

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、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%を越えるリスクの高い治療である。また、遺残・再発に対する化学療法では根治は期待できない。研究代表者らは、従来の光線力学療法（photodynamic therapy:PDT）による救済治療を開発してきたが、遮光期間が1ヶ月以上と長く、日光過敏症の頻度も高いという課題があった。さらにレーザー装置が製造中止となり、今後わが国でPDTができなくなる危機的状況に陥った。本研究では、これらの課題を克服するため、タラポルフィンナトリウム（ME2906）及び半導体レーザー（PNL6405EPG）を用いた第二世代PDTによる救済治療開発を医師主導治験として実施した。2012年9月に治験届けを提出し、2012年11月には第一例目を登録した。2013年度中に目標症例25例を登録した（最終登録症例は26例）。研究者判定による有効性は、88.5%(23/26)と極めて高く、重篤な有害事象は認めていない。また、本治験では、既承認用法にはない翌日照射を許容しているが、GLP基準で実施した翌日照射の非臨床試験において、安全性と有効性が証明された。

### 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
笠井 宏委	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
片岡 洋望	名古屋市立大学医学研究科・准教授
石原 立	大阪府立成人病センター・部長
山本 佳宣	兵庫県立がんセンター・医長
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
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。また、承認申請に必要な非臨床試験データ（食道がん細胞に対する有効性と翌日照射の有効性と安全性に関するデータ）も補充する。

### 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/cm<sup>2</sup>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。治験調整事務局は、京都大学医学部附属病院臨床研究総合センターに設置した。

非臨床試験として、翌日照射の有効性と安全性を実施する。

### (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

### 1) 医師主導治験

2012年9月に治験届けを提出し、2012年11月には第一例目を登録した。2013年度中に目標症例25例を登録した (最終登録症例は26例)。登録症例数と達成度は以下の通りである。

- 静岡県立静岡がんセンター  
3例 (予定2例、150%)
- 兵庫県立がんセンター

- 4例 (予定3例、133%)
- 京都大学病院  
6例 (予定5例、120%)
- 国立がん研究センター東病院  
7例 (予定7例、100%)
- 名古屋市立大学附属病院  
3例 (予定3例、100%)
- 大阪府立成人病センター  
3例 (予定6例、50%)
- 長崎大学附属病院  
0例 (予定2例、0%)

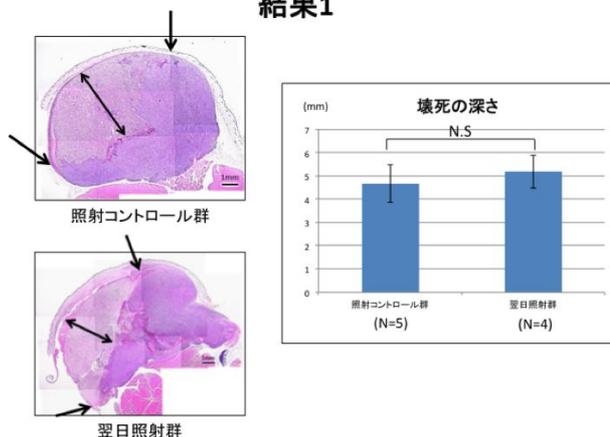
研究者判定による有効性 (局所完全奏効: local complete remission, L-CR) は、88.5% (23/26) と極めて高かった。内視鏡による有効性判定に関し客観性を担保するため、これまで2回 (平成25年9月11日、平成26年2月25日) 中央判定委員会を実施し、最終回は平成26年5月28日を予定している。安全性に関するモニタリングはすでに終了しており、日光過敏を含め重篤な有害事象は認めなかった。

### 2) 非臨床試験

#### 2-1) マウス腫瘍移植モデルを用いた翌日照射の有効性評価試験

「照射漏れ」と想定した翌日照射群においては、血漿中濃度が半減した時点での照射となるが、コントロール群と比較して、移植腫瘍の壊死組織の深さは両群で差がなかった。

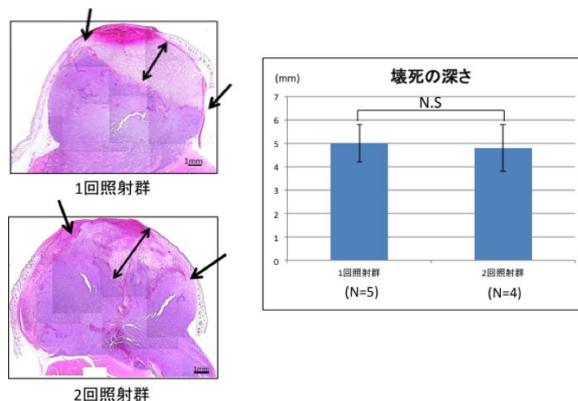
結果1



#### 2-2) マウス腫瘍移植モデルを用いた2回照射の安全性評価試験

翌日照射することによって、前日照射部位にも再度レーザー照射がされる可能性があるが、1回照射群と比較して、翌日照射(2回照射されたとする群)における移植腫瘍の壊死組織の深さは両群で差がなかった。

## 結果2



## 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。本治験により、高い奏効率と安全性が示されれば、平成26年度中に薬事承認を行う予定である。また、本研究の成果で、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CRT/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実施し、目標症例数を登録した。研究者判定ではあるが、88%と高い完全奏効割合が示された。またモニタリングが終了した安全性評価では、重篤な有害事象は認めなかった。翌日照射に対する有効性と安全性をGLP基準の非臨床試験で示した。

## F. 健康危険情報

現時点では特になし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Yoko Mashimo, Yasumasa Ezo, Kosuke Ueda, Yoshinao Ozaki, Yusuke Amanuma, Ikuo Aoyama, Takahiro Horimatsu, Shuko Morita, Shinichi Miyamoto, Tomonori Yano, Koji Higashino, Tsutomu Chiba, Manabu Muto. Salvage photodynamic therapy is an effective and safe treatment for patients with local failure after definitive chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. Journal of Cancer Therapy (JCT) 2014 (in press)
- 2) Tanaka M, Kataoka H, Yano S, Ohi H, Moriwaki K, Akashi H, Taguchi T, Hayashi N, Hamano S, Mori Y, Kubota E, Tanida S, Joh T. Antitumor effects in gastrointestinal stromal tumors using photodynamic therapy with a novel glucose-conjugated chlorin. Mol Cancer Ther. 2014;13(4):767-775. PMID: 24552777 [PubMed - as supplied by publisher]
- 3) Minami H, Isomoto H, Nakayama T, Hayashi T, Yamaguchi N, Matsushima K, Akazawa Y, Ohnita K, Takeshima F, Inoue H, Nakao K. Background coloration of squamous epithelium in esophago-pharyngeal squamous cell carcinoma: what causes the color change? PLoS One 2014;9(1):e85553.
- 4) Minami H, Isomoto H, Inoue H, Akazawa Y, Yamaguchi N, Ohnita K, Takeshima F,

- Hayashi T, Nakayama T, Nakao K. Significance of background coloration in endoscopic detection of early esophageal squamous cell carcinoma. *Digestion* 2014;89(1):6-11.
- 5) 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
- 6) Manabu Muto. Endoscopic diagnostic strategy of superficial esophageal squamous cell carcinoma. *Dig Endosc.* 25(Suppl 1):1-6.2013 (Epub)
- 7) 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
- 8) Yano T, Yoda Y, Satake H, Kojima T, Yagishita A, Oono Y, Ikematsu H, Kaneko K. Radial incision and cutting method for refractory stricture after nonsurgical treatment of esophageal cancer. *Endoscopy.* 2013;45(4):316-319. Epub 2013/01/25
- 9) Kaneko K, Yano T, Minashi K, Kojima T, Ito M, Satake H, Yajima Y, Yoda Y, Ikematsu H, Oono Y, Hayashi R, Onozawa M, Ohtsu A. Treatment strategy for superficial pharyngeal squamous cell carcinoma synchronously combined with esophageal cancer. *Oncology.* 2013;84(1):57-64. Epub 2012/11/07.
- 10) Yamashina T, Ishihara R, Nagai K, Matsuura N, Matsui F, Ito T, Fujii M, Yamamoto S, Hanaoka N, Takeuchi Y, Higashino K, Uedo N, Iishi H. Long-term outcome and metastatic risk after endoscopic resection of superficial esophageal squamous cell carcinoma. *American Journal of Gastroenterology* 2013;108(4):544-551.
- 11) Kanzaki H, Ishihara R, Ohta T, Nagai K, Matsui F, Yamashina T, Hanafusa M, Yamamoto S, Hanaoka N, Takeuchi Y, Higashino K, Uedo N, Iishi H, Tatsuta M. Randomized study of two endo-knives for endoscopic submucosal dissection of esophageal cancer. *American Journal of Gastroenterology* 2013;108(8):1293-1298.
- 12) Ishihara R, Kanzaki H, Iishi H, Nagai K, Matsui F, Yamashina T, Matsuura N, Ito T, Fujii M, Yamamoto S, Hanaoka N, Takeuchi Y, Higashino K, Uedo N, Tatsuta M, Tomita Y, Ishiguro S. Pink-color sign in esophageal squamous neoplasia, and speculation regarding the underlying mechanism. *World Journal of Gastroenterology* 2013;19(27):4300-4308.
- 13) Imai K, Kakushima N, Tanaka M, Takizawa K, Matsubayashi H, Hotta K, Yamaguchi Y, Ono H. Validation of the application of the Japanese curative criteria for superficial adenocarcinoma at the esophagogastric junction treated by endoscopic submucosal dissection: a long-term analysis. *Surg Endosc.* 2013 Jul;27(7):2436-2445.
- 14) Minami H, Isomoto H, Nakayama T, Hayashi T, Nakao K. Education and imaging. *Gastrointestinal: background coloration in detecting early esophageal squamous cell carcinoma.* *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28(12):1799.
- 15) 矢野友規、武藤学. 食道癌化学放射線療法後のサルベージ治療としての光線力学療

- 法. 日本レーザー医学会誌. 第34巻第2号: 102-106 (2013)
- 16) 片岡 洋望, 林 則之, 田中守, 矢野 重信, 城 卓志. 糖鎖連結光感受性物質を用いた新規光線力学治療法, 診断法の開発. 日本レーザー医学会誌. 32(2): 113-117, 2013
  - 17) 片岡 洋望. 消化器癌に対する光線力学療法の現状と展望. 明日の臨床. 25(1) 1-7, 2013
  - 18) 山本佳宣. 微小癌の診断限界 - 食道癌 - 月刊「臨床と研究」平成26年2月発行、第91巻第2号、19-26、2014年
  - 19) 田中雅樹、小野裕之、滝沢耕平、角嶋直美、今井健一郎、堀田欣一、松林宏行. 食道表在癌に対するESDの治療成績。胃と腸 48(9):1253-1261. 2013.
  - 20) 中村哲也, 生沼健司, 寺野彰: 光線力学診断(PDD)の可能性. 内科 111(3):504-508, 2013.
  - 21) 中村哲也, 下山克, 山尾純一, 柳田修, 小寺泰弘: - 日本消化器病学会専門医カリキュラムの改訂を終えて - 消化器病専門医研修カリキュラム改訂: 上部消化管. 日消誌 110(5): 801-807, 2013.
  - 22) 生沼健司, 増山仁徳, 中村哲也: 内視鏡的粘膜下層剥離術が困難な早期胃がんに対する治療 - Porfimer Sodium(Photofrin®)を用いた2日連続照射法による光線力学治療 - . 日レ医誌 134(2): 118-123, 2013.
  - 23) 中村哲也, 生沼健司: 超高齢者胃がんに対する光線力学的診断・治療 - Talaporfin Sodium(Laserphyrin®)の有用性 - . 日レ医誌 134(2): 124-131, 2013.
- ## 2. 学会発表
- 1) Shinya Ohashi, Osamu Kikuchi, Yusuke Amanuma, Manabu Muto. Potent cytotoxicity of novel photodynamic therapy with talaporfin sodium for fluorouracil-resistant esophageal squamous cell carcinoma in vitro. National Taiwan University and Kyoto University Symposium 2013, National Taiwan University, Taiwan (R.O.C.), Dec 19<sup>th</sup>-20<sup>th</sup> 2013
  - 2) 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 114<sup>th</sup> annual meeting of the American Gastroenterological Association, Orlando, FL, May 18-21, 2013.
  - 3) 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)
  - 4) 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
  - 5) Osamu Kikuchi, Shinya Ohashi, Yasumasa Ezo, Manabu Muto. "Establishment of a novel 5-fluorouracil-resistant tumorigenic esophageal squamous cell carcinoma cell line and its biological characterization. Poster Session. April 2013 MD Anderson cancer Center / GAP conference in Houston, TX USA
  - 6) Hatogai K, Yano T, et al. Long-term results of salvage endoscopic treatment for patients with local failure after chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. 2014 Gastrointestinal

- Cancers Symposium ASCO-GI
- 7) M. Tanaka, H. Kataoka, S. Yano, T. Joh. Photodynamic therapy with glucose conjugated chlorine for GIST. The 17th Biennial Meeting of Society for Free Radical Research International , 2014/3/23, Kyoto, Japan.
  - 8) M. Tanaka, H. Kataoka, E. Kubota, T. Joh. Immunogenic death of cells treated with new photodynamic therapy (PDT) with glucose conjugated chlorin (G-chlorin). 12th International Congress On Targeted Anticancer Therapies (TAT 2014). 2014 2014/3/5, Washington DC, USA.
  - 9) M. Tanaka, H. Kataoka, S. Yano, T. Joh. Antitumor effects of novel photodynamic therapy with glucose conjugated chlorin for gist. 21st United European Gastroenterology Week, 2013/10/15, Berlin, Germany.
  - 10) N. Hayashi , H. Kataoka , M. Tanaka , S. Yano , E. Kubota , T. Joh. Novel photodynamic therapy using mannose conjugated chlorin for gastric cancer. 10<sup>th</sup> International Gastric Cancer Congress 2013, 2012/6/19-22, Verona, Italy.
  - 11) Kataoka H, Tanaka M, Yano S, Kubota E, Joh T. New photodynamic therapy using glucose conjugated chlorin for gastrointestinal cancer. 10<sup>th</sup> International Gastric Cancer Congress 2013, 2012/6/19-22, Verona, Italy.
  - 12) Yoshinobu Yamamoto. An early phase II study of salvage photodynamic therapy (PDT) using talaporfin sodium and a diode laser for local failure of esophageal cancer (EC) after chemoradiotherapy (CRT) 第38回 ESMO(European Society for Medical Oncology)
  - 13) Tetsuya Nakamura, Takeshi Oinuma, Akira Terano: Efficacy of photofrin PDT using high-resolution magnifying endoscopy in early gastric cancer. The 14th World Congress of the International Photodynamic Association (Symposium Clinical GI, Invited Speaker), Seoul Korea, 2013.
  - 14) 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タラポルフィナトリウムとPDT半導体レーザーを用いた光線力学療法の適応拡大. 第34回日本レーザー医学会総会. シンポジウム S5-3 (2013年11月10日) 第1会場 国立がん研究センター築地キャンパス
  - 15) 伊藤達也 日本薬学会 平成26年3月30日、熊本、S56「アカデミア主導で展開する医薬品・医療機器開発の最前線～京都大学における取り組みについて～」
  - 16) 笠井宏委 日本臨床薬理学会 平成25年12月5日、東京、シンポジウム「スタディマネジメントの役割と展望」 臨床試験実施体制の構築と課題
  - 17) 笠井宏委 日本臨床薬理学会 平成25年12月5日、東京、シンポジウム「我が国に求められる医師主導治験とは」 治験における臨床検査等精度管理の考え方
  - 18) 鳩貝健、矢野友規、他. 食道癌の根治的放射線療法後の局所遺残・再発病変に対する救済内視鏡治療の長期成績 第85回日本消化器内視鏡学会総会
  - 19) 林 則之, 片岡洋望, 田中 守, 矢野重信, 城 卓志. ワークショップ7 消化管疾患に対する超低侵襲性治療. WS7-12癌間質腫瘍関連マクロファージを標的とした新規光線力学的治療の検討. 第10回日本消化管学会総会学術集会. 平成26年2月15日, コラッセふくしま, 福島.
  - 20) 林則之, 片岡洋望, 田中守, 林香月, 矢野重信, 城卓志. 総会賞選奨セッション: 癌間質腫瘍関連マクロファージを標的とした新規光線力学的治療の基礎的検討. 第34回日本レーザー医学会総会 2013年11月9日 東京
  - 21) 田中 守, 片岡洋望, 濱野 真吾, 溝下 勤, 森 義徳, 久保田英嗣, 城 卓志. GISTに対する糖鎖結光感受性物質を用いた新規

光線力学的治療効果の基礎的検討．第24  
回日本消化器癌発生学会，2013年9月5日  
金沢

- 22) 田中 守，片岡洋望，濱野真吾，海老正秀，  
溝下 勤，森 義徳，久保田英嗣，矢野重  
信，城 卓志．(大腸がん研究の新展開)糖  
鎖連結クロリンによる新規光線力学的治  
療の腫瘍免疫増強効果．第72回日本癌学会  
学術総会．2013年10月4日，Pacifico  
Yokohama，横浜，神奈川．
- 23) 田中雅樹、角嶋直美、小野裕之。食道表在  
癌に対するESD+ 療法の治療成績 第99  
回日本消化器病学会総会 2013年3月
- 24) 川田登、田中雅樹、萩原朋子、澤井寛明、  
角嶋直美、滝沢耕平、今井健一郎、鷹尾俊  
達、堀田欣一、松林宏行、山口裕一郎、小  
野裕之、食道ESD後の発熱症例の検討、  
JDDW2013、東京
- 25) 南ひとみ、磯本一、中尾一彦．咽頭・食道  
領域扁平上皮癌における上皮色調変  
化” Background coloration;BC ” の成因に  
関する検討．第86回日本消化器内視鏡学  
会総会
- 26) 田中守，片岡洋望，海老正秀，溝下勤，森  
義徳，谷田諭史，上谷武，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．東京，2013．
- 27) 中村哲也，生沼健司：消化管癌の診断・治  
療におけるレーザーの応用．レーザ学会学  
術講演会第33回年次大会（招待講演）．姫  
路，2013．

## H. 知的財産の出願・登録状況

### 1. 特許取得

- 1) 発明者：片岡洋望、林則之、城卓志、矢野重信  
出願人：名古屋市立大学  
特願：2013-161518  
出願日：2013年8月2日  
発明の名称：光線力学療法のための新規糖  
鎖連結光感受性物質

## 2. 実用新案登録

なし

## 3. その他

なし