

# 東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	Development and efficacy of a drug releasing soft contact lens
別タイトル	薬剤徐放可能なソフトコンタクトレンズの開発とその有効性
作成者（著者）	柿栖, 康二
公開者	東邦大学
発行日	2014.01
掲載情報	東邦大学大学院医学研究科 博士論文 内容の要旨及び審査結果の要旨. 63.
資料種別	学位論文
内容記述	主査: 富田剛司 /タイトル: Development and efficacy of a drug releasing soft contact lens /著者: Koji Kakisu, Toru Matsunaga, Shinichiro Kobayakawa, Takao Sato, Tetsuo Tochikubo /掲載誌: Investigative Ophthalmology & Visual Science /巻号・発行年等: 54(4):2551-2561, 2013 /
著者版フラグ	none
報告番号	32661甲第721号
学位授与年月日	2014.01.23
学位授与機関	東邦大学
DOI	info:doi/DOI10.1167/iovs.12 10614
メタデータのURL	<a href="https://mylibrary.toho-u.ac.jp/webopac/TD69429754">https://mylibrary.toho-u.ac.jp/webopac/TD69429754</a>

柿栖康二より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第 495 号

学位申請者 : 柿 栖 康 二

主 論 文 : Development and efficacy of a drug-releasing soft contact lens

(薬剤徐放可能なソフトコンタクトレンズの開発とその有効性)

著 者 : Koji Kakisu, Toru Matsunaga, Shinichiro Kobayakawa, Takao Sato, Tetsuo Tochikubo

公 表 誌 : Investigative Ophthalmology & Visual Science 54 (4) : 2551-2561, 2013

論文内容の要旨 :

【背景】

眼科領域では薬剤伝達手段として点眼による投与が全体の 90%を占めるが、涙液により希釈され速やかに涙道より排泄されてしまうため 1-7%しか眼球内へ伝達されない。そこで、薬効の持続性を向上させ生体有効利用率を高める新しいドラッグデリバリーデバイスが期待されており、親水性素材である合成ハイドロジェルドラッグデリバリーシステムへの応用が試みられている。

【目的】

本研究の目的はイオン交換反応により薬物徐放効果を有するコンタクトレンズ (Drug Releasing Soft Contact Lens : DRSCLE) を作製し、その薬物吸着量と徐放量について調査し、家兎眼内炎モデルを用いて術後眼内炎予防の可能性を検討することである。

【方法】

薬物はカチオン性官能基を有する抗菌薬であるガチフロキサシン (GFLX)、モキシフロキサシン (MFLX) 点眼液を用いた。CL は、薬物保持機能を有するアニオン性官能基を側鎖とした DRSCLE と市販 SCL (etafilcon A, polypacon)

を用いた。

薬物吸着量は、各アニオン基含有率(0, 1, 3, 5, 10wt%)の DRSCl を作製し、それぞれを各点眼液に浸漬させ HPLC(High Performance Liquid Chromatography)にて定量した。

薬物徐放量は DRSCl、市販 SCL に抗菌薬を吸着させた後、1, 2, 4, 8, 24, 48, 72 時間経過毎に新しい PBS 溶液に浸漬を繰り返すことで薬剤を放出させ、各時間の放出量を HPLC にて定量した。

日本白色家兎を GFLX 点眼群、MFLX 点眼群、GFLX-SCL 群、MFLX-SCL 群に分類し、10、30、60 分後に、SCL 群はさらに 2、4、8、24、48、72 時間経過後に、角膜、房水、水晶体を採取し各薬物濃度を HPLC にて定量した。

methicillin-resistant strain of *Staphylococcus aureus* を前房内へ接種された家兎眼内炎モデルを、抗菌薬未吸着 SCL 群(control)、GFLX 点眼群、GFLX-SCL 群に分類し、24、48、72 時間後に生菌数を定量した。

#### 【結果】

薬物吸着量はアニオン基含有率に比例し、約 1000-4000 $\mu$ g/SCL (GFLX)、約 1000-6000  $\mu$  g/SCL (MFLX) の吸着量を認めた。

DRSCl の薬物徐放量は開始 1 時間で約 1187.4  $\mu$ g/SCL (GFLX)、約 1310.7  $\mu$ g/SCL (MFLX) と最も高く、全測定時間で市販 SCL より高かった。開始 24 時間で全吸着量の約 90%が放出された。市販 SCL は 24 時間以降放出を認めなかったが、DRSCl は 72 時間まで放出を認めた。

角膜内薬物濃度は、SCL 群が全測定時間で点眼群より有意に高かった ( $p<0.05$ ,  $p<0.01$ )。房水内薬物濃度は、SCL 群が 30 分、60 分後で点眼群より有意に高値を示した ( $p<0.05$ ,  $p<0.01$ )。SCL 群は 24 時間後で 4.11  $\mu$ g/ml (GFLX)、9.35  $\mu$ g/ml (MFLX) であった。

家兎眼内炎モデルでは、点眼群と SCL 群の生菌数は全測定時間で control 群より有意に低かった ( $p<0.01$ )。SCL 群は一度も生菌の検出を認めず、24 時間後で点眼群より有意に低かった ( $p<0.01$ )。

#### 【考察】

アニオン基含有率に比例しカチオン性薬物の吸着量の増加が認められたことは、使用する薬物に合わせてその含有量を制御できると考えられる。DRSCl は 24 時間以内で 90%の薬剤が放出され、親水性モノマーを HEMA (hydroxyethylmethacrylate) とする SCL に典型的な初期バーストを認めたが、市販 SCL と比較すると長期間かつ高濃度の薬剤放出が認められたことは、DRSCl は徐放効果を効率よくすることが示唆された。

SCL 群の角膜及び房水内薬物濃度は 30 分、60 分後で点眼群より約 10 倍も高かった。これは、点眼薬は涙液による希釈、鼻涙管への排出のため涙液層に約 2-5 分しか滞留できないが、SCL は薬液が角膜とレンズの間の涙液層に留まることが出来るため、より長い滞留時間とロスの軽減が得ることが可能であり、点眼群より効率よく眼内へ浸透することが出来たといえる。

GFLX-SCL 群の房水内濃度は開始 24 時間後で 4.11  $\mu$ g/ml と MIC の約 20 倍以上高く、さらに家兎眼内炎モデルで、SCL 群の 24 時間後の生菌数は点眼群より有意に低かったことは、24 時間以内では術後眼内炎の予防効果が点眼群より高いといえる。

#### 【結論】

作製した DRSCl は吸着した抗菌薬を持続的に放出することが可能であり、眼内への放出量は点眼薬と同等以上である。

家兎眼内炎モデルにおいて、DRSCl は細菌増殖に対する抑制効果が確認され、急性術後眼内炎の予防効果が期待できる。

## 1. 論文審査の要旨および担当者

学位番号甲第 495 号	氏 名	柿 栖 康 二
論文審査担当者	主 査	富 田 剛 司
	副 査	澁 谷 和 俊
	副 査	周 郷 延 雄
	副 査	前 野 貴 俊
	副 査	舘 田 一 博
<p>論文審査の結果の要旨 :</p> <p>眼科分野において、眼表面や眼内での薬効の持続性を向上させ生体有効利用性を高める新しいドラッグデリバリーデバイスが期待されており、親水性素材である合成ハイドロジェルドラッグデリバリーシステムへの応用が試みられている。申請者の論文の目的はイオン交換反応により薬物徐放効果を有するコンタクトレンズ(Drug Releasing Soft Contact Lens : DRSCl)を作製し、その薬物吸着量と徐放量について調査し、家兎眼内炎モデルを用いて術後眼内炎予防の可能性を検討することである。方法として、薬物保持機能を有するアニオン性官能基を側鎖とした DRSCl と対照として市販 SCL(etafilcon A, polymacon)を用い、カチオン性官能基を有する抗菌薬であるガチフロキサシン(GFLX)、モキシフロキサシン(MFLX)点眼液を吸着させた。HPLC(High Performance Liquid Chromatography)法を用いて、種々のアニオン基含有率の DRSCl の薬物吸着量と DRSCl と市販 SCL の経時的な薬物除法量を測定した。さらに、日本白色家兎を GFLX 点眼群、MFLX 点眼群、GFLX-SCL 群、MFLX-SCL 群に分類し、経時的に角膜、房水、水晶体を採取し各薬物濃度を定量した。また、メチシリン耐性黄色ブドウ菌を前房内へ接種された家兎眼内炎モデルを、抗菌薬未吸着 SCL 群(control)、GFLX 点眼群、GFLX-SCL 群に分類し、生菌数を定量した。その結果、薬物吸着量はアニオン基含有率に比例して吸着されていた。DRSCl の薬物徐放量は全測定時間で市販 SCL より高かった。角膜内薬物濃度、房水内薬物濃度ともに、SCL 群が全測定時間で点眼群より有意に高かった。さらに、家兎眼内炎モデルでは、SCL 群は一度も生菌の検出を認めず、24 時間後で点眼群より有意に低かった(p&lt;0.01)。この結果より、作製した DRSCl は吸着した抗菌薬を持続的に放出することが可能であり、眼内への放出量は点眼薬と同等以上であることと、家兎眼内炎モデルにおいて、DRSCl は細菌増殖に対する抑制効果が確認され、急性術後眼内炎の予防効果が期待できる、と結論した。</p> <p>公開審査は、平成 25 年 11 月 25 日午後 1 時から、主査および副査計 4 名(1 名は書面審査)の出席のもと行われた。申請者の柿栖氏によるスライドを用いた論文内容説明が行われた後、質疑応答が行われた。内容としては、この薬剤除法性コンタクトレンズは眼科診療のどのような局面で用いられるのか、薬剤有効濃度は長時間にわたって保たれているのか、などであったが、少なくとも MIC50%は、24 時間以上保たれており、白内障手術後眼内炎の予防等に大きく貢献できる可能性がある等、的確な回答があった。以上の結果、審査員の全員一致のもと、学位に値する論文であると結論した。</p>		

