

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号
特表2015-502827
(P2015-502827A)

(43) 公表日 平成27年1月29日(2015.1.29)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 M 5/14 (2006.01)	A 6 1 M 5/14 5 1 O	4 C O 4 7
A 6 1 J 3/00 (2006.01)	A 6 1 J 3/00 3 O O Z	4 C O 6 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 17 頁)

(21) 出願番号	特願2014-548041 (P2014-548041)	(71) 出願人	512158125 ピラマル イメージング ソシエテ アノ ニム スイス国, 1 7 5 3 マトラン, ルート ドゥ レコール 1 3
(86) (22) 出願日	平成24年12月20日 (2012.12.20)	(74) 代理人	100099759 弁理士 青木 篤
(85) 翻訳文提出日	平成26年6月23日 (2014.6.23)	(74) 代理人	100102819 弁理士 島田 哲郎
(86) 国際出願番号	PCT/EP2012/076510	(74) 代理人	100123582 弁理士 三橋 真二
(87) 国際公開番号	W02013/092929	(74) 代理人	100157211 弁理士 前島 一夫
(87) 国際公開日	平成25年6月27日 (2013.6.27)	(74) 代理人	100112357 弁理士 廣瀬 繁樹
(31) 優先権主張番号	11194981.4		
(32) 優先日	平成23年12月21日 (2011.12.21)		
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		
(31) 優先権主張番号	12157285.3		
(32) 優先日	平成24年2月28日 (2012.2.28)		
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		

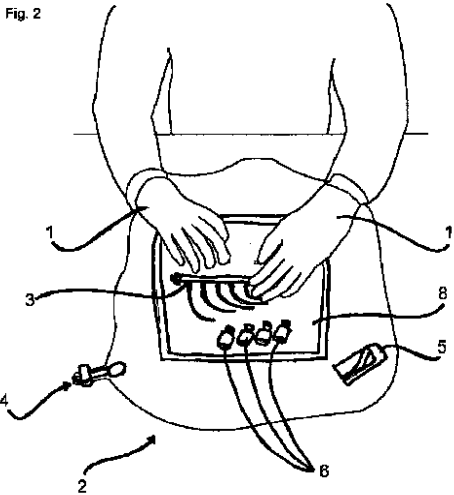
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 放射性医薬品充填ユニットを無菌で組み立てるためのグローブバッグマニホールド

(57) 【要約】

本発明は、試料バイアル（6）における放射性医薬品の充填又は分注に関する。放射性医薬品は、c GMP規制に従ってクリーンルーム環境で分注する必要がある。使い捨て型の充填カセット型分注システムは、試料バイアルにおける放射性医薬品の充填又は分注に使用することができる。使い捨て型充填カセット（3）は、かかる分注システムの中核である。可撓性バッグ（2）と充填カセット（3）とを備える、可撓性バッグ容器が見出された。充填カセットは、無菌条件下で可撓性バッグ内部に組み立てられる。それぞれの開口部が、外部からの汚染を回避する試料バイアル（6）又は無菌フィルタに接続されているので、組立て充填カセットは閉鎖システムを画定している。

【選択図】 図2



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

無菌条件下で充填カセット（３）を組み立てるための可撓性バッグ容器（８）であって、
可撓性バッグ（２）と、
少なくとも１つの充填カセット（３）と、
少なくとも１つの充填試料バイアル（６）と、
を備える可撓性バッグ容器。

【請求項 2】

前記可撓性バッグがグローブバッグである、請求項 1 に記載の可撓性バッグ容器。

10

【請求項 3】

空気又はガスを流入及び流出させる通路を画定する空気移送管を備えるグローブバッグであって、前記空気移送管が無菌フィルタを備える、グローブバッグと、
充填カセットであって、前記充填カセットは必要に応じて、箔又はフィルムに包装される、充填カセットと、
充填試料バイアルと、
通気針と、
必要に応じて、安全カッターと、
を備え、

前記可撓性バッグ容器が、圧縮（平坦な）形態であり、ガンマ滅菌される、
請求項 2 に記載の可撓性バッグ容器。

20

【請求項 4】

無菌条件下で充填カセットを組み立てるための可撓性バッグ容器を製造する方法であって、前記可撓性バッグ容器が、
可撓性バッグと、
少なくとも１つの充填カセットと、
少なくとも１つの充填試料バイアルと、を備え、
前記方法が、

前記可撓性バッグの開口部を通して、前記可撓性バッグに前記充填カセット及び前記試料バイアルを導入する工程と、
前記可撓性バッグを閉鎖する工程と、
を含む方法。

30

【請求項 5】

前記可撓性バッグがグローブバッグである、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記可撓性バッグが、前記可撓性バッグを閉鎖する工程の前又は後に、封入空気を除去することによって圧縮される、請求項 4 又は 5 に記載の方法。

【請求項 7】

無菌条件下で充填カセットを組み立てるための方法であって、可撓性バッグ容器が、
可撓性バッグと、
少なくとも１つの充填カセットと、
少なくとも１つの充填試料バイアルと、を備え、
前記方法が、

40

前記試料バイアルを前記充填カセットに接続することによって、前記充填カセットを組み立てる工程を含む、
前記方法。

【請求項 8】

前記可撓性バッグがグローブバッグである、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記「組み立てる」工程の前に、

50

空気移送管を通して前記可撓性バッグに無菌空気又はガスを導入することによって、前記可撓性バッグを膨張させる工程と、

必要に応じて、前記充填カセットを保護する包装箔又はフィルムを開封及び除去する工程と、及び／又は、

包囲体に手を差し込む工程と、が生じる、請求項 7 又は 8 に記載の方法。

【請求項 10】

前記「組み立てる」工程の後に、

前記可撓性バッグを開封及び除去する工程と、

カセット分注システム上に前記充填カセットを移す工程と、

前記カセット分注システム及び／又はバルクバイアルに前記充填カセットを接続する工程と、

分注カセットシステム上に取り付けられた前記充填カセットを使用して、前記試料バイアルに放射性医薬品を分注／充填する工程と、が生じる、請求項 7 又は 8 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、試料バイアルにおける放射性医薬品の充填又は分注に関する。放射性医薬品は、注射液の性質により、c G M P 規制に従ってクリーンルーム環境で分注する必要がある。閉鎖分注システムを使用する場合、無菌処理にクリーンルームは必要ではない。閉鎖システムは、組立て済みの要素を備えたカセット型システムとすることができ、外部へのすべての連結は、無菌フィルタによって閉鎖されている。使い捨て型の充填カセット型分注システムは、試料バイアルにおける放射性医薬品の充填又は分注に使用することができる。使い捨て型充填カセットは、かかる分注システムの中核である。しかしながら、閉鎖システムの組立ては、製造現場で行う必要があり、無菌条件を必要とする。これらの条件は、少なくとも、層流ワークステーションによって実現することができる。しかしながら、これらのワークステーションの維持が高価でかつ複雑であるため、このようなアプローチは、すべての製造現場で実施することができない。このため、可撓性バッグと充填カセットとを備える、可撓性バッグ容器が見出された。前述の充填カセットは、無菌条件下で可撓性バッグ内部に組み立てられる。それぞれの開口部が、外部からの汚染を回避する試料バイアル又は無菌フィルタに接続されているので、組立て充填カセットは閉鎖システムを画定している。無菌条件下で充填カセットが組み立てられた後、使用可能な状態の充填カセットは、使い捨て型の充填カセット型分注システム上に取り付けられる。

【背景技術】

【0002】

放射性医薬品は、核医学で使用される放射性医薬品である。放射性医薬品は、診断用途（例えば、 $[^{18}\text{F}]$ FDG、 $[^{99\text{m}}\text{Tc}]$ MIBI）とともに、治療用途（例えば、Zevalin（登録商標）又は $[^{131}\text{I}]$ ヨージド）に使用することができる。放射性医薬品は、注射液の形態で主に適用される（例えば、 $[^{18}\text{F}]$ FDG、 $[^{99\text{m}}\text{Tc}]$ MIBI、Zevalin（登録商標））。このため、溶液の無菌性が保証される必要がある。非放射性医薬品では、これは、最終滅菌（例えば、加熱殺菌）により行われることが多い。放射性医薬品の短い半減期により、多くの場合、最終滅菌を行うことができない。このため、放射性医薬品は、通常、ろ過によって滅菌され、クリーンルーム条件下で充填されることで製造される。

【0003】

注射用のこれらの放射性医薬品の製造は、精製及び製剤、並びに最終放射性医薬品の充填を含む放射合成からなる。充填時に、必要に応じて、最終溶液は希釈され、適切な無菌バイアル（例えば、保持バイアル、品質管理バイアル、無菌試験用のバイアル、及び耐性バイアル）に分注される。製品の放射性により、自動充填工程が必要である。種々の充填システムが挙げられている。考えられ得るものの一つは、ロボットアームによる開口したバイアルへの充填、及び、その後のバイアルの閉鎖である。更なる頻繁に用いられる方法

は、閉鎖分注システムによる充填である。分注システム内での放射性医薬品の移送は、無菌の使い捨て型チューブ及びバルブを介して実行される。充填されたバイアルは、セプタムによって閉鎖され、無菌の針を介してチューブに取り付けられている。バイアルの通気は、付属の無菌フィルタにより針を介して行われる。

【0004】

充填工程は、c G M Pガイドラインに従って、無菌条件下で行う必要がある（E u d r a L e x 第4巻 - 付属書1及び3、21 C F R第212部、U S P<823>）。全充填工程とともに、バイアルの閉鎖は、等級A（分類100）条件下で行う必要がある。分注が完全に閉鎖システムによって行われる場合、充填自体は、分類Aの条件下で実施する必要はない。しかしながら、閉鎖システムの組立ては、無菌条件を必要とする。これらの条件は、層流ワークベンチ又はアイソレータを使用することによって現在実現されている。

10

【0005】

しかしながら、これらの装置の購入には費用が掛かり、これらは場所をとり、維持が必要であり、また、その機能を連続的に制御する必要がある。

【0006】

層流ワークベンチ又はアイソレータの必要性を回避するために、閉鎖分注ユニットの最終組立てのためのγ滅菌組立て済み可撓性バッグ容器を用いたシステムが考案された。

【0007】

使い捨て型アイソレータには、汚染から操作者又は化学物質を保護するために、化学物質の取扱いについて説明されている（例えば、A t m o s B a g、S i g m a A l d r i c h 社、米国特許第5928075号明細書）。

20

【0008】

また、使い捨て型アイソレータは、手術器具（米国特許出願公開第20110088702号明細書、国際公開第2009138813号パンフレット）、又は操作部位（米国特許出願公開第20090241970号明細書）の周囲に無菌領域を確立するための手術に適用される。

【0009】

さらに、使い捨て型アイソレータ内の無菌溶液の無菌的移送が記載されている（欧州特許第0812177号明細書）。しかしながら、かかる充填の概念は、放射線防護の理由により、放射性医薬品に使用することができない。

30

【0010】

さらにまた、無菌要素を無菌的に取り扱い、移送するシステムが記載されている（欧州特許第646868号明細書）。しかしながら、開示されているシステムは、非常に複雑で、硬質であるため、充填ユニットの組立てに適用することができない。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

c G M Pガイドライン（E u d r a L e x 第4巻 - 付属書3、21 C F R第212部、U S P<823>）に従って、放射性医薬品の充填又は分注には、クリーンルーム環境が必要である。これは、ラジオフィーマシーが、適切な資格を有する研究室若しくはコンパートメントを有するか又は確立する必要があるということを意味する。かかる研究室がない場合は、充填工程のための閉鎖システムを使用することが可能である。閉鎖システムは、組立て済みの要素を備えたカセット型システムとすることができ、外部へのすべての連結は、無菌フィルタによって閉鎖されている。これらのカセットの事前組立ては、バイアルの恒久的な穿孔によりセプタムが破壊され、システムがもはや閉鎖されないため、現場で行う必要がある。システムの組立てにおいて、等級A（分類100）に分類される層流フード（L F H）に、セプタムの穿孔時に汚染がないことを確認する必要がある。G M P環境では、L F Hが資格を得る必要があり、また、空気の質を連続的に確認する必要がある。充填の等級A（分類100）の環境を有していない施設、及び資格のあるL F Hを

40

50

有していない施設では、考案された使い捨て型アイソレータシステムが、c G M Pに従って、充填カセット組立て実行の可能性を提供する。

【0012】

本発明に説明するデバイスにより、医薬品の無菌的分注に使用されるカセットの無菌調製を、任意の環境で行うことができた。一般に、カセットの組立てには、使用準備が整った、アイソレータ、層流ワークベンチ、クリーンルーム、設備の資格、生存可能及び生存不可能な粒子の試験、並びに衛生化といった閉鎖システムのクリーンルーム設備及び手順が必要である。本発明では、このような注意は何ら必要でなく、設備、並びに保守及び再適格性確認のための時間の節約によって費用が掛からない。このため、無菌処理のためのクリーンルーム設備のない企業又は大学関係の現場も、医薬品の無菌的分注を行うことができる。

10

【課題を解決するための手段】

【0013】

本発明に説明するデバイスの巡回要素は、プラスチックから製造される使い捨て型アイソレータ又は可撓性バッグである。このような可撓性バッグ容器は、すべてのカセット要素（例えば、バルブ、チューブ、バイアル、無菌フィルタ、針及び通気針）を収容している。必要に応じて、カセット要素は、更にプラスチック箔又はフィルム（一次包装）に収縮包装される。必要に応じて、安全カッターが、この一次包装を開封するために追加される。無菌フィルタが接続されたチューブは、可撓性バッグの外側に折り返し部分に導入されている。チューブは、可撓性バッグに接続されている。平坦な使い捨て型可撓性バッグは、例えば収縮包装によって閉鎖される。これにより、閉鎖された使い捨て型可撓性バッグが得られる。この閉鎖された可撓性バッグはガンマ滅菌される。分注カセットのすべての要素を収容する、この滅菌された閉鎖可撓性バッグは、製造現場に送ることができる。

20

【0014】

製造現場では、可撓性バッグの外側折り返し部分は、無菌フィルタとチューブを接近させるように切断される。チューブを介して、可撓性バッグは、無菌ガス、例えば窒素又は空気により膨張する。可撓性バッグに内蔵されたグローブ凹部（グローブ）は、可撓性バッグ内部の要素を操作するのに使用される。充填カセットを組み立てた後に、可撓性バッグが開封され、充填カセットは、分注システムに接続される。L F Hには、これらの手順が必要ない。

30

【図面の簡単な説明】

【0015】

【図1】可撓性バッグ。参照符号： 1：グローブの位置、2：グローブバッグ、3：充填カセット、4：空気移送管、5：安全カッター、6：試料バイアル、及び8：一次包装。

【図2】手を入れた状態の可撓性グローブバッグ。参照符号： 1：グローブ、2：グローブバッグ、3：充填カセット、4：空気移送管、5：安全カッター、6：試料バイアル、及び8：一次包装。

【図3】手を入れた状態の可撓性グローブバッグ。参照符号： 1：グローブ、2：グローブバッグ、3：充填カセット、4：空気移送管、5：安全カッター、6：試料バイアル、7：無菌フィルタ、及び8：一次包装。

40

【発明を実施するための形態】

【0016】

第1の態様において、本発明は、無菌条件下で充填カセットを組み立てるための可撓性バッグ容器であって、

可撓性バッグと、

少なくとも1つの充填カセットと、

少なくとも1つの試料バイアルと、を備える、

可撓性バッグ容器に関する。

【0017】

50

そして、組み立てられた充填カセットは、充填又は分注システムデバイスに取り付けられ、試料バイアルに充填される放射性医薬品を含有したバルク溶液に接続される。

【0018】

可撓性バッグ：

可撓性バッグは、相互に封止された少なくとも2つの対向する壁を備え、この壁は、開口部を備えた可変容量室を画定し、光学的に透明であり、閉鎖された内部を画定している。可撓性バッグは、開口部で相互に封止された2つの壁を備えていることが好ましい。開口部は、クリップ、コード又は収縮包装によって閉鎖される。可撓性バッグは、収縮包装によって閉鎖されることがより好ましい。

【0019】

可撓性バッグは、充填カセットの組立てを容易にするように、少なくとも1つの包囲体を更に備えている。この包囲体は、外部から可撓性バッグ内にある物品を取扱い可能にする可撓性バッグと一体に結合され、かつ当該可撓性バッグ内に延びている、グローブ凹部（グローブ）として形成されていることが好ましい。可撓性バッグには、1～4つのグローブ形状の凹部がある。可撓性バッグには、2つのグローブ形状の凹部があることが好ましい。

【0020】

グローブ形状の凹部（グローブ）を備えた可撓性バッグは、グローブバッグである。可撓性バッグ又はグローブバッグは、光学的に透明なプラスチック材料から製造される。可撓性バッグ又はグローブバッグは、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリフェニレンスルフィド、ポリ塩化ビニル、ポリスルホン、ポリエチレンテレフタレート、エチレン-テトラフルオロエチレン（tetrafluorethylen）及びフルオロエチレン-プロピレンから選択される、プラスチック材料から製造されることが好ましい。

【0021】

グローブバッグは、ポリエチレン又はポリプロピレンから製造されることがより好ましい。

【0022】

グローブバッグの大きさは、充填カセットを収容し、充填カセットの取扱いを可能にするのに十分な大きさである必要がある。更なる副実施形態において、グローブバッグは、いずれかの形状及び大きさのプラスチック製バッグである。

【0023】

可撓性バッグ又はバッググローブの大きさは、20 cm×20 cm～200 cm×200 cmであることが好ましい。可撓性バッグ又はバッググローブの大きさは、60 cm×70 cmであることがより好ましい。

【0024】

可撓性バッグ又はバッググローブの大きさは、20 cm～200 cmの直径であることが好ましい。可撓性バッグ又はバッググローブの大きさは、40 cmの直径であることがより好ましい。

【0025】

グローブバッグは、グローブが内蔵された円形又は楕円形及び矩形形状であることが好ましい。グローブバッグは、矩形形状であることがより好ましい。

【0026】

グローブバッグは、グローブバッグに又はグローブバッグから空気又はガスを流入（膨張）及び流出（圧縮）させる通路を画定する空気移送管を更に備えている。空気移送管は、必要に応じて、グローブバッグへの空気、ガス又は液体の侵入を制限する閉鎖システムを有する。

【0027】

空気移送管は、空気又はガスを流入及び流出させるチューブと、このチューブに取り付けられた無菌フィルタとを備えている。無菌フィルタは、グローブバッグの内部又はグローブバッグの外部に位置するチューブの一方の端部に取り付けられていることが好ましい

10

20

30

40

50

。無菌フィルタは、チューブのそれぞれの端部にあることがより好ましい。

【0028】

無菌ガスは、空気、アルゴン又は窒素である。

【0029】

ガスは、アルゴン又は窒素であることが好ましい。

【0030】

無菌フィルタは、微生物又は粒子による内部バッグコンパートメントの汚染を防止するのに使用される。ガス又は空気によるバッグの膨張時において、無菌フィルタは、潜在的な粒子又は微生物を除去する。

【0031】

一般に、無菌フィルタの孔径は0.22 μm 以下である。この目的に使用される無菌フィルタは、例えば、Sartorius社製Midisart 2000 0.2 μm : Whatman社製Puradisc 30シリンジフィルタ又はMillipore社製Millex-GVフィルタである。

【0032】

グローブバッグを通るチューブの通路は、収縮包装によって封止されているか、又は、チューブは、グローブバッグに結合されている。

【0033】

代替として、無菌フィルタは、グローブバッグに又はグローブバッグから空気又はガスを流入（膨張）及び流出（圧縮）させる通路を画定するグローブバッグの壁に収縮包装されている。

【0034】

充填カセット：

充填カセットは、一部のバルク溶液を調製するのに使用され、このバルク溶液は、放射性医薬品含有溶液であることが好ましい。充填カセットは、放射線防護及び／又はGMP規制要件を満たしている。充填カセットは、無菌条件下で、バルクバイアルから試料バイアルに放射性医薬品含有溶液を移すのに使用される。

【0035】

充填カセットは、チューブ及びバルブのシステムを備える。バルブは、ピンチ弁又はアクチュエータなどの種々の機構によって操作される。可撓性バッグ又はグローブバッグにおいて、充填カセットは、カセットチューブ及びバルブを介して、試料バイアル（例えば、耐性バイアル、QCバイアル、無菌制御用のバイアル、保持バイアル）に接続される。バルブは、必要に応じて、マニホールドの形態のチャンネルによって相互に接続される。

【0036】

充填カセットは、可撓性バッグ又はグローブバッグの組立て済み形態又は組立て形態である。

【0037】

組立て済み形態とは、充填カセットが、カセットチューブ及びバルブを介して、試料バイアル（例えば、耐性バイアル、QCバイアル、無菌制御用のバイアル、保持バイアル）に接続されていないことを意味する。

【0038】

組立て形態とは、充填カセットが、カセットチューブ及びバルブを介して、試料バイアル（例えば、耐性バイアル、QCバイアル、無菌制御用のバイアル、保持バイアル）に接続されることを意味する。

【0039】

バルクバイアルとの接続は、充填カセットの組立て、及び可撓性バッグ又はグローブバッグから組立て充填カセットを取り外した後に生じる。流体経路は、バルブを切り替えることによって制御される。閉鎖された充填カセットが使い捨て型の充填カセット型分注システムに取り付けられ、バルクバイアルが組み立てられた閉鎖充填カセットに接続されている場合、放射性医薬品含有溶液は、バルクバイアルからチューブ及びバルブに移され、

10

20

30

40

50

その後、試料バイアルに分注される。

【0040】

移送自体は、1つのチューブに更に接続されたシリンジによって、又はバルクバイアルにおけるガス圧若しくは試料バイアルの排出によって行われる。

【0041】

必要に応じて、充填カセットは、充填工程時に、除菌のためのろ過ユニット（フィルタ）を備える。

【0042】

充填カセットは、使い捨て用に設計されていることが好ましい。

【0043】

充填カセットは、ガンマ滅菌に適した材料からなることが好ましい。充填カセットは、PP、PE、ポリエステル、ポリスルホン、ポリカーボネート及びポリウレタンから選択される材料から実質的に製造されることがより好ましい。

【0044】

放射性医薬品を充填するカセット分注システムは、例えば、Scintomics社製InViala、Eckert & Ziegler社製Modular-Lab PharmTracer又はBioScan社製ReFORM-Plusである。

【0045】

充填カセットは、保護プラスチック箔又はフィルム（一次包装）に包装することができる。プラスチック箔又はフィルム包装は、開封するための剥離機構を有するか、又は安全カッターで開封される。

【0046】

また、充填カセットは、追加の包装をすることなく、可撓性バッグ容器内に直接包装することもできる。

【0047】

可撓性バッグ容器は、1～10の充填カセットを備えていることが好ましい。可撓性バッグ容器は、1、2、3、4又は5つの充填カセットを備えていることがより好ましい。可撓性バッグ容器は、1、2若しくは3つの充填カセット又は単一の充填カセットを備えていることが更により好ましい。

【0048】

図面に示すように、可撓性バッグは、必要に応じて、保護プラスチック箔又はフィルム（一次包装）内に包装された単一の充填カセットを備えている。

【0049】

放射性医薬品は、放射性同位体を含む医薬品である。これらは、診断目的だけでなく治療目的にも使用される。放射性同位体は、 α -、 β -又は γ -放射体である。

【0050】

診断目的の放射性医薬品は、例えば、 $[^{18}\text{F}]$ FDG、 $[^{18}\text{F}]$ FET、 $[^{18}\text{F}]$ FLT、 $[^{18}\text{F}]$ FMISO、 $[^{18}\text{F}]$ FAZA、 $[^{18}\text{F}]$ ガラクト-RGD、 $[^{18}\text{F}]$ FDOPA、 $[^{18}\text{F}]$ フルマゼニル、 $[^{18}\text{F}]$ アネキシン、 $[^{18}\text{F}]$ フルオロエチルコリン(Fluorethylcholine)、 $[^{18}\text{F}]$ フルオロメチルコリン(Fluormethylcholine)、 $[^{11}\text{C}]$ メチオニン、 $[^{11}\text{C}]$ コリン、 $[^{11}\text{C}]$ アセテート、(2S, 4S) - 2 - アミノ - 4 - (3 - $[^{18}\text{F}]$ - フルオロプロピル) - ペンタン二酸、(2S) - 2 - アミノ - 4 - $[^{18}\text{F}]$ フルオロペンタン二酸、N - [2 - (2 - $[^{18}\text{F}]$ フルオロエトキシ) - 5 - メトキシベンジル] - N - (5 - フルオロ - 2 - フェノキシフェニル) アセトアミド、(N - {2 - [2 - $[^{18}\text{F}]$ フルオロエトキシ] - 5 - メトキシベンジル} - N - [2 - (4 - メトキシフェノキシ) ピリジン - 3 - イル] アセトアミド、(2RS, 4S) - 2 - $[^{18}\text{F}]$ フルオロ - 4 - ホスホノメチル - ペンタン二酸、 $[^{18}\text{F}]$ シグマ2、 $[^{18}\text{F}]$ ボンベシン、 $[^{68}\text{Ga}]$ ボンベシン、N, N - ジエチル - 2 - {2 - [4 - (2 - フルオロ - エトキシ) - フェニル] - 5, 7 - ジメチルピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - イル} - アセトアミド、フロルベタベン(Florbetaben)、フロルベタピル(Florbetapir)、フロル

10

20

30

40

50

メタモール(Flormetamol)、(R) - 2 - アミノ - 3 - (4 - [^{18}F] フルオロメトキシ - フェニル) - プロピオン酸、[$^{99\text{m}}\text{Tc}$] MIBI、[$^{99\text{m}}\text{Tc}$] MDP、[$^{99\text{m}}\text{Tc}$] DMSA、[$^{99\text{m}}\text{Tc}$] HMDP、[$^{99\text{m}}\text{Tc}$] HEDP、[$^{99\text{m}}\text{Tc}$] HMPAO、[$^{99\text{m}}\text{Tc}$] ナノコロイド、[$^{99\text{m}}\text{Tc}$] 巨大凝集体(macroaggregate)、[$^{99\text{m}}\text{Tc}$] MAG_3 、[$^{99\text{m}}\text{Tc}$] ECD、[$^{99\text{m}}\text{Tc}$] グルコナート、[$^{99\text{m}}\text{Tc}$] HIDA、[^{68}Ga] DOTATOC、[^{68}Ga] DOTANOC、[^{68}Ga] DOTATATEである。

【0051】

治療目的の放射性医薬品は、例えば、[^{177}Lu] DOTATOC、[^{177}Lu] DOTATATE、[^{90}Y] DOTATOC、[^{90}Y] DOTATATE、ゼバリン、 223 塩化ラジウムである。

【0052】

上述した放射性医薬品は注射液である。

【0053】

充填試料バイアル：

充填試料バイアルは、放射性医薬品を充填するのに適した、洗浄及び滅菌された容器である。1～20の充填試料バイアルがあることが好ましい。1～10の充填試料バイアルが、それぞれの充填カセットにあることがより好ましい。1、2、3、4、5又は6つの充填試料バイアルがあることが更により好ましい。4つの充填試料バイアルがあることが更により好ましい。可撓性バッグの容積は、充填カセットの大きさ、充填試料バイアルの数及び可撓性バッグにある他の物品によって異なる。

【0054】

他の物品：

可撓性バッグ容器は、充填カセットの組立てに有用な物品、例えば、通気針、及び／又は、剥離機構がない場合、充填カセットの保護プラスチック箔若しくはフィルム（一次包装）を除去する安全カッターを更に備えている。

【0055】

可撓性バッグ容器：

可撓性バッグと、少なくとも1つの充填カセットと、少なくとも1つの充填試料バイアルとを備えた可撓性バッグ容器は、平坦な（圧縮）形態又は膨張（拡張）形態で保存及び輸送されることが好ましい。可撓性バッグ容器は、可撓性バッグの穴の発生の危険性が低減されるので、圧縮形態で保存及び輸送されることがより好ましい。

【0056】

新規の可撓性バッグ容器は、使い捨て目的である。

【0057】

更なる副実施形態において、本発明は、無菌条件下で充填カセット（3）を組み立てるための可撓性バッグ容器（8）であって、

グローブバッグ（2）と、

少なくとも1つの充填カセット（3）と、

少なくとも1つの充填試料バイアル（6）と、を備える、

可撓性バッグ容器に関する。

【0058】

好ましくは、無菌条件下で充填カセットを組み立てるための可撓性バッグ容器は、

空気又はガスを流入及び流出させる通路を画定する空気移送管を備えたグローブバッグと、

充填カセットであって、必要に応じて、箔又はフィルムに包装される充填カセットと、充填バイアルと、を備え、

可撓性バッグ容器が、保存及び輸送時に圧縮（平坦な）形態である。

【0059】

より好ましくは、無菌条件下で充填カセット（3）を組み立てるための可撓性バッグ容器（8）は、

空気又はガスを流入及び流出させる通路を画定する空気移送管（４）を備えたグローブバッグ（２）であって、空気移送管（４）が無菌フィルタ（７）を備えている、グローブバッグと、

充填カセット（３）であって、必要に応じて、箔又はフィルムに包装されている充填カセットと、

充填試料バイアル（６）と、

必要に応じて、安全カッター（５）と、を備え、

可撓性バッグ容器（８）が、保存及び輸送時に圧縮（平坦な）形態である。

【００６０】

更により好ましくは、無菌条件下で充填カセットを組み立てるための可撓性バッグ容器は、

空気又はガスを流入及び流出させる通路を画定する空気移送管を備えたグローブバッグであって、空気移送管が無菌フィルタを備えている、グローブバッグと、

充填カセットであって、必要に応じて、箔又はフィルムに包装されている充填カセットと、

充填試料バイアルと、

通気針と、

必要に応じて、安全カッターと、を備え、

可撓性バッグ容器が、保存及び輸送時に圧縮（平坦な）形態であり、ガンマ滅菌されている。

【００６１】

本発明の第２の態様は、無菌条件下で充填カセットを組み立てるための可撓性バッグ容器を製造する方法であって、可撓性バッグ容器が、

可撓性バッグと、

少なくとも１つの充填カセットと、

少なくとも１つの充填試料バイアルと、を備え、

この方法が、

可撓性バッグの開口部を通して、可撓性バッグに充填カセット及び試料バイアルを導入する工程と、

可撓性バッグを閉鎖する工程と、を含む、方法に関する。

【００６２】

必要に応じて、可撓性バッグは、可撓性バッグを閉鎖する工程の前又は後に、封入空気又はガスを除去することによって圧縮される。バッグは閉鎖されるか、又は、空気移送管を通じてガス又は空気の交換がされるように閉鎖される。後者の場合において、接続された無菌フィルタは、粒子又は微生物による内部バッグコンパートメントの汚染を防止する。空気又はガスは、可撓性バッグ又はグローブバッグから全体的に又は部分的に除去される。

【００６３】

さらに、可撓性バッグは、「可撓性バッグを閉鎖する」工程の後に、ガンマ線照射によって滅菌される。

【００６４】

「可撓性バッグを閉鎖する」工程は、収縮包装によって遂行されることが好ましい。

【００６５】

更なる好適な実施形態において、充填カセット要素は、最初に、追加のプラスチック箔又はフィルムに包装され、次いで、グローブバッグに収縮包装され、ガンマ滅菌される。

【００６６】

更なる好適な実施形態において、空気は、ガンマ線照射滅菌前にグローブバッグから除去される。

【００６７】

10

20

30

40

50

副実施形態において、本発明は、無菌条件下で充填カセットを組み立てるための可撓性バッグ容器を製造する方法であって、可撓性バッグ容器が、

グローブバッグと、

少なくとも1つの充填カセットと、

少なくとも1つの充填試料バイアルと、を備え、

この方法が、

可撓性バッグの開口部を通して、可撓性バッグに充填カセット及び試料バイアルを導入する工程と、

可撓性バッグを閉鎖する工程と、を含む、

方法に関する。

10

【0068】

第1の態様に開示されている好ましい特徴及び副実施形態は、本明細書中に含まれている。

【0069】

本発明の第3の態様は、無菌条件下で充填カセットを組み立てるための方法であって、可撓性バッグ容器が、

可撓性バッグと、

少なくとも1つの充填カセットと、

少なくとも1つの充填試料バイアルと、を備え、

この方法が、

20

試料バイアルを充填カセットに接続することによって、充填カセットを組み立てる工程を含む、

方法に関する。

【0070】

さらに、次に示す工程が「組み立てる」工程の前に生じる。

空気移送管を通して可撓性バッグに無菌空気又はガスを導入することによって、可撓性バッグを膨張させる工程と、

必要に応じて、充填カセットを保護する包装箔又はフィルムを開封及び除去する工程、及び／又は、

包囲体に手を差し込む工程。

30

【0071】

さらにまた、次に示す工程が「組み立てる」工程の後に生じる。

可撓性バッグを開封及び除去する工程。

【0072】

さらに、次に示す工程が、「可撓性バッグを開封及び除去する」工程の後に生じる。

可撓性バッグを開封及び除去する工程、

カセット分注システム上に充填カセットを移す工程、

カセット分注システム及び／又はバルクバイアルに充填カセットを接続する工程、

分注カセットシステム上に取り付けられた充填カセットを使用して、試料バイアルに放射性医薬品を分注／充填する工程。

40

【0073】

さらにまた、次に示す工程が、「可撓性バッグを開封及び除去する」工程の後に生じる。

カセット分注システム上に充填カセットを移す工程、

カセット分注システム及び／又はバルクバイアルに充填カセットを接続する工程、

分注カセットシステム上に取り付けられた充填カセットを使用して、試料バイアルに放射性医薬品を分注／充填する工程。

【0074】

無菌ガスは、空気、アルゴン又は窒素である。

【0075】

50

ガスは、アルゴン又は窒素であることが好ましい。

【0076】

好適な実施形態において、空気又は窒素は、内蔵無菌フィルタを介してグローブバッグ内に導入される。

【0077】

副実施形態において、本発明は、無菌条件下で充填カセットを組み立てるための方法であって、可撓性バッグ容器が、

グローブバッグと、

少なくとも1つの充填カセットと、

少なくとも1つの充填試料バイアルと、を備え、

この方法が、

試料バイアルを充填カセットに接続することによって、充填カセットを組み立てる工程を含む、

方法に関する。

【0078】

第1の態様に開示されている好ましい特徴及び副実施形態は、本明細書中に含まれている。

【0079】

充填カセット及び充填試料バイアルは、1つ以上の充填カセット及び充填試料バイアルとして理解する必要がある。好ましくは、1つの充填カセット、及び／又は充填試料バイアルの適切な組として理解する必要がある。

【0080】

本発明は、図1～3に例示する特徴に限定されないものとする。

【実施例】

【0081】

試験の項

略語

【表1】

PE	ポリエチレン
PP	ポリプロピレン
cGMP	適正製造規範
QC	品質管理

【0082】

全体事項：

試験：

説明した概念を、(2RS, 4S) - 2 - [¹⁸F] フルオロ - 4 - ホスホノメチル - ペンタン二酸の充填に用いた。充填を、(2RS, 4S) - 2 - [¹⁸F] フルオロ - 4 - ホスホノメチル - ペンタン二酸の4つの独立したバッチで行った。

【0083】

(2RS, 4S) - 2 - [¹⁸F] フルオロ - 4 - ホスホノメチル - ペンタン二酸を、 [¹⁸F] フッ素化、脱保護とともに、HPLC及びカートリッジ精製を含む、2段階2ポット合成(two-step-two-pot synthesis)で生成した。

【0084】

10 mlの容積の最終(2RS, 4S) - 2 - [¹⁸F] フルオロ - 4 - ホスホノメチル - ペンタン二酸を、バルクバイアルに充填した。

【0085】

使用したグローブバッグの寸法は、約 60 cm×70 cmであった。2つのグローブがバッグに内蔵されていた。2つの無菌フィルタを備えたチューブをバッグに取り付けた。バッグを移し、圧縮形態で保存した。バッグは、別の箔に収縮包装された充填カセットを収容していた。充填カセットは、6つのバルブからなっていた。針又は針を有するチューブを、4つのバルブに接続した。シリンジ(20 ml)を有するチューブをバルブに接続した。シリンジを液体の移送に使用した。無菌フィルタを1つのバルブに接続し、充填カセットの洗浄のために無菌空気を導入した。さらに、無菌フィルタを、バルク溶液の除菌のために1つのバルブに取り付けた。無菌フィルタの出口を充填カセットに取り付けた。針を備えたチューブを、無菌フィルタの入口に接続した。

【0086】

さらに、内蔵無菌フィルタと（セプタムを備えた）無菌の閉鎖バイアルとを備えた4つの通気針を、充填カセットの隣に置いた。

【0087】

まず、無菌フィルタを備えたチューブを用いて、バッグ内にアルゴンを導入することによりグローブバッグを膨張させた。これは、ガス圧により異なり、5～10分掛かった。グローブバッグを膨張させた後、安全カッターを使用し、充填カセットを覆う箔を開封した。次いで、針及びバイアルのセプタムからキャップを取り外した。バイアルを充填カセットにおいて針に接続した。さらに、それぞれのバイアルは、通気針を備えていた。そして、充填カセットは閉鎖システムであった。グローブバッグを、最終的に引裂き又は切断によって開封した。

【0088】

カセットを充填ユニットに取り付けた。充填ユニットは、バルブアクチュエータ及びシリンジ駆動機構からなっていた。

【0089】

無菌フィルタの入口に取り付けられた針を、バルクバイアルに挿入した。さらに、バルクバイアルは、通気針を備えていた。

【0090】

バルブを、シリンジからバルクバイアルへの（チューブ及びチャネルを介する）通路を有するように切り替えた。次いで、シリンジを15 mlの容積になるまで引いた。この時点で、溶液をバルクバイアルからシリンジに完全に移した。バルブを、第1のバイアルへの通路を作製するように切り替えた。1 mlの溶液を、第1のバイアル（QCバイアル）に分注した。バルブを再度切り替え、6 mlを、第2のバイアル（耐性バイアル）に分注した。バルブを再度切り替え、残りの3 mlを第3のバイアル（無菌試験用）に投入した。

【0091】

無菌フィルタによって空気をシリンジに吸引した。空気を、チューブ内の液体をバイアルに完全に移すのに使用した。

【0092】

QCバイアルを、放射化学的純度、化学的純度又は放射能濃度などのパラメータの決定に使用した。

【0093】

第3のバイアルを無菌試験に使用した。試験は、全4つのバッチで「無菌」の結果となった。

【0094】

このため、説明したシステムは、充填後に無菌溶液を有するという要件を満たしていた。

。

10

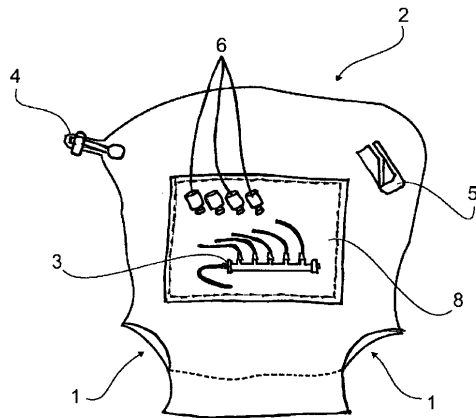
20

30

40

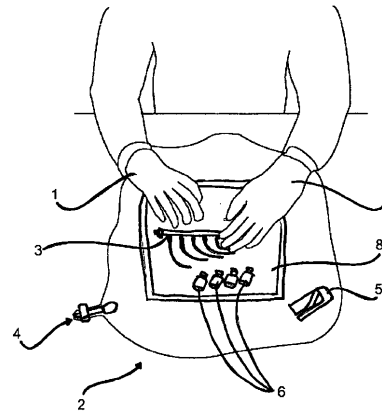
【図 1】

Fig. 1



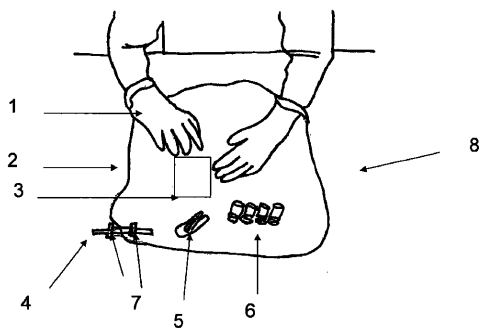
【図 2】

Fig. 2



【図 3】

Fig. 3



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/076510

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61M5/00 A61J1/12 A61J1/20 A61B19/02
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61M A61J A61B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR 2 773 735 A1 (BECTON DICKINSON FRANCE [FR]) 23 July 1999 (1999-07-23)	1,2,4,5,7,8
Y	figures 4-6	3,6
X	US 2004/158204 A1 (REBOUL GERARD [FR]) 12 August 2004 (2004-08-12)	1,4,7
Y	figures 1-3	3
X	US 2009/093757 A1 (TENNICAN PATRICK O [US]) 9 April 2009 (2009-04-09)	1,4,6,7
Y	figure 15 paragraph [0068]	6
Y	US 5 928 075 A (MIYA TERRY G [US] ET AL) 27 July 1999 (1999-07-27) cited in the application figure 10	3



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 May 2013

Date of mailing of the international search report

14/05/2013

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schießl, Werner

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2012/076510

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
FR 2773735	A1	23-07-1999	AU	1885799 A		02-08-1999
			DE	19982614 B4		08-04-2010
			DE	19982614 T1		01-02-2001
			FR	2773735 A1		23-07-1999
			US	6408897 B1		25-06-2002
			WO	9936029 A1		22-07-1999

US 2004158204	A1	12-08-2004	AT	409451 T		15-10-2008
			AU	2003303983 A1		28-09-2004
			BR	0318019 A		29-11-2005
			CA	2515093 A1		16-09-2004
			CN	1744871 A		08-03-2006
			EP	1589926 A1		02-11-2005
			ES	2315573 T3		01-04-2009
			FR	2850564 A1		06-08-2004
			PT	1589926 E		19-01-2009
			RU	2348395 C2		10-03-2009
			US	2004158204 A1		12-08-2004
			WO	2004078094 A1		16-09-2004

US 2009093757	A1	09-04-2009	EP	2207583 A1		21-07-2010
			TW	200924814 A		16-06-2009
			US	2009093757 A1		09-04-2009
			US	2011272310 A1		10-11-2011
			WO	2009046316 A1		09-04-2009

US 5928075	A	27-07-1999	NONE			

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC

(74)代理人 100159684

弁理士 田原 正宏

(72)発明者 ディルク ヒンツ

ドイツ連邦共和国, 1 3 4 6 7 ベルリン, リンクシュトラッセ 1 3

(72)発明者 クリスティーナ フルチュ

ドイツ連邦共和国, 1 2 1 0 1 ベルリン, ゴンテルマンシュトラッセ 8 2

(72)発明者 ペーター バイニヒ

ドイツ連邦共和国, 1 3 4 6 7 ベルリン, ヒルマンシュトラッセ 1 8 アー

Fターム(参考) 4C047 AA05 AA11 DD11 DD32 GG04 GG05 GG15

4C066 BB01 CC01 EE12 GG01 GG04 GG19 MM03