

## 論文審査の結果の要旨

医薬品開発を促進する原薬物性の評価ならびに改善技術に関する研究

### Physicochemical Evaluation and the Property Improvement Technologies of Drug Substance to Promote Drug Development

論文提出者 山本 克彦 (Yamamoto, Katsuhiko)

本論文は、医薬品の開発に適した原薬の物性、すなわち **druggability** について、開発の初期段階において行われるべき評価方法と、その結果に応じて用いられる物性の改善技術について検討した成果である。経口製剤として開発される医薬品の主たる活性成分は、その多くが化学合成によって新規に創製された低分子の有機化合物である。理想的には創薬の段階から原薬物性についても検討を始めておくべきであるが、その段階においてはスクリーニング的な手法によって膨大な数の化合物が試験される上に、評価に用いることのできる原薬量、あるいは時間と労力に限りがある。したがって、新薬開発の成功確率を高めるためには、できるだけ早期に適用することが可能な、効率の良い評価方法を新たに確立することが急務といえる。

申請者は先ず、主要な原薬物性である溶解度および脂溶性を迅速に評価する手法の開発を行った。新薬となる候補化合物の水系溶媒に対する溶解度は、経口製剤においては吸収性、あるいは注射剤として開発される場合

は製剤化の難易度を左右する重要な物理化学的特性である。また、脂溶性は薬理活性や毒性とも相関する指標であることから、両特性を創薬の初期段階において並行して評価することは、優れた医薬品を創出するための重要な技術となる。本研究では、日本薬局方に収載されている胃液および腸液を模した試験液(それぞれ pH1.2 および pH6.8)に対する溶解度について、高速 HPLC を用いることで、200 化合物の溶解度を 15 時間で測定する条件を確立した。また、逆相 HPLC における保持時間を利用して、pH7.4 での分配係数 (LogD) について評価し、LogD が 5 以下であれば 1 化合物につき 10 分以内で測定が可能な系を構築した。これらの指標からは化合物の酸塩基特性も評価できるため、薬効や毒性あるいは体内動態の解釈に有用な情報を提供するとともに、製剤開発の方向性を考察するための知見を得ることも可能となった。

次に申請者は、難水溶性薬物の溶解性を改善する技術として注目される共結晶の効率的な探索法について検討した。共結晶は、活性分子とカウンター分子からなる結晶であり、非イオン性の分子間相互作用をもつ点で、従来から用いられている塩と区別されている。現状では共結晶もスクリーニング的に探索されることから、多数のカウンター分子について試験する必要があり、効率的な手法が必要とされている。そこで申請者は、活性分子と 4 種のカウンター分子からなる混合物で粉砕を行う cocktail cocrystal grinding 法を開発した。この方法で共結晶の形成が認められた場合、2 次的なスクリーニングとして混合物内の個々のカウンター分子との粉砕を行い、共結晶を形成したカウンター分子を特定することで、試験の回数および試料量を削減する利点がある。実際、3 種の難水溶性薬物に本法を適用した結果、各薬物について新規な共結晶を効率的に見出すことに成功した。

共結晶は現在まさに実用化の段階にある技術であるが、申請者らはさら

に、近年注目される複合体非晶質（コアモルファス）の物性評価ならびに医薬品としての実行可能性について検討した。本研究では、難水溶性薬物であるイトラコナゾール（ITZ）とカウンター分子であるフマル酸を用い、粉碎法でコアモルファスを調製した結果、各種ポリマーとの固体分散体のように非晶質状態が安定に維持された。また、人工胃液（pH1.2）に対する溶解度は ITZ 単体の結晶および同じ組み合わせの共結晶よりも高い溶解度を示した。コアモルファスは、高い可溶化効果を持ちつつ製剤化に足る安定性を示すことが確認されたことから、難水溶性薬物の医薬品開発に有効な手法の 1 つであることを明らかとした。

これら一連の研究成果は、優れた医薬品を創出するための物性評価ならびに改善技術のスキームとして、実際の医薬品開発においても取り入れられており、今後ますます新薬の創出に貢献することが期待できる。以上、申請者の研究は、博士（薬学）の学位を授与するのに相応と判断する。

平成 29 年 2 月 28 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

古源 寛 印

副査 明治薬科大学 教授

兔川忠靖 印