

平成24年1月27日
厚生労働省専用第21会議室
午後3時から

薬事・食品衛生審議会
医薬品第一部会
議事次第

【 審議事項 】

- 議題1 医薬品ジプレキサ錠2.5mg、同錠5mg、同錠10mg、同細粒1%、同ザイデイス錠5mg、及び同ザイデイス錠10mg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2 医薬品プレーザベスカプセル100mg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3 医薬品サインバルダカプセル20mg及び同カプセル30mg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 パシレオチドパモ酸塩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

【 報告事項 】

- 議題1 医薬品ジアゲノグリーン注射用25mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題2 優先審査指定品目の審査結果について
- 議題3 医療用医薬品の再審査結果について

【 その他 】

- 議題1 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において公知申請を行うことが適当と判断された適応外薬の事前評価について

平成24年1月27日医薬品第一部会審議品目・報告品目一覧

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
審議	ジプレキサ錠2.5mg 同 錠5mg 同 錠10mg 同 細粒1% 同 ザイデイス錠5mg 同 ザイデイス錠10mg	日本イーライリリー(株)	製販 製販 製販 製販 製販	一変 一変 一変 一変 一変	オランザピン	双極性障害におけるうつ症状の改善の効能・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
審議	プレーザベスカプセル100mg	アクテリオンファーマシューティカルズジャパン(株)	製販	承認	ミグルスタット	ニーマン・ピック病C型を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	希少疾病用医薬品	10年	原体:非該当 製剤:非該当
審議	サインバルダカプセル20mg 同 カプセル30mg	塩野義製薬(株)	製販 製販	一変 一変	デュロキセチン塩酸塩	糖尿病性神経障害に伴う疼痛の効能・効果を追加とする新効能医薬品		残余期間(平成30年1月19日まで)	原体:劇薬 製剤:劇薬
報告	ジアグノグリーン注射用25mg	第一三共(株)	製販	一変	インドシアニグリーン	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 製剤:非該当

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	パンレオチドパモ酸塩	<p>クッシング病</p> <p>※クッシング病は、良性下垂体腺腫から副腎皮質刺激ホルモンが過剰分泌される結果、免疫機能低下による感染から死に至る危険性のある重篤な疾患である。厚生省特定疾患調査研究班による調査結果より、患者数は450人程度と推計されている。</p> <p>本剤は、ソマトスタチンアナログであり、副腎皮質刺激ホルモン産生腫瘍細胞に働いて過剰なホルモン分泌を抑制し、副腎でのコルチゾール分泌過剰を改善すると期待される。</p> <p>現在、国際共同第Ⅲ相臨床試験が実施されており、日本も参加している。</p>	ノバルティスファーマ株式会社

平成24年1月27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	ボトックス注用50単位	グラクソ・スミスクライン(株)	A型ボツリヌス毒素	片側顔面痙攣	残余(平成22年1月17日まで)	平成20年10月6日
	ボトックス注用100単位				10年	平成12年1月18日
2	フォサマック錠35mg	MSD(株)	アレンドロン酸ナトリウム水和物	骨粗鬆症	4年	平成18年7月26日
	ボナロン錠35mg	帝人ファーマ(株)				
3	ソタコール錠40mg	ブリストル・マイヤーズ(株)	ソタロール塩酸塩	生命に危険のある下記の再発性不整脈で他の抗不整脈薬が無効か、又は使用できない場合 心室頻拍、心室細動	10年	平成10年9月30日
	ソタコール錠80mg					

(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. <u>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)</u> <u>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 0.1~0.3mg/kg を静脈内投与する。</u></p> <p>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_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>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>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)</u></p> <p>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</p> <p>(下線部は今回追加)</p>
7	備考	本剤は、暗緑青色の色素である。

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、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	2012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。
添付溶解液は1アンブ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 [※]	浸透圧比 [※] (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

**○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

*〈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。

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。

(「本検査の原理及び測定法」の項参照)

** 3. 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。

*〈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)

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ため、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[※])

ショック、アナフィラキシー様症状：ショック、アナフィラキシー様症状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、アナフィラキシー様症状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ため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、肝痛、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) 検査線の作成

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を描き検査線を作成する。また検査線は少なくとも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、検査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) 検査線の作成

前項の「1) 血漿消失率測定法ア) 検査線の作成」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(R₁₅)は次式により求める。

$$R_{15} = \frac{C_{15}}{1.00} \times 100(\%)$$

C₁₅：15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(R₁₅) — 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ことが必要である。肘静脈より注入するには上腕を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腕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時間的に注入し1回の注入容積は2mL以内とする。

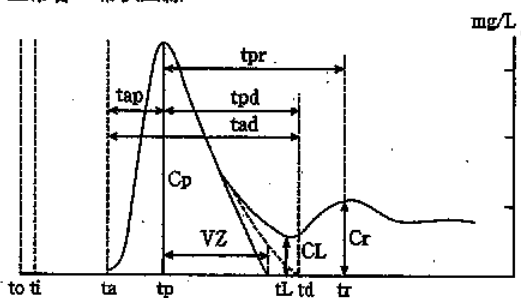
イ) 記録

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。

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

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〉

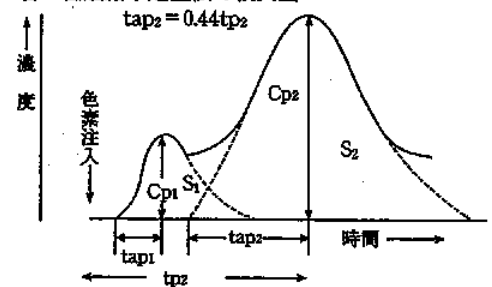
右-左短絡率は次式より求める。

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

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)

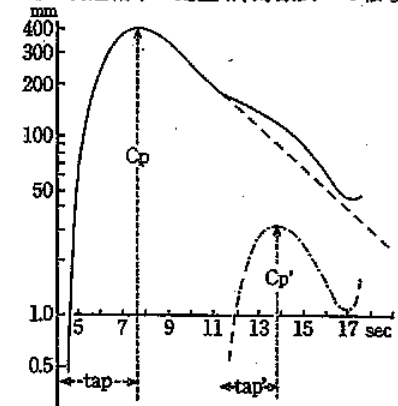
$$\text{短絡率} = (\text{Cp}' / \text{Cp}) \times 100 \times 1.08$$

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 : 補正値

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

*** 3. 脳血管の造影(赤外線照射時の蛍光測定による)^{7,8,9)}

インドシアニングリーンは血中において赤外光で励起され蛍光を発する。これらの波長は近赤外線領域にあるため、生体透過性が高く比較的生体深部に到達することが可能である。この特性を活かし、インドシアニンググリーンを用いた近赤外蛍光血管造影により表在性血管の観察が可能となる。なお、生体内のインドシアニンググリーンは励起光、蛍光ともに近赤外線領域にあるため、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¹⁰⁾。

(2) 血清蛋白結合率¹¹⁾

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α₁リポ蛋白質であると考えられ、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¹²⁾

参考(動物実験)

※S-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、肝に一律に分布した。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^{2,10,13)}

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^{1,2,10)}

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¹⁴⁾。

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)

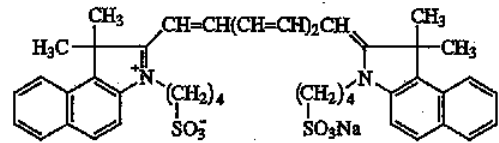
略名：ICG

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¹⁵⁾：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収点(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アンブル添付)

【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) Flower RW, et al. : Johns Hopkins Med J. 1976;138(2):33-42
- ** 8) Raabe A, et al. : Neurosurgery 2003;52(1):132-139
- ** 9) Raabe A, et al. : Zentralbl Neurochir. 2005;66(1):1-6
- 10) Cherrick GR, et al. : J. Clin. Invest. 1960;39:592-600
- 11) Barker KJ : Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1966;122(4):957-963
- 12) 大屋敬彦ほか：肝臓 1974;15:135
- 13) Caesar J, et al. : Clin. Sci. 1961;21:43-57
- 14) 南部勝司ほか：日本消化器病学会雑誌 1978;75(2):198-204
- 15) Fox II, 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

東京都中央区日本橋本町3-5-1

平成24年1月27日

薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における事前評価について

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の報告書に基づき、下記医薬品についての事前評価が行われ、当該品目について公知申請を行って差し支えないとされた。

記

①ノルバスク錠ほか（一般名：アムロジピンベシル酸塩）

予定される適応：小児の高血圧症

②レニベース錠（一般名：エナラプリルマレイン酸塩）

予定される適応：小児の高血圧症

③ディオバン錠（一般名：バルサルタン）

予定される適応：小児の高血圧症

④ゼストリル錠ほか（一般名：リシノプリル）

予定される適応：小児の高血圧症

※ 予定される適応は、公知申請が可能と判断されたものである。