

医薬品（原薬・中間体・原料）

茂森 一輝

1 はじめに

薬と聞いてどのようなものを想像するだろう。我々が普段最もよく目にしていて錠剤やカプセル剤を思い浮かべる人が多いのではないだろうか。その他に、点眼剤（目薬）や喉に吹きかけるスプレーのような液体のもの、シップ剤のような外用薬など様々な形態の医薬品がある。実は、そのいずれの形態の医薬品もその重量のほとんどが、実際に薬としての効き目を持っている有効成分以外の化合物で占められており、有効成分は医薬品中にほんのわずか（数mg～数十mg）含まれているにすぎない。ここでは、そのわずかに含まれている有効成分（以下、原薬とする）にスポットを当て、その原薬が製造される工程における分析のための試料（原薬・中間体等）の取り扱い方について述べることにする。

2 原薬・中間体・原料における分析とは

取り扱い方の本題に入る前に、原薬・中間体・原料において、どのような分析を実施しているのか、知っていただけた方が良くと思うので、ここでは医薬品にするために必要な分析について、簡単に説明しておく。

まず、医薬品の原薬・中間体・原料には、安全な医薬品を提供するために、品質試験と呼ばれる品質を保証するための様々な試験が課されており、通常、日欧米の規制当局と製薬業界団体を中心に構成されたICH（医薬品規制調和国際会議）が作成したガイドラインを基に実施されることが多い。品質試験の試験項目には大きく分けて、性状・確認試験・純度試験の三つがある。性状はその化合物の形や色を表すものであり、通常、肉眼での観察により試験している。確認試験は、その化合物が目的の化合物であることを同定するためのもので、赤外吸収スペクトルや核磁気共鳴スペクトル等を使用することが多い。純度試験は、まさしくその化合物の純度を調べるために実施する試験であり、試料中に原薬等の不純物が何パーセント含まれているかを数値化するものである。医薬品の分野で実施されている純度試験の代表格と

Pharmaceutical Products.—Drug Substance, Intermediate, Raw Material—

して、類縁物質試験がある。類縁物質試験とは、目的の原薬・中間体及び原料を製造する過程で生じる副生成物等を確認するものであり、一般に高速液体クロマトグラフィーを用いて実施することが多い。その他にも、純度試験として、水分、残留溶媒、重金属試験、キラル分析などがあり、化合物製造において含有してくる可能性のある不純物を定量するために、それぞれに応じた試験を実施しなければならない。

また、品質試験とは別に、遺伝毒性（変異原性）不純物試験というものがある。これは、遺伝子に損傷を起こす危険性のある化合物が医薬品中に含まれていないかを確認する試験である。医薬品は長期に渡って飲み続けられることも多いため、将来の発ガンリスクを低減させるために、原薬や中間体で厳しい基準値（数～数十ppm）が設けられ、含有の確認を行わなければならない。

3 実験環境について

次に、原薬・中間体・原料などの試料を取り扱う環境、実験室の環境について、お話ししておきたい。原薬・中間体・原料は、後で詳しく説明するが、安全な化合物、安定な化合物ばかりではなく、生理活性が高く人体に影響のある化合物や空気中で分解するような安定性の

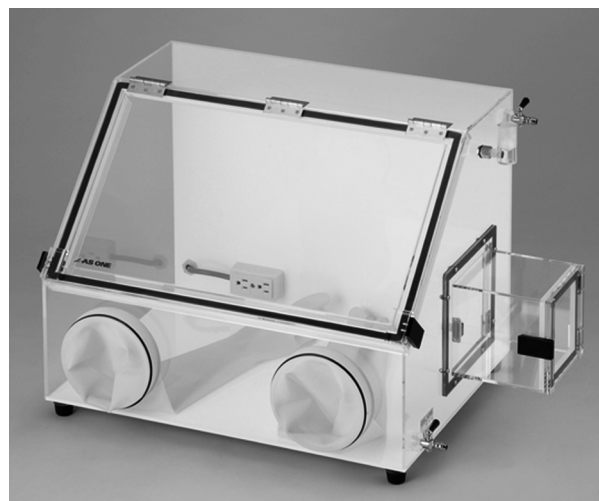


図1 グローブボックス

悪い化合物などもあり、多種多様である。よって、それぞれの化合物の特性に応じた実験環境、実験設備を整える必要がある。例えば、生理活性が高い化合物のために、局所排気（ドラフトチャンバーなど）、気流管理（安全キャビネットなど）、封じ込め（パスボックス式アイソレーターなど）、厳格な封じ込め（陰圧制御式アイソレーターなど）などの排気設備や封じ込め設備などである。また、不安定な化合物を取り扱うために、グローブボックス（図1）の設置が必要である。化合物の性質に応じて、乾燥空気による湿度の低減や窒素ガスによる酸素の低減などを行い、グローブボックス内で試料が安定に保てるような環境を作り出すことが可能である。

4 原薬・中間体・原料の取り扱い方

4.1 一般的な化合物の取り扱い方

一般的な化合物といっても定義が難しいが、ここでは、吸湿性や揮発性もなく、反応性も低く安定的に取り扱うことができ、また、人体への影響もほとんどないとされている化合物を指すことにする。このような一般的な化合物については、特別な操作をする必要もなく、気密容器に入れ、室温（ここでは20から25℃の間）で保管している。市販されている原料や試薬等は、MSDSなどで安全性が既知なものが多く、必要以上に特別な操作をして取り扱うことはないが、原薬の中間体の多くは、性質や物性がわからない未知の化合物であり、毒性なども知られていない場合が多い。後に、高活性化合物（4.2参照）であると判明する中間体もしばしばあることから、一般化合物といえども取り扱いには十分注意が必要である。手袋及び保護メガネの着用は必須であり、飛散性のあるような固体であれば、マスクも着用して取り扱う。また、秤量については、局所排気を備えた天秤で実施する。

4.2 高活性化合物の取り扱い方

高活性化合物とは、人への作用が強く、空気中に極微量濃度存在するだけで人体に何らかの生理活性作用をもたらす化合物であり、封じ込め、飛散防止、廃棄処理等、取り扱い方に厳しい制限を強いられている¹⁾。高活性化合物の曝露管理レベル（カテゴリー分類）については、各社で様々な区分が提案されているが、弊社では、ファルマ・ソリューションズ社の曝露管理濃度（ $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）区分（表1）を参考に六つのカテゴリーに分類し、それぞれの曝露管理レベルに応じた取り扱いを実施している。以下に、カテゴリーに応じた封じ込め区分の設定について一例を示す。

高活性の化合物を取り扱う際には、厳重な封じ込め操作が必要になるが、粉体の取扱量（図2）と固体の性状（ペレット、顆粒、微粒粉末）（表2）との関係から曝露度合い（表3）が設定される。この曝露度合いと高活性

表1 ファルマ・ソリューションズ社の曝露管理濃度区分

カテゴリー 特性	1	2	3	4	5	6
OEL†： 許容曝露管理濃度 (8時間労働平均) [$\mu\text{g}/\text{m}^3$]	≥ 1000	100~ <1000	10~ <100	1~ <10	0.1~ <1	<0.1
毒性	なし		発がん性の 疑いあり		発がん性	

† OEL (Occupational exposure limit: 職業曝露限界): 対象のハザード物質が浮遊している雰囲気内で、1日あたり8時間作業をした時に、その作業を一生継続しても何ら健康上の悪影響が出ないと判断される限界濃度であり、1 m^3 あたりのハザード物質の粉塵量をいう。

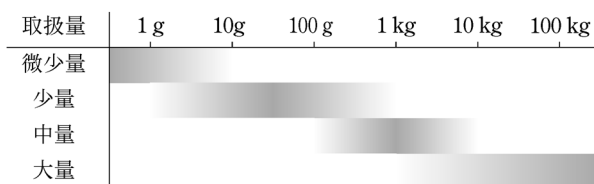


図2 取扱量による区分

表2 飛散による区分

飛散区分	固体の性状	原薬・中間体・原料	一般例
低	ペレット	湿結晶（未乾燥結晶）	PVCペレット ワックス 湿潤粉体
中	顆粒	未粉碎結晶（粉塵性小） 乾燥末（粉塵性小）	石鹼粉 砂糖
高	微粒粉末	粉碎結晶 未粉碎結晶（粉塵性大） 乾燥末（粉塵性大）	セメント トナー チョークダスト

表3 曝露度合い (EPS: Exposure Predictor Solid band)

飛散区分 取扱量	低	中	高
微量	EPS1	EPS1	EPS1 (EPS2)*
少量	EPS1	EPS1	EPS2 (EPS3)*
中量	EPS1	EPS2	EPS3 (EPS4)*
大量	EPS2	EPS3	EPS4

*: 発塵負荷が高い場合（結晶の粉碎作業等）

化合物のカテゴリー分類から封じ込め性能区分（表4）が設定され、取り扱う化合物の性状、使用量及びカテゴリーに応じた封じ込めをしなければならない。

高活性の化合物を取り扱うための設備として、一般的に五つの性能区分がされている（表5）。最も危険性が低く、封じ込めや曝露管理の必要がない時は、一般換気（一般空調排気）下での取り扱いが可能である。次に危険性の低い化合物の取り扱いには、局所排気（ドラフト

表 4 曝露度合いによる封じ込め性能区分の例

曝露度合い 封じ込め 性能区分	EPS1	EPS2	EPS3	EPS4
カテゴリー 1	一般換気	一般換気	一般換気	局所排気
カテゴリー 2	一般換気	一般換気	局所排気	気流管理
カテゴリー 3	一般換気	局所排気	気流管理	封じ込め
カテゴリー 4	局所排気	気流管理	封じ込め	厳格な封じ込め
カテゴリー 5	気流管理	封じ込め	厳格な封じ込め	厳格な封じ込め
カテゴリー 6	封じ込め	厳格な封じ込め	厳格な封じ込め	厳格な封じ込め

表 5 封じ込め性能区分

封じ込め 性能区分	封じ込め装置例	化合物の 危険性
一般換気	一般空調換気	低
局所排気	ヒュームフード ドラフトチャンバー	↑ ↓
気流管理	安全キャビネット	
封じ込め	パスボックス式アイソレーター 封じ込めバルブ	
厳格な封じ込め	RTP 式アイソレーター バックアウト式アイソレーター 陰圧制御式アイソレーター	



図 3 安全キャビネット

チャンバー、ヒュームフードなど)を用いる。局所排気は、空気の吸い込み口(フード等)を設け、常時、吸引する局所的な気流をつくり、室内へ有害物質が拡散する前に屋外へ排出する。排気による大気汚染を防ぐため、集じん機や排ガス処理装置などの空気清浄装置をダクトに取り付けるのが一般的である。さらに気流管理が必要な場合は、安全キャビネット(図3)などの設備を使用する。これは、ドラフトチャンバーの排気口にHEPA等のエアフィルターを取り付け、高活性化化合物等の有害物質がキャビネット外に漏出しないようにしたものである。次に、封じ込めが必要な場合には、陰圧を保ち隔離管理された環境下が必要となる。しかし、パスボックス等を通じて外との行き来は可能である。パスボックス式アイソレーターや封じ込めバルブなどがこれにあたる。最も厳格な封じ込めは、陰圧を保ち完全に隔離管理された環境下である。差圧管理された前室を持ち、外との行き来は封じ込め設備を持った前室を経由してしかできない。例えば、陰圧制御式アイソレーター(図4)やバックアウト式アイソレーターなどがある。

分析部門での高活性化化合物の取り扱いについて紹介すると、高活性に分類された化合物の使用量が、製造部門等で使用する量に比べて非常に少なく、微量(10g以下)に相当することから、カテゴリー3までは一般換気で使用し、カテゴリー4はドラフト等の局所排気で、カテゴリー5以上は安全キャビネット等の気流管理で使用することが可能である。ただし、発塵負荷が高



図 4 陰圧制御式アイソレーター

い化合物、例えば粉碎品(製造した原薬を体内への吸収を良くするために微細に砕き均一化したもの)のように粒子径が細かい(数 μm 以下)化合物などは、飛散性が高いことから、一般換気で使用はカテゴリー2までとなり、カテゴリー3は局所排気、カテゴリー4は気流管理、カテゴリー5以上については、陰圧制御式アイソレーター等の封じ込め設備で取り扱わなければならない(表6)。

表 6 微量の取り扱いにおける曝露封じ込め性能区分

封じ込め性能区分	通常の化合物	粉塵負荷が高い化合物 (粉碎品等)	封じ込め装置例
一般換気	カテゴリー III 以下	カテゴリー II 以下	一般空調換気
局所排気	カテゴリー IV	カテゴリー III	局所排気、ドラフト
気流管理	カテゴリー V 以上	カテゴリー IV	安全キャビネット
封じ込め	カテゴリー V 以上	カテゴリー V 以上	陰圧制御式アイソレーター



図 5 自動分注を可能としたシステムを備え持つマイクロ天秤

また、粉体・液体分注モジュールによる自動分注を可能としたシステムを備え持つマイクロ天秤（図 5）を気流換気のある安全キャビネット内に設置しているところもある。このシステムは、分注ヘッドと呼ばれる専用の容器に試料を入れると、指定量を自動で秤量してくれる。通常の取り扱いに比べ、高活性化合物の露出を極限まで減らし、曝露の危険性をより軽減することができる。このシステムを使用することで、より安全性の高い環境下でサンプル調製が行えるので、高活性化合物を使用される方には参考にしていただきたい。

高活性化合物の取り扱いは、固体の飛散による曝露を想定しており、いずれのカテゴリーの高活性化合物も、飛散防止の目的で溶媒等に溶かすなど、液体の状態にすることにより、一般の化合物と同じように取り扱うことができる。いずれにせよ、手袋及び保護メガネの着用は必須であり、カテゴリーによってはより保護能力の高い防塵マスクを着用して取り扱う。

また、高活性化合物の使用後は、不活性化処理が必要であり、次亜塩素酸ナトリウムで高活性化合物を不活性化した後、高活性廃棄物として別途廃棄をしなければならない。また、実験器具には可能な限り使い捨ての物を使用することを推奨するが、ホールピペットやメスフラスコ等、使い捨てにできない実験器具等については、次

亜塩素酸で入念に洗浄し、高活性化合物を同様に不活性化した後、通常の洗浄操作を実施して再利用している。

4.3 吸湿性化合物の取り扱い方

吸湿性化合物とは、水分を吸収してしまう性質を持っている化合物であり、ドライエアやドライ窒素ガス等を封入し、気密容器もしくは密封容器で保存しなければならない。また、通常の実験室環境（湿度 30～60 %）では、空気中の水分を吸湿し正しい分析評価ができなくなってしまうため、吸湿性化合物を取り扱う際には、グローブボックスのような簡易的な密閉空間にドライ窒素ガス等を充填させ、ボックス内の湿度を 10 % 未満にして作業をする。グローブボックス内にマイクロ天秤を設置し、秤量や試料調製等も行えるようにしているところもある。

4.4 反応性の高い化合物の取り扱い方

医薬品の原料・中間体には、反応性の高い化合物もある。例えば、空気中の酸素により酸化したり、水と反応して分解したりする化合物などである。反応性の高い化合物を通常の実験室で取り扱うと空気中の水分や酸素により分解が起こり、正しい分析評価ができなくなってしまう。反応性の高い化合物についても、前述のグローブボックスを使用し、ドライ窒素等を充填させ、酸素や水分を限りなく減らした環境を作り、取り扱うようにしなければならない。また、反応性の高い化合物が安定に存在していただけるような溶媒等があれば、そこに溶解させて取り扱うなど、反応性の高い化合物を少しでも取り扱いやすいものにする工夫も重要である。

4.5 変異原性物質の取り扱い方

変異原性物質は、前述のとおり医薬品原薬中での残存量に厳しい規制が設けられており、原料、中間体または原薬中で変異原性物質の含有量が基準値以下になっていることを確認しなければならない。そのため、変異原性物質を標品として取り扱うことは珍しくなく、曝露防止には十分に気を付ける必要がある。前述の高活性化合物とは違い、変異原性物質自体の生理活性作用はそれほど高くないことが多い。しかし、ドラフトや安全キャビネットの中で取り扱うようにし、可能な限り曝露しないような環境下で取り扱う方が望ましい。また、変異原性物質は、反応性の高い化合物であることも多く、前述した「反応性の高い化合物」のように、グローブボックスで酸素や水分を限りなく減らした環境を作り、その中で変異原性物質を取り扱うことも多くある。

4.6 揮発性化合物の取り扱い方

原料には、溶媒のような揮発性の高い化合物もある。溶媒の残存は原薬の品質に大きな影響を与えることもあ

り、溶媒の種類により原薬中でそれぞれに許容量が設けられており、原薬または中間体で、残留溶媒試験として残存量を確認しなければならない。分析で溶媒のような揮発性化合物を取り扱うときは、秤量や希釈操作でいかに揮発を抑えるかが、正確な分析結果を得るために必要となってくる。揮発性化合物を分析で使用するとき、希釈する溶媒/溶液等により、あらかじめ溶かしておいて揮発を防ぐこともあるが、安定性などの問題から、その都度試料を調製することが多い。特に、揮発性化合物を秤量する時は、栓をした容器に入れたとしても、容器内で揮発し正確な秤量値が得られないことが多い。揮発性化合物の秤量は、容器にあらかじめ希釈する液を適量入れておき、そこへ揮発性化合物を入れることで、揮発による秤量値の変化を防ぐことができる。

4.7 液体試料の取り扱い方

比較的分子量の小さい原料や中間体の中には、試料が固体ではなく液体の化合物であることもある。また、製造における反応液なども、分析対象として取り扱っている。これらは、液体といっても、粘性の低い液体からゲル状のものまで、様々な性状のものがある。これら液体化合物の保管には気密容器を使用し、取り扱う際には、容器の転倒にも注意する必要がある。中には、揮発性が高い場合もあり、このような時は、冷蔵庫で保管する必要がある、必要に応じて密封容器を使用する場合もある。

4.8 毒薬・毒物の取り扱い方

毒薬とは、体内に吸収された場合に、人や動物に副作用の危害を起こす毒性の強い医薬品または医薬部外品であり、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）により指定されている化合物である。一方、毒物とは、毒性の強い物質であっても、医薬品や医薬部外品に該当せず、毒物及び劇物取締法（毒劇法）により規制されている化合物である。

毒薬に指定された医薬品等を取り扱う場合は、薬機法の「毒薬及び劇薬の取り扱い」に従い、また、毒物に指定された化合物を取り扱う場合は、毒劇法に従い、それぞれ保管・管理し、適切に取り扱う必要がある。

毒薬や毒物の取り扱いは、いずれも厳重な管理が必要であり、施錠できる専用の保管庫を用意しなければならない。保管庫には「毒」や「毒物」の表示を付け、一目で他の化合物と区別できるようにしなければならない。また、管理台帳に使用記録を残し、いつ、誰が、どれだけ使用したかを記録する必要がある。毒物や毒物の取り扱いには厳重な注意をし、安全キャビネットなどの気流管理が整った場所で扱い、適切な保護具を装着して、曝露には十分に気を付けて作業を行わなければならない。

5 おわりに

分析における医薬品の取り扱いといっても、皆さんが目に見えることが多い、いわゆる「薬」というものだけでなく、医薬品の製造過程で使用する原薬・中間体・原料を分析することが多い。それらは多種多様な性質・特徴を持っており、それぞれに応じた取り扱い方があることがお分かりいただけたかと思う。医薬品にかかわりの浅い業界の方々にしてみると、医薬品は体内に取り入れるもので安全なものだろうから、取り扱い方はそれ程難しくないとされていた方も多いのではないだろうか。医薬品を製造するためには、原薬・中間体・原料において、思いのほか面倒な取り扱いが必要なことを少しでもご理解いただけたら有り難い。また、これを読まれた他業種の方に、化合物の取り扱いの参考となることがあれば幸いです。

文 献

- 1) 島一己著：封じ込め技術 ケミカルハザード対策の基本”，（森北出版）。



茂森一輝 (Kazuki SHIGEMORI)

スベラファーマ株式会社開発分析研究本部
プロセス分析グループ（〒532-0024 大阪市淀川区十三本町二丁目17番85号）。総合研究大学院大学数物科学研究科機能分子科学専攻修了。博士（理学）。《現在の研究テーマ》反応性が高く不安定な化合物の分析法研究開発。《趣味》一口馬主、鉄道模型。

E-mail: kazuki.shigemori@spera-pharma.co.jp