

平成 25 年度経済産業省委託事業

平成 25 年度戦略的技術開発委託費
医療機器等の開発・実用化促進のためのガイドライン策定事業
(医療機器に関する開発ガイドライン作成のための支援事業)

ナビゲーション医療分野（PDT 機器）
開発WG報告書

平成 26 年 3 月

独立行政法人 産業技術総合研究所

平成 25 年度 ナビゲーション医療分野（PDT 機器）開発 WG 委員名簿

（五十音順、敬称略、※座長）

氏名	所属
荒井 恒憲	慶應義塾大学 理工学部 物理情報工学科 光治療工学教室 教授／慶應義塾先端科学技術研究センター／株式会社アライ・メッドフォトン研究所代表取締役社長
荒船 龍彦	東京電機大学 理工学部 理工学科 電子・機械工学系 助教
伊関 洋	東京女子医科大学（大学院医学研究科先端生命医科学系専攻先端工学外科学分野）/東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 教授
伊藤 亜莉沙	株式会社アライ・メッドフォトン研究所 開発部 主任研究員 ／慶應義塾先端科学技術研究センター
川瀬 悠樹	パナソニックヘルスケア（株） 横浜地区インキュベーションセンター 開発第 8 プロジェクト 主任技師
※山田 幸生	電気通信大学 情報理工学研究科 知能機械工学専攻 脳科学ライフサポート研究センター 特命教授, 特任教授

開発 WG 事務局

鎮西 清行 産業技術総合研究所 ヒューマンライフテクノロジー研究部門
副研究部門長

鷺尾 利克 産業技術総合研究所 ヒューマンライフテクノロジー研究部門 治療支援
技術グループ

山下 樹里 産業技術総合研究所 ヒューマンライフテクノロジー研究部門 身体適応
支援工学研究グループ

ナビゲーション医療分野（PDT 機器）開発 WG 委員会 開催日

第 1 回開発 WG 委員会

開催日 平成 26 年 2 月 26 日（水曜日）

目 次

1. 序文	1
1.1. 目的	1
2. 対象とする機器	2
2.1. 定義	2
3. 調査事項	3
3.1. 内外動向	3
3.2. IN SILICO 試験	3
3.3. 関連する国際規格	4
4. WG 調査検討過程	5
4.1. 第1回開発WG委員会 概要	5
5. 参考資料集	7

1. 序文

1.1. 目的

PDT (photodynamic therapy; 光線力学療法) は、特定波長のレーザー光源と、そのレーザーで励起される医薬品(光感受性物質)により、治療を行うものである。我が国では1996年に承認されている。その後、加齢黄斑変性症、早期肺がん、2013年には原発性悪性脳腫瘍の治療システムが承認されている。現在、上部消化管がん治療、心筋カテーテル焼灼等の応用に向けて研究開発が進められている。

PDTは、通常の医薬品とは異なり、レーザー光線で励起しないと機能を表さない。部位選択性のある治療法という点ではむしろ放射線療法に近い特徴をもつ。優れた部位選択性を持ちながら、PDTがなかなか拡大しないのは、コンビネーションプロダクト(医薬品と医療機器の組合せ製品)である点も見逃せない。それぞれ、承認に必要な資料を収集する必要がある。がん治療を目指すならば、既存の化学療法、放射線療法、外科的療法との比較試験となる可能性が高く、治験をするならば長期間のフォローアップを要する高コストな試験になる可能性がある。企業間の連携を要することも製品化を難しくする。PDTについては、現在のところ、光感受性物質(医薬品)とレーザー光源とその周辺機器(医療機器)のそれぞれが相手方を特定する承認が必要である。これは、製薬企業と機器企業が合意して協力して申請準備等を進めねばならないことを意味する。規模、業態、収益構造がことなる企業が長期間にわたって共同開発、共同申請、共同販売戦略を維持しなければならないことは、申請ロジックを構築することとは異なる困難がある。

PDTに関しては、我が国は有力な技術と競争力を有している。前記した早期肺がん、原発性悪性脳腫瘍については、日本国内で治験が始められ、国内企業が世界に先駆けて承認を取ったという経緯がある。現在でも、承認を受けた対象疾患の範囲で日本は欧米を圧倒している。上部消化管がん、子宮頸がん、心筋カテーテル焼灼術についても日本が研究を主導している。また、日本はPDTに関する国際標準化の中でも主導的な役割を担うことが期待されている。

PDTは機能発現の機序も非常にユニークである。光感受性物質は、レーザーのエネルギーで励起されたのち、そのエネルギーにより酸素分子を一重項酸素に変化させ、この一重項酸素が細胞に対して作用する。治療機序の一連のプロセスの相当部分が、物理プロセスとしてモデル化でき、このため、PDTに関しては数値シミュレーションが研究されている。

本ワーキンググループ(以下、本WG)は、こういった状況を踏まえて、PDTの製品化・産業化を目指した研究開発の迅速化・効率化のための開発ガイドラインを策定することを目的として設置された。

2. 対象とする機器

本WGでは、PDT機器を対象とする開発ガイドラインを策定する。PDTはコンビネーションプロダクトであることから、光感受性物質（医薬品）とPDT機器（医療機器）の両方を含んでいる。前者については、ポルフィリン系の物質が候補として良く研究されているが、開発上の課題はレーザー照射を安全かつ確実にを行う機器の部分、および照射条件の最適化などプロセス開発にある。

2.1. 定義

本年度は定義の詳細検討は行わなかったが、本報告書では暫定的に次の定義をおく。

PDT 機器

PDTに供するレーザー光源と、レーザーを導く光路、照射エネルギー量を規定するタイマー等、不要なレーザー曝露を防止するシャッター等からなる装置

3. 調査事項

3.1. 内外動向

内外の PDT 承認状況は下表の通りである

承認国	疾患種類数	疾患種類	承認薬
日本	6	肺癌	Porfimer sodium(1996) Talaporfin sodium(2004)
		食道癌	Porfimer sodium(1996)
		胃癌	Porfimer sodium(1996)
		子宮頸癌/異形成	Porfimer sodium(1996)
		加齢黄斑変性症	Verteporfin(2004)
		悪性脳腫瘍	Talaporfin sodium(2013)
米国	4	食道癌/異形成	Porfimer sodium(1995/2003)
		肺癌	Porfimer sodium(1998)
		加齢黄斑変性症	Verteporfin(2000)
		日光角化症	5-ALA(1999) Methyl-ALA(2004)
欧州	3	頭頸部癌	Temoporfin(2001)
		加齢黄斑変性症	Verteporfin(2000)
		日光角化症	5-ALA(2011)

3.2. in silico 試験

動物試験（非臨床試験）、臨床試験に代わる**第三の試験**として、コンピュータと生体数値モデルを用いたシミュレーションの利用が注目され始めた。

いわゆる in silico 試験（in vivo, in vitro に準じて、計算機上の実験をシリコンの培地と仮想した造語）は、現段階では動物実験やヒト臨床試験を完全に置き換えるところに至っていないが、将来的には少なくとも相当部分を置き換え、また動物実験、ヒト臨床試験の条件の絞り込みに活用されて、評価に要する期間とコストを劇的に圧縮することが予想される。すなわち、医療機器や医薬品の評価手法において過去に比較する者のない破壊的なイノベーションとなる可能性を秘めており、先行者が莫大なメリットを享受する反面、乗り遅れた者は取り返しの付かないハンディを負うことが予想される。

米 FDA では、in silico 試験への取り組みを主導している。根底には動物実験で判った事実をヒトでの現象の予測にどこまで外挿可能か、と言う問題意識がある。「ヒトへの外挿性が明らかでない動物実験の結果を無理矢理外挿するよりは、仮定条件の明確な数値シミュ

レーションでヒトでの現象を予想する方が良い」とする発想が現れても不思議ではない。

- 2008～2011年 創薬領域で in silico 試験の有用性を検討
- 2012年 医療機器開発分野でも積極的に in silico 試験導入を開始
- 2012～2013年 産学連携と、新しい産業振興の観点から国家プロジェクトや公募式ワークショップを積極的に開催

米 FDA では、大学、企業（機器開発）、企業（ソフトウェア会社）を交えたワークショップを短期間に繰り返し開催しており、意見集約と国策への反映について検討を重ねている模様である。

3.3. 関連する国際規格

PDT 機器に特化した製品規格、ガイダンス類は存在しない。過去の承認（特に EU での認証）では、一般的な規格を引用している。

IEC 60601-1:2012	医用電気機器の基本的安全性と基本性能；汎用規格
IEC 60601-2-22 Ed. 3.0 b:2007	手術用・化粧品用・治療用・診断用レーザー機器の基本的安全性と基本性能に関する特別要項
IEC 60825-1Ed. 2.0 b Cor.1:2008	レーザー製品の安全性 Part 1 機器のクラス分類と要項

そこで、PDT の国際標準の提案を視野に、経済産業省では平成 25 年度から「戦略的国際標準化加速事業」にて「光線力学療法に関する国際標準化」をテーマの一つとして検討を進めている。

4. WG 調査検討過程

4.1. 第1回開発 WG 委員会 概要

- 1) 開催日時 平成 26 年 2 月 26 日（水曜日）16:00～18:00
- 2) 開催場所 オフィス東京 地階 S 会議室（東京都中央区京橋 1 丁目 6 番 8 号）
- 3) 出席者（敬称略、順不同）
 - 委員：荒井 恒憲、荒船 龍彦、伊関 洋、伊藤 亜莉沙、川瀬 悠樹、山田 幸生
 - 経済産業省：山田裕介、中川琢磨、福井克樹
 - 国立医薬品食品衛生研究所：薮島由二、植松美幸
 - 新エネルギー・産業技術総合開発機構：田村知章
 - 開発 WG 事務局：鎮西 清行、山下 樹里、鷺尾 利克

4) 配付資料

- 資料 1 : PDT 機器開発 WG 委員名簿
- 資料 2 : 事務局資料
- 資料 3 : 荒船委員資料
- 資料 4 : 荒井委員資料
- 資料 5 : 伊関委員資料
- 資料 6 : 川瀬委員資料
- 参考資料 1 : 国内における PDT 関連臨床研究・治験（国立保健医療科学院より転載）
- 参考資料 2 : 国内における上部消化器における Phase II 研究論文
- 参考資料 3 : 光線力学療法のレギュラトリーサイエンス（JJSLSM 34 (2), 2013）

5) 議事

- 委員互選により、座長として山田委員を選出した。
- 自己紹介に先立ち、事務局より資料 2 を使って本 WG 設置の経緯、PDT 医療機器の現状及び開発上の課題点等を説明した。
- 荒井委員より、荒井委員が進めている、心筋カテーテルアブレーションへの PDT 応用の開発状況につき解説した。なお、資料 4 は説明に用いた版を後日各委員に配布した。
- 荒船委員より、米国における医療機器の PMA, 510(k) 添付資料への計算シミュレーションの導入に関する FDA の動向につき資料 3 を使って解説された。
- 伊関委員より、悪性脳腫瘍への PDT に関する医師主導治験と PDT 機器等の製造販売承認、学会による施設基準等の検討状況につき資料 5 を使って解説された。
- 川瀬委員より、PDT に関する経済省戦略的国際標準化加速事業での PDT レーザー装置の IEC60601-2-x への NWIP 準備状況につき資料 6 を使って解説された。

- 総合討論により、以下の意見が出された。
 - 重要な課題であり、来年度以降にガイドライン化を本格化すべき。
 - 悪性脳腫瘍に続く PDT のがん治療の適用拡大の医師主導治験などが進んでいるので、それらの専門家を委員に加えるべき。
 - 心筋カテーテルアブレーションは日本発の有望な技術であり、これを早期に臨床研究、治験に導くことが重要。
 - 計算シミュレーションへの対応は、PDT にとどまらない重要課題である。
- 事務局より、合同検討会への対応、今後の報告書作成、来年度以降の進め方等の事務事項を説明し、座長と相談しつつ進めることとした。

5. 参考資料集

国立保険医療科学院臨床研究（試験）情報検索ポータルサイト調べ（2014/02/24）

臨床研究（試験）登録内容

登録日	試験名	対象疾患	進捗状況	実施責任組織
2013/9/4	症候性黄斑部ポリープ状脈絡膜血管症患者を対象にラニズマブ単独療法, 又はラニズマブとベルテポルフィンを用いる光線力学的療法との併用療法による視力に対する有効性を検討する24ヵ月, ランダム化, 二重遮蔽, 第IV相, 多施設共同試験	症候性黄斑部ポリープ状脈絡膜血管症	参加者募集中	ノバルティスファーマ株式会社
2013/6/4	滲出型加齢黄斑変性における照射困難な病変に対する光線力学的療法の変法の長期臨床経過の検討	滲出型加齢黄斑変性	一般募集中	関西医科大学 附属滝井病院
2013/4/3	子宮頸部上皮内腫瘍に対する5-Aminolevulinic Acidを用いた光線力学療法の有用性の検討	子宮頸部上皮内腫瘍	参加者募集終了—試験継続中	名古屋大学医学部
2012/11/1	慢性中心性漿液性脈絡網膜炎に対する低照射エネルギー光線力学的療法の有効性と安全性についての検討	慢性中心性漿液性脈絡網膜炎	募集前	川崎医科大学 附属病院眼科
2012/11/1	病的近視に伴う脈絡膜新生血管による視力障害を有する患者を対象として, ラニズマブ0.5mgの2種類の異なる用法の有効性及び安全性をベルテポルフィンPDTとの比較により評価する12ヵ月, 第III相, ランダム化, 二重遮蔽, 多施設共同, 実薬対照比較試験	病的近視に伴う脈絡膜新生血管による視力障害	試験終了	ノバルティスファーマ株式会社
2012/10/25	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を用いた光線力学的療法の多施設共同臨床第II相試験	化学放射線療法後の局所遺残再発食道癌患者	参加者募集終了—試験継続中	京都大学医学部 附属病院

2012/8/6	ポリープ状脈絡膜血管症に対するラニビズマブ硝子体注射と光線力学的療法の比較	ポリープ状脈絡膜血管症	試験終了	横浜市立大学 附属市民総合 医療センター
2011/1/8	ポリープ状脈絡膜血管症に対する Ranibizumab 治療に光線力学的療法を併用するタイミングを検討する探索的研究 (富士山スタディ)	ポリープ状脈絡膜血管症	限定募集中	富士山試験グループ
2010/11/15	加齢黄斑変性症に対する抗血管内皮増殖因子抗体および低照射エネルギー光線力学的療法の併用治療	加齢黄斑変性症	限定募集中	山形大学医学部
2010/10/1	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 (レザフィリン) および PDT 半導体レーザー (PD レーザ) を用いた光線力学療法の第 I/II 相試験	食道癌	一般募集中	京都大学
2005/9/22	食道扁平上皮癌放射線化学療法後の局所遺残再発例に対する光線力学的治療法 (PDT) の第 II 相試験	食道扁平上皮癌	参加者募集中	国立がんセンター東病院
2013/9/14	前立腺全摘除術の外科的切除縁における残存癌検出を目指した 5-アミノレブリン酸(5-ALA)による蛍光腹腔鏡を用いた術中光力学診断	限局性前立腺癌	一般募集中	広島大学 腎泌尿器科学
2013/6/27	頭頸部癌における 5-アミノレブリン酸投与による光力学診断の有用性に関する研究	頭頸部癌	募集前	高知大学医学部耳鼻咽喉科学講座
2013/5/24	筋層非浸潤膀胱癌について 5-アミノレブリン酸(5-ALA) 経口投与による蛍光膀胱鏡を用いた光力学的診断に関する研究	膀胱筋層非浸潤癌	限定募集中	関西医科大学 腎泌尿器外科
2012/10/29	5-アミノレブリン酸による光力学診断を用いた消化器悪性腫瘍の検出	消化器悪性腫瘍	限定募集中	高知大学医学部外科学講座 外科 1
2012/10/15	泌尿器科癌における光力学的診断の有用性に関する研究	泌尿器癌	一般募集中	筑波大学附属 病院腎泌尿器 外科
2012/1/30	5-アミノレブリン酸(5-ALA) による蛍光膀胱鏡を用いた膀胱癌の光力学診断に関する多施設共同試験	筋層非浸潤性膀胱癌	試験終了	高知大学医学部 附属病院

2010/2/24	根治的前立腺全摘除術の外科的切除縁における残存癌検出を目指した5-アミノレブリン酸(5-ALA)による蛍光腹腔鏡を用いた術中光力学診断	限局性前立腺癌	一般募集中	高知大学医学部泌尿器科
2008/8/27	5-アミノレブリン酸(5-ALA)による蛍光膀胱鏡を用いた膀胱癌の光学的診断	表在性膀胱癌	参加者募集中	高知大学医学部泌尿器科

参考資料1:PDT機器／ガイドライン検討ポイント
(第1回WG 資料2)

PDT (Photodynamic therapy)機器

ガイドライン検討ポイント

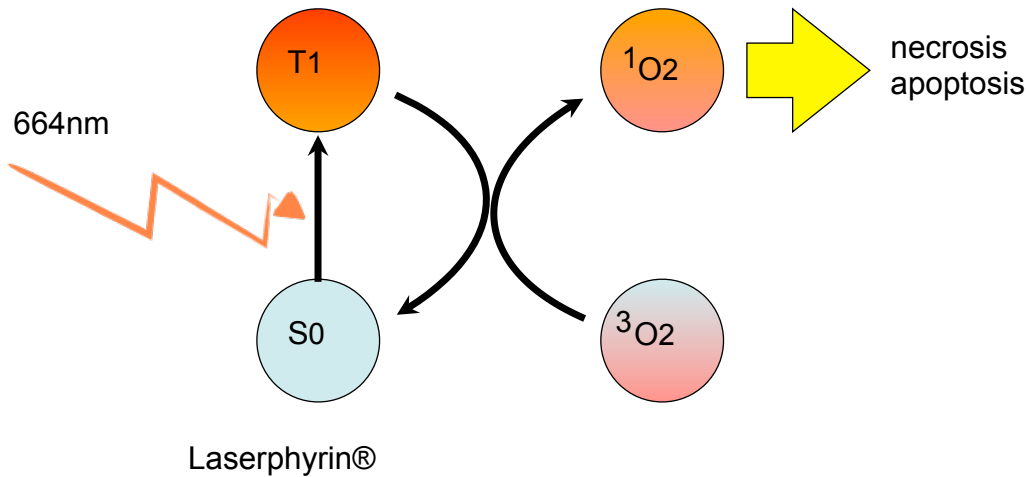
独立行政法人 産業技術総合研究所

PDTシステムの開発ガイドライン

- PDT
 - 初期肺がん
 - 悪性脳腫瘍（H25/9/20承認）
 - 食道ほかで臨床研究が進行中
- 開発上の隘路
 - Dose（薬剤，レーザー）決定根拠

PDT (Photodynamic therapy)

Laser Agent Oxygen Cell Death



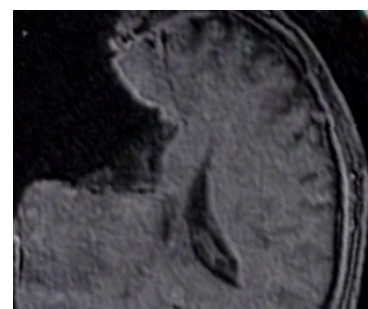
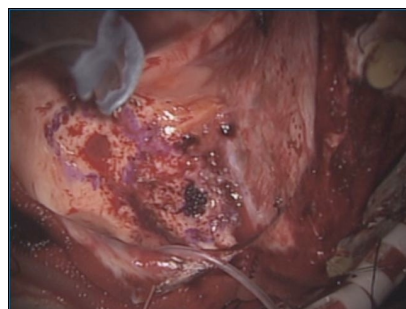
Wilson, Phys. Med. Biol. 53 (2008) R61–R109

独立行政法人 産業技術総合研究所

悪性脳腫瘍患者に対するPDTに関する臨床試験

東京医大・東京女子医大

- 医師主導治験（機器で初）
- 早期肺がんの適用を持つレーザーと医薬品を悪性脳腫瘍の根治に拡大



Laser + Laserphyrin : Protocol & Dose

- Drug Dose:
 - 40 mg/m² * *は肺がん適用時のdose

- 664nm Laser:
 - Φ6mm
 - 150mW/cm² x 180sec = 27J/cm²
 - 150mW/cm² x 667sec = 100J/cm² *

治験前の臨床研究 (Akimoto et.al.)
 血栓無し
 血栓形成

実施されたdose(27J/cm²)の設定根拠は？

脳腫瘍と肺がんでは, PDTの作用機序が違う

脳腫瘍

肺がん

- 対象
 - 悪性脳腫瘍(G3, G4)
- 要求
 - 正常組織をなるべく温存, 腫瘍細胞だけ破壊
- 作用機序
 - 活性酸素による細胞死
 - 血管閉塞はNG

- 対象
 - 早期肺がん(G1)
- 要求
 - 多少正常組織が壊れても良いから, がん細胞を死滅させる
- 作用機序
 - 血管内皮細胞の損傷による微小血管の閉塞

実施されたdose(27J/cm²)の設定根拠は？

- 臨床研究での実績

- 27J/cm²では, 治療効果があった
- 100J/cm²では, 血栓形成が生じた

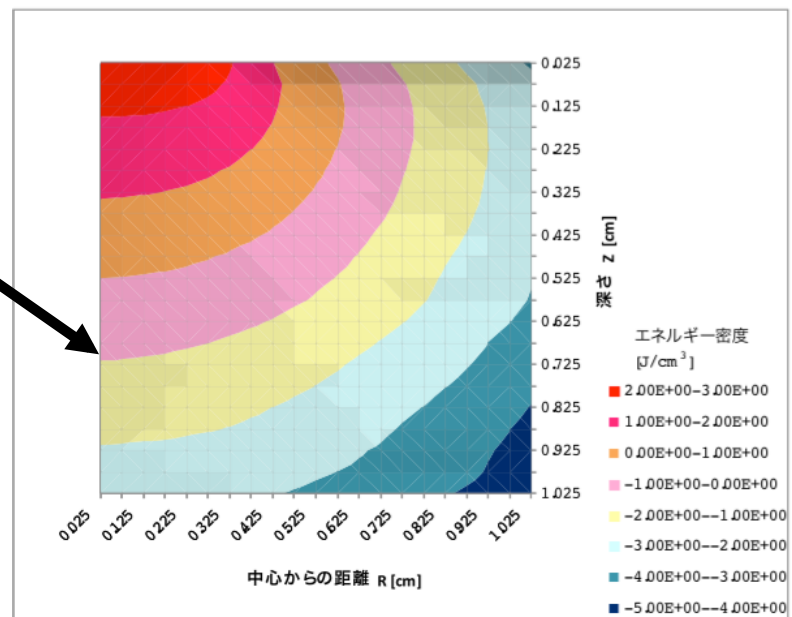
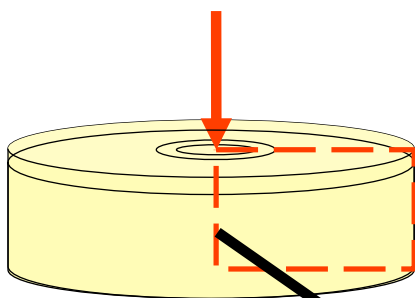
- 本来は...

- 適切な進達深さまで
- 正常細胞に影響なく
- 腫瘍細胞が死滅する

- PMDAは, 設定根拠の妥当性の説明を要求

- レーザ強度をかえてin vitro, in vivo
- 投薬量などをかえてin vitro, in vivo

組織内エネルギー密度分布 (100 J/cm²)

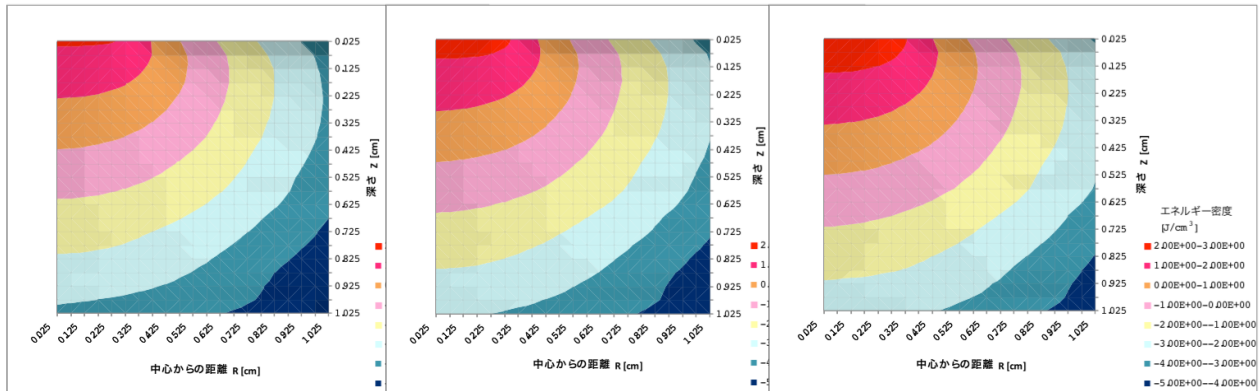


組織内エネルギー密度分布

27 J/cm²

50 J/cm²

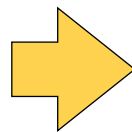
100 J/cm²



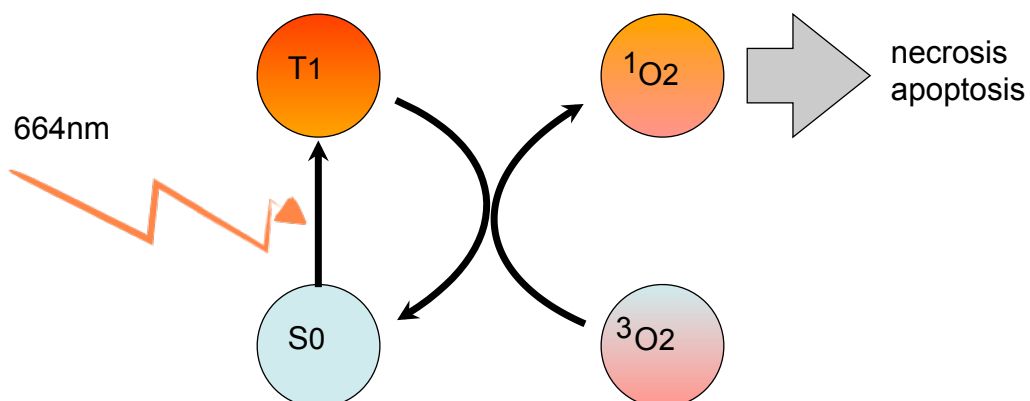
E = W x Tだが、効果 ≈ W x Tではない

● PDTの効果左右する要因

- 薬剤の種類と細胞内濃度
- レーザーの『強さ』
- 細胞内の酸素濃度



レーザーが強すぎると
→ 細胞内酸素が枯渇



参考資料2:「日本発の医薬品医療機器複合医師主導治験
『悪性脳腫瘍に対するME2906及びPDT半導体レーザーに
よる光線力学療法に関する臨床試験』
(第1回WG 資料5／伊関委員資料)

日本初の医薬品医療機器複合医師主導治験「悪性脳腫瘍に対するME2906及びPDT半導体レーザーによる光線力学的療法に関する臨床試験」

1東京女子医科大学先端生命医科学研究所, 2東京女子医科大学脳神経外科,
3東京医科大学脳神経外科, 4柏葉脳神経外科病院, 5筑波大学医学医療系脳神経外科,
6大阪医科大学脳神経外科, 7群馬大学, 8山形大学医学部脳神経外科, 9都立駒込病院放射線診療科

伊関 洋¹, 村垣 善浩², 丸山 隆志², 生田 聡子¹, 秋元 治朗³, 岡田 芳和²,
金子 貞男⁴, 松村 明⁵, 黒岩 敏彦⁶, 唐澤 克之⁹, 中里 洋一⁷, 嘉山 孝正⁸

筆頭演者は日本脳神経外科学会へのCOI自己申告を完了しています。
本演題の発表に関して開示すべきCOIはありません。



医療技術産業戦略コンソーシアム(METIS)

第6回 医療テクノロジー推進会議

資料06-5
H19.3.27推進

METIS共通課題検討委員会答申 新医療機器研究開発の活性化に向け ーパイオニアスタディー医師主導治験の実施ー

主査 菊地 眞 (防衛医科大学校教授)

副主査 斉藤 清人(医療産産業戦略委員会委員長)

学側委員 伊関 洋 (東京女子医科大学教授)、橋爪 隼 (九州大学大学院教授)

吉田 純 (名古屋大学大学院教授)

テーマ委員 横川信幸 (テーマⅠ主査)、山本悦治 (テーマⅡ主査)、藤本克彦 (テーマⅢ主査)

高山修一 (テーマⅣ主査)、三澤 裕 (テーマⅤ主査)、片倉健男 (テーマⅥ主査)

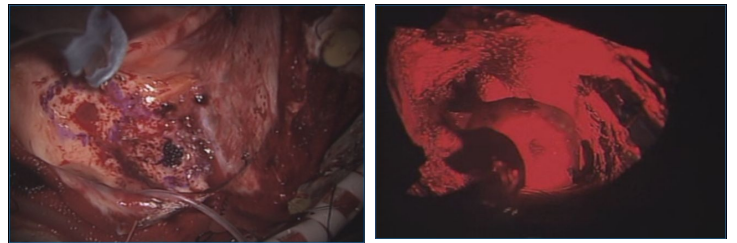
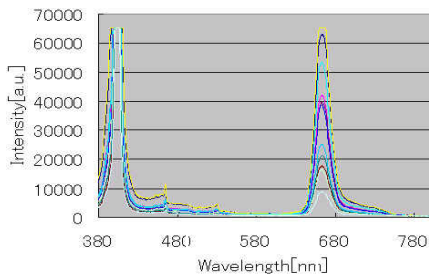
稲見雅晴 (テーマⅦ主査)

医療産産業委員 石黒克典 (法制委員会委員長)、市川祝善(産産業戦略委員会副委員長)

野田義直 (GCP委員会副委員長)、山本芳子 (GCP委員会特別委員) (順不同)

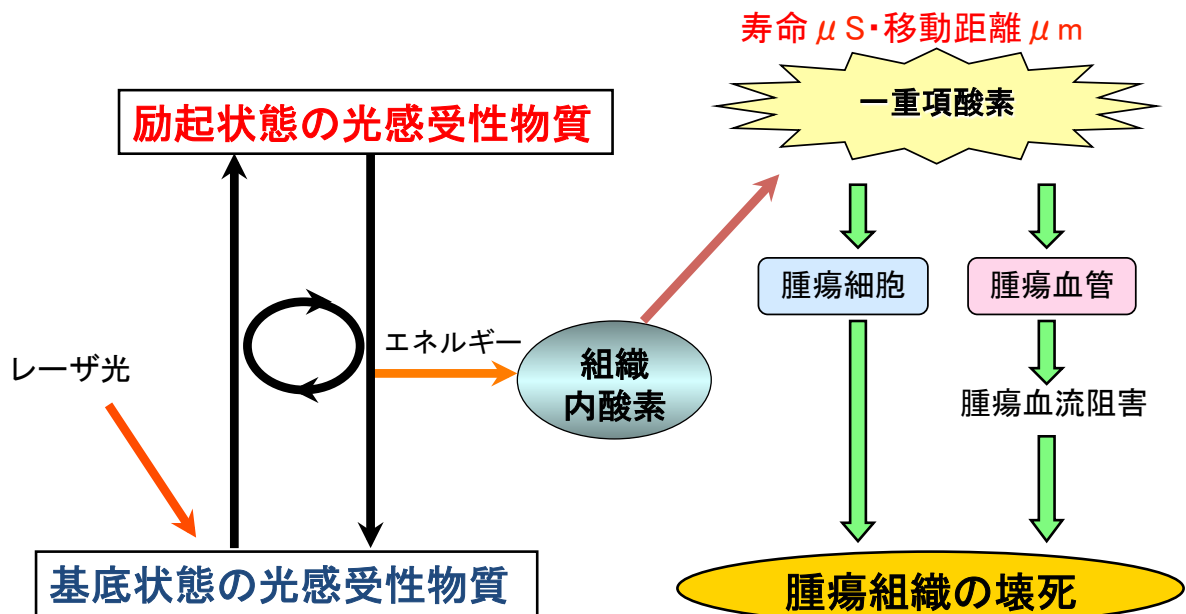
平成19年3月27日

悪性脳腫瘍患者に対するME2906及びPNL6405CNSによる 光線力学的療法(PDT)に関する臨床試験(東京医大・東京女子医大) —国内初の医薬品医療機器複合医師主導治験—



早期肺癌Photodynamic Therapy (PDT)
パナソニック ヘルスケア株式会社 Meiji Seika ファルマ株式会社

PDTの原理・作用機序



一重項酸素が腫瘍細胞及び腫瘍血管を障害し、抗腫瘍効果を発現

biological feature of malignant glioma

Glioblastoma: The Past, the Present, and the Future

Wilson CB: Clin Neurosurg 38, 1992

TABLE 3.1
Assumptions Regarding the Ratio of Tumor Cells to Total Cells at Various Sites and Cell Density in Tumor and Normal Brain

General Assumptions

- 1 g of tumor = 10^9 cells
- 1 g of normal brain = 10^8 cells
- Whole brain = 1400 g
- All tumor cells are viable
- Fewer than 1% of tumor cells are clonogenic
- Recurrence is a probability function directly related to cell number but modified by local factors, e.g. extracellular matrix

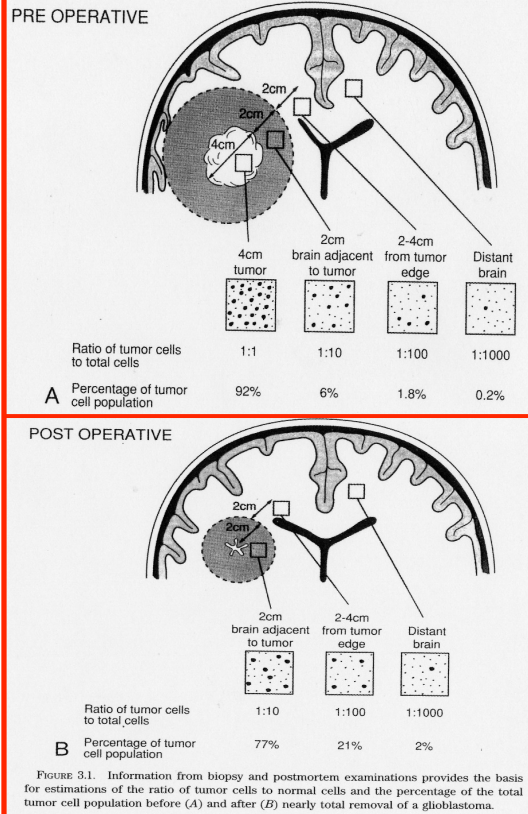
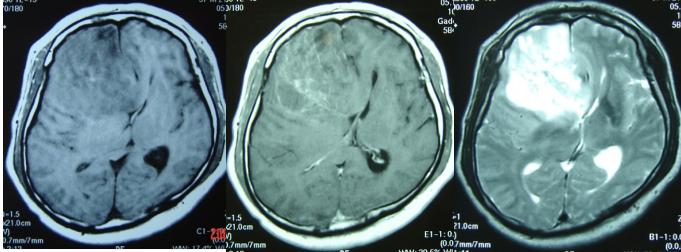
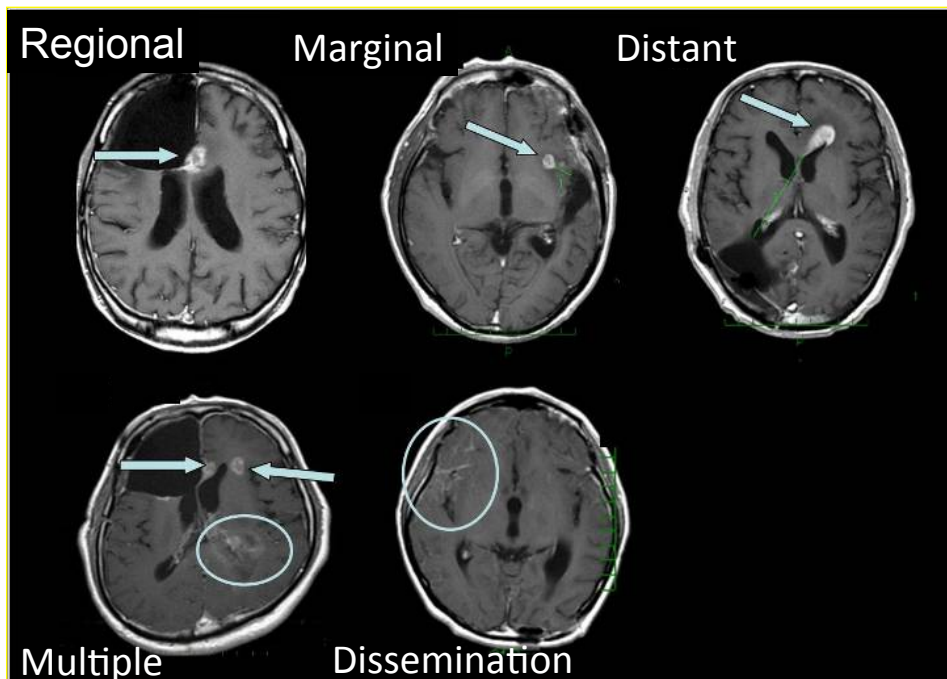
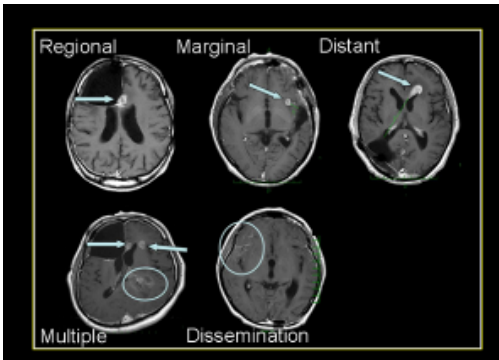


FIGURE 3.1. Information from biopsy and postmortem examinations provides the basis for estimations of the ratio of tumor cells to normal cells and the percentage of the total tumor cell population before (A) and after (B) nearly total removal of a glioblastoma.

Classification of recurrence pattern





Recurrence pattern	No. of cases*
Regional (in the wall of the resection cavity)	20 (46.5%)
Marginal (within 20 mm from the margin of the resection cavity)	2 (4.7%)
Distant (more than 20 mm from the margin of the resection cavity)	4 (9.3%)
Multiple (several recurrences in various brain areas)	4 (9.3%)
Subarachnoid dissemination	3 (6.9%)

*In 10 cases, recurrence of the tumor was not observed during follow-up period.

Strategic malignant glioma removal with Photo Dynamic Diaganosis(PDD), Photo Dynamic Therapy(PDT)

■ remove main mass with iMRI & Navigation near 90~95%



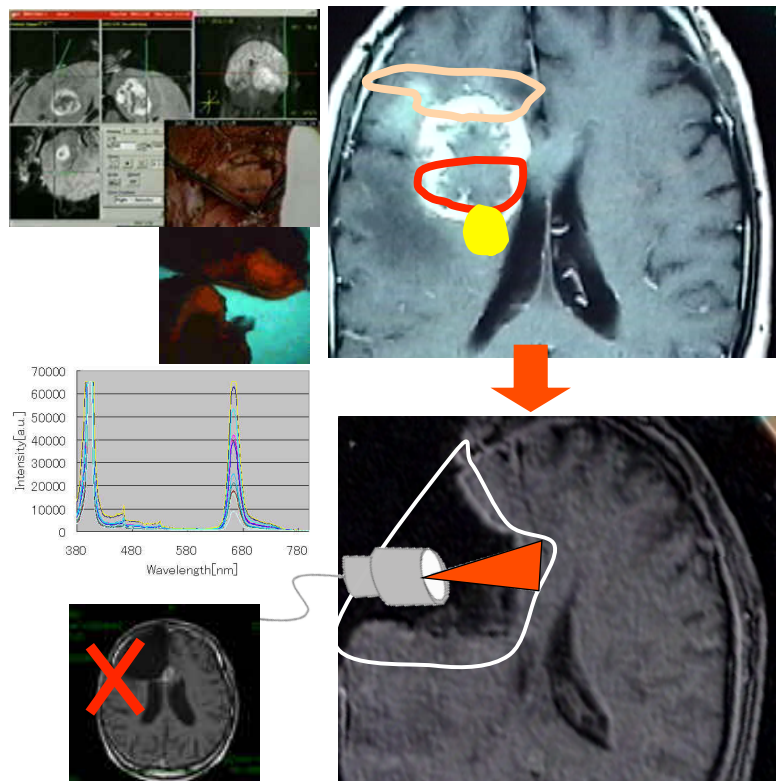
■ Remove another residual mass by PDD near 100% removal



■ PDT as an additional sulvage or PDT on unresectable area close to 100%



Prevention treatment of gliobalstoma recurrence



PDT医師主導治験 実施計画概要

【目的】悪性脳腫瘍患者に対する光線力学的療法の有効性・安全性の検討

【試験分類】第II相・単アーム探索的試験(希少疾患)

【対象】WHO grade 3・4 神経膠腫が疑われる摘出手術の適応患者

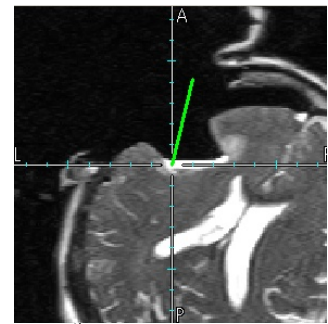
【評価項目】

有効性:主に初発膠芽腫を対象

1. 主要評価項目:PDT施行**12カ月後の全生存率(OS)** → **85%以上!!**
2. 副次的評価項目:
 - (1)全生存期間(OS)
 - (2)PDT施行6カ月後の無増悪生存率(PFS)
 - (3)無増悪生存期間(PFS)
 - (4)PDT施行6カ月後のレーザー照射部位における増悪抑制率
 - (5)**レーザー照射部位における増悪抑制期間**
 - (6)腫瘍縮小効果(奏効率)
 - (7)神経学的改善度(改善率)

安全性

- 1.有害事象・副作用の発現率
- 2.PS・体温・臨床検査値の推移
- 3.皮膚光感受性試験結果



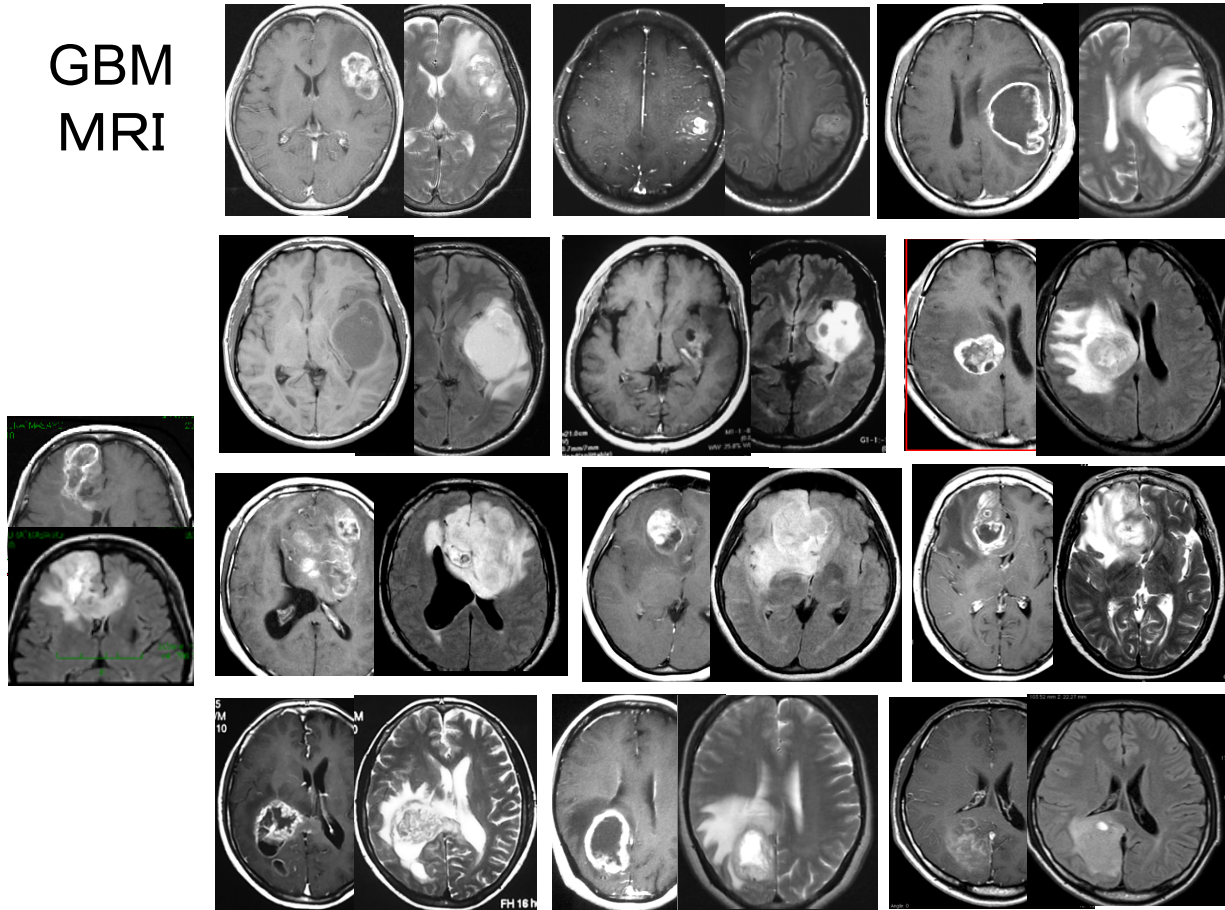
PMDA対面助言内容の拘束力

- 議事録に残る文言は後の薬事承認要件
- 求められる高いハードル
「安全かつ比較試験で有効性が確立されるもの」
比較試験を求める理由に議論なし
➡ 市販後調査への持ち越し
- 争点

条件設定の根拠	エンドポイント
比較対象	“動物でも”安全か??
症例数の妥当性	など

PMDA「国民に対し薬事承認を説明できる材料が必要」

GBM
MRI

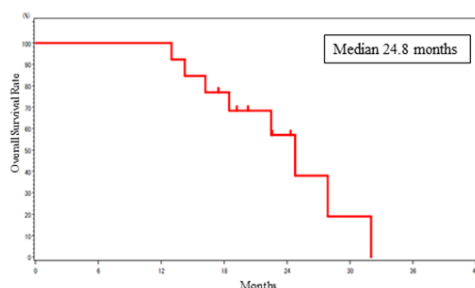


Phase II Clinical Study on Intraoperative Photodynamic Therapy with Talaporfin Sodium and Semiconductor Laser in Patients with Malignant Brain Tumors

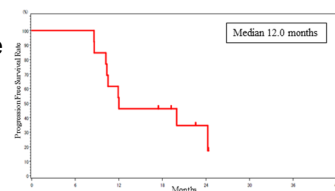
Yoshihiro Muragaki, M.D., Ph.D.^{1,2}, Jiro Akimoto, M.D., D.Med.Sci.³,
 Takashi Maruyama, M.D., Ph.D.^{1,2}, Hiroshi Iseki, M.D., Ph.D.^{1,2}, Soko Ikuta, Ph.D.¹,
 Masayuki Nitta, M.D., Ph.D.^{1,2}, Katsuya Maebayashi, M.D., Ph.D.⁴, Taiichi Saito, M.D., Ph.D.^{1,5},
 Yoshikazu Okada, M.D., Ph.D.², Sadao Kaneko, M.D., Ph.D.⁶, Akira Matsumura, M.D., Ph.D.⁷,
 Toshihiko Kuroiwa, M.D., Ph.D.⁸, Katsuyuki Karasawa, M.D., Ph.D.⁹,
 Yoichi Nakazato, M.D., Ph.D.¹⁰, and Takamasa Kayama, M.D., Ph.D.¹¹

Evaluated 13 newly diagnosed GBM

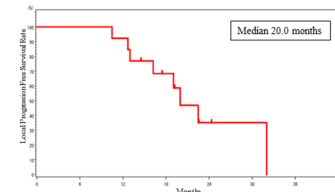
12 months Overall Survival 100%
 MST 24.8 months



6 months Progression-Free Survival 100%
 Median 12.0 months



6 months local PFS 100%
 Median 20.0 months





医師主導治験を行っても 自らは承認申請できない



治験終了後

承認申請データ作成
総括報告書



データは治験薬・治験機器提供者へ移管

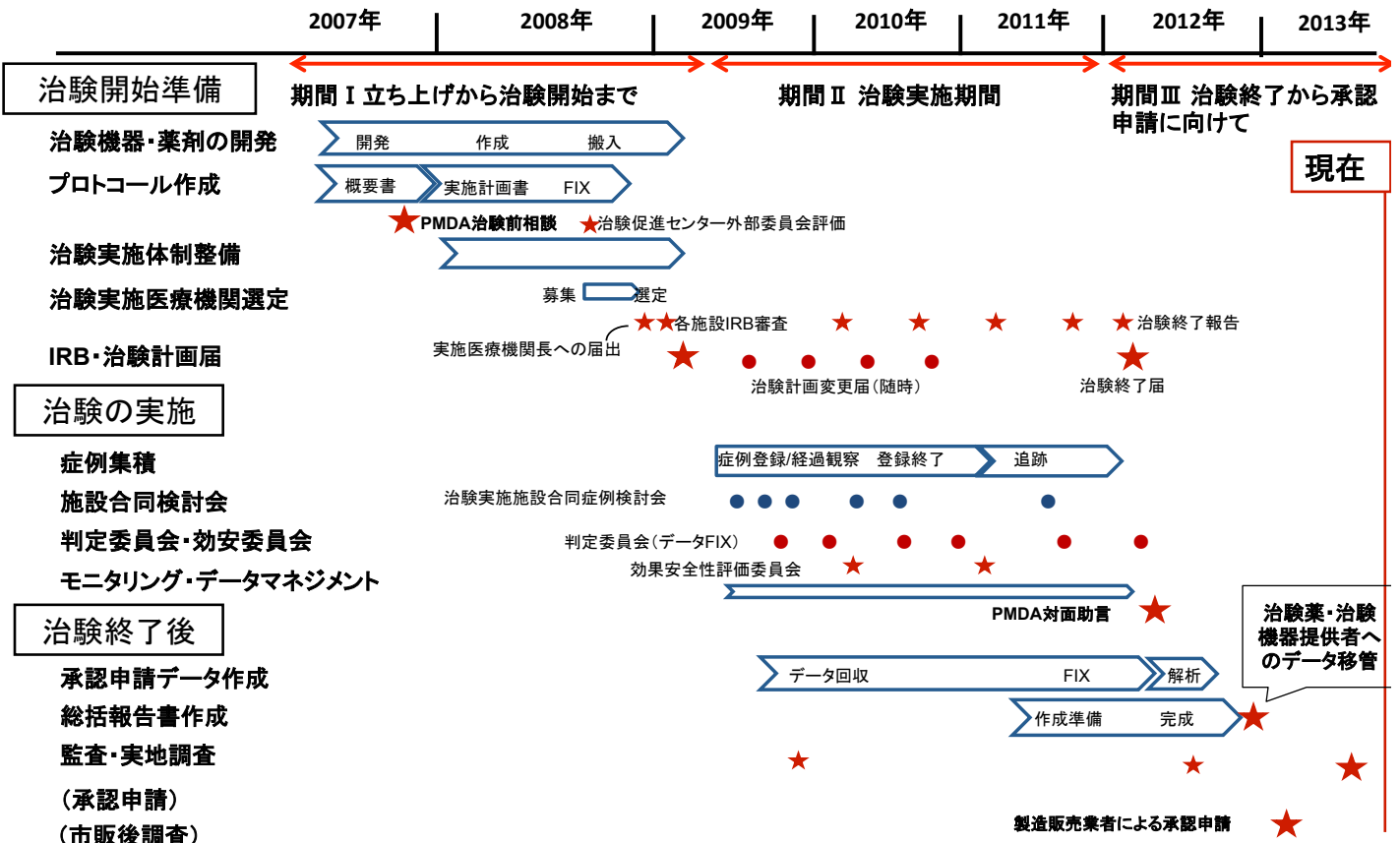
治験薬・治験機器提供者による
申請資料作成・承認申請

承認申請できるのは製造販売許可をもつ企業

1. 高額 of 申請費用を捻出
2. 他人のデータをもとにPMDAへの承認申請
3. 製品化とメンテナンス
4. 市販後の安全担保
5. かつ採算が合う

薬事法第13条
「医療機器の製造業の許可を受けたものでなければ、業として医療機器の製造をしてはならない」
製造業許可要件
・責任技術者の設置
・厚労省令「薬局等構造設備規則」にのっとりた構造設備

PDT医師主導治験ロードマップ



出口からみた入口戦略

1. 承認申請経験のある企業との協力体制

- ・ 薬事申請(出口)ができるのは製造販売業者のみ
- ・ 治験にはお作法がある

2. 「知りたい結果」ではなく「結果のでる」プロトコール

- 臨床家 : 現実的なプロトコール
- 工学専門家 : 新しい評価系の確立
- 生物統計家 : 症例数設定根拠・統計学的有意差を“出す”
- メーカー : 薬事・承認申請の経験

3. 治験経験のある施設の参加

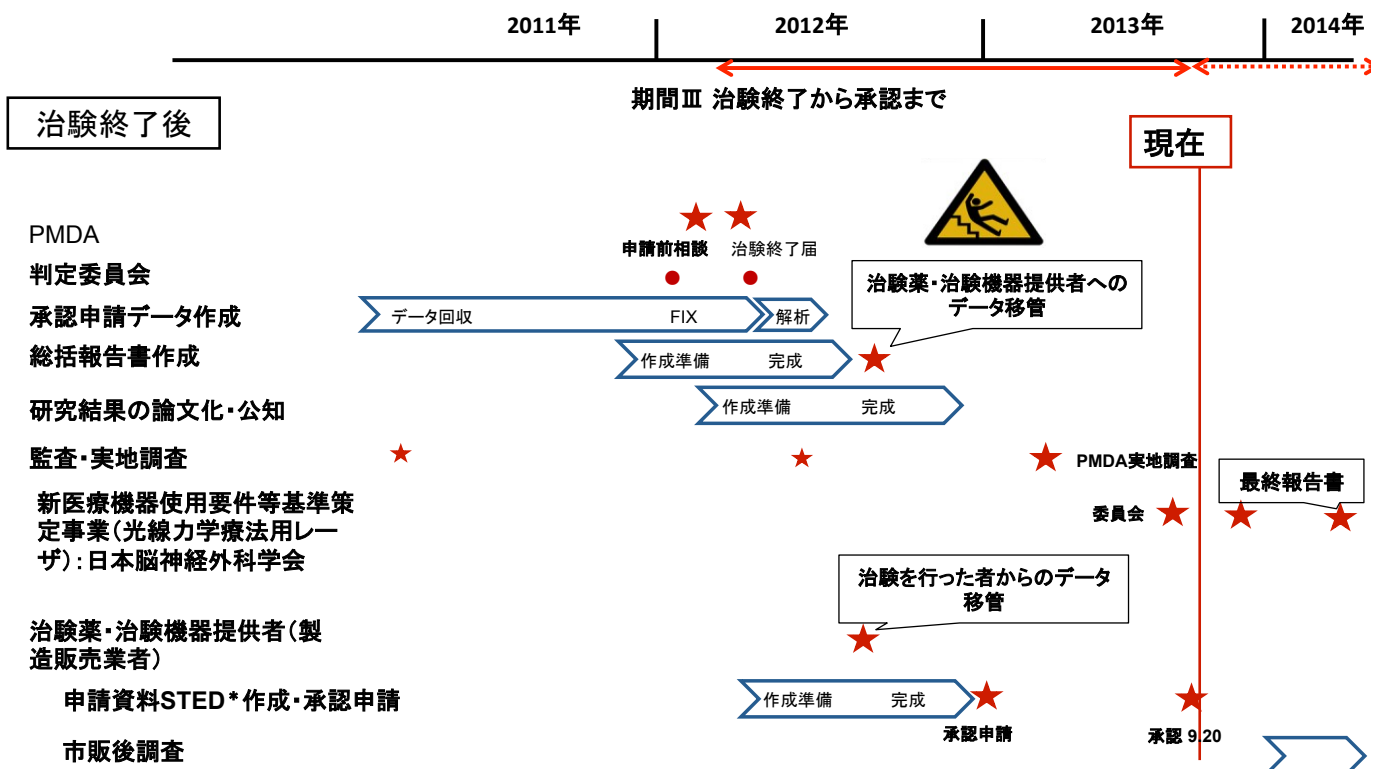
4. 論文化: 誰にもわかるエビデンス化

5. 対面助言議事録のFIXは慎重に

- ・ 治験は長く、担当者は変わる



PDT医師主導治験ロードマップ 期間Ⅲ



* STED: Summery technical document

現状と承認まで

- 企業へのエンカレッジ継続
- 薬事承認/保険収載という出口に向かう支援体制
 - PMDA対面助言(申請前相談)の実施
 - PMDAと企業間のQ&A対応
 - 学会との橋渡し(日本脳外科光線力学学会・日本脳腫瘍の外科学会・日本レーザー医学会・日本光線力学学会)
 - 治験結果の論文化
(Muragaki Y, Akimoto J, Maruyama T, Iseki H, et al. Phase II clinical study on intraoperative photodynamic therapy with talaporfin sodium and semiconductor laser in patients with malignant brain tumors. J Neurosurg. 119:845-852,2013)

KYS-25-B

承認番号 22500BZX00420000

医療機器製造販売承認書

氏名又は名称 パナソニックヘルステック株式会社

平成24年12月28日付けで申請のあった医療機器の製造販売を薬事法(昭和35年法律第145号)第14条第1項の規定により、申請のとおり承認する。

また、当該医療機器は、同法第14条の4第1項第1号の規定に基づき、次に掲げる期間を経過した日から起算して3ヶ月以内に再審査を受けるべき新医療機器に該当する。

期間 承認のあった日後7年

ただし、下記事項による。

記

別紙のとおり

平成25年9月20日

厚生労働大臣 田村 憲久



To be Continued...

保険収載後の効果的かつ安全な臨床普及のために

- 臨床研究(比較試験)
 - 市販後調査をどこまで有効利用できるか?
- ガイドライン策定
 - 日本脳神経外科学会主体
 - 平成25年度厚労省 新医療機器使用要件等基準策定事業(光線力学療法用レーザー)採択
- 国際標準化戦略事業
 - IEC(国際電気標準会議)における光線力学療法に関する国際標準化
 - 平成24年度経産省 国際標準共同研究開発事業採択
課題名「光線力学療法の国際標準化フィージビリティスタディ」
 - 平成25年度経産省 戦略的国際標準化加速事業(国際標準共同研究開発)採択
課題名「光線力学療法に関する国際標準化」
- トレーニングプログラム策定
 - 日本脳神経外科光線力学学会主体
 - 講習会:第34回日本脳神経外科コンgresの前日

2014年5月15日(木)pm1:00-4:00 大阪国際会議場

今後、医師主導治験の検証を実施する予定！！

参考資料3:「Photodynamic Therapy(PDT)を応用した
非熱的アブレータ:原理・運用・装置・展開」
(第1回WG 資料4／荒井委員資料)



Photodynamic Therapy(PDT)を応用 した非熱的アブレータ :原理・運用・装置・展開

荒井恒憲

慶應義塾大学工学部 教授

株式会社アライ・メッドフoton研究所 代表取締役

2014/2/26 第一回PDT機器開発ワーキンググループ



1. PDT ablation

2014/2/26 第一回PDT機器開発ワーキンググループ

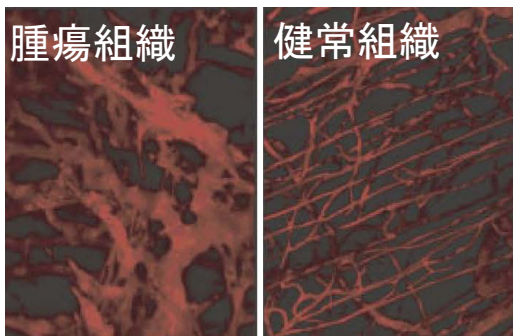


1.1 開発経緯

2014/2/26 第一回PDT機器開発ワーキンググループ

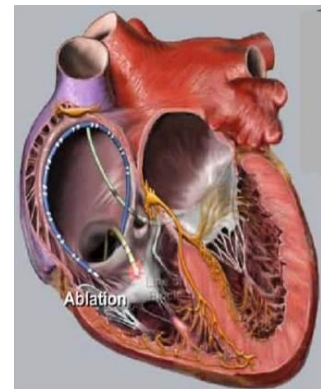


PDTは癌治療だが、腫瘍の血流は不安定・不均一でPDTが停止することがある。



D. Fukumura et al., J Cell. Biochem., 101, 937(2007)

健常組織であればPDTの性能が発揮できる!??



心筋アブレーションにPDTを応用する着想を得た。
しかもPDTは「非熱的な治療」である。

2014/2/26 第一回PDT機器開発ワーキンググループ⁴



PDTによる心筋電気伝導遮断 (*ex vivo*)

ANPL

2006, Arai, Miyoshi, Hosokawa

Wistarラット 右心室自由壁 (d=1.5mm)
2mg/kg Talaporfin sodium 静脈投与
60分後に右心室組織剥離
Tyrode液(8 µg/ml Talaporfin sodium)で灌流
半導体レーザー(670nm帯)照射

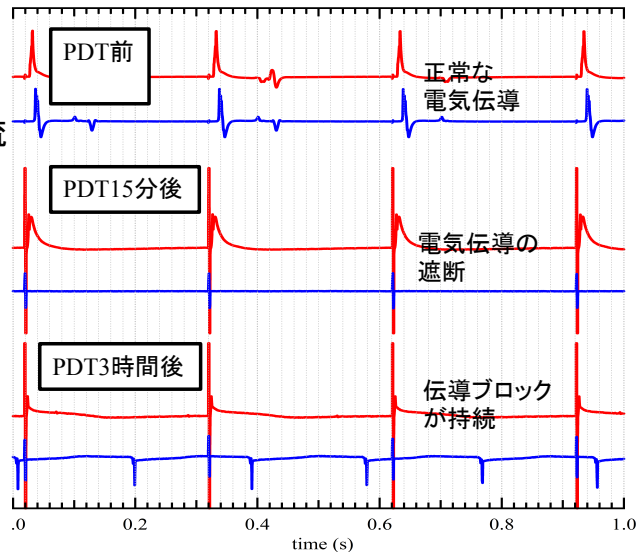
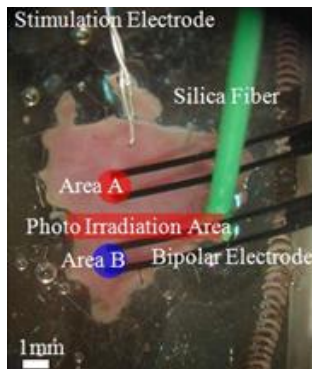


図 PDT前後の部位A, Bにおける細胞外電位変化

図 心筋組織の電気刺激伝搬系

第一回目実験で電気伝導ブロック作成に成功した。

2014/2/26 第一回PDT機器開発ワーキンググループ



開発経緯

ANPL

- 2006 原理発明、基本特許申請
- 2007-2010/3 JSTベンチャー創出推進事業
- 2008 不整脈学会秋季New Tech.セッション
- 2008 インターベンション動物実験成功
- 2009 (株)アライ・メッドフォトン研究所 起業
- 2012 Heart Rhythm 2012でNew Tech.として紹介
- 2012 アジア太平洋不整脈学会でベストポスター
- 2012-2015/3 JST A-STEP シーズ育成事業
- 2013 日本循環器学会 会長特別企画 発表
- 2013 一括環状カテーテル成功、神経保存成功
- 2013 PDT不整脈治療基本特許 日本で成立
- 2013 Circulation Arrhythmia and Electrophysiology掲載
- 2013 Euro. Soc. Cardiol.にて発表。Highlight Sessionで紹介
- 2014 Am. Coll. Cardiol.にて発表

2014/2/26 第一回PDT機器開発ワーキンググループ

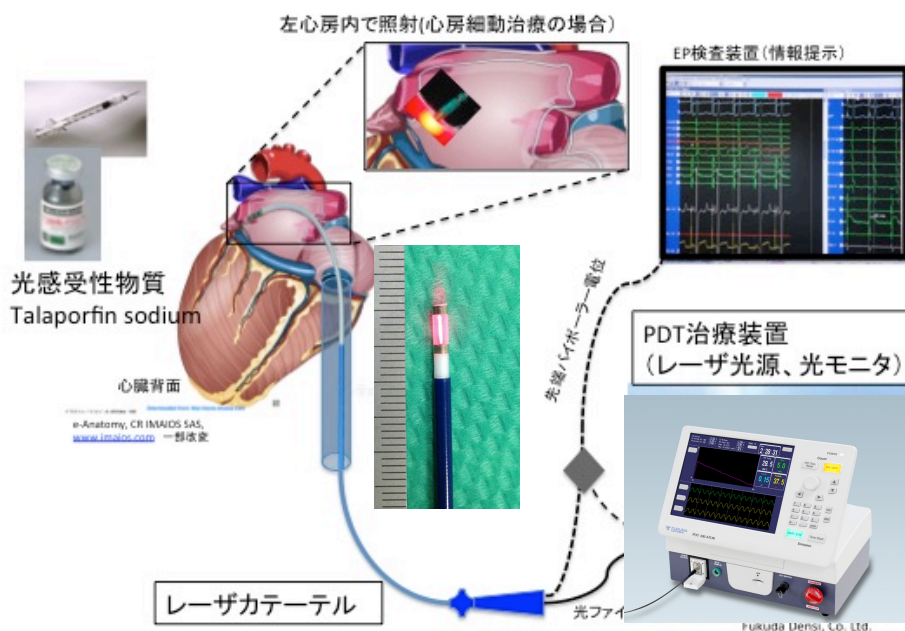


1.2 PDT ablation:原理、運用、特徴

2014/2/26 第一回PDT機器開発ワーキンググループ



治療装置の構成要素

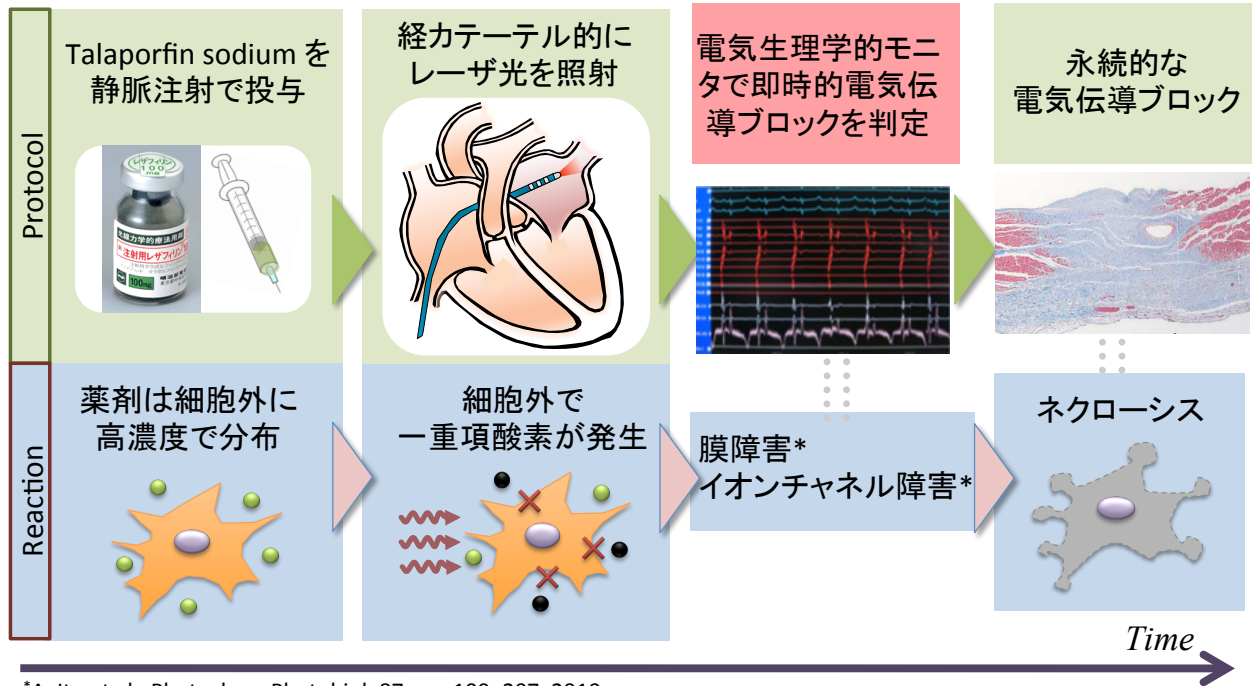


レーザーカテーテル、PDT治療装置、および光感受性物質(早期肺癌で既承認)を使用します。静注後15-30分で治療を開始します。

2014/2/26 第一回PDT機器開発ワーキンググループ



治療運用構想と生体作用



*A. Ito et al., Photochem Photobiol, 87, pp. 199-207, 2010.

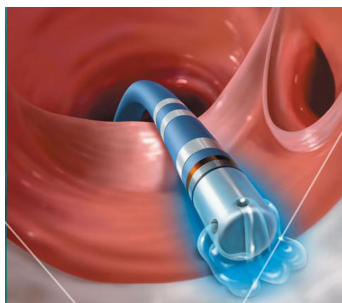
2014/2/26 第一回PDT機器開発ワーキンググループ



特徴1: 非熱的ablation 入力と冷却の比較

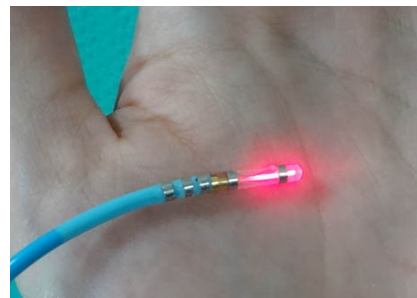
- 酸化剤の局所産生効果による電気伝導遮断
- 原理的に組織温度の上昇・下降を必要としない。

30 W



冷却水: 15ml/min

0.15 W (200分の1)



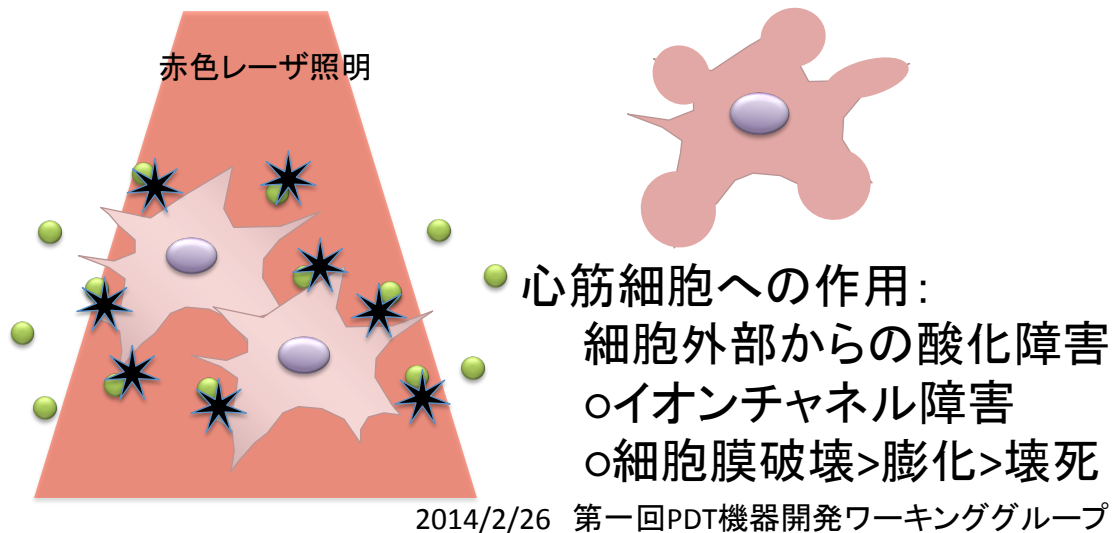
冷却不要

2014/2/26 第一回PDT機器開発ワーキンググループ

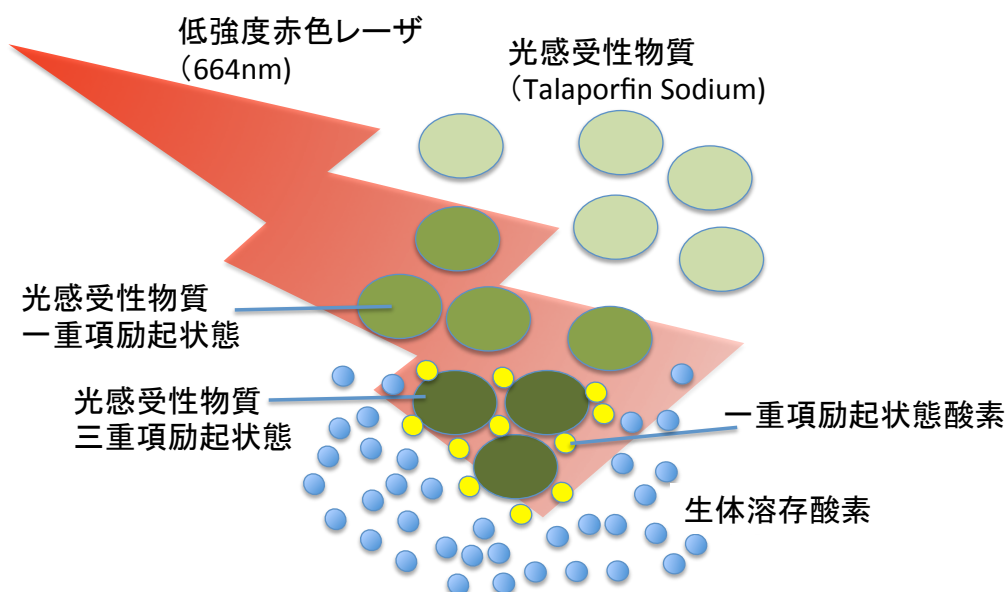


特徴1: 非熱的ablation 酸化剤産生と電気伝導遮断作用

- レーザ照射した部位で酸化剤($^1\text{O}_2$)を産生。
- 酸化剤が発生した場所のみで酸化作用。



特徴1: 非熱的ablation 生体内光増感反応で局所に一重項酸素を産生

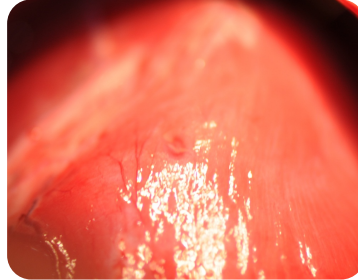


- 光感受生物質は赤色光のエネルギーを酸素に渡し、活性酸素を作り出す。
- 75%以上の光エネルギーは活性酸素産生に使われる。



特徴1: 非熱的ablation 臨床的特徴

- Steam popが起こらない。
- 組織浮腫が起こらない。
- 血栓(栓子)が形成されない。
- 生理食塩水注入に伴うリスクがない。



慶應義塾大学医学部
木村雄弘先生スライド改変

熱による、種々の副作用は大幅減(or 無し)となる可能性大。

2014/2/26 第一回PDT機器開発ワーキンググループ



特徴2: レーザ光によるablation

抵抗値の高い
ところ

(血管内)



血流の多いと
ころ



治療
困難



PDT

慶應義塾大学医学部
木村雄弘先生スライド改変

- RF ablationで治療困難な部位への適用可

2014/2/26 第一回PDT機器開発ワーキンググループ



特徴2: レーザ光によるablation

Experimental data has been removed.

- レーザ治療器は、高周波治療器よりも深度制御性が高い。
- 大深度ablationにも対応できる。

2014/2/26 第一回PDT機器開発ワーキンググループ

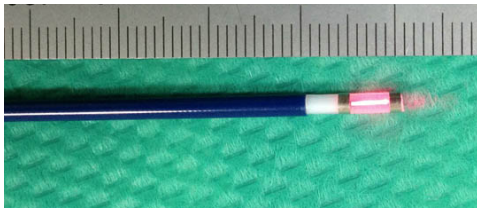


1.3 現状のデバイス状況と適用

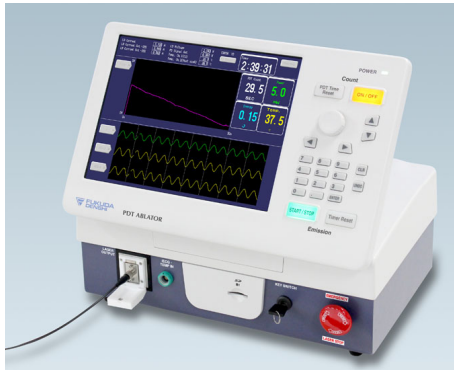
2014/2/26 第一回PDT機器開発ワーキンググループ



現状の装置と適用



心房粗動用カテーテル(試作品)



- カテーテルは種々の設計を試して、最も性能が良好な環状一括照射型に集約した。
- これに伴って対象を心房細動の肺静脈隔離、上大静脈隔離とした。
- レーザ・モニタ装置は、レーザー照射に加えて、PDT進行情報計測機能を備えている。現在までに、医療機器審査に必要な各種の評価を終了している。

2014/2/26 第一回PDT機器開発ワーキンググループ



開発中のカテーテル

主な対象

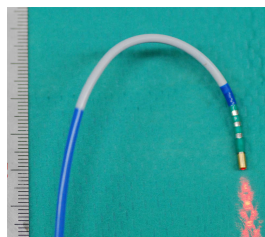
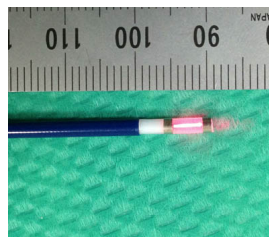
一括照射
側射カテーテル

Point device
直射カテーテル

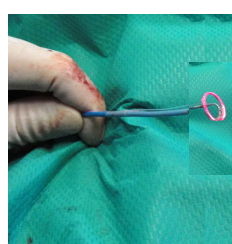
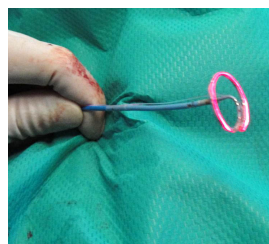
Main device

Patch device

心房粗動



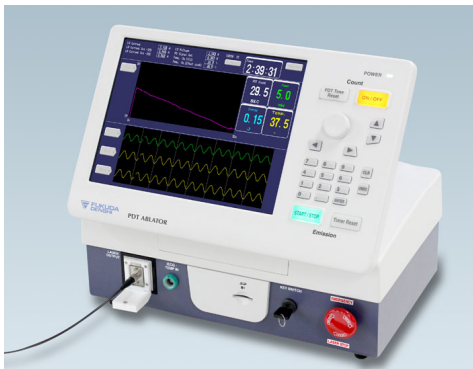
心房細動



当初、安全性を考慮して、臨床使用を心房粗動から開始する予定であったこと、および生体作用の基礎研究を正確な光照射量で進めるために、point to point運用を想定した。

2014/2/26 第一回PDT機器開発ワーキンググループ

② レーザ装置モニタ装置は完成。今後出力増加が必要。 ANPL



フクダ電子 PDTアブレータ KAI-1000

664nm+-2nm
 500mW(機器出射端)
 滅菌したカテーテル
 透過率校正機能なし*
 PDT進行モニタ機能あり
 ECG表示機能あり
 400x270x205 mm, 14.5kg.

参考現在の上市品



Panasonic PD レーザ (PDT早期肺癌治療)

664nm+-2nm
 500mW(プローブ端)
 消毒したプローブ
 透過率校正機能あり
 PDT進行モニタ機能なし
 ECG表示機能なし
 400x400x210 mm, 14kg.

*カテーテルに透過率校正データを添付し、出射出力安定性を+20%以内にする必要がある。

2014/2/26 第一回PDT機器開発ワーキンググループ



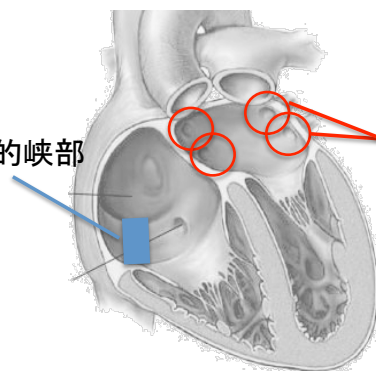
心房細動と心房粗動の比較

心房粗動(AFL)

80歳以上の0.6%
 治療部位: 三尖弁輪解剖学的峡部
 手技成功率: 95%以上
 治療成功率: 90%以上

副作用: 近接重要臓器なし。

カテーテル: point ablation device



心房細動(AF)

80歳以上の8-10%
 治療部位: 肺静脈入口部
 手技成功率: 80-95%
 治療成功率: 50-90%

副作用: 近接重要臓器あり。

副作用: 血栓形成で脳塞栓の危険。

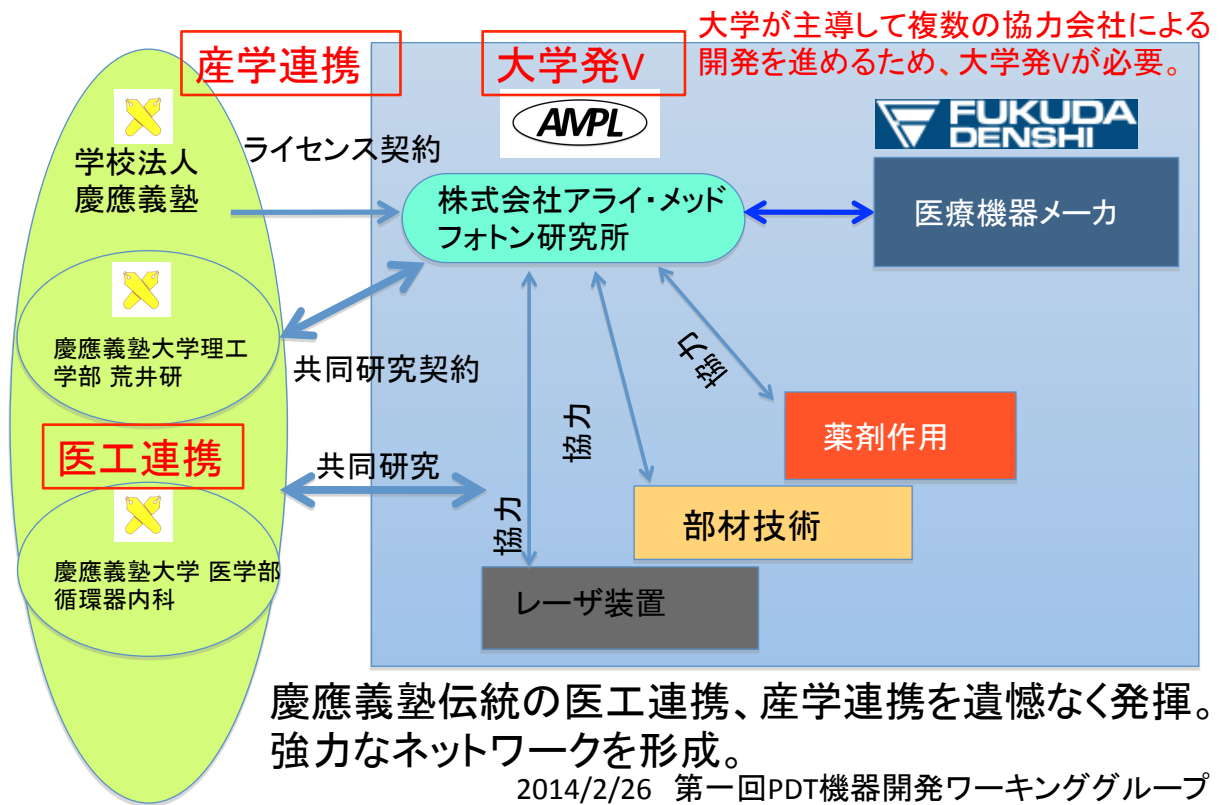
カテーテル: 環状、バルーン状、point ablation device

- 本方式は、発熱無く、治療深度制御性に優れ、血栓形成が無いことなどから、環状カテーテルの動物実験実績に鑑み、臨床研究を心房細動から始めることとした。

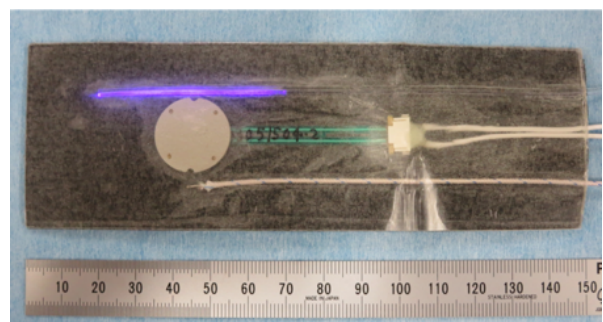
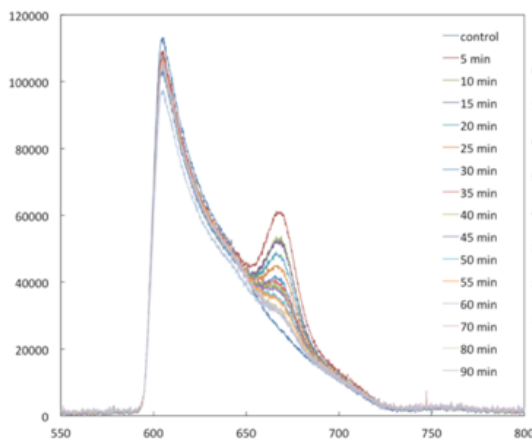
2014/2/26 第一回PDT機器開発ワーキンググループ



大学発の技術を産業化まで押しあげる仕組み



入院期間短縮(日焼症対策)のために



- Talaporfin sodiumは40 mg/m²の投与量で2週間の入院で認可されている。
 - ところが、現状の臨床ではほとんどの例で、即日・翌日に退院させている。
 - この乖離は学会でも問題となっており、本方式の有用性を増すために皮膚の日焼け危険性(残留皮膚薬剤量)を正確に計測する装置が必要である。
 - Soret帯励起により、皮膚に限定した薬剤量計測が可能な装置を試作した。
 - 同装置は、年度内から東京医科大学と共同で臨床研究の予定である。
- 2014/2/26 第一回PDT機器開発ワーキンググループ



1.4 動物実験による電気伝導遮断性能

○

2014/2/26 第一回PDT機器開発ワーキンググループ



カテーテル運用実験

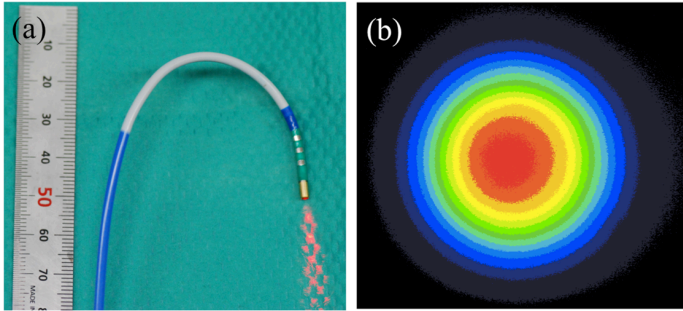


慶應義塾大学医学部循環器内科と共同で
ブタ、イヌを用いて約90例のカテーテル運用実験を行いました。

2014/2/26 第一回PDT機器開発ワーキンググループ



点状照射カテーテル



- 放射直径: 1.4 mm
- 放射角(NA): 0.35
- カテーテル全長: 3 m
- 透過率: 70%以上

点状照射カテーテル(試作品)

点状照射カテーテルは、生体反応のdosimetryが正確に行えることから、初期の実験で多用した。
 イヌ、ブタ動物モデルに対して80例以上の使用を行った。

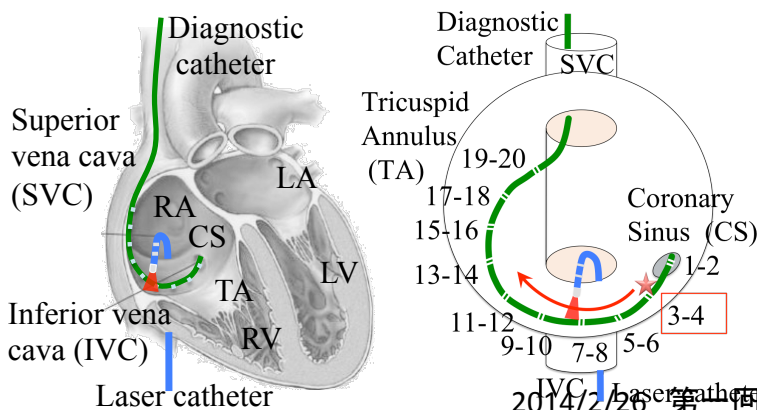
2014/2/26 第一回PDT機器開発ワーキンググループ



ブタ急性実験下大静脈-三尖弁輪 解剖学的峡部の経カテーテル的増感反応によるアブレーション

ブタ (50-60kg) , IVC-TA isthmus
 Talaporfin sodium 2.5-5 mg/kg,
 DLI=15min

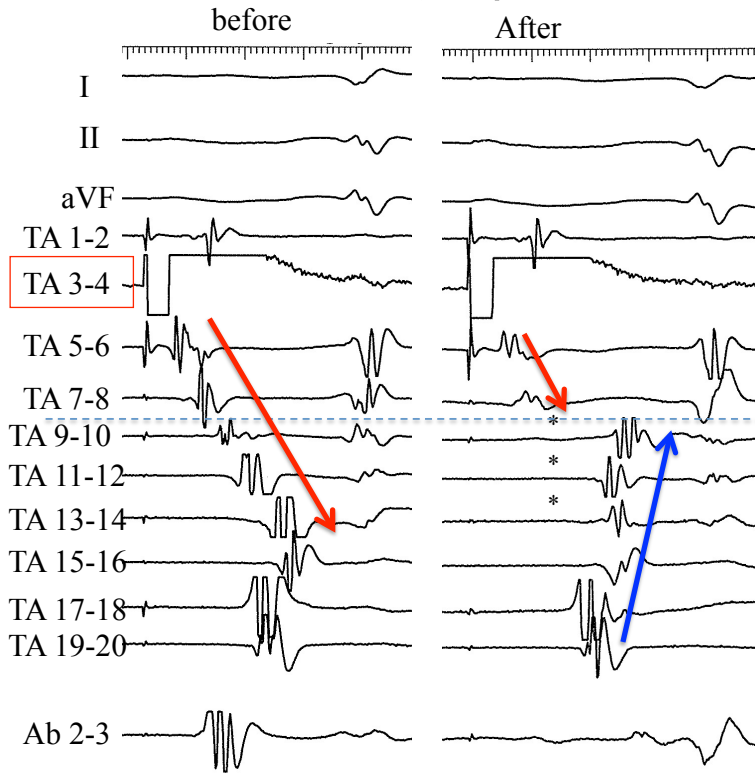
- 経カテーテル的に下大静脈-三尖弁間(心房粗動のリントリー回路)を1点ずつ線状に光照射
- 電極カテーテルでブロック確認(急性ブロック)



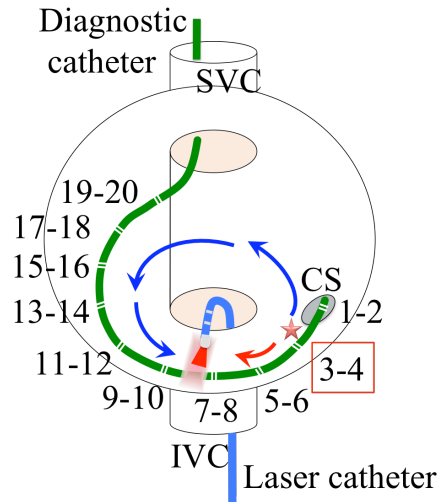
2014/2/26 第一回PDT機器開発ワーキンググループ²⁶



下大静脈-三尖弁輪 解剖学的峽部の 経カテーテル的増感反応によるアブレーション



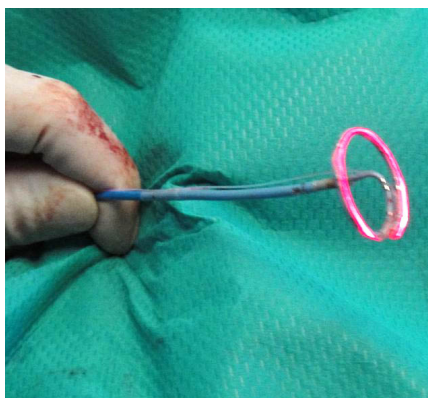
PS i.v. 5mg/kg, DLI=15min,
40W/cm², 40s, 1600J/cm²



①PDT機器開発ワーキンググループ²⁷



環状一括照射カテーテル



- 250μm直径プラスチック光ファイバー拡散素子
- 拡散長さ: 7cm
- カテーテル全長: 3m
- 透過率: 60%以上
- 出力: 約0.18W

環状一括照射カテーテル(習作)

プラスチック光
ファイバー

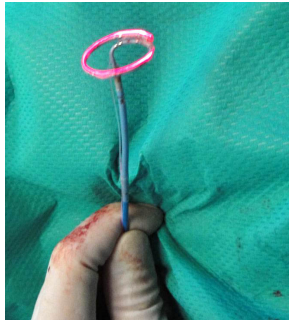


市販環状電極
カテーテル



一括円周状照射は心房細動治療器として妥当

ANPL



- 心房細動治療では肺静脈隔離 (PVI)は必ず行う手技として確立している。
- 世界の最新の不整脈治療器は全てPVIを目的とした、リング型、あるいはバルーン型の円周状電気伝導遮断装置になっている。



2014/2/26 第一回PDT機器開発ワーキンググループ

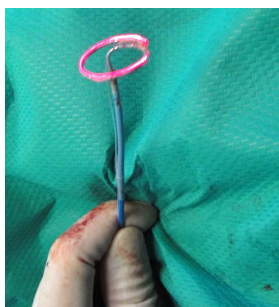


一括照射方法はPD ablationに適している

ANPL

Experimental data has been removed.

1. 電気伝導遮断作用には**300 s程度の照射時間**が必要。(in vitro, 壊死発生まで)一括照射では、一カ所10分程度まで許容されるので問題無い。
2. 数分間の一括照射では、現在と同じ電気生理学的な検査手法(心内心電図)で治療判定が行える。
3. PDTではある場所に対して、**定量光照射が推奨されている**。(point deviceでは一カ所への照射量の正確な見積もりが不可能であった。)

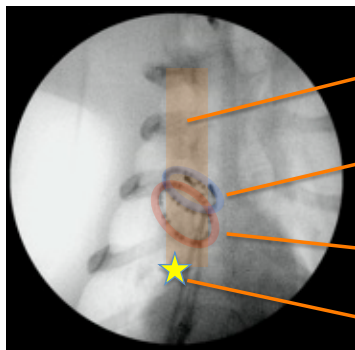


2014/2/26 第一回PDT機器開発ワーキンググループ



上大静脈電気隔離 (SVCI) 実験概要

- イヌモデル上大静脈電気隔離
 - 7cm プラスチックファイバー製光拡散素子
 - レーザ入力 : Experimental data has been removed.
 - 先端光出力 : Experimental data has been removed.
- SVCI成功 (n=3/3)



上大静脈

遮断確認用ラッソカテーテル

PDT用円周状一括照射カテーテル

洞房結節 (周期電気信号発生部位)

SVCI②

2014/2/26 第一回PDT機器開発ワーキンググループ



一ヶ月慢性期の結果

電気伝導遮断継続を確認。

副作用全くなし。特にPDTでは光が照射されている神経でも保存される。

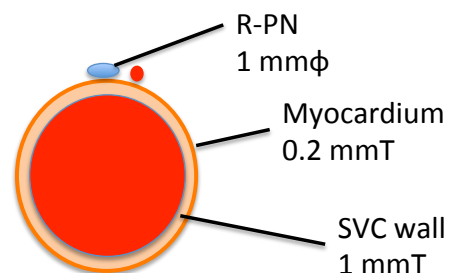
横隔膜の動作、正常。

右横隔神経および右横隔神経動脈、正常

上大静脈内腔、正常。(狭窄所見なし)

Experimental data has been removed.

Experimental data has been removed.



2014/2/26 第一回PDT機器開発ワーキンググループ



1.5 PDT ablation 利点、欠点のまとめ

2014/2/26 第一回PDT機器開発ワーキンググループ



PDT ablation 利点欠点のまとめ

Table 2. Advantages and Disadvantages of PDT Ablation vs RF Ablation

	PDT	RF	Disadvantages of PDT
Heat	Independent	Dependent	...
Cooling	Unnecessary	Required	...
Edema	No	Yes	...
Thrombus formation	No	Yes	...
Steam pop	No	Yes	...
Local blood flow	Independent	Affected	...
High impedance sites	Applicable	Inapplicable	...
Lesion size	Governed by light penetration	Governed by temperature	Light penetration limitations
Mechanism of injury	Necrosis and apoptosis	Heat injury	* Potential late expansion of the lesion
Ablation time	Longer	Shorter	** Longer ablation time
Photosensitizer	Yes	No	Risk of systemic adverse effects

PDT indicates photodynamic therapy; and RF, radiofrequency.

* 1mm以下。

**Point to pointのときのみ。一括照射ではむしろ逆

T. Kimura et al., Circulation A.E., 6(5), 1025(2013).

2014/2/26 第一回PDT機器開発ワーキンググループ



2013年3月-12月の主な発表



- 2013年3月第77回日循、大会長特別企画3世界に翔く日本の循環器医学の発明・発見”メイド・イン・ジャパン“に水野大会長から招請されました。



- 2013年Circulation Arrhythmia and Electrophysiology誌(米国心臓病学会主催)に掲載されました。不整脈領域ではインパクトファクターが一番大きい雑誌です。

– “Non-thermal cardiac catheter ablation using photodynamic therapy,” T. Kimura, S. Takatsuki, S. Miyoshi, K. Fukumoto, M. Takahashi, E. Ogawa, A. Ito, T. Arai, S. Ogawa, and K. Fukuda,

Circ Arrhythmia Electrophysiol, vol. 6, pp.1025-1031, 2013



- 2013年European Soc. Cardiologyにて口述発表し、さらにSession OrganizerよりHot Topicsとして紹介されました。

2014/2/26 第一回PDT機器開発ワーキンググループ



2014年4月までの主な発表



Heart Rhythm SocietySM

- 2014年3月 the 12th Int. Dead Sea Symposium(IDSS): On Innovations in Cardiac Arrhythmias & Device Therapy, Mar. 3 – 5, 2014.(Heart Rhythm Society)に招請され口述発表します。



AMERICAN
COLLEGE
OF
CARDIOLOGY

- 2014年4月、American College of Cardiologyにてポスター発表します。

本開発方式は、世界の医学会において認知されつつあります。



おわりに

1. 不整脈アブレーション、光線力学的治療(PDT)を組み合わせた国際競争力ある医療機器の開発をしています。
2. 健常心筋を対象とし、細胞外で光増感反応を起こします。
3. 心房細動の肺静脈隔離(PVI)を行う治療器を開発しています。
4. 新規複合器であることから、審査の前例はなく、どのようなevidenceを示すのか不透明です。
5. (認可)退院日数の短縮が大きい課題です。

2014/2/26 第一回PDT機器開発ワーキンググループ



付録

2014/2/26 第一回PDT機器開発ワーキンググループ



基本的な運用比較

	PDTアブレーション	高周波アブレーション
基本生体作用	酸化剤による イオンチャンネル障害、 細胞膜障害	熱による蛋白質変性
熱入力	0.15-0.2 W (赤色光)	30-50 W (高周波電流)
組織温度	40°C以下	60-80°C
運用	パターン、点状、線状 水蒸気爆発なし 水冷不要 治療部浮腫なし	点状、パターン 水蒸気爆発1.3% 水冷必要 治療部浮腫あり
カテーテル	光拡散放射 心筋電位電極付き 光治療モニタ機能付き	電気通電 心筋電位電極付き 水冷、温度計、インピーダンス

2014/2/26 第一回PDT機器開発ワーキンググループ³⁹



Talaporfin sodium (mono-L-aspartylchlorin-e6)

- ・ 水溶性物質 (MW 799.69)
- ・ 排泄性が高い (40 mg/m² i.v. 投与時で遮光期間1-2週間)
- ・ 励起光のモル吸光係数 $\epsilon = 4 \times 10^4 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$
- ・ 一重項酸素産生の量子収率 $\Phi_{\Delta} = 0.77$
- ・ 長波長励起 ($\lambda = 664 \text{ nm}$)

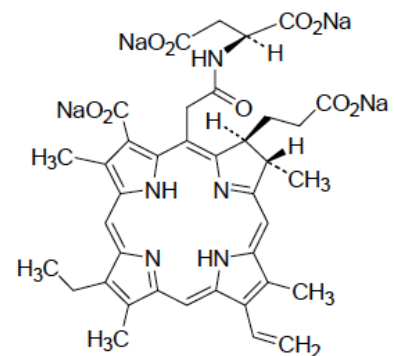
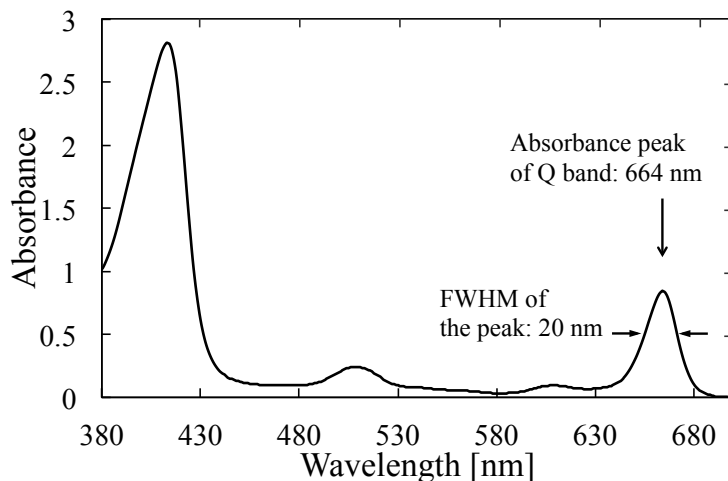


図 Talaporfin sodiumの構造式*

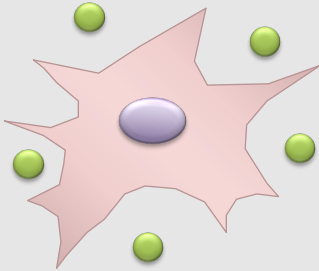
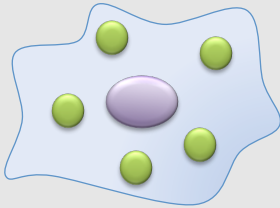
図 Talaporfin sodiumの吸収スペクトル

2014/2/26 第一回PDT機器開発ワーキンググループ³⁹



従来の光線力学治療と薬剤は同じでも 作用が違う

ANPL

不整脈アブレーション ^{*1,2,3} 感染症治療 ^{*4}	選択的癌治療 ^{*5}
	
細胞外光増感反応	細胞内光増感反応

^{*1}A. Ito et al., IEEE Trans Biomed Eng, 57, pp. 488–495, 2010. ^{*4}M-H. Shih et al., IOVS, 52 (1), pp.223-229, 2011.

^{*2}A. Ito et al., Photochem Photobiol, 87, pp. 199–207, 2010.

^{*5}T. J. Dougherty et al., J Natl Cancer Inst, 90, pp. 889–905, 1998.

^{*3}A. Ito et al., Lasers Surg Med, 43, pp. 984–990, 2011.

2014/2/26 第一回PDT機器開発ワーキンググループ



主要文献 1

ANPL

- A. Ito, S. Hosokawa, S. Miyoshi, K. Soejima, S. Ogawa, and T. Arai, “The myocardial electrical blockade induced by photosensitization reaction,” *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 57, pp. 488–495, 2010.
- A. Ito, T. Kimura, S. Miyoshi, S. Ogawa, and T. Arai, “Photosensitization reaction-induced acute electrophysiological cell response of rat myocardial cells in short loading periods of talaporfin sodium or porfimer sodium,” *Photochem Photobiol*, vol. 87, pp. 199–207, 2010.
- A. Ito, S. Miyoshi, T. Kimura, S. Takatsuki, K. Fukumoto, K. Fukuda, and T. Arai, “Myocardial electrical conduction block induced by photosensitization reaction in exposed porcine hearts in vivo,” *Lasers Surg Med*, Vol. 43, pp. 984-990, 2011.
- M. Takahashi, A. Ito, S. Miyoshi, T. Kimura, S. Takatsuki, K. Fukumoto, K. Fukuda, and T. Arai, “Study of blood charring precursor states using backscattering at 663nm from blood and optical window boundary,” *Lasers Surg Med*, Vol. 44, pp.508-513, 2012.

2014/2/26 第一回PDT機器開発ワーキンググループ



主要文献 2

- T. Kimura, S. Takatsuki, S. Miyoshi, K. Fukumoto, M. Takahashi, E. Ogawa, A. Ito, T. Arai, S. Ogawa, and K. Fukuda, "Nonthermal cardiac catheter ablation using photodynamic therapy," *Circ Arrhythmia Electrophysiol*, vol. 6, pp.1025-1031, 2013.
- E. Ogawa, A. Ito, and T. Arai, "Detailed in vitro study of the photosensitization reaction of extracellular Talaporfin sodium in rat myocardial cells," *Lasers Surg Med*, accepted for publication(1, Oct., 2013).
- M. Takahashi, A. Ito, T. Kimura, S. Takatsuki, K. Fukuda, and T. Arai, "Myocardial necrosis depth prediction during extracellular photosensitization reaction of talaporfin sodium by defined index using fluorescence measurement," *Lasers Med Sci*, to be published.

2014/2/26 第一回PDT機器開発ワーキンググループ



開発カテーテルと最新の世界のアブレータ比較

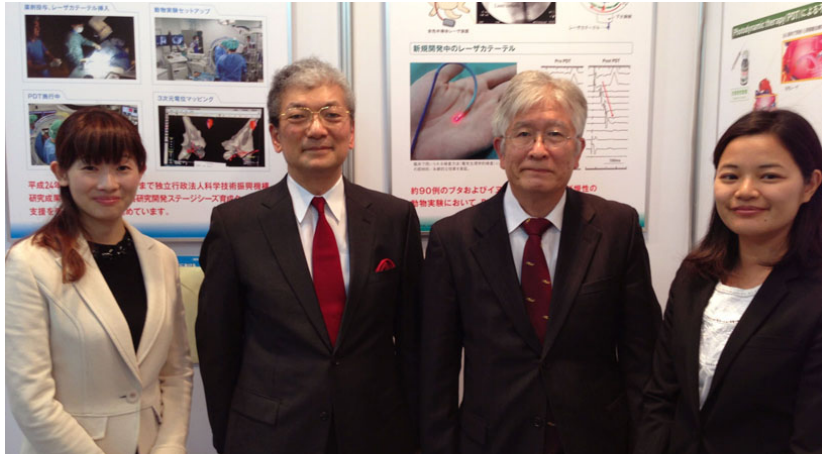
	開発品			現行標準	リング型		バルーン型		
装置名称									
治療原理	PDT 酸化作用 45℃以下	PDT 酸化作用 45℃以下	PDT 酸化作用 45℃以下	RF熱作用+灌流	RF熱作用 多極Phase制御	RF熱作用+灌流 多極Phase制御	冷凍融解治療	レーザ熱作用 980nm/	伝熱作用
施術方式	点状 (1.4mmΦ)	5mm 線状一括	SVC, PV専用、一括	点状	PV専用、一括	PV専用、一括	PV専用、一括	PV専用、部分	PV専用、一括
形状	7Fr、両方向曲げ	7Fr、両方向曲げ	7Fr、片方向曲げ	7.5Fr、両方向曲げ	9.5Fr、両方向曲げ	8.5Fr	10.5Fr、シース15Fr	12Fr、シース16Fr	13Fr、13Frシース
運用 デザイン	光出力<0.2W 各種光モニタ	光出力<0.1W 各種光モニタ	光出力<0.2W 各種光モニタ	<30W 生食還流6穴	<10W/electrode 9種 リング25mmΦ	<25W/electrode 10種 リング25, 30 mmΦ 各極5孔で生食灌流	<80℃ (N ₂ O) 冷凍二重バルーン Non-Compliant 23, 28mmΦ固定	<12W 内視鏡ガイド レーザビーム操作 Compliant Balloon	<150W 伝熱による熱凝固 バルーン内温度 均一機構あり
臨床	前臨床(豚、犬)	前臨床(犬)	前臨床(犬)	EU, USA, Japan 初めてAF用に認可	EU認可 FDA P-IV	EU認可 FDA P-III	EU認可 FDA P-IV	EU認可 FDA P-IV	国内AF患者対象 探索的試験終了。 検証的試験開始。
利点 欠点	熱作用によらない 唯一の方式。 副作用の劇的抑制 が期待される。 4-10mmの大深 度治療の期待。	熱作用によらない 唯一の方式。 一括治療が可能。 副作用の劇的抑制 が期待される。	熱作用によらない 唯一の方式。 一括治療が可能。 副作用の劇的抑制 が期待される。	Pop減るも、周囲 副作用減らず。 生食注入過剰。 多孔(56孔)で生 食注入量を抑制 (<15mL/s)させた SF型を投入。	重大な血栓形成、 塞栓の報告有り。 その後、改造して 現在に至る。	治療域が不均一の ため、回転させなが ら数回通電が必要。 リング部が太く操作 性悪い。 過電時灌流量多く、 注入量過剰が懸念。	副作用減らず。 シースが太く、血 腫トラブルあり。 前方均一冷却可 能な方式に改造。	施術時間長い。 副作用減らず。 シースが太く血腫 トラブルあり。 内視鏡による組織 凝固判別できず。	治療領域が広範 囲にわたり、心 機能保全が懸念。

ユニークな原理と性能から、世界の最新アブレータに優る機能を持っています。

2014/2/26 第一回PDT機器開発ワーキンググループ



株式会社アライ・メッドフoton研究所



薬剤メーカー、医療機器メーカー、レーザー装置メーカーなどの複数の企業を
まとめ、開発の核となるために、大学発ベンチャーを設立しました。

設立：2009年8月

<http://www.arai-medphoton.com>

2014/2/26 第一回PDT機器開発ワーキンググループ

参考資料4:「In silico試験による医療機器評価」
(第1回WG 資料3／荒船委員資料)

In silico 試験による医療機器評価

報告：荒船龍彦@東京電機大学

- ・動物試験（非臨床試験）、臨床試験に代わる**第三の試験**として
コンピュータと生体数値モデルを用いた
シミュレーション試験である

『in silico 試験』

(in vivo, in vitroに準じて、計算機上の実験をシリコンの培地、と仮想した造語)

が注目されている

- ・我が国でも、スパコンやクラスタPCを用いた生体现象の再現などは
大学や研究機関（例：国循、東大、阪大）で積極的に取り組まれているが
特に米国においては、in silico試験を**実際の医療機器審査の1項目**として
用いる動きが活発化している

- ・米国の動きを中心に、海外動向をまとめた

分類：

創薬

医療機器

創薬・機器

TDU

A SERVICE OF THE CALIFORNIA HEALTHCARE FOUNDATION



FDA To Tap Computer Simulation Technology for Rx Drug Testing

Tuesday, December 16, 2008

2008年12月（創薬領域：脂質代謝、動脈壁プラーク）
FDAがin silicoを、後期臨床試験に入る前の薬物の安全性や
効果の新しい評価法として認識し始めた。

TOPIC ALERT:

- Patient Safety
- Mobile Health

Click on topic to receive
periodic emails.

FDA plans to use new computer simulation technology to help identify potential issues with the safety and effectiveness of experimental medications before the start of late-stage clinical trials, the *Wall Street Journal* reports.

The technology – Cardiovascular PhysiLab, developed by Entelos – uses a mathematical model to simulate the function of cholesterol in the body and the development of plaque on artery walls.

According to the *Journal*, the addition of the chemical characteristics of experimental medications should allow researchers to "be able to predict whether the compounds might cause cardiovascular problems and, if so, in what types of patients."

Renal Business
YOUR PRACTICE MANAGEMENT RESOURCE **TODAY**

Login/Register SEARCH FOR... SEARCH

HOME NEWS BLOGS CONTENT LIBRARY BUYER'S GUIDE OTHER RESOURCES

HOT TOPICS Bundle Payment Electronic Medical Records (EMRs) Infection Control Home Dialysis Healthcare Reform ...MORE TOPICS

ANGELINI
www.Angelini-us.com

SEE-LUER CAPS
Complies with CDC's Core Interventions for Dialysis BSI Prevention "Scrub the Hub"
Permits full access of CVC limb threads while occluding the higher-risk inner lumen

FDA-APPROVED DIABETES SIMULATOR COMMERCIALY AVAILABLE

June 29, 2011 0 Comments
Posted in News, U.S. Food And Drug Administration (FDA), Diabetes, Technology, Clinical & Pharma

おすすすめ すすめている人はまだいません。 Print

CHARLOTTESVILLE, Va.—A computer-based diabetes simulation tool developed by University of Virginia researchers is now commercially available due to a partnership with the medical research firm The Epsilon Group.

2011年6月(糖尿病, 創薬)
Virginia大学と企業が開発した糖尿病シミュレーションソフトウェアが動物試験の代替プロトコルとして使用可能とFDAが承認。そのソフトウェアが販売へ。

HEALTH IT AND EMRS CONTENT LIBRARY
A Nephrologist at Your Fingertips
SPONSORED BY QMS

treatments to reach the market—and start impacting patients—much sooner.”
The simulator uses a software algorithm to model the human metabolic system. Based on patient data from 300 children, adolescents and adults with Type 1 diabetes, the algorithm uses 26 different

TDU

U.S. Department of Health & Human Services

FDA U.S. Food and Drug Administration
Protecting and Promoting Your Health

A to Z Index | Follow FDA | FDA Voice Blog

SEARCH

Search the FDA Archive

Home Food Drugs Medical Devices Radiation-Emitting Products Vaccines, Blood & Biologics Animal & Veterinary Cosmetics Tobacco Products

Archived Content
The content on this page is provided for reference only and may no longer be maintained and may be outdated.

2012年7月(輸血, 災害医療, 予防医療)
FDAが輸血, 災害医療, 予防医療におけるコンピュータシミュレーションの使用に関するワークショップを主催

Vaccines, Blood & Biologics

Home Vaccines, Blood & Biologics News & Events (Biologics) Workshops, Meetings & Conferences (Biologics)

News & Events (Biologics)

- Workshops, Meetings & Conferences (Biologics)
- Upcoming Workshops, Meetings & Conferences (Biologics)
- CBER Sponsored Workshops, Meetings & Conferences
- Other Workshops and Presentations
- Transcripts & Minutes (Biologics)

Resources for You

- Federal Register Notice
- Transcript (PDF - 263KB) [ARCHIVED]

Public Workshop - Use of Computer Simulation of the United States Blood Supply in Support of Planning for Emergency Preparedness and Medical Countermeasures

The purpose of this public workshop is to provide stakeholders a forum for discussion of data needs and to obtain feedback on possible modeling scenarios to explore emergency supply situations should a pandemic or epidemic disease or other events that could adversely impact the blood supply in the United States occur.

The public workshop will include presentations and panel discussions with experts from academia, regulated industry, government, and other stakeholders.

Date and Time: The public workshop will be held on July 24, 2012, from 8:30 a.m. to 5 p.m.

Location: The public workshop will be held at the Hyatt Regency Bethesda, One Bethesda Metro Center, 7400 Wisconsin Ave, Bethesda, MD 20814, 301-657-1234.

Contact Person: Mark Walderhaug, Center for Biologics Evaluation and Research (HFM-210), Food and Drug Administration, 1401 Rockville Pike, suite 200N, Rockville, MD 20852-1448, 301-827-6028, email: Mark.Walderhaug@fda.hhs.gov

Registration: Visit <http://fda.contractmeetings.com> to register or mail/email your registration information (including name, title, firm name, address, telephone, and fax numbers) to Mark Walderhaug (see Contact Person) by July 17, 2012. There is no registration fee for the public workshop. Early registration is recommended because seating is limited. Registration on the day of the public workshop will be provided on a space available basis beginning at 8 a.m.

If you need special accommodations due to a disability, please contact Mark Walderhaug (see Contact

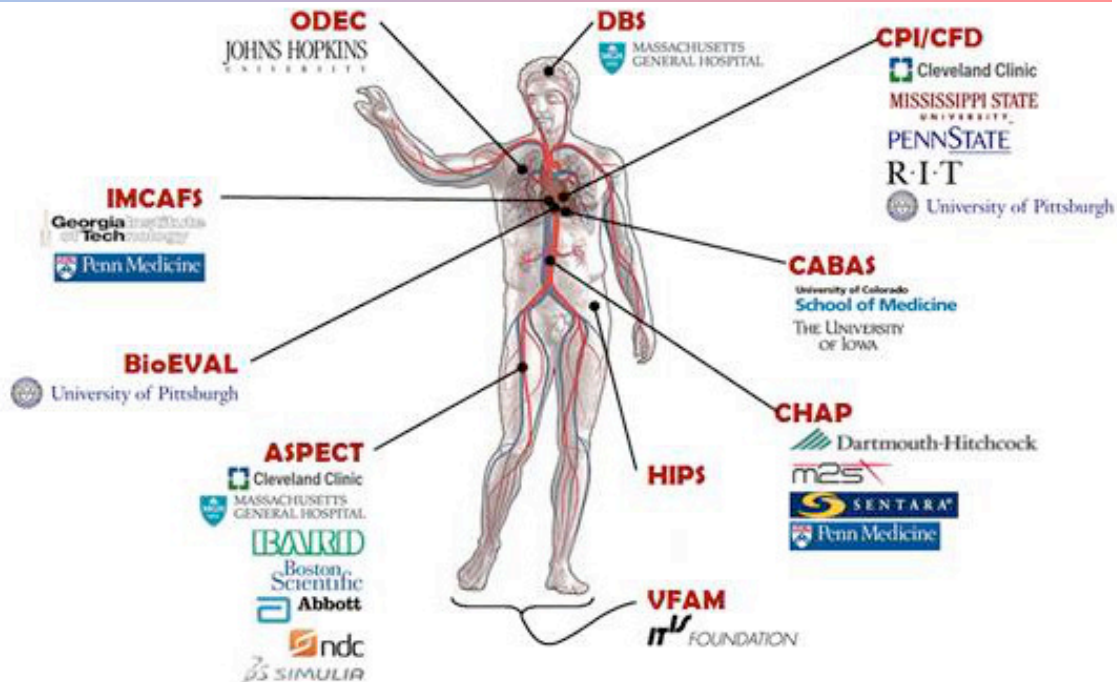
TDU

The Virtual Physiological Patient – The Idea

A collection of models and data for developing and evaluating medical devices (cardiovascular, orthopaedic, ...)

2012年12月

FDAは産学連携を促すため、Virtual Physiological Patientプロジェクトを立案。



TODAY'S MEDICAL DEVELOPMENTS

Home / News / Simulation Now Recognized by FDA as Essential to Medical Device Evaluation

Simulation Now Recognized by FDA as Essential to Medical Device Evaluation

INDUSTRY NEWS, HOT TOPIC,
Manufacturing Group

FEBRUARY 15, 2013

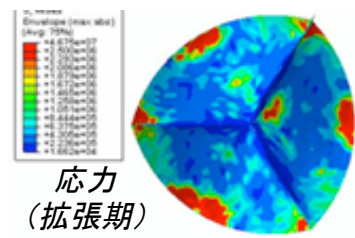
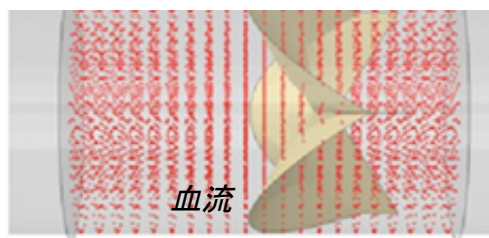
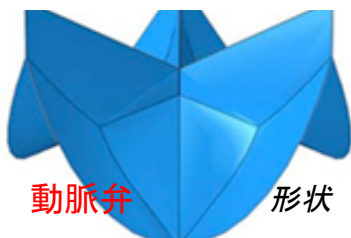
2013年2月 (医療機器全般)

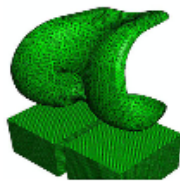
＝ステント、心臓弁、インプラント、手術器具、血液ポンプ、血管内グラフト、薬剤溶出デバイスなど。

In silicoが医療機器の評価・開発にかかる時間と経費を削減するのに必須のものとして、FDAによって認められた。

By Cheryl Liu, Life Sciences Senior Product Experience Technical Specialist, Dassault Systèmes SIMULIA

The FDA views modeling and simulation as incentives to innovation that can reduce the time and cost of device design, assessment, and manufacturing. It is in all our interests – the medical device industry, the regulatory agency, and software companies – to collaborate to ensure that the power of simulation is increasingly utilized to solve the wide range of challenges in medical device development. We can all agree that the ultimate goal is the safety and effectiveness of medical devices for every physician who uses them, and every patient who needs them.





FDA Recognizes Computer Simulated Performance Data in Device Evaluation



2013年4月（整形外科領域）

企業がすでにデバイス開発費・時間の削減にin silicoを使っている状況において、それを使わない手はないとして、FDAがin silicoを新しいデバイス評価法として認めた。

Computer simulation has increasingly established itself as a valuable tool for medical device companies in testing new product design. In conjunction, FDA is receiving a growing number of submissions that include simulation data, leading the agency to believe that computer modeling and simulation (M&S) has potential to supplement traditional models used to evaluate devices.

To connect the interest in M&S with the device approval process, the Center for Device and Radiological Health (CDRH) and the American Society of Mechanical Engineers (ASME) are drafting verification and validation guidelines expected out later in 2013.

"The message from FDA is, 'You are already using this kind of tool for your design evaluation; why don't you provide that information to us when you submit the data so that we can better understand your design.'" says Cheryl Liu, Life Sciences Senior Product Experience Technical Specialist at Dassault Systèmes SIMULIA, which worked with CDRH to develop the organization's internal framework for validating and regulating industry-submitted simulations. "From FDA's perspective, they want the manufacturers to include those data so that they can see the performance of the device better through simulation results (rather than just physical testing and animal testing itself. Basically the two components really come together."

Most device companies use simulation as a development and design optimization tool, whether for manufacturing, stress analysis or fatigue life predictions, Liu says. A ten-year life cycle bench test of a knee implant can take three months, but with simulation it can take less than a week. Device companies have embraced simulation due to its savings in cost and time.



U.S. Department of Health & Human Services



U.S. Food and Drug Administration

Protecting and Promoting *Your* Health

A to Z Index | Follow FDA | FDA Web

Search the FDA Archive

Home | Food | Drugs | Medical Devices | Radiation-Emitting Products | Vaccines, Blood & Biologics | Animal & Veterinary | Cosmetics | Tol

Medical Devices

Home | Medical Devices | News & Events (Medical Devices) | Workshops & Conferences (Medical Devices)

News & Events (Medical Devices)

Workshops & Conferences
(Medical Devices)

Past Workshops & Conferences

Public Meeting - FDA/NIH/NSF Workshop on Computer Models and Validation for Medical Devices, June 11-12, 2013

The Food and Drug Administration (FDA) is announcing its 5th Public Workshop on Computer Methods for Medical Devices titled "FDA/NIH/NSF Workshop on Computer Models and Validation for Medical Devices."

The purpose of the meeting was to present, discuss and receive input on an FDA library of models and data relevant to medical devices and to discuss a strategy to assess the credibility of computer models used to evaluate medical devices.

2013年6月11-12日

コンピュータモデルと医療機器の検証にかかる公開ワークショップがFDA（食品医薬品局）、NIH（国立衛生研究所）、NSF（全米科学財団）主催で開催された。

Date, Time and Location:

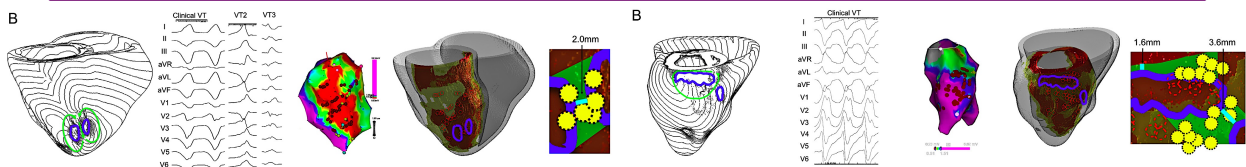
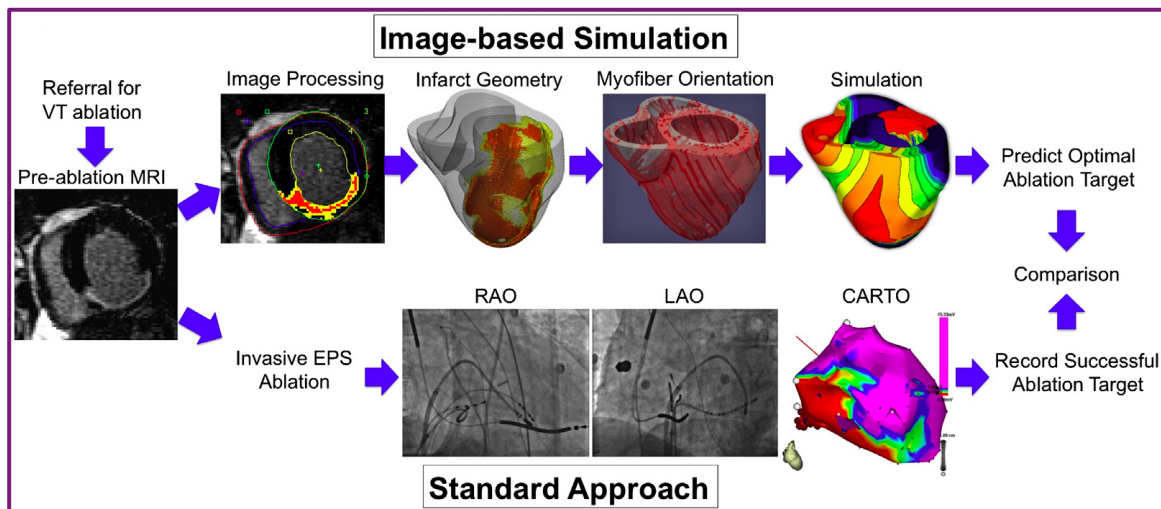
This meeting was held June 11-12, 2013, beginning at 8:30 a.m. at the following location:

FDA White Oak Campus
10903 New Hampshire Avenue
Bldg. 31, Room 1503 (the Great Room)
Silver Spring, MD, 20993

• [FDA Campus Information](#)

心臓アブレーションに関する米国心臓不整脈研究者らによる最新のシミュレーション研究

2013年10月(心臓不整脈領域)
 瘢痕分布から予測した心室頻拍の
 アブレーション戦略を臨床と比較の研究論文



TDU Ashikaga H, et al. (Trayanova's group) *Heart Rhythm* 2013;10:1109-1116.

海外動向まとめ

FDAの動向

2008~2011年 創薬領域でin silico試験の有用性を検討

2012年 医療機器開発分野でも積極的にin silico試験導入を開始

2012~2013年 産学連携と、新しい産業振興の観点から
 国家プロジェクトや公募式ワークショップを積極的に開催

FDAは in silico 試験をどう評価しているのか

- ・医療機器メーカーは機器設計開発段階で、既にCAD等で3Dデータを用いている。それをインポートして安全性、機能性の試験が出来る
(つまり現状、別途in silico用にデータを作るケースは少なく、導入コストは低いと判断している)
- ・「10年ライフサイクルベンチテストのために数か月埋植する臨床試験を行うより1週間以内にin silico試験で結果が分かる」事の経済性メリットを重視
- ・そのin silico用の(生体再現)ソフトウェアを商用利用可能にすることで国内の機器開発期間とコストの短縮を期待。
(ソフトウェアベンチャー会社の産学連携も活発化していると指摘する記事も)
- ・大学、企業(機器開発)、企業(ソフトウェア会社)を交えたワークショップを短期間に繰り返し開催している
(意見集約と国策反映のトライ&エラーを今のうちに重ねている模様)

この報告書は、平成 25 年度に独立行政法人 産業技術総合研究所が、経済産業省からの委託を受けて実施した成果を取りまとめたものです。

— 禁無断転載 —

平成 25 年度 戦略的技術開発委託費
医療機器等の開発・実用化促進のためのガイドライン策定事業
(医療機器に関する開発ガイドライン作成のための支援事業)
ナビゲーション医療分野 (PDT 機器)
開発WG 報告書

連絡先

〒100-8901
東京都千代田区霞が関 1-3-1
経済産業省商務情報政策局 ヘルスケア産業課
TEL : 03-3501-1562
FAX : 03-3501-3015
URL : <http://www.meti.go.jp/>

発行

〒305-8566
茨城県つくば市東 1-1-1
独立行政法人 産業技術総合研究所 ヒューマンライフテクノロジー研究部門
医療機器開発ガイドライン検討実務委員会
TEL/FAX : 029-861-7840
E-Mail : human-ws-ml@aist.go.jp