

201132077A

厚生労働科学研究費補助金  
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス  
総合研究事業  
平成23年度 総括・分担研究報告書  
研究代表者 井上登美夫

院内製造PET薬剤の合成装置を用いた  
核医学診断技術に係る規制体系、  
臨床応用に関する諸外国の状況調査  
に関する研究

201132077A

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

院内製造PET薬剤の合成装置を用いた核医学診断技術に係る規制体系、  
臨床応用に関する諸外国の状況調査に関する研究

平成23年度 総括研究年度終了報告書

研究代表者 井上 登美夫

平成24(2012)年 5月

## 目 次

I. 総括研究年度終了報告	
院内製造PET薬剤の合成装置を用いた核医学診断技術に係る規制体系、 臨床応用に関する諸外国の状況調査に関する研究 井上登美夫 (資料) BayBio調査報告書	2 7
II. 分担研究年度終了報告	
1. ソフトウェアの薬事承認のあり方の検討と海外動向調査に関する研究 本田憲業	23
2. 自動合成装置の薬事承認のあり方の検討と海外動向調査に関する研究 伊藤健吾	24
3. 院内製剤を用いるPET測定標準化と海外動向調査に関する研究 千田道雄	26
4. 院内製造PET薬剤の標準化のあり方の検討と海外動向調査に関する研 究 久下祐司	27
5. PET薬剤製造並びに撮像に関する標準化対応総括に関する研究 藤林泰久	28
6. PET画像品質の確保と保証に関する検討と海外動向調査に関する研究 木村裕一	31
7. 院内製造PET薬剤の品質確保に必要な基準・手順についての検討に関 する研究 脇厚生	32
8. 米国のPET医薬品規制および承認審査のあり方に関する研究 齊尾千絵子	33
9. ガイドライン作成に関する研究 栗原宏明 (資料) 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	40
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	131
IV. 研究成果の刊行物・別冊	132

院内製造PET薬剤の合成装置を用いた核医学診断技術に係る規制体系、  
臨床応用に関する諸外国の状況調査に関する研究

研究代表者 井上 登美夫 横浜市立大学大学院医学研究科 教授

**研究要旨**

PET検査（Positron Emission Tomography、陽電子放射断層撮影法）は投与したPET薬剤の生体内分布や挙動、代謝状態を可視化し観察することができる有用な検査であるが、我が国においては、PET薬剤の合成装置に対し薬事承認をとることによりPET薬剤の品質を担保するという独自の制度となっているため、新規のPET薬剤を臨床現場に導入する際にこの制度がもたらすさまざまな問題について指摘がなされている状況である。このような問題を改善するために、本研究ではPET薬剤合成装置を用いて院内製造されたPET薬剤による核医学診断技術の規制体系や臨床応用について広く国内外の状況調査を行い、薬事法上考慮すべき点等について抽出して整理した。また、企業側の視点からPET薬剤の院内合成に関する欧米や国内の実情を委託調査した。関連する学会と協調して議論を進め、日本版PET薬剤製造基準とそれに関連する基準を作成し、関連する学会員からのパブリックコメントを集めた。議論の過程でそのような基準を広め、技術水準を向上させるための有用な制度として日本版cGMPの教育プログラムや日本版cGMP監査、認定制度などの導入の可能性など、以下の項目について検討した。

- ①ソフトウェアの薬事承認のあり方の検討と海外動向調査【分担研究者 本田憲業】
- ②自動合成装置の薬事承認のあり方の検討と海外動向調査【分担研究者 伊藤健吾】
- ③院内製剤を用いるPET測定の標準化と海外動向調査【分担研究者 千田道雄】
- ④院内製造PET薬剤の標準化のあり方の検討と海外動向調査【分担研究者 久下祐司】
- ⑤PET薬剤製造並びに撮像に関する標準化対応総括【分担研究者 藤林泰久】
- ⑥PET画像品質の確保と保証に関する検討と海外動向調査【分担研究者 木村裕一】
- ⑦院内製造PET薬剤の品質確保に必要な基準・手順についての検討【分担研究者 脇厚生】
- ⑧米国のPET医薬品規制および承認審査のあり方に関する調査【分担研究者 齊尾千絵子】
- ⑨ガイドライン作成【分担研究者 栗原宏明】

以上の検討結果に基づき、平成24年度には核医学診断技術の水準を向上させるための制度を試験的に構築、運用する。

A. 研究目的

PET検査（Positron Emission Tomography、陽電子放射断層撮影法）は臨床現場で実用化されている唯一の分子イメージング技術であ

り、投与したPET薬剤の生体内分布や挙動、代謝状態やメカニズムを可視化し観察することができる。こうした利点がある一方、短半減期放射性物質であることや投与量がマイクロ



ドーズ用量であるといった、PET薬剤の特性を考慮した適切な製造管理体制や評価の枠組みが無いことにより、不必要に副作用などのリスクが懸念されたり、研究段階から日常診療へと組み込まれる道筋が不明瞭であったり、有効性の不確実な未承認PET薬剤が不用意に広がるのが懸念されてもいる。

こうした認識に基づき、欧米においては、cGMP (Current Good Manufacturing Practice) 等の PET 薬剤の特性に着目した薬剤製造基準を策定し、各 PET 薬剤合成施設全体のプロセスを承認し管理することにより PET 薬剤の品質を担保している。一方、我が国における PET 薬剤の製造に関しては、合成装置に対し薬事承認をとることにより PET 薬剤の品質を担保する扱いとなっている。この日本独自の方式により多くの PET 施設において保険診療導入が可能となり、PET 診療の普及に大きく貢献してきた。しかしながら、新たな PET 薬剤合成装置の治験を行う際は、元来販売台数が少ないので、コストの観点から合成装置の製造企業は治験に積極的でなく、メチオニンなど医療ニーズの高い新規 PET 薬剤の早期導入においても、合成装置の薬事承認に関連してさまざまな問題が指摘されている状況である。本研究では、

1. 院内製 PET 薬剤の合成装置を用いた核医学診断技術の規制体系やイメージング技術の標準化を含めた臨床応用について、国内外広く状況調査を行うこと
2. 保険診療としての PET 薬剤を臨床現場に迅速かつ安全に導入するために、薬事法上考慮すべき点等について洗い出し、今後の PET 合成装置の円滑な導入に資すること
3. 我が国における院内 PET 薬剤製造の技術

水準を向上させるため、PET 薬剤の特性を考慮した日本版 PET 薬剤製造基準（日本版 cGMP）を作成すること

4. 関連する学会と連携して日本版 cGMP の教育プログラム充実や日本版 cGMP 監査、認定制度の導入など、技術水準向上のために有効な制度の提案をすることを目的とする。

## B. 研究方法

本研究においては、諸外国の状況調査と論点整理、院内製造 PET 薬剤に関する基準案作成（PET 薬剤合成基準、PET 薬剤の非臨床安全性基準、PET 薬剤の臨床評価基準）、イメージングの品質管理・標準化案の作成、に主眼を置き、学術的な視点から

- ①ソフトウェアの薬事承認のあり方の検討と海外動向調査【分担研究者 本田憲業】
- ②自動合成装置の薬事承認のあり方の検討と海外動向調査【分担研究者 伊藤健吾】
- ③院内製剤を用いるPET測定の前標準化と海外動向調査【分担研究者 千田道雄】
- ④院内製造PET薬剤の前標準化のあり方の検討と海外動向調査【分担研究者 久下祐司】
- ⑤PET薬剤製造並びに撮像に関する標準化対応【分担研究者 藤林泰久】
- ⑥PET画像品質の確保と保証に関する検討と海外動向調査【分担研究者 木村裕一】
- ⑦院内製造PET薬剤の品質確保に必要な基準・手順についての検討【分担研究者 脇厚生】
- ⑧米国のPET医薬品規制および承認審査のあり方に関する調査【分担研究者 齊尾千絵子】
- ⑨ガイドライン作成【分担研究者 栗原宏明】の調査、研究を行った。また、院内合成されていた PET 薬剤が、将来的には企業により合成され各医療機関へ供給される可能性もあるため、企業から見た我が国や諸外国における PET 薬剤合成の実情や規制体系の状況調査を業務委託した。それらの調査結果や研究過程にて得ら

れた知見および成果を踏まえ、来年度には院内製造PET薬剤の合成装置を利用した核医学検査に関わる政策提言に関して検討する。

(倫理面への配慮) 該当しない。

### C. 研究結果

欧米における状況調査に関し、本年度は米国の規制体系について調査を行った。

米国では、PET薬剤を企業等が製造販売する場合と医療機関が院内製剤として使用する場合とを基本的に区別せず、「医薬品」として規制している。PET薬剤の合成装置を「医療機器」として扱っておらず、包括的な規制の整理が行われるとともに、承認が促進され、学術研究者、規制当局、企業が全面的な協力体制のもと、体制整備が行われている状況であった。以下に、米国のPET医薬品規制体系の調査結果、および、その調査結果を踏まえて実施した国内での取り組みについて記す。

#### 1. 米国のPET医薬品規制体系

##### ①合成装置の管理

PET薬剤の合成装置については、USP(United States Pharmacopeia、米国薬局方)において品質管理の着眼点について記載されているが、PET用医薬品特有のGMP体制の中で製造プロセスの一環として管理されている。製造販売企業が医療機関に販売することについても、追加的な上乘せ規制は無い。ただし、PET医薬品製造販売企業がPET医薬品としての承認を取得した際には、Drug Master Fileは医薬品としてのみならず、合成装置についてもFDAに登録されるとのことである。

##### ②PET医薬品用GMP

PET医薬品用GMPに関しては、FDAがPET医薬品特有のGMP(Good Manufacturing Practice)その他の規制体系を完成させることを条件に、

当面はUSPに収載された12のPET薬剤のモノグラフに準拠するならば、一般診療の中で臨床使用することも、製薬企業が商業的に販売することも可能であるとした。「PET医薬品は特別(半減期、安定性など)」、「小規模施設でも企業販売でも受ける患者は同じ」という理念に基づいて、PET医薬品に特有の制度設計がされ、特別な措置がとられてきた。

このため、米国連邦行政規則の中に、通常の医薬品のGMPの項目に加えて、PET医薬品用GMPの規則の案が作成され、そのガイダンス案も発表された。このGMP規則とガイダンスの施行期限は2012年6月とされている。

##### ③承認申請に向けた行政指導

上述のPET医薬品用GMP規則と合わせて、米国FDAはPET医薬品関連の規制体系を包括的に整理し、ガイダンスを発出、合わせて承認申請に向けた行政指導を行っている。関連するガイダンスは以下のようである。

(1) Developing Medical Imaging Drug and Biological Products (2004)

- Part 1: Conducting Safety assessments
- Part 2: Clinical Indications
- Part 3: Design, Analysis, and Interpretation of Clinical Studies

(2) PET Drugs—Current Good Manufacturing Practice (CGMP) (21 CFR 212 (2002, 2005 Draft, 2009 final, 2011年12月12日施行が半年延長))

(3) Investigators and Reviewers, Exploratory IND Studies (2006)

(4) RDRC (Radioactive Drug Research Committee) (21 CFR 361.1 (CFR: 1975 Guidance-final 2009))

(5) PET Drug Applications—Content and Format for NDAs and ANDAs (00 Draft, 11

final)

#### ④毒性試験

PET 医薬品に特有の毒性試験ガイドランスはなく、上述の②の(1)の Part 1 (イメージングガイドランスと称されている)、(3)の Exploratory-IND ガイドランス、および ICH-M3 が参照されているが、訪問調査のインタビューではこれらのうち Exploratory-IND ガイドランスが最もよく言及された。概ね以下のような考え方が示された。

- ・一般的には、非標識体のみのも拡張型単回投与毒性試験で毒性が出る分量の 100 倍を担保 (ex-IND)

- ・拡張型単回投与毒性試験に、安全性薬理、遺伝毒性試験の双方または一方を加える場合もある (イメージングガイドランス)

- ・日本核医学会のガイドラインに示される、非標識体の場合のクールドラン、ラベル体を減衰して試験する方法については、FDA 以外も含めてあまり推奨意見がなかった。

- ・拡張型単回投与毒性試験のみでよいとする条件としての microdose 量については、薬理作用発現量の 1/100 を求める意見は無かった。(100  $\mu$ g は HPLC 分析で推定すればよいとの見解もあった。)

- ・今回訪問調査以外の米国研究機関からの口頭による情報提供では、動物数はオス・メス各 30 匹であるとのことであった。

#### ⑤USPのPET薬剤モノグラフ

②で述べたように、USP に以下の 12 の PET 薬剤モノグラフが掲載されている。その多くは未承認であるが、FDA 近代化法に基づく整備の中で「例外的に」未承認の PET 薬剤が掲載された、ということであった。

(収載薬剤)

- ・Carbon-11 : Sodium Acetate、Methionine、

Raclopride、Flumazenil、Mespiperone、Carbon Monoxide

- ・Nitrogen-13 : Ammonia

- ・Fluorine-18 : Fludeoxyglucose、Sodium Fluoride、Fluorodopa

- ・Oxygen-15 : Water O-15

- ・Rubidium-82 : Rubidium Chloride Rb 82 Injection

USP に掲載される医薬品モノグラフは、通常は承認取得した企業が申請し、これを USP における委員会が評価し、FDA とも協力して内容を確定して掲載する。委員会には学術専門家や企業からの代表者がボランティア参加し、PET 用医薬品の場合は米国核医学会の専門家が参加している。PET 医薬品モノグラフについては、実情に合わない面があるため今後改訂が必要であるとの専門家の意見があった。

#### ⑥SNMのCTN (臨床試験ネットワーク)

米国核医学会 (SNM) が立ち上げた臨床試験ネットワーク (CTN) では、以下のような施設登録と認証、グローバル臨床試験の実施があるとの情報を得た。

- ・登録 : 249 施設、認証 : 124 施設

- ・米国治療薬企業 3 社が CTN を活用した 7 件の臨床試験が開始している。

臨床試験ネットワークは欧州核医学会で既に構築され、韓国核医学会でも構築しつつあるとのことである。

#### ⑦ICANLのイメージング認証

ICANL (Intersocietal commission for the accreditation of nuclear medicine laboratories) によるイメージング施設認証は、メディケア・メディケイド関連法に基づく保険償還の必要条件とされている。この法律では病院を除くとされていたため、その理

由を訪問調査で確認したところ、病院は Joint Commission が認証を行うので、病院以外のイメージング診療（PET に限らない）を行う機関が対象になるということである。

## 2. 国内での取り組み

米国における状況調査を踏まえ、我が国特有の制度との整合性を取りつつ、PET 薬剤の円滑な導入に資し、我が国における院内 PET 薬剤製造の技術水準を向上させるべく、以下の取り組みを行った。

- ① PET 薬剤合成基準、PET 薬剤の非臨床安全性基準、PET 薬剤の臨床評価基準を作成し、関連する学会と協調してそのホームページ上に公表した。関連する学会員からのパブリックコメントを集約し、各基準に反映させた。
- ② PET 薬剤製造基準案を作成し、PET 薬剤製造施設の監査・認証制度の必要性を明らかにした。PET 薬剤製造施設の技術水準向上のために、PET 薬剤製造基準に基づいて PET 薬剤を製造している各施設の現地調査を行う監査と、その認証制度について、関連する学会と協調してその仕組みを議論し、その手順を試験的に構築した。
- ③ PET 薬剤製造施設の技術水準向上のために、製造品質管理者の育成制度の必要性を明らかにした。関連学会との協力のもと、製造・品質管理技術者の育成のための教育プログラムを作成し、学会のセミナー等において試験的な研修プログラムを実施した。
- ④ PET 薬剤製造並びに撮像に関する標準化を普及させるために、PET 薬剤の臨床応用や PET 検査の撮像法などに関する情報

の共有・データベース作成が有用であることを明らかにした。関連学会と協議を行い、PET 薬剤の合成、品質基準等、PET 検査に関する情報を蓄積するデータベースを準備した。今後、エビデンスに基づく有効性・安全性の評価、将来の保険診療化に向けての情報基盤とする。

## E. 研究発表

### 1. 論文発表

Ryogo Minamimoto, Chumpol Theeraladanon, Akiko Suzuki and Tomio Inoue: Positron Emission tomography for Future Drug Development. Recent Parns on Medical Imaging, 2011, Vol.1, 137-151

倉田精二、甲斐田勇人、石橋正敏、零石一也、立石宇貴秀、井上登美夫：Naf PET イメージングの臨床. Rad Fan Vol.9 No.11, 62-65, 2011

井上登美夫、立石宇貴秀、零石一也：2. 新規 PET 製剤への期待. Expectation for New Clinical PET Ligands as a Post-FDG Ceneration, 日獨医報 第 56 巻 第 2 号, 20-29, 2011

### 2. 学会発表

井上登美夫：今後の PET 臨床研究. PET 核医学ワーキングショップ. 第 51 回日本核医学会学術総会, 10月 27-29 日, つくば市

F. 知的財産権の出願・登録状況  
なし



# 報告書

PET 薬剤合成装置に関する調査業務

株式会社ベイ・バイオ・イメージング



## 1. 表題

PET 薬剤合成装置に関する調査業務

## 2. 実施目的

PET(陽電子放射断層撮影法)に使用される PET 薬剤は院内製造されていることが多いが、欧米と我が国における品質保証に違いがあり、新規 PET 薬剤を臨床の現場に導入する際にこの制度がもたらす様々な問題について指摘されている。

こうした中で鍵となる PET 薬剤合成装置の国内外における開発状況や、薬剤の品質、臨床使用などについて、平成 23 年度厚生労働科学研究費補助金の調査事業として、広く調査を実施して国内における PET 薬剤製造基準の策定の足がかりとすることを目的とする。

## 3. 業務委託者

公立大学法人横浜市立大学

## 4. 業務報告責任者

株式会社ベイ・バイオ・イメージング  
代表取締役社長 岡 卓志

## 5. 調査報告

本報告書は、目的等を記載した概容部と、聞き取り内容を記述した報告本論部と、聞き取りを行った結果を暫定的にまとめ調査担当者の私見を添えた結論考察部によって構成されている。以下、それぞれのパートについて記述する。

### 5.1. 概容

#### 5.1.1. 目的

厚生労働省特定科研費による調査業務の一部として、表題の調査を行った。

#### 5.1.2. 調査期間

平成 23 年 10 月～平成 24 年 2 月まで。

#### 5.1.3. 調査対象

国内での PET 薬剤の合成装置の製造・販売を行っている法人、さらには海外にその主体を有するが、日本国内における PET 薬剤合成装置の輸入・販売を行っている法人とした。

#### 5.1.4. 調査形態

対面聞き取り調査を原則とした。なお、追加質問が発生した場合は mail 等の手段を持って補足した。

### 5.2. 報告本論

<国内合成装置メーカーに対する hearing の結果>

現在、日本国内で PET 薬剤用の合成装置は、大きく分けて次の 2 種類である。

I : FDG 専用合成装置: 薬事承認を得ているもので、その時期や条件等についてはそれぞればらばらであるが、存在しているのは以下のものである。なお、すでに生産中止となっているものも含み、また製作企業名は現在のものである。

ただし、存在している合成装置が現在使用されているか否かの調査・確認は公にはなされていない。作製した企業は合成装置をそれぞれの医療機関等に納入するが、どの医療機関が購入し、また現在にいたるまで使用を継続しているのかの情報に関しては、私的に調査されている事例はあるが各医療機関に対して、厳密な調査がなされているわけではない。薬事承認を得た機器として、どの医療機関もしくは研究機関に薬事承認機器がいつ納入されていつまで使用されているのかを、変更があった時点で随時報告のかたちで情報があがってくるようになれば、厳密な把握が可能になるものと思われる。

私的になされている調査としては、すでに 10 年以上にわたり、PET 薬剤合成者による毎年 2 月に開催されている、「PET 化学ワークショップ」にてアンケート調査が実施されている。検診のみを行

う施設や、FDG のデリバリーのみで対応している施設等も多々存在するようになってきていることから、最近の data 提供施設数は年々低下しているが、現場の情報を毎年直接収集している調査としては最大のものである。(平成 24 年 2 月の時点での調査では、約 1/4 の合成施設からの回答を得ている。)

現在、国内で臨床を行っている PET 施設は、その情報および存在が open になっているもので約 280 施設、そのうちサイクロロン(リニアックタイプも含め、PET 核種を製造する装置としての一般名称として、以下サイクロロンで代表する)を保有し、自ら PET 薬剤の合成を行っているであろう施設はその約 1/2 である 140 施設と考えられている。(情報を open にしたがない施設が存在すること、事実上の休止・廃止に至っている施設が出てきていることもあり、その数に関しては確実ではない。)これらの、サイクロロン保有施設においては、基本的には放射性医薬品として承認を得ている FDG の合成が行われていると考えられているので、FDG の合成装置はそれぞれの施設において、少なくとも 1 台以上は存在していると考えられる。このことから、国内には 140 台以上の薬事承認を得た FDG 専用合成装置が稼動していることは確実であり、さらに複数台の合成装置を保有している施設が多々存在していることも明らかなので 200 台前後の FDG 専用薬事承認合成装置が存在していると考えられる。

以下、現在稼動している可能性のある FDG 専用薬事承認機器について述べる。

なお、これまで、PET 薬剤の合成装置として承認を得ているものは、FDG と NH<sub>3</sub>(アンモニア:心臓を対象としている)だけであるが、いずれも専用装置として承認を得ている。FDG 専用合成装置は、その基本構成によりいくつかに分類することができる。

FDG 合成の初期のころは、gas 状で放射性物質を導入してからそれをトラップして、FDG 合成そのものに供するという方法がとられていたが、平成 14 年の保険適用前後から存在している機器では、サイクロロンから導かれた activity は液体状であり、それを直接合成装置に導入するという手順になっている。

FDG 専用合成装置は、その基本構成ならびに操作法、セットアップ方法によりいくつかに分類することができる。

名称は、仮称であり特に機器メーカーの方でそのように呼んでいるわけではない。

1:ルートセットタイプ=保険適用前から存在しており、メジャーな機種は現在も使用されている。すべての液体ルートをばらばらに接続してセットアップするもの。代表的な機器としては、以下のようなものがある。

- ① F100(住友重機械工業製。現在でもまだ現役で多用されている機器である。セットアップはそれなりの熟練と時間を要するが、名機である。)
- ② マイクロラボ(現 GE ヘルスケア製、現役で稼動しているものはほとんどないと思われる。収率のばらつきが大きく、さまざまな問題点があった。)
- ③ FDG 合成装置(大日本精機/JFE 製。一般的な名称が与えられているが、そのように呼ばれている。すでにルチーンで稼動しているものはないと考えられる。)
- ④ explora FDG-4(CTI 製。国内では、CMI がこれまでサイクロロンや total solution の一部と

して納入を行ってきた。本名称は現在の供給元である米国 PET-NET solutions によるものである。CMI の取り扱い時の名称とは異なっているが、今後の同機は PET-NET solutions = SIEMENS の取り扱いになると考えられるので、名称を統一してあつかうものとした。）

- ⑤ IBA-1 (IBA 製。海外ではサイクロトロントップメーカーとして長い歴史をもつベルギーの IBA 社が日本国内ではセティを代理店として販売しようとしたものであるが、ちょうど薬事法改定の前後にかぶってしまったため、実際に薬事承認をとるまでに数年以上の時間を要してしまった。その結果、海外では後継機とほとんど入れ替わったあとに日本国内では薬事承認が得られたため、事実上販売するには至らなかった。)

上記の機器類は、それぞれ若干外見は異なるがいずれも機器に含まれる電磁弁や固定ルート内を実際に液体が流れるという点では共通構造である。

機種により、専用のパーツを提供するものもあるが、ほとんどが繰り返し利用をすることを前提とした構成になっているために、テフロンやピーク等の材質のチューブやフェラル、さらには内側をテフロンコーティングした電磁弁などが用いられている。テフロンやピークを多用しているのは、耐放射能性を重視しているからであり、繰り返し利用する部分については洗浄機能を持っているものも、もっていないものもある。通常は、使用開始前にルートをセットアップしてからリークテストを行う機能をもつが、このリークテスト時にはガスをラインに通気して圧漏れがないかどうかを確認するという作業を行うのが通常である。このガスの滅菌性等については施設側の提供ガスやボンベ内容によるが、滅菌性が担保されているものではないことが多い。

さらには、駆動用にガスを用いている装置ではコンプレッサーを通じたガスが用いられているが、通常はルート内には接触をもたないので問題とならないことが多い。しかし、一部の装置では同様のコンプレッサーを用いて圧縮したガスの吹き付けにより、製剤の蒸発乾固を行うというステップが含まれていることもあり、その手のタイプではコンプレッサー内を通過するガスおよびコンプレッサー本体自身のクリーン度も問題となる。さらには、用いたガスは放射性物質に接触するので、その排ガスをどのように処理するのか(通常はさらに圧縮が可能な排ガス装置に送られて、放射能の減衰を確認してから大気放出されるが)もきちんと担保されている必要がある。

使用するパーツ類は、すべて滅菌処理を行ったものまたは、メーカーが滅菌性を担保しているものである必要があるが、いずれも注意しなくてはならない point がある。

すなわち、メーカーがその滅菌性を担保している製品に対しても、下記のような点に留意しておかねばならない。

- 1) どのような手法で滅菌を行っているのか？→滅菌方法は、そのパーツに対して妥当であるか、また合成装置にセットアップして使用することを前提として、その滅菌方法で妥当であるのか。
- 2) 滅菌方法が妥当な場合でも、その滅菌済みパーツの使用期限が正しく使用されているのか？→購入時には必ずその使用期限に関してバルク単位で確認はされていると思われるが、さらにバルクからばらして使用する際には、果たしてそのパーツが使用期限内のものであったのかどうかを確認しなくてはならない。使用時において、確実にその結果を check sheet にて確認・担保し記録を残すことができれば問題はないと考えられるが、そこまできちんと管理確認されている施設は少ないのが現状である。これは、運

用上の問題も含んでいるので、SOP(標準業務手順書)の整備が必須となる。

- 3) メーカーによる仕様変更等がきちんと周知・反映されているか？→メーカー側としてはコスト削減等を目指し日夜努力を続けているが、エンドユーザー側としては連絡がないまま、もしくは確実に必要とする部署に連絡が行き届かないままに変更がなされることが往々にしてみられることは、大変に困った事態である。特に、SOP をきちんと整備したあかつきには、使用する物品に対するさまざまな規定が定められるので、規定に合致しないものはその使用自体が認められなくなるので注意が必要である。

自らの医療機関において、滅菌を行い使用するパーツに対しては、さらに細心の注意が必要である。すなわち、メーカーが提供する物品の場合は、メーカーが滅菌方法を変えない限り当初に適合を確認すれば問題はないが、自らが行う場合にはその滅菌性の担保のためにはどのような SOP にしたがって、有資格者が行うのか、またその手順の遵守と記録をどのように行い、かつ記録に残すのかが重要となる。院内製剤として合成装置を使用するにおいては、上記の1)～3)の記述は下記のように読み替えることとなる。

- 1) どのような方法で滅菌を行っているのか？→滅菌方法は、そのパーツに対して妥当であるか、またその滅菌を行う手順が SOP に従ったものであるのか、その滅菌操作を行うものが有資格者であるのか、それらの確認をどのように行うのか、さらにはその記録をどのように行いデータを保管するのか、また合成装置にセットアップして使用することを前提として、その滅菌方法でどうであるのか。
- 2) 滅菌方法が妥当な場合でも、その滅菌済みパーツの使用期限が正しく使用されているのか？→院内で滅菌等を行う際には必ずその使用期限に関してバルク単位で確認はされていると思われるが、さらにバルクからばらして使用する際には、果たしてそのパーツが使用期限内のものであったのかどうかを確認しなくてはならない。使用時において、確実にその結果を check sheet にて確認・担保し記録を残すことができれば問題は無いと考えられるが、そこまできちんと管理確認されている施設は少ないのが現状である。これは、運用上の問題も含んでいるので、SOP(標準業務手順書)の整備が必須となる。
- 3) 滅菌方法の変更等がきちんと周知・反映されているか？→医療機関内で滅菌を行う際には、必要とする部署に確実な連絡が行き届かないままに変更がなされるという可能性がある。特に、SOP をきちんと整備したあかつきには、使用する物品に対するさまざまな規定が定められるので、規定に合致しないものはその使用自体が認められなくなるので注意が必要である。

上記の記述において、特に問題となるものとしては、最終 product を入れる容器としてのバイアルがある。Product バイアルとしては、当然に滅菌性は担保されていなければならないが、装置によりそのセットできるバイアルの容量は決められていることが多い。滅菌を行う手法としては、用いられる材質によりさまざまな滅菌方法が用いられているが、product バイアル自体はガラス素材であるが、それを“かしめる”(口のところを外気との流通を遮断するために、ゴム素材とアルミ素材の組み合わせできちんと密封する状態を実現することを意味する。)ためには、ガラス以外の材料を組み合わせで行う必要がある。もちろんアンプル状にガラスだけで行うという方法も考えられなくはないが現実的ではない。ガラス素材だけで考えるならば乾熱滅菌が最適であるが、+ゴム素材+アルミ素材の組み合わせで考えるならば、乾熱滅菌後のバイアルにクリーンベンチ内でガス滅菌もしくはオートクレーブを行ったパーツを組み付けるという作業が必要になる。この際にも、クリーン度を



維持するために SOP に従った作業手順を遵守する必要があるし、バイアルごとにナンバーをふり管理する必要がある。この管理自体にはバーコードで行うのであれば専用のバーコード印刷機（ラベル印刷機）、および添付のための機器等が必要になる。また発行に当たってはすべてが厳密な管理のもととなるので、製薬企業レベルの管理を行うためには、発行機の操作およびラベル添付には、有資格者がその作業自体を行い、かつ厳正な管理および記録が必要になる。またラベルを添付した物品自体の管理も非常に厳しい管理基準が要求されることになる。また、それらのための部屋は専用室として完全に入退出管理も含めて行わなければならないこととなる。（少なくとも製薬企業レベルの GMP 管理を行うことを要求するのであれば、このようなレベル管理を行わなくてはならないこととなるが、中途半端レベルの管理を要求だけするのでは、あまり意味がないことになる。ミニマムで必要な内容をきちんと管理することを目標とするのか、製薬企業レベルの管理まで行うことを要求するのか、もしくは何らかの根拠を持って中間レベルでの管理を行うことを是とするのかは課題であるといえる。）

これらを鑑みると、既存の施設が上記のような環境を整えられるかという点、なかなか困難であるかと思われる。

2:カセットタイプ=それぞれの機器メーカーが次世代機として登場させたものであるが、いずれも過渡期的な医療機器であるといえる。すなわち、合成という行為自身を匠の手から万人に等しく高効率で行うことができるようなものに替えたという点では、すばらしい進歩といえる。すなわち、ルートセットタイプでは、かなりのノウハウというよりも、マシンの種類そのものだけではなく個体差にも由来するさまざまな“秘伝”が存在した。それらを熟知していないと、合成の収率が大幅に低下したり、最悪ケースは合成自身がうまく行かず患者さんの人数をコントロールするような必要性に迫られることすら、日常茶飯事に生じたのであるが、カセット式の登場によりその点は事実上解消したといえる。

しかし、カセットタイプでもルートセットタイプと変わらずに依然として問題点は存在する。すなわち、カセットタイプといえどもある程度の組み付け作業は必要であること、用いる試薬等については大きな変更はなく、単回分の薬剤が小分けにされているというメリットはあるものの、実際には滅菌性を担保しつつ全ての作業を完了させるという状況には程遠いものであった。

⑥ F200(住友重機械工業製。名機 F100 の後継機として製作されたカセットタイプであるが、装置に組み付けるカセット部分と試薬の組み合わせであるキット部分をあわせると、1 回の合成のための消耗品コストとして約 50000 円かかるという問題点があり、そのため前機である F100 のもつさまざまな利点を超えることができなかつた。)

⑦ トレーサーラボ Mx(現 GE ヘルスケア製。発売当初はコインシデンス社が製造元となり、国内では JFE が商った。しかし、コインシデンス社が GE に買収されたため GE は元来の自社品であるマイクロラボの廃盤化とともにカセットタイプとしてトレーサーラボ Mx という名称のままで販売を行った。この際に、それまでの経緯を踏まえて JFE にも継続して販売する権利が与えられている。カセットタイプのものとしては非常に安定しているだけでなく、収率もまあまあの値をコンスタントにたたき出すことができ、カセットタイプのなかでは非常に高評価の機器といえる。しかしながら、F200 と同様にカセット部分とキット部分をあわせると 40000~50000 円/回のコストが必要であり、1 回あたりの高コスト化および消耗品を販売することによる機器メーカーの利ざや稼ぎの先鞭をつけたマシンともいえる。このマシンの販売を行うこととなったため、JFE はそれまで販売していた大日本精機製の合成装置の販売をやめている。)

- ⑧ FDG 合成装置 (IBA 製。IBA-1 という名称の元、長大な時間をかけて薬事承認をとったものの、事実上実機の販売には至らなかった前機に変わるものとして、Synthera という後継機の薬事承認を取得した。Synthera は世界的には IBA 社の主力合成機器として販売されていたが、日本国内での薬事承認取得にもある程度の時間を必要としたため、同名のさらなる後継機が海外では販売されており、日本における薬事承認を得ている機器はすでに海外では販売されていないという、まさに Device Lag を地で行くような状況になっている。日本国内で薬事承認取得している“旧型 Synthera”はカセットタイプであるが、トレーサーラボ Mx と同様にカセット部分とキット部分が別々であり、完全に閉回路でのセットアップが出来る状態にはならない。カセットおよびキットの販売価格は、現時点ではまだ販売実績が未確認であるため実売価格が不明ではあるが、先行する他社品と大きくは異なるものと想定される。)

3:カセットタイプ Next=カセットタイプの次なる発展の方向としては、複数の方向性が考えられる。すなわち、GMP を強く意識し、カセットおよびキットを全て閉回路として組み付けることができ、クリーンベンチ内でその作業を行うことでサイクロトロン側から導入する部分と Product パイアルに接続する部分を閉鎖して、クリーン度を維持したままで合成装置本体にセットアップすることが出来るというもの、もう一つは、実際の使い勝手を重視し、複数回の連続した合成が可能ないようにそのセットアップをいっぺんに行うことができるようにしたものである。

- ⑨ FastLab (=ファストラボ、GE ヘルスケア製。平成 23 年 12 月に薬事承認を“FDG 専用合成装置”として取得した。GE 得意の手法である他の優れた技術を自らのものとし、その改良版を持って前者の出来を凌駕するという方法を持って作られたとの印象が強い。自社品として長期にわたり販売を行ってきた、TracerLab Mx の後継機として登場させた合成装置であるが、本来は駆動部分をルートとは完全に独立させた構造をもっており、カセット部分をキット部分が完全に一式として供給されるというものである。閉回路が実現しているために、厳しい GMP のレギュレーションが適用されることとなろうとも現時点では耐えうるであろうだけの、パフォーマンスを示している唯一の FDG 専用合成装置である。しかしながら、この装置は他の側面も合わせ持っている。2010 年にウィーンで開催された EANM (=欧州核医学会)においても、また 2011 年 11 月末にシカゴで開催された RSNA (=北米放射線学会)においても、GE ヘルスケアのブースには FastLab およびそれにおいて使用するカセットが展示されていた。もちろん、いずれの時点でも日本における薬事承認は得られていないが、完全にクローズのカセットであること、すでに型式番号が振られているものが複数種(2010 年の EANM ではまだ 3 種類程度であったが、2011 年の RSNA では少ない核医学関連の展示のなかでも、7 種類ものカセットがまとめて展示されていた。)あり、RSNA では説明の担当者に、「日本での発売はいつごろになるのか？」と尋ねたところ、「来る 12 月には日本でも販売可能になる見込みである」との返事を得ている。もちろん、確証があつての発言とは言いがたいが、かなりの見込みとしての確率のもとに FDG 専用合成装置としてその薬事承認が得られることは想定されていたものと思われる。)

- ⑩ F100-M2 (住友重機械工業製。日本メジフィジックスが FDG を合成してデリバリーを行うための専用機種であり、一般には市販はされなかったもの。F100 をベースとしており、2 回分の合成のセットアップをまとめて行うことができるような設計がなされている。日本メジフィジックスが FDG のデリバリーを開始した時点では、複数回の合成がきちんと行うことができる装置はまだ

一般的ではなく、そのために特殊機の作製を住友重機に依頼して作られたものと聞いている。ある意味では、複数回の合成が可能になるようなコンセプトという時代の先取りをしたマシンといえるであろう。)

- ⑪ F300(住友重機械工業製。ルート内洗浄を行うことにより、10 回までの繰り返し合成がクリーンなままで可能であるとした装置。ある意味で画期的な装置ではあるが、日本人のメンタリティにそぐわない面もあり、その販売数においてはまだ低迷している。中国には日本で必要とするような薬事承認を得る前から販売がなされていた。)
- ⑫ Synthera(IBA 製。現行で世界で販売されている Synthera は、日本において薬事承認を得ている同名の機種とは別物である。カセットタイプであるだけでなく、複数回の合成を 1 回のセットアップで可能にするため、オートで着脱が可能メカニズムを備えており、その外れた合成後のカセット等一式は、装置手前に設置されるシールドを供えた別装置内に脱落するような仕組みを備えている。また、Syntheraはその使用カセットごとにチップが埋め込まれており、セットアップ時にその data を読み込むことにより、再利用をする可能性を未然に防ぐようになっている。この手法は、disposable 式カセットを使用するに当たっては、非常に優れた System となっているものといえよう。ある意味で、GMP による管理基準にも合致する方法と考えられる。)

ここまで、FDG の専用合成装置として志向されていたり、または薬事承認が取得されているものについて述べてきた。しかしながら、FastLab を除きいずれの機器もある程度の対応は行うことが可能であるが、国内の製薬メーカーが標榜するような GMP 基準のクリアには至っていない。なせならば、いずれの装置も(F100-M2 を除きて)医療機関それぞれがサイクロロンを利用して FDG の製造を行うことを前提とした、院内製造専用の装置ということが共通項であるからである。

そこで、やはり問題となるのは、薬事承認を PET 薬剤に関してはその合成装置に対して取得することを前提として、院内製剤を認めるという方向性が、いつまで続くのかという点であろう。現在の日本では、O-gas、NH<sub>3</sub>、FDG という 3 種類の薬剤の合成においてしか薬事承認は与えられていない。このうち、O-gas に関しては、合成装置というよりはサイクロロンから直接導かれる気体を患者自身が吸入することにより、脳内のさまざまなパラメーターを計測することに主眼があり、合成装置自身に薬事承認を必要とする状況とは、若干異なっている。また、NH<sub>3</sub> については昨今認められて間がないことと、現在のそのようとは循環器の診断領域に限られている。やはり、最も注目されているのは FDG についての動向としては、診断適用範囲が高度先進医療の範疇ではあるが、さらなる拡大を見せつつある今、このまま装置に薬事承認を与えてゆくという形式を踏襲し続けるべきか否かが、大きな判断の分かれ道となる岐路に立っていると考えられる。

この 1 月 27 日から 2 月 5 日にかけて、米国内の状況について直接情報を得るべく、下記の組織体に対して hearing を行ってきた。訪問した先は以下の通りである。

- 1) USP(USA の薬局方を定めている NPO 法人組織。FDA よりもその歴史は古く、さまざまなレギュレーションを定めるにあたっては、FDA 等と密接な連携をとっている。わが国では JP=日本薬局方を定めるにあたっては、製薬業界は協力はするものの最終的な承認権限が厚生労働省にあるという点では大きく異なっている。また、さまざまな検定を行うための standard の生産も広く行っており、わが国では試薬メーカー、製薬メーカーにその主体が任されているのは大きく異なってい

る。)

2) NIH(国家組織の一部ではあるが、研究機能を同時にあわせもつという点では、わが国における同様の機関とはややそのカラーを異にしている。彼らは、直接的な PET 薬剤の合成装置についての権限はなんらもないが、PET 薬剤の承認と使用についての斬新な手法での運用を行っている。)

3) PET-NET-solutions(テネシー大学附属病院に併設されている、デリバリーサイトを訪問した。先方との話し合いにより、録音および撮影は一切禁止であったが、さまざまな情報を得た。その一つは FDG の項で報告した赤字に相当する部分である。さらには、これまで日本国内で検討する際に失念していたポイントを指摘してくれている。すなわち、一つには SOP の整備のもとどのように運用がされているのか、また施設 regulation としてはどのようなレベルで米国内のデリバリービジネス施設は設定されているのかである。

まず、SOPについてであるが、この点については日本国内の製薬メーカーが標準的に行っていることとほぼ一致している。あらゆる項目に関してきちんとした paper ならびに check sheet が存在しており、それぞれの step について有資格者が規定されており、その有資格者が SOP を遵守しながら作業を行い、その都度 check sheet にマーキングを行うというものである。見学した site は、基本的には FDG の合成とデリバリーのみを行っており、それに関して具体的な step まで見学させてもらっている。

日本で行われているデリバリービジネスは、日本メジフィジックスが行っている FDG に関してのみであり、私は東京の南砂町にある site を以前に見学させてもらっている。また、先年に欧州のチュービンゲン大学を訪問し、大学に設置されているデリバリーサイトについても見学してきているのであわせて、3者を対比しつつ point について記述する。

#### 【共通点】

- ① GMP エリアへの立ち入りについては、いずれも氏名等の立ち入り情報を事前に記録する。
- ② GMP エリアへの立ち入りに関しては、管理が厳しく行われており、勝手な出入りは不可能である。→出入り口には、ナンバー錠が施されているのが日本(=以下 J)、欧州(=以下 E)である。米国(=以下 U)には直接の施錠はされていない。

#### 【相違点】

- ③ いずれも管理区域の設定であるが、JとEはホットラゴ内にさらにエリアを区切ってGMPエリアとしているため、管理区域境界でJは履き替え、Eは靴カバーを装着する。Uは粘着シートで靴底をクリーンにして、そのまま入ることができる。
- ④ Jは原則、管理区域内GMPエリアには、外部に面した窓がない。EとUは窓が設置されており、Eは縦長のかかなり広い窓があった。Uはそのままで手が届かない高さに窓がきつてあり、その部分にしか窓がない理由を尋ねたところ、security上の対策であると回答を得ている。
- ⑤ 管理区域内およびGMPエリア内には、JとEは紙が原則として持ち込まれていないが、UはSOPならびにcheck sheetは通常紙として持ち込まれている。

- ⑥ 合成装置は、すべてホットセルの中に設置されており、いずれもきちんとシールドされたものである。しかし、ホットセルの規格に統一性は認められない。また、クリーン度に関しては、JとEは周囲の環境ごとクリーン度を維持するようにしているが、Uはホットセル内のみでクリーン度を担保している。
- ⑦ GMPエリア内の物品管理は、すべてJでは、無塵衣に着替えて手袋をし、さらにゴーグル・マスクも必須でありまさに製薬の基準に等しい状況が実現しているが、Eではそこまでは厳しくはない。厳密な適用は行っているが、JはEと比較するとover qualityの印象がある。また、Uは粘着シートで靴底の汚れはとってはいるが、あとは白衣と帽子と手袋の装着だけである。また、見学者であるわれわれが入室中は、白衣は装着したが、手袋と帽子は着けなかった。
- ⑧ 製品出荷用のルートは、Jではまったく別な流れの元、決して物品等が逆流しないように設定されているが、Eではクリーンエリアから直接外部エリアにつながる扉が存在していた。しかしながら、GMPエリアに直接足を踏み入れることが許されなかったので、扉の向こう側がどのように管理されているエリアなのかは不明である。Uでは実際の人の出入り口はビニールカーテンで仕切られており、その出入り口に隣接して、シールドケースを入れて梱包し送り出すための保護ケースがピン型ローラーの上を滑って出されるようになっているが、その出入り口はやはりビニールカーテンであり、いずれの出入り口も双方向に出し入れすることが可能である。また、ビニールカーテンも完全に床面まで覆っているわけではないので、空気の流通はまったくフリーである。
- ⑨ FDGの分注は、Jでは機械により全て行われていたが、Uでは事実上の手作業によるものであった。なぜならば、Jでは検定時刻を定めた上で、その検定時刻にあわせたactivityがバイアルに分注されるが、Uでは注射時刻のリストがとどき、それに合わせ体重ともあわせた放射エネルギーが分注されるからである。それを一つずつシールド容器に入れてから搬送容器に収めて、出荷口から搬出する。この際に分注したシールド容器にバーコードラベルを添付して管理を行っている。Eの出荷形態は見学することが出来なかったため未確認である。
- ⑩ Productバイアルに導入する際に使用する針やフィルター等のセットは、Uでは1回分ずつビニールパッケージに小分けされており、滅菌済みであるそのセットが毎回用いられる。ただし、滅菌済みのパーツを組み合わせてセットアップされてはいるが、パッケージ自体は密閉されてはおらず、組み合わせパーツ一つ一つ自身が滅菌済みであることが担保されていることが前提である。Jでは、通常はディスプレイパーツを用いて(針やエクステンションチューブなど)組まれることがほとんどであるが、一つ一つのパーツの滅菌性はメーカー封入のパッケージをばらして組み合わせたとたんに破れることとなるのでクリーンベンチの中で毎回セットを作るか、もしくはいったんまとめてからガス滅菌等を施すことしかその無菌性を担保することはできない。しかし、ガス滅菌の欠点は、大型の医療機関では自院内にその設備を持つことが可能であるが検診センター等では設備自身がないこと、さらにはガスでは滅菌方法として不適當であるようなパーツが存在する可能性があることなどが指摘される。
- ⑪ 特にフィルターについて、さまざまに取り沙汰されているので、⑩とは別立てで記載する。Jでは通常、最終productを得る直前のstepとして、滅菌済みとしてメーカーから購入されている

0.22  $\mu$  m の pore 径をもつフィルターを使用している。ほとんどの site ではミリポア社のマイルクス GS を使用しているが、このフィルターはベント付のタイプである。すなわち、合成装置で製造された product は RV から最終 product として collecting バイアルに回収されるが、この際に gas を利用して押し出す。全量を確実に回収するためには、フィルターを液体のみが通過しているだけではなく、そのあとの液相／気相の混合状態のものも十分に回収する必要があるが、ベントがないタイプでは気体がフィルターに入ったところでフィルターを内容物が通過しなくなる。それでは、ルート内やフィルター内にかなりの量が残ることは否めない。そこで、J では従前よりベント付のフィルターを用いることで、可能な限りの activity を回収しようと努めてきた。しかし、U や E では最終 product の回収の際のフィルターはベントなしのタイプが用いられている。ベントなしのタイプを用いると、当然ながらルート内やフィルター内に残留する activity は増大することになるが、ガス圧をかけてフィルターの破れがないかどうか check することで、product 回収において無菌性が確実に担保できるという考え方によるものである。しかし、ベント付のタイプではそもそも gas が通過するように出来ているので、フィルター自身が破れていないかどうか(=無菌性が担保されているかどうか)を確認すること自体がナンセンスである。そこで、折衷案として 2012 年 2 月に開催された PET 化学ワークショップ 2012 では、福井大学とユニバーサル技研からフィルター完全性試験用追加装置が提示された。これは、ベント付とベントなしを 2 連でつなぎそこに最終 product を通すのであるが、ルートを途中で切り替えて加圧することでフィルターが破れていないことを担保する試験(=フィルター完全性試験)を自動で行おうとするものである。この装置を使用することにより、薬事承認を得ている合成装置を直接にいじることなく(いじってしまった場合、軽微から中等度の変更に相当するという判断をされると、薬事承認自身を取り直さなくてはならない可能性が発生するために避けたい step である)、フィルターの完全性試験を行うことができ、U や E の regulation に合致するというものである。しかし、これを用いるにあたっては、使用するミリポア社のフィルターのパッケージには、単回使用がうたわれており、実際に product を通過させる前に pre-試験をやってしまった場合に、果たしてメーカーの保証する滅菌性が担保されているのか否かがファジーである。もちろん、pre-試験はコンディショニングの一環でありメーカーの保証する無菌性云々には関係がないという解釈もあり得るが、まだコンセンサスを得られていない。また、この自動装置は product 通過後に破れていないことを担保するためには有効な手段であるが、通過前にフィルターが破れてはいないことを保証するわけではないことに留意すべきである。なお、最終 product 回収セットは U で見せてもらったが、まさに通常のベントなしのフィルターがパッケージ内にセットされていることが確認された。現場では、ベントなしのタイプのフィルターのみを用いた時、ある一定量の activity を残してくることは否定できず、日本国内の状況を考えると作業者が被曝をする(最終 product を通過させたあとに、フィルター完全性試験を実施しようとすると、手作業でやった場合には避けうる被曝が発生すると考えられる)こととなるので、このような自動化装置の提案となっているものと考えられる。しかし、U や E ではこのような装置がセットアップされている様子を見たことがないので、この System 自体が over quality に陥っている可能性も否定できない。作業自身でどれくらいの被曝をするのかをシミュレーションで確認する必要があるのではないだろうか。そこから初めて装置の必要性を論じることをしても遅くはないのではと思われる。

- 4) IAC (=施設認証を行うことをその主たる業務としている NPO 法人、を訪問したが、日本とは異なる米国の保険適用事情を踏まえた、全体のレギュレーションに関与する半話が主であった。内部組織としてさまざまなテーマ別に System が構築されており、心臓核医学+NM(SPECT 核種検査