

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B152)

評価委員 主担当： 坂井
副担当： 掛江 副担当： 上村

先進医療の名称	初発・再発転移性脳腫瘍に対する光線力学的療法
申請医療機関	国立がん研究センター中央病院
医療技術の概要	<p>転移性脳腫瘍は進行癌患者の 10~40%に発生し、手術や放射線治療を主体とする現行治療では局所再発や放射線壊死が課題である。本研究は、国産アカデミア発の光感受性物質タラポルフィンを用いた PDT を開頭腫瘍摘出術を要する初発および再発転移性脳腫瘍に適応拡大を目指す探索的臨床試験である。開頭腫瘍摘出後にレーザ光を照射し、タラポルフィンを取り込んだ腫瘍細胞を選択的に破壊することで局所再発リスクを低減し、放射線治療を回避できる可能性がある。主要評価項目は術後 6 か月の局所再発割合、副次評価項目として腫瘍内タラポルフィンの集積の有無を検討する。本試験により PDT の proof of concept を確立し、将来的な比較試験への基盤確立を行う。</p> <p>○主要評価項目：術後 6 ヶ月後の摘出部局所再発割合 ○副次評価項目：有効性評価項目：全生存期間、髄膜播種再発期間、脳内遠隔再発期間、脳内再発期間、脳内無再発生存期間、登録後 2, 6 ヶ月の MMSE 非悪化割合、登録後 6 ヶ月の KPS 非悪化割合 安全性評価項目：腫瘍内タラポルフィン濃度、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合</p> <p>○予定試験期間：JRCT 公開日～2028 年 12 月 31 日</p> <p>○目標症例数 コホート A (初発転移脳腫瘍)： 30 例 コホート B (定位放射線照射後の再発転移性脳腫瘍)： 20 例</p>

【実施体制の評価】 評価者： 坂井

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） タラポルフィンと PDT 半導体レーザ装置を用いた光線力学的療法（PDT）は、原発性悪性脳腫瘍に対し保険診療で実施されている。転移性脳腫瘍に対する報告はないが、転移性脳腫瘍の 50-64%は周囲脳組織に浸潤すること、悪性神経膠腫に対する第Ⅱ相試験で組み入れられた転移性脳腫瘍においてタラポルフィンが集積する可能性が示唆されたことなどから、転移性脳腫瘍に対しても有用である可能性がある。		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【倫理的観点からの評価】 評価者： 掛江

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 患者の費用負担分について詳細に確認等をさせて頂き、金額の修正や同意を撤回した場合の負担等について加筆頂きました。また、当該研究ではタラポルフィン投与後の日光遮断が必要であるため、研究参加を中止（同意撤回）しても一定の制限が残ること等についても丁寧に加筆頂きました。 補償については、一般の方には分かりやすいとは思えませんが、悪性新生物の試験として適切に説明されていると判断しました。		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【試験実施計画書等の評価】 評価者： 上村

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適

との関わり	
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>本試験は、将来、初発転移性脳腫瘍およびSTI後の再発転移性脳腫瘍を対象として、開頭腫瘍摘出術とPDT併用開頭腫瘍摘出術のランダム化比較試験を実施するための根拠を得ることを目的とした、PDTのproof of concept試験である。</p> <p>計画している症例数を超える患者の確保は、参加施設の年間登録数や試験薬の購入費用等の制約から実現可能性の観点で困難とされており、片側有意水準10%とした場合でも検出力が70%を下回ることから、現在の症例数および閾値設定では仮説検証型の評価は困難であるとの説明がなされている。</p> <p>一方で、定量的評価として、点推定値による判断基準を補完する形で不確実性を考慮した枠組みとして、ベイズ流アプローチにより「6か月摘出部局所再発割合が閾値を下回る確率」を算出し、さらに腫瘍組織内の薬剤濃度や安全性の結果も踏まえた総合的な判断を行うとの回答が示されている。</p> <p>以上を踏まえ、本試験は将来的な比較試験の実施に向けた基盤的知見を得ることを目的とするproof of concept試験として、現時点の計画内容は許容可能と判断する。</p>	
<p>実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）</p>	

【1～16の総評】

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	コホートA：30例、 コホートB：20例	予定試験期間	jRCT 公開日～2028年12月31日	
<p>実施条件：下記コメントを参照のこと。</p>				
<p>コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。） （修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）</p>				

先進医療審査の事前照会事項に対する回答1

先進医療技術名: 初発・再発転移性脳腫瘍に対する光線力学的療法

2026年1月24日

所属・氏名: 国立がん研究センター中央病院 大野 誠

1. 「初発転移性脳腫瘍」とは、原発巣の発見の有無にかかわらず、初めて脳内に発生した脳組織以外の腫瘍を指しますか？「初発」の定義を明確にしてください。

【回答】

本試験では初発転移性脳腫瘍の定義を以下に記載します。

転移性脳腫瘍=中枢神経系以外の他の臓器に発生した悪性腫瘍(原発癌)の腫瘍細胞が主に血行性に脳内に到達して増大し病変となったもの、としています。原発癌として肺癌、乳がん、大腸がんが多いです。原発巣の発見の有無に関しては、本試験ではすでに原発癌が組織型も含め確定しているものを対象としています。

初発=転移性脳腫瘍に対して手術や放射線治療などの局所治療が行われていないものです。なお、再発は定位放射線治療後の再発病変としています。

2. 対象集団選択の根拠について(2.1.3.)

- ① コホート A では「病変の最大径が 2cm を超え摘出術を予定する病変が一つ」とされていますが、2.1.3.2)では「本試験では腫瘍型 2-3cm 病変に対し、外科的摘出術が機能予後あるいは生命予後の改善を期待できる場合は、対象として適切と考えた。」とあります。本試験の対象とするのは 2-3cm の病変でしょうか？3cm 以上も含める場合には、その妥当性についても説明してください。
- ② コホート A では転移巣の組織型を「非小細胞肺癌、乳癌、大腸癌、腎癌、卵巣癌、子宮頸癌、子宮体癌、胃癌、食道癌のいずれか」と設定しております。それぞれの割合について、まとめられているデータがあればお示しください。

【回答】

①JCOG0504 試験は最大病変の腫瘍径 3 cm 以上が対象であったため、腫瘍径 3 cm 以上の腫瘍は手術適応となり本試験の対象として妥当と考えられます。一方で脳腫瘍診療ガイドライン 2024 年度版および NCCN のガイドラインを参照すると腫瘍径 2-3cm の場合、手術および STI 両者の適応となります。ご指摘の部分の説明は手術および STI 両者の適応になりうる腫瘍径 2-3cm の病変を手術対象とする条件として、「外科的摘出術が機能予後あるいは生命予後の改善を期待できる場合」と判断しており、この点を記載しています。

②脳腫瘍全国集計調査(2017)によると、肺癌 46.1%、乳癌 14.5%、大腸癌 6.0%、腎癌 4.2%、卵巣癌 2.0%、子宮体癌 2.3%、胃癌 3.3%、食道癌 2.6%と記載されます。これらで 81%をカバーしています。肺癌の中で非小細胞肺癌、子宮頸癌のデータは記載がなく不明です。なおコホート A は JCOG0504 の対象となった組織型を今回も対象と設定しています。

3. タラポルフィンを用いた光線力学的療法の安全性について(2.3.4.)

リスクとして、「タラポルフィンによる(略)閉塞性血管障害等が挙げられる」とされていますが、閉塞性血管障害はタラポルフィンナトリウムの添付文書には記載されておらず、参照された文献(文献 29)でも発生した血管障害は通常診療範囲内で治療との因果関係は低いと説明されています。「閉塞性血管障害」は PDT 半導体レーザーに関連するリスクではないでしょうか。ご確認いただき、必要に応じて修正してください。

【回答】ご指摘のように閉塞性血管障害はタラポルフィンではなく、光線力学的療法に伴うリスクになります。このため 2.5.2 予想される危険と不利益の記載を、「リスクとしては、タラポルフィンによる肝機能障害、光線過敏症、PDT による閉塞性血管障害等が挙げられる」、と修正しました。さらにタラポルフィンを用いた光線力学的療法の安全性についても、「また、光線力学的療法に関連する可能性のある脳梗塞や脳浮腫の発生は認めなかった」の文章を追加しました(下線部修正箇所)。

4. 初期 3 例の安全性の評価(5.3)

本プロトコル治療について、初期 3 例に対しては安全性確認期間 28 日が終了後、効果安全性評価委員会の評価及び当審査部会へ報告される旨の記載について

- ① 安全性確認期間を 28 日と設定した根拠をお示ください。
- ② 1 例ずつ 28 日間観察し安全性を確認してから次の症例を組み入れるのか、3 例までタイミングは特に規定せずに組入れ、3 例目の 28 日観察が完了してからまとめて評価を行い報告されるのか、どちらでしょうか。

【回答】

①多くの医薬品や手術手技に係る臨床試験の初期の安全性を確認する期間として 28 日を設定することが多く、また、タラポルフィンの初回申請時の第 I 相試験の観察期間が 4 週間であったこと、添付文書において投与後 4 週間日光を避けることが望ましいとされていることなどから、28 日経過すれば急性の有害事象を観察できる判断しました。

②3 例目まで登録のタイミングは規定せず組み入れ、3 例の 28 日観察が完了してからまとめて評価を行い報告します。ただし、3 例の観察が終了するまでの期間に緊急報告された有害事象が試験の継続の可否にかかわると統括管理者が判断した場合は、その時点で効果・安全性評価委員会に審議を依頼

し、有害事象に関する施設での対応の妥当性や試験継続の可否等について審査が行われる体制です。

5. 用語について

P28, 11.1 の 1 ポツにある「残存腫瘍」とは、「非摘出病変」と同義でしょうか。6.2.2. 1)で、腫瘍全摘出ができない場合は PDT を行わず中止となる旨の記載がありますので、この場合の残存腫瘍とは異なると思いますが、一般的には全摘出できずに残った腫瘍は残存腫瘍と呼ばれるのではないかと思いますので、関係者が混乱を招かない様に「非摘出病変」を指すのであれば「非摘出病変」に統一されることを勧めます。

【回答】P28, 11.1 の 1 ポツにある「残存腫瘍」とは、「非摘出病変」ではなく、「手術を行ったが、全摘出が達成できずに腫瘍が残存した場合」のことを意味しています。一方で、6.5 後療法には、「長径 5 mm 未満の造影領域の残存は全摘出に含める」、「術後 MRI にて長径 5 mm 以上の造影領域の残存を認める例」と残存病変に対する対応を記載した部分があります。P28, 11.1 の 1 ポツもこの記載に統一することとして以下のように記載整備しました(下線部修正箇所)。

摘出部局所再発:手術摘出腔に新規の増大傾向のある腫瘍性造影病変の出現で摘出部局所再発と診断する。術後 MRI にて長径 5 mm 未満の造影領域が残存した場合は、長径が 5 mm 以上増大した場合摘出部局所再発と診断する

6. 記載整備事項

- P2, 114「外科的摘出術」が「外科敵意摘出術」となっていますので、ご修正ください。

【回答】

P2, 114「外科敵意摘出術」を「外科的摘出術」に訂正します。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答2

先進医療技術名: 初発・再発転移性脳腫瘍に対する光線力学的療法

2026年2月4日

所属・氏名: 国立がん研究センター中央病院 大野 誠

1. 本試験の仮説は「6ヶ月摘出部局所再発割合がコホートAでは50%、コホートBでは35%を上回る場合は効果が乏しい」(2.4.2)と設定されておりますが、探索的な単群試験で一般的に用いられる信頼区間ベースの仮説検定ではなく、点推定値により有効性の判定する意図を教えてください。本試験は探索的臨床試験の位置づけであることは承知していますが、有意水準を検証試験よりも緩くする等の対応により、実現可能性のある症例数設定について検討可能でしょうか。

【回答】

ご指摘の通り「6ヶ月摘出部局所再発割合の信頼区間の上限が閾値を下回ることを検証するような検定ベースの判断規準も検討いたしましたが、本試験では以下の理由から、原案の通り点推定値での判断規準を採用いたしました。

本試験は参加施設の年間登録数や試験薬の購入費用等の制約により、コホートA:30例、コホートB:20例を超える患者の確保が、実現可能性の観点から困難でございます。

このサンプルサイズを前提に、片側 $\alpha=10\%$ で検定を行う場合、競合リスクや途中打ち切りが生じない理想的な状況下で、検出力はコホートAで65.5%、コホートBで41.3%にとどまります。

一般に、探索的な位置づけの第II相試験において、検出力70%未満は十分とはいいがたく、仮にこの条件下で統計学的有意差が得られなかった場合に、直ちに治療開発を断念することは臨床的観点からも適切ではないと考えております。

以上を踏まえ、本試験ではPrimary endpointの点推定値に加え、他のエンドポイントの結果も総合的に勘案し、本治療の有用性を判断する方針といたしました。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答3

先進医療技術名: 初発・再発転移性脳腫瘍に対する光線力学的療法

2026年2月9日

所属・氏名: 国立がん研究センター中央病院 大野 誠

1. 本臨床試験計画では、手術前日から術後1週間程度は遮光管理が必要になるとされていますが、その間は個室に入らなければならないように推察いたしますが、その際個室利用に伴う差額ベッド代は発生するのでしょうか？また、差額ベッド代が発生した場合には患者負担となるのでしょうか？当該試験においては、遮光管理が不可欠と思っておりますので、「先進医療に係る費用に含まれる」と整理し研究費で負担いただくか、自己負担とするのであれば、具体的にご説明を頂いた方がよろしいかと考えますが、いかがでしょうか。

【回答】

ご指摘のように手術前日から術後1週間程度は遮光管理が必要になりますが、遮光管理は必ずしも個室で行う必要はなく大部屋で「窓側を避ける」、「カーテンを閉める」ことで対応可能であり、本試験においては光線力学的療法に伴う遮光管理のための個室利用による差額ベッド代が発生することはないと判断しています。この対応に関して参加3施設でも確認を取れています。

そのため記載は変更せず現行通りとさせていただきます。

2. 説明文書の11. 費用について において、「タラポルフィン薬剤費用等の先進医療に係る費用は研究費で負担するため患者さんの自己負担はありません。手術・診察・検査は通常の保険診療で行われますので、治療にかかるおおまかな費用は、およそ3割負担で約90万円です。」と書かれていますが、当該試験に参加することによって、すなわち試験の効果判定等のために追加で実施される検査等の費用はどのように整理されているのでしょうか？例えば、頭部MRI検査を4週毎、8週毎、12週毎に実施するというのは、通常診療の範囲なのでしょうか？

もしも当該試験に参加することによって検査等が増え、時間的にも経済的にも患者さんの負担や不利益が増えるのであれば、その旨の丁寧な説明が必要ではないでしょうか。

【回答】

本試験計画にある「頭部MRI検査を4週毎、8週毎、12週毎に実施」は通常診療範囲になります。JCOG0504で転移性脳腫瘍の全摘出後の経過観察のタイミングは、「試験登録後1ヶ月後、その後治療開始後1年までは、治療開始後3,5,7,9,11ヶ月目、治療開始後1年以降は3ヶ月毎」とされており、本試験のMRI施行頻度と同程度になります。本試験に不参加の場合でも同程度のMRI施行頻度となるため患者さんの負担や不利益が増えることはないと考えています。

そのため記載は変更せず現行通りとさせていただきます。

3. 様式6の別紙資料では、術後の光線過敏性試験の陰性確認検査まで(手術4日後)として計算されていますが、説明文書では1週間前後と説明されています。このことにより、実際に1週間ほど遮光

管理をした場合は約 90 万円という金額より自己負担分が高額になりませんか？

【回答】

ご指摘の点確認したところ手術 6 日後のところは手術 4 日後で計算をしていました。この点修正し再計算したところ 92 万円でした。そのため説明同意文書の 11. 費用についての 90 万円の記載を 92 万円に修正しました。先進医療実施届出書と様式 6 号別紙も該当箇所を変更します。

4. 臨床試験への参加を途中で取りやめる場合(同意の撤回をする場合)に、手術前日にタラポルフィン投与してから術後の 1 週間程度(光線過敏試験で陰性になるまで)は遮光管理が必要であり、これについては途中でやめることができない旨の説明が 9.の中に必要であると考えますがいかがでしょうか。9. では「治療が始まった後に、治療がつかったり、なんらかの理由で治療を続けたくないと思った場合には途中で治療をやめることができます。(中略)いつでもあなたの意志で試験参加をやめることができます」と書かれていますが、実際にはいつでもやめられる計画ではないですし、やめた場合に光線過敏症によって被験者が不利益を被る可能性があることから、「あなたが何ら不利益を被ることはありません」という説明は事実と齟齬があるように思います。

【回答】

ご指摘のようにタラポルフィン投与後に試験参加を取りやめた場合も遮光管理は継続することになり、タラポルフィン投与に伴う不利益を被る可能性があります。そのため説明同意文書を下記のように修正しました(下線部)。

「……試験参加を取りやめることができます。」の記載の後に、「試験参加を取りやめた場合も次の「10. この臨床試験に参加しなかった場合の治療」に記載した内容に準じた治療を行います。ただし、タラポルフィン投与後に試験参加を取りやめた場合も光線過敏試験が陰性になるまでの期間の遮光管理は継続します。また肝機能異常、発熱、倦怠感などが出現する可能性があります。」を追記しました。又こういった不利益の可能性があるため、「あなたが何ら不利益を被ることはありません」という説明は削除しました。

5. 臨床試験が始まってから同意を撤回した場合に、被験者の費用負担はどのようになりますでしょうか。計画から推察するに、タラポルフィンが投与された以降に同意を撤回した場合には、臨床試験から外れることでデータ等を利用されないこととフォローアップのための頭部 MRI 検査の回数が減らせるということは対応いただけると思いますが、遮光管理もやめられませんか、勝手に退院することも出来ませんので、一定の費用負担は生じるのではないかと考えます。勿論、手術に伴い必要となっている費用や制約については、当該試験の同意の撤回とは関係しないことは理解しておりますので、当該試験計画において試験の部分と従来通りの手術治療の部分をもう少し整理してご説明いただいた方が良いのではないかと思います。

【回答】

ご指摘のように試験の部分と従来通りの手術後の管理について整理するようにして、説明同意文書を下記のように修正しました(下線部)。

4. この臨床試験の治療法についての【3】の見出しを「手術後の治療と遮光管理・解除」に変更、1 行目を「手術後は通常の開頭腫瘍摘出術と同様に抗生剤などの点滴を行います。同時に術前に引き続き

500ルクス以下の遮光環境での生活を続けます。」

6. 説明文書の 19. この臨床試験に参加している間のお願い において、遮光管理を徹底することについての記載がございませんが、当該試験において重要な事項ではないのでしょうか。

【回答】

ご指摘の点追記が必要と考えました。

19. この臨床試験に参加している間のお願いに以下の分を追記しました(下線部)。

② 退院後も日光暴露に注意してください

退院後もタラポルフィン投与後 1 ヶ月以内の外出に際しては帽子、手袋、長袖などの衣類やサングラスを使用して日光への暴露を避けてください。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答4

先進医療技術名：初発・再発転移性脳腫瘍に対する光線力学的療法

2026年2月18日

所属・氏名： 国立がん研究センター中央病院 大野 誠

1. 片側有意水準 10%とした検定ベースでは検出力が 70%を下回る事、ならびに実現可能性の観点から、現時点の症例数および閾値設定では仮説検証型の評価が困難であるとのご説明について、理解いたしました。また、統計学的有意差が得られなかった場合に直ちに治療開発を断念することが、臨床的観点から必ずしも適切ではない点、ならびに他のエンドポイントも含めて総合的に評価する方針については、ご回答の通りと考えます。

一方で、本試験における有効性評価として「想定される有効性が得られたか」を一定の枠組みで判断する基準を持つこと、ならびに検証 phase への移行可否を検討する際の判断材料の一つとして、点推定値による判断規準を補完する形で不確実性を考慮した枠組みを併用するなど、何らかの定量的な評価基準を事前に設定しておくことが望ましいと考えます。

例えば、点推定値による判定規準を維持した上で、再発割合が所定の閾値を下回る確率を評価するベイズ流アプローチによる補足解析を実施することで、限られた症例数下においても結果をより定量的に解釈することが可能になると考えます。これらの結果を、他の有効性・安全性エンドポイントと併せてどのように検証 phase への移行判断に活用し得るかという観点から、お考えをご提示いただければ幸いです。

【回答】

貴重なご意見をいただき、誠にありがとうございます。本研究では、点推定値および信頼区間に基づく定量的評価を想定しておりました。一方で、ご提示いただきましたベイズ流アプローチによる「6か月摘出部局所再発割合が閾値を下回る確率」も、結果の解釈において大変有益な情報と存じますので、以下の通り主たる解析の補足的解析として追加いたしました。また、その指標に基づく定量的な判断規準の設定も検討いたしました。特に臨床的な観点から腫瘍組織内の薬剤濃度や安全性の結果も踏まえた総合的な判断が重要であると考えておりますので、本指標は主たる判断規準には含めない方針といたしました。

12.2. 有効性の解析

12.2.1 Primary endpoint(6ヶ月摘出部局所再発割合)の解析

4) 補足的解析の方法

(中略)

- ・ 全有効性解析対象例を対象として、ベイズ流アプローチにより6ヶ月摘出部局所再発割合が閾値を下回る確率を算出する。具体的には、6ヶ月摘出部局所再発割合を二値アウトカムとして扱い、事前分布にはコホート A および B の期待値(35%および 25%)に対応するベータ分布 Beta (0.7, 1.3)および Beta (0.5, 1.5)を用いる。得られた6ヶ月摘出部局所再発割合の事後分布に基づき、それぞれの閾値(50%および 35%)を下回る確率を算出する。なお、6ヶ月以前の打ち切り

による影響が大きいと考えられる場合には、解析に先立って別途作成する「統計解析計画書」にその対処法を記載する。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答5

先進医療技術名:初発・再発転移性脳腫瘍に対する光線力学的療法

2026年2月26日

所属・氏名:国立がん研究センター中央病院 大野 誠

1. 照会事項3-5への回答で、同意を撤回した場合の費用負担についての説明を求めたつもりだったのですが、その点についてのご対応が頂けませんでした。

同意を撤回される以前にかかった医療費ならびに入院等に係る費用については患者さん負担ということであれば、その旨明記して頂く必要があるのではないのでしょうか。

また、同意を撤回されても継続して頂く必要のある治療等についても患者さんにご負担いただくこととなりますという旨の説明も追記頂ければと思います。

例えば、下記のような加筆修正をご検討頂いてはどうでしょうか？

説明文書 11 費用について

なお、臨床試験の途中で同意を撤回された場合についても、それまでにかかった医療費(先進医療に係る費用は除く)ならびに入院等に係る費用のうち保険診療の自己負担分をご負担いただくこととなります。また、同意を撤回されても医学的に継続が必要である治療等については受けて頂くことになり、その費用をご負担いただくこととなります。(この臨床試験による治療内容は4でご確認ください。)

【回答】

ご指摘いただきました点を説明同文書に追記しました。

2. 照会事項3-4への回答ならびに当該指摘に対する修正において、下線「も」→「は」が文脈からは適切と考えます。

ただし、タラポルフィン投与後に試験参加を取りやめた場合も光線過敏試験が陰性になるまでの期間の遮光管理は

↓

ただし、タラポルフィン投与後に試験参加を取りやめた場合は光線過敏試験が陰性になるまでの期間の遮光管理は

【回答】

ご指摘いただきました箇所につきまして説明同文書を変更しました。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答6

先進医療技術名:初発・再発転移性脳腫瘍に対する光線力学的療法

2026年3月12日

所属・氏名:国立がん研究センター中央病院 大野 誠

1. 回答3の照会事項4への回答において追記いただいた文章について「試験参加を取りやめた場合も次の10(略)に記載した内容に準じた治療を行います。」とありますが、患者が選択する立場であることから「…治療を受けることができます。」として頂くべきではないかと考えます。

【回答】

ご指摘いただきました点につきまして、説明同意文書を変更しました。

以上

評価者 構成員：近藤 正英 先生

先進技術としての適格性	
先進医療 の 名 称	初発・再発転移性脳腫瘍に対する光線力学的療法
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	<input type="checkbox"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="checkbox"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	<input type="checkbox"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input checked="" type="checkbox"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input type="checkbox"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効 率 性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input type="checkbox"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="checkbox"/> B. やや効率的。 <input type="checkbox"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input checked="" type="checkbox"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 <div style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; border-radius: 15px; padding: 5px; margin: 5px 0;"> 別途、ランダム化比較第Ⅲ相試験によって有効性が示されること。 </div> <input type="checkbox"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント： 保険適用されている原発性悪性脳腫瘍に対する光線力学療法の適応症に転移性脳腫瘍を加えることを目指す単群第Ⅱ相試験として、有効性及び安全性を評価することができるものと考えます。

先進医療の内容（概要）

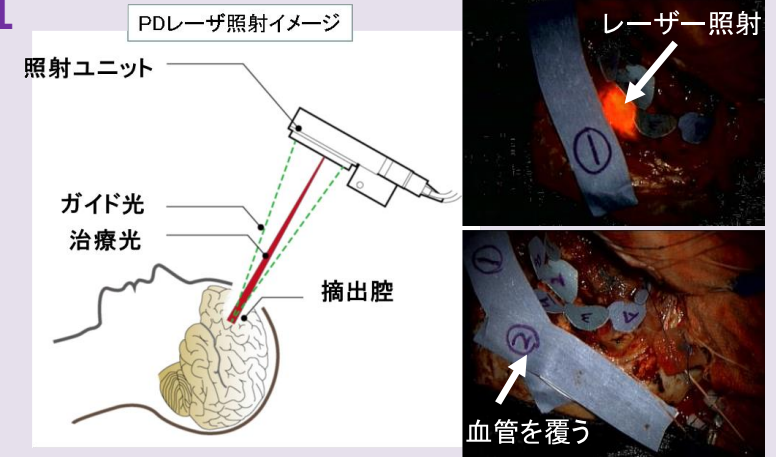
先進医療の名称：初発・再発転移性脳腫瘍に対する光線力学的療法
適応症：開頭腫瘍摘出術を要する初発および放射線治療後の再発転移性脳腫瘍
<p>内容：</p> <p>（先進性）</p> <p>本研究は、これまで手術と放射線治療に依存してきた転移性脳腫瘍の治療において、国産アカデミア発の光感受性物質タラポルフィンを用いた光線力学的療法（PDT）を入れる点で新規性を有する。術後局所再発を抑制しつつ放射線治療を回避できる可能性があり、さらに腫瘍内薬剤濃度測定による治療効果の科学的検証を組み込むことで、他がん種への横展開を含む新たな治療モダリティ創出に繋がる。</p> <p>（概要）</p> <p>転移性脳腫瘍は進行癌患者の 10～40%に発生し、手術や放射線治療を主体とする現行治療では局所再発や放射線壊死が課題である。本研究は、国産アカデミア発の光感受性物質タラポルフィンを用いた PDT を開頭腫瘍摘出術を要する初発および再発転移性脳腫瘍に適応拡大を目指す探索的臨床試験である。開頭腫瘍摘出後にレーザー光を照射し、タラポルフィンを取り込んだ腫瘍細胞を選択的に破壊することで局所再発リスクを低減し、放射線治療を回避できる可能性がある。主要評価項目は術後 6 か月の局所再発割合、副次評価項目として腫瘍内タラポルフィンの集積の有無を検討する。本試験により PDT の proof of concept を確立し、将来的な比較試験への基盤確立を行う。</p> <p>（効果）</p> <p>転移性脳腫瘍は摘出術のみでは局所再発率が 34～68%と高く、術後定位放射線照射によって再発率は低下するものの 19%に放射線壊死が発生するなど課題が残る。本研究で用いる PDT は、タラポルフィンが腫瘍細胞に選択的に集積する特性を利用し、腫瘍摘出後にレーザーを照射して活性酸素を発生させ腫瘍細胞を破壊する治療である。これにより正常脳組織への影響を最小限に抑えつつ、摘出腔周囲に浸潤した腫瘍細胞を制御し、局所再発を抑制できる可能性がある。原発性悪性脳腫瘍では良好な成績が報告されており、転移性脳腫瘍においても有効性と安全性が期待される。さらに肺癌・食道癌など他がん種での高い奏効率も背景となり、転移性脳腫瘍の手術後の局所制御を改善する新たな治療選択肢としての効果が期待される。</p> <p>（先進医療にかかる費用）</p> <p>本技術に係る総費用は 3,609,824 円である。先進医療に係る費用は 518,684 円で研究費で負担する。よって患者負担額は 931,887 円である</p>

初発・再発転移性脳腫瘍に対する光線力学的療法 概要図

1. 治療の概要 (図1)

- 手術前日にタラポルフィン(40mg/m²)を静脈投与
- 手術中にPDT半導体レーザー装置からの664nmの波長のレーザー光を照射
- 照射時には血管損傷を防ぐため血管を覆う

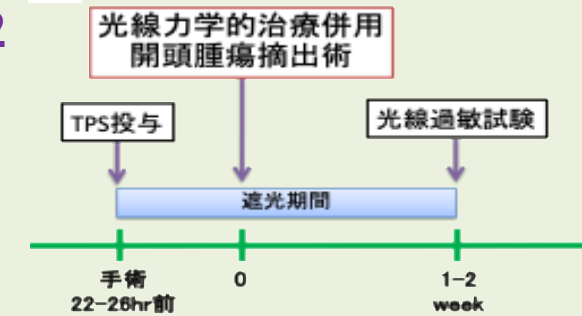
図1



2. 光線過敏症に対する周術期遮光管理 (図2)

- タラポルフィン投与後は遮光管理を行い、投与1-2週間後に光線過敏試験を行い遮光管理解除を判断

図2



3. 遮光管理の実際 (図3)

- 500ルクス以下で過ごす
- 投与3日間はサングラス着用
- カーテンを閉める
- TV、PC、スマホ使用可能
- 病室を出る時にはサングラス、帽子、手袋着用
- 投与後1ヶ月以内の外出時帽子、手袋、長袖等の衣類やサングラス使用

図3



薬事承認申請までのロードマップ(先進⇒治験)

先進医療技術名：光線力学的療法

試験薬または試験機器：タラポルフィン（製品名：レザフィリン）及びPDT半導体レーザ装置

先進医療での適応症：初発・再発転移性脳腫瘍

先進医療

- ・ 試験名：初発・再発転移性脳腫瘍に対する光線力学的療法の有効性に関する探索研究
- ・ 試験デザイン：単群第II相試験
- ・ 期間：2026年4月1日～2029年3月31日
- ・ 被験者数：
初発転移性脳腫瘍（コホートA）30例、
定位放射線照射後の再発転移性脳腫瘍（コホートB）：20例
- ・ 主要評価項目：コホートA、Bともに6ヶ月摘出部局所再発割合
- ・ 副次評価項目：腫瘍内タラポルフィン濃度、全生存期間、有害事象発生割合、死亡理由、6ヶ月PS非悪化割合など

医師主導治験

- ・ 試験名：初発・再発転移性脳腫瘍に対する光線力学的療法の有効性を検証するランダム化比較第III相試験
- ・ 試験デザイン：ランダム化第III相試験

薬事承認申請

海外での現状

薬事承認：米国（無）、英国（無）、フランス（無）、ドイツ（無）、カナダ（無）、オーストラリア（無）、その他（無）
ガイドライン記載：（無）
進行中の臨床試験（無）

本邦での現状

ガイドライン記載：（無）
進行中の臨床試験（無）

当該先進医療における

選択基準：1) 術前 Gd 造影 MRI で摘出術を予定する最大径の病変が大腦もしくは小脳に存在、2) 術前 KPS が 60以上、3) 最大径の病変に対して、全摘出が可能と予想される患者、4) 脳転移以外の病変の急激な増悪傾向を認めない、5) 登録時の年齢が、20歳以上85歳以下、コホートA特有の適格基準 1) 術前 Gd造影 MRIで、転移巣が4個以下、2) 術前 Gd 造影 MRI で、病変の最大径が2cm を超え摘出術を予定する病変が1つ、かつその他の病変が2cm 以下である、コホートB特有の適格基準 1) 術前Gd造影MRIで、病変の最大径が2cm を超え摘出術を予定する病変が1つである、2) 摘出術を予定する病変に対するSTIの既往がある、など

除外基準：1)タラポルフィンに過敏症の既往歴のあるもの、2)ポルフィン症の患者、3) 髄膜癌腫症の患者、など

予想される有害事象：光線過敏症

【別添 1】「初発・再発転移性脳腫瘍に対する光線力学的療法」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・国立研究開発法人 国立がん研究センター中央病院

2. 協力医療機関

- ・千葉県がんセンター
- 静岡県立静岡がんセンター

3. 予定協力医療機関

- ・なし

【別添 2】「初発・再発転移性脳腫瘍に対する光線力学的療法」の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：開頭腫瘍摘出術を要する初発および放射線治療後の再発転移性脳腫瘍

効能・効果：初発および放射線治療後の再発転移性脳腫瘍に対する開頭腫瘍摘出術後の局所制御の改善。

初発および放射線治療後の再発転移性脳腫瘍に対する開頭腫瘍摘出で全摘出が行われた場合には術後経過観察が行われるが、術後 6 ヶ月で約 50%程度の局所再発リスクがある。初発および放射線治療後の再発転移性脳腫瘍に対する開頭腫瘍摘出術後の再発の原因として、病理学的に転移性脳腫瘍の約半数は摘出腔周囲に浸潤することが挙げられる。タラポルフィン
は術前画像により悪性神経膠腫が疑われる患者を対象に実施された国内第 II 相試験において、腫瘍検体にタラポルフィンの集積が認められ局所制御効果により承認されていること、早期肺癌、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への効果が認められることから、転移性脳腫瘍においても腫瘍摘出術にタラポルフィンを用いた光線力学的療法を併用することで摘出周囲脳組織に微小に浸潤する腫瘍細胞に対し腫瘍細胞特異的な殺細胞効果が期待できる可能性を考えている。転移性脳腫瘍に対するタラポルフィンを用いた光線力学的療法の報告および当施設で転移性脳腫瘍に対する光線力学的療法の実施経験はないが、原発性脳腫瘍における光線力学的療法は約 50 例の実施経験があり、光線力学的療法の手術手技や術前術後管理は安全に施行することができる。

以上の点から、開頭腫瘍摘出に光線力学的療法を併用することで初発および放射線治療後の再発転移性脳腫瘍に対する開頭腫瘍摘出術後の局所制御の改善が期待される。

**【別添 3】「初発・再発転移性脳腫瘍に対する光線力学的療法」の被験者の適格
基準及び選定方法（申請書類より抜粋）**

5. 被験者の適格基準及び選定方法

適格規準

コホート A（初発転移性脳腫瘍）、コホート B（定位放射線照射（Stereotactic irradiation : STI）後の再発転移性脳腫瘍）共通の適格規準

- 1) 術前 Gd 造影 MRI で最大径の病変が大腦もしくは小脳に存在
- 2) 術前 KPS が 60 以上
- 3) 最大径の病変に対して、全摘出が可能と予想される患者
- 4) 脳転移以外の病変の急激な増悪傾向を認めない
- 5) 登録時の年齢が、18 歳以上 85 歳以下
- 6) 主要臓器の機能が保たれている
- 7) 試験参加について患者から文書で同意が得られている。ただし、説明内容の理解・同意が可能であっても、神経症状により患者本人の署名が困難である場合、患者本人の同意の確認の署名を代筆者が行っても良い。

コホート A 特有の適格規準

- 1) 術前 Gd 造影 MRI で、転移巣が 4 個以下
- 2) 術前 Gd 造影 MRI で、病変の最大径が 2 cm を超え摘出術を予定する病変が 1 つ、かつその他の病変が 2 cm 以下である
- 3) 原発巣および転移巣の組織型が、非小細胞肺癌、乳癌、大腸癌、腎癌、卵巣癌、子宮頸癌、子宮体癌、胃癌、食道癌のいずれか
- 4) 頭蓋内への放射線治療、開頭腫瘍摘出術の既往がない

コホート B 特有の適格規準

- 1) 術前 Gd 造影 MRI で、病変の最大径が 2 cm を超え摘出術を予定する病変が 1 つである
- 2) 摘出術を予定する病変に対する STI の既往がある
- 3) 摘出術を予定する病変は術前 Positron Emission Tomography (PET) で 18F-フルオロデオキシグルコース (FDG) の取り込みを認める
- 4) 原発巣の組織型は問わない
- 5) 転移個数は問わない

除外規準

以下の基準のいずれかに抵触する患者は、本研究から除外する。

- 1) タラポルフィンに過敏症の既往歴のあるもの
- 2) ポルフィリン症の患者
- 3) 髄膜癌腫症の患者
- 4) コントロール不良の高血圧を有する患者。収縮期血圧>160 mmHg および/または拡張期血圧>100 mmHg
- 5) 高血圧クレーゼまたは高血圧性脳症の既往を有する患者
- 6) ニューヨーク心臓協会 (NYHA) 分類でグレード II 度以上のうっ血性心不全を有する患者

- 7) 全身的治療を要する感染症を有する患者
- 8) インスリンの継続的使用により治療中またはコントロール不良の糖尿病を合併している
- 9) なんらかの全身性疾患に対してステロイド剤の継続的な投与(内服または静脈内)を受けている患者
- 10) 登録前6ヶ月以内に下記の既往がある患者
 - ① 心筋梗塞または不安定狭心症
 - ② 脳卒中または一過性脳虚血発作
 - ③ 重大な血管障害(例、外科的治療を要する大動脈瘤または末梢動脈血栓症)
 - ④ 腹壁瘻または消化管穿孔
 - ⑤ 頭蓋内膿瘍
- 11) 妊婦または授乳婦、および妊娠の可能性(意思)のある女性、あるいはパートナーの妊娠を希望する男性
- 12) 薬物アレルギーにより、ガドリニウムが使用できない患者
- 13) その他、担当医が本研究への参加を不相当と判断した患者

選定方法

対象患者が適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しないことを確認し、説明同意文書にて本試験の参加の同意を取得し登録を行う。

【別添 4】「初発・再発転移性脳腫瘍に対する光線力学的療法」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

7-1. 有効性及び安全性の評価

Primary endpoint: コホート A、B ともに 6 ヶ月 摘出部局所再発割合

Secondary endpoint: 腫瘍内タラポルフィン濃度、全生存期間、髄膜播種再発期間、脳内遠隔再発期間、脳内再発期間、脳内無再発生存期間、登録後 6 ヶ月の MMSE 非悪化割合、登録後 6 ヶ月の KPS 非悪化割合、有害事象(有害反応)発生割合、重篤な有害事象(有害反応)発生割合

【別添5】「初発・再発転移性脳腫瘍に対する光線力学的療法」の予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定登録患者数：コホートA：30例、コホートB：20例

総研究期間：3年（登録期間1年、追跡期間1年、解析期間1年）

臨床研究の開始日：2026年1月1日（予定）

臨床研究の終了予定日：2028年12月31日

登録期間：2026年1月1日（予定）から2026年12月31日

既の実績のある症例数：なし

①有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号2		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号3		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		

他 例（病名ごとに記載すること）

②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号2		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号3		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		

他 例（病名ごとに記載すること）

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠

摘出術単独での6ヶ月摘出部局所再発割合はコホートA：34-55.6%、コホートB：29-35.9%と

されており、本試験の臨床的仮説は「タラポルフィン併用開頭腫瘍摘出術による 6 ヶ月摘出部局所再発割合がコホート A では 50%、コホート B では 35%を上回る場合は効果が乏しい」とする。登録数設定は、本研究参加施設における年間症例数、試験薬購入費用からコホート A 30 例、コホート B 20 例を目標集積数と設定する。

【別添6】「初発・再発転移性脳腫瘍に対する光線力学的療法」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

コホート A, B ともプロトコール治療はタラポルフィン投与から光線過敏試験の陰性確認までとする。

タラポルフィンの投与と遮光管理

タラポルフィン（40 mg/m²）はレーザー照射予定時刻の 22-26 時間前に静脈内投与を行う。タラポルフィン投与後は遮光が必要であり、具体的には長袖・長ズボン・手袋・サングラス着用しブラインドやカーテンを閉めて 500 ルクス以下の病室で過ごし、手術出棟時も長袖・長ズボン・手袋・サングラス着用する。

光線力学的療法を併用した開頭腫瘍摘出術

開頭腫瘍摘出術は腫瘍と正常脳組織の境界を剥離し全摘出を試みる。術中判断で内減圧が必要な場合は内減圧を許容する。

腫瘍組織の一部を術中迅速診断に提出し転移性脳腫瘍の診断を確認する。術中迅速診断で転移性脳腫瘍でなかった場合には診断された腫瘍型に応じた対応を行う。術中迅速診断で放射線壊死が疑われた場合には、追加で合計 4 ヶ所まで迅速診断を行いいずれも放射線壊死の診断であった場合には PDT を行わない。腫瘍組織の一部、腫瘍周囲の非腫瘍性脳組織の一部を採取し凍結保存する。腫瘍が硬膜に癒着している場合は可及的に付着部位の硬膜も切除する。腫瘍摘出が終了した段階で摘出腔にレーザー光照射を行う。レーザー光照射は摘出腔全般に照射を行うこととするが、血管周囲にはレーザー光照射を行わない（この場合も血管周囲以外の摘出腔には照射を行うためプロトコール治療に含める）。

レーザー光照射にあたっては以下の点に注意する。

- レーザ光 1 回あたりの照射範囲は直径 15 mm
- 大血管や通過動脈に直接照射しない
- 血管は滅菌遮光シートで保護する
- 標的部位中心にビーム中心を合わせて照射する
- 同一部位に 3 分間を超えて照射しない
- 照射範囲が重ならないようにする
- レーザ光照射時には術者および助手は専用保護めがねを着用する

術後管理と光線過敏試験

タラポルフィン投与 3 日間はサングラスを着用する。光線過敏性試験で異常がないことを確認するまでは直射日光を避け、長袖・長ズボン・手袋を着用し照度 500 ルクス以下に調整した室内で過ごす。

タラポルフィン投与約 1-2 週間後に光線過敏性試験を行い異常がみられなければ遮光管理解除する。異常が見られた場合は遮光管理を継続し光線過敏性試験を繰り返す。

光線過敏性試験に異常がなくても投与後 1 ヶ月以内の外出に際しては帽子、手袋、長袖等の衣類やサングラス使用で日光を避けることが望ましい。

光線過敏性試験: 手の甲側に 2-3 cm 角の穴をあけた日光曝露用手袋を用意し、手袋をはめて直

射日光を 5 分間曝露後、手袋を外して反応の有無を確認する。

陽性：紅斑、水泡等の光線過敏反応を示した場合

陰性：異常が見られない場合

【別添7】「初発・再発転移性脳腫瘍に対する光線力学的療法」の先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

先進医療名及び適応症：初発・再発転移性脳腫瘍に対する光線力学的療法 適応症：開頭腫瘍摘出術を要する初発および放射線治療後の再発転移性脳腫瘍	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input type="checkbox"/> 要 (脳脊髄腫瘍科又はそれに準ずる科)・不要
資格	<input type="checkbox"/> 要 (日本脳神経外科学会専門医)・不要
当該診療科の経験年数	<input type="checkbox"/> 要 (5) 年以上・不要
当該技術の経験年数	<input type="checkbox"/> 要 (1) 年以上・不要
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として (3) 例以上 [それに加え、助手又は術者として () 例以上・ <input type="checkbox"/> 不要]
その他 (上記以外の要件)	
II. 医療機関の要件	
診療科	<input type="checkbox"/> 要 (脳脊髄腫瘍科又はそれに準ずる科)・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input type="checkbox"/> 要・不要 具体的内容：常勤医師 2 名以上
他診療科の医師数 注2)	要・ <input type="checkbox"/> 不要 具体的内容：
その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等)	<input type="checkbox"/> 要 (薬剤師、臨床工学技士)・不要
病床数	<input type="checkbox"/> 要 (200 床以上)・不要
看護配置	<input type="checkbox"/> 要 (7 対 1 看護以上)・不要
当直体制	<input type="checkbox"/> 要 (常勤 2 名以上)・不要
緊急手術の実施体制	<input type="checkbox"/> 要・不要
院内検査 (24 時間実施体制)	<input type="checkbox"/> 要・不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	要・ <input type="checkbox"/> 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	<input type="checkbox"/> 要・不要
倫理委員会による審査体制	臨床研究法のため対象外
医療安全管理委員会の設置	<input type="checkbox"/> 要・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	<input type="checkbox"/> 要 (3 症例以上)・不要
その他 (上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等)	PDT 半導体レーザー装置の設置が必要
III. その他の要件	
頻回の実績報告	要 (月間又は 症例までは、毎月報告)・ <input type="checkbox"/> 不要
その他 (上記以外の要件)	

注1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として () 例以上・不要」の欄に記載すること。

注2) 医師の資格（学会専門医等）、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。