

厚生労働科学研究費補助金

(難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業(国際水準臨床研究分野))

分担研究報告書

分担研究 2) 岡山大学方式の人工網膜の医師主導治験の準備と実施：生物学的安全性評価・製造・品質管理・第 相・第 相試験

研究分担者 松尾 俊彦 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・准教授

研究要旨

岡山大学方式の人工網膜（光電変換色素結合のポリエチレン・フィルム）の医師主導治験の実施に向けて準備した。1)行政対応：医薬品医療機器総合機構 PMDA の薬事戦略相談として、2014 年 4 月 21 日事前面談、6 月 30 日対面助言、10 月 24 日事前面談、2015 年 3 月 20 日事前面談を実施した。治験前相談の対面助言を 2015 年 6 月に実施する予定である。2)安全性：6 月 30 日の対面助言に基づいて、医療機器の生物学的安全性評価「6 か月埋植試験」を 2014 年 11 月から実施し、2015 年 5 月に結果を得る予定である。3)有効性：網膜色素変性(RCS)ラットでの人工網膜の効果を、他覚的視覚評価である網膜電図と視覚誘発電位で確認した。4)治験機器製造：2014 年 12 月 26 日、岡山大学と岡山県内の異業種企業（三乗工業株式会社）が共同研究契約を締結し、2015 年 1 月 31 日、中小企業基盤整備機構の岡山大インキュベータに入居し、2 月 20 日、クリーンルーム製造ラインの構造設備の設計図を持って岡山県庁医薬安全課を訪問し、医療機器製造販売業許可申請、医療機器製造業登録に向けて面談を行った。設計図に問題なしとの回答を得て、3 月末、製造ラインを完成させ、岡山県による実地検分を受ける予定である。

A . 研究目的

岡山大学方式の人工網膜は光電変換色素をポリエチレン・フィルム表面に結合した世界初の新方式「色素結合薄膜型」人工網膜で、カメラ撮像・電極集合体（アレイ）方式の従来型の人工網膜とは異なる。この研究では、人工網膜の医師主導治験の準備として、医療機器の生物学的安全性評価としての感作性試験と 6 か月埋植試験、動物における有効性の追加試験として網膜電図と視覚誘発電位の測定、治験機器を製造するクリーンルーム製造ラインの整備を実施

する。

B . 研究方法

生物学的安全性評価としての感作性試験と 6 か月埋植試験は、厚生労働省告示（薬食機発 0301 第 20 号、平成 24 年 3 月 1 日）に基づいて、認定施設である（株）日本バイオリサーチセンターで行った。

製造工程管理と品質管理の要点は、医薬品医療機器総合機構の事前面談と対面助言を受けた。品質管理体制(quality management system: QMS)は、岡山大学研究

推進産学官連携機構の石坂春彦参与（ナカシマメディカル(株)薬事安全管理部長）の助言に基づいて確立した。

動物における有効性の追加試験は、6週齢の網膜色素変性ラット(RCSラット)に人工網膜を植込み、その2週目、4週目に網膜電図と視覚誘発電位を記録した。

（倫理面への配慮）

生物学的安全性評価にかかわる動物実験、ラットでの網膜電図、視覚誘発電位測定は、動物の愛護及び管理に関する法律を遵守して行った。岡山大学における動物実験は、動物実験委員会の審査承認を受けて実施した。

C . 研究結果

安全性：医療機器の安全性評価としての6か月埋植試験は2015年3月の現時点で実施中であり、2015年5月末にその結果を得る予定である。医療機器の安全性評価としての感作性試験で毒性はなかった。また、色素分子による眼刺激性試験でも毒性はなかった。以上より、現時点までに結果を得たすべての安全性評価試験で毒性はなかった。

有効性：人工網膜を植込んだRCSラットでは、対照と比較して術後4週目に網膜電図および視覚誘発電位が記録された。

治験機器：岡山大インキュベータにクリーンルーム製造ラインを構築した。この製造ラインで医療機器製造販売業許可申請、医療機器製造業登録を行う過程として、構造設備の設計図は岡山県庁医薬安全課の了承を得た。品質管理体制QMSを確立し、機器の仕様書に記載する項目と数値を確定し

た。機器の滅菌方法を決定した。

D . 考察

医療機器の安全性評価として未実施であった感作性試験と6か月埋植試験を実施できた。動物（網膜色素変性ラット）における視覚の他覚的評価として網膜電図と視覚誘発電位を測定し、有効性を示す追加のデータを得た。

E . 結論

安全性と有効性に関するデータを追加できた。2015年3月20日の事前面談に基づいて、2015年6月中に治験前相談としての対面助言を実施する予定である。

F . 研究発表

1 . 論文発表

（査読あり論文）

1. Tetsuhiro Kawata, Toshihiko Matsuo, Tetsuya Uchida. Glass transition temperature of dried lens tissue pretreated with trehalose, maltose, or cyclic tetrasaccharide. SpringerPlus 2014;3:317.
2. Alamusi, Toshihiko Matsuo, Osamu Hosoya, Kimiko M Tsutsui, Tetsuya Uchida. Vision maintenance and retinal apoptosis reduction in RCS rats with Okayama University-type retinal prosthesis (OUReP™) implantation. Journal of Artificial Organs 2015 (published online).

（総説）

1. 内田哲也, 松尾俊彦. 色素固定薄膜型人工網膜(岡山大学方式人工網膜)の実用

- 化に向けた医工連携の取り組み。「特集 大学発！次世代を担う R&D 特集」機能材料 2014;34(5):41-47.
2. Toshihiko Matsuo, Tetsuya Uchida. Photoelectric dye-coupled thin film as a novel type of retinal prosthesis. "Intellectual Property and Enterprise" Okayama Univ. e-Bulletin 2014;8.
 3. 阿拉木斯 松尾俊彦 細谷修 筒井公子, 内田哲也. 第 51 回日本人工臓器学会大会 Tominaga Award 2012 受賞レポート. 人工臓器 2014;43(1):31-32.
 4. 松尾俊彦, 内田哲也. 色素結合薄膜型の人工網膜 (OUReP™) の医師主導治験を目指して。「特集 人工臓器 最近の進歩」人工臓器 2014;43(3):189-193.
- ## 2. 学会発表
1. Toshihiko Matsuo, Tetsuya Uchida. Preparation of protocol towards investigator (doctor)-initiated clinical trial for Okayama University-type retinal prosthesis under Pharmaceutical Affairs Act in Japan. World Ophthalmology Congress of the International Council of Ophthalmology 2014 年 4 月 2 日 ~ 6 日 東京
 2. Alamusi, Toshihiko Matsuo, Osamu Hosoya, Kimiko M Tsutsui, Tetsuya Uchida. Vision recovery and retinal apoptosis reduction in RCS rats with Okayama University-type retinal prosthesis. The 2014 Annual Meeting of the Association for the Vision and Ophthalmology (ARVO). 2014 年 5 月 3 ~ 8 日 Orlando, FL, USA
 3. (Yutaka Watanabe), Toshihiko Matsuo, Tetsuya Uchida. Photoelectric dye-coupled thin film as a novel type of retinal prosthesis. Licensing Executives Society (LES) 2014 Annual Meeting. 2014 年 10 月 5 ~ 8 日 San Francisco, CA, USA
 4. 松尾俊彦, 内田哲也. 岡山大学方式の人工網膜の医師主導治験 ~ 臨床担当と製造担当の両方からの紹介 ~ . 日本網膜色素変性症協会(JRPS)愛媛県支部 医療講演会 2014 年 5 月 25 日 松山市
 5. 松尾俊彦, 内田哲也. 岡山大学方式の人工網膜の医師主導治験 . 日本網膜色素変性症協会(JRPS)石川県支部 第 18 回医療情報講演会「網膜色素変性症」2014 年 7 月 20 日 金沢市
 6. 松尾俊彦. 臨床と医療機器 II (工学部 製造品「岡山大学方式人工網膜」の医師主導治験). メディカルテクノバレー人材育成おかやま 2014 年度開発入門コース . 2014 年 8 月 3 日 岡山市
 7. 内田哲也, 松尾俊彦. 失明した患者さんに再び光を ~ 岡山大学方式人工網膜の実用化への取り組み ~ . 第 19 回岡山リサーチパーク研究・展示発表会 2014 年 9 月 3 日 岡山市
 8. 松尾俊彦, 阿拉木斯 細谷修, 内田哲也. 網膜色素変性 RCS ラットでの岡山大学方式人工網膜の長期埋め込み効果 . 第 52 回日本人工臓器学会大会 2014 年 10 月 17 ~ 19 日 札幌市
 9. 新田誠, 金嶋祥子, 内田哲也. ポリエチレンを基板とした光電変換色素固定薄膜

型人工網膜の構造と物性 . 第 58 回日本学術会議材料工学連合会講演会 2014 年 10 月 27 ~ 28 日 京都市

10. 新田誠, 内田哲也 . ポリエチレンを基板とした光電変換色素固定薄膜型人工網膜の表面および力学物性 . 第 29 回中国四国地区高分子若手研究会 2014 年 10 月 30 ~ 31 日 高松市

11. 松尾俊彦, 内田哲也 . 失明した患者さんに再び光を ~ 岡山大学方式人工網膜の実用化に向けた医工連携の取り組み ~ . 岡山大学 知恵の見本市 2014 2014 年 11 月 14 日 岡山市

12. 松尾俊彦, 内田哲也 . 岡山大学方式の人工網膜の医師主導治験の準備と実施 . 生物学的安全性評価・製造・品質管理・feasibility & pivotal study . 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 平成 26 年度拠点調査 シーズ開発・臨床試験進捗会議 2014 年 11 月 21 日 岡山市

13. 松尾俊彦 . 岡山大学方式の人工網膜の医師主導治験 生物学的安全性評価・製造・品質管理 . 橋渡し研究加速ネットワークプログラム キックオフシンポジウム 公開シンポジウム「社会の求める医療を日本から世界へ」 2014 年 12 月 13 日 岡山市

14. 松尾俊彦, 内田哲也 . 岡山大学方式の人工網膜(OUReP™)の医師主導治験 . 医工連携と企業連携による岡山大インキュベータ製造ラインの構築 . 医療展示会 中央西日本メディカル・イノベーション 2015 年 2 月 17 日 ~ 18 日 岡山市

15. 松尾俊彦, 内田哲也 . 岡山大学方式の人工網膜の医師主導治験 : 生物学的安全性評価・製造・品質管理 . 口頭発表とポ

スター展示 . 文部科学省・厚生労働省 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 平成 26 年度成果報告会 . 2015 年 3 月 5 日 ~ 6 日 . 東京

G . 知的財産権の出願・登録状況

1 . 特許出願

1. 特願 2014-216997

出願日 2014 年 10 月 24 日

発明の名称

「人工網膜の品質管理方法」

発明者 内田哲也, 松尾俊彦

出願人 国立大学法人岡山大学

2. 特願 2015-34737

出願日 2015 年 2 月 25 日

発明の名称

「アポトーシス抑制剤」

発明者 松尾俊彦, 内田哲也

出願人 国立大学法人岡山大学

2 . 実用新案登録

商標登録証 登録第 5713744 号

OUReP (オーレップ)

指定商品又は指定役務並びに商品及び

役務の区分 : 第 10 類 人工網膜

商標権者 : 国立大学法人 岡山大学

出願番号 商願 2014-043507

出願日 平成 26 年 5 月 29 日

登録日 平成 26 年 10 月 31 日

3 . その他

2014 年度日本人工臓器学会論文賞

Alamusi, Toshihiko Matsuo, Osamu Hosoya, Kimiko M Tsutsui, Tetsuya Uchida.

Behavior tests and immunohistochemical retinal response analyses in RCS rats

with subretinal implantation of
Okayama-University-type retinal
Prosthesis. Journal of Artificial Organs
2013;16:343-351.