

# 連続生産技術の活用による次世代原薬製造法の開発



## Development of Next Generation Processes for Drug Substance Manufacturing Utilizing Continuous Manufacturing Technology

住友ファーマ株式会社  
R&Dマネジメント部  
CMCマネジメントグループ  
橋本和樹  
R&D本部  
プロセス研究ユニット  
白谷弘次\*

Sumitomo Pharma Co., Ltd.  
Research and Development, R&D Management  
Kazuki HASHIMOTO  
Research and Development, Process R&D Unit  
Hirotsugu USUTANI

Continuous manufacturing technology has been attracting increasing attention in the pharmaceutical drug substances (DS), development field. While continuous techniques are being utilized in various unit operations of DS manufacturing, application of continuous manufacturing technology to the chemical synthesis step, also known as flow chemistry, can potentially enable the development of highly productive manufacturing processes that were not possible with conventional batch-type reactors alone.

We herein, we introduce a case study in which continuous manufacturing technology was utilized to develop a manufacturing process for EPI-589, a current drug candidates in our small molecule pipeline.

### はじめに

私たちが何らかの疾患に罹患した際に投与される医薬品は、有効成分である原薬が体内で効果的かつ安全に作用するように、製剤設計がなされている。原薬や製剤の品質設計、製造方法の確立、また承認申請書作成は一般的にCMC (Chemistry, Manufacturing and Controls) 研究と呼ばれ、品質の観点のみならず、コストや安全性も考慮して研究を進める必要がある。例えば、原薬（低分子）の製造プロセスは、一般的に①原料仕込み、②反応、③抽出、④濃縮、⑤結晶化、⑥ろ過、⑦乾燥、⑧粉碎のような単位操作から構成されており、これらを最適化していくこともCMC研究の重要な一環である。近年、これらの単位操作に「連続生産技術」を適用する動きが活発化しており、商用生産への応用も進んできている (Fig. 1)。

連続生産技術とは、従来のバッチ生産とは異なり、微小な空間で反応やその他の単位操作を途切れなく連続して行う製造方式である。この技術を活用することで、安全性、品質、コストなどに大きなメリットを生み

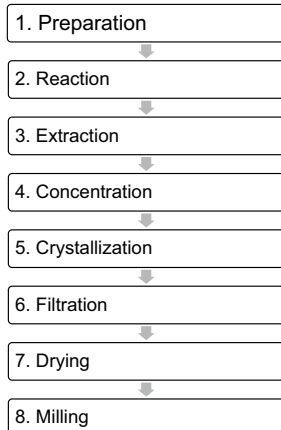
出す可能性がある。特に原薬製造において、連続生産技術のインパクトが最も大きい単位操作は、②反応、⑤結晶化であると筆者たちは考えている。中でも②反応における連続生産技術は「フロー合成」あるいは「フローケミストリー」などとも呼ばれ、産官学において幅広く研究が進められている<sup>1)</sup>。なお、原薬と製剤のプロセス開発では、連続生産技術のアプローチは大きく異なる。

余談ではあるが、本邦においてフロー合成技術の利点に早期に着目した企業は住友化学株式会社であり、この内容は過去の本誌でも紹介されている<sup>2)</sup>。また、本技術に関する産官学連携を推進することを目的として、1996年に一般社団法人近畿化学協会内に「フロー・マイクロ合成研究会」<sup>3)</sup>が設立された。顕著な業績を挙げた研究者に対して「銅金賞」が授与されており、これは、本研究会の立ち上げに注力された元・住友化学工業株式会社理事・有機合成研究所長／元・株式会社住化技術情報センター代表取締役社長の銅金蔵氏の名を冠したものである。住友化学グループとして本技術に早期から注力してきたことは、当社にとっても誇るべき歴史の一つである。

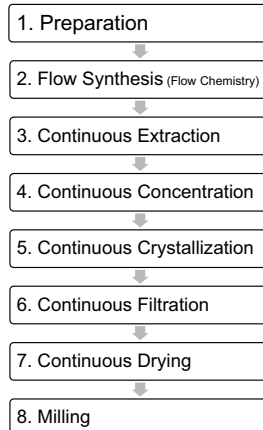
このように注目を集めている連続生産技術・フロー合成技術であるが、本稿では、低分子化合物である

\*本誌発行時には退職

### Unit Operations in Conventional Batch Manufacturing Process



### Unit Operations in Fully Continuous Manufacturing Process

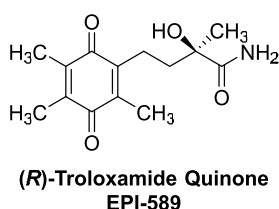


**Fig. 1** Continuous manufacturing applied to small molecules in the pharmaceutical industry

EPI-589の開発を題材として、医薬品の有効成分である原薬の製造法開発において、連続生産技術が活用された事例を紹介する。

### EPI-589について

パーキンソン病や筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) などの神経変性疾患に対して、治癒や症状の改善を目的とした医薬品開発が、現在多くの製薬企業によって精力的に進められている。そのような医薬品候補化合物の一つがEPI-589である。EPI-589は、米国のEdison Pharmaceuticals, Inc.



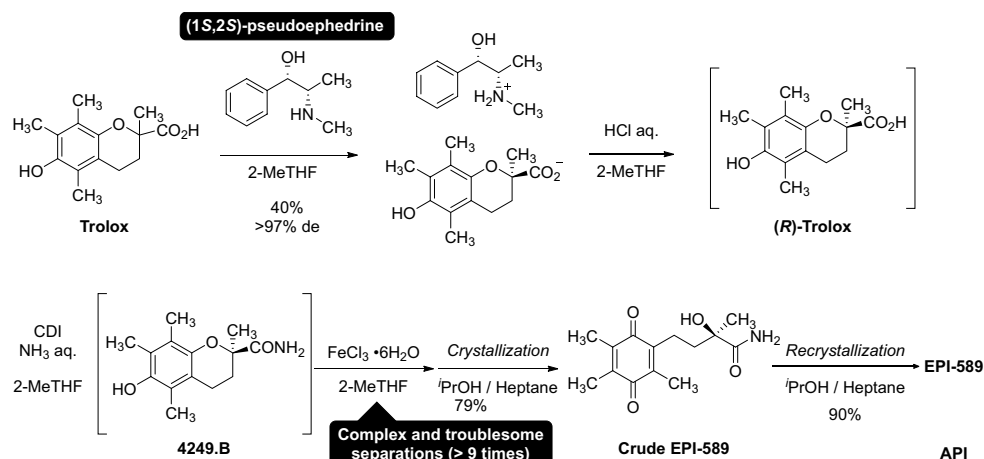
**Fig. 2** Chemical structure of EPI-589

(現・PTC Therapeutics) によって設計・創出された低分子化合物であり、ライセンス契約を通じて大日本住友製薬株式会社 (現・住友ファーマ株式会社) に導入された。構造式はFig. 2に示すとおりである。

EPI-589の第1世代製造法は、Fig. 3に示す合成経路に基づいて設計されており、二つの大きな課題が存在した。具体的には、以下の通りである。

- 1) 光学分割剤として(1*S*,2*S*)-pseudoephedrineが使用：この化合物は覚せい剤の原料となるため、日本をはじめ多くの国で使用が制限されている。
- 2) 酸化反応工程における分液精製操作の多さ：塩化鉄(Ⅲ)を用いた酸化反応において、分液精製操作を9回以上繰り返す必要があり、生産性の面で大きな課題となっていた。

これらの課題に対応するため、特に(1*S*,2*S*)-pseudoephedrineに代わる光学分割剤の探索、および酸化反応工程におけるプロセス改良検討に着手した。



**Fig. 3** First generation process for EPI-589 synthesis

## EPI-589第2世代製造法の開発

上述の課題に対し、当社プロセス化学部門にて製法検討を進めた結果、以下のような第2世代製造法の開発に成功した（Fig. 4）。

本製造法では、(1*S*,2*S*)-pseudoephedrineに代わり、(*R*)-1-Phenylethylamine（以下、「(*R*)-PEA」）を光学分割剤として採用した。また、酸化剤を塩化鉄（Ⅲ）・六水和物から硝酸鉄（Ⅲ）・九水和物へと変更することで、分液精製の回数を大幅に削減することに成功した（第1世代製造法では9回、第2世代製造法では4回の分液操作）。特に光学分割の工程においては、新規の光学分割現象を発見し、これを製造プロセスに取り込むことで、実用的な製法として確立することができた。具体的には、目的とする立体異性体である(*R*)-Troloxと(*R*)-PEAが塩を形成するだけでなく、N-メチルピロリドン（NMP）が配位することで、三成分複合塩として安定的に光学分割が可能となった（Fig. 5）。通常、

NMPは溶解度の高い溶媒であり、特に光学分割工程においては使用されないことが一般的である。しかし本ケースでは、NMP複合塩が低い溶解度を示すため、晶析による単離精製が可能となった。

なお、NMP複合塩による安定的な光学分割を見出す以前の検討段階では、晶析において(*R*)-PEAを用いても(*R*)-Troloxは得られず、ラセミ体のTroloxのみが結晶として得られていた。得られたラセミ結晶をX線結晶構造解析に付した結果、Fig. 6に示すような構造であることが判明した。

Fig. 5およびFig. 6から明らかになったのは、(*R*)-PEAがTroloxの(*R*)および(*S*)の両方とも塩を形成すること、さらに(*R*)-Troloxのカルボキシル基と(*S*)-Troloxのフェノール性水酸基が水素結合で会合し、(*R*)-Trolox・(*S*)-Trolox・2(*R*)-PEA（ラセミ体）として析出するという現象であった。この水素結合による会合状態をNMPが遮断し、溶媒和物として塩形成することで、(*R*)-Trolox・(*R*)-PEA・NMPが安定的に析出し、光学

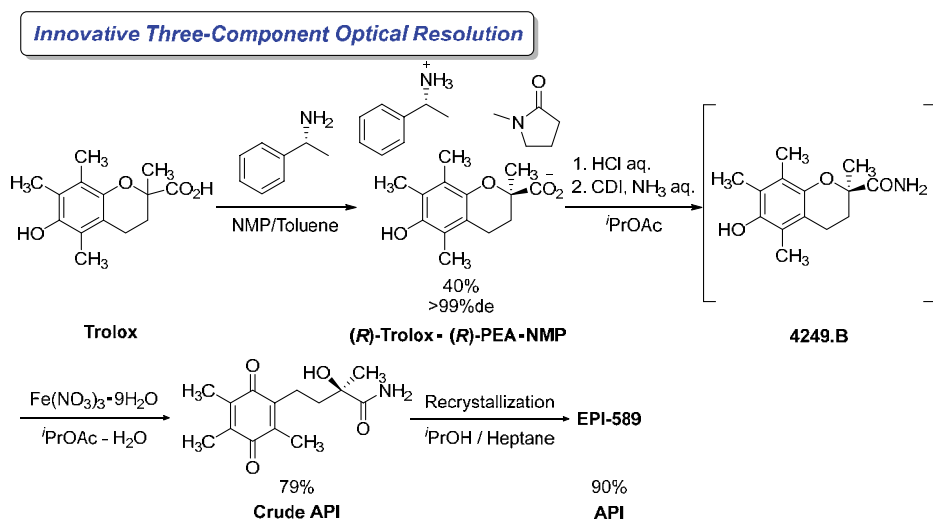


Fig. 4 Second generation process for EPI-589

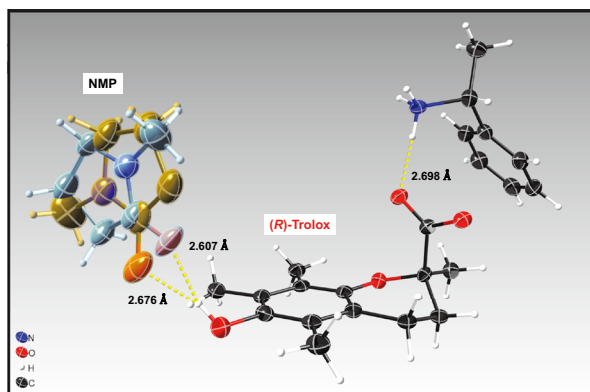


Fig. 5 X-ray crystal structure analysis of (*R*)-Trolox revealed the association of NMP and (*R*)-PEA

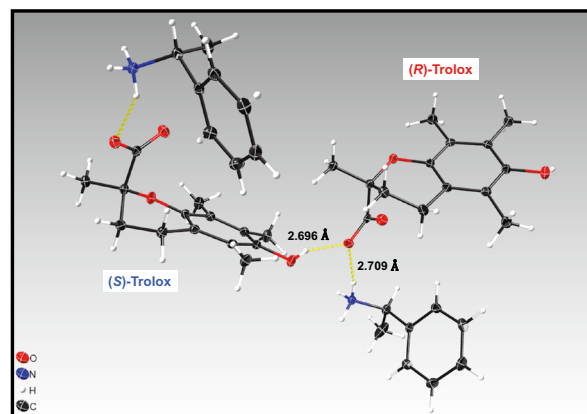


Fig. 6 X-ray crystal structure analysis of the obtained racemate

分割が再現性良く実現できるようになった。この三成分での光学分割法の開発は、科学的にも非常に新規性の高い手法であった。

## 第2世代製造法における新たな課題の発生（ニトロソアミンの発生と混入）

前項で紹介した第2世代製造法は、80 kg以上のスケールの製造においても問題なく実施可能であり、再現性の高い優れた製造法として確立された。しかし、その後「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中DNA反応性（変異原性）不純物の評価および管理」（ICH M7）というガイドラインが、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（PMDA）より発出されたが<sup>4)</sup>、本プログラムの開発当初においては、より強い発がん性を示すとされるニトロソアミンの混入リスク評価や管理に関する規制要件の概念が、まだ十分には確立されていなかった。そこで、第2世代製造法で得られたEPI-589についても、ニトロソアミンの発生と混入リスクについて以下のように評価を実施した。

EPI-589の第2世代製造法では、NMPおよび硝酸鉄（Ⅲ）が使用されている。両者が同一工程で試薬レベルの当量数で使用されることはないが、光学分割工程で使用しているNMPが下流工程まで残存した場合、酸化工程で使用する硝酸鉄（Ⅲ）中に一定量存在する亜硝酸イオンと反応して、NMBA（正式名称：N-nitroso-N-methyl-4-aminobutyric acid）と呼ばれるニトロソアミンが生成するリスクがある（Fig. 7）。

このリスク評価に基づき、第2世代製造法で製造されたEPI-589中のNMBA含有量を実測したところ、定量限界未満（5 ppm未満）ではあるものの、原薬中にNMBAが存在することが明らかとなった。

NMBAの摂取許容量は96.0 ng/dayと算出されており<sup>5)</sup>、毒性学的な観点からは、適切に混入量を把握しながら開発を継続することも理論上は可能であった。

しかし、本剤の投与対象であるパーキンソン病やALSの患者にとっては、長期にわたる継続的な投与が想定されることから、当社としてはNMBAの混入リスクは排除すべきとの判断を下し、さらなる製法改良に取り組むこととした。

## EPI-589第3世代製造法の開発

### （1）塩化鉄（Ⅲ）法への回帰

先述のように、第2世代製造法では優れた新規光学分割法を開発できたものの、NMPが溶媒和の結晶として共存することにより、後続工程で使用する硝酸鉄（Ⅲ）由来の亜硝酸イオンと反応してニトロソ化され、NMBAとして混入してしまうことが判明した。製造工程全体を俯瞰して見ると、NMPを用いた光学分割は収率・再現性ともに非常に優れた手法であることから、光学分割工程は変更せず、亜硝酸イオンとの接触を回避する方向で製法改良を進めることとした。ここで注目したのが、第1世代の製造法である。第1世代では、酸化剤として塩化鉄（Ⅲ）を使用していた。この酸化プロセスでは、製造工程において9回以上の分析操作が必要となることは先に述べた通りであるが、この主要な原因は、以下の通りである。

有機層中に溶解した最終中間体4249.Bを塩化鉄（Ⅲ）水溶液と接触・分液させて酸化反応を進行させる際、一度の分液操作では完了せず、塩化鉄（Ⅲ）水溶液の添加と分液を4回以上繰り返す必要がある。

さらに、未反応の塩化鉄（Ⅲ）、酸化反応後に副生する塩化鉄（Ⅱ）および塩酸などを除去するために、中和処理や無機物除去のための分液精製が複数回必要となる。

なお、4回以上繰り返さなければならない分析操作による酸化反応であるが、筆者たちのグループではこれを平衡反応の可能性があると考え、以下のような検証実験を実施した（Fig. 8）。

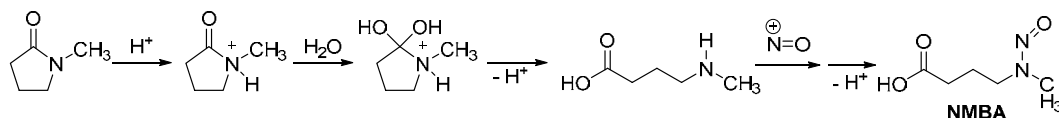


Fig. 7 Proposed route to NMBA from NMP

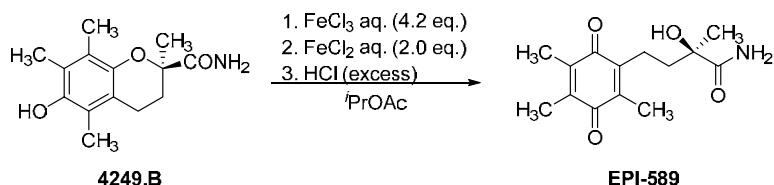
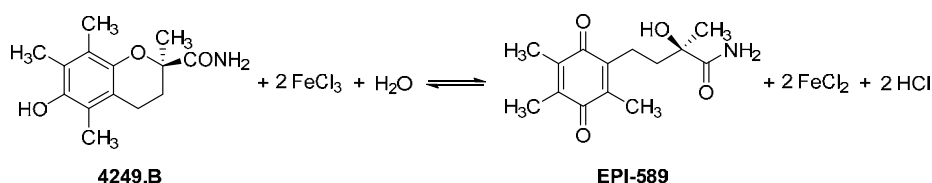
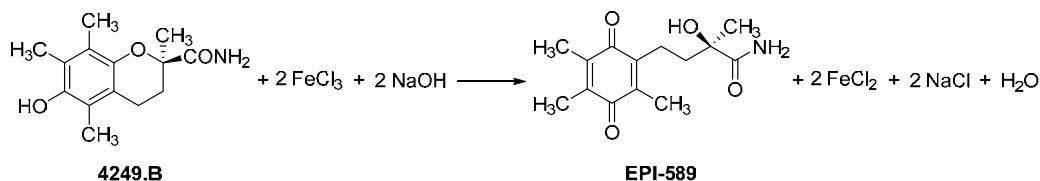


Fig. 8 Confirmation of Reduction after Oxidation

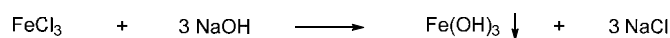
Entry	Timing of Analysis	HPLC area%	
		4249.B	EPI-589
1	After adding FeCl <sub>3</sub>	0.0	79.2
2	After adding FeCl <sub>2</sub>	0.2	78.1
3	After adding HCl	26.4	57.4



**Scheme 1** The oxidation reaction of 4249.B as an equilibrium reaction



**Scheme 2** Accelerating oxidation of 4249.B to EPI-589 by FeCl<sub>3</sub> & base



**Scheme 3** Side reaction of FeCl<sub>3</sub> with Base (NaOH)

酢酸イソプロピル溶液中に溶解した4249.Bを塩化鉄(Ⅲ)で酸化したところ(Entry 1)、その後塩化鉄(Ⅱ)を添加すると、わずかながら原料側の4249.Bが再生成される現象が確認された(Entry 2)。さらに興味深いことに、この反応液に過剰量の塩酸を添加したところ、逆反応が進行し、4249.Bが26.4%(面積百分率)生成した(Entry 3)。本結果は、当該酸化反応が**Scheme 1**に示す平衡反応であることを強く示唆した。

この平衡反応に着目し、われわれは、平衡反応を右にシフトさせる手段を講じれば反応を一気に進行させることができ、第1世代特有の煩雑な分液操作の回数を減じることが可能になると考えた。具体的には、反応を行う際に塩基を投入することで主反応過程で発生する塩酸を捕捉し、平衡反応を右にシフトできるのではないかと考えた。種々検討した結果、2.1当量の塩基(水酸化ナトリウム水溶液)を加えることで反応は右側に進行し、目的とするEPI-589が効率よく生成することが判明した(**Scheme 2**)。

## (2) 塩化鉄(Ⅲ)法の課題とフロー合成技術

前項で述べたように、塩化鉄(Ⅲ)を用いた酸化反応では、塩基を添加することで平衡を生成物側にシフトすることが示された。しかしながら、この手法には一つの大きな課題が存在することが判明した。本反応は塩基添加によりスラリーが発生し、塩基を加えるタイミングによっては**Fig. 9**のようなリアクター内部での凝固を引き起こす。

一般的な製造用反応釜で**Fig. 9**のような状態に陥ると、反応釜内部からの取り出しが困難となり、最悪の

場合は反応釜を破壊せざるを得ないような状況になる可能性もある。このため、塩基の添加タイミングは極めて重要であると考え、種々の反応条件検討を実施した。なお、水酸化ナトリウム以外の塩基も検討しているが、その他の塩基を使用したケースにおいても凝固が発生することが判明している。

本反応では、塩化鉄(Ⅲ)による酸化反応が進行すると定量的に塩酸が発生するが、この塩酸を塩基で捕捉することで平衡反応を右にシフトさせる。しかしながら、塩基を加えるタイミングによっては塩酸の発生が十分ではなく、この場合、未反応の塩化鉄(Ⅲ)と水酸化ナトリウム水溶液が反応し、**Scheme 3**に示すような沈殿反応が発生し、目的とする酸化反応が進行せず、反応釜内部からの生成物の取り出しも困難となる。

この結果を受けわれわれは、「適切なタイミングで塩化鉄(Ⅲ)と反応させ、適切な(精密な)タイミングで水酸化ナトリウムと混合する」というプロセスの構築に主眼を置き検討することとした。なお、精密なタイ



**Fig. 9** Solidification of the reaction mixture during the oxidation step

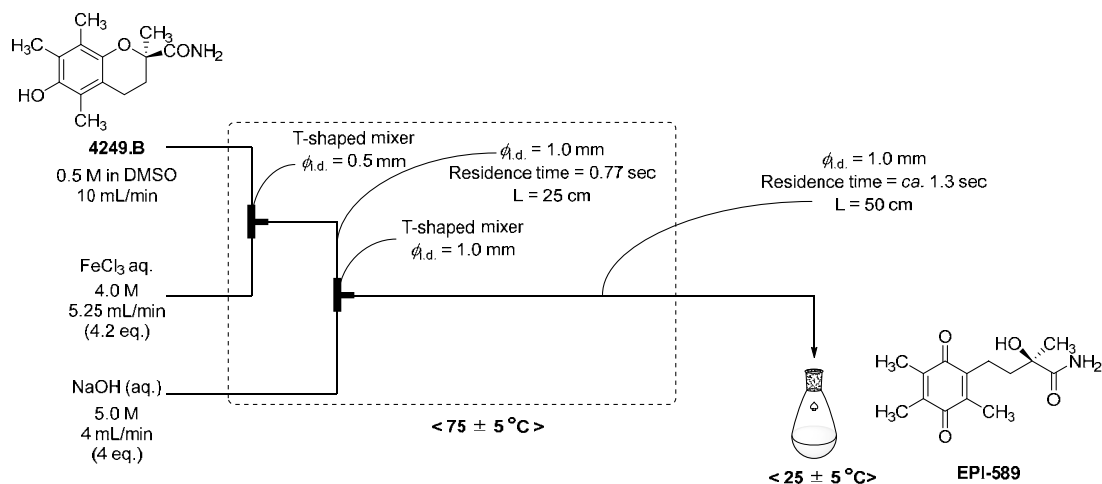


Fig. 10 Flow system of the oxidation step

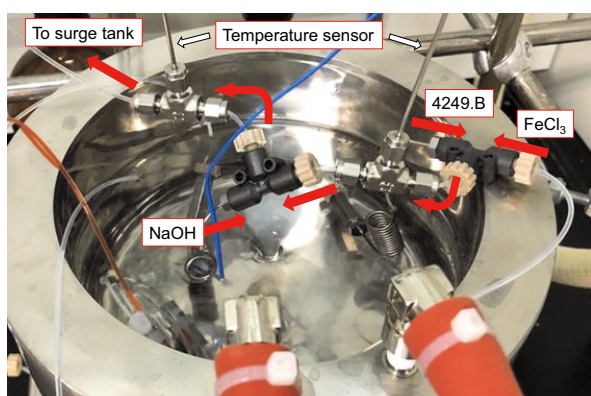


Fig. 11 Flow reactor for the oxidation step

ミグで精密に混合する技術は、フロー合成技術の得意とするところである。そのため、フロー合成の手法を用いて種々検討を実施し、最終的には以下に示す条件で、酸化反応を定量的にかつ安定的に進行させることが可能であることを見いだした (Fig. 10 および 11)。

具体的には、4249.Bを0.5 MのDimethyl sulfoxide

(DMSO) 溶液として調製し、別途4 mol/Lの塩化鉄(Ⅲ)水溶液を調整する。これらの溶液を各々毎分10 mL/minおよび5.25 mL/minの流速で送液し、一つのミキサー (内径0.5 mm) で混合する。混合した溶液は、内径1 mm長さ25 cmのチューブを滞留時間0.77秒で通過させた後、5.0 mol/Lの水酸化ナトリウム水溶液と2つ目のミキサー (内径1.0 mm) で混合し、反応液をフラスコで受けて回収する。この条件では、フローリアクターから排出された溶液は攪拌可能なレベルでのスラリー状態となり、反応の進行が安定して確認された。反応終点到達後の溶液に対しては、後処理として水や少量の酸を添加する形で無機塩を全て溶解させ、最終的にEPI-589の結晶のみが溶液中で攪拌されている状態に誘導することが可能であり、濾過操作のみでEPI-589を選択的に分離・取得できるプロセスとなった。この製造法を第3世代製造法とし、第1世代 (Original process) から第3世代製造法までの製法を比較すると以下ようになる (Fig. 12)。当初は9回以上もの非常に多くの回数が必要とされた分液精製操

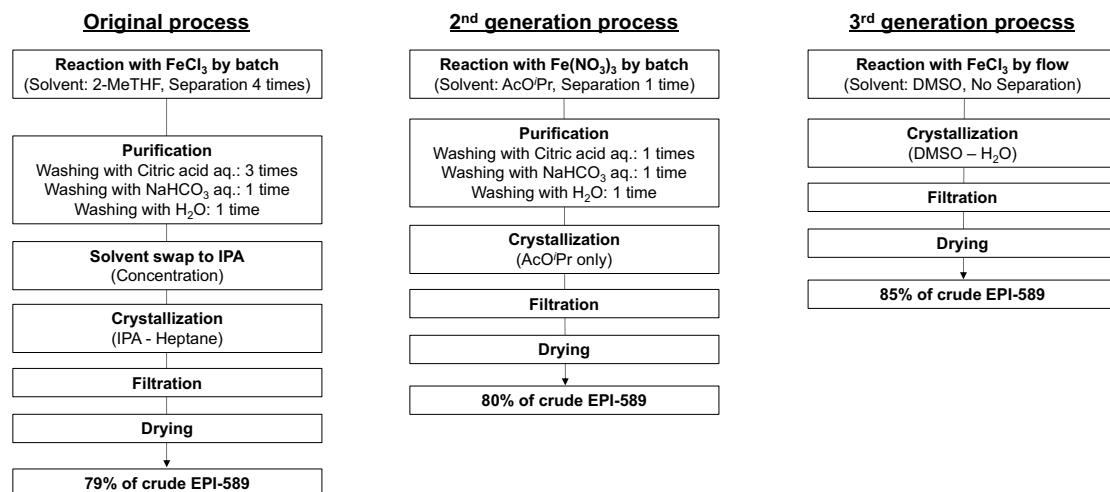


Fig. 12 Comparison of the oxidation step in the original, 2nd & 3rd Processes

作も最終的には省略することができ、フロー反応実施後の液に追加で無機塩溶解用の塩酸および水を添加するだけで良好な品質のEPI-589を取得できることが明らかとなった。また、この製造法によってニトロソアミン (NMBA) が理論上発生しないプロセスを構築することができた。

これらのラボスケールでの検討を元としたmulti-kgでの実証実験ならびにGMP製造への展開を次に述べる。

### (3) 第3世代製造法のスケールアップ

前項で塩化鉄(Ⅲ)を酸化剤に用いたフロー合成法によるEPI-589製造法をデザインしたが、ここまでの検討は全てグラムスケール(小スケールサイズ)での検討であった。そこで本製造法を用いたGMP製造を実施する前にnon-GMPでmulti-kgスケールで製造を行い、連続生産技術の実証実験を実施することとした。

本製造法はスラリーが発生する反応であることから、閉塞対策としてフローリアクターの内径を10 mmに拡大し、線速度はラボスケールでの検討と同一とし、各々の原料送液速度を100倍にして実施した(Fig. 13、14、15、16)。この実証実験では、フローリアク

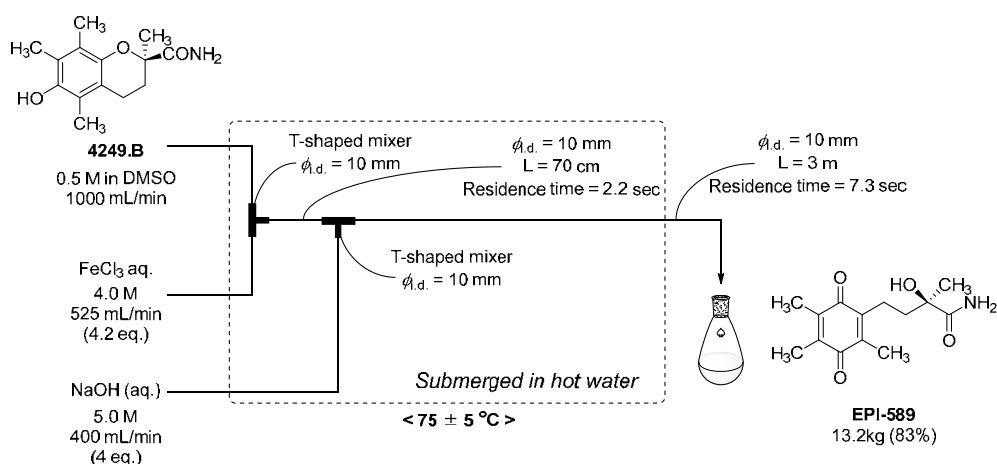
ターはフッ素系樹脂の素材であるPFAのチューブとミキサーを接続して実施している。この結果、2時間の連続運転に成功し、運転中は閉塞もなく製造を完了させることができた。

この結果を受けて、上記フローリアクターの基本設計に基づけばさらなるスケールアップ製造が可能であると判断し、GMP製造を実施することとした。

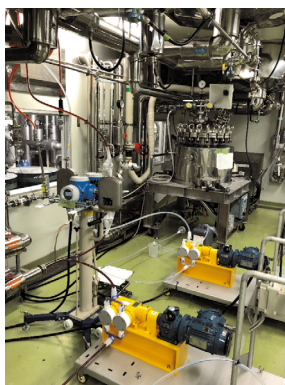
### (4) 第3世代製造法によるGMP製造

本開発化合物のGMP製造は、当社と浜理薬品工業株式会社ならびにその関連企業である浜理PFST株式会社との協業で実施することとした。上述のnon-GMP製造は当社設備で実施し、フローリアクター部位はPFAで設計したが、GMP製造にあたっては株式会社北摂化工機製作所の協力を得て耐食性・耐熱性の合金で設備設計した(Fig. 17)。

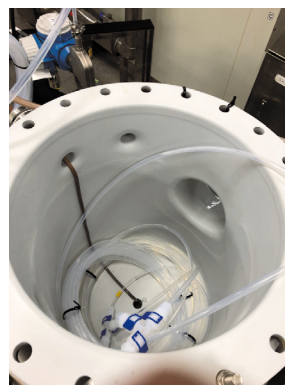
また、精密な流量制御を実現するにあたりポンプはnon-GMP製造の際と同じ株式会社タクミナのPLシリーズポンプ(PLFYD2-1-TTXX-FWX-A32, Fig. 14)を用い、流量計にはエンドレスハウザージャパン株式会社のコリオリ式流量計Proline Promass A 300



**Fig. 13** Multi-kg Scale Manufacturing using a PFA Flow Reactor (Operation Time: 2 hours)



**Fig. 14** TACMINA, PL series pump (PLFYD2-1-TTXX-FWX-A32)



**Fig. 15** Inside the installation bath for the flow reactor

(Fig. 18) を用いて製造することとした。

GMP製造を実施するにあたってはICH調和ガイドラインの原薬および製剤の連続生産 (ICH Q13、当時ステップ<sup>4)</sup> <sup>6)</sup>) を参考にロットの定義などを関係各所と協議の上、設定し製造に挑んだ。フローリアクターから

排出される溶液の受器となるリアクターの容量 (サイズ) により、1ロットサイズは9時間から13時間程度の連続運転で製造する要領で製造・指図記録書を作成し、3ロットに分けて製造した。

最終的に、Fig. 19に示すように、58.0 kg、74.2 kg、

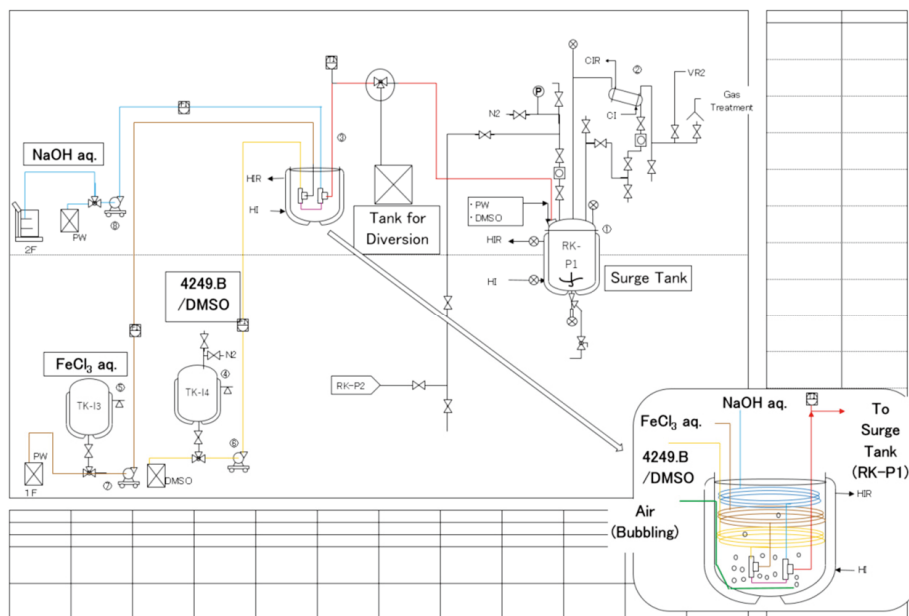


Fig. 16 Blueprint of flow reactor for EPI-589 non-GMP manufacturing



Fig. 17 corrosion-resistant and heat-resistant alloy flow reactor (inner diameter 10 mm)

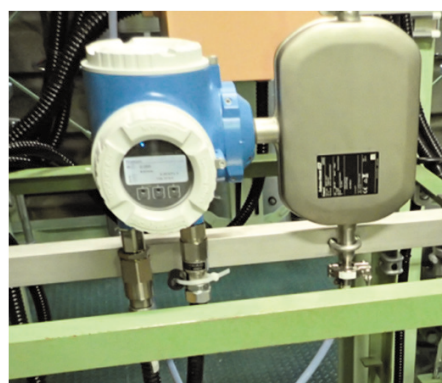


Fig. 18 Endress+Hauser, Proline Promass A 300, coriolis flow meter

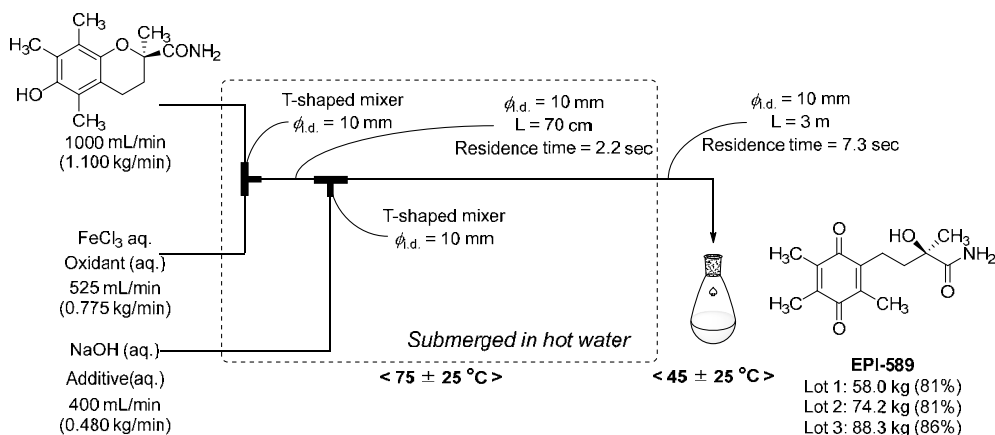


Fig. 19 GMP Manufacturing of the API (EPI-589) using a Flow System

88.3 kgのEPI-589の粗原薬が得られ、これらを最終工程（再結晶操作）に付したところ、いずれも問題のない品質で原薬（Active Pharmaceutical Ingredient, API）を取得することができた。

### 第3世代製造法開発のまとめ

以上のように当社ではEPI-589の製造法開発において、三成分複合塩の発見に基づく新規光学分割法を確立した。さらに、ニトロソアミン（NMBA）の発生リスクを低減するため、酸化剤を塩化鉄（Ⅲ）に変更し、反応停止のリスクに対応すべく、従来のバッチ型反応器をフロー型反応器への転換を図り、連続生産技術を活用した製造法を確立した<sup>7)</sup>。なお、本手法により200 kgを超える目的物の製造に成功したことから、商用生産への実装の確度も高かったが、当社のポートフォリオ戦略上の理由により残念ながら本プログラムは開発中止となった。

### さらなる展望

EPI-589の第3世代製造法については、上述のように商用生産に実装可能なプロセスを構築することができたが、廃棄物削減の観点でさらなる製法改良が必要であった（開発中止となる前の状況）。酸化工程における新技術の適用の可能性を模索したところ、医薬品

合成の現場では実用化例の少ない電解酸化法を用いた手法が活用できるのではないかと考えた。実際、数mgスケールではあるが、下記に示すような電解装置（IKA社製 ElectraSyn 2.0）を用いて4249.Bを酸化反応に付したところ、優れた収率でEPI-589に誘導できることを確認した（Fig. 20, Scheme 4）。

電気化学的な手法を用いた製造法開発事例は医薬品業界ではまだ非常に少ないため、今後の開発事例数の増加が期待されるが、スケールアップの際は、電極や電解質の選択、電極近傍での副反応の把握と抑制、そしてスケールアップを可能とする設備設計が必要になると当社は考えている。そのため、一般的なバッチ型反応器でのスケールアップ同様、スケールアップに関する検討項目（スケールアップファクター）が多く存在すると考えられるが、筆者らはこの手法に対してもフロー合成技術と電解酸化法を組み合わせることでスケールアップが容易になると考えた。

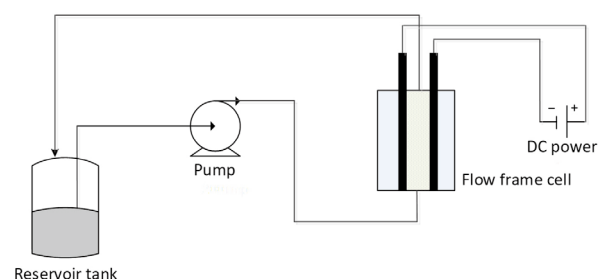
なお、この電解酸化法+フロー合成の製造法開発にあたっては、当社とAsymchem Laboratoriesとの協業で実施することとした。種々検討した結果、以下に示すようなシステムを構築し、1 kgのスケールアップ製造に成功している（Fig. 21）。

この電解合成+フロー合成技術で得られたEPI-589の粗原薬は第3世代製造法と同様、最終工程の再結晶操作を経て、高品質の原薬として取得できる（Scheme 5）。

原料である4249.Bを1 kg使用して実施した製造では、



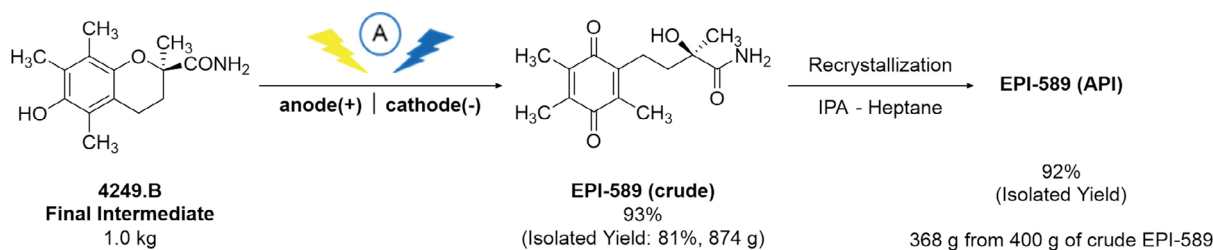
**Fig. 20** Anodic oxidation using an ElectraSyn 2.0 apparatus



**Fig. 21** Set-up of the flow electrochemical reaction using a frame cell



**Scheme 4** Feasibility study of the anodic oxidation of 4249.B



**Scheme 5** Scale-up and quality confirmation of EPI-589 synthesized by electrochemical process

17.5時間の通電時間でも閉塞することなく、さらなるスケールアップも可能であった<sup>8)</sup>。当社では第3世代製造法でEPI-589を申請し、上市後しかるべきタイミングで医療機器の製造販売承認事項一部変更申請（一変申請）で製法変更を当局に届け出したいと考えていたが、前項でも記載の通り、EPI-589の開発中止に伴い、これら電解合成法を用いた製法開発も中止した。

## 最後に

今回は「連続生産」という技術テーマを切り口に、フロー合成技術が医薬品プロセス開発の分野で活用され、製造技術として実現できた事例を紹介した。連続生産による手法は、従来のバッチ型反応装置だけでは乗り越えられなかった課題を克服できる可能性があり、将来技術として期待される電気化学的手法との親和性も高いことが示された。このように、連続生産・フロー合成技術を用いたアプローチは、医薬品開発のみならずさまざまな化学合成の現場における生産性向上や品質向上に貢献できる可能性がある。今後、本技術を活用した化学プロセスが広く社会実装され、多くの成功事例として世に出てくることを願っている。

## 引用文献

- 1) 臼谷弘次, 住友化学, 2024, 69 (2024).
- 2) 岡本秀穂, 橋爪新太, 住友化学, 2001-II, 32 (2001).
- 3) フロー・マイクロ合成研究会, <http://flowmicro.com/index.html> (参照2025/3/19).
- 4) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構, “ICH-M7 潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中DNA反応性(変異原性)不純物の評価及び管理”, <https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0036.html> (参照2025/3/19).
- 5) European Medicines Agency, “Procedure under Article 5(3) of Regulation EC (No) 726/2004 Nitrosamine impurities in human medicinal product”, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/opinion-any-scientific-matter/nitrosamines-emea-h-a53-1490-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/opinion-any-scientific-matter/nitrosamines-emea-h-a53-1490-assessment-report_en.pdf) (参照2025/3/19).
- 6) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構, “ICH-Q13 連続生産”, <https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0097.html> (参照2025/3/19).
- 7) H. Usutani *et al.*, Org. Process Res. Dev., ASAP.
- 8) H. Usutani *et al.*, Org. Process Res. Dev., Under Review.

## PROFILE



橋本 和樹 Kazuki HASHIMOTO

住友ファーマ株式会社 R&D本部  
R&Dマネジメント部  
CMCマネジメントグループ  
グループマネージャー  
博士（薬科学）



臼谷 弘次 Hirotosugu USUTANI

住友ファーマ株式会社 R&D本部  
プロセス研究ユニット  
グループマネージャー（執筆時）  
博士（工学）