

## 平成 30 年度有機合成化学協会賞（技術的なもの）

### 株式会社カネカ

安河内 宏昭 氏 Hiroaki Yasukochi

西山 章 氏 Akira Nishiyama

満田 勝 氏 Masaru Mitsuda



安河内 宏昭 氏



西山 章 氏



満田 勝 氏

### （業績）「連続フロー反応による医薬品の革新的プロセス開発」

フローリアクターを用いた化学反応は、安全性、生産性、スケラビリティなどの面で、従来のバッチ方式による反応と比べ、多くの優位性を有している。また、近年では FDA(米国食品医薬品局)が連続生産を推奨し始めたこともあって、フロー法による医薬品製造プロセスの研究開発が急加速している。受賞者らは早い段階から医薬品製造における連続フロー反応の重要性に着目しており、技術検討を続けてきた。本研究では、合成的に有用でありながら安全面に問題のあるホスゲン反応を安全・安定的に大スケールで実施できる製造技術を確立すると共に、独自設計によるフローリアクター設備の導入とそれによる医薬品 GMP 生産環境の構築を実現した。以下にこれら成果の概要について述べる。

#### 1. ホスゲンフロー反応の基本製法確立

ホスゲン反応は、通常、低毒性のトリホスゲンとアミンを混合して発生させたホスゲンを用いて実施する。当該反応では、反応後にアミン塩酸塩が副生成するが、多くのケースでこれが結晶として析出してスラリー溶液となる。結晶の析出はフロー反応中にライン閉塞を引き起こす原因となるため、均一な溶液状態で反応を実施する必要があった。課題解決に向けては、アミンと溶媒の組み合わせが重要であると考え、詳細に調査した結果、脂溶性の高いトリブチルアミンを用いることで、多くの汎用的な有機溶媒中で塩酸塩が溶解することを見出した。そこでトリホスゲンの溶液と基質／トリブチルアミンの混合溶液を連続的に送液混合してホスゲン反応(クロロフォーメート化)を実施した結果、期待通り均一溶液状態で首尾よく反応は進行し、閉塞が無いことも確認され、基本製法を確立するに至っている。

#### 2. 医薬品中間体合成プロセスへの適用検討

次の展開として、当該ホスゲンフロー反応を高付加価値品である医薬品中間体の合成に適用すべく検討を実施した。

非天然アミノ酸の N-カルボキシ酸無水物など、医薬品中

間体としてよく知られている有用物質をフロー反応システムを用いて合成し、本プロセスの実用性を証明した。また、反応管の内径や流速を上げたスケールアップ実験も行って、小スケール検討時と同等の反応成績を与えることを実証した。

#### 3. フローリアクター設備と GMP 生産

これらフロー反応技術を実用化すべく、低分子医薬品製造用途のフローリアクター設備を設計し、自社の生産サイトに導入した。本設備はターゲットの反応にあわせてリアクター部の仕様を自由に選択し脱着・変更が自在といったユニークな設計となっている。2018 年6月より本フロー設備を用いた GMP 生産を本格的に開始するに至っている。

以上、本研究は、フロー反応の基本設計からスケールアップ・GMP 製造までの道筋を示した世界的に見ても数少ない事例であり、医薬品のプロセス化学研究にパラダイムシフトをもたらすきっかけとなった先駆的成果を創している。本成果は、有機合成化学研究のみならず、フローケミストリーの発展に大きく寄与したと言え、有機合成化学協会賞(技術的)に十分値すると認められる。

#### 【略歴】

安河内 宏昭 氏：

平成 17 年関西学院大学理学研究科修士課程修了

現在：(株)カネカ Pharma & Supplemental Nutrition Solutions  
Vehicle Pharma 統括部研究企画チーム 主任

西山 章 氏：

平成 5 年大阪大学大学院工学研究科修士課程修了

現在：(株)カネカ Pharma & Supplemental Nutrition Solutions  
Vehicle Pharma 統括部研究企画チームチームリーダー

満田 勝 氏：

平成 20 年長崎大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程修了

現在：(株)カネカ バイオテクノロジー研究所 所長