

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解（募集対象（1）（2））

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	IV-82
	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 25 mg
	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 〔当該企業の外国法人の欧米等 6 カ国いずれかの国における承認取得〕 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
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。)	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 (要望された用法・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(推定対象 患者数、推定方法に ついては記載す る。)	該当無し 約_____人 <推定方法>	
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 checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし } (特記事項等)	
意思 企業 として の 開発 の	<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」への該当性
(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。)

1. 適応疾病の重篤性

- ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）
- 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
- ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
- 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>

肝胆道手術において術中胆道造影を行い適切な肝管切離（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。

<企業見解>

腹腔鏡下胆嚢摘出術の重大な合併症の一つである胆管損傷は、胆管狭窄や閉塞により黄疸、胆管炎、胆汁性肝硬変、門脈圧亢進症、肝不全を引き起こし予後不良となる。また、胆管損傷に起因し、胆汁性腹膜炎、肝不全及び急性重症膵炎を死因とする死亡例も認められていることから、腹腔鏡下胆嚢摘出術における胆管損傷は可能な限り回避・低減する必要があると考えられる。

以上より、胆管損傷は患者のQOLを著しく低下させると考えられることから、要望書と同様に、ウ「その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」が適当と考える。

2. 医療上の有用性

- ア 既存の療法が国内にない
- 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
- 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
- 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>

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法のX線直接胆道造影と比べ、胆管内に造影用チューブを挿入する必要がなく、患者及び医

	<p>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><企業見解></p> <p>米国及び加国では、インドシアニングリーン（ICG）は「肝外胆管の描出」の適応が承認されている。さらに米国では、ICG を用いた蛍光撮像に使用する近赤外線観察装置として KARL STORZ Endoscopy America 社の KARL STORZ ICG Imaging System が 2018 年に、Novadaq 社の PINPOINT Endoscopic Fluorescence Imaging System が 2016 年に、FDA より医療機器の認可を受けている。いずれの装置も、米国において医療機器認可の文書である 510(k)Summary に「肝外胆管の描出」の記載があり、米国及び加国では、肝外胆管の描出に ICG が使用できる状況にある。</p> <p>ICG を用いて肝外胆管を蛍光描出することは、腹腔鏡下胆嚢摘出術中にリアルタイムに胆管を可視化し、術中における胆管損傷を回避・低減するための有効な手法であると考えられる。</p> <p>以上のことから、要望書と同様に、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」が妥当と考える。</p>
備考	

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）	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input 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]		
	米国	販売名 (企	SPY AGENT™ GREEN (Novadaq Technologies Inc) [要望 1]

る。)		業名)	
		効能・効果	<p>1. 血管、血流、組織灌流の描出 成人患者及び1ヵ月齢以上の小児患者に適応：脈管、消化管、臓器移植、形成外科、微小・再建外科手術の前後における微小・大血管系の蛍光イメージング、血流と組織灌流</p> <p>2. <u>肝外胆管の描出</u> <u>成人及び12～17歳の小児患者に適応：肝外胆管の蛍光イメージング</u></p> <p>3. 子宮頸癌及び子宮体癌におけるリンパ管マッピング中のリンパ節とリンパ管の描出 女性に適応：術中管理の要素である固形がん患者を対象とした、リンパ管マッピング中の、子宮頸癌及び子宮体癌のリンパ節の蛍光イメージングとリンパ管の描出</p>
		用法・用量	<p>1. 血管、血流、組織灌流の描出</p> <p>用法・用量</p> <p>成人：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 1回の画像シーケンスにおける推奨用法・用量は、1.25～5 mg (2.5 mg/mL) を静脈内投与。 ・ 四肢の血流描出のための推奨用法・用量は、3.75～10 mg (2.5 mg/mL) を静脈内投与。 <p>小児：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 1回の画像シーケンスにおける推奨用法・用量は、1.25～5 mg (2.5 mg/mL) を静脈内投与。 ・ 若年患者及び低体重の患者には、より低用量を投与することができる。 ・ 処置中に画像シーケンスを得るために、追加の用量を投与することができる。 ・ 最大総投与量 2 mg/kg を超えないこと。 <p>撮像方法</p>

		<p>SPY®Elite または PINPOINT®Fluorescence Imaging Systems と併用するか、またはインドシアニンググリーンによる蛍光イメージングを目的として米国 FDA により承認された画像デバイスと併用することができる。</p> <p>注射後 5～15 秒以内に、血管内に蛍光応答が認められるはずである。</p> <p>2. <u>肝外胆管の描出</u></p> <p><u>用法・用量</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>成人及び 12～17 歳の小児患者に推奨される SPY AGENT GREEN の 1 回投与量は、2.5 mg/mL 溶液を手術 45 分前までに 1 回静脈内投与し、2.5 mg とする。</u> ・ <u>処置中に画像シーケンスを得るために、追加の用量を投与することができる。</u> ・ <u>最大総投与量 2 mg/kg を超えないこと。</u> <p><u>撮像方法</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>本剤は、PINPOINT®蛍光イメージングシステム又はインドシアニンググリーンによる蛍光イメージングを目的とした米国 FDA により承認された画像診断装置と共に使用することができる。</u> ・ <u>注射後 45 分以内に胆道系に蛍光が認められる。</u> <p>3. 子宮頸癌及び子宮体癌におけるリンパ管マッピング中のリンパ節とリンパ管の描出</p> <p><u>用法・用量</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ SPY AGENT GREEN の推奨単回投与量は、5 mg (1.25 mg/mL 溶液 1 mL を 4 回注射)である。 ・ 子宮頸部の 3 時、9 時方向の位置に、それぞれ表層(1～3mm)と深部(1～3cm)に計 4 回投与する。 <p><u>撮像方法</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤は、PINPOINT®蛍光イメージングシス
--	--	--

		<p>テム又はインドシアニンググリーンによる蛍光イメージングを目的とした米国 FDA により承認された画像診断装置と共に使用することができる。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 注射後 1 分以内に、蛍光性リンパ管及びリンパ節が認められる。
	備考	
米国	販売名 (企業名)	IC-Green [®] (AKORN 社) [企業 1]
	効能・効果	<ol style="list-style-type: none"> 1. 心拍出量、肝機能及び肝血流量の測定 2. 眼科用血管造影剤
	用法・用量	<p>指示薬希釈試験</p> <p>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ボラス投与する。</p> <p>希釈曲線の作成に使用されるインドシアニンググリーの通常用量は、次のとおりである。</p> <p>成人—5 mg 小児—2.5 mg 乳幼児—1.25 mg</p> <p>これらを、通常容量 1 mL で注入する。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が推奨される。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。絶食下、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 を基準として投与量を算出する。</p>

		<p>眼底造影検査</p> <p>眼底造影には、励起/発光スペクトル及び IC-GREEN®の吸収スペクトルを活用している。</p> <p>IC-GREEN®最大 40 mg を注射用滅菌水 2 mL に溶解して使用する。</p> <p>肘前静脈に IC-GREEN®色素をボラス投与し、その後速やかに生理食塩水 5 mL をボラス投与する。</p>
	備考	
英国	販売名 (企業名)	ICG-Pulsion® (Pulsion Medical 社) [企業 2]
	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 ・ 循環血流量の測定 ・ 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 ・ 肝臓の排泄機能の測定 <p>眼底血管造影：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 脈絡膜血流測定
	用法・用量	<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>用量</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>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</p> <p>肝機能診断：0.25～0.5 mg/kg をボラス投与</p> <p>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：</p> <p>成人、高齢者、青年（11～18 歳）：</p>

		<p>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（2～11 歳）： 1 日総投与量は体重 1 kg あたり 2.5 mg/kg 未満とする。</p> <p>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>
	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)	VERDYE(Diagnostic Green 社) [企業 3]
	効能・効果	<p>この薬は診断薬である。</p> <p>循環器・微小循環診断：</p> <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 ・ 脳血流量の測定 <p>肝機能診断：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 排泄肝機能の測定 <p>眼底血管造影：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 脈絡膜血流の測定
	用法・用量	<p>注射針、中心・末梢カテーテル、又は心カテーテルを用いて静脈内に注射する。</p> <p>用量</p> <p>成人、高齢者及び小児における 1 回投与量：</p> <p>循環器・微小循環診断： 0.1～0.3 mg/kg ボーラス投与</p> <p>肝機能診断： 0.25～0.5 mg/kg ボーラス投与</p> <p>眼底血管造影： 0.1～0.3 mg/kg ボーラス投与</p>

		<p>1日総投与量 成人、高齢者、青年（11～18歳）： 1日総投与量は体重1kgあたり5mg/kg未満とする。</p> <p>小児（2～11歳）： 1日総投与量は体重1kgあたり2.5mg/kg未満とする。</p> <p>小児（0～2歳）： 1日総投与量は体重1kgあたり1.25mg/kg未満とする。</p>
	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)	INFRACYANINE 25 mg/10 ml (SERB 社) [企業4]
	効能・効果	<p>本剤は診断用である。</p> <ul style="list-style-type: none"> 赤外線眼底血管撮影による脈絡膜血管の検査、特に加齢黄斑変性症(AMD)、変性近視症及び脈絡膜新生血管の他の原因:中枢性特発性脈絡網膜症、黄斑浮腫、脈絡膜の炎症性疾患、家族性及び遺伝性変性、脈絡膜腫瘍。 クリアランス検査による肝血流量及び肝機能予備能の測定 循環血液量及び心拍出量の測定;非侵襲的な測定は、特に集中治療室の新生児、乳児及び患者で推奨される。
	用法・用量	<p>直接静脈内投与する。成人では総注射量は0.5mg/kgを超えてはならない。</p> <p>眼底血管造影による脈絡膜血管の検査: 患者への投与量は、使用する装置の特性（励起光、フィルタ、検出システム）に依存する。こ</p>

		<p>の投与量は、患者の体重から 0.25～0.5 mg/kg: 平均 0.35 mg/kg の割合で計算される。 一般的な用量は以下の通りである:</p> <ul style="list-style-type: none"> 赤外線カメラによるデジタル血管造影: 体重 70 kg の患者に対して Infracyanin 25 mg (10 mL)。 走査型レーザー検眼: 体重 70 kg の患者に対して Infracyanin 12.5 mg (5 mL)。 <p>早期 (0～6 分間) に血管撮影を行うには、この溶液 4 mL をボラス(5 秒間)で投与する。6 分後に、注射器中に残った溶液をゆっくり投与する。その後 (20 分後)、非常に少量の溶液 (0.1 mL 以下)を投与して、血管構造に対する病変を同定することができる。</p> <p>肝血流量検査:</p> <ul style="list-style-type: none"> 体表面積 0.25 mg/min/m²で持続注入 肝予備能の測定: 0.5 mg/kg で: 単回注射 色素の血漿中濃度は、吸光度計を用いて直接的に、または Infracyanin の単回注射後 20 分以内に反復して採血した血液サンプルで測定される。次いで、色素のろ過率及び保持率を求める。 <p>循環血液量及び心拍出量の測定: 投与量は年齢により異なる:</p> <ul style="list-style-type: none"> 成人: 5 mg (2.5 mg/mL 溶液を 2 mL)から 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>2つの方法が可能である:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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、パルス分光光度計と経皮センサーを用いる。
	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)	SPY AGENT™ GREEN (Novadaq Technologies ULC.) [企業 5]
		効能・効果	<p>1. <u>血管、消化管、臓器移植、形成外科、微小・再建手術時の血流及び組織と臓器の灌流の蛍光イメージング</u></p> <p>2. 子宮頸癌及び子宮体癌におけるリンパ管マッピング中のリンパ節とリンパ管の描出</p> <p>小児患者に対する SPY AGENT™ GREEN の安全性及び有効性は確立されていないため、Health Canada は小児への適応を承認していない。</p>
		用法・用量	<p>投与上の注意</p> <p>注射する SPY AGENT™ GREEN の総投与量は、患者体重 1 kg 当たり 2 mg 以下に保たなければならない。</p> <p>用法・用量</p> <p>1. 血流、組織灌流の描出</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 中心静脈ライン、または末梢静脈ラインから投与する。 ・ 1 回の画像シーケンスにおける推奨用量は、1.25～5 mg (2.5 mg/mL 溶液 0.5～2.0 mL)。 ・ 四肢の血流描出のための推奨用量は、3.75～10 mg (2.5 mg/mL 溶液 1.5～4.0 mL)。 ・ 処置中に画像シーケンスを得るために、追加の用量を投与することができる。 <p>2. 肝外胆管の描出</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>手術の約 45 分前に SPY AGENT™ GREEN (2.5 mg/mL) を静脈内注射する。</u> ・ <u>1 回の画像シーケンスにおける推奨用量は、2.5 mg (2.5 mg/mL 溶液 1.0 mL)。</u> ・ <u>SPY AGENT™ GREEN の追加投与(2～3 回投与)は、手技中に追加の画像シーケンスを得るために、画像診断外科医の裁量で実施してもよい。</u>

		<p>3. リンパ管マッピング中のリンパ節とリンパ管の描出</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 推奨投与量は、5 mg (1.25 mg/mL 溶液 4.0 mL を、1.0 mL x 4 回に分けて注射)である。 ・ 子宮頸部の 3 時、9 時方向の位置に、それぞれ表層(1~3mm)と深部(1~3cm)に 1.25 mg を計 4 回、合計 5 mg を投与する。 	
	備考	<p>下記の 2 品目については、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。</p> <p>IC-Green® (AKORN 社) INDOCYANINE GREEN FOR INJECTION KIT (DIAGNOSTIC GREEN GMBH 社)</p>	
	豪国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
欧米等 6 か国での標準的使用状況 (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 ¹ み、該当国にチェック	<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に下線)		
	米国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に	

し、該当国の標準的使用内容を記載する。）		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	要望内容での該当 GL は無い
	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	要望内容での該当 GL は無い
	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	

		文	
		備考	要望内容での該当 GL は無い
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	要望内容での該当 GL は無い
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	要望内容での該当 GL は無い
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)	

	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	要望内容での該当 GL は無い

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、Indocyanine green、Fluorescent cholangiography, Fluorescence cholangiographyをキーワードとして検索（検索時期: 2020 年6月）したところ、67報の文献が得られた。このうち臨床報告として有効性・安全性について一定の評価が可能と考えられる文献を要望書に記載された臨床試験成績に1報追加した。

<海外における臨床試験等>

1. 要望書に記載された臨床試験成績

1) Randomized trial of near-infrared incisionless fluorescent cholangiography(Ann Surg. 2019 Jan 9. doi: 10.1097/SLA.0000000000003178. [Epub ahead of print]) [要望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（通常の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 ICG0.05 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) [要望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ICG0.125 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（台湾）。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) [要望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、及び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（フランス）。胆嚢管-総胆管合流部の同定能はそれぞれ100%, 98.2%, 及び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)及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) [要望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（韓国）。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)[要望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（米国）。ICGは2.5 mg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2.5 mg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、全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) [要望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)及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。

2. 企業が追加した臨床試験成績

1) Fluorescence or X-ray cholangiography in elective laparoscopic cholecystectomy: a randomized clinical trial. Br J Surg. 2020;107(6):655-661. [企業6]

コペンハーゲン大学で2015年3月から2018年8月に実施された待機的腹腔鏡下胆嚢摘出術を受けた120例を対象に、蛍光胆道造影(蛍光群)とX線造影剤を用いた従来のX線胆道造影(X線群)との間で胆管同定能を比較検討した(単盲検無作為化比較試験、各群60例)。ICGは麻酔導入直後、2.5~7.5 mg(0.05 mg/kg)を静脈内投与した。左右肝管の描出については、X線群と比較して蛍光群では描出できた症例の割合が有意に低かった(蛍光群 16/60対X線群 51/60、 $P<0.001$)。総肝管、胆嚢管、総胆管の描出に関しては両群間に差はなかった。重要な合流部の可視化能において、蛍光群とX線群に差異は認められなかった($P=0.230$)。胆道造影に要した時間は蛍光群が短かった(中央値 蛍光群 2.0分(0.5-5.0)対X線群 4.8分(1.3-17.6)、 $P<0.001$)。手術時間(胆嚢摘出と胆道造影)は、中央値で両群に差異は認められなかった(蛍光群 45(25-138)分、X線群 54(33-163)分、 $P=0.092$)。腹腔鏡下胆嚢摘出術で重要な合流部の可視化にお

いて、蛍光胆道造影はX線胆道造影に非劣性であることが確認された。

<日本における臨床試験等※>

要望書に記載された臨床試験成績に、企業が追加すべきものは無い。

1. 要望書に記載された臨床試験成績

1) Intraoperative fluorescent cholangiography using indocyanine green: a biliary roadmap for safe surgery(JAmCollSurg 2009;208:e1-4) [要望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。総肝管及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、ICG2.5 mg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 (BrJ Surg 2010;97:1369-77) [要望11]

腹腔鏡下胆摘を受ける患者52名を対象に、ICG静注(2.5 mg)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)[要望12]

腹腔鏡下胆摘を受ける患者 108 名を対象に、ICG 静注(2.5 mg)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。

2. 企業が追加した臨床試験成績

該当無し

※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

1. 要望書に記載された総説等

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) [要望 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2.5 mg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、ICG5mg投与後3-7時間、またはICG10 mg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) [要望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 0.125 mg/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 2.5 mg(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。

2. 企業が追加した総説等

1) 【蛍光ガイド手術の現状と展望】肝胆膵領域における蛍光ガイド手術の進展 日本外科学会雑誌. 2020;121(1):11-18. [企業 7]

X 線を用いた従来の術中胆道造影法と比較した場合の蛍光胆道造影法の最大の利点は、胆管内にカニューレーションすることなく、条件が良ければ肝十二指腸間膜を剥離する前から胆管像が得られる点である。この観点から、本法の最も良い適応は腹腔鏡下胆摘術であると考えられる。本邦からの初例報

告以来、欧米を中心に蛍光胆道造影法が腹腔鏡あるいはロボット支援下胆摘術に積極的に応用され、その有効性を示唆する論文報告もすでに1,000例を超える症例が集積している。そして2019年、蛍光胆道造影が白色光カラー光による通常観察よりも肝外胆管の同定率が優れることを示す国際多施設RCTの結果〔要望4〕が公表された。

(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. 要望書に記載された海外における教科書等

1) Fluorescent imaging: treatment of hepatobiliary and pancreatic diseases. (Karger, Basel, 2013) [要望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)及びアルゼンチン(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ICG2.5 mg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ICG0.05 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) [要望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ICG2.5 mg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) [要望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、

ICG2.5 mgの術前静注法について記載がある。

4) Minimally invasive oncologic surgery(Elsvier, Philadelphia, 2019) [要望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、ICG2.5 mgの術前静注が紹介されている。

2. 企業が追加した海外における教科書等

該当無し

<日本における教科書等>

1. 要望書に記載された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) [要望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、開腹及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) [要望 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、胆摘及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、ICG2.5 mg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) [要望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2.5 mg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) [要望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(2.5 mg)することが望ましいと記載がある。

2. 企業が追加した日本における教科書等

該当無し

(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. 要望書に記載されたガイドライン等

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>)。

2. 企業が追加したガイドライン等

5つの外科学会 (Society of Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons, Americas Hepato-Pancreato-Biliary Association, International Hepato-Pancreato-Biliary Association, Society for Surgery of the Alimentary Tract, and European Association for Endoscopic Surgery) により、胆嚢摘出時における胆管損傷の予防に関するガイドラインが2020年7月に公開された。[企業8]
本ガイドラインのなかで、胆嚢摘出術中の胆管の解剖学的構造を特定するために、白色光の補助として蛍光胆道造影の使用を検討することが推奨されている。また、expert opinionとしてGuideline Development Groupから、蛍光胆道造影は従来の優れた解離及び識別技術を代替できるものではないことが言及されている。

<日本におけるガイドライン等>

1. 要望書に記載されたガイドライン等

該当無し

2. 企業が追加したガイドライン等

該当無し

(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

1. 要望書に記載された成績

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)[要望 23]

開腹胆摘を受ける患者5例におけるICG(2.5 mg)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(ArchSurg2009;144:381-382) [要望24]

腹腔鏡下胆摘において ICG 2.5 mg 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。

2. 企業が追加した成績等

医学中央雑誌 Web において、Indocyanine green、Fluorescent cholangiography, Fluorescence cholangiography をキーワードとして検索(検索時期: 2020 年 6 月)したところ、239 報の文献が得られた。得られた文献を用いて国内の臨床報告を調査した。

その結果、腹腔鏡下胆嚢摘出術で ICG の赤外線照射による胆管の描出については、25 施設から 55 報 [企業 9-63]、延べ 800 例以上の報告があった。ICG の用法・用量が記載されている 48 報 [企業 9-56] では、ICG の用法・用量は 2.5 ~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 (40 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「肝外胆管(肝門部領域胆管と遠位胆管)の描出」について、米国(成人及び小児)及び加国(成人のみ)において ICG の効能・効果として「肝外胆管の描出」が承認されている [要望 1,企業 5]。また本邦のみならずアジア諸国、北米、欧州、南米から 1,000 例以上の報告があり [企業 7]、多くの臨床試験で本法の有用性が示唆され、胆管同定能を比較した国際多施設 RCT においても、ICG 蛍光法を用いた胆道造影が従来法より優れている [要望 4] と報告されている。

以上より、「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)」の効能・効果の要望は妥当と判断する。

<要望用法・用量について>

要望用法・用量は「2.5 mg (2.5 mg/mL) を静脈注射する。」である。

1) 米国の肝外胆管描出における承認用法・用量は、成人及び 12~17 歳の小児患者に 2.5 mg/mL 溶液で手術 45 分前までに 2.5 mg の静脈内投与である。

加国の承認用法・用量は、手術の約 45 分前に 2.5 mg (2.5 mg/mL 溶液 1.0 mL) の静脈内投与である。また、米国・加国ともに、画像シーケンスを得るために、処置中に追加の用量を投与することができ、最大総投与量は 2 mg/kg を超えないこと、とされている。

- 2) 教科書等では、国内外で 2.5 mg を静脈内投与との記載が多かった。
- 3) 国内の臨床報告 [企業 9-63] の ICG の 1 回当たりの用法用量は、2.5 mg 静脈内投与 (範囲 2.5~25 mg) との報告が多かった。

以上より、要望用法・用量「2.5 mg (2.5 mg/mL) を静脈注射する。」は妥当と判断する。

<臨床的位置づけについて>

腹腔鏡下胆嚢摘出術は米国で年間 80 万件 [企業 8]、本邦で年間 10 万件以上 [企業 64] 実施されており、標準的な術式として広く普及しているが、腹腔鏡下胆嚢摘出術における重大な合併症として胆管損傷がある。術中に胆管損傷に気づかなかった場合の再手術は容易なものではなく、また、早期に適切な治療が行われなければ、胆管狭窄や閉塞により、黄疸、胆管炎、胆汁性肝硬変、門脈圧亢進症、肝不全を引き起こし、予後不良となる。また、胆管損傷に起因し、胆汁性腹膜炎、肝不全及び急性重症膵炎を死因とする死亡例も認められている。[企業 65-67] 日本内視鏡外科学会のアンケート調査によると、胆管損傷の頻度は 2017 年の 1 年間で 0.45% (145 例) といまだ一定数が報告されており [企業 34]、胆管損傷を回避するための方法が求められている。

ICG 蛍光法を用いた術中イメージングは、外科領域で血流評価、センチネルリンパ節同定に活用されてきた。肝胆道手術では、ICG の蛍光特性だけでなく胆汁排泄性も利用され、複数の用途に蛍光イメージングが用いられている。現在、日本で ICG が取得している効能・効果は、肝機能検査、循環機能検査、血管及び組織の血流評価、乳癌・悪性黒色腫におけるセンチネルリンパ節の同定、網脈絡膜血管の造影である。

石沢らのグループは ICG 静注による蛍光胆道造影を腹腔鏡下胆嚢摘出術に初めて臨床応用し [企業 63]、その後、静注による蛍光胆道造影は、X 線を用いた従来の術中胆道造影の役割の一部を担う技術として、主に欧米を中心に臨床応用が進められてきた。2019 年には、腹腔鏡下胆嚢摘出術において、蛍光胆道造影は通常の色光観察よりも肝外胆管の描出能に優れていることを示す国際多施設 RCT の結果が報告された [要望 4]。ICG 蛍光法は術中にリアルタイムに安全で簡便に胆道を可視化することができるため、腹腔鏡下胆嚢摘出術において胆管損傷を予防する有効な手技として期待される。

ICG 蛍光法を用いた胆道造影は、従来の X 線を用いた術中胆道造影と比べ簡便かつ X 線被ばくを伴わないため、手術の安全性と効率 (検査に要する手術時間・人員) の向上が期待される。

以上から、ICG 蛍光法による胆道造影は、より安全かつ正確に腹腔鏡下胆嚢

摘出術を行う上で、臨床的に意義が高い方法と考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

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

5. 備考

<その他>

6. 参考文献一覧

- 要望1) SPY AGENT™ GREEN (indocyanine green for injection (USP)), highlights of prescribing information (211580Orig1s000).
- 要望2) SPY AGENT GREEN (indocyanine green for injection (USP)), U.S. FDA Approval Letter (211580Orig1s000).
- 要望3) KARL STORZ ICG Imaging System, U.S. FDA Approval Letter and Indications for Use (K180146).
- 要望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.
- 要望5) Liu YY, Liao CH, Diana M, et al. Near-infrared cholecystocholangiography with direct intragallbladder indocyanine green injection: preliminary clinical results. *Ann Surg*. 2019;270:992-999.
- 要望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.
- 要望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.
- 要望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.
- 要望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.
- 要望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.

- 要望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.
- 要望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.
- 要望13) Boogerd LSF, Handgraaf HJM, Huurman 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.
- 要望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.
- 要望15) Kokudo N and Ishizawa T (Eds.). Fluorescent imaging: treatment of hepatobiliary and pancreatic diseases. Basel, Karger, 2013.
- 要望16) Dip FD, Ishizawa T, Kokudo N, Rosenthal R (Eds.). Fluorescence imaging for surgeons. Springer International Publishing Switzerland, 2015.
- 要望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.
- 要望18) Conrad C and Fleshman Jr JW (Eds.). Surgical Oncology Clinics: Minimally invasive oncologic surgery, part I. Elsevier, Philadelphia, 2019.
- 要望19) 草野満夫 (監修・編集). ICG 蛍光 Navigation Surgery のすべて. インターメディアカ, 東京, 2008.
- 要望20) 石沢武彰, Brice Gayet. Gayet 腹腔鏡下肝胆膵手術. 南江堂, 東京, 2012.
- 要望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.
- 要望22) 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.
- 要望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.
- 要望24) Ishizawa T, Bandai Y, Kokudo N. Fluorescent cholangiography using indocyanine green for laparoscopic cholecystectomy: an initial experience. Arch Surg 2009;144:381-382.

企業1) IC-Green® [Labeling-Package Insert (米)] .Akorn, Inc.;2015

- 企業2) ICG-Pulsion® PACKAGE LEAFLET: (Pulsion Medical 社) 2015
- 企業3) VERDYE(Diagnostic Green 社)独国添付文書 2016
- 企業4) INFRACYANINE 25mg/10ml (SERB 社)フランス添付文書 2013
- 企業5) SPY AGENT GREEN (Novadaq Technologies ULC.) カナダ添付文書 2020
- 企業6) Lehrskov LL, Westen M, Larsen SS, et al. Fluorescence or X-ray cholangiography in elective laparoscopic cholecystectomy: a randomized clinical trial. Br J Surg. 2020;107(6):655-661.
- 企業7) 石沢 武彰, 市田 晃彦, 赤松 延久, 他. 【蛍光ガイド手術の現状と展望】肝胆膵領域における蛍光ガイド手術の進展. 日本外科学会雑誌. 2020;121(1):11-18.
- 企業8) L. Michael Brunt, Daniel J. Deziel, Dana A. Telem, et al. Safe Cholecystectomy Multi-society Practice Guideline and State of the Art Consensus Conference on Prevention of Bile Duct Injury During Cholecystectomy. Annals of Surgery. 2020;272(1).
- 企業9) 畠山 知也, 坂井 利規, 松村 篤, 他. ICG 蛍光法による術中胆道造影の安全性と有効性についての検討. 日本内視鏡外科学会雑誌. 2016;21(7):OS112-3.
- 企業10) 畠山 知也, 松村 篤, 坂井 利規, 他. ICG 蛍光法による術中胆道造影の安全性と有効性についての検討. 第 72 回日本消化器外科学会総会. 2017;PO1-6.
- 企業11) 畠山 知也, 坂井 利規, 松村 篤, 他. ICG 蛍光法による術中胆道造影の安全性と有効性についての検討. 第 117 回日本外科学会定期学術集会. 2017;PS-216-5.
- 企業12) 畠山 知也, 坂井 利規, 松村 篤, 他. ICG 蛍光法による術中胆道造影の安全性と有効性についての検討. 日本内視鏡外科学会雑誌. 2017;22(7):EP143-06.
- 企業13) 畠山 知也, 坂井 利規, 松村 篤, 他. ICG 蛍光法による術中胆道造影の安全性と有効性についての検討. 交通医学. 2018;72(1-2):38.
- 企業14) 林憲吾, 北村祥貴, 齊藤浩志, 他. 重複胆嚢管の手術に術中 ICG 蛍光胆道造影が有用だった一例. 日本内視鏡外科学会雑誌. 2018;23(7):DP50-7.
- 企業15) 渡辺 祐記, 佐藤 彰一, 里舘 均, 他. 術中 ICG 蛍光胆道造影を用いた重複胆嚢管の 1 切除例.手術. 2019;73(10):1509-1513.
- 企業16) 井上 亨悦, 森川 孝則, 赤田 昌紀, 他. Indocyanine green 蛍光法が胆管損傷の予防に有用であった肝嚢胞の 1 例. 日本臨床外科学会雑誌. 2016;77(5):1202-1206.
- 企業17) 太田 智之, 深澤 基児, 中山 幹大. 腹腔鏡下胆嚢摘出術にて ICG 蛍光法を用いたナビゲーションサージェリーを施行した経験. 第 30 回

日本内視鏡外科学会総会. 2017:EP143-07.

- 企業18) 中山 幹大, 深澤 基児, 太田 智之. 臨床経験 腹腔鏡下胆嚢摘出術における経静脈的インドシアニングリーン(ICG)蛍光法 ICG 静注タイミングの最適化. 外科. 2018;80(6):649-652.
- 企業19) 新井 相一郎, 酒井 久宗, 安永 昌史, 他. 胆管後区域枝の走行異常を伴う急性胆嚢炎に対して ICG 蛍光法を用いて腹腔鏡下胆嚢摘出術を施行した 1 例. 胆道. 2018;32(3):538.
- 企業20) 山田 信広, 岩崎 寿光, 吉田 雄太, 他. 術中 ICG 蛍光法により Luschka 管を同定し、胆嚢摘出術を施行した 1 例. 第 80 回日本臨床外科学会総会. 2018:RS-27-05.
- 企業21) Tsutsui Nobuhiro, Yoshida Masashi, Nakagawa Hikaru, et al. Optimal timing of preoperative indocyanine green administration for fluorescent cholangiography during laparoscopic cholecystectomy using the PINPOINT Endoscopic Fluorescence Imaging System. Asian J Endosc Surg. 2018,11(3):199-205.
- 企業22) 三浦 世樹, 竹内 男, 金子 高明, 他. ICG 蛍光法による術中胆道造影を併用した腹腔鏡下胆嚢摘出術の検討. 松戸市立病院医学雑誌. 2017;27:9-13.
- 企業23) 冨樫 陽彦, 大原 千年. 腹腔鏡下胆嚢摘出術中にインドシアニンググリーン蛍光胆管造影を行った胆嚢管分岐異常の一例. 日本内視鏡外科学会雑誌. 2019;24(7):MO300-4.
- 企業24) 砂原 正男. 腹腔鏡下胆嚢摘出術における術中 ICG 蛍光胆道造影の有用性. 胆道. 2019;33(3):565.
- 企業25) 樋渡 清司, 奥村 浩, 南 幸次. 蛍光強度評価のため画像解析ソフトを用いた腹腔鏡下胆嚢摘出術での ICG 術中胆道 navigation の有用性の検討. 第 73 回日本消化器外科学会総会. 2018:PS238-3.
- 企業26) 樋渡 清司, 奥村 浩, 高取 寛之, 他. 腹腔鏡下胆嚢摘出術における蛍光強度を用いた客観的評価法を交えた ICG 術中胆道 navigation の有用性についての検討. 第 118 回日本外科学会定期学術集会. 2018:PS-045-1.
- 企業27) 鶴田 祐介, 奥村 浩, 瀬戸山 徹郎, 他. 副肝管の術中同定に ICG 蛍光胆道検索が有用であった腹腔鏡下胆嚢摘出術の 1 例. 第 30 回日本内視鏡外科学会総会. 2017:EP010-06.
- 企業28) 南 幸次, 迫田 雅彦, 飯野 聡, 他. ICG 蛍光胆道造影法を用いた腹腔鏡下肝嚢胞開窓術の実際. 第 70 回日本消化器外科学会総会. 2015:P-56-5.
- 企業29) 安田 大輔, 草野 満夫, 青木 武士, 他. Indocyanine green(ICG)蛍光法による開腹および鏡視下術中胆道造影法の開発. 昭和医学会雑誌. 2009;69(3):253-262.

- 企業30) 田代 良彦, 青木 武士, 古泉 友丈, 他. 腹腔鏡下胆嚢摘出術における ICG 蛍光法を用いた術中胆道造影の有用性. 第 80 回日本臨床外科学会総会. 2018;O-21-04.
- 企業31) 古泉 友丈, 村上 雅彦, 青木 武士, 他. ICG 蛍光法を用いた胆道手術における手術支援. 第 73 回日本消化器外科学会総会. 2018;P238-1.
- 企業32) 島田 麻里, 北村 祥貴, 鈴木 勇人, 他. ICG 蛍光法を用いた腹腔鏡下胆嚢摘出術の経験. 第 73 回日本消化器外科学会総会. 2018;P238-4.
- 企業33) 林 憲吾, 北村 祥貴, 齊藤 浩志, 他. ICG を用いて胆管標識下に行う腹腔鏡下肝嚢胞天蓋切除術. 日本内視鏡外科学会雑誌. 2018;23(7):OS207-2.
- 企業34) 北村 祥貴, 崎村 祐介, 杉田 浩章, 他.【ICG 蛍光法を用いた肝胆道外科手術】 ICG 蛍光法を用いた腹腔鏡下胆嚢摘出術. 手術. 2019;73(10):1437-1443.
- 企業35) 砂河 由理子, 曾山 明彦, 大野 慎一郎, 他. 肝胆道外科領域における ICG 蛍光イメージングの実際 有用性と課題について. 臨牀と研究. 2019;96(3):373-377.
- 企業36) 大野 慎一郎, 足立 智彦, 曾山 明彦, 他. 肝臓外科手術における蛍光イメージングによる胆管同定. 胆道. 2017;31(3):476.
- 企業37) 河地 茂行, 千葉 斉一, 筒井 りな, 他. 【ICG 蛍光法を用いた肝胆道外科手術】 ICG 蛍光法による胆嚢静脈灌流域を同定・切除する cT2 胆嚢癌に対する拡大胆嚢摘出術. 手術. 2019;73(10):1445-1450.
- 企業38) 大石 英人, 山根 貴夫, 平井 栄一, 他. 単孔式腹腔鏡下胆嚢摘出術における ICG 蛍光胆道観察での組織圧迫薄層法の有用性. 日本内視鏡外科学会雑誌. 2010;15(7):510.
- 企業39) 大石 英人, 石多 猛志, 根本 慧, 他. 術中胆道同定困難症例における ICG 蛍光法の有効性. 第 67 回日本消化器外科学会総会. 2012;PO-4-5.
- 企業40) 大石 英人, 石多 猛志, 山本 伸, 他. 単孔式腹腔鏡下胆嚢摘出術での ICG 蛍光法および組織圧迫薄層法による胆道観察の有効性. 第 66 回日本消化器外科学会総会. 2011;O52-1.
- 企業41) 渡邊 元己, 石沢 武彰, 長谷川 潔. 【ICG 蛍光法を用いた肝胆道外科手術】 総論 肝胆道外科における蛍光イメージングの現状と展望. 手術. 2019;73(10):1399-1404.
- 企業42) 松村 優, 河口 義邦, 金子 順一, 他. インドシアニングリーンを用いた蛍光胆道造影 イメージング向上のための投与時期・量の工夫. 第 30 回日本内視鏡外科学会総会. 2017;SF118-06.
- 企業43) 早阪 誠, 石沢 武彰, 渡邊 元己, 他. 術中蛍光胆道造影を用いた胆嚢管結石の同定とマネジメント. 第 80 回日本臨床外科学会総会. 2018;O-22-01.
- 企業44) 木村 和孝, 大塚 由一郎, 片桐 敏雄, 他. 肝嚢胞に対するインドシア

- ニングリーン蛍光法を用いた腹腔鏡下天蓋切除術の6例. 日本消化器外科学会雑誌. 2019;52(1):76-82.
- 企業45) 片桐 敏雄, 前田 徹也, 石井 淳, 他. ICG 蛍光法胆管造影ナビゲーションの有用性. 第29回日本内視鏡外科学会総会. 2016:OS193-2.
- 企業46) 田村 晃, 大塚 由一郎, 土屋 勝, 他. ICG 蛍光法は新たな術中胆道造影法となり得る 腹腔鏡下胆嚢摘出術52例の検討から. 第70回日本消化器外科学会総会. 2015;P-156-2.
- 企業47) 田村 晃, 大塚 由一郎, 土屋 勝, 他. Indocyanine-green(ICG)蛍光法による術中胆道造影. 日本臨床外科学会雑誌. 2014;75:402.
- 企業48) 片桐 敏雄, 大塚 由一郎, 土屋 勝, 他. 腹腔鏡下胆嚢摘出術におけるICG 蛍光法における胆道造影の描出能に関する検討. 第117回日本外科学会定期学術集会. 2017;SF-39-7.
- 企業49) 吉屋 匠平, 皆川 亮介, 武末 亨, 他. PTGBD施行後腹腔鏡下胆嚢摘出術におけるICG 蛍光法の有用性の検討. 第29回日本内視鏡外科学会総会. 2016:OS112-5.
- 企業50) 吉屋 匠平, 皆川 亮介, 武末 亨, 他. PTGBD施行後腹腔鏡下胆嚢摘出術におけるICG 蛍光造影法の有用性の検討. 第117回日本外科学会定期学術集会. 2017; PS-050-5.
- 企業51) 稲葉 圭介, 坂口 孝宣, 福本 和彦, 他. 安全確実な腹腔鏡下胆嚢摘出術の工夫 ICG 蛍光観察を応用した腹腔鏡下胆嚢摘出術の試み. 胆道. 2009;23(3):439.
- 企業52) 白川 幸代, 土田 忍, 栗津 正英, 他. 腹腔鏡下肝嚢胞開窓術におけるICG 蛍光法による術中胆道造影の有用性. 第114回日本外科学会定期学術集会. 2014:PS-007-4.
- 企業53) Tagaya Nobumi, Shimoda Mitsugi, Kato Masato, et al. Intraoperative exploration of biliary anatomy using fluorescence imaging of indocyanine green in experimental and clinical cholecystectomies. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2010;17(5):595-600.
- 企業54) 多賀谷 信美, 阿部 暁人, 窪田 敬一. ICG 術中蛍光胆道検索を併用した単孔式腹腔鏡下胆嚢摘出術 手術手技のコツおよび非併用例との比較. 胆道. 2011;25(4):619-625.
- 企業55) 多賀谷 信美, 下田 貢, 中川 彩, 他. ICG 静注による赤外線蛍光画像を用いた腹腔鏡下術中胆道検索の意義. 日本内視鏡外科学会雑誌. 2009;14(7):416.
- 企業56) 多賀谷 信美, 久保田 和, 竹上 正之, 他. 内視鏡外科手術におけるナビゲーションシステムの応用 単孔式腹腔鏡下胆嚢摘出術におけるReal-time navigation としての術中ICG 蛍光胆道および脈管検索の有用性. 日本内視鏡外科学会雑誌. 2013;18(7):341.
- 企業57) Ishizawa T, Tamura S, Masuda K, et al. Intraoperative fluorescent

cholangiography using indocyanine green: A biliary road map for safe surgery. J Am Coll Surg. 2008;208:e1-4.

企業58) 井上 亨悦, 森川 孝則, 赤田 昌紀, 他. 腹腔鏡下肝嚢胞開窓術で Indocyanine green 蛍光法が胆管損傷予防に有用であった3例. 第28回日本内視鏡外科学会総会. 2015:OS252-5.

企業59) 中山 幹大. ICG 蛍光法による腹腔鏡下胆嚢摘出術 (ICG の静注法および胆道内注入法との比較). 第30回日本内視鏡外科学会総会. 2017:EP140-04.

企業60) 古泉 友丈, 村上 雅彦, 青木 武士, 他. 腹腔鏡下肝胆道手術における ICG 蛍光法. 第30回日本内視鏡外科学会総会. 2017:EP075-10.

企業61) 間宮 規章, 草野 満夫, 菅原 睦, 他. 術中 ICG 蛍光胆道造影を用いた腹腔鏡下胆嚢摘出術. 日本内視鏡外科学会雑誌. 2009;14(7):425.

企業62) 田村 晃, 鏡 哲, 吉野 優, 他. Real time navigation となる ICG 蛍光法は術中胆道損傷回避に有用である. 第28回日本内視鏡外科学会総会. 2015:OS230-7.

企業63) 多賀谷 信美, 久保田 和, 牧野 奈々, 他. ICG 静注による術中蛍光胆道および脈管検索を併用した単孔式腹腔鏡下胆嚢摘出術. 日本外科学系連合学会誌. 2013;38(3):553.

企業64) National Clinical Database 年次報告書 (対象データ: 2018年1月1日~2018年12月31日). 2019:8.

企業65) 木下 壽文, 小須賀 健一, 大神 延喜, 他. 術中胆管損傷の治療法の検討. 胆道. 1994;8(1):29-34.

企業66) 浦上 淳, 角田 司, 遠迫 孝昭, 他. 腹腔鏡下胆嚢摘出術における術中胆道損傷のアンケート調査報告. 川崎医学雑誌. 2012;38(3):107-118.

企業67) 志摩 泰生, 森 雅信, 高倉 範尚, 他. 腹腔鏡下胆嚢摘出術における胆管損傷例の検討. 日消外会誌. 2000;33(1):38-43.