

医薬品の工業化研究，製造における分析技術の寄与と現状

上田正史*

1. はじめに

国内大手の化学会社において，医薬品に関わる分析業務に従事したのは1982年春のことである。以来，複数の化学会社，製薬会社，創薬ベンチャー企業において，医薬品原薬，製剤，再生医療等製品に関する開発工業化研究，製造，品質管理等の業務を経験してきたが，その間に分析技術の進歩がもたらす様々な変化を目の当たりにすることとなった。また，医薬品業界のグローバル化にともない，海外の規制の考え方が導入されたことと相まって，医薬品管理における分析部門の立ち位置が様変わりしてきた。本稿では，低分子医薬品を中心として，分析技術の進歩の医薬品の品質向上への貢献，海外との規制の協調が分析部門に与えた影響について紹介し，医薬品と分析技術のあるべき関係について考察したい。

2. 医薬品とは？

2.1 医薬品の定義

日本国内において医薬品は，「医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律」（薬機法）第二条で以下のように定義されている。

- (1) 日本薬局方に収められている物
- (2) 人又は動物の疾病の診断，治療又は予防に使用されることが目的とされている物
- (3) 人又は動物の身体の構造又は機能に影響を及ぼすことが目的とされている物

なお，近年話題になっている細胞医薬品については，本法律において，医薬品ではなく再生医療等製品と定義されている。ただし，欧米では同様の定義はなく，医薬品として扱われている。

2.2 日本薬局方

日本薬局方は，薬機法の規定により，厚生労働大臣が薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて定めた医薬品の規格基準書である。通則，生薬総則，製剤総則，一般試験法及び医薬品各条から構成されている。医薬品各条の収載品目は繁用医薬品が中心である。すべての医薬品が収載されるわけではなく，行政側の収載方針に合致した医薬品で企業側が希望した場合に限られる。企業にとっては医薬品の品質試験が標準化される等のメリットがあるものの，デメリットも多々あり，収載希望は限定的である。

2.3 海外の薬局方と国際調和

海外各国（地域）でも薬局方が制定されているが，内容はそれぞれ異なる。主要な国，地域の薬局方は以下のとおりである。

- ・米国 United States Pharmacopeia (USP)
- ・欧州 European Pharmacopoeia (EP)
- ・英国 British Pharmacopoeia (BP)

薬局方を含めた各国の薬事規制の違いは，製薬企業による医薬品のグローバル展開において大きな負担となり，結果として各国での医薬品へのアクセスに差が生じることとなる。1980年代，地域内での規制調和を進めていた欧州がホストとなり，米欧日3極で規制調和の可能性について議論が始まり，会議体として1990年，国際規制調和会議（International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH）が創設された。ICHにおいては3極の規制当局及び企業の代表者が選択されたテーマ毎に議論を行い，合意内容を規制共通の

*株式会社ヘリオス生産部エキスパート

ガイドラインとして発行する。合意内容は各国の薬局方、行政の規制に取り込まれ、共通化される。これまでに品質、安全性、有効性、複合領域の4区分で多くのガイドラインが制定され、各国の規制に反映されている。現在ではカナダ、スイスをはじめとして、ブラジル、中国、シンガポール、韓国、台湾、さらに関連業界団体が参画し、WHOがオブザーバーになる等、世界的な広がりをみせている。

3. 医薬品評価に関わる分析手法

医薬品は外観のみで品質を判断できない製品であり、物理、化学等分析による品質評価は必須である。医薬品の品質管理に用いられる分析法は、企業が設定し製造販売承認申請時に国の審査を受けて決定するものであるが、国内において基本となるのは日本薬局方記載の分析法である。日本薬局方には一般試験法の項があり、試験法や規定すべき試験条件について詳細に書かれている。新規分析技術についても、参考情報として記載され、特に簡便で鋭敏な試験法を積極的に導入することが推奨されている。また、医薬品各条には医薬品（医薬品原薬及び製剤）毎の規格及び分析法が規定されている。

評価試験は大枠として化学的試験、物理的試験、生物学的試験に分類される。全体的に化学的試験の比率は減少傾向であり、低分子医薬品ではクロマトグラフィー、分光学的測定法、質量分析法等の物理的試験が中心となってきている。また、無菌医薬品評価のための生物学的試験は継続的に用いられている。

4. 医薬品開発に関わる分析技術（原薬不純物を例として）

4.1 医薬品開発のステップ

医薬品開発は有効成分を見出すための創薬研究から始まる。候補物質の中から新規物質を決定し、非臨床試験で有効性、安全性を確認して、問題がなければヒトでの有効性、安全性を確認する治験

へと進める。その一方で、製品供給体制を確立するため、原薬製造法、製剤処方開発、製剤製造法、品質規格及び分析方法の開発、製剤の安定性試験が並行して行われる。これらの研究はCMC研究（Chemistry, Manufacturing and Control）と称される。一連の試験結果が揃い、製造、品質管理の方法が確立したところで製造販売承認申請が行われ、審査、承認、薬価収載、上市へと進むことになる。

4.2 原薬不純物の管理

原薬不純物の検討と品質設計は、医薬品の開発工業化CMC研究において、化学的および安全性の観点から重要課題となっている。本要件についてはICHにおいて早くから議論が行われており、国内でもICHでの検討経過に合わせて1995年9月25日付で厚生省より「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン」が通知された。その後、2002年8月のICHでのQ3A原薬不純物に関する最終合意を受けて、2002年12月16日付で「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン」の改定版が通知された。その後も議論が進み、2006年12月に不純物量の閾値についての一部改定の通知が発出されている。

原薬不純物の検討として、化学的観点からは不純物の分類と構造決定、規格の設定及び分析法の検討、安全性の観点としては試料中の不純物量について、安全性試験及び臨床試験結果から考察が行われる。さらに、近年の分析技術の進展にともない、極微量以下の不純物についても安全性確認が必要となってきている。

4.3 不純物の分析と品質設計

原薬不純物は由来や性質から、以下の3種類に大別される。

- ・無機不純物
- ・残留溶媒
- ・有機不純物

無機不純物は製造工程に起因するものであり、通常、構造のよく知られた物質である。具体的には工程で使用される試薬、配位子及び触媒、重金属又は他の残留金属、無機塩類、その他の物質（ろ過助剤、活性炭など）が挙げられる。分析法としてはICP-MS、ICP-AES、原子吸光分析（AAS）が主として用いられるが、これらの分析手法は基本的に確立されており、ターゲットとなる対象物質と限度も規定されている等、管理方針は明確である。製品への含有量が常に少なければ規格設定も不要とされている。

残留溶媒の由来は原薬の合成の際に溶液あるいは懸濁液を調製するための媒体として使用される有機又は無機の液体である。分析に用いるのはGC-MS、GC-FID等でこれらも分析手法として基本的に確立されている。また、毒性データも豊富に存在し、規格も規定されている。無機不純物と同様に、規格設定は安全性の観点から残留量が安定して少なければ不要とされる。

有機不純物は製造工程に由来する不純物及び原薬の保存中に生成する分解生成物で、構造既知、未知のもの、揮発性、不揮発性のものが混在する。具体的には出発原料、副生成物、工程中間体、分解生成物、工程で使用する試薬、配位子及び触媒等が挙げられる。分析法としては、LC、LC-MS、GC、GC-MS等が用いられるが、構造解析が必要な場合には分取LC、NMR、LC-NMR等が用いられる。また、不純物について毒性データがない場合には、毒性試験や分子構造からの毒性予測が必要となる。

4.4 LC法による有機不純物分析と安全性確認

LC法による有機不純物分析においては、高～低極性物質を同時に分析する必要があるため、一般的に有機移動相溶媒の濃度グラジエント条件が多用される。その際には、保持されないもの、溶出しがないものがないかの確認が重要である。カラムは逆相系が種類も多く、頻繁に用いられている。また、検出器は主にUV/VISが汎用されるが、

光吸収がない不純物を検出するには荷電化粒子検出器（CAD: Charged Aerosol Detector）等が必要となる。測定結果の含量表示には相対面積パーセント法を用いるが、主成分、不純物における質量単位当たりの検出感度が大きく異なる場合は補正が必要となる。未知不純物における構造決定の要否は、含量測定結果で判断するが、基準となる閾値は「患者への投与量から安全性を考慮した値」を用いる。厚労省による原薬の不純物に関するガイドラインに示されている閾値を表1、安全確認までの手順を図1に示した。

4.5 構造決定技術の進歩がもたらしたもの

製造法開発研究において、以前は構造未知の物質が製造工程で認められた場合、合成、精製条件をひたすら振ってみて該当物質を消失させる条件を探す対応が中心であった。しかしながら、分析装置の進歩が構造決定を比較的容易にしたことから、不純物生成のメカニズムが予想できるようになり、合成等条件検討の加速化が可能となった。また、原料由来の不純物、生成する可能性のある分解生成物、化学反応及びその条件に関する知見から存在が予測される不純物について、工程中での挙動の考察が容易となった。その反面、分析法の高感度化、高分離化により多くの不純物が検出されるようになり、個々の安全性評価やプロセス見直し等で検討の負荷が大きくなった。さらに不純物の存在が量的な考察を無視して独り歩きし、社内外から過剰な対応を要求されるケースも散見されている。

5. 分析技術の進歩と品質管理の変遷（HPLCを例として）

5.1 医薬品評価（品質管理試験）と分析技術

1970～80年代の医薬品工場は、他の製造業と同じく、製造がすべての中心の場所であった。製造部門は職人の世界で、製造技術への自信は絶対であり、品質部門は軽視されがちであった。しかし、製品の複雑化、多様化から、品質を製造部門

表 1. 構造決定及び安全性確認要否の閾値¹⁾

1日最大投与量 ^{*1}	報告の必要な閾値 ^{*2,3}	構造決定の必要な閾値 ^{*3}	安全性確認の必要な閾値 ^{*3}
≤ 2g/日	0.05%	0.10%又は1日摂取量 1.0 mg (どちらか低い方)	0.15%又は1日摂取量 1.0 mg (どちらか低い方)
> 2g/日	0.03%	0.05%	0.05%

- * 1 1日当たりの原薬の摂取量
- * 2 これより高い閾値を用いる場合は、科学的妥当性を示すこと。
- * 3 毒性の非常に強い不純物については、これよりも低い閾値が適当な場合もある。

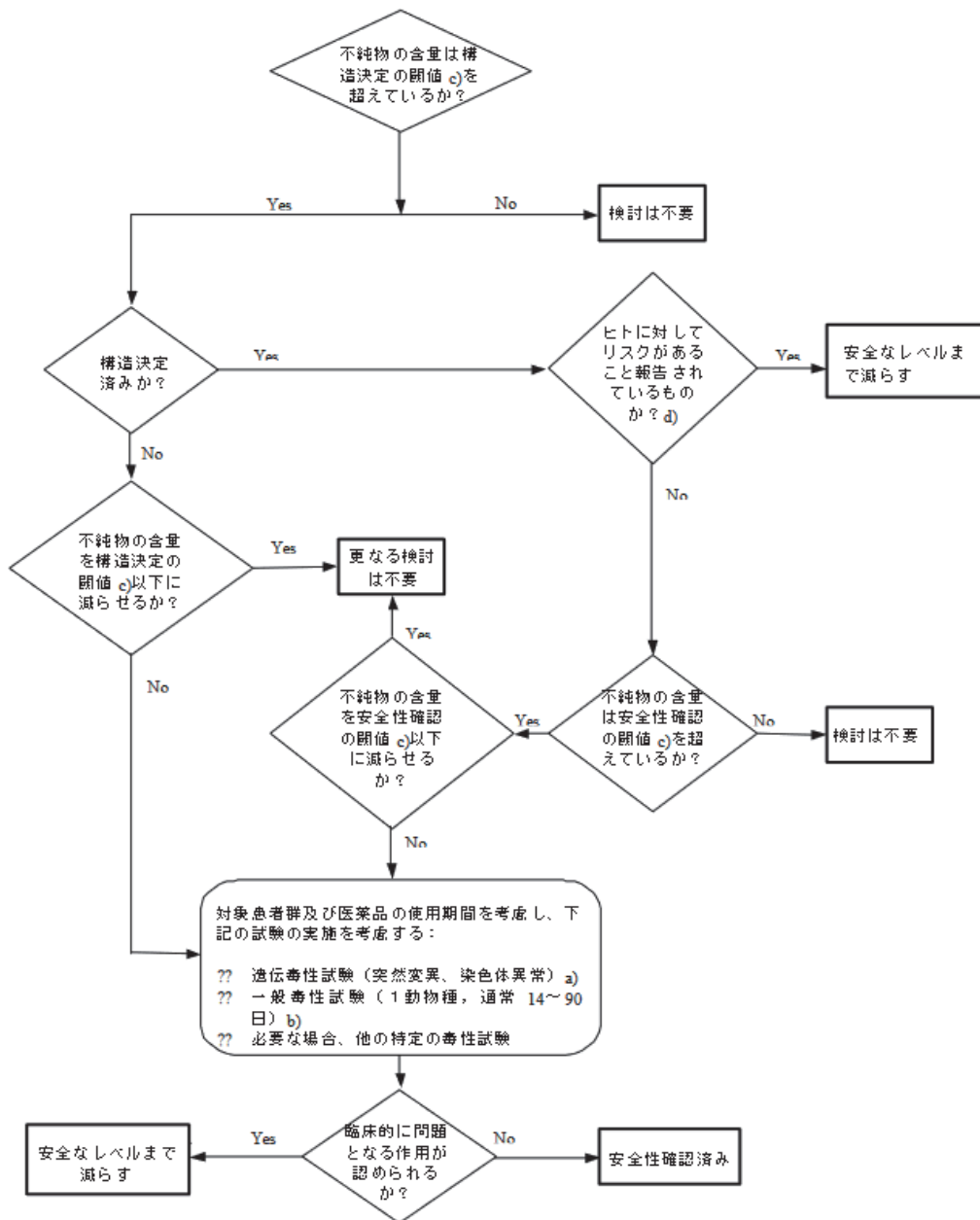


図 1. 安全確認のためのフローチャート²⁾

のみで確保することが困難となり、時には工程において予想もしない副生物を生み、医療事故の発生、顧客の信頼喪失といった事態を引き起こすこともあった。幸いにも、工場内において当時の品質部門は同時に分析技術部門でもあり、製造部門に協力して問題解決にあたったことから、品質部門の地位が向上することとなった。

5.2 分析技術の進歩：HPLC の例

1970年代のLCシステムは移動相一液系で、デガッサー及びカラムオープンは無く、マニュアルインジェクターでの注入、UV検出器はフィルターによる一波長選択、アウトプットはXYプロッターと積算機、という構成であった。また、原薬工場の品質試験室では、直射日光や隙間風の入る窓、温冷風送風だけの空調等、分析装置を設置する環境としては劣悪な場合も多々あった。そのような状態の中で、安定してデータを出し続けた熟練オペレーターには頭が下がる思いである。

しかし、その後の装置の進化は目を見張るものがあった。まずはアナログレコーダーと積算計が一体化したデータ処理装置が発売され、当初は1データのみではあったが、クロマトグラムを記憶することができるようになり、再計算が可能となった。1984年に国内分析機器メーカーが発売したLCシステムはオンラインデガッサー、デュアルポンプとシステムコントローラー、オートサンプラー、カラムオープン、連続波長可変UV/VIS検出器の構成で、移動相溶液への気泡混入の防止、2液グラジエント分析、カラム温度コントロール、サンプルの自動注入ができるようになった。分析の再現性が飛躍的に向上し、グラジエント分析においてはクロマト差分計算までも可能になったのが驚きであった。コストも下がり、従来主流であった海外製HPLC装置のポンプと検出器のみの価格でフルセットが購入可能となり、国内で一気に普及が進んだ。

その後、PCの性能が上がったことから、システムコントローラーとデータ処理装置が一体化した

ワークステーションが開発された。オペレーション用ソフトウェアが、普及し始めたMS Windowsに対応したことから汎用性が一気に高まり、他の装置との接続等、ネットワーク化も進んだ。

一方、カラムについても改良が進んだ。担体の素材については、シリカゲル主体である状況は変わらないものの、形状が破碎状から球状に変わったことで均一性が向上した。現在では微粒子化や、モノリス、コアシェル等の形状の異なる担体も汎用されている。さらに、修飾、表面処理等によりカラムの性質を細かくコントロールできる様になり、再現性の向上、理論段数の改善、分離性能の多様化がはかられた。また、装置同様にカラムの低価格化が実現し、例えば1980年頃に汎用されていた海外製のODS 30 cmカラムは13万円/本と高価であったが、現在では2分の1から4分の1程度で購入可能となっている。

このように、HPLCのハードウェアはこの40年で劇的に進歩し、分析操作の効率化、分析精度の向上に大きく貢献した。分析の現場において、オペレーターは安定してデータを出すために装置を熟知する必要がなくなり、決められた手順を正確にこなすことが重要となった。一方、ワークステーションの普及により装置のブラックボックス化が進み、結果としてオペレーターの技術力低下を招くこととなった。

6. GMP がもたらした品質部門の変化

6.1 GMP (Good Manufacturing Practice)

GMPは、米国食品医薬品局が1938年に連邦食品・医薬品・化粧品法に基づいて定めた「医薬品等の製造及び品質管理の基準」が原型となる基準である。日本では1980年9月に医薬品GMP省令として施行され、その後、原薬GMPを含めた形で集約され、2004年12月「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」として制定されている。

GMPは製造所において行わなければならない製造管理及び品質管理について規定したものであ

るが、米国発祥という成り立ち上、基本的には欧米の社会構造と思考を前提として構成されている。製造所における学歴社会に基づく強固な階層制はオペレーターと管理職の間に壁をつくり、経験が浅い高学歴の若い管理者を生み、熟練工が育たない環境を生み出している。個人生活中心の価値観は、業種に拘らずより良い処遇を求めて転職を繰り返すことを是とする。海外の大手製薬企業で使われていた無菌作業者の現場教育用ビデオには、オペレーターがクリーンルームで避けるべき行動として、新聞を読む、菓子を食べる、等が含まれていて、そこまで必要なかと驚いたが、実際に新聞を更衣室に持ち込むオペレーターもいて、初歩的な教育の必要性を実感したものである。

GMPの基本となる思考は「人間はミスを犯し、楽をしようとするものである」という性悪説である。この前提に立って、行為の責任、権限の範囲を明確化する契約社会が形成され、システムは論理的に構築されてミスや故意の省略の防止を目指す。結果については完全というものはなく、統計的手法を多用し許容範囲を規定する。医薬品による医療事故はあってはならないものではあるが、現実的に対応可能な範囲で品質と供給の折り合いをつけるためのシステムといえる。

6.2 GMPにおける品質評価試験

GMPにおいては、製造された医薬品の品質評価システムについても規定されている。品質評価試験は品質部門が実施するが、規格及び試験方法自体は、必要な知識を持つ者が科学的根拠に基づいて設定し、バリデーションにより妥当性を証明する。設定された試験法は標準作業手順書(SOP)として文書化する。SOPには書かれた通りに実施すれば試験が成立するように、詳細を記述する。また、試験指図書、作業記録書、試験報告書等書式も作成される。

試験実施体制として品質管理責任者、試験責任者、試験担当者等が任命される。任命に先立って必要な教育訓練が実施され、業務遂行が可能な能

力を有すると判定される必要がある。

試験実施に際して、品質管理責任者は検体採取指図書、試験指図書等を発行し、各担当者へ作業を指示する。各担当者は記録書書式に作業を逐一記録する。指示されたこと、SOPで規定されたこと以外は実施できない。試験中にトラブルが発生した場合は品質管理責任者へ直ちに報告し、対処について指示を仰ぐ。自身で判断して試験の継続、やり直し等を実施してはいけない。上位者は全ての測定データをチェックし、判定を行う。

6.3 データの完全性 (Data Integrity)

近年、データ改ざんを防止するため、データの完全性を保証するシステム強化が求められている。データは、作業(試験等)が正しく実施されたことを証明する唯一の記録である。データの基本要件として、Attribute(帰属/責任の所在が明確である)、Legible(判読/理解できる)、Contemporaneous(同時である)、Original(原本である)、Accurate(正確である)が挙げられており、これらは各項目の頭文字を取って“ALCOA原則”といわれる。近年では、さらにComplete(完全性)、Consistent(一貫性)、Enduring(永続性)、Available(可用性)が加えられた“ALCOA+”が用いられる。なお、これらの要件は分析装置が作り出す電子データそのものにも適用されるため、装置メーカーによる対応が必須となっている。

6.4 GMPが分析部門にもたらしたもの

欧米の社会構造においては製品品質向上、安定化に必須と思われるGMPであるが、現場組織が品質を支えてきた国内製造所におけるGMPの効果は全く様相が異なる。品質部門において、分析トラブルが発生した際、オペレーターが独自に判断、対処する権限がなくなり、結果としてオペレーターの技術に対する興味と習得の機会が失われ、また、責任明確化の結果として、組織自体もかつてのような分析技術部門としての役割を放棄せざるを得なくなった。規制遵守のみにフォーカ

スし、自身も部下にも分析技術は必要ない、と考える管理者が多くなった。装置に対する知識不足、異常対応の手順が煩雑なことに加え、分析技術の進歩が装置のブラックボックス化を加速したことも重なり、装置故障については、些細なものでも業者を呼んで対処させることが増えている。GMPでは使用する機器をGMP対象機器として厳密な管理を行うため、機器のGMP試験専用化が進み、ICP-MS、LC/MS/MSなどの高価な装置でさえ、稼働率が低くても品質試験専用装置として管理するケースも見受けられる。装置の購入、管理コストが高いことから、試験自体を外部機関に委託するケースも多くなっていて、自社内に分析部門を持たない製造所もある。装置のみならず、分析自体がブラックボックス化してきている感がある。

7. おわりに

医薬品の品質を維持するために、分析技術は不可欠である。品質管理に必要な分析技術は薬局方等で規定、標準化されてきたが、分析技術の進歩により測定が安定化したことで熟練作業者が不要となり、オペレーターの技術が低下傾向にある。また、GMP等の規制が強化され、品質部門は規制対応にフォーカスするようになり、分析技術者が育ちにくい環境になった。

分析技術の進歩は多くの新しい分析情報を生み

出し、今までわからなかった品質上の問題が見えてくるが多々ある。分析技術者はデータの品質を十分理解し、医薬品本来の有効性を損なわないように活用していくことが重要と考える。

謝辞

この度、コロナ禍の渦中にもかかわらず令和2年3月7日、京都大学楽友会館における京都化学者クラブ公開セミナーでの講演、ならびにその内容の執筆の機会を頂いた。大学を出て38年間、企業の開発、製造、品質管理の現場での職務に従事してきたが、今までの経験や知見を整理する良い機会となった。お声掛けいただいた京都大学水圏環境解析科学研究領域の宗林由樹教授に心より感謝申し上げます。

参考文献

- 1) 厚生労働省医薬局審査管理課 医薬審発第1216001号「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」(平成14年12月16日)別紙1
- 2) 厚生労働省医薬局審査管理課 医薬審発第1216001号「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」(平成14年12月16日)別紙3