

論文の内容の要旨

論文題目 新規視覚補助デバイスの開発と社会実装への課題 – ドラッグデリバリー機能を持つコンタクトレンズと走査レーザー網膜投影

氏名 南 貴紘

【第1章】序論

眼の光学的な異常を補正するメガネやコンタクトレンズなどの視覚補助デバイスが今まで数多く考案され進化してきたが、今後も工学的な技術革新の恩恵を得て新たな発展が期待されている。一般に新たな医療技術が普及するには、現場でその技術に対するニーズがあること、マーケットの大きさが十分あること、知財が確保できること、規制に従って承認を得られること、の4つの要点を満たしていることが必要だと言われ、開発の際にはどのような位置づけの技術であるか認識しておくべきであると考えられる。

【第2章】ドラッグデリバリー機能を持つコンタクトレンズ

眼科において点眼は最も普及した剤形であるが、生体利用率が低く持続的な効果を示さないこと、散逸した薬剤が局所・全身の副作用を示すこと、アドヒアランスが得られにくいことなどの欠点があり、それらを克服するためにコンタクトレンズを用いたドラッグデリバリーが研究されてきた。しかし、現時点では徐放性能、製造コスト、保管の難しさ、薬剤放出前後での形態変化、薬剤含有時の着色、規制当局による承認などの課題があり、実用化に至っていない。その中で、成形したコンタクトレンズを薬液に浸漬して作製する浸漬法は製造コストが低く、さらに薬剤とポリマーが電氣的に相互作用をするようイオン性のモノマーを配合すると、薬剤搭載量が増え、より持続的な徐放を実現することが最近報告され、実用化が期待されている。今回そのような方法でアレルギー性結膜炎治療薬であるエピナスチン塩酸塩 (EH) を徐放するソフトコンタクトレンズ (SCL) (EH-SCL) を作製し、*in vitro*、*in vivo* の系で評価を行った。

In vitro の検討ではまずモノマーの配合の異なる4種の高含水性のポリマー（陽、陰、両、非イオン性）と1種の低含水のポリマー（非イオン性）でモルモット用のSCLを計5種作製し、更にそれらを0.05%のEHのリン酸緩衝液 (PBS) 溶液に24時間以上浸漬して5種のEH-SCLとした。PBSに浸漬し60時間経過するまでの各EH-SCLの経時的EH放出プロファイルを検討したところ、5種の中で高含水性陰イオン性ポリマーを用いたものが最大でかつ比較的リニアな放出を示した。EHは陽イオン性の薬剤であり、ポリマーに含まれる陰イオン性のカルボキシル基と電氣的に引き合うことでそのような性質を示したと考えられた。

次に陰イオン性 EH-SCL 作製時の EH 取り込み総量、PBS 中で放出が見られなくなるまで放出を続けた際の放出総量を検討したところ、100 時間以上の EH 放出が見られ、放出総量は取り込み総量とほぼ同じで殆どは 60 時間までに放出されていた。更に異なる濃度の EH 溶液(0.003%, 0.005%, 0.008%, 0.01%, 0.03%)を用いて作製した際の経時的 EH 放出量はその濃度にほぼ比例した。EH の放出量は少なくとも検討した範囲の濃度において作製時の EH 溶液の濃度により調整できることが示された。陽イオン性の抗アレルギー薬であるケトチフェン溶液に市販の陰イオン性 SCL を浸漬した類似の既報では放出は 4 時間未満であり、今回長時間の放出が見られた点は重要であると考えられた。

In vivo の検討ではヒトが使用する市販の EH 点眼 1 滴に含まれるのと同量量の EH を 12 時間で放出することを想定し、陰イオン性 EH-SCL 作製時に 0.005% の EH 溶液を用いた。モルモットを使用し、ヒスタミン点眼によりアレルギー性結膜炎の即時相を誘発し、アレルギー反応の強度を予め静脈内に投与してあるエヴァンスブルー色素 (EB) の血管外漏出により計測するモデルを用いた。片目に EH 点眼をして 6 時間後もしくは 12 時間後にアレルギー誘発する群と、片目に EH-SCL をして 6 時間後もしくは 12 時間後にアレルギー誘発する群を検討したところ、EH 点眼と EH-SCL は処置後 6 時間の時点で同様の効果を示した。更に EH-SCL は 12 時間後にも変わらぬ効果を示した一方で、EH 点眼では群内で効果のばらつきが見られ、同時間の EH-SCL もしくは 6 時間での EH 点眼と比較して有意に効果が低かった。今回の EH-SCL が点眼より長時間効果をもたらすドラッグデリバリーデバイスとして機能する可能性を示唆した結果であった。

使用後の EH-SCL を PBS に浸漬し残存 EH を検討したところ、6 時間から 12 時間では約 8.5 $\mu\text{g}/\text{lens}$ の EH が放出されたと考えられたが、これは同時間帯に *in vitro* で放出された約 5.7 $\mu\text{g}/\text{lens}$ より多く、眼表面での環境に影響を受けた可能性が考えられた。またどの群も EH の処置をした反対目は PBS の点眼を行っただけであったが、EH-SCL をした反対目は EB 漏出が有意に抑制されていた一方で、EH 点眼の反対目では抑制は見られなかった。EH-SCL から放出された EH が全身の血流に入り反対目で効果を示す、予期せぬ全身での副作用であると考えられた。コンタクトレンズによるドラッグデリバリーでの生体利用率がほぼ 100%であることを考えると含有 EH を更に少なくすべきであると考えられた。これらの結果を踏まえ今後適切な EH 量の検討を行う必要性が明らかになった。

【第 3 章】 走査レーザー網膜投影

視覚補助具は眼科ケアの中で重要な役割を持つが、最近ヘッドマウント型ディスプレイが注目を集めている。その中で細いレーザービームを瞳孔中心に向けて放ち、網膜をスキャンすることで物を見せるレーザー स्क्यान型ディスプレイ (SLD) という方式が存在する。1980 年台から 2000 年代にかけてヒトでの使用報告が数件あったもののその後報告がされ

なくなっていたが、最近光学系を工夫してコンパクトにしたものが開発された。

SLD は使用するレーザービームが細く、瞳孔中心を通るため、眼の屈折をほとんど受けないとされ、従って近視や遠視などの屈折異常のある装用者においてもメガネなどで屈折矯正せずとも鮮明な画像を提供できると考えられ、実際にそのような報告がなされている。このような性質は「焦点フリー」などと呼ばれ、これにより SLD は結像に装用者の屈折を利用する市販の他のヘッドマウントディスプレイとは一線を画するものとなっている。この焦点フリーの性質を考慮すると、メガネで矯正することのできない角膜の不正乱視を伴う眼においてより良い視力を実現できることが期待される。

更に SLD では細いビームで網膜に像を描けるので、網膜に至るまでの光路に存在する特定の混濁を避けて光を到達させることができる可能性があり、角膜混濁のある装用者においても眼鏡より良い視力を提供できる可能性が考えられる。

今回最近開発された SLD を用いて角膜不正乱視や角膜混濁により視力低下した眼における視覚補助具としての SLD の有用性を検討する臨床研究を行った。

東京大学医学部付属病院眼科角膜外来を受診した 20 歳以上の患者の、角膜疾患の影響でメガネ矯正視力 (BSCVA) が 20/60 未満に低下し、白内障、無水晶体眼、緑内障や黄斑疾患などが視力低下に寄与していることが明らかでない眼を対象 (20 例 24 眼、平均年齢は 53.0 ± 18.9) とした。対象眼の角膜上皮障害、角膜混濁の濃さ、角膜頂部の混濁の有無、混濁の分布、水晶体の状態を評価した。更に参加者の裸眼視力 (UCVA)、メガネ矯正視力、SLD で表示したランドルト環を用いた視力 (SLVA) を測定し、国際的な視覚障害の基準の視力である 20/60 (小数視力 0.33) と比較しながら、得られたデータを統計解析した。

24 眼において SLVA は 20/40 (6 眼) から 20/2000 (1 眼) まで分布した。また SLVA は 24 眼で UCVA より、20 眼で BSCVA より、10 眼で 20/60 より良かった。BSCVA との比較において、SLD が角膜障害のある眼において通常的眼鏡より良い視力を提供しうることが明らかになった。

最高 SLVA が本デバイスの投影画像の網膜上でのピクセルサイズから想定される視力を下回り、ビームスポットが網膜上で広がっていた可能性が考えられた。今後角膜不正乱視の眼におけるビーム径などの最適化が検討課題として明らかになった。

SLVA >20/60 の眼と SLVA < 20/60 の眼を比較すると角膜上皮障害に関して有意差はなく、上皮障害の SLVA に対する影響は明らかでなかった。角膜上皮障害の三次元構造については十分理解がされていないが、少なくとも一時的には涙液層の良い状態があり、SLVA が良くなる方向に寄与していた可能性が考えられた。

角膜が全面混濁している眼では、ビームが必ず混濁を通過したと考えられるが、それらの眼では SLVA が 20/60 を超えず、わずかな混濁でもビームが影響を受ける可能性が考えられた。

角膜頂部が混濁しつつ周辺に透明な部分がある眼において SLVA はばらついた。ビームスポットが網膜上で広がっていたか、角膜の混濁と虹彩の位置関係からビームが黄斑に到達できず周辺視野で見えていたか、どちらかの可能性が考えられた。

角膜混濁がなく不正乱視のみの 15 眼において SLVA は BSCVA より有意によく、角膜混濁のある 9 眼の SLVA よりも有意に良かった。混濁のない眼においてビームは黄斑に到達していたと考えられるが、特殊な乱視の場合に歪視が生じる可能性が考えられた。

本研究のリミテーションとして、乱視の評価が現時点では困難なこと、両眼を含めた研究デザインにより厳密な解析が行えていないこと、が挙げられる。

【第 4 章】 総合討論

実用化に向け、コンタクトレンズを用いたドラッグデリバリーはニーズやマーケット、知財に関する状況は良いが、課題は前述の技術的な問題に加え、規制の部分に存在する。医薬品か医療機器か、製造販売体制をどう整えるのか、などの問題を今後規制当局とコミュニケーションを取りながら整理してゆく必要がある。

SLD については、ニーズと知財の状況は良いが、規制の観点で長期的な安全性を担保すること、マーケットの観点で高額であることが受け入れられるか検証すること、などが今後の課題であると考えられる。