

## 日本核医学会

# 診療用 PET 薬剤製造施設認証のための 監査チェックシート

### 内容

1. 管理監督システム(品質システム)
  2. 構造設備システム
3. 製品原料材料等保管システム
  4. 包装・表示システム
  5. 試験検査システム
6. 製造システム(無菌)

第 1 版(案)

2014 年 8 月

= 監査用チェックシート =

大項目 1: システム名称: 管理監督システム(品質システム)

中項目 1-1: 組織

1-2: 製品標準書・各種基準書

1-3: 文書管理

1-4: 出荷管理

1-5: 変更管理

1-6: 逸脱管理

1-7: 品質情報・品質不良(苦情)

1-8: 自己点検

1-9: 回収処理

1-10: 教育訓練

1-11: PET 薬剤品質の照査

(注)小項目中の赤字は、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こともあるので注意を要する。

大項目 1: 管理監督システム(品質システム)		評価
中項目 1-1: 組織(製造・品質管理を行う組織が適切に設けられていること)		
調査項目と確認文書	製造基準	評価
製造管理及び品質管理を行うための組織が適切(注 1)に設けられていること。 ・組織図 ・業務分掌 ・製造管理業務及び品質管理業務の責任者を任命した文書	2. 2.考え方 2.考え方 2.1, 2.2	
製造管理業務及び品質管理業務に従事する職員(責任者を含む)の任命と教育訓練記録があること。 ・製造管理業務及び品質管理業務の責任者を任命した文書 ・教育訓練に関する記録及び履歴	2.1 2.2 15.1.3	
業務の委任に関する規定があること(品質部門が自ら実施すべき業務が明確にされていること)。	なし	

(注 1): 製造管理及び品質管理に係る組織の要件

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「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「品質部門」という。)をおこななければならない。

2.2 品質部門は、製造部門から独立していなければならない。

<考え方>2. PET 薬剤製造施設の組織及び製造部門、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(組織図)と各責任者及び職員の業務分掌(責任範囲並びに義務)を規定し、職員を任命する(個々の PET 薬剤製造施設で製造管理総則を作成し規定する)。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担当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。各作業は実施職員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 名の職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、該当する職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。

大項目 1: 管理監督システム(品質システム)		評価
中項目 1-2: 製品標準書・各種基準書(必要な事項の作成及び保存状態)		
調査項目と確認文書	製造基準	評価
製品標準書を作成し保管していること。	4.1	
製品標準書には必要な事項(注 1)を記載していること。	4.1 考え方	
衛生管理基準書を作成し保管していること。	5.1	
製造管理基準書を作成し保管していること。	5.2	
品質管理基準書を作成し保管していること。	5.3	
製造管理・品質管理に必要な次の文書を作成し保管していること。 ・出荷手順	3.	
	5.4.1	
・バリデーション手順	5.4.2	
・変更の管理手順	5.4.3	
・逸脱の管理手順	5.4.4	
・品質情報等及び品質不良等処理手順	5.4.5	
・回収処理手順	5.4.6	
・自己点検手順	5.4.7	
・教育訓練手順	5.4.8	
・文書及び記録管理手順	5.4.9	

(注 1): 製品標準書に掲げるべき事項

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、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。

<考え方> 4.1 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 PET 薬剤の規格、試験方法、製造方法、手順等、PET 薬剤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 PET 薬剤の一般的名称
  - 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. PET 薬剤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(必要な場合)
  - ケ. PET 薬剤の保管条件及び使用期限
- (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、その他指図書、記録書
- ・ 原材料、資材及び PET 薬剤の規格と(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

等、PET 薬剤に特有の原材料、試験法や製造法に関する情報を記載し、この文書を PET 薬剤製造のリファレンスとなるよう作成し、活用する。



・職員の衛生管理記録	6.1.7	
・環境モニタリング記録	6.1.10	

(注 1): 文書及び記録の管理に必要な事項

5.4.9 文書及び記録の管理に関する手順

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、または改訂する場合には、手順書等に基づき、品質部門の承認を受けるとともに、配布、保管等を行うこと。

16.1.2 手順書等を作成し、または改訂するときは、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、その写し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 薬剤出荷の日から、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 薬剤製造施設が監査を受ける際に監査員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。

大項目 1: 管理監督システム(品質システム)		評価
中項目 1-4: 出荷管理(出荷管理に係る手順書の作成、活動及び遵守状況)		
調査項目と確認文書	製造基準	評価
出荷管理手順を作成し保管していること。 ・製造施設からの出荷の管理に関する手順(出荷管理手順)	3. 5.2 考え方 5.4.1	
出荷管理手順には工場からの出荷の管理に必要な事項(注 1)を規定していること。 ・出荷管理手順	3. 3.考え方 5.2 考え方 7.1.3 7.1.4 7.1.6	
出荷の可否の決定者が定められていること。 ・出荷の可否決定者の指名記録 ・出荷の可否決定者の教育訓練記録 ・出荷の可否決定者の業務分掌	2.考え方 3.2, 15. 2.考え方, 3.1	
手順に従って出荷の可否の決定が適正に行われていること(出荷可否決定者の確認チェック)。 ・製造している品目ごとの製造記録 ・製造している品目ごとの試験検査記録 ・空中浮遊微粒子検査記録 ・逸脱の管理記録 ・製造している品目ごとの出荷記録	3.1 3.考え方	
手順に従って出荷が適正に行われていること。 ・出荷管理手順 ・製造している品目ごとの出荷記録	3. 5.4.1 6.1.5	

(注 1): 出荷の管理に必要な事項

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、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>3. 出荷の管理

出荷とは、できあがったPET薬剤を製造する部署から臨床使用する部署(または製造を依頼した組織)へ引き渡すことをいい、実際にはPET薬剤製造エリアから持ち出すことに相当する。必ずしも院外供給するとは限らない(現に、本基準は原則として院内使用を対象としている)。出荷は、製造及び試験検査について十分に理解し、全ての原材料、資材(容器等)の品質や、作業手順、規格、方法、プロセス等、製造記録及び試験検査記録を承認している出荷可否決定者が判断する。出荷可否決定者は出荷可否決定の際、品質試験検査結果の判定、製造記録、空中浮遊微粒子検査記録等の製造管理記録を監査し、出荷の可否を決定する。また、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。

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すること。

7.1.4 6.1.11 の規定により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。

7.1.6 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。

大項目 1: 管理監督システム(品質システム)		評価
中項目 1-5: 変更管理(変更管理に関する手順書の作成、活動及び遵守状況)		
調査項目と確認文書	製造基準	評価
変更の管理に関する手順(変更の管理手順)を作成し保管していること。 ・変更の管理手順	5.4.3	
変更の管理手順には変更の管理に必要な事項(注 1)が規定されていること。 ・変更の管理手順	10.1.1 10.考え方	
変更の管理責任者が定められていること。 ・変更の管理責任者の指名記録 ・変更管理責任者の業務分掌	10.1 2.考え方 2.考え方 10.1	
手順に従って変更の管理が適正に行われていること(以下の文書の有無と内容確認)。 ・変更の有無の質問をする ・当該変更に係る品目の製造フロー図 ・当該変更に係るバリデーション報告書 ・当該変更に係る文書(製造手順、試験検査手順) ・変更のための検討を行っている工程を記載した文書(変更実施計画書) ・教育訓練計画 ・教育訓練記録	10.	
変更について品質部門の承認を受けていること。 ・変更実施計画書	10.1.1	

(注 1): 変更の管理に必要な事項

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)及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、PET薬剤の製造管理の全てが対象となる。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しての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(品質保証機能)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図る(ICH Q7 参照)。

大項目 1: 管理監督システム(品質システム)		評価
中項目 1-6: 逸脱管理(逸脱管理に係る手順書の作成、活動及び遵守状況)		
調査項目と確認文書	製造基準	評価
逸脱の管理に関する手順(逸脱の管理手順)を作成し保管していること。 ・逸脱の管理手順	5.4.4	
逸脱の管理手順には逸脱の管理に必要な事項(注 1)が規定されていること。 ・逸脱の管理手順	11. 11.考え方	
逸脱の管理責任者が定められていること。 ・逸脱の管理責任者の指名記録 ・逸脱の管理責任者の業務分掌	11.1 2.考え方 2.考え方 11.1	
手順に従って逸脱の管理が適正に行われていること(以下の文書の有無と内容確認)。 ・逸脱の有無の質問 ・当該逸脱に関する記録 ・当該逸脱に関する報告書 ・当該逸脱後に製造した最初の数ロットの試験検査記録	11.  11.1.1 11.1.2.2 11.考え方	
逸脱について品質部門の確認を受けていること。 ・当該逸脱に関する記録	11.1.2.3	

(注1): 逸脱の管理に必要な事項

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あらかじめ手順書に規定する。逸脱の管理は、逸脱管理責任者、もしくは品質部門(品質保証機能)が行うのが良い。手順書には原則として下記の内容を含むものとする。

- (1) 逸脱が生じた場合、全ての逸脱に関して、担当者は直ちに部門責任者に連絡及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、逸脱管理責任者及び品質部門(品質保証機能)とともに検討する。
- (3) 部門責任者と逸脱管理責任者及び品質部門(品質保証機能)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部門(品質保証機能)が行う。製造管理者等に連絡する。
  - ・ 軽微逸脱…品質部門(品質保証機能)が、PET 薬剤の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、品質部門(品質保証機能)が承認する。

大項目 1: 管理監督システム(品質システム)		評価
中項目 1-7: 品質情報・品質不良(品質情報・品質不良に係る手順書の作成、活動及び遵守状況)		
調査項目と確認文書	製造基準	評価
品質等に関する情報及び品質等の処理に関する手順(品質等情報及び品質不良等処理手順)を作成し保管していること。 ・品質等情報及び品質不良等処理手順	5.4.5	
品質等情報及び品質不良等処理手順には品質等に関する情報及び品質不良等の処理に必要な事項(注 1)が規定されていること。 ・品質等情報及び品質不良等処理手順	12. 12.考え方	
品質等情報及び品質不良等処理責任者が定められていること。 ・品質等に関する情報及び品質不良等の処理責任者の指名書 ・品質等に関する情報及び品質不良等の処理責任者の業務分掌	12.1 2.考え方 2.考え方 12.1	
手順に従って品質等情報及び品質不良等処理が適正に行われていること。 ・品質情報受付に関する記録 ・当該品質情報の調査に関する記録 ・当該品質情報の調査結果に基づく対処に関する記録 ・当該品質情報の調査結果に基づく対処に関する報告書	12. 12.考え方ア 12.考え方イ 12.1.1 12.1.2	
品質等情報及び品質不良等処理について品質部門の確認を受けていること。 ・当該逸脱に関する記録	12.1.3	

(注1): 品質等に関する情報及び品質不良等の処理に必要な事項

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る場合を除き、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、製造管理また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また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、原則として以下の内容を含む。

- (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、その措置及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及び原因究明の結果を記す。

ア. 品質情報の内容

- (1) 品質情報対象PET薬剤の名称、包装形態及びロット番号または製造番号
- (2) 品質情報の発生日、発生場所及び申出者の住所及び氏名
- (3) 品質情報の内容及び申出経緯

イ. 原因究明の結果

- (1) 品質情報に係るPET薬剤の調査結果(使用状況等)
- (2) 参考品の調査結果
- (3) 試験検査記録の調査結果
- (4) 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)。

大項目 1: 管理監督システム(品質システム)		評価
中項目 1-8: 自己点検(自己点検に係る手順書の作成、活動及び遵守状況)		
調査項目と確認文書	製造基準	評価
自己点検に関する手順(自己点検手順)を作成し保管していること。 ・自己点検手順	5.4.7	
自己点検手順には自己点検に必要な事項(注 1)が規定されていること。	14. 14.考え方	
自己点検責任者が定められていること。 ・自己点検責任者の指名書  ・自己点検責任者の業務分掌	14.1 2.考え方 14.1 2.考え方 14.1	
手順に従って自己点検が適正に行われていること。 ・自己点検計画書 ・自己点検実施記録  ・自己点検実施報告書 ・自己点検に基づく対応措置記録	14. 14.考え方(2) 14.1.3 14.考え方(7) 14.考え方(6) 14.2 14.考え方(5)	
自己点検について製造管理者及び品質部門に報告していること。 ・自己点検実施報告書 ・自己点検に基づく対応措置記録	14.1.2 14.2	

(注1): 自己点検に必要な事項

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(品質保証機能)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、製造管理また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

自己点検は製造管理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原則として以下の項目を含む。

- (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 薬剤製造施設長等に承認を受ける。自己点検の内容は、自己点検実施記録書に記載する。自己点検内容は全ての製造管理関連文書、全ての業務を対象とする(施行規則18(4)参照)。

大項目 1: 管理監督システム(品質システム)		評価
中項目 1-9: 回収処理(回収処理に係る手順書の作成、活動及び遵守状況)		
調査項目と確認文書	製造基準	評価
回収処理に関する手順(回収処理手順)を作成し保管していること。 ・回収処理手順	5.4.6	
回収処理手順には回収処理に必要な事項(注 1)が規定されていること。 ・回収処理手順	13. 13.考え方	
回収処理を行う者が定められていること。 ・回収処理を行う者の指名書 ・回収処理を行う者の業務分掌	13.1 2.考え方 2.考え方 13.1	
手順に従って回収処理が適正に行われていること。 ・回収の有無の質問 ・回収に関する記録	13.  13.1.3 13.考え方	
回収処理について製造管理者及び品質部門に報告していること。 ・回収に関する記録	13.1.3	

(注1): 回収処理に必要な事項

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でない場合を除き、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、製造管理また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、保管するとともに、品質部門(品質保証機能)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。手順には原則として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 薬剤製造施設長及び品質部門(品質保証機能)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、包装形態、数量及びロット番号または製造番号
  - ・ 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

大項目 1: 管理監督システム(品質システム)		評価
中項目 1-10: 教育訓練(教育訓練に係る手順書の作成、活動及び遵守状況)		
調査項目と確認文書	製造基準	評価
教育訓練に関する手順(教育訓練手順)を作成し保管していること。 ・教育訓練手順	5.4.8	
教育訓練手順には教育訓練に必要な事項(注 1)が規定されていること。 ・教育訓練手順	15. 15.考え方	
教育訓練責任者が定められていること。 ・教育訓練責任者の指名書  ・教育訓練責任者の業務分掌	15.1 2.考え方 15.1 2.考え方 15.1	
手順に従って教育訓練が適正に行われていること。 ・教育訓練計画書  ・教育訓練実施記録  ・教育訓練実施報告書	15. 15.1.1 15.考え方 15.1.3 15.考え方 15.1.2	
製造管理及び品質管理を行う職員を対象に業務に必要な教育訓練を実施していること。 ・教育訓練手順  ・教育訓練計画書	15.1.1  15.1.3 15.考え方 15.1.1	
教育訓練について品質部門に報告していること。 ・教育訓練実施報告書	15.1.2	

(注1): 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 薬剤の製造及び品質管理業務を実行するそれぞれの職員は、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原則として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) 製造管理概論(GMP概論)
- (2) 衛生管理概論
- (3) 当該PET薬剤製造施設の製造管理の概要
- (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、職員に対する適切な教育手順また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・実施記録書を作成し、PET 薬剤製造施設長等に承認を受ける。教育訓練実施記録書に

診療用 PET 薬剤製造施設認証のための監査チェックシート

第 1 版

2014 年 8 月

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、各職員の最新の教育履歴(教育訓練修了書の写し等)を保管する。

大項目 1: 管理監督システム(品質システム)		評価
中項目 1-11: PET 薬剤品質の照査(PET 薬剤の品質並びに製造管理及び品質管理の状況の回顧及び評価に関する手順書の作成、活動及び遵守状況)		
調査項目と確認文書	製造基準	評価
<p>品質部門は品質に係る次の文書を確認し、承認していること(注 1)。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・製造記録</li> <li>・試験検査記録</li> <li>・衛生管理記録</li> <li>・環境モニタリング記録</li> <li>・バリデーション実施報告書</li> </ul>	<p>6.1.11, 7.1.4 7.1.1 6.1.6, 6.1.7, 6.1.11 6.1.10 9.1.2</p>	
<p>品質部門は少なくとも年 1 回、次の文書を調べ、PET 薬剤品質の定期照査を実施していること(注 2)。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・原材料・資材受入検査、重要工程の試験検査の記録</li> <li>・逸脱の管理実施記録</li> <li>・変更の管理実施記録</li> <li>・品質情報及び回収報告書</li> <li>・自己点検実施記録</li> </ul>	<p>7.1.1, 7.1.2 11.1.2.2 10.1.1 12.1.2, 13.1.3 14.1.2</p>	

(注 1)

ここでいう承認とは、品質部門が毎記録の承認をすることを指す。

(注 2)

定期照査は自己点検内で行う確認でも構わない。

＝ 学会製造基準監査用チェックシート ＝

大項目 2: システム名称: 構造設備システム

中項目 2-1: 手順書・記録書

2-2: 図面管理

2-3: 建物・施設(作業室含む)及び設備(製造用水・製造設備・空調設備含む)の適格性確認

2-3-1: PET 薬剤の製造区分(一般)

2-3-2: PET 薬剤の製造区分(無菌)

2-3-3: PET 薬剤の製造区分(生物由来)

2-3-4: PET 薬剤の製造区域の清掃及び消毒

2-3-5: PET 薬剤の製造区域の防虫対策

2-3-6: 環境モニタリング

2-3-7: 構造設備及びユーティリティの適格性確認

2-4: 設備・機器管理(メンテナンス)

2-5: 校正

2-6: 空調管理

2-7: 衛生管理

2-8: 防虫・防そ管理

(注)小項目中の赤字は、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可能性があるため注意を要する。

大項目 2: 構造設備システム		評価
中項目 2-1: 手順書・記録書(構造設備の設計、作製、管理等に係る手順書・記録書の作成状況)		
調査項目及び確認文書	製造基準	評価
構造設備の点検整備並びに計器の校正に関する手順を定めた文書があること。 ・製造管理基準書 ・各構造設備の管理手順書	5.2 考え方イ	
手順に従って構造設備の点検整備並びに計器の校正を行っていること。 ・各構造設備の管理記録	6.1.9	
試験検査設備の点検整備並びに計器の校正に関する手順を定めた文書があること。 ・品質管理基準書 ・試験検査機器の管理手順書	5.3 考え方オ	
手順書に従って試験検査設備の点検整備を行っていること。 ・試験検査機器の管理記録	7.1.10	
構造設備の衛生管理に関する責務及び管理体制を定めた文書があること。 ・業務分掌	2.考え方	
構造設備の清掃、洗浄及び保守に関する手順並びにこれらの作業に用いる設備及び薬品を定めた文書があること。 ・衛生管理基準書	5.1 考え方ア	
コンピュータ化管理された構造設備の構造及び運転管理方法の維持及び変更の手順を定めた文書があること。 ・製造管理基準書	CSV 対応機器については評価する	
手順に従ってコンピュータ化された構造設備の構造及び運転管理方法の変更管理及び逸脱管理が行われていること。 ・逸脱の有無の質問 ・当該逸脱に関する記録 ・当該逸脱に関する報告書	CSV 対応機器については評価する	
製造用水について管理項目、管理基準及び管理手順を定めた文書があること。 ・製造水の製造管理に関する手順書	5.2 考え方カ	
バリデーションに関する手順を定めた文書があること。 ・バリデーションに関する手順	5.4.2	
変更の管理に関する手順を定めた文書があること。 ・変更の管理手順	5.4.3	
逸脱の管理に関する手順を定めた文書があること。 ・逸脱の管理手順	5.4.4	

大項目 2: 構造設備システム		評価
中項目 2-2: 図面管理(手順書に基づく重要な構造設備の図面管理の活動状況)		
調査項目と確認文書	製造基準	評価
重要な構造設備について現状の図面一式の保管を定めた文書があること。 ・文書管理の手順		

大項目 2: 構造設備システム		評価
中項目 2-3-1: 建物及び施設 (PET 薬剤の製造区分; 一般)		
調査項目及び確認文書	製造基準	評価
製造施設の製造区域は製造基準(注 1、2)に適合していること。 ・製造施設の図面 ・製造施設の完成図書	17.	
構造設備の点検整備に関する手順を定めた文書があること。 ・製造管理基準書 ・衛生管理基準書	5.2, 5.2 考え方イ	
手順に従って構造設備の点検整備を行っていること。 ・各構造設備の点検記録  ・年間のメンテナンス記録	6.1.9 6.1.9 考え方	
設備装置の適格性 (DQ,IQ,OQ,PQ) 確認手順を定めた文書があること。 ・製造管理基準書 ・衛生管理基準書 ・バリデーションに関する手順	5.2 考え方イ	
手順に従って設備装置の適格性確認を行っていること。 ・バリデーション実施報告書	6.1.8 6.1.8 考え方	

(注1): 製造施設の製造区域に関する規定

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)等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操作区域を設置する必要がある。無菌操作区域では、グレードA管理で使用する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操作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、及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、無菌操作区域は、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、無菌操作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。

(注2)

具体的には、グレードA装置(安全キャビネットやクリーンベンチ、ホットセル)のバックグラウンドとして、グレードC管理のホットラボ室を有し、そのホットラボ室にはグレードD管理の更衣室を有する。グレードD管理の更衣室が無い場合は、エアシャワーで更衣室とホットラボ室をエアブロックする。グレードA装置内が適切にグレードAとして利用できていれば原則として適合とみなす。

大項目 2: 構造設備システム		評価
中項目 2-3-2: 建物及び施設 (PET 薬剤の製造区分; 無菌)		
調査項目及び確認文書	製造基準	評価
製造施設の製造区域を、そこで行われる作業内容に従って、清浄度による分類を行っていること。 ・衛生管理基準書 ・Walk Through 監査で確認	5.1 考え方ア	
空調システムを設け、維持管理していること。 ・衛生管理基準書 ・製造施設の図面 ・構造設備の完成図書 ・環境モニタリング記録	5.1, 6.1.6  6.1.10	
HEPA フィルターの完全性を確認し、維持するための手順に関する文書を有すること。 ・衛生管理基準書	5.1	
手順に従って、HEPA フィルターの完全性を確認し、維持していること。 ・完全性試験 (バリデーション) 結果	補足事項	

大項目 2: 構造設備システム		評価
中項目 2-3-3: 建物及び施設 (PET 薬剤の製造区分; 生物由来)		
調査項目及び確認文書	製造基準	評価
製造施設の製造区域は省令の規定(注 1)に適合していること。 ・製造施設の図面 ・製造管理基準書 ・構造設備の完成図書	なし	

(注1): 製造施設の製剤区域(生物由来医薬品)に関する規定(該当する場合のみ)

(GMP 省令等より)

1. 生物学的製剤(ロットを構成しない血液製剤を除く)の作業所には、一般医薬品及び無菌医薬品の作業所に関する規定のほか、他から明確に区別された室において、次に掲げる設備を設けること。ただし、製品の種類、製造方法等により、当該製品の製造に必要なと認められる設備を除く。(省令第 26 条第 1 号)
  - (1) 微生物の貯蔵設備
  - (2) 製造または試験検査に使用する動物で微生物接種後のものを管理する設備
  - (3) 製造または試験に使用する動物を処理する設備
  - (4) 微生物を培地等に移植する設備
  - (5) 微生物を培養する設備
  - (6) 培養した微生物の採取、不活化、殺菌等を行う設備
  - (7) 原液の希釈用液を調製する設備
  - (8) 原液の希釈、分注及び容器の閉そくを行う設備
  - (9) 製造または試験に使用した器具器械等について消毒を行う設備
  - (10) 製造または試験に使用する動物の飼育管理に必要な設備
  - (11) 培地及びその希釈用液を調製する設備
  - (12) 製造または試験に使用する器具器械、容器等についてあらかじめ洗浄及び滅菌を行う設備
  - (13) 動物の死体その他の汚物の焼却及び汚水の浄化を行う設備
2. 生物学的製剤(ロットを構成しない血液製剤を除く)の作業所の(4)及び(6)から(8)までに掲げる設備を有する室並びに製品等及び資材について無菌試験を行う設備を有する室は、次に定めるところに適合するものであること。(省令第 26 条第 1 号)
  - (1) 無菌室であること。ただし、当該作業室内に、製品の種類、製造方法等により支障なく無菌的操作を行うことができる機能を有する設備を設ける場合においては、この限りでない。
  - (2) (1)の無菌室には、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のものとし、かつ、その前室の出入口が屋外に直接面していないものであること。

大項目 2: 構造設備システム		評価
中項目 2-3-4: 建物及び施設 (PET 薬剤の製造区域の清掃及び消毒) (手順書に基づく PET 薬剤製造区域の清掃及び消毒に係る設備管理の活動状況)		
調査項目及び確認文書	製造基準	評価
製造施設の構造設備は円滑かつ適切な作業を行うのに支障のないように配置され、かつ、清掃及び保守が容易であること。 ・製造施設の図面 ・構造設備の完成図書 ・Walk Through 監査で確認	17. 考え方	
製造区域及び構造設備に係る作業環境の管理に関する基準及び手順を定めた文書があること。 ・衛生管理基準書 (製造管理基準書)	5.1 考え方ア 5.2 考え方エ	
手順に従って製造区域及び構造設備に係る作業環境の管理を行っていること。 ・清掃記録	6.1.6	
消毒手順の効果を確認していること。 ・環境モニタリング記録	6.1.10	

大項目 2: 構造設備システム		評価
中項目 2-3-5: 建物及び施設 (PET 薬剤の製造区域の防虫対策) (手順書に基づく PET 薬剤製造区域の防虫対策に関する設備管理の活動状況)		
調査項目及び確認文書	製造基準	評価
製造施設には防虫のための構造及び設備を備えていること。 ・製造施設の図面 ・構造設備の完成図書	現状適応外	
微生物等、昆虫類の数をコントロールし、微生物等及び昆虫類による汚染を防止するための手順を定めた文書を有すること。 ・衛生管理基準書 ・防虫対策に関する手順書	現状適応外	
手順書には必要な事項を含んでいること。 ・防虫対策に関する手順書	現状適応外	
手順書に従って、微生物等、昆虫類の数のコントロールを行っていること。 ・環境モニタリング記録 ・防虫対策に関する実施記録	現状適応外	

大項目 2: 構造設備システム		評価
中項目 2-3-6: 建物及び施設(環境モニタリング)(手順書に基づく環境モニタリングに係る設備管理の活動状況)		
調査項目及び確認文書	製造基準	評価
作業環境の管理手順に関する文書を有すること。 ・衛生管理基準書 ・環境モニタリングに関する手順書	5.1 考え方 6.1.10	
手順に従って環境モニタリングを行っていること。 ・環境モニタリング記録 ・Walk Through 監査で確認	6.1.10	

大項目 2: 構造設備システム		評価
中項目 2-3-7-1: 構造設備及びユーティリティの適格性確認(手順書に基づく製造設備及びユーティリティの適格性評価の活動状況: 空調設備除く)		
調査項目及び確認文書	製造基準	評価
PET 薬剤の製造に必要な構造設備及び機器の適格性評価に関する文書を有すること。 ・製造施設の図面 ・製造管理基準書 ・バリデーションに関する手順	5.2 考え方 5.4.2	
PET 薬剤の製造に必要な構造設備及び機器について適格性評価を行っていること。  ・製造施設の図面 ・製造管理基準書 ・バリデーション報告書	6.1.8 6.1.8 考え方  5.2 考え方 6.1.8	
コンピュータ管理された構造設備及び手順の管理に関する文書を有すること。 ・製造管理基準書 ・コンピュータ管理システムに関する手順書 ・変更の管理に関する手順	CSV 対応機器 については評価する	
手順に従ってコンピュータ管理された構造設備及び手順の管理を行っていること。 ・適切なデータの変更記録(データの変更) ・コンピュータ管理された構造設備の運転記録 ・設備及び手順の点検記録(不具合の調査) ・変更の記録(変更) ・バックアップ記録	CSV 対応機器 については評価する	

※ホットセルの遮蔽能力や、天秤・ピペットマン等の適格性を確認する。

大項目 2: 構造設備システム		評価
中項目 2-3-7-2: 構造設備及びユーティリティの適格性確認(製造用水設備) (手順書に基づく製造用水設備の適格性評価の活動状況)		
調査項目及び確認文書	製造基準	評価
PET 薬剤の製造に必要な質及び量の水を供給する設備を有すること。 ・製造施設の図面 ・バリデーションに関する手順 ・製造用水の製造用水設備のバリデーション報告書		
製造用水供給設備は異物及び微生物汚染を防ぐ構造であること。 ・製造施設の図面 ・構造設備の完成図書		
製造用水設備は必要な条件(注 1)を満たした基本設計に基づいて製造されていること。 ・製造用水製造設備の設計仕様書		
製造用水の管理手順に関する文書を有すること。 ・製造管理基準書 ・製造用水の製造管理に関する手順書 ・品質管理基準書 ・製造用水の品質管理に関する手順書	5.2 考え方カ	

(注1): 製造用水設備の設計要件

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。

<考え方>5. 手順書等(抜粋)

- ・ 5.2 製造管理の基準には以下のものを含むこと

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等、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. 製造する水の規格、量及び管理方法(無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針附属資料 A2.1 の 1))
2. 季節的な変動を含めた原水の水質(無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針附属資料 A2.1 の 2))
3. 最大瞬間使用量、使用時間、使用頻度、ユースポイントでの諸条件(温度、取出し箇所数、配管規格)(無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針附属資料 A2.1 の 3))
4. 微生物管理を確実にするための殺菌あるいは滅菌(無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針附属資料 A2.1 の 4))

製造用水を使用するときは注意し上記を満たすか指導する。

大項目 2: 構造設備システム		評価
中項目 2-3-7-3: 構造設備及びユーティリティの適格性確認(空調管理設備) (手順書に基づく空調管理設備の適格性評価の活動状況)		
調査項目及び確認文書	製造基準	評価
製造する PET 薬剤の種類及び製造工程に応じて、塵埃または微生物による汚染の防止及び換気に必要な構造設備(空調管理設備)を有すること。 ・製造施設の図面 ・構造設備の完成図書 ・衛生管理基準書 ・空調関連バリデーション関連文書(OQ 関連書類)	17.1  5.1 6.1.10 6.1.10 考え方	
空調管理設備の管理の手順に関する文書を有すること。 ・製造管理基準書  ・衛生管理基準書	6.1.10 6.1.10 考え方 5.1	
空調管理設備の管理を実施していること。 ・適格性確認記録(バリデーション記録)		

(参考)

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。

<考え方>6.1.10 清浄管理区域と無菌操作区域の管理

清浄管理区域と無菌操作区域の環境モニタリングは定められた方法で、作業ごとに行う。また、定期的に詳細なモニタリングを実施する。その方法や場所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。無菌操作区域内の微生物測定は、拭き取りあるいは寒天培地を密着させることにより実施し、空気に対しては落下菌測定あるいはエアサンプラーによる空中浮遊菌測定の方法を用いる。

無菌操作区域に関して、「補足事項」を参照すること。

大項目 2: 構造設備システム		評価
中項目 2-4: 設備・機器管理(メンテナンス)(手順書に基づく設備機器管理の活動状況)		
調査項目及び確認文書	製造基準	評価
PET 薬剤の製造及び試験に使用する設備・機器の管理に関する手順を定めた文書を有すること。 ・衛生管理基準書 ・製造管理基準書 ・構造設備の管理に関する手順書 ・品質管理基準書 ・試験検査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	5.1 5.2 5.2 考え方イ 5.3 5.3 考え方オ 5.1 考え方ア	
PET 薬剤の製造及び試験に使用する設備・機器の管理に関する手順を定めた文書には必要な事項(注 1)が記載されていること。 ・製造施設の図面 ・構造設備の管理に関する手順書 ・構造設備の完成図書 ・製造用水の製造に関する手順書 ・試験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  5.3 考え方オ 5.1 考え方	
手順書に従って構造設備が管理されていること。 ・構造設備の管理記録  ・試験検査設備の管理記録  ・構造設備の衛生管理記録	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	

(注1): 設備・機器の管理に必要な事項

<考え方>5. 手順書等(抜粋)

- ・ 5.2 製造管理の基準には以下のものを含むこと

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適格性評価(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(1)～(3)の書類を作成し、構造設備及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、校正及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

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。

<考え方>6.1.9 構造設備の管理

PET薬剤製造施設は、構造設備及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、校正及び保守・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機器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 試験検査設備及び機器の管理

PET 薬剤製造施設は、試験検査設備及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、校正及び保守・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、検体を分析するごとに、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 の分解能及び再現性が適切であることを確認するために、使用ごと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。

大項目 2: 構造設備システム		評価
中項目 2-5: 校正(手順書に基づく設備・機器校正の活動状況)		
調査項目及び確認文書	製造基準	評価
PET 薬剤の製造及び試験検査に用いる設備機器の校正に関する手順を定めた文書を有すること。 ・製造に用いる設備機器の管理に関する手順書 ・試験検査に用いる設備機器の管理に関する手順書	5.2 考え方イ 5.3 考え方オ	
PET 薬剤の製造及び試験検査に用いる設備機器を明確にし、校正の要否、校正の頻度を定めた文書を有すること。 ・設備機器の管理に関する一覧表	5.3 考え方オ	
手順に従って PET 薬剤の製造及び試験検査に用いる設備機器の校正を行っていること。 ・製造に用いる設備機器の管理記録  ・試験検査に用いる設備機器の管理記録	6.1.9 6.1.9 考え方 7.1.10 7.1.10 考え方	
PET 薬剤の製造及び試験検査に用いる設備機器が校正の標準値から逸脱した場合の措置の手順を定めた文書を有すること。 ・逸脱の管理に関する手順	5.4.4	
手順に従って設備機器の校正の逸脱についての措置を行っていること。 ・計器の管理における逸脱発生の有無の質問 ・逸脱の管理に関する報告書	11	

(参考)

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。

<考え方>6.1.9 構造設備の管理

PET 薬剤製造施設は、構造設備及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、校正及び保守・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機器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 試験検査設備及び機器の管理

PET 薬剤製造施設は、試験検査設備及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、校正及び保守・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、検体を分析するごとに、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 の分解能及び再現性が適切であることを確認するために、使用ごと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。

大項目 2: 構造設備システム		評価
中項目 2-6: 空調管理(手順書に基づく空調管理の活動状況)		
調査項目及び確認文書	製造基準	評価
PET 薬剤の製造に必要な作業環境を維持する設備を有すること。 ・衛生管理基準書	17.	
必要な作業環境事項とこれの維持管理に関する手順を定めた文書を有すること。 ・衛生管理基準書(グレード区分と清掃方法と環境モニタリング方法)	5.1	

大項目 2: 構造設備システム		評価
中項目 2-7: 衛生管理(手順書に基づく衛生管理の活動状況)		
調査項目及び確認文書	製造基準	評価
構造設備の衛生管理に係る責務及び管理体制に関する文書を有すること。 ・業務分掌 ・組織図 ・衛生管理基準書	2.考え方 2.考え方 5.1	
構造設備の清浄化に関する文書を有すること。 ・衛生管理基準書 ・構造設備の管理に関する手順書	5.1 5.1 考え方ア	
手順に従って構造設備の清浄化を行っていること。 ・清掃記録	6.1.6	

大項目 2: 構造設備システム		評価
中項目 2-8: 防虫・防そ管理(手順書に基づく防虫・防そ管理の活動状況)		
調査項目及び確認文書	製造基準	評価
PET 薬剤の製造に係る製造区域の防虫・防そ管理に係る手順に関する文書を有すること。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・製造管理基準書</li> <li>・衛生管理基準書</li> <li>・防虫・防そ管理に関する手順書</li> </ul>	現状適応外	
手順に従って防虫・防そ管理を行っていること。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・防虫・防そ管理記録</li> </ul>	現状適応外	

＝ 学会製造基準監査用チェックシート ＝

大項目 3: システム名称: 製品原料材料保管等システム

中項目 3-1: 手順書・記録書

3-2: 受入管理

3-3: 区分保管管理

3-4: 表示管理

3-5: 出納管理

3-6: 不適合品管理

3-7: 設備・機器管理

3-8: 校正

3-9: 衛生管理

3-10: 防虫・防そ手順書・記録書

3-11: 出荷作業

3-12: 教育訓練

(注)小項目中の赤字は、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こともあるので注意を要する。

大項目 3: 製品原料材料保管等システム		評価
中項目 3-1: 手順書・記録書 (原材料・PET 薬剤の管理と保管に係る手順書・記録書の作成状況)		
調査項目と確認文書	製造基準	評価
受入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 ・製造業者との取決め(注1) ・原材料及び資材の保管管理に関する手順書 ・検体の採取に関する手順書 ・ベンダー監査に関する手順(注1)	5.2 考え方ア 別紙 1 5.2 考え方ア 5.3 考え方ア	
原材料及び資材の <u>区分保管管理</u> に関する手順を定めた文書を作成し保管していること。 ・原材料及び資材の保管管理に関する手順書	5.2 考え方ア	
PET 薬剤、原材料及び資材の <u>表示管理</u> に関する手順を定めた文書を作成し保管していること。 ・PET 薬剤、原材料及び資材の表示管理に関する手順書	6.1.4	
原材料及び資材の <u>出納管理</u> に関する手順を定めた文書を作成し保管していること。 ・原材料及び資材の出納管理に関する手順書	6.1.5	
PET 薬剤、原材料及び資材の <u>不適合品管理</u> に関する手順を定めた文書を作成し保管していること。 ・PET 薬剤、原材料及び資材の不適合品管理に関する手順書	6.1.5 6.1.5 考え方	
PET 薬剤、原材料及び資材の <u>保管に係る施設及び設備の適格性確認</u> に関する手順を定めた文書を作成し保管していること。 ・保管に係る施設設備の適格性確認に関する手順書	6.1.8	
PET 薬剤、原材料及び資材の <u>保管に係る構造設備・機器の管理に関する手順を定めた文書</u> を作成し保管していること。 ・構造設備・機器の管理に関する手順書  ・ <u>構造設備・機器の衛生管理に関する手順書(清掃)</u>	5.2 考え方イ 6.1.9 6.1.6	
PET 薬剤、原材料及び資材の <u>保管に係る構造設備・機器の校正に関する手順</u> を定めた文書を作成し保管していること。 ・構造設備・機器の校正に関する手順書	5.2 考え方イ 6.1.9	
PET 薬剤、原材料及び資材の <u>保管に係る職員及び構造設備・機器の衛生管理に関する手順</u> 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 ・ <u>構造設備・機器の衛生管理に関する手順書</u>	5.1 考え方イ 6.1.7 6.1.6	

(注1)

無くても問題ない場合は不要。

大項目 3: 製品原料材料保管等システム		評価
中項目 3-2: 受入管理(手順書に基づく受入管理の活動状況)		
調査項目と確認文書	製造基準	評価
受入管理に関する手順を定めた文書には、受入管理に必要な事項(注 1)を定めていること。		
・原材料及び資材の受入管理に関する手順書	6.1.5	
手順に従って受入管理を行っていること。		
・ <b>原材料及び資材の受入管理に関する記録</b>	6.1.5	

※ここで言う原材料及び資材は、滅菌済みのみを対象とする。

(注 1): 受入れ管理に必要な事項

<考え方> 6.1.5 原材料、PET 薬剤及び資材(PET 薬剤の容器)の管理

PET 薬剤製造施設は、原材料、PET 薬剤及び PET 薬剤の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。

(1) 原材料及び PET 薬剤容器の受入、保管及び出庫

原材料に関してはロットごと、及び PET 薬剤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及び受入試験は品質部門が行う。原材料及び PET 薬剤容器によっては、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(原材料ごとの注意点を「別紙 1」にまとめた)。原材料及び資材の受入、保管及び出庫に関して、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、使用期限、受入試験結果等の情報を記録するための原材料及び PET 薬剤容器の受入記録書を準備する。
- ・ 承認された原材料及び PET 薬剤容器には、品名、ロット番号、保管条件、使用期限、承認者名を書いた承認ラベル(適合ラベル)を貼付する。
- ・ 原材料及び PET 薬剤容器は、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。

原材料及び PET 薬剤容器は業者の推奨する条件下(温度及び湿度等)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。全ての原材料及び PET 薬剤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、業者が設定した使用期限を使用することができる。

(2) 原材料及び PET 薬剤容器の適合表示と不適合品の隔離

品質部門(品質保証機能)は、あるロットの原材料及び PET 薬剤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、原材料及び PET 薬剤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及び PET 薬剤容器の各ロットに対して、試験成績を含めて、全ての記録は保管されなければならない。

(4) PET 薬剤の保管及び出荷

PET 薬剤に関してはロットごとに試験検査を行う。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 PET 薬剤容器もしくは遮蔽容器に、品名、ロット番号、保管条件、使用期限、承認者名を書いた承認ラベル(適合ラベル)を貼付する。

大項目 3: 製品原料材料保管等システム		評価
中項目 3-3: 区分保管管理(手順書に基づく区分保管管理の活動状況)		
調査項目と確認文書	製造基準	評価
保管管理に関する手順を定めた文書には、区分保管管理に必要な事項(注 1)を定めていること。 ・PET 薬剤、原材料及び資材の区分保管に関する手順書	6.1.5 考え方	
手順に従って区分保管管理を行っていること。 ・PET 薬剤、原材料及び資材の区分保管(保管管理)に関する記録	6.1.5 考え方	

※ここで言う原材料及び資材は、滅菌済みのみを対象とする。

(注 1): 受入れ管理に必要な事項

<考え方> 6.1.5 原材料、PET 薬剤及び資材(PET 薬剤の容器)の管理

PET 薬剤製造施設は、原材料、PET 薬剤及び PET 薬剤の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。

(1) 原材料及び PET 薬剤容器の受入、保管及び出庫

原材料に関してはロットごと、及び PET 薬剤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及び受入試験は品質部門が行う。原材料及び PET 薬剤容器によっては、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(原材料ごとの注意点を「別紙 1」にまとめた)。原材料及び資材の受入、保管及び出庫に関して、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、使用期限、受入試験結果等の情報を記録するための原材料及び PET 薬剤容器の受入記録書を準備する。
- ・ 承認された原材料及び PET 薬剤容器には、品名、ロット番号、保管条件、使用期限、承認者名を書いた承認ラベル(適合ラベル)を貼付する。
- ・ 原材料及び PET 薬剤容器は、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。

原材料及び PET 薬剤容器は業者の推奨する条件下(温度及び湿度等)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。全ての原材料及び PET 薬剤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、業者が設定した使用期限を使用することができる。

(2) 原材料及び PET 薬剤容器の適合表示と不適合品の隔離

品質部門(品質保証機能)は、あるロットの原材料及び PET 薬剤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、原材料及び PET 薬剤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及び PET 薬剤容器の各ロットに対して、試験成績を含めて、全ての記録は保管されなければならない。

(4) PET 薬剤の保管及び出荷

PET 薬剤に関してはロットごとに試験検査を行う。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 PET 薬剤容器もしくは遮蔽容器に、品名、ロット番号、保管条件、使用期限、承認者名を書いた承認ラベル(適合ラベル)を貼付する。

大項目 3: 製品原料材料保管等システム		評価
中項目 3-4: 表示管理(手順書に基づく表示管理の活動状況)		
調査項目と確認文書	製造基準	評価
保管管理に関する手順を定めた文書には、表示管理に必要な事項(注 1)を定めていること。 ・PET 薬剤、原材料及び資材の表示(ラベル)管理に関する手順書	6.1.4 6.1.4 考え方 6.1.5 考え方	
手順に従って表示管理を行っていること。 ・PET 薬剤、原材料及び資材の表示(ラベル)管理に関する記録(表示の保管がある場合) ・PET 薬剤、原材料及び資材のラベル貼付確認(Walk Through 監査)	6.1.4 6.1.4 考え方 6.1.5 考え方	

※ここで言う原材料及び資材は、滅菌済みのみを対象とする。

(注 1): 受入れ管理に必要な事項

<考え方>6.1.5 原材料、PET 薬剤及び資材(PET 薬剤の容器)の管理

PET 薬剤製造施設は、原材料、PET 薬剤及び PET 薬剤の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。

(1) 原材料及び PET 薬剤容器の受入、保管及び出庫

原材料に関してはロットごと、及び PET 薬剤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及び受入試験は品質部門が行う。原材料及び PET 薬剤容器によっては、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(原材料ごとの注意点を「別紙 1」にまとめた)。原材料及び資材の受入、保管及び出庫に関して、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、使用期限、受入試験結果等の情報を記録するための原材料及び PET 薬剤容器の受入記録書を準備する。
- ・ 承認された原材料及び PET 薬剤容器には、品名、ロット番号、保管条件、使用期限、承認者名を書いた承認ラベル(適合ラベル)を貼付する。
- ・ 原材料及び PET 薬剤容器は、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。

原材料及び PET 薬剤容器は業者の推奨する条件下(温度及び湿度等)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。全ての原材料及び PET 薬剤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、業者が設定した使用期限を使用することができる。

(2) 原材料及び PET 薬剤容器の適合表示と不適合品の隔離

品質部門(品質保証機能)は、あるロットの原材料及び PET 薬剤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、原材料及び PET 薬剤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及び PET 薬剤容器の各ロットに対して、試験成績を含めて、全ての記録は保管されなければならない。

(4) PET 薬剤の保管及び出荷

PET 薬剤に関してはロットごとに試験検査を行う。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 PET 薬剤容器もしくは遮蔽容器に、品名、ロット番号、保管条件、使用期限、承認者名を書いた承認ラベル(適合ラベル)を貼付する。

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。

<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及び包装作業が必要な場合、自家調製記録を作成し、長期(例えば1か月以上)に保

管する場合、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 薬剤の容器には、保管、出荷、及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。PET 薬剤の容器及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及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。

大項目 3: 製品原料材料保管等システム		評価
中項目 3-5: 出納管理(手順書に基づく出納管理の活動状況)		
調査項目と確認文書	製造基準	評価
出納管理に関する手順を定めた文書には、出納管理に必要な事項(注 1)を定めていること。 ・原材料及び資材の保管管理に関する手順書	6.1.5 6.1.5 考え方	
出納管理に関する手順を定めた文書には、返品された PET 薬剤の保管に関する手順(注 2)を定めていること。 ・回収品の保管に関する手順	13., 13.考え方	
手順に従って出荷管理を行っていること。 ・ <b>原材料及び資材の保管管理に関する記録</b> ・PET 薬剤の試験検査後保管場所での表示	6.1.5 6.1.5 考え方	

※ここで言う原材料及び資材は、滅菌済みのみを対象とする。

**(注 1): 受入管理に必要な事項**

＜考え方＞6.1.5 原材料、PET 薬剤及び資材 (PET 薬剤容器) の管理

PET 薬剤製造施設は、原材料、PET 薬剤及び PET 薬剤の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。

(1) 原材料及び PET 薬剤容器の受入、保管及び出庫

原材料に関してはロットごと、及び PET 薬剤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及び受入試験は品質部門が行う。原材料及び PET 薬剤容器によっては、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 (原材料ごとの注意点を「別紙 1」にまとめた)。原材料及び資材の受入、保管及び出庫に関して、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、使用期限、受入試験結果等の情報を記録するための原材料及び PET 薬剤容器の受入記録書を準備する。
- ・ 承認された原材料及び PET 薬剤容器には、品名、ロット番号、保管条件、使用期限、承認者名を書いた承認ラベル (適合ラベル) を貼付する。
- ・ 原材料及び PET 薬剤容器は、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。

原材料及び PET 薬剤容器は業者の推奨する条件下 (温度及び湿度等) 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。全ての原材料及び PET 薬剤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、業者が設定した使用期限を使用することができる。

(2) 原材料及び PET 薬剤容器の適合表示と不適合品の隔離

品質部門 (品質保証機能) は、あるロットの原材料及び PET 薬剤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、原材料及び PET 薬剤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及び PET 薬剤容器の各ロットに対して、試験成績を含めて、全ての記録は保管されなければならない。

(4) PET 薬剤の保管及び出荷

PET 薬剤に関してはロットごとに試験検査を行う。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 PET 薬剤容器もしくは遮蔽容器に、品名、ロット番号、保管条件、使用期限、承認者名を書いた承認ラベル (適合ラベル) を貼付する。

**(注 2): 回収処理**

＜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。手順には原則として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 薬剤製造施設長及び品質部門 (品質保証機能) 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、包装形態、数量及びロット番号または製造番号
  - ・ 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

大項目 3: 製品原料材料保管等システム		評価
中項目 3-6: 不適合品管理(手順書に基づく不適合品管理の活動状況)		
調査項目と確認文書	製造基準	評価
保管管理に関する手順を定めた文書には、不適合品管理に必要な事項(注 1)を定めていること。 ・PET 薬剤、原材料及び資材の保管管理に関する手順書	6.1.5 考え方	
保管管理に関する手順を定めた文書には、回収品の管理に必要な事項(注 2)を定めていること。 ・回収処理に関する手順	13., 13.考え方	
手順に従って不適合品管理を行っていること。 ・PET 薬剤、原材料及び資材の保管管理に関する記録	6.1.5 考え方	

※ここで言う原材料及び資材は、滅菌済みのみを対象とする。

(注 1): 不適合品管理に必要な事項

<考え方> 6.1.5 原材料、PET 薬剤及び資材(PET 薬剤の容器)の管理 (抜粋)

(1) 原材料及び PET 薬剤容器の受入、保管及び出庫

原材料に関してはロットごと、及び PET 薬剤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及び受入試験は品質部門が行う。原材料及び PET 薬剤容器によっては、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(原材料ごとの注意点を「別紙 1」にまとめた)。原材料及び資材の受入、保管及び出庫に関して、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、使用期限、受入試験結果等の情報を記録するための原材料及び PET 薬剤容器の受入記録書を準備する。
- ・ 承認された原材料及び PET 薬剤容器には、品名、ロット番号、保管条件、使用期限、承認者名を書いた承認ラベル(適合ラベル)を貼付する。
- ・ 原材料及び PET 薬剤容器は、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。

(2) 原材料及び PET 薬剤容器の適合表示と不適合品の隔離

品質部門(品質保証機能)は、あるロットの原材料及び PET 薬剤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、原材料及び PET 薬剤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。

(注 2): 回収処理

<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。手順には原則として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 薬剤製造施設長及び品質部門(品質保証機能)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、包装形態、数量及びロット番号または製造番号
  - ・ 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

大項目 3: 製品原料材料保管等システム		評価
中項目 3-7: 設備・機器管理(手順書に基づく PET 薬剤・原材料及び資材の管理と保管に係る構造設備・機器管理の活動状況)		
調査項目と確認文書	製造基準	評価
手順に従って PET 薬剤、原材料及び資材の保管管理及び試験検査に係る構造設備・機器を定期的に点検整備していること。 ・保管管理に関わる構造設備・機器の管理に関する手順書  ・保管管理に関わる構造設備・機器の管理記録  ・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	6.1.9 6.1.9 考え方 6.1.9 6.1.9 考え方 7.1.10 7.1.10 考え方 7.1.10 7.1.10 考え方	
ユーティリティの品質を監視・測定していること。 ・製造管理基準書		

大項目 3: 製品原料材料保管等システム		評価
中項目 3-8: 校正(手順書に基づく PET 薬剤・原材料及び資材の管理と保管に係る構造設備・機器校正の活動状況)		
調査項目と確認文書	製造基準	評価
PET 薬剤、原材料及び資材の保管管理及び試験検査に係る構造設備・機器の校正の手順(注 1)を定めた文書を作成し保存していること。 ・保管管理施設機器の管理に使用する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	6.1.9 6.1.9 考え方 7.1.10 7.1.10 考え方	
手順に従って PET 薬剤、原材料及び資材の保管管理及び試験検査に係る施設・機器の校正を実施していること。 ・保管管理施設機器の管理に使用する計測設備の管理記録  ・試験検査設備の管理記録	6.1.9 6.1.9 考え方 7.1.10 7.1.10 考え方	

(注 1): 設備・機器の校正に考慮すべき事項

<考え方>6.1.9 構造設備の管理

PET 薬剤製造施設は、構造設備及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、校正及び保守・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>7.1.10 試験検査設備及び機器の管理

PET 薬剤製造施設は、試験検査設備及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、校正及び保守・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、検体を分析するごとに、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 の分解能及び再現性が適切であることを確認するために、使用ごと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。

大項目 3: 製品原料材料保管等システム		評価
中項目 3-9: 衛生管理(手順書に基づく PET 薬剤・原材料及び資材の管理と保管に係る施設及び設備並びに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
PET 薬剤、原材料及び資材の保管管理に係る職員及び施設・設備の衛生管理に関する手順(注 1)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	5.1 5.1 考え方ア・イ・ウ 6.1.7 6.1.7 考え方	
手順に従って PET 薬剤、原材料及び資材の保管管理に係る職員及び施設・設備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 6.1.7 考え方 6.1.6 6.1.6 考え方	

(注 1):PET 薬剤、原材料及び資材の保管管理に関する衛生管理において留意すべき事項

<考え方>6.1.6 構造設備の清浄

PET 薬剤製造施設の各製造区域及び設備は適切に清浄され定期的にモニタリングを行う等、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、例えば施設への入退室方法、服装基準等を、衛生管理の基準として記載し、記録する。

大項目 3: 製品原料材料保管等システム		評価
中項目 3-10: 防虫・防そ手順書・記録書(原材料及び資材の管理と保管に係る施設の防虫・防そ管理の活動状況)		
調査項目と確認文書	製造基準	評価
原材料及び資材の保管管理に係る施設の防虫・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	現状対象外	
文書に規定した事項に基づいて原材料及び資材の保管管理に係る施設の防虫及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	現状対象外	

大項目 3: 製品原料材料保管等システム		評価
中項目 3-11: 出荷作業(手順書に基づく PET 薬剤の出荷作業の活動状況)		
調査項目と確認文書	製造基準	評価
PET 薬剤の製造施設からの出荷に係る事項(注 1)を定めた文書を作成し保管していること。		
・PET 薬剤の出荷に関する手順書	3.	
出荷の可否を決定する者の能力を評価していること。		
・製造施設からの出荷の可否決定者任命記録	2.考え方	
出荷の可否を決定する者の職務、権限が明確になっていること。		
・管理総則	2.考え方	
文書に定めた事項に基づいて PET 薬剤の製造施設からの出荷を行っていること。		
・PET 薬剤の出荷記録	7.1.6 考え方 6.1.5 考え方	

(注1):PET 薬剤の製造施設からの出荷に係る事項

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、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>3. 出荷の管理

出荷とは、できあがったPET薬剤を製造する部署から臨床使用する部署(または製造を依頼した組織)へ引き渡すことをいい、実際にはPET薬剤製造エリアから持ち出すことに相当する。必ずしも院外供給するとは限らない(現に、本基準は原則として院内使用を対象としている)。出荷は、製造及び試験検査について十分に理解し、全ての原材料、資材(容器等)の品質や、作業手順、規格、方法、プロセス等、製造記録及び試験検査記録を承認している出荷可否決定者が判断する。出荷可否決定者は出荷可否決定の際、品質試験検査結果の判定、製造記録、空中浮遊微粒子検査記録等の製造管理記録を監査し、出荷の可否を決定する。また、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。

大項目 3: 製品原料材料保管等システム		評価
中項目 3-12: 教育訓練(手順書に基づく原材料及び資材・PET 薬剤の管理と保管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
PET 薬剤、原材料及び資材の保管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	5.4.8	
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 1)が規定されていること。 ・教育訓練に関する手順	15., 15.考え方	
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	
訪問者または PET 薬剤、原材料及び資材の保管に係る業務を担当しない職員等教育訓練を受けていない者が PET 薬剤、原材料及び資材の保管に係る業務を行う作業区域に立入る場合の教育に関する事項を定めた文書を作成し保管していること。 ・外部者の教育訓練に関する手順	6.1.12 考え方	
文書に定めた事項に基づいて訪問者または PET 薬剤、原材料及び資材の保管に係る業務を担当しない職員等教育訓練を受けていない者が PET 薬剤、原材料及び資材の保管に係る業務を行う作業区域に立入る場合の教育を実施していること。 ・外部者の教育訓練記録	6.1.12 考え方	

(注 1): 教育訓練に必要な事項

<考え方> 15. 教育訓練

PET 薬剤の製造及び品質管理業務を実行するそれぞれの職員は、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原則として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) 製造管理概論(GMP 概論)
- (2) 衛生管理概論
- (3) 当該 PET 薬剤製造施設の製造管理の概要
- (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、職員に対する適切な教育手順また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・実施記録書を作成し、PET 薬剤製造施設長等に承認を受ける。教育訓練実施記録書には、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、各職員の最新の教育履歴(教育訓練修了書の写し等)を保管する。

＝ 学会製造基準監査用チェックシート ＝

大項目 4: システム名称: 包装・表示システム

中項目 4-1: 手順書・記録書

4-2: 作業前確認

4-3: 表示材料管理

4-4: 教育訓練

(注) 小項目中の赤字は、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 4: 包装・表示システム		評価
中項目 4-1: 手順書・記録書(表示に係る手順書・記録書の作成状況)		
調査項目と確認文書	製造基準	評価
表示に関する手順を定めた文書を作成し保管していること(注 1)。 ・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を記録する記録書	5.2 考え方 4.1 考え方 6.1.1 考え方(7) 6.1.4 考え方 6.1.3 考え方(4)	

(注 1): 表示に関する手順について

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。

<考え方>4.1 PET 薬剤に関する文書(抜粋)

- ア. 当該PET薬剤の一般的名称
  - 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. PET薬剤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(必要な場合)
  - ケ. PET薬剤の保管条件及び使用期限
- (施行規則7(4)から記載すべき内容を抜粋)

<考え方>6.1.1 製造指図書(抜粋)

- (7) PET 薬剤容器及び梱包資材の記載(ラベルや梱包資材の見本あるいは写しを含む)

大項目 4: 包装・表示システム		評価
中項目 4-2: 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
手順に従って作業前確認を行っていること(注 1)。 ・品目ごとの製造記録	6.1.4	

(注 1): 作業前確認

ここで言う作業前確認とは、包装表示に関わる製造記録における原材料・資材・機器の確認や、表示の貼付前確認を指す。

大項目 4: 包装・表示システム		評価
中項目 4-3: 表示材料管理(手順書に基づく表示材料管理の活動状況)		
調査項目と確認文書	製造基準	評価
表示材料管理に関する手順を定めた文書には、表示材料の管理に必要な事項(注 1)を定めていること。 ・品目ごとの表示の規格及び製造管理に関する手順書	6.1.4 6.1.4 考え方 4.考え方カ 6.1.1 考え方(7)	
手順に従って表示材料管理を行っていること。 ・表示の保管管理に関する記録  ・品目ごとの表示の製造記録	6.1.4 6.1.4 考え方 4.考え方カ 6.1.1 考え方(7)	

(注1): 表示材料管理に必要な事項

- ① 規格を定めていること  
 <考え方>4.1 PET 薬剤に関する文書(抜粋)  
 カ. 表示材料及び包装材料の規格
- ② 製造指図に基づき製造していること  
 <考え方>6.1.1 製造指図書(抜粋)  
 (7) PET 薬剤容器及び梱包資材の記載(ラベルや梱包資材の見本あるいは写しを含む)
- ③ 製造管理していること  
 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。  
 <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及び包装作業が必要な場合、自家調製記録を作成し、長期(例えば1か月以上)に保管する場合、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 薬剤の容器には、保管、出荷、及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。PET 薬剤の容器及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及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。

大項目 4: 包装・表示システム		評価
中項目 4-4: 教育訓練(手順書に基づく包装・表示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一般	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 1)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 1): 教育訓練に必要な事項

<考え方> 15. 教育訓練

PET 薬剤の製造及び品質管理業務を実行するそれぞれの職員は、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原則として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) 製造管理概論(GMP 概論)
- (2) 衛生管理概論
- (3) 当該 PET 薬剤製造施設の製造管理の概要
- (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、職員に対する適切な教育手順また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・実施記録書を作成し、PET 薬剤製造施設長等に承認を受ける。教育訓練実施記録書には、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、各職員の最新の教育履歴(教育訓練修了書の写し等)を保管する。

＝ 学会製造基準監査用チェックシート ＝

大項目 5: システム名称: 試験検査システム

中項目 5-1: 手順書・記録書

5-2: 検体採取

5-3: 施設及び設備の管理

5-4: 設備・機器管理

5-5: 校正

5-6: 試薬・試液・標準品管理

5-7: 試験用水管理(注: 自家調製の場合もあるので 1 項目とした)

5-8: 試験検査結果判定・逸脱管理

5-9: 適合ラベル及び適否の伝達

5-10: 参考品管理

5-11: 衛生管理

5-12: 安定性試験

5-13: バリデーション(分析法バリデーション)

5-14: 委託試験管理

5-15: 教育訓練

5-16: 無菌試験管理

(注)小項目中の赤字は、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可能性があるため注意を要する。

大項目 5: 試験検査システム		評価
中項目 5-1: 手順書・記録書(試験検査に係る手順書・記録書の作成状況)		
調査項目と確認文書	製造基準	評価
試験検査に係る文書の作成及び管理に関する手順を定めた文書を作成していること。 ・管理総則		
試験検査に係る文書の作成及び管理に関する手順には文書の作成及び管理で留意すべき事項(注 1)が定められていること。 ・品質管理基準書 または 管理総則	5.3, 5.3 考え方	
検体採取に関する手順を定めた文書を作成していること。 ・検体の採取に関する手順書	5.3 考え方ア	
施設及び設備の管理に関する手順を定めた文書を作成していること。 ・試験検査に使用する施設及び設備の管理に関する手順書	5.3 考え方オ 7.1.10 7.1.10 考え方	
設備・機器の校正に関する手順を定めた文書を作成していること。 ・試験検査に使用する施設及び設備の管理に関する手順書	5.3 考え方オ 7.1.10 7.1.10 考え方	
試薬・試液・標準品の管理に関する手順を定めた文書を作成していること。 ・試験検査に使用する試薬・試液・標準品の管理に関する手順書	5.3 考え方ク 7.1.2 考え方	
試験用水の管理に関する手順を定めた文書を作成していること。 ・試験用水の管理に関する手順書	5.2 考え方カ	
試験検査結果判定及び逸脱の管理に関する手順を定めた文書を作成していること。 ・品質管理基準書	5.3 考え方ウ 5.3 考え方ケ 11.	
適合ラベル及び適否の伝達に関する手順を定めた文書を作成していること。 ・品質管理基準書(製造基準には管理手順の記載はないが適合ラベルによる表示を求めている)	6.1.5 考え方	
参考品の管理に関する手順を定めた文書を作成していること。 ・品質管理基準書	7.1.8 7.1.8 考え方	
衛生管理に関する手順を定めた文書を作成していること。 ・衛生管理基準書	5.1	
安定性試験に関する手順を定めた文書を作成していること。 ・品質管理基準書	7.1.7 考え方	
バリデーション(分析法バリデーション)に関する手順を定めた文書を作成していること。 ・分析法バリデーションに関する手順書	9. 9.1.1 9.1.1 考え方	
委託試験管理に関する手順を定めた文書を作成していること。 ・試験の委託に関する手順書	7.1.11 7.1.11 考え方	
教育訓練に関する手順を定めた文書を作成していること。 ・教育訓練に関する手順	15.	
試験検査の手順を定めた文書を作成していること。 ・品目ごとの品質管理に関する手順書	4.1 考え方エ	

**(注1):試験検査に係る文書の作成及び管理に関する留意事項**

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。

<考え方>5. 手順書等(抜粋)

- ・ 5.3 品質の管理の基準には以下のものを含むこと
- ア. PET 薬剤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品質部門が担当する。PET 薬剤、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操作区域(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
  - PET 薬剤や重要な原料等は、それぞれ試験検査法の詳細を記載した標準操作手順書を作成する(「PET 薬剤に関する文書」にまとめてよい)。資材や材料、一部の原料では、外観及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。PET 薬剤、原材料、資材は最終的に品質部門(品質保証機能)によって承認される必要がある。
- エ. PET 薬剤の参考品の保管に関する事項
  - PET 薬剤の参考品は1か月以上保管すること。その保管方法をあらかじめ規定しておく。
- オ. 試験検査に関する設備及び機器の点検整備、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及び機器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。試験検査設備及び機器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) 試験検査設備及び機器のリスト
    - (2) 試験検査設備及び機器の校正及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、標準液、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、メーカー、規格、保存方法、使用期限等を記載する。標準品は製造に供する原材料と同様に、受入、出納管理を行う。自家調製による標準液や試液等は、標準操作手順書により製法を規定し、製造記録を残す(「別紙3」参照)。
- ケ. 再試験検査を必要とする場合の取扱いに関する事項
  - PET 薬剤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、追試験や再試験の適用基準や手順、試験検体に関して、追試験や再試験結果の判断の方法等を手順書等に規定しておく必要がある。また、最初の PET 薬剤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(施行規則8(10)に説明を追加)。

大項目 5: 試験検査システム		評価
中項目 5-2: 検体採取(手順書に基づく検体採取の活動状況)		
調査項目と確認文書	製造基準	評価
<p>検体採取に関する手順を定めた文書には、検体採取に必要な事項(注 1)を定めていること。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・検体の採取に関する手順書</li> </ul>	<p>5.3 考え方ア 7.1.1 7.1.1 考え方</p>	
<p>手順に従って検体採取及び採取した検体の管理を行っていること。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・検体の採取記録</li> <li>・検体の保管記録</li> <li>・検体の出納記録</li> </ul>	<p>7.1.1 7.1.1 考え方</p>	

(注 1): 検体採取に必要な事項

<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、PET 薬剤容器、及び PET 薬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(標準操作手順書)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、純度等を含めた適切な規格を用意し、十分な感度、特異性、及び精度を持つ適切な試験方法を確立する必要がある。施設内で調製した全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、及び使用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。

試験検体及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(あれば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、判定をした年月日及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及び量、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、及びスペクトル)、それぞれ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の使用期限の確認の記録
- (4) 試験検査に用いられる試薬、試液等の使用期限の確認の記録

各試験項目の試験の生データの一部(クロマトグラム、スペクトル、及びプリントアウトしたものや計算内容等)や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。

大項目 5: 試験検査システム		評価
中項目 5-3: 施設及び設備の管理(手順書に基づく試験検査設備・機器の適格性評価の活動状況)		
調査項目と確認文書	製造基準	評価
試験検査設備・機器の適格性評価手順を定めた文書には、適格性確認として留意すべき事項(注 1)を定めていること。 ・バリデーションに関する手順 ・試験検査に係る施設及び設備・機器の管理に関する手順書	9.1.1 9.1.1 考え方 7.1.9 7.1.9 考え方 7.1.10 7.1.10 考え方	
手順に従って試験検査設備・機器の適格性を確認したことを示す文書を作成し保管していること。 ・試験検査施設及び設備・機器に関するバリデーション報告書 ・試験検査法に関するバリデーション報告書 ・製造施設の図面 ・構造設備の完成図書	7.1.9 7.1.9 考え方 9.1.1 9.1.1 考え方	

(注1): 試験検査設備・装置の適格性評価・校正で留意すべき事項

<考え方> 7.1.9 設備及び機器のバリデーション及びクオリフィケーション

設備機器等の設置時には、目的に対する適格性を確認し、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機器の場合、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、PET 薬剤の規格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、取扱説明書等を確認し、記録すること。評価すべき項目は、製造業者の出荷試験等が参考となる。また IQ 及び 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、評価項目に関してあらかじめ十分に相談し、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等の確認、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。

ただし、承認医療機器については、試験検査法はすでにバリデーションが実施され信頼性が確認された方法であるため、ほとんどの場合で PET 施設でのバリデーションは必要ないケースが多い。

大項目 5: 試験検査システム		評価
中項目 5-4: 設備・機器管理(手順書に基づく試験検査に係る設備・機器管理の活動状況)		
調査項目と確認文書	製造基準	評価
試験検査に係る設備・機器の管理に関する手順には管理の対象とする設備・機器が規定されていること。 ・品質管理基準書 ・試験検査に使用する施設及び設備・機器の管理に関する手順書	5.3 考え方 7.1.10 7.1.10 考え方	
手順に従って試験検査に係る設備・機器が管理されていること(注 1)。 ・試験検査に使用する施設及び設備・機器の管理記録	7.1.10 7.1.10 考え方	

(注1): 試験検査に使用する設備・機器の管理

<考え方>7.1.10 試験検査設備及び機器の管理

PET 薬剤製造施設は、試験検査設備及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、校正及び保守・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、検体を分析するごとに、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 の分解能及び再現性が適切であることを確認するために、使用ごと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。

大項目 5: 試験検査システム		評価
中項目 5-5: 校正(手順書に基づく試験検査に係る設備・機器校正の活動状況)		
調査項目と確認文書	製造基準	評価
試験検査に係る設備・機器の校正に関する手順書に従って設備・機器の校正が行われていること。 ・試験検査に係る設備・機器の校正記録	5.3 考え方才 7.1.10 7.1.10 考え方	

大項目 5: 試験検査システム		評価
中項目 5-6: 試薬・試液・標準品管理(手順書に基づく試薬・試液・標準品管理の活動状況)		
調査項目と確認文書	製造基準	評価
試薬・試液・標準品の管理に関する手順書には試薬・試液・標準品の管理での必要事項(注1)が定められていること。 ・品質管理基準書 ・試験検査に使用する試薬・試液・標準品の管理に関する手順書	5.3 考え方 7.1.2 考え方	
手順に従って試薬・試液・標準品の管理を行っていること。 ・標準品の管理記録指導事項 ・標準品の出納記録指導事項 ・試液の調製管理記録	5.3 考え方 7.1.2 7.1.2 考え方	

(注1): 試薬・試液・標準品の管理での必要事項

<考え方>5. 手順書等(抜粋)

- ・ 5.3 品質の管理の基準には以下のものを含むこと

ク. 試験検査に用いられる標準品、標準液、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、メーカー、規格、保存方法、使用期限等を記載する。標準品は製造に供する原材料と同様に、受入、出納管理を行う。自家調製による標準液や試液等は、標準操作手順書により製法を規定し、製造記録を残す(「別紙3」参照)。

大項目 5: 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 1)を定めていること。		
・試験用水の管理に関する手順書	5.2 考え方カ	
手順に従って試験用水の管理を行っていること。		
・試験用水の管理記録		

**(注1): 試験用水の管理における留意事項**

<考え方>5. 手順書等(抜粋)

- ・ 5.2 製造管理の基準には以下のものを含むこと

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等、品質に十分注意すること。原材料として管理する。

**(参考)**

(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、試験用水は、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または世界保健機関(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おいては、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: 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 1)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	7.1.2 7.1.3 11. 11.	

(注 1): 試験結果の判定及び逸脱の管理での必要事項(原則的には、逸脱の管理に記載すべき内容であるが、再試験について規定していればそれも該当する)

<考え方>5. 手順書等(抜粋)

- ・ 5.3 品質の管理の基準には以下のものを含むこと

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。PET薬剤、原材料、資材は最終的に品質部門(品質保証機能)によって承認される必要がある。

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。

<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あらかじめ手順書に規定する。逸脱の管理は、逸脱管理責任者、もしくは品質部門(品質保証機能)が行うのが良い。手順書には原則として下記の内容を含むものとする。

- (1) 逸脱が生じた場合、全ての逸脱に関して、担当者は直ちに部門責任者に連絡及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、逸脱管理責任者及び品質部門(品質保証機能)とともに検討する。
- (3) 部門責任者と逸脱管理責任者及び品質部門(品質保証機能)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部門(品質保証機能)が行う。製造管理者等に連絡する。
  - ・ 軽微逸脱…品質部門(品質保証機能)が、PET薬剤の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、品質部門(品質保証機能)が承認する。

大項目 5: 試験検査システム		評価
中項目 5-9: 適合ラベル及び適否の伝達(手順書に基づく適合ラベル及び適否の伝達の活動状況)		
確認項目と確認文書	製造基準	評価
適合ラベル及び情報の管理に関する手順には、適合ラベル及び情報の管理での留意点(注1)を規定していること。 ・品質管理基準書		6.1.5 考え方

(注1): 適合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薬剤及び資材(PET薬剤の容器)の管理

PET薬剤製造施設は、原材料、PET薬剤及びPET薬剤の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。

(1) 原材料及びPET薬剤容器の受入、保管及び出庫

原材料に関してはロットごと、及びPET薬剤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及び受入試験は品質部門が行う。原材料及びPET薬剤容器によっては、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(原材料ごとの注意点を「別紙1」にまとめた)。原材料及び資材の受入、保管及び出庫に関して、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、使用期限、受入試験結果等の情報を記録するための原材料及びPET薬剤容器の受入記録書を準備する。
- ・ 承認された原材料及びPET薬剤容器には、品名、ロット番号、保管条件、使用期限、承認者名を書いた承認ラベル(適合ラベル)を貼付する。
- ・ 原材料及びPET薬剤容器は、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。

原材料及びPET薬剤容器は業者の推奨する条件下(温度及び湿度等)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。全ての原材料及びPET薬剤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、業者が設定した使用期限を使用することができる。

(2) 原材料及びPET薬剤容器の適合表示と不適合品の隔離

品質部門(品質保証機能)は、あるロットの原材料及びPET薬剤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、原材料及びPET薬剤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及びPET薬剤容器の各ロットに対して、試験成績を含めて、全ての記録は保管されなければならない。

(4) PET薬剤の保管及び出荷

PET薬剤に関してはロットごとに試験検査を行う。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PET薬剤容器もしくは遮蔽容器に、品名、ロット番号、保管条件、使用期限、承認者名を書いた承認ラベル(適合ラベル)を貼付する。

大項目 5: 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 1)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。PET 薬剤のみ。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1): 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目安とし参考品として、少なくとも 1 か月間保存すること。

<考え方> 7.1.8 参考品の保存

参考品は通例、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、品質を確認する時等に供される保存検体である。しかし、PET 薬剤の場合には、有効成分が不安定であるため使用期限が短いことや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、参考品は主に再試験用に保存されることがほとんどであろう。そのため参考品は、PET 薬剤の無菌試験の結果を得るのに必要な時間の 2 倍である、最低 1 か月間は保存すること。参考品の保存量に関しては、2 回分の試験に必要な量が原則であるが、どうしても 2 回分の量が確保できない場合は、保存量を施設内で判断し設定してもよい。

大項目 5: 試験検査システム		評価
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及びその衛生管理での留意点(注 1)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 1): 検体採取場所の指定とその衛生管理での留意点

<考え方>5. 手順書等(抜粋)

- ・ 5.3 品質の管理の基準には以下のものを含むこと

ア. PET薬剤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品質部門が担当する。PET薬剤、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操作区域(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: 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 1)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1): 安定性試験に必要な事項(安定性が合成装置メーカーにより規定されていれば実施の必要はない)

<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、保存条件下における 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、確認試験及び放射化学的純度(放射化学的不純物)、外観、pH、化学的純度等、PET 薬剤と PET 薬剤の分解物並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、使用期限の日時並びに適切な保存条件を確定する。なお保存により変動する試験項目は可能な限り、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 PET 薬剤 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 PET 薬剤の安定な期間を検討する。

大項目 5: 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1)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	9.1.1 考え方, 9.1.2	

**(注1): 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、サンプルの品質を反映した結果が正確かつ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。日本薬局方及び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 9.1 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。

(FDA Guidance: PET-Drugs-Current Good Manufacturing Practice (CGMP)和訳に一部加筆)

ただし、承認医療機器については、試験検査法はすでにバリデーションが実施され信頼性が確認された方法であるため、ほとんどの場合で PET 施設でのバリデーションは必要ないケースが多い。

大項目 5: 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 1)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1): 試験の委託に関する必要事項**

<考え方> 7.1.11 外部試験検査機関等での試験検査の実施

外部試験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、検体の情報等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。外部試験検査機関等で試験検査を実施する場合でも、原則として下記の項目を含む試験検査記録書を作成する。

- (1) 外部試験検査機関の名称、試験検査の範囲及び試験期間
- (2) 検体名とロット番号、もしくは製造番号または管理番号
- (3) 試験検査項目
- (4) 試験検査依頼年月日
- (5) 試験検査実施予定年月日
- (6) 検体送付日時
- (7) 試験検査項目
- (8) 実際に行った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

外部試験検査機関等で作成する試験検査結果報告書には、原則として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、依頼者の施設名及び氏名
- (3) 検体受領の記録
- (4) 遵守した基準
- (5) 試験検査項目(必要な手順書の名称等含む)
- (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及び試液等、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、及びスペクトル)、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(品質保証機能)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、原則として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(品質保証機能)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) 検体の送付及び受領の確認と輸送中の検体の保管状態の確認法等

診療用 PET 薬剤製造施設認証のための監査チェックシート

第 1 版

2014 年 8 月

- (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 薬剤製造施設及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。
- (5) PET 薬剤製造施設の品質部門(品質保証機能)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。

大項目 5: 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 1)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1): 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 薬剤の製造及び品質管理業務を実行するそれぞれの職員は、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原則として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) 製造管理概論(GMP 概論)
- (2) 衛生管理概論
- (3) 当該 PET 薬剤製造施設の製造管理の概要
- (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、職員に対する適切な教育手順また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・実施記録書を作成し、PET 薬剤製造施設長等に承認を受ける。教育訓練実施記録書には、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、各職員の最新の教育履歴(教育訓練修了書の写し等)を保管する。

大項目 5: 試験検査システム		評価
中項目 5-16: 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 1)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 6.1.10 考え方	
無菌試験を管理する上での留意事項(注 2)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(必須としていない) ・無菌試験逸脱時の対応に関する手順書	5.1 5.3, 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 ・無菌試験室への入退室記録	5.1	
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(必須としていない)	5.3	

(注1): 無菌試験室管理(無菌試験室が無い場合でも、無菌試験を行う場所について適用する)

<考え方>5. 手順書等(抜粋)

5.1～5.3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。

- ・ 5.1 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

- (1) 清浄を確保すべき構造設備に関する事項  
(製造に関わる全ての場所を清浄区域、一般区域及び無菌操作区域等に指定する。)
- (2) 構造設備の清浄の間隔に関する事項
- (3) 構造設備の清浄作業の手順に関する事項  
(2)、(3)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。)
- (4) 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。)
- (5) 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等)や、消毒剤、清浄剤の管理方法等を規定する。)

<考え方>6.1.10 清浄管理区域と無菌操作区域の管理

清浄管理区域と無菌操作区域の環境モニタリングは定められた方法で、作業ごとに行う。また、定期的に詳細なモニタリングを実施する。その方法や場所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。無菌操作区域内の微生物測定は、拭き取りあるいは寒天培地を密着させることにより実施し、空気に対しては落下菌測定あるいはエアサンプラーによる空中浮遊菌測定の方法を用いる。

無菌操作区域に関して、「補足事項」を参照すること。

(注2): 無菌試験を管理する上での留意事項(逸脱後の再試験)

<考え方>5. 手順書等(抜粋)

- ・ 5.3 品質の管理の基準には以下のものを含むこと

ケ. 再試験検査を必要とする場合の取扱いに関する事項

PET薬剤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、追試験や再試験の適用基準や手順、試験検体に関して、追試験や再試験結果の判断の方法等を手順書等に規定しておく必要がある。また、最初のPET薬剤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(施行規則8(10)に説明を追加)。

＝ 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: 異物混入・汚染・混同防止

6-6: 設備・機器管理状況

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: 環境モニタリング

6-13: バリデーション及びベリフィケーション

6-14: 教育訓練

6-15: エンドトキシン管理

6-16: 培地充填試験

6-17: 清浄化(サニタイズ)

6-18: 滅菌管理

6-19: 消毒剤管理

(注) 小項目中の赤字は、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可能性があるため注意を要する。

大項目 6: 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 PET 薬剤、原材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。 ・PET 薬剤、原材料及び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 6.1.1 6.1.1 考え方	
製造に係る構造設備・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・機器の管理に関する手順書  ・構造設備・機器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	
製造に係る構造設備・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。 ・構造設備・機器の校正に関する手順書	5.2 考え方イ 6.1.9 6.1.9 考え方	
製造に係る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。 ・職員の衛生管理に関する手順書	5.1 考え方イ 6.1.7 6.1.7 考え方	

大項目 6: 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・記録書の発行、記録の作成及び保管の活動状況)		
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 ・管理総則 ・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及び署名また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	6.1.1 6.1.1 考え方	
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)	6.1.1 6.1.1 考え方 6.1.3 6.1.3 考え方	
手順に従って製造に関する記録を PET 薬剤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	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	6.1.3 6.1.3 考え方	
製造に関する記録には製造部門の当該製造記録作成責任者の日付記載及び署名または記名押印がされていること。 ・製造に関する記録	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。製造指図書及びその変更は、品質部門(品質保証機能)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ない。加速器の操作、放射性同位元素の標識反応、精製ステップ、及び製剤の調製等全ての製造に関わる項目について網羅されるべきである。全体の製造工程はあらかじめ確立されており、製造指図書に全て記述されている必要がある(手順書番号の引用も可能である)。また、製造された PET 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、原則として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 薬剤の名称及びロット番号(製造番号)
- (3) バッチごとの、製剤の単位重量(単位容量)あたりの放射能(MBq/mL)、主成分及び添加剤の名称(記載が必要な場合)
- (4) 原料の名称及び配合量、主成分、資材及び材料のリスト
- (5) 理論収量(記載が必要な場合)
- (6) PET 薬剤の製造、管理、機器及び試験に対する完全な指図が記載されていること
- (7) PET 薬剤容器及び梱包資材の記載(ラベルや梱包資材の見本あるいは写しを含む)

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、及び滅菌ろ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職員と品質部門(品質保証機能)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、均一な性状及び品質をもって製造され、あらかじ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、一回の合成及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及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。

**(注 2) : 製造記録書に必要な事項**

＜考え方＞6.1.3 製造記録書

個々のバッチごとに、製造及び工程管理における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事事項が正確に反映され、紙、もしくは改ざん不可能な形態の電子署名が可能な電子ファイルの形態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等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、職員が PET 薬剤の製造に使用する全ての原材料、資材、及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には以下の項目を含む。

- (1) PET 薬剤の名称、ロット番号または製造番号(サブバッチにも必要)
- (2) 作業年月日、あれば製造工程名
- (3) 原材料の名称、ロット番号または製造番号、使用量(配合量)及び使用期限
- (4) 資材の名称、管理番号及び使用量(PET 薬剤の容器及びシールド容器に対するラベルを含む)
- (5) 各製造工程においての理論収量に対する収率(記載が必要な場合)
- (6) 工程管理項目の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(記載が必要な場合)
- (7) 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)、並びにそれらを確認した確認者の確認印(サイン)
- (8) その他作業時にとられた措置
- (9) 記録者名及び記録年月日

(施行規則 10(8)を一部改編)

製造中に生じた作業の逸脱、工程管理項目の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、日付及び署名またはイニシャル、訂正理由を添え書きし、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照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、最終出庫の前に照査され承認されなければならない。照査者並びに承認者は、署名またはイニシャル及び日付を記載すること。

大項目 6: 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
製造作業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 1)を定めていること。 ・製造作業に関する手順書	6.1.3 考え方 6.1.5	
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(作業前確認部分) ・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	6.1.3 6.1.6 6.1.7	

(注1): 製造作業の作業前確認事項

作業前確認では、使用する原材料及び資材の使用期限の確認、及び、製造現場(特にグレード A 装置)の衛生環境の維持と確認を実施していることを確認する。

6.1.5 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。(加えて、使用期限の確認も)

<考え方>6.1.3 製造記録書

個々のバッチごとに、製造及び工程管理における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、もしくは改ざん不可能な形態の電子署名が可能な電子ファイルの形態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等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、職員が PET 薬剤の製造に使用する全ての原材料、資材、及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、ロット番号または製造番号(サブバッチにも必要)
- (2) 作業年月日、あれば製造工程名
- (3) 原材料の名称、ロット番号または製造番号、使用量(配合量)及び使用期限
- (4) 資材の名称、管理番号及び使用量(PET 薬剤の容器及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(記載が必要な場合)
- (6) 工程管理項目の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(記載が必要な場合)
- (7) 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)、並びにそれらを確認した確認者の確認印(サイン)
- (8) その他作業時にとられた措置
- (9) 記録者名及び記録年月日

(施行規則 10(8)を一部改編)

製造中に生じた作業の逸脱、工程管理項目の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、日付及び署名またはイニシャル、訂正理由を添え書きし、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照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、最終出庫の前に照査され承認されなければならない。照査者並びに承認者は、署名またはイニシャル及び日付を記載すること。

大項目 6: 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1)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(指図に従って製造した記録)	6.1.3 6.1.3 考え方	

(注1): 工程管理で留意すべき事項

ここで言う工程管理とは、製造指図に従って製造することと考えて良い。よって、適切な製造指図が確認できれば良い。

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。

<考え方>5. 手順書等(抜粋)

- ・ 5.2 製造管理の基準には以下のものを含むこと  
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tron照射時間や強度、母体化合物である原材料等の秤量等があげられる。それらの許容範囲等について「PET薬剤に関する文書」に記載してもよい。

<考え方>6.1.1 製造指図書(抜粋)

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、放射性同位元素の標識反応、精製ステップ、及び製剤の調製等全ての製造に関わる項目について網羅されるべきである。全体の製造工程はあらかじめ確立されており、製造指図書に全て記述されている必要がある(手順書番号の引用も可能である)。また、製造された PET 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、原則として以下の項目を含んでいなければならない。

大項目 6: 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	製造基準	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 1)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の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	5.1 5.1 考え方イ 5.1 考え方イ	
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	6.1.6, 6.1.7 6.1.10	

(注1): 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. 手順書等(抜粋)

- ・ 5.1 衛生管理の基準には以下のものを含むこと

イ. 職員の衛生管理に関する次の事項

- (1) 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。)
- (2) 職員の健康状態の把握に関する事項  
(特に、健康状態の悪い職員に関して、作業の可否の判断基準等をあらかじめ規定しておく。)
- (3) 手洗い方法に関する事項
- (4) 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 PET 薬剤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あらかじ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。

大項目 6: 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
<p>製造に係る構造設備・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。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・構造設備・機器の管理に関する手順書</li> <li>・構造設備・機器の管理記録</li> <li>・工程管理に使用する試験検査設備の管理に関する手順書</li> <li>・工程管理に使用する試験検査設備の管理記録</li> <li>・構造設備・機器の衛生管理に関する手順書</li> </ul>	<p>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</p>	
<p>製造に係る構造設備・機器の管理に関する手順を定めた文書には、構造設備・機器の管理で留意すべき事項(注 1)を定めていること。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・構造設備・機器の管理に関する手順書</li> <li>・工程管理に使用する試験検査設備の管理に関する手順書</li> <li>・構造設備・機器の衛生管理に関する手順書</li> </ul>	<p>5.2 考え方イ 6.1.9 考え方 5.3 考え方オ 7.1.10 考え方 5.1 考え方ア 6.1.6 考え方 6.1.10 考え方</p>	
<p>手順に従って構造設備・機器の管理を行っていること。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・構造設備・機器の管理記録</li> <li>・工程管理に使用する試験検査設備の管理記録</li> <li>・工程管理に使用する構造設備・機器の衛生管理記録</li> </ul>	<p>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</p>	

(注1): 製造作業に係る構造設備・機器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、構造設備及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、校正及び保守・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機器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 試験検査設備及び機器の管理

PET 薬剤製造施設は、試験検査設備及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、校正及び保守・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、検体を分析するごとに、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 の分解能及び再現性が適切であることを確認するために、使用ごと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>6.1.6 構造設備の清浄

PET 薬剤製造施設の各製造区域及び設備は適切に清浄され定期的にモニタリングを行う等、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 清浄管理区域と無菌操作区域の管理

清浄管理区域と無菌操作区域の環境モニタリングは定められた方法で、作業ごとに行う。また、定期的に詳細なモニタリングを実施する。その方法や場所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。無菌操作区域内の微生物測定は、拭き取りあるいは寒天培地を密着させることにより実施し、空気に対しては落下菌測定あるいはエアサンプラーによる空中浮遊菌

測定の方法を用いる。

無菌操作区域に関して、「補足事項」を参照すること。

大項目 6: 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 ・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 ・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	5.2 考え方	
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には、設備・機器の管理で留意すべき事項(注 1)を定めていること。 ・製造用水に係る設備・機器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		
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		

(注 1): 製造用水の製造に係る設備・危機管理で留意すべき事項

<考え方>5. 手順書等(抜粋)

- ・ 5.2 製造管理の基準には以下のものを含むこと

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等、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及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または 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、特定微生物数及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: 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設備・機器校正の活動状況)		
調査項目と確認文書	製造基準	評価
製造作業に係る設備・機器の校正の手順(注 1)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	5.2 考え方イ	
・製造作業に係る試験検査設備の管理に関する手順書	5.3 考え方オ	
手順に従って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	6.1.9	
・製造作業に係る試験検査設備の管理記録	7.1.10	

(注 1): 設備・機器の校正に考慮すべき事項

<考え方>5. 手順書等(抜粋)

- ・ 5.2 製造管理の基準には以下のものを含むこと

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適格性評価(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(1)～(3)の書類を作成し、構造設備及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、校正及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. 手順書等(抜粋)

- ・ 5.3 品質の管理の基準には以下のものを含むこと

オ. 試験検査に関する設備及び機器の点検整備、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及び機器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。試験検査設備及び機器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) 試験検査設備及び機器のリスト
- (2) 試験検査設備及び機器の校正及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

大項目 6: 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区域の適切なゾーニングの設計及び遵守状況)		
確認項目と確認文書	製造基準	評価
<p>製造に係る作業の種類に応じて、PET 薬剤の他からの汚染を防止し、または他の PET 薬剤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。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・構造設備の衛生管理に関する手順書</li> <li>・作業区域の環境モニタリングに関する手順書</li> <li>・Walk Through 監査で確認</li> </ul>	<p>5.1 考え方 5.1 考え方</p>	
<p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・構造設備の衛生管理記録</li> <li>・作業区域の環境モニタリング監視記録</li> <li>・Walk Through 監査で確認</li> </ul>	<p>6.1.6 6.1.10</p>	

大項目 6: 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)		
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	現状対象外	
文書に規定した事項に基づいて製造に係る施設の防虫及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	現状対象外	

大項目 6: 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 1)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 ・Walk Through 監査で確認	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。 ・Walk Through 監査で確認	6.1.7 考え方	

(注1): 作業着管理において留意すべき事項

<考え方>5. 手順書等(抜粋)

- ・ 5.1 衛生管理の基準には以下のものを含むこと

イ. 職員の衛生管理に関する次の事項

- (1) 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。)
- (2) 職員の健康状態の把握に関する事項  
(特に、健康状態の悪い職員に関して、作業の可否の判断基準等をあらかじめ規定しておく。)
- (3) 手洗い方法に関する事項
- (4) 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、例えば施設への入退室方法、服装基準等を、衛生管理の基準として記載し、記録する。

大項目 6: 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構造設備・機器及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
製造に係る構造設備・機器及び職員の衛生管理に関する手順書には、構造設備・機器及び職員の衛生管理において留意すべき事項(注 1)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構造設備・機器及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・機器の衛生管理記録 ・Walk Through 監査で確認	6.1.7 6.1.6, 6.1.10	

(注1): 製造に係る構造設備・機器及び職員の衛生管理において留意すべき事項

<考え方>5. 手順書等(抜粋)

- ・ 5.1 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

- (1) 清浄を確保すべき構造設備に関する事項  
(製造に関わる全ての場所を清浄区域、一般区域及び無菌操作区域等に指定する。)
- (2) 構造設備の清浄の間隔に関する事項
- (3) 構造設備の清浄作業の手順に関する事項  
(2)、(3)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。)
- (4) 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。)
- (5) 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等)や、消毒剤、清浄剤の管理方法等を規定する。)

イ. 職員の衛生管理に関する次の事項

- (1) 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。)
- (2) 職員の健康状態の把握に関する事項  
(特に、健康状態の悪い職員に関して、作業の可否の判断基準等をあらかじめ規定しておく。)
- (3) 手洗い方法に関する事項
- (4) その他職員の衛生管理に必要な事項

以下の項も参考とする。

(補足事項)PET 薬剤を本基準で製造する際の留意点(抜粋)

- (1) 衛生管理区域の取り扱いと作業基準
- (2) 衛生管理区域の環境モニタリングについて
- (3) 無菌性の確保のための作業基準

大項目 6: 製造システム		評価
中項目 6-12: 環境モニタリング(手順書に基づく製造施設の環境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
製造に係る作業区域の環境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。 ・製造施設の環境モニタリングに関する手順書	5.1 考え方ア	
製造に係る作業区域の環境モニタリングに関する手順書には環境モニタリングにおいて留意すべき事項(注1)を定めていること。 ・製造施設の環境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	
手順に従って製造に係る作業区域の環境管理を行っていること。 ・構造設備の衛生管理記録 ・製造施設の環境モニタリング記録 ・Walk Through 監査で確認	6.1.6 6.1.10 補足事項	

(注1): 環境モニタリングにおいて留意すべき事項

(補足事項) PET 薬剤を本基準で製造する際の留意点(抜粋)

(2) 衛生管理区域の環境モニタリングについて

- ① グレード A の日常環境モニタリングは、空中浮遊微粒子、落下菌及び表面付着微生物に関して、作業ごとに行う。空中浮遊微粒子は  $0.5\mu\text{m}$  以上の粒子を作業中、適当な間隔にて計測する。必要に応じて  $5.0\mu\text{m}$  以上の粒子も測定する。落下菌は日本薬局方に準拠した落下菌用寒天培地を使用し、作業の間、グレード A 環境中に暴露することで測定する。手袋は作業終了後に、落下菌用寒天培地もしくは付着菌用培地に両手指 5 本とも接触させる。培養は  $25-30^{\circ}\text{C}$  で 5 日間行い、細菌数をカウントする。グレード A の適合基準は、原則「菌が検出されないこと」である(④表参照)。

<考え方>6.1.6 構造設備の清浄

PET 薬剤製造施設の各製造区域及び設備は適切に清浄され定期的にモニタリングを行う等、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いといけない。

<考え方>6.1.10 清浄管理区域と無菌操作区域の管理

清浄管理区域と無菌操作区域の環境モニタリングは定められた方法で、作業ごとに行う。また、定期的に詳細なモニタリングを実施する。その方法や場所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。無菌操作区域内の微生物測定は、拭き取りあるいは寒天培地を密着させることにより実施し、空気に対しては落下菌測定あるいはエアサンプラーによる空中浮遊菌測定の方法を用いる。

無菌操作区域に関して、「補足事項」を参照すること。

大項目 6: 製造システム		評価
中項目 6-13: バリデーション及びベリフィケーション(手順書に基づく製造に係るバリデーション及びベリフィケ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に係るバリデーション及びベリフィケ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。 ・バリデーション及びベリフィケ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及びベリフィケーション手順書 ・製造管理基準書	9. 9.1 6.1.8	
各製造工程に係るバリデーション及びベリフィケーション手順書には当該バリデーション及びベリフィケーションを行う上で留意すべき事項(注 1)が定められていること。 ・各製造工程に関するバリデーション及びベリフィケーション手順書 ・製造管理基準書	9.1 考え方 6.1.8 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及びベリフィケーションが行われていること。 ・各製造工程に係るバリデーション及びベリフィケ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及びベリフィケーションの実施報告書	9.1 考え方 9.1.2	

(注1):バリデーション及びベリフィケーションの実施において留意すべき事項

製造プロセスはバリデーションではなく、ベリフィケーションによる確認を求める。通常 3 ロット試験がベリフィケーションとして扱われる。

<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あらかじめ実験的に把握し、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(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製剤の品質が規格等に適合していることを品質部門(品質保証機能)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、先進医療の初期、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用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、原則として以下の項目を含む必要がある。

- ・ 項目(該当PET薬剤名、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、PET薬剤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

大項目 6: 製造システム		評価
中項目 6-14: 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
製造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 1)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1): 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 薬剤の製造及び品質管理業務を実行するそれぞれの職員は、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原則として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) 製造管理概論(GMP 概論)
- (2) 衛生管理概論
- (3) 当該 PET 薬剤製造施設の製造管理の概要
- (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、職員に対する適切な教育手順また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・実施記録書を作成し、PET 薬剤製造施設長等に承認を受ける。教育訓練実施記録書には、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、各職員の最新の教育履歴(教育訓練修了書の写し等)を保管する。

大項目 6: 製造システム		評価
中項目 6-15: 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	対象外	
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	対象外	
エンドトキシン試験法(注 1)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	補足事項	

**(注1): エンドトキシン試験法で留意すべき事項**

(補足事項)PET 薬剤を本基準で製造する際の留意点(抜粋)

(4) 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い実施すること。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。

まず試験法の設定のため、PET 薬剤ごとに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(予備試験という)。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)を求め、その希釈濃度を実際のエンドトキシン試験(本試験)に使用する。

本試験では、試験検体を予備試験で求めた希釈倍率で希釈し使用する。また、本試験ごとに検量線及び反応干渉性確認検体を測定し、試験ごとの適合性確認を行うこと。

※当面原則対象外とし、対応している施設のみ評価する。

大項目 6: システム名称: 製造システム		評価
中項目 6-16: 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	補足事項	
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(注 1)を規定していること。 ・教育訓練手順書	補足事項	
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	補足事項	

(注 1): 培地充填試験で留意すべき事項

(補足事項) PET 薬剤を本基準で製造する際の留意点(抜粋)

(3) 無菌性の確保のための作業基準

(オ) 無菌操作のための資格認定

- ① 無菌操作の資格を有する者のみが無菌操作を実施できるよう、教育訓練及び資格認定を行うこと。資格認定として、作業を模した培地充填試験(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)を実施し、3 回連続で試験に合格した者に資格を与える等の基準を設定すること。また、職員は毎年の資格更新を求める。
- ② 上記文中での無菌操作とは、PET 薬剤の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、PET 薬剤の容器等)の無菌的組立てや PET 薬剤の滅菌ろ過、製剤の試験検査のための検体採取等の作業が含まれる。

大項目 6: 製造システム		評価
中項目 6-17: 清浄化(サニタイズ)(手順書に基づく製造施設・設備清浄化の活動状況)		
調査項目と確認文書	製造基準	評価
製造施設の洗浄及び消毒に関する手順を定めた文書を作成し保存していること。 ・衛生管理基準書	5.1 考え方ア	
製造施設の洗浄及び消毒に関する手順を定めた文書には製造施設の洗浄及び消毒において留意すべき事項(注 1)を規定していること。 ・衛生管理基準書	6.1.6 考え方	
製造施設の消毒の実効性を監視する手順を定めていること。 ・衛生管理基準書	5.1 考え方ア	

(注1): 製造施設の清掃及び消毒での留意事項

<考え方>5. 手順書等(抜粋)

- ・ 5.1 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

- (1) 清浄を確保すべき構造設備に関する事項  
(製造に関わる全ての場所を清浄区域、一般区域及び無菌操作区域等に指定する。)
- (2) 構造設備の清浄の間隔に関する事項
- (3) 構造設備の清浄作業の手順に関する事項  
(2)、(3)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。)
- (4) 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。)
- (5) 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等)や、消毒剤、清浄剤の管理方法等を規定する。)

<考え方>6.1.6 構造設備の清浄

PET 薬剤製造施設の各製造区域及び設備は適切に清浄され定期的にモニタリングを行う等、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いといけない。

大項目 6: 製造システム		評価
中項目 6-18: 滅菌管理(手順書に基づく製造設備・容器・包装資材・PET 薬剤の滅菌管理の活動状況)		
調査項目と確認文書	製造基準	評価
PET 薬剤の製造に使用する容器及び栓並びに PET 薬剤の滅菌に関する手順を定めた文書を作成していること。 ・品目ごとの製造手順書	6.1.1 6.1.1 考え方	
滅菌に関する手順には、滅菌に関しての留意事項(注 1)を定めていること。 ・品目ごとの製造手順書	補足事項	

(注1): 滅菌に関しての留意事項

滅菌バリデーションを実施した方法で滅菌を行うこと。

(補足事項)PET 薬剤を本基準で製造する際の留意点(抜粋)

(3) 無菌性の確保のための作業基準

(ウ) PET 薬剤容器(バイアル)の滅菌に関して

PET 薬剤容器はバリデーションが取れた方法で滅菌した容器を使用する。例えば、医療用具(機器)として承認された市販の滅菌容器は、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 PET 薬剤容器を滅菌する場合、滅菌法のバリデーションを行うこと。

大項目 6: 製造システム		評価
中項目 6-19: 消毒剤管理(手順書に基づく製造に係る消毒剤等の管理の活動状況)		
調査項目と確認文書	製造基準	評価
消毒剤の管理手順を定めた文書を作成し保存していること。 ・衛生管理基準書 ・洗浄剤及び消毒剤の管理に関する手順書	5.1 考え方ア	
消毒剤の管理手順を定めた文書には消毒剤の管理において留意すべき事項(注 1)を規定していること。 ・衛生管理基準書 ・洗浄剤及び消毒剤の管理に関する手順書	5.1 考え方ア	

(注1): 消毒剤の管理での留意事項

<考え方>5. 手順書等(抜粋)

- ・ 5.1 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
  - (1) 清浄を確保すべき構造設備に関する事項  
(製造に関わる全ての場所を清浄区域、一般区域及び無菌操作区域等に指定する。)
  - (2) 構造設備の清浄の間隔に関する事項
  - (3) 構造設備の清浄作業の手順に関する事項  
(2)、(3)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。)
  - (4) 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。)
  - (5) 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等)や、消毒剤、洗浄剤の管理方法を規定する。)

(補足事項)PET 薬剤を本基準で製造する際の留意点(抜粋)

- (3) 無菌性の確保のための作業基準
  - (イ) 無菌操作時の注意事項
    - ④ 無菌操作区域内で作業する場合、常にグローブに消毒用エタノールを噴霧し、微生物汚染を防止する。また、無菌操作区域では、使用する消毒用エタノールはろ過滅菌されているものを使用することが望ましい。

(GMP 省令等より)

1. 無菌操作区域で使用する消毒剤は事前にろ過等の無菌化処理を行うこと。(無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針 8.1 の 2)) (望ましい)
2. 消毒剤を自家調製する場合はあらかじめ定めた手順に従って調製し、その記録を作成すること。(無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針 8.1 の 3))
3. 消毒剤はデータに基づき使用期限を設けること。(無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針 8.1 の 6))