医薬品原薬のプロセス研究および 生産現場におけるグリーン ケミストリーへの取り組み

西脇 正憲*

Green Chemistry in Process Research and Development in Pharmaceutical Industry

Masanori Nisiwaki*

Recently, green chemistry (GC) plays an important role for manufacturing active pharmaceutical ingredients (APIs) at pharmaceutical companies. For example, large amount of aluminum waste was originally involved and dichloromethane used as a solvent in the process of a new anticholinergic agent, Vamicamide (FK 176), useful for the treatment of urinary incontinence. Non-selective and tedious procedures for alkylation of quinazoline nucleous were used on a laboratory scale in the process of a novel aldose reductase inhibitor, Zenarestat (FK 366) developed for the remedy of diabetic complications. These problems must be excluded before realizing a truly efficient process on a large scale. New process involved much less amount of waste in the case of Vamicamide, and utilized regioselective alkylation reaction for Zenarestat. As a result, E-factor and reaction mass efficiency (RME) were dramatically improved. Herein, we report our efforts leading to an efficient, practical and environmentally friendly process amenable to a large scale synthesis.

Key words: green chemistry (GC), process development, manufacturing process, active pharmaceutical ingredients (APIs), E-factor, reaction mass efficiency (RME)

はじめに

近年、環境問題が人類共通の課題としてクローズアップされ、京都議定書への批准、廃棄物リサイクルに関する法整備、PRTR法^{*1}の施行、土壤汚染対策法の成立など、環境施策が次々と打ち出されており、環境課題に直面する化学企業各社では、様々な取り組みが行われている。このような環境意識の高まりのなかで医薬品企業の環境への取り組みは、その製品が多品種、高付加価値の少量生産であること、製品ライフサイクルが短いことなどから、一般化学品を製造する企業と比較して遅れていた。その一方、医薬品企業は、人々の健康で豊かな暮らしに貢献することを目的とする企業である。従って、医薬品企業各社にとって企業倫理としての環境対策は極めて重要な位置付けにあり、この遅れを取り戻すべく積極的に環境問題に対する取り組みが進められている。

特に医薬品原薬(製剤化前の原末)を合成するプロセス化学においては、近年、グリーンケミストリーへの関心が高まり、従来からの廃棄物の処理技術の開発に加え、環境に優しく、廃棄物の少ない製造プロセスの構築

が積極的に進められている。

本報では、医薬品企業におけるプロセスケミストの視点から、当社の環境に対する取り組みとともに、グリーンケミストリーを念頭に置いたプロセス開発について2つの事例を挙げて紹介する。

1. フジサワの環境に対する取り組み¹⁾

1.1 環境基本方針と行動計画

当社の環境保全活動に関する基本的な姿勢は、「環境基本方針」に示されている。これは経営理念に謳われている「企業倫理」をより明確にし、従業員が取るべき行動指針を示した「フジサワ企業行動憲章」に基づいて定められたものである。

1991年に本社に専門組織「環境・安全室」が設置されて環境保全活動、環境管理システムの構築が進められ、2000年度にはグローバルな視点からグループ会社共通の基本的な姿勢を明らかにした「環境基本方針」が制定された。さらに、フジサワグループの目指すべき姿が「フジサワ環境ガイドライン」に示され、統一基準に基づい

* 藤沢薬品工業株式会社 合成技術研究所
()

* Fujisawa Pharmaceutical Co. Ltd., Chemical Development Laboratories ()
()

^{*1} PRTR(Pollutant Release and Transfer Register): 人の健康や生態系に有害なおそれのある化学物質について、事業所からの環境(大気、水、土壌)への排出量と事業所外への移動量を事業者自らが把握し、国に対して届け出るとともに、国が届出データや推計に基づき排出量・移動量を推計し、公表する制度。2001年4月から実施。

て、環境監査制度を含む環境管理体制の強化と組織的な環境保全活動が進められている。

なお、「環境行動計画」は、グループ各社において設定された具体的な数値目標であり、以下にその一例を示す。

日本フジサワの環境行動計画

<省エネルギー>

エネルギー使用量を二酸化炭素発生量換算で、2010年度に1990年度実績値以下に抑制する(1990年度：約105,000トン)

<化学物質の環境排出抑制>

ジクロロメタンの大気排出量を1995年度比で、2005年度に80%削減、2010年度に95%削減する(1995年度：約580トン)

<廃棄物>

廃棄物の最終処分量を1990年度比で、2005年度までに20%以下に抑制する(1990年度：約10,500トン)

なお、ジクロロメタンは、有機化合物に対して極めて良好な溶解性を有し、酸や塩基に安定で、かつ沸点が低く濃縮が容易な不活性溶媒である。さらに、不燃性で生物学的な毒性も低い安全な溶媒と考えられたことから、当社では主力製品であるセフェム系抗生物質を中心にこれまで大量に使用されてきた。近年、その発ガン性が指摘され、1995年より排水中の濃度が2ppm以下、1997年より0.2ppm以下へと厳しく規制されるとともに、大気中の排出量に関しても、1996年に日本製薬工業協会から自主管理基準が打ち出された。

1.2 環境管理システム

当社では、環境監査対象のすべての事業所にISO 14001^{*2}またはこれに準じた環境管理システムの導入を義務づけており、1998年度に名古屋工場、2000年度には富山工場、高岡工場、富士工場がISO 14001の認証を取得した。また、国内外子会社では、2000年度に大三工業(株)が、2001年度にはクリンゲファルマ社(アイルランド)が認証を取得した。

1.3 環境アセスメント制度

医薬品の製造・販売には、製品ごとに製造法から包装仕様に至るまで国の許認可が必要であり、また、一旦承認を受けた内容の変更には、新たに国の許認可が必要となる。このような事情から、当社では製造法や包装仕様について研究開発段階から製品化に至るまでの環境負荷を最小にするための仕組みとして、1999年に「環境アセスメント制度」が導入された(図1)。

原薬製造プロセスを対象とした環境アセスメントは、開発の初期段階より生産に至る各段階(創業部門からの製造法移管時、生産製造法確立時、生産技術移管時)において実施されている。その具体的内容は、製造フ

ローに基づく原料、副生成物、廃棄物に関する各種法規制への対応状況、有害性・環境・作業者に対する影響と対応状況、さらには、廃棄物・廃液の処理方法、回収・リサイクル検討の進捗についてのアセスメント等である。また環境アセスメント制度には、一定規模以上の施設の建設・導入に当たっての環境事前調査も含まれる。

これらのアセスメントの結果は審議会で審議され、製品開発を次のステップに進めることの可否、あるいは施設の建設・導入、土地の購入の是非などを決定する重要な判断材料となっている。

Fig. 1 Concept of environmental assessment.

2. 生産現場での取り組み¹⁾

生産現場での環境に対する取り組みは、「製品生産時に発生する廃棄物を場外へ出さない処理技術の開発」が中心となっており、生産部門と研究開発部門が連携してこの技術開発に当たっている。

2.1 環境への排出監視と処理技術の開発

当社ではプロセス研究を担当する合成技術研究所内に、環境技術グループを設置し、新製品や既存製品の製造により排出される有害物質の監視技術と処理技術、環境負荷の小さい原材料への代替技術について、継続的な技術開発に取り組んでいる。

また、近年では環境保全の幅広い領域における技術開発が必要であることから、社外の装置・機器メーカー、大学などとの共同研究も活発に進めている。現在実施している技術開発テーマのいくつかを以下に示す。

環境関連の技術開発テーマ

1) 化学物質の排出防止

- ・有害化学物質の化学的分解方法
- ・有害化学物質の大気排出防止対策

^{*2} ISO 14001：国際標準化機構(ISO: International Organization for Standardization)が、環境への負荷の少ない事業活動を推進するために定めた環境管理・環境監査に関する国際規格。

2) 化学物質の代替

- ・塩素系有機溶媒の代替物質の検討

3) 排水処理

- ・排水処理装置の効率的な運転条件, モニタリング方法
- ・排水汚染監視物質の効率的な測定方法
- ・排水汚染物質の化学的分解方法

4) 廃棄物の削減

- ・余剰汚泥, 廃菌体の削減技術

5) 容器包装の環境負荷低減

- ・包装材料の非塩素系プラスチックへの切り替え

2.2 廃棄物の有効活用

2001年度の廃棄物総発生量 44,686 トンに対して, リサイクル, 再資源化により最終処分量(埋め立て処分量)は, 2,017 トンまで削減されているが, 今後も環境行動計画に従い, 廃棄物の有効活用による削減を進める必要がある。特に原薬の製造プロセスから排出される廃棄物の中で, 排水処理工程から排出される余剰汚泥の有効利用や系内分解処理, 有機溶媒のリサイクルが必須の課題である。

2.2.1 汚泥の有効利用

排水処理工程から排出される余剰汚泥は, 通常, 埋め立て処分されていたことから, その削減検討とともに, 早くから地元の肥料事業者と協力して成分分析, 脱水・乾燥などの処理を行い, 肥料の原料として供給してきた。2001年度は, 2,197 トンを肥料の原料とするとともに, 無機性の余剰汚泥についても有効利用に取り組み, 全余剰汚泥のおよそ 55%(2,412 トン)を有効利用した。

2.2.2 有機溶媒のリサイクル

当社では 1960 年代初頭より製造工程で使用する有機溶媒のリサイクルに取り組んでいる。大量に使用する場合には, 専門メーカーと精留技術の共同開発に取り組み, 工場内の設備で回収し, 製造工程で再使用している。また, 比較的使用量の少ない場合は, 外部のリサイクル事業者へ回収を依頼している。

2001 年度は, 14 種類の有機溶媒のリサイクルに取り組み, 約 21,000 トンをリサイクルしている。リサイクルの内訳は, 廃棄物を焼却する際の燃料に使用する助燃廃油としてのサーマルリサイクルが 5,053 トン(純分換算), 再生後, 製造工程で再使用するマテリアルリサイクルが 15,637 トン(純分換算)であった(図 2)。

なお, 製造工程においてリサイクルする場合の最も重要な課題は回収溶媒の品質保証である。回収溶媒の品質規格を設定するとともに, 回収の繰り返しによる蓄積性物質の有無や回収溶媒を使用した場合の製品品質への影響の評価など, 詳細な検討が必要となる。

Fig. 2 Recycle of organic solvents.

3. プロセス研究での取り組み

ここで合成技術研究所での原薬製造プロセス開発, 工業化研究について簡単に紹介する。本研究所では創薬研究部門で見出されたキャンディデート化合物(開発候補品)について, 安全, 環境, 品質, 操作性, コストにおいて問題のない製造ノウハウの早期確立を目指している。また, 開発の各段階で必要な評価用原薬(毒性試験, 製剤処方検討, 臨床試験などに用いる原薬)を数キログラムから数百キログラムスケールで製造し, 製造ノウハウの検証を行っている。さらに最終段階では, 実生産規模での確認(プロセスバリデーション)と試験操業を実施し, 生産工場への技術移管を行っている。最初のスケールアップ検討より生産にいたるこれら一連の工業化研究は, 約 10 年にも及ぶ長期に亘る研究である。従って, 将来の環境動向を視野に入れたプロセス開発が重要となる。

3.1 プロセス研究における指針

新薬開発においては, 開発期間の短縮が最重要課題である。特に開発初期においては, 製造期間短縮のために創薬部門での小スケール合成法に準じてスケールアップが行われることが一般的である。

その後, 工業化研究を進める過程で合成ルートを含む基本的製造法の見直しが行われ, 生産を指向した最適な製造法が確立される。特に合成ルートを変更する場合, 新規不純物が生成し, 製品中へ混入する可能性があるもので, GMP^{*3}を遵守し, 開発段階を通じて一貫した高度な品質保証を行い, 安全性の高い高品質な医薬品を提供していくが必要である。従って, 品質保証のみならず, 環境問題への対応も考慮した基本的製造方法を開発初期に決定することが重要である。

また, 開発後期の製造プロセス研究では, 基本的製造法について, 反応, 後処理, 精製などの各単位操作の最適化を図り, 生産スケールを意識した詳細な操作条件の

^{*3} GMP(Good Manufacturing Practice): 「医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準」であり, 有効で安全性の高い優良な品質の医薬品を製造するために必要な製造所の製造設備や製造管理, 品質管理の要件を定めた基準。1980 年の薬事法改正にともない同年から実施。

設定が行われる。

このような背景のもと、合成技術研究所では、Anastas らのグリーンケミストリーの 12 箇条²⁾を踏まえて、3S(short, simple, small)をスローガンに、以下に示すプロセス開発指針を掲げて、環境調和型製造法の確立を目指している。

合成技術研究所のプロセス開発指針

合成ルート：

- 1) 工程数が少ない合成ルートの選択
- 2) Linear より Convergent な合成ルート
- 3) 高選択性、高収率反応
- 4) 保護基の導入回避

単位操作：

- 1) 工程連続化、ワンポット反応の導入
- 2) カラム精製の回避(シリカゲル、アルミナ、イオン交換樹脂など)
- 3) ろ過操作の回避(硫酸マグネシウム脱水、活性炭処理など)
- 4) 昇温、冷却の少ない操作法

溶媒：

- 1) 溶媒量の最小化(溶解度に基づく最適量の設定)
- 2) 塩素系溶媒の回避(環境面)
- 3) エーテル系溶媒の使用回避(安全面)
- 4) 混合溶媒系の回避、特に共沸する溶媒系の回避(回収・再使用可能な溶媒の使用)

反応剤：

- 1) 反応剤使用量の最適化(最小化)
- 2) 当量反応から触媒反応への変更(反応剤、触媒のリサイクル)
- 3) 危険な反応剤、溶媒およびそれらの組み合わせの回避(水素化ナトリウム/DMF, *m*-クロロ過安息香酸/DMF など)
- 4) PRTR 規制物質や毒性のある重金属試薬の回避

3.2 評価指標

プロセス開発に当たっては、製品製造時に副生する廃棄物量や廃液量を指標として環境調和型製造法の確立を行っている。さらに排水に関しては、水質汚濁の指標^{*4}(COD, BOD, TOD, TOC)を用いて、環境負荷の評価を行っている。

また、近年、製造プロセスのグリーン度を評価する定量的かつ客観的な指標として、アトムエコノミー³⁾や E-ファクター⁴⁾をはじめとする数々の指標が提案されている。そのなかで、GlaxoSmithKline 社のグループにより提案されている RME⁵⁾ (reaction mass efficiency) [= 目的生成物(重量) / 反応基質(重量) × 100(%)] や Sheldon らの提唱する E-ファクター⁴⁾ [= 副生成物量(重量) / 目的生成物(重量)] に着目している。

RME は、反応基質が目的物構造に取り込まれる割合を表すもので、主に開発初期の合成ルート探索、反応剤・反応条件の最適化における比較、選択を行う際に有用であると考えられる。一方、E-ファクターは、溶媒・副生塩などのすべての副生成物を含んだ計算により、主に開発後期の製法の最適化における評価に有用であると考えられ、これらを適切に使い分けて、従来の環境指標とともに総合的な判断を行っている。

4. 生産プロセス開発の事例

4.1 頻尿治療薬 Vamicamide の生産プロセス開発⁶⁾

1983 年、当社にて見出されたパレラミド誘導体である Vamicamide(FK 176)は、強力な抗コリン作用を有し、頻尿・尿失禁治療薬として臨床開発が進められてきた。

Vamicamide 1, (2*R**, 4*R**)-(±)-4-dimethylamino-2-phenyl-2-(2-pyridyl)valeramide は、不斉炭素 2 個を有する化合物で、2*R*, 4*R* と 2*S*, 4*S* のラセミ体である(図 3)。

Fig. 3 Structure of Vamicamide.

初期の合成ルートはクロロアミンルート(図 4)であったが、工業化に向けては下記の問題点があった。

- ① 反応の選択性(収率)が低い。
- ② C-C 結合形成(アミノニトリル体 7 合成)時の位置選択性(7 vs 8), ジアステレオ選択性(10 vs 11)が低い。
- ③ 操作が煩雑で工程数が高い。
- ④ 位置異性体, ジアステレオマーいずれの分割においても、不要物が結晶化し、母液中の目的物純度が低い。

生産に向けたプロセス検討の結果、操作性、収率の向上とともに 4 のアルキル化反応における位置選択性の問題を解決したクロロアセトンルートを開発した(図 5)。

第 1 工程では、2-クロロピリジン 3' を出発原料として、DMSO 中、ビーズ状の水酸化ナトリウム(トーソーパール)-炭酸カリウム複合塩基-相間移動触媒系にてベンジルシアニドのピリジル化とアルキル化の連続反応によりワンポットでケトン 13 が収率よく得られること

^{*4} 水質汚濁の指標：COD(Chemical Oxygen Demand; 化学的酸素要求量), BOD(Biochemical Oxygen Demand; 生物学的酸素要求量)に加え、迅速に自動計測のできる方法として TOD(Total Oxygen Demand; 全酸素要求量)や TOC(Total Organic Carbon; 全有機炭素量)の測定を実施している。

Fig. 4 Original route (chloroamine route) to Vamicamide.

Fig. 5 Chloroacetone route to Vamicamide.

を見出した。

第2工程の還元的アミノ化反応では、ジクロロメタン中、塩化アルミニウム存在下、ジメチルアミンと反応させた後、水素化ホウ素ナトリウムによって還元することにより収率よくアミン7が得られることを見出した。さらに、環境負荷軽減に向けてジクロロメタンの代替を検討した結果、トルエンに変更することによりそれまで原薬に常在不純物として0.1–0.2%混入していたジアミノ体14(ジクロロメタンとの反応による副生物)を抑制することができ、品質向上も同時に達成することができた(図6)。しかしながら、この還元的アミノ化反応には下記の課題がまだ残されていた。

① 大量に発生するアルミ廃液の処理

② ジアステレオ選択性($R^*, R^* : R^*, S^* = 48 : 52$)

これら問題を解決すべく検討の結果、水素化ホウ素ナ

Fig. 6 Structure of impurity 14.

トリウムと酢酸から水素化トリアセトキシホウ素ナトリウムを反応系中で発生させることにより、大量のアルミ含有廃液の回避とともに55:45と僅かではあるが、ジアステレオ選択性の向上を図ることができた。

さらに、9のジアステレオマーの分割(10と11の分離)では図4に示すように、従来、フマル酸塩として分割していたが、種々の溶媒および混合溶媒での溶解度を測定した結果、9の抽出溶媒である酢酸エチルに水とイソプロパノールを添加し、塩酸塩とすることにより、選択的に所望の12(R^*, R^*)が結晶として析出することを

見出した。

これらの改良により全工程を通じて、ジクロロメタンの使用を回避した製造法を確立することができ、実生産設備において再現性の検証を行った。以上のプロセス開発により、選択性、収率の向上とともに廃溶媒の削減と廃水の環境負荷低減も図ることができ、E-ファクターが大幅に改善された(表1)。

4.2 糖尿病治療薬 Zenarestat の生産プロセス開発⁷⁾

アルドース還元酵素阻害剤 Zenarestat (FK 366) 15 は、1985 年に当社で見出された糖尿病治療薬である。その初期の合成法は、2-アミノ-4-クロロ安息香酸 16 から無水イサト酸誘導体 18 を経由し、全 8 工程で製造するものであったが、スケールアップ上、次の問題点があった。

- ① 臭化ベンジルの副生による催涙性
- ② 水素化ナトリウム / DMF 系による爆発の危険性
- ③ 無溶媒キナゾリン閉環反応の温度制御性

検討の結果、カルバメート基の変更による臭化ベンジルの生成回避、炭酸カリウム / DMF 系への変更、イミダゾールを触媒とする溶液反応への変更を達成し、スケールアップ製造法を確立、初期毒性評価用原薬を製造した(図7)。

しかしながら、より工業化に適した製造プロセスを構築するために、16 より一段階で得られるジオキソキナゾリン 24 の 1 位または 3 位窒素原子への選択的なアルキル基の導入を検討した(図8)。当初、2つの窒素原子

Fig. 8 Silyl-quinazoline route to Zenarestat.

の塩基性の差を利用し、塩基性条件下でのアルキル化を鋭意検討したが、選択性を出すことは困難であった。そこで、ヌクレオシドのグルコシル化反応を参考に 24 をシリル化した後、プロモ酢酸エチルと反応させた結果、極めて高収率で 1 位アルキル体 21 が選択的に得られる

Table 1 Environmental features of each process.

製造法	通算 収率	廃溶媒 FK176 1 kg あたり	廃水 FK175 1 kg あたり	廃水の分析値			その他 廃棄物	E-ファクター*
				TOD [mg/kg] (負荷量)	COD [mg/kg]	BOD [mg/kg]		
スケールアッププロセス (クロロアミンルート)	6%	255 L (クロロホルム、 塩化メチレン含有)	244 L	-	-	-	シリカゲル 1.1 kg	660
スケールアッププロセス (クロロアセトンルート)	25%	66 L (塩化メチレン含有)	281 L (アルミ含有廃水)	267,000 (75 kg)	82,000	147,000	-	395
生産プロセス (クロロアセトンルート)	35%	55 L	193 L (ホウ素含有廃水)	306,000 (59 kg)	101,000	218,000	-	260

* E-ファクター = 副生成物量(重量) / 目的生成物(重量)
= (使用した原材料、溶媒の総量 - FK176 収量) / FK176 収量

Fig. 7 Original route to Zenarestat.

ことが判明した。ついで、21 の 3 位窒素をベンジル化した後、エステル基を加水分解して FK 366 15 へと導くことができた。以上の結果より、全 5 工程よりなる新規製造プロセス(シリルキナゾリン法)⁸⁾の礎が築かれた。

その後の生産に向けた工業化研究において、反応剤当量の最適化、溶媒量の最小化、刺激性の高いプロモ酢酸エチルの触媒化、精製工程の省略など詳細なプロセス改良を行った。最終的には 640 kg/ロットの製造プロセスを構築することができ、実生産設備において問題ないことを検証した(図 9)。

Fig. 9 Final manufacturing process of Zenarestat.

以上、初期のスケールアップ製造法からシリルキナゾリン法、さらには生産プロセスいたるプロセス開発を通じて、RME の向上、E-ファクターの改善が図られた。これらの改善は、工程の連続化、収率の向上によるところが極めて大きい。RME の向上には主に製法変更と反応剤の変更が、E-ファクターの低減には主に反応溶媒の最小化が大きく関与していることがわかる(表 2)。

おわりに

2002 年の米国 Green Chemistry Award が Pfizer 社の抗うつ剤 Sertraline の製法改良に与えられた⁹⁾。Sertraline は、1990 年代初めに承認され、2001 年の全世界での売上が 24 億ドルという大型製品である。3 工程のプロセスを 1 工程に短縮し、溶媒の大幅削減、チタン廃棄物の回避を達成することにより、極めて大きな環

境へのインパクトを与えた。今回紹介した当社の開発品の例でも明かなように、工程短縮、連続化は、環境のみならず、コスト面でも極めて有用であり、高選択的な反応や高度分離技術の開発は、医薬品の品質保証も含めて重要な課題である。

以上、わが社の環境に対する取り組みについて、新薬候補品の製造法開発を含めて紹介した。今後の課題としては、さらに精度の高い環境指標の導入が必要と考えている。すなわち、プロセスの環境負荷は、廃棄物の量や E-ファクターのみでは評価できず、化学物質固有の環境負荷を考慮する必要がある。これを定量的に比較評価するために、EQ (Environmental Quotient)⁴⁾ [=E-factor × Q, Q = Unfriendliness Quotient] の導入を考えている。この指数 Q は地域、企業、さらには時代といった背景により変化し、将来の環境動向も考慮した当社独自の Q を提案する必要があると考えている。

さらに技術面においては、環境調和型プロセスを目指した新合成技術として、積極的な触媒反応の利用や無溶媒反応の開発に加え、従来のバッチプロセスから脱却したマイクロリアクターなどの技術開発にも着手している。

最後に、今回紹介した当社のプロセス研究における指針や開発品の製造プロセス研究事例は、有機合成のみならず、環境、化学工学、分析、設備など幅広い工業化に関する知識の集約により達成された成果である。このなかでも将来の製造プロセスを設計する有機合成分野のプロセスケミストへの期待、責任は極めて大きいものであり、原薬製造プロセスのグリーンケミストリーを通じて次世代の環境保全にさらに貢献することが必要である。

(2003 年 1 月 27 日受理)

文 献

- 1) フジサワ環境報告書 Globe 2002 (<http://www.fujisawa.co.jp>にて公開している)
- 2) P. T. Anastas, J. C. Warner (渡辺正, 北島昌夫訳), グリーンケミストリー, 丸善 (1999)
- 3) B. A. Trost, *Science*, 254, 1471 (1991)
- 4) R. A. Sheldon, *Chem. Ind.*, 7 Dec. 903 (1992)
- 5) A. D. Curzon, D. J. C. Constable, D. N. Mortimer, V. L. Cun-

Table 2 Environmental features of each process.

製造法	工程数	通算収率	製造コスト (原料原価)	RME *	E-ファクター**
スケールアッププロセス (無水イソ酢酸法)	8	65%	¥ 147 /g	17.4%	132
スケールアッププロセス (シリルキナゾリン法)	5	73%	¥ 100 /g	22.4%	109
生産プロセス (シリルキナゾリン法)	3	85%	¥ 42 /g	44.7%	59

* RME = 目的生成物(重量) / 反応基質(重量) × 100 [%]

** E-ファクター = 副生成物量(重量) / 目的生成物(重量)

= (使用した原材料、溶媒の総量 - FK366 収量) / FK366 収量

ningham, *Green Chemistry*, 3, 1 (2001)

- 6) 加々良耕二, 五島俊介, 市原正治, 有合化, 57, 415 (1999)
- 7) (a) 五島俊介, 坪井弘行, 加々良耕二, 日本プロセス化学会設立記念シンポジウム講演要旨集, p 79 (2002); (b) 大森浩喜, 坪井弘行, 深川雅保, 五島俊介, 加々良耕二, 同, p 81 (2002); (c) 西脇正憲, 森永泰浩, 川上武司, 坪井弘行, 上松亮一, 椋田隆司, 加々良耕二, 同, p 83 (2002)
- 8) S. Goto, H. Tsuboi, K. Kagara, *Chemistry Express*, 8, 761 (1993)
- 9) (a) *C&EN*, April 22, p 30 (2002), July 1, p 29 (2002); (b) <http://www.epa.gov/opptintr/greenchemistry>

PROFILE

西脇正憲 藤沢薬品工業株式会社 合成技術研究所・主任

〔経歴〕1991 年名古屋大学大学院理学研究科化学専攻博士課程(前期)修了, 同年 藤沢薬品工業株式会社入社。〔専門〕プロセス有機合成化学。〔連絡先〕Tel. [REDACTED], Fax. [REDACTED], e-mail: [REDACTED]

書 評

コンビナトリアル・バイオエンジニアリング

—情報から機能の創造をめざして—

植田充美・近藤昭彦 編

化学同人 B5 判・213 ページ 定価 4,400 円(税別)

コンビナトリアルケミストリーが多様な分子ユニットを組み合わせることに伴う分子ライブラリーの創出を演出する化学とするならば, コンビナトリアルバイオエンジニアリングは, DNA や RNA 情報を基盤に, 新しい変換系を構築する生命工学とすることができる。

これまで自然界に存在しなかった猛烈なスピードで新たな情報分子を創出し, 多様な“生細胞”や“酵素反応”を分子ツールとして用い, 我々の誰もが遭遇したことのない, 生体環境にとって全く新しい未知の新機能バイオ高分子や細胞機能を生み出す可能性を秘めている。

このライフサイエンスにおける創造研究は, かつて生命細胞が何十億年もの時間をかけて進化させてきた進化系統樹から逸脱し, 今まさに新しい分枝を伸ばさんとしているかの如くである。

本書は三部(基本システム, 情報分子資源の拡大, 応用と展開), 29 章よりなり, 各章には著者のプロフィール, 用語解説が付してある。また, 第一部には要所毎に実験のツボと題して実験を行う際のノウハウが解説されている。最先端の生命科学者が織りなす, 今まさに研究室で進行中のダイナミックな研究テーマ 20 数編が各々数ページに濃縮された傑作集である。

日々近視的に物作りに追われる私のような者にとって, 神の領域に一步を踏み入れようかとしている最先端の生命科学には大いなる驚き・戸惑いとともに, 畏敬の念を禁じ得ない。

有機化学を専攻する者にとっては馴染み薄い所も多々あるかと思われるが, 壮大で自由な創造の世界へと誘うかのような最新の生命科学に接することは, 少なからず触発される所も多いのではないと思われる。ぜひ一読をお勧めしたい書である。

(佐藤 進)