

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る必要がある。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行かずに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った。)

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を取得している“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ロン側から導入する部分とProduct バ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いいがたいが、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な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 を除きて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、NH₃、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、NH₃ 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と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 製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 はホットラポ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 は縦長のかなり広い窓があった。U はそのままでは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ため、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、通常はディスポーザブルパーツを用いて(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。

⑩ 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 μ 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レクス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が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て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、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 核種検査関連)+PET を対象として、1 つのセクションが存在しており(ICANL)、日本国内での施設認証のSystem 構築の参考となることが示唆されている。しかし、合成装置だけに特化したものではなく画像のquality 等にも立ち入っており、教育をmain とした組織体や海外(U から見ての)での施設認証を行う組織体も別個に存在しており、全体で分業しつつの認証System 自体が運用されている。)

II :FDG 以外のPET 薬剤合成装置および多目的合成装置について

現在、薬事承認を得ている合成装置、すなわち薬事承認を受けているPET 医薬品は、平成16年のFDG の承認以前から保険点数がついていたO-gas に対するもの(独立したO-gas の合成装置という名称で販売されているものはないが)、FDG、NH₃ の3 種のみである。それ以外のF ラベル化製剤用もC ラベル化製剤用も、いずれも薬事承認品ではないため、合成装置を製作する企業は、昨年のC-11 メチオニンに対する高度医療の適用についての解釈の食い違い以来、その販売において一定の条件を課されてきた。また、高度医療の申請に対して、薬事承認品でないと認可されないというルールが適用されたため、これまでの合成装置のメーカーらは、今後は厳しい展開が見込まれている。

そのような状況の中、各メーカーは、それぞれ単独機(これまでも存在してきたような、1 種類の薬

剤の合成のみを行うような装置)と多目的機(マルチパーパス機。その構成と運用の仕方にはいくつかのパターンがあるが、いずれも複数種の薬剤を合成することが、比較的簡単な変更で可能であるようなものを“マルチ機”と呼んでいる。)をいくつかラインアップに掲げている。

1. 単独機(FDG 以外)

① F ラベルを行うもの(FDG 以外)

薬事承認を得られていない薬剤がその対象となることから、基本的には実験および研究レベルの合成装置となるが、研究レベルの場合は装置の条件や機能をさまざまにいじることができることがその前提となっている。

そのために、単独機としてその機能を固定化するというstep は、本来の意図と矛盾するだけでなく、製作依頼を受ける企業側にとっても非常に不向きな装置ということになる。なぜならば、通常は装置を作製する際にはさまざまな条件検討もほぼ完了していることが大前提であるからである。

そこで、単独の薬剤を製造することを目的とした機器としては、ほとんど“ゴールに近い薬剤”を製造することを目的とした装置以外はあり得ないということになる。しかし、企業はそのような装置をおおびらにラインアップに入れているということを宣言することはできないので、依頼があって初めて製造を行うというスタンスをとっている。

具体的には、ゴールに近い薬剤を製造する機器としては、NaF 製造装置がある。NaF はサイクロトロンから直接受けたターゲット水をQMA で受けてそのままF マイナスイオンをトラップし、ターゲット水だけを回収するというメカニズムをもつものであり、製造装置というよりは精製装置と呼ぶべきものである。現在、国内に存在している“NaF の精製装置”は

- 1) JFE / (根本杏林堂)
- 2) 住友重機械工業
- 3) ユニバーサル技研
- 4) GE ヘルスケア

の4社であるが、このうち3)のユニバーサル技研は、独自に薬事承認を取得するつもりはないとの意向を示しているし(多目的機としてのM1 がNaF も作ることができるため。ただし、装置作製を依頼されれば、装置自身を作ることは受託するとの話であった。)、4)のGE ヘルスケアは、FDG 専用合成装置として薬事承認を得ているFASTlab のカセット追加という形で実施したいという意図がある。単独機として国内で実稼動しており、薬事承認を従来と同様なやり方で取得することを考えており、単独機としてあるのは、JFE とSHI の2社の品である。

以前に、学会内で存在していたWorking Group でも、その精製法や不純物の混

入等については討議されており、一定の結果を得ているので、NaF に関しては、装置間の手順の違い等から異なる結果が得られるということも考えにくく、装置の名称こそ異なれ統一した規格内で話しが進んでいるといえることができる。

他には、数台以上存在するような合成装置 (FDOPA 等のF2-gas 用合成装置など) が何種類か存在するが、標準機となり得るようなF ラベル単独機は明らかではない。(FDG 合成機はいずれも数十台クラスで存在するのに比して決定機ではないという意味である。)

(ほとんどが、多目的機や特殊実験機で作られていると思われる。)

② C ラベルを行うもの

C-11 ラベル化合物は、いまだに薬事承認を得ているものはひとつもない。そのため、薬事承認品としての合成装置もいまだにひとつもないのが現状である。もちろん、これまでC-11 ラベル化装置はサイクロロン施設に多々納入されてきた。そんな中でも単独機として存在したものには、C-11 脂肪酸合成装置 (酢酸等の名称を表に出しているものもあるが) やC-11 コリン合成措置などが存在しているが、現在その主流は多目的機に移っている。

③ N,O ラベルを行うもの

NH₃ の合成装置は、薬事承認を得られているように複数社から提供されている。そのメカニズムは非常にsimple であり、ほとんどNaF の精製装置と変わらないが、薬事承認品である以上は、1 種類の薬剤しか作ることが許されないのが単独機となっている。JFE、SHI、ユニバーサル技研等が提供している。

O の合成装置は、O-15-DG が発表されているが、実際にはgas として被験者に吸引させて画像を得るという検査が主流であるため、通常の他の核種を用いた合成装置とは大きく趣を異にしているのが実態である。

2. 多目的機その1 (CFNO 対象)

多目的機を大きく分けると、次のような分類になる。

① 装置自体の回路を組みかえることで、いろいろな薬剤を製造することができるタイプ。

装置の駆動部分は共通であるが、その本体中に存在する回路が共通化していることがその特徴であるといえる。

ある意味で、旧来から存在していた一般的な実験機はこのタイプであり、あくまで実験であることからGMP 対応等は一切考慮されていないで製作されている。もちろん、繰り返し使用が前提であるので、ルート内を洗浄するための機能や、リーク check 機能などは備わっていることがほぼ標準であるが、ディスプレイやパーツ

の多用等の配慮はなされていないことが多い。いまだに、実験機としては合成実験者としては取り扱いやすいというメリットもあり、数多く残っている。

しかしながら、このタイプの多目的合成機をGMP 対応機にすることが可能かという問いに対しては、難しいと答えざるをえないであろう。

- ② 装置が複数のパートに分かれていて、必要に応じてパーツを組み替えることで多目的な合成に対応するタイプ。

E&Z 社の合成装置がその典型である。センターユニットを持たず、すべて一つ一つが単純なパーツの単位に区切られており、それらを必要数あわせて、組み立てて背面部で必要に応じてルートでつないで使用するものである。数年前にE&Z 社がFDG用、正確にいうとFDGも作れるマルチ機として日本国内に売り込みに来たときに対応したが、装置自身のコンセプトは大変おもしろいといえるが、日本国内の薬事承認というstep について対応しておらず、一時的に国内に入ったことはあるが、知る限りにおいては本格的に導入された事例はない。この装置の特徴は、組み換えを行うことによりいくらでも複雑なstep を実現できることにあり、さらにはHPLC ユニットや複数のRV を設定することも可能である。さらに、実際に存在するパーツに対応させてコントローラー側で画面を構築するとそのまま実際のプロトコールを書いたことになるという機能であり、面倒くさいコマンドをいちいち打ち込まないでよいという利点がある。その一方で複雑に組み換えが可能であるが、その分背面部のルートがかなり錯綜するというのが実態ではあるので、今後主流になり得るのかという疑問である。

装置が複数のパートになっており、必要に応じて組み替えるというタイプのもうひとつのバリエーション例が放医研で発表している多目的合成装置である。こちらのタイプは、E&Z 社のように細かいユニットに分かれているのではなく、センターユニットがありその周囲にoption ユニットのつかえひっかえすることでマルチ合成を行うとするものである。しかし、この多目的機もセンターユニット部分や、それぞれのoption パーツ部分は共通使用をすることからGMP化をするには、若干の困難が伴うであろうことは予測されている。

装置自身を組み替えることで対応するが、その組み換えがまったくフリーであり使い勝手としてはよいが、固定化することもできるタイプ。

として、神戸理研の高橋先生のアドバイスのもと開発されたのが、JFE 製の多目的合成装置である。これは、三方活栓や電磁弁等の構成ユニットを装置にたいしてフリーに組み立てることができるため、自分の思ったとおりの回路を構成できるというメリットはあるし、部分的には回路をディスプレイパーツで構成することもできるのでGMP 化も可能ではあるが、単能機として稼働させることになると、他の合成が出来なくなってしまうわけで、それは日本の薬事承認というsystem 上問題とな

るといえよう。

この類似タイプであるが、トレー式と呼ばれるものがある。これはカセット型のような閉鎖系ではないがすべてのユニットをひとつのトレーの上に組み付けてしまうというもので、交換は楽であるしGMP化に近づいたかに見えるが、実際は共通ルートを部分的に利用しているという点では、従来機とほぼ変わらないといえる。SHIのCFN多目的合成装置はこのタイプであるが、新しいものを現在検討中と聞いている。

FDGでも同様のことが言えるが、GEヘルスケアから出ているFASTlabは、閉回路のカセット交換式でありもっともGMP化することが可能な合成機であるといえる。ある意味では放医研の多目的機と似たコンセプトであるが、交換するパーツそのものが消耗品レベルであるという点において異なっている。

3. 多目的機その2(金属核種)

金属核種は欧州では盛んに研究されており、一部核種においてはその臨床使用経験が10年にも及ぶものがあるが、わが国ではまだ臨床に使用するにいたっていない。PET金属核種としては、ジェネレーター核種とサイクロロン・原子炉核種があるが、このうちジェネレーター核種ではジェネレーター本体と接続したり、ジェネレーター自身を装置の一部として組み込むものも存在する。また、金属核種はその使用の前提として濃縮過程やイオン交換等のstepが必要になることが多いため、そのためのユニットを持つことが、金属核種利用の合成装置のpointである。現在、存在するものでその機能まで対応しているのは、E&Z社の製品である。Ga-Geジェネレーターを中に組み込むことまで考慮されており、そのためのエバポレーターユニットが存在している。

以上、合成装置に焦点をあてて述べてきたが、合成装置と製造する医薬品は不可分の関係にあり、何を作るのか、どうやってつくるのか、研究目的なのか、臨床まで意識するのか、GMPはどうするのかなどさまざまな点を考慮しなくてはひとくくりには論じることはできない。

以上

