

# 研究者インタビュー



はじめに

臼田先生が開発に取り組まれているのが「**末梢型肺がんに対する光線力学的 (PDT) 治療**」です。

2015～2017年にかけてAMED医療機器開発推進研究事業に採択され、2017年に世界で初めて末梢型肺がんの患者さんを対象に臨床研究を実施しました。その後、2019年8月に再度AMED医療機器開発推進研究事業・「高齢者向けまたは在宅医療の推進に資する革新的医療機器の医師主導治験・臨床研究」に採択され、2020年5月から薬機法承認申請を目的とした多施設共同医師主導治験を実施されています。



呼吸器外科学分野  
大学院教授

臼田 実男 先生

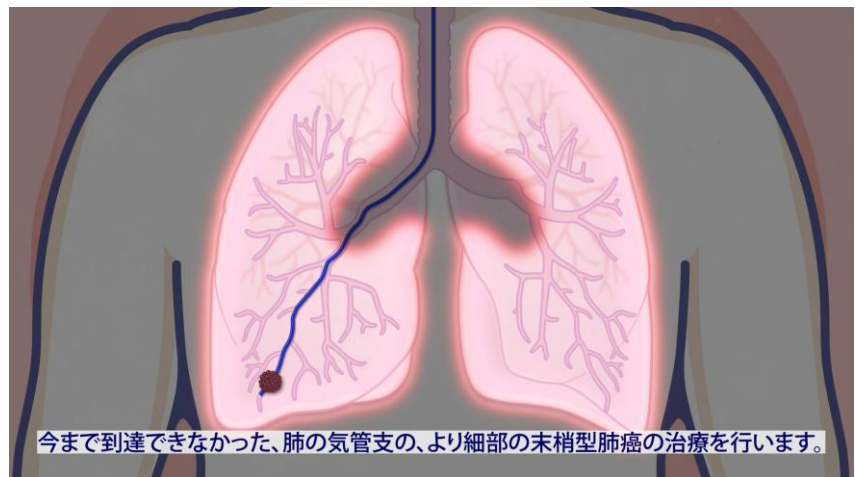
呼吸器外科医として胸腔鏡・ロボット手術、気管支鏡診断・治療などの日常診療のほかに、研究者として、また中央倫理委員会、臨床研究審査委員会の委員長としての側面もあり、色んな役割をお持ちの臼田先生にお話を伺いました。

## —現在取り組まれている新しい肺癌治療法はどのようなものですか？

原発性肺癌、いわゆる「肺癌」は、1990年代はじめ胃癌を抜いて癌死亡者数第1位になり、30年以上にわたりこの不名誉な状態が続いています。我が国だけの問題ではなく、全世界で同じ状態が続いています。しかし、早期発見、早期治療により「完治」することができます。我々が開発しているのは、肺癌を早期に発見し、気管支鏡治療を行うもので、「切らずに治す」治療法です。

胸部CTなどで早期発見される末梢肺野の小型肺癌に対して、癌病巣に特異的に集積する光感受性物質を静脈投与し、その後気管支鏡下にレーザープローブを誘導し、低出力レーザー照射を行う**光線力学的治療法(Photodynamic therapy: PDT)**という治療法です(以下、PDTという)。末梢の小型肺癌に対するPDTの開発は、世界初の治療法で、我が国から、そして日本医科大学から世界に向けて発信するものです。

これにより、肺機能を温存し、QOLを損ねることがなく、外来治療で肺癌を克服することが期待されます。さらに、医療費の削減、新しい医療機器を世界へ販売することで我が国の医療機器産業への経済的波及効果も期待されます。



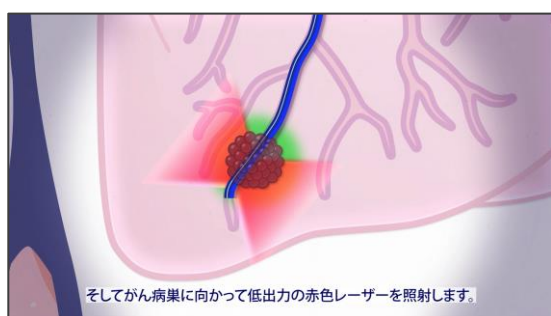
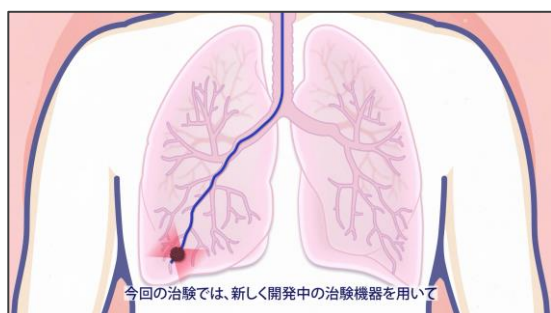
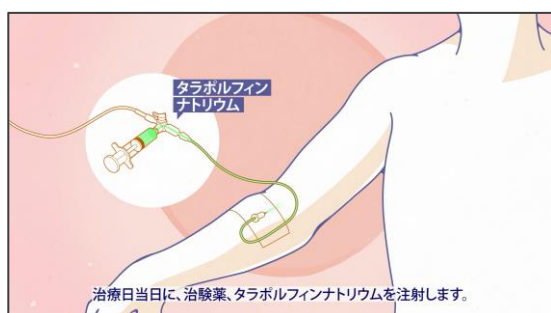
## —小型肺癌に対する気管支鏡治療を開発するに至った背景を教えてください

今回、我々が治療対象としている末梢肺野の小型肺癌に対する標準治療、すなわちベストな治療法は、肺を大きく切除する肺葉切除(肺の1/3を切除)、あるいは区域切除(1/5程度を切除)です。こうした肺切除により小型肺癌は克服できるようになりましたが、肺機能の損失により様々な問題が生じてきます。超高齢化が進んでいる我が国では、肺癌患者さんの多くは様々な併存症を有しています。肺癌は手術で根治できても、数年以内に他の疾患が原因で亡くなることは少なくありません。

そのため、肺癌治療において、肺機能を損ねず、低侵襲で、根治性の高い治療法の開発が社会的ニーズと考えられます。

末梢肺野へ気管支鏡やレーザープローブを誘導するのは難しく、高度な技術が必要でした。最近では、バーチャル気管支鏡、ナビゲーションソフト等の開発が進み、末梢肺病変へのアクセスが向上しました。こうした背景があり、今回のような研究開発に着手しました。

## —光線力学的治療法(Photodynamic therapy: PDT)とはどのような治療法ですか？



腫瘍親和性光感受性物質と低出力レーザー光により生ずる光線力学的反応により殺細胞効果を引き起こす治療です。高出力レーザーによる焼灼・熱凝固、蒸散といった「焼く」治療法と異なり低エネルギーで選択的に病巣を治療することが可能であるため、安全に施行できます。

腫瘍親和性光感受性物質を静注し(上図)、数時間(4-6時間)すると腫瘍組織には正常組織よりも数倍蓄積し(中図)、そこに、低出力レーザーを約10分照射することで治療できます(下図)。

この、PDTは1994年に中心型早期肺癌に対する治療法として承認され、保険適用されています。また腫瘍親和性光感受性物質であるタラポルフィンナトリウム(レザフィリン®)は2004年6月に薬価収載されています。

現在、レザフィリン®を用いたPDTは中心型早期肺癌以外では、悪性脳腫瘍、化学放射線療法または放射線療法後の局所遺残再発食道癌に対して保険適用されています。

現在実施している治験の対象患者さんは「末梢肺野の小型肺癌」で、必ずしも喫煙との関わりはなく、胸部CTで発見されることが多いのが特徴です。あとで話しますが、PDTは気管支鏡を通してレーザー照射を行うため、末梢肺野に届くことができる「プローブ」開発が必要でした。現在実施中のPDT治験後にこの新しいプローブが承認されれば、多くの小型肺癌患者さんに適応になる可能性があるかと予想しています。



## —AMED研究応募課題に採択されるまでの経緯について教えてください？

「末梢型肺癌に対する光線力学的治療」の研究開発を具体的に始めたのは、2010年になります。この研究では、従来、気管支鏡で観察することができなかった末梢肺野のがん病巣に対してレーザープローブを正確に誘導し、レーザー照射することが必要です。これらを具現化するためには、新しいレーザープローブの開発が必要でした。そこで、国立研究開発法人・日本原子力研究開発機構の高速増殖型炉もんじゅの保守・点検用ロボットとして開発された「極細光ファイバー」をPDT用に改良し、医療応用することを計画しました。**2011年3月に経済産業省・課題解決型医療機器等開発事業**に応募しました。震災直後の大変な時期でした。このプロジェクトに採択され、大動物を用いたPDT用の極細ファイバーの研究をスタートさせることができました。手術などの日常業務終了後、実験室のブタに麻酔薬を筋注射し、おとなしくなってから、実験開始です。毎回の実験にはいつも4~5人体制で行い、大学院生や日本原子力研究開発機構の研究者とともに失敗を繰り返しながら進めてきました。

次のステップは、PMDA（独立行政法人・医薬品医療機器総合機構）への相談、コンサルトです。新しい医療を患者さんに安全に届けるためには、レギュラトリーサイエンスに基づいてリスク、ベネフィットを評価することが重要です。薬機法承認のために必要な項目、臨床研究を開始するための評価項目などについてPMDAの見解を確認しました。

次のステップは、未承認医療機器であるレーザープローブを臨床応用するためには、どのように行ったらよいかなど、厚生労働省・医療機器課に何度か相談に伺いました。ここでは、大変親切にご指導をいただきました。薬機法承認申請のためには、「治験」を実施すべしということで、高額な資金が必要となり、**2015年にAMED医療機器開発推進研究事業**に応募し採択されました。日本医科大学付属病院をはじめ全国4施設で、「末梢型肺癌に対する光線力学的治療の臨床研究」を開始しました。世界で初めての試みで、細心の注意を払いながら、なんとか無事に終了することができました。この臨床研究でPDTの安全性と良好な治療成績を得ることができたため、今度は、「薬機法承認」を見据えた治験の準備に入りました。企業治験ではなく、医師主導治験の準備です。医師主導治験の費用獲得のために、AMEDのいくつかの公募に応募し、2019年に**AMED医療機器開発推進研究事業・「高齢者向けまたは在宅医療の推進に資する革新的医療機器の医師主導治験・臨床研究」**に採択されました。

治験プロトコール作成について、PMDAと2年にわたる協議を重ね、ようやく承認され、2020年4月に治験届けを提出し、5月から「末梢型肺癌に対する光線力学的（PDT）治療の医師主導治験」がスタートしました。日本医科大学が治験調整事務局になる初めての「医師主導治験」であるため、研究統括センターに医師主導治験に精通したスタッフを結集していただき、何とか始めることができました。

## 一医師主導治験を実施されてひとこと

患者さんに安全に治療を行うことは勿論ですが、GCP（Good Clinical Practice）に準拠し、プロセス全てにおいて高い精度が求められます。企業治験ではありませんので、治験責任医師に細心の注意と厳格な精度管理が求められます。とても呼吸器外科医に対応できるような業務の質、量ではありません。研究統括センタースタッフのご支援、ご助言がなければ、不可能でした。



## 一現在の治験の状況は？

2020年5月から治験がスタートし、コロナ禍による研究遂行の遅れが生じましたが、目標とする症例登録を2023年5月に終了しました。2024年5月まで経過観察し、2025年初頭に企業にデータを導出し、2025年秋に薬機法承認申請を行うことができると期待しています。患者さんに、この新しい肺癌治療を届けるためには、レーザープローブの承認だけでなく、承認後を見据えた対策も重要です。「末梢型肺癌に対するPDT」の保険点数をどうするか？保険点数を適正に付けて貰うためには戦略が必要です。市販後調査、全国で実施するための安全講習会の開催、マニュアル作成など。さらに、新しい肺癌治療ガイドラインを策定するために、標準治療との第III相比較試験の準備、プロトコール作成、研究資金獲得に向けた準備なども必要です。安全なレーザー照射を行うための「レーザー照射治療計画」の確立とそのアプリ開発、海外に向けた展開をどのように行うか、などやるべきことは満載です。医師主導治験のゴールは薬機法承認ですが、これは単なる1つの通過点にすぎません。

## —研究統括センターの支援をうけての印象は？

医師主導治験を開始するにあたり、呼吸器外科として、日本医大付属病院として初めての経験であるため、研究統括センターのスタッフの皆様のご指導がなければ何も進めることができなかったと思います。治験の進め方、治験届けの提出、治験薬・機器の取り扱い・管理、保険などすべて、未知の領域であり、大変お世話になりました。我々の医師主導治験では、新規の医療機器としてのプローブの承認申請だけでなく、従来からPDTで使用しているレーザー機器と光感受性物質の適応拡大という3つの目的があり、大変複雑です。治験を遂行する上で、1つの間違いや、記載ミスなど許されず、高精度で確実な体制が求められます。研究統括センターには、他施設で経験を積んでこられた、治験遂行に詳しいスタッフがおられるために、大変お世話になりました。

## —研究統括センターの役割として、充実させてほしいことはありますか？

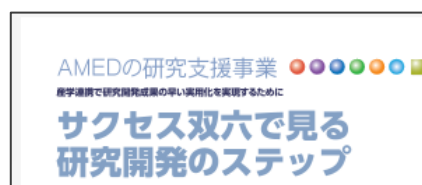
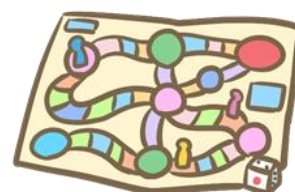
医師主導治験の実施につきましては、十分すぎるくらいご支援をいただいております。あえて申しあげれば、医師主導治験だけでなく臨床研究に関する広報活動が必要と思います。現在、臨床研究中核病院は、全国に15施設あります。日本医科大学付属病院は、残念ながら「医療法第四条」に規定されている承認要件を満たしておりません。「臨床研究中核病院」として、日本発の革新的医薬品・医療機器等の開発を推進し、国際水準の臨床研究等の中心的役割を担うようになるためには、過去3年間以内に医師主導治験を数例実施することが必要です。患者さんのために「医師自らが治験を実施する」という意識を多くの病院スタッフが共有することができるように、臨床研究に関する教育、広報活動（今回のような研究紹介なども含めて）が重要であると思います。

—ご自身も研究者として、様々な研究、JCOG試験等に取り組まれている一方、科研費やAMEDの審査員としても、研究計画書概要（応募案件）に目を通されていると伺いました。

どんなところに留意したらよいか、アドバイスはありますか？

『AMED 産学連携部のサクセス双六』、これにつきます。

スゴロクは医療機器について記載されていますが、医薬品でも他製品でも同様に読めると思います。





目的(臨床的意義)を明確にし、何をどうするのか、ゴールはどこか。そして、計画している研究はどの地点にあるのか、双六にあてはめてみて欲しいと思います。そのうえで、プロトコルを立案してほしいと思います。メディカルニーズを明確にして、PMDAと伴走していく姿勢も重要です。新しい医療機器開発には、大変長い研究期間と研究資金が必要になります。10年という年月はあっという間に過ぎます。審査ラグを少しでも短縮できるように双六で後戻りすることがないように着実に歩むことが必要です。

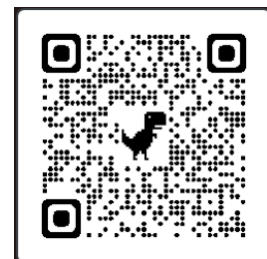
近年、AMEDの研究課題に応募された提案書の書類審査やヒアリングなどに定期的に参画しています。そこで重要なことは、「メディカルニーズにマッチしているか?」、「患者さんにどれくらい役立つのか?」、「明確な出口戦略ができていないか?」、「PMDAへコンサルトしているか?」などです。審査委員は、いろいろな分野から選出されているため、必ずしもその提案書について専門家ではありません。すなわち、専門でない人にも明確にメディカルニーズを伝え、わかりやすい提案書を作成することが求められます。

#### 『AMED 産学連携部のサクセス双六』

<https://www.amed.go.jp/content/000004843.pdf>

※双六はA4サイズを4枚横につなげた大きさとなっております。印刷される際は、印刷時の設定をご確認ください。

サクセス双六等の産学連携部実施事業の紹介パンフレットはこちらのQRコードからご覧ください。⇒



### 一倫理委員会の委員長という役割について

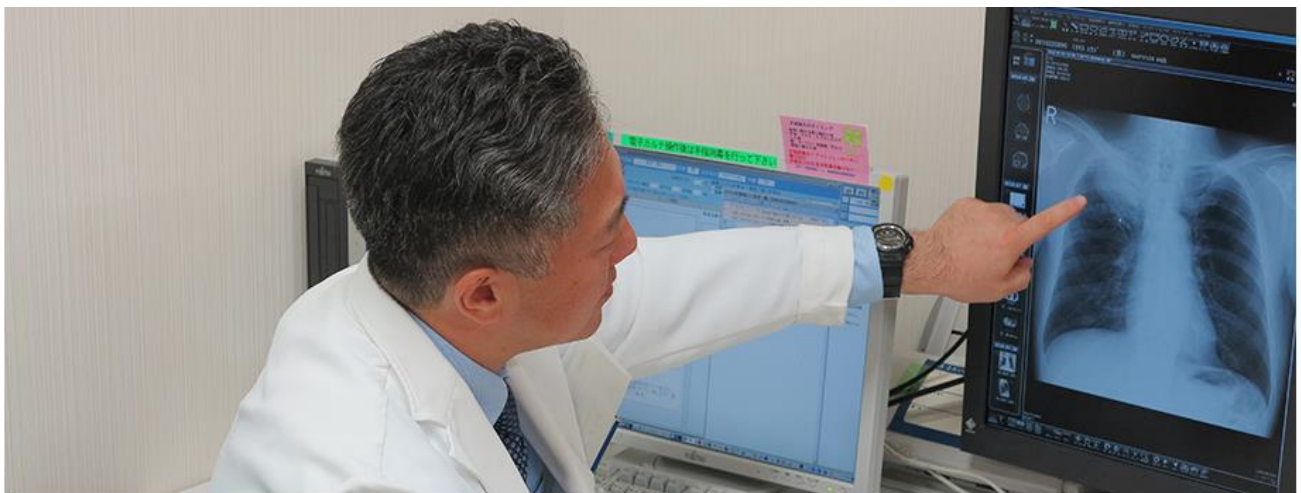
現在、学校法人日本医科大学中央倫理委員会、臨床研究審査委員会、大学倫理委員会を担当しております。

2021年3月に「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示)が告示されました。臨床研究を行う上で多くの障壁があると感じられる研究者が多いかと思えます。また、2018年4月1日から臨床研究法が施行され、未承認の医療機器、医薬品などの臨床研究は、認定臨床研究審査委員会で審査されることになり、審査のための書類はかなり膨大で、大変ハードルが高くなったことは否めません。しかし、こうしたプロセスは、患者さんに新しい医療を安全に届けるために必要です。臨床研究は、「患者さんのために」に行うもので、「医師、研究者のために」行うものではありません。

新しい医療で、死亡につながるような事象を発生させてはいけません。患者さん、被験者目線で、「リスクとベネフィット」を正當に評価するように心掛けております。その上で、審査におけるシステム、手順、方法、運用などに対して、働き方改革に則して、皆様の負担を少しでも軽減できるように努めてまいりたいと思います。

## —最後にひとこと

医師主導治験遂行にあたり、多大なご協力とご指導をいただいた研究統括センター、附属病院臨床研究総合センター、内視鏡センター、病棟のスタッフの皆様はこの場をおかりして厚く御礼を申し上げます。



臼田先生が治験調整医師として実施されている医師主導治験の情報は、こちらのQRコードからご覧ください⇒



呼吸器外科の情報は、こちらのQRコードから⇒



インタビューから、ひとこと。

企業治験では縦割りで多くの製薬企業スタッフが担っている業務を、治験調整医師は全て自ら実施しなければならない、大変な立場です。

PDT治験を通して、臼田先生から「最後は私が責任を持つ!」という強い意志が伝わってきます。責任感の強さ、発生した課題に常に誠実に、真っ直ぐに向き合い、結論を導き出そうとされる姿に、支援しているこちらも励まされ、一緒に目的達成のために頑張りましょう!!という気持ちになります。治験終了におきて、ラストサポートです。引き続きよろしくお願いたします。

### 【発行元】

学校法人日本医科大学  
研究統括センター  
臨床研究部門

☎113-8602

東京都文京区千駄木1-1-5  
弥生2号館 3階

TEL:03-3868-9162

E-mail:[dcsweb.group@nms.ac.jp](mailto:dcsweb.group@nms.ac.jp)

URL:<https://csri.nms.ac.jp/>

