添付文書

2021 年　7 月 1 日（第 2 版）（新記載要領による）
2018 年 10 月　1 日（第 1 版）

医療機器承認番号：22800BZX00384000

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

Neuraceq 自動合成装置 Synthera

【 警告 】
1. 合成されたフロルベタベンは、フロルベタベン（^{18}F）注射液の品質規格に合格したものを投与すること。［検定に適合しないものの投与は、患者の安全性を担保できないため。］
2. 合成用試薬及び合成補助部材は、【形状・構造及び原理等】3. 合成に必要な部材 1）合成用試薬、2）合成補助部材に記載の仕様のものを使用すること。［仕様外のものを用いた場合、合成された注射剤の品質に予期せぬ結果を招く可能性がある。］

【 禁忌・禁止 】
構成品のうち、 IFP キットは再使用禁止。

【 形状・構造及び原理等 】

1. 構成

本装置は次のユニットより構成される。

本体：　①プロセスユニット
　　②HPLC ユニット
　　③コントロールユニット
消耗品：　IFP キット
付属品：　付属品（AC アダプタ／電源コード／ケーブル、接続ケーブル、延長チューブ）

2. 形状

■プロセスユニット

■HPLC ユニット

■コントロールユニット

3. 合成に必要な部材

1）合成用試薬（申請対象外）

バイアル R1	クリプトフィックス 222 22mg 炭酸カリウム 7mg アセトニトリル 0.3mL 注射用水 0.3mL
バイアル R2	アセトニトリル 8.0mL
バイアル R3	メシル酸 BOC スチルベン 7.0mg
バイアル R4	2mol/L 塩酸 1.275mL 注射用水 0.425mL
バイアル R5	2mol/L 水酸化ナトリウム 1.2mL 10mol/L ギ酸アンモニウム 0.08mL 注射用水 0.72mL
バイアル R6	エタノール 0.5mL アセトニトリル 2.0mL 注射用水 0.5mL
バイアル P1	マクロゴール 400 4.3mL 注射用水 11.3mL
バイアル P2	アスコルビン酸 880mg L-アスコルビン酸ナトリウム 5760mg
バイアル P3	マクロゴール 400 17.9mL 注射用水 57.1mL 無水エタノール 15.0mL
バイアル B1	無水エタノール 300mL 注射用水 197mL
バイアル B2	無水エタノール 175mL 注射用水 75mL

2）合成補助部材（申請対象外）

名称	仕様
QMA カラム	粒径　：37-55μm ポアーサイズ：300Å pH　：2-8 充填剤　：シリカ 充填剤重量　：130mg
エアーロックフィルター	GD/X Nylon-Filter, 13mm, 0.45 μm
バイアル	ホウケイ酸硝子
注射針注入針、スパイクおよび注射器	25 mm x 0.5 mm, 5GX1、2 本 Hypodermic-needle, 0.90x70mm BL/LB, 20G23/4″,4 本 venting needle with sterile filter、4 本 Mini Spike with particle filter、2 本 PlastipakTM Luer syringe, 5 ml,2 本 PlastipakTM Luer syringe, 10 ml,1 本 PlastipakTM Luer LokTM syringe, 20 ml,1 本
シリンジ	容量：　10mL 以上
カラム	逆相 C-18(オクタデシルシリル化シリカゲル)カラム、250×10mm、10μm、 80Å 高速液体クロマトグラフィー用
0.22μm フィルター	Millex GV 0.22μm (Millipore) SLGVM33RS

4. 電気定格

1)プロセスユニット
・定格電圧：　100V
・周波数：　50/60Hz
2）HPLC ユニット
・定格電圧：　100V
・周波数：　50/60Hz
3)コントロールユニット
・定格電圧：　100V
・周波数：　50/60Hz

5. 本体寸法及び質量

1）プロセスユニット
・寸法（mm）：　幅 170x 高 285x 奥行 290
・質量：　8.2 kg
2）HPLC ユニット
・寸法（mm）：　幅 170x 高 285x 奥行 290
・質量：　10 kg
3）コントロールユニット
・寸法（mm）：　幅 220x 高 127x 奥行 175
・質量：　1.1kg

取扱説明書を必ず参照すること

6. 作動原理

本装置は、コンピュータ制御による、ポジトロン CT 装置（PET）用放射性標識化合物自動合成装置である。本装置は、サイクロトロンから生成される[^{18}F]フッ化物とフロルベタベンの前駆化合物からフロルベタベンを遠隔・自動的に合成し、精製して PET 用放射性注射液を製造する。

合成工程

（第一工程）反応

[^{18}F]フッ素イオンの抽出、水/アセトニトリルの蒸発、^{18}F フッ素化中間体の生成

↓

（第二工程）反応

塩酸による加水分解

↓

（第三工程）精製

HPLC ユニットによる精製

↓

（第四工程）処方、無菌ろ過、充填

【 使用目的又は効果 】

本品は、遠隔操作により自動的に放射性標識化合物であるフロルベタベン（^{18}F）の注射剤を製造するために用いる。

フロルベタベン（^{18}F）の効能・効果は、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である。

【 使用方法等 】

1. 電源 ON 及び始動

1) プロセスユニットの不活性ガス接続部に不活性ガス配管を接続し、減圧弁を用いて圧力を 205～220 kPa に調整する。
2) プロセスユニットの圧縮空気接続部に圧縮空気配管を接続し、圧力が 0.7 MPa 以上であることを、圧力ゲージ等により点検する。HPLC ユニットの圧縮空気コネクタに圧縮空気の配管を接続し、圧力ゲージ等により点検する。
3) プロセスユニットにプロセスユニット AC アダプタを接続し、電源ソケットに接続する。HPLC ユニットに HPLC ユニット AC アダプタを接続し、電源ソケットに接続する。コントロールユニットにコントロールユニット電源コードを接続し、電源ソケットに接続する。その後、コントロールユニットの電源スイッチを ON にする。
4) PC の電源スイッチを ON にし、OS Windows のログオン及びコントロールプログラムを開始する。
5) FBB method をロードし、操作画面が表示されたことを確認する。
6) IFP ホルダーに使用済の IFP キットが取り付けられていないことを確認する。
7) IFP 接続コネクタ及び IFP バルブ駆動シャフトを点検し、損傷がないことを確認する。

2. 前処理

合成に使用する各構成品を点検し、以下の手順により前処理を行う。

1) IFP キット
全ての長溝プラグ、短溝プラグの位置が整っており、手動で回転するか確認する。
2) 試薬の準備
注射器等を用いて、アセトニトリル（Vial R2）を抜き取り、1.8ml をメシル酸 BOC スチルベン（Vial R3）に注入する。注入後は容器を上下に振り溶解を促す。
3) IFP キットの準備
IFP キットの水平板の各設置箇所に試薬および QMA カラムを下記の手順で取り付ける。
3-1) バイアルを順に各々の取り付け位置に取り付ける。
3-2) QMA カラムを取り付ける。

3. IFP キットのプロセスユニットへの装着

1) プロセスユニットの IFP ホルダーを中央へ移動し、IFP ホルダーに 3)で準備した IFP キット及びカラム類をスライドして装着する。
2) IFP ホルダーを両手で動かなくなるまで押す。
3) IFP キットの位置を確認し、ニードルプレートスペーサを除去する。

4. HPLC ユニットの準備

1) 溶媒ボトルに適切な移動相を流し込み、シリンジポートに（フロントパネル）に 10ml のシリンジを挿入し、溶媒の注入ラインまで液体を吸い上げる。
2) 溶媒注入ラインに気泡が残っていないことを確認し、インジェクタの脱気スクリューを開き、延長チューブを適当な長さにして、ルアーロック型注入器を脱気キャピラリーに接続する。
3) 脱気スクリューを締めて溶媒のアウトレットを再接続する。
4) プロセスユニットと HPLC ユニットのインジェクタを延長チューブでつなぐ。
5) インジェクタとカラムを延長チューブでつなぎ、カラムの排出口をさらにチューブでつないでディテクタを通し、ディテクタポートにつなぐ。
6) プロダクトポートと最終生成物容器をチューブでつなぐ。

5. 自動合成前のセルフチェック

以下の操作を、[^{18}F] が供給される 15 分前までに実施する。

1) PC のスクリーン上で、スタートボタンを押し、操作者の ID、パスワード及びレポート用のシリアル番号を入力する。システムはセルフチェックを開始する。IFP キットからの漏れ等の異常が無ければ、約 3～5 分間でセルフチェックを完了する。
2) 自動合成の設定は操作画面から行う。操作画面上でコントロールパネルに接続された不活性ガス等のバルブの開閉やポンプを操作する。温度、圧力などの設定値を入力又は実測値を表示する。

6. 自動合成の開始

1) セルフチェックの終了後、最終生成物容器のフィルターを取出しチューブに接続する。
2) ホットセルの扉を閉めて PC 上でソフトウェアを操作する。サイクロトロンからプロセスユニットへ[^{18}F]を供給すると、[^{18}F]はプロセスユニットへ移送され、フロルベタベン（^{18}F）の自動合成を直ちに開始する。
3) 自動合成完了後、生成物のフロルベタベン（^{18}F）はホットセル内部の最終生成物容器に収容される。

7. 後処理

自動合成終了後、IFP キットを取り外し、システムを停止する。

1) 合成終了後、洗浄液（エタノール/水）でカラムを洗浄する。
2) PC の全てのアプリケーションを閉じ、不活性ガス及び圧縮空気の供給を停止する。

8. 品質検定

合成されたフロルベタベン（^{18}F）注射液の検定試験項目、規格、試験方法を以下に示す。

本装置によって合成された放射性標識化合物溶液を薬剤として用いるにあたり、使用者は以下の全ての品質検定をロット毎に実施しなければならない。また、本装置導入後、及び長期間使用しなかった場合は連続 3 ロットについて全ての試験を実施し、規格に適合していることを確認すること。

試験項目	規格値	試験方法
性状	澄明	鉛ガラス越しに目視で確認する。
粒子の有無	認めない	鉛ガラス越しに目視で確認する。
放射化学的同定（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ものと UV 検出器で測定されたものを比較する。
放射化学的同定（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。
化学的同定（フロルベタベン（^{18}F）及びフロルベタベン	10%以内	HPLC のガンマ線検出器で測定されたものと UV 検出器で測定されたものを比較する。

(^{19}F)トランス異性体)		
pH	4.5－8.5	pH メータで測定する。
放射性異核種	511KeV と1022KeV 以外にピークを認めない	ガンマ線測定法により行う。
半減期	110 分±5 分	ガンマ線測定法により行う。
放射性核種純度(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行う。
放射化学的純度(トランス及びシス異性体)	93%以上	ガンマ線検出器を備えたHPLC 法にて行う。
フロルベタベン(^{18}F)以外の放射化学の不純物の含量	7%以下	ガンマ線検出器を備えたHPLC 法にて行う。
放射化学的含量（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。
化学的濃度(フロルベタベン(^{18}F) 及び(^{19}F)トランス異性体)	3μg/mL 以下	ガンマ線検出器を備えたHPLC 法にて行う。
化学的不純物質 BOCスチルベントリエチレングリコール濃度	3μg/mL 以下	ガンマ線検出器を備えたHPLC 法にて行う。
化学的不純物質 メシル酸スチルベン濃度	3μg/mL以下	ガンマ線検出器を備えたHPLC 法にて行う。
未知化学的不純物質量	3μg/mL以下	ガンマ線検出器を備えたHPLC 法にて行う。
未知化学的不純物質の総量	5μg/mL以下	ガンマ線検出器を備えたHPLC 法にて行う。
比放射能	3GBq/μmol 以上	放射能濃度及び ^{18}F-フロルベタベンの化学濃度および ^{19}F フロルベタベントランス異性体から算出。
放射能濃度	50～5000MBq/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。
クリプトフィックス量	50ppm以下	カラースポットテスト(TLC)による。
アセトニトリル量	410ppm未満	ガスクロマトグラフィ法にて行う。
算出最大単回投与容量	次式により最大単回投与容量(Vmax)を算出する。ただし、算出値が10mL を超える場合、最大単回投与容量は10mL とする。	$Vmax = \frac{1.5\mu g}{Cmax_imp[\frac{\mu g}{mL}]}$ Vmax ：容量 Cmax_imp：最大未知化学的不純物質量
フィルター完全性	Filter / Bubble point Millex GV / ≧1.5	バブルポイントテストで確認する。
エンドトキシン	15.0EU/mL 以下	比濁法（光学的方法）に従い試験を行う。
無菌試験	無菌であること	日本薬局方に従う。

＊「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。

＜使用方法等に関連する使用上の注意＞

1. 合成用消耗品の制限

合成には、本装置専用の IFP キットを使用しなければならない。

2. 本装置の使用上の注意事項

この装置を使用する際は、以下の項目に従って正しく取り扱うこと。

1）放射線安全対策
- フロルベタベンを回収し、運搬する際に使用する製品コンテナは、十分な放射線遮蔽能力を有する放射線遮へい容器を使用すること。(鉛厚 5cm 以上)
- 作業中は、常にガンマ線検出器による監視を続けること。
- 注射液合成中に停電や動作停止となった場合、当該注射液は廃棄すること。
- 放射線障害防止法・医療法・放射線医薬品基準等の関係法令を遵守すること。

2）電気的安全性
- 電気部品は、製造者指定の部品を使用すること。

3）機械的安全性
- 外部から接触可能な稼動部を有しない形態を有すること。

4）化学物質、放射性物質等による汚染防止対策
- 放射性注射液を製造する作業室において作業する場合は、陰圧および放射線防護の確定を担保されたヒュームフードやホットセルの中で作業することを必須条件と定め化学物質および放射性物質からの被曝および飛散の防止を図っていること。
- 主な作業を行なう際には、排気装置を備えるホットセル内等に線源を置いて行なうこと。

5）指定された機器以外の装置を接続した場合、所定のＥＭＣ性能を発揮できない恐れがあるので指定機器以外は接続しないこと。

【 使用上の注意 】

1. 重要な基本的注意

1）本装置は被曝防止上、5cm 以上の鉛壁厚を持ったホットセルに入れて使用すること。

2）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注射液を投与することとし、投与量は最小限度に留めること。

3）注射液の品質管理については、「日本核医学会院内製造 PET 薬剤基準」（日本核医学会）も参考にすること。

4）「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「I.製造基準」に準拠した作業環境を構築すること。

5）本装置の傍で携帯電話など電磁波を発生する機器の使用は、装置に障害を及ぼす恐れがあるので使用しないこと。

2. その他の注意

フロルベタベン（^{18}F）注射液に関する注意事項

（1）組成・性状

成分	フロルベタベン（^{18}F）	
		*含有量（mg）
添加物	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

＊1 mL 当たりの含量（mg）

性状については「フロルベタベン（^{18}F）注射液の品質検定」を参照

（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

フロルベタベン(^{18}F)300MBq を静脈内投与し、投与 45 分後から

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。

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞
フロルベタベン(^{18}F)注射液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。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。フロルベタベン（^{18}F）注射液の投与ルート内の残留を防ぐため、フロルベタベン（^{18}F）注射液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。

(4) 重要な基本的注意

1)フロルベタベン(^{18}F)注射液を用いた 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フロルベタベン(^{18}F)注射液を用いた 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

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。

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。

1)その他の副作用

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。]

2)授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与した場合は、フロルベタベン（^{18}F）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フロルベタベン(^{18}F)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。]

(7) 適用上の注意

1)フロルベタベン（^{18}F）注射液を用いて撮像した PET 画像の読影は、フロルベタベン（^{18}F）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)フロルベタベン（^{18}F）注射液は、適切な放射線遮蔽能を備えた容器に保管すること。

3)合成終了後の注射液は、室温で遮光保存し、10 時間以内に使用すること。

4)フロルベタベン（^{18}F）注射液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 例にフロルベタベン（^{18}F）注射液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

平均値±標準偏差

2) 代謝

フロルベタベン（^{18}F）注射液の投与 2.5 分後では血漿中総放射能の約 80%がフロルベタベン（^{18}F）の未変化体であったが、投与 30 分後ではフロルベタベン（^{18}F）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

フロルベタベン（^{18}F）注射液の投与 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、フロルベタベン(^{18}F)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。

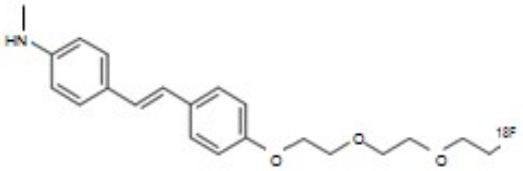
(10) 薬効薬理

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)フロルベタベン（^{18}F）

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%）

【保管方法及び有効期間等】

１） 保管方法

Neuraceq 自動合成装置 Synthera には原料・薬品及び米セットアップ事交換する消耗品以外は、品質を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） 有効期間等

Neuraceq 自動合成装置 Synthera には、一般環境下で保存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。

【保守・点検に係る事項】

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。

業者による保守点検事項

1. 定期的保守・点検を毎年行うこと。
2. 正規のサービス業者は本装置の適格性について毎年再点検を行う。

【主要文献および文献請求先】

(資料請求先)

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１８F
電話：03-5789-5899
F A X:03-5789-5818

【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１８F
電話：03-5789-5899
F A X:03-5789-5818

製造業者：Ion Beam Applications SA（ベルギー）