

201409011A

厚生労働科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究事業

食道がん化学放射線療法後局所遺残再発例に対する
タラポルフィンナトリウム(レザフィン)及び半導体レーザー
(PDレーザー)を用いた光線力学療法の医師主導治験

平成26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 武藤 学

平成27(2015)年 5月

目 次

I. 総括研究報告

食道がん化学放射線療法後局所遺残再発例に対するタラポルフィリンナトリウム（レザフィリン）及び半導体レーザー（PDレーザ）を用いた光線力学療法の医師主導治験	1
【武藤 学】	

II. 分担研究報告

1. 食道癌に対する新しい光線力学療法の開発に関する研究 （医師主導治験の統括責任者）	11
【武藤 学】	
2. 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	17
【笠井 宏委】 【清水 充子】	
3. レザフィリンPDTに関する医師主導治験の責任医師	21
【矢野 友規】	
4. レザフィリンPDTに関する医師主導治験に関する研究	25
【片岡 洋望】	
5. レザフィリンPDTに関する医師主導治験の責任医師	29
【石原 立】	
6. レザフィリンPDTに関する医師主導治験の責任医師	31
【山本 佳宣】	
7. レザフィリンPDTに関する医師主導治験の責任医師	33
【角嶋 直美】	
8. レザフィリンPDTに関する医師主導治験の責任医師	36
【磯本 一】	
9. 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	38
【中村 哲也】	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	41
---------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷	別冊
-----------------	----

I. 総括研究報告書

食道がん化学放射線療法後局所遺残再発例に対するタラポルフィンナトリウム（レザフィリン）
及び半導体レーザー（PDレーザー）を用いた光線力学療法の医師主導治験

研究代表者 武藤 学 京都大学大学院医学研究科 腫瘍薬物治療学講座 教授

研究要旨

食道がんに対する化学放射線療法は、臓器および機能温存可能な治療法であるが、局所の遺残・再発率が高く予後の改善には救済治療の開発が急務である。現在、救済治療として外科手術が行われているが、術後合併症の頻度が高く治療関連死が10%を越えるリスクの高い治療である。また、遺残・再発に対する化学療法では根治は期待できない。研究代表者らは、従来の光線力学療法（photodynamic therapy:PDT）による救済治療を開発してきたが、遮光期間が1ヶ月以上と長く、日光過敏症の頻度も高いという課題があった。さらにレーザー装置が製造中止となり、今後わが国でPDTができなくなる危機的状況に陥った。

本研究では、これらの課題を克服するため、タラポルフィンナトリウム（ME2906）及び半導体レーザー（PNL6405EPG）を用いた第二世代PDTによる救済治療開発を医師主導治験として実施した。2012年9月に治験届を提出し、2012年11月には第一例目を登録した。2013年度中に目標症例25例（実際は26例）が登録され、2014年5月に最終登録例の最終観察が終了し、2014年6月に治験終了届を提出した。外部評価者による有効性の中央判定では、完全奏効88.5%(23/26)と極めて高く、重篤な有害事象は認めなかった。2014年9月および10月にそれぞれ医薬品および医療機器の薬事承認申請を行い、2015年5月26日に薬事承認された。また、薬事承認後の医療機器トレーニング講習会のためのテキストを作成した。

研究分担者 所属機関及び所属機関における職名

武藤 学 京都大学医学研究科・教授
笠井 宏委 京都大学医学部附属病院・助教
矢野 友規 国立がん研究センター東病院・医長
片岡 洋望 名古屋市立大学医学研究科・准教授
石原 立 大阪府立成人病センター・部長
山本 佳宣 兵庫県立がんセンター・医長
角嶋 直美 静岡県立静岡がんセンター・医長
磯本 一 長崎大学病院・准教授
中村 哲也 獨協医科大学・教授

A. 研究目的

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

B. 研究方法

食道がん放射線療法後局所遺残再発例に対するタラポルフィンナトリウム (ME2906) 及び半導体レーザー (PNL6405EPG) を用いた光線力学療法の医師主導治験を多施設共同第II相臨床試験として実施する。対象は、50Gy以上のCRTまたはRT単独治療を施行され、原発巣に遺残再発が認められた症例。遺残再発病変の壁深達度は固有筋層 (T2) まで。ME2906の投与量は20mg/kg。照射のタイミングは、ME2906投与後4-6時間後でPNL6405EPGの照射エネルギーは、100J/cm²とした。主要評価項目は、原発巣のLocal-confirmed complete response (L-cCR)とした。目標症例数は25例。治験調整事務局は、京都大学医学部附属病院臨床研究総合センターに設置した。

(倫理面への配慮)

GCPに従って医師主導治験を実施する。プロトコルの審査委員会 (IRB) 承認が得られた施設からしか患者登録を行わない。全ての患者について登録前に十分な説明と理解に基づく自発的同意を本人より文書で得る。データの取り扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保しプライバシー保護を厳守する。治験審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会を組織し、研究開始前および研究実施中の第三者的監視を行う。

C. 研究結果

2012年9月に治験届けを提出し、2012年11月には第一例目を登録した。2013年度中に目標症例25例 (実際は26例) が登録され、2014年5月に最終登録例の最終観察が終了し、2014年6月に治験終了届けを提出した。

1) 登録症例数と達成度は以下の通りである。

- 静岡県立静岡がんセンター
3例 (予定2例、達成率150%)

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

2) 被験者の内訳は以下の通りである。

- 年齢中央値
71.5歳 (51-86)
- 男女比
すべて男性
- 化学放射線療法前 Tstage
T1b : 14例、T2 : 6例、T3 : 6例
- 光線力学療法前評価
再発 : 21例
遺残 : 5例
- 光線力学療法前 Tstage
T1b : 19例、T2 : 7例
(病変ごと、T1b:21病変、T2 : 7病変)

3) レーザ照射

照射エネルギー密度		100 J/cm ²
追加照射	あり	16
	なし	10
総照射量	中央値	400 J
	範囲	200 - 900 J

4) 有効性評価

外部評価者3名による中央判定では、局所完全奏効率 : local complete remission, L-CR) は、88.5%(23/26)と極めて高い有効性を示した。副次的評価項目である4週間のインターバルをおいた確定局所完全奏効率も8.5%(23/26)であった。

6) 安全性評価

重篤な有害事象は認めなかった。

日光過敏性試験の結果は以下の通りだった。

薬剤投与から反応 消失までの日数	反応消失被験 者数 (%)	累積被験者数 (累積%)
投与 6 日後	1 (3.8%)	1 (3.8%)
投与 7 日後	17 (65.4%)	18 (69.2%)
投与 9 日後	1 (3.8%)	19 (73.1%)
投与 12 日後	1 (3.8%)	20 (76.9%)
投与 13 日後	1 (3.8%)	21 (80.8%)
投与 14 日後	4 (15.4%)	25 (96.2%)
投与 15 日後	1 (3.8%)	26 (100.0%)

7) 総括報告書

2014年8月1日の総括報告書を固定した。

8) 薬事承認申請

2014年9月22日にMeiji Seika ファルマ社および同年10月1日にパナソニックヘルスケア社がそれぞれ薬事承認申請を行った。PMDAからの照会事項に適切に対応し、2015年5月26日に薬事承認された。

9) GCP実地調査

2015年1月に、治験調整事務局がある京都大学病院および実施医療機関の兵庫県立がんセンターが、PMDAの信頼性調査を受け、問題がないことが確認された。

10) トレーニング講習会のための資料作成

薬事承認後の医療機器トレーニング講習会のためのテキストを作成した。

D. 考察

本医師主導治験を、期間内に終了させ薬事承認させることができた。

食道がんは、難治がんのひとつであり進行期(ステージII/III/IV)症例の予後は極めて悪い。化学放射線療法は食道がんに対する臓器および機能温存可能な治療法であるが、局所の遺残・再発率が高く予後の改善には救済治療が必要である。しかし、現在、救済治療として行わ

れている外科手術は、術後合併症の頻度が高く治療関連死が10%を越えるため、リスクの高い治療であることは否めない。本治験結果により、高い奏効率と安全性が示されたため、根治的な化学放射線療法で食道がんが残存・再発した場合でも、臓器温存のまま根治が期待できる救済治療が実地臨床でもできることになる。この成果は、厚生労働省のがん医療政策で掲げる「癌患者の5年生存率を20%向上させる」ことに貢献できると期待できる。また、本治療法は根治的な低侵襲治療であるため、患者への貢献度は極めて高いと考える。

E. 結論

食道がんCRT/RT後の遺残再発に対する救済治療に関する医師主導治験を実施し、完全奏効率88.5%と極めて高い有効性が示された。また、研究期間内に、薬事承認申請およびトレーニング講習用テキストを作成した。

F. 健康危惧情報

現時点では特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Seiji Ishikawa, Ichiro Tateya, Takahiro Hayasaka, Noritaka Masaki, Shigeru Hirano, Morimasa Kitamura, Manabu Muto, Shuko Morita, Mitsutoshi Setou, Juichi Ito. Phosphatidylcholine with arachidonic acid was increased in the submucosal microinvasive region of hypopharyngeal carcinoma. Cancer sci. 2015 (in press)
- 2) Kakushima N, Hori K, Ono H, Horimatsu T, Uedo N, Ohata K, Doyama H, Kaneko K, Oda I, Hikichi T, Kawahara Y, Niimi K, Takaki Y, Mizuno M, Yazumi S, Hosokawa A, Imagawa A, Niimi M, Yoshimura K, Muto M. Proton pump inhibitor after endoscopic resection for esophageal

- squamous cell cancer: multicenter prospective randomized controlled trial. *J Gastroenterol.* 2015 May 5. [Epub ahead of print] DOI 10.1007/s00535-015-1085-9
- 3) Ichiro Tateya, Manabu Muto, Shuko Morita, Shin'ichi Miyamoto, Tomomasa Hayashi, Makiko Funakoshi, Ikuo Aoyama, Hirokazu Higuchi, Shigeru Hirano, Morimasa Kitamura, Seiji Ishikawa, Yo Kishimoto, Mami Morita, Juichi Ito. Endoscopic laryngo-pharyngeal surgery for superficial laryngopharyngeal cancer. *Surg Endosc.* 2015 Apr 28. [Epub ahead of print] DOI 10.1007/s00464-015-4213-y
 - 4) Kataoka Kozo, Aoyama Ikuo, Mizusawa Junki, Eba Junko, Minashi Keiko, Yano Tmonori, Tanaka Masaki, Hanaoka Noboru, Katayama Hiroshi, Takizawa Kohei, Fukuda Haruhiko and Manabu Muto, on behalf of the Gastrointestinal Endoscopy Study Group(GIESG)of the Japan Clinical Oncology Group. A randomized controlled Phase II/III study comparing endoscopic balloon dilation combined with steroid injection versus radial incision and cutting combined with steroid injection for refractory anastomotic stricture after esophagectomy: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG1207. *Jpn J Clin Oncol.* 2015 Apr;45(4):385-9. doi: 10.1093/jjco/hyv006. Epub 2015 Jan 27.
 - 5) Katada C, Muto M, Tanabe S, Higuchi K, Sasaki T, Azuma M, Ishido K, Katada N, Sakuramoto S, Yamashita K, Masaki T, Nakayama M, Okamoto M, Koizumi W. Factors associated with the presence of multiple Lugol-voiding lesions in patients with esophageal squamous-cell carcinoma. *Dis Esophagus.* 2014 Jul;27(5):457-62. doi: 10.1111/j.1442-2050.2012.01429.x.
 - 6) Ichiro Tateya, Seiji Ishikawa, Shuko Morita, Hiroyuki Ito, Tatsunori Sakamoto, Toshinori Murayama, Yo Kishimoto, Tomomasa Hayashi, Makiko Funakoshi, Shigeru Hirano, Morimasa Kitamura, Mami Morita, Manabu Muto, and Juishi Ito. Magnifying Endoscopy with Narrow Band Imaging to Determine the Extent of Resection in Transoral Robotic Surgery of Oropharyngeal Cancer. *Case Rep Otolaryngol.* 2014;2014:604737. doi: 10.1155/2014/604737. Epub 2014 Dec 10.
 - 7) Ichiro Tateya, Shuko Morita, Manabu Muto, Shinichi Miyamoto, Tomomasa Hayashi, Makiko Funakoshi, Ikuo Aoyama, Shigeru Hirano, Morimasa Kitamura, Seiji Ishikawa, Yo Kishimoto, Mami Morita, Patnarin Mahattanasakul, Satoshi Morita, Juishi Ito. Magnifying endoscope with NBI topredict the depth of invasion in laryngo-pharyngeal cancer. *Laryngoscope.* 2014 Nov 24. doi: 10.1002/lary.25035. [Epub ahead of print]
 - 8) Yoshiyuki Yukawa, Shinya Ohashi, Yusuke Amanuma, Yukie Nakai, Mihoko Tsurumaki, Osamu Kikuchi, Shin'ichi Miyamoto, Tsunehiro Oyama, Toshihiro Kawamoto, Tsutomu Chiba, Tomonari Matsuda, Manabu Muto. Impairment of aldehyde dehydrogenase 2 increases accumulation of acetaldehyde-derived DNA damage in the esophagus after ethanol ingestion. *Am J Cancer Res.* 4(3):279-284. 2014
 - 9) Shinya Ohashi, Osamu Kikuchi, Mihoko Tsurumaki, Yukie Nakai, Daisuke Kuriyama, Hiroi Kasai, Takahiro Horimatsu, Shin'ichi Miyamoto, Akira

- Shimizu, Tsutomu Chiba, Manabu Muto, Preclinical validation of talaporfin sodium-mediated photodynamic therapy for esophageal squamous cell carcinoma. PLOS ONE. 9(8):e103126. doi: 10.1371/journal.pone.0103126. eCollection 2014.
- 10) 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). 5(7):647-656. 2014. DOI:10.4236/jct.2014.57073
 - 11) Takeshi Setoyama, Shinichi Miyamoto, Takahiro Horimatsu, Shuko Morita, Yasumasa Ezoe, Manabu Muto, Go Watanabe, Eiji Tanaka, Tsutomu Chiba. Multimodal endoscopic treatment for delayed severe esophageal stricture caused by incomplete stent removal. Dis Esophagus. 27(2):112-115. 2014. DOI:10.1111/dote.12041
 - 12) Yano T, Hatogai K, Morimoto H, Yoda Y, Kaneko K: Phtotodynamic therapy for esophageal cancer. Ann Transl Med 2(3):29, 2014
 - 13) N. Hayashi, H. Kataoka, S. Yano, M. Tanaka, K. Moriwaki, H. Akashi, S. Suzuki, Y. Mori, E. Kubota, S. Tanida, S. Takahashi, T. Joh. A novel photodynamic therapy targeting cancer cells and tumor-associated macrophages. Mol Cancer Ther., 14(2): 452-60, 2015.
 - 14) M. Tanaka, H. Kataoka, S. Yano, H. Ohi, K. Moriwaki, H. Akashi, T. Taguchi, N. Hayashi, S. Hamano, Y. Mori, E. Kubota, S. Tanida, T. Joh. Antitumor effects in gastrointestinal stromal tumors using photodynamic therapy with a novel glucose-conjugated chlorin. Mol Cancer Ther., 13(4):767-75, 2014.
 - 15) 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;14:141.
 - 16) Saeko Kushida, Naoki Takekawa, Takuya Mimura, Hidetaka Tsumura, Takkeshi Sakamoto, Kazutoshi Tobimatsu, Ikuya Miki, Yoshinobu Yamamoto, Masahiro Tsuda, Hideto Inokuchi. Constrictive pericarditis caused by a pericardial-occupying tumor due to esophageal cancer, Clinical J of Gastroenterology, (2014) 7, 243-246. 2014
 - 17) Kishida Y, Kakushima N, Kawata N, Tanaka M, Takizawa K, Imai K, Hotta K, Matsubayashi H, Ono H. Complications of endoscopic dilation for esophageal stenosis after endoscopic submucosal dissection of superficial esophageal cancer. Surg Endosc. 2014 Dec 17. [Epub ahead of print]
 - 18) Kobayashi S, Kanai N, Ohki T, Takagi R, Yamaguchi N, Isomoto H, Kasai Y, Hosoi T, Nakao K, Eguchi S, Yamamoto M, Yamato M, Okano T. Prevention of esophageal strictures after endoscopic submucosal dissection. World J Gastroenterol. 2014;20(41):15098-109.
 - 19) Tetsuya Nakamura, Takeshi Oinuma, Hidetsugu Yamagishi, Hironori Masuyama,

- Akira Terano: Evaluation of a novel high-resolution magnifying videoendoscope that is capable of photodynamic diagnosis and therapy for gastric cancer. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* 12: 115-122, 2015
- 20) Tetsuya Nakamura, Takeshi Oinuma: Usefulness of Photodynamic Diagnosis and Therapy using Talaporfin Sodium for an Advanced-aged Patient with Inoperable Gastric Cancer (a secondary publication). *Laser Therapy* 23: 201-210, 2014.
- 21) 武藤 学, 矢野 友規. 一食道内視鏡治療の最前線— 食道癌化学放射線療法後の遺残・再発に対するPDTによる根治的救済治療開発. 医学のあゆみ 消化管癌内視鏡治療の最前線 第250巻 第10号: 921-926 (2014.9.6) 医歯薬出版株式会社
- 22) 片岡洋望. 消化器癌に対する光線力学療法の現状と展望. *Nagoya Med J.* 54: 85-88, 2014
- 23) 片岡洋望, 矢野重信, 城 卓志. 特集. 最先端医療・福祉の科学: 癌細胞選択的新規光線力学療法の開発. *化学工業.* 65(8): 596-599, 2014.
- 24) 西崎 朗, 山本 佳宣. 食道がんに対する化学放射線治療後の救済治療における内視鏡診断と治療, *Gastroenterological Endoscopy*, 56巻12号, 3959-3967. 2014
- 25) 中村哲也, 生沼健司: 超高齢胃癌患者に対するPDTの試み=高画素拡大電子内視鏡を用いたレザフィリンPDT=. 光アライアンス(特集 先端医療を支えるレーザ技術①) 25: 28-32, 2014.
- 26) 中村哲也, 生沼健司, 増山仁徳: 消化器内視鏡とレーザー診断・治療—胃がんに対するPDDとPDTを中心に—. *日レ医誌* 35: 87-93, 2014.
2. 学会発表
- 1) N. Kakushima, T. Yano, R. Ishihara, Y. Yamamoto, H. Kataoka, T. Horimatsu, H. Kasai, S. Morita, M. Muto. A multicenter phase II study of salvage photodynamic therapy using talaporfin sodium and a diode laser for local failure of esophageal cancer after chemoradiotherapy. ESMO 2014 Madrid ポスター発表
- 2) Osamu Kikuchi, Shinya Ohashi, Tomohisa Horibe, Masayuki Kohno, Manabu Muto, Koji Kawakami. Pivotal cytotoxic activity of EGFR-lytic hybrid peptide against 5-fluorouracil-resistant esophageal squamous cell carcinoma in vitro, *Digestive Disease Week2014 (DDW2014)*, Chicago Illinois USA, May 3rd-6th 2014
- 3) Yusuke Amanuma, Shinya Ohashi, Mihoko Tsurumaki, Yukie Nakai, Shin'ichi Miyamoto, Tsutomu Chiba, Hiroshi Nakagawa, Tomonari Matsuda, Manabu Muto. Induction of aldehyde dehydrogenase-2(Aldh-2) expression in esophageal epithelial cells suppresses the acetaldehyde-mediated DNA damage, *Digestive Disease Week2014 (DDW2014)*, Chicago Illinois USA, May 3rd-6th 2014
- 4) Kenichi Goda, Shuko Morita, Kazuhiro Kaneko, Mitsuru Kaise, Mototsugu Kato, Haruhiro Inoue, Shinya Kodashima, Yasumasa Niwa, Ryoji Miyahara, Junko Aida, Yukihiro Nakanishi, Kaiyo Takubo, Yasuo Ohkura, Masahiro Ikegami, Atsushi Ochiai, Tadakazu Shimoda, Kenichi Yoshimura, Manabu Muto. In Vivo Endocytoscopy for Superficial Esophageal Squamous Cell Carcinoma Multicenter Prospective Trial, *Digestive Disease Week2014 (DDW2014)*, Chicago Illinois USA, 3rd-6th 2014
- 5) Hatogai K, Yano T, Kojima T, Onozawa M, Doi T, Kaneko K, Ohtsu A 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, San Francisco
- 6) Yano T, Ken Hatogai, Takashi Kojima, Yusuke Yoda, Hiroyuki Morimoto, Kazuhiro Kaneko. Salvage photodynamic therapy for patients with local failure after chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. The 34th American Society for Laser Medicine & Surgery Annual Conference, 2014. Arizona
 - 7) Yano T, Ken Hatogai, Takashi Kojima, Yusuke Yoda, Hiroyuki Morimoto, Kazuhiro Kaneko. Salvage photodynamic therapy for patients with local failure after chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. 22nd United European Gastroenterology Week, 2014. Vienna
 - 8) Noriyuki Hayashi, Hiromi Kataoka, Shigenobu Yano, Mamoru Tanaka, Takashi Joh. A novel photodynamic therapy using mannose conjugated chlorin targeting cancer cells and tumor-associated macrophages. 23th EACR European Association for Cancer Research. July 4, 2014, International Congress Center Munich (ICM), Munich, Germany.
 - 9) Mamoru Tanaka, Hiromi Kataoka, Noriyuki Hayashi, Shigenobu Yano, Takashi Joh. Novel photodynamic therapy with glucose conjugated chlorin for GIST. 23th EACR European Association for Cancer Research. July 4, 2014, International Congress Center Munich (ICM), Munich, Germany.
 - 10) Isomoto H, Senoo T, Ohnita K, Yamaguchi N, Minami H, Ishii H, Nakao K, Kunizaki K, Hidako S, Nanashima A, and Nagayasu T: Novel photodynamic diagnosis with blue Laser-based endoscopy using 5-aminolevulinic acid for early gastric cancer. International Digestive Endoscopy Network 2014, Seoul, May, 2014.
 - 11) Isomoto H, Yamaguchi N, Fukuda H, Nakao K, Kobayashi K, Kanetaka K, Eguchi S, Kanai N, Ohki T, Yamato M, and Okano T: Prevention of post-ESD stricture by steroid administration and endoscopic transplantation of tissue-engineered autologous oral mucosal epithelial cell sheets. International Digestive Endoscopy Network 2014, Seoul, May, 2014.
 - 12) Isomoto H, Senoo T, Ogiwara K, Minami H, Yamaguchi N, Ohnita K, Nakao K, Nanashima A, Nagayasu T, Hashisako M, and Fukuoka J: Novel photodynamic diagnosis with blue laser-based endoscopy using 5-aminolevulinic acid for upper GI cancer. Asian Pacific Digestive Week 2014, Bali, November, 2014.
 - 13) 堀松 高博、武藤 学、矢野 友規. 食道癌化学放射線療法後の局所遺残再発例に対するME2906およびPNL6405EPGを用いた光線力学療法の医師主導治験. 日本消化器病学会近畿支部 第102例会 シンポジウム1 S1-6 京都テルサ 1F テルサホール (2015年2月21日)
 - 14) 矢野 友規、武藤 学、食道癌化学放射線療法後の局所遺残再発例に対する光線力学療法. 第35回日本レーザー医学会総会 シンポジウムII 消化器領域レーザー S2-1 京王プラザホテル 第1会場 (2014年11月29日)
 - 15) 矢野 友規、笠井 宏委、武藤 学 食道癌化学放射線療法後の局所遺残再発例に対するEMR2906およびPNL6405EPGを用いた光線力学療法の医師主導治験. 第88回日本消化器内視鏡学会総会 (JDDW2014) シンポジウム20 内S20-4

- 神戸国際会議場 国際会議室 第13会場 (2014年10月26日)
- 16) 片岡 洋望、矢野 友規、石原 立、山本 佳宣、角嶋 直美、堀松 高博、笠井 宏委、森田 智視、武藤 学. 食道癌化学放射線療法後局所遺残再発例に対するタラポルフィリンナトリウム, 半導体レーザーを用いた光線力学両方の医師主導治験. 第12回日本臨床腫瘍学会 学術集会 ポスターセッションP-2-5-2 Poster Room 福岡国際医療センター (2014年7月18日)
- 17) Tomonori Yano, Manabu Muto. Salvage photodynamic therapy for patients with local failure after chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. 第24回日本光線力学学会 学術講演会 The 5th Asian Joint PDT symposium, JS-6. 41会議室 アクトシティ浜松 コングレセンター (2014年6月29日)
- 18) 笠井宏委 日本臨床薬理学会 平成26年12月5日、愛媛、シンポジウム「臨床研究におけるスタディコーディネーション」
- 19) 笠井宏委 日本臨床腫瘍学会 平成26年7月17日、福岡、多施設型医師主導治験の体制構築と実施—食道癌化学放射線療法(CRT)後の救済治療の開発—
- 20) 矢野友規、鳩貝健、小島隆嗣、小野澤正勝、依田雄介、森本浩之、土井俊彦、大津敦 食道癌化学放射線療法後遺残再発に対するサルベージ光線力学療法 第68回日本食道学会 2014、東京
- 21) 田中 守、片岡洋望、林 則之、片野敬仁、西脇裕高、尾関啓司、塚本宏延、海老正秀、溝下 勤、森 義徳、久保田英嗣、谷田諭史、矢野重信、城 卓志. 新規光感受性物質である糖鎖連結クロリンによる光線力学的診断の開発. 第11回日本消化管学会総会学術集会. 2015年2月13日, 京王プラザホテル, 東京.
- 22) 田中 守、片岡洋望、溝下 勤、森 義徳、久保田英嗣、矢野重信、城 卓志. (平成25年度研修奨励発表) 新規光感受性物質である糖鎖連結クロリンによる抗腫瘍免疫増強メカニズムの検討. 第25回日本消化器癌発生学会総会. 2014年11月13日, ホテル日航福岡, 福岡.
- 23) Noriyuki Hayashi, Hiromi Kataoka, Shigenobu Yano, Mamoru Tanaka, Takeshi Sawada, Eiji Kubota, Takashi Joh. A novel photodynamic therapy targeting tumor-associated macrophages. 第73回日本癌学会学術総会 横浜 パシフィコ横浜 2014. 9. 25~27.
- 24) Mamoru Tanaka, Hiromi Kataoka, Shingo Hamano, Masahide Ebi, Tsutomu Mizoshita, Yoshinori Mori, Eiji Kubota, Shigenobu Yano and Takashi Joh. 糖鎖連結クロリンを用いた新規光線力学的がん診断法. 第73回日本癌学会学術総会 横浜 パシフィコ横浜 2014. 9. 26.
- 25) 田中 守、片岡洋望、林 則之、片野敬仁、西脇裕高、濱野真吾、尾関啓司、塚本宏延、海老正秀、溝下 勤、澤田 武、森 義徳、久保田英嗣、谷田諭史、矢野重信、城卓志. 消化管癌に対する新規光療法における抗腫瘍免疫増強メカニズムの検討. 第100回日本消化器病学会総会. 2014年5月14日, 東京国際フォーラム, 東京.
- 26) 山本 佳宣、武川 直樹、澤井 寛明、坂井 文、三村 卓也、櫛田 早絵子、津村英隆、坂本 岳史、飛松 和俊、三木 生也、津田 政広、西崎 朗、井口 秀人. 表在型Barrett食道癌の内視鏡診断、治療の検討. デジタルポスター 内P-179. 第88回日本消化器内視鏡学会総会. 2014年10月24日
- 27) 山本 佳宣、津田 政広、西崎 朗. 当院における表在型Barrett腺癌の内視鏡診断、治療の現状. 第92回日本消化器内視鏡学会近畿支部例会. 2014年6月21日

- 28) 中村哲也, 生沼健司: 高画素拡大電子内視鏡を用いた胃癌に対するPDTとPDD. 第24回日本光線力学学会学術講演会(シンポジウムI「PDTの臨床」), 浜松, 2014.
- 29) 中村哲也, 生沼健司, 寺野彰: 胃がんに対するレザフィリンを用いた光線力学診断と治療. 第35回日本レーザー医学会総会(シンポジウムII「消化器領域のレーザー」), 東京, 2014.

H. 知的財産の出願・登録状況

1. 特許取得

- 1) 発明の名称: 扁平上皮がんに対する化学放射線療法の有効性を評価するための方法
出願人: 国立大学法人京都大学・国立がん研究センター研究所
発明者・所属機関: 武藤 学(京都大学)、佐々木 博己、青柳和彦(国立がん研究センター)
出願番号: 特願2014-194379
出願日: 2014年9月24日

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

II. 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
分担研究報告書

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

研究代表者 武藤 学 京都大学大学院医学研究科 腫瘍薬物治療学講座 教授

研究要旨

食道がんCRT/RT後の局所遺残・再発に対する救済治療として、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) の医師主導治験を治験責任医師として実施した。2012年9月に治験届を提出し、2012年11月に第一例目を登録した。2013年度中に目標症例25例（実際は26例）が登録され、2014年5月に最終登録例の最終観察が終了し、2014年6月に治験終了届けを提出した。標症例25例を登録した（最終登録症例は26例）。外部評価者3名による有効性の中央判定では、完全奏効88.5% (23/26) と極めて高く、重篤な有害事象は認めなかった。2014年8月に総括報告書を固定し、薬事承認申請者となるMeiji Seika ファルマ社およびパナソニックヘルスケア社に提供した。2014年9月および10月にそれぞれ医薬品および医療機器の薬事承認申請を行い、2015年5月26日に薬事承認された。また、薬事承認後の医療機器トレーニング講習会のためのテキストを作成した。PMDAによる信頼性調査を2015年1月29-30日に受け、問題が無いことが確認された。

A. 研究目的

本研究の目的は、食道がん化学放射線療法 (chemoradiotherapy, CRT) または放射線療法 (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 (photodynamic therapy) の医師主導治験を多施設共同第II相臨床試験として実施し薬事申請後承認を得ることである。

B. 研究方法

食道がん放射線療法後局所遺残再発例に対するタラポルフィンナトリウム (ME2906) 及び半導体レーザー (PNL6405EPG) を用いた光線力学療法 (photodynamic therapy) の医師主導治験を多施設共同第II相臨床試験として実施する。対象は、50Gy以上のCRT

またはRT単独治療を施行され、原発巣に遺残再発が認められた症例。遺残再発病変の壁深達度は固有筋層 (T2) まで。ME2906の投与量は20mg/kg。照射のタイミングは、ME2906投与後4-6時間後でPNL6405EPGの照射エネルギーは、100J/cm²とした。主要評価項目は、原発巣のLocal-confirmed complete response (L-cCR) とした。目標症例数は25例。治験調整事務局は、京都大学医学部附属病院臨床研究総合センターに設置した。

（倫理面への配慮）

GCPに従って医師主導治験を実施する。プロトコルの審査委員会 (IRB) 承認が得られた施設からしか患者登録を行わない。全ての患者について登録前に十分な説明と理解に基づく自発的同意を本人より文書で得る。データの取り

扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保しプライバシー保護を厳守する。治験審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会を組織し、研究開始前および研究実施中の第三者的監視を行う。

C. 研究結果

2012年9月に治験届けを提出し、2012年11月には第一例目を登録した。2013年度中に目標症例25例（実際は26例）が登録され、2014年5月に最終登録例の最終観察が終了し、2014年6月に治験終了届けを提出した。

1) 登録症例数と達成度は以下の通りである。

- 静岡県立静岡がんセンター
3例（予定2例、達成率150%）
- 兵庫県立がんセンター
4例（予定3例、達成率133%）
- 京都大学病院
6例（予定5例、達成率120%）
- 国立がん研究センター東病院
7例（予定7例、達成率100%）
- 名古屋市立大学附属病院
3例（予定3例、達成率100%）
- 大阪府立成人病センター
3例（予定6例、達成率50%）
- 長崎大学附属病院
0例（予定2例、達成率0%）

2) 被験者の内訳は以下の通りである。

○年齢中央値
71.5歳（51-86）

○男女比
すべて男性

○化学放射線療法前 Tstage
T1b：14例、T2：6例、T3：6例

○光線力学療法前評価
再発：21例
遺残：5例

○光線力学療法前 Tstage

T1b：19例、T2：7例

（病変ごと、T1b：21病変、T2：7病変）

3) レーザ照射

照射エネルギー密度	100	J/cm ²
追加照射	あり	16
	なし	10
総照射量	中央値	400 J
	範囲	200 - 900 J

4) 有効性評価

外部評価者3名による中央判定では、局所完全奏効率：local complete remission, L-CR）は、88.5%（23/26）と極めて高い有効性を示した。副次的評価項目である4週間のインターバルをおいた確定局所完全奏効率も8.5%（23/26）であった。重篤な有害事象は認めなかった。

5) 安全性評価

重篤な有害事象は認めなかった。

日光過敏性試験の結果は以下の通りだった。

薬剤投与から反応 消失までの日数	反応消失被験 者数 (%)	累積被験者数 (累積%)
投与 6 日後	1 (3.8%)	1 (3.8%)
投与 7 日後	17 (65.4%)	18 (69.2%)
投与 9 日後	1 (3.8%)	19 (73.1%)
投与 12 日後	1 (3.8%)	20 (76.9%)
投与 13 日後	1 (3.8%)	21 (80.8%)
投与 14 日後	4 (15.4%)	25 (96.2%)
投与 15 日後	1 (3.8%)	26 (100.0%)

6) 総括報告書

2014年8月1日の総括報告書を固定した。

7) 薬事承認申請

2014年9月22日にMeiji Seika ファルマ社および同年10月1日にパナソニックヘルスケア社がそれぞれ薬事承認申請を行った。PMDAから

の照会事項に適切に対応し、2015年5月26日に薬事承認された。

8) GCP実地調査

2015年1月に、治験調整事務局がある京都大学病院および実施医療機関の兵庫県立がんセンターが、PMDAの信頼性調査を受け、問題がないことが確認された。

9) トレーニング講習会のための資料作成

薬事承認後の医療機器トレーニング講習会のためのテキストを作成した。

D. 考察

本医師主導治験を、期間内に終了させ薬事承認させることができた。

食道がんは、難治がんのひとつであり進行期（ステージII/III/IV）症例の予後は極めて悪い。化学放射線療法は食道がんに対する臓器および機能温存可能な治療法であるが、局所の遺残・再発率が高く予後の改善には救済治療が必要である。しかし、現在、救済治療として行われている外科手術は、術後合併症の頻度が高く治療関連死が10%を越えるため、リスクの高い治療であることは否めない。本治験結果により、高い奏効率と安全性が示されたため、根治的な化学放射線療法で食道がんが残存・再発した場合でも、臓器温存のまま根治が期待できる救済治療が実地臨床でもできることになる。この成果は、厚生労働省のがん医療政策で掲げる「癌患者の5年生存率を20%向上させる」ことに貢献できると期待できる。また、本治療法は根治的な低侵襲治療であるため、患者への貢献度は極めて高いと考える。

E. 結論

食道がんCRT/RT後の遺残再発に対する救済治療に関する医師主導治験を実施し、完全奏効率88.5%と極めて高い有効性が示された。また、研究期間内に、薬事承認申請およびトレーニング講習用テキストを作成した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Seiji Ishikawa, Ichiro Tateya, Takahiro Hayasaka, Noritaka Masaki, Shigeru Hirano, Morimasa Kitamura, Manabu Muto, Shuko Morita, Mitsutoshi Setou, Juichi Ito. Phosphatidylcholine with arachidonic acid was increased in the submucosal microinvasive region of hypopharyngeal carcinoma. Cancer sci. 2014 (in press)
- 2) Kakushima N, Hori K, Ono H, Horimatsu T, Uedo N, Ohata K, Doyama H, Kaneko K, Oda I, Hikichi T, Kawahara Y, Niimi K, Takaki Y, Mizuno M, Yazumi S, Hosokawa A, Imagawa A, Niimi M, Yoshimura K, Muto M. Proton pump inhibitor after endoscopic resection for esophageal squamous cell cancer: multicenter prospective randomized controlled trial. J Gastroenterol. 2015 May 5. [Epub ahead of print] DOI 10.1007/s00535-015-1085-9
- 3) Ichiro Tateya, Manabu Muto, Shuko Morita, Shin'ichi Miyamoto, Tomomasa Hayashi, Makiko Funakoshi, Ikuo Aoyama, Hirokazu Higuchi, Shigeru Hirano, Morimasa Kitamura, Seiji Ishikawa, Yo Kishimoto, Mami Morita, Juichi Ito. Endoscopic laryngo-pharyngeal surgery for superficial laryngopharyngeal cancer. Surg Endosc. 2015 Apr 28. [Epub ahead of print] DOI 10.1007/s00464-015-4213-y
- 4) Kataoka Kozo, Aoyama Ikuo, Mizusawa Junki, Eba Junko, Minashi Keiko, Yano Tmonori, Tanaka Masaki, Hanaoka Noboru, Katayama Hiroshi, Takizawa Kohei, Fukuda Haruhiko and Manabu Muto, on behalf of the Gastrointestinal Endoscopy Study Group(GIESG) of the Japan Clinical Oncology Group. A

- randomized controlled Phase II/III study comparing endoscopic balloon dilation combined with steroid injection versus radial incision and cutting combined with steroid injection for refractory anastomotic stricture after esophagectomy: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG1207. *Jpn J Clin Oncol*. 2015 Apr;45(4):385-9. doi: 10.1093/jjco/hyv006. Epub 2015 Jan 27.
- 5) Katada C, Muto M, Tanabe S, Higuchi K, Sasaki T, Azuma M, Ishido K, Katada N, Sakuramoto S, Yamashita K, Masaki T, Nakayama M, Okamoto M, Koizumi W. Factors associated with the presence of multiple Lugol-voiding lesions in patients with esophageal squamous-cell carcinoma. *Dis Esophagus*. 2014 Jul;27(5):457-62. doi: 10.1111/j.1442-2050.2012.01429.x.
 - 6) Ichiro Tateya, Seiji Ishikawa, Shuko Morita, Hiroyuki Ito, Tatsunori Sakamoto, Toshinori Murayama, Yo Kishimoto, Tomomasa Hayashi, Makiko Funakoshi, Shigeru Hirano, Morimasa Kitamura, Mami Morita, Manabu Muto, and Juishi Ito. Magnifying Endoscopy with Narrow Band Imaging to Determine the Extent of Resection in Transoral Robotic Surgery of Oropharyngeal Cancer. *Case Rep Otolaryngol*. 2014;2014:604737. doi: 10.1155/2014/604737. Epub 2014 Dec 10.
 - 7) Ichiro Tateya, Shuko Morita, Manabu Muto, Shinichi Miyamoto, Tomomasa Hayashi, Makiko Funakoshi, Ikuo Aoyama, Shigeru Hirano, Morimasa Kitamura, Seiji Ishikawa, Yo Kishimoto, Mami Morita, Patnarin Mahattanasakul, Satoshi Morita, Juishi Ito. Magnifying endoscope with NBI topredict the depth of invasion in laryngo-pharyngeal cancer. *Laryngoscope*. 2014 Nov 24. doi: 10.1002/lary.25035. [Epub ahead of print]
 - 8) Yoshiyuki Yukawa, Shinya Ohashi, Yusuke Amanuma, Yukie Nakai, Mihoko Tsurumaki, Osamu Kikuchi, Shin'ichi Miyamoto, Tsunehiro Oyama, Toshihiro Kawamoto, Tsutomu Chiba, Tomonari Matsuda, Manabu Muto. Impairment of aldehyde dehydrogenase 2 increases accumulation of acetaldehyde-derived DNA damage in the esophagus after ethanol ingestion. *Am J Cancer Res*. 4(3):279-284. 2014
 - 9) Shinya Ohashi, Osamu Kikuchi, Mihoko Tsurumaki, Yukie Nakai, Daisuke Kuriyama, Hiroi Kasai, Takahiro Horimatsu, Shin'ichi Miyamoto, Akira Shimizu, Tsutomu Chiba, Manabu Muto, Preclinical validation of talaporfin sodium-mediated photodynamic therapy for esophageal squamous cell carcinoma. *PLOS ONE*. 9(8):e103126. doi: 10.1371/journal.pone.0103126. eCollection 2014.
 - 10) 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)*. 5(7):647-656. 2014. DOI:10.4236/jct.2014.57073
 - 11) Takeshi Setoyama, Shinichi Miyamoto, Takahiro Horimatsu, Shuko Morita, Yasumasa Ezoe, Manabu Muto, Go Watanabe, Eiji Tanaka, Tsutomu Chiba. Multimodal endoscopic treatment for delayed severe esophageal stricture caused by

incomplete stent removal. Dis Esophagus. 27 (2):112-115. 2014.

DOI:10.1111/dote.12041

- 12) 武藤 学、矢野 友規. 一食道内視鏡治療の最前線— 食道癌化学放射線療法後の遺残・再発に対するPDTによる根治的救済治療開発. 医学のあゆみ 消化管癌内視鏡治療の最前線 第250巻 第10号:921-926 (2014.9.6) 医歯薬出版株式会社

2. 学会発表

- 1) N. Kakushima, T. Yano, R. Ishihara, Y. Yamamoto, H. Kataoka, T. Horimatsu, H. Kasai, S. Morita, M. Muto. A multicenter phase II study of salvage photodynamic therapy using talaporfin sodium and a diode laser for local failure of esophageal cancer after chemoradiotherapy. ESMO 2014 Madrid ポスター発表
- 2) Osamu Kikuchi, Shinya Ohashi, Tomohisa Horibe, Masayuki Kohno, Manabu Muto, Koji Kawakami. Pivotal cytotoxic activity of EGFR-lytic hybrid peptide against 5-fluorouracil-resistant esophageal squamous cell carcinoma in vitro, Digestive Disease Week2014 (DDW2014), Chicago Illinois USA, May 3rd-6th 2014
- 3) Yusuke Amanuma, Shinya Ohashi, Mihoko Tsurumaki, Yukie Nakai, Shin'ichi Miyamoto, Tsutomu Chibal, Hiroshi Nakagawa, Tomonari Matsuda, Manabu Muto. Induction of aldehyde dehydrogenase-2 (Aldh-2) expression in esophageal epithelial cells suppresses the acetaldehyde-mediated DNA damage, Digestive Disease Week2014 (DDW2014), Chicago Illinois USA, May 3rd-6th 2014
- 4) Kenichi Goda, Shuko Morita, Kazuhiro Kaneko, Mitsuru Kaise, Mototsugu Kato, Haruhiro Inoue, Shinya Kodashima, Yasumasa Niwa, Ryoji Miyahara, Junko Aida, Yukihiro Nakanishi, Kaiyo Takubo, Yasuo Ohkura,

Masahiro Ikegami, Atsushi Ochiai, Tadakazu Shimoda, Kenichi Yoshimura, Manabu Muto. In Vivo Endocytoscopy for Superficial Esophageal Squamous Cell Carcinoma Multicenter Prospective Trial, Digestive Disease Week2014 (DDW2014), Chicago Illinois USA, 3rd-6th 2014

- 5) 堀松 高博、武藤 学、矢野 友規. 食道癌化学放射線療法後の局所遺残再発例に対するME2906およびPNL6405EPGを用いた光線力学療法の医師主導治験. 日本消化器病学会近畿支部 第102例会 シンポジウム1 S1-6 京都テルサ 1F テルサホール (2015年2月21日)
- 6) 矢野 友規、武藤 学. 食道癌化学放射線療法後の局所遺残再発例に対する光線力学療法. 第35回日本レーザー医学会総会 シンポジウムII 消化器領域レーザー S2-1 京王プラザホテル 第1会場 (2014年11月29日)
- 7) 矢野 友規、笠井 宏委、武藤 学. 食道癌化学放射線療法後の局所遺残再発例に対するEMR2906およびPNL6405EPGを用いた光線力学療法の医師主導治験. 第38回日本消化器内視鏡学会総会 (JDDW2014) シンポジウム20 内S20-4 神戸国際会議場 国際会議室 第13会場 (2014年10月26日)
- 8) 片岡 洋望、矢野 友規、石原 立、山本 佳宣、角嶋 直美、堀松 高博、笠井 宏委、森田 智視、武藤 学. 食道癌化学放射線療法後局所遺残再発例に対するタラポルフィリンナトリウム、半導体レーザーを用いた光線力学両方の医師主導治験. 第12回日本臨床腫瘍学会 学術集会 ポスターセッションP-2-5-2 Poster Room 福岡国際医療センター (2014年7月18日)
- 9) Tomonori Yano, Manabu Muto. Salvage photodynamic therapy for patients with local failure after chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. 第24回日本光線力学学会 学術講演会 The 5th Asian Joint PDT symposium, JS-6. 41会議室 アクトシティ浜松 コングレンセンター (2014年6月29日)

G. 知的財産の出願・登録状況

1. 特許取得

- 1) 発明の名称：扁平上皮がんに対する化学放射線療法の有効性を評価するための方法

出願人：国立大学法人京都大学・国立がん研究センター研究所

発明者・所属機関：武藤 学（京都大学）、佐々木 博己、青柳和彦（国立がん研究センター）

出願番号：特願2014-194379

出願日：2014年9月24日

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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 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

研究協力者 清水 充子 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

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を通して、規制当局による信頼性調査（GCP適合性調査および書面調査）対応の整備を目的とした。

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、治験薬／治験機器提供者の承認申請後、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）による信頼性調査の対応を行った。事前準備として、PMDAが公表しているチェックリストをもとに、治験期間中の記録の再確認と、詳細目録の整備を行った。

結果：本治験は平成26年6月15日に治験終了届を提出した。症例の取り扱いの決定後、結果解析を経て総括報告書を作成し、治験薬／治験機器提供者に提供した。平成26年9月下旬に両社による承認申請が行われ、平成27年1月に2施設の実施医療機関、治験調整医師と2名の自ら治験を実施する者に対する信頼性調査が行われた。治験調整医師に関する信頼性調査において文書の不足はなく、円滑に調査に協力することができた。

結論：信頼性調査を目論み、治験終了前から本治験に関する文書について、詳細目録を作成することは、7実施医療機関の文書を含む、本治験に関連するすべての文書の把握と整備に有用であった。また、治験薬／治験機器提供者や、PMDAとの文書のやりとりをスムーズにし、PMDAに事前に提出する文書一覧として兼ねることができた。治験実施中から文書および記録を一元管理することは、スタディマネジメントの一環として、治験の適正な実施に必要な記録を適切に保管できるメリットがあった。

A. 研究目的

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を通して、規制当局による信頼性調査（GCP適合性調査および書面調査）対応の整備を目的とした。

B. 研究方法

本研究では、医師主導治験の結果をもとに、治験薬／治験機器提供者の承認申請された後、

医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）による信頼性調査の準備に関する研究を行った。

信頼性調査に先立ち、治験期間中から本治験に係る文書および記録の整備を行った。整備には、平成22年度～23年度に行われた「医師主導治験における治験調整事務局の標準化・効率化に関する研究（主任研究者：笠井宏委）」で作成された詳細目録案を基に、本医師主導治験における詳細目録を作成した。