

審査報告書

令和5年2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] テクネフチン酸キット
[一般名] フィチン酸ナトリウム
[申請者] PDR ファーマ株式会社
[申請年月日] 令和4年5月26日
[剤形・含量] 1バイアル中にフィチン酸ナトリウム 2.9 mg を含有する凍結乾燥注射剤
[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
[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日付け研第4号及び医薬審第104号)に基づく申請
[審査担当部] 新薬審査第二部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の「子宮頸癌、子宮体癌、外陰癌及び頭頸部癌（甲状腺癌を除く）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」に関する有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

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、子宮頸癌、子宮体癌、外陰癌、頭頸部癌（甲状腺癌を除く）

(下線部追加)

[用法及び用量]

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」2～8 mL 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 18.5~111 MBq 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 ~~18.5~111 MBq~~ を、次表に従い、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。

癌種	投与部位	投与量
乳癌、悪性黒色腫、外陰癌	<u>腫瘍近傍の皮下又は皮内</u>	<u>18.5~111 MBq</u>
子宮頸癌	<u>子宮腔部又は腫瘍近傍の粘膜下</u>	<u>38~111 MBq</u>
子宮体癌	<u>子宮腔部の粘膜下又は腫瘍近傍の子宮内膜下</u>	<u>38~111 MBq</u>
<u>頭頸部癌（甲状腺癌を除く）</u>	腫瘍近傍の粘膜下	<u>18.5~111 MBq</u>

(下線部追加、取消線部削除)

審査報告 (1)

令和4年12月27日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] テクネフチン酸キット
[一般名] フィチン酸ナトリウム
[申請者] PDR ファーマ株式会社
[申請年月日] 令和4年5月26日
[剤形・含量] 1バイアル中にフィチン酸ナトリウム 2.9 mg を含有する凍結乾燥注射剤

[申請時の効能・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、子宮癌、外陰癌、頭頸部癌

(下線部追加)

[申請時の用法・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」2~8 mL 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 18.5~111 MBq 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 18.5~111 MBq を、次の投与部位腫瘍近傍(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。

<u>癌種</u>	<u>投与部位</u>
<u>乳癌、悪性黒色腫、外陰癌</u>	<u>腫瘍近傍の皮下又は皮内</u>
<u>子宮癌（子宮頸癌）</u>	<u>子宮腔部又は腫瘍近傍の粘膜下</u>
<u>子宮癌（子宮体癌）</u>	<u>子宮腔部の粘膜下、腫瘍近傍の子宮内膜下又は腫瘍近傍の漿膜下</u>
<u>頭頸部癌</u>	<u>腫瘍近傍の粘膜下</u>

(下線部追加、取消線部削除)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	5
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	5
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	6
8. 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.....	49
9. 審査報告（1）作成時における総合評価.....	50

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、フィチン酸ナトリウムを有効成分とする、本薬を用時調製するための製剤である。本邦では、株式会社第一ラジオアイソトープ研究所（現：富士フイルム富山化学株式会社）が本剤を開発し、本剤は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・効果で承認され、2009年9月に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の効能・効果が追加されている。なお、本剤は、2022年3月28日に申請者であるPDRファーマ株式会社に承継された。また、本剤は、海外においては、2022年12月現在、肝脾シンチグラムによる肝脾疾患の診断、並びに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に係る効能・効果で台湾及び韓国で承認されているが、子宮頸癌、子宮体癌、外陰癌及び頭頸部癌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に係る効能・効果で承認されている国及び地域はない。

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、所属（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。リンパ節に転移しやすい固形癌では、進行期診断及び治療を目的として、広範囲にわたり系統的な所属（領域）リンパ節の郭清が施行されているが、このような系統的リンパ節郭清が施行された患者の約20%において運動障害、知覚障害、リンパ浮腫等の術後後遺症が認められ、患者のQOL低下の要因となっている（Anticancer Res 2017; 37: 4005-15）。しかしながら、センチネルリンパ節を同定して生検することにより、病理組織学的に転移のないことが確認されれば、その所属（領域）リンパ節には転移がないと判断し、系統的リンパ節郭清を回避する根拠となり得る。そのため、系統的リンパ節郭清が必要でない病変が原発巣に局限した患者を選別する目的で、センチネルリンパ節の同定が試みられ、そのための方法の一つとして本薬等の^{99m}Tc標識製剤を使用するRI法があり（子宮頸癌治療ガイドライン2022年版、子宮体がん治療ガイドライン2018年版等）、RI法では、ガンマカメラでリンパシンチグラフィを実施することによるリンパ管の描出や、ガンマプローブでの放射線の検出が行われている（最新臨床核医学 改訂第3版. 金原出版; 1999. p512-7）。

以上の背景を踏まえ、本邦では、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実施された臨床研究を含め、子宮頸癌、子宮体癌、外陰癌及び頭頸部癌におけるセンチネルリンパ節生検に関する本剤の臨床研究の結果が複数報告されている。また、日本婦人科腫瘍学会及び日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会（旧 日本耳鼻咽喉科科学会）より、それぞれ2022年4月及び2020年11月に、本剤の子宮頸癌、子宮体癌、外陰癌及び頭頸部癌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の適応拡大に関する要望が厚生労働省に提出されている。

申請者は、本剤の子宮頸癌、子宮体癌、外陰癌及び頭頸部癌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に係る効能・効果及び用法・用量の追加について、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実施された臨床研究、公表文献及び成書、並びに国内外の診療ガイドライン等に基づき検討した結果、「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日付け研第4号及び医薬審第104号）に基づき、子宮頸癌、子宮体癌、外陰癌及び頭頸部癌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に係る本剤の有効性及び安全性はいずれも医学薬学上公知と判断し、今般、新たな臨床試験を実施することなく、これらの効能・効果及び用法・用量を追加する医薬品製造販売承認事項一部承認申請を行った。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新投与経路医薬品に係るものであるが、品質に関する資料は提出されていない。

2.R 機構における審査の概略

申請者は、以下のように説明した。本剤は、既承認の効能・効果における投与経路は静脈内投与であり、既に静脈内に投与する注射剤に必要な品質管理が規定されている。したがって、本申請で新たに追加する投与経路で本剤を使用するにあたり追加で規定すべき品質管理はなく、必要な品質は担保されていると考える。

機構は、申請者の説明は妥当であり、新たな資料は提出されていないが、本申請に係る投与経路である粘膜下又は子宮内膜下への投与に必要な品質は、現時点の管理により担保可能と判断する。なお、本剤を漿膜下投与することを考慮した品質管理については、本剤の用法・用量（案）から漿膜下投与を削除する旨申請者が説明したことから、評価していない（7.R.5.2 参照）。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新投与経路医薬品に係るものであるが、非臨床薬理試験に関する資料は、初回承認時に評価済みであるとして、新たな試験成績は提出されていない。

3.R 機構における審査の概略

申請者は、本薬の子宮頸癌、子宮体癌、外陰癌及び頭頸部癌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に関する薬理作用について、以下のように説明した。本薬は、既承認の投与経路である腫瘍近傍の皮下又は皮内に投与された後、組織液やリンパ液中のカルシウムイオンとキレート化してコロイドを形成し、その一部がリンパ節の網内系組織に捕捉されると考えられる（最新臨床核医学改訂第3版. 金原出版; 1999. p512-7）。

本剤を外陰癌に使用する際の投与経路は、既承認の効能・効果と同じく腫瘍近傍の皮下又は皮内への投与であることから、既承認効能・効果と同様の機序により、外陰癌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が可能になると考える。また、本申請で新たに追加する投与経路は粘膜下及び子宮内膜下への投与であるが、粘膜下及び子宮内膜下組織にはリンパ管が走行しており皮下又は皮内と類似の組織構造を有していることを踏まえると（新しいリンパ学. 株式会社金芳堂; 2015. p85-115）、本薬は、粘膜下及び子宮内膜下への投与においても、既承認の投与経路である皮下又は皮内投与時と同様の体内動態を示すと想定されることから、既承認効能・効果と同様の機序により、子宮頸癌、子宮体癌及び頭頸部癌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が可能になると考える。

以上より、本薬は子宮頸癌、子宮体癌、外陰癌及び頭頸部癌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に係る効力を有すると考える。

機構は、本申請にあたり新たな薬理試験成績は提出されていないが、申請者の投与部位に関する説明並びに本薬の体内動態及び作用機序を踏まえると、本薬は、粘膜下及び子宮内膜下投与においても、既承認の投与経路である皮下又は皮内投与時と同様に、コロイドを形成し、リンパ節で捕捉され滞留すると考えられることから、本薬の投与により、子宮頸癌、子宮体癌、外陰癌及び頭頸部癌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が可能になると判断する。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新投与経路医薬品に係るものであるが、新たに追加する投与経路でヒトに本薬を投与したときの PK については既存の知見に基づき説明可能であるとして (6.R.1 参照)、非臨床薬物動態試験に関する新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新投与経路医薬品に係るものであるが、本薬の全身曝露に関する毒性は初回承認時に評価済みであるとして、新たな試験成績は提出されていない。なお、本申請で新たに追加する投与経路である粘膜下又は子宮内膜下への投与を行った場合の本薬の局所刺激性について、公表文献等に基づき評価された結果が提出された。

5.R 機構における審査の概要

機構は、本薬の全身曝露に関する毒性は初回承認時に評価済みであり、新たに追加される投与経路での曝露量は既承認の静脈内投与による曝露量を超えないことに加え、以下の検討結果から、本薬の臨床使用に際して毒性学的問題は認められないと判断する。

5.R.1 局所毒性について

申請者は、公表文献に基づき、本申請で新たに追加する投与経路である粘膜下又は子宮内膜下への投与を行った場合の本薬の局所毒性について検討した結果、以下の点を踏まえると、本薬の投与部位付近に局所毒性が生じる可能性は低いと説明した。

- 本剤を用いて調製した本薬の注射液の pH は 6.0~7.0、浸透圧比は約 1 であることを踏まえると、製剤の物理化学的特性に起因する局所毒性の懸念は低いと考えられること。
- センチネルリンパ節の同定の目的で本剤を使用した場合、基本的には本薬の投与部位は腫瘍とともに切除され、本薬を捕捉したセンチネルリンパ節も生検のために摘出されること。
- 本剤の販売開始から 2022 年 12 月までに収集した国内副作用報告において、投与部位付近に局所毒性を示唆する事象は認められていないこと。

機構は、申請者の説明を踏まえると、本薬の粘膜下又は子宮内膜下への投与時に投与部位付近の局所毒性が臨床上問題となる可能性は低いと判断する。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新投与経路医薬品に係るものであるが、本申請で新たに追加する投与経路で投与したときの本薬の PK は既存の知見に基づき説明可能とされ、新たな試験成績は提出されていない。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 粘膜下及び子宮内膜下投与時の本薬の PK について

申請者は、本申請で新たに追加する投与経路 (粘膜下及び子宮内膜下投与) での本薬投与時の PK について、以下のように説明した。粘膜下及び子宮内膜下組織にはリンパ管が走行しており皮下又は皮内と類似の組織構造を有していることを踏まえると (新しいリンパ学. 株式会社金芳堂; 2015. p85-115)、粘膜下及び子宮内膜下投与時の本薬の PK は、既承認用法・用量で規定されている皮下及び皮内投与時

と同様であり、投与された本薬は、組織液やリンパ液中のカルシウムイオンとキレート化してコロイドを形成し、その一部が投与部位の近傍に存在するリンパ管を経てリンパ節の網内系組織に捕捉されると考える（最新臨床核医学 改訂第3版. 金原出版; 1999. p512-7）。

また、本申請の用量は既承認である静脈内投与の用量と同一であり、本薬の粘膜下及び子宮内膜下投与時の全身曝露は、静脈内投与時を上回ることにはないと考えことから、PK の観点からは、粘膜下及び子宮内膜下投与による本剤の臨床使用において、新たな安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える。

以上より、本申請に際して、本薬の薬物動態の評価を目的とした新たな試験の実施は不要と判断した。

機構は、以下のように考える。申請者の説明を踏まえると、粘膜下又は子宮内膜下投与時の本薬の PK については、粘膜下又は子宮内膜下に投与された後に本薬がコロイドを形成し、その一部が投与部位の近傍に存在するリンパ管を経てリンパ節の網内系組織に捕捉され、捕捉されなかったものは全身循環に移行するという点で既承認の投与経路である皮下又は皮内投与時と同様と考えられる。したがって、本薬は、粘膜下及び子宮内膜下投与においても、既承認の投与経路である皮下又は皮内投与時と同様に、センチネルリンパ節の同定及びリンパシンチグラフィが可能と考える。また、申請用法・用量における本薬の用量は既承認の静脈内投与での投与量と同一であることから、本薬を粘膜下又は子宮内膜下に投与した時の全身曝露は静脈内投与時の曝露を上回ることにはなく、PK の観点からは粘膜下又は子宮内膜下投与による本剤の臨床使用において新たな安全性上の懸念は想定されない。以上より、本申請で新たに追加する用法・用量における本薬の PK に関する検討は、既存の知見から可能であり、新たな試験を実施せずに、本申請で新たに追加する用法・用量で本薬を投与したときの PK を既存の知見に基づき説明することとした申請者の方針は妥当と判断する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請において、子宮頸癌、子宮体癌、外陰癌及び頭頸部癌におけるセンチネルリンパ節の同定に関する本剤の臨床的有効性及び臨床的安全性に係る資料として、公的な研究事業で得られた使用実態調査結果、並びに国内外の診療ガイドライン、成書、及び公表文献が提出された。

7.1 子宮頸癌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

7.1.1 診療ガイドライン及び成書

子宮頸癌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に関する国内外の診療ガイドライン及び成書の記載の概要は表 1 のとおりである。

表1 子宮頸癌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に関する
国内外の診療ガイドライン及び成書の記載の概要

	出典	本薬等 ^a を用いた子宮頸癌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に関する記載	本薬等 ^a の用法・用量に関する記載
1	子宮頸癌治療ガイドライン2022年版. 日本婦人科腫瘍学会; 2022. p102-5	<ul style="list-style-type: none"> センチネルリンパ節生検に対して病理医の協力体制が整い、手技に習熟したチームがいる施設においては、センチネルリンパ節が転移陰性の場合に、系統的リンパ節郭清の省略を提案する。 子宮頸癌におけるセンチネルリンパ節生検は、多施設前方視的検討やメタアナリシスの結果から、その診断精度は確立しつつあり、使用する色素やRIにかかわらず高い検出率を認めること、腫瘍径が2 cmを超えると検出率が低下することが明らかにされている。 センチネルリンパ節生検を行うためには、病理医の協力のもと、連続切片に対してヘマトキシリン・エオジン染色やサイトケラチン等の免疫染色を行うことで転移の有無を迅速に診断 (ultrastaging) できる体制が必要である。 	記載なし。
2	National Comprehensive Cancer Network (米国) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Cervical Cancer version 1.2022	<ul style="list-style-type: none"> 一部のI期子宮頸癌に対する外科的管理の一環としてセンチネルリンパ節マッピングが考慮されている。最大4 cmまでの腫瘍に用いられているが、最良の同定率が得られるのは2 cm未満である。 前向き研究の結果から、早期子宮頸癌患者におけるセンチネルリンパ節を同定することが支持されており、早期症例のかなりの割合で広範な骨盤リンパ節郭清を安全に回避できる可能性が示唆されている。 	通常は、テクネチウム (^{99m} Tc) を子宮頸部の2~4箇所直接注入する。テクネチウム (^{99m} Tc) を用いる場合はガンマ線プローブを使用する。

	出典	本薬等 ^a を用いた子宮頸癌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に関する記載	本薬等 ^a の用法・用量に関する記載
3	欧州臨床腫瘍学会 Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017; 28: iv72-83	<ul style="list-style-type: none"> 子宮頸癌におけるセンチネルリンパ節の同定の重要性を示すエビデンスが蓄積されてきている。推奨事項はまだ明確に定まてはいないが、腫瘍径 4 cm 以下の I 期子宮頸癌で考慮されるべきである。腫瘍径が 2 cm 未満の場合に同定率が最も高いことが示唆されている。センチネルリンパ節の同定は、十分な経験のある施設でのみ実施されるべきである。 センチネルリンパ節を同定するトレーサーとして、青色色素、テクネチウム標識放射性コロイド、インドシアニングリーンが使用されている。 	<ul style="list-style-type: none"> 子宮頸部に直接注入する。
4	欧州婦人科腫瘍学会、欧州放射線腫瘍学会及び欧州病理学会 The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients With Cervical Cancer. Int J Gynecol Cancer. 2018; 28: 641-55	<ul style="list-style-type: none"> I A1 期の子宮頸癌において、リンパ節の病期診断は尿管侵襲がある場合に考慮され、センチネルリンパ節生検は許容可能なリンパ節の病期診断法である。 I A2 期の子宮頸癌において、リンパ節の病期診断は尿管侵襲がない場合には考慮、ある場合には実施すべきであり、センチネルリンパ節生検は許容可能なリンパ節の病期診断法である。 I B1 及び II A1 期の子宮頸癌において、骨盤リンパ節郭清前にセンチネルリンパ節の同定を行うことが強く推奨される。青色色素及び放射性コロイドの組合せ、又はインドシアニンググリーン単独での使用が推奨される。 	記載なし。
5	産科婦人科臨床 Series Collection 5 悪性腫瘍. 中山書店; 2020. p27-37	<ul style="list-style-type: none"> センチネルリンパ節に転移を認めなければリンパ節郭清を省略することが期待される。 	記載なし。
6	DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer Principles & Practice of Oncology 11 th edition. Wolters Kluwer; 2019. p1171-210	<ul style="list-style-type: none"> 広汎子宮全摘出術を受ける子宮頸癌患者において、リンパ節全摘出術の代替としてセンチネルリンパ節の評価を行うことが増加しており、ほとんどの研究者が陽性リンパ節の検出率が高いと報告している。 	記載なし。

a : 本薬に類する ^{99m}Tc 標識製剤を含む。

7.1.2 国内臨床研究に係る公表文献

子宮頸癌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に関する国内臨床研究結果の主な公表文献の概要は表 2 のとおりである。

表2 子宮頸癌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に関する
国内臨床研究結果の主な公表文献の概要

	出典	投与対象及び臨床研究の目的	用法・用量			センチネルリンパ節の同定及びリンパシンチグラフィの有効性及び安全性に関する記載の概要	
			総投与放射エネルギー	投与部位	プローブ走査開始時間		
1	Gynecologic oncology. 2004; 94: 528-32 ^a	FIGO ステージ I B1～II A 患者を対象とした、前方視的な検討	38～70 MBq	子宮頸部、4カ所 (3、6、9、12時方向)	投与翌日	投与直後 (1時間ダイナミック撮像)、投与翌朝	<p>【解析例数】 20例 (I B1期 16例、I B2期 1例、II A期 3例)</p> <p>【有効性】 <同定率^b> RI法 (シンチグラフィ+プローブ)+色素法実施例: 90% (18/20例) <感度^c> 100% (2/2例) <特異度^d> 100% (16/16例) <陰性的中率^e> 100% (16/16例)</p> <p>【安全性】 記載なし</p>
2	Int J Clin Oncol. 2010; 15: 52-8 ^a	FIGO ステージ I A1～II B 患者を対象とした、後方視的な検討	148 MBq	腫瘍近傍の上皮下、4カ所 (3、6、9、12時方向)	投与翌日	投与 10、20、30、40、60、90分後	<p>【解析例数】 82例 (I A1期 3例、I A2期 3例、I B1期 56例、I B2期 12例、II A期 1例、II B期 7例)</p> <p>【有効性】 <同定率^b> RI法 (シンチグラフィ+プローブ) 実施例: 88% (72/82例※) ※ I A1期 + I A2期: 6例 (100%)、I B1期: 51例 (91%)、I B2期: 9例 (75%)、II A期 + II B期: 6例 (75%) <感度^b> 100% (12/12例) <陰性的中率^e> 100% (60/60例)</p> <p>【安全性】 記載なし</p>

	出典	投与対象及び臨床研究の目的	用法・用量			センチ撮像開始時間	センチネルリンパ節の同定及びリンパシンチグラフィの有効性及び安全性に関する記載の概要
			総投与放射能量	投与部位	プローブ走査開始時間		
3	九州臨床外科医学会々誌. 2019; 4: 11-6 ^a	FIGO ステージ I A～II A1 (I B2 を除く) 患者を対象とした、後方視的な検討	148 MBq	腫瘍近傍、4 カ所	投与翌日	投与当日	<p>【解析例数】 16 例 (I A1 期 1 例、I B1 期 14 例、II A1 期 1 例) SNNS 実施例 : 9 例 PLND 実施例^f : 7 例</p> <p>【有効性】 <同定率^b> RI 法 (シンチグラフィ+プローブ) 実施例 : 100% (16/16 例) <感度^c> PLND 実施例^f : 100% (3/3 例) <陰性的中率^e> PLND 実施例^f : 100% (4/4 例)</p> <p>【安全性】 記載なし</p>
4	日本婦人科腫瘍学会雑誌. 2006; 24: 119-22	FIGO ステージ I B1～II B 患者を対象とした、後方視的な検討	50 MBq	子宮頸部、2 カ所 (3、9 時方向)	投与 4 時間半後	投与 2 時間後	<p>【解析例数】 44 例 (I B1 期 30 例、I B2 期 7 例、II A 期 3 例、II B 期 4 例)</p> <p>【有効性】 <同定率^b> RI 法 (シンチグラフィ) 実施例 : 70.5% (31/44 例) RI 法 (プローブ) 実施例 : 84.1% (37/44 例) <感度^c> 71.4% (5/7 例) <陰性的中率^e> 93.8% (30/32 例)</p> <p>【安全性】 記載なし</p>

	出典	投与対象及び臨床研究の目的	用法・用量			センチネルリンパ節の同定及びリンパシンチグラフィの有効性及び安全性に関する記載の概要	
			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
5	Int J Gynecol Cancer. 2009; 19: 1113-8	FIGO ステージ I A～III B 患者（進行期ではネオアジュバンド化学療法施行後）を対象とした、前方視的な検討	80 MBq	腫瘍近傍、4カ所（3、6、9、12時方向）	投与 20 時間後	投与 2 時間後	<p>【解析例数】 58 例（I A 期 3 例、I A1 期 8 例、I A2 期 2 例、I B1 期 26 例、I B2 期 0 例、II A 期 3 例、II B 期 8 例、III A 期 1 例、III B 期 7 例）</p> <p>【有効性】 ＜同定率^b> RI 法（シンチグラフィ+プローブ）又は色素法実施例：62.5%（5/8 例） RI 法+色素法実施例：90%（45/50 例[*]） ※ I A～I B1 期：94.7%（36/38 例）、II A～III B 期：66.7%（8/12 例） ＜偽陰性率^g> I A～I B1 期：0%（0/5 例） II A～III B 期：0%（例数の記載はなし） ＜陰性的中率^e> I A～I B1 期：100%（31/31 例） II A～III B 期：100%（例数の記載はなし）</p> <p>【安全性】 記載なし</p>
6	J Obstet Gynaecol Res. 2012; 38: 420-6	FIGO ステージ I B1～II B 患者を対象とした、後方視的な検討	148 MBq	子宮頸部の上皮、4カ所（3、6、9、12時方向）	投与 20 時間後	投与 3 時間後	<p>【解析例数】 50 例（I B1 期 36 例、I B2 期 6 例、II 期 8 例）</p> <p>【有効性】 ＜同定率^b> RI 法（シンチグラフィ+プローブ）実施例：91.7%（I B1 期）、50%（I B2 期）、50%（II 期）</p> <p>【安全性】 記載なし</p>
7	J Gynecol Oncol. 2016; 27: e42	FIGO ステージ I A～IV 患者を対象とした、後方視的な検討	148 MBq	子宮頸部の上皮、4カ所（3、6、9、12時方向）	投与 20 時間後	投与 4 時間後	<p>【解析例数】 115 例</p> <p>【有効性】 ＜同定率^b> RI 法（シンチグラフィ+プローブ）及び RI 法+色素法実施例：87%</p> <p>【安全性】 記載なし</p>

	出典	投与対象及び臨床研究の目的	総投与放射エネルギー	用法・用量			センチネルリンパ節の同定及びリンパシンチグラフィの有効性及び安全性に関する記載の概要
				投与部位	プローブ走査開始時間	シンチ撮像開始時間	
8	Int J Clin Oncol. 2018; 23: 1167-72	FIGO ステージ I A～II A1 (I B2 を除く) 患者を対象とした、後方視的な検討	148 MBq	子宮頸部の粘膜下、4 カ所 (3、6、9、12 時方向)	投与翌日	投与後 10～15 分毎	<p>【解析例数】 139 例 (I A1 期 4 例、I A2 期 11 例、I B1 期 121 例、II A1 期 3 例) SNNS 実施例 : 125 例 PLND 実施例^f : 14 例</p> <p>【有効性】 <同定率^b> RI 法 (シンチグラフィ+プローブ) 実施例 : 100% (139/139 例)</p> <p>【安全性】 記載なし</p>
9	日産婦内視鏡学会. 2020; 36: 48-54	FIGO ステージ I A2 又は I B1 患者を対象とした、前方視的な検討	40 MBq	子宮頸部、2 カ所 (3、9 時方向)	投与翌日	投与 2 時間後	<p>【解析例数】 28 例 (I A2 期 3 例、I B1 期 25 例) SNNS 実施例 : 24 例 PLND 実施例^f : 4 例</p> <p>【有効性】 <同定率^b> RI 法 (シンチグラフィ+プローブ) + 色素法実施例 : 100% (28/28 例)</p> <p>【安全性】 記載なし</p>

	出典	投与対象及び臨床研究の目的	用法・用量			リンパシンチグラフィやセンチネルリンパ節の同定の有効性及び安全性に関する記載の概要	
			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
10	Jpn J Clin Oncol. 2020; 50: 543-7	FIGO ステージ I A2～II B 患者を対象とした、後方視的な検討	4.0 mCi (148 MBq)	子宮頸部、4カ所 (3、6、9、12時方向)	投与翌日	記載なし	<p>【解析例数】 167例 (I A2期 11例、I B1期 115例、I B2期 19例、II A期 6例、II B期 16例) SNNS 実施例: 70例 PLND 実施例^f: 97例</p> <p>【有効性】 <同定率^b> SNNS 実施例 RI法 (シンチグラフィ+プローブ)^h 実施例: 100% (70/70例) PLND 実施例^f: 記載なし</p> <p>【安全性】 記載なし</p>

a: 文部科学省/日本学術振興会 科学研究費助成事業による資金提供を受けて実施した臨床研究。

b: 検査を受けた患者のうち、リンパシンチグラフィ又はガンマプローブによりセンチネルリンパ節が1個以上同定された患者の割合。

c: センチネルリンパ節が同定でき郭清組織の病理学的検査の結果が陽性であった患者のうち、センチネルリンパ節転移陽性と診断された患者の割合。

d: センチネルリンパ節が同定でき郭清組織の病理学的検査の結果が陰性であった患者のうち、センチネルリンパ節転移陰性と診断された患者の割合。

e: センチネルリンパ節が同定できセンチネルリンパ節転移陰性と診断された患者のうち、郭清組織の病理学的検査の結果が陰性であった患者の割合。

f: 術中にセンチネルリンパ節転移陽性と診断されたため PLND が実施された。

g: センチネルリンパ節が同定でき郭清組織の病理学的検査の結果が陽性であった患者のうち、センチネルリンパ節転移陰性と判断された患者の割合。

h: RI法の検査方法に関する記載はないものの、色素法を併用していなかったこと及び手術前日に本剤を投与していたことから、申請者は、シンチグラフィ及びガンマプローブのいずれも使用していたと判断した。

7.2 子宮体癌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

7.2.1 診療ガイドライン及び成書

子宮体癌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に関する国内外の診療ガイドライン及び成書の概要は表3のとおりである。

表3 子宮体癌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に関する
国内外の診療ガイドライン及び成書の記載の概要

	出典	本薬等 ^a を用いた子宮体癌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に関する記載	本薬等 ^a の用法・用量に関する記載
1	子宮体がん治療ガイドライン 2018 年版. 日本婦人科腫瘍学会; 2018. p97-100	<ul style="list-style-type: none"> 病理医の協力体制の整った施設で手技に習熟したチームにより試験的位置付けで行う原則のもと、センチネルリンパ節転移陰性例でのリンパ節郭清の省略を考慮する。 センチネルリンパ節生検を日常臨床に導入することで、系統的な骨盤リンパ節郭清が省略可能な症例を的確に抽出することが期待される。 センチネルリンパ節生検の妥当性については多数の報告が蓄積されている。 リンパ節転移を含む明らかな子宮外病変を認めず、子宮に病変が限局している症例に対し、系統的リンパ節郭清と比較したセンチネルリンパ節生検の有用性が検証されている。センチネルリンパ節を同定するトレーサーの種類には、パテントブルーなどを用いる色素法、テクネチウム (^{99m}Tc) を用いる RI 法があり、それぞれの単独法あるいは併用法が報告されているが、多施設の前方視的検討でも併用法の方がより高い検出率が得られ、有用であると報告されている。 	<ul style="list-style-type: none"> トレーサーをどの部位に投与するかは議論のあるところである。これまでに子宮鏡下に子宮内腔の粘膜下に投与する方法、直視下（又は腹腔鏡下）に子宮漿膜下筋層に投与する方法、直視下（経腔的）に子宮頸部に投与する方法等が報告されている。
2	National Comprehensive Cancer Network (米国) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Uterine Neoplasms version1 2022.	<ul style="list-style-type: none"> 腫瘍が子宮に限局している場合、センチネルリンパ節の同定及び ultrastaging の実施により、偽陰性率を抑制しつつ、リンパ節転移の検出率が向上する可能性がある。センチネルリンパ節マッピングを考慮する場合、外科医の専門性と手技の習熟が極めて重要である。 画像検査で転移が認められない場合と明らかな子宮外進展が認められない場合には、子宮に限局した悪性腫瘍に対する外科的病期診断にセンチネルリンパ節マッピングを実施することを考慮することができる。 子宮頸部への投与に最も使用されることの多い放射性標識コロイドは、テクネチウム (^{99m}Tc) である。 	記載なし。

	出典	本薬等 ^a を用いた子宮体癌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に関する記載	本薬等 ^a の用法・用量に関する記載
3	欧州臨床腫瘍学会 Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022; 33: 860-77	<ul style="list-style-type: none"> 前方視的及び後方視的研究のデータに基づき、センチネルリンパ節生検は、低及び中リスク^bの患者における病期診断の目的で考慮し得る。 低及び中リスク^bの子宮体癌（例えば IA 期 G1-G3 及び IB 期 G1-G2）において、センチネルリンパ節郭清はリンパ節評価の戦略として考慮し得る。 高中リスク^b及び高リスク^bで I～II 期におけるリンパ節病期診断について、センチネルリンパ節生検は系統的リンパ節郭清の代替として許容可能である。 	記載なし。
4	産科婦人科臨床 Series Collection 5 悪性腫瘍. 中山書店; 2020. p125-30	<ul style="list-style-type: none"> 術中にセンチネルリンパ節に転移がないとわかれば他のリンパ節を摘出する必要がなく術後の QOL 向上につながり、さらに病理診断をセンチネルリンパ節に集中できるため、転移診断の精度も向上すると考えられる。 傍大動脈リンパ節転移頻度の高い再発高リスク群体癌では、いかに傍大動脈センチネルリンパ節も正確に同定できるかが、今後の重要な課題である。現状では、再発低リスク群体癌（筋層浸潤 1/2 未満、Grade 1/2）において、手技に習熟した施設においては系統的郭清を省略する SNNS が可能であると思われる。 	記載なし。
5	DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer Principles & Practice of Oncology 11 th edition. Wolters Kluwer; 2019. p1211-26	<ul style="list-style-type: none"> センチネルリンパ節マッピングは、類内膜癌及び一部の非類内膜癌の病期部類において受け入れられつつある。 腹腔鏡又はロボットによる子宮摘出術及び両側付属器切除術、腹膜細胞診及びセンチネルリンパ節マッピングは、低い死亡率を維持しながら、予後及び治療効果を最大にすると考えられる。 	記載なし。

a：本薬に類する ^{99m}Tc 標識製剤を含む。

b：子宮体癌のリスク分類は以下のとおりである。

低リスク

- ・ I A 期 (G1-G2) の類内膜癌 (ミスマッチ修復機能欠損又は特定の分子機構がないもの、以下同様) であり、リンパ管腔への浸潤がない又は限局的であるもの
- ・ I / II 期及び III 期の *POLE* 変異型の癌

中リスク

- ・ I A 期 G3、I B 期 (G1-G2) 又は II 期 G1 の類内膜癌であり、リンパ管腔への浸潤がない又は限局的であるもの
- ・ I A 期の非類内膜癌 (漿液性癌、明細胞性癌、未分化癌、癌肉腫、混合型) 及び / 又は p53 変異陽性の癌であり、筋層浸潤がなく、リンパ管腔への浸潤がない又は限局的であるもの

高中リスク

- ・ あらゆるグレード及び浸潤の深さの I 期の類内膜癌であり、実質的なリンパ管腔への浸潤を伴うもの
- ・ I B 期 G3 の類内膜癌 (リンパ管腔への浸潤の有無を問わない)
- ・ II 期 G1 の類内膜癌であり、実質的なリンパ管腔への浸潤を伴うもの
- ・ II 期 G2-G3 の類内膜癌であるもの

高リスク

- ・ p53 変異陽性で筋層浸潤を伴うもの (全ての病期及び組織型)
- ・ 癌肉腫を含む漿液性癌又は未分化癌であり、筋層浸潤を伴うもの (全ての病期)
- ・ 残存腫瘍のない III 及び IV A 期の全例 (組織型及び分子サブタイプを問わない)

7.2.2 国内臨床研究に係る公表文献

子宮体癌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に関する国内臨床研究結果の主な公表文献の概要は表 4 のとおりである。

表4 子宮体癌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に関する
国内臨床研究等に係る主な公表文献の概要

	出典	投与対象及び臨床研究の目的	総投与放射エネルギー	用法・用量		センチネルリンパ節の同定及びリンパシンチグラフィの有効性及び安全性に関する記載の概要	
				投与部位	プローブ走査開始時間		シンチ撮像開始時間
1	日本婦人科腫瘍学会雑誌 2006; 24: 105-9 ^a	FIGO ステージ I A～III C 患者を対象とした、後方視的な検討	38～70 MBq	<p><限局病変> 腫瘍近傍の子宮内膜下、4カ所</p> <p><びまん性又は広範囲の病変> 子宮底部及び左右前後壁の子宮内膜下、5カ所</p>	投与翌日	<p>投与 1 時間後及び投与翌日</p>	<p>【解析例数】 46 例 (I A 期 11 例、 I B 期 19 例、 I C 期 9 例、 II A 期 2 例、 II B 期 1 例、 III A 期 2 例、 III C 期 2 例)</p> <p>【有効性】 <同定率^b> RI 法(シンチグラフィ)実施例: 76% (35/46 例) RI 法(シンチグラフィ+プローブ) 実施例: 83% (38/46 例) <感度^c> 100% (1/1 例) <陰性的中率^{d, e}> 100% (37/37 例)</p> <p>【安全性】 記載なし</p>
2	Gynecol Oncol 2016; 140: 400-4	FIGO ステージ I A～II 患者を対象とした、前方視的な検討	2 mCi (74 MBq)	腫瘍近傍の子宮内膜下、5カ所	投与 16 時間後	<p>投与 15 時間後</p>	<p>【解析例数】 55 例 (I A 期 29 例、 I B 期 5 例、 II 期 4 例、 III A 期 3 例、 III B 期 1 例、 III C1 期 3 例、 III C2 期 10 例)</p> <p>【有効性】 <同定率^b> RI 法(シンチグラフィ+プローブ) + 色素法 実施例: 100% (32/32 例) 色素法 実施例: 100% (23/23 例) <感度^c> RI 法(シンチグラフィ+プローブ) + 色素法: 100% (8/8 例) <陰性的中率^d> RI 法(シンチグラフィ+プローブ) + 色素法: 100% (24/24 例)</p> <p>【安全性】 アレルギー反応は認められなかった。</p>

	出典	投与対象及び臨床研究の目的	用法・用量			センチ撮像開始時間	センチネルリンパ節の同定及びリンパシンチグラフィの有効性及び安全性に関する記載の概要
			総投与放射エネルギー	投与部位	プローブ走査開始時間		
3	Jpn J Clin Oncol. 2022; 52: 24-8	FIGO ステージ I 患者を対象とした、後方視的な検討	148 MBq	子宮頸部の粘膜下、4カ所	投与当日	投与 10、20、30、60 分後 (ダイナミック撮像)	【解析例数】 122 例 (I A 期 108 例、 I B 期 10 例、 II 期 1 例、 III C 期 3 例) 【有効性】 <同定率 ^b > RI 法 (シンチグラフィ+プローブ) 実施例: 95.9% (117/122 例) 色素法 実施例: 94.3% (115/122 例) 【安全性】 記載なし

a: 文部科学省/日本学術振興会 科学研究費助成事業による資金提供を受けて実施した臨床研究。

b: 検査を受けた患者のうち、リンパシンチグラフィ又はガンマプローブによりセンチネルリンパ節が 1 個以上同定された患者の割合。

c: センチネルリンパ節が同定でき郭清組織の病理学的検査の結果が陽性であった患者のうち、センチネルリンパ節転移陽性と診断された患者の割合。

d: センチネルリンパ節が同定できセンチネルリンパ節転移陰性と診断された患者のうち、郭清組織の病理学的検査の結果が陰性であった患者の割合。

e: 文献では特異度と記載されているが、申請者は、算出方法から陰性的中率と判断した。

7.3 外陰癌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

7.3.1 診療ガイドライン及び成書

外陰癌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に関する国内外の診療ガイドライン及び成書の概要は表 5 のとおりである。

表 5 外陰癌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に関する

国内外の診療ガイドライン及び成書の記載の概要

	出典	本薬等 ^a を用いた外陰癌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に関する記載	本薬等 ^a の用法・用量に関する記載
1	外陰がん・膣がん治療ガイドライン 2015 年版. 日本婦人科腫瘍学会; 2015. p57-9	<ul style="list-style-type: none"> ・ 鼠径リンパ節転移が疑われない症例においては、センチネルリンパ節生検により鼠径リンパ節郭清の省略が考慮されるが、本邦の現状を鑑み、試験的位置付けで行われるべきである。 ・ 原則的に、最大径 2 cm 以下で間質浸潤 1 mm 以下の腫瘍以外で、外陰・会陰に限局しリンパ節転移の疑われない外陰癌が対象となる。 ・ センチネルリンパ節の同定方法は色素法単独、放射性同位元素 (RI) 法単独、色素・RI 併用法と様々である。使用される色素はイソスルファンブルー、パテントブルーなど、RI ではテクネチウム (^{99m}Tc) 製剤が使用され、最近では外陰癌においてもインドシアニングリーンを用いた蛍光法による feasibility study も報告されている。 ・ センチネルリンパ節生検は腫瘍径や発生部位など症例を選択すれば、色素と RI の併用法を用いてセンチネルリンパ節を検出し、多数の切片を検索することでリンパ節転移の発見率が上昇し、有用な方法であると考えられる。 	記載なし。
2	National Comprehensive Cancer Network (米国) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Vulvar Cancer version2 2022.	<ul style="list-style-type: none"> ・ 病期診断を行うには、最低 1 cm のマージンを確保した外陰原発病巣の完全な外科的切除に加えて、片側若しくは両側の鼠径リンパ節郭清又はセンチネルリンパ節生検を行う必要がある。 ・ 外陰の原発巣が大きさ 4 cm 未満で、正中線から 2 cm 以上離れており、かつ臨床的に鼠径リンパ節転移陰性と判定された場合は、片側鼠径リンパ節郭清術又はセンチネルリンパ節生検の施行が適切となる。 ・ 外陰の原発巣が正中線から 2 cm 未満の位置にあるか正中線を越えている場合は、両側鼠径リンパ節郭清又はセンチネルリンパ節生検が推奨される。 ・ センチネルリンパ節生検を施行すれば、リンパ節転移の検出率を低下させることなく、術後合併症の発生率を低下させることにつながる。 ・ センチネルリンパ節生検の手法を前向きに評価した複数の多施設共同臨床試験において、外陰癌に対しセンチネルリンパ節生検を採用することの実施可能性、安全性、妥当性、及び鼠径部での再発リスクの低さが実証されている。 ・ センチネルリンパ節生検の適応としては、鼠径部の診察及び画像検査で陰性と判定された患者、外陰の原発腫瘍が単発性かつ 4 cm 未満である患者、鼠径部へのリンパ流に影響を及ぼしうる外陰手術を受けたことがない患者等が挙げられる。 ・ センチネルリンパ節生検を考慮する場合は、経験豊富な外科医が施行した方がセンチネルリンパ節検出率が高くなることが知られており、理想的にはセンチネルリンパ節生検の経験を豊富に有する外科医が施行すべきである。 ・ 放射性コロイドと色素の両者を併用した場合に、センチネルリンパ節の検出感度の向上が認められる。外陰癌に対して最も頻用される放射性コロイドは、テクネチウム (^{99m}Tc) 硫黄コロイドである。これは外陰切除術及びリンパ節郭清術を開始する 2~4 時間前に注射するのが最も一般的である。 	記載なし。

	出典	本薬等 ^a を用いた外陰癌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に関する記載	本薬等 ^a の用法・用量に関する記載
3	欧州婦人科腫瘍学会 European Society of Gynaecological Oncology Guidelines for the Management of Patients With Vulvar Cancer. Int J Gynecol Cancer. 2017; 27: 832-37	<ul style="list-style-type: none"> 4 cm 未満の単発性で、臨床検査や画像診断で鼠径リンパ節転移を疑わない場合は、センチネルリンパ節生検を推奨する。 放射性トレーサーの使用は必須であり、青色色素の使用は任意である。 リンパシンチグラムはセンチネルリンパ節の位置、個数を術前に確認するために推奨される。 	記載なし。
4	産科婦人科臨床 Series Collection 5 悪性腫瘍. 中山書店; 2020. p71-82	<ul style="list-style-type: none"> センチネルリンパ節に転移を認めない場合は、系統的郭清を省略するセンチネルナビゲーション手術 (SNNS) を行うことで、術後合併症を減らすことができる。 色素法や放射性同位元素 (RI) 法が一般的であるが、最近では ICG 蛍光法を用いた報告もある。色素法や RI 法単独よりも両者を併用した場合に最も精度が高い。 早期の外陰扁平上皮癌に対する SNNS の有用性はメタアナリシスでも示されているが、正中病変では偽陰性の増加が指摘されており、片側性腫瘍のほうが適している。 2 つの前向きの大規模研究の結果を踏まえて、外陰に限局した径 4 cm 未満の扁平上皮癌、浸潤の深さ 1 mm 以上、臨床的に鼠径リンパ節転移の疑いのない症例が SNNS の良い適応と考えられている。 	記載なし。
5	DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer Principles & Practice of Oncology 11 th edition. Wolters Kluwer; 2019. p1171-210	<ul style="list-style-type: none"> 2008 年に開催された国際 SLN 学会の専門家パネルの参加者は、センチネルリンパ節生検は「十分に選定された患者を対象に、熟練した多くの専門分野にわたるチームによって実施される場合、完全な鼠径リンパ節郭清に代わる妥当な方法である」と結論付けた。当該専門家は、腫瘍の浸潤が 1 mm を超え、明らかな転移性疾患がなく、腫瘍の直径が 4 cm 未満の患者がセンチネルリンパ節生検に適していると結論付けた。 	記載なし。

a : 本薬に類する ^{99m}Tc 標識製剤を含む。

7.3.2 国内臨床研究に係る公表文献

外陰癌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に関する国内臨床研究等に係る主な公表文献の概要は表 6 のとおりである。

表 6 外陰癌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に関する

国内臨床研究等に係る主な公表文献の概要

	出典	投与対象及び臨床研究の目的	用法・用量				センチネルリンパ節の同定及びリンパシンチグラフィの有効性及び安全性に関する記載の概要
			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	
1	日本婦人科腫瘍学会雑誌 2006 24: 110-8	FIGO ステージ I B 又は Paget 病患者を対象とした、後方視的な検討	記載なし	腫瘍近傍、4カ所	記載なし	投与 4 時間後	【解析例数】 2 例 【有効性】 <同定率 ^a > RI 法（シンチグラフィ+プローブ） ^b 実施例：100%（2/2 例） <陰性的中率 ^c > 100%（2/2 例） 【安全性】 記載なし
2	J Gynecol Oncol. 2016 27: e57	FIGO ステージ I ~IV 患者を対象とした、後方視的な検討	記載なし	腫瘍近傍の皮内、複数回 ^d	投与 18~20 時間後	記載なし	【解析例数】 41 例（I 期 23 例、II 期 3 例、III 期 10 例、IV 期 5 例） 【有効性】 <同定率 ^a > RI 法（プローブ）及び RI 法+色素法実施例：100%（5/5 例） 【安全性】 記載なし

a：検査を受けた患者のうち、リンパシンチグラフィ又はガンマプローブによりセンチネルリンパ節が 1 個以上同定された患者の割合

b：Blue dye（インジゴカルミン）を併用した症例もいたが少数例であることから RI 法のみで算出された。

c：センチネルリンパ節が同定できセンチネルリンパ節転移陰性と診断された患者のうち、郭清組織の病理学的検査の結果が陰性であった患者の割合

d：投与回数の記載はないが、腫瘍近傍に 5 mm 間隔で投与された。

7.4 頭頸部癌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

7.4.1 診療ガイドライン及び成書

頭頸部癌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に関する国内外の診療ガイドライン及び成書の概要は表 7 のとおりである。

表7 頭頸部癌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に関する
国内外の診療ガイドライン及び成書の記載の概要

	出典	本薬等 ^a を用いた頭頸部癌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に関する記載	本薬等 ^a の用法・用量に関する記載
1	頭頸部癌診療ガイドライン2022年版. 日本頭頸部癌学会; 2022. p116-7	<ul style="list-style-type: none"> 早期舌癌において、センチネルリンパ節生検は信頼性の高い診断ツールとして有用である。 早期口腔癌に対するセンチネルリンパ節生検は、予防的頸部郭清術の代替手段となり得る潜在的転移を検出するための検査法であるといえる。センチネルリンパ節に転移を認めなかった症例では頸部郭清術を省略できるため、より低侵襲であり、整容面でも有利である。 	記載なし。
2	口腔癌診療ガイドライン2019年版. 口腔癌診療ガイドライン改訂合同委員会; 2019. p40、114-5	<ul style="list-style-type: none"> 近年ではセンチネルリンパ節生検が口腔癌にも導入され、その同定に核医学検査が応用されている。 口腔癌の潜在的リンパ節転移の診断におけるセンチネルリンパ節生検の有用性が報告されている。 センチネルリンパ節の同定法では色素法、放射性同位元素法、CT lymphography を用いた方法等が検討され、最近ではPETを用いた報告もされている。センチネルリンパ節の検出度はおおむね 100%に近い同定がなされている。 	記載なし。

	出典	本薬等 ^a を用いた頭頸部癌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に関する記載	本薬等 ^a の用法・用量に関する記載
3	National Comprehensive Cancer Network (米国) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Head and Neck Cancer ver.2.2022	<ul style="list-style-type: none"> 選択的頸部リンパ節郭清術は潜在的なリンパ節転移のリスクに基づき検討されるべきである。口腔扁平上皮癌では、センチネルリンパ節生検及び原発腫瘍の浸潤の深さはリンパ節転移の予測因子として最良であり、意思決定の指針として使用する必要がある。 センチネルリンパ節生検は、早期口腔癌 (T1-2) における潜在的な頸部リンパ節転移を同定するものであり、選択的頸部リンパ節郭清術に対する代替手段である。センチネルリンパ節に転移が確認された際には頸部郭清術が必須であるが、陰性の場合には経過観察も選択し得る。 センチネルリンパ節生検は、技術的専門性及び経験を要する手法である。特に、口腔底癌では舌癌等の他の部位の口腔癌と比較して潜在的リンパ節転移の検出に係る正確性が低下することから、専門性の高い施設で実施すべきである。また、上歯肉及び硬口蓋等の特定の部位の口腔癌では技術的にセンチネルリンパ節生検に適さない場合がある。 口腔扁平上皮癌患者におけるセンチネルリンパ節生検に用いるいくつかの診断薬 (例えば ^{99m}Tc-tilmanocept) が評価されているが、現時点ではデータが限られており特定の薬剤の推奨はできない。 早期の口唇癌では潜在性頸部リンパ節転移は多くはないが、センチネルリンパ節生検は腫瘍のサイズと深さに基づいて転移リスクが高い場合に実行可能かつ効果的であることが示されている。 	記載なし。
4	欧州頭頸部学 会、欧州臨床腫 瘍学会及び欧州 放射線腫瘍学 会 Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO- ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020; 31: 1462-75	<ul style="list-style-type: none"> 声門癌 (T1-2) を除き、一期的手術で治療される早期頭頸部扁平上皮癌 (cT1-2) には、同側の選択的頸部郭清術 (正中線に近い腫瘍では両側) 又はセンチネルリンパ節生検が推奨される。 口唇癌を除く口腔癌 (cT1-2N0M0) において、癌の浸潤の深さが 10 mm 未満ではセンチネルリンパ節生検が有効な選択肢である。 	記載なし。
5	欧州核医学会 The EANM practical guidelines for sentinel lymph node localisation in oral cavity squamous cell carcinoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019; 46: 623-37	<ul style="list-style-type: none"> 一般的に、センチネルリンパ節生検は、臨床的 (触診) 及び放射線学的 (超音波、CT 又は MRI) に頸部 N0 であり、生検で早期の口腔扁平上皮癌であることが証明された患者に適用される。最も一般的な部位は舌側縁及び前方口腔底である。加えて、歯肉、硬口蓋、軟口蓋、白後三角、口唇、頬粘膜、頬溝といった口腔内の早期口腔扁平上皮癌もセンチネルリンパ節生検の候補となる。 	<ul style="list-style-type: none"> 欧州において最も一般的な放射性トレーサーはテクネチウム (^{99m}Tc) 標識ナノコロイドである。 総投与放射能はプロトコルによって異なるが、1日で行うプロトコルでは 40~50 MBq、2日で行うプロトコルでは 70~120 MBq を推奨しており、これによってガンマトレーシングやイメージングにより、十分な残存放射能を術中に検出できる。 放射性トレーサーは、腫瘍の大きさ及び部位に応じて、腫瘍周囲の 3、6、9、12 時方向に、2~4 回に分けて表面 (粘膜下) に投与する。

	出典	本薬等 ^a を用いた頭頸部癌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に関する記載	本薬等 ^a の用法・用量に関する記載
6	臨床頭頸部癌学 改訂第2版. 南江堂; 2022. p155-8	口腔癌では潜在的な舌内リンパ節転移や健側リンパ節転移などセンチネルリンパ節生検を用いなければ早期発見が困難である症例も存在する。センチネルリンパ節生検ナビゲーション手術は、侵襲性と根治性のバランスがとれた合理的な治療選択肢であると考えられる。	記載なし。
7	プライマリケアに活かす 臨床耳鼻咽喉科学. 中山書店; 2018. p772-5	センチネルリンパの同定法には 1%イソスルファンブルーを用いた色素法とフチン酸テクネチウム (^{99m} Tc)を用いたラジオアイソトープ法があるが、これらの併用でセンチネルリンパ節の同定率は90%超となる。	記載なし。

a : 本薬に類する ^{99m}Tc 標識製剤を含む。

7.4.2 国内臨床試験成績等に係る公表文献

頭頸部癌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に関する国内臨床試験成績等に係る主な公表文献の概要は表8のとおりである。

表8 頭頸部癌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に関する国内臨床試験成績等に係る主な公表文献の概要

	出典	投与対象及び臨床研究の目的	腫瘍部位	用法・用量			センチ撮像開始時間	センチネルリンパ節の同定及びリンパシンチグラフィの有効性及び安全性に関する記載の概要
				総投与放射線量	投与部位	プローブ走査開始時間		
1	Eur Arch Otorhinolaryngol 2011; 268; 429-35 ^a	T1-2N0 の口腔癌患者を対象とした、本薬によるセンチネルリンパ節同定に関する前方視的な検討	軟口蓋 1 例 上歯肉 2 例 口腔底 4 例 舌 38 例	18.5 MBq	腫瘍近傍の粘膜下	記載なし	記載なし	<p>【解析例数】 45 例 (T1N0 26 例、T2N0 19 例)</p> <p>【有効性】 <同定率^b> RI 法 (プローブ) 実施例 : 100% (45/45 例) <感度^c> 71.4% (5/7 例) <特異度^d> 100% (38/38 例) <陰性的中率^e> 97%^{注)}</p> <p>注) 計算上は 95% (38/40 例)</p> <p>【安全性】 記載なし</p>

	出典	投与対象及び臨床研究の目的	腫瘍部位	用法・用量			センチネルリンパ節の同定及びリンパシンチグラフィの有効性及び安全性に関する記載の概要	
				総投与放射線量	投与部位	プローブ走査開始時間		
2	Kitakanto Med J 2005: 55; 91-6 ^a	T2-4N0-2c の口腔扁平上皮癌患者を対象とした、前方視的な検討	下顎歯肉 5 例 上顎歯肉 1 例 舌 1 例	74 MBq	腫瘍近傍の粘膜下、4カ所	投与翌日	投与 1、2、3、4 及び 17～20 時間後	<p>【解析例数】 7 例 (T2N0 1 例、T2N1 1 例、T4N0 2 例、T4N1 2 例、T4N2c 1 例)</p> <p>【有効性】 ＜同定率^b> RI 法 (シンチグラフィ) 実施例: 85.7% (6/7 例) RI 法 (プローブ) 実施例: 100% (7/7 例) ＜陰性的中率^e> 100% (4/4 例)</p> <p>【安全性】 記載なし</p>
3	Auris Nasus Larynx 2017: 44; 319-26 ^a	T2-3N0 の口腔扁平上皮癌患者を対象に、本薬の有効性を検討した、前向き、多施設共同試験	舌 49 例 口腔底 4 例 歯槽堤 3 例 頬粘膜 1 例	74 MBq	腫瘍近傍の粘膜下、4カ所	投与 24 時間後	記載なし	<p>【解析例数】 57 例 (T2N0 50 例、T3N0 7 例)</p> <p>【有効性】 ＜同定率^b> RI 法 (シンチグラフィ+プローブ) 実施例: 100% (57/57 例) ＜感度^c> 90.9% (20/22 例) ＜陰性的中率^e> 94.3% (33/35 例)</p> <p>【安全性】 記載なし</p>
4	J Clin Oncol 2021: 39; 2025-36 ^a	T1-2N0 の口腔扁平上皮癌患者を対象に、本薬の有効性を検討した、前向き、多施設共同、無作為化比較試験	<p>＜SNNS 群＞ 舌 109 例 口腔底 13 例 下歯肉 7 例 頬粘膜 5 例</p> <p>＜ND 群＞ 舌 114 例 口腔底 14 例 下歯肉 6 例 頬粘膜 3 例</p>	74 MBq	腫瘍近傍の粘膜下、4カ所	投与翌日	記載なし	<p>【解析例数】 271 例 (T1N0 51 例、T2N0 220 例) SNNS 群: 134 例 ND 群: 137 例</p> <p>【有効性】 ＜同定率^b> SNNS 群 RI 法 (シンチグラフィ+プローブ) 実施例: 98.5% (132/134 例)</p> <p>【安全性】 記載なし</p>

	出典	投与対象及び臨床研究の目的	腫瘍部位	用法・用量			シンチ撮像開始時間	センチネルリンパ節の同定及びリンパシンチグラフィの有効性及び安全性に関する記載の概要
				総投与放射線量	投与部位	プローブ走査開始時間		
5	日本耳鼻咽喉科学会会報 2005: 108; 522-7	T2-3N0 の口腔咽頭癌患者を対象とした、後方視的な検討	舌 10 例 中咽頭 1 例 臼後三角 1 例 口腔底 1 例	0.5 ～ 1.0 mCi/mL を約 0.8 mL (14.8 ～ 29.6 MBq)	腫瘍近傍の粘膜下、4カ所	投与翌日	投与 2 時間後	<p>【解析例数】 13 例 (T2N0 11 例、T3N0 2 例) 本薬投与例：6 例 ^{99m}Tc スズコロイド投与例：7 例</p> <p>【有効性】 ＜同定率^{b)}＞ 本薬投与例 RI 法 (シンチグラフィ+プローブ) 実施例：100% (6/6 例) ^{99m}Tc スズコロイド投与例 RI 法 (シンチグラフィ+プローブ) 実施例：100% (7/7 例) ＜感度^{c)}＞ 本薬投与例 100% (1/1 例) ^{99m}Tc スズコロイド投与例 100% (3/3 例) ＜陰性的中率^{e)}＞ 本薬投与例 100% (5/5 例) ^{99m}Tc スズコロイド投与例 100% (4/4 例)</p> <p>【安全性】 記載なし</p>
6	J Jpn Stomatol Soc 2005: 54; 321-9	T1-4N0-2c の口腔癌患者を対象とした、後方視的な検討	舌 7 例 歯肉 1 例	74 MBq	腫瘍近傍の粘膜下、4カ所	未実施	投与 1、2、4、6、24 時間後	<p>【解析例数】 8 例 (T1N0 1 例、T1N1 1 例、T2N0 2 例、T2N1 1 例、T3N2c 2 例、T4N2c 1 例)</p> <p>【有効性】 ＜同定率^{b)}＞ RI 法 (シンチグラフィ) 実施例：100% (5/5 例、N0 及び N1)、0% (0/3 例、N2c)</p> <p>【安全性】 記載なし</p>

	出典	投与対象及び臨床研究の目的	腫瘍部位	用法・用量			シンチ撮像開始時間	センチネルリンパ節の同定及びリンパシンチグラフィの有効性及び安全性に関する記載の概要
				総投与放射線量	投与部位	プローブ走査開始時間		
7	Head Neck 2006: 28; 114-20	T1-4N0 の口腔癌患者を対象とした、前方視的な検討	<試験① ^f > 舌 10 例 口腔底 3 例 下歯肉 1 例 頬粘膜 1 例 <試験② ^g > 舌 10 例 軟口蓋 1 例 上歯肉 1 例	18.5 ~ 37 MBq	腫瘍近傍の粘膜下、4 又は 6 カ所	投与 24 時間後	記載なし	【解析例数】 試験① ^f 15 例 (T1N0 2 例、T2N0 8 例、T3N0 3 例、T4N0 2 例) 試験② ^g 12 例 (T1N0 2 例、T2N0 8 例、T3N0 2 例) 【有効性】 <同定率 ^b > 試験① ^f RI 法 (シンチグラフィ+プローブ) 実施例: 100% (15/15 例) 試験② ^g RI 法 (シンチグラフィ+プローブ) 実施例: 100% (12/12 例) <感度 ^c > 試験② ^g 60% (3/5 例) <特異度 ^d > 試験② ^g 100% (7/7 例) 【安全性】 記載なし
8	Ann Surg Oncol 2008: 15; 2568-75	T2-4N0 の喉頭癌及び下咽頭癌患者を対象とした、前方視的な検討	声門 14 例 声門上 2 例 梨状陥凹・声門上 3 例 輪状後部 1 例	44.4 ~ 59.2 MBq	腫瘍近傍の粘膜下、3 又は 4 カ所	投与翌日後	投与 3 時間後	【解析例数】 20 例 (T2N0 7 例、T3N0 5 例、T4N0 8 例) 【有効性】 <同定率 ^b > RI 法 (シンチグラフィ+プローブ) 実施例: 100% (20/20 例) <感度 ^c > 83% (5/6 例) <特異度 ^d > 100% (14/14 例) <陰性的中率 ^e > 93.3%* (14/15 例) ※文献では陰性的中率の値の記載はないが、例数から算出した。 【安全性】 記載なし

	出典	投与対象及び臨床研究の目的	腫瘍部位	用法・用量			センチネルリンパ節の同定及びリンパシンチグラフィの有効性及び安全性に関する記載の概要	
				総投与放射能量	投与部位	プローブ走査開始時間		
9	Auris Nasus Larynx 2014: 41; 475-8	T1-2N0 の舌癌患者を対象とした、本薬によるセンチネルリンパ節同定に関する後方視的な検討	舌 29 例	約 100 MBq ^b	腫瘍近傍の粘膜下、4カ所	投与翌日	投与 2 時間後	【解析例数】 29 例 (T1N0 14 例、T2N0 15 例) 【有効性】 <同定率 ^b > RI 法 (シンチグラフィ+プローブ) 実施例: 100% (29/29 例) 【安全性】 記載なし

a: 文部科学省/日本学術振興会 科学研究費助成事業による資金提供を受けて実施した臨床研究。

b: 検査を受けた患者のうち、リンパシンチグラフィ又はガンマプローブによりセンチネルリンパ節が 1 個以上同定された患者の割合。

c: センチネルリンパ節が同定でき郭清組織の病理学的検査の結果が陽性であった患者のうち、センチネルリンパ節転移陽性と診断された患者の割合。

d: センチネルリンパ節が同定でき郭清組織の病理学的検査の結果が陰性であった患者のうち、センチネルリンパ節転移陰性と診断された患者の割合。

e: センチネルリンパ節が同定できセンチネルリンパ節転移陰性と診断された患者のうち、郭清組織の病理学的検査の結果が陰性であった患者の割合。

f: 頸部郭清を実施予定の口腔癌患者において、センチネルリンパ節の同定に対する本薬の有効性を検討した試験 (Feasibility study)。

g: Feasibility study の結果を踏まえ、センチネルリンパ節生検の結果に基づき、頸部郭清の要否判断を行うプロトコールで実施した試験 (clinical application)。

h: 文献中には約 100 MBq と記載されているが、申請者が筆頭著者へ問い合わせた結果、調整後の放射能の減衰を考慮し、投与放射能として約 100 MBq と記載したが、調整時の放射能は 111 MBq であったと確認されている。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

7.R.1.1 子宮頸癌におけるセンチネルリンパ節生検での有効性について

申請者は、子宮頸癌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に係る本剤の有効性について、以下のように説明した。子宮頸癌におけるセンチネルリンパ節生検について、本邦の診療ガイドラインでは、センチネルリンパ節生検の結果が陰性であった場合に系統的リンパ節郭清の省略を提案する旨記載されている (子宮頸癌治療ガイドライン 2022 年版, 日本婦人科腫瘍学会; 2022. p102-5)。また、海外の診療ガイドラインにおいても、早期子宮頸癌患者ではセンチネルリンパ節生検により広範な骨盤リンパ節郭清を安全に回避できる可能性がある旨記載されており、センチネルリンパ節の同定に使用するトレーサーとして ^{99m}Tc 標識放射性コロイドが挙げられている (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Cervical Cancer version 1.2022)。

国内臨床研究において、本薬を用いた子宮頸癌におけるセンチネルリンパ節の同定率は、RI 法のうちリンパシンチグラフィで 70.5%、ガンマプローブで 84.1%、リンパシンチグラフィとガンマプローブの併用で 85%~100%、RI 法 (リンパシンチグラフィとガンマプローブの併用) と色素法の併用で 87%~100% であり、センチネルリンパ節生検の陰性的中率は 93.8%~100% であった (表 2)。なお、国内臨床研究の中には、センチネルリンパ節の同定率が 50% 程度の報告も確認されたが (表 2、文献 6)、これは I B2 期及び II 期の子宮頸癌患者での結果であった。当該患者の腫瘍径は 2 cm 以上であり、本邦の診療ガイドラインにおいても、腫瘍径が 2 cm を超えるとセンチネルリンパ節の同定率が低下する旨が記載

されていることを踏まえると（子宮頸癌治療ガイドライン 2022 年版. 日本婦人科腫瘍学会; 2022. p102-5）、I B2 期以上の患者では本薬によるセンチネルリンパ節の同定率が低下する可能性はある。ただし、他の国内臨床研究では、I B2 期及びII A～III B 期の患者においても一定程度の同定率が得られている報告も確認されていることを踏まえると（表 2、文献 2 及び 5）、I B2 期以上であってもセンチネルリンパ節生検の結果が陰性であれば、I B1 期以下の患者と同様に系統的リンパ節郭清を省略しうると考える。海外の診療ガイドラインで子宮頸癌におけるセンチネルリンパ節の同定に用いる薬剤として記載されている ^{99m}Tc 標識放射性コロイドのうち ^{99m}Tc -colloidal rhenium sulfide を、リンパ管浸潤を伴う I A1 期～I B1 期の子宮頸癌患者に投与した海外臨床試験でのセンチネルリンパ節の同定率は RI 法のうちリンパシンチグラフィで 89.3%（117/131 例）、ガンマプローブで 93.9%（123/131 例）、RI 法と色素法の併用で 97.8%（136/139 例）、センチネルリンパ節生検の陰性的中率は 98.2%（111/113 例）であり（J Clin Oncol. 2011; 29: 1686-91）、国内臨床研究で報告されている本薬の診断能は当該海外臨床試験の成績と同程度であった。また、センチネルリンパ節生検の結果に基づき系統的リンパ節郭清を省略した場合の術後後遺症の発現及び再発を検討した国内臨床研究では、系統的リンパ節郭清を省略した症例において下肢リンパ腫及びリンパ嚢胞等の術後後遺症は認められず（表 2、文献 3 及び 8～10）、2～88 カ月の追跡期間中での再発も認められていない（表 2、文献 3 及び 8）。

以上より、国内臨床研究の結果から本薬の子宮頸癌におけるセンチネルリンパ節の同定に関する有効性は示されていること、及び本邦において本薬が子宮頸癌におけるセンチネルリンパ節の同定に広く使用されている実態が確認できることを踏まえ（表 2）、日本人での子宮頸癌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に係る本薬の有効性は医学薬学上公知と考える。

機構は、以下のように考える。国内外の診療ガイドラインにおいて、子宮頸癌におけるセンチネルリンパ節生検は不必要な系統的リンパ節郭清を回避するために有用であるとされている。

公的な研究事業で実施された臨床研究を含む複数の国内臨床研究で示された本薬によるセンチネルリンパ節の同定率及びセンチネルリンパ節生検の陰性的中率の結果は、国内臨床研究と同様の患者集団を対象に、海外で子宮頸癌におけるセンチネルリンパ節の同定の目的で標準的に使用されている ^{99m}Tc -colloidal rhenium sulfide の診断能を評価した海外臨床試験の結果と同程度であったことから、本薬はセンチネルリンパ節の同定に関して臨床的に意義のある診断能を有すると推定できる。また、国内臨床研究において、本薬投与後にガンマカメラで被験部を撮像することでセンチネルリンパ節を描出でき、センチネルリンパ節生検を実施する際の一連の検査において、本薬を用いたリンパシンチグラフィを実施し、領域のリンパ液の流れを術前に確認した上で、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を行うことにより、高い精度で適切な生検部位を特定できることが示唆されていると考える。さらに、国内臨床研究の結果から、本邦において本薬が子宮頸癌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の目的で広く使用されている実態が確認できる。

以上より、本剤を子宮頸癌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に用いた際の実効性は医学薬学上公知であると判断する。

7.R.1.2 子宮体癌におけるセンチネルリンパ節生検での有効性について

申請者は、子宮体癌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に係る本剤の有効性について、以下のように説明した。子宮体癌におけるセンチネルリンパ節生検について、本邦の診療ガイドラインでは、リンパ節転移を含む明らかな子宮外病変を認めず、子宮に病変が局限している場合

に有用であり、系統的な骨盤リンパ節郭清が省略可能な症例を的確に抽出することが期待される旨記載されており、センチネルリンパ節の同定に使用するトレーサーとして ^{99m}Tc 標識製剤が挙げられている（子宮体がん治療ガイドライン 2018 年版. 日本婦人科腫瘍学会; 2018. p97-100）。また、海外の診療ガイドラインでは、明らかな子宮外病変が認められない場合には、外科的病期診断にセンチネルリンパ節生検の実施を考慮する旨、並びに高中リスク及び高リスクで I～II 期の子宮体癌患者では、センチネルリンパ節生検による病期診断が系統的リンパ節郭清の代替として許容可能である旨記載されており、センチネルリンパ節の同定に使用するトレーサーとして ^{99m}Tc 標識製剤が挙げられている（NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Uterine Neoplasms version 1.2022、ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022; 33: 860-77）。

国内臨床研究において、本薬を用いた子宮体癌におけるセンチネルリンパ節の同定率は、RI 法のうちリンパシンチグラフィで 76.0%、リンパシンチグラフィとガンマプローブの併用で 83%～95.9%、RI 法（リンパシンチグラフィとガンマプローブの併用）と色素法の併用では 100%であり、センチネルリンパ節生検の陰性的中率は 100%であった（表 4）。海外の診療ガイドラインで子宮体癌におけるセンチネルリンパ節の同定に用いる薬剤として記載されている ^{99m}Tc 標識放射性コロイドのうち ^{99m}Tc -colloidal rhenium sulfide を、I～II 期の子宮体癌患者に投与した海外臨床試験でのセンチネルリンパ節の同定率は RI 法のうちリンパシンチグラフィで 80% (94/118 例)、ガンマプローブと色素法の併用で 89% (111/125 例)、センチネルリンパ節生検の陰性的中率は 97%であり（Lancet Oncol 2011; 12: 469-76）、国内臨床研究で報告されている本薬の診断能は当該海外臨床試験の成績と同程度であった。また、センチネルリンパ節生検の結果に基づき系統的リンパ節郭清を省略した場合の術後後遺症の発現及び予後について検討した国内臨床研究では、下肢リンパ浮腫の発現数は、系統的リンパ節郭清を省略した症例で 2.3% (1/43 例)、系統的リンパ節郭清を実施した症例で 50% (1/2 例)であり、系統的リンパ節郭清を省略した症例において 19～54 カ月の追跡期間中での再発は認められていない（Jpn J Clin Oncol. 2021; 51: 584-9）。

以上より、国内臨床研究の結果から本薬の子宮体癌におけるセンチネルリンパ節の同定に関する有効性は示されていること、及び本邦において本薬が子宮体癌におけるセンチネルリンパ節の同定に広く使用されている実態が確認できることを踏まえ（表 4）、日本人での子宮体癌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に係る本薬の有効性は医学薬学上公知と考える。

機構は、以下のように考える。本邦の診療ガイドラインにおいて、子宮体癌におけるセンチネルリンパ節生検は不必要な系統的な骨盤リンパ節郭清を回避可能な症例を的確に抽出できる可能性があると考えられ、海外の診療ガイドラインにおいても、高中リスク及び高リスクで I～II 期の子宮体癌患者では、病期診断においてセンチネルリンパ節生検が系統的リンパ節郭清の代替として許容可能である旨記載があり、センチネルリンパ節生検の結果次第で系統的リンパ節郭清を回避する方針が採り得ることが示されている。本邦の診療ガイドラインではセンチネルリンパ節を同定するために使用するトレーサーとして ^{99m}Tc 標識製剤が挙げられている。

公的な研究事業で実施された臨床研究を含む複数の国内臨床研究で示された、本薬によるセンチネルリンパ節の同定率及びセンチネルリンパ節生検の陰性的中率の結果は、国内臨床研究と同様の患者集団を対象に、海外で子宮体癌におけるセンチネルリンパ節の同定の目的で標準的に使用されている ^{99m}Tc -colloidal rhenium sulfide の診断能を評価した海外臨床試験で報告された結果と同程度であったことから、本薬はセンチネルリンパ節の同定に関して臨床的に意義のある診断能を有すると推定できる。また、国内臨床研究において、本薬投与後にガンマカメラで被験部を撮像することでセンチネルリンパ節を描出

でき、センチネルリンパ節生検を実施する際の一連の検査において、本薬を用いたリンパシンチグラフィを実施し、領域のリンパ液の流れを術前に確認した上で、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を行うことにより、高い精度で適切な生検部位を特定できることが示唆されていると考える。さらに、国内臨床研究の結果から、本邦において本薬が子宮体癌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の目的で広く使用されている実態が確認できる。

以上より、本剤を子宮体癌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に用いた際の有効性は医学薬学上公知であると判断する。

7.R.1.3 外陰癌におけるセンチネルリンパ節生検での有効性について

申請者は、外陰癌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に係る本剤の有効性について、以下の点を踏まえ、外陰癌におけるセンチネルリンパ節の同定に関する国内臨床研究に加えて、子宮頸癌及び子宮体癌に本薬を使用した際の有効性に関する知見も考慮して検討を行った。

- 各癌種の所属（領域）リンパ節は、子宮頸癌では鼠径上リンパ節を含む骨盤リンパ節、子宮体癌では鼠径上リンパ節を含む骨盤リンパ節及び傍大動脈リンパ節、外陰癌では鼠径リンパ節であり、鼠径部のリンパ節が共通していること、並びに腫瘍近傍への投与後にコロイド化した本薬がセンチネルリンパ節に到達するという体内動態はいずれの癌種でも同様であると考えられること（6.R.1 参照）を踏まえると、子宮頸癌、子宮体癌及び外陰癌のいずれにおいても本剤により鼠径部付近のセンチネルリンパ節を同定することは可能であること。
- 通常、下肢からのリンパ液は、鼠径リンパ節から骨盤リンパ節、傍大動脈リンパ節に向かって流れることから、本薬によるセンチネルリンパ節の同定及びセンチネルリンパ節生検は、子宮頸癌、子宮体癌及び外陰癌のいずれにおいても、下肢からのリンパ流に影響する鼠径リンパ節又は骨盤リンパ節の郭清の要否を判断する根拠の1つと位置付けられること。
- 子宮頸癌、子宮体癌及び外陰癌では、いずれも下肢からのリンパ流に大きな影響を及ぼす可能性のある鼠径リンパ節又は骨盤リンパ節が郭清の範囲に含まれることから、いずれの癌種においてもセンチネルリンパ節生検を実施することの臨床的意義は同様であると考えられること。

子宮頸癌及び子宮体癌については、本薬をセンチネルリンパ節の同定の目的で用いて実施した臨床研究等において臨床的に意義のあると判断可能な程度のセンチネルリンパ節の同定率及びセンチネルリンパ節生検の陰性的中率が得られている（7.R.1.1 及び 7.R.1.2 参照）。また、外陰癌におけるセンチネルリンパ節生検の有用性について、本邦の診療ガイドラインでは、鼠径リンパ節転移が疑われない場合にセンチネルリンパ節生検の実施により系統的鼠径リンパ節郭清の省略を考慮する旨（外陰がん・膣がん治療ガイドライン 2015 年版. 日本婦人科腫瘍学会; 2015. p57-9）が、海外の診療ガイドラインでは、「外陰部の原発巣が直径 4 cm 未満で、正中線から 2 cm 以上離れており、臨床的に鼠径リンパ節転移が無い場合、片側鼠径リンパ節郭清又は SLNB が適応となる」こと、及び「外陰部の原発巣が正中線から 2 cm 以内又は正中線上に存在する場合、両側鼠径リンパ節郭清又は SLNB が推奨される」ことが記載されており（NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Vulvar Cancer version 2. 2022）、センチネルリンパ節の同定に使用するトレーサーとして ^{99m}Tc 硫黄コロイドが挙げられている（NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Vulvar Cancer version 2. 2022）。

国内臨床研究において、本薬を用いた外陰癌におけるセンチネルリンパ節の同定率は RI 法（リンパシンチグラフィとガンマプローブの併用）で 100%、RI 法（ガンマプローブ）と色素法との併用で 100%であった（表 6）。海外で外陰癌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の目的で

標準的に使用されている ^{99m}Tc -colloidal rhenium sulfide や ^{99m}Tc -nanocolloidal albumin を、I～IV期の外陰癌患者に投与した海外臨床研究において、センチネルリンパ節の同定率は、RI法のうちリンパシンチグラフィで92～100%（Hell J Nucl Med. 2014; 17: 184-9、Gynecol Oncol. 2005; 97: 151-4等）、ガンマプローブで86～100%（Eur J Surg Oncol. 2011; 37: 818-23、Gynecol Oncol. 2002; 84: 449-52等）、リンパシンチグラフィとガンマプローブの併用で88.9～100%（Gynecol Oncol. 2008; 109: 65-70、Int J Gynecol Cancer. 2005; 15: 493-7等）、RI法（ガンマプローブのみ又はリンパシンチグラフィとガンマプローブの併用）と色素法の併用で100%であり（Nucl Med Rev Cent East Eur. 2005; 8: 128-30、Gynecol Oncol. 2008; 109: 65-70）、センチネルリンパ節生検の陰性的中率は92.2～100%であった（Gynecol Oncol 2005; 97: 151-4、Gynecol Oncol 2010; 116: 473-7等）。外陰癌は患者数が少なく、本薬を用いた国内外の臨床研究に関する文献報告は限られているものの、本薬の国内臨床研究におけるセンチネルリンパ節の同定率は、国内臨床研究と同様の患者集団を対象に、 ^{99m}Tc -colloidal rhenium sulfide や ^{99m}Tc -nanocolloidal albumin の診断能を評価した海外臨床研究の結果と同程度であった。

外陰癌と纏めて評価可能と考える子宮頸癌及び子宮体癌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に関して本薬の臨床的に意義のある有効性が確認されていること（7.R.1.1及び7.R.1.2参照）に加え、国内臨床研究における本薬の外陰癌のセンチネルリンパ節の同定に関する診断能の結果は、海外で外陰癌におけるセンチネルリンパ節の同定に係る効能・効果で承認されている ^{99m}Tc -colloidal rhenium sulfide や ^{99m}Tc -nanocolloidal albumin の結果と同程度であったこと、並びに外陰癌の患者数が少ないため国内臨床研究に関する文献報告は限られるものの、本邦において本薬が外陰癌におけるセンチネルリンパ節の同定に広く使用されている実態が確認できることを踏まえ（表6）、日本人での外陰癌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に係る本薬の有効性は医学薬学上公知と考える。

機構は、以下のように考える。子宮頸癌、子宮体癌及び外陰癌は、本薬によるセンチネルリンパ節の同定の原理及び臨床的な位置付け、並びにセンチネルリンパ節生検を実施することの臨床的意義が類似している旨の申請者の説明を踏まえると、日本人での外陰癌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に関する本薬の有効性の公知該当性について、子宮頸癌及び子宮体癌における情報も加味して総合的に検討することは可能と判断できる。

子宮頸癌及び子宮体癌での検討結果から、本薬を用いた子宮頸癌及び子宮体癌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について、臨床的意義のある診断能を有すると判断できる（7.R.1.1及び7.R.1.2参照）。また、国内臨床研究で示された本薬によるセンチネルリンパ節の同定率の結果は、国内臨床研究と同様の患者集団を対象に、海外で外陰癌におけるセンチネルリンパ節の同定に係る効能・効果で承認されている ^{99m}Tc -colloidal rhenium sulfide や ^{99m}Tc -nanocolloidal albumin の診断能を評価した海外臨床試験で報告された結果と同程度であったことも踏まえると、本薬投与により、臨床的に意義がある程度に外陰癌におけるセンチネルリンパ節を同定することができると判断する。加えて、国内臨床研究において、本薬投与後にガンマカメラで被験部を撮像することでセンチネルリンパ節を描出でき、センチネルリンパ節生検を実施する際の一連の検査において、本薬を用いたリンパシンチグラフィを実施し、領域のリンパ液の流れを術前に確認した上で、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を行うことにより、高い精度で適切な生検部位を特定できることが示唆されていると考える。さらに、外陰癌の患者数が少ないことから外陰癌患者を対象とした本薬の国内臨床研究に関する報告は限られていたものの、国内臨床研究に関する報告から、本邦において本薬が外陰癌

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の目的で広く使用されている実態がある
と考えることができる。

以上より、外陰癌におけるセンチネルリンパ節の同定に関する本薬の国内臨床研究の中に、公的な研究
事業により実施された研究は含まれていないものの、本剤を外陰癌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に用いた際の有効性は医学薬学上公知であると判断する。

7.R.1.4 頭頸部癌におけるセンチネルリンパ節生検について

申請者は、頭頸部癌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に係る本剤の有効
性について、以下のように説明した。本邦の診療ガイドラインでは、早期口腔癌患者においてセンチネ
ルリンパ節に転移を認めなかった場合に頸部リンパ節郭清を省略できる旨記載されている（頭頸部癌診
療ガイドライン 2022 年版. 日本頭頸部癌学会; 2022. p116-7）。また、海外の診療ガイドラインにおいて
も、センチネルリンパ節生検は、早期口腔癌患者において潜在的な頸部リンパ節転移を同定するもので
ある旨、並びに選択的頸部リンパ節郭清術に対する代替手段である旨記載されている（NCCN Clinical
Practice Guidelines in Oncology, Head and Neck Cancer version 2. 2022）。

頭頸部癌には、甲状腺癌、口腔癌、上顎洞癌、咽頭癌、喉頭癌、唾液腺癌等の多岐に渡る癌種が含ま
れるが、これらの癌種のうち、国内外の臨床研究において、本薬の有効性が確認できた癌種は、口腔癌、
咽頭癌及び喉頭癌のみであったが、以下の点を踏まえると、これらの臨床研究に基づき、甲状腺癌を除
く頭頸部癌における本薬の有効性を評価することは可能と考える。

- 頭頸部癌のうち、甲状腺癌では頸部リンパ節郭清術の実施は検討されないことから（頭頸部癌診療
ガイドライン 2022 年版. 日本頭頸部癌学会; 2022. p80）、センチネルリンパ節生検も実施されず、
甲状腺癌は本薬によるセンチネルリンパ節の同定の適応とはならないと考えること。
- 国内臨床研究及び海外臨床試験において本薬の有効性が確認できた頭頸部癌の部位は口腔癌、喉頭
癌及び咽頭癌であり、上顎洞癌及び唾液腺癌（耳下腺癌）では、本薬によるセンチネルリンパ節の
同定に関する有効性が確認されたとの情報にはなかったが、郭清対象となる頸部リンパ節の範囲は、
甲状腺癌を除く頭頸部癌のいずれの癌種でもほぼ同様であり、上顎洞癌及び唾液腺癌（耳下腺癌）
の診療アルゴリズムにおいても、上顎洞癌及び唾液腺癌（耳下腺癌）では T1-2 期の治療において頸
部リンパ節郭清術が考慮され、その郭清対象となるリンパ節の範囲は、口腔癌、喉頭癌及び咽頭癌
とほぼ同様とされていること（頭頸部癌診療ガイドライン 2022 年版. 日本頭頸部癌学会; 2022. p46、
51、55、60、65～67、72～74、88）。
- 郭清対象となる頸部リンパ節の範囲は、甲状腺癌を除く頭頸部癌のいずれの癌種もほぼ同様である
ことを踏まえると、センチネルリンパ節生検の結果から頸部リンパ節郭清が不要と判断された患者
に対して郭清を省略することにより得られる臨床的ベネフィット（リンパ浮腫に伴う QOL の低下
の回避等）は、甲状腺癌を除く頭頸部癌では癌種によらず同様であると考えられること。

国内臨床研究において、本薬を用いた頭頸部癌におけるセンチネルリンパ節の同定率は、RI 法のうち
リンパシンチグラフィで 85.7～100%、ガンマプローブで 100%、リンパシンチグラフィとガンマプロー
ブの併用で 98.1%～100%であり、センチネルリンパ節生検の陰性的中率は、93.3%～100%であった（表
8）。なお、国内臨床研究の中には、センチネルリンパ節の同定率が 0%の報告も確認されたが（表 8、
文献 6）、当該報告は N2c 期の舌癌又は歯肉癌患者での結果であり、当該病期の患者では転移した癌細
胞によりリンパ流が途絶されることで本薬がセンチネルリンパ節に到達せず、センチネルリンパ節を同
定できなかった可能性について文献中で考察されている。したがって、リンパ流の途絶が生じるほどの

腫瘍径では、本薬によりセンチネルリンパ節を同定できない可能性があるが、本剤の投与対象は、腫瘍径及び腫瘍の部位（局在又は広がり）に応じて慎重に判断されることから（7.R.3.4 参照）、当該報告により本薬の有効性が否定されるものではないと考える。海外の診療ガイドラインで頭頸部癌におけるセンチネルリンパ節の同定に用いる薬剤として記載されている ^{99m}Tc 標識放射性コロイドのうち ^{99m}Tc 標識硫黄コロイドを T1-2N0 の頭頸部癌（舌、口腔底、後顎骨、臼後三角、頬粘膜）患者に投与した海外臨床試験において、センチネルリンパ節の同定率はガンマプローブを用いた RI 法で 100%、陰性的中率は 94% であり（J Clin Oncol 2010; 28: 1395-400）、国内臨床研究で報告されている本薬の診断能は当該海外臨床試験の成績と同程度であった。また、再発率及び術後後遺症の発現状況を検討した国内臨床研究では、センチネルリンパ節生検の結果に応じリンパ節郭清の可否を判断する方針を採った症例では、センチネルリンパ節生検を実施せず一律に系統的リンパ節郭清を受けた症例と比較して、6～36 カ月の追跡期間中での 3 年生存率及び 3 年無再発率が非劣性を示したこと、並びに術後合併症の発現率が低い傾向が認められたこと等が報告されている（表 8、文献 11）。

以上より、国内臨床研究において本薬の頭頸部癌におけるセンチネルリンパ節の同定に関する有効性は示されていること、及び本邦において本薬が甲状腺癌を除く頭頸部癌におけるセンチネルリンパ節の同定に広く使用されている実態が確認できることを踏まえ（表 8）、日本人での甲状腺癌を除く頭頸部癌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に係る本薬の有効性は医学薬学上公知と考える。

機構は、以下のように考える。国内外の診療ガイドラインにおいて、センチネルリンパ節生検は、早期の頭頸部癌患者において系統的リンパ節郭清を回避するために有用である旨記載されている。また、頭頸部癌におけるセンチネルリンパ節の同定に使用するトレーサーについて本邦の診療ガイドラインに記載はないが、本邦の成書では本薬が記載されている（プライマリケアに活かす 臨床耳鼻咽喉科学. 中山書店; 2018. p772-5）。

本邦の診療ガイドラインにおいて、甲状腺癌を除く頭頸部癌については、その部位によらず郭清対象となるリンパ節の範囲はほぼ同様とされている旨、及び頸部郭清の省略によりリンパ浮腫に伴う QOL の低下を回避できる等のセンチネルリンパ節生検の臨床的意義は頭頸部癌の癌種によらず同様である旨の申請者の説明を踏まえると、甲状腺癌を除く頭頸部癌の癌種での使用結果を纏めた上で本剤の有効性を評価することは可能と考える。公的な研究事業で実施された臨床研究を含む複数の国内臨床研究で示された、本薬によるセンチネルリンパ節の同定率及びセンチネルリンパ節生検の陰性的中率の結果は、国内臨床研究と同様に患者集団を対象に、海外で頭頸部癌におけるセンチネルリンパ節の同定の目的で標準的に使用されている ^{99m}Tc 標識硫黄コロイドの診断能を評価した海外臨床試験の結果と同程度であったことから、本薬はセンチネルリンパ節の同定に関して臨床的に意義のある診断能を有すると推定できる。また、国内臨床研究において、本薬投与後にガンマカメラで被験部を撮像することでセンチネルリンパ節を描出でき、センチネルリンパ節生検を実施する際の一連の検査において、本薬を用いたリンパシンチグラフィを実施し、領域のリンパ液の流れを術前に確認した上で、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を行うことにより、高い精度で適切な生検部位を特定できることが示唆されていると考える。さらに、国内臨床研究の結果から、本邦において本薬が甲状腺癌を除く頭頸部癌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の目的で広く使用されている実態が確認できる。

以上より、本剤を頭頸部癌（甲状腺癌を除く）のセンチネルリンパ節同定及びリンパシンチグラフィに用いた際の有効性は医学薬学上公知であると判断する。

7.R.2 安全性について

申請者は、子宮頸癌、子宮体癌、外陰癌及び頭頸部癌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に係る本剤の安全性について、以下のように説明した。国内外の臨床研究において、子宮頸癌、子宮体癌、外陰癌及び頭頸部癌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の目的で本薬を使用したときの安全性の懸念を示唆する報告はなかった。また、本剤の製造販売後の副作用報告の中に、本剤を子宮頸癌、子宮体癌、外陰癌及び頭頸部癌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の目的で使用した症例での報告はなかった。

以上より、本剤を子宮頸癌、子宮体癌、外陰癌及び頭頸部癌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の目的で使用するにあたって特段の安全性上の懸念は認められていないと考える。

機構は、国内外の臨床研究における本薬の安全性に関する報告や本剤の製造販売後の副作用報告を踏まえると、子宮頸癌、子宮体癌、外陰癌及び頭頸部癌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の目的で本剤を使用した際の安全性について、既承認効能・効果で使用する場合と比較して新たな懸念は示唆されていないことから、既承認効能・効果で使用する場合と同様であり、臨床上の大きな問題とはならないものと判断する。

以上より、本剤を子宮頸癌、子宮体癌、外陰癌及び頭頸部癌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に用いた際の安全性は医学薬学上公知であると判断する。

7.R.3 臨床的位置付けについて

7.R.3.1 子宮頸癌における臨床的位置付けについて

申請者は、子宮頸癌における本薬を用いたセンチネルリンパ節生検の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。本薬の国内臨床研究において、センチネルリンパ節の同定率及びセンチネルリンパ節生検の陰性的中率とともに高い結果が得られており、本薬を用いてセンチネルリンパ節の同定が可能であることが示されている。また、合併症発現率及び術後再発率等の結果から、センチネルリンパ節生検により系統的リンパ節郭清の省略の可否の判断が可能になることの有用性が確認されている。さらに、臨床研究や製造販売後の副作用報告から、本剤を子宮頸癌におけるセンチネルリンパ節の同定の目的で使用するにあたって特段の安全性上の懸念は認められていないと考える。

本薬の投与対象について、本邦の診療ガイドラインにおいて、メタアナリシスの結果に基づき、腫瘍径が 2 cm を超えるとセンチネルリンパ節の検出率が低下することが記載されているが（子宮頸癌治療ガイドライン 2022 年版. 日本婦人科腫瘍学会; 2022. p102-5）、提出した国内臨床研究の中には、I B2 期（腫瘍最大径が 2 cm を超えるが、4 cm 以下のもの）及び II A（腔壁浸潤が腔壁上 2/3 に限局していて、子宮傍組織浸潤は認められないもの）～ III B 期（子宮傍組織浸潤が骨盤壁にまで達しているもの、並びに/あるいは明らかな水腎症や無機能腎が認められるもの）の患者を対象に含む報告もあり、当該報告では病期によらず本薬により一定程度の同定率が示されていることから（表 2、文献 2 及び 5）、腫瘍径のカットオフ値として 2 cm を設けてそれのみに基づき本剤の投与対象を選択するのではなく、センチネルリンパ節生検に十分な知識と経験を有する医師のもとで、腫瘍径が 2 cm 以上の患者ではセンチネル

リンパ節の同定率は低下する報告があることを理解した上で、腫瘍径及び腫瘍の部位(局在又は広がり)に応じて慎重に本薬の投与の可否が判断されることが妥当と考える。

以上より、本薬を用いたセンチネルリンパ節生検は、子宮頸部摘出術又は子宮全摘出術の対象となる患者において、当該手術を施行する際の系統的リンパ節郭清の可否を判断するための検査と位置付けられると考える。

機構は、以下のように考える。有効性及び安全性の検討から、子宮頸癌において、センチネルリンパ節の同定及びリンパシンチグラフィの目的で本剤を使用したときの有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断できる(7.R.1.1 及び 7.R.2 参照)。

子宮頸癌におけるセンチネルリンパ節の同定について、本邦の診療ガイドラインでは、センチネルリンパ節生検に対して病理医の協力体制が整い、手技に習熟したチームがある施設においては、センチネルリンパ節が転移陰性の場合に、系統的リンパ節郭清を省略することが提案されている(子宮頸癌治療ガイドライン 2022 年版. 日本婦人科腫瘍学会; 2022. p102-5)。本薬の投与対象については、海外の診療ガイドラインでは I 期の子宮頸癌に対してセンチネルリンパ節生検が適応になる旨の記載があり(NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Cervical Cancer version 1.2022、Guidelines for the Management of Patients With Cervical Cancer, 2018)、本邦の診療ガイドラインには「腫瘍径が 2 cm をこえるとセンチネルリンパ節の検出率が低下することが明らかにされている。」との記載があることから(子宮頸癌治療ガイドライン 2022 年版. 日本婦人科腫瘍学会; 2022. p102-5)、基本的には I 期の患者の中でも腫瘍径が 2 cm 以下の患者が本薬の投与対象となると考えるが、I B2 期及び II A～III B 期の患者を対象とした国内臨床研究において、病期によらず本薬による高いセンチネルリンパ節の同定率が示されている旨の申請者の説明、及び海外の診療ガイドラインでは腫瘍径 4 cm 以下の I 期子宮頸癌においてもセンチネルリンパ節生検の実施が考慮される旨記載があることを踏まえると(ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017; 28: iv72-83)、本薬については、診断能と病期や腫瘍径等との関係に関する知見も十分に考慮した上で、医師が系統的リンパ節郭清を回避できる可能性があると判断した症例において、センチネルリンパ節の同定を目的に投与することが妥当と判断する。また、本邦の診療ガイドラインには「センチネルリンパ節生検を行うためには、センチネルリンパ節生検に習熟している医師のもと、放射線科・病理診断科との連携が確立された施設で実施されるべきであり、適切な術中迅速病理診断を含めたセンチネルリンパ節診断の精度を担保する必要がある。」と記載されている(子宮頸癌治療ガイドライン 2022 年版. 日本婦人科腫瘍学会; 2022. p103-4)。

以上を踏まえると、本剤は、センチネルリンパ節生検について十分な知識と経験を有する医師のもと、腫瘍径、病変部位等について十分な検討を行った上で、センチネルリンパ節生検により系統的リンパ節郭清の省略の可否を検討する際に、高い精度で適切な生検部位を特定することを目的に実施するリンパシンチグラフィ及びセンチネルリンパ節の同定に使用する薬剤と位置付けられると判断する。

7.R.3.2 子宮体癌における臨床的位置付けについて

申請者は、子宮体癌における本薬を用いたセンチネルリンパ節生検の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。本薬の国内臨床研究において、センチネルリンパ節の同定率及びセンチネルリンパ節生検の陰性的中率とともに高い結果が得られており、本薬を用いてセンチネルリンパ節の同定が可能であることが示されている。また、合併症発現率及び術後再発率等の結果から、センチネルリンパ節生検により系統的リンパ節郭清の省略の可否の判断が可能になることの有用性が確認されている。さらに、

臨床研究や製造販売後の副作用報告から、本剤を子宮体癌におけるセンチネルリンパ節の同定の目的で使用するにあたって特段の安全性上の懸念は認められていないと考える。

本薬の投与対象について、海外の診療ガイドラインにおいて、高中リスク及び高リスクでⅠ～Ⅱ期におけるリンパ節病期診断について、センチネルリンパ節生検は系統的リンパ節郭清の代替として許容可能である旨記載されており（Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up, *Ann Oncol.* 2022; 33: 860-77）、本邦の診療ガイドラインにおいて、センチネルリンパ節を同定することが推奨される患者として「リンパ節転移を含む明らかな子宮外病変を認めず、子宮に病変が局限している症例」と記載されている（子宮体がん治療ガイドライン 2018 年版. 日本婦人科腫瘍学会; 2018. p97-100）。提出した国内臨床研究において、組み入れられた患者の病期は大半がⅠ期であったが、本剤の投与対象については、腫瘍径及び腫瘍の部位（局在又は広がり）を踏まえ、センチネルリンパ節生検に十分な知識と経験を有する医師のもとで、慎重に判断することが適切と考える。

以上より、本薬を用いたセンチネルリンパ節生検は、子宮全摘出術の対象となる患者において、当該手術を施行する際の系統的リンパ節郭清の要否を判断するための検査と位置付けられると考える。

機構は、以下のように考える。有効性及び安全性の検討から、子宮体癌においてセンチネルリンパ節の同定及びリンパシンチグラフィの目的で本剤を使用したときの有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断できる（7.R.1.2 及び 7.R.2 参照）。

子宮体癌におけるセンチネルリンパ節の同定について、本邦の診療ガイドラインでは「病理医の協体制の整った施設で手技に習熟したチームにより試験的位置付けで行う原則のもと、センチネルリンパ節転移陰性例でのリンパ節郭清の省略を考慮する。」、「センチネルリンパ節生検を日常臨床に導入することで、系統的な骨盤リンパ節郭清が省略可能な症例を的確に抽出することが期待される。」、「リンパ節転移を含む明らかな子宮外病変を認めず、子宮に病変が局限している症例に対し、系統的リンパ節郭清と比較したセンチネルリンパ節生検の有用性が検証されている。」との記載があり、子宮に病変が局限している症例でのセンチネルリンパ節生検の有用性が記載されている（子宮体がん治療ガイドライン 2018 年版. 日本婦人科腫瘍学会; 2018. p97-100）。また、国内外の診療ガイドラインともに、センチネルリンパ節の同定が推奨される腫瘍径に関する具体的な記載はないが、診断能と病変部位等の関係に関する知見も十分に考慮した上で、医師が系統的リンパ節郭清を回避できる可能性があると判断した症例において、センチネルリンパ節の同定を目的に本薬を投与することが妥当と判断する。さらに、国内の成書では「傍大動脈センチネルリンパ節転移頻度の高い再発高リスク群体癌では、いかに傍大動脈センチネルリンパ節も正確に同定できるかが、今後の重要な課題である。現状では、再発低リスク群体癌において、手技に習熟した施設においては系統的郭清を省略する SNNS が可能であると思われる。」との記載がある（産科婦人科臨床 Series Collection 5 悪性腫瘍. 中山書店; 2020. p125～30）。

以上を踏まえると、本剤は、センチネルリンパ節生検について十分な知識と経験を有する医師のもと、病変部位等について十分な検討を行った上で、センチネルリンパ節生検により系統的リンパ節郭清の省略の可否を検討する際に、高い精度で適切な生検部位を特定することを目的に実施するリンパシンチグラフィ及びセンチネルリンパ節の同定を目的に使用する薬剤と位置付けられると判断する。

7.R.3.3 外陰癌における臨床的位置付けについて

申請者は、外陰癌における本薬を用いたセンチネルリンパ節生検の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。本薬の国内臨床研究において、センチネルリンパ節の高い同定率が得られており、本

薬を用いてセンチネルリンパ節の同定が可能であることが示されている。また、臨床研究や製造販売後の副作用報告から、本剤を外陰癌におけるセンチネルリンパ節の同定の目的で使用するにあたって特段の安全性上の懸念は認められていないと考える。

本邦の診療ガイドラインにおいて、センチネルリンパ節生検が推奨される対象について「最大径 2 cm 以下で間質浸潤 1 mm 以下の腫瘍以外で、外陰・会陰に局限しリンパ節転移の疑われない外陰癌」と記載されている一方で、外陰に局限した 4 cm 未満の腫瘍を有する患者を対象とした臨床試験において、センチネルリンパ節転移陰性例に対し鼠径部の系統的リンパ節郭清を省略した場合でも、鼠径リンパ節再発が低かった旨も記載されている（外陰がん・膣がん治療ガイドライン 2015 年版. 日本婦人科腫瘍学会; 2015. p57-9）。そのため、腫瘍径のみを以て本剤の投与対象の適否を判断するのではなく、センチネルリンパ節生検に十分な知識と経験を有する医師のもとで、腫瘍径及び腫瘍の部位（局在又は広がり）に応じて慎重に本薬の投与の可否を判断することが適切と考える。

以上より、本薬を用いたセンチネルリンパ節生検は、外陰切除術の対象となる患者において、当該手術を施行する際の系統的リンパ節郭清の要否を判断するための検査と位置付けられると考える。

機構は、以下のように考える。有効性及び安全性の検討から、外陰癌においてセンチネルリンパ節の同定及びリンパシンチグラフィの目的で本剤を使用したときの有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断できる（7.R.1.3 及び 7.R.2 参照）。

外陰癌におけるセンチネルリンパ節の同定について、本邦の診療ガイドラインでは、鼠径リンパ節転移が疑われない症例においては、センチネルリンパ節生検により鼠径リンパ節郭清の省略が考慮される旨記載されており、鼠径リンパ節転移が疑われない外陰癌患者におけるセンチネルリンパ節生検の有用性が述べられている。また、本薬の投与対象について、本邦の診療ガイドラインでは「原則的に、最大径 2 cm 以下で間質浸潤 1 mm 以下の腫瘍以外で、外陰・会陰に局限しリンパ節転移の疑われない外陰癌が対象となる。」との記載がある（外陰がん・膣がん治療ガイドライン 2015 年版. 日本婦人科腫瘍学会; 2015. p57-9）。一方で、海外の診療ガイドラインでは「外陰の原発巣が大きさ 4 cm 未満で、正中線から 2 cm 以上離れており、かつ臨床的に鼠径リンパ節転移陰性と判定された場合は、片側鼠径リンパ節郭清術又はセンチネルリンパ節生検の施行が適切となる。」との記載や「センチネルリンパ節生検の適応としては、鼠径部の診察及び画像検査で陰性と判定された患者、外陰の原発腫瘍が単発性かつ 4 cm 未満である患者、鼠径部へのリンパ流に影響を及ぼしうる外陰手術を受けたことがない患者等が挙げられる。」との記載がある（NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Vulvar Cancer version2 2022）。国内外の診療ガイドラインともに、腫瘍径を考慮してセンチネルリンパ節生検の実施の要否を検討すべきとされているものの、具体的な腫瘍径のカットオフの基準は国内外で異なっている。以上を踏まえると、腫瘍径に関するカットオフ値を設けて本剤の投与の適否を判断するのではなく、診断能と腫瘍径や病変部位等との関係に関する知見も十分に考慮した上で、医師が系統的リンパ節郭清を省略できる可能性があるかと判断した症例において、センチネルリンパ節の同定の目的で本薬を投与することが妥当と判断する。さらに、国内の成書には、色素法及び RI 法によるセンチネルリンパ節の同定について「正中病変では偽陰性の増加が指摘されており、片側性腫瘍の方が適している。」との記載がある（産科婦人科臨床 Series Collection 5 悪性腫瘍. 中山書店; 2020. p71-82）一方、海外の診療ガイドラインでは「外陰の原発巣が正中線から 2 cm 未満の位置にあるか正中線を越えている場合は、両側鼠径リンパ節郭清又はセンチネルリンパ節生検が推奨される。」との記載があることから（NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Vulvar Cancer version2 2022）、医師が病変部位

に応じてセンチネルリンパ節生検の実施の可否や実施方法を判断する必要があると考える。加えて、本邦の診療ガイドラインには「実際に系統的リンパ節郭清を省略するには、婦人科医だけでなく既にセンチネルリンパ節生検に習熟している他科の医師や放射線科、病理診断科などの協力のもとに取り組むことが望まれる。」との記載がある（外陰がん・膣がん治療ガイドライン 2015 年版. 日本婦人科腫瘍学会; 2015. p57-9）。

以上を踏まえると、本剤は、センチネルリンパ節生検について十分な知識と経験を有する医師のもと、腫瘍径、病変部位等について十分な検討を行った上で、センチネルリンパ節生検により系統的リンパ節郭清の省略の可否を検討する際に、高い精度で適切な生検部位を特定することを目的に実施するリンパシンチグラフィ及びセンチネルリンパ節の同定の目的で使用される薬剤と位置付けられると判断する。

7.R.3.4 頭頸部癌における臨床的位置付けについて

申請者は、頭頸部癌における本薬を用いたセンチネルリンパ節生検の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。本薬の国内臨床試験及び臨床研究において、センチネルリンパ節の同定率及びセンチネルリンパ節生検の陰性的中率とともに高い結果が得られており、本薬を用いてセンチネルリンパ節の同定が可能であることが示されている。また、合併症発現率及び術後再発率等の結果から、センチネルリンパ節生検により系統的リンパ節郭清の省略の可否の判断が可能になることの有用性が確認されている。さらに、臨床研究や製造販売後の副作用報告から、本剤を頭頸部癌におけるセンチネルリンパ節の同定の目的で使用するにあたって特段の安全性上の懸念は認められていないと考える。

これらの国内臨床研究の対象は、概ね cT1-3N0（頭頸部癌診療ガイドライン 2022 年版. 日本頭頸部癌学会; 2022. p44~45、54~55、58~60、64~65、70~72）の口腔癌、喉頭癌及び咽頭癌患者であった。頭頸部癌におけるセンチネルリンパ節生検について、本邦の診療ガイドラインでは、早期口腔癌患者においてセンチネルリンパ節に転移を認めなかった場合に頸部郭清を省略できる旨記載されている。また、頭頸部癌のうち、国内臨床研究の対象とされていた癌種（口腔癌、喉頭癌及び咽頭癌）以外の癌種について、本邦の診療ガイドラインにおいて示されている上顎洞癌、甲状腺癌及び唾液腺癌（耳下腺癌）の診療アルゴリズム（頭頸部癌診療ガイドライン 2022 年版. 日本頭頸部癌学会; 2022. p51、80 及び 88）によると、上顎洞癌及び唾液腺癌（耳下腺癌）では頸部郭清術が考慮され、その郭清対象となるリンパ節の範囲は、口腔癌、喉頭癌及び咽頭癌と概ね同様であるが、甲状腺癌については、本邦の診療ガイドラインにおいて、甲状腺癌以外の頭頸部癌とは郭清するリンパ節の範囲が異なる旨記載されており（頭頸部癌診療ガイドライン 2022 年版. 日本頭頸部癌学会; 2022. p80）、甲状腺腫瘍診療ガイドラインにセンチネルリンパ節生検に関する記載はない。さらに、声門癌については、欧州の診療ガイドラインでは、cT1-2N0 の声門癌では頸部郭清を必要としない旨記載されているが（EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2020. Ann Oncol. 2020; 31: 1462-75）、本邦の診療ガイドラインでは、喉頭癌に対して頸部リンパ節郭清の実施が検討される旨記載されており（頭頸部癌診療ガイドライン 2022 年版. 日本頭頸部癌学会; 2022. P70-7）、喉頭癌には声門上癌、声門癌及び声門下癌が含まれることを踏まえると、本邦の診療体系では声門癌においても頸部郭清が実施される可能性があると考えられる。口腔癌のうち口唇癌については、欧州の診療ガイドラインでは、口腔癌の治療アルゴリズムから除かれているが（EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2020. Ann Oncol. 2020; 31: 1462-75）、これは、口唇癌の TNM 分類の定義が他の口腔癌と異なるために一律の TNM 分類で示した治療アルゴリズムからは除かれたものであり、センチネルリンパ節

生検の対象として口唇癌を除外することを意図したものではなく、口唇癌は口腔癌に含まれることから本邦における治療方針は頭頸部癌の他の癌種と同様と考える。したがって、甲状腺癌を除く頭頸部癌については、いずれも診療のアルゴリズム及び郭清するリンパ節の範囲が口腔癌と同様であることから、本薬を用いたセンチネルリンパ節生検の臨床的位置付けも同様と考える。提出した国内臨床試験及び臨床研究において組み入れられた症例の病期を踏まえると、本剤の投与対象については、腫瘍径及び腫瘍の部位（局在又は広がり）を踏まえ、センチネルリンパ節生検に十分な知識と経験を有する医師のもとで、慎重に判断することが適切と考える。

以上より、本薬を用いたセンチネルリンパ節生検は、腫瘍切除術の対象である患者において、腫瘍切除術を施行する際の予防的頸部郭清術の要否を判断するための検査と位置付けられると考える。

機構は、以下のように考える。有効性及び安全性の検討から、頭頸部癌においてセンチネルリンパ節の同定及びリンパシンチグラフィの目的で本剤を使用したときの有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断できる（7.R.1.4 及び 7.R.2 参照）。本邦の診療ガイドラインでは、口腔癌、喉頭癌及び咽頭癌の診療アルゴリズムは同様であり、その対象となるリンパ節の範囲もこれらの癌種で同様であること、また、海外の診療ガイドラインでも、声門癌（T1-2）を除き、一期的手術で治療される早期頭頸部扁平上皮癌（cT1-2）には、同側の選択的頸部郭清術（正中線に近い腫瘍では両側）又はセンチネルリンパ節生検が推奨される旨記載されており、早期頭頸部癌の中で癌種による区別なくセンチネルリンパ節生検の実施が推奨されていること、並びに海外の診療ガイドラインでセンチネルリンパ節生検の対象と記載されていない声門癌及び口唇癌についても、申請者の説明を踏まえると、本邦の診療体系において本薬を用いたセンチネルリンパ節生検により頸部郭清の省略の可否が検討されることが有用と判断できることから、本薬を用いたセンチネルリンパ節生検の頭頸部癌における臨床的位置付けは、本邦の診療ガイドラインにおいて予防的（選択的）頸部郭清術の実施が検討されないとされている甲状腺癌を除き同様とする申請者の説明は妥当と判断する。

頭頸部癌におけるセンチネルリンパ節の同定について、本邦の診療ガイドラインでは「早期癌の全症例に予防的頸部郭清術を行うとすると、70%以上の患者に不要な頸部郭清術を施すことになるとともに、その結果、術後機能障害などを起こす可能性がある。この点においてセンチネルリンパ節生検は、予防的頸部郭清術よりも低侵襲であることが示されている。（中略）さらに予防的頸部郭清術において、郭清範囲外である level IV への潜在的転移が 9~10%あると報告されており、このスキップ転移への対応も問題となる。これらの問題の解決策としてセンチネルリンパ節生検は有用である。」との記載があり、早期の頭頸部癌におけるセンチネルリンパ節生検の有用性が述べられている。また、本薬投与の対象について、本邦の診療ガイドラインでは、センチネルリンパ節の同定が推奨される具体的な腫瘍径や病期について明確な記載はなく、海外の診療ガイドラインを参照した記載とされている（頭頸部癌診療ガイドライン 2022 年版. 日本頭頸部癌学会; 2022. p116-7）。海外の診療ガイドラインでは、センチネルリンパ節生検の対象について、「早期の口唇癌では潜在性頸部転移は多くはないが、センチネルリンパ節生検は腫瘍のサイズと深さに基づいて転移リスクが高い場合に実行可能かつ効果的であることが示されている。」との記載（NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Head and Neck Cancer ver.2.2022）や口唇癌を除く口腔癌（cT1-2N0M0）において、癌の浸潤の深さが 10 mm 未満ではセンチネルリンパ節生検が有効な選択肢である旨の記載（EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020; 31: 1462-75）があり、病期等に基づいてセンチネルリンパ節生検の実施の要否を検討する必要性について記載されているが、センチネルリ

リンパ節の同定の対象となる病期や腫瘍径を特定する記載はない。したがって、診断能と病変部位（局在又は広がり）に関する知見も十分に考慮した上で、医師が系統的リンパ節郭清を回避できる可能性があるかと判断した症例において、センチネルリンパ節の同定を目的に本薬を投与することが妥当と判断する。海外の診療ガイドラインには「センチネルリンパ節生検は、技術的専門性及び経験を要する手法である。特に、口腔底癌では舌癌等の他の部位の口腔癌と比較して潜在的リンパ節転移の検出に係る正確性が低下することから、専門性の高い施設で実施するべきである。」との記載（NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Head and Neck Cancer ver.2.2022）もある。

以上より、本剤は、センチネルリンパ節生検について十分な知識と経験を有する医師のもと、診断能と腫瘍径及び病変部位等の関係に関する知見も十分に考慮した上で、センチネルリンパ節生検により予防的頸部郭清術の要否を検討する際に、高い精度で適切な生検部位を特定することを目的に実施するリンパシンチグラフィ及びセンチネルリンパ節の同定を目的に使用する薬剤と位置付けられると判断する。

7.R.4 効能・効果

機構は、効能・効果について、子宮頸癌及び子宮体癌がいずれも対象であることは明示すべきであること、並びに本剤の頭頸部癌に係る適応に甲状腺癌は含めないことは妥当であるがその旨明示すべきであることを踏まえた検討を申請者に求め、申請者は、効能・効果（案）を「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、子宮頸癌、子宮体癌、外陰癌、頭頸部癌（甲状腺癌を除く）」に変更すると説明した。

また、添付文書の効能・効果に関連する注意において、症例の選択にあたって、最新の関連ガイドライン等を参照し、本薬による診断の対象となる腫瘍径や部位等について十分な検討を行う旨注意喚起することの妥当性について、申請者は、以下のように説明した。子宮頸癌、子宮体癌、外陰癌及び頭頸部癌（甲状腺癌を除く）のいずれについても、本邦の診療ガイドラインでは、センチネルリンパ節の同定率が低下する可能性のある患者等を腫瘍径等に基づいて示し、センチネルリンパ節の同定率やセンチネルリンパ節生検の陰性的中率等に対して高い有効性が得られると考えられる患者をセンチネルリンパ節生検の対象として推奨している（表1、文献3、5及び7）。一方で、本申請において有効性の検討に用いた臨床試験及び臨床研究の中には、本邦の診療ガイドラインにおける推奨対象ではない患者も含まれていた試験もあり、それらの試験結果からは、本邦の診療ガイドラインにおける推奨対象ではない患者でも高いセンチネルリンパ節の同定率が得られることが示唆されている。以上を踏まえ、本薬を用いたセンチネルリンパ節生検の対象について、本邦の診療ガイドラインで推奨されている腫瘍径や病期のみに基づいて制限を設ける必要まではないと考える。しかしながら、本邦の診療ガイドライン（子宮頸癌治療ガイドライン 2022年版、日本婦人科腫瘍学会; 2022. p102-5）に記載されているとおり、推奨対象とされていない腫瘍径や病期の患者ではセンチネルリンパ節の同定率が低下する懸念があると考え、既承認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並びにリンパシンチグラフィでの使用時と同様に、本薬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、最新の診療ガイドライン等を参照し、リスク・ベネフィットを十分に検討した上で実施が適切と判断される症例において実施するよう注意喚起することが適切と考えた。

機構は、以下のように考える。提出された資料から確認された本剤の有効性及び安全性を踏まえると、センチネルリンパ節の同定及びリンパシンチグラフィに関する効能・効果に子宮頸癌、子宮体癌、外陰癌、頭頸部癌（甲状腺癌を除く）を追加することは可能であり、申請者が提案した変更後の効能・効果（案）は妥当と判断する。また、国内外の診療ガイドラインには、子宮頸癌、子宮体癌、外陰癌、頭頸部癌（甲状腺癌を除く）のいずれについても、センチネルリンパ節生検について十分な知識と経験を有する医師のもとで使用すべきである旨が記載されている。本薬を用いた検査の対象は、腫瘍径、病変部位等を考慮して選択する必要がある（7.R.3 参照）、その判断にはセンチネルリンパ節生検に関する知識及び経験が必要と考えられることから、本薬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されるべきと判断する。加えて、本薬を用いた検査の対象に関する申請者の説明を踏まえると、症例の選択にあたっては、最新の関連ガイドライン等に示された種々の情報に基づき対象とする腫瘍径や部位等も考慮して系統的リンパ節郭清の省略の可能性を総合的に検討した上で、適切な患者に対して本薬を用いたセンチネルリンパ節の同定及びリンパシンチグラフィを行うよう注意喚起することは妥当と判断する。以上より、効能・効果に関連する注意について、既承認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及びリンパシンチグラフィでの使用時と同様の注意喚起を行うことは妥当と判断する。

7.R.5 用法・用量について

7.R.5.1 子宮頸癌におけるセンチネルリンパ節生検について

申請者は、子宮頸癌における本剤の申請用法・用量について、以下のように説明した。子宮頸癌におけるセンチネルリンパ節の同定に関する本薬の国内臨床研究のうち、本薬の投与量について記載されていた臨床研究において、I～IV期の子宮頸癌患者に本薬が38～148 MBqの範囲で投与されていたことを確認した（表2）。本薬148 MBqが投与された臨床研究については、子宮頸癌では、乳癌及び悪性黒色腫と比較して腫瘍が深部に位置しているため、腫瘍の深さを考慮し乳癌及び悪性黒色腫に対する本剤の既承認用法・用量における本薬の上限用量である111 MBqよりも高用量を投与することで、より画質の高いシンチグラムを得ようとしたものと考ええる。しかしながら、国内臨床研究において、本薬111 MBq未満を投与した場合と本薬111 MBq超を投与した場合でセンチネルリンパ節の同定率に大きな差は認められていないことを踏まえ（表2）、子宮頸癌におけるセンチネルリンパ節の同定に対する本薬の用量を、乳癌及び悪性黒色腫に対する本剤の既承認用法・用量と同じく18.5～111 MBqと設定した。

本薬の投与部位について、子宮頸癌患者を対象とした国内臨床研究では、「子宮頸部（上皮下及び粘膜下含む）」、「腫瘍近傍（上皮下含む）」及び「子宮腔部」に本薬が投与されており、いずれも2～4箇所に分割して投与されていた。これらの投与部位のうち、「子宮頸部」、「子宮頸部の上皮下」、「子宮頸部の粘膜下」及び「子宮腔部」は、子宮頸部の外子宮口から膣円蓋までを含む子宮腔部の粘膜下に系統的に投与され、「腫瘍近傍」及び「腫瘍近傍の上皮下」は、腫瘍近傍の子宮頸部の粘膜下に投与されていると考えられる。したがって、本薬の投与部位は子宮腔部又は腫瘍近傍の粘膜下と設定した。

本薬を用いたセンチネルリンパ節の同定は、手術の前日又は当日に本薬を投与した後、まずリンパシンチグラムの撮像を行ってから、術中のガンマプローブ走査の順で実施される、又はいずれか一方のみ実施する場合もある。リンパシンチグラフィの実施時期については、乳癌及び悪性黒色腫に対する本剤の既承認用法・用量では本薬投与2時間以降と規定されているが、子宮頸癌患者を対象とした国内臨床研究において本薬投与2時間後までにリンパシンチグラフィを実施している臨床研究も報告されている。ただし、これらの臨床研究は、本薬投与後2時間以降にもリンパシンチグラムを再度撮像している報告、

又は本薬の PK の確認を目的として本薬投与後から経時的な撮像を実施している報告であり、本薬投与後の 1 時点でのみリンパシンチグラムを撮像した臨床研究ではいずれも投与後 2 時間以降にリンパシンチグラムの撮像が実施されていた。また、ガンマプローブ走査の実施時期について記載されていた国内臨床研究ではいずれも本薬を投与した当日又は翌日にガンマプローブ走査が実施されており、ほとんどが本薬投与の翌日に実施されていた。以上の国内臨床研究から確認できる使用実態に加えて、粘膜下投与時の本薬の PK は、既承認投与経路である皮下又は皮内投与時と同様と推察されることを踏まえ(6.R.1 参照)、本剤の用法・用量においてリンパシンチグラムの撮像又はガンマプローブ走査の実施時期として、乳癌及び悪性黒色腫に対する本剤の既承認用法・用量と同様に本薬投与 2 時間以降と規定することで、本剤は適切に使用可能と考える。

機構は、国内臨床研究において、本剤の用法・用量における本薬の下限用量として 18.5 MBq の使用実態が確認できていないことを踏まえ、本薬の下限用量の妥当性について改めて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。子宮頸癌患者を対象に本薬 18.5 MBq を投与した国内臨床研究は確認できなかったものの、本申請で新たに効能・効果に追加する癌種(子宮頸癌、子宮体癌、外陰癌及び頭頸部癌)を対象とした国内臨床試験での本薬の用量を癌種によらずまとめて確認した結果、既承認効能・効果と同一の下限用量であれば、子宮頸癌においてもセンチネルリンパ節の同定は可能と考え、申請用法・用量における本薬の下限用量を 18.5 MBq と設定した。しかしながら、子宮頸癌患者を対象とした国内臨床研究での本薬の用量を踏まえ、本薬の下限用量について再検討を行った。国内臨床研究において確認できた本剤の用法・用量における本薬の下限用量は 38 MBq であり、本薬 38 MBq 以上の投与により本薬は臨床的に意義のある診断能を有することが示されている。また、日本婦人科腫瘍学会により婦人科癌の研修施設として認定された 216 施設を対象に、本薬を用いたセンチネルリンパ節生検に関する国内使用実態調査が 2018 年 3 月～2018 年 5 月に同学会により実施され(Int J Clin Oncol. 2021; 26: 971-9)、当該調査では、回答が得られた 181 施設のうち 22% (40/181 施設)で子宮頸癌、子宮体癌及び/又は外陰癌に対して本薬を用いたセンチネルリンパ節生検が実施されていることが確認できたが、本薬の用量に関する情報を収集していなかったことから、当該情報を得るための追加の国内使用実態調査が実施された(https://jsgo.or.jp/entry_member/news/20221018/1656/(最終確認日:2022 年 12 月 27 日))。追加の国内使用実態調査では、子宮頸癌、子宮体癌及び外陰癌に対して、本剤を用いたセンチネルリンパ節の同定を実施している医療機関(子宮頸癌 14 施設、子宮体癌 13 施設、外陰癌 13 施設(のべ施設数))が対象とされ、子宮頸癌に対して、いずれの施設においても本薬 38 MBq 以上の用量で投与されている実態が確認された。しかしながら、追加の国内使用実態調査において、子宮頸癌と郭清対象となる所属(領域)リンパ節の範囲が同様である子宮体癌において、センチネルリンパ節の同定の目的で本薬 37 MBq が投与されている実態が確認されたこと、及び子宮頸癌における本薬の投与部位である「子宮腔部の粘膜下」は子宮体癌における本薬の投与部位と同一であることを踏まえると、子宮体癌に対して使用されていることが確認された本剤の用法・用量における本薬の下限用量である 37 MBq の投与により子宮頸癌におけるセンチネルリンパ節を同定することは可能と考える。

以上を踏まえ、本剤の用法・用量(案)を、申請用法・用量から以下のとおり変更する。

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 37～111 MBq を、次の投与部位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。

癌種	投与部位
子宮頸癌	子宮腔部又は腫瘍近傍の粘膜下

機構は、以下のように考える。国内外の診療ガイドラインには、子宮頸癌のセンチネルリンパ節の同定を行う際の本薬の用量に関する記載はない。子宮頸癌におけるセンチネルリンパ節の同定の目的で使用する際の本剤の用法・用量における本薬の下限用量を 37 MBq とする旨の申請者の説明について、子宮頸癌においては、国内臨床研究及び国内使用実態調査で確認された本剤の用法・用量における本薬の下限用量はいずれも 38 MBq であったことを踏まえると、本薬を 38 MBq より低用量で投与した際のセンチネルリンパ節の同定に関する本薬の有効性を支持する根拠は確認できていないことから、本剤の用法・用量における本薬の下限用量は 38 MBq と設定することが妥当と判断する。また、本剤の用法・用量における本薬の上限用量については、本薬 111 MBq 未満の投与と本薬 111 MBq 超の投与でセンチネルリンパ節の同定率に大きな差は認められていない旨の申請者の説明を踏まえると、111 MBq とすることは妥当と判断する。以上より、本剤の用法・用量における本薬の用量は 38～111 MBq とすることが妥当と判断する。

リンパシンチグラフィの撮像及びガンマプローブ走査の実施時期については、子宮頸癌患者を対象とした国内臨床研究ではリンパシンチグラムの撮像は本剤投与後 2 時間以降に実施されていること、及びガンマプローブ走査はリンパシンチグラムの撮像よりも後の時点で実施されていることが確認でき、リンパシンチグラムの撮像が可能な時点では本薬はリンパ節で捕捉され滞留していると考えられることを踏まえると、本薬投与後 2 時間以降であればガンマプローブ走査によりセンチネルリンパ節を同定することも可能と判断できる。したがって、リンパシンチグラムの撮像又はガンマプローブ走査の実施時期を、乳癌及び悪性黒色腫に対する既承認用法・用量と同じく、本薬投与後 2 時間以降と規定することは妥当と判断する。

本薬の投与部位については、子宮頸癌患者を対象とした国内臨床研究での本薬の投与経路、及び皮下又は皮下内投与時と粘膜下投与時で本薬の PK は異なる旨の申請者の説明を踏まえ、子宮腔部又は腫瘍近傍の粘膜下とすることは妥当と判断する。

以上より、子宮頸癌におけるセンチネルリンパの同定及びリンパシンチグラフィに本剤を使用する場合の用法・用量は、以下のようにすることが妥当と判断する。

[用法・用量]

通常、成人には得られたフィチン酸テクネチウム (^{99m}Tc) 注射液を、次表に従い、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。

癌種	投与部位	投与量
子宮頸癌	子宮腔部又は腫瘍近傍の粘膜下	38～111 MBq

7.R.5.2 子宮体癌におけるセンチネルリンパ節生検について

申請者は、子宮体癌における本剤の申請用法・用量について、以下のように説明した。子宮体癌におけるセンチネルリンパ節の同定に関する本薬の国内臨床研究のうち、本薬の投与量について記載されていた臨床研究において、腫瘍が子宮体部に限局している I 期の患者に本薬が 38~148 MBq の範囲で投与されていることを確認した (表 4)。本薬 148 MBq が投与された臨床研究については、子宮体癌では、乳癌及び悪性黒色腫と比較して腫瘍が深部に位置しているため、腫瘍の深さを考慮し乳癌及び悪性黒色腫に対する本剤の既承認用法・用量における本薬の上限用量である 111 MBq よりも高用量を投与することで、より画質の高いシンチグラムを得ようとしたものと考えられる。しかしながら、国内臨床研究において、本薬 111 MBq 未満を投与した場合と本薬 111 MBq 超を投与した場合でセンチネルリンパ節の同定率に大きな差は認められていないことを踏まえ (表 4)、子宮体癌におけるセンチネルリンパ節の同定に対する本薬の用量を、乳癌及び悪性黒色腫に対する本剤の既承認用法・用量と同じく 18.5~111 MBq と設定した。

本薬の投与部位について、子宮体癌患者を対象とした国内臨床研究では、本薬は「子宮頸部粘膜下」、「腫瘍近傍 (子宮内膜下)」及び「子宮底部と左右前後壁 (子宮内膜下)」のいずれかに投与され、いずれも 2~5 箇所に分けて投与されていた。これらの投与部位のうち「子宮頸部」への投与では、子宮頸部の外子宮口から膣蓋までを含む子宮腔部の粘膜下に系統的に投与され、「腫瘍近傍の子宮内膜下」及び「子宮底部と左右前後壁の子宮内膜下」への投与では、子宮鏡を用いて子宮頸管から子宮腔内へアプローチして腫瘍近傍の子宮内膜下に投与されていると考える。また、海外の診療ガイドラインでは、子宮腔部の粘膜下及び腫瘍近傍の子宮内膜下に加え、子宮外部からアプローチする投与経路として漿膜下への投与も推奨されており (Eur J Nucl Med Mol Imaging 2014; 41: 1463-77)、海外で子宮体癌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の目的で標準的に使用されている ^{99m}Tc 標識製剤の投与経路は「漿膜下」とされている。したがって、本薬の投与部位は、子宮腔部の粘膜下、腫瘍近傍の子宮内膜下、又は腫瘍近傍の漿膜下と設定した。

本剤を用いたセンチネルリンパ節の同定は、手術の前日又は当日に本薬を投与した後、リンパシンチグラフィの撮像を行ってから、術中でのガンマプローブ走査の順で実施される、又はいずれか一方のみ実施する場合もある。リンパシンチグラフィの実施時期については、乳癌及び悪性黒色腫に対する本剤の既承認用法・用量では本薬投与 2 時間以降と規定されているが、子宮体癌患者を対象とした国内臨床研究において、本薬投与 2 時間後までにリンパシンチグラフィを実施している臨床研究も報告されている。ただし、これらの臨床研究は、本薬投与 2 時間以降にもリンパシンチグラムを再度撮像している報告、又は本薬の PK の確認を目的として投与後から経時的な撮像を実施している報告であり、本薬投与後の 1 時点でのみリンパシンチグラムを撮像した臨床研究ではいずれも投与後 2 時間以降にリンパシンチグラフィの撮像が実施されていた。また、ガンマプローブ走査の実施時期について記載されていた国内臨床研究ではいずれも本薬を投与した当日又は翌日にガンマプローブ走査が実施されており、ほとんどが本薬投与の翌日に実施されていた。以上の国内臨床研究から確認できる使用実態に加えて、粘膜下又は子宮内膜下投与時の本薬の PK は、既承認投与経路である皮下又は皮内投与時と同様と推察されることを踏まえ (6.R.1 参照)、本剤の用法・用量においてリンパシンチグラフィの撮像又はガンマプローブ走査の実施時期として、乳癌及び悪性黒色腫に対する本剤の既承認用法・用量と同様に本薬投与 2 時間以降と規定することで、本剤は適切に使用可能と考える。

機構は、国内臨床研究において、本剤の用法・用量における本薬の下限用量として 18.5 MBq の使用実態が確認できていないこと、及び投与部位として「腫瘍近傍の漿膜下」の使用実態が確認できていないことを踏まえ、本剤の下限用量及び投与部位の妥当性を改めて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。子宮体癌患者を対象に本薬 18.5 MBq を投与した国内臨床研究は確認できなかったものの、本申請で新たに効能・効果に追加する癌種（子宮頸癌、子宮体癌、外陰癌及び頭頸部癌）を対象とした国内臨床試験での本薬の用量を癌種によらずまとめて確認した結果、既承認効能・効果と同一の下限用量であれば、子宮体癌においてもセンチネルリンパ節の同定は可能と考え、申請用法・用量における本薬の下限用量を 18.5 MBq と設定した。しかしながら、子宮体癌患者を対象とした国内臨床研究での本薬の用量を踏まえ、本薬の下限用量について再検討を行った。国内臨床研究において、本薬 38 MBq 以上の投与により、本薬は臨床的に意義のある診断能を有することが示された。本薬 37 MBq を投与した場合の子宮体癌におけるセンチネルリンパ節の同定に対する有効性及び安全性を検討した臨床研究は報告されていないものの、国内使用実態調査（7.R.5.1 参照）において、子宮体癌におけるセンチネルリンパ節の同定の目的で本薬が 37 MBq 以上の用量で投与されている実態が確認できたことから、本剤の用法・用量における本薬の用量の下限を 37 MBq と設定することは可能と考える。また、本薬の投与部位について、国内臨床研究から、「腫瘍近傍の漿膜下」投与に関する情報は得られず、本剤の漿膜下投与時の有効性及び安全性が医学薬学上公知であることを示すことは困難であることから、申請時の投与部位から「腫瘍近傍の漿膜下」を除くことが適切と考える。

以上を踏まえ、用法・用量（案）を以下のとおり変更する。

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 37~111 MBq を、次の投与部位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。

癌種	投与部位
子宮体癌	子宮腔部の粘膜下又は腫瘍近傍の子宮内膜下

また、子宮体癌におけるセンチネルリンパ節の同定における薬剤や投与方法の違いの影響について検討したメタアナリシスに基づき「子宮体部への投与に比べ子宮頸部へのトレーサー投与は、骨盤領域のセンチネルリンパ節検出率と両側検出率が有意に上昇する一方、傍大動脈領域のセンチネルリンパ節の検出率は有意に低下した」と報告されていることを踏まえ（Am J Obstet Gynecol. 2017; 216: 459-76）、傍大動脈リンパ節領域のセンチネルリンパ節を同定する場合には、腫瘍近傍の子宮内膜下へ投与することが望ましい旨を添付文書において注意喚起することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。国内外の診療ガイドラインには、子宮体癌のセンチネルリンパ節の同定を行う際の本薬の用量に関する記載はない。子宮体癌におけるセンチネルリンパ節の同定の目的で使用の際の本剤の用法・用量における本薬の下限用量を 37 MBq とする旨の申請者の説明について、子宮体癌においては、国内使用実態調査で確認された本剤の用法・用量における本薬の下限用量は 37 MBq であったものの、国内臨床研究で確認できた本剤の用法・用量における本薬の下限用量は 38 MBq であり、本薬を 38 MBq より低用量で投与した際のセンチネルリンパ節の同定に関する本薬の有効性を支持

する根拠は確認できていないことから、本剤の用法・用量における本薬の下限用量は 38 MBq と設定することが妥当と判断する。また、本剤の用法・用量における本薬の上限用量については、本薬 111 MBq 未満を投与した場合と本薬 111 MBq 超を投与した場合でセンチネルリンパ節の同定率に大きな差は認められない旨の申請者の説明を考慮すると、既承認用量の上限と同じく、111 MBq と設定することは妥当と判断する。したがって、本剤の用法・用量における本薬の用量を 38～111 MBq とすることが妥当と判断する。

リンパシンチグラムの撮像及びガンマプローブ走査の実施時期については、子宮体癌患者を対象とした国内臨床研究ではいずれもリンパシンチグラムの撮像は本薬投与後 2 時間以降に実施されていること、及びガンマプローブ走査はリンパシンチグラムの撮像よりも後の時点で実施されていることが確認でき、リンパシンチグラムの撮像が可能な時点で本薬はリンパ節で捕捉され滞留していると考えられることを踏まえると、本薬投与後 2 時間以降であればガンマプローブ走査によりセンチネルリンパ節を同定することも可能と判断できる。したがって、リンパシンチグラムの撮像又はガンマプローブ走査の実施時期を、乳癌及び悪性黒色腫に対する既承認用法・用量と同じく、本薬投与後 2 時間以降と規定することは妥当と考える。

本薬の投与部位については、子宮体癌患者を対象とした国内臨床研究での本薬の投与経路、及び皮下又は皮内投与時と粘膜下又は子宮内膜下投与時で本薬の PK は異なる旨の申請者の説明を踏まえると、子宮腔部の粘膜下又は腫瘍近傍の子宮内膜下とすることは妥当と判断する。

以上より、子宮体癌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に本剤を使用する場合の用法・用量は、以下のようにするのが妥当と判断する。

[用法・用量]

通常、成人には得られたフィチン酸テクネチウム (^{99m}Tc) 注射液を、次表に従い、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。

癌種	投与部位	投与量
子宮体癌	子宮腔部の粘膜下又は腫瘍近傍の子宮内膜下	38～111 MBq

ただし、子宮腔部の粘膜下への投与では子宮内膜下への投与と比較して傍大動脈領域のセンチネルリンパ節の同定率が低下する旨の報告があることを踏まえると、当該内容について十分理解した上で本薬の投与部位が選択されるよう、適切に注意喚起を行う必要があると判断する。

7.R.5.3 外陰癌におけるセンチネルリンパ節生検について

申請者は、外陰癌における本剤の申請用法・用量について、以下のように説明した。外陰癌におけるセンチネルリンパ節の同定に関する本薬の国内臨床研究からは、本薬の投与量について確認できなかった。しかしながら、外陰癌では、本剤の既承認の適応である悪性黒色腫においてセンチネルリンパ節を同定するときと同様に、皮膚の表在部のリンパ流をトレースすることによりセンチネルリンパ節を特定することを踏まえると、外陰癌におけるセンチネルリンパ節の同定に対する本薬の用量を、悪性黒色腫に対する本剤の既承認用法・用量と同じく 18.5～111 MBq とすることは妥当と考える。

本薬の投与部位について、国内臨床研究において、いずれも「腫瘍近傍（皮内を含む）」であり、いずれも複数箇所分割して投与されており、海外臨床研究では、本薬が「腫瘍近傍の皮下」に投与されていたことから（Eur J Nucl Med 2001; 28: 1597-604）、投与部位は既承認の乳癌及び悪性黒色腫のセンチネルリンパ節の同定における投与経路である「腫瘍近傍の皮下又は皮内」と同一とすることは妥当と考える。

外陰癌の国内臨床研究において、リンパシンチグラフィの実施時期は、本薬投与 4 時間後であり、ガンマプローブ走査の実施時期は、本薬投与 18～20 時間後であった。加えて、外陰癌のセンチネルリンパ節の同定に用いる場合の本薬の投与部位は既承認の乳癌及び悪性黒色腫のセンチネルリンパ節の同定における投与部位と同じ腫瘍近傍の皮下又は皮内としていることから、本剤の用法・用量においてリンパシンチグラム撮像又はガンマプローブ走査の実施時期として、乳癌及び悪性黒色腫に対する本剤の既承認用法・用量と同様に、本薬投与 2 時間以降と規定することで本剤は適切に使用可能と考える。

機構は、国内臨床研究において、本薬の投与量として 18.5～111 MBq の使用実態が確認できていないことを踏まえ、本剤の投与量の妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。外陰癌患者を対象とした国内臨床研究からは、本薬の投与量に関する情報は得られていないものの、国内使用実態調査（7.R.5.1 参照）において、本薬 18.5～111 MBq で投与されている実態が確認できた。加えて、外陰癌は、本剤のセンチネルリンパ節の同定に関する既承認の効能・効果で適応とされている悪性黒色腫と同じ表在性の癌種であること、また、郭清するリンパ節の同定に至る本薬の作用機序も悪性黒色腫と同様であることを踏まえると、本剤の用法・用量における本薬の下限用量は既承認用量と同じく 18.5 MBq とすることが適切と考える。以上を踏まえ、本剤の用法・用量における本薬の用量は 18.5～111 MBq とすることが妥当と判断した。

機構は、以下のように考える。国内外の診療ガイドラインには、外陰癌のセンチネルリンパ節の同定を行う際の本薬の用量に関する記載はない。一方、国内使用実態調査では本薬が 18.5～111 MBq で投与されている実態が確認されたこと、及び外陰癌は本剤のセンチネルリンパ節の同定に関する既承認の効能・効果で適応とされている悪性黒色腫と同じ表在性の癌種であることからトレースするリンパ流が皮膚の表在部に位置している点は外陰癌と悪性黒色腫で共通していることを考慮すると、本剤の用法・用量における本薬の用量を 18.5～111 MBq とすることは可能と判断する。

リンパシンチグラム撮像及びガンマプローブ走査の実施時期については、外陰癌患者を対象とした国内臨床研究では、リンパシンチグラム撮像は本薬投与後 2 時間以降に実施されていること、及びガンマプローブ走査はリンパシンチグラム撮像よりも後の時点で実施されていることが確認でき、リンパシンチグラム撮像が可能な時点では本薬はリンパ節で捕捉され滞留していると考えられることを踏まえると、本薬投与後 2 時間以降であればガンマプローブ走査によりセンチネルリンパ節を同定することも可能と判断できる。したがって、リンパシンチグラム撮像又はガンマプローブ走査の実施時期を、乳癌及び悪性黒色腫に対する既承認用法・用量と同じく、本薬投与後 2 時間以降と規定することは妥当と判断する。

本薬の投与部位については、外陰癌患者を対象とした国内外臨床研究から、腫瘍近傍の皮下又は皮内への投与が確認できること、外陰癌は既承認の効能・効果で適応とされている悪性黒色腫と同じ表在性の癌種であることを踏まえ、腫瘍近傍の皮下又は皮内とすることは妥当と判断する。

以上より、外陰癌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に本剤を使用する場合の用法・用量は、以下のようにすることが妥当と判断する。

[用法・用量]

通常、成人には得られたフィチン酸テクネチウム (^{99m}Tc) 注射液を、次表に従い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。

癌種	投与部位	投与量
外陰癌	腫瘍近傍の皮下又は皮内	18.5～111 MBq

7.R.5.4 頭頸部癌におけるセンチネルリンパ節生検について

申請者は、頭頸部癌における本剤の用法・用量について、以下のように説明した。頭頸部癌におけるセンチネルリンパ節の同定に関する本薬の国内臨床研究のうち、本薬の投与量について記載されていた臨床研究において、T1-4N0-2c の口腔癌患者、T2-4N0 の咽頭癌患者及び T2-4N0 の喉頭癌患者に本薬が 14.8～約 100 MBq で投与されていることを確認した (表 8)。これらの用量範囲で本薬によるセンチネルリンパ節の同定率に大きな差は認められていないことを踏まえ (表 8)、頭頸部癌におけるセンチネルリンパ節の同定に対する本薬の用量を、乳癌及び悪性黒色腫に対する本剤の既承認用法・用量と同じく 18.5～111 MBq と設定した。

本薬の投与部位について、頭頸部癌を対象とした国内臨床研究では、いずれも「腫瘍近傍」(粘膜下を含む) に 3～6 箇所分割して本薬が投与されていたことから、腫瘍近傍の粘膜下と設定した。

本剤を用いたセンチネルリンパ節の同定は、手術の前日又は当日に本薬を投与した後、まずリンパシンチグラムの撮像を行ってから、術中のガンマプローブ走査の順で実施される、又はいずれか一方のみ実施する場合もある。リンパシンチグラフィの実施時期については、乳癌及び悪性黒色腫に対する本剤の既承認用法・用量では本薬投与 2 時間以降と規定されているが、頭頸部癌患者を対象とした国内臨床研究において本薬投与 2 時間後までにリンパシンチグラフィを実施している臨床研究も報告されている。ただし、これらの臨床研究はいずれも、本薬投与後 2 時間以降にもリンパシンチグラムを再度撮像している報告であり、本薬投与後の 1 時点でのみリンパシンチグラムを撮像した臨床研究ではいずれも投与後 2 時間以降にリンパシンチグラムの撮像が実施されていた。また、ガンマプローブ走査の実施時期について記載のあった国内臨床研究ではいずれも本薬を投与した翌日に実施されていた。以上の国内臨床研究から確認できる使用実態に加えて、粘膜下投与時の本薬の PK は、既承認投与経路である皮下又は皮内投与時と同様と推察されることを踏まえ (6.R.1 参照)、本剤の用法・用量においてリンパシンチグラムの撮像又はガンマプローブの走査の実施時期として、乳癌及び悪性黒色腫に対する本剤の既承認用法・用量と同様に、本薬投与 2 時間以降と規定することで、本剤は適切に使用可能と考える。

機構は、国内臨床研究において、本剤の用法・用量における本薬の上限用量として 111 MBq の使用実態が確認できていないことを踏まえ、本薬の上限用量の妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬の投与量が約 100 MBq と記載のあった国内臨床研究は、調製後の放射能の減衰を考慮した投与量が記載されたものであり、調製時の本薬の放射能としては 111 MBq であったことを確認した。したがって、国内臨床研究から確認できた用量に基づき、本剤の用量におけ

る本薬の用量を、乳癌及び悪性黒色腫に対する本剤の既承認用法・用量と同じく 18.5～111 MBq と設定することは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。国内外の診療ガイドラインには、頭頸部癌のセンチネルリンパ節の同定を行う際の本薬の用量に関する記載はないが、国内臨床研究から頭頸部癌におけるセンチネルリンパ節の同定における有効性が確認できた本薬の用量は、18.5～111 MBq であったことを踏まえると、本薬の用量を 18.5～111 MBq とすることは妥当と判断する。

リンパシンチグラムの撮像及びガンマプローブ走査の実施時間については、頭頸部癌患者を対象とした国内臨床研究では、リンパシンチグラムの撮像は本薬投与後 2 時間以降に実施されていること、及びガンマプローブ走査はリンパシンチグラムの撮像よりも後の時点で実施されていることが確認でき、リンパシンチグラムの撮像が可能な時点で本薬はリンパ節で捕捉され滞留していると考えられることを踏まえると、本薬投与後 2 時間以降であればガンマプローブ走査によりセンチネルリンパ節を同定することも可能と判断する。したがって、リンパシンチグラムの撮像又はガンマプローブ走査の実施時期を、乳癌及び悪性黒色腫に対する既承認用法・用量と同じく、本薬投与後 2 時間以降と規定することは妥当と判断する。

本薬の投与部位については、頭頸部癌患者を対象とした国内臨床研究での本薬の投与経路、及び皮下又は皮内投与時と粘膜下投与時で本薬の PK は異なる旨の申請者の説明を踏まえ、腫瘍近傍の粘膜下とすることは妥当と判断する。

以上より、頭頸部癌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に本剤を使用する場合の用法・用量は、以下のようにすることが妥当と判断する。

[用法・用量]

通常、成人には得られたフィチン酸テクネチウム (^{99m}Tc) 注射液を、次表に従い、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。

癌種	投与部位	投与量
頭頸部癌 (甲状腺癌を除く)	腫瘍近傍の粘膜下	18.5～111 MBq

7.R.6 製造販売後の検討事項について

機構は、提出された資料から、子宮頸癌、子宮体癌、外陰癌及び頭頸部癌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に関する本剤の有効性及び安全性は医学薬学上公知と判断可能であり、追加の安全性監視活動及びリスク最小化活動の実施は不要であると判断する。

8. 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

本申請は、「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 日付け研第 4 号及び医薬審第 104 号）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。

9. 審査報告(1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目を子宮頸癌、子宮体癌、外陰癌及び頭頸部癌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に用いた際の有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断する。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

令和5年2月7日

申請品目

[販売名] テクネフチン酸キット
[一般名] フィチン酸ナトリウム
[申請者] PDR ファーマ株式会社
[申請年月日] 令和4年5月26日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本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日付け 20達第8号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告(1)に記載した本剤の安全性に関する機構の判断は、専門委員より支持された。

1.1 有効性について

審査報告(1)に記載した頭頸部癌で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における本剤の有効性に関する機構の判断は、専門委員より支持された。また、専門委員より、子宮頸癌、子宮体癌及び外陰癌で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における本剤の有効性については、次のような意見が示された。

- ・ 子宮頸癌及び子宮体癌での本剤の使用について、本邦の診療ガイドラインにおける推奨度は高くはなく、本邦において本剤が子宮頸癌及び子宮体癌で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の目的で広く使用されているとまではいえないものの、センチネルリンパ節生検の対象を適切に選択すれば、本剤を用いたセンチネルリンパ節生検により系統的リンパ節郭清の省略の可否の判断に資する情報を得ることはできる。
- ・ 外陰癌での本剤の使用について、本邦の診療ガイドラインにおける推奨度は高くはなく、外陰癌の患者数が限られることも踏まえると、外陰癌で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における本剤の有効性について得られているエビデンスが医学薬学上公知であるといえる程度なのか慎重に検討する必要がある。

機構は、以下のように説明した。子宮頸癌及び子宮体癌における本剤の使用と比較して外陰癌での本剤の使用実態に関する情報は限られるものの、外陰癌における本剤の使用について関連学会からの要望が提出されており、臨床現場での一定のニーズはあるといえる。また、外陰癌の患者数が少ないために国内臨床研究に関する文献報告は限られる状況ではあるが、子宮頸癌及び子宮体癌と近隣の組織での診断であることを踏まえ、申請者から提示された子宮頸癌及び子宮体癌も含めた国内臨床研究、並びに国

内外の診療ガイドライン等の公表情報から、本剤は、リンパ流をトレースすることによりセンチネルリンパ節を同定して、外陰癌において系統的リンパ節郭清の省略の可否の判断に資するセンチネルリンパ節生検を可能とすると判断できる。したがって、外陰癌で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においても、子宮頸癌及び子宮体癌と同様に本剤が適正な対象に使用された場合の有効性は、医学薬学上公知であると判断することは可能である。

以上を含めた議論を経て、本剤の子宮頸癌、子宮体癌、外陰癌及び頭頸部癌で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における本剤の有効性に関する機構の判断は、専門委員から支持された。なお、本剤を適正な対象に使用することの担保については次項で引き続き議論する（1.2 参照）。

1.2 臨床的位置付け及び効能・効果について

審査報告（1）に記載した本剤の臨床的位置付け及び効能・効果に関する機構の判断に対して、専門委員より、次のような意見が示された。

- ・ 本剤を用いたセンチネルリンパ節生検の実施に際しては、対象の選択が極めて重要である。特に、子宮頸癌では腫瘍径が 2 cm を超える場合に、本剤を含むトレーサーによるセンチネルリンパ節の検出率の低下が認められていること、及び本剤で同定したセンチネルリンパ節の生検結果が陰性であっても、所属（領域）リンパ節に転移が生じている可能性が高まること（Int J Clin Oncol 2022; 27: 1247-55）については、添付文書で適切に注意喚起すべきである。
- ・ 本剤を用いたセンチネルリンパ節生検を施行する場合には、関連する診療科の腫瘍専門医、放射線科医及び病理医の連携が必要である。

機構は、以下のように説明した。センチネルリンパ節生検の対象の適切な選択について、国内外の診療ガイドラインには、センチネルリンパ節生検の対象となる病期等は具体的には明記されておらず、本剤の作用機序の観点からも、病期や腫瘍径に関して、それを超えると本剤の有効性が得られないという特定の基準はないと考えることから、本剤の投与対象を定める具体的な基準等は設定できない。したがって、十分な知識と経験を有する医師でなければ、そのような境界領域に位置する症例の選択は難しいと考えられ、添付文書において、センチネルリンパ節生検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対象に本剤を用いること、及びセンチネルリンパ節生検の対象の選択にあたっては、最新の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を注意喚起する必要があると考える。また、子宮頸癌患者における本剤を用いたセンチネルリンパ節生検の実施に際して、診断能が低下する条件等は、適切な対象や検査を選択する上で有用な情報と考えることから、添付文書において当該条件等について注意喚起を行う。医師の連携については、本申請で新たに効能・効果に追加する癌種（子宮頸癌、子宮体癌、外陰癌及び頭頸部癌）で使用する場合にも、既承認効能・効果である乳癌及び悪性黒色腫で本剤を使用する場合と同等の体制が必要と考えることから、乳癌及び悪性黒色腫での本剤の使用と同じく、センチネルリンパ節生検に十分な知識と経験を有する医師のもとで実施するよう注意喚起を行うことが適切と考える。

以上を含めた議論を経て、本剤の臨床的位置付け及び効能・効果に関する機構の判断は、専門委員から支持されたことを踏まえ、機構は、添付文書での適切な注意喚起及びその遵守に関する方策を検討するよう申請者に求めた。申請者は、本剤を用いたセンチネルリンパ節生検の適切な対象選択及び実施体制について、既承認の効能・効果で行っている注意喚起に加えて、子宮頸癌で腫瘍径が 2 cm を超える場合の注意喚起を行う旨、また、それらの注意喚起の周知と遵守のために、既承認の効能・効果において

行っているものと同様の医療現場への情報提供を行う旨説明し、機構は、申請者の対応は妥当と判断した。

1.3 用法・用量について

審査報告(1)に示した子宮頸癌、子宮体癌及び外陰癌で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に係る機構の用法・用量(案)は、専門委員より支持された。また、専門委員より、本剤の頭頸部癌で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に係る用法・用量について、頭頸部癌には、解剖学的に表皮の近くに位置する癌種(唾液腺癌等)も含まれることから、投与部位として、腫瘍近傍の粘膜下だけではなく、腫瘍近傍の皮下に投与する状況も想定されるのではないかとの意見が示された。

機構は、以上を踏まえ、頭頸部癌で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に係る申請用法・用量で規定していた投与部位の妥当性について再確認するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。頭頸部癌において解剖学的に表皮の近くに位置する癌種として唾液腺癌が考えられたため、唾液腺癌患者を対象とした国内臨床研究等に関する公表文献を調査したが、本薬を用いた文献報告は確認できなかった。そのため、日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会(旧 日本耳鼻咽喉科学会)に、唾液腺癌で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に本剤を使用する場合の投与経路に関する確認を行った結果、唾液腺癌に含まれる耳下腺癌の一部の患者を除き粘膜下投与が可能である旨の回答が示された。これらの確認結果から、頭頸部癌には唾液腺癌のように解剖学的に表皮の近くに位置する癌種も含まれるものの、大半の場合において粘膜下への投与が可能であると考え、頭頸部癌で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に係る本剤の投与部位を腫瘍近傍の粘膜下とすることは妥当と判断した。

機構は、専門協議での議論及び申請者の説明を踏まえ、頭頸部癌で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に本剤を使用する場合の投与部位として、腫瘍近傍の粘膜下とすることが適切と判断し、機構の判断は専門委員から支持された。

2. 総合評価

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

[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、子宮頸癌、子宮体癌、外陰癌、頭頸部癌(甲状腺癌を除く)

(下線部追加)

[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」2~8 mL 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 18.5~111 MBq 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 ~~18.5~111 MBq~~ を、次表に従い、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。

癌種	投与部位	投与量
乳癌、悪性黒色腫、外陰癌	<u>腫瘍近傍の皮下又は皮内</u>	<u>18.5~111 MBq</u>
子宮頸癌	<u>子宮腔部又は腫瘍近傍の粘膜下</u>	<u>38~111 MBq</u>
子宮体癌	<u>子宮腔部の粘膜下又は腫瘍近傍の子宮内膜下</u>	<u>38~111 MBq</u>
<u>頭頸部癌（甲状腺癌を除く）</u>	腫瘍近傍の粘膜下	<u>18.5~111 MBq</u>

(下線部追加、取消線部削除)

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
CT	Computed tomography	コンピューター断層撮影
EANM	European Association of Nuclear Medicine	欧州核医学会
EHNS	European Head and Neck Society	欧州頭頸部学会
ESMO	European Society of Medical Oncology	欧州臨床腫瘍学会
ESTRO	European Society for Radiotherapy and Oncology	欧州放射線治療腫瘍学会
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics	国際産婦人科連合
MRI	Magnetic resonance imaging	磁気共鳴撮影
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	全米総合がんネットワーク
ND	Neck dissection	頸部郭清
PET	Positron emission tomography	ポジトロン放出断層撮影
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PLND	Pelvic lymph node dissection	骨盤リンパ節郭清
QOL	Quality of life	生活の質
RI	Radioisotope	放射性同位元素
SLN	Sentinel lymph node	センチネルリンパ節
SLNB	Sentinel lymph node biopsy	センチネルリンパ節生検
SNNS	Sentinel lymph node navigation surgery	センチネルリンパ節ナビゲーション手術
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	テクネフチン酸キット
本薬	—	フィチン酸テクネチウム (^{99m}Tc)