

審査報告書

令和5年7月31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] 令和5年3月24日
[剤形・含量] 1バイアル中にインドシアニンググリーン 25 mg を含有する用時溶解注射剤
[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」(令和5年3月3日付け薬生薬審発0303第3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、令和5年3月3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：インドシアニンググリーン肝外胆管（肝門部領域胆管と遠位胆管）の描出（赤外線照射時の蛍光測定による）」に関する事前評価及び提出された資料から、本品目の肝外胆管の描出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

肝外胆管の描出

(下線部追加)

[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¹⁾に適宜分割して投与する。

5. 肝外胆管の描出

インドシアニンググリーンとして 25 mg を 10 mL の注射用水で溶解し、通常 1 mL を静脈内投与する。

(下線部追加)

審査報告

令和5年7月27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] 令和5年3月24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 を含有する用時溶解注射剤

[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

肝外胆管の描出

（下線部追加）

[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に適宜分割して投与する。

5. 肝外胆管の描出

インドシアニンググリーンとして 25 mg を 10 mL の注射用水で溶解し、通常 1 mL を静脈内投与する。

(下線部追加)

[目 次]

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あり、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 月に承認を取得して以降、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並びに血管及び組織の血流評価に係る効能・効果が追加で承認されている。海外においては、2023 年 6 月現在、本薬は血管及び組織の血流の可視化等の効能・効果で欧米を含む 10 カ国以上の国又は地域で承認されており、米国及び加国では、肝外胆管の描出に係る効能・効果で承認されている。

海外の診療ガイドライン（Ann Surg 2020; 272: 3-23）では、胆嚢摘出時に白色光源下での観察の補助を目的として本薬を用いた蛍光胆道造影を使用することが提案されており、国内外の成書（Minimally invasive oncologic surgery, part I . Elsevier; 2019. p45-60、Gayet 腹腔鏡下肝胆膵手術—ムービーでみる局所解剖. 南江堂; 2012. p125-7 等）においても、肝臓癌の手術時や腹腔鏡下胆嚢摘出術時の蛍光胆道造影に本薬を用いることが記載されている。また、腹腔鏡下胆嚢摘出術等を実施予定の患者を対象に、本薬を用いた蛍光胆道造影の有効性及び安全性を検討した国内外の臨床試験が複数実施されており（Ann Surg 2019; 270: 992-9、Medicine (Baltimore) 2015; 94: e1005 等）、海外の承認内容と同様の用法・用量で、腹腔鏡下胆嚢摘出術時等の蛍光胆道造影に本薬を使用した国内の症例報告が多数存在する（J Hepatobiliary Pancreat Surg 2008; 15: 508-14、J Hepatobiliary Pancreat Sci 2010; 17: 595-600 等）。

以上の状況を踏まえ、日本外科学会より、本薬について、肝外胆管の描出の効能・効果及び用法・用量の追加に係る要望が提出された。令和 2 年 12 月 9 日開催の第 43 回検討会議において、本要望内容は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」（令和 3 年 1 月 8 日付け医政研発 0108 第 1 号・薬生薬審発 0108 第 3 号）により第一三共株式会社に対して開発要請がなされた。その後、令和 5 年 2 月 15 日開催の第 54 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。当該報告書に基づき、令和 5 年 3 月 3 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、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」（令和 5 年 3 月 3 日付け薬生薬審発 0303 第 3 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 日付け厚生労働省医薬品局総務課・厚生労働省医薬食品局審査管理課・厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡）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）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、肝外胆管の描出を目的として使用された際の本薬の安全性情報を踏まえ、本申請に際し、添付文書（案）において新たな注意喚起を設定する必要性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本剤の販売開始（1973年2月）から2023年4月30日までに収集した国内外の副作用報告のうち、本薬を肝外胆管の描出の目的で使用した際に認められた本薬との因果関係が否定できない有害事象として、海外で発疹2例2件が報告されている。加えて、本邦において、本剤を肝外胆管の描出以外の目的で使用した際にも、本剤との因果関係が否定できない有害事象として発疹が9例9件（そのうち、薬疹が2例2件）報告されている。以上の状況を踏まえ、本剤の投与により発疹が発現する可能性があることを添付文書に記載する。

機構は、申請者の説明を踏まえると、申請者の対応は妥当と判断する。

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」（令和5年3月3日付け薬生薬審発0303第3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

令和5年3月3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

肝外胆管の描出

（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に適宜分割して投与する。

5. 肝外胆管の描出

インドシアニンググリーンとして 25 mg を 10 mL の注射用水で溶解し、通常 1 mL を静脈内投与する。

(下線部変更)

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 肝外胆管（肝門部領域胆管と遠位胆管）の描出（赤外線照射時の蛍光測定による）
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