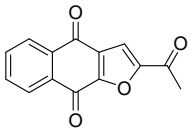
医薬品原薬製造におけるフロー合成化学の活用

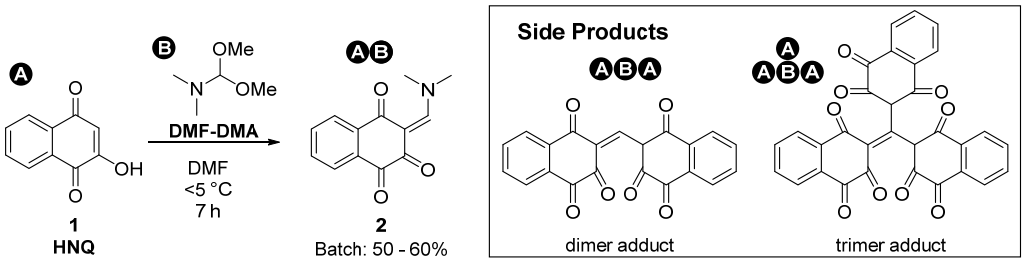
住友ファーマ株式会社　技術研究本部　プロセス研究所
プロセス研究第 1 グループ　グループマネージャー　臼谷弘次

医薬品原薬製造の多くは現在もバッチ生産が主流であり、効率よく高品質の医薬品を大量に製造するために数多くの優れた技術革新が日々なされている。その中で現在、フロー合成化学が注目されている。我々はこの技術の優位性は以下 3 点にあると考えている。

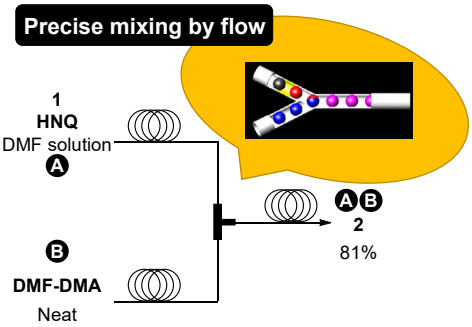

Napabucasin

① 精密混合
② 精密温度制御
③ 精密滞留時間制御

これらの特長を最大限活用したものが Flash Chemistry[1), 2)]であり、既存のバッチ型反応器では実現できないプロセスを可能にする技術として科学/化学分野で広く受け入れられている。この内、我々は精密混合（①）の特長に着目し、当社の医薬開発品候補の一つであったナパブカシンの製造法開発にフロー合成を適用した。[3)]　ナバプカシン製造法における中間体（2）は HNQ（1）と DMF-DMA を用いて合成するが、生成物である 2 がさらに HNQ と過剰反応し、二分子付加体や三分子付加体が多く生成してしまうことが製法上の問題となっていた。



始めに上記副生成物を抑制するためバッチプロセスでは試薬の反応順序を工夫し逆滴下法を採用する等したが収率は 50～60%程度の中程度の収率にとどまった。さらに様々な反応条件を試みたが、バッチ型プロセス改良によるこれ以上の収率、品質向上は期待できなかった。そこでフロー合成の特長である精密混合技術に着目し、試薬の当量バランスを制御でき過反応が起きにくい反応系を構築した。その結果、本反応工程は劇的に改善し 80%以上の収率で目的生成物 2 が取得できるようになった。本結果はバッチ型反応器では実現できなかった次元での収率・品質改善がフロー合成によって可能となった技術革新の一例である。当日の講演では、弊社の他の GMP 製造におけるフロー合成プロセスの活用事例も交えながら本手法が不純物の生成を抑制する手法として強力なツールとなりうることを紹介するだけでなく、さらなるプロセス強化（Process Intensification）に果たす役割・期待についても示す。



1)　Yoshida, J. *Flash Chemistry Fast Organic Synthesis in Microsystems* (Wiley, **2008**)
2)　Usutani, H.; Tomida, Y.; Nagaki, A.; Okamoto, H.; Nokami, T.; Yoshida, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3046.
3)　Usutani, H.; Yamamoto, K.; Hashimoto, K. *ACS Omega* **2023**, *8* (11), 10373.

略歴

氏名：　臼谷　弘次（うすたに　ひろつぐ）　博士（工学）
現職：　住友ファーマ株式会社　技術研究本部　プロセス研究所
　　プロセス研究第１グループ　グループマネージャー

学歴

2005 年 3 月　　京都大学工学部工業化学科　卒業
　　（指導教官：吉田潤一教授、伊丹健一郎助手）
2007 年 3 月　　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
　　（指導教官：吉田潤一教授、永木愛一郎助手）
2020 年 3 月　　岡山大学大学院自然科学研究科　応用化学専攻　博士後期課程　修了
　　（指導教官：菅誠治教授）

職歴

2007 年 4 月　　武田薬品工業株式会社　入社（製薬本部　製薬研究所）
2017 年 10 月　　武田薬品工業株式会社　主任研究員
2018 年 6 月　　京大オリジナル株式会社　設立・入社（コンサルティング事業部）
2020 年 4 月　　京大オリジナル株式会社　コンサルティング事業部長
2020 年 10 月　　大日本住友製薬株式会社　入社（プロセス研究所　主席研究員）
2022 年 4 月　　住友ファーマ株式会社（社名変更）
2024 年 4 月　　住友ファーマ株式会社　プロセス研究所　グループマネージャー

所属学会・資格

アメリカ化学会 (Organic Process Research & Development 誌 Editorial Advisory Board)
日本プロセス化学会（将来計画委員）
近畿化学協会　フロー・マイクロ合成研究会（常任幹事）
日本化学会

受賞

FROST6（6th Conferences on Frontiers in Organic Synthesis Technology、ハンガリー・ブダペスト、2017 年 10 月 18 日～20 日）にてポスター発表、優秀賞受賞