

令和元年6月6日現在

機関番号：13501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08399

研究課題名(和文) 在宅/医療現場における製剤の光分解リスクとその新規安定化に関する研究

研究課題名(英文) Study on the Photodegradable Risks of Pharmaceuticals and the Novel Stabilizing Technique.

研究代表者

小口 敏夫 (OGUCHI, Toshio)

山梨大学・大学院総合研究部・教授

研究者番号：30169255

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：悪性黒色腫治療などに用いられるダカルバジンは点滴投与中の露光により、少量の発痛物質が生成するため、点滴ルート全体を遮光が行われる。

本研究は、ダカルバジンの光化学反応メカニズムを明らかにし、第2物質を加えることで光安定化を試みたものである。ROSアッセイを行ったところ、光照射によりダカルバジンはⅠ型およびⅡ型両方の経路で分解反応を起こしていることが認められた。各種スカベンジャーを添加して分解反応を評価したところ、L-システインの添加が最も安定化への寄与が大きかった。一方、L-システイン添加によりダカルバジン体内動態に変化はなく、光安定化剤として応用可能であると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ダカルバジン点滴注射液は、投与中での室内光の露光により発痛分子であるDiazo-ICを少量産生する。点滴中の血管発痛は患者のQOLを著しく低下させることから、点滴ルート全体を銀紙で覆うなどの対策が取られる。しかし、この際にはルートトラブルが発見しにくく、別のアプローチが望まれる。

今回我々は、光化学反応メカニズムを解析することで、新たなストラテジーを開発した。スクリーニングに用いたスカベンジャーはすべてビタミン薬やアミノ酸であり、使用は安全であることが示唆される。また、光安定化に最も効果のあったL-システインでは、主薬のダカルバジン体内動態に影響を与えない点でも評価に値する。

研究成果の概要(英文)： This study aimed to develop a photostabilized formulation of dacarbazine (DTIC) for reducing the production of alogegenic photodegradant (Diazo-IC). DTIC exhibited strong absorption in the UVA range, and photoirradiated DTIC exhibited marked reactive oxygen species (ROS) generation. After exposure of DTIC (1 mM) to simulated sunlight (250 W/m<sup>2</sup> for 3 min, remaining DTIC and yielded Diazo-IC were estimated.

Several scavengers were added to DTIC solution, and the effects of photostability were estimated. In particular, the addition of cysteine (Cys) DTIC brought significant inhibition of DTIC photodegradation and Diazo-IC photogeneration, respectively. There were no significant differences in calculated pharmacokinetic parameters of DTIC between DTIC and DTIC with Cys. From these findings, the supplementary use of Cys would be an effective approach to improve the photostability of DTIC with less production of Diazo-IC.

研究分野：医療薬学

キーワード：光分解 光安定化 ROSアッセイ ファモチジン リボフラビン アスコルビン酸 ダカルバジン L-システイン

## 1. 研究開始当初の背景

薬物治療において、薬物の効果を最大限にするよう医療提供者は常に配慮しなくてはならないが、一方で医療安全の確保も極めて重大な課題である。薬物の体内動態に注意を払い、副作用をはじめとする患者の健康被害を最小限にするよう貢献することが、チーム医療において薬の専門家たる薬剤師の重要な責務である。

注射薬(輸液を含む)投与に関しては、穿刺回数を減らして患者への身体的負担を軽減するため、臨床現場では混合がなされることが多い。しかし、現在用いられている薬理活性の強い医薬品では化学的に分解しやすい側面をもち、製剤開発では想定していない注射薬の混合などの操作が化学的安定性に影響していることが考えられる。納品後に開封した医薬品の品質管理はすべて医療者側の管理責任となるため、注射薬調製からベッドサイドでの投与に至るまで医薬品の品質を保証することは極めて重要であるにもかかわらず、残念ながらその点に関して他職種の意識は高いとはいえない。すなわち、光分解によって力価の低下した医薬品を、知らずに患者に投与しているというケースも多いことが懸念される。

## 2. 研究の目的

本研究は、臨床現場でしばしば遭遇する医薬品製剤の光分解現象に関するものである。医薬品の光分解に関しては、添付文書に力価低下の程度やそれによる患者被害を避けるための取扱注意事項に関する記載はあるが、光分解機序の複雑性もあってそのメカニズム等の詳細については明確に検討されていないものがほとんどである。本研究では、臨床で問題となる医薬品の光分解現象のメカニズムを解明するとともに、生体に影響のない第2物質を製剤に添加することにより、当該製剤の光安定化を実現するストラテジーを提案することを目標とした。企業の製剤研究シーンに新しい方法論を情報提供することにより、光安定性の改善された製品を開発するヒントを与え、臨床現場で遮光操作のない製剤の開発に繋がること期した。

## 3. 研究の方法

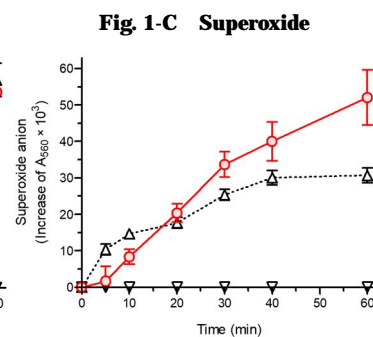
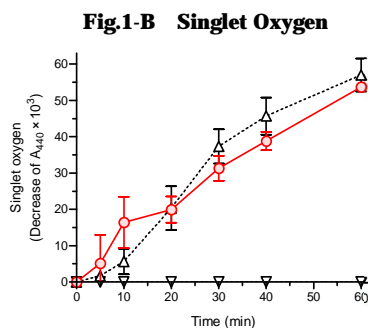
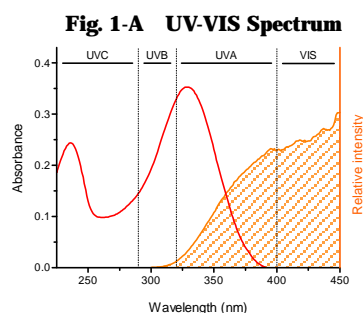
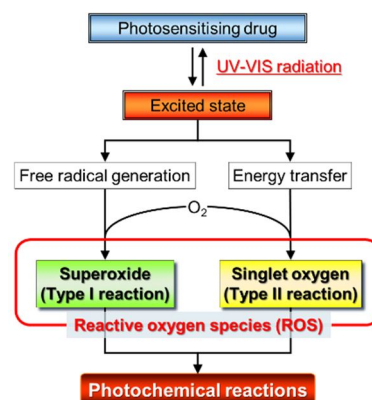
色素であるリボフラビンの共存がファモチジンの安定性を著しく低下させる現象について、アスコルビン酸以外にも数種の化合物を混合することによって光安定性を確保できる現象を認めている。一方で、ダカルバジン注射液は、光分解物が注射時の発痛を起こすことが臨床上問題となっている。これらの分子論的なメカニズムを解明するとともに、これらに基づいて光安定化の提案に結びつけることを試みた。さらに、臨床で問題となっている光分解性医薬品をスクリーニングし、おのおのの詳細を検討することにより光安定化の一般的手法の提案を模索した。また、固体医薬品製剤の光安定化についても、メカニズム解明および安定化の方法論を検討した。

## 4. 研究成果

### (1) 溶液中でのダカルバジンの光分解メカニズム

光化学反応は、以下のスキームに示すように Ⅰ型反応（スーパーオキシド産生）と Ⅱ型反応（1重項酸素産生）が知られている。まずはダカルバジンがどのようなメカニズムで分解するかを検討した。

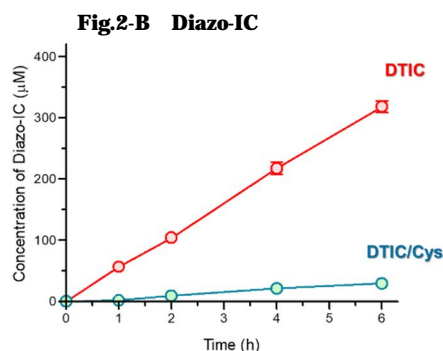
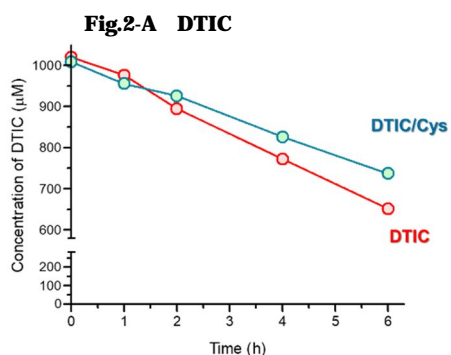
図1-Aには、実験に用いた強力疑似太陽光（太陽光の約200倍の強度）とダカルバジン（DTIC）のUVスペクトルを示した。図1-BおよびCには20mMリン酸緩衝液（pH 7.4）中でダカルバジンに光照射したときの、一重項酸素とスーパーオキシドの生成の様子を示した。なお、ポジティブコントロールとしては sparfloxacin (SPFX)、ネガティブコントロールとしては sulisobenzone (SB) を用いた。



上記の結果から、ダカルバジンは光照射により、Ⅰ型およびⅡ型両方の光化学反応が起きていることが示唆された。

### (2) 第2物質添加によるダカルバジンの光安定化

ダカルバジン溶液に、スーパーオキシドスカベンジャー；L-システイン、アスコルビン酸、L-チロシン、L-トリプトファン、一重項酸素スカベンジャー；L-ヒスチジン、ヒドロキシラジカルスカベンジャー；D-マンニトールをそれぞれ添加して光照射を行ったところ、とくにヒスチジンのダカルバジン光安定化に対する効果が顕著であった。

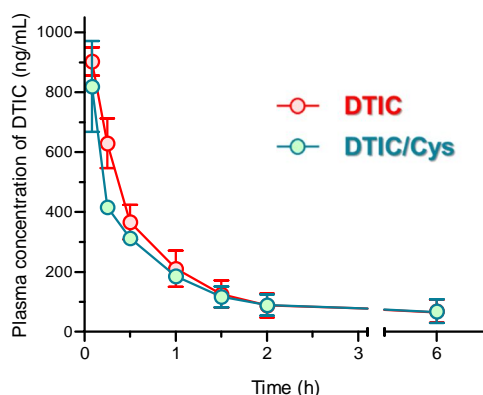


ダカルバジン光分解安定化に及ぼすヒスチジン添加の効果を図 2 に示した。図 2 - A にはダカルバジンの分解曲線を、図 2 - B にはその分解物である **Diazo-IC** の生成曲線を示した。システインの添加が、ダカルバジンの分解を抑制し、発痛物質である **Diazo-IC** の産生を抑制していることが明確に認められる。

### (3) システイン添加によるダカルバジン体内動態の影響

ダカルバジンの体内動態に及ぼすシステイン添加の影響を検討した。ダカルバジンをラットに投与した時の  $k_{\alpha}(h^{-1})$ 、 $k_{\beta}(h^{-1})$ 、 $AUC_{0-t}(ng/h/mL)$  はそれぞれ、 $1.57 \pm 0.86$ 、 $0.060 \pm 0.38$ 、 $980.1 \pm 286.6$  であるが、システインとともに投与しても  $1.47 \pm 1.51$ 、 $0.067 \pm 0.49$ 、 $896.8 \pm 242.1$  とほとんど変化がなかった。図 3 には血中濃度推移曲線を示す。

Fig.3 ラットの DTIC 血中濃度推移に及ぼすシステイン添加の影響 (n=4)



### (4) 結論

以上のことから、ダカルバジン水溶液にシステインを添加するとダカルバジンの光安定性が顕著に上昇し、さらに製剤にシステインを添加してもダカルバジンの体内動態は変化しないことが認められ、本研究によりシステインをダカルバジンの光安定化剤として利用できることを示すことができた。

## 5 . 主な発表論文等

### 〔雑誌論文〕(計1件)

Atsushi Uchida, Hiroto Ohtake, Yukiko Suzuki, Hideyuki Sato, Yoshiki Seto, Satomi Onoue, Toshio Oguchi, Photochemically Stabilized Formulation of Dacarbazine with Reduced Production of Alogenic Photodegradants, *International Journal of Pharmaceutics*, in press.

### 〔学会発表〕(計4件)

Atsushi Uchida, Hiroto Ohtake, Yukiko Suzuki, Hideyuki Sato, Yoshiki Seto, Satomi Onoue, Toshio Oguchi, Photochemically stabilized formulation of

dacarbazine with reduced production of algogenic photodegradants, aaps PharmSci 360 (2018, Texas)

内田 淳、佐藤秀行、世戸孝樹、尾上誠良、小口敏夫、臨床ニーズ解決に向けた新規ストラテジーとしての医薬品製剤の光安定性手法、第 27 回 DDS カンファレンス (2018、静岡)

内田 淳、大竹啓斗、鈴木友季子、佐藤秀行、世戸孝樹、尾上誠良、小口敏夫、血管痛誘発物質産生抑制を指向したダカルバジンの光安定性改善手法の開発、日本薬剤学会第 32 年会 (2017、大宮)

内田 淳、大竹啓斗、鈴木友季子、佐藤秀行、世戸孝樹、尾上誠良、小口敏夫、血管痛発現リスク軽減を指向したダカルバジンの光安定性改善手法の開発、第 26 回日本医療薬学会、(2016、京都)

## 6 . 研究組織

### (2)研究協力者

研究協力者氏名：尾上 誠良

ローマ字氏名：(ONOUE, Satomi)