

## 論文審査の結果の要旨

### 新薬候補物質の選定ならびに最適化を加速する 物性評価プラットフォームの開発

#### Analytical Platform Development of Physicochemical Properties for Accelerated Drug Selection and Optimization

論文提出者 竹内 祥子 (Takeuchi, Shoko)

低分子医薬品は、投与の容易性や確実性、コストの観点から主に経口剤として開発される。低分子化合物が経口吸収性を示すためには、消化器官での放出、溶解ならびに消化管膜の通過が必要となる。疾患標的に対して高い親和性を有する化合物の探索に伴い、化合物の脂溶性は増加する傾向にあり、その結果として溶解度は低下する傾向がある。吸収改善を目的とした非晶質固体分散体等の可溶化製剤が広く注目を集めているが、開発期間の長期化ならびに高コスト化というリスクが伴うため、溶解度の良好な化合物を見出すことは開発リスクが低く、かつ効率的な医薬品開発に繋がる。また、経口吸収性と溶解度との相関性を解析し、吸収性向上に繋がる溶解度改善の分子構造パラメータの特定も重要な課題である。また近年、新薬開発費の高騰ならびに創薬研究の難易度化、標的分子の枯渇により、現在の医薬品市場では低分子の他に抗体や細胞といったバイオ医薬品の比

率が増加しており、多様化するモダリティに対応する物性評価法や基盤技術、ならびに製剤設計指針の確立が急務である。こうした背景から、経口固形製剤を志向した低分子化合物、および新しい創薬モダリティに対する探索段階での物性評価ならびに合理的な合成最適化のための分析技術プラットフォームの構築を検討した。

抗腫瘍性低分子化合物群の、熱力学的溶解性を調査し、良好な溶解性を示す化合物の分子構造パラメータを検証した。芳香環数および水素結合数の増加によって溶解度は低下傾向にあることを明らかにした。結晶形態を考慮した熱力学的溶解性は、化合物の経口吸収性の予測に関わる項目であるため、良好な経口吸収性を示す化合物の選定において有用な方法が開発されたと評価できる。

武田薬品工業株式会社で抗腫瘍性低分子化合物として開発した T-3256336 の、水和物形成のリスクを評価した。化合物が過飽和状態における水-有機溶媒混液のスラリーの結果、ある水分量領域において無水物から 0.5 水和物への転移が認められた。また、温度上昇につれて水和物への転移における水分量は高くなる傾向にあり、加熱後の冷却によって無水物が得られる溶媒条件が見出された。水分含量に基づいたスラリー実験は、探索的な水和物スクリーニングにおいて、迅速に水-有機溶媒に対する無水物と水和物の安定な領域を同定する手法として有効であることを明らかにした。

ゲノム編集技術として脚光を浴びている CRISPR-Cas9 は、sgRNA と Cas9 タンパク質から構成されており、sgRNA 修飾体の安定化により編集効率が改善される。sgRNA の配列設計において、RNA 分解酵素に対する安定性は重要な物理化学的性質であり、開発初期段階での安定性評価ならびに配列最適化は効率的な候補配列選定に繋がる。MALDI-TOFMS ならびに LCMS のコ

ンビネーションによって、マウス筋肉組織中での sgRNA の切断部位を特定した。また、特定した切断部位へのピンポイント化学修飾の導入によって、sgRNA の劇的な安定化も実現した。

このように本研究では、良好な経口吸収性が期待される分子構造パラメータを特定、網羅的な水和物探索法を構築した。さらに、次世代モダリティ領域を対象とした安定性評価のための分析法 ならびにピンポイント修飾アプローチも構築している。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しいと判断する。

令和 4 年 7 月 7 日

主査 明治薬科大学 教授

山 中 正 道 印

副査 明治薬科大学 准教授

下 川 健 一 印

副査 明治薬科大学 講師

月 村 考 宏 印