

添付文書

2026 年 9 月 15 日改訂（第 6 版）（無菌試験方法）
2025 年 6 月 5 日改訂（第 5 版）（エンドトキシン試験簡便法）

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+（ ^{18}F FBB 合成用）

【 警告 】

フロロベタベン(^{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

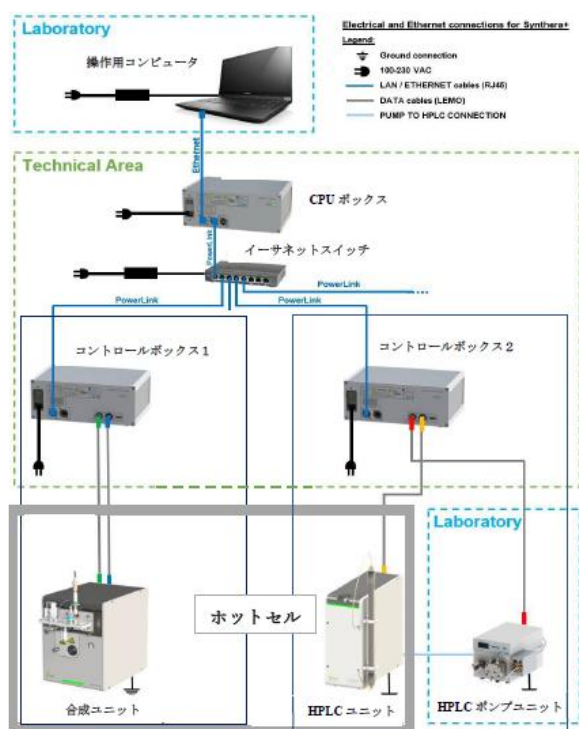


図 1.1 システム構成図

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 [®] -Nucleophilic Integrated Fluidic Processor [™]
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 (Precursor: 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ブエア混入防止)	品番：LMI-PI-0010-Airlock Filter, 13mm, 0.45µm	
H P L C	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

取扱説明書を必ず参照すること

	Bottle1 (HPLC カラム移動相)	品番：LMI-PI-0030-Bottle1- p-HPLC ELUENT
	Bottle 2 (HPLC カラム洗浄液)	品番：LMI-PI-0030-Bottle 2- cleaning of p-HPLC
	BD 5 mL Syringe (Vial P2 分注用)	品番：LMI-PI-0030-BD 5 mL Syringe x 2
	BD 10 mL Syringe (Vial P3 分注用)	品番：LMI-PI-0030- BD 10 mL Syringe
	BD 20 mL Syringe (注射用蒸留水分注用)	品番：LMI-PI-0030- BD 20 mL Syringe
	Hypodermic-needle (Formulation vial ベント)	品番：LMI-PI-0030- Hypodermic-needle, 20Gx70 mm
	ベント針 (バイアル分注用)	品番：LMI-PI-0030- Venting needle with sterile filter x 4
その他 資材	ミニスパイク (Bottle B1,B2 出口)	品番：LMI-PI-0030-Minispick with particle filter x 2
	製品バイアル	Product vial 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イ ルター	Millipore-SLFGI25LS
	Formulation vial 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 α -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 α -ブトキシカルボニル基($(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})$)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 ユニットの送られ、 ^{18}F]FBB 画分が分取される。分取液は Formulation vial 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。

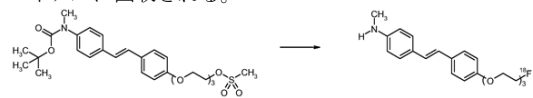


図 1.4-1 ^{18}F]FBB の合成スキーム

(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)。

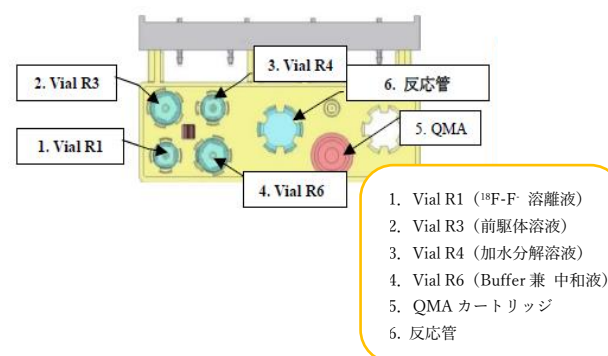


図 1.4-2 IFP カセットにセットする試薬バイアル等の位置

(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 $[\text{K}/222]^{+18}\text{F}$ 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下で加熱しアセトニトリルを留去、最終的に真空中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 α -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 ユニットの、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 $10 \times 250 \text{ mm}$, $10 \mu\text{m}$ (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、 $0.22 \mu\text{m}$ 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 】

2-1 使用目的又は効果

「放射性医薬品自動合成装置 Synthra+」 (以下、「本品」という。) は、陽電子放射断層撮影検査 (以下、「PET 検査」という。) で使用される放射性薬剤フルオロデオキシグルコース (^{18}F) (以下、 ^{18}F]FDG という。) 注射剤及びフルオロベータベン (^{18}F) (以下、 ^{18}F]FBB という。) 注射剤の製造に使用される。

^{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。

* ^{18}F]FBB 注射剤は、PET 検査においてアルツハイマー病による軽度認知障害又は認知症が疑われる患者の脳内アミロイドベータプラークの可視化、及びアミロイドベータ抗体投与後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。

2-2 使用目的又は効果に関連する使用上の注意

*＜アルツハイマー病による軽度認知障害又は認知症が疑われる患者の脳内アミロイドプラークの可視化＞

アルツハイマー病による軽度認知障害又は認知症の発症前診断を目的として無症候者に対して ^{18}F]FBB 注射剤を用いた PET 検査を実施しないこと。アルツハイマー病による軽度認知障害又は認知症の発症予測に関する有用性は確立していない。

【 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 [^{18}F]FBB 注射剤の製造の流れを、また表 3-1 にその詳細を示す。

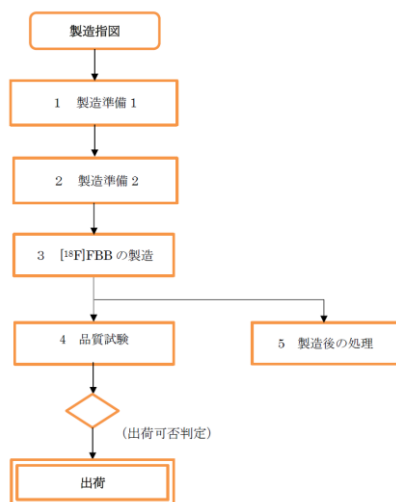


図 3-1 [^{18}F]FBB 注射剤の製造の流れ

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) - 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 - 合成ユニットに圧縮空気供給ラインを接続 - 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 - 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ベント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) 製品移送ライン洗浄	- HPLC ユニット側で製品移送ラインの洗浄ラインを作成 - 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 N_2 ガスで乾燥
3) 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 - Vial P2 (Scavenger)の調製： Vial P2 に WFI 17 mL 加え、溶解 - Vial P1 (Formulation base)の調製・組立： Vial P2 用 5 mL 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 - Vial P1 に入口/出口用ニードル (Spinal needle, 18 G x 90 mm) を穿刺 - Vial R1 の調製 (開封、外観確認) - Vial R3 (Precursor)の調製： Vial R2 からアセトニトリル 1.8 mL を分注、Vial R3 に加え溶解 - Vial R4 (加水分解液)の調製 (開封、外観確認) - Vial R6 (Buffer)の調製： 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	- Bottle B1 (移動相)の調製： 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 - Bottle 2 (洗浄液)に Mini spike セット - 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。 - 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	- 製品バイアルの組み立て 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 - 分注シリンジの組み立て (必要本数) - 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 - コントロールボックス 1、2 の電源投入 - CPU ボックスの電源投入 N_2 ガスの供給圧力調製 (Pin=0.2 MPa) - 圧縮空気の供給圧力調製 (Pin=0.7 MPa) - 合成ユニットに IFP カセット装着 (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) - 操作用コンピュータ (以下、PC という。)の電源投入 - Synthera+ ソフトウェアの立ち上げ - User name と Pass word を入力、Log-in - 使用するユニットを指定 - PC とユニット間の通信確認 - 連動運転を開始 - Batch number 画面で Batch number を入力 - レシピ選択画面から‘FBB configuration file’を選択 - HPLC 画面を開き、RUN をクリック。

取扱説明書を必ず参照すること

		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 - 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。 - 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 - IFP カセットに試薬及び QMA をセット - 合成ユニット製品出口を HPLC ユニット入り口に接続 - HPLC カラム出口を Vial P1 入口に接続 - 製品移送ラインを製品バイアルに接続 - Hot-cell の扉を閉めサイクロトロンから ^{18}F-F を受け入れ
3	^{18}F FBB の製造	1) ^{18}FFBB の製造 - 合成画面上の Play 釦をクリック、シーケンスを再開 - 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 - 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。 - 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 - 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。 - 分取液は Vial P1 に回収され、Formulation base と混合、剤形が調製される。 - Vial P1 で剤形が調製された ^{18}FFBB 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。 - 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}FFBB 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、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	1) 製造終了後、^{18}FFBB 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	1) 製造終了後、放射能の減衰を待って HPLC カラムを洗浄する。 2) 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 ¹
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		

化学的同等 フロルベタベン($^{18}\text{F}+^{19}\text{F}$) (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
放射化学的同等 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
放射化学的同等 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 の同等—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 長期持続放射性核種	ノイズ ^{注 1)} 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 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 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 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 フロルベタベン($^{18}\text{F}+^{19}\text{F}$) (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 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 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	毎合成後

		性体の化学的濃度から算出する。	
放射能濃度	50~5000 MBq/mL	総放射能及び合成フロロ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	カラススポットテスト (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を超える場合は10mLとする	$V_{max} = \frac{1.5\mu g}{C_{max_imp}[\frac{\mu g}{mL}]}$ Vmax : 容量 Cmax_imp : 最大未知化学的不純物質量	毎合成後
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 ²	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
	** 6 EU/mL 以下	**「院内製造 PET 薬剤のための簡便なエンドトキシン試験法 (日本核医学会)」にて行う。	
無菌試験	無菌であること	日本薬局方にて行う。	毎合成後 (事後)

¹ 「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

^{**2} エンドトキシン試験について：

エンドトキシン試験は、日本薬局方に定めるエンドトキシン試験法、又は「院内製造 PET 薬剤のための簡便なエンドトキシン試験法 (日本核医学会)」にて行う。
「院内製造 PET 薬剤のための簡便なエンドトキシン試験法 (日本核医学会)」については、試薬のロットごとに自施設で作成した保存検量線を使用すること。また、必要に応じて予備試験を実施した上で、日常測定を行うこと。日常測定では、陽性コントロール (PC) (n=1)、陽性製品コントロール (PPC) (n=1)、薬剤溶液 (n=2) のゲル化時間をトキシノメータで測定し、保存検量線を用いて検体のエンドトキシン濃度を計算する。試験は、PC 回収率 75 - 133%、製品存在下 PPC 回収率 50 - 200%、保存検量線相関係数(絶対値) > 0.980 の時に成立する。保存検量線は試薬のロットごとに下記試験を用いて 3 日連続測定し、全点を使用して直線回帰式と相関係数を求める。

- ・希釈エンドトキシン標準液：1、0.1、0.01 EU/mL (3 濃度、n=2)
- ・陰性コントロール：試験用水 (n=2)

【 4 使用上の注意事項 】

4.1 重要な基本的注意 (機器に関する事項)

(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には施設で定める「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) [¹⁸F]FBB 注射剤製造上の注意事項
- ① 本品で製造する [¹⁸F]FBB 注射剤を患者に使用する前に、[¹⁸F]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 [¹⁸F]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) [¹⁸F]FBB 注射剤の品質管理上の注意事項
- ① 本品で製造した [¹⁸F]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 「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。もし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 その他の注意 (薬剤に関する事項)

(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

PET 検査において MCI を含む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プラークの可視化、及び抗アミロイドベータ抗体薬投与後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 [¹⁸F]FBB 注射剤を単回静脈内投与するとき、推奨される放射線量は 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、[¹⁸F]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 [¹⁸F]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

取扱説明書を必ず参照すること

- 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
- ② MCI を含むアルツハイマー由来の認知機能障害を有する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、他の認知機能障害を有する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、患者の診断は、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。
- ② 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 ^{注)} (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

^{注)} 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

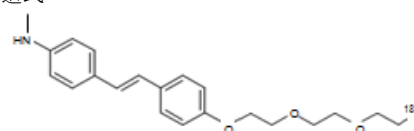
国際共同第Ⅲ相試験において、 ^{18}F FBB 注射剤 300MBq±20% が単回静脈内投与され、投与 90~110 分後に脳 PET スキャンが行われた。全集団 94 例及び日本人部分集団 28 例について、病理組織学的評価 (脳内アミロイドベータの有無) をスタンダードとした場合、PET 画像の視覚的評価 (読影医 3 名の多数決による判定) の感度及び特異度は、全集団で 96.30% 及び 85.00%、日本人部分集団で 100% 及び 75.00% であった。

(10) 薬理効果

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 】

- (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)