確認の他、定期的な点検整備、使用の記録には、それぞれを実施した職員の名称、年月日、当該構造設備を使用して製造した製品の名称およびロット番号を記録すること。(GMP 指針 5.30)
- 3 職員は品質に及ぼす者への直接の接触を可能な限り避けること。(GMP 指針 3.31)
- 4 作業所への立入りを制限すること。(省令第24条第6号)
  - (1)製造作業に従事する職員以外の者の作業所への立入り
  - (2)動物組織原料の加工、微生物の培養等に係る作業に従事する職員の、無菌医薬品に係る製品の作業区域への立入り
  - (3)現に作業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
- 5 清浄区域又は無菌区域で作業する職員について次の衛生管理を行うこと。(省令第24条第7項)
  - (1)製造作業に従事する職員が清浄区域又は無菌区域へ立入る際に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申告させること
- 6 喫煙、飲食および食品の貯蔵のための場所は、作業所から隔離された場所に限定すること。(GMP 指針 3.32)
- 7 製品の品質に影響を及ぼす恐れのある健康状態にある職員は、製造作業に従事させないこと。(GMP 指針

3.33)

- 8 製造作業は、製品以外の物質による汚染を防止する方法で行うこと。(GMP 指針 7.51)
- 9 中間製品の汚染防止の措置を行うこと。(GMP 指針 7.52)
- 10 汚染の防止方法は定期的に適否を点検すること。また、この適否を点検する手順を定めること。(GMP 指針 7.53)
- 11 無菌性が要求されていない医薬品に関する製品の場合にも、好ましくない微生物の汚染を防止する手順を定めること。(GMP 指針 7.60)

大項目6:システム名称:製造システム		評価
中項目 6-6-1:設備・機器管理(手順書に基づく製造に係る設備・機器管理の活動状況)		
調査項目と確認文書	製造基準	評価
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、これを保管していること。 ・設備・機器の管理に関する手順書 ■設備・機器の管理記録書 ・試験検査設備の管理に関する手順書 ■試験検査設備の管理記録書 ・設備・機器の衛生管理に関する手順書	5.2 考え方イ 5.2 考え方イ 5.3 考え方オ 5.3 考え方オ 5.1 考え方ア	
製造に係る設備・機器の管理に関する手順を定めた文書には、設備・機器の管理で留意すべき事項(注6)を定めていること。 ・構造設備の管理に関する手順書 ・試験検査設備の管理に関する手順書 ・設備・機器の衛生管理に関する手順書	5.2 考え方イ 5.3 考え方オ 5.1 考え方ア	
手順に従って設備・機器の管理を行っていること。 ■設備・機器の管理記録 ■試験検査設備の管理記録 ■設備・機器の衛生管理記録	6.1.9 6.1.9 考え方 7.1.10 7.1.10 考え方 6.1.6 6.1.6 考え方 6.1.10 6.1.10 考え方	

注6:製造作業に係る設備・危機管理で留意すべき事項

<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。

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。

<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。

(GMP 省令等より)

- 1 定期的に点検整備すること。(省令第10条第8号)
- 2 製品に接触することにより製品の品質に影響を及ぼす恐れのある設備・機器は当該製品と接触しないように配置すること。(GMP 指針 4.60)
- 3 設備・機器は許容範囲の条件で運転すること。(GMP 指針 4.61)
- 4 主要な設備・機器は適切に識別表示し、区分していること。(GMP 指針 4.62)
- 5 設備・機器に使用する潤滑剤、熱媒体、冷却剤等の物質は製品と接触させないこと。(GMP 指針 4.63)
- 6 必要に応じ閉鎖系の設備・機器を使用すること。開放系の設備・機器を使用する場合又は設備・機器が開放されている場合は、製品の汚染の予防措置を講じること。(GMP 指針 4.64)
- 7 重要な設備・機器は現状の設計に関する図面を保管すること。(GMP 指針 4.65)
- 8 設備・機器の清浄化の手順を定めること。(GMP 指針 4.66)
- 9 設備・機器に関して、清浄状態およびこれに入れている内容物について適切な方法で識別表示すること。(GMP 指針 4.75)
- 10 製品の製造工程の最終段階で使用するフィルター類は、線維を放出しないものであることを確認すること。(GMP 指針 4.76)

これら事項の内容が文書化されていなくても実施されていればよいのではないかと



大項目6: システム名称: 製造システム		評価
中項目 6-6-2: 設備・機器管理(うち製造用水管理)(手順書に基づく製造用水に係る設備・機器管理の活動状況)		
調査項目と確認文書	製造基準	評価
製造用水に係る設備・機器の管理に関する手順を定めた文書を作成し、これを保管していること。 ・製造管理基準書 ・製造用水に係る製造設備・機器の管理に関する手順書 ■製造用水に係る設備・機器の管理記録書 ・製造用水に係る試験検査設備の管理に関する手順書 ■製造用水に係る試験検査設備の管理記録書 ・衛生管理基準書 ・製造用水に係る設備・機器の衛生管理に関する手順書	なし 5.2 なし なし なし なし なし	
製造に係る設備・機器の管理に関する手順を定めた文書には、設備・機器の管理で留意すべき事項(注7)を定めていること。 ・製造用水に係る構造・設備の管理に関する手順書 ・製造用水に係る試験検査設備の管理に関する手順書 ・衛生管理基準書 ・製造用水に係る設備・機器の衛生管理に関する手順書	なし	
手順に従って設備・機器の管理を行っていること。 ■製造用水に係る設備・機器の管理記録 ■製造用水に係る試験検査設備の管理記録 ■製造用水に係る設備・機器の衛生管理記録	なし	

注7: 製造用水の製造に係る設備・危機管理で留意すべき事項

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。

(GMP 省令等より)

- 1 所要の微生物学的項目および物理化学的項目に関する管理値を適切に定め、管理すること。(省令第24条第5号)
- 2 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 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 WHO の飲料水ガイドラインに適合すること。(GMP 指針 4.31)
- 4 製造用水の管理においてより厳しい管理値の設定を要する場合、物理化学的特性、生菌数、特定微生物数およびエンドトキシン量のうち必要な項目を適切に定めること。(GMP 指針 4.32)
- 5 製造用水の製造において処理を行う場合、その処理に係る工程について管理値を適切に定め、監視測定すること。またその監視に必要な構造設備を設けること。(GMP 指針 4.33)

大項目6:システム名称:製造システム		評価
中項目 6-7:校正(手順書に基づく製造に係る施設・機器校正の活動状況)		
調査項目と確認文書	製造基準	評価
製造作業に係る施設・機器の校正の手順(注8)を定めた文書を作成し保存していること。 ・計測設備の管理に関する手順書 ・試験検査設備の管理に関する手順書	5.2 考え方イ 5.3 考え方オ	
手順に従って製品等および試験検査に係る施設・機器の校正を実施していること。 計測設備の管理記録 試験検査設備の管理記録	6.1.9 7.1.10	

注8:設備・機器の校正に考慮すべき事項

<考え方>5.2

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

<考え方>5.3

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。そのために、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

(GMP 省令等より)

- 1 計器の名称、校正実施の要否、校正頻度を定めたリストを作成すること。(GMP 指針 4.80)
- 2 国家標準が存在する場合は国家標準までトレースできる方法で校正すること。(GMP 指針 4.81)
- 3 校正基準に適合しない若しくは校正予定日を過ぎた計器な「使用不可」であることを明示すること。(GMP 指針 4.83)
- 4 計器が校正標準から逸脱した場合は、前回の校正以後に当該計器を用いて製造された製品の品質への影響を調査し、判定すること。(GMP 指針 4.84)



大項目6:システム名称:製造システム		評価
中項目 6-8:ゾーニング(手順書に基づく製造に係る作業所における適切なゾーニングの設計および遵守状況)		
確認項目と確認文書	製造基準	評価
製造に係る作業の種類に応じて、製品の他からの汚染を防止し、又は他の製品の汚染を防止するのに必要な当該作業区域の清浄度の基準並びにその清浄度を維持管理するための手順を定めた文書を作成し、保管していること。 ・構造設備の衛生管理に関する手順書 ・作業区域の清浄度監視に関する手順書	5.1 考え方ア 5.1 考え方ア	
手順に従って製造に係る作業区域の清浄度を維持管理していること。 ・構造設備の衛生管理記録 ・作業区域の清浄度監視記録	6.1.6 6.1.10	

大項目6:システム名称:製造システム		評価
--------------------	--	----

中項目 6-9: 防虫・防そ管理(手順書に基づく製造に係る施設の防虫・防そ管理の活動状況)(監査外とする)		
調査項目と確認文書	製造基準	評価
製造に係る施設の防虫・防そに関する事項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 ・衛生管理基準書	なし	
文書に規定した事項に基づいて製造に係る施設の防虫および防そ管理をおこなっていること。 ・防虫管理記録 ・防そ管理記録	なし	

大項目6:システム名称:製造システム		評価
中項目 6-10:作業着管理(手順書に基づく製造に係る職員の作業着管理の活動状況)		
確認項目と確認文書	製造基準	評価
製造に係る職員の作業着管理の手順(注8)を定めた文書を作成し保存していること。 ・職員の衛生管理に関する手順書	5.1 考え方イ	
手順に従って製造に係る作業着管理を行っていること。 ・作業所の実地確認	6.1.7 考え方	

注9:作業着管理において留意すべき事項

<考え方>5.1

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

<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、例えば施設への出入方法、服装基準等を、衛生管理の基準として記載し、記録する。

(GMP 省令等より)

- 1 従事する作業に適した作業着(頭、顔、手および腕のカバーその他の保護具を含む)を定めること。(GMP 指針 3.30)
- 2 作業着の交換頻度を定めること。(薬食監麻発第 0330001 号第 3 章第 3 の 8.(4)イ(7)、GMP 指針 3.30)
- 3 作業着の洗濯等清浄化の手順を定めること。(GMP 指針 3.30)
- 4 作業着の更衣手順を定めること。(薬食監麻発第 0330001 号第 3 章第 3 の 8.(4)イ(7)、GMP 指針 3.30)



大項目6:システム名称:製造システム		評価
中項目 6-11:衛生管理(手順書に基づく製造に係る設備・機器および職員の衛生管理の活動状況)		
確認項目と確認文書	製造基準	評価
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書には、設備・機器および職員の衛生管理において留意すべき事項(注10)を定めていること。 ・衛生管理基準書	5.1 考え方ア・イ	
手順に従って製造に係る施設・設備および職員の衛生管理を行っていること。 職員 の衛生管理記録 構造設備の衛生管理記録	6.1.7 6.1.6	

注10:製造に係る設備・機器および職員の衛生管理において留意すべき事項

5.1(考え方)

・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)

(GMP 省令等より)

1 構造設備についての次の事項

(1) 作業区域について、清浄の程度等作業環境の管理の程度を適切に設定し、管理すること。(省令第24条第1号)

(2) 清浄を確保すべき構造設備を明確にすること。(薬食監麻発第0330001号第3章第3の8.(4)ア).(ア))

(3) 清浄を確保すべき構造設備の清浄間隔を明確にすること。(薬食監麻発第0330001号第3章第3の8.(4)ア).(イ))

(4) 清浄を確保すべき構造設備の清浄作業の手順を明確にすること。(薬食監麻発第0330001号第3章第3の8.(4)ア).(ウ))

(5) 洗浄の手順が適切であることを保証するために、当該洗浄方法についてバリデーションを行うこと

(6) 清浄を確保すべき構造設備の清浄確認の手順を明確にすること。(薬食監麻発第0330001号第3章第3の8.(4)ア).(エ))

(7) 清浄を確保すべき構造設備の清浄状態を適切な方法で識別表示すること。(GMP 指針 4.75)

(8) 洗浄の手順が適切であることを保証するために、適切な間隔で定期的に清浄状態を監視測定すること。(GMP 指針 11.66)

2 職員についての次の事項(薬食監麻発第0330001号第3章第3の8.(4)イ))

(1) 職員の更衣の手順を明確にすること。

(2) 職員の健康状態の把握の手順を明確にすること。

(3) 手洗方法を明確にすること。

大項目6:システム名称:製造システム		評価
中項目 6-12:環境管理(手順書に基づく製造に係る施設の環境管理の活動状況)		
確認項目と確認文書	製造基準	評価
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。 ・管理区域の管理に関する手順書	5.1 考え方ア 5.2 考え方エ	
手順従って製造に係る作業所の環境管理を行っていること。 ・構造設備の衛生管理記録 ・製造記録書	6.1.6 6.1.3	

大項目6:システム名称:製造システム		評価
中項目 6-13:微生物学的モニタリング(手順書に基づく製造施設の微生物学的モニタリングの活動状況)		
確認項目と確認文書	製造基準	評価
製造に係る作業所の微生物学的モニタリングに関する事項を定めた文書を作成し保管していること。 ・製造所の微生物学的モニタリングに関する手順書	5.1 考え方ア	
製造に係る作業所の微生物学的モニタリングに関する手順書には、微生物モニタリングにおいて留意すべき事項(注11)を定めていること。 ・製造所の微生物学的モニタリングに関する手順書	5.1 考え方ア 6.1.10 6.1.10 考え方	
手順従って製造に係る作業所の環境管理を行っていること。 ■ 構造設備の衛生管理記録 ■ 製造所の微生物学的モニタリング記録	6.1.6 6.1.10	

注11:微生物学的モニタリングにおいて留意すべき事項

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。)

<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り、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ければならない。

<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ース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

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フロ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。

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。

ラミネーフローの風速は、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。

(GMP 省令等より)

- 1 環境微生物のモニタリングに使用するサンプリング装置、サンプリング方法および培地は、検出対象微生物に適したものであること。(第 15 改正日本薬局方・参考情報・29.無菌医薬品製造区域の微生物評価試験 3.1 の c))
- 2 サンプリングした検体について、微生物限度試験法のメンブランフィルター法、カンテン平板希釈法、カンテン平面塗末法および液体培地段階希釈法により生菌数を計測すること。(第 15 改正日本薬局方・参考情報・29.無菌医薬品製造区域の微生物評価試験 3.1 の d))
- 3 モニタリング対象物を定期的に監視すること。(第 15 改正日本薬局方・参考情報・29.無菌医薬品製造区域の微生物評価試験 3.1 の b))
- 4 警報基準値(アラートレベル)と処置基準値(アクションレベル)はデータを基に設定すること。(第 15 改正日本薬局方・参考情報・29.無菌医薬品製造区域の微生物評価試験 3.1 の e))
- 5 分離された微生物について、必要に応じて性状検査を行うこと。(第 15 改正日本薬局方・参考情報・29.無菌医薬品製造区域の微生物評価試験 3.1 の f))
- 6 環境モニタリングデータは定期的に評価し、予知される環境上の問題点を推論すること。(第 15 改正日本薬局方・参考情報・29.無菌医薬品製造区域の微生物評価試験 3.2 の a))
- 7 微生物学的モニタリングの結果はあらかじめ定めた責任者又は品質部門の責任者に報告し、承認を求めること。(第 15 改正日本薬局方・参考情報・29.無菌医薬品製造区域の微生物評価試験 3.2 の b))



大項目6:システム名称:製造システム		評価
中項目 6-14:バリデーション(手順書に基づく製造に係る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
各製造工程についての製造管理、品質管理に係るバリデーションに関する手順を定めた文書を作成し保管していること。(製造工程はバリデーション対象外とする) ・バリデーションに関する手順 ・製造工程に関するバリデーション手順書 ・製造管理基準書 ・品質管理基準書	9. 9.1 6.1.8 7.1.9	
各製造工程に係るバリデーション手順書には当該バリデーションを行う上で留意すべき事項(注12)が定められていること。(製造工程はバリデーション対象外とする) ・各製造工程に関するバリデーション手順書 ・製造管理基準書 ・品質管理基準書	9.1 考え方 6.1.8 考え方 7.1.9 考え方	
手順書に従って各製造工程に係るバリデーションが行われていること。(製造工程はバリデーション対象外とする) ・各製造工程に係るバリデーションの実施計画書 ・各製造工程に係るバリデーションの実施報告書 ・バリデーションに基づく製造工程に係る改善措置報告書	9.1 9.1.2 9.2	

注12:製造工程に係るバリデーションで留意すべき事項

＜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、その場合でも最終製剤の規格(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＞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>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。



大項目6:システム名称:製造システム		評価
中項目 6-15:教育訓練(手順書に基づく製造に係る教育訓練の活動状況)		
調査項目と確認文書	製造基準	評価
包装・表示に係る業務についての教育訓練の手順を定めた文書を作成し保管していること。 ・教育訓練に関する手順	15.	
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13)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 ・教育訓練報告書	15.1.1 15.1.2	

注13: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。

- (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。(薬食監麻発第 0330001 号第 3 章第 3 の 19.(5))
  - (1) 関係法令が要求する GMP 概論
  - (2) 衛生管理に関する事項
  - (3) 製造業者が定めた GMP の概論
  - (4) 実際に実施する無菌医薬品の製造管理に係る作業に関する業務の概論(実地訓練を含む)
- 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:(薬食監麻発第 0330001 号第 3 章第 3 の 19.(6))
  - (1) 職員に対して: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)
  - (2) 無菌区域並びに汚染に対する注意が必要となる区域で業務に従事する職員に対して:バイオハザード等に関する事項
  - (3) 無菌区域並びに病原性を持つ微生物を取り扱う区域で業務に従事する職員に対して:微生物等による汚染



- を防止するために必要な措置に関する事項(省令第29条第2号)
- 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)清浄区域および無菌区域等での業務に従事する職員に対して:微生物等による汚染防止措置に関する事項
  - (2)その他の職員に対して: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)

大項目6:システム名称:製造システム		評価
中項目 6-16:エンドトキシン管理(手順書に基づくエンドトキシンのレベル管理の活動状況)		
調査項目と確認文書	製造基準	評価
注射剤の製造に使用する原料、容器、栓、製造用水及び設備・機器についてエンドトキシンの管理方法及び管理水準を定めた文書を作成していること。 ・製造管理基準書	なし	
注射剤の製造に使用する設備・機器についてエンドトキシンの起源となるバイオバーデンの管理水準を定めた文書を作成していること。 ・製造管理基準書	なし	
エンドトキシン試験法(注14)を定めた文書を作成し保管していること。 ・品質管理基準書	補足	

注14:エンドトキシン試験法で留意すべき事項

(補足)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。

(GMP 省令等より)

- 1 日局に準拠すること。(無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針 A5.1.1 の 5))
- 2 エンドトキシンの抑制試験及び増強試験を行うこと。(無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針 A5.1.1 の 5))
- 3 検体にエンドトキシン抑制作用がある場合、抑制を示さない検体濃度を明確にすること。(無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針 A5.1.1 の 5))
- 4 リムルス試験によるエンドトキシン試験が出来ない場合、ウサギによる発熱試験を実施すること。(無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針 A5.1.1 の 6))
- 5 エンドトキシン試験法に関してバリデーションを行うこと。(無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針 A5.1.2 の 2))

大項目6:システム名称:製造システム		評価
中項目 6-17: 培地充填試験(手順書に基づく培地充填試験の活動状況)		
調査項目と確認文書	製造基準	評価
培地充填試験の手順を定めた文書を作成し保管していること。 ・教育訓練手順書	補足	
培地充填試験の手順を定めた文書では、培地充填試験で留意すべき事項を規定していること。 ・教育訓練手順書	補足	
手順に従って培地充填試験を行っていること。 ■教育訓練実施記録書	補足	

注15: 培地充填試験での留意点

(補足)・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。

(GMP 省令等より)

- 1 培地充填を行う単位数(充填数)(無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針 21.2.1)
- 2 培地充填する液又は粉末の種類(無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針 21.2.2)
- 3 培地充填作業のシミュレーション方法(無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針 21.3)
- 4 培地充填作業のシミュレーション結果の判定方法(無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針 21.4)