

衛研発 第 2131 号

平成 14 年 2 月 1 日

厚生労働省医薬局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

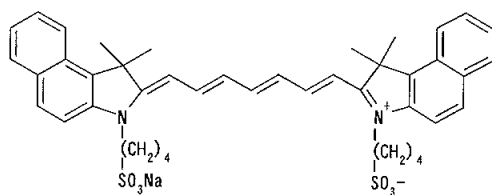
審査報告書

承認申請のあった医薬品にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を下記のとおり報告する。

記

販売名	オフサグリーン静注用 25mg
一般名	インドシアニングリーン
有効成分名	インドシアニングリーン
申請者名	参天製薬株式会社
申請年月日	平成 13 年 2 月 9 日
剤型・含量	注射剤（溶解液付）：1 バイアル中、インドシアニングリーン 25mg 含有

化学構造



化学名	和名：2-[7-1,1-ジメチル-3-(4-スルフォブチル)ベンズ[e]インドリン-2-イリジン]-1,3,5-ヘプタトリエン]-1,1-ジメチル-3-(4-スルフォブチル)-1 <i>H</i> -ベンズ[e]インドリウムヒドロキシド、 イナ-ソルト,ナトリウム塩 英名：2-[7-[1,1-dimethyl-3-(4-sulfobutyl) benz[e]indolin-2-ylidene]-1,3,5-heptatrienyl]-1,1-dimethyl-3-(4-sulfobutyl)-1 <i>H</i> -benz[e]indolium hydroxide,inner salt,sodium salt
-----	--

分子式 $C_{43}H_{47}N_2NaO_6S_2$

分子量 774.96

特記事項 なし

審査担当部 審査第三部

審査結果

平成 14 年 2 月 1 日作成

販売名	オフサグリーン静注用 25mg
一般名	インドシアニングリーン
有効成分名	インドシアニングリーン
申請者名	参天製薬株式会社
申請年月日	平成 13 年 2 月 9 日

審査結果

医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目は以下の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会で審議されることが妥当と判断した。

効能・効果

網脈絡膜血管の造影

用法・用量

インドシアニングリーンとして、成人には 25mg を注射用蒸留水 2mL に溶解し、通常肘静脈より速やかに注射する。

審査報告 (1)

平成 14 年 1 月 15 日作成

1. 品目の概要

販 売 名 オフサグリーン静注用 25mg
一 般 名 インドシアニングリーン
有効成分名 インドシアニングリーン
申請者名 参天製薬株式会社
申請年月日 平成 13 年 2 月 9 日
剤形・含量 注射剤；1 バイアル中、インドシアニンググリーン 25mg を含有する。
申請時効能又は効果

網脈絡膜血管異常を伴う疾患の診断

申請時用法及び用量

インドシアニンググリーンとして、通常 25mg を注射用蒸留水 2mL に溶解し、肘静脈より速やかに注射する。

なお、病態等により適宜増減する。

2. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器審査センターにおける審査の概略

イ. 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

インドシアニンググリーン（以下、ICG と略す）は、米国の Eastman Kodak 社によって合成された暗緑青色の色素である。本邦では、第一化学薬品株式会社が ICG の臨床開発に着手し、静脈内注射による肝・循環機能検査色素薬として、昭和 42 年 5 月に製造承認を取得し市販した。その後、 年 月に第一製薬株式会社が製造承認を承継し、「ジアグノグリーン注」の商品名で市販し現在に至っている。「ジアグノグリーン注」の効能・効果及び用法・用量を表イー 1 に示す。一方、眼科領域では、昭和 48 年に Brown ら（Br.J.Ophthalmol.,57:797-802,1973）がヒトで ICG を用いた脈絡膜及び網膜循環の血管造影法を発表し、同年 Flower ら（Invest.Ophthalmol.,12:248-261,1973）は ICG とフルオレセイン（以下、Fluo と略す）の混合液の静脈内への 1 回投与による網膜と脈絡膜の分離造影法を報告している。また、本邦においては平成元年に Hayashi ら（Jpn.J.Ophthalmol.,33:57-65,1989）が ICG を用いた脈絡膜新生血管（以下、CNV と略す）診断について報告している。

表イー1 「ジアグノグリーン注」の効能・効果及び用法・用量

効能・効果	・肝機能検査（血漿消失率、血中停滞率および肝血流量測定） 肝疾患の診断、予後治癒の測定 ・循環機能検査（心拍出量、平均循環時間または異常血流量の測定） 心臓血管系疾患の診断
用法・用量	1. 肝機能検査 1) 血漿消失率測定およ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蒸留水で 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蒸留水に溶かした後、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。

網脈絡膜血管異常を本態とする疾患は、失明に繋がる重篤な眼科疾患であり、特に加齢黄斑変性症（以下、AMD と略す）は、近年の高齢化に伴い患者数が増加している代表的な疾患である。本疾患は黄斑部の加齢変化を基盤として CNV が発生し、中心視力障害を引き起こすことを特徴とする。CNV は血管壁が脆弱であるために、出血あるいは血漿成分の滲出が生じやすく、CNV が脈絡膜に発生した場合には、網膜剥離、網膜色素上皮剥離が生じて、これが中心窩に及ぶと中心視力低下が起こる。治療法としては、レーザーによる CNV の光凝固あるいは外科的除去などが行われるが、そのためには、まず CNV の部位と広がり を特定する脈絡膜血管の造影が必須となる。

本邦において、眼底血管の造影剤として承認されているのは Fluo のみであり、その効能・効果は「ぶどう膜・網膜・視神経等の疾患の診断」である。Fluo は蛍光輝度が高く、網膜血管を鮮明に造影し、網膜血管からの漏出を鋭敏に捉えることができる。脈絡毛細血管板、Bruch 膜、網膜色素上皮（以下、RPE と略す）、感覚網膜などの層状構造には吸光特性があり、短波長は表層のみに、長波長は深層にまで達する。Fluo の励起光及び蛍光は短波長（約 500nm）であり、RPE や出血によって遮蔽されるため、脈絡膜血管の造影は不可能である。

また、Fluo は分子量が小さく（Fluo の分子量：332.31）、血管の透過性が亢進している状態では、急速に血管外に漏出して周囲全体が過蛍光を呈することから、病巣部位の特定は困難である（飯田知弘,臨眼,52:209-213,1998）。

一方、ICG の蛍光輝度は Fluo に比べ弱い（Fluo の 1/25～1/50）が、励起光及び蛍光が長波長（約 800nm）であり、RPE 等を透過することから、ICG を用いることにより脈絡膜血管の造影が可能であるとされている。また、ICG の分子量は Fluo より大きく（ICG の分子量：774.96）、血管外への漏出が緩徐であることから、血管の透過性が亢進している状態であっても病巣部位の特定がより容易であるとされている（福島伊知郎,あたらしい眼科,11:1487-1497,1994）。

このように、両者はお互いに異なる特徴を有し、Fluo 蛍光眼底造影（以下、FA と略す）と ICG 蛍光眼底造影（以下、IA と略す）から得られる情報が異なっていることから、FA と IA を組み合わせて実施することにより、病態に関するより多くの情報が得られることが期待される。厚生省特定疾患 網膜脈絡膜萎縮症調査研究班（厚生省特定疾患 網膜脈絡膜萎縮症調査研究班の平成 2 年度～平成 9 年度研究報告書）により ICG を用いた CNV 検出に関して報告されていることを始め、「ジアグノグリーン注」は、これまでも適応外で、主に RPE 下の血管造影等眼科検査に使用されており、眼底血管造影に関しての数多くの臨床報告がある（高橋寛二,眼紀,47:621-628,1996 など）。しかし、従来は眼底血管造影剤としての製造承認申請するための臨床試験は実施されてこなかった。

そこで、厚生省特定疾患 網膜脈絡膜萎縮症調査研究班 黄斑異常分科会、日本 ICG 研究会を始めとした医療側からの強い要望を受け、参天製薬株式会社によって本剤の眼科造影剤としての開発が行われることとなり、臨床試験が実施され、その臨床成績及び国内外の臨床論文等の調査結果を基に、今般、申請されたものである。本剤は、第一製薬株式会社の「ジアグノグリーン注」と同じ含量の ICG 凍結乾燥品と添付溶解液（注射用蒸留水）よりなる用時溶解型製剤であり、第一製薬株式会社との委受託製造により製造するものである。

なお、ICG として、米国では「IC-GREEN™」として Akorn 社より昭和 49 年から販売されており、その効能・効果は「心拍出量検査、肝機能及び肝血流量検査、眼科血管造影検査」である。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

本剤は、昭和 42 年 5 月に第一化学薬品株式会社が製造承認を受け、その後、製造承認を承継した第一製薬株式会社の肝・循環機能検査薬「ジアグノグリーン注」と、添付溶解液も含めて全く同一のものである。

原薬、すなわちインドシアニングリーン（2-[7-[1,1-Dimethyl-3-(4-sulfobutyl)benzylidene]-1,3,5-heptatrienyl]-1,1-dimethyl-3-(4-sulfobutyl)-1H-benzimidazolium hydroxide, inner salt, sodium salt）は暗緑青色のシアニン系色素であり、その励

起波長及び蛍光波長はいずれも 800nm 付近である。本剤（主薬バイアル）は、原薬の水溶液を凍結乾燥させた製剤であり、原薬以外の添加物は含有しない。なお、ICG は日本薬局方外医薬品規格収載品である。

本薬の溶解性に関して、本薬 1g を 20℃で溶解するのに必要な水の量は 11～13mL であるが（75～90mg/mL 程度）、本剤に生理食塩液を加えて 25℃で 1 日振盪した後の生理食塩液中の本薬濃度は 0.53mg/mL に過ぎない。また、本剤 1g は pH4.6 又は 7.2 の水 25mL に溶解する（40mg/mL）。なお、本剤の申請用法・用量は「インドシアニンググリーンとして、通常 25mg を注射用蒸留水 2mL に溶解し…注射する。なお、病態等により適宜増減する」とされていることから、実際に静脈内投与する液における本薬濃度は最高 25mg/mL 程度と考えられる。

本剤の規格として、申請時には、「ジアグノグリーン注」の規格に加えて、第 13 改正日本薬局方第一追補に収載された不溶性異物検査及び不溶性微粒子試験が設定されていたことから、審査センターは、現在の規格の考え方に基づいて本剤の規格全体を見直すよう申請者に指示したところ、最終的な規格として、性状（外観、におい）、確認試験（紫外吸収スペクトル法）、浸透圧比、pH、純度試験（類縁物質（液体クロマトグラフ法））、乾燥減量、無菌試験、質量偏差試験、エンドトキシン試験、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験及び含量（液体クロマトグラフ法）が、試験方法及び規格値も含めて適切に設定された。また、その過程において、本薬の水溶液中での主分解物が水酸化体であることが申請者により推定されている。

審査センターは、①申請時資料において本薬の溶解性について全く記載されていなかったこと、②「ジアグノグリーン注」の用法・用量では、実際に「ジアグノグリーン注」を静注する際の注入液における本薬濃度が最高 10mg/mL 程度となるが、本剤の場合、注入液中の本薬の最高濃度はその 2.5 倍に達すること、③本剤の使用上の注意(案)及び「ジアグノグリーン注」の使用上の注意中、「重要な基本的注意」の項において、「必ず添付の注射用蒸留水で完全に溶解し、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…完全に溶解後、バイアルを水平回転し、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」との注意喚起がなされていること、④米国で販売されている ICG 製剤（Akorn 社「IC-GREEN™」）においても、その警告欄に「本剤の溶解には、必ず添付溶解液（専用滅菌注射用蒸留水、pH5.5～6.5）を用いること。市販の注射用蒸留水と不適合の報告がある」と記載されていること（なお、本剤の添付溶解液である日本薬局方注射用水については、酸又はアルカリの混入に関する規格はあるものの、pH に関する具体的な規格は設定されていない）、の 4 点を踏まえて、申請者に対して、本薬の溶解性について詳細に説明するよう求めた。それに対して、申請者から、本薬の水に対する溶解性のデータが示され、また、新たに生理食塩液に対する溶解性及び各種 pH における溶解性についての検討が行われ、その成績が示された

(いずれもデータは前述)。さらに、審査センターは、申請者に対して、上記③における「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」との記載及び上記④における「市販の注射用蒸留水と不適合の報告がある」との記載の根拠となった文献報告について調査し、その詳細を説明した上で、ショック等の重篤な副作用が発現しないよう添付溶解液の規格を見直す必要がないか尋ねた。それに対して、申請者からは、これら記載の根拠となる具体的な文献報告は不明であったものの、「ジアグノグリーン注」の臨床使用経験では溶解性に関する問題は生じていないことから、本剤においても「ジアグノグリーン注」の添付溶解液と同一の物を添付することとし、さらにその規格についても、「ジアグノグリーン注」と同様、「日本薬局方注射用水」と設定することが、現時点では最善と考えるとの回答が得られた。しかしながら、審査センターは、(i)仮に現在の「ジアグノグリーン注」の添付溶解液では溶解性に関する問題が発生していないとしても、本剤の添付溶解液の規格では実際に本剤を製造する第一製薬において添付溶解液を他の日本薬局方注射用水に変更することが可能であること、(ii)さらに、これまでと異なる添付溶解液を用いた場合、「ジアグノグリーン注」においては最終的な注入液の本薬濃度が低いため溶解性に関する問題が起こらないものの、より高濃度の注入液が調製される本剤においては、臨床現場で溶解性に関する問題が生じる可能性を否定できないこと（上記②参照）、(iii)本剤の添付溶解液は、本剤の用法・用量を踏まえて、今後適切な液量のものに変更されるべきであると審査センターは考えていること（ト項参照）、の3点から、本薬の不溶が原因とみられるショック様症状の発現例について、問題となり得る不溶の程度等、詳細を申請者が確認できないのであれば、規格の面からみた本剤の安全性確保のため、現在「ジアグノグリーン注」に添付されている溶解液とは異なる日本薬局方注射用水を用いて、本剤の不溶性微粒子試験を実施し、その結果を提出するよう申請者に指示した。それに対して、申請者から、「ジアグノグリーン注」添付溶解液の製造会社以外の2社の日本薬局方注射用水を用いた本剤の不溶性微粒子試験（本剤1バイアルに対して10mLを加えて溶解）の成績が新たに提出され、いずれの日本薬局方注射用水でも、不溶性微粒子数の実測値は、「ジアグノグリーン注」添付溶解液を用いた場合と同程度又はそれ以下であったことから、審査センターは、使用上の注意(案)においてショック、ショック様症状に対する注意喚起が十分なされているとの結論に最終的に達する場合に限り（ト項参照）、本剤の添付溶解液の規格を日本薬局方によることとして問題はないものと判断した。

以上の審査の結果、審査センターは、上記の添付溶解液の規格に関する事項を除き、原薬及び製剤の物性及び品質の解析は適正になされており、製剤の規格及び試験方法も品質の恒常性を図る上で適切に設定されていると判断した。しかしながら、本剤の適正使用の観点からみた添付溶解液の容量の妥当性については適切ではないと、審査センターは考えている（ト項参照）。

ハ. 安定性に関する資料

本剤に関して、最終包装形態（ガラスバイアル）で 40℃、75%RH における加速試験（6 カ月）が実施された結果、規格範囲内での経時的な pH の低下及び乾燥減量の増加傾向が認められた他は、いずれの測定項目においても経時変化は認められず安定であった。

審査センターは、本剤の溶液状態での安定性について、実測値を示しながら説明するよう申請者に求めたところ、申請者により新たな試験が実施され、その成績が提出された。それによると、本剤 1 バイアルに対して注射用水を 2mL ずつ加えて溶解した液は、25℃において経時的に含量の低下を示し、1 日後、2 日後、3 日後の残存率は、それぞれ約 95%、約 90%、約 85%であった。審査センターは、本剤の使用上の注意(案)中、「適用上の注意」の項において、「注入液は、用時調製し、溶解した液は保存しないこと」との記載が既になされていることを踏まえて、これを了承した。

さらに、審査センターは、「ジアグノグリーン注」の加速試験成績及び長期保存試験成績を参考として示すよう申請者に求めた。それに対して、申請者からは、「ジアグノグリーン注」の加速試験は実施されていないが、室温での長期安定性試験（3 年）の結果からは、規格範囲内での経時的な pH の低下、乾燥減量の増加及び含量の僅かな低下傾向が認められているとの回答が得られた。審査センターは、本剤の加速試験と「ジアグノグリーン注」の長期保存試験との間で結果に乖離がないこと、並びに「ジアグノグリーン注」の貯法及び有効期間が「室温・しゃ光保存、3 年間」と設定されていることを踏まえて、最終包装形態で外箱に入れた本剤は通常の流通条件下で長期間安定であると判断した。

二. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料

今回、新たな資料は提出されていない。

ホ. 薬理試験に関する資料

ICG は「ジアグノグリーン注」として既に製造承認されており、肝・循環機能検査薬として用いられている。一方、ICG は眼科検査用としても多くの臨床使用報告があるものの、その投与用量は医師の経験に基づくもので至適投与用量は明らかになっていない。そこで、ICG の至適投与用量を設定する予備試験として、眼底の血管構造・走行がヒトに近い動物であるサルを用いた ICG による蛍光眼底画像を検討する試験が行われた。

すなわち、キシラジン及び塩酸ケタミン混液（1：2）で麻酔シトロピカミド及び塩酸フェニレフリンで散瞳させたカニクイザルに ICG（0.02、0.1、0.5 及び 1.0mg/kg）が静脈内投与され（投与液量は 0.3mL/kg）、各投与量 2 例ずつ赤外蛍光眼底造影装置（TRC-50IA、トプコン社製）を用いて投与 60 分後までの脈絡膜蛍光眼底画像が連続的にビデオテープに記録された。得られた眼底画像の判定は、成績判定者（専門医）がビデオテープに記録された映像を後日モニターディスプレイで観察することにより行われた。

その結果、0.02～1.0mg/kg 投与における脈絡膜眼底画像の蛍光輝度は、これまでの臨床報告から得られているヒトでの成績と比べると明らかに低く、本薬の消失速度もヒトと比

べ速いと判定された。そこで、ヒトとサルとの間で得られる蛍光眼底造影の違いを確認する目的でプロトコールが変更され、5.0mg/kg の投与用量について 1 例追加検討されたところ、持続的で高い蛍光輝度の脈絡膜眼底画像が得られ、ヒトの場合と類似した成績が得られた。

以上の結果、サルにおいては ICG 高投与量時 (5.0mg/kg) にのみヒトに類似した蛍光輝度の脈絡膜眼底画像が得られており、脈絡膜蛍光眼底画像を判定指標とした場合、サルの結果から臨床試験で用いる用量を推定するデータは得られないと申請者は判断し、これ以上の非臨床試験による用量設定試験は実施されていない。

審査センターは、サルに本薬 0.02~1.0mg/kg を投与した際の脈絡膜眼底画像が、ヒトと大きく異なっていた理由について、生理学的及び ADME の観点から説明するよう申請者に求めた。申請者は、生理学的観点からは網膜色素上皮層付近に ICG の蛍光を阻害する物質の存在や、サルとヒトとの間で脈絡膜血管径が異なるなどの可能性が考えられるが、文献等調査した結果ではこれらを支持する報告はなく、また、ADME の観点からはサルとヒトでは ICG の血中動態が異なる可能性も考えられるが、サルにおける本薬の体内動態の報告もこれまでないことから、サルとヒトとの間で認められた脈絡膜眼底画像の相違の原因は明らかにならなかったと回答した。さらに、近年のサルを用いた報告 (Fukushima I. et al, Jpn. J. Ophthalmol., 41:284-295, 1996 など) を見る限り、眼底検査に用いられている ICG の用量は、一般にヒトの 10 倍量に当たる 5.0mg/kg の用量が用いられていると回答した。

審査センターは、サルとヒトとの間で認められた脈絡膜眼底画像の相違の原因について明確にならなかったことは、現時点においてはやむを得ないかもしれないものの、一般にヒトの 10 倍量に当たる 5mg/kg の用量が用いられている近年のサルを用いた報告から考えると、非臨床試験においてこれ以上の用量設定試験を実施しなかった申請者の考えは妥当であると判断した。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

ICG は「ジアグノグリーン注」として既に製造承認されており、眼底造影における本剤の投与経路も「ジアグノグリーン注」と同様に静脈内投与である。従って、本薬の薬物動態は「ジアグノグリーン注」と同一と考えられることから、今回新たに本薬の ADME に関する試験は実施されておらず、「ジアグノグリーン注」における ADME に関する成績が添付されている。

ただし、今回の申請に際しては、眼底造影において ICG と Fluo が併用される場合が想定されることから、両薬剤の薬物相互作用に関する試験が行われた。すなわち、ビーグル犬に ICG (投与量 0.5 mg/kg) 単独、Fluo (投与量 10 mg/kg) 単独あるいは両薬剤を同時に静脈内投与した時の血漿中濃度の推移から薬物動態パラメータが比較され、薬物相互作用の有無について検討された。なお、ICG 及び Fluo としてはそれぞれ「ジアグノグリーン注」(第一製薬株式会社) 及び「フルオレサイト注射液 1 号」(日本アルコン株式会社) が

使用され、血漿中 ICG は HPLC・UV 法 (794nm)、Fluo は HPLC・蛍光法 (励起波長; 440nm、
 蛍光波長; 515nm) により定量されている。

その結果、ICG 単独投与時と ICG・Fluo の同時投与時における血漿中 ICG 濃度は類似した濃度推移を示し、速やかな消失を示した。一方、Fluo 単独投与時と ICG・Fluo の同時投与時における血漿中 Fluo 濃度もまた類似した濃度推移を示し、速やかな消失を示した。ICG と Fluo の血漿中における薬物動態パラメータはモーメント解析で求められた (表へー1)。ICG の AUC 及び $T_{1/2}$ について対応のある t 検定が実施された結果、ICG 単独投与時と ICG・Fluo の同時投与時の両群間で有意な差は認められず、さらに、Fluo の AUC 及び $T_{1/2}$ は、Fluo 単独投与時と ICG・Fluo の同時投与時の両群間で共に類似した値となった。ICG と Fluo では結合する蛋白が異なること (ICG は主にグロブリンに、Fluo はアルブミンに結合) 及び排出経路 (ICG は胆汁排泄、Fluo は尿中排泄) が異なることから、理論的に薬物相互作用が起きにくいと推察された。以上から、申請者は ICG と Fluo の併用時において、薬物相互作用は起こりにくいと考察し、審査センターはこれを了承した。

また、参考としてヒトにおける血漿中濃度の予測が行われた。すなわち、ヒトに ICG を静脈内投与した際の文献情報 ($T_{1/2}$: 3.61min、分布容積: 0.041L/kg、Klockowski,P.,et al.Clin.Pharmacol.Ther.,48:375-380,1990) を基に、ICG25mg を瞬時注入、5 秒間及び 30 秒間で定速注入したときの血漿中濃度推移が、1 コンパートメントモデルを用いて予測された。その結果、最高血漿中濃度に達する時間は注入時間に依存して変化した。最高血漿中濃度及び投与終了後の濃度推移にはほとんど変化がなかった。

表へー1 ビーグル犬における ICG あるいは Fluo 静脈内投与時の薬物動態パラメータ

被験薬	併用薬	薬物動態パラメータ	
		AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{min/mL}$)	$T_{1/2}$ (min)
ICG	なし	140.9 $\pm$ 22.7	34.7 $\pm$ 18.1
	Fluo	159.5 $\pm$ 3.3	22.5 $\pm$ 1.1
Fluo	なし	1636.5 $\pm$ 271.4	29.5 $\pm$ 3.1
	ICG	1574.9 $\pm$ 251.0	26.7 $\pm$ 3.3

平均値 $\pm$ 標準偏差 (n=3~4)

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

(1) 提出された資料の概略

ICG は「ジアグノグリーン注」として既に製造承認されており、肝・循環機能検査薬として用いられている。本剤は「ジアグノグリーン注」と投与経路も同一であって、用量もその承認用量の範囲内での製造承認申請であることから、本剤の申請に際して第 I 相試験

は実施されていない。また、これまで ICG25mg を超える用量を用いた臨床成績は数多くあるが、25mg より低用量に関しては検討されていないことから、今回の申請では、加齢黄斑変性症（AMD）患者を対象に、ICG12.5mg 及び 25mg を投与して、臨床用量及び安全性を検討した第Ⅱ・Ⅲ相試験 1 試験の成績が提出された。また、参考資料として、国内の安全性評価成績（Obana, A. et al., Am.J.Ophthalmol., 118:749-753, 1994）、海外の安全性評価成績（Hope-Ross, M. et al., Ophthalmology, 101:529-533, 1994）等が提出された。

第Ⅱ・Ⅲ相試験（添付資料トー 1）

本剤の臨床用量及び安全性を明らかにする目的で、AMD 患者を対象に、本剤 12.5mg 及び 25mg を投与することによる検討がクロスオーバー法（25mg 先行群 19 例、12.5mg 先行群 20 例、計 39 例）により実施された。

本剤を用いた蛍光眼底造影（IA）は、造影できる部位が ICG と異なる Fluo を用いた蛍光眼底造影（FA）と共に相補的に用いることで、より正確度の高い検査が実施できるとされているために、本試験では、検査 1 としてすべての症例に Fluo 500mg が投与された検査が行われ、検査 1 の後、30 分から 1 時間程度の間隔を置き、検査 2 として本剤 12.5mg もしくは 25mg が投与された検査が行われた。さらに検査 2 の後 24 時間以降に検査 3 として、検査 2 で用いられなかった用量（12.5mg もしくは 25mg）の本剤が投与された検査が行われた。本試験は盲検化が困難と考えられたため非盲検下で実施されたが、評価委員会による画像データ評価については盲検下で行われている。

本剤投与による初期造影像では脈絡膜血管構築を観察することで血管異常が検出可能となり、一方、後期造影像では CNV の色素漏出を観察することで CNV の活動性を把握でき、治療の要否及び決定が可能となる。このように、初期及び後期造影像ともに重要であるが、治療の要否及び治療範囲の決定は診断後の治療に直結することから、後期造影像がより重要と考えられ、有効性の評価基準としては、「CNV の後期造影像の過蛍光の程度」を重視した「CNV 検出の容易さ」についての評価系が設定された。

本試験には 60 例が割付けられたが、本剤投与前に中止した 2 例を除く 58 例が安全性評価対象集団とされ、そのうち対象外疾患の 1 例を除いた 57 例が最大の解析対象集団（Full Analysis Set：以下、FAS と略す）とされた。FAS から有害事象のための中止例 1 例、機器故障のための未実施例 1 例、画像データの欠落症例等の画像データ不採用例 9 例及び検査 2・検査 3 の後期造影像評価（A、B、C の 3 段階評価）がともに「C:低蛍光が観察される」と判定された症例 7 例の、計 18 例を除く 39 例が治験実施計画書に適合した解析対象集団（Par Protocol Set：以下、PPS と略す）とされた。

<有効性>

1) 臨床用量の検討（PPS での検討）

本剤 12.5mg 先行群と 25mg 先行群における同一症例の検査 2 と検査 3 の主要評価項目である「CNV 検出の容易さ」の差を優劣両極尺度により 7 段階に分類し、2 標本として検

討された結果、いずれの群でも 12.5mg に比べ 25mg での評価が優れており、群間に有意差がみられ、25mg が 12.5mg に比べ優れていた (Mann-Whitney の U 検定、 $p<0.01$)。また、1 標本として検討された結果も、25mg が 12.5mg に比べ有意に優れていた (Wilcoxon 1 標本検定、 $p=0.002$)。「検出が極めて容易である」及び「検出が容易である」を「有効」とした場合の有効率は、12.5mg：53.8%(21/39 例)、25mg：79.5%(31/39 例)であった。また、25mg では「有効」であったが、12.5mg では「無効」(「検出がやや困難である」及び「検出が困難である」)であった症例は、30.8% (12/39 例)であった。

2) 順序効果および時期効果の検討 (PPS での検討)

検査 2 と検査 3 の結果の差の有無について 2 分類した検討では、群間に有意差はなかったが、薬剤別の評価の差を優劣両極尺度に分類し検討した結果、検査 2 は検査 3 よりも有意に良い評価が偏っており、時期効果の影響が示唆された。このため、検査 2 のみの効果について「CNV 検出の容易さ」で比較が行われたが、その結果は、本剤 25mg が 12.5mg に比べ有意に優れるという結論に変わりなかった (Mann-Whitney の U 検定、 $p=0.034$)。

3) 臨床的位置づけの検討 (PPS での検討)

CNV 検出の可否について、本剤の各用量と Fluo を対比した結果、検出率は本剤 12.5mg で 71.8% (28/39 例)、25mg で 97.4% (38/39 例)であり、Fluo の 30.8% (12/39 例)に比べ高い検出率であった。また、Fluo で検出されたが本剤で検出されなかった症例は、12.5mg 3 例、25mg 1 例であった。逆に、Fluo で検出されなかったが ICG で検出された症例は、12.5mg 19 例 (48.7%)、25mg 27 例 (69.2%)であり、Fluo では検出されないが本剤で検出される割合が多かった。

4) 臨床用量の検討 (FAS での検討)

FAS では、対比較ができないデータを含むことから、対応のない 2 標本として解析が行われた。その結果、「CNV 検出の容易さ」は、25mg が 12.5mg に比べ有意に優れており (Mann-Whitney の U 検定、 $p=0.029$)、12.5mg の有効率は 47.1% (21/51 例)、25mg の有効率は 69.2% (36/52 例)であった。

5) PPS と FAS での解析結果の一致性 (PPS での検討)

PPS では治験デザインに従い対応のある解析が行われたが、FAS での解析結果との一致性を検討するために、「CNV 検出の容易さ」について、PPS でも対応のない解析が行われ、その結果、FAS での解析結果と同様であった (Mann-Whitney の U 検定、 $p=0.022$)。

<安全性>

治験期間中、矯正視力、眼圧、血圧・脈拍数及び臨床検査 (血液・尿) について測定・検査が実施された。

検査 1 から検査 2 まで (Fluo 投与から本剤投与前まで) に発現した有害事象は、嘔気 3 例 3 件、嘔吐 2 例 2 件、脈拍数増加 1 例 1 件、注射部疼痛 1 例 1 件であった。

本剤投与後に発現した有害事象は、症状は嘔気 1 例 1 件、注射部着色 2 例 2 件、注射部腫脹 1 例 1 件、下痢 1 例 1 件で、程度はすべて軽度であった。本剤との因果関係が否定さ

れなかった症状(副作用)は、25mg 投与直後に認められた一過性・軽度の嘔気 1 例 1 件で、副作用発現率は、1.8% (1/57 例)であった。本剤 12.5mg で副作用は認められなかった。

なお、Fluo 投与後に発現した有害事象に関し、Fluo との因果関係について検討された結果、Fluo の副作用は、嘔気 3 例 3 件、嘔吐 2 例 2 件、脈拍数増加 1 例 1 件、注射部疼痛 1 例 1 件であり、程度はすべて軽度であった。副作用発現率は 12.1% (7/58 例)であった。

再評価結果による安全性の検討

「ジアグノグリーン注」の再評価に際して、昭和 58 年の再評価申請資料とされた文献 217 報(使用データは昭和 53 年以前)のうち、投与例数、有害事象例数が記載された 56 報 5,876 例について安全性の検討がされた。

投与量別での有害事象発現率は 0.25mg/kg 未満で 0% (0/97 例)、0.25mg/kg で 2.6% (4/151 例)、0.5mg/kg で 0.7% (34/4702 例)、0.5mg/kg 超で 0% (0/750 例)と、投与量と発現率との関連性はみられなかった。濃度別での有害事象発現率は 2.5mg/mL で 0% (0/888 例)、5.0mg/mL で 0.4% (4/907 例)と高濃度でわずかに高かったが、発現例の多く(4,081 例)は濃度不明であり、濃度と発現率との関連性は明らかではなかった。また、投与速度別での有害事象発現率は急速注入で 0% (0/472 例)、30 秒以内で 0.6% (6/1,022 例)、それ以上で 0% (0/60 例)であったが、発現例の多く(4,322 例)は投与速度不明であり、投与速度と発現率との関連性は明らかではなかった。

重篤有害事象(重篤な低血糖・上室性不整脈・ST 低下等の不整脈・腎障害・重篤な肝炎 1 例、アナフィラキシーショック 2 例、右前腕に重症度の瘡痒・頭痛・極度の激昂・発汗・悪心・下痢・重症な血圧降下・嘔吐 1 例、呼吸困難感・眩暈・心悸亢進・悪心・嘔吐・脈拍頻数・眼球結膜充血・眼瞼浮腫・歯肉痛 1 例、ショック 1 例)が認められた 6 例について検討された結果、本薬の投与量、濃度及び投与速度との関連性は明らかではなかった。

(2) 審査センターにおける審査内容

審査センターは、以下の事項を中心に検討した。

加齢黄斑変性症(滲出型)(AMD)の発症状況について

本臨床試験における登録症例の性別に大きな偏り(約 9 割が男性)が認められたことから、審査センターは、このような傾向は AMD に一般的に見られることなのか申請者に尋ねた。

申請者からの回答は以下のとおり。すなわち、本邦久山町研究における Population Based Study(大島裕司,他,日眼会誌,104:111,2000)では、50 歳以上の 1,486 人を対象に調査した結果、男 7 例、女 3 例が AMD と診断されたと報告されており、疫学調査(厚生省特定疾患 網膜脈絡膜萎縮症調査研究班)の報告書では、AMD 患者は男性で多く、その割合は 70~76%であり、また、AMD の受療者数は、50 歳以上の人口 10 万人に対し、男:52.9

人、女：19.9 人であったと報告されている。AMD の受療者数の性別割合は約 75%が男性であり、本剤の臨床試験における性別の偏りと大きな乖離はないと考える。

審査センターはこれを了承した。

フルオレセイン (Fluo) との臨床的位置づけについて

審査センターは、医療現場において、本剤と Fluo がどのような症例にどのように使用されるのかについて尋ねた。

申請者は、「網脈絡膜血管異常を伴う疾患」が、検眼鏡所見により診断または疑われた患者には、まず FA を実施するが、これらの疾患の中で病巣が RPE 下や出血下にあり、FA で正確な診断ができない場合、IA を実施することとなると回答した。そして、治療方針の決定には部位を特定する必要があるため、網膜血管が鮮明に造影される FA が必須であり、IA のみ実施することはなく、FA を実施し十分に造影されなかった場合に IA を実施するのが一般的な手順であり、疾患によって特別な手順を踏むことはないと回答した。また、FA で病態に関する情報が得られず経過観察する場合は、IA のみを実施することも考えられると回答した。

これらの回答から、審査センターは、本剤は検眼鏡所見により網脈絡膜疾患と診断または疑われた患者に対して FA を実施した際、十分に造影されなかった場合に Fluo と相補的に使用されるものであると考えている。

網脈絡膜疾患の診断に ICG が用いられた報告について

本剤の承認申請に際しては、臨床試験が第Ⅱ・Ⅲ相試験（割り付けられた全症例数：60 例）1 試験のみであること及び参考資料として申請時に提出された公表論文も 2 報のみであったことから、審査センターは、本剤の承認審査を行うに当たり十分な資料は提出されていないと判断し、ICG が投与された眼底血管造影症例に関する国内外の文献及び成書等をまとめ提出するよう申請者に求めた。

申請者は、(1)脈絡膜血管異常を伴う疾患を対象としており、その疾患が希少疾患ではない、(2)数例の患者を対象とした症例報告は除く、(3)使用された ICG の用量が記載されている、という 3 点の条件を満たす国内 14 報、海外 8 報の論文について、対象疾患、選択基準、例数、眼数、用法・用量、要約等をまとめて提出した。提出された論文を以下に示す。

- 1) 川村昭之,他,厚生省特定疾患 網膜脈絡膜萎縮症調査研究班 平成 2 年度研究報告書,B-11:144-147(1991)
- 2) 本田貴一,他, 厚生省特定疾患 網膜脈絡膜萎縮症調査研究班 平成 4 年度研究報告書,B-17:150-152(1993)
- 3) 福島伊知郎,他, 厚生省特定疾患 網膜脈絡膜萎縮症調査研究班 平成 3 年度研究報告書,B-20:159-162(1992)

- 4) 福島伊知郎,他, 厚生省特定疾患 網膜脈絡膜萎縮症調査研究班 平成 5 年度研究報告書,B-9:116-118(1994)
- 5) Cardillo Piccolino,F. et al.,Eye,9:324-332(1995)
- 6) Spaide,R.F. et al.,RETINA,16:203-213(1996)
- 7) 飯田和弘,眼紀,47:368-374(1996)
- 8) Uyama,M. et al.,RETINA,19:12-21(1999)
- 9) 丸山耕一,近畿大医誌,20:133-149(1995)
- 10) Okada,A.A. et al.,Br.J.Ophthalmol.,82:1175-1181(1998)
- 11) 青池千明,他,眼科臨床医報,93:12-16(1999)
- 12) 大野京子,他,臨眼,49:593-597(1995)
- 13) Brancato,R. et al.,Eur.J.Ophthalmol.,6:39-43(1996)
- 14) Ohno-Matsui,K. et al.,Jpn.J.Ophthalmol.,42:293-299(1998)
- 15) Quaranta,M. et al.,Am.J.Ophthalmol.,119:136-142(1995)
- 16) 山西朗子,他,臨眼,51:1945-1949(1997)
- 17) Atmaca,L.S. et al.,Acta Ophthalmol.Scand.,75:657-660(1997)
- 18) Lafaut,B.A. et al.,Graefe's Arch.Clin.Exp.Ophthalmol.,236:346-353(1998)
- 19) Sallet,G. et al., Graefe's Arch.Clin.Exp.Ophthalmol.,233:677-689(1995)
- 20) Shields,C.L. et al.,Br.J.Ophthalmol.,79:237-245(1995)
- 21) 松永裕史,他,臨眼,50:820-826(1996)
- 22) 大谷倫裕,他,臨眼,50:1019-1023(1996)

提出されたいずれの公表論文も、ICG（20～75mg）を 1～5cc の蒸留水に溶解し静脈内投与していた（急速静注を含む）。対象疾患は、網脈絡膜血管性病変が主体であり、加齢黄斑変性症、中心性漿液性網脈絡膜症、原田病、強度近視・病的近視（後極部眼底病変）、脈絡膜腫瘍、網膜色素線条症、胞状網膜剥離、網膜細動脈瘤と多彩であったが、一部の網膜疾患の論文も含まれていた。なお、安全性については、有害事象・副作用を検討した報告はなかった。以下に提出された論文の概要を各疾患別に簡略に述べる。

加齢黄斑変性症（老人性円盤状黄斑変性症）については、川村ら、本田ら、福島ら^{1)～4)}が、同一眼について FA と ICG（25～75mg）静注による IA を実施し比較検討している。これらの報告では、両眼底造影とも CNV の検出が可能であり、特に網膜下血腫や網膜色素上皮剥離型病変では、IA による検出率は FA に比べ高かったが、検出された CNV は両眼底造影で必ずしも一致していないことから、両眼底造影は相補的と考えられ、両薬剤を併用することにより、眼底の状態を把握するのに有用であったと報告している。

中心性漿液性網脈絡膜症については、Cardillo Piccolino ら⁵⁾、Spaide ら⁶⁾、飯田⁷⁾、Uyama ら⁸⁾が、ICG（25～50mg）静注による IA を、また、中心性漿液性網脈絡膜症の類縁疾患である胞状網膜剥離については、飯田⁷⁾が、ICG（40mg）静注による IA を実施している。

両疾患とも過蛍光を示す脈絡膜組織染が造影後期で高頻度に観察され、脈絡膜血管病変と色素上皮障害を同定でき、脈絡膜血管の透過性亢進を反映した所見であることが判明し、IAは有用であったと報告している。

原田病については、丸山⁹⁾、Okada¹⁰⁾、青池¹¹⁾が、ICG（25～50mg）静注によるIAを実施している。造影早期に脈絡膜充盈遅延、造影中～後期の斑状低蛍光を認め、脈絡膜の循環不全を反映した所見であると判明し、IAは有用であったと報告している。

強度近視・病的近視（後極部眼底病変）については、大野¹²⁾、Brancato¹³⁾、Ohno-Matsui¹⁴⁾が、ICG（25～50mg）静注によるIAを実施している。一部、FAと比較検討されており、FAでは全例で過蛍光を示したが、IAでは、大半の症例で造影後期に低蛍光を示し、Bruch膜の断裂に伴う脈絡毛細管板の障害範囲をほぼ正確に捉えることが可能であり、IAは有用であったと報告している。

網膜色素線条症については、Quaranta¹⁵⁾、山西¹⁶⁾、Atmaca¹⁷⁾、Lafaut¹⁸⁾が、ICG（20～50mg）静注によるIAを実施している。FAとの比較検討では、IAは、造影後期に過蛍光または低蛍光を示し、脈絡膜新生血管膜を同定でき、IAはFAに比べ線条部や病変の拡がり把握する上で有効であったと報告している。

脈絡膜腫瘍（脈絡膜悪性黒色腫、脈絡膜血管腫、転移性脈絡膜腫瘍など）については、Sallet¹⁹⁾、Shields²⁰⁾、松永²¹⁾が、ICG（25～75mg）静注によるIAを実施しており、各種腫瘍は比較的特徴的な造影所見を示し、IAは鑑別診断に比較的有效であったと報告している。

網膜細動脈瘤については、大谷²²⁾が、FAとICG（40mg）静注によるIAの細動脈瘤の検出率における比較検討を行っており、IAによる検出率はFAに比べ高く、網膜細動脈瘤検出に有効であったと報告している。

さらに、審査センターは、これらの文献等を検索した際の検索条件を申請者に尋ねた。申請者は、文献検索は、JOIS及びDIALOGを用いて、①AMDの他、網膜色素線条症、脈絡膜悪性腫瘍、網膜細動脈瘤、中心性漿液性網脈絡膜症、多発性後極部網膜色素上皮症、病的近視及び原田病（これらの和名、英名または略語のいずれか）が含まれる。②「インドシアニングリーン」、「Indocyaninegreen」のいずれかの語句が含まれる。以上をキーワードとして検索し、検索された文献の要約を確認後、IAを実施した成績が記載されている文献を抽出した（数例の患者を対象とした症例報告は除く）と回答し、文献検索の際の選択バイアスはないと考えると回答した。

審査センターは、これらの報告内容から、IAは広い対象に用いることが可能であり、その使い方はFAに置き換わるというものではなく、FAでは十分に得られない情報を得るために使用されることになるかと解釈している。

効能・効果について

申請当初、申請者が設定した本剤の効能・効果は「網脈絡膜血管異常を伴う疾患の診断」

であったが、本臨床試験は AMD 以外の疾患を対象として実施しておらず、他の疾患での本剤の診断能については示されていないこと及び本剤は「ICG 特異的に血管の状態が『見える』ことが造影原理であり、これを『見る』ことが目的」とされていることから、審査センターは、申請者に対し本剤の効能・効果が適切かどうか見解を求めた。

申請者は、本邦で唯一の眼底造影剤である「フルオレサイト注射液 1 号」の効能・効果が「ぶどう膜・網膜・視神経等の疾患の診断」であること、本剤により網脈絡膜血管を造影する目的は診断であること及び本剤による造影は血管そのものの造影（初期造影像）だけでなく、血管から漏出した本剤による過蛍光の観察（後期造影像）を含むことも考慮して、申請時の効能・効果を「網脈絡膜血管異常を伴う疾患の診断」と設定したと回答した。ただし、「網脈絡膜血管の造影」の場合、「造影」の範疇には、病変部位から漏出した蛍光の観察も含まれると考えられるため、本剤の効能・効果を「網脈絡膜血管の造影」に変更すると回答した。

審査センターは、本剤の臨床試験は AMD のみを対象として実施されていることから、臨床試験成績から有効性が示されるものは、AMD の CNV の検出のみと考える。しかし、ICG が本邦で既に一般的に眼科検査用として使用されており、国内外で脈絡膜疾患のみならず網膜疾患に使用された文献報告等（湯沢美都子 編集：インドシアニンググリーン蛍光眼底アトラス―フルオレセイン蛍光眼底との比較―，南山堂，1999 など）もあること及び本剤の造影原理を鑑み、本剤の効能・効果を「網脈絡膜血管の造影」と設定した申請者の回答を妥当と考えるが、審査センターの見解の妥当性については専門協議において議論が必要であると考えます。

用法・用量について

本剤の用法・用量は、「インドシアニンググリーンとして、通常 25mg を注射用蒸留水 2mL に溶解し、肘静脈より速やかに注射する。なお、病態等により適宜増減する。」とされている。審査センターは通常量を 25mg とした設定根拠を詳しく説明するよう求めるとともに、より高用量の投与による有効性と安全性について申請者の見解を求めた。

申請者は、今回実施した臨床試験の結果より、PPS における有効率は 12.5mg 投与で 53.8%、25mg 投与で 79.5%であり、25mg 投与が有意に高かった（ $P=0.016$ ）ことから、12.5mg では CNV 検出に不十分であり、25mg が臨床用量であるとの結論に至ったと回答した。また、高用量投与における有効性については、厚生省特定疾患 網膜脈絡膜萎縮症調査研究班の報告からは、CNV 検出率が 25mg：約 70～90%、50mg：60%及び 75mg：81%であったことから、25mg より増量しても有効性は必ずしも向上しないと考えられること、また、安全性については、国内で 25、50、75mg を使用した 2,820 例（25mg：1,019 件、50mg：358 件及び 75mg：2,397 件の計 3,774 件）において安全であることが報告されている（Obana, A. et al., Am. J. Ophthalmol., 118:749-753, 1994）ことを回答した。

審査センターは、「速やかに注射」とした理由を尋ねた。

申請者は、造影初期（特に本剤投与直後）において、より鮮明な造影像を得るために設定したものであり、「緩徐に注射」した場合には、網脈絡膜血管に到達する本剤濃度が希薄になり、不鮮明な初期像しか得られず、十分な診断が行えないことから「速やかに注射」と設定したと回答した。また、第Ⅱ・Ⅲ相試験では、具体的な静注速度は規定していないが、実施医療機関で調査した結果、すべて2～3秒で静注していることを確認したと回答した。

審査センターは、具体的にどのような病態にどのくらいの投与量が必要なのかを尋ねた。

申請者は、非常に高度な網膜出血を伴う（非常に多量の色素により励起光・蛍光が遮蔽される）場合や、中心窩に CNV が発生し通常の光凝固が施行できず流入血管の検出が必要となる（流入血管は非常に微細で検出が困難）場合は、さらに高用量が必要となることも想定されるとし、このような病態を有する場合の用量は、検眼鏡所見等から推測し、医師が種々の要因を総合的に勘案して判断するもので、例えば出血量や流入血管の太さに基づいて用量を規定することは困難であると回答した。また、増減の用量については、国内及び海外の実地臨床では 75mg まで ICG が使用されていること、米国では「眼科血管造影検査」の用法・用量として 40mg を上限と設定されているが、これは有効性の観点から *in vitro* 試験のデータを基に理論的に求められた上限であり、臨床的に十分な根拠はないと考えられることを回答した。さらに、現在米国の多くの医療機関が1検査に用いる用量は 25～50mg であると回答した。また、小児に対して本剤を使用する場合には本剤を減量して使用されることが考えられると回答した。

審査センターは、これらの回答を申請者より得て、本剤の「速やかに注射する」との用法に関しては妥当であると考ええる。一方、本剤の用量に関しては、主要評価項目である「CNV 検出の容易さ」について検討された AMD の臨床試験の成績及び厚生省特定疾患 網膜脈絡膜萎縮症調査研究班の報告からは 25mg より増量しても有効性は必ずしも向上しないと考えられることから、本剤の有効性の観点からは申請者の設定した「通常 25mg」は妥当であると審査センターは考える。しかし、臨床試験における FAS が 57 例、PPS が 39 例と少数であり、また、臨床試験では 25mg を超える用量に関する有効性・安全性の検討が全く行われておらず 25mg を超える用量に関する有効性・安全性については文献報告のデータのみであり、十分な検討が行われていないと考える。したがって、審査センターは、眼科領域における本剤の有効性・安全性、特に 25mg を超える用量における有効性・安全性の観点から、本剤の用量に関しては、専門協議においてさらに議論が必要であると考ええる。

重篤な副作用（ショック）について

安全性については、既承認薬「ジアグノグリーン注」の昭和 58 年における再評価申請資料（使用データは昭和 53 年以前）とされた文献検索で、重篤有害事象（ショックもしくはショック様症状）が 6 例で認められていることから、審査センターは、本剤は眼科医に広く使用される可能性が考えられることを踏まえ、「ショック」についての注意喚起を徹底す

る必要がないか申請者に尋ねた。

申請者は、本剤を用いた網脈絡膜血管造影は、専用の眼底造影システムを必要とし、かつ得られた画像写真の診断には高度な読影技術が要求されるため、一般的な治療薬のように多くの眼科医機関で広く使用されることはないと思われると回答した。そして、本剤の重篤な副作用として「ショック」が起り得ることについては、添付文書による注意喚起と並行して日本眼科学会が現在作成している眼底造影の実施に関する手順書を周知徹底する旨回答した。

審査センターはこの回答を了承した。

既承認薬「ジアグノグリーン注」との識別について

本剤は、既承認薬「ジアグノグリーン注」と同一の製剤であるが、溶解する液量が異なることも考えると、医療現場における両薬剤の誤使用の可能性が懸念されることから、審査センターは、本剤の販売名、製品パッケージを含めた識別のための方策が適切であるか申請者の見解を求めた。

申請者は、本剤の販売名について、本剤は眼科用であることから、眼科を示す Ophthalmology より「オフサ」を採り、ICG の一般名 (Indocyanine Green) 及び製剤が緑色であることより「グリーン」を付与し「オフサグリーン」としたと回答した。

また、本剤の申請時の包装形態は既承認薬「ジアグノグリーン注」と同様「プリスターパック」であったが、申請者より、本剤を「紙箱」に詰める包装へと変更すること及び本体のキャップの色やパッケージ表面の色彩とデザインを「ジアグノグリーン注」と明確に区別できるよう変更すること、さらにバイアル及び外箱に「蛍光眼底造影検査用薬」のように表示することにより眼科用であることを明確にすると回答した。

本剤に添付される溶解液（注射用蒸留水）が 10mL であることについては、申請者は、本剤の用法・用量に則した容量の注射用蒸留水を添付することが適切であると考えているが、現時点では速やかに市場に供給することができないため、第一製薬株式会社の「ジアグノグリーン注」の臨床使用経験及び眼科領域における適応外での使用実態を踏まえて、「ジアグノグリーン注」に添付されているものと同じ 10mL 注射用蒸留水を本剤に添付することが早期市場供給の観点から現時点における最善の製品形態と考えると回答した。ただし、仮に本剤が承認された場合は、適切な容量の注射用蒸留水を調達し、速やかに一部変更承認申請を行う予定であると回答した。

さらに申請者は、添付溶解液に対する回答の中で、米国の ICG 製剤の添付文書には「市販の注射用蒸留水では不適合との報告がある。」との記載があることから、他の注射用蒸留水に変更した場合、溶解性が原因でショック等の重篤な副作用が発現する可能性もあると回答した。審査センターは、ICG 投与によってアナフィラキシーを発現した報告もあることから (Ophthalmology, 105:1564-1569, 1998)、日本薬局方注射用蒸留水（現在添付している「ジアグノグリーン注」と同じ注射用蒸留水以外のもの）における本剤の溶解

性についての試験データを提出するよう申請者に求めた。

申請者は、現在添付するとしている注射用蒸留水以外の 2 種の日本薬局方注射用蒸留水を用いて本剤の溶解性を検討した結果、いずれの注射用蒸留水を用いたときも本剤は溶解したと回答し、また、不溶性微粒子試験法第 2 法により検討した結果、注射用蒸留水の製造会社の違いによって不溶性微粒子数に特に差はなく、すべて規格に適合したと回答した（口頭参照）。

以上の回答を申請者より得て、審査センターは、本剤の販売名は適切であると判断し、製品パッケージは申請当初より改善されたと考える。しかし、本剤に添付される注射用蒸留水（10mL）については、適応外で使用されている医療現場の実態を踏まえても、本剤の適正使用の観点から適切ではないと考えられることから、専門協議において、審査センターの見解の妥当性についての議論が必要であると考えます。

3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法 14 条第 4 項後段に規定する書面による調査を実施した結果、一部に不適合（臨床試験成績での試験計画書からの逸脱）があったが、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

GCP 評価会議の結果、「適合」とされ、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

4. 審査センターとしての総合評価

審査センターは、提出された資料（臨床試験成績及び論文等）について以上のような検討を行った結果、当該申請に係るオフサグリーン静注用 25mg の効能・効果：「網脈絡膜血管の造影」及び用法・用量：「インドシアニングリーンとして、通常 25mg を注射用蒸留水 2mL に溶解し、肘静脈より速やかに注射する。なお、病態等により適宜増減する。」については、本剤は通常 25mg の投与で眼底血管造影剤として、脈絡膜血管造影のみならず、網膜血管造影においても有用であると考えられる。したがって、審査センターは本剤を承認して差し支えないと判断するが、通常用量を超える場合の有効性及び安全性及び溶解する液量が異なる「ジアグノグリーン注」との識別等に関する専門協議における議論を踏まえた上で最終的に判断したいと考える。

審査報告（2）

平成 14 年 2 月 1 日作成

販 売 名	オフサグリーン静注用 25mg
一 般 名	インドシアニングリーン
有効成分名	インドシアニングリーン
申請者名	参天製薬株式会社
申請年月日	平成 13 年 2 月 9 日

1. 審査内容

審査センターは審査報告（1）をもとに専門委員に意見を求めた。委員との協議を踏まえた結果を以下のとおり報告する。

効能・効果：「網脈絡膜血管の造影」について

専門委員からは、（i）ICG は脈絡膜疾患のみならず網膜疾患にも有用であること及び（ii）ICG 投与により疾患の診断には至らなくても、病態の解明、治療方針の決定、経過観察に有用であるとの意見が出され、本剤の効能・効果を「網脈絡膜血管の造影」とすることを妥当と考えた審査センターの判断は支持された。

用法・用量：「インドシアニングリーンとして、通常 25mg を注射用蒸留水 2mL に溶解し、肘静脈より速やかに注射する。なお、病態等により適宜増減する。」について

専門委員からは、（i）臨床試験及び提出された文献報告で小児使用例がなく、小児に対する適切な用量が明確でないため、用法に「成人には」の文言を付し、「通常」の文言を削除すること、（ii）ICG は肘静脈のみならず、その他の前腕静脈より注射されることが想定されることから、「肘静脈より」の前に「通常」の文言を付すこと、（iii）臨床試験成績では 25mg を超える用量の投与は行われておらず、25mg を超える用量に関する有効性・安全性について十分に検討が行われていないことから、「適宜増減」の「増」の記載は不適切であるので削除するとの意見が出され、本剤の用法・用量は「インドシアニングリーンとして、成人には 25mg を注射用蒸留水 2mL に溶解し、通常肘静脈より速やかに注射する。なお、・・・適宜減量する。」とすることが望ましいとされた。ただし、（iv）「適宜減量」については、本剤の ICG 体重当たりの投与量と有効性・安全性との関係についての調査等を踏まえ、再検討することとされた。

専門委員の意見を踏まえ、審査センターは（iv）について申請者に再検討を求めたところ、申請者より、①臨床試験結果から体重 40kg～90kg 未満の症例を層別解析しても、体重当たりの投与量と本剤との有効性・安全性との関連は認められないこと、②ICG の眼科検

査に関する文献調査結果から、年齢、体重、疾患、病態等により減量された報告は見当たらなかったこと、さらに、小児に使用された報告は確認できず、本剤が小児に使用されることは稀であると考えられることから、「適宜減量」を削除することが適切と考えたとの検討結果が示された。審査センターは、専門協議での指摘を踏まえ、上記（i）～（iii）に添った用法・用量の変更を申請者に求めたところ、本剤の用法・用量を「インドシアニングリーンとして、成人には 25mg を注射用蒸留水 2mL に溶解し、通常肘静脈より速やかに注射する。」に変更するとの回答を得た。さらに、申請者より本剤の臨床試験では 25mg を超える用量の投与は行われていないことを添付文書の臨床試験の項に明確に情報提供する旨が示された。

審査センターは、以上の申請者の回答を了承した。

「ジアグノグリーン注」との識別について

専門委員からは、（i）本剤の名称は、眼科用であることが明確であること、（ii）ブリスターパックから紙詰に変更されたことは妥当であること及び（iii）本剤に添付される溶解液については、本剤の調製は眼科医のみならず他の医療従事者も行うことが想定されることを踏まえ、10mL ではなく本剤の用法・用量に適した容量の注射用蒸留水とすべきであるとの意見が出され、審査センターの考えは支持された。さらに、添付溶解液については、販売当初より適切な容量の注射用蒸留水を添付すべきであり、市販後に一部変更承認申請にて添付溶解液の容量を変更する予定であったとした申請者の見解は適切でないとの意見が出された。

上記（iii）について、専門委員の意見を踏まえ、審査センターは申請者に添付溶解液の容量の再検討を求めたところ、申請者より、本剤に添付する溶解液（注射用蒸留水）を 10mL 入りアンプルではなく 3mL 入りアンプルへと変更するとの回答を得た。

審査センターは、本剤の用法・用量を鑑み、本剤の適正使用の観点から、申請者の回答を妥当と判断した。

2. 総合評価

審査センターは、以上の審査を踏まえ、提出された申請内容について、本剤の効能・効果及び用法・用量を以下のように改めた上で本剤を承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会において審議されることが適当であると判断した。なお、本剤の再審査期間は 4 年とすることが適当であるとする。

<変更後の効能・効果>

網脈絡膜血管の造影

＜変更後の用法・用量＞

インドシアニングリーンとして、成人には 25mg を注射用蒸留水 2mL に溶解し、通常肘静脈より速やかに注射する。

3. 審査報告（1）の訂正

- ・ 7 頁下から 13 行目、「必ず添付の注射用蒸留水で完全に溶解し、・・・」を「必ず添付の溶解液（注射用蒸留水）で完全に溶解し、・・・」と訂正する。
- ・ 12 頁上から 9 行目、「25mg 先行群 19 例、12.5mg 先行群 20 例、計 39 例」を「25mg 先行群 30 例、12.5mg 先行群 28 例、計 58 例」と訂正する。
- ・ 13 頁上から 2 行目、「Mann-Whitney の U 検定、 $p<0.01$ 」を「Mann-Whitney の U 検定、 $p=0.001$ 」と訂正する。
- ・ 13 頁下から 13 行目、「有効率は 47.1% (21/51 例)」を「有効率は 47.1% (24/51 例)」と訂正する。
- ・ 13 頁下から 11 行目、「5）PPS と FAS での解析結果の一致性（PPS での検討）」の下線部を削除する。
- ・ 13 頁下から 1 行目、「程度は軽微であった。これらの有害事象のうち、注射部着色及び注射部腫脹は検査中に患者が移動する際の留置針の位置移動のためと考えられること、下痢については食べ過ぎによるものと考えられることから本剤との因果関係はないとされた。本剤との因果関係が・・・」の下線部を追記する。
- ・ 14 頁上から 13 行目、「発現例の多く（4,081 例）は濃度不明であり、」を「発現例の多くは濃度不明であり（39/4,081 例）、」と訂正する。
- ・ 14 頁上から 16 行目、「発現例の多く（4,322 例）は濃度不明であり、」を「発現例の多くは濃度不明であり（37/4,322 例）、」と訂正する。
- ・ 16 頁下から 15 行目、「提出されたいずれの公表論文も、ICG（20～75mg）を 1～5cc の蒸留水に溶解し静脈内投与していた（急速静注を含む）。対象疾患は、・・・」を「提出された公表論文での対象疾患は、・・・」と訂正する。