

別紙(4) PIC/S GMP ガイドライン アネックス3

| 原文  | 和訳  |
|---|---|
| MANUFACTURE OF RADIOPHARMACEUTICALS   | 放射性医薬品の製造   |
| PRINCIPLE   | 原則  |
| The manufacture of radiopharmaceuticals should be undertaken in accordance with the principles of Good Manufacturing Practice for Medicinal Products Part I and II. This annex specifically addresses some of the practices, which may be specific for radiopharmaceuticals.  | 放射性医薬品の生産は、医薬品GMPパートI及びII(Good Manufacturing Practice for Medicinal Products Part I and II)の原則に従って行うこと。本文書は、放射性医薬品に特有の一部の実務を対象とする。<br>オーソライズドパーソン: 必要な科学的・技術的基礎知識及び経験を有していると当局が認めた者 |
| Note i .Preparation of radiopharmaceuticals in radiopharmacies(hospitals or certain pharmacies),using Generators and Kits with a marketing authorisation or a national licence,is not covered by this guideline,unless covered by national requirement.   | 放射性薬局(病院や特定の薬局)における、販売承認や国の認可を受けたジェネレータやキットを使用した放射性医薬品の調製は、国の要件に含まれていない限り、本ガイドラインの対象としない。   |
| Note ii .According to radiation protection regulations it should be ensured that any medical exposure is under the clinical responsibility of a practitioner. In diagnostic and therapeutic nuclear medicine practices a medical physics expert should be available.  | 放射線防護規則に従い、全ての医療上の放射線への暴露は、確実に医師の臨床的責任のもとで行わなければならない。診断及び治療のための核医学診療では、医用物理学の専門家が対処できるようにしなければならない。   |
| Note iii .This annex is also applicable to radiopharmaceuticals used in clinical trials.  | 本文書は、臨床試験で使用する放射性医薬品にも適用される。  |
| Note iv .Transport of radiopharmaceuticals is regulated by the International Atomic Energy Association (IAEA) and radiation protection requirements.  | 放射性医薬品の輸送は、国際原子力機関(IAEA)及び放射線保護要件により規制される。  |
| Note v . It is recognised that there are acceptable methods, other than those described in this annex, which are capable of achieving the principles of Quality Assurance. Other methods should be validated and provide a level of Quality Assurance at least equivalent to those set out in this annex.   | 本文書に記載されている方法以外に、品質保証の原則を達成することができる、許容可能な方法がある。それらは、バリデーションが実施され、本文書で設定されているものと同様以上のレベルの品質保証をもたらすものではない。  |
| INTRODUCTION  | 序文  |
| 1.The manufacturing and handling of radiopharmaceuticals is potentially hazardous. The level of risk depends in particular upon the types of radiation, the energy of radiation and the half-lives of radioactive isotopes. Particular attention must be paid to the prevention of cross-contamination, to the retention of radionuclide contaminants, and to waste disposal.         | 1.放射性医薬品の生産及び取り扱いには潜在的に危険性を含んでいる。リスクのレベルは、具体的には、放射線のタイプ、放射線のエネルギー、放射性同位体の半減期によって異なる。交叉汚染の予防、放射性核種汚染物の保管、廃棄物処理には特に注意を払う必要がある。  |
| 2.Due to short shelf-life of their radionuclides, some radiopharmaceuticals may be released before completion of all quality control tests. In this case, the exact and detailed description of the whole release procedure including the responsibilities of the involved personnel and the continuous assessment of the effectiveness of the quality assurance system is essential. | 2.放射性核種の有効期間は短いため、一部の放射性医薬品は、全ての品質管理試験が終了する前に出荷判定できる。この場合、関係者の責任を含めた全体の出荷判定手順の正確かつ詳細な記述と、品質保証システムの有効性の継続的な評価が不可欠である。  |

| <p>3. This guideline is applicable to manufacturing procedures employed by industrial manufacturers, Nuclear Centres/Institutes and PET Centres for the production and quality control of the following types of products:</p>   | <p>3. 本ガイドラインは、工業的製造業者、原子力センター／施設及びPETセンターが以下の形態の製品の製造及び品質管理に用いる生産手順に適用される。</p>  |  |   |                      |                         |  |                          |            |   |                        |  |            |                         |                         |            |  |      |            |                                |                    |          |                           |        |  |  |             |          |  |
|--|--|--|---|----------------------|-------------------------|--|--------------------------|------------|---|------------------------|--|------------|-------------------------|-------------------------|------------|--|------|------------|--------------------------------|--------------------|----------|---------------------------|--------|--|--|-------------|----------|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiopharmaceuticals</li> <li>• Positron Emitting (PET) Radiopharmaceuticals</li> <li>• Radioactive Precursors for radiopharmaceutical production</li> <li>• Radionuclide Generators</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 放射性医薬品</li> <li>• 陽電子放出 (PET) 放射性医薬品</li> <li>• 放射性医薬品製造の放射性前駆体</li> <li>• 放射性核種ジェネレータ</li> </ul> |  |   |                      |                         |  |                          |            |   |                        |  |            |                         |                         |            |  |      |            |                                |                    |          |                           |        |  |  |             |          |  |
| <table border="1" data-bbox="188 546 644 707"> <thead> <tr> <th>Type of manufacture</th> <th>Non-GMP*</th> <th>GMP part II &amp; (increasing) including relevant annexes</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Radiopharmaceuticals</td> <td>Radioisotope Production</td> <td>Chemical synthesis, Purification, Processing, Aseptic or final sterilization</td> </tr> <tr> <td>PET Radiopharmaceuticals</td> <td>Production</td> <td>synthesis, steps, formulation and sterilization</td> </tr> <tr> <td>Radioactive Precursors</td> <td></td> <td>Processing</td> </tr> <tr> <td>Radionuclide Generators</td> <td>Radioisotope Production</td> <td>Processing</td> </tr> </tbody> </table> | Type of manufacture  | Non-GMP*   | GMP part II & (increasing) including relevant annexes | Radiopharmaceuticals | Radioisotope Production | Chemical synthesis, Purification, Processing, Aseptic or final sterilization | PET Radiopharmaceuticals | Production | synthesis, steps, formulation and sterilization | Radioactive Precursors |  | Processing | Radionuclide Generators | Radioisotope Production | Processing | <table border="1" data-bbox="959 562 1385 712"> <thead> <tr> <th>製造工程</th> <th>GMP part I</th> <th>GMP part II &amp; T 該当する Annex を含む</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>放射性医薬品の PET 放射性医薬品</td> <td>放射性核種の製造</td> <td>放射性核種の製造、化学合成、精製、加工、試験、包装</td> </tr> <tr> <td>放射性前駆体</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>放射性核種ジェネレータ</td> <td>放射性核種の製造</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> | 製造工程 | GMP part I | GMP part II & T 該当する Annex を含む | 放射性医薬品の PET 放射性医薬品 | 放射性核種の製造 | 放射性核種の製造、化学合成、精製、加工、試験、包装 | 放射性前駆体 |  |  | 放射性核種ジェネレータ | 放射性核種の製造 |  |
| Type of manufacture  | Non-GMP*   | GMP part II & (increasing) including relevant annexes                        |   |                      |                         |  |                          |            |   |                        |  |            |                         |                         |            |  |      |            |                                |                    |          |                           |        |  |  |             |          |  |
| Radiopharmaceuticals   | Radioisotope Production  | Chemical synthesis, Purification, Processing, Aseptic or final sterilization |   |                      |                         |  |                          |            |   |                        |  |            |                         |                         |            |  |      |            |                                |                    |          |                           |        |  |  |             |          |  |
| PET Radiopharmaceuticals   | Production   | synthesis, steps, formulation and sterilization                              |   |                      |                         |  |                          |            |   |                        |  |            |                         |                         |            |  |      |            |                                |                    |          |                           |        |  |  |             |          |  |
| Radioactive Precursors   |  | Processing   |   |                      |                         |  |                          |            |   |                        |  |            |                         |                         |            |  |      |            |                                |                    |          |                           |        |  |  |             |          |  |
| Radionuclide Generators  | Radioisotope Production  | Processing   |   |                      |                         |  |                          |            |   |                        |  |            |                         |                         |            |  |      |            |                                |                    |          |                           |        |  |  |             |          |  |
| 製造工程   | GMP part I   | GMP part II & T 該当する Annex を含む   |   |                      |                         |  |                          |            |   |                        |  |            |                         |                         |            |  |      |            |                                |                    |          |                           |        |  |  |             |          |  |
| 放射性医薬品の PET 放射性医薬品   | 放射性核種の製造   | 放射性核種の製造、化学合成、精製、加工、試験、包装  |   |                      |                         |  |                          |            |   |                        |  |            |                         |                         |            |  |      |            |                                |                    |          |                           |        |  |  |             |          |  |
| 放射性前駆体   |  |  |   |                      |                         |  |                          |            |   |                        |  |            |                         |                         |            |  |      |            |                                |                    |          |                           |        |  |  |             |          |  |
| 放射性核種ジェネレータ  | 放射性核種の製造   |  |   |                      |                         |  |                          |            |   |                        |  |            |                         |                         |            |  |      |            |                                |                    |          |                           |        |  |  |             |          |  |
| <p>* Target and transfer system from cyclotron to synthesis rig may be considered as the first step of active substance manufacture</p>  | <p>* サイクロトロンから合成設備までの目標及び輸送システムは、有効成分生産の第一段階と考えることができる。</p>  |  |   |                      |                         |  |                          |            |   |                        |  |            |                         |                         |            |  |      |            |                                |                    |          |                           |        |  |  |             |          |  |
| <p>4. The manufacturer of the final radiopharmaceutical should describe and justify the steps for manufacture of the active substance and the final medicinal product and which GMP (part I or II) applies for the specific process / manufacturing steps.</p>   | <p>4. 最終放射性医薬品の製造業者は、有効成分と最終製剤の生産段階、及びそれぞれの工程／生産段階にどのGMP (パートI又はII) が適用されるかについて記述してそれらの工程の妥当性を示さなければならない。</p>                              |  |   |                      |                         |  |                          |            |   |                        |  |            |                         |                         |            |  |      |            |                                |                    |          |                           |        |  |  |             |          |  |
| <p>5. Preparation of radiopharmaceuticals involves adherence to regulations on radiation protection.</p>   | <p>5. 放射性医薬品の調製では、放射線防護に関する規制の遵守が必要である。</p>  |  |   |                      |                         |  |                          |            |   |                        |  |            |                         |                         |            |  |      |            |                                |                    |          |                           |        |  |  |             |          |  |
| <p>6. Radiopharmaceuticals to be administered parenterally should comply with sterility requirements for parenterals and, where relevant, aseptic working conditions for the manufacture of sterile medicinal products, which are covered in PIC/S GMP Guide, Annex 1.</p>   | <p>6. 非経口的に投与される放射性医薬品は、非経口製剤の無菌性要件及び該当する場合は無菌製剤生産のための無菌操作条件を遵守しなければならない。これらはPIC/S GMPガイドライン、Annex1の対象である。</p>                             |  |   |                      |                         |  |                          |            |   |                        |  |            |                         |                         |            |  |      |            |                                |                    |          |                           |        |  |  |             |          |  |
| <p>7. Specifications and quality control testing procedures for the most commonly used radiopharmaceuticals are specified in the European (or other relevant) Pharmacopoeia or in the marketing authorisation.</p>   | <p>7. 最も汎用される放射性医薬品の規格及び品質管理試験手順は、欧州 (又はその他の適用される) 薬局方又は販売許可に規定される。</p>  |  |   |                      |                         |  |                          |            |   |                        |  |            |                         |                         |            |  |      |            |                                |                    |          |                           |        |  |  |             |          |  |
| <p>Clinical Trials</p>   | <p>臨床試験</p>  |  |   |                      |                         |  |                          |            |   |                        |  |            |                         |                         |            |  |      |            |                                |                    |          |                           |        |  |  |             |          |  |
| <p>8. Radiopharmaceuticals intended for use in clinical trials as investigational medicinal products should in addition be produced in accordance with the principles in PIC/S GMP Guide, Annex 13.</p>  | <p>8. 臨床試験で治験薬として使用予定の放射性医薬品は、更に、PIC/S GMPガイドライン、Annex13の原則に従って製造しなければならない。</p>  |  |   |                      |                         |  |                          |            |   |                        |  |            |                         |                         |            |  |      |            |                                |                    |          |                           |        |  |  |             |          |  |
| <p>QUALITY ASSURANCE</p>   | <p>品質保証</p>  |  |   |                      |                         |  |                          |            |   |                        |  |            |                         |                         |            |  |      |            |                                |                    |          |                           |        |  |  |             |          |  |
| <p>9. Quality assurance is of even greater importance in the manufacture of radiopharmaceuticals because of their particular characteristics, low volumes and in some circumstances the need to administer the product before testing is complete.</p>   | <p>9. 放射性医薬品には特有の性質があり、少量生産で、場合によっては試験が完了する前に製品を投与する必要があるため、放射性医薬品の生産においては品質保証がよりいっそう重要である。</p>  |  |   |                      |                         |  |                          |            |   |                        |  |            |                         |                         |            |  |      |            |                                |                    |          |                           |        |  |  |             |          |  |

|  |   |
|--|---|
| <p>10. As with all pharmaceuticals, the products must be well protected against contamination and cross-contamination. However, the environment and the operators must also be protected against radiation. This means that the role of an effective quality assurance system is of the utmost importance.</p>   | <p>10 全ての医薬品と同じく、製品は汚染及び交叉汚染から十分に保護しなければならない。又、環境と作業員も放射線から防護しなければならない。つまり、有効な品質保証システムの果たす役割が最も重要である。</p>   |
| <p>11. It is important that the data generated by the monitoring of premises and processes are rigorously recorded and evaluated as part of the release process.</p>   | <p>11. 設備及び工程のモニタリングにより作成されたデータを、出荷判定過程の一部として厳密に記録し評価することは重要である。</p>  |
| <p>12. The principles of qualification and validation should be applied to the manufacturing of radiopharmaceuticals and a risk management approach should be used to determine the extent of qualification/validation, focusing on a combination of Good Manufacturing Practice and Radiation Protection.</p>   | <p>12 放射性医薬品の生産には適格性評価及びバリデーションの原則を適用しなければならない。又、リスクマネジメントを、GMP及び放射線防護の組み合わせに焦点を当て、適格性評価／バリデーションの範囲の決定に用いなければならない。</p>  |
| <p>PERSONNEL</p>   | <p>人員</p>   |
| <p>13. All manufacturing operations should be carried out under the responsibility of personnel with additional competence in radiation protection. Personnel involved in production, analytical control and release of radiopharmaceuticals should be appropriately trained in radiopharmaceutical specific aspects of the quality management system. The Authorised Person should have the overall responsibility for release of the products.</p> | <p>13. 製造作業は全て、放射線防護の技能を追加として持っている従業員の下で行わなければならない。放射性医薬品の製造、分析管理、出荷可否判定に従事する従業員は、放射性医薬品の品質マネジメント体制に特有な点について適切な教育訓練を受けなければならない。オーソライズドパーソンが、製品の出荷に関して全般的な責任を負わなければならない。</p> |
| <p>14. All personnel (including those concerned with cleaning and maintenance) employed in areas where radioactive products are manufactured should receive additional training adapted to this class of products..</p>  | <p>14. 放射性製品を生産する区域で働く全ての従業員(清掃及び設備保全に関与する従業員を含む)は、このクラスの製品に適応した追加の教育訓練を受けなければならない。</p>   |
| <p>15. Where production facilities are shared with research institutions, the research personnel must be adequately trained in GMP regulations and the QA function must review and approve the research activities to ensure that they do not pose any hazard to the manufacturing of radiopharmaceuticals.</p>  | <p>15. 製造設備を研究施設と共有している場合、研究に携わる者は、GMP規制において適切な教育訓練を受ける必要がある。またQA部門は、研究活動を照査して承認し、研究活動が放射性医薬品の生産に何らかの危害をおよぼさないことを保証しなければならない。</p>   |
| <p>PREMISES AND EQUIPMENT</p>  | <p>建物及び設備</p>   |
| <p>General</p>   | <p>全般事項</p>   |
| <p>16. Radioactive products should be manufactured in controlled (environmental and radioactive) areas. All manufacturing steps should take place in self-contained facilities dedicated to radiopharmaceuticals</p>   | <p>16. 放射性製品は、管理された(環境的及び放射能について)区域で生産すること。全ての生産段階は、放射性医薬品専用の封じ込めされた設備で行うこと。</p>  |

|  |  |
|--|--|
| <p>17. Measures should be established and implemented to prevent crosscontamination from personnel, materials, radionuclides etc. Closed or contained equipment should be used whenever appropriate. Where open equipment is used, or equipment is opened, precautions should be taken to minimize the risk of contamination. The risk assessment should demonstrate that the environmental cleanliness level proposed is suitable for the type of product being manufactured.</p> | <p>17. 従業員、原材料、放射性核種などからの交叉汚染を予防する対策を立て、実施しなければならない。必要な場合には常に、閉鎖系装置又は封じ込め装置を用いなければならない。開放系装置を使用する場合、又は装置が開放されている場合は、汚染のおそれを最小限にするための予防措置を講じなければならない。リスク評価を行い、提案された環境清浄度レベルが、生産されている製品形態に適していることを実証しなければならない。</p> |
| <p>18. Access to the manufacturing areas should be via a gowning area and should be restricted to authorised personnel.</p>  | <p>18. 生産区域への出入りは、更衣区域を通過して行い、許可された従業員に限定しなければならない。</p>  |
| <p>19. Workstations and their environment should be monitored with respect to radioactivity, particulate and microbiological quality as established during performance qualification (PQ).</p>   | <p>19. 作業場所及びそれらの環境は、放射能、微粒子及び微生物の質に関して、性能適格性評価(PQ)で確立された内容にしたがってモニタリングしなければならない。</p>  |
| <p>20. Preventive maintenance, calibration and qualification programmes should be operated to ensure that all facilities and equipment used in the manufacture of radiopharmaceutical are suitable and qualified. These activities should be carried out by competent personnel and records and logs should be maintained.</p>   | <p>20. 予防保全、校正、適格性評価プログラムを行い、放射性医薬品の生産に使用される全ての設備及び装置が適切であり適格とされていることを保証しなければならない。これらは、有能な従業員が行い、記録及び日誌を保管しなければならない。</p>   |
| <p>21. Precautions should be taken to avoid radioactive contamination within the facility. Appropriate controls should be in place to detect any radioactive contamination, either directly through the use of radiation detectors or indirectly through a swabbing routine.</p>   | <p>21. 設備内の放射能汚染を避けるために予防措置を講じること。放射線検出器を使用して直接的に、又は定期的な拭き取り検査により間接的に、あらゆる放射能汚染を検出するために適切な管理を行わなければならない。</p>   |
| <p>22. Equipment should be constructed so that surfaces that come into contact with the product are not reactive, additive or absorptive so as to alter the quality of the radiopharmaceutical.</p>  | <p>22. 放射性医薬品の品質が変質することのないように、製品と接触する表面が反応性・付加(溶出)性・吸収性を示さないよう、装置を制作しなければならない。</p>   |
| <p>23. Re-circulation of air extracted from area where radioactive products are handled should be avoided unless justified. Air outlets should be designed to minimize environmental contamination by radioactive particles and gases and appropriate measures should be taken to protect the controlled areas from particulate and microbial contamination.</p>   | <p>23. 妥当性が示されない限り、放射性製品を取り扱う区域から排出された空気の再循環を避けなければならない。空気放出口は、放射性粒子及びガスによる環境汚染を最小限にするよう設計しなければならない。また、管理された区域を、微粒子及び微生物汚染から保護する適切な対策を講じなければならない。</p>  |
| <p>24. In order to contain radioactive particles, it may be necessary for the air pressure to be lower where products are exposed, compared with the surrounding areas. However, it is still necessary to protect the product from environmental contamination. This may be achieved by, for example, using barrier technology or airlocks, acting as pressure sinks.</p>  | <p>24. 放射性粒子を封じ込めるため、製品が曝露されている区域の空気圧を、周辺区域よりも低くする必要がある場合がある。しかし、製品を環境汚染から保護することも必要である。これは例えば、気圧の壁として機能するバリア技術やエアロックを使用すれば可能であろう。</p>  |
| <p>Sterile Production</p>  | <p>無菌製造</p>  |

|  |  |
|--|--|
| <p>25. Sterile radiopharmaceuticals may be divided into those, which are manufactured aseptically, and those, which are terminally sterilised. The facility should maintain the appropriate level of environmental cleanliness for the type of operation being performed. For manufacture of sterile products the working zone where products or containers may be exposed to the environment, the cleanliness requirements should comply with the requirements described in the PIC/S GMP Guide, Annex 1.</p> | <p>25. 無菌放射性医薬品は、無菌的に生産されるものと、最終的に滅菌されるものに分類することができる。設備は、行う作業形態に応じた適切なレベルの環境清浄度を維持しなければならない。無菌製品の生産においては、製品や容器が環境に曝露される作業区域では、清浄度要件が、PIC/S GMPガイドライン、Annex1に記載されている要件に適合していなければならない。</p> |
| <p>26. For manufacture of radiopharmaceuticals a risk assessment may be applied to determine the appropriate pressure differences, air flow direction and air quality.</p>   | <p>26. 放射性医薬品の生産に関しては、適切な差圧、気流の方向、空気の質を決定するために、リスク評価を適用できる。</p>  |
| <p>27. In case of use of closed and automated systems (chemical synthesis, purification, on-line sterile filtration) a grade C environment (usually "Hot-cell") will be suitable. Hot-cells should meet a high degree of air cleanliness, with filtered feed air, when closed. Aseptic activities must be carried out in a grade A area.</p>   | <p>27. 閉鎖系及び自動化システム(化学合成、精製、オンライン無菌ろ過)を使用する場合は、グレードCの環境(通常「ホットセル」)が適している。閉鎖系の場合、ホットセルは、供給空気をろ過し、高い空気清浄度を満たすこと。無菌的な作業は、グレードAの区域で行わなければならない。</p>   |
| <p>28. Prior to the start of manufacturing, assembly of sterilised equipment and consumables (tubing, sterilised filters and sterile closed and sealed vials to a sealed fluid path) must be performed under aseptic conditions</p>  | <p>28. 生産開始前に、無菌条件下で、滅菌された装置及び消耗品(チューブ、滅菌フィルター、滅菌された打栓、巻締めされたバイアル、密封された流体管路)の組み立てを行う必要がある。</p>   |
| <p>DOCUMENTATION</p>   | <p>文書化</p>   |
| <p>29. All documents related to the manufacture of radiopharmaceuticals should be prepared, reviewed, approved and distributed according to written procedures.</p>  | <p>29. 放射性医薬品の生産に係る全ての文書は、文書化された手順に従い、作成し、照査し、承認し、配布しなければならない。</p>   |
| <p>30. Specifications should be established and documented for raw materials, labelling and packaging materials, critical intermediates and the finished radiopharmaceutical. Specifications should also be in place for any other critical items used in the manufacturing process, such as process aids, gaskets, sterile filtering kits, that could critically impact on quality.</p>   | <p>30. 原料、表示材料及び包装材料、重要中間体、及び最終放射性医薬品に係る規格を設定し、文書化すること。また、助剤、ガスケット、無菌ろ過キットなどの生産工程に使用されるその他の重要な資材で品質に重大な影響を及ぼす恐れがある場合には、当該資材について規格が適切になければならない。</p>                                       |
| <p>31. Acceptance criteria should be established for the radiopharmaceutical including criteria for release and shelf life specifications (examples: chemical identity of the isotope, radioactive concentration, purity, and specific activity).</p>  | <p>31. 出荷基準及び有効期間の規格などの放射性医薬品に関する判定基準を規定しなければならない。(例: 同位体の化学的確認試験、放射活性濃度、純度、比放射活性)</p>   |
| <p>32. Records of major equipment use, cleaning, sanitisation or sterilisation and maintenance should show the product name and batch number, where appropriate, in addition to the date and time and signature for the persons involved in these activities.</p>  | <p>32. 主要な装置の使用、清掃、消毒・滅菌及び保守に係る記録には、日付、時間、これらの活動を行った担当者の署名に加えて、該当する場合、製品名及びロット番号を記載しなければならない。</p>  |
| <p>33. Records should be retained for at least 3 years unless another timeframe is specified in national requirements.</p>   | <p>33. 別の期間が国の要件で規定されていない限り、記録は3年以上保管しなければならない。</p>  |
| <p>PRODUCTION</p>  | <p>製造</p>  |

|   |  |
|---|--|
| <p>34. Production of different radioactive products in the same working area (i.e. hotcell, LAF unit), at the same time should be avoided in order to minimise the risk of cross-contamination or mix-up.</p>   | <p>34. 同じ作業区域(ホットセル、LAFユニットなど)での異なる放射性製品を同時に製造することは、交叉汚染や混同のリスクを最小限にするため避けなければならない。</p>  |
| <p>35. Special attention should be paid to validation including validation of computerised systems which should be carried out in accordance in compliance PIC/S GMP Guide, Annex 11. New manufacturing processes should be validated prospectively.</p>  | <p>35. PIC/S GMPガイドライン、Annex11を遵守して行うべきコンピュータ化システムのバリデーションを含めて、バリデーションには特別な注意を払わなければならない。新しい生産工程は、予測的バリデーションを実施しなければならない。</p>  |
| <p>36. The critical parameters should normally be identified before or during validation and the ranges necessary for reproducible operation should be defined.</p>   | <p>36. 通常、バリデーション前又はバリデーション時に重要なパラメータを特定し、再現性のある作業に必要な範囲を規定すること。</p>   |
| <p>37. Integrity testing of the membrane filter should be performed for aseptically filled products, taking into account the need for radiation protection and maintenance of filter sterility.</p>   | <p>37. 無菌的に充てんされる製品については、放射線防護及びフィルターの無菌性の保持の必要性を考慮して、メンブレンフィルターの完全性試験を行わなければならない。</p>   |
| <p>38. Due to radiation exposure it is accepted that most of the labelling of the direct container, is done prior to manufacturing. Sterile empty closed vials may be labelled with partial information prior to filling providing that this procedure does not compromise sterility or prevent visual control of the filled vial.</p>  | <p>38. 放射線被曝があるため、直接容器のラベリングの大半を生産前に行うことが許容されている。充てん後のバイアルの無菌性が低下したり、目視管理を妨げたりしない場合は、充填前の空の無菌閉鎖バイアルに、部分的な情報を表示できる。</p>   |
| <p>QUALITY CONTROL</p>  | <p>品質管理</p>  |
| <p>39. Some radiopharmaceuticals may have to be distributed and used on the basis of an assessment of batch documentation and before all chemical and microbiology tests have been completed.</p>   | <p>39. 一部の放射性医薬品は、全ての化学的・微生物学的試験が完了する前に、ロット文書の評価に基づいて、流通及び使用しなければならないことがある。</p>  |
| <p>Radiopharmaceutical product release may be carried out in two or more stages, before and after full analytical testing:</p>  | <p>放射性医薬品の出荷可否判定は、全ての分析試験の前と後で、以下の2つ以上の段階により行うことができる。</p>  |
| <p>a) Assessment by a designated person of batch processing records, which should cover production conditions and analytical testing performed thus far, before allowing transportation of the radiopharmaceutical under quarantine status to the clinical department.</p>  | <p>a) 隔離保管状態で臨床部門へ放射性医薬品を輸送する前の、指定された者によるバッチ製造記録の評価。バッチ製造記録は、製造条件及びこの時点までに行われた分析試験について記載しなければならない。</p>   |
| <p>b) Assessment of the final analytical data, ensuring all deviations from normal procedures are documented, justified and appropriately released prior to documented certification by the Authorised Person. Where certain test results are not available before use of the product, the Authorised Person should conditionally certify the product before it is used and should finally certify the product after all the test results are obtained.</p> | <p>b) オーソライズドパーソンが文書で証明する前の、通常の手順からの逸脱が全て記載され、正当化され、適切に出荷可否判定されていることを保証する、最終分析データの評価。製品の使用前に特定の試験結果が入手できない場合、使用前にオーソライズドパーソンは条件付きで製品を保証し、全ての試験結果が得られてから製品を最終的に保証しなければならない。</p> |

|   |  |
|---|--|
| 40. Most radiopharmaceuticals are intended for use within a short time and the period of validity with regard to the radioactive shelf-life, must be clearly stated.  | 40. 大半の放射性医薬品は短期間に使用することを意図しており、放射能の有効期間に関する妥当な期間を明確に規定する必要がある。  |
| 41. Radiopharmaceuticals having radionuclides with long half-lives should be tested to show, that they meet all relevant acceptance criteria before release and certification by the Authorised Person.   | 41. 半減期の長い放射性核種を含む放射性医薬品は、オーソライズドパーソンによる出荷可否判定、及び証明書作成の前に、関連した全ての判定基準を満たすことを試験で示さなければならない。   |
| 42. Before testing is performed samples can be stored to allow sufficient radioactivity decay. All tests including the sterility test should be performed as soon as possible.  | 42. 試験実施前に、サンプルを保管して十分に放射能を減衰させることができる。無菌試験などの全ての試験は、できるだけ早く行わなければならない。  |
| 43. A written procedure detailing the assessment of production and analytical data, which should be considered before the batch is dispatched, should be established.   | 43. ロットを出荷する前に考慮すべき、製造及び分析データの評価の詳細を記した手順書を制定しなければならない。  |
| 44. Products that fail to meet acceptance criteria should be rejected. If the material is reprocessed, pre-established procedures should be followed and the finished product should meet acceptance criteria before release. Returned products may not be reprocessed and must be stored as radioactive waste.   | 44. 判定基準を満たさなかった製品は不合格としなければならない。この製品が再処理される場合は、事前に定めた手順に従い、出荷可否判定前に最終製品が判定基準を満たすようにしなければならない。返品された製品は再加工されないであろう、よって放射性廃棄物として保管しなければならない。 |
| 45. A procedure should also describe the measures to be taken by Authorised Person if unsatisfactory test results (Out-of-Specification) are obtained after dispatch and before expiry. Such events should be investigated to include the relevant corrective and preventative actions taken to prevent future events. This process must be documented. | 45. 手順に、配送後、有効期限前に試験結果が規格外となった場合オーソライズドパーソンがとるべき対応を記載しなければならない。このような場合、調査を行い、今後の問題の発生を予防するための是正措置及び予防措置を定めなければならない。この過程は文書化しなければならない。      |
| 46. Information should be given to the clinical responsible persons, if necessary. To facilitate this, a traceability system should be implemented for radiopharmaceuticals.  | 46. 必要に応じて、製品を使用した医療機関の責任者に情報を提供すること。これを促進するため、放射性医薬品にはトレーサビリティのシステムを実行しなければならない。  |
| 47. A system to verify the quality of starting materials should be in place. Supplier approval should include an evaluation that provides adequate assurance that the material consistently meets specifications. The starting materials, packaging materials and critical process aids should be purchased from approved suppliers.                    | 47. 出発原料の品質を確認するシステムを制定しなければならない。供給業者の承認を行う場合には、原料が継続的に規格に適合するということを適切に保証できるかという点について評価しなければならない。出発原料、包装材料、重要な助剤は、承認された供給業者から購入しなければならない。  |
| REFERENCE AND RETENTION SAMPLES   | 参考品及び保存品   |
| 48. For radiopharmaceuticals sufficient samples of each batch of bulk formulated product should be retained for at least six months after expiry of the finished medicinal product unless otherwise justified through risk management.  | 48. 放射性医薬品に関しては、リスク管理により正当化されていない限り、バルク製剤の各ロットにつき十分なサンプルを、最終製剤の使用期限後6か月以上保管しなければならない。  |
| 49. Samples of starting materials, other than solvents gases or water used in the manufacturing process should be retained for at least two years after the release of the product. That period may be shortened if the period of stability of the material as indicated in the relevant specification is shorter.                                      | 49. 生産工程で使用された溶媒、ガスや水以外の出発原料のサンプルは、製品出荷後2年以上保管しなければならない。関連した規格に示されている物質の安定期間が短い場合は、保管期間を短縮できる。   |

|  |  |
|--|--|
| 50. Other conditions may be defined by agreement with the competent authority, for the sampling and retaining of starting materials and products manufactured individually or in small quantities or when their storage could raise special problems.  | 50. 個別に生産された場合、少量生産された場合、又はこれらのサンプルの保管により特別な問題が生じる場合は、出発原料及び製品の検体採取及び保管について、所管当局との合意により、別の条件を定めることができる。      |
| DISTRIBUTION   | 流通   |
| 51. Distribution of the finished product under controlled conditions, before all appropriate test results are available, is acceptable for radiopharmaceuticals, providing the product is not administered by the receiving institute until satisfactory test results has been received and assessed by a designated person. | 51. 満足する試験結果が受理され、指定された者が評価するまで、製品を受け入れた施設が製品を投与しない場合は、全ての適切な試験結果が得られる前に、管理された条件下で放射性医薬品の最終製品の配送を行うことが許容される。 |
| GLOSSARY   | 用語   |
| Preparation: handling and radiolabelling of kits with radionuclide eluted from generators or radioactive precursors within a hospital. Kits, generators and precursors should have a marketing authorisation or a national licence.  | 調製: 病院内のジェネレータや放射性前駆体から溶出した放射性核種を使用した、キットの取り扱い及び放射標識。キット、ジェネレータ及び前駆体は、販売許可又は国の許可を受けたものであること。                 |
| Manufacturing: production, quality control and release and delivery of radiopharmaceuticals from the active substance and starting materials.  | 生産: 有効成分及び出発原料からの放射性医薬品の製造、品質管理、出荷及び流通   |
| Hot-cells: shielded workstations for manufacture and handling of radioactive materials. Hot-cells are not necessarily designed as an isolator.   | ホットセル: 放射性物質の生産及び取り扱いのための遮蔽されたワークステーション。ホットセルは必ずしもアイソレーターとして設計されているわけではない。                                   |
| Authorised person: Person recognised by the authority as having the necessary basics scientific and technical background and experience.   | オーソライズドパーソン: 必要な科学的・技術的基礎知識及び経験を有していると当局が認めた者  |