

協会賞(技術的なもの)

塩野義製薬株式会社

釣谷 孝之氏(製薬研究所・所長)

木嶋 昭仁氏(製薬研究所・サブグループ長)

福井 伸明氏(製薬研究所・サブグループ長)

柳澤 周一氏(製薬研究所・サブグループ長)

安倉 和志氏(製薬研究所・研究員)

笠松 幸司氏(創薬化学研究所・研究員)

(業績)「COVID-19 治療薬エンシトレルビルの 実用的製造法の開発」

エンシトレルビルは、SARS-CoV-2 の増殖に必須な 3-CL プロテアーゼの阻害を作用機序とする、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)に対する経口治療薬である。これまでに上市された他の薬剤と異なり、重症化リスクのない軽症/中等症患者にも使用可能な点や、1日1回の服用で効果を発揮する点に特徴がある。受賞者らは、本薬の製造法開発研究に従事し、工業化可能な製造法の構築と速やかな商用製造への実装を達成した。

1. 工業化可能な合成法の開発

創薬段階で見出されたエンシトレルビルの合成法は、製造に適した収束的なルートではあったが、スケールアップ困難な課題が散見された。とりわけ、①シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製が複数の工程で必要であること、②総収率が5%未満、特に最終反応の収率が25%と生産性が低いこと、③悪臭かつ毒性の高いエチルメルカプタンが副生することは、数kgスケールでの製造実施にも問題があった。受賞者らは、これらの課題の原因がエチルチオ基を有する中間体に由来すると考え、代替となる中間体を探索した。その結果、エチルチオ基を *m*-クレゾール基に変更することで、最終反応の収率が80%を超えることを見出した。さらに、本変更によって、複数の中間体において物性が改善し、すべての単離中間体において晶析による精製が可能となった。また、本合成法ではエチルメルカプタンの副生もなく、悪臭および毒性の課題を解決できた。以上の結果から、エンシトレルビルの工業化可能な合成法を見出せた。

2. エンシトレルビルの商用製造への実装

受賞者らは、上記で見出したエンシトレルビルの合成法をもとに、製造生産性向上を志向した製造法検討を行った。反応後の抽出操作や濃縮操作は工業的スケールで製造する際には、廃棄物量および製造期間の観点から



釣谷 孝之氏



木嶋 昭仁氏



福井 伸明氏



柳澤 周一氏



安倉 和志氏



笠松 幸司氏

好ましいものではない。そのため、これら工程操作の簡略は、大量スケールで定常的に実施する商用製造の生産性を高めるうえで重要となる。受賞者らは、各工程の操作が製品品質および製造生産性に与える影響を考察し、7倍以上の総収率向上と、抽出操作や濃縮操作の回避ならびにワンポット化やテレスコーピング化による生産性向上にも成功した。

本製造法により、全工程を通じて数百kg以上のバッチスケールで、安定的に本薬が生産されている。また、本薬は複数の製造サイトで生産されているが、製造サイトに依存せず一貫した品質および収率が得られており、製造設備によらない堅牢性および再現性も達成されている。

以上の成果は、感染症治療薬の安定供給を達成するうえで重要であり、有機合成化学およびプロセス化学的な意義のみならず社会的意義も高いと考えられる。これらのことから、有機合成化学協会賞(技術的なもの)に十分値するものと認められる。

【略歴】釣谷 孝之 平成16年京都大学大学院工学研究科博士後期課程修了

木嶋 昭仁 平成22年京都大学大学院工学研究科修士課程修了

福井 伸明 平成24年東京工業大学大学院理工学研究科博士後期課程修了

柳澤 周一 平成23年名古屋大学大学院理学研究科博士後期課程修了

安倉 和志 平成26年九州大学大学院薬学府博士後期課程修了

笠松 幸司 平成29年京都大学大学院薬学研究科博士後期課程修了