

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(1998 年 9 月)に準拠して作成

放射性医薬品 肝機能診断薬

生物由来製品
処方箋医薬品*

アシアロシンチ® 注

放射性医薬品基準ガラクトシル人血清アルブミンジエチレントリアミン
五酢酸テクネチウム(^{99m}Tc)注射液

ASIALOSCINTI® Injection*

剤 形	注射剤
規格・含量	1 m L 中, ガラクトシル人血清アルブミンジエチレン五酢酸テクネチウム(^{99m} Tc)として 185MBq (検定日時において)
一 般 名	和名:放射性医薬品基準ガラクトシル人血清アルブミンジエチレントリアミン五酢酸 テクネチウム(^{99m} Tc)注射液 洋名:Technetium(^{99m} Tc)Galactosyl Human Serum Albumin Diethylenetriamine Pentaacetic Acid Injection
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製 造 承 認 年 月 日 :1992 年 7 月 3 日 薬価基準収載年月日 :1992 年 8 月 28 日 発 売 年 月 日 :1992 年 8 月 31 日
開発・製造・輸入・発売・ 提携・販売会社名	製造販売元 日本メジフィジックス株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX 番号	日本メジフィジックス株式会社 担当〔 〕 TEL 〔 〕 FAX 〔 〕

® : 登録商標

本 IF は 2014 年 12 月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

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。

IF 利用の手引きの概要

～日本病院薬剤師会～

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR と略す)等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和 63 年日本病院薬剤師会(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)として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成 10 年日病薬学術第 3 小委員会によって新たな位置付けと IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報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。

3. IF の様式・作成・発行

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で記載し、印刷は 1 色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IF は日病薬が策定した「IF 記載要領」に従って記載するが、本 IF 記載要領は、平成 11 年 1 月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF 記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価(臨床試験実施による)がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合には IF が改訂・発行される。

4. IF の利用にあたって

IF 策定の原点を踏まえ、MR へのインタビュー、自己調査のデータを加えて IF の内容を充実させ、IF の利用性を高めておく必要がある。

MR へのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update(医薬品安全対策情報)等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段に IF 作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	
2. 製品の特徴及び有用性	
II. 名称に関する項目	4
1. 販売名	
2. 一般名	
3. 構造式又は示性式	
4. 分子式及び分子量	
5. 化学名（命名法）	
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	
7. CAS登録番号	
III. 有効成分に関する項目	5
1. 有効成分の規制区分	
2. 物理化学的性質	
3. 有効成分の各種条件下における安定性	
4. 有効成分の確認試験法	
5. 有効成分の定量法	
IV. 製剤に関する項目	6
1. 剤形	
2. 製剤の組成	
3. 製剤の各種条件下における安定性	
4. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	
5. 混入する可能性のある夾雑物	
6. 製剤中の有効成分の確認試験法	
7. 製剤中の有効成分の定量法	
8. 容器の材質	
9. その他	
V. 治療（診断）に関する項目	8
1. 効能又は効果	
2. 用法及び用量	
3. 臨床成績	
VI. 薬効薬理に関する項目	10
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	
2. 薬理作用	
VII. 薬物動態に関する項目	11
1. 血中濃度の推移・測定法	
2. 薬物速度論的パラメータ	
3. 吸収	
4. 分布	
5. 代謝	
6. 排泄	
7. 透析等による除去率	
8. その他	
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	16
1. 警告内容とその理由	
2. 禁忌内容とその理由	
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	
5. 慎重投与内容とその理由	
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	
7. 相互作用	
8. 副作用	
9. 高齢者への投与	
10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	
11. 小児等への投与	
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	
13. 過量投与	
14. 適用上及び薬剤交付時の注意 （患者等に留意すべき必須事項等）	
15. その他の注意	
16. その他	
IX. 非臨床試験に関する項目	19
1. 一般薬理	
2. 毒性	
X. 取扱い上の注意等に関する項目	20
1. 有効期間又は使用期限	
2. 貯法・保存条件	
3. 薬剤取扱い上の注意点	
4. 承認条件	
5. 包装	
6. 同一成分・同効薬	
7. 国際誕生年月日	
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	
9. 薬価基準収載年月日	
10. 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	
11. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容	
12. 再審査期間	
13. 長期投与の可否	
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	
15. 保険給付上の注意	
XI. 文献	22
1. 引用文献	
2. その他の参考文献	
XII. 参考資料	23
主な外国での発売状況	
XIII. 備考	23
その他の関連資料	

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

肝疾患の診断上、残存する肝細胞の総能力(肝予備能)を評価することが重要であるが、既存の検査法のみでは十分な情報が得られない場合があることから、臨床使用が容易な新しい手法の開発が望まれていた。

ヒトの肝細胞表面にはアシアロ糖たん白(以下、ASGP)に対する受容体¹⁾が存在するが、この受容体は肝癌組織にはほとんど存在しないこと²⁾、肝硬変では減少し²⁾、組織学的な小葉改築の進行や偽小葉形成の程度と受容体量が相関すること³⁾が報告されている。

これらは、ASGP 受容体量が肝細胞量を反映することを示している。たん白にガラクトースを結合させた合成糖たん白(以下、合成糖たん白)は、天然の ASGP と等価に ASGP 受容体に認識され、肝細胞に摂取される⁴⁾。近年、この原理を利用して、放射性核種で標識した合成糖たん白を投与することにより ASGP 受容体の量を非侵襲的に評価し得ることが示されている^{5)~7)}。

当社では人血清アルブミンにガラクトース残基を導入した合成糖たん白をテクネチウム-99m(以下、^{99m}Tc)で標識した安定な既調製注射剤「アシアロシンチ®注」(以下、本剤)を開発し、その製剤化に成功した。本剤は ASGP 受容体に特異的に認識されて肝細胞内に取り込まれる。このため存在する肝細胞を直接画像化し、肝細胞量に基づいた、より直接的な肝臓の機能評価ができるものと期待されている。

2. 製品の特徴及び有用性

〔製品の特徴〕

- ASGP 受容体は、哺乳類の肝細胞にのみ存在し、ASGP のガラクトース残基を認識して ASGP を肝細胞内に取り込む¹⁾。アルブミンにガラクトースを結合させた本剤のような合成糖たん白も、天然の ASGP と生理的に等価に ASGP 受容体に取り込まれる⁴⁾。ASGP 受容体量は肝疾患の病態によって減少することが知られており²⁾、放射性核種で標識した合成糖たん白を投与し体内での肝集積の様相を評価することによって肝機能を診断することができる^{8)~10)}。
- 本剤は、^{99m}Tc に対して強い配位能力を有するジエチレントリアミン五酢酸(DTPA)をバイファンクショナルキレート剤としてたん白に導入し、放射化学的純度と生体内での安定性の向上を図っている。
- 本剤中の ^{99m}Tc は 141keV の γ 線を放出するためシンチグラムを描くのに適しており、また半減期(6.01 時間)が短く β 線を放出しないため、被検者の被曝が少ないという利点を有している。

〔製品の有用性〕

1. 肝機能の評価に有用である。

本剤は、肝細胞表面に存在する ASGP 受容体と特異的に結合し、生存する肝細胞を画像化することから、既存の検査法とは異なる観点からより直接的な肝機能評価が可能である⁹⁾。

2. 肝予備能の診断が可能である。

最も直接的な肝予備能の指標である肝細胞量を反映する情報が得られる^{8)~10)}。

3. 重症度の評価が可能である。

肝臓と心臓の時間-放射能曲線から肝機能指標を求めることにより、重症度の評価が可能である^{9), 10)}。

4. 肝細胞の分布を反映する画像が得られる。

得られたシンチグラムは生存する肝細胞の分布を示す^{9), 10)}。

5. 黄疸に修飾されない肝機能評価が可能である。

本剤を用いた検査は原理的にビリルビンの影響を受けないため、黄疸の場合も肝機能の評価が可能である¹⁰⁾。

〔診断の原理〕

ASGP は、糖たん白の糖鎖非還元末端が脱シアル化され、ガラクトース残基が露出したものである。哺乳類の肝細胞表面には ASGP に対する受容体が存在し、リガンドである ASGP のガラクトース残基を認識して肝細胞に取り込む。ASGP と結合した ASGP 受容体複合体は、ASGP をリソゾームまで運んだ後、再び肝細胞表面に移行して再利用される(図1)¹¹⁾。

本剤は天然の ASGP と同様に ASGP 受容体に認識され肝細胞に摂取されるので、この原理を利用して生存する肝細胞をイメージングすることにより、肝細胞量を反映する情報(機能診断)と肝細胞の分布を反映した肝臓の形態に関する情報(形態診断)が得られる。一般の生化学検査が主に肝臓における生成物を測定することによって肝臓の機能进行评估しているのに対し、本剤を用いる検査は肝細胞量をより直接的に評価し得る肝予備能診断法であると考えられる。

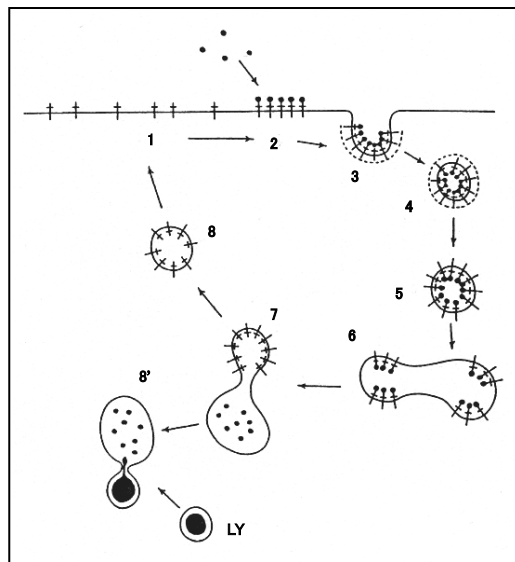


図1. アシアロ糖たん白受容体の細胞内への取込みと再循環モデル

†:受容体 ●:リガンド

- | | |
|---|----------------------|
| 1 : 細胞膜上に均等に分布している受容体 | 2: マイクロクラスター形成 |
| 3 : coated pit 形成 | 4: coated vesicle 形成 |
| 5 : decoated vesicle 形成 | |
| 6 : decoated vesicle の融合による pinosome (phagosome 形成) | |
| 7 : pinosome 内でのリガンドと受容体の解離と分別 | |
| 8 : pinosome から形成された受容体を含む小胞 | |
| 8' : 受容体を失った pinosome にはリソゾーム(LY)が融合し、リガンドは加水分解される | |

〔他の核医学検査との比較〕

肝疾患に対する既存の核医学的診断法には、肝のクッパー細胞にコロイドが貪食されることを利用したコロイド肝シンチグラフィ及び肝に摂取され胆道系に排泄される製剤を用いた肝・胆道シンチグラフィがある。前者は肝のクッパー細胞の分布を利用した肝臓の形態や部位占拠性病変の検出などの解剖学的情報を得ることが主目的であり、後者は胆道系への通過性の評価を主目的としたものである。本剤を用いる検査は既存の放射性医薬品とは異なる肝集積機序に基づいて肝細胞機能及び肝臓の形態の診断をなすものであり、独自の診断目的及び意義を有する。

〔肝予備能〕

肝臓は実際に機能している能力の少なくとも2倍以上の予備能力を持つとされており、代償能が極めて大きい臓器である。正常肝では実際に働いている肝機能量は潜在的な総能力よりもかなり少なく、軽度の肝障害ではその機能が直ちに低下することはない(図2-(a), (b))。しかし、肝障害が高度になり代償能の限界に近づくと、肝障害の進行や肝臓に対するわずかな侵襲によって、容易に肝不全状態が引き起こされるようになる(図2-(c), (d))。更には不可逆的な肝不全状態に陥る(図2-(e))。この過程を決定している因子は、肝障害時に残存している肝細胞の総能力であると考えられており、「肝予備能」(hepatic reserve)、「機能肝細胞量」(functional hepatocyte mass)などと呼ばれている。肝予備能は、肝疾患の進行、手術侵襲などによる肝臓への負担に対し、肝疾患患者がどの程度耐え得るかの指標になるものである。肝予備能が低下しているような病態ではたん白合成能や排泄能など、実際に働いている肝機能量も低下しており、日常診療の場では、これらの肝機能量を反映する検査結果を総合的に判断して肝予備能が評価されている。しかし、急性肝疾患の重症度評価が困難とされていること、肝癌の治療後に肝不全に陥る例が存在することなどは、既存の方法では必ずしも十分でないことを示唆している。これは、肝臓が大きな代償能を有するために、実際には肝予備能が低下していても、これらの検査値が著しい異常を示さない場合があるためと考えられている。

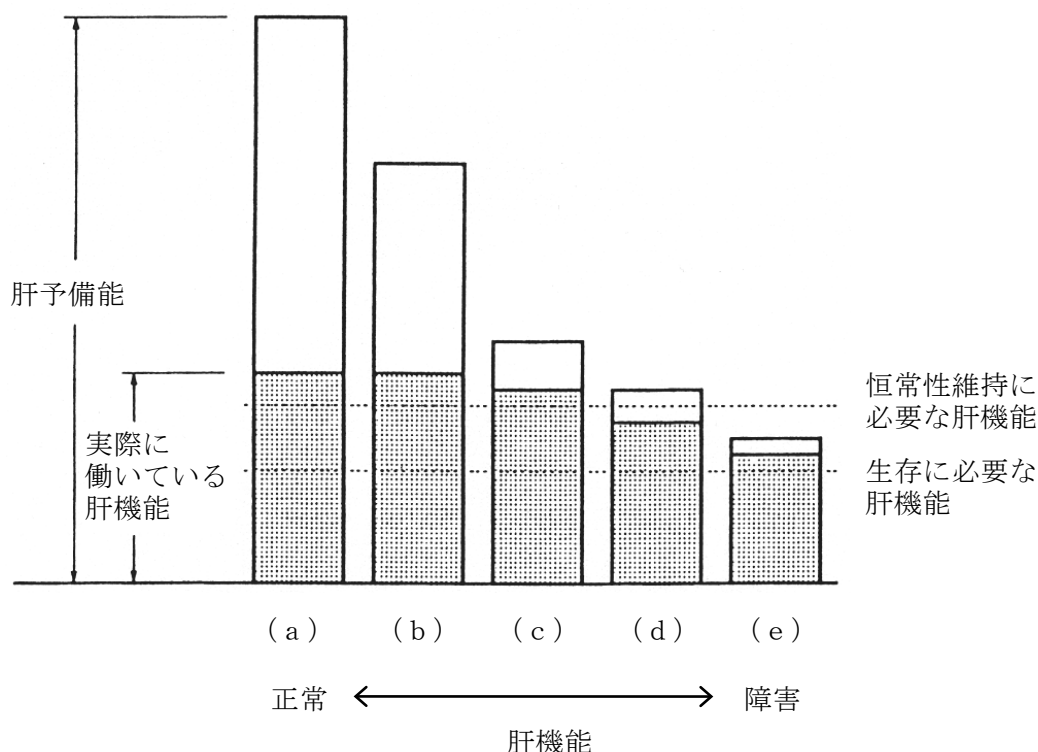


図2. 肝予備能の概念

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

該当しない

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

(2) 溶解性

(3) 吸湿性

(4) 融点（分解点），沸点，凝固点

(5) 酸塩基解離定数

(6) 分配係数

(1)～(6)：放射性の標識化合物であり微量のため該当資料なし

(7) その他の主な示性値

〔核物理学的特性〕

^{99m}Tc として

1. 物理的半減期：6.01 時間

2. 主 γ 線エネルギー：141keV (89.1%)

3. 有効成分の各種条件下における安定性

放射性の標識化合物であり微量のため該当資料なし

4. 有効成分の確認試験法

p. 7 〈Ⅳ. 製剤に関する項目〉－〈6. 製剤中の有効成分の確認試験法〉の項参照

5. 有効成分の定量法

p. 7 〈Ⅳ. 製剤に関する項目〉－〈7. 製剤中の有効成分の定量法〉の項参照

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別，規格及び性状

区別：注射剤（溶液）

規格：1 mL 中，185MBq（検定日時において），ガラス製バイアル

性状：無色澄明の液

(2) 溶液及び溶解時の pH，浸透圧比

pH：2.5～4.0

浸透圧比：約 1（生理食塩液に対する比）

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

アルゴンガス

2. 製剤の組成*

(1) 有効成分の含量

本剤は，水性の注射剤で，テクネチウム-99m をガラクトシル人血清アルブミンジエチレントリアミン五酢酸テクネチウムの形で含む。

1 バイアル（1 mL）中，

ガラクトシル人血清アルブミンジエチレントリアミン五酢酸テクネチウム (^{99m}Tc)

（検定日時において）185MBq

ガラクトシル人血清アルブミンジエチレントリアミン五酢酸 3mg

本剤の成分であるガラクトシル人血清アルブミンジエチレントリアミン五酢酸には人血清アルブミン（採血国：日本，献血）が使用されている。

(2) 添加物

無水塩化第一スズ 19 μg ，日本薬局方アスコルビン酸 88 μg ，日本薬局方生理食塩液，pH 調整剤

3. 製剤の各種条件下における安定性

本剤は放射線遮へい用鉛容器に収納されるため，常時遮光されている。

・長期保存試験による安定性

本剤を 25℃（ $\pm 2^\circ\text{C}$ ）の条件において製造直後から製造 35 時間まで長期保存した結果，すべての試験項目において規格に適合することが確認された。

・苛酷試験による安定性

本剤を 40℃で 24 時間保存して試験を行った結果，安定であることが確認された。

4. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

5. 混入する可能性のある夾雑物

特になし

6. 製剤中の有効成分の確認試験法**1. テクネチウム-99m**

放射性医薬品基準一般試験法ガンマ線測定法のガンマ線スペクトロメータによるスペクトルの測定法により試験を行うとき、0.141MeV にピークを認める。

2. ガラクトシル人血清アルブミンジエチレントリアミン五酢酸テクネチウム (^{99m}Tc)

バルビタール緩衝液 (pH8.6, イオン強度 0.06) を用いて適当な条件下でセルロースアセテート膜を用いる電気泳動法により泳動をした後、ボンソー 3 R 試液を噴霧して発色させるとき、ガラクトシル人血清アルブミンジエチレントリアミン五酢酸テクネチウム (^{99m}Tc) のスポットの位置は、原線から陽極側 1.5～3.5 cm である。

7. 製剤中の有効成分の定量法

適当量について、放射性医薬品基準一般試験法ガンマ線測定法の定量法により放射能を測定する。

8. 容器の材質

無色透明のガラス製バイアル、放射線遮へい用鉛容器

9. その他

放射性医薬品につき放射能を有し、また経時的に放射能が減衰する。

〔減衰表〕

時 間	MBq／バイアル	MBq／mL
9 : 00	261.4	261.4
10 : 00	232.9	232.9
11 : 00	207.6	207.6
<u>12 : 00</u>	<u>185.0</u>	<u>185.0</u>
13 : 00	164.9	164.9
14 : 00	146.9	146.9
15 : 00	130.9	130.9
16 : 00	116.7	116.7

V. 治療（診断）に関する項目

1. 効能又は効果

シンチグラフィによる肝臓の機能及び形態の診断

2. 用法及び用量

通常、成人には 185MBq (1 mL) を静脈内投与し、胸腹部前面に検出器を向け、投与直後から経時的にシンチグラムを得ると共に、データ収集及び処理を行うことにより、肝機能指標を得る。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果¹⁰⁾

第 3 相臨床試験において、以下の肝疾患患者を対象に有効性が検討され、460 例中判定不能とされた 1 例を除く 459 例 (99.8%) で本剤の有効性が認められた。

急性肝炎、慢性肝炎、肝硬変、アルコール性慢性肝炎、脂肪肝、閉塞性黄疸、肝腫瘍、
その他の肝疾患

更に、本剤のシンチグラム所見によって、肝の形態のみならず肝機能障害の重症度を視覚的に判定することも可能であった。

本剤の血中消失及び肝集積に基づく肝機能指標の臨床的有効性について、以下のような知見が得られた。

1. 慢性肝疾患では肝障害の進行に伴って有意な変化を示し、従来の肝機能検査、特に肝予備能を反映するとされている ICG 検査、CTC スコアと高い相関を示し、新しい肝機能指標として有効であると考えられた。
2. 急性肝疾患では病態の重症度に応じた値が得られ、血液凝固系の臨床検査値とも有意な相関を示し、急性期の病態を反映した肝機能評価が可能であった。
3. 高度の黄疸を有する患者でも、血清中のビリルビンに影響されることなく肝機能进行评估することが可能であった。
4. 肝切除術前後では、術前後の肝細胞数の変化を反映すると考えられる肝機能指標が得られた。

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(3) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 無作為化平行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

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

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験

使用成績調査(4577 例)において、嘔吐、嘔気が各 1 件(各 0.02%)報告された（再審査終了時）。

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. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

該当しない

2. 薬理作用

(1) 作用（集積）部位・作用（集積）機序

ASGP 受容体は、哺乳類の肝細胞にのみ存在し、ASGP のガラクトース残基を認識して ASGP を肝細胞内に取り込む¹⁾。アルブミンにガラクトースを結合させた本剤のような合成糖たん白も、天然の ASGP と生理的に等価に ASGP 受容体に取り込まれる⁴⁾。ASGP 受容体量は肝疾患の病態によって減少することが知られており²⁾、放射性核種で標識した合成糖たん白を投与し体内での肝集積の様相を評価することによって肝機能を診断することができる^{8)~10)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

p. 12 〈VII. 薬物動態に関する項目〉 — 〈4. 分布〉 — 〈(5) その他の組織への移行性〉の項参照

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

該当しない

(3) 通常用量での血中濃度⁸⁾

健康成人男子に投与リガンド（GSA-DTPA）量として 1 mg、5 mg 及び 10 mg、テクネチウム-99m として 185MBq の ^{99m}Tc-GSA を静注し、血中放射能の経時変化を検討した（図 3 参照）。

静注後、15、30 及び 60 分における血中残存率は、1 mg 投与例ではそれぞれ $24.1 \pm 2.8\%$ 、 $16.2 \pm 2.0\%$ 及び $11.5 \pm 1.1\%$ であり、10 mg 投与例では 40.9% 、 27.9% 及び 18.8% であり、5 mg 投与例ではこれらの中間であった。

静注後 4～60 分の血中消失曲線は 2 相性で近似され、初期相及び後期相の半減期は 1 mg 投与例では 10.9 ± 0.4 分及び 61.9 ± 6.5 分、5 mg 投与例では 13.3 分及び 49 分、10 mg 投与例では 19.1 分及び 51.9 分であった。投与後初期においては、投与量が少ないほど血中消失半減期が短くなる傾向が認められたが、後期相では差が認められず、それ以後の血中消失の様相に投与量による差はないものと考えられた。

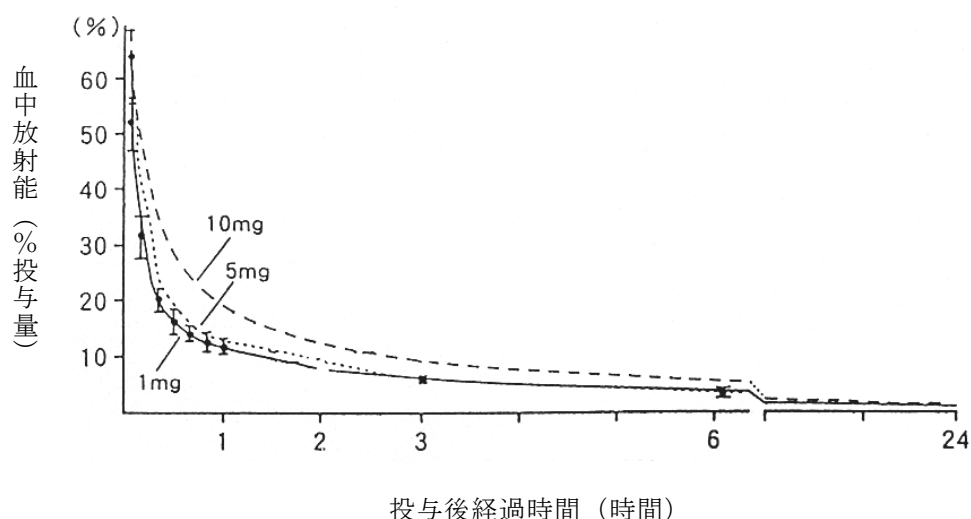


図 3. 血中放射能（血中残存率）の経時変化（6 例の平均値±標準偏差）

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

該当しない

(2) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

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) 胎児への移行性

該当資料なし

(3) 乳汁中への移行性

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⁸⁾

健常成人男子に投与リガンド（GSA-DTPA）量として 1 mg， 5 mg 及び 10 mg， テクネチウム-99m として 185MBq の ^{99m}Tc-GSA を静注し， 肝臓， 胆のう及び腸管(糞中を含む)における放射能の経時変化を検討した（p. 13， 図 4 参照）。

肝臓への集積は静注後 30 分～1 時間でプラトーとなり，その後緩徐に減少した。プラトーに達するまでの時間は 1 mg 投与例がそのほかの例よりも速かった。プラトー時における肝集積率は 1 mg 投与例では 60%（57%～62%），10mg 投与例では 58%であった。5 mg 投与例では 48%とほかの例よりも低値であった。静注後 24 時間における肝集積率は，1 mg 投与例では 39%（36%～42%），5 mg 投与例では 27%，10mg 投与例では 30%であった。

胆のうの放射能は静注後 2 時間前後に最大となり，その後腸管から糞中へ移行した。

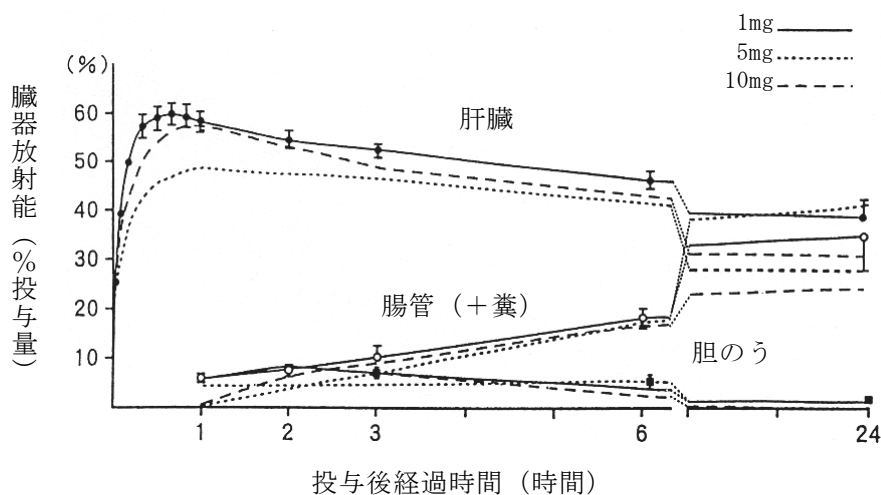


図4. 主要臓器の放射能経時変化

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路⁸⁾

健常成人男子に投与リガンド (GSA-DTPA) 量として 1 mg, テクネチウム-99m として 185MBq の ^{99m}Tc -GSA を静注し, 血清中及び尿中の放射能成分を薄層クロマトグラフィ及び電気泳動により検討した。

1. 血清中における代謝物

血中の放射化学的成分は, その 80% 前後が本剤の未変化体であると考えられるたん白成分であり, 本剤は血液中で比較的安定に存在することが示唆された。

2. 尿中における代謝物

尿中の放射化学的成分はほとんどが低分子成分であり, 肝臓で分解されて生じた低分子成分が再び血液中に放出された後, 尿中に排泄されたものと考えられた。

(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

該当資料なし

(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⁸⁾

主排泄経路は胆道～糞中であつた。

(2) 排泄率⁸⁾

健常成人男子に投与リガンド (GSA-DTPA) 量として 1 mg, 5 mg 及び 10 mg, テクネチウム-99m として 185MBq の ^{99m}Tc-GSA を静注し, GSA-DTPA の投与量別の累積尿中排泄率を検討した (図 5)。GSA-DTPA 1 mg 投与例, 5 mg 投与例及び 10mg 投与例の累積尿中排泄率は静注直後～1.5 時間ではそれぞれ投与量の 9 % (6 %～12%), 14% 及び 8 % であり, 24 時間ではそれぞれ 21% (17%～28%), 26% 及び 19% であつた。尿中排泄の様相には用量との明らかな関係は認められなかつた。静注後 24 時間までの累積糞中排泄率は, 1 mg 投与例では 35% (29%～46%), 5 mg 投与例では 41%, 10mg 投与例では 24% であつた。

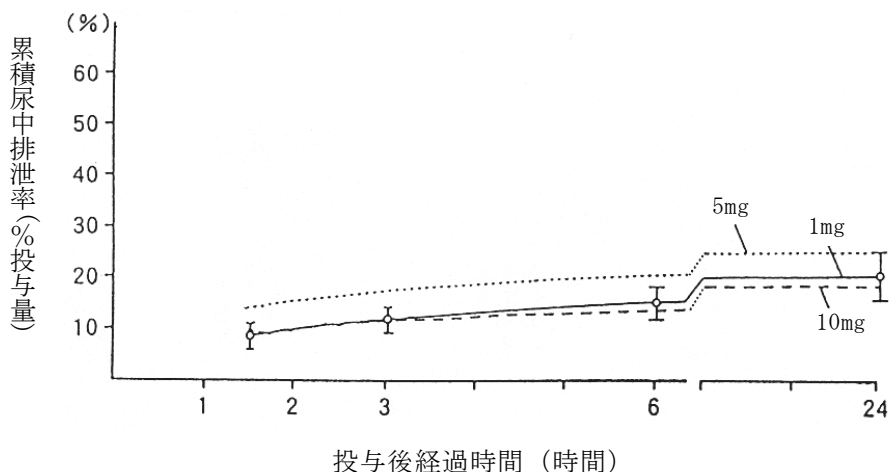


図 5. 尿中の累積放射能経時変化 (6 例の平均値±標準偏差)

(3) 排泄速度

前項〈(2)排泄部位及び排泄率〉を参照

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

8. その他

〔吸収線量〕

(MIRD法により算出)

臓 器	吸収線量 (mGy/MBq)
肝 臓	0.054
胆 の う	0.065
小 腸	0.026
大腸上部	0.049
大腸下部	0.030
腎 臓	8.1×10^{-3}
膀 胱	0.015
赤色骨髄	5.4×10^{-3}
卵 巣	0.010
精 巣	1.1×10^{-3}
全 身	4.6×10^{-3}

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

本剤は、貴重な血液を原料として製剤化されたものです。問診、感染症関連の検査等の安全対策を講じていますが、血液を原料としていることに由来する感染症の伝播等の危険性を完全に排除することはできないことから、疾病の診断上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめるようお願いいたします。

1. 警告内容とその理由

特になし

2. 禁忌内容とその理由

特になし

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

特になし

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

特になし

5. 慎重投与内容とその理由

特になし

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

診断上の有益性が被曝による不利益を上回ると判断される場合にのみ投与することとし、投与量は最少限度にとどめること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

特になし

(2) 併用注意とその理由

特になし

8. 副作用

(1) 副作用の概要

臨床試験及び使用成績調査(全 5153 例)において、嘔吐、嘔気が各 1 件(各 0.02%)報告された(再審査終了時)。

その他の副作用

	頻度不明※	0.1%未満
過敏症	発疹	_____
消化器	_____	嘔吐、嘔気
その他	顔面潮紅	_____

※自発報告につき頻度不明

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧^{6)~8)}

副作用発現頻度：前項<(1) 副作用の概要>を参照。

臨床検査値異常：承認時までの臨床試験（のべ 576 例）において臨床検査値異常が認められた例はなかった。

(3) 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

該当資料なし

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

9. 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、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の婦人には、原則として投与しないことが望ましいが、診断上の有益性が被曝による不利益を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

11. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（現在までのところ、十分な臨床成績が得られていない）。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

特になし

15. その他の注意*

本剤は、医療法その他の放射線防護に関する法令、関連する告示及び通知等を遵守し、適正に使用すること。

16. その他

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

該当資料なし

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

1. 急性毒性試験

雌雄マウス及びラットを用いてガラクトシル人血清アルブミンジエチレントリアミン五酢酸の尾静脈内投与による急性毒性試験を実施した。静注後 14 日間の観察において死亡例は出現せず，LD₅₀ 値は下表のとおり，いずれの場合も 2000mg/kg 体重以上であった。

種	性別	LD ₅₀ 値 (mg/kg 体重)	備考
マウス	雄	>2000	Crj : CD-1 系 (尾静脈内投与)
	雌		
ラット	雄	>2000	Crj : CD 系 (尾静脈内投与)
	雌		

2. 安全性確認試験

マウス及びラットに放射能の影響を除いた本剤をそれぞれ 50mL/kg 体重，10mL/kg 体重を尾静脈内投与し 14 日間観察した。全例において異常は全く認められなかった。これらの投与量は，本剤 1 バイアルをヒト（標準体重 60kg）に全量投与したときのそれぞれ 3000 倍，600 倍に相当する。

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

有効期間：製造日時から 30 時間，ただし検定日時から 5 時間

2. 貯法・保存条件

室温，遮光保存

3. 薬剤取扱い上の注意点*

(1) 生物由来製品

(2) 処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること

4. 承認条件

特になし

5. 包装

185MBq

6. 同一成分・同効薬

なし

7. 国際誕生年月日

1992 年 7 月 3 日

8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号

製造承認年月日：1992 年 7 月 3 日

承認番号：(4 AM) 第 901 号

承認事項一部変更承認年月日：2008 年 7 月 23 日（有効期間の変更）

9. 薬価基準収載年月日

1992 年 8 月 28 日（1992 年 8 月 28 日付厚生省告示第 216 号）

10. 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

なし

11. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

2001 年 12 月 10 日付再審査結果通知第 3112 号-30

薬事法第 14 条第 2 項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない

12. 再審査期間

1992 年 7 月 3 日～1998 年 7 月 2 日（終了）

13. 長期投与の可否

該当しない

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

4300435A1020

15. 保険給付上の注意

特になし

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Ashwell G, et al : Advan Enzymol **41** : 99-128, 1974
- 2) Sawamura T, et al : Gastroenterology **87** : 1217-1221, 1984
- 3) 内藤雄二 : 肝臓 **37** : 1179-1187, 1987
- 4) Stowell CP, et al : J Biol Chem **253** : 6107-6110, 1978
- 5) 河 相吉, 他 : 核医学 **23** : 907-916, 1986
- 6) 羽間 弘, 他 : 核医学 **23** : 917-926, 1986
- 7) Stadalnik RC, et al : J Nucl Med **26** : 1233-1242, 1985
- 8) 鳥塚莞爾, 他 : 核医学 **28** : 1321-1331, 1991
- 9) 鳥塚莞爾, 他 : 核医学 **29** : 85-95, 1992
- 10) 鳥塚莞爾, 他 : 核医学 **29** : 159-181, 1992
- 11) 田代 裕, 他 : 代謝 **20** : 153-164, 1983
- 12) Advances in carbohydrate chemistry and biochemistry **37** : 225-281, 1980
- 13) Krejcarek GE, et al : Biochem Biophys Res Comm **77** : 581-585, 1977

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

主な外国での発売状況

外国では発売されていない

XIII. 備考

その他の関連資料

nihon
medi+physics

 **日本メジフィジックス株式会社**

〒136-0075 東京都江東区新砂三丁目4番10号 TEL (03) 5634-7006 (代)
<http://www.nmp.co.jp/>