

# 光学活性医薬品開発とキラルプロセス化学技術 —法規制・特許・品質管理・工業化の留意点—

## まえがき

今日開発される医薬品は多種多品目に及ぶが、概ね合成医薬品とバイオ医薬品に大別される。近年の抗体医薬に代表されるバイオ医薬品の隆盛には目を見張るものがあるが、依然として合成化合物による医薬品が大半を占めており、今後においても合成医薬品の重要性に変わりはないものと思われる。1990年頃までの合成医薬品はアキラルな低分子化合物が中心であったが、年々開発される化合物の分子構造が複雑さを増し、今日では開発される合成医薬品の約70%がキラリティーをもつ化合物であるといわれている。この事実は、本書の著者の一人である村上尚道氏の長年の調査結果が何よりもよく物語っている。もはや有機合成医薬品がキラリティーを有し光学活性医薬品として開発されるのがごく当たり前の時代になってきたといえるだろう。

光学活性医薬品が注目され始めたのはそれほど古いことではない。1960年代に発生したサリドマイド薬禍事件がよく引き合いに出されるが、実際に注目され急成長したのは、1990年代に入ってFDAがラセミ医薬品の取扱いに関するガイドラインを打ち出した頃からである。これに沿ってEMAやICHも同指針を示したことから、このガイドラインが事実上のキラル医薬品開発の世界標準となった。これと咬合して、20世紀末の成人病・生活習慣病をターゲットとした有機低分子医薬品の開発競争が、キラル医薬品市場を飛躍的に拡大させたといえよう。

このような情勢から、医薬品化合物を実用的規模でいかに速く、低コストで効率よく、安全かつ高品質で環境にやさしくつくるかという、プロセス化学技術の必要性・重要性が強く認識されるようになった。これらに应运、新世紀初頭に世界に先駆けて日本プロセス化学会が設立された。今日では産学が集うこれまでにない斬新な学会として評価が高い。そして、この学会の設立に伴って数々のプロセス化学やキラル医薬品の関連雑誌・図書が出版された。本書もそれらの書物に類するが、とくにその内容を21世紀以降のこの10年間の光学活性医薬品開発およびキラルテクノロジーの進歩と新しい動きに焦点を当てた。

キラルテクノロジーのなかで最も理想とする不斉合成法は、着実に実用化へと歩み始めている。これまでは不斉金属触媒を用いる不斉合成法が中心であったが、近年ではプロリン型触媒や丸岡触媒のように、高価な希少金属(レアメタル)を使用しない環境に優しく安全性と経済性を兼ね備えた数々の不斉有機分子触媒が開発され、将来が楽しみな状況となってきた。また、バイオキラルテクノロジーでは、遺伝子工学技術の進歩によって数多くのキラル物質の量産が

可能となり、かつ効率が一段と向上した。なかでもモノクローナル抗体の作製技術の進歩は、抗体医薬といった画期的な分子標的薬を人類に齎した。一方、古典的な光学異性体の分離・分割においては、従来からの確実な分離手法に加えてAICT(異性化晶析)や酵素的DKR(動的分割)のように異性化反応を伴わせた効率のよい改良分割法が実用性を帯びてきた。まさにこの10年間のキラルテクノロジーの進歩は野依教授のノーベル化学賞(不斉合成)受賞が象徴するように、着実に光学異性体を分離・分割する技術から直接に光学活性体をつくる無駄の少ない環境にやさしい合理的な技術へとシフトしてきている状況がうかがわれる。

幸い日本のキラルテクノロジーは戦後のアミノ酸化学・発酵工業をベースに発展し、これらで培われた数々の優れたキラル技術が、今日のキラル医薬品開発に受け継がれている。そして、なによりも心強いのは今日のキラルテクノロジーの開発中心に多くの日本の著名な化学研究者が名を連ねている点である。わが国が化学分野でキラルテクノロジーが強いといわれるゆえんである。キラル技術はわが国で今後も大いに発展し期待がもてる分野であろうと考える。

本書ではこれらのキラル技術に加えて、新薬開発競争著しい医薬品業界の現況と課題、それに医薬品づくりに欠かせない法規制・特許・品質管理・工業化などの関連分野・部門の重要ポイントや留意点を織り込み、薬業界の状況と光学活性医薬品およびキラルプロセス化学技術の研究開発状況が本書1冊で網羅できるという、これまでにないユニークな構成とした。少し欲張りな構成内容であったかも知れないが、くすり業界関係者および研究者・技術者の座右において研究開発・業務のお役に立てれば執筆者一同望外の喜びである。

最後にこのような企画をされたサイエンス&テクノロジー社、ならびに多忙な業務の傍ら貴重な時間を割いて執筆にご協力頂きました著者の諸氏先生方に対しまして心より感謝を申し上げます。

2011年12月

執筆者を代表して  
吉岡 龍藏

## 第1章 医薬品のプロセス化学とキラルテクノロジー —工業化, スケールアップの留意点—

田辺三菱製薬(株) 吉岡 龍藏

### はじめに

新世紀初頭に、1990年代のキラル製造技術状況を小論にまとめ紹介した<sup>1)</sup>。その後10年が経過し、その間に医薬品産業を取り巻く環境が大きく様変わりしている。なかでも2005年に施行された改正薬事法は、提示から全面施行までに8年にも及び、厚生労働省をはじめ医薬品関係業界に大きな変化と変革を齎した。この薬事法の大改正によって製造販売承認制度がスタートし、製薬企業においては自社の原薬・製剤の生産を他社に委託(アウトソーシング)することが可能となった。これによって製薬企業間のみならず一般化学会社とも技術交流が進み、ファインケミカル領域で医薬原薬・中間体の製造技術であるプロセス化学技術の必要性和重要性が著しく高まった。このプロセス化学技術のなかで中核をなすのは有機合成化学技術であり、またそのなかでも光学活性体の工業的な製造技術、すなわちキラルテクノロジーが注目されている。これは、今日開発される合成医薬品の大半がキラル化合物で占められるという調査結果(第1部第2章参照)からも明らかである。おりしも日本ではこの10年間に化学部門で3人ものノーベル賞を受賞するという快挙に恵まれた。なかでも2001年に受賞した野依教授のノーベル化学賞(不斉合成)は21世紀のキラルテクノロジーの発展の大きな推進力になったといえよう。

本稿では、各々のキラルテクノロジーの詳細な技術と具体例は他章に譲るとして、医薬品の製造開発過程で重要度が増しているプロセス化学について概説し、加えてキラルテクノロジーの新世紀以降の10年間の進歩に焦点をあてて述べてみたい。

### 1. 医薬品開発とプロセス化学

#### 1.1 プロセス化学の重要性和 CMC

図1に示すように新薬の研究開発組織には、リード化合物の探索・創製から前臨床試験までを担う創薬研究部門と、前臨床試験後期から製造販売承認申請、そして実生産までの長きを担当するプロセス化学研究部門に大別できる。プロセス化学研究部門は、創薬合成部門から引き継いだ新薬候補化合物の製造法を見直してスケールアップ検討を行い、GLP, GCP, GMP等

の法規制を遵守し製造承認が取得できるような製法にブラッシュアップする部門といえるだろう。その目指すところは、商業生産に向けて生産性の高い効率のよい新製法開発・改良，治験用原薬の製造・供給，品質・安全性の確保，および製造コストの低減など多岐に亘る。そのため，有機合成化学の知識だけでなく，製薬・製剤学をはじめとして分析化学，化学工学および安全・環境科学などの他に法規制と承認申請等をも加えた総合的な知識と判断力が要求される。従来，この部門は“工業化研究所・生産技術研究所”と称され，主にスケールアップ検討と実生産後の製法のマイナーな改良を担う部門であった。当時は今日のような厳しい法規制があるわけではなく，マイナーな製法改良は生産現場でも細々と行われていた時代であり，未だこの部門はそれほど重要視されていなかった。ところが，1985年頃から欧米への新薬承認申請(NDA)や医薬品輸出が増加するに伴い，原薬・製剤の製造に品質・安全性(GMP製造)が強く求められるようになり国際的な医薬品製造のガイドラインの設定に迫られた。このような情勢もあって1991年から日米欧の医薬品ハーモナイゼーション国際会議(ICH)が開催され，そこで決められた国際的なガイドラインが徐々に薬業界に浸透した。これに加えてますます激化する新薬開発競争，さらに安全かつ環境に優しい製法への要求などが相俟って，2002～2010年にかけて日本薬事法の大改正が実施された。これらに対応するため，大手製薬企業を中心にプロセス化学部門の充実が図られ，今日ではこれに分析(品質管理)と製剤部門，さらに品質保証部門をも加えて，モノづくり(製品化)の総合組織としてCMC(Chemistry Manufacturing and Control)が設けられるようになってきている。

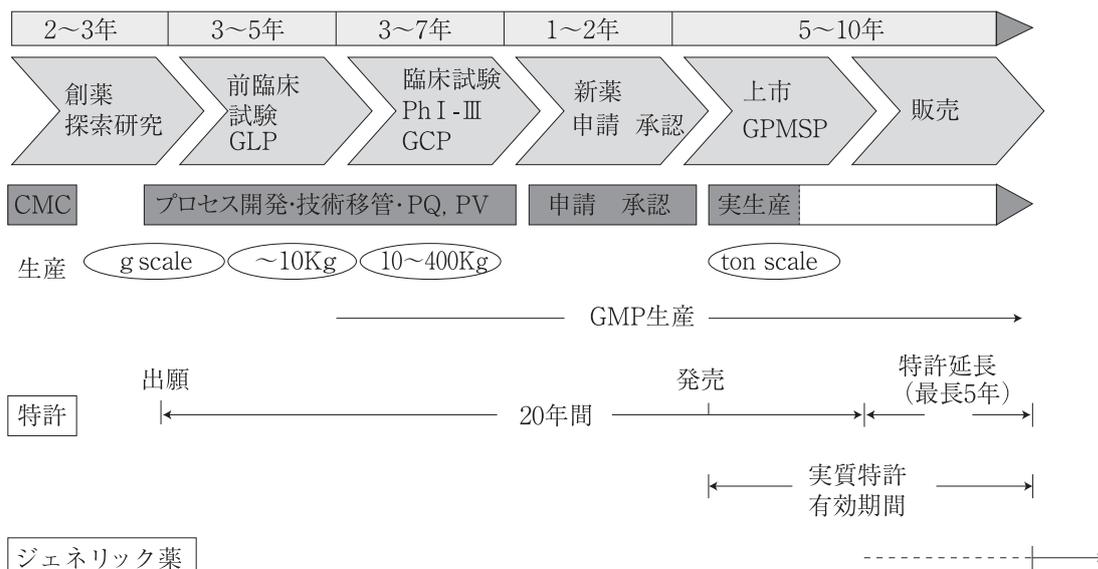


図1 創薬プロセスと特許期間