

(別添様式1-1)

未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（1）（2））

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；日本外科学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名；) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名；)	
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	日本蛍光ガイド手術研究会 (選定理由)術中蛍光イメージングについて手術分野を越えて広く情報収集し技術の普及を促している
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	肝外胆管（肝門部領域胆管と遠位胆管）の描出（赤外線照射時の蛍光測定による）
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	2.5 mg (2.5 mg/mL)を静脈注射する。
	備考	(特記事項等)
		<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)
希少疾病用医薬品の該当性 (推定)	なし	

対象患者数、推定方法についても記載する。)	
国内の承認内容(適応外薬のみ)	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する)</p> <p>○肝機能検査(血漿消失率、血中停滞率及び肝血流量測定)： 肝疾患の診断、予後治癒の判定</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) 心臓血管系疾患の診断</p> <p>○血管の血流評価及び組織の血流評価</p> <p>○次の疾患におけるセンチネルリンパ節の同定：乳癌、悪性黒色腫</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。複数の項目に該当する場合は、最も適切な1つにチェックする。)	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 肝胆道手術において術中胆道造影を行い適切な肝菅切離（再建）部位を決定することは、重篤・致命的な手術合併症（胆管狭窄に伴う肝不全など）や著しい術後 QOL 低下（胆汁漏治療のための長期チューブ留置など）の発生を回避・低減するために必要な手順であるため。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない</p> <p><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</p> <p><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 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 腹腔鏡下胆嚢摘出術を対象とした、国際多施設 RCT を含む複数の臨床試験において、ジアグノグリーン（indocyanine green, ICG）静注後の赤外線照射による胆管の描出法（以下、ICG 蛍光胆道造影）が従来法（肉眼による胆管の観察あるいはヨード造影剤を胆管内に注入し X 線撮影を行う直接胆道造影法）と比べて肝外胆管の描出能に優れること、手術時間を短縮し開腹移行率を低減させる可能性があることが示されているため。また、ICG 蛍光胆道造影は従来の X 線直接胆道造影と比べ、胆管内に造影用チュ</p>

	<p>ープを挿入する必要がなく、患者および医療従事者への X 線被ばくを伴わないという明らかな潜在的優位性がある。ICG 蛍光胆道造影は米国で臨床使用可能なすべての赤外線観察装置に関する 510(k)文書の中で、付属する ICG の "Indication for use" として "visual assessment of vessels, blood flow and related tissue perfusion, and at least one of the major extra-hepatic bile ducts (cystic duct, common bile duct or common hepatic duct), using near-infrared imaging" が使用適応に含まれており、硬性鏡装置下あるいはロボット支援胆摘術中の胆道造影法として欧米で普及している[参考文献 1-3]。</p>
<p>追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収集への協力</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可</p> <p>(必ずいずれかをチェックする。)</p>
<p>備考</p>	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>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。)</p>	<p><input checked="" 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</p>		
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>		
		<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)</p>	
	<p>米国</p>	<p>販売名 (企業名)</p>	<p>SPY AGENT™ GREEN KIT (Novadaq Technologies, ULC) [参考文献 1]</p>
	<p>効能・効果</p>	<p>1. 低侵襲手術を含む様々な手術の術中または術後の脈管、血流、組織還流の描出 2. 肝外胆管の描出 3. 子宮頸癌、子宮体癌の女性におけるリンパ流マッピングでのリンパ節およびリンパ管の描出</p>	
	<p>用法・用量</p>	<p>1. 低侵襲手術を含む様々な手術の術中または術後の脈管、血流、組</p>	

		<p>織還流の描出 (2.5 mg/mL)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・成人または1歳以上の小児における単回静脈内投与の推奨容量は1.25 mg から 5mg ・形成外科、顕微鏡外科、または再建外科における体外観察による四肢の血流描出における単回静脈内投与の推奨容量は 3.75mg から 10mg ・追加観察のための追加投与は可能だが総量 2mg/kg を超えてはならない <p>2. 肝外胆管の描出 (2.5 mg/mL)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・成人または12歳から17歳までの小児における単回静脈内投与の推奨容量は 2.5 mg ・Indocyanine green を胆管内に集積させるためには本剤を手術から約45分前に投与することが望ましい ・追加観察のための追加投与は可能だが総量 2mg/kg を超えてはならない <p>3. 子宮頸癌、子宮体癌の女性におけるリンパ流マッピングでのリンパ節およびリンパ管の描出 (1.25 mg/mL)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・女性における単回局所投与の推奨容量は 1.25mg を 4回 (計 5mg) である。子宮頸部の3時、9時方向の浅層 (1-3mm) と深層 (1-3cm) にそれぞれ投与する。
		備考
英国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	・ ICG は承認されているが、要望

			内容での承認はない	
	独国	販売名（企業名）		
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考	・ ICG は承認されているが、要望内容での承認はない	
	仏国	販売名（企業名）		
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考	・ ICG は承認されているが、要望内容での承認はない	
	加国	販売名（企業名）		
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考	・ ICG は承認されているが、要望内容での承認はない	
	豪州	販売名（企業名）		
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考	・ ICG は承認されているが、要望内容での承認はない	
	欧米等 6 各国での標準的使用状況 (欧米等 6 各国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてののみ、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 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 各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以下線）	
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	
	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	
		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>

Fluorescent cholangiography, fluorescence cholangiography をキーワードとし、PubMed で検索した論文において、臨床報告として一定のエビデンスレベルのものを抽出した(検索時期: ~2019年6月)。

<海外における臨床試験等>

1) Randomized trial of near-infrared incisionless fluorescent cholangiography (Ann Surg. 2019 Jan 9. doi:

10.1097/SLA.0000000000003178. [Epub ahead of print]) [文献 4]

腹腔鏡下胆摘を対象に、蛍光胆道造影施行群 321 例と非施行群 318 例(通常白色光カラー像のみで手術施行)との間で胆管同定能を比較した国際多施設 RCT (米国、ドイツ、イタリア、アルゼンチン、日本)の報告。蛍光胆道造影では ICG 0.05 mg/kg を手術から 45 分以上前に静脈投与した。Calot 三角剥離前の胆嚢管の同定率 (67% vs. 36%)、剥離後の胆嚢管・総胆管合流部の同定率 (69% vs. 45%) など、評価対象の 14 項目のうち 12 項目で蛍光胆道造影施行群の方が非施行群より有意に優れていた。2 例の胆道損傷は非施行群でのみ発生した。ICG 投与に伴う副作用を認めず。本 RCT により、蛍光胆道

造影は白色光カラー像による観察よりも肝外胆管の描出能に優れることが示された。

2) Near-infrared cholecystocholangiography with direct intragallbladder indocyanine green injection: preliminary clinical results (Surg Endosc. 2018;32:1506-1514) [文献 5]

腹腔鏡下胆摘 46 例において、胆嚢内に留置したカテーテルから ICG 0.125 mg/mL を注入して蛍光胆道造影を実施し、胆管同定能を前向きに評価した。蛍光胆道造影では白色光カラー像による観察と比べ、胆嚢炎症例(n=25)における Calot 三角剥離後の胆管同定率が有意に高かった(胆嚢管, 84% vs. 44%; 総胆管, 46% vs. 28%; 総肝管, 68% vs. 16%)。胆嚢炎を伴わない胆石症例(n=21)でも、蛍光胆道造影の方が Calot 三角剥離後の総肝管同定率が良好であった(81% vs. 43%)。ICG 投与に伴う副作用を認めず。胆管内に留置したカテーテルから直接 ICG 溶液を注入して実施する蛍光胆道造影法は、背景となる肝などの組織の蛍光値が上昇しないためコントラストが良好であり、特に炎症を伴う胆嚢摘出術の安全性を向上させると考えられた。

3) Prospective evaluation of precision multimodal gallbladder surgery navigation: virtual reality, near-infrared fluorescence, and X-ray-based intraoperative cholangiography (Ann Surg 2017;266:890-897) [文献 6]

ロボット支援下胆摘 58 例において、術前画像を元にした virtual reality (VR) による胆管描出、蛍光胆道造影、および X 線造影剤を用いた従来の術中胆道造影法の 3 者で有効性を前向きに比較検討した。胆嚢管-総胆管合流部の同定能はそれぞれ 100%, 98.2%, および 96.2% であった。検査開始から胆管像を得るまでの所要時間は、蛍光胆道造影が VR による胆管描出(107.8±90 秒 vs. 191.9 ± 190.06 秒)および従来の術中胆道造影(vs. 1355.77 ± 1410.5 秒)よりも有意に短かった。ICG 投与に伴う副作用を認めず。術前画像処理と蛍光胆道造影を複合させた胆管描出技術は胆摘術における胆道損傷のリスクを低減させ得ると期待された。

4) Optimal bile duct division using real-time indocyanine green near-infrared fluorescence cholangiography during laparoscopic donor hepatectomy (Liver Transpl 2017;23:847-852) [文献 7]

対象は腹腔鏡下に生体肝移植ドナー手術を行った 13 例。ICG (0.05 mg/kg) を胆管切離予定時刻の 30-60 分前に静脈注射し、蛍光胆道造影による胆管描出能を前向きに評価した。手術中に赤外観察装置を使用できなかった 3 例を除き、残る 10 例では術前画像で描出されていた胆管解剖をすべてリアルタイムに描出することが可能であり、胆管切離線の決定と切離後の胆管開存の確認に有効であった。ICG 投与に伴う副作用を認めず。

5) Near-infrared fluorescent cholangiography facilitates identification of biliary anatomy during laparoscopic cholecystectomy (Surg Endosc 2015;29:368-375) [文献 8]

腹腔鏡下胆摘 82 例を対象に、蛍光胆道造影と X 線造影剤を用いた従来の術中胆道造影法との間で胆管同定能を前向きに評価した。ICG は 2.5mg を手術開始の約 60 分前に静脈内投与した（蛍光シグナルが減弱した場合は 2.5mg を追加投与）。蛍光胆道造影は全例で実施可能であったが、X 線を用いた従来法は 20 例で技術的に実施不能であった。従来法を実施できた 62 例で胆摘に關係する胆管の同定能（Calot 三角剥離後）を比較すると、蛍光胆道造影は従来法より総肝管の同定能に劣ったが(69.4% vs. 98.4%)、それ以外の構造に関しては有意差がなかった。一方、従来法が実施できなかった 20 例を含め、前 82 例で intention-to-treat にて解析すると、蛍光胆道造影は従来法より胆嚢管の同定能に優れており(95.1% vs. 72.0%)、総肝管同定能には有意差を認めなかった。また、蛍光胆道造影の方が従来法よりも実施所要時間が有意に短かった(1.9 ± 1.7 分 vs. 11.8 ± 5.3 分)。ICG 投与に伴う副作用を認めず。蛍光胆道造影法は従来法の代替技術になり得ると考えられた。

6) Could ICG-aided robotic cholecystectomy reduce the rate of open conversion reported with laparoscopic approach? A head to head comparison of the largest single institution studies (J Robot Surg 2017;11:77-82) [文献 9]

単一施設における、蛍光胆道造影を用いたロボット支援胆摘 676 例 (①) の手術成績を、同施設における従来法に基づく腹腔鏡下胆摘 289 例 (②)、別の米国施設 (③, 3371 例) およびインドの単一施設 (④, 13,305 例) における腹腔鏡下胆摘の手術成績と retrospective に比較した。①と②との比較では、蛍光胆道造影を用いた前者の方が後者よりも minor な胆管損傷の頻度(0.15% vs. 1.04%)、開腹移行率(0.15% vs. 4.5%)、平均出血量(14.37 mL vs. 21.08 mL)の面で手術成績が良好であった。また、①と③との比較では、前者の方が開腹移行率が低値だった。Study design に限界はあるが、蛍光胆道造影を用いたロボット支援胆摘が、特に困難例で手術の安全性を確保するために有利である可能性が示唆された。

<日本における臨床試験等*>

1) Intraoperative fluorescent cholangiography using indocyanine green: a biliary roadmap for safe surgery (J Am Coll Surg 2009;208:e1-4) [文献 10]

開腹肝切除を受ける 13 例を対象に、胆管内に留置したカテーテルから ICG 溶液(0.025 mg/mL)を注入し、蛍光胆道造影による胆管同定能を X 線を用いた

従来の術中胆道造影法と比較した。総肝管および左右肝管合流部の同定能は両技術とも100%であった。また、開腹胆嚢摘出術を受ける10例を対象に、ICG 2.5mgを術前または術中に静脈内投与して蛍光胆道造影を実施。総肝管、胆嚢管、副肝管（総肝管に直接合流する後区域肝管）の同定率は100%、90%、100%であった。従来法による術中胆道造影は10例中2例で実施不能であった（胆管内カニューレーション困難のため）。ICG投与に伴う副作用を認めず。

2) Fluorescent cholangiography illuminating the biliary tree during laparoscopic cholecystectomy (Br J Surg 2010;97:1369-77) [文献 11]

腹腔鏡下胆嚢摘出術を受ける患者52名を対象に、ICG静注(2.5mg)による術中胆道造影を行い、胆管同定能を評価した。本法による胆嚢管-総胆管合流部の同定率はCalot三角の剥離前が96%、剥離後は100%であった。術前画像検査では8例に副肝管が同定されていたが、蛍光胆道造影ではその全例で術中に副肝管の走行を描出することができた。蛍光胆道造影により胆嚢管結石が描出された症例が4例あり、結石を排除して確実に胆嚢管を切離するために有用であった。ICG投与に伴う副作用を認めず。

3) Techniques of fluorescence cholangiography during laparoscopic cholecystectomy for better delineation of the bile duct anatomy (Medicine (Baltimore) 2015;94:e1005) [文献 12]

腹腔鏡下胆嚢摘出術を受ける患者108名を対象に、ICG静注(2.5mg)による術中胆道造影を行い、良好な胆管像を得るための条件を検討した。本法による胆嚢管-総胆管合流部の同定率はCalot三角の剥離前が74%、剥離後は92%であった。Calot三角剥離前に胆嚢管-総胆管合流部が描出された80例では、描出不能であった28例よりもICG静注から観察までの間隔が有意に長かった(90 [15-165分 vs. 47 [21-205]分))。また、急性胆嚢炎症例の割合は前者の方が後者よりも低率であったが(3% vs. 14%)、Calot三角剥離後の胆管同定の有無に関して急性胆嚢炎症例の割合に有意差を認めなかった。ICG投与に伴う副作用なし。

※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

Fluorescent cholangiography, fluorescence cholangiography をキーワードとし、PubMed で検索した論文において、臨床報告として一定のエビデンスレベルのものを抽出した（検索時期：～2019年6月）。

1) The best approach for laparoscopic fluorescence cholangiography: overview of the literature and optimization of dose and dosing time (Surg

Innov 2017;24:386-396) [文献 13]

PubMed 上で蛍光胆道造影(fluorescence cholangiography)に関する臨床研究を検索し ICG の投与方法と臨床効果を検討した。検索の時点で 27 研究 (1057 症例)の報告があり、大部分の研究では 2.5mg の ICG が観察の 1 時間以内に静脈内投与されていた。1057 症例における胆嚢管の同定率は 98%(範囲, 48-100%)であった。また、上記 review とは別に、自施設で腹腔鏡下胆摘を行う 28 症例を ICG の投与量と投与タイミングにより 7 グループに分け、蛍光胆道造影における胆管-背景肝のシグナル比を計測した。結果、ICG 5mg 投与後 3-7 時間、または ICG 10mg 投与後 5-25 時間においてシグナル比が最も良好であった。臨床においては、ICG 5mg を手術 3 時間前までに静脈内投与しておくことにより、蛍光イメージングにおいて最もコントラスト比の良い胆管像が得られると推察された。

2) Optimizing the image of fluorescence cholangiography using ICG: a systematic review and ex vivo experiments (Surg Endosc 2018;32:4820-4832) [文献 14]

主に PubMed 上で蛍光胆道造影に関する臨床研究を検索し、ICG の投与方法と臨床効果を検討した。128 編の論文のうち、目的となるデータの記載のある 28 編を選択した。うち 2 編では 0.025 mg/mL または 0.125mg/mL の ICG 溶液が直接胆管内に注入されていた。他の 26 編は ICG 静注による蛍光胆道造影に関する報告であり、最も高頻度な投与量は ICG 2.5mg(体重によらず一定; 13 編)、次は 0.05 mg/kg (6 編)であった。胆嚢管の同定率について、前者の投与量では 94%、後者は 98%であった。また、本研究では ICG の濃度や撮影距離、撮影システムが蛍光シグナルに与える影響を ex vivo で検討した。結果、アルブミン添加生食で溶解した ICG を 2cm の距離から観察した場合、ICG 濃度 0.00195~0.025 mg/ml の場合に蛍光強度が最大となった。

(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>

1) Fluorescent imaging: treatment of hepatobiliary and pancreatic diseases. (Karger, Basel, 2013) [文献15]

開腹手術における蛍光胆道造影の基礎と臨床応用法(p. 66-70, ①)、日本(p. 71-79, ②)およびアルゼンチン(p. 80-85, ③)における腹腔鏡下胆摘術中の蛍光胆道造影の利用法と成績が詳述されている。①では、ミニブタを用いた in vivo の実験と自施設の臨床経験から、胆道造影には 2.5 mg を術前 30 分に静注することが望ましいと記載されている。②では ICG 2.5mg を執刀の 1 時間前に静注する方法が紹介されている (15 例の腹腔鏡下胆摘全例で蛍光胆道造影による肝外胆管の描出あり)。③では腹腔鏡下胆摘において ICG 0.05 mg/kg を術

前に静注することにより、Calot三角の剥離前あるいは剥離後に胆嚢管、総胆管を描出できると記述されている。

2) Fluorescence imaging for surgeons. (Springer International Publishing Switzerland, 2015) [文献 16]

蛍光胆道造影について、X線を用いた従来の術中胆道造影と比較した場合の経済的な効果(p. 99-106, ①)、ロボット支援単孔式胆摘での有用性(p. 107-116, ②)、肝胆道手術後の胆汁漏同定への応用(p. 177-184, ③)について具体的に記載されている。①では、腹腔鏡下胆摘における従来のX線を用いた術中胆道造影のコストが1症例あたり778ドルと試算されるのに対し、蛍光胆道造影では32ドルであり有意に低コストであると記載されている。②では、ロボット支援胆摘における麻酔導入時(手術開始のおよそ30-45分前)にICG 2.5mgを静注する方法が紹介されている。③では、蛍光胆道造影の結果として胆汁漏を同定するために、胆管に留置したチューブから2.5 mg/mLのICGが胆管内に注入する方法が記述されている。

3) Imaging and visualization in the modern operating room (Springer Science+Business Media, New York 2015) [文献 17]

近代の手術室における術中イメージング技術と装置について紹介する教科書において、蛍光胆道造影を実施するための機材と具体的な方法について記載されている(p. 271-278)。蛍光胆道造影のためのICGの投与方法としては、ICG 2.5mgの術前静注法について記載がある。

4) Minimally invasive oncologic surgery (Elsevier, Philadelphia, 2019) [文献 18]

低侵襲がん手術について紹介する教科書において、肝臓癌手術における蛍光胆道造影の方法と有用性について既報のまとめと具体例が記述されている(p. 45-60)。蛍光胆道造影のためのICGの投与方法としては、ICG 2.5mgの術前静注が紹介されている。

<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, 東京, 2008) [文献 19]

ICGを用いた術中イメージング技術について紹介する教科書において、開腹および腹腔鏡下手術中の蛍光胆道造影の基礎と臨床応用法について詳述されているICG静注による蛍光胆道造影の投与量については「現在検討中」と記載されている(p. 326-333)。

2) Gayet 腹腔鏡下肝胆膵手術 (DVD付) -ムービーでみる局所解剖 (南江堂,

東京, 2012) [文献 20]

腹腔鏡下肝胆膵手術の各術式で求められる手技を詳述した教科書において、胆摘および肝切除後の胆汁漏同定における蛍光胆道造影の方法と具体的な症例が紹介されている (p. 125-127)。ICG の投与方法としては、ICG 2.5mg の術前静注の記載がある。

3) がん研べからず集 (内視鏡手術編) -ビデオでみるトラブルシューティング (DVD 付) (南江堂, 東京, 2007) [文献 21]

腹腔鏡手術全般における注意点と対処法を紹介する教科書で、胆摘困難例における蛍光胆道造影の活用法が紹介されている (p. 100-101)。ICG は全身麻酔導入後に 2.5mg が静注されている。

4) 東京大学医学部肝胆膵外科, 人工臓器・移植外科 手術の流儀 (南江堂, 東京, 2017) [文献 22]

肝胆膵手術の各術式の詳細を解説する手術書において、肝切除における蛍光胆道造影の利用例が紹介されている (p. 261-262)。蛍光胆道造影法としては、ICG を観察の 20 分以上前に静注 (2.5mg) することが望ましいと記載がある。

(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>

1) 米国/欧州内視鏡外科学会や国際肝胆膵学会が主催する **Multi-society State-of-the-Art Consensus Conference on Prevention of Bile Duct Injury During Cholecystectomy** において、胆摘における蛍光胆道造影の有用性について議論されており、近年実施されている他施設比較試験の結果を待って **recommendation** の提案がなされる予定である
(<https://www.preventbdi.org/wp-content/uploads/2019/02/Presentations-PICO-4-5-6-7-and-9-Recommendations.pdf>)。

<日本におけるガイドライン等>

1) 該当なし

(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

Fluorescent cholangiography, fluorescence cholangiography をキーワードとし、PubMed で検索した論文において、臨床報告として一定のエビデンスレベルのものを抽出した (検索時期: ~2019年6月)。

1) Usefulness of intraoperative fluorescence imaging to evaluate local

anatomy in hepatobiliary surgery (J Hepatobiliary Pancreat Surg 2008;15:508-514) [文献 23]

開腹胆摘を受ける患者 5 例における ICG(2.5mg)静注による蛍光胆道造影の胆管同定能を報告するとともに、ex vivo の検討で、胆汁に ICG を添加して蛍光イメージングを行った場合に 0.025 mg/mL の濃度で蛍光強度が最も高くなることを報告した。

2) Fluorescent cholangiography using indocyanine green for laparoscopic cholecystectomy: an initial experience (Arch Surg 2009;144:381-382) [文献 24]

腹腔鏡下胆摘において ICG 2.5mg を静注し蛍光胆道造影を行った症例報告。腹腔鏡手術における ICG 静注法による蛍光胆道造影の英語論文報告としては世界初例と思われる。

(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>

1) 米国では、赤外観察装置に付随する 510(k)文書[文献 1]において "Indication for use"として "visual assessment of vessels, blood flow and related tissue perfusion, and at least one of the major extra-hepatic bile ducts (cystic duct, common bile duct or common hepatic duct), using near-infrared imaging" と記載のある通り、蛍光胆道造影が使用適応に含まれている。

2) 実際に、蛍光胆道造影について本邦のみならずアジア諸国、米国、欧州、南米から累計 1,000 例以上の報告があり、多くの臨床試験で 90%以上の胆管同定率が達成されている。

3) 腹腔鏡下胆摘術における胆管同定能を比較した国際多施設 RCT において、蛍光胆道造影が従来の白色光カラー像に基づく観察よりも優れていることが報告された。

<要望用法・用量について>

1) 既存研究の大多数では、体重によらず ICG 2.5 mg が術前または術中に静脈内投与されており、90%以上の胆管同定率を得ている。米国 510(k)文書[文献 1]においても、「Visualization of extrahepatic biliary ducts」の投与法は「2.5mg of a 2.5mg/mL solution」と記載されている。一部の前向き研究では、0.05mg/kg の ICG が静脈内投与され、同様に 90%以上の胆管同定能が確保されているが、平均的な患者の体重を考慮すると、0.05mg/kg ではなく 2.5mg の定量投与としてもほぼ同等の胆管同定能が得られると推察される。したがって、胆道造影を目的とした ICG 静注の要望用量を 2.5mg に設定した。

＜臨床的位置づけについて＞

1) 胆摘術あるいは胆管操作を伴う肝切除を確実に実施するためには、手術中に胆管解剖を確認する必要がある。従来は胆管内にチューブを挿入してヨード造影剤を注入し、手術中に X 線撮影を行っていたが、この従来法には①患者および医療従事者の被ばくを伴う、②胆管にカニューレションする操作に時間を要し、その操作自体に胆管損傷のリスクがある、③X 線写真には周辺臓器の情報が表示されないため、胆管との位置関係の把握が困難である、などの欠点があった。ICG を用いた蛍光胆道造影は簡便かつ被爆を伴わないため、従来の術中胆道造影と比べ手術の安全性と効率（検査に要する手術時間・人員）が向上すると期待される。

2) 点滴静注による胆道造影用試薬としてはイオトロクス酸（ピリスコピン、バイエル薬品株式会社）が保険適応を取得しているが、X 線性造影剤であるため撮影に被爆を伴う点で従来法と同じ欠点があり、また高濃度のヨードを含み副作用発現率が比較的高い(5%)ため、術中胆道造影としては現在ほとんど用いられていない。

3) 蛍光胆道造影の最も良い適応は腹腔鏡下胆摘術である。本術式は米国で年間 80 万件、本邦で年間 10 万件以上実施されているが、主に胆管解剖の誤認による合併症（術中胆道損傷、術後胆汁漏）が依然として 0.4~1.1%の頻度で発生している。イベントの頻度が低率であるため、胆道損傷発生の低減をエンドポイントとした蛍光胆道造影の前向き比較試験は現実的でなく既報も無いが、胆管同定能をエンドポイントとした RCT では蛍光胆道造影を用いた胆摘の優位性が示されており、今後は腹腔鏡下胆摘に関するガイドラインで蛍光胆道造影が推奨される可能性がある。

4) ICG を用いた蛍光胆道造影法の開発には、当初から日本の研究者・外科医が積極的に関与しており、現在でも本邦における保険適応の状況が注目されている。ICG の効能・効果として本邦で蛍光胆道造影の適応が承認されれば、国外で本技術が普及・発展していく上でも大きなインパクトを与えると予想される。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) なし

5. 備考

＜その他＞

1)

6. 参考文献一覧

1) SPY AGENT™ GREEN (indocyanine green for injection (USP)),

- highlights of prescribing information (211580Orig1s000).
- 2) SPY AGENT GREEN (indocyanine green for injection (USP)), U.S. FDA Approval Letter (211580Orig1s000).
 - 3) KARL STORZ ICG Imaging System, U.S. FDA Approval Letter and Indications for Use (K180146).
 - 4) Dip F, LoMenzo E, Sarotto L, et al. Randomized trial of near-infrared incisionless fluorescent cholangiography. *Ann Surg* 2019 Jan 9. doi: 10.1097/SLA.0000000000003178.
 - 5) Liu YY, Liao CH, Diana M, et al. Near-infrared cholecystocholangiography with direct intragallbladder indocyanine green injection: preliminary clinical results. *Surg Endosc*. 2018;32:1506-1514.
 - 6) Diana M, Soler L, Agnus V, et al. Prospective evaluation of precision multimodal gallbladder surgery navigation: virtual reality, near-infrared fluorescence, and X-ray-based intraoperative cholangiography. *Ann Surg* 2017;266:890-897.
 - 7) Hong SK, Lee KW, Kim HS, et al. Optimal bile duct division using real-time indocyanine green near-infrared fluorescence cholangiography during laparoscopic donor hepatectomy. *Liver Transpl* 2017;23:847-852.
 - 8) Osayi SN, Wendling MR, Drosdeck JM, et al. Near-infrared fluorescent cholangiography facilitates identification of biliary anatomy during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2015;29:368-375.
 - 9) Gangemi A, Danilkowicz R, Elli FE, et al. Could ICG-aided robotic cholecystectomy reduce the rate of open conversion reported with laparoscopic approach? A head to head comparison of the largest single institution studies. *J Robot Surg* 2017;11:77-82.
 - 10) Ishizawa T, Tamura S, Kokudo N, et al. Intraoperative fluorescent cholangiography using indocyanine green: a biliary roadmap for safe surgery. *J Am Coll Surg* 2009;208:e1-4.
 - 11) Ishizawa T, Bandai Y, Ijichi M, et al. Fluorescent cholangiography illuminating the biliary tree during laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 2010;97:1369-1377.
 - 12) Kono Y, Ishizawa T, Tani K, et al. Techniques of fluorescence cholangiography during laparoscopic cholecystectomy for better delineation of the bile duct anatomy. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1005.
 - 13) Boogerd LSF, Handgraaf HJM, Hurman VAL, et al. The best approach for laparoscopic fluorescence cholangiography: overview of the literature and optimization of dose and dosing time. *Surg Innov* 2017;24:386 –396.
 - 14) van den Bos J, Wieringa FP, Bouvy ND, Stassen LPS. Optimizing the

- image of fluorescence cholangiography using ICG: a systematic review and ex vivo experiments. *Surg Endosc* 2018;32:4820-4832.
- 15) Kokudo N and Ishizawa T (Eds.). *Fluorescent imaging: treatment of hepatobiliary and pancreatic diseases*. Basel, Karger, 2013.
- 16) Dip FD, Ishizawa T, Kokudo N, Rosenthal R (Eds.). *Fluorescence imaging for surgeons*. Springer International Publishing Switzerland, 2015.
- 17) Fong Y, Giulianotti PC, Lewis J, Koerkamp BG, Reiner T (Eds.). *Imaging and visualization in the modern operating room: a comprehensive guide for physicians*. Springer Science+Business Media, New York 2015.
- 18) Conrad C and Fleshman Jr JW (Eds.). *Surgical Oncology Clinics: Minimally invasive oncologic surgery, part I*. Elsevier, Philadelphia, 2019.
- 19) 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, 東京, 2008.
- 20) 石沢武彰, Brice Gayet. *Gayet 腹腔鏡下肝胆膵手術*. 南江堂, 東京, 2012.
- 21) 山口俊晴 (監修), 石沢武彰, 小西毅, 比企直樹 (編集). *がん研べからず集(内視鏡手術編): ビデオでみるトラブルシューティング*. 南江堂, 東京, 2017.
- 12) 國土典宏(編集), 坂本良弘(編集幹事). *東京大学医学部肝胆膵外科, 人工臓器・移植外科 手術の流儀*. 南江堂, 東京, 2017.
- 23) Mitsuhashi N, Kimura F, Shimizu H, et al. Usefulness of intraoperative fluorescence imaging to evaluate local anatomy in hepatobiliary surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2008;15:508–514.
- 24) Ishizawa T, Bandai Y, Kokudo N. Fluorescent cholangiography using indocyanine green for laparoscopic cholecystectomy: an initial experience. *Arch Surg* 2009;144:381-382.