



医薬品分子の結晶構造予測 ～医薬品の迅速開発および安定供給を目指して～

研究・開発機関 : 田辺三菱製薬株式会社
 利用施設 : スーパーコンピュータ「富岳」
 計算規模 : 1分子あたり20万ノード時間程度
 利用ソフトウェア : Force Field X (FFX)、Quantum ESPRESSO (QE)

Before

- 医薬品の溶解性や安定性に影響を与える結晶形の予測計算は、製品設計および品質管理の観点から製薬会社における重要な課題の一つです。
- 予測計算を正確かつ迅速に行うためには多くの計算資源を必要としますが、国内における計算環境は未整備でした。

After

- スーパーコンピュータ「富岳」の出現により、短時間での大量計算が可能となりました。
- スパコン利用のための計算環境の整備を進め、現在市販されている医薬品の約半数に相当する範囲が適用可能となりました。
- 今後、適用範囲を拡大し、かつ、利便性が向上した共通プラットフォームの完成を目指します。

背景と目的

一般に、医薬品の8割に結晶多形（同一の化学組成を有する化合物で、結晶構造の異なるもの）が存在すると言われています。結晶多形により経口剤服用時における消化管での溶解性や製品保存時の安定性が異なると、医薬品としての本来の効果を発揮できない場合があります。このため、結晶形は医薬品の品質管理上、重要な制御項目の一つとなっています（ICHガイドラインQ6A）。

製薬会社では個々の製品で最適な結晶形を選定するためのスクリーニング実験が実施されます。全ての結晶化条件を網羅することは困難であるため、一定範囲内での検討結果に基づき結晶形を選定します。しかし、製品製造時に新規の安定結晶形が突然出現するなど、結晶形に由来する製品トラブル（予期しない品質変化）を多くの製薬会社が経験しています。例えば、抗ウイルス薬のリトナビルは、薬効成分の新規安定結晶の出現に伴う製品の品質不適合により、市場への供出が数年間にわたり停止しました。そのため、新規安定結晶の出現リスクを低減させることは、患者様へ医薬品を安定供給することを使命とする製薬会社にとって重要な課題です。その有力な解決方法が計算による結晶構造予測ですが、実用に耐える国内計算環境は整っていませんでした。

結晶構造予測技術は、複数の製薬会社が知識や経験など多面的に協力でき得る領域に該当します。そこで、国内製薬会社が協力し、さらにアカデミアの技術支援を得ることで、結晶構造予測計算に使用できる共通プラットフォームの構築に取り組むことにしました。共通プラットフォームは、各製薬会社における結晶形に起因するトラブル発生リスクを最小化し、医薬品開発のスピード向上および製品の安定供給に貢献します。本取り組みに際し、以下の理由からスーパーコンピュータ「富岳」の利用が最適と考えました。

- 大量の計算に対応できる能力を有する。
- 製薬会社が長期にわたり共同利用できる環境である。
- 機密性が確保され、短期間で審査を受けられる利用枠が整備されている。

利用成果

結晶構造予測の計算方法を図1に示します。医薬品の結晶構造予測に際し、その分子構造が複雑になるほど計算の難易度は上がるであろうことに加え、利便性向上を念頭に、以下の課題解決に取り組みました。

1. Step2における類似構造の除去による候補構造数の低減
2. Step3における高精度計算法による格子エネルギー値の精度向上
3. 全Stepのプログラム自動化

モデル化合物として結晶構造が既知である市販医薬品を選定し（図2）、半年間の準備期間を経て2021年10月より本格的な検討を開始しました。その結果、2022年9月までに全ての既知結晶形を予測することに成功し、分子コンフォメーションの自由度（Rotatable bond数）が5程度である化合物の結晶構造は予測可能と判断されました。これは、現在市販されている医薬品の約半数に相当します。同時に、先述のリトナビルのような分子コンフォメーションの自由度が高いものほど計算難易度が飛躍的に上がることが明確となり、上記の課題解決の重要性を再認識しました。

現在、計算対象化合物の適用範囲拡大、並びに、利便性向上のための検討を継続中です。より多くの医薬品に対応できる共通プラットフォームの2024年末完成を目指しています。

Step 1 パラメータ作成



Step 3 格子エネルギーの高精度計算 (QE) とランキング

発生させた多数の候補から、互いに類似している、あるいは低密度・低安定性な結晶構造を除去し、高精度な計算による実在可能性でランキングする。高密度かつ低エネルギーな結晶構造ほど医薬品に適した安定な結晶形と判断される。

Step 2 結晶構造発生 (FFX)

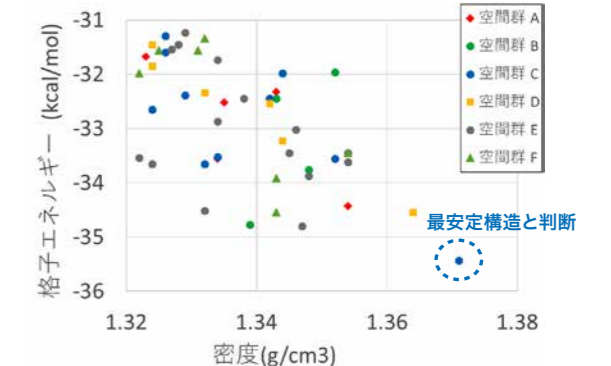
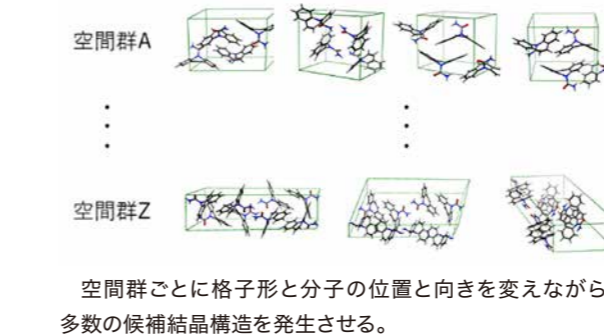


図1 結晶構造予測計算の流れ

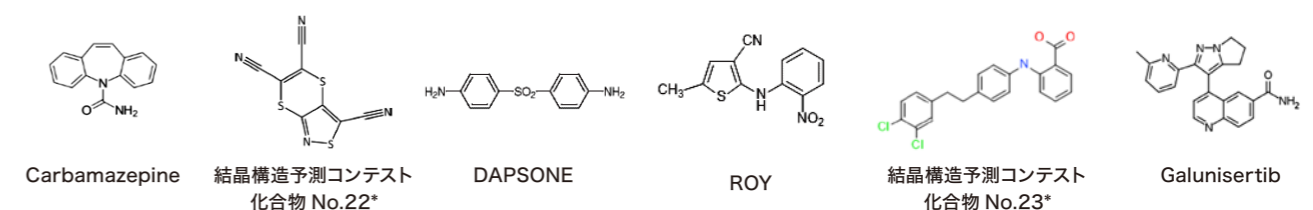


図2 検討に用いたモデル化合物の分子構造

*Acta Cryst. (2016). B72, 439–459