

## 特集

## プロセス化学と化学工学

プロセス化学は、医薬品製造の分野でトピックとなっているキーワードである。ラボで合成された物質を効率よく工業生産するための学問分野がプロセス化学であるらしい。このような説明をされると化学工学が専門の者にとっては、これはまさに化学工学ではないか、と思ってしまう。しかし、よく調べてみるとプロセス化学の範疇には、化学装置の設計・最適化などだけでなく、溶媒選択、試薬選択を含めた合成ルートの最適化までが含まれるなど、化学工学とは異なる側面を有している。

本企画では、プロセス化学の目指すものや、化学工学との関わりなどを専門家の方に紹介していただき、また、プロセス化学の視点に基づく開発事例をご紹介いただくことで、化学工学誌の読者にプロセス化学という分野の紹介をしたい。

(編集担当：外輪健一郎)†

## プロセス化学と化学工学と医薬品製造

外輪 健一郎

## 1. プロセス化学との遭遇

数年前に薬学部に所属する某教授と会話した時の話である。あなたの専門としている化学工学とはどういう分野ですかと尋ねられた。化学工学は、化学物質を工業的に生産するための学問であって、ラボでの成果を生産に結び付けるためのものです、などと回答した。化学工学を専門とする方ならばおおむねこのように説明されることと思う。これに対するその先生の反応は

「ああ、つまりプロセス化学ですね」

とのことであった。化学工学を勉強して、現在もそれに携わっている者としては、正直なところ少々不可解な言葉であった。その先生は、医薬品のための生産プロセスを構築するための学問体系はプロセス化学であると認識されており、化学工学についてはその言葉さえ知らないのである。もちろんこの認識は薬学系の研究者の間で共通のものではなく、その方の専門分野と工業プロセスとの距離によって

異なるであろう。しかし、化学反応、分離精製、品質管理などが必須である医薬品すなわち化学物質の「製造」に関するトピックとして、化学工学ではないものを思い浮かべる方に出くわしたという経験は、化学工学を専門とする私にとって、とても重大な問題に思えた。

「プロセス化学」とは一体何なのか。部屋に戻り、インターネットでプロセス化学を検索すると多くの情報を見つけることができた。学会が立ち上がって、大変な盛り上がりを見せ、また書籍もいくつか発行されている。さっそくいくつかの書籍を取り寄せた。プロセス化学と化学工学との違いに着目して、読み始めたところ、日本プロセス化学会編「医薬品のプロセス化学」<sup>1)</sup>の第一章の冒頭部分で次のような文章に出くわした。

ほとんどの医薬品は有機化合物だから、有機合成で医薬品はつくられている。実習や実験で小さなフラスコの中で行ったことのある化学反応が、数百リットルもある大きな反応釜で行われるのである。原料や反応剤をどうやって反応釜に入れるのか、どうやって冷やしたり温めたりするのか、反応はキチンとすすむのだろうか、どんなふうにして反応の終点を決めるのだろうか、後処理はどうするのか、抽出は、精製は、反応釜



Ken-Ichiro Sotowa (正会員)  
1997年 英国リーズ大学化学工学科博士課程  
修了  
現在 徳島大学大学院ソシオテクノサイエ  
ンス研究部 准教授  
連絡先：〒770-8506 徳島市南常三島町2-1  
E-mail: sotowa@chem.tokushima-u.ac.jp

2011年1月12日受理

† Sotowa, K-I. 平成21, 22年度化工誌編集委員(4号特集主査)  
徳島大学大学院

からどうやって生成物を取り出すのだろうか、収率は、と考えるだけで胸がワクワクしてきたら、君は立派なプロセス化学者になる資格が十分にある。

いかがであろうか。最後の「プロセス化学」の部分で「化学工学」で置き換えれば立派な化学工学の宣伝文句になるような文章である。冒頭で有機化学をテーマとすることが宣言されている。化学工学では無機化学プロセスも扱うし、空気分離プロセスや海水淡水化などのように反応を全く伴わないプロセスをも扱うという点がプロセス化学と異なるが、それはここでは重大な違いとは言えないであろう。重要なのは、反応器の操作設計、分離精製に関する様々な課題を解決するための技術として化学工学が登場していない点にある。このような技術は化学工学の専門とするものではなかったか。

## 2. 化学工学におけるプロセス化学の認識

前節で私のささやかなる体験を紹介させていただいたが、薬学系の研究者の間では化学工学という技術分野があまり広く認識されていないような印象を受けた。では一方で、化学工学を専門とする我々はどれほどプロセス化学を知っているのだろうか。同僚や、化学工学会の年会等でお会いする研究者仲間、それに本誌の編集委員会委員の方々にプロセス化学について知っているのかを尋ねたところ、ほとんどの方がプロセス化学という言葉さえ知らないという回答であった。

化学工学会の中でもプロセス化学についての認知度が高いのは、晶析などの分離技術に携わる方、マイクロリアクタのような新たな有機合成の技術に携わる方で、いずれも医薬品製造と密接に関係している分野の研究者である。これは当然のようにも思われるが、医薬品製造プロセスはまぎれもなく化学プロセスであり、反応装置、分離精製装置などの設計・管理が必須である。その設計、運転、管理には化学工学全体として大きく貢献できる分野であるはずである。

我々は化学工学をどのように教えられてきたか。化学工学には様々な定義があるが、冒頭に述べたように化学物質の生産を効率的に行うための技術であるということは間違いない。また、学生時代から化学工学は広く化学物質の製造に役立つ技術であって、石油化学はじめ、医薬品製造、食品製造、エネルギー産業、無機材料プロセスなどで広く活用されていると教えられてきた。教員となった現在、私は同じことを学生に伝えている。これは全国の化学工学の講義において話されていることであろうし、勿論のこと間違っていない。

## 3. プロセス化学と化学工学

書物や学会などでプロセス化学についての情報を収集していったところ、やはり医薬品製造におけるプロセス開発が伝統的な化学工学の想定するそれとは様相が異なることが次第に分かってきた。

印象的であったのは、医薬品開発におけるラボの研究というのは、薬理活性のある物質を発見するために、コストもいとわず、時には危険を冒してもとにかく合成することに主眼が置かれる。そして、プロセス開発では発見された物質をコストや環境、品質などを考慮して、その物質を工業的に合成する手法の開発が求められる。ここでは反応ルートの最適化までもが必要とされている。これは旧来の化学工学では想定されていない。もちろん実務ではそれに取り組んでいる方もおられると想像するが、反応ルート最適化の必要性を説いた化学工学の教科書は少ないであろう。

米国Scripps研究所のSharpless教授(2001年ノーベル賞受賞者)はプロセス化学に関する成書<sup>2)</sup>の序文で、医薬品製造プロセス開発と石油化学プロセスとの違いについて次のように述べている。

有機合成とプロセスを工業的に利用する分野として医薬品製造業(製薬産業)と石油化学工業は最大であるが、ほとんど正反対の方向に発展してきた。歴史的に製薬産業は医薬品の合成がますます難しくなることを見届けてきた。これに対し、石油化学工業は簡潔さのなかに価値や利益を求めてきた産業であり、従来以上に直接的で効率のよいプロセスへと着実に進んでいる。すべての石油化学製品は一握りの非常に効率のよい気相プロセスに依存している(中略)いくつかの特有な小分子をいくつかの極めて選択的な触媒を制御して使用することで反応させるといった驚くほど単純な戦略が、現代の石油化学工業の驚異的な生産性と耐用性をもたらしている。

化学工学が大いなる活躍を見せてきた石油化学では小さなビルディングブロックの組み合わせで多様な化学物質の合成を行っている。一方で、医薬品製造においては、一層複雑な構造を持つ分子の合成が個々に必要とされる傾向にあるように受け取られる。このために現在のプロセス化学では有機合成化学を中心とした開発活動が進められている。しかし、プロセス化学は有機合成化学だけで進められるのかと問われればそうではない。スイスの製薬企業Lonza社のHeckmannらはLonza社におけるプロセス開発の様相の変化について次のように述べている<sup>3)</sup>。

*The older colleagues in our department recall the way how a chemist used to transfer a process to chemical engineers: "give me a laboratory procedure to produce 100g and I'll scale it up to 100t". At that time, the chemist had to develop a laboratory procedure and after that supply a research report to the development unit. This unit would then transform the laboratory procedure into production process. About 15 years ago, this approach started to change. Nowadays an interdisciplinary team, working with a strong focus on the process rather than on the chemistry, accompanies the process development until the first production campaign.*

すなわち、化学者が合成法を考え、それに続いて化学工学で量産化を行うというプロセス開発の流れは15年前(この論文は2006年のものであるので、1990年頃を指すと思われる)までであり、現在では当初から生産を見込んだチームが開発に関わっているとのことである。これは合成法を開発する段階から化学工学的な視点が求められていると解釈できる。

#### 4. プロセス化学の特集にあたって

本特集には大きく2つの目的がある。まず第一に、化学工学の読者の方にプロセス化学という分野が存在すること、またその概要を知っていただくことにある。プロセス化学学会でお会いした多くの方から、化学工学の知見や装置開発・設計・運転・管理の技術は医薬品製造でも必要不可欠であるとの言葉をいただいた。しかし、化学工学会の方にプロセス化学を知っていただかねば協力体制を築くこともできない。化学工学は広い分野をカバーしているので、化学工学会の会員の方に広くプロセス化学を知っていただいて初めて化学工学としての貢献が可能となるであろう。これによって化学工学とプロセス化学のwin-win関係の発展が実現するであろう。

二点目の狙いは、化学工学の技術者、研究者の方に医薬

品製造プロセス開発に係る化学工学としての研究テーマ・技術課題を見いだして頂くことである。化学工学が医薬品プロセスの開発に貢献できる部分を、現在の枠組みのみで考えるのではおそらく相互の交流による発展は見込まれないであろう。医薬品製造に独特の化学工学的課題を見出し、解決していくことで製造技術としての重要な貢献が可能になると思われる。

本特集では、プロセス化学の専門家の方に特にお願いしてご寄稿を頂いた。特集の最初の記事では日本プロセス化学学会名誉会長の塩入孝之先生、およびイーザイ株式会社顧問の左右田茂先生に医薬品製造においてプロセス化学の果たす役割や、学会の活動状況について分かりやすく解説して頂いた。シオノギファーマケミカル株式会社顧問の小池晴夫顧問にはオゾン酸化を例にとり、プロセス化学に基づく製造プロセス開発の事例を解説して頂いた。小野薬品工業の濱野征哉氏には、医薬品開発における化学工学の役割や危険性の評価技術についてご説明頂いた。化学工学に深くかかわるプロセス化学の開発事例として晶析工程開発のご経験をアステラス製薬株式会社の黒谷正博氏に紹介して頂いた。シミック株式会社の竹林梨矩氏には医薬品プロセスを開発されてきた中で、ケミカルエンジニアと交流された際のご経験を紹介して頂いた。大原薬品工業株式会社の加々良耕二氏には、プロセス化学の視点から、化学工学に対する期待を分かりやすく解説して頂いた。

いずれの方も日本でのプロセス化学の発展に中心的役割を果たされた方や、実務としてプロセス化学に深く携わっておられる方ばかりである。本特集記事を読んで頂ければ、プロセス化学について理解を深めて頂くことができ、また化学工学が貢献できる技術分野についてヒントを得て頂けるものと確信する。

#### 引用文献

- 1) 日本プロセス化学会編；医薬品のプロセス化学，化学同人(2005)
- 2) N.G. Anderson (上木達生ら訳)；プロセス化学 医薬品合成から製造まで，丸善(2008)
- 3) G. Heckmann, *et al.* ; *Chimia*, **60**(9), 530-533(2006)