

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 3 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09954

研究課題名（和文）ガス封入中空デバイスによる抗体医薬の眼内徐放システムの開発

研究課題名（英文）Development of intraocular sustained release system for antibodies by gas-filled hollow device

研究代表者

安川 力（Yasukawa, Tsutomu）

名古屋市立大学・医薬学総合研究院（医学）・教授

研究者番号：00324632

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：加齢黄斑変性などの標準治療である抗血管内増殖因子薬の硝子体内注射は、しばしば注射の継続が数年に及ぶため、高齢者のために治療継続が困難となる。この問題の解決のためのドラッグデリバリーシステム（DDS）として、我々は、中空デバイス内を乾燥薬物と気体で満たした新しいDDS製剤の開発を行っている。アクリル製の緑内障インプラント型デバイスを有色家兎に埋植し、解放部を眼内に留置したところ、半年の抗体徐放が確認できた。内腔をより確保できる網膜剥離手術で行う輪状締結型のデバイスの素材としてテフロンは固く、シリコンではガス透過率が高く、現在、ガス透過性の低い素材の選別中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

加齢黄斑変性（AMD）や糖尿病黄斑浮腫は我が国における視覚障害の主要原因で、標準治療の血管内皮増殖因子（VEGF）阻害療法で、多くの症例で、視力改善とその後、数年に渡って視力維持が可能となったが、しばしば頻回の硝子体内注射の継続を必要とし、高額な薬価の問題に加え、高齢者を対象としているため、低頻度であっても脳梗塞など全身への影響、他の病気や認知症などで通院や治療の継続が困難となるなどの問題が浮き彫りになってきている。ドラッグデリバリーシステム（DDS）により薬物徐放できれば、治療効果の長期維持と副作用の軽減、患者コンプライアンスの向上、医療費削減が期待できる。

研究成果の概要（英文）：Intravitreal injections of anti-vascular growth factor drugs, the standard treatment for age-related macular degeneration and other macular diseases, often last for several years, making it difficult for the elderly to continue treatment. As a drug delivery system (DDS) to solve this problem, we are developing a new DDS formulation in which a hollow-core device is filled with lyophilized drug and expansile gas. An acrylic glaucoma implant-type device was implanted in a pigmented rabbit eye, and the released portion was retained intraocularly, showing sustained antibody release over six months. Next, we are developing a encircling buckling-type device used in retinal detachment surgery, because larger inner volume is available for DDS. Teflon was hard and silicone had high gas permeability. Other material will be sought.

研究分野：眼科学

キーワード：加齢黄斑変性 抗VEGF療法 ドラッグデリバリーシステム 抗体医薬

1. 研究開始当初の背景

加齢黄斑変性 (AMD) は、光線暴露を起因とする眼の加齢変化を背景に、黄斑下の慢性炎症により脈絡膜新生血管が発生する滲出型 AMD と、徐々に視細胞、網膜色素上皮、脈絡膜毛細血管が萎縮に至る萎縮型 AMD に分類され、いずれの病型においても進行例では中心視野障害、視力低下に至る。欧米先進国における成人の失明原因の首位であり、我が国でも約 70 万人が罹患し、失明原因の第 4 位に位置し、近年の生活様式の欧米化に伴い増加傾向にある。現在、国内に多い滲出型 AMD に対して、光線力学的療法に加え、2008 年末より分子標的治療として血管内皮増殖因子 (VEGF) 阻害療法が認可され、多くの患者で良好な矯正視力を維持できるようになった。しかし、当時の主な VEGF 阻害薬であるラニズマブ (商品名: ルセンティス®) とアフリベルセプト (商品名: アイリーア®) の薬価が高額な上、1 度の硝子体内注射で約 1 ヶ月しか薬効を維持することができず、しばしば頻回の投与が必要となる。AMD は加齢を背景とした慢性疾患であるため、治療を行っても生涯にわたって再燃を繰り返し、患者の経済的負担や医療経済の圧迫の問題だけでなく、高齢者疾患であるため、長期間治療を行なっているうちに低頻度であっても脳梗塞などの全身疾患への影響が懸念されたり、全身疾患や認知症が原因で通院・加療が困難になったりして、計画的治療の困難や治療中断によって最終的に視力低下に至る症例も経験する。高齢者における視覚障害は鬱とも関連し QOL を著しく低下させ、転倒リスクや認知症の進行などにも影響して、介護の負担など医療福祉的にも多くの問題があり、新たな治療法の開発が求められる。

現在の VEGF 阻害薬の頻回の硝子体内注射の問題点を克服するための 1 つの手段として、ドラッグデリバリーシステム (DDS) の応用が挙げられる。眼内に投与された抗体医薬の半減期が 3~4 日と短いため、大量に投与しても 1 ヶ月ほどしか薬効を維持できないが、DDS を応用する (薬物を徐放する) ことにより、同じ 1 回量でも 6~12 ヶ月の徐放が理論上、可能であり、薬効の改善 (効果長期維持) だけでなく、副作用の軽減 (脳梗塞などのリスクの解消) や、コンプライアンス改善 (患者通院・治療回数の改善) が期待できる。我々は、京都大学ウイルス・再生医科学研究所の田畑泰彦教授らと共同で、生体内分解性高分子と薬物を混合して成型するモノリシック型の眼内薬物徐放デバイスの開発を世界に先駆けて行ってきた (Yasukawa T, Ogura Y, Tabata Y, et al. *Prog Retin Eye Res.* 23:253-281, 2004)。現在、欧米で認可されているステロイド (デキサメサゾン) 徐放製剤: Ozurdex® の開発に貢献しているものと考えられる。この他には、非分解性高分子を外郭に持ち内部に薬物を貯留するリザーバー型のインプラントがフルオシノロン徐放製剤: Retisert® など、やはり、ステロイドを中心に市販化されている。しかし、抗体医薬やサイトカインなど生理活性タンパクは、高い水溶性・高浸透圧・比較的高分子量といった特性から、従来のモノリシック型、リザーバー型の DDS デバイスでは、長期間徐放のための薬物保持と徐放の両立が困難であり、抗体医薬、生理活性タンパク徐放のための新たな DDS の開発が必要である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、ガス封入中空デバイスによる抗体医薬徐放が可能か、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することである。抗体医薬の徐放は、主に拡散を抑える目的のゲル化剤やリザーバー型デバイスを使って、2008 年より以前

に欧米で VEGF 阻害薬が承認された頃から世界中で試みられているが、水溶性高分子である生理活性タンパクの徐放は3ヶ月間ぐらいが限界で、動物実験による徐放試験から先に進んでいない。我々は、新規の DDS として、抗体医薬の徐放を可能とするガス封入中空デバイスの独自開発に着手している。乾燥させた抗体医薬をデバイス内に封入することで、高浸透圧による水の吸収の問題を解消し、逆に、ガスが吸収された分、デバイス内に侵入した眼内液に溶解した抗体医薬の浸透圧が眼内への拡散、徐放の駆動力となると推測している。また、非分解性高分子のリザーバー型デバイスでは高分子膜が高分子量の生理活性タンパクを保持しつつ透過させることが困難であるが、一方、ガス封入中空デバイスでは開口部を有して、そこを通じて、眼内液の流入と薬物の放出が行われる仕組みとなっている。このように、本研究では独創性のある新規 DDS 製剤によってこれまで困難であった抗体医薬の徐放を目指す。

3. 研究の方法

本研究により、ガス封入中空デバイスによる抗体医薬の1年以上の徐放効果の確認を行い、徐放を規定する因子(ガスの種類、デバイス内腔の形状)について評価する。また、動物モデルを用いて長期徐放による薬効を検証する。

1) アーメド緑内障バルブ型の中空デバイスの作製

市販のアーメド緑内障バルブのCTスキャンで得られた3次元構造を参考に、3Dプリンター(Projet 3510HD plus)で材質がVisiJet® Crystal(紫外線硬化型アクリル樹脂)のデバイスを設計した。プレートに結合したチューブ(内径0.3 mm、外径0.6 mm)の先に開口部を有し、毛様体扁平部へ挿入するデバイスを想定して作製した。

2) 中空デバイスへの抗体医薬封入

Amicon® Ultra-15を使用し、抗体(ELISAキットが市販されているセツキシマブを使用)を200 mg/mL、10 µLに濃縮し、エオジンガスにて滅菌したデバイス内にクリーンベンチ内で注入後、凍結乾燥させた。

3) ガス封入中空デバイスの有色家兎への移植

移植直前に中空デバイスを十分量のC₃F₈ガス、または、SF₆ガスで満たした容器内に1時間、静置させ、容器内を目的のガスで満たした。また、一部のデバイスは内部が空気のまま利用する。家兎をケタラルとセラクタールの混合液の筋肉注射により麻酔後、右眼をミドリンPで散瞳し、ベノキシール点眼、術野をイソジン消毒し、アーメド緑内障バルブの移植手術手技と同様の流れで、手術用顕微鏡下で結膜を一部切開し、結膜と強膜の間にデバイスを固定、強膜半層弁を作製し、デバイスの開口部を毛様体扁平部に挿入、縫合にて固定し、デバイス本体を結膜で被覆した。

4) 前房内抗体濃度とデバイス内の気体残量の測定、安全性の評価

術後、定期的に前房水を採取し、ELISAにて抗体濃度を測定し、ガスの種類、内腔の形状での徐放プロファイルの違いを評価した。家兎を安楽死の上、デバイスを注意深く摘出して、デバイス内のガス残存量を測定した。

5) 輪状締結型の中空デバイスの有色家兎への移植・ガス滞留性評価

眼外設置型デバイスとして、網膜剥離手術時行われる輪状締結の手技により、有色家兎に移植、一方を盲端、一方を眼内に針を設置して眼内に施入して、デバイス内のガス（空気、SF₆、C₃F₈）の動態を観察した。

4. 研究成果

1) アーメド緑内障バルブ型の抗体徐放

内部にセツキシマブを封入したデバイスを家兎の強膜に埋植した。定期的に前房水を採取して放出量を調査したところ、半年以上の徐放が確認できた。

2) 輪状締結型の中空デバイスのガス滞留性評価

網膜剥離手術で用いる輪状締結と同様の形状の内部が中空のシリコーン製またはテフロン製のデバイスに気体を封入して、デバイスの先端部の開放部を眼内に埋植し、現在、気体の減少速度とデバイスの材質、剤形などの影響を評価した。テフロンは固く、シリコーンではガス透過率が高く、2週間以内にガスが消失して徐放には不向きであった。現在、ガス透過性の低い素材の選別をして、再度、家兎に埋植して、徐放性を評価している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Ohji M, Takahashi K, Okada AA, Kobayashi M, Matsuda Y, Terano Y; ALTAIR Investigators.	4. 巻 37
2. 論文標題 Efficacy and safety of intravitreal aflibercept treat-and-extend regimens in exudative age-related macular degeneration: 52- and 96-week findings from ALTAIR : A randomized controlled trial.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Adv Ther	6. 最初と最後の頁 1173-1187
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12325-020-01236-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Sawada T, Yasukawa T, Imaizumi H, Matsubara H, Kimura K, Terasaki H, Ishikawa H, Murakami T, Takeuchi M, Mitamura Y, Yamashita M, Takamura Y, Murata T, Kogo J, Ohji M; J-CREST (Japan Clinical Retinal Study Team) Study Group, Japan.	4. 巻 258
2. 論文標題 Ten-year changes in visual acuity at baseline and at 2 years after treatment in a Japanese population with age-related macular degeneration	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00417-020-05005-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Morioka M, Takamura Y, Nagai K, Yoshida S, Mori J, Takeuchi M, Sawada T, Sone K, Fukuyama H, Kusuhara S, Yasukawa T, Murakami T, Tabuchi H, Nagasato D, Hirano T, Ueda T, Jujo T, Sasajima H, Mitamura Y, Ishikawa K, Inatani M.	4. 巻 10
2. 論文標題 Incidence of endophthalmitis after intravitreal injection of an anti-VEGF agent with or without topical antibiotics	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 22122
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-79377-w.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 3. Shinojima A, Sawa M, Mori R, Sekiryu T, Oshima Y, Kato A, Hara C, Saito M, Sugano Y, Ashikari M, Hirano Y, Asato H, Nakamura M, Matsuno K, Kuno N, Kimura E, Nishiyama T, Yuzawa M, Ishibashi T, Ogura Y, Iida T, Gomi F, Yasukawa T.	4. 巻 15
2. 論文標題 Five-year follow-up of fundus autofluorescence and retinal sensitivity in the fellow eye in exudative age-related macular degeneration in Japan.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0229694
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0229694	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 4. Sasaki M, Harada S, Tsubota K, Yasukawa T, Takebayashi T, Nishiwaki Y, Kawasaki R.	4. 巻 61
2. 論文標題 Dietary saturated fatty acid intake and early age-related macular degeneration in a Japanese population.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Invest Ophthalmol Vis Sci.	6. 最初と最後の頁 23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/iovs.61.3.23	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 5. Matsubara N, Kato A, Kominami A, Nozaki M, Yasukawa T, Yoshida M, Ogura Y.	4. 巻 15
2. 論文標題 Bilateral giant retinal pigment epithelial tears in hypertensive choroidopathy.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Am J Ophthalmol Case Rep	6. 最初と最後の頁 100525
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajoc.2019.100525	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 2. Yata N, Yasukawa T, Kawamura M, Hirano Y, Ogura Y.	4. 巻 18
2. 論文標題 Macular hole and serous pigment epithelial detachment in bilateral acquired vitelliform lesions.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Am J Ophthalmol Case Rep	6. 最初と最後の頁 100628
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajoc.2020.100628	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 1件／うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Satoshi Kuwayama, Aki Kato, Tsutomu Yasukawa, Iichiro Sugita, Munenori Yoshida, Miho Nozaki, Yoshio Hirano, Junko Kondo, Tomohiro Abe, Kimiko Sugita, Takahide Okita, Hiroshi Morita, Kazuhiko Sugitani, Naomi Inoue, Noriaki Takase, Yuichiro Ogura
2. 発表標題 Intravitreal ranibizumab treat-and-extend regimen and psychological status of patients with neovascular AMD
3. 学会等名 ARVO 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ryoko Takeuchi, Tsutomu Yasukawa, Aki Kato, Tomohiro Obayashi, Satoshi Kuwayama, Soichiro Kuwayama, Norihiro Suzuki, Noriaki Takase, Naomi Inoue, Kazuhiko Sugitani, Yoshio Hirano, Munenori Yoshida, Yuichiro Ogura
2. 発表標題 Combination therapy with intravitreal tissue plasminogen activator and ranibizumab for wet age-related macular degeneration with subretinal hyperreflective material
3. 学会等名 ARVO 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tomohiro Obayashi, Tsutomu Yasukawa, Ryoko Takeuchi, Miho Inagaki, Katsuya Suzuki, Noriaki Takase, Naomi Inoue, Aki Kato, Hiroshi Morita, Yoshio Hirano, Miho Nozaki, Munenori Yoshida, Yuichiro Ogura
2. 発表標題 Impacts of cataract surgery in eyes treated by anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet age-related macular degeneration on visual outcomes
3. 学会等名 ARVO 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tsutomu Yasukawa
2. 発表標題 AI-assisted detection and monitoring for macular diseases
3. 学会等名 EURETINA 2019 (招待講演) (国際学会)
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
研究 分担者	平野 佳男 (Hirano Yoshio) (40405163)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・准教授 (23903)	
研究 分担者	加藤 亜紀 (Kato Aki) (60405157)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・講師 (23903)	
研究 分担者	小椋 祐一郎 (Ogura Yuichiro) (70191963)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・名誉教授 (23903)	

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
---------	---------