

氏名	内田 淳
博士の専攻分野の名称	博士（医学）
学位記番号	医工博4甲 第217号
学位授与年月日	平成29年 3月 23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
専攻名	生体制御学専攻
学位論文題名	Photochemical Mechanism of Riboflavin-Induced Degradation of Famotidine and a Suggested Pharmaceutical Strategy for Improving Photostability (リボフラビンにより誘発されるファモチジンの光分解機構解明および光安定化手法の提案)
論文審査委員	委員長 教授 久木山 清貴 委員 准教授 加藤 伊陽子 委員 講師 猪爪 隆史

学位論文内容の要旨

(研究の目的)

注射薬による薬物治療において、多回穿刺による患者への侵襲軽減および頻回投与による医師・看護師の負担軽減等を目的として、医療現場では医薬品の混注が日常的に行われている。しかしながら、医薬品を混注することにより、医薬品のみかけの溶解度変化や容器への収着等の物理的要因、医薬品間の化学反応等の化学的要因により、外観変化および含量低下などが起き、薬物治療施行に障害となることがある。特に配合変化による含量低下は、治療に対し著しい影響を及ぼし、患者の **quality of life** 低下の要因として危惧される。

含量低下を引き起こす要因の一つとして「光」が挙げられる。光に関わる配合変化の事例として、消化性潰瘍治療薬であるファモチジン (FMT) とビタミン B₂ であるリボフラビンリン酸エステルナトリウム (RF) の組み合わせが知られている。RF は、ビタミン B₂ 補給という医薬品としての側面だけではなく、塩化カリウムの急速静注による重篤な医療事故の防止のため、医療従事者への注意喚起を目的とした塩化カリウム補正液の着色剤としても汎用されている。この両注射剤を混合し室温散光下にて点滴投与が行われると、光化学反応により FMT の著しい含量低下が報告されているが、未だにそのメカニズム解明はなされていない。本研究では RF の光化学的特性に着目し、FMT/RF 共存系における FMT の光分解機構の科学的解明ならびにそれに基づいた FMT の光安定性改善を指向した製剤設計について検討した。

(方法)

FMT および RF の光化学的特性を UV-VISスペクトル解析ならびに 活性酸素種(ROS; reactive oxygen species) アッセイ にて評価した。FMT (300 μM)/RF (2 μM) 共存系に擬似太

陽光 (250 W/m²) を照射し、FMT の光分解挙動をモニタリングすると共に、種々のラジカルスカベンジャー添加時の FMT の光安定性の変化について精査した。各種ラジカルスカベンジャー添加時の FMT の光安定性評価を行い、FMT/RF 共存系における FMT の最適な製剤処方について検討した。ラジカルスカベンジャー添加による FMT の薬物動態への影響について精査するため、ラジカルスカベンジャー含有および非含有 FMT/RF 製剤をラットにそれぞれ静注 (1 mg-FMT/kg, 0.01 mg-RF/kg) 後、血漿中 FMT 濃度を UPLC/ESI-MS を用いて測定し、各薬物動態学的パラメーター [α , β 相における FMT の消失速度定数 (k_{α} , k_{β}) および血漿中 FMT 濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-6})] を WinNonlin[®] を用いて算出した。

(結果・考察)

光化学的反応において、まず、(1) 光感受性化合物は太陽光などのエネルギーを吸収し、励起状態に到達し、その後、(2) 酸素にエネルギーを供与することで一重項酸素やスーパーオキシドなどの ROS の産生することで光化学的反応が生じることが報告されている⁽¹⁾。そこでまず、UV-VISスペクトル変化を検討したところ、RF は太陽光領域である UVA-VIS 領域に強い吸収を持ち、高い光感受性を示した。ROS アッセイの結果、RF は露光時に強い一重項酸素およびスーパーオキシドの産生を示し、顕著に光反応性を認めた。次に FMT/RF 共存系に光照射 30 分後における FMT の光分解速度定数を算出したところ、FMT 単独系の約 11 倍高値であり、RF 共存による FMT の光分解促進を認めた。ラジカルスカベンジャーを添加することで FMT の光分解は抑制された。これらの結果から、FMT/RF 共存系における FMT の光分解には RF が露光時に産生する ROS が大きく関与していることが明らかとなった。また、特にアスコルビン酸 (VC) を添加した場合、FMT/RF 共存系における FMT の光分解を約 86% 抑制し、VC は FMT/RF 共存系における FMT の光安定性改善に適切な添加剤であることを示した。

さらに、添加剤の共存は、薬物間相互作用の視点から薬物の体内動態に影響を及ぼす可能性があることから、VC 添加による FMT の薬物動態への影響について評価を行った。その結果、FMT/RF 製剤の VC 添加群および非添加群をラットに静注した際、VC 添加群は、VC 非添加群と比較してほぼ同様な血漿中 FMT 濃度推移を示し、血漿中 FMT 濃度推移から算出した FMT の各薬物動態学的パラメーター (k_{α} , k_{β} および AUC_{0-6}) は両群間で有意な差はなく、VC 添加による FMT の薬物動態への影響を認めなかった。

(結論)

RF 共存下での FMT の光分解機構には露光により RF が産生する ROS が大きく関与しており、FMT/RF 共存系への VC の添加は、FMT/RF 共存系における FMT の光分解機構に基づく FMT の光安定性改善の手法として有用であることを見出した。

また、本知見は FMT/RF 共存系のみならず、他の光化学的特性に課題を有する薬物への光安定性改善に有用なアプローチとなる可能性を示しており、薬物治療施行における光化学的配合変化の回避を目的とした臨床応用が期待できる手法を提示するものであると考える。ただし、本手法を適応する際には、対象薬剤の物理化学的特性および薬物動態を評価し、個々の系における詳細を検討する必要があると考える。

(参考文献)

1. Onoue, S. and Tsuda, Y., *Pharm. Res.* **23**: 156–164 (2006)

論文審査結果の要旨

本研究は、消化性潰瘍治療薬であるファモチジン (FMT) とビタミン B₂ であるリボフラビンリン酸エステルナトリウム (RF) の組み合わせの場合、光によって FMT の溶液中の濃度が低下する機序およびその対策について検討したものである。方法として、FMT および RF の光化学的特性を UV-VIS スペクトル解析ならびに 活性酸素種 (ROS; reactive oxygen species) アッセイ にてインビトロ系で評価した。その結果、RF は太陽光領域である UVA-VIS 領域に強い吸収を持ち、高い光感受性を示した。ROS アッセイ の結果、RF は露光時に強い一重項酸素およびスーパーオキシドの産生を示し、顕著に光反応性を認めた。次に、様々なラジカルスカベンジャーを添加することで FMT/RF 共存下での FMT の光分解が抑制できるかどうか検討した。特にアスコルビン酸 (VC) を添加した場合、FMT/RF 共存系における FMT の光分解を約 86% 抑制したことから、ラジカルの中でもスーパーオキシドが関わっていることが明らかとなった。インビトロ系で効果があつた同じ濃度の VC をラットに FMT/RF 製剤とともに静注しインビボ系にて検討した。この濃度の VC は FMT の各薬物動態学的パラメーターに影響を与えなかった。よって VC を FMT/RF 製剤に添加することにより、FMT の光分解を抑制することができ、FMT の光安定性改善の手法として有用であることが明らかとなった。

本知見は光化学的特性に課題を有する薬物への光安定性改善に臨床応用が期待できる手法を提示するものであると考えられた。

本論文は既に peer review の *Journal of Pharmaceutical Sciences* に受諾済みであり、研究そのものの完成度は高いと判断された。本研究の内容は意義が高いと考えられた。審査委員一致して医学博士の学位論文にふさわしい内容であると認めた。