

## 論文審査の結果の要旨

TAK-441 結晶形のキャラクタリゼーションと共結晶化による溶媒和物形成の抑制および溶解性の改善

Characterization of TAK-441 Crystal Forms and Its Cocrystallization for Solvatomorphism Suppression and Solubility Enhancement

論文提出者 岩田 健太郎 (Iwata, Kentaro)

本研究は、武田薬品工業株式会社で創製された新規抗がん剤の候補化合物である TAK-441 について、その結晶形のキャラクタリゼーションならびに共結晶化による原薬物性の最適化を目的としている。通常、低分子医薬品の多くは、安定性や製造性といった観点から最適な結晶の原薬を選定して製品化される。従来用いられてきたフリー体、塩および溶媒和物に加えて、近年は本研究で検討した共結晶が開発の初期から積極的に探索され始めている。各結晶形の異なる物理化学的特性を考慮した結晶形の選定は、合理的な製剤設計と品質管理の観点から非常に重要な課題である。

医薬品開発の常法としては無水物あるいは水和物を選定することが多く、溶媒の毒性や脱溶媒による結晶形転移の懸念から、有機溶媒を含む溶媒和物を採用することは極めて稀である。しかしながら近年になって、多種類の溶媒和物を形成する化合物 (promiscuous solvate former, PSF) が報

告され始めており，それらの結晶多形間における熱力学的関係の解析あるいは製品の品質管理に資する評価方法の確立は急務といえる。

申請者は，先ず TAK-441 の結晶形をスクリーニング的な手法により探索し，さまざまな有機溶媒で再結晶化することにより，無水物 form I および多数の溶媒和物を得た．ここで無水物 form I の単結晶 X 線構造解析からチャンネル構造に由来する空隙の存在を導出し，form I が脱溶媒和物であることを突き止めた．これらの溶媒和物は粉末 X 線回折パターンから 4 つのタイプに分類され，溶解度測定による van't Hoff プロットを解析することで，それぞれの熱力学的なエネルギー準位が相対的に決定された．その結果，各結晶形は温度により熱力学的な準位が逆転する互変性の関係を含む複雑な熱力学的関係にあることが明らかとなった．その中でも Form I は室温以上の温度で最も安定であることが示唆されたため，開発に最適であると結論づけられている．このことは，製造ならびに保管中における各結晶形の物理的な安定性を知る上で重要な成果であると考えられる．

次に，中性化合物にも適用可能な共結晶形成を利用して，TAK-441 の溶媒和物形成を抑制するとともに水溶性の改善が試みられた．有機カルボン酸との共結晶スクリーニングを実施したところ，申請者は TAK-441/L-リンゴ酸 (2:1) および TAK-441/L-酒石酸 (2:1) の組合せで共結晶を見出した．それぞれの共結晶について，各種の有機溶媒を用いたスラリー（懸濁液）試験および再結晶化試験を行った結果，いずれも結晶多形や溶媒和物は見出されず，複数の溶媒で元の共結晶が得られた．また，水溶性の改善を確認するために，得られた共結晶とフリー体 form I の溶出プロファイルと溶解度を比較したところ，絶食時を模した人工腸液中において，いずれの共結晶もフリー体 form I と比較して速やかな薬物溶出を示し，数時間にわたって 2 倍程度の溶解度を維持することが明らかとなった．医薬品の開

発においては、製品として長期の使用期限を確保するためにも化学的な安定性も重要である。本研究で得られた共結晶は、いずれも苛酷条件下における3ヶ月間の試験結果と Arrhenius 式による予測から、25°C で少なくとも約 3.5 年間は安定であることから、実用化の観点からも有用な結晶形態を見出したといえる。

本研究の成果は、低分子医薬品の結晶形態を最適化することで、医薬品開発のスピードと成功確率を高めるといった実用的な観点だけでなく、今後、爆発的な増加が予想される複合体結晶の評価方法ならびに解釈に関する学術的な発展にも寄与していることから、博士（薬学）の学位を授与するのに相応であると判断する。

平成 28 年 10 月 27 日

主査 明治薬科大学 教授

深水 啓 朗 印

副査 明治薬科大学 教授

齋 藤 直 樹 印

副査 明治薬科大学 教授

高 波 利 克 印