総 説

GMP 指向型 PET 薬剤製造施設[†]

鈴木和年

独立行政法人放射線医学総合研究所画像医学部
319-1195 千葉県稲毛区穴川 4-9-1

Key Words : GMP, PET, PET facility, intelligent production system, clean facility

1. はじめに

サイクロトロンなどの加速器を用いて製造された短寿命アイソトープ (RI) を核医学診断などに利用する試みは、30年以上にわたり英国のハマスミス病院をはじめとする多くの施設で行われてきた。国内でも、1974年には放射線医学総合研究所 (放医研) に設置された医用サイクロトロンが稼働を開始し、同時に¹³N, ¹⁸F, ¹²³Iなどの製造が開始された。その後、いわゆる超短半減期核種¹¹C (半減期20分), ¹³N (10分), ¹⁵O (2分), ¹⁸F (110分)などのポジトロン (陽電子) 放出核種 (PET核種) の製造を主目的とした小型サイクロトロンが開発され、国内だけでも40施設程度に設置されるに至っている。これらの施設では、RIの製造だけでなく、これを種々の化合物に標識し、PET (ポジトロン断層撮影) カメラと組み合わせてガン、精神神経疾患、循環器疾患などの診断や脳機能研究などに利用している。1996年には¹⁵O 標識酸素ガスが、また、2002年には¹⁸F-2-デオキシ-2-フルオロ-D-グルコース (FDG) が健康保険適用になり、今後ますますこのような施設の数が増加する傾向にある。

一般の医薬品の場合、その安全性と有効性を保証するため、1969年に WHO (世界保健機構) が医薬品の製造管理および品質管理の基準である GMP (Good Manufacturing Practice) の採用を各国に勧告し、わが国でも1976年より行政指導として医薬品 GMP が実施され、1980年に薬事法の改正により省令化され、1993年の薬事法改正で医薬品製造業者の許可要件とされ、翌年より実施されて今に至っている。

一方、PET 薬剤の製造は非密封 RI 取扱い施設としての視点を非常に重視した小規模施設で行われてきたため、薬剤製造施設としては不十分な面もあった。また、PET 薬剤は、その半減期が極めて短く輸送が困難なため、ほとんどの場合、製造場所で医学利用も同時に行われてきた。これらの PET 薬剤は、厚生省が認可したいわゆる医薬品に相当せず、PET 施設も製品を外部に販売しているわけではないため医薬品製造業者には相当せず、GMP の直接的な規制対象とはなっていない。しかしながら、人体に投与する薬剤を製造することには変わりはないため、FDG の健康保険適用に際しては「関係学会の定める基準を参考として、十分安全な体制を整備した上で実施する」ことが求められている。日本核医学会は、「院内製造された FDG を用いて PET 検査を行うためのガイドライン」を公表している。米国の FDA でも PET 薬剤製造の特殊性に留意した GMP ガイドラインを整備すべく準備が進められている状況であ

[†]GMP-Oriented Facility for PET-Radiopharmaceuticals. Kazutoshi SUZUKI: Division of Medical Imaging, National Institute of Radiological Sciences, 4-9-1 Anagawa, Inage-ku, Chiba-shi 263-8555, Japan.

る。現時点では各 PET 施設の具体的な取り組みが始まったばかりであり、いくつかの具体的なモデルの提示が必要と思われる。そのような観点から、放医研の PET 薬剤製造施設を一つのモデルケースとして以下に紹介する。

2. PET 薬剤製造上の問題点

一般の市販医薬品は、GMP に準拠した施設・設備で、適切な製造管理体制の下、安全に製造されている。GMP は、①人為的な誤りを最小限にすること（混同、手違いの防止）、②医薬品に対する汚染および品質低下を防止すること（立地条件として汚染された環境にないこと）、③高い品質を保証するシステムの設計、により医薬品の有効性、安全性を図ることを目的としている。しかしながら、GMP を厳密に遵守するには、製造組織体制、作業場所の構造設備面、基準書類等の作成とその遵守、記録、衛生管理、作業者の教育訓練等に膨大な資金、人員、労力を必要とし、少人数で運営される PET 施設などに厳密に適用された場合、逆に製品の安全性を低下させる恐れがある。PET 薬剤製造の特殊要素を以下に列挙する。

(1) 数人程度で製造される場合が多い。

そのため、各施設の実情を考慮した独自の基準書や製品標準書、SOP (Standard Operating Procedure) などの文書類の整備が困難な場合が多い。また、原材料や製品の品質試験や GMP で要求する製造管理部門と品質管理部門の明確な分離も困難な場合が多い。

(2) 1 日に複数回製造されることが多い。

製造場所や装置内に残留放射能が存在している状態で反応容器やカラムなどの交換、乾燥、リーク試験などを行うため、作業者の放射線被ばくや負担が増大し、試薬類のクロスコンタミの危険性も増大する。また、記録類の作成回数も増大する。

(3) 半減期が数分から 2 時間程度である。

すべての作業を短時間で終了しなければならない。減衰分を見込んで余分に製造すれば作業

者の放射線被ばくや放射能漏れの危険性が増大する。

(4) 薬剤であると同時に非密封 RI である。

作業者は放射性物質から保護されねばならないが、薬剤の場合は反対に人由来の細菌等から守らねばならない。したがって、放射線障害の防止に関する法律と医薬品の製造に関する法律とでは、人と対象物との間の風向に関する規制がまったく逆になっている。PET 薬剤は、その両方の性質を同時にあわせ持っているため、特に、ホットセルの設計や配置に注意が必要となる。

(5) 同一施設内で製造から臨床利用までが行われる。

そのため、製造サイドだけでなく、臨床利用までを含めた効率的で安全な施設設計が必要となる。

(6) 施設の数が少なく、歴史も浅い。

そのため、この領域を支える技術、組織などが十分に確立していない。特に、教育訓練、製造場所の衛生管理などは今後の課題である。

3. GMP 指向型 PET 薬剤製造施設の一例 —放医研の場合

以上のような PET 薬剤製造上の特殊性をふまえ、放医研では以下に述べる GMP 指向型 (GMP を意識して設計されているが完全性を求めている) PET 薬剤製造施設を内包した画像診断・研究施設 (画像診断棟) を 2000 年 3 月に完成させた。PET 薬剤製造施設の設計に際し、①薬剤製造エリアのクリーン環境の確保とその維持、②薬剤の製造依頼受付、製造スケジュールの策定からサイクロトロン運転、PET 薬剤の製造、品質管理、分注作業、等の一元管理・制御、③製造・品質管理記録などの文書類作成作業の簡素化等に特に留意した。

3・1 施設全体の概要

画像診断棟は各階 1 000 m² 程度の地上 3 階 (一部 4 階) 建てで、既存のサイクロトロン棟

RI 製造エリア、ポジトロン棟、病院棟などと廊下を介して繋がっている。画像診断棟、サイクロトロン棟 RI 製造エリア、ポジトロン棟は放射線管理区域としては一体として運用され、人、RI の移動も自由に行える（図 1）。画像診断棟の 1 階は主にサイクロトロンやクリーンエリアを含む放射薬剤製造エリアとなっており、他に汚染検査室や非管理区域内に安全管理や施設管理用の室などが配置されている。特に、サイクロトロンは照射中に大量の中性子や γ 線を発生するため、その遮蔽用に周囲は 1.5 m 厚のコンクリート壁で囲まれている。2 階は PET や SPECT カメラを中心とした核医学診断エリアで、血液分析室や分注室等の放射線管理区域とリサーチナースが常駐する受付や患者待合室などの非管理区域が配置されている。3 階は MR 室、コーンビーム CT 室、データ解析室、仮眠室などの多目的エリアとなっている。2 階の分注室は 1 階と気送管を介して直接接続され、小分け分注も行われるが、利便性のために使用場所である PET 室と隣接して配置されているため、クリーンな環境を保持するのはかなり困難である。

3.2 放射薬剤製造エリア

図 2 にその概要を示す。ここでは簡単のため、PET 用放射薬剤の製造に直接関係する場所以外は省略して示してある。図に示すように、外部との出入り口は汚染検査室にある 1 か所のみで、電気機械室と非管理区域との間にある扉は非常用となっている。クリーンエリアへの出入り口は 2 か所のみで、一か所はエアシャワー室経由、他はクリーンなエアが吹き出す陽圧の前室 1 経由となっており、いずれも汚染空氣の混入を防ぐ構造となっている。

クリーンエリアは、基本的に外部に対し隙間のない構造となっていて、埃などの進入を防ぐことができるように注意が払われている。その表面材質は、埃が溜まりにくく、除染しやすい材質を用いた。すなわち、床表面はエポキシ樹脂

脂塗りまたはビニル床シート、壁はクリーンルーム用フィルム張り、天井は塩化ビニル樹脂エナメルを用いている。

クリーンエリア内の各部屋の換気回数は 1 時間あたり 20 回程度で、給・排気ともに強制で同程度の風量とし、外部に対しほとんど差圧を発生しないように設計されている。もちろん、サイクロトロン室やホットセルのように大量の非密封 RI の取扱い場所では十分な差圧が出せるように給・排気風量のバランスがとられている。

クリーンエリア内の風向きは基本的に天井から床方向に向かうダウンフローを実現するように考慮されている。そのため、各部屋にはその周囲に可能な限り多くの一体型作業台を配置し、その下部を排気可能なパンチングボード構造とした。また、その排気スペースはガスや真空などのユーティリティスペースや配線スペースとしても利用できるようになっている。

クリーンエリア内のクリーン度に関しては、ホットラボなどの作業室でクラス（1 ft³ あたりの 0.5 μ m 以上の粒子数）10 000（目標値 1 000）、ホットセル内でクラス 1 000（目標値 100）を目指して設計されている。

3.3 ホットセル構造

ホットセルは、大量の非密封 RI を取り扱うために不可欠なものであるが、同時に薬剤が直接製造される場所でもある。放医研では、図 2 に示すように合計 9 台のホットセルをコの字形に配置し、囲まれた小空間内部へはスライド式の自動開閉扉を介して出入りする構造となっている。小空間では、HEPA フィルタでろ過された空氣が天井から吹き出され、床面の排気口から排出される構造となっている。すべてのホットセルの扉はこの小空間に面しており、放射能や細菌による汚染とその拡大を防ぐための緩衝帯となっている。この小空間へはセル内の準備作業を行うときに短時間立ち入るだけで、作業者が常駐するホットラボからは扉により区切られているため汚染されにくい構造となってい

図1 放医研における短寿命 RI 関連施設

図2 PET 薬剤製造エリア

る。

ホットセルは、鉛5 cm 厚等量以上の遮蔽能力を有している。各セルには監視用の鉛ガラス窓が前面・後面に各1個ついている。図3に示すように、セル内部の天井と床面には直径10 mmφの穴が20 mm 間隔で空いたステンレス製のパンチングボードが取り付けられ、HEPA フィルタを通ったクリーンな空気が天井から均一に広がって床面から排気されるように工夫されている。排気は、ホットセル床面の2か所から行われる。セル後面の排気口が主で前面のバイアル瓶搬送口が補助的な排気口となっている。給気は通常、セル内の負圧による自然給気が行われ、常時30-50 mm 水柱の差圧が保たれている。

製造準備には、セルの扉を開ける必要があるが、その際の空気の流れが問題となる。すなわち、セル内部から空気が外部に流れ出るとは作業員が放射能汚染する危険性が生じる。反対に外部からセル内部に空気が流れ込むと細菌などによる汚染の危険性が増大する。ここでは、扉を開ける際には、セル後面の主排気口と自然給気

口が閉じ、前面の補助排気口と強制給気口が同時に開いてセル前面にエアカーテンができるようになっている。また、補助排気と強制給気の風量は基本的に同じになるように調整しており、セルの内と外で空気の出入りが最小となるように工夫されている。

ホットセルの下部および上部は、HPLC のポンプやUV 検出器、パーティクルカウンター、セル専用のPLC 等の設置場所や配管などのユーティリティスペースとして利用されている。

3・4 PET 薬剤製造システム

アイソトープの製造から標識合成、品質検査、小分け分注までを一体として取り扱うことのできるシステムで、サイクロトロン、自動合成装置、品質検査システム、分注システムおよびそれらを繋ぐ搬送システムより構成され、ネットワークを介して操作端末より制御される。サイクロトロンはクリーンエリアの外に設置され、分注システムは利便性のため2階のPET 検査室の隣に設置されている。サイクロトロンは日本製鋼所製 BC2010N 型で、p 20 MeV、d 10

図3 ホットセルの構造

MeV のネガティブイオン加速マシンである。照射ポートは2か所あり、同時照射も可能である。ターゲットボックスは各ポート同時に4台までセット可能である。

3・4・1 自動合成装置

$[^{18}\text{F}]\text{FDG}$, $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$, $[^{13}\text{N}]\text{NH}_3$, $[^{11}\text{C}]$ 標識薬剤など多数の装置が稼働しており、今までに15種類程度のPET用放射薬剤が十分な収量・品質で得られている。一方、種々の自動合成装置が市販されているが、温風ヒーターやエアシリンダなどのさまざまな空圧機器を利用していることが多く、動作時にセル内のクリーン度を低下させる恐れがある。このように、GMPを指向した施設内で薬剤を製造する場合、今までと違った注意や新たな部品類の開発も求められている。また、製造ごとに取り替える部品類はディスポーザブルなキット形式のものが望ま

しいがランニングコストに難点がある。

3・4・2 品質検査システム

図4に示すように、バーコードによる製品認識、重量測定、放射能測定、pH測定、radio-HPLCによる放射化学純度・原料混入量・比放射能測定を行うことができるようになっている。この機能をセル内で実現するために、HPLCや小分け用針、pHプローブ、バイアルハンドを装着したアームがX、Y、Z方向に移動する多目的ロボットを中心とし、その周囲に必要な機器類を設置した構成となっている。

合成用セル内で、自動合成装置を用いて製造されたPET用薬剤は自動的に搬送装置にセットされ、品質検査セルまで輸送され、搬送ポートよりバイアルハンドを用いて取り出される。試料は必要量を採取後気送管ポートより分注セルに気送される。品質検査セル内の準備作業は1日に1回、製造開始前に行われるのみで、製造ごとに準備する必要はない。

3・4・3 分注システム

通常、分注作業は利用者（医者）サイドで行われるが、短寿命薬剤の場合、減衰補正などのために分注や希釈に手間取り放射線被ばくを増大させる危険性がある。ここでは、実際の製造結果と利用者からの事前の依頼データから自動的に小分け分注や生理食塩水による希釈ができるようになっている。その機能は、品質検査システムから気送される製品バイアルの取り出し、バーコードによる製品認識、生理食塩水による希釈、希望放射能の滅菌シリンジへの採取、シリンジキャップの自動脱着、放射能測定、製品の鉛容器へのセットと外部への取出し、等である。これを実現するため、品質検査システムと同様のロボットシステムを2階の分注室の分注セル内に設置した。この結果、PET薬剤の自動製造だけでなく、希望量の薬剤が鉛容器中の滅菌シリンジに入った状態で取り出し可能となった。

3・4・4 搬送システム

作業者の放射線被ばく低減、製品の汚染防止

図4 品質検査システム

の両面から、製造システム全体を結ぶ効率的で汚染を発生させない自動搬送システムは非常に有効である。クリーンエリア内は、製品バイアルを搬送するための気送管システムやシャトルムーバー（空圧移動トロッコ）、ロボットが稼働し、作業者が直接 RI に触れることなくその移動が可能になっている。この気送管システムは特別製で、バイアル瓶をそのまま送ることができるため自動化が容易で、品質検査セル内から製品バイアルを分注セルへ、また、特殊試験用小バイアルを品質検査室内のクリーンベンチへ自動的に送信するのに利用されている。通常対象物は空圧で圧送されるが、汚染空気がクリーンエリア内に吹き出されるため、ここでは吸引方式を採用している。各製造用セルで製造された製品は、特殊なバイアル受渡し機構によりシャトルムーバに引き渡され、品質検査セルでロボットにより取り出され、品質試験用に試料が採取された後、気送管で2階の分注セル内に

移送され、希望量が小分け分注され鉛容器に入った状態で取り出される。これらすべての工程が自動的に行われるため、ホットセルの扉などを開ける必要がなく、作業場所のクリーンな環境の保持や作業者の放射線被ばくを低減するにも有効である。

3・4・5 ネットワークシステム

放医研の PET 薬剤製造システムの制御・管理用ネットワークは、単に PET 用薬剤の製造だけでなく、品質検査、分注処理、薬剤の製造依頼受付、文書管理、認証機能等を有し、製造スケジュールの策定、衛生管理、教育訓練などを支援する補助的な機能も有している。このような機能を実現するため、このシステムは、データベースサーバや管理サーバ、コンピュータ端末を有する情報ネットワーク・制御ネットワークを中心とし、それが下層のサイクロトロン、自動合成装置、品質検査用機器などとそれぞれ専用のコントローラおよびネットワークを介し

図5 PET 薬剤製造のフローと関連事項

て繋がった構造となっている。このシステムは閉鎖的なネットワークを構成し、外部に対しシステムの安全性が担保できるようになっているが、薬剤の依頼や製造スケジュールの公開など外部との通信にはセキュリティを備えた通信ネットワークを介して対応している。

全体の機能を図5に示す。ここに示したように、このシステムは実際の製造に直接関連する事柄だけでなく、PET用薬剤の製造に関わる多くの関連事項を取り扱う機能を有している。特に、このシステムは認証機能を内蔵し、事前に登録された有資格者のみが承認を与えることができ、同時に認証者名も自動的に記録される。

このように、システム全体が大きなネットワークで繋がれ、様々なデータを統一的に扱うことができるため、製造薬剤の安全性を担保するために要求されるさまざまな煩雑な仕事に対しても現場作業者の負担軽減に役立っている。

4. クリーン度

最近、日本核医学会や日本アイソトープ協会

からPET薬剤の製造に関する作業環境基準が示された。それによると、ホットラボなどの作業場所ではクラス100 000以下、薬剤を製造するホットセル内ではクラス10 000以下、ろ過滅菌など無菌操作を行う場所はクラス100以下と定められている。この基準は、現状のPET薬剤製造施設では何らかの対策なしには達成困難な基準である。放医研では上に述べた施設・設備面での工夫や以下に述べる運用面での工夫により、静的な環境下では図6に示すようなクリーン度を達成することができた。図からわかるように時間的な変動はあるが、ホットラボやホットセル、品質検査室などのクリーン度は100程度がほぼ達成されている。ここには記していないが、クリーンベンチ内のクリーン度はクラス1程度であった。

クリーン度は、測定場所、測定時間帯、作業人数、服装、作業の有無などにより大きく影響を受けるためその測定と結果の解釈には十分な注意が必要である。当然のことながら、大勢の作業者が動き回り、自動合成装置の空圧機器等

図6 薬剤製造エリア内の環境管理
(1日の微粒子数の推移)

が稼働しているとき、クリーン度は悪化する。高いクリーン度を必要とする場所には立入り人数制限も必要である。

クリーンエリアに入室する際の服装も重要な要素である。人は埃や細菌などの汚染源であるため、十分な汚染防止対策が必要である。放医研では、入室の際には厳密な入室手順が定められており、滅菌された無塵衣、フェースカバー、マスク、ソックス、ゴム手袋、シューズなどの着用が義務づけられ、さらに消毒用エタノールによる靴底や手袋表面の殺菌消毒、エアシャワー室の通過も必要である。着衣などは、入室の度ごとに殺菌消毒をしたものを着用することが望ましいが、費用の関係上、無塵衣とシューズは1週間ごと、フェースカバー、ソックスは1日1回の交換で済ませている。また、クリーンエリア内には不必要なもの、特に段ボールなどのように発塵の可能性の高いものは極力持ち込まないようにしている。

5. その他

今まで述べてきた以外にも GMP を意識して

以下の点に考慮が払われている。

(1) 人為的な誤りの最小化：個々の薬剤はそれぞれ製品標準書に従って製造されるが、その過程でさまざまな人為的誤りが起こりやすい。この誤りを最小限にするため、準備作業などにバーコードを活用している。すなわち、製品標準書に記載される機器、薬品などを事前に登録しておき、製造にあたってはそれらの読み込みがなければ製造の開始ができない仕組みになっている。また、製品の混同を防ぐため製品バイアルにもバーコードが事前に添付され、そのコードが品質管理データ等すべてに一義的に利用されている。製造プログラムや系統図なども製品標準書に記載され、製造管理者により承認されたもの以外は利用できない仕組みになっている。

(2) 製造過程のトレーサビリティ：このシステムでは、サイクロトロン、合成装置、搬送装置、品質検査装置、分注装置等がすべて同じネットワークシステムに接続されているため、それらの運転記録や検査結果なども自動的にデータベース上に取り込まれ、ログデータとして必要に応じて参照することができる。

(3) 製造責任体制：製造管理者を中心に、製造管理責任者、品質管理責任者で構成され、製造と品質管理責任は分離されている。薬剤製造に関わる諸々の承認行為は、システムに登録された有資格者のみがその資格に応じた認証ができ、それ以外の場合にはシステムにより拒絶される構造になっている。

(4) 教育訓練：それぞれの資格に応じた定期的な教育訓練も必用で、資格に対応した訓練科目やその有効期限もシステムに登録されている。有効期限が近づくと操作端末上にアラームを発して注意を促す仕組みとなっている。受講記録などは手入力される。以上のことはシステムに組み込まれてはいるがまだ稼働しておらず、年内に運用を開始する予定である。

(5) 文書・記録などの改変防止：薬剤の製造用プログラム、基本データ、基準書などの文書類、記録類等は勝手に変更できず、変更の際には責任者の承認が必要である。その際、変更の記録と日時、変更前の文書も自動的に残り、恣意的な改ざんを防ぐようになっている。

(6) クリーンエリアへの立入り許可：放射線管理区域への立入りと薬剤製造エリアへの立入りは、ゲートが2重になっており、それぞれ放射線安全管理者、薬剤の製造管理者から承認を受ける必要がある。このようにして不特定の人間が薬剤製造エリアに不用意に立ち入ることを防いでいる。

(7) 衛生管理：クリーンエリアのクリーン度は、部屋別、測定対象別に定期的に測定している。0.5 μm 以上の浮遊粒子数はホットセル内や品質検査室など16か所において24時間リアルタイムで測定をしている。浮遊菌は毎月1回、表面付着菌はクリーンベンチやホットセル内では毎月1回、その他の場所では3か月に1回の割合で測定している。

清掃や消毒は、HEPA フィルタ付き掃除機による床の埃取り、専用ワイパーと消毒用エタノールを用いるホットセル、クリーンベンチ、作業台の埃取りおよび消毒が毎週1回、塩化ベ

ンザルコニウムを用いる床の消毒が毎月1回、専用ワイパーと消毒用エタノールによる壁面・天井の埃取りと消毒、床のワックス剥離とワックスかけが年2回のペースで行われている。

6. おわりに

GMPを指向したPET薬剤製造施設は一般のPET施設の要件に加え、特に、施設設備面では非密封RI取扱い施設と薬剤製造設備としての相反する要求、ソフト面ではGMPが要求する膨大な文書・事務処理、責任体制と少人数現場の現実、を考慮する必要がある。現状は、GMP適合PET薬剤製造施設を模索しつつ、国内外を問わず試行錯誤の段階にあると思われるが、ここではその取組みの一例として放医研の実例を紹介した。この取組みにより、PET薬剤の自動製造のみならずそれに関連する諸々の作業も総合的にシステムに取り込むことができ、作業者の被ばく軽減、事務作業量の軽減、製造薬剤の安全性向上などに貢献することができたと考えている。核医学会のガイドラインにも基本的に対応できていると考えられるが、細部ではまだまだ解決すべき点も多く、今後の課題と考えている。

放医研の施設は、通常のPET施設と比べホットセルの台数なども多いため、今回紹介した内容を直接小規模PET施設に適用することは困難と思われるが、個々の事例や考え方などを参考にいただければ幸いである。今後、小規模施設にあったコンパクトな施設開発も必要になるものと思われる。また、PET施設の負担軽減のため、教育訓練や衛生管理など、日常の製造業務とは異なり、専門的でしかも年に数回程度の実施で十分な業務に対し、国内のPET施設全体の面倒を見てくれるような機関の出現が期待される。

文 献

- 1) サイクロトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準(2001年改

- 定), *Radioisotopes*, **50**(5), 190-204 (2001)
- 2) 「サイクロトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準 (2001年改定)」に関する解説, *Radioisotopes*, **50**(5), 205-227 (2001)
- 3) 「サイクロトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準 (2001年改定)」に関する参考資料, *Radioisotopes*, **50**(5), 228-256 (2001)
- 4) 「院内製造されたFDGを用いてPET検査を行うためのガイドライン日本核医学会」, 核医学, **38**(2), 131-137 (2001)
- 5) “医薬品GMP解説1999年版”, 厚生省医薬安全局監視指導課監修, 薬事日報社, 東京 (1999)
- 6) “日本のGMP関係法令集1998”, 厚生省医薬安全局薬事研究会監修, YAKUJI NIPPO, LTD, 東京 (1998)
-