

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：23903

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K18849

研究課題名（和文）インプラントデバイスを使用した新しい眼内薬物徐放システムの開発

研究課題名（英文）Development of a novel intraocular drug release system using an implant device

研究代表者

高瀬 範明（Takase, Noriaki）

名古屋市立大学・医薬学総合研究院（医学）・研究員

研究者番号：00812124

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：加齢黄斑変性、近視性脈絡膜新生血管、糖尿病黄斑浮腫、および網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫は、視力の重度な障害の原因となっています。血管内皮増殖因子（VEGF）阻害療法が主要な選択肢ですが、眼球に直接硝子体注射を行う必要があり、患者にとって身体的および経済的な負担が大きいです。抗VEGFのような水溶性高分子製剤を眼内で徐放が可能か、長期に眼内の薬効を保つことができるかを、動物実験により検証した。眼内レンズ型中空デバイスと緑内障インプラント模倣タイプ、チューブ式カートリッジタイプのデバイスを開発し、いずれも家兔の前房内に留置した開口部より、モノクローナル抗体の3ヶ月以上の薬物徐放が確認できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

抗VEGF療法は、VEGFのはたらきを抑える抗VEGF薬を眼内に注射してVEGFを抑制し、滲出型加齢黄斑変性症や、糖尿病黄斑浮腫の治療として広く用いられる。しかしながら再投与が必要であることが多く、また効果も最長で2ヶ月と短い。

これらの研究成果は、眼内薬物送達技術の進歩を示し、視力障害を抱える患者の生活の質の向上に貢献することが期待されます。現在、安全性と有効性の評価を行い、臨床応用への展開を目指して取り組んでいる。

研究成果の概要（英文）：Age-related macular degeneration, myopic choroidal neovascularization, diabetic macular edema, and macular edema associated with retinal vein occlusion cause severe visual impairment. Vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitor therapy is the primary option, but requires vitreous injections directly into the eye, placing a significant physical and financial burden on the patient.

We tested whether a water-soluble polymeric formulation such as anti-VEGF can be sustained-released intraocularly and maintain drug efficacy intraocularly over the long term by animal experiments. An intraocular lens-type hollow device, a glaucoma implanted mimetic type, and a tubular cartridge type device were developed, all of which showed sustained drug release of monoclonal antibodies for more than 3 months from an openings implanted in the anterior chamber of a house rabbit.

研究分野：網膜 加齢黄斑変性

キーワード：網膜 加齢黄斑変性 抗体医薬 ドラッグデリバリーシステム

1. 研究開始当初の背景

加齢黄斑変性、近視性脈絡膜新生血管、糖尿病黄斑浮腫や網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫は高度な視力障害の原因となる。現在黄斑浮腫に対して、血管内皮増殖因子 (VEGF) 阻害療法が第一選択となっている。VEGF 阻害療法は 1-2 ヶ月ごとの眼球に直接注射をする硝子体注射が必要となり患者の身体的、経済的負担が大きい。現在 VEGF 阻害薬を持続的に眼内に届ける方法が困難で、この問題を克服するために我々は蛋白製剤の徐放を可能とする新しいガス封入中空デバイスによる薬物徐放システムを開発した (特許出願)。本研究では、新しい DDS 製剤の臨床応用に向け動物実験により徐放特性と安全性を検証する。

2. 研究の目的

加齢黄斑変性、近視性脈絡膜新生血管、糖尿病黄斑浮腫や網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫に対して、血管内皮増殖因子 (VEGF) 阻害療法が第一選択となっている。VEGF 阻害薬は病態の中心的役割を果たす VEGF を直接抑制できる有効な治療法である。しかし、しばしば再発を認め、薬効を保つためには 1、2 ヶ月ごとの投与を必要とし、高額な薬価による医療費圧迫や、低頻度ながら硝子体内注射に関連した感染症や脳梗塞など眼局所や全身の合併症が問題となっている。この問題を克服する手段の一つがドラッグデリバリーシステム (DDS) の応用であるが、抗体医薬など蛋白製剤の徐放は、高い水溶性、膠質浸透圧などの特性から従来の方法では困難であった。我々は蛋白製剤の徐放を可能とする新しいガス封入中空デバイスによる薬物徐放システムを開発した (特許出願)。本研究では、新しい DDS 製剤の臨床応用に向け動物実験により徐放特性と安全性を検証する。

3. 研究の方法

実験動物は白色ウサギを使用する。続いてデバイスの作成 (特許取得) であるが大きく 2 つに分ける。として眼内レンズ模倣タイプ (眼内インプラント) : 水晶体嚢に留置できるよう円盤型あるいは楕円型で中が空洞になっている容器を作成する。作成したインプラントに小さな穴をあけ、そこから薬物を充填し、凍結乾燥させる。乾燥後、眼内溶解性ガスでデバイス内空を満たす。として緑内障インプラント模倣タイプ (結膜下インプラント) : 移植後の疼痛がないよう眼球壁に沿ったカーブを持つ中が空洞なプレートを作成する。プレートの端に、小さな孔をあけ、そこから薬物を充てんし、凍結乾燥させる。乾燥後、眼内溶解性ガスでデバイス内空を満たす。ウサギへの移植方法として、眼内インプラント : 麻酔後一般的な白内障手術 (水晶体超音波乳化吸引術) により、水晶体嚢のみを残し水晶体を乳化吸引する。水晶体嚢にデバイスを留置する。結膜下インプラント : 麻酔後眼球上方の結膜を切開し、強膜を露出させプレートを結膜下に挿入する。角膜あるいは強膜を穿刺しそこにプレートから延びるチューブを留置・固定する。検体採取、及び薬物動態評価は、眼内の薬物濃度を測定するために 1, 4, 8, 12 週に前房水を採取する。12 週目にウサギを安楽死させて眼球を摘出する。採取した前房水の、および摘出した眼球の硝子体の薬物濃度を測定する。硝子体以外の組織を固定、染色し虹彩毛様体、網脈絡膜の組織学的検討を行い、生体適合性を評価する。我々は眼内に薬物が直接放出され、かつ徐放可能なデバイスを開発した。そこで抗 VEGF 薬に代表される分子標的薬 (水溶性高分子製剤) の長期的な眼内徐放の実現を目指す。In vivo における薬物徐放速度は in vitro を大きく異なることもあり、我々のデバイスを実際に in vivo で検討する必要がある。本研究の目的は我々の考案したデバイスを家兎の眼内あるいは結膜下に移植し、生体内における薬物の動態を調べることであり、そして、その生体適合性を評価することである。

4. 研究成果

はじめにプロトタイプとして眼内レンズ型中空デバイスを作製し、さらに作製したデバイスを家兎の前房内に移植し、前房内でのフルオレセイン溶液の徐

放を調べた。中空構造を有する眼内レンズ型デバイスを使用して、家兎の眼内において2ヶ月以上の持続的なフルオレセインの徐放が可能であった。引き続き、緑内障インプラント模倣タイプ（結膜下インプラント）は3Dプリンターを使用しアクリル素材で作成した。インプラントは小型のアクリル容器で先端が直径0.5mmの薬物徐放の開口部を有する。家兎の結膜下に埋没し、インプラントの先端は強角膜トンネルを作成し、虹彩と角膜の間の前房のスペースに留置した。インプラントの容器の中に、モノクローナル抗体を注入し、乾燥させ、その後網膜剥離の手術で用いるSF6ガス、及びC3F8ガスを封入する。ウサギの眼にインプラント後はモノクローナル抗体の濃度を、前房水を採取しELISAを用いて測定し、3ヶ月以上の持続的なモノクローナル抗体の徐放が可能であった。

引き続きデバイスの形状を見直し、新たにチューブ式カートリッジタイプのデバイスを作成し、徐放薬剤の交換が容易な形状を考案した。さらに水溶性高分子製剤に様々なゲルを組み合わせることにより、徐放速度の最適化を行っている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

| |
|------------------------------------|
| 1. 発表者名 高瀬 範明 |
| 2. 発表標題 中空デバイスによる分子標的薬の眼内徐放システム |
| 3. 学会等名 第39回日本眼薬理学会 |
| 4. 発表年 2019年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|---------------------------|-----------------------|----|
|---------------------------|-----------------------|----|

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|---------|---------|