

未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (3))

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本形成外科学会、日本リンパ浮腫治療学会、日本脈管学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ; _____ ) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ; _____ )
<p>要望する品目</p>	<p>成分名 (一般名)</p> <p>ジアグノグリーン注射用 25mg</p>
	<p>関連企業名 (ある場合)</p> <p>第一三共株式会社</p>
	<p>国内関連学会 (選定理由)</p> <p>日本リンパ学会、日本血管外科学会、日本静脈学会、日本外科学会          当該疾患に関して治療・診断に関連性の高い学会</p>
	<p>募集対象の分類 (必ずいずれかにチェックする。複数に該当する場合は、最も適切な1つにチェックする。)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 国内第Ⅲ相の医師主導治験が実施中又は終了したもの  <input type="checkbox"/> 優れた試験成績に係る論文が権威のある学術雑誌等で公表されているもの <sup>※</sup>  <small>※希少疾病用医薬品の指定要件を満たすと見込まれるものについては、必ずしも該当しない場合であっても可とする。</small>  <input type="checkbox"/> 先進医療Bで一定の実績があるもの</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p> <p>リンパ管、リンパ節のリンパ流状態観察 (赤外線照射時 の蛍光測定による)</p>
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p> <p>2.5~5.0mg/ml (0.25~0.50%) ICG 溶液を、1箇所あたり0.10~0.20ml を皮下または皮内注射する。(最大量で0.3mg/kg 以下)</p>
	<p>備考 (特記事項等)</p>

		<p>□小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)</p>
<p>希少疾病 用医薬品 の該当性 (推定対 象患者数、 推定方法 について も記載す る。)</p>	<p>約 10,000 人 &lt;推定方法&gt; 2009 年の厚労省難病研究班の報告によると原発性リンパ浮腫患者数は約 5000 人、2018 年リンパ学(第 41 巻 page 81-85)によるとリンパ浮腫に対す るリンパ管静脈吻合術は日本形成外科学会認定 126 施設で 4245 例施行され ていた。</p>	
<p>「医療上 の必要性 に係る基 準」への 該当性 (該当す るものに チェック し、該当 すると考 えた根拠 について 記載する。 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>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p>□ア 生命に重大な影響がある疾患 (致命的な疾患)</p> <p><input checked="" 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>□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)</p> <p>リンパ浮腫は乳癌や子宮癌、卵巣癌などの手術の数年経過の後に四肢の浮腫 (むくみ) として出現し、蜂窩織炎を繰り返しながら次第に皮膚の線維化による硬化や重度の腫脹を呈する病態 (象皮病) へと進行し、患者のクオリティオブライフを極めて悪化させる。現段階で根治させる手術治療法や、改善を促す薬物療法は存在しない。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない</p> <p>□イ 国内外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 (上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>リンパ浮腫を診断する画像診断法としてはリンパ管シンチグラムというアイソトープを用いた方法が欧米では標準検査法とされているが、本邦では保険収載されていない*。インドシアニングリーン蛍光リンパ管造影法は本邦で開発されて、臨床応用が進んだ画像診断法であるため、欧米のガイドラインに記載はない。しかしベッドサイドでリアルタイムかつ簡便に検査観察できること、アイソトープ使用によるリンパ管シンチグラム法と異なり放射線被曝の心配がなく大規模の施設を必要としないこと、安価であること、等々多くの利点を有している。(参考文献 1) ) また既に保険収載されているリンパ浮腫に対する外科手術であるリンパ管-静脈吻合時には、手術中のリンパ管の同定に必須の方法として多くの施設において日常的に使用されている。現在、リンパ管-静脈吻合手術を行っている多くの施設においては、</p>	

# IVS-21

	<p>まず手術の適応があるか否かの診断目的で、下肢の浮腫を主訴で来院した患者に対してインドシアニングリーン蛍光リンパ管造影を行い、リンパ浮腫であることを蛍光画像で確認し、なおかつ吻合可能なリンパ管が描出される症例を手術対象としている。更に、手術時には、まず加刀前にインドシアニンググリーン蛍光リンパ管造影を行い、皮膚を透過するリンパ管の蛍光を頼りにリンパ管の部位にマーキングを行い、同部を皮膚切開しリンパ管を同定している。この手技は他の色素では行えず、現在インドシアニンググリーン蛍光リンパ管造影方が唯一無二の手段と考える。(参考文献2)</p> <p>*リンパ管シンチグラムの保険適応は認められていないが、2018年以降リンパ浮腫の診断検査として、アイソトープの薬価請求に対して社会保険診療報酬支払基金が支払いを認めている。</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. 要望内容に係るエビデンスの状況

国内第Ⅲ相の医師主導治験の実施状況	<input type="checkbox"/> 未実施 <input type="checkbox"/> 実施中 <input checked="" type="checkbox"/> 終了	
	〔国内第Ⅲ相の医師主導治験の概要〕	
	要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所に下線	
	臨床試験登録ID	jRCT2031190064
	効能・効果 (または効能・効果に関連する事項)	リンパ管、リンパ節のリンパ流状態観察（赤外線照射時の蛍光測定による）
	用法・用量 (または用法・用量に関連する事項)	2.5～5.0mg/ml(0.25～0.50%)ICG 溶液を、1箇所あたり 0.10～0.20ml を皮下または皮内注射する。(最大量で 0.3mg/kg 以下)
中間解析又は最終解析結果の概要	2020年12月に統計解析、2021年3月に総括報告書を作成した。 <b>最終解析結果要約：</b> <b>(1) 主要評価項目</b> 術前蛍光リンパ管造影検査に基づき切開した部位でのリンパ管の同定率 FAS 解析対象例 55 例 263 評価部位の同定率（陽性的中率）は 97.7%（95%CI：95.1～99.2%）であった。PPS 解析対象例 53 例 256 評価部位の同定率（陽性的中率）は 97.6%（95%CI：94.5～99.1%）であった。 <b>(2) 副次評価項目</b> 1) <sup>99m</sup> Tc リンパシンチグラフィを基準検査とした際の ICG 蛍光リンパ管造影法のリンパ浮腫診断の感度、特異度 FAS 解析対象例 57 例 110 部位（NA 部位除く）の ICG 蛍光リンパ管造影法の感度は 75.9%（ICG 診断陽性 66 部位/シンチ診断陽性 87 部位）、特異度は 91.3%（ICG 診断陰性 21 部位/シンチ診断陰性 23 部位）であった。PPS 解析対象例 55 例 107 部位（NA 部位除く）の ICG 蛍光リンパ管造影法の感度は 75.0%（ICG 診断陽性 63 部位/シンチ診断陽性 84 部位）、特異度は 91.3%（ICG 診断陰性 21 部位/シンチ診断陰性 23 部位）であった。	

		<p>2) 同定されたリンパ管の外径（複数本が重なり合っていた場合はその本数ならびにそれぞれの外径）及び皮膚面からリンパ管までの距離</p> <p>FAS 解析対象例の同定されたリンパ管 256 部位の外径（平均値±標準偏差）は <math>0.51 \pm 0.20\text{mm}</math> で、皮膚面から同定されたリンパ管までの距離は <math>5.5 \pm 3.3\text{mm}</math> であった。</p> <p>PPS 解析対象例の同定されたリンパ管 249 部位の外径（平均値±標準偏差）は <math>0.52 \pm 0.20\text{mm}</math> で、皮膚面から同定されたリンパ管までの距離は <math>5.5 \pm 3.4\text{mm}</math> であった。</p> <p>3) リンパ管静脈吻合術の吻合部の開存の有無を調べる際の ICG 蛍光リンパ管造影法の有用性</p> <p>FAS 解析対象例 55 例における ICG 蛍光リンパ管造影法の開存有用度は、全 267 件中「大変役立った」が 44 件（16.5%）、「役立った」が 210 件（78.7%）、「あまり役立たなかった」が 7 件（2.6%）、「全く役立たなかった」が 6 件（2.2%）であった。</p> <p>4) 有害事象及び不具合の有無</p> <p>安全性解析対象例 57 例における有害事象発現例は 36 例（63.2%）であったが、治験薬に関連のある有害事象は 1 例（1.8%、注射部位発赤）で処置なく回復した。また、治験機器に関連のある有害事象は発現しなかった。</p>					
	備考						
優れた試験成績が論文等で公表されているもの	<p>〔論文等における試験成績の概要〕</p> <p>※詳細については「3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載すること。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%; padding: 5px;">                 要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所を下線             </td> <td style="padding: 5px;"></td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">                 根拠とする論文等の名称             </td> <td style="padding: 5px;">                 A phase III, multicenter, single-arm study to assess the utility of indocyanine green fluorescent lymphography in the treatment of secondary lymphedema  <i>(Journal of Vascular Surgery Venous and</i> </td> </tr> </table>			要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所を下線		根拠とする論文等の名称	A phase III, multicenter, single-arm study to assess the utility of indocyanine green fluorescent lymphography in the treatment of secondary lymphedema <i>(Journal of Vascular Surgery Venous and</i>
要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所を下線							
根拠とする論文等の名称	A phase III, multicenter, single-arm study to assess the utility of indocyanine green fluorescent lymphography in the treatment of secondary lymphedema <i>(Journal of Vascular Surgery Venous and</i>						

		<i>Lymphatic Disorders</i> in press)
臨床試験登録 I D		jRCT2031190064 :医師主導治験,第 III 相試験, 治験実施計画書番号 : ICG-LVA-01
効能・効果 (または効能・効果に関連する事項)		インドシアニンググリーン(ICG)蛍光リンパ管造影検査法(以下 ICG 法)のリンパ還流不全を診断並びに四肢リンパ浮腫に対するリンパ管静脈吻合手術時の有用性
用法・用量 (または用法・用量に関連する事項)		5 ページに記載の通り
試験成績の概要		5 ページに記載の通り
特に優れた試験成績と判断した理由		5 ページの治験結果から、①有害事象はほとんどないこと (1.8%)。②四肢のリンパ浮腫診断に有用なこと(シンチグラムとの比較では感度 75.9%、特異度 91.3%)。③リンパ管静脈吻合手術時に高率にリンパ管を同定可能なこと (97.7%)。④手術終了時の吻合部の開存の判定に有用であること(95.1%)
希少疾病用医薬品の指定要件を満たすと判断する理由(該当する場合には記載する。)		
備考		

先進医療 B での実績	<input checked="" type="checkbox"/> 未実施 <input type="checkbox"/> 実施中	
	〔先進医療 B の概要〕	
	要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所に下線	
	臨床試験登録 I D	
	効能・効果 （または効能・効果に関連する事項）	
	用法・用量 （または用法・用量に関連する事項）	
	実績の概要 （結果が得られている場合）	
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>

ICG fluorescence lymphography, lymphedema をキーワードとし、2020 年 10 月に 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。

<海外における臨床試験等>

1) Assessing breast lymphoedema following breast cancer treatment using indocyanine green lymphography. (Breast Cancer Res Treat. 2020 Jun;181(3):635-644. doi: 10.1007/s10549-020-05661-y.) (参考文献 3)

10 例の乳がん術後上肢リンパ浮腫患者群と健常対照群において、インドシアニンググリーン蛍光リンパ管造影法による所見を比較し、患者群では全例で上肢の機能するリンパの流れの形態学的な変化が観察されたのに対し、健常対照群では全例でリンパの流れの形態学的な変化は見られなかった。このことから、インドシアニンググリーン蛍光リンパ管造影はリンパ浮腫の客観的、質的評価が可能である可能性があると考えられた。

- 2) Near-infrared fluorescence imaging for the prevention and management of breast cancer-related lymphedema: A systematic review. (Eur J Surg Oncol. 2019 Oct;45(10):1778-1786. doi: 10.1016/j.ejso.2019.06.009.) (参考文献 4) )

乳がん術後上肢リンパ浮腫に対するインドシアニングリーン蛍光造影検査に関する 26 論文、1065 人に対する様々な臨床研究の systematic review。リンパ浮腫の診断における高い感度と特異度、病期分類、リンパ管静脈吻合術における術中のリンパ管マッピングおよび開存性確認における有用性が示されている。

- 3) Successful treatment of early-stage lower extremity lymphedema with side-to-end lymphovenous anastomosis with indocyanine green lymphography assisted. (Microsurgery. 2016 May;36(4):310-5. doi: 10.1002) (参考文献 5) )

インドシアニンググリーン蛍光リンパ管造影法を用いることにより、下肢の早期リンパ浮腫患者のリンパ管を手術中に同定して、静脈とリンパ管を端側吻合させることが可能となり、手術成績を向上させることに寄与することを報告している。

- 4) A new indocyanine green fluorescence lymphography protocol for identification of the lymphatic drainage pathway for patients with breast cancer-related lymphoedema (BMC Cancer. 2019 Oct 22;19(1):985. doi: 10.1186) (参考文献 6) )

乳がん術後の上肢リンパ浮腫 103 肢に対してインドシアニンググリーン蛍光リンパ管造影法し、その結果、リンパの停滞とそのドレナージ（停滞したリンパが逃げる）ルートには 1) 同側腋窩パターン 2) 鎖骨パターン 3) 傍胸骨パターン 4) 対側腋窩パターンの 4 つがあることが判明し、それぞれの患者個人におけるパターンをインドシアニンググリーン蛍光リンパ管造影法を認識し、それに則ってリンパマッサージを行うことでより有効な理学療法を行える可能性が示唆されたと報告している。

<日本における臨床試験等\*>

- 1) Comparison of lymphoscintigraphy and indocyanine green lymphography for the diagnosis of extremity lymphoedema. (J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2013 Jun;66(6):792-8. doi: 10.1016) (参考文献 7) )

四肢リンパ浮腫検査法のゴールドスタンダードであるリンパ管シンチグラフィとインドシアニンググリーン蛍光リンパ管造影法のリンパ浮腫診断能を比較した。リンパ浮腫を示していた患肢 169 肢において、リンパ管シンチグラフィとインドシアニンググリーン蛍光リンパ管造影法の両者を行い、リンパ管シンチグラフィによる診断率を 1 とした時のインドシアニンググリーンリンパ管造影法の感度は 0.972、特異度は 0.548、精度は 0.816 であった。また続発性リンパ浮腫患者において、より早期且つより軽度のリンパ管の機能不全がインドシアニンググリーンリンパ管造影法により検出可能であった。

- 2) Quantitative lymph imaging for assessment of lymph function using indocyanine green

**fluorescence lymphography. (Eur J Vasc Endovasc Surg. 2008 Aug;36(2):230-6)** (参考文献 8) )

日常診療の場でリンパ管の機能を評価出来る検査法は存在しない。本論文ではインドシアニングリーン蛍光リンパ管造影を用いて、足浮腫を生じていなかった健常被験者に行い、立位、臥位、運動時、静止時、マッサージの有無でリンパ管内のリンパの流速を測定することにより、初めてリンパ管の機能評価が可能であることを示した。

### **3) A novel method of measuring human lymphatic pumping using indocyanine green**

**fluorescence lymphography. (J Vasc Surg. 2010 Oct;52(4):946-52. doi: 10.1016)** (参考文献 9) )

人体をめぐるリンパ還流の輸送は、リンパ管の固有のポンプ機能により自律的に制御されている。本論文ではこのポンプ機能によるリンパ管圧をインドシアニンググリーン蛍光リンパ管造影法により初めて測定しうることを見出した。またこのリンパ管圧が、初期のリンパ浮腫患者では健常者では低下していることを見出し、リンパ浮腫患者の早期診断に役立つ可能性が示唆された。

**4) Preliminary experience with a novel fluorescence lymphography using indocyanine green in patients with secondary lymphedema. (J Vasc Surg. 2007 May;45(5):1016-21)** (参考文献 10) )

四肢の浮腫を呈する疾患は多岐に及びしばしば診断に苦慮するが、リンパ還流不全を簡便に診断しうる画像診断法はない。本論文では、健常者ならびにリンパ浮腫患者に対してインドシアニンググリーン蛍光リンパ管造影を行い、二次的リンパ還流異常においても下腿など末梢側におけるリンパ管の形態異常が生じていることを見出した。すなわちリンパ浮腫において、リンパ還流のドレナージュに関する 4 種類の異常な蛍光パターン、すなわち、皮膚逆流現象 (dermal backflow、毛細リンパ管の異常な充満)、足背部および足底部における拡大蛍光徴候、近位部の閉塞を伴うリンパ管の拡張および色素の散在性の光輝を伴うびまん性の発光が認められた。健常志願者では、足の注射部位から鼠径部へと向かう、大腿部の内面に沿ったリンパ管の連続的な走行が認められた。本法は簡便かつ安価であり安全に施行できることから、リンパ還流不全を診断しうる新しい画像診断法として有用と考える。本論文はインドシアニンググリーン蛍光リンパ管造影がリンパ浮腫診断のために有用性であることを示した最初の論文である。

### **5) Outcomes of lymphaticovenous side-to-end anastomosis in peripheral lymphedema.**

**(J Vasc Surg. 2012 Mar;55(3):753-60. doi: 10.1016)** (参考文献 11) )

リンパ管静脈吻合術は、四肢リンパ浮腫患者に対して実施されている。しかし、リンパ管の術後開存度に関するエビデンスが欠如していることから、本術式の有効性には異論がある。本論文では、顕微鏡下でリンパ管静脈吻合術を施行したリンパ浮腫患者 107 名中、57 名 (吻合術数 : 223 回) に、術後 6 ヶ月目以降にインドシアニンググリーン蛍光リンパ管造影法を施行して吻合部の開存の有無について評価した。その結果、術後 12 および 24 ヶ

月目でのリンパ管静脈吻合術の累積開存率は各々、75% および 36% であったと報告し、インドシアニングリーン蛍光リンパ管造影法が手術のみならず、術後の評価にも有用であることを報告している。

<診療ガイドライン>

1) 形成外科診療ガイドライン 1 2021年版 第Ⅷ編 リンパ浮腫診療ガイドライン  
1 章リンパ浮腫 2. インドシアニンググリーン蛍光リンパ管造影\*はリンパ浮腫の評価に有用か? (参考文献 19))

インドシアニンググリーン蛍光リンパ管造影について「推奨」として述べられている。  
推奨：インドシアニンググリーン蛍光リンパ管造影 (ICG-LG) は、リンパ浮腫の診断、重症度評価、発症リスク評価に有用である可能性が高い。また、リンパ管静脈吻合術における術前計画や術中のリンパ管同定においてとくに有用性が高い。リンパ浮腫の診断精度に関し、リンパシンチグラフィと対比した複数の分析疫学的研究が行われており、ICG-LGの非劣性や優位性が示されている。

2) がん診療ガイドライン 支持医療に関するガイドライン リンパ浮腫 総論 A. 診断解説 1. 医学的アセスメント リンパ浮腫 (参考文献 20))

インドシアニンググリーン色素 (ICG) を用いた蛍光リンパ管造影は photodynamic eye (PDE) によって、体表から 2 cm 程度の深さまでならリンパ管の走行や機能動態を観察することができ、リンパ管の弁逆流に伴う dermal backflow はリンパ浮腫に特有の所見であることが述べられている。

※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

以下の文献は 2021 年 1 月 10 日に、それぞれに表示してある検索式にて検索した。

1) **Recent progress in the treatment and prevention of cancer-related lymphedema. (CA Cancer J Clin. 2015 Jan-Feb;65(1):55-81. doi: 10.3322/caac.21253.) 2012; 1-26 )** PubMed ((lymphedema[Title]) AND (recent progress[Title])) AND (diagnosis[Title/Abstract])で 1 編検索 (参考文献 12))

がん関連合併症であるリンパ浮腫の診断、治療および予防における最近の進歩を総括した総説論文である。その中で、近赤外線分光技術を用いたインドシアニンググリーンリンパ管造影法を紹介し、本法がとりわけ早期のリンパ浮腫患者のスクリーニングに有用であるが、米国では未だに研究段階であり FDA の承認を得られていないこと、ICG 蛍光が届かない深層のリンパ管の描出には向かないことを指摘している。

2) **New diagnostic modalities in the evaluation of lymphedema. (J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2017 Mar;5(2):261-273. doi: 10.1016)** PubMed ((modalities[Title]) AND (lymphedema[Title])) AND (indocyanine green[Title/Abstract])で検索 2 編抽出のうちの 1

編（（参考文献 13））

リンパ浮腫診断についての米国からの総説。この中で、近赤外線分光技術を用いたインドシアニングリーン蛍光リンパ管造影法は、画像検査法として、最も迅速、かつ再現性良くリンパ管の解剖学的分布を描出できるのみならず、リンパ管の機能や、リンパ浮腫に対する治療効果を判定することも可能な有望な検査法であると論じている。

**3) Indocyanine green applications in plastic surgery: A review of the literature. (J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2017 Jun;70(6):814-827.)** 参考文献 14)

形成外科領域におけるインドシアニンググリーン蛍光画像検査の実臨床における用途についての総説。用途は大きく分けて、①乳がんや、悪性黒色腫の手術の際のセンチネルリンパ節の同定のための ICG 蛍光リンパ管造影。②リンパ浮腫症に対する診断と、リンパ管—静脈吻合手術の際のリンパ管同定のための ICG 蛍光リンパ管造影。③遊離皮弁手術の際の皮弁血流を見るための ICG 蛍光血管造影、の3つに大別され、いずれも広く使用されている。

**4) Near-infrared fluorescence imaging for the prevention and management of breast cancer-related lymphedema: A systematic review. (Eur J Surg Oncol. 2019Oct; 45(10):1778-1786. doi: 10.1016)** PubMed((fluorescence imaging[Title]) AND (breast cancer[Title])) AND (lymphedema[Title])で検索 3編抽出のうちの1編（参考文献 15））

MEDLINE と Embase を用いた乳がん術後のリンパ浮腫症に対するインドシアニンググリーン蛍光画像検査についてのメタ解析論文。33の論文から2016名の乳がん術後のリンパ浮腫患者でインドシアニンググリーン蛍光が行われ、極めて安全性が高いことが判明した。また26の論文の1065名の患者でリンパ浮腫の診断に利用され、高い感度と特異度が得られたとしている。またリンパ管静脈吻合手術中の、リンパ管の同定と、吻合部開存の有無をテストに有用であると述べている。

（3）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

## 本邦での臨床試験

1) 以下の医師主導治験が終了し、治験終了届を2021年3月17日に提出した。  
「続発性（二次性）リンパ浮腫患者に対するインドシアニンググリーン蛍光リンパ管造影の、リンパ浮腫診断ならびにリンパ管—静脈吻合時の有用性についての医師主導治験 第III相試験」

(jRCT2031190064 :医師主導治験,第III相試験,治験実施計画書番号: ICG-LVA-01)

## 【治験の目的】

続発性（二次性）リンパ浮腫に対する診断ならびにリンパ管静脈吻合の際にリンパ管を

同定するために蛍光リンパ管造影が有用であることを示し、それによりリンパ管静脈吻合手術前及び手術時におけるインドシアニングリーン及び赤外観察カメラシステムの四肢リンパ管造影への適応拡大を目指す。

## 【治験デザイン】

多施設共同、単群、非盲検、検証試験

## 【治験薬】

ジアグノグリーン®注射用 25 mg (薬剤名：インドシアニンググリーン)

製造販売業者：第一三共株式会社

## 【選択基準】

以下のすべての条件に該当する患者を対象とする。

- 1)国際リンパ学会の定めるところのステージ I ~II のリンパ浮腫と診断される続発性四肢リンパ浮腫患者。
- 2)一次登録後の診断 ICG 蛍光リンパ管造影検査によりリンパ管吻合術を行わんとする続発性四肢リンパ浮腫患者。
- 3)同意取得時において年齢 20 歳以上の患者。

本治験の参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人の自由意思による文書同意が得られた患者。

## 【評価項目】

主要評価項目

蛍光リンパ管造影検査に基づき切開した部位でのリンパ管の同定率

※リンパ管同定における陽性的中率を算定し、画像検査試薬としての有用性を検討する (90 %以上の陽性的中率を有用性の目安とする)。

副次評価項目

### 【有効性の副次評価項目】

- ①リンパシンチグラフィを基準検査とした際の ICG 蛍光リンパ管造影法のリンパ浮腫診断の感度、特異度
- ②同定されたリンパ管の外径、複数本が重なり合っていた場合はその本数ならびにそれぞれの外径。皮膚面からリンパ管までの距離
- ③リンパ管静脈吻合術の吻合部の開存の有無を調べる際の ICG 蛍光リンパ管造影法の有用性

### 【安全性の副次評価項目】

ICG 蛍光リンパ管造影法の安全性

試験方法

リンパ管静脈吻合術前患者に対し、検査薬皮下注射による蛍光リンパ管造影を行う。

目標被験者数 : 50 名

治験実施期間 治験実施期間 : 2019 年 3 月 1 日 - 2020 年 3 月 31 日

症例登録期間 : 2019 年 7 月 30 日 - 2020 年 3 月 31 日

## 治験施設 4 施設

千葉大学医学部附属病院、横浜市立大学附属病院、浜松医科大学医学部附属病院、岡山大学病院

【結果】総括報告書（参考文献 ））

### (1) 主要評価項目の解析

#### 術前蛍光リンパ管造影検査に基づき切開した部位でのリンパ管の同定率

FAS 解析対象例 55 例 263 評価部位の「同定された部位」が 256 部位、「同定されなかった部位」が 6 部位、「欠測」が 1 部位で、同定率（陽性的中率）は 97.7%（95%CI：95.1～99.2%）であった。

PPS 解析対象例 53 例 256 評価部位の「同定された部位」が 249 部位、「同定されなかった部位」が 6 部位、「欠測」が 1 部位で、同定率（陽性的中率）は 97.6%（95%CI：94.5～99.1%）であった。

### (2) 副次評価項目の解析

#### 1) <sup>99m</sup>Tc リンパシンチグラフィを基準検査とした際の ICG 蛍光リンパ管造影法のリンパ浮腫診断の感度、特異度

FAS 解析対象例 57 例について、リンパ浮腫診断の中央判定がなされた部位数は、左上肢及び右上肢が各 13 部位、左下肢及び右下肢が各 44 部位で合計 114 部位（NA 部位含む）であった。

FAS 解析対象例 57 例 110 部位（NA 部位除く）の ICG 蛍光リンパ管造影法の感度は 75.9%（ICG 診断陽性 66 部位/シンチ診断陽性 87 部位）、特異度は 91.3%（ICG 診断陰性 21 部位/シンチ診断陰性 23 部位）であった。

PPS 解析対象例 55 例 107 部位（NA 部位除く）の ICG 蛍光リンパ管造影法の感度は 75.0%（ICG 診断陽性 63 部位/シンチ診断陽性 84 部位）、特異度は 91.3%（ICG 診断陰性 21 部位/シンチ診断陰性 23 部位）であった。

#### 2) 同定されたリンパ管の外径（複数本が重なり合っていた場合はその本数ならびにそれぞれの外径）及び皮膚面からリンパ管までの距離

FAS 解析対象例の同定されたリンパ管 256 部位の外径（平均値±標準偏差）は  $0.51 \pm 0.20\text{mm}$  で、皮膚面から同定されたリンパ管までの距離は  $5.5 \pm 3.3\text{mm}$  であった。

PPS 解析対象例の同定されたリンパ管 249 部位の外径（平均値±標準偏差）は  $0.52 \pm 0.20\text{mm}$  で、皮膚面から同定されたリンパ管までの距離は  $5.5 \pm 3.4\text{mm}$  であった。

#### 3) リンパ管静脈吻合術の吻合部の開存の有無を調べる際の ICG 蛍光リンパ管造影法の有用性

全 267 件の有用度は、「大変役立った」が 44 件（16.5%）、「役立った」が 210 件（78.7%）、「あまり役立たなかった」が 7 件（2.6%）、「全く役立たなかった」が 6 件（2.2%）であった。

吻合方法別の端端吻合 169 件の有用度は「大変役立った」が 31 件 (18.3%)、「役立った」が 131 件 (77.5%)、側端吻合 92 件の有用度は「大変役立った」が 11 件 (12.0%)、「役立った」が 76 件 (82.6%)、端側吻合 5 件の有用度は「大変役立った」が 2 件 (40.0%)、「役立った」が 2 件 (40.0%)、側側吻合 1 件の有用度は「役立った」が 1 件 (100.0%) であった。

#### 4) 有害事象及び不具合の有無

有害事象は 36 例 (63.2%) に発現したが、治験薬に関連のある有害事象は 1 例 (1.8%) であった。有害事象名は「注射部位発赤」で処置なく回復した (被験者識別コード: 001-02)。

治験機器に関連のある有害事象は発現しなかった。

また、重篤な有害事象が 4 例 (7.0%) に発現したが治験薬及び治験機器に関連のある有害事象は発現しなかった。

#### 本邦での臨床使用実態

リンパ浮腫画像検査の実態について一日本形成外科学会認定施設を対象とした全国アンケート調査から一 (リンパ学 2018 Vol41(2) 81-85 参考文献 16)

[背景] 続発性リンパ浮腫は、癌手術や放射線治療後に慢性的なリンパの貯留が起こり、発症する。従来、リンパ浮腫診断のゴールドスタンダードとされてきたのはリンパシンチグラフィであるが、本邦では臨床の現場では、放射線被曝のないインドシアニンググリーン蛍光リンパ管造影法が広く行われている。しかしこれまでどの程度使用されているか調査されたことはなく、今回、全国的な使用調査を行った。

[方法] 日本形成外科学会の承諾を得て、全認定施設 318 施設に依頼し、2016 年 8 月 25 日～2016 年 9 月 30 日の期間におけるリンパ浮腫身長についてアンケート調査を行った。

[結果] 全認定施設のうち 36 施設 (11.3%) より回答を得た。回答を得た全 36 施設中 35 施設はリンパ浮腫に対する診療を行っていた。そのうち、27 施設はリンパ浮腫の診断にインドシアニンググリーン蛍光リンパ管造影法を行っていた。27 施設中、月当たり 10 回以上施行している施設は 6 施設 (22%)、5～9 回は 4 施設 (15%)、1～4 回は 17 施設 (62%) であった平均は 6.4 件/月であった。インドシアニンググリーンの使用濃度は 14 施設が 2.5mg/mL、5 施設が 5mg/mL、2 施設が 6.25mg/mL、2 施設が 1.25mg/mL で使用していた。注射総量は上肢リンパ浮腫で平均 2.4mg (最大 6.25mg 最小 0.25mg)、下肢リンパ浮腫で平均 2.7mg (最大 6.3mg、最小 0.13mg) だった。リンパ管静脈吻合手術を行っている 28 施設中、27 施設が手術時のリンパ管の同定と、吻合部の開存の有無の術中判定にインドシアニンググリーン蛍光リンパ管造影法を行っていた。また形成外科学会データベースによると本邦では 2010～2015 年の 5 年間にリンパ管静脈吻合術を行った施設は全部で 126 施設あり、合計で 4245 件の手術が行われていた。このうち上位 20 施設で 3685 件のリンパ管静脈吻合手術が行われており、1 施設あたりの平均のリンパ管静脈吻

合手術の件数は平均 184 例であった。副作用の発生は気分不快が 1 件と注射部位の発赤が 3 件のみ報告されており、重篤なものはなかった。

[考察] インドシアニングリーンを皮下注射する際の濃度は、既に保健収載されている蛍光センチネルリンパ節造影では 5mg/mL と定められているが、今回のアンケート結果では、それよりも低い 2.5mg/mL の施設が最も多かった。注射部位・濃度・注射量などが統一されていないため ICG の総投与量も施設によりまちまちであるが、今回の結果から 1 回の検査あたり多くても 20mg を超える施設はなく、肝機能検査などでルーチンに用いられている静脈内投与量よりも少量であることが判明した。本邦では保険未収載の状態に既に 10 年にわたり臨床でインドシアニンググリーン蛍光リンパ管造影が実施されてきており、年間リンパ管静脈吻合術での併用だけでも 1000 件以上に実施されている。一方、この間の副作用は投与後の気分不快が 1 例のみ報告されているのみであり、ショックやアナフィラキシー様症状は報告されていないことから極めて安全な検査であることが判明した。

#### (4) 上記の (1) から (3) 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) 海外の承認制度では認められていないが、国際的な学術雑誌において国内外の施設から有効性や有用性が報告されており、一定の評価を受けている。
- 2) 既に保険収載されているリンパ管-静脈吻合術においては、術中にほぼ 9 割以上の施設でインドシアニンググリーン蛍光リンパ管造影が行われており、その代替方法は存在しないこと。また手術適応を決める際の外来においても同様に実施されている。
- 3) リンパ浮腫の画像診断法はガイドラインに記載されているものは CT、エコーも含め一つもなく、インドシアニンググリーン蛍光リンパ管造影が唯一のものになる可能性がある。画像診断法がないが故、問診と周径計測だけでリンパ浮腫と診断してリンパ浮腫指導管理料を保険請求し、理学療法を実施している施設も多い。また他の浮腫を呈する疾患との鑑別診断が困難であり、誤診の温床となっている。
- 4) 国内での実施実績を、形成外科施設を中心に全国調査したところ、少なく見積もっても毎年 1,000 例以上の患者で実施されていること。
- 5) インドシアニンググリーン蛍光リンパ管造影の有用性について、医師主導治験「続発性（二次性）リンパ浮腫患者に対するインドシアニンググリーン蛍光リンパ管造影の、リンパ浮腫診断ならびにリンパ管-静脈吻合時の有用性についての医師主導治験 第 III 相試験」を実施した（HAMAMATSU-ICG study：治験終了届 2021 年 3 月 17 日）（参考文献 17, 18）

以上の 1)～6) を要望の妥当性としてあげたい。

# IVS-21

## <要望用法・用量について>

1) 医師主導治験(HAMAMATSU-ICG study) (参考文献 17, 18)の用法・用量にもとづき、インドシアニングリーンとして25mgを10mLの注射用水で溶解し、1カ所あたり0.2mLを皮下注射する。

## <臨床的位置づけについて>

1) インドシアニンググリーン蛍光リンパ管造影はベッドサイドで簡便に行える本邦発の唯一の画像診断法であり、かつリンパ管-静脈吻合術を行うためには必須の検査法と考える。

## 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) 新臨床静脈学 日本静脈学会編 2019年 メジカルビュー社 III-I ICG 脈管造影の応用 p119-124
- 2) リンパ浮腫診断治療指針 2013 一般社団法人リンパ浮腫療法士認定機構編 (Medical Tribune 社)
- 3) Assessing breast lymphoedema following breast cancer treatment using indocyanine green lymphography. (Breast Cancer Res Treat. 2020 Jun;181(3):635-644. doi: 10.1007/s10549-020-05661-y.)
- 4) Near-infrared fluorescence imaging for the prevention and management of breast cancer-related lymphedema: A systematic review. (Eur J Surg Oncol. 2019 Oct;45(10):1778-1786. doi: 10.1016/j.ejso.2019.06.009. )
- 5) Successful treatment of early-stage lower extremity lymphedema with side-to-end lymphovenous anastomosis with indocyanine green lymphography assisted. (Microsurgery. 2016 May;36(4):310-5. doi: 10.1002)
- 6) A new indocyanine green fluorescence lymphography protocol for identification of the lymphatic drainage pathway for patients with breast cancer-related lymphoedema (BMC Cancer. 2019 Oct 22;19(1):985. doi: 10.1186)

- 7) Comparison of lymphoscintigraphy and indocyanine green lymphography for the diagnosis of extremity lymphoedema. (J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2013 Jun;66(6):792-8. doi: 10.1016)
- 8) Quantitative lymph imaging for assessment of lymph function using indocyanine green fluorescence lymphography. (Eur J Vasc Endovasc Surg. 2008 Aug;36(2):230-6)
- 9) A novel method of measuring human lymphatic pumping using indocyanine green fluorescence lymphography. (J Vasc Surg. 2010 Oct;52(4):946-52. doi: 10.1016)
- 10) Preliminary experience with a novel fluorescence lymphography using indocyanine green in patients with secondary lymphedema. (J Vasc Surg. 2007 May;45(5):1016-21)
- 11) Outcomes of lymphaticovenous side-to-end anastomosis in peripheral lymphedema. (J Vasc Surg. 2012 Mar;55(3):753-60. doi: 10.1016)
- 12) Recent progress in the treatment and prevention of cancer-related lymphedema. (CA Cancer J Clin. 2015 Jan-Feb;65(1):55-81. doi: 10.3322/caac.21253.) 2012; 1-26)
- 13) New diagnostic modalities in the evaluation of lymphedema. (J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2017 Mar;5(2):261-273. doi: 10.1016)
- 14) Indocyanine green applications in plastic surgery: A review of the literature. (J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2017 Jun;70(6):814-827.)
- 15) Near-infrared fluorescence imaging for the prevention and management of breast cancer-related lymphedema: A systematic review. (Eur J Surg Oncol. 2019 Oct;45(10):1778-1786. doi: 10.1016)
- 16) リンパ浮腫画像検査の実態についてー日本形成外科学会認定施設を対象とした全国アンケート調査からー (リンパ学 2018 Vol41(2) 81-85)
- 17) HAMAMATSU-ICG study: Protocol for a phase III, multicentre, single-arm study to assess the usefulness of indocyanine green fluorescent lymphography in assessing secondary lymphoedema. (Contemporary Clinical Trials Communications. 2020 June 16; 19: 100595)
- 18) 「続発性（二次性）リンパ浮腫患者を対象とした ICG 蛍光リンパ管造影によるリンパ浮腫診断・治療の有効性及び安全性を評価する単群オープン試験」総括報告書 1.0 版（作成日：2021 年 3 月 29 日）
- 19) 形成外科診療ガイドライン 1 2021 年版 第Ⅷ編 リンパ浮腫診療ガイドライン 1 章リンパ浮腫 2. インドシアニングリーン蛍光リンパ管造影\*はリンパ浮腫の評価に有用か？（2021 年 8 月刊行）
- 20) がん診療ガイドライン 支持医療に関するガイドライン リンパ浮腫 総論 A. 診断解説 1. 医学的アセスメント リンパ浮腫（2013 年 12 月刊行）

IVS-21

---