

厚生労働科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究事業

医薬品や医療機器のうち、諸外国では標準的な治療法として用いられていながら我が国では実用化
されていない治療法等のエビデンスの確立に係る臨床研究の計画に関する研究

食道がん化学放射線療法後局所遺残再発例に対するタラポルフィンナトリウ
ム(レザフィン)及び半導体レーザー(PDレーザー)を用いた光線力学療法の
多施設第Ⅱ相試験

平成20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 武藤 学

平成21(2009)年 4月

目 次

I. 総括研究報告	
医薬品や医療機器のうち、諸外国では標準的な治療法として用いられていながら我が国では実用化されていない治療法等のエビデンスの確立に係る臨床研究の計画に関する研究 -----	1
【武藤 学】	
II. 分担研究報告	
1. 食道がんに対する新しいレーザー治療のエビデンス確立 -----	7
【武藤 学】	
2. 食道がんに対する新しいレーザー治療のエビデンス確立 -----	10
【矢野 友規】	
3. 食道がんに対する新しいレーザー治療のエビデンス確立 -----	13
【石川 秀樹】	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	17
IV. 研究成果の刊行物・別刷 -----	別冊

総括研究報告書

医薬品や医療機器のうち、諸外国では標準的な治療法として用いられていながら我が国では実用化されていない治療法等のエビデンスの確立に係る臨床研究の計画に関する研究

研究代表者 武藤 学 京都大学大学院医学研究科 消化器内科学講座 准教授

研究要旨

食道がんに対する化学放射線療法は、臓器および機能温存可能な治療法であるが、局所の遺残・再発率が高く予後の改善には救済治療の開発が急務である。現在、救済治療として外科手術が行われているが、術後合併症の頻度が高く治療関連死が10%を超えるリスクの高い治療であることは否めない。また、食道がん化学放射線療法後の遺残再発は、化学療法では根治は期待できない。研究者らが従来のPDTでおこなったパイロット研究では60%に完全奏効が得られ、3年生存率が47%と極めて良好な成績が得られることを報告してきた。この成果をもとに、本研究班では、新世代PDTによる臨床試験を実施するために、PDTに習熟した国内の6施設による研究体制を整備した。データセンターや研究支援は、京都大学探索医療センターの全面バックアップで行う体制も整備した。研究計画は、I相、II相からなり、第I相部分では、PDレーザーの照射量レベルでの容量制限毒性（Dose Limiting Toxicity）発生割合から至適レーザー照射量を決め、第II部分で完全奏効割合をみる。すでに、研究計画書を作成し各施設の倫理審査委員会への提出の準備段階である。

研究分担者 所属機関及び所属機関における職名
武藤 学 京都大学医学研究科 准教授
矢野 友規 国立がんセンター東病院 医員
石川 秀樹 京都府立医科大学 博士研究員

A. 研究目的

本試験の研究目的は、食道がん化学放射線療法後の遺残再発に対する救済治療を新世代PDTで行い、臓器温存が期待できる根治的・低侵襲救済治療法の開発を行う研究組織の構築と研究計画をたてることである。

B. 研究方法

わが国においては、タラポルフィンナトリウム（レザフィリン）及び半導体レーザー（PDレーザー）を用いたPDTは、早期肺癌でしか承認されておらず、食道癌自体や化学放射線療法後の遺残再発に対する救済治療に関しての適応はない。そのため、本新規PDTの食道

における安全性とPDレーザーの推奨容量を決定する第I相試験と、その至適レーザー照射量による有効性をみるための第II相試験を行う研究計画書の作成と研究の実施体制を整備した。タラポルフィンナトリウム（レザフィリン）の投与量は、安全性の面では人体における薬物動態には肺癌であろうと食道癌であろうと大きな差はないと考え肺癌で承認されている量に固定した。（倫理面への配慮）

ヘルシンキ宣言および我が国の「臨床研究に関する倫理指針」に従って研究実施計画書を作成し、プロトコルの審査委員会（IRB）承認が得られた施設からしか患者登録を行わない。全ての患者について登録前に十分な説明と理解に基づく自発的同意を本人より文書で得る。データの取り扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保しプライバシー保護を厳守する。研究の第三者的監視：JCOGを構成する他の研究班の主任研究者

等と協力して、臨床試験審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会を組織し、研究開始前および研究実施中の第三者の監視を行う。

C. 研究結果

1) 研究計画書コンセプトの作成

「食道がん放射線療法後局所遺残再発例に対するタラポルフィンナトリウム（レザフィリン）及び半導体レーザー（PD レーザー）を用いた光線力学療法の実施第 I/II 相試験」を実施するために、本研究班の構成メンバーで、プロトコルコンセプトを作成した。

2) 研究参加施設の選定

本試験を実施するに当たり、国内において食道癌に対する救済治療の経験の多い施設、または食道癌に対する PDT の実施実績の多い施設を調査し、研究代表者が実施可能と判断した 5 施設（獨協大学、国立がんセンター東病院、静岡県立がんセンター、大阪成人病センター、兵庫県立がんセンター）へ本試験参加への協力を打診した。すべての施設から参加の意思を確認したため、プロトコルコンセプトを電子媒体で各施設の担当者に配信し、意見を求め修正を加えた。

3) 薬剤情報・機器情報の入手

本試験を実施するにあたり、レザフィリンの発売元である明治製菓株式会社と PD レーザーの発売元である松下電器産業株式会社のそれぞれの担当者と研究実施の相談を行い、薬品・機器の情報に加え、安全性の情報を入手した。

4) 研究体制の構築と品質管理

本研究班の構成メンバーと上記参加可能施設の代表者を招集し、全体の班会議を行った。そこでは、各施設で行っている従来の PDT の実施方法や管理状況を確認し、施設毎による差がないような品質管理の作業を行った。また、試験の具体的な実施方法や安全性の担保、個人情報の保守などの倫理的な面まで話し合いを行い、フルプロトコルを完成させた。

5) 研究支援体制の整備

京都大学探索医療センターへ試験実施の支援依頼を

提出し、厳正な審査を経て研究支援の承認を得た。また、本研究代表者、京都大学探索医療センター、明治製菓株式会社および松下電器産業株式会社の 4 者間での話し合いを行い、今後の研究の進め方を協議した。

6) 安全性試験の補足

IRB 提出前に京都大学探索医療センターから指摘された、正常食道への PD レーザーの影響を調査するため、豚を用いた実験計画書を作成し、平成 21 年 3 月に動物実験を行った。現在、データを解析中である。

D. 考察

食道がんは、難治がんのひとつであり進行期（ステージ III/IV）症例の予後は極めて悪い。化学放射線療法は食道がんに対する臓器および機能温存可能な治療法であるが、局所の遺残・再発率が高く予後の改善には救済治療が必要である。しかし、現在、救済治療として行われている外科手術は、術後合併症の頻度が高く治療関連死が 10%を越えるため、リスクの高い治療であることは否めない。本研究により、根治的な化学放射線療法で食道がんが残存・再発した場合でも、臓器温存のまま根治が期待できる救済治療が確立できる可能性がある。さらに厚生労働省の癌医療政策では、癌患者の 5 年生存率を 20%向上させることを掲げているが、本研究結果で根治的な低侵襲治療が開発されれば、患者一人一人に根治の望みを与えるばかりか、癌医療政策に大きく貢献することが期待できる。

E. 結論

食道がん化学放射線療法後の遺残再発に対する救済治療を新世代 PDT で行い、臓器温存が期待できる根治的な低侵襲救済治療法の開発を行う研究組織の構築と研究計画と実施体制を整備した。平成 21 年度から、新たな研究費を獲得し、本試験を実施することが望まれる。

F. 健康危機情報

現時点では特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yokoyama A, Mito M, et al. Health risk appraisal models for mass screening for esophageal and pharyngeal cancer: an endoscopic follow-up study of cancer-free Japanese men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009 Feb;18(2):651-5.
- 2) Toru Ugomori, Manabu Mito, et al. Prospective study of early detection of pharyngeal superficial carcinoma with the narrowband imaging laryngoscope. *Head Neck.* 2009 Feb;31(2):189-94
- 3) Manabu Mito, et al. Narrow Band Imaging of the Gastrointestinal Tract, *J Gastroenterol*, 2009;44(1):13-25.
- 4) Tetsuji Yokoyama, Manabu Mito, et al. Health risk appraisal models for mass screening of esophageal cancer in Japanese men. *Cancer Epide Biomark & Prev* 17(10):2846-2854, October 1, 2008
- 5) Masakatsu Onozawa, Tomonori Yano, Manabu Mito, et al. Elective nodal irradiation (ENI) in definitive chemoradiotherapy (CRT) for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *Radiotherapy and Oncology*. 1-4 2008 Oct 24
- 6) Tomonori Yano, Manabu Mito, et al. Long-term results of salvage endoscopic mucosal resection in patients with local failure after definitive chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. *Endoscopy* 40:717-721, 2008
- 7) 石川秀樹. III がんの予防. Pp131-148「がんはなぜできるのか シリーズ新・がん医学入門2 (編集, 谷口直之, 杉山治夫, 松浦成昭, 三善英知)」中山書店、東京、2008
- 8) 石川秀樹. 癌の化学予防. *日本抗加齢医学会雑誌* 4, 331-335, 2008.

2. 学会発表

- 1) Yasutaka Sukawa, Manabu Mito, Tomonori Yano, et al. Risk of Metachronous Multiple Intra-Esophageal

Carcinomas After Endoscopic Mucosal Resection (EMR) for Esophageal Squamous Cell Carcinoma (ESCC) ASGE Poster Session DDW 2008 MAY

- 2) Daisuke Fukuda, Manabu Mito, Tomonori Yano, et al. Long-Term outcome of esophageal squamous cell carcinoma after endoscopic mucosal resection (EMR) ASGE Poster Session DDW 2008 MAY

3) 武藤学, 多久圭成, 矢野友規

食道癌に対する化学放射線治療後の内視鏡的効果判定の重要性 第75回日本消化器内視鏡学会総会 パネルディスカッション3 (2008年5月)

- 4) 矢野 友規, 武藤 学 食道癌化学放射線療法後遺残再発例に対するレザフィリン及び半導体レーザーを用いた光線力学療法の実施第I相試験計画 第29回日本レーザー医学会総会 PDD&PDTシンポジウム「PDTの適応拡大」 (2008年11月) 東京

- 5) 石川秀樹 疫学分野における臨床試験の実例 第16回日本疫学会疫学セミナー (指定発言) 2009/1/22

H. 知的財産の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

分担研究報告書

食道がんに対する新しいレーザー治療のエビデンス確立に関する研究

研究代表者 武藤 学 京都大学大学院医学研究科 消化器内科学講座 准教授

研究要旨

食道がんに対する化学放射線療法は、臓器および機能温存可能な治療法であるが、局所の遺残・再発率が高く予後の改善には救済治療の開発が急務である。これまで分担研究者が従来のフォトリンを用いた光線力学療法（photodynamic therapy:PDT）で行った救済治療では、遺残再発例の60%に完全奏効が得られ、47%の3年生存率が得られることが明らかになった。しかし、従来のPDTでは薬剤投与後に患者を遮光する期間が1ヶ月以上と長く、さらに装置が大型で高価であることが大きな問題であった。一方、レザフィリン及びPDレーザーを用いた新世代PDTは遮光期間が1週間と短く、装置も小型で簡便に使用が可能であることが特徴である。そこで、タラポルフィンナトリウム（レザフィリン）及び半導体レーザー（PDレーザー）を用いた新世代PDTによる食道がん化学放射線療法後の救済治療に関する臨床試験を実施するための研究計画の作成と研究実施体制を整備した。

A. 研究目的

本試験の研究目的は、食道がん化学放射線療法後の遺残再発に対する救済治療を新世代PDTで行い、臓器温存が期待できる根治的低侵襲救済治療法の開発を行う研究組織の構築と研究計画をたてることである。

B. 研究方法

- ① 本試験を実施するに当たり、国内において食道癌に対する救済治療の経験の多い施設、または食道癌に対するPDTの実施実績の多い施設を調査し、本研究が実施可能な施設を選定する。
- ② 各施設で行っている食道がんに対する化学放射線療法の実施方法と治療後の経過観察における遺残再発例の拾い上げ体制の確認を行う。
- ③ 各施設で行っている従来のPDTの実施方法や管理状況を確認し、施設毎による差がないような品質管理の作業を行う。

- ④ 研究成果次第によっては、適応拡大の承認申請までもっていけるか否かを、レザフィリンの発売元である明治製菓株式会社とPDレーザーの発売元である松下電器産業株式会社のそれぞれの担当者と研究実施の相談を行う。

（倫理面への配慮）

ヘルシンキ宣言および我が国の「臨床研究に関する倫理指針」に従って研究実施計画書を作成し、プロトコルの審査委員会（IRB）承認が得られた施設からしか患者登録を行わない。全ての患者について登録前に十分な説明と理解に基づく自発的同意を本人より文書で得る。データの取り扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保しプライバシー保護を厳守する。研究の第三者的監視：JCOGを構成する他の研究班の主任研究者等と協力して、臨床試験審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会を組織し、研究開始前および研究実施中の第三者的監視を行う。

C. 研究結果

①研究参加施設の選定

獨協大学、国立がんセンター東病院、静岡県立がんセンター、大阪成人病センター、兵庫県立がんセンターと京都大学を加えた6施設が実施可能と判断されたため、本試験参加への協力を打診しすべての施設から参加の意思を確認した。

②研究体制の構築と品質管理

本研究班の構成メンバーと上記参加施設の代表者を招集し、全体の班会議を行った。各施設で行っている化学放射線療法とその後の遺残再発の拾い上げ体制を確認した。従来のPDTの実施方法や管理状況を確認し、施設毎による差がないような品質管理の作業を行った。また、試験の具体的な実施方法や安全性の担保、個人情報保守などの倫理的な面まで話し合いを行い、フルプロトコルを完成させた。

③研究支援体制の整備

京都大学探索医療センターへ試験実施の支援依頼を提出し、厳正な審査を経て研究支援の承認を得た。また、本研究代表者、京都大学探索医療センター、明治製菓株式会社および明治製菓株式会社の4者間での話し合いを行い、今後の研究の進め方を協議した。

D. 考察

食道がんに対するPDTは、専門知識と厳重な管理が必要である。しかし、難治がんのひとつである食道がんが化学放射線療法+救済PDTで根治できることになれば、臓器および機能温存可能な画期的な治療法が開発できる可能性がある。現在、救済治療として行われている外科手術は、術後合併症の頻度が高く治療関連死が10%を超えるため、リスクの高い治療であることは否めないため、原発部位に限った遺残再発の場合は救済PDTが選択肢のひとつになりうると考えられる。さらに厚生労働省の癌医療政策では、癌患者の5年生存率を20%向上させることを掲げているが、本研究結果で手術以外に根治的な低侵襲治療が開発されれば、患者一人一人に根治の望みを与えるばかりか、癌医療政策に大き

く貢献することが期待できる。

E. 結論

食道がん化学放射線療法後の遺残再発に対する救済治療を新世代PDTで行い、臓器温存が期待できる根治的低侵襲救済治療法の開発を行う研究組織の構築と研究計画と実施体制を整備した。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yokoyama A, Muto M, et al. Health risk appraisal models for mass screening for esophageal and pharyngeal cancer: an endoscopic follow-up study of cancer-free Japanese men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009 Feb;18(2):651-5.
- 2) Toru Ugumori, Manabu Muto, et al. Prospective study of early detection of pharyngeal superficial carcinoma with the narrowband imaging laryngoscope. *Head Neck*. 2009 Feb;31(2):189-94
- 3) Manabu Muto, et al. Narrow Band Imaging of the Gastrointestinal Tract, *J Gastroenterol*, 2009;44(1):13-25.
- 4) Tetsuji Yokoyama, Manabu Muto, et al. Health risk appraisal models for mass screening of esophageal cancer in Japanese men. *Cancer Epidem Biomark & Prev* 17(10):2846-2854, October 1, 2008
- 5) Masakatsu Onozawa, Tomonori Yano, Manabu Muto, et al. Elective nodal irradiation (ENI) in definitive chemoradiotherapy (CRT) for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *Radiotherapy and Oncology*. 1-4 2008 Oct 24
- 6) Tomonori Yano, Manabu Muto, et al. Long-term results of salvage endoscopic mucosal resection in patients with local failure after definitive chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. *Endoscopy* 40:717-721, 2008

2. 学会発表

- 1) Yasutaka Sukawa, Manabu Mito, Tomonori Yano, et al. Risk of Metachronous Multiple Intra-Esophageal Carcinomas After Endoscopic Mucosal Resection (EMR) for Esophageal Squamous Cell Carcinoma (ESCC) ASGE Poster Session DDW 2008 MAY
 - 2) Daisuke Fukuda, Manabu Mito, Tomonori Yano, et al. Long-Term Outcome of Esophageal Squamous Cell Carcinoma After Endoscopic Mucosal Resection (EMR) ASGE Poster Session DDW 2008 MAY
 - 3) 武藤学、多久佳成、矢野友規
- 食道癌に対する化学放射線治療後の内視鏡的效果判定の重要性 第75回日本消化器内視鏡学会総会 パネルディスカッション3 (2008年5月)

H. 知的財産の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

食道がんに対する新しいレーザー治療のエビデンス確立に関する研究

研究分担者 矢野 友規 国立がんセンター東病院 消化器内科 医員

研究要旨

早期肺癌に対して適応承認された、タラポルフィリンナトリウム及び半導体レーザーを用いた新しい光線力学療法（PDT）を食道がんに対する化学放射線療法後のサルベージ治療として応用し、その有効性と安全性を多施設で評価するためのプロトコルを本研究で作成する。良好な結果が得られれば食道がんに追加承認を得ることを目標とする。

A. 研究目的

食道扁平上皮がん化学放射線療法（CRT）後局所遺残再発例に対するタラポルフィリンナトリウム及び半導体レーザーを用いた光線力学療法（PDT）の有効性と安全性を明らかにする。本年度は、プロトコル作成を行った。

B. 研究方法

本研究では、まず食道がんに対する半導体レーザーの推奨照射量を定めるため、第Ⅰ相試験を行う。その後、推奨照射量を用いて有効性と安全性を評価するために第Ⅱ相試験を行う。

Primary endpoint は第Ⅰ相部分では各照射量レベルでの用量制限毒性（DLT: Dose Limiting Toxicity）の発生割合 第Ⅱ相部分では原発巣の完全奏効（Complete response: CR）割合

【適格基準】

- 1) 食道がんに対して放射線療法単独または化学放射線療法（放射線照射量 50Gy 以上）が行われた症例
- 2) 食道原発巣に遺残再発を認め、サルベージ治療としての外科手術を拒否した症例または外科手術が不可能な症例
- 3) 遺残再発病変の深達度が超音波内視鏡またはCTで外膜（T1-3）までと判断される

症例

- 4) 遺残再発病変の長径が 3cm 以下及び周在性が 1/2 周以下である。
- 5) 遺残再発病変が 2 カ所以内である。
- 6) 遠隔転移・リンパ節転移の有無は問わない
- 7) 内視鏡上局所の遺残再発があると判断される症例
- 8) 年齢：20 歳以上
- 9) Performance status (ECOG): 0, 1, 2
- 10) 主要臓器機能が保たれている症例
- 11) 患者本人から文書による同意が得られている症例
- 12) 臨床検査値が以下の基準を満たす。
白血球：2000/mm³ 以上、12000/mm³ 以下、血小板：75,000/mm³ 以上、血清クレアチニン：2.0 mg/dl 以下、血清ビリルビン：2.0 mg/dl 以下、AST、ALT：100 IU/l 以下

【除外基準】

- 1) 内視鏡治療で根治不可能な他臓器癌を有する症例。
- 2) 以下の重篤な合併症を有する症例。
コントロール不良な高血圧、糖尿病、肝硬変、心疾患（心筋梗塞、狭心症、鬱血性心不全等）
- 3) 明らかな全身性の感染を有する症例。
- 4) 主治医により遮光などの生活制限ができないと

判断される症例。

- 5) 遺残再発病変が粘膜層までに留まり EMR による完全切除が可能と判断される症例。
- 6) CRT 前の CT にて原発巣の大動脈浸潤 (Aorta T4) ありと判定された症例。
- 7) CRT 後遺残再発病変の深達度が CT にて T4 (他臓器浸潤あり) と判定された症例。
- 8) 遺残再発病変が頸部食道に及んでいる場合。(病変部位の判断は、内視鏡で行う。判断に迷う場合は、食道造影等も併用して総合的に判断する。)
- 9) ポルフィリン症の患者

【レーザー照射方法】

タラポルフィリンナトリウム注射後 4~6 時間後に半導体レーザーを使用しレーザー光を局所遺残再発病巣部に照射する。照射パワー密度: 150mW/cm²、照射エネルギー密度は、レベル 0: 40J/cm²、レベル 1: 50 J/cm²、レベル 2: 75J/cm²、レベル 3: 100J/cm²とする。

【推奨照射量の決定手順】

各レベルに 3 例を登録する。各レベルでの用量制限毒性 (DLT: Dose Limiting Toxicity) の発現状況に基づき最大耐用量 (MTD: Maximum Tolerate Dose) を推定する。各レベルの最終治療患者のレーザー照射から 30 日後、次のレベルへの移行を判断する。

【DLT の定義】

DLT の観察期間は、レーザー照射から 30 日間とする。

- i) モルヒネ製剤の持続投与を要する疼痛が 4 日以上持続
- ii) Grade2 以上の発熱が 4 日以上持続
- iii) 明らかな現病の増悪を伴わない、外科的処置または TPN を要する食道瘻
- iv) 明らかな現病の増悪を伴わない、外科的処置または TPN を要する食道狭窄
- v) 明らかな現病の増悪を伴わない、輸血/IVR/外科的処置を要する食道出血
- vi) Grade4 以上の非血液毒性

第 II 相試験では、CR 判定は内視鏡を用いて行

う。

【CR 判定基準】

以下を全て満たす症例を CR と判定する。

- 1) 原発巣に明らかな腫瘍の遺残を認めない。
- 2) 潰瘍が消失し、瘢痕化している。
- 3) 組織生検で癌陰性が証明される。
- 4) 狭窄を伴い観察困難な症例は内視鏡的食道拡張術により拡張を試みたのちに評価し、1)-3) を満たす場合。
 - 1) 潰瘍、びらんが残るが、PDT 後 6 ヶ月間、組織生検で癌陰性が持続する場合、uCR として CR 例として扱う。

【症例数設定】

閾値 CR 率 30%、期待 CR 率 50% として α エラー 0.1、検出力 0.8 で算出された症例数 37 例に約 10% の不適格例や評価不能例を含んで目標症例数は 40 例と設定する。

【倫理面への配慮】

本試験に関係する全ての研究者はヘルシンキ宣言に従って本試験を実施する。

インフォームドコンセント

患者への説明

登録に先立って、担当医は患者本人に実施医療機関の IRB 承認が得られた説明文書を用いて、下記の内容を口頭で詳しく説明する。説明文書、同意書は説明前または説明中に患者本人に手渡す。

- 1) 病名と病状
- 2) 本試験が臨床試験であること。臨床試験 (Clinical trial) と一般臨床 (Clinical practice) の違い
- 3) 本試験の根拠 (rationale)、意義、必要性、目的、実施期間など
- 4) プロトコル治療の内容
薬品名、投与方法、治療方法、プロトコル治療全体の期間など
- 5) 試験のデザイン
- 6) プロトコル治療により期待される効果
- 7) 予期される有害事象
遮光期間、治療関連死亡、後遺症の可能性を含む。

8) 代替治療法

代替治療（手術、抗がん剤治療、緩和ケア）の内容、効果、毒性等

代替治療を選択した場合の利益と不利益

9) 試験に参加することで患者に予想される利益と可能性のある不利益

試験に参加することによって享受できると思われる利益と被る可能性のある不利益。

10) 同意拒否と同意撤回

試験に同意しない場合でも不利益を受けないこと。参加後同意の撤回は自由であること。

11) 人権保護

データの公表や第三者によるカルテ閲覧に際して、氏名や個人情報は守秘されること。

12) 質問の自由

担当医の連絡先のみではなく、研究代表者、研究事務局の連絡先を文書で知らせ、試験や治療内容について自由に質問できることを説明する。

D. 考察

本試験により、タラポルフィリンナトリウム及び半導体レーザーを用いた簡便な PDT が食道がんで有効性安全性を示す結果が得られれば食道がんへの効能追加申請の一助になる可能性が高い。また、PDT が食道がん CRT 後の局所遺残再発症例への有効で安全なサルベージ治療の一つとして確立されれば、より低侵襲でかつ臓器を温存したままより多くの患者を救済することができ、食道がんに対する CRT 全体の治療成績を向上させることが期待される。

E. 結論

食道がん化学放射線療法後遺残再発に対するタラポルフィリンナトリウム及び半導体レーザーを用いた新しい光線力学療法（PDT）の有効性と安全性を多施設で評価するためのプロトコルを本研究で作成した。良好な結果が得られれば食道がんに追加承認を得ることを目標とする。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yano T, Muto M, et al. Long-term results of salvage endoscopic mucosal resection in patients with local failure after definitive chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. *Endoscopy*. 2008 Sep;40(9):717-21.

2. 学会発表

- 1) 矢野 友規、武藤 学 食道癌化学放射線療法後遺残再発例に対するレザフィリン及び半導体レーザーを用いた光線力学療法の多施設第 I 相試験計画 第 29 回日本レーザー医学会総会 PDD&PDT シンポジウム「PDT の適応拡大」（2008 年 11 月）東京

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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）
分担研究報告書

食道がんに対する新しいレーザー治療のエビデンス確立に関する研究
（－臨床試験実施に向けての体制の構築－）

研究分担者 石川 秀樹 京都府立医科大学 分子標的癌予防医学 博士研究員

研究要旨

研究者自主研究として行う多施設第Ⅱ相試験の実施における問題点を具体的に抽出し、それらの問題点を克服するための体制の構築を行うことを目的に研究を行った。

現時点での日本における多施設第Ⅱ相試験の実情についてできる限りの方法で入手した。日本においても、研究者自主研究として多施設第Ⅱ相試験はいくつか行われていることがわかった。それらすべての研究において、データセンターが設置されており、データセンターの体制を構築することが重要であると考えられた。共同研究者が集まる会議を開催して試験計画書を作成、データセンターの体制を整えた。データセンターなどのサポート体制を整えば、日本においても研究者自主研究として、第Ⅱ相試験の実施は可能と考える。

A. 研究目的

研究者自主研究として行う多施設第Ⅱ相試験の実施における問題点を具体的に抽出し、それらの問題点を克服するための体制の構築を行うことを目的とする。

B. 研究方法

現時点での日本における多施設第Ⅱ相試験の実情についてできる限りの方法で入手し、諸外国では標準的な治療法として用いられているが我が国では実用化されていない治療である食道がん化学放射線療法後局所遺残最発例に対するタラポルフィンナトリウム（レザフィリン）及び半導体レーザー（PDレーザー）を用いた光線力学療法のエビデンスの確立に係わる多施設第Ⅱ相試験の実行可能性について検討する。具体的には、多施設共同研究者が集まる会議を開催し、議論を行って試験計画書を作成、それに基づき、データセンターのセットアップを行う。試験計画書作成にあたっての倫理面への配慮では、

研究対象者に対する人権擁護上の配慮を行い、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と同

意（インフォームド・コンセント）を確実に得て、当該研究を行うにあたり倫理面への配慮を十分に考慮した。本研究においては、疫学研究に関する倫理指針（平成19年文部科学省・厚生労働省告示第1号）、臨床研究に関する倫理指針（平成16年厚生労働省告示第459号）及び関連する研究者が所属する研究機関で定めた倫理規定等を遵守

するとともに、各施設の倫理委員会の承認を得てから試験を開始することとしている。

C. 研究結果

日本においても、研究者自主研究として多施設第Ⅱ相試験はいくつか行われていることがわかった。たとえば、厚生労働省第3次対がん総合戦略研究事業のがん化学予防剤の開発に関する基礎及び臨床研究（班長：若林敬二）においては、大腸腫瘍患者へのアスピリン

(100mg/day)による発癌予防臨床試験プロジェクト (J-CAPP Study) が、多施設共同二重盲検無作為割付試験として計画され、順調に実施されている。それ以外にも研究者自主研究としていくつかの試験が第Ⅱ相試験相当として実施されているが、すべての研究において、データセンターが設置されており、データセンターの体制を構築することが重要であると考えられた。共同研究者が集まる会議により、試験計画の基礎案が議論され、試験計画書を作成し、その試験計画書に対応したデータセンターの体制を整えた。

D. 考察

最近になり、根拠に基づく医療 (EBM) の意識が高まり、世界的に質の高い臨床試験が求められるようになってきた。しかし、臨床試験においては、医師や研究者だけでは、人的、技術的に質の高い研究を完遂することは極めて困難である。日本においても、質の高い臨床試験の成果が求められるようになってきているが、大学や研究所に勤務する医師は診療をおこなうだけで多忙をきわめ、試験を実施することは極めて困難である。製薬企業が主導する臨床試験をサポートするデータセンター業者はいくつも存在しているが、研究者が自主研究として実施する臨床試験をサポートするデータセンター業者はほとんど存在していなかった。その理由としては、研究者が自主的におこなう臨床試験では研究費が極めて少なかったこと、研究者に臨床試験のノウハウを持つ専門家がいなかったことなどが考えられる。

今後、研究者自主研究による臨床試験にも手厚い研究費が与えられるように予算を計上すること、研究者自主研究をサポートするデータセンター業者の育成を促進する行政施策が、質の高い臨床試験を日本で実施するためには不可欠と考えられる。

E. 結論

データセンターなどのサポート体制を整えば、日本

においても研究者自主研究として、第Ⅱ相試験の実施は可能と考える。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 石川秀樹. III がんの予防. Pp131-148「がんはなぜできるのか シリーズ新・がん医学入門2 (編集、谷口直之、杉山治夫、松浦成昭、三善英知)」中山書店、東京、2008
- 2) 石川秀樹. 癌の化学予防. 日本抗加齢医学会雑誌 4, 331-335, 2008.

2. 学会発表

- 1) 石川秀樹 疫学分野における臨床試験の実例 第16回日本疫学会疫学セミナー (指定発言) 2009/1/22

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
石川 秀樹	Ⅲ がんの予防	谷口直之 杉山治夫 松浦成昭 三善英知	シリーズ新・ がん医学入門 2	中山書店	東京	2008	131-148

雑誌：(外国語)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yokoyama A, Muto M, et al.	Health risk appraisal models for mass screening for esophageal and pharyngeal cancer: a n endoscopic follow-up study of cancer-free Japanese men.	Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.	18(2):	651-5	2009
Toru Ugumori, Manabu Muto, et al.	Prospective study of early detection of pharyngeal superficial carcinoma with the narrowband imaging laryngoscope.	Head Neck.	31(2)	189-94	2009
Manabu Muto, et al.	Narrow Band Imaging of the Gastrointestinal Tract.	J Gastroenterol,	44(1)	13-25	2009
Tetsuji Yokoyama, Manabu Muto, et al.	Health risk appraisal models for mass screening of esophageal cancer in Japanese men.	Cancer Epidem Biomark & Prev	17(10)	2846-2854	2008
Masakatsu Onozawa, Tomonori Yano, Manabu Muto, et al.	Elective nodal irradiation (ENI) in definitive chemoradiotherapy (CRT) for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus.	Radiotherapy and Oncology		1-4	2008
Tomonori Yano, Manabu Muto, et al.	Long-term results of salvage endoscopic mucosal resection in patients with local failure after definitive chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma.	Endoscopy	40(9)	717-21	2008

雑誌：(日本語)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
石川 秀樹	癌の化学予防	日本抗加齢医学会雑誌	4	331-335	2008