**2025 年 10 月（第 1 版）

医療機器承認番号：22400BZX00083000

機械器具１０　放射性物質診療用器具

クラスⅢ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

放射性医薬品合成設備　　JMDA ｺｰﾄﾞ：70009000

[^{13}N]アンモニア合成装置（Lab-CUBE NH_3）

【警告】

○合成装置本体は放射性物質を扱う据置型であるため、サイクロトロン等を備えた院内サイクロトロン製造放射性薬剤の製造施設の放射線管理区域内の、鉛 5cm 当量以上の遮蔽能力を有する放射線遮蔽箱(ホットセル)内に設置して使用する以外には使用しないで下さい。

○RI 講習（放射性医薬品の製造等の取扱いに関するものを含む。）を受講し、本装置の取扱いに熟練した者(弊社トレーニングを受講した者)以外は本装置を使用(取扱い)しないで下さい。

【禁忌・禁止】

○下記ディスポーザブル製品は、装置の使用日ごとに新品に交換し、使用日をまたいで再使用しないで下さい。

①Lab-CUBE 合成カセット-A
②陽イオン交換カラム（アクセル CM カラム）
③10mL シリンジ
④滅菌フィルタ
⑤通気針
⑥注射針 16-20 ゲージ 1 1/2
⑦製品バイアル

【形状・構造及び原理等】

形状・構造
本装置は、以下のユニットにより構成されます。
①合成ユニット
②シリンジユニット
③操作パネル
④卓上ユニット

作動・動作原理
(1)[^{13}N]アンモニアの生成反応
[^{13}N]アンモニアの基本となる放射性窒素 ^{13}N は、サイクロトロン等で加速された陽子を酸素原子に照射して、^{16}O(p, α)^{13}N の原子核反応により作り出されます。この酸素原子は、注射用水の形で供給されます。核反応で生じた ^{13}N は反応性の高い状態にあり、周囲の物質と容易に反応し化合物を作ります。注射用水に陽子を照射する場合は、周囲が H_2O ですので、以下に示す反応により[^{13}N]アンモニアが生成します。[^{13}N]アンモニアはその中に[^{13}N]アンモニウムイオンとなって存在します。

$N^{\vdots} + H_2O \rightarrow NH: + OH\cdot$ …(1)
$NH: + H_2O \rightarrow NH_2\cdot + OH\cdot$ …(2)
$NH_2\cdot + H_2O \rightarrow NH_3 + OH\cdot$ …(3)

同時に、陽子照射によってターゲット水の中には大量のヒドロキシラジカル(OH・, HO_2・)が出来ます。ヒドロキシラジカルは上記反応を阻害し、酸化反応を起こして NOx イオンを作る働きをしますので、速やかに除去する必要があります。
ラジカルスカベンジャーは、ヒドロキシラジカルを除去する化学物質であり、エタノールなどがあります。ヒドロキシラジカルはエタノールを酸化して消滅し、CO_2 や CO が発生します。
CO_2 の一部はターゲット水に溶けで炭酸イオンとなりますが、残りは CO と共にガスとしてターゲット水から分離します。なお、ヒドロキシラジカルが完全に除去されない場合は、微量の NOx イオンが残留することがあります。
また、水には微量の酸素の安定同位体 ^{18}O の水が含まれますので、陽子照射の過程で ^{18}O(p,n)^{18}F 核反応により、[^{18}F]フッ化物イオンが生成されます。
　以上、エタノールを添加した注射用水に陽子を照射することにより、ターゲット水中に[^{13}N]アンモニウムイオンが生成し、副生成物として微量の NOx イオン、炭酸イオン、フッ化物イオンが含まれます。
(2) [^{13}N]アンモニア薬剤の合成
本医療機器は、陽子で照射された水をターゲット原料として装置に導入し、[^{13}N]アンモニウムイオンを分離抽出して、日本薬局方生理食塩液に溶出し、[^{13}N]アンモニア薬剤を合成する装置です。
[^{13}N]アンモニウムイオンの分離抽出は、イオン交換カラム(アクセル CM カラム)によって行います。水溶液の中で、アンモニウムイオンは、陽イオンですが、NOx イオン、炭酸イオン、フッ化物イオンは全て陰イオンですので、陽イオンを捕捉するイオン交換カラムに照射ターゲット水を流すと、[^{13}N]アンモニウムイオンのみが捕捉され、その他の陰イオン及び中性の物質はそのまま流れ去ります。
イオン交換カラム上に[^{13}N]アンモニウムイオンを保持した状態で、洗浄液(注射用水)で、配管経路を洗浄した後、[^{13}N]アンモニア薬剤の基剤である溶剤(生理食塩液)を流すことにより、ナトリウムイオンが[^{13}N]アンモニウムイオンを置換して、[^{13}N]アンモニウムイオンが再溶出し、[^{13}N]アンモニア薬剤が製造されます。

【使用目的又は効果】

本装置は[^{13}N]アンモニアから PET 用放射性薬剤[^{13}N]アンモニア注射剤を製造することに用います。
[^{13}N]アンモニア注射剤は、アンモニア PET 検査において、虚血性心疾患の診断に用います。

取扱説明書を必ずご参照下さい。

【使用方法等】

１．装置の取り付け
(1)設置場所
合成ユニット・シリンジユニットは据置型であり、サイクロトロン等を備えた院内サイクロトロン製造放射性薬剤の製造施設内の鉛 5cm 当量以上の遮蔽能力を有する放射線遮蔽箱(ホットセル)内に設置する。操作パネル・卓上ユニットは放射線遮蔽箱(ホットセル)外の所定の場所に設置する。
(2)外部配管
配管系統図に従い、合成装置本体の外部配管(ターゲット水導入ライン、排気ライン)の配管を実施する。
(3)機器間の配線
配線図に従い、機器間の配線を行う。

２．使用する試薬等(使用者で準備するもの)
(1)溶剤
日本薬局方生理食塩液　吊り下げタイプ＋セプタム形状
(2)洗浄液
日本薬局方注射用蒸留水　吊り下げタイプ＋セプタム形状
(3)ターゲット水
本装置の原材料として、注射用水に日本薬局方無水エタノールを5～15mmol/L 添加し、陽子で照射したターゲット水

３．使用直前の操作
本装置の使用にあたっては使用準備として下記の項目を行い、動作の確認を行う。
(1)電源
合成ユニットの主電源を投入し、電源ランプが点灯することを確認する。操作パネルの副電源スイッチを投入し、LCD 表示パネルにオープニング画面が表示されることを確認する。
(2)ハードテスト
オープニング画面の表示後、LCD 表示パネルにメイン画面が表示されてハードテストが開始されることを確認する。ハードテストが正常に終了し，メッセージウィンドウにエラーメッセージが表示されないことを確認する。ハードテストは[Hard Test]ボタンを押すことによっても実行が可能。
ハードテストは電源投入時に自動的に実行されるが、ハードテストの実行内容は以下のとおり。
①三方活栓 1-6、電磁弁 1-3 までを順次駆動する。
②シリンジの状態を調べ、上端に有る場合は下端へ移動する。
③キットテスト開始時のバルブセッティングを行う。
(3)キット取り付け装置準備
①陽イオン交換カラムの調製
生理食塩液 10mL を流し、さらに注射用蒸留水 10mL を 3 回以上流して陽イオン交換カラムを調製する。陽イオン交換カラムは 1 日毎に廃棄する。但し、使用限度回数は 10 回とする。
②注射用蒸留水
注射液調製のための無菌水。注射用水ボトル（バッグ）であること。
③生理食塩液
注射液調製のための生理食塩液。注射用水ボトル（バッグ）であること。
(4)ディスポーザブル製品等の取り付け
ディスポーザブル製品等の合成ユニットへの装着は以下の手順で行う。
①Lab-CUBE 合成カセット-A の三方活栓弁駆動ハンドル部を、合成ユニットの状態に合わせて手動で変更する。
②Lab-CUBE 合成カセット-A を合成ユニットの前面にはめ込む。このとき、チューブがねじれないように注意する。また、陽イオン交換カラムとの接合部は合成ユニットの枠にあわせて調整する。
③シリンジユニットにシリンジを装着する。
④Lab-CUBE 合成カセット-A とシリンジを接続する。
⑤中間容器を中間容器ホルダーに装着する。
⑥N_2 給気・排気チューブを接続する。
⑦ターゲット水供給チューブを接続する。
⑧廃棄バイアル、製品バイアル及び回収バイアルを接続する。
⑨回収バイアルの**廃棄コネクタに合成ユニットの廃棄チューブを接続する。
⑩蒸留水及び生理食塩液のボトルを接続する。
(5)キットテストの実行
キットテストでは Lab-CUBE 合成カセット-A の適合性を検査する。
①[Synthesis]ボタンを操作して ON 状態にし、キットテスト及び合成処理を実行可能にする。
②[Kit Test]ボタンを押す。
キットテストが開始され、以下のポップアップメッセージが表示される。
Kit test execution
Please mount [Test Kit] and push the [OK] button.
③本体に Test Kit を装着し、各接続の目視確認を行った後に[OK]ボタンを押す。
④ポップアップメッセージが消去され、Kit Test ボタンが自動的に ON 状態に変化してキットテストが開始される。キットテストで異常が発生した場合は処理を終了し、異常箇所の確認・修正を行った後再度、①から繰り返す。
⑤キットテストが正常に終了すると以下のポップアップメッセージが表示される。
Kit Test Complete.　Start $^{13}NH_3$　Generation.
⑥[OK]ボタンを押してポップアップメッセージを閉じ、キットテストを終了する。
この段階で[^{13}N]アンモニア回収の準備は完了しているので、引き続き[^{13}N]アンモニアの合成を行う場合は[^{13}N]アンモニアの回収を開始する。

４．使用中の操作
(1)[^{13}N]アンモニアの製造
回収された[^{13}N]アンモニアの製造を行う。
①[Synthesis]ボタンが押された状態であることを確認し、[Preparation]ボタンを押す。
②合成処理が開始されると以下のメッセージが表示される。
Waiting for activity transfer.
Please push the [OK] button after "The activity collection ends".
[OK]ボタンを押すことで次のステップへ進む。
③以下のメッセージが表示される。
The synthesis of the $^{13}NH_3$ Medicine begins.
Please push the [OK] button.
NH_3の回収が完了していることを確認して[OK]ボタンを押す。
④[^{13}N]アンモニアの合成が完了すると以下のメッセージが表示される。また、数秒後に合成レポートがプリントアウトされる。
Synthesis Complete.
Extract Synthesis Kit
(2)処理の中止
ハードテスト、キットテスト及び合成中に[STOP]ボタンを押した場合、処理の内容に応じてメッセージがポップアップ領域に表示される。ここで[STOP]ボタンを押すと、各処理は中止される。また、[CONT.]ボタンを押すと、各処理は続行される。

５．使用後の処置
本装置の使用後の処置としては電源の停止およびキットの取り外しを行う。取り外しに関しては放射能が十分に減衰するのを待ってから実施する。
実施項目を下記に示す。
(1)Lab-CUBE 合成カセット-A の取り外し
①本体から Lab-CUBE 合成カセット-A を取り外し，[EXIT]ボタンを押して処理を終了する。処理が終了すると Synthesis ボタン及び Preparation ボタンは自動的に OFF 状態になる。
②再び Synthesis ボタンを操作することで，次の合成処理を行うことができる。
(2)電源の切断
電源の切断は以下の手順で行う。

①LCD 表示パネルユニットの右上部に配置されている丸形のスイッチを 10 秒程度押し続ける。
電源が切断されると液晶画面が消える。
②合成部本体の前面下部に配置されているメイン電源スイッチを切断する。
電源が切断されるとスイッチ横の緑色ランプが消灯する。
(3)ディスポーザブル製品の廃棄
アクセル CM カラムには放射能が残留している可能性があるので、ディスポーザブル部品は、施設で定められた所定の放射性廃棄物の処置の手順に従って廃棄する。

６．検定
本装置で合成された[13N]アンモニア薬剤に対して、合成毎の全てのバッチに「7.医療機関における検定」に示す検定を実施します。検定に合格しなかった場合は、適合しなかった要因を調査・排除し、その後、全ての検定項目に対し、3 回連続して検定に合格するまで試験合成を行い、[13N]アンモニア薬剤の品質・安全性を確認してください。

７．医療機関における検定
装置を使用して合成した[13N]アンモニア薬剤を被検者に投与する前に、下記の検定に適合していることを確認して下さい。

項目	規格値	頻度
1 規格		
1-1 バッチあたりの容量	10±1mL	毎合成後
1-2 放射能	1200MBq 以上	毎合成後
1-3 半減期	9.5～10.5 分	毎合成後
2 性状		
2-1 性状	澄明	毎合成後
2-2 粒子の有無	認めない	毎合成後
3 エンドトキシン	6.8EU/mL 以下	毎合成後(事後)
4 無菌試験	菌の発育を認めない	毎合成後(事後)
5pH	5.0～8.0	毎合成後
6 確認試験	511keV にピークを認める	1 回/年以上
7 純度試験		
7-1 放射性異核種	511keV 及び 1,022 keV 以外にピークを認めない	1 回/年以上
7-2 放射化学的純度	95%以上	毎合成後
7-3 ホルムアルデヒド	2ppm 以下	毎合成後

1)頻度
・毎合成後：全ての合成バッチ毎に実施し、被験者に投与するまでに結果を確認します。
・毎合成後(事後)：全ての合成バッチ毎に実施し、結果の確認は、被験者への投与後でもやむを得ないものとします。
・1 回/年以上：1 年に一度以上の頻度で定期的に実施します。
(注 1)初めて装置を使用するときは、全ての検定を実施し、3 バッチ連続して適合していることを確認して下さい。
(注 2)検定の結果に影響を与えると思われる要因(長期間使用しなかったとき、取り扱い手順の許容範囲内で作業手順を変更したとき、合成作業者を変更したとき等)が生じた場合には、全ての検定を実施し、3 バッチ連続して適合していることを確認して下さい。
(注 3)検定項目のいずれか 1 つでも不適合が生じた場合は、その要因を排除し、改めて全ての検定を実施し、3 バッチ連続して適合していることを確認して下さい。
(注 4)「毎合成後」が現実的に困難な場合は、全ての検定を実施し、 3 バッチ連続して適合していることを確認した後、「使用日ごとに 1 回」、すなわち、実際に被検者に投与される[13N]アンモニア薬剤を合成する日の最初に、試験的に[13N]アンモニア薬剤を 1 回合成(検定合成)し、これを検定することとします。

８．[13N]アンモニア薬剤の使用方法
成人には、本剤を静脈内に投与し撮影します。投与量(放射能)は、年齢、体重により適宜増減しますが、最小 300MBq とし、最大 925MBq までとします。

【使用上の注意】

１．設置場所の要件
PET 薬剤製造施設における本装置の設置基準
(1)はじめに
この「PET 薬剤製造施設における本装置の設置基準」は、本装置を用いて[13N]アンモニア薬剤を院内自家使用の目的で製剤する場合に、望ましい設置状態を規定します。
　適用にあたっては、放射性同位元素等による放射線障害の防止に関する法律施行規則、医療法施行規則、日本薬局方、放射性医薬品基準、院内製剤基準等の関係法規基準をもとにこの文書を参照し各施設の状況を考慮し、運用規則を定めて下さい。
(2) [13N]アンモニア薬剤の製造に関しての特殊性
PET に利用される核種は、極端に半減期が短くかつ消滅放射線を放出するので放射性薬剤の製造時においては、作業者の放射線被曝を防ぐため、放射線に対する遮蔽装置を有するヒュームフードやホットセルの中で作業を進めると共に、放射能の散逸を防ぐため密閉された系で合成されます。
一般に放射線防護の観点からは、作業室を陰圧として放射性物質の室外への散逸を防ぐことが要求されます。一方、医薬品の品質保全の観点からは、製品に有害菌が混入することを防ぐ為、清浄空気を導入して作業室を陽圧とすることが求められます。[13N]アンモニア薬剤製造に当たっては、この相反する条件を合理的に解決し、製品の品質確保及び作業者の安全に努めなくてはなりません。
(3)PET 薬剤製造施設における本装置の設置に関する参考
作業環境の参考として次の基準値を満たすことが望ましいです。
①作業室(ホットラボ、調剤室、品質検定室など)は環境微粒子、環境微生物に対し高い清浄度が保たれていること。
②本装置の様な密閉系の合成装置を用いて[13N]アンモニア薬剤を製造する為のホットセルの清浄度は、クラス 10,000 より高い清浄度であること。
③開放系での合成試薬の調剤、品質検定用試料の採取など、無菌操作が必要とされる作業は、クラス 100 の RI 汚染対策を考慮した気流循環式のクリーンベンチ等の内で行うこと。

２．設置及び使用上の注意
（1）本装置設置の際には、次の事項に注意して下さい。
①傾斜、振動、衝撃等がなく、気圧、温度、湿度、日光に注意し、埃、塩分、硫黄分等を含んだ空気により悪影響の生じるおそれの無い場所に設置して下さい。
②化学薬品の保管場所や腐食性・引火性など「ガス」の発生する場所に設置しないで下さい。
③アースを確実に接続し、またこの装置と同時にあるいは近辺で使用されている ME 機器等の電気・電子機器のうち、アース接続の可能なものは本装置と同一のアースを接続して下さい。
④水の掛かるような場所に設置しないで下さい。
⑤電源の周波数・電圧及び許容電流値が本装置に適合することを確認の上、設置して下さい。
⑥上記①～⑤及び「1.設置場所の要件」を参照して、サイクロトロン等を備えた院内サイクロトロン製造放射性薬剤の製造施設の放射線管理区域内の、鉛 5cm 当量以上の遮蔽能力を有する放射線遮蔽箱(ホットセル)内に設置して下さい。
（2）本装置を使用する前には次の事項を確認して下さい。
①アース線が正しく接続されていること。
②全てのケーブルが正しく接続されていること。
（3）本装置を使用する際には次の事項に注意して下さい。
①本装置の構成部品は、「使用時に滅菌を行う部品の滅菌方法」に準じて滅菌を実施し合成に使用して下さい。
②本装置全般に異常の無いことを絶えず監視して下さい。
特に、エラーメッセージ等に注意して下さい。

③本装置がエラーメッセージを表示した場合は、異常の原因と状況の追求を行ない、安全な状態で装置の作動を止める等適切な措置を講じて下さい。
④操作者の被曝を考慮して必要量以上の[^{13}N]アンモニア薬剤を製造しないよう注意して下さい。
⑤本装置に異常が発見された場合には、装置の作動を止めるなど適切な措置を講じて下さい。
⑥操作者以外が勝手に装置に触れることのないようにして下さい。
⑦本装置の使用後は次回の使用に差し支えのないよう、装置を必ず清浄にしておいて下さい。
⑧合成プログラムの変更をしないで下さい。
（4）本装置のパネルの各端子・コネクタ等には当社指定装置・機器以外は接続しないで下さい。
（5）本装置に故障が生じた場合は使用を中止し、修理は専門の修理業者に依頼して下さい。
（6）本装置は改造しないで下さい。
（7）保守点検を励行して下さい。
（8）しばらく使用しなかった装置を再使用される場合は、使用前に必ず装置が正常かつ安全に作動することを確認して下さい。
（9）初めて合成を行うとき、長期間使用しなかった後、製造工程、設備、装置を変更した場合、作業従事者を変更した場合（例えば、新しい作業者の参入）には、すべての検定を実施し、3 バッチ連続して適合していることを確認して下さい。
(10)使用開始前に、3 バッチ運続した検定において適合するとき、これ以降の検定を事後検定とします。但し、不適合が生じた場合、その要因を排除し、3 バッチ連続した検定において適合することを確認し、合成された薬剤の品質・安全性を確認して下さい。

３．放射線被曝に関する注意
医療スタッフに対する被曝の観点から、下記に注意して下さい。
(1)本装置は、鉛 5cm 当量以上の遮蔽能力を有する放射線遮蔽箱(ホットセル)内に設置して使用して下さい。
(2)検定時の検体の採取・分取作業では、合成時よりも被曝が大きいと考えられますので、下記のような被曝低減策を実施し、被曝の低減に努めて下さい。
①薬剤全量を用いて検定作業を行う際には、線源と操作者の胸部までの距離を 50cm 以上確保し、迅速に行って下さい。
特に、薬剤全量を用いて目視確認を必要とする検定等では、鉛ガラス(鉛 5cm 当量以上)越しに充分な距離(50cm 以上)をおいて迅速に行って下さい。
②薬剤全量を必要としない検定では、被曝低減の見地より、検定に必要な量(各検定に必要な量の合計)を清浄なバイアル等に小分けした後、検定作業を行って下さい。検定用の小分け分取は、全量の線源を 1m 以上離れた場所におき、そこからエクステンションチューブ等の延長管を用いてシリンジ等で吸引して下さい。シリンジ等(線源)から操作者の胸部までの距離を 30cm 以上確保して作業し、被曝低減のために、シリンジ及びバイアルに鉛当量 2 ㎝以上の遮蔽を用いて下さい。
③小分けした検定液より更に各検定に必要な試料を採取するときは、線源から操作者の胸部までの距離を 30cm 以上確保して作業して下さい。
④その他の検定作業一般においては、線源から操作者の胸部までの距離を 50cm 以上確保して下さい。
⑤分取作業、機器を使用しない検定作業一般においては、鉛ガラス(鉛 2cm 当量以上)越しに行って下さい。
⑥無菌試験は、被曝の低減の見地から 1 時間（6 半減期）以上おいてその後、操作を実施して下さい。
⑦操作者は検定作業等に、飛散した[^{13}N]アンモニア薬剤を吸入し内部被曝をする可能性があります。内部被曝を避けるため、主な作業を行う際は排気装置を備える放射線遮蔽箱(ホットセル)内等に線源をおいて行って下さい。
⑧操作者の検定作業時間は 10 分以内としてください。その場合、操作者の被曝線量は、最大 13.2μSv となります。
(3)合成時には、できる限りホットセルから離れて下さい。
(4)合成は、短時間で行って下さい。
(5)必要以上に薬剤を合成しないで下さい。
（最大合成量：23GBq）
(6)放射線被曝の線量管理を確実に行い、累積被曝の増加等に対しては、適切な処置を講じて下さい。

４．製造管理体制
[^{13}N]アンモニア薬剤の製造については、核種の製造から最終製品の調製・品質検定までの全工程において、製造環境の整備をすると共に、製造及び製剤の品質についての管理体制を整え、責任の所在を明確にする必要があります。
そのため、製造工程全体の管理をする製造管理者を置いて、合成される薬剤の品質及び安全性の確保に努めて下さい。この製造管理者には薬剤師をあてることが望まれます。
更に、製造担当者と品質管理担当者は、その性質上、別々の者によって担当されることが望まれます。

５．記録
(1)[^{13}N]アンモニア薬剤の製造に関する記録、品質管理に関する記録、使用(供給)に関する記録、衛生管理に関する記録は容易に閲覧できる方法で記録し、5 年間保存して下さい。
(2)以上の記録にあたって、計測データに関するものは、できる限り自動印字、自動記録などの客観性が保てる方法で記録、保存することが望まれます。

６．投与に関する注意事項
(1)一般的注意
診断上の有益性が被曝による不利益を上回ると判断される場合にのみ投与することとし、投与量は最小限度にとどめること。
(2)高齢者への投与
一般に高齢者では生理的機能が低下しているので、被検者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。
(3)妊婦、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の婦人には、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曝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。
(4〕小児への投与
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、充分な臨床成績が得られていない)。

【保守・点検に係る事項】

取扱説明書に従い、下記の保守点検を必ず実施して下さい。(医療機器の使用・保守の管理責任は使用者にあります。)
1.合成毎の毎時点検
取扱説明書に従い、毎合成前に実施して下さい。
2.定期保守
定期保守は、1 年に 1 回は必ず実施して下さい。
弊社又は弊社指定の業者に依頼してください。

****【主要文献及び文献請求先】**

〒230-0045　神奈川県横浜市鶴見区末広町二丁目 1 番地
JFE テクノス株式会社
メディカルテクニカルセンター
TEL　045-505-6522

****【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
〒230-0045　神奈川県横浜市鶴見区末広町二丁目 1 番地
JFE テクノス株式会社
製造業者
〒332-0031　埼玉県川口市青木１－１３－１
株式会社杏林システマック

取扱説明書を必ずご参照下さい。