

博士学位論文審査結果要旨

平成 29 年 8 月 30 日

研究科、専攻名 バイオ・情報メディア研究科 バイオニクス専攻

学位申請者氏名 田中 正彦

論文題目 エダラボン水溶液の安定化剤とその作用機序

審査結果の要旨

平成29年8月24日に東京工科大学において、学位申請者田中正彦の学位審査公開発表会が開催され、以下の要旨に示す博士論文に関する発表と関連する質疑応答が行われた。

本学位論文は、フリーラジカルを消去する世界初の脳保護薬として脳梗塞急性期を適応に2001年に日本で承認され、その後、神経難病である筋萎縮性側索硬化症（ALS）の適応が2015年に日本で、2017年に米国で承認された、エダラボン（3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one）水溶液の安定化剤とその作用機序について詳細に述べている。

エダラボンは点滴静注で投与され、30mgが含有されるアンプルとバッグの製剤が存在する。エダラボンは固体では安定だが、水溶液中ではエノール型とエダラボンアニオンとして存在するため不安定である。特許文献によると、注射剤の設計に際し抗酸化剤の検討がなされ、亜硫酸水素ナトリウムとシステインが安定化として使われているが、明確なメカニズムは明らかにされていない。

なお、当該製剤の安定性試験において、微量ながら発がん性が疑われているフェニルヒドラジンの出現が認められたが、フェニルヒドラジンの暴露許容濃度を最も厳しく設定している米国産業衛生専門家会議の許容暴露量を下回ることより、当該製剤によるフェニルヒドラジン摂取に伴う発がんリスクの増加はないものと判断されている。さらに、米国FDAがALSの承認を公表した際、亜硫酸水素ナトリウムは生命を脅かしかねないアナフィラキシー症状の原因になるかもしれないと記述している。

上記の問題点を踏まえ、かつALSの承認により、長期間に亘る反復投与がなされることから、エダラボン水溶液の安定性を確実に維持できる、より優れた添加物の開発が必要と考えられた。本学位論文はエダラボン水溶液を安定化させる機構について分子レベルで考察し、亜硫酸水素ナトリウムとグルタチオンの作用機構の特徴を初めて明らかにした。そして実用的に有用なグルタチオンと脱酸素による安定化法を確立した。これらの知見はエダラボン製剤のさらなる安定化に貢献できるものと期待されると結語し、本論文の意義と目的を明らかにしている。

第2章では、エダラボンアニオンが酸素に電子を供与し、エダラボンラジカルとスーパーオキシドとなることが不安定さの原因であることを示している。スーパーオキシドは不均化により過酸化水素となるがこれを実際に検出している。さらにエダラボンラジカルがエダラボン3量体となる反応機構も明らかにしている。亜硫酸水素ナトリウムの安定化作用と作用機序が検討された。亜硫酸水素ナトリウムはエダラボン水溶液の安定化に有効であることを示したが、エダラボン分解物の抑制は不完全であった。¹³C NMRとHPLCの検討からエダラボンの亜硫酸付加体の形成が示された。亜硫酸水素ナトリウムのもたらす一定の安定化効果は、エダラボンとの付加体の形成によりエダラボンアニオンを減少させるためであることを示した。

第3章では、グルタチオンの安定化作用と作用機序が検討された。エダラボンアニオンを安定化してエダラボンラジカル生成を抑制する目的で、チオール (SH) 基を有するグルタチオンに着目し、システインと対比して安定化効果を検討した。空気下ではシステインの単独添加はエダラボンの安定化作用を示さず、一方、グルタチオンがシステインを凌駕する性能を有することを見出すと共に、その作用はエダラボンアニオンとSH基が関与した分子間水素結合に基づくものであることを考察した。グルタチオンは亜硫酸水素ナトリウムと共存させた場合に強力なエダラボン安定化作用を示し、その組み合わせはエダラボン水溶液を空気雰囲気下にも関わらず、室温で1年間以上安定化した。また、グルタチオンはエダラボン水溶液の60℃、4週間保存での安定性を維持し、潜在的発癌性物質であるフェニルヒドラジンの生成を抑制したが、一方、システインにはその作用は無かった。

米国FDAの指摘により亜硫酸水素ナトリウムを使わない製剤が、今後必要になると考えられる。そこで、グルタチオン単独添加でも、亜硫酸水素ナトリウムと共存させた場合に近い安定化作用を示したことから、脱酸素の組み合わせを鋭意検討した。その結果は明確で、不溶性異物の生成は無く、残存エダラボン濃度は高値であり、フェニルヒドラジンも生成せず、グルタチオンと亜硫酸水素ナトリウムの組み合わせ以上に、エダラボン水溶液を安定化することを見出した。

第4章では第2章及び第3章の結果をまとめ、その考察と本研究の意義を述べている。上記の研究に対する学位審査公開発表および応答も妥当なものであり、審査委員会は、本論文の著者に対し、博士 (工学) の学位を授与するための十分な学力と能力を有しているものと認める。

審査委員 主査

東京工科大学 教授 山本 順寛 印