

2012/5032A

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

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医師主導治験

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 武藤 学

平成25(2013)年 5月

目 次

I. 総括研究報告

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リンナトリウム（レザフィリン）及び半導体レーザー（PDレーザ）を用いた光線力学療法の医師主導治験

----- 1

【武藤 学】

II. 分担研究報告

1. 食道癌に対する新しい光線力学療法の開発に関する研究 ----- 11
（医師主導治験の統括責任者）

【武藤 学】

2. 医師主導治験の実施に関する研究 ----- 17
【伊藤 達也】 【笠井 宏委】

3. レザフィリンPDTに関する医師主導治験の責任医師 ----- 21
【矢野 友規】

4. レザフィリンPDTに関する医師主導治験の責任医師 ----- 24
【飯石 浩康】

5. レザフィリンPDTに関する医師主導治験の責任医師 ----- 27
【西崎 朗】

6. レザフィリンPDTに関する医師主導治験の責任医師 ----- 29
【角嶋 直美】

7. レザフィリンPDTに関する医師主導治験の責任医師 ----- 31
【磯本 一】

8. 化学放射線療法後遺残再発食道癌に対するレザフィリンPDTに関する研究
（医師主導治験の責任医師） ----- 32
【片岡 洋望】

9. レザフィリンPDTに関する医師主導治験の中央判定に関する研究 ----- 34
【中村 哲也】

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 39

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 別冊

I. 総括研究報告書

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医師主導治験

研究代表者 武藤 学 京都大学大学院医学研究科 腫瘍薬物治療学講座 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、外科手術が救済治療として行われているが、術後合併症の頻度が高く治療関連死が10%を越えるリスクの高い治療である。また、食道がん化学放射線療法後の遺残・再発に対する化学療法では根治は期待できない。研究代表者ら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59%に完全奏効（CR）が得られ、47%の3年生存率が得られることを明らかにした。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、日光過敏症の頻度も高かった。さらに使用するレーザー装置が製造中止となり、今後わが国でフォトリンPDTができなくなる危機的状況に陥った。本研究では、これらの欠点を克服すると期待されるタラポルフィンナトリウム（ME2906）及び半導体レーザー（PNL6405EPG）を用いた光線力学療法の医師主導治験を実施した。2012年9月の治験届けを提出し、2012年12月には全参加施設で治験審査委員会の承認が得られた。2012年度は10例を登録した（目標症例数25例）。重篤な有害事象は認めていない。また食道がん細胞株に対するME2906とPNL6405EPGを用いたPDTの殺細胞効果をin vitroで検証した。TE5（未分化型扁平上皮癌細胞）、TE10（高分化型扁平上皮癌細胞）のいずれの細胞においてもME2906濃度依存的に細胞生残率が低下した。一方、ME2906を添加してもレーザーを照射しなければ細胞生残率に変化はなく、ME2906単独では殺細胞効果を認めなかった。

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・教授
伊藤 達也 京都大学医学部附属病院・助教
矢野 友規 国立がん研究センター東病院・医長
飯石 浩康 大阪府立成人病センター・診療局長
西崎 朗 兵庫県立がんセンター・部長
角嶋 直美 静岡県立静岡がんセンター・副医長
磯本 一 長崎大学病院・准教授
片岡 洋望 名古屋市立大学医学研究科・准教授
中村 哲也 獨協医科大学・教授

A. 研究目的

本研究の目的は、食道がん化学放射線療法（chemoradiotherapy, CRT）または放射線治療（radiotherapy, RT）後の原発巣遺残再発に対するタラポルフィンナトリウム（ME2906）及び半導体レーザー（PNL6405EPG）を用いた光線力学療法の医師主導治験を多施設共同第II相臨床試験として実施し薬事申請後承認を得ることである。

B. 研究方法

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 (ME2906) 及び半導体レーザー (PNL6405EPG) を用いた光線力学療法の医師主導治験を多施設共同第II相臨床試験として実施する。対象は、50Gy以上のCRTまたはRT単独治療を施行され、原発巣に遺残再発が認められた症例。遺残再発病変の壁深達度は固有筋層まで。ME2906の投与量は20mg/kg。照射のタイミングは、ME2906投与後4-6時間後でPNL6405EPGの照射エネルギーは、100J/cm²とした。主要評価項目は、原発巣のLocal-confirmed complete response (L-cCR)とした。目標症例数は25例。

(倫理面への配慮)

GCPに従って医師主導治験を実施する。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。治験審査委員会、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

治験実施に先立ち、治験実施計画書と症例報告書の最終確認と各分担施設における実施体制、モニタリング、データハンドリング、安全性情報の共有方法の確認のため平成24年5月27日に全体会議を実施した。治験責任医師の所属する京都大学の治験審査承認日は2012年9月21日で、同年9月25日に治験計画届けを行った。治験薬および治験機器の実施医療機関への搬入手順の確認も含め、最終的なキックオフミーティングを平成24年10月21日に実施した。なお、各参加施設の治験審査承認日は以下の通り。

- 兵庫県立がんセンター 9月20日
- 名古屋市立大学附属病院 9月10日

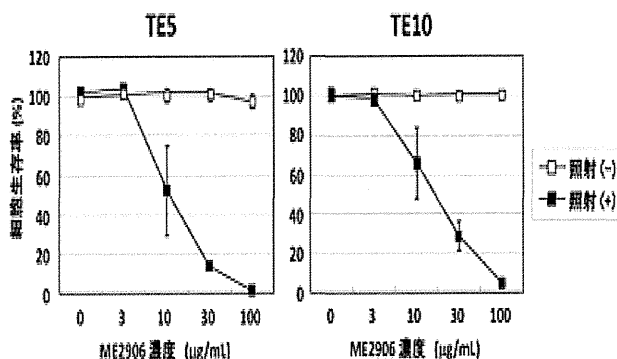
- 国立がん研究センター東病院 10月3日
- 長崎大学附属病院 9月28日
- 大阪府立成人病センター 10月12日
- 静岡県立静岡がんセンター 12月21日

平成24年度中に10例が登録され、試験治療が実施された。

ヒト食道癌細胞株に対するME2906とPNL6405 EPGを用いた光線力学療法 (PDT) の殺細胞効果を *in vitro* で検証した。ヒト食道扁平上皮癌細胞株として、TE5 (未分化型扁平上皮癌細胞)、TE10 (高分化型扁平上皮癌細胞) を使用した。各腫瘍細胞に以下の10群を設定し、各腫瘍細胞を96well マルチプレートに1ウェルあたり10x10³個ずつ播種後、レザフィリンを (0, 3, 10, 30, 100 μg/mL) の濃度で添加し、24時間培養後、レーザー照射群には10J/cm² 照射し、48時間後の細胞生残量をWST1アッセイで評価した。

その結果、ME2906を3、10、30及び100 μg/mL 添加しレーザーを10 J/cm² 照射したときの細胞生残率は、TE-5において104、52、14及び1%、TE-10において98、66、29及び5%であった (図)。いずれの細胞においてもME2906濃度依存的に細胞生残率が低下し、30 μg/mL 以上では強い殺細胞効果が認められた。一方、ME2906を添加してもレーザーを照射しなければ細胞生残率に変化はなく、ME2906単独では殺細胞効果を認めなかった。

以上のように、ME2906を用いたPDTは、*in vitro* の実験系において、食道癌細胞に対し有効な殺細胞効果を発揮することが示された。



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II/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、本研究成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に関する医師主導治験を実施した。また、食道癌細胞に対する非臨床試験も実施し、有効性を示した。

F. 健康危惧情報

現時点では特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Osamu Kikuchi, Yasumasa Ezo, Shuko Morita, Takahiro Horimatsu, Manabu Muto. Narrow-band Imaging for the Head and Neck Region and the Upper Gastrointestinal Tract. *Jpn J Clin Oncol* 43(5):458-465. 2013
- 2) Manabu Muto. Endoscopic diagnostic strategy of superficial esophageal squamous cell carcinoma. *Dig Endosc.* 25(Suppl 1):1-6. 2013 (Epub)
- 3) Chikatoshi Katada, Manabu Muto, Satoshi

- Tanabe, Katsuhiko Higuchi, Tohru Sasaki, Mizutomo Azuma, Kenji Ishido, Takashi Masaki, Meijin Nakayama, Makito Okamoto, Wasaburo Koizumi. Surveillance after endoscopic mucosal resection or endoscopic submucosal dissection for esophageal squamous cell carcinoma. *Digestive Endosc.* 25(Suppl 1): 39-43. 2013
- 4) Chikatoshi Katada, Manabu Muto, Satoshi Tanabe, Katsuhiko Higuchi, Tohru Sasaki, Mizutomo Azuma, Kenji Ishido, Natsuya Katada, Shinichi Sakuramoto, Keishi Yamashita, Takashi Masaki, Meijin Nakayama, Makito Okamoto, Wasaburo Koizumi. Factors associated with the presence of multiple Lugol-voiding lesions in patients with esophageal squamous-cell carcinoma. *Dis Esophagus.* doi: 10.1111/j. 1442-2050. 2012. 01429. x. [Epub ahead of print]
 - 5) Yoshiyuki Yukawa, Manabu Muto, Yusuke Amanuma, Yasumasa Ezo, Yoko Mashimo, Kimiko Hori, Takahiro Horimatsu, Shuko Morita, Shinichi Miyamoto, Sashiko Minamiguchi, Tsutomu Chiba. Elimination of esophageal multiple precancerous lesions by chemotherapy: potential chemoprevention of metachronous multiple cancer development after curative treatment. *Esophagus.* 9(4):203-209. 2012
 - 6) Chikatoshi Katada, Manabu Muto, Meijin Nakayama, Satoshi Tanabe, Katsuhiko Higuchi, Tohru Sasaki, Mizutomo Azuma, Kenji Ishido, Natsuya Katada, Keishi Yamashita, Masayuki Nemoto, Tomotaka Shibata, Takashi Masaki, Makito Okamoto, Wasaburo Koizumi. Risk of superficial squamous cell carcinoma developing in the head and neck region in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope.* 122(6):1291-1296. 2012
 - 7) Shinichi Miyamoto, Yoko Mashimo,

- Takahiro Horimatsu, Yasumasa Ezoe, Shuko Morita, Manabu Muto, Tsutomu Chiba. Cerebral air embolism caused by chemoradiotherapy for esophageal cancer. *J Clin Oncol.* 30(25):e237-e238. 2012 Sep1
- 8) Yoshiyuki Yukawa, Manabu Muto, Kimiko Hori, Haruna Nagayoshi, Akira Yokoyama, Tsutomu Chiba, Tomonari Matsuda. Combination of ADH1B*2/ALDH2*2 polymorphisms alters acetaldehyde-derived DNA damage in the blood of Japanese alcoholics. *Cancer Sci.* 103(9):1651-1655. 2012
- 9) Takahiro Horimatsu, Shinichi Miyamoto, Yasumasa Ezoe, Manabu Muto, Akihiko Yoshizawa, Yoshiharu Sakai. Gastrointestinal: Case of early-stage squamous cell carcinoma of the anal canal diagnosed using narrow-band imaging system with magnification. *J Gastroenterol Hepatol.* 27(8):1406. 2012
- 10) Takahiro Horimatsu, Manabu Muto, Yusuke Yoda, Tomonori Yano, Yasumasa Ezoe, Shinichi Miyamoto, Tsutomu Chiba. Tissue damage in the canine normal esophagus by photoactivation with taraporfin sodium (Laserphyrin): A preclinical study. *PLoS ONE.* 7(6):e38308. 2012
- 11) Tomonori Yano, Manabu Muto, Kenichi Yoshimura, Miyuki Niimi, Yasumasa Ezoe, Yusuke Yoda, Yoshinobu Yamamoto, Hogara Nishisaki, Koji Higashino and Hiroyasu Iishi. Phase I study of photodynamic therapy using talaporfin sodium and diode laser for local failure after chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Radiat Oncol.* 7:1-7. 2012 July23 (Epub)
- 12) Kimiko Hori, Shin'ichi Miyamoto, Yoshiyuki Yukawa, Manabu Muto, Tsutomu Chiba, Tomonari Matsuda. Stability of acetaldehyde-derived DNA adduct in vitro. *Biochem Biophys Res Commun.* 423(4):642-646. 2012
- 13) Manabu Muto, Yasumasa Ezoe, Tomonori Yano, Ikuo Aoyama, Yusuke Yodo, Keiko Minashi, Shuko Morita, Takahiro Horimatsu, Shin-ichi Miyamoto, Atsushi Ohtsu, Tsutomu Chiba. Usefulness of endoscopic radial incision and cutting method for refractory esophagogastric anastomotic stricture (with video). *Gastrointest Endosc.* 75(5):965-972. 2012
- 14) Tsunehiro Oyama, Hidetaka Uramoto, Norio Kagawa, Takashi Yoshimatsu, Toshihiro Osaki, Ryoichi Nakanishi, Hisao Nagaya, Kazuhiro Kaneko, Manabu Muto, Toshihiro Kawamoto, Fumihiro Tanaka, Akinobu Gotoh. Cytochrome P450 in non-small cell lung cancer related to exogenous chemical metabolism. *Front Biosci.* S4,1539-1546. 2012
- 15) Tomonori Yano, Manabu Muto, Keiko Minashi, Junko Iwasaki, Takashi Kojima, Nozomu Fuse, Toshihiko Doi, Kazuhiro Kaneko, Atsushi Ohtsu. Photodynamic therapy as salvage treatment for local failure after chemoradiotherapy in patients with esophageal squamous cell carcinoma: a phase II study. *Int J Cancer.* 131(5):1228-1234. 2012
- 16) Inoue T, Ishihara R, Uedo N, Kawada N, Tsujii Y, Kanzaki H, Hanahusa M, Hanaoka N, Yamamoto S, Takeuchi Y, Higashino K, Iishi H, Tatsuta M. Risk factors of chest pain after endoscopic resection of early esophageal cancer. *Hepatogastroenterology* 59(117):1446-1449, 2012.
- 17) Yamashina T, Ishihara R, Uedo N, Nagai K, Matsui F, Kawada N, Oota T, Kanzaki H, Hanafusa M, Yamamoto S, Hanaoka N, Takeuchi Y, Higashino K, Iishi H. Safety and curative ability of endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal cancers at least 50 mm in diameter. *Dig. Endosc.* 24(4):220-225,

2012.

- 18) Hanaoka N, Ishihara R, Takeuchi Y, Uedo N, Higashino K, Ohta T, Kanzaki H, Hanafusa M, Nagai K, Matsui F, Iishi H, Tatsuta M, Ito Y. Intralesional steroid injection to prevent stricture after endoscopic submucosal dissection for esophageal cancer: a controlled prespective study. *Endoscopy* 44(11): 1007-1011, 2012
 - 19) 鼻岡昇、飯石浩康、他. バレット食道癌 内視鏡診断の現況と問題点. *Gastroenterol Endosc.* 54 : 3-10. 2012
 - 20) 長井健吾、飯石浩康、他. まだら食道を背景とした食道癌の初期浸潤所見. *胃と腸.* 47 : 1419-1426. 2012
 - 21) MAIN TOPICS : 消化器領域におけるPDTの現状と将来展望. 片岡洋望, 田中 守, 城卓志. *MEDICAL PHOTONICS* No. 11, 23-29, 2012. (総説)
 - 22) 中村哲也 : 内視鏡治療VI (その他) ②レーザー治療. *消化器内視鏡技師試験 即攻マスター*, 赤松泰次, 田村君英編集. 医学図書出版株式会社, 東京, p180-186, 2012.
 - 23) 中村哲也 : 消化器がんに対するPDTの現状と将来展望—超高齢化社会に不可欠な胃がんに対する低侵襲治療—. *光アライアンス.* 23 : 12-16, 2012.
- ## 2. 学会発表
- 1) Shinya Ohashi, Mihoko Tsurumaki, Osamu Kikuchi, Daisuke Kuriyama, Yukie Nakai, Takeshi Setoyama, Shinichi Miyamoto, Tsutomu Chiba, Manabu Muto. Photodynamic therapy induces apoptosis via reactive oxygen species in fluorouracil-resistant esophageal squamous cell carcinoma cells. *Digestive Disease Week and the 114th annual meeting of the American Gastroenterological Association*, Orlando, FL, May 18-21, 2013.
 - 2) Yusuke Amanuma, Shinya Ohashi, Manabu Muto. Aldehyde dehydrogenase-2 regulates esophageal epithelial cell senescence checkpoint functions activated by an alcohol metabolite. May 18th 2013 *Digestive Disease Week 2013 (AGA)*
 - 3) Shinya Ohashi, Mihoko Tsurumaki, Osamu Kikuchi, Daisuke Kuriyama, Yusuke Amanuma, Yukie Nakai, Takeshi Setoyama, Shinichi Miyamoto, Tsutomu Chiba, Manabu Muto. Pivotal anti-tumor effects by photodynamic therapy in an in vitro model of human esophageal squamous cell carcinoma. *Conference on Laser Surgery and Medicine (CLSM) 2013*, Yokohama, Japan, Apr 23-26, 2013
 - 4) Yoko Mashimo, Manabu Muto, Kosuke Ueda, Yoshinao Ozaki, Yusuke Amanuma, Takahiro Horimatsu, Shuko Morita, Yasumasa Ezoe, Shinichi Miyamoto, Tomonori Yano, Koji Higashino. Salvage photodynamic therapy is effective and safe treatment for the patients with local failure after Chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. *Poster Session. 13th World Congress of the International Society for Disease of the Esophagus.* Oct 17th Italy
 - 5) Yoshiyuki Yukawa, Manabu Muto, Yasumasa Ezoe, Tomonari Matsuda, Tsutomu Chiba. Acetaldehyde-Derived DNA Adducts Might Play an Important Role in Alcohol-Related Carcinogenesis of the Esophagus. *AGA Poster Session DDW 2012. MAY 21 San Diego, CA*
 - 6) Hisashi Doyama, Tomoyuki Koike, Takako Yoshii, Chikatoshi Katada, Tetsuji Yokoyama, Ichiro Oda, Kazuhiro Kaneko, Yuichi Shimizu, Toshimasa Tsujinaka, Kazuo Konishi, Kohei Takizawa, Takenori Yamanouchi, Takashi Tsuda, Nozomu Kobayashi, Tai Omori, Akira Yokoyama, Hiroyuki Okada, Hideki Ishikawa, Manabu Muto. Inter- and Intra-Observer

- Reproducibility in Endoscopic Evaluation of Lugol-Voiding Lesions in the Esophagus: A Validation Study in a Multicenter Cohort Trial. ASGE Poster Session DDW 2012. MAY 21 San Diego, CA
- 7) Manabu Muto, Chikatoshi Katada, Tetsuji Yokoyama, Kazuhiro Kaneko, Ichiro Oda, Yuichi Shimizu, Hisashi Doyama, Tomoyuki Koike, Kohei Takizawa, Toshimasa Tsujinaka, Hiroyuki Okada, Takako Yoshii, Kazuo Konishi, Takenori Yamanouchi, Takashi Tsuda, Tai Omori, Nozomu Kobayashi, Hideki Ishikawa, Akira Yokoyama. Risk Factors for the Development of Esophageal Precancerous Lesions: An Analysis of the Cases Registered for a Multicenter Prospective Cohort Study. AGA Poster Session DDW 2012. MAY 20 San Diego, CA
- 8) Ikuo Aoyama, Manabu Muto, Yasumasa Ezoe, Tomonori Yano, Yusuke Yoda, Keiko Minashi, Shuko Morita, Takahiro Horimatsu, Shin'ichi Miyamoto, Atsushi Ohtsu, Tsutomu Chiba. Radial Incision and Cutting (RIC) Method Is More Effective Than Continued Endoscopic Balloon Dilatation (EMD) for Refractory Anastomotic Stricture: A Comparative Study. ASGE Poster Session DDW 2012. MAY 19 San Diego, CA
- 9) Hatogai K, Yano T, et al. Long-term result of photodynamic therapy (PDT) as a salvage treatment for patients with local failure after definitive chemoradiotherapy (CRT) for esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) DDW 2012 San Diego
- 10) (p1052) (Gastroduodenal neoplasia: Basic). ANTITUMOR EFFICACY OF NOVEL PHOTODYNAMIC THERAPY USING GLYCOCONJUGATED CHLORIN FOR GASTROINTESTINAL CANCER AND GIST. H. Kataoka, M. Tanaka, S. Yano, T. Joh. 20th United European Gastroenterology Week. October 20-24 (23), 2012, RAI International Exhibition and Congress Centre, Amsterdam, The Netherlands.
- 11) 田中 守, 片岡 洋望, 海老 正秀, 溝下 勤, 森 義徳, 谷田 諭史, 神谷 武, 中村 哲也, 城 卓志. タラポルフィンPDTを施行した肺小細胞癌合併食道扁平上皮癌の一例. 第9回日本消化管学会総会学術集会. 2013年1月25日, 東京.
- 12) 矢野 友規, 武藤 学, 新美 三由紀, 吉村 健一, 飯石 浩康, 西崎 朗, 滝沢 耕平, 片岡 洋望, 中村 哲也. 食道癌化学放射線療法後のタラポルフィンナトリウム及び半導体レーザーを用いた新しいサルベージPDTの開発. 第33回日本レーザー医学会総会 シンポジウム I (S1-1) (2012年11月10日) 大阪大学 吹田キャンパス
- 13) 片岡 洋望, 田中 守, 矢野 重信, 城 卓志. (シンポジウムI (指定) 消化器科におけるレーザーの現状と新展開) (S1-5) グルコース連結クロリンを用いた癌およびGISTに対するPDT, PDDの試み. 第33回日本レーザー医学会総会. 2012年11月10日, 大阪大学吹田コンベンションセンター, 大阪.
- 14) 生沼健司, 山岸秀嗣, 中村哲也, 平石秀幸: 手術、ESD困難な早期胃癌症例に対するフォトフリンPDTの治療効果. 第33回日本レーザー医学会総会. 大阪, 2012.
- 15) 中村哲也, 生沼健司, 寺野彰: 超高齢者胃癌患者に対するレザフィリンを用いた新しいPDD、PDTの試み. 第33回日本レーザー医学会総会. 大阪, 2012.
- 16) 武藤 学. 食道癌化学放射線療法(CRT)後の救済治療としての新規PDTに関する第II相試験. 第50回日本癌治療学会学術集会 一般演題(口演) (OS39-2) (2012年10月26日) パシフィコ横浜
- 17) 石原 立, 竹内洋司, 飯石浩康. 画像強調内視鏡の現状と今後の展開 咽頭から十

二指腸まで表在食道癌の存在診断におけるNBIとAFIの精度. 第84回日本消化器内視鏡学会総会 2012年10月(神戸)

- 18) 青柳 一彦、三梨 桂子、山田 康秀、西村 公男、玉置 将司、小松崎 理恵、武藤 学、大津 敦、吉田 輝彦、佐々木 博己. 遺伝子発現プロファイルを用いた教師無しサブタイプ分類による食道がんの化学放射線療法感受性例の治療前診断. 第71回日本癌学会学術集会ポスター (P-3396) (2012年9月21日) ロイトン札幌
- 19) 横山 徹爾、武藤 学、堅田 親利、横山 颯、金子 和弘、小田 一郎、清水 勇一、土山 寿志、小池 智幸、滝沢 耕平、辻中 利政、岡田 裕之、石川 秀樹. 第71回日本癌学会学術集会 (J-3109) (2012年9月21日) 札幌市教育文化会館
- 20) 西村 公男、青柳 一彦、千脇 史子、小松崎 理恵、三梨 桂子、武藤 学、坂井 義治、吉田 輝彦. SIX1は食道扁平上皮癌においてがん幹細胞の自己複製を促進する. 第71回日本癌学会学術集会 ポスター (P-2223) (2012年9月20日) ロイトン札幌
- 21) 武藤 学、矢野 友規、新美 三由紀、吉村 健一、飯石 浩康、西崎 朗、滝沢 耕平、片岡 洋望、中村 哲也. 食道癌化学放射線療法後のタラポルフインナトリウム及び半導体レーザーを用いた救済PDTの開発. (第I/II相臨床試験). 第10回日本臨床腫瘍学会学術集会 頭頸部がん食道癌の治療戦略 WS10(P118) (2012年7月27日) 大阪国際国際会議場
- 22) 湯河 良之、江副 康正、松田 知成、武藤 学、千葉 勉. 食道におけるアセトアルデヒド由来DNA付加体蓄積と食道発癌の関係. 第66回食道学会日本食道学会学術集会 一般口演8 リサーチI (08-1) (2012年6月22日) 軽井沢プリンスホテル ウエスト
- 23) 上田 康祐、武藤 学、江副 康正、森田 周子、堀松 高博、宮本 心一、田中 英治、板坂 聡、吉村健一. 食道癌化学放射線療法後の

Docetaxel投与と間質性肺障害の発症. 第66回食道学会日本食道学会学術集会 一般演題スター4 化学療法・化学放射線療法 (P(R)4-5) (2012年6月21日) 軽井沢プリンスホテル ウエスト

- 24) 西崎 朗、山本 佳宣、武藤 学. 食道癌化学放射線療法(CRT)後のレザフィリン及び半導体レーザーを用いたサルベージPDTに関する第I相臨床試験. 第83回日本消化器内視鏡学会総会VTRシンポジウム5 (VS5-12) (2012年5月14日) 国際館パミール
- 25) 石原 立、竹内洋司、飯石浩康. 上部消化管内視鏡スクリーニングの課題と展望 狭帯域フィルタ内視鏡 (NBI)、自家蛍光内視鏡 (AFI) による食道癌スクリーニング. 第83回日本消化器内視鏡学会総会 2012年5月 (東京)
- 26) 山階 武、石原 立、飯石浩康. 表層拡大型食道がんの診断と治療 表層拡大型食道癌に対するESDの有用性に関する検討. 第83回日本消化器内視鏡学会総会 2012年5月 (東京)

H. 知的財産の出願・登録状況

1. 特許取得

[発明の名称] 呼気採取袋及び呼気採取セット

[出願人] 国立大学法人京都大学
エフアイエス株式会社

[発明者・所属機関] 武藤 学、青山 育雄
(京都大学)
上坂 亜紀、杉村真理子、
田中 克之、
(エフアイエス株式会社)

[出願番号] 特願2013-027027

[出願日] 2013年2月14日

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

II. 分担研究報告書

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）
分担研究報告書

食道癌に対する新しい光線力学療法の開発に関する研究
（医師主導治験の統括責任者）

研究代表者 武藤 学 京都大学大学院医学研究科 腫瘍薬物治療学講座 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。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59%に完全奏効（CR）が得られ、47%の3年生存率が得られることを明らかにした。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。本研究では、これらの欠点を克服すると期待されるタラポルフィンナトリウム（ME2906）及び半導体レーザー（PNL6405EPG）を用いた光線力学療法の医師主導治験を実施した。本学では、2012年度に2例を登録し、1例では局所の完全奏効を得ることができた。また重篤な有害事象は認めていない。また、ヒト食道がん細胞株に対するME2906とPNL6405EPGを用いた光線力学療法（PDT）の殺細胞効果をin vitroで検証した。ヒト食道扁平上皮癌細胞株として、TE5（未分化型扁平上皮癌細胞）、TE10（高分化型扁平上皮癌細胞）を使用した。いずれの細胞においてもME2906濃度依存的に細胞生残率が低下した。一方、ME2906を添加してもレーザーを照射しなければ細胞生残率に変化はなく、ME2906単独では殺細胞効果を認めなかった。

A. 研究目的

本研究の目的は、食道がん化学放射線療法（chemoradiotherapy, CRT）または放射線治療（radiotherapy, RT）後の原発巣遺残再発に対するタラポルフィンナトリウム（ME2906）及び半導体レーザー（PNL6405EPG）を用いた光線力学療法の医師主導治験を多施設共同第II相臨床試験として実施し薬事申請後承認を得ることである。

B. 研究方法

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（ME2906）及び

半導体レーザー（PNL6405EPG）を用いた光線力学療法の医師主導治験を多施設共同第II相臨床試験として実施する。対象は、50Gy以上のCRTまたはRT単独治療を施行され、原発巣に遺残再発が認められた症例。遺残再発病変の壁深達度は固有筋層まで。ME2906の投与量は20mg/kg。照射のタイミングは、ME2906投与後4-6時間後PNL6405EPGの照射エネルギーは、100J/cm²とした。主要評価項目は、原発巣のLocal-confirmed complete response（L-cCR）とした。目標症例数は25例。

（倫理面への配慮）

GCPに従って医師主導治験を実施する。プロ

トコールの審査委員会(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。治験審査委員会、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) 2012年9月21日に京都大学医学部附属病院の治験審査委員会の承認が得られた。2012年度は以下の2例を登録し試験治療を実施した。

【登録症例1】

51歳男性、stageIVの食道癌症例に対して他院にて2012年4月よりCRTを施行しCRとなっていたが、2012年11月の上部消化管内視鏡検査にて原発巣再発を指摘され、当院紹介となった。CRT前のstageはIV期であったが、原発巣のみの再発であり、本人が救済手術を拒否したため本試験に登録となった。2012年12月に試験治療を実施し、レーザー総照射量は500Jであった。経過中L-cCRを確認し2013年3月時点で、局所再発は認めていない。

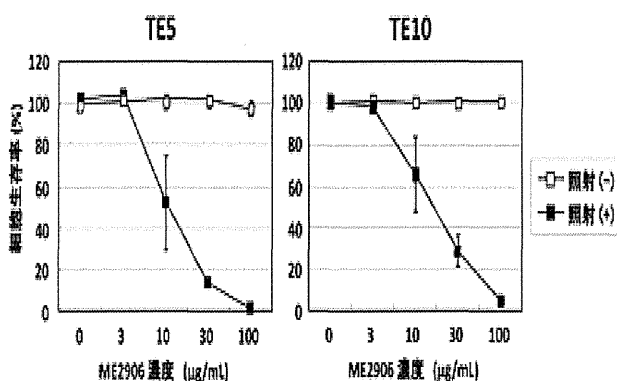
【登録症例2】

60歳男性、手術拒否のstageIII A食道癌症例に対して2012年7月よりCRTを施行しCRとなるも、2012年12月の上部消化管内視鏡検査にて再発を指摘された。手術拒否であり、病変の再発は局所に留まっていることから本試験に登録となった。2012年12月に試験治療を実施。レーザー総照射量は400J。翌日に追加で200Jを照射した。経過中潰瘍底に凹凸不整な病変が出現し、病変の増悪と判断し、組織学的にも扁平上皮癌の遺残が確認され、治験は中止となった。なお、抗がん剤治療では根治は望めないため、再度患者と相談し救済手術を実施した。2013年3月の時点では、明らかな再発兆候は認めていない。

2) ヒト食道癌細胞株に対するME2906とPNL6405EPGを用いた光線力学療法(PDT)の殺細胞効果をin vitroで検証した。ヒト食道扁平上皮癌細胞株として、TE5(未分化型扁平上皮癌細胞)、TE10(高分化型扁平上皮癌細胞)を使用した。各腫瘍細胞に以下の10群を設定し、各腫瘍細胞を96well マルチプレートに1ウェルあたり 10×10^3 個ずつ播種後、レザフィリンを(0, 3, 10, 30, 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$)の濃度で添加し、24時間培養後、レーザー照射群には $10 \text{ J}/\text{cm}^2$ 照射し、48時間後の細胞生残量をWST1アッセイで評価した。

その結果、ME2906を3、10、30及び100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 添加しレーザーを $10 \text{ J}/\text{cm}^2$ 照射したときの細胞生残率は、TE-5において104、52、14及び1%、TE-10において98、66、29及び5%であった(図)。いずれの細胞においてもME2906濃度依存的に細胞生残率が低下し、30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上では強い殺細胞効果が認められた。一方、ME2906を添加してもレーザーを照射しなければ細胞生残率に変化はなく、ME2906単独では殺細胞効果を認めなかった。

以上のように、ME2906を用いたPDTは、in vitroの実験系において、食道癌細胞に対し有効な殺細胞効果を発揮することが示された。



D. 考察

食道がんのCRT/RT後の遺残再発に対し、タラポルフィンナトリウム (ME2906) 及び半導体レーザー (PNL6405EPG) を用いた光線力学療法を実施し、2例中1例に完全奏効を得ることができた。難治がんのひとつである食道がんがCRT/RT+

救済光線力学療法で根治できれば、臓器および機能温存可能な画期的な低侵襲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%を越えるため、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光線力学療法が選択肢のひとつになりうると考えられる。また、厚生労働省のがん医療政策では、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、がん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CRTまたはRT後の遺残再発に対する救済治療に関する医師主導治験を開始し、2例を登録し試験治療を実施した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Osamu Kikuchi, Yasumasa Ezoe, Shuko Morita, Takahiro Horimatsu, Manabu Muto. Narrow-band Imaging for the Head and Neck Region and the Upper Gastrointestinal Tract. *Jpn J Clin Oncol* 43(5):458-465. 2013
- 2) Manabu Muto. Endoscopic diagnostic strategy of superficial esophageal squamous cell carcinoma. *Dig Endosc.* 25(Suppl 1):1-6. 2013 (Epub)
- 3) Chikatoshi Katada, Manabu Muto, Satoshi Tanabe, Katsuhiko Higuchi, Tohru Sasaki, Mizutomo Azuma, Kenji Ishido, Takashi Masaki, Meijin Nakayama, Makito Okamoto, Wasaburo Koizumi. Surveillance after endoscopic mucosal resection or endoscopic submucosal dissection for esophageal squamous cell carcinoma. *Digestive Endosc.* 25(Suppl 1): 39-43. 2013
- 4) Chikatoshi Katada, Manabu Muto, Satoshi Tanabe, Katsuhiko Higuchi, Tohru Sasaki, Mizutomo Azuma, Kenji Ishido, Natsuya Katada, Shinichi Sakuramoto, Keishi Yamashita, Takashi Masaki, Meijin Nakayama, Makito Okamoto, Wasaburo Koizumi. Factors associated with the presence of multiple Lugol-voiding lesions in patients with esophageal squamous-cell carcinoma. *Dis Esophagus.* doi: 10.1111/j. 1442-2050. 2012.01429.x. [Epub ahead of print]
- 5) Yoshiyuki Yukawa, Manabu Muto, Yusuke Amanuma, Yasumasa Ezoe, Yoko Mashimo, Kimiko Hori, Takahiro Horimatsu, Shuko Morita, Shinichi Miyamoto, Sashiko Minamiguchi, Tsutomu Chiba. Elimination of esophageal multiple precancerous lesions by chemotherapy: potential chemoprevention of metachronous multiple cancer development after curative treatment. *Esophagus.* 9(4):203-209. 2012
- 6) Chikatoshi Katada, Manabu Muto, Meijin Nakayama, Satoshi Tanabe, Katsuhiko Higuchi, Tohru Sasaki, Mizutomo Azuma, Kenji Ishido, Natsuya Katada, Keishi Yamashita, Masayuki Nemoto, Tomotaka Shibata, Takashi Masaki, Makito Okamoto, Wasaburo Koizumi. Risk of superficial squamous cell carcinoma developing in the head and neck region in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope.* 122(6):1291-1296. 2012
- 7) Shinichi Miyamoto, Yoko Mashimo, Takahiro Horimatsu, Yasumasa Ezoe, Shuko Morita, Manabu Muto, Tsutomu Chiba. Cerebral air embolism caused by chemoradiotherapy for esophageal cancer. *J Clin Oncol.* 30(25):e237-e238. 2012 Sep1

- 8) Yoshiyuki Yukawa, Manabu Muto, Kimiko Hori, Haruna Nagayoshi, Akira Yokoyama, Tsutomu Chiba, Tomonari Matsuda. Combination of ADH1B*2/ALDH2*2 polymorphisms alters acetaldehyde-derived DNA damage in the blood of Japanese alcoholics. *Cancer Sci.* 103(9):1651-1655. 2012
- 9) Takahiro Horimatsu, Shinichi Miyamoto, Yasumasa Ezoe, Manabu Muto, Akihiko Yoshizawa, Yoshiharu Sakai. Gastrointestinal: Case of early-stage squamous cell carcinoma of the anal canal diagnosed using narrow-band imaging system with magnification. *J Gastroenterol Hepatol.* 27(8):1406. 2012
- 10) Takahiro Horimatsu, Manabu Muto, Yusuke Yoda, Tomonori Yano, Yasumasa Ezoe, Shinichi Miyamoto, Tsutomu Chiba. Tissue damage in the canine normal esophagus by photoactivation with talaporfin sodium (Laserphyrin): A preclinical study. *PLoS ONE.* 7(6):e38308. 2012
- 11) Tomonori Yano, Manabu Muto, Kenichi Yoshimura, Miyuki Niimi, Yasumasa Ezoe, Yusuke Yoda, Yoshinobu Yamamoto, Hogara Nishisaki, Koji Higashino and Hiroyasu Iishi. Phase I study of photodynamic therapy using talaporfin sodium and diode laser for local failure after chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Radiat Oncol.* 7:1-7. 2012 July23 (Epub)
- 12) Kimiko Hori, Shin'ichi Miyamoto, Yoshiyuki Yukawa, Manabu Muto, Tsutomu Chiba, Tomonari Matsuda. Stability of acetaldehyde-derived DNA adduct in vitro. *Biochem Biophys Res Commun.* 423(4):642-646. 2012
- 13) Manabu Muto, Yasumasa Ezoe, Tomonori Yano, Ikuo Aoyama, Yusuke Yodo, Keiko Minashi, Shuko Morita, Takahiro Horimatsu, Shin-ichi Miyamoto, Atsushi Ohtsu, Tsutomu Chiba. Usefulness of endoscopic radial incision and cutting method for refractory esophagogastric anastomotic stricture (with video). *Gastrointest Endosc.* 75(5):965-972. 2012
- 14) Tsunehiro Oyama, Hidetaka Uramoto, Norio Kagawa, Takashi Yoshimatsu, Toshihiro Osaki, Ryoichi Nakanishi, Hisao Nagaya, Kazuhiro Kaneko, Manabu Muto, Toshihiro Kawamoto, Fumihiro Tanaka, Akinobu Gotoh. Cytochrome P450 in non-small cell lung cancer related to exogenous chemical metabolism. *Front Biosci.* S4,1539-1546. 2012
- 15) Tomonori Yano, Manabu Muto, Keiko Minashi, Junko Iwasaki, Takashi Kojima, Nozomu Fuse, Toshihiko Doi, Kazuhiro Kaneko, Atsushi Ohtsu. Photodynamic therapy as salvage treatment for local failure after chemoradiotherapy in patients with esophageal squamous cell carcinoma: a phase II study. *Int J Cancer.* 131(5):1228-1234. 2012

2. 学会発表

- 1) Shinya Ohashi, Mihoko Tsurumaki, Osamu Kikuchi, Daisuke Kuriyama, Yukie Nakai, Takeshi Setoyama, Shinichi Miyamoto, Tsutomu Chiba, Manabu Muto. Photodynamic therapy induces apoptosis via reactive oxygen species in fluorouracil-resistant esophageal squamous cell carcinoma cells. Digestive Disease Week and the 114th annual meeting of the American Gastroenterological Association, Orlando, FL, May 18-21, 2013.
- 2) Yusuke Amanuma, Shinya Ohashi, Manabu Muto. Aldehyde dehydrogenase-2 regulates esophageal epithelial cell senescence checkpoint functions activated by an alcohol metabolite. May 18th 2013 Digestive Disease Week 2013 (AGA)

- 3) Shinya Ohashi, Mihoko Tsurumaki, Osamu Kikuchi, Daisuke Kuriyama, Yusuke Amanuma, Yukie Nakai, Takeshi Setoyama, Shinichi Miyamoto, Tsutomu Chiba, Manabu Muto. Pivotal anti-tumor effects by photodynamic therapy in an in vitro model of human esophageal squamous cell carcinoma. Conference on Laser Surgery and Medicine (CLSM)2013, Yokohama, Japan, Apr 23-26, 2013
- 4) Yoko Mashimo, Manabu Muto, Kosuke Ueda, Yoshinao Ozaki, Yusuke Amanuma, Takahiro Horimatsu, Shuko Morita, Yasumasa Ezoe, Shinichi Miyamoto, Tomonori Yano, Koji Higashino. Salvage photodynamic therapy is effective and safe treatment for the patients with local failure after Chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. Poster Session. 13th World Congress of the International Society for Disease of the Esophagus. Oct 17th Italy
- 5) Yoshiyuki Yukawa, Manabu Muto, Yasumasa Ezoe, Tomonari Matsuda, Tsutomu Chiba. Acetaldehyde-Derived DNA Adducts Might Play an Important Role in Alcohol-Related Carcinogenesis of the Esophagus. AGA Poster Session DDW 2012. MAY 21 San Diego, CA
- 6) Hisashi Doyama, Tomoyuki Koike, Takako Yoshii, Chikatoshi Katada, Tetsuji Yokoyama, Ichiro Oda, Kazuhiro Kaneko, Yuichi Shimizu, Toshimasa Tsujinaka, Kazuo Konishi, Kohei Takizawa, Takenori Yamanouchi, Takashi Tsuda, Nozomu Kobayashi, Tai Omori, Akira Yokoyama, Hiroyuki Okada, Hideki Ishikawa, Manabu Muto. Inter- and Intra-Observer Reproducibility in Endoscopic Evaluation of Lugol-Voiding Lesions in the Esophagus: A Validation Study in a Multicenter Cohort Trial. ASGE Poster Session DDW 2012. MAY 21 San Diego, CA
- 7) Manabu Muto, Chikatoshi Katada, Tetsuji Yokoyama, Kazuhiro Kaneko, Ichiro Oda, Yuichi Shimizu, Hisashi Doyama, Tomoyuki Koike, Kohei Takizawa, Toshimasa Tsujinaka, Kazuo Konishi, Hiroyuki Okada, Takako Yoshii, Kazuo Konishi, Takenori Yamanouchi, Takashi Tsuda, Tai Omori, Nozomu Kobayashi, Hideki Ishikawa, Akira Yokoyama. Risk Factors for the Development of Esophageal Precancerous Lesions: An Analysis of the Cases Registered for a Multicenter Prospective Cohort Study. AGA Poster Session DDW 2012. MAY 20 San Diego, CA
- 8) Ikuo Aoyama, Manabu Muto, Yasumasa Ezoe, Tomonori Yano, Yusuke Yoda, Keiko Minashi, Shuko Morita, Takahiro Horimatsu, Shin'ichi Miyamoto, Atsushi Ohtsu, Tsutomu Chiba. Radial Incision and Cutting (RIC) Method Is More Effective Than Continued Endoscopic Balloon Dilation (EMD) for Refractory Anastomotic Stricture: A Comparative Study. ASGE Poster Session DDW 2012. MAY 19 San Diego, CA
- 9) 矢野 友規、武藤 学、新美 三由紀、吉村 健一、飯石 浩康、西崎 朗、滝沢 耕平、片岡 洋望、中村 哲也. 食道癌化学放射線療法後のタラポルフィンナトリウム及び半導体レーザーを用いた新しいサルベージPDTの開発. 第33回日本レーザー医学会総会 シンポジウム I (S1-1) (2012年11月10日) 大阪大学 吹田キャンパス
- 10) 武藤 学. 食道癌化学放射線療法(CRT)後の救済治療としての新規PDTに関する第II相試験. 第50回日本癌治療学会学術集会 一般演題 (口演) (OS39-2) (2012年10月26日) パシフィコ横浜
- 11) 青柳 一彦、三梨 桂子、山田 康秀、西村 公男、玉置 将司、小松崎 理恵、武藤 学、大津 敦、吉田 輝彦、佐々木 博己. 遺伝子発現プロファイルを用いた教師無しサブタイプ分類による食道がんの化学放射線療法感受性例の治療前診断. 第71回日本癌学会学術集会ポスター (P-3396) (2012年9月21日) ロイトン札幌

- 12) 横山 徹爾、武藤 学、堅田 親利、横山 顕、金子 和弘、小田 一郎、清水 勇一、土山 寿志、小池 智幸、滝沢 耕平、辻中 利政、岡田 裕之、石川 秀樹. 第71回日本癌学会学術集会 (J-3109) (2012年9月21日) 札幌市教育文化会館
- 13) 西村 公男、青柳 一彦、千脇 史子、小松崎理恵、三梨 桂子、武藤 学、坂井 義治、吉田 輝彦. SIX1は食道扁平上皮癌においてがん幹細胞の自己複製を促進する. 第71回日本癌学会学術集会 ポスター (P-2223) (2012年9月20日) ロイトン札幌
- 14) 武藤 学、矢野 友規、新美 三由紀、吉村 健一、飯石 浩康、西崎 朗、滝沢 耕平、片岡 洋望、中村 哲也. 食道癌化学放射線療法後のタラポルフインナトリウム及び半導体レーザーを用いた救済PDTの開発. (第I/II相臨床試験). 第10回日本臨床腫瘍学会学術集会 頭頸部がん食道癌の治療戦略 WS10 (P118) (2012年7月27日) 大阪国際国際会議場
- 15) 湯河 良之、江副 康正、松田 知成、武藤 学、千葉 勉. 食道におけるアセトアルデヒド由来DNA付加体蓄積と食道発癌の関係. 第66回食道学会日本食道学会学術集会 一般口演8 リサーチ I (0 8-1) (2012年6月22日) 軽井沢プリンスホテル ウエスト
- 16) 上田 康祐、武藤 学、江副 康正、森田 周子、堀松 高博、宮本 心一、田中 英治、板坂 聡、吉村健一. 食道癌化学放射線療法後のDocetaxel投与と間質性肺障害の発症. 第66回食道学会日本食道学会学術集会 一般演題スター4 化学療法・化学放射線療法 (P(R) 4-5) (2012年6月21日) 軽井沢プリンスホテル ウエスト
- 17) 西崎 朗、山本 佳宣、武藤 学. 食道癌化学放射線療法(CRT)後のレザフィリン及び半導体レーザーを用いたサルベージPDTに関する第I相臨床試験. 第83回日本消化器内視鏡学会総会VTRシンポジウム5 (VS5-12) (2012年5月14日) 国際館パミール
- G. 知的財産の出願・登録状況
1. 特許取得
- [発明の名称] 呼気採取袋及び呼気採取セット
[出願人] 国立大学法人京都大学
エフアイエス株式会社
[発明者・所属機関] 武藤 学、青山 育雄
(京都大学)
上坂 亜紀、杉村真理子、
田中 克之、
(エフアイエス株式会社)
[出願番号] 特願2013-027027
[出願日] 2013年2月14日
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

医師主導治験の実施に関する研究

研究分担者 伊藤 達也 京都大学医学部附属病院 探索医療開発部 助教

研究協力者：笠井 宏委 京都大学医学部附属病院 探索医療開発部 助教

研究要旨

目的：多施設共同の医師主導治験を遂行する実施体制の構築および治験実施、更には米国及びカナダにおける大学病院や研究機関を訪問し、本治療方法の国際展開に関する調査を行うこととした。

方法：本治験では、1. 医師主導治験における準備と実施に関して、多施設共同試験の実施体制の構築から実践までを行い、課題と対応につき検討した。2. 米国及びカナダの臨床研究の推進で著名な2大学の医療施設等直接訪問し、関係者への直接インタビューを行った。

結果：1. 本治験では多施設共同治験を実施するため調整事務局を設置し、スタディマネジメント体制を構築した。スタディマネジャーのもと、医師主導治験の開始までのロードマップを作成し、治験の準備から実施を行った。参加施設は7施設であった。調整事務局は、各医療機関の医師及び治験協力者、並びに治験事務局などと契約手続きや治験実施に向けた調整を行った。また、治験薬や治験機器の提供企業との折衝や契約も行った。治験審査に関しては、当院の治験審査委員会（IRB）の承認後、2012年9月25日に治験計画届をPMDAに申請した。治験薬や治験機器の搬入は、企業と綿密な調整を行い、契約締結後、各施設へのスムーズな搬入ができた。医師主導治験は同年10月25日に開始となった。同年11月より第1例目が登録された。モニタリング体制に関しては、定期的なモニタリング報告会などを開催し、各施設の状況確認を行うとともに、情報共有を行った。2. ブリティッシュ・コロンビア大学（UBC）Cancer AgencyとVancouver Prostate Centerを訪問し、がん領域に関する共同研究の可能性を検討した。日本での薬事申請に向けた活動や食道癌における関連遺伝子研究などに興味を示され、引き続き情報交換を進めることとなった。米国Beth Israel Deaconess Medical Center（BIDMC）を訪問し、がん領域に関する共同研究の可能性を検討した。PDT治療に関し食道癌以外にも多くの疾患での適応の可能性があるとの認識があり、共同研究の枠組みの検討や模索の可能性を残した。

結論：本治験は短期間の準備期間で多施設共同の治験の実施体制が構築できた。米国およびカナダの研究機関への訪問を通じて、共同研究の可能性が出てきた。

A. 研究目的

食道癌に対する治療は、内視鏡治療、外科手術、化学療法、放射線治療があるが、最近ではそれぞれの効果的な組合せによる集学的治療が治療成績向上につながっている。外科的手術は、術前化学療法の導入により治療成績が向上している。しかし外科的切除による治療関連死亡、術後合併症などの課題がある。また化学放射線療法は、臓器温存が可能な非外科的治療であるが、高い奏効率が得られる一方で、局所遺残再発率が高く、根治性の面から大きな問題となっている。

研究代表者である武藤らのグループはこれまで食道がん化学放射線療法後局所遺残再発例に対する光力学的療法（Photodynamic therapy：PDT）の臨床応用研究を進めてきた。そして本治療の効果が期待できる結果が得られたため、薬事承認を目指した臨床開発を行うこととなった。

しかし、薬事承認を得るためには薬事法に則った「治験」の実施が必要であり、治験実施には煩雑な作業が求められるため、研究グループをサポートする支援センターの協力は必要不可欠である。

京都大学医学部附属病院探索医療センターは、トランスレーショナルリサーチを促進するための臨床開発支援の中核的な基盤組織として、全国に先駆けて平成13年(2001年)に京都大学医学部附属病院内に設立された。現在でも国内でも数少ない臨床試験支援施設の一つである。当センターではこれまでに医薬品や医療機器だけでなく、再生医療や細胞治療など多岐にわたる研究課題を、学内外を問わず採択し、臨床応用に向けた支援に取り組んできた。特に、大学初の薬事法に基づく国内外未承認薬の医師主導治験4件実施の実績がある。そのうち、希少疾病である「脂肪萎縮症」に関して、アカデミア主導にて産学連携のもと治療薬(メトレプチン)の開発を行い、2013年3月25日に薬事承認を得た。本開発におけるストラテジーな

どは希少疾病や難病開発に対する一つのモデルになると考える。

また当センターでは現在、平成24年度(2012年度)より文部科学省「橋渡し研究加速ネットワークプログラム」や厚生労働省「臨床研究中核病院整備事業」に採択され、国内の他の臨床開発支援拠点とともに、更なる臨床支援のハード面での基盤整備を推進している。

そこで、本治験では、これまでの当センターにおける実績をもとに、研究代表者である武藤らのグループと協力し、食道がん化学放射線療法後局所遺残再発例に対する光線力学療法の多施設共同試験を実施することとなった。現在PDT治療に関しては、タラポルフィンナトリウム及びPDT半導体レーザーを用いた治療が早期肺癌に適応となっており、本治験につき企業側との折衝を重ね協力を得た。当センターは本研究を遂行する実施体制の構築を進め、更に医師主導治験を実践していく上で、その問題点と対策につき検討した。また今後シーズの国際展開の可能性を探る目的で、米国およびカナダにおける大学病院や研究センターを訪問し、海外医師主導治験の環境や国内承認後の海外展開に関する環境などの実態把握調査を行った。

B. 研究方法

本研究方法は、1. 医師主導治験における準備と実施に関して、多施設共同試験の実施体制の構築から実践までを行い、課題と対応につき検討した。2. 米国およびカナダにおける臨床研究推進で著名な大学の医療施設や研究センターを訪問し、関係者へシーズの国際展開の実態に関しての直接インタビューを行い、情報収集した。

(倫理面への配慮)

本研究では、医療機関における治験実施体制の構築、臨床研究や治験を管理する部署などへの調査であることから、倫理的問題はほとんど発生しない。研究班における施設訪問調査の実

施にあたっては、患者個人を特定するような内容は含めないよう、プライバシー保護に十分配慮した。

C. 研究結果

1. 多施設型治験実施体制の構築

当センター内にプロトコル作成のための委員会を立ちあげ、役割分担に関しては、センターの各スタッフと企業側と役割を決定しチーム編成を行った。本治験では多施設共同治験を実施するため、調整事務局を設置しスタディマネジメント体制を構築した。スタディマネジャーのもと、医師主導治験の開始までのロードマップを作成し、治験の準備から実施を行った。

また、本治験の施設は京都大学医学部附属病院、国立がん研究センター東病院、静岡県立静岡がんセンター病院、名古屋市立大学病院、兵庫県立がんセンター、大阪府立成人病センター、長崎大学病院の7つの施設であった。調整事務局は、各医療機関の医師及び治験協力者、並びに治験事務局などと契約手続きや治験実施に向けた調整を行った。また、調整事務局は治験薬提供者や治験機器提供者との契約書、治験薬概要書、試験物搬入、並びに安全性情報なども調整した。更に、モニタリングは外部CRO機関を利用し、業務委託契約などを締結した。

治験審査に関しては、当院の治験審査委員会（IRB）の承認後、2012年9月25日に治験計画届をPMDAに申請した。他施設においては当院にて承認された治験実施計画書に合意され、それぞれの施設におけるIRB申請を行った。調整事務局はIRB承認が得られた施設の治験計画届をまとめてPMDAに提出した。医師主導治験は同年10月25日に開始となった。治験薬や治験機器の搬入に関しては、企業と綿密な調整を行い、治験届から一定期間経過後に各施設へ搬入した。同年11月より第1例目が登録された。しかし、現在、本治験の適格基準を満たす被験者が少なく、被験者リクルートに苦慮しており、関連病院などへの周知を進めている。治験の質

を担保するモニタリング体制に関しては、定期的なモニタリング報告会などを開催し、各施設の状況確認を行うとともに、情報共有を行った。

2. 米国およびカナダにおける実態調査

ブリティッシュ・コロンビア大学（UBC）Cancer AgencyとVancouver Prostate Centerを訪問し、がん領域に関する共同研究の可能性を検討した。Cancer Agencyでは、現在の取組んでいるgene centerの立ち上げ、oncologyの関連遺伝子の情報収集に関する内容の紹介があった。現在、遺伝子情報をもとに創薬開発を手掛けている。食道癌における関連遺伝子研究などに興味を示され、当センターの薬事申請に向けた活動など引き続き情報交換をしたい意向であった。また、Vancouver Prostate Centerからは、前立腺がんを中心とした創薬開発の紹介があり、カナダ政府からの研究資金を獲得しシーズ発掘を行っているとのことであった。PDT治療に関しては、治療方針自体に賛同され、食道癌以外の疾患治療への興味があることが示された。

米国Harvard Universityの関連病院の一つであるBeth Israel Deaconess Medical Center（BIDMC）を訪問し、がん領域に関する共同研究の可能性を検討した。BIDMCからは、企業との大型共同研究がいくつか進んでいることの紹介があり、日本におけるがん領域のシーズでの共同研究にも興味があることが示された。PDT治療に関しては、食道癌以外にも多くの疾患が可能との認識があり、共同研究の枠組みの検討や模索の可能性を残した。

D. 考察

医師主導治験の実施体制の構築に関しては、本治験はスタディマネジメントに基づく調整事務局を設置し、スタディマネジャーが機能的に動き、多施設との調整が非常にスムーズに進んだ。また、治験の準備段階からの企業との綿密な打合せを行ったことで、スケジュールから