

遅滞することなく治験開始ができた。今後は被験者リクルートを推進するための検討をしていく。

米国およびカナダの研究機関への訪問に関しては、訪問先の研究者が消化器の医師でなかったが、PDT治療の一定の賛同を得て、他疾患での臨床研究や共同研究への可能性を残した。訪問先の研究機関とも今後、情報交換を進めつつ、本疾患における具体的な国際展開も引き続き進めていく。

E. 結論

本治験は短期間の準備期間で多施設共同の治験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。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 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

レザフィリンPDTに関する医師主導治験の責任医師

研究分担者 矢野 友規 国立がん研究センター東病院 消化管腫瘍科 医長

研究要旨

食道癌化学放射線療法後の遺残再発病変に対して、タラポルフィンナトリウム（レザフィリン）と半導体レーザー（PDレーザー）を用いた新しい光線力学療法（PDT）の安全性と有効性を評価する目的で、医師主導治験が開始された。主な患者選択基準は、食道癌に対して50Gy以上の放射線療法または化学放射線療法後の局所遺残再発病変を有し、サルベージ外科手術を希望しないか不可能な患者で、病変は組織学的に癌が証明された、深達度が固有筋層までで、長径3cm以下、1/2周以下、2カ所以内であること。治療方法はタラポルフィンナトリウム40mg/m²静注4～6時間後にPDレーザーを局所遺残再発病変に照射する。照射パワー密度は150mW/cm²、照射エネルギー密度は100J/cm²。主要評価項目は局所完全奏効。目標症例数は25例。

当院の目標症例数は7例。今年度9月26日に当施設IRB承認され、計3例登録されている。現在のところ、報告が必要な有害事象は認めておらず順調に経過している。

A. 研究目的

食道癌に対する化学放射線療法（CRT）または放射線療法（RT）後の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）およびPDT半導体レーザー（PDレーザー）を用いた光線力学的療法（Photodynamic therapy: PDT）の有効性と安全性を検討する。

タラポルフィンナトリウム（レザフィリン）およびPDT半導体レーザー（PDレーザー）を用いたPDTは現在早期肺癌に対してのみ保険適応が得られている治療であり、本治験の結果を用いて適応拡大を目指す。

B. 研究方法

- 治験デザイン: 多施設共同非対象非盲検試験
- 主な患者選択基準

- 1) 食道癌に対して、RT 単独または CRT が過去に行われている（いずれも放射線総照射量 50Gy 以上）。
- 2) 食道癌に対する前治療の最終日から 1 週間以上が経過している。
- 3) 組織学的に「癌」が証明された遺残再発病変を認め、サルベージ治療としての外科手術を希望しないか外科手術が不可能である。
- 4) 遺残再発病変は、サルベージ内視鏡的粘膜切除術（EMR）・内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）で治癒切除できないと判断される。
- 5) 遺残再発病変が頸部食道（Ce）に及んでいない。
- 6) 遺残再発病変の壁深達度が、固有筋層まで（T2）と判断されている。
- 7) 遺残再発病変の長径が 3cm 以下および周在性が 1/2 周以下である。

- 8) 遺残再発病変が2か所以内である。
- 9) 登録時の年齢が20歳以上である。
- 10) Performance status (ECOG) が0~2のいずれかである。
- 11) 主要臓器機能が保たれている患者。臨床検査値は基本的に以下を目安とし、全身状態を勘案して医師の最終的な判断による（登録前14日以内の最新の検査）。

白血球数 $\geq 2,000 / \mu\text{L}$
 ヘモグロビン量 $\geq 8.0 \text{ g/dL}$
 血小板数 $\geq 75,000 / \mu\text{L}$
 総ビリルビン $\leq 3.0 \text{ mg/dL}$
 AST (GOT) $\leq 100 \text{ IU/L}$
 ALT (GPT) $\leq 100 \text{ IU/L}$

- 12) 治験参加について、被験者本人から文書による同意が得られている。

➤ 治療方法

タラポルフィンナトリウム 1バイアルに生理食塩水 4ml を加え、攪拌して溶解し 40mg/m² を1回静脈内注射する
 治験薬投与 4-6 時間後に治験機器を使用し、レーザを局所遺残再発病変に照射する。照射パワー密度は 150mW/cm² とし、照射エネルギー密度は 100J/cm² とする。総照射量の上限は規定しない。

➤ 主要評価項目

局所完全奏効

➤ 副次的評価項目

- 1) 確定局所完全奏効
- 2) 局所無増悪生存期間、無増悪生存期間、局所無増悪期間、全生存期間
- 3) 病変毎の局所完全奏効
- 4) 病変毎の確定局所完全奏効

目標症例数：25例

(倫理面への配慮)

本治験は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、薬事法、GCP、医療機器GCP、その他GCP関連法規および本治験実施計画書を遵守して実施する。

C. 研究結果

目標症例数25例中、当施設からの目標症例数は7例。今年度9月26日に当施設IRB承認。12月17日に1例目を登録し、24年度は計3例登録した。現在のところ、報告が必要な有害事象は認めておらず順調に経過している。

D. 考察

本研究は、タラポルフィンナトリウム及びPDレーザを用いた新しいPDTを食道癌放射線治療後遺残再発例に対するサルベージ治療の有効性と安全性を評価する医師主導治験である。先行した臨床研究で、本対象に対する第I/II相試験を行い、食道癌に対する推奨照射量は肺癌で承認されている量と同様の100J/cm²であることを明らかになり、結果は論文報告した。また、効果についても保険承認が得られているフォトフリンを用いて行うPDTと同等であることが明らかになった。

本研究は、医師主導治験であり、本治験で効果と安全性が確認できれば、食道癌放射線治療後遺残再発症例に対してタラポルフィンナトリウム及びPDレーザを用いた新しいPDTの保険適応が得られる可能性がある。フォトフリンPDTと比べると投与後の遮光機関が短く、日光過敏症の頻度が少ないため患者にとってのベネフィットは大きく、サルベージ治療としてのPDTの普及が期待される。

E. 結論

食道癌に対する化学放射線療法または放射線療法後の局所遺残再発例に対するタラポルフィンナトリウムおよびPDT半導体レーザを用いたPDTを評価する医師主導治験が開始になり、順調に症例集積を行っている。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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. 2012July23 (Epub)

- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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

2. 学会発表

- 1) 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

- 2) 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
- 3) 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 コンベンションセンター
- 4) 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ィ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

G. 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

レザフィリンPDTに関する医師主導治験の責任医師

研究分担者 飯石 浩康 大阪府立成人病センター 診療局長

研究要旨

本研究では、これまでに第Ⅰ・Ⅱ相試験によって光感受性物質タラポルフィリンナトリウム（レザフィリン）と半導体レーザー（PDレーザー）による光線力学療法（PDT）が、食道癌に対する放射線化学療法（CRT）後の局所遺残・再発の治療において安全かつ有効であることを証明した。今年度はこの結果を踏まえて多施設共同医師主導治験を開始した。

A. 研究目的

ステージⅡ/Ⅲ進行食道癌に対する標準的治療は術前化学療法＋外科手術とされている。しかし、外科手術には合併症の多さやQOLの低下などの欠点があり、これを克服し得る効果的な治療法としてCRTが有望視されている。しかし、CRTの欠点として局所制御力の弱さがある。これまでの検討から、CRT後に長期生存できるかどうかは局所の遺残や再発をいかにコントロールできるかにかかっている。従来は局所の遺残・再発に対しては救済（サルベージ）手術が行われてきた。サルベージ手術が成功すれば長期生存が期待できる一方で、サルベージ手術には手術関連死が多いという問題点がある。そこで、手術に比べて侵襲の少ない内視鏡的粘膜切除術（EMR）などの内視鏡治療が局所におけるサルベージ治療として登場した。しかし、CRT後の局所には強い線維化がありEMRでは十分な治療効果が得られなかった。その後、光感受性物質であるポルフィマーナトリウム（フォトプリン）とエキシマダイレーザーによるPDTがCRT後の局所遺残や再発に対して有効であることが明らかになったが、フォトプリンが光によって強い皮膚毒性を惹き起こすことやエキシマダイレーザーが非常に高価であることから、こ

の治療法が普及するには至らなかった。

本研究の第Ⅰ相試験と第Ⅱ相試験によってレザフィリン40mg/m²とPDレーザー照射量100J/cm²によるPDTが食道癌CRT後の局所遺残・再発病変に対する安全かつ有効な治療法であることが証明されたことを受けて、参加施設を増やし医師主導治験を開始することになった。

この治験によって良好な治療成績が得られれば、レザフィリンの食道癌における保険承認の道が開ける。レザフィリンは既に保険承認されているフォトプリンに比べ皮膚毒性が少なく使いやすい薬剤である。レザフィリンが保険承認されれば、PDレーザーが比較的安価であることと相まって、本治療法が全国に普及し多くの食道癌患者がその恩恵に与ることが期待できる。

B. 研究方法

第Ⅰ相試験と第Ⅱ相試験から得られた結果を踏まえて、食道CRT後の遺残・再発病変に対してレザフィリン40mg/m²とPDレーザー照射量100J/cm²によるPDTを行い、その治療成績と安全性に関して多施設共同で検討する。参加施設を追加しより多数の症例で検討する。

(倫理面への配慮)

医師主導治験に関して平成24年10月12日に当センターの治験審査委員会の承認が得られた。

「臨床研究に関する倫理指針」はもちろんのこと、本研究の「症例選択基準」と「除外基準」を遵守し、患者に有害事象が発生しないように最大限配慮した。研究の参加に際しては、事前に患者のインフォームド・コンセントを得た。

C. 研究結果

当センターではこれまでに1例を登録し治療が終了した。

D. 考察

CRTは食道癌治療オプションの一つであるが、主に高齢者や全身状態不良者に適応されることが多い。このような患者に長期の遮光を要するフォトフリンPDTを行うと、譫妄や転倒による骨折を来すことがあった。レザフィリンPDTは遮光の程度や期間を短くできるため、高齢者や全身状態不良者にも安全に行える治療法と考える。

E. 結論

レザフィリン40mg/m²とPDレーザー100 J/cm²による光線力学療法は、食道癌CRT後の局所遺残・再発病変に対する有望な治療法となり得る。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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* 57(117):1446-1449, 2012.
- 2) 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.

- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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

2. 学会発表

- 1) 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 コンベンションセンター
- 2) 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)
- 3) 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
ルフィ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

- 4) 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)
- 5) 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)

G. 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

レザフィリンPDTに関する医師主導治験の責任医師

研究分担者 西崎 朗 兵庫県立がんセンター 消化器内科 部長

研究要旨

食道扁平上皮癌CRT後局所遺残再発に対しレザフィリンPDTを当院で施行した2例につき、患者背景、内視鏡所見、治療効果、予後を検討した。症例1、80代男性。治療前cT1bNOM0の診断で放射線療法単独60Gy施行し、寛解後IIc+IIa、8mm径、深達度cMM-SM1として局所再発。範囲を2分割して半導体レーザー74J/cm²照射。治療2日目の局所所見は浮腫、うっ血、治療8日目に潰瘍化、治療3か月後には癒痕化を認め局所寛解。治療4ヶ月後リンパ節転移を指摘され化学療法を開始。現在治療25か月後、局所寛解は維持され生存中。症例2、70代男性。治療前cT4N1M0の診断でCRT60Gy施行し、生検陰性かつ部分奏効。Mt、2型、15mm、深達度cSM2-MPとして遺残。範囲を4分割して半導体レーザー100J/cm²照射施行。治療2日目の局所所見は浮腫、うっ血を認めたが周堤の残存あり、3分割して追加照射した。治療3日目、浮腫性変化は消退。治療8日目に潰瘍化も治癒を認めず。治療2か月後、生検にて扁平上皮癌、遺残と診断され、化学療法開始された。治療6.5ヶ月後に原発巣増大による消化管出血のため死亡した。新規PDTは有用かつ安全な治療法であるが、2日目の追加照射では十分な反応を得られず、初回照射の重要性が示唆されるとともに、深部浸潤病変の治療に課題が残った。

A. 研究目的

食道扁平上皮癌CRT後局所遺残再発に対するレザフィリンPDTの自験例の治療成績を検討する。

B. 研究方法

食道扁平上皮癌CRT後局所遺残再発に対しレザフィリンPDTを当院で施行された2例について、患者背景、内視鏡所見、治療効果、予後を検討した。

（倫理面への配慮）

IRBにてプロトコールの承認を得たうえで、ヘルシンキ宣言に従って治療を行った。

C. 研究結果

症例1、80代男性。cT1bNOM0の診断で放射線療法単独60Gy施行し、寛解を得た。その後 Mt、IIc+IIa、8mm径、として再発した。EUS：深達度MM-SM1であった。経過：範囲を2分割して半導体レーザー74J/cm²照射。治療2日目の内視鏡検査では浮腫、うっ血、治療8日目に照射部の潰瘍化、治療3か月後には癒痕化を認め、生検にて腫瘍陰性維持、局所は寛解と診断された。治療4ヶ月後のCTにてリンパ節転移を指摘され化学療法を開始。現在治療25か月後、局所寛解を維持し生存中である。

症例2、70代男性。cT4N1M0の診断でCRT60Gy施行し、生検陰性かつ部分奏効であった。その後 Mt、2型、15mmとして遺残再発した。EUS：深達度SM2-MP。経過：範囲を4分割して半導体

レーザー100J/cm²照射施行。治療2日目の内視鏡検査で浮腫、うっ血を認めましたが、周堤の残存があり、翌日3分割して追加照射した。治療3日目、浮腫性変化は消退。治療8日目に潰瘍化を認め、その後治癒を認めず。治療2か月後、生検にて扁平上皮癌、遺残と診断され、化学療法開始された。治療6.5ヶ月後に原発巣増大による消化管出血のため死亡した。

D. 考察

レザフィリンPDTにて2例中1例は局所の寛解を得た。寛解に至らなかった症例は、寛解例と比較し治療前により進行した病変で、照射翌日の追加照射では十分な反応を得られていなかった。初日の照射がより重要になる可能性が考えられるとともに、深部浸潤病変の治療に課題が残った。

E. 結論

レザフィリンPDTは、より低侵襲で局所効果が期待できる治療法であるが、局所進行病変には課題がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 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 コンベンションセンター
- 2) 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ィ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

- 3) 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、東京、2012. 5.

G. 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

レザフィリンPDTに関する医師主導治験の責任医師

研究分担者 角嶋 直美 静岡県立静岡がんセンター 内視鏡科 副医長

研究要旨

食道癌に対する化学放射線療法 (Chemoradiotherapy: CRT) または放射線療法 (Radiotherapy: RT) 後の局所遺残再発例に対する治療法は確率されていない。本試験は、CRTまたはRT後の局所遺残再発食道癌に対し、タラポルフィンナトリウム (ME2906) および PDT 半導体レーザー (PNL6405EPG) を用いた光線力学的療法 (Photodynamictherapy: PDT) の有効性と安全性を検討することを目的とする。対象は、遺残再発病変が内視鏡治療では治癒切除ができず、深達度が固有筋層までと判断され、長径が3cm以下、周在性が1/2周以下のもの。方法は、ME2906 1バイアルに日局生理食塩水4mLを加え、よく攪拌して溶解し、タラポルフィンナトリウムとして40 mg/m²を対象者に静脈内注射する。ME2906注射後4～6時間後にPDT半導体レーザーを使用し、レーザーを局所遺残再発病巣部に照射する。評価項目は有効性（原発巣の完全奏功割合、全生存期間など）、安全性（有害事象・副作用の発現率）および治療危機の不具合であり、治験薬投与・レーザー照射日より337日まで経過観察する。治験実施期間は2012年10月1日～2013年12月31日までで、全国7施設で症例集積中である。

A. 研究目的

食道癌化学放射線療法 (Chemoradiotherapy: CRT) または放射線療法 (Radiotherapy: RT) 後、局所遺残再発例に対するME2906およびPDT半導体レーザー (PNL6405EPG) を用いた光線力学的療法 (Photodynamic therapy: PDT) の有効性と安全性を検討する。

B. 研究方法

ME2906 1バイアルに日局生理食塩水4mLを加え、よく攪拌して溶解し、タラポルフィンナトリウムとして40mg/m²を対象者に静脈内注射する。ME2906注射後4～6時間後にPDT半導体レーザーを使用し、レーザーを局所遺残再発病巣部に照射する。有効性、安全性、治験機器の不具合について、治験薬投与・レーザー照射日より337日まで経過観察する。

(倫理面への配慮)

GCPに準拠し、候補者には予測される心身の健康に対する利益と不利益について文書を用いて説明し、同意を取得することとしている。また、試験治療が実施された後は、安全性を確認するための検査・観察を定期的に行う。研究結果の公表の際には、個人を特定できる情報は公開せず、プライバシーを厳格に守る。

C. 研究結果

現在、当院からの候補者なく、登録例は0。

D. 考察

登録例なし。

E. 結論

登録例なし。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 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

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

レザフィリンPDTに関する医師主導治験の責任医師

研究分担者 磯本 一 長崎大学病院 光学医療診療部 准教授

研究要旨

化学放射線療法前後における非腫瘍部食道粘膜のマイクロRNA (miR) の変動を、6症例において統計的に解析した結果で有意差がなかったが、2倍以上増加したmiR-1914については放射線応答性miRである可能性があり、症例を追加し治療前後でその発現変動を追求する。しかしながら、サンプル数が十分でなく、施行時の生検、血液サンプルを集積して、臨床病理databaseを構築する必要がある。

A. 研究目的

化学放射線治療や光線力学的療法によって、食道粘膜で変動するマイクロRNA (miR) の変動を明らかにする。

カーとして有用性を調べるために、生検、血液サンプルを集積して、臨床病理databaseを構築していく。

B. 研究方法

マイクロRNA (miR) 発現は、リアルタイムPCR法で解析する。発現の局在は in situ hybridizationで確認する。

(倫理面への配慮)

文書で患者から同意を得て、血液や生検を採取する。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

C. 研究結果

2倍以上増加したmiR-1914については放射線応答性miRである可能性がある。

G. 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

D. 考察

2倍以上増加したmiR-1914については放射線応答性miRである可能性がある。サンプル数が不十分である。

E. 結論

miR-1914については放射線応答性miRのマー

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

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）

研究分担者 片岡 洋望 名古屋市立大学大学院 消化器・代謝内科学 内視鏡部 准教授

研究要旨

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の安全性、有効性につき検討した。

3名の化学放射線療法後遺残再発食道癌患者に文書による同意を得て、治験実施計画書に従いPDT当日にレザフィリン 40mg/m²を静脈内投与し、5時間後にPDレーザーを癌病巣部に対して照射パワー密度150mW/cm²、照射エネルギー密度100J/cm²を照射した。2013年3月31日の時点で、3症例すべてにおいて肉眼的および病理組織学的に癌病巣は完全に消失しており局所完全奏効が得られている。また、重篤な有害事象も発生せず、治療に難渋する化学放射線療法後遺残再発食道癌に対し、本治療法は安全で有効な治療法と考えられる。

引き続き、4、5症例目の患者さんのリクルートを行い、治験を継続する予定である。

A. 研究目的

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の安全性、有効性につき検討

B. 研究方法

3名の化学放射線療法後遺残再発食道癌患者に文書による同意を得て、治験実施計画書に従いPDT当日にレザフィリン40mg/m²を静脈内投与し、5時間後にPDレーザーを癌病巣部に対して照射パワー密度150mW/cm²、照射エネルギー密度100J/cm²を照射した。

（倫理面への配慮）

実施に先立ち、当大学病院IRBの審査を受け、本治験の承認を得た。また実施に関しては十分なインフォームドコンセントを施行し、文書による説明、そして同意を得た。

C. 研究結果

2013年3月31日の時点で、3症例すべてにおいて肉眼的および病理組織学的に癌病巣は完全に消失しており局所完全奏効が得られている。有害事象は術後数日間のごく軽度の胸痛、嚥下時痛、発熱のみで、低侵襲で安全な治療と考えられる。

D. 考察

2012年までの厚労省班会議における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の治療法の設定は、十分な安全性と有効性を得るのにふさわしい条件設定と考えられた。

E. 結論

治療に難渋する化学放射線療法後遺残再発食道癌に対し、レザフィリンPDTは安全で有効な治療法と考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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)

2. 学会発表

- 1) (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.
- 2) 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.
- 2) 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 吹田キャンパスコンベンションセンター
- 3) 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.

- 4) 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ィ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

G. 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

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

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

研究分担者 中村 哲也 獨協医科大学 医療情報センター 教授

研究要旨

レザフィリンPDTに関する医師主導治験において、治療効果の判定基準を定め中央判定委員の業務内容を決定することを目的とした。食道癌化学放射線療法後の局所遺残再発例に対するフォトリニドPDT施行症例における治療の有効性評価法を参考にし、原発巣の局所治療効果の評価および判定基準ならびに中央判定委員の業務範囲を提示し、班会議等で議論を重ねた。なお、倫理面では特に個人情報保護について配慮した。局所治療効果は、内視鏡画像および生検結果である病理報告書をもとに判定し、L-CR (Local complete response: 局所完全奏功)、L-non CR/non PD (局所非CR/非PD) L-PD (Local progressive disease: 局所進行)、NE (Not Evaluate: 評価不能) のいずれかに判定する（詳細については治験実施計画書参照）。原発巣の局所治療効果の評価および判定については、各実施医療機関においても治験責任医師または治験分担医師が医療機関判定を行う。しかし判定の客観性を担保するため、中央判定結果を主要評価項目の解析データとして採用することとした。

最終的に、中央判定委員は、治験責任医師および調整医師の依頼に基づき、以下の業務を行うことに決定した。1) 原発巣の局所治療効果の評価および判定（腫瘍の消失・増大・新病変出現等）。2) 症例の取扱い（被検者適格性、有効性評価、安全性評価の妥当性・採否等）ならびにデータの取扱い（各種データの採否等）に関する助言。3) その他、治験調整医師の求めに応じて行う専門的な立場からの助言。

A. 研究目的

レザフィリンPDTに関する医師主導治験における中央判定について、治療効果の判定基準を定め中央判定委員の業務内容を決定することを目的とする。

B. 研究方法

食道癌化学放射線療法後の局所遺残再発例に対するフォトリニドPDT施行症例における治療の有効性評価法を参考にし、本医師主導治験における原発巣の局所治療効果の評価および判定基準ならびに中央判定委員の業務範囲を提示する。その上で、班会議等において関係

者間で議論を重ね中央判定委員の業務内容を明確化する。

（倫理面への配慮）

中央判定に用いる全ての内視鏡検査画像の写真および病理報告書のコピーならびに関連する資料については、被検者を特定できる情報（氏名、カルテ番号、生年月日等）を必ずマスクして、個人情報保護を遵守するように配慮した。

C. 研究結果

局所治療効果は、内視鏡画像および生検結果

である病理報告書をもとに判定し、L-CR (Local complete response : 局所完全奏功) 、L-non CR/non PD (局所非CR/非PD) L-PD (Local progressive disease : 局所進行) 、NE (Not Evaluate: 評価不能) のいずれかに判定する(詳細については治験実施計画書参照)。なお、L-CRと判定された症例については、L-CRが4週間以上継続し、確定局所完全奏功 (Confirmed L-CR) が得られているかも判定することになった。

D. 考察

原発巣の局所治療効果の評価および判定については、各実施医療機関において治験責任医師または治験分担医師が医療機関判定を行って症例報告書に記載する。しかしこの場合、担当患者が既知の場合や評価・判定において主観的判断が混じる可能性が否定できない。そこで客観的な評価・判定が可能な中央判定結果を主要評価項目の解析データとして採用することとした。また判定結果が症例報告書と異なった場合でも症例報告書は修正せず、症例報告書の結果は仮判定データという位置付けと考えることになった。

E. 結論

中央判定委員は、治験責任医師および調整医師の依頼に基づき、以下の業務を行う。

- 1) 原発巣の局所治療効果の評価および判定(腫瘍の消失・増大・新病変出現等)。
- 2) 症例の取扱い(被検者適格性、有効性評価、安全性評価の妥当性・採否等)ならびにデータの取り扱い(各種データの採否等)に関する助言。
- 3) その他、治験調整医師の求めに応じて行う専門的な立場からの助言。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.

- 2) 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) 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 吹田キャンパスコンベンションセンター
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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ィ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

G. 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

Ⅲ. 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
中村 哲也	内視鏡治療 VI (その他) ②レーザー治療	赤松 泰次, 田村 君英	消化器内視鏡技師試験即攻マスタ	医学図書出版株式会社	東京	2012	180-186

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
Osamu Kikuchi, Yasumasa Ezoe, <u>Manabu Muto</u> , et al.	Narrow-band Imaging for the Head and Neck Region and the Upper Gastrointestinal Tract.	Jpn J Clin Oncol	43(5)	458-465	2013
<u>Manabu Muto</u>	Endoscopic diagnostic strategy of superficial esophageal squamous cell carcinoma.	Dig Endosc	25 (Suppl 1)	1-6	2013
Chikatoshi Katada, <u>Manabu Muto</u> , et al.	Surveillance after endoscopic mucosal resection or endoscopic submucosal dissection for esophageal squamous cell carcinoma.	Digestive Endosc	25 (Suppl 1)	39-43	2013
Chikatoshi Katada, <u>Manabu Muto</u> , et al.	Factors associated with the presence of multiple Lugol-voiding lesions in patients with esophageal squamous-cell carcinoma.	Dis Esophagus		Epub	2012
Yoshiyuki Yukawa, <u>Manabu Muto</u> , et al.	Elimination of esophageal multiple precancerous lesions by chemotherapy: potential chemoprevention of metachronous multiple cancer development after curative treatment.	Esophagus	9(4)	203-209	2012
Chikatoshi Katada, <u>Manabu Muto</u> , et al.	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
Shinichi Miyamoto, Yoko Mashimo, <u>Manabu Muto</u> , et al.	Cerebral air embolism caused by chemoradiotherapy for esophageal cancer.	J Clin Oncol	30(25)	e237-e238	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yoshiyuki Yukawa, <u>Manabu Muto</u> , et al.	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
Takahiro Horimatsu, Shinichi Miyamoto, <u>Manabu Muto</u> , et al.	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
Takahiro Horimatsu, <u>Manabu Muto</u> , et al.	Tissue damage in the canine normal esophagus by photoactivation with taraporfin sodium (Laserphyrin): A preclinical study.	PLoS ONE	7(6)	e38308	2012
<u>Tomonori Yano</u> , <u>Manabu Muto</u> , et al.	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
Kimiko Hori, Shin'ichi Miyamoto, <u>Manabu Muto</u> , et al.	Stability of acetaldehyde-derived DNA adduct in vitro.	Biochem Biophys Res Commun	423(4)	642-646	2012
<u>Manabu Muto</u> , Yasumasa Ezoe, <u>Tomonori Yano</u> , et al.	Usefulness of endoscopic radial incision and cutting method for refractory esophagogastric anastomotic stricture (with video).	Gastrointest Endosc	75(5)	965-972	2012
Tsunehiro Oyama, Hidetaka Uramoto, <u>Manabu Muto</u> , et al.	Cytochrome P450 in non-small cell lung cancer related to exogenous chemical metabolism.	Front Biosci	S4	1539-1546	2012
<u>Tomonori Yano</u> , <u>Manabu Muto</u> , et al.	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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Inoue T, Ishihara R, <u>Iishi H,</u> et al.	Risk factors of chest pain after endoscopic resection of early esophageal cancer.	Hepatogastroenterology	59(117)	1446-1449	2012
Yamashina T, Ishihara R, <u>Iishi H,</u> et al.	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
Hanaoka N, Ishihara R, <u>Iishi H,</u> et al.	Intralesional steroid injection to prevent stricture after endoscopic submucosal dissection for esophageal cancer: a controlled prespective study.	Endoscopy	44(11)	1007-1011	2012

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
鼻岡昇、 <u>飯石浩康、他</u>	バレット食道癌 内視鏡診断の現況と問題点	Gastroenterol Endosc Endosc	54	3-10	2012
長井健吾、 <u>飯石浩康、他</u>	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	1419-26	2012
<u>片岡洋望,</u> 田中守, 城卓志.	消化器領域におけるPDTの現状と将来展望	MEDICAL PHOTONICS	11	23-29	2012
<u>中村哲也</u>	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