

光線力学療法に至適治療条件に関する研究

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2016-12-29 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 川瀬, 悠樹 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10470/00032366

博士論文審査報告書

論文題目

光線力学療法に至適治療条件に関する研究
Study on Optimization of Therapeutic Parameter for
Photodynamic Therapy

申請者

川瀬	悠樹
Yuki	KAWASE

共同先端生命医科学専攻
先端治療機器臨床応用・開発評価研究

2013 年 4 月

光線力学療法（Photodynamic Therapy：PDT）は光感受性薬剤と光を組合せた複合療法である。PDT は 30 年以上前から低侵襲的な治療として期待され、臨床的効果や基礎的なメカニズム、新しい薬剤やデバイスに関する研究が数多くなされてきた。いくつかの製品は、各国で薬事承認を受けているものの、臨床上普及した製品は多くない。そればかりか、日本や米国では、PDT 機器メーカーが相次いで市場撤退し、一部の適応症に対する PDT が実施不可能に陥っている。その一方で、臨床からの適応拡大の要望は強く、国内でも脳腫瘍や食道癌の薬事承認に向けた動きが進んでいる。小規模な臨床試験であるものの医師主導治験や臨床研究において、PDT は一定の成果をあげており、将来的に有望な治療法になりうることが示唆されている。今後の PDT の更なる普及・発展のために、PDT のスムーズな開発・普及を促進するための施策が求められている。PDT の普及の阻害要因の一つには、エビデンスの不足があげられる。PDT の臨床研究や臨床試験は国内外で多くあるが、そのほとんどが探索的な試験である。また、試験により治療条件が異なっており、統一された治療条件でのシステマティックレビューができていない。PDT のスムーズな開発・普及を促進するためには、まずは PDT の至適治療条件を明確にし、その上で条件の統一されたエビデンスレベルの高い臨床試験を促進する必要がある。PDT は複合療法であるために、至適治療条件の決定には、薬剤投与量、インターバル時間、レーザ条件と多くの治療条件を最適化しなくてはならない。日本でも米国でも PDT のどの治療条件を、どのフェーズで、どのような方法で評価するかに明確な方法論はなく、また過去の承認された PDT 製品がどのように治療条件を評価してきたかは体系的に整理されていない。

本論文では、現状の治療条件の評価方法を分析することで課題を特定し、課題に対しての解決策を提案する。具体的には、まず、過去に日米で承認を受けた PDT 薬剤に関して、市販前評価における治療条件の評価方法を調査し、現状の課題を分析する。次に、PDT 治療パラメータのコンセンサス形成に関する取組みとして PDT 機器個別安全規格の必要性を検討し、提案を行う。さらに、光伝播シミュレーションを用いた光侵達性の把握について提案する。これらの検討により、PDT の治療条件を科学的かつ効率的に決定する方法論の方向性を示し、PDT により患者の受ける利益と安全性が担保され、PDT の更なる普及につながると考えられる。また、本研究で、医薬品と医療機器を組合せた複合療法の有効性・安全性に関する評価方法論の一例を示すことで、今後の複合療法の開発に貢献する。本研究は以下に示す 5 章から構成されている。

第 1 章は、序論として、国内外の PDT の臨床・市場動向やコンビネーションプロダクトに関する規制動向についてまとめ、本研究の目的と意義を示した。

第 2 章では、過去に日米で承認を受けた PDT 薬剤に関して、市販前評価における治療条件の評価方法を比較し、現状の課題を分析した。至適条件が検討される治療パラメータは統一されていなかった。最適な薬剤投与量、エネルギー密度

は、日米ともに臨床試験で評価されている傾向にあった。インターバル時間は、米国は臨床試験で評価されているのに対して、日本は非臨床のみであったが、日本においては、インターバル時間の検討が不十分との審査官の指摘があった。また、幾つかの薬剤では、インターバル時間の評価には薬剤由来蛍光測定の方法が用いられていた。光活性化の波長はほとんどの薬剤で非臨床試験により決定されていた。パワー密度の最適化は他の条件に比べて行われている例が少なかった。以上の分析結果から、少なくとも薬剤投与量、インターバル時間、エネルギー密度は、有効性・安全性に影響を与える特に重要なパラメータであり、臨床試験において至適条件を確認することが望ましいと考えられた。しかしながら、少なくとも3つの治療パラメータを組合せた全ての治療条件を評価するには、非常に大規模な臨床試験が必要となってしまう。これが、PDTの至適治療条件の評価における大きな課題の一つと考えられた。より効率的に至適条件を検討するために、効率的な臨床試験のデザインと非臨床における治療条件の範囲の絞込みが重要であると考えられた。非臨床における治療条件の絞込みには薬剤由来蛍光測定による投与量・インターバル時間の絞込みや光進達性の把握によるエネルギー密度のステップ数の最適化などが有効と考えられる。さらに、どの治療パラメータを評価するかが統一されていないことも重要な課題と考えられた。PDTの治療パラメータに関するコンセンサスを形成していくことが重要と考えられた。

第3章では、PDT治療パラメータのコンセンサス形成に関する取組みとして、PDT機器の個別安全規格策定を提案し、その方向性に関する検討についてまとめた。2章における調査結果から、レーザ条件に関しての検討の有無は、製品によって様々であった。また、米国と日本では照射するエネルギー密度の定義が異なっていた。レーザ条件はPDTの有効性・安全性に大きく影響する。患者の安全を担保するためには、PDT機器の基本性能を明確にすることが必要と考えられた。また、基本性能を明確にすることで、後発品・改良品の開発のハードルを下げることができると考えられた。そこで、PDT機器の性能を明確にするための国際規格策定を提案し、それに向けた検討を行った。既存のPDT機器が参照している規格を調査したところ、IEC60825(レーザ製品の安全基準)およびIEC60601-2-22(手術・化粧・治療・診断用レーザ機器の基本的安全性と不可欠な性能に関する特別要求事項)の2つであった。これらの規格は、主に工業用レーザ製品または医療用レーザの中でもレーザメス等の使用安全のための規格であり、薬剤併用のレーザ機器やPDTに必要なパラメータを定義するものではない。そこで、審議団体に関する調査やPDT関連医師や工学研究者、審査・評価機関の有識者を集めた委員会活動を行うことにより、今後のPDT機器の個別安全規格の策定に向けた方向性をまとめた。それにより、日本からPDT機器の個別安全規格を提案するための基盤を構築することが出来た。

第4章では、PDTにおける光侵達性の把握に関して、脳腫瘍PDTにおいて、

光伝播シミュレーションによるレーザ光侵達性の把握を検討した。組織中のエネルギー密度を光伝播シミュレーションにより推定し比較したところ、同じエネルギー密度になる深さは 27 J/cm^2 と 100 J/cm^2 で 1-2 mm 程度の差であった。また、組織中の薬剤濃度や血液付着による光進達性の影響を光伝播シミュレーションにより検討したところ、光侵達性に与える影響は 0.2mm 程度であり、ほとんど影響がないことが示唆された。PDT における光侵達性の把握において、光伝播シミュレーションは有用であり、至適なレーザ条件を検討する臨床試験を組む際に、条件ステップ数を適切なものにできる可能性があると思われた。

第 5 章では、結論として以上の研究成果をまとめ、PDT 治療条件の決定方法に関して、現状の課題抽出と医工学的な解決策と規制面からの解決策を提案し、PDT の治療条件を科学的かつ効率的に評価する方法論の確立に向けた方向性を示した、と結論付けた。

本論文では、PDT の市販前評価における治療条件の評価方法を分析し、現状の課題を抽出している。これは、PDT の治療条件の評価を体系的にまとめた初めての検討であり、治療条件を効率的に評価する方法を検討するための基礎的な情報として有用である。また、本論文では PDT 機器個別安全規格の提案に向けた検討を行っている。これは、PDT 機器の機器性能、評価方法のコンセンサスを形成する初めての活動であり、規格策定を進めることで PDT 機器の安全性を担保し、PDT 機器の機器性能を明確化し、承認審査に活用されることで開発を促進するものである。また、光伝播シミュレーションを用いた光進達性の把握方法について提案している。これは PDT の至適治療条件を医工学的な手法により効率的に決定する一つの方法論を示しており、PDT の開発を促進する方法論として有用である。本論文によって、PDT により患者の受ける利益と安全性が担保され、PDT の更なる普及につながるだけでなく、医薬品と医療機器を組合せた複合療法の有効性・安全性に関する評価方法論の一例を示すことで、今後の複合療法の評価方法の構築や開発の促進に貢献するものと考えられる。よって、本論文は今後の医療技術の発展に大きく貢献するものであり、博士（生命医科学）の学位論文として価値のあるものと認める。

2011 年 3 月

【主査】

早稲田大学客員教授、東京女子医科大学教授 医学博士（東京女子医科大学）伊関洋

【副査】

早稲田大学教授 工学博士（早稲田大学）医学博士（東京女子医科大学）梅津光生

早稲田大学教授 医学博士（東京女子医科大学）笠貫宏

早稲田大学教授 医学博士（慶応義塾大学）池田康夫