



医薬品・ファインケミカル業界で進展する「連続生産」

2019/12

三井物産戦略研究所
技術・イノベーション情報部 インダストリーイノベーション室
稲田雄二

Summary

- 医薬品やファインケミカル業界で、従来のバッチ生産から連続生産に切り替える動きが広がり始めている。連続生産では、単位操作を連結して最大限の自動化を導入するため「効率（生産性、経済性）向上」、自動的なプロセスの常時監視により「製品品質や安全性の向上」、高い反応率により廃棄物が減り「環境負荷の低減」、設備がコンパクトなため「省スペース」等の利点がある。
- 連続生産を実現するには、バッチによる反応を連続に置き換えるための触媒開発やプロセス開発、高度な常時監視を実現するセンサー技術の開発が重要である。センサーの中でも、ソフトセンサーと呼ばれるシミュレーション技術を駆使し、実測が難しいデータを推定する仮想計測技術の開発が注目される。

1. 連続生産が求められる背景

医薬品・ファインケミカル分野の製造においては大型タンクを並べて工程ごとに管理を行うバッチ生産が基本とされ、化学品製造等の際の大型プラントに見られるような連続生産は取り込まれてこなかった。連続生産とは、製造プロセスが稼働している間、連続的に原材料を供給し、ところてんのように、継続的に生産物を生産する方法である。

医薬品業界でこれまでバッチ生産から連続生産への転換が積極的に行われてこなかったのは、高付加価値な医薬品ではバッチ式でも十分な収益を確保でき、品質や製造状況に問題がない限り、新たな設備投資を要する連続生産に転換する必要性が低かったためである。

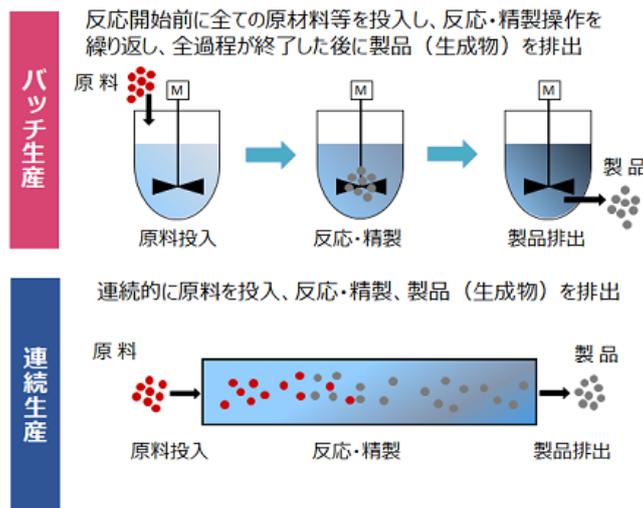
ところが1990年代中頃、米国でバッチ生産による医薬品の不良品が市場に出回るといった品質問題が発生し社会問題化した。また、バッチ生産の問題点として生産量を調整する能力の欠如が指摘されるようになり、連続生産方式への転換により、必要量を必要時に生産できることが期待されるようになった。2004年には米国食品医薬品局（FDA）が公表したガイダンスで、医薬品への連続生産適用が盛り込まれ、2018年には医薬品およびファインケミカル分野での連続生産採用が国家的戦略として重要課題であることが取り上げられるまでになった（「Strategy for American Leadership in Advanced Manufacturing」）。

2. 連続生産とは

連続生産のメリット

従来のバッチ生産とは、「原材料を製造設備に投入し、目的の単工程の製造操作が完了したら、生産物を一度に取り出す生産方式」である。この方式は、単工程ごとに操作を止め、原料投入、製造（反応・精製）、製品排出という操作を繰り返すため、操作が煩雑な上、オペレーションに人手がかかる（図表1）。

図表1 バッチ生産と連続生産の仕組み



出所：三井物産戦略研究所作成

一方、連続生産とは、「製造プロセスが稼働している期間中、連続的に原料が製造設備に投入され、製品が連続的に取り出される生産方式」で、この方式は、複数の工程を自動で制御することで全体の操業が単純となり、オペレーションの人的負荷が低い。

連続生産では、反応・精製・晶析などの単位操作を連結して、自動化を最大限導入するので省力化が図られ「効率（生産性、経済性）向上」、自動的なプロセスの常時監視により「製品品質や安全性の向上」、高い反応率により廃棄物が減り「環境負荷の低減」、設備がコンパクトなため「省スペース」であることが利点として挙げられる。バッチ生産に比べて設備投資額は増えるが、運転費用が抑えられることで、事業全体の経済性が改善することも期待される（図表2）。

図表2 バッチ生産と連続生産の特徴

	バッチ生産	連続生産
原料の投入／製品の回収	原料を非連続的に工程へ投入、操作が完了後、製品（生成物）をまとめて取り出す	原料を連続的に工程に投入し、一定時間後から連続的に順次、製品（生成物）を取り出す
製造工程	単位操作ごとにスタート/ストップを繰り返し、運転員の操作が伴う	単位操作を連結し自動化を導入することで、運転員の操作を伴わずに生産が継続する
生産設備面積	広い	省スペース
スケールアップ	開発中およびバリデーションで、スケールごとに検証作業と専用設備、商業生産用設備が必要となる	開発向けの機器を実生産に合わせて設計し、実生産では生産時間を調整することで、速やかな商業生産への移行が可能となる

出所 独立行政法人医薬品医療機器総合機構「革新的な技術の創生に対するPDMAの取り組み」を基に三井物産戦略研究所作成

また、生産時間を調整することにより、必要なときに必要な量をオンデマンドで無駄なく製造でき、製品保管・流通を含めた医薬品製造全体に与えるメリットが大きい。

生産量を調整できることから、開発・生産で同一設備を使用でき、基本的に商業生産へのスケールアップが不要となり、新薬開発における生産設備開発の期間短縮、費用削減につながる。

連続生産の実現に向けて注目される要素技術

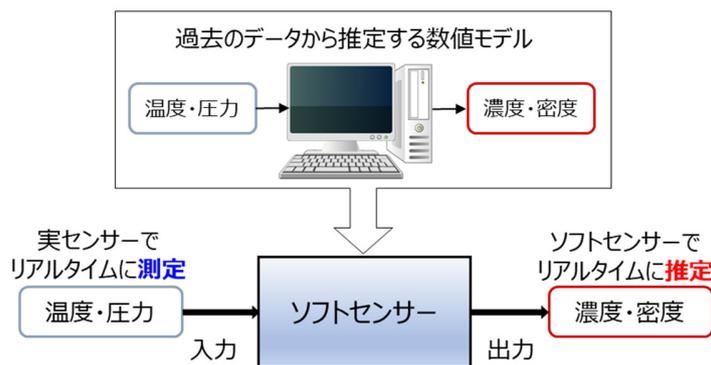
バッチ生産と連続生産では反応メカニズムが異なるため、医薬品製造における連続生産を実現するにはまず、連続生産に適した触媒と生産効率を最大限引き出す温度や圧力、反応容器の形状といったプロセス条件の探求が求められる。

そして、連続生産では生産を止めることがないため、工程内で起こる反応の挙動をリアルタイムにモニタリングする計測技術が重要となる。医薬品での連続生産が注目されるようになった2000年代前半は計測技術に課題があったため普及の本格化には至らなかった。しかしながら今般、技術開発が進み、連続生産への実装が可能となってきている。

リアルタイムモニタリングの課題を解決する重要な技術としてプロセス解析ツール（PAT：Process Analytical Technology）がある。PATとは製造プロセス中の反応の進み具合や温度・圧力といった状態の挙動をリアルタイムモニタリングする技術の総称である。

PATの中でもソフトセンサーと呼ばれる仮想計測技術の開発が注目されている（図表3）。ソフトセンサーは、実測が困難な情報をシミュレーション技術によってリアルタイムに推定する手法であり、実センサーによるリアルな計測に代わるとして高い関心が寄せられ、メーカー各社が開発を進めている。

図表3 ソフトセンサーの概要図



出所：東京大学工学系研究科化学システム工学専攻 船津・小寺研究室資料を基に
三井物産戦略研究所作成

反応のプロセスには温度や圧力、流量など、センサーでリアルタイムに測定できる変数もあるが、濃度や密度などはサンプルを取り、ラボで分析しなければ測定できない変数もある。分析に時間がかかるため、リアルタイム性が失われ、プロセス制御に時間遅れが生じてしまう問題が起こる。

ソフトセンサーでは、例えば過去に取得したデータの入力（温度・圧力）と出力（濃度・密度）を基に数値モデルを構築し、目的とする出力の値をリアルタイムに推定できる。現場で刻々と変化する温度や圧力の情報を実センサーで収集し、ソフトセンサーに入力することで、時間がかかる分析を介することなく濃度や密度の変化をリアルタイムに把握することが可能となる。加えて、サンプル採取から分析にかかる工数や分析機器のコスト削減にもつながる。

複雑な反応を伴うプロセスでのソフトセンサーの開発が今後期待されているところであり、連続生産の実装において重要な技術開発要素となっている。

3. 各国の取り組み状況

国内外における国家的プロジェクトでは、産業力強化の政策の下でEU、米国、オーストラリア、日本などがバッチ生産を連続生産に置き換える触媒や機器の技術開発、プロトタイプ開発を活発に進めている（図表4）。中でも米国のThe Pharmacy on Demandプロジェクトは、原料投入から錠剤加工まで、全ての工程の連続・自動化を目指すものであり、注目された。

図表4 国内外の連続生産関連プロジェクト

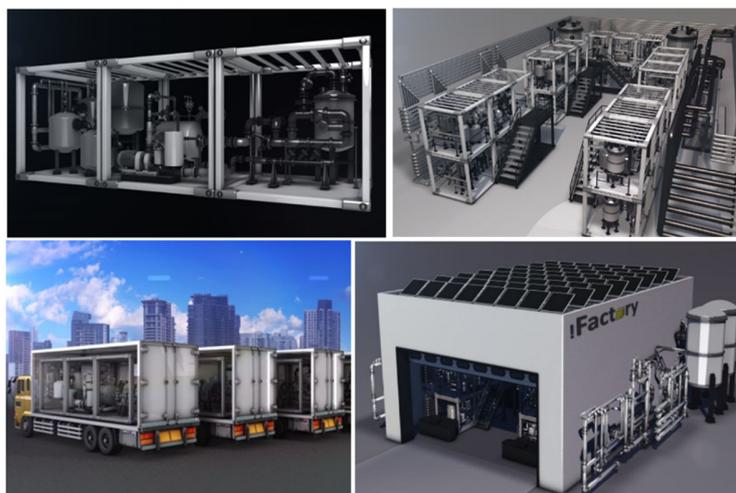
	プロジェクト名称	参加国、機関	内容
EU	F ³ Factory (FP7)	EU内9カ国 (2009～2013年：3,000万ユーロ) 化学企業が主導	・小規模化学プロセス開発
	SPIRE (HORIZON2020)、 COSMIC、One Flow等	英国、ドイツ、オランダ等 (2015～2020年：5,800万ユーロ) 大学が研究開発拠点化し、 化学・製薬等の企業とともに研究開発	・触媒、反応器、制御機器等開発 (約3,330万ユーロ) ・プロセス連系制御、最適化技術開発 (約2,430万ユーロ)
米国	The Pharmacy on Demand (Battlefield Medicine)	2011年～：1,000万ドル/年 米国防高等研究計画局（DARPA）が MIT等研究機関へ委託	・コンパクトな医薬原体製造プロセス開発 ・MITにて試作成功
オーストラリア	FloWorks	オーストラリア連邦科学産業研究機構 (CSIRO) 全体で2億豪ドル	・化学プロセス強化を目指す連続フロー合成 技術開発
日本	フロー精密合成コンソーシアム (FlowST)、 iFactory	FlowST は産学連携90社以上参加 産総研と東京大学が中心に連携形成 iFactoryは民間8社によるNEDO事業	・連続生産技術の向上と普及 ・小型で再構成可能なモジュール型を開発

出所 NEDO技術戦略研究センター資料等を基に三井物産戦略研究所作成

日本では、産学官連携のフロー精密合成コンソーシアム (FlowST) が2015年に立ち上がり、経済産業省と国立研究開発法人新エネルギー・産業技術開発機構 (NEDO) が開発を後押しし、NEDO実証プロジェクトとして「iFactory (アイファクトリー)」の開発が民間企業8社を中心に進められている (図表5)。iFactoryは、製品に応じて再構成可能な製造ラインを持ち、必要な製品を必要な分量だけ生産できる柔軟なオンデマンド商用生産の実現を目指している。反応・精製・晶析などの単位操作を個々のモジュール内に装備し、製品に応じて工程を変化、構成し直すときには、モジュールの連結を組み替えられるようになっている。原料投入

から製品排出まで、全ての工程を自動化させ、必要とするスペースはコンビニ1軒程度、また、設備をコンテナに格納してトラックで移動、現地で簡便に医薬品を製造できるシステムも提案されている。デモプラントの完成は2022年度の予定とされている。

図表5 iFactory が目指す再構成可能な連続生産設備



出所 株式会社 iFactory

製薬企業の取り組みでは、欧米企業を中心に連続生産の積極的な導入が見られる（図表6）。取り組みが早かった米Eli Lillyや米Pfizerは連続生産でのFDA承認を取得し、すでに商用生産に入っている薬品がある。スイスのNovartisはMITとの共同研究の成果を基にCONTINUUS Pharmaceuticals社を設立、連続生産の設備設計サービスを提供している。韓国のSK biotekは、石油化学事業で培った触媒・プロセス開発の技術力を医薬品の連続生産に活かし、多くのバッチプロセスに連続生産を導入した。

図表6 連続生産に取り組む主な製薬関連企業

	企業名	取り組み
米国	Eli Lilly and Company	原薬・製剤ともに連続生産に取り組み、設備を導入。 2017年に連続生産で製造した乳がん治療薬がFDA承認取得。 日本イーライリリーでも日本初となる連続生産の新薬をPMDA承認取得。 連続フロー反応装置を日本の製薬メーカーにも納入。
	Pfizer Inc.	2018年に連続生産で製造した急性骨髄性白血病治療薬がFDA承認取得。 GEA社と共同でポータブルな連続式固形製剤装置の開発を行う。 GEA社、G-CON社とコンソーシアム結成し、コンテナトラック型装置を設計検討。
スイス	Novartis International AG	MITとの共同研究で連続生産を開発 (Novartis-MIT Center for Cotinuous Manufacturing)。 原料投入から合成、製剤までを一貫して実現するEnd to Endな装置を目指す。 新たにCONTINUUS Pharmaceuticals社を立ち上げ開発、導入を推進。
韓国	SK biotec Co. Ltd.	触媒開発、プロセス開発、エンジニアリングを一貫して実施できる体制を保有。 連続生産においても医薬品製造のプロセス開発から商業運転設備まで取り組む。 世界有数の連続生産設備を保有。
日本	シオノギファーマ株式会社	塩野義製薬で培った連続生産の成果や知見を活用し原薬、製剤の連続化を推進。 固形製剤の連続生産から導入を開始、2021年までにその他製薬工程へも導入。
	高砂香料工業株式会社 株式会社高砂ケミカル	高砂香料工業はLAH還元による中間体製造の連続生産に成功。 高砂ケミカルはEli Lillyと提携、バッチ式反応装置を連続化するなど積極的に導入、 NEDO事業のiFactory開発で中心的な役割を担う。

出所 NEDO技術戦略研究センター資料などを基に三井物産戦略研究所作成

日本では、シオノギファーマが2021年までに固形製剤、治験薬、原薬の製造工程の連続生産体制を整えるとして設備投資を計画、進めている。高砂香料工業は、自社技術の展開により中間体の連続生産に成功、また、高砂ケミカルはEli Lillyと提携し、Eli Lillyが提供する連続フロー反応装置を設置、海外で先行する技術を取り込み、連続生産を積極的に導入している。

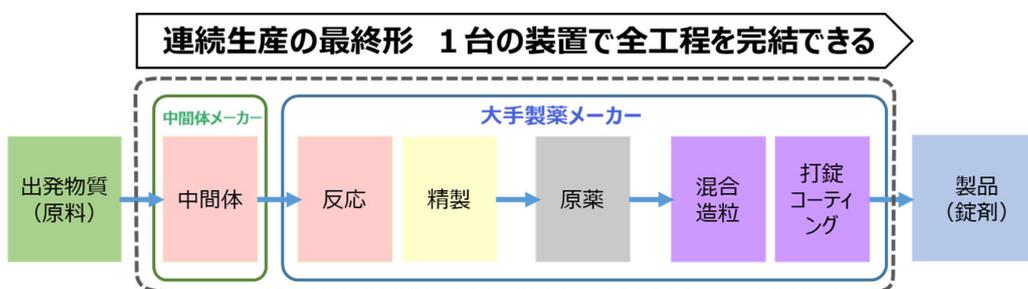
4. 今後の展望

医薬品分野での展望

現時点では、一部の医薬品製造に連続生産が導入され始めている状況である。また、バッチと連続を混在させるハイブリッド型の検証も進められている。これは、例えば反応・精製工程（原薬工程）を従来のバッチで生産し、晶析から錠剤を加工する工程（製剤工程）を連続生産とするといった、バッチと連続を混在させる方法である。今後は、ソフトセンサーなどのセンシング技術の進展がハイブリッド型をさらに進化させ、製造プロセス全体での一気通貫型の連続生産の実現を後押しするだろう。

一気通貫型の連続生産では、原料を投入すれば錠剤の薬品まで1台の製造装置で一気に生産でき、その実現は、設備を所有する製薬メーカーが製薬工程の全てを担えることを意味する（図表7）。連続生産はこれまで分業体制だった中間体メーカーと大手製薬メーカーが構成するバリューチェーンを変革する可能性がある。

図表7 連続生産の最終形と医薬品製造サプライチェーン



出所：三井物産戦略研究所作成

ファインケミカル分野での展望

化学品産業の中でも有機化学品や合成樹脂、農薬といったファインケミカル分野では多くがバッチで製造されている。

これらのファインケミカル製造においても、今後、運転にかかる工数削減、安全、コンパクトな設備を求めて連続生産の導入が進むとみられる。

例えば、医薬品に比べ単価が低い農薬製造でも、国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構（NARO）の研究開発プラットフォームの「低価格農薬を実現する革新的生産プロセス」の中で、農薬の連続生産プロセスを産学連携で開発するなどの動きが出てきた。

規制が厳しい医薬品製造よりも先にファインケミカル製造において連続生産の導入が進むという見方もあり、連続生産に関わるエンジニアリングメーカーや機器メーカーへの波及も予想される。

当レポートに掲載されているあらゆる内容は無断転載・複製を禁じます。当レポートは信頼できる情報ソースから入手した情報・データに基づき作成していますが、当社はその正確性、完全性、信頼性等を保証するものではありません。当レポートは執筆者の見解に基づき作成されたものであり、当社及び三井物産グループの統一的な見解を示すものではありません。また、当レポートのご利用により、直接的あるいは間接的な不利益・損害が発生したとしても、当社及び三井物産グループは一切責任を負いません。レポートに掲載された内容は予告なしに変更することがあります。