

厚生労働科学研究費補助金(医療機器開発推進研究事業)
分担研究報告書

レーザー消化管内視鏡治療装置の開発に関する研究
(*in vitro*での安全性・有効性の評価、ガイド光反射強度モニタ装置の開発、
およびレーザー伝送システムの開発)

研究分担者 栗津邦男、間久直、石井克典

大阪大学大学院工学研究科

研究要旨

炭酸ガスレーザーと粘膜下層に注入したレーザー吸収材を用いた内視鏡的粘膜下層剥離術 (endoscopic submucosal dissection; ESD) の安全性・有効性を評価するため、*in vitro*の実験系を構築し、内視鏡曲げ角度と粘膜切開深さの関係を明らかにすると共に、内視鏡曲げ角度に応じてレーザー出力を補正し、切開能力の変動を抑制する手法を提案した。また、ESD 中における出血を避けるため、可視ガイド光の反射強度をモニタリングすることによる血管の検出に最適なガイド光の波長を調べた結果、波長 530 nm 帯が最も適していることがわかった。さらに、中空光ファイバー先端から放出される空気による空気塞栓症のリスクを避けるため、中空光ファイバー先端に安価な塩化ナトリウム製の窓を取り付けたレーザー伝送システムの試作を行い、ブタ胃粘膜切開後も透過率に顕著な低下が見られないことが確認できた。

A. 研究目的

炭酸ガスレーザーと粘膜下層に注入したレーザー吸収材を用いた消化管内視鏡治療装置の安全性・有効性を評価するため、ESDで行われる粘膜の切開、および粘膜下層の剥離という二つの過程に対して *in vitro* の実験系を構築し、レーザー照射条件と切開、剥離の程度、筋層への損傷の有無との関係を調べた。これまでの *ex vivo*、*in vivo* での実験で内視鏡曲げ角度による切開能力の変化が見られていたため、内視鏡先端部の曲げ角度の違いによる中空光ファイバー透過率の変化を測定し、内視鏡曲げ角度の変化が切開能力に与える影響を明らかにすると

共に、内視鏡曲げ角度に応じてレーザー出力を補正し、切開能力の変動を抑制する手法を検討した。

また、ESD において問題となる出血を避けるため、可視ガイド光の反射強度をモニタリングすることによる血管検出法の検討を行った。検出感度の波長による変化を測定することで血管の検出に最適なガイド光の波長を調べた。

さらに、中空光ファイバー先端から放出される空気による空気塞栓症のリスクを避けるため、中空光ファイバー先端に安価な塩化ナトリウム製の窓を取り付けたレーザー伝送システムの試作、および評価を行っ

た。

B. 研究方法

1. *in vitro* での安全性・有効性の評価

摘出したブタの胃を電動ステージ上に乗せ、1.0 mm/s で移動させながらレーザーを照射し、粘膜の切開を行った。内視鏡先端を曲げていない状態でのレーザー出力を1.8、2.9、4.7 W とし、粘膜表面へ垂直に照射した。内視鏡先端部の曲げ角度を 0°から 30、60、90°と変化させた際のレーザー出力、および粘膜切開深さの変化を測定した。

2. ガイド光反射強度モニタ装置の開発

摘出したブタ胃切片の粘膜下層にヒアルロン酸ナトリウム溶液（ムコアップ[®]、生化学工業）を注入し、切片の表面から深さ 2 mm の位置に動脈を設置した。ハログランプから発生した白色光を分光器で単色光にしてブタ胃切片に照射し、反射光を CCD カメラで撮影した。照射光の波長を 400–1000 nm の範囲で 10 nm 間隔で変化させ、各波長での反射光画像を撮影した。平成 24 年度の測定では動脈内に血液を封入して測定していたが、測定中に血液中の酸素飽和度が変化してしまうことがわかったため、平成 25 年度に酸素飽和度を一定に保ちながら血液を循環させるように実験系を変更した。平成 26 年度には血液中の酸素飽和度の測定を行い、動脈血、および静脈血を模擬した場合に、酸素飽和度をそれぞれ 98%、75%に維持して測定を行った。

3. レーザー伝送システムの開発

中空光ファイバーの被覆として用いられているマルチチャンネルチューブのチャン

ネルの一つを通して中空光ファイバー先端に取り付けた塩化ナトリウム製窓の表面に二酸化炭素を流して水蒸気や飛散物が窓へ付着することを防ぐ構造を持ったレーザー伝送システムの設計・試作を行った。摘出したブタ胃切片の粘膜に対して臨床での使用状況を想定し、設定出力 12 W、移動速度 1.0 mm/s で 10 分間レーザー照射を行い、粘膜の切開を行った。本実験においては二酸化炭素の代わりに空気を 0.9 L/min で塩化ナトリウム窓の表面に流した。粘膜切開の前後で塩化ナトリウム製窓の炭酸ガスレーザーに対する透過率を比較し、劣化の有無を調べた。

（倫理面への配慮）

本研究で使用したブタの摘出胃および血液は実験動物に対する動物愛護に十分配慮した上で神戸医療機器開発センターから入手したものである。

C. 研究結果

1. *in vitro* での安全性・有効性の評価

内視鏡先端部の曲げ角度の増加に伴ってレーザー出力が低下する傾向が見られたが、曲げ角度 90°での出力低下は最大で 12%であった。粘膜切開深さも内視鏡先端部の曲げ角度の増加に伴って減少する傾向が見られたが、レーザー出力の低下が 12%であるにもかかわらず、切開深さは最大で 53%減少した。

2. ガイド光反射強度モニタ装置の開発

血管部からの反射光強度と粘膜、粘膜下層、筋層からの反射光強度の波長による変化を測定した結果、反射光強度の変化が大

きくなったのは波長 400–430 nm、および 530–580 nm の範囲であった。

3. レーザー伝送システムの開発

粘膜切開の前後で塩化ナトリウム製窓の炭酸ガスレーザーに対する透過率を測定した結果、それぞれ 93%、85%であった。

D. 考察

1. *in vitro* での安全性・有効性の評価

レーザー出力の低下量と比べて粘膜切開深さの減少が大きかった原因として、中空光ファイバーの曲げに伴うレーザービーム径の拡大が考えられた。そこで、各曲げ角度でのレーザービーム径を測定し、レーザーエネルギー密度と粘膜切開深さの関係を調べた結果、両者の間に線形の相関が見られた。すなわち、粘膜切開深さを正確に制御するためにはレーザー出力だけでなく単位面積あたりに照射されるレーザーエネルギーを制御することが重要であることがわかった。このような問題を解決するため、中空光ファイバー先端付近に取り付けた温度センサーによって、中空光ファイバーの温度変化の時間微分を測定することで内視鏡先端部の曲げ角度を推定できることがわかった。そして、内視鏡先端部の曲げ角度に応じてレーザー出力を補正することで、切開深さの変動を抑制できることがわかった。

2. ガイド光反射強度モニタ装置の開発

ガイド光の反射光強度の変化が大きくなる波長は 400–430 nm、および 530–580 nm のヘモグロビンの吸収が強い範囲であった。内視鏡下での視認性や光源の入手のしやす

さを考慮すると、波長 530 nm 帯の緑色の光がガイド光として適していると考えられる。

3. レーザー伝送システムの開発

安価な窓材として塩化ナトリウムを取り付けたレーザー伝送システムの試作・評価を行った結果、粘膜の切開によって発生する水蒸気や飛散物による透過率の低下は臨床上許容できるレベルであることが確認された。

E. 結論

炭酸ガスレーザーと粘膜下層に注入したレーザー吸収材を用いた ESD の安全性・有効性を評価するため、*in vitro* の実験系を構築し、内視鏡先端部の曲げ角度による粘膜切開能力の変化を明らかにした。切開能力を正確に制御するためにはレーザー出力のみではなく、レーザービーム径の変化を考慮に入れる必要があることがわかった。そして、内視鏡先端部の曲げ角度に応じてレーザー出力を補正することで、内視鏡先端部の曲げによる切開深さの変動を抑制できることがわかった。また、ガイド光を波長 530 nm 付近の緑色光として反射強度をモニタリングすることで血管を検出し、出血を避けられる可能性が示された。さらに、中空光ファイバー先端に塩化ナトリウム製の窓を取り付けたレーザー伝送システムによって空気塞栓症のリスクを避けられる可能性を示すことができた。

F. 健康危険情報

なし。

G . 研究発表

1. 論文発表

- 1) D. Kusakari, **H. Hazama**, and K. Awazu: “Correction method of bending loss in the hollow optical fiber for endoscopic submucosal dissection using carbon dioxide laser,” Proc. SPIE **9317**, 931712, pp. 1–7 (2015).

2. 学会発表

- 1) 森田圭紀, 吉崎哲也, 東健, **石井克典**, **岡久直**, **粟津邦男**, 岡上吉秀: “CO₂ レーザーによる新しいESD 技術の開発,” 第35回日本レーザー医学会総会, 京王プラザホテル, 東京都新宿区 (2014年11月29日).
- 2) 草苅大輔, **岡久直**, **粟津邦男**: “炭酸ガスレーザーを用いた内視鏡下早期消化器がん治療の安全性向上に向けた光学的血管検出法の検討,” 第35回日本レーザー医学会総会, 京王プラザホテル, 東京都新宿区 (2014年11月29日).
- 3) D. Kusakari, **H. Hazama**, and **K. Awazu**: “Correction method of bending loss in the hollow optical fiber for endoscopic submucosal dissection using carbon dioxide laser,” SPIE Photonics West 2015, BIOS, The Moscone Center, San Francisco, CA, USA (8 Feb. 2015).

H . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

厚生労働科学研究費補助金(医療機器開発推進研究事業)
分担研究報告書

レーザー消化管内視鏡治療装置の開発に関する研究
(レーザー装置・導光ファイバーの開発)

研究分担者 岡上吉秀、本郷晃史、日吉勝海、村上晴彦 株式会社モリタ製作所

研究要旨

従来の高周波電気メスに代わる炭酸ガスレーザー光を用いた新しい内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)の実用化を目指して、レーザー装置および導光ファイバーの開発を進めている。処置具外装チューブの構造を簡略化し、冷却機構の改善を行なった。また装置の安全性を示すデータとして、レーザー伝送路の光学および機械的特性を定量的に評価した。装置の操作性、安全性については生体ブタによる動物実験により評価し、上部消化管だけでなく大腸施術に対しても開発装置を適用できる見通しを得た。

A. 研究目的

早期消化管がん治療に有効な ESD 施術において、従来の高周波電気メスを用いた施術よりも安全性、操作性に優れたレーザー消化管内視鏡治療装置を開発する。特に前年度の評価実験によって明らかになった処置具構造の不具合を解消し、さらなる操作性、安全性の向上を図るため、レーザー伝送路の光学および機械的特性を定量的に評価する。さらに大腸部位の施術に対しても、適用範囲とし、開発した装置による有効性や課題を確認する。これらの検討結果をもとに、装置の暫定仕様を決定する。

B. 研究方法

前年度までの評価実験により、上部消化管に関しては、ガイド光および施術用の炭酸ガスレーザー光の出力要求値は把握されており、現有の試作レーザー装置を用いて、

さらなるシステムの改良を進めるため、生体ブタによる ESD 実験を通して、処置具の操作上の不具合、改善ポイントを抽出した。ESD 施術に必要な安定したレーザーパワーを確保するため、システムの光学特性として、レーザー伝送路の曲げ損失、出射ビーム拡がり角、偏光依存性を評価した。また導光ファイバーの機械的強度を定量的に把握するため IEC60793-1-33 に準拠した光ファイバー 2 点曲げ破断試験を実施した。これにより統計的な破断確率を評価し破断のメカニズムを解明する。また大腸施術への適用については、現有の試作処置具を用いて生体ブタ実験を行い、適用の可能性、有効性、課題等々を評価した。

なお動物を用いた前臨床試験は、倫理面を配慮し、全て生体ブタを用いた利用機器開発実験の専用施設である神戸医療機器開発センターにおいて実施した。

C．研究結果

本年度に実施した動物実験は、摘出胃による ex-vivo 実験が、使用した摘出胃数 5 体、施術部位数 25 箇所、生体ブタによる in-vivo 実験が、使用した生体ブタ数 7 頭、施術部位数 26 箇所である。これらの実験で使用した処置具は全部で 15 本であり、うち実験中に破断した処置具は無かった。しかしながら当初、複数の部位の連続使用により処置具先端部から冷却水が漏れる不具合が度々発生した。これを解消するため、処置具構造の見直しを行なった。その結果、施術部位数 10 箇所の連続使用においても長時間の使用に耐えうる耐久性が確認された。

レーザー伝送路の耐久性に関しては、動物実験とは別に、2 点曲げ法による破断評価試験を実施した。導光ファイバーを形成する石英材料の本質的な物性値と曲げ応力によって決定される破断モード以外に、中空ファイバー内壁における界面の欠陥成長に起因する破断モードが存在することがわかった。後者の破断モードは、製造プロセスに依存し破断する曲げ応力にばらつきをもたらすため、界面欠陥を抑制する製造プロセスの改良とともに曲げスクリーニングによる排除が必要であることがわかった。

レーザー伝送路の光学特性としては、曲げにより伝送効率が低下するが、現有のレーザー光源の出力調整の範囲内で十分カバーすることができる。但しガイド光に関しては、視認識に十分な光量 (>0.2 mW) を伝送できるものの、施術用の炭酸ガスレーザー光の伝送効率に比べて、導光ファイバーの個体間ばらつきが大きく、なお一層の製造プロセスの改善が必要である。

前年度までは上部消化管を施術対象としていたが、生体ブタ 3 頭を用いて、大腸(直腸)部位への適用実験を行なった。大腸の腸管壁は薄く、レーザー出力は、胃部位の場合と比較すると $1/2 \sim 1/3$ 程度の出力で施術可能であることがわかった。また処置具も現有の 2.6m の長さで対応可能であった。

以上の評価結果により装置の暫定仕様を決定し、大腸への適用も含めた早期消化管がんの ESD 施術に要求されるレーザー出力値を確保することができた。

D．考察

従来の電気メスとの優位性を示すには、医学的な安全性、有効性の検証だけでなく、エネルギーデバイスとしての製品の信頼性、使い勝手の向上が必要である。処置具の機械的評価に関しては、本研究によって定量的な評価方法を確立し、破断メカニズムの解明と破断確率の推定、および強度向上のための対策に有効と考える。実用化のためには、処置具の光学および機械的特性のばらつきを、さらに低減するとともに、レーザー ESD に特化した処置具先端構造の工夫も今後の課題として検討する必要がある。

E．結論

生体ブタを使用した ESD 実験を通して、装置の改善点を抽出し、継続的にシステムの改良を行なった。本研究により開発したレーザー装置および導光ファイバーは、大腸も含めた早期消化管がんの ESD に十分適用できる見通しを得た。導光ファイバーの機械特性の定量的評価方法を確立し、破断メカニズムの解明とその対策についての

方向性が明らかになった。

F．健康危険情報

なし。

G．研究発表

1. 論文発表

特になし。

2. 学会発表

特になし。

H．知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

本年度は、導光ファイバーの健全性モニタリング方法に関連して1件の特許を出願した。これにより本研究に係わり出願した特許は、レーザー治療装置、レーザー出力制御方法、外装チューブ、レーザー伝送路等に関連し8件になる。また、このうち本年度は3件の特許が登録され、これまでに4件の特許が登録された。また外国特許は2件を独国、1件を米国に出願している。独国出願特許は現在審査請求中、米国出願特許は審査中である。

2. 実用新案登録

特になし。

3. その他

関連特許の状況を調査した結果、現時点においては、本開発の実施を妨げる第三者保有の障害特許は見当たらない。

厚生労働科学研究費補助金(医療機器開発推進研究事業)
分担研究報告書

レーザー消化管内視鏡治療装置の開発に関する研究

研究分担者 川上 浩司、田中 司朗 京都大学大学院医学研究科

研究要旨

早期消化管がん治療に有効な内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)において、従来の高周波電気メスに代わる炭酸ガスレーザーを用いたレーザーESD 装置開発のための、前臨床試験及び臨床研究の計画支援を行った。開発機器システムの構成の評価、in vitro、in vivo 実験による安全性、有効性の検証方法の計画支援を行い、今年度は、3 度目の PMDA 薬事戦略事前相談に持ち込むことが出来た。

A．研究目的

早期消化管がん治療に有効な内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)において、従来の高周波電気メスに代わる炭酸ガスレーザーを用いたレーザーESD 装置開発のための、前臨床試験及び臨床研究計画を支援することを目的とした。

B．研究方法

開発機器システムの構成の評価を行った。また、ブタ切除胃を用いた in vitro、及び生体ブタを用いた in vivo 実験による安全性、有効性の検証方法を検討した。

PMDA の 3 度目の薬事戦略事前相談に向けて、システム構成、ハードウェアの評価状況、in vitro、in vivo 実験による安全性、有効性を整理した。

(倫理面への配慮)

本課題で行う、生体ブタを用いる前臨床試験に対しては、動物実験委員会で審議、

承認の上、実験動物に対する動物愛護に対して十分配慮した。

C．研究結果

ESD にレーザを使うということが明らかに既存製品と異なり、この部分は新規事項であり、臨床試験無しというわけにはいかなないと考えられた。動物実験のみで、臨床不要と主張する場合は、動物実験でその根拠が明確でなければならない。今年度、PMDA の 3 度目の薬事戦略事前相談を受け、対面相談に向けての安全性・有効性について、以下の事項が明らかになった。

- ・処置具、ファイバの光学特性、強度・耐久特性、出力特性の評価結果、それに基づいた本ファイバ(処置具)の使用制限等のリスクマネジメント方策についてまとめる。
- ・動物実験結果のまとめ、その結果から人への外挿性についての考えを整理する。
- ・電気メスと比較した穿孔リスクや施術容易性についての客観的に説明する(従来法

との比較)。

・レーザーを用いた ESD のトレーニング方法を作成すること。

・電気メスと比較した有効性、非劣性の検証の方策について説明する。

・止血、保持用アタッチメントの考え方について説明する。

D . 考察

今後は、最終システム構成を決定し、in vitro、in vivo 安全性の検証資料を整理した上で、PMDA の対面相談を受け、臨床試験計画を作成する。

E . 結論

これまでの結果で、開発品の試作機が完成した。今後、in vitro、in vivo 安全性の検証資料を整理した上で、PMDA の対面相談を受け、臨床試験の規模を決定し、臨床試験計画を作成する。

F . 健康危険情報

なし。

G . 研究発表

1 . 論文発表

【川上 浩司】

(論文原著英文)

1. Tomohisa Horibe, Eiji Warabi, Masayuki Kohno, Toru Yanagawa, Hiroki Bukawa, Yasuni Nakanuma, and **Koji Kawakami**. Targeting of Interleukin-4 receptor alpha by hybrid peptide for novel biliary tract cancer therapy. *International Journal of*

Hepatology, Article ID 584650, 2014.

2. Arong Gaowa, Tomohisa Horibe, Masayuki Kohno, Yasuhiko Tabata, Hiroshi Harada, Masahiro Hiraoka, and **Koji Kawakami**. Enhancement of anti-tumor activity of hybrid peptide in conjugation with carboxymethyl dextran via disulfide linkers. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 92: 228-236, 2015.
3. Masayuki Kohno, Tomohisa Horibe, Koji Ohara, Shinji Ito, and **Koji Kawakami**. The membrane-lytic peptides K8L9 and melittin enter cancer cells via receptor endocytosis following subcytotoxic exposure. *Chemistry and Biology*, 21: 1522-1532, 2014.
4. Hisashi Urushihara, Shingo Kobayashi, Yasuyuki Honjo, Shinji Kosugi, and **Koji Kawakami**. Utilization of antipsychotic drugs in elderly patients with Alzheimer's disease in ambulatory practice in Japan. *Science Postprint*, 1(1): e00014. doi:10.14340/spp.2014.01C0003, 2014.

5. Kyoko Murata, Shiro Hinotsu, Shota Hamada, Yasumasa Ezoe, Manabu Muto, and **Koji Kawakami**. The changing patterns of dispensing branded and generic drugs for the treatment of gastroesophageal reflux disease between 2006 and 2011 in Japan: a retrospective cohort study. *BMC Health Service Research*, DOI 10.1186/s12913-015-0734-2, 2015.
6. Tomohisa Horibe, Aya Torisawa, Masayuki Kohno, and **Koji Kawakami**. Synergetic cytotoxic activity toward breast cancer cells enhanced by the combination of Antp-TPR hybrid peptide targeting Hsp90 and Hsp70-targeted peptide. *BMC Cancer*, in press, 2014.
7. Shota Hamada, Shiro Hinotsu, **Koji Kawai**, Shigeyuki Yamada, Shintaro Narita, Koji Yoshimura, Hiroyuki Nishiyama, Yoichi Arai, Tomonori Habuchi, Osamu Ogawa, and **Koji Kawakami**. Antimetabolic efficacy and safety of a combination of palonosetron, aprepitant and dexamethasone in patients with testicular germ cell tumor receiving 5-day cisplatin-based combination chemotherapy. *Supportive Care in Cancer*, 22: 2161-2166, 2014.
8. Arong Gaowa, Tomohisa Horibe, Masayuki Kohno, Keisuke Sato, Hiroshi Harada, Masahiro Hiraoka, Yasuhiko Tabata, and **Koji Kawakami**. Combination of hybrid peptide with biodegradable gelatin hydrogel for controlled-release and enhancement of anti tumor activity *in vivo*. *Journal of Controlled Release*, 176: 1-7, 2014.
9. Masayuki Kohno, Koji Ohara, Tomohisa Horibe, and **Koji Kawakami**. Inhibition of neurite outgrowth by a neuropilin-1 binding peptide derived from semaphorin 3A. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics*, 20: 153-160, 2014.
10. Hiroataka Katada, Naoichiro Yukawa, Hisashi Urushihara, Shiro Tanaka, Tsuneyo Mimori, and **Koji Kawakami**. Prescription patterns and trends in anti-rheumatic drug use based on a large-scale claims database in Japan. *Clinical Rheumatology*, doi 10.1007/s10067-013-2482-1, 2014.

11. Shota Hamada, Yukie Yamauchi, Osamu Miyake, Motoko Nakayama, Haruko Yamamoto, and **Koji Kawakami**. Current environment for conducting clinical researches with medical devices in hospitals in Japan. *Journal of Clinical Trials*, 4: 153. doi:10.4172/2167-0870.1000153, 2014.
12. Shota Hamada, Akiko Shibata, Hisashi Urushihara, Shintaro Sengoku, Chihiro Suematsu, and **Koji Kawakami**. Transaction cost analysis of new drug application affairs in Japan: a case study of a multinational pharmaceutical company. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*, 48: 371-377, 2014
13. Hanae Ueyama, Shiro Hinotsu, Shiro Tanaka, Hisashi Urushihara, Masaki Nakamura, Yuji Nakamura, and **Koji Kawakami**. Application of a self-controlled case series study to a database study in children. *Drug Safety*, 37: 259-268, 2014.
14. Hisashi Urushihara and **Koji Kawakami**. Academic clinical trials and drug regulations in Japan: impacts of introducing the Investigational New Drug system. *Therapeutic Innovation and Regulatory Science*, 48: 463-472, 2014.
- (論文原著和文)
15. 錦織 達人, **川上 浩司**, 後藤 励, 肥田 侯矢, 坂井 義治. 外科領域における Health Technology Assessment. *日本外科学会雑誌*, 116(1):64-69, 2015.
- (著書および総説)
1. **川上 浩司**. 「医療分野における疫学研究によるビッグデータ解析事例」ビッグデータの収集、調査、分析と活用事例. 技術情報協会, pp245-248, 2014.
2. **川上 浩司**. 「製品種別ごとのデータ・情報の取得とまとめ方のポイント: 核酸医薬, 遺伝子治療薬, 細胞治療薬における留意点」医薬品/医療機器の承認申請書の上手な書き方・まとめ方-審査に不可欠なデータ・情報の取得の仕方. 技術情報協会, pp346-348, 2014.
3. **川上 浩司**. 「薬剤疫学の課題と展望」「比較有効性研究」臨床研究のススメ. 井村裕夫監修. 最新医学社, pp141-146, pp185-192, 2014.
4. Shiro Tanaka, Sachiko Tanaka, and **Koji Kawakami**. Statistical issues in observational studies in

- oncology in the era of big data. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, in press, 2014.
5. Yoko M. Nakao and **Koji Kawakami**. Abdominal obesity: why it matters. *Journal of Obesity & Weight loss Therapy*, 4: e111. doi:10.4172/2165-7904.1000e111, 2014.
 6. Yoko Uryuhara and **Koji Kawakami**. The contribution of pharmaceuticals in the history of organ transplantation. *Pharmaceutica Analytica Acta*, 5: 277. doi: 10.4172/2153-2435.1000277, 2014.
 7. **川上 浩司**. 医療技術と薬剤の評価に関する国際動向. 血液内科, 68(4)548-551, 2014.
 8. **川上 浩司**. 医療や看護における臨床及び経済評価. 日本糖尿病教育・看護学会誌, 18(1)56-59, 2014.
 9. 村田 京子, **川上 浩司**. 分子標的薬・コンパニオン診断薬の医療技術評価の現状と課題 (登勉企画: コンパニオン診断 - 診断薬開発から承認審査、臨床応用へ -). 医学のあゆみ, 248 (11) 857-860, 2014.
- 【田中 司朗】**
(論文英文)
1. Furukawa TA, Levine SZ, **Tanaka S**, Goldberg T, Samara M, Davis JM, Cipriani A, Leucht S. Initial severity and efficacy of antipsychotics for schizophrenia: Individual participant level analyses of six placebo-controlled studies. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(1):14-2.
 2. Heianza Y, Arase Y, Kodama S, Tsuji H, **Tanaka S**, Saito K, Hara S, Sone H. Trajectory of Body Mass Index Before the Development of Type 2 Diabetes in Japanese Men: Toranomon Hospital Health Management Center Study 15 (TOPICS 15). *J Diabetes Invest* 2015, published online
 3. Kido A, et al. Pretreatment mean apparent diffusion coefficient is significantly correlated with event-free survival in patients with FIGO stages Ib to IIb cervical cancer. *Int J Gynecological Cancer* 2015, in press.
 4. Marui A, Kimura T, Nishiwaki N, Komiya T, Hanyu M, Shiomi H, **Tanaka S**, Sakata R; CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2 Investigators. Three-year outcomes

- after percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting in patients with heart failure: from the CREDO-Kyoto percutaneous coronary intervention/coronary artery bypass graft registry cohort-2. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015 Feb;47(2):316-21
5. Marui A, Kimura T, Nishiwaki N, Mitsudo K, Komiya T, Hanyu M, Shiomi H, **Tanaka S**, Sakata R; The CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2 Investigators. Five-Year Outcomes of Percutaneous Versus Surgical Coronary Revascularization in Patients With Diabetes Mellitus (from the CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2). *Am J Cardiol*. 2015, published online.
 6. Minakata K, **Tanaka S**, Takahara Y, Kaneko T, Usui A, Shimamoto M, Okawa Y, Yaku H, Yamanaka K, Tamura N, Sakata R. Long-term Durability of Pericardial Valves in the Aortic Position in Younger Patients: When does Reoperation Become Necessary? *J Cardiac Surgery* 2015, in press.
 7. Osada H, Marui A, **Tanaka S**, Meshii K, Ohnaka M, Nakajima H. Acute subdural hematoma after aortic surgery: A retrospective comparative study. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2015 Jan;23(1):24-30.
 8. Saida S, Watanabe K, Kato I, Fujino H, Umeda K, Okamoto S, Uemoto S, Hishiki T, Yoshida H, **Tanaka S**, Adachi S, Niwa A, Nakahata T, Heike T. Prognostic significance of Aminopeptidase-N (CD13) in hepatoblastoma. *Pediatrics Int* 2015, in press.
 9. Takizawa O, Urushibara H, **Tanaka S**, Kawakami K. Price difference as a predictor of the selection between brand name and generic statins in Japan. *Health Policy* 2015, in press.
 10. **Tanaka S**, Tanaka S, Kawakami K. Methodological issues in observational studies and non-randomized controlled trials in oncology in the era of big data. *Jpn J Clin Oncol* 2015, published online.
 11. Aihara T, **Tanaka S**, Sagara Y, Iwata H, Hozumi Y, Takei H, Yamaguchi H, Ishitobi M, Egawa C. Incidence of contralateral breast cancer in Japanese patients with unilateral minimum-risk primary breast cancer, and the benefits of

- endocrine therapy and radiotherapy. *Breast Cancer*. 2014 May;21(3):284-91.
12. Heianza Y, Arase Y, Tsuji H, Fujihara K, Saito K, Hsieh SD, **Tanaka S**, Kodama S, Hara S, Sone H. Metabolically healthy obesity, presence or absence of fatty liver, and risk of type 2 diabetes in Japanese individuals: Toranomon Hospital Health Management Center Study 20 (TOPICS 20). *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Aug;99(8):2952-60.
 13. Heianza Y, Kato K, Fujihara K, **Tanaka S**, Kodama S, Hanyu O, Sato K, Sone H. Role of sleep duration as a risk factor for Type 2 diabetes among adults of different ages in Japan: the Niigata Wellness Study. *Diabet Med*. 2014 Nov;31(11):1363-7.
 14. Heianza Y, Kato K, Kodama S, Suzuki A, **Tanaka S**, Hanyu O, Sato K, Sone H. Stability and changes in metabolically healthy overweight or obesity and risk of future diabetes: Niigata wellness study. *Obesity* 2014 Nov;22(11):2420-5.
 15. Heianza Y, Kato K, Matsunaga S, Kodama S, Suzuki A, Fujihara K, **Tanaka S**, Hanyu O, Sato K, Sone H. Risk of the development of type 2 diabetes in relation to overall obesity, abdominal obesity and the clustering of metabolic abnormalities in Japanese individuals—Does metabolically healthy overweight really exist?: Niigata Wellness Study. *Diabet Med* 2014, in press.
 16. Heianza Y, Kodama S, Arase Y, Hsieh SD, Yoshizawa S, Tsuji H, Saito K, **Tanaka S**, Hara S, Sone H. Role of body mass index history in predicting risk of the development of hypertension in Japanese individuals: Toranomon Hospital Health Management Center Study 18 (TOPICS 18). *Hypertension*. 2014 Aug;64(2):247-52.
 17. Heianza Y, Suzuki A, Fujihara K, **Tanaka S**, Kodama S, Hanyu O, Sone H. Impact on short-term glycaemic control of initiating diabetes care versus leaving diabetes untreated among individuals with newly screening-detected diabetes in Japan. *J Epidemiol Community Health*. 2014 Dec;68(12):1189-95.
 18. Honyashiki M, Noma H, **Tanaka S**, Chen P, Ichikawa K, Ono M, Churchill R, Hunot V, Caldwell D,

- Furukawa TA. Specificity of CBT for depression: a contribution from multiple treatments meta-analyses. *Cogn Ther Res* 2014;38:249-260.
19. Horikawa C, Kodama S, Fujihara K, Yachi Y, **Tanaka S**, Suzuki A, Hanyu O, Shimano H, Sone H. Association of Helicobacter pylori infection with glycemic control in patients with diabetes: a meta-analysis. *J Diabetes Res.* 2014;2014:250620.
 20. Horikawa C, Yoshimura Y, Kamada C, **Tanaka S**, Tanaka S, Hanyu O, Araki A, Ito H, Tanaka A, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, Sone H; Japan Diabetes Complications Study Group. Dietary sodium intake and incidence of diabetes complications in Japanese patients with type 2 diabetes: analysis of the Japan Diabetes Complications Study (JDACS). *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Oct;99(10):3635-43.
 21. Horikawa C, Yoshimura Y, Kamada C, **Tanaka S**, Tanaka S, Takahashi A, Hanyu O, Araki A, Ito H, Tanaka A, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, Sone H. Dietary intake in Japanese patients with type 2 diabetes: Analysis from Japan Diabetes Complications Study. *J Diabetes Investig.* 2014 Mar 23;5(2):176-87.
 22. Iguchi K, Hatano E, Yamanaka K, **Tanaka S**, Taura K, Uemoto S. The impact of posthepatectomy liver failure on the recurrence of hepatocellular carcinoma. *World J Surg.* 2014 Jan;38(1):150-8.
 23. Katada H, Yukawa N, Urushihara H, **Tanaka S**, Mimori T, Kawakami K. Prescription patterns and trends in anti-rheumatic drug use based on a large-scale claims database in Japan. *Clin Rheumatol* 2014, published online.
 24. Sone H, Kodama S, Horikawa C, Fujihara K, Yoshizawa S, Yachi Y, **Tanaka S**, Ohara N, Matsunaga S, Yamada T, Hanyu O, relationship between body weight gain in adulthood and incident type 2 diabetes: a meta-analysis. *Obes Rev.* 2014 Mar;15(3):202-14.
 25. Kodama S, Horikawa C, Fujihara K, Yoshizawa S, Yachi Y, **Tanaka S**, Ohara N, Matsunaga S, Yamada T, Hanyu O, Sone H. Meta-analysis of the quantitative relation between pulse pressure and mean arterial pressure and cardiovascular risk in patients with diabetes mellitus.

- Am J Cardiol. 2014 Mar 15;113(6):1058-65.
26. Komiya T, Ueno G, Kadota K, Mitsudo K, Okabayashi H, Nishiwaki N, Hanyu M, Kimura T, **Tanaka S**, Marui A, Sakata R and the CREDO-Kyoto Investigators. An optimal strategy for coronary revascularization in patients with severe renal dysfunction. Eur J Cardiothorac Surg 2014, published online.
 27. Marui A, Kimura T, Nishiwaki N, Mitsudo K, Komiya T, Hanyu M, Shiomi H, **Tanaka S**, Sakata R; CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2 Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with end-stage renal disease requiring dialysis (Five-year outcomes of the CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2). Am J Cardiol. 2014 Aug 15;114(4):555-61.
 28. Marui A, Kimura T, Nishiwaki N, Mitsudo K, Komiya T, Hanyu M, Shiomi H, **Tanaka S**, Sakata R; CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2 Investigators. Comparison of five-year outcomes of coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention in patients with left ventricular ejection fractions $\leq 50\%$ versus $> 50\%$ (from the CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2). Am J Cardiol. 2014 Oct 1;114(7):988-96.
 29. Matsuo H, Kajihara M, Tomizawa D, Watanabe T, Saito AM, Fujimoto J, Horibe K, Kodama K, Tokumasu M, Itoh H, Nakayama H, Kinoshita A, Taga T, Tawa A, Taki T, Shiba N, Ohki K, Hayashi Y, Yamashita Y, Shimada A, **Tanaka S**, Adachi S. EVI1 overexpression is a poor prognostic factor in pediatric patients with mixed lineage leukemia-AF9 rearranged acute myeloid leukemia. Haematologica. 2014 Nov;99(11):e225-7.
 30. Matsuo H, Kajihara M, Tomizawa D, Watanabe T, Saito AM, Fujimoto J, Horibe K, Kodama K, Tokumasu M, Itoh H, Nakayama H, Kinoshita A, Taga T, Tawa A, Taki T, **Tanaka S**, Adachi S. Prognostic implications of CEBPA mutations in pediatric acute myeloid leukemia: a report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. Blood Cancer J. 2014 Jul 11;4:e226.

31. Minakata K, Bando K, **Tanaka S**, Takanashi S, Konishi H, Miyamoto Y, Ueshima K, Yasuno S, Ueda Y, Okita Y, Masuda I, Okabayashi H, Yaku H, Okamura Y, Tanemoto K, Arinaga K, Hisashi Y, Sakata R. Preoperative chronic kidney disease as a strong predictor of postoperative infection and mortality after coronary artery bypass grafting. *Circ J*. 2014 Aug 25;78(9):2225-31.
32. Minakata K, **Tanaka S**, Okawa Y, Shimamoto M, Kaneko T, Takahara Y, Yaku H, Yamanaka K, Usui A, Tamura N, Sakata R. Long-term outcome of the carpentier-edwards pericardial valve in the aortic position in Japanese patients. *Circ J*. 2014;78(4):882-9.
33. Miyake KK, Nakamoto Y, Kanao S, **Tanaka S**, Sugie T, Mikami Y, Toi M, Togashi K. Diagnostic Value of (18)F-FDG PET/CT and MRI in Predicting the Clinicopathologic Subtypes of Invasive Breast Cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2014 Aug;203(2):272-9.
34. Miura T, Noma H, Furukawa TA, Mitsuyasu H, **Tanaka S**, Stockton S, Salanti G, Motomura K, Shimano-Katsuki S, Leucht S, Cipriani A, Geddes JR, Kanba S. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments in the maintenance treatment of bipolar disorder: A network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2014;1(1):351-9.
35. Nakagawa T, Kumakawa K, Usami S, Hato N, Tabuchi K, Takahashi M, Fujiwara K, Sasaki A, Komune S, Sakamoto T, Hiraumi H, Yamamoto N, **Tanaka S**, Tada H, Yamamoto M, Yonezawa A, Ito-Ihara T, Ikeda T, Shimizu A, Tabata Y, Ito J. A randomized controlled clinical trial of topical insulin-like growth factor-1 therapy for sudden deafness refractory to systemic corticosteroid treatment. *BMC Med*. 2014 Nov 19;12(1):219.
36. Noma H, **Tanaka S**. Analysis of case-cohort designs with binary outcomes: Improving efficiency using whole-cohort auxiliary information. *Statist Method Med Res* 2014, in press.
37. Ohnaka M, Marui A, Yamahara K, Minakata K, Yamazaki K, Kumagai M, Masumoto H, **Tanaka S**, Ikeda T, Sakata R. Effect of microRNA-145 to prevent vein

- graft disease in rabbits by regulation of smooth muscle cell phenotype. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014 Aug;148(2):676-82.e2.
38. Sumi E, Yamazaki T, **Tanaka S**, Yamamoto K, Nakayama T, Bessho K, Yokode M. The increase in prescriptions of bisphosphonates and the incidence proportion of osteonecrosis of the jaw after risk communication activities in Japan: a hospital-based cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014 Apr;23(4):398-405.
39. **Tanaka S**, Fukinbara S, Tsuchiya S, Suganami H, Ito YM. Current practice for the prevention and treatment of missing data in confirmatory clinical trials: A survey of Japan-based and foreign-based pharmaceutical manufacturers in Japan. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science* 2014;48(6):717-23.
40. **Tanaka S**, Kuroda T, Sugimoto T, Nakamura T, Shiraki M. Changes in bone mineral density, bone turnover markers, and vertebral fracture risk reduction with once weekly teriparatide. *Curr Med Res Opin.* 2014 May;30(5):931-6.
41. **Tanaka S**, Kuroda T, Yamazaki Y, Shiraki Y, Yoshimura N, Shiraki M. Serum 25-hydroxyvitamin D below 25 ng/mL is a risk factor for long bone fracture comparable to bone mineral density in Japanese postmenopausal women. *J Bone Miner Metab.* 2014 Sep;32(5):514-23.
42. **Tanaka S**, Miyazaki T, Uemura Y, Kuroda T, Miyakawa N, Nakamura T, Fukunaga M, Ohashi Y, Ohta H, Mori S, Hagino H, Hosoi T, Sugimoto T, Itoi E, Orimo H, Shiraki M. Design of a randomized clinical trial of concurrent treatment with vitamin K2 and risedronate compared to risedronate alone in osteoporotic patients: Japanese Osteoporosis Intervention Trial-03 (JOINT-03). *J Bone Miner Metab.* 2014 May;32(3):298-304.
43. **Tanaka S**, Tanaka S, Iimuro S, Akanuma Y, Ohashi Y, Yamada N, Araki A, Ito H, Sone H; for the Japan Diabetes Complications Study Group and the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial Group. Body mass index and mortality among Japanese patients with type 2 diabetes: Pooled analysis of the Japan Diabetes Complications Study and the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Dec;99(12):E2692-6

44. **Tanaka S**, Tanaka S, Iimuro S, Yamashita H, Katayama S, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, Sone H; Japan Diabetes Complications Study Group. Cohort Profile: The Japan Diabetes Complications Study: a long-term follow-up of a randomised lifestyle intervention study of type 2 diabetes. *Int J Epidemiol*. 2014 Aug;43(4):1054-62.
45. **Tanaka S**, Uenishi K, Ishida H, Takami Y, Hosoi T, Kadowaki T, Orimo H, Ohashi Y. A randomized intervention trial of 24-week dairy consumption on waist circumference, blood pressure, and fasting blood sugar and lipids in Japanese men with the metabolic syndrome. *J Nutr Sci Vitaminol* 2014, in press.
46. **Tanaka S**, Uenishi K, Yamazaki Y, Kuroda T, Shiraki M. Low calcium intake is associated with high plasma homocysteine levels in postmenopausal women. *J Bone Miner Metab*. 2014 May;32(3):317-23.
47. Tanaka M, Ushijima K, Sung W, Kawakita M, **Tanaka S**, Mukai Y, Tamura K, Maruyama S. Association between social group participation and perceived health among elderly inhabitants of a previously methylmercury-polluted area. *Environ Health Prev Med*. 2014 Jul;19(4):258-64.
48. Ueyama H, Hinotsu S, **Tanaka S**, Urushihara H, Nakamura M, Nakamura Y, Kawakami K. Application of a self-controlled case series study to a database study in children. *Drug Saf*. 2014 Apr;37(4):259-68.
49. Umeda K, Adachi S, **Tanaka S**, Ogawa A, Hatakeyama N, Kudo K, Sakata N, Igarashi S, Ohshima K, Hyakuna N, Chin M, Goto H, Takahashi Y, Azuma E, Koh K, Sawada A, Kato K, Inoue M, Atsuta Y, Takami A, Murata M, on behalf of the GVHD Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Comparison of continuous and twice-daily infusions of cyclosporine A for graft-versus-host-disease prophylaxis in pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Blood & Cancer* 2014, in press.
50. Yamanaka K, Hatano E, Kanai M, **Tanaka S**, Yamamoto K, Narita M, Nagata H, Ishii T, Machimoto T, Taura K, Uemoto S. A single-center analysis of the survival benefits of adjuvant gemcitabine chemotherapy for biliary tract cancer. *Int J Clin Oncol*. 2014 Jun;19(3):485-9.
51. Yoshizawa S, Heianza Y, Arase Y, Saito K, Hsieh SD, Tsuji H, Hanyu O, Suzuki A, **Tanaka S**, Kodama S, Shimano H,

Hara S, Sone H. Comparison of different aspects of BMI history to identify undiagnosed diabetes in Japanese men and women: Toranomon Hospital Health Management Center Study 12 (TOPICS 12). *Diabet Med*. 2014 Nov;31(11):1378-86

(論文和文)

52. 伊藤達也, 多田春江, **田中司朗**, 三浦和美, 村山敏典, 新美三由紀, 海老原健, 日下部徹, 阿部恵, 岩木一巳, 陀安麻理子, 高瀬英樹, 入江潤一郎, 伊藤裕, 竹之下博正, 田邊真紀人, 柳瀬敏彦, 手良向聡, 横出正之, 樋口修司, 福島雅典, 細田公則, 中尾一和, 清水章. 橋渡し研究支援組織における 希少難病医薬品メトレプレチンの臨床開発. *臨床評価* 2014;42(1):107-117

(著書および総説)

1. 牛乳乳製品健康科学会議編. 牛乳乳製品健康科学会議総説集「牛乳と健康わが国における研究の軌跡と将来展望」(共著)
2. 日本栄養・食糧学会編. 栄養・食糧学用語辞典 (共著)
3. **Tanaka S**, Kuroda T, Sugimoto T, Nakamura T, Shiraki M. Re: Anagnostis P, Karras SN, Goulis DG. Monitoring the efficacy of once-weekly teriparatide. Are bone turnover markers useful in

predicting fracture risk? *Curr Med Res Opin*. 2014 Aug;30(8):1627-8.

4. **Tanaka S**, Tanaka S, Sone H. Commentary on the UKPDS outcomes model 2: Need for long-term follow-up and quality of life data in Asian patients. *J Diabetes Invest* 2014;5(3):281-3.
 5. Miura T, Noma H, Furukawa TA, Mitsuyasu H, **Tanaka S**, Stockton S, Salanti G, Motomura K, Shimano-Katsuki S, Leucht S, Cipriani A, Geddes JR, Kanba S. Bipolar treatment efficacy. *Lancet Psychiatry* 2014;1:418-9.
 6. **Tanaka S**, Kuroda T, Sugimoto T, Nakamura T, Shiraki M. Re: Anagnostis P, Karras SN, Goulis DG. Monitoring the efficacy of once-weekly teriparatide. Are bone turnover markers useful in predicting fracture risk? *Curr Med Res Opin*. 2014 Aug;30(8):1627-8.
2. 学会発表
1. Yasuyuki Honjo, Tomohisa Horibe, Aya Torisawa, Hidefumi Ito, Aki Nakanishi, Hiroshi Mori, Tohru Komiya, Ryosuke Takahashi, and **Koji Kawakami**. Protein disulfide isomerase P5-immunopositive inclusions in patients with Alzheimer's disease. *Neuroscience 2014*. Washington, DC., USA, November 15-19, 2014.

2. Jia Guan, Shiro Tanaka, and **Koji Kawakami**. Anticonvulsants or antidepressants in combination pharmacotherapy for neuropathic pain in cancer patients: a meta-analysis. 30th International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management. Taipei, Taiwan, October 24-27, 2014.
3. Osamu Takizawa, Hisashi Urushihara, Shiro Tanaka, and **Koji Kawakami**. Utilization trend and management of oral anticancer medicines using nationwide pharmacy database and questionnaire survey at pharmacies in Japan. 30th International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management. Taipei, Taiwan, October 24-27, 2014.
4. Sayuri Nakane, Chika Nishiyama, Kenji Kochi, Yusuke Ogawa, Toshiaki A Furukawa, and **Koji Kawakami**. Trend in the prescribing of antipsychotics for children and adolescents in Japan: a descriptive epidemiological study from the large-scale pharmacy database. 30th International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management. Taipei, Taiwan, October 24-27, 2014.
5. Kenji Kochi, Chika Nishiyama, Sayuri Nakane, Yusuke Ogawa, Toshiaki A. Furukawa, and **Koji Kawakami**. Trends in antipsychotic prescriptions for 186,097 outpatients in Japan 2006-2012. 16th World Congress of Psychiatry. Madrid, Spain, September 14-18, 2014.
6. Tatsuto Nishigori, **Koji Kawakami**, Takeio Nakayama, Koya Hida, and Yoshiharu Sakai. The review of research methodology in the field of surgery: the problems of randomized controlled trials and re-evaluation of observational research methods. The 14th Japan-China-Korea Colorectal Cancer Symposium, Osaka, Japan, Sep 13-14, 2014.
7. Arong Gaowa, Tomohisa Horibe, Masayuki Kouho, Hiroshi Harada, Masahiro Hiraoka, Yasuhiko Tabata, and **Koji Kawakami**. Enhancement of anti-tumor activity of hybrid peptide by conjugation with thiolated carboxymethyl dextran via disulfide linkers. 41st Annual Meeting & Exposition of the Controlled Release Society, Chicago, IL, USA, July 13-16, 2014.
8. Osamu Kikuchi, Shinya Ohashi, Tomohisa Horibe, Masayuki Kohno, Manabu Muto, and **Koji Kawakami**. Pivotal cytotoxic activity of EGFR-lytic hybrid peptide for 5-fluorouracil-resistant esophageal squamous cell carcinoma cells in vitro.

Digestive Disease Week 2014. Chicago,
IL, USA, May 3-6, 2014.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

特許第 4662509 号「認知機能予測シ
ステム」

(出願日 2010 年 11 月 17 日、発明者:
田中司朗、増岡巖)

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(医療機器開発推進研究事業)
分担研究報告書

レーザー消化管内視鏡治療装置の開発に関する研究

研究分担者 齊藤 豊 独立行政法人国立がん研究センター 中央病院 消化管内科

研究要旨

(株)モリタ製作所、大阪大学、神戸大学で開発してきた試作機に対し、生体ブタを用いた前臨床試験を神戸医療機器開発センター(MEDDEC)において行った。改良試作機はESDの操作に必要なパワーが十分得られた。本炭酸ガスレーザーシステムはin vivo 生体ブタにおいて、胃粘膜層を切開するが、粘膜層通過後粘膜下層注入材によってレーザー光が吸収され、血管や筋層を傷付けずに、安全に粘膜及び粘膜下層のみを選択的に切除することが出来、より安全な消化器内視鏡治療が実現された。また、止血においても、レーザーパワーを5Wに落として照射することにより、止血が十分可能であった。試作機はほぼ最終のものと判断し、3度目のPMDA薬事戦略事前相談に持ち込むことが出来た。

A. 研究目的

内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)のハイボリュームセンターにおける経験を下に、生体ブタを用いた前臨床試験により、試作機を評価する。

B. 研究方法

(株)モリタ製作所、大阪大学、神戸大学で開発してきた改良試作機に対し、生体ブタを用いた前臨床試験をMEDDECにおいて行った。レーザーシステムの効果を次の点で評価した。

- ・炭酸ガスレーザー装置の効能
- ・導光ファイバーの効能
- ・ガイド光の効能

(倫理面への配慮)

本課題で行う、生体ブタを用いる前臨床

試験に対しては、動物実験委員会で審議、承認の上、実験動物に対する動物愛護に対して十分配慮した。

C. 研究結果

レーザー装置は、スコープの最大屈曲時にガイド光がやや弱いことが認められたが、十分なレーザーのパワーも有し、操作上に何ら支障が認められなかった。また、止血においても、レーザーパワーを5Wに落として照射することにより、止血が十分可能であった。試作機はほぼ最終のものと判断できた。

D. 考察

今後は、最終システム構成を決定し、in vitro、in vivo 安全性の検証実験を実施し、データを整理した上で、PMDAの対面相談

を受け、臨床試験を実施する必要がある。

E . 結論

開発の改良試作機が完成した。今後、in vitro、in vivo 安全性の検証資料を整理した上で、PMDA の対面相談を受け、臨床試験の規模を決定し、臨床試験を実施するとともに、薬事承認申請へと進める。

F . 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1 . 論文発表

1. 論文発表 (雑誌)

【 齋藤 豊 】

1. **Saito Y**, Sakamoto T, Nakajima T, Matsuda T: Colorectal ESD: current indications and latest technical advances. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 24(2):245-55, **2014**
2. Yoshida N, **Saito Y**, Hirose R, Ogiso K, Inada Y, Yagi N, Naito Y, Otake Y, Nakajima T, Matsuda T, Yanagisawa A, Itoh Y: Endoscopic mucosal resection for middle and large colorectal polyps with a double-loop snare. *Digestion.* 90(4):232-9, **2014**.
3. Takeuchi Y, Iishi H, Tanaka S, **Saito Y**, Ikematsu H, Kudo SE, Sano Y, Hisabe T, Yahagi N, Saitoh Y, Igarashi M, Kobayashi K, Yamano H, Shimizu S, Tsuruta O, Inoue Y, Watanabe T, Nakamura H, Fujii T,

Uedo N, Shimokawa T, Ishikawa H, Sugihara K: Factors associated with technical difficulties and adverse events of colorectal endoscopic submucosal dissection: retrospective exploratory factor analysis of a multicenter prospective cohort. *Int J Colorectal Dis.* 29(10):1275-84, **2014**.

4. Sakamoto T, Takamaru H, Mori G, Yamada M, Kinjo Y, So E, Abe S, Otake Y, Nakajima T, Matsuda T, **Saito Y**: Endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasms. *Ann Transl Med.* 2(3):26, **2014**.
5. Abe S, Oda I, Takamaru H, Nonaka S, Suzuki H, Yoshinaga S, **Saito Y**: A safe approach to perform endoscopic mucosal resection of a duodenal adenocarcinoma located close to a duodenal diverticulum. *Endoscopy.* 46 Suppl 1 UCTN:E676-7, **2014**.
6. Sakamoto T, Mori G, Yamada M, Kinjo Y, So E, Abe S, Otake Y, Nakajima T, Matsuda T, **Saito Y**: Endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasms: A review. *World J Gastroenterol.* 20(43):16153-16158, **2014**.
7. Makazu M, Kato K, Takisawa H, Yoshinaga S, Oda I, **Saito Y**, Mayahara H, Ito Y, Itami J,

- Hamaguchi T, Yamada Y, Shimada Y: Feasibility of endoscopic mucosal resection as salvage treatment for patients with local failure after definitive chemoradiotherapy for stage IB, II, and III esophageal squamous cell cancer. *Dis Esophagus*. 27(1):42-9, **2014**.
8. Sakamoto T, Matsuda T, Nakajima T, **Saito Y**, Fujii T: Impact of clinical experience on type V pit pattern analysis using magnifying chromoendoscopy in early colorectal cancer: a cross-sectional interpretation test. *BMC Gastroenterol*. doi: 10.1186/1471-230X-14-100, **2014 May 30;14:100**.
 9. Sekiguchi M, Suzuki H, Oda I, Abe S, Nonaka S, Yoshinaga S, Taniguchi H, Sekine S, Kushima R, **Saito Y**: Risk of recurrent gastric cancer after endoscopic resection with a positive lateral margin. *Endoscopy*. 46(4):273-8, **2014**.
 10. Nakamura F, **Saito Y**, Sakamoto T, Otake Y, Nakajima T, Yamamoto S, Murakami Y, Ishikawa H, Matsuda T: Potential perioperative advantage of colorectal endoscopic submucosal dissection versus laparoscopy-assisted colectomy. *Surg Endosc*. 29(3):596-606, **2015**.
 11. Ikehara H, **Saito Y**, Uraoka T, Matsuda T, Miwa H: Specimen retrieval method using a sliding overtube for large colorectal neoplasm following endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy*. 47(S 01):E168-E169, **2015**.
 12. Tanaka S, Kashida H, **Saito Y**, Yahagi N, Yamano H, Saito S, Hisabe T, Yao T, Watanabe M, Yoshida M, Kudo SE, Tsuruta O, Sugihara K, Watanabe T, Saitoh Y, Igarashi M, Toyonaga T, Ajioka Y, Ichinose M, Matsui T, Sugita A, Sugano K, Fujimoto K, Tajiri H: JGES guidelines for colorectal endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection. *Dig Endosc*. 27(4):417-34, **2015**.
 13. Sato C, Abe S, **Saito Y**, So Tsuruki E, Takamaru H, Makazu M, Sato Y, Sasaki H, Tanaka H, Ikezawa N, Yamada M, Sakamoto T, Nakajima T, Matsuda T, Kushima R, Kamiya M, Maeda S, Urano Y: A pilot study of fluorescent imaging of colorectal tumors using a γ -glutamyl-transpeptidase-activatable fluorescent probe. *Digestion*. 91(1):70-6, **2015**.
 14. Wada Y, Kudo SE, Tanaka S, **Saito Y**, Iishii H, Ikematsu H, Igarashi M,

- Saitoh Y, Inoue Y, Kobayashi K, Hisabe T, Tsuruta O, Kashida H, Ishikawa H, Sugihara K: Predictive factors for complications in endoscopic resection of large colorectal lesions: a multicenter prospective study. *Surg Endosc.* 29(5):1216-22, **2015**.
15. Morino M, Risio M, Bach S, Beets-Tan R, Bujko K, Panis Y, Quirke P, Rembacken B, Rullier E, **Saito Y**, Young-Fadok T, Allaix ME: Early rectal cancer: the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) clinical consensus conference. *Surg Endosc.* 29(4):755-73, **2015 Apr**.
 16. Arezzo A, Matsuda T, Rembacken B, Miles WF, Coccia G, **Saito Y**: Piecemeal mucosectomy, submucosal dissection or transanal microsurgery for large colorectal neoplasm. *Colorectal Dis.* 17 Suppl 1:44-51, **2015 Jan**.
 17. Nonaka S, Oda I, Tada K, Mori G, Sato Y, Abe S, Suzuki H, Yoshinaga S, Nakajima T, Matsuda T, Taniguchi H, **Saito Y**, Maetani I: Clinical outcome of endoscopic resection for nonampullary duodenal tumors. *Endoscopy.* 47(2):129-35, **2015 Feb**.
 18. Hotta K, Katsuki S, Ohata K, Abe T, Endo M, Shimatani M, Nagaya T, Kusaka T, Matsuda T, Uraoka T, Yamaguchi Y, Murakami Y, **Saito Y**: Efficacy and safety of endoscopic interventions using the short double-balloon endoscope in patients after incomplete colonoscopy. *Dig Endosc.* 27(1):95-8, **2015 Jan**.
 19. Toyoshima N, Sakamoto T, Makazu M, Nakajima T, Matsuda T, Kushima R, Shimoda T, Fujii T, Inoue H, Kudo SE, **Saito Y**: Prevalence of serrated polyposis syndrome and its association with synchronous advanced adenoma and lifestyle. *Mol Clin Oncol.* 3(1):69-72, **2015 Jan**.
 20. Ikematsu H, Matsuda T, Osera S, Imajoh M, Kadota T, Morimoto H, Sakamoto T, Oono Y, Kaneko K, **Saito Y**: Usefulness of narrow-band imaging with dual-focus magnification for differential diagnosis of small colorectal polyps. *Surg Endosc.* 29(4):844-50, **2015 Apr**.
 21. Abe S, Oda I, Nakajima T, Suzuki H, Nonaka S, Yoshinaga S, Sekine S, Taniguchi H, Kushima R, Iwasa S, **Saito Y**, Katai H: A case of local recurrence and distant metastasis following curative endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer. *Gastric Cancer.* 18(1):188-92, **2015**.

22. Watanabe T, Itabashi M, Shimada Y, Tanaka S, Ito Y, Ajioka Y, Hamaguchi T, Hyodo I, Igarashi M, Ishida H, Ishihara S, Ishiguro M, Kanemitsu Y, Kokudo N, Muro K, Ochiai A, Oguchi M, Ohkura Y, **Saito Y**, Sakai Y, Ueno H, Yoshino T, Boku N, Fujimori T, Koinuma N, Morita T, Nishimura G, Sakata Y, Takahashi K, Tsuruta O, Yamaguchi T, Yoshida M, Yamaguchi N, Kotake K, Sugihara K: Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) Guidelines 2014 for treatment of colorectal cancer. Int J Clin Oncol. 20(2):207-39, **2015**.
23. **齋藤豊**、高丸博之、山田真善、坂本琢、大竹陽介、中島健、松田尚久、九嶋亮治：state of the art 大腸癌治療ガイドライン改訂のポイント[内視鏡治療]、大腸がん perspective 1(1):19-24, **2014**.
24. **齋藤豊**、高丸博之、松田尚久：大腸ESDの最前線、医学のあゆみ 250(10):969-975, **2014**.
25. **齋藤豊**：CO₂送気の導入、消化器内視鏡、26(10):1418-1419, **2014**.
26. **齋藤豊**、松本美野里、角川康夫：大腸カプセル内視鏡 適応と今後の展望、INTESTINE、19(1):79-80, **2015**.
- <書籍>
1. Lewis B.S, Keuchel M, Wiedbrauck F, Caselitz J, Kakugawa Y・**Saito Y**: Malignant Tumors, Editors; Keuchel M, Hagenmüller F, Tajiri H, Video Capsule Endoscopy: A Reference Guide and Atlas, Springer-Verlag Berlin Heiderberg, 337-358, **2014**.
2. **Saito Y**: Indication for Coloredtal ESD, Editor; Norio Fukami, Endoscopic Submucosal Dissection; Principles and Practice, Springer Science+Busines Media New York, 19-24, **2015**.
3. **齋藤豊**、松田尚久、藤井隆広：「拡大内視鏡研究会」の10年の歩み 4. 大腸、監修：工藤進英、吉田茂明、編集：拡大内視鏡研究会、拡大内視鏡 極限に挑む、日本メディカルセンター、東京都、33-36、**2014.10.25**.
4. **齋藤豊**、高丸博之、山田真善：Column 5.B knifeとITknife nanoによる安全確実な大腸ESD、編集：田中信治、症例で身につけるEMR・ESD改訂版 Case Studyで病変に最適な治療戦略を学ぶ、羊土社、東京都、171-173、**2014.11.10**.
5. **齋藤豊**、松田尚久、藤井隆広：治療1 処置および治療 内視鏡的粘膜切除術(EMR)、内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)-大腸、監修：一般財団法人日本消化器病学会、編集：「消化器病診療(第2版)」編集委員会、消化器病診療

- 第 2 版、医学書院、東京都、333-336、
2014.10.31.
6. **齋藤豊**:大腸 / . 大腸癌診断の Knack & Pitfalls 3.内視鏡検査による深達度診断、監修：幕内雅敏、編集：杉原健一、Knack & Pitfalls 大腸・肛門外科の要点と盲点、第 3 版、文光堂、東京都、52-57、2014.11.1.
 7. **齋藤豊**:大腸 / . 術式選択の Knack & Pitfalls【ワンポイント・アドバイス】pit pattern 分類の基本、監修：幕内雅敏、編集：杉原健一、Knack & Pitfalls 大腸・肛門外科の要点と盲点、第 3 版、文光堂、東京都、58-59、2014.11.1.
 8. **齋藤豊**、松田尚久：大腸 / . 大腸良性疾患の外科治療の Knack & Pitfalls【ワンポイント・アドバイス】ポリペクトミー後の適正な検査間隔、監修：幕内雅敏、編集：杉原健一、Knack & Pitfalls 大腸・肛門外科の要点と盲点、第 3 版、文光堂、東京都、296、2014.11.1.
2. 学会発表
1. **Saito Y**: ESD for Colon. Panelist at SAGES/JSES Panel: Endoscopic Submucosal Dissection (ESD) - When Will We catch Up With Our Japanese Colleagues? Oral Presentation and discussion. **SAGES 2014,4th Apr,2014**, The Salt Palace Convention Center,Salt Lake City, UT, USA.
 2. **Saito Y**: ASGE World Cup of Endoscopy. Chair at the Video Forum (5365).Moderator (Judge). **DDW 2014, 6th May,2014**, McCormick Place, Chicago, Illinois, USA.
 3. **Saito Y**: Consensus conference Early rectal cancer. Panelist at Scientific session. Oral Presentation and discussion,**WCES-PARIS 2014, 26th June,2014**, Palais de Congrès, Paris, France.
 4. **Saito Y**: 1) Lower gastrointestinal bleeding. 2) Colorectal ESD. 3) ESD Live demos. 1) Lecture at Session 4 for Internists and General Practitioners. 2) Lecture at Session 1 for Gastroenterologists and Gastrointestinal Surgeons. 3) Hands on (Session I and Session II) .1) and 2) Oral Presentations at the symposium on July 5, 2014. 3) Transmission from Metropolitan Hospital at the Athens Endoscopy Live 2014 on July 4, 2014. **2nd Athens International Symposium, 5th July, 2014**, 1)&2) Athens Hilton Hotel, 3) Metropolitan Hospital, Athens, Greece.
 5. **Saito Y**: 2) & 3) **Saito Y** and Ikezawa N as ESD Live assistant. 1) ESD on Lower GI tract. 2) Live endoscopy: Diagnosis. 3) Live endoscopy:

- Treatment. 1) Lecture. 2) & 3) Live demonstrations. 1) Oral Presentation. 2) and 3) Live demos. **Endoscopic Workshop, 10th Oct, 2014**, Xijing Hospital, Xi'an, China.
6. **Saito Y**: 1) Resection approach for colonic LST. 2) Live demonstration of ESD in a Tissue model. 3) Hands on ESD stations. 4) Coffee & Discussion about ESD Knives. 1) Lecture. 2) Live demo. 3) Hands on. 4) Lecture and discussion, 1) and 4) Oral Presentations. 2) and 3) Live demos. **ESD (Endoscopic Submucosal Dissection) Workshop, 16th ~17th Oct, 2014**, VIMAS Education Centre at Quad, Queen Alexandra Hospital, Portsmouth, UK.
 7. **Saito Y**: Efficiency and clinical case presentation of BLI in colon. Lecture and Discussion. Oral Presentation, **FUJIFILM's UEG Week 2014 Satellite Symposium, 20th Oct, 2014**, ACV Vienna, Hall I/K, Vienna, Austria.
 8. **Saito Y**: EFFICACY AND SAFETY OF ENDOSCOPIC SUBMUCOSAL DISSECTION FOR EARLY STAGE COLORECTAL NEOPLASIA; RESULTS FROM A NATIONWIDE REGISTRY THROUGHOUT JAPAN. Lecture at the Symposium "Endoscopic management of early colorectal neoplasia." Oral Presentation. **UEGW 2014, 21st Oct, 2014**, ACV Vienna, Hall G/H, Vienna, Austria.
 9. Oka S. and **Saito Y**: 1) Video recorded clinical cases of colorectal tumor and Quiz. 2) Video recorded clinical cases in esophagus carcinoma and quiz. 1) Lecture at the Scientific Program: WEO/A-PSDE/JGES ADEC, Session: Lower GI, Practice of narrow-band imaging (NBI) diagnosis. 2) Lecture at the Scientific Program: WEO/A-PSDE/JGES ADEC, Session 2: Upper GI. 1) & 2) Oral Presentations. **APDW 2014, 24th Nov, 2014**, Bali Nusa Dua Convention Centre, Room7, Bali, Indonesia.
 10. **Saito Y**. 1) Difficult Gastric ESD. 2) Endoscopic Submucosal Dissection a safe alternative to Laparoscopic Colectomy? 3) ESD with IT knife. 4) Flat lesions of right colon. 5) Videos Championship. 6) Difficult Mucosal Resection. 1) Lecture at the Symposium "Surgical treatment of early gastric cancer." 2) Lecture at the Symposium "Gastrointestinal Cancer." 3) Exhibitor at the Inaugural Conference "ESD with IT knife." 4) Lecture at the Symposium "New Concepts in Cancer Colo-rectal." 5) Arbiter at the Videos Championship. 6) Lecture at the

Symposium "Complex Therapeutic Endoscopy." Oral Presentations. **VII Uruguayan Congress of Digestive Endoscopy, IV National Meeting of Assistant Digestive Endoscopy, 1st National Conference for Young endoscopists, 1st International Workshop on Endoscopic Training in Simulated Models and 1st Latin American Forum of Digestive Neoplasm. 1st -3rd Dec,2014**, Conrad Resort & Casino Punta del Este, Montevideo, Uruguay.

11. **Saito Y.** 1) Colorectal ESD for masters: beyond the current limitations. 2) Lateral resection margin involvement by cancer: what's your plan? 1) Lecture at the Session III. ESD for Treatment of Early Colorectal Cancer. 2) Lecture at the Session IV. Lessons from Experts: How to Troubleshoot? Oral Presentations. **7th Asan International Digestive Disease Symposium (AIDDS 2014). 13th Dec,2014**, Asan Hall, Asan Institute for Life Sciences 15F, ASAN Medical Center, Seoul, Korea.
12. **Saito Y.** 1) Critics to ESD in Japan and in the West: facts & fictions. 2) Related perforations: prognostic factors and management. 3) ESD indications & results: today and tomorrow. 4) my difficult ESD

commented by "Experts". 5) Colorectal ESD Live. 1) 2) 3) Lectures for Introduction, ESD Technique, Early Colorectal Cancer. 4) Retraining. 5) Live demonstrations. 1) 2) 3) Oral Presentations. 4) Moderator. **5th Italian-Japanese Meeting "Curative Endoscopic Resection of Superficial Neoplastic Lesions"and "Colorectal ESD Live". 12th - 13th Jan,2015**, Circolo delle Forze Armate D'Italia and Ospedale San Giuseppe, Rome,Italy.

13. **Saito Y.** Presentations, Demonstrations, and Intensive hands-on as faculty for the ASGE course, "ASGE JGES Masters' Course in ESD with Optional POEM Add-on". **Feb. 27 - Mar.1, 2015**, ASGE Institute for Training and Technology, Downers Grove, IL, USA.

H . 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
- 3.その他
なし。

厚生労働科学研究費補助金(医療機器開発推進研究事業)
分担研究報告書

レーザー消化管内視鏡治療装置の開発に関する研究

研究分担者 貝瀬 満 虎の門病院 消化器内科

研究要旨

(株)モリタ製作所、大阪大学、神戸大学で開発してきた試作機に対し、生体ブタを用いた前臨床試験を神戸医療機器開発センター(MEDDEC)において行った。改良試作機はESDの操作に必要なパワーが十分得られた。本炭酸ガスレーザーシステムはin vivo 生体ブタにおいて、胃粘膜層を切開するが、粘膜層通過後粘膜下層注入材によってレーザー光が吸収され、血管や筋層を傷付けずに、安全に粘膜及び粘膜下層のみを選択的に切除することが出来、より安全な消化管内視鏡治療が実現された。また、止血においても、レーザーパワーを5Wに落として照射することにより、止血が十分可能であった。試作機はほぼ最終のものと判断し、3度目のPMDA薬事戦略事前相談に持ち込むことが出来た。

A. 研究目的

内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)のハイボリュームセンターにおける経験を下に、生体ブタを用いた前臨床試験により、試作機を評価する。

B. 研究方法

(株)モリタ製作所、大阪大学、神戸大学で開発してきた改良試作機に対し、生体ブタを用いた前臨床試験をMEDDECにおいて行った。レーザーシステムの効果を次の点で評価した。

- ・炭酸ガスレーザー装置の効能
- ・導光ファイバーの効能
- ・ガイド光の効能

(倫理面への配慮)

本課題で行う、生体ブタを用いる前臨床試験に対しては、動物実験委員会で審議、承認の上、実験動物に対する動物愛護に対して十分配慮した。

C. 研究結果

レーザー装置は、スコープの最大屈曲時にガイド光がやや弱いことが認められたが、十分なレーザーのパワーも有し、操作上に何ら支障が認められなかった。また、止血においても、レーザーパワーを5Wに落として照射することにより、止血が十分可能であった。試作機はほぼ最終のものと判断できた。

D. 考察

今後は、最終システム構成を決定し、in vitro、in vivo 安全性の検証実験を実施し、

データを整理した上で、PMDA の対面相談を受け、臨床試験を実施する必要がある。

E . 結論

開発の改良試作機が完成した。今後、in vitro、in vivo 安全性の検証資料を整理した上で、PMDA の対面相談を受け、臨床試験の規模を決定し、臨床試験を実施するとともに、薬事承認申請へと進める。

F . 健康危険情報

なし。

G . 研究発表

1. 論文発表

1 . Kaise M, Kimura R, Nomura K, Kuribayashi Y, Kikuchi D, Iizuka T, Ohkura Y: Accuracy and concordance of endocytoscopic atypia in the diagnosis of gastric cancer. Endoscopy. Endoscopy. 46(10); 827-832, 2014. 032

2 . Kikuchi D, Yamada A, Iizuka T, Nomura K, Kuribayashi Y, Kimura R, Yamashita S, Furuhashi T, Matsui A, Mitani T, Ogawa O, Hoteya S, Yahagi N, Kaise M : A new device for simultaneous manipulation of an endoscope and a treatment device during procedures: an ex vivo animal study. Endoscopy. 46 : 977-980, Aug 1, 2014 [Epub ahead of print]

3 . Hoteya S, Kaise M, Iizuka T, Ogawa O, Mitani T, Matsui A, Kikuchi D,

Furuhata T, Yamashita S, Yamada A, Kimura R, Nomura K, Kuribayashi Y, Miyata Y, Yahagi N : Delayed bleeding after endoscopic submucosal dissection for non-ampullary superficial duodenal neoplasias might be prevented by prophylactic endoscopic closure: analysis of risk factors. Dig Endosc. 2015;27:323-330 Sep 3, 2014 doi: 10.1111/den.12377. [Epub ahead of print]

4 . Iizuka T, Kikuchi D, Yamada A, Hoteya S, Kajiyama Y, Kaise M : Polyglycolic acid sheet application to prevent esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection for esophageal squamous cell carcinoma. Endoscopy. Nov 20, 2014 [Epub ahead of print]

2. 学会発表

なし。

H . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

厚生労働科学研究費補助金(医療機器開発推進研究事業)
分担研究報告書

レーザー消化管内視鏡治療装置の開発に関する研究

研究分担者 上堂 文也 地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪府立成人病センター
消化管内科

研究要旨

(株)モリタ製作所、大阪大学、神戸大学で開発してきた試作機に対し、生体ブタを用いた前臨床試験を神戸医療機器開発センター(MEDDEC)において行った。改良試作機はESDの操作に必要なパワーが十分得られた。本炭酸ガスレーザーシステムはin vivo 生体ブタにおいて、胃粘膜層を切開するが、粘膜層通過後粘膜下層注入材によってレーザー光が吸収され、血管や筋層を傷付けずに、安全に粘膜及び粘膜下層のみを選択的に切除することが出来、より安全な消化器内視鏡治療が実現された。また、止血においても、レーザーパワーを5Wに落として照射することにより、止血が十分可能であった。試作機はほぼ最終のものとして判断し、3度目のPMDA薬事戦略事前相談に持ち込むことが出来た。

(倫理面への配慮)

A. 研究目的

内視鏡の粘膜下層剥離術(ESD)のハイボリュームセンターにおける経験を下に、生体ブタを用いた前臨床試験により、試作機を評価する。

B. 研究方法

(株)モリタ製作所、大阪大学、神戸大学で開発してきた改良試作機に対し、生体ブタを用いた前臨床試験をMEDDECにおいて行った。レーザーシステムの効果を次の点で評価した。

- ・炭酸ガスレーザー装置の効能
- ・導光ファイバーの効能
- ・ガイド光の効能

本課題で行う、生体ブタを用いる前臨床試験に対しては、動物実験委員会で審議、承認の上、実験動物に対する動物愛護に対して十分配慮した。

C. 研究結果

レーザー装置は、スコープの最大屈曲時にガイド光がやや弱いことが認められたが、十分なレーザーのパワーも有し、操作上に何ら支障が認められなかった。また、止血においても、レーザーパワーを5Wに落として照射することにより、止血が十分可能であった。試作機はほぼ最終のものとして判断できた。

D. 考察

今後は、最終システム構成を決定し、in vitro、in vivo 安全性の検証実験を実施し、データを整理した上で、PMDA の対面相談を受け、臨床試験を実施する必要がある。

E . 結論

開発の改良試作機が完成した。今後、in vitro、in vivo 安全性の検証資料を整理した上で、PMDA の対面相談を受け、臨床試験の規模を決定し、臨床試験を実施するとともに、薬事承認申請へと進める。

F . 健康危険情報 なし。

G . 研究発表

1 . 論文発表

1. **上堂文也**、石原立、飯石浩康、画像強調内視鏡の現状、日本レーザー医学会誌 第 35 巻第 1 号 56-61, 2015
2. **Noriya Uedo**, Artur Nemeth, Ervin Toth, Henrik Thorlacius, Underwater endoscopic mucosal resection of a large flat adenoma in the ileum, *Endoscopy*, 47:172-174, 2014
3. **上堂文也**、竹内洋司、石原立、第二世代 AFI の有用性と使用方法のコツ、消化器内視鏡、2014 年 26 巻 5 号 749-756
4. **上堂文也**、神崎洋光、石原立、胃の腸上皮化生の内視鏡診断、日本消化器内視鏡学会雑誌 第 56 巻 6 号 1941-52、2014 年

5. Takeuchi Y, Iishi H, Tanaka S, Saito Y, Ikematsu H, Kudo SE, Sano Y, Hisabe T, Yahagi N, Saitoh Y, Igarashi M, Kobayashi K, Yamano H, Shimizu S, Tsuruta O, Inoue Y, Watanabe T, Nakamura H, Fujii T, **Uedo N**, Shimokawa T, Ishikawa H, Sugihara K., Factors associated with technical difficulties and adverse events of colorectal endoscopic submucosal dissection: retrospective exploratory factor analysis of a multicenter prospective cohort, *Int J Colorectal Dis.* 29:1275-1284, 2014
6. Higuchi K, Takeuchi T, **Uedo N**, Takeuchi Y, Naito Y, Yagi N, Tominaga K, Machida H, Tamada T, Morita Y, Yazumi S, Yamao J, Iguchi M, Azuma, Efficacy and safety of 1-week *Helicobacter pylori* eradication therapy and 7-week rebamipide treatment after endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer in comparison with 8-week PPI standard treatment: a randomized, controlled, prospective, multicenter study. *Gastric Cancer.* 2014 Aug 7 [Epub ahead of print]
7. Nagai K, Ishihara R, Ishiguro S, Ohta T, Kanzaki H, Yamashina T, Aoi K, Matsuura N, Ito T, Fujii M, Yamamoto S, Hanaoka N, Takeuchi Y, Higashino K, **Uedo N**, Iishi H, Tatsuta M, Tomita Y, Matsunaga T., Endoscopic optical

- diagnosis provides high diagnostic accuracy of esophageal squamous cell carcinoma, *BMC Gastroenterol.* 2014 Aug 9;14(1):141.
8. **Uedo N**, Nemeth A, Toth E, Thorlaciuss H. Underwater endoscopic mucosal resection of a large depressed adenoma in the ileum. *Endoscopy.* 2014;46 Suppl 1:E336-7. doi: 10.1055/s-0034-1377280. Epub 2014 Aug 4
 9. Takeshi Yamashina, **Noriya Uedo**, Katsuyuki Dainak, Kenji Aoi, Noriko Matsuura, Takashi Ito, Mototsugu Fujii, Takashi Kanosaka, Sachiko Yamamoto, Tomofumi Akasaka, Noboru Hanaoka, Yoji Takeuchi, Koji Higashino, Ryu Ishiharaa, Kentaro Kishi, Yoshiyuki Fujiwara, Hiroyasu Iishi, Long-term survival after endoscopic resection for early gastric cancer in the remnant stomach: comparison with radical surgery, *Ann Gastroenterol.* 2015 Jan-Mar;28(1):66-71.
 10. Mototsugu Fujii, **Noriya Uedo**, Ryu Ishihara, Kenji Aoi, Noriko Matsuura, Takashi Ito, Takeshi Yamashina, Noboru Hanaoka, Yoji Takeuchi, Koji Higashino, Hiroyasu Iishi, Yasuhiko Tomita and Yutaro Egashira, ENDOSCOPIC FEATURES OF EARLY STAGE GASTRIC ADENOCARCINOMA OF FUNDIC GLAND TYPE (CHIEF CELL PREDOMINANT TYPE): A CASE REPORT, *Case Reports in Clinical Pathology*, 2014;2:17-22
 11. **Uedo N**, Nemeth A, Johansson GW, Toth E, Thorlaciuss H. Underwater endoscopic mucosal resection of large colorectal lesions, *Endoscopy.*2015 Feb;47(2):172-4. doi: 10.1055/s-0034-1390749. Epub 2014 Oct 14.
 12. Mochizuki S, **Uedo N**, Oda I, Kaneko K, Yamamoto Y, Yamashina T, Suzuki H, Kodashima S, Yano T, Yamamichi N, Goto O, Shimamoto T, Fujishiro M, Koike K; and The SAFE Trial Study Group. Scheduled second-look endoscopy is not recommended after endoscopic submucosal dissection for gastric neoplasms (the SAFE trial): a multicentre prospective randomised controlled non-inferiority trial. *Gut.* 2015 Mar;64(3):397-405. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307552. Epub 2014 Oct 9.
 13. Ishihara R, Yamamoto S, Hanaoka N, Takeuchi Y, Higashino K, **Uedo N**, Iishi H. Endoscopic submucosal dissection for superficial Barrett's esophageal cancer in the Japanese state and perspective. *Ann Transl Med.* 2014 Mar;2(3):24. doi:

14. Wang W, **Uedo N**, Yang Y, Peng L, Bai D, Lu Z, Fan K, Wang J, Wang X, Zhao Y, Yu Z. Autofluorescence imaging endoscopy for predicting acid reflux in patients with gastroesophageal reflux disease, *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29:1442-8.
15. Yasushi Yamasaki, **Noriya Uedo**, Ryu Ishihara, Yasuhiko Tomita, Endoscopic mucosal resection of early stage colon neuroendocrine carcinoma, *BMJ Case Reports*, pii: bcr2014208148. doi: 10.1136/bcr-2014-208148.
- (書籍)
1. **上堂文也**, III. 癌診療の現状、3. 胃癌ガイドライン外来診療 2014
2. **上堂文也**, 上部消化管内視鏡検査, 八隅秀治(編), 消化管のお悩み相談室 2014
3. **Noriya Uedo**, BLI、Chronic atrophic gastritis, Ed. Hisao Tajiri, NBI/BLI Atlas 2014
4. **上堂文也**, 慢性胃炎診断, 拡大内視鏡---極限に挑む、吉田茂昭(編), pp91-101, 2014
2. 学会発表
1. **Noriya Uedo**, CURRENT STATUS OF IMAGE ENHANCED ENDOSCOPY IN UPPER GASTROINTESTINAL TRACT 2014, 9th Advanced Educational Course of Endoscopy with Live Demonstration
2. **Noriya Uedo**, Endoscopic diagnosis, staging and management of gastric cancer, DDW2014 (AGA)
3. **Noriya Uedo**, Endoscopic diagnosis using narrow band imaging and treatment for cancer in the upper digestive tract, 湖北 ESD セミナー 2014
4. **Noriya Uedo**, 早期胃癌 ESD Live demo, 湖北 ESD セミナー, 2014
5. **Noriya Uedo**, New generation narrow band imaging system for cancer in the upper digestive tract, 中国 C V 290 上市会
6. **上堂文也**, 胃の腸上皮化生の内視鏡診断, 第 303 回長崎胃疾患検討会, 2014
7. **上堂文也**, 胃癌治療の最前線---早期胃癌から進行再発胃癌まで, 第 45 回日本消化器病学会教育講演, 2014
8. **上堂文也**, 胃の腸上皮化生の内視鏡診断---胃癌の診断を理解するために, 第 6 回仙台食道・胃拡大内視鏡勉強会, 2014
9. **上堂文也**, 胃の腸上皮化生の内視鏡診断---胃癌の診断を理解するために, 第 6 回仙台食道・胃拡大内視鏡勉強会, 2014

10. **上堂文也**, ブタ切除胃 ESD トレーニング, 南大阪 ESD ハンズオンセミナー, 2014
11. **上堂文也**, 胃における NBI 観察の新たな進歩, 千葉県内視鏡技術研究会, 2014
12. **Noriya Uedo**, NBI principle and how to detect GI lesions, USH ANBIG NBI workshop, 2014
13. **Noriya Uedo**, NBI diagnosis and classification of early digestive tract cancer, USH ANBIG NBI workshop, 2014
14. **Noriya Uedo**, EMR & ESD for treatment of early GI cancers, USH ANBIG NBI workshop, 2014
15. **Noriya Uedo**, Hands-on workwhop on pig stomach---Image captureing, clip application, EMR, USH ANBIG NBI workshop, 2014
16. **上堂文也**, 画像強調内視鏡による上部消化管診断の基本, 福島県立医科大学会津医療センター画像強調内視鏡勉強会, 2014
17. **Noriya Uedo**, Endoscopic aspect of superficial squamous carcinoma in esophagus, Advanced Diagnosis Endoscopy Course, 2014
18. **Noriya Uedo**, NB Lecture - NBI Diagnosis & classification of GI cancer - esophagus, stomach and colon, The NBI workshop in Bali, 2014
19. **Noriya Uedo**, Hands-on training on gastric ESD in live porcine model, The NBI workshop in Bali, 2014
20. **上堂文也**, 上部消化管腫瘍の内視鏡診断, 第 28 回日本消化器内視鏡学会近畿セミナー, 2014
21. **上堂文也**, 胃における NBI 観察の進歩---新型拡大内視鏡の使用経験も含めて---, 第 98 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会, 2014
22. **Noriya Uedo**, Endoscopic resection of early gastric cancer, 29th International Workshop on Therapeutic Endoscopy, 2014
23. **Noriya Uedo**, NBI diagnosis and classification of early colorectal cancer, 3rd ANBIG NBI Training Workshop in Hong Kong, 2014
24. **Noriya Uedo**, Endoscopic submucosal dissection for treatment of early GI cancers, 3rd ANBIG NBI Training Workshop in Hong Kong, 2014
25. **Noriya Uedo**, Hands-on training on gastric ESD in live porcine model, 3rd ANBIG NBI Training Workshop in

Hong Kong, 2014

器内視鏡セミナー, 2014

26. Noriya Uedo, Gastric Cancer Screening in a High-risk Country, ASCO-GI symposium, 2014
27. Noriya Uedo, Esophageal and Gastric ESD technique, Innovations in Advanced Therapeutic Endoscopy and Endoscopic Resection Techniques Hands-on Workshop, 2014
28. Noriya Uedo, IT 2/IT nano knives, Innovations in Advanced Therapeutic Endoscopy and Endoscopic Resection Techniques Hands-on Workshop, 2014
29. Noriya Uedo, IT 2/IT nano knives, Innovations in Advanced Therapeutic Endoscopy and Endoscopic Resection Techniques Hands-on Workshop, 2014
30. 上堂文也, 当院における ESD 各種処置具の評価, 第 33 回徳島消化器内視鏡治療研究会, 2014
31. Noriya Uedo, Magnifying endoscopic findings of non-neoplastic gastric mucosa, 第 11 回日本消化管学会, 2014
32. 上堂文也, 胃における NBI 観察の進歩 --- 新型拡大内視鏡の使用経験も含めて ---, 第 2 回奈良県 NBI セミナー, 2014
33. 上堂文也, 早期胃癌の内視鏡診断 --- 基礎から画像強調観察法まで, 城南消化
34. 上堂文也, ESD における薬剤と各種処置具の評価, ESD における薬剤と各種処置具の評価, 2014
35. Noriya Uedo, Diagnosis of Precancerous Lesions and Early Esophageal Cancers, 1st NBI Training Workshop in Thailand, Endoscopic Detection of Early GI cancers, 2014
36. Noriya Uedo, Diagnosis of Precancerous Lesions and Early Gastric Cancers --- How to detect early gastric cancer, 1st NBI Training Workshop in Thailand, Endoscopic Detection of Early GI cancers, 2014

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし。

厚生労働科学研究費補助金(医療機器開発推進研究事業)
分担研究報告書

レーザー消化管内視鏡治療装置の開発に関する研究

研究分担者 井口 秀人 兵庫県立がんセンター 消化器内科

研究要旨

(株)モリタ製作所、大阪大学、神戸大学で開発してきた試作機に対し、生体ブタを用いた前臨床試験を神戸医療機器開発センター(MEDDEC)において行った。改良試作機はESDの操作に必要なパワーが十分得られた。本炭酸ガスレーザーシステムはin vivo 生体ブタにおいて、胃粘膜層を切開するが、粘膜層通過後粘膜下層注入材によってレーザー光が吸収され、血管や筋層を傷付けずに、安全に粘膜及び粘膜下層のみを選択的に切除することが出来、より安全な消化管内視鏡治療が実現された。また、止血においても、レーザーパワーを5Wに落として照射することにより、止血が十分可能であった。試作機はほぼ最終のものと判断し、3度目のPMDA薬事戦略事前相談に持ち込むことが出来た。

A. 研究目的

内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)のハイボリュームセンターにおける経験を下に、生体ブタを用いた前臨床試験により、試作機を評価する。

B. 研究方法

(株)モリタ製作所、大阪大学、神戸大学で開発してきた改良試作機に対し、生体ブタを用いた前臨床試験をMEDDECにおいて行った。レーザーシステムの効果を次の点で評価した。

- ・炭酸ガスレーザー装置の効能
- ・導光ファイバーの効能
- ・ガイド光の効能

(倫理面への配慮)

本課題で行う、生体ブタを用いる前臨床

試験に対しては、動物実験委員会で審議、承認の上、実験動物に対する動物愛護に対して十分配慮した。

C. 研究結果

レーザー装置は、スコープの最大屈曲時にガイド光がやや弱いことが認められたが、十分なレーザーのパワーも有し、操作上に何ら支障が認められなかった。また、止血においても、レーザーパワーを5Wに落として照射することにより、止血が十分可能であった。試作機はほぼ最終のものと判断できた。

D. 考察

今後は、最終システム構成を決定し、in vitro、in vivo 安全性の検証実験を実施し、データを整理した上で、PMDAの対面相談

を受け、臨床試験を実施する必要がある。

E．結論

開発の改良試作機が完成した。今後、in vitro、in vivo 安全性の検証資料を整理した上で、PMDA の対面相談を受け、臨床試験の規模を決定し、臨床試験を実施するとともに、薬事承認申請へと進める。

F．健康危険情報

なし。

G．研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

なし。

H．知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3.その他

なし。

厚生労働科学研究費補助金(医療機器開発推進研究事業)
分担研究報告書

レーザー消化管内視鏡治療装置の開発に関する研究

研究分担者 横井 英人 香川大学医学部附属病院 医療情報部

研究要旨

早期消化管がん治療に有効な内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)において、従来の高周波電気メスに代わる炭酸ガスレーザーを用いたレーザーESD装置開発のための、前臨床試験及び臨床研究の計画支援を行った。開発機器システムの構成の評価、in vitro、in vivo 実験による安全性、有効性の検証方法の計画支援を行い、今年度は、3度目のPMDA薬事戦略事前相談に持ち込むことが出来た。

A．研究目的

早期消化管がん治療に有効な内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)において、従来の高周波電気メスに代わる炭酸ガスレーザーを用いたレーザーESD装置開発のための、前臨床試験及び臨床研究計画を支援することを目的とした。

B．研究方法

開発機器システムの構成の評価を行った。また、ブタ切除胃を用いた in vitro、及び生体ブタを用いた in vivo 実験による安全性、有効性の検証方法を検討した。

PMDA の 3 度目の薬事戦略事前相談に向けて、システム構成、ハードウェアの評価状況、in vitro、in vivo 実験による安全性、有効性を整理した。

(倫理面への配慮)

本課題で行う、生体ブタを用いる前臨床試験に対しては、動物実験委員会で審議、承認の上、実験動物に対する動物愛

護に対して十分配慮した。

C．研究結果

ESD にレーザを使うということが明らかに既存製品と異なり、この部分は新規事項であり、臨床試験無しというわけにはいかないと考えられた。動物実験のみで、臨床不要と主張する場合は、動物実験でその根拠が明確でなければならない。今年度、PMDA の 3 度目の薬事戦略事前相談を受け、対面相談に向けての安全性・有効性について、以下の事項が明らかになった。

・処置具、ファイバの光学特性、強度・耐久特性、出力特性の評価結果、それに基づいた本ファイバ(処置具)の使用制限等のリスクマネジメント方策についてまとめる。

・動物実験結果のまとめ、その結果から人への外挿性についての考えを整理する。

・電気メスと比較した穿孔リスクや施術容易性についての客観的に説明する(従来法

との比較)。

・レーザーを用いた ESD のトレーニング方法を作成すること。

・電気メスと比較した有効性、非劣性の検証の方策について説明する。

・止血、保持用アタッチメントの考え方について説明する。

D . 考察

今後は、最終システム構成を決定し、in vitro、in vivo 安全性の検証資料を整理した上で、PMDA の対面相談を受け、臨床試験計画を作成する。

E . 結論

これまでの結果で、開発品の試作機が完成した。今後、in vitro、in vivo 安全性の検証資料を整理した上で、PMDA の対面相談を受け、臨床試験の規模を決定し、臨床試験計画を作成する。

F . 健康危険情報

なし。

G . 研究発表

1. 論文発表

1. **横井 英人**, 香川大学の特長となっている遠隔医療システム, 大学新入生のための情報リテラシー, 学術図書出版, 2014

2. 学会発表

1. **横井 英人**, 岡山大学病院が目指す臨床研究中核病院の在り方, 第 18 回日本医療情報学会春季学術大会, 2014

2. **横井 英人**, 電子カルテシステムと EDC の連動 - 電子症例報告書の EDC への送信 -, 第 18 回日本医療情報学会春季学術大会, 2014

3. 青柳 吉博, 千葉 吉輝, 岡田 昌史, 赤堀 澄子, 溝渕 真名武, **横井 英人**, 病院情報システムを治験データとして活用することへの展望と課題, 医療情報学, 34(Suppl.), 178-80, 2014

4. **横井 英人**, 澤 智博, 楠岡 英雄, 平井 正明, 橋詰 明英, 岡田 美保子, 医療現場からみた医療ソフトウェア規制, 医療情報学, 34(Suppl.), 78-9, 2014

5. 船越 公太, 戸高 浩司, 方 眞美, 石井 健介, **横井 英人**, 砂川 賢二, 医療機器不具合自主報告のページアンフィルタによる自動分類, 医療情報学, 34(Suppl.), 548-50, 2014

6. 鈴木 隆弘, 土井 俊祐, 嶋田 元, 高崎 光浩, 津本 周作, 畠山 豊, 本多 正幸, 松村 泰志, **横井 英人**, 高林 克日己, 多施設データを集約した退院サマリー検索システムの構築, 医療情報学, 34(Suppl.), 570-1, 2014

7. 十川 正吾, **横井 英人**, 井上 学, 澤向 慶司, 岩本 浩司, 清水 由

- 香, ワクチンの副反応に主眼を置いた安全情報報告様式の検討, 医療情報学, 34(Suppl.), 158-9, 2014
8. **横井 英人**, 医療連携と医療情報, 第 66 回日本皮膚科学会西部支部学術大会, 2014
9. **横井 英人**, 十川 正吾, 電子カルテと EDC システムの連携, 第 13 回パブリックウエア推進機構 MIST シンポジウム, 2014
10. **横井 英人**, ソフトウェアは医薬品医療機器法ではどう扱われるのか, 医療機器レギュラトリーサイエンス研究会 関東第 10 回研究会, 2014
11. **横井 英人**, K-MIX の現状と今後について, 第 6 回 3 大学学術交流会, 2014
12. **横井 英人**, 電子カルテとは? その現状と将来性, 分野横断型医工学研究プラットフォーム BASIC, 2015
13. **横井 英人**, 溝渕 真名武, 武田 悟郎, 合地 明, 大塚 喜美, 臨床研究中核病院における 地域医療連携を用いた リモート SDV の取り組みと課題について, 平成 26 年度大学病院情報マネジメント部門連絡会議, 2015
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし