

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号：13501

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2022

課題番号：18K14948

研究課題名（和文）臨床的ニーズに応える医薬品の副作用回避への新展開

研究課題名（英文）New approaches to reducing adverse drug effects for answering clinical needs

研究代表者

内田 淳（Uchida, Atsushi）

山梨大学・医学部附属病院・薬剤師

研究者番号：40816865

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究課題は、臨床現場で課題となっている光安定性に課題を有する医薬品における光照射による副作用発現の戦略的回避を旨としたものである。すなわち、ダカルバジン（DTIC）の光分解による血管痛発現の事象に基づき、DTICの光分解機構を解明し、その機序に基づいた新規製剤設計の開発に挑戦した。本研究では、DTICの光分解に活性酸素種が一部関与している可能性を見出し、その光化学的特性に基づいたラジカルスカベンジャーを添加することにより、DTICの光安定化に成功した。本成果は、臨床現場で生じている光照射での医薬品による副作用発現回避をもたらし、より安心・安全な医療の提供に寄与するものあろう。

研究成果の学術的意義や社会的意義

医薬品の光化学的特性に注目した研究は数多くなされているが、光化学的特性に基づいた光安定化手法は確立されていない。さらに、基礎的かつ科学的根拠に基づいた光安定化手法の臨床へのアプローチは未だにない。本研究は、医薬品の光化学的特性に基づいた新規光安定化手法を見出した。本手法は、臨床現場で生じている光照射での医薬品による副作用発現の科学的かつ本質的な回避をもたらし、より安心・安全な医療の提供に寄与すると期待できる。さらには、創薬段階で光安定性に課題を有する医薬品に、本検討で得られた方法論を適用することで、医薬品の開発の進展貢献可能な成果を得た。

研究成果の概要（英文）：This research project was aimed to develop a new pharmaceutical strategy to avoid photo-induced adverse effects of photolabile drugs, which has become an issue in clinical practice. Based on the occurrence of vascular pain induced by photodegradation of dacarbazine (DTIC), it was challenged to clarify the mechanism of photodegradation of DTIC and to design a new drug formulation based on the mechanism. In this study, reactive oxygen species were found to be partly involved in the photodegradation of DTIC, and addition of radical scavengers based on the photochemical properties of DTIC was successfully used for photostabilization of DTIC. This finding might contribute to the provision of efficacious and safe medication for the clinical use of photolabile drugs.

研究分野：薬剤学

キーワード：光分解 活性酸素種 ラジカルスカベンジャー

1. 研究開始当初の背景

抗悪性腫瘍薬は抗腫瘍効果を発揮し、悪性腫瘍に対する奏功を期待する反面、骨髄抑制等の血液毒性、脱毛、悪心・嘔吐等の非血液毒性等の副作用発現が懸念されている。抗悪性腫瘍薬での副作用は、患者への身体的および精神的負担を生じさせ、患者の quality of life (QOL) 低下が危惧される。特に、自覚症状として発現する副作用は、化学療法に対する恐怖心を惹起させ、化学療法の継続が困難になる可能性も危惧される。それらの副作用のマネジメントとして、制吐薬投与等の多様な支持療法が化学療法時に行われているが、化学療法施行における支持療法薬の投与や服用における患者への負担増大や医療費の増加など、身体的および経済的負担を強いることが懸念される。

抗悪性腫瘍薬であるダカルバジン (DTIC) は、悪性黒色腫、ホジキンリンパ腫、褐色細胞腫等への化学療法に汎用されており、ホジキンリンパ腫の化学療法レジメンである ABVD 療法ではキードラッグとして用いられている。DTIC が抗腫瘍作用を示す反面、特徴的な副作用として投与時に血管痛を惹起することが報告されている。この原因物質として、DTIC の光分解産物である 5-diazoimidazole-4-carboxamide (Diazo-IC) が起因していることが知られており [Asahi M, et al (2002)]、DTIC の光分解抑制を行うことを目的とした投与時の全投与ルートの遮光等が臨床現場で現在行われている。しかしながら、遮光する際に用いられているフィルムによりルートの透過性が低下するため、遮光することでルートトラブルの発見に遅れが生じることが危惧される。さらに、DTIC は組織侵襲により炎症を惹起する特性を有することから、血管外漏出やルート破損における曝露の危険性があり、医療安全上のリスクとなっている。また、対症療法として血管痛抑制を期待した局所麻酔薬、ステロイド剤、非ステロイド性消炎鎮痛薬 (NSAIDs) 等の投与も検討されているが、多剤併用における薬物間相互作用の影響や支持療法追加における負担増大が懸念される。これらの課題は安心・安全な薬物療法施行に障壁となっており、議題解決が求められる。

2. 研究の目的

本研究では、DTIC に投与における血管痛の本質的回避が患者の QOL の向上および高い医療への貢献、さらには様々な医薬品の光照射による副作用リスク軽減への応用に繋がることを強く確信し、光分解メカニズムに基づいた医薬品の副作用回避の戦略的基盤構築を目指すことを目的とする。

本研究では、主として 3 つのサブテーマを立案し、目的達成を試みる。

- (1) DTIC の光安定性に影響する様々な因子の分析による Diazo-IC 産生の原因究明
- (2) DTIC の光化学的反応機構に基づいた DTIC の光安定性改善を指向した新規製剤開発
- (3) 新規製剤の DTIC の光安定性改善ならびに Diazo-IC 産生抑制効果の検証による新規製剤設計の確立

3. 研究の方法

一般に、光感受性化合物の光化学的反応には、温度、照射強度等の多様な因子が関与しているが、Jablonski diagram に従い、光感受性化合物が UV 等からのエネルギー吸収などによる光励起性、活性酸素種 (reactive oxygen species; ROS) を介した光反応性が重要な因子として知られている。

本検討では、(1) の目的を達成すべく、DTIC の光化学的特性評価として、UV/VIS スペクトル解析による DTIC の光励起性評価、ならびに ROS assay を行い、DTIC の光化学的反応機構の解明および Diazo-IC 産生の原因究明を試みた。

(2) の目的を達成すべく、DTIC の光化学的反応機構に基づいた DTIC の光安定性に影響を及ぼす因子を特異的に抑制する物質を医薬品添加物事典等の文献や学術論文から網羅的に抽出し、それら物質添加による DTIC の光安定性および Diazo-IC の産生への影響を擬似太陽光照射によるスクリーニングにより行い、新規 DTIC 製剤開発に取り組んだ。

(3) の目的を達成すべく、スクリーニングにて得られた新規 DTIC 製剤の DTIC の光安定化効果および Diazo-IC 産生抑制効果について光照射による経時的モニタリングによる検証を行った。また、物質添加による DTIC の薬物動態への影響についてラットを用いて評価した。

4. 研究成果

(1) DTIC の光安定性に影響する様々な因子の分析による Diazo-IC 産生の原因究明

UV-VIS spectral analysis において、DTIC は約 330 nm 付近に極大吸収を示し、地表に到達する太陽光に含まれる UVA/B 領域にて非常に強い吸収を示した (Fig. 1A)。ROS assay において、DTIC は擬似太陽光照射時に singlet oxygen および superoxide の産生を示した (Fig. 1B)。すなわち、DTIC は、高い光励起性および光反応性を有しており、DTIC の光分解に ROS が一部関与している可能性を示唆した。

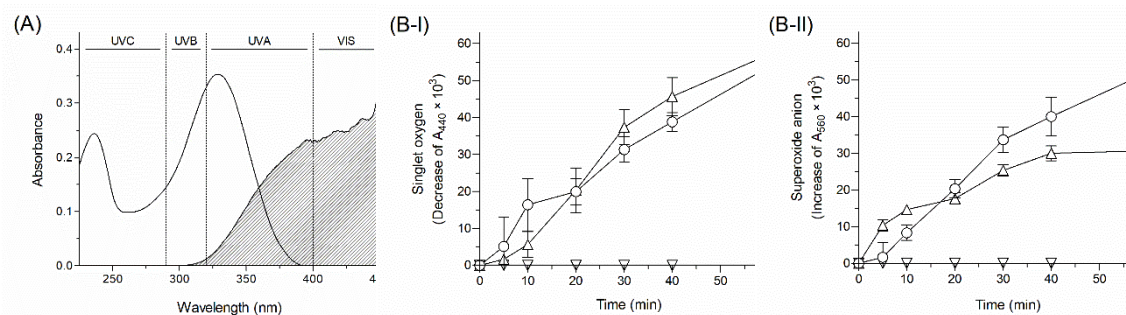


Fig. 1 Photochemical properties of DTIC. (A) Average intensity of sunlight at the earth's surface (shaded) and UV/VIS absorption spectrum of DTIC (solid line). (B) Generation profiles of singlet oxygen (I) and superoxide (II) from DTIC (200 μM) under photoirradiation (250 W/m^2). \circ , DTIC; \triangle , sparfloxacin (200 μM , positive control); and ∇ , sulisobenzone (200 μM , negative control). Mean \pm S.D. ($n=3$)

(2) DTIC の光化学的反応機構に基づいた DTIC の光安定性改善を指向した新規製剤開発

各種文献等から抽出したラジカルスカベンジャーをそれぞれ添加し、擬似太陽光 (250 W/m^2) を照射した結果、L-cysteine (Cys) を添加した場合、光照射 3 分後の DTIC 分解および Diazo-IC 産生をそれぞれ約 34% および 86% 抑制した (Fig. 2) .

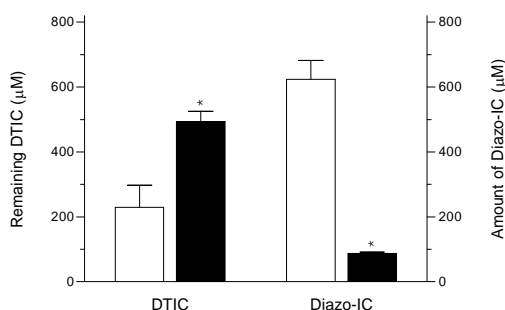


Fig. 2 Photodegradation of DTIC (I) and photogeneration of Diazo-IC (II) from DTIC (1 mM) irradiated with simulated sunlight (250 W/m^2) for 3 min, and their attenuation by Cys (1 mM). Open bars, DTIC alone; filled bars, DTIC with Cys. *, $P < 0.01$ vs. DTIC. Mean \pm S.D. ($n=3$).

(3) 新規製剤の DTIC の光安定性改善ならびに Diazo-IC 産生抑制効果の検証による新規製剤設計の確立

Cys を添加したことによる DTIC の光安定性改善および Diazo-IC 産生抑制効果を検証するため、光照射下での経時的モニタリングを行った結果、Cys を添加することにより、DTIC の光分解速度定数および Diazo-IC の光産生速度定数がそれぞれ 1.4, 10 倍低値を示した。Cys 添加による DTIC への薬物動態への影響を精査するため、ラットを用いた薬物動態学的評価を行った結果、Cys 添加した DTIC の血漿中 DTIC 濃度推移は、DTIC 非添加時と同様な推移を示した (Fig. 3) . また、血漿中 DTIC 濃度から算出した DTIC の薬物動態学的パラメーター (k_{α} , k_{β} および $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$) は Cys 添加群と非添加群で有意差を認めなかった。

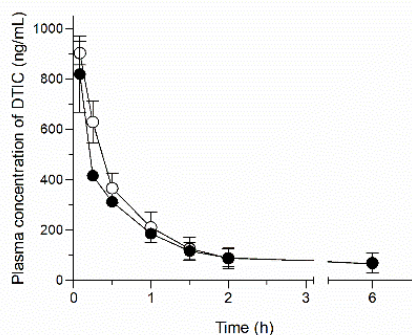


Fig. 3 Pharmacokinetic behavior of DTIC in rats after intravenous administration of DTIC (1 mg/kg) with/without Cys (0.67 mg/kg). \circ , DTIC; and \bullet , DTIC/Cys. Mean \pm S.E. ($n=4$)

以上より、Cys の添加は DTIC の光安定性を改善し、血管痛惹起物質の産生を抑制する有用な

アプローチであると考え、本成果は、種々の学会大会での発表および学術論文 (*PROGRESS IN DRUG DELIVERY SYSTEM XXVII*, 2018; *Int J Pharm.*, 2019) に報告している。

本研究によって得られた知見は、光安定性に課題を有する医薬品に対し、光化学的特性に基づいた光安定性改善手法として有用なものであり、今後、光安定性に課題を有する医薬品の使用における臨床応用や医薬品開発における新規光安定化アプローチとして貢献することを期待する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Uchida Atsushi, Ohtake Hiroto, Suzuki Yukiko, Sato Hideyuki, Seto Yoshiki, Onoue Satomi, Oguchi Toshio	4. 巻 564
2. 論文標題 Photochemically stabilized formulation of dacarbazine with reduced production of algogenic photodegradants	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 492 ~ 498
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ijpharm.2019.04.063	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 内田 淳, 佐藤 秀行, 世戸 孝樹, 尾上 誠良, 小口 敏夫	4. 巻 1
2. 論文標題 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化手法	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 DDS 研究の進歩 PROGRESS IN DRUG DELIVERY SYSTEM XXVII	6. 最初と最後の頁 15 ~ 20
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Atsushi Uchida, Hiroto Ohtake, Yukiko Suzuki, Hideyuki Sato, Yoshiki Seto, Satomi Onoue, Toshio Oguchi
2. 発表標題 Pharmaceutical strategy for improving photostability of dacarbazine with reduced production of algogenic photodegradants
3. 学会等名 The Asian Federation for Pharmaceutical Sciences Conference 2019 in conjunction with the 4th International Conference on Advance Pharmacy and Pharmaceutical Sciences (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 内田 淳, 佐藤 秀行, 世戸 孝樹, 尾上 誠良, 小口 敏夫
2. 発表標題 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化手法
3. 学会等名 第 27 回 DDS カンファランス
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Atsushi Uchida, Hiroto Ohtake, Yukiko Suzuki, Hideyuki Sato, Yoshiaki Seto, Satomi Onoue, Toshio Oguchi
2. 発表標題 Photochemically stabilized formulation of dacarbazine with reduced production of algogenic photodegradants
3. 学会等名 2018 AAPS PharmSci 360 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 内田 淳
2. 発表標題 臨床現場から生まれる clinical question 解決に向けた製剤学的アプローチ ~ 病院薬剤師の立場から ~
3. 学会等名 日本薬剤学会第 38 年会
4. 発表年 2023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
研究協力者	尾上 誠良 (Onoue Satomi)		
研究協力者	世戸 孝樹 (Seto Yoshiaki)		

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