

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；日本婦人科腫瘍学会 ） <input checked="" type="checkbox"/> 患者団体 （患者団体名；婦人科がん患者会「カトレアの森」、リンパ浮腫の患者会「リンパスマイル」） <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	日本婦人科腫瘍学会、日本産科婦人科学会、日本産婦人科手術学会、日本産科婦人科内視鏡学会、日本 SNNS 研究会 （選定理由） 日本婦人科腫瘍学会は婦人科がん領域を代表する学会で、日本産科婦人科学会は本邦の産婦人科を代表する学会、他の学会はセンチネルリンパ節およびその術中生検に関して長年、関わってきた学会であるから
要望内容	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
	効能・効果 （要望する効能・効果について記載する。） 用法・用量 （要望する用法・用量について記載する。）	次の疾患におけるセンチネルリンパ節の同定 子宮体がん 子宮体がんのセンチネルリンパ節の同定においては、インドシアニンググリーンとして 25mg を 20mL の注射用水で溶解し、1.25mg/mL の溶液として子宮頸部または子宮体部に適宜分割して投与する。

	備 考	(特記事項等)
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 style="text-align: center;">約 12,000 人／年</p> <p style="text-align: center;">＜推定方法＞</p> <p>地域がん登録全国推計によるがん罹患データによると 2015 年の子宮体がんは 14,909 例あり、センチネルリンパ節生検の対象となる進行期が約 79.0%となることから、約 11,778 人である。</p>	
国内の承認内容 (適応外薬のみ)	<p style="text-align: center;">(効能・効果及び用法・用量を記載する)</p> <p><u>効能・効果</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 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 ○ 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 ○ 血管及び組織の血流評価 ○ 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><u>用法・用量</u></p> <p>1. 肝機能検査</p> <p>(1)血漿消失率測定及び血中停滞率測定の場合 インドシアニングリーンとして体重 1 kg 当たり 0.5mg に相当する量を注射用水で 5 mg/mL 程度に希釈し、肘静脈 より 30 秒以内に症状に注意しながら徐々に静脈内投与する。</p> <p>(2)肝血流量測定の場合 インドシアニンググリーンとして 25mg をできるだけ少量の注射用水に溶かした後、生理食塩液で 2.5～ 5 mg/mL の濃度に希釈し、インドシアニンググリーンとして 3 mg に相当する上記溶液を静脈内投与する。その後引き続き 0.27～0.49mg/分の割合で約 50 分間採血が終るまで一定 速度で点滴静脈内投与する。</p> <p>2. 循環機能検査 目的に応じて心腔内より末梢静脈に至る種々の血管部位に インドシアニンググリーンの溶液を注入するが通常前腕静脈 から行う。成人 1 人当たり 1 回量はインドシアニンググリーン 5 ～10mg、すなわち 1 ～ 2 mL 程度で、小児は体重に応じて 減量する。</p>	

	<p>3. 血管及び組織の血流評価 インドシアニングリーンとして 25mg を 5 ～10mL の注射用水で溶解し、使用目的に応じて、通常 0.04～0.3mg/kg を静脈内投与する。なお、脳神経外科手術時における脳血管の造影の場合には、インドシアニンググリーンとして 25mg を 5 mL の注射用水で溶解し、通常 0.1～0.3mg/kg を静脈内投与する。</p> <p>4. センチネルリンパ節の同定 乳癌のセンチネルリンパ節の同定においては、インドシアニンググリーンとして 25mg を 5 mL の注射用水で溶解し、通常 5 mL 以下を悪性腫瘍近傍又は乳輪部の皮下に適宜分割して投与する。悪性黒色腫のセンチネルリンパ節の同定においては、インドシアニンググリーンとして 25mg を 5 mL の注射用水で溶解し、通常 1 mL を悪性腫瘍近傍の皮内数箇所に適宜分割して投与する。</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。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 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <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 <input 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) 適応疾患は悪性腫瘍であるため、生命予後に影響する疾患である</p> <p>2. 医療上の有用性 <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <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 <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) 子宮がんに対するセンチネルリンパ節生検は、欧米の NCCN ガイドラインや ESGO ガイドラインなどに記載されており、一般化されてきている。本邦の子宮頸癌治療ガイドライン、子宮体がん治療ガイドラインにも記載されている。</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 (必ずいずれかをチェックする。)</p>

備 考	
-----	--

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る。)	<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	
	〔欧米等 6 か国での承認内容〕	
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)	
	米国	販売名 (企業名) SPY AGENT™ Green ¹⁾ Novadaq Technologies ULC. (now a part of Stryker)
	効能・効果 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. <u>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</u>	
	用法・用量 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 (2.5 mg/mL) ・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用量は 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用量は 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 2. 肝外胆管の 描出 (2.5 mg/mL) ・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用量は 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. <u>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 1.25mg/mL</u></p> <p>・女性における単回局所投与の推奨用量は <u>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。</u></p>
	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 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 見、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 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) (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>

検索方法：2020年12月時点で、sentinel、endometrial cancerにて検索し、

Abstract 内に ICG が記載されているものを抽出した。

代表的な公表文献を下記に示す。

<海外における臨床試験等>

1. Rossi EC, et al. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol.* 2017 Mar;18(3):384-392.²⁾

米国での 10 施設での多施設共同研究であり、I 期の子宮体癌 340 症例において、子宮頸部より ICG を投与して骨盤リンパ節および傍大動脈リンパ節において 1098 個の SLN を集積でき、Negative predictive value は 99.6%であり、Sensitivity は 97.2%であった。

2. Mendivil AA, et al. The safety and feasibility of minimally invasive sentinel lymph node staging using indocyanine green in the management of endometrial cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018 May;224:29-32.³⁾

ロボット支援下手術において 87 例の I 期子宮体癌患者に ICG を子宮頸部より投与した。計 370 個のリンパ節を摘出し、245 個は SLN であった。84 例 (96.5%) は片側で SLN を同定でき、71 例 (81.6%) は両側で SLN を同定できた。370 個のリンパ節のうち、10 症例 (11.5%) で 22 個 (5.9%) のリンパ節転移を認め、19 個 (7.7%) は SLN であった。また、SLN 生検に伴う術中の合併症は認めなかった。

3. Rozenholc A, et al. Green versus blue: Randomized controlled trial comparing indocyanine green with methylene blue for sentinel lymph node detection in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2019 Jun;153(3):500-504.⁴⁾

132 例の子宮体癌患者に子宮頸部の片側にブルーダイ、もう片側に ICG を投与した。46 例はロボット支援下手術であり、86 例は腹腔鏡手術であった。ICG では 90.9%で SLN が同定できたが、ブルーダイでの同定率は 64.4%であった ($p < 0.0001$)。また、SLN の同定率はロボット支援下も腹腔鏡も SLN の同定率に変わりはない。

4. Backes FJ, et al. Prospective clinical trial of robotic sentinel lymph node assessment with isosulfane blue (ISB) and indocyanine green (ICG) in endometrial cancer and the impact of ultrastaging (NCT01818739). *Gynecol Oncol.* 2019 Jun;153(3):496-499.⁵⁾

204 例の子宮体癌患者において子宮頸部よりイソスルファンブルーと ICG を

投与した。184例(90.2%)では少なくとも一つのSLNを同定できた。138例(68%)では両側でSLNが同定できた。ICGでは83%でSLNが同定でき、イソスルファンブルーでは64%であり、有意にICGで高かった($p < 0.0001$)。23例(11.3%)に転移を認め、感度は91.3%(21/23)であり、陰性的中率は98.9%(95% CI: 96.01% to 99.71%)であった。11例はultrastagingでマイクロ転移かITCの転移を認めた。これらの症例を含めると陰性的中率は99%まで上昇し、感度は94%であった。

5. Kessous R, et al. Triple tracer (blue dye, indocyanine green, and Tc99) compared to double tracer (indocyanine green and Tc99) for sentinel lymph node detection in endometrial cancer: a prospective study with random assignment. *Int J Gynecol Cancer*. 2019 Sep;29(7):1121-1125.⁶⁾

157例の子宮体癌をICGとテクネシウム併用とICGとテクネシウムとブルーダイの3剤併用の2群にランダムに分けた。80例はICGとテクネシウム併用で片側のSLN同定率は97.5%、両側の同定率は81.3%であった。一方、77例は3剤併用で片側のSLN同定率は93.5%、両側の同定率は80.5%であり、2剤併用と3剤併用で統計学的に差を認めなかった。

6. Martinelli F, et al. Sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: performance of hysteroscopic injection of tracers. *Int J Gynecol Cancer*. 2020 Jan 6. pii: ijgc-2019-000930. doi: 10.1136/ijgc-2019-000930.⁷⁾

221例の子宮体癌症例に子宮鏡下にICGとテクネシウムを投与した。トータルのSLN同定率は94.1%(208/221)であった。両側のSLN同定率はICG投与で73.8%、テクネシウムで53.3%であり、ICGで有意に高かった($p < 0.001$)。47.6%ではSLNは骨盤と傍大動脈領域の両方に認め、5例(2.4%)は傍大動脈のみにSLNを認めた。SLNの平均個数は3.7(1-8)個であった。26例(23.1%)に転移を認め、12例(46.2%)はマクロ転移、6例(23.1%)はマイクロ転移、8例(30.7%)はITCであった。感度は88.5%(95% CI 71.7 to 100.0)、陰性的中率は96.5%(95% CI 86.8 to 100.0)であった。

7. Cabrera S, et al. Technetium-99m-indocyanine green versus technetium-99m-methylene blue for sentinel lymph node biopsy in early-stage endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2020 Jan 27. pii: ijgc-2019-000923. doi: 10.1136/ijgc-2019-000923.⁸⁾

84例の子宮体癌患者において子宮頸部より49例(58%)はテクネシウムと色素法の併用、35例(42%)はテクネシウムとICGの併用で投与した。トータルのSLN同定率は93%で2群間で同定率に差を認めなかった。ただし、両側の同定率はテクネシウムとICGの併用が69%でテクネシウムと色素法の併用の41%より有意に高かった($p = 0.012$)。また、SLNが全く同定できなかった

症例はテクネシウムと ICG の併用が 4%であったのに対し、テクネシウムと色素法の併用は 0%で有意に低かった($p=0.032$)。

8. Ditto A, et al. Hysteroscopic versus cervical injection for sentinel node detection in endometrial cancer: A multicenter prospective randomized controlled trial from the Multicenter Italian Trials in Ovarian cancer (MITO) study group. *Eur J Cancer*. 2020 Nov; 140:1-10.⁹⁾

子宮体癌 I、II 期症例で ICG の注入を経頸管で行う群(CI)と子宮鏡下に行う群(HI)で傍大動脈領域での SLN 同定率を確認するランダム化試験を行った。165 例がランダム化され、85 (51.5%)例が CI 群、80 (48.5%)例が HI 群に割り付けられた。14 例が除外基準となり、最終的には 151 例で 82 (54.3%)例の CI 群と 69 (45.7%)例の HI 群となった。HI では CI に比べて 10%以上の傍大動脈領域の同定が可能であったが、統計学的有意差には至らなかった。HI は単独の傍大動脈 SLN には CI よりも有用であった。(HI: 5.8%, CI : 0%)。CI は HI に比べて骨盤領域で高い SLN 同定率を認めた。本研究では CI は HI の代用になる可能性を示した。傍大動脈領域の SLN 同定は HI が高かったが、CI との有意差は認めなかった。

<日本における臨床試験等*>

1. Kataoka F, et al. The importance of para-aortic lymph nodes in sentinel lymph node mapping for endometrial cancer by using hysteroscopic radioisotope tracer injection combined with subserosal dye injection: Prospective study. *Gynecol Oncol*. 2016 Mar;140(3):400-4.¹⁰⁾

57 例の I-II 期の子宮体癌症例において単施設において術前に子宮鏡下にテクネシウムと術中に子宮底部に ICG を投与した。RI と ICG の併用では SLN 同定率は 96.9% (31/32)であった。また、SLN の部位としては骨盤リンパ節が 62.8%で傍大動脈リンパ節が 37.1%であった。

2. Tanaka T, et al. The detection of sentinel lymph nodes in laparoscopic surgery can eliminate systemic lymphadenectomy for patients with early stage endometrial cancer. *Int J Clin Oncol*. 2018 Apr;23(2):305-313.¹¹⁾

211 例の子宮体癌症例に対してテクネシウム、インジゴカルミン、インドシアニングリーンを用いて SLN 同定を行った。SLN の同定率はテクネシウムで 77.9%、インジゴカルミンで 17.0%、インドシアニンググリーンで 73.4%であった。また、60 歳以上の高齢者で SLN 同定率は有意に低く (67.9 vs 89.2%, $p < 0.01$)、筋層浸潤 1/2 以上(68.3 vs 85.2%, $p < 0.01$)、高異形度の腫瘍 (69.5 vs 84.9%, $p < 0.01$) および開腹術(71.2 vs 84.9%, $p < 0.01$)でも有意に低かった。

3. Tanaka T, et al. The diagnostic accuracy of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography and sentinel node biopsy in the

prediction of pelvic lymph node metastasis in patients with endometrial cancer: A retrospective observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Sep;97(38): e12522.¹²⁾

121例の子宮体癌症例において FDG PET/CT と SLN 生検を行った。トレーサーはテクネシウムかインジゴカルミンかインドシアニンググリーンを用いた。FDG PET/CT は SLN 生検に比べて低い感度を示し (36.8% versus 57.9%, $P=.1$)、有意に高い特異度を示した (96.4% versus 84.8%, $P<.01$)。SLN 生検の感度は FDG PET/CT より短軸で最大径が 5mm 以下の転移リンパ節において有意に高かった (72.7% versus 18.2%, $P=.01$)。反対に FDG PET/CT の感度は短軸で最大径が 5mm 以上の転移リンパ節において有意に高かった (62.5% versus 37.5%, $P=.2$)。しかし、この違いは統計的に有意ではなかった。FDG PET/CT と SLN 生検の組み合わせでは感度は 84.2%、特異度は 82.1%であった。

※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

検索方法: 2020年12月時点で、sentinel、endometrial cancer、meta-analysis にて検索し、Abstract 内に ICG が記載されているものを抽出した。

1. Lin H, et al. Sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017 Jul 11;8(28):46601-46610.¹³⁾

44の研究から 2,236 症例をまとめ、トータルの SLN 同定率は 83% (95% CI: 80-86%)であった。また、感度は 91% (95% CI: 87-95%)であった。両側の骨盤リンパ節同定率は 56% (95% CI: 48-64%)であり、ICG を用いると 93% (95% CI: 89-96%) まで上昇した。また、ロボット支援下手術での SLN 同定率は 86% (95% CI: 79-93%)であった。

2. Bodurtha Smith AJ, et al. Sentinel lymph node assessment in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 May;216(5):459-476.e10.¹⁴⁾

55の研究から 4915 症例をまとめ、トータルの SLN 同定率は 81% (95% CI, 77-84) で、両側の同定率は 50% (95% CI, 44-56)、傍大動脈リンパ節の同定率は 17% (95% CI, 11-23)であった。ICG の使用は色素法に比較して両側の同定率を上昇させた。子宮頸部からの投与は両側の骨盤リンパ節の同定率は増加させたが、傍大動脈リンパ節の同定は低下させた。感度は 96% (95% CI, 91-98)であった。

3. Kang S, et al. Sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer: meta-

analysis of 26 studies. *Gynecol Oncol.* 2011 Dec;123(3):522-7.¹⁵⁾

26 の研究から 1101 個の SLN を解析した。1 症例当たりの SLN 個数は 2.6 個であり、同定率は 78% (95% CI=73%-84%) で、感度は 93% (95% CI=87%-100%) であった。子宮頸部からの投与では同定率が有意に上昇した (P=0.031)。子宮鏡下の投与では同定率を低下させ (P=0.045)、子宮漿膜からの投与も同定率を低下させた (P=0.049)。

4. How JA, et al. Sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Ginecol.* 2018 70(2):194-214.¹⁶⁾

48 の臨床研究、5348 症例の子宮体癌のセンチネル生検のメタ・アナリシスである。トータルの SLN 同定率は 87%、両側の同定率は 61%、傍大動脈領域の同定率は 6% であった。ICG の同定率は 94% (19 本の研究) であり、色素法 86% (31 本の研究)、テクネシウム 89% (25 本の研究) と比べて改善していた。この傾向は両側の同定率でも同様であった。(74% vs. 59% vs. 57%)。傍大動脈領域の同定には差をトレーサーによる差は認めなかった。34 本の研究での感度は 94% (95% CI: 91-96%)、陰性的中率は 100% (95% CI: 99 - 100%) であった。診断精度に高異型度の組織型は影響していなかった。SLN マッピングを受けた患者はより術後療法を受けており、リンパ節郭清を行った患者と比べ生存や再発で劣ることはなかった。SLN マッピングは有用であり、特に ICG によって高い同定率を得ることができた。

5. Lecointre L, et al. Diagnostic Accuracy and Clinical Impact of Sentinel Lymph Node Sampling in Endometrial Cancer at High Risk of Recurrence: A Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2020 Nov 28;9(12):3874.¹⁷⁾

ハイリスクの子宮体癌 (I 期、G3、筋層浸潤 1/2 以上、II 期、III 期の高異型度の組織型) を対象にした。17 の研究 (ICG 使用は 11 の研究)、1322 例の子宮体癌を対象とした。片側の同定率は 89%、両側は 68% であった。感度は 88.5% (95% CI: 81.2-93.2%)、陰性的中率は 96.0% (95% CI: 93.1-97.7%)、偽陰性率は 11.5% (95% CI: 6.8; 18.8%) であった。このメタ・アナリシスはハイリスクの子宮体癌をの SLN 生検を評価したが、有用であることを証明した。

(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) なし

<日本における教科書等>

1) なし

(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) NCCN ガイドライン¹⁸⁾

画像検査で転移が認められない場合、または探索時に明らかな子宮外進展がない場合などの子宮限局が明らかな症例に対して SLN マッピングは外科的ステージングのために考慮される。明らかに子宮に限局した悪性腫瘍の外科的病期分類と見なすことができます。また、子宮頸部に色素を注射する方法が転移リスクの高いリンパ節の同定に有用かつ妥当性の確認された手技である。子宮頸部の表層（1～3mm）への注射と深部（1～2cm）への注射を組み合わせることで、頸部および体部のリンパ経路の起始部の主要な層に色素を送達することが可能になる。ICG は有用な画像検査用色素として登場し、近赤外線カメラを必要とするものの、SLN の検出率が非常に高く、現在では多くの診療現場で広く使用されている。

2) ESGO ガイドライン¹⁹⁾

SLN 生検は低・中リスク症例ではステージング目的に考慮可能であり、骨盤リンパ節郭清は推奨されない。中・高リスク症例においては SLN 生検は施行すべきであり、I/II 期症例では系統的リンパ節郭清の代用となる手法である。また、ICG 蛍光法は他のトレーサーと比較して高い同定率を示す。

<日本におけるガイドライン等>

1) 子宮体がん治療ガイドライン 2018 年版²⁰⁾

CQ10 センチネルリンパ節生検結果によるリンパ節郭清の省略は可能か？
 病理医の協力体制の整った施設で手技に習熟したチームにより試験的位置付けで行う原則のもと、センチネルリンパ節転移陰性例でのリンパ節郭清の省略を考慮する。(グレード C1) また、ICG 蛍光法の有用性が報告されており、多施設での前方視的検討 (FIRES 試験) でもロボット支援下手術時の ICG による SLN 生検の有用性が報告された。

(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) 日本婦人科腫瘍学会・センチネルリンパ節関連委員会 (委員長・小林裕明) では、国内の婦人科腫瘍指定修練施設に対して、アンケートを行い、本邦婦人科悪性腫瘍手術におけるセンチネルリンパ節生検の臨床試験の実施状況について調査した。国内の 40 施設を超す婦人科がん診療施設で取りくまれていた。加えて、トレーサーの公知申請が承認された場合、先進医療として認められた場合、保険適用となった場合には自施設でも開始するとの回答が多数を占めた²¹⁾。また、本邦における子宮がんに対する ICG の使用実態は 40 施設中 25 施設 (62%) で使用されており、トレーサーの中では最も頻度が高かった。

(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) 海外における承認状況、国内外の臨床試験成績、国内における使用実態、並びに国内外の教科書及びガイドラインの記載内容から、子宮体がんに対する ICG によるセンチネルリンパ節生検は有用な方法と位置付けられていると判断できる。すでに乳癌、悪性黒色腫に対しては「センチネルリンパ節の同定」として承認されているが、今回の要望内容と原理は同一であることを踏まえると、子宮体がんにおけるセンチネルリンパ節生検の効能・効果も有用であると考えられる。

<要望用法・用量について>

1) 子宮体がんのセンチネルリンパ節の同定においては、米国の承認用量に従い、インドシアニングリーンとして 25mg を 20mL の注射用水で溶解し、1.25mg/mL とし、米国の承認用法・用量の濃度 1.25 mg/mL に準じる。投与部位に関しては子宮頸部または子宮体部とされており、子宮頸部に加えて子宮体部への投与により傍大動脈領域のセンチネルリンパ節の同定に優れていると子宮体癌治療ガイドライン 2018 年版には記載されている²⁰⁾。また、子宮頸部に投与する際は表層(1~3mm)への注射と深部(1~2cm)への注射を組み合わせることで、頸部および体部のリンパ経路の起始部の主要な層に色素を送達することが可能になるとされている¹⁸⁾。

<臨床的位置づけについて>

1) センチネルリンパ節を同定することにより ultra-staging も可能となり、適切な転移診断をすることにより適切な術後療法の選択が可能となる。また、センチネルリンパ節の術中診断を行うことによりリンパ節郭清の省略も可能と考えられ、リンパ浮腫などの予防につながると考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) なし

5. 備考

6. 参考文献一覧

1) SPY AGENT™ Green, Indocyanine Green for Injection, USP, 25 mg/vial Lyophilized powder for intravenous or interstitial injection, Fluorescent Imaging Agent

2) Rossi EC, et al. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a

- multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol.* 2017 Mar;18(3):384-392
- 3) Mendivil AA, et al. The safety and feasibility of minimally invasive sentinel lymph node staging using indocyanine green in the management of endometrial cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018 May;224:29-32
- 4) Rozenholc A, et al. Green versus blue: Randomized controlled trial comparing indocyanine green with methylene blue for sentinel lymph node detection in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2019 Jun;153(3):500-504
- 5) Backes FJ, et al. Prospective clinical trial of robotic sentinel lymph node assessment with isosulfane blue (ISB) and indocyanine green (ICG) in endometrial cancer and the impact of ultrastaging (NCT01818739). *Gynecol Oncol.* 2019 Jun;153(3):496-499
- 6) Kessous R, et al. Triple tracer (blue dye, indocyanine green, and Tc99) compared to double tracer (indocyanine green and Tc99) for sentinel lymph node detection in endometrial cancer: a prospective study with random assignment. *Int J Gynecol Cancer.* 2019 Sep;29(7):1121-1125
- 7) Martinelli F, et al. Sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: performance of hysteroscopic injection of tracers. *Int J Gynecol Cancer.* 2020 Jan 6. pii: ijgc-2019-000930. doi: 10.1136/ijgc-2019-000930
- 8) Cabrera S, et al. Technetium-99m-indocyanine green versus technetium-99m-methylene blue for sentinel lymph node biopsy in early-stage endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2020 Jan 27. pii: ijgc-2019-000923. doi: 10.1136/ijgc-2019-000923.
- 9) Ditto A, et al. Hysteroscopic versus cervical injection for sentinel node detection in endometrial cancer: A multicenter prospective randomised controlled trial from the Multicenter Italian Trials in Ovarian cancer (MITO) study group. *Eur J Cancer.* 2020 Nov;140:1-10.
- 10) Kataoka F, et al. The importance of para-aortic lymph nodes in sentinel lymph node mapping for endometrial cancer by using hysteroscopic radioisotope tracer injection combined with subserosal dye injection: Prospective study. *Gynecol Oncol.* 2016 Mar;140(3):400-404
- 11) Tanaka T, et al. The detection of sentinel lymph nodes in laparoscopic surgery can eliminate systemic lymphadenectomy for patients with early stage endometrial cancer. *Int J Clin Oncol.* 2018 Apr;23(2):305-313.
- 12) Tanaka T, et al. The diagnostic accuracy of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography and sentinel node biopsy in the prediction of pelvic lymph node metastasis in patients with endometrial cancer: A retrospective observational study. *Medicine (Baltimore).* 2018

Sep;97(38): e12522.

13) Lin H, et al. Sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017 Jul 11;8(28):46601-46610

14) Bodurtha Smith AJ, et al. Sentinel lymph node assessment in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 May;216(5):459-476.e10

15) Kang S, et al. Sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer: meta-analysis of 26 studies. *Gynecol Oncol*. 2011 Dec;123(3):522-7

16) How JA, et al. Sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Ginecol*. 2018 70(2):194-214.

17) Lecointre L, et al. Diagnostic Accuracy and Clinical Impact of Sentinel Lymph Node Sampling in Endometrial Cancer at High Risk of Recurrence: A Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2020 Nov 28;9(12):3874.

18) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Uterine Neoplasm Version 1.2023

19) Concin N, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2021 Jan;31(1):12-39.

20) 子宮体がん治療ガイドライン 2018 年版 日本婦人科腫瘍学会編 金原出版

21) Togami S, et al. Survey of the clinical practice pattern of using sentinel lymph node biopsy in patients with gynecological cancers in Japan: the Japan Society of Gynecologic Oncology study. *Int J Clin Oncol*. 2021 Mar 25. doi: 10.1007/s10147-021-01862-7.