薬 剤 学, **79** (5), 241–246 (2019)

≪若手研究者紹介≫

医療現場からのニーズに製剤アプローチにて応える薬剤師を目指して

内 田 淳* Atsushi Uchida
山梨大学医学部附属病院 薬剤部

1. は じ め に

「薬剤師になって医療に携わりたい」,「新薬開発をしたい」. この思いは, 亡き祖父が疾病で倒れ, 危篤となった時に決意したものである.

私は, 現在, 鈴木正彦部長（山梨大学医学部附属病院薬剤部長）のもと, 山梨大学医学部附属病院薬剤部にて病院薬剤師として勤務しており, 日々, 医師・看護師等の医療スタッフと協働してチーム医療に参画するとともに, 製剤部門にて院内製剤の調製などにも携わっている. 本稿では,「薬剤学」に出会った学生時代から現在までの変遷や, 医療現場で発見したニーズに対する研究について, 簡単に紹介させていただきたいと思う.

2.「薬剤学」との出会い, 充実した研究室生活

私は, 静岡県立大学薬学部に 6 年制第 1 期生として入学し, 数々の講義を聴講した中で,「薬剤学」という学問に出会い, 興味を持った. 大学 4 年の時に, 当時, 山田静雄教授（現・静岡県立大学大学院薬食研究推進センターセンター長）が主宰されていた静岡県立大学薬学部薬物動態学分野に配属となり, 大学 6 年までの 3 年間は, 尾上誠良講師（現・静岡県立大学薬学部薬剤学分野教授）に直接ご指導いただいた. 尾上先生からは研究に対する考え方や考察力, さらにはビジネスマナーまで, 研究者としてだけではなく, 社会人としての知識や思考まで多岐にわたりご指導いただき, この時の経験が, 現在の私を形成する上で, バックボーンとなっていることは言うまでもない. また, 尾上先生のご厚意により, 現在も共同研究をさせていただいており, 心より感謝申し上げたいと思う.

研究室に配属された私は, 主に固体分散体製剤技術および粉末自己乳化型製剤技術による難溶性化合物の溶解性改善に関する製剤研究に携わることができた. 研究を行うにあたり, はじめはピペットの操作も不慣れな私であったが, 先生方や先輩のご指導のもと, 多くの知識や技術を習得することができ, 学会発表等も数多く経験させていただくことができた. また, 先輩・同期・後輩とお互いの研究成果について積極的なディスカッションを行うことで, 研究マインドを磨くことができ, 充実した研究室生活を過ごすことができた.

3. 医療・教育・研究を担う大学病院への就職, そして医療現場で発見したニーズに対する研究に挑戦した社会人博士課程時代

研究室に配属となり, 製剤研究への魅力に惹き込まれていくとともに, 計 22 週間という長期病院・薬局実務実習の経験を通じ, 薬剤師として臨床現場で医療に参画し, 貢献することにやりがいを感じた私

*2012 年, 静岡県立大学薬学部薬学科卒業. 同年, 山梨大学医学部附属病院薬剤部入局. 集中治療領域での病棟薬剤業務経験を経て, 現在製剤部門に所属. 2017 年, 日本 DMAT 隊員資格を取得し, 災害医療にも従事. 2017 年, 山梨大学大学院医学工学総合教育部 4 年博士課程修了. 静岡県立大学薬学部薬剤学分野客員研究員・非常勤講師兼任. 受賞歴：第 27 回 DDS カンファランス Postdoctoral presentation 受賞. 趣味：ソフトテニス, バンド演奏. 連絡先：〒409–3898 山梨県中央市下河東 1110 E-mail: auchida@yamanashi.ac.jp

は，研究と医療への参画が両立できる「大学病院」という道を進むことを決意し，山梨大学医学部附属病院薬剤部に病院薬剤師として入局した．また，山梨大学大学院医学工学総合教育部４年博士課程に社会人博士として進学し，小口敏夫教授（現・山梨大学大学院医学域総合研究部臨床医学系教授）が主宰する薬剤部教室に配属となり，医療現場のニーズに基づいた製剤学的研究に４年間携わることができた．小口先生からは医療現場でのニーズに対し，科学的かつ論理的に考察し，アプローチを行う「科学力」についてご指導いただき，医療現場のニーズに基づいた製剤学的研究を遂行する上での視野を臨床から基礎まで幅広く広めることができた．ここで，私が薬剤師として目の当たりにしている経験から発見した研究テーマである，光安定性に課題を有する薬物の光安定化手法に関する２つの研究について紹介する．

4. リボフラビン共存下におけるファモチジンの光分解機構に基づいた光安定化手法提案

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た医薬品の混合が日常的に行われている．しかしながら，複数の注射剤を混合すると，医薬品の溶解度，吸着・収着等の物理的要因や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が生じる現象，すなわち配合変化が起き，薬物治療施行の障害となることがある．特に配合変化による含量低下は，治療効率の低下を引き起こすことが危惧される．

消化性潰瘍治療薬ファモチジン（FMT）は，塩化カリウム（KCl）補正液と混合すること，室温散光下で FMT の含量が著しく低下することが報告されている[1]．この含量低下のメカニズムは未だ科学的に解明されておらず，薬物療法施行において課題となっている．KCl 補正液には，KCl の急速静脈内投与における心停止等の医療事故防止のための着色剤としてリボフラビン（RF）が添加されており，RF は高い光感受性を示すことが報告されている．そこで，本研究では，RF の光化学的特性に着目し，FMT/RF 共存系での FMT の光分解機構解明および 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．

RF の光化学的特性評価において，UV スペクトル

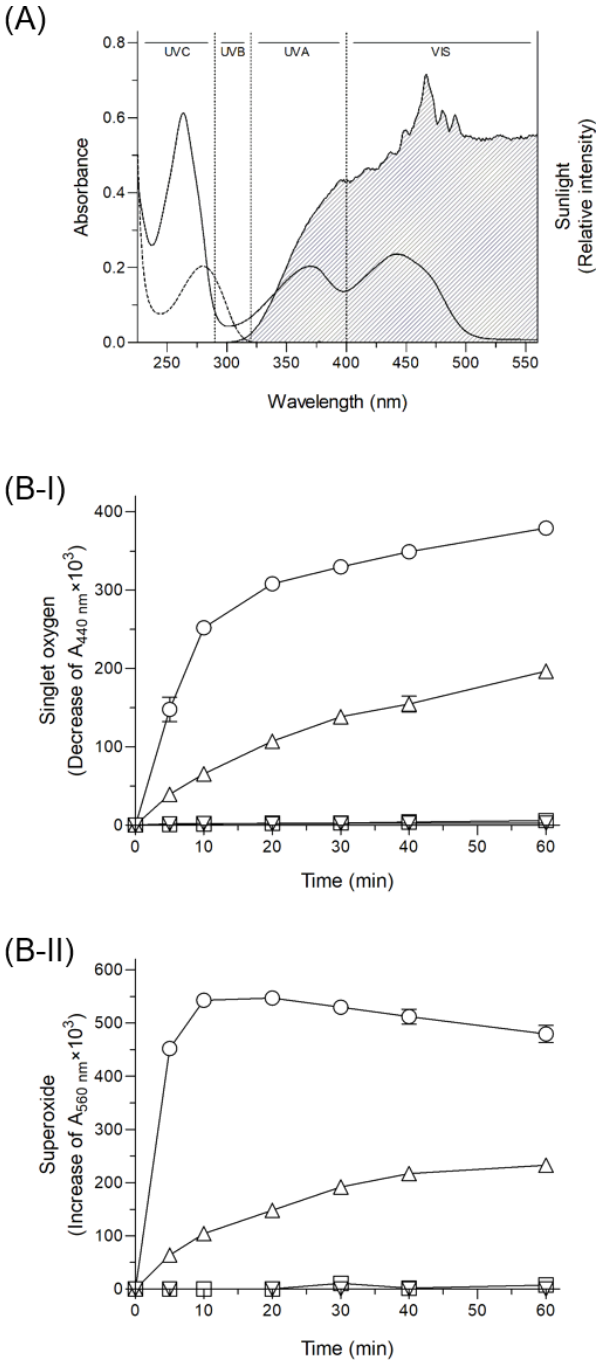

Fig. 1　Photochemical properties of FMT and RF. (A) Average intensity of sunlight at the earth's surface and UV-VIS absorption spectra of RF and FMT. FMT, solid line; RF, broken line; and average intensity of sunlight, shaded. (B) Generation of singlet oxygen (I) and superoxide (II) from RF (50 μM) and FMT (50 μM) exposed to simulated sunlight (250 W/m^2) for the indicated periods. ○, RF; □, FMT; △, quinine (50 μM, positive control); and ▽, sulisobenzone (50 μM, negative control). Mean ± S.D. ($n = 3$)

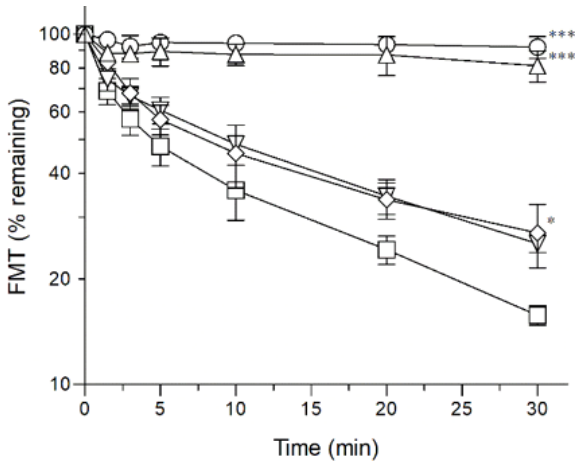

Fig. 2　Degradation profile of FMT (300 μM) with/without RF (2 μM) and radical scavengers (500 μM) under photoirradiation (250 W/m^2). ○, FMT; □, FMT/RF; FMT/RF with ▽, NaN_3; △, VC; and ◇, BHT. Mean ± S.D. ($n=3$). *$p<0.05$; and ***$p<0.001$ vs. FMT/RF.

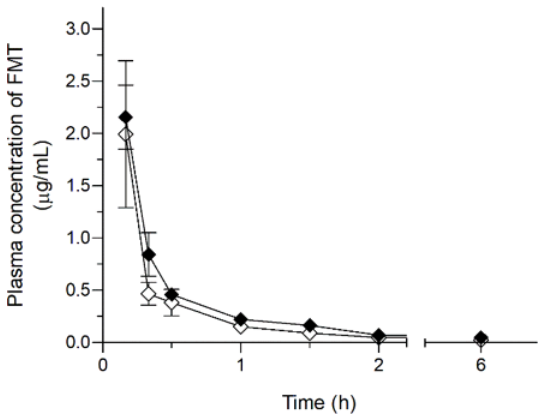

Fig. 3　Pharmacokinetic behavior of FMT after intravenous administration of FMT (1 mg/kg) containing RF (0.01 mg/kg) with/without VC (1 mg/kg) in rats. ◇, FMT/RF; and ◆, FMT/RF/VC. Mean ± S.E. ($n=4$).

解析の結果，RF は太陽光領域に吸収スペクトルを有しており, RF の高い光吸収性を認めた(Fig. 1A)．光化学的反応において，singlet oxygen や superoxide などの活性酸素種（ROS）の産生が関与していることが知られている[2]．ROS assay の結果, RF に疑似太陽光を照射した際，singlet oxygen および superoxide の著しい産生を示し，RF の高い光反応性を認めた (Fig. 1B)．すなわち，FMT の光分解機構に RF の高い光化学的特性が関与していることを示唆した．次に，FMT/RF 共存における FMT の光分解機構解明のため，擬似太陽光照射後の FMT の光安定性について精査した結果，RF 共存により FMT 残存率が 16% と著しく低値を示し，RF による FMT の光分解促進を認めた．さらに，3 種のラジカルスカベンジャー［L-アスコルビン酸（VC)，アジ化ナトリウム（NaN_3)，ジブチルヒドロキシトルエン（BHT)］をそれぞれ FMT/RF 共存系に添加することで FMT の光分解は抑制され，特に VC 添加群では，FMT/RF 共存系における FMT の光分解を約 86% 抑制し，最も改善を示した(Fig. 2)．したがって, FMT の光分解に RF が光曝露により産生する ROS が関与しており，ラジカルスカベンジャー，特に VC の添加により，RF からの ROS を捕捉することで FMT の光分解を抑制できることを示唆した．FMT の薬物動態に対するラジカルスカベンジャー添加の影響について精査するため，ラットに VC 含有および非含有 FMT/RF 製剤をそれぞれ静脈内投与後の FMT の薬物動態学的評価を行った．その結果，両群の血漿中 FMT 濃度は同様の推移を示し, VC 添加が FMT の薬物動態に大きな影響を及ぼさないことを示唆した（Fig. 3)．以上の知見から，FMT/RF 共存系での FMT の光分解機構に RF からの ROS の産生が一部関与しており，VC 添加は FMT/RF 共存系における FMT の光安定性改善に有用であることを見出した[3]．この知見により, 科学的根拠に基づいた医師・看護師等の医療従事者への情報提供および注意喚起を行うことができ，安定した薬物療法の提供に貢献することが期待できると考える．

5. 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

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ージメントとして，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

Fig. 4　DTIC 投与の様子．DTIC の光分解による血管痛発現抑制のため，輸液バッグおよび投与ルートが遮光フィルムにより覆われている．

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[4]，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（Fig. 4）．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投与ルートが覆われてしまい，目視が妨げられるため，DTIC 投与時の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．また，薬剤投与時の遮光作業が追加されることによる医療従事者への負担増加も課題となっている．さらに，実臨床において，DTIC が投与され，現状での副作用軽減対策を取っているにもかかわらず，実際に血管痛が出現し，不安を惹起したことによる化学療法の継続困難のケースも目の当たりにしている．これら臨床的経験から，この課題解決を試みるため，DTIC の光化学的特性に基づいた光安定化手法について検討した．

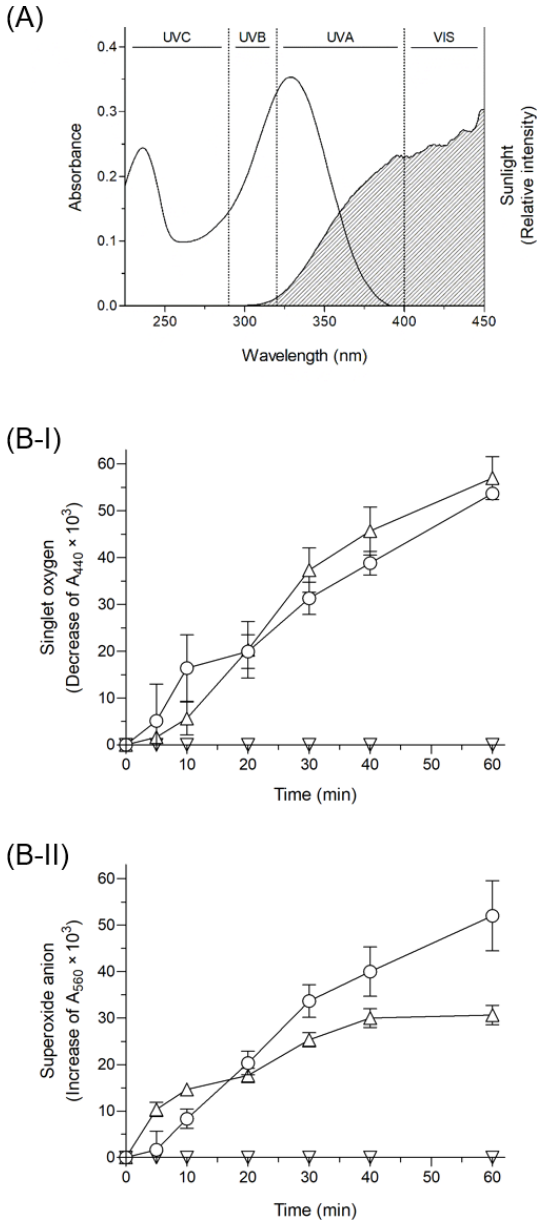

Fig. 5　Photochemical properties of DTIC. (A) Average intensity of sunlight at the earth's surface (shaded) and UV/VIS absorption spectrum of DTIC (solid line). (B) Generation profiles of singlet oxygen (I) and superoxide (II) from DTIC (200 μM) under photoirradiation (250 W/m^2). ○, DTIC; △, sparfloxacin (200 μM, positive control); and ▽, sulisobenzone (200 μM, negative control). Mean ± S.D. ($n = 3$).

DTIC の光化学的特性として，光吸収性を UV-VIS スペクトル解析，光反応性を ROS assay にてそれぞれ評価した結果，DTIC は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，高い光吸収性を認めた（Fig. 5A）．DTIC は擬似太陽光照射時に singlet oxygen および superoxide の産生を示し，DTIC の光分解に ROS が一部関与して

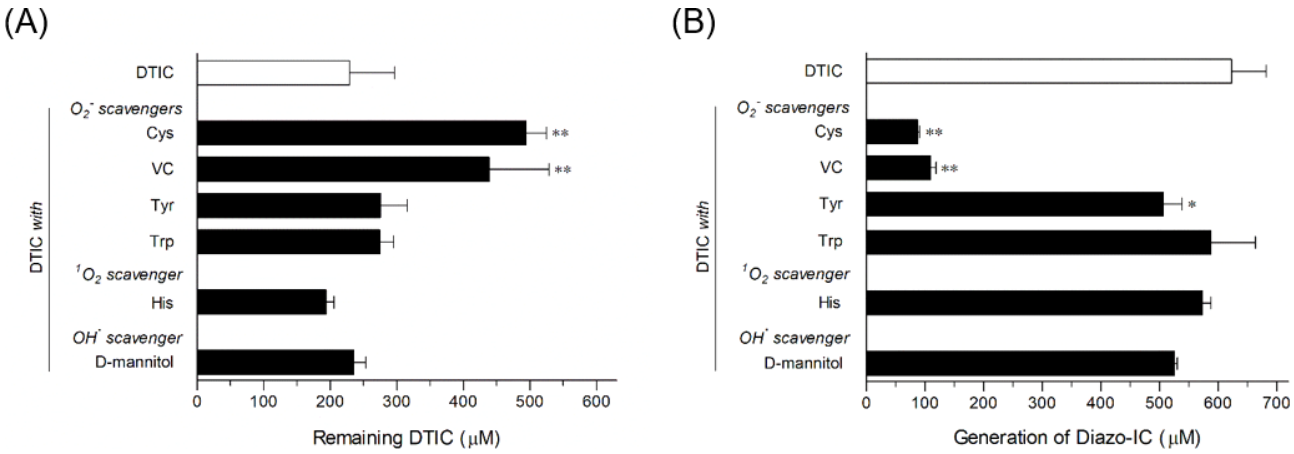

Fig. 6　Photodegradation of DTIC (A) and photogeneration of Diazo-IC (B) from DTIC (1 mM) irradiated with simulated sunlight (250 W/m^2) for 3 min, and their attenuation by radical scavengers (1 mM). $^*p<0.05$; and $^{**}p<0.01$ vs. DTIC. Mean ± S.D. ($n=3$).

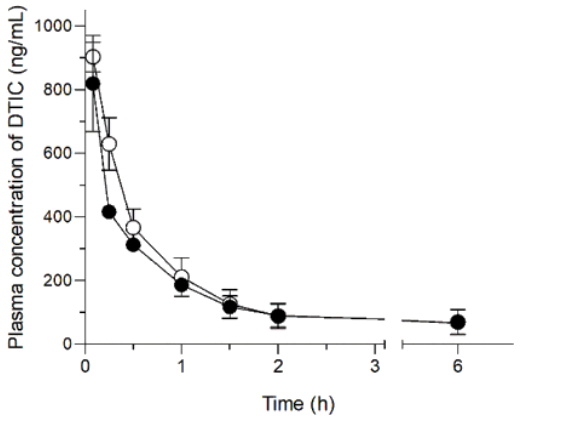

Fig. 7　Pharmacokinetic behavior of DTIC in rats after intravenous administration of DTIC (1 mg/kg) with/without Cys (0.67 mg/kg). ○, DTIC; and ●, DTIC/Cys. Mean ± S.E. ($n=4$).

いることを示唆した（Fig. 5B）．ラジカルスカベンジャー添加によるDTICの光安定性改善を試みるため，6種のラジカルスカベンジャー［L-システイン（Cys），L-ヒスチジン(His)，D-mannitol，L-トリプトファン（Trp），L-チロシン（Tyr），VC］をDTICにそれぞれ添加し，DTICの光安定性への影響について精査した．その結果，DTICに擬似太陽光照射後，Cys添加群が最もDTIC分解ならびにDiazo-IC産生の顕著な抑制を認め，CysはDTICの光安定性改善に適したラジカルスカベンジャーであることを示唆した（Fig. 6）．さらに，Cys添加によるDTICの薬物動態への影響を検証するため，ラットでの薬物動態学的評価を行った．Cys添加または非添加DTICをそれぞれ静脈内投与した際，両群の血漿中DTIC濃度推移は同様な推移を示し，CysをDTICへ添加することによるDTICの薬物動態への影響は小さいことを示唆した（Fig. 7）．以上の知見から，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る[5]．本知見により，DTICを投与する患者の血管痛発現リスクの軽減に繋がり，化学療法施行における患者のQOL向上に貢献することを期待する．

6. お　わ　り　に

ここでは，「若手研究者」ならびに「薬剤師」として私が研究に対して思うことを記したいと思う．

私は，日々病院薬剤師として医療に従事しているが，本稿で紹介させていただいた配合変化，光分解による副作用惹起等をはじめとした臨床的ニーズは多く存在すると感じている．これらの課題の解決には，病院・薬局薬剤師，アカデミア，製薬企業などの「薬」に関わる人との積極的な意見交換が重要であると感じている．様々な研究者との意見交換を行うことで，臨床的ニーズに対して多角的な視点で考える力を磨くことができ，課題解決のヒントを発見することができると実感している．さらには，臨床現場にいる薬剤師が臨床的課題について国内外の学会等で情報発信することも課題解決に重要であると感じている．本稿で紹介させていただいた研究について，国際学会にて学術発表を経験することができ，研究に対し，海外の研究者からも関心を持っていただくことができた（Fig. 8）．臨床的ニーズの解決は，

Fig. 8　2018 AAPS PharmSci 360（Washington, DC）での学術発表

患者への最適な薬物療法の提供に貢献することが期待できるものであるが，それは，目の前の患者に留まらず，同じ問題を抱える患者すべてに対し，提供できることを目指すことが重要であると考える．本稿で紹介させていただいた研究は，病院，アカデミア，製薬企業とコラボレーションすることで医薬品の創薬・育薬段階への応用までを目指した新規ストラテジーの開発を試みたものであり，その研究成果の一部において，特許共同出願という貴重な経験もさせていただいた．まだまだ未熟な私ではあるが，今後も一つの医療現場から生まれた臨床的ニーズに対するアプローチを全ての医療現場に還元し，最適な薬物療法を提供することを目指し，アカデミアや製薬企業などと協力・連携して研究を行っていきたいと思う．

今回，本稿の執筆を通じ，これまでの研究生活を振り返ると，多くの方のお力添えのおかげで今日の私があると強く感じ，このような機会を与えていただけたことに深く感謝したい．そして，臨床的ニーズに対し基礎研究にて培われる論理的思考と医療従事者としての臨床的着眼点および指向性とを融合することのできる「科学力」を持った薬剤師，また，医療現場だけではなく,「薬」に関わるすべての人に貢献できる臨床的課題解決能力を持った「研究者」となれるよう，さらなる研鑽を積み，研究人生を歩みつつ, 患者の薬物治療に貢献していきたいと思う．

最後に，現在に至るまで，多大なるご指導ご鞭撻をいただきました山梨大学大学院医学域総合研究部臨床医学系小口敏夫教授，静岡県立大学薬学部薬剤学分野尾上誠良教授および世戸孝樹講師に心より感謝申し上げます．また，このような貴重な執筆の機会をいただきました薬剤学編集委員の皆様に心より感謝申し上げます．

引　用　文　献

1) M. H. Torosian, Stability and compatibility issues, In: Nutrition for the Hospitalized Patient: Basic Science and Principles of Practice, Marcel Dekker, New York, 1995, p. 284.
2) S. Onoue, Y. Tsuda, Analytical studies on the prediction of photosensitive/phototoxic potential of pharmaceutical substances, *Pharm. Res.*, **23**(1), 156–164 (2006).
3) A. Uchida, S. Onoue, H. Ohtake, Y. Seto, T. Teramatsu, T. Terajima, T. Oguchi, Photochemical mechanism of riboflavin-induced degradation of famotidine and a suggested pharmaceutical strategy for improving photostability, *J. Pharm. Sci.*, **105**(2), 741–746 (2016).
4) M. Asahi, R. Matsushita, M. Kawahara, T. Ishida, C. Emoto, N. Suzuki, O. Kataoka, C. Mukai, M. Hanaoka, J. Ishizaki, K. Yokogawa, K. Miyamoto, Causative agent of vascular pain among photodegradation products of dacarbazine, *J. Pharm. Pharmacol.*, **54**, 1117–1122 (2002).
5) A. Uchida, H. Ohtake, Y. Suzuki, H. Sato, Y. Seto, S. Onoue, T. Oguchi, Photochemically stabilized formulation of dacarbazine with reduced production of algogenic photodegradants, *Int. J. Pharm.*, **564**, 492–498 (2019).