

別添①

【変更点】

- 「クリプトン(^{81m}Kr)注射液の静注による局所肺血流検査」「クリプトン(^{81m}Kr)注射液の頸動脈内注入による局所脳血流検査」に係る「効能又は効果」を削除し、関連する事項について添付文書を改訂
- 2017年6月8日発出の厚生労働省医薬・生活衛生局長通知「医療用医薬品の添付文書等の記載要領について」(新記載要領)に基づき、様式および記載を変更

【改訂内容】

〔変更前〕 (_____ : 改訂箇所)	〔変更後〕 (_____ : 改訂箇所)																									
<p>貯法 室温、遮光保存</p> <p>薬効分類名 放射性医薬品・局所肺換気機能・肺血流診断薬、局所脳血流診断薬</p>	<p>貯法 室温保存</p> <p>薬効分類名 放射性医薬品・局所肺換気機能診断薬</p>																									
<p>【組成・性状】</p> <p>本品は、ルビジウム-81 を水酸化ルビジウム(⁸¹Rb)の形で、プラスチックカラム中に充てんした陽イオン交換樹脂に吸着させ、これに、クリプトン(^{81m}Kr)注射液及びクリプトン(^{81m}Kr)吸入用ガスを溶出させるのに必要な装置及び不必要な被曝をさけるための遮蔽装置を合わせたものである。</p> <p>本品は次のものからなる。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ジェネレータユニット 1 個 <p>検定日時において、185MBq 又は 370MBq の放射能を含む。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 供給チューブ 1 個 ・ 延長管 1 個 ・ 滅菌バイアル 1 個 ・ 18G 注射針 5 本 <p>本品のプラスチックカラム中に 5w/v%ブドウ糖注射液等の非電解質注射液を通じることによりクリプトン(^{81m}Kr)注射液を、また、加湿した酸素又は空気を通じることによりクリプトン(^{81m}Kr)吸入用ガスをそれぞれ溶出することができる。</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">クリプトン(^{81m}Kr)注射液 (5w/v%ブドウ糖注射液を用いて溶出した場合)</td> </tr> <tr> <td style="width: 20%;">性状</td> <td>無色澄明の液</td> </tr> <tr> <td>pH</td> <td>3.0~6.5</td> </tr> <tr> <td>浸透圧比</td> <td>約 1(生理食塩液に対する比)</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">クリプトン(^{81m}Kr)吸入用ガス</td> </tr> <tr> <td>性状</td> <td>無色のガス</td> </tr> </table>	クリプトン(^{81m}Kr)注射液 (5w/v%ブドウ糖注射液を用いて溶出した場合)		性状	無色澄明の液	pH	3.0~6.5	浸透圧比	約 1(生理食塩液に対する比)	クリプトン(^{81m}Kr)吸入用ガス		性状	無色のガス	<p>3. 組成・性状</p> <p>3.1 組成</p> <p>本品は、ルビジウム-81 を水酸化ルビジウム(⁸¹Rb)の形で、プラスチックカラム中に充てんした陽イオン交換樹脂に吸着させ、これに、クリプトン(^{81m}Kr)吸入用ガスを溶出させるために必要な装置及び不必要な被曝をさけるための遮蔽装置を合わせたものである。</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th>販売名</th> <th>有効成分</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">クリプトン(^{81m}Kr)ジェネレータ</td> <td>ジェネレータユニット 1 個中 クリプトン(^{81m}Kr) (検定日時において) 185MBq</td> </tr> <tr> <td>ジェネレータユニット 1 個中 クリプトン(^{81m}Kr) (検定日時において) 370MBq</td> </tr> <tr> <td>構成品</td> <td>本品は、次のものから構成される。 <ul style="list-style-type: none"> ・ ジェネレータユニット 1 個 ・ 供給チューブ 1 個 ・ 延長管 1 個 ・ バイアル 1 個 ・ 18G 注射針 5 本 </td> </tr> </tbody> </table> <p>3.2 製剤の性状</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th>販売名</th> <th>クリプトン(^{81m}Kr)ジェネレータ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>溶出方法</td> <td>本品に加湿した酸素又は空気を通じることにより溶出</td> </tr> <tr> <td>外観</td> <td>無色の気体</td> </tr> </tbody> </table>	販売名	有効成分	クリプトン(^{81m} Kr)ジェネレータ	ジェネレータユニット 1 個中 クリプトン(^{81m} Kr) (検定日時において) 185MBq	ジェネレータユニット 1 個中 クリプトン(^{81m} Kr) (検定日時において) 370MBq	構成品	本品は、次のものから構成される。 <ul style="list-style-type: none"> ・ ジェネレータユニット 1 個 ・ 供給チューブ 1 個 ・ 延長管 1 個 ・ バイアル 1 個 ・ 18G 注射針 5 本 	販売名	クリプトン(^{81m} Kr)ジェネレータ	溶出方法	本品に加湿した酸素又は空気を通じることにより溶出	外観	無色の気体
クリプトン(^{81m}Kr)注射液 (5w/v%ブドウ糖注射液を用いて溶出した場合)																										
性状	無色澄明の液																									
pH	3.0~6.5																									
浸透圧比	約 1(生理食塩液に対する比)																									
クリプトン(^{81m}Kr)吸入用ガス																										
性状	無色のガス																									
販売名	有効成分																									
クリプトン(^{81m} Kr)ジェネレータ	ジェネレータユニット 1 個中 クリプトン(^{81m} Kr) (検定日時において) 185MBq																									
	ジェネレータユニット 1 個中 クリプトン(^{81m} Kr) (検定日時において) 370MBq																									
構成品	本品は、次のものから構成される。 <ul style="list-style-type: none"> ・ ジェネレータユニット 1 個 ・ 供給チューブ 1 個 ・ 延長管 1 個 ・ バイアル 1 個 ・ 18G 注射針 5 本 																									
販売名	クリプトン(^{81m} Kr)ジェネレータ																									
溶出方法	本品に加湿した酸素又は空気を通じることにより溶出																									
外観	無色の気体																									

[変更前] (_____ : 改訂箇所)	[変更後] (_____ : 改訂箇所)
<p>【効能又は効果】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>クリプトン^{(81m)Kr}注射液の静注による局所肺血流検査</u> ・ <u>クリプトン^{(81m)Kr}吸入用ガスの吸入による局所肺換気機能検査</u> ・ <u>クリプトン^{(81m)Kr}注射液の頸動脈内注入による局所脳血流検査</u> 	<p>4. 効能又は効果</p> <p>クリプトン^{(81m)Kr}吸入用ガスの吸入による局所肺換気機能検査</p>
<p>【用法及び用量】</p> <p>本品を図のように組み立てる。</p> <p><u>クリプトン^{(81m)Kr}注射液の溶出には 5w/v%ブドウ糖注射液等の非電解質注射液を、クリプトン^{(81m)Kr}吸入用ガスの溶出には加湿した医療用酸素又は空気を使用する。(図 A)</u></p> <p><u>肺機能検査</u></p> <p>1. 肺血流シンチグラム</p> <p><u>持続静注法 - 0.3~3mL/秒の流速でクリプトン^{(81m)Kr}注射液を溶出しつつ患者の肘静脈より必要な時間投与し、肺血流シンチグラムをとる。</u></p> <p><u>ボーラス静注法 - 5~10mL の溶出剤を急速に加圧導入して溶出するクリプトン^{(81m)Kr}注射液を患者の肘静脈より投与し、肺血流シンチグラムをとる。</u></p> <p>2. 肺換気シンチグラム</p> <p><u>持続吸入法 - 0.3~3L/分の流速でクリプトン^{(81m)Kr}吸入用ガスを溶出しつつ患者に必要な時間吸入させ、肺換気シンチグラムをとる。</u></p> <p><u>ボーラス吸入法 - 10~20mL の溶出剤を急速に加圧導入して溶出するクリプトン^{(81m)Kr}吸入用ガスを患者に吸入させ、肺換気シンチグラムをとる。</u></p> <p><u>脳血流検査</u></p> <p><u>7. 5~15mL/分の流速でクリプトン^{(81m)Kr}注射液を溶出しつつ患者の頸動脈より投与し、脳血流シンチグラムをとる。</u></p>	<p>6. 用法及び用量</p> <p>本品を図のように組み立てる。</p> <p>クリプトン^{(81m)Kr}吸入用ガスの溶出には医療用酸素又は空気を使用する。(図 B)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 持続吸入法 <p>0.3~3L/分の流速でクリプトン^{(81m)Kr}吸入用ガスを溶出しつつ患者に必要な時間吸入させ、肺換気シンチグラムを撮る。</p> ・ ボーラス吸入法 <p>10~20mL の溶出剤を急速に加圧導入して溶出するクリプトン^{(81m)Kr}吸入用ガスを患者に吸入させ、肺換気シンチグラムを撮る。</p>

図 A

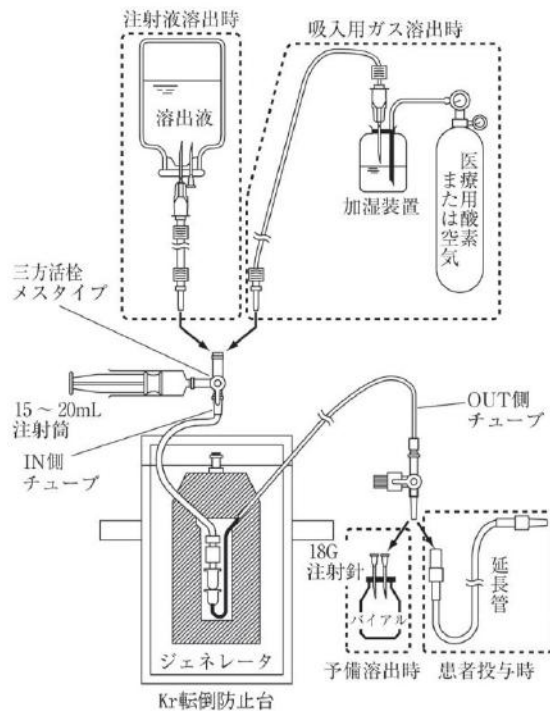
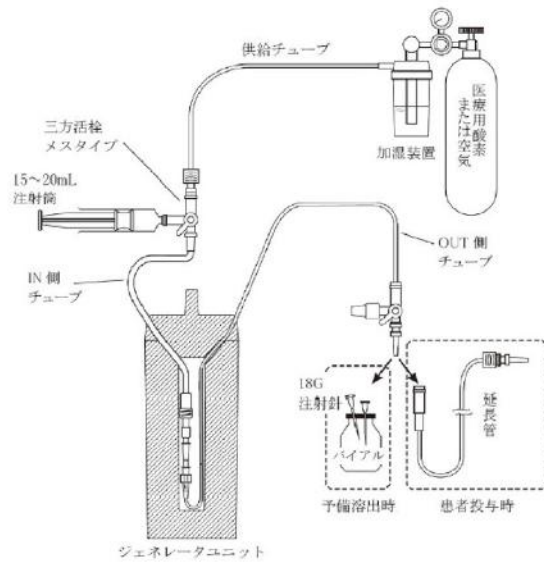


図 B



〔変更前〕 (_____ : 改訂箇所)	〔変更後〕 (_____ : 改訂箇所)
<p>【使用上の注意】</p> <p>3. 高齢者への投与</p> <p>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。</p> <p>4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>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のみ投与すること。</p> <p>5. 小児等への投与</p> <p>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)。</p> <p>6. 適用上の注意</p> <p>(1) 糖を制限されている患者にあってはクリプトン(^{81m}Kr)注射液の溶出剤には果糖注射液を使用すること。</p> <p>(2) 頸動脈内注入は手技及び注射針等器具の管理に十分注意すること。</p>	<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.5 妊婦</p> <p>妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、<u>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。</u></p> <p>9.6 授乳婦</p> <p>診断上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、<u>授乳の継続又は中止を検討すること。</u></p> <p>9.7 小児等</p> <p>小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p> <p>9.8 高齢者</p> <p>患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。<u>一般に生理機能が低下している。</u></p>

〔変更前〕 (_____ : 改訂箇所)	〔変更後〕 (_____ : 改訂箇所)
<p>【取扱い上の注意】</p> <p>本品は適当な遮蔽用鉛の中に納め、カメラの視野内に置かないこと(バックグラウンドの低減)。</p> <p>本品を組み立てる際には、チューブの IN と OUT を間違えないように注意すること。</p> <p><u>〈肺機能検査／肺血流シンチグラム・脳血流検査〉</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>クリプトン (^{81m}Kr) 吸入用ガスを溶出したジェネレータはクリプトン (^{81m}Kr) 注射液の溶出に用いないこと(注射液の細菌汚染防止)。</u> 2. <u>クリプトン (^{81m}Kr) 注射液を初めて溶出する場合は、5~10mL の予備溶出を行うこと(⁷⁹Kr の除去)。</u> 3. <u>クリプトン (^{81m}Kr) 注射液を溶出する場合は 5w/v% ブドウ糖注射液等の非電解質注射液を用いること。等張であることが望ましい(⁸¹Rb の遊離防止・溶血防止)。</u> 生理食塩液等の電解質注射液を用いると ⁸¹Rb がカラムより遊離し溶出するので絶対に用いないこと。 <p><u>〈肺機能検査／肺換気シンチグラム〉</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. クリプトン (^{81m}Kr) 吸入用ガスを初めて溶出する場合、IN 側のチューブにディスポーザブルシリンジをつなぎ、空気をチューブ内にゆっくり送り込み内部に充てんされている水を完全に排出すること。 2. クリプトン (^{81m}Kr) 吸入用ガスを溶出する場合は湿気を含ませた酸素又は空気を導入すること(カラムの乾燥による溶出率低下の防止)。 加湿に際しては、衛生面には十分に留意すること。 乾燥した酸素又は空気を導入するとカラムが乾燥し、クリプトン (^{81m}Kr) 吸入用ガスの溶出率が極度に低下する。 3. 溶出率が低下した場合は、注射用水等の非電解質注射液を導入し、カラムの湿潤状態を回復させること。 生理食塩液等の電解質注射液を用いると ⁸¹Rb がカラムより遊離し溶出するので絶対に用いないこと。 4. <u>先にブドウ糖注射液等を溶出液として用いた場合には必ず 20~30mL の注射用水で予備洗浄を行い、次いで湿気を含ませた酸素又は空気を導入して、カラムの湿潤状態を一定にした後、検査を施行すること。</u> 	<p>14. 適用上の注意</p> <p>14.1 薬剤調製時の注意</p> <p>14.1.1 本品を組み立てる際には、チューブの IN と OUT を間違えないように注意すること。</p> <p>14.2 薬剤投与時の注意</p> <p>本品は適当な遮蔽用鉛の中に納め、カメラの視野内に置かないこと(バックグラウンドの低減)。</p> <p>14.1 薬剤調製時の注意</p> <p>14.1.2 クリプトン (^{81m}Kr) 吸入用ガスを初めて溶出する場合は、IN 側のチューブにディスポーザブルシリンジをつなぎ、空気をチューブ内にゆっくり送り込み内部に充てんされている水を完全に排出すること。</p> <p>14.1.3 クリプトン (^{81m}Kr) 吸入用ガスを溶出する場合は、<u>湿気を含ませた酸素又は空気を導入すること(カラムの乾燥による溶出率低下の防止)。</u> 加湿に際しては、衛生面には十分に留意すること。 乾燥した酸素又は空気を導入するとカラムが乾燥し、クリプトン (^{81m}Kr) 吸入用ガスの溶出率が極度に低下する。</p> <p>14.1.4 溶出率が低下した場合は、注射用水(非電解質注射液)を導入し、カラムの湿潤状態を回復させること。 生理食塩液等の電解質注射液を用いると ⁸¹Rb がカラムより遊離し溶出するので絶対に用いないこと。</p>

〔変更前〕 (_____ : 改訂箇所)	〔変更後〕 (_____ : 改訂箇所)																																													
<p>【薬物動態】</p> <p><u>肺機能検査</u></p> <p>血中 ^{81m}Kr 濃度は、投与開始後速やかに上昇し、吸入の場合約 15 秒、静注の場合約 24 秒で最高値に達する。投与継続中、この水準を維持する。投与中止後は初期半減期約 9 秒(最高値から 5~10 秒の 5 秒間より算出)、後期半減期約 13 秒(最高値から 20~30 秒の 10 秒間より算出)の 2 相性を描いて減少する。</p> <p>後期半減期と物理的半減期がほぼ一致することにより、血中の ^{81m}Kr が初期段階でほとんど消失し、以後は脂肪、筋肉等の組織に取り込まれた ^{81m}Kr が減衰することが推察される。</p> <p><u>脳血流検査</u></p> <p>頸動脈内に投与された ^{81m}Kr は直ちに脳に移行し、投与開始後約 2 分で脳内放射能は平衡に達する。投与継続中この水準を維持し、投与中止後は半減期約 13 秒で速やかに減少する。このことは、^{81m}Kr の物理的半減期に比し、脳からの血流による ^{81m}Kr の洗い出しが無視し得ることを示している。したがって、平衡時における脳局所の ^{81m}Kr 放射能がその部位における血流量の指標となり得ることが示唆される。</p>	<p>16. 薬物動態</p> <p>16.1 血中濃度</p> <p>血中 ^{81m}Kr 濃度は、吸入約 15 秒で最高値に達する。投与継続中、この水準を維持する。投与中止後は初期半減期約 9 秒(最高値から 5~10 秒の 5 秒間より算出)、後期半減期約 13 秒(最高値から 20~30 秒の 10 秒間より算出)の 2 相性を描いて減少する。</p> <p>後期半減期と物理的半減期がほぼ一致することにより、血中の ^{81m}Kr が初期段階でほとんど消失し、以後は脂肪、筋肉等の組織に取り込まれた ^{81m}Kr が減衰することが推察される。</p>																																													
<p>【吸収線量】</p> <p><u>肺機能検査</u></p> <p>1. <u>肺血流シンチグラム</u></p> <p>(略)</p> <p>2. <u>肺換気シンチグラム</u></p> <p style="text-align: center;">吸収線量 ($\mu\text{Gy}/37\text{MBq}$)</p> <table border="1" data-bbox="204 1245 778 1626"> <thead> <tr> <th>投与方法 臓器</th> <th>30 秒間 持続吸入法</th> <th>ボース 吸入法</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>肺</td> <td>17.0</td> <td>4.9</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>0.27</td> <td>0.08</td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td>0.10</td> <td>0.03</td> </tr> <tr> <td>精巣</td> <td>0.003</td> <td>0.0009</td> </tr> <tr> <td>卵巣</td> <td>0.02</td> <td>0.005</td> </tr> <tr> <td>全身</td> <td>0.04</td> <td>0.01</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>脳血流検査</u></p> <p>(略)</p>	投与方法 臓器	30 秒間 持続吸入法	ボース 吸入法	肺	17.0	4.9	肝臓	0.27	0.08	腎臓	0.10	0.03	精巣	0.003	0.0009	卵巣	0.02	0.005	全身	0.04	0.01	<p>16. 薬物動態</p> <p>16.3 分布</p> <p>16.3.1 吸収線量</p> <p><u>MIRD 法により算出した吸収線量は次のとおりである。</u></p> <table border="1" data-bbox="810 1200 1385 1626"> <thead> <tr> <th>投与方法 臓器</th> <th colspan="2">吸収線量 ($\mu\text{Gy}/37\text{MBq}$)</th> </tr> <tr> <td></td> <th>30 秒間 持続吸入法</th> <th>ボース 吸入法</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>肺</td> <td>17.0</td> <td>4.9</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>0.27</td> <td>0.08</td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td>0.10</td> <td>0.03</td> </tr> <tr> <td>精巣</td> <td>0.003</td> <td>0.0009</td> </tr> <tr> <td>卵巣</td> <td>0.02</td> <td>0.005</td> </tr> <tr> <td>全身</td> <td>0.04</td> <td>0.01</td> </tr> </tbody> </table>	投与方法 臓器	吸収線量 ($\mu\text{Gy}/37\text{MBq}$)			30 秒間 持続吸入法	ボース 吸入法	肺	17.0	4.9	肝臓	0.27	0.08	腎臓	0.10	0.03	精巣	0.003	0.0009	卵巣	0.02	0.005	全身	0.04	0.01
投与方法 臓器	30 秒間 持続吸入法	ボース 吸入法																																												
肺	17.0	4.9																																												
肝臓	0.27	0.08																																												
腎臓	0.10	0.03																																												
精巣	0.003	0.0009																																												
卵巣	0.02	0.005																																												
全身	0.04	0.01																																												
投与方法 臓器	吸収線量 ($\mu\text{Gy}/37\text{MBq}$)																																													
	30 秒間 持続吸入法	ボース 吸入法																																												
肺	17.0	4.9																																												
肝臓	0.27	0.08																																												
腎臓	0.10	0.03																																												
精巣	0.003	0.0009																																												
卵巣	0.02	0.005																																												
全身	0.04	0.01																																												

〔変更前〕（ _____ : 改訂箇所）	〔変更後〕（ _____ : 改訂箇所）
<p>【臨床成績】</p> <p>臨床試験において本品が有効と報告された適応は次のとおりである。</p> <p>1. <u>肺血流シンチグラフィ</u></p> <p><u>クリプトン (^{81m}Kr) 注射液の静注による局所肺血流分布及び各種負荷前後の肺血流変化の観察。</u></p> <p>2. <u>肺換気シンチグラフィ</u></p> <p><u>クリプトン (^{81m}Kr) 吸入用ガスの吸入による局所肺換気分布及び各種負荷前後の肺換気変化の観察。</u></p> <p>3. <u>脳血流シンチグラフィ</u></p> <p><u>クリプトン (^{81m}Kr) 注射液の頸動脈注入による局所脳血流分布及び各種負荷前後の脳血流変化の観察。</u></p>	<p>17. 臨床成績</p> <p>17.1 有効性及び安全性に関する試験</p> <p>本品が有効と報告された適応は次のとおりである。</p> <p>17.1.1 国内臨床試験</p> <p>クリプトン (^{81m}Kr) 吸入用ガスの吸入による局所肺換気分布及び各種負荷前後の肺換気変化の観察。</p> <p><u>肺換気シンチグラフィ (吸入) を施行した 525 例を対象に有効性が検討され、519 例 (98.9%) で本品の有効性が認められた。</u></p>
<p>【薬効薬理】</p> <p>肺機能検査</p> <p><u>静注された ^{81m}Kr は右心系で混和された後、肺動脈血流によって肺胞壁毛細血管に分布し、その大部分が肺胞内へ移行するため、肺の各部分に分布する ^{81m}Kr の量はその部分への肺動脈血流量に比例し、また、この部分からの ^{81m}Kr ガスの消失速度はその換気状態に比例する。一方、^{81m}Kr ガスを吸入させても血液中にほとんど移行しないため、局所の ^{81m}Kr ガスの量はその部分の呼吸状態を反映する。</u></p> <p>脳血流検査</p> <p><u>一定濃度の ^{81m}Kr を頸動脈内に持続注入すると ^{81m}Kr は血液-脳関門を通過して末梢脳組織に達し、局所脳血流量にほぼ比例して分布する。</u></p>	<p>18. 薬効薬理</p> <p>18.1 測定法</p> <p><u>本剤は投与された後、有効成分の特性に基づき臓器や組織に分布する。有効成分に含まれる放射性核種から放出される放射線 (ガンマ線) が核医学検査装置により計数化又は画像化される。</u></p> <p>18.2 集積機序</p> <p>^{81m}Kr ガスを吸入させても血液中にほとんど移行しないため、局所の ^{81m}Kr ガスの量はその部分の呼吸状態を反映する。</p>