

審査報告書

平成 24 年 1 月 13 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 名]	第一三共株式会社
[申請年月日]	平成23年8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]	(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 23 年 7 月 29 日付 薬食審査発 0729 第 2 号)に基づく承認事項一部変更承認申請 「薬事・食品衛生審議会で事前評価を受けた医薬品の承認審査について」(平 成 22 年 9 月 15 日付 薬食審査発 0915 第 3 号)に基づく迅速審査
[審査担当部]	新薬審査第二部

審査結果

平成 24 年 1 月 13 日

[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 名] 第一三共株式会社
[申請年月日] 平成 23 年 8 月 22 日
[審 査 結 果]

平成23年7月29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」に関する事前評価及び提出された資料から本剤の「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）」におけ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・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[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
脳神経外科手術時における脳血管の造影（赤外線照射時の蛍光測定による）
次の疾患におけるセンチネルリンパ節の同定
乳癌、悪性黒色腫

（下線部追加）

[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 0.5 mg に相当する量を注射用水で 5 mg/mL 程度に希釈し、肘静脈より 30 秒以内に症状に注意しながら徐々に静脈注射する。
(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注射する。その後引き続き 0.27～0.49 mg/分の割合で約 50 分間採血が終るまで一定速度で点滴静脈注射する。
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. 脳神経外科手術時における脳血管の造影（赤外線照射時の蛍光測定による）

インドシアニングリーンとして 25 mg を 5 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）

審査報告

平成 24 年 1 月 13 日

I. 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 名]	第一三共株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 8 月 22 日
[申請時効能・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 <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> 次の疾患におけるセンチネルリンパ節の同定 乳癌、悪性黒色腫

（下線部追加）

[申請時用法・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 0.5 mg に相当する量を注射用水で 5 mg/mL 程度に希釈し、肘静脈より 30 秒以内に症状に注意しながら徐々に静脈注射する。 (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注射する。その後引き続き 0.27～0.49 mg/分の割合で約 50 分間採血が終るまで一定速度で点滴静脈注射する。 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. <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 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。</u> 4. <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)

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略

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（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原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、「本薬」）は、米国Eastman Kodak社によって合成された暗緑青色の色素であり、海外では、1957年より循環機能測定用色素として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）の関連会社である第一化学薬品株式会社（現：積水メディカル株式会社）が1967年5月に本薬の製造承認を取得した。その後、第一製薬株式会社（現：第一三共株式会社）が1972年12月に承認を取得し、「ジアグノグリーン注射用25 mg」として、現在、肝機能検査、循環機能検査、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について効能・効果を有している。

本邦では、脳神経外科手術におけるバイパスの開存及び動脈瘤手術の際の正常血管保全の確認は、形態観察、血管ドップラー検査による間接的評価、造影剤の動脈内投与が必要となる術中脳血管撮影により行うことが可能である。一方、本薬による蛍光血管造影は、2011年12月現在、イギリス及びドイツ等で承認されており、手術中に静脈内投与することが可能で、かつ操作に時間がかからず、バイパスの開存状況や灌流範囲、動脈瘤近傍の小血管保全状況を顕微鏡下で、リアルタイムに観察できる方法である。また、脳動脈瘤クリッピング術を施行した複数の臨床研究において、本薬による蛍光血管造影では、従来の方法に比べクリッピング不全の確認、クリッピング位置の修正、手術不備の検出が高まったことが報告されており、海外での総説、教科書及びガイドラインにおいても、本薬を用いた蛍光血管造影の有用性が記載されている。さらに、本邦においても、海外と同様の脳神経外科手術の術式において、本薬を用いた蛍光血管造影がなされている実態があることが報告されている。

以上のような状況を踏まえ、厚生労働省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下、「検討会議」）において、本薬の既存データの収集及び評価が行われ、平成23年6月29日開催の第8回検討会議において「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：インドシアニンググリーン」（以下、「公知申請の該当性報告書」）が取り纏められた。当該報告書を基に平成23年7月29日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会にて、本薬の「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）」における有効性及び安全性に係る事前評価が行われた結果、本薬の承認事項一部変更承認申請が可能であると判断された。

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23年7月29日付 薬食審査発0729第2号）に基づく承認事項一部変更承認申請、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 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・食品衛生審議会です事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成 22 年 9 月 15 日付 薬食審査発 0915 第 3 号）に基づき、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

<提出された資料の概略>

本申請では、申請資料として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）等が提出されている。

<審査の概略>

（1）審査方針について

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・修正すべき点の検討を行った。

（2）添付文書（案）について

機構は、国内自発報告（2000年1月～2010年12月）において、アナフィラキシーショックが6件報告されたことを踏まえ、添付文書、「3. 副作用、（1）重大な副作用」の項において注意喚起するよう申請者に求めたところ、以下のように記載するとの回答が得られたことから、申請者の回答を了承した。

【3. 副作用】

（1）重大な副作用（頻度不明^{注）}）

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。

（下線部変更）

Ⅲ. 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 23 年 7 月 29 日付 薬食審査発 0729 第 2 号）に基づく承認事項一部変更承認申請に基づき、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。

Ⅳ. 総合評価

平成23年7月29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・用量で本申請を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

脳神経外科手術時における脳血管の造影（赤外線照射時の蛍光測定による）

次の疾患におけるセンチネルリンパ節の同定

乳癌、悪性黒色腫

（下線部追加）

[用法・用量]

1. 肝機能検査

(1) 血漿消失率測定及び血中停滞率測定の場合

インドシアニングリーンとして体重 1 kg 当たり 0.5 mg に相当する量を注射用水で 5 mg/mL 程度に希釈し、肘静脈より 30 秒以内に症状に注意しながら徐々に静脈注射する。

(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注射する。その後引き続き 0.27～0.49 mg/分の割合で約 50 分間採血が終るまで一定速度で点滴静脈注射する。

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. 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 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）