

審査報告書

平成 30 年 5 月 22 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ジアグノグリーン注射用 25 mg
[一 般 名] インドシアニングリーン
[申 請 者] 第一三共株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 2 月 22 日
[剤形・含量] 1 バイアル中にインドシアニングリーン 25 mg を含有する凍結乾燥注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特 記 事 項] 「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 日付け薬生薬審発 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 日付け薬食審査発 0915 第 3 号) に基づく迅速審査
[審査担当部] 新薬審査第二部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、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おける「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：インドシアニングリーン 血管及び組織の血流評価」に関する事前評価及び提出された資料から、本品目の血管及び組織の血流評価に関する有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

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

(波線部変更)

[用法及び用量]

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 5～10 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^(下線部追加、波線部変更)に適宜分割して投与する。

(下線部追加、波線部変更)

審査報告

平成30年5月21日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] ジアグノグリーン注射用 25 mg
[一般名] インドシアニングリーン
[申請者] 第一三共株式会社
[申請年月日] 平成30年2月22日
[剤形・含量] 1バイアル中にインドシアニングリーン 25 mg を含有する凍結乾燥注射剤
[申請時の効能・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
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

(波線部変更)

[申請時の用法・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グリー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 5～10 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、波線部変更)

[目 次]

申請品目	1
1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 臨床に関する資料並びに機構における審査の概略	3
3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	4
4. 総合評価	4

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は米国 Eastman Kodak 社によって創製された暗緑青色の色素で、海外では、1957 年より臨床使用が開始された。本邦では、第一製薬株式会社（現：第一三共株式会社）が、肝機能検査及び循環機能検査に係る効能・効果で 1972 年 12 月に製造承認を取得し、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・効果が追加されている。なお、2018 年 4 月現在、本剤はアジアの 5 つの国又は地域で承認されている。

本申請は、血管及び組織の血流評価に関する効能・効果及び用法・用量を追加するための医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請である。本薬を用いた血流評価は、海外のガイドライン及び国内外の教科書において、有用な血管及び組織の血流評価法と位置付けられている（Circulation 2011; 124: e652-735、Bostwick's Plastic & Reconstructive Breast Surgery. 3rd ed. Quality Medical Publishing, Inc.; 2010 等）。なお、血管及び組織の血流評価に係る効能・効果について本剤はいずれの国又は地域においても承認されていないが、英国及び独国において本薬を有効成分とする他の製剤が当該効能・効果で承認されている。

以上の状況を踏まえ、平成 28 年 5 月 18 日開催の第 27 回検討会議において医療上の必要性が高いと判断され、「未承認薬・適応外薬の開発の要請について」（平成 28 年 6 月 20 日付け医政研発 0620 第 1 号・薬生審査発 0620 第 1 号）により申請者に対して開発要請がなされた。その後、平成 29 年 12 月 22 日開催の第 33 回検討会議において公知申請の該当性報告書が取り纏められた。公知申請の該当性報告書に基づき、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おいて事前評価が行われた結果、本剤の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行うことは可能と判断された。

本申請は、「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 日付け薬生薬審発 0126 第 5 号）、及び「『薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について』に関する質疑応答について」（平成 22 年 9 月 1 日付け事務連絡）に基づくものである。

なお、本審査においては、「薬事・食品衛生審議会での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 日付け薬食審査発 0915 第 3 号）に基づき、専門協議を実施せずに審査報告書を取り纏めた。

2. 臨床に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請では、新たな臨床試験は実施されず、検討会議にて取り纏められた公知申請の該当性報告書、添付文書（案）等が資料として提出された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、申請資料として提出された公知申請の該当性報告書等を踏まえ、添付文書（案）等について、更に追加・修正すべき点はないか検討した。

2.R.1 添付文書（案）について

機構は、本剤を用いた血管及び組織の血流評価に用いる医療機器（光源及び観察装置）の違いによる本剤の用法・用量の異同を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本剤を用いた血管及び組織の血流評価に係る本邦での使用実態について、公知申請の該当性報告書に記載された文献報告に基づき、目的（観察部位）別に調査した結果、

それぞれの文献の間で観察に用いた医療機器の違いにより本剤の用量が明らかに異なるといった傾向は認められなかったことから、使用する医療機器の種類によらず、申請用法・用量の範囲内で本剤を投与することにより、血管及び組織の血流を適切に評価することが可能と考える。

また、機構は、本剤の製造販売後に得られた安全性情報を踏まえても、今般申請された効能・効果及び用法・用量での使用にあたり、添付文書（案）における注意喚起が十分であるのか検討するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。1972年12月から2018年3月までに副作用が報告された症例のうち、静脈内投与された症例における重篤な副作用は48例であり、このうち添付文書の「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用は5例（狭心症、肝腎症候群、心停止、脱毛症・毛髪変色、腹腔内出血各1例）であった。狭心症及び肝腎症候群はショック及びアナフィラキシーショックの二次的事象の可能性が高いと考えており、ショック及びアナフィラキシーショックについては、現在の添付文書で注意喚起を行っている。心停止は脳動脈のクリッピング施行時に反射的に10秒間心停止した症例における報告であり、手術によるものである可能性が高いと考えた。脱毛症及び毛髪変色は精神的なストレス等、本剤以外の要因による可能性が高いと考えること、腹腔内出血は詳細が不明で本剤投与との関連性を特定できなかったことから、現時点では、これらの事象について注意喚起する必要性は低いと判断した。以上の検討から、今般申請した効能・効果及び用法・用量での使用にあたり、添付文書で新たな注意喚起を行う必要はないと判断する。

機構は、以上の申請者の説明より、現時点で提出された添付文書（案）に追加・修正すべき点はないと判断した。

3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

本申請については、「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日付け薬事薬審発0126第5号）に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

4. 総合評価

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おける公知申請の該当性報告書に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。

[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

（波線部変更）

[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 5～10 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¹⁾に適宜分割して投与する。

(下線部追加、波線部変更)

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
検討会議	—	医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
公知申請の該当性 報告書	—	医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：インドシアニン グリーン 血管及び組織の血流評価
本剤	—	ジアグノグリーン注射用 25 mg
本薬	—	インドシアニングリーン