

日本プロセス化学会
2023 ウィンターシンポジウム
講演要旨集

J. S. P. C.

The Japanese Society for Process Chemistry

2023 年 12 月 8 日(金)

タワーホール船堀

主催：日本プロセス化学会

協賛：有機合成化学協会、分離技術会、
Chem-Station

送液ポンプ制御ソフトウェア FlowScheduler Ver.2.0

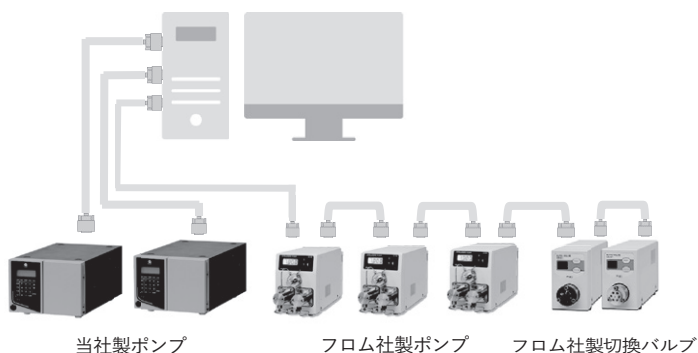
FlowScheduler は、送液ポンプや切換バルブをコントロールすることで、精密な流体制御が可能なソフトウェアです。フロー合成などの用途にお勧めです。



特長

- ・ フロム社製と当社製送液ポンプを最大 10 台まで同時制御
- ・ フロム社製切換バルブ VA-21 シリーズを最大 10 台まで同時制御
- ・ ステップ毎に任意の時間・流量・バルブポジションの設定が可能
- ・ FlowScheduler Viewer でいつでも過去データの閲覧が可能

接続例



体験版ダウンロード

FlowScheduler



製品サイトには、仕様などの詳細を掲載しています。
またサイトでは、無償で1台のポンプを制御できる
体験版 を公開しています。



製品サイト



本社 総合企画部

〒163-1130 東京都新宿区西新宿6丁目22番1号 新宿スクエアタワー30F

電話 03 (5323)6617 FAX 03 (5323)6622

webページ : <https://www.gls.co.jp/> E-mail: info@gls.co.jp

No.LC23004

日本プロセス化学会
2023 ウィンターシンポジウム
講演要旨集

J. S. P. C.

The Japanese Society for Process Chemistry

2023 年 12 月 8 日(金)

タワーホール船堀

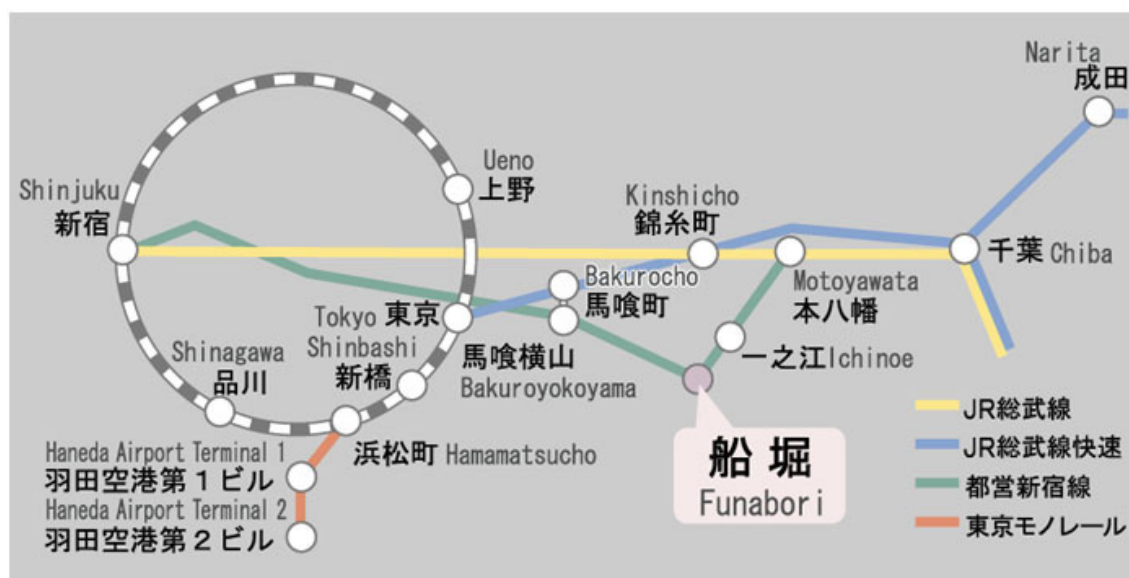
主催：日本プロセス化学会

協賛：有機合成化学協会、分離技術会、
Chem-Station

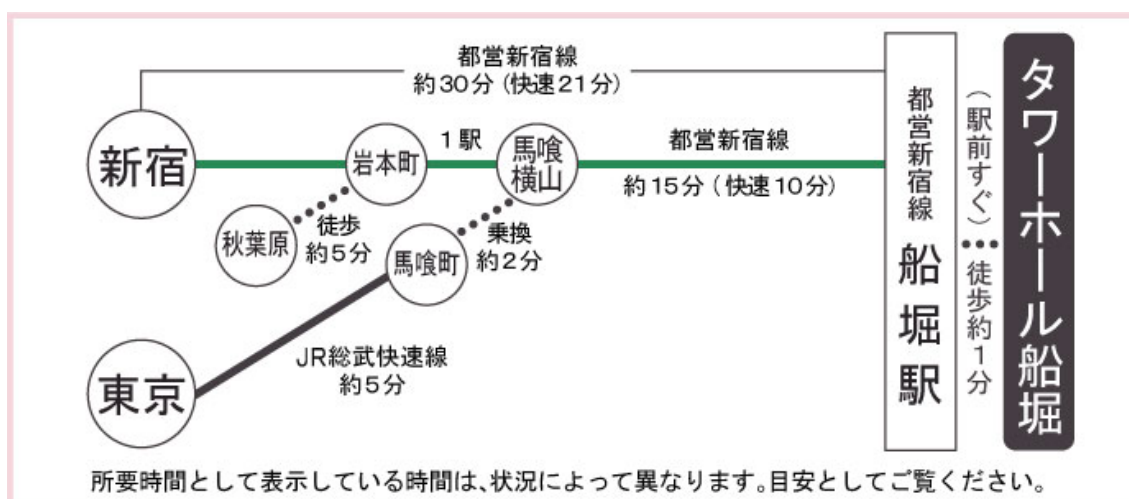
タワーホール船堀までのご案内



アクセス図



- ・新宿駅より「都営新宿線」にて本八幡方面へ約30分。
船堀駅下車、徒歩約1分。
- ・東京駅より「JR総武快速線」馬喰町駅にて乗換。
馬喰横山駅から「都営新宿線」で船堀駅下車、徒歩約1分。



タワーホール船堀

東京都江戸川区船堀4-1-1

電話：03-5676-2211 FAX：03-5676-2501

<https://www.towerhall.jp>

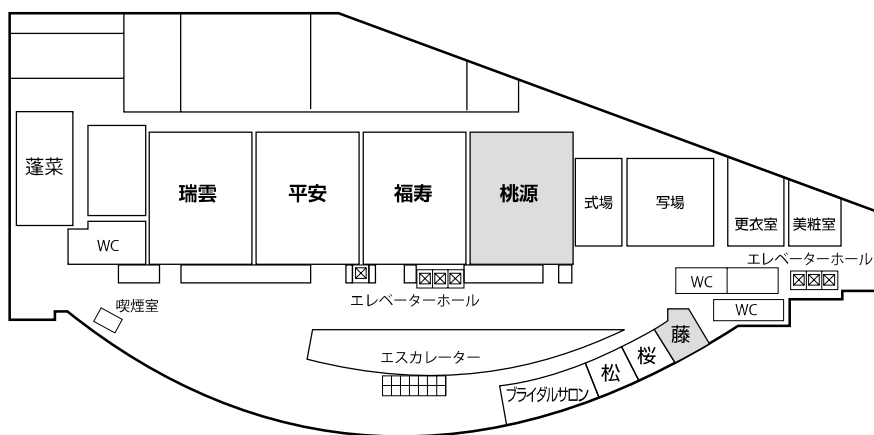
■会場案内

2階

【桃源】情報交換会会場

情報交換会クローク 藤

12月8日 17:00～20:30



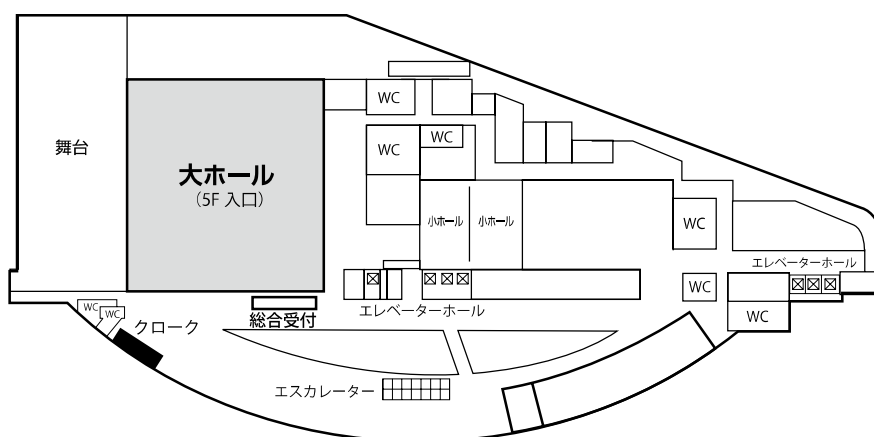
5階

【大ホール】シンポジウム会場・総合受付

【クローク】シンポジウム専用

12月8日 9:30～18:00

※情報交換会参加者のお荷物は、2F「藤」にて返却いたします。



※ 5 階には付設展示会場がございます。

日本プロセス化学会

2023 ウインターシンポジウム プログラム

12月8日(金)

第一部(10:15～11:50)

日本プロセス化学会特別企画『プロセス化学の醍醐味：製造プロセスの理論的なデザイン』

■ 10:15～10:20 開会の辞 秋山 隆彦(日本プロセス化学会会長/学習院大学)

■ 10:20～11:05

(教育講演1) 分離精製を極めるための晶析のレシピエンジニアリング

滝山 博志(東京農工大学)

座長 蓮 芳文(第一三共)

■ 11:05～11:50

(教育講演2) 反応速度論解析による非線形高速反応の予測的プロセス理解

折戸 裕哉(第一三共)

座長 植村 威士(田辺三菱)

■ 11:50～13:00 昼食休憩

第二部(13:00～17:20)

日本プロセス化学会 2023 ウインターシンポジウム

■ 13:00～13:05 開会の辞

田中 健(東京工業大学)

■ 13:05～13:45

(招待講演1) 化学を基盤とする mRNA 医薬製造技術の開発

阿部 洋(名古屋大学)

座長 長澤 和夫(東京農工大学)

■ 13:45～14:25

(招待講演2) COVID-19 治療薬 Ensitrelvir の原薬製造法開発

木嶋 昭仁(塩野義製薬)

座長 有友 啓一(田辺三菱製薬)

■ 14:25～14:40 休憩

■ 14:40～14:55 2023 JSPC 優秀賞授賞式

■ 14:55～15:15 2023 JSPC 優秀賞授賞講演

座長 中村 嘉孝(第一三共)

(JSPC 優秀賞1) 医薬品製造プロセスにおける濃縮・溶媒交換への膜分離技術の適用

○熊谷 和夫¹, Ralph Rolly Gonzales¹, 黒田 貴一², 森田 悠司³,
間中 敦史⁴, 村瀬 辰史⁵, 田中 洋明², 田中 雅巳⁴, 勝川 幹基⁵,
松山 秀人¹

(¹ 神戸大学先端膜工学研究センター, ² 住友ファーマ, ³ 田辺三菱製薬,

⁴ 塩野義製薬, ⁵ 小野薬品工業)

■ 15:15 ～ 15:35

- (JSPC 優秀賞 2) 天然物 (-)-エメチンのスケールアップを指向した不斉合成法の開発
○山田 雅俊¹, 東 和樹¹, 瀧澤 伊織¹, 江島 佑紀¹, 山野 光久¹,
佐藤 公雄², 土井 隆行³, 植田 浩史³, 徳山 英利³
(¹ スペラファーマ, ² 東北大学大学院循環器内科学,
³ 東北大学大学院薬学研究科)

■ 15:35 ～ 15:55

- (JSPC 優秀賞 3) ハリコンドリン全合成由来 E7130 の迅速プロセス開発と治験用原薬供給
○大橋 功¹, 八幡 健三², 鎗木 洋介¹, 吉良 和信¹, 磯 健太郎¹,
佐藤 勇氣¹, 松浦 史義¹, 松本 泰信¹, 磯村 峰孝¹, 佐々木 健雄¹,
福山 尚¹, 宮下 祐輔¹, 東 宏¹, 飯田 大介¹, 石田 祐¹, 板野 航¹,
松田 将明¹, 村井 則夫¹, 永尾 聡¹, 関 雅史¹, 山本 暁彦¹,
山本 祐二¹, 米田 直樹¹, 松倉 正幸¹, 渡部 雄造¹, 鎌田 厚¹,
浅野 修¹, 栢野 明生¹, 田上 克也¹, 大和 隆志¹, 岸 義人²
(¹ エーザイ, ² ハーバード大)

■ 15:55 ～ 16:35

- (招待講演 3) フロー合成技術による化学プロセスの強化にむけた挑戦
～タンパク質・抗体の高機能化にむけた取り組み～
中原 祐一 (味の素) 座長 大東 篤 (アステラス製薬)

■ 16:35 ～ 17:15

- (招待講演 4) プロセス研究における「デジタル有機合成」の取り組み
大嶋 孝志 (九州大学) 座長 田中 健 (東京工業大学)

■ 17:15 ～ 17:20

- 閉会の辞 中村 嘉孝 (第一三共)

■ 17:50 ～ 19:50

- 情報交換会 (タワーホール船堀内)

※プログラムは変更する場合がございますので、あらかじめご了承ください。

講演者プロフィール

教育講演 1	滝山 博志	(東京農工大学)
教育講演 2	折戸 裕哉	(第一三共)
招待講演 1	阿部 洋	(名古屋大学)
招待講演 2	木嶋 昭仁	(塩野義製薬)
招待講演 3	中原 祐一	(味の素)
招待講演 4	大嶋 孝志	(九州大学)
JSPC 優秀賞 1	熊谷 和夫	(神戸大学先端膜工学研究センター)
JSPC 優秀賞 2	山田 雅俊	(スペラファーマ)
JSPC 優秀賞 3	大橋 功	(エーザイ)

滝山 博志 Hiroshi Takiyama

東京農工大学 教授



【略歴】

1987 年 東京農工大学・化学工学科卒業
1992 年 東京工業大学・総合理工学研究科修了
1993 年 東京農工大学・工学部・物質生物工学科助手
2002 年 同化学システム工学科助教授
2007 年 東京農工大学大学院・共生科学技術研究院准教授
2011 年 東京農工大学大学院・工学研究院教授

【受賞歴】

2007 年 東京農工大学工学部ベストティーチャー賞
2008 年 日本海水学会・技術賞
2013 年 化学工学会・論文審査貢献賞
2018 年 東京農工大学・学長賞（農工融合発表論文部門）
2020 年 分離技術会・功労賞
2021 年 Asian Crystallization Technology Symposium・Best Research Award

折戸 裕哉 Yuya Orito

第一三共株式会社 プロセス技術研究所



【略歴】

2003 年 北海道大学薬学部総合薬学科 卒業

2005 年 北海道大学大学院薬学研究科 博士前期課程修了（橋本俊一教授）

2008 年 熊本大学大学院薬学教育部 博士後期課程修了（中島誠教授）

2006 年～2008 年 日本学術振興会特別研究員

2008 年～現在 第一三共株式会社 プロセス技術研究所

2017 年～2018 年 エジンバラ大学化学科 客員研究員（Guy C. Lloyd-Jones 教授）

阿部 洋 Hiroshi Abe

名古屋大学 教授



【略歴】

- 1995.4-1996.3 北海道大学薬学部・薬品製造学研究室（橋本俊一教授）
1996.4-1998.3 北海道大学大学院薬学研究科修士課程・生物物理化学研究室（加茂直樹教授）
1998.4-2001.3 北海道大学大学院薬学研究科博士課程・薬化学研究室（松田彰教授）
2001.4-2002.3 マサチューセッツ工科大学化学科（JoAnne Stubbe 教授）
2002.4-2005.5 スタンフォード大学化学科（Eric T. Kool 教授）
2005.6-2013.8 独立行政法人理化学研究所・伊藤ナノ医工学研究室・研究員（伊藤嘉浩主任研究員）
2013.9-2015.3 北海道大学大学院薬学研究院・創薬化学研究室・准教授（周東智教授）
2015.3-現在 名古屋大学大学院理学研究科物質理学専攻・教授
2020.4-現在 東海国立大学機構名古屋大学糖鎖コア拠点・教授

【受賞歴】

- 2010.3 日本薬学会奨励賞「生細胞内遺伝子発現の解析と制御を目的とした機能性核酸分子の創製」
2020.7 日本核酸医薬学会学術賞「化学を基盤とする核酸医薬研究」

木嶋 昭仁 Akihito Kijima

塩野義製薬株式会社 研究本部 製薬研究所



【略歴】

2008 年 京都大学工学部工業化学科卒業

2010 年 京都大学大学院工学研究科合成・生物化学専攻修士課程修了

2010 年 塩野義製薬株式会社 製薬研究センター（現，製薬研究所）入社
医薬品及び開発品の原薬製造法開発業務に従事

中原 祐一 Yuichi Nakahara

味の素株式会社

バイオ・ファイン研究所

マテリアル&テクノロジーソリューション研究所

素材開発研究室 機能材料グループ 主席研究員



【略歴】

2005 年 横浜国立大学工学府システム統合工学専攻 修了(小泉淳一教授、武田穰准教授)

2005 年 味の素株式会社入社 (発酵技術研究所)

2019 年 同社 主任研究員

2022 年 同社 主席研究員

2023 年 北海道大学大学院 総合化学院総合化学専攻 博士課程後期(理学) 修了
(永木愛一郎教授)

大嶋 孝志 Takashi Ohshima

九州大学 教授



【略歴】

- 1996 年 東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了
- 1996 年 大塚製薬株式会社
- 1997 年 米国スクリプス研究所・博士研究員
- 1999 年 東京大学大学院薬学系研究科・助手
- 2005 年 大阪大学大学院基礎工学研究科・助教授
- 2007 年 大阪大学大学院基礎工学研究科・准教授
- 2010 年 九州大学大学院薬学研究院・教授
- 2021 年 学術変革領域研究(A) デジタル有機合成・領域代表
- 2021 年 九州大学大学院薬学研究院・主幹教授

【受賞歴】

- 2000 年 有機合成化学協会 藤沢薬品工業研究企画賞
- 2004 年 日本薬学会 奨励賞
- 2008 年 日本プロセス化学会 優秀賞
- 2010 年 グリーン・サステイナブル ケミストリー賞 文部科学大臣賞
- 2012 年 Asian Core Program Lectureship Award (China)
- 2013 年 Asian Core Program Lectureship Award (Korea)
- 2014 年 日本薬学会 学術振興賞
- 2014 年 日本プロセス化学会 優秀賞
- 2015 年 Asian Core Program Lectureship Award (Singapore)
- 2016 年 日本プロセス化学会 優秀賞
- 2016 年 Asian Core Program Lectureship Award (Taiwan)
- 2017 年 ISPAC 2017 Lecture Award
- 2017 年 Asian Core Program Lectureship Award (Singapore)
- 2018 年 有機合成化学協会企業冠賞（日産化学・有機合成新反応／手法賞）
- 2018 年 Asian Core Program Lectureship Award (China)
- 2020 年 Organic Process Research & Development Highlights from the Literature
Awarded for the year of 2020
- 2023 年 BCSJ Award

熊谷 和夫 Kazuo Kumagai

神戸大学 特命教授



【略歴】

1981 年 早稲田大学理工学部応用化学科 卒業
1983 年 早稲田大学大学院理工学研究科応用化学専攻博士前期課程 修了
1983 年 住友化学工業株式会社 入社
1992 年 住友製薬株式会社 移籍
1995 年 博士（工学）（早稲田大学）
2005 年 大日本住友製薬株式会社（合併社名変更）
2011 年 東京大学創薬オープンイノベーションセンター 特任准教授
2014 年 神戸大学大学院工学研究科応用化学専攻 特命准教授
2019 年 神戸大学先端膜工学研究センター 特命准教授
2022 年 神戸大学先端膜工学研究センター 特命教授
現在に至る

【受賞歴】

2023 年 2023 JSPC 優秀賞

山田 雅俊 Masatoshi Yamada

スペラファーマ株式会社

CMC 研究本部 ディレクター



【略歴】

- 1996 年 神戸市立工業高等専門学校（神戸高専）応用化学科卒業
- 1996 年 武田薬品工業株式会社入社 光工場 製薬部
- 2001 年 武田薬品工業株式会社 大阪工場 製薬研究所
- 2011 年 武田薬品工業株式会社 CMC 研究センター 製薬研究所 主任研究員
- 2017 年 スペラファーマ株式会社転籍（会社分割）製薬研究本部 シニアサイエンティスト
- 2021 年 スペラファーマ株式会社 製薬研究本部 アソシエイトディレクター
- 2022 年 岡山大学大学院自然科学研究科 博士後期課程修了【菅誠治 教授】
- 2022 年 スペラファーマ株式会社 CMC 研究本部（原薬） ディレクター

【受賞歴】

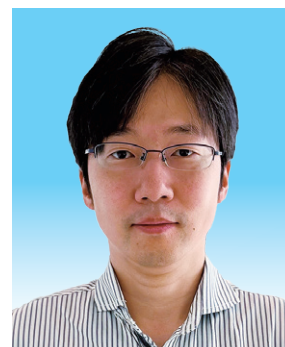
- 2014 年 日本プロセス化学会（JSPC）優秀賞
- 2015 年 有機合成化学協会 関西支部賞
- 2023 年 日本プロセス化学会（JSPC）優秀賞

大橋 功 Isao Ohashi

エーザイ株式会社

Deep Human Biology Learning PPD ファンクション

PST ユニット 原薬研究部 主任研究員



【略歴】

2002 年 東北大学理学部化学科卒業

2004-2007 年 日本学術振興会特別研究員 (DC1)

2007 年 東北大学大学院理学研究科化学専攻 博士後期課程修了

2007 年 エーザイ株式会社入社 創薬第二研究所 (探索研究に従事)

2016 年 オンコロジービジネスグループ ハリコンドリン研究室

2018 年より現職 プロセス研究に従事

【受賞歴】

2022 年 メディシナルケミストリーシンポジウム BMC/BMCL 賞

2023 年 2023 JSPC 優秀賞

講演要旨

分離精製を極めるための晶析のレシピエンジニアリング

東京農工大学 大学院 応用化学部門

○ 滝山博志

Crystallization Recipe Engineering for Separation and Purification

Hiroshi Takiyama*

Department of Applied Physics and Chemical Engineering、

Tokyo University of Agriculture and Technology (TUAT)

24-16 Nakacho-2, Koganei, Tokyo 184-8588, Japan

htakiyam@cc.tuat.ac.jp

In the field of chemical manufacturing and new material development, operations to produce crystalline particles, called "precipitation" or "recrystallization" are performed for the purpose of separation and purification. However, minor differences in these operation recipes have a significant impact on the properties and productivity of the final product. For example, properties such as purity, polymorphism, particle size distribution, and shape are affected by operation recipes. The process technology that builds these properties into crystalline particles is "crystallization operation" and "recipe engineering for crystallization". The operation strategies for precise control of crystalline particles' properties which is indispensable in separation and purification are introduced with examples of actual operations.

化成品製造や新素材開発の際、合成の後工程にて分離精製のために「再結晶」や「再沈」操作が実施されることが多い。しかしその際、操作の少しの違いが、製品の純度や、固液分離効率に影響する。実は、「再結晶」や「再沈」にもテクノロジーがあり、それがプロセス技術という「晶析操作」であり、「晶析のレシピエンジニアリング」である。この晶析操作を利用した結晶性粒子群を製造する技術は、医薬品や食品のみならず、電池材料などスマート材料開発の分野で幅広く利用されている。そして最近では、分離精製法および粒子群製造法として晶析操作が再認識されるとともに、その手法も回分操作から、連続フロー製造へと変化してきている。

晶析操作は非平衡分離に分類されるために、常に結晶化の推進力を与えながら操作する必要がある、そこが現象理解を難しくしていると言われている。しかし、結晶性物質を対象とする限り、核化成長の推進力である“過飽和”の考え方や平衡論や速度論の理解などは、思い通りの分離精製や、思い通りの結晶粒子群を創製するのに必要な基礎となっている¹⁾。そこで本報では、結晶粒子群の特性を思い通りに作り込むための操作レシピの工夫を、晶析のメカニズムや操作戦略の観点から、あらためて解説したい。また、なぜ分離精製を得意とする結晶粒子群製造の分野でも連続フロー製造が注目されているか、その特異な要件についても紹介したい。

1. 非平衡分離操作としての晶析

結晶化を用いた分離精製では、結晶成長させるために、過飽和として定義される結晶化の推進力を与える必要がある。しかし、結晶成長すると溶質成分を消費することになるので、過飽和は減少する。そのため成長を持続させるためには、常に過飽和を与え続ける必要がある。この理由から、結晶化を用いた分離精製法である晶析操作は、非平衡分離操作として分類されている²⁾。過飽和を生成する手法には、冷却や蒸発のほか、第三成分を添加する手法もある。医薬品製造での分離精製では、目的成分は溶解しないが良溶媒とは混和する Anti-Solvent を第三成分として混合し、過飽和を生成する再沈法が比較的多く用いられている。ここで、2液混合による再沈法で良く遭遇するトラブルの一例をあげてみたい。図1は Indomethacin のアセトン溶液に Anti-Solvent を添加し、結晶を析出させている例である。これは操作の後半で綿状の結晶が析出し、攪拌が困難になった例である。この現象のトラブルシューティングを考えてみる。このとき、研究技術者の出身分野によって全く異なるアプローチが考えられると思う。

Method A : 2つの液を混ぜるので、溶媒種や溶媒組成を変えて試してみる。(合成分野)

Method B : 2つの液を混ぜるので、溶液の添加速度を変えて試してみる。(プロセス分野)

この全く違って見える2つのアプローチについて、その本質を、晶析操作で用いられる相図を使った過飽和の概念で考察してみる。

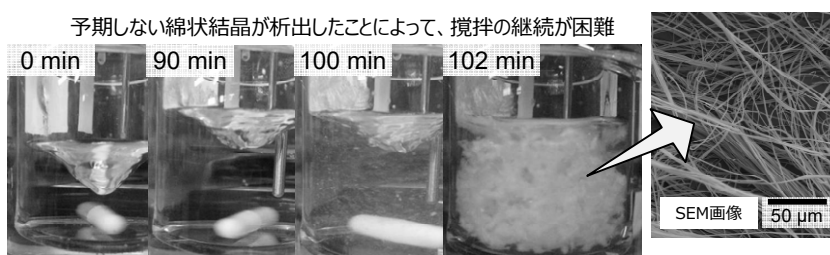


図1 再沈で遭遇するトラブル事例

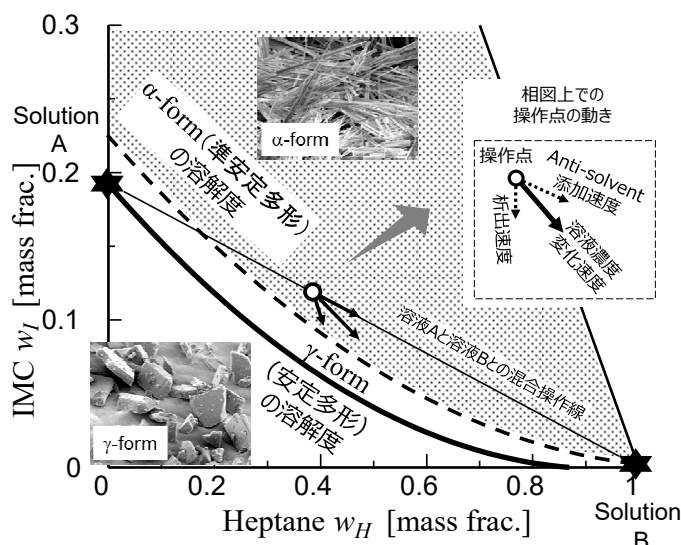


図2 溶液混合の操作線と再沈でトラブルが起きた理由

図1の現象は、Indomethacinのアセトン溶液（A液）に Anti-Solvent となる純粋なヘプタン（B液）を添加して生じた現象である。これは、晶析操作で考えると、Anti-Solvent 添加晶析（非溶媒添加晶析あるいは貧溶媒添加晶析）として捉える事ができるので、Indomethacin – アセトン – ヘプタン系の三成分相図（図2）で現象を捉えてみる。実は、Indomethacin には溶解度が高い綿状の準安定多形（ α -Form）と、溶解度が低いプリズム状の安定多形（ γ -Form）が存在する。三成分相図上では、溶液の添加操作は直線の操作線で表現できるので、Anti-Solvent を添加すると、操作点はB液方向に移動する。図2の網掛けの領域は、 α -Form が析出する領域を示している。本来であれば、操作点は結晶が析出すると、溶解度曲線に近づくはずであるが、図1の現象は、操作点が下がるより速くB液が添加されたために、操作点が網掛けの領域に入ってしまった結果、生じていたことがわかる。

では、綿状結晶（ α -Form）を析出させないようにするには、どういう対応策があるだろうか。大切なのは、相図上の網掛け領域に操作点を移動させないことである。一つはB液の添加速度を遅くする手法（Method B）が考えられる。添加速度を工夫した結果を図3に示す。添加速度を遅くすると操作時間も延び、生産性が低下してしまうので、実際には結晶析出に合わせて添加速度を徐々に上げ、結晶の懸濁密度が上がった状態では、添加速度を速くしている³⁾。このように添加速度を工夫すると網掛け領域に操作点が入らず、綿状結晶の α -Form は析出しない。結晶成長は、表面反応と同様に考えることが可能なので、結晶表面が装置内に十分存在していれば、推進力を上げてても構わない。この関係は、種結晶を導入すると望みの結晶が得られやすくなることと同じ理屈である。

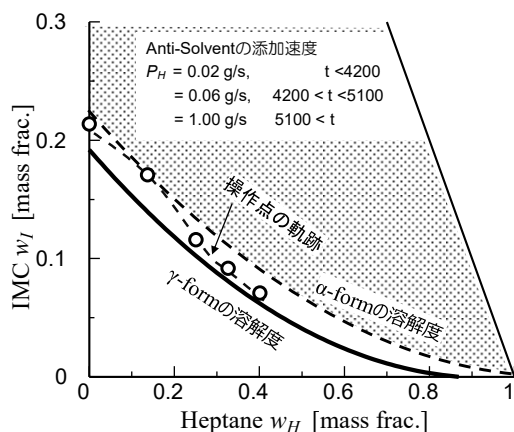


図3 添加速度を工夫した Method B

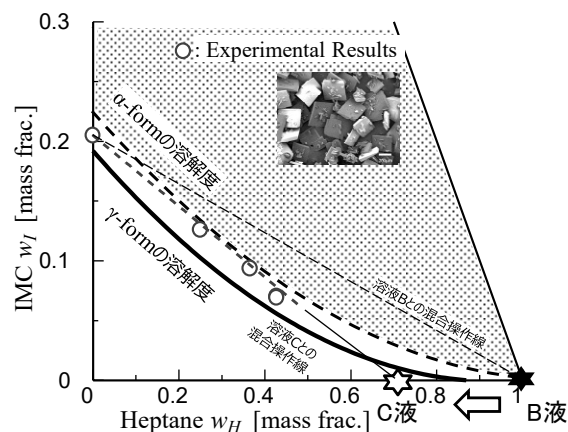


図4 溶液組成を工夫した Method A

では、次にもう一方の溶媒組成を変更する方法（Method A）を考えてみる。図4にその概念図を示す。純粋な Anti-Solvent を用いる限り、相図上ではB液を使っていることになる。すると、混合の操作線は網掛け領域を横切ることになるので、B液の添加速度によっては、操作点が網掛け領域に入ってしまう。では、Anti-Solvent としてC溶液のような混合溶媒を用いるとどうなるであろうか。図4に示すように、混合の操作線が網掛け領域に入らないように混合溶媒の組成を設計し、実際に、C溶液の組成を使って Anti-Solvent 添加晶析を行うと、綿状結晶は析出しない。

結晶化のトラブル対策で考案された全く異なる2つの手法（Method Aの溶媒組成と、Method B

の添加速度)ではあるが、両者とも網掛け領域を操作点が入らないようにする工夫を行っている点で、両者の本質は全く同じである。すなわち、特性上の課題が生じた場合、晶析で良く用いられる相図の概念をプラットフォームとして利用すると、良質な操作を設計できる一つの事例である。

2. 晶析操作の Recipe Engineering

Anti-solvent 添加晶析や、複数溶液を混合することで反応とともに結晶を取得する反応晶析は、溶液の混合によって過飽和を生成させる。これらの操作の場合、どちらにどの溶液を添加するのかによって、多くの場合、結晶粒子群の特性が変化する。これは晶析操作での Recipe Engineering⁴⁾である。これも、相図を利用することで、なぜ特性が変化するのかという理屈を理解することが可能であり、その関係を用いると特性を制御することも可能となる。例えば、図 5 に示す Anti-Solvent 添加晶析で、目的物質が溶けている溶液 A (点 X) と Anti-Solvent リッチな溶液 B (点 Y) を混合することを考える。実際の操作として、有限時間に 2 液を混合する場合、操作点が点 X から変化する場合と、点 Y から変化する場合とでは、見かけ組成で示される操作点の動きの方向が異なる。そうすると、溶液が経験する過飽和 $\ln S$ が全く異なることがわかる。多くの場合、 $\ln S$ が高いと核発生速度は高い。よって、逆添加とも呼ばれる Anti-Solvent の溶液に、溶質成分が溶けている溶液を添加 (溶液 B に溶液 A を添加) すると結晶粒子群の粒径は微細化する。微細結晶を取得したい場合にはこれも一つの方法となるが、固液分離効率は犠牲になる。また、図 2 のように対象化合物に多形が存在する場合、B 溶液に A 溶液を混合してしまうと、 α -Form が最初に析出することになる。いずれにしても、このような相図上での操作点の動きを理解することで、結晶粒子群特性の制御が可能となる。

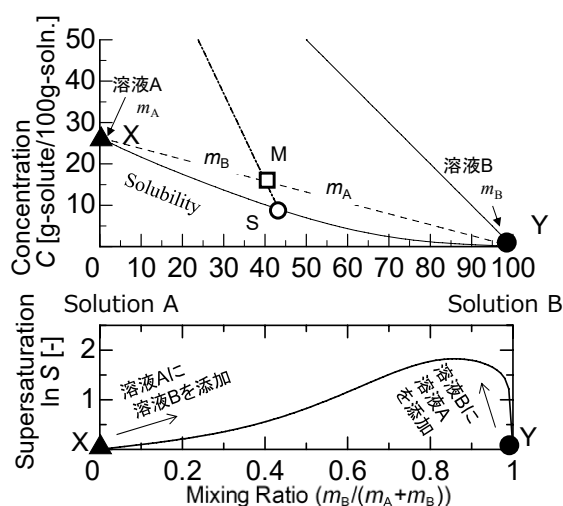


図 5 溶液の添加方向の違いで結晶粒子群特性が変化する理由

3. 解離平衡と固液平衡を同時に考慮した操作設計

有機結晶を対象とした反応晶析では、基質化合物を酸や塩基と反応させた際に、急激な結晶化によって、結晶粒子群の特性を制御することが難しい場合がある。この様な場合でも操作点の動きを

工夫することで、粒子群特性を改善できる。図 6 a は 3-アルケニルセフェム化合物の塩酸水溶液中に単調に NaOH 水溶液を滴下した場合を示してある。急激に結晶化するため粒径分布が悪く、固液分離に時間がかかる。この系の基質化合物は (+) 体で、塩基の導入によって (±0) 体を生成し結晶が析出する。つまり、解離平衡が存在するので、系中で取り得る各イオン種の存在比 (pH-Species) と、過飽和である固液平衡からのずれを同時に考慮する必要がある。塩基を連続滴下すると解離平衡が常に右に偏り固液平衡から大きくずれるため、過飽和が高くなり、その結果急激な結晶化が生じてしまう。そこで解離平衡のずれを緩和するために塩基の滴下を間欠的に行う手法をとると、図 6 b のように粒径が粗大化し、固液分離の時間を短縮できる⁵⁾。

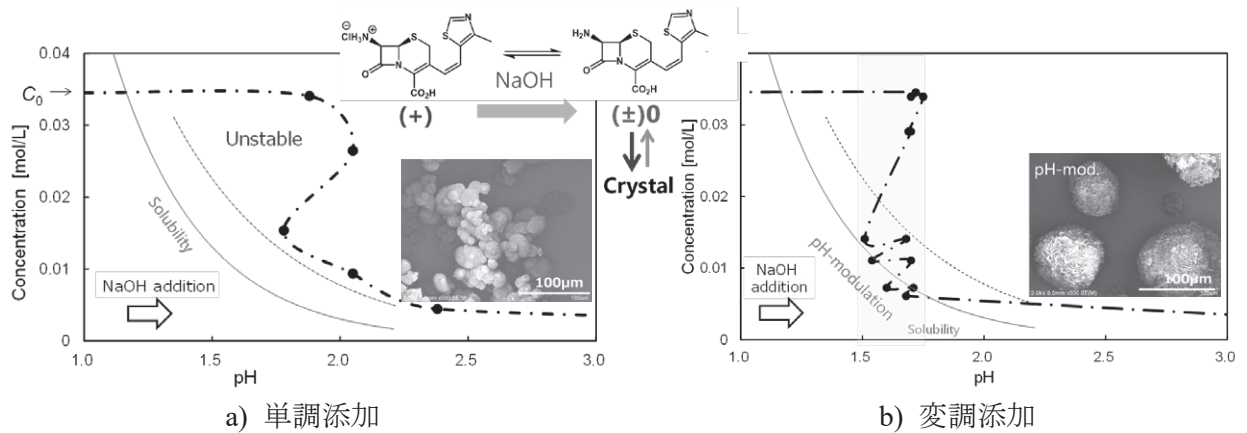


図 6 解離平衡を考慮した操作点設計の例

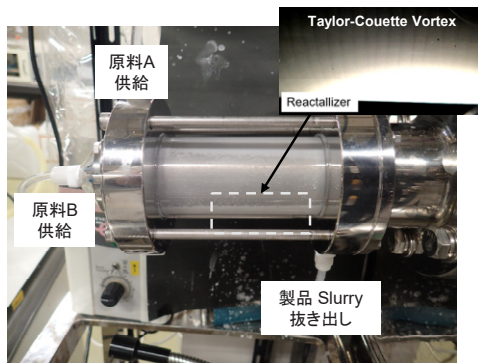


図 7 Taylor - Couette Vortex 型晶析装置

表 1 Taylor - Couette Vortex 型晶析装置を用いた結晶粒子群特性の改善効果

回転数	100 rpm	3800 rpm
SEM画像		
懸濁密度	Low	High
凝集	High	Non

4. 晶析分野での連続フロー製造への展開

晶析分野でも、プロセス強化や環境負荷低減の観点から連続フロー製造に関する関心が高まっている。医薬中間体をコンテナサイズのプラントで連続製造することは欧州だけでなく、国内でもその動きが盛んである（例えば iFactory）。晶析を連続化することは、操作点の設計で言うと、操作点をある特定の領域に常に留めておくことに相当する。時間とともに操作点が移動しなければ、特定の特性で結晶粒子群を製造できる保証を与えることにもなる⁶⁾。連続フロー型の晶析装置としては、セグメントフロータイプの管型晶析装置や、剪断力を与えられる Taylor - Couette Vortex タイプの晶

析装置（図 7）などがある。微結晶製造に特化し、生産性を向上させようとした場合、核発生速度と成長速度の両方を上げるため、過飽和を高く設定する必要がある。ただし、そうすると凝集という副次的な現象も生じやすくなる。すなわち、生産性と特性とのトレードオフがそこには存在する。

そこで、過飽和に依らない核発生速度と成長速度の向上を考える。たとえば、溶液に高い剪断力を与えて物質移動を促進させる手法である。このような高剪断を与えることが可能な装置を用いると、表 1 に示すように、従来は生産速度向上により副次的に生じていた凝集現象も抑制できる事が分かっている⁷⁾。また、粒子群製造を全て連続フロー型晶析装置で行うのではなく、連続フローはスラリー状態の種結晶を製造する装置と位置づけ、従来の槽型装置と組み合わせる手法の操作設計も検討されている⁸⁾。

5. まとめにかえて

分離精製のために多用されている沈殿や再結晶であるが、経験則ではなく晶析操作として考えると、その操作を設計することが可能である。結晶化現象に関するトラブルシューティングを行う際、合成系とプロセス系の課題解決の一つのプラットフォームとして相図が利用できることはあまり知られていないが、結晶粒子群の特性を制御する場合、相図上に表現される操作点の軌跡を設計し、過飽和操作を行うことが戦略的に重要である。晶析分野でもオンラインあるいはインラインのモニタリング技術の進展によって、装置内の状態、すなわち操作点をリアルタイムで追従できるようになってきており、今後これらの技術がより身近になることで、より精密な結晶粒子群の特性制御が可能になると期待できる。

参考文献

- 1) 滝山博志, 過飽和操作による結晶粒子群への品質の作り込み, *化学工学*, 84 (2020) 367-370
- 2) 滝山, 増補新版 晶析の強化書, S&T 出版, (2020)
- 3) Minamisono T., H. Takiyama, Control of polymorphism in the anti-solvent crystallization with a particular temperature profile, *Journal of Crystal Growth*, 362 (2013) 135-139
- 4) 仲勇治, 富永崇, 材料プロセスシステム工学—レシティブ・エンジニアリング—, 最近の化学工学 46 (1994) 47-57
- 5) Sato E.; Y. Seki, H. Takiyama, Control of reaction crystallization of organic compounds using the supersaturation profile. *J. Chem. Eng. Jpn.*, 52 (2019) 599–604
- 6) Nishimaru, M., M. Nakasa, S. Kudo, H. Takiyama, Operation condition for continuous anti-solvent crystallization of CBZ-SAC cocrystal considering deposition risk of undesired crystals, *Journal of Crystal growth*, 470 (2017) 89-93
- 7) Amari, S., C. Sugawara, R. Harada, S. kudo, H. Takiyama, Investigating the effect of operation points on crystal quality in reactive crystallization using continuous flow with high shear stress, *Chemical Engineering Research and Design*, 176 (2021) 116-122
- 8) Amari, S., A. Nakamura, H. Takiyama, Effect of operating conditions on the characteristics of crystalline particles in a cascade-type crystallizer, *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 61 (2022) 10117–10123

反応速度論解析による非線形高速反応の予測的プロセス理解

第一三共株式会社 プロセス技術研究所

○折戸 裕哉

Process Understanding and Prediction for Non-Linear, Exothermic Fast Chemical Reactions based on Mechanism-Oriented Kinetic Analysis

Yuya Orito*

Process Technology Research Laboratories, Daiichi Sankyo Co., Ltd.

1-12-1 Shinomiya, Hiratsuka, Kanagawa 254-0014, Japan

yuya.orito.k6@daiichisankyo.co.jp

Process understanding is an emerging issue in modern process development. Since QbD approach has been introduced by ICH guidelines, predictive and quantitative reaction analysis is demanded in designing chemical process. Recently, numerical simulation using reaction kinetic model is attracting broad interest due to its unique capability of extrapolation in prediction derived from the nature of physical model, whilst it requires detailed theoretical and experimental understanding about rate law for each chemical reaction. In this talk, extensive example of practical applications of kinetic model simulation in reaction development and scale-up based on physical organic chemistry approach is presented.

実験室で開発した化学反応を実用化するためには化学プロセスの定量的な理解が重要な鍵となる。特に医薬品を含むファインケミカルにおいては、数百 kg～トンスケールでの合成を実現するための反応制御に加えて目的物の品質制御も同時に高い水準で達成する必要がある。医薬品原薬の合成プロセスでは ICH Q11 ガイドラインにおいて Quality by Design の考え方が導入され、Enhanced approach として反応・後処理を設計する段階で理論的に選択性或品質を制御することが要請されており、実装例として反応速度論モデルを用いた予測的デザインスペース設定が筆頭に挙げられている。しかし、実際には実験計画法 (DoE) などスケール依存性のある統計的アプローチを用いた反応解析がこれまで主流となっており、反応速度論を実用化している事例はあまり知られていない。

反応機構を元に立式した速度論モデルは未知条件に対しても外挿的な予測が成立するという特性を理論上有するため、選択性或反応速度の制御のみならずプラント設備との複合シミュレーションなどプロセス設計において幅広い応用が期待できるが、一方で化学反応の機構はそれぞれに固有であることから精度の良いシミュレーションを実現するにはモデルを都度個別に構築する必要がある。特に実用上ほとんどの反応は律速段階が単一の素反応で記述できない非線形な系であり、詳細な反応機構が不明な部分には推測や近似を用いざるを得ないことが多く、結果として速度論モデルの精度が低下する要因となる。さらに、単離困難な中間体を經由するなどの理由で反応成分の経

時定量追跡が困難な反応系や、反応熱により内温が変動することで反応速度定数が一定に保たれない系など、個々の反応に固有の実験的な誤差要因も同時に関与してくるため、シミュレーションによる未知条件の反応予測を満足いく再現性で達成することはコンピュータの性能が進歩した現在においても依然として困難な課題であると考えられる。

演者は物理有機化学的アプローチを基盤とし、このような律速段階に複数の素過程が関与する複雑な反応系について、様々な可視化手法を活用した反応機構の解析を通じ速度論を精密に決定することで、予測的なプロセス設計の実現に繋げるべく研究を展開している。本講演では「見かけ上」単純なモデル反応系であるアニリンのベンジル化反応について、速度論解析技術を活用して反応機構に基づいた各種反応改良および除熱シミュレーションとの組み合わせによる内温変動の精密予測に適用した事例を通じ、本技術のプロセス開発上の広汎な有用性について紹介する。

1. 温和な条件での求核置換反応

無保護のアニリンを弱塩基を用いてモノベンジル化することを考えた場合、教科書的には S_N2 反応が過反応含め最大2回連続して起こる逐次反応の系と考えられる。(図1) そこでまずシミュレータを用いて本反応の速度論モデリングを試みたところ、自己再現性すなわちモデル作成に用いた入力実験値とシミュレーション結果の整合性が非常に低い結果となった。(図1; a) そこで反応機構について再検討した結果、 S_N2 と S_N1 が並発する **Borderline S_N** 反応として扱うことで自己再現性が大きく改善し(図1; b)、また得られた速度論モデルは当量関係や温度、反応時間について外挿性を有することが確認できた。一方、これを用いてシミュレータによる至適反応条件の探索を行ったところ、本反応系では実用レベルまで選択性を向上することが機構的に困難であることが判明した。

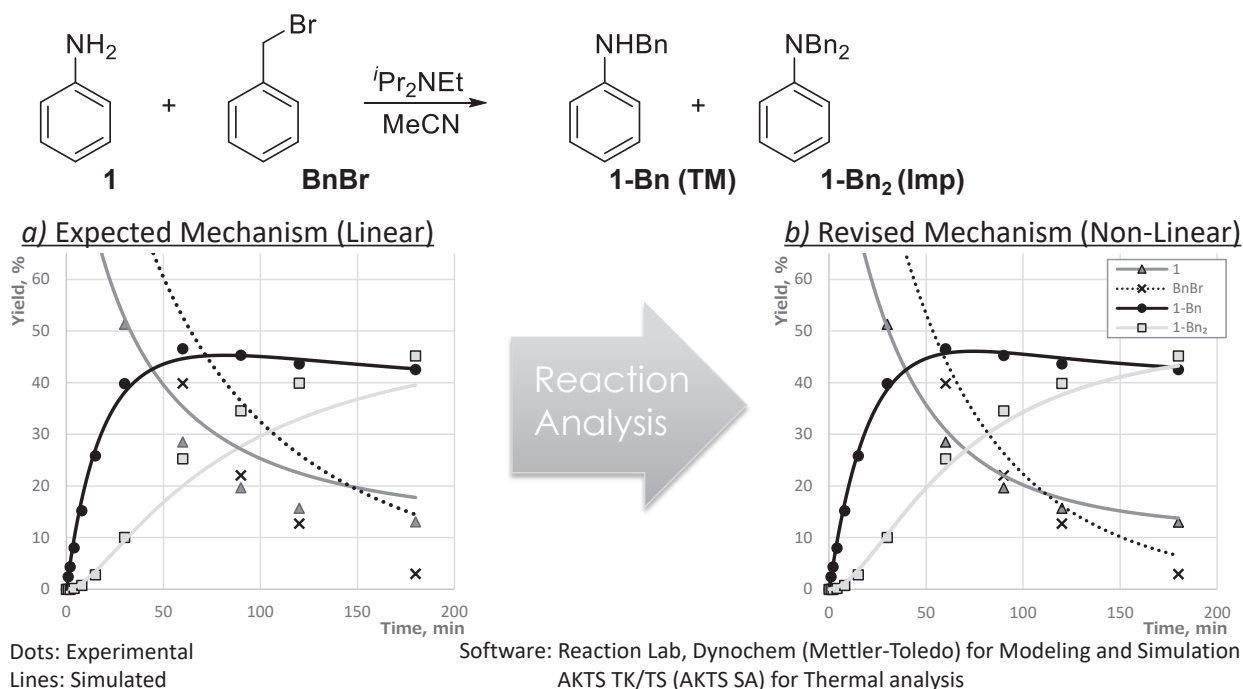


図1 アニリンベンジル化反応の速度論解析 左: S_N2 逐次反応、右: **Borderline S_N** 反応

2. 高速・高発熱反応

続いて、弱塩基に代えて強塩基である LHMDS を用い、 S_N2 機構が支配的な反応系に変更することによる選択性の抜本的な改良を試みた。ところが、実験系を検討したところ本条件では反応が非常に速くかつ強い発熱による内温の変動も大きいため正確な経時追跡が困難であり、また反応活性種である *N*-リチオ化体を直接検出・定量することも難しいなど、実験的な解析およびシミュレータによるフィッティングに多くの課題があることが判明した。またさらに解析を進める過程で、反応機構についても当初の予測とは異なり、定量的にリチオ化が進行する線形反応ではなく律速前平衡の関与する非線形速度論となることも明らかとなった。これらを解決すべく実験・モデリング条件について精査し様々な改良を適用した結果、良好な外挿性を有する速度論モデルが得られたため、続いてこれを用いてスケールアップにおける応用について検討した。

速度論モデリング実験においては反応初期の情報密度が相対的に高いため、本反応についてもモデリング用入力データの取得は試薬一括添加条件で実施したが、一般にこの種の高発熱の反応系では反応制御・安全性の観点からスケールアップ時には試薬は一括添加ではなくセミバッチと呼ばれる滴下制御条件で設定されることが多い。そこで、滴下条件を速度論モデルに組み合わせたシミュレーションにより至適条件探索を行ったところ、塩基である LHMDS を滴下した場合に最も良好な選択性を与えることが示唆された。(図 2 左) さらに得られた条件にて実際に実験を行いシミュレーションによる予測結果と比較したところ、両者が非常によく一致することを確認した。(図 2 右)

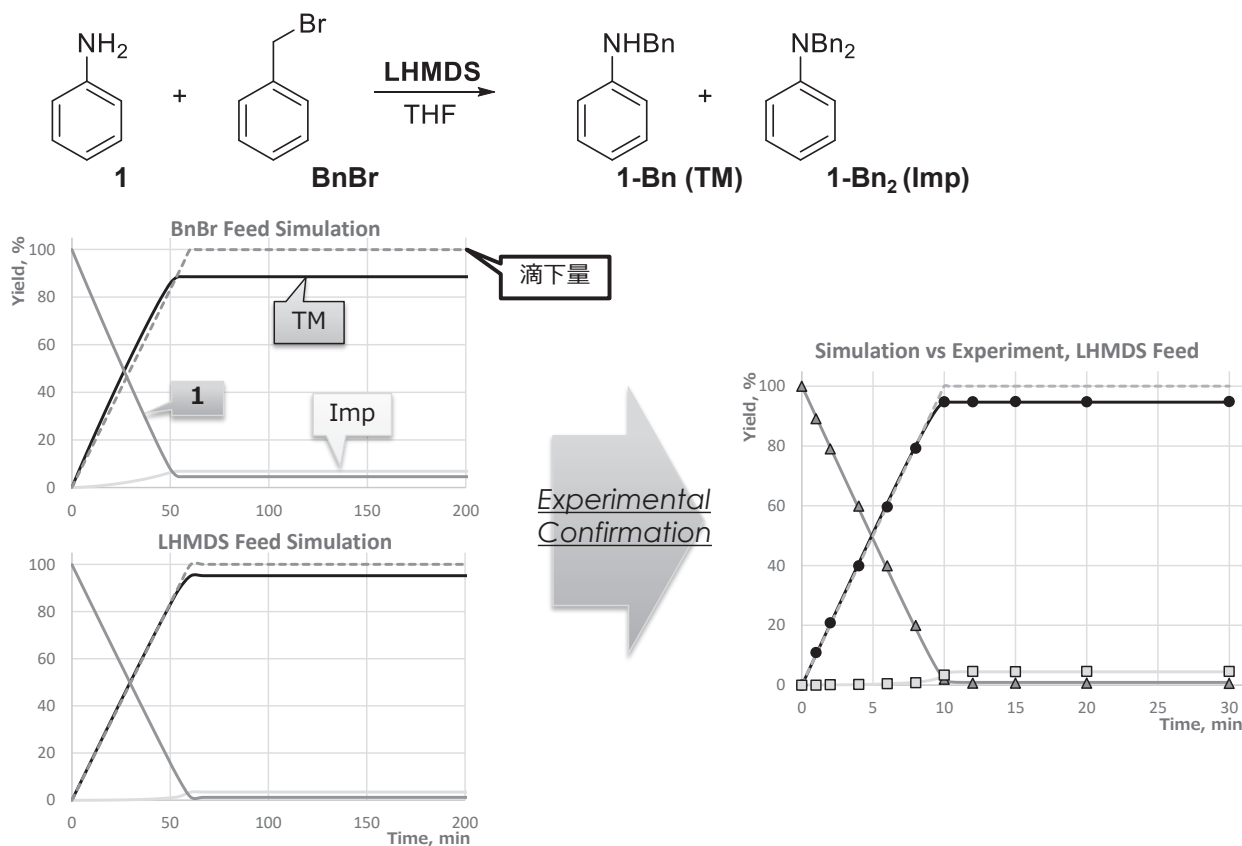


図 2 強塩基条件での改良反応モデルによる滴下シミュレーション結果と実験値再現性の検証

3. 除熱モデルとの連成シミュレーション

化学反応において温度に依存して反応速度が変化することは一般に知られているが、今回のような高速かつ高発熱な反応をスケールアップする際には製造設備の除熱能力と反応熱量のバランスにより制御性が大きく影響される。速度論モデルにエンタルピー項を組み込むことで理論的には発熱量を経時的かつ正確に予測可能であるが、反応機構の理解が不足すると予測誤差が急激に悪化し、またリアクターの除熱挙動はフラスコ等の実験室環境と大きく異なるため、実際にはスケールアップ時の温度制御について厳密な検証を小実験で行うことは難しい。そこで今回得られた高精度の速度論モデルを用いて小型反応装置での内温予測が実現できないか検証を行った。実測した反応エンタルピーをモデルに反映しシミュレーションを試みたところ、標準的な反応缶の除熱モデルと速度論モデルの組み合わせでは予測値と実測値は大きく乖離した。(図3左)そこで、より小型装置に適合する形で除熱モデルを修正し、また熱信号の応答遅れについても実測データに基づいた補正を適用した結果、実測トレンドと内温の予測結果がよく一致することが確認できた。(図3右)

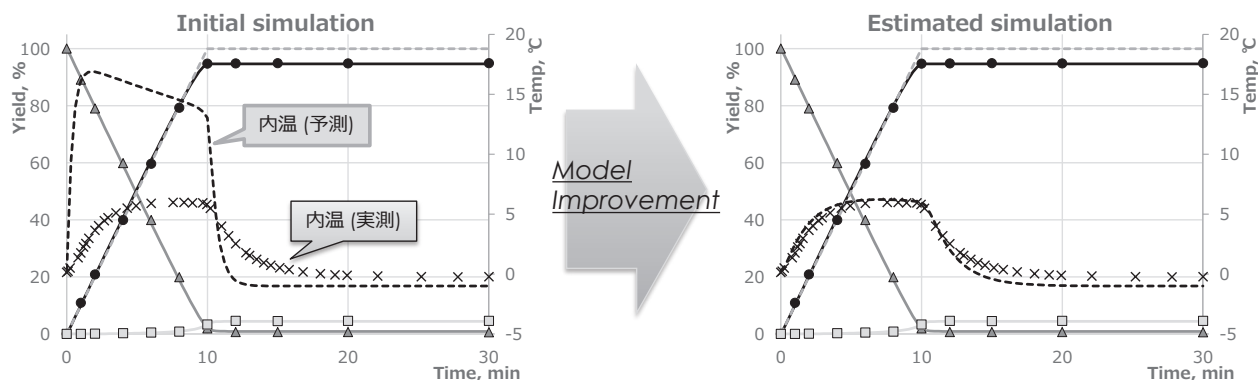


図3 モデル改良による小型反応装置 (EasyMax) での内温シミュレーション結果の変化

4. 結語

今回の事例のように、反応機構を逐一明らかにし関連する物理化学的現象を適切に速度論モデルに反映できれば、実験していない条件であってもプロセスの推移を精度良くシミュレーションにより予測することが可能と考えられる。一方で、大半のケースを占めると考えられる非線形反応において実用的な精度でこれを実現するためには、反応の深い理解と的確な実験系の設定・手技、およびシミュレーションや物理化学に関する知見を効果的に組み合わせた研究デザインがその都度要求されることから、現在のところ活用のハードルは決して低いとは言えない状況である。しかしながら、ICH 品質ガイドラインの実施に関する指針¹⁾ではこの種の物理シミュレーション技術は研究開発から生産を通じてあらゆるステージで活用されうると謳われており、今後さらに技術開発が進展することで強力な研究ツールとして普及していくものと期待している。本講演が物理有機化学や反応速度論に興味を持っていただけるきっかけとなれば幸いである。

1) ICH Quality Implementation Working Group Q8/9/10 Points to Consider (R2), 6th Dec 2011.

化学を基盤とする mRNA 医薬製造技術の開発

名古屋大学理学研究科、糖鎖生命コア研究所

○阿部洋

Development of mRNA medicine based on Chemistry

Hiroshi Abe

Graduate School of Sciences, Nagoya University, Institute for Glyco-core Research (iGCORE).

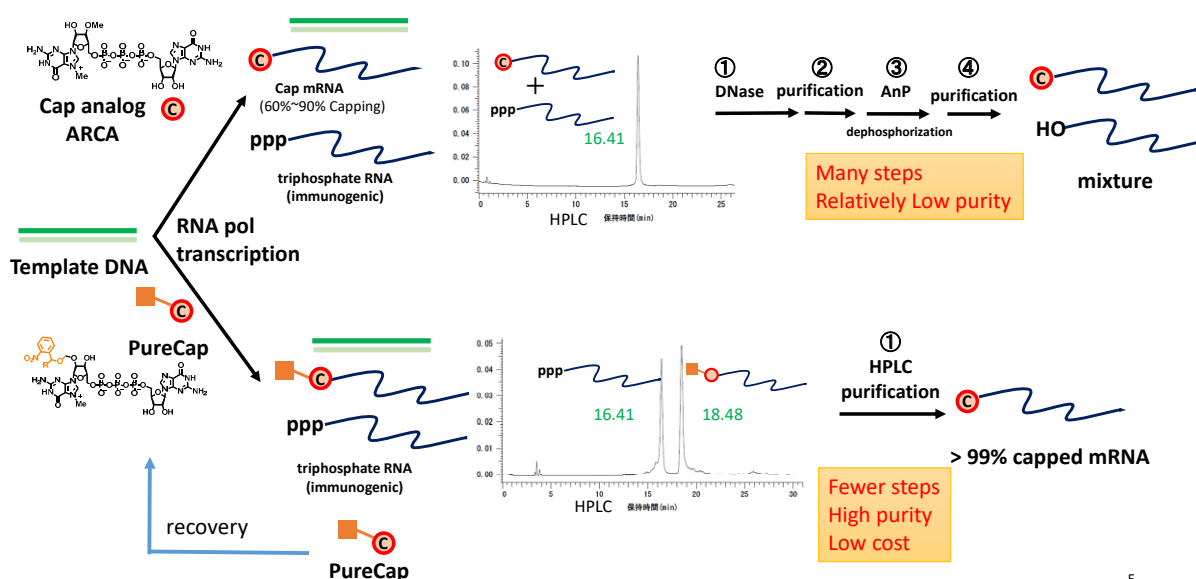
Furo, Chikusa, Nagoya 464-8602, Japan

abe.hiroshi.p4@f.mail.nagoya-u.ac.jp

During the coronavirus crisis, mRNA vaccines have demonstrated their effectiveness, leading to increased attention towards mRNA therapeutics. However, the current mRNA vaccines have been granted emergency use authorization, and it's recognized that there are several challenges to be addressed for their broader application. Specifically, ① the delivery technology and ② the improvement of mRNA stability and translation function are highlighted as crucial challenges. The delivery method for ① has been developed for some time for nucleic acid drugs such as RNA interference and antisense nucleotides, and some of this knowledge has been applied to mRNA therapeutics. Additionally, many researchers are in the process of developing their own unique mRNA delivery methods. On the other hand, concerning ②, the stability and translational function of mRNA, since the manufacturing method for the large molecule mRNA has been limited to biological techniques, there has been little development in molecular design methods. The amount of protein synthesis from mRNA depends on its stability and translational efficiency. We have identified a methodology that can improve both the stability and translational efficiency of mRNA by applying chemical modifications and higher-order structural designs, proposing a unique molecular design approach. Moreover, we have developed a new method called PureCap to produce capped mRNA with high purity. We report on these recent achievements.

コロナウイルス禍において mRNA ワクチンが威力を発揮し、mRNA 医薬が注目されるようになった。しかしながら、現在の mRNA ワクチンは緊急承認された経緯があり、今後汎用していくためには解決すべき課題が複数あることが認識される。特に、①デリバリー技術、②mRNA の安定性と翻訳機能の向上、が重要な課題として挙げられる。①のデリバリー法は、RNA 干渉やアンチセンス核酸などの核酸医薬のデリバリー法として古くから開発されてきており、そのノウハウが mRNA 医薬に適用される例もある。また、多数の研究者が独自の mRNA デリバリー法を開発しつつある。一方、②の

mRNA の安定性や翻訳機能に関しては、巨大分子である mRNA の製造法が生物学的手法に限られていることから、分子設計法の開発がほとんどなされてこなかった。mRNA からのタンパク質合成量はその安定性や翻訳反応効率に依存する。我々は、これまで mRNA の安定性と翻訳反応効率の両方ともを向上できる方法論として、化学修飾導入や高次構造設計を mRNA に適用することで、翻訳反応サイクルを加速できることを見出し、独自の分子設計法を提案してきた。さらに、キャップ化された mRNA を高純度で製造できる新しい手法として PureCap 法を開発した。これら最近の成果について報告する。



Nature communications 14(1) 2657-2657 2022 ⁵

1. *Nature Communications* 14(1) 2657-2657 2023.
2. *ACS Chemical Biology*, 17, 1308-1314, 2022.
3. *Angewandte Chemie International Edition*, 59(40), 17403-17407, 2020.

COVID-19 治療薬 Ensitrelvir の原薬製造法開発

塩野義製薬株式会社 研究本部 製薬研究所

○木嶋昭仁、福井伸明、柳澤周一、安倉和志、川尻貴大、
合田哲史、釣谷孝之

Process Development of Ensitrelvir, COVID-19 Antiviral

Akihito Kijima*, Nobuaki Fukui, Shuichi Yanagisawa, Kazushi Agura, Takahiro Kawajiri, Satoshi Goda,
Takayuki Tsuritani

API R&D Laboratory, Research Division, Shionogi & Co., Ltd.
1-3, Kuise Terajima 2-chome, Amagasaki, Hyogo 660-0813, Japan
akihito.kijima@shionogi.co.jp

We established the practical manufacturing process of Ensitrelvir which was discovered as a SARS-CoV-2 antiviral. The synthetic route had several issues in the early research and development stage that needed to be solved for robust scale-up manufacturing. Herein, we introduce the results in the process development of Ensitrelvir. We, entire API R&D laboratory team, have worked on the development at the unprecedented speed in only one year from the first creation of the compound to the application toward the regulatory approval in Japan.

エンシトレビル (Figure 1. 1) は SARS-CoV-2 の増殖に関与する 3CL プロテアーゼの阻害を作用機序とする COVID-19 感染症に対する経口治療薬である。これまでに上市された他の薬剤と異なり、重症化リスクの低い軽症/中等症患者にも使用可能な点や 1 日 1 回の服用で効果を発揮する点に特徴があり、2022 年 11 月に厚生労働省より、緊急承認制度に基づく製造販売承認を取得した。

本講演では、化合物の創製から約 1 年で承認申請まで進めた異例のスピード開発の中、研究所チーム一丸となって取り組んできた原薬製造法開発研究の成果の一部を紹介する。

1. エンシトレビル原薬の合成上の課題と合成戦略

創薬研究で見出された原薬合成ルートには、以下に例を挙げたように大量供給を指向した場合に回避すべき課題があった。

- ① エチルメルカプタン (悪臭, 毒性あり) の発生
- ② 腐食性物質であるトリフルオロ酢酸 (TFA) の減圧留去
- ③ シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製
- ④ 総収率 5%以下

我々はこれらの課題を改善すべく、エンシトレビル (1) の堅牢な製造法の開発研究に着手した。

合成戦略として、治験用原薬及び商用原薬の供給体制を迅速に構築するという観点を重視した。すなわち、主要な複素芳香環パーツである 1,2,4-トリアゾール誘導体 **4** 及びインダゾール誘導体 **9** を中心骨格である 1,3,5-トリアジノン誘導体に並行して製造する収束的合成法を採用することで、製造全体の期間短縮が可能となった (Figure 1)。

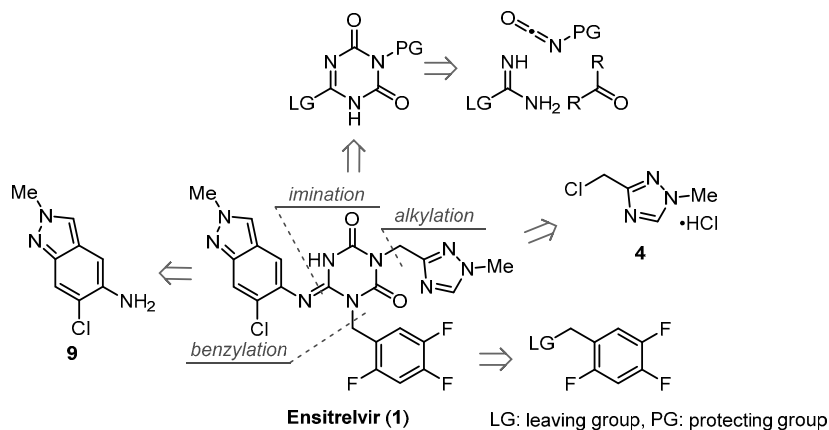
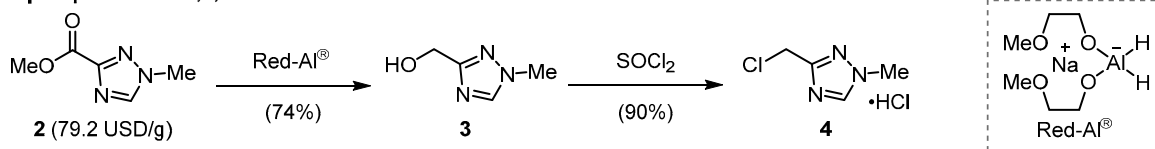


Figure 1. エンシトレルビルの化学構造と合成戦略

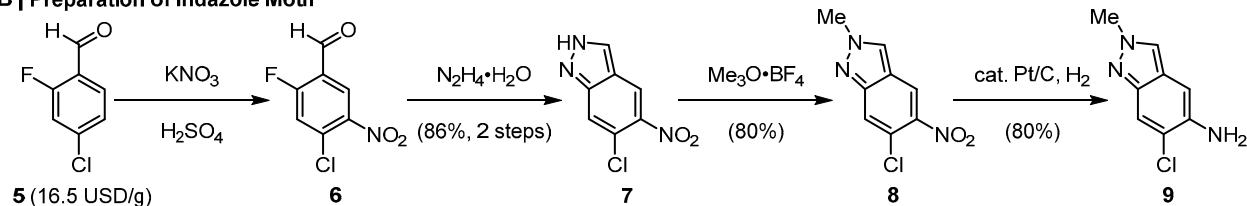
2. 1,2,4-トリアゾール誘導体 **4** 及びインダゾール誘導体 **9** の製造法確立

まず、入手容易で安価な化合物 **2** を原料として、エステル部位を還元することでアルコール **3** を得た (Scheme 1A)。 **3** は塩化チオニルにより速やかに目的のトリアゾール誘導体 **4** へと変換された。両工程とも反応混合物から晶析により目的物を直接取得することで、抽出や濃縮等の後処理操作を最小限とした生産性の高い製造法を確立した。次に、インダゾール誘導体 **9** の原料として、安価な汎用化合物である芳香族アルデヒド **5** を選定した (Scheme 1B)。一般的な条件でニトロ基を導入した後、ヒドラジンを作用させインダゾール環を構築した。得られた **7** を、トリメチルオキシニウムテトラフルオロボレートにより位置選択的にメチル化し **8** に変換した。最後にニトロ基を、回収・再利用可能な不均一系白金触媒を用いた条件で官能基選択的に水素化還元し、高収率で **9** を取得した。トリアゾール骨格やインダゾール骨格は医薬品化合物によく見られる骨格であり、選択性の高い本製造法は含窒素複素芳香環の工業利用可能な合成・官能基化法としても価値が高いと考えられる。

A | Preparation of 1,2,4-Triazole Motif



B | Preparation of Indazole Motif

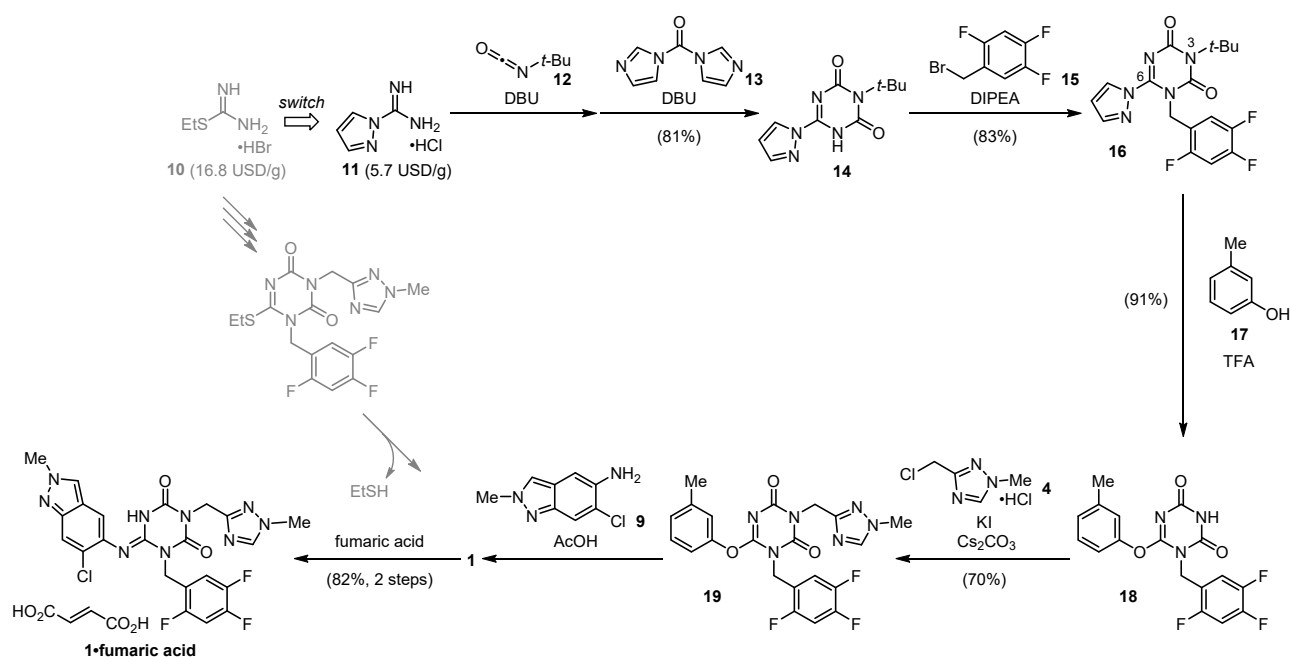


Scheme 1. トリアゾール誘導体 **4** 及びインダゾール誘導体 **9** の製造法

3. エンシトレルビル (1) の製造法確立

続いて、エンシトレルビル (1) の中心骨格である 1,3,5-トリアジノン誘導体の製造法を検討した (Scheme 2)。創薬研究段階で使用したチオエーテル化合物 10 に代えて、ピラゾール部位を持つ安価な化合物 11 を原料とすることで、含硫黄化合物の副生による悪臭発生の回避に成功した。11 とイソシアナート 12 及び 1,1'-カルボニルジイミダゾール (CDI, 13) を順次反応させることで、1,3,5-トリアジノン骨格を構築し、化合物 14 を得た。次いで、14 を塩基性条件下 2,4,5-トリフルオロベンジルブロミド (15) と反応させることで、高収率で化合物 16 へと変換した。16 の 3 位 *tert*-ブチル基は TFA により容易に除去できたが、この際、反応系中に *meta*-クレゾール (17) を共存させることで、副生する *tert*-ブチルカチオンを捕捉して不純物の生成を抑制すると同時に 6 位ピラゾール部位が *meta*-クレゾリル基に置換されることを見出した (18 の合成)。この変換により、安定性や結晶性が優れた中間体 18 を得ることに成功し、反応後の後処理操作の最適化が可能となった。すなわち、抽出操作を組み込むことで腐食性物質の TFA の除去を可能とし、更に晶析精製が可能となり、シリカゲルクロマトグラフィ精製を不要とした簡便で堅牢な製造法を見出すことができた。*meta*-クレゾリル基の導入は、続くトリアゾール誘導体 4 との反応で得られる化合物 19 の安定性向上においても効果があり、6 位がピラゾリル基の化合物と比較して 19 は有意に工程中での分解が抑制され、処理に長時間を要する大規模なスケールでも安定的に製造できた。一方、トルエン中で酢酸を共存させると 19 の *meta*-クレゾリル基は良い脱離基として機能した。その結果、比較的穏和な条件下 19 はインダゾール誘導体 9 と効率良く反応して 1 に変換された後、フマル酸との共結晶化工程を経て、医薬品原薬 1・fumaric acid を得た。

以上、我々は全 12 工程 (最長直線工程 : 6 工程) による 1 の製造法を確立した。全 12 工程の内 9 工程で反応混合物から直接晶析して目的物を取得した。これは、クエンチや抽出などに要する有機溶媒や試薬、設備稼働エネルギーなどのリソースを省略できるため環境調和型の製造法として有用なだけでなく、製造期間の短縮にも寄与する。また、総収率は 35%以上を実現し、創薬研究段階と比較して 7 倍以上に向上した。スケールアップに向けて顕在化していた合成上の課題はいずれも改善され、全工程を通じて 100 kg 以上のスケールで製造を実証できたことにより、本製造法の実用性が示された。



Scheme 2. エンシトレルビルの実用的製造法

4. エンシトレルビルの社会実装

本薬の開発は創薬研究において本化合物が創製された 2021 年 3 月から 4 ヶ月後の 2021 年 7 月に国内第 1 相臨床試験を開始し、その 7 ヶ月後の 2022 年 2 月に本邦における条件付き承認申請を行った。この短期間で治験用原薬の供給及び原薬の商用製造体制構築を完了できた主な要因は、上述した通り、いずれの鍵中間体も入手容易な原料から製造が可能でありかつ収束的に主骨格に導入する合成戦略を採用した点、更に各工程において生産性及び堅牢性の高い製造法の開発に短期間で成功した点であると言える。

現在も本薬のグローバル供給を可能とすべく製造量増強を進めており、すでに年間 3000 万人分の生産体制の構築を達成している。

本講演では、一般的な原薬製造法開発研究の視点に加えて、スピード開発を達成する上での工夫や重要ポイントなど、現場で直に感じた経験を交えて発表する。

参考文献

1. Unoh, Y.; Uehara, S.; Nakahara, K.; Nobori, H.; Yamatsu, Y.; Yamamoto, S.; Maruyama, Y.; Taoda, Y.; Kasamatsu, K.; Suto, T.; Kouki, K.; Nakahashi, A.; Kawashima, S.; Sanaki, T.; Toba, S.; Uemura, K.; Mizutare, T.; Ando, S.; Sasaki, M.; Orba, Y.; Sawa, H.; Sato, A.; Sato, T.; Kato, T.; Tachibana, Y. *J. Med. Chem.* **2022**, *65*, 6499.
2. Kawajiri, T.; Kijima, A.; Iimuro, A.; Ohashi, E.; Yamakawa, K.; Agura, K.; Masuda, K.; Kouki, K.; Kasamatsu, K.; Yanagisawa, S.; Nakashima, S.; Shibahara, S.; Toyota, T.; Higuchi, T.; Suto, T.; Oohara, T.; Maki, T.; Sahara, N.; Fukui, N.; Wakamori, H.; Ikemoto, H.; Murakami, H.; Ando, H.; Hosoya, M.; Sato, M.; Suzuki, Y.; Nakagawa, Y.; Unoh, Y.; Hirano, Y.; Nagasawa, Y.; Goda, S.; Ohara, T.; Tsuritani, T. *ACS Cent. Sci.* **2023**, *9*, 836.

フロー合成技術による化学プロセスの強化にむけた挑戦

～タンパク質・抗体の高機能化にむけた取り組み～

味の素(株) バイオ・ファイン研究所

○中原祐一

Challenges to intensify the chemical processes using flow microreactor technology

～ Approaches to improve the functionality of proteins and antibodies ~

Yuichi Nakahara*

Research Institute for Bioscience Products & Fine Chemicals, Ajinomoto CO., INC.

1-1 Suzuki-cho, Kawasaki-ku, Kawasaki, Kanagawa, 210-8681, Japan

Yuichi.nakahara.s5k@asv.ajinomoto.com

Continuous flow micro reactors, which allow chemical reactions in shielded pipes and tubes, overcome limitations of traditional batch reactors. This study reports the antibody-drug conjugate (ADC) synthesis mediated by a continuous flow process. The optimized mixer type, reaction time, and mixer diameter were explored, resulting in clinically relevant ADCs. The process used a stepwise mixing system for sequential reduction/conjugation processes. The methodology was applied to combinations of different antibodies and payloads, showing consistent trends. The results highlight that continuous flow chemistry can develop reliable processes for ADC production.

人類の目覚ましい進歩は科学技術の進歩によってもたらされてきた。中でも化学材料は自動車、エレクトロニクス、医薬品、消費財、建設など多くの分野でなくてはならない重要な役割を果たしている。化学材料はさらなる高機能化を実現するとともに、マテリアルズインフォマティクス(MI)や自動化を活用した高速開発、環境調和を両立し、よりよい社会を実現していく必要がある。フローマイクロリアクタ(FMR)はこれらを実現するプロセス化学技術として重要である。

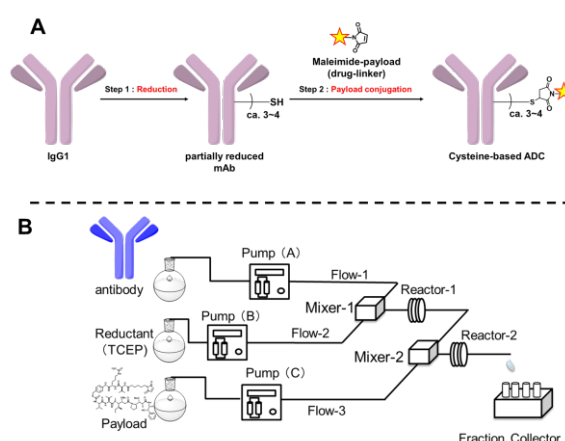
FMR はマイクロ空間で特異的に生じる現象を利用したフロー型の反応装置として、従来バッチ型の反応器では制御が困難であった混合や反応熱を精密に制御することができる技術として近年、アカデミアとともに産業界でも注目されている。化学反応は、原料の混合・拡散とともに反応により生じる熱の移動、外部との熱伝達など物理化学的な要素によって成り立っている。これらの過程を解析し、律速となっている過程を理解することは、プロセス化学研究のみならず産業応用の面においても大変重要である。FMR をはじめとしたフロー型の反応装置は製造方法としてだけでなく、反応および物理化学的な現象の把握も容易に行えるなど、プロセス化学研究の面からも重要な手法である。

タンパク質や抗体、核酸をはじめとした生体高分子は近年、幅広い領域で研究開発がすすめられており、製薬や再生医療といった幅広い分野でこれらの研究開発が進んでいる。特に、タンパク質と薬剤を結合させる Bioconjugate はタンパク質の高機能化の有力な手法として検討が進められている。一方で、生体高分子は一般的に不安定であり、熱や pH などの影響を受けやすくタンパク質の機能が失われてしまうケースも多い。このことから FMR のもつ精密な反応場を不安定な生体高分子に適用することはタンパク質の性質の理解と深めたうえでプロセス適用できるメリットがあるなど重要な意義をもつ。

抗体薬物複合体 (Antibody-drug conjugate : ADC) は抗体に抗がん剤などの分子を結合させ、標的への送達性を高めたバイオ医薬品である。抗体中のシステイン (Cys) 残基のジスルフィド結合を部分的に還元し、得られたチオール基に対してマレイミドカップリングにより、高活性 Payload とコンジュゲートさせる手法は ADC 合成の汎用的な手法として知られている。一方で、従来のバッチリアクタを用いた反応系ではスケールギャップが発生し、薬効や安全性に影響を及ぼす薬物抗体比 (Drug Antibody Ratio : DAR) が変化するほか、還元された抗体が不安定なため、凝集体を形成するなどの課題があった。そこで我々は高速混合や滞留時間の精密制御によって不安定な中間体の制御に適した FMR を用いた ADC 合成を検討することとした。

本検討では 3 台の送液ポンプ、2 つのマイクロミキサと流路からなる多段階の FMR システムを構築した (右図)。第一ステップで抗体の還元プロセス、第二ステップでは Cys 残基への conjugation を行うシステムとなる。還元条件ならびに conjugation 条件の至適化により、最終的に合計の反応時間が 5 分以内とした条件において DAR 3 以上となる条件を見出した。さらに 3 種類の抗体と 3 種類の Payload を使用して合計 9 種類の抗体薬物複合体の調製を行うことができた。これらの反応ではいずれの条件においても抗体の凝集体の増加は認められなかったこと、安定的な DAR を得ることができたことから、ADC 製造において FMR が適用できるポテンシャルがあることが確認された。

当日の講演では、弊社でのフロー合成プロセスの活用事例などとともに、フロー合成が実現できる社会への期待などについても紹介する。



- 1) Nakahara, Y.; Mendelsohn, B. A.; Matsuda, Y. Antibody-Drug Conjugate Synthesis using Continuous Flow Microreactor Technology, *Process Res. Dev.* **2022**, 26, 2766–2770.

プロセス研究における「デジタル有機合成」の取り組み

九州大学大学院薬学研究院

○大嶋孝志

Digitalization-driven Transformative Organic Synthesis (Digi-TOS) in Process Research

Takashi Ohshima*

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University

3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan

ohshima@phar.kyushu-u.ac.jp

Digitalization of organic reactions is essential for developing the next generation of organic synthesis with the assistance of artificial intelligence (AI) and machine learning (ML) methods. In this regard, we have recently launched the "Digitization-driven Transformative Organic Synthesis (Digi-TOS)", a unique digitization platform that promotes the fusion of different fields of experimental chemistry and information science for diverse organic synthesis. We are developing automated methods (molecular design, synthetic pathway search, optimization of reaction conditions, batch-to-flow conversion, and autonomous synthesis systems) that thoroughly utilize AI techniques to accelerate innovation for creating novel reactions and molecules. We are also constructing our own database (DB) optimized for ML in organic chemistry. In this presentation, I will mainly present our recent activities in Digi-TOS that are closely related to process research.

2021年9月に発足した学術変革領域研究(A)「デジタル有機合成」¹⁾は、有機合成(実験科学)とデータサイエンス(情報科学)の異分野融合²⁾によって、有機合成に破壊的イノベーションを起こし、デジタル有機合成の基盤を世界に先んじて構築することを目的として活動しています。これまで、領域内では機械学習の勉強会を開催し、また多くの共同研究を推進してきました。領域立ち上げから2年が過ぎ、多くの研究成果を発表することができました¹⁾。特に、プロセス研究において日常的に必要な反応条件最適化におけるベイズ最適化などの機械学習の利用は広く研究者(学生)に浸透し、実験化学者が日常の研究生活の中で当たり前のように活用するようになってきました。今回の講演では、本領域研究発足の背景と領域研究の概要の説明とともに、「デジタル有機合成」で現在行なっている取り組みの中で、プロセス研究に関連が深い内容を中心に紹介したいと思います。プロセス研究における情報科学の活用は、少しでも参考になるような情報を提供できれば幸いです。



本領域研究発足の背景

本領域は「有機合成の基礎研究の底上げに寄与したい」という強い思いから発足しました。有機合成化学は、新たな分子変換反応、反応剤、触媒などを開発することで、医療の発展や高度成長を支える医薬、農薬、機能性材料などを次々と生み出し、人類のクオリティ・オブ・ライフの向上に大きく貢献してきましたが、アカデミアの研究環境が大きく変化し、また世界的に開発競争が激化する中で、日本の基礎研究力の著しい低下が指摘されています。一方で、研究現場ではキラリと光る研究の原石をしばしば見出しています(0→0.1)。しかしながら、その原石を磨き、そして世に送り出すところで遅れをとっているように感じます(力負け?)。もし、この磨き上げのステップ(0.1→1)を超加速することができれば、たとえ小さな研究グループでも、膨大な資金力やマンパワーに負けることなく、0から1を生み出す革新的な研究開発を実現し、世界と戦っていけるはずです。では、どうすれば超加速を実現できるのでしょうか?

有機合成研究の現場では、実験に加え、理論・シミュレーションを用いることで、大幅な効率化が可能となってきたものの、依然として膨大な時間・労力・コストが費やされています。そこで我々は、研究開発の超加速を実現するために、第4の科学として注目されているインフォマティクス(情報科学)を有機合成化学に徹底的に活用する「デジタル有機合成」のプラットフォームを構築しようと考えました。現在、様々な分野で人工知能(AI)の技術に期待が寄せられ、大きな成果があがっています。有機合成化学の分野でもAIの利用が進められてきましたが、反応条件最適化や合成経路探索などへの機械学習(ML)の利用が報告されるようになったものの、全体的にはその利用は限定的であり、いまだ未発達と言わざるを得ない状況でした。そこには、有機合成化学特有の様々な要因が存在します。例えば、有機合成にMLを利用しようとする際、MLに必要とされる膨大なデータ数を実験によって獲得することは困難です(問題④)。そのため、通常は過去に報告された膨大な論文のデータを網羅した汎用データベース(DB)からデータを抽出しMLに利用するという手法が一般にとられます。しかし、汎用DBに収載されているデータには、①～③に示すデータの質の問題が存在します。さらに、DBそのものにも⑤～⑧の問題が存在します。さらに、高精度なMLモデル構築には反応の本質を掴んだ特徴量が必要ですが、例えば、基質、試薬、触媒などの分子構造をデジタル化するというところだけを考えても、状況に応じて考慮すべき事項は様々です。

【データに関する問題】

- ① 精度が実験者の環境や技量に大きく左右される
- ② 単離収率などは特徴量として不適切
- ③ 反応の再現性が担保されたデータが少ない
- ④ 膨大なデータ数を実験で得ることが困難

【データベース(DB)に関する問題】

- ⑤ 実用的なDBは海外に依存し莫大な使用料が必要
- ⑥ 機械学習への利用が制限されるようになった
- ⑦ 機械学習に最適化されたDBが存在しない
- ⑧ 論文に不必要と判断されたデータが含まれない

「デジタル有機合成」プラットフォーム(PF)

それに対し我々(領域立ち上げ時のメンバーの多く)は、吉田潤一先生が立ち上げられた新学術領域「反応集積化」でフロー反応に出会い・学び、続いて深瀬浩一先生の「中分子戦略」で中分子

合成にフロー反応を活用すべく様々な検討を行う中で、フロー反応が ML にとても親和性が高いことを認識しました³⁾。実際に私自身も、ML を利用することで僅かなデータから極めて効率的に反応条件最適化が可能であることを経験し⁴⁾、化学の研究手法の新たな潮流を感じていました。また、吉田先生が有機合成化学協会の会長の時に立ち上げられた「AI と有機合成化学」研究部会⁵⁾を通じて、有機合成化学における AI 活用の可能性を議論してきたことが、本異分野融合領域を立ち上げる礎となりました。本領域研究では、A01 班 (AI 支援による反応制御の深化)、A02 班 (AI 支援による合成手法の深化)、A03 班 (有機合成を支援する AI 手法の深化) の 3 班体制で「デジタル有機合成」PF を形成し、上記の問題解決に取り組むこととしました。前述のように、フロー反応と ML の相性はよく、フロー反応にインライン分析装置を組み込むことで、質の高いデータを大量に取得することが可能です。しかしながら、現時点ではフロー反応化できる反応が限定的であるため、A01 班がバッチ反応を用いて多種多様な反応の検討を行うことで、有機反応の多様性をカバーしようという考えです。この際、各実験者が有機化学で汎用される曖昧な表記を避け (rt、over night などの表記は避け数値で表記)、可能な範囲で複数回の実験を行い (統計的処理)、領域の統一フォーマットで規定された実験情報を入力するなどを行うことで、バッチ反応でも ML に適した情報を得ることができるよう工夫しています。また、機械学習を用いたバッチ反応のフロー反応への変換にも取り組んでいます。



本 PF の肝は、有機化学の機械学習に最適化した独自の DB の構築を行うことです。論文に掲載される実験データは膨大な実験データの一部にすぎず、主観的な見解によって論文投稿には不必要と判断された多くのデータがネガティブデータとして各々の研究組織に死蔵されています (問題⑧)。しかし、このようにネガティブデータに分類された実験データは、後々の研究のきっかけになることも多く、失敗を繰り返さないという意味以上の大きな価値を有しています。さらに、データ駆動型の研究を行うためには、良い結果のデータと悪い結果のデータがバランスよく含まれていることが好ましいため、本 PF では、ネガティブデータとして切り捨てられたこれらの情報を含めた情報収集を行い、全データ駆動型のシステムを構築しています。具体的には、電子実験ノートからのデータの自動抽出 (API の利用)⁶⁾や Google Forms を利用して各班員の実験データを網羅的に収集し、領域の DB に蓄積しています。また、ML に必要な反応データ収集を班員に大きな負担をかけることなく実施するため、インライン分析装置を連結したフロー反応装置や反応条件探索ロボット (右図)⁷⁾、LC-MS や GC-MS、自動精製装置などの機器、そして ML のための情報集積を一括で行うことができるワンストップ型のサポート拠点を全国各所に形成して班員が利用しています。



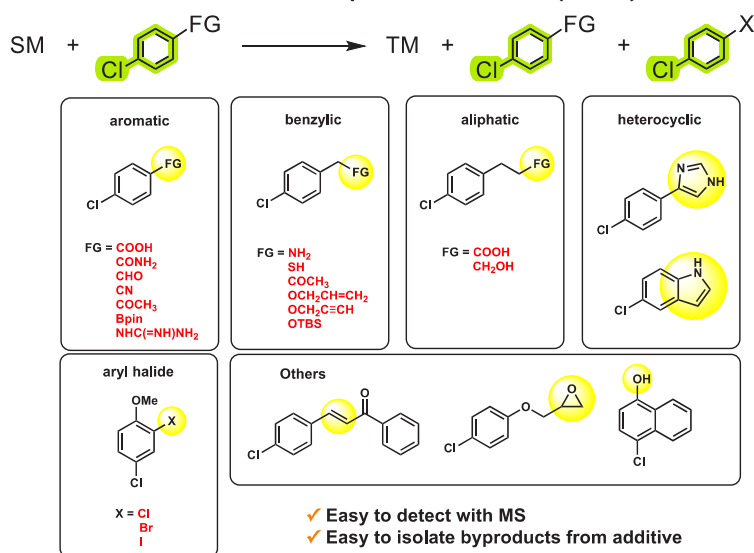
官能基評価キットを活用した化学選択性の網羅的データ収集

領域 DB 特徴として、天然物や医薬品を反応原料に用いる Late-Stage Functionalization (合成終盤での官能基変換) の触媒反応の開発の鍵となる、化学選択性の網羅的データ収集を行なっています。化学選択性制御⁸⁾の研究を行うためには、通常、一つの化合物に二つ (以上) の官能基を有する化合物を準備 (購入 or 合成) する必要があります。しかしながら、様々な組み合わせで複数の官能基を有する化合物の準備は容易ではなく、化学選択性の研究の大きな障害となっています。そこで我々は、様々な官能基を有する官能基評価キット⁹⁾を活用し、様々な官能基の共存下で反応を行うことで、主反応への影響、添加した化合物の反応の有無などの情報を網羅的に収集しデータベース化することを計画しました。我々は、様々な官能基を有する外部添加剤「官能基評価キット」を独自に作成し、これらを反応に共存させる

ことで、複数の官能基を有する個別の化合物を合成することなく、官能基許容性の情報を網羅的に収集することとしました¹⁰⁾。医薬品や天然物、そしてその合成中間体に多く見られる代表的な官能基を 26 種類選定し、広範な反応に適用可能かつ NMR や LC-MS など標準的な分析装置で測定可能な、独自の「官能基評価キット」を作成しました。データは正確性を担保するため、統計的手法を用いて解析・評価を行なっています。本手法では、ネガティブな結果も含めたす

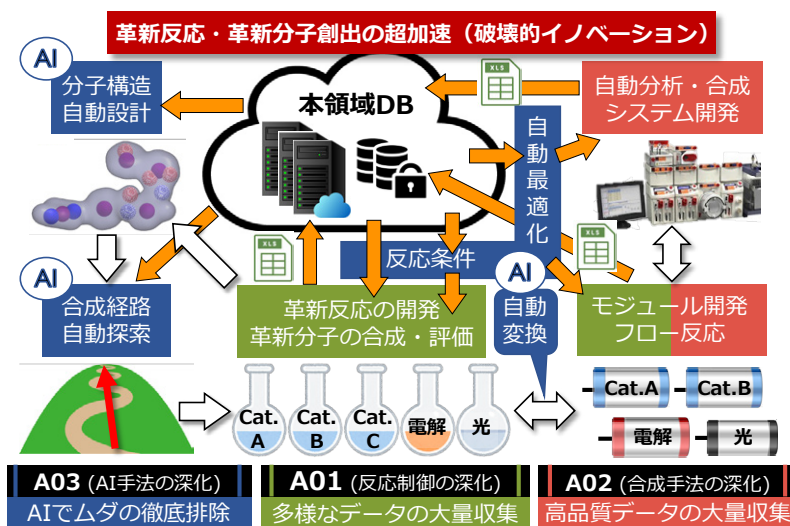
べての情報を網羅的に収集することができるため、データ駆動型機械学習の精度向上や逆合成解析プログラムの作成に大きく貢献できると期待しています。さらに、「官能基評価キット」を用いた検討を行うことで、正の添加効果の発見¹¹⁾や、予期せぬ現象¹²⁾も見出されており、新規選択性制御法の原石発掘や新制御因子の発見を「偶然から必然に」するシステムを構築できると考えています。

～ Functional Group Evaluation (FGE) kit ～



領域 DB を用いた ML 手法の開発

領域 DB に蓄積したデータは、様々な ML 手法の開発に用いられています。領域では、特に①反応条件最適化、②分子構造設計、③合成経路探索、④バッチ反応のフロー反応への変換、そして、⑤自律的自動合成システムの開発などの検討を行なっており、分子デザインから物質供給までを可能とする一気通貫



の「デジタル有機合成」PF を構築したいと考えています。これらの中で本講演では、バッチ反応やフロー反応における③合成経路探索、反応性・選択性向上のための触媒の②分子構造設計、そして、最近注力している溶媒効果の予測システム¹³⁾などに関して、最近の取り組みを紹介したいと考えています。

References

- 1) 領域 HP; <https://digi-tos.jp>
- 2) 日本学術会議の提言など; <https://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-24-t292-1.pdf>
- 3) 有機合成科学協会誌, **2021**, 79, 5 (巻頭言) .
- 4) 静岡大学の間瀬先生、武田先生とのフロー反応に関する共同研究など, *manuscript in preparation*.
- 5) 研究部会の HP; <https://www.ssocj.jp/about-ssocj/about-ssocj-products/about-ssocj-products-b/>
- 6) 電子実験ノート Signals Notebook に対する API を京都大学の小島先生が開発済み
- 7) 例えば、分子化学研究所「有機合成 DX」が所有する反応条件探索ロボット
- 8) 化学選択性の総説; N. A. Afagh, A. K. Yudin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 262.
- 9) 添加剤を活用した官能基共存性評価の例; K. D. Collins, F. Glorius, *Nature Chemistry* **2013**, 5, 597.
- 10) N. Saito, A. Nawachi, Y. Kondo, J. Choi, H. Morimoto, T. Ohshima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2023**, 96, 465.
- 11) 例えば Y. Maegawa, T. Ohshima, Y. Hayashi, K. Agura, T. Iwasaki, K. Mashima, *ACS Catal.* **2011**, 1, 1178.
- 12) 例えば J. Choi, N. Saito, A. Nawachi, Y. Kondo, H. Morimoto, T. Ohshima, *manuscript in preparation*.
- 13) 静岡大学の間瀬先生との共同研究

医薬品製造プロセスにおける濃縮・溶媒交換への膜分離技術の適用

¹ 神戸大学先端膜工学研究センター, ² 住友ファーマ (株) プロセス研究所, ³ 田辺三菱製薬 (株) 製品技術研究所, ⁴ 塩野義製薬 (株) 製薬研究所, ⁵ 小野薬品工業 (株) CMC・生産本部合成研究部
○熊谷和夫¹, Ralph Rolly Gonzales¹, 黒田貴一², 森田悠司³, 間中敦史⁴, 村瀬辰史⁵,
田中洋明², 田中雅巳⁴, 勝川幹基⁵, 松山秀人¹

Application of Membrane Separation Technology to Concentration and Organic Solvent Exchange in Pharmaceutical Manufacturing Processes

Kazuo Kumagai^{*1}, Ralph Rolly Gonzales¹, Kiichi Kuroda², Yuji Morita³, Atsushi Manaka⁴, Tatsushi Murase⁵,
Hiroaki Tanaka², Masashi Tanaka⁴, Mikimoto Katsukawa⁵, Hideto Matsuyama¹
¹Research Center for Membrane and Film Technology, Kobe University, Kobe, 657-8501, Japan
²Process Research & Development Laboratory, Sumitomo Pharma Co., Ltd., Osaka, 554-0022, Japan
³CMC Production Technology Laboratories, Mitsubishi Tanabe Pharma Corp., Sanyo-Onoda, 756-0054, Japan
⁴API R&D Laboratory, Shionogi & Co., Ltd., Amagasaki, 660-0813, Japan
⁵Chemical Process R&D, CMC & Production, Ono Pharmaceutical Co., Ltd., 618-8585, Japan
k.kumagai@port.kobe-u.ac.jp

Compared with distillation, membrane separation process is simple and requires very little energy to separate solvents. However, there has been no systematic study on what type of membranes should be used in separating a wide variety of organic solvents. In this study, we evaluated membrane separation in various organic solvent solutions or solvent mixtures using commercial and Kobe University-developed membranes with the aim of applying membrane separation technology to concentration and solvent exchange in the small molecule pharmaceutical manufacturing process.

有機溶媒分離で現在広く用いられる蒸留・蒸発法（濃縮）は、操作が簡便で、揮発性のほぼ全ての有機溶媒に適用できるが、消費エネルギーが大きいという根本的な問題がある。一方、膜分離法は常温での分離が可能のため、省エネルギーかつ熱に不安定な物質の分離にも適用でき、また、溶液を連続的に処理するため、フロー合成への適用によりプロセス全体の効率化も期待される（図1）。しかし、水系での分離と比べ有機溶媒系での膜分離は、多種多様な有機溶媒に対しどの膜が適するのか、どのように分離を行うのが良いかなど、基礎的な情報が未だに乏しいのが現状である。近年、耐溶剤性ポリマーを用いて分離膜を製膜する方法やそのための膜材料が開発されており、これらの膜は有機溶媒ナノろ過（Organic Solvent Nanofiltration; OSN）膜や有機溶媒逆浸透（Organic Solvent Reverse Osmosis; OSRO）膜と呼ばれている。OSN膜を用いると、有機溶媒に溶解した低分子化合物溶液から有機溶媒だけを透過（ろ過）させることができるので、膜ろ過法による低分子化

化合物の濃縮が可能になる。また、OSRO 膜を用いると、これまで極めて困難とされた有機溶媒同士の分離も可能になる（図 2 に溶媒交換のプロセスイメージ）。本研究では、低分子医薬品製造プロセスにおける濃縮・溶媒交換への膜分離技術の適用を目的として、既存膜（市販膜）および神戸大学開発膜を用いて、有機溶媒系での OSN、OSRO 膜分離特性の評価を行ったので報告する。

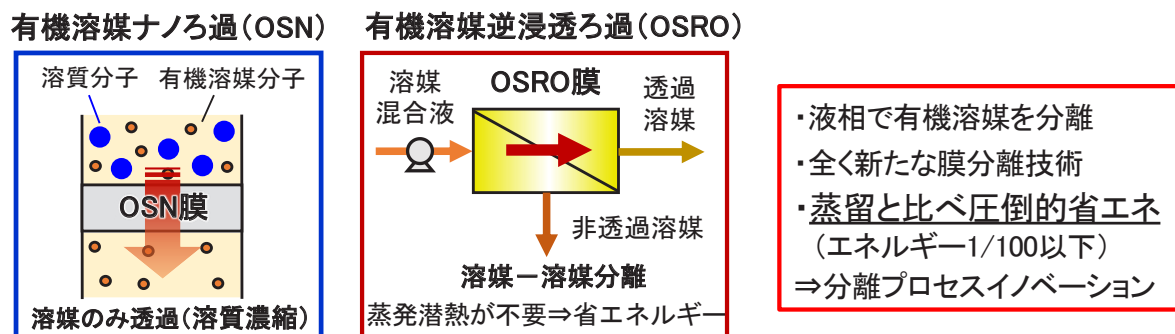


図 1. OSN 膜、OSRO 膜を用いた有機溶媒分離の概念と特長

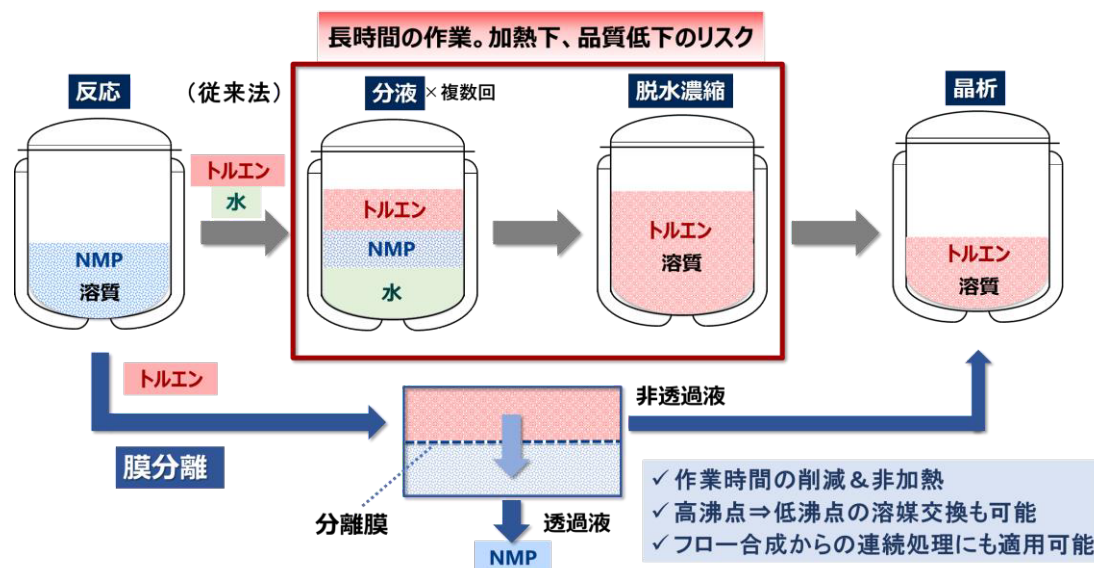


図 2. 膜分離を用いた溶媒交換の想定例（NMP（沸点 202℃）からトルエン（同 110℃）への溶媒交換）

1. 市販 OSN 膜を用いた有機溶媒溶液からの化合物と溶媒の分離（濃縮）

図 3 に示した膜分離実験装置を用いて、23 種類の市販 OSN 膜（ドイツ Evonik 社膜、オランダ SolSep BV 社膜、イスラエル AMS Technologies 社膜、表 1）、5 種類の有機溶媒（MeOH、THF、NMP、EtOAc、toluene）、溶質として 4 種類の有機化合物（分子量 330～400 の色素）を用い、網羅的に膜分離特性（化合物阻止率と溶媒透過性）を調べた。その結果、比較的多種類の溶媒を使用でき、かつ阻止性も高い膜として Evonik 社と SolSep 社の OSN 膜各 1 種類が選抜された（表 2）。これらの膜は、分子量 340 の低分子化合物の阻止率が約 99%とほぼ完全に阻止する性能を有することから、有機化合物を含有する親水性～疎水性有機溶媒溶液の濃縮に非常に有用と考えられる。一方、AMS 社の OSN

膜は MeOH 中では比較的良好な性能を示したが、アルコール系以外の有機溶媒中では溶媒透過速度は非常に低くなった。また、3 社のいずれの OSN 膜も NMP に対しては安定性が低く、市販膜では NMP 中での分離は困難であることが分かった。

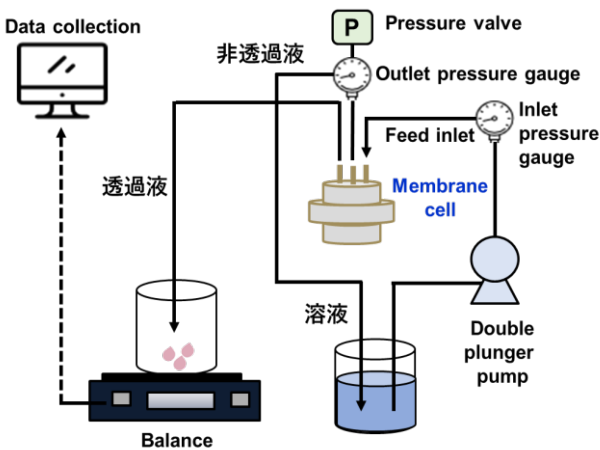


図 3. OSN 膜分離実験装置模式図

表 1. 本研究で使用した市販 OSN 膜

Evonik社膜 ^{a)}	SolSep社膜	AMS社膜 ^{b)}
DuraMem 150 T1	SolSep 010206	AMS S-3011
DuraMem 200 T1	SolSep 010306	AMS S-3012
DuraMem 200 T2	SolSep 030306	AMS S-3014
DuraMem 300 T1	SolSep 030705	
DuraMem 500 T1	SolSep 080105	
DuraMem 900 T1	SolSep 030105	
PuraMem 280	SolSep 070706	
PuraMem S600	SolSep 090101	
PuraMem Flux	SolSep 090801	
PuraMem Performance		
PuraMem Selective		

^{a)} 網掛けした OSN 膜 8 種類は現在は販売終了

^{b)} 買収によって 2022 年 5 月より中国 Unisol 社が販売

表 2. 市販 OSN 膜 23 種類から選抜された各種溶媒中で使用可能な OSN 膜の有機溶媒系での分離性能

有機溶媒	Evonik PuraMem Selective		SolSep 030105	
	阻止率 (%)	透過流束 (LMH/bar)	阻止率 (%)	透過流束 (LMH/bar)
MeOH	99.5	0.59	97.6	0.62
THF	99.1	2.33	98.1	1.81
EtOAc	99.0	1.86	99.2	1.72
Toluene	98.8	1.33	98.9	0.52

阻止率は 1 wt%色素 (Solvent Yellow 82, 分子量 340) に対する阻止率 (透過実験での操作圧 4 MPa)

2. 神戸大開発 OSN 膜を用いた NMP 溶液からの化合物と溶媒の分離 (濃縮)

市販 OSN 膜では適用困難であった NMP 溶液中の OSN 分離性能を検討すべく、ナイロン 6 製の中空糸膜を基材とし、中空糸内側に界面重合ポリアミドを分離活性層としてコーティングした界面重合複合中空糸膜を作製した (図 4)。ナイロン 6 は NMP など多くの溶媒に対し耐性を示す膜素材であり、界面重合ポリアミドも耐溶剤性が高いことが知られている。検討の結果、分子量 350 の中性化合物 (Sudan blue II) を 1 wt%含有する NMP 溶液に対し、本中空糸膜は化合物阻止率 99%以上 (室温)、NMP 中での安定性 1 年以上という高い分離性能を示した。現時点で、NMP 中で低分子化合物を安定に分離可能な唯一の膜と考えられる。

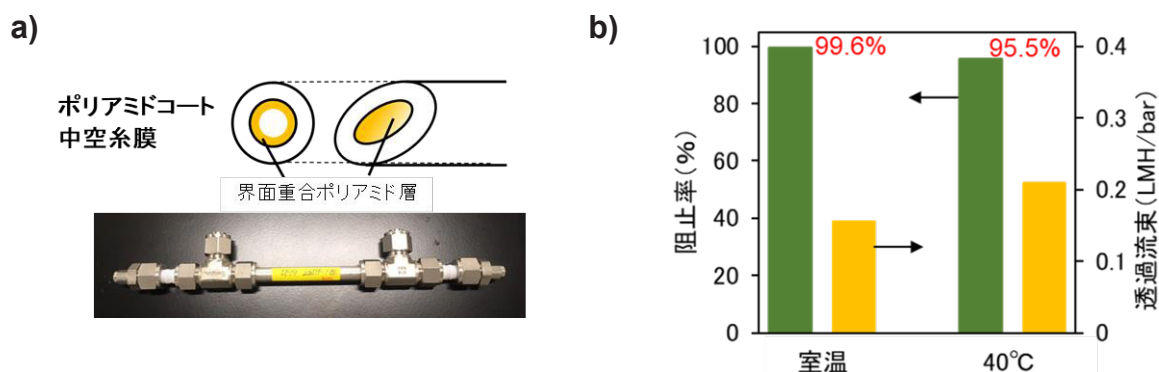


図 4. 神戸大開発 OSN 膜 (a) を用いた NMP 溶液中の化合物 (Sudan Blue II) 分離 (b)

3. 市販膜および神戸大開発膜を用いた溶媒混合液からの溶媒－溶媒分離（溶媒交換）

溶媒－溶媒分離には高い阻止性を持つ OSRO 性能の分離膜が必要となるが、市販されている OSRO 膜はない。そこで市販の OSN 膜の中で分離性能の高い膜を用いて、2 種類の溶媒の混合液での溶媒－溶媒分離を検討した。その結果、市販 OSN 膜では選択阻止率 60%を超える膜あるいは溶媒の組合せは見出すことはできなかった。

一方、神戸大学では表面が親水性の OSRO 膜として耐溶剤性ポリアミド複合平膜^{1,2)} (図 5)、表面が疎水性の OSRO 膜としてフッ素ポリマーコーティング平膜^{3,4)} (図 6) 等を創製しており、これらを用いた溶媒－溶媒分離の検討を行った。耐溶剤性ポリアミド複合平膜を用いた場合、MeOH-toluene 混合液など親水性と疎水性の溶媒の組合せの混合液の分離において、疎水性溶媒の透過を選択的に阻止した (図 5a)。疎水性溶媒に対する阻止率は、溶媒の疎水性が高いほど顕著であり、MeOH-toluene 混合液 (混合比 9:1) では toluene 阻止率 85%が得られた。これは膜表面のポリアミド分離活性層が極性を有しているため、MeOH のように極性でかつ小さい溶媒分子が優先的にポリマー鎖構造の極性ポケットを透過する一方、toluene は非極性かつ分子サイズも大きいいため透過が妨げられることによると考えられる (図 5b)。

一方、疎水性フッ素系ポリマーである AF2400 などを低沸点フッ素系溶媒に溶解し、耐溶剤性多孔膜上にスピンコーティングすることで得られる OSRO 膜のフッ素ポリマーコーティング平膜 (図 6a) は、hexane-EtOH 混合液など疎水性溶媒と親水性溶媒の組合せの混合液の分離において、親水性溶媒の透過を選択的に阻止した。hexane-EtOH 混合液 (混合比 6:4) では EtOH 阻止率約 90%、toluene-EtOH 混合液 (混合比同) では EtOH 阻止率約 80%が得られた (図 6b)。これは、膜が疎水性であるため、疎水性の溶媒が膜内に浸透しやすい一方、親水性溶媒は膜内への透過が妨げられるため、選択的に疎水性溶媒が透過するためと考えられる。本事例において、蒸留（濃縮）法では困難な高沸点溶媒から低沸点溶媒への効率的な置換が達成されている点で興味深い結果と捉えている。

上記の親水性 OSRO 膜、疎水性 OSRO 膜を用いた溶媒－溶媒分離の結果は、膜表面の親・疎水性によって有機溶媒の選択透過性を制御できることを示しており、親水性 OSRO 膜は混合液中の親水性溶媒を選択的に透過（疎水性溶媒を阻止）させることができ、疎水性 OSRO 膜はその逆に、疎水性溶媒を選択的に透過（親水性溶媒を阻止）させることができることを示している。つまり、極性の異なる OSRO 膜を用いることで、混合溶媒からの任意の溶媒を選択的に分離することが可能である。

ことを確認できたと言える。

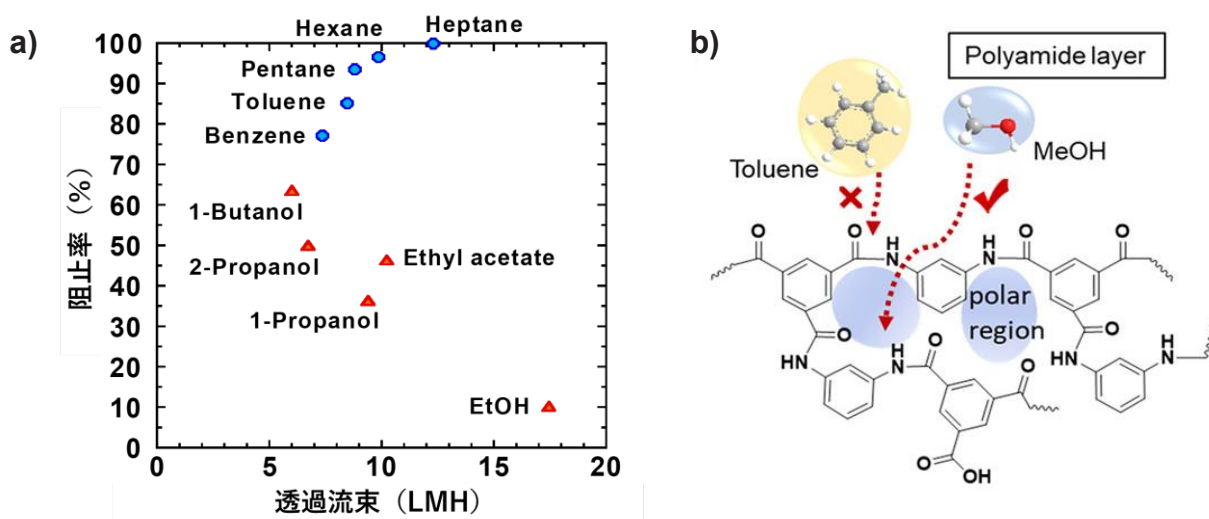


図 5. 親水性 OSRO 開発膜の耐溶剤性ポリアミド複合平膜を用いた溶媒－溶媒分離
 (a) MeOH と他溶媒の組合せから成る混合溶媒（混合比 9:1）における他溶媒の阻止率
 (b) MeOH-toluene 混合液における MeOH 選択透過（toluene 阻止）のメカニズム

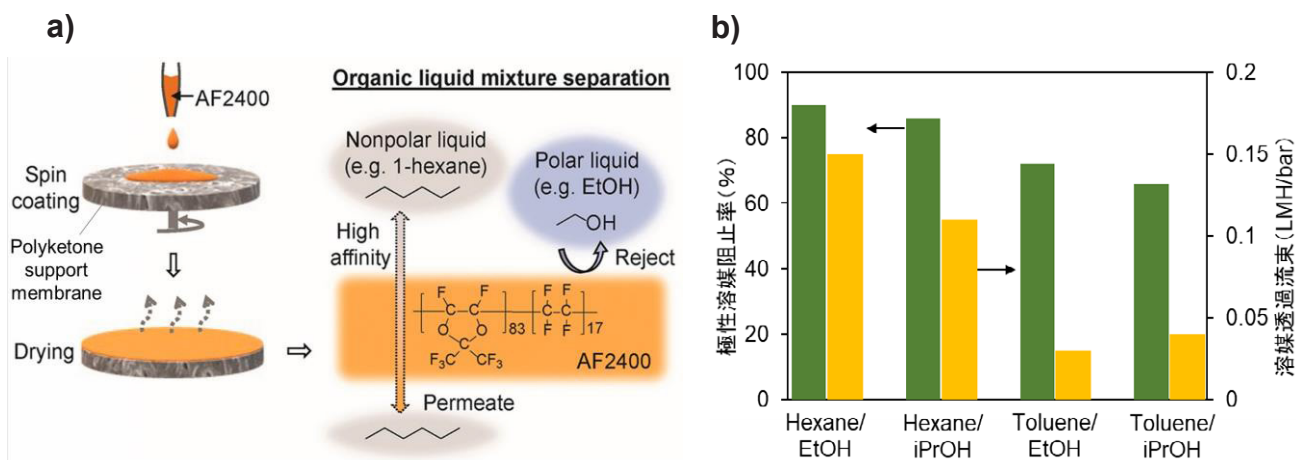


図 6. 疎水性 OSRO 開発膜のフッ素ポリマーコーティング複合平膜を用いた溶媒－溶媒分離
 (a) フッ素ポリマーコーティング複合平膜の作製法と選択的疎水性溶媒透過のメカニズム
 (b) 疎水性溶媒と親水性溶媒の混合液（混合比 6:4）における親水性溶媒に対する阻止率

以上より、膜表面の親・疎水性が制御された親水性 OSRO 膜および疎水性 OSRO 膜を使い分けることで、溶媒の極性の差を利用して溶媒－溶媒分離ができることが確認され、医薬合成プロセスにおける溶媒交換への応用可能性が示された。

謝辞 ナイロン 6 中空糸膜を提供いただいたユニチカ株式会社に深謝します。

参考文献

- 1) C. Liu, R. Takagi, T. Shintani, L. Cheng, K. L. Tung, H. Matsuyama, *ACS. Appl. Mat. Interf.*, **2020**, 12, 7586.
- 2) C. Liu, R. Takagi, D. Saeki, L. Cheng, T. Shintani, T. Yasui, H. Matsuyama, *J. Membr. Sci.*, **2021**, 618, 118710.
- 3) C. Liu, L. Cheng, T. Shintani, H. Matsuyama, *J. Membr. Sci.*, **2021**, 628, 119270.
- 4) Y. Yoshiwaka, T. Kitagawa, T. Shintani, K. Nakagawa, T. Yoshioka, H. Matsuyama, *Sep. Purif. Technol.*, **2023**, 320, 124150.

天然物(-)-エメチンのスケールアップを指向した不斉合成法の開発

1 スペラファーマ株式会社 CMC 研究本部

2 東北大学 大学院循環器内科学

3 東北大学 大学院薬学研究科

○山田雅俊¹, 東和樹¹, 瀧澤伊織¹, 江島佑紀¹, 山野光久¹, 佐藤公雄², 土井隆行³, 植田浩史³, 徳山英利³

Development of the Asymmetric Total Synthesis of (-)-Emetine for Scale-up Manufacturing

Masatoshi Yamada^{1*}, Kazuki Azuma¹, Iori Takizawa¹, Yuki Ejima¹, Mitsuhiro Yamano¹, Kimio Sato², Takayuki Doi³, Hirofumi Ueda³, Hidetoshi Tokuyama³

¹ CMC R&D Division, SPERA PHARMA, Inc., Osaka 532-0024, Japan

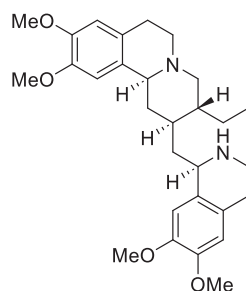
² Department of Cardiovascular Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai 980-0872, Japan

³ Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University, Sendai 980-8578, Japan
masatoshi.yamada@spera-pharma.co.jp

A scalable asymmetric total synthesis of (-)-emetine, a natural product alkaloid from ipecac species and one of the main active ingredients in ipecac syrup used in emetics, has been accomplished. The synthetic route featured a total of 13 steps of highly efficient chemical reactions, including catalytic asymmetric allylation and an industrial deoxygenation of an aliphatic compound, which obviated the need for any chromatographic purification. (-)-Emetine · 2HCl was obtained in 12% overall yield and over 93.2% HPLC purity. The synthesis was easily scaled up to 237.1 g and should be amenable to the production of larger quantities for ongoing drug development, while the compound is currently provided as natural ipecac syrup for a clinical use.

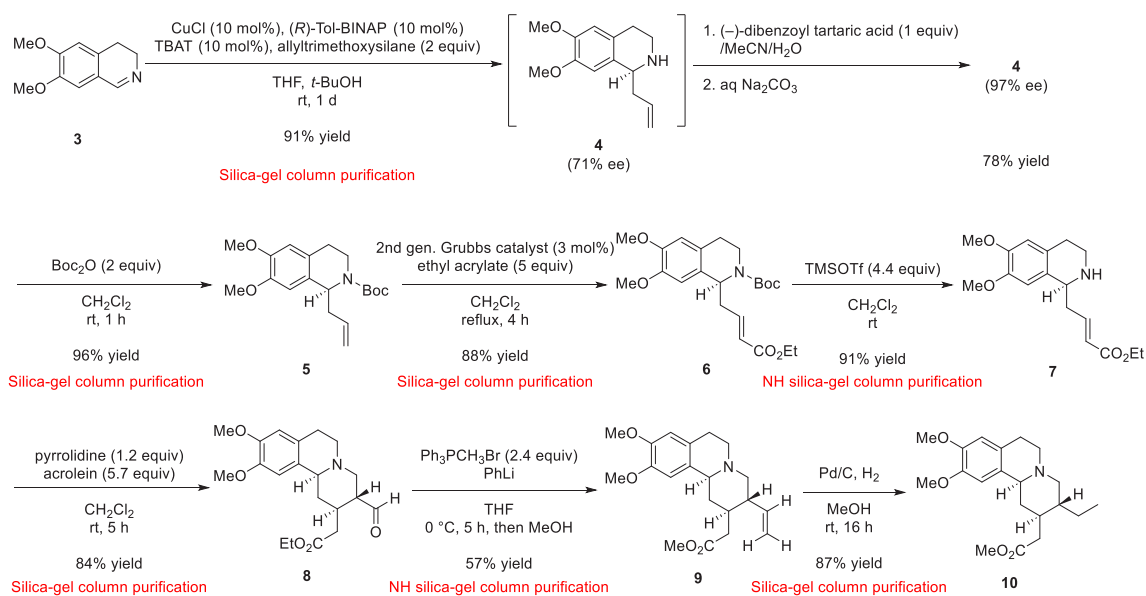
共著者である東北大学 佐藤グループは 2019 年に催吐剤トコンシロップの主成分(-)-エメチンが国の指定難病である肺動脈性肺高血圧症に対して治療効果を示すことを世界に先駆けて発見している¹⁾。そこで我々は、肺動脈性肺高血圧症に対する新規治療薬の開発を目指して GMP 製造を指向した(-)-エメチンのプロセス開発に取り組んでいる²⁾。(-)-エメチンは天然物として知られており、4 つの不斉点を有し化学合成する上で難度の高い化学構造を有している (Figure 1)。その合成法はこれまでに数多く報告されているものの工業化できる実用的な製造法はなかった。例えば、Tietze らは三環性化合物から不斉水素移動型反応を利用した(-)-エメチンの合成法を開発している³⁾。伊藤らはその三環性化合物の立体選択的合成を達成している⁴⁾。我々はこれらの合成法に注目し、毒性の強い試薬の使用やカラムクロマトグラフィー精製を避けて工業化できる製造法にブラッシュ

アップできると考え、本研究を開始した (Scheme 1 and Scheme 2)。

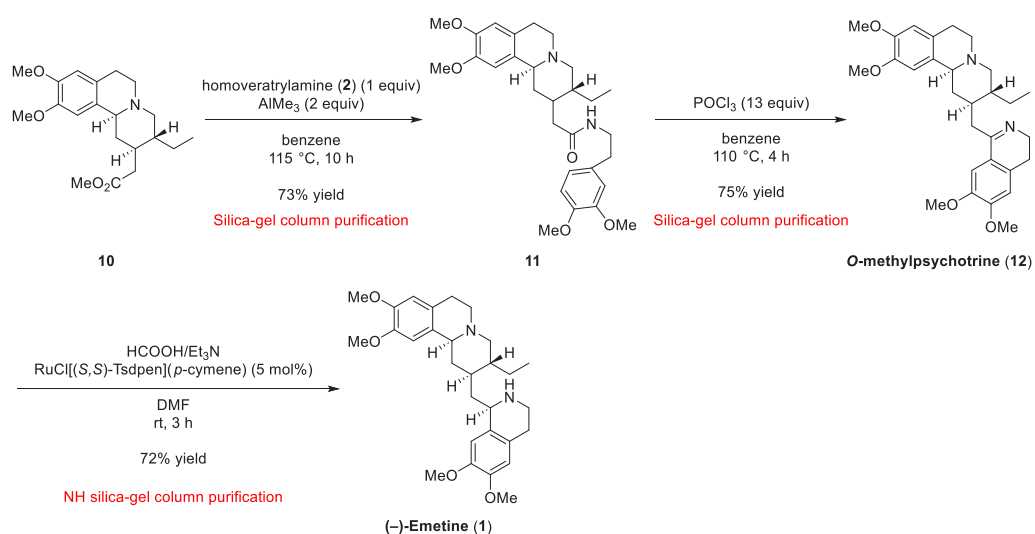


(-)-Emetine (1)

Figure 1. Chemical Structure of (-)-Emetine (1)

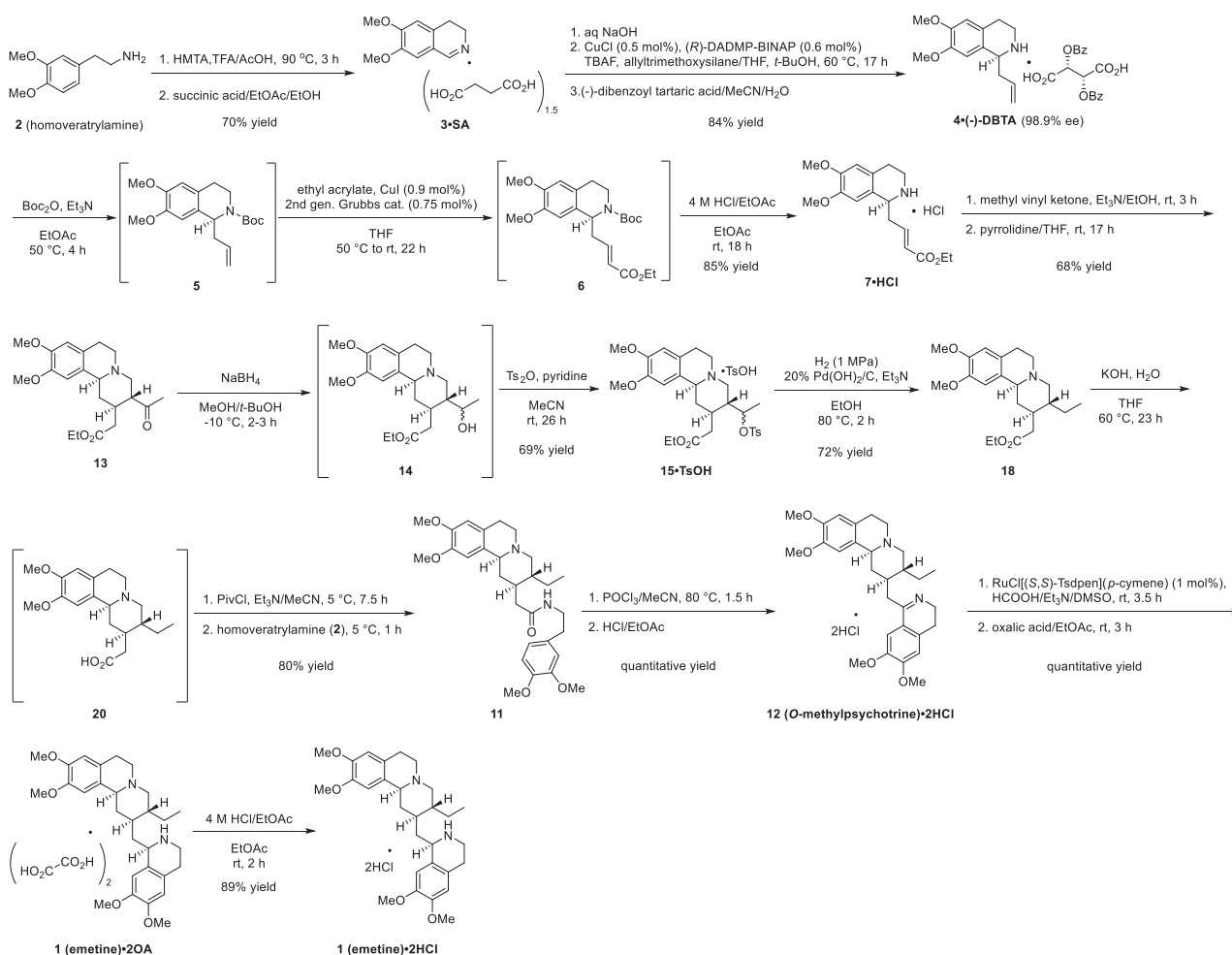


Scheme 1. Ito's Synthesis of (-)-Benzoquinolizidine 10



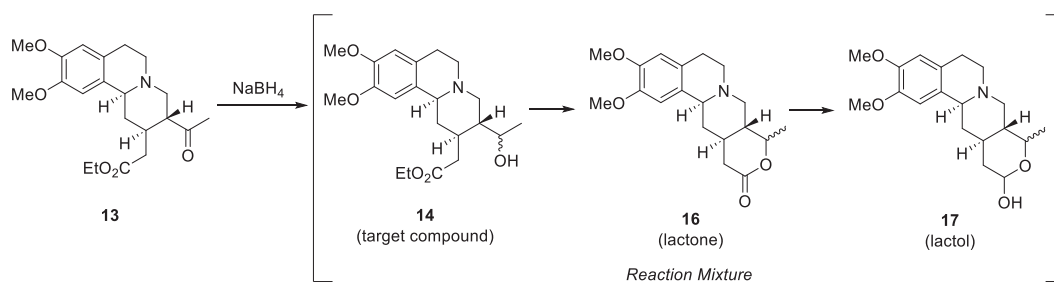
Scheme 2. Tietze's Synthetic Method for (-)-Emetine

スケールアップを指向して開発した製造法を Scheme 3 に示す。安価で入手容易なホモベラトリルアミン (**2**) を出発原料とし、Pictet–Spengler 反応でジヒドロイソキノリン **3** へ誘導し、これをコハク酸塩として晶析させて単離した。**3** の銅触媒を用いる不斉アリル化反応において、先例では **4** のエナンチオ選択性が 71% ee 程度であったことから、不斉配位子のスクリーニングを行い、独自に開発した (*R*)-DADMP-BINAP (84% ee) が最適であることを見出した。本反応は触媒サイクル中に CuF を経路する必要があり、そのフッ素源を TBAT (Tetrabutylammonium difluorotriphenylsilicate) からより安価で入手容易な TBAF (Tetra-*n*-butylammonium fluoride) で代用可能であった。鏡像体過剰率を向上させるため、精製では既報の(–)-ベンゾイル酒石酸とのジアステレオマー塩による晶析操作を用い、光学的に純粋な **4** を単離した。続く Boc 化、オレフィンメタセシス及び脱 Boc 化反応ではテレスコーピングを駆使して単離工程を短縮し、脱 Boc 化後の **7** の塩酸塩を高純度 (99.2 HPLC area%) かつ 3 工程収率 85% にて取得した。オレフィンメタセシスにおける主な副生物である **5** のホモカップリング体は、**7** の塩酸塩の晶析時に完全に母液へと除去された。得られた **7** の塩酸塩は、伊藤らの条件で二段階のマイケル付加環化反応へ付すことで、複分解することなく立体選択的に三環性化合物ケトン **13** へと変換された。エタノール溶液から注水晶析することで **13** を高純度 (99.8 HPLC area%) で単離することができた。



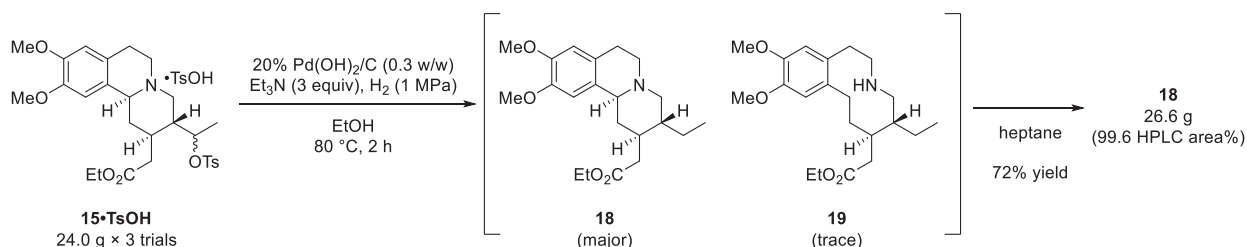
Scheme 3. Our Synthetic Method for (–)-Emetine

ケトン **13** から **18** を直接得るため Wolff-Kishner 還元や Clemmensen 還元による脱酸素化反応を試みたが、望む反応は進行しなかった。次に sp^3 炭素-酸素結合の還元（水素への置換）を試みた。本法は先例調査から障壁が高いと予想されたが、有効な脱離基に誘導することで達成可能であると考察し条件検討を行った。**13** を水素化ホウ素ナトリウムで還元するとアルコール **14** が生成したが、環化したラクトン **16** 及びその還元体 **17** が副生することが判明した (Scheme 4)。反応条件検討の結果、反応温度を $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ 付近に保つことで過反応を抑制できることを見出した。反応液を同温度でクエン酸水にてクエンチ後、テレスコーピングにて次工程のトシル化へ誘導した。トシル化剤には良好な反応性を示した無水トシル酸を用いた。幸いなことに、目的物は反応液への注水晶析によりトシル酸塩として高純度 (99.6 HPLC area%) で単離することが可能であり、2 工程収率 69% でトシラート **15** を取得した。



Scheme 4. Reduction of Ketone **13**

トシラート **15**（もしくはメシラート体）に対し、検討初期は均一系のパラジウム触媒を用いて実施した。ほとんどの条件で反応は進行しなかったが $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ および $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ を触媒 (20–30 mol%) として用いた時に水素圧 1 MPa、 $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、3 時間の条件下で目的物 **18** を確認することが出来た。しかしながらこの場合、過還元体 **19**（推定）も同時に検出された。検討の結果、反応改善の原因解明には至っていないが、触媒を等量以上用いることで過還元体 **19** の生成を大幅に抑制することができた。操作性や後処理中の残留金属除去の観点から、各種 Pd/C を用いた不均一系触媒を検討した結果、20%水酸化パラジウム／炭素をパラジウム含有換算で等量以上用いて加水素分解反応を行うことで **18** への高い化学選択性を再現することができた。粗生成物をヘプタンから晶析し **18** を 99.6 HPLC area% の純度で単離することに成功した (Scheme 5)。



Scheme 5. Deoxygenation of Aliphatic Compound **15**

続いてエステルの加水分解にて得られたカルボン酸 **20** は、物性面の問題から単離することが困難であったため、テレスコーピングでアミド化反応へ誘導した。ピバロイルクロリドとの混合酸無

水物を經由する方法を選択しアミド **11** へと変換し、これを晶析にて単離した (99.3 HPLC area%)。以降は Tietze らの方法に従った。Bischler-Napieralski 反応は極めて良好に進行し *O*-methylpsychotrine (**12**) を二塩酸塩として単離した後、野依不斉水素移動型反応 (*dr*=95/5) で(-)-エメチンへと誘導した。本法は、(-)-エメチン二塩酸塩約 240 g のスケールアップ合成できたことから、製造法としての堅牢性を確認することができた。

References:

- 1) Siddique, M. A. *et al.*, *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* **2019**, 39, 2367-2385.
- 2) Yamada, M. *et al.*, *Org. Process Res. Dev.* **2023**, 27, 343-357.
- 3) Tietze, L. F. *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4254-4257.
- 4) Itoh, T. *et al.*, *Org. Lett.* **2006**, 8, 1295-1297.

ハリコンドリン全合成由来 E7130 の迅速プロセス開発と治験用原薬供給

¹エーザイ(株), ²ハーバード大

○大橋功¹, 八幡健三², 鎚木洋介¹, 吉良和信¹, 磯健太郎¹, 佐藤勇氣¹, 松浦史義¹, 松本泰信¹, 磯村峰孝¹, 佐々木健雄¹, 福山尚¹, 宮下祐輔¹, 東宏¹, 飯田大介¹, 石田祐¹, 板野航¹, 松田将明¹, 村井則夫¹, 永尾聰¹, 関雅史¹, 山本暁彦¹, 山本祐二¹, 米田直樹¹, 松倉正幸¹, 渡部雄造¹, 鎌田厚¹, 浅野修¹, 栢野明生¹, 田上克也¹, 大和隆志¹, 岸義人²

Rapid Process Development of E7130 Drug Substance to Supply Clinical Trials

Isao Ohashi^{1*}, Kenzo Yahata², Yosuke Kaburagi¹, Kazunobu Kira¹, Kentaro Iso¹, Yuki Sato¹, Fumiyoshi Matsuura¹, Yasunobu Matsumoto¹, Minetaka Isomura¹, Takeo Sasaki¹, Takashi Fukuyama¹, Yusuke Miyashita¹, Hiroshi Azuma¹, Daisuke Iida¹, Tasuku Ishida¹, Wataru Itano¹, Masaaki Matsuda¹, Norio Murai¹, Satoshi Nagao¹, Masashi Seki¹, Akihiko Yamamoto¹, Yuji Yamamoto¹, Naoki Yoneda¹, Masayuki Matsukura¹, Yuzo Watanabe¹, Atsushi Kamada¹, Osamu Asano¹, Akio Kayano¹, Katsuya Tagami¹, Takashi Owa¹, Yoshito Kishi²

¹Tsukuba Research Laboratories, Eisai Co., Ltd., 5-1-3 Tokodai, Tsukuba-shi, Ibaraki 300-2635, Japan

²Department of Chemistry and Chemical Biology, Harvard University, Cambridge, Massachusetts 02138, United States

i-ohashi@hhc.eisai.co.jp

Halichondrins are marine polyether macrolides with complex and unique structures. With the recent progress in total synthesis of halichondrins led by Harvard University, we have started drug discovery and development from intact halichondrins and discovered E7130, an anti-cancer drug candidate, by total synthesis. Through close collaboration, timely information sharing, and intensive process research between Harvard University and Eisai, GMP manufacturing of E7130 was achieved on multi-gram scale about 1.5 years after its first total synthesis on a milligram scale in the early stages of drug discovery. In this manufacturing, 11.5 g of highly pure (99.8%) E7130 drug substance was successfully synthesized without any HPLC purification, which was used in a Phase 1 clinical trial.

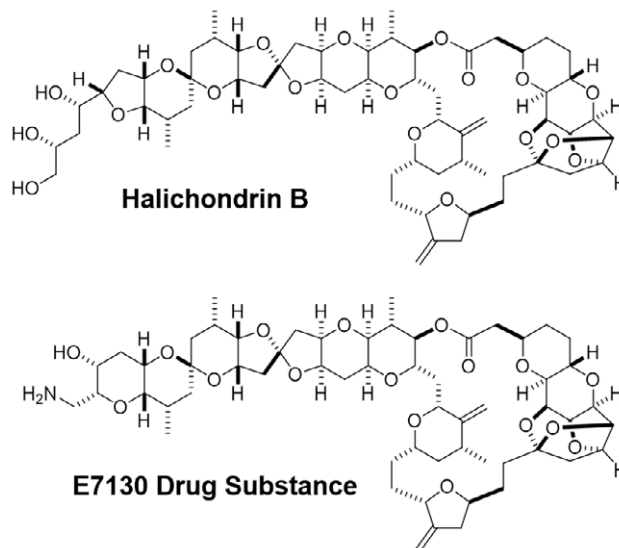
ハリコンドリン類は 1985 年に平田・上村らによって日本の太平洋沿岸の海綿動物クロイソカイメンから単離された、複雑かつユニークな構造を有するポリエーテルマクロライドである¹⁾。これらは *in vitro* で様々ながん細胞株に対し強力な細胞毒性を示し、その中でも *in vivo* で最も強い活性を示したハリコンドリン B は新規抗がん剤として期待された。しかし 1990 年代当時は化学合成、天然からの採取、海綿の養殖のいずれによっても、医薬品開発に必要な化合物量を確保することが

困難であったため、開発は頓挫していた。近年ハーバード大学が主導するハリコンドリン類の全合成研究の進展²⁾を受けて、我々はハリコンドリン類からの創薬研究に再挑戦し、全合成による探索研究ののち、新規抗がん剤候補化合物 E7130 を見出した³⁾ (**Figure 1**)。

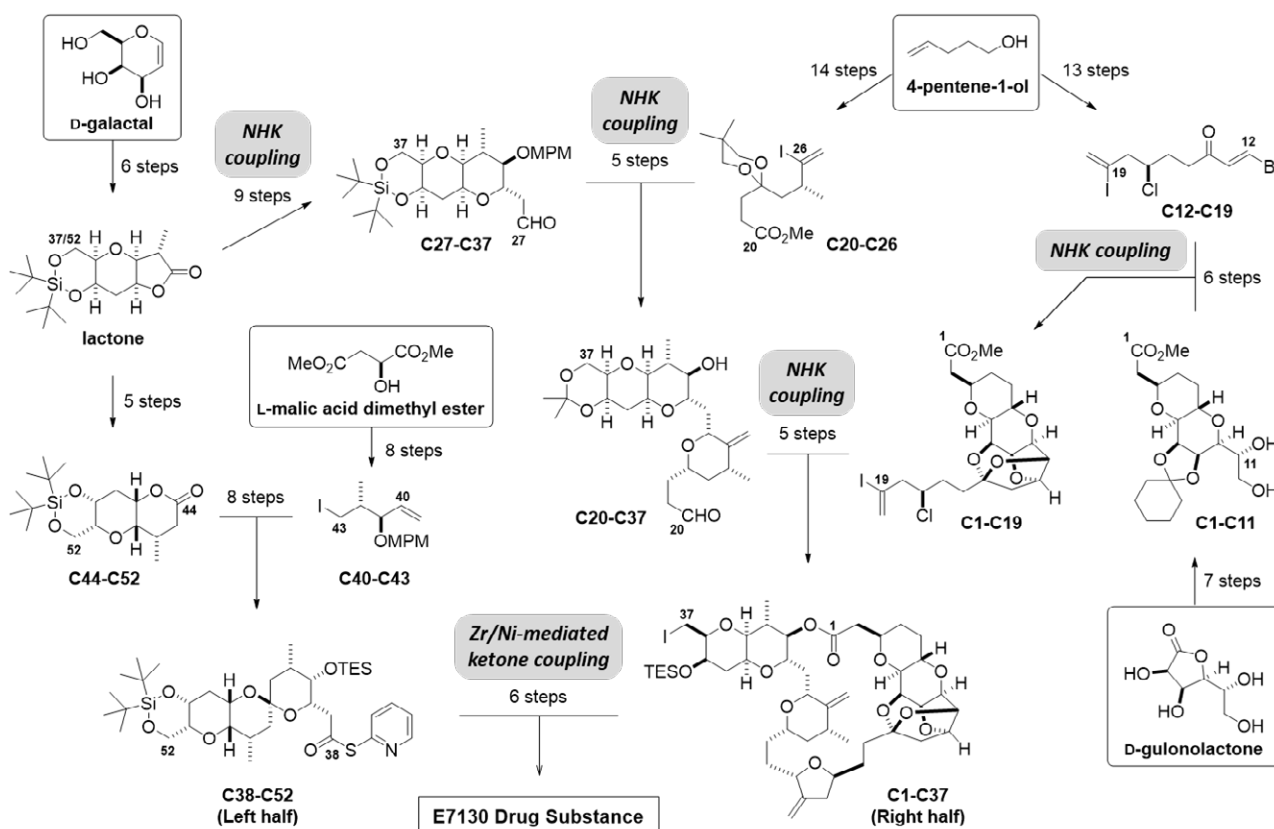
E7130 は、主鎖 52 炭素原子のうち 31 個が不斉炭素であること、末端にアミノ基を有していること、分子量が 1000 を超える中分子であるといった構造上の特徴がある。この複雑な化学構造を有する化合物を全合成で供給し、医薬品として開発することは非常に困難であることが予想された。

この大きな挑戦に対し、我々はハーバード大学とエーザイの共同チームを結成し、緊密な連携のもと E7130 のプロセス検討を進め、高純度原薬の GMP 製造をグラムスケールで達成した (**Scheme 1**)。

Figure 1. Structures of the halichondrin B and E7130 drug substance.



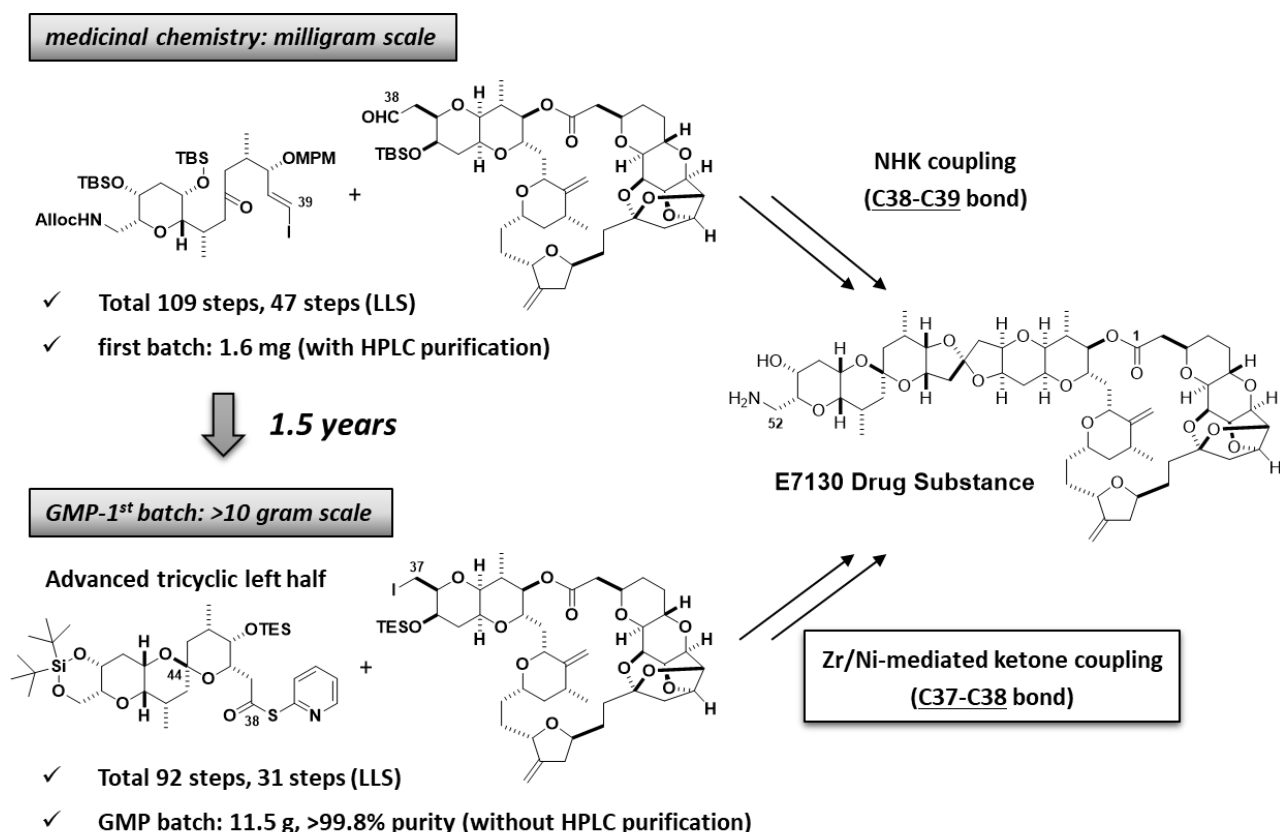
Scheme 1. Overview of the GMP-1st manufacturing of E7130 drug substance.



E7130 原薬の最初の全合成 (ミリグラムスケール) は、1992 年に岸らが報告したハリコンドリン類の初の全合成法⁴⁾を一部変更して達成された (Scheme 2.)。総工程数は市販の原料から 109 工程で、1.6 mg の E7130 を得ている。創薬研究初期としては必要十分な合成量であったが、合成終盤の低収率工程や、純度を高めるために最終化合物の HPLC 精製が必須である点など課題があった。スケールアップ・安定供給・品質コントロールが求められる治験用原薬製造・商業生産に向けて、さらに高効率かつ堅牢な合成法が望まれた。

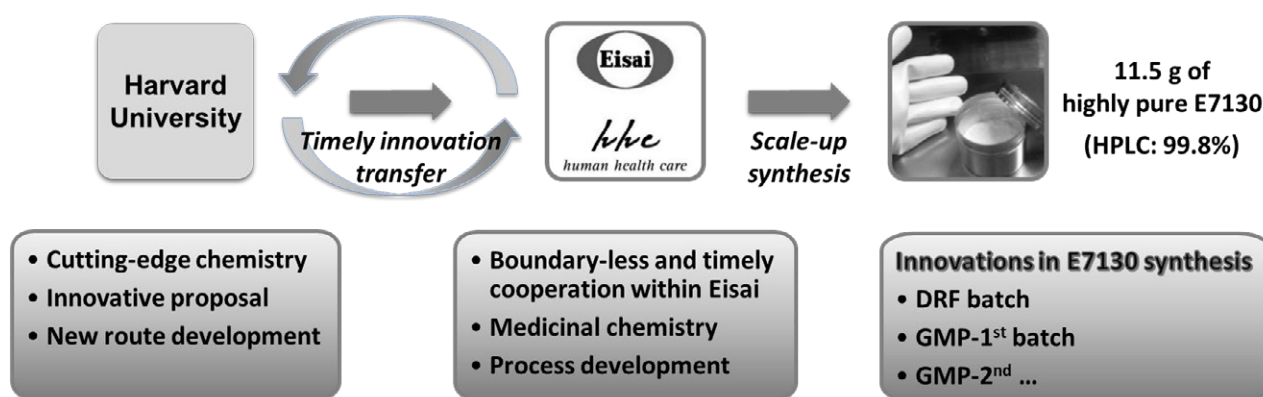
この課題に対し、ハーバード大学とエーザイの協働によるプロセス研究が推進された。その結果、触媒的不斉 NHK 反応⁵⁾と Zr と Ni を用いた C37-C38 間のケトンカップリング反応⁶⁾を鍵とするハリコンドリン類の新規骨格構築法²⁾をベースとした E7130 全合成法を開発し、次の 2 つの改良を達成した。(1) 右フラグメントの工程数を大幅に削減することで最長直線工程数が 47 工程から 31 工程に削減された。(2) 左フラグメントの段階で C44 位スピロケタール構造を構築した。カップリング後の構造変換がシンプルになったことで各反応はきれいに進行し、最終精製に HPLC ではなく ODS カラムクロマトグラフィーを用いて、E7130 を 11.5 g、純度 99.8%以上で得ることに成功した。総工程数は市販の原料から 92 工程に短縮された。本製造は最初の全合成から 1.5 年で達成され、GMP 管理下での厳格な製造と品質管理の下、治験薬として使用できる E7130 の供給体制を構築できた。本原薬は現在実施中の第一相臨床試験に使用されている。

Scheme 2. Evolution of total synthetic route of E7130 drug substance.



短期間での開発成功のカギは、ハーバード大学の最先端の有機合成化学とエーザイのメディシナルケミストリー力・プロセス開発力を生かした協働、すなわちアカデミアとインダストリー双方の強みの融合であった (**Figure 2.**)。E7130 最初の全合成と並行して、製法改良検討がハーバード大学とエーザイの双方で開始され、情報は常に共有・アップデートされた。さらに、複数のエーザイ研究者がハーバード大学を訪問して検討に加わり、帰国してノウハウをエーザイにもたらした。両者の研究員が総力を挙げ、合成ルート改良、プロセス高質化、スケールアップ、GMP-1st 製造を連続あるいは並行して完遂した。このアジャイル開発体制を構築することで、最初の全合成からわずか1年半での GMP-1st 製造完了というスピードが実現できた。E7130 の臨床導入成功により、ハリコンドリン類のような極めて複雑な構造を有する化合物であっても、医薬品開発の道を拓くことが可能であることを示すことができた。

Figure 2. Rapid process development of E7130 drug substance with tight collaboration between Harvard and Eisai.



References

- 1) (a) Uemura, D.; Takahashi, K.; Yamamoto, T.; Katayama, C.; Tanaka, J.; Okumura, Y.; Hirata, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4796. (b) Hirata, Y.; Uemura, D. *Pure Appl. Chem.* **1986**, *58*, 701.
- 2) (a) Yahata, K.; Ye, N.; Ai, Y.; Iso, K.; Kishi, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 10796. (b) Yahata, K.; Ye, N.; Iso, K.; Naini, S. R.; Yamashita, S.; Ai, Y.; Kishi, Y. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 8792. (c) Yahata, K.; Ye, N.; Iso, K.; Ai, Y.; Lee, J.; Kishi, Y. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 8808.
- 3) Kawano, S.; Ito, K.; Yahata, K.; Kira, K.; Abe, T.; Akagi, T.; Asano, M.; Iso, K.; Sato, Y.; Matsuura, F.; Ohashi, I.; Matsumoto, Y.; Isomura, M.; Sasaki, T.; Fukuyama, T.; Miyashita, Y.; Kaburagi, Y.; Yokoi, A.; Asano, O.; Owa, T.; Kishi, Y. *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 8656.
- 4) (a) Aicher, T. D.; Buszek, K. R.; Fang, F. G.; Forsyth, C. J.; Jung, S. H.; Kishi, Y.; Matelich, M. C.; Scola, P. M.; Spero, D. M.; Yoon, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3162. (b) Aicher, T. D.; Buszek, K. R.; Fang, F.

G.; Forsyth, C. J.; Jung, S. H.; Kishi, Y.; Scola, P. M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1549. (c) Fang, F. G.; Kishi, Y.; Matelich, M. C.; Scola, P. M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1557.

5) (a) Guo, H.; Dong, C.-G.; Kim, D.-S.; Urabe, D.; Wang, J.; Kim, J. T.; Liu, X.; Sasaki, T.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 15387. (b) Liu, X.; Li, X.; Chen, Y.; Hu, Y.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 6136. (c) Yan, W.; Li, Z.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 6219.

6) Ai, Y.; Ye, N.; Wang, Q.; Yahata, K.; Kishi, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, 56, 10791.

次回のお知らせ

日本プロセス化学会 2024 サマーシンポジウム（長崎）

日 時：2024 年 7 月 4 日（木）～ 5 日（金）
会 場：長崎ブリックホール&長崎新聞文化ホール
世話人：尾野村 治（長崎大学）
稲越 直人（MICIN）

日本プロセス化学会 2024 ウィンターシンポジウム（浜松）

日 時：2024 年 12 月 6 日（金）
会 場：アクトシティ浜松&オークラアクトシティホテル浜松
世話人：間瀬 暢之（静岡大学）
水船 秀哉（スペラファーマ）

■広告掲載企業

ジーエルサイエンス株式会社	表 2
株式会社 DFC	表 3
高砂香料工業株式会社	表 4
東京化成工業株式会社	後付 1
スペラファーマ株式会社	後付 2
東京理化器械株式会社	後付 3
富士フイルム和光純薬株式会社	後付 4
ブルカージャパン株式会社	後付 5

■マッチングポイント（簡易展示）出展企業

50 音順

株式会社アイビック・リサーチ
株式会社朝日ラボ交易
東京理化器械株式会社
株式会社野村事務所
株式会社ビートセンシング
メトラー・トレド株式会社
株式会社ワイエムシィ



日本プロセス化学会 2023 ウインターシンポジウム（東京）

世話人

田中 健

東京工業大学物質工学院

中村 嘉孝

第一三共株式会社

発行日 2023 年 11 月 22 日

プロセス開発受託サービス

量産化に向けた最適なプロセスをご提案します



プロセスの最適化検討

多品種の試薬製造で培った様々な反応実績と経験を活かし、反応条件や操作性を検討。反応選択性向上や工程簡略化を実現します。

精製法のご提案

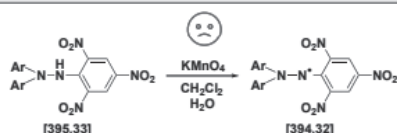
今の品質に満足されていますか？ TCIは精製条件を再検討し、高品質化をご提案します。

安全性や再現性を考慮

プロセス開発で安全性を高める事はもちろん、その後の量産化においても最適な流れを考えます。

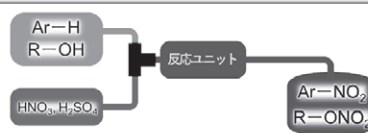
◆実績例◆

KMnO₄酸化反応の反応効率向上と量産化



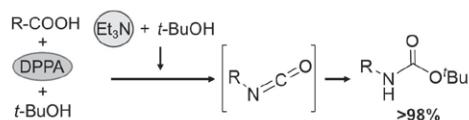
KMnO₄による酸化反応を改良し反応効率が向上。後処理操作も改善し実機製造で運用可能に。

ニトロ化反応のコントロール



フロー合成で反応を制御。暴走や爆発のリスクを軽減し、安全で効率の良い製法に改善。

Curtius転移における副精製物の抑制



DPPAを先に仕込み、塩基を滴下する手法に改良。副生成物を抑え、その後の精製を容易に。

各種精製による高純度化



難溶性の場合は昇華精製、熱に不安定な化合物は薄膜蒸留を用いるなど、臨機応変に対応。

- プロセスの開発のみ（情報のご提供まで）、化合物の製造まで、どちらのご依頼も承ります。
- 少量合成からプロセス開発、大量製造まで一貫した対応も可能です。



少量合成受託サービス

試薬レベル（mg, mL）からオーダーメイドで合成します。CAS番号のない・製法が不明な化合物もご相談ください。



大量製造受託サービス

ご希望の製品をキロレベルでご提供。お客様ご指定の製造条件での対応も可能です。

1つの工程の改善は、後の工程すべての改善に繋がります。
プロセス開発にお困りの際は、ぜひTCIへご相談ください。



Diversify for Tomorrow.

私たちスペラファーマは
医薬品開発の初期段階から
承認申請・上市に至るCMC業務を
One Stopで受託するCDMOです

卓越した技術と情熱で
優れた医薬品・画期的な医薬品の創出のため
開発初期のR&Dから治験薬製造までをサポートします

原薬プロセス化学 関連サービス

- 合成プロセスの研究開発
- スケールアップ製造、GMP製造
- 技術移転支援
- MicroED/3D結晶構造解析
- 結晶化スクリーニング技術
- キラルテクノロジー
- 不斉水素化技術
- 申請対応



スペラファーマ株式会社

＜本社＞（武田薬品工業 大阪工場内）
〒532-0024 大阪市淀川区十三本町二丁目17番85号

＜湘南オフィス＞（湘南ヘルスイノベーションパーク内）
〒251-8555 神奈川県藤沢市村岡東二丁目26番地1

プロセス化学／製剤研究開発／分析試験開発
お気軽にご相談ください

URL: <https://www.spera-pharma.co.jp/>
E-mail: contact@spera-pharma.co.jp



EYELA

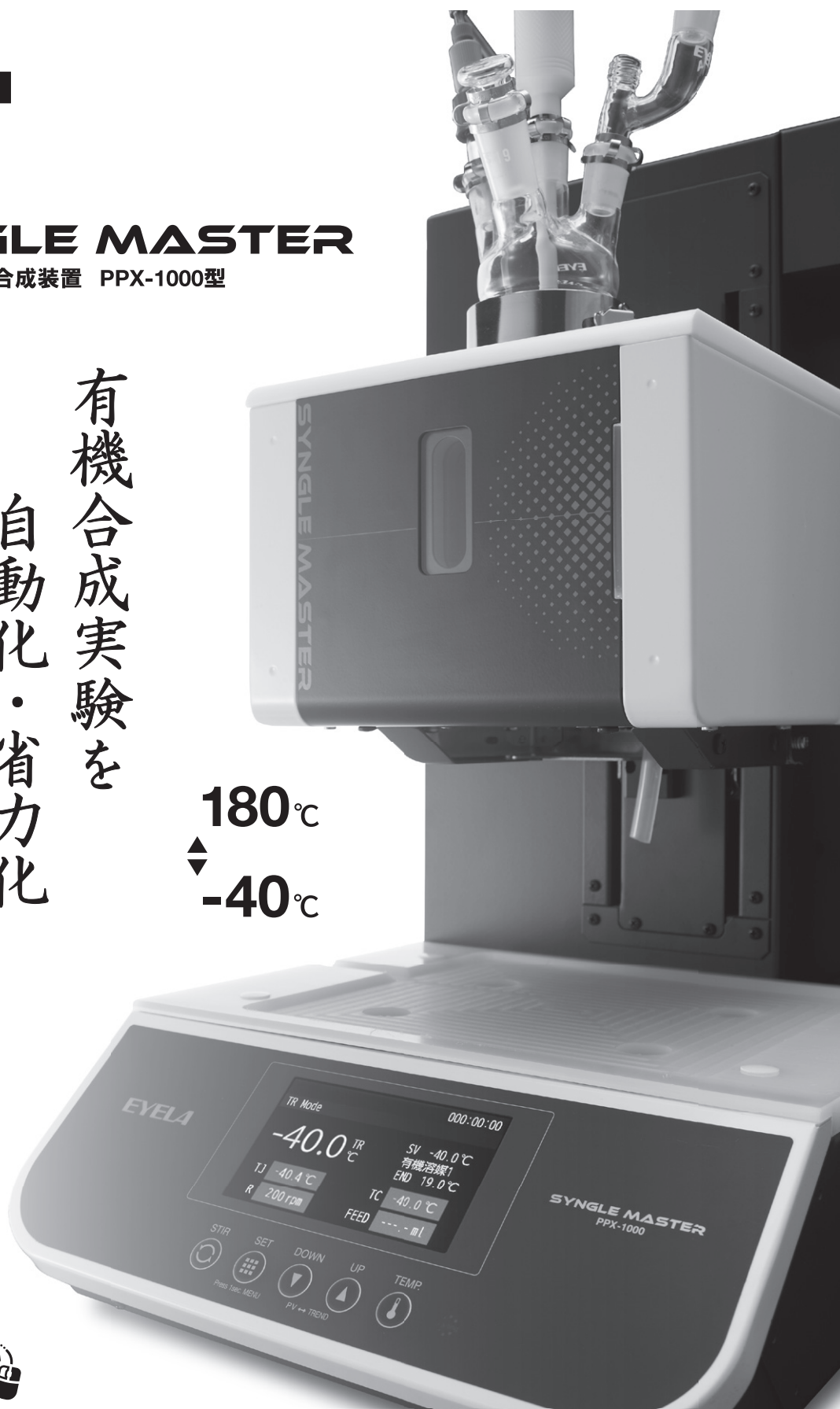
シングルマスター

SYNGLE MASTER

パーソナル有機合成装置 PPX-1000型

有機合成実験を
自動化・省力化
高性能な温度制御

180℃
▲
-40℃



製品詳細

東京理化器械株式会社 <https://ssl.eyela.co.jp>

アイラ・カスタマーセンター 0120-076-554

札幌 Tel.011-709-8101
仙台 Tel.022-227-3761
那須 Tel.0287-62-6000

筑波 Tel.029-851-8241
埼玉 Tel.048-722-3713
千葉 Tel.043-275-0043

東京 Tel.03-6757-3388
横浜 Tel.045-473-5477
神奈川 Tel.0463-21-4321

静岡 Tel.054-267-1616
名古屋 Tel.052-571-3171
関西 Tel.06-6131-0905

広島 Tel.082-511-1531
福岡 Tel.092-621-5870

核酸合成用原料

オリゴ核酸の合成に必要な各種試薬・サービスをフルラインアップ !!

反応補助試薬

- ・デブロック剤
- ・アクチベーター（活性化剤）
- ・キャップ剤
- ・酸化剤 / 硫化剤

アミダイト試薬

- ・修飾アミダイト
- ・アミダイト化試薬

受託サービス

- 合成試薬・原料
- ・反応剤の特注合成 / 調液
 - ・合成中間体の特注合成
- 核酸合成（委託）
- ・オリゴ核酸合成
 - ・人工遺伝子合成

試薬・サービスの特長

- ホスホロアミダイト法に用いる反応補助試薬をラインアップ
- 高い脱水技術を活かした低水分保証品をご提供
- 試薬はご希望の組成やスケールアップのカスタマイズが可能
- 核酸合成用試薬・原材料の特注合成 / 調液サービスをご提供

核酸合成に関する詳細は、
当社 HP をご確認ください。

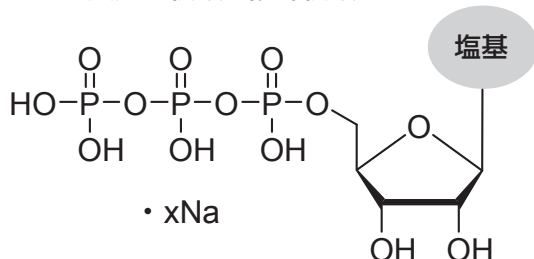
富士フィルム和光純薬 核酸合成

検索



mRNA 合成用原料

天然型核酸 / 修飾核酸モノマー



特長

- 国内製造品
 - 少量～バルク対応可能
 - DNase/RNase、エンドトキシンなどを保証
 - 転写機能があることを社内試験にて確認済み
- GMP 製造品のご相談も承ります！

シュドウリジンなどの修飾核酸も可能！

mRNA 合成に関する詳細は、
当社 HP をご確認ください。

富士フィルム和光純薬 mRNA 合成研究用試薬

検索



富士フィルム 和光純薬株式会社

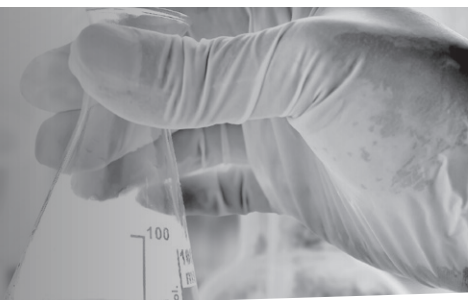
本社 〒540-8605 大阪市中央区道修町三丁目1番2号 TEL : 06-6203-3741 (代表)
東京本店 〒103-0023 東京都中央区日本橋本町二丁目4番1号 TEL : 03-3270-8571 (代表)

試薬 HP <https://labchem-wako.fujifilm.com>

E-mail : ffwk-labchem-tec@fujifilm.com

フリーダイヤル 0120-052-099

営業所：九州・中国・東海・横浜・筑波・東北・北海道



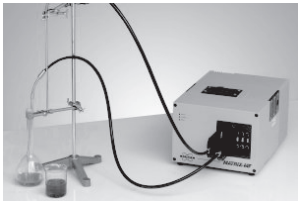
フロー合成モニタリングソリューション

光ファイバー方式：

光ファイバー式のモデルでは光ファイバーとプローブを組み合わせることで、合成プロセスを直接的に遅延なく確認することができます。

プロセスモニタリング FT-NIR
MATRIX-F II

リアクションモニタリング FTIR
MATRIX-MF

外観		
概要	反応層や配管内部の直接測定により効率的な制御と管理が可能	化学反応の in-situ 分析が可能
測定波数域	11,550 ～ 4000 cm ⁻¹	7500 ～ 720 cm ⁻¹
ファイバー材質	石英	ハロゲン化銀
測定方式	フローセルまたは透過測定プローブ	ATR（減衰全反射）プローブ
利点	光ファイバーを 200m 程度まで延長可能なため、フローセルやプローブのみ危険区域に設置することも可能	化学情報が豊富な中赤外領域に特化したラボとプロセス環境での使用を両立
用途	エステル化反応、エポキシ化反応、高分子重合、ウレタン化反応、石油精製	有機合成、高分子重合、触媒反応、生化学反応等の溶液中の反応

フローセル方式：

ラボ用 ATR / FT-IR にフローセルを装着することで、試料溶液の連続分析が可能なフロー合成モニタリングシステムを組むことができます。粘性が低く懸濁物質を含まない液体試料であれば、フローセルの適用が可能です。

コンパクトFTIR
ALPHA II + ATR フローセル



概要	簡単セットアップで溶液反応モニタリングを実現
測定波数域	8000 ～ 350 cm ⁻¹
測定方式	ダイヤモンド ATR + フローセル
利点	・低コスト ・コンパクト／省スペース ・液体窒素不要 ・一般分析にも転用可能
用途	溶液のエステル化反応等

ブルカー・ジャパン株式会社 オプティクス事業部

marketing.bopt.jp@bruker.com

横浜オフィス 〒221-0022 神奈川県横浜市神奈川区守屋町 3-9 B号ビル 6階 TEL: 045-450-1601 FAX: 045-450-1602

大阪オフィス 〒532-0004 大阪府淀川区西宮原 1-8-29 テラサキ第2ビル2階 TEL: 06-6394-8118 FAX: 06-6394-9003



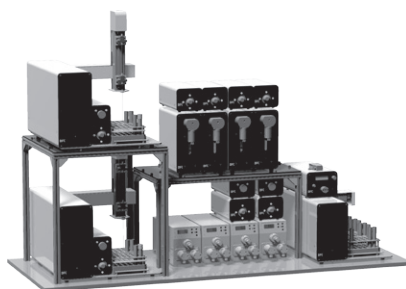
<https://www.bruker.com>



“機械の力で化学に貢献” する、株式会社 DFC です。
すべての化学者に「あったらいいな」と思える装置を開発しております。

自動合成装置「**OptimFlow**」

- 計算一切不要で、自動合成が可能
- 最大 4 流路・3 リアクタ（3 段階反応）が可能
- HPLC との連動が可能
- 機械学習 (AI) が生成した実験条件の自動実行機能
⇒ 来春リリース予定



プロセス検討用合成装置「**AltaFlow**」

- ユーザーニーズに合わせた温調、計測機器を接続可能
- 1Line につき、3 ～ 4 本の試薬ボトルを自動切換
- 専用ソフトを使用した大容量の合成が可能

新製品

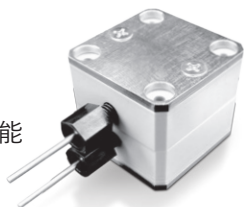
ペプチド固相合成装置「**CYCROSS**」

- 最大 8 種類までのペプチドを並列で合成可能。
- 8 機のシリンジポンプにより高速での反応・洗浄サイクルを実現
- 反応容器の温度調節（室温～ 80℃）が可能



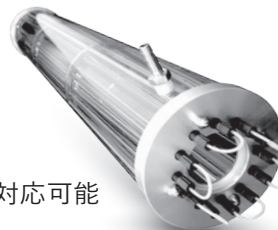
電解リアクタ

- 電極が容易に交換可能
- 少量の試薬で実験が可能
- 分解洗浄が可能



光反応リアクタ

- 流路長の変更が簡単
- 循環水による温調に対応
- 特注のスケールアップも対応可能



株式会社 DFC / Device for Flow Chemistry

〒611-0033

京都府宇治市大久保町西ノ端 1-25

宇治ベンチャー企業育成工場 2 号棟

MAIL info@dfc-kyoto.co.jp URL <http://dfc-kyoto.co.jp/>

事業内容

理化学機器の製品開発と販売

分野

フローケミストリー

HPLC（液体クロマトグラフィー）

その他（理化学機器）

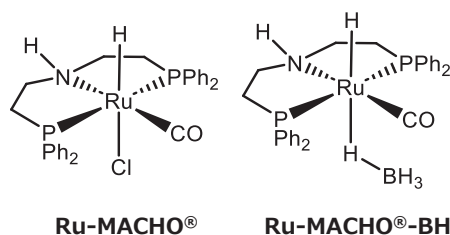
高砂触媒 が「効率的」「実用的」なプロセスの実現をサポート！

- ▶ 高活性・高選択性により「より経済的な」「より環境にやさしい」プロセスが実現可能です。
- ▶ 80製品を超える配位子・触媒を試薬レベル※から工業スケールまでご提供いたします。
- ▶ 触媒開発40年の実績に基づく技術サポートでスケールアップをお手伝いいたします。

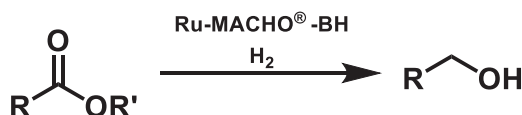
※試薬スケールにつきましては、STREM®、Sigma-Aldrich®、TCI®よりご購入いただけます。

エステルの水素化触媒

***Ru-MACHO*® / *Ru-MACHO*®-BH**

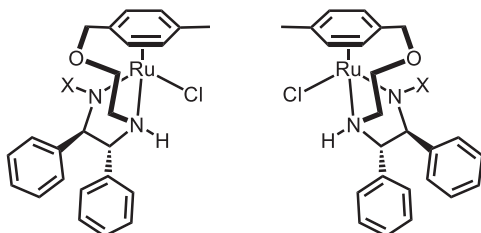


- **環境にやさしい還元剤**
ヒドリド還元代替（安全性向上、後処理簡略化、廃棄物低減）
- **高い触媒活性（触媒使用量 0.1~0.0025 mol%）**
- **高温条件下でも使用可能（~200℃）**



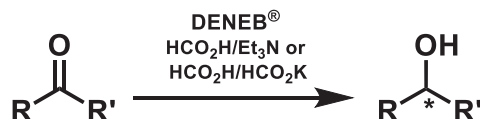
ケトン選択的-超活性不斉水素移動触媒

***DENEB*®**



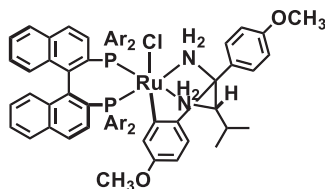
(*R,R*)-Ms-DENEB® (*S,S*)-Ms-DENEB® (X=Ms)

- **高い触媒活性**
 - ・ 高圧設備不要で不斉水素化並みの触媒活性
 - ・ 触媒使用量 0.0033 mol%~ (S/C=30,000~)
- **幅広いケトン基質で高収率、高光学収率**
アリールアルキルケトン、アリールアリールケトン、α-置換ケトン
- **空気中で安定、取扱が容易**



ケトン選択的-超高速不斉水素化触媒

RUCY*®-*XyIBINAP



**(*R*)-RUCY®-XyIBINAP
(*S*)-RUCY®-XyIBINAP**

- **少量で極めて高い触媒活性**
 - ・ 触媒使用量 0.001~0.01 mol% (S/C=100,000~)
 - ・ 1分当たり35,000回の触媒回転数
- **高圧設備がなくても不斉水素化が可能**
- **幅広いケトン基質で高収率、高光学収率**
環状芳香族ケトン、脂肪族ケトン、塩基に不安定なケトン

