

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	第一三共株式会社	
要望された医薬品	要望番号	III-③-11
	成分名 (一般名)	インドシアニングリーン
	販売名	ジアグノグリーン注射用 25mg
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品 <input type="checkbox"/> 上記以外のもの <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 <input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B (ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。) にて実施され、結果がまとめられたもの <input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	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)
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	0.1～0.3 mg/kg を急速静注射する
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
希少疾病用医薬品の該当性 (推定対象患者数、推定方法につ	該当なし 約 _____ 人 <推定方法>	

いても記載する。)	
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中) <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input type="checkbox"/> 国内開発なし) (特記事項等)
企業としての開発の意思	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が <u>困難</u> とする場合、その <u>特段</u> の理由)
「医療上の必要性に係る基準」の該	1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患） <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) <要望書の記載内容> 乳癌手術時や乳房再建、また消化器癌手術時の再建臓器の血流評価などは、患者の生命予後を左右する重要な問題であり、その確認には確実性が要求されるため。 <企業見解（適応疾患の重篤性の判断根拠）> 消化器癌手術では切除と再建を同時に行い、かつ操作する領域が広範囲に及ぶため侵襲が大きく、縫合不全や再建臓器壊死等の合併症を起こすことで致命的になることがあり、ア「生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」と考える。また、乳房再建等の組織再建術では、皮弁壊死に至った場合には再手

<p>当 性 (該 当 す る も の に チ ェ ッ ク し 、 分 類 し た 根 拠 に つ い て 記 載 す る。)</p>	<p>術が必要となるため、イ「病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」と考える。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/>イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input type="checkbox"/>ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p><要望書の記載内容></p> <p>外科手術において、血管、組織の血流確認は非常に重要であるにも関わらず、これまで国内では形態や血管ドップラー検査による間接的評価のみが行われており、リアルタイムに観察が可能でかつ画質及び空間分解能に優れた方法はなかった。インドシアニングリーン蛍光血管撮影は、手術中に静脈内投与することが可能で、かつ操作に時間がかからず、血管の開存状況や組織の血液灌流範囲をリアルタイムに観察できる方法となる可能性がある。</p> <p><企業見解（医療上の有用性の判断根拠）></p> <p>要望書ではア「既存の療法が国内にない」、ウ「欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる」の両方にチェックされている。</p> <p>インドシアニンググリーン（ICG）は英国及び独国において要望効能・効果が承認されている。また、米国においては要望効能・効果は承認されていないものの、CMS（公的医療保険制度）において、ICD Code 17.71として、ICGを用いる非冠動脈術中蛍光血管撮影が保険適応されており、欧米において標準的療法に位置づけられているものとする。</p> <p>ICG 蛍光血管撮影は、手術中に静脈内投与することが可能で、かつ操作に時間がかからず、血管の開存状況や組織の血液灌流範囲をリアルタイムに観察できる方法であり、現状の観察法（形態や血管ドップラー検査）では手術中のリアルタイムの観察が困難であることから、「ア. 既存の療法が国内にない」がより適当と考える。</p>
<p>備 考</p>	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州						
	[欧米等 6 か国での承認内容]						
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)						
	米国	<table border="1"> <tr> <td>販売名 (企業名)</td> <td>IC-Green® (AKORN 社) <small>企業 1)</small></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td>心拍出量、肝機能及び肝血流量の測定、並びに眼底造影</td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td> <p>指示薬希釈試験</p> <p>インドシアニングリーンは、診断や研究を目的として指示薬希釈曲線を描記することができ、酸素飽和度の変動による影響を受けない。指示薬希釈曲線の作成において、通常、既知量の色素を心臓カテーテルを介して血管系の選択した部位にできるだけ急速に単回注入する。希釈曲線の作成に使用されるインドシアニンググリーンの通常用量は、次のとおりである。</p> <p>成人—5 mg 小児—5 mg 乳幼児—1.25 mg</p> <p>これらの色素用量を、通常は容量を 1 mL として注入する。心臓カテーテル法による診断を行う場合は、5 回の希釈曲線の平均値を必要とする。注入する色素の総量は、2 mg/kg 未満に抑えること。</p> <p>肝機能検査</p> <p>インドシアニンググリーンの吸収スペクトルを利用して、イヤーデンシトメーター又は経時的に血液試料を採取して血中濃度の変化を観察することが可能である。両方法における手技は次のとおりである。空腹時、通常の状態では患者を検査する。患者の体重を測定し、体重 1 kg 当たり 0.5 mg を基準として用量を算出する。</p> <p>眼底造影検査</p> <p>眼底カメラにおいて適切なフィルター及</p> </td> </tr> </table>	販売名 (企業名)	IC-Green® (AKORN 社) <small>企業 1)</small>	効能・効果	心拍出量、肝機能及び肝血流量の測定、並びに眼底造影	用法・用量
販売名 (企業名)	IC-Green® (AKORN 社) <small>企業 1)</small>						
効能・効果	心拍出量、肝機能及び肝血流量の測定、並びに眼底造影						
用法・用量	<p>指示薬希釈試験</p> <p>インドシアニングリーンは、診断や研究を目的として指示薬希釈曲線を描記することができ、酸素飽和度の変動による影響を受けない。指示薬希釈曲線の作成において、通常、既知量の色素を心臓カテーテルを介して血管系の選択した部位にできるだけ急速に単回注入する。希釈曲線の作成に使用されるインドシアニンググリーンの通常用量は、次のとおりである。</p> <p>成人—5 mg 小児—5 mg 乳幼児—1.25 mg</p> <p>これらの色素用量を、通常は容量を 1 mL として注入する。心臓カテーテル法による診断を行う場合は、5 回の希釈曲線の平均値を必要とする。注入する色素の総量は、2 mg/kg 未満に抑えること。</p> <p>肝機能検査</p> <p>インドシアニンググリーンの吸収スペクトルを利用して、イヤーデンシトメーター又は経時的に血液試料を採取して血中濃度の変化を観察することが可能である。両方法における手技は次のとおりである。空腹時、通常の状態では患者を検査する。患者の体重を測定し、体重 1 kg 当たり 0.5 mg を基準として用量を算出する。</p> <p>眼底造影検査</p> <p>眼底カメラにおいて適切なフィルター及</p>						

			びフィルムを使用した場合は、脈絡膜血管における赤外吸収造影及び赤外蛍光造影はどちらも有用である。
		備考	<p>医療機器である浜松フォトニクス（株）の Pde-neo は、赤外観察カメラシステムとして承認されている。添付文書は存在せず、510(K)Summry に、「<u>pde-neo は蛍光像を観察することで、手術中の血管及び組織灌流の視覚的評価が可能である。インドシアニングリーン（ICG）は、静脈内に投与する。赤外線発光ダイオード（LEDs）は ICG の蛍光を励起し、観察すべき解剖学的形態の範囲を照らし、CCD カメラは血管及び組織灌流評価のために蛍光画像を撮影する。</u>」^{企業 2)} とある。</p> <p>医療機器である NOVADAQ 社の SPY™ SP2000 は、ICG の術中蛍光血管撮影システムとして 2005 年に FDA の認可を受けている。510(K)Summry に、「<u>SPY システムは外科手術時に血管や心臓バイパスグラフトの蛍光画像の記録、再生を行う。ICG は中心静脈ライン、バイパスポンプ又は心筋保護液回路を介して静脈内投与する。</u>」^{企業 3)} とある。その後、<u>形成外科及び組織再建手術時における組織や遊離皮弁の組織灌流や血流循環の評価、心臓血管外科手術時の血流評価</u>が追加されている^{企業 4)・5)}。また SP2000 の改良機器として SP2001 が承認され、<u>臓器移植や消化管手術時の血流及び組織灌流評価</u>の適応が追加された^{企業 6～8)}。</p>
	英国	販売名（企業名）	ICG-Pulsion®（Pulsion Medical 社） ^{企業 9)}
		効能・効果	<p>心臓及び血管系（微小循環を含む）の診断：</p> <ul style="list-style-type: none"> -心拍出量及び 1 回拍出量の測定 -<u>循環血流量の測定</u> -脳循環の測定 <p>肝機能診断：</p> <ul style="list-style-type: none"> -肝血流量の測定

		<p>-肝臓の排泄機能の測定 眼底血管診断： -網脈絡膜血流測定</p>	
	<p>用法・用量</p>		<p>ICG-PULSION は、注射針、中心又は末梢カテーテル、あるいは心カテーテルを用いて静脈内に注射する。</p> <p>ICG-PULSION の投与方法と投与部位は測定の本質の観点から非常に重要である。最適な初回循環指示薬希釈曲線を得るために、原則として、目的とする血管床、臓器又は組織のできる限り近くに注入すべきである。末梢静脈への注入では、止血帯で緊縛直後に注入し、止血帯をゆるめた後は腕を挙げておく。これにより、色素が注入部位から急速に輸送され、末梢静脈からの注入が中心静脈注入と実質的に同等となる。</p> <p>用量 成人、高齢者、小児における測定 1 回あたりの投与量： <u>心臓、血管系、微小循環、組織循環、並びに脳血流量の診断：0.1～0.3 mg/kg をボラス投与</u> 肝機能診断：0.25～0.5 mg/kg をボラス投与 眼底血管診断：0.1～0.3 mg/kg をボラス投与</p> <p>1 日総投与量： 成人、高齢者、青年（11～18 歳）： ICG-PULSION の 1 日総投与量は体重 1 kg あたり 5 mg/kg 未満とする。 小児（2～11 歳）： 1 日総投与量は体重 1 kg あたり 2.5 mg/kg 未満とする。 小児（0～2 歳）： 1 日総投与量は体重 1 kg あたり 1.25 mg/kg 未満とする。</p>

		<p>測定法 <u>インドシアニングリーンの最大吸収波長及び最大蛍光波長はともに近赤外領域にあり、蛍光測定のための最大吸収波長は 800 nm、最大蛍光波長は 830 nm である。</u> <i>in vitro</i> 検査で、インドシアニンググリーンはヒト血清中で 7 日間安定である。水に溶解した場合、インドシアニンググリーンは少なくとも数時間は検出可能な分解を生じない。</p> <p>心臓、血管系、及び脳の血流量、並びに肝機能の測定 ICG-PULSION の初回通過曲線下面積、通過時間、半減期、血漿消失率、及び停滞率を決定することができる。</p> <p>a. パルス式色素濃度計又は近赤外分光法により非侵襲的に測定 b. 適合する血管では光ファイバプローブ、又は光ファイバカテーテルにより侵襲的に測定 c. 従来どおり、キュベット・濃度計を通してヘパリン添加血液を連続採血するか、又は血液検体を採取し光度計で血漿中濃度を測定</p> <p>眼底血管診断における眼底循環の評価 眼蛍光血管造影により、眼底循環を測定し、定量化することができる。</p> <p>組織循環の測定 <u>近赤外蛍光ビデオ血管造影により、表在性組織層の組織循環を可視化し、定量化することができる。</u></p>
		備考
独国	販売名（企業名）	ICG-Pulsion®（Pulsion Medical 社） <small>企業 10</small>
	効能・効果	心臓診断、循環診断、及び微小循環診断：

			<ul style="list-style-type: none"> ・心拍出量及び1回拍出量の測定 ・循環血液量の測定 ・脳血液量の測定 <p>肝機能診断：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・肝排泄機能の測定 <p>眼底血管診断：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・網脈絡膜血流測定
		<p>用法・用量</p>	<p>ICG-PULSION の使用方法及び場所は濃度測定に決定的な影響を与える。最適な初回循環指示薬希釈曲線を得るために、原則として、目的とする血管床、臓器又は組織のできる限り近くに注入すべきである。</p> <p>末梢静脈への注入では、止血帯で緊縛直後に注入し、止血帯をゆるめた後は腕を挙げておく。これにより、色素が注入部位から急速に輸送され、末梢静脈からの注入が中心静脈注入と実質的に同等となる。</p> <p>用量</p> <p>小児</p> <p>データが存在しないため、小児における肝機能測定のための ICG-PULSION の使用は奨められない。</p> <p>成人、高齢者及び小児における測定1回あたりの投与量：</p> <p>心臓診断、循環診断、及び微小循環診断： <u>0.1～0.3 mg/kg をボース投与</u></p> <p>肝機能診断： 0.25～0.5 mg/kg をボース投与</p> <p>眼球血管診断： 0.1～0.3 mg/kg をボース投与</p> <p>1日総投与量：</p> <p>成人、高齢者、青年（11歳～18歳）： ICG-PULSION の1日総投与量は体重1 kgあたり5 mg/kg 未満とする。</p> <p>小児（2歳～11歳）：</p>

			<p>ICG-PULSION の 1 日総投与量は体重 1 kg あたり 2.5 mg 未満とする。</p> <p>小児（0 歳～2 歳）： ICG-PULSION の 1 日総投与量は体重 1 kg あたり 1.25 mg 未満とする。</p> <p>測定法 <u>インドシアニングリーンの最大吸収波長及び最大放射波長はともに近赤外領域にあり、蛍光測定の最大吸収波長は 800 nm、最大放射波長は 830 nm である。</u></p> <p><i>in vitro</i> 検査で、インドシアニンググリーンはヒト血清中で 7 日間安定である。水に溶解した場合、インドシアニンググリーンは少なくとも数時間は検出可能な分解を生じない。</p> <p>心臓診断、循環診断、微小循環診断及び肝機能診断： ICG-PULSION の初回通過曲線下面積、通過時間、半減期、血漿消失率、及び停滞率を決定することができる。：</p> <ul style="list-style-type: none"> a) パルス式色素デンシトメトリー、又は近赤外分光法により非侵襲的に測定 b) 適合する血管では光ファイバースコープ、又は光ファイバークテーテルにより侵襲的に測定 c) 従来どおり、キュベット・デンシトメーターを通してヘパリン添加血液を連続採血するか、又は血液検体を採取し光度計で血漿中濃度を測定 <p><u>微小循環は赤外蛍光ビデオ血管造影によって撮影・定量できる。</u></p> <p>眼底血管診断： 眼底血流量は眼底蛍光血管撮影によって観察し、定量化することができる。</p>
		備考	

	仏国	販売名（企業名）	INFRACYANINE 25mg/10ml (SERB 社) <small>企業 11)</small>
		効能・効果	<p>本剤は診断用である。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・赤外眼底血管撮影による脈絡膜血管検査、特に老人性黄斑変性（DMLA）、変性近視、及び脈絡膜血管新生の他の原因：特発性中央網脈絡膜変性、並びに脈絡膜腫瘍 ・クリアランス検査による肝血流量測定及び肝予備能測定 ・循環血液量測定及び心拍出量測定；新生児、乳児及び集中治療室の患者では非侵襲的測定が特に推奨される
		用法・用量	<p>直接静脈内投与する。 成人では総注射量は 0.5 mg/kg を超えてはならない。</p> <p>眼底血管撮影による脈絡膜血管検査： 患者への投与量は使用機器の特性に依存する：励起光、フィルター、検出計。この用量は、0.25～0.5 mg/kg、平均 0.35 mg/kg の割合で患者の体重から計算する。 一般的用量： <ul style="list-style-type: none"> ・赤外線カメラによるデジタル血管撮影：体重 70 kg の患者で Infracyanine 25 mg (10 mL)。 ・走査型レーザー検眼鏡：体重 70 kg の患者で Infracyanine 12.5 mg (5 mL)。 血管撮影早期（0～6分）を実施するには、この溶液 4 mL をボーラス注射（5秒）する。6分後に、注射器中に残った溶液を徐々に注射する。その後（20分後）、血管構造から病変への距離を求めるため、極めて低い容量（0.1 mL 以下）を注射できる。</p> <p>肝血流量検査：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 0.25 mg/min/m² 体表面積を連続注入。 ・ 肝予備能の測定：0.5 mg/kg を単回注射。 ・ 吸光度検出器を用いて直接あるいは Infracyanine 単回注射後 20 分間における

			<p>反復採血後に、血漿中色素濃度を定期的に計算する。次いで、色素のろ過率及び保持率を求める。</p> <p>循環血液量測定及び心拍出量測定： 用量は年齢によって異なる： ・成人：5 mg（2.5 mg/mL 溶液を 2 mL）～20 mg（2.5 mg/mL 溶液を 8 mL） ・小児：2.5 mg（2.5 mg/mL 溶液を 1 mL） ・乳幼児：0.2 mg/kg</p> <p>2つの方法が可能である： ・標準法は、成人では動脈血を 5 回採取し、小児では動脈血を 3 回採取する。 非侵襲的方法は分光光度計パルス及び経皮センサーを用いる。</p>
		備考	
	加国	販売名（企業名）	IC-Green®（AKORN 社）
		備考	インドシアニングリーンは承認されているが、Health Canada の Web サイトより添付文書の入手ができず、効能・効果及び用法・用量は不明である。
	豪国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	<p>欧米等 6 か国での標準的使用状況 <u>（欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）</u></p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州 [欧米等 6 か国での標準的使用内容]	
	欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）		
米国	ガイドライン名		
	効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）		
	用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）		

		ガイドラインの根拠論文	
		備考	インドシアニンググリーンを用いて行われる術中蛍光血管撮影（IFVA-Intraoperative fluorescence Vascular Imaging）として、米国の公的医療保険制度（CMS）において、ICD Code 17.71 : Non-coronary intraoperative fluorescence vascular angiography として保険適応されている。
英国		ガイドライン名	
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
独国		ガイドライン名	
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
仏国		ガイドライン名	
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	
		ガイドライン	

		の根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

Pubmed において、ICG fluorescence、fluorescence、Imaging をキーワードとして検索（検索日：2015年8月20日）したところ、537報の文献が得られた。このうち組織の血流評価のために ICG 蛍光血管撮影が行われており、有効性・安全性について一定の評価が可能と考えられる文献 16 報を抽出した。

<海外における臨床試験等>

【乳房再建】

1) Intraoperative perfusion techniques can accurately predict mastectomy skin flap necrosis in breast reconstruction: results of a prospective trial. *Plast Reconstr Surg.* 2012 May; 129(5): 778e-88e. ^{要望 4)}

乳癌で自家組織を用いた乳房再建移植が行われた患者 32 名（51 乳房）を対象に、皮弁の術中血流評価を行うため、ICG 法とフルオレセイン法を比較検討した。ICG は 17.5 mg を静脈内投与した。皮弁壊死は 21 乳房（41.2%）で確認された。ICG 法、フルオレセイン法で、それら 21 乳房のうち 19 乳房の壊死を予測した（感度 90%）。また ICG 法、フルオレセイン法でそれぞれ特異度（壊死のなかった乳房で、蛍光が抜ける箇所なかった割合）は 50%、30%、陽性的中率は 56%、48%、陰性的中率は 88%、82%であった。また乳房再建の皮弁壊死に関して、フルオレセイン法では定量的な分析はできないが、ICG 法は画像分析により定量的評価が可能であり、より特異的に壊死の診断ができる。

2) Assessment of zonal perfusion using intraoperative angiography during abdominal flap breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2012;129(4);618e-24e. ^{要望 5)}

乳房再建用の下腹部皮弁の信頼性を客観的に評価する目的で、ICG 蛍光法（5 mg 静脈内投与）による皮弁の灌流状態の観察を行った。対象は 77 名の単一茎乳房再建患者で、内訳は pedicled transverse rectus abdominis muscle（pedicled TRAM）22 名、muscle-sparing free TRAM 37 名、deep inferior epigastric perforator（DIEP flap）18 名である。その結果、muscle-sparing free TRAM と DIEP flap の平均灌流は、pedicle TRAM に比べて有意に高いことと、領域による灌流の違いが客観的に実証された。

3) An outcome analysis of intraoperative angiography for postmastectomy breast reconstruction. *Aesthet Surg J.* 2014;34(1):61-5. ^{要望 3)}

エモリー大学で 2009 年 4 月から 2011 年 12 月に術中 ICG 蛍光法を使用して乳癌手術後の乳房再建が行われた連続 184 名の患者と、それ以前（2007 年 10 月から 2009 年 4 月）に同大学で乳房再建が行われた連続 184 名の患者において、灌流関連合併症（皮膚壊死、皮弁壊死、脂肪壊死、予期しない再手術、感染症、及び裂開など）の発生率をレトロスペクティブに比較検討した。その結果、ICG 蛍光法を用いた患者群の皮膚壊死及び予期しない再手術の合併症発現率は、ICG 蛍光法を用いなかった患者群より有意に低かった（皮膚壊死: 13% vs 23.4% [$P = 0.010$]、再手術: 5.9% vs 14.1% [$P = 0.009$])。その他の合併症である皮弁壊死、乳首壊死、脂肪壊死、裂開離開、感染、皮

弁の露出、損失、血清腫、血腫の発現率は、2群間に有意な差はなかった。

4) Potential of the SPY intraoperative perfusion assessment system to reduce ischemic complications in immediate postmastectomy breast reconstruction. *Ann Surg Innov Res.* 2013;7(1):9. 要望 12)

フィラデルフィア大学で2011年4月1日から2012年4月30日に術中 ICG 蛍光法 (3 cc、静脈内投与) を使用して乳癌手術後の一期的乳房再建が行われた39名の患者と、それ以前 (2009年1月1日から2011年4月1日) に同大学で乳房再建が行われた52名の患者の患者において、術後合併症の発生率を比較検討した。その結果、ICG 蛍光法を用いた患者群の合併症発現率は17.9% (7/39名) で、ICG 蛍光法を用いなかった患者群の発現率は36.5% (19/52名) と2倍以上高かったが、2群間に有意な差はなかった ($P = 0.631$)。ICG 蛍光法を用いた患者群で、合併症を発症した7名のうち、5名で ICG 蛍光法で皮弁の灌流量低下を認めたが、いずれも臨床的所見のみでは同定されなかった。ICG 蛍光法を用いた患者群の合併症の内訳は、皮弁又は乳頭壊死が4名、蜂巣炎と血清腫、血腫、二次的な suture spitting が各1名であり、皮弁又は乳頭壊死及び蜂巣炎は血流低下と関連するものと考えられた。ICG 蛍光法は、乳癌の乳房切除後の一期的乳房再建における、虚血関連の合併症低減が期待できる。

【創傷・外傷再建】

1) Intraoperative angiography provides objective assessment of skin perfusion in complex knee reconstruction. *Clin Orthop Relat Res.* 2015;473(1):82-9. 要望 6)

膝の再建術では傷の壊死が重大な術後合併症であり、本試験では、膝の再建術患者7名を対象に適切な傷管理を目的として、ICG 蛍光撮影法による灌流域と張力虚血を評価した。術中に、ICG 蛍光撮影法 (2.5 mg/mL を 5 mL 投与) により被覆皮膚、軟部組織の灌流を評価し、傷管理を行った。9ヵ月後 (範囲: 6-17ヵ月) にフォローアップを実施した。本試験の評価項目は、イベントなしの切開箇所の治療とした。

手術終了前に再建部位のバイアビリティを確認するために ICG 蛍光撮影法が実施され、いずれの患者でも灌流が確認された。すべての患者で切開箇所は壊死なく治療した。1名で術後4ヵ月に人工膝関節付近の感染症が発現し、flap coverage を行った。

2) Evaluation of skin perfusion by use of indocyanine green video angiography: Rational design and planning of trauma surgery. *J Trauma.* 2006;61(3):635-41. 要望 7)

外傷により皮膚損傷を負った患者40名を対象に、ICG 蛍光法を用いて組織の灌流状態を観察し、皮膚損傷の範囲や深さについて評価検討した。ICG は 0.2 mg/kg を静脈内投与した。その結果、ICG 蛍光法によりすべての患者で皮膚組織灌流の観察が可能であった。また、本調査に伴う悪心、血行動態の不安定、アレルギー反応はなかった。ICG による蛍光の範囲・強度は、術前・術中の観察及び組織学的評価 (バイオプシ) による損傷範囲・深さと一致した。以上から ICG 蛍光法は、皮膚灌流観察のための実用的・高精度な方法であり、手術計画の策定にとって大変有効なものであるといえ

る。

3) New perfusion imaging of tissue transplants with Contrast Harmonis Ultrasound Imaging (CHI) and Magnetic Resonance Imaging (MRI) in comparison with laser-induced Indocyanine Green (ICG) fluorescence angiography. Clin Hemorheol Microcirc. 2009;43(1-2):19-33.^{企業 12)}

遊離皮弁移植術（下肢）の施行患者 10 名を対象に、術後平均 15.2 ヶ月（1～42 ヶ月）に超音波検査（造影剤使用）、MRI（造影剤使用）、ICG 蛍光撮影法（0.5 mg/kg 静脈内投与）を実施し、下肢皮弁組織灌流を評価した。3 名が判読した画像の血流スコア（5 段階で、1 が low、5 が excellent）で解析を実施した。

皮弁末端部分の灌流評価では、MRI、超音波検査、ICG 蛍光撮影法で血流スコアに差はなかったが、皮弁中心部では、MRI と ICG 蛍光撮影法、MRI と超音波検査で血流スコアに差があった（Wilcoxon test で、それぞれ $P = 0.008$ 、 $P = 0.005$ 。ICG 蛍光撮影法と超音波検査では $P = 1$ ）。一方、Spearman test では、皮弁末端部、皮弁中心部ともに、各検査法の灌流評価に相関が認められた（0.69～0.87）。なお、副作用は認めなかった。

4) Assessment of the patency of microvascular anastomoses using microscope-integrated near-infrared angiography: a preliminary study. Microsurgery. 2009;29(7):509-14.^{企業 13)}

再建マイクロサージャリー施行患者（頭部・頸部、四肢、胴、乳房）50 名を対象に ICG 蛍光血管撮影法を実施し、吻合部の開存性を評価した（2007 年 9 月～2008 年 2 月）。ICG は中心静脈又は末梢静脈より 0.5 mg/kg をボラス投与し、ICG による蛍光血管撮影の所見を正常、閉塞、血流異常に分類した。

ICG の血管撮影所見は、50 名のうち、正常が 39 名（78%）、動脈閉塞が 1 名（2%）、静脈閉塞が 5 名（10%）、血流異常が 5 名（10%）であった。静脈閉塞とされた 5 名のうち 3 名は手術中に再吻合し、残る 2 名と動脈閉塞の 1 名は医師の判断で再吻合は実施しなかった。皮弁喪失に至ったのは、正常が 2 名（5%）、動脈閉塞が 1 名（100%）、静脈閉塞が 2 名（40%）、血流異常が 3 名（60%）であった。静脈閉塞で手術中に再吻合した 3 名では皮弁喪失には至らなかった。

5) Intraoperative evaluation of skin-flap viability using laser-induced fluorescence of indocyanine green. Br J Plast Surg. 2002;55(8):635-44.^{企業 14)}

有茎皮弁移植術施行患者（適応は癌切除、外傷、心臓バイパス術後胸骨骨髓炎、軟組織損傷）13 名 15 皮弁で、術中 ICG 蛍光血管撮影を実施し、その有用性を検討した。ICG は中心静脈又は末梢静脈より 0.5 mg/kg 単回投与した。

ICG 蛍光撮影法により良好な血流が確認された 11 皮弁は、術後イベントなく皮弁生着した。4 皮弁の血行動態では ICG 蛍光の欠損箇所が認められ、術後に感染、上皮症、部分壊死等が発現した。4 皮弁のうち、2 皮弁は ICG 蛍光の欠損箇所と上皮症、部分

壊死の箇所は一致し、2皮弁では症状発現部位は ICG 蛍光の欠損箇所よりも狭い範囲であった。ICG 投与に関連した有害事象はなかった。

6) Evaluation of the circulation of reconstructive flaps using laser-induced fluorescence of indocyanine green. *Ann Plast Surg.* 1999;42(3):266-74.^{企業 15)}

熱傷後の組織再建術施行患者 18 名 21 皮弁で ICG 蛍光血管撮影を検討した。ICG は 0.1 mg/kg をボース投与した。

16 皮弁では術中及び手術翌日の ICG 蛍光撮影で、血行動態に異常は認めなかった。これらの皮弁は 3 週間以内に生着した。5 皮弁では、臨床的所見では 3 皮弁で変色やチアノーゼが認められ、2 皮弁では問題がなかったが、いずれも ICG 蛍光撮影では血行動態の異常が観察された。ICG 投与や撮影による副作用は認められなかった。

7) Monitoring free flaps using laser-induced fluorescence of indocyanine green: a preliminary experience. *Microsurgery.* 2002;22(7):278-87.^{企業 16)}

組織移植術施行患者（再建部位：四肢、胴、首）20 名を対象に、ICG 蛍光血管撮影の有用性を検討した。ICG は中心静脈又は末梢静脈より 0.5 mg/kg 単回投与した。

すべての皮弁で ICG による血行動態評価が可能であった。術後合併症は 2 皮弁で認められ、部分喪失 1 皮弁、完全喪失 1 皮弁であった。1 名の皮弁の部分喪失は、吻合部に異常は認めず、手術時の皮弁周辺部の外傷によるものと考えられた。1 名の皮弁の完全喪失は、吻合部の血栓症によるものであり、術後 24 時間以内に発現した。いずれのケースでも ICG 蛍光血管撮影では血行動態の異常が認められていた。ICG 投与による有害事象は認められなかった。ICG 蛍光血管撮影は皮弁、組織の別を問わず血行動態動態の評価に使用可能である。

【末梢循環不全（下肢灌流不全）】

1) Dynamic fluorescence imaging of indocyanine green for reliable and sensitive diagnosis of peripheral vascular insufficiency. *Microvasc Res.* 2010;80(3):552-5.^{要望 9)}

末梢動脈閉塞性疾患（PAOD）患者 19 名と、年齢を合わせた正常コントロール群 10 名を対象に、ICG による灌流イメージング法で組織灌流状態について比較検討した。ICG は 0.16 mg/kg を静脈内投与し、組織灌流の定量的測定を行った。その結果、PAOD 患者群（25 脚）は、コントロール群と比較して有意に血流が低下していた（ $16.6 \pm 8.3\%$ / 分 vs $38.1 \pm 17.3\%$ / 分、 $P < 0.001$ ）。また軽度 PAOD 患者では、従来の足首上腕血圧比（ABI）試験では機能障害を検出できなかったが、本方法で（8 名 11 脚で検討、 $18.3 \pm 10.3\%$ / 分、 $P < 0.001$ ）、コントロール群と比較して有意に低い結果であった。以上から、ICG 蛍光法を用いた灌流イメージング法は、従来の ABI 試験よりも感度が高く、PAOD 診断に有効な手法である。

2) Early quantitative evaluation of indocyanine green angiography in patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2013;57(5):1213-8.^{要望 10)}

下肢血行再建に際行われる従来評価法は、患者の状態により実施が制限される場合がある。2011年1月から2012年4月までに、ラザフォード分類で5又は6の虚血に対して血管再開通術を施行し、ICG血管撮影法（12.5 mg [5 mL] を静脈内投与）を実施した患者24名（31回の血管再開通術）を対象に、ICG血管撮影法の定量的かつ再現可能なパラメータを評価した。

すべての患者で灌流が評価可能であり、有害事象は認めなかった。ICG血管撮影法は足灌流に迅速で視覚的かつ定量的な情報が得られる事がわかった。さらなる研究として灌流、血管再生後の蛍光の応答性を評価する事で、創傷治癒の可能性を予測する事が可能となる。

3) The determination of tissue perfusion and collateralization in peripheral arterial disease with indocyanine green fluorescence angiography. Clin Hemorheol Microcirc.

2012;50(3):157-66. 企業 17)

末梢動脈疾患（PAD）患者の末梢四肢の組織灌流評価について、30名の患者を対象にICG蛍光撮影法（0.5 mg/kg 静脈内投与）の有用性を評価した。ICG蛍光撮影法の画像より灌流インデックスと最大輝度（maximum fluorescence intensity; MPI）を計算した。

PADのステージにより灌流インデックスに有意な差が認められた（ $P < 0.001$ ）。PADのステージが重症下肢虚血の分類では、MPIには差がなかったが、足関節上腕血圧比（ドップラー法）と灌流インデックスでは差があった（MPI: $P = 0.320$ 、足関節上腕血圧比: $P = 0.029$ 、灌流インデックス: $P < 0.001$ ）。副作用は報告されなかった。

【消化管再建】

1) Visualization of blood supply route to the reconstructed stomach by indocyanine green fluorescence imaging during esophagectomy. BMC Med Imaging. 2014. Cited in PubMed; PMID 24885891. 要望 1)

胸部食道切除を施行した胸部食道癌で33名にICG蛍光イメージングを実施した。再建胃管を引き上げた後、ICGを2.5 mg ボーラスとして注入した。全例においてICG蛍光が検出され、血管網はよく胃壁と大網で可視化した。血液供給経路は33名中22名（66.7%）で脾門横大網に位置していた。ICG蛍光イメージングは、食道癌症例における、再建胃管への血液供給を評価法として有用である。

<日本における臨床試験等* >

【消化管再建】

1) Hemodynamics of the reconstructed gastric tube during esophagectomy: assessment of outcomes with indocyanine green fluorescence. World J Surg. 2014;38(1):138-43. 要望 2)

食道癌切除後胃管再建術が行われた20名を対象に、ICG蛍光法を用いて再建胃管の血行動態の観察し、胃管壊死を起こす因子を検討した。胃管作成は大弯側では大網を右胃大網動脈より2 cm して切離し左胃大網動脈を根部で切離することで大弯のアー

ケードを温存し、胃壁内血流を考慮した亜全胃管を作成した。肉眼的に左右胃大網動脈の交通を「良好」、「希薄」、「不全」に分類した。ICGは胃管作成後に2.5 mgを静脈内投与し、右胃大網動脈根部が蛍光観察されてから、左胃大網動脈終末枝が蛍光観察されるまで、胃管先端が蛍光観察されるまでの時間を計測し、良好群9名、希薄・不全群11名の2群に分けて比較検討した。

その結果、左胃大網動脈最終枝が蛍光観察される時間（中央値）は、良好群4.95秒（3.50～9.93秒）、希薄・不全群6.05秒（4.40～9.80秒）で、良好群において短い傾向にあったが統計学的有意差は認めなかった（ $P=0.24$ ）。胃管先端が蛍光観察されるまでの時間（中央値）は、良好群27.95秒（14.60～141.75秒）、希薄・不全群27.85秒（18.43～103.50秒）で両群間に統計学的有意差はなかった（ $P=0.68$ ）。観察期間中に胃管壊死を2名経験し、いずれもICGによる胃管先端部の蛍光観察が90秒以上かかった症例であった。結語として、胃管作成の際、左右胃大網動脈の交通の状態にかかわらず左胃大網動脈を根部で切離し大弯のアーケードを温存することは必要であり、また、ICGでの血流評価は胃管の血流を評価するために有用な手法である。

【末梢循環不全（下肢灌流不全）】

1) Quantitative evaluation of the outcomes of revascularization procedures for peripheral arterial disease using indocyanine green angiography. *Eur J Vasc Endovasc Surg.*

2013;46(4):460-5. ^{要望⁸⁾}

2012年11月から2013年2月の期間に、末梢動脈疾患（PAD）で血管再開通術が施行された患者21名を対象に、術前後にICG血管撮影検査を実施すると共に、足関節上腕血圧比（ankle brachial pressure index; ABI）、足趾上腕血圧比（toe brachial pressure index; TBI）、足趾血圧（toe pressure; TP）との関係について検討した。ICGは0.1 mg/kgを静脈内投与した。ICG血管撮影の定量的指標の解析で、蛍光輝度が最大強度に達する時間の1/2（T1/2）など全てのパラメータにおいて、術前後で有意差が認められた。また従来の判定法であるABI、TBI、TPで得られたパラメータと、ICG血管撮影で得られたT1/2はいずれも有意な相関関係を認めた。血行再建術の評価でICG血管撮影法は末梢組織の灌流評価に有効であり、定量的評価が可能であると考えた。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

（2）Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

総説等の追加はなく、要望書の記載内容を下記に示す。

1) A review of indocyanine green fluorescent imaging in surgery. *Int J Biomed Imaging.*

2012. Cited in PubMed; PMID 22577366. ^{要望¹³⁾}

4.外科的用途

4.1 術中血管撮影

ICG 蛍光血管撮影（ICGA）は、血液循環の確認が重要である手術、例えば脳神経外科手術、冠動脈バイパス手術、組織再建時の皮弁手術や腹腔鏡手術などにおいて、血

管の直接的な目視観察が可能であり、他の血管造影法（X線、CT、MRI、及びPET）と比較しても、容易かつ経済的に術中使用することができる。撮影方法は簡便であり、撮影機器は比較的安価である。ICGは静脈内に投与後、全身を循環し、投与後数分以内に画像化される。再投与は通常約15分後に可能である。

4.4 血管手術

血管手術においてICGは、グラフト開存性の術中評価、末梢動脈閉塞性疾患及びレイノー現象の診断や、大切断術後の創傷治癒の予測や内臓循環の評価などにも用いられてきた。また、小型動物モデルでの血管新生評価、動脈硬化性プラークの脆弱性検出などについてもICGの有用性が検討されている。

4.7 組織再建マイクロサージャリー

過去20年間において、種々の筋膜通枝皮弁の使用は再建形成外科の分野で一般的になってきた。サイズが30×15 cmを超えるような皮弁も、1本の通枝動脈とその付随する静脈の血流で賄われている。これらの皮弁は広範な組織欠損の再建に使用されてきたが、皮弁の部分欠損が再建組織の全体的な損失につながる。通枝皮弁では、皮弁の最遠位部分の灌流がしばしば問題となる。最近、皮弁生着評価に術中ICGが有効であるとのいくつかの報告がある。またICGは術中の微小血管吻合の開存性、皮弁の灌流時間を評価するためにも使用されている。さらにICGは遊離皮弁手術の術前プランニングで、通枝の同定にも使用できる。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

教科書等の記載状況の追加はなく、要望書の記載内容を下記に示す。

<海外における教科書等>

1) Bostwick's Plastic & Reconstructive Breast Surgery. 3rd ed.^{要望 14)}

皮膚灌流のインドシアニングリーン蛍光イメージング

[基礎]

インドシアニンググリーン（ICG）は、赤外光の下で蛍光を発するヨウ素化色素である。安全に静脈内投与することができるが、ヨウ素アレルギーの患者には推奨されない。半減期は4～5分であることから、必要に応じて、手術中に血流を繰返して確認するための再投与が可能である。ICGは胆管を介して排泄されるため、結果として、総胆管を可視化するために使用することもできる。乳房手術時には、1回ICG 10 mg（4 mL）を投与する。末梢の静脈から投与されると全身を循環して8～10秒以内に、また中心静脈から投与されると5秒で蛍光が観察される。

[イメージング]

ICG色素は、赤外線レーザー光が当たると蛍光を発する。蛍光は、組織の深さ3 mmまで熱画像として、赤外線カメラで検出することができる。データはコンピュータ処理され、リアルタイムにグレースケール赤外線画像として可視化される。画像の解析により、組織全体の相対的な血液灌流の定量化が可能である。画像化に要する時間は60秒のみで、手術チームは迅速に意思決定をすることができる。その後、画像解析と

血流の定量化には、画像取込み後、2～4分を要する。

〔臨床応用〕

形成手術分野において以下の臨床応用は、最もその有用性が認められている。

- 1.乳房再建時の皮下乳腺全摘術の皮弁生着領域評価
- 2.組織再建に用いられる軟部組織皮弁の血液灌流評価
- 3.皮弁内に最も速く広範な血流のある穿通枝選択のための皮弁表面の灌流状態評価

〔教示点〕

ICGによるマッピングは、その後の皮弁の生着と非常に相関し、皮弁の血液灌流を正確に評価している。

<日本における教科書等>

1) ICG 蛍光 Navigation Surgery のすべて^{要望 11)}

乳房再建における術中 ICG 蛍光造影

横型腹直筋皮弁（以下、TRAM flap）は自家組織移植による乳房再建の第一選択となる皮弁である。近年腹直筋皮弁は従来の有茎皮弁から筋体を極力温存する通枝皮弁へ術式が移行してきている。通枝皮弁はマイクロサージャリーによる血管吻合や細い通枝を展開するという熟練した手技が必要であるが、有茎皮弁と区画して皮弁血行はよい。しかし、皮弁が生着しても末梢循環障害に起因する部分脂肪壊死は避けて通れない合併症の一つである。部分脂肪壊死の発生部位と範囲は症例間で大きく異なる。術中 ICG 蛍光造影を行うことにより TRAM flap の真の生着領域を知り、術後の部分脂肪壊死が効率に回避できるようになる。

TRAM flap の術後に生じる部分壊死を回避する目的で術中 ICG による皮弁の蛍光造影を行っている。TRAM flap を挙上し、下腹壁動静脈のみが連続した状態にする。ICG 2.5 mg/mL を 2 mL 経静脈的に全身投与する。その後 PDE カメラを用い、皮弁の造影範囲を観察する。

（4）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

診療ガイドラインへの記載状況の追加はなく、要望書の記載内容を下記に示す。

<海外におけるガイドライン等>

- 1) 米国 CMS（メディケア・メディケイドサービスセンター）の償還コードで、術中蛍光血管造影（IFVA -Intraoperative fluorescence Vascular Imaging）には以下の記載がある。

17.71 - Non-coronary intraoperative fluorescence vascular angiography

88.59 - Intra-operative coronary fluorescence vascular angiography

AMA（アメリカ医師会）の CPT（医療通用手技用語集）ベースの HCPCS（HCFA Common Procedural Coding System）には以下の記載がある。

C9733 Non-ophthalmic fluorescent vascular angiography

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態 (上記 (1) 以外) について

1) 国内使用実績

医学中央雑誌 Web において、下記のキーワードを用いて検索 (検索日: 2015 年 8 月 21 日) したところ、2527 報の文献が得られた。当該文献及び PubMed を用いた検索 (537 報) で得られた文献を用い、国内の臨床報告を調査した。

検索式: (("Indocyanine Green"/TH or ICG/AL) and (蛍光/TH or 蛍光/AL) or (蛍光血管造影/TH or 蛍光血管造影/AL) or (蛍光血管撮影/TH or 蛍光血管撮影/AL) or (光イメージング/TH or 光イメージング/AL) or (外科的皮弁/TH or 皮弁/AL) or (乳房形成術/TH or 乳房形成術/AL) or (消化器外科/TH or 消化器外科/AL) or (食道形成術/TH or 食道形成術/AL) or (腸/TH or 腸管/AL) or (局所血流/TH or 局所血流/AL) or (四肢/TH or 四肢/AL) or (術中モニタリング/TH or 術中モニタリング/AL) or (再建法/AL) or (ブラッドアクセス/TH or ブラッドアクセス/AL))

消化器外科領域での術中 ICG 蛍光血管撮影による血流評価については、49 施設から 145 報の報告があった。ICG の用法・用量が記載されている 28 報^{企業 18~45)}では、ICG の用法・用量は 1~25 mg/回の範囲で静脈内投与されており、最も多かった投与量は 2.5 mg であった (11 報)。また、形成・血管外科領域での術中 ICG 蛍光血管撮影による血流評価については、32 施設から 99 報の報告があった。ICG の用法・用量が記載されている 21 報^{企業 46~66)}では、ICG の用法・用量は 2.5~25 mg/回の範囲で、1 報^{企業 66)}を除き静脈内投与されており、最も多かった投与量は 5 mg であった (5 報)。

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

要望効能効果である「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)」は、英国及び独国では「循環血流量の測定」として承認されている。また、米国においては要望効能・効果は承認されていないものの、CMS (公的医療保険制度) において、ICD Code 17.71 として、ICG を用いる非冠動脈術中蛍光血管撮影が保険適応されている。また、国内外の臨床報告でも ICG が血流評価法として有用であると結論づけられている。

以上より、要望効能・効果は妥当と判断する。ICG は本要望以外に「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)」(要望番号: III-③-26) の要望もあり、効能・効果について併せて検討したい。

<要望用法・用量について>

要望用法・用量は「0.1~0.3 mg/kg を急速静注」である。循環血流量の測定の英国及び独国の承認用法・用量は、「0.1~0.3mg/kg をボーラス投与」であり、要望用法・用量と同じである。教科書等では、乳房再建術時の方法として、海外では 1 回 10 mg

(4 mL) を静脈内注射^{要望 14)}、国内では 2.5 mg/mL を 2 mL 静脈内投与した^{要望 11)}と記載されている。また、国内外の臨床報告^{企業 18~66)}での ICG の 1 回当たりの用法用量は、消化器外科領域では 2.5 mg 静脈内投与 (範囲は 1~25 mg)、形成・血管外科領域では 5 mg 静脈内投与 (範囲は 2.5~25 mg) が多かった。これらは、要望用法・用量と概ね同程度であった。

したがって、既承認効能・効果である「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)」の用法・用量と同様の「インドシアニングリーンとして 25 mg を 5 mL の注射用水で溶解し、通常 0.1~0.3 mg/kg を静脈内投与する」が妥当と考えるが、用法・用量については、要望学会等に使用実態の確認が必要と考える。

<臨床的位置づけについて>

縫合不全や再建臓器壊死等は組織再建術の大きな課題であり、その克服には吻合部及び再建臓器の血流評価が重要である。ICG 蛍光血管撮影により、術中に客観的で確実な血流評価が可能であり、適切な吻合箇所の決定や再建組織の血流確認が可能となるため有用と考える。

また、腹部大動脈瘤手術後の重大な合併症に腸管虚血が挙げられるが、その予防法の一つとして、術中の ICG 蛍光撮影法が有用であるとする症例報告がある^{企業 33, 67)}。

乳房再建等の局所穿通枝皮弁移植手術では、術者は既知の血管解剖に基づいて利用可能な穿通枝の位置を予測するが、穿通枝は解剖学的変異が多く^{企業 68)}、従来の皮弁に比べると技術と経験を要する。ICG 蛍光血管撮影などを利用して穿通枝の位置や走行を確認することで、適切に皮弁をデザインすることが容易になる。また、ICG 蛍光血管撮影により、皮弁挙上後の血流評価、血管吻合部の評価が可能であり、正確な穿通枝皮弁移植が可能になると考える。

ICG 蛍光血管撮影は血流を可視化し、客観的な血流評価を可能とする。深度制限があるが、最大の特長は放射線防護設備が不要で、被曝がなく簡便に繰り返し用いることができる点である。より安全かつ正確な手術を行うためには、幾種の検査を補完的に行うことが有用であり、ICG 蛍光血管撮影は他検査とは異なる特徴をもつため、臨床的に意義の高い検査法であると考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

- 1) 海外の承認状況及び文献情報の精査を進めることで公知申請可能であり、臨床試験の実施は不要と考える。
- 2) 投与方法や使用する医療機器によって用法・用量が異なる可能性があり、また国内症例は限られた施設からの報告であることから、現在の使用実態を把握するために要望学会でのアンケート調査を実施したい。なお、第 I 回未承認薬・適応外薬要望で開発要請を受けた「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)」を効能追加した際に実施したアンケート調査と同様の方法を検討したい。

5. 備考

<その他>

6. 参考文献一覧

- 要望1) Rino Y, Yukawa N, Sato T, et al. Visualization of blood supply route to the reconstructed stomach by indocyaninegreen fluorescence imaging during esophagectomy. *BMC Med Imaging*. 2014. Cited in PubMed; PMID 24885891.
- 要望2) Kumagai Y, Ishiguro T, Haga N, et al. Hemodynamics of the reconstructed gastric tube during esophagectomy: assessment of outcomes with indocyanine green fluorescence. *World J Surg*. 2014;38(1):138-43.
- 要望3) Duggal CS, Madni T, Losken A. An outcome analysis of intraoperative angiography for postmastectomy breast reconstruction. *Aesthet Surg J*. 2014;34(1):61-5.
- 要望4) Phillips BT, Lanier ST, Conkling N, et al. Intraoperative perfusion techniques can accurately predict mastectomy skin flap necrosis in breast reconstruction: results of a prospective trial. *Plast Reconstr Surg*. 2012;129(5):778e-88e
- 要望5) Losken A, Zenn MR, Hammel JA, et al. Assessment of zonal perfusion using intraoperative angiography during abdominal flap breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2012;129(4):618e-24e.
- 要望6) Wyles CC, Taunton MJ, Jacobson SR, et al. Intraoperative angiography provides objective assessment of skin perfusion in complex knee reconstruction. *Clin Orthop Relat Res*. 2015;473(1):82-9.
- 要望7) Kamolz LP, Andel H, Auer T, et al. Evaluation of skin perfusion by use of indocyanine green video angiography: Rational design and planning of trauma surgery. *J Trauma*. 2006;61(3):635-41.
- 要望8) Igari K, Kudo T, Toyofuku T, et al. Quantitative evaluation of the outcomes of revascularization procedures for peripheral arterial disease using indocyanine green angiography. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2013;46(4):460-5.
- 要望9) Kang Y, Lee J, Kwon K, et al. Dynamic fluorescence imaging of indocyanine green for reliable and sensitive diagnosis of peripheral vascular insufficiency. *Microvasc Res*. 2010;80(3):552-5.
- 要望10) Braun JD1, Trinidad-Hernandez M, Perry D, et al. Early quantitative evaluation of indocyanine green angiography in patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2013;57(5):1213-8.
- 要望11) 武石明精. V. 脈管造影: 乳房再建における術中ICG蛍光造影. 深水秀一, 藤原雅雄, 鈴木綾乃, 他. V. 脈管造影:有茎腹直筋皮弁を用いた乳房再建術における新しい術中血流評価法. 草野満夫 監修・編集. *ICG蛍光Navigation Surgeryのすべて*. インターメディカ; 2008. p.205-18.

- 要望12) Sood M, Glat P. Potential of the SPY intraoperative perfusion assessment system to reduce ischemic complications in immediate postmastectomy breast reconstruction. *Ann Surg Innov Res.* 2013;7(1):9.
- 要望13) Alander JT1, Kaartinen I, Laakso A, et al. A review of indocyanine green fluorescent imaging in surgery. *Int J Biomed Imaging.* 2012. Cited in PubMed; PMID 22577366.
- 要望14) Glyn E. Jones. *Bostwick's Plastic & Reconstructive Breast Surgery*, 3rd ed. Quality Medical Publishing, Inc.; 2010.
- 企業1) IC-Green® [package insert (米)]. Akorn, Inc.; 2012.
- 企業2) Pde-neo. 510(k)summary (K133719). Hamamatsu Photonics K.K.; 2014.
- 企業3) SPY™ Intra-operative imaging System. 510(k)summary (K042961). Novadaq Technologies Inc.; 2005.
- 企業4) SPY® Imaging System: SP2000 510(k)summary (K063345). Novadaq Technologies Inc.; 2007.
- 企業5) SPY® Imaging System: SP2000 510(k)summary (K071619). Novadaq Technologies Inc.; 2007.
- 企業6) SPY® Fluorescent Imaging System. 510(k)summary (K073130). Novadaq Technologies Inc.; 2008.
- 企業7) SPY® Fluorescent Imaging System: SP2001 Imaging Device. 510(k)summary (K073088). Novadaq Technologies Inc.; 2008.
- 企業8) SPY® Intra-operative imaging System. 510(k)summary (K100371). Novadaq Technologies Inc.; 2011.
- 企業9) ICG-Pulsion® [package insert (英)]. PULSION Medical Systems SE.; 1996.
- 企業10) ICG-Pulsion® [package insert (独)]. PULSION Medical Systems SE.; 2014.
- 企業11) INFRACYANINE® [package insert (仏)]. Laboratoires SERB. 2005.
- 企業12) Jung EM, Prantl L, Schreyer AG, et al. New perfusion imaging of tissue transplants with Contrast Harmonic Ultrasound Imaging (CHI) and Magnetic Resonance Imaging (MRI) in comparison with laser-induced Indocyanine Green (ICG) fluorescence angiography. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2009;43(1-2):19-33.
- 企業13) Holm C, Mayr M, Höfter E, et al. Assessment of the patency of microvascular anastomoses using microscope-integrated near-infrared angiography: a preliminary study. *Microsurgery.* 2009;29(7):509-14.
- 企業14) Holm C, Mayr M, Höfter E, et al. Intraoperative evaluation of skin-flap viability using laser-induced fluorescence of indocyanine green. *Br J Plast Surg.* 2002;55(8):635-44.
- 企業15) Still J, Law E, Dawson J, et al. Evaluation of the circulation of reconstructive flaps using laser-induced fluorescence of indocyanine green. *Ann Plast Surg.* 1999;42(3):266-74.
- 企業16) Holm C, Tegeler J, Mayr M, et al. Monitoring free flaps using laser-induced

fluorescence of indocyanine green: a preliminary experience. *Microsurgery*. 2002;22(7):278-87.

- 企業17) Zimmermann A, Roenneberg C, Reeps C, et al. The determination of tissue perfusion and collateralization in peripheral arterial disease with indocyanine green fluorescence angiography. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2012;50(3):157-66.
- 企業18) 海老原裕磨, 奥芝俊一, 宮坂 大介, 他. 内視鏡手術 鏡視下食道切除後再建の工夫. *外科治療*. 2010;102巻2号:156-60.
- 企業19) 前島理, 井上陽介, 武田良祝, 他. Fusion ICG fluorescence imagingを用いた術中血管・臓器造影の安全性と有用性. 日本肝胆膵外科学会学術集会プログラム・抄録集26回; 2014. p. 447
- 企業20) 山本直人, 利野靖, 湯川寛夫, 他. ICG蛍光法による再建胃管血流の類型分類と臨床応用. *日本外科学会雑誌*. 2014;115巻臨増2:462.
- 企業21) 有吉要輔, 藤原斉, 塩崎敦, 他. ICG蛍光法で術中胃管血流・リンパ流評価を施行した胃管癌の1例. *癌と化学療法*. 2013;40巻12号:2170-2.
- 企業22) 吉岡康多, 田村茂行, 竹野淳, 他. ICG蛍光法による腸管血流評価により腸管切除を回避できた絞扼性イレウスの1例. *消化器外科*. 2012;35巻3号:369-73.
- 企業23) 佐伯浩司, 由茅隆文. 【いますぐ役立つ診断・治療デバイス】食道領域 Indocyanine green(ICG)蛍光法による胃管血流評価. *胸部外科*. 2014;67巻8号:769-72.
- 企業24) 尾嶋仁, 宗田真, 佐野彰彦, 他. ICG蛍光法を用いた食道癌切除後再建胃管吻合線の決定. *日本外科学会雑誌*. 2013;114巻臨増2:567.
- 企業25) 宮崎達也, 田中成岳, 宗田真, 他. 【食道癌:疫学から治療まで】胸部食道癌切除後の再建法. *Pharma Medica*. 2014;32巻7号:37-41.
- 企業26) 石川忠則, 前田博教, 笹栗志朗. インドシアニングリーン蛍光測定による消化管血流評価. *日本臨床外科学会雑誌*. 2010;71巻増刊:976.
- 企業27) 池野嘉信, 森友彦, 武田佳久, 他. 吻合部の血流を重視した縫合不全対策 術中ICG蛍光造影による血流評価. *日本内視鏡外科学会雑誌*. 2013;18巻7号:536.
- 企業28) Nitori N, Deguchi T, Kubota K, et al. Successful treatment of non-occlusive mesenteric ischemia (NOMI) using the HyperEye Medical System™ for intraoperative visualization of the mesenteric and bowel circulation: report of a case. *Surg Today*. 2014;44(2):359-62.
- 企業29) 石畝亨, 熊谷洋一, 今泉英子, 他. 当科における縫合不全回避のための食道癌胃管再建手術 ICG蛍光法を用いた胃管作成及び吻合部位の決定. *日本消化器外科学会総会69回*; 2014. p.O-48-6.
- 企業30) 山口剛, 山本寛, 児玉泰一, 他. 上腸間膜動脈 (SMA) 血栓症の外科的治療におけるICG(Indocyanine green)蛍光法の経験. *日本腹部救急医学会雑誌*. 2011;31巻2号:430.
- 企業31) 萩隆臣, 石川慧, 市川善章, 他. 腹部救急疾患における腸管血流評価としてのICG蛍光造影の有用性. *日本腹部救急医学会雑誌*. 2015;35巻2号:396.

- 企業32) 佐藤雄亮, 本山悟, 丸山起誉幸, 他. 食道切除再建術におけるICG蛍光カラーカメラシステムを用いた再建臓器血流評価の検討. 日本食道学会学術集会プログラム抄録集65回; 2011. p.270.
- 企業33) 植木力, 小宮達彦, 坂口元一, 他. 腹部大動脈瘤術中のIndocyanine green(ICG) 蛍光血管造影を用いた腸管血流評価. 日本血管外科学会雑誌. 2009;18巻6号:653.
- 企業34) 高台真太郎, 金沢景繁, 塚本忠司, 他. 切除範囲の決定に近赤外光蛍光イメージングが有用であった急性上腸間膜動脈閉塞症の1手術例. 日本臨床外科学会雑誌. 2011;72巻増刊:612.
- 企業35) 山田晃正, 植田裕司, 松本謙一, 他. 救急医療における新規医療機器及び画像支援技術の開発 絞扼性イレウスにおける近赤外カメラシステム下ICG蛍光法を用いた腸管血流評価. 日本腹部救急医学会雑誌. 2015;35巻2号:352.
- 企業36) 村上仁志, 利野靖, 佐藤勉, 他. 食道癌術後再建におけるICG蛍光法の有用性の検討. 日本消化器外科学会総会66回; 2011. p.497.
- 企業37) 東島潤, 島田光生, 栗田信浩, 他. 腹腔鏡下直腸切除術での縫合不全リスク因子の検討と縫合不全減少のための工夫 ICG蛍光法での腸管血流評価. 日本消化器外科学会総会69回; 2014. p.O-20-2.
- 企業38) 神谷欣志, 宮崎真一郎, 平松良浩, 他. 食道癌術後合併症の予防法と対処法 ICG蛍光血管造影による遊離空腸の周術期血流評価. 日本消化器外科学会総会68回; 2013. p. WS-3-11.
- 企業39) Shimada Y, Okumura T, Nagata T, et al. Usefulness of blood supply visualization by indocyanine green fluorescence for reconstruction during esophagectomy. *Esophagus*. 2011;8(4):259-266.
- 企業40) 石塚満, 永田仁, 高木和俊, 他. 虚血性腸炎手術に於ける蛍光画像化装置の有用性. 日本臨床外科学会雑誌. 2012;73巻増刊:639.
- 企業41) Rino Y, Yukawa N, Sato T, et al. Visualization of blood supply route to the reconstructed stomach by indocyanine green fluorescence imaging during esophagectomy. *BMC Med Imaging*. 2014; 14:18.
- 企業42) Takahashi H, Nara S, Ohigashi H, et al. Is preservation of the remnant stomach safe during distal pancreatectomy in patients who have undergone distal gastrectomy? *World J Surg*. 2013;37(2):430-6.
- 企業43) 貴島孝, 馬場研二, 南曲康多, 他. ICG蛍光法による腸管血流評価により腸管切除を回避できた絞扼性イレウスの1例. *Japanese Journal of Acute Care Surgery*. 2014;4巻2号:280.
- 企業44) 眞部祥一, 桑原史郎, 横山直行, 他. 腸管虚血に対するICG蛍光法による術中腸管血流評価. 日本外科学会雑誌. 2012; 113巻臨増2: 351.
- 企業45) 宇野彰晋, 尾崎裕介, 稲守宏治, 他. 非閉塞性腸間膜虚血症の術中腸管血流の評価に対するICGおよびPDEの使用経験. 日本臨床外科学会雑誌. 2009;70巻増刊:638.

- 企業46) Igari K, Kudo T, Toyofuku T, et al. Quantitative evaluation of the outcomes of revascularization procedures for peripheral arterial disease using indocyanine green angiography. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2013;46(4):460-5. (要望8と同一)
- 企業47) Kikuchi M, Hosokawa K. Near-infrared fluorescence venography: a navigation system for varicose surgery. *Dermatol Surg.* 2009;35(10):1495-8.
- 企業48) Azuma R, Morimoto Y, Masumoto K, et al. Detection of skin perforators by indocyanine green fluorescence nearly infrared angiography. *Plast Reconstr Surg.* 2008;122(4):1062-7.
- 企業49) Unno N, Suzuki M, Yamamoto N, et al. Indocyanine green fluorescence angiography for intraoperative assessment of blood flow: a feasibility study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2008;35(2):205-7.
- 企業50) 神山圭史, 水上高秀, 兵藤伊久夫, 他. 切除により側腹部の広範な欠損を生じた大腸癌の1例. *骨軟部腫瘍治療.* 2013;4巻:87-90.
- 企業51) 飯田拓也, 三原誠, 吉松英彦, 他. インドシアニングリーン蛍光造影法を用いた遊離皮弁における血行動態の観察. *頭頸部癌.* 2014;40巻2号:183.
- 企業52) 武石明精, 亀井譲, 鳥山和宏, 他. TRAM flapにおける術中ICG造影 造影の phase分類と造影範囲のタイプ分類. *日本マイクロサージャリー学会学術集会プログラム・抄録集41回;2014. p.201*
- 企業53) 栗田昌和, 白石知大, 成田圭吾, 他. 末節部切断指再接着術の術中顕微鏡下インドシアニンググリーン造影の経験. *日本マイクロサージャリー学会会誌.* 2011;24巻2号:75.
- 企業54) 友枝裕人, 佐武利彦, 黄聖琥, 他. 下腹部からの穿通枝皮弁を用いた乳房再建時におけるICG蛍光造影法の使用経験と有用性について. *日本マイクロサージャリー学会学術集会プログラム・抄録集38回; 2011. p.216.*
- 企業55) 越宗靖二郎, 長野博志. 四肢軟部組織損傷に対する治療戦略における ICG(indocyanine green)蛍光造影法の有用性. *骨折.* 2014; 36巻Suppl: S367.
- 企業56) 富樫周, 寺崎宏明, 山口智, 他. インドシアニンググリーン(ICG)蛍光法を用いた新しいバスキュラーアクセス(VA)評価法. *日本透析医学会雑誌.* 2013;46巻 Suppl.1:442.
- 企業57) 小泉拓也, 松本茂, 新行内芳明, 他. Free flapによる乳房再建 Hyper Eye Medical Systemを用いた自家組織乳房再建術の検討. *日本マイクロサージャリー学会学術集会プログラム・抄録集41回; 2014. p.142.*
- 企業58) 信太薫, 上村哲司, 吉本信也. ICG静注による術中蛍光血管造影(IA)を用いた新しい下肢虚血の定量評価. *昭和医学会雑誌.* 2012;72巻3号:390-1.
- 企業59) 三井要造, 井上圭太, 小原千明, 他. 血液透析用内シャント作成に対するインドシアニンググリーン(ICG)蛍光造影法の応用. *西日本泌尿器科.* 2011;73巻9号:475-81.
- 企業60) 猪狩公宏, 工藤敏文, 豊福崇浩, 他. 下肢血流評価におけるインドシアニンググリーン血管撮影検査の有用性の検討. *脈管学.* 2014;54巻9号:145-9.

- 企業61) 森弘樹, 田中頭太郎, 宇佐美聡, 他. マルチスライスCTの術前評価とインドシアニンググリーン蛍光造影法の術中評価を併用した深下腹壁動脈穿通枝皮弁による乳房再建. 日本マイクロサージャリー学会会誌. 2014;27巻1号:11-7.
- 企業62) 武石 明精. 術中ICG(インドシアニンググリーン)造影による遊離腹直筋皮弁生着領域の検討. 乳癌の臨床. 2011;25巻6号:716-7.
- 企業63) 相良大輔, 海野直樹, 山本尚人, 他. 術中インドシアニンググリーン蛍光血管造影による内シヤント血流評価の有用性. 日本血管外科学会雑誌. 2009;18巻2号:256.
- 企業64) 海野直樹, 山本尚人, 犬塚和徳, 他. 末梢血管再建における近赤外線蛍光カメラを利用したindocyanine Green血管撮影の検討. 日本心臓血管外科学会雑誌. 2008;37巻Suppl:425.
- 企業65) 若林正則. バスキュラーアクセス不全に対するICG蛍光ナビゲーション下超音波ガイド下PTA. 医工学治療. 2011;23巻2号:143.
- 企業66) 東隆一, 柳林聡, 山本直人, 他. インドシアニンググリーン血管造影法による皮膚穿通枝及び皮弁内血行の術前評価. 日本マイクロサージャリー学会会誌. 2012;25巻1号:7-15.
- 企業67) 井上秀範, 進藤俊哉, 内山裕智, 他. 蛍光造影法を用いた腹部大動脈瘤手術における術後腸管虚血予防法. 脈管学. 2009;49巻Suppl:S169.
- 企業68) 飯田拓也, 三原誠, 光嶋勲, 他. 【マイクロサージャリー技術の進歩とその応用】悪性腫瘍切除後の腹壁再建・下肢再建. 整形・災害外科. 2012;55巻4号:387-95.