

審査報告書

平成 21 年 8 月 7 日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	ジアグノグリーン注射用 25mg
[一 般 名]	インドシアニングリーン
[申 請 者]	第一三共株式会社
[申請年月日]	平成 21 年 4 月 24 日（医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請）
[剤型・含量]	1 バイアル中にインドシアニングリーン 25mg を含有する注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（3）新投与経路医薬品、（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特 記 事 項]	「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日付研第 4 号及び医薬審第 104 号、厚生省健康政策局研究開発振興課長及び医薬安全局審査管理課長通知）に基づく申請 迅速処理（平成 21 年 5 月 19 日付薬食審査発第 0519001 号、厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）
[審査担当部]	新薬審査第二部

審査結果

平成 21 年 8 月 7 日

- ① [販 売 名] インジゴカルミン注20mg「第一三共」
[一 般 名] インジゴカルミン
[申 請 者] 第一三共株式会社
[申請年月日] 平成 21 年 4 月 24 日（医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請）
- ② [販 売 名] ジアグノグリーン注射用25mg
[一 般 名] インドシアニングリーン
[申 請 者] 第一三共株式会社
[申請年月日] 平成 21 年 4 月 24 日（医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請）
- ③ [販 売 名] スズコロイドTc-99m注調製用キット
[本 質] テクネチウムスズコロイド（^{99m}Tc）注射液調製用のキット
[申 請 者] 日本メジフィジックス株式会社
[申請年月日] 平成 21 年 4 月 24 日（医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請）
- ④ [販 売 名] テクネフチン酸キット
[本 質] フィチン酸テクネチウム（^{99m}Tc）注射液調製用のキット
[申 請 者] 富士フイルム RI ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 21 年 4 月 28 日（医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請）

[審 査 結 果]

有効性について、国内外の診療ガイドラインや教科書、参考資料として提出された公表論文及び使用確認試験成績を踏まえ、各薬剤を用いたセンチネルリンパ節生検の有効性の情報は乳癌、悪性黒色腫とともに臨床的意義が認められるものであり、国内外のガイドラインや教科書に示されている有用性を期待できると判断した。

安全性について、各薬剤ともに、センチネルリンパ節同定の目的で皮内及び皮下投与したときの忍容性は既承認の投与経路である静脈内投与より劣るものではないと考えられること、並びに使用確認試験等での使用経験が蓄積されている状況であり、現在までに重篤な副作用の報告等はなされていないことから、安全性に大きな懸念はないと判断した。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、各薬剤は、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

①インジゴカルミン（下線部今回追加）

[効能・効果]

腎機能検査（分腎機能測定による）

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

[用法・用量]

腎機能検査

通常インジゴカルミンとして 20～40mg (5～10mL) を静注した後、膀胱鏡で初排泄時間を調べる。

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、インジゴカルミンとして通常 20mg (5mL) 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、インジゴカルミンとして通常 4～12mg (1～3mL) を悪性腫瘍近傍の皮内数箇所に適宜分割して投与する。

②インドシアニングリーン (下線部今回追加)

[効能・効果]

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

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

[用法・用量]

1. 肝機能検査

(1) 血漿消失率測定及び血中停滞率測定の場合

インドシアニンググリーンとして体重 1kg 当たり 0.5mg に相当する量を注射用水で 5mg/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注射する。

(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 2.5～5mg/mL の濃度に希釈し、インドシアニンググリーンとして 3mg に相当する上記溶液を静脈注射する。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注射する。

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 1～2mL 程度で、小児は体重に応じて減量する。

3. 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 5mL の注射用水で溶解し、通常 5mL 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 5mL の注射用水で溶解し、通常 1mL を悪性腫瘍近傍の皮内数箇所に適宜分割して投与する。

③テクネチウムスズコロイド (^{99m}Tc) (下線部今回追加)

[効能・効果]

肝脾シンチグラムによる肝脾疾患の診断

次の疾患におけるセンチネルリンパ節の同定及びリンパシンチグラフィ

乳癌、悪性黒色腫

[用法・用量]

1. テクネチウムスズコロイド (^{99m}Tc) 注射液の調製

本キット中の放射線しゃへい用鉛容器に調製用無菌バイアルを入れ、これに無菌的に適量の放射能を含む日本薬局方過テクネチウム酸ナトリウム (^{99m}Tc) 注射液 1.5mL をとり、注射用塩化第一スズ溶液 1.5mL を加えて十分に混合し、テクネチウムスズコロイド (^{99m}Tc) 注射液とする。

2. 肝脾シンチグラフィ

通常、成人にはテクネチウム-99m として 37～111MBq を肘静脈に注射し、15～30 分後に、被検部をシンチレーションカメラ又はシンチレーションスキャンナで撮影又は走査することにより、肝脾シンチグラムをとる。

年齢、体重により適宜増減する。

3. センチネルリンパ節の同定及びリンパシンチグラフィ

通常、成人にはテクネチウム-99m として 37～111MBq を悪性腫瘍近傍の皮下又は皮内に適宜分割して投与し、2 時間以降にガンマ線検出用のプローブで被検部を走査することにより、センチネルリンパ節を同定する。また、必要に応じシンチレーションカメラで被検部を撮像することによりリンパシンチグラムをとる。投与から検査実施までの時間等により適宜増減する。

④フィチン酸テクネチウム (^{99m}Tc) (下線部今回追加)

[効能・効果]

1. 肝脾シンチグラムによる肝脾疾患の診断

2. 次の疾患におけるセンチネルリンパ節の同定及びリンパシンチグラフィ

乳癌、悪性黒色腫

[用法・用量]

1. フィチン酸テクネチウム (^{99m}Tc) 注射液の調製

本品に放薬基「過テクネチウム酸ナトリウム (^{99m}Tc) 注射液」2～8mL を加え、よく振り混ぜてフィチン酸テクネチウム (^{99m}Tc) 注射液を得る。

2. 肝脾シンチグラムによる肝脾疾患の診断

得られたフィチン酸テクネチウム (^{99m}Tc) 注射液の 18.5～111MBq を静注し、20～30 分後に適当な位置に患者を固定し、シンチスキャナーあるいはシンチカメラでシンチグラムをとる。なお、年齢・体重により適宜増減する。

3. センチネルリンパ節の同定及びリンパシンチグラフィ

通常、成人には得られたフィチン酸テクネチウム (^{99m}Tc) 注射液の 18.5～111MBq を、腫瘍近傍（皮下又は皮内）に適宜分割して投与し、2 時間以降にガンマ線検出用のプローブで被検部を走査することにより、センチネルリンパ節を同定する。また、必要に応じガンマカメラで被検部を撮像することによりリンパシンチグラムをとる。なお、投与から検査実施まで

の時間等により適宜増減する。

審査報告 (1)

平成 21 年 7 月 9 日

I. 申請品目

- ① [販 売 名] インジゴカルミン静注20mg「第一三共」
(平成21年6月19日付けで医療事故防止に係る代替新規申請の承認がなされ、販売名を「インジゴカルミン注20mg「第一三共」」に変更)
- [一 般 名] インジゴカルミン
- [申 請 者] 第一三共株式会社
- [申請年月日] 平成 21 年 4 月 24 日 (医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請)
- [剤形・含量] 1 アンプル中にインジゴカルミン 20mg を含有する注射剤
- [申請時効能・効果] 腎機能検査 (分腎機能測定による)
乳癌及び悪性黒色腫におけるセンチネルリンパ節の同定
(下線部今回追加)
- [申請時用法・用量] 腎機能検査
通常インジゴカルミンとして 20～40mg (5～10mL) を静注した後、膀胱鏡で初排泄時間を調べる。
乳癌及び悪性黒色腫におけるセンチネルリンパ節の同定
乳癌におけるセンチネルリンパ節の同定については、インジゴカルミンとして通常 20mg (5mL) 以下を悪性腫瘍近傍又は乳輪部の皮下に投与する。
悪性黒色腫におけるセンチネルリンパ節の同定については、インジゴカルミンとして通常 4～12mg (1～3mL) を悪性腫瘍近傍の皮内数箇所に分割して投与する。
(下線部今回追加)
- [特 記 事 項] 「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(平成 11 年 2 月 1 日付研第 4 号及び医薬審第 104 号、厚生省健康政策局研究開発振興課長及び医薬安全局審査管理課長通知) に基づく申請
迅速処理 (平成 21 年 5 月 19 日付薬食審査発第 0519001 号、厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
- ② [販 売 名] ジアグノグリーン注射用25mg
- [一 般 名] インドシアニングリーン
- [申 請 者] 第一三共株式会社
- [申請年月日] 平成 21 年 4 月 24 日 (医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請)
- [剤形・含量] 1 バイアル中にインドシアニングリーン 25mg を含有する注射剤
- [申請時効能・効果] 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
乳癌及び悪性黒色腫におけるセンチネルリンパ節の同定

(下線部今回追加)

[申請時用法・用量]

1. 肝機能検査

(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 1kg 当たり 0.5mg に相当する量を注射用水で 5mg/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注射する。

(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 2.5～5mg/mL の濃度に希釈し、インドシアニンググリーンとして 3mg に相当する上記溶液を静脈注射する。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注射する。

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 1～2mL 程度で、小児は体重に応じて減量する。

3. 乳癌及び悪性黒色腫におけるセンチネルリンパ節の同定

乳癌におけるセンチネルリンパ節の同定については、インドシアニンググリーンとして 25mg を 5mL の注射用水で溶解し、通常 5mL 以下を悪性腫瘍近傍又は乳輪部の皮下に投与する。

悪性黒色腫におけるセンチネルリンパ節の同定については、インドシアニンググリーンとして 25mg を 5mL の注射用水で溶解し、通常 1mL を悪性腫瘍近傍の皮内数箇所分割して投与する。

(下線部今回追加)

[特記事項]

「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(平成 11 年 2 月 1 日付研第 4 号及び医薬審第 104 号、厚生省健康政策局研究開発振興課長及び医薬安全局審査管理課長通知)に基づく申請
迅速処理(平成 21 年 5 月 19 日付薬食審査発第 0519001 号、厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)

③ [販 売 名]

スズコロイドTc-99m注調製用キット

[本 質]

テクネチウムスズコロイド (^{99m}Tc) 注射液調製用のキット

[申 請 者]

日本メジフィジックス株式会社

[申請年月日]

平成 21 年 4 月 24 日 (医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請)

[剤形・含量]

1 アンプル中に無水塩化第一スズ 0.38mg を含有する注射剤

[申請時効能・効果]

肝脾シンチグラムによる肝脾疾患の診断

乳癌及び悪性黒色腫のセンチネルリンパ節の同定及びリンパシンチグラフィ

(下線部今回追加)

[申請時用法・用量]	<u>1. テクネチウムスズコロイド (^{99m}Tc) 注射液の調製</u> 本キット中の放射線しゃへい用鉛容器に調製用無菌バイアルを入れ、これに無菌的に適量の放射能を含む日本薬局方過テクネチウム酸ナトリウム (^{99m}Tc) 注射液 1.5mL をとり、注射用塩化第一スズ溶液 1.5mL を加えて十分に混合し、テクネチウムスズコロイド (^{99m}Tc) 注射液とする。 <u>2. 肝脾シンチグラフィ</u> 通常、成人にはテクネチウム-99m として 37～111MBq を肘静脈に注射し、15～30 分後に、被検部をシンチレーションカメラ又はシンチレーションスキャナで撮影又は走査することにより、肝脾シンチグラムをとる。 年齢、体重により適宜増減する。 <u>3. 乳癌及び悪性黒色腫のセンチネルリンパ節の同定及びリンパシンチグラフィ</u> 通常、成人にはテクネチウム-99m として 37～111MBq を悪性腫瘍近傍の皮下及び皮内に適宜分割して投与し、2 時間以降にガンマ線検出用のプローブで被検部を走査することにより、センチネルリンパ節を同定する。また、必要に応じガンマカメラで被検部を撮像することによりリンパシンチグラムをとる。年齢、体重により適宜増減する。
[特記事項]	(下線部今回追加) 「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(平成 11 年 2 月 1 日付研第 4 号及び医薬審第 104 号、厚生省健康政策局研究開発振興課長及び医薬安全局審査管理課長通知) に基づく申請 迅速処理 (平成 21 年 5 月 19 日付薬食審査発第 0519001 号、厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
④ [販 売 名] [本 質] [申 請 者] [申請年月日] [剤形・含量] [申請時効能・効果]	テクネフチン酸キット フィチン酸テクネチウム (^{99m}Tc) 注射液調製用のキット 富士フイルム RI ファーマ株式会社 平成 21 年 4 月 28 日 (医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請) 1 バイアル中にフィチン酸ナトリウム 2.9mg を含有する凍結乾燥注射剤 <u>1. 肝脾シンチグラムによる肝脾疾患の診断</u> <u>2. 乳癌及び悪性黒色腫のセンチネルリンパ節の同定及びリンパシンチグラフィ</u>
[申請時用法・用量]	(下線部今回追加) <u>1. フィチン酸テクネチウム (^{99m}Tc) 注射液の調製</u> 本品に放薬基「過テクネチウム酸ナトリウム (^{99m}Tc) 注射液」2～8mL を加え、よく振り混ぜてフィチン酸テクネチウム (^{99m}Tc) 注射液を得る。 <u>2. 肝脾シンチグラムによる肝脾疾患の診断</u> 得られたフィチン酸テクネチウム (^{99m}Tc) 注射液の 18.5～111MBq を静注し、20～30 分後に適当な位置に患者を固定し、シンチスキャナーあるいはシンチカメラでシンチグラムをとる。なお、年齢・体重により適宜増減す

る。

3. 乳癌及び悪性黒色腫のセンチネルリンパ節の同定及びリンパシンチグラフィ

通常、成人には得られたフィチン酸テクネチウム (^{99m}Tc) 注射液の18.5～111MBqを、腫瘍近傍（皮下又は皮内）に適宜分割して投与し、2時間以降にガンマ線検出用のプローブで被検部を走査することにより、センチネルリンパ節を同定する。また、必要に応じガンマカメラで被検部を撮像することによりリンパシンチグラムをとる。なお、年齢・体重により適宜増減する。

（下線部今回追加）

〔特記事項〕

「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日付研第 4 号及び医薬審第 104 号、厚生省健康政策局研究開発振興課長及び医薬安全局審査管理課長通知）に基づく申請
迅速処理（平成 21 年 5 月 19 日付薬食審査発第 0519001 号、厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構（以下、機構）における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）からの照会事項に対する回答の概略は、下記のようなものであった。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

センチネルリンパ節は、腫瘍からのリンパ液が最初に到達するリンパ節と定義され、その領域リンパ節の中で最も転移の可能性が高いリンパ節である。センチネルリンパ節生検は、色素又はラジオアイソトープ（以下、RI）等を用いてセンチネルリンパ節を同定・生検し、その転移の有無を病理組織学的に診断することにより、領域リンパ節全体における転移の有無を判定する手法であり、海外をはじめ本手法に関する多くの検討がなされている。本邦では 1999 年に日本核医学会より「センチネルリンパ節の核医学的検出法ガイドライン」が作成された。乳癌及び悪性黒色腫におけるセンチネルリンパ節生検に関しては、「科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン 外科療法 2008 年版」（日本乳癌学会作成、2008 年）及び「科学的根拠に基づく皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン 第 1 版」（日本皮膚悪性腫瘍学会作成、2007 年）においてセンチネルリンパ節生検の実施を勧める記載がなされている。また、平成 21 年 6 月現在、乳癌及び悪性黒色腫におけるセンチネルリンパ節の同定と転移の検索が高度医療評価制度下で実施されており、厚生労働省科学研究費補助金 医療技術実用化総合研究事業として乳癌及び悪性黒色腫のセンチネルリンパ節生検に関する使用確認試験が実施される等、多くの使用実態調査や臨床研究の結果が報告されている。

今般申請された 4 剤は、いずれも本邦においてセンチネルリンパ節生検で主に用いられている薬剤であり、使用確認試験でも高頻度に使用されているものである。

インジゴカルミンはインジゴをスルホン化した disodium indigotindisulfonate であり、19 世紀末にインジゴカルミンによる腎機能検査法が創案されて以来、臨床診断薬として用いられている。本邦では、1951 年 9 月から第一化学薬品株式会社（現：積水メディカル株式会社）より販売されており、第一製

薬株式会社（現：第一三共株式会社）が 1986 年 2 月に承認を取得し、「インジゴカルミン静注 20mg 「第一三共」として販売している（平成 21 年 6 月 19 日付けで医療事故防止に係る代替新規申請の承認がなされ、販売名を「インジゴカルミン注 20mg 「第一三共」に変更）。

インドシアニンググリーンは、米国 Eastman Kodak 社によって合成された暗緑青色の色素であり、1950 年代より臨床使用が開始された。本邦では、第一化学薬品株式会社（現：積水メディカル株式会社）が初めてインドシアニンググリーンの開発研究に着手し、1967 年 5 月に製造が許可された。その後第一製薬株式会社（現：第一三共株式会社）が 1972 年 12 月に承認を取得し、「ジアグノグリーン注射用 25mg」として販売しており、現在肝機能及び循環機能検査における効能・効果を有している。

テクネチウムスズコロイド (^{99m}Tc) は、無水塩化第一スズと過テクネチウム酸ナトリウム (^{99m}Tc) と混合することにより得られる放射性コロイドである。本邦では、日本メジフィジックス株式会社が「スズコロイド Tc-99m 注調製用キット」を開発し、1977 年 3 月に「肝脾シンチグラムによる肝脾疾患の診断」の効能・効果を取得している。

フィチン酸テクネチウム (^{99m}Tc) は、1970 年代に肝スキャン用の放射性診断薬として開発されたもので、イノシトールの 6 個の水酸基 ($-\text{OH}$) をリン酸ナトリウム基 ($-\text{PO}_4\text{Na}_2$) で置換したフィチン酸ナトリウムとテクネチウム (^{99m}Tc) との化合物である。本邦では、第一ラジオアイソトープ研究所（現：富士フイルム RI ファーマ株式会社）が用時調製用の製剤として「テクネフチン酸キット」を開発し、1977 年 6 月に「肝脾シンチグラムによる肝脾疾患の診断」の効能・効果を取得している。

各申請者は、本邦における使用状況を踏まえて文献調査等を行った結果、各薬剤の乳癌及び悪性黒色腫におけるセンチネルリンパ節の同定に対する有用性は医学薬学上公知と判断し、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日付研第 4 号及び医薬審第 104 号、厚生省健康政策局研究開発振興課長及び医薬安全局審査管理課長通知）に基づき、新たに臨床試験を実施することなく承認申請を行った。

なお、2009 年 3 月上記 4 剤について、日本乳癌学会から「乳癌に対するセンチネルリンパ節生検の早期承認要望書」が、2009 年 3 月に日本皮膚科学会から「センチネルリンパ節生検に使用する医薬品の早期承認と保険適用に関する要望」が提出された。

2. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

本申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

3. 非臨床に関する資料

（i）薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

<審査の概略>

機構は、次のように考える。今般申請された各薬剤は、初回申請時の非臨床薬理試験成績について特段の問題点は見出されておらず、申請された用法・用量での曝露量が既承認の静脈内投与による曝露量を超えないこと（「（ii）薬物動態試験成績の概要」の項参照）から、各薬剤について今回申請された皮下又は皮内投与の安全性については、各薬剤の市販後安全性情報、公表論文等により、検討は可能と考える。

センチネルリンパ節生検に用いた際の各薬剤の作用について、テクネチウムスズコロイド (^{99m}Tc) はコロイド粒子として投与され、フィチン酸テクネチウム (^{99m}Tc) は投与後体内でコロイド粒子を形成するが、これらのコロイド粒子は、血管内皮細胞間隙以上の大きさを有するため、皮下又は皮内投与された後、組織液から毛細リンパ管内皮細胞の間隙を通過又は飲作用によってリンパ管内に吸収されることによりリンパ節に集積すると考えられる。また、インドシアニングリーン及びインジゴカルミンは、体内の血清タンパク質と結合し同様の経路からリンパ節に集積すると考えられる。腫瘍近傍の皮下又は皮内に投与された各薬剤は、一旦組織液中に分布した後、上述した機序により腫瘍近傍のリンパ節に集積するが、当該リンパ節については、そのほとんどが腫瘍からのリンパ液が最初に到達する最も転移の可能性が高いリンパ節であるため、腫瘍転移の判定のため生検すべきリンパ節が同定できるものと考えられる。各薬剤はこれらの分布特性を利用し、既にセンチネルリンパ節同定の標準的手法に使用されており、公表論文や乳癌及び悪性黒色腫における使用確認試験等において、高い同定率が得られ、安全性についても大きな問題がないことが示されている（「4. 臨床に関する資料（ii）臨床的有効性及び安全性の概要」の項参照）。したがって、申請効能における各薬剤の有効性はヒトにおいて既に確認されており、安全性についても静脈内投与と比して新たな懸念はないことから、新たな試験を実施しなかったことは了承できる。

（ii）薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

<審査の概略>

各申請者は、各薬剤の薬物動態について、以下のように説明した。

インジゴカルミン及びインドシアニンググリーンは、皮下又は皮内に投与された後、注射部位の近辺の血液やリンパ液の循環を介して体循環へと移行した後、インジゴカルミンは主に尿中排泄されと考えられる。また、インドシアニンググリーンは主に胆汁排泄されと考えられる。

テクネチウムスズコロイド (^{99m}Tc) の皮下又は皮内投与時の薬物動態については、投与部位からリンパ経路を経て静脈内へ流入し、その後、静脈内投与と同様な薬物動態を示すと考えられる。

フィチン酸テクネチウム (^{99m}Tc) は、皮下等の局所に投与された場合、細胞間質液やリンパ液中のカルシウムイオンとコロイドを形成し、その一部がリンパ節の網内系組織に捕捉されと考えられる。それ以外は、投与部位に残留するもの、体循環に流入してその後コロイドを形成するもの等が考えられる。体循環中にあるコロイド化したフィチン酸テクネチウム (^{99m}Tc) については、最終的にはフィチン酸テクネチウム (^{99m}Tc) を静注した場合と同様に、腎臓を経て尿中に排泄される。

機構は、以下のように考える。今般申請された各薬剤は、既に静脈内投与により臨床現場で使用されており、皮下又は皮内投与により循環系に移行した後は静脈内投与と同様な薬物動態を示すと考えられること、全身曝露については、申請された用量が既承認である静脈内投与の承認用量の範囲内であり、静脈内投与時の曝露を上回ることはないと考えられることから、新たな試験を実施しなかったことは了承できる。

（iii）毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

<審査の概略>

本申請に対し新たに実施提出された資料はないが、今般申請された各薬剤は既に静脈内投与剤としていずれも 30 年以上の使用実績があり、申請された用法・用量での曝露量が既承認の静脈内投与による曝露量を超えないこと、皮下・皮内投与による局所刺激性や免疫原性については、現在までの臨床使用により特段問題となっていないことから、機構は、臨床での情報を精査することで評価可能と判断した。

4. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬物動態及び臨床薬理の概要

本申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

(ii) 臨床的有効性及び安全性の概要

<提出された資料の概略>

申請された 4 剤とも、乳癌及び悪性黒色腫のセンチネルリンパ節同定に関する臨床的な有用性は医学薬学上公知であるとして、申請に当たって新たな臨床試験は実施されず、参考資料として公表論文等が提出された。提出された参考資料とその概略は下表のとおりである。

(1) インジゴカルミン

有効性及び安全性の根拠資料として、公表論文及び使用確認試験の中間報告が参考資料として提出された（表 1）。申請者は、公表論文の調査方法について、次のとおり説明している。

公表論文は、医中誌及び PubMed をデータベースに用いて、医中誌では「センチネルリンパ節」及び「Indigotindisulfonate Sodium」、PubMed では「sentinel lymph node biopsy」及び「Indigotindisulfonate Sodium」をキーワードとし、過去 10 年（1999 年 1 月 1 日～2009 年 2 月 22 日）にわたって検索した。検索された文献のうち、国内で実施された乳癌及び悪性黒色腫を対象としたセンチネルリンパ節生検で、使用確認試験と同様に色素法単独及び RI 法併用においてインジゴカルミンが使用され、センチネルリンパ節同定率及び使用方法がそれぞれ確認可能な原著論文（症例報告は除く）を絞り込んだ。なお、他の色素を併用しセンチネルリンパ節同定を行った文献は対象外とし、同一施設の報告で明らかに登録症例が重複すると思われる複数の文献は、公表時期からみて最新のものを選択した。

表 1 提出された資料一覧（インジゴカルミン）

	選択基準	同定法	注入方法		同定率 ^{a)}	書誌事項 ^{b)}
			注入量	注入部位		
乳癌	乳癌患者（Tis-T3N0M0） ^{c)}	色素法	1～8mL ^{d)}	腫瘍近傍部の皮下又は皮内	96.5%（498/516）	乳癌の臨床; 24(2):271-7,2009 使用確認試験 ^{e)}
	乳癌患者（T1N0）	色素法	5mL	乳輪下	94.4%（17/18）	広島医学;59: 133-5,2006
	乳癌患者（T,N 問わず）	色素法	5mL	乳頭直下	85.3%（110/129）	昭和医学会雑誌;65: 494-9,2005
	乳癌患者（T1N0 又は腫瘍径 1cm 以下又は非浸潤性乳管癌）	色素法	4mL（2 箇所 に各 2mL）	腫瘍近傍乳腺と皮内（内 側の病変では乳輪下）	76.2%（77/102）	山梨医学;32: 123-5,2004

	選択基準	同定法	注入方法		同定率 ^{a)}	書誌事項 ^{b)}
			注入量	注入部位		
	乳癌患者（腫瘍径 5cm 以下）	色素法	5mL（4～6 箇所分注）	腫瘍周囲乳房（乳腺）実質内	100%（102/102）	Breast Cancer; 10:254-9,2003
	乳癌患者（N0、N1a、N1b）	色素法	4mL（4 箇所分注）	腫瘍周囲	50%（13/26）	鳥取医学雑誌; 28(1):5-9,2000
	乳癌患者（T1-T2、N0-N1）	色素法	5mL	腫瘍直上皮下 又は乳輪皮下	61.0%（25/41）	山梨医学;33: 51-3,2005
		色素法+RI 法			100%（6/6）	
	乳癌患者（T0/T1a/T2a, N0/N1a、腫瘍径 3cm 以下）	色素法	5mL	腫瘍直上皮下	90.9%（20/22）	乳癌の臨床; 16:479-86,2001
		色素法+RI 法			94.7%（54/57）	
	乳癌患者（N0）	色素法	2mL	乳輪外上 又は腫瘍直上皮下	74%（45/61）	外科;70(8): 898-900,2008
		色素法（CT 併用）			94%（31/33）	
	乳癌患者（N0）	色素法+RI 法	4mL	腫瘍周囲から皮下	100%（17/17）	J Jpn Soc Clin Cytol;46(1): 12-6,2007
	乳癌患者（腫瘍径 3cm 未満）	色素法+RI 法	5mL	乳頭下	100%（30/30）	現代医学;53(3): 465-8,2006
	乳癌患者	色素法+RI 法	3～4mL	乳輪 又は腫瘍付近皮下	100%（42/42）	トヨタ医報;15: 10-5,2005
悪性黒色腫	悪性黒色腫患者	色素法+RI 法	1～3mL（数箇所に分注）	原発巣周囲皮下	100%（6/6）	使用確認試験 ^{g)}

a) センチネルリンパ節生検で転移の有無を同定した症例における同定に成功した症例の割合

b) すべて国内の報告

c) UICC-TMN 分類（第 6 版、2002 年）準拠

d) 色素法で用いたインジゴカルミン以外の色素も含めた注入量

e) 厚生労働科学研究費補助金 医療技術実用化総合研究事業「臨床的腋窩リンパ節転移陰性の原発性乳癌に対するセンチネルリンパ節生検の安全性に関する多施設共同臨床確認試験」平成 19 年度 総括研究報告書. 2008

f) 厚生労働科学研究費補助金 医療技術実用化総合研究事業「悪性黒色腫におけるセンチネルリンパ節の同定と転移の検索に関する研究」平成 20 年度 総括研究報告書. 2009

(2) インドシアニングリーン

有効性及び安全性の根拠資料として、公表論文及び使用確認試験の中間報告が参考資料として提出された（表 2）。申請者は、公表論文の調査方法について、次のとおり説明している。

公表論文は、医中誌及び PubMed をデータベースに用いて、医中誌では「センチネルリンパ節」及び「Indocyanine Green」、PubMed では「sentinel lymph node biopsy」及び「Indocyanine Green」をキーワードとし、過去 10 年（1999 年 1 月 1 日～2009 年 2 月 22 日）にわたって検索した。検索された文献のうち、国内で実施された乳癌及び悪性黒色腫を対象としたセンチネルリンパ節生検で、使用確認試験と同様に色素法単独及び RI 法併用においてインドシアニンググリーンが使用され、センチネルリンパ節同定率及び使用方法がそれぞれ確認可能な原著論文（症例報告は除く）を絞り込んだ。なお、他の色素を併用しセンチネルリンパ節同定を行った文献は対象外とし、同一施設の報告で明らかに登録症例が重複すると思われる複数の文献は、公表時期からみて最新のものを選択した。

表 2 提出された資料一覧（インドシアニンググリーン）

	選択基準	同定法	注入方法		同定率 ^{a)}	書誌事項 ^{b)}
			注入量	注入部位		
乳癌	乳癌患者（Tis-T3N0M0） ^{c)}	色素法（肉眼観察）	1～8mL ^{d)} （5mg/mL）	腫瘍近傍部の皮下又は皮下内	99.6%（222/223）	乳癌の臨床; 24(2):271-7,2009 使用確認試験 ^{e)}
	乳癌患者（Stage I・II）	色素法（肉眼観察）	5mL（0.5%溶液）	腫瘍周囲 乳房実質内	73.8%（127/172）	Jpn J Clin Oncol; 29(12):604-7,1999
	乳癌患者（T, N 問わず）	色素法（肉眼観察）	5mL（5mg/mL）	乳頭付近の 乳腺内	85.4%（70/82）	共済医報; 51(2):178-81,2002

	選択基準	同定法	注入方法		同定率 ^{a)}	書誌事項 ^{b)}
			注入量	注入部位		
	乳癌患者	色素法 (蛍光観察)	0.5 又は 1mL (5mg/mL)	腫瘍に最も 近い乳輪皮内	100% (28/28)	乳癌の臨床;22(5): 399-403,2007
	乳癌患者	色素法 (蛍光観察)	5mL (5mg/mL)	乳輪下 乳腺組織	94% (31/33)	乳癌の臨床; 20(3):250-4,2005
	乳癌患者 (T1-T2cN0)	色素法 (肉眼観察)	5mL (5mg/mL)	乳輪下 乳腺組織	50% (9/18)	Breast Cancer; 12(3):211-5,2005
		色素法 (蛍光観察)			94% (17/18)	
	乳癌患者 (T2)	色素法+ RI 法	5mL (0.5%溶液)	腫瘍周囲	RI 皮内投与 100% (61/61)	J Surg Oncol; 82(2):91-7,2003
					RI 皮下投与 92.7% (51/55)	
					合計 ^{c)} 96.6% (112/116)	
悪性 黒色腫	悪性黒色腫患者	色素法+ RI 法	1mL (5mg/mL)	原発巣周囲皮内	100% (28/28)	使用確認試験 ^{d)}

- a) センチネルリンパ節生検で転移の有無を同定した症例における同定に成功した症例の割合
b) すべて国内の報告
c) UICC-TMN 分類 (第 6 版、2002 年) 準拠
d) 色素法で用いたインドシアニングリーン以外の色素も含めた注入量
e) 厚生労働科学研究費補助金 医療技術実用化総合研究事業「臨床的腋窩リンパ節転移陰性の原発性乳癌に対するセンチネルリンパ節生検の安全性に関する多施設共同臨床確認試験」平成 19 年度 総括研究報告書. 2008
f) 申請者が文献の記載を基に算出
g) 厚生労働科学研究費補助金 医療技術実用化総合研究事業「悪性黒色腫におけるセンチネルリンパ節の同定と転移の検索に関する研究」平成 20 年度 総括研究報告書. 2009

(3) テクネチウムスズコロイド (^{99m}Tc)

有効性及び安全性の根拠資料として、公表論文及び使用確認試験の中間報告が参考資料として提出された (表 3)。申請者は、公表論文の調査方法について、次のとおり説明している。

公表論文は、医中誌及びPubMedをデータベースに用いて、医中誌では(センチネルリンパ節/TH or センチネルリンパ節/AL) and (Sn/AL or (スズ/TH or Tin/AL) or (スズ/TH or スズ/AL) or スズコロイド/AL) AND (DT=1999:2009 LA=日本語,英語 CK=ヒト SH=放射性核種診断)、PubMed では("Sentinel Lymph Node Biopsy"[Mesh]) AND ("Tin"[Mesh] OR "Tin Compounds"[Mesh] OR "Tin Radioisotopes"[Mesh] OR "technetium Tc 99m tin colloid "[Substance Name]) AND (("1999/1/1"[PDAT] : "2009/2/22"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms))をキーワードとし、1999 年～2009 年の期間で検索した。その内、国内で実施された成績に関する論文で、対象疾患が乳癌又は悪性黒色腫でスズコロイド Tc-99m 注調製用キット単独利用時のセンチネルリンパ節同定率が、例数とともに確認できるものを選択した。

表 3 提出された資料一覧 (テクネチウムスズコロイド (^{99m}Tc))

	選択基準	同定法	用法・用量				同定率 ^{a)}	書誌事項 ^{b)}
			総投与 放射エネルギー	投与部位	ブロープ 走査開始時間	シンチ撮像 開始時間		
乳癌	臨床的にリンパ節 転移陰性 の乳癌患者	RI 法	111MBq	乳輪縁周囲を除く 腫瘍周囲に 3 箇所	投与翌日	2 時間後	98.2% (163/166)	Surg Today; 38:536-40,2008
	Stage I (T1N0M0) の乳癌患者	RI 法	148MBq	腫瘍周囲 3 箇所と腫 瘍直上の皮下 1 箇所	記載なし	3 時間後	100.0% (44/44)	Breast Cancer; 14(1):92-9,2007
	乳癌患者	RI 法	約 40MBq	腫瘍周囲の 3～4 箇 所の皮内	記載なし	投与 1,2,3,18 時間後	96.4% (81/84)	成人病; 46(3):37-8,2006

	選択基準	同定法	用法・用量				同定率 ^{a)}	書誌事項 ^{b)}
			総投与 放射エネルギー	投与部位	プローブ 走査開始時間	シンチ撮像 開始時間		
	T2-T4N0-N2 (Stage II・III) で術前化学療法を受けた乳癌患者	RI 法	30～80MBq	乳輪周囲 4 箇所	19～29 時間	1～2 時間後	87.2% (41/47)	Cancer.; 100(12):2555-61, 2004
		RI 法 + 色素法					93.6% (44/47)	
	乳癌患者	RI 法	40MBq	腫瘍周囲の 1～5 箇所	記載なし	投与 1 時間後 (投与翌日午後に手術が施行された患者のみ 18 時間にも実施)	93.3% (251/269)	核医学技術; 23:17-9, 2003
	乳癌患者 (T1-T2N0)	RI 法	30～80MBq	乳輪周囲に 4 箇所	記載なし	1～2 時間後	97.0% (68/70)	Ann Surg; 237(3):390-8, 2003
		RI 法 + 色素法					100% (70/70)	
	乳癌患者 (T1-T3N0-N1)	RI 法	37MBq	腫瘍上の皮下 1 箇所	投与翌日	記載なし	40% (6/15)	Breast Cancer; 9(4):323-8, 2002
		RI 法 + 色素法					88.2% ^{c)} (30/34)	
	乳癌患者	RI 法	74MBq	腫瘍周囲実質 4 箇所と腫瘍直上の皮下 1 箇所	記載なし	投与 4 時間後	100% ^{d)} (10/10)	大阪警察病院雑誌; 25:17-9, 2001
							41.7% ^{e)} (5/12)	
悪性黒色腫	T1-T2N0-N1b であり多発性乳癌でない乳癌患者	RI 法	74MBq	腫瘍の 3mm 以内に 3 箇所	2 時間後	記載なし	66.7% (4/6)	Breast Cancer; 7(1):95-8, 2000
		RI 法 + 色素法					95.1% (97/102)	
	乳癌患者 (Tis-T3N0M0)	RI 法	記載なし	腫瘍近傍部の皮下又は皮内	記載なし	記載なし	100% (8/8)	乳癌の臨床; 24(2):271-7, 2009
		RI 法 + 色素法					98.7% (157/159)	
	悪性黒色腫患者	RI 法	記載なし	原発巣周囲数箇所の皮内	記載なし	記載なし	71.4% (5/7)	核医学; 39(3):382, 2002
	悪性黒色腫患者	RI 法 + 色素法	92.5MBq	原発巣又は切除創周囲の皮内に 4 箇所程度	投与直後, 投与後 3 時間及び術中	投与直後及び投与 3 時間後	95% (59/62)	西日本皮膚科; 68(3):274-9, 2006
	悪性黒色腫患者	RI 法 + 色素法	74～148MBq	原発巣を取り囲むように腫瘍辺縁より 10mm 位離れた皮内数箇所 原発巣が切除されている場合は術創の辺縁に注入	記載なし	投与直後及び投与 20 分、40 分、60 分、180 分及び 360 分後	100% (12/12)	日本皮膚科学会雑誌; 114(10):1655-61, 2004
	悪性黒色腫患者	RI 法 + 色素法	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	95.2% (99/104)	使用確認試験 ^{g)}

a) センチネルリンパ節生検で転移の有無を同定した症例における同定に成功した症例の割合

b) すべて国内の報告

c) 申請者が文献の記載を基に算出

d) RI 投与後入浴あり

e) RI 投与後入浴なし (申請者が文献の記載を基に算出)

f) 厚生労働科学研究費補助金 医療技術実用化総合研究事業「センチネルリンパ節生検に対する多施設共同臨床確認試験における安全性と同定率に関する報告」平成 20 年度

g) 厚生労働科学研究費補助金 医療技術実用化総合研究事業「悪性黒色腫におけるセンチネルリンパ節の同定と転移の検索に関する研究」平成 20 年度

(4) フィチン酸テクネチウム (^{99m}Tc)

有効性及び安全性の根拠資料として、公表論文及び使用確認試験の中間報告が参考資料として提出された (表 4)。申請者は、公表論文の調査方法について、次のとおり説明している。

公表論文は、医中誌及び PubMed をデータベースに用いて、医中誌では((((("Fytic Acid"/TH or Phytate/AL)) or ("Fytic Acid"/TH or フチン酸/AL))) and (センチネル/AL)) and (PT=会議録除く)、PubMed では("sentinel lymph node biopsy"[Mesh]) AND ("phytic acid"[Mesh] OR "phytate"[Text Word] OR ("phytic acid" [Mesh] OR "phytate"[Text Word] AND "radioisotopes"[Mesh] OR "technetium phytate " "[Substance Name])) AND ((humans[Mesh]))をキーワードとし、1999 年 2 月～2009 年 2 月の期間で検索した。その内、癌腫が乳癌及び悪性黒色腫で原則として、原著論文を採用し、テクネフチン酸キット及びテクネフチン酸キットと同一有効成分の使用が確認できるものを選択した。

表 4 提出された資料一覧（フィチン酸テクネチウム（^{99m}Tc））

	選択基準	同定法	用法・用量				同定率 ^{a)}	書誌事項
			総投与 放射エネルギー	投与部位	プローブ 走査開始 時間	シンチ 撮像 開始時間		
乳癌	乳癌患者 (Tis-T3N0M0)	RI 法	記載なし	腫瘍近傍部の 皮下又は皮内	記載なし	記載なし	98.6% (358/363)	乳癌の臨 床;24(2):271-7,2 009 使用確認試 験 ^{b)}
		RI 法+色素法					97.6% (1849/1894)	
	腫瘍径 3cm 以上で術前 化学療法を受けた乳癌 患者	RI 法	記載なし	腫瘍周囲、 4 箇所	投与翌日	3 時間後	70.9% (39/55)	Surg Today; 38(7):585-91,200 8
	腫瘍径が 3cm 以下、輪 層的に腋窩リンパ節転 移陰性の乳癌患者	RI 法	18.5MBq	腫瘍直上の 皮下	投与当日	5 分後	100% (41/41)	核医学技 術;27(3):187-192 ,2007
	腫瘍径 3cm 以下で臨床 的にリンパ節転移陰性 の乳癌患者又は腫瘍径 3cm 以上の乳癌患者	RI 法	15 又は 60MBq	腫瘍直上の 皮内、3 箇所	①投与当日 ②投与翌日	1 時間後	100% (323/323)	Eur J Surg Oncol;Sep;32(7): 738-42,2006
				腫瘍直上の 皮内 2 箇所及び 腫瘍周囲の 皮下 2 箇所			100% (325/325)	
	臨床的にリンパ節転移 陰性の乳癌患者 (Stage I, II A, II B)	RI 法	37 又は 74MBq	腫瘍直上の 皮下、1 箇所、又 は瘢痕周囲外側 の正常乳腺部、 2～3 箇所	投与 1～ 8 時間後	1 時間後	95.8% (46/48)	秋田医学; 33(1):21-28,2006
		RI 法+色素法					98.3% (57/58)	
	臨床的にリンパ節転移 陰性の乳癌患者	RI 法	18.5MBq	腫瘍直上の 皮内	投与当日 (60～400 分)	記載なし	95.6% (261/273)	Surg Today; 36(3):219-24,200 6
		RI 法+色素法					99.6% (272/273)	
	臨床的にリンパ節転移 陰性の乳癌患者 (Tis-T3)	RI 法	18.5MBq	腫瘍直上の 皮下	投与 1～ 7 時間後	記載なし	95.8% (295/308)	Breast Cancer;13(2):179 -1852006
		RI 法+色素法					99.4% (306/308)	
	乳癌患者 (Tis-T2N0)	RI 法	111～ 148MBq	皮内及び又は皮 下、2 箇所	記載なし	0.5～2、4 ～6、16 ～20 時 間後	97.7% (42/43) ^{c)}	Ann Nucl Med;Dec;19(8):6 71-5,2005
							99.1% (115/116) ^{d)}	
	乳癌患者	RI 法	37～ 74MBq	乳輪又は腫瘍付 近の皮内	投与翌日 (22 時間後)	2.5 時間 後	100% (42/42)	トヨタ医報; 15:10-15,2005
		RI 法+色素法					100% (42/42)	
	乳癌患者 (T1-T2)	RI 法	14.4 又は 55.5MBq	腫瘍付近の深部 と皮下、5 箇所又 は腫瘍付近の皮 下、3 箇所	①投与当日 ②投与翌日	1～2 時 間後	100% (100/100)	Nucl Med Commun. Oct;25(10):1031- 7,2004
	乳癌患者	RI 法	15 又は 56MBq	腫瘍直上の 皮下、3 箇所	記載なし	1 時間後	100% (114/114)	Ann Nucl Med;Dec;18(8):7 07-10,2004

選択基準	同定法	用法・用量				同定率 ^{a)}	書誌事項
		総投与 放射能量	投与部位	ブロープ 走査開始 時間	シンチ 撮像 開始時間		
センチネルリンパ節生 検及び領域リンパ節郭 清を施行した乳癌患者	RI 法	37～ 74MBq	乳腺腫瘍直上の 皮内、2 箇所	投与 6 時間後	投与に引 き続き	100% (79/79)	金沢医科大学雑 誌; 29(4):252-259,20 04
	RI 法＋色素法					100% (79/79)	
腫瘍径 3cm 以下で、臨 床的にリンパ節転移陰 性の乳癌患者	RI 法	40MBq	腫瘍直上と 腫瘍近傍の皮 下、4 箇所	記載なし	5 分後、 1.5、3～ 4、24 時 間後	80% (20/25)	日本放射線技術 学会雑誌; Oct;60(10):1424- 8,2004
乳癌患者	RI 法	18.5MBq	腫瘍直上の 皮下又は腫瘍側 乳房乳輪下	投与 1～3 時間 後	5 分後	100% (18/18)	日本放射線技術 学会雑誌; Jun;59(6):765-70 ,2003
乳癌 (T1-T3N0-N1)	RI 法	37MBq	乳頭、1 箇所	投与翌日	記載なし	91.7% (記載なし)	Breast Cancer;9(4):323- 8,2002
T1-T2、臨床的にリンパ 節転移陰性の乳癌患者	RI 法	18.5MBq	乳輪下及び 皮下	投与翌日	5～10 分 後	100% (20/20)	Breast Cancer;9(4):319- 22, 2002
	RI 法＋色素法					100% (20/20)	
T0-T2 且つ触診上 N0 の 乳癌患者で細胞診によ り術前転移陽性と判定 されたものを除く	RI 法	18.5 又は 37MBq	腫瘍直上の皮下	投与当日 (11 時間以内) 又 は投与翌日 (16 時間以上)	記載なし	92.9% (39/42)	乳癌の臨床; 17(5):469-474,20 02
	RI 法＋色素法					100% (42/42)	
乳癌患者 (N0-N1)	RI 法	37～ 74MBq	腫瘍周囲の皮 下、3～4 箇所	投与 5 時間後	投与直 後、4 時 間後	92.3% (24/26)	乳癌の臨床; 17(4):330-333,20 02
臨床的にリンパ節転移 陰性の乳癌患者 (T1-T2)	RI 法	37MBq	腫瘍周囲 4 箇所 と腫瘍近傍 1 箇 所の皮下	記載なし	1 時間 後、2 時 間後	68.2% (30/44)	Nucl Med Commun;Dec;26 (12):1087-91, 2005 ⁹⁾
腫瘍径 5cm 以下、臨床 的にリンパ節転移及び 遠隔転移陰性の乳癌患 者又は乳癌疑いの患者 (T1-T2N0M0)	RI 法	55～ 74MBq	腫瘍上の皮内、 4 箇所又は それ以上	投与翌日	10～60 分後、必 要に応じて 4 時間	96.8% (60/62)	Eur J Nucl Med;Nov;28(11): 1597-604,2001 ⁹⁾
	RI 法＋色素法					92.7% (38/41)	
乳癌患者	RI 法＋色素法	185MBq	腫瘍周囲の皮下 又は乳輪下、 4 箇所	投与当日	20 分後、 2 時間後	82.9% (29/35)	World J Surg; Sep;32(9):1924-9 ,2008
術前化学療法後に臨 床的にリンパ節転移陰 性の乳癌患者 (Stage II・III T2-T4N0-N2)	RI 法＋色素法	30～ 80MBq	腫瘍周囲の皮内	投与翌日	記載なし	93.3% (97/104)	Breast Cancer;14(1):10- 5, 2007
N0 と診断され手術を施 行した乳癌患者	RI 法＋色素法	記載なし	腫瘍直上及び腫 瘍周囲、4 箇所	投与 4 時間後 又は翌日	記載なし	100% (17/17)	日本臨床細胞学 会雑誌; 46(1):12-16,2007
腫瘍径 1.5cm 以下 N0 の 乳癌患者	RI 法＋色素法	記載なし	腫瘍近傍又は乳 頭外縁の皮内	記載なし	2 時間後	97.9% (94/96)	山梨医学; 35:104-107,2007
腫瘍径 3cm 未満 N0 の 乳癌患者	RI 法＋色素法	185～ 370MBq	乳頭直下の皮下	投与当日又は 投与翌日	3～6 時 間後	100% (30/30)	現代医学; 53(3):465-468,20 06
リンパ節郭清が省略又 は縮小可能と思われる 乳癌患者	RI 法＋色素法	48～ 72MBq	腫瘍近傍の乳腺 内と腫瘍上の皮 下、2～3 箇所	記載なし	2.5 時間 後	88.2% (15/17)	山梨医学; 33:54-57,2005
術前 T1-T2N0-N1 の 乳癌患者	RI 法＋色素法	記載なし	腫瘍周囲と直上 の皮下又は乳輪 の皮下	投与当日又は 投与翌日	2 時間後	100% (6/6)	山梨医学; 33:51-53, 2005
乳癌患者 (Stage 0-II)	RI 法＋色素法	37MBq	腫瘍直上の皮下	投与翌日	投与翌日	92.9% (39/42)	The Kitakanto Medical Journal;54(2):10 5-108,2004

	選択基準	同定法	用法・用量				同定率 ^{a)}	書誌事項
			総投与 放射能量	投与部位	プローブ 走査開始 時間	シンチ 撮像 開始時間		
	腫瘍径及び組織浸潤径 が3cm以下の乳癌患者 (T0/T1a/T2aN0-N1a)	RI法＋色素法	記載なし	腫瘍周辺の皮下	投与当日又は 投与翌日	記載なし	94.7% (54/57)	乳癌の臨床; 16(5):479-486,20 01
悪性 黒色 腫	悪性黒色腫患者、扁平 上皮癌患者等	RI法	74～ 185MBq	原発腫瘍又は生 検部位周囲、4箇 所	投与翌日	直後、3 時間後	100% (35/35)	Int J Clin Oncol;11(3):214- 220, 2006
	悪性黒色腫患者	RI法	55～ 74MBq	原発巣摘出瘢痕 付近の皮下	投与翌日	10～60 分後、必 要に応じて 4時間	100% (20/20)	Eur J Nucl Med;Nov;28(11): 1597-604,2001 ^{e)}
		RI法＋色素法					94.7% (18/19)	
	悪性黒色腫患者	RI法＋色素法	37～ 111MBq	原発巣周囲数箇 所の皮内	記載なし	記載なし	98.7% (151/153)	使用確認試験 ⁹⁾
	悪性黒色腫患者	RI法＋色素法	60～ 70MBq	腫瘍辺縁の皮 内、2～4箇所	投与当日	3時間後	100% (13/13)	皮膚の科学; 4(6):521-526,200 5

- a) センチネルリンパ節生検で転移の有無を同定した症例における同定に成功した症例の割合
b) 厚生労働科学研究費補助金 医療技術実用化総合研究事業「センチネルリンパ節生検に対する多施設共同臨床確認試験における安全性と同定率に関する報告」平成20年度
c) 摘出生検実施
d) 摘出生検未実施
e) 海外の報告（その他はすべて国内の報告）
f) 厚生労働科学研究費補助金 医療技術実用化総合研究事業「悪性黒色腫におけるセンチネルリンパ節の同定と転移の検索に関する研究」平成20年度

<機構における審査の概略>

機構は、各薬剤の審査において、まず、乳癌及び悪性黒色腫におけるセンチネルリンパ節生検の臨床的位置付けについて検討を行うこととした。続いて、今般申請されたインジゴカルミン、インドシアニングリーン、テクネチウムスズコロイド (^{99m}Tc)、フィチン酸テクネチウム (^{99m}Tc) の各薬剤を乳癌及び悪性黒色腫におけるセンチネルリンパ節生検に用いた場合の有効性及び安全性に関して個別に評価することとした。

(1) 臨床的位置付けについて

機構は、以下に示す検討の結果、乳癌及び悪性黒色腫におけるセンチネルリンパ節生検は、国内外の診療において相当の使用実績があり、ガイドライン等でも実施を推奨されていることから、適切な対象患者が選択され、本検査法に十分な経験と知識を持つ外科医・皮膚科医・放射線科医・病理医が実施するのであれば、当該領域の診療において临床上の有用性は期待できるものと判断した。

1) センチネルリンパ節同定について

センチネルリンパ節生検は、癌からの転移は最初にセンチネルリンパ節に達するという考え方に基づいて、センチネルリンパ節を同定・生検し、転移の有無を調べることにより領域リンパ節全体での転移の指標にするものである。センチネルリンパ節に転移がない場合にはその他のリンパ節にも転移がない可能性が高いと判断できるため、リンパ節郭清を行わないことが可能になる。このように、センチネルリンパ節生検を行うことで、手術時の癌のリンパ節郭清の範囲を決定し、不要なリンパ節郭清を減らすことができ、機能温存又は術後合併症の軽減等の患者のQOL向上に寄与すると考えられており、複数の悪性腫瘍でセンチネルリンパ節生検の研究が行われている (Selective Sentinel

Lymphadenectomy for Human Solid Cancer, Chapter 1., Sentinel Lymph Node Biopsy. Part I., 乳癌センチネルリンパ節生検基礎と臨床. 第1章)。

センチネルリンパ節の同定には、色素法と RI 法があり、これらの方法が単独であるいは併用して用いられている。

色素法は、腫瘍の周囲に色素を投与して染色されたセンチネルリンパ節を手術中に執刀医が視認し同定する方法である。色素を腫瘍周囲等に注入し 5～15 分後に皮膚切開を加え、色素に染まったリンパ管を指標にリンパ節を視覚的に同定し生検する。色素法に使用される薬剤は、リンパ嗜好性色素としてインジゴカルミン、インドシアニングリーン、methylene blue、isosulfan blue、patent blue violet 等がある。

RI 法は、腫瘍周囲や腫瘍内に RI を投与し、術前にリンパシンチグラフィにより描出、及び術中にガンマプローブにより放射能を検出することによりセンチネルリンパ節を同定する方法である。腫瘍周囲等に投与された RI は領域リンパ節の細網内皮系に摂取されるため、この部位を、術前にガンマカメラを用いてシンチグラムを撮像する、あるいは術中にガンマプローブを用いて放射能を測定することにより、センチネルリンパ節が同定できる。使用する薬剤の量は、薬剤の種類、腫瘍の占拠部位、患者の状態、投与部位に加え、RI の半減期と手術のタイミングの影響も考慮して調整が必要となる。また、腫瘍の部位がリンパ節の部位に近い場合はセンチネルリンパ節の同定がしにくくなる (shine-through 現象) こと等も考慮が必要である (乳癌センチネルリンパ節生検基礎と臨床 (p21))。

RI 法によるセンチネルリンパ節同定に使用される薬剤は、RI である ^{99m}Tc で標識されたコロイド粒子であるテクネチウムスズコロイド (^{99m}Tc)、フィチン酸テクネチウム (^{99m}Tc)、 ^{99m}Tc -sulfur colloid、 ^{99m}Tc -nanocolloidal albumin 等がある。現在、日本核医学会により、RI を用いるセンチネルリンパ節生検が安全に実施されることを目的とした「センチネルリンパ節の核医学的検出法ガイドライン」が作成されている (核医学 1999;36:1133-4)。

同定されたセンチネルリンパ節は、通常のリンパ節転移の病理診断と異なり一つのリンパ節に対して多数の組織切片を作成し、ヘマトキシリン・エオジン (以下、H&E) 染色、又は免疫組織染色も加えて組織診断が実施される。施設によっては、術中の迅速組織検査、捺印細胞診を実施して手術中にセンチネルリンパ節の転移の有無を診断し、転移陽性の場合一期的にリンパ節郭清を実施している。なお、Reverse transcriptase polymerase chain reaction 等の分子学的診断の研究も行われているが、乳癌、悪性黒色腫ともに現時点では探索的な位置付けとされている (American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. (J Clin Oncol 2005;23:7703-7720.、以下、ASCO ガイドライン)、Cancer Principle and Practice of Oncology 8th edition、Textbook of Melanoma 1st edition (p377))。日本乳癌学会による、科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン 4 版 (2008 年版 (p93-96)) において、「センチネルリンパ節に対して、H&E 染色を用いた適切な病理学的検索は勧められる。免疫組織化学的方法や分子生物学的的方法による検索の意義について十分な検証がされていない。」との記載がなされている。

機構は、センチネルリンパ節生検は、その結果によりリンパ節郭清を省略できる等、術式の変更に寄与することができる疾患領域において施行される場合に有用性が期待でき、実施が勧められるものとする。

また、センチネルリンパ節の組織切片の作成方法や染色法は、詳細かつ正確な病理診断が行われるために必要であり、習熟した執刀医により実施されるセンチネルリンパ節の同定と共に、本検査の目

的を達成し症例の治療方針を決定する上で極めて重要と考える。したがって、センチネルリンパ節生検の適正な実施においては、本検査法に十分な経験と知識を持った病理医の確保が不可欠であると考ええる。

2) 乳癌におけるセンチネルリンパ節生検について

国内においては、日本乳癌学会による科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン^④外科療法 2008 年版（以下、国内乳癌診療ガイドライン外科療法 2008 年版）（p20-21）において、「臨床的リンパ節転移陰性早期乳癌において、手技に習熟したチームが行ったセンチネルリンパ節生検で転移陰性と診断された場合には、腋窩リンパ節郭清の省略が強く勧められる。」との記載がある。また「習熟した技量を有する外科医、病理医、放射線科医らからなるチームによって行われるセンチネルリンパ節生検は、臨床的腋窩リンパ節転移陰性早期乳癌の腋窩リンパ節転移の有無をほぼ正確に診断できる（偽陰性率<10%）。この結果に基づいて、腋窩リンパ節郭清を省略する治療法は、その後の腋窩リンパ節再発率が低く、長期予後に及ぼす影響はまだ確定していないものの、現時点での標準的治療法と考えられる。」と記載されており、センチネルリンパ節生検による腋窩リンパ節郭清の省略は、腋窩リンパ節郭清実施時と比較して有害事象の発現が少なく、QOL 改善に有意に寄与することが示されていることから、施行することが強く勧められるとされている。

海外における代表的な診療ガイドライン及び教科書を確認したところ、National Comprehensive Cancer Network（以下、NCCN）のがん診療ガイドライン（NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology V1.2009）、ASCO ガイドライン、National Cancer Institute による Physician Data Query（PDQ[®]）、英国の診療ガイドラインである National Institute for Health and Clinical Excellence Guideline、及び、代表的な教科書である Cancer Principle and Practice of Oncology 8th edition、Disease of the breast 3rd edition において、乳癌のセンチネルリンパ節生検が、国内の乳癌診療ガイドラインと同様の内容で実施が勧められていた。

また、乳癌の病期分類（UICC/AJCC 2002）において、臨床病期分類と病理病期分類が定義されているが、病理病期分類においては、センチネルリンパ節生検により得られた情報も用いるように設定されている。

以上より、機構は、国内外において、臨床的リンパ節転移陰性の乳癌におけるセンチネルリンパ節生検は、その有用性が認められ用いられているものと判断した。

なお、ASCO ガイドラインでは、根拠とすべき情報が不十分あるいは実施が勧められないといった理由で、非浸潤性乳管癌や炎症性乳癌、多中心性乳癌等でのセンチネルリンパ節生検を推奨していない。また、国内乳癌診療ガイドライン外科療法 2008 年版（p30-33）では、これらに加えて、術前化学療法が実施された場合のセンチネルリンパ節生検の臨床的位置付けは不明であり、日常診療として行うには時期尚早と考えられること、胸骨傍領域のセンチネルリンパ節生検を勧める根拠は不十分であるので現時点で日常臨床として勧められる段階ではないと思われること等が現状の課題として記載されていた。機構は、適切な患者選択のためには、これら検査の実施対象に関する現状の課題が周知されることが重要と考える（「(5) 適正使用のための方策について」の項参照）。

3) 悪性黒色腫におけるセンチネルリンパ節生検について

国内では、日本皮膚悪性腫瘍学会による、科学的根拠に基づく皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン 第 1 版（2007 年）において、悪性黒色腫の診療アルゴリズムが記載されており、原発巣が pT1b 以上で

理学所見ならびに画像検査における臨床的なリンパ節転移なしの場合は、原発巣切除とセンチネルリンパ節生検を実施することが推奨され、センチネルリンパ節の転移の有無によりその後の治療が設定されている。また、原発巣の厚さが1～4mmの悪性黒色腫患者（臨床病期IB～IIC）に対してはセンチネルリンパ節生検を実施することが推奨されている（p19-20）。

海外における代表的な診療ガイドラインであるNCCNガイドライン（NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology V2.2009）、Physician Data Query（PDQ[®]）、及び代表的な教科書であるCancer Principle and Practice of Oncology 8th edition、Textbook of Melanoma 1st editionにおいて、悪性黒色腫のセンチネルリンパ節生検に関して国内ガイドラインと同様の内容が推奨されていた。

悪性黒色腫の病期分類（UICC/AJCC 2002）において、臨床病期分類と病理病期分類が定義されているが、病理病期分類において術中のlymphatic mappingやセンチネルリンパ節生検により得られた情報も用いることとされている。国内における臨床腫瘍学の代表的な教科書である新臨床腫瘍学（南江堂、（p536））においても、「理学的ならびに画像上明らかな所属リンパ節転移が検出されない場合、N分類の決定にセンチネルリンパ節生検が必要となる。」と記載されている。

機構は、センチネルリンパ節生検は、国内外のガイドライン及び教科書にも示されているとおり、悪性黒色腫の診療において、理学所見や画像所見で所属リンパ節に明らかなリンパ節転移が検出されない症例で病理病期分類を評価しリンパ節郭清の要否を判断する際に有用であり、広く実施されているものであると判断した。

4) 国内の使用状況及び申請された薬剤の有効性について

機構は、センチネルリンパ節生検の実施に関して、上述のとおり国内外の診療ガイドラインでの推奨内容は同様であり、国内ガイドラインでもセンチネルリンパ節生検の実施を推奨していることを確認した。

本申請の参考資料として、各薬剤をセンチネルリンパ節生検に用いた際の同定率に関する公表論文等が国内の報告を中心に提出されていることから、機構は、国内でも乳癌及び悪性黒色腫のセンチネルリンパ節生検が実施されている実態があることを確認した。提出された資料には、教科書やガイドライン等でセンチネルリンパ節生検の実施が必ずしも推奨されていない患者を含む報告も見受けられたが、使用確認試験については、乳癌及び悪性黒色腫ともに、センチネルリンパ節生検の実施が推奨される患者を対象に公的研究として実施されたものであり、各薬剤の有効性に関して当該試験成績を確認したところ、癌及び悪性黒色腫の使用確認試験での各薬剤を用いた際の同定率は、色素法又はRI法単独、色素法とRI法の併用それぞれにおいて、その目的に適うものであったと判断した。

以上を踏まえ、申請された各薬剤を用いたセンチネルリンパ節生検の有効性の情報は乳癌、悪性黒色腫ともに臨床的意義が認められるものであり、国内外のガイドラインや教科書に示されている有用性を期待できると判断した。

(2) 効能・効果について

申請効能・効果は、インジゴカルミン及びインドシアニングリーンは各々「乳癌及び悪性黒色腫におけるセンチネルリンパ節の同定」、またテクネチウムスズコロイド（^{99m}Tc）及びフィチン酸テクネチウム（^{99m}Tc）は各々「乳癌及び悪性黒色腫におけるセンチネルリンパ節の同定及びリンパシンチグラフィ」と設定されている。

機構は、効能・効果について、以下のように考える。

今般申請された薬剤はいずれも、乳癌及び悪性黒色腫のセンチネルリンパ節生検を実施する際に、センチネルリンパ節の同定を目的として用いられ、その有用性が示されていることから、効能・効果として「乳癌及び悪性黒色腫におけるセンチネルリンパ節の同定」を設定することは妥当と考える。

また、RI であるテクネチウムスズコロイド (^{99m}Tc) 及びフィチン酸テクネチウム (^{99m}Tc) については、その一連の検査において、RI の特性を利用してリンパシンチグラフィを実施して領域のリンパ液の流れを術前に確認することにより、術前及び術中にガンマプローブによるセンチネルリンパ節の局在検索ができる点に一定の有用性があると考ええる。したがって、テクネチウムスズコロイド (^{99m}Tc) 及びフィチン酸テクネチウム (^{99m}Tc) については、「乳癌及び悪性黒色腫におけるリンパシンチグラフィ」を効能・効果と設定することは妥当と考える。

なお、内容は同様であるものの文言を整備する観点から、効能・効果として、以下のように設定することが適切と判断した。

- ・インジゴカルミン及びインドシアニンググリーン

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

- ・テクネチウムスズコロイド (^{99m}Tc) 及びフィチン酸テクネチウム (^{99m}Tc)

次の疾患におけるセンチネルリンパ節の同定及びリンパシンチグラフィ

乳癌、悪性黒色腫

なお、「(1) 臨床的位置付けについて」に記載したとおり、各薬剤を用いたセンチネルリンパ節生検は、同検査法に習熟したチームにより実施されるべきであることから、添付文書において、各薬剤を用いたセンチネルリンパ節生検は、センチネルリンパ節生検に十分に対応できる施設で、検査・診断に十分な知識と経験を有する医師のもとで、実施が適切と判断される症例において実施されるべきである旨を記載し、注意を喚起する必要があると考える。

(3) 用法・用量について

機構は、センチネルリンパ節同定における各薬剤の用法・用量の設定について次のように考える。

センチネルリンパ節同定においては、各薬剤の投与法は腫瘍周囲の皮下又は皮内に投与される。その投与量は、色素であるインジゴカルミン及びインドシアニンググリーンは、主として腫瘍の大きさによって決定されるものであり、RI であるテクネチウムスズコロイド (^{99m}Tc) 及びフィチン酸テクネチウム (^{99m}Tc) では、投与から検査実施までの時間が考慮される必要がある。機構は、用法・用量は、既存の報告の使用範囲を考慮して設定されることが適切と考え、各品目に関する検討を行った。次に、各薬剤を色素法、RI 法単独あるいは色素法と RI 法併用で用いるべきかについてガイドライン等の記載を確認した。

1) 各薬剤の用法・用量の設定について

①インジゴカルミン

申請者は用法・用量の設定根拠について次のとおり説明している。

乳癌について、選択した公表論文及び使用確認試験ではほとんどの施設の投与量が 2～5mL であり、使用確認試験を中心に高い同定率が示されていたこと、安全性においても特段の問題が認められていないことから、インジゴカルミンの投与量を 5mL 以下と設定した。また、投与方法は公表論文及び使

用確認試験より、「悪性腫瘍近傍又は乳輪部の皮下に投与する」と設定した。

悪性黒色腫について、使用確認試験におけるインジゴカルミンの投与量は 1～3mL であり、この投与量の範囲で高い同定率を示されており、安全性においても問題となる副作用が認められていない。したがって、インジゴカルミンの悪性黒色腫に対する投与量を 1～3mL とした。また、投与方法は使用確認試験から、「悪性腫瘍近傍の皮内数箇所に分割投与する」と設定した。

機構は、以上の説明を踏まえ、用法・用量を以下のとおり設定することが妥当と判断した。

「乳癌のセンチネルリンパ節の同定においては、インジゴカルミンとして通常 20mg (5mL) 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、インジゴカルミンとして通常 4～12mg (1～3mL) を悪性腫瘍近傍の皮内数箇所に適宜分割して投与する。」

②インドシアニンググリーン

申請者は、用法・用量の設定根拠について次のとおり説明している（なお、乳癌及び悪性黒色腫の公表論文及び使用確認試験において、インドシアニンググリーンはいずれも 5mg/mL (0.5%溶液) の濃度で使用されていた）。

乳癌について、選択した公表論文及び使用確認試験ではほとんどの施設の投与量が 5mL 以下であり、使用確認試験を中心に高い同定率を示していたこと、安全性についても問題となる副作用を示していないことから、インドシアニンググリーンの投与量を 5mL 以下と設定した。また、投与方法は公表論文等での投与法を踏まえ、「悪性腫瘍近傍または乳輪部の皮下に投与する」と設定した。

悪性黒色腫患者について、使用確認試験における総投与量は 1mL (5mg/mL) であり、高い同定率を示していた。また安全性においても問題となる副作用を示していないことから、インドシアニンググリーンの悪性黒色腫に対する投与量を 1mL と設定した。また、投与方法は使用確認試験で実施された投与法から、「悪性腫瘍近傍の皮内数箇所に分割投与する」と設定した。

機構は、以上の説明を踏まえ、用法・用量を以下のとおり設定することが妥当と判断した。

「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 5mL の注射用水で溶解し、通常 5mL 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 5mL の注射用水で溶解し、通常 1mL を悪性腫瘍近傍の皮内数箇所に適宜分割して投与する。」

③テクネチウムスズコロイド (^{99m}Tc)

申請者は、申請用法・用量の設定根拠について以下のとおり説明している。

乳癌について、選択した公表論文でのテクネチウムスズコロイド (^{99m}Tc) の用量は、テクネチウムスズコロイド (^{99m}Tc) の総投与放射エネルギーが確認できた報告 30～148MBq の範囲であり、うち 1 報を除いて 111MBq 以下であった。投与方法は、ほとんどが分割投与されており、投与部位は、腫瘍周囲の皮下又は皮内、乳輪周囲又は腫瘍周囲の実質のいずれかであった。シンチグラム撮像の開始時間は、投与 1 時間以降、投与 2 時間以降等であった。ガンマプローブの走査開始時間は、投与 2 時間以降に実施されており、投与翌日に実施されていた報告もあった。

悪性黒色腫について、選択した公表論文でのテクネチウムスズコロイド (^{99m}Tc) の用量は、総投与

放射エネルギーが確認できた報告で 74～148MBq の範囲であり、腫瘍周囲の皮内もしくは術創周囲の皮内に分割投与されていた。シンチグラム撮像は投与直後から経時的に行われていた。ガンマプローブの走査は、投与直後、投与後 3 時間及び術中に行われていた。なお、使用確認試験におけるテクネチウムスズコロイド (^{99m}Tc) の用量は、37～111MBq 程度 (0.4～0.8mL) であり、手術前日あるいは手術当日の朝に、原発巣周囲数箇所の皮内に分割して投与され、投与後、ガンマカメラやガンマプローブを用いて、RI の高集積部位を同定することとされていた。

本剤は 30～148MBq の範囲で投与されており、その多くが 111MBq 以下であり、良好な同定率が得られていた。また、これまでの使用実績から本剤を静脈内投与した場合の安全性に特段の問題がないことを踏まえると、今回の申請効能において本剤を皮下又は皮内に投与した際の放射能による影響及び曝露量が静脈内投与した場合を超えるものでなければ、安全性に特段の問題はないと考えられる。以上を踏まえ、投与量の範囲を 37～111MBq と設定した。ただし、選択された公表論文では 111MBq を超える投与量の報告もあり、シンチグラム撮像の有無や投与後の撮像開始時間等により、既承認効能における投与量の範囲を超えて使用されることも考慮する必要があると考え、検査方法に応じて投与量を適宜増減する旨追記することにより適切な投与量を設定する注意喚起が可能になるものとする。したがって、本申請における用法・用量は以下のとおり設定したい。

「通常、成人にはテクネチウム-99m として 37～111MBq を悪性腫瘍近傍の皮下又は皮内に適宜分割して投与し、2 時間以降にガンマ線検出用のプローブで被検部を走査することにより、センチネルリンパ節を同定する。また、必要に応じシンチレーションカメラで被検部を撮像することによりリンパシンチグラムをとる。年齢、体重及び検査方法により適宜増減する。」

機構は、投与量について次のとおり考える。多くの報告が 111MBq 以下の投与量であり、概ね良好な同定率が得られていること、 ^{99m}Tc の半減期を考慮して投与から撮像までの時間により投与量が調節される必要があることを踏まえると、投与量の範囲を 37～111MBq とし、適宜増減できる設定とすることが適切と考える。センチネルリンパ節同定にテクネチウムスズコロイド (^{99m}Tc) が用いられる場合に年齢や体重を考慮して投与量が増減されることは考えにくく、主として投与から検査が行われる時間を考慮して投与量の増減が判断されるべきと考えられることから、機構は、用法・用量を以下のとおり設定することが妥当と判断した。

「通常、成人にはテクネチウム-99m として 37～111MBq を悪性腫瘍近傍の皮下又は皮内に適宜分割して投与し、2 時間以降にガンマ線検出用のプローブで被検部を走査することにより、センチネルリンパ節を同定する。また、必要に応じシンチレーションカメラで被検部を撮像することによりリンパシンチグラムをとる。投与から検査実施までの時間等により適宜増減する。」

④フィチン酸テクネチウム (^{99m}Tc)

申請者は用法・用量の設定根拠について次のように説明している。

国内外でセンチネルリンパ節生検に使用されている放射性薬剤は、すべてがテクネチウム (^{99m}Tc) を利用したものであり、これまでの文献報告や使用経験に基づき適当な投与量 (放射エネルギー) を施設ごとに設定し、利用してきたものと考えられる。乳癌及び悪性黒色腫の選択論文に記載された投与量の範囲は、10～370MBq と大きな違いが見られたが、いずれの投与量でも高い同定率が示され、同定率は投与量に依存していなかった。また、フィチン酸テクネチウム (^{99m}Tc) は静脈内投与における投与実績が蓄積されており、安全性で特段の問題が認められていないことから、静脈内投与における人体

曝露量を超えない投与量を設定することが適切と考える。従って、投与量として 18.5～111MBq を設定することとした。投与法について、フィチン酸テクネチウム (^{99m}Tc) 及びその他の放射性薬剤を使用した公表論文等では、乳癌や悪性黒色腫等では腫瘍近傍の皮下又は皮内に分割して投与されていたことから、腫瘍近傍（皮下又は皮内）に適宜分割して投与することと設定した。

投与からセンチネルリンパ節同定までの時間について、リンパシンチグラフィの実施は、フィチン酸テクネチウム (^{99m}Tc) 投与直後から撮像を開始するダイナミック撮像（リンパの流れを撮像）を実施しているもの、複数回のシンチグラムの撮像を行っているもの等さまざまであったが、フィチン酸テクネチウム (^{99m}Tc) 投与 2 時間以降の撮像であれば検査の実態上問題はないと考えられた。また、ガンマプローブでの走査は、フィチン酸テクネチウム (^{99m}Tc) を投与した当日もしくは翌日との記載が半々であり、特に時間まで規定しているものは少なかった。当該走査は通常シンチグラムの撮像後に行うことから、特に開始時間を規定する必要はないと考えられるが、ひとつの目安としてリンパシンチグラフィの時間（2 時間以降）を示しておけば、実際上の問題はないと考えられた。

以上を踏まえ、用法・用量を以下のとおり設定したい。

「通常、成人には得られたフィチン酸テクネチウム (^{99m}Tc) 注射液の 18.5～111MBq を、腫瘍近傍（皮下又は皮内）に適宜分割して投与し、2 時間以降にガンマ線検出用のプローブで被検部を走査することにより、センチネルリンパ節を同定する。また、必要に応じガンマカメラで被検部を撮像することによりリンパシンチグラムをとる。なお、年齢・体重及び検査方法により適宜増減する。」

機構は、投与量について、次のとおり考える。多くの報告が 111MBq 以下の投与量であり、概ね良好な同定率が得られていること、 ^{99m}Tc の半減期を考慮して投与から撮像までの時間により投与量が調節される必要があることを踏まえると、投与量の範囲を 18.5～111MBq とし、適宜増減する設定とすることが適切と考える。センチネルリンパ節同定にフィチン酸テクネチウム (^{99m}Tc) が用いられる場合に年齢や体重を考慮して投与量が増減されることは考えにくく、主として投与から検査が行われる時間を考慮して投与量の増減が判断されるべきと考えられることから、機構は、用法・用量を以下のとおり設定することが妥当と判断した。

「通常、成人には得られたフィチン酸テクネチウム (^{99m}Tc) 注射液の 18.5～111MBq を、腫瘍近傍（皮下又は皮内）に適宜分割して投与し、2 時間以降にガンマ線検出用のプローブで被検部を走査することにより、センチネルリンパ節を同定する。また、必要に応じガンマカメラで被検部を撮像することによりリンパシンチグラムをとる。なお、投与から検査実施までの時間等により適宜増減する。」

各薬剤の用法・用量に関する機構の判断については、専門協議で議論を行いたい。

2) 色素法及び RI 法の使い分け及び併用について

国内乳癌診療ガイドライン外科療法 2008 年版 (p24-25) では、使用する薬剤について、リンフォシンチグラフィで描出されたセンチネルリンパ節を体表からガンマプローブで確認し、更に肉眼でも確認可能であること、色素のみあるいは RI のみしか取り込まれないセンチネルリンパ節が約 10% の確率で存在することが知られている (Ann Surg Oncol 2001;8:13-9, Breast Cancer Res Treat 2006;99:203-8) ことから、色素法あるいは RI 法単独より色素法と RI 法の併用法を用いることが勧められる旨記載されている。悪性黒色腫のセンチネルリンパ節生検の同定においても、色素法、RI 法、両者の併用法が用いられるが、乳癌と同様に、色素法あるいは RI 法単独よりも併用法が適している旨、Textbook of

Melanoma 1st edition (Chapter 29) に記載されている。

機構は、次のように考える。ガイドライン等の推奨内容から、乳癌及び悪性黒色腫いずれにおいても、可能であれば併用法が実施されるべきと考える。一方で、RI 法は RI の管理が行える施設に限定され、ガンマプローブ等の検出機器も必要とすること、放射線被曝の観点から妊婦の患者では使用しにくいこと等の問題点がある。また、各薬剤にアレルギーの既往がある場合はその使用が制限される場合も想定される。国内で実施された使用確認試験では色素法及び RI 法単独の実施の報告もあることから、併用法が実施困難である場合は、色素法又は RI 単独での使用を選択することも可能と考える。

(4) 安全性について

各薬剤の申請者は、安全性についてそれぞれ以下のとおり説明している。

1) インジゴカルミン

乳癌の使用確認試験の中間報告では、安全性評価例数 3,324 例において、重篤な副作用は認められず、一過性の軽度の皮疹が 2 例にのみ認められた。色素の種類まで特定できなかったが、色素として使用された薬剤に関連する副作用と考えられた。悪性黒色腫の使用確認試験の中間報告では、安全性評価例数 6 例において副作用は認められていない。また、その他の参考資料において、有害事象に関する記載はなかった。

インジゴカルミンについて、1999 年 1 月～2009 年 3 月までに報告された副作用は 14 件であった。このうち重篤な副作用に関しては、静脈内投与（腎機能検査時）における高血圧が 2 件、アナフィラキシーショック及びショックが各 1 件の計 4 件、経腔投与時（適応外使用）におけるアナフィラキシー様反応が 1 件、センチネルリンパ節同定での使用例ではショック及びメトヘモグロビン血症が各 1 件の計 2 件が各々報告されている。センチネルリンパ節同定で報告されたショックについては、時間的関連からインジゴカルミン投与との関連は否定できないものの、他に併用した薬剤の関与も考えられた。またメトヘモグロビン血症については、国外文献情報によるもので詳細な情報が不足しており、詳細な安全性評価は困難である。

以上より、乳癌及び悪性黒色腫におけるセンチネルリンパ節同定にインジゴカルミンを使用した際の局所及び全身の安全性に関して、特に懸念すべき情報は得られていないと考える。

2) インドシアニングリーン

乳癌の使用確認試験の中間報告では、安全性評価例数 3,324 例において、重篤な副作用は認められず、一過性の軽度の皮疹が 2 例に認められた。色素の種類まで確認できなかったが、色素として使用された薬剤に関連する副作用と考えられた。悪性黒色腫の使用確認試験の中間報告では、安全性評価例数 28 例において、副作用は認められていない。その他の参考資料において、有害事象に関する記載はなかった。

インドシアニングリーンについては 1999 年 1 月～2009 年 3 月に報告された副作用は 73 件であった。静脈内投与（肝・循環機能検査等）による重篤な副作用は 21 件で、主な副作用はアナフィラキシーショック 9 件、ショック 3 件等であった。眼内投与等の適応外使用による重篤な副作用は 31 件で、主な副作用は視野欠損 7 件、網膜欠損 6 件等であった。センチネルリンパ節同定におけるインドシアニンググリーンの副作用に関する情報は報告されていない。

以上より、乳癌及び悪性黒色腫におけるセンチネルリンパ節の同定にインドシアニンググリーンを使用した際の局所及び全身の安全性に関して、特に懸念すべき情報は得られていないと考える。

3) テクネチウムスズコロイド (^{99m}Tc)

使用確認試験を含め、参考資料における有害事象の記述はなかった。

「肝脾シンチグラムによる肝脾疾患の診断」の効能・効果で昭和 52 年 3 月に承認された後に 3 年間実施された使用成績調査では、合計 53,397 例の調査症例数において、副作用が発現した症例はなかった。その後副作用報告 (2001 年 11 月) として、テクネチウムスズコロイド (^{99m}Tc) を 48 歳の女性患者に投与後約 20 分に顔面に発疹が出現、約 2 時間後に消失した症例が報告されており、担当医により薬剤との因果関係は関連ありと判断された。海外におけるテクネチウムスズコロイド (^{99m}Tc) の同種同効品である「XXXXXXXXXX (Technetium (Tc99m) Tin Colloid Injection)」の副作用情報として、カナダで 25 歳の男性患者に 340MBq を投与したところアナフィラキシー様反応が発現した症例が報告されており、薬剤との因果関係は否定されなかった。

テクネチウムスズコロイド (^{99m}Tc) は、皮下投与時、投与部位からリンパ経路を経て静脈内へ流入し、肝臓を経て腎尿路系への経路を辿ることが、非臨床試験の薬物動態データから示唆された。静脈内流入後は、静脈内投与と同様の薬物動態を示すと考えられることから、皮下又は皮内に投与した場合における全身への影響は、静脈内投与した場合とほぼ同様と考えられる。テクネチウムスズコロイド (^{99m}Tc) を皮下投与した場合の投与部位の吸収線量 (放射線を受けた物質が単位質量当たり吸収するエネルギーの量) について、皮下局所における被曝線量推定法 (Eur J Nucl Med 1988;14:93-7) により求めた推計値は 1.05Gy/111MBq (9.5mGy/MBq) で、ナノコロイドを皮下投与した場合の投与部位の吸収線量 1.32Gy/110MBq (12mGy/MBq) と同程度であり、テクネチウムスズコロイド (^{99m}Tc) を皮下又は皮内に投与した場合における局所への影響は、皮膚障害の発生が懸念される「しきい線量 (2Gy)」 (「改訂新版 あなたと患者のための放射線防護 Q&A」医療科学社 2005 (p86-92)) より低いレベルにあった。 ^{99m}Tc 標識製剤に関しては、血管外漏出に伴う皮膚障害についての報告はなく、局所に滞留した (皮下に漏洩した) 放射性核種による障害への対処を必要としないとされている (日本核医学会編「放射性医薬品の適正使用におけるガイドラインの作成」 (p25-35))。以上から、テクネチウムスズコロイド (^{99m}Tc) をセンチネルリンパ節同定に用いた際の安全性について、全身に対する影響は静脈内投与時と同程度であると考えられ、局所における放射線の影響の程度は、類薬と比較した被曝線量及び通常診療で利用される放射線量による皮膚障害のしきい線量との比較から忍容性に特段の問題はないと考えられた。さらに、本申請における皮下又は皮内投与の際の投与量は、既承認効能における静脈内投与と同じであることも踏まえると、投与経路の変更に伴って安全性上問題となる点はないと考える。

4) フィチン酸テクネチウム (^{99m}Tc)

使用確認試験を含め、参考資料における有害事象の記述はなかった。

「肝脾シンチグラムによる肝脾疾患の診断」の効能・効果で 1977 年 6 月に承認され、静注剤として 30 年以上に亘って臨床使用されているが、報告されている副作用は極めて少なく、1978 年 2 月から 1981 年 3 月末まで使用成績調査が実施されたが (調査期間中の出荷数量: 45,935 本)、その間の副作用の報告はなかった。

センチネルリンパ節同定では、フィチン酸テクネチウム (^{99m}Tc) は腫瘍近傍の皮下又は皮内に投与

されるが、原則として当該投与部位は腫瘍とともに切除される。また、フィチン酸テクネチウムを捕捉したセンチネルリンパ節も、当該部位を生検するために摘出されることから、基本的にはこれら局所におけるフィチン酸テクネチウム (^{99m}Tc) の影響は極めて小さく、その安全性に問題はないと考える。このことは患者の内部被曝の面からもフィチン酸テクネチウム (^{99m}Tc) の局所投与による影響は小さいものとする。なお、フィチン酸テクネチウム (^{99m}Tc) を用いた局所刺激性試験等は実施していないが、フィチン酸テクネチウム (^{99m}Tc) の投与前の pH は 6.0~7.0、浸透圧は約 1 と局所での刺激性も低いものとする。フィチン酸テクネチウム (^{99m}Tc) の一部は体循環に流入することから、全身への曝露が全く無いわけではないが、静注にて使用する場合に比して全身の曝露量は限られたものであり、その影響は放射線による被曝を含めても小さいものとする。以上より、フィチン酸テクネチウム (^{99m}Tc) を皮下又は皮内に投与した際の全身の安全性に関しては、特に問題となるようなことはないと考えられる。

機構は、次のとおり考える。

各薬剤ともに、センチネルリンパ節同定に用いた際の安全性に関する十分な情報があるとはいえないが、各薬剤ともに、投与され、腫瘍部位及びセンチネルリンパ節に集積したものは、その後当該部位が摘出されるため、集積した局所への影響は大きなものではないと考えられる。局所からリンパ管を経て静脈内から全身へ分布した場合も、既承認の用法である静脈内投与での曝露量を超えることはないことから、センチネルリンパ節同定の目的で皮内及び皮下投与したときの忍容性は、静脈内投与したときより劣ることは考えにくい。また、各薬剤ともに、既承認の投与経路である静脈内投与での忍容性は確認されており、副作用報告でみられたアナフィラキシーショック・過敏症等についても、既に添付文書で注意喚起が行われている。使用確認試験等での使用経験が蓄積されている状況において、重篤な副作用の報告等はなされていないことから、センチネルリンパ節同定に十分な知識と経験を有する医師がこれら薬剤を適切に使用する限り安全性に大きな懸念はないものと判断した。

(5) 適正使用のための方策について

機構は、次のように考える。センチネルリンパ節生検の実施対象患者については、乳癌及び悪性黒色腫ともに、ガイドライン等でその有用性が期待でき実施すべきであるとする患者集団が記載されている。しかしながら、その一方で、実施が推奨されないあるいは実施の要否が議論中である患者集団も存在しており（「(1) 臨床的位置付けについて 2) 乳癌におけるセンチネルリンパ節生検について」の項参照）、本剤の適正使用のためには、適切な患者選択が行われることが必要と考える。また、各薬剤の投与量及び投与部位は腫瘍の位置や大きさ、検査時間等に応じて決定する必要があり、十分な同定率を得るためには適切な投与法が行われる必要がある。さらには、病理医により、摘出された標本の転移の有無が正確に診断されることが重要である。そのためには、本検査法に精通した医師によるチームが一連の検査を実施すべきであるとする。国内乳癌診療ガイドライン外科療法 2008 年版 (p24-25) にも、ラーニングカーブが確実に存在するため (Surgery 1999;126:714-20)、センチネルリンパ節生検を用いた腋窩郭清省略を行う前に、センチネルリンパ節生検に習熟したチームに参加して経験を積む必要があるとも記載されている。したがって、本検査法が適切に実施されるよう、関連学会等により、実施する医師に対する啓発がなされ、研修・教育の機会が設けられることが重要と考える。また、特に RI であるテクネチウムスズコロイド (^{99m}Tc) 及びフィチン酸テクネチウム (^{99m}Tc)

については、安全で適切な取扱いがなされる必要があり、放射線管理区域における取扱いに加え、手術室での検査実施に際しての取り扱い等についても、ガイドライン等での情報提供が必要と考える。

Ⅲ．機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

今般申請された各薬剤は、平成 11 年 2 月 1 日付 研第 4 号・医薬審第 104 号 厚生省健康政策局研究開発振興課長・医薬安全局審査管理課長通知に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

今般申請された各薬剤は、平成 11 年 2 月 1 日付 研第 4 号・医薬審第 104 号 厚生省健康政策局研究開発振興課長・医薬安全局審査管理課長通知に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

Ⅳ．総合評価

以上の検討を行った結果、機構は、各薬剤のセンチネルリンパ節生検における有効性及び安全性は認められるものであり、承認可能と判断している。以下の点を中心に専門協議で議論を行い、それを踏まえて最終的な判断を行いたい。

- ・ 臨床的位置付け及び有効性の判断について
- ・ 安全性について
- ・ 効能・効果の設定について
- ・ 用法・用量の設定について
- ・ 適正使用のための方策について

審査報告 (2)

平成 21 年 8 月 7 日

I. 申請品目

- ① [販 売 名] インジゴカルミン注20mg「第一三共」
[一 般 名] インジゴカルミン
[申 請 者] 第一三共株式会社
[申請年月日] 平成 21 年 4 月 24 日（医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請）
[特 記 事 項] 「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日付研第 4 号及び医薬審第 104 号、厚生省健康政策局研究開発振興課長及び医薬安全局審査管理課長通知）に基づく申請
迅速処理（平成 21 年 5 月 19 日付薬食審査発第 0519001 号、厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）
- ② [販 売 名] ジアグノグリーン注射用25mg
[一 般 名] インドシアニングリーン
[申 請 者] 第一三共株式会社
[申請年月日] 平成 21 年 4 月 24 日（医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請）
[特 記 事 項] 「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日付研第 4 号及び医薬審第 104 号、厚生省健康政策局研究開発振興課長及び医薬安全局審査管理課長通知）に基づく申請
迅速処理（平成 21 年 5 月 19 日付薬食審査発第 0519001 号、厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）
- ③ [販 売 名] スズコロイドTc-99m注調製用キット
[本 質] テクネチウムスズコロイド（^{99m}Tc）注射液調製用のキット
[申 請 者] 日本メジフィジックス株式会社
[申請年月日] 平成 21 年 4 月 24 日（医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請）
[特 記 事 項] 「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日付研第 4 号及び医薬審第 104 号、厚生省健康政策局研究開発振興課長及び医薬安全局審査管理課長通知）に基づく申請
迅速処理（平成 21 年 5 月 19 日付薬食審査発第 0519001 号、厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）
- ④ [販 売 名] テクネフチン酸キット
[本 質] フィチン酸テクネチウム（^{99m}Tc）注射液調製用のキット
[申 請 者] 富士フイルム RI ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 21 年 4 月 28 日（医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請）
[特 記 事 項] 「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日付研第 4 号及び医薬審第 104 号、厚生省健康政策局研究開発振興課長及び

医薬安全局審査管理課長通知)に基づく申請

迅速処理(平成21年5月19日付薬食審査発第0519001号、厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)

II. 審査内容

機構は、審査報告(1)をもとに専門委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付、20達第8号)の規定により、指名した。

1. 臨床的位置付け及び有効性について

国内外の診療ガイドラインや教科書等での乳癌及び悪性黒色腫におけるセンチネルリンパ節生検に関する推奨内容は同様であり、乳癌及び悪性黒色腫ともに国内ガイドラインでも積極的な実施が推奨されていること、参考資料として提出された公表論文等から、国内でも乳癌及び悪性黒色腫のセンチネルリンパ節生検が実施されている実態があることを機構は確認した。また、ガイドライン等でセンチネルリンパ節生検の実施が推奨される患者集団を対象として実施された使用確認試験において、申請された各薬剤を用いた際の同定率は、色素法及びRI法単独、色素法とRI法の併用それぞれにおいて、その目的に適うものと考えられた。以上を踏まえ、申請された各薬剤を用いたセンチネルリンパ節生検の有効性の情報は乳癌、悪性黒色腫ともに臨床的意義が認められるものであり、国内外のガイドラインや教科書に示されている有用性を期待できると判断した。

この機構の判断は、専門委員により支持された。

2. 効能・効果について

機構は、各薬剤の効能・効果を次のように設定することが妥当と判断し、この機構の判断は、専門委員により支持された。

①インジゴカルミン及び②インドシアニングリーン

「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」

③テクネチウムスズコロイド(^{99m}Tc)及び④フィチン酸テクネチウム(^{99m}Tc)

「次の疾患におけるセンチネルリンパ節の同定及びリンパシンチグラフィ
乳癌、悪性黒色腫」

機構は、各申請者に対し、以上のとおり効能・効果を設定するよう指示し、各申請者はいずれも了承した。

3. 用法・用量について

1) 各薬剤の用法・用量について

機構は、各薬剤の用法・用量は各々次のとおりと設定することが妥当と判断し、この機構の判断は専門委員により支持された。

①インジゴカルミン

「乳癌のセンチネルリンパ節の同定においては、インジゴカルミンとして通常 20mg (5mL) 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、インジゴカルミンとして通常 4～12mg (1～3mL) を悪性腫瘍近傍の皮内数箇所に適宜分割して投与する。」

②インドシアニングリーン

「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 5mL の注射用水で溶解し、通常 5mL 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 5mL の注射用水で溶解し、通常 1mL を悪性腫瘍近傍の皮内数箇所に適宜分割して投与する。」

③テクネチウムスズコロイド (^{99m}Tc)

「通常、成人にはテクネチウム-99m として 37～111MBq を悪性腫瘍近傍の皮下又は皮内に適宜分割して投与し、2 時間以降にガンマ線検出用のプローブで被検部を走査することにより、センチネルリンパ節を同定する。また、必要に応じシンチレーションカメラで被検部を撮像することによりリンパシンチグラムをとる。投与から検査実施までの時間等により適宜増減する。」

④フィチン酸テクネチウム (^{99m}Tc)

「通常、成人には得られたフィチン酸テクネチウム (^{99m}Tc) 注射液の 18.5～111MBq を、腫瘍近傍（皮下又は皮内）に適宜分割して投与し、2 時間以降にガンマ線検出用のプローブで被検部を走査することにより、センチネルリンパ節を同定する。また、必要に応じガンマカメラで被検部を撮像することによりリンパシンチグラムをとる。なお、投与から検査実施までの時間等により適宜増減する。」

機構は、各申請者に対し、以上のとおり用法・用量を設定するよう指示し、各申請者はいずれも了承した。

専門委員より、いずれの薬剤も、腫瘍近傍に適宜分割して投与するよう設定されているが、投与箇所にとどのように分割して投与するのかについては個別の症例の腫瘍径等により調節されるものであり、腫瘍近傍に分割投与する際の留意点については関連学会等で一定のコンセンサスができているものと考えられ、その内容を熟知し、十分な経験と知識を有する医師が判断することで本検査法の有用性を確保できると考える旨の意見が出された。

適切な投与法がなされるための研修・教育や情報提供のあり方については、後述する。

2) 色素法及び RI 法の使い分け及び併用について

機構は、国内外のガイドライン等の記載を踏まえ、乳癌及び悪性黒色腫ともに、可能であれば色素法と RI 法の併用法が実施されるべきと考えるが、併用法が実施困難な場合には、使用確認試験では色素法及び RI 法単独での実施の報告もあることから、単独法を選択することも可能と考える。

専門協議において、既存の情報からは併用法が第一に勧められていることから、単独法は併用法が実施困難な場合にのみ選択されるべきであり、可能な限り併用法を実施すべきであることを情報提供すべきであるとの意見が出された。専門協議の議論を踏まえ、機構は、各申請者に対し、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、センチネルリンパ節生検においては可能な限り RI 法及び色素法を併用することが望ましいこと、及び、併用法を行う際は、併用する薬剤の添付文書も参照したうえで投与する旨の注意喚起を記載するよう指示し、各申請者はいずれもこれを了承した。

4. 安全性について

機構は、各薬剤ともに、投与部位及びリンパ節の集積部位ともに摘出されるため、集積した局所への影響は大きなものではないと考えられること、局所からリンパ管を経て静脈内から全身へ分布した場合も、既承認の用法である静脈内投与された際を超えることはないことから、センチネルリンパ節同定の目的で皮内及び皮下投与したときの忍容性は静脈内投与したときより劣るものではないと考える。いずれの薬剤も既承認の投与経路である静脈内投与での忍容性は確認されていること、センチネルリンパ節生検での皮内及び皮下投与についても使用確認試験等での使用経験が蓄積されている状況であり、現在までに重篤な副作用の報告等はなされていないことから、安全性に大きな懸念はないと判断した。

この機構の判断は、専門委員によって支持された。

5. 適正使用のための方策について

機構は、センチネルリンパ節生検の実施にあたっては、ガイドライン等の推奨内容を踏まえ適切な患者選択が行われることが重要と考える。また、各薬剤の投与量及び投与部位は腫瘍の位置や大きさ、検査時間等に応じて決定されるものであり、十分な同定率を得るためには適切な投与法が行われるべきであることから、関連学会等により、実施する医師に対する研修・教育がなされる必要性は極めて高いものとする。なお、RI であるテクネチウムスズコロイド (^{99m}Tc) 及びフィチン酸テクネチウム (^{99m}Tc) については、放射線管理の観点からも安全で適切な取扱いがなされるための情報提供が行われるべきと考える。

専門協議において、各薬剤を乳癌及び悪性黒色腫に対するセンチネルリンパ節生検に用いる際には、関連学会によるガイドライン等を参照し、それぞれ、適応となる腫瘍の大きさ、部位等について、十分な検討を行うこと、及び、実施される際には、これらの手技に熟達した医師、病理医のもとで実施することについて、添付文書でも注意喚起を行うべきであるとの意見が出された。また、本検査法の施行と生命予後との関連が必ずしも明確になっていないことについても情報提供が必要との意見が出された。機構は、高い同定率を得るためには、症例に応じた適切な投与がなされる必要があり、本検査法に十分な知識と経験を有する医師により実施されることが重要と考える。また、対象とすべき患者集団に関する情報や、生命予後等との関連に関する情報は海外を中心に検討中の部分もあることから、更なる情報の集積に加え、最新のエビデンスを踏まえた患者選択が必須であり、実施にあたっては患者に対し検査の必要性や限界について十分に説明を行い同意を得ることも重要と考える。

また、専門協議において、センチネルリンパ節の同定率の情報のみならず、偽陰性率や偽陽性率に関する情報も臨床的に重要であり、十分検討すべきであるとの意見が出された。今般参考資料として提出された公表論文等において偽陰性率及び偽陽性率の検討が行われていたものは限られており、機構が本審査報告書において詳細な検討を行うことは困難であった。機構は、本検査法の実施にあつ

ては高い同定率が得られることが必須である一方、リンパ節転移を確実に検出すること及び不要なリンパ節郭清を行わずに済むことがセンチネルリンパ節生検の意義であることを踏まえると、偽陰性率及び偽陽性率についてはともに十分な低値を示すことが望まれるものとする。以上より、本検査法の偽陰性率及び偽陽性率に関連する追加情報については今後も引き続き注視すべきとする。

専門協議の議論を踏まえ、機構は、各申請者に対し、本剤を用いたセンチネルリンパ節生検は、本検査法に十分な知識と経験を有する医師のもとで、実施が適切と判断される症例において実施すること、症例の選択にあたっては、関連ガイドライン等を参照し、適応となる腫瘍径や部位等について十分な検討を行うこと、及び、患者に対し本検査法の必要性及び限界等を既存の情報を踏まえて十分説明し同意を得た上で実施することを添付文書に明記するよう指示し、申請者はこれを了承した。

機構は、テクネチウムスズコロイド (^{99m}Tc) 及びフィチン酸テクネチウム (^{99m}Tc) の申請者に対し、本検査法に各薬剤を用いた際に放射線管理の点で留意すべき点について説明するよう求めたところ、申請者は、「センチネルリンパ節の核医学的検出法ガイドライン」(日本核医学会、1999 年)において、核医学診療を行う診療用放射性同位元素使用室にて薬剤の投与を行うことが記載されていること、また、放射活性を有した手術検体及び放射性薬剤に汚染された手術材料、手術器具の取扱いについては「放射性医薬品を投与された患者のオムツ等の取扱いについて(核医学診療を行う医師等のためのガイドライン)」(日本医学放射線学会等、2001 年)が作成されていることから、これら既存のガイドラインの遵守により適切な情報提供が可能である旨説明した。

機構は以上の回答を了承した。

6. 審査報告(1)の訂正

- | | |
|------------|---|
| 10 頁 9 行目 | 無水塩化第一スズと過テクネチウム酸ナトリウム (^{99m}Tc) と → 無水塩化第一スズと過テクネチウム酸ナトリウム (^{99m}Tc) を |
| 10 頁 36 行目 | 非臨床試験薬理試験成績 → 非臨床薬理試験成績等 |
| 14 頁 35 行目 | スズコロイド Tc-99m 注調製用キット単独利用時の→ <u>テクネチウムスズコロイド (^{99m}Tc) 単独利用時の</u> |
| 16 頁 表 4 中 | 輪層的 → <u>臨床的</u> |
| 18 頁*29 行目 | 実施を推奨されている → <u>実施が</u> 推奨されている |
| 19 頁*19 行目 | ^{99m}Tc -sulfur colloid → ^{99m}Tc - <u>sulfur</u> colloid |
| 21 頁 29 行目 | 癌 → <u>乳癌</u> |
| 23 頁*3 行目 | 同定率を示されており → 同定率が示されており |
| 23 頁 20 行目 | 悪性腫瘍近傍または乳輪部 → 悪性腫瘍近傍 <u>又は</u> 乳輪部 |
| 23 頁*33 行目 | 申請用法・用量 → 用法・用量 |
| 23 頁 35 行目 | 総投与放射エネルギーが確認できた報告 30～148MBq → 総投与放射エネルギーが確認できた報告で <u>30～148MBq</u> |
| 26 頁 7 行目 | 色素法又は RI 単独 → 色素法又は RI <u>法</u> 単独 |
| 29 頁 2 行目 | 取り扱い → <u>取扱い</u> |

なお、本訂正によって、審査報告(1)における評価には影響しない。

III. 総合評価

*新薬承認情報提供時に訂正(訂正前:項)

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量で、各薬剤を承認して差し支えないと判断する。

①インジゴカルミン（下線部今回追加）

〔効能・効果〕

腎機能検査（分腎機能測定による）

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

〔用法・用量〕

腎機能検査

通常インジゴカルミンとして 20～40mg（5～10mL）を静注した後、膀胱鏡で初排泄時間を調べる。

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、インジゴカルミンとして通常 20mg（5mL）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、インジゴカルミンとして通常 4～12mg（1～3mL）を悪性腫瘍近傍の皮内数箇所に適宜分割して投与する。

②インドシアニングリーン（下線部今回追加）

〔効能・効果〕

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

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

〔用法・用量〕

1. 肝機能検査

（1）血漿消失率測定及び血中停滞率測定の場合

インドシアニンググリーンとして体重 1kg 当たり 0.5mg に相当する量を注射用水で 5mg/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注射する。

（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 2.5～5mg/mL の濃度に希釈し、インドシアニンググリーンとして 3mg に相当する上記溶液を静脈注射する。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注射する。

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 1～2mL 程度で、小児は体重に応じて減量する。

3. 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 5mL の注射用水で溶解し、通常 5mL 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 5mL の注射用水で溶解し、通常 1mL を悪性腫瘍近傍の皮内数箇所に適宜分割して投与する。

③テクネチウムスズコロイド (^{99m}Tc) (下線部今回追加)

[効能・効果]

肝脾シンチグラムによる肝脾疾患の診断

次の疾患におけるセンチネルリンパ節の同定及びリンパシンチグラフィ

乳癌、悪性黒色腫

[用法・用量]

1. テクネチウムスズコロイド (^{99m}Tc) 注射液の調製

本キット中の放射線しゃへい用鉛容器に調製用無菌バイアルを入れ、これに無菌的に適量の放射能を含む日本薬局方過テクネチウム酸ナトリウム (^{99m}Tc) 注射液 1.5mL をとり、注射用塩化第一スズ溶液 1.5mL を加えて十分に混合し、テクネチウムスズコロイド (^{99m}Tc) 注射液とする。

2. 肝脾シンチグラフィ

通常、成人にはテクネチウム-99m として 37～111MBq を肘静脈に注射し、15～30 分後に、被検部をシンチレーションカメラ又はシンチレーションスキャンナで撮影又は走査することにより、肝脾シンチグラムをとる。

年齢、体重により適宜増減する。

3. センチネルリンパ節の同定及びリンパシンチグラフィ

通常、成人にはテクネチウム-99m として 37～111MBq を悪性腫瘍近傍の皮下又は皮内に適宜分割して投与し、2 時間以降にガンマ線検出用のプローブで被検部を走査することにより、センチネルリンパ節を同定する。また、必要に応じシンチレーションカメラで被検部を撮像することによりリンパシンチグラムをとる。投与から検査実施までの時間等により適宜増減する。

④フィチン酸テクネチウム (^{99m}Tc) (下線部今回追加)

[効能・効果]

1. 肝脾シンチグラムによる肝脾疾患の診断

2. 次の疾患におけるセンチネルリンパ節の同定及びリンパシンチグラフィ

乳癌、悪性黒色腫

[用法・用量]

1. フィチン酸テクネチウム (^{99m}Tc) 注射液の調製

本品に放薬基「過テクネチウム酸ナトリウム (^{99m}Tc) 注射液」2～8mL を加え、よく振り混ぜてフィチン酸テクネチウム (^{99m}Tc) 注射液を得る。

2. 肝脾シンチグラムによる肝脾疾患の診断

得られたフィチン酸テクネチウム (^{99m}Tc) 注射液の 18.5～111MBq を静注し、20～30 分後に適当な位置に患者を固定し、シンチスキャナーあるいはシンチカメラでシンチグラムをとる。なお、年齢・体重により適宜増減する。

3. センチネルリンパ節の同定及びリンパシンチグラフィ

通常、成人には得られたフィチン酸テクネチウム (^{99m}Tc) 注射液の 18.5～111MBq を、腫瘍近傍（皮下又は皮内）に適宜分割して投与し、2 時間以降にガンマ線検出用のプローブで被検部を走査することにより、センチネルリンパ節を同定する。また、必要に応じガンマカメラで被検部を撮像することによりリンパシンチグラムをとる。なお、投与から検査実施までの時間等により適宜増減する。