日本プロセス化学会
2025 ウインターシンポジウム
講演要旨集

J. S. P. C.

The Japanese Society for Process Chemistry

2025 年 12 月 5 日（金）

京都テルサ

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

送液ポンプ制御ソフトウェア

FlowScheduler

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 や **連続精製** などの用途にお薦めです。

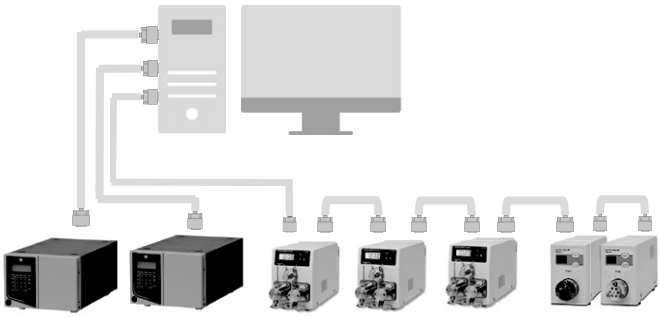


英語版も新登場！

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（英語版は最大 3 台まで）
- 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（英語版は 1 台まで）
- 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 はライセンスなしで過去データの閲覧が可能

接続例



ジーエルサイエンス社製ポンプ　フロム社製ポンプ　フロム社製切換バルブ

注）英語版はフロム社製ポンプ・バルブのみ対応

体験版ダウンロード

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 **1 台のポンプを制御できる体験版** を
無期限・無償 で公開しています。

FlowScheduler

日本語　English

GL Sciences

本社 営業企画課
〒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: kikaku@gls.co.jp

No.LC24002

日本プロセス化学会
2025 ウインターシンポジウム
講演要旨集

J. S. P. C.

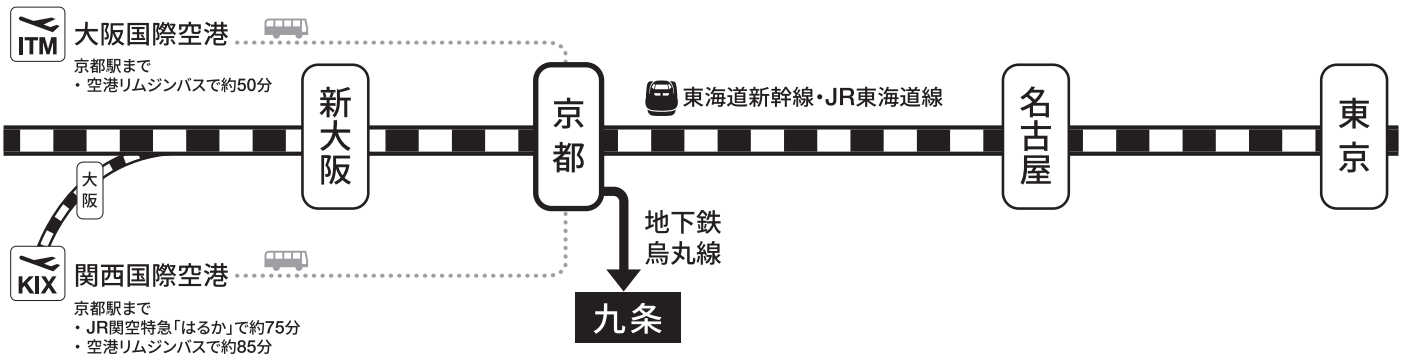
The Japanese Society for Process Chemistry

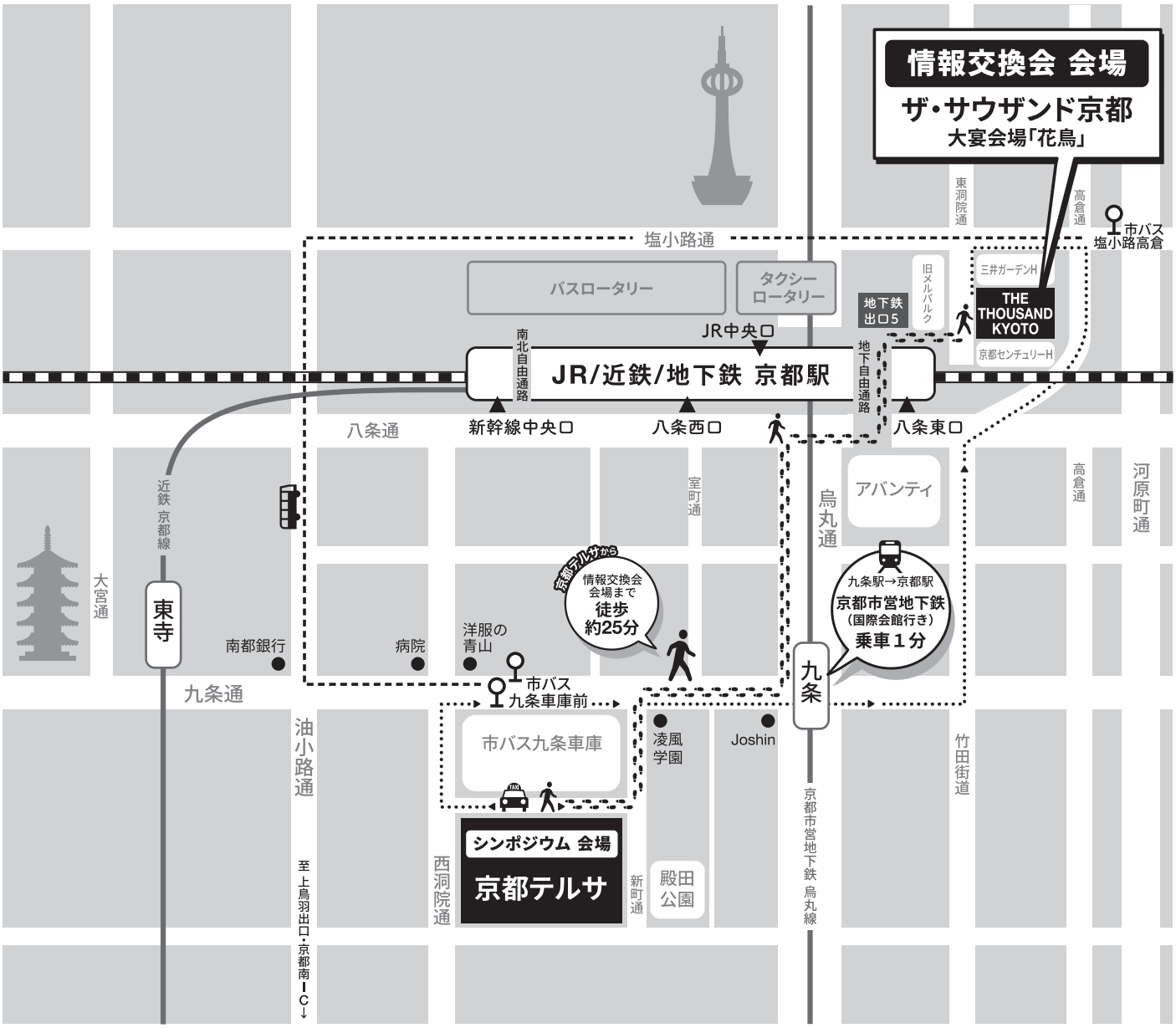
2025 年 12 月 5 日（金）

京都テルサ

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

交通案内





シンポジウム会場

京都テルサ　テルサホール（西館1F）

京都府京都市南区東九条下殿田町70
TEL 075-692-3400

JR京都駅（八条口西口）より南へ徒歩約15分

近鉄京都線「東寺駅」より東へ徒歩約5分
京都市営地下鉄烏丸線「九条駅」4番出口より西へ徒歩約5分

情報交換会会場

THE THOUSAND KYOTO（ザ・サウザンド京都）　大宴会場「花鳥」

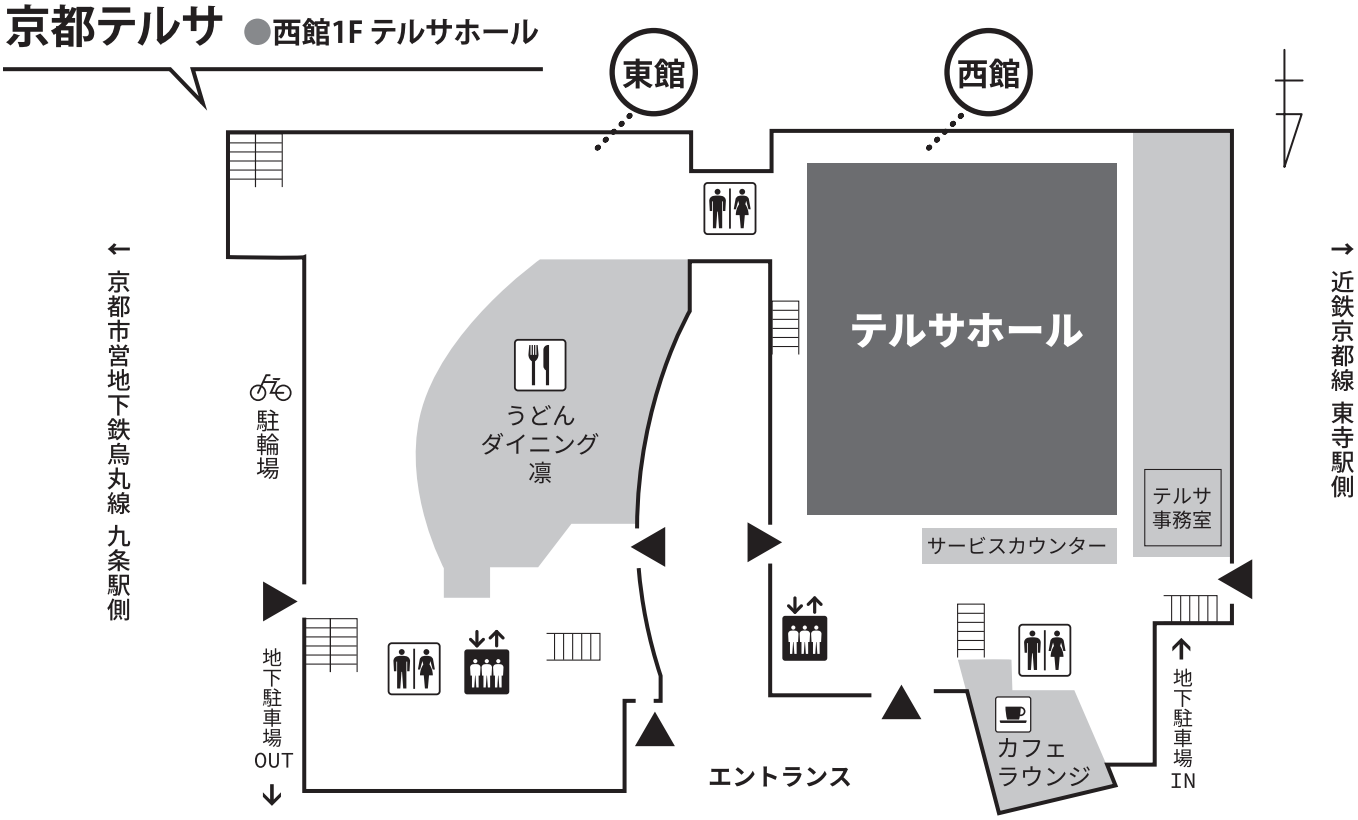
京都府京都市下京区東塩小路町 570番
TEL 075-354-1000

JR 京都駅 中央口(烏丸口)から、東へ徒歩約2分
京都市営地下鉄烏丸線 京都駅 地下連絡通路「出口5」より徒歩約2分

会場案内

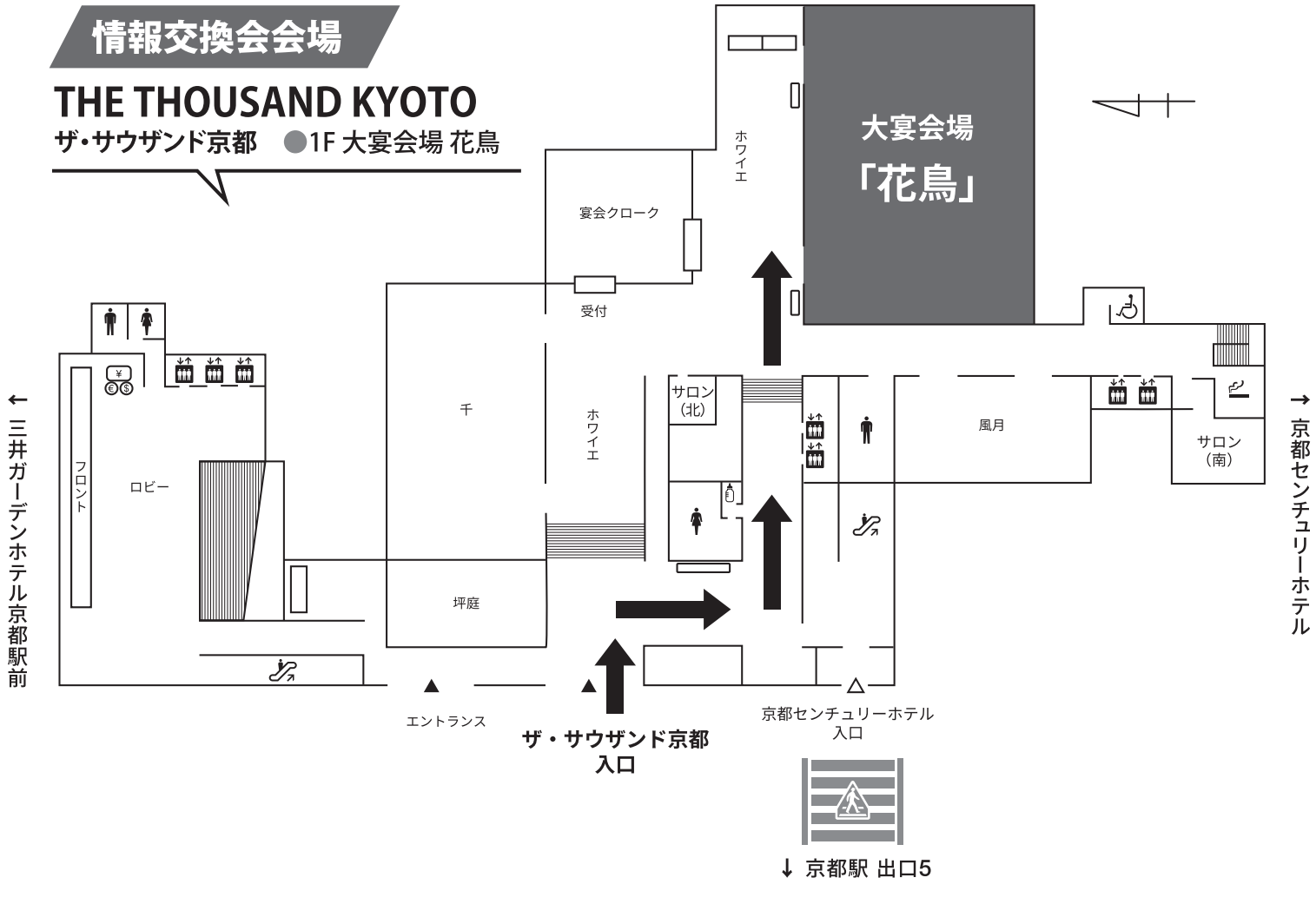
シンポジウム会場

京都テルサ　●西館1F テルサホール



情報交換会会場

THE THOUSAND KYOTO
ザ・サウザンド京都　●1F 大宴会場 花鳥



日本プロセス化学会
2025 ウインターシンポジウム　プログラム

12 月 5 日（金）

第一部（10:30 ～ 11:45）

日本プロセス化学会特別企画『教育講演：流れと混合によるプロセスコントロール』

■ 10:30 ～ 10:35　開会の辞　秋山 隆彦（日本プロセス化学会会長／学習院大学）

■ 10:35 ～ 11:10

（教育講演 1）　プロセス化学とフローケミストリーのための混合理論

浅野 周作（九州大学）　座長　臼谷 弘次（小野薬品工業）

■ 11:10 ～ 11:45

（教育講演 2）　プロセス開発へのシミュレーション活用

～攪拌槽における混合現象の理解とスケールアップ～

伊藤 久師（中外製薬）　座長　福井 伸明（塩野義製薬）

■ 11:45 ～ 12:45　昼食休憩

第二部（12:45 ～ 17:25）

日本プロセス化学会 2025 ウインターシンポジウム

■ 12:45 ～ 12:50　開会の辞　大野 浩章（京都大学）

■ 12:50 ～ 13:25

（招待講演 1）　人工翻訳＋ペプチド骨格変換で擬天然ペプチド薬剤をつくる

後藤 佑樹（京都大学）　座長　赤井 周司（大阪大学）

■ 13:25 ～ 14:00

（招待講演 2）　マイクロリアクター研究が導く高速合成化学

永木 愛一郎（北海道大学）　座長　高須 清誠（京都大学）

■ 14:00 ～ 14:35

（招待講演 3）　治験原薬の製造プロセスへの連続生産技術の活用

～壁を乗り越えるための熱き挑戦～

川上 裕二（小野薬品工業）　座長　竹内 祐希（協和ファーマケミカル）

■ 14:35 ～ 14:50　休憩

■ 14:50 ～ 15:05　2025 JSPC 優秀賞授賞式

■ 15:05 ～ 15:25　2025 JSPC 優秀賞受賞講演　座長　間瀬 暢之（静岡大学）

（JSPC 優秀賞 1）　原薬（EPI-589）の製造法開発：新奇な三成分（NMP 溶媒和物）光学分割法の発見とニトロソアミン生成リスクを回避するフローケミストリーの活用

○黒田 貴一，○澤村 潔人，臼谷 弘次，田中 昌彦，

橋本 和樹（住友ファーマ）

■ 15:25 ～ 15:45

（JSPC 優秀賞２）　有機ナトリウム化合物を用いる鉄触媒カップリング反応

○高橋 一光[1,2]，浅子 壮美[1]，イリエシュ ラウレアン[1]

([1] 理研 CSRS，[2] 乙卯研究所）

■ 15:45 ～ 16:05

（JSPC 優秀賞３）　アレクチニブの堅牢な生産プロセスの開発

○木村 昌寛，沖 友博，田中 耕太，丸山 典昭，田丸 大介，市毛 孝弘，
小泉 昌稔，細谷 洋介，山口 真未，佐藤 茂樹，宮崎 雄太，戸谷 梓，
塚崎 雅雄，岩村 寛，前田 賢二（中外製薬）

■ 16:05 ～ 16:40

（招待講演４）　HIF-PH 阻害剤 エナロデュスタットのプロセス開発

下間 文人（日本たばこ産業）　　座長　大東 篤（アステラス製薬）

■ 16:40 ～ 17:15

（招待講演５）　共有結合医薬品の反応化学

王子田 彰夫（九州大学）　　座長　大嶋 孝志（九州大学）

■ 17:15 ～ 17:20　閉会の辞　　川崎 昭彦（ナードケミカルズ）

■ 18:00 ～ 20:00　情報交換会（ザ・サウザンド京都）

※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	浅野　周作	（九州大学）
教育講演２	伊藤　久師	（中外製薬）
招待講演１	後藤　佑樹	（京都大学）
招待講演２	永木　愛一郎	（北海道大学）
招待講演３	川上　裕二	（小野薬品工業）
招待講演４	下間　文人	（日本たばこ産業）
招待講演５	王子田　彰夫	（九州大学）
JSPC 優秀賞１	黒田　貴一	（住友ファーマ株式会社）
〃	澤村　潔人	（住友ファーマ株式会社）
JSPC 優秀賞２	高橋　一光	（理研 CSRS、乙卯研究所）
JSPC 優秀賞３	木村　昌寛	（中外製薬株式会社）

浅野　周作　Shusaku Asano

九州大学　准教授



【略歴】

2013 年 3 月　　京都大学　工学部　工業化学科　卒業
2015 年 3 月　　京都大学　大学院工学研究科　化学工学専攻　修士課程修了
2015 年 4 月　　日本学術振興会　特別研究員 DC1
2018 年 3 月　　京都大学　大学院工学研究科　化学工学専攻　博士課程修了

2018 年 4 月　　京都大学　大学院工学研究科　化学工学専攻　　特定研究員
2018 年 11 月　　九州大学　先導物質化学研究所　　助教
2024 年 7 月　　九州大学大学院　工学研究院　　准教授
現在に至る

【受賞歴】

2023 年 3 月　　化学工学会反応工学部会研究賞
2023 年 12 月　　化学工学会研究奨励賞
2025 年 7 月　　World Chemical Engineering Council, Young Researcher Award



伊藤　久師　Hisashi Ito

中外製薬株式会社
製薬技術本部　分析研究部
デジタルサイエンスグループ
主席研究員
ケミカルエンジニアリングプロフェッショナル

【略歴】
2007 年 3 月　東京工業大学大学院　理工学研究科　化学工学専攻　修士課程　修了
2007 年 4 月～2015 年 9 月　三菱化学株式会社（現：三菱ケミカル株式会社）
2015 年 10 月～現在　中外製薬株式会社



後藤　佑樹　Yuki Goto

京都大学 大学院理学研究科 化学専攻 教授

【略歴】

2003 年　京都大学 工学部 工業化学科 卒業
2005 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
2008 年　東京大学 大学院工学系研究科 先端学際工学専攻 博士課程修了
2008 年　イリノイ大学アーバナ・シャンペーン校 Postdoctoral research associate
2009 年　東京大学 先端科学技術研究センター（のちに理学系研究科） 助教
2016 年　東京大学 大学院理学系研究科 准教授
2024 年　京都大学 大学院理学研究科 教授

【受賞歴】

2013 年　科学技術分野の文部科学大臣表彰 若手科学者賞
2016 年　日本ペプチド学会 奨励賞
2016 年　日本化学会 進歩賞



永木　愛一郎　Aiichiro Nagaki

北海道大学　教授

【略歴】

2002 年　京都大学大学院　工学研究科合成・生物化学専攻 博士前期課程修了
2005 年　京都大学大学院　工学研究科合成・生物化学専攻 博士後期課程修了
2005 年　東京大学先端科学技術センター　博士研究員
2006 年　京都大学大学院　工学研究科合成・生物化学専攻 博士研究員
2006 年　京都大学大学院　工学研究科合成・生物化学専攻 特任助教
2008 年　京都大学大学院　工学研究科合成・生物化学専攻 助教
2013 年　京都大学大学院　工学研究科合成・生物化学専攻 講師
2018 年　京都大学大学院　工学研究科合成・生物化学専攻 准教授
2022 年　北海道大学大学院　理学研究院化学部門　教授

【受賞歴】

2005 年　BCSJ Award Article
2012 年　有機合成化学協会　武田薬品工業研究企画賞
2012 年　有機合成化学協会　有機合成化学奨励賞
2013 年　日本化学会　第 27 回若い世代の特別講演会　特別講演証
2013 年　化学とマイクロ・ナノシステム研究会　若手優秀賞
2013 年　エスペック環境研究奨励賞
2014 年　Flow Chemistry India 2014 Distinguished Presentation Award
2019 年　有機合成化学協会・企業冠賞　東ソー・環境エネルギー賞
2023 年　Asian Core Program (ACP) Lectureship Award
2023 年　高分子学会三菱ケミカル賞
2023 年　日本化学会第 41 回学術賞

川上　裕二　Yuji Kawakami

小野薬品工業株式会社
合成研究部　プロセスエンジニアリンググループ
グループヘッド



【略歴】

2006 年　東京工業大学大学院 理工学研究科 応用化学専攻 修士課程修了
2006 年　小野薬品工業株式会社入社 合成研究部所属
2017 年～2018 年　University of Leeds School of Chemistry 客員研究員
（John Blacker 教授）
2021 年　小野薬品工業株式会社 合成研究部　グループヘッド（現職）

下間　文人　Fumito Shimoma

日本たばこ産業株式会社
医薬総合研究所
生産技術研究所　副所長



【略歴】

1993 年　新潟大学工学部応用化学科　卒業
1995 年　同大学院工学研究科　応用化学専攻　修士課程修了
1998 年　同大学院自然科学研究科　物質科学専攻　博士課程修了（安東政義教授）
　同年　日本たばこ産業株式会社入社　医薬総合研究所配属（現在に至る）



王子田　彰夫　Akio Ojida

九州大学薬学研究院　教授

【略歴】

１９９５年３月	九州大学大学院薬学研究科博士後期課程修了
１９９５年１０月	分子科学研究所非常勤研究員
１９９７年４月	武田薬品工業株式会社創薬研究本部研究員
２００１年１０月	九州大学大学院工学研究院助手
２００５年７月	京都大学大学院工学研究科助手
２００７年８月	京都大学大学院工学研究科講師（昇任）
２０１０年４月	九州大学大学院薬学研究院教授

現在に至る

【受賞歴】

特にありません



黒田　貴一　Kiichi Kuroda

住友ファーマ株式会社
R&D 本部プロセス研究ユニット
主席研究員

【略歴】

2004 年　東京理科大学理学部化学科 卒業
2006 年　東京理科大学大学院工学研究科工業化学専攻修士課程 卒業
2006 年　日本学術振興会 特別研究員（DC1）
2009 年　東京理科大学大学院工学研究科工業化学専攻博士課程 卒業
2009 年　大日本住友製薬（株）技術研究本部プロセス化学研究所 入社

【受賞歴】

2009 年　日本化学会第89春季年会 学生講演賞 受賞
2016 年　日本プロセス化学会（JSPC）優秀賞 受賞
2023 年　日本プロセス化学会（JSPC）優秀賞 受賞
2025 年　日本プロセス化学会（JSPC）優秀賞 受賞



澤村　潔人　Kiyoto Sawamura

住友ファーマ株式会社
R&D 本部プロセス研究ユニット
主席研究員

【略歴】

2004 年　慶応義塾大学 応用化学科 卒業
2004 年　慶応義塾大学 基礎理工学専攻修士課程 卒業
2006 年　大日本住友製薬株式会社 化学研究所 入社
2015 年　同 プロセス化学研究所
2021 年　同 生産技術部
2021 年　同 プロセス研究所



高橋　一光　Ikko Takahashi

公益財団法人 乙卯研究所　研究員

【略歴】

2011 年　宇都宮大学 工学部 応用化学科　卒業
2013 年　筑波大学大学院 数理物質科学研究科 化学専攻 博士前期課程　修了
2017 年　筑波大学大学院 数理物質科学研究科 化学専攻 博士後期課程　修了

2017 年　産業技術総合研究所 触媒化学融合研究センター テクニカルスタッフ
2018 年　筑波大学 数理物質系 化学域 特別研究員 特別研究員
2018 年　産業技術総合研究所 触媒化学融合研究センター 特別研究員
2019 年　理化学研究所 環境資源科学研究センター 特別研究員
2022 年　理化学研究所 環境資源科学研究センター 基礎科学特別研究員
2025 年　公益財団法人 乙卯研究所 研究員

【受賞歴】

2021 年　JSPC 優秀賞、日本プロセス化学会 2021 サマーシンポジウム
2022 年　環境資源科学研究センター奨励賞
2023 年　ポスター賞、理化学研究所 第 26 回異分野交流の夕べ



木村　昌寛　Masahiro Kimura

中外製薬株式会社
製薬研究部プロセス化学４グループマネジャー

【略歴】
2003 年　北海道大学理学部化学科　卒業
2005 年　北海道大学理学研究科化学専攻修士課程　修了
2005 年　中外製薬株式会社　入社
現在に至る

【受賞歴】
2018 年　JSPC 優秀賞

講演要旨

（教育講演１）

プロセス化学とフローケミストリーのための混合理論

九州大学工学研究院 化学工学部門
○浅野 周作

Fundamentals of Mixing for Process and Flow Chemistry

Shusaku Asano*
Department of Chemical Engineering, Kyushu University.
744 Motooka, Nishi-ku, Fukuoka, 819-0395, Japan
asano.syusaku.392@m.kyushu-u.ac.jp

Mixing strongly depends on reactor scale and plays a crucial role in scaling up chemical synthesis. Rapid mixing in flow reactors has recently enabled many innovative reactions, highlighting the importance of understanding mixing phenomena. Although fluid mixing has been systematically studied in mechanical and chemical engineering, these studies are often distant from practical synthetic chemistry. This lecture will introduce practical approaches to understanding mixing through dimensionless numbers and scaling-up concepts, explained in an accessible manner with examples relevant to laboratory and industrial applications.

混合は、装置スケールによって挙動が大きく変化する操作の代表例であり、化学合成のスケールアップにおいて極めて重要である。近年では、フローリアクターを用いた迅速混合により革新的な合成反応が多数報告されており、反応開発の観点からも混合現象の理解は不可欠となっている。流体混合は、古くから機械工学・化学工学・流体力学などの分野で体系的に研究されてきたが、それらの知見をまとめた成書や論文は、合成化学の実践現場からはやや距離があり、直接的に活用するのは容易でない。本講演では、合成化学の立場から特に現場で有用となる、無次元数を用いた混合現象の整理法および混合操作のスケールアップの考え方について、具体例を交えながら平易に解説する。

液体の混合は、装置の寸法、液体の粘度や密度、流速など多くの因子に依存する操作である。これらの要素が複雑に絡み合うため、個別に整理しようとすると扱いが煩雑になる。幸いにも、これらの影響は無次元数を用いることで統一的に表現できる。代表的な例がレイノルズ数(Re)であり、これは慣性力と粘性力の比を示す指標である。

レイノルズ数は、流体の流動状態を特徴づける上で極めて有用である。例えば、装置サイズや溶媒、流量を変化させても、レイノルズ数が同程度であれば内部流動は原則として相似となる。図１にＴ字ミキサーにおける混合可視化結果を示す。Re = 40 では２液が分離して流れる層流状態が保たれるが、Re = 150 では衝突した流体が互いを巻き込み、渦を形成している。用いる流路のサイズや溶媒が異なっても、同一のレイノルズ数であれば類似の挙動を示す。

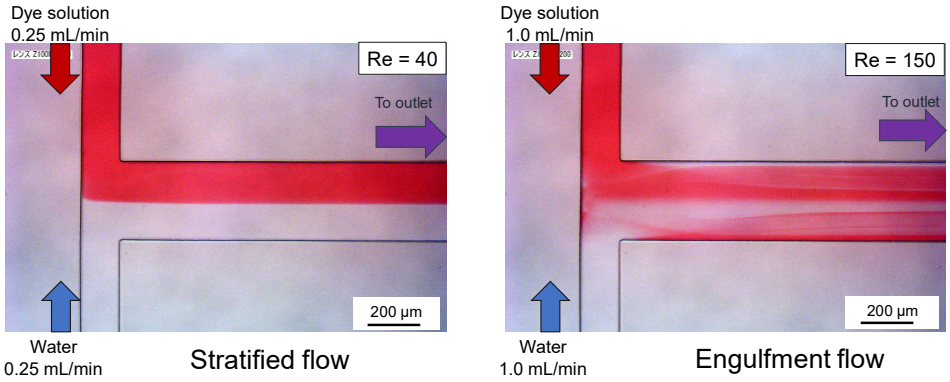


図１　赤インクを用いた可視化実験：矩形流路（深さ 0.15 ㎜、幅 0.3 ㎜）

レイノルズ数が変化すると流動状態が劇的に変わる理由を、図２の概念図で説明する。ここでは流体を球で、外乱を赤矢印で示している。レイノルズ数は慣性力／粘性力の比であり、その値が小さい（Re ＜ 1）場合は粘性力が支配的で、外乱を与えても層流が安定に保たれる。一方、Re が 1 を超えると、粘性力が慣性力を抑えきれず、外乱によって変形や渦が発生するようになる。マイクロリアクターでミリ秒以下の迅速混合が達成されるのは、レイノルズ数が 1000 を超える条件であり、内部では強力な非定常渦が発生している[1]。臨界レイノルズ数（約 2300）を超えると流れは極めて不安定になり、乱流へと遷移する。

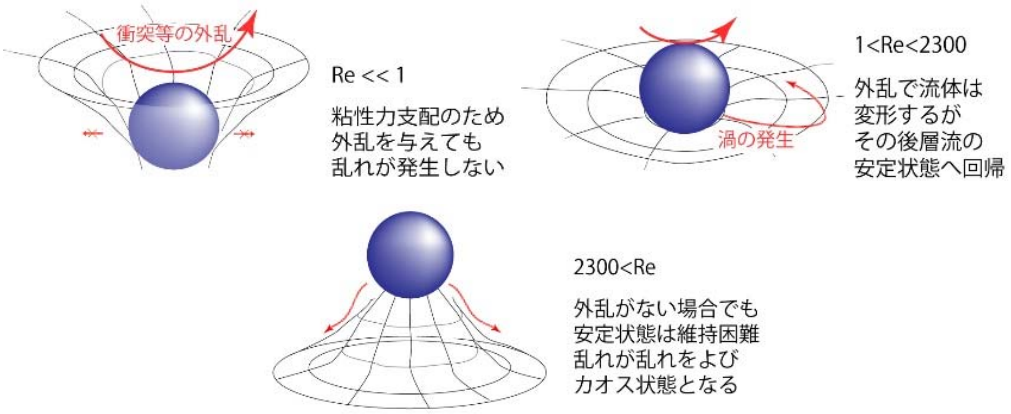


図２　レイノルズ数と流動安定性の概念図

無次元数はレイノルズ数以外にも多数あり、着目する現象によって適切なものを選ぶ必要がある。たとえば、密度差をもつ２液混合における重力の影響を議論する場合には、重力と慣性力の比であるリチャードソン数（Richardson number）が有用である。このように、拮抗する力のバランスを表す無次元数を用いることで、扱う変数の数を大幅に減らし、現象の本質的な理解を容易にできる。

無次元数は、理論的な整理指標であるだけでなく、リアクター設計やスケールアップにも有効に活用できる。例えば、さまざまな溶媒や温度条件で混合性能を維持したい場合には、レイノルズ数を一定に保つように流量や撹拌速度を調整するのが有効である。ただし、レイノルズ数を一定としたまま装置サイズを拡大すると、流動状態は保たれる一方で、混合時間が長くなる点に注意が必要

である。図３にその例を示す。どちらの流路も Re ≈ 450 であり、左は一辺 0.15 mm のマイクロ流路、右は一辺 0.50 mm にスケールアップした流路である。観察倍率を変えて写真の概観をそろえている。レイノルズ数が同一であるため、両者とも流動パターンはほぼ相似であるが、スケールアップした流路では流速が約 1/3 に低下し、☆印で示す観測点までの距離は 3 倍に増加している。結果として、同一の流動状態でも混合に要する時間は 10 倍近くに増大している。

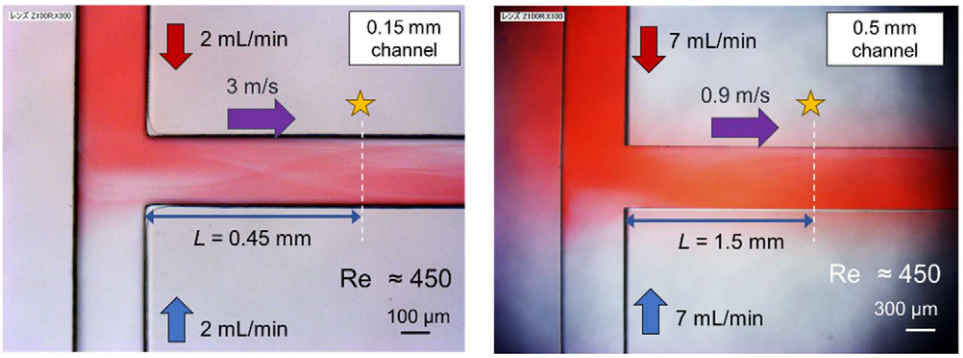


図３　正方形流路での可視化実験：（左）幅 0.15 mm・30 倍観察、（右）幅 0.5 mm・10 倍観察

スケールアップ後も同一の混合時間を維持するには、混合時間・レイノルズ数・装置サイズの相関を考慮し、Re を元の値より高く設定する必要がある（図４）。例えば、内径 0.50 mm の T 字流路で Re = 1000 の条件で運転していた場合、混合時間を保ったまま内径を 1.1 mm に拡大するには、スケールアップ後の Re を約 3000 にまで上げる必要がある。

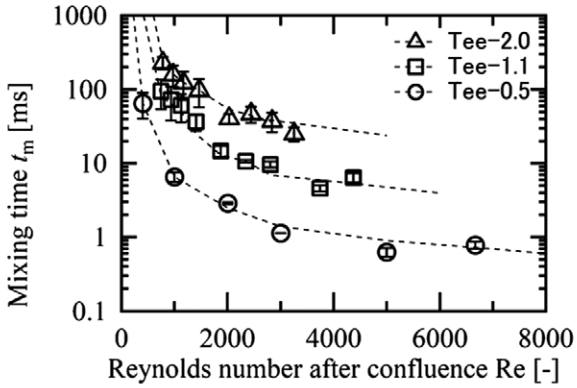


図４　T 字流路での流路サイズと混合時間の関係：正方形流路（幅 0.5、1.1、2.0 mm）[2]

以上のように、レイノルズ数をはじめとする無次元数の概念は、混合現象の理解だけでなく、スケールアップやプロセス設計においても強力な指針となる。無次元数はしばしば「ややこしい」「面倒」と捉えられがちであるが、慣れてしまえばむしろ極めて「便利な道具」である。本講演では、このような観点から、プロセス化学と化学工学の間をつなぐ視点を共有したい。

1　S. Asano, S. Kudo and J.-I. Hayashi, *Chem. Eng. J.*, 06/2024, **489**, 151183.

2　S. Asano, S. Yatabe, T. Maki and K. Mae, *Org. Process Res. Dev.*, 2019, **23**, 807–817.

（教育講演２）

プロセス開発へのシミュレーション活用

～攪拌槽における混合現象の理解とスケールアップ～

中外製薬株式会社　製薬技術本部　分析研究部　デジタルサイエンスグループ
○伊藤　久師

Modeling & Simulation for Process Development : Mixing Phenomena and Scale-up

Hisashi Ito*
Digital Science Group, Analytical Development Dept., Pharmaceutical Technology Div.,
Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.
5-5-1, Ukima, Kita-ku, Tokyo, 115-8543, Japan
ito.hisashi30@chugai-pharm.co.jp

The scale-up of agitation operations can be crucial for ensuring consistent product quality in pharmaceutical manufacturing. For fast reactions, "mixing-limited" processes pose a significant challenge, as conventional empirical rules like the constant power-per-volume (Pv) criterion can fail due to variations in local mixing. This presentation highlights the importance of understanding mixing phenomena at the macro-, meso-, and micro-scales and proposes Computational Fluid Dynamics (CFD) as an effective solution. CFD visualizes and quantifies internal flow and concentration fields, enabling the rational design of operating conditions, even for non-geometrically similar vessels. A case study will be presented where CFD was used to scale up a fed-batch process dominated by meso-mixing, establishing equivalent mixing conditions between scales.

1. はじめに

医薬品の製造プロセスにおいて、攪拌槽は反応、晶析、濃縮など、様々な単位操作で中心的な役割を担っている。そのため、ラボスケールで確立した製法を、数千から数万倍にも及ぶ実生産スケールへ移行させる「攪拌槽のスケールアップ」は、極めて重要な課題である。しかし、単純に装置を大型化するだけでは、ラボスケールでの品質や収率の再現が困難な場合があり、その一因として、スケールに依存する混合状態の変化が挙げられる。

本講演では、攪拌混合の基礎的な理論から、スケールアップにおける課題、特に反応速度が速い系で顕在化する「混合律速」という現象に焦点をあて、そのメカニズムを基礎から解説する。さらに、これらの複雑な現象を解明し、合理的かつ効率的なプロセス開発を実現するための強力なツールである数値流体力学（CFD: Computational Fluid Dynamics）の活用法を、具体的な適用事例とともに紹介する。

２．攪拌操作とスケールアップの基本

攪拌操作の目的は、液体の均一混合に留まらず、気泡や固体粒子の分散、物質移動や伝熱の促進、化学反応の制御など多岐にわたる。これらの目的を達成するには、攪拌の状態を客観的な指標で評価し、スケール間でその状態を維持することが求められる。

攪拌槽内の流れは、慣性力と粘性力の比である撹拌レイノルズ数（Re 数）によって特徴づけられる。攪拌 Re 数は以下の式で定義される無次元数であり、Re が低い場合は穏やかな「層流」、高い場合は複雑に乱れた「乱流」となる。

$Re = \rho \cdot N \cdot d^2 / \mu$

（ρ：密度[kg/m^3]，N：回転数[1/s]，d：翼径[m]，μ：粘度[Pa· s]）

ただし、攪拌 Re 数は攪拌翼の形状を考慮しないため、配管内流れや球体周りの Re 数とは性質が異なり、同 Re 数であっても流れの乱れ具合が同じとは言えない点に注意が必要である。

もう一つの代表的な指標は、攪拌に必要なエネルギーを示す撹拌所要動力（P）であり、動力数（Np）という無次元数を用いて以下の式で算出される。

$P = Np \cdot \rho \cdot N^3 \cdot d^5$

（ρ：密度[kg/m^3]，N：回転数[1/s]，d：翼径[m]）

動力数 Np は、装置の形状に依存し、Re 数の関数となるが、乱流域ではほぼ一定の値をとる。実務では、スケールの異なる槽の攪拌強度を比較する指標として、単位液量あたりの撹拌所要動力（Pv = P/V）が頻繁に用いられる。

スケールアップの最も基本的な考え方は、ラボと実機の形状を相似形に保ち（幾何学的相似）、スケールアップ則を適用することである（図 1）[1)]。その中でも、Pv を一定に保つ「Pv 一定則」が適用されることが多い。これは、単位液量あたりに投入されるエネルギーを等しくするという考え方であり、物質移動係数や粒子浮遊状態といった液内部の状態が Pv と良い相関を示すためである。

しかし、Pv 一定則は万能ではない。Pv を一定に保っても、翼先端速度の上昇によるせん断感受性の高い物質（細胞や結晶など）の破壊や、流速分布の変化に起因する局所的な混合不良といった問題が生じ得る。また、実機の制約からラボと幾何学的相似を保つこと自体が困難な場合も少なくない。これらの課題を克服するには、そのプロセスを支配する物理量（支配因子）を見極め、それをスケール間で一致させる、より高度なアプローチが必要となる。

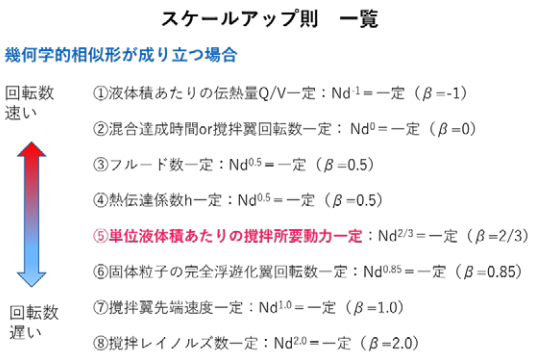


図 1. 代表的なスケールアップ則

3. 反応速度と混合速度

様々なスケールアップ因子が考えられるが、本講演では混合速度に焦点を当てる。一般に、混合は単に液を混ぜる操作と捉えられがちである。しかし、化学反応が非常に速い場合、反応物同士が物理的に出会う速度、すなわち「混合速度」が全体の速度を決定づける。この状態が「混合律速」である。リチウム-ハロゲン交換反応や強酸・強塩基間のプロトン移動などは、その典型例である。重要なのは、この混合速度がスケール増大に伴い著しく遅くなる点である。そのため、ラボスケールでは反応速度律速で問題なく進行した反応が、実機スケールでは混合律速へと移行し、予期せぬ収率低下や不純物生成を引き起こすケースは少なくない。例えば、比較的単純な反応であるアミド化でも、カルボン酸の活性化とアミド結合形成の速度次第ではこの問題に直面しうる。この混合という物理現象を化学反応と結びつけて定量的に理解するためには、スケールの異なる以下の 3 階層で現象を分解して捉えるアプローチが重要である(図 2)。

・マクロミキシング：攪拌翼が作り出す循環流による、槽全体の均一化過程。全体混合時間で評価される。装置スケール。

・メソミキシング：供給された試薬の塊が、乱流渦によって引き伸ばされ、より小さな塊へと崩壊・分散していく過程。供給流スケール。

・マイクロミキシング：乱流によって細かくなった流体の塊が、最終的に分子拡散や小さな乱流渦によって分子レベルで完全に混合する過程。分子スケール。

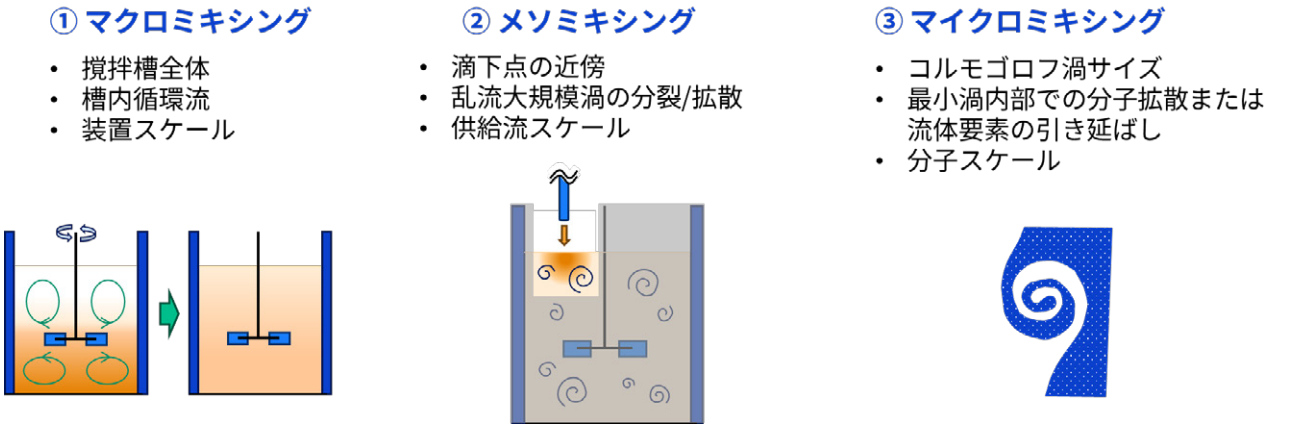


図 2. 3 階層のミキシング

どの混合段階、あるいは反応速度がその系を律速しているかを特定する方法として、Bourne によって提唱された実験的アプローチが知られている[2)]。これは、ラボスケールで撹拌速度や試薬の供給速度、供給位置などを変化させ、反応成績への影響から律速段階を評価する手法である(図 3)。しかし、このアプローチは現象理解には有用である一方、混合律速だと判明した場合でも、それをスケールアップ条件に反映させることは容易ではない。特に幾何学的相似でない設備では、局所的な混合速度をスケール間で揃える条件を導出するのは極めて困難である。この課題解決に強力なツールとなるのが CFD である。

4. CFD の活用

CFD はコンピュータ上で撹拌槽内の流体の動きをシミュレーションする技術である。CFD を用いることで、実験では測定困難な槽内の詳細な流速分布や濃度分布などを可視化・定量化できる(図4)。また、実際の装置形状を忠実にモデル化できるため、非幾何学的相似な設備間でのスケールアップ検討も可能となる。前述の混合 3 階層においても、定量評価が可能であり(表 1)、これらの解析を通じて、スケールアップ前後で支配因子を一致させるための具体的な運転条件(例:撹拌回転数、供給速度、供給位置)を合理的に設定できる。さらに、反応速度モデルを CFD に組み込むことで、デジタルツインのような解析も可能となる。

表 1. CFD における定量評価

混合の階層	CFDにおける評価方法
マクロミキシング	全体混合時間
メソミキシング	滴下液の濃度分布
マイクロミキシング	局所の乱流散逸率分布

本講演では、CFD を活用した具体的な事例の一つとして、滴下液の混合状態に着目した反応工程のスケールアップ検討を紹介する。本工程は、ラボ実験において、滴下位置による反応成績への影響が確認され、メソミキシングが支配的(律速)な系である可能性が示唆された。そこで、CFD 解析によりスケールアップ前後で滴下液の混合状態が等価になる運転条件を導出し、実機でのスケールアップを達成した。

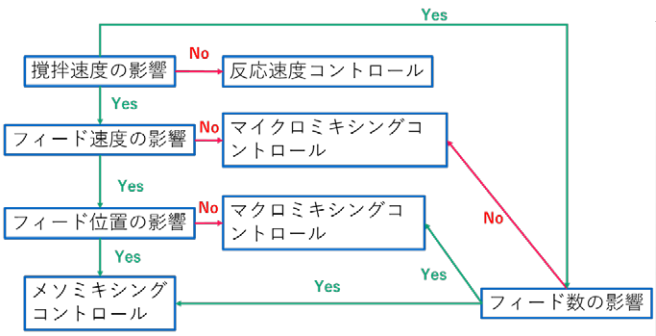


図 3. 支配因子特定チャート

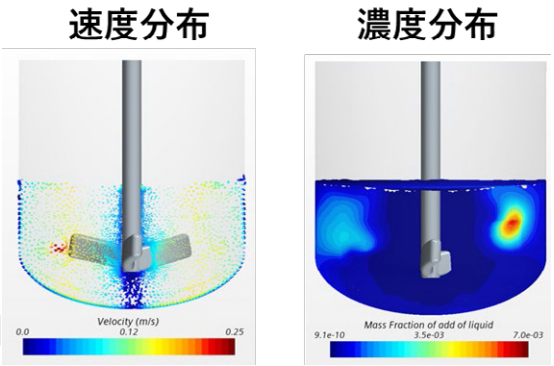


図 4. CFD 結果例

5. おわりに

本講演では、撹拌槽のスケールアップにおける混合律速という課題に対し、CFD が極めて有効な解決策となり得ることを具体的な事例を基に解説する。Pv 一定則などの経験則は汎用性が高く非常に有用であるものの、特に複雑な現象が絡む系では限界があり、科学的根拠に基づくアプローチが不可欠となる。CFD は、実験では見えない槽内現象を可視化・定量化し、合理的な運転条件の導出を可能にする。本講演が、皆様のプロセス開発における課題解決の一助となれば幸いである。

[1] 三角 隆太・仁志 和彦・上ノ山 周 (2015). 撹拌型晶析装置内での結晶粒子の浮遊挙動とスケールアップ 分離技術 45, 9-12

[2] Bourne, J. R. Mixing and the Selectivity of Chemical Reactions. *Org. Proc. Res. Dev.* **2003**, *7*, 471-508.

（招待講演１）

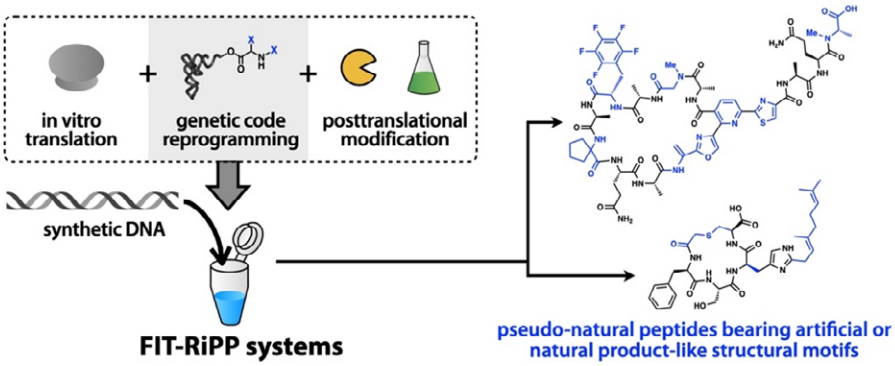
人工翻訳＋ペプチド骨格変換で擬天然ペプチド薬剤をつくる

京都大学大学院理学研究科化学専攻
○後藤佑樹

Architecting pseudo-natural peptides by in vitro artificial biosynthesis

Yuki Goto*
Department of Chemistry, Graduate School of Science, Kyoto University
Kitashirakawa-Oiwakecho, Sakyo, Kyoto 606-8502, Japan
goto.yuki.4x@kyoto-u.ac.jp

Bioactive peptidic natural products often possess unique non-proteinogenic structures essential for their bioactivities. In ribosomally synthesized and post-translationally modified peptides (RiPPs), such structures arise from enzymatic modifications on genetically encoded precursors. We developed the FIT-RiPP system by combining a cell-free translation (FIT) system with RiPP enzymes, enabling one-pot production of diverse artificial RiPP analogs. This approach allows incorporation of non-canonical amino acids via genetic code reprogramming and can be integrated with in vitro display for ligand selection. In this talk, we highlight recent advances of FIT-RiPP toward pseudo-natural RiPP development.



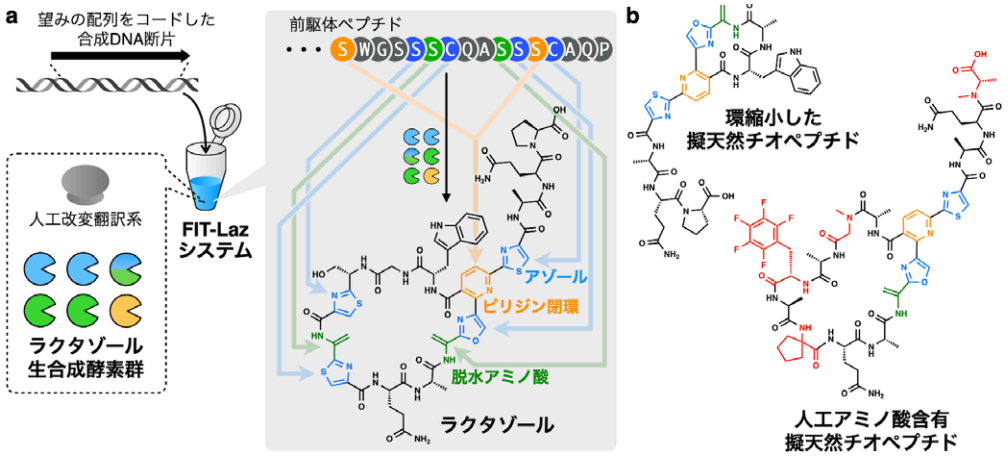
強い生物活性を示すペプチド性天然物には、通常のタンパク質には見られない特徴的な修飾構造が存在することが多い。これら特徴的な修飾構造の物性を活かした（つまり、ペプチド性天然物を真似た）人工ペプチド薬剤を自在に創製できれば、有望な中分子創薬戦略となりえるはずである。この目標に向け我々は、これら天然物特有の局所骨格をもつ人工ペプチド（「擬天然ペプチド」と命名）を簡便に生産するべく、我々は人工改変翻訳系と多段階な化学的/酵素的翻訳後修飾とを組み合わせた試験管内人工生合成系を開発してきた。これらの系では、遺伝子配列依存的に修飾構造含有ペプチドを発現合成できるだけでなく、薬剤候補ペプチドの大規模ライブラリーの一挙構築/探索により新規生物活性ペプチドの創製も可能である。本講演では、様々な天然物ライクな骨格を有する人工ペプチド（=擬天然ペプチド）を簡単に合成できる本技術を紹介するとともに、ペプチ

ド修飾酵素の人工基質許容性の機械学習解析・がん関連標的を阻害する生物活性擬天然ペプチドの創製についても報告する。

天然物ペプチドの一大ファミリーとして、RiPP（ribosomally synthesized and post-translationally modified peptides）と呼ばれる化合物群が知られている[1)]。RiPP の生合成経路では、リボソームで翻訳合成された前駆体ペプチドが、専用の生合成酵素によって翻訳後修飾を受け、多彩な非タンパク質性骨格を形成する。これまでに自然界からは、多種多様な天然物由来の非タンパク質性骨格が見出されており、それらに対応する数多くの RiPP 生合成酵素（すなわちペプチド骨格変換酵素）が同定されてきた[2)]。我々は、これまで開発してきた独自の人工改変翻訳系に RiPP 生合成系由来のペプチド骨格変換酵素とを組み合わせることで、様々な非タンパク質性骨格を有する擬天然物ペプチドを試験管内で簡便に生産する技術を確立できると考えた[3)]。さらに、mRNA 配列依存的な擬天然物ペプチド生産が実現すれば、mRNA ディスプレイ法[4-5)]などのライブラリー探索技術と組み合わせることにより、特定の標的に作用する活性化合物の効率的探索も可能となる。

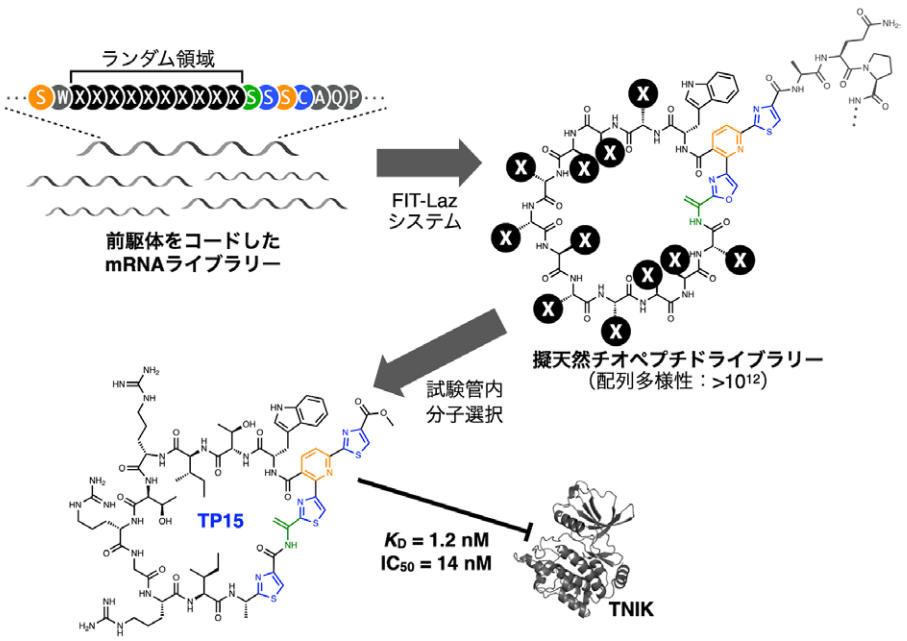
・擬天然チオペプチド類の生産の創製

チオペプチドは微生物由来の天然物ペプチドであり、ピリジン環やアゾール環、脱水アミノ酸などの多彩な主鎖修飾を特徴とする[1)]。これらの修飾は細胞膜透過性や細胞内作用を可能にし、ペプチド創薬における有望な骨格となる。我々は、チオペプチドの生合成系を試験管内で再構成し、翻訳後修飾をワンポットで実現する人工生合成技術「FIT-Laz システム」を確立した[6)]。本系では、DNA や mRNA にコードされた配列に応じて翻訳後修飾が進行し、多様な非タンパク質性骨格をもつチオペプチドが再現性高く構築される。実際に、環サイズや人工アミノ酸を組み込んだ多様な擬天然チオペプチドの合成に成功した。

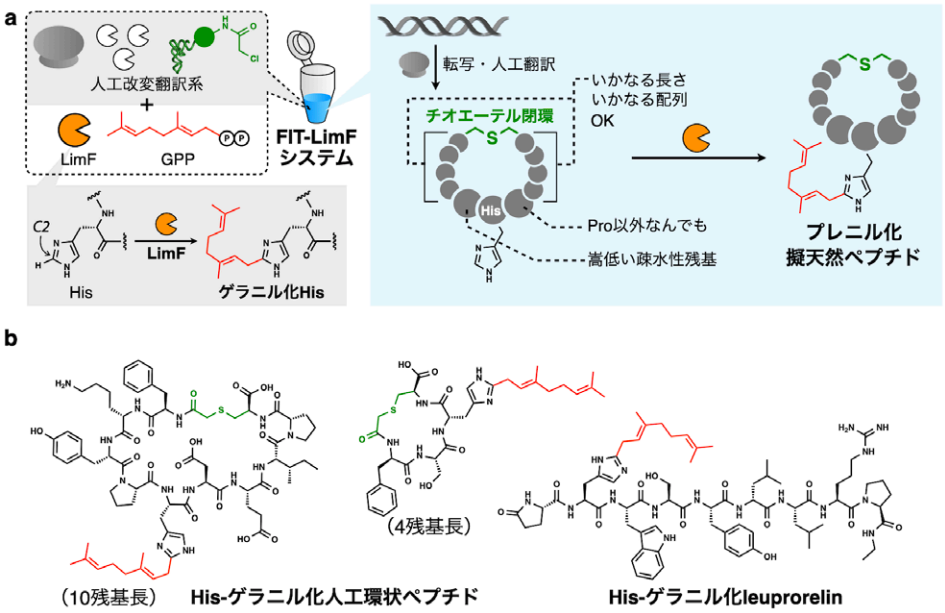


さらに、FIT-Laz システムの高い基質許容性を利用し、ランダム配列を導入した mRNA ライブラリーからコンビナトリアルな擬天然チオペプチドライブラリーを構築し、mRNA ディスプレイ法で標的選択的リガンドを探索できることを示した[7)]。その応用例として、がん治療標的であるタンパク質リン酸化酵素 TNIK に強力に結合し、試験管内および細胞内で阻害作用を示す擬天然チオペプチド

TP15 を創出した。結晶構造解析により、TP15 のアゾール– ピリジン– アゾール部位が TNIK の基質結合部位と広範囲に相互作用し、緊密な β ターン構造によってコンパクトな立体構造を形成していることが明らかとなった。これらの成果は、チオペプチド特有の修飾骨格を活用した新規ペプチド創薬の可能性を実証するものである。



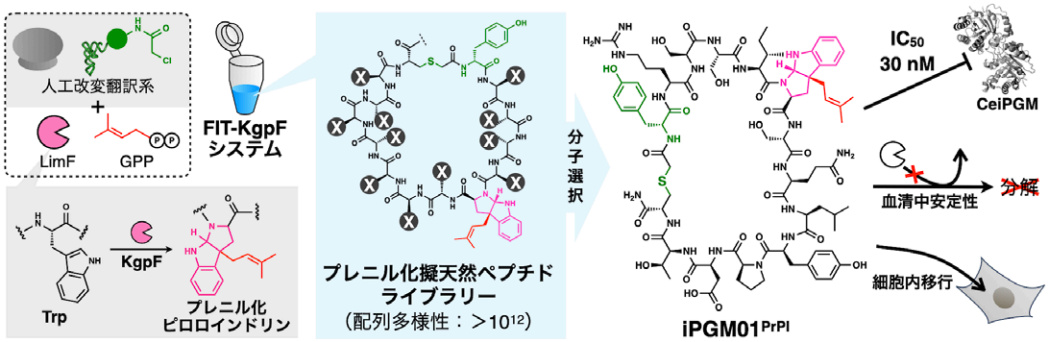
・プレニル化擬天然環状ペプチドの創製



プレニル化修飾は、ペプチドの分解耐性や膜透過性、薬物動態の改善に寄与する重要な化学的手法である。シアノバクチン類には多様なプレニル化残基が確認されており、生物活性発現におけるプレニル化の役割が示唆されてきた [1,2]。我々は以前、シアノバクチンの生合成に関与するプレニル転移酵素をゲノムデータベースから探索することで、ペプチドの His 側鎖の C2 炭素を特異的に

ゲラニル化する新規プレニル化酵素を発見し、LimF と名付けた[8]。この酵素は、自然界ではゲラニル化 His 残基をもつシアノバクチン limnothamide の生合成に寄与している。LimF を擬天然物ペプチドの生産に流用するべく、我々の改変翻訳系に LimF を組みこんだ新たな試験管内人工生合成系、FIT-LimF システムを構築した。この系では、リプログラミングされた遺伝暗号に基づき、まずチオエーテル閉環型の大環状ペプチドが翻訳合成される。続いて、LimF による環内 His 残基のゲラニル化がワンポットで進行し、天然にはない閉環様式・配列からなるプレニル化擬天然ペプチドが生産される仕組みである。

加えて、本手法は用いるプレニル化酵素の種類を切り替えることで、異なる骨格を有するプレニル化ペプチドを自在に構築できる柔軟性を有する。例えば、Trp 残基を標的とする酵素 KgpF を用いれば、ピロロインドリン骨格を有する特徴的なプレニル化ペプチドの生産に利用できる。特筆すべき応用例として、シアノバクチンプレニル化酵素類は広範な基質許容性を示すことから、本手法によりプレニル化擬天然ペプチドのランダムライブラリーの構築と探索も可能である。その一例として、線虫酵素 CeiPGM を強力に阻害するプレニル化擬天然ペプチドを創製し、阻害活性に加えて血清安定性や細胞内移行性にも優れることを示した[9]。これらの成果は、プレニル化擬天然ペプチドが高機能性ペプチド創薬の有望なリード化合物となり得ることを強く示唆している。



一連の研究により、人工翻訳と生合成酵素の融合により、天然物由来のペプチドに依存することなく、多様な構造をもつ人工ペプチドを設計/創製できるようになってきつつある。本手法で創製できる擬天然ペプチド類には、標的選択性や血中安定性といった従来型ペプチド薬剤を超える特性をもたらす一方で、細胞膜透過性や経口投与性など解決すべき課題も残されている。今後さらなる技術革新と研究の進展により、実用的なペプチド薬剤の創製に向けた重要な基盤が形成されていくと期待される。

1) Arnison, P. G. *et al.*, *Nat. Prod. Rep.* **2013**, *30*, 108-60.
2) Montalban-Lopez, M. *et al.*, New developments in RiPP discovery, enzymology and engineering. *Nat. Prod. Rep.* **2021**, *38*, 130-239.
3) Goto, Y.; Suga, H., *Acc. Chem. Res.* **2021**, *54*, 3604-3617.
4) Nemoto, N.; Miyamoto-Sato, E.; Husimi, Y.; Yanagawa, H., *FEBS Lett.* **1997**, *414*, 405-8.
5) Roberts, R. W.; Szostak, J. W., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1997**, *94*, 12297-302.

6) Vinogradov, A. A.; Shimomura, M.; Goto, Y.; Ozaki, T.; Asamizu, S.; Sugai, Y.; Suga, H.; Onaka, H., *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 2272.
7) Vinogradov, A. A.; Zhang, Y.; Hamada, K.; Chang, J. S.; Okada, C.; Nishimura, H.; Terasaka, N.; Goto, Y.; Ogata, K.; Sengoku, T.; Onaka, H.; Suga, H., *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 20332-20341.
8) Zhang, Y. C.; Hamada, K.; Nguyen, D. T.; Inoue, S.; Satake, M.; Kobayashi, S.; Okada, C.; Ogata, K.; Okada, M.; Sengoku, T.; Goto, Y.; Suga, H., *Nat Catal* **2022**, *5*, 682.
9) Inoue, S.; Thanh Nguyen, D.; Hamada, K.; Okuma, R.; Okada, C.; Okada, M.; Abe, I.; Sengoku, T.; Goto, Y.; Suga, H., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2024**, *63*, e202409973.

（招待講演２）

マイクロリアクター研究が導く高速合成化学

北海道大学大学院理学研究院化学部門
○永木愛一郎

Flash Synthetic Chemistry Guided by Flow Microreactor Research

Aiichiro Nagaki*
Faculty of Sciences, Hokkaido University
N10-W8, Kita-ku, Sapporo, Hokkaido 060-0810 Japan
nagaki@sci.hokudai.ac.jp

Many successful applications reported in the literature speak well for the power of the flow-microreactor method in chemical synthesis. The reaction time in a flow microreactor is defined as the residence time between a reagent inlet and the quencher inlet, which can be controlled precisely and reduced to millisecond order by adjusting the length between these positions and the flow speed. Such a feature of flow microreactors enables the use of short-lived highly reactive intermediates for synthesis. Various chemical reactions that are difficult or even impossible to perform in batch processes can be accomplished in flow microreactors using space integration of reactions. In this presentation, we slow our recent results to flash synthetic chemistry guided by flow microreactor research.

現代社会の存立基盤を支える科学技術の発展の歴史の中では実に様々な技術革新が行われてきた。なかでも新幹線や高速道路、光通信に代表されるように、物流や情報伝達の短時間化、すなわち高速化を目的とする技術革新の影響は特に大きく、今日に至る繁栄を支えてきたと言える。有機合成化学分野もまた、現代社会の人間活動において必要不可欠な生物活性物質や機能性材料、高分子材料などの高付加価値有機化合物を合成し、社会に様々な形で供給することで現代社会の高度化の基盤を築いてきた。社会が高度に進化し、常に新規高機能物質が求められる現代において合成化学が社会の要求に迅速に応えるためには、合成化学も他の科学技術と同様、研究開発や合成・生産の「高速化（短時間化）」に目を向けねばならない。

著者らは、従来のフラスコに代表されるバッチ型反応器に代わる反応器であるフローマイクロリアクターに着目した独自の合成化学研究を進めており、「反応」および「合成プロセス」の両側面から合成化学の短時間化、高速化を行うといった着想のもと、フラスコ化学では達成困難な反応や合成のための方法論の確立と、それを用いた新規機能性分子の創生研究を行ってきたので、その概要を紹介したい[1)]。

1. 高速反応の選択性制御 [2)]

フロー高速マイクロ混合の特長を活かすことにより、速い競争的逐次反応において、フラスコ化学では達成不可能な高選択的反応の研究を行っている。一般に、フラスコ化学における高速反応では、混合が反応に追いつかないために反応速度論による選択性が発現しない、disguised chemical selectivity （「隠された化学選択性」）と呼ばれる問題が生じるが、著者らは高速マイクロ混合によってこの問題を解決し、秒からミリ秒程度の高速反応領域においても反応速度論に従った選択性が実現できることを実証し、これを「高速合成化学」と定義して研究を進めてきた。

最近の成果として、カルボン酸塩化物と有機金属試薬との反応において、フラスコ型の反応器ではモノ付加体のケトンとジ付加体のアルコールの混合物が生成するが、高速マイクロ混合を利用すると、ケトンが高選択的に得られる。Weinreb amide への変換を経ることなくカルボン酸塩化物からケトン体への直接合成を可能にする本反応は、ステップエコノミーやアトムエコノミーの観点からも優れた高速分子変換法である。

上述のような選択性制御は重合反応においても可能である。開始剤とモノマーの高速マイクロ混合による開始反応の実現により、キャッピング剤を用いない高速リビングアニオン重合を世界で初めて実現しただけでなく、実生産への適用が可能な水準での量産化も達成している。そのほか、フラスコ化学では達成困難な分子量分布の狭いポリマーの合成や、官能基化アルキルリチウムの適用による末端官能基化や修飾可能なブロモ基を有するスチレン類のブロック共重合体の高速合成などを可能とした。

2. 高反応性不安定活性種を利用する高速反応 [3)]

高反応性化学種はその活性の高さゆえに不安定であり、高速反応の実現が可能であるもののその制御は困難を極める。フラスコ化学によるアプローチでは、活性種の寿命が短いと後続反応に利用する前に分解してしまうため、新規分子変換反応開発の大きな制約となる。著者らはこの問題を「時間を空間で制御する合成化学」という独自方法論により解決する研究を行ってきた。これはフローマイクロリアクターを使って、寿命の短い高反応性の中間体を素早く生成させ、分解する前に短時間で別の空間に移動させ、続く反応剤と反応させるアプローチである。最近の成果として、ジハロメタンの脱プロトン化により生成する高反応性のリチウムカルベノイド種は、バッチ型反応器を用いる場合、-100 ºC の極低温で反応を行う必要がある。一方、著者らの高速フロー合成化学では、マイクロリアクター空間でこれを発生させ、ミリ秒単位の極めて短い滞留時間の後に後続の求電子剤と反応させることが可能であり、結果として-40 ºC であっても本活性種が分解する前に反応に利用できることを見出した。これに加えて、反応のスイッチング、立体化学的に不安定な活性種の異性化反応など、フラスコ化学では取り扱うことが不可能な高反応性活性種の高度制御による、高速反応開発のための新しい方法論の研究を進めている。

3. 不均一反応系（触媒・電解）の高速化 [4)]

フロー法での不均一系反応、特に触媒反応や電解反応の活用は、有害廃棄物の低減や生成物の分離精製の容易さなど、合成プロセス効率化の観点から極めて高い注目を集めている。加えて電解反

応においては、高反応性の活性種を化学酸化還元剤を用いないクリーンなプロセスで、不可逆的かつ高濃度で発生できる点が大きな魅力である。しかし、これらの反応はいずれも触媒あるいは電極との界面でしか起こらないため、フロー法への適用は容易ではない。例えば、一般的な不均一系の触媒担体をフローリアクター内に充填して利用すると、内部の大きな圧力損失により低流速条件での実施が必要である。さらに、触媒活性によっては反応の完結に長時間を要する上、触媒の担体への固定化法の違いが触媒活性に影響を与える場合が少なくない。また、電解反応において一般的に使用されるバッチ型装置では、容量に対する電極の大きさに制限があるため、有機電解には数時間程度の長時間を要する。著者らはこれらの問題点に対し新たな担持触媒、ならびに電解フローリアクターの独自開発を進めることで、デバイスによって導かれる新たな不均一系高速合成化学の方法論開発を展開してきた。触媒に関する最近の成果として、μm スケールの網目状の骨格が繋がった構造を持つ多孔質モノリス担体に触媒を固定化し、高い空隙率と比表面積を持つ触媒担持リアクターに利用することにより、大幅な圧力損失の低減化および反応の高流速化を達成した。また、モノリス担体への担持の際に超臨界 CO_2 を担持溶媒として用いることで高活性を維持しつつ触媒担持量を増やすことができ、高速フローカップリング反応へと適用できた。
フロー電解反応としては、電子移動反応空間の内部構造の精密設計・制御により、わずか 5 秒という短時間で電解反応を完了させる電解装置を開発した。発生させた不安定活性種は分解する前に次の空間に移動させて続く反応に利用することができるため、従来のバッチ型電解装置では困難な不安定炭素カチオン種を利用した高速有機電解反応と言える。この高速なフロー電気分解を駆使してわずか 20 秒での ADHD 治療薬の鍵前駆体などの高速合成を報告した。

4. 合成プロセス短工程化（保護基フリー合成）[5)]

医薬品候補分子などの複雑な有機化合物の原料や中間体には複数の官能基が共存することが多く、特定の官能基のみを選択的に反応させることは容易ではない。よって保護基を用いて官能基をマスクし、次に望む官能基のみに分子変換反応を行い、最後に脱保護反応を行う、というのが従来の有機合成化学の常識であった。保護基の化学によって複雑な化合物が合成可能となった一方、合成に必要な反応数の増加による合成プロセスの効率低下や生じる廃棄物の量の増大などの課題が存在する。著者らは高速フロー合成化学の活用により、保護基フリー合成を軸として合成プロセスを短工程化・短時間化する研究を行っている。近年の成果として、マイクロリアクターを用いた空間制御によって、フロー系の滞留時間を 3 ミリ秒と極めて短く制御することにより、分子内にケトンカルボニル基を有する高反応活性の有機リチウム種を発生させ、これが分解する前に求電子剤を加えて素早く反応させるという、従来の常識を覆す保護基フリーの高速分子変換法の開発に成功した。本法を利用してポリフェノール Pauciflorol F などの全合成を行い、複雑な化合物の高速合成に本手法が有効であることを実証した。

5. 合成プロセスの一気通貫化 [6)]

複数の反応を協奏的に行うドミノ反応や、逐次的に行うワンポット反応は、効率的な物質合成プロセスとして広く研究されているが、その多くは複数の安定な合成中間体を組み合わせるだけの戦

略に留まっていることが多い。著者らは不安定活性種を利用して効率的な物質合成を一気通貫で行う「合成プロセスの高速化」に取り組んできた。フローマイクロリアクターを利用した複数の高速反応の時間的・空間的な反応集積により、フラスコ化学では未踏な合成プロセスが極めて短い時間で高速に達成可能となる。さらに、1 つの出発原料から直線的に目的物を得る直線的反応集積と、複数の出発原料から複数の鍵中間体を発生させて適当な段階でこれらを反応させて目的物を得る収束的反応集積に分類し、各々の特長を活かしたプロセス開発を推進している。直線的反応集積の一例として、3 種の有機リチウム中間体の連続発生・反応による新規合成レチノイド TAC-101 の単工程合成を達成している。この戦略においては、高活性な中間体を複数回経由しているため、6 段階の反応をわずか 12 秒の内に完結させることができる。さらには、フローシステムの活用により、異なる空間で複数の短寿命活性種を同時に発生させる反応戦略が実現できる。例えば、異なる温度・時間条件で 2-ブロモフェニルリチウムと他のアリールリチウムを発生させ、活性種同士の混合による収束的反応集積を行うと、ベンザインとアリールリチウム種とのカルボリチオ化によりビフェニル型リチウム種への変換が可能であることを見出した。生じたビフェニル型リチウム種にフロー中で求電子剤を作用させることにより、わずか 3.8 秒での農薬 boscalid の前駆体合成が達成できた。

6. 機械学習による研究開発の高速化 [7)]

合成化学研究においては種々の反応条件検討において、化学者の勘や経験がしばしば実験条件の決定において重視される。ここで、フロー型容器ではバッチ型容器と比較して非常に再現性よく、流速などのパラメータのみに依存した反応を実施できるため、本質的に人の手によらないデジタル化に適していると言える。そこで著者らは反応の探索や見出した反応の最適化研究において機械学習を活用することで、条件探索の高速化・自動化を目的とした研究を行っている。最近の成果として、フロー型プロトン交換膜リアクターを用いた電解水素化還元において、3 種類のパラメータ（反応温度、反応時間、基質濃度）の計 54 条件の中から最適化をする必要があるが、著者らはベイズ最適化を活用することで、わずか 4 条件の反応を行うだけで最適な反応条件を見出した。

おわりに

COVID-19 の流行をきっかけとして情報伝達を含めた産業の高速化・自動化の重要性がより強く認識されるようになっており、研究開発の高速化・自動化は今後日本の科学技術が世界の激流の中で生き残るためにも重要な研究課題である。そのような視点から、著者らは既存のバッチ型反応器では取り扱えなかった広範な高速反応に対して AI を活用した迅速最適化や自動化への展開を図るとともに、基礎研究にとどまらず産業界における物質合成・製造にパラダイムシフトを起こすべく、高速フロー合成化学の推進により真に社会に必要とされる研究を進めていきたい。

Reference

1. (a) 永木愛一郎, 有機合成化学協会誌 **2024**, *82*, 2-13. (b) Muta, K.; Soutome, H.; Nagaki, A. *J. Fluorine Chem.* **2024**, *279*, 110349. (c) Okamoto, K.; Nagaki, A. *Synthesis* **2024**, *56*, 2899-2908. (d)

Kamio, S.; Okamoto, K.; Yamagishi, T.; Nagaki, A. *ChemPlusChem* **2024**, *89*, e202300744. (e) 玉木 孝、永木 愛一郎, 有機合成化学協会誌 **2021**, *79*, 483-491. (f) Nagaki, A.; Ashikari, Y.; Takumi, M.; Tamaki, T. *Chem. Lett*. **2021**, *50*, 485-492. (g) Nagaki, A. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 150923. (h) Yoshida, J.; Kim, H.; Nagaki, A. *J. Flow Chem.* **2017**, *7*, 60-64. (i) 永木愛一郎, 有機合成化学協会誌 **2015**, *73*, 423-434. (j) 永木愛一郎, 有機合成化学協会誌 **2013**, *71*, 1002-1019. (k) Yoshida, J.; Takahashi, Y.; Nagaki, A. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 9896-9904. (l) 吉田潤一、菅誠治、永木愛一郎、有機合成化学協会誌 **2005**, *63*, 511-522.

2. (a) Soutome, H.; Yamashita, H.; Shimizu, Y.; Takumi, M.; Ashikari, Y.; Nagaki, A. *Nat. Commun.* **2024**, *15*, 4873. (b) Bhuma, N.; Lebedel, L.; Yamashita, H.; Shimizu, Y.; Abada, Z.; Ardá, A.; Désiré, J.; Michelet, B.; Martin-Mingot, A.; Abou-Hassan, A.; Takumi, M.; Marrot, J.; Jiménez-Barbero, J.; Nagaki, A.; Blériot, Y.; Thibaudeau, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 2036-2041. (c) Nagaki, A.; Imai, K.; Ishiuchi, S.; Yoshida, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 1914-1918. (d) Nagaki, A.; Togai, M.; Suga, S.; Aoki, N.; Mae, K.; Yoshida, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11666-11675.
3. (a) Muta, K.; Okamoto, K.; Nakayama, H.; Wada, S.; Nagaki, A. *Nat. Commun.* **2025**, *16*, 416. (b) Colella, M.; Tota, A.; Takahashi, Y.; Higuma, R.; Ishikawa, S.; Degennaro, L.; Luisi, R.; Nagaki, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 10924-10928. (c) Nagaki, A.; Yamashita, H.; Hirose, K.; Tsuchihashi, Y.; Yoshida, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 4027-4030. (d) Nagaki, A.; Takahashi, Y.; Yoshida, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 5327-5331. (e) Tomida, Y.; Nagaki, A.; Yoshida, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3744-3747. (f) Nagaki, A.; Kim, H.; Yoshida, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8063-8065. (g) Nagaki, A.; Takizawa, E.; Yoshida, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1654-1655 and 3787. (h) Nagaki, A.; Kim, H., Yoshida, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7833-7836. (i) Usutani, H.; Tomida, T.; Nagaki, A.; Okamoto, H.; Nokami, T.; Yoshida, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3046-3047. (j) Nagaki, A.; Kawamura, K.; Suga, S.; Ando, T.; Sawamoto, M.; Yoshida, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14702-14703.
4. (a) Takumi, M.; Sakaue, H.; Nagaki, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202116177. (b) Takumi, M.; Sakaue, H.; Shibasaki, D.; Nagaki, A. *Chem. Commun.* **2022**, *58*, 8344-8347.
5. (a) Ashikari, Y.; Kawaguchi, T.; Mandai, K.; Aizawa, Y.; Nagaki, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 17039-17047. (b) Ichinari, D.; Ashikari, Y.; Mandai, K.; Aizawa, Y.; Yoshida, J.; Nagaki, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 1567-1571. (c) Kim, H.; Nagaki, A.; Yoshida, J. *Nat. Commun.* **2011**, *2*, 264.
6. (a) Okamoto, K.; Yoo, D. E.; Yoshioka, R.; Nakasato, R.; Ashikari, Y.; Kitayama, K.; Nagaki, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2025**, *64*, e202416875. (b) Nagaki, A.; Ichinari, D.; Yoshida, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 12245-12248. (e) Nagaki, A.; Matsuo, C.; Kim, S.; Saito, K.; Miyazaki, A.; Yoshida, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3245-3248. (f) Nagaki, A.; Kenmoku, A.; Moriwaki, Y.; Hayashi, A.; Yoshida, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7543-7547.
7. Ashikari, Y.; Tamaki, T.; Tomite, K.; Yonekura, Y.; Nagaki, A. *ChemRxiv,* DOI: 10.26434/chemrxiv-2024-vtdv1

（招待講演３）

治験原薬の製造プロセスへの連続生産技術の活用

～壁を乗り越えるための熱き挑戦～

小野薬品工業（株）CMC・生産本部合成研究部
○川上裕二・岸敬之・勝川幹基・馬場克明・村瀬辰史・川村行正・西馬直希・川中康史

Application of Continuous Manufacturing to Clinical API Production Processes: Innovative Approaches to Overcoming Scale-up Challenges

Yuji Kawakami,* Takayuki Kishi, Mikimoto Katsukawa, Takamasa Kawamura, Tatsushi Murase, Naoki Nishiuma, Katsuaki Baba, Yasufumi Kawanaka
Chemical Process R&D, CMC & Production, ONO Pharmaceutical Co., Ltd.
3-1-1 Sakurai Shimamoto-cho Mishima-gun, Osaka 618-8585, Japan
yu.kawakami@ono-pharma.com

Continuous manufacturing is gaining increasing attention in pharmaceutical production for its flexibility and efficiency, particularly for processes where traditional batch methods encounter limitations. We report two case studies in which flow synthesis was applied to the production of pharmaceutical intermediates: a hazardous tetrazole formation involving hydrazoic acid, and a low-temperature Claisen condensation. Flow synthesis enabled safe and scalable production, overcoming scale-up challenges associated with batch processes. Notably, in the Claisen condensation case, this approach reduced manufacturing costs by 47% and production time by 75% compared to the batch process. These results demonstrate the significant advantages of flow chemistry for challenging reactions, contributing to accelerated and more sustainable drug development.

近年、医薬品製造分野においては、従来のバッチ法から連続生産への移行が世界的に注目されている。バッチ法は原料を一度に全量製造装置に投入し、目的物を一括で製造する手法であり、医薬品の製造法として一般的である。しかし、バッチ法においては、バリデートされた製造法に基づく医薬品の製造量をバッチ数でしかコントロールできず、製造量変更の柔軟性に欠ける。一方で、連続生産は原料を一定量ずつ工程に供給し、目的物を継続的に生産する方法であり、稼働時間の調整によって生産量を容易にコントロールできる。このため、バッチ法と比較して、スケールアップ検討の省力化や省エネルギー化、上市後の生産量変動への柔軟な対応などの点でメリットがある。

FDA による連続生産の推奨や医薬品規制調和国際会議(ICH)によるガイドラインである ICH Q13「原薬および製剤の連続生産」の規制整備により、連続生産のメリットを活かして医薬品の製剤および有効成分である原薬の両分野で連続生産技術の導入が加速している。SDGs の観点からも、医薬

品製造の省エネルギー化は重要な目標であり、装置の小型化や高い熱交換効率によって消費エネルギーの削減が可能な連続生産技術の普及が期待されている。

低分子原薬の製造の 1 工程は、「反応」「抽出」「濃縮」「晶析」「ろ過」「乾燥」など複数の手順で構成されており、近年は化学構造の複雑化に伴い、これら 1 連の手順を 10 工程以上も繰り返すことが一般的となっている。これらの手順の中でも「反応」プロセスの連続生産、すなわちフロー合成法は近年の有機合成化学分野で精力的に研究が行われており、欧米の製薬企業を中心として原薬製造プロセスへの適用も拡大している。フロー合成法では、原料と試薬を配管内で高速混合し、効率的な物質移動・熱移動を実現する。細い配管内で高流速の液体を衝突させることで迅速な混合が可能となり、また表面積/体積の比率がバッチ法と比較して大きいため冷却・加熱効率も飛躍的に向上する。これにより、温度や反応時間の精密制御、危険反応や不安定試薬の安全なハンドリング、不安定化学種の取り扱いなど、バッチ法では困難なプロセス課題の解決が可能となる。さらに、装置のカスタマイズ性が高く、プロセス課題に応じて多様な装置改良が可能である点も大きな利点である。一方で、フロー合成法はバッチ法に比べて知見が少なく、装置構成やプロセスパラメータの管理が複雑であるため、高度なプロセス設計が要求される。また、バッチ法は長年の知見が蓄積されているが、フロー合成法は不足している知見やノウハウの蓄積も今後の課題である。

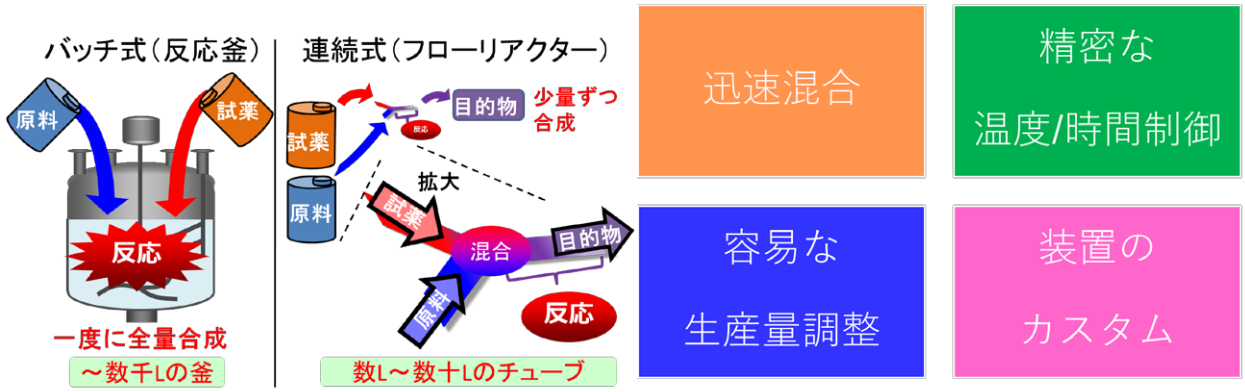


図 1　バッチ法とフロー合成法（左）、連続生産/フロー合成法の特徴（右）

フロー合成法の長所と短所を踏まえた上でその価値を最大限に利用するため、当社では、「バッチ法でスケールアップが困難な反応（極低温反応、危険反応、高温高圧反応、不安定中間体等を用いる工程）」にフロー合成法を優先的に適用する方針を採用している。危険反応や不安定中間体の取り扱いにおいては、フロー合成法の安全性向上効果が顕著である。極低温反応では、バッチ法での冷却効率低下や局所的な発熱による収率低下が課題となるが、フロー合成法を用いることで迅速な冷却・混合が可能となり、スケールアップ時も品質維持が容易である。高温高圧反応についても、フロー合成法の装置小型化・カスタム化により安全なスケールアップが実現できる。これらの反応へフロー合成法を適用することで、プロセスの安全性・頑健性・生産性の向上、スケールアップリスクの低減が期待できる。

最終的には、バッチではスケールアップ困難な反応を経由する原薬製造にフロー合成法を適用することで、低分子原薬のコストダウンと新薬の開発スピードアップを達成し、世界中の患者さんへ

1日でも早く新薬を届けることを目標としている。

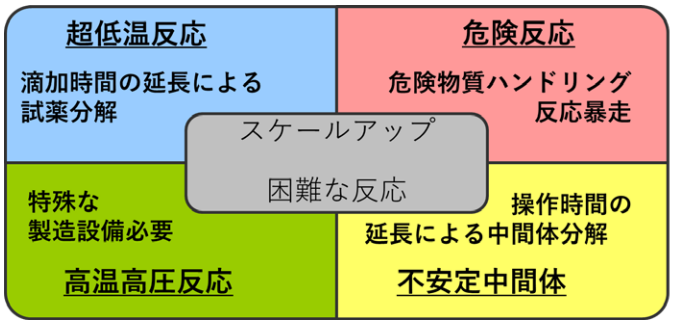


図2　バッチ法でスケールアップ困難な反応

本報では医薬品候補化合物の2種類の中間体製造へフロー合成法を適用した当社の挑戦事例について報告する。

まず、反応系中で爆発性のアジ化水素が発生する危険なテトラゾール化反応にフロー合成法を適用した事例を紹介する。対象となる反応は、アニリン誘導体に酸性条件下でオルトギ酸トリメチルとアジド試薬を反応させてテトラゾール中間体を合成する工程である。バッチ法では系中でアジ化水素が発生し、実機スケールでは爆発の危険性があるため高リスクであり、スケールアップ製造へ向けては大きな壁が立ちはだかった。

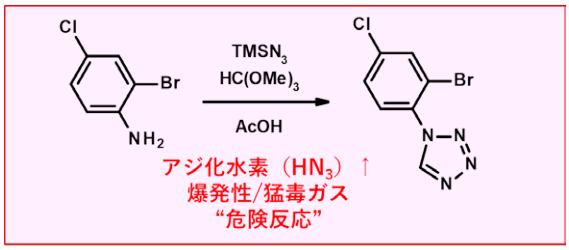


図3　テトラゾール化反応

この壁を乗り越えるべく、アジ化水素の発生・消費・分解を全て配管内で完結させることで安全性を大幅に向上させることが可能と考え、本工程へのフロー合成法の適用に挑戦した。フロー合成法の適用にあたっては、まず試薬・温度・反応時間を検討した。バッチ法では室温付近で反応させていたところを 70 度まで昇温し、さらにトリフルオロ酢酸を使用することで反応をわずか 5 分で完結させ、フロー合成法に適した製法に改良した。また、不安定な原料溶液の分解を抑制するため CSTR（Continuous Stirred Tank Reactor）を用いた用時調製を採用し、亜硝酸ナトリウム由来の遺伝毒性不純物管理のために、連続抽出工程を組み込んだ。実機での製造では、10 時間以上の連続送液により、55.2 kg のテトラゾール中間体を化学純度>99.9 area%で安全に製造することに成功した。最終的には約 400 kg のスケールアップ製造でも再現良く中間体を取得することができた。

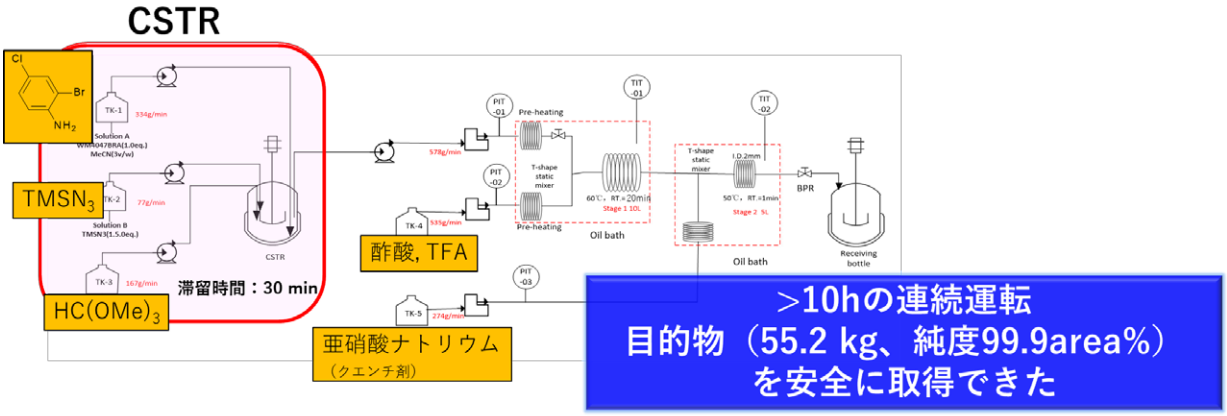


図 4　フロー合成法でのテトラゾール化

次に、極低温条件下でClaisen縮合反応にフロー合成法を活用した事例を紹介する。具体的には、酢酸 *t*-ブチルにリチウムジイソプロピルアミド（LDA）を加えて調製したアニオン種と原料のエチルエステル体を反応させる Claisen 縮合反応の工程となる。バッチ法では将来的なスケールアップ製造を想定した時にアニオン種の分解や収率低下が懸念されたため、スケールアップリスク低減と生産性向上を目的に、フロー合成法での製造に挑戦した。

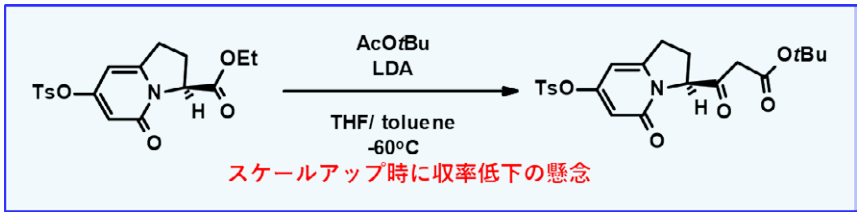


図 5　Claisen 縮合反応

フロー合成法で反応条件を最適化し、2 kg から 400 kg へのスケールアップを段階的に実施した。しかし、初回製造では長時間送液による LDA の分解や発熱制御の不調により、反応転化率の大幅な低下や不純物の増加という予期せぬトラブルが発生した。そこで、追加のラボ実験と製造データの解析によりトラブルの原因を究明し、LDA の保冷・反応液の希釈・ミキサー改良等の対策をとることで、目標量である 400 kg の中間体を供給できた。その後に実施したスケールアップ製造では、4500 kg の中間体を約 1.5 か月という短期間で安定して製造することに成功した。取得した中間体の収率は 87.6%、化学純度も約 97 area%とラボ実験の結果を再現した。

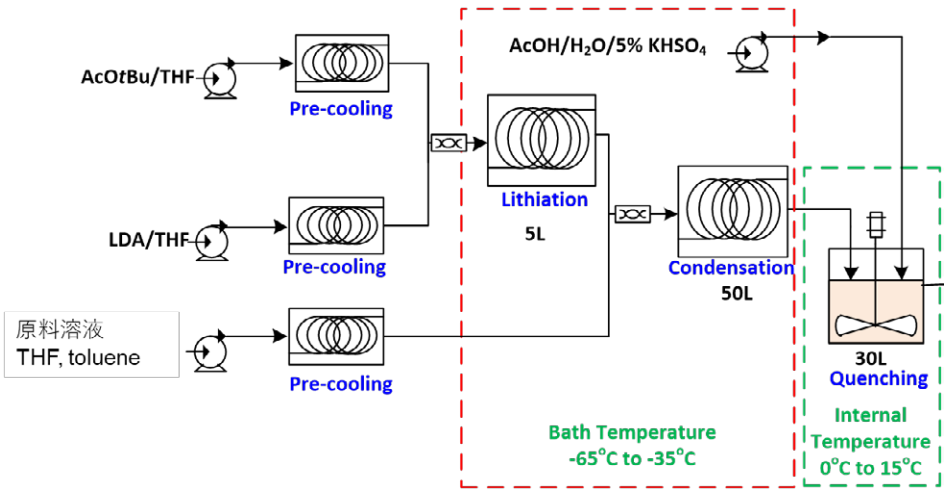


図 6 Claisen 縮合反応でのフロー装置図

また、本 Claisen 縮合の事例にてバッチ法に対するフロー合成法でのコストダウン効果を検証した結果、フロー合成法はバッチ法と比較して製造費用を 47%、製造期間を 75%削減できることを明らかとした。今回報告したように、トンスケールで極低温を必要とする発熱反応プロセスにおいては、コストおよび製造期間の両面でフロー合成法の活用に大きなメリットがあると考える。

以上、2 つの中間体製造に向けてバッチ法でスケールアップ困難な壁を超えるため、フロー合成法の適用に挑戦した事例を紹介した。フロー合成法はバッチ法でスケールアップ困難な反応において、安全性・生産性・コスト面で大きな利点を有することが示された。今回のフロー合成法の活用は単工程のみに留まるが、今後は複数工程へのフロー合成法の適用にも挑戦し、開発スピードの向上と持続可能な医薬品製造の実現を目指していきたい。

参考文献

1) 川上裕二, ファルマシア, **60**, 293-298(2024).

（招待講演４）

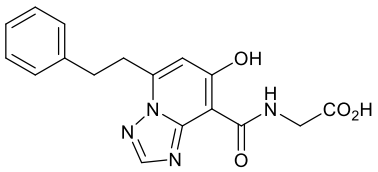
HIF-PH 阻害剤 エナロデュスタットのプロセス開発

日本たばこ産業（株）医薬総合研究所
○下間文人・山口峻・小河剛・杉本和幸・阿部博行・生越洋介

Process Development for HIF-PH Inhibitor Enarodustat

Fumito Shimoma,* Takashi Yamaguchi, Takashi Ogo, Kazuyuki Sugimoto, Hiroyuki Abe, Yosuke Ogoshi
Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.
1-1, Murasaki-cho, Takatsuki, Osaka, 569-1125, Japan
fumito.shimoma@jt.com

Enarodustat (brand name Enaroy) is an oral hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor for the treatment of renal anemia in chronic kidney disease patients. Establishing a commercial synthetic route for drug substances is essential for ensuring stable delivery to patients. To overcome challenges associated with the medicinal chemistry route, such as avoiding a cryogenic reaction and column purification, we devised a synthetic route incorporating the dichlorotriazolopyridine derivative as a key intermediate, with the regioselective introduction of a phenethyl group onto it as a key step. This key step was resolved through a nucleophilic substitution employing a malonate derivative. After thorough investigation, we achieved a kilogram-scale synthesis, successfully overcoming these challenges.

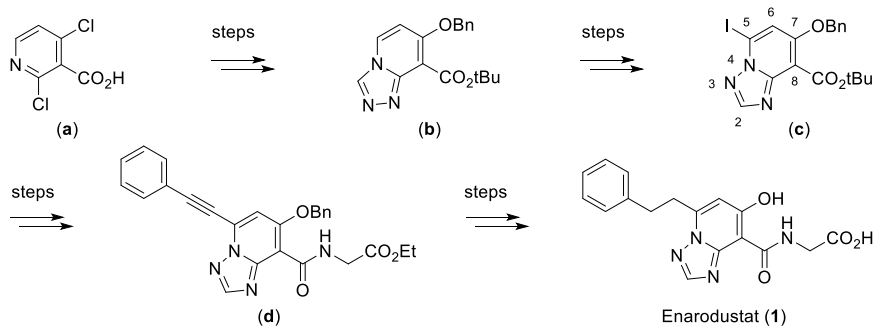


Enarodustat (**1**)

エナロデュスタット（商品名_エナロイ）は慢性腎不全の深刻な合併症である腎性貧血を治療する経口 HIF-PH 阻害剤である。2020 年の日本での承認取得を皮切りに，韓国，中国と続いて承認を受け，腎性貧血に苦しむ患者さんの症状改善に少なからず貢献している。エナロデュスタット（**1**）は弊社化学研究所にて創り出されたオリジナル化合物であり，トリアゾロピリジン環をコアにフェネチル基，カルボキシル基より伸長したグリシンアミドや水酸基の各置換基の適切な配置により特徴付けられる。創薬段階においては Scheme 1. に示すルートにより合成され，HIF-PH2 阻害活性や脂溶性などの各種指標の最適化の結果としてエナロデュスタット（**1**）の創出に至っている[1,2]。本ルートはヨウ素化された化合物（**c**）を鍵中間体に，クロスカップリング反応等の活用により[1,2,4]トリアゾロ[1,5-*a*]ピリジン環の 5 位に様々な置換基の導入を可能にし，医薬品に求められる各種指標

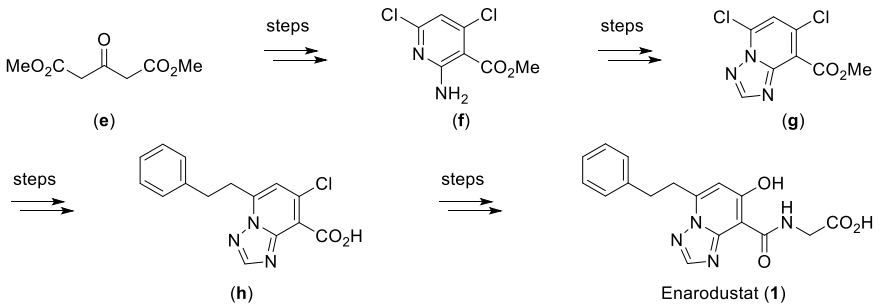
を最適化していく創薬研究においては非常に理にかなったものと言える。

Scheme 1. Medicinal Route of Enarodustat (**1**)



一方，(**1**)を医薬品候補化合物として選抜し毒性試験や臨床試験などにキログラムスケールで化合物を供給する場合，或いは商業生産を指向した製造法確立という観点からは，極低温反応やシリカゲルカラムクロマトグラフィーを含み，また経済性等の面からみても必ずしも満足できるルートではなかった [3]。そこで上述の課題を克服するべく，エナロデュスタット(**1**)の商業生産用製造法確立の基となる合成ルートの探索を実施，Scheme 2. に示すルートの確立に至った [4]。この方法は容易に入手可能な化合物(**e**)を原料として鍵中間体となるジクロロトリアゾロピリジン(**g**)の合成，続くトリアゾロピリジン環5位への位置選択的フェネチル基導入を経て最終的にエナロデュスタット(**1**)へと導くものである。講演では「SELECT」[3]に基づくエナロデュスタット(**1**)の商業生産用製造法確立について，幾つかの話題を紹介したい。

Scheme 2. Commercial Route of Enarodustat (**1**)



参考文献

1) Ogoshi, Y.; Matsui, T.; Mitani, I.; Yokota, M.; Terashita, M.; Motoda, D.; Ueyama, K.; Hotta, T.; Ito, T.; Hase, Y.; Fukui, K.; Deai, K.; Yoshiuchi, H.; Ito, S.; Abe, H. *ACS Med.Chem. Lett*. **2017**, *8*, 1320−1325.

2) Ogoshi, Y.; Matsui, T.; Mitani, I.; Yokota, M.; Terashita, M.; Motoda, D.; Ueyama, K.; Hotta, T.; Ito, T.; Suma, A.; Fukui, K.; Deai, K.; Yoshiuchi, H.; Ito, S.; Abe, H. *ACS Med.Chem. Lett*. **2025**, *16*, 1124−1130.

3) Butters, M.; Catterick, D.; Craig, A.; Curzons, A.; Dale, D.; Gillmore, A.; Green, P. S.; Marziano, I.; Sherlock, J.-P.; White, W. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3002-3027

4) Ogoshi, Y.; Sugimoto, K.; Yamaguchi, T.; Suma, A.; Ito, T.; Motoda, D.; Matsui, T.; Ogo, T.; Abe, H.; Shimoma, F. *Org. Process Res. Dev.* in press

（招待講演５）

共有結合医薬品の反応化学

九州大学薬学研究院　王子田　彰夫

Chemical Reactions for Covalent Drug Development

Akio Ojida, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University

Irreversible inhibition of proteins is a potent strategy to enhance the potency and persistence of small-molecule drugs. In this presentation, I will present our recent efforts to develop new chemical reactions that have significant potential for use in the selective covalent binding for target proteins. These include cysteine reactive warheads such as α-chlorofluoroacetamide (CFA), bicyclobutane amide (BCB amide), β-fluorovinylsulfone amide (FVS amide), and lysine reactive warhead 2-cyanoarenesulfonamide (CNS). These findings have been successfully applied to the development of covalent inhibitors targeting protein kinases, viral protease, and undruggable KRAS protein.

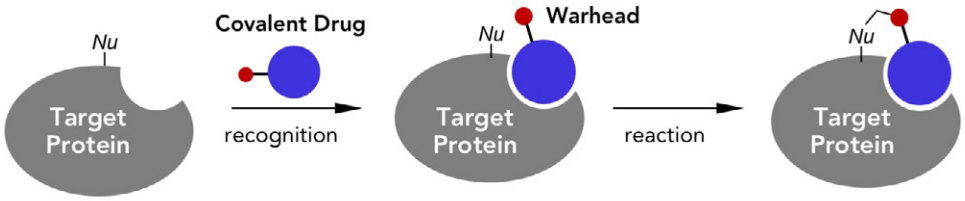


図１．コバレントドラッグとタンパク質の反応様式

コバレントドラッグ（共有結合形成医薬品）は、標的タンパク質と反応して、その機能を不可逆的に阻害する薬剤である。古くから使われているアスピリンやペニシリンなどの薬剤は、その代表例として知られている。コバレントドラッグは、標的となるタンパク質と不可逆に結合することで、強力かつ持続的な薬効を発揮できる利点を有する。また、タンパク質中の特定アミノ酸残基と反応することで、通常の小分子リガンドでは識別困難なタンパク質ファミリーやサブタイプ選択的な阻害を達成することも可能となる。その一方でコバレントドラッグは、標的以外のオフターゲットタンパク質や他の生体成分と非特異的に反応することで副作用を引き起こす可能性を持つ。このような背景から、製薬企業でのコバレントドラッグ開発は長年にわたり避けられる傾向にあった。ところが、この十年程度の間に、標的タンパク質と特異的に反応できる緻密に分子デザインされた新しいタイプのコバレントドラッグが次々と開発されてきた。それらは targeted covalent inhibitor (TCI) と呼ばれ、特にがん治療の領域においてさかんに開発が進められている。

TCI の分子デザインには、生体内において標的たんぱく質に対して高い反応選択性を発揮できる化学反応の開拓が重要である。コバレントドラッグが機能する場は、多くの生体分子が混在する分生体夾雑系、複雑系であり、その反応場としての性質はフラスコ内で構築された人工的な精製系、シンプル系とは全く異なる。本講演では、このような生体内複雑環境で機能できる反応化学の開拓を目指して我々が展開しているコバレントドラッグ開発のための新しい反応化学研究を紹介したい。本研究では、有機反応化学の知識を駆使した反応基のデザインに加えて、開発したコバレントリガンドの細胞内での標的選択性を評価するケミカルプロテオミクスなどの様々なケミカルバイオロジーのアプローチが極めて重要である。

1. システインに対する反応基の開発とコバレントドラッグ応用

これまでに米国食品医薬品局(FDA)に承認されている代表的な TCI を図２に示す。これらはいずれも、がんを対象疾患としたマイケルアクセプター型のキナーゼ阻害であり、標的タンパク質キナーゼの ATP 結合ポケッ中にある比較的反応性の低い非触媒性のシステイン残基と共有結合するようにデザインされている。マイケルアクセプター自身は置換基の導入によりシステインとの反応性を自在にチューニングできることが知られているが、これらのコバレントドラッグは濃度依存的に細胞内のタンパク質と非特異反応を起こすことが報告されている。例えば上皮成長因子受容体(EGFR) を標的タンパク質とするアファチニブは、マイクロモーラー以下の濃度範囲では、比較的高い EGFR 選択性を示すが、この濃度域を超えると、オフターゲット活性が急激に増加することが

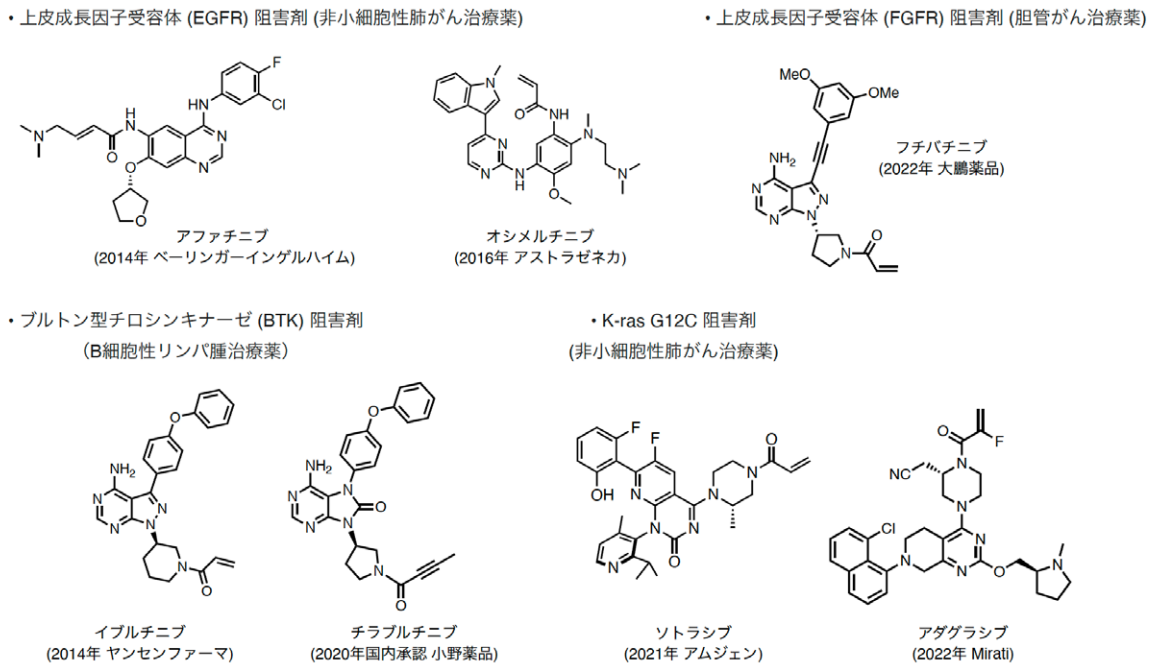


図２ 近年開発された代表的なコバレントドラッグ

ABPP (activity-based protein profiling)を用いた細胞タンパク質のラベル化実験によって示されている。この実験報告により我々は、マイケルアクセプターよりも高い標的特異性を発揮できる新しい反応基を見出す研究に取り組んだ。まず我々は、システインと反応することが知られているα-ハロアセトアミドに着目して、様々なα-ハロアセトアミドの反応性を網羅的に評価して反応性の順位づけを行った。その結果、α-クロロフルオロアセトアミド (CFA) 基がマイケルアクセプター(MA)よりも穏やかな反応性を示すことを見出した。

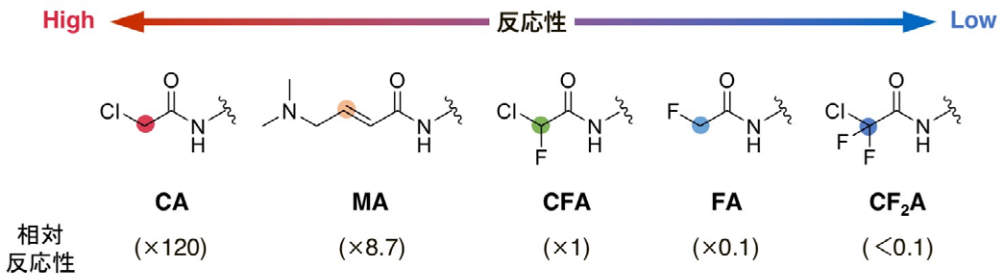


図 3. α–ハロアセタミド類のシステイン残基に対する反応性比較

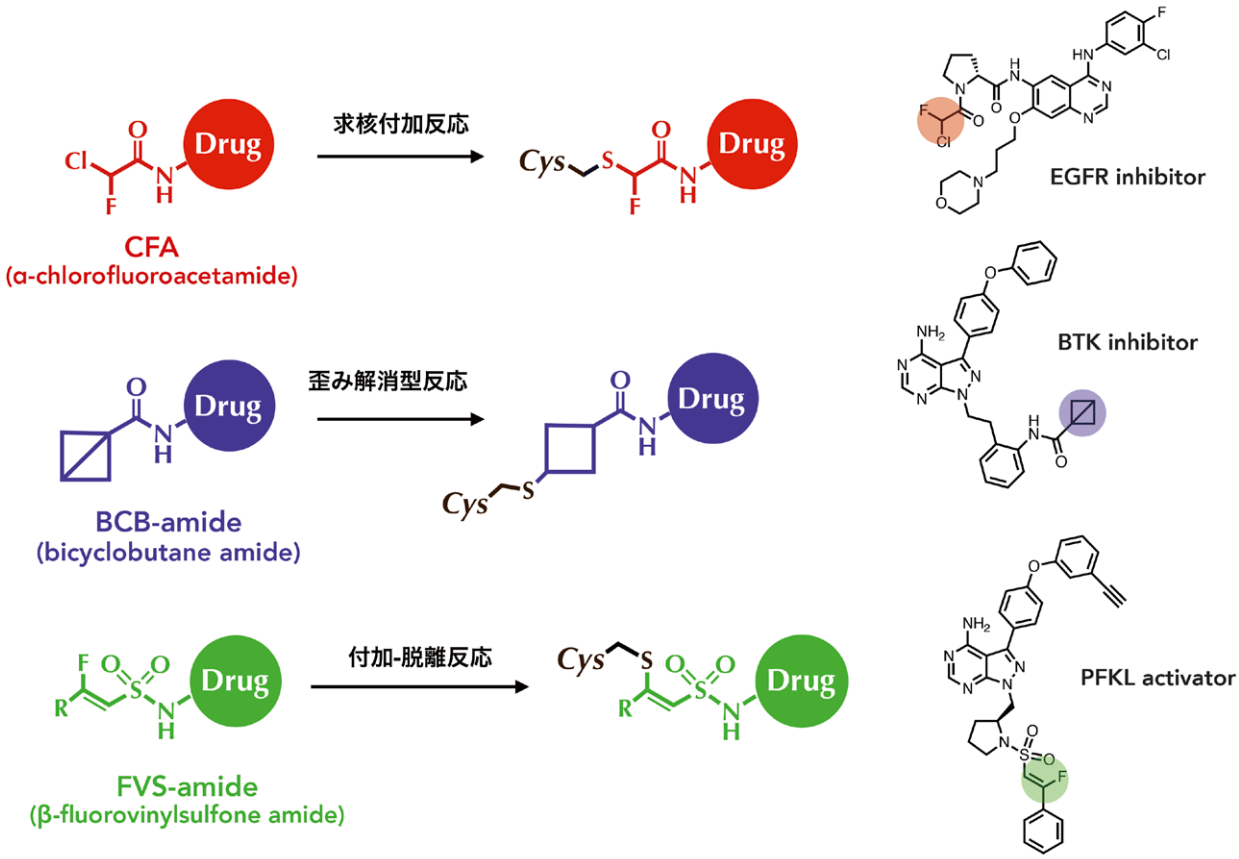


図４．システイン残基を標的としたコバレントドラッグの反応基

現在までに我々は、CFA 基を有する様々なコバレントドラッグを開発し、それらの細胞内における反応特性を ABPP やケミカルプロテオミクスなどの手法を用いて評価することで CFA の反応基としての有用性を明らかとしている。一方で我々は CFA 以外にもコバレントドラッグ開発に有用な新しいシステイン反応基としてビシクロブタンアミド(BCB amide)や β-フルオロスルフォンアミド(FVS amide)を開発し、これらの反応特性を活かしたコバレントドラッグへの応用を進めている。興味ある知見として、これまでに我々は、同じリガンド構造を持つコバレントドラッグであっても異なる反応基を有することでコバレントドラッグの反応選択制が大きな変化することを明らかとしている。この結果は、コバレントドラッグの反応基を選択する上で有用な知見になり得る。同時に本結果から、システインを標的とした複数の反応基レパートリーを開発することの重要性を明らかにできたと言える。

2. リジンに対する反応基の開発とコバレントドラッグ応用

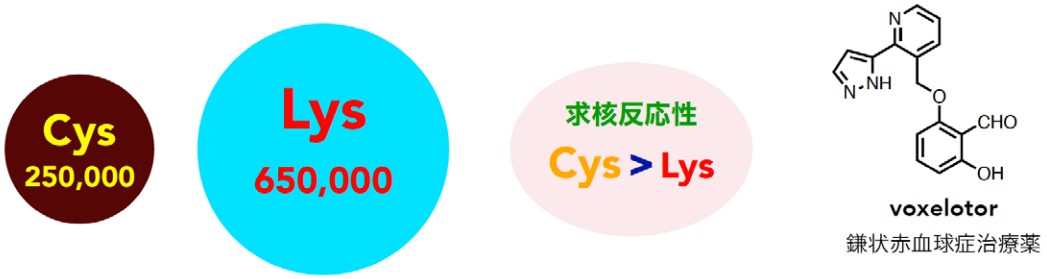


図５．リジン残基を標的としたコバレントドラッグの開発戦略

これまでに報告されている TCIs はシステインを標的としており、システインは求核性が高く、生体内での存在割合が少ないため生体内での標的選択性が高くなりやすい。しかしシステインはタンパク質中の存在割合が低く、標的部位にシステインが存在するとは限らない。実際、約２万のヒトタンパク質の中にシステイン残基は 250,000 残基ほどあるとされているが、その多くは、ジスルフィド結合を形成しタンパク質の構造維持の役割を持っているため、コバレントドラッグの標的になり得るシステイン残基はかなり少ない。その一方で、リジン残基は約 650,000 残基存在し、リジンを標的とできる反応基の開発はコバレントドラッグの標的となり得るタンパク質の拡大に繋がると考えられる。そのため、現在さかんに研究が行われている。 これまでにリジンを標的とした反応基は下記に示したようにいくつか報告があり、タンパク質の N 末端アミノ基標的ではあるがサリチルアルデヒドを反応基とした voxelotor が鎌状赤血球症治療薬として FDA による承認を受けていた。しかし、2024 年に本薬剤のリスクが治療効果を上回らないとして、販売元の Pfizer

がすべて自主回収している。そのため現時点で臨床応用されているリジン反応性の TCI は存在しない。この原因として、これまで報告されているほとんどのリジン反応基は水中安定性や代謝安定性が乏しい、あるいは Lys 以外のアミノ酸とも反応するといった反応選択性が低いなどの問題点があると考えられる。

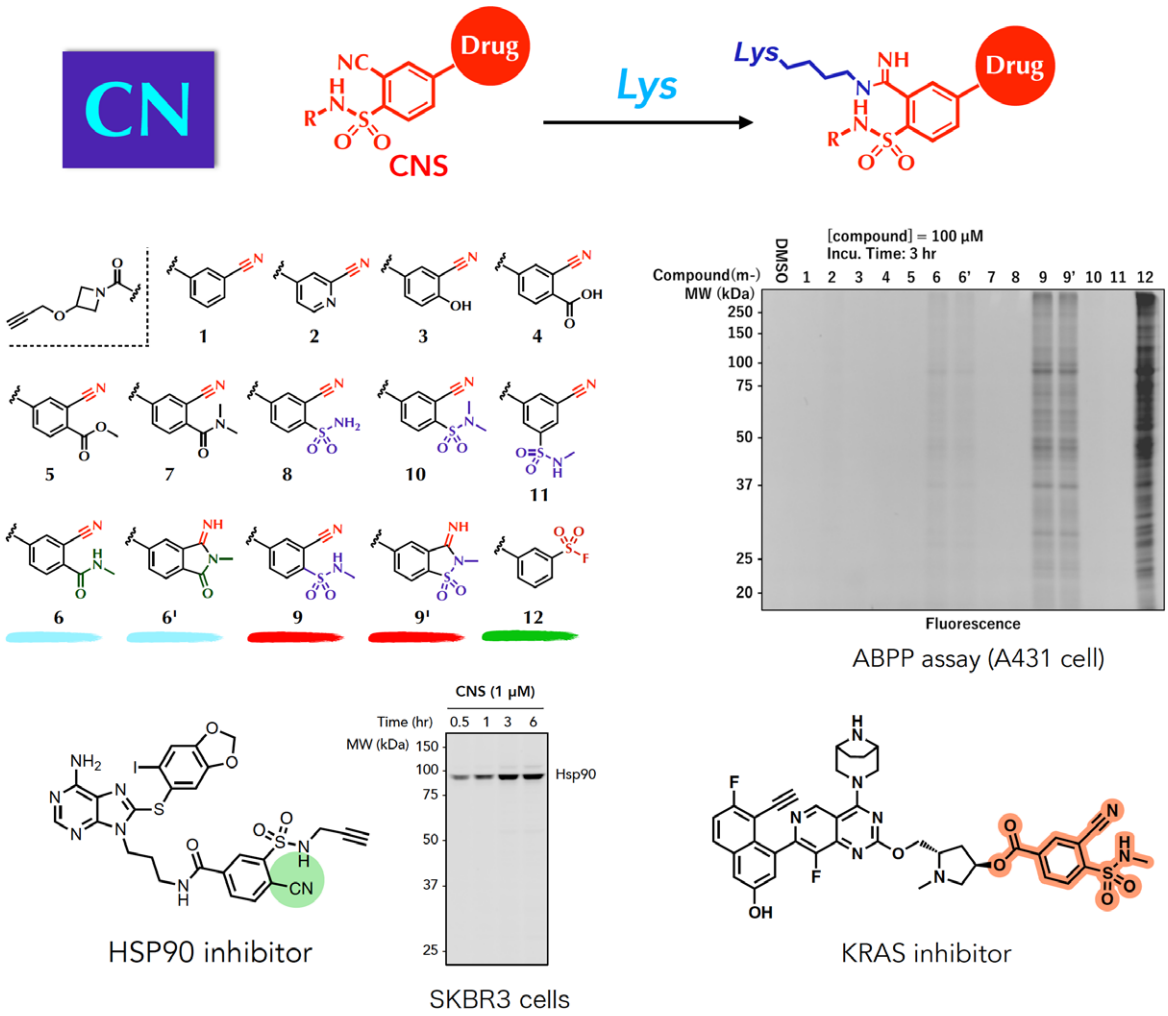


図６．リジン残基を標的としたコバレントドラッグの反応基の開発

我々は Lys を標的とした新規反応基としてニトリル基に注目した。まず初めにオルト位に置換基を有するベンニトリル誘導体を合成してタンパク質に対する反応性を ABPP により評価したところ、2-cyanoarenesulfonamide (CNS) をリジンと反応する反応基として見出した。CNS はシステイン残基とは反応せずリジン残基と選択的に反応する優れた特徴を持つ。また、その反応機構は分子内環化平衡を経由するアミジン形成反応であると推測された。現在までに我々は、CNS 基を用いて Hsp90 や KRAS タンパク質を標的としたコバレントドラッグを開発し、それらの反応特性や薬理活性の評価を進めている。本講演では、それらの結果について報告したい。

参考文献

(1) β-Fluorovinylsulfonamide as a Highly Reactivity- and Structure-Tunable Electrophile for Covalent Targeting of Proteins, Shunsuke Watanabe, Keisuke Tokunaga, Yudai Tanaka, Yuya Hirose, Emi Mishiro-Sato, Keiko Kano, Kaori Sasaki-Tabata, Yuri Kato, Motohiro Nishida, Naoya Shindo, Akio Ojida*, *J. Am. Chem. Soc.*, *in press*.

(2) Protein Cleavage Platform Based on Selective Formylation at Cysteine Residues, Naoki Zenmyo, Yuya Matsumoto, Akihiro Yasuda, Shohei Uchinomiya, Naoya Shindo, Kaori Sasaki-Tabata, Emi Mishiro-Sato, Tomonori Tamura, Itaru Hamachi, Akio Ojida*, *J. Am. Chem. Soc.*, 147, 4, 3080-3091 (2025).

(3) Expanding the Chemistry of Dihaloacetamides as Tunable Electrophiles for Reversible Covalent Targeting of Cysteines, Daiki Yamane, Ryo Tetsukawa, Naoki Zenmyo, Kaori Tabata, Yuya Yoshida, Naoya Matsunaga, Naoya Shindo, Akio Ojida*, *J. Med. Chem., 66*, 13, 9130–9146, (2023).

(4) Discovery of chlorofluoroacetamide-based covalent inhibitors for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 3CL protease, Yuya Hirose, Naoya Shindo, Makiko Mori, Satsuki Onitsuka, Hikaru Isogai, Rui Hamada, Tadanari Hiramoto, Jinta Ochi, Daisuke Takahashi, Tadashi Ueda, Jose M. M. Caaveiro, Yuya Yoshida, Shigehiro Ohdo, Naoya Matsunaga, Shinsuke Toba, Michihito Sasaki, Yasuko Orba, Hirofumi Sawa, Akihiko Sato, Eiji Kawanishi, Akio Ojida*, *J. Med. Chem.,* 65, 13852-13865 (2022).

(5) Bicyclobutane Carboxylic Amide as a Cysteine-Directed Strained Electrophile for Selective Targeting of Proteins, Keisuke Tokunaga, Mami Sato, Keiko Kuwata, Chizuru Miura, Hirokazu Fuchida, Naoya Matsunaga, Satoru Koyanagi, Shigehiro Ohdo, Naoya Shindo, Akio Ojida*, *J. Am. Chem. Soc.,* 142,43,18522-18531 (2020).

(6) A. Selective and reversible modification of kinase cysteines with chlorofluoroacetamides, Naoya Shindo, Hirokazu Fuchida, Mami Sato, …. Akio Ojida*, *Nature Chem. Biol.*, *15*, 250−258 (2019).

（JSPC 優秀賞１）

原薬（EPI-589）の製造法開発：新奇な三成分（NMP 溶媒和物）光学分割法の発見とニトロソアミン生成リスクを回避するフローケミストリーの活用

住友ファーマ(株)プロセス研究ユニット
○黒田貴一，○澤村潔人，臼谷弘次，田中昌彦，橋本和樹

Development of Manufacturing Process for Active Pharmaceutical Ingredient (EPI-589): Discovery of A Novel Three-component (NMP solvate) Optical Resolution Method and Utilization of Flow Chemistry to Avoid the Risk of Nitrosamine Formation

Kiichi Kuroda*, Kiyoto Sawamura*, Hirotsugu Usutani, Masahiko Tanaka, Kazuki Hashimoto
Process Research Unit, Sumitomo Pharma Co., Ltd., Osaka, 554-0022, Japan
kiichi.kuroda@sumitomo-pharma.co.jp, kiyoto.sawamura@sumitomo-pharma.co.jp,
usutani@ono-pharma.com

The manufacturing process of EPI-589 had a critical issue with poor reproducibility in the optical resolution step. After exploring the conditions for optical resolution, an unusual/novel three-component (*R*)-Trolox-(*R*)-phenylethylamine-NMP was found to be the most effective with high reproducibility. However, there was a risk that nitrosamines derived from NMP would be contaminated into the drug substance. To avoid this risk, flow chemistry that does not use nitrosating agents was applied, leading to the success of enabling GMP manufacturing of drug substance (EPI-589 API).

(1) 第一世代の製造法と課題

(*R*)-Troloxamide quinone（EPI-589）は、2013 年に旧 Edison 社（現 PTC 社）から大日本住友製薬（現・住友ファーマ）に導入され、パーキンソン病/筋萎縮性軸索硬化症（ALS）の治療薬として開発が進められてきた。初期の製造法においては、ビタミン E 誘導体（抗酸化物質）である *rac*-Trolox を原料に用い、光学分割剤として(1*S*,2*S*)-Pseudoephedrine を作用させるジアステレオマー塩法が採用されていた。しかし、この試薬は覚醒剤原料に該当するため、代替となる光学分割剤の使用が求められた（図 1）。また、(*R*)-Trolox のフリー化、アミド化及び酸化の 3 工程においては、分液 21 回、濃縮 10 回に及ぶなど、抽出・脱水・濃縮の操作が煩雑であり、操作性の大幅な改善と製造期間の短縮が喫緊の課題であった。

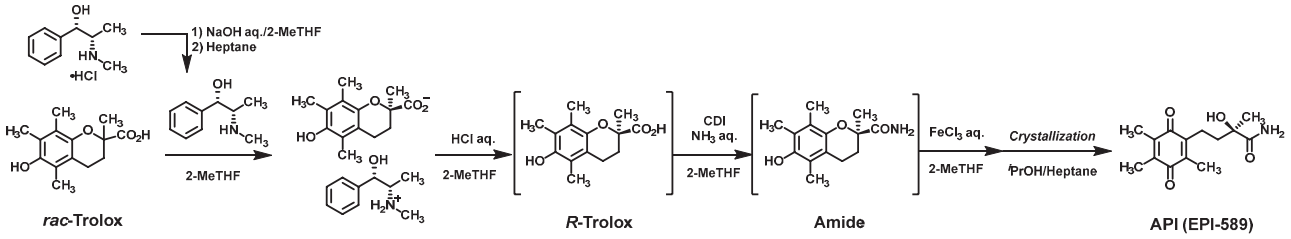


図 1. EPI-589 の初期製造法

(2) 第二世代（初回 GMP）製造法の開発：新奇な三成分光学分割法の発見と操作性の改善

光学分割工程において、汎用性が高く安価な(*R*)-1-Phenylethylamine（(*R*)-PEA）を用いる製法を検討し、酢酸エチル溶媒下で光学分割できる条件を見出した。スケールアップにも成功し、non-GMP 製造において(*R*)-Trolox・(*R*)-PEA を 98.5%de の光学純度で得ることができた（Trolox：45 kg scale）。しかし、次の GMP 製造が差し迫った段階のトレース実験で、突如として約 0%de の結晶が得られ、本光学分割法の再現性が失われる現象が発生した。

原因を究明した結果、従来使用していた酢酸エチルなどの多くの溶媒では、(*R*)-Trolox（望みの立体）と(*S*)-Trolox（不要な立体）が水素結合によるネットワークを形成し、当初単離できていた(*R*)-Trolox・(*R*)-PEA より安定な(*R*)-Trolox・(*S*)-Trolox・2 (*R*)-PEA が結晶として得られることが判明した（図 2）。一方、通常採用されることの少ない NMP などのアミド系溶媒を用いた場合は、NMP が(*R*)-Trolox と(*S*)-Trolox 間の水素結合を阻害し、代わりに NMP と(*R*)-Trolox 間で水素結合が形成されることで、三成分から成る新奇な(*R*)-Trolox・(*R*)-PEA・NMP が最安定結晶として得られることを見出した。このように Trolox の光学分割では晶析溶媒の水素結合が重要な役割を果たしていることが分かったが、これらの複雑な結晶構造はX線構造解析で明らかになった [1,2]。

この NMP 溶媒を用いる光学分割法は、濾過性や光学純度の更なる向上を目指して条件を最適化した結果、トルエンとの混合溶媒を用いる条件で晶析した後、再結晶する製法として確立した（図 3）。また、フリー化、アミド化及び酸化の 3 工程においては、溶媒を 2-Me THF から酢酸イソプロピルに変更し、酸化剤を塩化鉄から硝酸鉄に変更することで、分液及び濃縮操作の回数を大幅に低減し（分液 8 回、濃縮 2 回）、製造期間を短縮できた。本製法は Trolox 500 kg scale の初回 GMP 製造に適用し完遂するとともに、その後の複数回に渡る全ての製造においても>99.9%de を達成し、極めて高い再現性を有する製法であることが実証された。

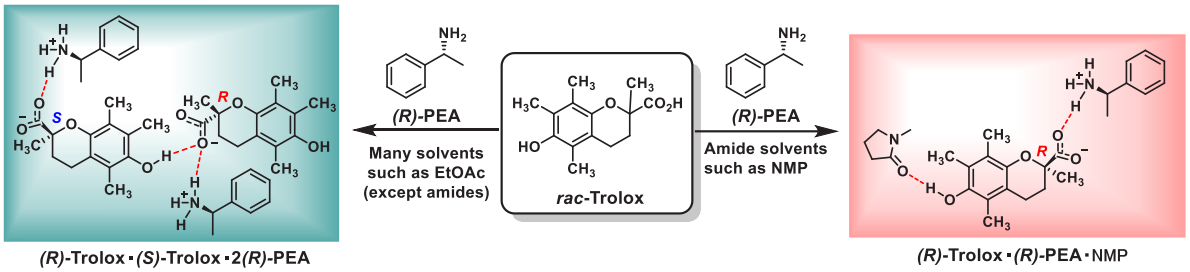


図 2. Trolox の(*R*)-PEA による光学分割で得られる結晶構造（溶媒効果）

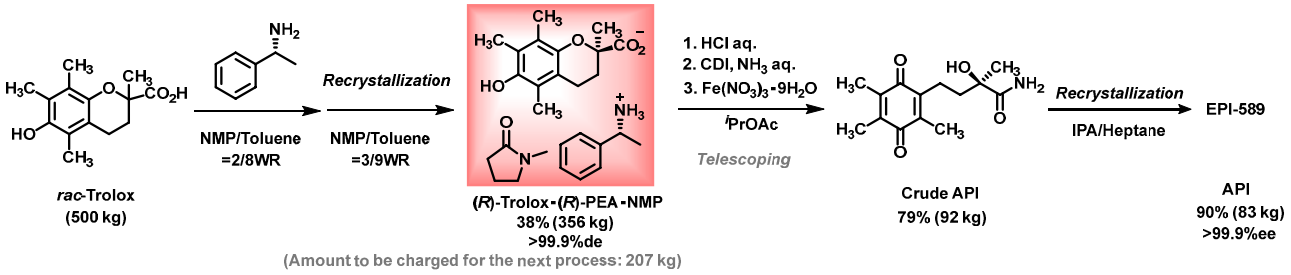


図 3. 三成分光学分割法を活用する効率的な製造法（初回 GMP 製法）

(3) 第三世代（改良 GMP）製造法の開発：フローケミストリーの活用

初回 GMP 製造品を用いた治験申請の段階で、サルタン系医薬品における発がん性物質ニトロソアミンの混入問題が急速に注目を集め始めた。本製法はアミン源として NMP、ニトロソ化源（酸化剤）として硝酸鉄を使用していたため、*N*-ニトロソ-*N*-メチル-4-アミノ酪酸（NMBA）が生成し、原薬に混入するリスクが懸念された。このリスクを回避するため、開発初期に使用していた塩化鉄（Ⅲ）を酸化剤として再検討したが反応完結には至らなかった。塩基の添加により反応は加速したが、添加タイミング次第では塩化鉄（Ⅲ）が酸化剤として機能せず、副生した水酸化鉄（Ⅲ）が沈殿・凝固し、反応終点に達しない事例が多発した。この課題を解決するためには「反応剤を適切なタイミングで添加する技術」及び「小スケール実験と同等の混合性能をスケールアップ時にも実現する技術」が必要であると考え、フロー合成技術を用いるプロセスを開発し、図 4 に示すようなフローシステムを構築した[2,3]。

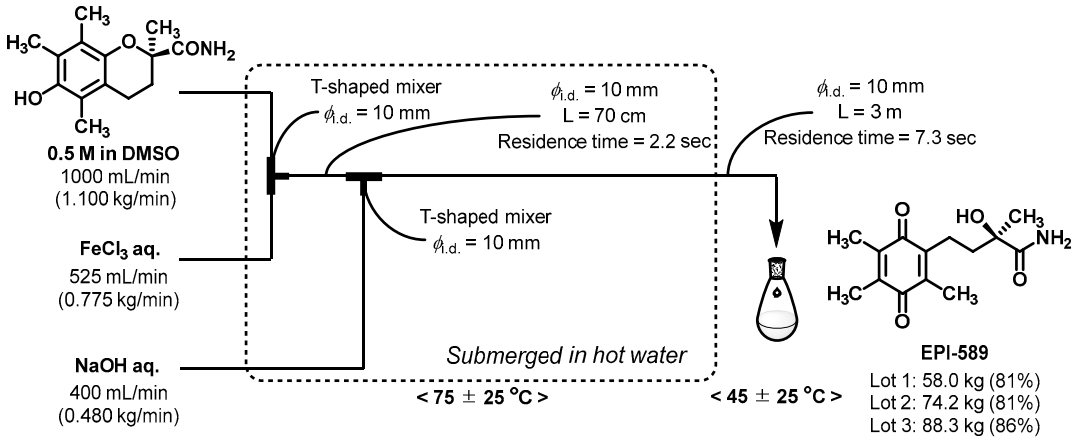


図 4. フロー合成を活用する Troloxamide の酸化工程（改良 GMP 製法）

本酸化工程は GMP 管理下での製造を志向し、ICH Q13「連続生産に関するガイドライン」に基づいて製造法を確立した。GMP 製造に際しては、社内の関係各部門に加え、技術移転先である浜理薬品工業（株）並びに浜理 PFST（株）と協議を重ねた。その結果、特に表 1 に示す項目について定義、設定した。

浜理 PFST（株）における GMP 製造では約 220 kg（3 バッチ）の粗原薬を取得することができ、NMBA の生成リスクを回避した塩化鉄(Ⅲ)を用いる安定的な酸化反応を実現することに成功した。

なお、酸化工程の更なる製法改良にも取り組み、フロー法による酸化剤を用いないクリーンな電解酸化法のプロセス開発にも成功している[4]。

表１．GMP 製造前に設定した各種項目（ICH Q13）

項目	概要
ロットの定義	生産物の排出量、原料の投入量、所定流速の稼働時間のうちどれで定義するか。
管理できた状態	継続する製造工程の稼働性能、製品品質について保証できる「操作範囲」はどのような範囲か。
動的特性	「スタートアップ」「シャットダウン」「一時停止」の詳細把握。
工程モニタリング及び管理	管理基準の設定、モニタリングファクタの設定。
トレーサビリティとダイバージョン	不適合品が製造されている期間の管理戦略。スタートアップ、ダイバージョン、シャットダウンにおける判定基準の設定。
外乱	工程における外乱の想定、定義、対処法の設定。

参考文献

1) Kuroda, K.; Sawamura, K.; Tsuyumine, S. WO 2021167095 A1, 2021.
2) Usutani, H.; Kuroda, K.; Sawamura, K.; Hirabayashi, J.; Yamamoto, K.; Tanaka, M.; Ohira, M.; Masuda, S.; Nakagiri, T.; Ono, R.; Kawamoto, T.; Hashimoto, K. *Org. Process Res. Dev.,* **2025***, 29,* 1197.
3) Usutani, H.; Yamamoto, K.; Hirabayashi, J. WO 2024071372 A1, 2024.
4) Usutani, H.; Hirabayashi, J.; Yamamoto, K.; Gao, X.; Chen, J.; Jiao, J.; Yi, H.; Wang, P.; Hashimoto, K. *Org. Process Res. Dev.,* **2025***, 29,* 1211.

（JSPC 優秀賞２）

有機ナトリウム化合物を用いる鉄触媒カップリング反応

[1] 理研 CSRS, [2] 乙卯研究所
○高橋一光・浅子壮美・イリエシュ ラウレアン

Iron-Catalyzed Direct Coupling of Organosodium Compounds

Ikko Takahashi,[1,2]* Sobi Asako,[1] Laurean Ilies[1]
[1]RIKEN Center for Sustainable Resource Science, 2-1 Hirosawa, Wako, Saitama 351-0198, Japan
[2]Present address: Research Foundation ITSUU Laboratory, Kanagawa Science Park R&D Building, 3-2-1 Sakado, Takatsu-ku, Kawasaki, Kanagawa 213-0012, Japan
sobi.asako@riken.jp, laurean.ilies@riken.jp

For more than five decades, , transition-metal-catalyzed coupling has fundamentally transformed organic synthesis by providing versatile strategies for molecules construction. As the demand for coupling reactions has increased, sustainability considerations have become increasingly importance. Organolithium reagents have been often used in cross coupling as nucleophiles or as precursors for other organometallic reagents; to develop sustainable organic synthesis without the use of the less abundant element lithium, we have focused on organosodium chemistry, capitalizing on the natural abundance of sodium. We recently reported palladium-catalyzed cross coupling of organosodium reagents. Herein, we describe an Earth-abundant iron-catalyzed oxidative homo- and cross coupling of organosodium compounds, thus demonstrating the potential of iron and sodium for sustainable organic synthesis.

現代の有機合成化学において、リチウムおよび有機リチウム化合物は必要不可欠である。有機リチウム化合物は、種々の官能基導入の足掛かりとなる求核剤として働くだけでなく、有機亜鉛化合物や有機ホウ素化合物といった様々な有機金属化合物の原料となるためである。しかし、リチウムは代表的な希少金属であり、埋蔵国の偏りに由来する資源リスクや、リチウムイオン電池の需要増加に伴う価格高騰のリスクを抱えている。我々の研究チームは、有機合成において当たり前になり

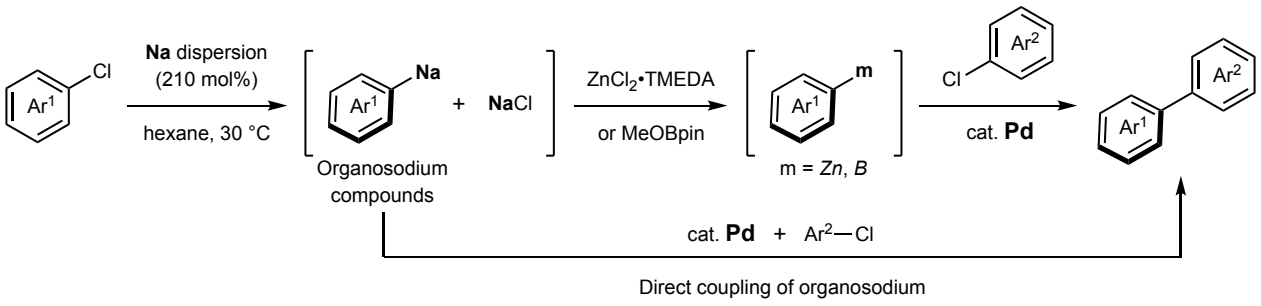


Figure 1. 有機ナトリウム化合物の調製とパラジウム触媒カップリングへの応用

過ぎたリチウムの使用を解決すべき課題として捉えて、これを豊富で普遍的に存在するナトリウムによって代替する研究を推し進めてきた [1,2]。初めに、2019 年に金属ナトリウム分散体の使用を鍵とした有機ナトリウム化合物の効率的な調製法を確立した [3]。調製した有機ナトリウム化合物は亜鉛やホウ素へ金属交換した後、根岸および鈴木–宮浦カップリング反応に適用できる。さらに、有機ナトリウム化合物を直接反応剤として使用したパラジウム触媒によるカップリング反応を世界に先駆けて報告できた（Figure 1）。その後も、有機ナトリウム化合物の効率的な調製法として、NaTMP（TMP: 2,2,6,6-tetramethylpiperidine）を塩基とする脱プロトン反応 [4]や、ネオペンチルナトリウムを駆使したハロゲン–ナトリウム交換反応の開発 [5]に成功している。

今回我々は、希少なパラジウムに代わり、ナトリウムと同様に資源豊富かつ環境調和性に優れる鉄を触媒として用いる有機ナトリウム化合物のカップリング反応を世界で初めて達成した [6]。

[1] 鉄触媒による有機ナトリウム化合物の酸化的ホモカップリング反応

鉄触媒による有機ナトリウム化合物の酸化的ホモカップリングを達成した（Figure 2）。初めに、金属ナトリウム分散体による芳香族塩化物の還元的ソジオ化（ナトリウム化）、あるいはネオペンチルナトリウムを用いた有機臭化物とのハロゲン–ナトリウム交換反応によって反応系中で有機ナトリウム化合物を高効率に調製した。次に、鉄触媒の存在下、適切な酸化剤を添加することで有機ナトリウム化合物の酸化的ホモカップリング反応（Fittig 型カップリング）が円滑に進行し、有機電子材料を含む対称的なビアリール化合物群を合成できた。

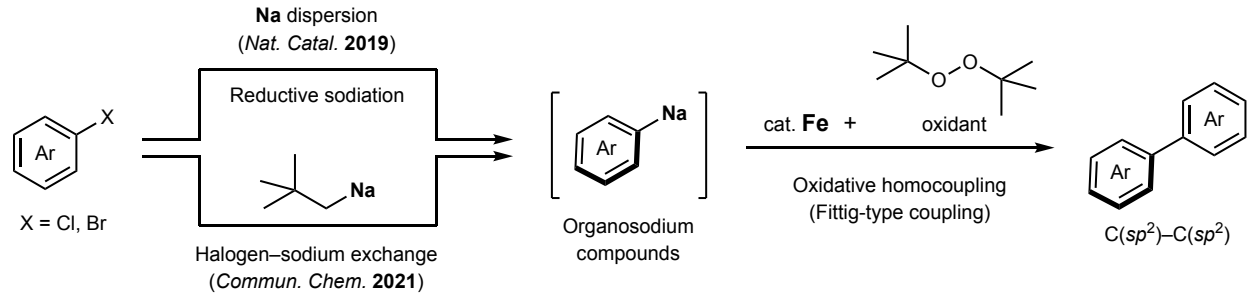


Figure 2. 有機ナトリウム化合物の調製と鉄触媒による酸化的ホモカップリング

[2] 鉄触媒によるハロゲン化アルキルと有機ナトリウム化合物のクロスカップリング反応

求核剤として有機ナトリウム化合物、求電子剤としてハロゲン化アルキル、そして鉄触媒から成るクロスカップリング反応（Wurtz–Fittig 型カップリング）の開発に成功した（Figure 3）。鍵となるのは共溶媒として添加した *N*,*N*,*N*′,*N*′-Tetramethylethylenediamine（TMEDA）である。TMEDA の添加

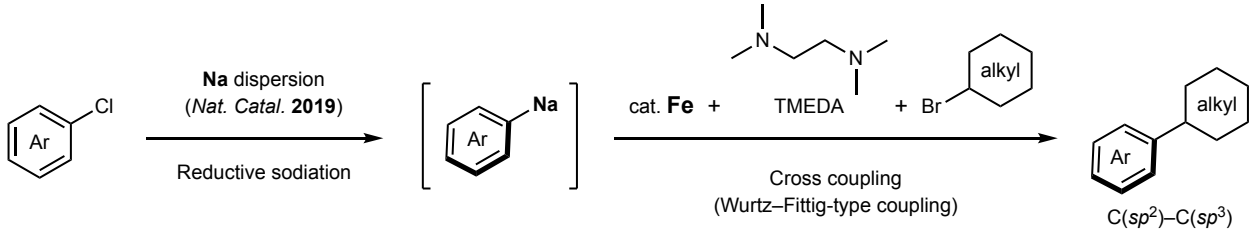


Figure 3. 有機ナトリウム化合物を用いるハロゲン化アルキルとの鉄触媒クロスカップリング

によって競合する有機ナトリウム化合物のホモカップリング反応を抑制し、目的のクロスカップリング反応を選択的に実施することができた。

[3] クロスカップリング反応の機構解明に向けた実験

一般に鉄は炭素との親和性が弱く、多様な酸化・スピン状態および局所構造を形成し、結果として様々な反応性と選択性を発現する。そのため、鉄触媒による有機合成反応は制御が困難であり、反応機構の理解が難しいとされている。本研究では、クロスカップリング反応の機構解明に向けて、ラジカルクロック実験と、中間体として想定される有機鉄錯体を用いた量論反応を実施した。この有機鉄錯体を用いた実験は、スイス・ベルン大学の Hevia 教授らに実施いただいた。これらの実験結果と、有機マグネシウム反応剤を求核剤として用いた先行研究[7,8]から、本クロスカップリングの反応機構を概ね解明することができた。例えば、キレート効果を持つ TMEDA は有機ナトリウム化合物に配位し、その会合構造を緩和することで溶解性を向上させている。さらに鉄触媒に対しても配位子として作用することで有機鉄中間体の反応性を制御していることが示唆された。詳細な反応機構については発表で説明する。

[4] 今後の展望

今回我々は、地球上に豊富な元素である鉄とナトリウムに基づくカップリング反応を達成した。本研究で得られた知見は、鉄のみならず、マンガン、コバルト、ニッケル、銅といった普遍金属を触媒とした反応全般に応用可能なものである。引き続き、当研究チームでは上記の普遍金属と有機ナトリウム化合物を組み合わせた触媒反応の開発に邁進したい。

References:

1) De, P. B.; Asako, S.; Ilies, L. *Synthesis* **2021**, *53*, 3180.
2) Anderson, D. E.; Tortajada, A.; Hevia, E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2024**, *63*, e202313556.
3) Asako, S.; Nakajima, H.; Takai, K. *Nat. Catal.* **2019**, *2*, 297.
4) Asako, S.; Kodera, M.; Nakajima, H.; Takai, K. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 3120.
5) Asako, S.; Takahashi, I.; Nakajima, H.; Ilies, L.; Takai, K. *Commun. Chem.* **2021**, *4*, 76.
6) Takahashi, I.; Tortajada, A.; Anderson, D. E.; Ilies, L.; Hevia, E.; Asako, S. *Nat. Synth.* **2025**, *4*, 861.
7) Sharma, A. K.; Sameera, W. M. C.; Jin, M.; Adak, L.; Okuzono, C.; Iwamoto, T.; Kato, M.; Nakamura, M.; Morokuma, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 16117.
8) Bakas, N. J.; Sears, J. D.; Brennessel, W. W.; Neidig, M. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202114986.

（JSPC 優秀賞３）

アレクチニブの堅牢な生産プロセスの開発

中外製薬（株）製薬研究部
○木村昌寛, 沖友博, 田中耕太, 丸山典昭, 田丸大介, 市毛孝弘, 小泉昌稔, 細谷洋介, 山口真未,
佐藤茂樹, 宮崎雄太, 戸谷梓, 塚崎雅雄, 岩村寛, 前田賢二

Development of a robust manufacturing process for Alectinib

Masahiro Kimura*, Tomohiro Oki, Kota Tanaka, Noriaki Maruyama, Daisuke Tamaru,
Takahiro Ichige, Masatoshi Koizumi, Yosuke Hosoya, Mami Yamaguchi, Shigeki Sato,
Yuta Miyazaki, Azusa Toya, Masao Tsukazaki, Hiroshi Iwamura, Kenji Maeda
API Process Development Department, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.,
5-5-1 Ukima, Kita-ku, Tokyo 115-8543, Japan
kimuramsh@chugai-pharm.co.jp

A robust manufacturing process for Alectinib hydrochloride, an anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor, has been developed. Critical Quality Attributes (CQAs) and Critical Process Parameters (CPPs) were identified through scientific understanding and risk assessment based on ICH Q11 guidelines. Quality control of the active pharmaceutical ingredient (API) was achieved through quality risk assessment, particularly focusing on mutagenic impurities and structurally related impurities to the API. These challenges were addressed by elucidating impurity formation mechanisms using computational chemistry approaches, comprehensive experimental screening, and development of optimal recrystallization processes. This study provides valuable insights into process chemistry by demonstrating the establishment of a pharmaceutical manufacturing process through science and risk-based approaches.

アレクチニブ塩酸塩（商品名アレセンサ、Figure1）は未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、及び術後補助療法を適応とした第 2 世代 ALK 阻害剤である。本化合物は構造的な特性としてインドールを含んだ四環性の縮環構造を有している。創薬段階では、四環性骨格を構築してからモルホリノピペリジンの導入とエチル基の導入を行い原薬合成を実施していた（Scheme 1）。しかしスケールアップに向けて、四環性骨格構築時の低い位置選択性と、下流工程中間体の低溶解度が原薬品質コントロール上の大きな課題となっていた。

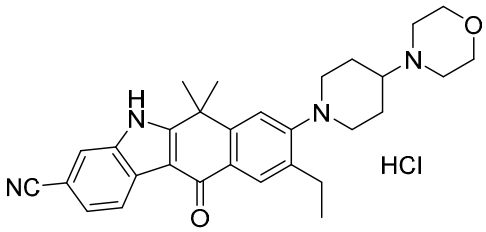
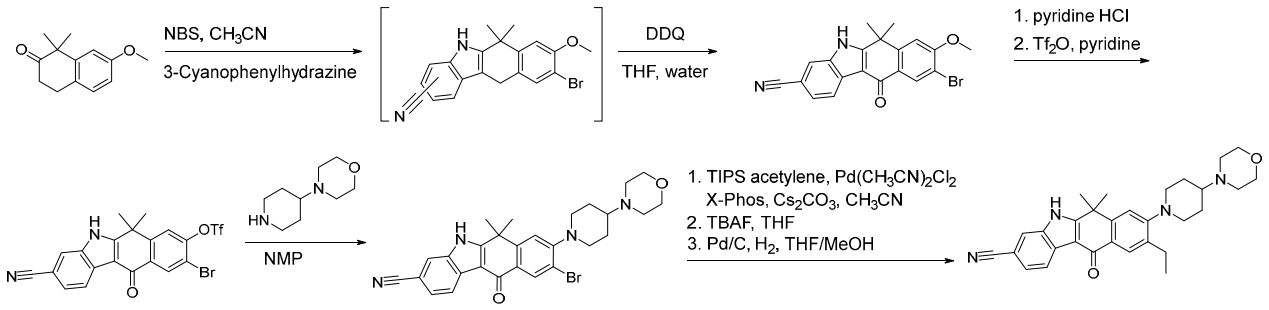


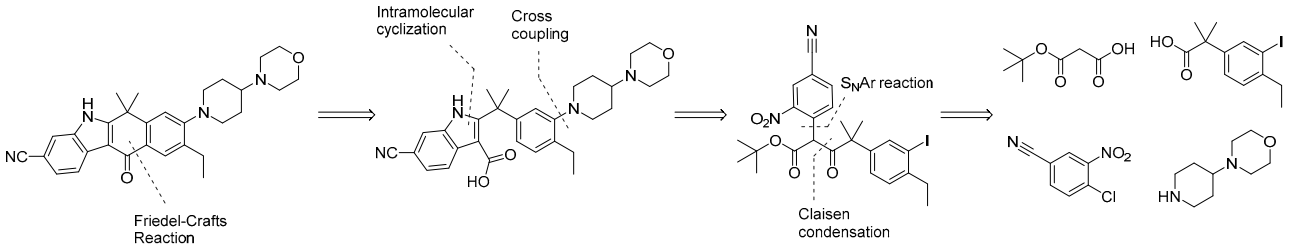
Figure 1. アレクチニブ塩酸塩

Scheme 1. アレクチニブの創薬段階での合成ルート



これら課題を解決するため、四環性骨格構築を最終化学変換工程とし、十分な溶解度を持つ中間体に対し晶析等による品質コントロールを行う戦略をとることとした（Scheme 2)。

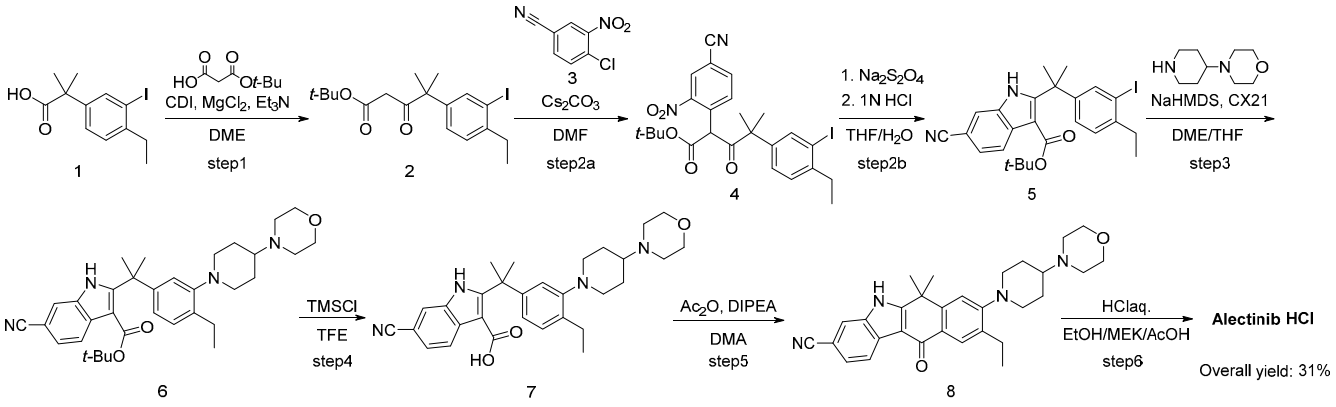
Scheme 2. アレクチニブ新ルート構築に向けた逆合成解析



1. アレクチニブの初期治験薬供給ルート構築 [2)]

上記戦略に基づき開発した合成ルートを Scheme 3 に示す。フェニル酢酸誘導体 1 とマロン酸ハーフエステルとの縮合で得られるβ-ケトエステル 2 とクロロベンゼン誘導体 3 との S_NAr 反応により付加体 4 を得、次に次亜硫酸ナトリウムを用いたニトロ基の還元とそれに続く酸による環化によりインドール骨格 5 を構築した。次に Pd 触媒下での Buchwald-Hartwig アミノ化を行うことで中間体 6 とし、エステル脱保護とそれに続く Friedel-Crafts 型環化により四環性骨格 8 を形成した。

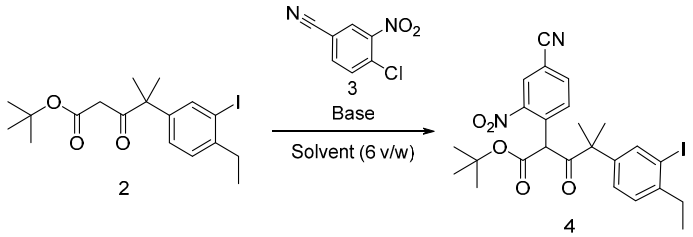
Scheme 3. アレクチニブ塩酸塩のスケールアップ製法



本ルートを構築するにあたり、S_NAr 反応から分子内環化によるインドール環構築と Friedel-Crafts 型の四環性骨格構築が収率および品質設計の上で鍵となる工程であった。

インドール環構築では、塩基を種々検討した結果、炭酸セシウムを用いた固－液二層系条件での S_NAr 反応により高収率で生成物を得ることに成功した（Table 1）。

Table 1. 第二工程 SNAr 反応における塩基と溶媒のスクリーニング結果

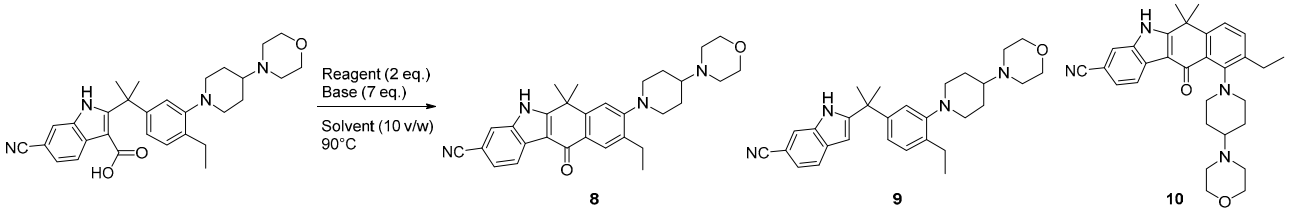


Condition[a]	Base (eq.)	Solvent	Temperature	Conversion[b]
1	KHMDS (1.1)	THF	r.t.	21%
2	K_3PO_4 (3)	THF	r.t.	56%
3	Cs_2CO_3 (2.5)	THF	reflux	90%
4	**Cs_2CO_3 (2.5)**	**DMF**	**50℃**	**98%**
5	Na_2CO_3 (2)	DMF	40℃	0%

a 1.1eq. of 3 was used in condition 1, 3 and 4, 1.2eq. of 3 in condition 2 and 5　*b* Determined by HPLC

第五工程 Friedel-Crafts 型四環性骨格構築において、活性化剤、塩基、溶媒を種々検討したところ、無水酢酸と DIPEA を用いた系で反応率・選択性ともに大きく向上することがわかった（Table 2）。

Table 2. 第五工程 Friedel-Crafts 型環化反応における活性化剤、塩基、溶媒のスクリーニング結果



Condition	Reagent	Base	Solvent	Conv. (%)	8[a]	9[a]	10[a]
1	$SOCl_2$	–	DMA	83	50	3	24
2	TFAA	DIPEA	DMA	52	19	26	6
3	**Ac_2O**	**DIPEA**	**DMA**	**100**	**84**	**11**	**3**
4	Ac_2O	NMM	DMA	98	70	5	20
5	Ac_2O	DBU	DMA	100	4	85	1
6	Ac_2O	DIPEA	DMSO	70	4	62	1

a: Determined by HPLC analysis

2. 堅牢性の高い生産プロセス構築

我々は構築したスケールアップ可能な合成プロセスに対し、ICH Q9 および ICH Q11 ガイドラインに基づく、体系的な品質リスクマネジメント手法と管理戦略構築手法を活用することで、アレクチニブの堅牢性な生産プロセスを確立することを目指した。

2.1. 原薬 CQA の特定と管理戦略構築

ICH Q9 ガイドラインに従い、製品の品質、安全性、有効性に影響を与える重要特性を特定するためリスクアセスメントを実施した。その結果、原薬の重要品質特性（CQA）として下記 3 種類の不純物を特定した。

- **第二工程で副生する ICH M7 に基づく管理が必要な Class 2/3 不純物**
- **最終化学変換工程で生成する 2 種類の不純物**
- **第二工程で副生するスルホン酸体から誘導され除去効率が非常に低い不純物**

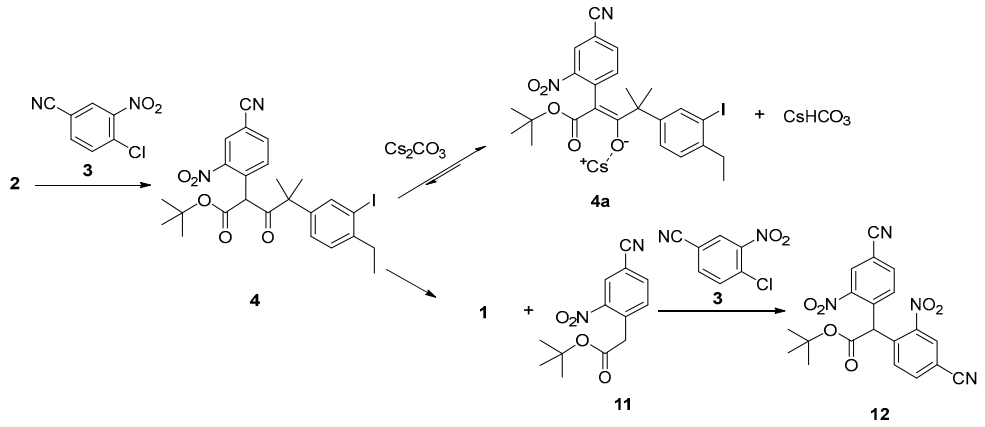
これら CQA に対し、堅牢性ある管理戦略を構築するため、ICH Q11 に基づく体系的な開発手法を適用することにした。

2.2. 第二工程で副生する ICH M7 に基づく管理が必要な Class 2/3 不純物

第二工程原材料 3 は、ICH M7 ガイドラインにおける Class 2 化合物であり、3 由来の副生成物も含めて厳格な管理が必要であった。S_NAr 反応の生成物 4 が不安定であり、反応完結と競合する retro-Claisen 反応とそれに続く 3 との更なる S_NAr 反応により、11, 12 が副生することが課題となっていた（Scheme 4）。

S_NAr 反応生成物 4 とエノラート 4a は塩基性条件下で平衡にあると考えられるが、retro-Claisen 反応を抑制するためには、素早く安定なエノラート 4a 側に偏らせる必要がある。ニトロフェニル置換基の強い電子吸引効果と共役により 4 の活性プロトンの酸性度は非常に高く、上記エノラート 4a への移動は速いと思われたが、計算化学による解析結果は酸性度上昇が限定的であることを示唆していた。そこで炭酸セシウムの使用量を検討したところ、大過剰である 3 当量を用いることで分解を抑えることに成功した。

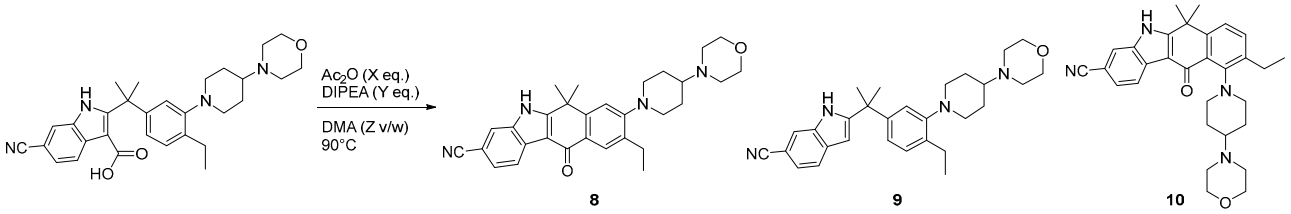
Scheme 4. 第二工程 S_NAr 反応生成物 4 の分解機構



2.3. 最終化学変換工程で生成する 2 種類の不純物

最終化学変換工程である第五工程で生成する不純物は、高い除去能を有する晶析工程を組み合わせることで十分除去可能であるものの、脱炭酸体 9 と位置異性体 10 は潜在的な原薬品質リスクであった。そこで反応の試薬・溶媒当量の網羅的な検討を行ったところ、低濃度下、大過剰の無水酢酸および DIPEA を使用することで反応選択性を向上することができ、特に位置異性体 10 を大きく低減できることを見出した（Table 3）。

Table 3 第五工程 Friedel-Crafts 型環化反応における当量最適化



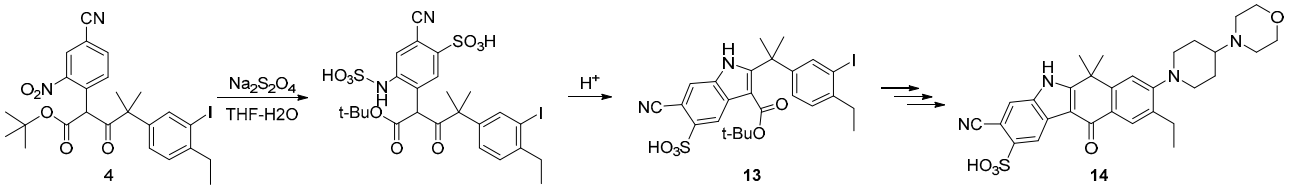
Condition	Ac_2O	DIPEA	DMA	Conv.	8[a]	9[a]	10[a]
1	2	7	10 v/w	100%	84%	11%	3%
2	2 eq.	3.5 eq.	5 v/w	100%	78%	4%	15%
3	2 eq.	7 eq.	5 v/w	100%	79%	5%	11%
4	2 eq.	7 eq.	20 v/w	100%	86%	9%	3%
5	**4 eq.**	**7 eq.**	**20 v/w**	**100%**	**89%**	**5%**	**4%**

a Determined by HPLC

2.4. 第二工程で副生するスルホン酸体不純物

第二工程におけるニトロ基の還元とそれに続く環化プロセスにおいて、還元剤である次亜硫酸ナトリウムにより生成するスルホン酸体 13 [3)]が第二工程生成物に 0.32 HPLC Area%残存したが、物性の違いにより当初は後工程における分液・晶析等の精製工程で十分除去できると想定していた。しかしながら、取得した原薬において類似構造を持つスルホン酸体 14 として 0.07%残存することが判明した（Scheme 5）。

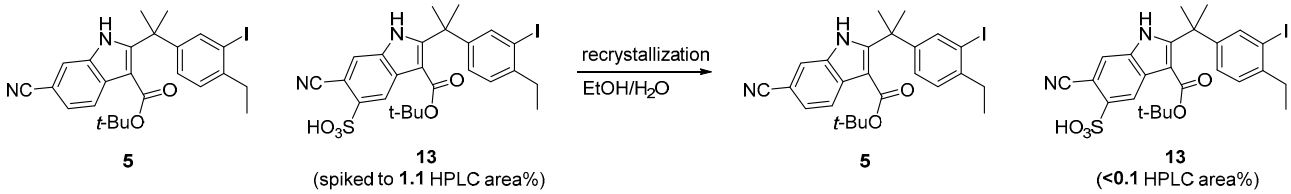
Scheme 5. スルホン酸体不純物の除去挙動



Detected impurity ratio： 0.32 HPLC area% **0.07 %** in Alectinib

本不純物コントロールについて堅牢性を高めるため、第二工程以降の精製法等を検証した結果、本不純物は第二工程の晶析により大きく低減可能であることを見出した。実際に第二工程生成物に対しスルホン酸体不純物 13 を 1.1%添加し、再晶析プロセスを実施したところ、0.10 %未満まで除去できることを確認した（Scheme 6）。

Scheme 6. スルホン酸体不純物の精製効果



3. まとめ

以上、計算化学による不純物生成メカニズムの検証を通した重要プロセスパラメータ（CPP）の特定、あるいは複数パラメータの網羅的実験による反応特性の理解を通し、プロセスパラメータの最適条件を設定、また最も効果の高い晶析ポイントを特定することで精製プロセスを再構築した。

このようなCQAとCPPを特定し科学的知見とリスク評価に基づき管理戦略を構築する手法により、品質の高い原薬を取得可能な堅牢性の高い製造プロセスを効果的に確立するこができた。

本手法は「Quality by Design（QbD）」の概念をもとにしたアプローチであり、製品品質と患者の安全性を確保しつつ、効率的かつ堅牢な製造プロセスの開発を可能にする手法と考えている。

Reference:

1） Sakamoto, H.; Tsukaguchi, T.; Hiroshima, S. et al. *Cancer Cell* **2011**, *19* (5), 679-690

2） Oki, T.; Tsukazaki, M.; Shiina, J. et al. *Org. Process Res. Dev.* **2024**, *28* (11), 4114-4126

3） Hunter, W. H.; Sprung, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, 53, 1443-1447

次回のお知らせ

The 5th International Symposium on Process Chemistry [ISPC 2026]

ACT CITY HAMAMATSU
July 1st(Wed)-3rd(Fri),2026
Chairperson of ISPC 2026,
Shuji AKAI (The University of Osaka)

日本プロセス化学会 2026 ウインターシンポジウム（東京）

日　時：2026 年 12 月 4 日(金)
会　場：タワーホール船堀
世話人：有友　啓一（田辺三菱製薬）
　　和田　　猛（東京理科大学）

■広告掲載企業

ジーエルサイエンス株式会社	表 2
株式会社ビートセンシング	表 3
高砂香料工業株式会社	表 4
株式会社 DFC	後付 1
東京化成工業株式会社	後付 2
スペラファーマ株式会社	後付 3
メトラー・トレド株式会社	後付 4
インフォーマ マーケッツ ジャパン株式会社	後付 5
マックエンジニアリング株式会社	後付 6
日本化学会ジャーナル	後付 7



日本プロセス化学会 2025 ウインターシンポジウム（京都）

世話人

大野　浩章
京都大学

川崎　昭彦
株式会社ナードケミカルズ

発行日　2025 年 11 月 21 日

DFC
Device for Flow Chemistry

ラボオートメーションの
ご相談にお応えします。



01 自動合成装置
OptimFlow

02 ロボットアーム

03 自動濃縮装置

ラボオートメーション化のご依頼・ご質問は

DFCへお問い合わせください

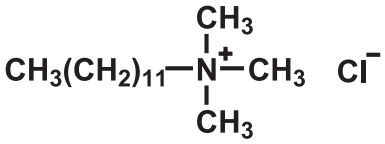
株式会社 DFC ／ Device for FlowChemistry
〒611-0033
京都府宇治市大久保町西ノ端 1-25
宇治ベンチャー企業育成工場２号棟
MAIL info@dfc-kyoto.co.jp URL https://dfc-kyoto.co.jp

事業内容
理化学機器の製品開発と販売

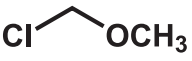
分野
フローケミストリー
HPLC（液体クロマトグラフィー）
その他（理化学機器）

スペシャリティケミカル

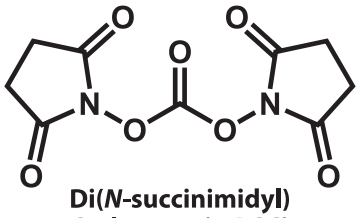
TCIのプロセス開発技術が実現した新しい製品シリーズです。
大量供給や用途に適したカスタム品質にもお応えします。



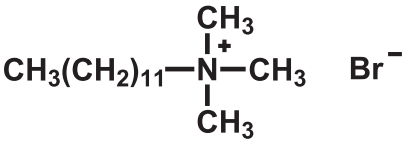
Dodecyltrimethylammonium Chloride (= DTAC)
[CAS RN: 112-00-5]



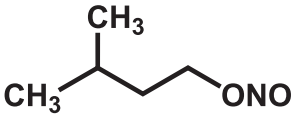
Chloromethyl Methyl Ether
[CAS RN: 107-30-2]



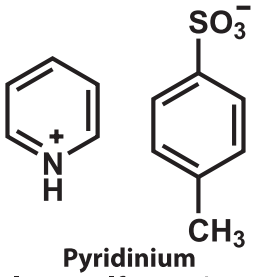
Di(*N*-succinimidyl) Carbonate (= DSC)
[CAS RN: 74124-79-1]



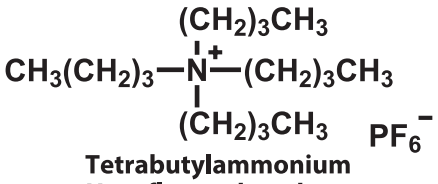
Dodecyltrimethylammonium Bromide (= DTAB)
[CAS RN: 1119-94-4]



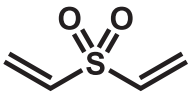
Isoamyl Nitrite
[CAS RN: 110-46-3]



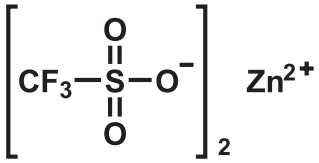
Pyridinium *p*-Toluenesulfonate (= PPTS)
[CAS RN: 24057-28-1]



Tetrabutylammonium Hexafluorophosphate
[CAS RN: 3109-63-5]



Divinyl Sulfone
[CAS RN: 77-77-0]



Zinc(II) Triflate
[CAS RN: 54010-75-2]



New

パンフレットは上記9製品以外にも 140品目以上の製品を掲載

樹脂合成・有機合成・機能性材料など製造実績豊富で、大量供給やカスタム品質で供給可能なスペシャリティケミカル製品をご紹介しています。

TCI スペシャリティ

東京化成工業株式会社 化成品営業部
Tel: 03-5651-5171 Fax: 03-5640-8021
E-mail: finechemicals@TCIchemicals.com

https://www.tcichemicals.com/SC



医薬品研究開発支援サービス

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

スペラファーマ株式会社

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
  （FTE ベースでの受託が可能）
- サンプル・中間体合成
- 3D ED / MicroED 結晶構造解析
  （極微細結晶の構造解析が可能）
- 結晶スクリーニング
- 不斉合成（不斉水素化）
- スケールアップ製造、GMP 製造
- 技術移転支援
- 申請対応



技術詳細は
こちらから

＜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

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

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



あらゆる実験を自動化・デジタル化

品質向上、コスト削減、開発速度に対する需要から堅牢で使いやすい自動有機合成装置が求められています。EasyMaxが実験を無人で行い高い再現性を提供し反応最適化の改善を実現します。



データの取得と共有

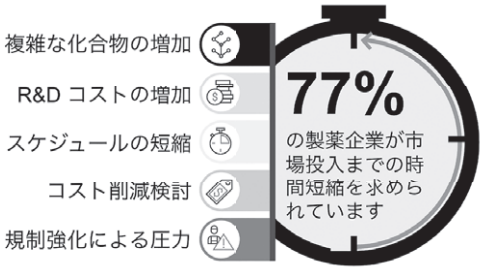
iC Data Centerが一貫性のある正確なデータを接続されたすべての機器から自動収集。レポートが自動作成され指定場所へアップロード。実験終了時にファイルへのリンクが記載されたメールをユーザーに送信。



プロセスの理解を深める

DirectInject-LCによりリアルタイムに近い反応と晶析を理解するためにHPLCを使用できます。完全に自動化された高速な反応サンプリングによりHPLCをより強力なオンライン反応モニタリング技術にします。





詳しくはこちら

メトラー・トレド株式会社
〒110-0008 東京都台東区池之端2-9-7 池之端日殖ビル6F
Email: support.jp@mt.com　電話: 03-5815-5515（受付時間 平日9:00～12:00、13:00～17:45）

METTLER TOLEDO

JAPAN LIFE SCIENCE WEEK 2026

CPHI
by informa

出展社
募集中

CPHI Japan 2026

国際医薬品開発展

2026年4月21日（火）- 23日（木）
東京ビッグサイト 東ホール

Event Contents（展示ゾーン）

- 医薬品原料
- アウトソーシング
- 機器・装置
- バイオ医薬品
- 製剤開発・製造／パッケージング



More information at

www.cphijapan.com

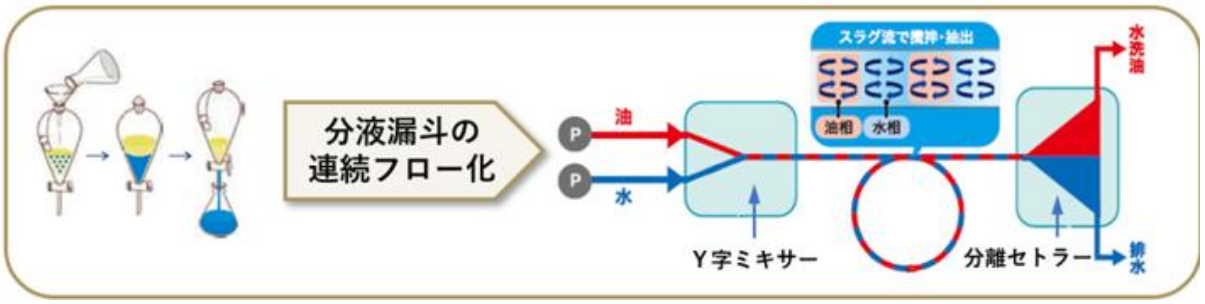
お問合せ先
インフォーマ マーケッツ ジャパン株式会社　TEL : 03-5296-1020　Email : promotion@cphijapan.com

informa markets

分液漏斗のフロー化

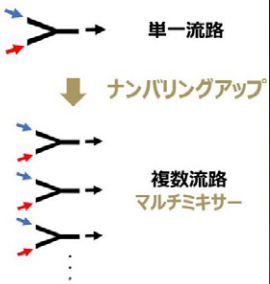
スラグ流
抽出

自動化マルチミキサー・セトラー

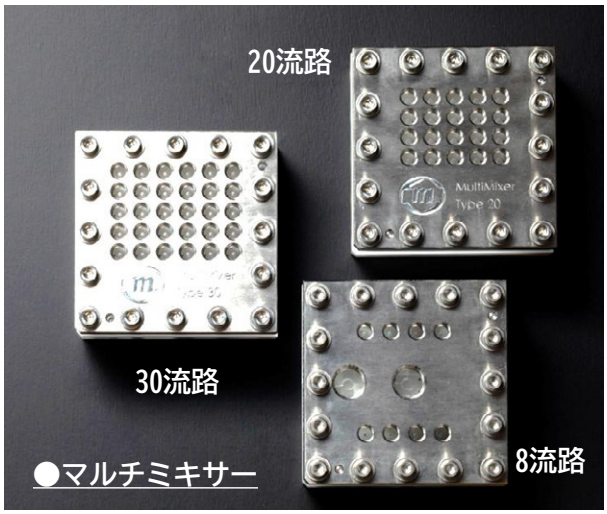


●マルチミキサー

Y字ミキサーを内部ナンバリングアップし
スケールアップ







●自動化マルチミキサー・セトラー

マルチミキサーでスケールアップしつつ、
セトラー内界面高さを自動調整

▸安全機能で長時間運転
▸タッチパネルで簡単操作
▸実験操作をそのまま自動化

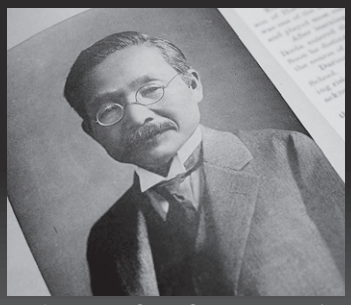


マックエンジニアリング株式会社

＜本社＞
●岡山県倉敷市玉島乙島8252-35
Tel: (086) 522-5276　Fax: (086) 522-0552
＜フローリアクター開発センター＞
●岡山県浅口市鴨方町六条院中1353
Tel: (0865)-54-0311　Fax: (0865)-54-0322
https://www.makeng.co.jp/　Email: info@makeng.co.jp

BCSJ 100th Anniversary

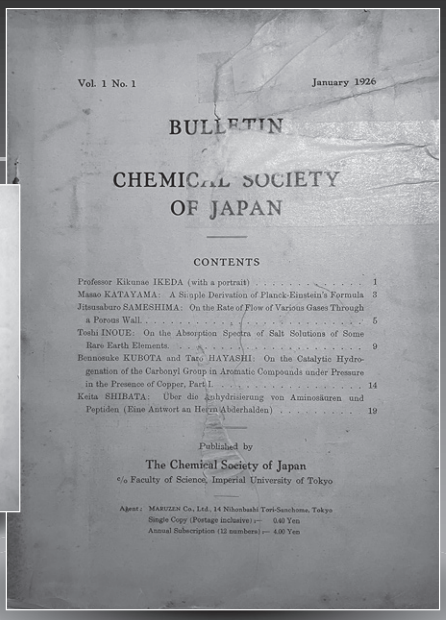
A photo of Dr. Kikunae Ikeda in the first issue of BCSJ.

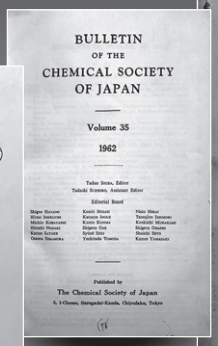


Photo：KOJI OKUMURA
(Forward Stroke)

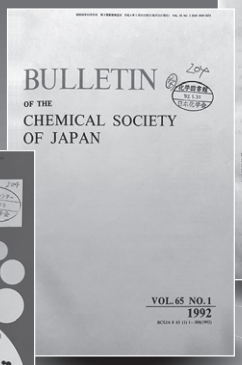
The Bulletin of the Chemical Society of Japan (BCSJ) was founded in 1926 as a pioneering chemistry journal publishing in both English and German. Since then, BCSJ has been publishing significant work spanning various fields of chemistry, except for the years 1945 and 1946. The 100th volume will appear in 2027.

First Issue 1926

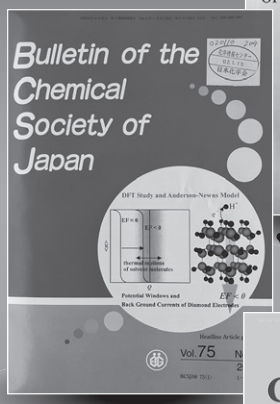




vol.35/1962



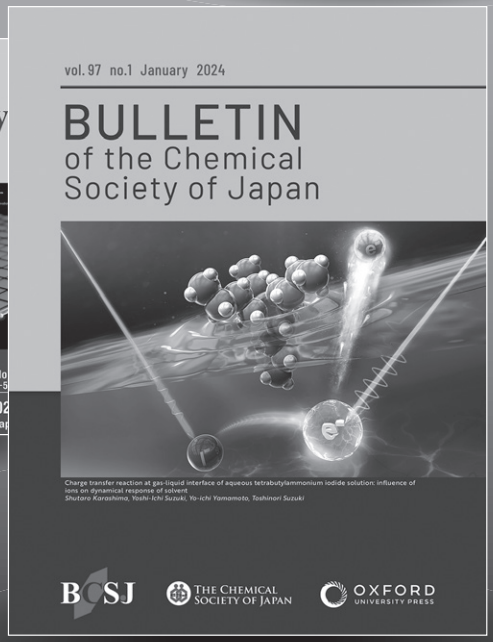
vol.65/no.1/1992



vol.75/no.1/2002



vol.95/no.3/2022



vol.97/no.1/2024

100th anniversary in 2025!

反応状態をリアルタイムモニタリング
成分・濃度計測、進捗管理用センサー



近赤外線式インライン分析計
コンパクトビートセンサー

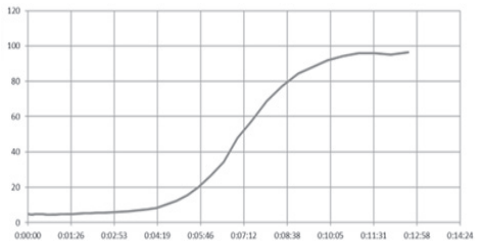
ＢＳ-Ｆ１０００
ＢＳ-Ｆ１７００

【特徴】

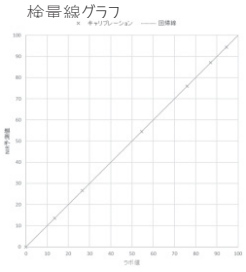
・水分濃度の高い液でも安定した測定が可能な近赤外線光方式
・同時に３成分のモニタリングが可能
・トレンド記憶や通信出力でフィードバック制御にも対応
・製薬会社等への多くの導入実績
・国内開発、生産のため迅速で安心できる対応
・用途に合わせて選択可能な多くのオプション測定プローブ
・多機能で高度なＰＬＳ検量線作成ソフトを標準付属

◆フロー合成　アセチル化　事例

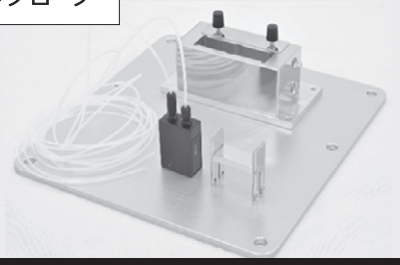
経時変化モニタリング



検量線グラフ

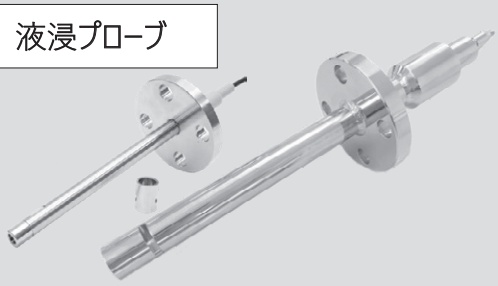


フローセルプローブ



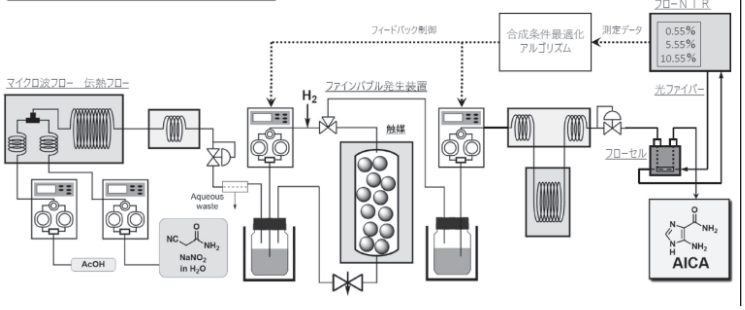
チューブ送液経路でリアルタイムモニタリング

液浸プローブ



タンク・配管内でリアルタイムモニタリング

連続合成システム構成例



開発・設計・製造・販売
株式会社 ビートセンシング

〒411-0917　静岡県駿東郡清水町徳倉1072-1
TEL : 055-933-0007　http://www.beatsensing.com
FAX : 055-933-0010　sales@beatsensing.com

Beat Sensing co.,ltd.

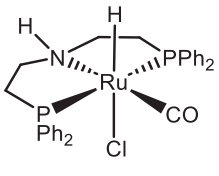
高砂触媒 が「効率的」「実用的」なプロセスの実現をサポート！

- **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。

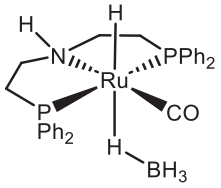
*試薬スケールにつきましては、Strem Chemicals社、Sigma-Aldrich 社、東京化成工業㈱（TCI）よりご購入いただけます。

エステルの水素化触媒

Ru-MACHO® / Ru-MACHO®-BH



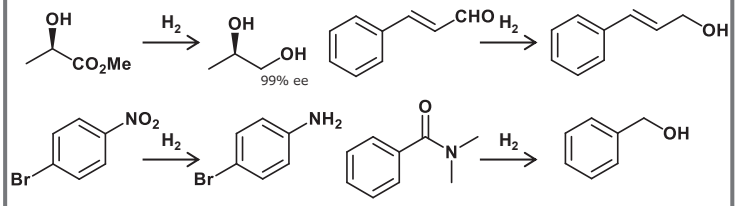
Ru-MACHO®



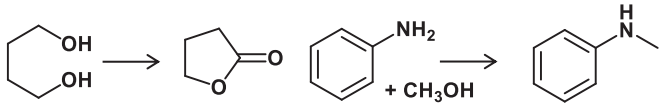
Ru-MACHO®-BH

- **環境にやさしい還元剤**
  ヒドリド還元の代替（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 0.0025 mol%~）**
- **高温条件下でも使用可能（~200℃）**

水素化反応（エステル、ニトロ、アミド、アルデヒド、ニトリル）

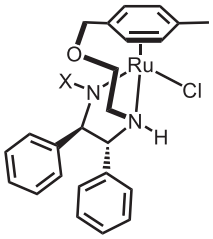


脱水素反応（アルコールの酸化、*N*-モノメチル化）

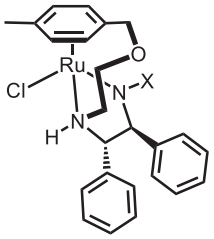


ケトン選択的-超活性不斉水素移動触媒

DENEB®



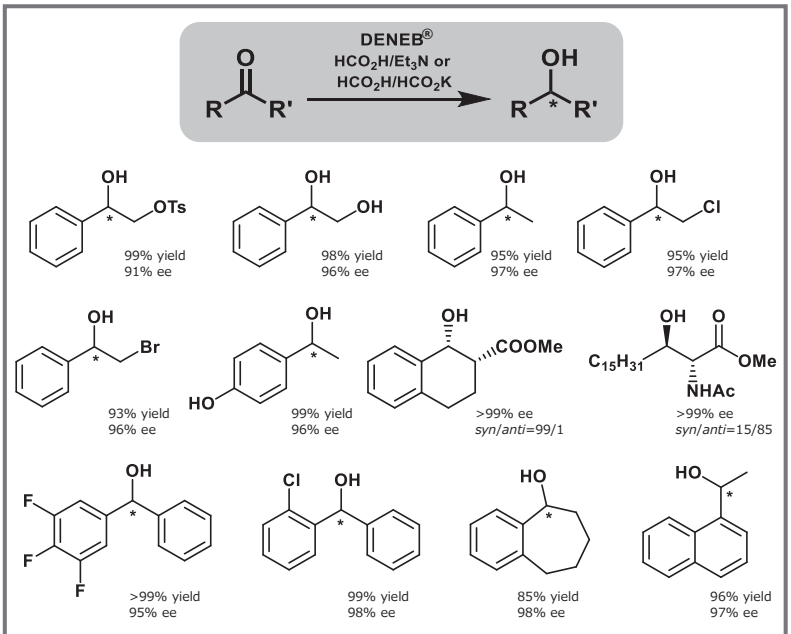
(*R,R*)-Ts-DENEB®



(*S,S*)-Ts-DENEB® (X=Ts)

(*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**



Ru-MACHO, DENEB は高砂香料工業株式会社の登録商標です。

高砂香料工業株式会社
〒144-8721 東京都大田区蒲田5-37-1 ニッセイアロマスクエア17F
ファインケミカル事業本部 ファインケミカル販売部
TEL.03-5744-0532 FAX.03-5744-0675

企業ホームページ →
(触媒・配位子)

http://www.takasago.com/ja/