

兵庫県製薬協会 2025年度 研修会

医薬品原薬の開発・製造等解説 (医薬品のプロセス化学)

前職) 関西医薬品協会 生産・技術コーディネーター
元) 住友ファーマ株式会社 生産本部長
高橋 和彦

Agenda

1. 医薬品原薬とは？
2. 医薬品原薬に関連する規制
3. 新薬ができるまで
4. プロセス化学の役割
5. 工業的製造方法の確立
6. 経済性評価の主要ポイント：製造原価
7. 事例紹介

Agenda

1. 医薬品原薬とは？
2. 医薬品原薬に関連する規制
3. 新薬ができるまで
4. プロセス化学の役割
5. 工業的製造方法の確立
6. 経済性評価の主要ポイント：製造原価
7. 事例紹介

1. 医薬品原薬とは？

- 通常の前薬の認識 ➡ 前薬は医薬品に含まれている有効成分
 - **医薬品の定義をみたすか？** 医薬品医療機器等法（薬機法）第2条
 1. 日本薬局方に収められている
 2. 疾病の診断，治療又は予防に使用されることが目的とされている物
 3. 身体の前造又は機能に影響を及ぼすことが目的とされている物
 4. 製造販売についての厚生労働大臣の承認が必要（薬機法第14条）
 - 医薬品の承認は品目（製剤）について行われ、**前薬のみの承認はない**
 - 前薬は承認書の中では製剤の添加物の1つであるが**活性な添加物**
- ➡ **活性添加物（前薬）は製剤同様、製造方法、規格及び試験方法（別紙規格）が規定され、製剤承認書として前薬も承認される。**
- 薬機法内の表記 ➡ 「…前薬たる医薬品…」と記載（施行令第20条）



前薬は医薬品である

Agenda

1. 医薬品原薬とは？
2. 医薬品原薬に関連する規制
3. 新薬ができるまで
4. プロセス化学の役割
5. 工業的製造方法の確立
6. 経済性評価の主要ポイント：製造原価
7. 事例紹介

2. 原薬に関連する規制（開発）

- ICH ガイドライン

- Q1-6：医薬品品質開発時の基本的薬事規制で審査時の必須資料
- Q8：製剤開発⇒QbDアプローチ
- Q9：品質リスクマネジメント⇒評価の基本的考え方
- Q10：品質システム⇒実生産の考え方
- **Q11：原薬の開発と製造⇒QbDアプローチ**
- Q12：ライフサイクル管理⇒EC
- Q13：連続生産
- Q14：分析法の開発
- M4：CTD
- M7：遺伝毒性不純物の管理⇒出発物質、ニトロソアミン

- 日本薬局方（JP）

- 承認書

2. 原薬に関連する規制（製造）

- 改正薬機法（GMP省令）
- GQP省令
- 承認書
- 日本薬局方（JP）
- 変更管理
- ICHガイドライン
 - Q7：原薬GMPガイドライン
 - Q8：製剤開発
 - Q9：品質リスクマネジメント
 - Q10：品質システム⇒実生産の考え方
 - Q11：原薬の開発と製造⇒QbDアプローチ
 - M7：遺伝毒性不純物の管理
 - Q12：ライフサイクル管理⇒PACMP

Q11の構成

1. はじめに
2. 適用範囲
3. 製造工程の開発の経緯
4. 製造工程及びプロセス・コントロールの記載
5. 出発物質及び生物起源原材料の選定
6. 管理戦略
7. プロセス・バリデーション／プロセス評価
8. CTD様式での製造工程開発情報及び関連情報の提出
9. ライフサイクルマネジメント
10. 図解例
 - 物質特性と工程パラメータと原薬CQAの関連付け
 - 工程パラメータのLCMを支援するためのQRMの使用
 - バイオ製品の工程単位操作のDSの例示
 - 適切な出発物質の選定
 - 選択されたCQAのための管理要素の要約
11. 用語

サクラミル原薬S2モック：
厚生労働科学研究
原薬の開発・製造情報に関する研究～QbDの方法論による原薬研究開発（奥田班）

• ICHQ11で開発された原薬
3.2.S.2.6「製造工程の開発の経緯」の記載例示

Agenda

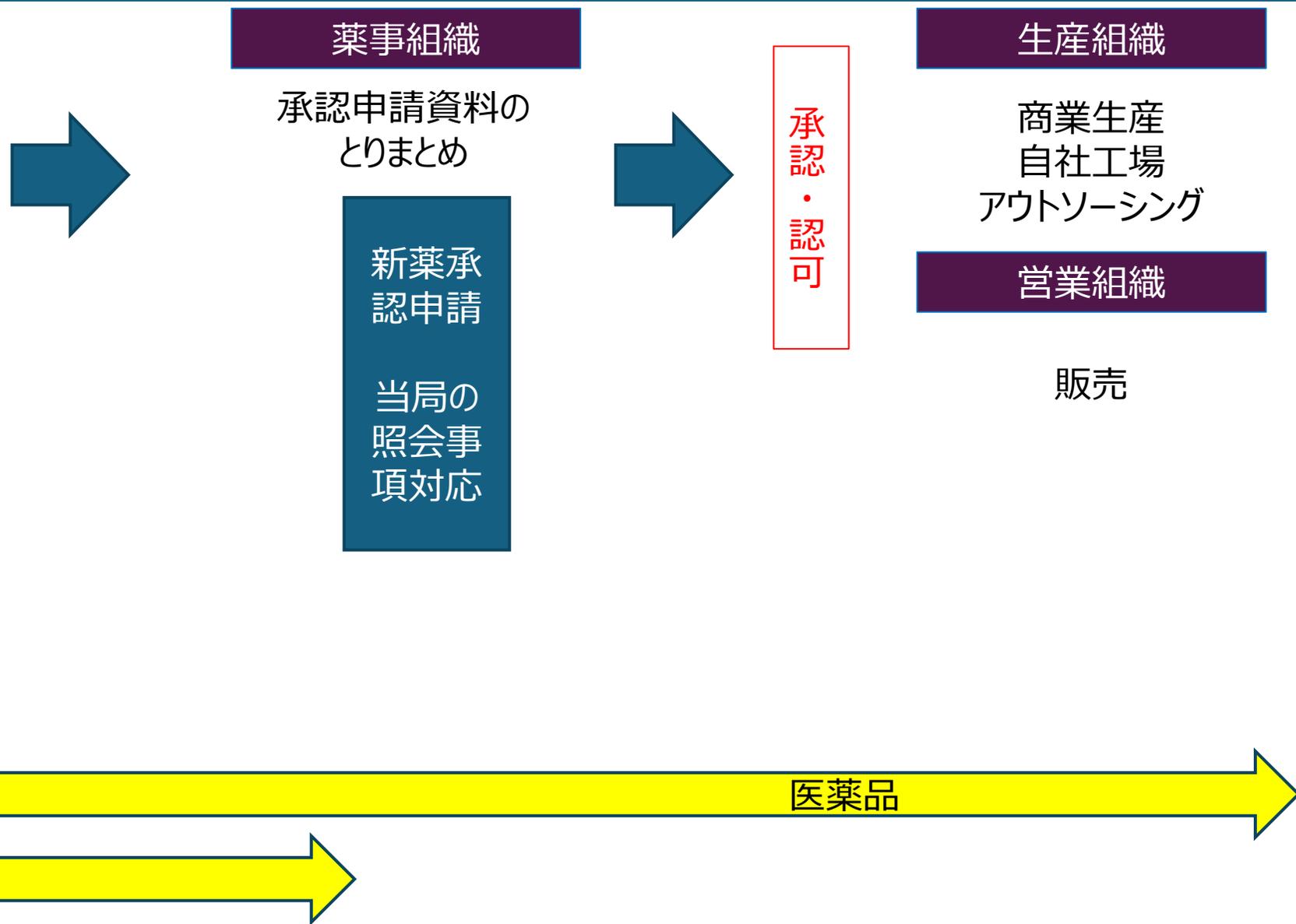
1. 医薬品原薬とは？
2. 医薬品原薬に関連する規制
3. 新薬ができるまで
4. プロセス化学の役割
5. 工業的製造方法の確立
6. 経済性評価の主要ポイント：製造原価
7. 事例紹介

3. 新薬ができるまで



9 ~ 17年の歳月 500 ~ 1000億円の投資 成功確率は1/10,000 ~ 30,000化合物

3. 新薬ができるまで



創薬化学とプロセス化学の相違点

	創薬化学	プロセス化学
合成法	できるだけ多くの種類の化合物を合成	目的に特化した合成法
立体化学	混合物で分離して、異性体の活性を比較評価	立体選択的合成
工程	長くても活性のある化合物を発見できれば良い	最短のプロセス
収率	新規化合物を見つけるのが目的	収率向上は必須
経済性	あまりこだわらない	原料・反応剤は安価で大量供給されるもの
単離・精製法	方法はこだわらない、HPLC分取も応用	結晶化法、HPLC分取は避ける
結晶多形	最終品の溶解性に関する場合は重要	ろ過、乾燥に関するもので中間体でも管理
設備	合成条件に合わせて器具を選択	反応設備に合わせて合成条件の設定
スケール因子	mgから合成、長時間操作はない	濃縮・分離・乾燥に時間がかかり、安定性必要
基準	GLP基準の理解	承認申請の知識とGMP基準の理解・遵守
特許	物質特許が中心	結晶多形・製法特許取得

Agenda

1. 医薬品原薬とは？
2. 医薬品原薬に関連する規制
3. 新薬ができるまで
4. 医薬品のプロセス化学の役割
5. 工業的製造方法の確立
6. 経済性評価の主要ポイント：製造原価
7. 事例紹介

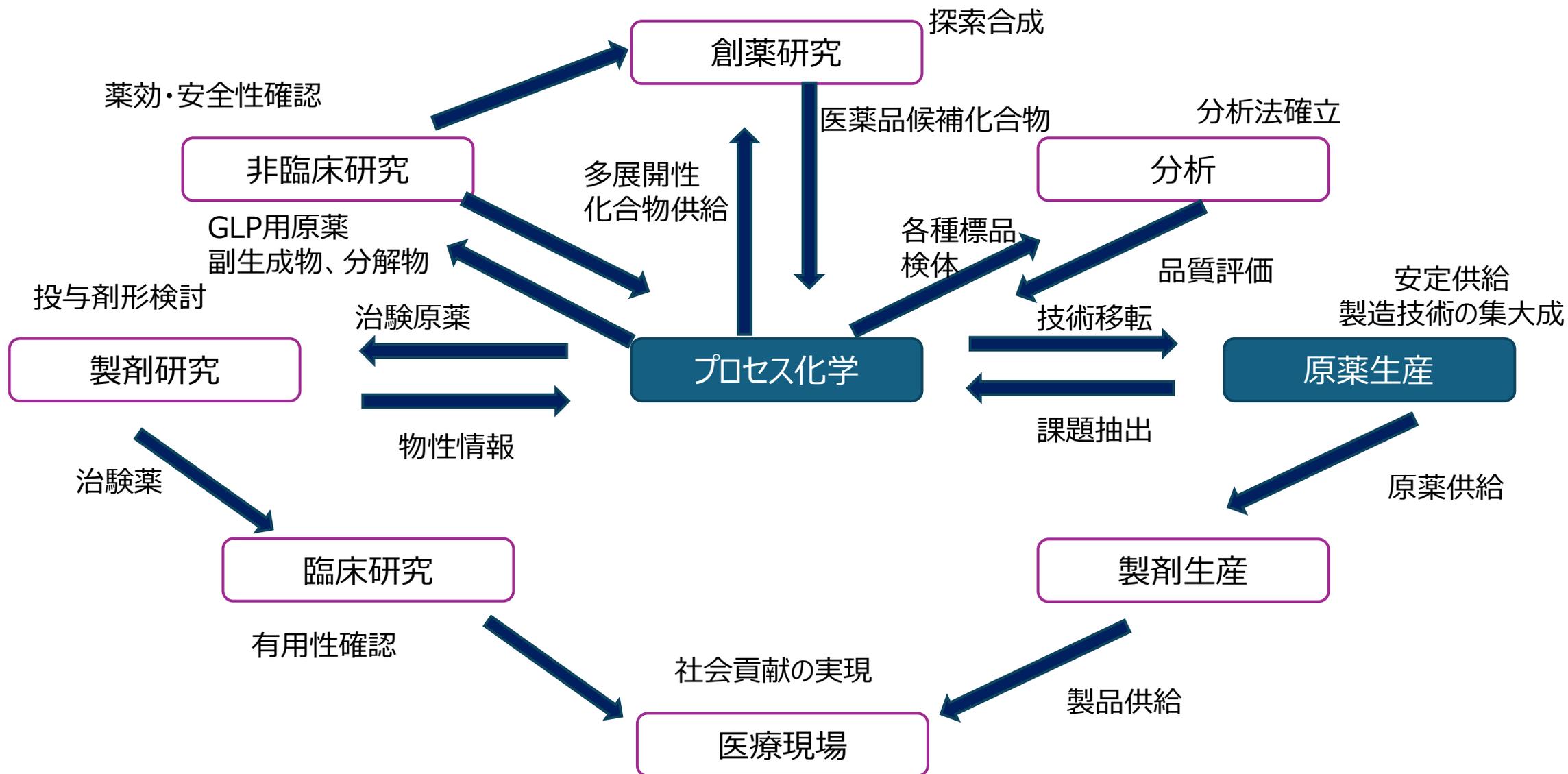
4. 医薬品のプロセス化学の役割 (1)

- 製剤の有効成分である原薬の大量製法をデザインして、それを実証する科学。すなわち、より合理的な医薬品化合物の製法を確立し、商業生産に結び付けること
 1. 科学的根拠をもって製法の堅牢性を確立し、常に規格を満たす品質向上性を保証すること
 2. 製法安全・環境影響面に問題がないこと
 3. 原材料供給に不安がないこと
 4. 低コスト製造を実現し適正な利潤を確保しつつ、いかなる国の患者にも届けられること
- 製法をスピーディに構築し、事業計画のタイミングを外すことなく原薬を供給する

4. 医薬品のプロセス化学の役割 (2)

- 自然科学的側面
 - 有機合成化学を核とし、
 - 化学工学、分析化学、安全工学、環境科学、発酵・培養などの自然科学的知識と技術を取り込んで、総合的に大量合成法を追究し、確立させる
- 社会科学的側面
 - 国の許可・承認を必要とする
 - 規制当局から出されるさまざまなガイドライン、レギュレーションを遵守
 - ICHガイドライン
 - 遺伝子反応性不純物 (M7)、元素不純物 (Q3D) の管理
 - GxP (GMP、GLP、GCP、GQP、GVP)
 - プロセスバリデーション、デザインスペース (QbD、PAR)

4. 医薬品のプロセス化学の役割 (3)



4. 医薬品のプロセス化学の役割 (4)

- 原薬なくしては何も始まらない
- 原薬提供が遅延 → 上市時期の遅れ
 - 開発計画の見直し → 社会貢献の実現の遅滞
 - PYS365億円の製品が1日遅れると1億円/日の損失
 - 患者とその家族、医療現場が失望
 - 企業価値の低下
 - ステークホルダーから見放される

Agenda

1. 医薬品原薬とは？
2. 医薬品原薬に関連する規制
3. 新薬ができるまで
4. プロセス化学の役割
5. 工業的製造方法の確立
6. 経済性評価の主要ポイント：製造原価
7. 事例紹介

5. 工業的製造方法の確立 ①合成ルートของ考案

構造が決まった化合物を、ただ単に創るだけではだめ。

高品質の原薬をより安価・安全に製造する。

安全

安定

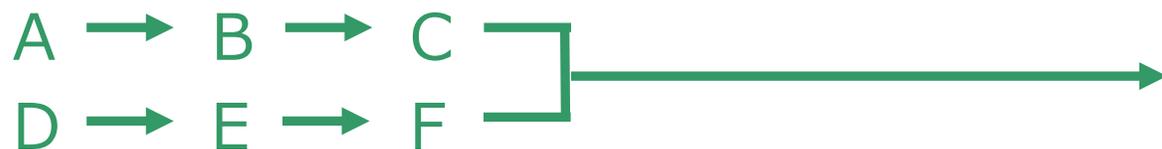
安価

生産性の良い製造ルートの例

- リニアな合成法



- コンバージェントな合成法



目的化合物

5. 工業的製造方法の確立 ①合成ルートของ考案



有機溶媒や廃棄物を減らす
環境に優しい製法



危険な試薬や中間体はNG



時代は**安全**や**環境**への配慮を求めており、難易度はより高くなっている。

 プロセス化学研究者の腕の見せどころ

5. 工業的製造方法の確立 ② スケールアップ検討

研究段階

製造量

製造現場

from **mg** to **ton**



ただ設備が大きくなるだけではない！

化学工学

- ・ 攪拌
- ・ 伝熱
- ・ ろ過
- ・ 乾燥



写真出典：テックジャム（株）HP、サンメーケミカル（株）HP

👉 大スケールに適した製法検討が不可欠

自ら開発したプロセスで製造した原薬を取り出すときの感動



Agenda

1. 医薬品原薬とは？
2. 医薬品原薬に関連する規制
3. 新薬ができるまで
4. プロセス化学の役割
5. 工業的製造方法の確立
6. 経済性評価の主要ポイント：製造原価
7. 事例紹介

6. 経済性評価の主要ポイント：製造原価

製造原価 (MC: Manufacturing Cost) :
 $MC = MVC + MFC$

MVC (Manufacturing Variable Cost : 変動費) 生産量にほぼ比例して、原価の発生額が増減する原価要素：
原料費＋用役費＋包材費＋環境処理費等

MFC (Manufacturing Fixed Cost : 固定費) 操業に係りなく一定の期間、発生額がほとんど変化しない原価要素：
労務費＋補修費＋減価償却費＋固定資産税等

6. 経済性評価の主要ポイント：製造原価

- MVCに影響を及ぼす要因：原材料の単価、反応の選択性や収率など
- MFCに影響を及ぼす要因：製造設備の稼働日数（製造量、工程数、反応時間、乾燥や濃縮等を含む単位操作時間）、占有する機器の種類と数、設備投資の有無など

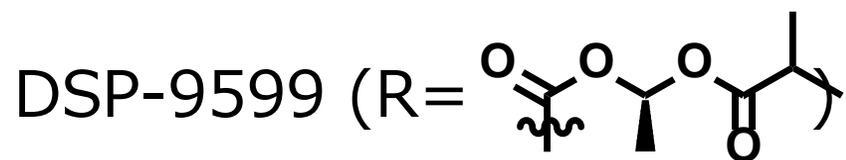
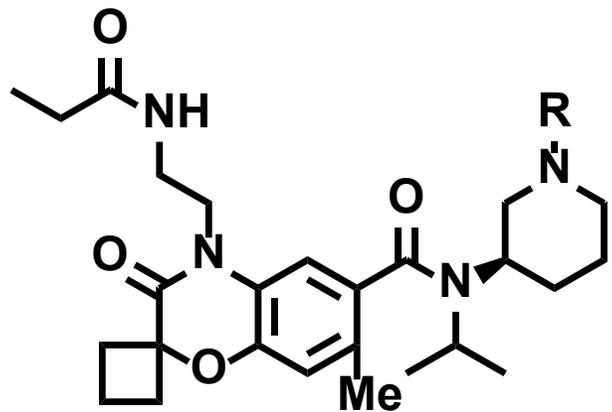
プロセス開発において重要なポイント：
いかに安い原料から、短期間・短工程・高収率で、
かつシンプルな操作・設備で目的物を製造するか

Agenda

1. 医薬品原薬とは？
2. 医薬品原薬に関連する規制
3. 新薬ができるまで
4. プロセス化学の役割
5. 工業的製造方法の確立
6. 経済性評価の主要ポイント：製造原価
7. 事例紹介

7. 事例紹介：レニン阻害剤 DSP-9599

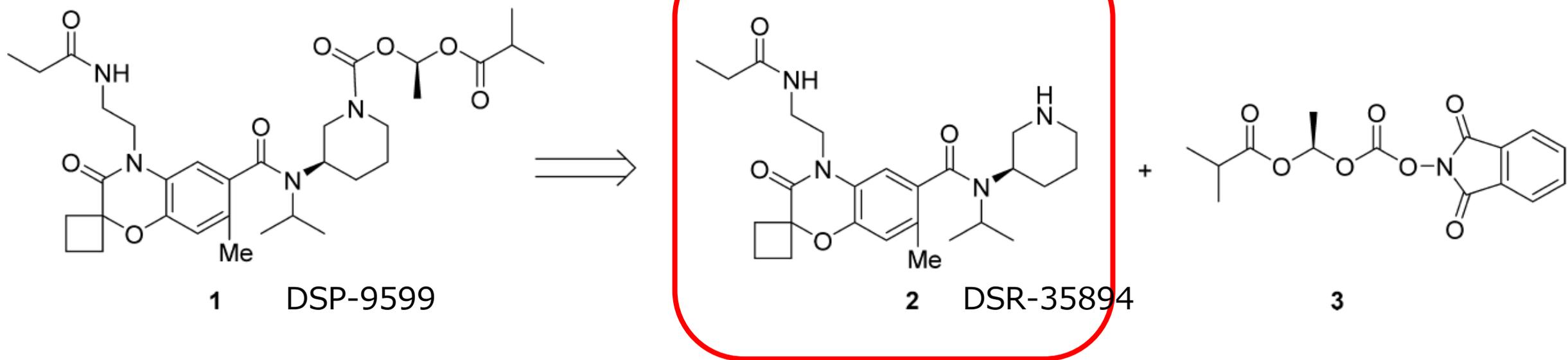
- 強力なレニン阻害活性を特徴とする降圧剤
- プロドラッグであり、体内で吸収されて速やかに代謝を受け、活性本体であるDSR-35894に変換される



DSR-35894 (R=H)

ヒト血漿レニン阻害活性 IC_{50} (nM) = 0.73

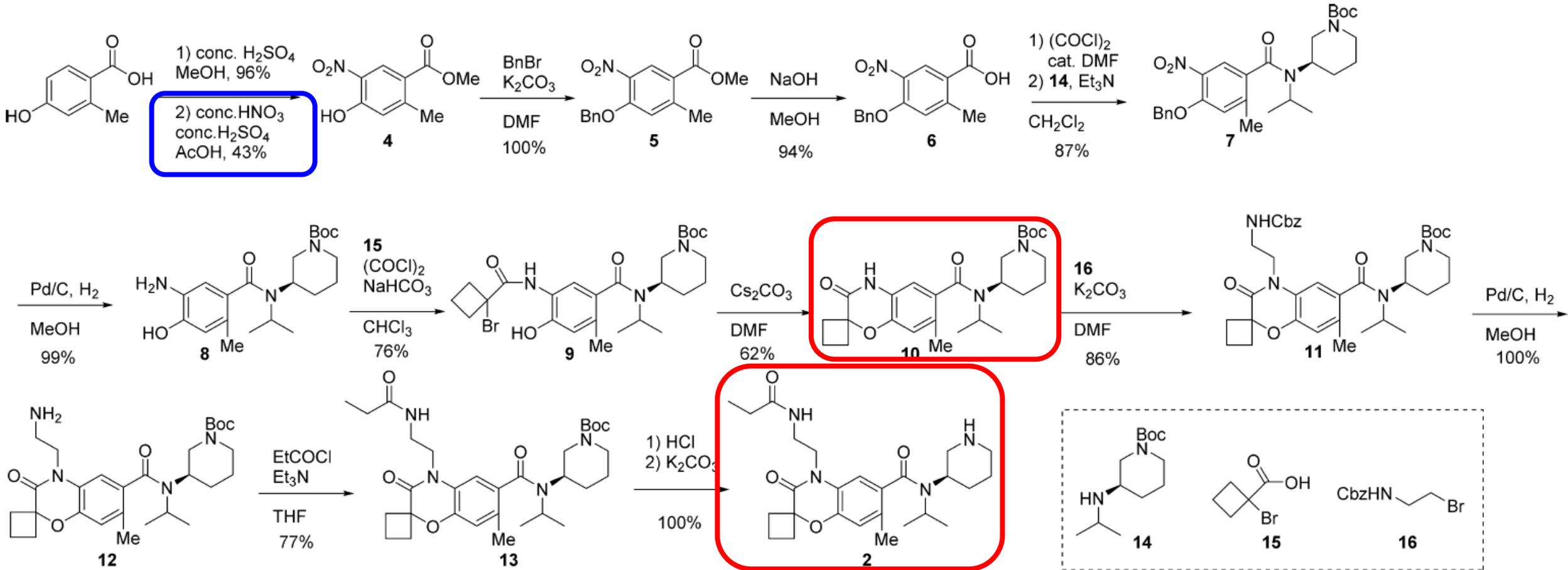
活性本体DSR-35894 は製造上の重要中間体



重要中間体DSR-35894をいかに効率的に作るルートを開発したか

[Organic Process Research & Development 2019, 23, 4, 499-511](#)

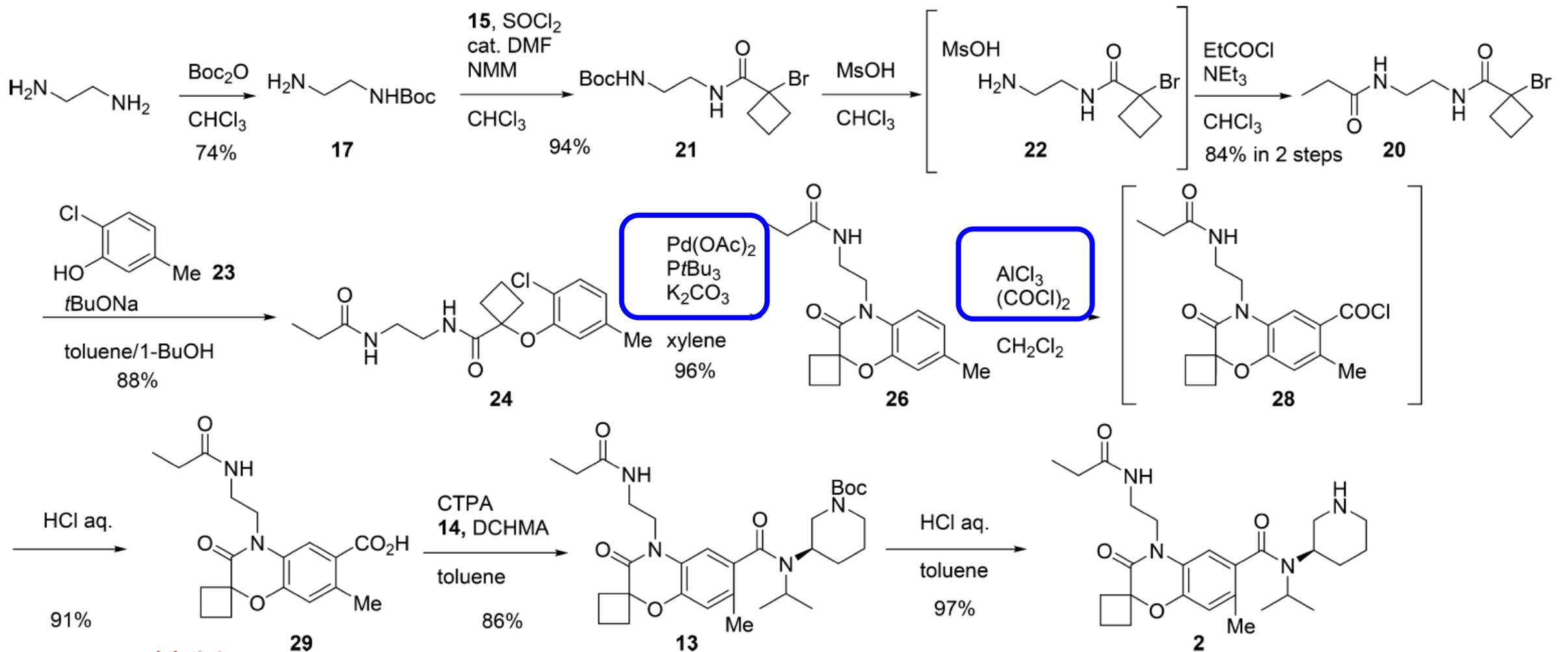
第1世代 創薬化学ルート (予備毒性試験用 : 50g)



- カラム精製
- ニトロ化、選択性、収率、安全性

12工程 10%

第2世代 初期プロセスルート (GLP/P1用 : 6, 22kg)



カラム精製なし
ニトロ化反応なし

Pd触媒が高価で使用量が多い
Friedel Crafts反応の再現性・生産性が低い

9工程 37%

さらなる効率的なルートの構築に向けて

- 製造コストの大幅な削減
 - 工程数削減・収率のさらなる向上
 - Pd触媒カップリングの回避もしくは触媒量のさらなる削減
 - フリーデルクラフツ反応の低生産性（容積効率2%以下）
- クロロホルム、ジクロロメタンの使用

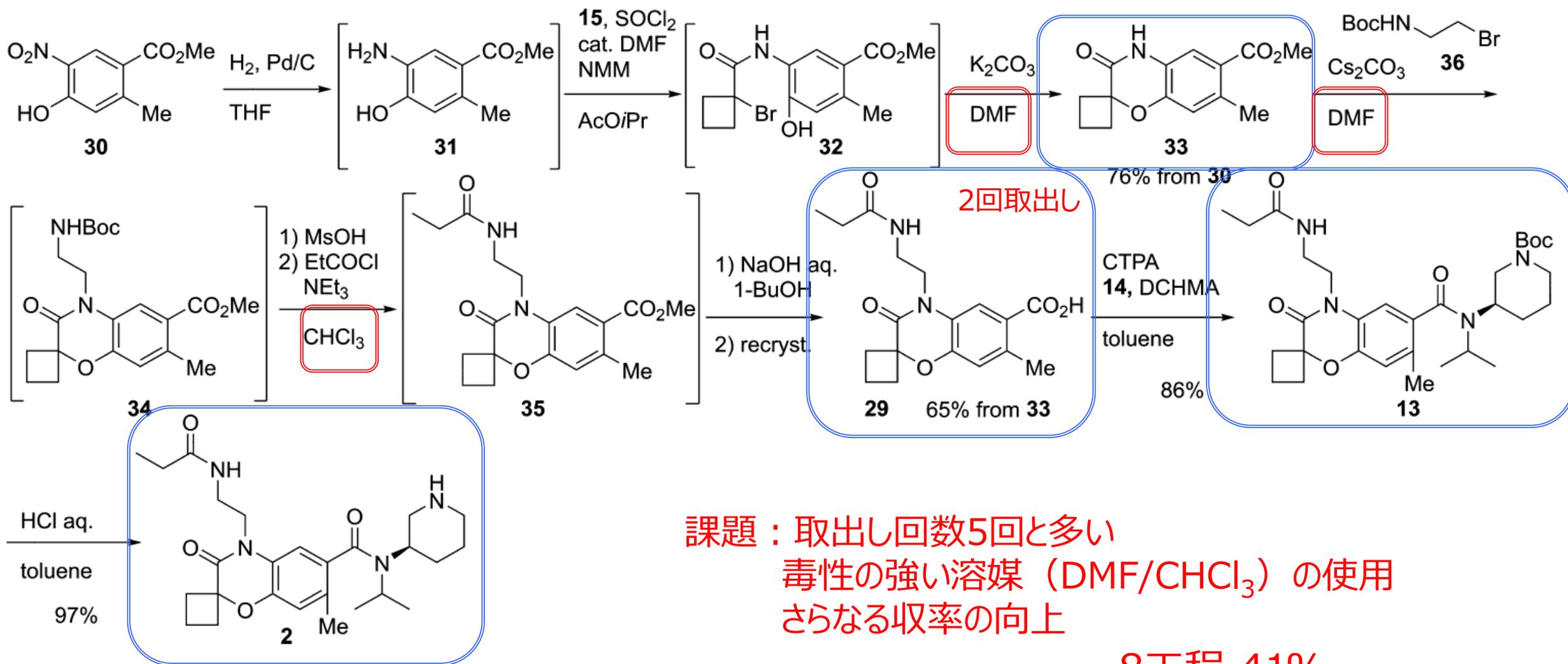


経営層から与えられた検討期間は5か月・並行して開発用原薬の製造

- プロセス開発のための特別チームの編成
 - 探索合成研究者(3名)、プロセス化学研究者（9名：US子会社研究員4名を含む）の特別チームを編成
 - 効率的な製造ルートのアイデア募集
 - US子会社等使用可能なあらゆる原料調査チャネルを活用
 - 2週間おきに電話会議

→ **Big Mapの作成**

第3世代ルート



より効率的なプロセスルート構築に向けて①

- 一般に操作時間の約50%、MFC（固定費）の約75%が中間体や最終物の単離に費やされている

晶析・単離によって・・・

- 不純物を除去し、化合物の純度を高める
- 持ち越した夾雑物や溶媒による反応への悪影響を回避する

一方・・・

- 晶析・濾過・洗浄・乾燥と手間がかかる
- 化学物質の作業員への曝露や外来不純物のコンタミネーション
- ろ液へのロス
- 機器洗浄の手間

過剰な晶析を回避した製法→収率・生産性の向上、コスト削減

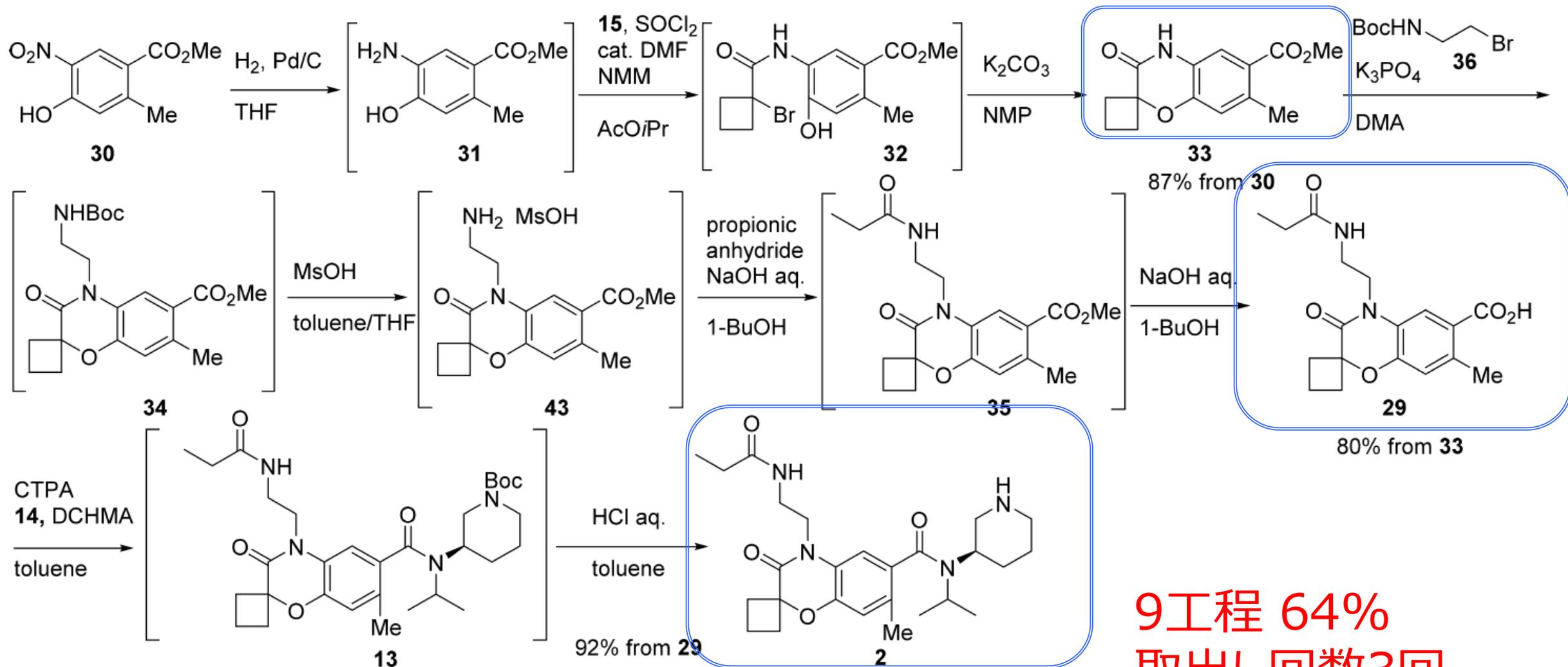
より効率的なプロセスルート構築に向けて②

- テレスコーピング (Telescoping) : 反応の後処理のみを行ない、精製や反応生成物の単離を行わずに次の合成段階の反応条件にかけることで手間を節約すること

テレスコーピングを成功させるためには

- 反応条件の最適化
- 分液等による精製
- 適切な溶媒の選択による、効率的な工程間の繋ぎ
- 晶析する中間体の見極め (精製効果、安定性、回収率等)

第4世代ルート



9工程 64%
 取出し回数3回

まとめ：DSR-35894製造方法の比較

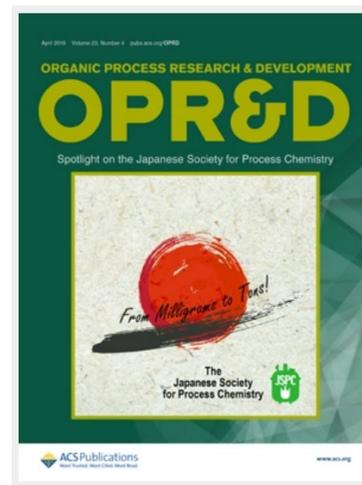
製造法	第1世代	第2世代	第3世代	第4世代
工程数	12	9	10	9
収率	10%	37%	41%	64%
取出し回数	12	8	5	3
MVC *	—	47	14	12
MFC *	—	53	17	7
MC *	—	100	31	19

* DSR-35894～DSP-9599の工程も含めたコスト試算結果
第2世代法の製造コスト試算値を100とした場合の相対値

むすび

- 医薬品の探索合成段階では、試薬カタログに掲載された化合物を原料とすることがほとんどで、化合物展開に主眼を置き、できるだけたくさんの種類の誘導体が、共通の中間体から合成できるようにルート設計するため、そのままでは製品化どころかスケールアップ製造さえ難しいことが多い
- 製品開発段階では、スケールアップの容易性（カラム精製や危険反応の回避など）を先ず主眼に置き、その後に経済性の確保を進める
- 試薬カタログに掲載されていない原材料の入手も視野に入れて合成ルートを開発する
- 新規レニン阻害剤の重要な前駆体を得るための、効率的かつ費用対効果の高いテレスコーピング経路を開発した
- 中間体の単離を可能な限り回避するテレスコーピングプロセスを開発した
- 創薬化学ルートと比較して、ステップ数と単離回数はそれぞれ12から9、12から3に改善され、総収率は10%から64%に増加した

ご静聴どうもありがとうございました



医薬品のプロセス化学

- <https://www.kagakudojin.co.jp/book/b99259.html>

- 医薬品のプロセス化学（第2版）（化学同人）

- 著者：日本プロセス化学会 編

- 原薬を、大量、安全、高品質、経済的、環境低負荷に供給できる工業的製造法の検討を行う、プロセス化学の基礎をやさしくまとめた。

スケールの大きい製造現場でとられている、攪拌、濃縮、単離精製、試薬・触媒の選択、危険性評価等の方法をわかりやすく解説。

また、市販医薬品の開発過程を実例をあげて紹介している。若い人たちにプロセス化学への熱い思いを伝えたい情熱あふれる、第一線で活躍の研究者たちによる執筆。



企業研究者たちの感動の瞬間

ものづくりに賭けるケミストの夢と情熱

<https://www.kagakudojin.co.jp/book/b280589.html>

著者 有機合成化学協会 編
日本プロセス化学会 編

有機合成化学およびプロセス化学に関係した研究の現場での、企業化や商品化に賭けるそれぞれの企業の情熱が伝わってくる読み物。
産業界に所属する研究者の「企業における成功体験」や「企業化、プロセス化に向けた研究時の感動の瞬間」などのエピソードがまとめられている。
素晴らしい成功の裏に隠された苦労話や失敗の教訓は、毎日研究に勤しむ学生だけでなく、企業研究者にとっても、役に立つコトバに満ちあふれている。

