

論文の内容の要旨および論文審査の結果の要旨

学位申請者氏名：向田 睦

学位の種類：博士（薬学）

学位記番号：博（薬）乙第二号

学位授与年月日：平成29年3月7日

審査委員

主査 高崎健康福祉大学大学院薬学研究科教授 林 正弘

副査 高崎健康福祉大学大学院薬学研究科教授 荻原琢男

副査 高崎健康福祉大学大学院薬学研究科教授 鈴木 巖

論文題目

共結晶子交換反応を用いた *in silico* 共結晶形成予測モデルの評価

Validation of *in silico* model for predicting co-crystal formation using co-crystal former exchange reaction

【論文内容の要旨】

医薬品開発において、候補化合物の複雑化や高分子量化により、難水溶性を示す薬物が増加している。難水溶性薬物は吸収性が低い傾向があり、高用量で大きなサイズの製剤となる可能性が高く、患者の服用面での負担となる。難水溶性の改善方法には、結晶多形、塩結晶、溶媒和物などが検討されてきたが、近年、共結晶化が注目されている。共結晶は薬物と共結晶子が水素結合などの弱い力で相互作用して結晶化したものである。しかしながら、共結晶化には課題も存在する。その一つが、共結晶子のスクリーニング方法の開発である。共結晶子の候補となる化合物は何百種類もある。そのため、多くの共結晶子の中から最適な候補を選定するためには多くの時間を費やさなければならない。コクリスタルスクリーニング技術は数多く研究されており、冷却法、蒸発法、貧溶媒法などの晶析法、そのほかスラリー法、混合粉碎法、溶媒媒介粉碎法などが知られている。その中でも、化合物構造情報から共結晶子を選択する *in silico* 共結晶形成予測は、実験を行う時間を必要としないため、効率的な手法として注目されている。これまでに、水素結合エネルギー、混合熱、ハンセン溶解度パラメータなどを用いる方法が報告されているが、しっかりした検証がなされていない。その理由として、予測性の検証に用いるための適切な実測データがいまだ存在していないためである。

本研究では、*in silico* による共結晶形成予測を評価する方法として、共結晶子交換反応を用いる手法を検討した。共結晶子交換反応とは、ある共結晶に熱力学的により安定な共結晶を形成する別の共結晶子を添加すると、共結晶子の交換が起こり、安定な共結晶が生じるというものである。共結晶子交換反応を *in silico* 予測のバリデーションに用いることで熱力学的に安定な共結晶の序列と *in silico* パラメータの順位を直接比較することが可能となり、*in silico* 予測による共結晶形成のしやすさの順位の妥当性を判断できるようになる。

以上の背景のもと、本論文は、序論、第 1 章「共結晶子交換反応を用いたカフェイン共結晶の熱力学的安定性序列の決定および *in silico* モデルの評価への応用」、第 2 章「共結晶子交換反応を用いたアセトアミノフェン共結晶およびテオフィリン共結晶の熱力学的安定性序列の決定および *in silico* および温度パラメータとの相関」、第 3 章「カフェイン-クエン酸共結晶の 3 つの結晶多形における物理化学的性質の評価」および総括から構成されている。

第 1 章では、カフェインを用いた共結晶子交換反応が、共結晶の熱力学的安定性序列を決定するための手法として有効であることが確認された。また、この方法により、*in silico* 予測の評価を行うことが可能であった。しかし、この方法には欠点もあり、その一つとして、すべての組み合わせにより、安定性序列の比較を行うには多大な時間を費やさなければならないことである。さらに、共結晶子の数が増えると、データを解析するためにも時間が必要となる。このようなスクリーニングに対する課題として、安定性の順序の分類を行うためには、優れたアルゴリズムを開発することが必要となることが示唆された。

第 2 章では、アセトアミノフェンおよびテオフィリンの共結晶を用いて共結晶子交換反応を行い、熱力学的安定性序列を決定した。また、その結果を基に水素結合エネルギーおよび混合熱を用いてアセトアミノフェン共結晶の安定性の序列を予測することが可能かどうかの評価を行った。その結果、共結晶形成に水素結合が強く影響している場合は、その予測に水素結合エネルギーを用いるのが最適であることが明らかとなった。さらに、アセトアミノフェンおよびテオフィリンの各共結晶の安定性の順序は、融点または分解温度の順と良好な一致性を示すことが明らかとなった。

第 3 章では、カフェイン-クエン酸の共結晶に 3 つの結晶多形が存在することを明らかにした。そのうち III 形結晶の赤外吸収分光測定、ラマン散乱分光測定、熱分析および水蒸気吸着等温線の各測定結果から、室温における熱力学的安定性の順序が、II 形結晶 > I 形結晶 > III 形結晶の順であることが明らかとなった。

【論文審査結果の要旨】

論文の審査は、主査と副査 2 名による予備審査および公開発表の場における最終試験により行われた。予備審査においては、最初にプレゼンテーションを行い、続いて論文タイトル、論文全体の構成、目次、序論（緒言）に関して、記述法の不足、修正等の指摘を行い、以下章ごとに問題点の指摘、質疑応答を行った。

第 1 章では、粉末 X 線回折測定結果の説明が淡白であり、もう少しわかり易くなるような工夫が要求された。また化合物が略号として数多く出てきてわかりにくいいため、略号表を掲載することが要求された。これらの指摘は以後の章にも共通するものであった。第 2 章、第 3 章においては内容的に修正が必要となるような指摘は、ほとんどなかったが、第 3 章における不安定な結晶多形の重要性、実用的な利用価値等に関して、申請者の見解が求められた。

以上、論文全体にわたり、改善すべき点、加筆修正すべき点が指摘されたが、論文そのも

のは全体的によくまとまっており、本研究の意義と応用性は、共結晶スクリーニングの効率化、さらに服用しやすい医薬品への開発に有用であることから、適切な改善がなされれば、本論文は博士の学位申請論文として、受理できると結論された。

最終試験は上述の予備審査における指摘事項に対して加筆修正が加えられた後に、論文の主要な部位についての公開プレゼンテーションに対する質疑応答という形式で実施された。

第1章ではモデル薬物の選択に関し、難溶性薬物の溶解性改善が目的であるならば、より難溶性の薬物を選んだ方が良かったのではないかとのコメントであり、*in silico* 解析には多くの情報が必要なので情報量が多い薬物を選んだとの回答がなされた。

第2章では *in silico* パラメータとして水素結合エネルギー、溶解熱、溶解度パラメータなどの他にどのようなパラメータが使えるか、自らソフトを作成したのか、さらに現在、共結晶は創薬段階において、どのような扱いを受けているか等の質問があり、いずれも検討されている途上にあるとの回答がなされた。

第3章では、結晶多形が生じたとき、どの結晶多形を優先的に選択するのか等の質問があり、状況に応じて判断するという考えが示された。

本論文は、近年注目されている共結晶のスクリーニング、さらには企業での効率的な *in silico* スクリーニングの開発に関する研究をまとめたものであり、既に3報の欧文の学術論文として採択されている。本論文は医薬品開発をターゲットとし、臨床現場のニーズを十分に意識した視点から、科学的思考に基づいて研究されたものである。申請者は自分自身の知見と経験をもとに、全ての質疑に丁寧に対応し、その回答内容に関しては、質問者が納得するものであった。

以上により、論文審査および最終試験の結果に基づき、審査委員会において慎重に審査した結果、本論文が博士（薬学）の学位に十分値するものであると判断した。

【学力確認結果の要旨】

本論文審査を通して、本学位申請者の学力確認を行ったところ、博士として十分な学識を有していることが確認できた。

以上により、本学位申請者は博士課程修了者と同等以上の学力を有すると判断した。