# 添付文書

2021 年 7 月　1 日（第 2 版）（新記載要領による）
2019 年 10 月 16 日（第 1 版）　　医療機器承認番号：30100BZX00169000

機械器具 10　放射性物質診療用器具
放射性医薬品合成設備（70009000）
高度管理医療機器　特定保守管理医療機器　設置管理医療機器

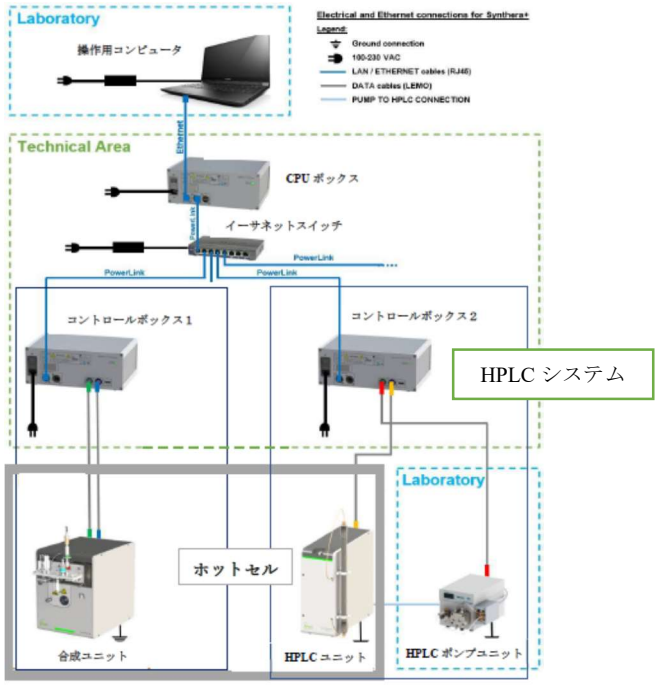
# 放射性医薬品自動合成装置 Synthera+（[18F]FDG 合成用）

**【 警告 】**
フルオロデオキシグルコース($^{18}$F)（以下、「[$^{18}$F]FDG」という。）注射剤の製造に使用する試薬及び資材等は 1-3．合成に使用する原材料及び資材の項に記載されているものを使用すること

**【 禁忌・禁止 】**
[$^{18}$F]FDG 注射剤の品質検定結果、規格に適合しない場合はその注射剤を患者に投与しないこと

## 【 1　形状・構造及び原理等 】

### 1.1　形状、構成




*注）本品で[$^{18}$F] FDG を製造する場合は HPLC システムを使用しない。*

**図 1-1　システム構成図**

**表 1-1**　ユニットの形状

| ユニット名 | 幅 (mm) | 奥行 (mm) | 高さ (mm) | 重量 (kg) |
|---|---|---|---|---|
| 操作用コンピュータ | ~350 | ~250 | ~30 | ~2 |
| CPU ボックス | 280 | 197 | 116 | ~3 |
| イーサネットスイッチ | ~200 | ~150 | ~50 | ~0.5 |
| コントロールボックス 1 | 280 | 197 | 116 | ~3 |
| 合成ユニット | 178 | 271 | 247 | ~ 8 |
| コントロールボックス 2 | 280 | 185 | 116 | ~3 |
| HPLC ユニット | 127 | 250 | 247 | 4.8 |
| HPLC ポンプユニット | 164 | 228 | 129 | 1.8 |

### 1.2　本品の電気的定格

**表 1-2　Synthera+の電気的定格**

| ユニット名 | 電圧(V) | 電力 | 周波数 (Hz) | ヒューズ容量(A) |
|---|---|---|---|---|
| 操作用コンピュータ | 100-240 VAC | 180 VA | 50/60 | - |
| CPU ボックス | 100-240 VAC | 150 VA | 50/60 | 2 x T1.6A |
| イーサネットスイッチ | 100-240 VAC | 150 VA | 50/60 | - |
| コントロールボックス1 | 100-240 VAC | 150 VA | 50/60 | 2x T1.6A |
| 合成ユニット | 24 VDC | 60 W | N/A | - |
| コントロールボックス2 | 100-240 VAC | 150 VA | 50/60 | 2 x T1.6A |
| HPLC ユニット | 24 VDC | 30 W | N/A | - |
| HPLC ポンプユニット | 24 VDC | 48 W | N/A | - |

### 1.3　[$^{18}$F]FDG 注射剤の製造に使用する原材料等の物品

**表 1-3** に[$^{18}$F]FDG 注射剤の製造に使用する原材料等の物品情報を示す。これらは、指定業者からキットとして販売されているものを使用すること

**表 1.3**　[$^{18}$F]FDG 注射剤の製造に使用する原材料等の物品

| 原材料又は資材の名称 | | 製品名又は名称 |
|---|---|---|
| IFP カセット（合成用プラットフォーム） | | IFP カセット |
| 合成用原材料 | $^{18}$F-F$^-$/QMA 溶離液 | Vial R1（品番：ABX K-26XX.01 又は ROTEM-K40101EP） |
| | 前駆体（マンノーストリフレート） | Vial R2（品番：ABX K-2620SYN-TATM 又は ROTEM-MT20hEP） |
| | 加水分解溶液 | Vial R3（品番：ABX K-26XX.03 又は ROTEM-K40103EP） |
| | リンス液（注射用蒸留水） | Vial R4（品番：ABX K-26XX.04 又は ROTEM-K40104EP） |
| | アセトニトリル | Vial R5（品番：ABX K-26XX.05 又は ROTEM-K40105EP） |
| 合成用資材類 | 陰イオン交換カートリッジ（$^{18}$F-F$^-$の捕捉用） | Waters Sep-Pak-Light QMA cartridge |
| | C18-シリカカートリッジ（フッ素化中間体の除去） | Wates C18 Sep-Pak Plus cartridge |
| | アルミナ B カートリッジ（未反応フッ化物の除去） | Waters Alumina B Sep Pak Plus cartridge |
| | 陽イオン交換カートリッジ($K^+$/K222 及び過剰 NaOH の除去） | Alltech SCX Maxi-Clean cartridge |
| | 30 mL 製品バイアル | 30 mL sterile vial |
| | 滅菌フィルター | Millipore SLGSV255F |
| | ベントフィルター | Millipore SLFGI25LS |

| | | |
|---|---|---|
| | C18 カートリッジ活性化用エタノール充填シリンジ | C18 10 mL syringe<br>10 mL of Ethanol, Ph.Eur |
| | QMA カートリッジ活性化用炭酸水素ナトリウム溶液充填シリンジ | QMA 10 mL syringe<br>5 mL of 8.4 w/v % NaHCO3 WFI soln. |
| | QMA, C18,アルミナ B, 陽イオン交換カートリッジ洗浄用 WFI 充填シリンジ | WFI 30 mL syringe<br>25 mL WFI |
| | Vial R5 分注用シリンジ | 3 mL Empty syringe |
| | Vial R5 分注用ニードル | needle, 22G x 1.5” |

### 1.4　作動原理（[$^{18}$F]FDG 注射剤の製造）

（１）[$^{18}$F]FDG の合成スキーム

[$^{18}$F]FDG の合成には、Hamacher の改変法（アルカリ加水分解法）が採用されている。**図 1.4-1** にその合成スキームを示した。[$^{18}$F]FDG は、マンノーストリフレートを前駆体とし、合成第一段階で前駆体中のトリフレートが $^{18}$F-F$^-$により置換され、続いて 4 個のアセチル基 が NaOH で加水分解された後、精製カートリッジに送られ精製されて[$^{18}$F]FDG 注射剤が得られる。

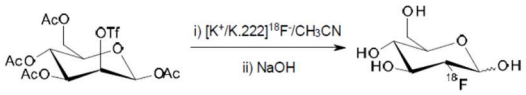



**図 1.4-1**.　[$^{18}$F]FDG の合成スキーム

（２）IFP カセットへの試薬バイアル等のセット

**図 1.4-1** に示す合成スキームは、合成ユニットに装着される IFP カセットの反応管内で行われる。実際の製造に当たっては、IFP カセットに事前に調製された 4 本の試薬バイアル及び陰イオン交換カートリッジ（以下、「QMA カートリッジ」という。）と精製カートリッジを定められた位置にセットする（**図 1.4-2** 参照）。

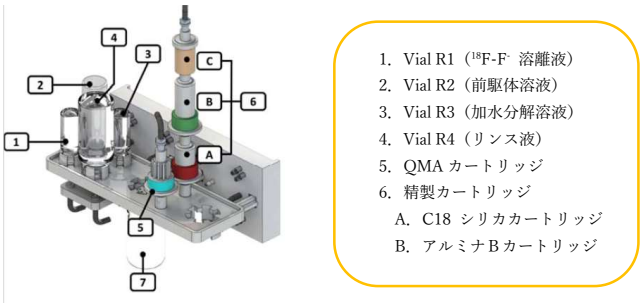



**図 1.4-2**　IFP カセットにセットする試薬バイアル等の位置

（３）製造工程の説明

① サイクロトロンで製造された $^{18}$F-F$^-$ を含むターゲット水が本品に付属する V-vial に払い出される。

② 合成ユニットは、合成開始指令により、①の V-vial からターゲット水を QMA カートリッジ経由でターゲット水回収バイアルに吸引する。ターゲット水が QMA を通過するときに $^{18}$F-F$^-$が QMA に捕捉される。

③ Vial R1 から $^{18}$F-F$^-$溶離液を②の QMA カートリッジ経由で反応管に吸引する。$^{18}$F-F 溶離液が QMA を通過するときに $^{18}$F-F$^-$が QMA から溶離し反応管に回収される。

④ ③の反応管を窒素気流下で加熱・濃縮し、錯体 [K/222]$^+$$^{18}$F$^-$を生成する。

⑤ ④の反応管に Vial R2 からアセトニトリルに溶解した前駆体を吸引・加熱し、前駆体中のトリフレート(-OTf)を $^{18}$F-F$^-$で置換する（求核置換反応）。

⑥ ⑤の反応管を窒素気流下で加熱、最終的に真空下で加熱しアセトニトリルを留去する。

⑦ ⑥の反応管に Vial R3 より加水分解液 (NaOH)を吸引し、前駆体中のアセチル基 (AcO$^-$)を外す。

⑧ ⑦の反応管を窒素で加圧し、内溶液を精製カートリッジに圧送する。精製カートリッジは、陽イオン交換カートリッジ、アルミナ B カートリッジ及び C18 シリカカートリッジが直列に接続されており、これらを通過することにより不純物が除去される。陽イオン交換カートリッジでは K+/K222 及び過剰の NaOH が除去され、アルミナ B カートリッジでは未反応の[$^{18}$F]フッ化物が除去され、最後の C18 シリカカートリッジでは極性の低い未分解の[$^{18}$F]フッ素化中間体が除去される。これらの精製カートリッジを通過した液は、0.22 µm の滅菌フィルターでろ過滅菌され製品バイアルに回収される。

⑨ ⑧の反応管に Vial R4 からリンス液（注射用蒸留水）を受入、反応管に付着する[$^{18}$F]FDG を洗浄回収する。次に反応管を窒素で加圧し、リンス液を精製カートリッジに圧送する。精製カートリッジを通過したリンス液は、0.22 µm の滅菌フィルター経由で製品バイアルに回収され、⑧で回収された製品と混合される。また、製品バイアルは必要に応じ濃度調整のため生理食塩水で希釈する。これが品質試験前の[$^{18}$F]FDG 注射剤である。

## 【 2　使用目的又は効果 】

本品は、陽電子放射断層撮影検査において使用される放射性薬剤[$^{18}$F]FDG の製造に使用する。

[$^{18}$F]FDG 注射剤は、PET 検査において悪性腫瘍におけるグルコース代謝能の評価、心筋のグルコース代謝能の評価、てんかん発作焦点のグルコース代謝異常領域の確認、及び大型血管炎の診断における炎症部位の確認に使用される。

## 【 3　使用方法等 】

**本品**は、サイクロトロンで製造される大量の放射性物質を扱うために、十分な遮蔽能力を有するホットセルに設置され、ホットセル外から遠隔操作される。[$^{18}$F]FDG 注射剤の製造には合成ユニットのみを使用する。実際の製造に当たっては、合成システムのコントロールボックス 1 のスイッチを ON、HPLC システムのコントロールボックス 2 のスイッチを OFF にする。

すべての製造前準備が整ったら、合成ユニットに装着した IFP カセットの定められた位置に事前調製された 4 本の試薬バイアルと QMA 及び精製カートリッジをセットし、ホットセルの扉を閉めてサイクロトロンから放射性物質($^{18}$F-F$^-$)を受入、製造を開始する。

以下、**図 3-1** に[$^{18}$F]FDG 注射剤製造フローを、また**表 3-1** に詳細を示す。

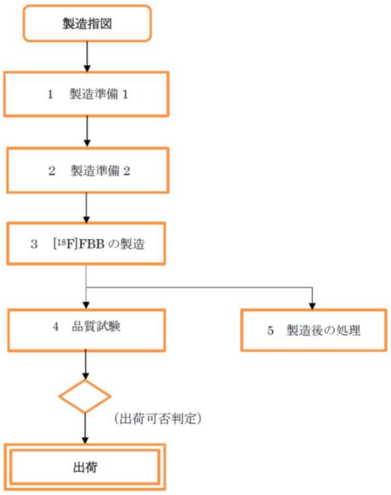



**図 3-1**　[$^{18}$F]FDG 注射剤製造フロー

**表 3-1**　[$^{18}$F]FDG 製造手順

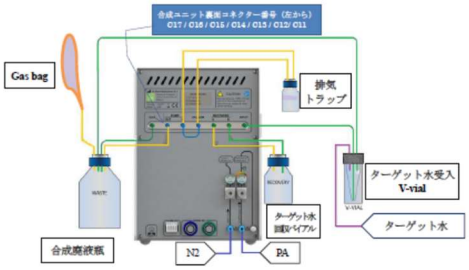
| 工程名称 | | 製造手順 |
|---|---|---|
| 1 | 製造準備 1 | 1）合成ユニットと外部機器との接続（**図 3.2**）<br>・不活性ガス（$N_2$ gas）供給ラインの接続<br>・圧縮空気(PA) 供給ラインの接続<br>・サイクロトロンからのターゲット水供給ライン（$^{18}$F-F$^-$含む）とターゲット水受入 V-vial（以下、V-vial という。）の接続、V-vial と合成ユニットの接続及び V-vial 排気と合成廃液瓶の接続<br>・合成ユニットとターゲット水回収バイアルの接続<br>・合成ユニット真空ラインの接続<br>・合成ユニットと合成廃液瓶の接続及び合成廃液瓶と排気ガスバッグの接続<br>  <br><br>**図 3-2** 合成ユニットと外部機器の接続図 |
| | | 2）製造用資材の準備<br>・IFP カセットの準備<br>➢ 個包装された IFP パックから IFP カセットを取り出し、反応管の割れ・欠けの有無、バルブの動き及びチュービングの健全性を確認する。<br>・QMA カートリッジの調製<br>➢ QMA カートリッジに 5 mL の 8.4% $NaHCO_3$ を通液後、5 mL の WFI で洗浄<br>・精製カートリッジの調製と組み立て<br>➢ アルミナ B 及び陽イオン交換カートリッジを夫々5 mL WFI で洗浄<br>➢ C18 シリカカートリッジを 10 mL EtOH で活性化後、10 mL WFI で洗浄<br>➢ 3 個のカートリッジを直列に接続（**図 1.4-2** 参照）<br>・前駆体溶液の調製（Vial R2）<br>➢ Vial R2（前駆体）に Vial R5 からアセトニトリル 1.5 mL を加え、完全に溶解する。<br>・製品バイアルに滅菌フィルター及びベントフィルターをセット、分注シリンジの組み立て（無菌作業）<br>・製品バイアル及び分注資材を分注セルへ搬入 |
| | | 3）合成システムの立ち上げ<br>・コントロールボックス 1 の電源投入<br>・CPU ボックスの電源投入<br>・不活性ガス（$N_2$)の供給圧力調整（P in ≃ 0.2 MPa)<br>・圧縮空気(PA) の供給圧力調整（P in ≃ 0.7 MPa)<br>・合成ユニットに IFP カセットを装着（IFP カセットはこの時点では試薬バイアルは搭載していない）<br>・操作用コンピュータの電源投入<br>・Synthera+ ソフトウェアの立ち上げ<br>・Use name と Pass word を入力、'Log-in'<br>・製造に使用するユニットの設定<br>・操作用コンピュータとユニット間の通信確認 |
| 2 | 製造準備 2 | 1）レシピの選択と Batch number の入力<br>・レシピリストから FDG の製造レシピを選択<br>・Batch number 入力（合成画面が現れる。） |
| | | 2）IFP カセット気密試験（Pre-test）<br>・操作用コンピュータの合成画面で 'Load'ボタンをクリック、IFP カセットは合成ユニットに取り込まれる。<br>・PC 合成画面で'Play'釦をクリック、気密試験を開始する。気密試験終了後、次の指令が来るまで待機（気密試験不合格の場合、不具合箇所を処置し再度気密試験を行う。）。 |
| | | 3）合成開始直前の準備<br>・IFP カセットに試薬バイアル（Vial R1~R4）及び QMA 及び精製カートリッジをセット（**図 1.4-2** 参照）<br>・IFP カセットからの製品出口に FDG 製品移送ラインを接続、製品移送ラインの分注セル側を FDG 製品バイアル上部の滅菌フィルターに接続<br>・Hot-cell の扉を閉めてサイクロトロンから V-vial に $^{18}$F-F$^-$を含むターゲット水を受け入れる。 |
| 3 | [$^{18}$F]FDG の製造 | 1）[$^{18}$F]FDG の製造<br>・PC 合成画面で'Play' 釦をクリック、シーケンスを再開する。<br>・合成ユニットは、V-vial から $^{18}$F-F$^-$を吸引し、合成を開始する。<br>・合成は **1.4 項**で述べた工程が自動で進み、終了すると製品は分注セルに移送され、滅菌フィルターでろ過滅菌されて製品バイアルに回収される。<br>・回収された最終製品は、必要に応じ濃度調整のため生理食塩水で希釈する。これが試験検査前の[$^{18}$F]FDG 注射剤である。 |
| | | 2）バッチレポートの作成<br>・合成終了後にバッチレポートが自動で作成される。バッチレポートには、合成パラメータ（温度、圧力、放射能）のトレンド、シーケンスの進捗、逸脱の有無等が記載され、自動保存される。 |
| 4 | 品質試験 | ・製造終了後、[$^{18}$F]FDG 注射剤の品質試験を実施し、試験に合格したものだけが FDG-PET 検査に使用できる。（品質試験項目、規格及び試験方法については**表 3-2** 参照） |
| 5 | 製造後の処理 | ・合成ユニットについては、IFP カセットの廃棄以外は特別な後処理は必要としない。 |

**表 3-2**　品質試験規格及び試験方法

| 試験項目 | 規格値 | 試験方法 | 頻度 |
|---|---|---|---|
| 1．容量等 | | | |
| 1-1.バッチ当たりの容量 | 10±1 mL | 重量測定による。 | 毎合成後 |
| 1-2.放射能 | - | [$^{18}$F]FDG 最終生成物の全量又は一部の放射能をガンマ線測定法により測定する。 | 毎合成後 |
| 1-3.比放射能 | 担体を添加しない方法で製する。 | - | 毎合成後 |
| 1-4.半減期 | 105~115 分 | [$^{18}$F]FDG 注射液の放射能の減衰値をドーズキャリ | 毎合成後 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | ブレータにて測定し半減期を算出する。 | |
| 2. 性状 | | | |
| 2-1.性状 | 無色又は微黄色澄明な液体 | 鉛ガラス越しに目視確認 | 毎合成後 |
| 2-2.粒子の有無 | 認めない | 鉛ガラス越しに目視確認 | 毎合成後 |
| 3.エンドトキシン試験 | 15 EU/mL 以下（但し最大投与量 10 mL） | 日本薬局方に定めるエンドトキシン試験法にて行う。 | 毎合成後 |
| 4.無菌試験 | 菌の発育を認めない。 | 日本薬局方一般試験法「無菌試験法」又は「血清培地システムを用いた方法」 | 毎合成後（事後） |
| 5. PH | 5.0 ~ 8.0 | 日本薬局方一般試験法「pH 試験」又は「PH 試験紙による比色法」 | 毎合成後 |
| 6.放射性核種確認試験 | 511 keV にピークを認める。 | ガンマ線スペクトロメータによるスペクトル測定法による。 | 毎合成後 |
| 7. 純度試験 | | | |
| 7-1.放射性核種純度試験 | 511 keV 及び 1022 keV 以外にピークを認めない。 | ガンマ線スペクトロメータによるスペクトル測定法による。 | 毎合成後 |
| 7-2.放射化学的純度 | 95 % 以上 | ラジオ薄層クロマトグラフ法又はラジオ液体クロマトグラフ法にて行う。得られた放射能クロマトグラムの面積比から純度を求める。 | 毎合成後 |
| 7-3.アルミニウムイオン | 10 ppm 以下 | アルミニウムイオン試験紙に（アドバンテック社「アルミチェック」）に試料を滴下し、3 分間放置後、試験紙の呈色を標準変色表と比較する。 | 毎合成後 |
| 7-4. クリプトフィックス 222 | 40 ppm 以下 | 薄層クロマトグラフ法にて行う。<br>メタノール : 25 %アンモニア水混合液 (9 : 1)を展開溶媒としてシリカゲル薄層クロマトにより試験を行う時、K222 の Rf 値は 0.38 前後である。 | 毎合成後 |
| 7.5 アセトニトリル残量 | 410 ppm 以下 | 水素炎イオン化検出器を備えたガスクロマトグラフ法にて行う。 | 年 1 回以上 |
| 7.6 エタノール残量 | 5000 ppm 以下 | | |

## 【 4 使用上の注意事項 】

### 4-1. 装置の使用及び薬剤の製造及び品質管理に関する注意事項

（1）設置時の注意事項

本品は設置管理医療機器である。装置の設置に当たっては製造販売業者の指示に従うこと

（2）放射線障害防止に関する注意事項

① 放射性物質の取り扱いは施設で定める「放射線障害防止予防規定」に従うこと

② 本品は、放射線に対する充分な遮蔽能力を有するホットセル内で使用すること

③ 本品を設置するラボ室には、放射線モニターを設置し、室内の放射線を常時モニターすること

④ 本品使用後、ホットセルの扉を開けるときは GM カウンター等によりホットセル内部の放射線量を計測し放射線の安全を確認すること

（3）作業環境に関する注意事項

製造作業環境は、「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（日本核医学会）」の「1.製造基準」に定められた基準を遵守すること

（4）本品使用上の危険に対する注意事項

① 保守・点検等でユニットの筐体を開けるときは 100V の電撃に注意すること

② 合成ユニットのヒータブロックの点検を行う時は高温に注意のこと

③ 不活性ガス（N2）及び圧縮空気(PA) ラインを点検するときは、ラインの突然のバーストに注意のこと

④ 本品使用者は、別途提供される取扱説明書に記載された事項を確認しこれに従うこと

（5）[$^{18}$F]FDG 注射剤製造管理上の注意事項

① 本品を[$^{18}$F]FDG 注射剤の製造に初めて使用する場合、製造手順書を作成し、これに基づいて最低 3 回の試験製造を行い、3 回連続して成功したことをもって患者に使用する[$^{18}$F]FDG 注射剤を製造することできる。

② 本品を 3 カ月以上使用していない場合、又は修理の後に使用する場合は、最低一回の試験製造を行うこと

③ 本品を通常サイクルで使用する場合は、使用前に機器の健全性を確認すること

（6）[$^{18}$F]FDG 注射剤の品質管理上の注意事項

① [$^{18}$F]FDG 注射剤の品質評価をする前に分析方法を確立すること

② [$^{18}$F]FDG 注射剤は製造ごとにすべての試験項目について品質試験を行い、規格に合格したものだけが使用できる。但し、「無菌試験」については、結果が得られるのに 1 週間かかるので事後判定とする。また、無菌試験の結果が不合格になった場合は、その原因を究明し、原因の除外対策を行い、対策が有効であることを確認してから製造を再開すること

③ 表 3-2 で頻度の列で 1 回/年以上と表示されている試験項目については外部委託してもよい。

### 4-2. [$^{18}$F]FDG 注射剤の使用上の注意事項

（1）効能又は効果

[$^{18}$F]FDG 注射剤は、悪性腫瘍におけるグルコース代謝能の評価、心筋のグルコース代謝能の評価、てんかん発作焦点のグルコース代謝異常領域の確認、及び大型血管炎の診断における炎症部位の確認に使用される。

（2）重要な基本的注意

[$^{18}$F]FDG 注射剤を用いた PET 検査の実施にあたっては、日本核医学会の定める「院内製造された FDG を用いた PET 検査を行うためのガイドライン」に従い、適切な検査を実施すること。

（3）妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳中には、原則として投与しないことが望ましいが、診断上の有益性が被ばくによる不利益を上回ると判断される場合のみ注射液を投与すること（授乳中の婦人は投与後少なくとも 3 日は授乳しないほうが良いとの報告がある）。小児等に対する安全性は、確立していない（現在までのところ、十分な臨床成績が得られていない）。

（4）高齢者への適用

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分注意しながら慎重に投与すること

（５）用法及び用量に関連する使用上の注意

診断上の有益性が被ばくによる不利益を上回ると判断される場合に使用すること。また投与量は、PET 検査機器の性能に依存することから、日本核医学会の定める「院内製造された FDG を用いた PET 検査を行うためのガイドライン」を参考に使用施設が決めること。

（６）副作用

（社）日本アイソトープ協会医学・薬学部会放射性医薬品安全性専門委員会の「放射性医薬品副作用事例調査報告」において、まれに血管迷走神経反応、発熱、アレルギー反応（発赤など）が現れると報告されている。

**【 5　臨床成績】**

本品の有効性を指標として実施した臨床試験はないため臨床成績は省略する。

**【 6　保管方法及び有効期間等 】**

①　保管方法

放射性薬剤自動合成装置 Synthera＋には、原料・薬品及び毎セットアップ時交換する消耗品以外は、品質確保するために特別な保管方法を必要とする構成部品は使用していない。

②　有効期限等

放射性薬剤自動合成装置 Synthera＋一般環境下で保管される限り、保管方法によって決まる有効期限は定められていない。

**【 7　保守・点検に係る事項 】**

（１）使用者による保守点検事項

① 装置を使用する前に、損傷、劣化、異常等が無いか目視点検を行うこと。また、装置が正しく機能するか、動作確認を行うこと

② 長期間使用しなかった機器を再使用するときには、使用前に必ず機器が正常に作動することを確認すること

（２）業者による保守点検事項

正規のサービス業者による定期的保守・点検を毎年行うこと

**【 8　主要文献および文献請求先 】**

（資料請求先）
株式会社 CMI
東京都渋谷区恵比寿 4-20-3
恵比寿ガーデンプレイスタワー18 階
電話：03-5789-5899
FAX　：03-5789-5818

**【 9　製造販売業者及び製造業者等の氏名又は名称等 】**

・ 製造販売業者：
株式会社 CMI
東京都渋谷区恵比寿 4-20-3
恵比寿ガーデンプレイスタワー18 階
電話：03-5789-5899
FAX　：03-5789-5818

・ 製造業者：
Ion Beam Applications SA（ベルギー）

取扱説明書を必ず参照すること

# 添付文書

2021 年 7 月 1 日（第 2 版）（新記載要領による）
2020 年 6 月 15 日（第 1 版）

医療機器承認番号:30100BZX00169000

機械器具 10　放射性物質診療用器具
放射性医薬品合成設備（70009000）
高度管理医療機器　特定保守管理医療機器　設置管理医療機器

# 放射性医薬品自動合成装置 Synthera+（[18F]FBB 合成用）

**【 警告 】**
フロルベタベン($^{18}$F)（以下、「[$^{18}$F]FBB」という。）注射剤の製造に使用する試薬及び資材等は 1-3.合成に使用する原材料及び資材の項に記載されているものを使用すること

**【 禁忌・禁止 】**
[$^{18}$F]FBB 注射剤の品質検定結果、規格に適合しない場合はその注射剤を投与しないこと

## 【 1　形状・構造及び原理等 】

### 1.1　形状、構成

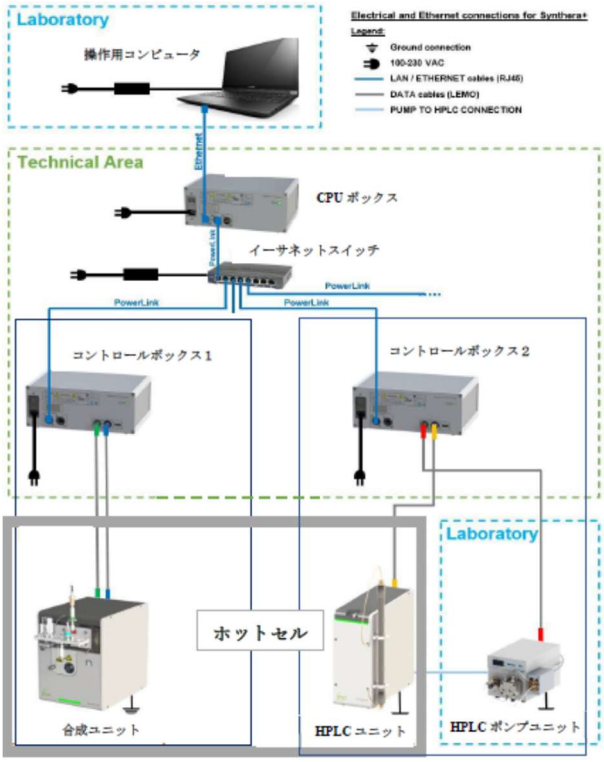



**図 1.1**　システム構成図

**表 1-1**　ユニットの形状

| ユニット名 | 幅 (mm) | 奥行 (mm) | 高さ (mm) | 重量 (kg) |
|---|---|---|---|---|
| 操作用コンピュータ | ~350 | ~250 | ~30 | ~2 |
| CPU ボックス | 280 | 197 | 116 | ~3 |
| イーサネットスイッチ | ~200 | ~150 | ~50 | ~0.5 |
| コントロールボックス 1 | 280 | 197 | 116 | ~3 |
| 合成ユニット | 178 | 271 | 247 | ~ 8 |
| コントロールボックス 2 | 280 | 185 | 116 | ~3 |
| HPLC ユニット | 127 | 250 | 247 | 4.8 |
| HPLC ポンプユニット | 164 | 228 | 129 | 1.8 |

### 1.2　本品の電気的定格

**表 1.2-1　Synthera+の電気的定格**

| ユニット名 | 電圧(V) | 電力 | 周波数 (Hz) | ヒューズ容量 (A) |
|---|---|---|---|---|
| 操作用コンピュータ | 100-240 VAC | 180 VA | 50/60 | - |
| CPU ボックス | 100-240 VAC | 150 VA | 50/60 | 2 x T1.6A |
| イーサネットスイッチ | 100-240 VAC | 150 VA | 50/60 | - |
| コントロールボックス 1 | 100-240 VAC | 150 VA | 50/60 | 2 x T1.6A |
| 合成ユニット | 24 VDC | 60 W | N/A | - |
| コントロールボックス2 | 100-240 VAC | 150 VA | 50/60 | 2 x T1.6A |
| HPLC ユニット | 24 VDC | 30 W | N/A | - |
| HPLC ポンプユニット | 24 VDC | 48 W | N/A | - |

### 1.3　[$^{18}$F]FBB 注射剤の製造に使用する原材料及び資材

**表 1.3** に[$^{18}$F]FBB 注射剤の製造に使用する原材料の情報を示す。これらの原材料等は指定業者からキットとして販売されているものを使用すること

**表 1.3**　[$^{18}$F]FBB 注射剤の製造に使用する原材料

| 呼称 | | 品番及び仕様 |
|---|---|---|
| IFP カセット | | Synthera$^{R}$-Nucleophilic Integrated Fluidic Processor$^{TM}$ |
| 合成用原材料 | Vial R1（$^{18}$F-F$^-$/QMA 溶離液） | 品番：LMI-PI-0015-Vial R1-$^{18}$F-Eluent |
| | Vial R2（前駆物質溶解液） | 品番：LMI-PI-0010-Vial R2-Acetonitrile |
| | Vial R3（Precusor:メシル酸 BOC スチルベン） | 品番：LMI-PI-0010-Vial R3-Precursor |
| | Vial R4（加水分解液：HCl） | 品番：LMI-PI-0010-Vial R4-HCl |
| | Syringe R5（PH 調製液：NaOH） | 品番：LMI-PI-0015-Syringe R5-NaOH |
| | Vial R6（緩衝液） | 品番：LMI-PI-0010- Vial R6-Buffer |
| | QMA cartridge（$^{18}$F-F$^-$の捕捉用） | 品番：LMI-PI-0010-Preconditioned-Sep-Pak Light QMA cartridge |
| | Water bag（注射用蒸留水） | 品番：LMI-PI-0010-Water bag |
| | 3 mL Syringe（Vial R2 分注用） | 品番：LMI-PI-0010-BD 3 mL Syringe |
| | 25G needle | 品番：LMI-PI-0010-FINE-JECT needle,25G x 1” x 2 |
| | Airlock Filter（インジェクションループエアー混入防止） | 品番：LMI-PI-0010-Airlock Filter, 13mm, 0.45µm |
| HPLC | Vial P1（剤形調製剤） | 品番：LMI-PI-0030-Vial P1-Formulation base |
| | Vial P2（放射線分解防止剤） | 品番：LMI-PI-0030-Vial P2-Scavenger |
| | Vial P3（濃度調製剤） | 品番：LMI-PI-0030-Vial P3-Dilution Media |
| | Bottle1（HPLC カラム移動相） | 品番：LMI-PI-0030-Bottle1-p-HPLC ELUENT |

取扱説明書を必ず参照すること

| | | |
|---|---|---|
| | Bottle 2<br>（HPLC カラム洗浄液） | 品番：LMI-PI-0030-Bottle 2-cleaning of p-HPLC |
| | BD 5 mL Syringe<br>（Vial P2 分注用） | 品番：LMI-PI-0030-BD 5 mL Syringe x 2 |
| | BD 10 mL Syringe<br>（Vial P3 分注用） | 品番：LMI-PI-0030-BD 10 mL Syringe |
| | BD 20 mL Syringe<br>（注射用蒸留水分注用） | 品番：LMI-PI-0030-BD 20 mL Syringe |
| | Hypodermic-needle<br>（Formulation vial ベント） | 品番：LMI-PI-0030-Hypodermic-needle, 20Gx70 mm |
| | ベント針<br>（バイアル分注用） | 品番：LMI-PI-0030-Venting needle with sterile filter x 4 |
| | ミニスパイク<br>（Bottle B1,B2 出口） | 品番：LMI-PI-0030-Minispick with particle filter x 2 |
| その他資材 | 製品バイアル | Product vial<br>Allergy-30 mL Sealed sterile vial |
| | 滅菌フィルター | Millipore-SLGVJM033RS |
| | 製品バイアルベントフィルター | Millipore-SLFGI25LS |
| | Formulation vial<br>入口/出口ニードル | Spinal needle x 2, 18G x 90” |

### 1.4　作動原理（[$^{18}$F]FBB 注射剤の製造）

（１）[$^{18}$F]FBB の合成スキーム

[$^{18}$F]FBB の合成スキームには、LMI 社（旧 Piramal 社）が開発した方法が使用されている。**図 1.4-1** にその合成スキームを示した。

[$^{18}$F]FBB は、メシル酸 t-ブトキシカルボニルスチルベンを前駆体とし、前駆体中のメシル酸基($CH_3SO_3^-$)が $^{18}$F-F$^-$により置換され、続いて t-ブトキシカルボニル基($(CH_3)_3C\text{-}O\text{-}C(=O)^-$)が塩酸で加水分解された後、中和工程を経て[$^{18}$F]FBB 合成液が得られる。中和後、合成液は HPLC ユニットに送られ、[$^{18}$F]FBB 画分が分取される。分取液は Formulation vail で剤形が調製された後、分注セルに送られ、ろ過滅菌されて製品バイアルに回収される。

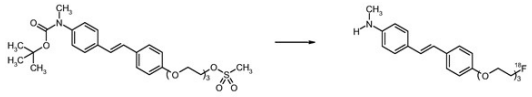


**図 1.4-1**　[$^{18}$F]FBB の合成スキーム

（２）IFP カセットへの試薬バイアル等のセット

**図 1.4-1** に示す合成スキームは、IFP カセットの反応管内で行われる。実際の製造に当たっては、IFP カセットに事前に調製された 4 本の試薬バイアル及び陰イオン交換カートリッジ（以下、「QMA」という。）を合成開始直前に定められた位置にセットする（**図 1.4-2** 参照）。

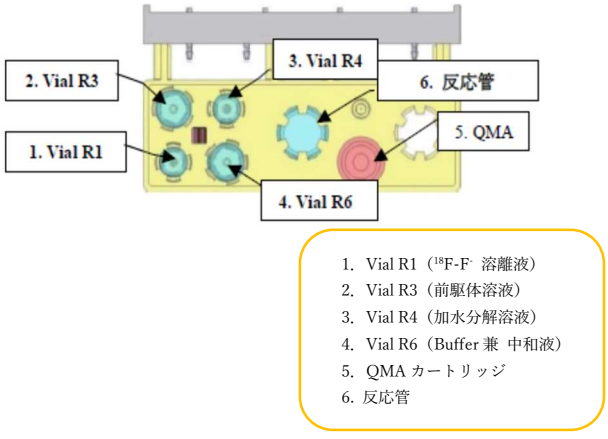



**図 1.4-2** IFP カセットにセットする試薬バイアル等の位置

（３）製造工程の説明

① サイクロトロンで製造された $^{18}$F-F$^-$ を含むターゲット水が合成ユニットに付属する V-vial に払い出される。

② 合成ユニットは、合成開始指令により、①の V-vial からターゲット水を QMA カートリッジ経由でターゲット水回収バイアルに吸引する。ターゲット水が QMA を通過するときに $^{18}$F-F$^-$が QMA に捕捉される。

③ Vial R1 から $^{18}$F-F$^-$溶離液を②の QMA カートリッジ経由で反応管に吸引する。溶離液が QMA を通過するときに $^{18}$F-F$^-$が QMA から溶離し反応管に回収される。

④ ③の反応管を窒素気流下で加熱・濃縮乾固し錯体[K/222]$^+$$^{18}$F$^-$を生成する。

⑤ ④の反応管に Vial R3 からアセトニトリルに溶解された前駆体を吸引・加熱し、前駆体中のメシル酸基を $^{18}$F-F$^-$で置換する（求核置換反応）。

⑥ ⑤の反応管を窒素気流化で加熱しアセトニトリルを留去、最終的に真空下で加熱しアセトニトリルを留去する。

⑦ ⑥の反応管に Vial R4 より加水分解液(HCl)を吸引･加熱し、前駆体中の t-ブトキシカルボニル基を加水分解で前駆体から外す。

⑧ ⑦の反応管に Vial R6 より中和用 NaOH を含む緩衝液を吸引し、中和する。中和後、合成液は HPLC ユニットのインジェクションループに移送される。ここまでの工程が合成ユニットで自動制御される。

⑨ HPLC ユニットは、事前に Bottle 1 に調製された移動相で HPLC カラムの緩衝化を始める。次に合成ユニットからの指令により、インジェクションバルブが⑧のインジェクションループ側に切り替わり、インジェクションループ内の合成液が HPLC カラムに送られ[$^{18}$F]FBB の分離を開始する。なお、HPLC カラムは *Synergi Hydro-RP 10×250 mm,10μm (Phenomenex)* を使用する。

⑩ オペレーターは、HPLC カラム流出液の放射能を HPLC 画面でモニターし、分離開始から 8 分前後に現れるピーク（[$^{18}$F]FBB の画分）を分取する。分取開始指令はオペレーターが行い、1 分後に自動で終了する。分取した[$^{18}$F]FBB 画分は、事前調製された製剤化溶液が入っている Formulation vial に回収され、剤形が調製される。

⑪ ⑩の [$^{18}$F]FBB 溶液は分注セルに送られ、0.22 μm の滅菌フィルターでろ過滅菌され製品バイアルに回収される。また、必要に応じ事前調製された濃度調製剤で希釈する。これが品質試験前の[$^{18}$F]FBB 注射剤である。

## 【 2　使用目的又は効果 】

本品は、陽電子放射断層撮影検査において使用される放射性薬剤[$^{18}$F]FBB 注射剤の製造に使用する。

[$^{18}$F]FBB 注射剤は、アルツハイマー型認知症が疑われる認知機能障害を有する患者の脳内アミロイドベータプラークの可視化に使用される。

## 【 3　使用方法等 】

**本品**は、サイクロトロンで製造される大量の放射性物質を扱うために十分な遮蔽能力を有するホットセル内に設置され、ホットセル外から遠隔操作される。 [$^{18}$F]FBB 注射剤の製造には、合成ユニットと HPLC ユニットを使用する。使用に当たって、合成システム及び HPLC システムのコントロールボックスのスイッチを ON にする。

すべての製造準備が整ったら合成ユニットに装着した IFP カセットの定められた位置に事前調製された 4 本の試薬バイアル及び QMA カートリッジをセットし、ホットセルの扉を閉めてサイクロトロンから放射性物質($^{18}$F-F$^-$)を受入、製造を開始する。

以下、**図 3-1** に[18F]FBB 注射剤の製造の流れを、また**表 3-1** にその詳細を示す。

取扱説明書を必ず参照すること

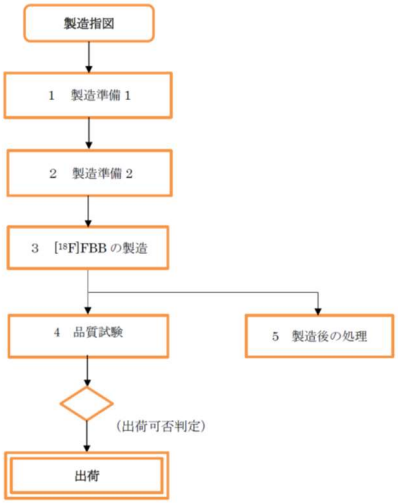
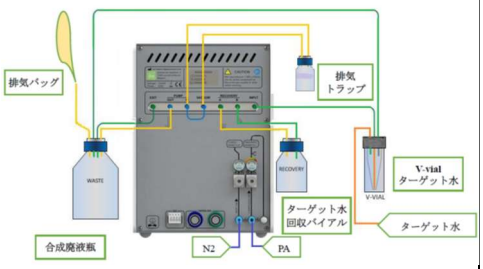



**図 3-1　[$^{18}$F]FBB 注射剤の製造の流れ**

**表 3-1**　[$^{18}$F]FBB 注射剤の製造手順

| 手順名称 | | 製造手順 |
|---|---|---|
| 1 | 製造準備 1 | 1）合成ユニットと外部機器との接続（**図 3-2**）<br>➢ 合成ユニット及び HPLC ユニットに $N_2$ ガス供給ラインを接続<br>➢ 合成ユニットに圧縮空気供給ラインを接続<br>➢ サイクロトロンからのターゲット水供給（$^{18}$F-F$^-$含む ）ラインとターゲット水受入 V-vial（以下、V-vial という。）の接続、V-vial と合成ユニットの接続及び V-vial 排気と合成廃液瓶の接続<br>➢ 合成ユニットとターゲット水回収バイアルの接続<br>➢ 合成ユニット真空ラインの接続<br>➢ 合成ユニットと合成廃液瓶の接続及び合成廃液瓶ベントと排気ガスバッグの接続 |
| | |  |
| | | **図 3-2 合成ユニットと外部機器の接続図** |
| | | 2）製品移送ライン洗浄<br>➢ HPLC ユニット側で製品移送ラインの洗浄ラインを作成<br>➢ コンピュータ側で HPLC システムを立ち上げ、‘HPLC Line Cleaning seq.’を選択、洗浄開始、終了後 N2 ガスで乾燥 |
| | | 3）製造用資材の準備<br>➢ IFP カセットの準備：<br>個包装された IFP パックからカセットを取り出し、反応管の割れ・欠け、バルブの動き、チュービング等の健全性を確認<br>➢ Vial P2 (Scavenger)の調製：<br>Vial P2 に WFI 17 mL 加え、溶解 |
| | | ➢ Vial P1 (Formulation base)の調製・組立：<br>Vial P2 用 5mL シリンジを使用し、Vial P2 から 5 mL 分注、Vial P1 に加える。シリンジのみ分割・廃棄し、ニードルはそのまま Vial P1 のベントに使用<br>➢ Vial P1 に入口/出口用ニードル（Spinal needle, 18 G x 90 mm）を穿刺<br>➢ Vial R1 の調製（開封、外観確認）<br>➢ Vial R3 (Precursor)の調製：<br>Vial R2 からアセトニトリル 1.8 mL を分注、Vial R3 に加え溶解<br>➢ Vial R4（加水分解液）の調製（開封、外観確認）<br>➢ Vial R6 (Buffer)の調製：<br>Vial R6 に Syringe R5 (NaOH)を加え混合 |
| | | 4）HPLC 用移動相及びカラム洗浄液の調製<br>➢ Bottle B1（移動相）の調製：<br>Vial P2 から放射線分解防止溶液 3 mL 分注、Bottle 1 に加え混合、Mini spike をセット、脱気<br>➢ Bottle 2（洗浄液）に Mini spike セット<br>➢ Bottle1 と Bottle2 を HPLC ユニットにセット、HPLC ポンプ吸込みラインを Bottle1 液及び Bottle2 液で夫々満たす。<br>➢ HPLC カラム洗浄のため、カラム出口を HPLC ユニット入口に接続 |
| | | 5）製品バイアル及び分注資材の組み立て<br>➢ 製品バイアルの組み立て<br>製品バイアルに滅菌フィルターとベントフィルターをセット<br>➢ 分注シリンジの組み立て（必要本数）<br>➢ 上記資材を分注用セルに搬入 |
| 2 | 製造準備 2 | 1）合成システム及び HPLC システムの立上<br>➢ コントロールボックス 1、2 の電源投入<br>➢ CPU ボックスの電源投入<br>➢ $N_2$ ガスの供給圧力調製 (Pin≈0.2 MPa)<br>➢ 圧縮空気の供給圧力調製 (Pin≈0.7 MPa)<br>➢ 合成ユニットに IFP カセット装着<br>（この時点では IFP カセットに試薬バイアル等は搭載していない）<br>➢ 操作用コンピュータ（以下、PC という。）の電源投入<br>➢ Synthera+ ソフトウェアの立ち上げ<br>➢ Use name と Pass word を入力、Log-in<br>➢ 使用するユニットを指定<br>➢ PC とユニット間の通信確認<br>➢ 連動運転を開始<br>➢ Batch number 画面で Batch number を入力<br>➢ レシピ選択画面から‘FBB configuration file’を選択<br>➢ HPLC 画面を開き、RUN をクリック。HPLC ユニットは自動で HPLC カラムの洗浄を開始、洗浄終了後自動待機<br>➢ 合成画面を開き、Load 釦をクリック。IFP カセットが合成ユニットに取込まれる。<br>➢ 合成画面で‘RUN’をクリック。自動で IFP カセットの気密試験を開始。気密試験終了後、次の指令が来るまで待機 |
| | | 2）合成開始直前の準備<br>➢ IFP カセットに試薬及び QMA をセット<br>➢ 合成ユニット製品出口を HPLC ユニット入り口に接続<br>➢ HPLC カラム出口を Vial P1 入口に接続<br>➢ 製品移送ラインを製品バイアルに接続<br>➢ Hot-cell の扉を閉めサイクロトロンから $^{18}$F-F$^-$を受け入れ |

取扱説明書を必ず参照すること

| | | |
|---|---|---|
| 3 | [$^{18}$F]FBB の製造 | 1）[$^{18}$F]FBB の製造<br>・合成画面上の Play 釦をクリック、シーケンスを再開<br>・合成ユニットは V-vial から $^{18}$F-F⁻を吸引、合成を開始。HPLC ユニットは、HPLC ポンプ吸い込みラインを洗浄液（Bottle2）から移動相（Bottle1）に切り替え、カラムのコンディショニングを開始<br>・合成ユニットは、合成が終了すると合成液を HPLC インジェクションループに移送し、HPLC ユニットに分離開始指令を出す。<br>・HPLC ユニットは、分離開始指令を受けてインジェクションバルブをインジェクションループ側に切り替え、分離を開始<br>・オペレーターは、HPLC 画面でカラム流出液の放射能検出器のトレンドを監視、8 分前後に現れるピークを分取。分取は 1 分後に自動で終了する。<br>・分取液は Vial P1 に回収され、Formulation base と混合、剤形が調製される。<br>・Vial P1 で剤形が調製された[$^{18}$F]FBB 溶液は、製品バイアルにセットされた滅菌フィルターに送られ、ろ過滅菌されて製品バイアルに回収される。<br>・製品バイアルに回収された薬剤は必要に応じ事前調製された濃度調製溶液で希釈される。これが試験検査前の[$^{18}$F]FBB 注射剤である。<br>2）バッチレポートの作成<br>・合成終了後にバッチレポートが自動で作成される。バッチレポートには、合成パラメータ（温度、圧力、放射能）のトレンド、HPLC のクロマトグラム、シーケンスの進捗、逸脱の有無等が記載され、自動保存される。 |
| 4 | 品質試験 | ・製造終了後、[$^{18}$F]FBB 注射剤の品質試験を実施し、試験に合格したものだけが PET 検査に使用できる。（品質試験項目、規格及び試験方法については**表 3-2** 参照） |
| 5 | 製造後の処理 | ・製造終了後、放射能の減衰を待って HPLC カラムを洗浄する。<br>・合成ユニットは使用済み IFP カセットの廃棄以外は特別な後処理を必要としない。 |

**表 3-2**　品質試験規格及び試験方法

| 試験項目 | 規格値 | 試験方法 | 頻度 |
|---|---|---|---|
| 性状 | 澄明 | 鉛ガラス越しに目視確認 | 毎合成後 |
| 粒子の有無 | 認めない | | |
| 化学的同定<br>フロルベタベン($^{18}$F+$^{19}$F)（トランス異性体） | 10 % 以内 | HPLC の UV 検出器で測定された保持時間を標品（フロルベタベン($^{19}$F)トランス異性体）と比較する。 | 毎合成後 |
| 放射化学的同定<br>フロルベタベン($^{18}$F)（トランス異性体） | 10% 以内 | HPLC のガンマ線検出器で測定された保持時間を UV 検出器で測定された標品（フロルベタベン($^{19}$F)トランス異性体）の保持時間と比較する。 | 毎合成後 |
| 放射化学的同定<br>フロルベタベン($^{18}$F)（シス異性体） | 1.14±0.02（トランス異性体との相対保持時間） | ガンマ線検出器を備えた HPLC 法にて行う。 | 毎合成後 |
| pH | 4.5－8.5 | pH メータで測定する。 | 毎合成後 |
| 放射性核種確認試験 | 511 KeV にピークを認める。 | ガンマ線測定法により行う。 | 毎合成後 |
| $^{18}$F の同定―半減期 | 110 ± 5 分 | ガンマ線測定法により行う。 | 毎合成後 |
| 放射性核種純度試験<br>長期持続放射性核種 | ノイズ*より 5 倍高い信号はない | ガンマ線測定法により合成終了後 24~72h 以内に行う。 | 毎合成後 |
| 放射化学的純度<br>フロルベタベン($^{18}$F) (トランス異性体＋シス異性体) | 93 % 以上 | ガンマ線検出器を備えた HPLC 法にて行う。 | 毎合成後 |
| 放射化学的不純物含量<br>フロルベタベン($^{18}$F) 以外の不純物 | 7 %以下 | ガンマ線検出器を備えた HPLC 法にて行う。 | 毎合成後 |
| 放射化学的含量<br>フロルベタベン($^{18}$F)（シス異性体） | 6 %以下 | ガンマ線検出器を備えた HPLC 法にて行う。 | 毎合成後 |
| 化学的濃度<br>フロルベタベン($^{18}$F+$^{19}$F)（トランス異性体） | 3 μg/mL 以下 | UV 検出器を備えた HPLC 法にて行う。 | 毎合成後 |
| 化学的不純物質<br>BOC スチルベントリエチレングリコール濃度 | 3 μg/mL 以下 | UV 検出器を備えた HPLC 法にて行う。 | 毎合成後 |
| 化学的不純物質<br>メシル酸スチルベン濃度 | 3 μg/mL以下 | UV 検出器を備えた HPLC 法にて行う。 | 毎合成後 |
| 未知化学的不純物個々の質量 | 3 μg/mL以下 | UV 検出器を備えた HPLC 法にて行う。 | 毎合成後 |
| 未知化学的不純物質の総量 | 5 μg/mL以下 | UV 検出器を備えた HPLC 法にて行う。 | 毎合成後 |
| 比放射能 | 3 GBq/μmol 以上 | 放射能濃度と、フロルベタベン($^{18}$F)及びフロルベタベン($^{19}$F)トランス異性体の化学的濃度から算出する。 | 毎合成後 |
| 放射能濃度 | 50~5000 MBq/mL | 総放射能及び合成フロルベタベン注射液の合計から算出 | 毎合成後 |
| クリプトフィックス222 | 50 ppm 以下 | カラースポットテスト(TLC)法にて行う。 | 毎合成後 |
| アセトニトリル残量 | 410 ppm未満 | ガスクロマトグラフィ法にて行う。 | 毎合成後 |
| 算出最大単回投与容量 | 右式により算出する。但し算出値が 10 mL を超え | $Vmax = \frac{1.5\mu g}{Cmax\_imp[\frac{\mu g}{mL}]}$<br>Vmax　：容量<br>Cmax_imp：最大未知化学的不純物質量 | 毎合成後 |

取扱説明書を必ず参照すること

| | | | |
|---|---|---|---|
| | る場合は 10mL とする | | |
| フィルター完全性試験 | 150kPa 以上 | Millex GV を 20mL EtOH/ 水 (70/30) で洗浄した後バブルポイント法にて行う。 | 毎合成後 |
| エンドトキシン | 15 EU/mL 以下 | 日本薬局方に定めるエンドトキシン試験にて行う。 | 毎合成後 |
| 無菌試験 | 無菌であること | 日本薬局方に定める「メンブラン法」にて行う。 | 毎合成後（事後） |

＊「ノイズ」とは、サンプルの存在がない状態の信号の範囲のこと。ガンマ線検出器によって検出される自然界に偏在する線源からなるガンマ線スペクトロメータの電気信号の不規則なゆらぎのこと

## 【 4 使用上の注意事項 】

### 4.1 装置の使用及び薬剤の製造及び品質管理に関する注意事項

（1）設置時の注意事項

本品は設置管理医療機器である。装置の設置に当たっては製造販売業者の指示に従うこと

（2）放射線障害防止に関する注意事項

① 放射性物質の取り扱いは施設で定める「放射線障害防止予防規定」に従うこと

② 本品は放射線に対する充分な遮蔽能力を有するホットセル内で使用すること

③ 本品を設置するラボ室には放射線モニターを設置し、室内の放射線を常時モニターすること

④ 本品使用後、ホットセルの扉を開けるときは GM カウンター等によりホットセル内部の放射線量を計測し放射線の安全を確認すること

（3）作業環境に関する注意事項

「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」（日本核医学会）の「1.製造基準」に準拠すること

（4）本品使用上の注意事項

① 保守・点検等でユニットのパネルを開けるときは 100V の電撃に注意すること

② HPLC ポンプ、Vacuum pump 及び各種シリンダー等の可動機器の調整を行う時は、指のはさみ等に注意のこと

③ 合成ユニットのヒータブロックのキャリブレーションを行う時は高温に注意のこと

④ 不活性ガス及び圧縮空気ラインを点検するときは、バーストに注意のこと

⑤ 本品使用者は付属の取扱説明書を読み、これに従うこと

（5）[$^{18}$F]FBB 注射剤製造上の注意事項

① 本品で製造する[$^{18}$F]FBB 注射剤を患者に使用する前に、[$^{18}$F]FBB 注射剤製造に係る製造手順書を作成し、これに基づいて最低 3 回の製造製造試験を行い、製造の再現性を確認すること

② 本品を 3 カ月以上使用していない場合は、再使用に当たって最低 1 回の製造試験を行い再現性を確認すること

③ メンテナンス、主要部品の交換又は修理の後は、最低一回の製造試験を行い、再現性を確認すること

④ 通常のサイクルで[$^{18}$F]FBB 注射剤を製造する場合は、使用前に機器の健全性を確認すること

（6）[$^{18}$F]FBB 注射剤の品質管理上の注意事項

① 本品で製造した[$^{18}$F]FBB 注射剤の品質評価をする前に分析方法を確立すること

② [$^{18}$F]FBB 注射剤は製造毎に全ての項目について試験を行い規格に合格したものだけが使用すること

③「無菌試験」については、結果が得られるのに 1 週間かかるので事後判定とする。また、無菌試験の結果が不合格になった場合は、その原因を究明し、原因の除外対策を行い、対策が有効であることを確認してから製造を再開すること

### 4.2 [$^{18}$F]FBB 注射剤の使用上の注意事項

（1）組成・性状

| [$^{18}$F]FBB 注射剤中の添加物含有量 (mg/mL) | | |
|---|---|---|
| | アスコルビン酸ナトリウム | 28.8 |
| | アスコルビン酸 | 4.4 |
| | 無水エタノール | 118 |
| | 注射用水 | 677.5 |
| | マクロゴール 400 | 200 |

（2）効能又は効果

アルツハイマー型認知症が疑われる認知機能障害を有する患者の脳内アミロイドベータプラークの可視化

（3）用法及び用量

① [$^{18}$F]FBB 注射剤を単回静脈内投与するとき、推奨される放射能量は 300MBq（8.1 mCi）である。また、質量用量 30μg 及び投与容量 10mL を超える投与は行わないこと

② 投与ルート内の残留を防ぐため、[$^{18}$F]FBB 注射剤の投与に引き続いて日局生理食塩液約 10mL を急速静注すること

③ [$^{18}$F]FBB 注射剤を静脈内投与してから 45 分から 110 分後までに撮像を開始する。撮像時間は 15~20 分間とする。

（4）重要な基本的注意

① [$^{18}$F]FBB 注射剤を用いた PET 検査の実施にあたっては、日本核医学会、日本認知症学会及び日本神経学会の定めるガイドライン「アミロイド PET イメージング剤合成装置の適正使用ガイドライン」に基づき、適切な対象患者に検査を実施すること。特に無症候者に対するアルツハイマー型認知症の発症前診断を目的として[$^{18}$F]FBB 注射剤を用いた PET 検査を実施しないこと。（アルツハイマー型認知症の発症予測に関する有用性は確立されていない。）

② アルツハイマー型認知症の患者には脳内アミロイドベータプラークが認められるが、他の認知機能障害の患者にも脳内アミロイドベータプラークが存在することがあるため、アルツハイマー型認知症の診断は、他の関連する検査結果や臨床症状等に基づき総合的に判断すること

（5）副作用

① 日本人 53 例を含む国際共同第III相試験において、安全性評価対象症例 216 例中 19 例（8.8%）に副作用（治験薬と関連のある TEAE）が認められ、主な副作用は注射部位疼痛 4 例（1.9%）、穿刺部位反応及び頭痛各 3 例（1.4%）、低血圧 2 例（0.9%）であった。

① その他の副作用

国際共同第III相試験における副作用は以下のとおりであった。

| 器官別大分類 | 1~10 % 未満 | 0.1~1 % 未満 |
|---|---|---|
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 注射部位疼痛、穿刺部位反応 | 注射部位紅斑、発熱 |
| 肝胆道系障害 | | 肝機能異常 |
| 皮膚及び皮下組織障害 | | 中毒性皮疹、発疹、丘疹 |
| 神経系障害 | 頭痛 | |
| 血管障害 | 高血圧 | 低血圧 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | | 処置後高血圧、処置後疼痛 |

（6）妊婦、産婦、授乳婦等への投与

① 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、診断上の有益性が被ばくによる不利益を上回ると判断される場合のみ投与すること。（妊娠中の投与の安全性は確立していないため）

② 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、[$^{18}$F]FBB 注射剤の半減期を考慮し、投与後 24 時間は授乳を中止するよう指導すること。(授乳中の投与における[$^{18}$F]FBB の乳汁への移行の有無及び乳児に対する影響は不明であるため)

（７）適用上の注意

① [$^{18}$F]FBB 注射剤を用いて撮像した PET 画像の読影は[$^{18}$F]FBB の読影者向けトレーニングプログラムを修了した医師が行うこと

② [$^{18}$F]FBB 注射剤は、適切な放射線遮蔽能を備えた容器に保管すること

③ 合成終了後の注射剤は、室温で遮光保存し 10 時間以内に使用すること

④ [$^{18}$F]FBB 注射剤は局所刺激性があるため、血管外に漏れないように慎重に投与すること

（８）薬物動態

① 分布

日本人健康成人 18 例に[$^{18}$F]FBB 注射剤を単回静脈内投与したとき、放射能は速やかに全身に分布し、投与放射能量の 6.19%が脳へ分布した。臓器別の吸収線量及び実効線量は以下のとおりであった。

| 臓器 | 吸収線量* (mGy/300MBq) |
|---|---|
| 副腎 | 4.6±0.2 |
| 脳 | 3.9±0.6 |
| 乳腺 | 2.5±0.1 |
| 胆嚢壁 | 45.6±19.1 |
| 心臓壁 | 5.4±0.6 |
| 腎臓 | 8.8±1.4 |
| 肝臓 | 14.7±2.3 |
| 下部大腸壁 | 15.1±3.1 |
| 肺 | 5.6±1.0 |
| 筋肉 | 3.4±0.1 |
| 骨原性細胞 | 5.2±0.3 |
| 卵巣 | 6.4±0.4 |
| 膵臓 | 4.9±0.2 |
| 赤色骨髄 | 4.2±0.2 |
| 皮膚 | 2.3±0.1 |
| 小腸 | 14.8±3.0 |
| 脾臓 | 3.7±0.1 |
| 胃壁 | 4.1±0.2 |
| 精巣 | 3.5±0.2 |
| 胸腺 | 3.1±0.2 |
| 甲状腺 | 2.9±0.2 |
| 上部大腸壁 | 19.2±7.0 |
| 膀胱壁 | 36.6±8.5 |
| 子宮 | 6.6±0.3 |
| 全身 | 4.0±0.1 |
| 実効線量 (mSv/300MBq) | 8.1±0.5 |

*吸収線量は平均値±標準偏差で表す。

② 代謝

[$^{18}$F]FBB 注射剤の投与 2.5 分後では血漿中総放射能の約 80%が[$^{18}$F]FBB の未変化体であったが、投与 30 分後には[$^{18}$F]FBB の未変化体が占める割合は血漿中総放射能の約 10%に低下し、極性代謝物が血漿中総放射能の大部分を占めた。*in vitro* 試験の結果、極性代謝物の生成に関与する主な代謝酵素は CYP2J2 及び CYP4F2 であることが示唆された。

③ 排泄

[$^{18}$F]FBB 注射剤の投与 12 時間後には、投与放射能量の約 35%が尿中に排泄された。尿中放射能は主に極性代謝物によるものであった。

（９）臨床成績

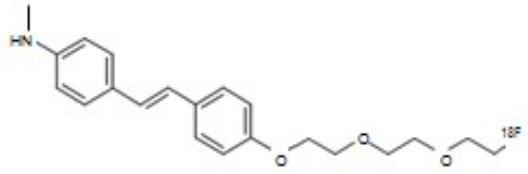
国際共同第 III 相試験において、[$^{18}$F]FBB 注射剤 300MBq±20%が単回静脈内投与され、投与 90～110 分後に脳 PET スキャンが行われた。全集団 94 例及び日本人部分集団 28 例について、病理組織学的評価（脳内アミロイドベータの有無）をスタンダードとした場合、PET 画像の視覚的評価（読影医 3 名の多数決による判定）の感度及び特異度は、全集団で 96.30%及び 85.00%、日本人部分集団で 100%及び 75.00%であった。

（１０）薬効薬理

合成アミロイド線維（Aβ1-42）及びヒト脳ホモジネートを用いた *in vitro* 試験において、フロルベタベンがアミロイドベータと結合することが示された。また、ヒト脳組織切片を用いた *in vitro* 試験において、フロルベタベンがアミロイドベータプラークに選択的に結合することが示された。

（１１）有効成分に関する理化学的知見

① [$^{18}$F]FBB 構造式




② 放射性核種の特性（$^{18}$F として）

・物理的半減期：109.8 分

・主γ線エネルギー：0.511MeV（193.4%）

**【 5 臨床成績 】**

本品の有効性を指標として実施した臨床試験はないため、臨床成績は省略する。([$^{18}$F]FBB 注射液の臨床成績は、「その他の注意」の「臨床成績」の項参照)

**【 6 保守・点検に係る事項 】**

**6.1 使用者による保守点検事項**

① 装置を使用する前に、損傷、劣化、異常等が無いか目視点検を行うこと。また、装置が正しく機能するか、動作確認を行うこと

② 長期間使用しなかった機器を再使用するときには、使用前に必ず機器が正常に作動することを確認すること

**6.2 業者による保守点検事項**

正規のサービス業者による保守・点検を定期的に行うこと

**【 7 保管方法及び有効期間等 】**

① 保管方法

放射性薬剤自動合成装置 Synthera＋には、原料・薬品及び毎セットアップ時交換する消耗品以外は、品質確保するために特別な保管方法を必要とする構成部品は使用していない。

② 有効期限等

放射性薬剤自動合成装置 Synthera＋一般環境下で保管される限り、保管方法によって決まる有効期限は定められていない。

**【 8 主要文献および文献請求先 】**

(資料請求先)

株式会社 CMI

東京都渋谷区恵比寿 4-20-3

恵比寿ガーデンプレイスタワー18 階

電話：03-5789-5899

FAX ：03-5789-5818

**【 9 製造販売業者及び製造業者等の氏名又は名称等 】**

・製造販売業者：

株式会社 CMI

東京都渋谷区恵比寿 4-20-3

恵比寿ガーデンプレイスタワー18 階

電話：03-5789-5899

FAX ：03-5789-5818

・製造業者：

Ion Beam Applications SA（ベルギー）

取扱説明書を必ず参照すること