

## 論文審査の結果の要旨

医薬品共結晶の微量探索法開発ならびに製剤学的応用

Development of Exploring Method in a Trace Amount for Pharmaceutical  
Cocrystals and Application for Active Pharmaceutical Ingredient

論文提出者 前野 祐介 (Maeno, Yusuke)

本論文は、医薬品原薬の物性を化学修飾することなく改良できる手法として注目される共結晶化技術について、微量の試料で未知の共結晶を探索できるスクリーニング法の開発と、新たに見出されたアセトアミノフェン (Acetyl-*para*-aminophenol: APAP) - トリメチルグリシン (TMG) 共結晶の製剤学的な応用に関する研究成果である。

近年、創薬におけるコンビナトリアルケミストリーの活用により、新薬の候補となる低分子化合物は効率よく多数が合成されるものの、それらの構造は複雑化し、難水溶性を示す傾向が認められている。化合物の難水溶性を改善する手段の一つとして、共結晶の設計がこの10年ほどで盛んに研究されている。医薬品の開発における共結晶とは、基本的に薬効成分および対となる分子（一般的に薬理作用を示さない添加剤が選択される）からなる結晶性の複合体で、塩のようにイオン性の結合を含まないものという定義が一般的に普及している。

共結晶の探索を目的とするスクリーニング手法としては、再結晶の手順として汎用される溶媒留去など、幾つかの調製法が汎用されている。しかしながら、いずれも1検体に最低でも数 mg～数 10 mg が必要であるため、医薬品開発の初期段階では試料の合成量が少ない上に、薬効試験が優先される傾向にあるため、結晶形の探索に必要な試料量を確保するのは困難である。そこで申請者は、微量の試料を結晶化させて顕微ラマン分光法で検出する新規の探索法について検討した。

本手法では、疎水化処理したガラスプレート上に微量容量の試料溶液をマイクロシリンジで滴下し、微細な結晶を析出させた。顕微ラマンでの検出を容易にするために、ガラス表面を疎水化することで試料溶液が凝集し、厚みのある結晶が調製できることを見出した。モデル薬物にカフェインを用いて、対となる分子（コフォーマー）に 2,5-ジヒドロキシ安息香酸、4-ヒドロキシ安息香酸および 1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸を組合せた結果では、共結晶に由来するラマン散乱のピークを観測することに成功した。このときの試料量は1測定条件あたり 10 ng（理論値）であることから、微量探索を銘打ったナノスポット法を確立した。

申請者はまた、共結晶を設計する主要な目的である溶解性の改善以外に、製剤学的な用途として打錠特性にも着目した。APAP の共結晶化が打錠時の圧縮成形性に有効であることは既に報告されていたが、そのコフォーマーはシュウ酸（OXA）であり、医薬品として開発する際には毒性が議論となる添加剤である。また、通常取扱においても刺激性があることから、OXA に代わるコフォーマーを探索した。

医薬品として使用実績のある添加剤、あるいは文献上で共結晶の形成が報告されている化合物のうち安全性に優れていることが知られている化合物など約 70 種類についてスクリーニングを行った結果、食品添加物の甘味

剤として用いられている TMG を見出し、粉末 X 線回折測定などから APAP との化学両論比が 1:1 であると推察した。このことは単結晶 X 線構造解析によって実証され、APAP と TMG は両分子間ならびに APAP 同士の分子間で水素結合のみを形成するモル比 1:1 の共結晶であることを明らかにした。

APAP と TMG からなる共結晶の製剤学的評価として圧縮特性の評価を行い、既報の APAP-OXA 共結晶とほぼ同等の硬度を示したことから、安全性の高いコフォーマーすなわち共結晶を見出すことに成功した。溶出特性についても評価し、みかけの溶解速度定数を比較した結果、APAP-TMG 共結晶の溶解性は、APAP 単独および APAP-OXA 共結晶と比較して僅かながら優れており、溶解速度についても向上した結晶形態を創出した。

これら一連の研究成果、すなわち医薬品開発の初期段階に適用可能な微量探索法の確立、共結晶の新たな製剤学的用途の具現化および新たなコフォーマーの提案は、医薬品原薬の新しい結晶形態として有望な共結晶の開発を強力に推進する研究といえる。以上の結果から、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 31 年 3 月 1 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

高取和彦 印

副査 明治薬科大学 教授

齋藤望 印