

論文審査の結果の要旨

薬物の溶解性と経口吸収性を向上させる共結晶の設計及びメカニズム解析

Enhancing Solubility and Oral Bioavailability of a Drug via Cocrystallization and Mechanistic Analysis

論文提出者 坂本 菜沙 (Sakamoto, Nasa)

近年の医薬品開発において、創薬モダリティの多様化により抗体などの高分子医薬品や核酸などの中分子医薬品の研究開発が急速に進んでいるが、低分子医薬品の研究は依然として世界中で行われており、創薬において重要なモダリティの一つである。低分子医薬品のメリットに経口投与が可能であることが挙げられるが、医薬品候補化合物の化学構造はより複雑になり、疎水性官能基を導入することも多いことから、難溶性化合物の割合が増加している。薬物の溶解性を改善することは経口吸収性を向上させるために非常に重要である。共結晶化は中性化合物を含むほぼ全ての化合物に適用可能な化合物の物性を改善するための手法の1つである。共結晶化による溶解性改善は難溶性薬物の経口吸収性を改善するのに非常に有効である。

第1章では、共結晶化による物性改善の評価ならびに探索手法の最適化を目的として研究を行った。天然物由来のポリフェノール化合物

Oxyresveratrol (ORV) について、網羅的な共結晶の探索を実施し、4 種の新規共結晶を見出した。これらに対して粉末 X 線回折、熱分析、ラマン分光法、赤外分光法による分析を行い、共結晶としての物性の確認が行われた。共結晶作成のための複数の手法が検討されており、スクリーニング（溶媒添加粉碎法）とスケールアップ（スラリー法、溶媒蒸発法）において、適切な溶媒種は方法ごとに異なること、ORV とコフォーマーの溶解度を考慮した適切な溶媒選択が重要であることが示唆された。また、いずれの共結晶も溶解性が向上していることが確認され、共結晶化は中性化合物の溶解性改善に有用であることが示された。

第 2 章では、医薬品候補化合物である quabodepistat の経口吸収性向上を目的とした共結晶化と経口吸収性向上のメカニズム解析を行った。溶媒不要の熱分析法による共結晶スクリーニングの結果、2, 5-ジヒドロキシ安息香酸 (2,5DHBA) と 2-ヒドロキシ安息香酸 (2HBA) との共結晶体 (quabodepistat-2,5DHBA 及び quabodepistat-2HBA) を見出すことに成功した。これらの共結晶の溶出試験を日本薬局方溶出試験第 1 液 (pH 1.2) および第 2 液 (pH 6.8) で実施し、いずれの共結晶もほぼ同等の溶解性向上を示した。しかしながら、ビーグル犬を用いた経口吸収性試験では、どちらの共結晶もフリー体に比べ AUC が 4-6 倍上昇したものの、quabodepistat-2HBA の AUC が quabodepistat-2,5DHBA よりも 1.4 倍高かった。これは溶出試験の結果と関連しなかったため、その原因をコフォーマー濃度から求める共結晶の溶出挙動および共結晶の溶解度積 K_{sp} から解析した。その結果、pH 1.2 の環境下では quabodepistat-2HBA は quabodepistat-2,5DHBA よりも溶解度が低く、溶出速度が遅いことを明らかにした。このことから、quabodepistat-2HBA は投与された共結晶の多くが共結晶を維持して小腸へ移行できるため経口吸収性が向上したと考え

られた。また、胃内から小腸への pH 変化を模倣した pH-shift 溶出試験は、*in vivo* 経口吸収性の結果を反映しており、溶解度が高い共結晶体については胃内でいかにフリー体へ結晶転移させず、共結晶を維持させて小腸へ移行させるかが経口吸収性を向上させるために重要であるかが示唆された。

本研究で得られた知見は、共結晶を医薬品の原薬形態として選定する上で有益であり、さらに製剤化の工程で原薬のポテンシャルを最大限に引き出すための処方設計にも役立つと考えられ、難溶性薬物の効率的な開発と革新的な医薬品の創出に貢献することが期待される。本研究内容は学術的にも高く評価でき、博士（薬学）の学位に相当するものであることを認める。

令和 6 年 7 月 9 日

主査 明治薬科大学 准教授

野地 匡裕 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

宮嶋 篤志 印

なお、上記の者が提出した博士学位論文（本論文）について、剽窃のチェックを行った結果、問題は認められませんでした。

令和 6 年 7 月 9 日

主査（自署）：