

# 資料 3 - 2

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議  
公知申請への該当性に係る報告書（案）  
インドシアニングリーン  
脳主幹動脈の血流状態観察の効能追加

## 1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	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	
要望者名	日本脳神経外科学会	
要望内容	効能・効果	脳主幹動脈の血流状態観察（赤外線照射時の蛍光測定による）
	用法・用量	0.1－0.3mg/kg を急速静注する。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	なし
備考	特になし	

## 2. 要望内容における医療上の必要性について

### 1) 適応疾病の重篤性：ア（生命に重大な影響がある疾患）

ジアグノグリーン注射用 25mg（以下、「本剤」）を使用し、脳主幹動脈の血流状態を直接目視又は顕微鏡下で観察する状況は、脳主幹動脈の閉塞、狭窄症例又は動脈瘤に伴う主幹動脈遮断に対する血行再建術、及び脳動脈瘤破裂に対する脳動脈瘤クリッピング術等の開頭術施行時等の脳神経外科手術時に限定される。脳主幹動脈の血行再建術後の開存状況、脳動脈瘤クリッピング術による脳動脈瘤への血流遮断状況等は、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。以上より、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下、「検討会議」）は疾患の重篤性は「ア：生命に重大な影響がある疾患」に該当すると判断した。

### 2) 医療上の有用性：ア（既存の療法が国内にない）

脳神経外科手術においては、バイパスの開存、動脈瘤手術の際の正常血管保全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。また術中脳血管撮影についても、造影剤の動脈内投与が必要であることから、検査に

準備時間を要すること、及び安全性が問題となる。インドシアニングリーン（以下、「ICG」）蛍光血管造影は、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、バイパスの開存状況や灌流範囲、動脈瘤近傍の小血管保全状況を顕微鏡下で、リアルタイムに観察できる方法となる可能性がある。現状の観察法では、手術中のリアルタイムの観察が困難であることを踏まえ、検討会議は医療上の必要性は、「ア．既存の療法が国内にない」に該当すると判断した。

### 3. 欧米 4 カ国の承認状況等について

#### (1) 欧米 4 カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国 Indocyanine Green for Injection USP <sup>1)</sup>	
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><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、イヤーデ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</p>

	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。
承認年月（または米国における開発の有無）	不明
備考	今回の要望に係る効能・効果及び用法・用量は承認されていない。
2) 英国 ICG-PULSION® 5mg/mL Injection <sup>2)</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>- 心拍出量及び1回拍出量の測定</li> <li>- 循環血流量の測定</li> <li>- <u>脳循環の測定</u></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・用量</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><b>心臓血管系及び組織循環・微小循環診断、並びに<u>脳血流量</u>：0.1～0.3mg/kg をボラス投与</b></p> <p><b>肝機能診断</b>：0.25～0.5mg/kg をボラス投与</p> <p><b>眼底血管診断</b>：0.1～0.3mg/kg をボラス投与</p>

	<p><b>1日総投与量：</b></p> <p><b>成人、高齢者、青年（11～18歳）：</b>  <u>体重1kgあたり5mg未満とする。</u></p> <p><b>小児（2～11歳）：</b>  <u>体重1kgあたり2.5mg未満とする。</u></p> <p><b>小児（0～2歳）：</b>  <u>体重1kgあたり1.25mg未満とする。</u></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. パルス式色素デンストメトリー又は近赤外分光法により非侵襲的に測定</p> <p>b. 適合する血管では光ファイバークラウド、又は光ファイバークラウドにより侵襲的に測定</p> <p>c. 従来どおり、キュベット・デンス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>  <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> <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には注射用水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。</p>
承認年月（または英国における開発の有無）	2003年1月6日
備考	
3) 独国 ICG-PULSION® <sup>3)</sup>	
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"> <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>・<u>脳血液量の測定</u></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>
<p>用法・用量</p>	<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><b>成人、高齢者及び小児における測定1回あたりの投与量：</b></p> <p><b><u>心臓診断、循環診断、及び微小循環診断：</u></b></p> <p><u>0.1～0.3mg/kg をボラス投与</u></p> <p><b>肝機能診断：</b></p> <p>0.25～0.5mg/kg をボラス投与</p> <p><b>眼球血管診断：</b></p> <p>0.1～0.3mg/kg をボラス投与</p> <p><b><u>1日総投与量：</u></b></p> <p><b><u>成人、高齢者、青年（11歳～18歳）：</u></b></p>

	<p><u>体重 1kg あたり 5mg 未満とする。</u></p> <p><u>小児 (2 歳～11 歳) :</u></p> <p><u>体重 1kg あたり 2.5mg 未満とする。</u></p> <p><u>小児 (0 歳～2 歳) :</u></p> <p><u>体重 1kg あたり 1.25mg 未満とする。</u></p> <p><b>心臓診断、循環診断、<u>微小循環診断</u>及び肝機能診断 :</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) パルス式色素デンストメトリー、又は近赤外分光法により非侵襲的に測定</p> <p>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ラウドルにより侵襲的に測定</p> <p>c) 従来どおり、キュベット・デンス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><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><b>眼底血管診断 :</b>  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>  本剤は、有効成分 25mg を含有するバイアルには注射用水 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>
承認年月 (または独 国における開発の有 無)	2005 年 12 月 21 日
備考	
4) 仏国 INFRACYANINE 25mg/10mL, poudre et solvant pour solution injectable <sup>4)</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症、黄斑浮腫、脈絡膜の炎症性疾患、家族性及び遺伝性脈絡膜変性、並びに脈絡膜腫瘍</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <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></p> <p>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>一般的用量：</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></p> <p>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>
承認年月 (または仏国における開発の有無)	2003 年 4 月 16 日
備考	今回の要望に係る効能・効果及び用法・用量は承認されていない。

#### 4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

なし

## 5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

#### (i) 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：1960年5月～2011年2月）したところ280報の文献が得られた。脳神経外科手術時に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13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])) NOT ("cyhalothrin"[Substance Name] OR "cyhalothrin"[All Fields] OR "sentinel"[All Fields])) NOT Chorioretinal[All Fields] AND ("humans"[MeSH Terms] AND Journal Article[ptyp] AND (English[lang] OR Japanese[lang])))

上記の海外文献報告13報（ID No. 1～13）に、教科書「Handbook of Neurosurgery」で引用されていた海外文献1報（ID No. 14）、及び日本脳神経外科学会からの要望書中に引用されていた海外文献1報（ID No. 15）を加え、一覧を表1に示す。いずれの報告においても、ICG 蛍光血管造影により簡便かつ迅速な脳循環評価が可能とされており、脳神経外科領域における一定の有用性が認められている。また、ICG 投与による副作用はほとんど認められなかったとされている。また、ICG の投与量は概ね0.2～0.5mg/kg の範囲であった。

表1 ICG の脳神経外科領域における海外文献報告

ID	報告者 (実施国)	部位/ 術式	年齢 (歳)	例数	ICG 投与方法	有効性	安全性
1 <sup>a)</sup>	Raabe ら <sup>5)</sup> (独・米)	脳動脈瘤 クリッピング術	21～81	114 例	0.2～0.5mg/kg を静脈内投与	撮像した187件中179件 (95.7%)で循環を確認 でき、画質・空間分解能は適切 と判断された。うち8件 (4.3%)で術野の出血、血 管の露出不足等で循環を確認 できなかった。	副作用なし
2 <sup>a)</sup>	Raabe ら <sup>6)</sup> (独)	脳動脈瘤 クリッピング術 硬膜動静 脈瘻塞栓 術	8～81	14 例	0.2～0.5mg/kg を静脈内投与	撮像した21件中17件で良好 な画質と空間分解能を得た。 術中 ICG 蛍光血管造影の所 見は、全件で術後脳血管撮影 の所見と一致。	副作用なし
3 <sup>a)</sup>	Woitzik ら <sup>7)</sup> (独)	中大脳動 脈領域の 重篤な梗 塞に対す る減圧開 頭術	27～56	6 例	0.3mg/kg を静脈内投与	すべての症例において脳軟 髄膜血管吻合を経由した大 脳動脈、脳皮質灌流、及び側 枝循環を良好に評価できた。 画質及び空間分解能は高か った。	NA
4 <sup>a)</sup>	Raabe ら <sup>8)</sup> (独)	脳動脈瘤 クリッピング術	NA	20 例	0.2～0.5mg/kg を静脈内投与	37 件全件で良好な画質と空 間分解能を得た。2 例では、 ICG 蛍光血管造影の所見に 基づき、初回のクリップ設置	副作用なし



						から 2 分以内にクリップ位置の修正が可能であった。全件で術後 DSA の所見と一致。	
5 <sup>a)</sup>	Woitzik ら <sup>9)</sup> (独)	EC-IC バイパス術	6~76	40 例	0.3mg/kg を静脈内投与	35 件の STA-MCA バイパス術施行中 31 件 (89%) で、2 件の STA-PCA バイパス術施行中 2 件 (100%) で、8 件の伏在静脈の high-flow バイパス術施行中 6 件 (75%) で、バイパス血管の開存性を確認。	副作用なし
6	Bruneau ら <sup>10)</sup> (ベルギー・米)	頭蓋外椎骨動脈バイパス術	33~71	9 例	0.25mg/kg を静脈内投与	露出した椎骨動脈バイパスの開存性の確認に有用であった。	副作用なし
7	Li ら <sup>11)</sup> (中国)	脳動脈瘤クリッピング術	29~81	120 例	0.2~0.5mg/kg を静脈内投与	208 件中 202 件で良好な画質と空間分解能を得た。術中 ICG 蛍光血管造影により、10 例のクリッピング不備を検出できた。術中 ICG 蛍光血管造影の所見は、120 例中 100 例で術後脳血管造影の所見と一致。	副作用なし
8	Killory ら <sup>12)</sup> (米)	脳動静脈奇形手術	10~65	10 例	0.2~0.5mg/kg を静脈内投与	10 例中 9 例で、術中 ICG 蛍光血管造影が脳動静脈奇形の識別に有用であった。	副作用なし
9	Takagi ら <sup>13)</sup> (日本)	脳動静脈奇形手術	2	1 例	25mg を静脈内投与	脳血管造影では判別できなかった病巣を判別可。	NA
10	Awano ら <sup>14)</sup> (日本)	EC-IC バイパス術	14~74	34 例	25mg/10mL の ICG 溶液 0.1mL を浅側頭動脈内投与	術中 ICG 蛍光血管造影によって、全例、浅側頭動脈が開存していることを確認できた。	NA
11 <sup>a)</sup>	Jing ら <sup>15)</sup> (中国)	脳動脈瘤クリッピング術	21~78	42 例	25mg/2mL を静脈内投与	ICG 蛍光血管造影によって、42 例中、初回のクリップ設置後、動脈瘤のネック残存が 2 例、分岐動脈の閉塞が 1 例、穿通枝の閉塞が 2 例認められた。術後の DSA、CTA、MRA 所見と術中 ICG 蛍光血管造影による所見は一致。	重篤な有害事象なし (軽度の皮疹 1 例)
12 <sup>a)</sup>	Khurana ら <sup>16)</sup> (オーストラリア)	脳動脈瘤クリッピング術 EC-IC バイパス術 脳動静脈奇形手術 硬膜動静脈瘻塞栓術等	17~77	44 例	0.15mg/kg を静脈内投与 (最大投与量 5mg/kg)	全ての症例において目的とする蛍光画像が得られ、画質及び分解能も良好であった。術中 ICG 蛍光血管造影の所見は、術後 DSA の所見に匹敵するものであったが、視野はやや限られていた。	副作用なし
13	Hwang ら <sup>17)</sup> (USA)	脊髄血管芽腫	49	1 例	50mg/8mL を静脈内投与	脊髄血管芽腫の切除時、腫瘍部分の同定に有用であった。	NA
14 <sup>a)</sup>	Dashti ら <sup>18)</sup> (ヘルシンキ)	脳動脈瘤クリッピング術	12~83	190 例 (239 件)	0.2~0.5mg/kg を静脈内投与 (最大投与量	218 件 (91%) で ICG 蛍光血管造影により最適な画像が得られた。術後血管造影所見	副作用なし

					5mg/kg)	(CT, CTA) により、ネック残存が 14 件 (6%)、分岐動脈閉塞が 15 件 (6%) に認められた。	
15 <sup>a)</sup>	de Oliveira ら <sup>19)</sup> (ブラジル・独)	脳動脈瘤クリッピング術	33~79	60 例 (64 件)	25mg/5mL を静脈内投与	64 件中 62 件で血管開存性の確認に十分な画像が得られた。36 件で術野に穿通枝が確認できた。術中 ICG 蛍光血管造影は穿通枝の様な小血管の開存性の確認に有用である。	副作用なし

a) 本報告書中に要旨提示。

NA : 該当情報なし

DSA : デジタル・サブトラクション血管造影、 STA-PCA : 浅側頭動脈-後大脳動脈

CTA : CT 血管造影、 MRA : 核磁気共鳴血管造影

以下に主な文献報告 9 報の要旨を示す。

1) Prospective evaluation of surgical microscope-integrated intraoperative near-infrared indocyanine green videoangiography during aneurysm surgery. (*J Neurosurg* 103: 982-9, 2005、文献 ID 1)<sup>5)</sup>

脳動脈瘤クリッピング術を施行した 114 例 (男性 37 例 ; 女性 77 例、21~81 歳 [平均年齢 54 歳]) を対象に、術中 ICG 蛍光血管造影と術中・術後デジタル・サブトラクション血管造影 (以下、「DSA」) の有用性を比較検討した。ICG 0.2~0.5mg/kg (最大 5mg/kg) を脳動脈瘤クリッピング術前後に静脈内投与 (1 回あたり 25mg/5mL) し、手術用顕微鏡を用いて ICG 蛍光血管造影を実施した。

114 例 (124 脳動脈瘤) で実施された 187 件の ICG 蛍光血管造影は、すべて 2 分未満で完了し、ICG 投与による副作用は認められなかった。ICG 蛍光血管造影は、クリッピング前に 66 件、クリッピング後に 111 件、及びクリップかけ直し後に 10 件実施された。実施された 187 件の ICG 蛍光血管造影のうち、179 件 (95.7%) で画質・空間分解能が適切、8 件 (4.3%) で不適と判断された。不適と判断された 8 件の原因は、術野の出血が 2 件、深部及び分岐による血管の不十分な露出が 4 件、アテローム性の動脈硬化の石灰化が 2 件であった。

クリッピング後に ICG 蛍光血管造影を実施した 111 件中、10 件でクリップのかかり過ぎによる血管の閉塞や狭窄、不十分なクリッピングによる動脈瘤の血流残存等が確認でき、術中にクリップのかけ直しが実施された。また、術中 DSA 所見との比較が可能であった 60 件中、54 件で ICG 蛍光血管造影と所見が一致したが、6 件では術中 DSA のみで循環障害とは関連しない軽度の狭窄がみられた。クリップの位置が決定されてから ICG 蛍光血管造影を実施するまでの時間は 1~2 分であった一方、術中 DSA では 15~45 分を要した。

術後 1~13 日の DSA 所見との比較が可能であった 47 例 50 件の脳動脈瘤においては、ICG 蛍光血管造影は 45 件で DSA 所見と一致した。一致しなかった 5 件中 4 件で、ICG 蛍光血管造影では狭窄は何も検出できなかったが、術後 DSA では循環障害と関連しない軽度の狭窄が検出された。

ICG 蛍光血管造影は、標準的な脳動脈瘤クリッピング術における血管造影手法として、も

しくは術中及び術後 DSA の補完的な血管造影手法として有用である可能性がある。

2) Near-infrared indocyanine green video angiography: a new method for intraoperative assessment of vascular flow. (*Neurosurgery* 52: 132-9, 2003、文献 ID 2) <sup>6)</sup>

脳外科手術を施行した 14 例（頭蓋内動脈瘤が 12 例；先天性の脊髄もしくは頭蓋内硬膜動脈静脈瘻が各 1 例、男性 5 例；女性 9 例、8～81 歳 [平均年齢 51 歳]）を対象とし、ICG 蛍光血管造影の有用性を検討した。ICG 0.2～0.5mg/kg（最大 5mg/kg：1 回あたり 25mg/5mL）を静脈内投与し、手術用顕微鏡を用いて ICG 蛍光血管造影を実施した。

14 例 21 件中、17 件で ICG 蛍光血管造影により良好な画質と空間分解能が得られ、術中にリアルタイムで脳循環評価を行うことができた。実施したすべての術中 ICG 蛍光血管造影の所見は、術後脳血管撮影の所見と一致した。3 件では、術式の修正に寄与する重要な情報を得ることができた。ICG 投与後に副作用は認められなかった。

ICG 蛍光血管造影は、動脈瘤嚢や小穿通枝（径 0.5mm 未満）を含む動静脈の開存に関するリアルタイムな情報を簡便に得ることができる検査法であり、既存の検査に補完的に用いることで、神経血管系手術の質の向上や術中の脳循環評価に有用であることが示唆された。

3) Cortical perfusion measurement by indocyanine-green videoangiography in patients undergoing hemispherectomy for malignant stroke. (*Stroke* 37: 1549-51. 2006、文献 ID 3) <sup>7)</sup>

中大脳動脈領域の重篤な梗塞に対する減圧開頭術を施行した 6 例（男性 3 例；女性 3 例、27～56 歳）を対象に ICG 蛍光血管造影の有用性を検討した。ICG 0.3mg/kg を静脈内投与し、手術用顕微鏡を用いて ICG 蛍光血管造影を実施した。

すべての症例において脳軟髄膜血管吻合を経由した大脳動脈、脳皮質灌流、及び側枝循環を良好に評価できた。画質及び空間分解能は高かった。

4) Technique and image quality of intraoperative indocyanine green angiography during aneurysm surgery using surgical microscope integrated near-infrared video technology. (*Zentralbl Neurochir* 66: 1-6; discussion 7-8, 2005、文献 ID 4) <sup>8)</sup>

脳動脈瘤クリッピング術を施行した 20 例（男性 8 例；女性 12 例）を対象に ICG 蛍光血管造影の有用性を検討した。ICG 0.2～0.5mg/kg（最大 5mg/kg）を脳動脈瘤クリッピング術前後に静脈内投与し、手術用顕微鏡を用いて ICG 蛍光血管造影を実施した。ICG 投与後 3～5 分間は良好な画質による脳血管の評価が可能であった。

20 例 37 件の ICG 蛍光血管造影を実施したところ、全件で良好な画質と空間分解能を得ることができ、術中におけるリアルタイムな血管開通と動脈瘤閉塞の評価を行うことができた。2 例では、ICG 蛍光血管造影の所見に基づき、初回のクリップ設置から 2 分以内にクリップ位置の修正が可能であった。実施したすべての術中 ICG 蛍光血管造影の所見は、術後 DSA の所見と一致した。ICG 投与による副作用は認められなかった。

ICG 蛍光血管造影は、小穿通動脈を含むすべての目視可能な血管における術中脳循環の画

像診断に有用であることが確認された。本検査法は迅速かつ簡便であることから、手術の質や手術成績の向上に寄与し、特定の症例において術中・術後血管造影の必要性を軽減させることが期待される。

5) Intraoperative control of extracranial-intracranial bypass patency by near-infrared indocyanine green videoangiography. (*J Neurosurg* 102: 692-8, 2005、文献 ID 5)<sup>9)</sup>

EC-IC (外頸-内頸) バイパス術を施行した 40 例 (男性 19 例; 女性 21 例、6~76 歳 [平均年齢 43 歳]) を対象に ICG 蛍光血管造影の有用性を検討した。ICG 0.3mg/kg (25mg/2.5mL) をバイパス術施行後に静脈内投与し、手術用顕微鏡を用いて ICG 蛍光血管造影を実施した。

EC-IC バイパス術施行を実施した 40 例 45 件に対し、51 回の術中 ICG 蛍光血管造影を実施したところ、35 件の STA-MCA (浅側頭動脈-中大脳動脈) バイパス術施行中 31 件、2 件の STA-PCA (浅側頭動脈-後大脳動脈) バイパス術施行中 2 件、及び 8 件の伏在静脈の high-flow バイパス術施行中 6 件で、バイパス血管の開存性を確認することができた。ICG 蛍光血管造影により開存不十分と判定された計 6 件については、バイパス術を再施行し、再度 ICG 蛍光血管造影により開存性が確認された。実施したすべての術中 ICG 蛍光血管造影の所見を術後早期の DSA 又は CT 血管造影の所見と比較したところ、バイパスの十分な開存が確認された。ICG 投与後の忍容性は良好で、ICG 投与によるアレルギー反応や副作用は認められなかった。

ICG 蛍光血管造影により迅速かつ信頼性の高い術中バイパス開存評価が可能であり、ICG 蛍光血管造影によって、術後早期のバイパス開通不全の発現頻度を減少させることに有用である可能性が示唆された。

6) Intraoperative assessment of anterior circulation aneurysms using the indocyanine green video angiography technique. (*J Clin Neurosci* 17: 26-8, 2010、文献 ID 11)<sup>15)</sup>

2007~2008 年に中国において脳動脈瘤クリッピング術を施行した 42 例 (男性 20 例; 女性 22 例、21~78 歳 [平均年齢 47.5 歳]) を対象に、術中 ICG 蛍光血管造影の有用性を検討した。ICG 25mg/2mL を末梢静脈内に投与し、術中の動脈瘤内血流評価、親動脈、分岐動脈、及び穿通枝動脈の開存性、クリップの状態、並びに動脈瘤の閉塞の確認のため ICG 蛍光血管造影を実施した。血管造影に最適な時間は投与開始 2~5 分後であった。術後に三次元 CT 血管造影 (CTA)、DSA、及び核磁気共鳴血管造影 (MRA) を行い、ICG 蛍光血管造影の所見と比較評価した。

42 例で実施された ICG 蛍光血管造影のうち、初回のクリップ設置後、動脈瘤のネック残存が 2 件、分岐動脈の閉塞が 1 件、穿通枝動脈の閉塞が 2 件認められた。クリップかけ直し後に ICG 蛍光血管造影を再度実施し、適切なクリッピングが確認された。全ての症例において、術後の DSA、CTA、MRA 所見と術中 ICG 蛍光血管造影による所見は一致した。ICG 蛍光血管造影は患者一例に対し 2~4 回実施した。42 例中 1 例に軽度の皮疹が認められたが、重篤な有害事象は認められなかった。

ICG 蛍光血管造影は、動脈瘤の正確な位置や、親動脈及び穿通枝動脈の開存性に関する情

報をリアルタイムに得ることが可能であり、他の造影法と比較して安価、容易で精度が高く、かつ迅速な検査法である。

7) Intuitiveness, quality and utility of intraoperative fluorescence videoangiography: Australian neurosurgical experience. (*Br J Neurosurg* 24: 163-72, 2010、文献 ID 12) <sup>16)</sup>

2007～2009年にオーストラリアにおいて開頭手術を施行した44例（男性30例；女性14例、17～77歳 [平均年齢48.6歳]）を対象に、ICG 蛍光血管造影の有用性をレトロスペクティブに検討した。46件のICG 蛍光血管造影を実施し、その内訳は、動脈瘤27件、EC-IC バイパス2件、動静脈奇形（AVM）5件、硬膜動静脈瘻1件、海綿状奇形3件、髄膜腫5件、及び神経膠腫3件であった。ICGは、50mg/10mLとし、0.15mg/kg（最大累積投与量5mg/kg）を末梢静脈内あるいは中枢ラインにボラス投与したのち、生理食塩水でフラッシュを行った。ICG投与後25～35秒に動脈相が観察され、続いて30秒経過後に静脈相が観察された。患者1例あたり2～5回の血管造影を実施し、1例を除きICGの使用総量は50mg以下であった。ICG投与による合併症、過敏症あるいはその他の有害事象は認められなかった。

全ての症例において目的とする蛍光画像が得られ、画質及び分解能も良好であった。術中ICG 蛍光血管造影の所見は、DSAの所見とほぼ同等であったが、視野はやや限られていた。46件中34件で術中ICG 蛍光血管造影の有用性が確認され、12件では親動脈閉塞、主幹動脈分岐部の閉塞、動脈瘤ネック残存、及びクリップかけ直し等、ICG 蛍光血管造影により術式の修正に寄与する重要な情報を得ることができた。ICG 蛍光血管造影の有用性が認められなかった11件のうち10件は、非脳血管性疾患（7件）及び海綿状奇形（3件）であった。ICG 蛍光血管造影の所見が術後血管造影の所見と一致しなかった1件については、Spetzler-Martin分類3の左島部AVM（破裂）で、術後DSAにより流入動脈と血管塊の残存が検出された。

ICG 蛍光血管造影は、安全かつ直観的であり高品質で有用な脳血管構造に関する画像をリアルタイムに得ることができる。特に動脈瘤クリッピング、EC-IC バイパス術、AVM、硬膜動静脈瘻摘出術における術中管理や脳血管障害の防止に寄与し得る方法である。

教科書「Handbook of Neurosurgery」で引用されていた海外文献1報について記載する。

8) Microscope-integrated near-infrared indocyanine green videoangiography during surgery of intracranial aneurysms: the Helsinki experience. (*Surg Neurology* 71: 543-50, 2009、文献 ID 14) <sup>18)</sup>

2005～2006年にフィンランドにおいて脳動脈瘤クリッピング手術を施行した190例（男性67例；女性123例、12～83歳）を対象に、動脈瘤ネック残存及び穿通枝の開存性評価におけるICG 蛍光血管造影の有用性を検討した。ICG 0.2～0.5mg/kg（最大5mg/kg）を静脈内投与し、手術用顕微鏡を用いてICG 蛍光血管造影を実施した。

190例239件の術中ICG 蛍光血管造影を実施し、計457回のICG 蛍光血管造影を施行した（動脈瘤1件につき1～3回、平均1.9回、最大施行数6回）。ICGに関連した合併症は認められなかった。動脈瘤ネック残存あるいは穿通枝の開存性に関する術中ICG 蛍光血管造影の所

見について、術後 CT、CTA あるいは DSA による画像所見と比較評価した。

239 件中 218 件において ICG 蛍光血管造影により最適な画像が得られた。動脈瘤が巨大で深部に位置し、クモ膜に癒痕が見られた手術歴のある 2 件については、十分な画像が得られなかった。必要に応じて微小血管ドップラー (95 件) あるいは術中 DSA (10 件) による確認も行われた。術後の血管造影によって、動脈瘤ドームの不完全な閉塞が見い出されたケースはなかったが、ネック残存が 14 件に認められた。また、動脈閉塞については、術後血管造影により親動脈閉塞が認められたケースはなかったが、主要及びマイナー分岐動脈の両動脈において分岐閉塞が 15 件に認められた。

ICG 蛍光血管造影は、簡便かつ迅速な血流状態の検査法であり、許容される信頼性を備えた方法である。ICG 蛍光血管造影により、動脈瘤の閉塞と同様に、様々なサイズの血管における血流状態の情報についてもリアルタイムに知ることができる。術中に穿通枝の血流評価が可能であることは最も重要な利点の一つである。動脈瘤が巨大で複雑であり、かつ深部に存在するような場合、あるいは ICG 蛍光血管造影による画像が不十分である場合においては、術中 DSA や微小血管ドップラーのような他の術中血管造影法を考慮すべきである。

日本脳神経外科学会からの要望書中に引用されている海外文献 1 報について記載する。

9) Assessment of flow in perforating arteries during intracranial aneurysm surgery using intraoperative near-infrared indocyanine green videoangiography. (*Neurosurgery* 61: 63-73, 2007、文献 ID 15)  
19)

頭蓋内動脈瘤クリッピング手術を施行した 60 例 (男性 17 例 ; 女性 43 例、33~79 歳 [平均年齢 51 歳]) を対象に、術野の穿通枝動脈の血流評価における ICG 蛍光血管造影の有用性を検討した。25mg/5mL の ICG を末梢静脈内投与し、手術用顕微鏡を用いて ICG 蛍光血管造影を実施した。ICG 投与後 2 分以内に蛍光画像が得られた。

60 例 64 件の動脈瘤クリッピング術を施行し、計 93 回の術中 ICG 蛍光血管造影を実施したところ (クリップ前 33 回、クリップ後 60 回)、62 件の動脈瘤で術野の血管の開存性を確認するために十分な画像が得られ、画質及び分解能も良好であった。深部動脈瘤及び出血があった 2 件では明瞭な画像が得られなかった。36 件で術野に穿通枝動脈が確認され、うち 11 件は動脈瘤ネックの近傍に穿通枝動脈が入り組んでいた。P1 部の穿通枝動脈の閉塞を認めた 1 件では、クリップかけ直し後に ICG 蛍光血管造影を再度実施し、適切なクリッピングが確認された。術後の CT スキャンにより 4 件に穿通枝動脈の梗塞が認められ、うち 3 件は穿通枝動脈が見えない、あるいは動脈瘤より遠位にあるケースであった。ICG 投与による副作用は認められなかった。

動脈瘤クリッピング術の際に穿通枝動脈が入り組んでいる場合が多いが、術中 ICG 蛍光血管造影はこれらの小血管の開存性を視覚的に評価することが可能である。

(ii) 国内の文献

医学中央雑誌 Web (Ver.4) を用いて、2000 年～2011 年 2 月まで、下記のキーワードを用いて検索したところ 110 報の文献が得られた。脳神経外科手術時に 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原著論文 10 報を抽出した。また、国内使用実態を説明するエビデンスとして、用法・用量の記載がある会議録・解説 15 報を抽出した。

検索語 : [ ("Indocyanine Green"/TH or インドシアニングリーン/AL) or ("Indocyanine Green"/TH or ICG/AL) ] and (脳/TH or 脳/AL)

脳神経外科手術時に ICG 蛍光血管造影を用いた国内文献報告 10 報の一覧を表 2 に示す。いずれの報告においても、ICG 蛍光血管造影により簡便かつ迅速な脳循環評価が可能とされており、脳神経外科領域における一定の有用性が認められている。また、ICG 投与による副作用は認められなかったとされている。ICG の投与量は概ね 0.1～0.5mg/kg の範囲であった。

表 2 ICG の脳血管外科領域における国内文献報告 (原著論文)

ID	報告者 (実施施設)	部位/ 術式	年齢 (歳)	例数	ICG 投与方法	有効性	安全性
1 <sup>a)</sup>	井水ら <sup>20)</sup> (藤田保健衛生 大学病院 脳神 経外科)	脳動脈瘤 クリッピ ング術	37～74	13 例	0.2 ～ 0.5mg/kg を静脈内投 与 (一日最大 量 5mg/kg)	ICG 蛍光血管造影を用いたところ、13 例中 5 例にクリッピング不全が確認されたが、超音波ドップラーや内視鏡では当該クリッピング不全は確認されなかった。	副作用なし
2 <sup>a)</sup>	兒玉ら <sup>21)</sup> (大西脳神経外 科病院 脳神経 外科)	STA-MCA バイパス 術	30～77	22 例	選択的動脈 内投与 : 2 ～4mg 静脈内投 与 : 12.5mg →生理食塩 水でフラッ シュ	術直後の ICG 蛍光血管造影にて全例の吻合開存を確認し、吻合部狭窄もなかった。	NA
3 <sup>a)</sup>	高島ら <sup>22)</sup> (日本医科学 大学附属病院 脳神経外科)	脳動脈瘤 クリッピ ング術 血行再建 術	39～74	22 例	0.10 ～ 0.25mg/kg をボラス 静脈内投与	ICG 蛍光血管造影は、術野の穿通枝の描出において 0.10mg/kg の投与量で十分可能であり、血管径 0.3mm 程度の後交通動脈、中大脳動脈の穿通枝も描出できた。	副作用なし
4 <sup>a)</sup>	久門ら <sup>23)</sup> (愛媛大学 大学院 脳神 経病態外科学 分野)	脳動脈瘤 クリッピ ング術	52～74	9 例	25mg/10mL を 5mL 静 脈内投与 (12.5mg/ 回)	ICG 蛍光血管造影は、クリップ後に親動脈の狭窄に起因する循環障害のないことが確認できた。	副作用なし
5 <sup>a)</sup>	栗野ら <sup>24)</sup> (日本大学 医学部 脳神 経外科学系脳 神経外科学分 野)	EC-IC バ イパス術	NA	27 例	選択的動脈 内投与 投与量不明	術中 ICG 蛍光血管造影によって、全例、浅側頭動脈が開存していることを確認できた。次いで、浅側頭動脈の ICG は吻合した中大脳動脈に移動し、周辺脳	NA

						皮質の灌流領域が明瞭にイメージングされた。	
6	村井ら <sup>25)</sup> (日本医科大学 脳神経外科)	脳動脈瘤クリッピング術	61	1例	25mg/5mLを2mL静脈内投与(10mg/回)→生理食塩水でフラッシュ	CarlZeiss社 OPMI Pentero INFRA-RED800とFLOW800システムを用いて簡便、安全、短時間に相対的経時的輝度評価を行うことが可能。	副作用なし
7	前田ら <sup>26)</sup> (中村記念病院 脳神経外科)	脳動脈瘤クリッピング術	69	1例	2.5mgを静脈内投与	MEPとICG蛍光血管造影を併用することで脳動脈瘤クリッピング術時の錐体路虚血の評価及び穿通枝を含む血管の開存をモニタリングすることが可能。	副作用なし
8	河野ら <sup>27)</sup> (国立病院機構九州医療センター)	CEA	59~81	20例	25mg/10mL全量をボラス静脈内投与	ブランク摘出後にICGによる術中蛍光血管撮影を実施。全例で頸動脈内腔の良好な開存を確認できた。1例で血管内腔に壁在性もしくはブランク片を疑う所見があり追加処置を行った。	副作用なし
9 <sup>a)</sup>	高木ら <sup>28)</sup> (京都大学 脳神経外科)	脳動脈瘤クリッピング術 傍矢状洞髄膜腫 血管芽腫 STA-MCAバイパス CEA AVM 橈骨動脈バイパス	10、47、58歳等	33例	25mg/10mL 3mLを静脈内投与(7.5mg/回)	全例で蛍光血管画像を得ることができた。動脈瘤手術において、全例動脈瘤の閉塞を確認できた。穿通枝の評価は今後も検討が必要である。バイパス手術でも開存が明瞭に描出できた。	NA
10	村井ら <sup>29)</sup> (日本医科大学 脳神経外科) [ID3と11症例中7症例が重複していると思われる]	脳動脈瘤クリッピング術 血行再建術 髄膜腫摘出術	39~74	11例	0.10~0.25mg/kgをボラス静脈内投与(1回投与量)	髄膜腫摘出術で、腫瘍自体は明確に描出されなかったが、髄膜腫でよく見られる腫瘍周囲の血管狭窄の検出も容易に可能であった。	副作用なし

a) 本報告書中に要旨提示。

NA：該当情報なし

MEP：Motor evoked potential、CEA：頸動脈内膜剥離術

以下に主な文献報告6報の要旨を示す。

- 1) 近赤外インドシアニングリーナービデオ血管造影(NIICG-VA)統合顕微鏡による術中の動脈瘤の不完全クリッピングの評価(日本神経救急学会雑誌 21: 33-8, 2009、文献ID 1)

20)

脳動脈瘤クリッピング術を施行した13例(男性5例、女性8例、37~74歳[平均55.6歳])



を対象に ICG 蛍光血管造影の有用性を検討した。ICG 0.2～0.5mg/kg (最大 5mg/kg) を脳動脈瘤クリッピング術前後に静脈内投与し、手術用顕微鏡を用いて ICG 蛍光血管造影を実施した。各症例のクリップ設置は超音波ドップラーミニプローブ及び内視鏡で評価した。ICG 蛍光血管造影は動脈、毛細血管、静脈へと時間的な経過をたどり、静脈内投与 20～25 秒で脳から消失し始めるものの脳血管の評価は可能である。

ICG 蛍光血管造影によって、不完全クリッピングが 5 例検出されたが、超音波ドップラーと内視鏡では十分に確認されなかった。この結果から、ICG 蛍光血管造影は迅速、容易で信頼性が高く、現在用いられている超音波ドップラーや術中 DSA を代替又は補完する方法になると考えられた。ICG 投与による副作用は認められなかった。

2) ICG を用いた術中血管撮影による STA-MCA 吻合直後の吻合血流の評価 (脳卒中の外科 37: 233-9, 2009、文献 ID 2) <sup>23)</sup>

STA-MCA バイパス術を施行した 22 例 (頸部内頸動脈閉塞症 8 例、頭蓋内内頸動脈狭窄症 1 例、中大脳動脈閉塞症 4 例、中大脳動脈狭窄症 3 例、もやもや病 6 例、男性 15 例；女性 7 例 [平均 58.2 歳]) を対象に、ICG 蛍光血管造影の有用性を検討した。ICG は、選択的動脈内注入の場合、浅側頭動脈前頭枝にカニューレションし、血流に影響しないようわずかに頭頂枝側へ漏れる程度に手押しで 2～4mg 注入し、静脈内注入による全身投与の場合、12.5mg の ICG を左前腕の末梢静脈ルート内に注入し生理食塩水でフラッシュした。

術直後の ICG 蛍光血管造影にて全例の吻合開存を確認し、吻合部狭窄も認められなかった。バイパス直後の吻合血流分布範囲の検討で、7 例は小開頭による吻合のため脳表露出部が狭く、判定できなかった。また、5 例では ICG 全身投与のみのため、吻合血流と本来の血流が重なり、判定不能であった。判定可能であった 10 例のうち、側頭葉の一部に限局した灌流は 4 例にみられ、前頭葉、側頭葉両葉にまたがる灌流は 1 例 (高度虚血の内頸動脈閉塞) のみであった。残り 5 例は側頭葉全体の灌流であった。これらはいずれも選択的動脈内投与で判定可能であった。静脈内全身投与で吻合血流分布範囲が判定可能であったのは 2 例であった。

STA-MCA 吻合術直後の吻合血流の分布は、ICG 蛍光血管造影にて判定可能であり、有用性が示唆された。

3) 脳血管障害手術における Carl Zeiss 社製 OPMI Pentero による術中蛍光血管撮影の有用性 (脳卒中の外科 37: 227-32, 2009、文献 ID 3) <sup>22)</sup>

脳外科手術を施行した 22 例 (脳動脈瘤クリッピング術 16 例、血行再建術 6 例、男性 7 例；女性 15 例、39～74 歳) を対象に、ICG 蛍光血管造影の有用性を検討した。ICG 0.1～0.25mg/kg を静脈内投与し、手術用顕微鏡を用いて蛍光血管造影を実施した。ICG 投与から描出までの時間は 19～79 秒 (平均 40.0 秒)、1 回の撮影に要した時間は数分であった。

ICG 蛍光血管造影は、術野の穿通枝の描出に対しては 0.1mg/kg の投与量で十分可能であり、血管径 0.3mm 程度の後交通動脈、中大脳動脈の穿通枝も描出できた。全例において術中超音波ドップラーによる動脈瘤の閉塞と穿通枝末梢血管又はバイパスの開存の確認、あるいは術

後 3D-CT 血管造影を行った。その結果、術中 ICG 蛍光血管造影と他検査法の所見は全例で一致し、動脈瘤の消失や、親血管と吻合血管の描出が確認された。すなわち、ICG 蛍光血管造影はクリップの状態、動脈瘤、開存性等の確認に有用で、超音波ドップラーで確認できない動脈瘤頸部近傍の親血管の軽度狭窄の検出も可能であった。

以上より、ICG 蛍光血管造影が術中血管撮影と比較して、簡便で安全、短期間で行える撮影法で、特に穿通枝の抽出能に優れていることが明らかとなった。なお、術中・術後ともに ICG 投与や操作による副作用及び合併症はなかった。

#### 4) 脳動脈瘤クリッピング術における手術支援システムの果たす役割 安全かつ確実な手術をめざして (愛媛医学 27: 164-72, 2008、文献 ID 4)<sup>23)</sup>

開頭クリッピング術を施行した脳動脈瘤症例に対して、①神経内視鏡を 69 例 (男性 23 例 ; 女性 46 例、平均年齢 57.8 歳、A 群とする)、②Motor evoked potential (MEP) モニタリングを 10 例 (男性 9 例 ; 女性 1 例、50~76 歳、B 群とする)、③術中ナビゲーション (病変部予測) を 7 例 (男性 4 例 ; 女性 3 例、43~76 歳、C 群とする)、④ICG 蛍光血管造影を 9 例 (男性 4 例 ; 女性 5 例、52~74 歳、D 群とする) に実施した。ICG は 1 回 5mL (25mg/10mL) を静脈内投与し、手術用顕微鏡を用いて ICG 蛍光血管造影を実施した。

A 群の脳動脈瘤の部位は内頸動脈が多く、クリップ前には瘤や親血管の裏側にある穿通枝の確認、ネックの位置等瘤全体像を観察し、クリップ後はクリップ先端位置の確認、穿通枝閉塞、親動脈狭窄の有無を観察した。B 群の動脈瘤部位は中大脳動脈が多く、全例クリッピング後にも MEP の変化を認めず、術後の運動麻痺はなかった。C 群では遠位部の後大動脈瘤や中大脳動脈瘤に対して瘤や親動脈に正確に到達することができた。D 群の ICG 蛍光血管造影は、クリップ後に親動脈の狭窄に起因する循環障害のないことが確認できた。また前脈絡叢動脈や後交通動脈やそれからの穿通枝、前交通動脈からの穿通枝を十分に観察できた。しかし、動脈壁に石灰化や動脈硬化性変化を伴う部分では、観察できる蛍光が弱く、クリップの陰になるネックや、血液で覆われた部分は観察できなかった。なお、全例で、ICG の静脈内投与による副作用は認められなかった。

#### 5) EC-IC バイパス術における術中インドシアニングリーン蛍光アンジオグラフィー (日大医学雑誌 67: 61-4, 2008、文献 ID 5)<sup>24)</sup>

EC-IC バイパス術を施行した 27 例 (もやもや病 11 例、非もやもや病 16 例) を対象に ICG 蛍光血管造影の有用性を検討した。ICG は術中にバイパス血管 (浅側頭動脈) へ投与し、バイパス血管及びバイパス血流により灌流される脳皮質血管を蛍光血管造影によりイメージングした。また、ICG 蛍光強度の時間的変化を算出し、バイパス血流の灌流領域を定量化した。

術中 ICG 蛍光血管造影によって、全例、浅側頭動脈が開存していることが確認された。次いで、ICG は中大脳動脈に移動し、周辺脳皮質の灌流領域が明瞭にイメージングされた。もやもや病と非もやもや病のバイパス血流による皮質灌流状態の差異を検討した結果、もやもや病は非もやもや病よりも有意に大きい灌流領域を示した。

術中 ICG 蛍光血管造影は、EC-IC バイパス術の血行動態の変化をとらえる有用な方法と考えられた。

6) 脳血管外科手術における術中 Indocyanine Green Videoangiography の使用経験 (脳卒中の外科 37: 104-8, 2009、文献 ID 9) <sup>28)</sup>

脳神経外科手術を施行する 33 症例 (動脈瘤 14 例 [未破裂 13、破裂 1]、傍矢状洞髄膜腫 1 例、血管芽細胞腫 1 例、STA-MCA 吻合術 9 例、内頸動脈内膜剥離術 2 例、AVM 4 例、橈骨動脈バイパス 2 例) に対して、ICG 蛍光血管撮影を行った。ICG は 25mg/10mL とし、1 回の撮影につき 3mL を輸液ルートより静脈内投与した。ICG 投与約 1 分後に蛍光画像が得られた。

33 症例全例で蛍光血管画像を得ることができた。動脈瘤 14 例で、全例動脈瘤の閉塞を確認し、術後 3D-CT angiography で動脈瘤が造影される症例はなかった。内頸動脈-後交通動脈 (IC-Pcom) 分岐部動脈瘤の 1 例で Pcom の造影が得られなかったが、それ以外の症例では描出可能であった。傍矢状洞髄膜腫では上矢状洞の開存が認められた。血管芽腫の症例で、腫瘍本体と feeder が描出された。STA-MCA 吻合術 9 例で、全例開存が確認できた。うち 1 例で、当初開存が確認できなかったため再吻合を行った。内頸動脈内膜剥離術 2 例で、プラークの位置が推測でき、内頸動脈の開存が確認できた。AVM 4 例で、全例ナイダス (血管病巣)、drainer の位置が確認できた。橈骨動脈バイパスの全例で、バイパスの開存が確認できた。

また、補足情報として、脳神経外科手術時の ICG 蛍光血管造影に用いた ICG の用法・用量の情報が記載された国内文献報告 (会議録・解説) 15 報の一覧を表 3 に示す。ICG の投与量は概ね 0.1~0.5mg/kg の範囲であった。

表 3 ICG の脳血管外科領域における国内文献報告 (会議録・解説)

ID	報告者 (実施施設)	部位/術式	用法・用量	投与経路	例数	小児への投与	使用機器メーカー
1	高砂ら <sup>30)</sup> (伊那中央病院 脳神経外科)	EC-ICバイパス術 左中大脳動脈狭窄症による脳梗塞慢性期	動注への投与は静注の 1/10 希釈で投与量は 1mL ずつ複数回投与	静脈内 動脈内	1	無	NA
2	渡邊ら <sup>31)</sup> (愛媛大学 大学院医学系研究科脳神経病態外科学)	脳動脈瘤クリッピング術 25例 STA-MCA吻合術 8例 CEA 6例	25mg/5mL→生理食塩水でフラッシュ ・小型カメラ: 2.5mg/回、 ・顕微鏡一体型: 5mg/回) 使用総量25mg以下	静脈内	39	NA	・小型カメラ: PDE 浜松ホトニクス ・顕微鏡内蔵型 Carl Zeiss、 Leica
3	河本ら <sup>32)</sup> (獨協医科大学 脳神経外科)	動脈瘤クリッピング術	25mg	静脈内	21	NA	Leica

4	渡邊ら <sup>33)</sup> (愛媛大学 医学部 脳神経外科)	STA-MCA吻合術6例 未破裂脳動脈瘤手術 9例 頸部内頸動脈剥離術 4例	①25mg ②2.5mg	静脈内	19	NA	①顕微鏡内 蔵型 Carl Zeiss、 Leica ②固定型 PDE 浜松ホトニ クス
5	井水ら <sup>34)</sup> (藤田保健衛生大学 脳神経外科)	破裂脳動脈瘤手術	125mg	静脈内	3	NA	Carl Zeiss
6	四條ら <sup>35)</sup> (川口市立医療セン ター 脳神経外科)	脳動脈瘤クリッピン グ術 STA-MCA吻合術	0.2~0.5mg/kg	静脈内	NA	NA	Carl Zeiss
7	郭ら <sup>36)</sup> (厚木市立病院 脳 神経外科)	脳動脈瘤クリッピン グ術 1.左前頭側頭開頭 1 例 2.右前頭側頭開頭 1 例	0.5mg/kg	静脈内	2	無	三鷹光器
8	原ら <sup>37)</sup> (東京都立府中病院 脳神経外科)	STA-MCA吻合術	動注：0.2mL (0.05mg) 静注：3mL (7.5mg)	動脈内 静脈内	8	NA	Leica
9	飯星ら <sup>38)</sup> (札幌医科大学 医 学部脳神経外科)	脳動脈瘤クリッピン グ術 8例 STA-MCA 吻 合 術 11例 橈骨動脈バイパス 1例	0.2~0.5mg/kg (最大5mg/kg)	静脈内	20	NA	NA
10	木村ら <sup>39)</sup> (札幌医科大学 医 学部脳神経外科)	脳動脈瘤クリッピン グ術 9例 STA-MCA 吻 合 術 12例 伏在静脈のhigh flow バイパス1例	0.2~0.5mg/kg (最大5mg/kg)	静脈内	22	NA	NA
11	飯星ら <sup>40)</sup> (札幌医科大学 脳 神経外科)	脳血行再建術	0.2~0.5mg/kg (最大5mg/kg)	静脈内	20	NA	NA
12	渡邊ら <sup>41)</sup> (愛媛大学大学院 脳神経病態外科学分 野)	脳動脈瘤クリッピン グ術	5~25mg	静脈内	20	NA	顕微鏡一体 型 Carl Zeiss、 Leica
13	山本ら <sup>42)</sup> (獨協医科大学脳神 経外科学)	脊髄血管奇形手術	0.6mg/5mL	選択的 動脈内	1	無	NA
14	久我ら <sup>43)</sup> (大西脳神経外科病 院)	脳動脈瘤クリッピン グ術	8~25mg	静脈内	125	無	Carl Zeiss
15	高島ら <sup>44)</sup> (日本医科大学 付 属病院脳神経外科)	脳血管障害の開頭手 術	0.1mg/kg	静脈内	9	NA	Carl Zeiss

NA：該当情報なし

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

ICG の脳血管手術領域への応用に関する代表的な総説として、日本脳神経外科学会からの要望書中に引用されている European Neurological review 誌<sup>45)</sup>、及び Dashti<sup>18)</sup> らの文献 (「5 (1)

(ii) 海外の文献」の項参照) を引用した報告<sup>46,47)</sup> の概略を以下に示す。

1) Intraoperative Near-infrared Indocyanine Green Videoangiography Performed with a Surgical Microscope – Applications in Cerebrovascular Surgery (*Eur Neurol Rev* 3: 66-8, 2008)<sup>45)</sup>

近年、ICG ビデオシステムと手術顕微鏡を組み合わせ、血流を確認しながら手術管理及び結果判定ができるようになった。著者らは、ICG 法が有用である、代表的な 3 術式を報告している。

1. EC-IC バイパス術では、ICG 法の使用により、バイパスの閉塞例を減らし、手術成績を改善できる。著者らは、ICG 法により初期のバイパスの吻合部位の不全を、8 例中 1 例で発見した。また、35 例中 4 例で吻合部を見直したとする *Woitzik* らの成績<sup>9)</sup> も引用している。
2. 脳動脈瘤手術では、14 例中、ICG 法の結果に基づき、2 例でクリップの位置を変更した。一般的に外科的解剖並びに頭蓋内動脈瘤のクリッピング術の間、穿通動脈が入り組んでいることが多い。動脈瘤の手術中に 64 例中 36 例で術野に穿通動脈を見つけたとする、*de Oliveira* らの成績<sup>19)</sup> も引用している。
3. AVM の症例では、ICG 法により、脳表面の病巣を完全に切開するのに有効であったとしている。小児において AVM 病巣を見いだすのに ICG 法が有効であるとする、自らの既報<sup>13)</sup> も引用している。

これら 3 つの術式以外にも、ICG 法は、硬膜の動静脈瘻の吻合点や脳腫瘍切除中の硬膜静脈洞の開存性の確認に有用である可能性、脳血管病変に伴う血流障害、もやもや病、大型の動脈瘤、頭蓋底腫瘍等の手術への応用の可能性を指摘している。

しかし、ICG 法は万能ではなく、その限界（観察領域は、顕微鏡の視野に限定されること、動脈瘤が血餅や脳組織に覆われた血管は、確認できないこと、石灰化やアテローム動脈硬化に伴う血管肥厚、血栓により部分的又は完全に閉塞した動脈瘤の影響を受けること）を指摘し、そのような症例では、ICG 法と他診断法を併用するのが適当としている。また、将来的には、ICG 法と術中の血管造影、超音波画像診断を比較する必要があるとしている。

著者らは、Fluorescein と比較して、ICG は蛍光が強いために血管描出が容易で、副作用が少ないことから、脳血管外科の顕微鏡下の手術において、ICG 法は簡便で安全な手法として標準的な検査法になる可能性がある」と結論した。

2) Application of microscope integrated indocyanine green video-angiography during microneurosurgical treatment of intracranial aneurysms: A review. (*Acta Neurochir Suppl* 107: 107-9, 2010)<sup>46)</sup>

ヘルシンキ大学の *Dashti* らが、*Raabe*<sup>5,6)</sup> や *de Oliveira*<sup>19)</sup> らの文献、及び著者らのヘルシンキ大での使用実績<sup>18)</sup> に基づいて、脳動脈瘤手術における ICG ビデオ血管造影 (ICG-VA) の有用性についてまとめた。「近年、ICG-VA は脳血管手術領域に導入されるようになった。本

検査法は安全かつ非侵襲的であり、様々な大きさの血管の開存性や動脈瘤の残存に関する情報をリアルタイムに得ることが可能である。巨大で複雑で深部に存在するような動脈瘤の場合には、ICG 血管造影所見を術中 DSA あるいは微小血管ドプラ検査により検証する必要がある。小血管及び穿通枝を可視化できることは、ICG-VA の最も大きな利点の一つである。ヘルシンキ大では過去 3 年間に於いて ICG に関連した合併症は認められなかった。」としている。

3) Microscope integrated indocyanine green video-angiography in cerebrovascular surgery. (*Acta Neurochir Suppl* 109: 247-50, 2011) <sup>47)</sup>

ヘルシンキ大学中央病院脳神経外科で行われた、頭蓋内動脈瘤、AVM、及びその他の脳血管あるいは脊髄血管障害に関する手術において、ICG-VA を使用した実績に基づいて記載された。当該病院では、直近 4 年間で 1200 件以上の動脈瘤手術、120 件の AVM 及びその他の血管障害手術において ICG-VA が施行されたとしている。AVM 手術において ICG-VA の有用性が示されるのは、術中オリエンテーションや血管位置の確認といった手術初期段階であるとし、残存 AVM の検出には術中又は術後 DSA が標準的な方法であるとしている。

### (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

1) ICG 蛍光 Navigation Surgery のすべて (草野満夫 監修・編集、2008 年) <sup>48)</sup>

ICG の脳血管手術領域への応用に関し、以下のように記載されている。

「ICG 蛍光は、近赤外線 (840nm) であるため生体透過性が高く、比較的太い血管でも明瞭にイメージングできる利点がある。当初は、眼底撮影による網膜血管のイメージングなどに用いられてきたが、最近では脳神経外科手術の術中脳血管イメージングに応用されるようになってきた。ICG 蛍光イメージングは、従来の X 線を用いた術中脳血管撮影と比較して、非侵襲的であり、また操作が比較的簡単で手術を中断する必要がないなどの利点がある。この利点を生かし、脳動脈瘤クリッピング術中に親血管とクリップの関係を観察したり、EC-IC バイパス術のバイパス血管の開存性を評価することに応用されている。」

ICG の用法・用量については、脳動脈瘤クリッピング術及び頭蓋内外血管吻合手術への適用例として、以下の記載がある。

「ICG 1 バイアル (25mg) を添付溶解液 (注射用蒸留水) 10mL で溶解し、0.2~0.5mg/kg (体重 50kg の症例で 1 回 10~25mg) を静脈内注射した。具体的には、術前後に 1 回ずつ行う場合は 5mL を、3 回になる可能性があれば、3mL ずつを投与した。1 手術あたり 25mg までにとどめた。」

2) 脳神経外科臨床マニュアル II 巻 (改訂第 4 版) 小児、血管内手術、脳血管障害、脳腫瘍 (端和夫 編集、2010 年) <sup>49)</sup>

ICG の使用に関し、以下のように記載されている。

「未破裂脳動脈瘤手術においてもっとも重大な合併症発生原因は動脈瘤周囲の穿通枝の閉塞である。・・・(中略)・・・クリッピング後には内視鏡で血管の開通、十分なクリップ

ングを目視で確認、ICG 静脈注射による蛍光血管撮影やドプラ血流計による血流の確認を行う必要がある。」

3) Neurosurgical operative atlas Second Edition, Vascular neurosurgery. (Macdonald RL. ed.)<sup>50)</sup>

ICG の使用に関し、以下のように記載されている。

「動脈瘤クリッピング手術が成功したかどうかを確認するには、直接目視では必ずしも正確ではないことから、多くの外科医は、動脈瘤の完全な閉塞あるいは親動脈と分岐動脈との開存性を証明するために補助的な確認を行っている。これらには術中内視鏡検査、超音波ドプラー、術中血管造影、及び近赤外 ICG ビデオ血管造影が含まれる。動脈瘤手術を執刀する外科医は、これらの補助的検査法に習熟しどれがより好ましいかを見出しておくべきである。」

4) Handbook of Neurosurgery Seventh Edition. (Greenberg MS. ed. 2010 年)<sup>51)</sup>

ICG の使用に関し、以下のように記載されている。

「動脈瘤への血流遮断の確認、隣接する重要な血管の開存性の検証、及び AVM 手術中における病巣の完全消失の確認のために用いられる術中血管造影法として ICG が挙げられる。ICG は通常の光で可視化されるが、近赤外光の照射によってより鮮明に可視化可能となる。使用は表在性血管に限定される。巨大動脈瘤又は動脈瘤ネックが広頸なもの、あるいは血管壁の厚いアテローム硬化性血管に対しては信頼性が劣る場合がある。脊髄 AVM の術中にも用いられる。」

#### (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

1) Cerebral Aneurysm: eMedicine (Massachusetts Medical Society 編、2009 年)<sup>52)</sup>

ICG の脳血管手術領域への応用に関し、以下のように記載されている。

「近年、近赤外線 ICG ビデオ血管造影と呼ばれる手技が、動脈瘤の評価や動脈瘤手術における血管の開存を評価するための、新たな低侵襲性的方法として一般的になってきた。ICG を静脈内投与した後、適切なソフトウェアを装備した手術用顕微鏡により、近赤外線技術を用いて数分で血管内の血流を検出することができる。この技術は、術中血管造影よりも侵襲性は低いものの、顕微鏡で見える血管のみが観察可能であることが、欠点のひとつである。」

## 6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

### (1) 要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

開発していない。

### (2) 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について

今回要望のあった「脳主幹動脈の血流状態観察」については、本邦において臨床試験は実施されていない。本邦での臨床使用実態に関しては、本邦における適応外で使用された際の有効性及び安全性の情報を、公表文献、学会報告等（「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の項参照）及び、日本脳神経外科学会が実施したアンケート調査結果<sup>53)</sup>を基に以下にまとめた。

## 1) 国内公表文献、学会報告

上述した国内の文献等の記載から国内での使用実態を以下にまとめる。

- I. 脳神経外科領域での ICG の国内文献からの使用状況は、海外文献と大きく異なるものではなく、要望用法・用量である 0.1~0.3mg/kg と概ね一致か、やや高用量であった。
- II. 脳神経外科手術での造影部位は、主として脳主幹動脈である内頸動脈、前大脳動脈や脳底動脈等、造影目的は、脳動脈瘤のクリッピング術前後の状態評価、バイパス術後のバイパス及び吻合部位の状態評価、脳動静脈奇形の鑑別であった。
- III. 顕微鏡使用下での ICG 投与による蛍光血管造影によって、血管の血流状態をほぼ全例で確認することができた。ICG 蛍光血管造影結果は、他の検査法である超音波ドップラー、DSA、神経内視鏡検査、術後の 3D-CT と概ね同様の結果であった。特に、術中の ICG 蛍光血管造影によって、動脈瘤クリッピング直後の血管、血流状態からクリップのかけ直し判定等に有効であった。血流が観察ができなかったのは、術野の出血、血管の不十分な露出、クリップの陰部分、動脈壁の石灰化や動脈硬化等によるものであった。

脳神経外科手術では、従来、血管の確認には超音波ドップラーや術中脳血管撮影等が用いられていたが、前者については確実性に欠けること、後者については準備が煩雑で時間を要すること、患者の体位による撮影上の限界、造影剤を投与することによる安全性、術中カテーテル操作による危険性、放射線による被曝、及び検査に準備時間を要すること等が問題となる。このような問題を解決する方法として、脳血管障害手術において、ICG を用いた蛍光血管造影が行われている。ICG による蛍光血管造影は、末梢静脈から ICG を注入するのみで描出されることから、準備が容易であり、術中血管撮影に比較して安全で簡便な方法である。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確実であり、ICG 蛍光血管造影は他検査とは異なる特徴をもった有用な検査法であると結論づけられている。

## 2) 使用実態調査

日本脳神経外科学会から特定の訓練施設として認定されている 385 施設を対象に、アンケート調査が実施された（実施期間：2011 年 1 月 31 日～4 月 8 日）<sup>53)</sup>。ICG 蛍光血管造影検査実施の有無、及び、検査実施施設に対しては用法・用量（注入経路、1 回注入量、1 手術あたりの注入回数、1 手術最大注入量）、対象患者・術式（年間施行件数）、使用機器を調査項目とした。

本調査では 268 施設から回答が得られた（回収率 69.6%）。ICG 蛍光血管造影検査を実施し



ている施設は 116 施設 (30.1%)、実施していない施設は 152 施設 (39.5%) であった。

現在実施している施設における ICG の注入経路は、静脈内投与 (末梢) が 114 施設 (98.3%) で最も多く、その他は、静脈内投与 (中枢) (6 施設、5.2%)、動脈内投与 (3 施設、2.6%) であった。用法・用量について、1 回注入量は 5mg から 12.5mg の間で全体 (用量幅の重複集計を考慮した延べ 144 施設) の 73.6% を占め、12.5mg が投与されていた施設が最も多かった。1 手術あたりの注入回数は 2 回までの施設が最も多く (61 施設)、3 回までで全体の 88.8% であった。1 手術の最大注入量は 25mg (1 バイアル相当) が最も多く (44 施設)、次いで 50mg (2 バイアル相当) であり、25mg までの使用量で全体の 56.9%、50mg までで全体の 81.0% であった。

対象患者・術式として、実施施設が最も多かったのは脳動脈瘤クリッピング術 (95 施設、81.9%) であり、次いで脳血管バイパス術 (91 施設、78.4%)、脳動静脈奇形 (71 施設、61.2%)、頸動脈内膜剥離術 (49 施設、42.2%)、脳腫瘍摘出術 (36 施設、31.0%) の順であった。また現在 ICG 蛍光血管造影を実施している 116 施設における、各術式の年間延べ施行件数は、脳動脈瘤クリッピング術が 3,511 件と最も多く、次いで脳血管バイパス術 927 件、脳腫瘍摘出術 535 件、頸動脈内膜剥離術 465 件、脳動静脈奇形 248 件の順で、総計 5,686 件であった。

使用されている機器 (顕微鏡) に関して、使用機器による 1 回注入量に大きな違いはなかった。

## 7. 公知申請の妥当性について

### (1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

海外文献報告から得られる、脳神経外科領域での ICG に関するエビデンスは以下のとおりであった。ICG は脳神経外科手術のうち、脳動脈瘤クリッピング、EC-IC バイパス術、脳動静脈奇形手術等における、手術前後の脳血管の状態確認に用いられる。顕微鏡使用下での ICG 蛍光血管造影は、ICG を 0.2~0.5mg/kg 静脈内投与することによって、血管の血流状態をほぼ全例で確認することができた。超音波ドップラーや術中脳血管撮影と概ね同様の結果であったが、特に、術中の ICG 蛍光血管造影によって、動脈瘤クリッピング直後の血管、血流状態からクリップのかけ直し判定を迅速に行える点が有用であると考えられた。血流が観察できなかったのは、術野の出血、血管の不十分な露出、クリップの陰部分、動脈壁の石灰化や動脈硬化等によるものであった。

手術中のより正確な判断のためには、幾種の検査を補完的に行うことが確実であり、ICG 蛍光血管造影は有用な検査法であると結論づけられている。

国内文献報告においても、脳神経外科領域での適用部位、適用目的は海外と同様であり、またその適応での有効性については、ほぼ全例で蛍光観察による血流状態が確認されている。蛍光観察での問題点も同様であり、これらの問題がなければ、径 1mm 以下の穿通枝でも鮮明に蛍光が顕微鏡下で直接観察できるという利点があると結論付けられている。また、国内使用実態調査により、国内で脳神経外科手術時に ICG 蛍光血管造影が用いられている実態が確

認められ、適応される術式についても、国内外で大きな差はなかった。

以上より、検討会議は、脳神経外科領域での蛍光血管造影に ICG を静脈内投与する場合に関して、その有用性は示されているものと考えます。

なお、小児における有効性を確認したエビデンスは少ないが、海外の文献では 6～14 歳の小児への適用が報告<sup>6,9,12,18)</sup>されており、また国内の症例報告において 2 歳児<sup>13)</sup>、10 歳児<sup>28)</sup>へ適用され、有効性が確認されている。また、海外における小児に対する承認用法・用量は成人と同一であった。

## (2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

国内外の文献報告（「5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況」の項、表 1 及び表 2 参照）において、脳神経外科領域での蛍光血管造影に ICG を用いた際の副作用の記載は、国内文献では認められておらず、海外文献において軽度の副作用が 1 件（皮疹）認められたが、重篤な副作用の記載はなかった。

また、2000 年 1 月～2010 年 12 月に医療関係者等から報告された国内自発報告において、脳神経外科領域での蛍光血管造影における ICG の副作用は、重篤な副作用はなく、非重篤な副作用が 1 件（血圧低下）のみであった。

なお、同期間における ICG の国内自発報告のうち、脳神経外科領域での蛍光血管造影に用いる際と同様の投与経路である、静脈内投与（上記 1 件を除く）において認められた副作用は 31 件であった。このうち重篤な副作用は 15 件であり、主な副作用はアナフィラキシーショック 6 件、ショック 3 件等であった。

脳神経外科領域での蛍光血管造影に用いる ICG の用法・用量については、既承認の用法・用量（最大の用量・用量は 0.5mg/kg）を超えるものではなく、現在までに得られている ICG の安全性プロファイルと大きく異なるものではないと考えられる。

以上のことから、検討会議は、脳神経外科領域での蛍光血管造影に ICG を静脈内投与する場合、従来と同様の注意喚起を行うことで安全性は担保されるものと考えられる。

## (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

今回要望された、脳神経外科手術時の ICG 蛍光血管造影については、英国及び独国の他、欧州 7 ヶ国で承認されている。また、従来の方法との比較について、開頭手術中に実施する脳血流状態の観察を無作為化比較試験として実施することは不可能であるものの、海外における文献を確認した結果、脳動脈瘤クリッピング術を施行した複数の臨床研究においては、従来の方法に比べクリッピング不全の確認、クリッピング位置の修正、手術不備の検出が高まったと報告されている。海外での総説、教科書及びガイドラインにおいても、本剤を用いた蛍光血管造影の有用性が記載されている。

国内においては、近年、術中ICG蛍光血管造影の可能な医療機器の導入が進みつつあり、既にICG蛍光血管造影が可能な医療機器が導入された医療機関においては、適応外ではあるが本剤を用いた蛍光血管造影が実施されていることが、文献報告から確認されている。更に、2011年1月～4月にかけて、要望学会である日本脳神経外科学会により脳神経外科手術時のICGを用いた蛍光造影に関する使用実態調査が実施された結果、国内でも使用実態があることが明らかにされた。更に、国内外の文献や上述の使用実態調査により、本剤が使用される術式（脳動脈瘤クリッピング術、脳血管バイパス術、脳動静脈奇形手術、頸動脈内膜剥離術、脳腫瘍摘出術等）、及び用法・用量について、国内外で大きな齟齬はないことが確認された（用法・用量については、「8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について、（2）用法・用量について」の項参照）。

以上より、検討会議は、本剤の脳神経外科手術時の血管の造影に対する有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断する。

## 8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

### （1）効能・効果について

脳神経外科手術時において、ICGを用いた、赤外線照射時の蛍光測定による脳領域での血流状態観察が適用できる部位は表層の血管であり、この部位においては径1mm以下の穿通枝も確認が可能と報告されている。また、血流状態観察が行われるのは動脈のみならず静脈も含まれる。要望された効能・効果である「脳主幹動脈の血流状態観察」については、本剤は術中に投与されることが明確になっていない点、及び静脈等の脳主幹動脈以外の血管の造影を目的とした投与が除外される点は問題であると検討会議は考える。以上より、検討会議は、効能・効果は「脳神経外科手術時における脳血管の造影」とし、以下のとおり設定することが妥当であると考えている。

#### 【効能・効果】（今回追加部分）

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）

### （2）用法・用量について

英国、独国の承認用法・用量では、脳血流量の測定において、本剤を0.1～0.3mg/kg ボーラス投与するとされている。海外の文献では0.2～0.5mg/kg あるいは0.3mg/kg で投与が行われているが、国内の文献報告では0.1mg/kg で術野の描出が可能であったとする報告もあること、及び今回日本脳神経外科学会が実施した国内使用実態調査の結果、1回注入量は5、10及び12.5mgの施設が多く、体重50kgとして換算すると0.1～0.25mg/kgとなることを踏まえ、検討会議は、用法・用量を要望内容及び海外（英国及び独国）での承認用法・用量と同様に「通常0.1～0.3mg/kg 静脈内投与する。」と設定することが妥当と考える。

また、希釈倍率については、英国、独国で承認されている用法・用量、及び本邦における

既承認の用法・用量における希釈倍率は一致し、インドシアニングリーン 25mg を 5mL の注射用水で溶解することとされていることから、検討会議は、本効能・効果に対しても同様の希釈倍率を設定することが妥当と考える。

また、小児の用法・用量について、海外での承認小児用法・用量が成人と同等であること及び少数例ではあるものの、小児での使用例が報告されていることを踏まえ、検討会議は、別途用法・用量を設定する必要はないと判断した。

以上を踏まえ、検討会議は、用法・用量は以下のとおり設定することが妥当であると考え

**【用法・用量】（今回追加部分）**

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。

**9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について**

（1）要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

検討会議は、要望内容に関して不足しているエビデンスはないと判断した。

（2）上記（1）で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

特になし

（3）その他、製造販売後における留意点について

特になし

**10. 備考**

特になし

**11. 参考文献一覧**

- 1) 米国の添付文書（Indocyanine Green for Injection USP）
- 2) 英国の添付文書（ICG-PULSION® 5mg/mL Injection）
- 3) 独国の添付文書（ICG-PULSION®）
- 4) 仏国の添付文書（INFRACYANINE 25mg/10mL）

- 5) Raabe A, Nakaji P, Beck J, et al. Prospective evaluation of surgical microscope-integrated intraoperative near-infrared indocyanine green videoangiography during aneurysm surgery. *J Neurosurg.* 2005; 103(6): 982-9.
- 6) Raabe A, Beck J, Gerlach R, et al. Near-infrared indocyanine green video angiography: a new method for intraoperative assessment of vascular flow. *Neurosurgery.* 2003; 52(1): 132-9; discussion 139.
- 7) Woitzik J, Peña -Tapia PG, Schneider UC, et al. Cortical perfusion measurement by indocyanine-green videoangiography in patients undergoing hemicraniectomy for malignant stroke. *Stroke.* 2006; 37(6): 1549-51.
- 8) Raabe A, Beck J, Seifert V. Technique and image quality of intraoperative indocyanine green angiography during aneurysm surgery using surgical microscope integrated near-infrared video technology. *Zentralbl Neurochir.* 2005; 66(1): 1-6; discussion 7-8.
- 9) Woitzik J, Horn P, Vajkoczy P, et al. Intraoperative control of extracranial-intracranial bypass patency by near-infrared indocyanine green videoangiography. *J Neurosurg.* 2005; 102(4): 692-8.
- 10) Bruneau M, Sauvageau E, Nakaji P, et al. Preliminary personal experiences with the application of near-infrared indocyanine green videoangiography in extracranial vertebral artery surgery. *Neurosurgery.* 2010; 66(2): 305-11; discussion 311.
- 11) Li J, Lan Z, He M, et al. Assessment of microscope-integrated indocyanine green angiography during intracranial aneurysm surgery: a retrospective study of 120 patients. *Neurol India.* 2009; 57(4): 453-9.
- 12) Killory BD, Nakaji P, Gonzales LF, et al. Prospective evaluation of surgical microscope-integrated intraoperative near-infrared indocyanine green angiography during cerebral arteriovenous malformation surgery. *Neurosurgery.* 2009; 65(3): 456-62; discussion 462.
- 13) Takagi Y, Kikuta K, Nozaki K, et al. Detection of a residual nidus by surgical microscope-integrated intraoperative near-infrared indocyanine green videoangiography in a child with a cerebral arteriovenous malformation. *J Neurosurg.* 2007; 107(5 Suppl): 416-8.
- 14) Awano T, Sakatani K, Yokose N, et al. Intraoperative EC-IC bypass blood flow assessment with indocyanine green angiography in moyamoya and non-moyamoya ischemic stroke. *World Neurosurg.* 2010; 73(6): 668-74.
- 15) Jing Z, Ou S, Ban Y, et al. Intraoperative assessment of anterior circulation aneurysms using the indocyanine green video angiography technique. *J Clin Neurosci.* 2010; 17(1):26-8.
- 16) Khurana VG, Seow K, Duke D. Intuitiveness, quality and utility of intraoperative fluorescence videoangiography: Australian neurosurgical experience. *Br J Neurosurg.* 2010; 24(2): 163-72.
- 17) Hwang W, Malek AM, Schapiro R, et al. Intraoperative use of indocyanine green fluorescence videography for resection of a spinal cord hemangioblastoma. *Neurosurgery.* 2010; 67:

- ons300-3; discussion ons303.
- 18) Dashti R, Laakso A, Niemelä M, et al. Microscope-integrated near-infrared indocyanine green videoangiography during surgery of intracranial aneurysms: the Helsinki experience. *Surg Neurol.* 2009; 71(5): 543-50.
  - 19) de Oliveira JG, Beck J, Seifert V, et al. Assessment of flow in perforating arteries during intracranial aneurysm surgery using intraoperative near-infrared indocyanine green videoangiography. *Neurosurgery.* 2007; 61(3 Suppl): 63-73; discussion 72-3.
  - 20) Imizu S, Kato Y, Sangli A, et al. 近赤外インドシアニングリーン - ビデオ血管造影 (NIICG-VA)統合顕微鏡による術中の動脈瘤の不完全クリッピングの評価(Assessment of incomplete clipping of aneurysms intra-operatively by near-infrared indocyanine green-video angiography (NIICG-VA) integrated microscope). *日本神経救急学会雑誌.* 2009; 21(2): 33-8.
  - 21) 兒玉裕司, 大西英之, 埜本勝司, 他. ICG を用いた術中血管撮影による STA-MCA 吻合直後の吻合血流の評価. *脳卒中の外科.* 2009; 37(4): 233-9.
  - 22) 高島伸之介, 村井保夫, 廣中浩平, 他. 脳血管障害手術における Carl Zeiss 社製 OPMI Pentero による術中蛍光血管撮影の有用性. *脳卒中の外科.* 2009; 37(4): 227-32.
  - 23) 久門良明, 渡邊英昭, 井上明宏, 他. 脳動脈瘤クリッピング術における手術支援システムの果たす役割 安全かつ確実な手術をめざして. *愛媛医学.* 2008; 27(3): 164-72.
  - 24) 栗野貴志, 横瀬憲明, 五十嵐崇浩, 他. EC-IC バイパス術における術中インドシアニンググリーン蛍光アンジオグラフィー. *日大医学雑誌.* 2008; 67(2): 61-4.
  - 25) 村井保夫, 足立好司, 額額健太, 他. 新しい顕微鏡システムを用いた indocyanine green 蛍光撮影によるクリッピング術中評価. *脳神経外科ジャーナル.* 2009; 18(11): 839-43.
  - 26) 前田理名, 及川光照, 佐々木雄彦, 他. 脳動脈瘤 clipping 術における運動誘発電位と indocyanine green 術中血管造影併用の意義. *北海道脳神経疾患研究所医誌.* 2008; 19(1): 21-4.
  - 27) 河野健一, 宇賀愛, 森恩, 他. 頰動脈内膜剥離術における ICG 蛍光血管撮影の有用性について. *脳神経外科速報.* 2010; 20(3): 328-32.
  - 28) 高木康志, 菊田健一郎, 西村真樹, 他. 脳血管外科手術における術中 Indocyanine Green Videoangiography の使用経験. *脳卒中の外科.* 2009; 37: 104-8.
  - 29) 村井保夫, 足立好司, 高島伸之介, 他. Indocyanine green を用いた術中蛍光血管撮影. *脳神経外科速報.* 2008; 18(2): 235-41.
  - 30) 高砂浩史, 佐藤篤. EC-IC bypass における ICG 使用の工夫. *信州医学雑誌.* 2009; 57(3): 112.
  - 31) 渡邊英昭, 大上史朗, 久門良明, 他. 脳血管障害 脳神経外科手術における ICG 蛍光血管撮影について. *脳神経外科速報.* 2009; 19(9): 1036-45.
  - 32) 河本俊介, 金谷英明, 糸岐一茂, 他. 脳動脈瘤手術における ICG-video angiography の有用性と限界. *日本脳神経外科学会総会 CD-ROM 抄録集.* 2007; 66: 2G-O29-6.
  - 33) 渡邊英昭, 久門良明, 大上史朗, 他. 術中 indocyanine green(ICG)血管撮影の有効性につ

- いて. 日本脳神経外科学会総会 CD-ROM 抄録集. 2008; 67: 2J-07-P61-01.
- 34) 井水秀栄, 佐野公俊, 加藤庸子, 他. ICG と INFRARED800 Surgical microscope(ZEISS)を用いた破裂脳動脈瘤手術治療における有用性について. 日本脳神経外科救急学会プログラム・抄録集. 2008; 13: 68.
  - 35) 四條克倫, 渡辺充, 古市眞. ICG ビデオアンジオグラフィーを用いた術中血流動態評価. 日大医学雑誌. 2009; 68(4): 272.
  - 36) 郭樟吾, 石井卓也, 長谷川譲, 他. 術中 Indocyanine Green 蛍光血管造影の有用性とピットフォールー工学的見地と臨床医学的見地からの考察ー. 脳神経外科ジャーナル. 2008; 17(11): 865-9.
  - 37) 原貴行, 水谷徹, 湯山隆次, 他. STA-MCA バイパス術における recipient artery の選択術中選択的 ICG-videoangiography の有用性. 日本脳神経外科学会総会 CD-ROM 抄録集. 2008; 67: 2I-O38-03.
  - 38) 飯星智史, 野中雅, 小柳泉, 他. インドシアニングリーン(ICG)による術中脳血管造影の有用性について. 日本脳神経外科学会総会 CD-ROM 抄録集. 2008 ;67: 3J-04-P80-10.
  - 39) 木村友亮, 飯星智史, 宝金清博. インドシアニングリーン(ICG)による術中脳血管造影の有用性について. 脳循環代謝. 2008; 20(1): 155.
  - 40) 飯星智史, 宝金清博. 脳梗塞外科療法の現状と未来. Medical Science Digest. 2008; 34(9): 408-11.
  - 41) 渡邊英昭, 久門良明, 大上史朗, 他. [教育的講演]動脈瘤手術における indocyanine green (ICG) 蛍光血管撮影の果たす役割. 愛媛医学. 2010; 29(1): 37.
  - 42) 山本慎司, 黒川龍, 河本俊介, 他. 選択的 ICG-videoangiography を併用した脊髄血管奇形手術. 第 24 回日本脊髄外科学会推薦演題抄録. 脊髄外科. 2010; 24(1): 139-40.
  - 43) 久我純弘, 大西英之, 埜本勝司, 他. 脳動脈瘤クリッピング術における ICG を用いた術中蛍光血管造影の有用性. 日本脳神経外科学会総会 CD-ROM 抄録集 67 回. 2008; 3J-06-P84-02.
  - 44) 高島伸之介, 村井保夫, 足立好司, 他. Carl Zeiss 社製 OPMI Pentero による術中蛍光血管撮影の使用経験. 日本脳神経外科学会総会 CD-ROM 抄録集 66 回. 2007; 2K-P48-15-5.
  - 45) Takagi Y, Sawamura K, Hashimoto N. et al. Intraoperative near-infrared indocyanine green videoangiography performed with a surgical microscope – applications in cerebrovascular surgery. European Neurological Review. 2008; 3: 66-8.
  - 46) Dashti R, Laakso A, Niemelä M, et al. Application of microscope integrated indocyanine green video-angiography during microneurosurgical treatment of intracranial aneurysms: A review. Acta Neurochir Suppl. 2010; 107: 107-9.
  - 47) Dashti R, Laakso A, Niemelä M, et al. Microscope integrated indocyanine green video-angiography in cerebrovascular surgery. Acta Neurochir Suppl. 2011;109; 247-50.
  - 48) 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. p44-68.

- 49) 端和夫 編. 脳神経外科臨床マニュアル II 改訂第 4 版. シュプリンガー・ジャパン; 2010.
- 50) Macdonald RL, editors. Neurosurgical Operative Atlas Second Edition Vascular Neurosurgery. Thieme. 2009. p. 3-8.
- 51) Greenberg MS, editors. Handbook of Neurosurgery Seventh Edition. Thieme. 2010.
- 52) Brisman JL, Soliman E, Kader A, et al. Cerebral Aneurysm. eMedicine [serial on the Internet]. [updated 2009 May 22; cited 2010 June 21]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/252142-overview>
- 53) (社) 日本脳神経外科学会. 脳神経外科領域でのインドシアニンググリーン (ICG) による蛍光血管造影の使用実態に関するアンケート調査結果. 2011.