

謹呈



鴻池敏郎



企業だより

塩野義製薬株式会社

CMC 研究における化学の役割

CMCとは

新薬を開発して販売するには、創薬から始まる研究、開発、製造の一連のプロセスをスムーズに進め、開発候補品の品質・安全性・有効性の三要件を立証し医薬品として承認を受けることが必要です(図1)。新薬承認の三要件を担当する部署は、動物を使って開発候補品の「安全性」を検証する非臨床試験部門、ヒトに投与して「有効性」を調べる臨床試験部門、それとこれらの試験用に開発候補品の原薬と製剤を提供する CMC 部門です(図1左)。CMC 部門は三要件の「品質」を担当しており図1右に示した業務があります。

CMC (Chemistry, Manufacturing and Controls) とは、元来は新薬申請書類の中の原薬(医薬活性成分、API)と製剤の化学、製造及びその分析法を記載したセクションのことでした。そして次第に CMC はこのセクションと「品質」に関係する業務や機能を意味するようになり、現在はさらに CMC を担当する部署も示すようになってきました。CMC という語は米国で使われ始め、日本では新薬承認申請書に原薬、製剤の製造法や分析法の詳しい記載が必要になった薬事法改正に合わせて、これら業務を包含する便利な用語として CMC が使用されるようになりました。それではこの CMC の業務を知っていただくために塩野義製薬の取り組みを紹介しましょう。

CMC の二つのミッション

CMC の業務には原薬と製剤の製法開発と製造、その分析、試験、品質評価、品質管理、品質保証などがあります(図1右)。CMC を担当する組織とその業務範囲は会社により多様

ですが、そのミッションは二つあります。CMC の第一のミッションは開発において原薬・製剤をタイムリーに非臨床、臨床試験へ供給することです。近年は医薬品を効率よく産業化するために開発期間の短縮や成功確率の向上が重要になっており、生産技術や分析技術を基盤とする CMC ではスピードアップのために原薬・製剤の製造法や品質評価法に新技術が積極的に導入されています。

新薬の承認後は、開発過程で CMC が確立した製薬・製剤・品質評価技術を工場に技術移転して医薬品の製造販売のために利用します。したがって、医薬品の商業製造は CMC の第二のミッションといえます。工場での製造では、まず化学プロセスにより出発物質から原薬が合成され、次いで原薬が粉碎・造粒・打錠の製剤プロセスにより錠剤などに製剤化されます。製剤は包装され、市場で販売されます。CMC の評価部門は販売までの

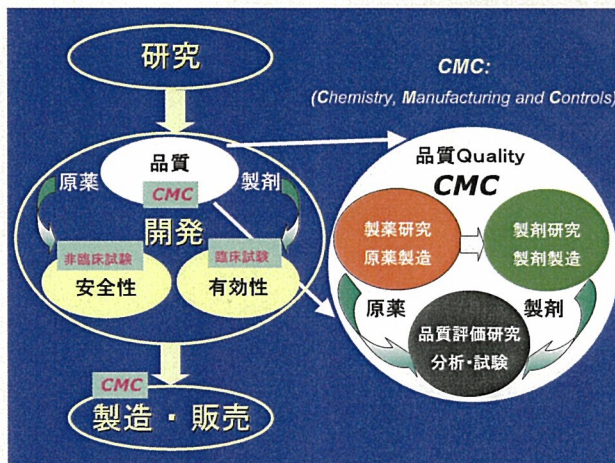


図1 医薬品開発のプロセスと CMC の業務分担

原薬、製剤、包装のプロセスを適切な分析法を用いて品質を管理し、品質保証を行います。このように CMC は医薬品製造においても、高品質の製品を経済的に製造し、タイムリーに供給することが期待されています。

CMC における化学の役割

CMC に最も重要なサイエンスは化学です。原薬や製剤の製造と品質評価には有機化学、物理化学、化学工学、マテリアルサイエンス、結晶工学、粉体工学、分析化学、機器分析などの化学関連の技術が駆使されます。医薬品は生命関連物質ですので、その開発と製造では品質、安全性、有効性の保証のために、様々なガイダンス、GLP、GMP、GCP、薬事法などの規則でコントロールされています。CMC に関しては、開発では新薬申請に多くのガイダンスがあり、製造にお

いてはGMP（医薬品の製造管理・品質管理に関する基準、Good Manufacturing Practice）があります。

最近では複雑な構造の開発候補品が増えて、合成がしにくい、不安定、結晶にならない、溶けにくいなどの課題が多くなりました。その結果、開発におけるCMCの役割が重視されるようになり化学が担うべき業務が増え、バイオテクノロジーやナノテクノロジーの境界領域の技術を取り入れることも必要となっています。

塩野義製薬のCMCの取り組み

塩野義製薬では開発のCMCはCMC開発研究所と工業技術研究所が担当しています。CMC開発研究所では製薬研究部が開発初期の候補品の合成法を開発し、合成した原薬を非臨床試験用に供給します。製剤研究部はその原薬を用いて製剤処方と製造法を開発し、原薬を製剤化し臨床試験用に供給します。品質評価研究部は専門化された分析技術により原薬と製剤の精密な品質の評価を行い、品質を管理します（図2）。

工業技術研究所は工場の立場で開発後期の候補品と販売薬のCMCを担当します。工業技術研究所の治験薬製造室は原薬、製剤のスケールアップと大量製造を行います。技術開発室は市場ニーズにあった製剤・包装の技術開発と工場への技術移管を行い、その方法で工場は製品の製造を行います。

塩野義のCMCのうち、製薬研究では環境・安全を重視して、原薬を生産性・堅牢性の高い化学プロセスで合成することを目標としています。合成のプレイクスルーを求めて環境調和型反応、マイクロリアクター、合成ルート探索な

どで社外の研究機関と共同研究も行っています。また日本プロセス化学会に参加して、知識や情報を交換し共有して産学のプロセス化学の発展を図っています。

製剤研究では患者さんが服用しやすい製剤を開発しており、L-システムとして抗生物質の徐放性製剤を商品化しています。また、最近では幼児・高齢者にも飲みやすい口腔内崩壊錠を新規に開発しています。

品質評価研究においては原薬・製剤を分析し、品質を管理・保証するために機器分析の高度化を図り、新規分析機器や分析法を考案しています。また大型放射光施設（SPring-8）を共同利用して高度な分析を試みています。

おわりに

医薬品企業におけるCMCの業務を説明し、塩野義の取り組みを紹介しました。



図2 CMCの業務と製品

現代の医薬品開発では化学の役割がますます重要になっており、研究、開発、製造までの業務の連携を緊密にし、平行して業務を進めることが必須となっています。最近の製薬会社では技術が進歩し、CMCの体制も整ってきました。CMCの研究員はCMCの多様な技術を理解し、医薬品の開発プロセスにも精通することが必要です。その結果、CMC研究員は専門性が高く、その上に視野も広く、創薬、開発、製造などの部門においても有用な人材となり活躍しています。化学とその周辺知識を基盤として、人々の健康に奉仕する志と科学技術の創造に熱意を持つ学生、院生、キャリアーの方々が塩野義製薬のCMC部門に入社されてグローバルに活躍されることを熱望しています。

（塩野義製薬（株）CMC開発研究所 鴻池敏郎）

©2007 The Chemical Society of Japan

この記事は恩師の故伊藤嘉彦京都大学名誉教授に献呈します。