

薬剤有機分子の結晶構造予測法の開発

岡田 興昌 医療法人社団 全心会 客員研究員

略歴

1984～1988 年 東京大学（金属工学科 卒業）

1988～2006 年 富士ゼロックス（株）

計算化学を用いた材料研究（機能性有機結晶、高分子）

1993～1995 年 ペンシルバニア大学（化学科 博士課程前期修了）

1998～2001 年 東京工業大学（大学院理工学研究科 博士課程後期修了）

2006～2007 年 三菱化学（株）

2007～2024 年 田辺三菱製薬（株）

計算化学を用いた創薬研究及び結晶構造予測

講演の概要

製薬企業は、創製した薬剤分子の錠剤を製造する際に、溶解速度の制御や不純物の混入防止を目的として、分子が三次元的に規則正しく並んでいる結晶を利用する。しかし、製造中に分子の立体構造や空間配置が異なる新規安定結晶が突如出現し、準安定となった元の結晶を製造できなくなる事例が報告されている。新規結晶は元の結晶よりも安定で溶解性が低く、錠剤を服用しても血液中の濃度が不十分で薬効を喪失する可能性がある。最悪の場合、市場からの回収により薬剤の安定供給に支障をきたし、薬の種類によっては患者の生命にも影響を及ぼす。本講演では、対応策の一つである未知安定結晶の存在の予測法について、HPCI 利用報告書等の公知情報を元に概説する。

薬剤有機分子の結晶構造予測法

岡田 興昌

本発表内容はHPCIのWEB上に掲載の利用報告書を元に作成しています。

hp220243: <https://www.hpci-office.jp/output/hp230262/outcome.pdf?1756797906>

hp230262: <https://www.hpci-office.jp/output/hp220243/outcome.pdf?1756797871>

hp210200: <https://www.hpci-office.jp/output/hp210200/outcome.pdf?1756797287>

【背景】 医薬品の安定供給

医薬品の安定供給は社会的に重要

薬によっては供給中断で患者の生命の危機に

【結晶の有用性】

錠剤は薬剤分子を結晶化し製造

結晶中には分子が三次元的に規則正しく配置

✓ 溶解速度が一定 ⇒ **血液中の濃度を制御可能**

✓ 異分子混入は不可 ⇒ **副作用リスク低減**

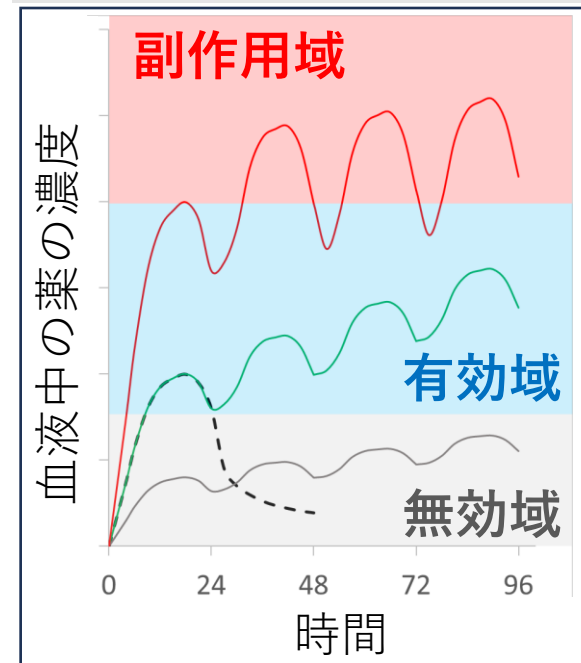
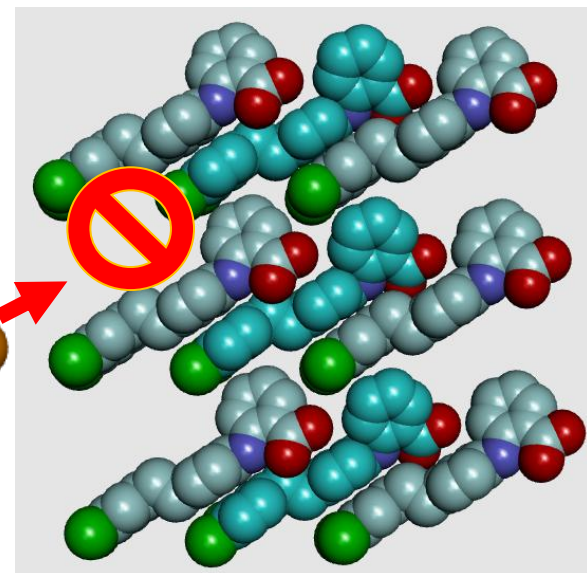
【結晶が安定供給のリスクに？】

錠剤製造時に未知の**新規安定結晶**が出現

・ 既存結晶よりも難溶性 ⇒ 薬が効かない(無効濃度域)

・ 既存結晶は製造不能 ⇒ 製品回収, 再実験, 再申請等で**供給停止リスク**

異分子



【事例】 安定結晶の出現

Abbott社のリトナビル 抗HIV薬

(HIV：免疫力を低下させるウイルス)

販売開始 2 年後に新規安定結晶が出現
溶解度が50%以上低下

⇒ 供給不能に (\$250 millionの損失 PNAS, 100 (2003))

安定結晶出現に時間がかかった理由 (推測)

新規安定結晶中

分子構造は不安定

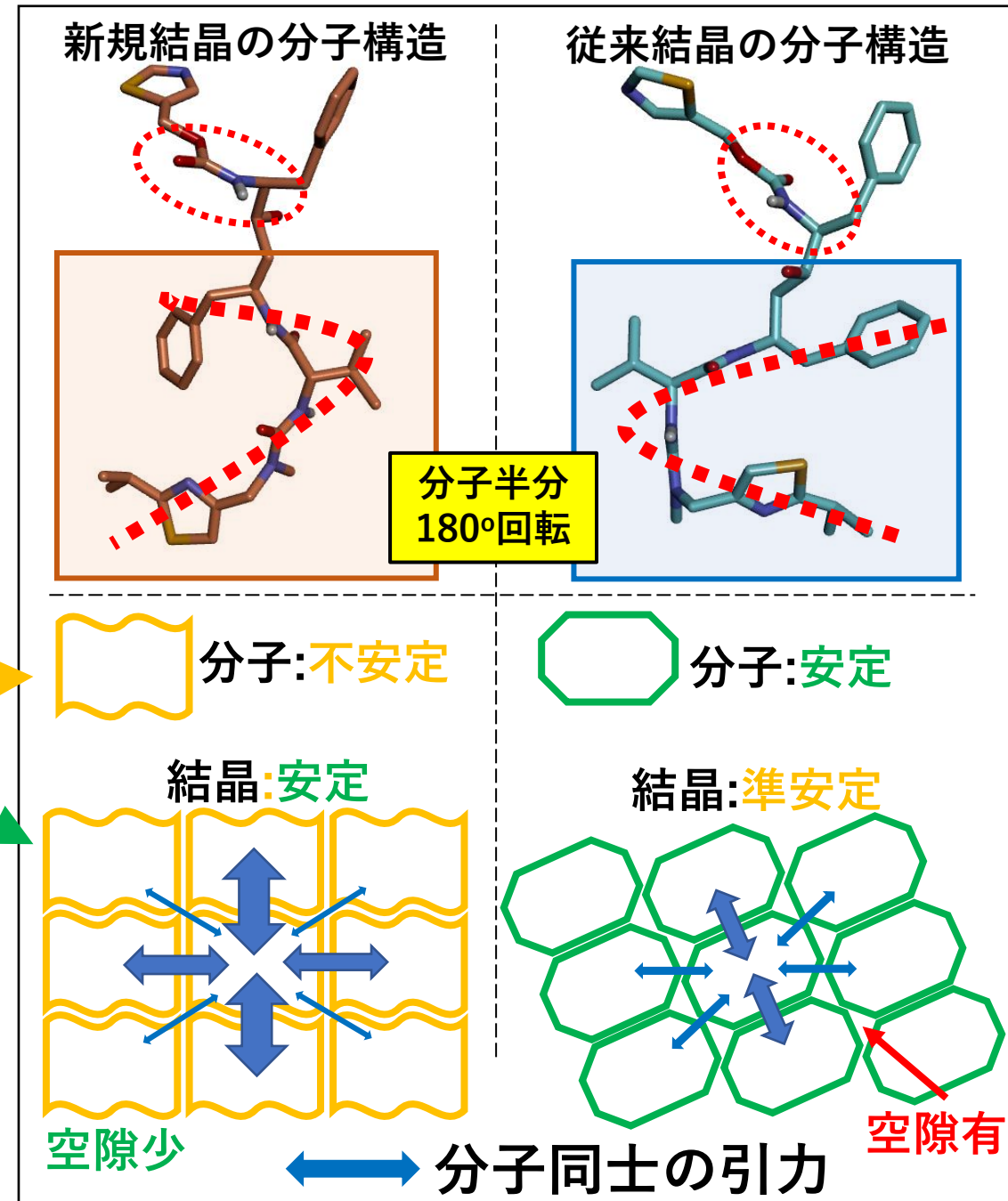
結晶は安定 (分子同士の引力が大きい)

溶液中には複数立体構造が混在(平衡状態)

安定構造 : 高割合 ⇒ 短期で準安定結晶に

不安定構造 : 低割合 ⇒ ある時安定結晶に

新規安定結晶出現リスクへの対応が必要



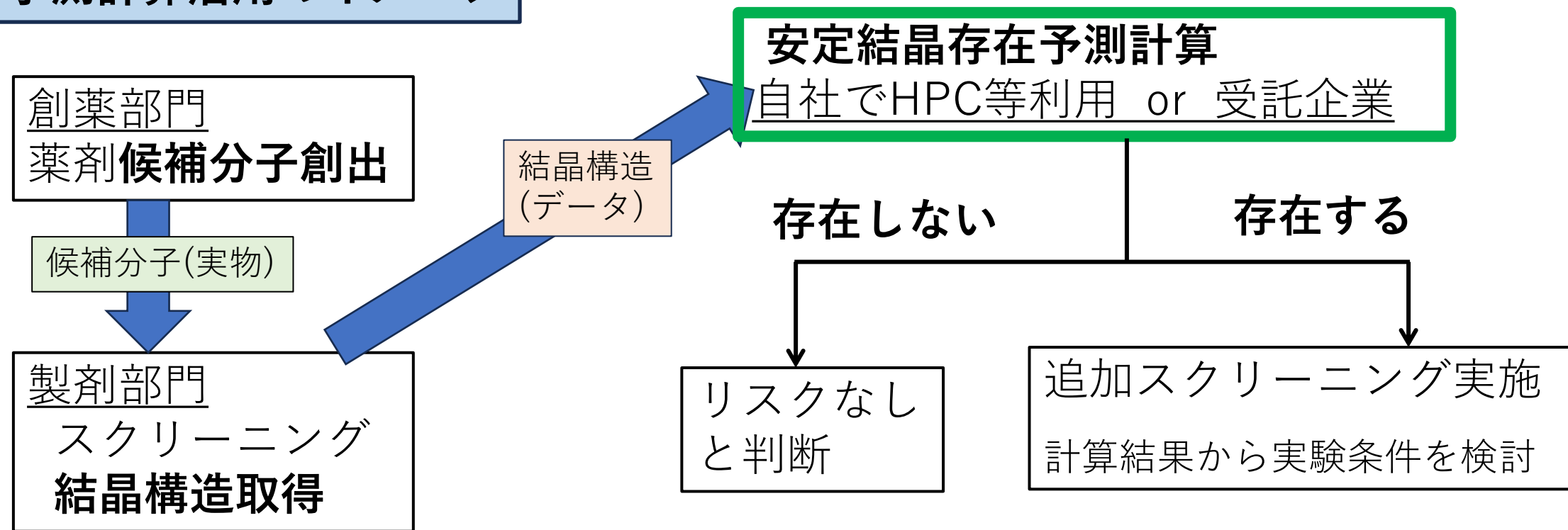
【活用場面】 新規安定結晶出現への事前対応

確実な対策は広範囲な実験条件の結晶化スクリーニング

- 膨大なコストと時間がかかる（実験条件設定の情報不足）

<代替案> 計算による**未知安定結晶の存在(有無)予測**

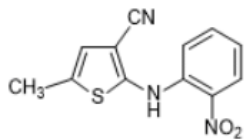
予測計算活用のイメージ



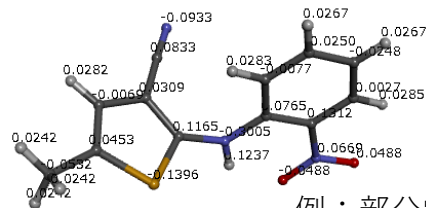
【技術】結晶構造予測法の手順

① 分子のパラメータ設定

分子構造や分子間に働くエネルギー等
パラメータ作成



2D ⇒ 3D構造



例：部分電荷

② 候補結晶構造発生 (分子運動を考慮した探索)

空間群 (分子配列の様式) ごとに探索

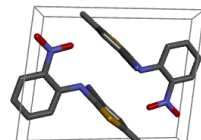
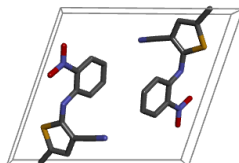
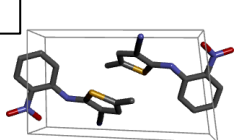
ソフトウェア
Force Field X

候補-1

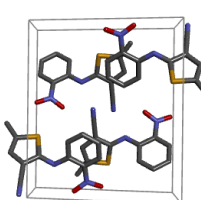
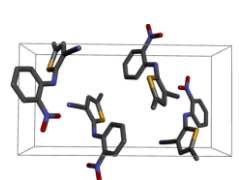
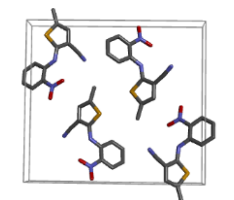
候補-2

候補-M

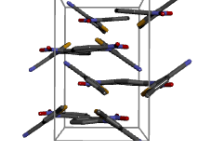
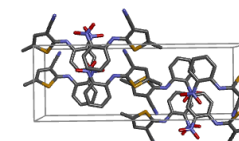
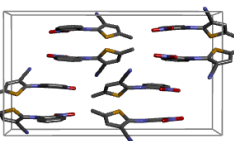
空間群-1



空間群-2



空間群-12



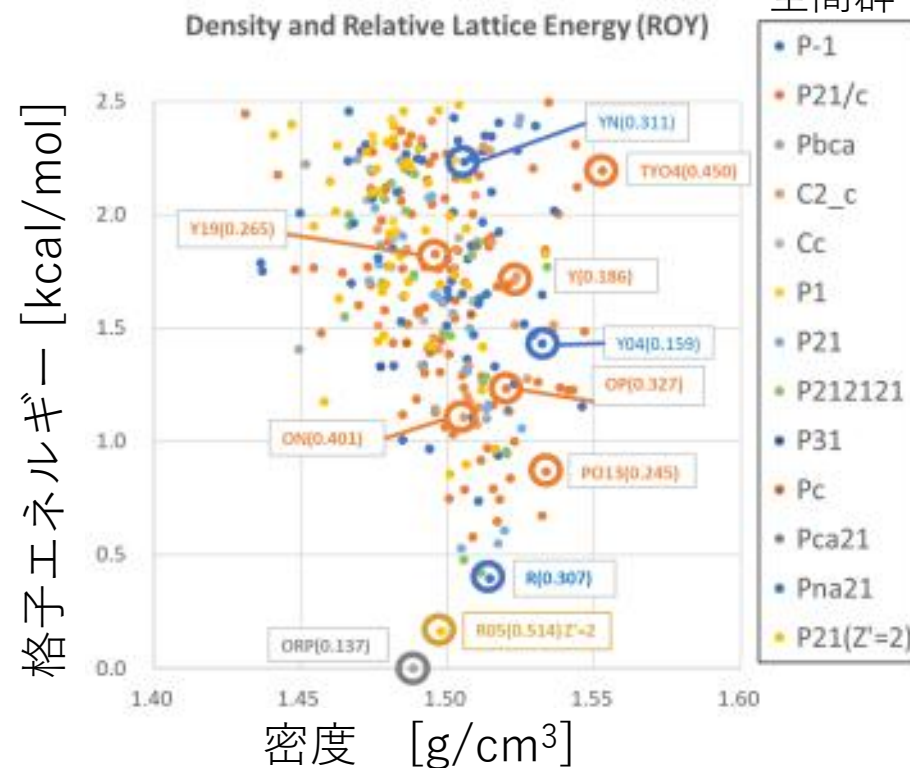
③ 密度とエネルギーで絞り込み、類似結晶構造除去

④ 量子化学的方法で高精度エネルギー計算

密度と格子エネルギーでプロット
取得済み実在結晶と比較

ソフトウェア
QuantumESPRESSO

空間群



空間群ごとに色分けしてプロット 大きい丸が実在構造

【検証】 結晶構造予測能

【計算条件】

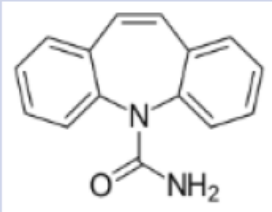
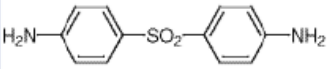
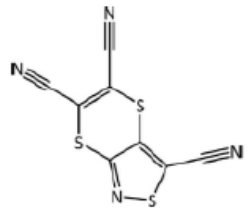
- 複数の既知結晶構造
- 比較的剛直な**低柔軟性分子**
- 空間群の対称性の制約下での分子動力学計算で安定結晶を
広範囲に探索
- 薬剤分子に頻出の12空間群
(約95%をカバー)

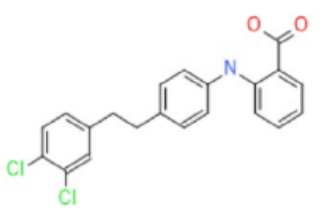
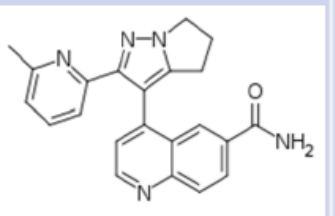
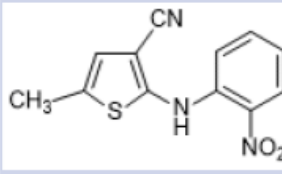
【結果】

実在構造の再現性は良好

⇒**薬剤分子に多く見られる**

高柔軟性分子の予測の検討

	1.Carbamazepine	2.DAPSONE	3.コンテスト化合物22
化学構造			
分子量	236	248	248
既知結晶数	4	1	1
既知構造の予測数	4	1	1
更なる最安定形	なし	なし	なし

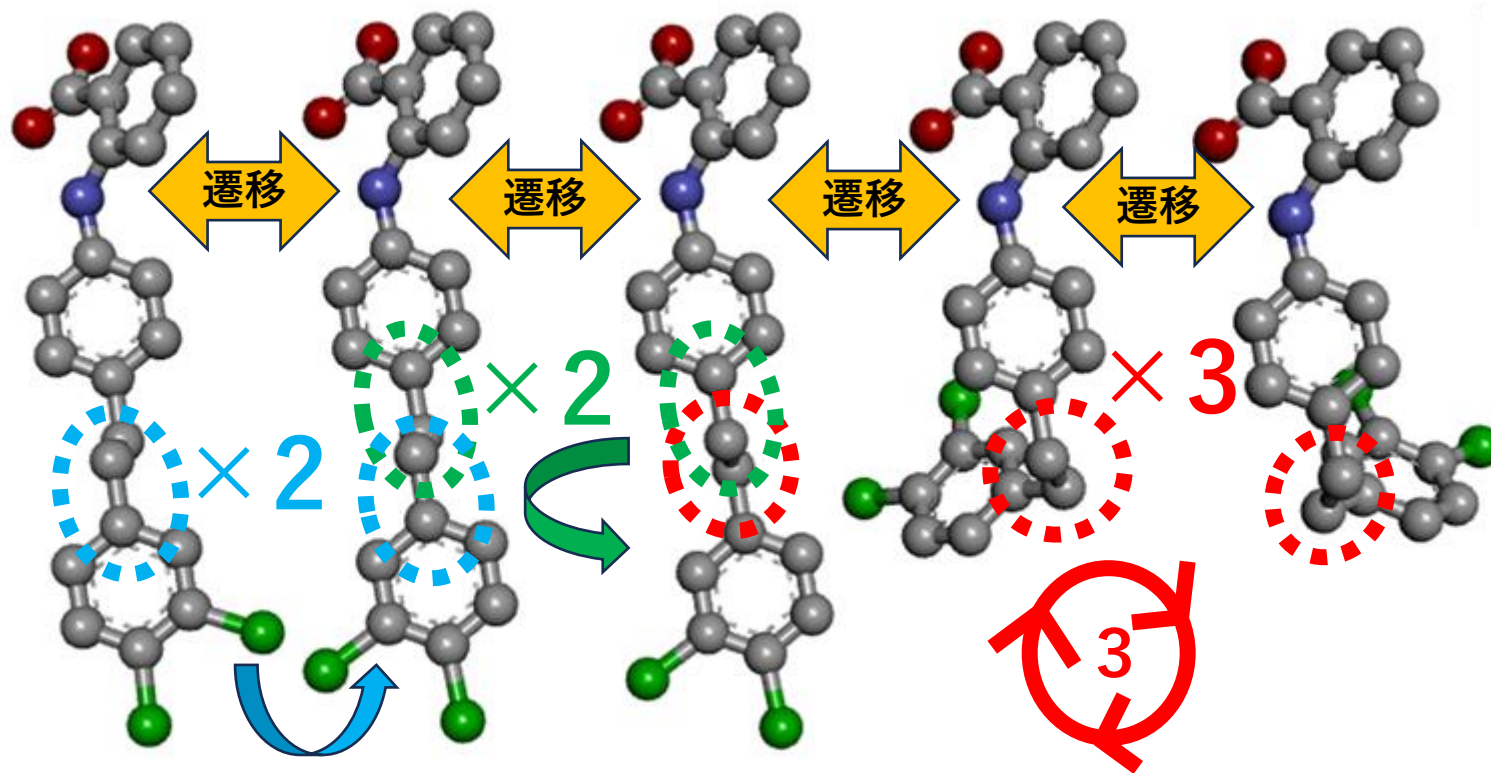
	4.コンテスト化合物23	5.Galunisertib	6.ROY
化学構造			
分子量	386	369	259
既知結晶数	3	7	10 + 2 (Z'=2)
既知構造の予測数	3	5 (検討中)	10 + 1 (Z'=2)
更なる最安定形	なし	検討中	なし (Z'=1)

利用報告書(hp210200)より

<https://www.hpci-office.jp/output/hp210200/outcome.pdf?1756797287>

【課題】 高柔軟性分子の結晶構造予測

コンフォーマー（配座）：同じ分子の異なる立体構造



回転可能な原子間結合を持つ分子は
複数のコンフォーマーが存在

$$\text{コンフォーマー数} \\ = 2 \times 2 \times 3 \dots$$

コンフォーマー数が少ない分子

分子運動による確率論的な **自発的コンフォーマー間遷移** で探索

コンフォーマー数が多い分子

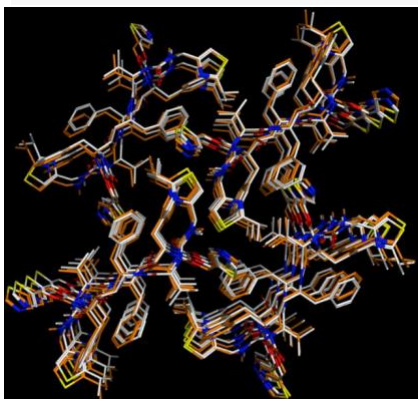
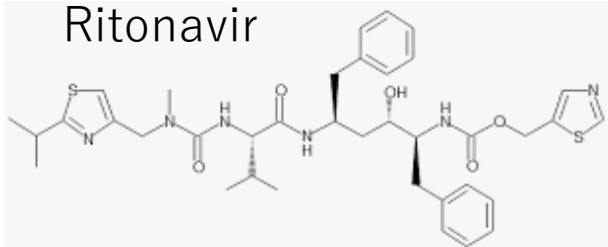
確率論的コンフォーマー間遷移による探索には十分な計算時間が必要
“十分な時間”の予測も困難 ⇒ **コンフォーマーごとの探索は可能か？**

【結果】コンフォーマーごとの探索可能性

コンフォーマー間遷移を抑制した結晶構造探索計算
(初期立体構造と空間群は実験データ使用)

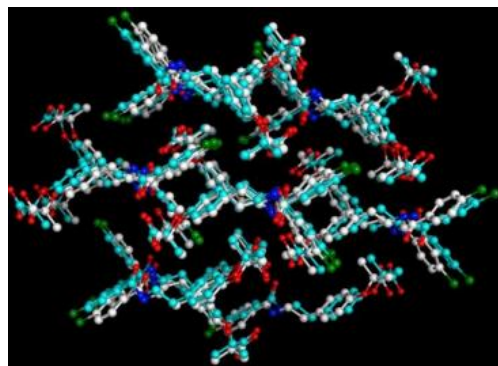
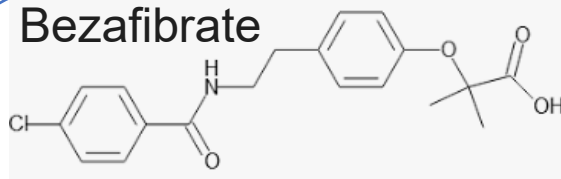
下記3分子の实在結晶構造を再現

Ritonavir

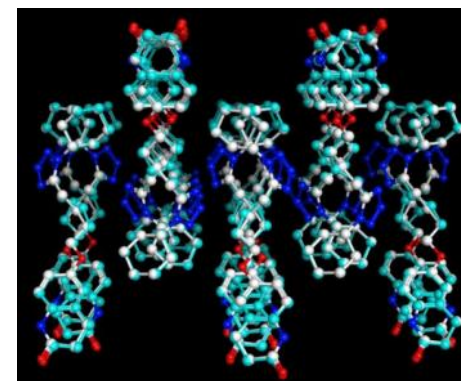
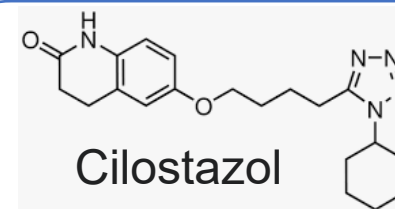


白色:实在
橙色:予測

Bezafibrate



白色:实在
水色:予測



白色:实在
水色:予測

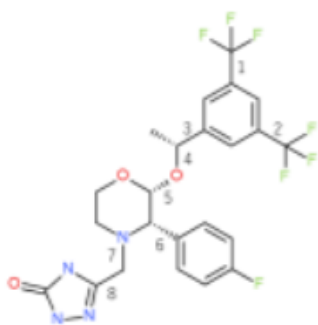
コンフォーマーごとの探索で網羅性向上が期待できる
⇒多くの結晶で検証

【結果】 多くの実在結晶で検証

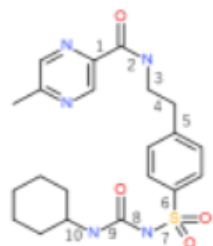
予測した下記**17**化合物の**23**個実在結晶構造を全て再現

⇒ 全コンフォーマーの全空間群で探索すれば、実在構造を再現可能

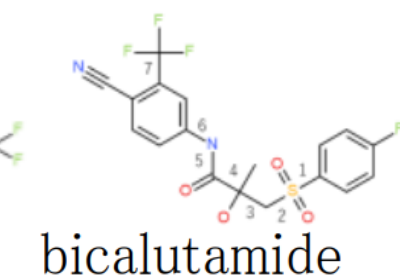
⇒ 実在構造より安定な未知結晶構造の存在予測が可能



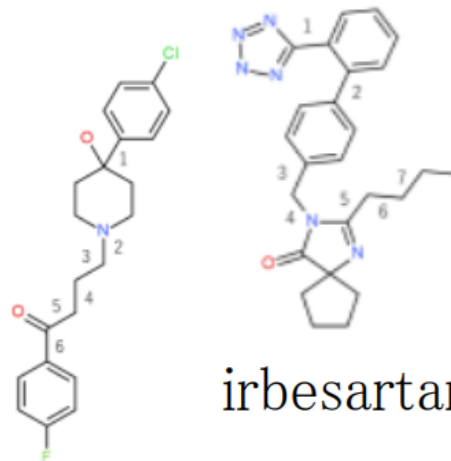
aprepitant



glipizide



bicalutamide



【まとめと課題】

まとめ

コンフォーマー間遷移抑制で実在結晶構造の再現性を検証

課題

- ・ 網羅的な探索法

確率論的探索による安定結晶構造の見落としリスクの回避

- ・ 計算コストの削減

予測計算条件の最適化

新たな計算手法の開発