

## 特集「医薬品開発における熱測定の利用」によせて

医薬品の開発において、熱分析や熱量測定は様々な用途に利用することができます。まず新規医薬品化合物の探索段階では、受容体や酵素のようなターゲットとの相互作用解析において、等温滴定カロリメータが活躍します。また候補化合物が選択されてからも、融点、水和、安定性、結晶転移、純度など、様々な物性が評価できます。従って、本誌や毎秋行われる討論会においても、常に医薬品関連の研究は紹介されていますが、熱測定が本来有するポテンシャルから考えると、まだまだ活躍の余地は残されていると思います。

熱分析法は局方に一般試験法として記載されており、実際の医薬品開発現場において必ず利用されるものです。しかしながら、ルーチン的に測定を行うだけというケースも少なくありません。実際原薬は、残留溶媒や低結晶性、不純物の混入などによって複雑な測定結果を与えることも多く、その正しい解釈には極めて深い知識が要求されます。本学会はそのような知識を習得できる国内唯一の学会と言っても過言ではなく、それは医薬品研究者にも広く認識されていますが、実際に開発担当者が関与するには、漠然と敷衍の高い印象を与えているかもしれません。本年はそのような敷衍を取り払うべく、医薬品分野における熱分析や熱量測定の貢献を、1年を通してあらためて紹介します。本号は特集号として4報の解説論文を掲載しますが、2号以降も継続的に医薬品関係の論文を紹介いたします。また10月の熱測定討論会においては、医薬品研究に関するシンポジウムを開催する予定です。このような取り組みを通して、熱測定をあらためて身近に感じていただければ幸いです。さらに具体的に、熱分析の貢献が大きな用途を、以下に簡単に紹介します。

### 結晶形評価手段として

低分子医薬品の評価において、結晶形の同定や結晶転移挙動の解析は、熱分析が極めて有用とされる用途のひとつです。近年の医薬品化合物は大抵複数の結晶形を有しますが、経口摂取後の溶解性を考えると、製品には常に同じ結晶形が用いられなければなりません。これに関する大きな事件が1998年に起こりました。米国Abbott社が製品化しているRitonavirという抗HIV薬がありますが、本薬物は1996年に製品化され、その後2年間で240ロットが問題なく生産されたものの、98年に突如「溶けにくい」結晶形が出現しました。それ以降、もとの結晶形は生産不能に陥り、製剤を再検討することになりました。このような問題は経営上の負担になるばかりでなく、その製品を使

用していた患者に対しても負担を強いることになってしまいました。本事件がひとつのきっかけとなり、最近の医薬品開発においては、製薬企業は結晶多形に対して極めて慎重な評価を行います。しかしながら結晶多形の挙動は複雑なことも多く、そのような場合は相変化を熱力学的視点から捉えることができなければ、解釈は容易ではありません。熱分析は転移エンタルピーなどの熱力学的パラメータを直接得ることができ、その目的には極めて有用です。

### バイオ医薬品の評価手段として

これまで医薬品化合物の主役は低分子有機化合物でしたが、近年はバイオ医薬品の割合が急増しており、2025年には全体の70%を占めるという予測もあります。しかしながら、バイオ医薬品の物性評価には低分子医薬品における知見が通用しないことも多く、評価法の開発が急務となっています。熱分析や熱量測定は、その中で大きな役割を担うことが期待されています。例えば低分子医薬品については、室温における長期化学的安定性は、高温条件の試験から外挿して考えることができました。しかしペプチド医薬や抗体医薬にそのような手法を用いることは困難なため、実際の保存温度における僅かな変化を、高感度熱量測定によって検出するという試みが行われています。また活性評価に滴定カロリメータが有用であることは最初に述べた通りです。

### 非晶質製剤の評価手段として

非晶質状態は一般に溶解性に優れるため、難水溶性薬物の製剤化や、ペプチド医薬品の注射剤化などに利用されます。しかしながら非晶質状態の評価は結晶より困難であり、物理安定性の長期予測手法の確立など、未だ解決すべき課題も多く存在します。非晶質状態の評価には様々な機器分析が用いられますが、結晶化や緩和などの定量評価には熱分析が欠かせません。また非晶質医薬品の理論評価においては、高分子材料の熱分析により発展した理論が少し遅れて参照されることが多いため、現在進行している高分子材料の熱分析研究は、非晶質医薬品研究の未来図とも言えます。

誌面の制約により限られた用途しか紹介できませんが、本特集によって少しでも医薬品開発における熱測定の有用さが再認識されればと思います。

(物質・材料研究機構、「熱測定」編集委員 川上 亘作)