

医薬品の製造方法の重要性

医薬品について日本では、どのような有効成分がどのくらい含まれているかのみに関心がもたれる傾向が強い。すなわち、同じ成分ならどんなブランドでも効き目や安全性は同じだろうと考えられている。医薬品の有効性や安全性を考える時に、これだけでは不十分であることは、後発医薬品の使用促進策を進める関係者などには意外と理解されていない。

例えば、錠剤などについても、決まった成分が決まった量だけ入っている、胃や腸で溶け出して血液中に吸収されなければ有効性は発揮できないし、溶け出しすぎても問題である。医薬品の溶出性の違いと言われているものである。いかに安定した溶出性を流通段階でも変わらずに維持させるために、先発品メーカーは製剤設計や厳格な製造管理や品質管理等に多大の努力を払っている。

■ 品質管理は原料の品質管理から

医薬品については 1990 年代に品質の再評価という形で溶出試験が導入されているが、日常的な品質管理は全て個々の製薬企業に任されている。医薬品の溶出性は、錠剤を作る時の条件の微妙な変化だけではなく、有効成分の結晶形などの変化も影響するといわれている。

常に安定した溶出性を有する医薬品をコンスタントに医療の場に提供するためには、同じ製造方法の原料を、同じ製造元から購入して用いたり、同じ製品を同じ製造条件で連続して製造するなど、先発品メーカーは厳重な製造管理・品質管理を行って品質の確保を図っている。一方、原料の入手先が一定せず、多品種少量生産せざるを得ない後発品メーカーは、先発品メーカー以上の製造管理・品質管理能力が要求されている。

このように、目に見えない、原料の購入先や製品の製造管理・品質管理技術の違いが薬の効き目や、品質の安定性に重要な役割を演じており、それが製造コストに反映していることが関係者にもっと評価されるべきであろう。

■ 原料の製造段階から品質管理が必要

医薬品の品質に影響するさらに重要な要素は、医薬品原料の製造方法である。わが国では従来から医薬品は規格に合致すれば問題ないとの考え方が強く、医薬品原料の公定規格などを決めている日本薬局方にも、規格は定められているがその製造方法は規定されていない。

しかしながら、製造方法が異なれば当然のこととして残留する可能性のある不純物は大きく異なり、その不純物が有害性を有していた場合には、たとえ規格に適合していても安全性に大きな問題があるわけである。

たとえば 1988 年、米国で必須アミノ酸である L-トリプトファンを含む健康食品を摂取した人に、血中に好酸球が異常に増加して筋肉痛や発疹を伴う好酸球増加筋肉痛症候群が発生し、多数の死者を含む大きな健康被害が起きた。この被害の原因である L-トリプトファンの場合は、大腸菌の遺伝子組換えによる発酵法により製造されていたが、製造方法を変更したために有害な不純物が生成され、最終製品に微量ではあるが含まれていた。しかし、それに気付かず、従来の規格に適合したために健康食品に加工して販売され、大きな健康被害につながったものである。同製品は日本薬局方の規格にも適合し、わが国においても医薬品原料として用いられたため、不純物によると思われる健康被害が一部報告されていた。

■ 医療機器内の日本薬局方グリセリンに不純物が

わが国においても、いくつかの原因が複合はしているが、医薬品の製造方法が原因の一つとなった健康被害事件が起きている（「薬事温故知新」No. 11；2010年11月号参照）。1982年、血液透析用ダイアライザーの不良品による健康被害事件である。当時はダイアライザーの価格は統一価格で、如何に安く作って安く売るかという価格競争も激しく、そのような中でこの健康被害事件は起きた。

関西地方において、特定の医療機器メーカーのダイアライザーを用いた人工透析患者に原因不明の結膜炎様症状が発生し、眼球の充血、頭痛、吐き気等で、患者は最終的に200名近くになった。原因は3つあった。

第一の原因は、血液の通るセルロース製のフォローファイバーとダイアライザー本体とを接続する接着剤ウレタンポリマーの重合工程管理が不備であったため、ウレタンモノマーやオリゴマーが残り、それが血液中に流れ出したことである。

第二の原因は、フォローファイバー中に詰められていたグリセリン中の不純物である。日本薬局方の規格に適合する「日本薬局方グリセリン」ではあったが、その中に不純物として抗酸化剤が含まれていた。グリセリンは通常、ヤシ油などの天然植物油の鹸化（けんか）や化学合成により製造されるが、ダイアライザーに使用されていたグリセリンは、マーガリンその他の食用油の廃油を原料に製造されていた。食用油には酸化を防止するために食品添加物である抗酸化剤が含まれており、グリセリンの製造工程では除去できず、血液中に直接入り健康被害を起こしたわけである。日本薬局方の規格は、食品の廃油を原料として製造するような製造方法は想定して作られていなかったことから、規格試験をすりぬけて合格品として流通していた。

この事件を契機に、医薬品原料の製造方法に注目した規格が重要であるということが再認識された。日本薬局方の規格は合格基準ではなく、最低基準であり、個々の製品の

製造方法に応じた追加規格試験が必要という考え方に徐々に変更された。また、承認書においても、製造方法を出来るだけ詳しく記載させる方向になってきている。

第三の原因は、本来ならダイアライザー使用に際して生理食塩水で洗浄してから使用すべきであるが、一部の医療機関で経費節減のためか手抜きしていたために不純物が洗浄されず被害を拡大させた。

また、1990年代終りから大きな問題となったBSE問題では、どこの国のどこの牧場で、どのように飼育管理されたウシのどの臓器が原料として使われているのかが問題となった。原料製品を製造する段階でどのような製造管理がなされているのかなど、最終製品を見ただけでは判断できない部分が、実は医薬品の安全性に極めて重要な意味を持っていることが明らかになっている（「薬事温故知新」No. 3；2010年3月号参照）。

■ バイオシミラーにおける「品質の差」

更に、近年医療上の重要性を増している抗体医薬品などの生物由来製品においては、何をもって先発品と同じだといえるのかさえ明らかではない。たとえ有効成分の種類が同じだと仮定しても、生産に用いる動物細胞の種類の違いだけではなく、細胞株の違い、培養条件の違い、精製方法の違いなどが複雑に絡み合っており、如何に原料段階からの製造方法が重要かを示している。

製造方法の重要性が繰り返し指摘されているにもかかわらず、最終製品が、規格試験や国家検定に合格しさえすれば安全であるとの誤った考え方が、相変わらず関係者から示されることがいまだに多い。

行政関係者や医療関係者が、このような目には見えない、まさに製品に組み込まれた「品質」の違い、医薬品の有効性や安全性に深くかかわっているその製造方法や製造管理・品質管理の違いの重要性を理解し、その価値を認識することが望まれる。

（土井 脩；医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団理事長）