

研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム
本格研究開発ステージ ハイリスク挑戦タイプ 事後評価報告書

研究開発課題名	: タミフルの全世界安定供給に向けた新規工業的合成法の開発
プロジェクトリーダー	: Meiji Seika ファルマ株式会社
所属機関	
研究責任者	: 柴崎正勝 (公益財団法人 微生物化学研究会微生物化学研究所)

1. 研究開発の目的

新型インフルエンザのパンデミックが 2009 年に発生して以降、高病原性鳥インフルエンザの今後の拡大と、ヒト間の感染力の獲得への懸念が強まっている。これに対し、現在使用される抗インフルエンザ薬の中で唯一経口投与が可能なタミフルはその中心的治療薬と位置付けられる。現行の製造工程は、植物、もしくは遺伝子組み換え大腸菌より生産される(−)-シキミ酸を原料としているが、それぞれ天候等による供給量の増減、抽出・精製に係る時間およびコストが、供給量確保のボトルネックとなる。本研究開発は、現行合成法に代わり、容易に大量入手可能な出発原料を利用したタミフルの全世界的安定的供給法の提供を目指す。

2. 研究開発の概要

①成果

研究開発目標	達成度
① 3 成分連結反応の最適化: 不斉配位子のデザイン・スクリーニング、銅のソース、添加剤を含む各種条件を精査し、> 90%の化学収率と> 90%ee のエナンチオ選択性を目指す	① 100%: 安価なアミノ酸誘導体を出発原料とするルートに変更し、99%ee の光学純度にて目的物を合成する技術を確立した。
② 中程度の化学収率を与える工程の最適化: 全ての工程で> 90%の化学収率を目指す	② 90%: 第一工程は原料が安価なので収率には拘らない。他工程は概ね 80%程度までは改善されたが、一層の最適化を要する。
③ シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製の回避: シーズでは全てのステップで行っているが実生産では溶媒の大量使用、およびスケールアップの困難さから導入不可能。全工程での回避を目指す。	③ 100%: 抽出、分液操作、試薬添加量の調整により全工程におけるシリカゲルカラム精製が不要となった。
④ 工程数の短縮あるいはワンポット化: 生産コストを考慮し総収率 10%以上を目指しているが、シーズでは立体選択性を重視した場合で 11 工程を要し 2.2%の収量に留まっている。解決策として主にワンポット化や精製工程の除外を検討し、ルート全体の効率化を図る。	④ 100%: 10 回の構造変換で目的物を得ることが出来るが、第 3 項の検討内容とリンクさせることで精製操作を要する工程を 0 とした。

②今後の展開

シーズの製品化に向けた研究開発を一旦中断する。現時点でのコスト試算の結果に加え、ジェネリック医薬の薬価を取り巻く状況の変化、および一時的に備蓄が過剰となった事例に起因するオリジナルとの有効期限の差異等により、企業化には更に格段の合成ルートの効率化が必要となる。現行のルートに拘らな

い、学側の知見蓄積から革命的な合成ルートが示された場合に全く新しい特許を申請し、再度企業化に向けたチームアップを検討する。

3. 総合所見

一定の成果は得られており、イノベーション創出が期待される。タミフルの新合成ルートの骨格を確立し、予想されるパンデミック時の既存製法の原料供給不安に対して、有効な代替法として一定の目処をつけたことは高く評価出来る。ただし、工業化にはプロセスの簡略化が必要である。開発を中断することは残念であるが、研究で得た知財や知見をもとにあらたなアイデアを入れてブレイクスルーを図り、実用化を目指して取り組んで欲しい。