

原発性悪性脳腫瘍患者に対する光線力学的療法施行の 安全ガイドライン

1. 目的

本安全ガイドラインは、原発性悪性脳腫瘍患者を対象とした光線力学的療法 (Photodynamic therapy: PDT) を施行する際の、患者及び医師・医療従事者の安全性を確保することを目的に、遵守事項をまとめたものである。

2. PDT を施行するための医療機関・医師の条件

1) 医療機関の条件

原発性悪性脳腫瘍患者を対象とした PDT を施行するための医療機関の条件は以下の通りである。

- ・脳腫瘍摘出術に伴う合併症に対応でき、かつ脳腫瘍摘出術中の病理検査が可能な体制が整っていること。
- ・本レーザー装置の管理区域を設定し、装置の維持・安全管理に必要な設備・備品を備えていること。
- ・本レーザー装置による PDT についての研修プログラムを受講しているレーザー装置の機器管理責任者が選定されており、適切な保管、管理が行われること。

2) PDT 施行者の条件

PDT 施行者は以下の条件を満たしていること。

- ・日本脳神経外科学会会員である医師。
- ・本レーザー装置による PDT についての研修プログラムを受講していること。
- ・悪性脳腫瘍手術の十分な経験を有すること。

※原発性悪性脳腫瘍 PDT の診療報酬算定上の実施施設・施行者の条件

- (1) 脳神経外科を標榜している病院であること。
- (2) 5 年以上の脳神経外科の経験を有する常勤の医師が 1 名以上配置されており、このうち 1 名以上は関係学会から示されている悪性脳腫瘍患者に対する光線力学療法に関する所定の研修を修了していること。
- (3) 脳腫瘍摘出術中の病理検査が可能な体制が整っていること。

- (4) 脳腫瘍摘出術に伴う合併症への対応ができる体制が整っていること。
- (5) 当該療養に用いる機器について、適切に使用管理区域の設定がなされていること。
- (6) 悪性脳腫瘍患者に対する光線力学療法の研修プログラムを受講した機器管理責任者（医師又は臨床工学技士）が選定されており、本レーザー装置が適切に保守管理されていること。
- (7) 実際の手技に当たって、5年以上の脳神経外科の経験を有する常勤の医師であって関係学会から示されている所定の研修を修了している医師が1名以上参加すること。

3. 添付文書、取扱説明書の熟知、保管および遵守

PDT を施行しようとする医師・医療従事者は、PDT に用いる医薬品（注射用レザフィリン 100mg）およびレーザー装置（注射用レザフィリン 100mg 専用のレーザー装置としての PD レーザ BT）に関する添付文書や取扱い説明文書を熟読しなければならない。また当該医療機関は、当該文書類を PDT を施行する場所に常時閲覧できるよう保管しなければならない。医療機関の開設者は、レーザー装置の機器管理責任者に添付文書の記載内容を遵守させ、レーザー装置の機器管理責任者は装置使用者に上記添付文書の記載内容を遵守させなければならない。また、万一医薬品の副作用あるいはレーザー装置の故障等が生じた場合は、速やかに医薬品・レーザー装置を販売・提供する業者にその副作用・故障の内容を連絡すると共に、必要に応じて監督官庁にも報告しなければならない。

4. PDT の対象となる悪性脳腫瘍

1) PDT 対象患者

臨床所見、画像所見において、原発性悪性脳腫瘍が疑われる患者が PDT の対象となる。また、以下の条件を満たす必要がある。

- ① 手術時に腫瘍本体に対して、亜全摘以上の摘出が見込める。
- ② 腫瘍細胞が浸潤していると思われる部位が、手術顕微鏡でその全容が観察でき、レーザー光照射が可能な部位であると予想される。
- ③ レーザー光照射予定部位に、正常脳の循環に関わる主血管が存在していないと予想される。

2) 原発性悪性脳腫瘍の診断基準

脳腫瘍取り扱い規約に詳細に記載されているのでそれを参照すること。

3) PDT の禁忌となる患者：次の患者には PDT を行わないこと。

① 注射用レザフィリン 100mg の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

② ポルフィリン症の患者〔症状を増悪させるおそれがある。〕

なお、薬剤の添付文書上は「禁忌」とはなっていないが、視覚誘発電位（VEP）を測定する予定の患者へのレザフィリン投与は避けること。

VEP 測定時の光刺激により、網膜等に損傷を引き起こすおそれがある。

4) 対象患者選択にあたっての注意

臨床試験に組み入れられた患者の組織型、腫瘍摘出率等について、内容を熟知し、本治療法の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

「臨床試験結果概要」

術前画像診断により原発性悪性脳腫瘍が疑われる患者を対象に、臨床試験を行った。PDT 施行 12 ヶ月後の全生存率を主要評価項目とした。有効性解析対象 22 例のうち、中央病理診断による組織型は、膠芽腫 13 例、退形成性星細胞腫 3 例、退形成性乏突起膠腫及び退形成性乏突起星細胞腫各 2 例、膠肉腫及び退形成性変化を伴う毛様細胞性星細胞腫各 1 例であった。腫瘍摘出率は、全摘出 8 例、亜全摘出 11 例、部分摘出 3 例であった。術中に PDT を施行し、術後放射線化学療法等の標準治療を行った際の 12 ヶ月全生存率は、有効性解析対象 22 例では 95.5%、初発膠芽腫 13 例^{注)} では 100%であった。

注) 腫瘍摘出率は、全摘出 5 例、亜全摘出 8 例であった。

また、PDT の治療効果が及ぶ範囲は、以下の①②の通り限定的であるため、その旨を十分理解した上で、対象患者を選択すること。

① レーザ光の組織内への透過深度は理論的に数 mm と考えられる。

② レーザ光の 1 回あたりの照射範囲は直径 15mm の円形である。

5. PDT を安全に行うための留意事項

PDT を安全に行うために遵守すべき事項を治療の流れにしたがって以下の通り列記する。

1) PDT 施行前の検査

臨床症状、画像所見などで原発性悪性脳腫瘍と診断し、適応疾患である事を確認すること。末梢血液、生化学、凝固機能、感染症の有無など、一般に開頭手術を行うに必要な検査、特にレザフィリンは胆汁排泄型であることから、肝機能障害の有無をチェックする。

2) レーザ装置の使用前点検

PDT 施行の 72 時間前を目安に、下記手順により使用前点検を実施する。[万一本装置が故障した時、レーザ装置を販売・提供する業者による各種対応（代替機器への交換も含む）が間に合わず手術が延期または中止となるため。]

- ① 本体を起動する。
- ② スタンバイ状態を確認した後、使用前点検スイッチを押す。
- ③ レーザ光を照射し、連絡用コード表示部に「PASS」と表示されることを確認する。

3) 薬剤の調製、投与

レーザ光照射予定時刻の 22-26 (24±2) 時間前に、遮光下にレザフィリン 1 バイアル (100mg) を 4ml の生理食塩液に溶解する。着色が強いので十分に攪拌して溶解していることを確認すること。40mg/m² 相当量を静脈内に緩徐に注射し、10ml の生理食塩液にて管内の残存薬剤をフラッシュする。注射用レザフィリン 100mg は防腐剤を含まずに光に不安定のため、溶解後は遮光し速やかに使用する。なお、他剤との混注は避ける。

4) 用法・用量に関連する使用上の注意

レザフィリンと術中蛍光診断薬（5-ALA 等）又はカルムスチン脳内留置用剤あるいはインドシアニンググリーン（ICG）との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

5) 投与後の管理

光線過敏症の発症予防のため、投与後は速やかに直射日光および集中光をさける必要がある。露光条件としては 500lux 以下とする。患者ベッドを遮光カーテンで囲み、照度計にて 500lux 以下であることを確認し、遮光下管理とする。投与後 3 日間はサングラスをかけさせる。手術室、検査室、トイレ、病室から各室までの廊下等、患者の動線上の照度は予め確認しておき、直射日光等強い光を浴びることがないように注意する。トイレは可能な限りポータブルトイレを使用し、保清に関してはベッドに

での清拭とする。

6) PDT の実施

- ① 手術中の患者の眼、皮膚が光に曝露されないようにカバーで覆うなどの保護手段を施すこと。无影灯などの手術用照明は必要最小限とすること。手術顕微鏡の照明光については、手術操作部以外の範囲は可能な限り遮光することが望ましい。医師、医療従事者は保護眼鏡を着用し、レーザ装置の取扱説明書に従って照射を行う。なお、術者はレーザ照射を開始する前に、管理区域内の全ての人が保護手段をとれていることを確認した後にレーザ照射を開始する。
- ② 医師は開頭手術にて腫瘍組織を可及的に摘出し、残存した腫瘍組織に対してレーザ照射を行う。レーザ光の組織内への透過深度及び1回の照射範囲は限定的であることから、手術により腫瘍を最大限に摘出した上で、残存が疑われる部位にレーザ光を照射すること。
- ③ 言語野や運動野などの機能的に重要な領域、脳深部あるいは摘出腔最深部など、それ以上の摘出は行わない、あるいは行えないが、残存浸潤腫瘍細胞により増悪再発する可能性が高い箇所にレーザ光を照射すること。
- ④ レーザ光照射前に、術中迅速病理診断を実施し、レザフィリン投与時の診断のみでなく、術中所見によっても原発性悪性脳腫瘍が疑われた場合のみ、レーザ光を照射すること。
- ⑤ PDT 中止条件：以下の条件に一つでも該当する場合は PDT を中止すること。
 - (1) 術者が有効かつ安全な PDT 効果が望めない摘出率であると判断した場合
 - (2) 照射ターゲットとなる残存腫瘍組織が、レーザ光照射が困難な部位にある。
 - (3) レーザ光照射部位に、正常脳の循環に関わる主血管が遮蔽困難な状態で存在している。
 - (4) 術中迅速病理診断により、良性脳腫瘍、悪性リンパ腫、非腫瘍性疾患が疑われる。
- ⑥ 以下の点に留意し、レーザ光を照射すること。
 - (1) 用法用量を遵守し、必ず自動停止するまでレーザ光を照射す

ること。

(2) 標的部位の中心にガイド光の交差位置を合せてレーザ光照射すること。

(3) レーザ光を同一箇所にも3分間を超えて照射しないこと。

(4) 標的部位が隣接し、照射範囲の辺縁部が重なる場合には、慎重に照射すること。

- ⑦ 病巣周囲以外の正常脳組織（特に主幹脳動脈）への照射は出来るだけ避けるように心がける。大血管や通過動脈に対しては直接照射しないようにするが、照射部位近傍の場合は、滅菌遮光シート（アルミ箔など。参考：「滅菌救急アルミックシート」という商品も遮光性能は問題ない）にて脳動脈を被覆することで、血管内皮損傷に伴う虚血性脳障害の発生を予防し得る。滅菌遮光シートがレーザ光を反射するものである場合には、さらにレーザ光反射を防止する素材（ノイロシート等）で覆うこと（参考：「アメリカンサージカルスポンジ PDT シート」という専用商品も使用可能）。また、「オイフテープ」という商品も2枚以上重ねた場合、遮光性能は問題ない。ただし、X線透視で写らない素材を使用する場合は、手術部位への残存に注意すること。
- ⑧ 照射部位はよく止血する。表面に溜まった血液がレーザ光を吸収してしまうことで、ターゲット部位まで光が届かない可能性がある。
- ⑨ レーザ光照射中に患者の状態に異常をきたしたり、止血などの処置を行なうときは、フットスイッチから足を離して、レーザ光照射を中断すること（この場合、照射時間などの照射条件は記憶されているので、患者の状態が回復してから、フットスイッチを踏むと照射を継続することが可能である）。
- ⑩ レーザ機器などに不具合が生じた場合には、即座にレーザ光照射を中止しなければならない。中止時には必ずそれまでの照射時間などの照射条件を記録し、装置を点検すること。装置点検後、照射を再スタートする場合は、それまでの照射条件が保持されている場合はフットスイッチを踏んで照射を継続すること。それまでの照射条件が保持されていない場合は、記録していた照射時間などの照射条件を確認してから照射を行うこと。
- ⑪ パルスオキシメータ等の光を測定原理とする検査測定機器を長時間

継続的に装着した場合、装着部位に水疱等の反応が生じることがあるため、継続的装着を可能な限り避け、検査が必要な時点での一時的な使用に限ること。または、20-30 分間隔を目安として装着部位（指）を変更することが望ましい。

7) PDT 施行後

① レーザ装置の確認

取扱説明書に従い、使用後点検を実施する。

② 脳 MRI の実施

術後 72 時間以内に MRI 検査を行い術後の状態をチェックする。特に術後脳浮腫の発生に注意し、数日に亘って経過を観察しなければならない。

③ 肝機能障害のチェック

肝機能障害があらわれることがあるので、肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

④ 皮膚光感受性試験

薬剤投与 2 週間経過後に皮膚光感受性試験を実施し、光線過敏反応の有無を確認する。手背部に 2-3cm 径の穴をあけた日光曝露用の手袋を用意し、午前 11 時から午後 2 時の間を目安に、手袋を装着し直射日光を手背部に 5 分間曝露後、手袋を外して発赤や水疱といった光線過敏反応の有無をチェックする。光線過敏反応が認められた場合は、さらに 1 週間直射日光および集中光を避けさせるなど、反応が消失するまで適宜同様の試験を繰り返す。なお、原則としては晴天時の試験結果を基に遮光管理解除を判断する必要がある。

8) 遮光期間の管理

術後は光線過敏反応が消失するまで遮光下（遮光カーテン、500lux 以下）にて患者管理を行うが、経過中のパルスオキシメータの持続装着は避け、間歇的な血中酸素飽和度のチェックを行う。または、20-30 分間隔を目安として装着部位（指）を変更することが望ましい。なお、患者が光線過敏症を十分理解し、万一の対策がとれる様に十分な説明を行うべきである。遮光管理解除後も、薬剤投与後 1 ヶ月以内の外出に際しては、帽子、手袋、長袖の衣類やサングラスの使用により直射日光の曝露を避けるこ

とが望ましい。

9) 繰り返し施行の制限

レザフィリンを用いて光線力学的療法を繰り返し実施した場合の安全性は確認されていない。再度レザフィリンを投与する場合には休薬期間を1ヵ月以上おき、光線過敏反応が起こらないことを確認してから実施すること。

6. **インフォームドコンセントの実施**

薬剤、レーザー装置の副作用、合併症などのインフォームドコンセントを十分に行うこと。

7. **PDT に用いる医薬品・レーザー装置の納入業者の遵守事項**

1) 添付文書、取扱説明書などの資料提供の義務

PDT に用いる医薬品・レーザー装置を販売・提供する業者は、医薬品・レーザー装置の納入にあたり、納入医療機関ならびに医師・医療従事者に、適正使用のための資料を提供するとともに、十分な説明を行わなければならない。また、PDT 手技に関する技術講習会を単独あるいは関連学会の協力を得て開催し、PDT 施行が安全かつ効果的に行われるよう配慮しなければならない。なお、レーザー装置の添付文書および取扱説明書に記載すべき内容は、昭和 55 年 4 月 22 日厚生省薬務局審査課長通知 薬審第 524 号[レーザー手術装置について]の別紙[レーザー手術装置の使用上の注意事項]を準用すること。また、保守点検に関して、[本装置は始業時点検（使用前の目視点検、動作チェック）、使用中点検（正常動作しているかチェック）、及び終業時点検（使用后、次回に備えての整備と清掃）を行うこと。]を記載すること。

2) レーザー装置納入時の確認事項と確認書の発行

レーザー装置の納入にあたっては、平成 3 年 8 月 6 日厚生省薬務局医療機器開発課事務連絡 審査実務連絡の別紙 2[製造業者又は販売業者の遵守事項]に準じ、下記事項を確認し、販売・供給業者の担当者と納入医療機関の装置の管理者及び使用者が署名捺印した確認書を 2 通作成し、両者が各 1 通保管するものとする。

3) レーザー装置納入時の確認事項

- ① 機器管理責任者(正・副最低2名)が定められていること。
- ② 装置使用者登録名簿が作成されていること。
- ③ 脳腫瘍摘出術中の病理検査が可能な体制が整っていること。
- ④ 脳腫瘍摘出術に伴う合併症への対応ができる体制が整っていること。
- ⑤ 本レーザ装置の使用管理区域が設定され、装置の維持・安全管理に必要な設備・備品を備えていること。
- ⑥ 悪性脳腫瘍患者に対する光線力学療法の研修プログラムを受講している機器管理責任者(医師または臨床工学技士)が選定されており、本レーザ装置が適切な保管、管理が行えること。
- ⑦ 装置の電源の鍵の保管の方法を定めること。
- ⑧ 装置の波長に適合した専用の保護眼鏡が備え付けられていること。
- ⑨ 装置使用予定者が、日本脳神経外科学会会員であること。
- ⑩ 装置使用予定者が、悪性脳腫瘍手術の十分な経験を有すること。
- ⑪ 装置使用予定者が、悪性脳腫瘍患者に対する光線力学療法の研修プログラムを受講していること。

原発性悪性脳腫瘍に対する光線力学的療法施行の安全ガイドライン

2024 年 1 月 1 日 第 2 版発行

日本脳神経外科光線力学学会ガイドライン委員会

名誉委員長（特別顧問）： 嘉山 孝正（国際医療福祉大学）

委員長： 黒岩 敏彦（医療法人春秋会 城山病院）

副委員長： 村垣 善浩（神戸大学大学院医学研究科）

委員： 秋元 治朗（総合病院厚生中央病院）

新田 雅之（牛久愛和総合病院）

深見 真二郎（東京医科大学病院）

井内 俊彦（千葉県がんセンター）

篠山 隆司（神戸大学医学部附属病院）

事務局： 日本脳神経外科光線力学学会事務局

連絡先 E-mail：jpns@ompu.ac.jp

編集協力

第 1 版：佐藤 俊一（防衛医科大学校，日本レーザー医学会安全教育委員会委員長）

山下 樹里（独立行政法人産業技術総合研究所）

山田 新（Meiji Seika ファルマ株式会社）

須賀 秀徳、峰久 次郎、川瀬 悠樹（パナソニックヘルスケア株式会社）

第 2 版：中島 章夫（杏林大学，日本レーザー医学会安全教育委員会委員長）

山田 新、芝 徹郎（Meiji Seika ファルマ株式会社）