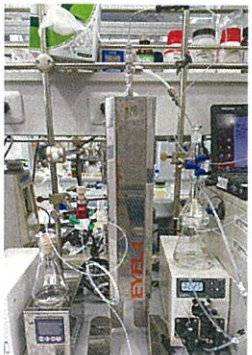
クローズアップ

医薬品製造にパラダイムシフト

連続生産

持続可能なものづくりへ

原材料を連続的に投入して、すべての生産工程を1ステップ・1装置で完結できるような「連続生産」が、医薬品業界でも導入され始めている。石油化学業界や食品業界では当たり前となっている生産方式だが、合成技術の複雑さや品質管理、規制面などの課題があり、医薬品向けの実用化は難しいとされてきた。近年、連続生産を推進する厚労省当局の方針や規制整備が後押しして、連続生産の技術開発に取り組む企業が増えている。日本でも連続生産された医薬品が薬事承認されるようになり、製薬業界の「ものづくり」が転換期を迎えている。（赤羽環希）



東大・小林教授が開発したフロー合成装置。不均一系触媒を充填したカラムを組み合わせた装置で、化合物をキログラム単位で合成できる

【日本で薬事承認された連続生産による医薬品】

「ベージニオ錠」（日本イーライリリー、18年）…	直打法の製剤化工程を連続生産
「トラムセット配合錠」（ヤンセンファーマ、19年）…	バッチ式からの切り替え
「ダーブロック錠」（グラクソ・スミスクライン、20年）…	原薬・製剤の両方を世界で初めて連続生産化
「タズベリク錠」（エーザイ、21年）…	湿式造粒の製剤工程を連続生産
「ゾフルーザ錠」（塩野義製薬、21年）…	湿式造粒の製剤工程を連続生産、一部変更承認

【連続生産導入に向けた国内各社の取り組み】

シオノギファーマ	装置メーカーやエンジン会社などと合弁で原薬のCDMO事業開始へ。湿式造粒の連続生産を実現、ゾフルーザに続く製剤も開発中
エーザイ	タズベリクに続き抗がん剤2剤の連続生産（製剤）を開発中
武田薬品	出発物質を連続合成した医薬品を実用化。臨床開発段階の新薬3剤も中間体などを連続生産へ
田辺三菱製薬	三菱ケミカルエンジニアリングなどと協力して湿式造粒を連続生産化
東和薬品	23～24年度に原薬の連続生産を申請予定、製剤は26年度中に本格働へ
ミファクトリー	原薬・中間体向けのモジュール型連続生産システムを開発。22年6月までに試作機完成、オンデマンド生産、クラウド化構想も
東大社会連携講座	触媒とカラムを組み合わせた連続合成システムの実用化研究

個別化医療時代に適応

規制整備で普及加速へ

過去100年あまりの間、ほぼすべての医薬品が、定量まとめて製造される「バッチ生産」方式で製造されてきた。だが近年の製薬業界は、量産ニーズの高い「ブロックバスター」製品で収益を上げる事業モデルから、特定の患者層に対して高い有効性を発揮する個別化医療アプローチの創薬にシフト。ボリューム重視の生産体制から、少量多品種の需要にきめ細やかに対応できる生産技術が求められるようになっている。そこで注目されているのが連続生産だ。

欧米の製薬大手各社は初めて薬事承認された日本に先駆けて連続生産技術が実用化されつつある。研究に着手し、自社工場なども立ち上げている。すでに商用生産されている医薬品も多く、日本で初めて薬事承認された連続生産方式の医薬品が外資系企業による新薬だ。

米国食品医薬品局（FDA）が2021年（今年1月）、ジェネリック医薬品（後発医薬品）メーカーのアルボジェン（ニュージャージー州）が開発したバッチ生産からフロー連続生産に移行すべきと発表するなど、薬事当局も積極的に推進している。世界各国の薬事規制当局間でICH（国際医薬品規制調和会議）が規制整備を進めており、製薬業界は、連続生産に関する品質上の考慮点をまとめたガイドライン（GL）案「Q13原薬・原料医薬品の連続生産」が完成、各国・地域でのパブリックコメントを経て、今年1月の会合で最終章を目指している。GMPとCMC（医薬品製造で最も重要な品質保証ルールの中で連続生産がどう定義されるかが不明確だったが、GLの完成で連続生産を一段と後押ししやすくなる。

コスト、廃棄物削減

スピード上市に対応

連続生産で期待されるロジェクトチーム（EWG）のacelory（ユファクトリー）が行った実証試験では、薬学の過工程で、原料（中間体）を連続化した試作機の場合、高速工程は約84%削減する効果があった。洗浄剤の使用量や洗浄回数が減るため、廃棄物も3～4割の削減効果が見込めることが分かった。

無の伝わり方や混ざり方などをコントロールしやすく、封じ込め効果もしやすいため、バッチ式では難しい、不可能だった反応も扱いやすくなる。武田薬品工業は、爆発性があったり毒性が高かったりなど、危険な反応でも代表的なものがフロー合成（連続生産）で扱えるようになるとみている。

生産量をめぐっている。今後、新薬にも適用していく考え。危険な反応にも対応できる外部委託先は限られているという。

とくに新薬メーカーが「ブロックバスターから個別化医療へ」という大きな流れに対応するため、開発時間の短縮で、ラボから治験上市用に対応するために、開発・商用を拡大する、スケールアップ研究をほぼ省略できるメリットは大きい。

ユファクトリーは、各工程の機械を格納したモジュール型キューブを組み合わせた連続生産システムを開発中。原薬・中間体の7割に対応できるというこれから、非臨床段階から治験薬、商用規模へと、スムーズに生産量を調整できる。最近はさらに機械学習を使った制度が各国で各工程を連続生産する計画だ。

田辺三菱製薬は原薬・中間体の連続生産を開発中。今年度中に製剤の連続生産現場を完成させ、来年度にパリテーションやテーパー取りを行って、薬剤の抗がん剤（ラスベイザイ）などを承認申請を目指す。グループの三菱ケミカルエンジニアリングの技術とノウハウも活用して、原料造粒を短期間で製剤、錠剤造粒を短期間で製剤、錠剤造粒を短期間で製剤システムを構築した。

後発薬、CMOも参入

ジェネリック医薬品（後発薬）も、少量多品種で外部委託していく中間体と製剤の両方に連携して、ノウハウを活用した連続生産への関心は高い。東和薬品は原薬・中間体と製剤の両方に連続生産を導入する。原薬・製剤では、まず反応の最適化。年1億錠程度の需要がある後発品を3～4製品選び、26年度中の生産開始を目指している。

医薬品の受託開発・製造（CMO）も、連続生産の技術開発・製造サービスを開始。ユファクトリーは、CMO・CDMO（業務委託）の事業展開を加速する。武田薬品工業は、原薬・中間体の連続生産を実現した。田辺三菱製薬は、エンジニアリング会社や化学メーカーなど各社と共同で、原薬・中間体の連続生産受託サービスを年内に始め、まずはバッチリーで稼働する。GMP対応が必要な重要中間体段階の工程を商用レベルまで対応する。製剤工程は昨年、製薬会社である塩野義製薬のインフルエンザ治療薬「ゾフルーザ」の製剤工程を連続生産する薬事承認を取得した。日本の製剤技術に最も熟習した湿式造粒を連続生産化した。今後は乾式造粒や直接打錠などへの適用も進む。

進展するハード開発

バッテリー稼働、クラウド化も

日本の有機合成に期待

ハード面でも国内各社が、ユファクトリーの技術、ノウハウを活用した開発が進む。前述のように、ハードの技術開発などに取り組んでいる。

この数年、年度、原薬・中間体を中心に医薬品生産の多くが中国、インドなどにシフトした。だが、ここ数年、コロナ禍などを通じ、国内生産に見直しが進んでいる。

化学プライチャンの脆弱さはコロナ禍の2年間で浮き彫りになった。長期化する医薬品不足の一因にもなっている。小林教授は、日本には最先端の有機合成化学があり、フローの技術が生かせるとみている。

ケミストリー社会連携講座（東京大学）の小林修教授が医薬分野の連続生産に取り組んでいる。

ユファクトリーは、原料をカラムに詰めて、高速度に化合物を合成できる。この成果を社会実装する目的で民間会社や産業研究とも共同で設立されたのが「フロー精密合成コンソーシアム（flowSTコンソーシアム）」だ。立ち上げ時は社員がたった5人だった。

同社は、今では約120人まで拡大、ソフトウェア、情報交換を行っている。約1年前、メンバーの中でとくに連続生産に意欲的な約20社が集まり、ソフトウェアを充実させ、ハードとの一体化を進めている。

ハードとソフトを一体化させ、製薬会社への販売をめざす。25年までに操作するインテグレーションで操作するクラウド型システムなどの実用化も目指す。

日本の製薬業界が連続生産に向けて動出した、きっかけの一つが、15年に東京大学の小林修教授が医薬化合物の連続フローに成功したことだ。独自の不均一系触媒を充填したカラムを組み合わせ、原料をカラムに通すだけで高速度に化合物を合成できる。この成果を社会実装する目的で民間会社や産業研究とも共同で設立されたのが「フロー精密合成コンソーシアム（flowSTコンソーシアム）」だ。立ち上げ時は社員がたった5人だった。同社は、今では約120人まで拡大、ソフトウェア、情報交換を行っている。約1年前、メンバーの中でとくに連続生産に意欲的な約20社が集まり、ソフトウェアを充実させ、ハードとの一体化を進めている。

ハードとソフトを一体化させ、製薬会社への販売をめざす。25年までに操作するインテグレーションで操作するクラウド型システムなどの実用化も目指す。

日本の製薬業界が連続生産に向けて動出した、きっかけの一つが、15年に東京大学の小林修教授が医薬化合物の連続フローに成功したことだ。独自の不均一系触媒を充填したカラムを組み合わせ、原料をカラムに通すだけで高速度に化合物を合成できる。この成果を社会実装する目的で民間会社や産業研究とも共同で設立されたのが「フロー精密合成コンソーシアム（flowSTコンソーシアム）」だ。立ち上げ時は社員がたった5人だった。同社は、今では約120人まで拡大、ソフトウェア、情報交換を行っている。約1年前、メンバーの中でとくに連続生産に意欲的な約20社が集まり、ソフトウェアを充実させ、ハードとの一体化を進めている。

ハードとソフトを一体化させ、製薬会社への販売をめざす。25年までに操作するインテグレーションで操作するクラウド型システムなどの実用化も目指す。

日本の製薬業界が連続生産に向けて動出した、きっかけの一つが、15年に東京大学の小林修教授が医薬化合物の連続フローに成功したことだ。独自の不均一系触媒を充填したカラムを組み合わせ、原料をカラムに通すだけで高速度に化合物を合成できる。この成果を社会実装する目的で民間会社や産業研究とも共同で設立されたのが「フロー精密合成コンソーシアム（flowSTコンソーシアム）」だ。立ち上げ時は社員がたった5人だった。同社は、今では約120人まで拡大、ソフトウェア、情報交換を行っている。約1年前、メンバーの中でとくに連続生産に意欲的な約20社が集まり、ソフトウェアを充実させ、ハードとの一体化を進めている。

ハードとソフトを一体化させ、製薬会社への販売をめざす。25年までに操作するインテグレーションで操作するクラウド型システムなどの実用化も目指す。