



## 「インスリン封入リポソーム経皮投与剤」のDDS効果と血糖値低下を証明○TTI・エルビュー

トランスキュー（本社シンガポール）グループのDDSベンチャー・TTI・エルビューは、電気エネルギーを用いて経皮から薬物を送達する独自技術を使ったインスリン封入リポソームを開発し、1回の投与で血糖値を持続的に低下することを動物で証明した。

TTI・エルビューは電気泳動原理により生理活性物質を皮下導入する装置の開発を目的に2004年7月に設立された。会長の相原宏徳氏は、トランスキュー社の会長を兼ねている。経営陣にはワイス、万有製薬などで製剤研究室長や開発マネージャーなどを務めた齋藤博氏も名をつらねる。

親会社のトランスキューはイオントフォレシス原理を応用したTCTと呼ばれる独自技術で局所麻酔剤リドカイン／エピネフリンパッチのフェーズⅡを米で行っている。

イオントフォレシスは、イオン性の薬物をその電位勾配により皮膚を通じて体内に透過させるもの。

開発したインスリン封入リポソームは、インスリンを効果的かつ非侵襲的に体内に送達するためキャリアーとして高い機能性をもつ脂質（リポソーム）と経皮送達経路を組み合わせた非注射用インスリン製剤。毛孔を介して電気の力によってリポソームを体内へ送達するのが目的。

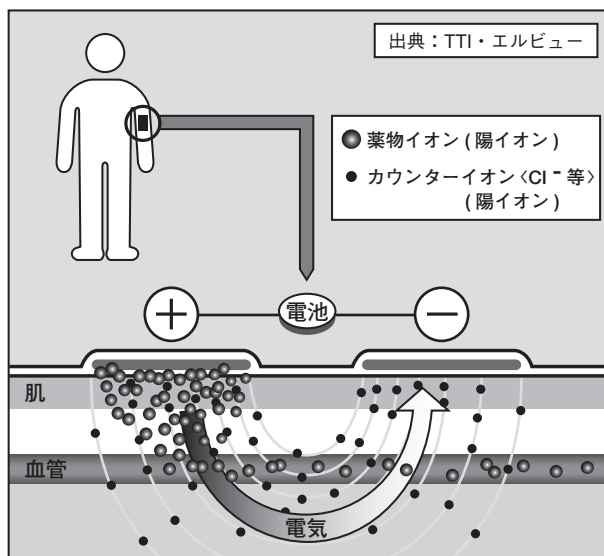


図1 イオントフォレシス

最適化条件を検討するため蛍光色素で標識化したリポソームを用い、イオントフォレシスを適用した皮膚凍結切片をレーザー顕微鏡で観察した。その結果、イオントフォレシスによって薬物を封入したリポソームが毛孔から皮内へ拡散することが確認された。

次に1型糖尿病ラットにインスリン封入リポソームを投与し経時的に血糖値を測定した。

その結果、1回の投与で血糖値が持続的に低下し、イオントフォレシスを用いてインスリンを全身循環に送達できることを確認した。

### 文献

日本DDS学会 (24回)30C2-1(2008.6) 京都薬科大・薬品物理化学 小暮健太郎らーリポソームとイオントフォレシスを組み合わせたインスリン経皮送達システムの開発

## マクロライド系抗菌剤「アジスロマイシン点眼液」角膜感染症モデルで効果○わかもと製薬

わかもと製薬は眼感染症の治療に用いる「アジスロマイシン点眼液」の開発に成功し、角膜感染症モデルに対し、1回の投与で十分な抗感染効果を確認した。

アジスロマイシンは15員環マクロライド系抗生物質として内服剤が開発、発売されている。一方、国内の眼感染症の治療はニューキノロン系の抗菌点眼剤が第一選択として多く処方されているが、耐性化が懸念され、ニューキノロン系と異なる作用機序の抗菌点眼剤が望まれるようになってきた。

わかもと製薬は、アジスロマイシンを可溶化した水性点眼剤を開発した。

白色ウサギに50 $\mu$ Lのアジスロマイシン点眼液を単回、または1日1回24時間間隔で28日間反復点眼し、眼組織中の薬物濃度を比較した。

その結果、アジスロマイシンは単回点眼直後から涙液、眼瞼結膜、角膜などの外眼部に速やかに高濃



度に分布し、その濃度が点眼後7日から14日間にわたって長時間維持されていた。一方、虹彩・毛様体や房水では、外眼部と比較して極めて低濃度であった。また、各眼組織中濃度は単回点眼後15分から5日に最高濃度を示した後、経時的に減少した。

一方、反復点眼後の眼瞼結膜、角膜に吸収されるアジスロマイシンは、点眼回数が増えるにしたがいその組織中濃度が上昇したが、7回または21回反復点眼後は明確な濃度上昇は認められず、定常状態に達した。また、反復点眼終了後の各組織中濃度は経時的に減少した。

アジスロマイシン点眼液を点眼した場合の眼局所に吸収されるアジスロマイシンは、単回点眼の結果より、涙液、眼瞼結膜、角膜など外眼部に速やかに高濃度に分布し、その濃度が長時間維持されることが確認された。この持続性にはファゴサイトデリバリーが関係していると推察された。

また、反復点眼の結果より、投与部位におけるアジスロマイシンの著しい蓄積性はなく、点眼終了後経時的に消失していくことから残留性についても問題ないものと考えられた。

続いて、実験的ウサギ角膜感染症モデルにアジスロマイシン点眼液を投与し治療効果と薬物動態パラメータとの相関性を検討した。

感染症モデルは、角膜損傷部に緑膿菌を点眼した角膜感染症と、角膜実質内に黄色ブドウ球菌を接種した角膜感染症の2種類で検討した。

それぞれの角膜感染症に対する治療効果と薬物動態の値との相関性をみるため、1日のアジスロマイシン総投与量が同一となるように高濃度を単回点眼する群と低濃度を分割点眼する群を設定した。

高濃度単回点眼群では、菌接種の4時間後にアジス

ロマイシン点眼液を1回点眼し、低濃度分割点眼群には1回にその1/5濃度のアジスロマイシンを菌接種4時間後から2時間間隔で5回に分割して点眼した。

それぞれ1回目の点眼から24時間後の角膜内生菌数を測定し、効果の指標とした。

緑膿菌角膜感染症に対する点眼液の効果は、高濃度単回点眼に比べ低濃度分割点眼で強い傾向を示し、効果は $T > MIC$ （涙液中の薬物濃度がMICを越えている時間）と相関傾向が認められた。一方、黄色ブドウ球菌角膜感染症では、低濃度分割点眼に比べて高濃度単回点眼で強い傾向を示し、効果は角膜中薬物濃度から算出した全てのパラメータに相関傾向を示した。

アジスロマイシン点眼液の効果と相関傾向を示す薬物動態パラメータは2種類の角膜感染症で異なっていたが、それらの違いは細菌の感染部位とアジスロマイシンの特徴的な薬物動態（眼表面での長い滞留性と前房内への低い移行性）を反映したものと推察された。

## 文 献

- [1] 日本眼薬理学会 (28回)O-1-4(2008.9) わかもと研開・相模研 依田恵ら－白色ウサギにおけるアジスロマイシン点眼液の眼内動態
- [2] 日本眼薬理学会 (28回)O-1-5(2008.9) わかもと研開・相模研 岡部毅ら－実験的ウサギ角膜感染症に対するアジスロマイシン点眼液の効果－PL/PDパラメータの検討

特許公開：2007-277095