

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

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	III-③-26
	成分名 (一般名)	インドシアニグリーン
	販売名	ジアグノグリーン注射用 25mg
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品 <input type="checkbox"/> 上記以外のもの <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 <input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B (ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。) にて実施され、結果がまとめられたもの <input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの
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。)	心臓血管の血流状態観察 (近赤外線照射による蛍光イメージング)
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	25 mg バイアルを専用蒸留水 (10 ml) で希釈後、0.5 ml - 1 ml を急速静注。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (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	該当なし 約 _____ 人 <推定方法>	

いても記載する。)	
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)
企業としての開発の意思	<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>特段の理由</u>)
「医療上の必要性に係る基準」への該当	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（致命的な疾患） <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 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) <要望書の記載内容> 虚血性心疾患（狭心症）に対して行われる外科的な治療法である冠動脈バイパス手術（Coronary Artery Bypass Grafting : CABG）において、吻合したバイパスグラフトの閉塞は、患者の生命予後に大きく関わる。グラフト血管の機能不全を認知できなかった患者の周術期死亡率は9%以上という報告もある ^{要望1)} 。また、一般的には本邦ではグラフトの血流評価は、手術終了時にカテーテル造影やマルチスライスCTによって退院前に行われるが、この時点でグラフトの閉塞が認められた場合、再手術を行うか、もしくはカテーテルによる経皮的冠動脈形成を行うことになり、いずれにしても患者にとって大きなリスクを伴う。

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。)

<企業見解（適応疾患の重篤性の判断根拠）>

要望書と同様に、ア「生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」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)

<要望書の記載内容>

インドシアニングリーン（ICG）を用いた冠動脈バイパス手術の吻合グラフトの評価は、国内外で既に多数例実施され、2011年の米国心臓病学会（ACC）並びに米国心臓協会（AHA）ガイドラインで冠動脈疾患の外科的治療法としてのCABGの術中の有用なグラフトの血流評価法とされている^{要望1)}。このICGを用いた血流評価法は心臓血管外科において、標準的検査となっている。

<企業見解（適応疾患の重篤性の判断根拠）>

要望書では、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」にチェックされている。

ICGは英国及び独国において要望効能・効果が承認されている。

また、米国においては要望効能・効果は承認されていないものの、CMS（公的医療保険制度）のICD Code 88.59として、ICGを用いたCABGにおける術中蛍光血管撮影に保険が適用されている。さらにICGによるCABG吻合グラフトの評価は、2011年の米国心臓病学会（ACC）並びに米国心臓協会（AHA）ガイドラインの8. Future Research Directionsで、今後有用な術中評価法とされており^{要望1)}、欧米において標準的療法に位置づけられているものとする。

国内では、CABGにおけるグラフトの開存は超音波を用いたトランジットタイム（TTFM）法や血管造影検査で評価されている。TTFM法は血流パターンや流量からグラフトの開存を推測する間接的評価であり、吻合部の状態を直接観察していないため、吻合部狭窄病変検出に対する信頼度には限界があるとの^{要望7)、企業1)}報告がある。術中または術後の血管造影検査は、術中では検査に準備時間を要し煩雑であること、術後ではバイパスグラフトの閉塞が判明すれば再手術等が必要となり患者の負担が大きい。ICG蛍光血管撮影は吻合部の状態、グラフト開存評価や血流をリアルタイムに観察できる方法である。

以上から、現状の観察法では術中のリアルタイムな血流観察は困難であるこ

	とから、本検査は「ア．既存の療法が国内にない」「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」に該当すると判断する。
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る。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" 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]						
		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)					
	米国	<table border="1"> <tr> <td>販売名 (企業名)</td> <td>IC-Green® (AKORN 社) 要望 2)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td>心拍出量、肝機能及び肝血流量の測定、並びに眼底造影</td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td> 指示薬希釈試験 インドシアニングリーンは、診断や研究を目的として指示薬希釈曲線を描記することができ、酸素飽和度の変動による影響を受けない。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注入する。希釈曲線の作成に使用されるインドシアニンググリーンの通常用量は、次のとおりである。 成人—5 mg 小児—5 mg 乳幼児—1.25 mg これらの色素用量を、通常は容量を 1 mL として注入する。心臓カテーテル法による診断を行う場合は、5 回の希釈曲線の平均値を必要とする。注入する色素の総量は、2 mg/kg 未満に抑えること。 肝機能検査 インドシアニンググリーン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 </td> </tr> </table>	販売名 (企業名)	IC-Green® (AKORN 社) 要望 2)	効能・効果	心拍出量、肝機能及び肝血流量の測定、並びに眼底造影	用法・用量
販売名 (企業名)	IC-Green® (AKORN 社) 要望 2)						
効能・効果	心拍出量、肝機能及び肝血流量の測定、並びに眼底造影						
用法・用量	指示薬希釈試験 インドシアニングリーンは、診断や研究を目的として指示薬希釈曲線を描記することができ、酸素飽和度の変動による影響を受けない。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注入する。希釈曲線の作成に使用されるインドシアニンググリーンの通常用量は、次のとおりである。 成人—5 mg 小児—5 mg 乳幼児—1.25 mg これらの色素用量を、通常は容量を 1 mL として注入する。心臓カテーテル法による診断を行う場合は、5 回の希釈曲線の平均値を必要とする。注入する色素の総量は、2 mg/kg 未満に抑えること。 肝機能検査 インドシアニンググリーン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						

			<p>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。空腹時、通常の状態では患者を検査する。患者の体重を測定し、体重 1 kg 当たり 0.5 mg を基準として用量を算出する。</p> <p>眼底造影検査</p> <p>眼底カメラにおいて適切なフィルター及びフィルムを使用した場合は、脈絡膜血管における赤外吸収造影及び赤外蛍光造影はどちらも有用である。</p>
	備考		<p>医療機器である浜松フォトニクス（株）の Pde-neo は、赤外観察カメラシステムとして承認されている。添付文書は存在せず、510(K)Summary に、「<u>pde-neo は蛍光像を観察することで、手術中の血管及び組織灌流の視覚的評価が可能である。インドシアニングリーン (ICG) は、静脈内に投与する。赤外線発光ダイオード (LEDs) は ICG の蛍光を励起し、観察すべき解剖学的形態の範囲を照らし、CCD カメラは血管及び組織灌流評価のために蛍光画像を撮影する。</u>」^{企業 2)} とある。</p> <p>医療機器である NOVADAQ 社の SPY™ SP2000 は、ICG の術中蛍光血管撮影システムとして 2005 年に FDA の認可を受けている。510(K)Summary に、「<u>SPY システムは外科手術時に血管や心臓バイパスグラフトの蛍光画像の記録、再生を行う。ICG は中心静脈ライン、バイパスポンプ又は心筋保護液回路を介して静脈内投与する。</u>」^{企業 3)} とある。その後、形成外科及び組織再建手術時における組織や遊離皮弁の組織灌流や血流循環の評価、<u>心臓血管外科手術時の血流評価</u>が追加されている^{企業 4) 企業 5)}。また SP2000 の改良機器として SP2001 が承認され、臓器移植や消化管手術時の血流及び</p>

		組織灌流評価の適応が追加された ^{企業6)～8)} 。
英国	販売名(企業名)	ICG-Pulsion [®] (Pulsion Medical 社) ^{要望3)}
	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 -<u>循環血流量の測定</u> -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>眼底血管診断:</p> <ul style="list-style-type: none"> -網脈絡膜血流測定
	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>ICG-PULSION の投与方法と投与部位は測定の本質の観点から非常に重要である。最適な初回循環指示薬希釈曲線を得るために、原則として、目的とする血管床、臓器又は組織のできる限り近くに注入すべきである。末梢静脈への注入では、止血帯で緊縛直後に注入し、止血帯をゆるめた後は腕を挙げておく。これにより、色素が注入部位から急速に輸送され、末梢静脈からの注入が中心静脈注入と実質的に同等となる。</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><u>心臓、血管系、微小循環、組織循環、並びに脳血流量の診断</u>: 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： 成人、高齢者、青年（11～18歳）： ICG-PULSIONの1日総投与量は体重1kgあたり5mg/kg未満とする。 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。 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> <p>測定法 <u>インドシアニングリーンの最大吸収波長及び最大蛍光波長はともに近赤外領域にあり、蛍光測定の最大吸収波長は800nm、最大蛍光波長は830nmである。</u> <i>in vitro</i>検査で、インドシアニンググリーンはヒト血清中で7日間安定である。水に溶解した場合、インドシアニンググリーンは少なくとも数時間は検出可能な分解を生じない。</p> <p>心臓、血管系、及び脳の血流量、並びに肝機能の測定 ICG-PULSIONの初回通過曲線下面積、通過時間、半減期、血漿消失率、及び停滞率を決定することができる。</p> <ol style="list-style-type: none"> a. パルス式色素デンストメトリー又は近赤外分光法により非侵襲的に測定 b. 適合する血管では光ファイバークラウド、又は光ファイバークラウドにより侵襲的に測定 c. 従来どおり、キュベット・デンストメーターを通してヘパリン添加血液を連続採血するか、又は血液検体を採取し光度計で血漿中濃度を測定 <p>眼底血管診断における眼底循環の評価</p>
--	--	--	---

		<p>眼蛍光血管造影により、眼底循環を測定し、定量化することができる。</p> <p>組織循環の測定 <u>近赤外蛍光ビデオ血管造影により、表在性組織層の組織循環を可視化し、定量化することができる。</u></p>
	備考	
独国	販売名（企業名）	ICG-Pulsion [®] （Pulsion Medical 社） <small>要望 4)</small>
	効能・効果	<p>心臓診断、循環診断、及び微小循環診断：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・心拍出量及び1回拍出量の測定 ・<u>循環血液量の測定</u> ・脳血液量の測定 <p>肝機能診断：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・肝排泄機能の測定 <p>眼底血管診断：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・網脈絡膜血流測定
	用法・用量	<p>ICG-PULSION の使用方法及び場所は濃度測定に決定的な影響を与える。最適な初回循環指示薬希釈曲線を得るために、原則として、目的とする血管床、臓器又は組織のできる限り近くに注入すべきである。</p> <p>末梢静脈への注入では、止血帯で緊縛直後に注入し、止血帯をゆるめた後は腕を挙げておく。これにより、色素が注入部位から急速に輸送され、末梢静脈からの注入が中心静脈注入と実質的に同等となる。</p> <p>用量</p> <p>小児 データが存在しないため、小児における肝機能測定のための ICG-PULSION の使用は奨められない。</p> <p>成人、高齢者及び小児における測定1回あたりの投与量： 心臓診断、循環診断、及び微小循環診断： <u>0.1～0.3 mg/kg をボース投与</u></p>

			<p>肝機能診断： 0.25～0.5 mg/kg をボーラス投与</p> <p>眼球血管診断： 0.1～0.3 mg/kg をボーラス投与</p> <p>1日総投与量： 成人、高齢者、青年（11歳～18歳）： 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歳～11歳）： ICG-PULSION の1日総投与量は体重1 kgあたり2.5 mg 未満とする。</p> <p>小児（0歳～2歳）： ICG-PULSION の1日総投与量は体重1 kgあたり1.25 mg 未満とする。</p> <p>測定法 <u>インドシアニングリーンの最大吸収波長および最大放射波長はともに近赤外領域にあり、蛍光測定最大の吸収波長は800 nm、最大放射波長は830 nmである。</u> <i>in vitro</i> 検査で、インドシアニンググリーンはヒト血清中で7日間安定である。水に溶解した場合、インドシアニンググリーンは少なくとも数時間は検出可能な分解を生じない。</p> <p>心臓診断、循環診断、微小循環診断及び肝機能診断： ICG-PULSION の初回通過曲線下面積、通過時間、半減期、血漿消失率、および停滞率を決定することができる。：</p> <p>a) パルス式色素デンシトメトリー、又は近赤外分光法により非侵襲的に測定</p> <p>b) 適合する血管では光ファイバースコープ、又は光ファイバークテーテルにより侵襲的に測定</p> <p>c) 従来どおり、キュベット・デンシトメーターを通してヘパリン添加血液を連</p>
--	--	--	---

		<p>続採血するか、又は血液検体を採取し光度計で血漿中濃度を測定</p> <p><u>微小循環は赤外蛍光ビデオ血管造影によって撮影・定量できる。</u></p> <p>眼底血管診断： 眼底血流量は眼底蛍光血管撮影によって観察し、定量化することができる。</p>
	備考	
仏国	販売名（企業名）	INFRACYANINE 25mg/10ml (SERB 社) ^{要望5)}
	効能・効果	<p>本剤は診断用である。</p> <ul style="list-style-type: none"> 赤外眼底血管撮影による脈絡膜血管検査、特に老人性黄斑変性（DMLA）、変性近視、及び脈絡膜血管新生の他の原因：特発性中央網脈絡膜変性、並びに脈絡膜腫瘍 クリアランス検査による肝血流量測定及び肝予備能測定 循環血液量測定及び心拍出量測定；新生児、乳児及び集中治療室の患者では非侵襲的測定が特に推奨される
	用法・用量	<p>直接静脈内投与する。</p> <p>成人では総注射量は 0.5 mg/kg を超えてはならない。</p> <p>眼底血管撮影による脈絡膜血管検査： 患者への投与量は使用機器の特性に依存する：励起光、フィルター、検出計。この用量は、0.25～0.5 mg/kg、平均 0.35 mg/kg の割合で患者の体重から計算する。</p> <p>一般的用量：</p> <ul style="list-style-type: none"> 赤外線カメラによるデジタル血管撮影：体重 70 kg の患者で Infracyanine 25 mg (10 mL)。 走査型レーザー検眼鏡：体重 70 kg の患者で Infracyanine 12.5 mg (5 mL)。 <p>血管撮影早期（0～6分）を実施するには、この溶液 4 mL をボラス注射（5秒）する。6分後に、注射器中に残った溶液を徐々に注射する。その後（20分後）、血管構造</p>

		<p>から病変への距離を求めるため、極めて低い容量（0.1 mL 以下）を注射できる。</p> <p>肝血流量検査：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 0.25 mg/min/m² 体表面積を連続注入。 ・ 肝予備能の測定：0.5 mg/kg を単回注射。 ・ 吸光度検出器を用いて直接あるいは Infracyanine 単回注射後 20 分間における反復採血後に、血漿中色素濃度を定期的に計算する。次いで、色素のろ過率及び保持率を求める。 <p>循環血液量測定及び心拍出量測定：</p> <p>用量は年齢によって異なる：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 成人：5 mg（2.5 mg/mL 溶液を 2 mL）～ 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。 <p>非侵襲的方法は分光光度計パルス及び経皮センサーを用いる。</p>
	備考	
	加国	販売名（企業名） IC-Green [®] （AKORN 社）
		効能・効果
		用法・用量
	備考	インドシアニングリーンは承認されているが、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。
	豪国	販売名（企業名） 承認なし
		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	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" 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を下線）	
	米国	ガイドライン名 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery : A Report of the American College of Cardiology Foundation / American Herat

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。）		Association Task Force on Practice Guidelines <small>要望 1)</small>
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	8.Future Research Directions に 「Technical issues at the time of surgery may influence graft patency, and intraoperative imaging may help to delineate technical from nontechnical issues. Because coronary angiography is rarely available intraoperatively, other techniques have been developed to assess graft integrity at this time, most often the transit-time flow and intraoperative fluorescence imaging. The transit-time flow is a quantitative volume-flow technique that cannot define the severity of graft stenosis or discriminate between the influence of the graft conduit and the coronary arteriolar bed on the mean graft flow. <u>Intraoperative fluorescence imaging, which is based on the fluorescent properties of indocyanine green, provides a “semiquantitative” assessment of graft patency with images that provide some details about the quality of coronary anastomoses.</u> 」と記載がある。
	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	Balacumaraswami L, Taggart DP. Intraoperative imaging techniques to assess coronary artery bypass graft patency. Ann Thorac Surg. 2007; 83:2251-7. <small>企業 9)</small>
	備考	<ul style="list-style-type: none"> ・インドシアニングリーンを用いて行われる冠動脈バイパス手術 (CABG) における術中蛍光血管撮影 (IFVA-Intraoperative fluorescence Vascular Imaging) は米国の公的医療保険制度 (CMS) において、ICD Code 88.59 として、保険適応されている。 ・2009年5月22日付けの米国連邦広報 (Federal Register) に ICD Code 88.59 として収載されている IFVA-Intraoperative fluorescence Vascular Imaging の記載がある。 <small>要望 18)</small>
英国	ガイドライ	NICE (英国国立医療技術評価機構)

		ン名	Intraventional Procedure Guidance 98 <small>要望 6)</small>
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	冠動脈バイパス手術 (CABG) において、 Intraoperative fluorescence angiography (術中蛍光造影) は安全かつ有効なグラフト評価方法である。
		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	該当なし
		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	該当なし
		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	該当なし
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	

		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	
	豪州	ガイドライ ン名	該当なし
		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>

PubMedにおいて以下の検索式により検索（検索対象期間：1972年9月～2015年8月）したところ、132報の文献が得られた。このうち心臓血管外科手術における血流評価において ICG 蛍光血管撮影がおこなわれており、有効性・安全性について一定の評価が可能と考えられる文献を5報抽出した結果、いずれも要望書に記載されている文献で企業が追加すべきものはない。

検索式：("indocyanine green"[MeSH Terms] OR ("indocyanine"[All Fields] AND "green"[All Fields]) OR "indocyanine green"[All Fields]) AND ("coronary vessels"[MeSH Terms]

OR ("coronary"[All Fields] AND "vessels"[All Fields]) OR "coronary vessels"[All Fields] OR ("coronary"[All Fields] AND "artery"[All Fields]) OR "coronary artery"[All Fields])

<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) A Comparison of transit-time flowmetry and intraoperative fluorescence imaging for assessing coronary artery bypass graft patency. (J Thorac Cardiovasc Surg 2005; 130:315-20.)^{要望7)}

冠動脈バイパス術(CABG)を受けた100例(グラフト本数266本)の患者を対象に、ICG術中蛍光イメージング(ICG法)による冠動脈バイパス吻合後のグラフト評価とトランジットタイム血流計による評価(TTFM法)の両方を行った。ICGは0.03mg/kgを静脈内投与した。266本のCABGの吻合グラフトのうち、ICG法により3%(8本)が血流不全であることを認め、再吻合を行った。TTFM法により10例の患者(10本)で血流不全が示唆されたが、ICG法で明らかな血流を確認したため再吻合は行わなかった。グラフト開存評価の正確性において、ICG法はTTFM法よりも優れている。ICGは0.03mg/kgを静脈内投与。

2) A Randomized Comparison of intraoperative indocyanine green angiography and transit-time flow measurement to detect technical errors in coronary bypass grafts. (J Thorac Cardiovasc Surg 2005; 132:585-94.)^{要望8)}

2004年2月から2005年3月にCABGが施行された106例の患者を対象に、ICGを用いた術中蛍光イメージングによるグラフト評価法(ICG法)とトランジットタイム血流計を用いた評価法(TTFM法)の両方を行い、またゴールドスタンダードである術後のカテーテル造影(CAG)と比較検討した(前向き無作為化比較試験)。その結果、106例の患者に対してICG法とTTFM法が行われ、そのうち46例で術後CAGが行われた。3つのグラフト評価法が行われた46例(グラフト139本)で、CAGにより50%以上の狭窄(閉塞)が認められたのは、12本(8.2%)であった。これよりICG法とTTFM法のグラフト評価結果を比較したところ、それぞれ感度は83.3%、25%、特異度は100%、98.4%、陽性的中率は100%、60.0%、陰性的中率は98.4%、93.2%であり、ICG法はTTFM法より感度で有意に優れていた(P=0.023)。以上より、ICG法はTTFM法よりグラフト不全診断の正確性において優れている。ICGは同著者の引用文献より0.0125mg~2.5mg投与。

3) The Graft Imaging to Improve Patency (GRIIP) clinical trial results (J Thorac Cardiovasc Surg 2010; 139:294-301.)^{要望9)}

CABGが施行された156例の患者を対象に、術中にICGによる蛍光撮影(ICG法)またはトランジットタイム血流計による開存評価(TTFM法)もしくはその両方を実施した群(I群:78例)と術中評価を実施しなかった群(C群:78例)の1年後のグラフト開存について比較検討した(無作為比較試験)。I群において、ICG法とTTFM法の両方が72.6%、ICG

法のみが22.6%、TTFM法のみが1.7%に実施され、その術中グラフト評価で3.6%(8/234グラフト)に再吻合が行われた。そして1年後の冠動脈造影(またはCT)によるフォローアップで、グラフトの閉塞が認められた患者は、I群30.9%、C群28.9%であった(P=0.82)。またグラフトの50%以上狭窄が認められた患者は、I群5.5%、C群15.4%であった(P=0.09)。術中のグラフト評価は安全に実施されるが、1年後のバイパスグラフト閉塞の減少にはつながらなかった。ICGは同著者の引用文献より0.0125mg～2.5mg投与している。

<日本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) Intraoperative Fluorescence Imaging System for On-Site Assessment of Off-Pump Coronary Artery Bypass Graft (J. Am. Coll Cardiol. Imag. 2009;2;604-612)^{要望10)}

CABGが施行された患者137例(グラフト507本)を対象に、術中ICG蛍光イメージング評価(ICG法)とトランジットタイム血流計評価法(TTFM法)ならびに術後カテーテル造影検査(CAG)を比較検討した。ICG法により、全グラフトの93%で鮮明な血流イメージが確認された。またICG法にて6例でグラフトの吻合不良が示唆されたが、TTFM法では確認されなかった。またゴールドスタンダードである術後CAGにおいても、同様にグラフト不良が確認された。一方、21本のグラフトで、ICG法では「良好」とされたが、TTFM法では要再吻合が示唆された。なおCAGでは、その内20本のグラフトで「良好」であった。ICG法は吻合グラフトの開存を術中に評価できる有用な方法であり、初期の技術的なエラーによるグラフト不良を回避することができる。ICGは2.5mg/ml濃度で用量記載なし。

2) Preliminary experience for the evaluation of the intraoperative graft patency with real color charge-coupled device camera system: an advanced device for simultaneous capturing of color and near-infrared images during coronary artery bypass graft. (Interact CardioVasc Thorac Surg 2009;9:150-154.)^{要望11)}

CABGが施行された患者51例(153グラフト、189吻合)を対象に、術中ICG蛍光法とTTFM法による術中グラフト血流評価を行った。その結果、142本のグラフトがICG法とTTFM法の両方で血流「良」と評価された。また11本のグラフトでICG法は開存と評価、TTFM法は血流「なし」と異なる評価であった。CAGの結果はICGに類似していた。ICG中心静脈投与0.625mg。

※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臨床試験成績

A Review of Indocyanine Green Fluorescent Imaging in Surgery. (International Journal of Biomedical Imaging. Vol 2012, ID940585 P26)^{要望12)}

近赤外線照射装置と併用して用いられる ICG は 1955 年に Kodak Research Laboratory

によって開発され、1956年から臨床で使用されている。さまざまな外科領域手術において ICG を用いた造影の論文が検索された（6069 報）。心臓血管外科においては 2002 年にブタの冠動脈を ICG と近赤外線装置を用いて造影した例が発表されている。その後 Rubens、Taggart、Reuchebuch、Balacumaraswami らが次々と術中 ICG グラフト造影の報告をしている。2005 年には FDA が ICG を用いた冠動脈造影を認可している。冠動脈バイパス手術（CABG）において、吻合グラフトのテクニカルエラーを術中確実に確認することは、術後の成績向上につながる。現在実施されている術中グラフト評価法の中で、ICG 術中グラフトイメージング法は最も感度が高く、CABG の評価デバイスとしてふさわしい。

2. 企業が追加した臨床試験成績

Intraoperative imaging techniques to assess coronary artery bypass graft patency. (Ann Thorac Surg. 2007;83:2251-7.)^{企業9)}

冠状動脈バイパス術(CABG)において、グラフトの開存性確認は重要である。術中の吻合不全が解消されれば、短期的には心血管死、死亡率の減少、中長期には予後の改善につながる。従来、グラフト開存性の評価は血管造影法がゴールドスタンダードであったが、近年、術中蛍光撮影(IFI)法及び超音波を利用したトランジットタイム(TTFM)法が検討されてきた。IFI 法を行う機器(SPY; Novadaq Technologies Inc, Toronto, Canada)は、欧州で CE マーキング、米国 FDA で承認を受けている。その他にもカナダ及び日本でも、この SPY システムを使用することができる。IFI 法はインドシアニングリーン(ICG)色素の蛍光特性を利用している。SPY システムは術野より 30 cm 上に設置し、そこから直接手術部分に近赤外線を照射して ICG の蛍光を撮影する。ICG は 2.5 mg/mL の濃度に調整して、off pump CABG で遠位部の吻合が終了した時点で、中心静脈カテーテルから 1 mL をボラス投与し、その後生理食塩水 10 mL でフラッシュする。on pump CABG では、人工心肺に直接注入する。1 回の撮影は約 3 分で終了し、繰り返し実施することができる。IFI 法は比較的簡単に実施できるが、グラフト内の血流量を正確に評価することはできず、「良好」、「良」又は「不良」と半定量的な評価に留まる。また吻合部分の光の組織透過性に影響され、さらに近赤外線の照射角、視野にも制限がある。一方、TTFM 法はグラフトの血流量をより客観的測定することはできるが、開存性をより過小評価し、過剰に再吻合させている可能性がある。グラフト不全評価の術中評価法として TTFM 法は、術後血管造影法との比較で、IFI 法より感度が低いとの報告がある。

(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教科書等
なし
2. 企業が追加した教科書等
追加なし

<日本における教科書等>

1. 要望書に記載された教科書等

1) ICG蛍光Navigation Surgeryのすべて (インターメディカ) 要望¹³⁾

① ICG蛍光SPY intraoperative imaging systemを用いた術中冠動脈バイパスグラフト造影法の意義 (平塚共済病院高橋政夫先生)

② ICG蛍光法を用いた赤外観察カメラによる術中グラフト評価 (慶應義塾大学古梶清和先生、四津良平先生)

2) 心臓外科Knack & Pitfalls -冠動脈外科の要点と盲点-第2版 (文光堂) 要望¹⁴⁾

① SPY intraoperative imaging system (平塚共済病院高橋政夫先生)

2. 企業が追加した教科書等

追加なし

(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. 要望書に記載されたガイドライン等

2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery:

A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (*Circulation* 2011; 124:e652-e735) 要望¹⁾

「術中蛍光グラフトイメージングは ICG の蛍光波長を利用して、冠動脈バイパス手術の際の吻合グラフトの性状を画像化することで『準定量的』にてグラフトの開存評価を行うことができる評価法である。」

2. 企業が追加した教科書等

追加なし

<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

なし

2. 企業が追加したガイドライン等

追加なし

(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

1. 要望書に記載された内容

高橋らはOff-Pump CABG 72例 (グラフト290本) に対しICGと近赤外線照射装置を併用した術中グラフト評価法を発表している。ICGは0.2~0.5mg/kgを静脈投与している。290本のグラフトのうち4本がこの検査によって吻合不全を認め、再吻合が行われた。ICGによる副作用は報告されていない。 要望¹⁵⁾

畔柳らは2009年5月から2011年11月までに行われた単独CABG159例（グラフト578本）全例にICGを用いた術中イメージング法を用いてグラフト開存を確認している。これらのうち14本のグラフトに対して再吻合が行われた。術後早期のグラフト評価（CT血管造影128例、カテーテル冠動脈造影31例）で、グラフト全ての開存が認められ、ICG術中蛍光イメージング評価法は有用であると述べている。^{要望¹⁶⁾}

また日本 Advanced Heart Heart and Vascular Surgery/Off-Pump 研究会から、冠動脈バイパス手術の中でも人工心肺装置を用いない Off-Pump CABG が 60%以上のわが国において、その成績のさらなる向上に不可欠なグラフト評価として ICG 術中グラフト評価法が推奨されている。^{要望¹⁷⁾}

2. 企業が追加した国内使用実績

医学中央雑誌 Web で、以下の検索式により検索した（検索日：2015年8月21日）ところ、1342報が抽出された。また PubMed において以下の検索式により検索（検索対象期間：1972年9月～2015年8月）したところ、132報の文献が得られた。

医学中央雑誌

検索式：(("Indocyanine Green"/TH or インドシアニングリーン/AL)) and ((血管造影/TH or 血管造影/AL) or (冠動脈バイパス術/TH or 冠動脈バイパス術/AL) or (冠動脈/TH or 冠動脈/AL) or (蛍光血管撮影/TH or 蛍光血管撮影/AL) or (心臓血管外科/TH or 心臓血管外科/AL))

PubMed

検索式：("indocyanine green"[MeSH Terms] OR ("indocyanine"[All Fields] AND "green"[All Fields]) OR "indocyanine green"[All Fields]) AND ("coronary vessels"[MeSH Terms] OR ("coronary"[All Fields] AND "vessels"[All Fields]) OR "coronary vessels"[All Fields] OR ("coronary"[All Fields] AND "artery"[All Fields]) OR "coronary artery"[All Fields])

そのうち、心臓血管外科手術における血流評価において ICG 蛍光血管撮影がおこなわれている国内文献は 35 報、19 施設から報告があり、さらに ICG の用法・用量が記載されている 10 報^{企業^{10~19)}}では、1.25～5mg/回の範囲であり、2.5mg の投与量が多かった。

（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>

要望効能・効果である「心臓血管の血流状態観察（近赤外線照射による蛍光イメージング）」について、英国及び独国において「循環血流量の測定」の効能・効果として承認されている。米国においては要望効能・効果は承認されていないものの、公的医療保険制度（CMS）の ICD Code 88.59 として、ICG を用いた CABG における術中蛍光血管撮影に保険が適用されている。また国内外の臨床試験においても、吻合部のグ

ラフト開存評価で ICG 蛍光血管撮影の有用性が報告されている。

以上より、要望効能・効果「心臓血管の血流状態観察（近赤外線照射による蛍光イメージング）」は妥当と判断する。ICG は本要望以外に「血管、再建組織の血流状態観察（赤外線照射時の蛍光測定による）」（要望番号：III-③-11）の要望もあり、効能・効果について併せて検討したい。

<要望用法・用量について>

要望用法・用量は「25 mg バイアルを専用蒸留水（10 ml）で希釈後、0.5 ml～1 ml を急速静注」であり、ICG として 1.25 mg～2.5 mg である。英国及び独国の承認用法・用量では、循環血流量の測定において、「0.1～0.3 mg/kg をボラス投与する」とされている。海外における臨床試験では 0.03 mg/kg や 0.0125 mg～2.5 mg が静脈内投与されており、国内では、0.02 mg/kg や 1.25～2.5 mg の静脈内投与が報告されている。海外の承認用量よりも低用量が報告されており、これは中心静脈からの投与及び使用機器の違いによることが予想される。国内症例は限られた施設からの報告であることから、用法・用量については、要望学会等に使用実態の確認が必要と考える。

<臨床的位置づけについて>

CABG において吻合したバイパスグラフトの閉塞は患者の生命予後に大きく関わる。一般的に、バイパスグラフトの評価はカテーテル造影やマルチスライス CT によって退院前に行われるが、この時点でグラフトの閉塞が認められた場合、再手術を行うか、もしくはカテーテルによる経皮的冠動脈形成を行うことになる。術中グラフト評価方法としては、超音波を用いたトランジットタイム法が用いられていた^{企業 20,21)}が、血流パターンや流量からグラフトの開存を推測するものであり、吻合部の状態を直接観察していないため、吻合部狭窄病変検出に対する信頼度には限界がある^{要望 7, 企業 1)}との報告がある。国内外の無作為化比較試験でも ICG 蛍光血管撮影の有用性は報告されており^{要望 8) 要望 10)}、ICG 蛍光血管撮影は、術中における吻合部の形態学的状態や血流を冠動脈造影のように直接観察でき、CABG の手技の精度の向上に寄与すると考えることから、臨床的位置づけは高いと判断する。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

- 1) 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。
- 2) 投与方法や使用する医療機器によって用法・用量が異なる可能性があり、また国内症例は限られた施設からの報告であることから、現在の使用実態を把握するために要望学会でのアンケート調査を実施したい。なお、第 I 回未承認薬・適応外薬要望で開発要請を受けた「脳神経外科手術時における脳血管の造影（赤外線照射時の蛍光測定による）」を効能追加した際のアンケート調査と同様の方法を検討したい。

5. 備考

<その他>

6. 参考文献一覧

- 要望1) Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011;124(23):e652-735.
- 要望2) IC-Green® [package insert (米)]. Akorn, Inc.; 2012.
- 要望3) ICG-Pulsion® [package insert (英)]. PULSION Medical Systems SE.; 1996,2015.
- 要望4) ICG-Pulsion® [package insert (独)]. PULSION Medical Systems SE.; 2012,2014..
- 要望5) INFRACYANINE® [package insert (仏)]. Laboratoires SERB. 2005.
- 要望6) National Institute for linical Excellence(NICE). Interventional Procedure Guidance 98.: Intraoperative fluorescence angiography for the evaluation of coronary artery bypass graft patency. (October 2014)
- 要望7) Balacumaraswami L, Abu-Omar Y, Choudhary B, et al. A comparison of transit-time flowmetry and intraoperative fluorescence imaging for assessing coronary artery bypass graft patency. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;130(2):315-20.
- 要望8) Desai ND, Miwa S, Kodama D, et al. A randomized comparison of intraoperative indocyanine green angiography and transit-time flow measurement to detect technical errors in coronary bypass grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;132(3):585-94.
- 要望9) Singh SK, Desai ND, Chikazawa G, et al. The Graft Imaging to Improve Patency (GRIIP) clinical trial results. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;139(2):294-301.
- 要望10) Waseda K, Ako J, Hasegawa T, et al. Intraoperative fluorescence imaging system for on-site assessment of off-pump coronary artery bypass graft. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2(5):604-12.
- 要望11) Handa T, Katare RG, Sasaguri S, et al. Preliminary experience for the evaluation of the intraoperative graft patency with real color charge-coupled device camera system: an advanced device for simultaneous capturing of color and near-infrared images during coronary artery bypass graft. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2009;9(2):150-4.
- 要望12) Alander JT, Kaartinen I, Laakso A, et al. A review of indocyanine green fluorescent imaging in surgery. *Int J Biomed Imaging*. 2012. Cited in PubMed; PMID 22577366.
- 要望13) 高橋政夫, 益田宗孝. V 脈管造影-冠動脈造影: ICG蛍光SPY intraoperative imaging systemを用いた術中冠動脈バイパスグラフト造影法の意義. 小梶清和, 四津良平. V 脈管造影-冠動脈造影: ICG蛍光法を用いた赤外観察カメラによる術中グラフト評価. 草野満夫監修・編集. *ICG蛍光Navigation Surgeryのすべて*. インターメディカ; 2008. p.176-197.

- 要望14) 高橋政夫. VI.冠動脈外科のKnack&Pitfalls/7.術中のグラフト評価: SPY intraoperative imaging system. 高本眞一監修, 坂田隆造編集. 心臓外科Knack & Pitfalls冠動脈外科の要点と盲点. 第2版. 文光堂; 2012. p.237-242
- 要望15) Takahashi M, Ishikawa T, Higashidani K, et al. SPY: an innovative intra-operative imaging system to evaluate graft patency during off-pump coronary artery bypass grafting. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2004;3(3):479-83.
- 要望16) 畔柳智司, 浅井徹, 鈴木友彰, 他. Intraoperative fluorescence imagingを用いた冠動脈バイパスにおけるグラフト評価の有用性. *冠疾患誌*. 2013; 19: 223-7.
- 要望17) 小坂眞一. Off-pump CABG is the platinum standard in Japan. 第2回日本 Advanced Heart & Vascular Surgery/OPCAB研究会プログラム. 2011. p.9.
- 要望18) Federal Register. 2009. p.24106-24107
- 企業1) Hol PK, Fosse E, Mork BE, et al. Graft control by transit time flow measurement and intraoperative angiography in coronary artery bypass surgery. *Heart Surg Forum*. 2001;4(3):254-7; discussion 257-8.
- 企業2) Pde-neo. 510(k)summary (K133719). Hamamatsu Photonics K.K.; 2014.
- 企業3) SPY™ Intra-operative imaging System. 510(k)summary (K042961). Novadaq Technologies Inc.; 2005.
- 企業4) SPY® Imaging System: SP2000 510(k)summary (K063345). Novadaq Technologies Inc.; 2007.
- 企業5) SPY® Imaging System: SP2000 510(k)summary (K071619). Novadaq Technologies Inc.; 2007.
- 企業6) SPY® Fluorescent Imaging System. 510(k)summary (K073130). Novadaq Technologies Inc.; 2008.
- 企業7) SPY® Fluorescent Imaging System: SP2001 Imaging Device. 510(k)summary (K073088). Novadaq Technologies Inc.; 2008.
- 企業8) SPY® Intra-operative imaging System. 510(k)summary (K100371). Novadaq Technologies Inc.; 2011.
- 企業9) Balacumaraswami L, Taggart DP. Intraoperative imaging techniques to assess coronary artery bypass graft patency. *Ann Thorac Surg*. 2007;83(6):2251-7.
- 企業10) 塚本毅, 笠原勝彦, 太原孝代, 他. 新しい術中血管造影装置の使用経験SPY Systemについて. *体外循環技術*. 2004;31巻4号:460-3.
- 企業11) Handa Takemi, Katare Rajesh G, Nishimori Hideaki, et al. New device for intraoperative graft assessment: HyperEye charge-coupled device camera system. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2010;58巻2号:68-77.
- 企業12) 鈴木章司, 井上秀範, 加賀重亜喜, 他. インドシアニングリーン蛍光イメージングを用いた新生児の術中冠動脈造影. *日本小児循環器学会雑誌*. 2009;25巻3号:567.
- 企業13) 扇谷稔, 飯塚嗣久, 笹盛幹文, 他. 当院における赤外観察カメラシステムの使

- 用方法についての現況. 日本臨床工学技士会誌. 2009;36号:304.
- 企業14) 柴田貴幸, 仲嶋寛子, 小笠原佳綱, 他. CABGにおける赤外線観察カメラシステム (PDE) の有用性. 帯広厚生病院医誌. 2007;10巻:107-10.
- 企業15) 山田卓史, 橋本亘, 松丸一朗. Off pump CABGにおける吻合のquality PDEカメラによる術中グラフト造影の意義. 日本臨床外科学会雑誌. 2010;71巻2号:593.
- 企業16) Nakamura Ken, Shiratori Kazuaki, Hashimoto Kazuhiro. Giant Saccular Aneurysm of Coronary Arteriovenous Fistula to the Main Pulmonary Artery: Intraoperative Assessment by Using Fluorescent Imaging. Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2010;16巻5号:354-7.
- 企業17) Yasuda T, Watanabe G, Tomita S. Transaortic injection technique in fluorescence imaging: novel intraoperative assessment of anastomosis in off-pump coronary artery bypass grafting. J Thorac Cardiovasc Surg. 2005;130(2):560-1.
- 企業18) Hosono M, Sasaki Y, Sakaguchi M, Suehiro S. Intraoperative fluorescence imaging during surgery for coronary artery fistula. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2010;10(3):476-7.
- 企業19) Hatada Atsutoshi, Okamura Yoshitaka, Kaneko Masahiro, et al. Comparison of the waveforms of transit-time flowmetry and intraoperative fluorescence imaging for assessing coronary artery bypass graft patency. General Thoracic and Cardiovascular Surgery 2011;59巻1号:14-8.
- 企業20) Taggart DP, Choudhary B, Anastasiadis K, et al. Preliminary experience with a novel intraoperative fluorescence imaging technique to evaluate the patency of bypass grafts in total arterial revascularization. Ann Thorac Surg. 2003;75(3):870-3.
- 企業21) Balacumaraswami L, Taggart DP. Digital tools to facilitate intraoperative coronary artery bypass graft patency assessment. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2004;16(3):266-71.