

# 医薬品開発の失敗事例から学ぶ

セミナーご案内 関連部署へご閲覧願います

**Zoom**  
セミナー!!

LIVE+アーカイブ  
配信1週間視聴可

**実際に起こったトラブル事例から学ぶ解決策の考え方、  
スケールアップ・ダウン検討および実験計画の具体的な進め方  
～開発段階に応じた事例から学ぶ～**

- ◆日時：2024年6月25日(火)10:00～16:00
- ◆会場：WEB受講のみ (Zoomシステム)  
※1週間の録画視聴あり (当日の出席・欠席の有無は問いません)
- ◆受講料：(消費税等込) 1名:49,500円  
同一セミナー 同一企業同時複数人数申込の場合 1名:44,000円
- ◆受講資料：製本テキスト(受講料に含)  
※別途テキストの送付先1件につき、配送料1,210円 (内税)

**医薬品開発の進め方、スケールアップ実験の事例・考え方・実験の進め方・実験結果の評価方法、  
原薬のプロセス開発の進め方・様々な事例、プロセスバリデーションの進め方、  
開発段階に応じたプロセス変更の考え方について、豊富な経験に基づき分かりやすく解説する特別セミナー!!**

**【講師の言葉】**

医薬品、化学品開発の最終目標は商用生産にある。原薬、中間体、化学品のスケールアップ製造は開発過程では絶対に避けられない部分であり、開発初期では合成プロセス、出発原料の変更のような大幅なプロセスの変更も可能であるが、開発が進むにつれ変更は困難となり、逆に設定したパラメータの不足、不都合部分が明らかになってくる。スケールアップ検討ではプロセスに応じた実験計画を組む必要がある。実験計画は「実験の計画」と実験により得られたデータの「解析方法」の二つから構成され、実験の計画とは「目的に応じてどのような実験を行えばよいか？」あるいは「どうすれば必要なデータを効率的に集めることができるか？」と言える。


本セミナーでは実際に経験した事例 (失敗例) を参考に各開発段階で行う実験の注意点、実際のスケールアップ製造で遭遇した問題点をどのように対処、解決したかを説明し、更にそこから得られた知見をもとに効率的な実験計画の立て方、必要なデータの集め方を説明する。

- 【受講形式】 WEB受講のみ ※本セミナーは、Zoomシステムを利用したオンライン配信となります。
- 【受講対象】 医薬品原薬、中間体、化学品の研究開発、製造部門の実験担当者、指導者、責任者  
これから原薬製造関連業務を担当しようとする初心者 など
- 【予備知識】 有機化学、GMP (例えばICHQ7)、医薬品原薬の開発と臨床試験、プロセスケミストリーなどに関する知識があればより理解しやすいと思います。
- 【習得知識】 1) 医薬品開発の進め方  
2) スケールアップ実験の事例、考え方、実験の進め方、実験結果の評価方法  
3) 原薬のプロセス開発の進め方、様々な事例  
4) プロセス開発のまとめ (プロセスバリデーション) の進め方  
5) 開発段階に応じたプロセス変更の考え方 など


◆セミナーお申込要領

●申し込み方法  
・弊社ホームページの申込欄又は、FAXかE-mailにてお申し込みください。  
・折り返し、受講票、請求書、会場案内図をお送り致します。  
・開催日の8日前以内のキャンセルは、お受け致しかねますので、必要に応じて代理の方のご出席をお願いします。  
・開催日の8日前以内のキャンセルの場合、受講料の全額を申し受けます。

●お支払い方法  
受講料は原則として開催前日までにお支払い願います。経理上、受講料のお支払いがセミナー開催後になる場合は、お支払目をお知らせ願います。振り込み手数料は御社の御負担にてお願いします。

●申込先  **TH企画セミナーセンター**  
株式会社 TH企画

〒108-0014 東京都港区芝4-5-11-5F  
TEL:03-6435-1138  
FAX:03-6435-3685  
E-mail:th@thplan.com

検索  TH企画 → サイト内検索 0625 (開催日)

詳細、その他のセミナーは、ホームページをご覧ください。  
<https://www.thplan.com/>

# ◆ プログラム ◆

【講師】 株式会社三和ケミファ 医薬・ファインケミカルグループ 統括本部長 丸橋 和夫 先生  
薬剤師・薬学博士

- 医薬品(原薬、中間体)、化学品の開発とスケールアップ (基本的な考え方)
- 小スケールとスケールアップの相違点  
・小スケールとスケールアップのパラメータの比較と考え方、設定法
- 合成法、合成ルートの設定、考え方
- スケールアップ実験するためのチェックポイント、  
考え方と原料、中間体の評価項目 (安全性、安定性、結晶多形、溶媒相和)とその対応策
- 実験計画法による効率的なデータ収集  
(1) スケールアップを前提とした実験計画の考え方 (事例を参考に)  
(2) スケールアップ前提の実験計画の考え方、データの取得法、活用法  
・事例1: プロセスの短縮(7日近くなるプロセス(反応→抽出→濃縮→晶析→乾燥)を2日に短縮。)  
・事例2: 過酸化水素水による酸化反応(危険性回避)
- スケールアップでの問題点(実際の経験から)と対応策  
(1) 開発初期(実験室～10Lスケール)の事例  
・転位反応: 1gから10gにスケールアップしたら転位反応が原因で目的物が得られなくなった。(反応機構の理解)  
・アスコルビン酸硫酸エステル誘導体の製造: 1gスケールでは目的物が合成できなかったが、10gスケールでは合成不可の結果となった。(中間体の安定性)  
・カラム分離工程の回避: 前臨床試験に進むことが決まり、カラム分離工程回避の必要性が出てきた。(結晶性誘導体)  
・ピリジン・無水硫酸銅(硫酸エステル化剤)の合成: 吸湿性が原因で目的物が得られないと判断したが、逆に吸湿性を利用することで大量生産可能な方法を見出した。(目的物の物性の理解)  
・ペントキシフリン中間体の製法検討: 文献を参考に実験を進めたが目的物は得られず、実験結果に基づいて検討を進めたところ、簡単な製法にたどり着いた。(反応の理解)  
・抗生物質の側鎖の製造: 新合成法を考案し、特許出願までしたが、中間体に安全性の問題あることがわかり、検討中止。(安全性は変えられない)  
・五塩化リンによるクロル化プロセス: 溶媒を変更したら反応が進まなくなった。(結晶多形の影響?)  
・アルキルホルムイミデート類の合成: 青酸ガスを使用しなければならない。(反応の理解)  
・エステルの選択(アミノチアゾール誘導体): メチルエステル、エチルエステルの比較実験をして相違点(物性)を確認、合理的な合成法に至った。(実験して初めて違いがわかる)

- (2)パイロット試作(200～500Lスケール)での事例  
・ジクロアセトニトリルの製造: 設備の性能を安易に考えて刺激性のミストが噴出した。(反応の理解)  
・アミノチアゾール誘導体の製造: 設備の性能を安易に考えてオーバー反応してしまった。(目的物の安定性評価法)  
・塩酸ベンタゾシンの中間体の製造: スケールアップして中間体を大量合成したら分解してしまった。(中間体の物性は変えられない)  
・アミノチアゾール酢酸誘導体の製造: 再結晶プロセスをスケールアップしたら目的物が得られなくなった。(必ず原因があり、対策がある)  
・臭素化プロセスのスケールアップ: パイロットにスケールアップしたところ、反応開始を確認できず、大きなトラブルに陥りそうになった。対処法を検討した結果、合理的かつ安全なプロセス開発に至った。  
・攪拌速度の影響: アセトン/炭酸カリウム系でのアルキル化反応。(不均一反応の考え方)  
・結晶多形の同等性: 外部委託したら結晶形で同等性の問題が発生。(規格設定の重要性)
  - (3)パイロットから商用生産(2000Lスケール以上)での事例  
・微量の添加剤の影響: 2工程先の抽出・分液工程で問題(エマルジョン)発生。(微量の添加剤の影響、原料のロット管理)  
・PhaseIII試験終了後の製法変更: 爆発性の中間体を経路するためスケールアップ製造できないうちにPhaseIII試験が終わってしまった。(反応の仕組みの理解)  
・目標規格の原料が手に入らない: 商用生産に入ろうとしたら原料が入手できなくなった。(原料調査の重要性)  
・設備変更して反応の本来の姿がわかった: パイロットまでGL、商用生産でSUSに切り替えたところ錆が発生。(原料中の強熱残分の影響)  
・アミノチアゾール酢酸製造のスケールアップ: パイロットまでは問題なかったが、商用生産で乾燥機の選択を誤った。(安定型と準安定型)  
・キャンペーン生産: スポット生産では問題なかったエステル交換反応を、キャンペーン生産に切り替えたところエステル交換反応が進まなくなった。(種晶の影響)  
・溶媒回収できる条件でプロセスを設計: 溶媒回収しないと採算が合わなくなった。(発想の転換)  
・残留溶媒の規格: 商用生産に移行しようとしたら残留溶媒の問題発生。(溶媒和物)  
・出発原料の製法に伴う問題(製法に伴う異性体混入の可能性)
  - (4)商用生産開始後の事例  
・収量低下の逸脱: 原料の溶解時間の影響(原料と溶媒の相互作用)  
・技術移転: 季節の影響まで考えていなかった。(湿度の影響)  
・原料の純度をアップ: 高純度の原料に切り替えた途端に逸脱(不純物除去の仕組み)  
・乾燥時間の管理: 順調に商用生産がスタートしたが、突然製品の乾燥時間が2倍(10時間→20時間)になった。(水和物の考え方)
- 質疑・応答

●申込書 ・2024年6月25日(火)「実際に起こったトラブル事例から学ぶ解決策の考え方、  
スケールアップ・ダウン検討および実験計画の具体的な進め方」

会社名	〒	住所
TEL		FAX
正式所属		正式所属
受講者名		受講者名
E-mail		E-mail
振り込み 予定		通信欄