

## SPERA PHARMA

### 医薬品原薬部門（製薬研究本部）の事業・技術のご紹介

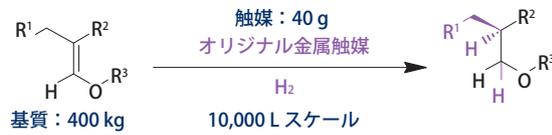
スペラファーマの原薬担当部門は、世界トップレベルの医薬品開発技術と確かな品質で、“グローバル申請の要件を満たす「ゼロ」からの原薬製造法の開発”と“前臨床から販売承認取得まで、シームレスで一貫性のある原薬の製造プロセス・品質設計”を提供します。

- **スペラファーマは国内最大手製薬企業で長年培った技術とノウハウをもとに、「ゼロ」から原薬製造法を開発し、開発段階・用途に応じた原薬製造法の構築、品質設計を行います。**
  - 不斉合成反応（特に不斉金属触媒技術）に関して世界トップレベルの技術と豊富な実績があります。
  - 原薬合成における多種多様な反応を大量製造に適用できる技術と経験を有しています。
  - 経験豊富なスケールアップシミュレーション技術（反応、濃縮、晶析、濾過、乾燥、粉碎など）を有しています。
  - 高度なプロセス分析技術（微量分析法、類縁化合物の構造決定など）を有しています。
  - 統計学的実験計画法（DoE）にもとづくプロセス最適化が可能です。
  - フローケミストリーの多様なニーズに対応できる技術と豊富な実験機器・実生産機器（～キログラムスケール）を保有しています。
  - 原薬物性（溶解性、吸湿性、安定性、製剤特性等）を改善するために、原薬のCoformer（第二成分）スクリーニングを実施し、適切な塩、共結晶、結晶形にすることによって、開発候補となるSolid formを選定します。
- **原薬製造の要望にフレキシブルに対応します。**
  - 信頼できるパートナー製造受託会社とのネットワークをフレキシブルに活用し、目的に応じた最適な原薬製造サプライチェーンを構築、提案します。
  - 自社設備によるスケールアップ検証を通じた製造（non-GMPおよびGMP）を行います。
- **申請対応（治験・商用）を的確にサポートします。**
  - これまでのIND/NDA/MAA申請、照会事項対応の経験を活かし、開発初期からステージに合わせてレギュレーション要件を考慮した原薬開発を行い、スピード、経済性、品質のバランスのとれた原薬開発計画を提案します。
  - 原薬プロセス管理戦略の構築能力（例：潜在の変異原性物質（PMIs）を含む不純物管理、Regulatory starting materialの設定）を有しています。
  - 豊富な経験にもとづき、最適な申請戦略を提案します。
  - 申請用データの取得および申請文書作成、薬事規制当局からの照会事項対応に豊富な経験を有しています。



## 〈スペラファーマが保有する特徴的な技術〉

### 1. 世界トップレベルの不斉触媒技術



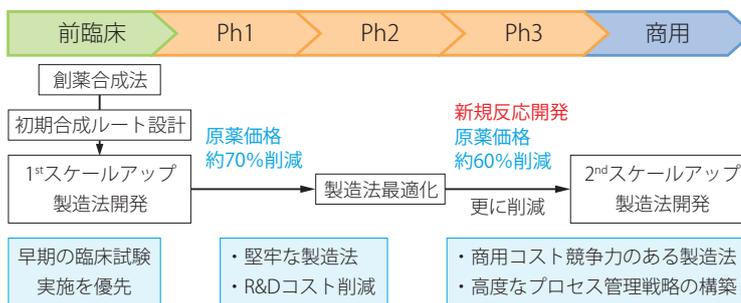
医薬品の大多数がキラル化合物とされています。スペラファーマはキラル技術（不斉触媒技術、キラルカラム技術、ジアステレオマー塩技術、酵素技術など）を総合的に活用することで、キラル化合物に関するお客様の「困った」にソリューションを提供します。

特に、金属触媒を用いた不斉水素化反応技術は世界トップレベルにあり、多くの化合物製造に適用した実績を有しています（独自の配位子を含め約300種類以上の不斉配位子をストックし、触媒スクリーニングに活用します）。不斉触媒技術に関する主要特許WO2003048174, WO2013146987, WO2007034975, WO2004050667）は武田薬品から譲渡されました。新規な不斉反応開発からGMP製造までの幅広いニーズにお応えします。

また、約200種類以上の酵素ライブラリーを活用したスクリーニング（右写真）、約300種類の光学活性な酸・塩基ライブラリーを用いたジアステレオマー塩結晶スクリーニング（左写真）も行います。

### 2. 開発段階に応じた製造法設定

#### コスト削減の事例

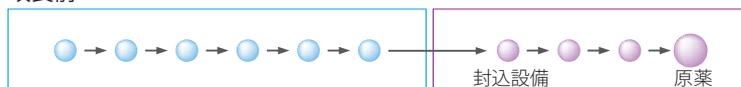


スペラファーマはお客様のニーズを満足する製造法を構築、提案します。

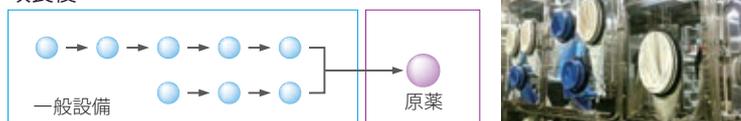
原薬製造法は開発化合物の開発段階・状況により、ニーズが異なります。一般的に初期開発段階ではスピード、中期では堅牢性・R&Dコスト削減、後期では商用コスト競争力・高度なプロセス管理戦略構築が求められます。

#### 高活性化合物での事例

##### 改良前



##### 改良後



構造活性相関にもとづいた製造ルートの設計を行い、封じ込め工程の最小化に成功しました。これによりフレキシブルな製造、製造期間の短縮、低コスト化、作業負担軽減および環境負荷低減を実現しています。

(Tetrahedron, 2013, 69, 8564)

### 3. スケールアップシミュレーション技術

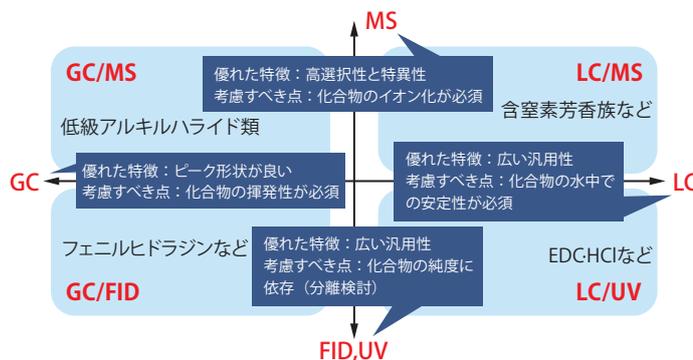
項目	シミュレーション技術例
反応	<ul style="list-style-type: none"> <li>RC1 を用いた発熱特性取得および現場反応釜の特性を組み入れた独自のシミュレーションソフトによる発熱制御予測</li> <li>ガス吸収反応のスケールアップ</li> </ul>
濃縮	<ul style="list-style-type: none"> <li>独自のソフトによる混合溶媒の単蒸留時の溶媒組成シミュレーション</li> <li>濃縮時間予測</li> <li>最適な濃縮法の提案</li> </ul>
晶析	<ul style="list-style-type: none"> <li>攪拌動力、過飽和度経時変化を考慮したスケールアップ</li> <li>所望の結晶形、粒度を再現性良く得る操作法の開発</li> <li>Cocrystal、最適な塩としての原薬開発で LCM へ繋げる</li> </ul>
濾過	<ul style="list-style-type: none"> <li>種々の濾過特性評価と独自のソフトによるスケールアップ計算（加圧濾過、遠心濾過、閉塞濾過、助剤濾過）</li> <li>洗浄、脱液のシミュレーション</li> <li>最適な濾過手法の提案</li> </ul>
乾燥	<ul style="list-style-type: none"> <li>排気速度も考慮した独自乾燥実験装置によるデータ取得とスケールアップ時の予測計算</li> <li>水和物取得乾燥法の開発</li> <li>難除去性溶媒の削減</li> <li>乾燥時凝集の回避</li> </ul>
粉碎	<ul style="list-style-type: none"> <li>最適な粉碎法、スケールアップ操作条件提案</li> </ul>

蓄積された経験にもとづく化学工学的スケールアップシミュレーション技術を活用することで、スケールアップの際に発生するトラブルを未然に解決することや、製造の堅牢性および生産性を向上させることができます。

例えば、オイルダウンし易く結晶粒度分布に大きなバラツキがあった原薬の晶析法について、シミュレーション技術を用いて再現性ある晶析法を開発しました。(Cryst. Growth Des., 2014, 14 (11), 6006) また、水和物原薬に関し、真空乾燥条件を詳細に検討して商用スケールにおいても確実に短時間で高品質の原薬を得る方法を開発しました。(分離技術, 2013, 43, 375)

### 4. 不純物管理を支える高感度分析技術

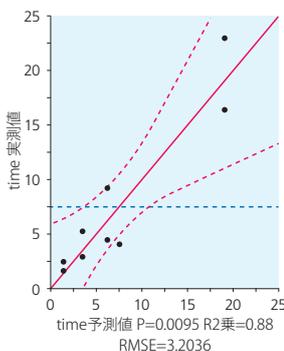
高感度分析技術マトリックス



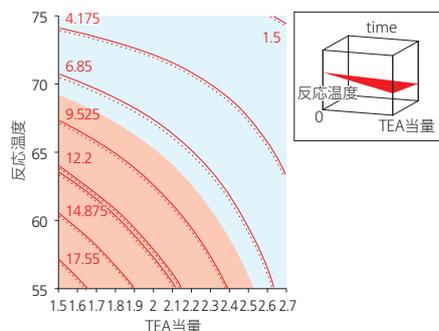
近年、薬事規制当局は原薬に残存する不純物に注目し、製薬企業にそれらの厳格な管理を要求しています。特に潜在の変異原性物質 (PMIs) の管理値は多くの場合 ppm 単位ですが、スペラファーマは PMIs の特性に応じた高感度分析技術を有しており、原薬の高品質を保証することができます。これまで、PMIs の残存が 10ppm 以下を保証する 300 種以上の分析法を確立しています。

### 5. QbD 実験などを活用した堅牢な製造法の確立

予測値と実測値のプロット



等高線プロファイル



ICHのQ11が要求する製品の品質と恒常性を保証するためには、品質リスクマネジメントや広範な科学的知識も活用した、原薬のライフサイクル全般に適用できる管理戦略が必要です。スペラファーマでは、①原薬の重要品質特性 (CQAs) の選出とリスクアセスメント (FMEA)、② PCPPs (Potential Critical Process Parameters) の抽出と品質工学や実験計画法 (DoE) などの多次元実験による評価、③ CPPs (Critical Process Parameters) の抽出により、製造法の最適化を行うことで、申請や照会事項対応まで見据えた堅牢な製造法を確立します。

## 6. 原薬結晶化技術

種晶に使用



一次核化の実験  
(96well plate)



Competitive slurry conversion  
(parallel tube reactor)

原薬の形態 (Solid Form) の選定は、医薬品開発の過程で避けて通ることのできない重要なプロセスです。結晶化しにくい化合物を結晶化させたり、より良い物性の Solid form を得たり、網羅的に結晶多形を調べたりするには、多様な条件での結晶化 (Primary Nucleation) の検討が必要です。スペラファーマでは、ウェルプレートタイプのハイスループット装置を用いて Primary Nucleation に特化した検討を行います。結晶多形の混合物になりやすい場合には、それぞれの結晶化条件に対して得られた種晶を添加して Competitive Slurry Conversion 法で単一の結晶形にします。さらに、物性評価、熱力学的安定形結晶の確定、ご要望に応じて開発形結晶のご提案もいたします。

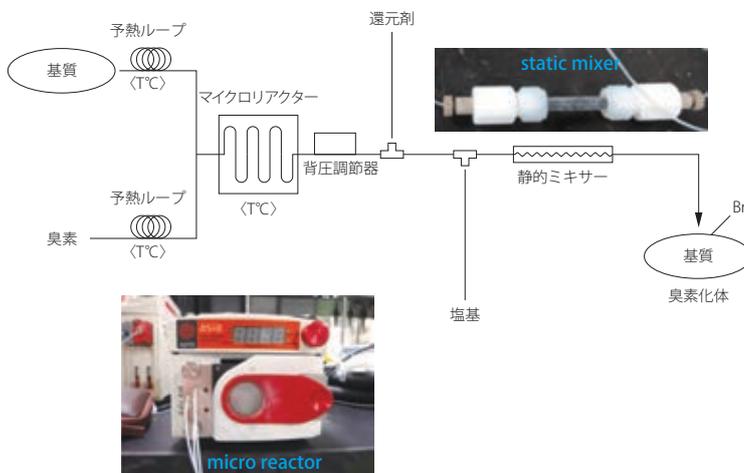
## 7. 創薬支援

合成例	論文・口頭発表
キノリンなどの合成試薬 (新規ヴィナミジニウム塩)	<i>Tetrahedron</i> , <b>2014</b> , 70, 2370
キナーゼ阻害薬の骨格合成法 ( $\alpha$ -カルボリン)	<i>Tetrahedron</i> , <b>2014</b> , 70, 5550 <i>J. Org. Chem.</i> , <b>2015</b> , 80, 1564 <i>Tetrahedron</i> , <b>2017</b> , 73, 5946 インターフェックス Japan (2014)
ピラゾール類の合成法	<i>Tetrahedron</i> , <b>2015</b> , 71, 2833 インターフェックス Japan (2016)
ナフタレン類の合成法 (リグナン系天然物類縁体)	<i>Tetrahedron</i> , <b>2006</b> , 62, 8539 創薬支援研究の展望 (CMC出版、2008年)
フェノールからアニリンへの変換 (効率的なSmiles転位)	<i>Org. Lett.</i> <b>2005</b> , 7, 3629 <i>Organic Syntheses</i> , <b>2007</b> , 84, 325

原薬のプロセス研究の過程で得られた有機合成の知見にもとづく創薬支援も可能です。

例えば、医薬品候補化合物の基本骨格 (例: 複素環) の簡便な合成法、基本骨格 (例: 複素環) の多様性の高い修飾方法、信頼度の高い官能基変換法などを開発し、創薬鍵中間体の大量提供や合成法開発による創薬研究の加速に貢献しています。

## 8. フローケミストリー



お客様のさまざまなニーズに応えることのできる、フローケミストリー関連機器を保有しています。

バッチでは合成困難な化合物の少量合成からキログラムスケール製造までの機器を揃えており、サンプル、原料供給が可能です。フローケミストリーの特徴を活かした、グリーン、安全、低コストな製法の提案が可能です。これまでに、ニトロ化反応、臭素化反応 (左図に例示)、熱環化反応、水素化還元反応、金属交換反応、ポリリ化反応などの適用実績を有しています。お客様と一緒にフローケミストリープロセスを開発することも可能です。

## 9. 原薬合成プロセス開発のご相談

医薬品の承認審査では、①申請資料の内容が倫理的かつ科学的に信頼できるかどうかの審査、②製品の効果や副作用、品質についての審査、および③申請された製品を安定的に製造できる能力を有するかどうかの審査が行われます。また、医薬品の研究・開発段階においても、使用する治験(原薬(臨床試験用薬剤))だけでなく非臨床安全性試験に用いる被験物質の品質が保証されていることが必須です(図1)。また、製薬産業においては、データの信頼性や製造に関する問題(品質の課題、製造コスト等)も重要視されています(図2)。

スペラファーマは、CMC業務に精通する数多くの研究者が国内最大手製薬企業からスピンアウトし、2017年7月よりCMC研究開発・製造受託事業を開始しました。これまでに培った技術やノウハウをオープンにすることで、基礎研究成果をまずは臨床試験に繋げ、そして将来的には医薬品として誕生するまで、CMCに関わるさまざまなサポートをすることが可能です。

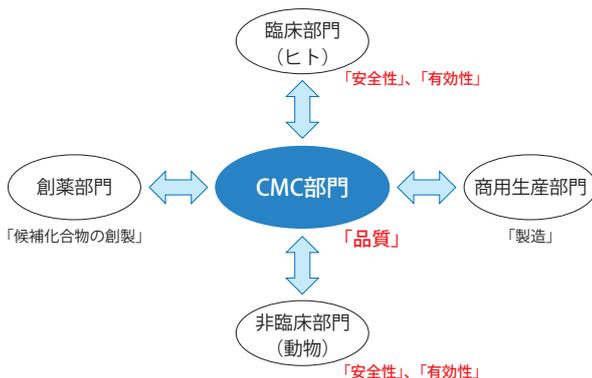


図1

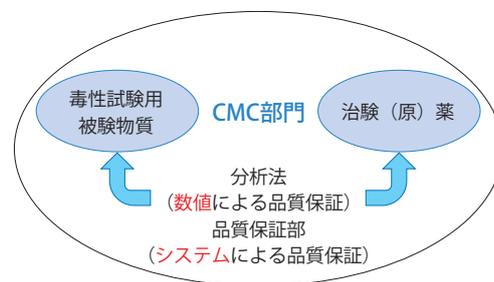


図2

### 〈ご相談事例〉

医薬品開発には適正な品質の原薬確保が重要です。医薬品開発の第一歩は原薬の製造法を確立することから始まります。スペラファーマでは原薬製造法開発に関係する様々なご相談に対応できます。以下はその例です。

### 【開発段階・用途に応じた原薬製造法の構築、品質設計に関する相談】

非臨床安全性試験で用いるGLP原薬の品質に基づいて、臨床試験で用いるGMP原薬の品質規格を決めていきます。そのため、GMP原薬中に新規不純物や規格値以上の不純物が含まれると、せっかく製造したGMP原薬が臨床試験に使用できなくなる場合もでてきます。また、GLP原薬とGMP原薬の結晶形や粒度が異なっていると体内への薬剤吸収量・速度に差が出て臨床試験に予期せぬ影響を及ぼす場合もあります。スペラファーマは医薬品開発における原薬品質に起因した経済的・時間的ロスを最小限にするため、GMP原薬だけでなくGLP原薬の品質も考慮した戦略的製造法が提供できます。

### Ph1用原薬製造法研究の一般的な流れ



項目	実施内容
① 創薬合成ルートの評価および別途合成ルートの立案	創薬合成法が大量合成ならびに品質管理可能な方法かどうか机上で吟味します。適用困難と判断した場合は、別途合成ルートの探索へ移行します。
② 鍵中間体合成ルート選定	鍵中間体までの合成ルートを検討し、適切な中間体を選定します。
③ 鍵中間体製造法最適化	選定された鍵中間体の合成ルートについて、大量合成に向けて製造法の最適化を行います。
④ 鍵中間体から原薬までの合成法検討	鍵中間体から原薬まで、品質保証・大量合成が可能な合成ルートおよび工程検討を行います。
⑤ 原薬の品質設計	原薬の品質設計検討を行います。原薬物性検討ならびに品質試験法の設定も含まれます。
⑥ 非臨床安全性試験用原薬の製造	非臨床安全性試験のための原薬(GLP原薬)を製造します。
⑦ GMP用原薬製造法検討	GLP原薬の品質をふまえて、GMP原薬製造のための製造法最適化、ならびに中間体および原薬のGMP基準に従った規格および品質試験法を確立します。
⑧ GMP原薬製造	GLP原薬を製造します。

### 【原薬製造サプライチェーンに関するご相談】

前述の戦略的な原薬製造法の設計に基づき、お客様のさまざまなニーズを理解したうえで、これまでに蓄積した国内外のCMOプロファイリング情報を照合し、最適（品質、コスト、スピードなど）な原薬製造サプライチェーンを構築、提案します。

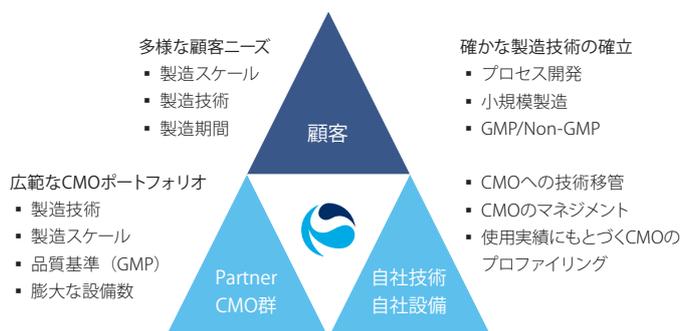


図3

### 【キラル化合物の製造に関するご相談】

市販の医薬品の中でキラル化合物が大きな比率を占めています。開発ステージや目的に応じてスペラファーマの持つキラル技術（不斉触媒技術、キラルカラム技術、ジアステレオマー塩技術、酵素技術など）を総合的に駆使してキラル化合物の製造法を開発します。例えば、非臨床段階では検討スピードを重視して、キラルカラムやジアステレオマー塩晶析等を利用した光学分割を活用し、お客様のスケジュールにあった開発に貢献します。Ph1以降は不斉合成も取り入れて、実用的な製造法を開発します。特に、スペラファーマでは金属触媒を用いた不斉水素化反応技術を活用することにより、多くのキラル化合物製造の実績があり、完成度の高い製造法を確立することができます（図4）。スペラファーマではお客様の開発ニーズに合わせて、キラル化合物製造の戦略について、ご相談を承ります。

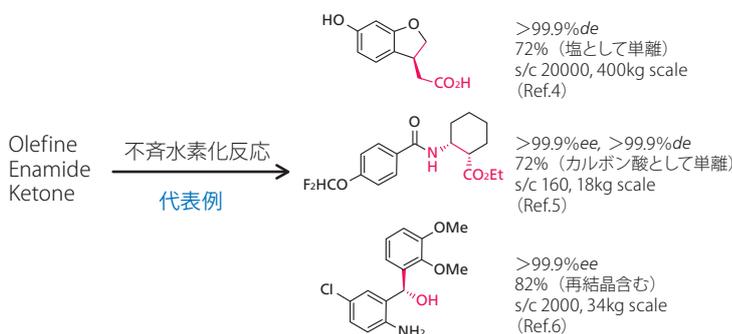


図4



### 【Ph1試験に向けた原薬業務に関するご相談】

医薬品開発の大きなマイルストーンとなる臨床Ph1準備に必要な原薬関係の業務全般についてご相談を承ります。下記は代表的な業務メニューです。

- ・原薬の製造法開発：非臨床試験用原薬（GLP原薬）と臨床試験用原薬（GMP原薬）の不純物プロファイルの同等性を考慮した原薬の製造法を開発いたします。
- ・原薬の製造法開発に付随する以下のサービス
  - 原薬のSolid Form検討：原薬の塩スクリーニング、結晶多形スクリーニングを行い、開発候補となるSolid Formを提案します。
  - 原薬の製造：GLP/GMP原薬を製造・供給いたします\*。
  - 製造用原料の調達：GMP製造での使用可否も含めてキログラム単位の原料入手可能性を検討いたします。
  - 分析法開発：原薬規格試験法だけでなく製造原料や製造中間体の試験法を開発いたします。また、申請に必要な原薬に含まれる残留不純物（溶媒、金属、潜在的変異原性物質など）の分析法も開発いたします。
  - 不純物の推定・同定：お客様のご要望に応じて、原薬に含まれる不純物の構造も推定・同定いたします。
  - 安定性試験：申請に必要な原薬の安定性試験を行います\*。
  - 原薬規格の設定サポート：お客様のご要望に応じて、原薬規格案を提案させていただきます。
  - 申請書類の作成サポート：お客様のご要望に応じて、申請書類の作成をお手伝いさせていただきます。

\*信頼できるパートナー会社で実施する場合があります。