平成30年6月8日
厚生労働省専用第22会議室
17時から

薬事・食品衛生審議会
医薬品第一部会
議事次第

1. 開会

2. 審議事項

議題1　医薬品エンタイビオ点滴静注用300mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について

議題2　医薬品ジェミーナ配合錠の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について

議題3　医薬品トレリーフ錠25mg及び同OD錠25mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について

3. 報告事項

議題1　医薬品フェントステープ0.5mgの製造販売承認並びに医薬品フェントステープ1mg、同テープ2mg、同テープ4mg、同テープ6mg及び同テープ8mgの製造販売承認事項一部変更承認について

議題2　医薬品ジアグノグリーン注射用25mgの製造販売承認事項一部変更承認について

議題3　医療用医薬品の承認条件について

（献血　ヴェノグロブリンIH5%静注0.5g/10mL、同5%静注1g/20mL、同5%静注2.5g/50mL、同5%静注5g/100mL、同5%静注10g/200mL、同10%静注0.5g/5mL、同10%静注2.5g/25mL、同10%静注5g/50mL、同10%静注10g/100mL及び同10%静注20g/200mL）

議題4　医療用医薬品の再審査結果について

プレセデックス静注液200μg「ファイザー」及び同静注液200μg「マルイシ」

ラミクタール錠小児用2 mg、同錠小児用5 mg、同錠25 mg及び同錠100 mg

アピドラ注カート、同注ソロスター及び同注100単位/mL

アクトネル錠75 mg及びベネット錠75 mg

4. 閉会

平成30年6月8日医薬品第一部会審議品目・報告品目一覧

No.	審議・報告	販売名（会社名）	会社名	製造・輸入・製販別	承認・一変別	成分名	効能・効果等	備考	再審査期間	毒・劇薬
1	審議	エンタイビオ点滴静注用300mg	武田薬品工業㈱	製　販	承　認	ベドリズマブ（遺伝子組換え）	中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	－	8年	原体：劇薬（指定予定） 製剤：劇薬（指定予定）
2	審議	ジェミーナ配合錠	ノーベルファーマ㈱	製　販	承　認	レボノルゲストレル／エチニルエストラジオール	月経困難症を効能・効果とする新医療用配合剤	－	4年	原体：非該当 製剤：非該当
3	審議	トレリーフ錠25 mg 同　OD錠25 mg	大日本住友製薬㈱	製　販 製　販	一　変 一　変	ゾニサミド	レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズム（レボドパ含有製剤を使用してもパーキンソニズムが残存する場合）の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	－	4年	原体：劇薬（指定済み） 製剤：劇薬（指定済み）
1	報告	①フェントステープ0.5mg ②　同　テープ1mg ③　同　テープ2mg ④　同　テープ4mg ⑤　同　テープ6mg ⑥　同　テープ8mg	久光製薬㈱	製　販 製　販 製　販 製　販 製　販 製　販	承　認 一　変 一　変 一　変 一　変 一　変	フェンタニルクエン酸塩	非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤で治療困難な中等度から高度の疼痛を伴う各種癌並びに中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛（ただし，他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合に限る）を効能・効果とする新用量・剤形追加に係る医薬品	－	－	原体：毒薬（指定済み） 製剤：劇薬（指定済み）
2	報告	ジアグノグリーン注射用25 mg	第一三共㈱	製　販	一　変	インドシアニングリーン	血管及び組織の血流評価の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	事前評価済公知申請	－	原体：劇薬（指定済み） 製剤：非該当

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
武田薬品工業株式会社	エンタイビオ点滴静注用300 mg	新規承認 部会：審議／分科会：報告
一般名	ベドリズマブ（遺伝子組換え）	
効能・効果	中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）	
用法・用量	通常、成人にはベドリズマブ（遺伝子組換え）として1回300 mgを点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以降8週間隔で点滴静注する。	
申請年月日	平成29年8月21日	
申請区分	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品	
再審査期間	8年	
承認条件	RMP、市販直後調査	
その他	特になし	
概要	［対象疾患］ ・潰瘍性大腸炎（以下、「UC」）は、下痢、粘血便、腹痛及び発熱等を伴い、再燃と寛解を繰り返す炎症性腸疾患である。活動期には、軽症から中等症にはメサラジン製剤が広く用いられ、中等症から重症にはステロイド剤等が、ステロイド抵抗例ではタクロリムスや抗TNF製剤等が使用されている。また、寛解期には主にメサラジン製剤が用いられているが、ステロイド依存例ではアザチオプリン等の免疫調節薬が、抗TNF製剤で活動性が改善した場合には引き続き抗TNF製剤が用いられる。 ・潰瘍性大腸炎の国内患者数は約18万人であり、本剤の投与対象となる患者は、約11万人と想定される。 ［開発の経緯、作用機序・特徴］ ・ベドリズマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）は、ヒト化抗ヒト$\alpha_4\beta_7$インテグリンモノクローナル抗体である。 ・ヒトリンパ球の$\alpha_4\beta_7$インテグリンに特異的に結合し、$\alpha_4\beta_7$インテグリンと消化管粘膜に発現する粘膜アドレシン細胞接着分子-1（MAdCAM-1）との接着を拮抗することにより、消化管粘膜及び腸管関連リンパ系組織への白血球浸潤を抑制し、抗炎症作用を発揮すると考えられる。また、他のα_4又はβ_7インテグリンのヘテロ二量体には結合しないため、全身的な免疫応答を阻害せずに、消化管選択的な免疫調整作用を示すと期待される。 ［類薬］ ・レミケード点滴静注用（インフリキシマブ（遺伝子組換え）） ・ヒュミラ皮下注（アダリムマブ（遺伝子組換え）） ・シンポニー皮下注（ゴリムマブ（遺伝子組換え）） 〔製剤名（一般名）〕	

	［臨床上の位置づけ］ ・既存治療で効果不十分な中等症から重症の UC に対する治療選択肢の一つ ［海外の開発状況］ ・UC を適応として 2014 年 5 月に米国及び欧州で承認され、2018 年 2 月現在、60 カ国以上で承認されている。

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
ノーベルファーマ株式会社	ジェミーナ配合錠	新規承認 部会：審議／分科会：報告
一般名	レボノルゲストレル/エチニルエストラジオール	
効能・効果	月経困難症	
用法・用量	下記の用法・用量のいずれかを選択する。 • 1日1錠を毎日一定の時刻に21日連続間経口投与し、その後7日間休薬する。以上28日間を1周期とし、出血が終わっているか続いているかにかかわらず、29日目から次の周期を開始し、以後同様に繰り返す。 • 1日1錠を毎日一定の時刻に~~77日間連続経口投与し、その後7日間休薬する。以上~~84日間を1周期とし、出血が終わっているか続いているかにかかわらず、85日目から次の周期を開始し、以後同様に繰り返す。	
申請年月日	平成29年8月28日	
申請区分	1-(2) 新医療用配合剤	
再審査期間	4年	
承認条件	RMP、市販直後調査	
その他	特になし	
概要	[対象疾患] 月経困難症（月経期間中に月経に随伴して起こる病的症状と定義され、激しい下腹痛及び腰痛を主とした症候群） [開発の経緯] • ジェミーナ配合錠（以下、「本剤」）は、合成黄体ホルモンであるレボノルゲストレル（以下、「LNG」）0.09 mg及び合成卵胞ホルモンであるエチニルエストラジオール（以下、「EE」）0.02 mgを含有する低用量エストロゲン/プロゲスチン配合剤（以下、「EP配合剤」）である。 • 本邦において一相性の低用量EP配合剤が月経困難症の効能・効果で承認されているが、LNG及びEEを配合した一相性の製剤は承認されていない。 [作用機序・特徴] 排卵抑制作用及び子宮内膜増殖抑制作用により月経困難症を改善する。 [類薬] • ルナベル配合錠LD及び同配合錠ULD（ノルエチステロン1 mg及びEE 0.02又は0.035 mgを含有） • ヤーズ配合錠（ドロスピレノン3 mg及びEE ベータデクスとしてEE 0.020 mgを含有）	

	［臨床上の位置づけ］ • 既承認の EP 配合剤と同じ位置付けで、月経困難症治療の選択肢の一つ。 • 本剤の各投与法は、性器出血プロファイルを踏まえ、患者の嗜好や生活様式等に応じて選択される。 ［海外の開発状況］ 米国において本剤と同一有効成分を同一量含有する製剤が、2007 年に「避妊」の効能・効果で承認されている。

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
大日本住友製薬株式会社	トレリーフ錠 25 mg、同 OD 錠 25 mg	一部変更 部会：審議／分科会：報告
一般名	ゾニサミド	
効能・効果	レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズム（レボドパ含有製剤を使用してもパーキンソニズムが残存する場合）	
用法・用量	本剤は、レボドパ含有製剤と併用する。 1. パーキンソン病 通常、成人にゾニサミドとして、1 日 1 回 25 mg を経口投与する。なお、パーキンソン病における症状の日内変動（wearing-off 現象）の改善には、1 日 1 回 50 mg を経口投与する。 2. レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズム 通常、成人にゾニサミドとして、1 日 1 回 25 mg を経口投与する。 （下線部今回追加）	
申請年月日	平成 29 年 8 月 30 日	
申請区分	1-（4）新効能医薬品、1-（6）新用量医薬品	
再審査期間	4 年	
承認条件	RMP	
その他	特になし	
概要	［対象疾患］ ・パーキンソニズムを伴うレビー小体型認知症（以下、「DLB」） ・「平成 26 年（2014）患者調査の概況」（厚生労働省大臣官房統計情報部）によると平成 26 年時点の DLB 患者数は最大で推計 14.4 万人。一方、「日本における認知症の高齢者人口の将来推計に関する研究」（厚生労働省研究班）によると、平成 24 年時点の DLB 患者数は最大で推計 71 万人。 ［開発の経緯］ ・ゾニサミド（以下、「本薬」）は 1989 年に抗てんかん薬として承認され、2009 年に抗パーキンソン病（以下、「PD」）薬として 1 日 1 回 25 mg 投与の用法・用量が承認された後、2013 年に PD における症状の日内変動（wearing-off 現象）の改善について 1 日 1 回 50 mg 投与の用法・用量が追加承認された。今般、臨床試験成績等に基づき、承認申請がなされた。 ［作用機序・特徴］ ・レボドパ賦活剤であり、レボドパ併用下において PD の運動機能障害改善作用を示す。 ［類薬］ ・DLB の認知症症状の治療薬：「アリセプト錠」（ドネペジル塩酸塩） ・日本で DLB のパーキンソニズムに対して承認された薬剤はなく、PD に準じた薬物療法が行われている。	

	［臨床上の位置付け］ ・レボドパ含有製剤を一定期間服用してもパーキンソニズムが残っている患者でレボドパ含有製剤と併用する薬剤としての位置付け。 ［海外の開発状況］ ・海外では、2018年2月現在、本薬は抗てんかん薬としてのみ承認されている。

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
久光製薬株式会社	①フェントステープ 0.5 mg、②同テープ 1 mg、③同テープ 2 mg、④同テープ 4 mg、⑤同テープ 6 mg、⑥同テープ 8 mg	①新規承認、②～⑥一部変更 部会：報告／分科会：－
一般名	フェンタニルクエン酸塩	
効能・効果	非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記における鎮痛（ただし、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合に限る。） 中等度からの高度の疼痛を伴う各種癌 中等度から高度の慢性疼痛 （変更なし）	
用法・用量	本剤は、オピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する。 通常、成人に対し胸部、腹部、上腕部、大腿部等に貼付し、1 日（約 24 時間）毎に張り替えて使用する。 初回貼付用量は本剤貼付前に使用していたオピオイド鎮痛剤の用法・用量を勘案して、0.5mg、1mg、2mg、4mg、6mg のいずれかの用量を選択する。その後の貼付用量は患者の症状や状態により適宜増減する。 （下線部追加）	
申請年月日	平成 29 年 8 月 31 日	
申請区分	①1-(6)新用量医薬品、1-(8)剤形追加に係る医薬品（再審査期間中のもの） ②～⑥1-(6)新用量医薬品	
再審査期間	なし	
承認条件	なし	
その他	特になし	
概要	［対象疾患］ • がん患者のうちがん性疼痛を発症している患者の割合は、がんの診断時に 20～50%、進行性がん患者全体では 70～80%と報告されている。 • 国内において慢性疼痛を発症している患者の割合は 22.9%と報告されている。 ［開発の経緯］ • 本剤 1、2、4、6 及び 8 mg 製剤は、2010 年 4 月に「非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患における鎮痛（ただし、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合に限る。）：中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛」の効能・効果で、また 2014 年 6 月に「非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患における鎮痛（ただし、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合に限る。）:中等度から高度の慢性疼痛」の効能・効果で承認されている。 • 本剤の開始用量として 0.5 mg を選択可能とすること及びより小さい減量幅（0.5 mg 単位）で本剤の用量調節を可能とすることを目的に本剤 0.5 mg 製剤を開発した。	

	［作用機序・特徴］ • 選択的μオピオイド受容体作動薬 ［類薬］ • ワンデュロパッチ（フェンタニル）、デュロテップMTパッチ（フェンタニル） ［臨床上の位置付け］ • 本剤を1 mgよりも少量から開始することが望ましいと考えられる患者に対する新たな治療選択肢を提供するもの。 ［海外の開発状況］
	• 2017年7月時点で、本剤の開発は行われていない。

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
第一三共株式会社	ジアグノグリーン注射用25 mg	一部変更 部会：報告／分科会：－
一般名	インドシアニングリーン	
効能・効果	○肝機能検査（血漿消失率、血中停滞率及び肝血流量測定） 肝疾患の診断、予後治癒の判定 ○循環機能検査（心拍出量、平均循環時間又は異常血流量の測定） 心臓血管系疾患の診断 ○血管及び組織の血流評価~~脳神経外科手術時における脳血管の造影（赤外線照射時の蛍光測定による）~~ ○次の疾患におけるセンチネルリンパ節の同定 乳癌、悪性黒色腫 （下線部追加、取消し線部削除）	
用法・用量	1．肝機能検査 （1）血漿消失率測定及び血中停滞率測定の場合 インドシアニングリーンとして体重1 kg当たり0.5 mgに相当する量を注射用水で5 mg/mL程度に希釈し、肘静脈より30秒以内に症状に注意しながら徐々に静脈~~注射~~内投与する。 （2）肝血流量測定の場合 インドシアニングリーンとして25 mgをできるだけ少量の注射用水に溶かした後、生理食塩液で2.5～5 mg/mLの濃度に希釈し、インドシアニングリーンとして3 mgに相当する上記溶液を静脈~~注射~~内投与する。その後引き続き0.27～0.49 mg/分の割合で約50分間採血が終るまで一定速度で点滴静脈~~注射~~内投与する。 2．循環機能検査 目的に応じて心腔内より末梢静脈に至る種々の血管部位にインドシアニングリーンの溶液を注入するが通常前腕静脈から行う。成人1人当たり1回量はインドシアニングリーン5～10 mg、すなわち1～2 mL程度で、小児は体重に応じて減量する。 3．血管及び組織の血流評価~~脳神経外科手術時における脳血管の造影（赤外線照射時の蛍光測定による）~~ インドシアニングリーンとして25 mgを5～10 mLの注射用水で溶解し、使用目的に応じて、通常0.04～0.3 mg/kgを静脈内投与する。なお、脳神経外科手術時における脳血管の造影の場合には、インドシアニングリーンとして25 mgを5 mLの注射用水で溶解し、通常0.1～0.3 mg/kgを静脈内投与する。 4．センチネルリンパ節の同定 乳癌のセンチネルリンパ節の同定においては、インドシアニングリーンとして25 mgを5 mLの注射用水で溶解し、通常5 mL以下を悪性腫瘍近傍又は乳輪部の皮下に適宜分割して投与する。悪性黒色腫のセンチネルリンパ節の同定においては、インドシアニングリーンとして25 mgを5 mLの注射用水で溶解し、通常1 mLを悪性腫瘍近傍の皮内数箇所に適宜分割して投与する。 （下線部追加、取消し線部削除）	
申請年月日	平成30年2月22日	

申請区分	1-（4）新効能医薬品、1-（6）新用量医薬品
再審査期間	なし
承認条件	なし
その他	「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成30年1月26日付 薬生薬審発0126第5号）に基づく承認申請 「薬事・食品衛生審議会で事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成22年9月15日付 薬食審査発0915第3号）に基づく迅速審査
概要	［対象疾患］ ・外科手術時等の血管及び組織の血流評価を要する患者 ［開発の経緯］ ・本邦では、本剤は1972年に「肝機能検査（血漿消失率、血中停滞率及び肝血流量測定）。肝疾患の診断、予後治癒の判定。」、「循環機能検査（心搏出量、平均循環時間又は異常血流量の測定）。心臓血管系疾患の診断。」の効能・効果で承認を取得し、1983年4月の再評価結果に基づき、肝機能検査及び循環機能検査の各効能・効果について現行の記載へと変更された。また、2009年9月に「乳癌及び悪性黒色腫におけるセンチネルリンパ節の同定」、2012年2月に「脳神経外科手術時における脳血管の造影（赤外線照射時の蛍光測定による）」の効能・効果が追加された。 ・国内外の公表文献、国内外の教科書及びガイドラインの記載状況、並びに国内における使用実態を踏まえ、関連学会より医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議に対して開発要望が提出された。当該会議で取りまとめられた公知申請への該当性に係る報告書を基に平成30年1月26日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会にて事前評価が行われた結果、本申請が可能であると判断された。 ［作用機序・特徴］ ・インドシアニングリーンは血中において赤外光（最大吸収波長は約805 nm付近）で励起され蛍光（最大蛍光波長は約835 nm付近）を発する性質を有しており、近赤外蛍光を撮影することにより血管及び組織の血流の観察が可能となる。なお、当該適応での使用にあたって、励起光照射及び蛍光観察を行うための医療機器が必要となる。 ［類薬］ ・オフサグリーン静注用25 mg（有効成分：インドシアニングリーン、効能・効果：網脈絡膜血管の造影） ［臨床上の位置づけ］ ・本剤を用いた蛍光撮影は有用な血管及び組織の血流評価法として推奨されている。 ［海外の開発状況］ ・本申請に関して、欧米等6カ国（米国、英国、独国、仏国、加国及び豪州）のうち、英国及び独国において承認されている。

平成30年6月8日　医薬品第一部会　承認条件に係る報告書の審査結果

報告議題	販売名	承認取得者名	一般名	効能・効果	用法・用量	承認条件（今回対象となるもの）	承認年月日	審査結果
3	献血ヴェノグロブリンIH5%静注0.5g/10mL、同5%静注1g/20mL、同5%静注2.5g/50mL、同5%静注5g/100mL、同5%静注10g/200mL、同10%静注0.5g/5mL、同10%静注2.5g/25mL、同10%静注5g/50mL、同10%静注10g/100mL及び同10%静注20g/200mL	日本血液製剤機構	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る） （今回、対象効能のみ記載）	通常、成人には1日に人免疫グロブリンGとして400 mg(8 mL)/kg体重を5日間点滴静注する。	多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善について，国内での治験症例が極めて限られていることから，製造販売後，一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は，原則として全症例を対象に使用成績調査を実施することにより，本剤使用患者の背景情報を把握するとともに，本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し，本剤の適正使用に必要な措置を講じること。	平成22年10月27日	機構は、提出された資料から、承認条件である製造販売後調査が適切に実施されていること、患者背景、安全性及び有効性に係る情報が収集されていること、収集された情報に基づいて本剤の適正使用に必要な措置が講じられていることから、承認条件は対応されたものと判断した。

平成30年６月８日医薬品第一部会報告品目（再審査結果）

番号	販売名	申請者名	一般名又は有効成分名	再審査に係る効能・効果	承認年月日	再審査期間	再審査結果	備考
1	①プレセデックス静注液200μg「ファイザー」②プレセデックス静注液200μg「マルイシ」	①ファイザー株式会社 ②丸石製薬株式会社	デクスメデトミジン塩酸塩	局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静	平成25年6月14日	4年	カテゴリー1	—
2	ラミクタール錠小児用2mg ラミクタール錠小児用5mg ラミクタール錠25mg ラミクタール錠100mg	グラクソ・スミスクライン株式会社	ラモトリギン	1．てんかん患者の下記発作に対する単剤療法 ①部分発作（二次性全般化発作を含む） ②強直間代発作 ③定型欠神発作 2．他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の下記発作に対する抗てんかん薬との併用療法 ①部分発作（二次性全般化発作を含む） ②強直間代発作 ③Lennox-Gastaut症候群における全般発作 3．双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制 （下線部今回対象）	2．平成20年10月16日 3．平成23年7月1日 1．①②　平成26年8月29日	2．8年（平成20年10月16日～平成28年10月15日） 3．2．の残余期間（平成23年7月1日～平成28年10月15日） 1．①② 2．の残余期間（平成26年8月29日～平成28年10月15日）	カテゴリー1	—
3	アピドラ注カート アピドラ注ソロスター アピドラ注100単位/mL	サノフィ株式会社	インスリン グルリジン（遺伝子組換え）	インスリン療法が適応となる糖尿病	平成21年4月22日	8年	カテゴリー1	—
4	①アクトネル錠75mg ②ベネット錠75mg	①EAファーマ株式会社 ②武田薬品工業株式会社	リセドロン酸ナトリウム水和物	骨粗鬆症	平成24年12月25日	4年	カテゴリー1	—

（新聞発表用）

1	販　売　名	フェントステープ 0.5mg フェントステープ 1mg フェントステープ 2mg フェントステープ 4mg フェントステープ 6mg フェントステープ 8mg
2	一　般　名	フェンタニルクエン酸塩
3	申 請 者 名	久光製薬株式会社
4	成分・含量	フェントステープ 0.5mg（1 枚中フェンタニルクエン酸塩 0.5mg 含有） フェントステープ 1mg（1 枚中フェンタニルクエン酸塩 1mg 含有） フェントステープ 2mg（1 枚中フェンタニルクエン酸塩 2mg 含有） フェントステープ 4mg（1 枚中フェンタニルクエン酸塩 4mg 含有） フェントステープ 6mg（1 枚中フェンタニルクエン酸塩 6mg 含有） フェントステープ 8mg（1 枚中フェンタニルクエン酸塩 8mg 含有）
5	用法・用量	本剤は、オピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する。 通常、成人に対し胸部、腹部、上腕部、大腿部等に貼付し、1 日（約 24 時間）毎に貼り替えて使用する。 初回貼付用量は本剤貼付前に使用していたオピオイド鎮痛剤の用法・用量を勘案して、0.5mg、1mg、2mg、4mg、6mg のいずれかの用量を選択する。 その後の貼付用量は患者の症状や状態により適宜増減する。 （下線部は今回追加）
6	効能・効果	非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記における鎮痛（ただし、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合に限る。） 中等度から高度の疼痛を伴う各種癌 中等度から高度の慢性疼痛 （変更なし）
7	備　　考	「添付文書（案）」は、別紙として添付

添付文書（案）

日本標準商品分類番号
878219

※201〇年〇月改訂
2016年5月改訂（第9版）

◆貯　　法：室温保存
◆使用期限：3年（包装に表示の使用期限内に使用すること）

※

	フェントステープ0.5mg	フェントステープ1mg	フェントステープ2mg	フェントステープ4mg	フェントステープ6mg	フェントステープ8mg
承認番号		22200AMX00301000	22200AMX00302000	22200AMX00303000	22200AMX00304000	22200AMX00305000
薬価収載	薬価基準未収載	2010年6月				
販売開始		2010年6月				
効能追加	―	2014年6月				

劇薬
麻薬
処方箋医薬品[注)]

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

経皮吸収型 持続性疼痛治療剤

Fentos® Tape
フェンタニルクエン酸塩
経皮吸収型製剤

※ **フェントス®テープ 0.5mg**
フェントス®テープ 1mg
フェントス®テープ 2mg
フェントス®テープ 4mg
フェントス®テープ 6mg
フェントス®テープ 8mg

【警告】
本剤貼付部位の温度が上昇するとフェンタニルの吸収量が増加し、過量投与になり、死に至るおそれがある。本剤貼付中は、外部熱源への接触、熱い温度での入浴等を避けること。発熱時には患者の状態を十分に観察し、副作用の発現に注意すること。
［「重要な基本的注意」の項参照］

【禁忌】（次の患者には使用しないこと）
本剤の成分に対し過敏症のある患者

※【組成・性状】

販売名	フェントステープ0.5mg	フェントステープ1mg	フェントステープ2mg	フェントステープ4mg	フェントステープ6mg	フェントステープ8mg
有効成分	フェンタニルクエン酸塩					
有効成分含量（1枚中）	0.5mg	1mg	2mg	4mg	6mg	8mg
フェンタニルとしての含量（1枚中）	0.32mg	0.64mg	1.27mg	2.55mg	3.82mg	5.09mg
添加物	合成ケイ酸アルミニウム、脂環族飽和炭化水素樹脂、ジブチルヒドロキシトルエン、スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体、ポリイソブチレン、流動パラフィン、その他2成分を含有する。					
外観・性状	白色の四隅が丸い四角形の粘着テープ剤で、薬体面は、透明のライナーで覆われている。					

外形	断面図 薬体（薬物含有層） 支持体 ライナー					
大きさ	1.59cm ×3.16cm	2.24cm ×2.24cm	3.17cm ×3.17cm	4.48cm ×4.48cm	5.48cm ×5.48cm	6.33cm ×6.33cm
面積	5cm²	5cm²	10cm²	20cm²	30cm²	40cm²
識別コード	HP3160T	HP3161T	HP3162T	HP3164T	HP3166T	HP3168T

【効能・効果】

非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記における鎮痛（ただし、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合に限る。）
中等度から高度の疼痛を伴う各種癌
中等度から高度の慢性疼痛

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉
1. 本剤は、他のオピオイド鎮痛剤が一定期間投与され、忍容性が確認された患者で、かつオピオイド鎮痛剤の継続的な投与を必要とする癌性疼痛及び慢性疼痛の管理にのみ使用すること。
2. 慢性疼痛の原因となる器質的病変、心理的・社会的要因、依存リスクを含めた包括的な診断を行い、本剤の使用の適否を慎重に判断すること。

※【用法・用量】

本剤は、オピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する。

通常、成人に対し胸部、腹部、上腕部、大腿部等に貼付し、1日（約24時間）毎に貼り替えて使用する。

初回貼付用量は本剤貼付前に使用していたオピオイド鎮痛剤の用法・用量を勘案して、0.5mg、1mg、2mg、4mg、6mg のいずれかの用量を選択する。

その後の貼付用量は患者の症状や状態により適宜増減する。

〈 用法・用量に関連する使用上の注意 〉

※1. 初回貼付用量

初回貼付用量として、フェントステープ 8mg は推奨されない（初回貼付用量として6mgを超える使用経験は少ない）。

初回貼付用量を選択する換算表は、経口モルヒネ量60mg/日（坐剤の場合 30mg/日、注射の場合 20mg/日）、経口オキシコドン量40mg/日、フェンタニル経皮吸収型製剤（3日貼付型製剤）4.2mg（25μg/hr；フェンタニル0.6mg/日）、経口コデイン量180mg/日以上に対して本剤2mgへ切り替えるものとして設定している。

なお、初回貼付用量は換算表に基づく適切な用量を選択し、過量投与にならないよう注意すること。

換算表

（オピオイド鎮痛剤から本剤へ切り替える際の推奨貼付用量）

[癌性疼痛における切り替え]

フェントステープ1日貼付用量		0.5mg	1mg	2mg	4mg	6mg
定常状態における推定平均吸収量（フェンタニルとして）[注]		0.15 mg/日	0.3 mg/日	0.6 mg/日	1.2 mg/日	1.8 mg/日
		↑	↑	↑	↑	↑
本剤使用前の鎮痛剤	モルヒネ 経口剤（mg/日）	≦15	16 ～29	30 ～89	90 ～149	150 ～209
	モルヒネ 坐剤（mg/日）	—	≦10	20 ～40	50 ～70	80 ～100
	モルヒネ 注射剤／静脈内投与（mg/日）	≦5	6～9	10 ～29	30 ～49	50 ～69
	オキシコドン経口剤（mg/日）	≦10	11 ～19	20 ～59	60 ～99	100 ～139
	フェンタニル経皮吸収型製剤（3日貼付型製剤；貼付用量mg）	—	2.1	4.2	8.4	12.6

[慢性疼痛における切り替え]

フェントステープ1日貼付用量		0.5mg	1mg	2mg	4mg	6mg
定常状態における推定平均吸収量（フェンタニルとして）[注]		0.15 mg/日	0.3 mg/日	0.6 mg/日	1.2 mg/日	1.8 mg/日
		↑	↑	↑	↑	↑
本剤使用前の鎮痛剤	モルヒネ経口剤（mg/日）	≦15	16 ～29	30 ～89	90 ～149	150 ～209
	フェンタニル経皮吸収型製剤（3日貼付型製剤；貼付用量mg）	—	2.1	4.2	8.4	12.6
	コデイン経口剤（mg/日）	≦90	91 ～179	180～	—	—

注）フェントステープ8mgは、初回貼付用量としては推奨されないが、定常状態における推定平均吸収量は、フェンタニルとして2.4mg/日に相当する。

2. 初回貼付時

本剤初回貼付後少なくとも2日間は増量を行わないこと。他のオピオイド鎮痛剤から本剤に初めて切り替えた場合、フェンタニルの血中濃度が徐々に上昇するため、鎮痛効果が得られるまで時間を要する。そのため、下記の［使用方法例］を参考に、切り替え前に使用していたオピオイド鎮痛剤の投与を行うことが望ましい。（【薬物動態】の項参照）

[使用方法例]

使用していたオピオイド鎮痛剤*の投与回数	オピオイド鎮痛剤の使用方法例
1日1回	投与12時間後に本剤の貼付を開始する。
1日2～3回	本剤の貼付開始と同時に1回量を投与する。
1日4～6回	本剤の貼付開始と同時及び4～6時間後に1回量を投与する。
持続投与	本剤の貼付開始後6時間まで継続して持続投与する。

＊経皮吸収型製剤を除く

患者により上記表の［使用方法例］では、十分な鎮痛効果が得られない場合がある。患者の状態を観察し、本剤の鎮痛効果が得られるまで、適時オピオイド鎮痛剤の追加投与（レスキュー）により鎮痛をはかること。1回の追加投与量として、本剤の切り替え前に使用していたオピオイド鎮痛剤が経口剤又は坐剤の場合は1日投与量の1/6量を、注射剤の場合は1/12量を目安として投与すること。この場合、速効性のオピオイド鎮痛剤を使用することが望ましい。

※3. 用量調整と維持

1) 疼痛増強時における処置

本剤貼付中に痛みが増強した場合や疼痛が管理されている患者で突出痛（一時的にあらわれる強い痛み）が発現した場合には、直ちにオピオイド鎮痛剤の追加投与（レスキュー）により鎮痛をはかること。1回の追加投与量として、本剤の切り替え前に使用していたオピオイド鎮痛剤が経口剤又は坐剤の場合は1日投与量の1/6量を、注射剤の場合は1/12量を目安として投与すること。この場合、速効性のオピオイド鎮痛剤を使用することが望ましい。

2) 増量

本剤初回貼付後及び増量後少なくとも2日間は増量を行わないこと。[連日の増量を行うことによって呼吸抑制が発現することがある。]

鎮痛効果が得られるまで患者毎に用量調整を行うこと。鎮痛効果が十分得られない場合は、追加投与（レスキュー）された鎮痛剤の1日投与量及び疼痛程度を考慮し、本剤を0.5mg（0.15mg/日）、1mg（0.3mg/日）、1.5mg（0.45mg/日）又は2mg（0.6mg/日）ずつ増量する。ただし、0.5mgから増量する場合は1mg、1mgから増量する場合は1.5mg又は2mg、1.5mgから増量する場合は2mg、2.5mg又は3mgに増量する。なお、本剤の1回の貼付用量が24mg（7.2mg/日）を超える場合は、他の方法を考慮すること。

3) 減量

連用中における急激な減量は、退薬症候があらわれることがあるので行わないこと。副作用等により減量する場合は、十

分に観察を行いながら慎重に減量すること。

4) 使用の継続

慢性疼痛患者において、本剤貼付開始後4週間を経過してもなお期待する効果が得られない場合は、他の適切な治療への変更を検討すること。また、定期的に症状及び効果を確認し、使用の継続の必要性について検討すること。

4. 使用の中止

1) 本剤の使用を必要としなくなった場合には、退薬症候の発現を防ぐために徐々に減量すること。
2) 本剤の使用を中止し、他のオピオイド鎮痛剤に変更する場合は、本剤剥離後の血中フェンタニル濃度が50%に減少するのに17時間以上（16.75～45.07時間）かかることから、他のオピオイド鎮痛剤の投与は低用量から開始し、患者の状態を観察しながら適切な鎮痛効果が得られるまで漸増すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に使用すること）

1) 慢性肺疾患等の呼吸機能障害のある患者［呼吸抑制を増強するおそれがある。］
2) 喘息患者［気管支収縮を起こすおそれがある。］
3) 徐脈性不整脈のある患者［徐脈を助長させるおそれがある。］
4) 肝・腎機能障害のある患者［代謝・排泄が遅延し、副作用があらわれやすくなるおそれがある。］
5) 頭蓋内圧の亢進、意識障害・昏睡、脳腫瘍等の脳に器質的障害のある患者［呼吸抑制を起こすおそれがある。］
6) 40℃以上の発熱が認められる患者［本剤からのフェンタニル放出量の増加により、薬理作用が増強するおそれがある。］
7) 薬物依存の既往歴のある患者［依存性を生じやすい。］
8) 高齢者［「高齢者への投与」の項参照］

2. 重要な基本的注意

1) 本剤を**中等度から高度の癌性疼痛又は慢性疼痛以外の管理に使用しない**こと。
2) 本剤の使用開始にあたっては、主な副作用、具体的な使用方法、使用時の注意点、保管方法等を患者等に対して十分に説明し、理解を得た上で使用を開始すること。特に**呼吸抑制、意識障害**等の症状がみられた場合には**速やかに主治医に連絡する**よう指導すること。また、本剤使用中に本剤が他者に付着しないよう患者等に指導すること。［「適用上の注意」の項参照］
3) **重篤な呼吸抑制が認められた場合には、本剤を剥離し、呼吸管理を行う。**呼吸抑制に対しては麻薬拮抗剤（ナロキソン、レバロルファン等）が有効であるが、麻薬拮抗剤の作用持続時間は本剤より短いので、観察を十分に行い麻薬拮抗剤の繰り返し投与を考慮すること。
4) 他のオピオイド鎮痛剤から本剤への切り替え直後に、悪心、嘔吐、傾眠、浮動性めまい等の副作用が多く認められることがあるため、切り替え時には観察を十分に行い、慎重に使用すること。なお、これらの副作用は経時的に減少する傾向がみられる。
5) 他のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えた場合には、患者によっては、悪心、嘔吐、下痢、不安、悪寒等の**退薬症候**があらわれることがあるので、患者の状態を観察しながら必要に応じ適切な処置を行うこと。
6) 本剤を増量する場合には、副作用に十分注意すること。
7) 連用により**薬物依存**を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に使用すること。
また、乱用や誤用により過量投与や死亡に至る可能性があるので、これらを防止するため観察を十分行うこと。
8) 連用中における投与量の急激な減量は、**退薬症候**があらわれることがあるので行わないこと。
9) 重篤な副作用が発現した患者については、本剤剥離後のフェンタニルの血中動態を考慮し、本剤剥離から24時間後まで観察を継続すること。
10) 本剤貼付中に発熱又は激しい運動により体温が上昇した場合、本剤貼付部位の温度が上昇しフェンタニル吸収量が増加するため、過量投与になり、死に至るおそれがあるので、患者の状態に注意すること。また、本剤貼付後、貼付部位が電気パッド、電気毛布、加温ウォーターベッド、赤外線灯、集中的な日光浴、サウナ、湯たんぽ等の**熱源に接しない**ようにすること。本剤を貼付中に入浴する場合は、熱い温度での入浴は避けさせるようにすること。
11) CYP3A4阻害作用を有する薬剤を併用している患者では、血中濃度が高くなる可能性があるので、観察を十分に行い慎重に使用すること。［「相互作用」の項参照］
12) 眠気、めまいが起こることがあるので、本剤使用中の患者には**自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させない**よう注意すること。
13) 鎮痛剤による治療は原因療法ではなく、対症療法であることに留意すること。

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4で代謝される。

［併用注意］（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 フェノチアジン系薬剤 ベンゾジアゼピン系薬剤 バルビツール酸系薬剤等 **吸入麻酔剤** **モノアミン酸化酵素阻害剤** **三環系抗うつ剤** **骨格筋弛緩剤** **鎮静性抗ヒスタミン剤** **アルコール** **オピオイド系薬剤**	呼吸抑制、低血圧、めまい、口渇及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがあるので、減量するなど慎重に使用すること。	相加的に中枢神経抑制作用が増強する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
セロトニン作用薬 選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI） セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI） モノアミン酸化酵素阻害剤等	セロトニン症候群（不安、焦燥、興奮、錯乱、発熱、発汗、頻脈、振戦、ミオクローヌス等）があらわれるおそれがある。	相加的にセロトニン作用が増強するおそれがある。
CYP3A4阻害作用を有する薬剤 リトナビル イトラコナゾール アミオダロン クラリスロマイシン ジルチアゼム フルボキサミン等	フェンタニルのAUCの増加、血中半減期の延長が認められたとの報告がある。呼吸抑制等の副作用が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、慎重に使用すること。	肝CYP3A4に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
CYP3A4誘導作用を有する薬剤 リファンピシン カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン等	本剤の血中濃度が低下し、治療効果が減弱するおそれがある。必要に応じて本剤の用量調整を行うこと。CYP3A4誘導作用を有する薬剤の中止後、本剤の血中濃度が上昇し、重篤な呼吸抑制等の副作用が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、慎重に使用すること。	肝CYP3A4に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。

4. 副作用

○各種癌における鎮痛

癌性疼痛の患者を対象にオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えた臨床試験において、413例中236例（57.1%）に副作用がみられた。主な副作用は傾眠（12.6%）、悪心（11.6%）、嘔吐（10.4%）、便秘（9.9%）等であった（承認時）。

○慢性疼痛における鎮痛

慢性疼痛の患者を対象にオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えた臨床試験において、368例中244例（66.3%）に副作用がみられた。主な副作用は傾眠（23.9%）、悪心（21.7%）、便秘（18.2%）、嘔吐（12.0%）等であった（承認時）。

1) 重大な副作用

(1) 呼吸抑制（0.5%[注1)]）

呼吸抑制があらわれることがあるので、無呼吸、呼吸困難、呼吸異常、呼吸緩慢、不規則な呼吸、換気低下等があらわれた場合には、使用を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤による呼吸抑制には、麻薬拮抗剤（ナロキソン、レバロルファン等）が有効である。

(2) 意識障害（0.2%[注1)]）

意識レベルの低下、意識消失等の意識障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には使用を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(3) 依存性（頻度不明[注2)]）

連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に使用すること。連用中に投与量の急激な減量ないし中止により退薬症候があらわれることがある。

また、乱用や誤用により過量投与や死亡に至る可能性があるので、これらを防止するため観察を十分行うこと。

※(4) ショック、アナフィラキシー（頻度不明[注2)]）

ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には使用を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(5) 痙攣（頻度不明[注2)]）

間代性、大発作型等の痙攣があらわれることがあるので、このような場合には使用を中止するなど、適切な処置を行うこと。

注1) 本剤の癌性疼痛の患者を対象とした臨床試験での発現率。

注2) 本剤の製造販売後に報告された副作用。

2) その他の副作用

①癌性疼痛患者における副作用

種類＼頻度	5%以上	1～5%	1%未満	頻度不明[注3)]
精神神経系	傾眠	めまい、頭痛、不眠、譫妄	幻覚、気分変動	健忘、不安、易刺激性、振戦、不快気分、感覚鈍麻、アカシジア、失見当識、構語障害、悪夢
循環器				血圧上昇、動悸、心房細動、上室性期外収縮、徐脈
皮膚	貼付部位の瘙痒感	瘙痒、貼付部位の紅斑	発疹	紅斑、貼付部位の皮膚炎、湿疹、蕁麻疹、貼付部位の湿疹
呼吸器		咽頭痛、呼吸困難		過換気、口腔咽頭不快感
消化器	悪心、嘔吐、便秘、下痢	食欲不振、胃部不快感	腹部膨満感、腹痛、胃炎、味覚異常	腹部不快感、消化不良、口内炎、憩室炎
肝臓		ALT(GPT)、AST(GOT)、γ-GTP、AL-P、ビリルビンの上昇		
腎臓		尿蛋白	BUN上昇	排尿困難、クレアチニン上昇
血液		好中球増加、単球増加、白血球数増加、白血球数減少、リンパ球減少	血小板数増加、好酸球増加	
その他		倦怠感、発熱、発汗、血中カリウム減少	しゃっくり	口渇、薬剤離脱症候群、異常感、末梢性浮腫、血中カリウム増加、鼻咽頭炎、悪寒、胸部不快感、高血圧、筋痙縮、耳鳴、挫傷

②慢性疼痛患者における副作用

種類＼頻度	5%以上	1～5%	1%未満	頻度不明[注3)]
精神神経系	傾眠、めまい	頭痛、不眠、不安、易刺激性、振戦	不快気分、感覚鈍麻、アカシジア、失見当識、構語障害、悪夢	譫妄、幻覚、気分変動、健忘
循環器				血圧上昇、動悸、心房細動、上室性期外収縮、徐脈
皮膚	貼付部位の瘙痒感	瘙痒、貼付部位の紅斑、貼付部位の皮膚炎	発疹、湿疹、蕁麻疹、貼付部位の湿疹	紅斑
呼吸器			呼吸困難、過換気、口腔咽頭不快感	咽頭痛
消化器	悪心、嘔吐、食欲不振、便秘	腹部不快感、下痢	消化不良、口内炎、腹痛、憩室炎	胃部不快感、腹部膨満感、胃炎、味覚異常
肝臓		AL-P上昇	γ-GTP増加	ALT(GPT)、AST(GOT)、ビリルビンの上昇
腎臓		BUN上昇、クレアチニン上昇	排尿困難	尿蛋白
血液		リンパ球減少、白血球数増加、白血球数減少、好酸球増加、好中球増加、単球増加	血小板数増加	
その他	薬剤離脱症候群	倦怠感、異常感、口渇、発汗、末梢性浮腫、血中カリウム増加、鼻咽頭炎	血中カリウム減少、悪寒、発熱、胸部不快感、高血圧、筋痙縮、耳鳴、挫傷	しゃっくり

注3) 本剤で市販後に国内報告された副作用、あるいは類薬の記載状況を参考に注意すべき副作用等を頻度不明とした。また、各適応症以外の臨床試験あるいは市販後の国内で報告された副作用も頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

高齢者には副作用の発現に注意し、慎重に使用すること。[高齢者ではフェンタニルのクリアランスが低下し、血中濃度消失半減期の延長がみられ、若年者に比べ感受性が高いことが示唆されている。] 1)

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、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。[フェンタニルクエン酸塩注射液において、分娩時の投与により新生児に呼吸抑制、分娩時を含む妊娠中の投与により胎児に徐脈があらわれたとの報告がある。妊娠中のフェンタニル経皮吸収型製剤の使用により、新生児に退薬症候がみられたとの報告がある。動物実験(ラット)で胎児死亡が報告されている2)。]

2) 授乳中の女性には、本剤使用中は授乳を避けさせること。[ヒトで母乳中へ移行することが報告されている。] 3)

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立されていない(使用経験がない)。

8. 過量投与

1) 症状

フェンタニルの過量投与時の症状として、薬理作用の増強により重篤な換気低下を示す。

2) 処置

過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。

(1) 換気低下が起きたら、直ちに本剤を剥離し、患者をゆり動かしたり、話しかけたりして目をさまさせておく。

(2) 麻薬拮抗剤(ナロキソン、レバロルファン等)の投与を行う。患者に退薬症候又は麻薬拮抗剤の副作用が発現しないよう慎重に投与する。なお、麻薬拮抗剤の作用持続時間は本剤の作用時間より短いので、患者のモニタリングを行うか又は患者の反応に応じて、初回投与後は注入速度を調節しながら持続静注する。

(3) 臨床的に処置可能な状況であれば、患者の気道を確保し、酸素吸入し、呼吸を補助又は管理する。必要があれば咽頭エアウェイ又は気管内チューブを使用する。これらにより、適切な呼吸管理を行う。

(4) 適切な体温の維持と水分摂取を行う。

(5) 重度かつ持続的な低血圧が続けば、循環血液量減少の可能性があるため、適切な輸液療法を行う。

9. 適用上の注意

1) 交付時

(1) オピオイド鎮痛剤が投与されていた患者であることを確認した上で本剤を交付すること。

(2) 包装袋を開封せず交付すること。

(3) 本剤の使用開始にあたっては、患者等に対して具体的な使用方法、使用時の注意点、保管方法等(下記の「2) 貼付部位」、「3) 貼付時」、「4) 貼付期間中」、「5) 保管方法」の項参照)を患者向けの説明書を用いるなどの方法によって指導すること。

(4) 患者等に対して、本剤を指示された目的以外に使用してはならないことを指導すること。

(5) 患者等に対して、本剤を他人へ譲渡してはならないことを指導すること。

2) 貼付部位

(1) 体毛のない部位に貼付することが望ましいが、体毛のある部位に貼付する場合は、創傷しないようにハサミを用いて除毛すること。本剤の吸収に影響を及ぼすため、カミソリや除毛剤等は使用しないこと。

(2) 貼付部位の皮膚を拭い、清潔にしてから本剤を貼付すること。清潔にする場合には、本剤の吸収に影響を及ぼすため、石鹸、アルコール、ローション等は使用しないこと。また、貼付部位の水分は十分に取り除くこと。

(3) 皮膚刺激を避けるため、毎回貼付部位を変えることが望ましい。

(4) 活動性皮膚疾患、創傷面等がみられる部位及び放射線照射部位は避けて貼付すること。

3) 貼付時

(1) 本剤を使用するまでは包装袋を開封せず、開封後は速やかに貼付すること。

(2) 包装袋は手で破り開封し、本剤を取り出すこと。手で破ることが困難な場合は、ハサミ等で包装袋の端に切り込みを入れ、そこから手で破り本剤を取り出すこと。

(3) 本剤をハサミ等で切って使用しないこと。

(4) 本剤を使用する際には、ライナーを剥がして使用すること。

(5) 本剤は 1 日毎に貼り替えるため、貼付開始時刻の設定にあたっては入浴等の時間を考慮することが望ましい。

4) 貼付期間中

(1) 本剤が他者に付着しないよう注意すること。本剤の他者への付着に気付いたときは、直ちに剥離し、付着部位を水で洗い流し、異常が認められた場合には受診すること。[海外において、オピオイド貼付剤を使用している患者と他者（特に小児）が同じ寝具で就寝するなど身体が接触した際に、誤って他者に付着し有害事象が発現したとの報告がある。]

(2) 本剤が皮膚から一部剥離した場合は、再度手で押しつけて剥離部を固定するが、粘着力が弱くなった場合はばんそう膏等で縁を押さえること。完全に剥離した場合は、直ちに同用量の新たな本剤に貼り替えて、剥がれた製剤の貼り替え予定であった時間まで貼付すること。なお、貼り替え後血清中フェンタニル濃度が一過性に上昇する可能性があるので注意すること。

(3) 使用済み製剤は粘着面を内側にして貼り合わせた後、安全に処分すること。未使用製剤は病院又は薬局に返却すること。

5) 保管方法

本剤を子供の手の届かない、高温にならない所に保管すること。

【薬物動態】

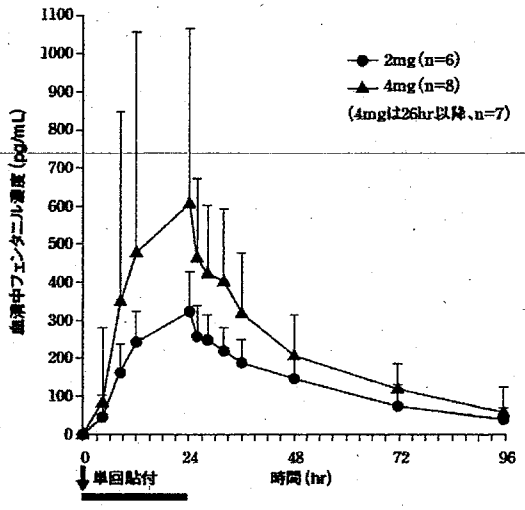
1. 血清中濃度

1) 癌性疼痛患者における単回貼付時の薬物動態 [4]

本剤（2及び4mg）を24時間単回貼付したときの$AUC_{0\text{-}24}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$及びC_{max}の平均値はほぼ貼付用量に比例して増加した。t_{max}及び製剤剥離後の$t_{1/2}$は貼付用量間で著明な差はなかった。

貼付用量	t_{max} (hr)	C_{max} (pg/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (pg·hr/mL)	$AUC_{0\text{-}24}$ (pg·hr/mL)	本剤剥離後の$t_{1/2}$ (hr)
2mg (n=6)	20.1 ±6.1	349 ±96	15614 ±5959	4763 ±1100	27.09 ±14.14
4mg (n=7)	20.6 ±5.9	724 ±553	31126 ±15917	9316 ±9856*	37.76 ±46.60

*：n=8　　平均値 ± 標準偏差



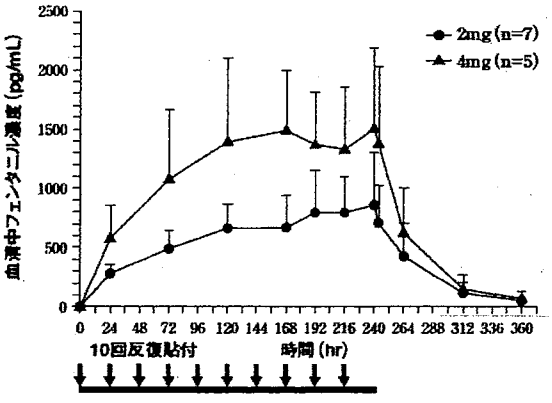
血清中フェンタニル濃度（平均値＋標準偏差）推移

2) 癌性疼痛患者における反復貼付時の薬物動態 [5]

本剤（2及び4mg）を10回反復貼付（1回24時間）したとき、$AUC_{216\text{-}240}$の平均値はほぼ貼付用量に比例して増加した。製剤剥離後の$t_{1/2}$は貼付用量間で著明な差はなかった。

貼付用量	$AUC_{216\text{-}240}$ (pg·hr/mL)	本剤剥離後の$t_{1/2}$ (hr)
2mg (n=7)	19961±9222	31.31±9.78
4mg (n=5)	34102±14409	25.73±7.00

平均値 ± 標準偏差

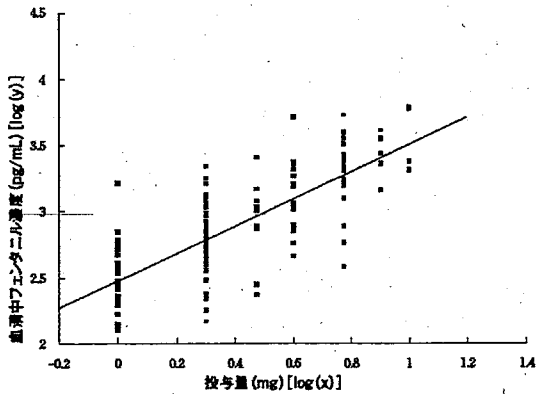


血清中フェンタニル濃度（平均値＋標準偏差）推移

3) 用量と血清中濃度との関係[6,7]

[癌性疼痛患者]

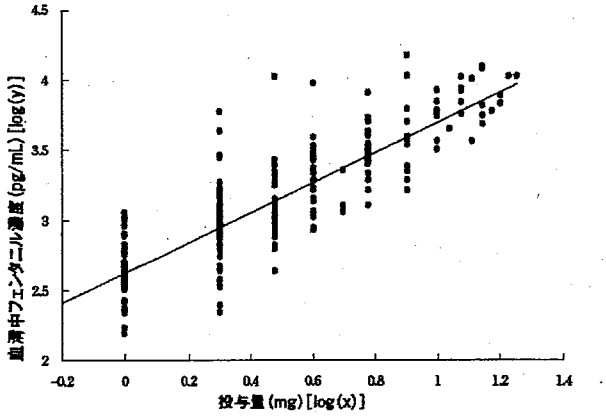
本剤を3日間以上同一用量（1～10mg）で貼付した癌性疼痛患者において、最終貼付剥離前の血清中フェンタニル濃度は貼付用量に比例して増加することが示唆された（パワーモデル：$\log(y) = 2.46 + 1.03 \cdot \log(x)$）。



本剤貼付用量と血清中フェンタニル濃度

[慢性疼痛患者]

慢性疼痛患者において、定常状態の血清中フェンタニル濃度は貼付用量（1～18mg）に比例して増加することが示唆された（パワーモデル：$\log(y) = 2.62 + 1.08 \cdot \log(x)$）。



本剤貼付用量と血清中フェンタニル濃度

2. 分布

1) 組織への分布（参考：ラット）[8]

[^{14}C]フェンタニルクエン酸塩を含むテープ剤をラット背部皮膚に単回経皮投与したとき、放射能は全身に広く分布し、放射能濃度は投与部位皮膚が最も高く、小腸、大腸、膀胱、肝臓、ハーダー氏腺、胃、腎臓、顎下腺で高濃度であった。

2) 胎児移行性（参考：ラット）[9]

妊娠ラットに[^{3}H]フェンタニルを単回皮下投与したとき、胎児内放射能濃度は、母動物の血液中放射能濃度の約1.5～2.0倍高く推移したことが報告されている。

3) 乳汁移行性（外国人）[3]

分娩時にフェンタニルクエン酸塩を静脈内投与したとき、フェンタニルの乳汁移行が確認されたことが報告されている。

4) 血漿蛋白結合率[8]

ヒト血漿蛋白結合率は89.1%（*in vitro*、超遠心法、5ng/mL）であった。

3. 代謝（参考：ラット[8]、*in vitro*[10]）

フェンタニルは肝臓で主に代謝され、その主代謝物はピペリジン環の酸化的N-脱アルキル化により生じるノルフェンタニルである。ヒト肝ミクロゾームを用いた検討により、ノルフェンタニルへの代謝にはCYP3A4が関与していることが報告されている。

4. 排泄[5]

癌性疼痛患者に本剤（2及び4mg）を10回反復貼付（1回24時間）したとき、貼付開始後216～240時間（10回目貼付時）の尿中にはフェンタニルが24.88及び60.61μg、ノルフェンタニルは292.36及び550.78μg排泄された〔排泄量（平均値）はいずれもフェンタニルクエン酸塩の換算量として算出〕。

【臨床成績】

本剤の臨床成績

1. 癌性疼痛患者を対象とした臨床試験

1) モルヒネ製剤又はオキシコドン経口剤からの切り替え貼付試験[11]

一定量のモルヒネ製剤（経口モルヒネ換算量として89mg/日以下）又はオキシコドン経口剤（59mg/日以下）が投与され、24時間のVAS値が35mm未満に疼痛がコントロールされている日本人癌性疼痛患者65例を対象とした第Ⅲ相非盲検非対照試験において、本剤へ切り替えて7日間同一用量を貼付したときの最終評価時（7回目剥離時又は中止時）の本剤貼付開始前からのVAS値の変化量とその95%信頼区間は0.6mm［-3.4, 4.6］であり、95%信頼区間の上限及び下限の絶対値は予め設定された同等性の基準値（15mm以下）の範囲内であった。

モルヒネ製剤又はオキシコドン経口剤から切り替えた時のVAS値変化量

前治療オピオイド鎮痛剤	全体	モルヒネ製剤		オキシコドン経口剤	
本剤貼付用量	1又は2mg	1mg	2mg	1mg	2mg
評価例数	65	13	16	17	19
本剤貼付開始前VAS値（mm）	13.1 ±9.9	16.5 ±11.6	11.9 ±10.7	11.5 ±8.8	13.3 ±9.0
最終評価時のVAS値（mm）	13.8 ±16.4	19.2 ±17.5	18.6 ±25.3	7.5 ±7.7	11.6 ±9.3
最終評価時のVAS値変化量（mm）	0.6 ±16.1	2.7 ±14.9	6.7 ±27.4	-4.1 ±6.6	-1.7 ±7.3

平均値 ± 標準偏差

2) フェンタニル経皮吸収型製剤（3日貼付型製剤）からの切り替え貼付試験[12]

6日間以上一定量のフェンタニル経皮吸収型製剤（3日貼付

型製剤）が投与されている日本人癌性疼痛患者 75 例を対象とした第Ⅱ相非盲検非対照試験において、最終評価時（9 回目剥離時又は中止時）の有効率及び本剤貼付開始前（フェンタニル経皮吸収型製剤投与期）からの最終評価時の VAS 値変化量は下表のとおりであった。

フェンタニル経皮吸収型製剤（3 日貼付型製剤）から切り替えた時の有効率

	全体	a 群	b 群
評価例数	56	43	13
最終評価時の有効率（有効例数）	83.9%（47）	86.0%（37）	76.9%（10）
本剤貼付開始前（3 日間）の平均 VAS 値（mm）	21.7±19.5	13.8±11.5	49.3±16.6
最終評価時の VAS 値（mm）	21.0±20.5	15.0±16.3	40.8±21.3
最終評価時の VAS 値変化量（mm）	-0.7±15.1	1.7±13.5	-8.5±17.9

平均値 ± 標準偏差

a 群：前観察期の VAS 値が 35mm 未満（疼痛管理良好）
b 群：前観察期の VAS 値が 35mm 以上（疼痛管理不良）

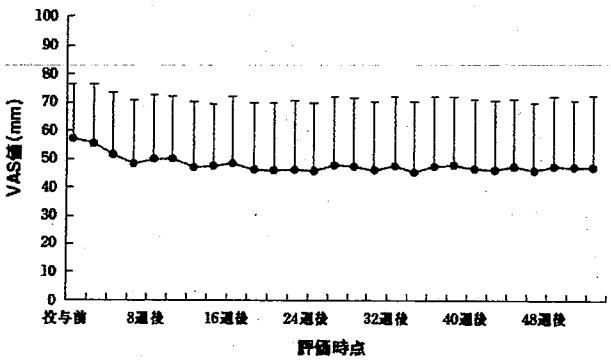
2. 慢性疼痛患者を対象とした臨床試験

1）第Ⅲ相臨床試験[13]

オピオイド鎮痛剤［モルヒネ経口剤又はフェンタニル経皮吸収型製剤（3 日貼付型製剤）］が投与されている日本人慢性疼痛患者 286 例を対象としたモルヒネ経口剤対照のランダム化二重盲検試験において、「VAS 値変化量が+15mm 以下」かつ「レスキュー投与回数が 1 日 2 回以下であり、投与回数の差が 1 日あたり 1 回以下」である患者を疼痛コントロールが達成された患者と定義し評価した結果、本剤の投与開始 4 週後の疼痛コントロール達成率は 86.4%（185/214 例）であった。また、モルヒネ経口剤の投与開始 4 週後の疼痛コントロール達成率は 90.1%（64/71 例）であった。

2）長期投与試験[7]

オピオイド鎮痛剤［モルヒネ経口剤、フェンタニル経皮吸収型製剤（3 日貼付型製剤）又はコデイン経口剤］が投与されている日本人慢性疼痛患者 154 例を対象とした非盲検非対照試験において、最長 52 週間（第Ⅰ期：1～4 週、第Ⅱ期：5～52 週）投与したときの本剤貼付前後の VAS 値平均値は、前観察期終了前 3 日間が 56.7mm、4 週後前 3 日間が 51.2mm、52 週後が 46.9mm であった。



VAS値（平均値 + 標準偏差）推移

【薬効薬理】

1. 鎮痛作用[14,15]

(1) 本剤の主薬であるフェンタニルクエン酸塩は、ピペリジン系の合成オピオイドであり、フェンタニルの鎮痛作用はモルヒネに比べて約 100 倍強力である。

(2) 体性感覚野の誘発電位を指標としたウサギ歯髄刺激試験において、本剤（2mg）は 1 日 1 回、3 日間の貼付で 2～72 時間まで持続的な鎮痛効果を示した。

2. 作用機序[16,17]

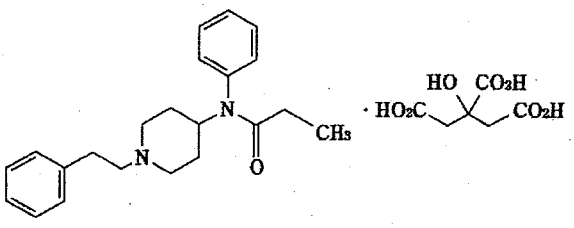
フェンタニルはμオピオイド受容体に対して選択的に高い親和性を示すことから、μオピオイド受容体を介して強力な鎮痛作用を示すものと考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：フェンタニルクエン酸塩（JAN）、fentanyl citrate（JAN、INN）

化学名：*N*-（1-Phenethylpiperidin-4-yl）-*N*-phenylpropanamide monocitrate

構造式：



分子式：$C_{22}H_{28}N_2O \cdot C_6H_8O_7$

分子量：528.59

性　状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノール又は酢酸（100）に溶けやすく、水又はエタノール（95）にやや溶けにくく、ジエチルエーテルに極めて溶けにくい。

【承認条件】

慢性疼痛の診断、治療に精通した医師によってのみ処方・使用されるとともに、本剤のリスク等についても十分に管理・説明できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ用いられ、それら薬局においては調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤がなされるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

※【包 装】

フェントステープ 0.5mg：7 枚（1 枚 ×7）
フェントステープ 1mg：7 枚（1 枚 ×7）
フェントステープ 2mg：7 枚（1 枚 ×7）
フェントステープ 4mg：7 枚（1 枚 ×7）
フェントステープ 6mg：7 枚（1 枚 ×7）
フェントステープ 8mg：7 枚（1 枚 ×7）

【主要文献】

1) Bentley, J. B., et al. : Anesth. Analg., 61, 968-971, 1982
2) 久光製薬社内資料（ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験）
3) Leuschen, M. P. : Clin. Pharmacy, 9, 336-337, 1990
4) 久光製薬社内資料（単回貼付試験）
5) 久光製薬社内資料（反復貼付試験）
6) 久光製薬社内資料（モルヒネ製剤からの切り替え貼付試験）
7) 久光製薬社内資料（慢性疼痛に対する長期投与試験）
8) 久光製薬社内資料（ラットにおける薬物動態試験）
9) 大塚宏之 他：薬理と治療, 29, 865-876, 2001
10) Feierman, D. E. : Drug Metab. Dispos., 24, 932-939, 1996
11) 久光製薬社内資料（モルヒネ製剤又はオキシコドン経口剤からの切り替え貼付試験）
12) 久光製薬社内資料（フェンタニル経皮吸収型製剤からの切り替え貼付試験）
13) 久光製薬社内資料（慢性疼痛に対する第Ⅲ相臨床試験）
14) グッドマン・ギルマン薬理書 第11版（廣川書店）, 669-728, 2007
15) 久光製薬社内資料（ウサギ歯髄刺激モデルを用いた鎮痛作用）
16) Maguire, P., et al. : Eur. J. Pharmacol., 213, 219-225, 1992
17) Raynor, K., et al. : Mol. Pharmacol., 45, 330-334, 1994

【文献請求先】

主要文献欄に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

久光製薬株式会社　学術部　お客様相談室
〒100-6330　東京都千代田区丸の内二丁目4番1号
フリーダイヤル 0120-381332
FAX. (03) 5293-1723
受付時間／9:00－17:50（土日・祝日・会社休日を除く）

協和発酵キリン株式会社　くすり相談窓口
〒100-8185　東京都千代田区大手町1-6-1
フリーダイヤル 0120-850-150
電話 03（3282）0069　FAX 03（3282）0102
受付時間　9:00～17:30（土・日・祝日および弊社休日を除く）

製造販売元
久光製薬株式会社
〒841-0017　鳥栖市田代大官町408番地

発売元
協和発酵キリン株式会社
〒100-8185　東京都千代田区大手町1-6-1

（新聞発表用）

1	販　売　名	ジアグノグリーン注射用25mg
2	一　般　名	インドシアニングリーン
3	申 請 者 名	第一三共株式会社
4	成分・含量	1 バイアル中にインドシアニングリーン 25 mg を含有
5	用法・用量	1.　肝機能検査 (1). 血漿消失率測定及び血中停滞率測定の場合 インドシアニングリーンとして体重 1 kg 当たり 0.5 mg に相当する量を注射用水で 5 mg/mL 程度に希釈し、肘静脈より 30 秒以内に症状に注意しながら徐々に静脈内投与する。 (2). 肝血流量測定の場合 インドシアニングリーンとして25 mg をできるだけ少量の注射用水に溶かした後、生理食塩液で 2.5～5 mg/mL の濃度に希釈し、インドシアニングリーンとして 3 mg に相当する上記溶液を静脈内投与する。その後引き続き 0.27～0.49 mg/分の割合で約 50 分間採血が終るまで一定速度で点滴静脈内投与する。 2.　循環機能検査 目的に応じて心腔内より末梢静脈に至る種々の血管部位にインドシアニングリーンの溶液を注入するが通常前腕静脈から行う。成人 1 人当たり 1 回量はインドシアニングリーン 5～10 mg、すなわち 1～2 mL 程度で、小児は体重に応じて減量する。 3.　血管及び組織の血流評価 インドシアニングリーンとして 25 mg を 5～10 mL の注射用水で溶解し、使用目的に応じて、通常 0.04～0.3 mg/kg を静脈内投与する。なお、脳神経外科手術時における脳血管の造影の場合には、インドシアニングリーンとして 25 mg を 5 mL の注射用水で溶解し、通常 0.1～0.3 mg/kg を静脈内投与する。 4.　センチネルリンパ節の同定 乳癌のセンチネルリンパ節の同定においては、インドシアニングリーンとして 25 mg を 5 mL の注射用水で溶解し、通常 5 mL 以下を悪性腫瘍近傍又は乳輪部の皮下に適宜分割して投与する。悪性黒色腫のセンチネルリンパ節の同定においては、インドシアニングリーンとして 25 mg を 5 mL の注射用水で溶解し、通常 1 mL を悪性腫瘍近傍の皮内数箇所に適宜分割して投与する。 （下線部追加、二重下線部変更）
6	効能・効果	肝機能検査（血漿消失率、血中停滞率及び肝血流量測定） 　肝疾患の診断、予後治癒の判定 循環機能検査（心拍出量、平均循環時間又は異常血流量の測定） 　心臓血管系疾患の診断 血管及び組織の血流評価 次の疾患におけるセンチネルリンパ節の同定 　乳癌、悪性黒色腫 （二重下線部変更）
7	備　　考	添付文書（案）は、別紙として添付。 本剤は、インドシアニングリーンを有効成分とする用時溶解注射剤であり、今回、血管及び組織の血流評価に関する効能・効果及び用法・用量の追加について申請した。

**201X年YY月改訂(第9版)
*2012年2月改訂

貯法	室温、遮光保存 (溶解した液は保存できない)
使用期限	包装に表示の使用期限内に使用すること。

肝・循環機能検査用薬
*蛍光血管造影剤
センチネルリンパ節同定用薬

処方箋医薬品*

日本標準商品分類番号	
877224、877222、87729	

承認番号	22000AMX01471
薬価収載	2008年6月
販売開始	2008年6月
再評価結果	1983年4月
**効能追加	201X年YY月

ジアグノグリーン®注射用25mg

DIAGNOGREEN® FOR INJECTION

インドシアニングリーン注

※注意－医師等の処方箋により使用すること

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)
1.本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.ヨード過敏症の既往歴のある患者[本剤はヨウ素を含有しているため、ヨード過敏症を起こすおそれがある。]

【組成・性状】

1.組成
1バイアル中にインドシアニングリーン25mgを含有。
添付溶解液は1アンプル中日本薬局方注射用水10mLを含有する。

2.製剤の性状
用時溶解して用いる凍結乾燥注射剤である。

販売名	pH[注1)]	浸透圧比[注2)](生理食塩液対比)	外観
ジアグノグリーン注射用25mg	5.0～7.0	0.0～0.1	暗緑青色塊状

注1)本剤0.1gを水20mLに溶解した時。
注2)本剤1バイアルを注射用水5mLに溶解した時(0.5%水溶液)。

【効能・効果】

○肝機能検査(血漿消失率、血中停滞率及び肝血流量測定)
肝疾患の診断、予後治癒の判定
○循環機能検査(心拍出量、平均循環時間又は異常血流量の測定)
心臓血管系疾患の診断
**○血管及び組織の血流評価
○次の疾患におけるセンチネルリンパ節の同定
乳癌、悪性黒色腫

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

本剤を用いたセンチネルリンパ節生検は、本検査法に十分な知識と経験を有する医師のもとで、実施が適切と判断される症例において実施すること。なお、症例の選択にあたっては、最新の関連ガイドライン等を参照し、適応となる腫瘍径や部位等について十分な検討を行うこと。

【用法・用量】

1.肝機能検査
(1)血漿消失率測定及び血中停滞率測定の場合
インドシアニングリーンとして体重1kg当たり0.5mgに相当する量を注射用水で5mg/mL程度に希釈し、肘静脈より30秒以内に症状に注意しながら徐々に静脈内投与する。
(2)肝血流量測定の場合
インドシアニングリーンとして25mgをできるだけ少量の注射用水に溶かした後、生理食塩液で2.5～5mg/mLの濃度に希釈し、インドシアニングリーンとして3mgに相当する上記溶液を静脈内投与する。その後引き続き0.27～0.49mg/分の割合で約50分間採血が終るまで一定速度で点滴静脈内投与する。

2.循環機能検査
目的に応じて心腔内より末梢静脈に至る種々の血管部位にインドシアニングリーンの溶液を注入するが通常前腕静脈から行う。成人1人当たり1回量はインドシアニングリーン5～10mg、すなわち1～2mL程度で、小児は体重に応じて減量する。

**3.血管及び組織の血流評価
インドシアニングリーンとして25mgを5～10mLの注射用水で溶解し、使用目的に応じて、通常0.04～0.3mg/kgを静脈内投与する。なお、脳神経外科手術時における脳血管の造影の場合には、インドシアニングリーンとして25mgを5mLの注射用水で溶解し、通常0.1～0.3mg/kgを静脈内投与する。

4.センチネルリンパ節の同定
乳癌のセンチネルリンパ節の同定においては、インドシアニングリーンとして25mgを5mLの注射用水で溶解し、通常5mL以下を悪性腫瘍近傍又は乳輪部の皮下に適宜分割して投与する。悪性黒色腫のセンチネルリンパ節の同定においては、インドシアニングリーンとして25mgを5mLの注射用水で溶解し、通常1mLを悪性腫瘍近傍の皮内数箇所に適宜分割して投与する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

**1.本剤の使用にあたっては、「本検査の原理及び測定法」の項を参照すること。
**2.網脈絡膜血管の造影には、用法・用量が承認されている他の製剤を用いること。
**3.血管及び組織の血流評価において、インドシアニングリーンは赤外光(最大吸収波長は約805nm付近)で励起され蛍光(最大蛍光波長は約835nm付近)を発するので、適切な方法で観察すること。
4.センチネルリンパ節の同定においては、可能な限り本剤とラジオアイソトープ法を併用することが望ましい。その際には、併用する薬剤の添付文書を参照した上で使用すること。

【使用上の注意】

1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
アレルギー素因のある患者

2.重要な基本的注意
(1)ショックを起こすことがあるので、適応の選択を慎重に行い、診断上本検査が必要な場合には、使用に際して次の点に留意すること。
1)ショック等の反応を予測するため、十分な問診を行うこと。
2)必ず添付の溶解液で完全に溶解し、その他の溶解液(生理食塩液等)は使用しないこと。
[本剤が不溶のまま注入されると、悪心、発熱、ショック様症状等を起こすおそれがあるので、溶解時バイアルを数回転倒し、軽く振とうしてゴム栓内側付着の薬剤も完全に溶解後、バイアルを横にして水平回転し、壁面を観察し、不溶の薬剤が残っていないことを確認すること。なお、ゴム栓、キャップ付着分の薬剤溶解にも留意すること。]
3)あらかじめ救急用の医薬品・器具を準備しておくこと(「重大な副作用」の項参照)。
4)注入から検査終了まで、被検者に仰臥位をとらせるなど安静にさせ観察を十分に行うこと。
(2)センチネルリンパ節生検の実施にあたっては、既存の情報を踏まえ、患者又はその家族に対し本検査の必要性及び限界等を十分に説明し同意を得た上で実施すること。

®登録商標

3.副作用

本剤投与症例21,278例中報告された副作用は0.17%(36例)で、主な副作用はショック症状0.02%(5件)、悪心・嘔気0.08%(16件)、血管痛0.04%(8件)、発熱・熱感0.02%(4件)等であった。[文献集計による(再審査対象外)]

**(1)重大な副作用(頻度不明注)

ショック、アナフィラキシー：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、必要に応じ次のような処置を行うこと。

1)注入時、口のしびれ、嘔気、胸内苦悶、眼球結膜充血、眼瞼浮腫等があらわれた場合には、ショック、アナフィラキシーの前駆症状と考えられるため、直ちに注入を中止すること。

2)ショック、アナフィラキシーがあらわれた場合には、症状に応じ、輸液、血圧上昇薬、強心薬、副腎皮質ホルモン剤等の投与、気道確保、人工呼吸、あるいは酸素吸入、心臓マッサージ、適切な体位をとらせるなどの救急処置を速やかに行うこと。

(2)その他の副作用(0.1%未満)

過敏症：悪心、嘔吐、蕁麻疹、発熱等があらわれることがある。

注)自発報告において認められている副作用のため頻度不明。

4.高齢者への投与

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観察しながら慎重に投与すること。

5.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婦人には診断上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

(2)授乳婦への投与は避けさせることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

6.臨床検査結果に及ぼす影響

甲状腺放射性ヨード摂取率検査に影響を及ぼすことがあるので、必要な場合には1週間以上の間隔をおくこと。

7.適用上の注意

(1)調製方法：注入液は、用時調製し、溶解した液は保存しないこと。

(2)開封時(添付溶解液)：アンプルカット時の異物混入を避けるため、エタノール消毒綿等で清拭しカットすること。

(3)投与時：静脈内投与により血管痛があらわれることがある。

8.診断上の注意

下記の場合、測定値に誤差を生じることがある。

(1)患者の体の状態による影響

1)乳び血清あるいは極度に混濁又は溶血血清の場合

2)浮腫患者、痩躯又は肥満患者、多量失血患者等

〈このような場合は消失率法(K法)で測定すること。〉

*(2)薬剤との併用による影響

胆嚢造影剤(イオトロクス酸メグルミン等)、利胆薬、リファンピシン、抗痛風薬[これらの薬剤との併用により、本剤の肝細胞への取り込みが阻害されることがある。]

(3)薬剤以外の物質による影響

食物による影響[肝血流量が増加する。また、食物中の脂肪摂取により脂質増加をもたらし、血清が白濁する。]

【本検査の原理及び測定法】

1.肝機能検査[1~5]

(1)原　理

1)血漿消失率測定法

インドシアニングリーンは静注後、2~3分で血中に均等に混和し、その後約20分までは血中濃度が指数関数的に下降する。従って注入後5~15分の間に2回以上採血して、血漿分離後インドシアニングリーン濃度を測定し、インドシアニングリーン血漿消失率Kを求める。

Kは肝における血中色素の摂取、排泄機能を示し、各種肝疾患(肝硬変、肝癌、黄疸、肝炎、胆石、胆嚢炎、バンチ症候群、門脈障害など)の場合は、正常者に比べ低値を示す。

2)血中停滞率測定法

上述の血漿消失率にかわる簡易法で、日常検査では本法で十分である。

インドシアニングリーンを静注し、15分後採血し、その停滞率$\bar{R}$を求める。この$\bar{R}$は、各種肝疾患の場合、正常値より高値を示す。

3)肝血流量測定法

インドシアニングリーンは血中から肝臓によってのみ摂取され、胆汁排泄が高率であって、他の組織での除去は無視できる。また、インドシアニングリーンは腸肝循環がないという特徴を持ち、肝血流量測定に好適である。

インドシアニングリーンを一定速度で点滴静注後、肝カテーテルから肝静脈血、同時に動脈から動脈血を採血して、各々の血漿中インドシアニングリーン濃度を求め、肝血流量を測定する。

(2)測定法

1)血漿消失率測定法

ア)検量線の作成

インドシアニングリーン25mg(1バイアル)を蒸留水に溶かし正確に250mLとし、この溶液各々1、2、3、5、10mLをそれぞれ5本の100mLメスフラスコにすばやく取り、ただちに安定化のために正常血清約0.5mLを加え混和した後、蒸留水で希釈して全量をそれぞれ100mLとする。この各濃度の溶液を5本(A、B、C、D、E)の試験管に1mLずつ取り、これに血漿(血清)1mL、生理食塩液1mLを加えてよく混和する。〈上記調製溶液はインドシアニングリーン血中(血漿・血清)対応濃度0.1、0.2、0.3、0.5、1.0mg/dLに相当する。〉蒸留水1mLに生理食塩液1mL、及び血漿(血清)1mLを加えたものをブランクとして、上記濃度の各溶液の波長805nmにおける吸光度を求める。方眼紙を使用して縦軸に吸光度、横軸に濃度を取って実測値をプロットし、これらの点が乗るような直線で結び検量線を作成する。

また検量線は少なくとも3ヵ月ごとに更新する。

イ)操　作

前もって盲検用血漿を得るために亜硫酸水素ナトリウムを含有しないヘパリンで処理したスピッツグラスに3mL採血する。静脈内投与後5分、10分、15分に各3mLずつ他側肘静脈より亜硫酸水素ナトリウムを含有しないヘパリンで処理したスピッツグラスに採血する。それらの血液を、盲検用として採血したものと共に遠沈して血漿各1.0mL分離し生理食塩液2.0mLを加え混和する。盲検用血漿をブランクとして各血漿を分光光度計にて波長805nmで測定し、検量線より濃度を求める。

ウ)計　算

片対数方眼紙を使用して縦軸(対数目盛り)に濃度、横軸に時間を取り、その5分、10分、15分における実測値をプロットし、この3点が乗るような直線を引き、これより濃度の半減時間($t_{1/2}$)を求め、次式によって血漿消失率(K)を求める。

$$K=0.693/t_{1/2}$$

2)血中停滞率測定法

ア)検量線の作成

前項の「1)血漿消失率測定法ア)検量線の作成」と同様に行う。

イ)操　作

前項の「1)血漿消失率測定法イ)操作」と同様に行う。ただし、本品を静脈内投与した後の採血は15分後1回のみとする。

ウ)計　算

本品の平均停滞率($\bar{R}_{15}$)は次式により求める。

$$\bar{R}_{15}=\frac{C_{15}}{1.00}\times 100(\%)$$

C_{15}：15分時におけるインドシアニングリーン血漿中濃度(mg/dL)

1.00：注入時における平均インドシアニングリーン血漿中濃度(mg/dL)

3)肝血流量測定法

ア)採　血

点滴静脈内投与開始20分後、肝静脈カテーテルから肝静脈血、大腿動脈から動脈血を同時に亜硫酸水素ナトリウムを含有しないヘパリンで処理したスピッツグラスに採血し、以後5分おきに5回都合6回採血した後、各々を遠沈して血漿を分離する。

イ)計　算

上記により採血した血漿のインドシアニングリーン濃度を分光光度計により求め次式により肝血流量を求める。

$$肝血流量(mL/分)=\frac{I}{C_A-Cv}\times\frac{100}{100-Ht}$$

C_A：動脈血中のインドシアニングリーン平均濃度(mg/mL)
Cv：肝静脈血中のインドシアニングリーン平均濃度(mg/mL)
I　：点滴静脈内投与速度(mg/分)
Ht：ヘマトクリット値(%)

(3)参考：肝機能検査の正常値

血漿消失率(K)—0.195±0.037以上
平均停滞率($\bar{R}_{15}$)————10%以下

2.循環機能検査[6]

(1)原　理

インドシアニングリーンを血流中に注入し、血流の他の部位でインドシアニングリーンの濃度変化を連続的に記録すると指示薬希釈曲線(次図参照)が得られる。
これを解析することにより心拍出量、短絡の有無や短絡量等から疾患の有無、その種類及び程度を知ることができる。

(2)測定法

1)準　備

キュベットを使用する場合は所定の部位より血液を吸引しデンシトメーターに導き記録する。
イヤピースを用いる場合は耳をよくもむか血管拡張薬を混じた軟膏をぬり込むかして充血を促進させてから記録する。

2)操　作

ア)注入液の調製

インドシアニングリーン25mgを正確に5mLの注射用水で溶解する。調製後は直ちに使用し、保存しないこと。
その他に生理食塩液を用意する。

注)心腔内注入の場合は、通常あらかじめカテーテル内をインドシアニングリーン溶液で満たしておき、後から5～10mLの生理食塩液で押し出す。
末梢静脈注入の場合はなるべく太い静脈を選び、インドシアニングリーン注入後、直ちに生理食塩液等の液体をやや多く注入し中心血流まで押し出すことが必要である。
肘静脈より注入するには上膊を10～20秒間緊縛しておき、注入1～2秒前に、それを急にゆるめてから色素を注入すると上膊に急激に増加した血流に乗って色素が停滞することなく、中心血流に合流することができる。また、股静脈は太い注射針の挿入に困難を生じることなく、小児でも容易にできる利点をもっている。この部位では血流が大であるのでインドシアニングリーン注入直後の生理食塩液の押し出しを必ずしも必要としない。
注入に際しては、インドシアニングリーンをできるだけ瞬間的に注入し1回の注入容積は2mL以内とする。

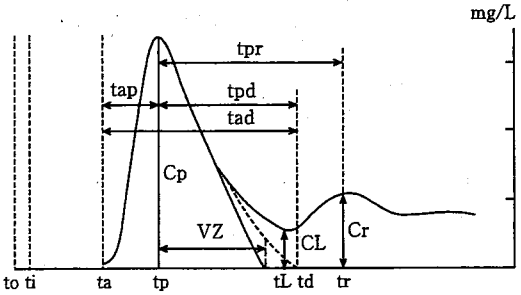
イ)記　録

インドシアニングリーン注入時より、測定波長805nmとして、イヤーデンシトメーターで光量の変化を記録し始め、プラトーになるまで続けて指示薬希釈曲線を作成する(記録時間約1分)。

ウ)判　定

(a)指示薬希釈曲線の各部の名称

正常者の希釈曲線



to　：注入の開始時間
ti　：toから指示薬注入終了までの時間、注入時間
ta　：toから指示薬が記録部に出現するまでの時間、出現時間
tp　：toから曲線の最高濃度に達するまでの時間、最高濃度時間
tL　：toから曲線の最低濃度までの時間
tr　：toから曲線の再循環最高濃度までの時間
td　：toから再循環がないとしたときの指示薬濃度が最小限になる時間
tap＝tp-ta、上昇時間(build-up time)
tpr＝tr-tp、再循環時間(systemic recirculation time)
tpd＝td-tp、消失時間(disappearance time)
Cp：最高濃度(peak concentration)
CL：最低濃度(least concentration)
Cr　：再循環最高濃度(peak concentration of recirculation hump)
VZ：減衰時間(verdünnungszeit)

(b)疾患の有無及び種類の判定

①心拍出量

次式により心拍出量を求める。

$$心拍出量(L/min)=\frac{60\cdot I}{S}$$

I：注入インドシアニングリーン量(mg)
S：縦軸にインドシアニングリーン濃度(mg/L)、横軸に時間(sec.)を取った場合の希釈曲線の下降脚を横軸まで延長して得られた初回循環インドシアニングリーンの山の面積(sec. mg/L)

②平均循環時間

次式により平均循環時間を求める。

$$平均循環時間(sec.)=\frac{\int ct\cdot dt}{S}$$

$\int ct\cdot dt$：各時間(t)と横軸の濃度との積の総和(sec^2. mg/L)
t：注入時間(sec.)、ただし、平均注入時間以後とする。
S：縦軸にインドシアニングリーン濃度(mg/L)、横軸に時間(sec.)を取った場合の希釈曲線の下降脚を横軸まで延長して得られた初回循環インドシアニングリーンの山の面積(sec. mg/L)

③異常血流量

希釈曲線上で異常血流による色素濃度の山を正常血流によるそれと比較し、異常血流量を知ることができる。一般に異常血流量は短絡率(%)で表される。

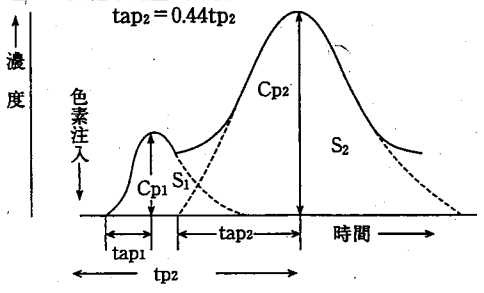
〈右－左短絡の場合〉

右－左短絡率は次式より求める。

$$右-左短絡率(\%)=\frac{S_1}{S_1+S_2}\times100$$

S_1：異常血流によるインドシアニングリーンの山の面積(sec. mg/L)
S_2：正常血流による循環インドシアニングリーンの山の面積(sec. mg/L)

右－左短絡率定量法の模式図

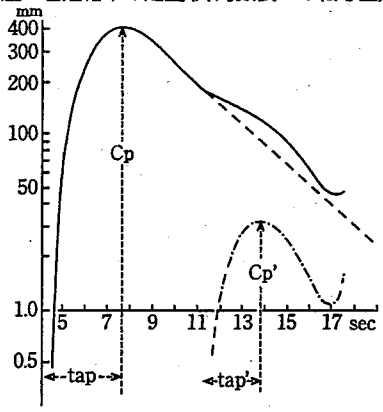


〈左－右短絡の場合〉

左－右短絡率は次式により求める。

○forward triangle 比方式(tap・Cp)
短絡率＝(tap'・Cp'/tap・Cp)
○最高指示薬濃度比方式(Cp)
短絡率＝(Cp'/Cp)×100×1.08
Cp'、tap'：短絡曲線の最高濃度、上昇時間
Cp、tap　：実際の希釈曲線の第一の山の最高色素濃度、上昇時間
1.08：補正値

左ー右短絡率の定量(片対数表への転写図)



(3)参考：循環機能検査の正常値
心拍出量/体表面積—3.0～4.0L/min/m²
平均循環時間*———17～20秒

※注入部位　前腕静脈
測定部位　　耳

** * 3.血管及び組織の血流評価
生体内のインドシアニングリーンは励起光、蛍光ともに近赤外線領域にあるため、血管及び組織の観察が可能である[7,8]。なお、近赤外蛍光血管撮影により観察可能な深さは生体表面から3～10mm程度といわれており[9,10]、専用の蛍光観察用装置が必要となる。

【薬　物　動　態】

1.血中濃度
(1)血漿中濃度
健康成人にインドシアニングリーン0.25mg/kgを静脈内投与した場合、血漿中濃度推移は、投与後約15分までは指数関数的に減少し、その後は減少が緩徐となり、血漿中より速やかに消失する[1]。健康成人における生物学的半減期$t_{1/2}$は3～4分である[11]。
(2)血清蛋白結合率[12]
健康成人の血清中インドシアニングリーンは80%がグロブリン分画に結合していることが認められている。
グロブリン分画のうち、本剤と主に結合しているのはα_1リポプロテインであると考えられ、この結合はアルブミンと色素との結合よりむしろ親和性が強いといわれている。

2.分　布[13]
参考(動物実験)
^{35}S-インドシアニングリーンを用いたマウス凍結全身オートラジオグラフィーでは、本剤の静脈内投与1分後、及び5分後には全身血管系、特に肺、心、腎、肝に一様に分布した。15分後には肝内濃度がほぼ最高に達し、胆嚢への排泄、腸管への分布が認められた。また30分後には胃、60分後には腸管内分布が多くなり、24時間後には肝、腸管内にわずかに認められた。

3.代　謝[2,11,14]
インドシアニングリーンは体内において化学的変化をうけないといわれている。

4.排　泄[1,2,11]
本剤は血中から選択的に肝に取り込まれ、腸肝循環や腎からの排泄もなく、肝より遊離形で胆汁中に高率かつ速やかに排泄されることが確かめられている。

【臨　床　成　績】

1.肝機能検査
インドシアニングリーンによる肝機能検査は、肝疾患の診断をはじめ重症度判定、治癒・予後の判定等内科的診断のほかに、外科領域においても手術適応や術式の決定、切除範囲の決定、術後の経過予測等手術の患者管理面で肝機能予備力を定量的に反映する検査法である。
本検査を実施した2,105例のアンケート調査結果から、肝疾患で5年以内に死亡した群と、5年以上生存した群とでは本検査値に有意差が認められることが報告されている[15]。

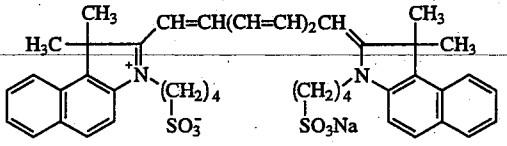
2.循環機能検査
本剤による循環機能検査領域の臨床試験報告症例2,901例(短絡835例、心拍出量750例、循環機能357例等)について、疾患の診断と病態の判定に有効であることが認められている。

【薬　効　薬　理】

インドシアニングリーンは、血清蛋白(リポ蛋白、アルブミン等)と結合し、血中から選択的に肝に取り込まれ、腸肝循環や腎からの排泄もなく、肝より胆汁中に排泄されることが確かめられており、血中停滞率、血漿消失率あるいは肝血流量の測定による肝機能検査及び指示薬希釈法による循環機能検査に適している。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：インドシアニングリーン(Indocyanine Green)
略　名：ICG
化学名：2-[7-[1,1-dimethyl-3-(4-sulfobutyl)benz[*e*]indolin-2-ylidene]-1,3,5-heptatrienyl]-1,1-dimethyl-3-(4-sulfobutyl)-1*H*-benz[*e*]indolium hydroxide, inner salt, sodium salt
分子式：$C_{43}H_{47}N_2NaO_6S_2$
分子量：774.96
構造式：



NaI(ヨウ化ナトリウム)を5.0%以下含有

性　状：暗緑青色の粉末で、においはない。水又はメタノールにやや溶けやすく、アセトンにほとんど溶けない。
融　点：約230℃(分解)
吸収波長[16]：血清蛋白と急速に結合し光化学的に安定化され、最大吸収波長は水溶液の785nmから直ちに805nmに移行する。この805nmは血中酸化型ヘモグロビン、還元型ヘモグロビンの吸収曲線が交叉する等吸光点(isosbestic point)にあるため、この波長で測定する限り、血中のO_2飽和度の影響を受けない。
安定性：水溶液では不安定であるが、蛋白を含む溶液中及び乾燥状態では安定である。

【　包　　装　】

ジアグノグリーン注射用25mg　10バイアル
(溶解液：日本薬局方注射用水10mL　10アンプル添付)

【主　要　文　献】

1)上田英雄ほか：日本医事新報 1962；No. 2015：7-12
2)浪久利彦ほか：肝臓 1963；5(2)：114-120
3)前田耕治ほか：臨床検査 1965；9(11)：1008-1010
4)市田文弘ほか：総合臨床 1968；17(11)：2071-2082
5)浪久利彦ほか：日本臨床 1980；38(春季増刊)：701-715
6)中村　隆ほか：内科 1964；14(7)：1361-1366
* 7)Raabe A, et al.：Neurosurgery 2003；52(1)：132-139
* 8)Raabe A, et al.：Zentralbl Neurochir. 2005；66(1)：1-6
** 9)三輪光春：外科 2009；71(9)：913-917
**10)Weiler M, et al.：J Biomod Opt. 2012；17(6)：066019
11)Cherrick GR, et al.：J Clin Invest. 1960；39(4)：592-600
12)Barker KJ：Proc Soc Exp Biol Med. 1966；122(4)：957-963
13)大屋敬彦ほか：肝臓 1974；15(2)：135
14)Caesar J, et al.：Clin Sci. 1961；21：43-57
15)南部勝司ほか：日本消化器病学会雑誌 1978；75(2)：198-204
16)Fox IJ, et al.：Proc Staff Meeting Mayo Clin. 1960；35(25)：732-744

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

第一三共株式会社　製品情報センター
〒103-8426　東京都中央区日本橋本町3－5－1
TEL：0120-189-132

製造販売元
第一三共株式会社
Daiichi-Sankyo
東京都中央区日本橋本町3-5-1
506468-08