

(倫理面への配慮)

本研究では、医師主導治験における文書および記録に関するPMDA信頼性調査の準備に関する研究であることから、倫理的問題はほとんど発生しない。保管文書には、患者個人を特定するような個人情報含まれず、医師主導治験実施上、信頼性確保のために行われたモニタリングにあたっては、モニターに個人情報に対する守秘義務を課し、プライバシー保護に十分配慮した。

C. 研究結果

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、結果解析を経て治験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。

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し、とくに、イレギュラーケースに関する記録の再確認とそれに対する対応や意見を関係者間で共有することが重要であった。

また、治験終了に先立ち、平成26年3月から詳細目録の作成に着手した。本治験に関する806（実施医療機関のIRB文書、データマネジメント、統計解析からの移管文書を除く）の文書を以下のカテゴリーにわけて、詳細目録を整備した。詳細目録の作成には、約5ヵ月を要した。

1. 各種契約書類に関する書類
 - 1.1 試験調整医師への委嘱等
 - 1.2 第三者委員会委員への委嘱等
 - 1.3 CROとの契約書
 - 1.4 試験物提供者との契約
 - 1.5 保険会社との契約書
2. 試験実施計画書等の改訂版等
 - 2.1 試験実施計画書
 - 2.2 試験物概要書

- 2.3 説明文書・同意文書
- 2.4 症例報告書の見本
- 2.5 標準業務手順書
- 2.6 その他マニュアル
3. 試験実施計画書等の作成履歴に関する記録
 - 3.1 プロトコル検討に関する記録
 - 3.2 自ら試験を実施する者の合意文書
 - 3.3 研究班会議資料
4. 試験計画の届出に関する記録
 - 4.0 PMDA相談関連資料
 - 4.1 試験薬
 - 4.2 試験機器
5. モニタリングに関する記録
 - 5.1 担当者の指名に関する文書
 - 5.2 モニタリング報告書
 - 5.3 チェックリスト類
6. 安全性情報に関する記録
 - 6.1 安全性情報管理表
 - 6.2 安全性情報
 - 6.3 規制当局に報告した副作用等情報（該当なし）
7. 試験薬／試験機器の製造・提供・管理に関する記録
 - 7A.1 試験薬の製造記録
 - 7A.2 試験薬の品質試験記録
 - 7A.3 試験薬の割付に関する記録
 - 7A.4 医療機関での試験薬の保管・管理記録
 - 7A.5 試験薬の配送に関する記録
 - 7A.6 試験薬廃棄指示書
 - 7B.1 試験機器の製造記録
 - 7B.2 試験機器の品質試験記録
 - 7B.3 医療機関での試験機器の保管・管理記録
 - 7B.4 治験機器定期点検の記録
 - 7B.5 試験機器廃棄指示書
8. データマネジメントに関する記録
 - 8.1 担当者の指名に関する文書
 - 8.2 臨床試験データの品質に関する確認結果のご報告

9. 統計解析に関する記録
 - 9.1 担当者の指名に関する文書
 - 9.2 解析結果の品質に関する確認結果の報告
10. 検体に関する記録（該当なし）
11. 各種委員会に関する記録
 - 11.1 中央判定委員会に関する記録
 - 11.2 効果安全性評価委員会 審議記録
 - 11.3 症例検討会に関する記録
12. 症例報告書等に関する記録
 - 12.1 症例登録票
 - 12.2 症例報告書
 - 12.3 症例報告書作成・修正の手引き
13. 試験総括報告書に関する記録
 - 13.1 担当者の指名に関する文書
 - 13.2 試験総括報告書
 - 13.3 試験総括報告書のレビュー記録
14. 監査に関する記録
 - 14.1 担当者の指名に関する文書
 - 14.2 監査記録
15. 各施設の試験審査委員会に関する資料
16. 施設別その他の資料
 - 16.1 臨床検査値基準値一覧
 - 16.2 署名一覧及び分担業務リスト
 - 16.3 逸脱記録
17. 非臨床に関する記録
 - 17.1 イヌ食道PDT試験
 - 17.2 食道癌細胞試験
 - 17.3 追加照射試験
 - 17.4 食道癌細胞耐性株試験

信頼性調査においては、閲覧対象の文書を的確に特定でき、円滑に調査に協力することができた。治験実施中から治験に係る文書および記録を一元管理し詳細目録を整備することは、保管の必要な文書および記録を適切に保管するためにも有用であった。

D. 考察

医師主導治験の終了後、企業（治験薬／機器提供者）が規制当局に承認申請を行う際、申請企業は規制当局による調査のため「資料詳細目

録」を提出することが義務付けられている。この目録を提出する目的は、治験総括報告書の根拠となる資料の一覧を示すことであり、規制当局は当該目録を基に信頼性調査の方法を検討することになる。早期の承認取得を目指すためには、申請時に詳細目録を同時申請することが望ましい。目録の作成に関して、詳細な取り決めはないが、国内医師主導治験の結果を用いて、承認申請に至る事例は多いとは言えないため、どのような書類をどのようなカテゴリで分類し、どのような文書名で管理したらいいか、医師主導治験における詳細目録の整備が必要である。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）」で作成し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。

調査に必要な書類を把握し、医師主導治験実施中から文書の一元管理のもと、調査に備えることが重要である。信頼性調査を目論み、治験終了前から本治験に関する全文書について、詳細目録の作成を開始した。作成には多くの労力を要したが、詳細目録の整備により、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。治験薬／治験機器提供者への提供文書一覧、信頼性調査におけるPMDAへの事前提出文書の一覧としても兼ねることができた。以上より、参考にした詳細目録案は、必要文書を適切にカテゴリにわけ、網羅できていた。過剰な文書保管は回避でき、使いやすいものであったため、医師主導治験における標準的な文書管理のツールとしても十分に活用可能であると考えられる。

E. 結論

詳細目録の作成は、PMDAの信頼性調査対策に限らず、治験終了後に発生する治験薬／治験機器依頼者への必要文書の提供や、PMDAへの事前提出資料の特定にも有用であった。また、治験期間中から整備することで、スタディマネジメ

ントの一環として、文書および記録の一元管理と、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ると考えます。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.

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) 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)
- 3) 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」
- 4) 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)

- 5) 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—

G. 知的財産の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

レザフィリンPDTに関する医師主導治験の責任医師

研究分担者 矢野 友規 国立がん研究センター東病院 消化管内視鏡科 医長

研究要旨

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

全体で26例が登録され、当院からは7例が登録された。26例中23例でCRが得られ、CR割合は88.5%。主な有害事象は、食道痛（53.8%）、発熱（30.8%）で日光過敏症は1例も認めなかった。本治験で、新しいPDTの高い効果と安全性が確認できたため、現在薬事申請中である。

A. 研究目的

食道癌に対する化学放射線療法（CRT）または放射線療法（RT）後の局所遺残再発例に対するタラポルフィンナトリウム（レザフィリン）およびPDT半導体レーザー（PDレーザー）を用いた光線力学的療法（Photodynamic therapy: PDT）の有効性と安全性を検討し、本治験の結果を用いて適応拡大を目指す。

B. 研究方法

- 治験デザイン: 多施設共同非対象非盲検試験
- 主な患者選択基準
- 1) 食道癌に対して、RT 単独または CRT が過去に行われている（いずれも放射線総照射量 50Gy 以上）。
- 2) 食道癌に対する前治療の最終日から 1 週間以上が経過している。

- 3) 組織学的に「癌」が証明された遺残再発病変を認め、サルベージ治療としての外科手術を希望しないか外科手術が不可能である。
- 4) 遺残再発病変は、サルベージ内視鏡的粘膜切除術（EMR）・内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）で治癒切除できないと判断される。
- 5) 遺残再発病変が頸部食道（Ce）に及んでいない。
- 6) 遺残再発病変の壁深達度が、固有筋層まで（T2）と判断されている。
- 7) 遺残再発病変の長径が 3cm 以下および周在性が 1/2 周以下である。
- 8) 遺残再発病変が 2 か所以内である。
- 9) 登録時の年齢が 20 歳以上である。
- 10) Performance status（ECOG）が 0～2 のいずれかである。

11) 主要臓器機能が保たれている患者。臨床検査値は基本的に以下を目安とし、全身状態を勘案して医師の最終的な判断による（登録前14日以内の最新の検査）。

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

12) 治験参加について、被験者本人から文書による同意が得られている。

➤ 治療方法

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

➤ 主要評価項目

局所完全奏効

➤ 副次的評価項目

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

➤ 目標症例数：25 例

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

全体で26例が登録され、当院からは7例が登録された。26例中23例でCRが得られ、CR割合は、

88.5% (95% CI: 69.8%–97.6%)であった。当院登録例では7例中6例でCRが得られた。主な有害事象は、食道痛14例 (53.8%)、発熱8例 (30.8%)、嚥下障害3例 (11.5%) で日光過敏症は1例も認めなかった。なお、治験全体で、報告が必要だった有害事象は頻脈発作による低血圧の1例のみで、PDTとの因果関係は否定されている。当院登録例では、報告が必要な重篤な有害事象は発生せず順調に進捗した。

D. 考察

本研究は、医師主導治験として全国7施設で実施された。試験の結果は、極めて高い治療効果と安全性が確認できた。当院も参加施設としては、症例登録が最多で貢献できた。本治験の結果を受けて、企業は承認申請を行った。順調に承認が得られれば、食道癌化学放射線療法後遺残再発例に対する侵襲の少ない新しいサルベージ治療の選択肢として普及が期待できる。今後は、承認後の体制として、本研究班を中心として学会や企業と連携して、トレーニングシステムやガイドラインの確立、速やかな保険収載を目指した取り組みを継続する必要がある。

E. 結論

食道癌化学放射線療法後遺残再発例に対するタラポルフィンナトリウムと半導体レーザを用いたPDTは、治療効果が高く安全に施行可能であった。治験は順調に終了し、現在薬事承認申請中である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) Mashimo Y, Ezoe Y, Ueda K, Ozaki Y, Amanuma Y, Aoyama I, Horimatsu T, Morita S, Miyamoto Si, Yano T: 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* 5:647, 2014
- 3) Yano T, Hatogai K, Morimoto H, Yoda Y, Kaneko K: Photodynamic therapy for esophageal cancer. *Ann Transl Med* 2(3):29, 2014
- 4) 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) 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
- 3) 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
- 4) 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
- 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I S1-6 京都テルサ IF 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 2014 東京
- 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 JDDW 2014 神戸
- 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) 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
- 10) 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)

G. 知的財産の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

レザフィリンPDTに関する医師主導治験に関する研究

研究分担者 片岡洋望 名古屋市立大学院医学研究科 消化器・代謝内科学 准教授

研究要旨

本邦の第二世代PDTの光感受性物質であるTalaporfin sodium（商品名：レザフィリン）は体外排出も良好で優れた光感受性物質であるが、癌細胞選択性、特異的集積性が乏しく、正常組織への影響が大きなことが課題と考えられる。我々は第三世代の光感受性物質開発の基礎的検討を行い、Warburg効果、すなわち癌細胞はTCAサイクルよりも解糖系を主な代謝系として使用し、多くのグルコースを取り込む現象に注目し、光感受性物質のクロリンにグルコースを連結したグルコース連結クロリン（G-クロリン）を開発した。今回は G-クロリンPDTによる癌に対する抗腫瘍免疫誘導効果およびマンノース連結クロリン（M-クロリン）による腫瘍間質の腫瘍会合性マクロファージに対する殺細胞効果につき検討した。G-クロリンPDTはマウスにおいて抗腫瘍免疫効果を誘導した。またM-クロリンPDTは腫瘍会合性マクロファージのマンノース受容体を介して殺細胞効果を示した。G-クロリン、M-クロリンはともに、次世代PDTの光感受性物質の候補と考えられた。

A. 研究目的

次世代PDTの開発、すなわちTalaporfin sodium（商品名：レザフィリン）よりも、癌細胞選択性、集積性の高い新規光感受性物質の開発を目的として、光感受性物質のクロリンにグルコースを連結したグルコース連結クロリン（G-クロリン）、マンノースを連結したマンノース連結クロリン（M-クロリン）を合成した。G-クロリンPDTによる抗腫瘍免疫誘導効果、およびM-クロリンによる腫瘍会合性マクロファージに対する殺細胞効果につき検討した。

B. 研究方法

1) 光感受性物質クロリン1分子に4分子のグルコースを連結したG-クロリン、同じく4分子のマンノースを連結したM-クロリンを開発した。

2) マウス由来の大腸癌細胞株CT26細胞を使用し、通常免疫のBalb/cマウスに皮下移植可能であることを確認した（allograftモデル）。G-クロリンPDT処理したCT26細胞をBalb/cマウス左側腹に皮下移植した。全く処理を加えていないCT26細胞を皮下移植した群をコントロールとした。その後右側腹にHT26細胞を皮下注射し、その後の増殖を検討した。

3) ヒト単球細胞株であるTHP-1細胞に培養液中にPMA, IL-4, IL-13を添加しM2様マクロファージ（腫瘍会合性マクロファージの形質を有する）を誘導した。この細胞におけるマンノース受容体（CD206）の発現をRT-PCRで検討した。この誘導腫瘍会合性マ

クロファージに対するPDT効果をクロリン単体、G-クロリン、M-クロリンで検討した。

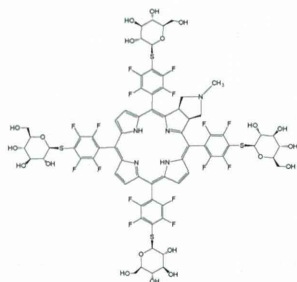
(倫理面への配慮)

動物実験においては、名古屋市立大学実験動物センターの倫理指針に基づき、事前に研究計画を提出し、倫理面においても承認を得て施行した。

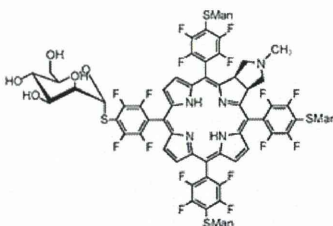
C. 研究結果

1) G-クロリン、M-クロリンの合成に成功した。

G-クロリンの化学構造式

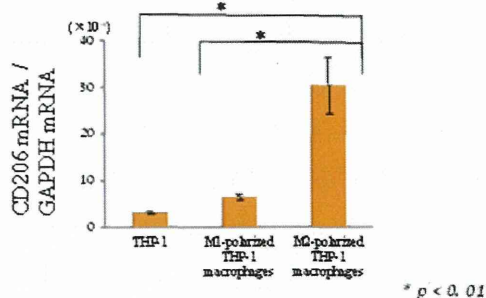


M-クロリンの化学構造式



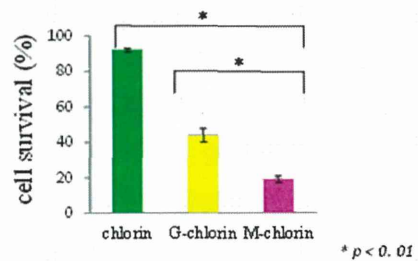
2) 全く処理を加えていないCT26を移植したマウスに比べG-クロリンPDTで前処置した細胞を移植した群では有意に、その後の腫瘍移植率後の腫瘍生着までの時間が長く、tumor free Mouseの存在期間が有意に長いとの結果になった。

CD206:Mannose receptor



- 3) PMA、IL-4、IL-13を添加しTHP-1細胞から誘導したM2様マクロファージにはTHP-1細胞、M1誘導細胞 (M1様マクロファージ) に比べて有意に高いCD206 (マンノース受容体) 発現が認められた。
- 4) M2様マクロファージに対するM-クロリンによるPDTは、クロリン単体、G-クロリンPDTに比して有意に強力な殺細胞効果を示した。

M2-polarized THP-1 macrophages



D. 考察

腫瘍への選択性、特異性を高めたG-クロリン、M-クロリンによるPDTは、いずれも*in vitro*, *in vivo*でTalaporfin PDTよりも有意に強力な殺細胞効果を示した。以前よりPDTは直接の殺細胞効果と共に、腫瘍に対する細胞性免疫を誘導することが報告されてきた。今回我々はG-クロリンPDTにより抗腫瘍免疫が誘導されることを明らかにした。

さらに、腫瘍組織間質に存在する腫瘍会合性マクロファージを標的としたM-クロリンを作成し、そのPDT効果を検討したところ、有意に強力な殺細胞効果を示した。M-クロリンが、腫瘍会合性マクロファージ上のマンノース受容体を介して集積し、抗腫瘍効果を発揮すると考えられた。

E. 結論

G-クロリンによる新規PDTは、直接の殺細胞効果とともに抗腫瘍細胞性免疫を誘導し、優れた抗腫瘍効果を発揮すると考えられた。また、M-クロリンは癌組織間質に存在する腫瘍会合性マクロファージに対し、強力な殺細胞効果を示した。ともに、次世代の新規PDTの光感受性物質の候補と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 片岡洋望. 消化器癌に対する光線力学療法の現状と展望. *Nagoya Med J.* 54: 85-88, 2014
- 4) 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.

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) 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), Munchi, Germany.

- 3) 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), Munchi, Germany.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.

- 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) 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.

G. 知的財産の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
分担研究報告書

レザフィリンPDTに関する医師主導治験の責任医師

研究分担者 石原立 大阪府立成人病センター 消化管内科 部長

研究要旨

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

A. 研究目的

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

ダイレーザーが非常に高価であることから、この治療法が普及するには至らなかった。

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

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

B. 研究方法

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

(倫理面への配慮)

平成24年10月12日に当センターの治験審査委員会の承認が得られた。「臨床研究に関する倫理指針」はもちろんのこと、本研究の「症例選択基準」と「除外基準」を遵守し、患者に有害事象が発生しないように最大限配慮した。研究の参加に際しては、事前に患者のインフォームド・コンセントを得た。

C. 研究結果

平成25年12月には登録が終了した。全26例が登録され、23例 (88.5%; 95%CI: 69.8–97.6) で局所完全奏効が得られた。深達度別のCR率は、T1病変で、21/21 (100%)、T2病変では、4/7 (57.1%) であった。Grade2 までの食道痛を14/26 (53.8%) 認めたが、重篤な副作用はみられなかった。

D. 考察

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

E. 結論

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

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.

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) 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)

G. 知的財産の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
分担研究報告書

レザフィリンPDTに関する医師主導治験の責任医師

研究分担者 山本 佳宣 兵庫県立がんセンター 消化器内科 医長

研究要旨

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

(倫理面への配慮)

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

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

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

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

治験審査委員会の審査を毎月受け、適格性の

確認、GCP、治験実施計画書及び手順書に遵守しており、問題がなく、試験継続が適当であると判断された。それにより、倫理面に問題がなく治験が遂行されていると判断した。

C. 研究結果

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

D. 考察

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

E. 結論

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

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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
- 2) 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

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) 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
- 3) 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)
- 4) 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

G. 知的財産の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
分担研究報告書

レザフィリンPDTに関する医師主導治験の責任医師

研究分担者 角嶋 直美 静岡県立静岡がんセンター 内視鏡科 医長

研究要旨

食道癌に対する化学放射線療法または放射線療法後の局所遺残再発例に対し、タラポルフィンナトリウム(レザフィリン)および半導体レーザー (PDレーザー)を用いた新しい光線力学的療法(Photodynamic therapy: PDT)の有効性と安全性を評価する目的で、医師主導治験が開始された。対象は、遺残再発病変が内視鏡治療では治癒切除ができず、深達度が固有筋層までと判断され、長径が3cm以下、周在性が1/2周以下、サルベージ外科手術を希望しないか不可能な患者であること。治療方法は、レザフィリン40mg/m²静注後4~6時間後にPDレーザーを局所遺残再発病巣部に照射する。評価項目は有効性（原発巣の完全奏功割合、全生存期間など）および安全性（有害事象・副作用の発現率）。

当院からは、計3例が登録され、順調に治療遂行し、局所完全奏功を得た。2014年5月9日に治験終了し、以降再発の有無および晩期有害事象の有無について経過観察を継続した。他疾患のため2名が亡くなったが1名は無再発生存中である。

A. 研究目的

食道癌化学放射線療法 (Chemoradiotherapy: CRT) または放射線療法 (Radiotherapy: RT) 後、局所遺残再発例に対するタラポルフィンナトリウム(レザフィリン)および半導体レーザー (PDレーザー)を用いた光線力学的療法 (Photodynamic therapy: PDT)の有効性と安全性を検討する。

B. 研究方法

治験デザイン：多施設共同前向き試験

主な選択基準：

- 1) 食道がんに対して RT または CRT が過去に行われている（いずれも放射線総照射量 50Gy 以上）。
- 2) 食道にがんの遺残または再発を認め、手術

を拒否されたか手術による治療が不可能である。

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

治療方法: レザフィリン 1バイアルに日局生理食塩水4 mLを加え、よく攪拌して溶解し、タラポルフィリンナトリウムとして40 mg/m²を対象者に静脈内注射する。レザフィリン注射後4~6時間後にPDレーザーを使用し、レーザーを局所遺残再発病巣部に照射する。照射パワー密度は150mW/cm², 照射エネルギー密度は100J/cm²とする。

主要評価項目: 局所完全奏功

副次的評価項目:

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

目標症例数: 25例

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

2014年5月9日の治験終了の時点で3症例すべてにおいて肉眼的および病理組織学的に癌病巣は完全に消失しており、局所完全奏功が得られていた。以降再発の有無および晩期有害事象の有無について経過観察を継続し、2名が他疾患で亡くなり、1名が2015年3月31日の時点で無再発生存中である。

D. 考察

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

E. 結論

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

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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]
- 2) 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]

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) 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)

G. 知的財産の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

レザフィリンPDTに関する医師主導治験の責任医師

研究分担者 磯本 一 長崎大学病院 光学医療診療部 准教授

研究要旨

タラポルフィリンナトリウムによる光線力学的治療：PDTの対象となり得る化学放射線療法後の再発性食道癌を想定して、癌幹細胞の性質をもつ扁平上皮細胞株を見つけだし、基礎実験を行った。既報のより癌幹細胞の性質を示す扁平上皮細胞株として、OSC19を用いた。Western blot及び免疫細胞染色で、同株はCD44vを強く発現していた。タラポルフィリンナトリウム濃度は0～4 μ m/mLの範囲で、PDTとして1 J照射により、MTTアッセイによる細胞生存性を検討したところ、3 μ m/mL以上で効果が得られた。タラポルフィリンナトリウム濃度3 μ m/mLでは、PDT3JでOSC19細胞はほとんど死滅した。幹細胞性質を持つと思われるOSC19はタラポルフィリンナトリウムによるPDTに感受性が高い可能性がある。

A. 研究目的

タラポルフィリンナトリウムによるPDTの対象となり得る化学放射線療法後の再発性食道癌を想定して、癌幹細胞の性質をもつ扁平上皮細胞株に対して、PDTの基礎実験を行う。

B. 研究方法

OSC19細胞株を用いて、CD44vの発現をWestern blot及び免疫細胞染色で調べた。細胞生存性はMTTアッセイを用いた。

（倫理面への配慮）

細胞株を用いた実験を行ったが、今後生検組織を用いるに当たっては大学病院倫理委員会の承認下に文書による同意を得て研究を進めたい。

C. 研究結果

タラポルフィリンナトリウム濃度は0～4 μ m/mLの範囲で、PDTとして1 J照射により、MTT

アッセイによる細胞生存性を検討したところ、3 μ m/mL以上で効果が得られた。タラポルフィリンナトリウム濃度3 μ m/mLでは、3JでOSC19細胞はほとんど死滅した。

D. 考察

幹細胞性質を持つと思われるOSC19はタラポルフィリンナトリウムによる光線力学的治療に感受性が高い可能性がある。今後は臨床献体を用いて、放射線治療後の局所再発における癌幹細胞性の分子病理学的検討を行う。

E. 結論

癌幹細胞の性質を用いたOSC19株を用いて、タラポルフィリンナトリウムPDTの作用機序を解明したい。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 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.

2. 学会発表

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

G. 知的財産の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし