

化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌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、注射用レザフィリン®100mg（以下、レザフィリン）と PD レーザ・EC-PDT プローブ（食道専用光照射ファイバー）を用いた化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌（局所遺残再発食道癌）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

局所遺残再発食道癌患者を対象とした 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。

- ・内視鏡治療に伴う合併症への対応ができる医療機関において施行すること。
- ・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。
- ・PD レーザによる PDT についての研修プログラムを受講している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。

- ・日本消化器内視鏡学会専門医又はそれに準ずる能力を有する医師。
- ・PD レーザによる PDT についての研修プログラムを受講していること。
- ・PDT は対象部位にレーザー光を的確に照射する必要があるため、内視鏡技術に熟達した医師が実施すること。

3. 添付文書、取扱い説明書の熟知、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 に用いるレザフィリン^[1]および PD レーザ^[2]・EC-PDT プローブ^[3]に関する添付文書や取扱い説明書を熟読しなければならない。また当該医療機関は、PDT を施行する場所に当該文書類を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、速やかに製薬メーカーあるいはレーザー装置の販売業者または製造販売業者にその副作用・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の対象となる局所遺残再発食道癌

1) PDT対象患者

食道癌に対して、化学放射線療法（Chemoradiotherapy：CRT）又は放射線療法（Radiotherapy：RT）が過去に行われている患者で、画像診断等により局所遺残再発病変を認める患者がPDTの対象となる。また、以下の条件を満たす必要がある。

2) PDTの禁忌となる患者：次の患者にはPDTを行わないこと。

- ① レザフィリン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。]
- ③ CRT又はRT前のCT検査で腫瘍が大動脈に浸潤している（Aorta T4）と診断された患者 [食道大動脈瘻を発現し、死亡に至る可能性がある。]

3) 対象患者選択にあたっての注意

- ① 臨床試験に組み入れられた患者背景についてレザフィリンおよびPDレーザー・EC-PDTプローブの添付文書^[1, 2, 3]に記載されている「臨床成績」の項の内容を熟知し、そ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。
- ② 外科的切除又は内視鏡的切除（Endoscopic mucosal resection：EMR/Endoscopic submucosal dissection：ESD）が適用可能で患者が希望する場合は、これらの治療を優先する。
- ③ 下記の病変に対する有効性及び安全性は確立していない。
 - (1) 壁深達度がT3及びT4の病変
 - (2) 長径が3cmより大きい病変
 - (3) 周在性が1/2周より大きい病変
 - (4) 頸部食道に及ぶ病変
- ④ CRT又はRT前のCT検査で、腫瘍がAorta以外の食道隣接臓器に浸潤していると診断された場合は、禁忌ではないが、腫瘍の状態に応じてPDTの適用を慎重に検討すること。
- ⑤ PDTは局所的な治療法であり、レーザー光照射部位以外には効果がないことに留意すること。

4) 慎重投与（次の患者にはPDTを慎重に行うこと）

- ① 光線過敏症を起こすことがある医薬品（添付文書^[1]参照）を併用している患者 [患者を薄暗い室内で過ごさせるなど十分な管理を行うこと]
- ② 肝障害のある患者 [排泄が遅延し、高い血中濃度が持続するおそれがある]
- ③ 高齢者 [一般に生理機能が低下していることが多い]
- ④ 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回

ると判断される場合にのみ投与すること。[動物実験（ラット）で大量投与により胎児の骨化遅延が報告されている]

- ⑤ 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている]
- ⑥ 小児 [低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）]

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、画像所見などで局所遺残再発食道癌と診断し、PDT の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、感染症の有無などを確認し、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) レーザー装置の使用前点検

PDT 施行のできれば前日までに、もしくは薬剤投与前に、下記手順により使用前点検（取扱説明書の「PDT 施行前の点検と準備」を参照）を実施する。[万一本装置が故障した時、対応が間に合わず治療が延期または中止となるため。]

- ① PD レーザ、電源コード、専用キー、専用保護メガネ、EC-PDT プローブの外観に異常（汚れ、傷、破損）がないこと等の外観点検を実施する。
- ② PD レーザに電源を入れ、異常検知ランプが点灯していないことや非常停止スイッチが動作すること等の動作点検を実施する。

3) 食事制限の開始

PDT 施行前日は、各医療機関の通常の内視鏡治療前の指示に準じて、食事制限を開始する。PDT 施行当日は、朝から絶食及び補液による管理とする。

4) 薬剤の調製、投与

レーザー光照射予定時刻の 4-6 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。レザフィリンは防腐剤を含まず光に不安定のため、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。

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こと（ただし、暗いレンズを使用すると患者の目が散瞳し、サングラスを外した際に光が眼内に届きやすくなるため注意すること）。内視鏡治療室、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。

6) PDT の施行（薬剤投与日）

① レーザー装置の施行前点検と準備を行う

(1) 電源を投入し PD レーザを起動し、パワーチェックを実施する。

(直射/EC ランプ (FRONTAL ランプ) を点灯させ、照射パワーの表示が「500mW」になっていることを確認する)

(2) PDT で使用する EC-PDT プローブ以外に予備の EC-PDT プローブを用意する。

② 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、装着部位を一定時間毎に変更する等により同一部位への継続的装着を可能な限り避けること。

③ 患者、術者及び内視鏡室内の医療関係者はレーザー照射時には必ず専用保護メガネを着用すること。施行中の患者の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。照明は 500lux 以下とすること。医師、医療従事者は PD レーザ・EC-PDT プローブの取扱説明書に従って照射を行う。電子内視鏡を用いてレーザー光照射を行う場合、原色フィルターを用いた面同時式の画面の白飛びを避ける機能が備えられた内視鏡を使用すること^[4, 5]。

④ PDT 中止条件：内視鏡により病変部を観察し、以下の条件の一つでも該当する場合は PDT を中止すること。

(1) PDT 施行前の内視鏡評価時に比べて対象病変が急速に増大しており、適応範囲を超えていると判断された場合

(2) 適切なレーザー光照射が不可能と判断された場合。

⑤ 以下の基本事項に留意し、レーザー光を照射すること。

(1) 添付文書に従いレーザー光の照射条件を遵守し、必ず自動停止するまでレーザー光を照射すること。

(2) 標的部位をすべて含む範囲にレーザー光を照射すること。

(3) レーザー光を同一箇所にも 11 分 7 秒間を超えて照射しないこと。

⑥ 先端フードの装着：レーザー光照射にあたり、対象となる病変を正面視して確実な照射を行うため、また、プローブ先端が粘液などで汚れないようにするために、原則、内視鏡先端に先端フードを装着すること^[6]。

⑦ 照射時に病変の範囲が不明瞭になる場合もあり、照射前に病変周囲へのマーキング (APC : Argon plasma coagulation や高周波ナイフ等によるマーキング) を併用することを推奨する。

⑧ レーザー光照射をする際には、対象病変の位置を照射に対し可能な限り接線方向ではなく正面視できる方向にして、専用の EC-PDT プローブを用いて照射す

るようにすること。

- ⑨ 対象病変を内視鏡画面の 12 時の方向にすると、正面視したまま確実に照射できることが多い。
- ⑩ 食道の蠕動や嘔吐反射などにより、正面視できなくなった場合には、レーザー光照射を一時中断し、正面視できるタイミング、ベストポジションで、レーザー光照射を再開すること。またプローブ先端が粘液で汚れた場合には、その汚れをこまめに取り除くこと（そのまま照射を続けると、レーザー光出力が低下したりプローブが破損する恐れがある）。
- ⑪ 呼吸性移動、心拍動、蠕動又は攣縮等により、レーザー光照射が不十分になることがあるので注意すること。逆に、病巣部位以外に照射してしまうと組織障害のおそれがあるので、レーザー光照射に際しては、病巣の周辺部以外の正常組織への照射は、極力抑えるように注意すること。
- ⑫ 腫瘍の浸潤範囲に留意し、腫瘍周辺部まで十分にレーザー光を照射すること。
- ⑬ 照射時間が長時間におよぶ場合、過送気になることがあり、適宜胃内のガスを抜き、可能であれば CO₂送気などを併用すること。
- ⑭ レーザー光照射中に患者の状態に異常をきたしたり、他の内視鏡的処置等を行なうときは、停止/開始スイッチを押して、レーザー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、停止/開始スイッチを再度押すと照射を継続することが可能である)。
- ⑮ レーザー装置などに不具合が生じた場合には、即座にレーザー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停止/開始スイッチを押して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。

7) PDT の施行（薬剤投与翌日）

- ① レーザー光照射翌日に内視鏡観察を行い、残存病変*の有無を確認する。残存病変を認めた場合、静脈内注射 22～32 時間後に追加のレーザー光照射を行う。ただし、レザフィリンの再投与は実施せず、前日にレーザー光照射を行った部位への重複照射はできるだけ避けるようにする。

<*残存病変とは>

- 粘膜下腫瘍様隆起成分の残存
- 腫瘍性粘膜、潰瘍の残存
- 発赤または暗青色の色調変化を伴う浮腫状粘膜の欠落
- ② レーザー光照射翌日の内視鏡観察にて、レーザー潰瘍の有無を確認する。深掘潰瘍を認めた場合には、食事を開始せずに、引き続き絶食・補液管理を行う。

8) PDT 施行後

① レーザー装置の確認

取扱説明書に従い、使用後点検を実施する。

② 定期的な検査の実施

PDT 施行後は、定期的に内視鏡検査、組織診等を行い、病巣の経過を観察すること。

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。

9) 食道に特徴的な PDT 後の随伴症状

レーザー光照射後は食道痛、嚥下障害、食道狭窄等の随伴症状があらわれることがあるので、このような場合には適切な処置を行うこと。

内視鏡検査を以下のタイミングで実施し適切に対処すること。レーザー光照射翌日（追加照射を行った場合は追加照射した翌日も実施する）、PDT 施行 1 週目、2 週目に実施し、主に出血、深掘潰瘍、穿孔の有無に注意すること。2 週後以降 24 週後までは 2~4 週毎に、24 週後以降は 12 週毎に実施し、食道狭窄の発現又は兆候の有無に注意すること。食道狭窄の兆候が出てきた場合は 1 週間隔で内視鏡検査を実施する。広範な人工潰瘍が発生した場合は、予防的処置として内視鏡的食道拡張術を行うことが望ましい。食道狭窄が発現した場合は、内視鏡的食道拡張術を行うことを推奨する。深掘潰瘍が認められた場合には、縦隔炎や食道穿孔を来す可能性があるため、内視鏡的食道拡張術は行わずに、絶食し入院・補液管理を行うこと。食道痛が認められた場合には、鎮痛薬等の一般的な処置を行うこと。

10) 遮光管理と遮光解除

PDT 施行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。薬剤投与 2 週間経過後に光線過敏性試験を実施し、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。光線過敏反応が消失後も、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。

11) 食事制限

翌日追加照射を行わなかった場合は PDT 施行翌日に、翌日追加照射を行なった場合は PDT 施行翌々日（追加照射翌日）に、内視鏡観察にて出血、深掘潰瘍又は穿孔の有無を確認し、食事開始の可否を判断する。内視鏡観察にて深掘潰瘍が認められなかった場合にはその翌日より食事開始することができる。深掘潰瘍を確認した場合には、絶食及び補液による管理を行う食事制限を継続し、その後は医師判断により適宜食事開始の可否を再度判断する。[深掘潰瘍がある場合、食物が潰瘍に付着して著明な炎症を惹起し、縦隔炎や食道

穿孔を生じる可能性がある。]

12) 繰り返し施行の制限

レザフィリンを用いて PDT を繰り返し実施した場合（薬剤投与翌日に行う追加のレーザー照射は除く）、安全性は確認されていない。再度薬剤を投与する場合には休薬期間を 1 ヶ月以上おき、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、レーザー装置に添付する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 内視鏡治療に伴う合併症への対応ができる体制が整っていること。
- ④ レーザー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。
- ⑤ 局所遺残再発食道癌患者に対する PDT 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、PD レーザの適切な保管、管理が行えること。

- ⑥ 装置の電源の鍵の保管の方法を定めること。
- ⑦ 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。
- ⑧ 装置使用予定者が、日本消化器内視鏡学会専門医又はそれに準ずる能力を有する医師であること。
- ⑨ 装置使用予定者が、消化器内視鏡治療の十分な経験を有すること。
- ⑩ 装置使用予定者が、局所遺残再発食道癌患者に対する PDT の研修プログラムを受講していること。

8. ガイドラインの変更

適切かつ安全な治療を行うために、今後の EBM (evidence-based medicine) に基づいたガイドラインの改訂を適宜行う。

【参考文献】

- [1] 注射用レザフィリン 100mg 添付文書 (2015 年 5 月改訂 第 7 版)
http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4299404D1028_1_08/
- [2] PD レーザ添付文書 (2015 年 8 月改訂 第 11 版)
http://www.info.pmda.go.jp/ygo/pack/730056/21600BZZ00026000_A_01_06/
- [3] EC-PDT プローブ添付文書 (2015 年 6 月 第 1 版)
http://www.info.pmda.go.jp/ygo/pack/730056/22700BZX00165000_A_01_02/
- [4] 中村哲也, 生沼健司, 増山仁徳: 消化器内視鏡とレーザー診断・治療－胃がんに対する PDD と PDT を中心に－. 日本レーザー医学会誌, 35(1): 87-93, 2014.
- [5] Nakamura T, Oinuma T, Yamagishi H, Masuyama H, Terano A: Evaluation of a novel high-resolution magnifying videoendoscope that is capable of photodynamic diagnosis and therapy for gastric cancer. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy 12: 115-122, 2015.
- [6] Nakamura T, Fukui H, Shirakawa K, Fujii Y, Fujimori T, Terano A: Photodynamic therapy of superficial esophageal cancer with a transparent hood. Gastrointestinal Endoscopy 60:120-124, 2004.

【付記】

本ガイドラインでは、他の分野の安全ガイドラインと整合性を取るため、Laser の一般的な呼称として「レーザー」と記載した。

化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌に対する光線力学的療法施行の安全ガイドライン（日本レーザー医学会・日本光線力学学会版）

2015年9月28日 第1.1版 発行

日本レーザー医学会 ガイドライン委員会

委員長：奥仲 哲弥（山王病院 副院長）

消化器領域責任者：中村 哲也（獨協医科大学 医療情報センター・消化器内科）

日本光線力学学会ガイドライン委員会

委員長：奥仲 哲弥（山王病院 副院長）

消化器領域責任者：中村 哲也（獨協医科大学 医療情報センター・消化器内科）

【局所遺残再発食道癌ワーキンググループ】

代表者：武藤 学（京都大学大学院医学研究科 腫瘍薬物治療学講座）

メンバー：矢野 友規（国立がん研究センター東病院 消化管内視鏡科）、角嶋 直美（静岡県立静岡がんセンター 内視鏡科）、片岡 洋望（名古屋市立大学病院 消化器内科）、堀松 高博（京都大学大学院医学研究科 腫瘍薬物治療学講座）、石原 立（大阪府立成人病センター 消化管内科）、山本 佳宣（兵庫県立がんセンター 消化器内科）、磯本 一（鳥取大学医学部 消化器・腎臓内科）

（敬称 略）