

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 医薬品シムピコートタービュヘイラー30吸入及び同タービュヘイラー60吸入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、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 医薬品フェロン注射用600万並びにレベートルカプセル200mg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
- 議題3 医薬品ベイスン錠0.2及び同OD錠0.2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
- 議題4 医薬品アサコール錠400mg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、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5 医薬品アドシルカ錠20mg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、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6 医薬品プログラフカプセル0.5mg、同カプセル1mg、同顆粒0.2mg、及び同顆粒1mg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
- 議題7 ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンを希少疾病用医薬品として指定することの可否について
- 議題8 医薬品ワルファリンク細粒0.2%「NS」及びワルファリンク細粒0.2%「YD」の毒薬又は劇薬の指定の要否について

3. 報告事項

- 議題1 医薬品ノボラピッド50ミックス注 ペンフィル及び同50ミックス注 フレックスペンの製造販売承認について
- 議題2 医薬品インジゴカルミン注20mg「第一三共」、ジアグノグリーン注射用25mg、スズコロイドTc-99m注調整用キット及びテクネフチン酸キットの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題3 医療用医薬品の再審査結果について
- 議題4 医療用医薬品の承認条件の解除について

4. その他

5 閉会

平成 21 年 8 月 28 日医薬品第一部会審議品目・報告品目

販 売 名 目 (会 社 名)	製造・輸 入・製販 別	承認・ 一変別	成 分 名 (下線:新有効成分)	備 考	再審査 期間	毒・劇薬
<審議品目>						
1 シムピコートタービュヘイラー30吸入 同 タービュヘイラー60吸入 (アストラゼネカ(株))	製 販 製 販	承 認 承 認	ブデソニド・ホルモテロ ールフマル酸塩水和物	気管支喘息(吸入ステロイド剤及 び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の 併用が必要な場合)を効能・効果 とする新医療用配合剤	6年	原体:劇薬 (指定済み) 製剤:劇薬又 は毒薬に該 当しない (予定)
2 フェロン注射用600万 (東レ(株))	製 販	一 変	インターフェロン ベ ータ	C型慢性肝炎におけるウイルス血 症の改善の効能について、リバピ リンとの併用療法の効能・効果を 追加とする新効能・新用量医薬品	4年	原体:劇薬 製剤:劇薬 (指定済み)
レベトールカプセル200mg (シュering・プラウ(株))	製 販	一 変	リバピリン	C型慢性肝炎におけるウイルス血 症の改善の効能について、インタ ーフェロン ベータとの併用療法 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 製剤:劇薬 (指定済み)
3 ベイスン錠0.2 同 OD錠0.2 (武田薬品工業(株))	製 販 製 販	一 変 一 変	ボグリボース	耐糖能異常における2型糖尿病の 発症抑制(ただし、食事療法・運 動療法を十分に行っても改善され ない場合に限り)の効能・効果を 追加とする新効能・新用量医薬品	4年	原体、製剤と もに毒薬、劇 薬に該当しな い (済み)
4 アサコール錠400mg (ゼリア新薬工業(株))	製 販	承 認	メサラジン	潰瘍性大腸炎(重症を除く)を効 能・効果とする新剤型・新用量医 薬品	4年	原体、製剤と もに毒薬、劇 薬に該当しな い (予定)
5 アドシルカ錠20mg (日本イーライリリー(株))	製 販	承 認	タダラフィル	肺動脈性肺高血圧症を効能・効果 とする新効能・新用量医薬品	残 余 期 間 (平成27 年7月30 日まで)	原体:劇薬 製剤:劇薬又 は毒薬に該 当しない (予定)
6 プログラフィカプセル0.5mg 同 カプセル1mg 同 顆粒0.2mg 同 顆粒1mg (アステラス製薬(株))	製 販 製 販 製 販 製 販	一 変 一 変 一 変 一 変	タクロリムス水和物	重症筋無力症に関する効能・効果 を変更(「胸腺摘出後の治療にお いて、ステロイド剤の投与が効果 不十分、又は副作用により困難な 場合」との限定を解除)とする新 効能医薬品 【希少疾病用医薬品】	4年	原体:劇薬 製剤:劇薬 (指定済み)
<報告品目>						
7 ノボラビッド50ミックス注 ペンフィル 同 50ミックス注 フレックスベ ン (ノボ ノルディスク ファーマ(株))	製 販 製 販	承 認 承 認	インスリン アスバル ト(遺伝子組換え)	インスリン療法が適応となる糖尿 病を効能・効果とする新用量・剤 型追加に係る医薬品	残 余 期 間 (平成21 年10月 1日ま で)	原体:劇薬 (指定済み) 製剤:劇薬 (予定)

販 売 名 (会 社 名)	製造・輸 入・製販 別	承認・ 一変別	成 分 名 (下線:新有効成分)	備 考	再審査 期間	毒・劇薬
8 インジゴカルミン注20mg「第一三共」 (第一三共(株))	製 販	一 変	インジゴカルミン	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を効能・効 果とする新投与量・新効能医薬品 (インジゴカルミン注20mg「第 一三共」及びジアグノグリーン 注射用25mgについては新用量 医薬品も該当)	—	原体、製剤と もに毒薬、劇 薬に該当しな い (済み)
ジアグノグリーン注射用25mg (第一三共(株))	製 販	一 変	インドシアニング リン	【迅速審査】	—	原体、製剤と もに毒薬、劇 薬に該当しな い (済み)
スズコロイドTc-99m注調製用キット (日本メジフィジックス(株))	製 販	一 変	-----		—	原体、製剤と もに毒薬、劇 薬に該当しな い (済み)
テクネフチン酸キット (富士フィルムRIファーマ(株))	製 販	一 変	-----		—	原体、製剤と もに毒薬、劇 薬に該当しな い (済み)

様式 7

(報道発表用)

1	販 売 名	ノボラピッド 50 ミックス注 ペンフィル ノボラピッド 50 ミックス注 フレックスペン
2	一 般 名	インスリン アスパルト (遺伝子組換え)
3	申 請 者 名	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1 カートリッジまたは 1 筒 (3 mL) 中インスリン アスパルト (遺伝子組換え) 300 単位含有
5	用 法 ・ 用 量	ノボラピッド 50 ミックス注 ペンフィル 本剤は、超速効型インスリンアナログと中間型インスリンアナログを 5 : 5 の割合で含有する混合製剤である。 通常、成人では、初期は 1 回 4~20 単位を 1 日 2 回、朝食直前と夕食直前に専用のインスリン注入器を用いて皮下注射する。なお、1 日 1 回投与のときは朝食直前に皮下注射する。 投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、維持量は通常 1 日 4~80 単位である。 ノボラピッド 50 ミックス注 フレックスペン 本剤は、超速効型インスリンアナログと中間型インスリンアナログを 5 : 5 の割合で含有する混合製剤である。 通常、成人では、初期は 1 回 4~20 単位を 1 日 2 回、朝食直前と夕食直前に皮下注射する。なお、1 日 1 回投与のときは朝食直前に皮下注射する。 投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、維持量は通常 1 日 4~80 単位である。
6	効 能 ・ 効 果	インスリン療法が適応となる糖尿病

Draft 2009/07/16

(案)

日本標準商品分類番号 872492

劇薬
処方せん医薬品¹⁾

ノボラピッド[®] 50 ミックス注 ペンフィル[®]

NovoRapid[®] 50 Mix Penfill[®]

二相性プロタミン結晶性インスリンアナログ水性懸濁注射液

承認番号	
薬価収載	
販売開始	

貯法：凍結を避け、2～8℃に遮光して保存する。
使用期限：製造後24ヵ月(外箱及びカートリッジに表示の使用期限内に使用すること)
注) 注意—医師等の処方せん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. 低血糖症状を呈している患者
2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

特徴に適する場合に投与すること。

- (3) 糖尿病性昏睡、急性感染症、手術等緊急の場合は、本剤のみで処置することは適当でなく、速効型ヒトインスリン製剤を使用すること。

【組成・性状】

1カートリッジ中

容量		3 mL
インスリン アスパルト (遺伝子組換え) (溶解インスリン アスパルト： プロタミン結晶性インスリン アスパルト)		300 単位 ^{注1)} (5 : 5)
添加物	酸化亜鉛	58.8 µg ^{注2)}
	フェノール	4.50 mg
	m-クレゾール	5.16 mg
	濃グリセリン	48 mg
	プロタミン硫酸塩	0.69 mg
	リン酸水素ナトリウム二水和物	3.75 mg
	塩化ナトリウム	3.51 mg
	塩酸	適量
	水酸化ナトリウム	適量
識別 (カラー帯の色)		ピンク
剤形・性状	水性懸濁注射液 本品は穏やかに振り混ぜるとき、白色の均一な懸濁液となり、凝集物や塊を認めない。放置するとき、綿状の浮遊物を認めることがある。鏡検するとき、この懸濁物のほとんどは長方形の結晶で、その長さは1～20 µm、幅は3 µm以下である。	
	pH	7.10～7.44
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)		0.8～1.1

注1) 1単位は6 nmolに相当。本剤の単位はインスリン アスパルト単位であるが、インスリン アスパルト1単位は、ヒトインスリン (遺伝子組換え) の1国際単位と同等である。

注2) 亜鉛含量として

【効能・効果】

インスリン療法が適応となる糖尿病

(効能・効果に関連する使用上の注意)

糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。
糖尿病以外にも耐糖能異常や尿糖陽性を呈する糖尿病類似の病態 (腎性糖尿、老人性糖代謝異常、甲状腺機能異常等) があることに留意すること。

【用法・用量】

本剤は、超速効型インスリンアナログと中間型インスリンアナログを5:5の割合で含有する混合製剤である。
通常、成人では、初期は1回4～20単位を1日2回、朝食直前と夕食直前に専用のインスリン注入器を用いて皮下注射する。なお、1日1回投与のときは朝食直前に皮下注射する。
投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、維持量は通常1日4～80単位である。

(用法・用量に関連する使用上の注意)

- (1) 本剤は、ヒト二相性インスリン水性懸濁注射液より作用発現が速いため、食直前に投与すること (【薬物動態】の項参照)。
- (2) 適用にあたっては本剤の作用時間、1 mLあたりのインスリン アスパルト含有単位と患者の病状に留意し、その製剤的

【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)
 - (1) インスリン需要の変動が激しい患者
 - 1) 手術、外傷、感染症等の患者
 - 2) 妊婦 (「6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与」の項参照)
 - (2) 次に掲げる低血糖を起こしやすい患者又は状態
 - 1) 重篤な肝又は腎機能障害
 - 2) 下垂体機能不全又は副腎機能不全
 - 3) 下痢、嘔吐、軽症胃アトニー等の胃腸障害
 - 4) 飢餓状態、不規則な食事摂取
 - 5) 激しい筋肉運動
 - 6) 過度のアルコール摂取者
 - 7) 高齢者 (「5. 高齢者への投与」の項参照)
 - 8) 「3. 相互作用」の(1)、(3)に示す薬剤との併用
 - (3) 低血糖を起こすと事故につながるおそれがある患者 (高所作業、自動車の運転等の作業に従事している患者等)
2. 重要な基本的注意
 - (1) インスリン製剤の使用上最も重要なことは、適応の決定と患者教育である。日常の糖尿病治療のためにインスリンを使用する場合、その注射法及び低血糖に対して患者自らも対処できるように十分指導すること。また、皮下からの吸収及び作用の発現時間は、投与部位、血流、体温、運動量等により異なるため、適切な注射法についても患者教育を十分行うこと。
 - (2) 急を要する場合以外は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分行ったうえで適用を考慮すること。
 - (3) 低血糖を起こすことがあるので、注意すること。特に、食事を摂取しなかったり、予定外の激しい運動を行った場合、低血糖を引き起こしやすい。低血糖が無処置の状態が続くと低血糖昏睡等を起こし、重篤な転帰 (中枢神経系の不可逆的障害、死亡等) をとるおそれがある。また、低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること (「4. 副作用」の項参照)。
 - (4) インスリンの用量が不足した場合、高血糖を起こすことがあるので、注意すること。
高血糖が無処置の状態が続くと悪心、嘔吐、眠気、潮紅、口渴、頻尿、脱水、食欲減退、呼吸のアセトン臭、ケトアシドーシス、昏睡等を起こし、重篤な転帰をとるおそれがあるため、適切な処置を行うこと。
 - (5) 食物の吸収の遅延が予測される疾患のある患者や薬物療法中の患者への適用に際しては、本剤の作用発現が速いことを考慮すること。
 - (6) 肝機能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はインスリン製剤を変更するなど適切な処置を行うこと。
 - (7) 急激な血糖コントロールに伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、眼の屈折異常、治療後神経障害 (主として有痛性) があらわれることがあるので注意すること。
 - (8) 他のインスリン製剤から本剤への変更により、インスリン用量の変更が必要になる可能性がある。用量の調整には、初回の投与から数週間あるいは数ヵ月間必要になることがある。
3. 相互作用

【併用注意】併用に注意すること

 - (1) 血糖降下作用を増強する薬剤

1) 臨床症状

血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある（「4. 副作用」の項参照）。

2) 措置方法

併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること（「4. 副作用」の項参照）。

3) 薬剤名等・機序

薬剤名等	機序
ビグアナイド系薬剤 メトホルミン塩酸塩 ブホルミン塩酸塩	糖新生抑制、腸管からの糖吸収抑制、末梢組織の糖利用の促進等による血糖降下作用を有する。
スルホニルウレア系薬剤 トルブタミド	インスリン分泌促進作用による血糖降下作用を有する。
スルホニルアミド系薬剤 グリブゾール	
速効型インスリン分泌促進剤 ナテグリニド等	
α-グルコシダーゼ阻害剤 ボグリボース等	腸管からの糖吸収を遅延させ、食後の血糖上昇を抑制する。
インスリン抵抗性改善剤 ピオグリタゾン	インスリン抵抗性を改善することにより、本剤の作用を増強する。
モノアミン酸化酵素 (MAO)阻害剤	インスリン分泌促進、糖新生抑制作用による血糖降下作用を有する。
三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩 等	機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。
サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド	糖に対するβ細胞の感受性の亢進やインスリン利用率の増加等による血糖降下作用を有する。また、末梢で弱いインスリン様作用を有する。
抗腫瘍剤 シクロホスファミド水和物	インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。
β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ビンドロール	アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また、低血糖に対する交感神経系の症状（振戦、動悸等）をマスクし、低血糖を遅延させる可能性がある。
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム	機序不明
クロラムフェニコール	機序不明
グアネチジン硫酸塩	インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。
ベザフィブラート	インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。
サルファ剤	臓腑でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられている。腎機能低下、空腹状態の遅延、栄養不良、過量投与が危険因子となる。
シベンゾリンコハク酸塩 ジソピラミド ビルメノール塩酸塩水和物	インスリン分泌作用を認めたとの報告がある。

(2) 血糖降下作用を減弱する薬剤

1) 臨床症状

血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある（「2. 重要な基本的注意」の項参照）。

2) 措置方法

併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。

3) 薬剤名等・機序

薬剤名等	機序
チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド シクロペンチアジド	カリウム喪失が関与すると考えられている。カリウム欠乏時には、血糖上昇反応に対するβ細胞のインスリン分泌能が低下する可能性がある。
副腎皮質ステロイド プレドニゾン トリアムシノロン	糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。

ACTH テトラコサクト酢酸塩	副腎皮質刺激作用により糖質コルチコイドの分泌が増加する。糖質コルチコイドは、糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。
アドレナリン	糖新生亢進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制による血糖上昇作用を有する。
グルカゴン	糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
甲状腺ホルモン レボチロキシナトリウム 水和物 乾燥甲状腺	糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
成長ホルモン ソマトロピン	抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。
卵胞ホルモン エチニルエストラジオール 結合型エストロゲン	末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。
経口避妊薬 ニコチン酸	末梢組織でのインスリン感受性を低下させるため耐糖能障害を起こす。
濃グリセリン	代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。
フェニルプロパノールアミン	交感神経を刺激し、糖新生促進、糖利用抑制、インスリン分泌抑制等による血糖上昇作用を有する。
イソニアジド	炭水化物代謝を阻害することによる血糖上昇作用を有する。
ダナゾール	インスリン抵抗性を増強するおそれがある。
フェニトイン	インスリン分泌抑制作用を有する。

(3) 血糖降下作用を増強又は減弱する薬剤

1) 臨床症状

血糖降下作用の増強による低血糖症状（「4. 副作用」の項参照）、又は減弱による高血糖症状（「2. 重要な基本的注意」の項参照）があらわれることがある。

2) 措置方法

併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること（「4. 副作用」の項参照）。

3) 薬剤名等・機序

薬剤名等	機序
蛋白同化ステロイド メスタノロン	機序不明
オクトレオチド	インスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスが変化することがある。

4. 副作用

国内で実施した臨床試験において、総症例 54 例中、本剤との関連性が疑われる副作用（臨床検査値異常を含む）が 7 例 9 件（発現症例率 13.0%）認められた。

また、低血糖は 41 例 280 件（発現症例率 75.9%）認められた。

(1) 重大な副作用

1) 低血糖（脱力感、倦怠感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、知覚異常、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、痙攣、意識障害（意識混濁、昏睡）等）があらわれることがある。

なお、徐々に進行する低血糖では、精神障害、意識障害等が主である場合があるので注意すること。また、長期にわたる糖尿病、糖尿病性神経障害、β-遮断剤投与あるいは強化インスリン療法が行われている場合では、低血糖の初期の自覚症状（冷汗、振戦等）が通常と異なる場合や、自覚症状があらわれないまま、低血糖あるいは低血糖性昏睡に陥ることがある。

低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を経口摂取し、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が

認められた場合にはブドウ糖を経口摂取すること。

経口摂取が不可能な場合はブドウ糖を静脈内に投与するか、グルカゴンを筋肉内又は静脈内投与すること。

低血糖は臨床的にいったん回復したと思われる場合にも後で再発することがあるので、経過観察を継続して行うことが必要である。

- 2) アナフィラキシーショック（頻度不明）（呼吸困難、血圧低下、頻脈、発汗、全身の発疹等）、血管神経性浮腫（頻度不明）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投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	副作用発現頻度	
	頻度不明	0.1~5%未満
過敏症	アレルギー、蕁麻疹、そう痒感、血圧低下	発疹
肝臓		肝機能障害
消化器	食欲不振、嘔吐	嘔気、腹痛
神経系	治療後神経障害（主に有痛性）	
眼	屈折異常	糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、白内障
注射部位	疼痛、発赤、腫脹、硬結、発疹	そう痒感、リポディストロフィー（皮下脂肪の萎縮・肥厚等）
呼吸器系		呼吸困難
血液		血小板減少
その他	発熱、浮腫	体重増加、倦怠感、めまい、空腹感、多汗、振戦、頭痛

5. 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ことが多く、低血糖が起りやすいので、用量に留意し、定期的に検査を行うなど慎重に投与すること。

6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与

本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠した場合、あるいは妊娠が予測される場合には医師に知らせるよう指導すること。

7. 小児等への投与

本剤の小児に対する安全性は確立していない。成長及び活動性に於いてインスリンの需要量が変化するので、定期的に検査を行うなどして投与すること。

8. 過量投与

(1) 徴候・症状

低血糖が起こることがある（「2. 重要な基本的注意」の項(3)及び「4. 副作用」の項参照）。

(2) 処置

低血糖の起こる時間はインスリンの種類、量等により異なるため、低血糖が発現しやすい時間帯に特に経過を観察し、適切な処置を行うこと（「4. 副作用」の項参照）。

9. 適用上の注意

(1) 投与時

1) 本剤は懸濁製剤であるので、次の手順で十分に混和し均一にした後、使用すること。

- 新しいインスリンカートリッジを使用する場合は、専用のインスリンペン型注入器に取り付ける前に、カートリッジを室温に戻し、図1のようにカートリッジを手のひらにはさんで往復10回以上水平に転がす。次に図2のようにカートリッジ内のガラス球が両端まで上下するように、往復10回以上振ること。液が均一に白く濁るまで、上記の懸濁操作を繰り返し行うこと。
- 2回目以降は、カートリッジを取り付けた専用のインスリンペン型注入器を、投与前ごとに図2のように、カートリッジ内のガラス球が両端まで上下するように、往復10回以上液が均一に白く濁るまで振ること。上記操作で不十分な場合は、図1と図2の懸濁操作を繰り返し行うこと。

図1

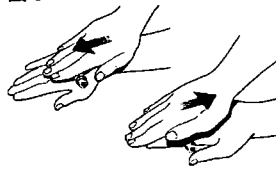
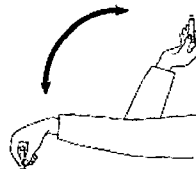


図2



- 2) 本剤は専用のインスリンペン型注入器、また、JIS T 3226-2に準拠したA型専用注射針を用いて使用すること。
[本剤はA型専用注射針との適合性の確認をペンニードルで行っている。]

- 3) 本剤とA型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替える等の処置方法を患者に十分指導すること。

(2) 保存時

使用中は冷蔵庫に入れず、室温に保管し、4週間以内に使用すること。

(3) 投与経路

静脈内に投与しないこと。ただし、皮下注射したとき、まれに注射針が血管内に入り、注射後直ちに低血糖があらわれることがあるので注意すること。

(4) 投与部位

皮下注射は、上腕、大腿、腹部、臀部等に行う。投与部位により吸収速度が異なるので部位を決め、その中で注射場所を毎回変えること。前回の注射場所より2~3cm離して注射すること。

(5) その他

- インスリンカートリッジにインスリン製剤を補充してはならない。
- 本剤の使用にあたっては、必ず専用のインスリンペン型注入器の使用説明書を読むこと。
- 十分混和しても、インスリンカートリッジの内壁に附着物がみられたり、液中に塊や薄片がみられることがある。また、使用中に液が変色することがある。このような場合は使用しないこと。
- インスリンカートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。
- 1本のインスリンカートリッジを複数の患者に使用しないこと。

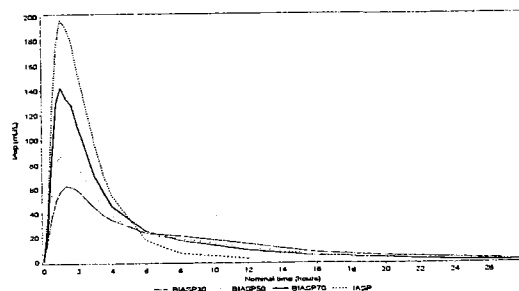
10. その他の注意

インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある¹⁾。

【薬物動態】

1型糖尿病患者を対象とした海外臨床薬理試験²⁾

海外において1型糖尿病患者32例を対象に、ノボラピッド30ミックス注、ノボラピッド50ミックス注、ノボラピッド70ミックス注及びノボラピッド注をグルコースクランプ施行下にてそれぞれ単回皮下投与後の薬物動態及び薬力学的作用を検討した（投与量：各0.4単位/kg）。



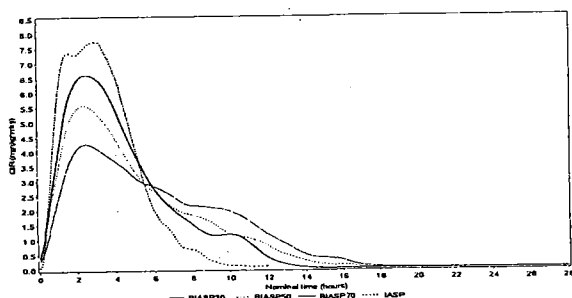
C_{max}及びAUC_{0-2h}は速効型画分の割合の増加に伴い高値を示した。いずれの製剤でもt_{max}の中央値は80分であり、速効型画分の割合に関わらず同様であった。

外因性血中インスリン濃度の薬物動態パラメータ

	N	C _{max} (mU/L)	t _{max} (min)	AUC _{0-24h} (mU·h/L)
ノボラピッド 30 ミックス注	31	67±30	80 (45-210)*	440±240
ノボラピッド 50 ミックス注	31	98±29	80 (15-180)*	467±216
ノボラピッド 70 ミックス注	31	152±71	80 (45-120)*	569±224
ノボラピッド注	31	212±107	80 (30-150)*	610±216

平均±標準偏差 * 中央値 (最小値-最大値)

本試験における薬学的作用の結果は、薬物動態の結果を反映したものであった。主要評価項目であるAUC_{GIR,0-2h}は、速効型画分の割合の増加に伴い高値を示した。また、t_{max,GIR}の中央値は149分~164分であり、速効型画分の割合に関わらず同様であった。



薬学的パラメータ

	N	AUC _{GIR,0-2h} (mg/kg)	t _{max,GIR} (min)	AUC _{GIR,0-24h} (mg/kg)
ノボラピッド 30 ミックス注	31	281±132	157 (105-311)*	2046±778
ノボラピッド 50 ミックス注	31	410±179	149 (83-250)*	2090±762
ノボラピッド 70 ミックス注	31	476±178	164 (105-357)*	2218±481
ノボラピッド注	31	578±195	159 (58-252)*	2152±583

平均±標準偏差 * 中央値 (最小値-最大値)

【臨床成績】

国内試験³⁾

日本人2型糖尿病患者81例(ノボラピッド50ミックス注射液54例、ペンフィル50R注射液27例)を対象とし、16週投与試験を行った。ノボラピッド50ミックス注は1日2回朝食及び夕食直前投与、ペンフィル50R注は朝食及び夕食30分前投与とした。HbA_{1c}及び血糖値に関する項目を指標として有効性を検討したところ、両群は同様の血糖コントロールが得られると考えられた。また、朝食後血糖増加量(朝食後90分血糖値-朝食前血糖値)はノボラピッド50ミックス注群で小さいと考えられた。

HbA_{1c}、朝食前血糖値、朝食後90分血糖値、朝食後血糖増加量及び投与量

		開始時	16週 (LOCF)
HbA _{1c} (%)	ノボラピッド 50 ミックス注	7.74±0.97 (N=54)	7.41±0.68 (N=54)
	ペンフィル50R注	7.99±0.96 (N=26)	7.41±0.76 (N=26)
朝食前血糖値 (mg/dL)	ノボラピッド 50 ミックス注	144.0±36.0 (N=53)	152.8±39.3 (N=53)
	ペンフィル50R注	149.0±41.8 (N=26)	149.1±31.1 (N=26)
朝食後90分 血糖値 (mg/dL)	ノボラピッド 50 ミックス注	251.7±72.6 (N=53)	221.3±64.9 (N=53)
	ペンフィル50R注	247.8±71.1 (N=26)	227.5±61.5 (N=26)
朝食後 血糖増加量 (mg/dL)	ノボラピッド 50 ミックス注	107.6±62.1 (N=53)	68.5±59.8 (N=53)
	ペンフィル50R注	98.8±73.1 (N=26)	78.4±75.4 (N=26)

投与量 (単位/日)	ノボラピッド 50 ミックス注	26.9±11.7 (N=54)	30.5±15.0 (N=54)
		ペンフィル50R注	25.5±11.8 (N=26)

平均±標準偏差

ノボラピッド50ミックス注群で低血糖の発現リスク、特に夜間低血糖での発現リスクが小さいと考えられた(相対リスクノボラピッド50ミックス注/ペンフィル50R注=0.36)。

【薬効薬理】

1. 血糖降下作用

正常ブタに皮下投与したとき、速やかに血糖降下作用を発現し、血糖降下作用を持続することが示された⁴⁾。

2. 作用機序

インスリン アスパルトは、インスリンB鎖28位のプロリン残基をアスパラギン酸に置換したインスリンアナログであり、二量体形成を阻害する性質を有する。製剤中では亜鉛イオンあるいはフェノール等の作用により弱く結合した六量体を形成しているが、皮下注射後は、体液で希釈されることにより、六量体から急速に二量体、単量体へと解離して速やかに血中に移行し、インスリンレセプターに結合し⁶⁾⁷⁾、インスリンで認められる次の作用により短時間で血糖降下作用を発現する。

- (1) 筋肉・脂肪組織における糖の取込み促進
- (2) 肝臓における糖新生の抑制
- (3) 肝臓・筋肉におけるグリコーゲン合成の促進
- (4) 肝臓における解糖系の促進
- (5) 脂肪組織における脂肪合成促進

また、プロタミンの添加により、皮下組織におけるインスリン アスパルトの解離が遅延し血中への移行が緩徐となり、血糖降下作用が持続する。

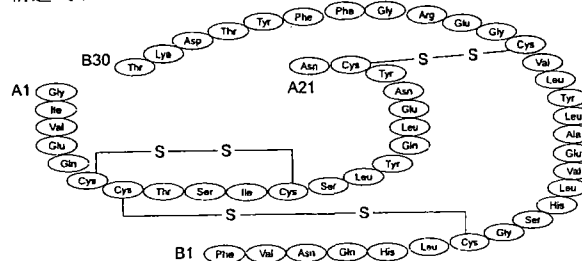
【有効成分に関する理化学的見聞】

一般名:インスリン アスパルト(遺伝子組換え) [命名法:JAN]
insulin aspart (genetical recombination) [命名法:JAN]

分子式: C₂₃₆H₃₈₁N₆₃O₇₉S₆

分子量: 5825.54

構造式:



性状: 白色の粉末である。

【包装】

1カートリッジ 3mL(100単位/mL) 2本、5本

【主要文献】

- 1) Herings, R.M.C. et al.: Lancet, 345, 1195 (1995)
- 2) Diabetes Technol Ther 2008; 10(6):479-85
- 3) ノボラピッド50ミックス注の第3相臨床試験報告書 (BIAsp-1864 社内資料)
- 4) 正常ブタにおける血糖降下作用(ヒトインスリン製剤との比較) (社内資料)
- 5) 正常ブタにおける血糖降下作用(速効型画分の比率との関係) (社内資料)
- 6) Drejer, K. et al.: Diabetes, 40, 1488 (1991)
- 7) Drejer, K.: Diabetes Metab Rev, 8, 259 (1992)
- 8) Hansen, B.F. et al.: Biochem J, 315, 271 (1996)

【文献請求先及び問い合わせ先】

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室
〒100-0005 東京都千代田区丸の内2-1-1
Tel 0120-180363(フリーダイヤル)
受付: 月曜日から金曜日まで(祝祭日・会社休日を除く)

novo nordisk

午前9時～午後6時

ノボラビッド[®]、NovoRapid[®]、ペンフィル[®]、Penfill[®]及びびペンニードル[®]は Novo Nordisk A/S の登録商標です。

製造販売元 ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
東京都千代田区丸の内2-1-1

Draft 2009/07/16

(案)

日本標準商品分類番号	872492
------------	--------

劇薬
処方せん医薬品^(注)

ノボラピッド[®] 50 ミックス注 フレックスペン[®]

NovoRapid[®] 50 Mix FlexPen[®]

二相性プロタミン結晶性インスリンアナログ水性懸濁注射液

承認番号	
薬価収載	
販売開始	

貯法：凍結を避け、2～8℃に遮光して保存する。
使用期限：製造後24ヵ月(外箱及び本体に表示の使用期限内に使用すること)
注) 注意—医師等の処方せん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. 低血糖症状を呈している患者
2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1 筒中

容量		3 mL
インスリン アスパルト (遺伝子組換え) (溶解インスリン アスパルト： プロタミン結晶性インスリン アスパルト)		300 単位 ^(注1) (5 : 5)
添加物	酸化亜鉛	58.8 μg ^(注2)
	フェノール	4.50 mg
	m-クレゾール	5.16 mg
	濃グリセリン	48.0 mg
	プロタミン硫酸塩	0.69 mg
	リン酸水素二ナトリウム二水和物	3.75 mg
	塩化ナトリウム	3.51 mg
	塩酸	適量
	水酸化ナトリウム	適量
識別 (カラー帯の色)		ピンク
剤形・性状	水性懸濁注射液 本品は穏やかに振り混ぜるとき、白色の均一な懸濁液となり、凝集物や塊を認めない。放置するとき、綿状の浮遊物を認めることがある。鏡検するとき、この懸濁物のほとんどは長方形の結晶で、その長さは1～20 μm、幅は3 μm 以下である。	
	pH	7.10～7.44
	浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	0.8～1.1

注1) 1単位は6 nmolに相当。本剤の単位はインスリン アスパルト単位であるが、インスリン アスパルト1単位は、ヒトインスリン (遺伝子組換え) の1国際単位と同等である。

注2) 亜鉛含量として

【効能・効果】

インスリン療法が適応となる糖尿病

【効能・効果に関連する使用上の注意】

糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。

糖尿病以外にも耐糖能異常や尿糖陽性を呈する糖尿病類似の病態(腎性糖尿、老人性糖代謝異常、甲状腺機能異常等)があることに留意すること。

【用法・用量】

本剤は、超速効型インスリンアナログと中間型インスリンアナログを5 : 5の割合で含有する混合製剤である。

通常、成人では、初期は1回4～20単位を1日2回、朝食直前と夕食直前に皮下注射する。なお、1日1回投与のときは朝食直前に皮下注射する。

投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、維持量は通常1日4～80単位である。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- (1) 本剤は、ヒト二相性イソファンインスリン水性懸濁注射液より作用発現が速いため、食直前に投与すること(【薬物動態】の項参照)。
- (2) 適用にあたっては本剤の作用時間、1 mLあたりのインスリン アスパルト含有単位と患者の病状に留意し、その製剤的

特徴に適する場合に投与すること。

- (3) 糖尿病性昏睡、急性感染症、手術等緊急の場合は、本剤のみで処置することは適当でなく、速効型ヒトインスリン製剤を使用すること。

【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)
 - (1) インスリン需要の変動が激しい患者
 - 1) 手術、外傷、感染症等の患者
 - 2) 妊婦(「6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与」の項参照)
 - (2) 次に掲げる低血糖を起こしやすい患者又は状態
 - 1) 重篤な肝又は腎機能障害
 - 2) 下垂体機能不全又は副腎機能不全
 - 3) 下痢、嘔吐、軽症胃アトニー等の胃腸障害
 - 4) 飢餓状態、不規則な食事摂取
 - 5) 激しい筋肉運動
 - 6) 過度のアルコール摂取者
 - 7) 高齢者(「5. 高齢者への投与」の項参照)
 - 8) 「3. 相互作用」の(1)、(3)に示す薬剤との併用
 - (3) 低血糖を起こすと事故につながるおそれがある患者(高所作業、自動車の運転等の作業に従事している患者等)
2. 重要な基本的注意
 - (1) インスリン製剤の使用上最も重要なことは、適応の決定と患者教育である。日常の糖尿病治療のためにインスリンを使用する場合、その注射法及び低血糖に対して患者自らも対処できるように十分指導すること。また、皮下からの吸収及び作用の発現時間は、投与部位、血流、体温、運動量等により異なるため、適切な注射法についても患者教育を十分行うこと。
 - (2) 急を要する場合以外は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分行つたうえで適用を考慮すること。
 - (3) 低血糖を起こすことがあるので、注意すること。特に、食事を摂取しなかったり、予定外の激しい運動を行った場合、低血糖を引き起こしやすい。低血糖が無処置の状態が続くと低血糖昏睡等を起こし、重篤な転帰(中枢神経系の不可逆的障害、死亡等)をとるおそれがある。また、低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること(「4. 副作用」の項参照)。
 - (4) インスリンの用量が不足した場合、高血糖を起こすことがあるので、注意すること。高血糖が無処置の状態が続くと悪心、嘔吐、眠気、潮紅、口渴、頻尿、脱水、食欲減退、呼吸のアセトン臭、ケトアシドーシス、昏睡等を起こし、重篤な転帰をとるおそれがあるため、適切な処置を行うこと。
 - (5) 食物の吸収の遅延が予測される疾患のある患者や薬物療法中の患者への適用に際しては、本剤の作用発現が速いことを考慮すること。
 - (6) 肝機能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はインスリン製剤を変更するなど適切な処置を行うこと。
 - (7) 急激な血糖コントロールに伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、眼の屈折異常、治療後神経障害(主として有痛性)があらわれることがあるので注意すること。
 - (8) 他のインスリン製剤から本剤への変更により、インスリン用量の変更が必要になる可能性がある。用量の調整には、初回の投与から数週間あるいは数ヵ月間必要になることがある。
3. 相互作用

【併用注意】併用に注意すること

 - (1) 血糖降下作用を増強する薬剤

1) 臨床症状

血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある（「4. 副作用」の項参照）。

2) 措置方法

併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること（「4. 副作用」の項参照）。

3) 薬剤名等・機序

薬剤名等	機序
ピグアナイド系薬剤 メトホルミン塩酸塩 ブホルミン塩酸塩	糖新生抑制、腸管からの糖吸収抑制、末梢組織の糖利用の促進等による血糖降下作用を有する。
スルホニルウレア系薬剤 トルブタミド	インスリン分泌促進作用による血糖降下作用を有する。
スルホニルアミド系薬剤 グリブゾール	
速効型インスリン分泌促進剤 ナテグリニド等	
α-グルコシダーゼ阻害剤 ボグリボース等	腸管からの糖吸収を遅延させ、食後の血糖上昇を抑制する。
インスリン抵抗性改善剤 ピオグリタゾン	インスリン抵抗性を改善することにより、本剤の作用を増強する。
モノアミン酸化酵素 (MAO)阻害剤	インスリン分泌促進、糖新生抑制作用による血糖降下作用を有する。
三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩 等	機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。
サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド	糖に対するβ細胞の感受性の亢進やインスリン利用率の増加等による血糖降下作用を有する。また、末梢で弱いインスリン様作用を有する。
抗腫瘍剤 シクロホスファミド水和物	インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。
β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ビンドロール	アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また、低血糖に対する交感神経系の症状(振戦、動悸等)をマスクし、低血糖を遅延させる可能性がある。
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム	機序不明
クロラムフェニコール	機序不明
グアナチジン硫酸塩	インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。
ベザフィブラート	インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。
サルファ剤	膵臓でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられている。腎機能低下、空腹状態の遅延、栄養不良、過量投与が危険因子となる。
シベンゾリンコハク酸塩 ジソピラミド ピルメノール塩酸塩水和物	インスリン分泌作用を認めたとの報告がある。

(2) 血糖降下作用を減弱する薬剤

1) 臨床症状

血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある（「2. 重要な基本的注意」の項参照）。

2) 措置方法

併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。

3) 薬剤名等・機序

薬剤名等	機序
チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド シクロペンチアジド	カリウム喪失が関与すると考えられている。カリウム欠乏時には、血糖上昇反応に対するβ細胞のインスリン分泌能が低下する可能性がある。
副腎皮質ステロイド プレドニゾン トリアムシノロン	糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。

ACTH テトラコサクチド酢酸塩	副腎皮質刺激作用により糖質コルチコイドの分泌が増加する。糖質コルチコイドは、糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。
アドレナリン	糖新生亢進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制による血糖上昇作用を有する。
グルカゴン	糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
甲状腺ホルモン レボチロキシンナトリウム 水和物 乾燥甲状腺	糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
成長ホルモン ソマトロピン	抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。
卵胞ホルモン エチニルエストラジオール 結合型エストロゲン	末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。
経口避妊薬 ニコチン酸	末梢組織でのインスリン感受性を低下させるため耐糖能障害を起こす。
濃グリセリン	代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。
フェニルプロパノールアミン	交感神経を刺激し、糖新生促進、糖利用抑制、インスリン分泌抑制等による血糖上昇作用を有する。
イソニアジド	炭水化物代謝を阻害することによる血糖上昇作用を有する。
ダナゾール	インスリン抵抗性を増強するおそれがある。
フェニトイン	インスリン分泌抑制作用を有する。

(3) 血糖降下作用を増強又は減弱する薬剤

1) 臨床症状

血糖降下作用の増強による低血糖症状（「4. 副作用」の項参照）、又は減弱による高血糖症状（「2. 重要な基本的注意」の項参照）があらわれることがある。

2) 措置方法

併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること（「4. 副作用」の項参照）。

3) 薬剤名等・機序

薬剤名等	機序
蛋白同化ステロイド メスタノロン	機序不明
オクトレオチド	インスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスが変化することがある。

4. 副作用

国内で実施した臨床試験において、総症例 54 例中、本剤との関連性が疑われる副作用（臨床検査値異常を含む）が 7 例 9 件（発現症例率 13.0%）認められた。

また、低血糖は 41 例 280 件（発現症例率 75.9%）認められた。

(1) 重大な副作用

1) 低血糖（脱力感、倦怠感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、知覚異常、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、痙攣、意識障害（意識混濁、昏睡）等）があらわれることがある。

なお、徐々に進行する低血糖では、精神障害、意識障害等が主である場合があるので注意すること。また、長期にわたる糖尿病、糖尿病性神経障害、β-遮断剤投与あるいは強化インスリン療法が行われている場合では、低血糖の初期の自覚症状（冷汗、振戦等）が通常と異なる場合や、自覚症状があらわれないまま、低血糖あるいは低血糖性昏睡に陥ることがある。

低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を経口摂取し、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が

認められた場合にはブドウ糖を経口摂取すること。

経口摂取が不可能な場合はブドウ糖を静脈内に投与するか、グルカゴンを筋肉内又は静脈内投与すること。

低血糖は臨床的にいったん回復したと思われる場合にも後で再発することがあるので、経過観察を継続して行うことが必要である。

- 2) アナフィラキシーショック (頻度不明) (呼吸困難、血圧低下、頻脈、発汗、全身の発疹等)、血管神経性浮腫 (頻度不明) 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投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	副作用発現頻度	
	頻度不明	0.1~5%未満
過敏症	アレルギー、蕁麻疹、そう痒感、血圧低下	発疹
肝臓		肝機能障害
消化器	食欲不振、嘔吐	嘔気、腹痛
神経系	治療後神経障害 (主に有痛性)	
眼	屈折異常	糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、白内障
注射部位	疼痛、発赤、腫脹、硬結、発疹	そう痒感、リポディストロフィー (皮下脂肪の萎縮・肥厚等)
呼吸器系		呼吸困難
血液		血小板減少
その他	発熱、浮腫	体重増加、倦怠感、めまい、空腹感、多汗、振戦、頭痛

5. 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ことが多く、低血糖が起りやすいので、用量に留意し、定期的に検査を行うなど慎重に投与すること。

6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与

本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠した場合、あるいは妊娠が予測される場合には医師に知らせるよう指導すること。

7. 小児等への投与

本剤の小児に対する安全性は確立していない。成長及び活動性に依りてインスリンの需要量が変化するので、定期的に検査を行うなどして投与すること。

8. 過量投与

(1) 徴候・症状

低血糖が起こることがある (「2. 重要な基本的注意」の項(3)及び「4. 副作用」の項参照)。

(2) 処置

低血糖の起こる時間はインスリンの種類、量等により異なるため、低血糖が発現しやすい時間帯に特に経過を観察し、適切な処置を行うこと (「4. 副作用」の項参照)。

9. 適用上の注意

(1) 投与時

本剤は懸濁剤であるので、次の手順で十分に混和し均一にした後、使用すること。

- 新しいフレックスペンを使用する場合は、フレックスペンを室温に戻し、図1のようにフレックスペンを手のひらにはさんで往復10回以上水平に転がす。次に図2のようにインスリンカートリッジ内のガラス球が両端まで上下するように、往復10回以上振ること。液が均一に白く濁るまで、上記の懸濁操作を繰り返すこと。
- 2回目以降は、投与前ごとに図2のように、インスリンカートリッジ内のガラス球が両端まで上下するように、往復10回以上液が均一に白く濁るまで振ること。上記操作で不十分な場合は、図1と図2の懸濁操作を繰り返すこと。

図1

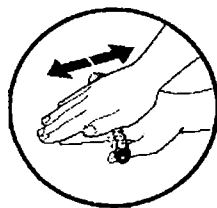
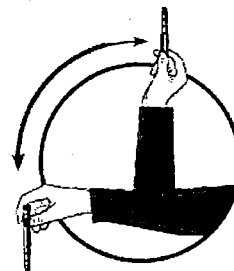


図2



(2) 保存時

使用中は冷蔵庫に入れず、室温に保管し、4週間以内に使用すること。

(3) 投与経路

静脈内に投与しないこと。ただし、皮下注射したとき、まれに注射針が血管内に入り、注射後直ちに低血糖があらわれることがあるので注意すること。

(4) 投与部位

皮下注射は、上腕、大腿、腹部、臀部等に行う。投与部位により吸収速度が異なるので部位を決め、その中で注射場所を毎回変えること。前回の注射場所より2~3 cm離して注射すること。

(5) その他

- 1) 本剤の使用にあたっては、必ず添付の使用説明書を読むこと。
- 2) 本剤は JIS T 3226-2 に準拠した A 型専用注射針を用いて使用すること。
[本剤は A 型専用注射針との適合性の確認をペンニードルで行っている。]
- 3) 本剤と A 型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替える等の処置方法を患者に十分指導すること。
- 4) インスリンカートリッジにインスリン製剤を補充してはならない。
- 5) 十分混和しても、インスリンカートリッジの内壁に附着物がみられたり、液中に塊や薄片がみられることがある。また、使用中に液が変色することがある。これらのような場合は使用しないこと。
- 6) インスリンカートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。
- 7) 1本のフレックスペンを複数の患者に使用しないこと。

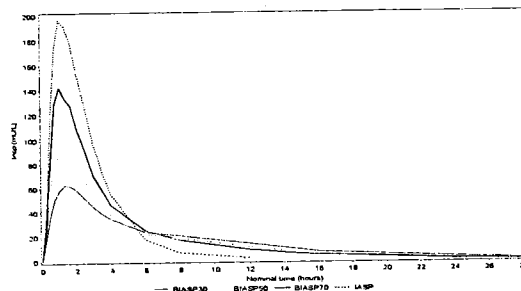
10. その他の注意

インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある¹⁾。

【薬物動態】

1 型糖尿病患者を対象とした海外臨床薬理試験²⁾

海外において1型糖尿病患者32例を対象に、ノボラピッド30ミックス注、ノボラピッド50ミックス注、ノボラピッド70ミックス注及びノボラピッド注をグルコースクランプ施行下にてそれぞれ単回皮下投与後の薬物動態及び薬力学的作用を検討した (投与量: 各0.4単位/kg)。



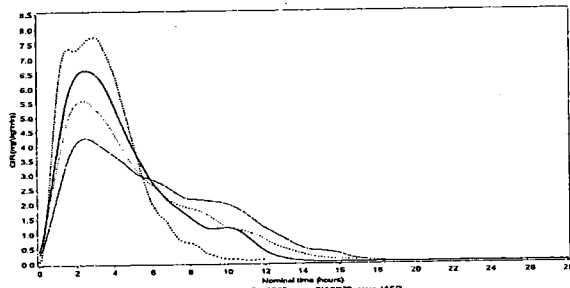
C_{max} 及び AUC_{0-24} は速効型画分の割合の増加に伴い高値を示した。いずれの製剤でも t_{max} の中央値は80分であり、速効型画分の割合に関わらず同様であった。

外因性血中インスリン濃度の薬物動態パラメータ

	N	C _{max} (mU/L)	t _{max} (min)	AUC _{0-24h} (mU·h/L)
ノボラビッド 30 ミックス注	31	67±30	80 (45-210)*	440±240
ノボラビッド 50 ミックス注	31	98±29	80 (15-180)*	467±216
ノボラビッド 70 ミックス注	31	152±71	80 (45-120)*	569±224
ノボラビッド注	31	212±107	80 (30-150)*	610±216

平均±標準偏差 * 中央値 (最小値-最大値)

本試験における薬力学的作用の結果は、薬物動態の結果を反映したものであった。主要評価項目であるAUC_{GIR,0-2h}は、速効型画分の割合の増加に伴い高値を示した。また、t_{max,GIR}の中央値は149分〜164分であり、速効型画分の割合に関わらず同様であった。



薬力学的パラメータ

	N	AUC _{GIR,0-2h} (mg/kg)	t _{max,GIR} (min)	AUC _{GIR,0-24h} (mg/kg)
ノボラビッド 30 ミックス注	31	281±132	157 (105-311)*	2046±778
ノボラビッド 50 ミックス注	31	410±179	149 (83-250)*	2090±762
ノボラビッド 70 ミックス注	31	476±178	164 (105-357)*	2218±481
ノボラビッド注	31	578±195	159 (58-252)*	2152±583

平均±標準偏差 * 中央値 (最小値-最大値)

【臨床成績】

国内試験³⁾

日本人2型糖尿病患者81例(ノボラビッド50ミックス注群54例、ペンフィル50R注群27例)を対象とし、16週投与試験を行った。ノボラビッド50ミックス注は1日2回朝食及び夕食直前投与、ペンフィル50R注は朝食及び夕食30分前投与とした。HbA_{1c}及び血糖値に関する項目を指標として有効性を検討したところ、両群は同様の血糖コントロールが得られると考えられた。また、朝食後血糖増加量(朝食後90分血糖値-朝食前血糖値)はノボラビッド50ミックス注群で小さいと考えられた。

HbA_{1c}、朝食前血糖値、朝食後90分血糖値、朝食後血糖増加量及び投与量

		開始時	16週 (LOCF)
HbA _{1c} (%)	ノボラビッド 50 ミックス注	7.74±0.97 (N=54)	7.41±0.68 (N=54)
	ペンフィル50R注	7.99±0.96 (N=26)	7.41±0.76 (N=26)
朝食前血糖値 (mg/dL)	ノボラビッド 50 ミックス注	144.0±36.0 (N=53)	152.8±39.3 (N=53)
	ペンフィル50R注	149.0±41.8 (N=26)	149.1±31.1 (N=26)
朝食後90分 血糖値 (mg/dL)	ノボラビッド 50 ミックス注	251.7±72.6 (N=53)	221.3±64.9 (N=53)
	ペンフィル50R注	247.8±71.1 (N=26)	227.5±61.5 (N=26)
朝食後 血糖増加量 (mg/dL)	ノボラビッド 50 ミックス注	107.6±62.1 (N=53)	68.5±59.8 (N=53)
	ペンフィル50R注	98.8±73.1 (N=26)	78.4±75.4 (N=26)

投与量 (単位/日)	ノボラビッド 50 ミックス注	26.9±11.7 (N=54)	30.5±15.0 (N=54)
	ペンフィル50R注	25.5±11.8 (N=26)	27.6±13.5 (N=26)

平均±標準偏差

ノボラビッド50ミックス注群で低血糖の発現リスク、特に夜間低血糖での発現リスクが小さいと考えられた(相対リスクノボラビッド50ミックス注/ペンフィル50R注=0.36)。

【薬効薬理】

1. 血糖降下作用

正常ブタに皮下投与したとき、速やかに血糖降下作用を発現し、血糖降下作用を持続することが示された⁴⁾。

2. 作用機序

インスリン アスパルトは、インスリンB鎖28位のプロリン残基をアスパラギン酸に置換したインスリンアナログであり、二量体形成を阻害する性質を有する。製剤中では亜鉛イオンあるいはフェノール等の作用により弱く結合した六量体を形成しているが、皮下注射後は、体液で希釈されることにより、六量体から急速に二量体、単量体へと解離して速やかに血中に移行し、インスリンレセプターに結合し⁶⁾⁷⁾、インスリンで認められる次の作用により短時間で血糖降下作用を発現する。

- (1) 筋肉・脂肪組織における糖の取込み促進
- (2) 肝臓における糖新生の抑制
- (3) 肝臓・筋肉におけるグリコーゲン合成の促進
- (4) 肝臓における解糖系の促進
- (5) 脂肪組織における脂肪合成促進

また、プロタミンの添加により、皮下組織におけるインスリン アスパルトの解離が遅延し血中への移行が緩徐となり、血糖降下作用が持続する。

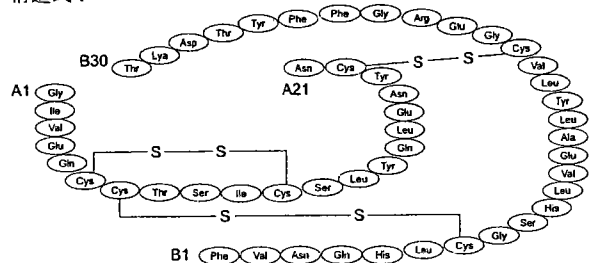
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:インスリン アスパルト(遺伝子組換え) [命名法:JAN]
insulin aspart (genetical recombination) [命名法:JAN]

分子式: C₂₅₆H₃₈₁N₆₅O₇₉S₆

分子量: 5825.54

構造式:



性状: 白色の粉末である。

【包装】

1筒 3 mL(100単位/mL): 2本、5本

【主要文献】

- 1) Herings, R.M.C et al.: Lancet, 345, 1195 (1995)
- 2) Diabetes Technol Ther 2008; 10(6):479-85
- 3) ノボラビッド50ミックス注の第3相臨床試験報告書 (BIAsp-1864 社内資料)
- 4) 正常ブタにおける血糖降下作用(ヒトインスリン製剤との比較) (社内資料)
- 5) 正常ブタにおける血糖降下作用(速効型画分の比率との関係) (社内資料)
- 6) Drejer, K. et al.: Diabetes, 40, 1488 (1991)
- 7) Drejer, K.: Diabetes Metab Rev, 8, 259 (1992)
- 8) Hansen, B.F. et al.: Biochem J, 315, 271 (1996)

【文献請求先及び問い合わせ先】

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室
〒100-0005 東京都千代田区丸の内2-1-1
Tel 0120-180363(フリーダイヤル)
受付: 月曜日から金曜日まで(祝祭日・会社休日を除く)

午前9時～午後6時

ノボラビッド®、NovoRapid®、フレックスペン®、FlexPen®、ペンフィル®及びペンニードル®は Novo Nordisk A/S の登録商標です。

製造販売元 ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
東京都千代田区丸の内 2-1-1

(新聞発表用)

1	販 売 名	インジゴカルミン注 20mg 「第一三共」
2	一 般 名	インジゴカルミン
3	申 請 者 名	第一三共株式会社
4	成 分 ・ 含 量	1 アンプル中にインジゴカルミン 20mg を含有
5	用 法 ・ 用 量	<p><u>腎機能検査</u> 通常インジゴカルミンとして 20～40mg (5～10mL) を静注した後、膀胱鏡で初排泄時間を調べる。</p> <p><u>センチネルリンパ節の同定</u> 乳癌のセンチネルリンパ節の同定においては、インジゴカルミンとして通常 20mg (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、インジゴカルミンとして通常 4～12mg (1～3mL) を悪性腫瘍近傍の皮内数箇所に適宜分割して投与する。</p> <p>(下線部は今回追加)</p>
6	効 能 ・ 効 果	<p>腎機能検査 (分腎機能測定による)</p> <p><u>次の疾患におけるセンチネルリンパ節の同定</u> <u>乳癌、悪性黒色腫</u></p> <p>(下線部は今回追加)</p>

貯法	室温、遮光保存
使用期限	包装に表示の使用期限内に使用すること。

処方せん医薬品*

日本薬局方 インジゴカルミン注射液

インジゴカルミン注20mg「第一三共」

INDIGOCARMINE INJECTION "DAIICHISANKYO"

日本標準商品分類番号	
**	877225、87729
**	承認番号 22100AMX01014
**	薬価収載 1950年9月
**	販売開始 2009年 月
**	再評価結果 1983年4月
**	効能追加 2009年 月

※注意—医師等の処方せんにより使用すること

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

1 アンプル中に次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
インジゴカルミン注20mg「第一三共」	インジゴカルミン(日局) 20mg/5mL(0.4%w/v)	pH調節剤

2. 製剤の性状

販売名	pH (日本薬局方)	浸透圧比 (生理食塩液対比)	外観
インジゴカルミン注20mg「第一三共」	3.0~5.0	約0.1	暗青色の液

【効能・効果】

○腎機能検査(分腎機能測定による)

**○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

**<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】

○腎機能検査

通常インジゴカルミンとして20~40mg(5~10mL)を静注した後、膀胱鏡で初排泄時間を調べる。

(参考)

健康成人の初排泄時間は3~5分で、遅くとも10分以内であれば機能異常ではない。腎機能障害がある場合、初排泄時間は遅延する¹⁾。

(注)色素初排泄時間の他に、色素が尿中排泄最高濃度に達する時間(正常5~7分)、排泄持続時間(正常90分)を調べる場合もある。

**○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、インジゴカルミンとして通常20mg(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、インジゴカルミンとして通常4~12mg(1~3mL)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>

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)

- (1) アレルギー素因のある患者
- (2) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- (3) 高血圧の患者[症状が悪化するおそれがある。]

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である場合には、使用に際して、注入から検査終了まで安静にさせ観察を十分に行うこと。
- (2) 腎機能検査の実施にあたっては、注入から検査終了まで、被験者に横臥又は坐位をとらせるなど安静にさせ観察を十分に行うこと。
- ** (3) 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。

3. 副作用(再審査対象外)

(1) 重大な副作用(頻度不明²⁾)

ショック：ショックを起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には必要に応じ適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用(頻度不明²⁾)

下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ適切な処置を行うこと。

- 1) 過敏症 発疹等
- 2) 循環器 血圧上昇、徐脈
- 3) 消化器 悪心・嘔吐

注)自発報告又は海外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

高齢者では、血圧上昇、徐脈等が起こりやすいので、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まわ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. 適用上の注意

開封時：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。

7. その他の注意

海外において気管支喘息の既往歴のある高齢者で致死的な心停止を起こしたとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血中濃度²⁾

健康成人に本剤20mgを静注した場合、血漿中濃度は注射直後にピークを示し、その後急速に低下して静注2~3時間後にはほとんど認められなかった。

2. 排泄

健康成人の尿中初排泄時間は静注後3~5分であり、5~7分で尿中排泄最高濃度を示した³⁾。

参考(動物実験)⁴⁾

ラットに³⁵S-インジゴカルミンを1.4mg/kg(ヒトで腎機能検査に使用される相当量)静注した場合、6時間後までに投与量の63%が尿中に排泄され、そのうち12%がIsatin-5-sulfonic acidとして、6%が5-sulfoanthranilic acidとして代謝され、残りの45%は未変化体であった。また胆汁中には静注30分後に投与量の約10%が未変化体としてみられたが、以後増加する傾向は認められなかった。

【薬効薬理】

インジゴカルミンはインジゴをスルホン化したdisodium indigotin-disulfonateである。

インジゴカルミンによる腎機能検査は膀胱鏡で見ながら両側尿管からのインジゴカルミンの排泄状態を見て、病側腎の判定を行う。

本剤を体内に注入すると、速やかに腎臓から尿中に排泄される。腎機能障害がある場合には、本剤の排泄が遅れるので、注入後膀胱鏡で初排泄時間を調べ腎機能を推定することができる。本法は左右両側の腎臓の機能を別々に診断でき、片側の病変を知るのに適した方法である^{1,5)}。

【有効成分に関する理化学的知見】

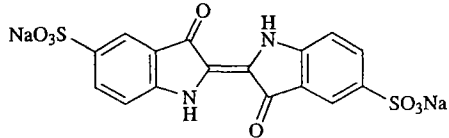
一般名：インジゴカルミン (Indigocarmine)

化学名：Disodium 3,3'-dioxo- $[\Delta^{2,2'}\text{-biindoline}]$ -5,5'-disulfonate

分子式： $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{Na}_2\text{O}_8\text{S}_2$

分子量：466.35

構造式：



性状：青色～暗青色の粉末又は粒で、においはない。水にやや溶けにくく、エタノール(95)又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。吸湿性である。圧縮するとき、銅に似た色沢を呈する。

【取扱い上の注意】

本品は、「ワンポイントカットアンプル」を使用しているので、アンプル枝部のマークを上にして、反対方向に折りとること。

【包装】

インジゴカルミン注20mg〔第一三共〕 (5 mL) 10アンプル
(日本薬局方インジゴカルミン注射液)

【主要文献】

- 1) 稲田 務ほか：総合医学 1950;7(18):879-880
- 2) 上羽隆夫：歯科医学 1960;23(4):802-813
- 3) 小酒井望ほか：負荷試験(医学書院) 1972:80
- 4) Lethco EJ, et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1966;154(2):384-389
- 5) Thomas BA, et al. : JAMA 1917;69(21):1747-1752

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

第一三共株式会社 製品情報部

〒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
Dalichi-Sankyo
東京都中央区日本橋本町3-5-1

504058-03

(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グリーン 25mg を含有
5	用法・用量	<p>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注射する。 (2) 肝血流量測定の場合 インドシアニンググリーンとして 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、インドシアニンググリーンとして 3mg に相当する上記溶液を静脈注射する。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注射する。</p> <p>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。</p> <p>3. センチネルリンパ節の同定 <u>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。</u></p> <p>(下線部は今回追加)</p>
6	効能・効果	<p>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</p> <p>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</p> <p><u>次の疾患におけるセンチネルリンパ節の同定</u> <u>乳癌、悪性黒色腫</u></p> <p>(下線部は今回追加)</p>

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。

処方せん医薬品*

日本標準商品分類番号

**877224、877222、877229

*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	2009年 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—医師等の処方せん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グリーン25mgを含有。
添付溶液は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)	浸透圧比 ^(注) (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	約0.01	暗緑青色塊状

注)本剤1 バイアルを注射用水5 mL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、予後治療の判定
- 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

- **○次の疾患におけるセレ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】

本剤を用いたセレ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

インドシアニンググリーンとして体重1 kg当たり0.5mg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する。

- (2) 肝血流量測定の場合

インドシアニンググリーンとして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2.5~5 mg/mLの濃度に希釈し、インドシアニンググリーンとして3 mgに相当する上記溶液を静脈注射する。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注射する。

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グリーン5~10mg、すなわち1~2 mL程度で、小児は体重に応じて減量する。

(「本検査の原理及び測定法」の項参照)

** 3. セレンチネルリンパ節の同定

乳癌のセレンチネルリンパ節の同定においては、インドシアニンググリーンとして25mg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。

悪性黒色腫のセレンチネルリンパ節の同定においては、インドシアニンググリーンとして25mg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。

**【用法・用量に関連する使用上の注意】

セレ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、軽く振盪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) セレ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。

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：ショックを起こすことがあるので、観察を十分に行い、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、直ちに注入を中止すること。

- 2) ショック様症状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まわ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、瘦躯又は肥満患者、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(イオパノ酸等)、利胆薬、リファンピシ、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す、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グリーン濃度を測定し、インドシアニング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、肝臓、黄疸、肝炎、胆石、胆嚢炎、パンチ症候群、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。

インドシアニンググリーンを静注し、15分後採血し、その停滞率Rを求める。この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か月ごとに更新する。

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。静脈注射後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、本品を静脈注射した後の採血は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

点滴静脈注射開始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。

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

C_A : 動脈血中のインドシアニンググリーン平均濃度(mg/mL)

C_V : 肝静脈血中のインドシアニンググリーン平均濃度(mg/mL)

I: 点滴静脈注射速度(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

キュー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ス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必要がある。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。

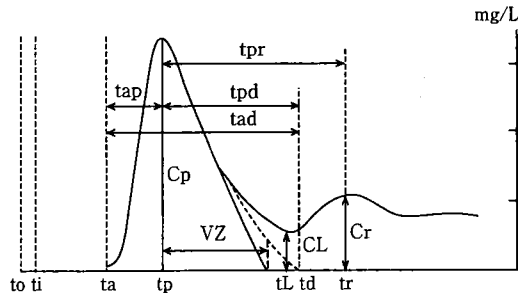
イ) 記録

インドシアニンググリーン注入時より、測定波長805nmとして、イヤードェンス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。

$$\text{心拍出量 (L/min)} = \frac{60 \cdot I}{S}$$

I : 注入インドシアニンググリーン量 (mg)

S : 縦軸にインドシアニンググリーン濃度 (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。

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

$\int ct \cdot dt$: 各時間 (t) と横軸の濃度との積の総和 (sec². 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)

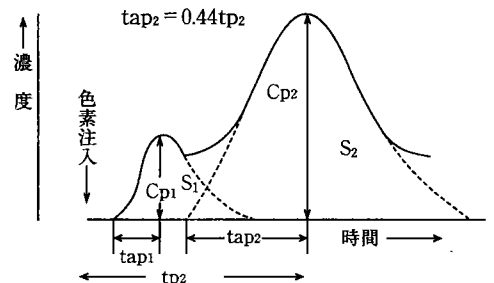
右-左短絡率は次式より求める。

$$\text{右-左短絡率 (\%)} = \frac{S_1}{S_1 + S_2} \times 100$$

S₁ : 異常血流によるインドシアニンググリーンの山の面積 (sec. mg/L)

S₂ : 正常血流による循環インドシアニング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)

$$\text{短絡率} = (\text{tap}' \cdot \text{Cp}' / \text{tap} \cdot \text{Cp})$$

○ 最高指示薬濃度比方式 (Cp)

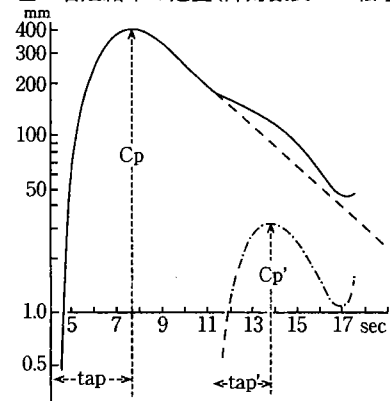
$$\text{短絡率} = (\text{Cp}' / \text{Cp}) \times 100 \times 1.08$$

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 : 補正值

左-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

【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⁷⁾。

(2) 血清蛋白結合率⁸⁾

健康成人の血清中インドシアニンググリーンは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 リポ蛋白であると考えられ、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⁹⁾

参考(動物実験)

³⁵S-インドシアニング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、肝に一樣に分布した。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^{2,7,10)}

インドシアニング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^{1,2,7)}

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、治療・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¹¹⁾。

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)

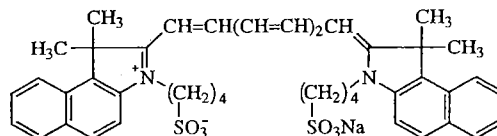
略名：ICG

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)-1H-benz[e]indolium hydroxide, inner salt, sodium salt

分子式：C₄₃H₄₇N₂NaO₆S₂

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¹²⁾：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O₂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;2015:7-12
- 2) 浪久利彦ほか：肝臓 1963;5:114-120
- 3) 前田耕治ほか：臨床検査 1965;9:1008-1010
- 4) 市田文弘ほか：総合臨床 1968;17:2071-2082
- 5) 浪久利彦ほか：日本臨床 1980;38(春季増刊):221-235
- 6) 中村 隆ほか：内科 1964;14:1361-1366
- 7) Cherrick GR, et al. : J. Clin. Invest. 1960;39:592-600
- 8) Barker KJ : Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1966;122(4):957-963
- 9) 大屋敬彦ほか：肝臓 1974;15:135
- 10) Caesar J, et al. : Clin. Sci. 1961;21:43-57
- 11) 南部勝司ほか：日本消化器病学会雑誌 1978;75(2):198-204
- 12) 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 製品情報部
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1
TEL: 0120-189-132



Daiichi-Sankyo

製造販売元

第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1

506468-03

(新聞発表用)

1	販売名	スズコロイド Tc-99m 注調製用キット
2	本質	テクネチウムスズコロイド (^{99m} Tc) 注射液調製用のキット
3	申請者名	日本メジフィジックス株式会社
4	成分・含量	1アンプル (2 mL) 中, 無水塩化第一スズ 0.38mg
5	用法・用量	<p><u>1. テクネチウムスズコロイド (^{99m}Tc) 注射液の調製</u> 本キット中の放射線しゃへい用鉛容器に調製用無菌バイアルを入れ、これに無菌的に適量の放射能を含む日本薬局方過テクネチウム酸ナトリウム (^{99m}Tc) 注射液 1.5mL をとり、注射用塩化第一スズ溶液 1.5mL を加えて十分に混合し、テクネチウムスズコロイド (^{99m}Tc) 注射液とする。</p> <p><u>2. 肝脾シンチグラフィ</u> 通常、成人にはテクネチウム-99m として 37~111MBq を肘静脈に注射し、15~30 分後に、被検部をシンチレーションカメラ又はシンチレーションスキャンナで撮影又は走査することにより、肝脾シンチグラムをとる。 年齢、体重により適宜増減する。</p> <p><u>3. センチネルリンパ節の同定及びリンパシンチグラフィ</u> 通常、成人にはテクネチウム-99m として 37~111MBq を悪性腫瘍近傍の皮下又は皮内に適宜分割して投与し、2 時間以降にガンマ線検出用のプローブで被検部を走査することにより、センチネルリンパ節を同定する。また、必要に応じシンチレーションカメラで被検部を撮像することによりリンパシンチグラムをとる。 <u>投与から検査実施までの時間等により適宜増減する。</u> (下線部は今回追加)</p>
6	効能・効果	<p>①肝脾シンチグラムによる肝脾疾患の診断</p> <p>②次の疾患におけるセンチネルリンパ節の同定及びリンパシンチグラフィ 乳癌、悪性黒色腫 (下線部は今回追加)</p>

**2009年●月改訂(第3版)
*2005年5月改訂

日本標準商品分類番号	
874300	
承認番号	52AM第138号
薬価収載	1977年5月
販売開始	1977年5月
効能追加**	2009年●月

貯法: 2~8℃, 遮光保存
有効期間: 製造後2ヵ月
(有効期限: ラベルに記載)

注意: 取扱い上の注意の項参照

放射性医薬品・肝脾疾患診断薬, センチネルリンパ節同定用薬**

処方せん医薬品⁽¹⁾*

スズコロイドTc-99m注調製用キット

放射性医薬品基準テクネチウムスズコロイド (^{99m}Tc) 注射液調製用

【組成・性状】

本品は、テクネチウムスズコロイド (^{99m}Tc) 注射液調製用のキットである。

1キット (5回分)

1. 注射用塩化第一スズ溶液	5アンプル
1アンプル (2mL) 中, 無水塩化第一スズ	0.38mg
2. 調製用無菌バイアル	5バイアル
3. 放射線しゃへい用鉛容器	1個
1. 注射用塩化第一スズ溶液	
性状	無色澄明の液
pH	2.5~3.5
浸透圧比	約0.01(生理食塩液に対する比)
2. 本キットにより調製したテクネチウムスズコロイド (^{99m} Tc) 注射液 (以下, 本剤)	
性状	無色澄明の液
pH	3.0~4.0
浸透圧比	約0.5(生理食塩液に対する比)

【効能又は効果】

- ・肝脾シンチグラムによる肝脾疾患の診断
- ・次の疾患におけるセンチネルリンパ節の同定及びリンパシンチグラフィ**
乳癌, 悪性黒色腫

＜効能又は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。

【用法及び用量】

1. テクネチウムスズコロイド (^{99m}Tc) 注射液の調製
本キット中の放射線しゃへい用鉛容器に調製用無菌

バイアルを入れ、これに無菌的に適量の放射能を含む日本薬局方過テクネチウム酸ナトリウム (^{135m}Tc) 注射液1.5mLをとり、注射用塩化第一スズ溶液1.5mLを加えて十分に混合し、テクネチウムスズコロイド (^{99m}Tc) 注射液とする。

2. 肝脾シンチグラフィ

通常、成人にはテクネチウム-99mとして37~111MBqを肘静脈に注射し、15~30分後に、被検部をシンチレーションカメラ又はシンチレーションスキャンナで撮影又は走査することにより、肝脾シンチグラムをとる。

年齢、体重により適宜増減する。

3. センチネルリンパ節の同定及びリンパシンチグラフィ**

通常、成人にはテクネチウム-99mとして37~111MBqを悪性腫瘍近傍の皮下又は皮内に適宜分割して投与し、2時間以降にガンマ線検出用のプローブで被検部を走査することにより、センチネルリンパ節を同定する。また、必要に応じシンチレーションカメラで被検部を撮像することによりリンパシンチグラムをとる。

投与から検査実施までの時間等により適宜増減する。

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

センチネルリンパ節の同定においては、可能な限り本剤と色素法を併用することが望ましい。色素法との併用を行う際には、併用する薬剤の添付文書を参照したうえで使用すること。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- (1) 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、投与量は最少限度にとどめること。
- (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説明し同意を得た上で実施すること。**

2. 副作用

承認時までの臨床試験及び市販後の副作用頻度調査（全23499例）において副作用が認められた例はなかった。

3. 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、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

4. 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。

5. 小児等への投与

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、十分な臨床成績が得られていない）。

6. その他の注意

（社）日本アイソトープ協会医学・薬学会放射線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、まれに発熱、アレルギー反応（発赤）、その他（全身脱力感）があらわれることがあると報告されている。

【薬物動態】

1. 血中濃度・分布

成人患者4例（男女各2例）について試験した結果、本剤静注後血中放射能は初期に急速な低下を示し（半減期：約3分）、次第にその速さを減じるものの以後24時間まで漸減傾向が認められた。また、肝中放射能は血中放射能と対照的に投与後急速に上昇し（投与後15分で飽和）、その後5時間までは緩やかに増加した後、24時間まで漸減傾向を示した。

健常者では、静注された本剤の約85%が肝に集積して、残りは主として脾と骨髄に分布する¹⁾。

2. 排泄

累積尿中排泄率は1時間で1%前後、24時間で約6%であった。

【臨床成績】

臨床試験において本剤が有効であると報告された適応症は次のとおりである。

各種肝脾疾患

肝腫瘍、肝硬変、肝炎、肝膿瘍、脾腫、他

【薬効薬理】^{1,2)}

本剤の肝集積は、肝実質の約15%を占める網内系細胞（RES細胞）中のKupffer細胞の異物貪食能に基づく。

コロイド粒子の体内分布は網内系細胞の分布及びこれを含む臓器の血流量の多寡に左右され、粒子が小さいほど

肝への集積が大きくなり、粒子が大きいほど脾への集積が大きくなる。

【放射性核種の特性】

^{99m}Tcとして

物理的半減期：6.01時間

主γ線エネルギー：141keV（89.1%）

【取扱い上の注意】

1. 次の過テクネチウム酸ナトリウム（^{99m}Tc）注射液を調製に用いないこと。
酸化剤又は過量の3価のアルミニウムを含むもの。
pH7以上のもの。
2. 調製中の術者への被曝を軽減するため、調製は注意深く、かつ迅速に行うこと。
3. 混合後は20～30分静置した後、軽く振って抜きとる。
静置後はなるべく早く使用すること。

【包装】

5回分

【主要文献】

- 1) 鳥塚莞爾，他編：臨床核医学，南江堂，東京，1981，p. 265
- 2) 久田欣一，編：最新核医学，金原出版，東京，1980，p. 247

【文献請求先】

日本メジフィジックス株式会社 販売促進部**
〒662-0918 兵庫県西宮市六湛寺町9番8号
0120-076941（フリーダイヤル）

製造販売元*

日本メジフィジックス株式会社
東京都江東区新砂3丁目4番10号

(新聞発表用)

1	販 売 名	テクネフチン酸キット
2	本 質	フィチン酸テクネチウム (^{99m}Tc) 注射液調製用のキット
3	申 請 者 名	富士フイルム RI ファーマ株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1バイアル中に有効成分としてフィチン酸ナトリウム 2.9mg を含有する凍結乾燥注射剤.
5	用 法 ・ 用 量	<p><u>1. フィチン酸テクネチウム (^{99m}Tc) 注射液の調製</u> 本品に放薬基「過テクネチウム酸ナトリウム (^{99m}Tc) 注射液」2～8mLを加え、よく振り混ぜてフィチン酸テクネチウム (^{99m}Tc) 注射液を得る.</p> <p><u>2. 肝脾シンチグラムによる肝脾疾患の診断</u> 得られたフィチン酸テクネチウム (^{99m}Tc) 注射液の 18.5～111MBq を静注し、20～30 分後に適当な位置に患者を固定し、シンチスキャナーあるいはシンチカメラでシンチグラムをとる. なお、年齢・体重により適宜増減する.</p> <p><u>3. センチネルリンパ節の同定及びリンパシンチグラフィ</u> 通常、成人には得られたフィチン酸テクネチウム (^{99m}Tc) 注射液の 18.5～111MBq を、腫瘍近傍（皮下又は皮内）に適宜分割して投与し、2 時間以降にガンマ線検出用のプローブで被検部を走査することにより、センチネルリンパ節を同定する. また、必要に応じガンマカメラで被検部を撮像することによりリンパシンチグラムをとる. なお、投与から検査実施までの時間等により適宜増減する.</p> <p style="text-align: right;">(下線部今回追加)</p>
6	効 能 ・ 効 果	<p><u>1. 肝脾シンチグラムによる肝脾疾患の診断</u></p> <p><u>2. 次の疾患におけるセンチネルリンパ節の同定及びリンパシンチグラフィ</u> 乳癌, 悪性黒色腫</p> <p style="text-align: right;">(下線部今回追加)</p>

テクネフチン酸キット添付文書 (案)

**2009年〇月改訂(第6版、効能追加に伴う改訂)

*2007年4月改訂

貯法(1)遮光・2~8℃保存

(2)調製後は、放射線を安全に遮蔽できる

貯蔵設備(貯蔵箱)に保存

有効期間: 製造日から6ヵ月間

日本標準商品分類番号
874300

承認番号	15200AMZ00448
薬価収載	1978年3月
販売開始	1977年6月
効能追加**	2009年〇月

放射性医薬品/肝脾疾患診断薬・センチネルリンパ節同定剤

処方せん医薬品^(註)

テクネ[®]フチン酸キット

Techne[®] Phytate Kit

放射性医薬品基準フィチン酸テクネチウム (^{99m}Tc) 注射液 調製用

【組成・性状】

1バイアル中

有効成分	フィチン酸ナトリウム	2.9mg
添加物	塩化スズ(II) 二水和物	0.5mg
	塩酸	適量
	水酸化ナトリウム	適量
外観	凍結乾燥された白色の粉末	
調製後注射液 フィチン酸テクネチウムナトリウム (^{99m} Tc) 注射液		
外観	無色澄明の液	
pH	6.0~7.0	
浸透圧比(0.9%生理食塩液に対する比)	約1	

【効能又は効果】**

- 肝脾シンチグラムによる肝脾疾患の診断
- 次の疾患におけるセンチネルリンパ節の同定及びリンパシンチグラフィ

乳癌, 悪性黒色腫

<効能又は効果に関連する使用上の注意>**

フィチン酸テクネチウム(^{99m}Tc)注射液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。

【用法及び用量】**

1.フィチン酸テクネチウム(^{99m}Tc)注射液の調製

本品に放薬基「過テクネチウム酸ナトリウム (^{99m}Tc) 注射液」2~8mLを加え、よく振り混ぜてフィチン酸テクネチウム(^{99m}Tc)注射液を得る。

2.肝脾シンチグラムによる肝脾疾患の診断

得られたフィチン酸テクネチウム (^{99m}Tc) 注射液の 18.5~111MBqを静注し、20~30分後に適当な位置に患者を固定し、シンチスキャナーあるいはシンチカメラでシンチグラム

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

をとる。なお、年齢・体重により適宜増減する。

3.センチネルリンパ節の同定及びリンパシンチグラフィ

通常、成人には得られたフィチン酸テクネチウム (^{99m}Tc) 注射液の 18.5MBq~111MBqを、腫瘍近傍(皮下又は皮内)に適宜分割して投与し、2時間以降にガンマ線検出用のプローブで被検部を走査することにより、センチネルリンパ節を同定する。また、必要に応じガンマカメラで被検部を撮像することによりリンパシンチグラムをとる。なお、投与から検査実施までの時間等により適宜増減する。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>**

センチネルリンパ節の同定においては、可能な限りフィチン酸テクネチウム (^{99m}Tc) 注射液と色素法を併用することが望ましい。色素法との併用を行う際には、併用する薬剤の添付文書を参照したうえで使用すること。

【使用上の注意】

1.重要な基本的注意**

(1) 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) 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説明し同意を得た上で実施すること。

2.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、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

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にのみ投与すること。

4.小児等への投与

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、十分な臨床試験成績が得られていない)。

5.適用上の注意

(1)調製前：本品は冷蔵庫から取り出した後、約5分間放置して室温に戻すこと。

(2)調製時：標識に使用する過テクネチウム酸ナトリウム (^{99m}Tc) 注射液の量は必要最小限度にとどめること。

(3)調製後：標識後は出来るだけ早く投与すること。

6.その他の注意

(1)肝硬変や肝炎などでは、脾臓と骨髄への集積が増加し、ときには肋骨も描出されることもある¹⁾。

(2)(社)日本アイソトープ協会医学・薬学部放射線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(顔面蒼白、冷汗など)、発熱、アレルギー反応があらわれることがあると報告されている。

【薬物動態】

肝機能正常例にフィチン酸テクネチウムナトリウム (^{99m}Tc) (^{99m}Tc -フィチン酸) を静注した場合、肝への集積は約11分でプラトーに達する。また、 ^{99m}Tc -フィチン酸静注20~30分後のイメージにおける肝の集積を基点とすると、肝消失の有効半減期は約6時間である²⁾。

【臨床成績】

臨床試験の際、530例において肝脾シンチグラフィを行ったところ、522例(98.5%)で診断に有効であることが確認された。

【吸収線量】

MIRD法により計算した吸収線量は次の通りである。

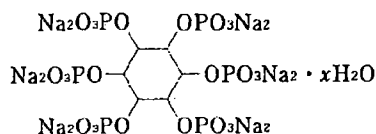
臓器	吸収線量 (mGy/37MBq)
全身	0.1
肺	0.1
肝臓	2.1
脾臓	0.2
腎臓	0.3
睾丸	0.2
卵巣	0.2

(自社データ)

【有効成分に関する理化学的知見】

1.フィチン酸ナトリウム

- ・化学名 イノシトール六リン酸ナトリウム
- ・分子式 $\text{C}_6\text{H}_6\text{Na}_{12}\text{O}_{24}\text{P}_6 \cdot x\text{H}_2\text{O}$
- ・分子量 923.82 (無水物として)
- ・化学構造式



2. ^{99m}Tc の核物理学的特性

1)物理的半減期 6.01時間

2)主な γ 線エネルギー 141keV (89.1%)

3)減衰表

経過時間 (時間)	残存放射能 (%)	経過時間 (時間)	残存放射能 (%)
-3	141.3	11	28.1
-2	125.9	12	25.1
-1	112.2	13	22.3
0	100	14	19.9
1	89.1	15	17.7
2	79.4	16	15.8
3	70.8	17	14.1
4	63.0	18	12.5
5	56.2	19	11.2
6	50.1	20	10.0
7	44.6	21	8.9
8	39.7	22	7.9
9	35.4	23	7.0
10	31.6	24	6.3

【取扱い上の注意】

1. 本品の調製は無菌的に行い、また適当な鉛容器で遮蔽して行うこと。
2. 本品の調製の際、バイアル内に空気を入れないこと、またバイアル内を陽圧にしないこと。

【包装】

2バイアル
10バイアル

【主要文献】

- 1) 木下文雄・安河内浩編：診療核医学，金原出版，東京 1979：223
- 2) 立野育郎，ほか：Radioisotopes 1974；23：620

【文献請求先】*

富士フィルム RI ファーマ株式会社 製品情報センター
電話番号 0120-50-2620
〒104-0031 東京都中央区京橋 1-17-10 内田洋行京橋ビル

製造販売元

富士フィルム RI ファーマ株式会社
〒104-0031 東京都中央区京橋 1-17-10 内田洋行京橋ビル

希少疾病用医薬品の指定について

【医薬品第一部会】

No.	医薬品の名称	予定される効能又は効果	申請者の名称
1	<p>ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン (効能追加)</p>	<p>・全身型重症筋無力症(胸腺摘除術、ステロイド剤又はステロイド以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る。)</p> <p>※本剤の投与対象患者は約3,000人と推定される。現在国内第Ⅲ相臨床試験実施中。 ※重症筋無力症の治療においては、胸腺摘除術及びステロイド剤や免疫抑制剤による薬物療法等が行われている一方、これらの治療法が十分に奏効しない場合や急激な症状悪化がある場合に、血液浄化療法及び本剤を用いた静注用ヒト免疫グロブリン(IVIG)療法が有効であると海外文献において報告されている。またIVIG療法は点滴静注で簡便に施行できるため、血液浄化療法が施行できない環境において、血液浄化療法の代替的な役割を果たすものと期待されている。</p> <p>その他の効能効果</p> <ul style="list-style-type: none"> ・低並びに無ガンマグロブリン血症 ・重症感染症において抗生物質との併用 ・特発性血小板減少性紫斑病(他剤が無効で、著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合) ・川崎病の急性期(重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合) 	<p>株式会社ベネシス</p>

ワルファリンK細粒0.2%「NS」及びワルファリンK細粒0.2%「YD」の
劇薬の指定からの除外について

平成21年8月13日
審査管理課

1. 現行の規定について

ワルファリン（フェニルアセチルヒドロキシクマリン）については、昭和37年6月5日厚生省令第29号をもって一部改正された薬事法施行規則において、その化合物及びその製剤は劇薬に指定され、ただし書きにおいて「(1)一錠中フェニルアセチルエチルヒドロキシクマリンとして5mg以下を含有するもの、(2)一錠中ニトロフェニルアセチルエチルヒドロキシクマリンとして4mg以下を含有するもの、(3)フェニルアセチルエチルヒドロキシクマリン又はその化合物1%以下を含有する殺そ剤」は劇薬から除外されている。

2. 劇薬への該当性について

ワルファリンK細粒0.2%「NS」及びワルファリンK細粒0.2%「YD」は、1g中にワルファリンカリウム2mgを含有する細粒剤であり、ただし書きにおいて除外されていないため現在の規定では劇薬に該当する。しかしながら、本剤は劇薬から除外されている「ワーファリン錠1mg」（ただし書き(1)）を細粒とし用量調節を容易にすることを目的としたものであり、また同錠剤との生物学的同等性の基準を満たしており、劇性が強いものとは認められない。よって、本細粒剤についても、劇薬の指定から除外することが適切であると考えられる。

3. 薬事法施行規則の改正案

以下の新旧対照表のとおり、薬事法施行規則を改正する。

	薬事法施行規則 別表第三 劇薬の部 有機薬品及び製剤の項 第83号の9
(旧)	フェニルアセチルエチルヒドロキシクマリン、その化合物及びそれらの製剤。 ただし、次に掲げるものを除く。 (1) 一錠中フェニルアセチルエチルヒドロキシクマリンとして5mg以下を含有するもの (2) 一錠中ニトロフェニルアセチルエチルヒドロキシクマリンとして4mg以下を含有するもの (3) フェニルアセチルエチルヒドロキシクマリン又はその化合物1%以下を含有する殺そ剤

フェニルアセチルエチルヒドロキシクマリン、その化合物及びそれらの製剤。
ただし、次に掲げるものを除く。

- (1) 一錠中フェニルアセチルエチルヒドロキシクマリンとして5mg以下を含有するもの
- (新) (2) 一錠中ニトロフェニルアセチルエチルヒドロキシクマリンとして4mg以下を含有するもの
- (3) フェニルアセチルエチルヒドロキシクマリン又はその化合物1%以下を含有する殺そ剤
- (4) フェニルアセチルエチルヒドロキシクマリンとして0.18%以下を含有する細粒剤

平成21年8月28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	再審査期間	承認年月日
1	アイピーデイドライシロップ5%	大鵬薬品工業(株)	トシル酸スプラタスト	気管支喘息	4年	平成13年6月20日
2	カバサル錠0.25mg	ファイザー(株)	カベルゴリン	乳汁漏出症、高プロラクチン血性排卵障害、高プロラクチン血性下垂体腺腫(外科的処置を必要としない場合に限る)、産褥性乳汁分泌抑制	4年	平成15年4月16日
	カバサル錠1.0mg					
3	ヒューマトロップ注射用6mg	日本イーライリリー(株)	ソマトロピン(遺伝子組換え)	骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症(軟骨無形成症・軟骨低形成症)における低身長	残余(平成19年4月21日まで)	平成11年6月8日
	ヒューマトロップ注射用12mg					
4	ノルデイトロピン S注 5mg	ノボ ノルディスクファーマ(株)	ソマトロピン(遺伝子組換え)	骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症における低身長	10年	平成9年4月22日
	ノルデイトロピン S注 10mg					
	ノルデイトロピン ノルディフレックス注 5mg					
	ノルデイトロピン ノルディフレックス注 10mg					
	ノルデイトロピン ノルディフレックス注 15mg					
5	ロサルタンカリウム	萬有製薬(株)	ロサルタンカリウム	医薬品の製造原料として用いる	6年	平成10年7月3日
	ニューロタン錠25mg			高血圧症		
	ニューロタン錠50mg					
6	バイフィル透析剤	味の素(株)	1本(6L)中、塩化ナトリウム1,710g、塩化カリウム31g、塩化カルシウム50.9g、塩化マグネシウム21g、ブドウ糖210g	慢性腎不全における透析ろ過型人工腎臓の灌流液として用いる。(透析型人工腎臓では治療の持続又は管理困難な場合に用いる。)	4年	平成12年3月10日
7	バイフィル専用炭酸水素ナトリウム補充液1.39%			1袋(1L)中、炭酸水素ナトリウム13.9g 1袋(2L)中、炭酸水素ナトリウム27.8g		

平成21年8月28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	承認年月日
4	ビスコート0.5 眼粘弾剤	日本アルコン 株式会社	ヒアルロン酸 ナトリウム/コ ンドロイチン硫 酸エステルナ トリウム	次の一連の眼科 手術における手 術補助:超音波乳 化吸引法による 白内障摘出術及 び眼内レンズ挿 入術	通常、超音波乳化吸引法によ る白内障摘出術時には0.1～ 0.4mL、眼内レンズ挿入時に は0.1～0.3mLを前房内へ注 入する。又、必要に応じて眼 内レンズのコーティングに 0.1mL使用する。	類薬との比較試験が実施さ れておらず、本薬の特徴が示 されていないことから、市販 後調査において、手術の容易 性及び術後の眼圧上昇等の 安全性を確認する調査を実 施し、結果を報告すること。	平成11年9月17日