

## 「分子イメージング臨床研究のためのPET 薬剤についての基準 I. 製造基準」 準拠に関する施設認証(PET 薬剤製造施設認証)の概要 Ver. 1.1

### 目次

1. 学会製造基準準拠に関する施設認証の目的
2. 施設認証の対象となる PET 薬剤
3. 施設認証の基準と監査
4. 施設認証の実施組織
5. 施設認証の流れ
6. 監査の種類
7. 監査の実施の流れ
8. 監査の評価基準と結果および認証に関して
9. 施設認証の有効期限
10. 監査を受けるために必要な準備

様式1：監査依頼書

様式2：施設認証申請書

様式3：指摘事項改善計画書

様式4：指摘事項改善結果報告書

(別紙1) 施設認証の対象となる PET 薬剤

(別紙2) 監査時に確認する内容

(別紙3) 学会製造基準監査の適合・不適合の考え方

## 1. 学会製造基準準拠に関する施設認証（PET 薬剤製造施設認証）の目的

日本核医学会は、PET 薬剤を製造する施設の製造管理体制が「分子イメージング臨床研究のための PET 薬剤についての基準 I.製造基準」（以下、学会製造基準と呼ぶ）に適合している場合、当該施設が学会製造基準に準拠していることを認証する。施設認証は、認証施設に対して対象 PET 薬剤ごとに与えられる。

## 2. 施設認証の対象となる PET 薬剤

本施設認証の対象となる PET 薬剤は、院内製造される PET 薬剤のうち、製法、規格、試験法が比較的確立されているものを対象とする（別紙1）。対象となる PET 薬剤は適宜発表するが、それ以外の PET 薬剤に関しても施設と分子イメージング戦略会議にて相談の上、可能なら対象とする。

## 3. 施設認証の基準と監査

施設認証基準は、「分子イメージング臨床研究のための PET 薬剤の基準 I.製造基準」（学会製造基準）とし、「学会製造基準監査チェックシート」も参考とする。

認証を希望する施設は、学会基準を満たしていることを示すため、監査を受けなければならない。

## 4. 施設認証の実施組織

認証は、理事長名にて行い、当面分子イメージング戦略会議が主管するが、将来は認証のための委員会組織を設置する。

監査は、当面分子イメージング戦略会議が指名する監査員によって行うが、将来は学会が認定する監査機関が監査を行う仕組みを構築する。

## 5. 施設認証の流れ

監査と認証は当面試験的に行う。施設認証を希望する施設は監査依頼書（様式1）を学会（分子イメージング戦略会議）に送付し、監査の申し込みを行う。分子イメージング戦略会議は監査実施責任者と監査員を指名して監査を行い、監査結果報告書を施設に送付する。その結果に基づき、施設は施設認証申請書（様式2）を学会（分子イメージング戦略会議）に送付し、学会は認証状を発行する。

監査の実施に関しては、必ずしも施設の希望に応えられない場合がある。

試験期間中は監査と認証は無料とする。

なお、将来監査と認証の基準が変更された場合、それまでに監査を受けた施設は、確認や追加の監査が必要となる場合がある。

## 6. 監査の内容と種類

監査は以下の 6 つのカテゴリーに分類し監査を行う「システム監査」で実施する。詳細は「監査時に確認する内容（別紙2）」を参照。

### ・監査のカテゴリー分類

- ア. 管理監督システム（品質システム）
- イ. 構造設備システム
- ウ. 製品原料材料等保管システム
- エ. 包装・表示システム
- オ. 試験検査システム
- カ. 製造システム

監査は完全監査および簡易監査に分類され、必要に応じて、すべてのカテゴリー（完全監査）または必要なカテゴリー（部分監査）に対して行う。申請施設が初めての監査を受ける際は完全監査を行うが、継続及び追加の際は部分監査となる場合がある（後述）

## 7. 監査の実施の流れ

監査は以下のように進める

- ① 立入趣旨の説明：監査初日
- ② 監査基本事項確認：監査初日
  - ・ 監査実施者と監査依頼施設の監査実施協力者の自己紹介
  - ・ 監査手順の確認（時間の確認）
  - ・ 打ち合わせ及び監査資料確認のための会議室の拝借
  - ・ 前回監査時の不備事項に関する監査依頼施設からの回答
- ③ 調査実施：監査当日
- ④ 講評：監査最終日
- ⑤ 指摘事項書の交付：原則、監査最終日（協議等が必要な場合は、調査終了日から14日以内（休祝日を除く。））

監査は最低2名以上で実施し、監査時間は原則12時間以内（1泊2日、もしくは2泊3日で実施）とする。

## 8. 監査の評価基準と結果および認証に関して

### (1) 評価基準と結果

監査内容は先に示した 6 つのカテゴリーに分類し学会製造基準監査チェックシートを用いて評価を行う。各カテゴリーは中項目と小項目に分類される。まず、小項目の適合性を確認し、表-1のように中項目毎に評価を行う。次に、中項目毎の評価に基づき、カテゴリーの評価を行う(表-2)。カテゴリーとそれに含まれる中項目、小項目内容は、システム監査チェックリストを参照のこと。

表-1	中項目毎の評価の分類	評価基準
	○	問題なく対応できている。
	△	一部不備がある。
	×	対応できていない。
	—	該当しない。

表-2	カテゴリー毎の評価の分類	評価基準
	a (適合)	○のみ
	b (概ね適合)	○ or △。△のみ
	c (要改善)	重要度(注)の高い項目に×がない
	d (不適合)	重要度(注)の高い項目に×がある

(注) ここでいう重要度の高い項目とは、一定の品質の PET 薬剤を安定して供給していることを示す記録(記録様式含む)および品質保証体制(間違いが起こらない仕組み)に関する記録(記録様式含む)である。また、重要度の設定の考え方を、「学会製造基準監査の適合・不適合の考え方(別紙3)」に、重要度の高い項目を「学会製造基準監査チェックシート」に示した。

カテゴリー毎の評価結果を元に、表-3に従い総合判定を行う。

表-3	総合判定の分類	判定基準
	A (適合)	分類毎の評価が a のみ
	B (概ね適合)	分類毎の評価は a、b のみ
	C (要改善)	分類毎の評価に c はあるが、d はない。
	D (不適合)	分類毎の評価の中に d がある。

### (2) 判定における不備と不適合時の対応に関して

ア. カテゴリー内の重要度が高い中項目に、「対応できていない(×)」と評価される項目がある場合、そのカテゴリーの評価は d (不適合) とし、総合評価においても D (不適合) と判定される。この場合、d 判定項目について、指摘事項改善結果報告書(様式 4)を監査実施責任者に提出することにより、再評価を依頼することが可能である。

- ・指摘事項改善結果報告書は、指摘事項交付日から 30 日以内(必着)に監査実施責任者宛に送付すること。事情により、30 日以内に提出できない場合は、その旨連絡すること。
- ・改善結果報告書の提出後、監査実施責任者による内容の妥当性を確認の後、監査結果報告書が発行される。

イ. カテゴリー内の重要度が高い中項目に、「一部不備(△)」がある場合、及び、重要度の高い項目に分類されない項目に関して「一部不備(△)」もしくは「対応できていない(×)」と評価される項目がある場合、その項目の改善の計画書(指摘事項改善計画書、様式 3)を、指摘事項交付日から 30 日以内(必着)に監査実施責任者宛に送付すること。事情により、30 日以内に提出できない場合は、その旨連絡すること。改善の結果に関しては、次回の施設監査時に改善結果報告書を監査実施者に提出し承認される必要がある。

ウ. イに該当する項目に関して、すみやかに改善し、指摘事項改善結果報告書を提出することにより、再評価を依頼することができる。指摘事項改善結果報告書は、指摘事項交付日から 30 日以内(必着)に監査実施責任者宛に送付すること。事情により、30 日以内に提出できない場合は、その旨連絡すること。

### (3) 監査結果報告書発行に関して

ア. 監査結果報告書は原則として、指摘事項改善計画書または改善結果報告書の受領 2 週間以内に作成され、そのコピーが監査依頼施設に送付される。

## 9. 施設認証とその有効期限

### (1) 施設認証の申請

施設は、施設認証申請書(様式 2)により学会(分子イメージング戦略会議)に認証の申請を行う。学会(分子イメージング戦略会議)は監査結果報告書を確認し、適合と判断した場合、施設に認証状を与える。

### (2) 認証状

認証状は、PET 薬剤品目ごとに、認証者の名(日本核医学会理事長名)のもとに、認証申請を提出後、1 カ月以内に依頼施設へ送付される。不適合の場合には、認証は発行されない。

### (3) 認証結果の有効期限

対象 PET 薬剤の施設認証結果の有効期限は、3年とする。すなわち、3年を超えないタイミングで監査による認証を受けることにより、対象 PET 薬剤の認証を継続することができる。この場合、部分監査による認証を行うこととする。有効期限を過ぎ、かつ対象施設で認証が得られている他の PET 薬剤がない場合、再認証は完全監査で行う。

### (4) 重大な変更を行った場合

認証を受けている施設の衛生環境に影響をおよぼす変更（製造場所の変更や施設の改造）、認証薬剤の製造方法の変更（製造装置の変更）など、認証を受けた PET 薬剤の品質に大きく影響をおよぼす変更を行った場合、再認証が必要かどうか、学会（分子イメージング戦略会議）に問い合わせること。

## 10. 監査を受けるために必要な準備

### (1) 監査を依頼する際にあらかじめ提出が必要となる書類

- ア. 監査依頼書
- イ. 監査対象施設の概要、図面（見取り図および空調ゾーニング図）
- ウ. 学会製造基準に準拠するための製造体制に関する組織図
- エ. 学会製造基準に準拠するための文書体系図
- オ. 製造工程に関する資料
  - (1) 製品の製造工程フロー図及び製造方法の概要
  - (2) 製品の規格及び試験方法の概要

### (2) 監査の当日に必要な準備

- ア. 監査実施者の書面調査用のスペースの確保
- イ. 監査対象 PET 薬剤の製品標準書、施設毎の基準書・手順書、監査対象 PET 薬剤の製造管理に係る全ての記録
- ウ. 構造設備調査のための、監査実施者用着衣

様式 1

日本核医学会分子イメージング戦略会議殿

学会製造基準準拠に関する監査の依頼書

監査依頼施設の名称	
監査依頼施設の所在地	
監査依頼施設の代表者氏名	
監査依頼施設 担当者の氏名  電話  メールアドレス)	氏名：  TEL：  E-mail：
対象となる PET 薬剤	
備考	

上記により、学会製造基準準拠に関する監査の依頼を申請します。

年 月 日

住 所

氏 名

印

様式2

日本核医学会分子イメージング戦略会議 殿

施設認証申請書

認証依頼施設の名称	
認証依頼施設の所在地	
認証依頼施設の代表者氏名	
監査依頼施設 担当者の氏名  電話  メールアドレス)	氏名：  TEL：  E-mail：
対象となる PET 薬剤	
備考	<input type="checkbox"/> 監査結果報告書の添付

上記により、施設認証を申請します。

年 月 日

住 所

氏 名

印



様式3  
年 月 日

日本核医学会  
PET 薬剤製造施設認定 監査実施責任者 様

監査対象施設  
住所  
名称

### 指摘事項改善計画書

年 月 日に交付を受けた指摘事項書（参照番号： ）により指摘を受けた事項  
について、下記のとおりすみやかに改善します。

記

監査対象施設の名称

監査対象施設の住所

改善計画

様式4  
年 月 日

日本核医学会  
PET 薬剤製造施設認定 監査実施責任者 様

監査対象施設  
住所  
名称

### 指摘事項改善結果報告書

年 月 日に交付を受けた指摘事項書（参照番号： ）により指摘を受けた事項  
について、下記のとおり改善結果を報告します。

記

監査対象施設の名称

監査対象施設の住所

改善結果

(別紙1) 施設認証の対象となる PET 薬剤

施設認証の対象となる PET 薬剤は、2012年10月現在、以下の通りとする。なお、それ以外の PET 薬剤に関しても施設と分子イメージング戦略会議にて相談の上、可能なら対象とする。

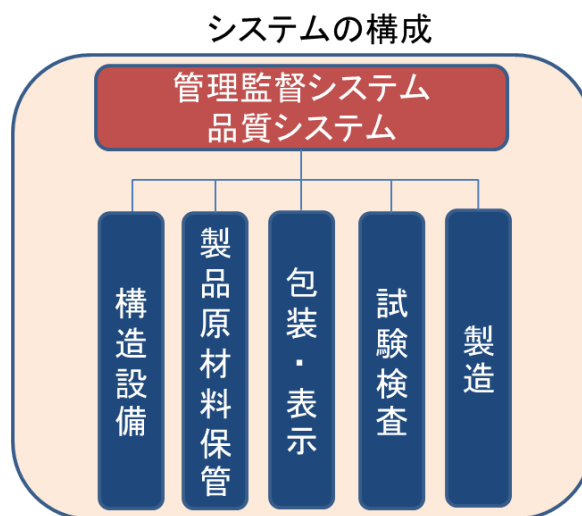
- ・ [18F]FDG
- ・ [11C]Methionine
- ・ [18F]NaF
- ・ [13N]Ammonia
- ・ [11C]PiB

以上

## (別紙2) 監査時に確認する内容

監査は製造に係る重要な事項を6つのカテゴリーに分けて行う。品質を確保するための重要なカテゴリーである管理監督システムでは、製造管理の「体制」を評価し、その体制のもと、製造管理の実質的なカテゴリーについて、調査する。

下記にカテゴリー別に具体的な内容を示す。



### 1. 管理監督システム (品質システム)

本システムでは、PET 薬剤の製造や品質試験を適切な品質水準で行うための担保となる活動について、手順書が作成され、手順書を基に実施されていることを評価する。たとえば、変更管理、出荷判定、自己点検、バリデーションプロトコルや報告書などを含む。以下に内容を示す。

- ・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）
- ・製品標準書（必要な事項、品質部門の承認及び保存状態）
- ・文書管理に係る手順書の作成、活動及び遵守状況
- ・出荷管理に係る手順書の作成、活動及び遵守状況
- ・変更管理に関する手順書の作成、活動及び遵守状況
- ・逸脱管理に係る手順書の作成、活動及び遵守状況
- ・品質情報・品質不良（苦情）に係る手順書の作成、活動及び遵守状況
- ・自己点検に係る手順書の作成、活動及び遵守状況
- ・回収処理に係る手順書の作成、活動及び遵守状況
- ・教育訓練に係る手順書の作成、活動及び遵守状況

### 2. 構造設備システム

本システムでは、PET 薬剤製造に係る施設及び設備が適切に設計され、定期的に性能の適格性を確認していること、及び、その環境を維持するためのメンテナンスや清掃やモニタリングを行っていること等を確認する。主な内容を以下に内容を示す。

- ・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）
- ・建物及び施設の図面管理
- ・製造区域の清掃及び消毒の活動状況

- ・環境モニタリングの活動状況
- ・構造設備及びユーティリティの適格性確認およびメンテナンスの活動状況
- ・設備・機器管理の活動状況（校正含む）
- ・設備・機器の衛生管理の実施状況

### 3. 製品原料材料等保管システム

本システムは、最終製品に組み込まれる原料や容器/栓等の材料を管理する方法と活動を含む。保管管理や区分管理、保管設備機器の管理や校正、衛生管理などが手順書に記載され、かつ適切に実施されているかどうかを検査する。以下に内容を示す。

- ・原材料及び製品の管理と保管に係る手順書・記録書の作成状況
- ・受け入れ管理、区分保管管理および出納管理の活動状況
- ・表示の管理の活動状況
- ・不合格品管理の活動状況
- ・施設及び設備の適格性確認の管理状況
- ・原材料及び製品の管理と保管に係る施設・機器管理の活動状況（校正、衛生管理、環境管理）

### 4. 包装・表示システム

本システムでは、PET 薬剤の表示（ラベル）に関する実施状況を確認する。以下に内容を示す。

- ・包装・表示に係る手順書・記録書の作成状況
- ・表示材料管理の活動状況
- ・包装・表示に係る工程管理の活動状況

### 5. 試験検査システム

本システムでは、製造された PET 薬剤やその原材料および資材の試験検査に係る事項を調査する。検体採取、試験検査の施設設備の管理状況や適格性評価、標準品の管理状況、安定性試験、バリレーションや校正の実施状況を検査する。以下に内容を示す。

- ・試験検査に係る手順書・記録書の作成状況
- ・検体採取の活動状況
- ・試験検査設備・装置の適格性評価・校正並びに試験検査方法の適格性評価の活動状況
- ・試験検査に係る設備・機器管理の活動状況
- ・試験検査に係る設備・機器校正の活動状況
- ・試薬・試液・標準品・試験用水管理の活動状況
- ・試験検査結果判定・逸脱管理の活動状況

- ・合格ラベル・情報管理の活動状況
- ・参考品管理状況
- ・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
- ・安定性試験の実施状況
- ・分析法バリデーションの実施状況
- ・委託試験管理の活動状況
- ・試験室環境管理の活動状況
- ・無菌試験管理の活動状況

## 6. 製造システム

本システムではPET 薬剤の製造管理について調査する。以下に内容を示す。

- ・製造管理に係る手順書類の作成状況
- ・製造指図書・記録書の管理（発行、記録の作成および保管）の活動状況
- ・異物混入・汚染・混同防止の活動状況
- ・製造に係る設備・機器管理の活動状況（校正等含む）
- ・ゾーニングの設計および遵守状況
- ・職員の作業着管理の活動状況
- ・設備・機器および職員の衛生管理の活動状況
- ・施設の環境管理の活動状況
- ・微生物学的モニタリングの活動状況
- ・製造に係るバリデーション/ベリフィケーションの活動状況
- ・製造設備・施設に係る適格性評価の活動状況
- ・培地充填試験の活動状況
- ・製造施設・設備清浄化の活動状況
- ・浮遊塵埃管理の活動状況
- ・製造設備・容器・包装資材・医薬品の滅菌管理の活動状況
- ・製造に係る消毒剤等の管理の活動状況

### (別紙3) 学会製造基準監査の適合・不適合の考え方

#### 学会製造基準監査の適合・不適合の考え方

学会監査は学会製造基準に対する施設の製造体制の適合性を調査することを目的としており、施設の製造体制全体を対象に実施するが、限られた時間の中で調査を行う必要があるため、より重要な項目にターゲットを絞る必要がある。2011年10月に施行された学会製造基準の序文である「背景」には、製造基準の設置の目的として、「PET 薬剤製造施設における品質保証体制の構築の促進」が掲げられている。そこで本学会監査では学会製造基準の適否を判断する重要な項目として、(1) 日常の製造業務において一定の品質の PET 薬剤を安定して供給していることを示す記録、と同時に、(2) (1) が常に行われることを示す品質保証体制（間違いが起こらない仕組み）に関する記録、を設定した。(1) に示した「一定の品質の PET 薬剤」とは、原材料・資材の適切な使用や製造プロセスの記録、および PET 薬剤の品質試験の適合により、予定通り製造された PET 薬剤のことをいう。(1)、(2) で調査する内容は以下のものを含む。

- (1) 一定の品質の PET 薬剤を安定して供給していることを示す記録（活動状況）  
製造に係る記録（自家調製品、製品、試験検査の標準液等の製造記録）、試験検査の記録等
  
- (2) 品質保証体制（間違いが起こらない仕組み）に関する活動状況を示す記録  
原材料の受入試験記録や出納管理記録、清掃と環境モニタリングの記録、試験検査機器が適切に機能していることを裏付ける記録、徹底された指図の記録、作業者の認定等

特にそれぞれの書類の中で、実施の記録を重視し、学会基準に準拠して製造を実施し製造体制を構築しているかどうかの適否を判断することとした。これらの記録の欠失や重大な不備は不適合判定とする。