

## 光線力学療法の至適治療条件に関する研究

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

東京女子医科大学大学院医学研究科および  
早稲田大学大学院 先進理工学研究科

# 博士論文概要

## 論文題目

光線力学療法の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

2012年12月

(受理申請する部科主任会開催年月を記入)

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。光感受性薬剤を静脈注射等で投与し、一定のインターバル時間後に、腫瘍に光感受性薬剤が集積したタイミングでレーザー光照射により薬剤を励起させる。薬剤が光を吸収し励起することにより、周囲の酸素と反応して一重項酸素を発生し、腫瘍細胞を傷害する。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試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を示唆されている。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。英国国立医療技術評価機構の行ったPDTのシステマティックレビューの中でもPDTの治療条件の最適化が推奨されている。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、レーザー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は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。

そこで本研究では、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り組みとして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組織内の光エネルギー分布の把握によるレーザ条件の絞込み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脳組織内光エネルギー分布の把握について検討した。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  $27 \text{ J/cm}^2$  と  $100 \text{ J/cm}^2$  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影響を光伝播シミュレーションにより検討したところ、脳組織内光エネルギー分布に与える影響は 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 における光エネルギー分布の把握において、光伝播シミュレーションは有用であり、至適なレーザー条件を検討する非臨床試験や臨床試験を組む際に、条件ステップ数を適切なものにす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。

本研究では、市販前評価における治療条件の評価方法を分析し、現状の課題に対して PDT 機器個別安全規格の提案に向けた検討を行うとともに、光伝播シミュレーションを用いた生体組織中の光エネルギー分布の把握について提案することで、PDT の至適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た。本研究によって、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と考えられる。また、本研究は、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。

## 早稲田大学 博士（生命医科学） 学位申請 研究業績書

氏名 川瀬 悠樹 印

(2013年4月 現在)

| 種 類 別 | 題名、 発表・発行掲載誌名、 発表・発行年月、 連名者（申請者含む）  |
|-------|---|
| ○論文   | <u>Y. Kawase</u> , H. Iseki, Parameter-finding Studies of Photodynamic Therapy for Approval in Japan and the USA, Photodiagnosis and Photodynamic Therapy, (in Press).  |
| 講演    | <u>川瀬 悠樹</u> , 抗悪性腫瘍Photodynamic Therapyにおける至適レーザー条件の設定方法に関する研究, 日本生体医工学会医療機器に関するレギュラトリーサイエンス研究会第2回RS専門別研究会, 2011年11月, 東京.  |
| 講演    | <u>川瀬 悠樹</u> , Photodynamic Therapy用レーザー機器の同等性評価に関する一考察, 日本生体医工学会医療機器に関するレギュラトリーサイエンス研究会第3回RS専門別研究会, 2012年3月, 東京.   |
| 講演    | 吉光 喜太郎, <u>川瀬 悠樹</u> , 鎮西 清行, 村垣 善浩, 伊関 洋, 光線力学療法抗腫瘍効果評価のための自動病理画像取得システムのプロトタイプ開発, 第51回日本生体医工学会大会, 2012年5月, 福岡.   |
| 講演    | <u>川瀬 悠樹</u> , 伊関 洋, PDTのレギュラトリーサイエンス: 米国のPDT用レーザー機器の同等性評価に関する調査, 第22回日本光線力学学会学術講演会, 2012年7月, 筑波.   |
| 講演    | 本多 典広, <u>川瀬 悠樹</u> , 伊関 洋, 粟津 邦男, 逆モンテカルロ法および双積分球光学系を用いた悪性脳腫瘍皮下移植モデルマウスの腫瘍組織の光学特性値算出, 第22回日本光線力学学会学術講演会, 2012年7月, 筑波.  |
| 講演    | <u>川瀬 悠樹</u> , 伊関 洋, PDTの市販前における有効性・安全性評価の動向, 第33回日本レーザー医学会総会, 2012年11月, 大阪.  |
| 論文    | (以下、修士時業績)<br><u>川瀬 悠樹</u> , 岡泰延, 荒井恒憲, 伊藤成史, ArFエキシマレーザー蒸散による無侵襲生体物質光計測のための爪甲光学窓の形成法, 生体医工学, 44(2):293-299, 2006   |
| 講演    | <u>川瀬 悠樹</u> , 岡泰延, 荒井恒憲, 光による経爪甲的無侵襲血糖値計測, 第26回日本レーザー医学会総会, 2005年9月, 東京.   |
| 講演    | 塚原翼, <u>川瀬悠樹</u> , 荒井恒憲, 堀口 裕, 小平喜一郎, 村井 勝, 第二世代光感受性物質を用いた膀胱注入法によるPhotodynamic Diagnosis: ラット正所性膀胱腫瘍モデルに対する経内視鏡蛍光観察システム, 第44回日本生体医工学会大会, 2005年4月, 筑波.   |
| 講演    | T. Tsukahara, <u>Y. Kawase</u> , S. Ohmori, T. Arai, Y. Horiguchi, K. Kodaira, M. Murai: Thin endoscope based fluorescence measurement system for precise evaluation of photodynamic diagnosis in novel rat bladder tumor model, 10th World Congress of the International Photodynamic Association, 2005.6, Munich. |