

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**

本研究においては、食道がんCRT/RT後の局所遺残・再発に対して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（photodynamic therapy:PDT）を用いた救済治療を医師主導治験として実施している。食道がんCRT/RT後の遺残・再発病変の再増殖速度は極めて速いため、早期に発見し、できるだけ根治性の高い治療をすることが求められている。本治験では、レーザー照射漏れがあれば、翌日照射を行い、根治性を担保することになっているが、これまでの承認用法では無いため、PMDAからその化学的根拠を示すことが求められた。「照射漏れ」部位に対する翌日照射において、ME2906血漿中濃度が半減するため、有効性の低下が懸念されたが、非臨床試験で同等の組織障害を示すことが示された。一方、レーザーが散乱することより、照射された部位への再照射の可能性も懸念されるが、非臨床試験において、2回照射された場合でも組織障害の増強は見られなかった。これらの結果より、翌日照射は安全に実施可能で、かつ有効性も担保しうることが示された。

**A. 研究目的**

本研究の目的は、医師主導治験として実施している「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」における非臨床データを充足することである。

本PDTでは、すでに早期肺がんで承認されている用法であるタラポルフィンナトリウム投与後4～6時間後にレーザー照射を行うが、食道では接線方向の照射を余儀なくされることに加え、蠕動が強いため、レーザー照射が不十分となる可能性、すなわち照射されない部位が存在する可能性がある。また、PDTの特徴として、レ

ーザ照射中には光化学反応が可視できないため、この「照射漏れ」を確認することができない。食道がんCRT/RT後の遺残・再発病変の再増殖速度は極めて速いことが知られており、照射漏れがあれば、急速に増悪し、「根治」の最大のチャンスを逃すことに繋がる。したがって、本治験では、レーザー照射翌日に「照射漏れ」があるか否かを確認し、照射漏れがあれば、追加照射することになっている。医薬品医療機器審査機構（PMDA）の対面助言では、追加照射することの安全性と有効性に関してデータをそろえることが承認申請へのひとつの条件とされたため、本年度はこの課題に取り組む。

**B. 研究方法**

【条件】

使用マウス: BALB/c マウス、各群n=5

使用細胞: 皮下移植腫瘍細胞: Meth-A (マウス線維肉腫)

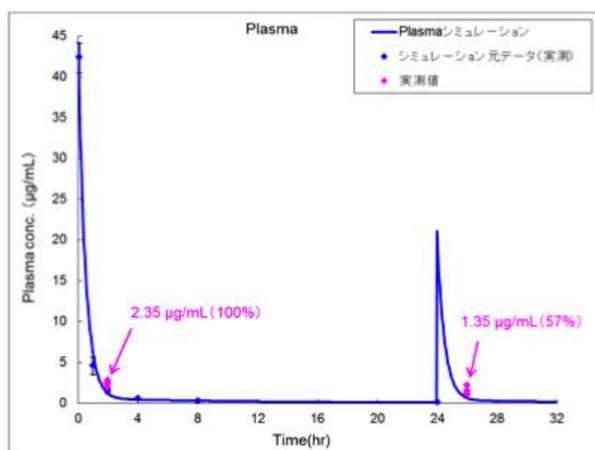
レーザー照射条件: 100 J/cm<sup>2</sup>

### 【実験方法】

- 1) マウス皮下に移植した腫瘍に対し、ヒトにおける「翌日照射」と同等の条件下でレーザー照射し抗腫瘍効果を確認した。
- 2) マウス皮下に移植した腫瘍に対し、タラポルフィンナトリウム投与後、2時間と26時間後にレーザーを計2回照射し、2時間後のみに照射した群との腫瘍壊死の程度を比較検討した。

上記条件設定の根拠: ヒトにおけるタラポルフィンナトリウム静注後の血漿中濃度推移は、24 ± 2 時間の時点では、4 ~ 6 時間後の濃度の約50%に減少することが、すでに早期肺癌の国内第 Ⅰ 相試験で判明している(早期肺癌: 2003 年承認取得時データ)。一方、マウスにおいては、タラポルフィンナトリウム静注後の血漿中濃度は速やかに減少し、2時間後にはヒトと同じ濃度で、4時間後には消失してしまう。したがって、本非臨床試験では、ヒトと同じ条件になるように、投与後2時間後にはじめの照射を行い、翌日照射に相当する24時間後に、再度タラポルフィンナトリウムを投与し50%濃度相当になるような条件を設定し再度レーザーを照射することにした(図1)。

図: マウスにおける、ヒトの追加照射と同等の照射条件の設定



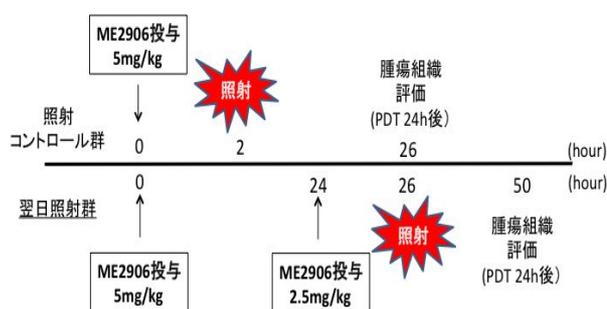
### 【倫理面への配慮】

動物実験に関しては、外部委託としてGLP基準に従って実施した。

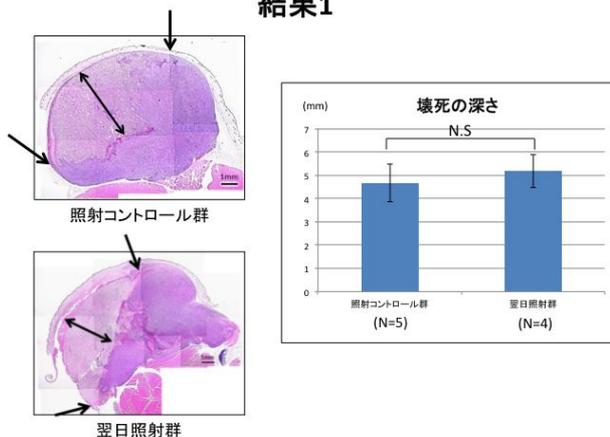
### C. 研究結果

- 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。

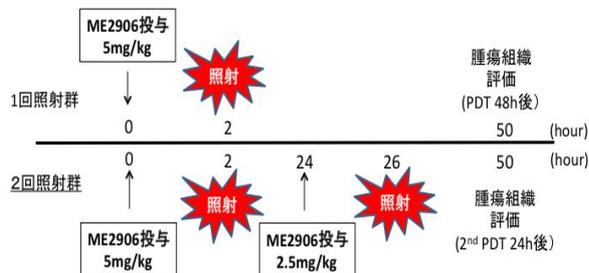


### 結果1

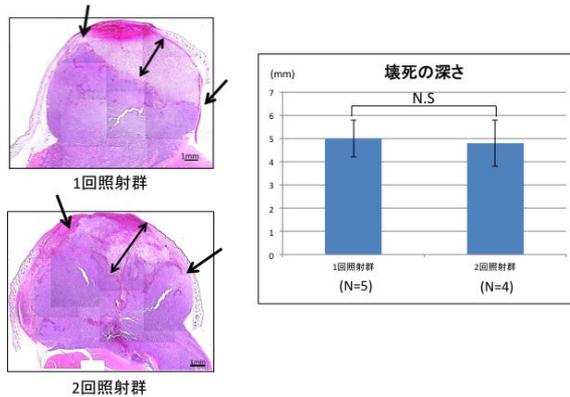


- 2) マウス腫瘍移植モデルを用いた2回照射の安全性評価試験

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CRT/RT後の遺残・再発病変の再増殖速度は極めて速く、約1ヶ月ほどで元の状態に戻ってしまうことをしばしば経験する。すなわち、食道がんCRT/RT後の遺残・再発病変は、早期に発見し、できるだけ根治性の高い治療をすることが求められている。我々は、原発巣のみの遺残の場合、局所治療であるPDTでも根治が期待できることをこれまで報告してきた。したがって、本治験でも、照射漏れがあれば、翌日照射を行い、根治性を担保することにしているが、これまでの承認用法では無いため、PMDAからその化学的根拠を示すことが求められた。

本研究では、「照射漏れ」部位に対する翌日照射において、タラポルフィンナトリウム血漿中濃度が半減した条件になるため、有効性の低下が懸念されたが、同等の組織障害を示すことが示された。一方、レーザーが散乱することより、「照射された部位への再照射の可能性も懸念されるが、本研究において、2回照射された場合でも、組織障害の増強は見られたかった。

これらの結果より、翌日照射は安全に実施可能で、かつ有効性も担保しうることが示された。

## E. 結論

食道がんCRTまたは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において、根治性を担保するために「レーザー照射漏れ」部位に対し、翌日照射を行うことの安全性と有効性が非臨床試験において証明された。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Yoko Mashimo, Yasumasa Ezoe, 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) 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
- 3) Manabu Muto. Endoscopic diagnostic strategy of superficial esophageal squamous cell carcinoma. *Dig Endosc.* 25(Suppl 1):1-6.2013 (Epub)
- 4) 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
- 5) 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)

## 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) 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

## 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

医師主導治験のプロジェクトマネジメント/スタディマネジメントに関する研究

研究分担者 伊藤 達也 京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター 開発企画部 助教  
研究分担者 笠井 宏委 京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター 開発企画部 助教

**研究要旨**

目的：平成24年11月から症例登録を開始した多施設共同医師主導治験において、治験が適正に行われるためのスタディマネジメント、及び次のステップである治験終了後の製造販売承認申請に向けたストラテジーの構築を目的とした。

方法：本研究では、GCPを準拠して実施した医師主導治験の結果をもとに、早期の治験終了および製造販売承認申請の時期につき、研究代表者及び治験薬/治験機器提供者と調整を行い、最終ゴールである承認取得に向けたストラテジーを検討した。また、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）と事前面談を2回行った。

結果：本治験の対象は、被験者リクルートが難しい症例であったが、その一方で開始当初より良好な試験成績が得られていた。そのため、プロトコルで有効と判断する規定をクリアした時点で、治験の早期終了などにつき検討し、2013年7月にPMDAと事前面談を行った。PMDAは、症例数が約半数の時点では、結果が過大評価される可能性があり、有効であると結論づけることは時期尚早との意見であった。また、審査に耐えうる臨床的効果を示すためにも、症例集積の促進のための方策を検討するようにとの助言を得、以降の治験の進捗については情報共有を行っていくことになった。研究代表者及び治験薬/治験機器提供者との相談の結果、PMDAからの助言に従い、被験者リクルートの促進を図ることとなり、2013年12月に目標症例数に到達した。次に、症例登録終了の目途が付いてきた時点で、治験終了後の製造販売承認申請の時期につき検討した。本治験で用いる光線力学療法（以下、PDT）では、施行後、局所治療効果の判定までに3か月以上を要する。得られている治験成績が予想以上に好成績であったため、PMDAとの情報共有を兼ねて、少しでも早い製造販売承認申請が可能かを検討し、2013年12月にPMDAとの2回目の事前面談を行った。その際、PMDAは、途中成績による製造販売承認申請の可否については明確な回答は避け、申請前相談の実施を検討するようにとの意見であった。研究代表者及び治験薬/治験機器提供者との相談の結果、全症例の最終結果判定で申請資料とすることとなった。

結論：本治験は、治験終了を見据え、研究代表者や企業とともに事前にストラテジーを検討した。結果的に早期製造販売承認申請にはつながらなかったものの、治験実施期間中におけるPMDAとの情報共有により、治験終了後の製造販売承認申請に関するPMDAの意見を引き出し、円滑な審査につながる可能性が示された。

## A. 研究目的

京都大学医学部附属病院臨床研究総合センターは、研究代表者である武藤らの研究グループを支援し、医師主導治験の治験調整事務局としてスタディマネジメントを行った。2012年11月より症例登録を開始し、症例登録予定数は25例、症例登録期間は2013年9月までと予定していた。限られた研究期間内で治験結果をまとめ、製造販売承認申請にスムーズ移行するためにも、治験終了後のストラテジーを治験実施中から考案していくことが重要であった。そこで、本年度は研究代表者と治験薬/治験機器提供者とともに早期の製造販売承認申請の可能性について検討した。

京都大学医学部附属病院臨床研究総合センター（以下、当センター）は、探索医療センター、治験管理センター、医学研究科EBM研究センターの3センターが統合し、2013年4月より新しい組織として改組された。当センターはトランスレーショナルリサーチや製造販売後大規模臨床研究の促進、並びに企業治験をサポートする総合的な臨床開発支援組織となった。また当センターでは現在、平成24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」および厚生労働省「臨床研究中核病院整備事業」に採択され、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。

## B. 研究方法

本研究方法は、GCPを準拠して実施した医師主導治験の結果をもとに、治験の早期終了及び製造販売承認申請の時期などにつき、研究代表者及び治験薬/治験機器提供者と調整を行い、最終的な承認取得までのストラテジーを検討した。また、ストラテジーの確認のため、PMDAと事前面談を行った。

### （倫理面への配慮）

本研究では、医師主導治験におけるデータに基づいた製造販売承認に向けたストラテジー

の構築の研究であることから、倫理的問題はほとんど発生しない。治験データには、患者個人を特定するような個人情報は含まれず、医師主導治験実施上、信頼性確保のために行われたモニタリングにあたっては、モニターに個人情報に対する守秘義務を課し、プライバシー保護に十分配慮した。

## C. 研究結果

2012年11月、治験調整事務局を中心に実施医療機関と綿密に連携し、治験開始当初は順調に被験者が登録されたが、2013年2月以降、プロトコル上の選択基準に合致する被験者が少なくなり、試験進捗は難航した。本治験は、先行治療の遺残・再発例を対象とした治験のため、先行治療の選択およびその治療効果に左右されることから、症例登録の進捗が影響されたためと考える。本医師主導治験は、厚生労働科学研究費補助金を資金源としているため、研究期間が研究費支給期間に限定される。症例登録期間の延長を検討しつつ、同時に治験の早期終了の可能性を検討した。

プロトコル上は、解析対象症例数を25例として、主要評価項目である局所治療効果（L-CR）の症例数が8例以上であれば、ベイズ統計によって閾値L-CR率（15%）を超える確率が97.5%以上となり、本治療を有効と判断すると定義している。10例の局所治療効果判定が終了した時点で、主要評価項目L-CRは80%と予想を上回る良好な結果が得られていた。研究代表者、治験薬/治験機器提供者、及び生物統計担当者との協議し、残りの15症例の治療成績がL-CRにならなくとも規定した治療成績の下限閾値15%を超え、本治験における有効性の検証目的を達成でき得ると考えた。そこで、早期の治験終了の可能性及び製造販売承認申請データとしての充足性について、2013年7月30日にPMDAと事前面談を行った。

PMDAは、早期の有効中止基準が設定されておらず、また症例数が半数の時点で結果が過大評

価になる可能性があり、有効性および安全性などを結論づけることは時期尚早との意見であった。また、有用性を説明するのに、15%の局所奏効では臨床的効果としてエビデンスが弱く、審査に耐えられないのではないかと懸念より、症例集積の促進のための方策を検討するようとの助言を得、以降の治験の進捗については情報共有を行っていくことになった。研究代表者及び治験薬/治験機器提供者との相談の結果、PMDAからの助言に従い、被験者リクルートの促進を図ることとなり、目標症例数に2013年12月に到達した。

次に、症例登録終了の目途が付いてきた時点で、治験終了後の製造販売承認申請の時期について検討した。PDT施行後の局所有効性判定までの期間はおよそ3か月以上要する。さらに、局所治療効果判定における客観性を重視し、内視鏡写真を用いた第三者による判定を行うため、中央判定委員会にて、最終的な結果判定が行われることになっている。本治験の結果のとりまとめを円滑に推進するため、中央判定委員会は3回にわけて行った。第1回中央判定委員会の結果と、実施医療機関の局所有効性判定に大きな齟齬はなく、第2回中央判定委員会対象症例の治験成績が予想以上に好成績であったため、PMDAとの情報共有を兼ねて、少しでも早く製造販売承認申請が可能かを探ることとなった。申請のタイミングは、できる限り早期に実現することを想定し、第1及び2回の中央判定委員会までの成績(対象症例:20例)にて製造販売承認申請し、残りの5例の成績は審査開始後の追加提出という案とした。しかし、2013年12月9日に行ったPMDAとの事前面談において、PMDAは途中成績での製造販売承認申請の可否について明確な回答は避け、申請前相談の実施を検討するようとの意見であった。治験薬/治験機器提供者は申請前相談を行っても審査期間が短縮できる効果があるわけではないことから、相談を行う意向はなく、研究代表者及び治験薬/治験機器提供者との相談の結果、全症例

の最終結果判定までまとめた申請資料として承認申請を行うこととなった。

#### D. 考察

治験プロセスは、大きく3つの行程(準備、実施、終了)が存在する。昨年度は医師主導治験の体制構築および必要文書の作成・整備など開始前の準備を行い、2012年11月に症例登録を開始することができた。本年度は治験実施段階において、被験者リクルート状況と治験成績などから、治験の早期終了及び早期承認申請などの可能性を検討し、本治験の最終ゴールである製造販売承認取得に向けたストラテジーを検討した。

被験者リクルートは予想以上に難航したが、治験成績は治験開始当初より予想以上に良好であった。限られた研究期間のなかで、良好な成績が得られたことを勘案すれば、治験の早期終了の検討、それに引き続く、少しでも早期の製造販売承認申請を行うことが臨床現場に本治療を届けるための効率的な手段と考えられた。しかし、PMDAとの事前面談の結果から、早期終了による結果の過大評価になること、また、有用性を説明するのに審査に耐えうるより強固なエビデンスとなるよう、症例登録の推進について助言を得た。この治験の後に検証試験を行う場合であったなら、治験を早期終了することについて異なる見解を得たかもしれないが、今回の治験データがピボタルデータとなるため、PMDAにおける審査のプロセスも勘案した助言を得た結果となった。

またPDT施行後の局所治療判定に3か月以上を要すること、中央判定委員会を開催するなど最終判定結果を得るには、最終症例が登録されてから約半年を要することから、第2回中央判定委員会までの対象症例20症例のデータで申請し、残りの結果は追加提出することの可能性、つまり、FDAにて実施されているRolling Submissionの考え方や申請時期の可能性についてもPMDAと相談した。しかし、PMDAはその場

で可否を決定することを避け、申請前相談を利用することを提案した。一方、PMDAは、最終判定結果の前に、PMDA申請前相談にてデータパッケージの充足性は議論可能との意見もあり、フレキシブルな対応がとれることがわかった。第1回中央判定委員会の判定結果と実施医療機関の判定結果が大きな齟齬が無かったことにより、PMDA申請前相談は実施医療機関の局所治療効果の判定結果を、ある程度の承認申請データパッケージと想定して議論することも可との意見を得た。また、今回の治療方法は医薬品と医療機器の併用療法のため、医薬品と医療機器のPMDA両審査部による審査が必要であり、審査過程も複雑となることが予想されるため、今後は両審査部へのアプローチを行い情報共有していくことが重要との助言もあった。

以上のように、治験の実施段階より終了戦略につき関係者間で検討し、またPMDA事前面談などを利用してPMDAの考えを確認できた。結果的には、早期の製造販売承認申請にはつながらなかったものの、治験実施中からPMDAと情報共有することにより、承認申請の際のPMDAからのアドバイスを得ることができた。また、PMDAの複数審査部が関与する治験であることから、非公式であるとはいえ関与する審査部間の情報共有が行なわれたことが窺え、両審査部への承認申請後の審査を円滑に進めることに有用であったと考える。本研究結果は、今後の医師主導治験の製造販売承認申請に向けたストラテジーの構築に有用な情報となると考えている。

## E. 結論

本研究では、治験終了を見据え、研究代表者や治験薬/治験機器提供者とともにストラテジーを検討した。PMDAとの治験実施期間中における情報共有により、治験終了後の製造販売承認申請および審査を円滑に進めることにつながる可能性が示された。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

- 1) 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～」
- 2) 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
- 3) 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

## 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 消化管内視鏡科 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/m<sup>2</sup>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/cm<sup>2</sup>、照射エネルギー密度は100J/cm<sup>2</sup>。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。平成25年12月に目標症例を達成し、登録が終了した。当院からは7例登録したが、特に問題なく登録終了した。現在、最終解析中である。

**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は現在早期肺癌及び悪性脳腫瘍に対して承認・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）で治療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 2,000 /  $\mu$ L  
 ヘモグロビン量 8.0 g/dL  
 血小板数 75,000 /  $\mu$ L  
 総ビリルビン 3.0 mg/dL  
 AST ( GOT ) 100 IU/L  
 ALT ( GPT ) 100 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/m<sup>2</sup> 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/cm<sup>2</sup> とし、照射エネルギー密度は 100J/cm<sup>2</sup> 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。平成24年9月に倫理審査承認され、登録開始。平成24年度は3例、今年度は4例登録し目標症例数を達成した。平成25年12月に治験全体の目標症例も達成した。現在、データの最終解析中である。登録に際しては、特に大きな問題がなかった。

## D. 考察

今年度も昨年度に引き続いて、順調に症例集積が進み、無事登録終了した。当院では、食道癌CRT後局所遺残再発例に対する従来法でのPDT症例を多く経験し、その有用性を報告してきたこともあり、本治験への登録は、比較的順調に症例集積を行えた。従来法でのPDTの大きな欠点として、長い遮光期間と高い日光過敏症があり、普及の上で大きな障害になっている。治験の結果は最終解析中で、詳細は不明であるが、この新しいPDTの有効性と安全性が明らかになれば、サルベージ治療としてのPDTの普及が可能になり、食道癌症例の予後向上に貢献できる可能性がある。

## E. 結論

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)の医師主導治験は、順調に登録が終了した。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Yoko Mashimo, Yasumasa Ezoe, 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) 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):316-9. Epub 2013/01/25
- 2) 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.
- 3) 矢野友規, 武藤学. 【消化器科におけるレーザーの現状と新展開】 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. 2013;34(2):102-6.

## 2. 学会発表

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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

学療法への適応拡大. 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

## 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 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/m<sup>2</sup>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/cm<sup>2</sup>、照射エネルギー密度100J/cm<sup>2</sup>を照射した。3症例ともに局所の完全寛解を確認した。

PDT治療から1年以上経過した2014年3月の時点で、1例は胸膜転移を来して死亡されたが、2症例は生存中である。重篤な有害事象もなく、治療に難渋する化学放射線療法後遺残再発食道癌の食道局所再発に対し、本治療法は安全で有効な治療法と考えられる。

**A. 研究目的**

有効な治療法のない化学放射線療法後遺残再発食道癌に対し、現在、肺癌のみに保険適用となっているレザフィリンPDTの安全性、有効性を検討する。

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。

**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/m<sup>2</sup>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/cm<sup>2</sup>、照射エネルギー密度100J/cm<sup>2</sup>を照射した。その後、実施計画書に定められたごとくに術後8週間までは2週間に1回、6か月までは1か月に1回、それ以降は3か月に1回の上部消化管内視鏡検査等を施行し経過を観察した。

**C. 研究結果**

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。PDT治療から1年以上が経過した2014年3月の時点で、1例はその後、食道癌の胸膜転移を来し死亡されたが、他の2症例はともに生存されている、1例は全く局所再発なく完全寛解を継続中、他の1例は1年経過した時点で5mmほどのごく小さな局所再発が食道粘膜に認められ、内視鏡下のアルゴンプラズマ焼灼療法にて治療した。現在経過観察中であるが、他臓器転移もなく生存中である。有害事象は術後数日間のごく軽度の胸痛、嚥下時痛、発

**（倫理面への配慮）**

熱のみであった。施行した3例全例に食道局所の完全寛解が得られており、有効な治療のない化学放射線療法後食道癌再発に対して、レザフィリンPDTは有効な治療法と考えられた。

#### D. 考察

- 1) 当院で3例に施行したが、穿孔、出血、食道狭窄などの重篤な有害事象、副作用もなく、安全な治療と考えられる。
- 2) 第1世代のホトフリンPDTに比べて、レザフィリンPDTの光過敏症防止の目的での遮光期間、程度も比較的軽く、臨床的にも負担の少ない治療と考えられる。
- 3) 当院の第1症例目は再発病変が2病変存在するかなり広範囲な病変であったが、治療後の合併症もなく順調に経過しており、安全性の高い、有効な治療法と考えられる。
- 4) 食道癌に対するESD(内視鏡的粘膜下層剥離術)に比較し、病変組織が入手できないというデメリットはあるものの、施行医師の手技の習熟にあまり時間を要せず、短時間に施行でき、また固有筋層までの食道癌に対しても完全寛解をもたらすことが可能な治療法である。今後は化学放射線療法後の食道癌のみでなく、なんらかの原因でESDや外科的治療が困難な食道初発癌に対しても、適応拡大が期待される。患者のみならず、多忙な臨床の現場で働く医師に対しても負担の少ない低侵襲性治療法と考えられる。
- 5) 今後、ますますの高齢化が進行する我が国において、本治療は食道癌の局所治療として非常に有用な低侵襲性治療と考えられる。

#### 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で、長期予後も期待される治療法と考えられる。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 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]
- 2) 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
- 3) 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

##### 2. 学会発表

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) N. Hayashi, H. Kataoka, M. Tanaka, S. Yano, E. Kubota, T. Joh. Novel photodynamic therapy using mannose conjugated chlorin for

gastriccancer. 10<sup>th</sup> International Gastric Cancer Congress 2013, 2012/6/19-22, Verona, Italy.

- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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
- 8) 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.
- 9) 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
- 10) 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.

## G. 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

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 石原立 大阪府立成人病センター 消化管内科 部長

**研究要旨**

本研究では、これまでに第 Ⅰ 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行った。

**A. 研究目的**

ステージⅠ/Ⅱ 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(フォトフリン)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、フォトフ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/m<sup>2</sup>とPDレーザー照射量100J/cm<sup>2</sup>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フ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/m<sup>2</sup>とPDレーザー照射量100J/cm<sup>2</sup>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)

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

平成25年12月には登録が終了した。全26例が登録され、現時点で重篤な合併症はなく治療が完遂された。平成26年5月に治験終了し、最終解析を行う予定である。

## D. 考察

食道癌CRT後の局所遺残再発に対する治療には苦慮することが多く、本法の有用性が確認され保険償還されれば、有力な治療オプションになると思われる。

## E. 結論

食道癌CRT後遺残再発例に対する救済治療として第二世代PDTの有効性と安全性を評価する医師主導治験を行い、完遂した。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) 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.

- 3) 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.

## 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 山本 佳宣 兵庫県立がんセンター 消化器内科 医長

**研究要旨**

食道癌の化学放射線療法または放射線単独療法後の局所遺残または再発症例に対する確立された標準治療はなく、一般的には外科手術、抗癌剤治療が行われている。食道癌化学放射線療法後の遺残再発症例に対するサルベージ手術は侵襲が大きく、治療関連死も10%を超える。CRT後の遺残再発症例に対して、これまでにフォトフィリマーナトリウム(フォトフィリン)PDTが低侵襲で高い完全奏功率を得られることが報告されている。しかしフォトフィリンは光過敏反応が強く、遮光期間も1ヶ月以上と長い。また照射されるエキシマダイレーザーの装置は、非常に大型で高価である。半導体レーザーを使用したタラポルフィンナトリウム(レザフィリン)PDTは、光過敏性が軽減し、使用する半導体レーザーも小型で安価であるため、これらの問題点を克服することができる。

**A. 研究目的**

PDTは低侵襲で局所制御効果が高く、革新的な治療方法である。しかしフォトフィリンPDTは光過敏性が強く、1ヶ月以上と長期の遮光期間を必要とする。食道癌化学放射線療法後、局所遺残再発例に対して、新規治療薬であるレザフィリン(ME2906)とPDT半導体レーザー(PNL6405EPG)を用いて光線力学的療法(Photodynamic therapy: PDT)を行い、その有効性と安全性を検討する。

**B. 研究方法**

照射量50Gy以上の放射線療法もしくは化学放射線療法の既往があり、原発巣に遺残再発が認められた症例。深達度が固有筋層(T2)までの病変を対象とした前向き他施設共同研究である。レザフィリン投与後4-6時間後に半導体レーザー照射を施行し、その後治療効果と有害事象の検討を行う。

**(倫理面への配慮)**

本試験は、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した。

当院の患者説明同意文書を作成し、治験の目的、方法、利益や起こりうる危険性、自由意志による参加であることなどを盛り込んだ。説明同意文書は、当院の治験審査委員会において、倫理的、科学的および医学的妥当性の観点から審査を受け、承認を得た。

被験者には同意説明文書を用いて十分説明を行い、判断する時間を与えた上で、同意取得をおこなった。

被験者の個人情報、同意文書、症例報告書、原資料の取扱いに関して、プライバシーの保護に十分配慮を行った。当院での被験者識別コードを作成し、匿名化を行った。

治験審査委員会の審査を毎月受け、適格性の確認、GCP、治験実施計画書及び手順書に遵守

しており、問題がなく、試験継続が適当であると判断された。それにより、倫理面に問題がなく治験が遂行されていると判断した。

## C. 研究結果

4症例の登録を行った。いずれの症例も4週間の治療期間にGrade3以上の有害事象を生じなかった。軽微な疼痛、発熱、血液データ異常は生じたが、一過性であり、改善した。3例がCRとなり、経過観察を継続している。1例はPDTとは関係のない予期せぬ肺炎、心不全のため死亡された。

## D. 考察

治療成績については、4例中3例がCRとなり、十分な局所制御効果があると考えられた。また有害事象も一過性で軽微なものであり、認容できるものと考えられた。

## E. 結論

レザフィリンとPDT半導体レーザーを用いPDTは安全であり、局所制御効果も十分であると考えられた。さらに長期間の局所制御効果や、遠隔再発、生存期間について観察していく必要がある。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 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

### 2. 学会発表

- 1) 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)

## 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 医長

**研究要旨**

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し、タラポルフィンナトリウム(レザフィリン)および半導体レーザー (PDレーザー)を用いた新しい光線力学的療法(Photodynamic therapy: PDT)の有効性と安全性を評価する目的で、医師主導治験が開始された。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、サルベージ外科手術を希望しないか不可能な患者であること。治療方法は、レザフィリン40mg/m<sup>2</sup>静注後4~6時間後にPDレーザ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）および安全性（有害事象・副作用の発現率）。

当院からは、計3例が登録され、順調に治療遂行し、局所完全奏功を得ている。

**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タラポルフィンナトリウム(レザフィリン)および半導体レーザー (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。

**B. 研究方法**

治験デザイン：多施設共同前向き試験

主な選択基準：

- 1) 食道がんに対してRT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) 食道にがんの遺残または再発を認め、手術を拒否されたか手術による治療が不可能である。
- 3) 遺残または再発したがんの深さが固有筋層までと判断される。

- 4) 遺残または再発したがんが頸部の食道に及んでいない。
- 5) 遺残または再発したがんが3cm以下で、周在が半周以下。
- 6) 遺残または再発したがんが2か所以内。
- 7) 20歳以上。
- 8) 主要な臓器機能が保たれている。
- 9) Performance status (ECOG)が0~2のいずれかである。
- 10) 治験参加について、文書による同意が得られている。

治療方法:レザフィリン 1バイアルに日局生理食塩水4 mL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/m<sup>2</sup>を対象者に静脈内注射する。レザフィリン注射後4~6時間後にPDレーザを使用し、レーザを局所遺残再発病巣部に照射する。照射パワー密度は150mW/cm<sup>2</sup>、照射エネルギー密度は100J/cm<sup>2</sup>とする。

主要評価項目：局所完全奏功

副次的評価項目：

- 1) 確定局所完全奏功
- 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功
- 4) 病変毎の確定局所完全奏功

目標症例数：25例

### （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

目標症例数25例中、当施設からの目標症例数は2例。今年度12月19日に当施設IRB承認され、計3例を登録し、問題なく治療を遂行した。登録1例目は併存疾患（不整脈）に起因すると思われる低血圧により再入院が必要となり、重篤な有害事象に関する報告を行ったが、保存的加療で軽快された。治験薬および治験機器との因果関係は不明である。2014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、局所完全奏功が得られている。

## D. 考察

食道癌CRTまたはRT後の局所遺残病変に対し、レザフィリンおよびPDレーザーによるPDTの設定は、局所制御を得るふさわしい条件設定と考えられる。

## E. 結論

食道癌CRTまたはRT後の局所遺残病変に対し、レザフィリンおよびPDレーザーによるPDTは有効である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) 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.

### 2. 学会発表

- 1) 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
- 2) 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

## 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 磯本 一 長崎大学病院 光学医療診療部 准教授

**研究要旨**

タラポルフィリンナトリウムなどによる光線力学的治療の対象となり得る表在型食道癌組織を用いて、食道扁平上皮癌特異的マイクロRNA発現プロファイルを同定することを目的とした。腫瘍部と非病変部から内視鏡下に生検組織を採取しマイクロアレイ法に供した。結果として最も有意差をもって変動していたマイクロRNAは、miR-181bであった。癌部と非癌部では約60倍癌部での発現が高値であり、表在型食道癌特異的マイクロRNAの候補と期待された。タックマンリアルタイムRT-PCR法では、しかしながら、癌部、非癌部ともに比較的大きな発現性を呈していたものの、有意差が見られなかった。

**A. 研究目的**

タラポルフィリンナトリウムなどによる光線力学的治療の対象となり得る表在型食道癌組織を用いて、食道扁平上皮癌特異的マイクロRNA発現プロファイルを同定することを目的とした。

**B. 研究方法**

腫瘍部と非病変部から内視鏡下に生検組織を採取しマイクロアレイ法に供する。2倍以上の発現差が見られ、統計学的に有意差をもって変動するマイクロRNAを候補に、タックマンリアルタイムRT-PCR法による定量法で実証する。

**（倫理面への配慮）**

生検に当たっては大学病院倫理委員会の承認下に文書による同意を得て研究を進めている。

**C. 研究結果**

マイクロアレイ法の結果最も有意差をもって変動していたマイクロRNAはmiR-181bであっ

た。癌部と非癌部では約60倍癌部での発現差であり、表在型食道癌特異的マイクロRNAの候補と期待された。タックマンリアルタイムRT-PCR法では有意差が見られなかった。

**D. 考察**

定性法であるアレイと定量的PCRの結果に乖離がみられた原因は明らかでないものの、現時点では食道扁平上皮癌のマーカーとして活用できる可能性は低いものと考えられる。今後はmiR-181b以外に変動を示したマイクロRNA（miR-1290など）で同様の検討を加え、有用なマーカーが見いだせれば、光線力学的治療の効果判定に応用できるものか検討したい。

**E. 結論**

miR-181bは食道扁平上皮癌特異的マーカーとはなりえなかった。

**F. 研究発表**

**1. 論文発表**

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.

## 2. 学会発表

- 1) 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

## G. 知的財産の出願・登録状況

### 4. 特許取得

なし

### 5. 実用新案登録

なし

### 6. その他

なし

レザフィリンPDTに関する医師主導治験の医学アドバイザーに関する研究

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ける医学アドバイザーとして、PDT施行翌日に追加照射を行う必要性について、アドバイスを行うことを目的とした。内視鏡的粘膜下層剥離術が困難な早期胃癌に対するフォトリニを用いた2日連続照射法によるPDTの結果と、超高齢者胃癌に対するレザフィリンPDD（photodynamic diagnosis：光線力学診断）およびPDTの経験をもとにアドバイスした。倫理面では、獨協医科大学病院生命倫理委員会で承認を得た。フォトリニは、静脈投与して48～72時間後に正常組織と腫瘍組織における血中濃度差が最大になる。一方、レザフィリンはフォトリニに比べて急激に血中から消失するとされているため、理論的には2日連続照射法はあまり効果がないと考えられていた。しかし実臨床において、PDDを行うことで腫瘍内に長時間にわたりレザフィリンが残存していることを確認し、PDTによる治療効果も得られた。以上より、レザフィリンPDTを行う際にもより確実な治療効果を得るために2日連続照射法が必要である。

**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医学アドバイザーとして、PDT施行翌日に追加照射を行う必要性について、これまでの臨床経験などに基づいて理論的なアドバイスを行うことを目的とする。

**B. 研究方法**

獨協医科大学病院で行った、内視鏡的粘膜下層剥離術が困難な早期胃癌に対するフォトリニを用いた2日連続照射法によるPDTの結果（論文発表3）と、超高齢者胃癌に対するレザフィリンPDD（photodynamic diagnosis：光線力学診断）およびPDTの経験（論文発表4）から、本研究においてPDT翌日に追加照射を行うことの必要性とその際の注意点を示す。

**（倫理面への配慮）**

フォトリニPDTを行った患者全員に対して、獨協医科大学病院生命倫理委員会で承認された同意文書によって説明と同意を得た。また世界で初めての胃癌に対するレザフィリンPDD・PDTを行うに際し「レザフィリンと半導体レーザーを用いた上部消化管腫瘍に対するPDDおよびPDT」として、2009年9月24日付けで生命倫理委員会の承認を得た（受付番号21101）。

**C. 研究結果**

上部消化管に対するPDTを行う際には鎮静下で鎮痙剤を投与して行うが、消化管の蠕動運動や嘔吐反射の影響により1日だけの治療ではレーザー照射が不十分となることがある。また病変の大きさや存在部位、深達度によっては1日目のレーザー照射だけでは十分な照射エネルギー密度が得られないことがある。従って、上部消化管がんに対して効果的なPDTを行うために

はPDT翌日に追加照射を行う2日連続照射法が必要である。レザフィリンは静脈投与6時間後に正常組織と腫瘍組織の血中濃度差が最大となり、その後急激に消失するとされている。しかしPDDを用いた検討で、投与50時間以上たっても腫瘍内にレザフィリンが残存していることが確認された。従って、レザフィリンPDTを行う際にも2日連続照射法が効果的である。但し、食道がん化学放射線療法後局所遺残再発病変に対して2日連続照射を行う場合には、食道壁の穿孔をきたさないように同じ部位に対して重複照射しないように注意する必要がある。

#### D. 考察

フォトフリンは、静脈投与して48～72時間後に正常組織と腫瘍組織における血中濃度差が最大になる。そのため、投与48時間目と翌日の72時間目にレーザー照射を行う2日連続照射法の有用性は理論的にも正しいと思われる。一方、レザフィリンはフォトフリンに比べて急激に血中から消失するとされているため、理論的には2日連続照射法はあまり効果がないと考えられていた。しかしPDDを行うことで腫瘍内に長時間にわたりレザフィリンが残存していることを確認し、PDTによる治療効果も得られたことから、レザフィリンPDTを行う際にもより確実な治療効果を得るために2日連続照射法が望ましいと考えられた。

#### E. 結論

上部消化管がんに対してレザフィリンPDTを行う際には、より確実な治療効果を得るためにPDT翌日に追加照射を行う2日連続照射法が必要である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 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 .
- 2) 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 .

- 3) 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 .
- 4) 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) 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.
- 2) 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 .
- 3) 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 .

#### 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