

(別添様式1)

未承認薬・適応外薬の要望

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>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本外科学会、日本形成外科学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)</p>	
<p>優先順位</p>	<p>1 位 (全 1 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>インドシアニングリーン</p>
	<p>販売名</p>	<p>ジアグノグリーン注射用 25mg</p>
	<p>会社名</p>	<p>第一三共株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>(選定理由)</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬</p> <p><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</p> <p><input type="checkbox"/> 上記以外のもの</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p> <p><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</p> <p><input type="checkbox"/> 上記以外のもの</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>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)</p>

	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>0.1～0.3mg/kg を急速静注射する。</p>
	<p>備 考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)</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>なし</p>	
<p>国内の承認内容 (適応外薬のみ)</p>	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する) <input type="checkbox"/> 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 <input type="checkbox"/> 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 <input type="checkbox"/> 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 <input type="checkbox"/> 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)</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。)</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) 乳癌手術時や乳房再建、また消化器癌手術時の再建臓器の血流評価などは、患者の生命予後を左右する重要な問題であり、その確認には確実性が要求されるため。</p> <p>2. 医療上の有用性 <input checked="" 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) 外科手術において、血管、組織の血流確認は非常に重要であるにも関</p>	

	<p>わらず、これまで国内では形態や血管ドップラー検査による間接的評価のみが行われており、リアルタイムに観察が可能でかつ画質及び空間分解能に優れた方法はなかった。インドシアニングリーン蛍光血管撮影は、手術中に静脈内投与することが可能で、かつ操作に時間がかからず、血管の開存状況や組織の血液灌流範囲をリアルタイムに観察できる方法となる可能性がある。</p>
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input 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</p>								
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" data-bbox="395 929 1383 974">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="395 974 502 1052">米国</td> <td data-bbox="502 974 1383 1052">販売名 (企業名) IC-Green[®] (AKORN 社)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="395 1052 502 1153">効能・効果</td> <td data-bbox="502 1052 1383 1153">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 data-bbox="395 1153 502 2029">用法・用量</td> <td data-bbox="502 1153 1383 2029"> <p>指示薬希釈試験</p> <p>ICG 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る。指示薬希釈曲線の作成においては、無菌条件下で ICG を注射用滅菌水に溶解し、通常、既知量の色素を心臓カテーテルを介して血管内にできるだけ急速に単回注入する。</p> <p>希釈曲線の作成に使用される ICG の通常用量は、次のとおりである。</p> <p>成人 : 5mg 小児 : 5mg 乳幼児 : 1.25mg</p> <p>これらの色素用量を、通常は容量を 1mL 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、2mg/kg 未満に抑えること。</p> <p>肝機能検査</p> </td> </tr> </tbody> </table>		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) IC-Green[®] (AKORN 社)	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
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) IC-Green[®] (AKORN 社)								
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	<p>指示薬希釈試験</p> <p>ICG 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る。指示薬希釈曲線の作成においては、無菌条件下で ICG を注射用滅菌水に溶解し、通常、既知量の色素を心臓カテーテルを介して血管内にできるだけ急速に単回注入する。</p> <p>希釈曲線の作成に使用される ICG の通常用量は、次のとおりである。</p> <p>成人 : 5mg 小児 : 5mg 乳幼児 : 1.25mg</p> <p>これらの色素用量を、通常は容量を 1mL 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、2mg/kg 未満に抑えること。</p> <p>肝機能検査</p>								

		<p>ICG の吸収スペクトルを利用して、イヤードンシトメーター又は経時的に血液試料を採取することにより、血中濃度の変化を観察することが可能である。空腹時、通常の状態において、注射用滅菌水に 5mg/mL の濃度で溶解した ICG 0.5mg/kg を、肘静脈の血管内にできるだけ急速に投与する。</p> <p>眼底造影検査</p> <p>眼底カメラにより、適切なフィルター及びフィルムを使用した場合は、脈絡膜血管の ICG 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> <p>使用する画像診断装置や方法に応じて、ICG を最高 40mg まで 2mL の注射用滅菌水に溶解し、前肘静脈に急速投与し、その後直ちに 5mL の生理食塩水を急速注入する。</p>
	備考	
英国	販売名（企業名）	英国 ICG-PULSION® 5mg/mL Injection ²⁾
	効能・効果	<p>心臓血管系疾患の診断：</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>用法・用量</p> <p>本剤 ICG-PULSION®粉末を注射用水で溶解し、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>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投与する。末梢静脈へ投与する場合、止血帯により緊縛した直後に投与し、止血帯をゆるめた後は腕を挙げておく。これにより、ICG が注入部位から急</p>

			<p>速に輸送され、末梢静脈からの投与が中心静脈からの投与と実質的に同等となる。</p> <p>用量 成人、高齢者、小児における測定 1 回あたりの投与量： 心臓血管系及び組織循環・微小循環診断、並びに脳血流量：0.1～0.3mg/kg をボーラス投与 肝機能診断：0.25～0.5mg/kg をボーラス投与 眼底血管診断：0.1～0.3mg/kg をボーラス投与</p> <p>1 日総投与量： <u>成人、高齢者、青年（11～18 歳）：</u> <u>体重 1kg あたり 5mg 未満とする。</u> <u>小児（2～11 歳）：</u> <u>体重 1kg あたり 2.5mg 未満とする。</u> <u>小児（0～2 歳）：</u> <u>体重 1kg あたり 1.25mg 未満とする。</u></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> <p>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プローブ、又は光ファイバーカテーテル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> <p>眼底血管診断における眼底循環の評価 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 近赤外蛍光ビデオ血管造影により、表在性組</p>
--	--	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		<p><u>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> <p>使用上・取り扱い上の注意 本剤は、有効成分 25mg を含有するバイアルには注射用水 5mL を、有効成分 50mg を含有するバイアルには注射用水 10mL を加えて溶解し、いずれも 5mg/mL (0.5% w/v) 濃度の暗緑青色注射液とする。</p>
	備考	
独国	販売名 (企業名)	ICG-PULSION®
	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>用量、使用法及び使用期間</p> <p>本剤 ICG-PULSION®粉末を注射用水で溶解し、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>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投与する。末梢静脈へ投与する場合、止血帯により緊縛した直後に投与し、止血帯をゆるめた後は腕を挙げておく。これにより、ICG が注入部位から急速に輸送され、末梢静脈からの投与が中心静脈からの投与と実質的に同等となる。</p> <p>用量</p> <p>小児</p> <p>データが存在しないため、小児における肝機</p>

			<p>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>0.1～0.3mg/kg をボラス投与</u></p> <p>肝機能診断： 0.25～0.5mg/kg をボラス投与</p> <p>眼球血管診断： 0.1～0.3mg/kg をボラス投与</p> <p><u>1 日総投与量：</u> <u>成人、高齢者、青年（11 歳～18 歳）：</u> <u>体重 1kg あたり 5mg 未満とする。</u> <u>小児（2 歳～11 歳）：</u> <u>体重 1kg あたり 2.5mg 未満とする。</u> <u>小児（0 歳～2 歳）：</u> <u>体重 1kg あたり 1.25mg 未満とする。</u></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、及び停滞率を決定することができる。： 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 b) 適合する血管では光ファイバープローブ、又は光ファイバークテーテルにより侵襲的に測定 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 <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> <p>取り扱いに関する注意 本剤は、有効成分 25mg を含有するバイアルには注射用水 5mL を、また有効成分 50mg を含有するバイアルには注射用水 10mL を加えて溶解し、いずれも 5mg/mL (0.5% w/v) 濃度の暗緑青色注射液とする。</p>
	備考	
仏国	販売名（企業名）	INFRACYANINE 25mg/10mL, poudre et solvant pour solution injectable ⁴⁾
	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症、黄斑浮腫、脈絡膜の炎症性疾患、家族性及び遺伝性脈絡膜変性、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 0.5mg/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： 使用機器の特性により、0.25～0.5mg/kg、平均 0.35mg/kg を投与する。</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 70kg の患者で Infracyanine 25mg (10mL)。 走査型レーザー検眼鏡：体重 70kg の患者で Infracyanine 12.5mg (5mL)。 <p>早期血管撮影（0～6分）を実施するには、</p>

		<p>2.5mg/mLの本剤の溶液4mLをボラス投与(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。20分後、血管構造から病変への距離を求めるため、低容量(0.1mL以下)を投与できる。</p> <p>肝血流量検査：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 0.25mg/min/m²体表面積を連続投与。 ・ 肝予備能の測定：0.5mg/kgを単回投与。 <p>循環血液量測定及び心拍出量測定： 用量は年齢によって異なる：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 成人：5mg (2.5mg/mL溶液を2mL)～20mg (2.5mg/mL溶液を8mL) ・ 小児：2.5mg (2.5mg/mL溶液を1mL) ・ 乳幼児：0.2mg/kg
	備考	今回の要望に係る効能・効果及び用法・用量は承認されていない。
加国	販売名(企業名)	IC-Green® (AKORN社)
	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	<p>指示薬希釈試験</p> <p>ICG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る。指示薬希釈曲線の作成においては、無菌条件下でICGを注射用滅菌水に溶解し、通常、既知量の色素を心臓カテーテルを介して血管内にできるだけ急速に単回注入する。</p> <p>希釈曲線の作成に使用されるICGの通常用量は、次のとおりである。</p> <p>成人：5mg 小児：5mg 乳幼児：1.25mg</p> <p>これらの色素用量を、通常は容量を1mL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、2mg/kg未満に抑えること。</p>

		<p>肝機能検査</p> <p>ICG の吸収スペクトルを利用して、イヤードンシトメーター又は経時的に血液試料を採取することにより、血中濃度の変化を観察することが可能である。空腹時、通常の状態において、注射用滅菌水に 5mg/mL の濃度で溶解した ICG 0.5mg/kg を、肘静脈の血管内にできるだけ急速に投与する。</p> <p>眼底造影検査</p> <p>眼底カメラにより、適切なフィルター及びフィルムを使用した場合は、脈絡膜血管の ICG 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> <p>使用する画像診断装置や方法に応じて、ICG を最高 40mg まで 2mL の注射用滅菌水に溶解し、前肘静脈に急速投与し、その後直ちに 5mL の生理食塩水を急速注入する。</p>																	
	備考																		
	豪国	販売名（企業名）	なし																
		効能・効果																	
		用法・用量																	
	備考																		
<p>欧米等 6 か国での標準的使用状況</p> <p>（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。）</p>	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州																		
	<p>[欧米等 6 か国での標準的使用内容]</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td colspan="2">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）</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">米国</td> <td>ガイドライ ン名</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果 （または効能・ 効果に関連の ある記載箇所）</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量 （または用法・ 用量に関連の ある記載箇所）</td> <td></td> </tr> <tr> <td>ガイドライン の根拠論文</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td>英国</td> <td>ガイドライ</td> <td></td> </tr> </table>			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		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	
	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																		
	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)		

		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>

ICG fluorescence, fluorescence Imaging 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。

<海外における臨床試験等>

【乳房再建】

1) Intraoperative perfusion techniques can accurately predict mastectomy skin flap necrosis in breast reconstruction: results of a prospective trial. (Plast Reconstr Surg. 2012 May;129(5):778e-88e)

乳癌で自家組織を用いた乳房再建移植が行われた患者 32 例(51 乳房)を対象に、皮弁の術中血流評価を行うため、ICG 法とフルオレセイン法を比較検討した。ICG は 17.5MG を静脈内投与した。皮弁壊死は 21 乳房 (41.2%) で確認された。ICG 法、フルオレセイン法で、それら 21 乳房の内 19 乳房で壊死を予測した(感度 90%)。また ICG 法、フルオレセイン法で、それぞれ特異度は 50%、30%、陽性的中率は 56%、48%、陰性的中率は 88%、82%であった。また乳房再建の皮弁壊死に関して、フルオレセイン法では定量的な分析はできないが、ICG 法は画像分析により定量的評価が可能であり、より特異的に壊死の診断ができる。

2) Assessment of zonal perfusion using intraoperative angiography during abdominal flapbreast reconstruction. (Plast Reconstr Surg. 2012 Apr;129(4):618e-24e.)

乳房再建用の下腹部皮弁の信頼性を客観的に評価する目的で、ICG 蛍光法による皮弁の灌

状態の観察を行った。対象は 77 名の単一茎乳房再建患者で、内訳は pedicled TRAM (pedicled transverse rectus abdominis muscle) 22 名、 muscle-sparing free TRAM 37 名、 DIEP (deep inferior epigastric perforator) 18 名である。その結果、 muscle-sparing free TRAM と DIEP の平均灌流は、 pedicled TRAM に比べて有意に高いことと、領域による灌流の違いが客観的に実証された。

3) An outcome analysis of intraoperative angiography for postmastectomy breast reconstruction. (Aesthet Surg J. 2014 Jan 1;34(1):61-5.)

エモリー大学で 2009 年 4 月から 2011 年 12 月に術中 ICG 蛍光法を使用して乳癌手術後の乳房再建が行われた連続 184 例の患者と、それ以前(2007 年 10 月から 2009 年 4 月)に同大学で乳房再建が行われた連続 184 例の患者において、灌流関連合併症(皮膚壊死、皮弁壊死、脂肪壊死、予期しない再手術、感染症、および裂開など)の発生率を比較検討した。その結果、ICG 蛍光法を用いた患者群の皮膚壊死および予期しない再手術の合併症発現率は、ICG 蛍光法を用いなかった患者群より有意に低かった(13%vs23.4% P=0.01, 5.9%vs14.1% P=0.009)その他の合併症である皮弁壊死、乳首壊死、脂肪壊死、裂開離開、感染、皮弁の露出、損失、血清腫、血腫の発現率は、2 群間に有意な差はなかった。

4) Potential of the SPY intraoperative perfusion assessment system to reduce ischemic complications in immediate postmastectomy breast reconstruction. (Ann Surg Innov Res. 2013 Jul 23;7(1):9.)

フィラデルフィア大学で 2011 年 4 月 1 日から 2012 年 4 月 30 日に術中 ICG 蛍光法を使用して乳癌手術後の一期的乳房再建が行われた 39 例の患者と、それ以前(2009 年 1 月 1 日から 2011 年 4 月 1 日)に同大学で再建が行われた 52 例の患者の患者において、術後合併症の発生率を比較検討した。その結果、ICG 蛍光法を用いた患者群の合併症発現率は 17.9%で、ICG 蛍光法を用いなかった患者群の発現率は 36.5%と 2 倍以上高かったが、2 群間に有意な差はなかった(P=0.631)。ICG 蛍光法を用いた患者群で、合併症を発症した 7 例の患者のうち、5 皮弁で灌流量の低下を認めたと、いずれも臨床的所見のみでは同定されなかった。ICG 蛍光法は、乳癌の乳房切除後の一期的乳房再建における、虚血関連の合併症低減が期待できる。

【創傷・外傷再建】

1) Evaluation of skin perfusion by use of indocyanine green video angiography: Rational design and planning of trauma surgery. (J Trauma. 2006 Sep;61(3):635-41.)

外傷により皮膚損傷を負った患者 40 例を対象に、ICG 蛍光法を用いて組織の灌流状態を観察し、皮膚損傷の範囲や深さについて評価検討した。ICG は 0.2mg/kg を静脈内投与した。その結果、全例で蛍光観察が可能であった。蛍光像から確認された皮膚損傷の範囲は、術前・術中の観察および組織学的評価(バイオプシ)による損傷範囲と一致した。以上から ICG 蛍光法は、皮膚灌流観察のための実用的・高精度な方法であり、手術計画の策定にとって大変有効なものであるといえる。

【末梢循環不全（下肢灌流不全）】

1) Dynamic fluorescence imaging of indocyanine green for reliable and sensitive diagnosis of peripheral vascular insufficiency. (Microvasc Res. 2010 Dec;80(3):552-5.)

末梢動脈閉塞性疾患（PAOD）患者 19 例と年齢を合わせた正常コントロール群 10 例を対象に、ICG による灌流イメージング法で組織灌流状態について比較検討した。ICG は 0.16mg/kg を静脈内投与し、組織灌流の定量的測定を行った。その結果、PAOD 患者群（25 脚）は、コントロール群と比較して有意に血流が低下していた（ $16.6 \pm 8.3\%$ /分 vs $38.1 \pm 17.3\%$ /分、 $P < 0.001$ ）。また軽度 PAOD 患者では、従来の足首上腕血圧比（ABI）試験では機能障害を検出できなかったが、本方法で（11 脚、 $18.3 \pm 10.3\%$ /分）、コントロール群と比較して有意に低い結果であった。以上から、ICG を用いた灌流イメージング法は、従来の ABI 試験と比較し優れており、PAOD 診断に有効な手法である。

2) Early quantitative evaluation of indocyanine green angiography in patients with critical limb ischemia. (J Vasc Surg. 2013 May;57(5):1213-8.)

下肢血行再建に際行われる従来評価法は、患者の状態により実施が制限される場合がある。本論文では、重度の下肢虚血患者にインドシアニングリーン血管造影（ICGA）による灌流評価で定量的、かつ再現可能なパラメータ評価法について記載されている。患者 24 名に対し、26 下肢、31 箇所 of 血行再建術を行い ICGA を施行した。評価の結果、ICGA は足灌流に迅速で視覚的かつ定量的な情報が得られる事がわかった。さらなる研究として灌流、血管再生後の蛍光の応答性を評価する事で、創傷治癒の可能性を予測する事が可能となる。

【消化管再建】

1) Visualization of blood supply route to the reconstructed stomach by indocyanine green fluorescence imaging during esophagectomy.

BMC Med Imaging. 2014 May 22;14:18. doi: 10.1186/1471-2342-14-18.

胸部食道切除を施行した胸部食道癌で 33 例に ICG 蛍光イメージングを実施した。再建胃管を引き上げた後、ICG の 2.5 mg のボラスとして注入した。前例において ICG 蛍光が検出され、血管網はよく胃壁と大網で可視化した。血液供給経路は 33 例中 22 例（66.7%）で脾門横大網に位置していた。ICG 蛍光イメージングは、食道癌症例における、再建胃管への血液供給を評価法として有用である

<日本における臨床試験等※>

【消化管再建】

1) Hemodynamics of the reconstructed gastric tube during esophagectomy: assessment of outcomes with indocyanine green fluorescence. World J Surg. 2014 Jan;38(1):138-43.

食道切除胃管再建術が行われた 20 例を対象に、ICG 蛍光法を用いて再建胃管の血行動体の観察し、胃管壊死を起こす因子を検討した。胃管作成は大弯側では大網を右胃大網動脈より 2 cm 離して切離し左胃大網動脈を根部で切離することで大弯のアーケードを温存し、胃壁内血流を考慮した亜全胃管を作成した。肉眼的に左右胃大網動脈の交通を「良好」、「希薄」、「不

全」に分類した。ICG は胃管作成後に2.5mgを静脈内投与し、右胃大網動脈根部が蛍光観察されてから、左胃大網動脈終末枝が蛍光観察されるまで、胃管先端が蛍光観察されるまでの時間を計測し、良好群 9 例、希薄・不全群 11 例の2 群に分けて比較検討した。その結果、左胃大網動脈最終枝が蛍光観察される時間(中央値)は、良好群4.95 秒(3.50 - 9.93 秒)、希薄・不全群6.05 秒(4.40 - 9.80 秒)で、良好群において短い傾向にあったが統計学的有意差は認めなかった(P=0.24)。胃管先端が蛍光観察されるまでの時間(中央値)は、良好群27.95(14.60 - 141.75 秒)、希薄・不全群27.85 秒(18.43 - 103.50 秒)で両群間に統計学的有意差はなかった(P=0.68)。観察期間中に胃管壊死を2 例経験し、いずれもICG による胃管先端部の蛍光観察が90 秒以上かかった症例であった。胃管の蛍光観察に90 秒以上かかる部分は壊死の危険があり、切除が望ましいと考えられた。胃管作成の際、左右胃大網動脈の交通の状態にかかわらず左胃大網動脈を根部で切離し大弯のアーケードを温存することは必要であり、ICG での血流評価は胃管の血流を評価するために有用な手法である。

【末梢循環不全（下肢灌流不全）】

1) Quantitative evaluation of the outcomes of revascularization procedures for peripheral arterial disease using indocyanine green angiography. (Eur J Vasc Endovasc Surg. 2013 Oct;46(4):460-5.)

末梢動脈疾患 (PAD) で血行再建術が施行された患者21例を対象に、術前後にICG血管撮影検査 (ICGA) を実施すると共に、足関節上腕血圧比 (ankle brachial pressure index; ABI)、足趾上腕血圧比 (toe brachial pressure index; TBI)、足趾血圧 (toe pressure; TP) との関係について検討した。ICGは0.1 mg/kgを静脈内投与した。その結果、ICGAの定量的指標を解析で、蛍光輝度が最大強度に達する時間の1/2 (T1/2) など全てのパラメータにおいて、術前後で有意差が認められた。また従来 of 判定法であるABI、TBI、TPと比較すると、T1/2はいずれも有意な相関関係を認めた。以上から、血行再建術の評価でICGAは末梢組織の灌流評価に有効であり、定量的評価が可能であると考えた。

※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

1) A review of indocyanine green fluorescent imaging in surgery. (Int J Biomed Imaging. 2012; 1-26)

4.外科的用途

4.1 術中血管撮影

ICG 蛍光血管撮影 (ICGA) は、血液循環の確認が重要である手術、例えば脳神経外科手術、冠動脈バイパス手術、組織再建時の皮弁手術や腹腔鏡手術などにおいて、血管の直接的な目視観察が可能であり、他の血管造影法 (X 線、CT、MRI、及び PET) と比較しても、容易かつ経済的に術中使用することができる。撮影方法は簡便であり、撮影機器は比較的安価である。ICG は静脈内に投与後、全身を循環し、投与後数分以内に画像化される。再投与は通常約 15 分後に可能である。

4.4 血管手術

血管手術において ICGA は、グラフト開存性の術中評価、末梢動脈閉塞性疾患およびレイノー現象の診断や、大切断術後の創傷治癒の予測や内臓循環の評価などにも用いられてきた。また、小型動物モデルでの血管新生評価、動脈硬化性プラークの脆弱性検出などについても ICGA の有用性が検討されている。

4.7 組織再建マイクロサージャリー

過去 20 年間に於いて、種々の筋膜 通枝皮弁の使用は再建形成外科の分野で一般的になってきた。サイズが 30×15 cm を超えるような皮弁も、1 本の 通枝動脈とその付随する静脈の血流で賄われている。これらの皮弁は広範な組織欠損の再建に使用されてきたが、皮弁の部分欠損が再建組織の全体的な損失につながる。 通枝皮弁では、皮弁の最遠位部分の灌流がしばしば問題となる。最近、皮弁生着評価に術中 ICGA が有効であるとのいくつかの報告がある。また ICGA は術中の微小血管吻合の開存性、皮弁の灌流時間を評価するためにも使用されている。さらに ICGA は遊離皮弁手術の術前プランニングで、通枝の同定にも使用できる。

(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>

Bostwick's Plastic & Reconstructive Breast Surgery, 3rd Edition. Glyn E. Jones

インドシアニングリーン 皮膚灌流の蛍光イメージング

[基礎]

インドシアニンググリーン(ICG)は、赤外光の下で蛍光を発するヨウ素化色素である。安全に静脈内投与することができるが、ヨウ素アレルギーの患者には推奨されない。半減期は 4～5 分であり、手術中に血流を繰返して確認するため、必要に応じて迅速に再投与が可能である。ICG は胆管を介して排泄されるため、結果として、総胆管を可視化するために使用することもできる。乳房手術時には、1 回 ICG 10mg (4ml) を投与する。末梢の静脈から投与されると全身を循環して 8～10 秒以内に、また中心静脈から投与されると 5 秒で蛍光が観察される。

[イメージング]

ICG 色素は、赤外線レーザー光が当たると蛍光を発する。蛍光は、組織の深さ 3mm まで熱画像として、赤外線カメラで検出することができる。データはコンピュータ処理され、リアルタイムにグレースケール赤外線画像として可視化される。画像の解析により、組織全体の相対的な血液灌流の定量化が可能である。画像化に要する時間は 60 秒のみで、手術チームは迅速に意思決定をすることができる。その後、画像解析と血流の定量化には、画像取込み後、2～4 分を要する。

[臨床応用]

整形手術分野に於いて以下の臨床応用は、最もその有用性が認められている。

1. 乳房再建時の皮下乳腺全摘術の皮弁生着領域評価
2. 組織再建に用いられる軟部組織皮弁の血液灌流評価

3. 皮弁内に最も速く広範な血流のある 通枝選択のための皮弁表面の灌流状態評価

[教示点]

ICG によるマッピングは、その後の皮弁の生着と非常に相関し、皮弁の血液灌流を正確に評価している。

<日本における教科書等>

1) ICG 蛍光 Navigation Surgery のすべて (草野満夫 監修・編集、2008 年) 48)

ICG の乳房再建領域

横型腹直筋皮弁 (以下、TRAM flap) は自家組織移植による乳房再建の第一選択となる皮弁である。近年腹直筋皮弁は従来の有茎皮弁から筋体を極力温存する 通枝皮弁へ術式が移行してきている。 通枝皮弁はマイクロサージャリーによる血管吻合や細かい 通枝を展開するという熟練した手技が必要であるが、有茎皮弁と区画して皮弁血行はよい。しかし、皮弁が生着しても末梢循環障害に起因する部分脂肪壊死は避けて通れない合併症の一つである。部分脂肪壊死の発生部位と範囲は症例間で大きく異なる。術中 ICG 蛍光造影を行うことにより TRAM flap の真の生着領域を知り、術後の部分脂肪壊死が効率に回避できるようになる。

ICG 1 バイアル (25mg) を添付溶解液 (注射用蒸留水) 10mL で溶解し、0.2~0.5mg/kg (体重 50kg の症例で 1 回 10~25mg) を静脈内注射した。具体的には、術前後に 1 回ずつ行う場合は 5mL を、3 回になる可能性があれば、3mL ずつを投与した。1 手術あたり 25mg までにとどめた。

(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>

米国 CMS (メディケア・メディケイドサービスセンター) の償還コードで、術中蛍光血管造影 (IFVA -Intraoperative fluorescence Vascular Imaging) には以下の記載がある。

17.71 - Non-coronary intraoperative fluorescence vascular angiography

88.59 - Intra-operative coronary fluorescence vascular angiography

AMA (アメリカ医師会) の CPT (医療通用手技用語集) ベースの HCPCS (HCFA Common Procedural Coding System) には以下の記載がある。

C9733 Non-ophthalmic fluorescent vascular angiography

<日本におけるガイドライン等>

(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

(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) 独国では微小循環の診断として、英国では微小循環・組織循環の診断として認可を受けている。
- 2) 国内外の文献報告では以下の用途において臨床報告がなされており、他に術中において微小循環・組織循環の評価法が他にないことから、消化管および皮膚・皮弁・微小循環・組織循環の診断するための薬剤として有用と考えられる。
 - ① 食道がんにおける再建臓器の術中の血流評価、直腸や結腸の切除術の際の術中の腸管血流評価など消化管の血流評価としての報告
 - ② 乳房再建における術中皮弁の血流評価、乳房や皮膚腫瘍切除後等の創部組織術中の血流評価など「術中の皮膚・皮弁等の血流評価」としての報告
 - ③ 導尿病性潰瘍・閉塞性動脈硬化症などによる下肢末梢血流評価

根拠として

- ① 術後の消化管組織灌流不全は、縫合部位の欠損などが生じ、重篤な合併症をきたす。現在の術中の微小循環・組織循環の確認方法は、血管の拍動や臓器の色調など術者の経験に頼ることが多く、他に有用な客観的、術中の評価方法がないため。
- ② 乳房再建や乳房切除術、皮膚などの血流不全によって、皮弁の壊死・脂肪組織の壊死・創傷裂開をきたす恐れがある。複数の報告にて、当該手法を用いることにより、乳房再建・乳房切除の際の組織灌流不全による皮膚や皮弁の壊死などによる再手術の発生率および重症度を減少させることができると報告している。

<要望用法・用量について>

英国および独国においての単回投与量は体重 1 kgあたり 0.1~0.3 mgの ICG をボラス投与とされている。国内の報告では 1 回投与量は 2.5 mgの報告が最も多く体重 50 kgでの換算では 0.05 mgと英国、独国に比べさらに少ない投与量にて描出が可能であったとの報告が多い。希釈倍率については、英国および独国で承認されている 2.5 mg/ml と国内の報告は同様のものが多い。

<臨床的位置づけについて>

- 1) DPC 対象病院・準備病院の合計治療実績によると、再建を併施する食道再建術は年間 5,632 件であり、そのうち縫合不全は約 10%で発生すると報告されている。
- 2) DPC 対象病院・準備病院の合計治療実績によると結腸切除術・全切除・亜全切除又は悪性腫瘍手術等は年間 52,896 件であり。縫合不全は結腸癌手術では約 1.5%、直腸癌手術では約 5%で発生するとされている。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

- 1)

5. 備考

<担当者氏名及び連絡先>

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- 1) Visualization of blood supply route to the reconstructed stomach by indocyanine green fluorescence imaging during esophagectomy.
BMC Med Imaging. 2014 May 22;14:18. doi: 10.1186/1471-2342-14-18.
- 2) Hemodynamics of the reconstructed gastric tube during esophagectomy: assessment of outcomes with indocyanine green fluorescence.
World J Surg. 2014 Jan;38(1):138-43. doi: 10.1007/s00268-013-2237-9.
- 3) An investigation of the application of laser-assisted indocyanine green fluorescent dye angiography in pedicle transverse rectus abdominus myocutaneous breast reconstruction.(Can J Plast Surg. 2011 Spring; 19(1): e1-e5)
- 4) Intraoperative perfusion techniques can accurately predict mastectomy skin flap necrosis in breast reconstruction: results of a prospective trial.(Plast Reconstr Surg. 2012 May;129(5):778e-88e)
- 5) Assessment of zonal perfusion using intraoperative angiography during abdominal flap breast reconstruction.
Plast Reconstr Surg. 2012 Apr;129(4):618e-24e. doi: 10.1097/PRS.0b013e3182450b16.
- 6) Intraoperative Angiography Provides Objective Assessment of Skin Perfusion in Complex Knee Reconstruction(Clinical Orthopaedics and Related Research® July 2014)
- 7) Evaluation of skin perfusion by use of indocyanine green video angiography: Rational design and planning of trauma surgery.
J Trauma. 2006 Sep;61(3):635-41.
- 8) Quantitative evaluation of the outcomes of revascularization procedures for peripheral arterial disease using indocyanine green angiography.
Eur J Vasc Endovasc Surg. 2013 Oct;46(4):460-5. doi: 10.1016/j.ejvs.2013.07.016. Epub 2013 Aug 21.
- 9) Dynamic fluorescence imaging of indocyanine green for reliable and sensitive diagnosis of peripheral vascular insufficiency.
Microvasc Res. 2010 Dec;80(3):552-5. doi: 10.1016/j.mvr.2010.07.004. Epub 2010 Jul 15.
- 10) Early quantitative evaluation of indocyanine green angiography in patients with critical limb ischemia.
J Vasc Surg. 2013 May;57(5):1213-8. doi: 10.1016/j.jvs.2012.10.113. Epub 2013 Jan 24.
- 11) ICG蛍光Navigation Surgeryのすべて (草野満夫 監修・編集、2008年) 48)