

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

肝・循環機能検査用薬  
 蛍光血管造影剤  
 センチネルリンパ節同定用薬

処方箋医薬品

インドシアニングリーン注

## ジアグノグリーン<sup>®</sup>注射用25mg

DIAGNOGREEN<sup>®</sup> FOR INJECTION

剤形	凍結乾燥注射剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・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
一般名	和名：インドシアニンググリーン（JAN） 洋名：Indocyanine Green（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2008年3月27日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2008年6月20日（販売名変更による） 販売開始年月日：1967年9月11日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：第一三共株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	第一三共株式会社 製品情報センター TEL：0120-189-132 FAX：03-6225-1922 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.medicallibrary-dsc.info">https://www.medicallibrary-dsc.info</a>

本IFは2020年10月改訂（第1版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

## －日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

### 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューによ

り利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5.臨床成績」や「XII.参考資料」、「XIII.備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

#### 4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

I. 概要に関する項目	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	7
1. 開発の経緯	1	9. 溶出性	7
2. 製品の治療学的特性	2	10. 容器・包装	7
3. 製品の製剤学的特性	2	(1) 注意が必要な容器・包装、 外観が特殊な容器・包装に関する情報	7
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	(2) 包 装	8
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	(3) 予備容量	8
(1) 承認条件	2	(4) 容器の材質	8
(2) 流通・使用上の制限事項	2	11. 別途提供される資材類	8
6. RMP の概要	2	12. その他	8
II. 名称に関する項目	3	V. 治療に関する項目	9
1. 販売名	3	1. 効能又は効果	9
(1) 和 名	3	2. 効能又は効果に関連する注意	9
(2) 洋 名	3	3. 用法及び用量	9
(3) 名称の由来	3	(1) 用法及び用量の解説	9
2. 一般名	3	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	10
(1) 和 名（命名法）	3	4. 用法及び用量に関連する注意	10
(2) 洋 名（命名法）	3	5. 臨床成績	15
(3) システム	3	(1) 臨床データパッケージ	15
3. 構造式又は示性式	3	(2) 臨床薬理試験	15
4. 分子式及び分子量	3	(3) 用量反応探索試験	15
5. 化学名（命名法）又は本質	3	(4) 検証的試験	15
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	1) 有効性検証試験	15
7. 1) 安全性試験	15	2) 安全性試験	15
2) 患者・病態別試験	15	(5) 患者・病態別試験	15
(6) 治療の使用	15	1) 使用成績調査（一般使用成績調査、 特定使用成績調査、使用成績比較調査）、 製造販売後データベース調査、 製造販売後臨床試験の内容	15
1) 使用成績調査（一般使用成績調査、 特定使用成績調査、使用成績比較調査）、 製造販売後データベース調査、 製造販売後臨床試験の内容	15	2) 承認条件として実施予定の内容 又は実施した調査・試験の概要	15
2) 承認条件として実施予定の内容 又は実施した調査・試験の概要	15	(7) その他	16
(7) その他	16	VI. 薬効薬理に関する項目	19
VI. 薬効薬理に関する項目	19	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	19
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	19	2. 薬理作用	19
2. 薬理作用	19	(1) 作用部位・作用機序	19
(1) 作用部位・作用機序	19	(2) 薬効を裏付ける試験成績	19
(2) 薬効を裏付ける試験成績	19	(3) 作用発現時間・持続時間	20
(3) 作用発現時間・持続時間	20	VII. 薬物動態に関する項目	21
VII. 薬物動態に関する項目	21	1. 血中濃度の推移	21
1. 血中濃度の推移	21	(1) 治療上有効な血中濃度	21
(1) 治療上有効な血中濃度	21	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	21
(2) 臨床試験で確認された血中濃度	21	(3) 中毒域	21
(3) 中毒域	21	(4) 食事・併用薬の影響	21
(4) 食事・併用薬の影響	21	2. 薬物速度論的パラメータ	21
2. 薬物速度論的パラメータ	21	(1) 解析方法	21
(1) 解析方法	21	(2) 吸収速度定数	21
(2) 吸収速度定数	21	(3) 消失速度定数	22
(3) 消失速度定数	22		

(4) クリアランス .....	22	(1) 臨床使用に基づく情報 .....	29
(5) 分布容積 .....	22	(2) 非臨床試験に基づく情報 .....	29
(6) その他 .....	22		
3. 母集団（ポピュレーション）解析 .....	22	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	30
(1) 解析方法 .....	22	1. 薬理試験 .....	30
(2) パラメータ変動要因 .....	22	(1) 薬効薬理試験 .....	30
4. 吸収 .....	22	(2) 安全性薬理試験 .....	30
5. 分布 .....	22	(3) その他の薬理試験 .....	30
(1) 血液－脳関門通過性 .....	22	2. 毒性試験 .....	30
(2) 血液－胎盤関門通過性 .....	22	(1) 単回投与毒性試験 .....	30
(3) 乳汁への移行性 .....	23	(2) 反復投与毒性試験 .....	30
(4) 髄液への移行性 .....	23	(3) 遺伝毒性試験 .....	30
(5) その他の組織への移行性 .....	23	(4) がん原性試験 .....	30
(6) 血漿蛋白結合率 .....	23	(5) 生殖発生毒性試験 .....	31
6. 代謝 .....	23	(6) 局所刺激性試験 .....	31
(1) 代謝部位及び代謝経路 .....	23	(7) その他の特殊毒性 .....	31
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等） の分子種、寄与率 .....	23	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	32
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 .....	23	1. 規制区分 .....	32
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 .....	23	2. 有効期間 .....	32
7. 排泄 .....	23	3. 包装状態での貯法 .....	32
8. トランスポーターに関する情報 .....	23	4. 取扱い上の注意 .....	32
9. 透析等による除去率 .....	24	5. 患者向け資材 .....	32
10. 特定の背景を有する患者 .....	24	6. 同一成分・同効薬 .....	32
11. その他 .....	24	7. 国際誕生年月日 .....	32
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	25	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日 .....	32
1. 警告内容とその理由 .....	25	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容 .....	32
2. 禁忌内容とその理由 .....	25	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容 .....	33
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 .....	25	11. 再審査期間 .....	33
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 .....	25	12. 投薬期間制限に関する情報 .....	33
5. 重要な基本的注意とその理由 .....	25	13. 各種コード .....	33
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 .....	26	14. 保険給付上の注意 .....	33
(1) 合併症・既往歴等のある患者 .....	26	<b>XI. 文 献</b> .....	34
(2) 腎機能障害患者 .....	26	1. 引用文献 .....	34
(3) 肝機能障害患者 .....	26	2. その他の参考文献 .....	34
(4) 生殖能を有する者 .....	26	<b>XII. 参考資料</b> .....	35
(5) 妊婦 .....	26	1. 主な外国での発売状況 .....	35
(6) 授乳婦 .....	26	2. 海外における臨床支援情報 .....	41
(7) 小児等 .....	26	<b>XIII. 備 考</b> .....	42
(8) 高齢者 .....	26	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報 .....	42
7. 相互作用 .....	26	(1) 粉碎 .....	42
(1) 併用禁忌とその理由 .....	26	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの 通過性 .....	42
(2) 併用注意とその理由 .....	26	2. その他の関連資料 .....	42
8. 副作用 .....	27		
(1) 重大な副作用と初期症状 .....	27		
(2) その他の副作用 .....	27		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	27		
10. 過量投与 .....	28		
11. 適用上の注意 .....	28		
12. その他の注意 .....	29		

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

インドシアニングリーン (ICG) は、米国 Eastman Kodak 社の Brooker らによって合成された暗緑青色の色素で、1957 年に Fox らにより初めて臨床的に取り入れられた。

日本では第一化学薬品株式会社 (現：積水メディカル株式会社) が初めて ICG の開発研究に着手し、1967 年 5 月に製造承認を取得した。その後 1972 年 12 月に第一製薬株式会社 (現：第一三共株式会社) が承認を取得し、「ジアグノグリーン注」の販売名で発売した。国内において本剤は、色素系の肝・循環機能検査薬としての有用性が確認されている<sup>1)~5)</sup>。なお、医療事故防止対策として、「ジアグノグリーン注」から「ジアグノグリーン注射用 25mg」に販売名の変更を申請し、2008 年 3 月に承認されている。

2009 年 3 月に日本乳癌学会及び日本皮膚科学会から、厚生労働大臣宛にセンチネルリンパ節<sup>(注 1)</sup> 同定に関する適応拡大の要望書が提出された。第一三共株式会社はこれらの学会の要望に応えるべく、乳癌及び悪性黒色腫のセンチネルリンパ節生検に関する多施設共同研究の中間報告及び公表文献を基に、本剤の「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」を追加効能又は効果として申請し、2009 年 9 月に承認を取得した。

また、2009 年に実施された医療上の必要性の高い未承認の医薬品又は適応の開発の要望に関する意見募集に際し、本剤について、日本脳神経外科学会から脳神経外科手術時の脳血管の造影に対する適応拡大の要望があった。2010 年 4 月開催の「第 3 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議<sup>(注 2)</sup> (以下、「検討会議」)」において、本効能に関する医療上の必要性が認められたため、同年 5 月に厚生労働省より第一三共株式会社に開発要請がなされた。その後、2011 年 6 月開催の「第 8 回検討会議」において、公知申請への該当性が報告され、この報告に基づき、同年 7 月開催の「薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会」において公知申請を行って差し支えないと判断された。この結果に基づき「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)」を追加効能又は効果として申請し、2012 年 2 月に承認を取得した。

さらに、厚生労働省が 2013 年 8 月から 2015 年 6 月まで行った「第 3 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望募集」にて本剤に対し、日本外科学会及び日本形成外科学会から「血管、再建組織の血流状態観察 (赤外線照射時の蛍光測定による)」、並びに日本胸部外科学会、日本心臓血管外科学会、及び日本血管外科学会から「心臓血管の血流状態観察 (近赤外線照射による蛍光イメージング)」の適応拡大が要望された。2016 年 5 月開催の「第 27 回検討会議」において、当該適応の医療上の必要性が高いと評価されたため、2 つの要望がまとめられた「血管及び組織の血流評価」を効能又は効果として、同年 6 月に厚生労働省から第一三共株式会社に対して開発要請がなされた。その後、2017 年 12 月開催の「第 33 回検討会議」で公知申請の該当性が認められ、2018 年 1 月開催の「薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会」において公知申請が了承された。この結果に基づき、既承認である「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)」の効能又は効果を含む「血管及び組織の血流評価」を追加効能又は効果として申請し、2018 年 7 月に承認を取得した。

(注 1) センチネルリンパ節とは、癌の原発巣からリンパ管に侵入した癌細胞が最初に到達するリンパ節であり、領域リンパ節の中でもっとも転移の可能性の高いリンパ節である。このリンパ節を同定・生検し、癌転移の有無を調べて領域リンパ節全体での転移の指標にする方法がセンチネルリンパ節生検である。本検査法では、色素を注入し染色されたセンチネルリンパ節を肉眼的に同定する色素法、放射性コロイドを注入して放射能を検出し同定するラジオアイソトープ法があり、これらの手法が単独又は併用で適用されている。センチネルリンパ節生検によりセンチネルリンパ節に転移がない場合には、その他のリンパ節にも転移がない可能性が高いと判断され、不要なリンパ節郭清を省略することができる。

(注 2) 厚生労働省が主催し、欧米では使用が認められているが、国内では承認されていない医薬品や適応について、製薬企業による未承認薬・適応外薬の開発を促進することを目的として設置された会議。

## I. 概要に関する項目

### 2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤を静脈内に注射すると急速に血清蛋白と結合して全身の血管内に分布し、選択的に肝にとり込まれ、グルタチオンと抱合されることなく、遊離型のまま肝から胆汁中に排泄される。腸肝循環、腎排泄がほとんどみられないため、肝機能、循環機能を測定するのに適している（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）。
- (2) 本剤には、①末梢組織に取り込まれない、②分子吸光係数が大きく、半値幅がせまい、③血中からの消失が早い、④反復検査ができる、等の特徴がある（「VI.薬効薬理に関する項目」及び「VII.薬物動態に関する項目」参照）。
- (3) 本剤は、蛍光測定により、消化器外科領域、形成・血管外科領域、心臓血管外科領域、及び脳神経外科領域等において、血管及び組織の血流状態の評価に用いることができる（「V.治療に関する項目」参照）。
- (4) 本剤は単独又はラジオアイソトープ製剤との併用で、乳癌及び悪性黒色腫のセンチネルリンパ節の同定に用いることができる（「V.治療に関する項目」参照）。
- (5) 重大な副作用として、ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には必要に応じ適切な処置を行うこと（「VIII.安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照）。

### 3. 製品の製剤学的特性

- (1) 本剤は室温、遮光保存が必要であり、また、溶解した液は保存できない（「VIII.安全性（使用上の注意等）に関する項目」及び「X.管理的事項に関する項目」参照）。
- (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（「VIII.安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照）。

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先等
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

公知申請については、「I.1.開発の経緯」参照

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

#### (1)承認条件

該当しない

#### (2)流通・使用上の制限事項

該当しない

### 6. RMP の概要

該当しない

## II. 名称に関する項目

## 1. 販売名

## (1)和名

ジアグノグリーン® 注射用 25mg

## (2)洋名

DIAGNOGREEN® FOR INJECTION 25mg

## (3)名称の由来

Diagnosis(診断)のdiagnoと暗緑青色の色素であることを意味するgreenからDiagnoGreenと命名された。

## 2. 一般名

## (1)和名(命名法)

インドシアニングリーン (JAN)

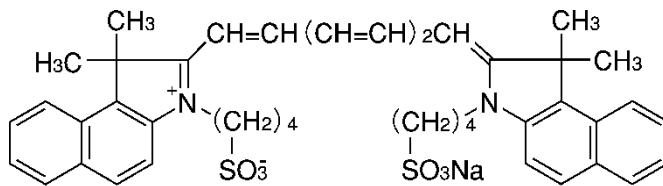
## (2)洋名(命名法)

Indocyanine Green (JAN)

## (3)ステム

不明

## 3. 構造式又は示性式



NaI (ヨウ化ナトリウム) を5.0%以下含有

## 4. 分子式及び分子量

分子式:  $C_{43}H_{47}N_2NaO_6S_2$ 

分子量: 774.96

## 5. 化学名(命名法)又は本質

2-[7-[1,1-dimethyl-3-(4-sulfobutyl)benz[e]indolin-2-ylidene]-1,3,5-heptatrienyl]-1,1-dimethyl-3-(4-sulfobutyl)-1*H*-benz[e]indolium hydroxide, inner salt, sodium salt (IUPAC)

## 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

Indocyanine Green、ICG



Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

暗緑青色の粉末で、においはない。

(2) 溶解性

1) 各種溶媒に対する溶解性

トリカルボシアニン系色素で水にやや溶けやすいが（20℃で 11.6<sup>w/v</sup>%）、生理食塩液をはじめとして、塩類溶液にはほとんど溶けない。

また、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。

2) 各種 pH 水溶液に対する溶解度

該当資料なし

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

約 230℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

1) pH

水溶液（1→200）の pH は、5.0～7.0

2) 吸収波長<sup>1,6)</sup>

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光点（isosbestic point）にあるため、この波長で測定する限り、血中の O<sub>2</sub> 飽和度の影響を受けない。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

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。

(1) 室温における経時変化

試験項目	保存条件	室 温		
		1 ヶ月	8 ヶ月	18 ヶ月
外 観		(-)	(-)	(-)
含量 (%)		100	100	100

(-) 開始時と比較してほとんど変化を認めていない。

## (2)高温時における経時変化

インドシアニングリーン粉末を 110℃に加熱し、経時的に観察した結果、次表のごとくわずかではあるが徐々に分解する傾向が認められ、4 時間以内で 3%前後の低下であった。

試験項目	保存条件	110℃				
		0 分	45 分	100 分	160 分	240 分
透過率 (%)		38.2	37.7	39.1	38.2	38.1
吸光度		0.4180	0.4240	0.4048	0.4180	0.4190
Sampling 重量 (mg)		100.3	100.1	100.5	102.5	104.3
2 $\mu$ g/mL 水溶液に換算した吸光度		0.4167	0.4236	0.4059	0.4078	0.4028
吸光度比 (0 分を 100 として)		100	101.7	97.4	97.9	96.7

## (3)強制分解における主な生成物

該当資料なし

## 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：局外規「インドシアニングリーン」による

定量法：局外規「インドシアニングリーン」による

## IV. 製剤に関する項目

## 1. 剤形

## (1) 剤形の区別

用時溶解して用いる凍結乾燥注射剤（バイアル）

## (2) 製剤の外観及び性状

販売名	性状
ジアグノグリーン 注射用 25mg	暗緑青色塊状 用時溶解して用いる凍結乾燥注射剤である。

## (3) 識別コード

該当しない

## (4) 製剤の物性

販売名	pH <sup>注1)</sup>	浸透圧比 <sup>注2)</sup> (生理食塩液対比)
ジアグノグリーン 注射用 25mg	5.0～7.0	0.0～0.1

注1) 本剤 0.1g を水 20mL に溶解したとき。

注2) 本剤 1 バイアルを注射用水 5mL に溶解したとき。

## (5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類：窒素

## 2. 製剤の組成

## (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	有効成分
ジアグノグリーン 注射用 25mg	1 バイアル中 インドシアニングリーン 25mg

添付溶解液は 1 アンプル中日本薬局方注射用水 10mL を含有する。

## (2) 電解質等の濃度

該当資料なし

## (3) 熱量

該当しない

## 3. 添付溶解液の組成及び容量

上記「IV.2.(1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤」参照

## 4. 力価

該当しない

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

凍結乾燥製剤の安定性

保存条件	保存期間	包装形態	結果		
			外観	pH	含量 (%)
室温	開始前	無色バイアル	暗緑色塊状	6.69	103.1
	6 ヶ月	〃	〃	6.59	103.3
	1 年	〃	〃	6.58	102.3
	3 年	〃	〃	6.01	100.1
40℃	開始前	無色バイアル	暗緑色塊状	6.63	104.5
	2 ヶ月	〃	〃	6.53	104.0
	4 ヶ月	〃	〃	6.31	103.1
	6 ヶ月	〃	〃	6.18	102.3
室内散光 (2500lx)	開始前	無色バイアル	暗緑色塊状	6.63	104.6
	10 万 lx・h	〃	〃	6.46	104.2
	30 万 lx・h	〃	〃	6.37	103.2
	60 万 lx・h	〃	〃	6.05	101.1

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

## (1)調製法

## 〈効能共通〉

- 1) 注入液は、用時調製し、溶解した液は保存しないこと。
- 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。
- 3) 溶解時バイアルを数回転倒し、軽く振とう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。

## 〈循環機能検査〉

本剤 25mg を正確に 5mL の注射用水で溶解すること。その他に生理食塩液を用意すること。

（「Ⅷ.11.適用上の注意」参照）

## (2)溶解後の安定性

水溶液中では不安定である（「Ⅲ.2.有効成分の各種条件下における安定性」参照）

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

## 9. 溶出性

該当しない

## 10. 容器・包装

## (1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

#### IV. 製剤に関する項目

---

##### (2)包 装

10 バイアル

(溶解液：日本薬局方注射用水 10mL 10 アンプル添付)

##### (3)予備容量

該当しない

##### (4)容器の材質

無色バイアル

バイアル瓶：ガラス

ゴム栓：ブチルゴム

キャップ：ポリプロピレン、金属

添付注射用水アンプル：ガラス

##### 11.別途提供される資材類

該当しない

##### 12.その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

## 1. 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

## 2. 効能又は効果に関連する注意

## 5. 効能又は効果に関連する注意

## 〈センチネルリンパ節の同定〉

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。

## 3. 用法及び用量

## (1)用法及び用量の解説

効能又は効果	用法及び用量
肝機能検査	<p>〈血漿消失率測定及び血中停滞率測定の場合〉</p> <p>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。</p> <p>〈肝血流量測定の場合〉</p> <p>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内投与する。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内投与する。</p>
循環機能検査	<p>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>
血管及び組織の血流評価	<p>インドシアニンググリーンとして25mgを5～10mLの注射用水で溶解し、使用目的に応じて、通常0.04～0.3mg/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。</p>

効能又は効果	用法及び用量
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。

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

4. 用法及び用量に関連する注意

<p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>〈効能共通〉</p> <p>7.1 「18.1 測定法」の項を参照すること。</p> <p>7.2 網脈絡膜血管の造影には、用法及び用量が承認されている他の製剤を用いること。</p> <p>〈血管及び組織の血流評価〉</p> <p>7.3 インドシアニンググリーンは赤外光（最大吸収波長は約 805nm 付近）で励起され蛍光（最大蛍光波長は約 835nm 付近）を発するので、適切な方法で観察すること。</p> <p>〈センチネルリンパ節の同定〉</p> <p>7.4 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。</p>
--

解説：

〈効能共通〉 7.1

[本検査の原理及び測定法]

[1]肝機能検査<sup>1～5,7)</sup>

1) 原 理

① 血漿消失率測定法

インドシアニンググリーンは静注後、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、肝癌、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  $\bar{R}$  を求める。この  $\bar{R}$  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

## a) 検量線の作成

インドシアニングリーン 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で結び検量線を作成する。

また検量線は少なくとも 3 ヶ月ごとに更新する。

## b) 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。静脈内投与後 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、検量線より濃度を求める。

## c) 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

## a) 検量線の作成

前項の「①血漿消失率測定法 a) 検量線の作成」と同様に行う。

## b) 操 作

前項の「①血漿消失率測定法 b) 操作」と同様に行う。ただし、本品を静脈内投与した後の採血は 15 分後 1 回のみとする。

## c) 計 算

本品の平均停滞率 ( $\bar{R}_{15}$ ) は次式により求める。

$$\bar{R}_{15}=C_{15}/1.00 \times 100 (\%)$$

$C_{15}$  : 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

## a) 採 血

点滴静脈内投与開始 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。



## b) 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。

$$\text{肝血流量 (mL/分)} = I / (C_A - C_V) \times 100 / (100 - H_t)$$

$C_A$  : 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)

$I$  : 点滴静脈内投与速度 (mg/分)

$H_t$  : 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 ( $\bar{R}_{15}$ ) : 10%以下

[2]循環機能検査<sup>8)</sup>

## 1) 原 理

インドシアニング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

## a) 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膊を 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膊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。

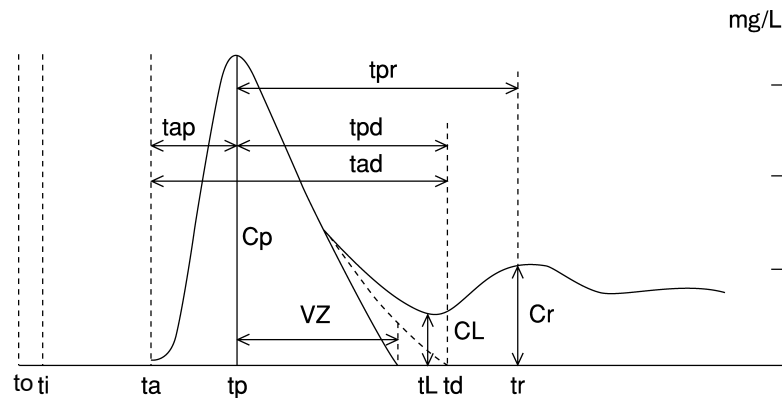
注入に際しては、インドシアニンググリーンをできるだけ瞬間的に注入し 1 回の注入容積は 2mL 以内とする。

## b) 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）。

## c) 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

## ア) 心拍出量

次式により心拍出量を求める。

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

I : 注入インドシアングリーン量 (mg)

S : 縦軸にインドシアングリーン濃度 (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ングリーンの山の面積 (sec.mg/L)

## イ) 平均循環時間

次式により平均循環時間を求める。

$$\text{平均循環時間 (sec.)} = \int ct \cdot dt/S$$

$\int ct \cdot dt$  : 各時間 (t) と横軸の濃度との積の総和 (sec<sup>2</sup>. mg/L)

t : 注入時間 (sec.)、ただし、平均注入時間以後とする。

S : 縦軸にインドシアングリーン濃度 (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ングリーンの山の面積 (sec. mg/L)

ウ) 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。

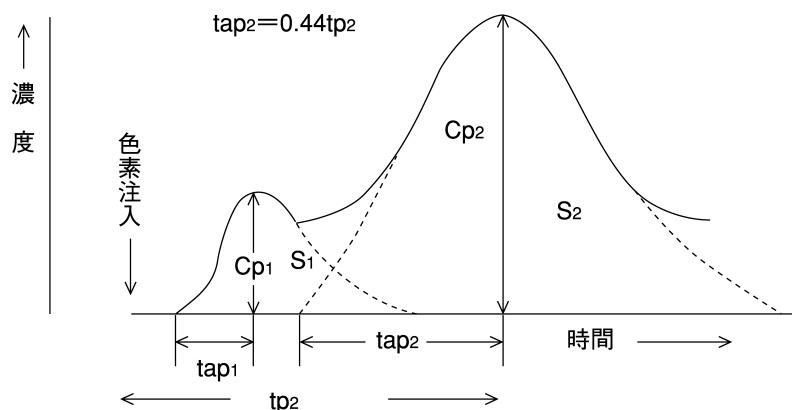
〈右-左短絡の場合〉

右-左短絡率は次式より求める。

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

S<sub>1</sub> : 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)

S<sub>2</sub> : 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)

$$\text{短絡率} = (\text{tap}' \cdot \text{Cp}' / \text{tap} \cdot \text{Cp})$$

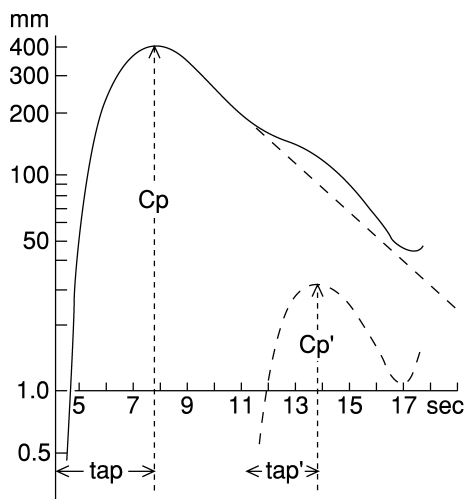
○最高指示薬濃度比方式 (Cp)

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

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 : 補正值



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/m<sup>2</sup>

平均循環時間※：17～20 秒

※注入部位：前腕静脈

測定部位：耳

[3]血管及び組織の血流評価<sup>6,9~14)</sup>

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、血管及び組織の観察が可能である。なお、近赤外蛍光血管撮影により観察可能な深さは生体表面から3～10mm程度といわれており、専用の蛍光観察用装置が必要となる。

## 【解説】

血中におけるインドシアニンググリーンの吸収及び蛍光波長スペクトルは、測定機器や測定条件によりやや異なるが、文献報告では血中における最大吸収波長は約805nm付近、最大蛍光波長は約835nm付近とされる。これらの波長はいずれも約800nmの近赤外線領域にあることから、水(>1000nm)やヘモグロビン(<700nm)などの生体内物質による吸収の影響を受けにくく、比較的生体深部に到達することが可能である。

消化器外科領域、形成・血管外科領域、心臓血管外科領域、及び脳神経外科領域等において、インドシアニンググリーンを静脈内投与後に励起光を照射し、発生した蛍光により血管及び組織の血流状態の観察が可能となる。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。装置の仕様に応じて適切な波長を選択する。

## 5. 臨床成績

## (1)臨床データパッケージ

該当資料なし

## (2)臨床薬理試験

該当資料なし

## (3)用量反応探索試験

該当資料なし

## (4)検証的試験

## 1) 有効性検証試験

該当資料なし

## 2) 安全性試験

該当資料なし

## (5)患者・病態別試験

該当資料なし

## (6)治療的使用

## 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

## 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7)その他

1) 肝機能検査

インドシアニン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、治癒・予後の判定等内科的診断のほか、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<sup>15)</sup>。

判定項目 疾患別	血漿消失率	血中停滞率	肝血流量	計
正常例	487	394	17	898
肝疾患	7,279	9,926	118	17,323
計	7,766	10,320	135	18,221

2) 循環機能検査

インドシアニンググリーン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。

判定項目 疾患別	循 環 機 能									計
	心拍出量	短絡	心係数	冠循環	気管支血流	肺血流	腎血流	循環機能	その他血流量	
正常例	6	3				11		45		65
心疾患	595	832	268	46		14		95	330	2,180
開心術	147									147
肺疾患					38	64		103		205
腎疾患	1						143			144
高血圧							45			45
小児・幼児								114		114
その他	1									1
計	正常例 6	3				11		45		65
疾患例	744	832	268	46	38	78	188	312	330	2,836
総計	750	835	268	46	38	89	188	357	330	2,901

3) センチネルリンパ節の同定

乳癌については、多施設共同研究の中間報告から 64 施設 3,408 例のうち、本剤（1～8mL を腫瘍近傍の皮下又は皮内に注射）を用いた色素法によりセンチネルリンパ節同定を実施した乳癌患者（Tis-T3N0M0、Stage 0～ⅢA）223 例を調査し、評価した。その結果、本剤単独投与時のセンチネルリンパ節同定率は 99.6%（222/223 例）であった。安全性に関しては、安全性評価症例 3,324 例中、色素注入によると考えられる一過性の軽度の皮疹 2 例が認められたが、重篤な副作用は認められなかった<sup>16)</sup>。

悪性黒色腫については、多施設共同研究の中間報告から、本剤を用いた色素法にラジオアイソトープ法を併用した 17 施設 28 例を調査し、評価した。具体的にはラジオアイソトープとしてテクネチウム-99m 製剤とスズコロイド又はフチン酸を混合したラジオアイソトープ標識コロイド液 0.4~0.8mL を、色素として本剤 1mL を原発巣周囲皮内の数箇所注射した。本剤及びラジオアイソトープ併用投与時のセンチネルリンパ節同定率は 100% (28/28 例) であった。安全性に関しては、安全性評価症例 28 例中、副作用は認められなかった。(社内資料)

対象患者	例数	センチネルリンパ節同定法	注入方法		センチネルリンパ節同定率*1
			注入量	注入部位	
乳癌	223	色素法	1~8mL*2 (5mg/mL)	腫瘍近傍部の皮下又は皮内	99.6% (222/223)
悪性黒色腫	28	色素法+ラジオアイソトープ法併用	1mL (5mg/mL)	原発巣周囲皮内	100% (28/28)

\*1: 同定成功例数/同定実施例数

\*2: 色素法で用いた ICG 以外の色素も含めた注入量

### <参考>

#### 肝機能検査法とインドシアニングリーン (ICG)

##### ① 肝機能検査法の選択基準<sup>17)</sup>

		ス ク リ ー ン グ ー ン		肝 障 害 の 診 断	黄 疸 の 鑑 別	重 症 度 判 定	経 過 観 察	治 癒 判 定
		集 検	ド ック					
血 清 ( 血 漿 )	総ビリルビン	○	◎	◎	◎	◎	◎	○
	直接型ビリルビン				◎	○		
	総タンパク		◎	◎		◎	◎	
	アルブミン		◎	◎		◎	◎	
	コリンエステラーゼ		○	○		◎	◎	
	TTT、ZTT	○	○	○		○	○	○
	タンパク分画		◎	◎		◎	○	
	AST (GOT)、ALT (GPT)	◎	◎	◎	◎	○	◎	◎
	Al-P (LAP)	○	◎	◎	◎		○	○
	γ-GTP	○	◎	◎	○		○	○
	ICG (BSP)			○	◎	◎		○
	血液凝固線溶因子・阻止物質						◎	○
尿	ビリルビン		◎		◎			

1. ( ) 内はほぼ同様の臨床的意義を有しているもの。疾患によっては併用する必要がある。

2. ◎: 必須

3. ○: 可能な限り行う

4. 異常が認められたとき行う検査。

α-フェトプロテイン (肝細胞癌)、抗ミトコンドリア抗体 (原発性胆汁性肝硬変症 (PBC))、血中アンモニア、遊離アミノ酸 (肝性脳症)、血清鉄 (ヘモクロマトーシスなど)、血清銅、セルロプラスミン (Wilson 病など)、LDH アイソザイム (LDH 上昇例の鑑別)、ALP アイソザイム (ALP 上昇例の鑑別)、血清胆汁酸 (無黄疸性肝障害)、ICG Rmax、コリンエステラーゼ、HPT、AT-III、糖負荷試験 (肝予備能)

② 肝予備能の指標<sup>18)</sup>

項目	臨床病期	I	II	III
腹水		ない	治療効果がある	治療効果が少ない
血清ビリルビン値 (mg/dL)		2.0 未満	2.0~3.0	3.0 超
血清アルブミン値 (g/dL)		3.5 超	3.0~3.5	3.0 未満
ICG R <sub>15</sub> (%)		15 未満	15~40	40 超
プロトロンビン活性値 (%)		80 超	50~80	50 未満

原発性肝細胞癌では80%以上に肝硬変症が合併しているため、肝予備能が低下している症例が多い。これを考慮して、腹水、ビリルビン、アルブミン、ICG R<sub>15</sub>、プロトロンビン活性値により臨床病期をI、II、IIIに分類し、治療方針を決定する。

③ 最大除去率 (Rmax)

肝切除や術後の予後判定の指標として、肝葉別の Rmax や残存肝 Rmax 及び単位肝容積当たりの Rmax が外科領域で広く用いられている。

肝切除限界と肝再生<sup>19)</sup>

残存肝 Rmax (mg/kg/min)	単位肝容積当たりの Rmax ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}/\text{cm}^3$ )	肝切除限界	肝再生	
			形態的	機能的
0.6 以上	0.8 以上	} 安全限界	良好	良好
	0.8~0.5		軽度良好	遷延
0.6~0.4	0.8 以上		良好	良好
	0.8~0.5		軽度良好	遷延
0.4~0.2	0.5 以下	} 合併症覚悟	遷延	不良
	0.8~0.5		軽度良好	遷延
0.2 以下	0.5 以下	} 切除不能	—	—
	—		—	—

## VI. 薬効薬理に関する項目

## 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

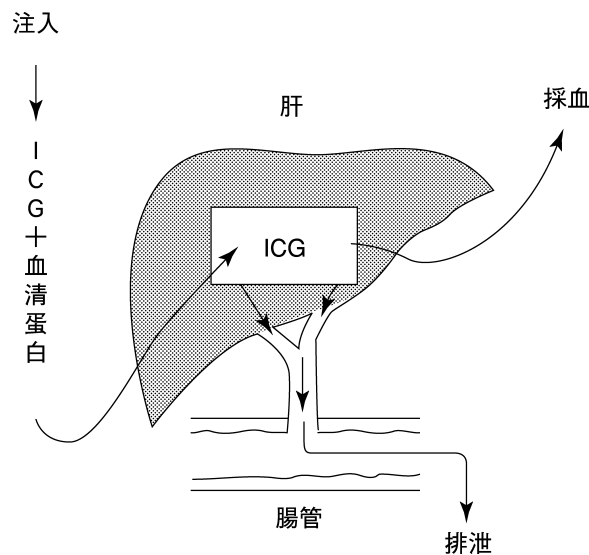
インジゴカルミン（センチネルリンパ節同定）

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

## 2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序<sup>1,2,20,21)</sup>

インドシアニングリーン（ICG）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。



## (2)薬効を裏付ける試験成績

## 1) 肝における ICG の取り込み能

- ① ICG を Wistar 系雄性ラットに静注し、3 分後に肝を摘出、ホモジネートし、その ICG 濃度を測定することにより初期肝色素摂取を直接検査した。その結果、肝の最大吸収率は  $84.4 \text{ nmol/min} \cdot \text{g}$  (95%信頼限界) であることがわかった<sup>22)</sup>。
- ② 胆嚢切除術を行った直後の患者に ICG を静注し、T 字管排液法で胆汁を採取して検討した結果、8～15 分で ICG が出現した。血漿からの排泄は非常に速いが胆汁排泄には遅れがあり最高胆汁中濃度は 120 分後であった。19 時間後には ICG の痕跡が存在する程度であり、胆汁中への ICG 排泄は緩徐であることが認められた<sup>7)</sup>。
- ③ ラットの肝ホモジネートを用いた実験より、ICG は肝内でグルタチオンと抱合されず、遊離の型のみ胆汁中に排泄されることが認められた<sup>23)</sup>。

2) 腸肝循環に及ぼす影響<sup>24)</sup>

門脈下大静脈吻合の被験者の十二指腸内に ICG 50mg を注入した場合、末梢血中に検出される ICG はなかった。



**3) 腎機能に及ぼす影響**

正常人、肝疾患患者、肝外疾患患者に対し ICG を静注し、2 時間までの尿中排泄量を測定したところ、疾患による差はなく、排泄量は投与量の 0.2% 以下であった。このことから ICG の腎機能への影響は無視できると考えられる<sup>24)</sup>。

**4) 末梢組織での ICG**

正常人について ICG を左腕肘前静脈より連続注入して、肘前静脈と左腕動脈から同時採血を行った際の ICG 濃度には差が認められなかったことから、ICG は末梢血管組織及び内臓組織を通過する動静脈血中へ出現せず、肝外排泄がないことが認められた<sup>25)</sup>。

**5) センチネルリンパ節の同定**

皮下・皮内投与により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用いることができる（「V.5.(7)その他」参照）。

**(3)作用発現時間・持続時間**

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

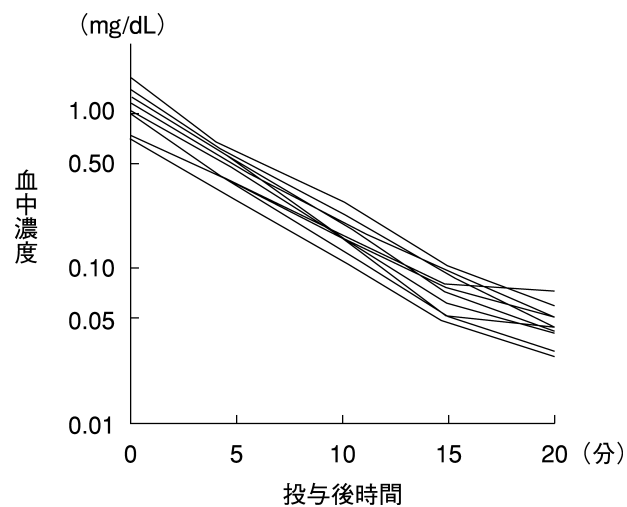
## 1. 血中濃度の推移

## (1)治療上有効な血中濃度

該当資料なし

## (2)臨床試験で確認された血中濃度

健康成人にインドシアニングリーン（ICG）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<sup>1)</sup>。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<sup>7)</sup>。



血中濃度推移（インドシアニングリーン投与後 5、10、15、20 分の濃度を片対数グラフ上にプロットしたもの）<sup>25)</sup>

## (3)中毒域

該当資料なし

## (4)食事・併用薬の影響

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

## (1)解析方法

該当資料なし

## (2)吸収速度定数

該当しない

## (3)消失速度定数

＜外国人データ＞<sup>26)</sup>

全身麻酔下の手術予定のある患者 22 例（0～66 歳、小児 12 例、大人 10 例）に

- ① ICG 10mg（5mg/mL）を単回投与し、投与中～10 分間以内の血中濃度を測定した場合（単回投与）  
 ② ①の後、血中濃度が安定している時期（～20 分間以内）にさらに ICG 10mg（5mg/mL）を投与後、ICG 2.1mg/min で 6～10 分間持続投与し、投与中～10 分間の血中濃度をモニターした場合（持続投与）の薬物速度論的パラメータは以下のとおりであったとの報告がある。

	成人（10 例）		小児（12 例）	
	①単回投与	②持続投与	①単回投与	②持続投与
半減期 (min)	3.50 ± 0.429	3.79 ± 0.355	2.50 ± 0.286*	2.53 ± 0.211**
クリアランス (mL/min/kg)	15.2 ± 1.93	13.0 ± 1.29	20.0 ± 2.21**	20.2 ± 2.25**
分布容積 (mL/kg)	72.2 ± 6.16	68.5 ± 4.41	70.0 ± 6.22	70.5 ± 4.02

\* : p<0.05、\*\* : p<0.005 (Student's t-test、vs 成人) (Mean±SEM)

なお、健康成人 7 例（24～36 歳）に ICG 5mg/mL を単回投与した場合のパラメータは、以下のとおりであり、成人患者との差異はなかった。

半減期：3.28±0.97 (min)、クリアランス：15.0±0.93 (mL/min/kg)、分布容積：72.1 (mL/kg)

## (4)クリアランス

＜外国人データ＞<sup>26)</sup>

上記「VII.2.(3)消失速度定数」＜外国人データ＞参照

## (5)分布容積

＜外国人データ＞<sup>26)</sup>

上記「VII.2.(3)消失速度定数」＜外国人データ＞参照

## (6)その他

該当資料なし

## 3. 母集団（ポピュレーション）解析

## (1)解析方法

該当資料なし

## (2)パラメータ変動要因

該当資料なし

## 4. 吸 収

該当しない

## 5. 分 布

## (1)血液－脳関門通過性

該当資料なし

## (2)血液－胎盤関門通過性

＜外国人データ＞<sup>27)</sup>

分娩中の妊婦 9 例に ICG 0.5mg/kg と 5.0mg/kg を静注し、胎児頭皮血液を採取し、さらに、生後直ちに 4 例の臍静脈血液を採取した場合、胎児頭皮血液、臍静脈血液中のいずれにも ICG は検出されず、ICG の胎盤移送は認められなかった。

## (3)乳汁への移行性

該当資料なし

## (4)髄液への移行性

該当資料なし

## (5)その他の組織への移行性

<動物データ><sup>28)</sup>

<sup>35</sup>S-ICG 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、肝に様に分布した。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。

## (6)血漿蛋白結合率

## &lt;外国人データ&gt;

健康成人における蛋白結合率を、ゲルろ過法、ろ紙電気泳動法、免疫電気泳動法で検討したところ血清中 ICG は 80% がグロブリン分画に結合していることが認められた。

グロブリン分画のうち、ICG と主に結合しているのは  $\alpha_1$  リポプロテインであると考えられ、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<sup>29)</sup>。

## 6. 代謝

## (1)代謝部位及び代謝経路

ICG は体内において化学的変化をうけないといわれている<sup>1,2,7,24)</sup>。

## (2)代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

## (3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

## (4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当しない

## 7. 排泄

## 排泄部位及び経路

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<sup>1,2,3,7,24)</sup>。

<外国人データ><sup>30)</sup>

ICG は静注後すみやかに血漿タンパク質と結合し、肝細胞にとり込まれ、投与後約 20 分で未変化体として胆汁中に排泄される。

## 8. トランスポーターに関する情報

OATP1B3 又は NTCP を発現させたチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた検討により、両蛋白が本剤の細胞内取り込みに関与しているとの報告がある<sup>31)</sup>。同様の検討で、OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1 及び NTCP に対する本剤の阻害作用が認められている<sup>31)</sup>。また、P-糖蛋白質を発現させた MDCK 細胞を用いた検討の結果、本剤は P-糖蛋白質の基質であると報告されている<sup>32)</sup>。

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### 9. 透析等による除去率

該当資料なし

### 10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

### 11. その他

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

## 1. 警告内容とその理由

設定されていない

## 2. 禁忌内容とその理由

## 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 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。]

解説：

2.1 「過敏症」の副作用のある医薬品に共通の注意である。

2.2 ヨウ素を含有している製剤の一般的な注意である。

## 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2.効能又は効果に関連する注意」参照

## 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4.用法及び用量に関連する注意」参照

## 5. 重要な基本的注意とその理由

## 8. 重要な基本的注意

## 〈効能共通〉

8.1 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。 [9.1.1 参照]

8.1.1 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。

8.1.2 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、完全に溶解すること。 [14.1.2、14.1.3 参照]

8.1.3 あらかじめ救急用の医薬品・器具を準備しておくこと。 [11.1.1 参照]

8.1.4 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。

## 〈センチネルリンパ節の同定〉

8.2 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。

解説：

## 〈効能共通〉

8.1 本剤は、ヨード過敏症の他、用時に注射用水で本剤を溶かして調製する際に、溶かし方が不十分な状態で注入すると、ショックを起こすことがあり、十分な注意が必要である。

## 〈センチネルリンパ節の同定〉

8.2 センチネルリンパ節生検の臨床的位置付け、並びに適正使用確保の観点から記載した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 アレルギー素因のある患者

[8.1、11.1.1 参照]

解説：

一般にアレルギー体質の患者は、副作用が発現する可能性が高いことが知られており、患者本人のみならず家族のアレルギー歴もよく問診し、アレルギー体質が疑われる患者には慎重に投与する必要がある。

(2)腎機能障害患者

設定されていない

(3)肝機能障害患者

設定されていない

(4)生殖能を有する者

設定されていない

(5)妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、診断上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。

(6)授乳婦

9.6 授乳婦

診断上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(7)小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8)高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

7. 相互作用

(1)併用禁忌とその理由

設定されていない

(2)併用注意とその理由

設定されていない

## 8. 副作用

## 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

## (1) 重大な副作用と初期症状

## 11.1 重大な副作用

## 11.1.1 ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）

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。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。〔8.1.3、9.1.1 参照〕

## (2) その他の副作用

## 11.2 その他の副作用

	0.1%未満
過敏症	悪心、嘔吐、蕁麻疹、発熱

## 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

総症例数	21,278例
副作用発現症例数	36例（0.17%）

症状	発現件数（%）
過敏症状	ショック 5（0.023）
皮膚症状	発疹 2（0.009）
	蕁麻疹 1（0.005）
	そう痒感 1（0.005）
消化器症状	悪心・嘔気 16（0.075）
	嘔吐 3（0.014）
視覚症状	眼球結膜充血 1（0.005）
呼吸器系症状	呼吸困難 1（0.005）
その他	頻脈 1（0.005）
	頭痛 1（0.005）
	発熱・熱感 4（0.019）
	戦慄 2（0.009）
	眼瞼浮腫 1（0.005）
	けん怠感 1（0.005）
	腫脹 1（0.005）
	鼻水 1（0.005）

〔文献集計による（再審査対象外）〕

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

## 12. 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。

## 解説：

本剤はヨウ化ナトリウムを5.0%以下であるが含有している。ヨウ素は、甲状腺に集まりやすいため、本剤の投与は甲状腺放射性ヨード摂取率に影響を及ぼすおそれがある。



## 10. 過量投与

設定されていない

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤調製時の注意

##### 〈効能共通〉

14.1.1 注入液は、用時調製し、溶解した液は保存しないこと。

14.1.2 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。〔8.1.2 参照〕

14.1.3 溶解時バイアルを数回転倒し、軽く振とう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。〔8.1.2 参照〕

##### 〈循環機能検査〉

14.1.4 本剤 25mg を正確に 5mL の注射用水で溶解すること。その他に生理食塩液を用意すること。

#### 14.2 薬剤投与時の注意

##### 〈効能共通〉

14.2.1 静脈内投与により血管痛があらわれることがある。

##### 〈循環機能検査〉

14.2.2 注入に際しては、本剤を速やかに注入し 1 回の注入容積は 2mL 以内とすること。

(1) 心腔内注入の場合は、通常あらかじめカテーテル内を本剤の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ように注入すること。

(2) 末梢静脈注入の場合は、なるべく太い静脈を選び、本剤注入後、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。肘静脈より注入するには上膊を 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、小児でも容易に投与できる。この部位では血流が多いため、本剤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。

#### 14.3 診断上の注意

次の場合、測定値に誤差を生じることがある。

##### 14.3.1 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。このような場合は血漿消失率で測定すること。

##### 14.3.2 薬剤との併用による影響

胆嚢造影剤（イオトロクス酸メグルミン等）、利胆薬、リファンピシン又は抗痛風薬との併用により、本剤の肝細胞への取り込みが阻害されることがある。

##### 14.3.3 薬剤以外の物質による影響

食物による影響により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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## IX. 非臨床試験に関する項目

## 1. 薬理試験

## (1)薬効薬理試験

「VI.薬効薬理に関する項目」参照

## (2)安全性薬理試験

ウサギの血圧、呼吸、心拍数、心電図に対するインドシアニングリーン (ICG) の影響を日局注射用蒸留水を対照として調べた。

低速注入 (20mg/kg を 1.45mL/30 秒で左股動脈に注入) 及び高速注入 (5mg/0.2mL/kg を 7 秒で左股静脈注入) の、いずれにおいても対照群と ICG 投与群の間に有意差は認められなかった。50~100mg/kg を低速注入した場合には、血圧下降、不整脈、呼吸停止を示した。

また、ICG 2、5、10、25、50mg/kg を股静脈に投与した結果、血圧に対して異常は認められなかったが、5mg/kg で呼吸数の増加、25、50mg/kg 投与群で投与直後の一過性呼吸幅減少が認められた。

心電図では、10mg/kg 投与群で R-R 間隔延長、T 波の多相化が認められ、25、50mg/kg 投与群で R-R 間隔延長、R 波低下、T 波平坦化が認められたが何れも一過性であった。

## (3)その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験

## (1)単回投与毒性試験

LD <sub>50</sub> 値		(mg/kg)		
動物	投与経路	マウス (雄)	ラット (雄)	イヌ (雌雄)
	静脈内	64.3~72.8	87.1~97.9	90 以上

## (2)反復投与毒性試験

SD 系ラットの雌雄 (1 群それぞれ 10 匹) に、ICG 0.8、4、20mg/kg/day を 4 週間静脈内投与した。その結果、一般症状では 20mg/kg 群の雌の 5 例で腹部着床、鎮静、眼瞼下垂、流涙、呼吸困難が発現し、2 例が死亡した。他の投与群では全投与期間を通して異常はみられなかった。病理解剖学的には 20mg/kg 群の雌雄で腹部内諸リンパ節、腎皮質の緑色化がみられ、また、卵巣にも緑色化が認められた。4mg/kg 群の雄 2 例及び雌 1 例にも腎皮質の緑色化が認められた。

組織学的には 20mg/kg 群の雄で、腎主部尿細管上皮細胞内の好酸性硝子滴様構造物の大型化が認められた。なお、肉眼的に緑色化が認められた諸臓器の組織には器質的变化は検出されなかった。最大無作用量は 4mg/kg と推定された。

ウサギの雄 (1 群それぞれ 3 匹) に ICG の 5、20、40 及び 50mg/kg/day を 30 日間静脈内投与した。その結果、50mg/kg/day 群で 2 例が死亡したが、特記すべき毒性所見は認められなかった。

## (3)遺伝毒性試験

該当資料なし

## (4)がん原性試験

該当資料なし

(5)生殖発生毒性試験

妊娠マウス、ラットの器官形成期に ICG 5~40mg/kg を腹腔内投与して、胎児の外部異常、骨格異常、新生児の産  
児数、発育状態、哺育率等を検討した結果、いずれも異常は認められず、ICG に催奇形作用は認められなかった。

(6)局所刺激性試験

該当資料なし

(7)その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること  
有効成分：該当しない

2. 有効期間

3年（安定性試験結果に基づく）

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意点

20. 取扱い上の注意  
外箱開封後は遮光して保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：無し くすりのしおり：有り

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない。

7. 国際誕生年月日

不明

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
旧販売名 ジアグノグリーン (第一化学薬品株式会社)	1967年5月18日	(42A)3495	1970年8月1日	1967年9月11日
旧販売名 ジアグノグリーン注	1972年12月21日	(47AM)2787	1974年2月1日	1973年2月12日
ジアグノグリーン 注射用 25mg	2008年3月27日 (販売名変更による)	22000AMX01471	2008年6月20日	2008年6月

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2009年9月18日：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22日：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）  
2018年7月2日：血管及び組織の血流評価（「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）」を包含する効能又は効果）

## 10.再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果公表年月日：1983年4月22日

## 11.再審査期間

該当しない

## 12.投薬期間制限に関する情報

該当しない

## 13.各種コード

販売名	HOT（13桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード （YJコード）	レセプト電算処理 システム用コード
ジアゲノグリーン 注射用 25mg	1119619020102	7224400A1034	7224400A1034	620007311

## 14.保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文 献

## 1. 引用文献

- 1) 上田英雄ほか：日本医事新報 1962;No.2015:7-12
- 2) 浪久利彦ほか：肝臓 1963;5(2):114-120
- 3) 前田耕治ほか：臨床検査 1965;9(11):1008-1010
- 4) 市田文弘、横山芳郎：総合臨床 1968;17(11):2071-2082
- 5) 浪久利彦ほか：日本臨床 1980;38(春季増刊):701-715
- 6) Fox IJ and Wood EH : Proc Staff Meet Mayo Clin 1960;35(25):732-744 (PMID : 13701100)
- 7) Cherrick GR, et al. : J Clin Invest 1960;39(4):592-600 (PMID : 13809697)
- 8) 中村 隆ほか：内科 1964;14(7):1361-1366
- 9) Raabe A, et al. : Neurosurgery 2003;52(1):132-139 (PMID : 12493110)
- 10) Raabe A, et al. : Zentralbl Neurochir 2005;66(1):1-6 (PMID : 15744621)
- 11) Raabe A, et al. : J Neurosurg 2005;103(6):982-989 (PMID : 16381184)
- 12) 高島伸之介ほか：脳卒中の外科 2009;37(4):227-232
- 13) 三輪光春：外科 2009;71(9):913-917
- 14) Weiler M, et al. : J Biomed Opt 2012;17(6):066019 (PMID : 22734775)
- 15) 南部勝司ほか：日本消化器病学会誌 1978;75(2):198-204
- 16) 中村清吾ほか：乳癌の臨床 2009;24(2):271-277
- 17) 日本消化器病学会 肝機能研究会：日本消化器病学会誌 1982;79(5):1240-1243
- 18) 田川一海：内科 1992;70(1):150-152
- 19) 水本龍二：薬理と治療 1984;12(Suppl 2):447-461
- 20) Gilmore IT, et al. : Hepatogastroenterology 1982;29(2):55-57 (PMID : 7084884)
- 21) Branch RA, et al. : Hepatology 1982;2(1):97-105 (PMID : 7054072)
- 22) Paumgartner G : Schweiz Med Wochenschr 1975;105(17 Suppl):1-30 (PMID : 1135620)
- 23) 広瀬定吉ほか：最新医学 1964;19(4):1024-1030
- 24) Caesar J, et al. : Clin Sci 1961;21:43-57 (PMID : 13689739)
- 25) 滝野辰郎ほか：肝臓 1968;9(5):421-432
- 26) He YL, et al. : Crit Care Med 1998;26(8):1446-1451 (PMID : 9710108)
- 27) Probst P, et al. : Clin Chim Acta 1970;29(1):157-160 (PMID : 5533430)
- 28) 大屋敬彦ほか：肝臓 1974;15(2):135
- 29) Baker KJ : Proc Soc Exp Biol Med 1966;122(4):957-963 (PMID : 5918158)
- 30) Gottlieb ME, et al. : Arch Surg 1984;119(3):264-268 (PMID : 6696619)
- 31) de Graaf W, et al. : J Hepatol 2011;54(4):738-745 (PMID : 21163547)
- 32) Portnoy E, et al. : Mol Pharm 2012;9(12):3595-3601 (PMID : 23098218)

## 2. その他の参考文献

日本薬局方外医薬品規格 2002, じほう

## XII. 参考資料

## 1. 主な外国での発売状況

インドシアニングリーン製剤の主な販売国(又は地域)を以下の通り示す。

米国、欧州各国（フランス、ドイツ、オランダ）等

(Martindale 39th ed. 2017)

主な外国での効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

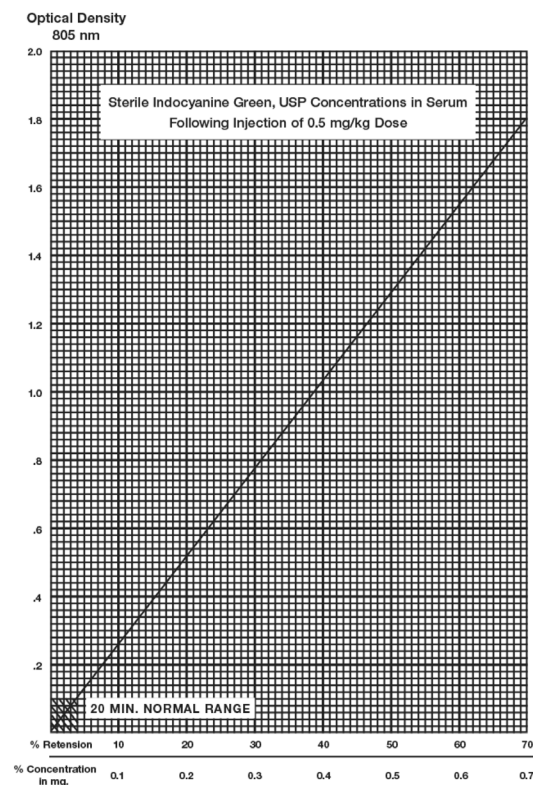
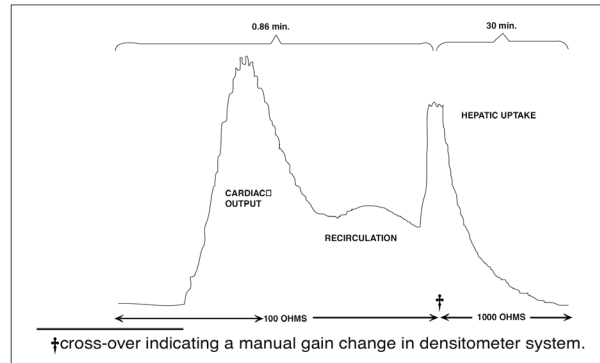
出典	記載内容
米国の添付文書 (IC-GREEN- indocyanine green: Akorn, Inc. 2016年6月)	<p><b>1 INDICATIONS AND USAGE</b></p> <p>IC-GREEN® is indicated:</p> <p><b>1.1 For Determining Cardiac Output, Hepatic Function and Liver Blood Flow</b></p> <p><b>1.2 For ophthalmic angiography</b></p> <p><b>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION</b></p> <p><b>2.1 Indicator-Dilution Studies</b></p> <p>In the performance of dye dilution curves, a known amount of dye is injected as a single bolus as rapidly as possible via a cardiac catheter into selected sites in the vascular system. A recording instrument (oximeter or densitometer) is attached to a needle or catheter for sampling of the dye-blood mixture from a systemic arterial sampling site.</p> <p>Under sterile conditions, the IC-GREEN® powder should be dissolved with the Sterile Water for Injection, USP provided for this product, and the solution used within 6 hours after it is prepared. If a precipitate is present, discard the solution.</p> <p>The usual doses of IC-GREEN® for dilution curves are as follows:            Adults - 5.0 mg            Children - 2.5 mg            Infants - 1.25 mg</p> <p>These doses of the dye are usually injected in 1 mL volume. An average of five dilution curves are recommended in the performance of a diagnostic cardiac catheterization. The total dose of dye injected should be kept below 2 mg/kg.</p> <p>While sterile water for injection may be used to rinse the syringe, isotonic saline should be used to flush the residual dye from the cardiac catheter into the circulation so as to avoid hemolysis. With the exception of the rinsing of the dye injection syringe, saline should be used in all other parts of the catheterization procedure.</p> <p><i>Calibrating Dye Curves:</i> To quantitate the dilution curves, standard dilutions of IC-GREEN® in whole blood are made as follows. It is strongly recommended that the same dye that was used for the injections be used in the preparation of these standard dilutions. The most concentrated dye solution is made by accurately diluting 1 mL of the 5 mg/mL dye with 7 mL of distilled water. This concentration is then successively halved by diluting 4 mL of the previous concentration with 4 mL of distilled water.</p> <p>If a 2.5 mg/mL concentration was used for the dilution curves, 1 mL of the 2.5 mg/mL dye is added to 3 mL of distilled water to make the most</p>



出典	記載内容
	<p>concentrated “standard” solution. This concentration is then successively halved by diluting 2 mL of the previous concentration with 2 mL of distilled water.</p> <p>Then 0.2 mL portions (accurately measured from a calibrated syringe) of these dye solutions are added to 5 mL aliquots of the subject’s blood, giving final concentrations of the dye in blood beginning with 24.0 mg/liter, approximately (actual concentration depends on the exact volume of dye added). This concentration is, of course, successively halved in the succeeding aliquots of the subject’s blood. These aliquots of blood containing known amounts of dye, as well as a blank sample to which 0.2 mL of saline containing no dye has been added, are then passed through the detecting instrument and a calibration curve is constructed from the deflections recorded.</p> <p><b>2.2 Hepatic Function Studies</b></p> <p>Due to its absorption spectrum, changing concentrations of IC-GREEN® (indocyanine green for injection) in the blood can be monitored by ear densitometry or by obtaining blood specimens at timed intervals. The technique for both methods is as follows.</p> <p>The patient should be studied in a fasting, basal state. The patient should be weighed and the dosage calculated on the basis of 0.5 mg/kg of body weight.</p> <p>Under sterile conditions, the IC-GREEN® powder should be dissolved with the Sterile Water for Injection, USP provided. Exactly 5 mL of Sterile Water for Injection, USP should be added to the 25 mg vial giving 5 mg of dye per mL of solution.</p> <p>Inject the calculated amount of dye (0.5 mg/kg of body weight) into the lumen of an arm vein as rapidly as possible, without allowing the dye to escape outside the vein. (If the photometric method is used, prior to injecting IC-GREEN®, withdraw 6 mL of venous blood from the patient’s arm for serum blank and standard curve construction, and through the same needle, inject the correct amount of dye.)</p> <p><i>Ear Densitometry:</i> Ear oximetry has also been used and makes it possible to monitor the appearance and disappearance of IC-GREEN® without the necessity of withdrawal and spectrophotometric analysis of blood samples for calibration. An ear densitometer which has a compensatory photo-electric cell to correct for changes in blood volume and hematocrit, and a detection photo cell which registers levels should be used. This device permits simultaneous measurement of cardiac output, blood volume and hepatic clearance of IC-GREEN®*. This technique has been employed in newborn infants, healthy adults and in children and adults with liver disease. The normal subject has a removal rate of 18 to 24% per minute. Due to the absence of extra-hepatic removal, IC-GREEN® was found to be suited for serial study of severe chronic liver disease and to provide a stable measurement of hepatic blood flow. In larger doses, IC-GREEN® can be used in detecting drug-induced alterations of hepatic function and in the detection of mild liver injury.</p> <p>Using the ear densitometer, a dosage of 0.5 mg/kg in normal subjects gives the following clearance pattern.</p>

出典

記載内容



\*Dichromatic earpiece densitometer supplied by The Waters Company, Rochester, Minnesota.

### Photometric Method -

#### *Determination Using Percentage Retention of Dye:*

A typical curve obtained by plotting dye concentration versus optical density is shown. The percent retention can be read from this plot. If more accurate results are desired, a curve using the patient's blood and the vial of IC-GREEN® being used in the determination can be constructed as follows:

1. Take 6 mL of non-dye-containing venous blood from the patient's arm. Place in a test tube and allow the blood to clot. The serum should be separated by centrifugation.
2. Pipette 1 mL of the serum into a microcuvette.
3. Add 1 lambda (l) of the 5 mg/mL aqueous IC-GREEN® (sterile indocyanine green) solution to the serum, giving a dilution of 5 mg/liter, the standard for 50% retention. (The addition of 2 lambda (l) of the 5 mg/mL IC-GREEN®

出典	記載内容
	<p>solution would give 100% retention; however, this concentration cannot be read on the spectrophotometer.)</p> <p>4. The optical density of this solution should be read at 805 nm, using normal serum as the blank.</p> <p>5. Using graph paper similar to that used in the illustration, plot the 50% figure obtained in Step 4, and draw a line connecting this point with the zero coordinates.</p> <p><i>Percentage Retention:</i> A single 20-minute sample (withdrawn from a vein in the opposite arm to that injected) should be collected and allowed to clot, centrifuged and its optical density determined at 805 nm using the patient's normal serum as the blank. The dye concentration can be read from the curve above. A single 20-minute sample of serum in healthy subjects should contain no more than 4% of the initial concentration of the dye. The use of percentage retention is less accurate than percentage disappearance rate. Hemolysis is not expected to interfere with a reading.</p> <p><i>Determination Using Disappearance Rate of Dye:</i> To calculate the percentage disappearance rate, obtain samples at 5, 10, 15 and 20 minutes after injecting the dye. Prepare the sample as in the previous section and measure the optical densities at 805 nm, using the patient's normal serum as the blank. The IC-GREEN® concentration in each timed specimen should be determined by using the concentration curve illustrated. Values should be plotted on semilogarithmic paper.</p> <p>Specimens containing IC-GREEN® should be read at the same temperature since its optical density is influenced by temperature variations.</p> <p>Normal Values: Percentage disappearance rate in healthy subjects is 18 to 24% per minute. Normal biological half-time is 2.5 to 3.0 minutes.</p> <p><b>2.3 Ophthalmic Angiography Studies</b></p> <p>The excitation and emission spectra (Figure 1) and the absorption spectra (Figure 2) of IC-GREEN® make it useful in ophthalmic angiography.</p> <div data-bbox="660 1370 1273 1832" style="text-align: center;"> <p>EXCITATION AND EMISSION SPECTRA OF WHOLE BLOOD CONTAINING 0.05 MG/ML OF STERILE INDOCYANINE GREEN, USP</p> <p>805 nm. 835 nm.</p> <p>Excitation Curve Emission Curve</p> <p>nm. 700 720 740 760 780 800 820 840 860 880 900</p> <p>Figure 1</p> </div>

出典	記載内容
	<div data-bbox="635 228 1302 779" style="text-align: center;"> <p style="font-size: small;">           O.D.            ABSORPTION SPECTRUM            SPECTROPHOTOMETRIC CURVE OF NORMAL SERUM            CONTAINING 5 MG/LITER OF            STERILE INDOCYANINE GREEN, USP            1.50 1.40 1.30 1.20 1.10 1.00 0.90 0.80 0.70 0.60 0.50 0.40 0.30 0.20 0.10            700 710 720 730 740 750 760 770 780 790 800 810 820 830 840 850 Wave Length            9/4/73  <b>Figure 2</b> </p> </div> <p style="margin-top: 10px;">           Dosages up to 40 mg IC-GREEN® dye in 2 mL of Sterile Water for Injection, USP should be used, depending on the imaging equipment and technique used. The antecubital vein can be injected with an IC-GREEN® dye bolus and should immediately be followed by a 5 mL bolus of normal saline.         </p>

本邦における本剤の効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

#### 4. 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

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

##### 〈センチネルリンパ節の同定〉

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。

6. 用法及び用量	
効能又は効果	用法及び用量
肝機能検査	<p>〈血漿消失率測定及び血中停滞率測定の場合〉</p> <p>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。</p> <p>〈肝血流量測定の場合〉</p> <p>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内投与する。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内投与する。</p>
循環機能検査	<p>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>
血管及び組織の血流評価	<p>インドシアニンググリーンとして 25mg を 5～10mL の注射用水で溶解し、使用目的に応じて、通常 0.04～0.3mg/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 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。</p>
センチネルリンパ節の同定	<p>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。</p>

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 「18.1 測定法」の項を参照すること。

7.2 網脈絡膜血管の造影には、用法及び用量が承認されている他の製剤を用いること。

〈血管及び組織の血流評価〉

7.3 インドシアニンググリーンは赤外光（最大吸収波長は約 805nm 付近）で励起され蛍光（最大蛍光波長は約 835nm 付近）を発するので、適切な方法で観察すること。

〈センチネルリンパ節の同定〉

7.4 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。

## 2. 海外における臨床支援情報

## 妊婦に関する記載

出典	記載内容
米国の添付文書 (IC-GREEN-indocyanine green: Akorn, Inc. 2016年6月)	<p><b>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</b></p> <p><b>8.1 Pregnancy</b></p> <p>Animal reproduction studies have not been conducted with IC-GREEN®. It is also not known whether IC-GREEN® can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproduction capacity. IC-GREEN® should be given to a pregnant woman only if clearly indicated.</p> <p><b>8.3 Nursing Mothers</b></p> <p>It is not known whether this drug is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when IC-GREEN® is administered to a nursing woman.</p>

本邦における本剤の使用上の注意「9.5 妊婦」及び「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

<p><b>9.5 妊婦</b></p> <p>妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、診断上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。</p>
<p><b>9.6 授乳婦</b></p> <p>診断上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。</p>

## 小児等に関する記載

出典	記載内容
米国の添付文書 (IC-GREEN-indocyanine green: Akorn, Inc. 2016年6月)	<p><b>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</b></p> <p><b>8.4 Pediatric Use</b></p> <p>Safety and effectiveness in pediatric patients have been established. See DOSAGE AND ADMINISTRATION (2) for specific dosing information in pediatric patients.</p>

本邦における本剤の使用上の注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。

<p><b>9.7 小児等</b></p> <p>小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p>
---

## XIII. 備 考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1)粉砕

該当しない

#### (2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

### 2. その他の関連資料

〔文献請求先及び問い合わせ先〕  
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