

肝·循環機能檢查用藥

循血綠注射劑**Diagnogreen Inj.****(Indocyanine green Inj.)**

本藥限由醫師使用

【禁忌(請勿對以下患者給藥)】

- 1.曾對本產品成分有過敏症病史的患者
- 2.曾有碘過敏症病史的患者
〔因為本產品含有碘，可能引發碘過敏症。〕

【組成·性狀】

1藥瓶中的 Indocyanine green 含量	0.5%水溶液的pH (將25 mg溶解於 注射用水5 mL中)	滲透壓比 (對生理食鹽水 的比例)	外觀
25 mg	5.0~7.0	約0.01	暗綠青色塊狀

附加溶解液：每1藥瓶附加日本藥典注射用水10 mL(1支)。

【適應症】

肝臟，循環機能診斷用藥。

【用法·用量】**肝機能檢查**

測定血漿消失率及血中滯留率

將Indocyanine green 0.5 mg / kg體重以注射用水稀釋成5 mg/mL，由肘靜脈30秒內一邊觀察症狀並且慢慢的注射。

測定肝血流量

將Indocyanine green 25 mg溶於少量的注射用水後，以生理食鹽水稀釋成2.5~5 mg/mL濃度，將相當於Indocyanine green 3mg之上述溶液靜脈注射。之後以每分鐘0.27~0.49 mg的速度約50分鐘完成採血間，以一定速度點滴靜脈注射。

循環機能檢查

依目的不一，從心腔內至末梢靜脈之種種血管部位注入Indocyanine green溶液，通常從前腕靜脈注射。成人1次量含Indocyanine green 5~10 mg，即1~2 mL，幼兒則依體重而減量。

【使用注意事項】

1. 謹慎給藥(對下列患者應謹慎給藥)
有過敏症的患者
2. 重要基本注意事項
由於罕有休克發生，應謹慎使用，如診斷上需實施本檢查時，應留意下列事項。
1) 必須進行充分問診，預防可能產生休克等反應。
2) 請務必完全溶解於附加的溶解液中，不可使用其他的溶解液(生理食鹽水等)。

若在未充分溶解的狀態下注射本產品，可能引發噁心、發燒、或類似休克症狀等。溶解時請將藥瓶倒轉數次、輕輕搖晃，使附著於橡皮栓內側的藥品亦完全溶解後，再將藥瓶橫放、水平旋轉，並觀察壁面、確認並無殘留未溶解藥品，並留意附著於橡皮栓、蓋子上的藥品是否溶解。
- 3) 應事前準備好急救用醫藥品或器具(請參照「重大副作用」項目)。
- 4) 自注射至檢查結束為止，應使受檢者安靜仰臥，仔細觀察狀況。

3. 副作用**副作用發生狀況概要**

投與本產品之21,278病例中，有0.17% (36例)發生副作用，主要為休克症狀0.02% (5件)、噁心0.08% (16件)、血管疼痛0.04% (8件)、發燒/熱感0.02% (4件)等。〔根據文獻統計(重新審查對象除外)〕

1) 重大副作用(頻率不明註)

休克，過敏性症狀：使用Diagnogreen時可能會發生休克或過敏性症狀，因此需小心監測患者，若注意到任何異常，須採取下列措施：

- (1) 注射時若有口腔麻痺、噁心、胸悶、眼球結膜充血、眼瞼浮腫等症狀，應立即停止。
- (2) 出現類似休克症狀時，應視症狀進行輸液或給予升壓劑、強心劑、腎上腺皮質激素等，並確保呼吸道暢通、人工呼吸、或吸入氧氣、心臟按摩、使其維持適當姿勢待急救措施。

2) 其他副作用(0.1%以下)

過敏症

可能出現噁心、嘔吐、蕁麻疹、發熱等症狀。

註由於屬於自發報告中的副作用，故頻率不明。

4. 對高齡者的給藥

一般高齡者的生理功能大多已衰退，故應觀察患者狀態，同時謹慎給藥。

5. 對孕婦、產婦、哺乳婦女等的給藥

- 1) 有關孕婦或可能懷孕的婦女，僅可於判定治療上的有益性高於危險性時給藥。〔對懷孕中的給藥相關安全性尚未確立〕
- 2) 建議避免對哺乳婦女給藥，若不得不給藥，應使其避免哺乳。〔對哺乳中的給藥相關安全性尚未確立。〕

6. 對臨床檢查結果影響

因為可能影響甲狀腺放射性碘攝取率檢查，必要時應間隔1週以上。

7. 使用注意事項

- 1) 調製方法：注射劑應於使用時調製，已溶解的液體則不得保存。
- 2) 開封時(附加溶解液)：為避免切斷安甌時混入異物，應以酒精消毒棉花等擦拭乾淨後，加以切斷。
- 3) 給藥時：可能因靜脈內給藥而產生血管疼痛。

8. 診斷注意事項

下列場合可能產生測定值誤差。

- 1) 患者身體狀態產生的影響
(1) 血清呈乳糜狀、極度混濁或溶血
(2) 浮腫患者、過瘦或肥胖患者、大量失血患者等
〔此時應採取血漿消失率測定法(K法)進行測定。〕
- 2) 與藥品併用的影響
膽囊造影劑(Iotroxate, Meglumine等)、利膽藥、Rifampicin、抗痛風藥〔可能會因與上述藥品併用，阻礙本產品被肝細胞吸收。〕
- 3) 藥品以外物質的影響
食物的影響
〔肝臟血流量增加。此外，食物中的脂肪攝取將導致脂質增加，使血清白濁。〕

【本檢查之原理及測定法】**1. 肝功能檢查^{1)~5)}****1) 原理****(1) 血漿消失率測定法**

Indocyanine green在靜脈注射後，經過2~3分鐘即可於血液中平均混合，其後約20分內，血中濃度將呈現指數函數下降的關係。因此，注射後5~15分鐘內，應抽血2次以上，測定血漿分離後的Indocyanine green濃度，求出Indocyanine green血漿消失率K。K值顯示肝臟對血中色素的攝取及排泄功能，出現各種肝臟疾病(肝硬化、肝癌、黃疸、肝炎、膽結石、膽囊炎、Banti氏症候群(Banti's syndrome)、門脈循環障礙等)時，K值將呈現低於正常人的數值。

(2) 血中停滯率測定法

可取代上述血漿消失率的簡易法，日常檢查中使用本法即可。
使用Indocyanine green進行靜脈注射，15分鐘後抽血，求出其停滯率 \bar{R} ，在出現各種肝臟疾病時， \bar{R} 值將高於正常值。

(3) 肝臟血流量測定法

Indocyanine green於血中僅由肝臟吸收，由膽汁排泄率偏高，故可忽視於其他組織內的排泄。此外，Indocyanine green具有不進入腸肝循環的特徵，適用於肝臟血流量測定。

使用Indocyanine green以一定速度進行點滴靜脈注射後，由肝導管抽取肝靜脈血，同時由動脈抽取動脈血，求出各血漿中的Indocyanine green濃度，並測定肝臟血流量。

2) 測定法

(1) 血漿消失率測定法

① 製作檢量線

將Indocyanine green 25 mg (1藥瓶)溶解於蒸餾水中，正確製成250 mL，將此溶液分別迅速取出1、2、3、5、10 mL至5個100 mL三角瓶，為維持穩定，立即加入正常血清約0.5 mL混合後，以蒸餾水加以稀釋，使全量各為100 mL。以5支(A、B、C、D、E)試管分別取出上述各濃度的溶液1 mL，加入血漿(血清)1 mL、生理食鹽水1 mL後充分混合。(上述調製溶液的Indocyanine green血中(血漿、血清)相對濃度分別為0.1、0.2、0.3、0.5、1.0 mg/dL。)在蒸餾水1 mL中，加入生理食鹽水1 mL、血漿(血清)1 mL做為空白試液，求出上述濃度的各溶液在波長805 nm下的吸光度。使用方格紙，以吸光度為縱軸、以濃度為橫軸，點出實測值後，以直線連結上述各點後，製作檢量線。檢量線至少應每3個月更新一次。

② 操作

為了事先取得盲檢用血漿，應抽血3 mL置入以不含亞硫酸氫鈉的Heparin加以處理過的Spit tube中。於靜脈注射後5分鐘、10分鐘、15分鐘，由另一側肘靜脈各抽血3 mL，置入以不含亞硫酸氫鈉的Heparin加以處理過的Spit tube中。上述血液為做為盲檢用，將抽出血液共同進行離心沈澱，分離出各1.0 mL的血漿後，加入生理食鹽水2.0 mL進行混合。以盲檢用血漿做為空白試液，並利用分光光度計在波長805 nm下測定各血漿，由檢量線求出濃度。

③ 計算

使用單對數方格紙，以濃度為縱軸(對數刻度)、時間為橫軸，分別點出5分、10分、15分時的實測值，以直線連結上述三點，求出濃度的半衰期($t_{1/2}$)，並利用下列公式求出血漿消失率K。
 $K = 0.693 / t_{1/2}$

(2) 血中停滯率測定法

① 製作檢量線

與前項「(1)血漿消失率測定法①製作檢量線」相同。

② 操作

與前項「(1)血漿消失率測定法②操作」相同。惟使用本產品進行靜脈注射後，僅於15分鐘後進行1次抽血。

③ 計算

本產品的平均停滯率(\bar{R}_{15})可利用下列公式求出。

$$\bar{R}_{15} = \frac{C_{15}}{1.00} \times 100\%$$

C_{15} ：15分時的Indocyanine green血漿中濃度(mg/dL)

1.00：注射時的平均Indocyanine green血漿中濃度(mg/dL)

(3) 肝臟血流量測定法

① 抽血

點滴靜脈輸注開始20分鐘後，由肝靜脈導管抽取肝靜脈血，同時由大腿動脈抽取動脈血，置入以不含亞硫酸氫鈉的Heparin加以處理過的Spit tube中，之後以5分鐘為間隔，進行6次抽血後，分別進行離心沈澱，將血漿分離出來。

② 計算

由上述方法抽血後的血漿，使用分光光度計測出Indocyanine green濃度，依下列公式求出肝臟血流量。

$$\text{肝臟血流量(mL/分)} = \frac{I}{C_A - C_V} \times \frac{100}{100 - Ht}$$

C_A ：動脈血中的Indocyanine green平均濃度(mg/mL)

C_V ：肝臟靜脈血中的Indocyanine green平均濃度(mg/mL)

I：點滴靜脈輸注速度(mg/分)

Ht：血球容積比值(%)

3) 參考：肝功能檢查之正常值

血漿消失率(K) $\geq 0.195 \pm 0.037$

平均停滯率(\bar{R}_{15}) $\leq 10\%$ 以下

2. 循環機能檢查⁶⁾

1) 原理

將Indocyanine green注入血流中，連續記錄血流其他部位的Indocyanine green濃度變化時，即可得出指示劑稀釋曲線(請參照下圖)。解析上述曲線，即可由心輸出量、有無分流及分流流量等，判斷有無疾病、其種類及程度。

2) 測定法

(1) 準備

使用比色皿(Cuvette)時，應由指定部位抽血，並導入光密度計加以記錄。

使用耳部測定器時，應充分按摩耳部或塗抹混入血管擴張藥的軟膏，促進其充血後進行記錄。

(2) 操作

① 注射液之調製

將Indocyanine green 25 mg正確溶解於5 mL的注射用水中，調製後應立即使用，不得保存。此外，亦應準備生理食鹽水。

注：注入心腔內時，通常應事前以Indocyanine green溶液填滿於導管內，之後以5~10 mL的生理食鹽水將其推出。進行末梢靜脈注射時，應儘可能選擇較粗的靜脈，注射Indocyanine green後，必須立即注射較多的生理食鹽水等液體，持續注射直到進入中心血流。由肘靜脈注射時，應緊綁上臂10~20秒，在注射之1~2秒前，迅速放開並注入色素，藉著上胳膊急速增加的血流，色素不會停滯，能與中心血流匯合。此外，由於較粗的注射針頭插入大腿靜脈中並不困難，較適用於幼兒。上述部位由於血流較大，注射Indocyanine green後不立即注射生理食鹽水。

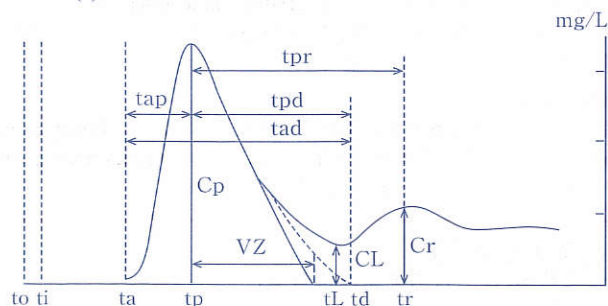
注射之際，應儘可能瞬間注射Indocyanine green，一次的注射容積為2 mL以內。

② 記錄

自注射Indocyanine green時起，即以測定波長805 nm，利用耳部光密度計(Ear Densitometer)開始記錄光量變化，製作指示劑稀釋曲線(記錄時間約1分鐘)，直到曲線達到穩定的平坦狀態(Plateau)為止。

③ 判定

(a) 指示劑稀釋曲線的各部名稱



正常者的稀釋曲線

to：開始注射時間

ti：由to至指示劑注射結束為止的時間，注射時間

ta：由to至指示劑出現於記錄器上為止的時間，出現時間

tp：由to至曲線達到最高濃度為止的時間，最高濃度時間

tL：由to至曲線最低濃度為止的時間

tr：由to至曲線再循環最高濃度為止的時間

td：由to至不再出現再循環時的指示劑濃度，達到最低濃度為止的時間

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：衰減時間(verdünnungszeit)

(b) 疾病之有無及種類判定

甲) 心輸出量可由下列公式求出心輸出量。

$$\text{心輸出量(L/min)} = \frac{60 \cdot I}{S}$$

I：注射Indocyanine green量(mg)

S：設定縱軸為Indocyanine green濃度(mg/L)，橫軸為時間(sec.)時，將稀釋曲線的下降點延伸至橫軸所得出之初次循環Indocyanine green的波峰面積(sec.mg/L)

乙) 平均循環時間

利用下列公式求出平均循環時間。

$$\text{平均循環時間(sec.)} = \frac{\int c t \cdot dt}{S}$$

$\int c t \cdot dt$: 各時間(t)與相對應橫軸濃度的乘積總和(sec².mg/L)

t: 注射時間(sec.)，但應為平均注射時間之後。

S: 縱軸為Indocyanine green濃度(mg/L)、橫軸為時間(sec.)時，將稀釋曲線的下降點延伸至橫軸所得出之初次循環Indocyanine green的波峰面積(sec.mg/L)

丙) 異常血流量

在稀釋曲線上，將異常血流的色素濃度的波峰與正常血流相較，可得出異常血流量。一般而言異常血流量大多以分流率(%)表示。

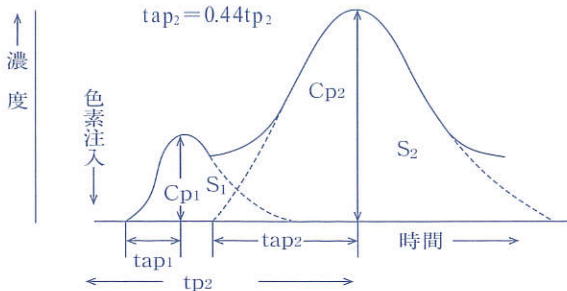
〈右-左分流時〉

右-左分流率可由下列公式求出。

$$\text{右-左分流率(\%)} = \frac{S_1}{S_1 + S_2} \times 100$$

S₁: 異常血流所形成的Indocyanine green波峰面積(sec.mg/L)

S₂: 正常血流所形成的Indocyanine green波峰面積(sec.mg/L)



右-左分流率定量法的模式圖

〈左-右分流時〉

左-右分流率可利用下列公式求出。

• forward triangle 比方式($tap \cdot Cp$)

$$\text{分流率} = \frac{tap' \cdot Cp'}{tap \cdot Cp}$$

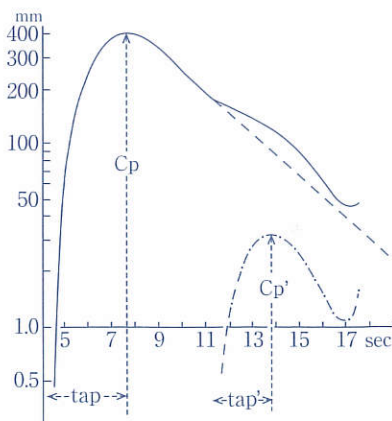
• 最高指示劑濃度比方式(Cp)

$$\text{分流率} = \frac{Cp'}{Cp} \times 100 \times 1.08$$

Cp', tap': 分流曲線的最高濃度，上昇時間

Cp, tap: 實際稀釋曲線的第一波峰最高色素濃度，上昇時間

1.08: 修正值



左-右分流率的定量(單對數表之轉印圖)

3) 參考: 循環機能檢查的正常值

心輸出量/體表面積—3.0~4.0L/min/m²

平均循環時間※—17~20秒

※ 注射部位 前腕靜脈

測定部位 耳

【藥物動態】

1. 血中濃度

1) 血漿中濃度

對健康成人進行Indocyanine green 0.25 mg/kg的靜脈注射後，血漿中濃度變化於給藥後約15分鐘內呈現指數函數減少趨勢關係，其後減

少速度趨緩，較血漿中的消失速度更快。¹⁾健康成人的生物學半衰期 $t_{1/2}$ 為3~4分鐘⁷⁾。

2) 血清蛋白結合率¹¹⁾

發現健康成人的血清中Indocyanine green約有80%與球蛋白(Globulin)結合。

本產品主要與球蛋白 α_1 Lipoprotein結合，此一結合的親和性大於血清白蛋白與色素的結合。

2. 分布¹²⁾

參考(動物實驗)

使用S³⁵-Indocyanine green所進行的小鼠凍結全身自動放射造影實驗中，使用本產品進行靜脈內給藥1分鐘後、及5分鐘後，在全身血管系統、尤其是肺部、心臟、腎臟、及肝臟呈現相同分佈。15分鐘後的肝臟內濃度大致達到最高值，且呈現排泄至膽囊、與分佈至腸道中的情形。此外，30分鐘後在胃部、及60分鐘後在腸道內的分佈數量亦增多，24小時後在肝臟、腸道內僅呈現極少量分佈。

3. 代謝²⁾¹⁰⁾¹³⁾

Indocyanine green在體內不受化學變化影響。

4. 排泄¹²⁾¹⁰⁾

本產品在血液中可由肝臟選擇性吸收，不會由腸肝循環或腎臟進行排泄，已確認以游離型態、高比率且迅速地由肝臟排泄至膽汁中。

【臨床成績】

1. 肝功能檢查

利用Indocyanine green進行肝功能檢查，除了進行肝臟疾病診斷等嚴重程度判定、及治療與癒後判定等內科診斷外，在外科領域中，亦可做為手術適應、手術方式決定、切除範圍決定、術後經過預測等在手術患者管理面中，定量反映肝功能預備力的檢查方法。

實施本檢查的2,105例問卷調查結果報告顯示，因肝臟疾病而在5年內死亡的實驗組、與存活5年以上的實驗組之間，本檢查值呈現顯著差異¹¹⁾。

2. 循環機能檢查

本產品的循環機能檢查領域之臨床試驗報告病例2,901例(分流835例、心輸出量750例、循環機能357例等)中，發現對疾病診斷及病態判定為有效。

【藥效藥理】

Indocyanine green與血清蛋白(脂蛋白、白蛋白等)結合，在血液中可由肝臟選擇性吸收，不會由腸肝循環或腎臟進行排泄，且由肝臟排泄至膽汁中，故適合藉由血中停滯率、血漿消失率或肝臟血流量測定肝功能，以及利用指示劑稀釋法進行循環機能檢查。

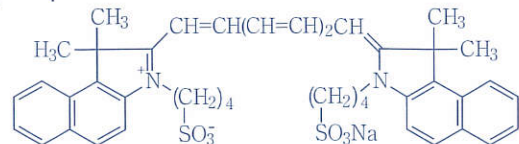
【有效成分相關理化學見解】

一般名 : Indocyanine green

代號 : ICG

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

構造式 :



含有5.0%以下的NaI(碘化鈉)

分子式 : C₄₃H₄₇N₂NaO₆S₂

分子量 : 774.96

熔點 : 約230°C(分解)

性狀 : 暗綠青色粉末，無臭。稍易溶於水或甲醇中，幾乎不溶於丙酮中。

吸收波長¹²⁾: 與血清蛋白急速結合，呈現光化學性穩定，最大吸收波長由水溶液的785 nm立即轉為805 nm。805 nm波長由於處於血中氧化型血紅素(Hemoglobin)與還原型血紅素的吸收曲線交叉之等吸光點(isosbestic point)，因此只要利用此一波長進行測定，則不會受到血中氧(O₂)飽和度的影響。

穩定性 : 儘管水溶液較不穩定，但在含蛋白的溶液中及乾燥狀態下皆屬穩定。

【儲存】

儲存於25°C以下，避光保存。(溶解後的液體無法保存)

【包裝】

Diagnogreen注射劑 25 mg 10 Vials盒裝

〔 溶解液：日本藥典注射用水 10 mL，
Diagnogreen注射劑 每1 Vial附加1支 〕

【原文修訂日期】

2012年2月

【主要文獻】

- 1) Ueda H, et al.: Japan Medical Journal 1962; No. 2015: 7-12
- 2) Namihisa T, et al.: Acta Hepatologica Japonica 1963; 5 (2): 114-120
- 3) Maeda K, et al.: J. Med. Technol. 1965; 9 (11): 1008-1010
- 4) Ichida F, et al.: Clin. All-round 1968; 17: 2071-2082
- 5) Namihisa T, et al.: Jpn. J. Clin. Med. 1980; 38 (spring extra edition): 701-715
- 6) Nakamura T et al.: Internal Medicine 1964; 14 (7): 1361-1366
- 7) Cherrick GR, et al.: J. Clin. Invest. 1960; 39: 592-600
- 8) Barker KJ: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1966; 122 (4): 957-963
- 9) Ohya T, et al.: Acta Hepatologica Japonica 1974; 15(2): 135
- 10) Caesar J, et al.: Clin. Sci. 1961; 21: 43-57
- 11) Nanbu K, et al: Jpn. J. Soc. Gastroenterol. 1978; 75 (2): 198-204
- 12) Fox IJ, et al.: Proc. Staff Meeting Mayo Clin. 1960; 35 (25): 732-744



台灣第一三共股份有限公司

製造廠：DAIICHI SANKYO PROPHARMA CO., LTD., Takatsuki Plant
(O) 3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokyo, Japan
(P) 4-38, Aketacho, Takatsuki, Osaka Japan

藥商：台灣第一三共股份有限公司
台北市八德路二段308號7樓之1

電話：(02)8772-2250