

添付文書

2022年9月12日（第3版）

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

放射性薬剤自動合成装置 Synthera+（ ^{18}F FDG 合成用）

【警告】

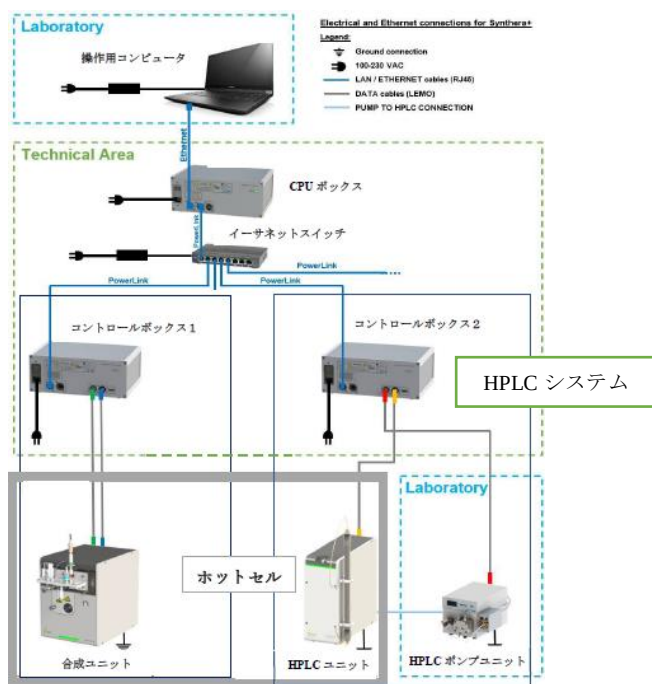
フルオロデオキシグルコース(^{18}F)（以下、「 ^{18}F FDG」という。）注射剤の製造に使用する試薬及び資材等は 1-3. 合成に使用する原材料及び資材の項に記載されているものを使用すること

【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, ROTEM-K40101EP 又は Huayi-RK-210, Vial#1) 前駆体 (マンノーストリフレート) Vial R2 (品番: ABX K-2620SYN-TATM, ROTEM-MT20hEP 又は Huayi-MT-99-0020B) 加水分解溶液 Vial R3 (品番: ABX K-26XX.03, ROTEM-K40103EP 又は Huayi-RK-210, Vial#2) リンス液 (注射用蒸留水) Vial R4 (品番: ABX K-26XX.04, ROTEM-K40104EP 又は Huayi-RK-210, Vial#3) アセトニトリル Vial R5 (品番: ABX K-26XX.05, ROTEM-K40105EP 又は Huayi-RK-210, Vial#4)
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) Waters 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

取扱説明書を必ず参照すること

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 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 5 mL of 8.4 w/v % NaHCO ₃ 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 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 (¹⁸F]FDG 注射剤の製造)

(1) [¹⁸F]FDG の合成スキーム

[¹⁸F]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。[¹⁸F]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 ¹⁸F-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 [¹⁸F]FDG 注射剤が得られる。

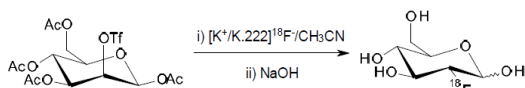


図 1.4-1. [¹⁸F]FDG の合成スキーム

(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）。

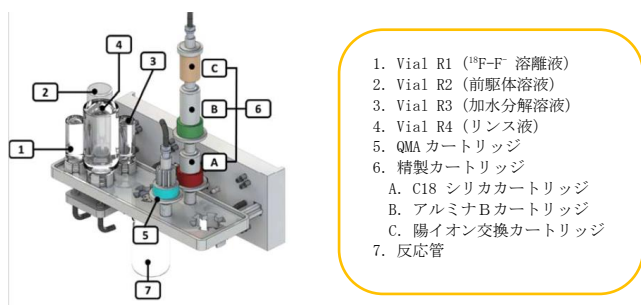


図 1.4-2 IFP カセットにセットする試薬バイアル等の位置

(3) 製造工程の説明

- ① サイクロトロンで製造された ¹⁸F-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 ¹⁸F-F⁻が QMA に捕捉される。

- ③ Vial R1 から ¹⁸F-F⁻溶液を②の QMA カートリッジ経由で反応管に吸引する。¹⁸F-F⁻ 溶液が QMA を通過するときに ¹⁸F-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] ¹⁸F⁻ 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 ¹⁸F-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 [¹⁸F]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 [¹⁸F]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 [¹⁸F]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 [¹⁸F]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 [¹⁸F]FDG の製造に使用する。

[¹⁸F]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。[¹⁸F]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、ホットセルの扉を開けてサイクロトロンから放射性物質(¹⁸F-F⁻)を受入、製造を開始する。

以下、図 3-1 に [¹⁸F]FDG 注射剤製造フローを、また表 3-1 に詳細を示す。

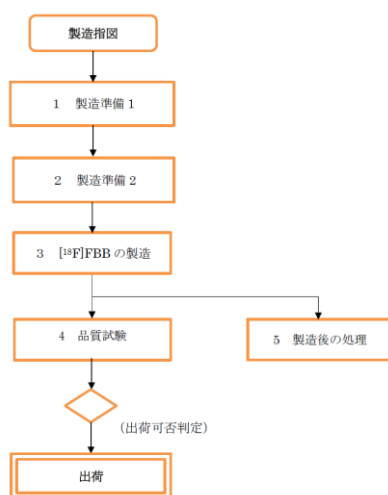


図 3-1 $[^{18}\text{F}]$ FDG 注射剤製造フロー

表 3-1 $[^{18}\text{F}]$ 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) - 不活性ガス (N_2 gas) 供給ラインの接続 - 圧縮空気(PA) 供給ラインの接続 - 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 - 合成ユニットとターゲット水回収バイアルの接続 - 合成ユニット真空ラインの接続 - 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グの接続 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 - IFP カセットの準備 - 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。 - QMA カートリッジの調製 - 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 - 精製カートリッジの調製と組み立て - 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 - 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 3 個のカートリッジを直列に接続 (図 1.4-2 参照) - 前駆体溶液の調製 (Vial R2)

		➢ 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。 - 製品バイアルに滅菌フィルター及びピ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) - 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 - コントロールボックス 1 の電源投入 - CPU ボックスの電源投入 - 不活性ガス (N_2) の供給圧力調整 ($P_{in} \approx 0.2 \text{ MPa}$) - 圧縮空気(PA) の供給圧力調整 ($P_{in} \approx 0.7 \text{ MPa}$) - 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) - 操作用コンピュータの電源投入 - Synthera+ ソフトウェアの立ち上げ - Use name と Pass word を入力、'Log-in' - 製造に使用するユニットの設定 - 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 - レシピリストから FDG の製造レシピを選択 - Batch number 入力 (合成画面が現れる。) 2) IFP カセット気密試験 (Pre-test) - 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。 - PC 合成画面で 'Play' 鈕をクリック、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 - 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) - 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 - 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	$[^{18}\text{F}]$ FDG の製造	1) $[^{18}\text{F}]$FDG の製造 - PC 合成画面で 'Play' 鈕をクリック、シーケンスを再開する。 - 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。 - 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。 - 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 $[^{18}\text{F}]$FDG 注射剤である。 2) バッチレポートの作成 - 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、$[^{18}\text{F}]$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	9~30 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ブレーションにて測定し半減期を算出する。	毎合成後
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。 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とは施設で定める「放射線障害防止予防規定」に従うこと
- ② 本品は、放射線に対する十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 本品使用后、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) [¹⁸F]FDG 注射剤製造管理上の注意事項

- ① 本品を [¹⁸F]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 [¹⁸F]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、又は修理の後を使用する場合は、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) [¹⁸F]FDG 注射剤の品質管理上の注意事項

- ① [¹⁸F]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 [¹⁸F]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. [¹⁸F]FDG 注射剤の使用上の注意事項

(1) 効能又は効果

[¹⁸F]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

[¹⁸F]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時には、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）