

## 特集

化学工学から見た  
医薬のプロセス医薬品製造プロセスの概要と  
モデリング研究課題の探索

杉山 弘和

Introduction of Pharmaceutical Manufacturing Processes  
and Exploration of Modeling Research Themes

## 1. はじめに

13,098。これは、日本で保険適用された医薬品の品目数(2023年時点)<sup>1)</sup>である。製品としては錠剤やカプセル、散剤などの内服薬から、注射や点滴で投与される注射薬、軟膏、クリーム、点眼剤などの外用薬まで、様々な形態がある。有効成分の種類で見ると、主に有機合成で作られる「低分子医薬品」が大半を占める一方、最近では、アルツハイマー病の新規治療薬にもなった抗体医薬品などの「バイオ医薬品」も注目を集めている。国内生産額は約11兆円(2022年時点)<sup>2)</sup>。私たちの健康社会を成り立たせるために、多種多様な医薬品が製造・提供されている。

こうした現状にいくつかの大きな変化が生まれている。その一つとして「モダリティの多様化」、すなわち有効成分の様式の多様化がある<sup>3)</sup>。2013年と2023年の承認品目を比べると、低分子医薬品(分子量1000以下をカウント)が約7割から約4割へと減少した一方で、抗体医薬品や細胞治療、遺伝子治療など、新しいタイプの薬の割合が増加している<sup>4,5)</sup>。製造については「新規技術の導入」が挙げられる。医薬品は従来、バッチ式で生産されてきたが、最近ではフロー・連続生産方式が確立されつつある。個別化医療を志向した分散型・Point-of-Care型製造<sup>6)</sup>も注目を集めている。これら新技術の登場によりプロセス設計の自由度が飛躍的に高まっている。さらに「医薬品の費用対効果」の観点も重要になっている。高額な新薬が登場するたびに、国民皆保険を始めとする日本の医療システムが持ちこたえられるのか、といった議論が起きている。

上記のトレンドは、「製品やプロセス、評価指標の多様

化」として捉えられるのではないか。であればこの課題は、化学プロセスの設計や運転、制御に長けた化学工学・プロセスシステム工学が貢献できる対象になるはずである。本稿では、医薬品の製造プロセスを概観した上で、「モデリング」の観点から、今後の研究課題について考察する。

## 2. 製造プロセスの概観

医薬品の製造プロセスは、有効成分を合成・分離する「原薬製造」と、原薬を使用可能な形態に加工する「製剤製造」に大別される。各プロセスは、モダリティによっても異なる。製品品質を担保するための製造要件である Good Manufacturing Practice (GMP) の遵守が求められることも、一般的な化学プロセスとは異なる特徴となる。

表1に「低分子医薬品」「バイオ医薬品」「再生医療等製品」の典型的な単位操作を示す(文献<sup>7)</sup>を参考に作成)。また、表1は本特集号における各章の位置づけを把握するためのガイドにもなる。製造に直接関連する話題に加え、GMPやシミュレーション技術動向、さらには診療プロセスに至るまでをカバーしている点が本特集号の特色である。なお、次節以降で各プロセスの例を紹介するが、実際にはこの他にも様々な技術が用いられている。

## 2.1 低分子医薬品

分子量数百程度の化合物を有効成分とする医薬品である。通常、原薬は有機反応で合成され、製剤は錠剤やカプセル剤、あるいは注射剤などとして提供される。解熱・鎮痛薬や抗菌薬、抗精神病薬などの様々な治療に用いられている。

原薬製造では、反応→抽出→濃縮→晶析→固液分離→乾燥のプロセスがよく用いられる。まず「反応」では、溶媒中で反応を行い、原料(中間体)から原薬を得る。次に「抽出」で、抽出溶媒を加え、副反応物および不純物を除去する。「濃縮」では、液量の削減や、別の有機溶剤への置換を行う。「晶析」では、原薬の種結晶を加え、原薬を含む固液混合物を得る。「固液分離」では、液相を分離し、原薬を含むケーキを得る。最後に「乾燥」で液相成分を完全に除去し、純物



Hirokazu SUGIYAMA (正会員)  
2007年 Doctor of Sciences, ETH Zurich  
現在 東京大学大学院 工学系研究科化学  
システム工学専攻 教授  
連絡先; 〒113-8656 東京都文京区本郷7-  
3-1  
E-mail sugiyama@chemsys.t.u-tokyo.ac.  
jp

2024年10月24日受理

表1 医薬品製造における典型的な単位操作の一覧（文献<sup>7)</sup>を参考に作成）

	原薬製造	製剤製造	製品
<b>低分子医薬品</b>	例:合成原薬 ・反応 ・抽出 ・濃縮 ・晶析 ・固液分離 ・乾燥	例:固形剤 ・混合 ・造粒 ・乾燥 ・滑沢剤混合 ・打錠 ・コーティング	錠剤・カプセル剤等 
<b>バイオ医薬品</b>	例:モノクローナル抗体 ・培養 ・細胞分離 ・クロマトグラフィー ・ウイルス不活化 ・ウイルス除去 ・濃縮・分注・凍結	例:注射剤 ・調製 ・ろ過滅菌 ・充填 ・打栓・巻締め ・外観検査 ・凍結乾燥	溶液バイアル・プレフィルドシリンジ等 
<b>再生医療等製品</b>		例:ヒトiPS細胞 ・遺伝子導入 ・培養 ・凍結保存 ・分化誘導	溶液バイアル・プレフィルドシリンジ等 

質としての原薬を得る。

製剤製造は固形剤（錠剤）の場合、混合→造粒→乾燥→滑沢剤混合→打錠→コーティングのプロセスを用いることが多い。まず「混合」では、原薬と賦形剤（乳糖・コーンスターチなど）を混合する。次に「造粒」では、水や結合剤（ヒドロキシプロピルセルロースなど）を添加し、造粒物を得る。「乾燥」では、造粒で添加された水を除去する。「滑沢剤混合」では、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウムなど）を造粒物に添加する。「打錠」では、混合物を高速打錠機に送り、杵の中で打錠し、素錠を得る。最後に「コーティング」で素錠にコーティング液を添加し、製品を得る。

## 2.2 バイオ医薬品

分子量数万から数十万に及ぶ高分子を有効成分とする医薬品である。原薬は遺伝子組み換えや細胞培養などのバイオテクノロジーを応用して製造され、製剤は注射剤として提供されることが通常である。中でもモノクローナル抗体を始めとする抗体医薬品は、がんや自己免疫疾患、アルツハイマー病などの治療薬として注目されており、その市場は近年、急速に拡大している。

原薬製造ではモノクローナル抗体の場合、拡大培養→生産培養→細胞分離→アフィニティークロマトグラフィー→ウイルス不活化→イオン交換クロマトグラフィー→ウイルス除去→濃縮・分注・凍結のプロセスがよく用いられる。まず「拡大培養」では、数mLから数百Lのようにスケールを上げながら生産細胞株を培養する。次に「生産培養」では、細胞を増殖させつつ、細胞に抗体（原薬）を産生させる。「細胞分離」では、遠心分離やろ過により不要となった細胞を除去する。「アフィニティークロマトグラフィー」では、抗体をProtein Aカラムに吸着させて不純物を分離した後、抗体をバッファー液で溶出させる。「ウイルス不活化」

ではpHを下げて一定時間保持することで潜在的に含まれるウイルスを不活化させる。「イオン交換クロマトグラフィー」では、電荷の違いを利用して不純物を抗体から分離する。「ウイルス除去」では、ろ過によりウイルスを除去する。最後に「濃縮・分注・凍結」で、限外ろ過により抗体を濃縮し、分注・凍結して保管する。

製剤製造では注射剤（溶液バイアル）の場合、調製→ろ過滅菌→充填→打栓・巻締め→外観検査のプロセスがよく用いられる。まず「調製」では、凍結保存された原薬を融解し、添加剤、注射用水と混合して所定の濃度に調製する。次に「ろ過滅菌」では、調製された薬液を滅菌用フィルターでろ過する。「充填」では、予め洗浄・滅菌されたバイアル瓶に、滅菌済み薬液を充填する。「打栓・巻締め」では、充填後のバイアル瓶に、予め洗浄・滅菌されたゴム栓を打栓し、アルミニウムキャップを巻き締める。最後に「外観検査」で全数検査し、製品を得る。

## 2.3 再生医療等製品

ヒト由来の細胞などを用いて医療に応用する製品である。iPS細胞や間葉系幹細胞などを培養し、分化誘導して組織・臓器を作製する、あるいは直接投与することで、従来の医薬品にはない治療効果を得るための手段として注目されている。

ヒトiPS細胞の場合、遺伝子導入→培養→凍結保存→分化誘導のプロセスになることが考えられる。「遺伝子導入」では、ドナーから採取した体細胞に山中ファクターと呼ばれる遺伝子を導入し、細胞を初期化する。「培養」では、細胞数を増やしていく。「凍結保存」は、常温での保存が難しいiPS細胞には必須の操作となる。「分化誘導」では、分化誘導因子を導入し、目的の細胞・組織を得られるようにする。間葉系幹細胞の場合は、特定の部位（骨髄や臍帯など）

から採取した間葉系幹細胞を、培養→凍結保存のプロセスで投与可能な形にしていくことが考えられる。

### 3. モデリング研究の課題探索

上記のプロセスに関して、化学プロセス設計との対比を取りつつ、研究課題の探索を試みる。

#### 3.1 分子・細胞スケール

通常の化学プロセスでは、温度や圧力が重要な操作変数になる。一方で、有効成分が熱に対して不安定になりがちな医薬品製造では、単位操作の多くはマイルドな温度・圧力で実施され、むしろ物質間相互作用が重要な役割を果たす。例えば細胞培養では、糖やアミノ酸、微量元素など多数の成分を含む培地が用いられ、その中で細胞が代謝・増殖している。細胞内ではネットワーク状の代謝反応が進行し、また細胞間でもサイトカインなどを介したクロストーク（細胞間コミュニケーション）が起きていることも知られている。

プロセスの動的変化を追うためには、物質・熱収支に基づく速度論的モデリングが定石となろう。しかし、上記のように多数の物質が関与し、未知の現象が含まれる対象では、全てを物理モデル（機能的理解に基づくモデル）で記述することは困難となる。一方で、近年では自動実験・分析技術の進展から、取得できるデータ量も飛躍的に伸びている。これを用いたデータ駆動モデルやAI・機械学習の応用、物理モデルとの組み合わせによるハイブリッドモデルの役割が今後重要になると考えられる。

#### 3.2 製品・プロセススケール

化学プロセスの設計では「プロセス合成」という大きなテーマがある。これは、目的化合物を得るために、反応から分離までの単位操作をいかに組み上げて、リサイクルや熱統合までも含めたプロセスを得ていくかという議論である。手法・アプローチとして、Synthesis TreeやSuper Structure, Mixed Integer Non-Linear Programming (MINLP) などが知られている<sup>8,9)</sup>。一方で医薬品製造の場合、前章で紹介したようなプロセスの流れが「プラットフォーム」として固まっており、廃溶媒回収などを除いてリサイクルもまず無いため、プロセス合成よりも個々の単位操作の条件設定が設計の関心事になる。低分子原薬の合成であれば、反応をバッチ方式とフロー・連続方式のどちらにするか、フロー・連続方式にするなら温度や管径、滞留時間をどうするか、などの決定事項が出てくる。複雑な反応系を対象に、流動や物質移動を的確に記述したモデルが必要となる。

製薬産業では、重要品質特性（Critical Quality Attribute : CQA）に重要な影響を持つパラメータ（Critical Material Attribute : CMA及びCritical Process Parameter : CPP）に関して要求水準を満たす範囲を予め特定し、Design spaceとして特定することが推奨されている。これは、CQAとCPP・CMAの関係をモデル化し、実行可能範囲を求めることに他ならない。この際、実験データからモデルをいかに構築・検証するか、モデルのメリットをいかに引き出すか、GMPやレギュレーションの観点からモデルをどう評価するか、といった議論が重要となる。モデルを「つくる側」「使う側」「ジャッジする側」の視点を融合させた検討が期待される。

#### 3.3 社会スケール

化学プロセス設計は《Given the product, find the best process》の視点から行われるが、製品自体も設計対象に含める「製品・プロセスの同時設計」の概念がある<sup>10)</sup>。すなわち、どう作るか（How）から、何を作るか（What）、なぜ作るか（Why）までも検討に含めることで、設計対象を工場の塀の「内側」から「外側」へと広げる試みである。「EfficiencyからSufficiencyへ」にも親和性の高い視点とも言える。

この概念は今後、様々な社会的課題を抱える医薬品製造でも有用になるだろう。国民医療費は年々増加し、2021年に45兆円を突破した<sup>11)</sup>。薬剤費はその約2割で推移しているが、画期的な新薬の導入と薬剤費の維持をいかに両立させていくかは今後の課題である。サプライチェーンに目を向けると、咳止め薬や麻酔薬等のような、私たちが当たり前と思っているような薬で供給不安の問題が起きている。環境影響については、米国では温室効果ガス排出の10%が医療分野に由来し、さらにその10%が医薬品に関連するとの報告がある<sup>12)</sup>。これらの課題を目的関数としていかに定式化し、製品・プロセスの設計変数と結びつけるかが今後の課題となる。

#### 3.4 マルチスケールモデリングの視点

上記のような社会スケールの課題をプロセスや製品の設計で積極的に考慮するためには、スケール間を結び付けるマルチスケールモデリングが求められる。図1はこの視点を、細胞製造を念頭に示したものである（細胞内シグナル伝達・代謝マップは文献<sup>13)</sup>の図を改変・転載）。分子・細胞から製品・プロセス、社会までのスケール間を結び付けて、全体を定量的に扱える対象にできれば、冒頭に述べた「モダリティの多様化」「新規技術の導入」「費用対効果の問題化」のような変化も踏まえた上での設計が可能になるだろう。

こうしたテーマを議論する場として、筆者らは2020年

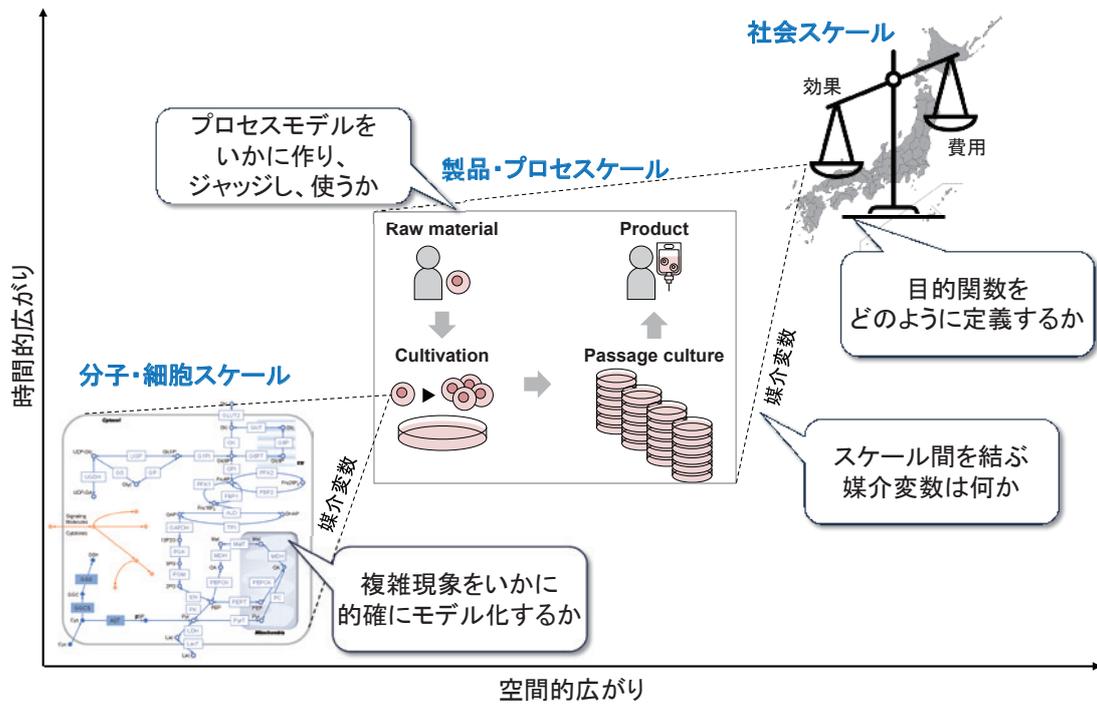


図1 マルチスケールモデリングの視点（細胞内シグナル伝達・代謝マップは文献<sup>13)</sup>の図を改変・転載）

4月にシステム・情報・シミュレーション部会内に「システム医薬分科会」を創設し、活動している<sup>14)</sup>。目下、以下のような議論を進めている。

- 新規材料・プロセスのような未完成の対象や、社会システムのような実験的検証が困難な対象をいかにモデル化するか
- 時間的空間的広がりがある中で、各スケールのモデルをいかに連動させるか
- モデルができたとして、それは誰が何のために使うのか  
また、筆者の研究室でも、低分子・バイオ・幹細胞製造に関するプロセスシステム工学の研究を進めている<sup>15)</sup>。これらの活動を通じて、幅広い視点から議論を深めていきたいと考えている。

#### 4. おわりに

医薬品製造は化学工学、とりわけモデリング研究の好適な対象である。「物理モデルやデータ駆動モデルを駆使しながら、対象をいかに的確にモデル化するか」「モデルをいかに作り、ジャッジし、使うか」「スケールをまたがるモデルをいかにつなげ、製品・プロセスの設計に役立てるか」といったテーマは、化学プロセスを対象に培われた手法や

概念をベースに着手できるものである。その上で、ライフサイエンスやウェルビーイングに関する分野に化学工学が新展開することを期待したい。

#### 謝辞

本稿の執筆にあたり、東京大学化学システム工学専攻 西川昌輝准教授、並びに杉山・Badr研究室 青柳玲衣氏、根本耕輔氏、廣納敬太氏、山田明研究員、林勇佑助教の協力を得た。ここに記して感謝の意を表する。

#### 参考文献

- 1) 出所：厚生労働省「保険局医療課長通知」, 出典：日本製薬工業協会 DATA BOOK 2024
- 2) 厚生労働省「令和4年 薬事工業生産動態統計年報」
- 3) 高橋洋介：政策研ニュース, 64(2021)
- 4) 医薬品医療機器総合機構「新薬の承認品目一覧」(2024年10月閲覧)
- 5) 医薬品医療機器総合機構「医療用医薬品 情報検索」(2024年10月閲覧)
- 6) US Food and Drug Administration "Distributed Manufacturing and Point-of-Care Manufacturing of Drugs" (2022)
- 7) Gaddem, R. et al. : *Curr. Opin. Chem. Eng.*, **44**, 101019(2024)
- 8) Seider, W.D., Seader, J.D., Lewin, D.R. : *Product & Process Design Principles*, Wiley, New York, USA (2004)
- 9) Biegler, T.L, Grossmann, I.E., Westerberg, A.W. : *Systematic Methods of Chemical Process Design*, Prentice Hall PTR, New Jersey, USA (1997)
- 10) Gani, R. : *Comput. Chem. Eng.*, **28**, 2441-2457 (2004)
- 11) 厚生労働省「令和3(2021)年度 国民医療費の概況」
- 12) Eckelman, M. J. and Sheman, J. : *PLoS ONE*, **11**, e0157014 (2016)
- 13) Maeda, K., et al. : *Front. Pharmacol.*, **13**, 995597 (2022)
- 14) 化学工学会 SIS 部会システム医薬分科会, <https://scej-sis.org/mp/>
- 15) 東京大学杉山・Badr研究室, <https://www.pse.t.u-tokyo.ac.jp/>