

第8回院内製造PET薬剤の「製造基準」の教育プログラム 時間表

期間:平成27年7月9日(木)~7月10日(金)
 実施:放射線医学総合研究所
 人材育成センター
 分子イメージング研究センター

1日目(講義)

		I	II	III		IV	V		VI	VII		VIII	IX		
	9:55-10:00	10:00-10:05	10:05-10:45	10:45-11:15	11:15-11:45	11:45-12:45	12:45-13:15	13:15-13:55	13:55-14:00	14:00-14:30	14:30-15:00	15:00-15:10	15:10-16:10	16:10-16:20	16:20-16:40
7月9日	ガイダンス	開講挨拶	新基準概要の説明	PET薬剤標準書	製造管理に関すること	昼食	品質管理に関すること	衛生管理に関すること	休憩	環境検査の実際	施設の清掃	休憩	一般管理に関すること	製造管理総則	監査と認証について
		藤林 分子イメージング 研究センター長	脇(放医研)	脇(放医研)	脇(放医研)		橋本(放医研)	森(福井大)		メルク(株)	環境衛生 薬品(株)		金子 (放医研)	脇(放医研)	脇(放医研)

2日目(実習)

		I	II		III	IV		V		VII	
		9:00-10:20	10:25-12:10	12:10-13:10	13:10-13:40	13:40-13:50	13:50-14:00	14:00-14:30		15:05-16:45	16:45-16:50
7月10日		エンドキシン簡便法 講義	エンドキシン簡便法実習	昼食	トキシメータのOQと 日常点検	エンドキシン簡便法の 結果講評	休憩	無菌操作法につ いての注意事項		無菌操作実習	閉講挨拶 修了証書授与
		脇(放医研) 森(福井大) 和光純薬工業(株)	和光純薬工業(株) 脇(放医研) 森(福井大)		和光純薬工業(株)	和光純薬工業(株) 森(福井大)		森(福井大)		森(福井大) 脇、橋本、金子、岩隈(放医 研) メルク(株) 環境衛生薬品(株)	藤林 分子イメージン グ研究センター 長

注) 時間表は、若干の変更がある場合がございます。
 講義及び実習は予定時間より延びることがありますので、あらかじめご了承ください。

院内製造PET薬剤の「製造基準」の教育プログラム

新基準の概要説明

放射線医学総合研究所
 標準化推進・品質保証室

脇 厚生

目次

- 製造新基準設置の目的
- 国内外の薬事関連法規
 - 国内外の薬事関連法規
 - 日本薬局方と放射性医薬品基準
 - 日本核医学会が設置したPET薬剤の基準
- 学会製造基準の概要

新・学会製造基準設置の目的

- これまでの「基準」の一般的な記述の部分は、新たに作成される製造、非臨床安全性、臨床評価の三部から構成される指針に盛り込み、個別の薬剤ごとに異なる製造方法、及び臨床使用の方法は、補完的ガイダンスとして残す形で再構築されることが望まれる
- 上記の新たな指針に従って実施された臨床研究の結果を信頼性あるエビデンスとして蓄積し、有効性・安全性の評価を行った薬剤をリストアップしていくシステムが構築されることが望まれる
- 新たな指針においては、薬剤製造工程の信頼性を保証するシステムや、各施設における個別の薬剤製造計画の審査体制の確立、有効性・安全性に関する情報の多施設間での共有化や、研究段階の薬剤の保険医療化にまでつながる制度設計などが含まれることが望まれる。

2006年ごろから欧米の製薬メーカーが
日本のPET薬剤施設を探索開始

新規PET薬剤の治験をどの施設 で実施可能か？



適切な施設が見当たらない

院内製造PET薬剤はどのように見られているのか？

2011年11月2日 第17回 医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会

「***で移植患者のこういうメチオニン核種院内製剤のサイクロトロンを使って研究するときに、フィルターは通っているのですけれども、細菌の保障がないために免疫抑制剤を使っている患者にはやめてほしいという意見があって、プロジェクトが止まった。それを止めた本人の核医学の専門家の先生にも御意見を聞きますと、発熱した場合あるいは感染症が生じた場合、だれの責任になるというのが医者責任になる。そうしたらそれを注射してもよいと許可することが自分の責任になるのでできませんと。」

米国汚染ステロイド剤による 真菌性髄膜炎死者28人

全米で350人超が被害

米国で拡大している真菌性髄膜炎との関連が疑われていたステロイド剤について、米食品医薬品局 (Food and Drug Administration、[FDA](#)) が、薬剤の中への髄膜炎の菌混入を確認したと発表した。10月30日現在 (現地時間)、死者数は28人。全米の感染者数は356人に上り、これに膝、肩、肘、股関節などの関節への感染者7人を合わせると、同ステロイド剤による感染者は363人となる。

ステロイド剤は、米マサチューセッツ (Massachusetts) 州に本社を置くニューイングランド・コンパウンディング・センター (New England Compounding Center、NECC) が製造。未開封の薬剤を調べたところ、真菌類が検出され、詳細な検査の結果、真菌類が髄膜炎の原因となる「エクセロヒルム・ロストラツム (Exserohilum rostratum)」であると確認したという。

7

1万4000人に感染の恐れ

AFPの報道によると、米疾病対策センター (Centers for Disease Control and Prevention、CDC) は、ステロイド剤を使用した医療機関がある23州のうち、19州で感染が報告されているほか、1万4000人に感染の恐れがあるとした。

ボストン (Boston) 郊外のNECCの薬剤製造工場を立ち入り検査した保健当局は、カビが目視で確認できるほど、工場内は非常に不衛生だったという。

真菌性髄膜炎問題が発覚して以降、NECCは自主的に操業を停止し、自社製品を全て自主回収しているが、同州保健当局は、不衛生な環境下で違法に薬剤の大量生産が行われていたとする検査結果を報告するとともに、NECCと薬剤師3人の免許を剥奪した。

テスト結果判明前にも出荷

保健当局によると、NECCはステロイド剤の衛生テスト結果が判明する前に出荷された例が少なくとも13件あり、最大11日前に出荷されたケースもあったという。クリーンルームに隣接するボイラーからの水漏れ、無菌室前に敷かれたマットの汚れが確認されたほか、無菌室内で化合物を吸入しないよう作業員がかぶるフードに何らかの粉末が付着していたという。

8

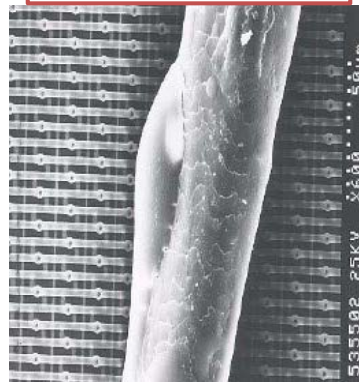
ヒト由来のバイオバーデンについて

細菌数	手 ひたい ふけ わきの下 鼻水 だ液 便	100~1,000/cm ² 10,000~100,000/cm ² 約100万/cm ² 約100~1,000万/cm ² 約1,000万/g 約1億/g 約1億以上/g
粒子・その他	皮膚の面積 皮膚の置換 粒子の剥離	約1.75m ² 約5日ごと 約1億以上/日

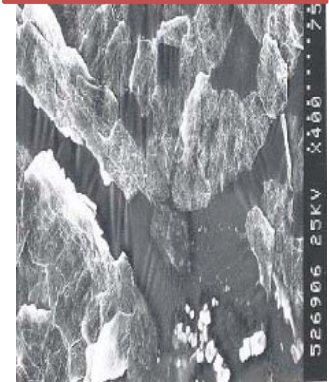
ヒトから発生する 微粒子について

(ビオテストより)

髪の毛



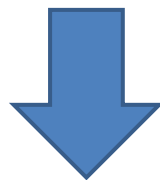
皮膚の剥がれ落ち



9

私の、あなたの、製造している

PET薬剤は大丈夫だろうか？



どのように管理したらいいのだろうか？

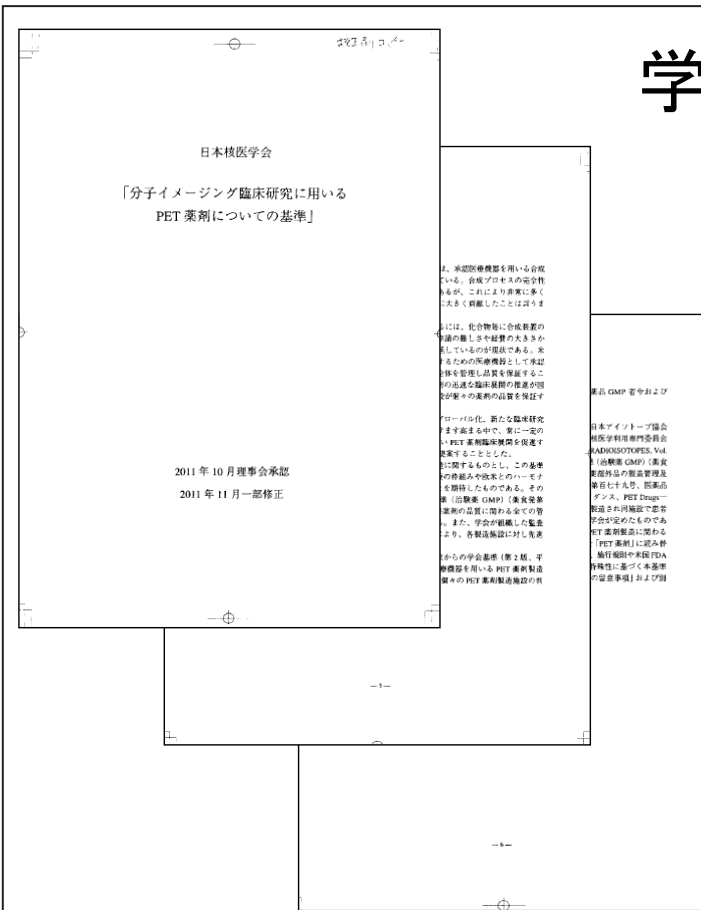
学会新製造基準設置

現在第2版

これまでの基準と比較し

- ・管理のための必要事項を細かく定めている
- ・品質保証体制を言及

- ➡ 学会が**施設認証**を行う
- ➡ 普及活動を実施
(教育プログラム実施)
(学会での講義を実施)



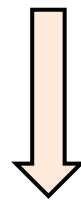
治験薬GMP、GMP省令(施行規則)
CGMP for PET Drugsなどを参考に制定

・日本核医学会 分子イメージング戦略会議HPに収載

11

◆導入と遵守の担保

- 製造、品質管理工程を第三者により**監査**することで、PET薬剤製造基準の遵守を担保する。



日本核医学会で**施設認定**を行う

florbetapir (¹⁸F)注射液の院内製造について

放射性医薬品合成設備 NEPTIS plug-01 の承認に当たり:

PMDAから日本イーライ・リリーに対し

- ・国内外の臨床試験で確認された有効性および安全性を確保するため、**品質規格の遵守**及び**無菌ろ過後の無菌性担保**が重要
- ・医療施設が無菌性担保のための作業環境の構築が重要



添付文書に記載するよう指導

[「分子イメージング臨床研究に用いるPET薬剤についての基準」\(日本核医学会\)の「I.製造基準」に準拠した作業環境を構築すること](#)



PMDAの認識:

品質規格の遵守
無菌性担保

薬剤を問わず共通した課題



今後の診療用PET薬剤すべてに適用されると思われる

13

学会新基準の前に・・・

医薬品の製造販売にはルールが定められています

GMPとは・・・

人の記憶はあやふやで、思い込みなどから間違いや錯覚を起こします。また、慣れてくると省略や手抜きもしますし、人との情報の伝達や指示は、本人が思っているほど伝わっていません。

これらの間違いをなくすために、文書による指示や報告、記録が必要となります。また、定められた手順で作業を正確に行うこと、作業内容を定期的に確認することが、医薬品、医薬部外品の高い水準を保つことにつながります。それらを規定しているのがGMPなのです。

(静岡県薬事課HPより)

GMP 品質の良い優れた製品を製造するための要件をまとめたものをいう。

GMP三原則

- (1) 人為的な誤りを最小限にすること。
- (2) 製品の汚染及び品質低下を防止すること。
- (3) 高い品質を保証するシステムを設計すること。

GMP省令(H.16.12.24厚生労働省令179)
薬局等構造設備規則(H.16.9.29厚生労働省令140)

放医研 製造基準教育プログラム

15

関連する法令・ガイドラインの紹介

日本

- ・薬局等構造設備規則(省令)
- ・GMP省令(医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令、省令179号)
- ・GQP省令(医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質管理の基準に関する省令、省令136号)
- ・原薬GMPガイドライン(医薬発第1200号厚生労働省医薬局長通知、H13・11)
- ・医薬品・医薬部外品(製剤)GMP指針(厚生労働省医薬食品局事務連絡、H18・10・13)
- ・GMP・薬構設規則に関わる課長通知(薬食監麻発第0330001号、H17・3)
- ・治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準(治験薬GMP)(平成20年7月9日付け薬食発第0709002号厚生労働省医薬食品局長通知)
- ・日本薬局方 16局 (参考情報、技術情報含む)
- ・無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針(厚生労働省医薬食品局事務連絡、H23・4・20)
- ・放射性医薬品基準(厚生省告示第二百四十二号、H8・10・1)
- ・分子イメージング臨床研究に用いるPET薬剤についての基準「製造基準 I」(日本核医学会 H23・10)

米国

- ・Guidance PET Drugs — Current Good Manufacturing Practice (CGMP) (Small Entity Compliance Guide)
- ・USP <823> Radiopharmaceuticals for Positron Emission Tomography—Compounding
- ・USP monographs c.f. N-13 Ammonia
- ・Guidance Media Fills for Validation of Aseptic Preparations for Positron Emission Tomography (PET) Drugs






欧州

- ・GUIDELINES ON CURRENT GOOD RADIOPHARMACY PRACTICE (CGRPP) IN THE PREPARATION OF RADIOPHARMACEUTICALS (EANM 2007)
- ・EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products

放医研 製造基準教育プログラム

16

日本薬局方

-  pH測定法
-  培地充てん試験
-  16追補予定 参考情報032-1106 無菌医薬品製造区域の環境モニタリング
-  無菌医薬品製造区域の微生物評価試験法
-  分析法バリデーション
-  薄層クロマトグラフィー
-  液体クロマトグラフィー
-  システム適合性
-  ガスクロマトグラフィー
-  JPTI 滅菌法及び滅菌操作法
-  JPTI 分析法バリデーション
-  JPTI 微生物殺滅法
-  JPTI 微生物殺滅法 消毒剤情報
-  JPTI 培地充てん試験
-  JPTI 最終滅菌法及び滅菌指標体
-  JPTI 最終滅菌医薬品の無菌性保証
-  JPTI 液体クロマトグラフィー
-  JPTI システム適合性
-  JPTI エンドトキシン規格値の設定
-  日本薬局方16
-  日本薬局方 無菌試験

JP16 無菌試験

5.3. 直接法

別に規定するほか、表 4.06-2 に示す量の製品を、その容量が培地容量の 10%を超えないように培地に直接接種する。被検製品が抗菌活性を有する場合は、適切な中和剤で中和した後に、又は十分な量の培地で希釈することによって試験を行う。大容量の製品を使用する必要がある時、接種による希釈影響を考慮に入れて高濃度の培地を用いる方が好ましい場合もある。適切な場合は、高濃度培地を容器内の製品に直接加えることも可能である。

8. 最少供試個数

最少試験個数は、ロットサイズに応じて、表 4.06-3 に示す個数を用いる。

表 4.06-2 各培地当たりの最少試料採取量

容器の容量	他に規定されていない限りそれぞれの培地に接種する最少量
液剤	
1 mL 未満	全量
1 mL 以上 40 mL 以下	半量、ただし 1 mL 以上
40 mL 超 100 mL 以下	20 mL
100 mL 超	10%、ただし 20 mL 以上
抗生物質の液剤	1 mL
懸濁又は乳化して用いる非水溶性医薬品、クリーム又は軟膏剤	200 mg 以上
固形剤	
50 mg 未満	全量
50 mg 以上 300 mg 未満	半量、ただし 50 mg 以上
300 mg 以上 5 g 以下	150 mg
5 g 超	500 mg

表 4.06-3 最少供試個数

ロット当たりの製造個数*	他に規定されていない限り、それぞれの培地当たりの最少試験個数**
注射剤	
100 個以下	10%又は 4 容器のうち多い方
101 個以上 500 個以下	10 容器
501 個以上	2%又は 20 容器(大容量製剤の場合は、10 容器)のうち少ない方
眼軟膏剤及び点眼剤等の非注射剤	
200 個以下	5%又は 2 容器のうち多い方
201 個以上	10 容器
単回使用製品の場合は、上欄の注射剤についての規定を適用する	
固形バルク製品	
4 容器以下	各容器
5 容器以上 50 容器以下	20%又は 4 容器のうち多い方
51 容器以上	2%又は 10 容器のうち多い方

* ロットサイズが不明の場合には、ここに示した最大数を用いること。

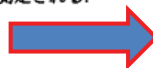
** 1 容器の容量が二つの培地に接種するのに十分な場合は、本欄は両培地合わせて必要な供試容器数を示す。

2.54 pH測定法

pHは、水溶液中の水素イオン濃度の値に活動度係数を乗じた値、すなわち水素イオン活量の逆数の常用対数で定義され、実用的には、試料溶液中の水素イオン濃度の尺度として用いられる。

試料溶液のpHは、標準溶液のpH(pH_s)と関連づけて次の式で表され、ガラス電極を用いてpH計により測定される。

$$pH = pH_s + \frac{E - E_s}{2.3026 RT / F}$$



ガラス電極

pH_s: pH標準液のpH

E: 試料溶液中でガラス電極と参照電極を組み合わせた電池の起電力(V)で、電池の構成は次に示される。

ガラス電極 | 試料溶液 | 参照電極

E_s: pH標準液中でガラス電極と参照電極を組み合わせた電池の起電力(V)で、電池の構成は次に示される。

ガラス電極 | pH標準液 | 参照電極

R: 気体定数

T: 熱力学的温度

F: ファラデー定数

式中の2.3026RT/Fは、単位pH当たりの起電力(V)の大きさを表し、表2.54-1に示すような温度依存性がある。

表2.54-1 起電力の温度依存性

液温(°C)	2.3026RT/F(V)	液温(°C)	2.3026RT/F(V)
5	0.05519	35	0.06114
10	0.05618	40	0.06213
15	0.05717	45	0.06313
20	0.05817	50	0.06412
25	0.05916	55	0.06511
30	0.06015	60	0.06610

pH試験紙
= 指示薬による測定

最近では半導体検出器も

JPTI(日本薬局方技術情報)

JP「微生物殺滅法」の技術情報

表1 主な化学薬剤とその有効微生物

化学薬剤名	微生物*1			
	細菌	芽胞	真菌	ウイルス
アルコール類				
エタノール	A*2	D	B	B
イソプロパノール	A	D	B	C
アルデヒド類				
グルタルアルデヒド	A	A	A	A
塩素化合物				
次亜塩素酸ナトリウム	A	B	A	A
ジクロロイソシアヌール酸ナトリウム	A	B	A	A
過酸化水素	B	C	C	C
ビグアニド剤				
グルコン酸クロルヘキシジン	A	D	C	D
フェノール類				
フェノール	A	D	B	D
クレゾール	A	D	B	D
陽イオン界面活性剤				
塩化ベンザルコニウム	A	D	B	C
塩化ベンゼトニウム	A	D	B	C
ヨウ素化合物				
ヨードチンキ	A	B	A	A
ポビドンヨード	A	B	A	A
両性界面活性剤				
塩酸アルキルポリアミノエチルグリシン	A	D	B	D

*1: 細菌は、グラム陽性菌及び陰性菌を示す。芽胞は細胞芽胞を示す。

*2: 有効性については大まかに、A: 有効、B: 効果あり、C: 有効・無効の差あり、D: 無効で示している。

放射性医薬品基準

第4 医薬品各条

1 フルデオキシグルコース(18F)注射液

本品は、水性の注射剤で、フッ素18をフルデオキシグルコースの形で含む。本品は、定量するとき、検定日時において、フッ素18の表示された放射能の90～110%を含む。

製法

本品は、フッ素18を、1, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-2-O-トリフルオロメタンスルホニル-β-D-マンノピラノースのトリフルオロメタンスルホニル基と置換させ、加水分解し精製した後、注射剤の製法により製する。

性状

本品は、無色～微黄色澄明の液である。

確認試験

- (1) 本品について、ガンマ線測定法のガンマ線スペクトロメータによるスペクトルの測定法により試験を行うとき、0.511MeVにピークを認める。また、定量法の項により適当な時間間隔をあげて2回試験を行い、測定時間間隔と2回の放射能の測定値から半減期を測定するとき、その値は105～115分である。
- (2) 純度試験(1)により確認する。

pH5.0～7.5

純度試験

(1) 放射化学的異物 アセトニトリル／水混液(19:1)を展開溶媒として、薄層クロマトグラフ法により試験を行うとき、フルデオキシグルコース(18F)のスポット以外の放射能は薄層上の総放射能の5%以下である。
なお、放射能の主スポットの位置が、フルデオキシグルコース溶液(1→100)を同様に展開し、10vol%硫酸・メタノール試液を噴霧した後、加熱したときの呈色スポットの位置と一致することを確認する。また、薄層板は薄層クロマトグラフ用シリカゲルを用いて調製する。

- (2) 異核種 本品について、ガンマ線測定法のガンマ線スペクトロメータによる定量法により放射能を測定するとき、異核種を認めない。
- (3) アルミニウムイオン 本品をアルミニウムイオン試験紙に滴下するとき試験紙の呈する色は、次の比較液を同様に操作したときに試験紙の呈する色より濃くない(2ppm以下)。
比較液: 硝酸アルミニウム13.9gを正確に量り、0.5mol/L硝酸溶液に溶かして正確に1,000mLとする。この液0.2mLを正確に量り、水を加えて正確に100mLとする。この液1mLはアルミニウム(Al)0.002mgを含む。
- (4) クリプトフィックス222 本品5μLについて、メタノール／アセトン／0.5mol/L硝酸カリウム溶液混液(7:2:1)を展開溶媒として、日本薬局方の一般試験法の薄層クロマトグラフ法により試験を行い、ヨウ素蒸気にさらしたときの呈色は、クリプトフィックス222生理食塩液溶液(1→50,000、20ppm)5μLの薄層クロマトグラムについて同様に呈色させたときのスポットより濃くない(20ppm以下)。なお、薄層板は薄層クロマトグラフ用シリカゲルを用いて調製する。

(5) アセトニトリル 本品及び定量用標準溶液の0.5μLにつき、次の条件で日本薬局方の一般試験法のガスクロマトグラフ法により試験を行い、それぞれの液のアセトニトリルのピーク面積AT及びASを測定し、本品中のアセトニトリルの残留量を求めるとき、110ppm以下である。

アセトニトリルの残留量(ppm) = AT / AS × 1,000

定量用標準溶液の調製 あらかじめ水50mLを入れた容器にアセトニトリル1.00gを精密に量り、水を加えて正確に100mLとする。この液10mLを正確に量り、水を加えて正確に100mLとし、定量用標準溶液とする。

試験条件

検出器 水素炎イオン化検出器

カラム 内径0.53mm、長さ30mのフューズドシリカ管の内面にガスクロマトグラフ用ポリジメチルシロキサンを厚さ3μmで被覆する。

カラム温度 40℃付近の一定温度で注入し、3.3分間保った後、90℃になるまで1分間に20℃の割合で昇温し、90℃付近の一定温度に0.5分間保つ。

注入口温度 250℃付近の一定温度

検出器温度 220℃付近の一定温度

キャリアーガス ヘリウム

流量 アセトニトリルの保持時間が約2.8分になるように調整する。

スプリット比 1:10

システム適合性

システムの性能 定量用標準溶液2mLを正確に量り、水を加えて正確に100mLとし、システム適合性試験用溶液とする。システム適合性試験用溶液0.5μLにつき、上記の条件で試験するとき、アセトニトリルのシンメトリー係数は0.8以上1.5以下である。

システムの再現性 定量用標準溶液0.5μLにつき上記の条件で試験を3回繰り返すとき、アセトニトリルのピーク面積の相対標準偏差が5.0%以内、保持時間の相対標準偏差が2.0%以内であることを確認する。

定量法

本品の適当量について、ガンマ線測定法の定量法により放射能を測定する。

学会新製造基準の説明

新製造基準における品質保証の基本

臨床研究なのか、治験なのか、診療なのかに関わらず、

必要な品質保証とは・・・

1. 規定の品質のPET薬剤を供給すること

- 製造・規格試験結果が規定通りであること
- 製造・規格試験結果が信頼できること

2. それを安定的に実施すること

- 間違いが起こらない仕組みの構築
- 間違いが生じた時の最善の対処法の構築

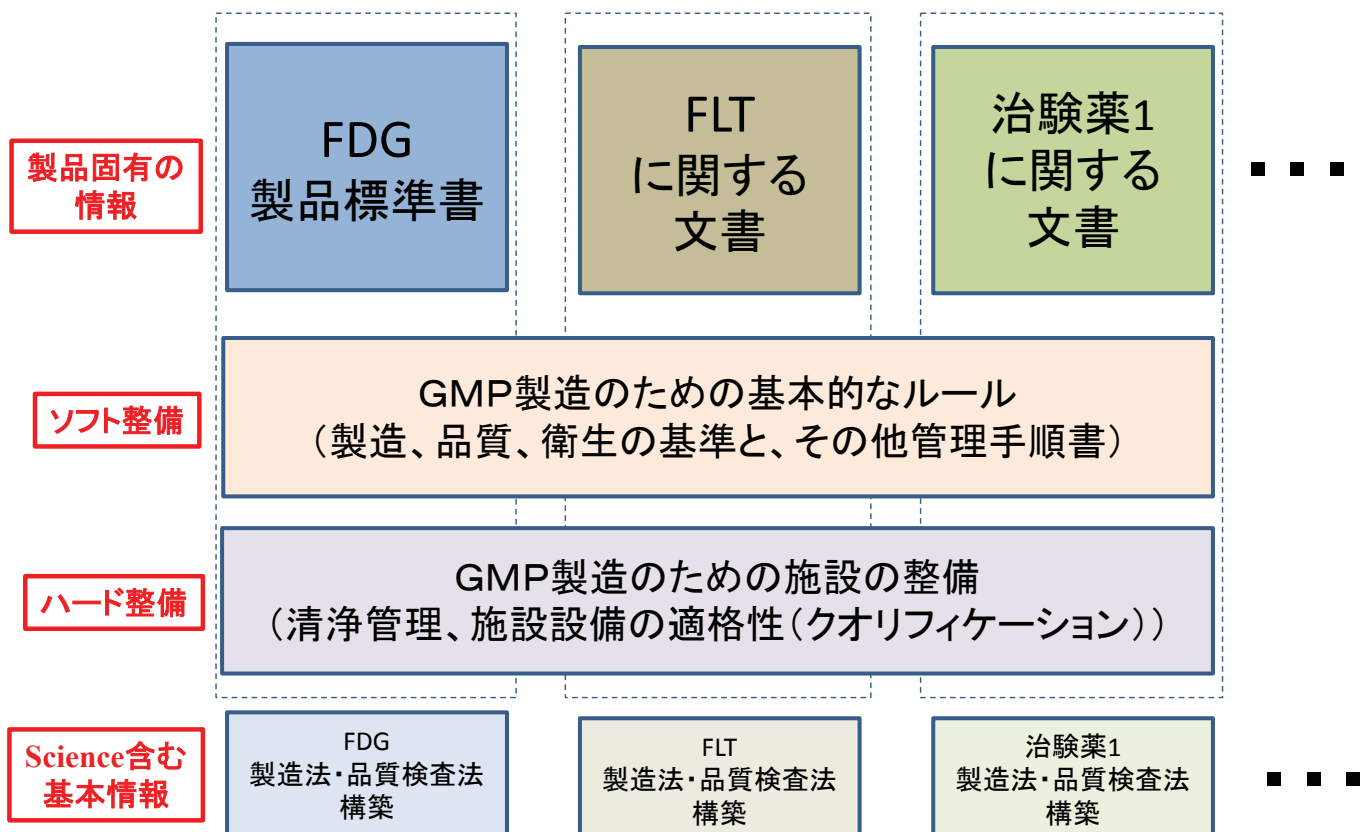
3. その活動を説明できること

- 証拠を示せること

25

GMP製造の構造

施設整備(ハード)、書類整備(ソフト)と薬剤製造との関係



26

分子イメージング臨床研究に用いるPET薬剤についての基準 I. 製造管理

構成

1. 定義
 2. PET薬剤製造部門及びPET薬剤品質部門 組織
 3. PET薬剤の出荷の管理 出荷判定
 4. PET薬剤に関する文書 製品標準書
 5. 手順書等 基準書と手順書
 6. PET薬剤の製造管理 製造(衛生)管理の運用
 7. PET薬剤の品質管理 品質管理の運用
 8. 外部試験検査機関等の利用 品質管理の運用
-
- ```
graph TD; A[基準書と手順書] -- red --> B[製造(衛生)管理の運用]; A -- red --> C[品質管理の運用]; C -- green --> D[品質管理の運用];
```

# 分子イメージング臨床研究に用いるPET薬剤についての基準 I. 製造管理

## 構成

5. 手順書等 基準書と手順書
  9. バリデーションとベリフィケーション
  10. 変更の管理
  11. 逸脱の管理
  12. 品質等に関する情報及び品質不良等の処理
  13. 回収処理
  14. 自己点検
  15. 教育訓練
  16. 文書及び記録の管理
  17. PET薬剤の製造施設の構造設備
- 
- ```
graph TD; A[基準書と手順書] -- red --> B[一般管理基準の運用方法];
```

1. 定義

バリデーションとベリフィケーション

「バリデーション」とは、PET薬剤製造施設の製造設備並びに手順、工程その他のPET薬剤の製造管理及び品質管理の方法（以下「製造手順等」という。）が期待される結果を与えることを検証し、これを文書とすることをいう。

「ベリフィケーション」とは、当該PET薬剤に期待される品質が得られたことを手順書、計画書、記録、報告書から確認し、これを文書とすることをいう。

MD薬ガイダンスより：

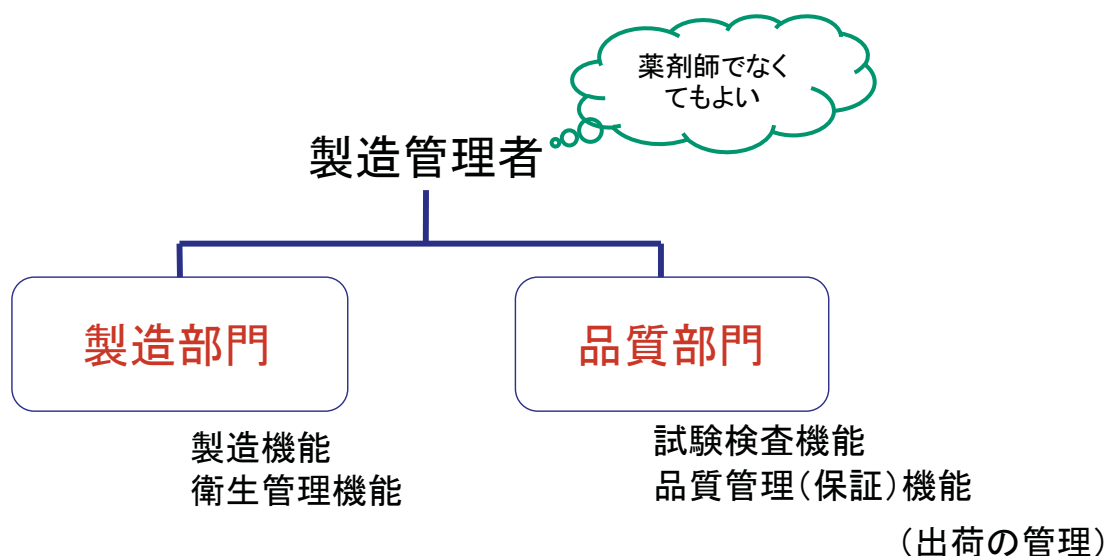
ポジトロン放出核種放射性標識体については、その製造に当たり自動合成装置を使用するなど、一般に標識していない被験物質と同一の製造工程とはならない。特に自動合成装置を使用する場合、装置全体が閉鎖系になっていることが多いことなど、治験薬GMPで求められているバリデーションの実施等は事実上困難である。

製造プロセスはベリフィケーション、試験検査はバリデーションを基本とします。

29

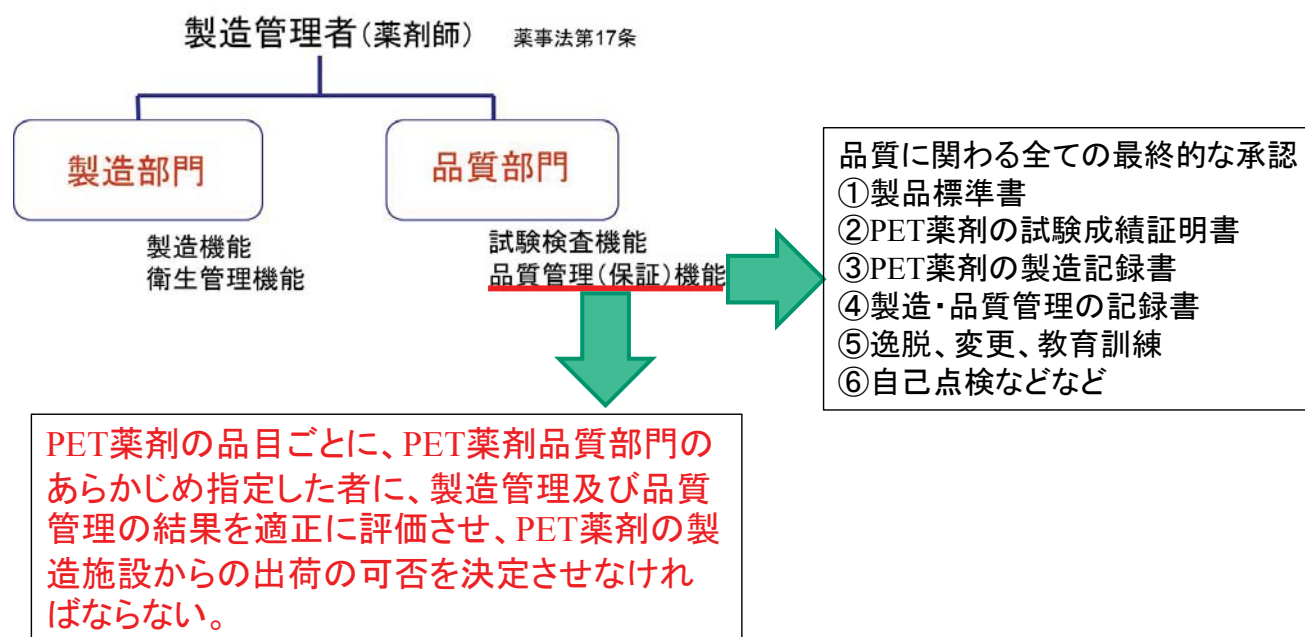
放医研 製造基準教育プログラム

2. PET薬剤製造部門及びPET薬剤品質部門



品質部門は製造部門から独立していなければならない

3. PET薬剤の出荷の管理



PET薬剤に関する文書

4. PET薬剤に関する文書

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、PET薬剤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。

4.2 4.1に規定するPET薬剤に関する文書は、当該PET薬剤の開発の進捗や新たに得られた知見等を踏まえ、適時適切に改訂されなければならない。

いわゆる「製品標準書」と呼ばれるものであり、その時点での製品の規格、試験方法、製造方法、手順など、製品の製造に必要な情報を記載する。製造指図書作成、原材料、資材や製品の規格の確認など、この文書を製品製造、品質試験とその概要を示したリファレンスとなるよう作成し、活用する。

PET薬剤に関する文書

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
- ケ. 中間製品の保管条件
- コ. 製品(中間製品を除く)の保管条件及び有効期間又は使用期間

(施行規則7(4)から記載すべき内容を抜粋)

衛生管理

衛生管理の手順に関する文書

5. 手順書等

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。

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)

衛生管理の実際

6.1.6 構造設備の清浄を確認し、その記録を作成し、これを保管すること。

⇒環境モニタリング(衛生管理基準書)

6.1.7 職員の衛生管理を行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。

⇒職員の健康状態(衛生管理基準書)

6.1.8 構造設備のバリデーション又はクオリフィケーションを、必要に応じて計画し、適切に行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。

⇒(衛生管理としては)特に環境衛生が適切に保たれているかどうか、DQ~OQを記録保管する

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。

⇒(衛生管理としては)無菌作業区域の定期点検、パーティクルカウンタの点検など

製造管理

PET薬剤の製造管理の手順に関する文書

5. 手順書等

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。

製造管理の基準には以下のものを含むこと

- ア. 製品等及び資材の製造、保管及び出納に関する事項
- イ. 構造設備の点検整備及び計器の校正に関する事項
 - (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
- ウ. 事故発生時の注意に関する事項
- エ. 作業環境の管理に関する事項
- オ. 工程管理のために必要な管理値に関する事項
- カ. 製造用水の管理に関する事項
- キ. 作業所又は区域への立入り制限に関する事項
- ク. 職員の作業管理に関する事項
- ケ. その他製造管理に必要な事項

PET薬剤の製造管理の実際

- 6.1 PET薬剤製造施設は、PET薬剤製造部門に、手順書等に基づき次に掲げるPET薬剤の製造管理に係る業務を適切に行わせなければならない。
- 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。
⇒製造指図書
- 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。
⇒製造記録書(バッチレコード)
- 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。
⇒適合の表示等(品質管理基準書内に収載)
- 6.1.5 原料および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。
⇒発注・受入・保管・出庫の管理(製造管理基準書内に収載)
- 6.1.11 製造、保管及び出納並びに衛生管理に関する記録によりPET薬剤の製造管理が適切に行われていることを確認し、その結果を品質部門に対して文書により報告すること。

放医研 製造基準教育プログラム

41

品質管理・試験検査・バリデーション

PET薬剤の品質管理の手順に関する文書

5. 手順書等

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。

品質の管理の基準には以下のものを含むこと

- ア. 製品等及び資材の試験検査についての検体の採取等に関する事項(採取場所の指定を含む。)
- イ. 採取した検体の試験検査に関する事項
- ウ. 試験検査結果の判定等に関する事項
- エ. 市場への出荷可否の決定に供する製品の参考品としての保管に関する事項
- 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
- カ. 製造部門から報告された製造管理確認結果の確認に関する事項
- コ. 経時変化試験を実施する場合の方法に関する事項
- サ. 試験検査に用いられる標準品及び試薬試液等の品質確保に関する事項
- シ. 再試験検査を必要とする場合の取扱いに関する事項

PET薬剤の品質管理の実際

7.1.1 原料及びPET薬剤についてはロットごとに、資材については管理単位ごとに試験検査を行うのに必要な検体を採取し、その記録を作成し、これを保管すること。

⇒検体採取記録書(製品標準書に収載)

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

⇒試験検査指図書、試験検査記録書など(製品標準書に収載)

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。

⇒試験成績書発行(製品標準書に収載)

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

⇒品質保証機能。出荷可否決定の資料となる。

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

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

⇒安定性試験の実施

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

⇒参考品保管記録(品質管理基準書内収載)

7.1.9 試験検査に関する設備及び器具のバリデーション又はクオリフィケーションを、必要に応じて計画し、適切に行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。

⇒バリデーションの項参照

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。

⇒試験検査の設備及び器具に関する事項(機器SOP(品質管理基準書内収載))

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

7.1.11.1 当該試験検査機関等の名称

7.1.11.2 当該試験検査機関等を利用する試験検査の範囲

7.1.11.3 当該試験検査機関等を利用する期間

7.1.12 その他必要な業務

作成するときに・・・

- ・まずは全体を見渡しながら作ること
必要な項目すべてを網羅しているように＝目次があること
網羅が出来たら、運用する⇒運用して初めてわかることが多い
- ・細かい内容は現場に即して作ること
- ・根拠を常に頭に描きながら妥当性を検証すること

放医研 製造基準教育プログラム

病院内で使用されるPET薬剤の種類と製造ルール

種類	目的	行政による規制(ルール)
臨床研究用薬	臨床研究に用いる	(アイソトープ協会基準)
	大規模臨床研究	(学会新製造基準)
自主診療薬・健診薬	診療に用いる	原則なし 医師の責任の元
先進医療薬 ([¹¹ C]Methionine)	先進医療(診療)に用いる	不明確だが 学会新製造基準
治験薬	治験に用いる	治験薬GMP
診療薬(院内製造) [¹⁸ F]FDG [¹³ N]Ammonia など アミロイドイメージング	診療に用いる(保険適応)	(学会のガイドラインが基本) 使用機器の添付文書 使用機器の添付文書 学会新製造基準
診療薬(デリバリー) [¹⁸ F]FDG	診療に用いる(保険適応)	薬事法GMP

投与される側からすれば全て同じ注射剤