



Title	医薬品原薬製造法確立への効率的アプローチ：よりよい製造プロセスを目指して
Author(s)	大里, 浩
Citation	大阪大学, 2012, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59417
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

新しい医薬品は、多くの人々の努力と緊密な連携により、長い年月をかけて生み出される。企業や大学などの研究機関で合成された医薬品候補化合物が、前臨床/臨床試験で安全性と有効性が確認され、製造法が確立されると認可を受ける。医薬品として製造・販売されるまでに研究テーマの発掘から13年から15年かかるといわれている。

プロセス化学は、医薬品の有効成分である原薬の製造法を考案し、それを実践する科学である。創薬研究によって見出された医薬品候補化合物がプロセス化学研究所に引き渡される際、数mg～数gの合成実績しかない場合がほとんどである。プロセス化学の役割は、薬事法・GMPなどコンプライアンスに基づきながら、タイムリーに前臨床/臨床試験に必要な原薬を供給し、最終的には量産可能な生産性・経済性のある工業的製造法を確立することである。医薬品開発を通じて、プロセス研究所ではおよそ数kgから数100kgの原薬を一貫した品質で製造することが求められる。

医薬プロセス化学では"SQDCE"で表される5つの要件が重要視される。

- ① Safety：工業化に必要な安全性。製造における最優先すべき要件
- ② Quality：臨床試験～商用生産を通じて一貫した原薬の品質制御
- ③ Delivery：臨床開発に合わせたスピーディーな製法開発と安定供給
- ④ Cost：製造コストの削減
- ⑤ Environment：環境に配慮した廃棄物の低減

また、プロセス化学研究，及び医薬品製造の流れは下記ようになる。

- ① 製造ルートの探索
- ② 反応・後処理最適化（スケールアップ検討）
- ③ 工業生産・設備構築

最初のステップは「製造ルート探索」である。この段階ではSQDCEの中でCost：安価な原料から製造できるか、Delivery：迅速かつ安定的な原薬供給が可能か、の2つが特に重要視される。また、スケールアップや商用生産を意識して原料や反応を選ぶことが重要である。製造ルートが決定した後は「反応・後処理最適化（スケールアップ検討）」を行う。この段階ではSafety：プロセスを安全に実行可能か、Quality：不純物を制御して製造可能か、の2つが特に重要視される。スケールアップ時にはラボでは問題のなかった合成法であっても種々の課題が明確になっていく。例えば①カラムクロマトグラフィーによる精製、②環境に負荷を与える反応試薬や溶媒、③危険な反応の安全性評価が不十分、④反応条件の最適化が不十分で品質や収率が安定しない、といった問題が顕在化していくため、詳細なプロセス研究が必要になっていく。臨床開発に必要な原薬を、一貫した品質でタイムリーに供給しながら、よりよい製造ルート、スケールアップ製造法の確立を目指すことが求められる。そして、医薬品候補化合物の商用生産が見えてきた段階で「工業生産・設備構築」を行う。この段階ではSafety：プロセスを安全に実行可能か、Environment：環境に配慮したプロセスになっているか、が特に重要視される。これら一連のプロセス化学研究を通じて、有機合成化学だけでなく、熱力学、安全工学、化学工学など、様々な分野からのアプローチが必要となり、プロセスケミストには「化学の総合力」が求められる。今回、著者は抗インフルエンザ薬Tamifluの製造ルート確立、及びNaBH₄-DMA還元反応、硝酸酸化反応、Reformatsky反応のスケールアップと安全性評価を通じて「製造ルート探索」と「スケールアップ検討」の重要要件に対するアプローチ方法を示す。

Tamifluは、近年大きな問題となったavian flu H1N1, H5N1にも有効な、世界で最も広く利用されている抗インフルエンザ薬である。この化合物はGilcad Sciences社によって見出され、Roche社によって販売されている。Roche社によって確立された商用製造ルートの出発原料であるシキミ酸は八角という天然物から抽出される化合物であるため、その収量は季節や気候の影響を受け、安定供給に問題がある。そのため世界中の化学者が、このシンプルだが魅力的な化合物の合成に挑戦し、多くの素晴らしい代替合成ルートの開発に成功している。

演者は、*D*-riboseを出発原料として、Roche社商用製造ルートの二つの重要中間体、及びミシガン大学のGuoとFrostによる合成ルートの重要中間体の合成に成功した。これらのTamifluの三つの形式合成は、いずれも安価で天然に豊富に存在し、有用なキラル源でもある*D*-riboseを出発原料としているため、パンデミックが起きた際のシキミ酸に代わるTamiflu製造ルートとしての可能性を秘めており、製造ルート検討段階の重要要件であるCost, Deliveryへのアプローチ方法を示すことができた。

【26】

氏 名	おおきと ひろし 大 里 浩
博士の専攻分野の名称	博 士 (薬学)
学 位 記 番 号	第 2 4 9 9 8 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 24 年 2 月 24 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第2項該当
学 位 論 文 名	医薬品原薬製造法確立への効率的アプローチ ～ よりよい製造プロセスを目指して ～
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 藤岡 弘道 (副査) 教 授 田中 徹明 教 授 小林 資正 教 授 小比賀 聡

製造ルート検討が終わるとスケールアップ検討、すなわち反応の最適化や後処理方法の確立が必要となってくる。今回、著者は①NaBH₄還元、②硝酸酸化、③Reformatsky反応、のスケールアップ検討と安全性評価を行ない、パイロットスケールでの製造を成功させた。それぞれの検討結果について簡潔に述べる。

NaBH₄は、溶媒や添加剤によって還元力を調整することができる有用な還元剤として、実験室だけでなく、工業的にも広く用いられている試薬である。またNaBH₄は、LiAlH₄に代表されるリチウムヒドリド試薬と比べて安全で取扱いが容易だというメリットもある。しかし、NaBH₄を用いた還元反応では大きな発熱と大量の水素ガスが発生するため、特に工業スケールにおいてそれらの制御が重要な課題となる。その一つの解決策として、NaBH₄を何らかの溶媒に溶解させて、基質の溶液へ滴下していく（セミバッチ反応）方法がある。しかし、室温下NaBH₄をある程度溶解させることが可能な溶媒は、H₂O, DMF, DMA, MeOHなど数が限られている。これらの中で最も安全だと考えられる溶媒はもちろんH₂Oであるが、基質がH₂Oに溶解しないケースも多く、有機溶媒が使われることも多い。今回、演者はNaBH₄-DMF溶液、及びNaBH₄-DMA溶液に関して、DSC, ARC, SuperCRCを用いた詳細な危険性評価を行ない、取扱い上注意すべき点を明確化し、NaBH₄ 80kgスケールでの反応を安全に実施することができた。

硝酸は強力な酸化剤として古くから頻繁に用いられてきた。しかし、硝酸は強酸であることから不安定な基質の分解や芳香族化合物をニトロ化などの副反応の原因になるため、近年、Dess-Martin Periodinane, TEMPO, IBX, TPAPなど、よりマイルドな酸化剤が用いられることが多い。硝酸を用いた酸化反応では基質の特定箇所を選択的に酸化することは難しく、時として暴走反応を引き起こすこともある。しかし、硝酸は非常に安価で潜在的な毒性が低いため、基質が酸に対して安定で発熱とガス発生を制御することができれば、特に工業スケールにおいて硝酸は非常に有用な酸化剤であると言える。今回、演者は新規マクロライド系抗生物質S-013420の中間体を製造するプロセスで硝酸酸化反応を適用し、3,000Lスケールでの製造を成功させた。

Reformatsky反応は古くから用いられている有用な反応であり、近年、様々な金属を用いた系への展開や触媒化、高立体選択性発現など、著しい発展を見せている。しかしながら、工業化を考えた場合には発熱制御などの安全性の問題から、スケールアップの例は多くない。今回、動脈硬化治療薬の治験原薬製造においてReformatsky反応を適用し、詳細な検討を実施することで数十kgスケールまでのスケールアップに成功した。

論文審査の結果の要旨

プロセス化学の役割は、医薬品の有効成分である原薬の製造法を考案し、薬事法・GMPなどコンプライアンスに基づきながら、タイムリーに前臨床/臨床試験に必要な原薬を供給し、量産可能な生産性・経済性のある工業的製造法を確立することである。

特に医薬プロセス化学では“SQDCE”で表される5つの要件、① Safety：工業化に必要な安全性、② Quality：臨床試験～商用生産を通じて一貫した原薬の品質制御、③ Delivery：臨床開発に合わせたスピーディーな製法開発と安定供給、④ Cost：製造コストの削減、⑤ Environment：環境に配慮した廃棄物の低減、が重要視される。プロセス化学研究、及び医薬品製造の流れは、① 製造ルートの探索、② 反応・後処理最適化（スケールアップ検討）、③ 工業生産・設備構築、となる。

今回、大里氏は抗インフルエンザ薬Tamifluの製造ルート確立、及びNaBH₄-DMA還元反応、硝酸酸化反応、Reformatsky反応のスケールアップと安全性評価を通じて「製造ルート探索」と「スケールアップ検討」の重要要件に対する独自のアプローチ方法を示した。

まずTamifluの形式合成では、従来法は八角という天然物から抽出されるシキミ酸を出発物質としていたため、その収穫量は季節や気候の影響を受け、安定供給に問題があった。そこで大里氏は安価で天然に豊富に存在し、有用なキラル源でもあるD-riboseを出発原料として、Roche社商用製造ルートの二つの重要中間体、及びミシガン大学のGuoとFrostによる合成ルートの重要中間体の合成に成功し、製造ルート検討段階の重要要件であるCost、Deliveryへのアプローチ方法を示した。

次にスケールアップ検討、すなわち反応の最適化や後処理方法の確立を目指して、まずNaBH₄還元に関して研究を行った。従来大量スケールでは大きな発熱と大量の水素ガスが発生するため非常に危険であったが、大里氏はNaBH₄-DMF溶液、及びNaBH₄-DMA溶液での、DSC、ARC、SuperCRCを用いた詳細な危険性評価を行ない、取扱い上注意すべき点を明確化し、大スケールでの反応を安全に実施すること

に成功した。また硝酸酸化に関しては、硝酸は非常に安価で潜在的な毒性が低いため、基質が酸に対して安定で発熱とガス発生を制御することができれば、特に工業スケールにおいて非常に有用な酸化剤であるが、時として暴走反応を引き起こすこともあり、制御が困難な場合もあったが、種々検討し、安全性評価を行った上で、新規マクロライド系抗生物質S-013420の中間体を製造するプロセスで、3,000Lスケールでの硝酸酸化反応を成功させた。次いでReformatsky反応に関して、古くから良く用いられている有用な反応であるが、発熱制御などの安全性の問題からスケールアップが困難であったが、スケールアップ検討と安全性評価の詳細な検討を実施することで、動脈硬化治療薬の治験原薬製造において、500LスケールでのReformatsky反応に成功した。

以上の成果は、博士（薬学）の学位論文に値するものと認める。