

# 第 55 回

## 東邦大学薬学部公開講座

### ＝薬と健康の知識＝

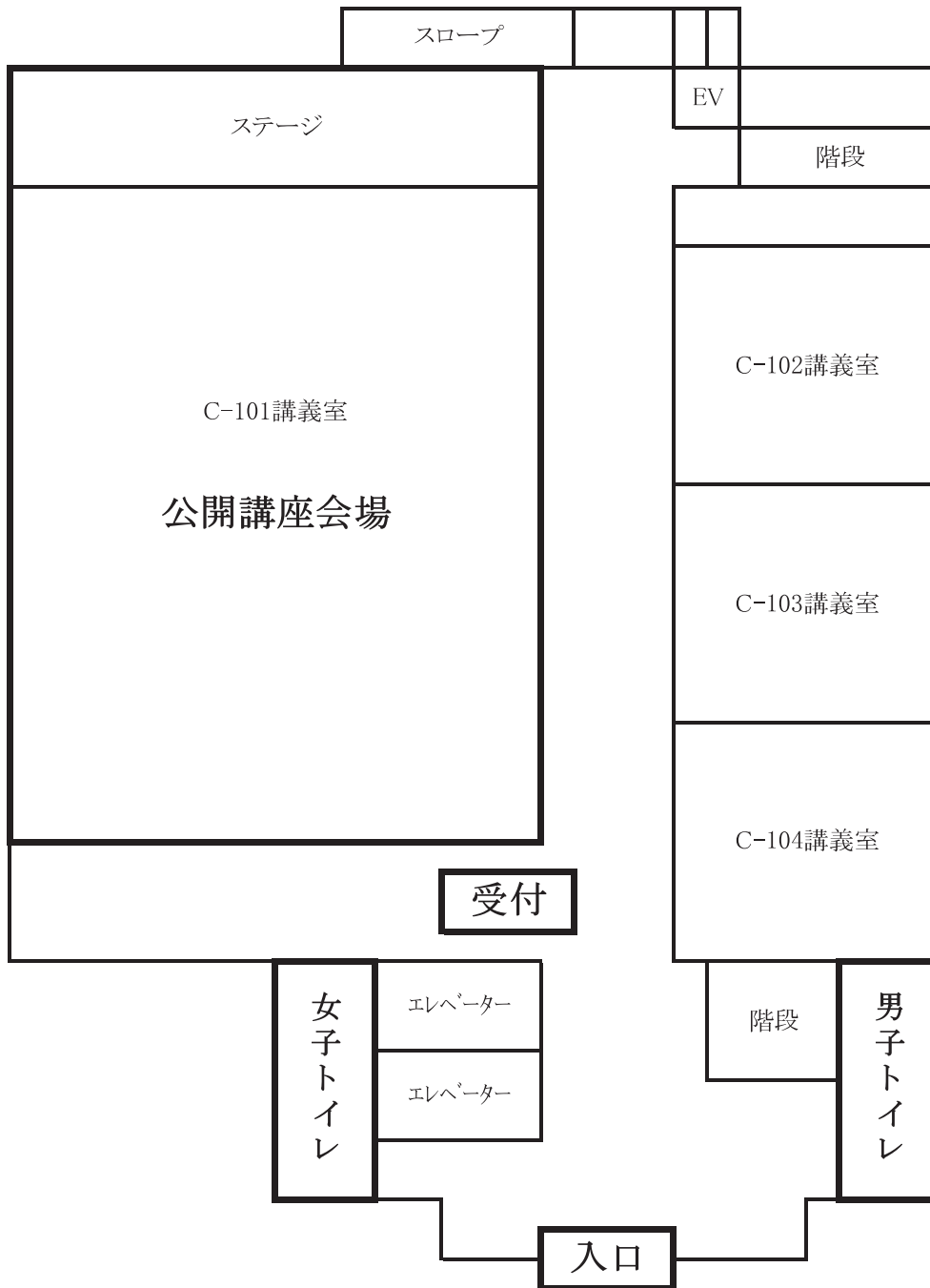
### 「薬とぶんせき」

#### 講 演 要 旨

2013年5月18日(土) 13時30分より

主 催 東邦大学薬学部  
共 催 東邦大学薬学部臨床薬学研修センター  
協 賛 (社)日本薬学会  
後 援 船橋市教育委員会・習志野市教育委員会  
市川市教育委員会・浦安市教育委員会  
佐倉市教育委員会・八 千 代 市  
千葉県薬剤師会・千葉県病院薬剤師会  
千葉県学校薬剤師会・(社)千葉県製薬協会

薬学部C館・1階フロア案内図



※トイレは2階にもあります。

# 第55回東邦大学薬学部公開講座プログラム

## テーマ：『薬とぶんせき』

日 時：平成25年 5月18日（土）  
会 場：東邦大学習志野キャンパス  
薬学部C館 C-101講義室

司会進行：篠原 悦子（薬学部公開講座委員）

13：30～13：35 開会の挨拶 加藤 文男（東邦大学薬学部長）

13：35～13：50 講演 1

### 「薬とぶんせき」

演者：福島 健

（東邦大学薬学部 薬品分析学教室）

13：50～14：50 講演 2

### 「くすりと分析 ～安全な医薬品を安定に届けるために～」

座長：福島 健

演者：上代 才

（第一三共(株)製薬技術本部 分析評価研究所）

14：50～15：00 質疑応答

15：00～15：15 休憩（ドリンクサービス）

15：15～16：15 講演 3

### 「警察における分析化学の役割 ～薬物の鑑定を中心として～」

座長：福島 健

演者：石井 浩

（千葉県警察本部 刑事部 科学捜査研究所）

16：15～16：25 質疑応答

16：25～16：30 閉会の挨拶 大林 雅彦（薬学部公開講座委員長）



# 薬とぶんせき

薬学部薬品分析学教室

福 島 健

分析（ぶんせき）を扱う化学を分析化学と称し、分析化学の研究活動を推進する日本分析化学会という学術団体があります。毎年、春と秋に日本分析化学会が主催する、分析化学に関する規模の大きな学会が開催されています。この学会では、理学部や工学部をはじめとする大学、企業、研究所などから様々な研究成果が発表されており、分析化学は大変広い研究領域をカバーしていることがわかります。

さて、分析化学とは？ 日本分析化学会のホームページ (<http://www.jsac.jp/>) を見ると、「物質の検出、分離、キャラクタリゼーションなどの化学情報を得るための方法を研究する学問」とあります。また、本学薬学部の講義で使用している分析化学の教科書1ページ目の書き出しに、「目的物質の質と量を知るための方法論に関する化学」と記されています。このように、分析化学は、物質に関する情報を得るための方法論と言えますが、近年では、基礎的な方法論だけにとどまらず、評価、診断などの応用研究にも分析化学が広がりつつあります。

私たちの薬学においても、分析化学は大変重要な学問として位置付けられています。皆さんもご存知のように、医療の現場では、患者さんの血中薬物濃度の測定に分析化学は役立っています。

この他にも、薬学に関係する各職場で分析化学による学問的あるいは技術的なサポートが効率的に行われています。

例をあげると、製薬企業において各種医薬品製剤の品質管理や評価に、分析化学が使われ、一方で、違法な薬物を鑑定する際、決め手となる科学捜査にも、分析化学が貢献しています。

そこで、本日の公開講座では、新しい薬を創り、生産する現場である製薬企業、および犯罪を取り締まる警察の科学捜査研究所において、分析の研究に携わり、活躍されている研究者2名を講師にお招きし、それぞれの職場での「薬とぶんせき」をお話していただきます。

今回の企画は、領域が広大な分析化学の中から、ごく一部分の紹介になりますが、社会の中で貢献している「薬とぶんせき」について、少しでもご理解いただけましたら幸いです。

# くすりと「ぶんせき」

## ～安全な医薬品を安定に届けるために～

第一三共株式会社 製薬技術本部 分析評価研究所

上 代 才

### 1. 医薬品の開発と「ぶんせき」

医薬品の開発は、数多くの候補化合物をスクリーニングする段階、動物を用いた非臨床試験を経て、ヒトに投与する臨床試験に進む。臨床試験はさらに、第Ⅰ相臨床試験（少数の健常者対象）、第Ⅱ相試験（少数の患者対象）、第Ⅲ相試験（多数の患者対象）と段階を踏んで進められ、注意深く審査されたのち厚生労働省の承認を受け、初めて世の中に出ることとなる。臨床試験を開始してから承認を得るまでには最近の調査でも約7年を要しており<sup>1)</sup>、その期間を通じて我々は様々な分析手法を駆使して、多角的に医薬品やその作用の評価を行い、よいお薬を届けられるよう日々研究に取り組んでいる。

本日は、「有効性」及び「安全性」が確保された医薬品を「安定」に供給するために、医薬品の有効成分である「原薬」、さらに皆様が薬局で処方される錠剤やカプセルといった「製剤」について、どのような分析技術を用い、どのような基準で品質管理を行なっているかについて紹介したい。

### 2. 医薬品の品質管理に関する国際基準<sup>2)</sup>

医薬品の開発がグローバルに展開される昨今、新薬承認審査の基準を国際的に統一することは効率的な非臨床・臨床試験の実施、迅速な申請や承認において非常に重要である。ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (日米EU医薬品規制調和国際会議)) では日米欧の当局が協議し合意した国際統一規制がガイドラインとして示されている。

品質に関するガイドラインのうち重要なものには、ICHQ1A～Eの安定性試験ガイドライン、ICHQ3A/Bの原薬及び製剤の不純物に関するガイドラインがある。例えば、ICHQ3A(R2) (原薬不純物ガイドライン) では、新医薬品用の原薬中の不純物に対して表1のように厳しい基準が定められている。

表1. ICHQ3A(R2) ガイドラインで定められた原薬中有機不純物の管理基準

原薬としての 1日最大投与量	不純物として 報告の必要な閾値	不純物として 構造決定の必要な閾値	不純物として安全性 確認の必要な閾値
≤2g/日	0.05%	0.10%又は 1日摂取量1.0mg (どちらか低い方)	0.15%又は 1日摂取量1.0mg (どちらか低い方)
>2g/日	0.03%	0.05%	0.05%

### 3. 原薬の分析

医薬品の有効成分である原薬は、医薬品の品質を決定付ける原料であるため、一般の化成品と異なりその品質を化学的、物理的（固体物性）さらに微生物学的な側面から多角的に評価することが求められる（表2）。化学的な含量や純度のみならず、原薬形態（結晶形、塩の種類）さらには粒子径といった固体物性は原薬の溶解性や安定性に影響を与えることが知られている。また、原薬の保存中に微生物のコンタミや増殖が認められないかという観点からも、品質評価を実施する必要がある。

表2 固形製剤用の原薬の品質評価項目の一例

評価項目	備考	測定に用いる分析技術の例
性状（外観）		目視、色差計
確認試験	主成分の化学構造の確認	赤外吸収スペクトル測定法
純度試験		
類縁物質	有機不純物、分解物	液体クロマトグラフィー（HPLC）
残留触媒金属	合成工程由来の無機不純物	原子吸光、誘導結合プラズマ発光分光分析（ICP-AES）
残留溶媒	合成工程由来の残留溶媒	ガスクロマトグラフィー（GC）
水分		カールフィッシャー法
粒子径	原薬の粉体の細かさ	レーザー回折式粒子径分布測定
含量	主成分の量	HPLC
微生物限度試験	微生物のコンタミ、繁殖の有無	日本薬局方 一般試験法4.05
結晶形	結晶形の確認	粉末X線回折

### 4. 製剤の分析

製剤には、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、注射剤、点眼剤、軟膏など様々な剤形が存在する。薬効成分がその剤形において「有効」かつ「安全」に働くことを示すために、剤形に応じて製剤特有の評価項目が設定されている。例えば、経口固形製剤において溶出試験は、薬を服用した後に体内で有効成分が期待通りに放出されるかどうかを評価する方法として用いられる。また個々の製剤の含量のばらつきを評価する製剤均一性試験も必要である。（表3）

表3 錠剤の品質評価項目の一例

評価項目	備考	測定に用いる分析技術の例
性状（外観）		目視、色差計
確認試験	主成分の化学構造の確認	HPLC/UVスペクトル
純度試験		
類縁物質	製剤中の分解物	液体クロマトグラフィー（HPLC）
水分		カールフィッシャー法
製剤均一性試験	個々の製剤間の含量のばらつき	HPLC
溶出試験	主薬成分の錠剤からの放出性	日本薬局方 一般試験法6.10
含量	錠剤中の主薬成分の量	HPLC

## 5. HPLC (High Performance Liquid Chromatography)

原薬や製剤の品質において含量は「有効性」の指標として、また不純物は「安全性」を確保する上で非常に重要な品質試験項目である。医薬品の定量や有機不純物の測定には、HPLC (High Performance Liquid Chromatography、高速液体クロマトグラフィー) が汎用されている。HPLCシステムは、ポンプ、試料注入部（インジェクター）、カラム（固定相）、検出器から構成されている（図1）。ポンプから溶離液（例えば水・メタノール混液）をカラムに流すことにより、カラムの中で充填剤（固相）と液相が共存する系を構築する。測定試料をその系に注入すると、試料中の固相に親和性の強い化合物は固相に長く保持されることによりカラムから溶出されるまでの時間（保持時間）が長くなり、逆に液相に移行しやすい化合物は溶離液の流れに乗りカラムからより早く溶出される。この保持時間の差により化合物を分離する技術がHPLCである。分離された化合物はカラムの下流に設置された検出器により測定することができる。

HPLCシステムに様々な分離モードのカラム（順相分配、逆送分配、イオン交換、サイズ排除等）、さらに検出原理の異なる検出器（UV、蛍光、質量分析計等）を適用することにより様々な性質を持った化合物の分離分析を行うことができる。表1に示したように医薬品用原薬や製剤中の不純物は少なくとも0.05%のレベルで定量的に測定できなければならないが、HPLCにより大多数の有機低分子医薬品中の不純物をこのレベルの感度で測定することが可能である。

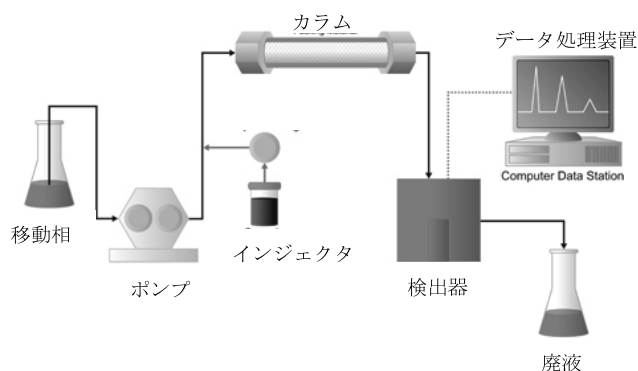


図1 HPLCシステムの概略図



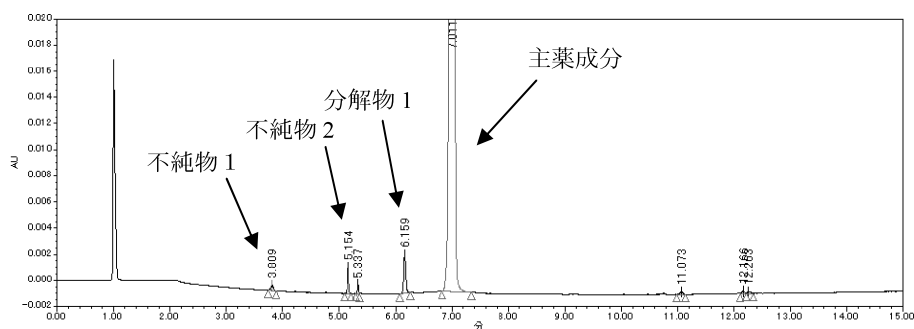


図2 HPLCにより得られた医薬品用原薬の分析結果の一例

## 6. 医薬品の安定性試験

医薬品は承認時にその貯法と有効期間が定められる。最終的な製法・処方において製造された医薬品を用いてICHQ 1 A～E に定められた保存条件下で安定性試験（長期保存試験、加速試験、光安定性試験、苛酷試験）を実施し貯法を設定する。例えば室温保存の医薬品の場合、長期保存試験を行う温湿度条件は $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 60\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ 、加速試験は $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 75\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ である。通常、医薬品の製造承認申請には最低12箇月の長期保存試験結果と、6箇月の加速試験結果が必要である。それ以外にも流通における温度変化を考慮して高温－低温サイクルでの安定性試験や、元封開封後の安定性試験等、流通過程や医療機関・患者様による使用状況を考慮に入れて安定性評価を行なっている。

## 7. 安全な医薬品を安定に届けるために

医薬品は発売後、10年、20年という長期間にわたり流通する製品であり、承認を受けた時と同等に有効で安全な医薬品を、安定に患者様に提供し続けることは製薬メーカーの使命である。医薬品の分析方法はヒトや場所が変わっても一定の精度、感度、真度、特異性が保たれる頑健性の高い測定方法でなければならない。そのためには、個人の研究者の勘や経験のみに頼るのではなく、実験計画法により網羅的に測定条件の検討を行い統計的解析により分析条件を最適化するといった手法が有効である。

また、研究所で開発した分析方法の生産サイドへの技術移転も非常に重要な業務である。サプライチェーンがグローバルになった昨今、海外の製造委託先の品質ラボに技術移転を行なう機会も多く、技術レベルや言語、文化の違いといった壁に時にはぶつかりながらも確実な技術移転に取り組んでいる。さらには、低コスト、低資源を意識して分析法開発を行なうことによりsustainableな社会に貢献することも視野に入れ、我々は日々医薬品の品質研究を行なっている。

### <引用文献>

- 1) 医薬品開発の期間と費用 JPMA News letter No.136 (2010/03)
- 2) ICH 日米EU医薬品規制調和国際会議 [http://www.pmda.go.jp/ich/ich\\_index.html](http://www.pmda.go.jp/ich/ich_index.html)

### <参考資料>

- ・第16改正日本薬局方 <http://jpdb.nihs.go.jp/jp16/>
- ・HPLC入門 基礎と演習 廣川化学と生物実験ライン (廣川書店、サンディ・リンジ著)
- ・「ちょっと詳しい液クロのコツ」シリーズ (丸善、中村 洋/監修)

# 警察における分析化学の役割 —薬物の鑑定を中心として—

千葉県警察本部刑事部科学捜査研究所

石 井 浩

## 1. 分析化学について<sup>1)</sup>

分析化学とはどのような学問なのでしょう。簡単に言えば、ある物質がどのようなもので、どのくらいの量であるかを調べることを言います。前者を定性分析、後者を定量分析と言います。分析化学は薬学、医学、工学など多くの分野において基礎的な役割を果たしており、大変重要な学問であります。

分析化学は、私たちの生活に大きく関係しています。食品や環境中の化学物質の検査、病気の原因を調べるための血液成分の検査、製薬会社における医薬品の開発など、いずれも分析化学が大きな役割を果たしています。

分析の手法も様々です。試薬と反応させて生じる色や沈殿物で物質を視覚的に識別する簡易的な方法から、分離分析装置や分光光度計、質量分析装置といった高精密な分析機器による測定など色々あります。近年は、科学技術の進歩に伴い、機器分析が分析化学の主流になっています。

## 2. 科学捜査について<sup>2)</sup>

科学捜査という言葉聞いたことがあるでしょうか。科学捜査とは、生物や化学、物理などの専門的な科学の知識・技術を駆使して事件・事故等を捜査することを言い、犯罪の現場に残された証拠品等を調べています。そして、その経過および結果について鑑定書を作成し、裁判において証拠として利用されています。鑑定は、そのものが何であるか、どのような性質を持っているかを見極めることを言います。警察で行っている鑑定には、主に5つの分野があります。法医（DNA型等）、化学（薬毒物・化学物質等）、物理（交通事故・火災等）、文書（筆跡・偽造通貨等）、心理があり、それぞれの専門家が鑑定に従事しています。

事件が起きて裁判になると、誰もが納得できる説得力のある証拠が必要になります。そのため、証明力の強い科学捜査が重要視されています。

## 3. 警察における分析化学の役割<sup>2)</sup>

では、警察において分析化学は、どのような役割を果たしているのでしょうか。一般の人々にはあまり知られていないと思いますが、いまや警察にとって分析化学はなくてはな

らないものになっています。警察は、事件や事故が起こると、捜査を行い、原因を究明し、犯人を検挙しなければなりません。そのためには、犯人が所持していたものが何か、現場に残された遺留物が何であるかなど、科学的な見地からでないとは証明することができない場合があります。例えば、犯人が所持していた違法薬物が何か、中毒事件が発生した場合の原因物質は何かを鑑定するには、外観検査だけで判断することは不可能であり、分析機器等による測定が必要になります。まさに、分析化学そのものであります。

#### 4. 化学分野の鑑定について

警察の鑑定において、分析化学と密接な関係があるのは化学分野の鑑定です。色々な物が鑑定の対象になります。覚せい剤や麻薬など所持してはいけない規制薬物や火災現場における燃焼残渣物（油類）、血中アルコールや犯罪現場に残された微細物（繊維やガラス、プラスチック、塗膜片など）など私たちの生活に身近な物も対象となります。このように鑑定は、対象とする物が多彩で、その量が限られていることが多いことから、正しい分析方法を選択しなければなりません。そのため幅広い分析化学の知識と経験が必要になります。

#### 5. 薬物の鑑定<sup>3)4)</sup>

##### (1) 薬物事犯に関する法律

薬物（医薬品）に関する法律を以下に示します。

- ・ 覚せい剤取締法
- ・ 麻薬取締法
- ・ あへん法
- ・ 麻薬及び向精神薬取締法
- ・ 薬事法（医薬品の無許可販売、指定薬物）

上記の法律に基づいて捜査を行い、押収した粉末が規制薬物であるか否か、尿や血液に覚せい剤や麻薬が含まれていないかを鑑定しています。

薬物事犯で最も多いのは覚せい剤取締法に関する事案で、次いで大麻取締法、麻薬及び向精神薬取締法となっています。薬事法の指定薬物は、脱法ドラッグなどの規制されていない乱用薬物を指定薬物として規制し、その流通を防止したものです。指定薬物の販売は、薬事法違反として取締まりの対象になります。ほかに、医薬品の無許可販売に関する事案もあります。

## (2) 乱用薬物について

昔から、覚せい剤、大麻、麻薬といった規制薬物の乱用が大きな社会問題になっています。覚せい剤は(図1)、戦時中に兵士の作業能率を高める目的で使用されていました。現在も、海外から大量に密輸され、国内に流通し、乱用する人が後を絶たない状況にあります。覚せい剤は、連用により幻覚や妄想などが出現し、暴力的になるなど大きな弊害を生じるため厳しく取り締まられています。

大麻は、覚せい剤に次いで乱用が問題になっている植物で、密輸や国内で栽培され、流通しています。大麻の成分であるテトラヒドロカンナビノール(図2)によって多幸感などの薬理作用が出現すると言われてしています。

麻薬は、様々な種類があり、覚せい剤や大麻と同様に乱用が深刻な問題になっています。麻薬や覚せい剤は、所持とともに使用も禁止されているため、尿や血液などの生体試料も鑑定の対象となります。

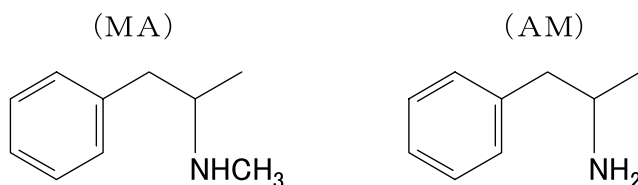


図1 覚せい剤フェニルメチルアミノプロパン (MA) およびフェニルアミノプロパン (AM) の化学構造

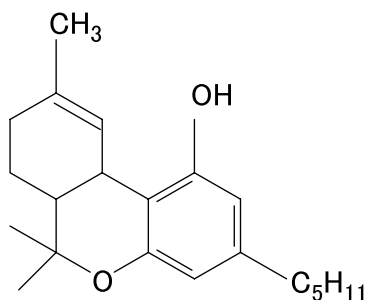


図2 大麻成分テトラヒドロカンナビノールの化学構造

## (3) 指定薬物について

近年、脱法ハーブに代表されるように、規制になっていない乱用薬物(脱法または違法ドラッグと呼ばれる)が大きな社会問題になっています。これらは、お香や研究用試薬といった名目でショップやインターネット等で販売され、体内に摂取したことによる健康被害等が報告されています。脱法ドラッグは、薬事法指定薬物として順次法律で規制している状況にありますが、指定薬物として規制されると巧妙に化学構造を変えて規制を逃れ、依然として蔓延している状況にあります。

#### (4) 医薬品について

乱用薬物以外にも、睡眠薬のように医薬品の薬理作用を利用した犯罪があります。医薬品による犯罪は、重大事件に係わることがあり、鑑定の果たす役割は非常に大きいものになります。そのほか、医薬品を無許可で販売する事案や、医療過誤といった事案にも医薬品が対象になることがあり、多くの種類の薬物の分析に対応しなければなりません。

#### (5) 鑑定方法について

薬物の鑑定は、定性分析が基本であり、場合によっては定量分析も行います。

粉末や植物様のもの、尿・血液中の薬物を鑑定するには、目的とする薬物を取り出すための前処理を行い、数種類の測定方法を駆使して細かく分析し、得られたデータをよく考察して正確な鑑定を行います。鑑定は、事件性の有無や量刑に関する判断材料の一つになることがあるため、間違いがあってはならないものであります。そのため、鑑定人には正しい分析化学の知識と技術が要求されます。

#### 参考資料

- 1) 定量分析化学 (改訂2版) 丸善 (1986)
- 2) 捜査のための法科学 令分社 (1982)
- 3) 捜査のための法科学 第二部 令分社 (2005)
- 4) 薬毒物試験法と注解 2006 日本薬学会編 東京化学同人 (2006)

## 第56回東邦大学薬学部公開講座予告

日 時 平成25年10月 5 日(土) 13:30~16:30

会 場 東邦大学習志野キャンパス C101  
(〒274-8510 千葉県船橋市三山2-2-1 TEL 047-472-0666)

参加費 無料(申込みは不要)

主 題 『うつ病-うつ病になってしまったら、うつ病にならないために- (仮題)』

その他 手話通訳あり

詳細につきましては決定次第、本学ホームページに掲載いたします。

東邦大学薬学部ホームページ <http://www.phar.toho-u.ac.jp/>



# 東邦大学薬学部公開講座

## 今までに取り上げたテーマ（第1回～第54回）

- 第1回 「薬の開発、使い方と副作用」
- 第2回 「花粉症、アレルギー」
- 第3回 「漢方と生薬」
- 第4回 「老化と成人病」
- 第5回 「食品添加物、食品汚物」
- 第6回 「糖尿病」
- 第7回 「病気と検査」
- 第8回 「薬が世にでるまで」
- 第9回 「痛み」
- 第10回 「身のまわりの毒」
- 第11回 「心臓病」
- 第12回 「肥満」
- 第13回 「皮膚と化粧品」
- 第14回 「ストレス」
- 第15回 「健康と食事」
- 第16回 「老年期痴呆」
- 第17回 「癌の予防と治療をめぐって」
- 第18回 「『水』－良い水 悪い水－」
- 第19回 「腰痛と頭痛・肩こり」
- 第20回 「目の健康」
- 第21回 「アレルギー」
- 第22回 「胃の病気と薬」
- 第23回 「血管の老化」
- 第24回 「骨粗しょう症」
- 第25回 「血液の病気」
- 第26回 「心の病気」
- 第27回 「関節の病気」
- 第28回 「睡眠」
- 第29回 「感染症」
- 第30回 「がんを知る、がんを防ぐ、がんを治す」
- 第31回 「スギ花粉症」
- 第32回 「医療に於ける薬剤師の役割」
- 第33回 「薬剤師の活躍による薬害防止」
- 第34回 「薬物治療の基礎と応用（くすりの効き方・使い方）」
- 第35回 「臨床検査から何がわかるのか」
- 第36回 「感染症から身を守るために」
- 第37回 「薬剤師の理想像を目指す」
- 第38回 「サプリメント」
- 第39回 「ウイルスの病気」
- 第40回 「食と健康」
- 第41回 「薬に頼らない健康法」
- 第42回 「肌とビタミンA・EとコエンザイムQ」
- 第43回 「心臓の機能と病気」
- 第44回 「心の病気と生活習慣」
- 第45回 「香りの科学」
- 第46回 「薬の原点」
- 第47回 「クスリの“かたち”と“ききめ”」
- 第48回 「薬をもっとよく知ろう」
- 第49回 「真菌感染症」
- 第50回 「薬局を上手に利用していますか？」
- 第51回 「老化を防ぐ」
- 第52回 「薬剤師と共に考える医療安全」
- 第53回 「薬の開発物語」－アルツハイマー病治療薬について－
- 第54回 「がん薬物療法最前線」

公開講座などの案内はホームページ等をご利用ください。

お問い合わせ TEL 047-472-0666

ホームページ <http://www.phar.toho-u.ac.jp/>