

氏名	谷田智嗣
学位の種類	博士(薬科学)
学位記番号	論博薬科第78号
学位授与の日付	平成31年3月9日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	医薬品開発における分子複合体プラットフォームの設計と物性評価に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 土井光暢 (副査) 教授 戸塚裕一 (副査) 教授 永井純也

論文内容の要旨

現在、医薬品は従来の低分子医薬品に加え、抗体医薬品、ペプチド医薬品、核酸医薬品など、分子モダリティが多様化しているが、患者にとって利便性が高い経口での投与が可能なのは低分子医薬品のみである。しかしながら近年、創薬ターゲットは減少してきており、競合が激しい中で薬効、安全性、薬物動態、物性に優れた低分子医薬品を創製することは極めて困難である。これら項目の中で水溶性に代表される物性は医薬品分子を変えことなく改善することができるため、多くの研究がなされている。水溶性を改善する方法としては大きく二つの手段がある。一つが粒子径をマイクロサイズもしくはナノサイズまで減少させ溶解速度を改善する方法であり、もう一方が分子複合体を用いて水中で過飽和を形成することで見かけの溶解度を改善する方法である。特に後者は吸収部位での溶液濃度を向上させることが可能なため、その適応範囲は広く注目を集めている。原薬においては *crystalline salt* が一般的に用いられる。これは医薬品原薬とカウンターイオンがイオン結合にて結合した分子複合体であり、中性付近で原薬とカウンターイオンが解離することで過飽和を形成することが可能であるが、原薬分子に解離基を有する必要がある。同じく *cocrystal* は原薬に適応される物性改善技術であるが、水素結合やファンデル

ワールス力によりカウンター分子と結合する分子複合体であるため、*crystalline salt* と異なり適応できる医薬品原薬に制限はない。また、製剤においては *amorphous solid dispersion* が水溶性を改善する分子複合体技術である。これはポリマー中に医薬品分子を分散させることで、固体状態では物理的な安定性を確保し、溶解時にはポリマーが医薬品分子の析出抑制剤として働くことで過飽和を得ることができる。このように物性改善技術は様々あり、医薬品分子の特性に合わせた技術適応が医薬品開発を進める上で重要になる。

本稿では物性改善技術として分子複合体に着目し、原薬に *cocrystal*, *salt cocrystal* を適応し、また製剤に *amorphous composite particles*, *amorphous solid dispersion* を用いた設計および物性評価に関する研究を行い、第 1 章から第 4 章にそれぞれ結果と考察を記載した。

第 1 章では医薬品候補化合物であり難水溶性である CH5134731 について、*cocrystal* の設計と物性評価を実施した。*cocrystal* を得るためには大規模なスクリーニングにより適切な *coformer* を見つける必要があるが、本研究では CH5134731 の溶媒和結晶が同形構造を形成することと溶媒分子の類似性から、*benzoic acid cocrystal* を見出すことに成功した。得られた *benzoic acid cocrystal* はフリー体結晶に対して、小腸模擬液中で 2.4 倍溶解性を改善した。

第 2 章では 2 型糖尿病治療薬である *tofogliflozin (TFG)* の *salt cocrystal* に関する研究を行った。*salt cocrystal* は医薬品分子、*coformer*、さらにカウンターイオンで形成された 3 成分の分子複合体原薬であるが、報告された事例は少ない。本研究では *slurry* 法と *liquid-assisted grinding* 法によるスクリーニングにより *TFG-sodium acetate salt cocrystal* と *TFG-sodium potassium salt cocrystal* を見出した。また結晶構造解析から構成成分の比率を決定し、TFG 分子はどちらの結晶構造中においても同じコンフォメーションを示しているが、パッキングが異なる事を明らかにした。さらにそれぞれの *salt cocrystal* について詳細に物性評価を行ったところ、*TFG-sodium potassium salt cocrystal* には結晶多形が存在し、互変形の関係にある事を確認した。

第 3 章では胆汁酸成分である *ursodeoxycholic acid (UDCA)* を用いた分子複合体製剤に関する研究を行った。*solvent casting* によるスクリーニングで見出した *nifedipine (NIF)*, *indomethacine* および *naproxen* と UDCA の *amorphous composite particles* について物性評価を実施した。これらは 1% *methyl cellulose* 水溶液中で従来の *amorphous solid dispersion* と比べ高い物理安定性を示すことが分かり、非臨床製剤として有用性が高いことを確認した。

第 4 章では polyvinyl caprolactam-polyvinyl acetate-polyethylene glycol graft copolymer (Soluplus®) のミセル形成評価を行うとともに amorphous solid dispersion のキャリアとして用い、ipriflavone の溶解性改善を検討した。水中における表面張力の測定から Soluplus® の臨界ミセル濃度は 0.82 mg/mL であることがわかった。また調製した amorphous solid dispersion (ipriflavone : Soluplus®=1 : 10) は原薬に対して溶解度を 70 倍以上改善し、物理混合物に対しても溶解速度を改善した。これは溶解時に形成された Soluplus ミセルに随時 ipriflavone が取り込まれるためと考えられた。

分子複合体技術は医薬品分子固有の薬効、安全性を保持しながら物性および物性に関する薬物動態（吸収）のみを改善することができる技術である。本稿で示したように医薬品分子の特性に合わせた技術を用いる事や試験の目的にあった技術を適応することが重要である。さらに開発過程では使用できる化合物量や検討期間が限られている事から、それらを削減できる手法も重要になってくる。種々の物性改善が可能な技術の構築は今後ますます創薬が難しくなっていくと予想される低分子医薬品の開発において、メディシナルケミストが化合物デザインを薬効、安全性、薬物動態（分布、代謝、排泄）に注力することができ、医薬品開発に貢献できると考える。

論文審査の結果の要旨

現在、医薬品は従来の低分子医薬品に加え、抗体医薬品、ペプチド医薬品、核酸医薬品など、分子モダリティが多様化しているが、患者にとって利便性が高い経口での投与が可能なのは低分子医薬品である。しかしながら、近年創薬ターゲットは減少してきており、競合が激しい中で薬効、安全性、薬物動態、物性に優れた低分子医薬品を創製することは極めて困難である。特に物性については難水溶性化合物や難結晶性化合物が増加してきており、臨床試験だけでなく薬効試験や毒性試験など多くの場面で課題となっている。

本研究の目的は、医薬品開発における様々なステージで医薬品分子に分子複合体技術を適応し、薬物の物性を原薬および製剤の点から改善することである。本論文では共結晶、塩共結晶、アモルファス複合体といった技術を原薬、製剤（製剤中間体）に適応し、物性評価を実施することで創り上げた技術の有用性を水溶性改善や開発期間の短縮の面から示しており、本研究の目的は達成している。

第1章では難水溶性化合物であるCH5134731の共結晶をフリー体溶媒和結晶の同形構造に着目することで見出している。結晶性を考慮した共結晶化のアプローチは実施例が少なく、従来の2分子間の相互作用を考慮した検討では見出すことが難しい分子間に水素結合を有しない安息香酸共結晶の結晶化に成功している。また、水溶性についてもフリー体に対して、改善しており原薬形態として適している事が確認されている。新しい共結晶の探索方法を考案したことは評価に値する。

第2章ではトホグリフロジンの酢酸ナトリウム塩共結晶および酢酸カリウム塩共結晶の調製および結晶構造解析に成功している。トホグリフロジンのように中性化合物で塩共結晶が見つかった報告はこれまでに無い。物性研究においては酢酸ナトリウム塩共結晶に多形が存在すること、またそれらの関係性がエナンチオトロピーであることを明らかにしている。塩共結晶は3成分の分子複合体であり、原薬の分子複合体形態として新しい可能性を示した本研究は評価に値する。

第3章ではウルソデオキシコール酸をキャリアとした新規アモルファス分子複合体について、スクリーニング方法からスケールアップ方法まで構築している。低分子化合物を用いた複合体化技術はこれまでも複数報告されているが、大量調製が困難なことが多かった。本研究ではスプレードライによる大量調製を考慮したsolvent castingによるスクリーニング方法を利用することで、スケールアップ検討期間の短縮を実現している。また、見出した分子複合体は、従来の水溶性ポリマーを用いた複合体に対して、水中における物理安定性が高いことが示されている。医薬品開発において、非臨床試験時に生じる課題を克服できる可能性がある分子複合体を見出した事は評価に値する。

第4章では両新媒性ポリマーであるSoluplus®のミセル化機構について物性研究を実施し、さら

に難水溶性化合物であるイプリフラボンとSoluplus®の固体分散体について検討している。固体分散体については溶解度測定と溶出試験の結果から、ミセル化とミセルの崩壊後の過飽和維持というプロセスが存在することを考察している。添加剤の物性研究から、複合体の溶解性メカニズムを解明した本研究は評価に値する。

分子複合体技術は薬効、安全性、動態に影響を与えず、物性のみを改善することができる技術である。また、医薬品分子や用いるステージごとで必要となる技術も異なってくると考えられるため、何か一つの複合体技術を高めていくことが必要なのではなく、複数の技術を持っている事が迅速な医薬品開発には重要である。本研究では原薬および製剤に適応し、様々なステージで使用できる分子複合体プラットフォームが設計され、物性研究によりそれら技術の妥当性が確認された。本研究の成果は難物性化合物の難物性化合物の医薬品開発に貢献することができると考えられるため、申請者の本論文は本学博士論文として評価に値する。

以上により、上記の論文は、博士(薬科学)論文として適当と判断する。