

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本胸部外科学会、日本心臓血管外科学会、日本血管外科学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名; ) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名; )	
優先順位	1 位 (全 1 要望中)	
要望する医薬品	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
	会社名	第一三共株式会社
	国内関連学会	(選定理由)
	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 (要望する効能・効果について記載する。)	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)

	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>25mg バイアルを専用蒸留水(10ml)で希釈後0.5ml-1mlを急速静注。</p>
	<p>備 考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)</p>
<p>希少疾病用医薬品の該当性(推定対象患者数、推定方法についても記載する。)</p>	<p><u>該当なし</u></p>	
<p>国内の承認内容(適応外薬のみ)</p>	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する)</p> <p>○肝機能検査</p> <p>1. 血漿消失率測定及び血中停滞率測定の場合 インドシアニングリーンとして体重1kg当たり0.5mgに相当する量を注射用水で5mg/mL程度に希釈し、肘静脈より30秒以内に症状に注意しながら徐々に静脈注射する。</p> <p>2. 肝血流量測定の場合 インドシアニンググリーンとして25mgをできるだけ少量の注射用水に溶かした後、生理食塩液で2.5～5mg/mLの濃度に希釈し、インドシアニンググリーンとして3mgに相当する上記溶液を静脈注射する。その後引き続き0.27～0.49mg/分の割合で約50分間採血が終るまで一定速度で点滴静脈注射する。</p> <p>○循環機能検査(心拍出量、平均循環時間又は異常血流量の測定) 目的に応じて心腔内より末梢静脈に至る種々の血管部位にインドシアニンググリーンの溶液を注入するが通常前腕静脈から行う。成人1人当たり1回量はインドシアニンググリーン5～10mg、すなわち1～2mL程度で、小児は体重に応じて減量する。</p> <p>○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)インドシアニンググリーンとして25mgを5mLの注射用水で溶解し、通常0.1～0.3mg/kgを静脈内投与する。</p> <p>○乳癌、悪性黒色腫におけるセンチネルリンパ節の同定 乳癌のセンチネルリンパ節の同定においては、インドシアニンググリーンとして25mgを5mLの注射用水で溶解し、通常5mL以下を悪性腫瘍近傍又</p>	

	<p>は乳輪部の皮下に適宜分割して投与する。                  悪性黒色腫のセンチネルリンパ節の同定においては、インドシアニングリーンとして 25mg を 5mL の注射用水で溶解し、通常 1mL を悪性腫瘍近傍の皮内数箇所に適宜分割して投与する。</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性                  (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</li> <li><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</li> <li><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</li> </ul> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>虚血性心疾患 (狭心症) に対して行われる外科的な治療法である冠動脈バイパス手術 (CABG) において、吻合したバイパスグラフトの閉塞は、患者の生命予後に大きく関わる。グラフト血管の機能不全を認知できなかった患者の周術期死亡率は 9%以上という報告もある。また、一般的には本邦ではグラフトの血流評価は、手術終了時にカテーテル造影やマルチスライス CT によって退院前に行われるが、この時点でグラフトの閉塞が認められた場合再手術を行うか、もしくはカテーテルによる経皮的冠動脈形成を行うことになり、いずれにしても患者にとって大きなリスクを伴う。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</li> <li><input type="checkbox"/> イ 欧米等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</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米等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</li> </ul> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>「ICG を用いた冠動脈バイパス手術の吻合グラフトの評価は、国内外で既に多数例実施され、2011 年の米国心臓病学会 (ACC) ならびに米国心臓協会 (AHA) ガイドラインで冠動脈疾患の外科的治療法としての CABG の術中の有用なグラフトの血流評価法とされている。<sup>1)</sup> この ICG を用いた血流評価法は心臓血管外科において、標準的検査となっている。」</p>
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

2)

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を下線)	
	米国	販売名 (企業名) <b>IC-Green® (AKORN 社<sup>2)</sup>)</b> 効能・効果 <u>心拍出量、心臓血管造影</u> 、肝機能及び肝血流量の測定、ならびに眼底造影 用法・用量 <b>指示薬希釈試験</b> ICG 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る。指示薬希釈曲線の作成においては、無菌条件下で ICG を注射用滅菌水に溶解し、通常、既知量の色素を心臓カテーテルを介して血管内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 ICG の通常用量は、次のとおりである。 成人     : 5mg 小児     : 5mg 乳幼児 : 1.25mg これらの色素用量を、通常は容量を 1mL としして注入する。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、2mg/kg 未満に抑えること。  <b>肝機能検査</b> ICG の吸収スペクトルを利用して、イヤードンシトメーター又は経時的に血液試料を採取することにより、血中濃度の変化を観察することが可能である。空腹時、通常の状態において、注射用滅菌水に 5mg/mL の濃度で溶解した ICG 0.5mg/kg を、肘静脈の血管内にできるだけ急速に投与する。  <b>眼底造影検査</b> 眼底カメラにより、適切なフィルター及びフィルムを使用した場合は、脈絡膜血管の ICG 赤外吸収造影及び赤外蛍光造影はどちらも

		<p>有用である。</p> <p>使用する画像診断装置や方法に応じて、ICGを最高40mgまで2mLの注射用滅菌水に溶解し、前肘静脈に急速投与し、その後直ちに5mLの生理食塩水を急速注入する。</p>
	備考	
英国	販売名（企業名）	ICG Pulsion® (Pulsion Medical 社) <sup>3)</sup>
	効能・効果	<p><b>心臓血管系疾患の診断：</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>心拍出量及び1回拍出量</u>の測定</li> <li>- <u>循環血流量</u><sup>3)</sup>の測定</li> <li>- 脳循環の測定 <span style="float: right;">4)</span></li> </ul> <p><b>肝機能診断：</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 肝血流量の測定</li> <li>- 肝臓の排泄機能の測定</li> </ul> <p><b>眼底血管診断：</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 網脈絡膜血流測定</li> </ul>
	用法・用量	<p><b>用法</b></p> <p>本剤 ICG-PULSION®粉末を注射用水で溶解し、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>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投与する。末梢静脈へ投与する場合、止血帯により緊縛した直後に投与し、止血帯をゆるめた後は腕を挙げておく。これにより、ICGが注入部位から急速に輸送され、末梢静脈からの投与が中心静脈からの投与と実質的に同等となる。</p> <p><b>用量</b></p> <p>成人、高齢者、小児における測定1回あたりの投与量：</p> <p><u>心臓血管系及び組織循環・微小循環診断、並びに脳血流量</u>：0.1～0.3mg/kg をボラス投与</p> <p><u>肝機能診断</u>：0.25～0.5mg/kg をボラス投与</p>

			<p>与 眼底血管診断：0.1～0.3mg/kg をボーラス投与</p> <p><b>1日総投与量：</b> 成人、高齢者、青年（11～18歳）： 体重1kgあたり5mg未満とする。 小児（2～11歳）： 体重1kgあたり2.5mg未満とする。 小児（0～2歳）： 体重1kgあたり1.25mg未満とする。</p> <p><b>心臓、血管系及び脳の血流量、並びに肝機能の測定</b> 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、キューベット・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> <p><b>眼底血管診断における眼底循環の評価</b> 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><b>組織循環の測定</b> 近赤外蛍光ビデオ造影により、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。</p> <p><b>使用上・取り扱い上の注意</b> 本剤は、有効成分25mgを含有するバイアル</p>
--	--	--	--

		には注射用 5mL を、有効成分 50mg を含有するバイアルには注射用水 10mL を加えて溶解し、いずれも 5mg/mL (0.5%w/v) 濃度の暗緑青色注射液とする。
	備考	承認年月 2003 年 1 月 6 日
独国	販売名 (企業名)	ICG Pulsion® (Pulsion Medical 社) <sup>4)</sup>
	効能・効果	<p><b>心臓診断、循環診断、及び微小循環診断：</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・心拍出量及び 1 回拍出量の測定</li> <li>・循環血液量の測定</li> <li>・脳血液量の測定</li> </ul> <p><b>肝機能診断：</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・肝排泄機能の測定</li> </ul> <p><b>眼底血管診断：</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・網脈絡膜血流測定</li> </ul>
	用法・用量	<p><b>用量、使用法及び使用期間</b></p> <p>本剤 ICG-PULSION®粉末を注射用水で溶解し、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>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投与する。末梢静脈へ投与する場合、止血帯により緊縛した直後に投与し、止血帯をゆるめた後は腕を挙げておく。これにより、ICG が注入部位から急速に輸送され、末梢静脈からの投与が中心静脈からの投与と実質的に同等となる。</p> <p><b>用量</b></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><u>心臓診断、循環診断、及び微小循環診断</u>： 0.1～0.3mg/kg をボーラス投与</p> <p>肝機能診断： 0.25～0.5mg/kg をボーラス投与</p> <p>眼球血管診断： 0.1～0.3mg/kg をボーラス投与</p> <p>1日総投与量： 成人、高齢者、青年（11歳～18歳）： 体重1kgあたり5mg未満とする。 小児（2～11歳）： 体重1kgあたり2.5mg未満とする。 小児（0～2歳）： 体重1kgあたり1.25mg未満とする。</p> <p><u>心臓診断、循環診断、微小循環診断及び肝機能診断</u>： 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プローブ、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、キューベット・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> <p>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。</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>
--	--	--	--



		<p><b>取り扱いに関する注意</b></p> <p>本剤は、有効成分 25mg を含有するバイアルには注射用 5mL を、また有効成分 50mg を含有するバイアルには注射用水 10mL を加えて溶解し、いずれも 5mg/mL (0.5%w/v) 濃度の暗緑青色注射液とする。</p>
	備考	承認年月 2005 年 12 月 21 日
仏国	販売名 (企業名)	INFRACYANINE 25mg/10ml (SERB 社) <sup>5)</sup>
	効能・効果	<p>本剤は診断用である。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> <li>・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</li> <li>・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</li> </ul>
	用法・用量	<p>直接静脈内投与する。</p> <p>成人では総注射量は 0.5mg/kg を超えてはならない。</p> <p><b>眼底血管撮影による脈絡膜血管検査：</b> 使用機器の特性により、0.25～0.5mg/kg、平均 0.35mg/kg を投与する。</p> <p>一般用量：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・赤外線カメラによるデジタル血管撮影：体重 70kg の患者で Infracyanine 25mg (10mL)。</li> <li>・走査型レーザー検眼鏡：体重 70kg の患者で Infracyanine 12.5mg(5mL)。</li> </ul> <p>早期血管撮影 (0～6 分) を実施するには、2.5mg/mL の本剤の溶液 4mL をボラス投与 (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。20 分後、血管構造から病変への距離を求めるため、低容量 (0.1mL 以下) を投与できる。</p> <p><b>肝血流量検査：</b></p>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 0.25mg/min/m<sup>2</sup> 体表面積を連続投与。</li> <li>・ 肝予備能の測定：0.5mg/kg を単回投与。</li> </ul> <p><b>循環血液量測定及び心拍出量測定：</b>                  用量は年齢によって異なる：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 成人：5mg (2.5mg/mL 溶液を 2mL) ～20mg (2.5mg/mL 溶液を 8mL)</li> <li>・ 小児：2.5mg (2.5mg/mL 溶液を 1mL)</li> <li>・ 乳幼児：0.2mg/kg</li> </ul>
	備考	承認年月：2003 年 4 月 16 日
加国	販売名（企業名）	IC-Green® (AKORN 社) <sup>2)</sup>
	効能・効果	心拍出量、心臓血管造影、肝機能及び肝血流量の測定、ならびに眼底造影
	用法・用量	<p><b>指示薬希釈試験</b></p> <p>ICG 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る。指示薬希釈曲線の作成においては、無菌条件下で ICG を注射用滅菌水に溶解し、通常、既知量の色素を心臓カテーテルを介して血管内にできるだけ急速に単回注入する。</p> <p>希釈曲線の作成に使用される ICG の通常用量は、次のとおりである。</p> <p>成人     : 5mg                  小児     : 5mg                  乳幼児 : 1.25mg</p> <p>これらの色素用量を、通常は容量を 1mL 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、2mg/kg 未満に抑えること。</p> <p><b>肝機能検査</b></p> <p>ICG の吸収スペクトルを利用して、イヤーゲンシトメーター又は経時的に血液試料を採取することにより、血中濃度の変化を観察することが可能である。空腹時、通常の状態において、注射用滅菌水に 5mg/mL の濃度で溶解した ICG 0.5mg/kg を、肘静脈の血管内にできるだけ急速に投与する。</p>

			<p><b>眼底造影検査</b></p> <p>眼底カメラにより、適切なフィルター及びフィルムを使用した場合は、脈絡膜血管の ICG 赤外吸収造影及び赤外蛍光造影はどちらも有用である。</p> <p>使用する画像診断装置や方法に応じて、ICG を最高 40mg まで 2mL の注射用滅菌水に溶解し、前肘静脈に急速投与し、その後直ちに 5mL の生理食塩水を急速注入する。</p>
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	該当なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
欧米等 6 개국での標準的使用状況 (欧米等 6 개국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。)	<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 type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州 [欧米等 6 개국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	2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: A Report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines <sup>1)</sup>
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	冠動脈バイパス手術 (CABG) の術中のグラフト吻合不全のリスクと術中グラフト評価に言及し、インドシアニングリーンを用いた 'Intraoperative fluorescence imaging' (術中蛍光イメージング) が重要である。
		用法・用量 (または用法・用量に関連のあ	記載なし

		る記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	本 ICG を用いて行われる冠動脈バイパス手術 (CABG) における術中蛍光血管造影 (IFVA -Intraoperative fluorescence Vascular Imaging) は米国の CMS(公的医療保険制度)において ICD Code 88.59 として、保険適応となっている。
英国		ガイドライン名	NICE (イギリス国立医療技術評価機構) <sup>6)</sup> Interventional Procedure Guidance 98
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	冠動脈バイパス手術 (CABG) において Intraoperative fluorescence angiography (術中蛍光造影) は安全且つ有効なグラフト評価法である。
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	記載なし ('small amount of indocyanine green' を中心静脈に注入)
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	添付
独国		ガイドライン名	該当なし
		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	該当なし
		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	該当なし
		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 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン名	該当なし
		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	

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>

<海外の文献>

Pubmedにおいて、下記のキーワードを用いて検索(検索対象期間:1972年9月~2014年6月)したところ、1125報の文献が得られた。このうち心臓血管外科手術における血流評価においてICG 蛍光血管造影がなされており、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5報を抽出した。

検索語 : ("indocyanine green"[MeSH Terms] OR ("indocyanine"[All Fields] AND "green"[All Fields]) OR "indocyanine green"[All Fields]) AND ("fluorescence"[MeSH Terms] OR "fluorescence"[All Fields]) AND ("humans"[MeSH Terms] OR "humans"[All Fields]) AND ("journal article"[Publication Type] OR "journal article"[All Fields])

< 海外における臨床試験等 >

- 1) A Comparison of transit-time flowmetry and intraoperative fluorescence imaging for assessing coronary artery bypass graft patency. Balacumaraswami L, Abu-Omar, Y, Choudhary B, Taggart DP: J Thorac Cardiovasc Surg 2005; 130:315-20.<sup>7)</sup>

冠動脈バイパス術(CABG)を受けた 100 例(グラフト本数 266 本)の患者を対象に、ICG 術中蛍光イメージング(ICG 法)による冠動脈バイパス吻合後のグラフト評価とトランジットタイム血流計による評価(TTFM 法)の両方を行った。ICG は 0.03mg/kg を静脈内投与した。266 本の CABG の吻合グラフトのうち、ICG 法により 3% (8 本) が血流不全であることを認め、再吻合を行った。TTFM 法により 10 例の患者 (10 本) で血流不全が示唆されたが、ICG 法で明らかな血流を確認したため再吻合は行わなかった。グラフト開存評価の正確性において、ICG 法は TTFM 法よりも優れている。ICG は 0.03mg/kg を静脈投与。

- 2) A Randomized Comparison of intraoperative indocyanine green angiography and transit-time flow measurement to detect technical errors in coronary bypass grafts. Desai ND, Miwa S, Kodama D, Koyama T, Cohen G, Pelletier MP, Cohen EA, Christakis T, Goldman B, Fremes SE. J Thorac Cardiovasc Surg 2005; 132:585-94.<sup>8)</sup>

2004 年 2 月から 2005 年 3 月に CABG が施行された 106 例の患者を対象に、ICG を用いた術中蛍光イメージングによるグラフト評価法(ICG 法)とトランジットタイム血流計を用いた TTFM 評価法(TTFM 法)の両方を行い、またゴールドスタンダードである術後のカテーテル造影(CAG)と比較検討した(前向き無作為化比較試験)。その結果、106 例の患者に対して ICG 法と TTFM 法が行われ、その内 46 例で術後 CAG が行われた。3 つのグラフト評価法が行われた 46 例(グラフト 139 本)で、CAG により 50%以上の狭窄(閉塞)が認められたのは、12 本(8.2%)であった。これより ICG 法と TTFM 法のグラフト評価結果を比較したところ、感度は 83.3%、25%、特異度は 100%、98.4%、陰性的中率は 100%、60.0%、陰性的中率は 98.4%、93.2%であり、ICG 法は TTFM 法より感度で有意に優れていた(P=0.023)。以上より、ICG 法は TTFM 法よりグラフト不全診断の正確性において優れている。ICG は同著者の引用文献より 0.0125mg~2.5mg 投与。

- 3) The Graft Imaging to Improve Patency (GRIIP) clinical trial results Singh SK, Desai N, Chikazawa, G, Tsuneyoshi H, Vincent J, Zagorski BM, Pen V, Moussa F, Cohen GN, Christakis GT, Fremes SE. J Thorac Cardiovasc Surg 2010; 139:294-301.<sup>9)</sup>

CABG が施行された 156 例の患者を対象に、術中に ICG による蛍光撮影(ICG 法)

またはトランジットタイム血流計による開存評価(TTFM 法) もしくはその両方を実施した群(I 群:78 例)と術中評価を実施しなかった群(C 群:78 例)の 1 年後のグラフト開存について比較検討した(無作為比較試験)。I 群において、ICG 法と TTFM 法の両方が 72.6%、ICG 法のみが 22.6%、TTFM 法のみが 1.7%に実施され、その術中グラフト評価で 3.6%(8/234 グラフト)に再吻合が行われた。そして 1 年後の冠動脈造影(または CT)によるフォローアップで、グラフトの閉塞が認められた患者は、I 群 30.9%、C 群 28.9%であった(P=0.82)。またグラフトの 50%以上狭窄が認められた患者は、I 群 5.5%、C 群 15.4%であった(P=0.09)。術中のグラフト評価は安全に実施されるが、1 年後のバイパスグラフト閉塞の減少にはつながらなかった。ICG は同著者の引用文献より 0.0125mg~2.5mg 投与している。

#### <国内における臨床試験等>

- 4) Intraoperative Fluorescence Imaging System for On-Site Assessment of Off-Pump Coronary Artery Bypass Graft  
Waseda K, Ako, J, Hasegawa T, Shimada Y, Ikeno F, Ishikawa T, Demura Y, Hadada K, Yock PG, Honda Y, Fitzgerald PJ, Takahashi M. J. Am. Coll Cardiol. Imag. 2009;2:604-612<sup>10)</sup>

CABG が施行された患者 137 例(グラフト 507 本)を対象に、術中 ICG 蛍光イメージング評価(ICG 法)とトランジットタイム血流計評価法(TTFM 法)ならびに術後カテーテル造影検査(CAG)を比較検討した。ICG 法により、全グラフトの 93%で鮮明な血流イメージが確認された。また ICG 法にて 6 例でグラフトの吻合不良が示唆されたが、TTFM 法では確認されなかった。またゴールデンスタンダードである術後 CAG においても、同様にグラフト不良が確認された。一方、21 本のグラフトで、ICG 法では「良好」とされたが、TTFM 法では要再吻合が示唆された。なお CAG では、その内 20 本のグラフトで「良好」であった。ICG 法は吻合グラフトの開存を術中に評価できる有用な方法であり、初期の技術的なエラーによるグラフト不良を回避することができる。ICG は 2.5mg/ml 濃度で用量記載なし。

- 5) Preliminary experience for the evaluation of the intraoperative graft patency with real color charge-coupled device camera system: an advanced device for simultaneous capturing of color and near-infrared images during coronary artery bypass graft. Handa T, Katare R, Sasaguri S, Sato T. Interact CardioVasc Thorac Surg 2009;9:150-154<sup>11)</sup>

CABG が施行された患者 51 例(153 グラフト、189 吻合)を対象に、術中 ICG 蛍光法と TTFM 法による術中グラフト血流評価を行った。その結果、142 本のグラフトが ICG 法と TTFM 法の両方で血流「良」と評価された。また 11 本のグラフトで ICG 法は開存と評価、TTFM 法は血流「なし」と異なる評価であった。CAG の結果は ICG に類似していた。ICG 中心静脈投与 0.625mg。

※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

A Review of Indocyanine Green Fluorescent Imaging in Surgery. Alander JT, Kaartinen I, Laakso A, Patila, T, Spillman T, Tuchin VV, Venermo M, Valisuo P. . International Journal of Biomedical Imaging. Vol 2012, ID940585 P26 <sup>12)</sup>

近赤外線照射装置と併用して用いられる ICG は 1955 年に Kodak Research Laboratory によって開発され、1956 年から臨床で使用されている。さまざまな外科領域手術において ICG を用いた造影の論文が検索された (6069 報)。心臓血管外科においては 2002 年にブタの冠動脈を ICG と近赤外線装置を用いて造影した例が発表されている。その後 Rubens、Taggart、Reuchebuch、Balacumaraswami らが次々と術中 ICG グラフト造影の報告をしている。2005 年には FDA が ICG を用いた冠動脈造影を認可している。冠動脈バイパス手術 (CABG) において、吻合グラフトのテクニカルエラーを術中確実に確認することは、術後の成績向上につながる。現在実施されている術中グラフト評価法の中で、ICG 術中グラフトイメージング法は最も感度が高く、CABG の評価デバイスとしてふさわしい。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

該当なし

<日本における教科書等>

1) ICG 蛍光 Navigation Surgery のすべて (インターメディカ) <sup>13)</sup>

- ① ICG 蛍光 SPY intraoperative imaging system を用いた術中冠動脈バイパスグラフト造影法の意義 (平塚共済病院 高橋政夫先生)
- ② ICG 蛍光法を用いた赤外観察カメラによる術中グラフト評価 (慶應義塾大学 古梶清和先生、四津良平先生)

2) 心臓外科 Knack & Pitfalls - 冠動脈外科の要点と盲点- 第 2 版 (文光堂)<sup>14)</sup>

- ① SPY intraoperative imaging system (平塚共済病院 高橋政夫先生)

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery:

A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (*Circulation* 2011; 124:e652-e735)<sup>1)</sup>

「術中蛍光グラフトイメージングは ICG の蛍光波長を利用して、冠動脈バイパス手術の際の吻合グラフトの性状を画像化することで『準定量的』にてグラフトの開存評価を行うことができる評価法である。」



＜日本におけるガイドライン等＞  
なし

(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

＜国内における臨床使用実態＞

高橋らは Off-Pump CABG 72 例（グラフト 290 本）に対し ICG と近赤外線照射装置を併用した術中グラフト評価法を公表している。ICG は 0.2～0.5mg/kg を静脈投与している。290 本のグラフトのうち 4 本がこの検査によって吻合不全を認め、再吻合が行われた。ICG による副作用は報告されていない。<sup>15)</sup>

畔柳らは 2009 年 5 月から 2011 年 11 月までに行われた単独 CABG 159 例（グラフト 578 本）全例に ICG を用いた術中イメージング法を用いてグラフト開存を確認している。これらのうち 14 本のグラフトに対して再吻合が行われた。術後早期のグラフト評価（CT 血管造影 128 例、カテーテル冠動脈造影 31 例）で、グラフト全ての開存が認められ、ICG 術中蛍光イメージング評価法は有用であると述べている。<sup>16)</sup>

また日本 Advanced Heart and Vascular Surgery/Off-Pump 研究会から、冠動脈バイパス手術の中でも人工心肺装置を用いない Off-Pump CABG が 60%以上のわが国において、その成績のさらなる向上に不可欠なグラフト評価として ICG 術中グラフト評価法が推奨されている。<sup>17)</sup>

(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＞

ICG 蛍光血管撮影による冠動脈バイパス手術中のグラフト評価は、国内外において現在多く症例で実施されている。また ICG 蛍光血管撮影は、米国では公的医療保障制度 CMS（Center for Medicare & Medicaid）においても保険収載され、アメリカ合衆国連邦広報（Federal Register）にも公表されており、<sup>18)</sup>冠動脈バイパス手術において標準的な検査法となっている。国内においても多くの症例報告があり、ICG 法は標準的な術中グラフト評価法と考える。

＜要望用法・用量について＞

いずれの海外の文献においても上記 25mg バイアルを専用蒸留水（10ml）で希釈後 0.5ml-1ml を静注している。これは、各国の ICG の循環器領域において定める用法・用量の範囲内であるため、医学的にも妥当であると考えられる。

＜臨床的位置づけについて＞

従来から行われているカテーテルによる心臓血管造影検査や、マルチスライス CT スキャンによる血管造影は、放射線を用いるため侵襲性が高い。ICG 法は手術中リアルタイム

に、かつ視覚的に吻合グラフトの血流評価を行うことができ、放射線被爆も伴わない。ICG法は確実な術中グラフト評価法として有用であり、術後のグラフト吻合不全によるリスクを軽減し、手術精度をさらなる向上が期待できる。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

該当なし

#### 5. 備考

<担当者氏名及び連絡先>

#### 6. 参考文献一覧

- 1) Hillis L et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: A Report of American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2011;124:3652-e735
- 2) 米国の添付文書 (IC-Green®)
- 3) 英国の添付文書 (ICG Pulsion®)
- 4) 独国の添付文書 (ICG Pulsion®)
- 5) フランスの添付文書 (INFRACYANINE 25mg/10ml)
- 6) NICE Interventional Procedure Guidance 98. October 2014
- 7) Balacumaraswami L et al. A Comparison of transit-time flowmetry and intraoperative fluorescence imaging for assessing coronary artery bypass graft patency. J Thorac Cardiovasc Surg 2005; 130:315-20.
- 8) Desai N et al. A Randomized Comparison of intraoperative indocyanine green angiography and transit-time flow measurement to detect technical errors in coronary bypass grafts. J. Thorac Cardiovasc Surg 2006; 132:585-94
- 9) Singh S et al. The Graft Imaging to Improve Patency (GRIIP) clinical trial results. J Thorac Cardiovasc Surg 2005; 09; 048
- 10) Waseda K, et al. Intraoperative Fluorescence Imaging System for On-Site

Assessment of Off-Pump Coronary Artery Bypass Graft. J. AM. Coll. Imag. 2009; 2; 604-612

11) Handa T et al. Preliminary experience for the evaluation of the intraoperative graft patency with real color charge-coupled device camera system: an advanced device for simultaneous capturing of color and near-infrared images during coronary artery bypass graft. Interact CardioVas Thorac Surg 2009;09;150-154

12) Alander JT et al. A Review of Indocyanine Green Fluorescence Imaging in Surgery. International Journal of Biomedical Imaging. Vol 2012, ID940585 P26

13) 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 P176-204.

14) 高本眞一 監修 坂田隆造 編集 心臓外科 Knack & Pitfalls 冠動脈外科の要点と盲点第2版 2012 P237-242

15) Takahashi et al. SPY<sup>TM</sup> an innovative intra-operative imaging system to evaluate graft patency during off-pump coronary artery bypass grafting. Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery 3 (2004) 479–483

16) 畔柳智司ほか： Intraoperative fluorescence imaging を用いた冠動脈バイパスにおけるグラフト評価の有用性. 冠疾患誌 2013; 19:223-227

17) 小坂眞一 第2回日本 Advanced Heart & Vascular Surgery/Off-Pump 研究会プログラム 2011年

18) Federal Register. May 22, 2009. P24079-24694