

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 2013 に準拠して作成

蛍光眼底造影剤
 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
オフサグリーン® 静注用25mg
Ophthagreen® for Intravenous Injection 25mg
 インドシアニングリーン注射剤

剤 形	注 射 剤 (凍 結 乾 燥)
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 バイアル中インドシアニンググリーン 25mg 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・発売年月日	製造販売承認年月日：2002年4月11日 薬価基準収載年月日：2002年6月7日 発 売 年 月 日：2002年8月22日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：参天製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問 い 合 わ せ 窓 口	参天製薬株式会社 製品情報センター TEL：0120-921-839 06-7664-8624 受付時間：9時～17時(土・日・祝日を除く) 医療関係者向けホームページ http://www.santen.co.jp/medical-channel/

本IFは2016年3月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器総合機構ホームページ <http://www.pmda.go.jp> にてご確認ください。

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、添付文書と略す)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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IFと略す)の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領 2008 が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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の様式]

- ①規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」(以下、「IF記載要領 2013」と略す)により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

- 1. 開発の経緯 -----1
- 2. 製品の治療学的・製剤学的特性 -----1

II. 名称に関する項目

- 1. 販売名 -----2
- 2. 一般名 ----- 2
- 3. 構造式又は示性式 -----2
- 4. 分子式及び分子量 -----2
- 5. 化学名(命名法) -----2
- 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 -----2
- 7. CAS 登録番号 -----2

III. 有効成分に関する項目

- 1. 物理化学的性質 -----3
- 2. 有効成分の各種条件下における安定性 -----3
- 3. 有効成分の確認試験法 -----3
- 4. 有効成分の定量法 -----3

IV. 製剤に関する項目

- 1. 剤形 -----4
- 2. 製剤の組成 -----4
- 3. 注射剤の調製法 -----4
- 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 -----4
- 5. 製剤の各種条件下における安定性 -----5
- 6. 溶解後の安定性 -----5
- 7. 他剤との配合変化(物理化学的変化) -----5
- 8. 生物学的試験法 -----5
- 9. 製剤中の有効成分の確認試験法 -----5
- 10. 製剤中の有効成分の定量法 -----5
- 11. 力価 -----5
- 12. 混入する可能性のある夾雑物 -----5
- 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器
に関する情報 -----5
- 14. その他 -----5

V. 治療に関する項目

- 1. 効能又は効果 -----6
- 2. 用法及び用量 -----6
- 3. 臨床成績 -----6

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 ----- 10
- 2. 薬理作用 ----- 10

VII. 薬物動態に関する項目

- 1. 血中濃度の推移・測定法 ----- 13
- 2. 薬物速度論的パラメータ ----- 13
- 3. 吸収 ----- 14
- 4. 分布 ----- 14
- 5. 代謝 ----- 15
- 6. 排泄 ----- 15
- 7. トランスポーターに関する情報 ----- 16
- 8. 透析等による除去率 ----- 16

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 ----- 17
- 2. 禁忌内容とその理由
(原則禁忌を含む) ----- 17
- 3. 効能・効果に関連する使用上の注意と
その理由 ----- 17
- 4. 用法・用量に関連する使用上の注意と
その理由 ----- 17
- 5. 慎重投与内容とその理由 ----- 17
- 6. 重要な基本的注意とその理由及び
処置方法 ----- 17
- 7. 相互作用 ----- 18
- 8. 副作用 ----- 19
- 9. 高齢者への投与 ----- 22
- 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 ----- 22
- 11. 小児等への投与 ----- 23
- 12. 臨床検査結果に及ぼす影響 ----- 23
- 13. 過量投与 ----- 23
- 14. 適用上の注意 ----- 23
- 15. その他の注意 ----- 23
- 16. その他 ----- 23

IX. 非臨床試験に関する項目

- 1. 薬理試験 ----- 24
- 2. 毒性試験 ----- 24

X. 管理的事項に関する項目

1.規制区分-----	26
2.有効期間又は使用期限-----	26
3.貯法・保存条件-----	26
4.薬剤取扱い上の注意点-----	26
5.承認条件等-----	26
6.包装-----	26
7.容器の材質-----	26
8.同一成分・同効薬-----	26
9.国際誕生年月日-----	26
10.製造販売承認年月日及び承認番号-----	26
11.薬価基準収載年月日-----	26
12.効能・効果追加、用法・用量変更追加等 の年月日及びその内容-----	26
13.再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容-----	27
14.再審査期間-----	27
15.投薬期間制限医薬品に関する情報-----	27
16.各種コード-----	27
17.保険給付上の注意-----	27

X I . 文献

1.引用文献-----	28
2.その他の参考文献-----	28

X II . 参考資料

1.主な外国での発売状況-----	29
2.海外における臨床支援情報-----	29

X III . 備考

1.その他の関連資料-----	31
-----------------	----

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は、米国のフィルム製造会社であるEastman Kodak社によって初めて合成された暗緑青色の色素である。静脈内に注入すると血中蛋白と急速に結合し、選択的に肝臓に取り込まれること、腸肝循環および腎排泄がほとんど認められないことから、肝機能および循環機能検査に適した色素として臨床使用されるようになった。本邦でも静脈内注射による肝・循環機能検査用薬として1967年5月に製造承認を取得し市販している。

一方、眼科検査では、1973年Brownらがヒトでインドシアニンググリーンを用いた脈絡膜および網膜循環の血管造影法を発表し、同年にFlowerらはインドシアニンググリーンとフルオレセイン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。

本邦においては、フルオレセインが唯一承認されている蛍光眼底造影剤であったが、その蛍光波長特性から、網膜色素上皮下あるいは出血下の血管造影は困難であり、この欠点を補うために適応外でインドシアニンググリーンが使用されていた。両者はお互いに異なる利点を持ち、網膜および脈絡膜に存在する血管異常の診断に相補的に使用されていた。インドシアニンググリーンを用いた脈絡膜新生血管検出の有用性をはじめとする眼底血管造影剤としての臨床報告は数多くあったが、製造承認申請のための臨床試験は行われていなかったため、医療機関側からの強い要望を受け、眼底造影剤としての開発検討が行われ、有用性が認められたことから、本剤は2002年4月に承認され発売に至った。その後4年間の再審査期間を経て、2009年9月に再審査結果通知を受け、再審査を終了した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 近赤外領域に励起光・蛍光を有する初めての眼底血管造影剤である。
2. 網膜色素上皮下や出血下の網脈絡膜疾患の診断が可能である。
3. 副作用発現率は、0.68% (7/1,024例)であった【承認時までの調査：1.8% (1/57例)、使用成績調査(再審査終了時)：0.62% (6/967例)】。重大な副作用としてショック(0.10%)、アナフィラキシー(頻度不明^{注1})が報告されている。

注)自発報告において認められている副作用のため頻度不明。

(Ⅷ-8. 副作用 の項参照)

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

オフサグリーン® 静注用 25mg

(2) 洋名

Ophthagreen® for Intravenous Injection 25mg

(3) 名称の由来

ophthalmology(眼科)の ophtha と indocyanine green 及び暗緑青色の色素であることから green をつけて Ophthagreen と命名した。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

インドシアニングリーン(JAN)

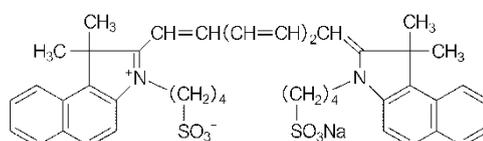
(2) 洋名 (命名法)

Indocyanine Green (JAN)

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



Na(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)

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

治験番号: DE-083

慣用名: ICG

7. CAS登録番号

3599-32-4

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は暗緑青色の粉末で、においはない。

(2) 溶解性

測定温度: 20℃ (*: 25℃)

溶媒	本品 1g を溶解するのに 要する溶媒量 (mL)	局外規の溶解性表現
水	11~13	やや溶けやすい
生理食塩液*	495~1515	—
メタノール	24~25	やや溶けやすい
エタノール	720~725	—
アセトン	10000以上	ほとんど溶けない
エーテル	10000以上	—

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点: 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

pH: 本品の水溶液 (1→200) のpHは5.0~7.0

浸透圧比: 約0.01 (0.5%水溶液)

最大吸収波長、最大蛍光波長: 約 800nm (近赤外領域)

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、蛋白を含む溶液中および乾燥状態では安定である。

保存条件		保存期間	保存形態	結果
長期 保存試験	室温	18ヵ月	乾燥真空状態 バイアル	変化なし
苛酷試験	110℃	240分	—	わずかではあるが徐々に分解する傾向が認められ、240分以内で3%前後の低下であった。

3. 有効成分の確認試験法

局外規「インドシアニングリーン」による。

4. 有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

剤形: 用時溶剤に溶解して用いる凍結乾燥製剤

規格: 1 バイアル中にインドシアニングリーン 25mg を含有する

性状: 暗緑青色塊状、注射用水で溶解したとき暗緑色の液

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

pH: 5.0~7.0 (1.25% 水溶液)

浸透圧比: 0.0~0.1 (1.25% 水溶液)

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素ガス

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1 バイアル中にインドシアニングリーン 25mg を含有

(2) 添加物

なし

(3) 電解質の濃度

該当資料なし

(4) 添付溶解液の組成及び容量

日本薬局方注射用水を 1 バイアルにつき、3mL (1 管) 添付

(5) その他

該当しない

3. 注射剤の調製法

調製方法: 注入液は、用時調製し、溶解後は直ちに使用する。溶解した液は保存しないこと。

開封時: アンプルカット時の異物混入を避けるため、エタノール消毒綿等で清拭しカットすること。

必ず添付の注射用水で完全に溶解し、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、溶解時バイアルを数回転倒し、軽く振盪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。

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における
安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期 保存試験	25℃、60%RH	36ヵ月	最終製品(箱入り)	変化なし※1
苛酷試験	60℃	1ヵ月	ガラスバイアル	変化なし※2
加速試験	40℃、75%RH	6ヵ月	ガラスバイアル	変化なし※3

※1 測定項目:性状、pH、浸透圧比、不溶性異物、不溶性微粒子、乾燥減量、無菌、含量、純度試験、エンドトキシン試験

※2 測定項目:性状、pH、不溶性異物、不溶性微粒子、乾燥減量、含量、純度試験

※3 測定項目:性状、pH、浸透圧比、不溶性異物、不溶性微粒子、乾燥減量、無菌、含量、純度試験

6. 溶解後の安定性

水溶液中では不安定である(Ⅷ-14. 適用上の注意 の項参照)

7. 他剤との配合変化
(物理化学的变化)

該当資料なし

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の
確認試験法

- (1) 紫外可視吸光度測定法
本品のスペクトルとインドシアニングリーン[®]のスペクトルを比較するとき、同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。
- (2) 炎色反応試験法(1)
黄色を呈する。

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が
特殊な容器に関する情報

特になし

14. その他

—

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

網脈絡膜血管の造影

2. 用法及び用量

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

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

国内で実施された臨床試験の概要は次のとおりである。

滲出型加齢黄斑変性患者を対象に実施したクロスオーバー試験において、脈絡膜新生血管の検出の容易さを指標とした 25mg 使用時の有効率は 79.5% (31/39 例、「検出が極めて容易である」と「検出が容易である」を「有効」として取り扱った)であった。さらにフルオレセインとの臨床的位置付けの検討を行い、それぞれの利点を活かし組み合わせることで病態に関する多くの情報が選られることが考えられた¹⁾。

1) 湯沢美都子, 他: 日本眼科学会雑誌, 106, 89(2002)

(3) 臨床薬理試験 (第 I 相試験)

同一成分、同一製剤の薬剤 (ジアグノグリーン注射用 25mg) が、他の効能・効果 (肝・循環機能検査薬) で既に市販されており、本剤はその承認範囲内の用量、かつ同一投与経路であるため実施していない。

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験¹⁾

1) 無作為化並行用量反応試験

第Ⅱ・Ⅲ相試験

滲出型加齢黄斑変性患者(57例)を対象に、インドシアニングリーン12.5mg または 25mg を静脈内投与した結果、脈絡膜新生血管の検出において、臨床用量は 25mg が適切であると考えられた。

なお、国内で実施された臨床試験において、25mg を超えて投与された症例はない。

目的: 滲出型加齢黄斑変性の脈絡膜新生血管検出を目的としたインドシアニンググリーン臨床用量の検討

試験デザイン	多施設共同群間比較試験																																										
対象	滲出型加齢黄斑変性で、初発病巣の場合は漿液性網膜色素上皮剥離型または出血性網膜色素上皮剥離型、または再発病巣をもつ50歳以上の患者(57例)																																										
試験方法	2用量2期のクロスオーバー試験: インドシアニンググリーン(12.5mgあるいは25mg)を肘静脈より速やかに注射、その後24時間以上の間隔をあけ、もう1用量のインドシアニンググリーンを肘静脈より速やかに注射した。インドシアニンググリーン注射後は、いずれも生理食塩水でフラッシュした。																																										
評価項目	初期(投与直後から約1分後)および後期(投与約30分後)のインドシアニンググリーン造影所見を評価し、その組み合わせによって「脈絡膜新生血管(CNV)検出の容易さ」を4段階で評価した。安全性についても併せて調査、検討した。																																										
結果	有効性	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>12.5mg</td> <td>検出が極めて容易である</td> <td>検出が容易である</td> <td>検出がやや困難である</td> <td>検出が困難である</td> <td rowspan="6">有効率¹⁾ 25mg: 31/39 (79.5%)</td> </tr> <tr> <td>25mg</td> <td>検出が極めて容易である</td> <td>5</td> <td>4</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td></td> <td>検出が容易である</td> <td>2</td> <td>8</td> <td>5</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td></td> <td>検出がやや困難である</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td></td> <td>検出が困難である</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td></td> <td>有効率¹⁾</td> <td colspan="4">12.5mg: 21/39 (53.8%)</td> </tr> </table> <p>Wilcoxon I 標本検定 $Z =3.080$ $p=0.002$ ** (検定例数24) McNemar検定 $\chi^2_{(1)}=5.786$ $p=0.016$ * (検定例数14)</p> <p>1): 「検出が極めて容易である」+「検出が容易である」の割合 * : $p<0.05$ ** : $p<0.01$</p>						12.5mg	検出が極めて容易である	検出が容易である	検出がやや困難である	検出が困難である	有効率 ¹⁾ 25mg: 31/39 (79.5%)	25mg	検出が極めて容易である	5	4	0	0		検出が容易である	2	8	5	7		検出がやや困難である	0	1	2	4		検出が困難である	0	1	0	0		有効率 ¹⁾	12.5mg: 21/39 (53.8%)			
			12.5mg	検出が極めて容易である	検出が容易である	検出がやや困難である	検出が困難である	有効率 ¹⁾ 25mg: 31/39 (79.5%)																																			
25mg	検出が極めて容易である	5	4	0	0																																						
	検出が容易である	2	8	5	7																																						
	検出がやや困難である	0	1	2	4																																						
	検出が困難である	0	1	0	0																																						
	有効率 ¹⁾	12.5mg: 21/39 (53.8%)																																									
安全性	副作用は、25mg投与群で1.8% (1/57例)に認められたが、12.5mg投与群では認められなかった。25mg投与群の副作用1例は、一過性・軽度の嘔気であった。																																										

1) 湯沢美都子, 他: 日本眼科学会誌, 106, 89(2002)

2) 比較試験¹⁾

第Ⅱ・Ⅲ相試験

滲出型加齢黄斑変性患者(58例)を対象に、フルオレセインまたはインドシアニングリーン 12.5mg、25mg を静脈内投与した結果、脈絡膜新生血管の検出において、フルオレセインおよびインドシアニンググリーンの両者を相補的に用いることで治療上必要な血管障害部位を明確に特定することができると考えられた。

目的: 滲出型加齢黄斑変性の脈絡膜新生血管検出を目的としたインドシアニンググリーンとフルオレセインの臨床的位置づけの検討

試験デザイン	多施設共同群間比較試験																																																		
対象	滲出型加齢黄斑変性で、初発病巣の場合は漿液性網膜色素上皮剥離型または出血性網膜色素上皮剥離型、または再発病巣をもつ50歳以上の患者(58例)																																																		
試験方法	フルオレセイン(500mg)を肘静脈より速やかに注射後、インドシアニンググリーン(12.5mgあるいは25mg)を同様に注射。インドシアニンググリーン注射後は、いずれも生理食塩水でフラッシュした。																																																		
評価項目	「脈絡膜新生血管(CNV)検出の可否」について、インドシアニンググリーン(12.5mg、25mg)とフルオレセインを比較評価した。安全性についても併せて調査、検討した。																																																		
結果	有効性	<p>CNV検出に関するインドシアニンググリーン12.5mgとフルオレセインの比較</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>12.5mg</td> <td>検出可</td> <td>検出不可</td> <td>検出率</td> </tr> <tr> <td>フルオレセイン</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>検出可</td> <td></td> <td>9</td> <td>3</td> <td rowspan="2">フルオレセイン 12/39(30.8%)</td> </tr> <tr> <td>検出不可</td> <td></td> <td>19</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>検出率</td> <td></td> <td colspan="2">12.5mg 28/39(71.8%)</td> <td></td> </tr> </table> <p>CNV検出に関するインドシアニンググリーン25mgとフルオレセインの比較</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>25mg</td> <td>検出可</td> <td>検出不可</td> <td>検出率</td> </tr> <tr> <td>フルオレセイン</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>検出可</td> <td></td> <td>11</td> <td>1</td> <td rowspan="2">フルオレセイン 12/39(30.8%)</td> </tr> <tr> <td>検出不可</td> <td></td> <td>27</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>検出率</td> <td></td> <td colspan="2">25mg 38/39(97.4%)</td> <td></td> </tr> </table> <p>インドシアニンググリーン(12.5mg、25mg)は、フルオレセインに比較し、高い検出率であった。また個々の症例では、フルオレセインでは検出されずインドシアニンググリーンで検出される割合が多かった。</p>			12.5mg	検出可	検出不可	検出率	フルオレセイン					検出可		9	3	フルオレセイン 12/39(30.8%)	検出不可		19	8	検出率		12.5mg 28/39(71.8%)				25mg	検出可	検出不可	検出率	フルオレセイン					検出可		11	1	フルオレセイン 12/39(30.8%)	検出不可		27	0	検出率		25mg 38/39(97.4%)		
		12.5mg	検出可	検出不可	検出率																																														
フルオレセイン																																																			
検出可		9	3	フルオレセイン 12/39(30.8%)																																															
検出不可		19	8																																																
検出率		12.5mg 28/39(71.8%)																																																	
	25mg	検出可	検出不可	検出率																																															
フルオレセイン																																																			
検出可		11	1	フルオレセイン 12/39(30.8%)																																															
検出不可		27	0																																																
検出率		25mg 38/39(97.4%)																																																	
安全性	副作用発現率は、インドシアニンググリーン投与群1.8%(1/57例)、フルオレセイン投与群12.1%(7/58例)であった。インドシアニンググリーン投与群の副作用は、一過性・軽度の「嘔気(1例)」、フルオレセイン投与群では、「嘔気(3例)」、「嘔吐(2例)」、「脈拍数増加(1例)」および「注射部疼痛(1例)」が認められ、全て軽度であった。																																																		

1) 湯沢美都子, 他: 日本眼科学会誌, 106, 89(2002)

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 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・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

使用成績調査（再審査終了時）

2002年4月11日～2006年4月10日に本剤の使用成績調査を実施したところ、全国56施設、975例の症例が収集できた。有効性については、主治医判定で「診断に有用であった、診断に有用でなかった」の2段階で有効性を評価したところ、有効性解析対象症例（n=959）における有効率は99.3%（952/959例）であった。承認時までの臨床試験における有効率79.5%（31/39例）と比較して有意に高かった（ χ^2 検定）が、初期及び後期の造影所見を評価しその組み合わせにより脈絡膜新生血管検出の容易さを4段階で評価しているため単純に比較することはできない。安全性解析対象症例中（n=967）における副作用発現症例率は0.62%（6/967例）であった（VIII-8の項参照）。

特別調査：複数回投与例の安全性についての調査（再審査終了時）

本剤は診断薬であり、同一患者に複数回投与する可能性があるため、複数回投与例の安全性に関する特別調査を実施した。

安全性解析対象症例（n=165）において、副作用発現時期（初めて副作用が発現した投与回）を検討した結果、投与1回目の副作用発現症例率は1.82%（3/165例）、投与2回目では4.35%（3/69例）、3回目以降の投与では0%だった。

投与回数が1回のみ（n=96）を除く複数回投与症例（n=69）の副作用発現について検討を行った結果、副作用発現症例は4例6件であり、そのうち2例は、2回連続して同様の副作用を発現していた（1例目：投与2回目及び3回目にそう痒症を発現、2例目：投与1回目に嘔吐、2回目に嘔気を発現）。このことより、一度副作用を発現した症例では、以降も同様の副作用を発現する可能性があるかと推察した。

市販後臨床試験

実施していない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

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

フルオレセイン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

＜インドシアニングリーン蛍光眼底撮影の原理、特性、測定法＞参照

(2) 薬効を裏付ける試験成績

本剤には薬理作用はなく、眼科領域で蛍光造影診断用医薬品として使用される。

＜インドシアニンググリーン蛍光
眼底撮影の原理、特性、測定法＞

1) 検査部位

網脈絡膜血管

2) 検査原理

インドシアニンググリーン蛍光眼底撮影は蛍光色素としてインドシアニンググリーンを静注し、近赤外光を励起光として眼底を照射し、眼底からのインドシアニンググリーンの蛍光スペクトルのみを選択的に透過する濾過フィルターを通して撮影する眼底の血管造影である。

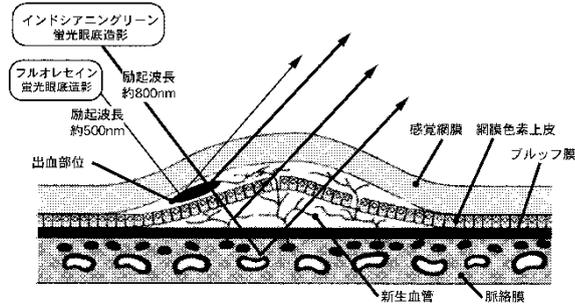
3) 特性

インドシアニンググリーンの波長特性として、血中での最大吸収波長および最大蛍光波長は、いずれも約800nmの近赤外領域にある。近赤外領域の波長は、網膜色素上皮層を容易に透過して脈絡膜まで達するので、脈絡膜中のインドシアニンググリーンは励起され蛍光を発する²⁾。そのため、網膜色素上皮や黄斑部キサントフィルの眼内組織のみならず、網膜下の漿液、出血および滲出斑などに対しても透過性が良いという特性³⁾をもっている。また、投与後速やかに血漿蛋白と結合し高分子化するため、脈絡膜毛細血管からの漏出は緩慢となり、脈絡膜循環を明瞭に観察することが可能となる。

なお、眼底蛍光造影剤として用いられるフルオレセインの吸収・蛍光波長は約500nmの可視領域にあるため、網膜表層にのみ達し網膜色素上皮下の組織には到達しない。

4) 測定方法

インドシアニンググリーン 25mg を注射用水 2mL に溶解する。調整後は直ちに使用し、保存しないこと。通常肘静脈より速やかに注射し、その後生理食塩液でフラッシュする。眼底をはじめとした血管や組織に流入したインドシアニンググリーンに励起光を照射し、血管や組織中に流入した蛍光色素から発生した蛍光を選択的に通過させるフィルターを通じて経時的に撮影、記録する。インドシアニンググリーンの励起光と蛍光は近赤外領域であるため肉眼では観察できない。検査には専用の眼底カメラを使用し、静注時より撮影を始め、時間の経過に伴い光量を上げていく(撮影時間約30分)。



眼底構造と蛍光造影の模式図

<インドシアニングリーン蛍光眼底造影所見>

投与後の経過時間により、造影の初期から後期まで以下に示す所見が得られる。

1) 脈絡膜循環の造影過程⁴⁾

① 脈絡膜動脈相

眼底後極部の脈絡膜造影は、インドシアニンググリーンが短後毛様動脈に流入した時点より始まるが、それぞれの支配領域にある脈絡膜動脈の造影開始時間は若干異なる。その後インドシアニンググリーンは速やかに細小脈絡膜動脈を経て脈絡膜毛細血管へと移行する。

② 脈絡膜動静脈相

次いで脈絡膜静脈系の血管にも速やかにインドシアニンググリーンが現れ、造影開始から3～5秒で中大脈絡膜静脈に至り脈絡膜蛍光が最も強くなる。

③ 脈絡膜静脈相

その後脈絡膜動脈の蛍光は弱まり、脈絡膜静脈系血管が優位の状態で色素静注後10～15分続く。

④ 脈絡膜消退相

やがて大中脈絡膜静脈からも色素は消失してびまん性の脈絡膜背景蛍光が観察される。この時期には、大きな脈絡膜血管や網膜血管は低蛍光を示す。

2) 時間経過に伴う造影部位^{5,6)}

a. 造影初(早期)

脈絡膜動脈相、脈絡膜動静脈相、脈絡膜静脈相が含まれる。血管の形態や循環動態を観察できる時期。

① 脈絡膜動脈に蛍光が現れ、直ちに細静脈がともに造影されはじめる。この時期には動脈の形態、数、流入遅延などが観察できる。やや遅れて脈絡膜新生血管も造影されてくる。

② 太い静脈が造影される時期には全ての血管が造影されて複雑となるので、比較的細い動脈の観察は困難となる。静脈の形態、数、流入遅延などが観察される。黄斑部は最も循環がよく、血液量が豊富であることから、最も早く造影され、蛍光輝度も高いが、びまん性蛍光で覆われて中大血管の観察が困難となる。

③周辺部の静脈、渦静脈が明瞭に造影できるので、静脈、渦静脈の流入状態や形態が観察可能。

b. 造影中期

脈絡膜静脈相(造影初期の終わり)～静脈からインドシアニングリーンが消失するまで次第にびまん性蛍光が強まってくる。インドシアニンググリーンは血漿蛋白と結合し、巨大な分子になるまでに数分間要するので、静注後から数分間は脈絡毛細血管板から脈絡膜実質内に血管外漏出する。このため、眼底全体のベール状の蛍光は脈絡毛細血管板内のインドシアニンググリーンによる蛍光に脈絡膜実質内に血管外漏出したインドシアニンググリーの蛍光が加わり厚みを増す。

c. 造影後(晩)期

びまん性の脈絡膜蛍光が眼底全体を覆い、視神経乳頭が低蛍光となり、網膜血管、脈絡膜大血管がシルエット状に見える。また、中心窩付近も軽度低蛍光となる。

これはインドシアニンググリーンが血液中から約 20 分で消失するため、血管内のインドシアニンググリーの蛍光がみられなくなることによる。この時期になると、静注後早期に脈絡毛細血管板から血管外漏出したインドシアニンググリーンがびまん性に拡がっていて、その蛍光が眼底全体にびまん性の蛍光としてみられる。

<フルオレセイン蛍光眼底造影との位置付け>

網脈絡膜疾患の診断にあたって、診断を確定し治療方針を決定するには、病態とその部位を明確にする必要があり、眼底造影が必要になる。検眼鏡所見にて網脈絡膜疾患が疑われる場合、通常、病変部位を明確にするため、フルオレセイン蛍光眼底造影をまず行い、その後、必要に応じてインドシアニンググリーン蛍光眼底造影を実施する。ただし、初回検査後の経過観察ではインドシアニンググリーン蛍光眼底造影のみを実施することもある。

(3) 作用発現時間・持続時間

<インドシアニンググリーン蛍光眼底造影所見> 参照

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

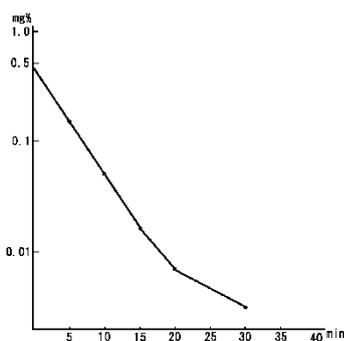
該当しない

(2) 最高血中濃度到達時間

静注直後

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

健康成人 (n=13) にインドシアニングリーン0.25mg/kgを静脈内投与した時、血中濃度推移は投与15分後までは指数関数的に減少し、その後は減少が緩徐となり、血中より速やかに消失する⁷⁾。



インドシアニングリーン血中消失曲線 n=13 文献⁷⁾より改変

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物動態変動要因

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) バイオアベイラビリティ

該当しない

<参考:外国データ>

インドシアニングリーンは静注後すみやかに血漿蛋白と結合し、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⁾。

(4) 消失速度定数

該当資料なし

<参考:国内研究データ>

健康成人 (n=7) にインドシアニングリーン10mgを単回静脈内投与した場合のパラメータは以下のとおりであった⁹⁾。

$t_{1/2}$ (min)	クリアランス (mL/min/kg)	分布容積 (mL/kg)
3.28±0.97	15.0±0.93	72.1

(5) クリアランス

該当資料なし

<参考:国内研究データ>

VII-2-(4) の項参照

(6) 分布容積

該当資料なし

<参考:国内研究データ>

VII-2-(4) の項参照

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

<参考:外国データ>

インドシアニングリーンのヒト血清蛋白との結合率をゲル濾過法及びろ紙・免疫電気泳動法で検討した結果、80%がグロブリン分画に結合していた¹⁰⁾。グロブリン分画のうち、主に結合しているのはα₁リポ蛋白¹⁰⁾もしくはβ-リポ蛋白¹¹⁾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。

<参考>

フルオレセイン併用（同時投与）時の薬物動態¹²⁾

ビーグル犬 (n=3~4) にインドシアニングリーン単独0.5kg/mg、フルオレセイン単独10mg/kgもしくは両薬剤を同時に静脈内投与した時、単独投与時と併用投与時で血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータが類似した。さらにインドシアニングリーンとフルオレセインでは結合する蛋白がそれぞれ主にグロブリン、アルブミンと異なり、排出経路もそれぞれ胆汁排泄、尿中排泄と異なる。以上からインドシアニングリーンとフルオレセインの併用時において、薬物相互作用は起こりにくいと考えられた。

被験薬	併用薬	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{mL}$)	T _{1/2} (min)
インドシアニングリーン	なし	140.9±22.7	34.7±18.1
	フルオレセイン*	159.5±3.3	22.5±1.1
フルオレセイン*	なし	1636.5±271.4	29.5±3.1
	インドシアニングリーン	1547.9±251.0	26.7±3.3

*:フルオレサイト注射液1号(日本アルコン(株)) n=3~4 mean±SD

3. 吸収

該当しない

4. 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

該当資料なし

<参考:外国データ>

分娩中の妊婦(n=8)にインドシアニングリーン 5mg/kg を静脈内投与した時、母体の血中濃度は投与後 2~4 分で 2.59~4.80mg%、6~8 分で 1.08~3.68mg%であったが、胎児頭皮血液及び生後直ちに採取された臍静脈血液中濃度は検出限界以下(0.02mg%)であった¹³⁾。

(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

該当資料なし

<参考>

1) 全身分布¹⁴⁾

³⁵S-インドシアニングリーン静脈内投与によるマウス凍結全身オートラジオグラフィーでは、投与1分及び5分後には全身血管系、特に肺、心、腎、肝に一様に分布した。15分後には肝内濃度がほぼ最高に達し、胆のうへの排泄、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。

2) 眼組織内分布¹⁵⁾

有色ラットにインドシアニングリーン 25mg/kg を静脈内投与し、眼組織内の蛍光を観察した。インドシアニングリーンは脈絡膜毛細管板から血管外に漏出し、脈絡膜実質内を拡散しさらに強膜内層まで広がった。また、網膜血管、脈絡膜中大血管、網膜色素上皮を透過できないことから、インドシアニングリーンは眼血液関門を通過しないことが認められた。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路^{16,17,18)}

インドシアニングリーンは体内において化学的変化を受けないといわれている。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路^{7,18,19)}

胆汁排泄

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。

7. トランスポーターに関する
情報

8. 透析等による除去率

(2) 排泄率⁷⁾

健康人・肝疾患患者・肝外疾患患者 (n=9) を対象としインドシアニングリ
ーン 0.25mg/kg を静脈内投与した際の尿中排出量を測定した結果、疾
患による差はなく、投与後 2 時間までの排泄量は投与量の 0.2% 以下で
あった。

(3) 排泄速度

該当資料なし

該当資料なし

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

該当しない(特に設定されていない)

2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)

〔禁忌（次の患者には投与しないこと）〕

- 1.本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 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>

1.インドシアニングリーン等の造影剤投与によりショック、アナフィラキシーの副作用が報告されている。過去に同じ造影検査で過敏症の既往歴のある患者に本剤を使用した場合、副作用が再発する可能性があるため、造影検査の前に必ず問診を行い、過敏症の既往歴のある患者には使用しないこと。
〔承認時より記載〕

2.本剤はヨウ素を含有するため、ヨード過敏症の既往歴のある患者に投与すると過敏症が発現する可能性がある。従って、ヨード過敏症の既往歴のある患者には使用しないこと。
〔承認時より記載〕

3. 効能・効果に関連する 使用上の注意とその理由

該当しない(特に設定されていない)

4. 用法・用量に関連する 使用上の注意とその理由

該当しない(特に設定されていない)

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

アレルギー素因のある患者

<解説>

一般にアレルギー体質の患者は薬物アレルギーを起こす可能性が高いことが考えられる。従って、造影検査の前には、患者本人のみならず、家族のアレルギー歴についても問診を行い、アレルギー体質が疑われる患者には慎重に投与し、検査中も絶えず患者の観察を行うこと。

〔承認時より記載〕

6. 重要な基本的注意とその 理由及び処置方法

重要な基本的注意

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の場合には、使用に際して次の点に留意すること。

- 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。また、本剤によるショック等の重篤な副作用は、ヨウ素過敏反応によるものとは限らず、それを確実に予知できる方法はないので、投与に際しては必ず血管確保や救急用医薬品・器具等の救急処置の準備を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕
- 2)必ず添付の注射用水で完全に溶解し、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、溶解時バイアルを数回転倒し、軽く振盪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。

3) 注入から検査終了まで**安静にさせ観察を十分に行うこと。**

<解説>

造影剤による重篤な副作用としてショックが知られていることから、重篤な副作用を防止するために記載した。

本剤の投与にあたっては、次の点に注意すること。

- ①患者にとって得られる有益性と検査の副作用の危険性とを勘案した上で、検査の必要性を検討すること。
- ②検査の実施にあたって、十分な問診を行うこと。特に以下に列挙する事項については詳細に聴取し、有りの項目がある場合は再度検査の必要性を検討し、検査中も十分な観察を行うこと。

・アレルギー歴

インドシアニングリーン及び他薬剤でのアレルギーの有無、食物アレルギーの有無、アレルギー疾患(喘息発作、気管支喘息、蕁麻疹、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎など)の有無、家族のアレルギー歴の有無

・全身の合併症、既往歴の有無

糖尿病、高血圧症、動脈硬化症、心疾患、肝・腎障害、脳血管異常など

- ③ショック、アナフィラキシーの副作用が報告されているので、投与に際しては、血管確保や救急用医薬品・器具等の救急処置の準備を行うこと。また、検査前の血圧上昇、検査中の血圧低下を判定するためにも検査実施前に血圧測定を実施すること。

- ④必ず添付の注射用水で完全に溶解すること。

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。溶解時バイアルを数回転倒し、軽く振盪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。ゴム栓、キャップ付着分の薬剤溶解にも留意すること。

また、溶解には必ず添付の注射用水を使用し、生理食塩液等の溶解液を使用しないこと。

- ⑤注入から検査終了まで患者を安静にさせ、絶えず患者の観察を行うこと。万一、異常反応を察知した場合は直ちに適切な処置を行うこと。

また、重篤な副作用が検査終了後30分くらいして発生する場合もあるので、異常があれば直ちに連絡するよう、患者に指導すること。

なお、造影検査実施にあたっては、以下の文献を熟読の上、検査を実施すること。

20) 眼底血管造影実施基準(改訂版): 日本眼科学会雑誌
115,67(2011)

〔承認時より記載〕

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない(特に設定されていない)

8. 副作用

(2) 併用注意とその理由

該当しない(特に設定されていない)

(1) 副作用の概要

承認時

眼科造影検査の臨床試験で、本剤(25mg)投与症例57例中、副作用が認められたのは1例(1.8%)で、嘔気であった。

使用成績調査(再審査終了時)

総症例967例中、副作用が認められたのは6例(0.62%)であった。

<解説>

承認時迄の調査及び使用成績調査における副作用発現状況に基づいて記載した。 [2011年6月改訂]

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

ショック(0.10%)、アナフィラキシー(頻度不明^注):ショック、アナフィラキシーを起こすことがあるので、観察を十分に行い、次のような処置を行うこと。

(1)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、直ちに適切な処置を行うこと。

(2)ショック、アナフィラキシー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。

注)自発報告において認められている副作用のため頻度不明。

<解説>

同一成分、同一製剤のジアグノグリーン注射用25mg(第一三共^株)の添付文書及び海外での副作用報告に基づいて記載した。

報告件数……ショック:承認時迄の調査及び使用成績調査1件(0.10%)、特別調査1件、自発報告6件

アナフィラキシー:承認時迄の調査及び使用成績調査0件、自発報告8件

(国内、2015年3月現在)

[承認時より記載]

<症例概要はXⅢ.備考の項参照>

※副作用の予防対策については、最新の学会ガイドラインを参照すること。

(ショック、アナフィラキシーの予防対策に関する文献)

20)「眼底血管造影実施基準(改訂版)」日本眼科学会雑誌115,67(2011)【62599】

(3) その他の副作用

その他の副作用

種類	頻度	頻度不明 ^{注)}	0.1~5%未満
消化器		—	悪心、嘔気、嘔吐
過敏症		—	蕁麻疹
その他	発熱		—

注)自発報告において認められている副作用のため頻度不明。

<解説>

承認時迄の臨床試験及び同一成分のジアグノグリーン注射用25mg(第一三共(株))の添付文書に基づいて記載した。発現頻度は承認時迄の調査及び使用成績調査における副作用発現状況に基づいて記載した。

総症例1,024例中に認められた副作用発現件数は以下の通り。

消化器

悪心:1件(0.10%) [承認時より記載]

嘔気:1件(0.10%) [承認時より記載]

嘔吐:1件(0.10%) [承認時より記載]

過敏症

蕁麻疹:1件(0.10%) [承認時より記載]

その他

発熱:0件(自発報告0件、国内2015年3月現在)

[承認時より記載]

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用発現状況一覧表(再審査終了時社内集計)

時 期	承認時迄の調査	使用成績調査	合計
調査施設数	5	56	60
調査症例数	57	967	1024
副作用の発現症例数	1	6	7
副作用の発現件数	1	7	8
副作用の発現症例率(%)	1.75	0.62	0.68
副作用の種類	副作用の種類別発現症例(件数)率(%)		
血管障害	—	2(0.21)	2(0.20)
ショック	—	1(0.10)	1(0.10)
高血圧	—	1(0.10)	1(0.10)
胃腸障害	1(1.75)	2(0.21)	3(0.29)
悪心	—	1(0.10)	1(0.10)
嘔気	1(1.75)	—	1(0.10)
嘔吐	—	1(0.10)	1(0.10)
皮膚および皮下組織障害	—	2(0.21)	2(0.20)
発疹	—	1(0.10)	1(0.10)
蕁麻疹	—	1(0.10)	1(0.10)
臨床検査	—	1(0.10)	1(0.10)
血圧上昇	—	1(0.10)	1(0.10)

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

患者背景要因別副作用発現状況一覧表(再審査終了時社内集計)

患者背景因子	層別	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率(%)
性	男	607	5	0.82
	女	360	1	0.28
年齢	15歳未満	1	0	0
	15歳以上65歳未満	365	2	0.55
	65歳以上	601	4	0.67
疑いのある眼疾患	滲出型加齢黄斑変性	496	1	0.20
	萎縮型加齢黄斑変性	75	2	2.67
	原田病	10	0	0
	脈絡膜悪性腫瘍	6	0	0
	網膜細動脈瘤	13	0	0
	中心性漿液性網脈絡膜症	74	1	1.35
	多発性後極部網膜色素上皮症	12	0	0
	網膜色素線条症	5	0	0
	ポリープ状脈絡膜血管症	38	1	2.63
	その他	238	1	0.42
合併症有無	無	356	3	0.84
	有	602	3	0.50
	不明・未記載	9	0	0
既往歴有無	無	721	4	0.55
	有	198	2	1.01
	不明・未記載	48	0	0
アレルギー歴有無	無	898	6	0.67
	有	39	0	0
	不明・未記載	30	0	0
医薬品副作用歴有無	無	877	6	0.68
	有	49	0	0
	不明・未記載	41	0	0

患者背景因子	層別	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率(%)
インドシアニングリーン使用経回回数	0回	645	5	0.78
	1回	152	1	0.66
	2回	46	0	0
	3回	23	0	0
	4回	14	0	0
	5回	10	0	0
	6回	9	0	0
	7回以上 不明・未記載	14 54	0 0	0 0
本剤注射部位	肘静脈	871	4	0.46
	その他	96	2	2.08
本剤濃度	12.5mg/mL 未満	221	1	0.45
	12.5mg/mL	607	4	0.66
	12.5mg/mL超	139	1	0.72
本剤総投与量	25.0mg未満	84	2	2.38
	25.0mg	777	4	0.51
	25.0mg超	106	0	0
事前テスト有無	無	329	0	0
	有	638	6	0.94
フルオレセインとの組み合わせ使用	無	128	0	0
	有	839	6	0.72

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

〔禁忌（次の患者には投与しないこと）〕

- 1.本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 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。)

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

アレルギー素因のある患者

<解説>

VIII-2.禁忌内容とその理由、VIII-5.慎重投与内容とその理由 の項<解説>参照

〔承認時より記載〕

<参考>

使用成績調査の結果では、薬剤アレルギー歴有の副作用発現症例率は0% (0/39 例)であり、薬剤アレルギー歴無の副作用発現症例率 0.67% (6/898 例)と比較し有意差が認められなかった。

9. 高齢者への投与

高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

<解説>

高齢者は腎機能、肝機能等の生理機能が低下していることが多く、医薬品の副作用が発現しやすい傾向にあり、一般的に医薬品の投与にあたっては常に十分な注意が必要である。

本剤は、高齢者に投与した場合の安全性が十分検討されていないことから、一般的な注意として記載した。〔承認時より記載〕

<参考>

使用成績調査の結果では、65歳以上の高齢者の副作用発現症例率は0.67% (4/601例)であり、65歳未満の副作用発現症例率0.55% (2/366例)と比較し有意差は認められなかった。高齢者で認められた副作用の種類及び件数は、高血圧1件、悪心1件、嘔吐1件、蕁麻疹1件及び血圧上昇1件であった。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- 2)授乳婦への投与は避けさせることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕

<解説>

1)妊産婦に投与した場合の安全性が十分検討されていないことから記載した。〔承認時より記載〕

2)授乳中の婦人に投与した場合の安全性が十分検討されていないことから記載した。〔承認時より記載〕

<参考>

使用成績調査の結果では、妊産婦の症例は収集されなかった。

X II - 2 . 海外における臨床支援情報 の項参照

11. 小児等への投与

小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児または小児に対する本剤の安全性は確立していない(使用経験がない)。

<解説>

小児等への使用経験がなく、安全性が十分検討されていないことから記載した。 [承認時より記載]

<参考>

使用成績調査の結果では、15歳未満の小児は1例であり、副作用の発現は認められなかった。

X II - 2 . 海外における臨床支援情報 の項参照

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

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、本剤の投与により甲状腺放射性ヨード摂取率検査に影響を及ぼすおそれがあることから記載した。 [承認時より記載]

13. 過量投与

該当しない(特に設定されていない)

14. 適用上の注意

適用上の注意

- 1)調製方法:注射液は、用時調製し、溶解後は直ちに使用する。溶解した液は保存しないこと。
- 2)開封時:アンプルカット時の異物混入を避けるため、エタノール消毒綿等で清拭しカットすること。
- 3)投与時:静脈内投与により血管痛があらわれることがある。

<解説>

- 1)本剤は用時調製して使用する製剤であり、溶解後は直ちに使用すること。また、溶解した液は保存しないこと。 [承認時より記載]
- 2)アンプルカット時の一般的な注意である。カット時の異物混入を避けるため、カット部分をエタノール消毒綿等で清拭しカットすること。 [承認時より記載]
- 3)静脈内投与時に血管痛が報告されていることから記載した。 [承認時より記載]

15. その他の注意

該当しない(特に設定されていない)

16. その他

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) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 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グリーンの影響を日本薬局方注射用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インドシアニグリーンの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、血圧低下、不整脈、呼吸停止を示した。

また、インドシアニグリーンの2～50 mg/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、5 mg/kgで呼吸数の増加、25～50 mg/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、10 mg/kg 投与群で R-R 間隔延長、T 波の多相化が認められ、25～50 mg/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。

(4) 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

動物種		LD ₅₀ (mg/kg)
		静脈内
マウス (STD)	雄	64.3
ラット (Wistar)	雄	87.1

(2) 反復投与毒性試験

SD 系ラットにおけるインドシアニグリーンの最大無作用量は、4 週間静脈内投与で 4mg/kg/日であった。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、肉眼的には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。

(3) 生殖発生毒性試験

妊娠マウス、ラットの器官形成期にインドシアニングリーン 5~40mg/kg を静脈内投与して、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、インドシアニングリーンに催奇形作用は認められなかった。

(4) 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 有効成分:劇薬
2. 有効期間又は使用期限	使用期限:3年(安定性試験結果に基づく)
3. 貯法・保存条件	室温・遮光保存(溶解した液は保存できない)
4. 薬剤取扱い上の注意点	(1) 薬局での取扱い上の留意点について 該当しない (2) 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等) 該当しない ・患者向医薬品ガイド:無し ・くすりのしおり:有り ・服薬指導箋:無し (3) 調剤時の留意点について 該当しない
5. 承認条件等	該当しない
6. 包装	1バイアル (溶解液:日本薬局方注射用水 3mL、オフサグリーン静注用 25mg1 バイアルにつき1管添付)
7. 容器の材質	本体:ガラス 中栓:ゴム キャップ:ポリプロピレン、アルミニウム 添付溶解液:ガラス 箱:紙
8. 同一成分・同効薬	同一成分薬:ジアグノグリーン注射用 25mg 同効薬:なし
9. 国際誕生年月日	不明
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	製造承認年月日:2002年4月11日 承認番号:21400AMZ00470000
11. 薬価基準収載年月日	2002年6月7日
12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	該当しない

13. 再審査結果、再評価結果
公表年月日及びその内容

2009年9月29日(再審査結果通知 薬食発0929第3号)
薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない(効能・
効果、用法・用量等、承認内容に変更はない)。

14. 再審査期間

2002年4月11日～2006年4月10日(終了)

15. 投薬期間制限医薬品に関する
情報

該当しない

16. 各種コード

HOT 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
1149609010101	7290412F1021	640462008

17. 保険給付上の注意

特になし

X I . 文 献

1. 引用文献

1. 湯沢美都子他:日本眼科学会雑誌 106,89(2002)【52134】
2. 林一彦:眼科 27,1541(1985)【51761】
3. K. Hayashi et al:Jpn. J. Ophthalmol. 33,57(1989)【51856】
4. 林一彦:日本の眼科 65,595(1994)【51769】
5. 三木徳彦他:眼科 42,1337(2000)【52126】
6. 三木徳彦他:眼科 43,803(2001)【52141】
7. 上田英雄他:日本医事新報 2015,7(1962)【52242】
8. M.E.Gottlieb et al:Arch.Surg. 119,264(1984)【52264】
9. Y.He et al: Crit.Care.Med. 26:1446(1998)【51754】
10. K. J. Baker et al:Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 122,957(1966)【51737】
11. 齊藤民也他:日本眼科学会雑誌 100, 617(1996)【51829】
12. 河津剛一他:フルオレセインとインドシアニンググリーン併用時における血漿中動態からの薬物相互作用の検討ービーグル犬における血漿中動態試験ー 社内資料【51730】
13. P. Probst et al: Clin. Chim. Acta. 29,157(1970)【52265】
14. 大屋敬彦他:肝臓 15,135(1974)【51738】
15. 松原孝:日本眼科学会雑誌 103,497(1999)【51844】
16. G. R. Cherrick et al:J. Clin. Invest. 39,592(1960)【52259】
17. 広瀬定吉他:最新医学 19,1024(1964)【52263】
18. 浪久利彦他:肝臓 5,114(1963)【52243】
19. J. Caesar et al: Clin. Sci. 21,43(1961)【52247】
20. 眼底血管造影実施基準(改訂版):日本眼科学会雑誌 115,67(2011)【62599】

2. その他の参考文献

第十七改正日本薬局方解説書
日本薬局方外医薬品規格 2002

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

世界 50 ヶ所の主要市場における医薬品の発売情報を収録しているデータベース IMS Product Focus によると、2003 年 2 月現在、インドシアニンググリーン製剤は日本を含め世界 10 ヶ国で発売されている。いずれの国においても「診断用検査試薬」や「造影剤」として使用されるが、米国以外では具体的な「効能・効果」及び「用法・用量」は不明である。

なお、本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

効能・効果：網脈絡膜血管の造影

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

国名	米国
会社名	Akorn, Inc.
販売名	IC-GREEN™
剤形・規格	25mgバイアル
発売年	不明
効能・効果	心拍出量検査、肝機能及び肝血流量検査、眼科蛍光造影検査
用法・用量	心拍出量検査 総投与量；2mg/kg以下（診断カテーテル法には、5希釈曲線が必要）を、心カテーテルにより選択血管部位に速やかに注射。（通常、希釈曲線を用いた使用量は、成人5.0mg、小児2.5mg、2歳以下の乳幼児1.25mg） 肝機能検査 0.5mg/kgを、絶食下で腕静脈管腔内へ速やかに注射。 眼科蛍光造影検査 40mgを超えない量の本剤を添付溶解液2mLで溶解し、肘静脈に注射した後速やかに、生理食塩水5mLを注射。（投与量は、画像設備・技術により調整）

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下の通りであり、米 FDA 分類とは異なる。

〔使用上の注意〕妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。（妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。）
- 2) 授乳婦への投与は避けさせることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。（授乳中の投与に関する安全性は確立していない。）

FDA: Pregnancy Category	C (2007 年 6 月)
オーストラリア分類	該当資料なし

<参考:分類の概要>

FDA: Pregnancy Category

Category C: Adequate, well-controlled human studies are lacking, and animal studies have shown a risk to the fetus or are lacking as well. There is a chance of fetal harm if the drug is administered during pregnancy; but the potential benefits may outweigh the potential risk.

(2) 小児等への投与に関する記載

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下の通りであり、米国の添付文書とは異なる。

小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児または小児に対する本剤の安全性は確立していない(使用経験がない)。

米国の添付文書 (2007年6月)	PRECAUTIONS Pediatric Use: Safety and effectiveness in pediatric patients have been established.
----------------------	--

XIII. 備考

1. その他の関連資料

- ◎ 重大な副作用の症例の概要
【ショック】

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用	備考
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
1	男・ 60代	ポリープ状 脈絡膜血 管症(なし)	25mg 1回	<p>ショック</p> <p>投与日:フルオレセイン蛍光眼底造影施行後、インドシアニングリーン蛍光眼底造影を施行。 インドシアニングリーン蛍光眼底造影施行中より、軽度熱感を認めたが蕁麻疹は認めなかった。経過観察とした。</p> <p>投与25分後:そう痒感、発赤、冷汗出現したため、輸液用電解質液200mL、グリチルリチン酸一アンモニウム・グリシン・L-システイン配合剤注射液静注。</p> <p>投与35分後:血圧58/不明mmHg、脈拍42回/分。悪心出現するが意識混濁なし。さらに輸液用電解質液500 mL、グリチルリチン酸一アンモニウム・グリシン・L-システイン配合剤注射液静注にて、そう痒感消失、冷汗なし。血圧92/62mmHg、脈拍56回/分となった。家族付きそいのもと帰宅となったが、ややふらつきも出現したため、さらに、輸液用電解質液にて補液した。</p> <p>投与約3時間30分後:入院希望せず帰宅となった。 投与翌日:特に症状出現なく回復。</p>	
併用薬:フルオレセイン注射液、オキシブプロカイン塩酸塩点眼液、塩酸メクロプラミド注射液、トロピカミド・フェニレフリン塩酸塩点眼液、グリチルリチン酸一アンモニウム・グリシン・L-システイン配合剤注射液、輸液用電解質液					