

厚生科学研究 研究費補助金

医薬安全総合 研究事業

安定供給に向けた国内外の抗毒素製剤の  
品質管理に関する研究

平成12年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 高橋元秀

平成13 (2001) 年3月

## 厚生科学研究 研究費補助金 医薬安全総合 研究事業

### 安定供給に向けた国内外の抗毒素製剤の品質管理に関する研究班

#### 平成12年度 研究組織

#### 主任研究者（班長）

高橋 元秀 国立感染症研究所 細菌・血液製剤部 細菌製剤第3室長

#### 分担研究者

堀内 善信 国立感染症研究所 安全性研究部 生物統計室長  
後藤 紀久 国立感染症研究所 安全性研究部 一般毒性室長  
佐々木 次雄 国立感染症研究所 安全性研究部 無菌性制御室長  
桑原 靖 デンカ生研株式会社 薬事室薬事課長

#### 研究協力者

岩城 正昭 国立感染症研究所 細菌・血液製剤部 細菌製剤第3室  
小宮 貴子 国立感染症研究所 細菌・血液製剤部 細菌製剤第3室  
福田 靖 国立感染症研究所 細菌・血液製剤部 細菌製剤第3室  
落合 雅樹 国立感染症研究所 安全性研究部 生物統計室  
山本 明彦 国立感染症研究所 安全性研究部 生物統計室  
内藤 誠之郎 国立感染症研究所 安全性研究部 一般毒性室  
加藤 博史 国立感染症研究所 安全性研究部 一般毒性室  
前山 順一 国立感染症研究所 安全性研究部 一般毒性室  
新谷 三春 国立感染症研究所 安全性研究部 無菌性制御室  
岩城 裕子 国立感染症研究所 安全性研究部 無菌性制御室  
堀野 敦子 国立感染症研究所 安全性研究部 無菌性制御室  
見理 剛 国立感染症研究所 安全性研究部 無菌性制御室  
松岡 誠治 (財)化学及血清療法研究所  
本川 賢司 (財)北里研究所  
市森 有三 武田薬品工業株式会社  
糸川 敬三 (財)阪大微研会観音寺研究所  
小林 廣茂 千葉県血清研究所  
佐藤 保 タイ国赤十字研究所  
Lei Dianliang Assistant Director NICPBP, Beijing, China  
Seunghwa Hong Chief, Division of Blood Products, K F D A, Seoul, Korea

## 目 次

	頁
I. 総括研究報告書	
安定供給に向けた国内外の抗毒素製剤の品質管理に関する研究	
班長 高橋 元秀 .....	1
II. 分担研究報告書	
1. 抗毒素の安全性に関する研究    —発熱物質試験—	
堀内 善信 .....	37
2. 抗毒素の安全性に関する研究    —異常毒性試験—	
後藤 紀久 .....	45
3. 抗毒素の安全性に関する研究    —無菌試験—	
佐々木 次雄 .....	83
4. 海外抗毒素のデータベース構築に関する研究	
桑原 靖 .....	106
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	116

# 厚生科学研究 研究費補助金（医薬安全総合研究事業）

## 総括研究報告書

### 安定供給に向けた国内外の抗毒素製剤の品質管理に関する研究

主任研究者 高橋 元秀 国立感染症研究所

#### 研究要旨

国内で製造している抗毒素製剤の安定供給を計るために、同様の抗毒素を製造している国々の品質管理システムを調査するとともに、相手国の試験方法の妥当性を日本国内基準と比較検討する。また、国内では製造していないが緊急対応時に輸入することが予想される抗毒素製剤についても、実施されている安全性と有効性試験について情報を収集し、対応可能な品質確認試験を実施する。さらに、通常の抗毒素製剤にはWHOから国際標準品が配付されているが、一部抗毒素製剤に対しては用意されていない。このような抗毒素の中で、国内の抗毒素製剤の有効成分と共通性のある製剤について、国家検定を実施している機関と共同でRegional Reference（特定地域国利用標準品）を作製し、有効性試験用の”物差し”を共有化する。

#### 分担研究者名

堀内 善信 国立感染症研究所 安全性研究部  
後藤 紀久 国立感染症研究所 安全性研究部  
佐々木 次雄 国立感染症研究所 安全性研究部  
桑原 靖 (株)デンカ生研 薬事室

#### A. 研究目的

毒素性細菌の感染症、海洋生物の刺傷や蛇咬傷の治療には、各毒素に対する特異的抗毒素療法が行われている。海外においても様々な抗毒素製剤が開発製造されており、自国のNational authorityによってその品質は規定されている。抗毒素製剤は治療用医薬品として、一般医薬品と異なり、求められる品質管理手法が異なることも予想される。国内の生物学的基準には採用されていない試験項目、確認試験等が導入されている場合には、それら技術と情報を調査研究することにより国内の品質管理手法の向上を目指すことは国家検定実施機関では必要である。

また、国内では製造していない抗毒素

製剤を輸入し治療に用いる場合には、輸入する相手国の品質管理方法や技術を基とした製剤の品質についての情報は不可欠である。しかし、試験法、製剤の品質についての詳細な情報、調査は行われておらず、製剤を用いようとする際の障壁となる。近年、製剤の品質管理試験法の精度管理、適正な試験法等について国際的な協調も進む一方、ある種の製剤については地域特異性を生かして、限定した関連国間での共同研究の推進が求められている。これら製剤に対する地域標準品の制定の手始めとして、本研究班では、まむし抗毒素については日本、中国及び韓国で、統一した試験法で標準化した標品を作製することの必要性について、試験担当者で協議しつつ相互間の認識を取りながら早急に対応し、今後予想されるこれらシステム構築における先駆的な規範としたい。

## B. 研究方法

1. 国内で緊急対応または枯渇が予想される製剤は、ウミヘビ抗毒素、まむし抗毒素、ボツリヌス抗毒素、ガスエソ抗毒素等が予想される。現在、これら抗毒素の入手先は中国、台湾、タイ、豪州、フランス等が候補としてある。相手国の国家検定機関および製造所より、品質管理・試験方法について情報を得ながら、輸入した製剤の品質試験の妥当性を試験する。

2. 安全性については、製剤の工程管理上最も初歩的且つ重要である細菌混入の確認ができる無菌試験とともに発熱物質否定試験（エンドトキシン試験）を行う。また、有効性試験については、特異的で精度が高く、且つ感度が高い方法を確立し、試験成績は統計学的解析を十分に行い判断する。

3. 共通抗原性の高い抗毒素については、使用している当該国同士の共通利用を目的として、地域性のある抗毒素製剤の標準品や試験毒素を作製し、特に力価試験方法については試験法の統一を図る。緊急輸入が予想される抗毒素のうち、ボツリヌス抗毒素、ガスエソ抗毒素等についてはWHOで国際標準抗毒素が準備され配付されている。しかし、ヘビ抗毒素、海洋生物に対する抗毒素については、多種類に及ぶためにWHOでも国際標準品が用意されていない。各国で自国の参照品等を作製して“Lot to Lot”または“Lot release”の際の物差しとして使用されている。しかしながら、これら製剤は発展途上国で製造、使用されることが多く、品質管理の手法が整っていない国が多いため、地域で協力して客観的に満足のいく試験成績が求められるため、国際的な共同研究が必要となる。将来、日本国内に輸入が予想される製剤の中で、まむし抗毒素の標準化については、韓国から技術援助を求められている経緯もある。現在、当該製剤を製造し品質試験を実施している中国、日本および韓国の3ヶ国の国家

検定担当で協議後、候補標準品を選定し、標準化試験を実施して地域標準品として位置づける。さらに、相互間で標準品、抗毒素の需要・供給量について、継続的な関係を維持する体制についても可能な限り協議する。

4. 海外のワクチン、抗毒素製剤の製造・販売の現状を知り、それら情報をデータベース化して、国内では製造されていない抗毒素類を緊急対応としてあらかじめ購入する場合に備え、情報を広く共有化出来るように整える。

5. 国内蛇抗毒素の品質管理試験の向上を目的に国内蛇毒（ハブ毒、まむし毒およびやまかがし毒）のin vitro測定法としてVERO細胞を用いた培養細胞法での検討を行った。さらに、やまかがし毒については、毒素の生化学的な性状を検討した。

## C. 結果と考察

1. 今年度、後藤分担研究者が台湾、高橋がタイ国について、抗毒素の国家品質管理状況と関連製剤を製造している製造所を訪問して聞き取り調査した。

台湾：後藤分担研究者の報告で明らかのように、製剤の品質管理担当部局は台湾行政院衛生署疾病管制局（Center for Disease Control）と薬物食品検閲局（National Laboratories of Foods and Drugs）である。国内製造所は、近い将来、国光生物科技股份有限公司（Kuo Kwang Biotech Corp.）において、全ての生物学的製剤の製造を現CDCから民営化する方針であった。台湾におけるワクチン、抗毒素の製造を民営化へと移管中であるが、海外製造所の設立を含め、技術的、政策的な問題点を明らかにして、早急な解決が望まれる。なお、現CDCは、衛生署の国立検疫所、国立予防医学研究所そして伝染病管制部を統合して1999年7月1日に設立され、

9部、7支局およびワクチンセンターで構成されている。

現在CDCでは、*Trimeresurus* 2種類（タイワンハブ、アオハブ）、*Bungarus*（タイ湾アマガサ）、*Naja naja*（タイワンコブラ）、および*Agkistrodon*（百歩蛇）の各1種類、合計5種の毒ヘビ咬傷に対するウマ抗毒素を製造している。製剤は各地の病院や医療センター等に備蓄され、有効期限は5年である。毒蛇咬症の治療費は国家負担となっており、患者の経済的負担はない。その他、破傷風抗毒素、ジフテリア抗毒素およびボツリヌス抗毒素を製造しているが、製造量は不明である。破傷風抗毒素については、ウマ血液由来の製剤に替わり、抗破傷風人免疫グロブリン製剤をスイス（SSVI）、米国（バイエルン）から輸入している。1999-2000年の2年間で250単位包装を1200本、1500単位包装を8000本の輸入実績がある。これら製剤に関するGMP査察は専任8名、非常勤約20名で実施している。なお、台湾における有毒蛇の対策は、有毒蛇であっても種の保存を優先する政府の方針で、一般人が捕獲することは法律で禁止されている。

タイ国：高橋が国立品質管理研究所と製造所を現地調査した。

保健省（Ministry of Public Health）のFood and Drug Administration（FDA）において、抗毒素製剤の品質管理試験とGMP査察が実施されている。

FDAはDrug Control Division（DCD）、Technical Divisionを含めた11部門から組織される。DCDはさらにGLG及びGMP査察業務を含めたPolicy and System Development Subdivision, Pre-marketing Subdivision（PMS）及びPost-Pre-marketing Subdivisionで構成される。PMSはさらにBiological Product Section以下5部門で構成され、この中に抗

毒素の品質試験部門が位置づけられている。抗毒素の製造は、タイ国内の総合医薬品を広範囲に製造しているThe Government Pharmaceutical organization（GPO）とタイ赤十字で行われていた。GPOは一般医薬品、試験試薬、診断薬、および生物学製剤の製造を行う政府の機関で、ここで製造されたものは、上記FDAで国家検査・検定を受けて市場に供給するシステムである。GPOの製造部門はBiological Production Department（BPD）、Quality Assurance Departmentを含め4部門から構成される。BPDはさらにBacterial Vaccine Division, Serum Division, Experimental Division等6部門で構成され、ワクチン、トキシノイド及び抗毒素製剤等の18品目の製造（コレラ、狂犬病、破傷風トキシノイド、百日咳ワクチン、DPTワクチン、日本脳炎ワクチン、蛇抗毒素等）が行われている。タイではこれら製剤の使用後の副反応を調査・追跡するシステムが一般医薬品、生物学的製剤等の広範囲品目について、WHOの共同研究事業として進行中である。主要な組織に中央のセンター機能を有するNational Adverse Drug Reaction Monitoring Center（NADRMC）がWHO協力センターとして位置づけられている。統一した調査項目を記載するAdverse Drug Reactionについての報告書が用意され、抗毒素使用後に観察された異常（嘔吐、発熱、アナフィラキシー等）について詳細に医療現場から中央のセンターに報告・集計され、特に問題のある場合は常設の委員会で協議され、患者に対する手当、品質改善を指摘していた。また、Adverse Events Following Immunization（AEFI）が設置され、ワクチン類の副反応情報の収集充実が計られていた。

2: 海外から輸入した数種の抗毒素製剤

について、安全性試験として国内生物学的製剤基準に準拠した無菌試験、ウサギ発熱試験、異常毒性試験、および現在基準では規定されていないが発熱物質を感度良く定量できるエンドトキシン試験法で測定した結果、国内基準で不相当と判断される品質の製剤は確認されなかった。佐々木分担研究者が指摘しているように、最終製剤を用いて無菌試験を実施することで、その製剤の無菌性の保証を得ることは困難ではあるが、今回限られた本数を用いて数種の製剤について試験した結果では、無菌性を否定する成績は得られなかった。また、後藤分担研究者の成績によると、輸入製剤（中国まむし抗毒素、台湾ハブ抗毒素）のウサギ発熱試験及びモルモットを用いた異常毒性否定試験ともに異常は観察されなかった。ウサギ発熱試験は製剤中に混入する発熱物質（主に内毒素）を検出する試験法である。また、堀内分担研究者の報告にあるエンドトキシン試験も発熱物質をより感度良く定量する方法として、一部の国内生物学的製剤基準の試験項目に近年導入され始めた。抗毒素治療に際して、抗毒素の力価、投与時期、患者の症状等により、投与される抗毒素量は、医師の判断で大量投与される場合がある。このように抗毒素療法の特異性から製剤中の発熱物質は精度の高い方法で定量することが必要である。抗毒素の製造工程中にはウマの採血、血清分離、酵素処理等の無菌的環境を維持することが困難な作業が含まれる。このような製造条件下で作製された製剤について、両法の測定結果で問題がないことが確認されたことにより、管理された環境、方法で製造していることが推察できた。

しかし、製剤の中にはガラスアンブルに封入されているものがあり、ガラ

スの質の違いにより開封した折りにガラス片が混入する恐れのある製剤があった。現場で使用する際には、製剤中に混入した微細なガラス片を除去することは困難なため、臨床現場での安全使用と利便性のためにはワクチン瓶を利用する等の製造技術の改良が求められる。

3: 3年間の研究期間内の達成目標であった regional reference として、現実に必要なとされたマムシ抗毒素は、中国、韓国及び日本の国家検定担当者同士で、その必要性が確認された。この件については、本年2月（2001年2月）に抗蛇毒素の標準化と管理に関する国際会議が英国で開催された（WHO Workshop on Standardization and Control of Antivenoms, NIBSC, UK (7 -9 February 2001)）。この会議出席者からの情報によると、世界中に分布・生息する毒蛇は多数であり、それぞれの種に対する国際標準抗毒素をWHOで用意するのは困難である。従って、各国もしくは同種の蛇が生息する地域国で Regional Reference を用意する必要性が確認された。本研究班の目的の一つとして掲げた、マムシ抗毒素については、まさにこの方針を進めることを企画していたため、中国および韓国の国家品質管理担当者と協議して2年度の優先研究課題とする。具体的には、地域標準品として適当な候補血清を作製するために、中国においてウマをマムシ毒トキソイド及び毒で高度免疫し、十分な血清量を確保する。採血した血清について、ウサギを用いた出血活性とマウスを用いた致死活性を指標に日本国内で実施している精度管理された測定法を紹介し、原液の力価（中和抗毒素価）を3ヶ国で定量する。各々の成績を統計学的に解析し、必要であればコンピューターによ

る解析方法を相手国に紹介し、解析した成績を共有化可能にする。血清は必要量の力価を有するように小分け分注した後、凍結乾燥製剤として完成標品を作製する。なお、完成後の標準品は当該国で1000本程度保管することで、約10年間は同一標準品で試験を実施し、成績を共有化することができる。

4:細菌製剤協会が実施しているWHO等の国際機関から得た抗毒素製剤に関する情報のデータベース化については、桑原分担研究者がその現状と進捗を報告し、本研究班とは有機的な関連があるため、双方で収集した情報を共有化することとした。

5: 国内蛇毒のin vitro測定法の検討: 蛇抗毒素の品質管理の向上を目的に、ハブ毒、まむし毒及びやまかがし毒についてVERO細胞を用いた培養細胞法で毒性を定量的に測定できるか試験した。各々の毒素1mg当たりの細胞毒性活性を50%細胞を変性死させるCD50で比較した。その結果、現行ハブ試験毒素の出血I活性測定用は640 CD50、出血II活性測定用は427 CD50、致死活性測定用は125 CD50であった。まむし試験毒素の出血活性測定用は7870CD50、致死活性測定用2,5600CD50であった。一方、やまかがし毒素は非常に弱く5 CD50の活性しか検出されなかった。

やまかがし毒の生物化学的試験での検討: やまかがし毒素の生物活性は、主にウサギ皮内反応で試験する出血活性、マウスの静脈内で試験する致死活性、血漿を用いる凝固活性などを指標となっている。それら活性の作用と機能について、他のヘビ毒の活性を測定する試験方法や、新たに改良した活性測定法により、抗毒素の安全性、有効性を精度良く品質試験できる方法の導入を目的として、以下について検討した。

やまかがし毒の生物化学的試験成績: やま

かがし毒素(56mg)をCellulofine GCL1000(生化学工業)のカラム(2.5x35cm)でゲル濾過した。出血活性は最初の主要な各分にほとんど一致して認められたが、caseinを基質として測定したProtease活性は、最初のピークに引きずられて現れる、所謂“肩”の部分にピークが確認された。これは出血活性とprotease活性が異なる成分によって発現されていると考えられる。

やまかがし毒素の出血斑を観察するとハブ毒のそれと比較してDiffuseする傾向がある。Cetyltrimethyl ammonium bromideによる濁度法で粗毒素中のHyaluronidase活性を測定した結果、その毒素中に存在が知られているThai cobra毒と比較すると約1/5程度の活性であったが、定量的な測定を今後さらに進める。

ヒトfibrinogen(Sigma)の凝固時間によりThrombin活性を測定した結果、検出レベル以下であった。しかし、粗毒素によるラット血漿の凝固がカルシウムの存在下で起きることから、今後カルシウム存在下での検討を行う。tosylarginine methylesterによる紫外吸収法でArginine esterase(TAME)活性を測定した結果、ほとんど検出されなかった。Elapidaeにはこの活性が無いという定説があり、“やまかがし”がElapidaeに属するという従来の知見と一致していた。

#### D. 結論

1. 中国、タイ、台湾及び中国から輸入した蛇毒抗毒素は、日本の生物学的製剤基準に準拠した安全性試験として、無菌試験、発熱試験、異常毒性否定試験およびエンドトキシン試験を行った結果、国内抗毒素製剤の品質より劣るという結果は認められなかった。

2. 台湾とタイ国の国家品質管理研究所と抗毒素製剤製造所を現地調査した結果、両国ともNational control authorityは保健省のFDA機能を有する組織に所属し、外見



上の組織形態については整っていることが伺えた。また、NCLで実施されている試験項目の詳細は調査出来なかったが、国内基準書には掲載され安全性と有効性試験の実施が義務付けられていた。なお、中国の輸出用まむし抗毒素の製造記録には中国国内基準では制定されていないが日本の基準で規定されている試験項目を追加実施した成績を添付しており、関連情報の収集と試験技術の改良・向上について努力し、品質管理体制の充実が窺われた。

3. 近隣諸国との製剤の共同利用と品質管理法試験の共同研究を具体化した。中国、韓国の国家検定担当者と協議し、まむし抗毒素のRegional Reference作製の必要性を確認したため、共同で作製、標準化することとした。

4. 海外の抗毒素製剤の製造・販売状況をWHOのホームページの情報を基に、細菌製剤協会の持っている情報と併せて、データベース化を進めている。

5. 国内の蛇抗毒素製剤の有効性試験についてin vitro法の開発をめざし、細胞培養法の導入が期待できる。

#### E. 健康危険情報

特になし

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 佐々木次雄、川村邦夫、水田泰一。ISO規格に準拠した無菌医薬品の製造管理と品質保証、日本規格協会、p.1-310, 2000.
- 2) 川村邦夫、佐々木次雄、棚元憲一。GMP微生物試験法、講談社サイエンティフィック、p.1-470, 2000.
- 3) 佐々木次雄、中村晃忠。医薬品製造における高圧蒸気滅菌の現状調査、医薬品研究、31: 883-893, 2000.
- 4) 佐々木次雄、中村晃忠。医療用具の滅菌に関する現状調査、医薬品研究、31: 198-205, 2000.

5) 佐々木次雄。非無菌医薬品の微生物学的品質特性、医薬品研究、31:824-835, 2000.

6) 佐々木次雄。ISO規格に準拠した医薬品の無菌製造法、A Journal of GMP and Validation in Japan. 2: 99-103, 2000.

##### 2. 学会発表

1) 佐々木次雄。血液製剤の無菌性保証、日本輸血学会、2000年5月、神戸市。

2) 落合雅樹、山本明彦、堀内善信、沈降精製DPTワクチン(DPTワクチン)へのエンドトキシン試験適用について、第73回日本細菌学会総会、2000年4月

#### G. 知的所有権の取得状況

なし

## โครงสร้าง และ การจัดองค์กร

## Organisation Structure of Thai FDA

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา จัดแบ่งการปฏิบัติภายในองค์กร เป็น 10 กอง 1 กลุ่มงาน และ 1 ศูนย์ ได้แก่ กองควบคุมอาหาร กองควบคุมยา กองควบคุมเครื่องสำอาง กองควบคุมวัตถุมีพิษ กองควบคุมวัตถุเสพติด กองสารวัตร กองวิชาการ กองควบคุมเครื่องมือแพทย์ กองเผยแพร่และควบคุมการโฆษณา สำนักงานเลขานุการกรม กลุ่มนิติการ ศูนย์สารสนเทศฯ

At present, the Office of Food and Drug Administration comprises of 10 divisions and two smaller entities. These divisions are Food Control, Drug Control, Medical-device Control, Narcotic and psychotropic substance Control, Toxic substance Control, Inspection, Public Relation and Advertisement Control, Technical, Office of Secretariat. The two smaller entities are Legislation Office and Information Centre.

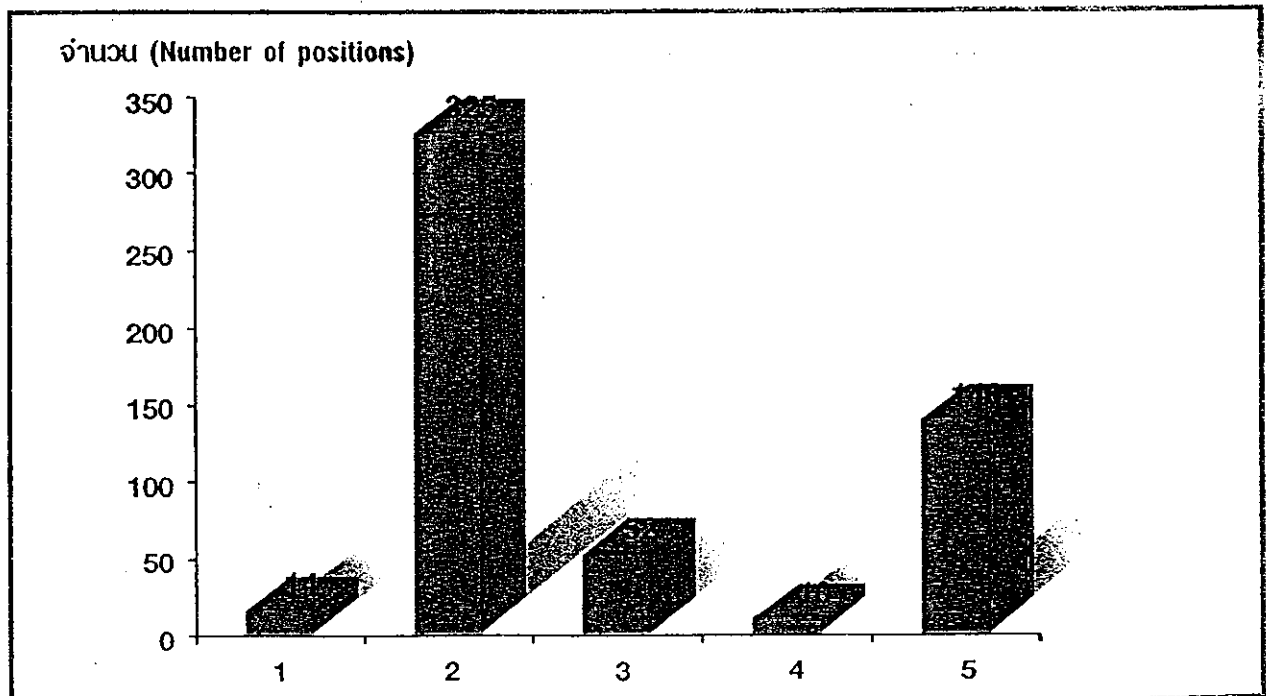
อัตรากำลัง ผู้ปฏิบัติงาน มีทั้งหมด 541 อัตรา แบ่งเป็นกลุ่มสายงานได้ดังนี้

The office is staffed with 541 personnels.

- |                                      |           |
|--------------------------------------|-----------|
| 1. กลุ่มผู้บริหารระดับสูง            | 14 อัตรา  |
| 2. กลุ่มเภสัชกรนักวิชาการอาหารและยา  | 325 อัตรา |
| 3. กลุ่มนักวิชาการสายวิชาชีพอื่นๆ    | 52 อัตรา  |
| 4. กลุ่มสนับสนุนด้านกฎหมาย           | 10 อัตรา  |
| 5. กลุ่มสนับสนุนด้านบริหาร / อุดหนุน | 140 อัตรา |

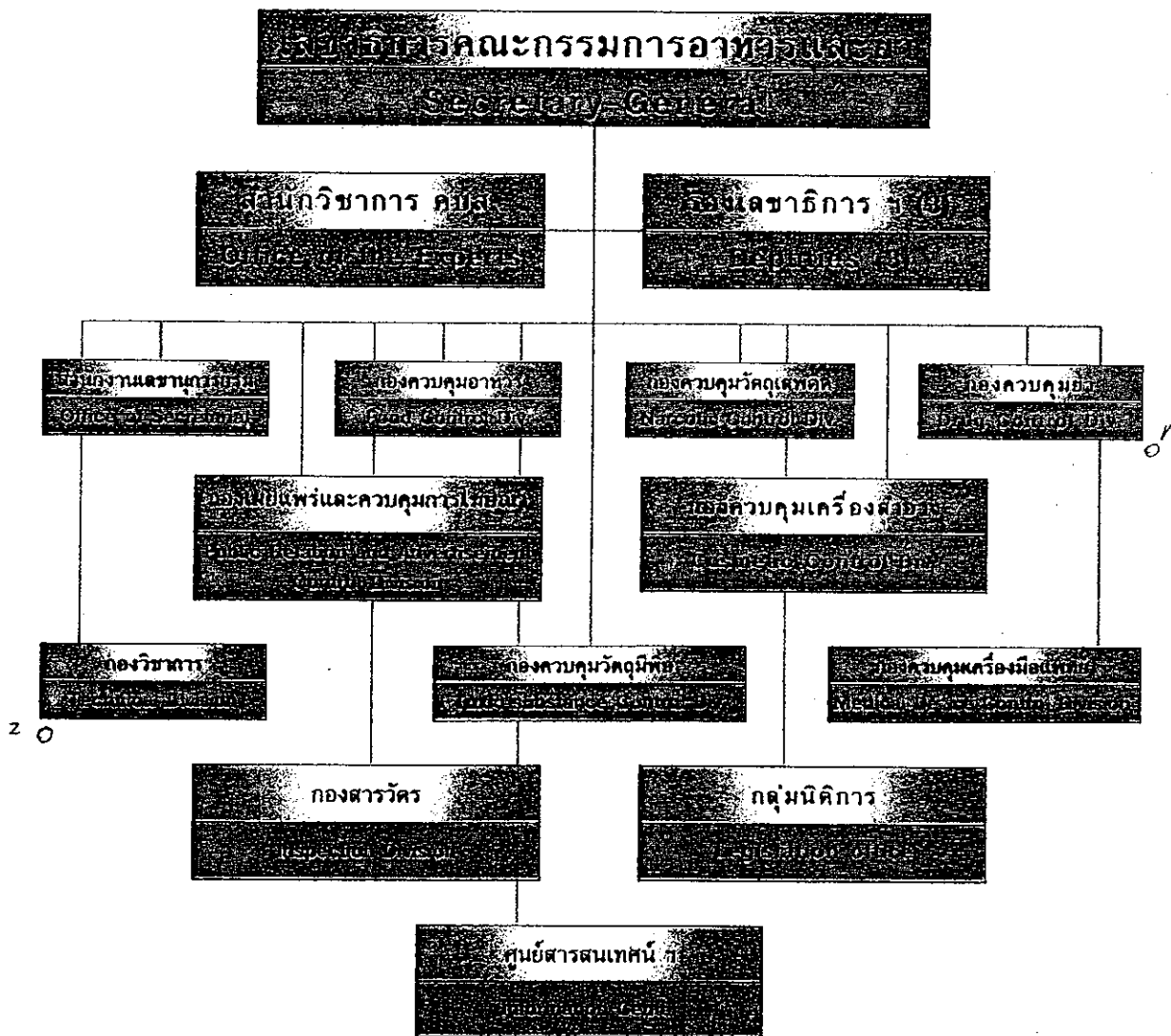
They are classified as :

	Number of positions
1. High level administrators	14
2. Pharmacists and food specialists	325
3. Other health related personnel	52
4. Legislative personnel	10
5. Support staff	140



โครงสร้างองค์กร  
ของสำนักงาน  
คณะกรรมการอาหารและยา

Organization Structure  
of Thai Food and Drug Administration



## วิสัยทัศน์ นโยบาย และ กิจกรรม

## Vision policy and activities

วิสัยทัศน์การดำเนินงาน คือ “สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เป็นองค์กรเล็กที่มีความคล่องตัว มีประสิทธิภาพ โปร่งใสได้มาตรฐานสากล การดำเนินงานจะมุ่งเน้นการกิจคุ้มครองผู้บริโภค ดำเนินงานเชิงรุกให้เข้าถึงผู้บริโภคมากขึ้น เสริมสร้างความแข็งแกร่งของผู้บริโภค และสร้างเครือข่ายสัมพันธ์กับหน่วยงานอื่น เพื่อสนับสนุนการพัฒนาเศรษฐกิจ”  
นโยบายการดำเนินงานเป็นไปใน ทิศทางสนองนโยบายรัฐบาล ในเรื่อง

- การประชาสัมพันธ์ให้ประชาชนมีความรู้ความเข้าใจในผลิตภัณฑ์สุขภาพ
- กวดขันมาตรการคุ้มครองผู้บริโภคให้ได้ รับความปลอดภัยจากการบริโภค
- ป้องกันและปราบปรามการผลิตและค้ายาเสพติด ยาบ้า ตลอดจน สารออกฤทธิ์ต่อจิต และประสาท

การกำหนดแผนงาน / โครงการ และ กิจกรรม สำคัญที่จะดำเนินการ ยึดถือแนวปฏิบัติของกระทรวงสาธารณสุขคือ “สามัคคี โปร่งใส ฉับไว เกะกะคิด มุ่งประสิทธิภาพ” มุ่งเน้นพัฒนาทั้งด้านการเพิ่มศักยภาพผู้บริโภค และ การกระจายอำนาจสู่ส่วนภูมิภาคและท้องถิ่น โครงการที่ดำเนินการอยู่มีอาทิเช่น :

Vision of Thai FDA is “It is compact in size, active, efficient, transparent and international recognized standard.” Major activities will be : consumers approach to enhance their participation, inter-institute networking and promotion of economic development.

Policy will be in accordance with the government policy on the following issues :

- Public relations and education for consumers concerning health products.
- Strengthening safety measures to protect consumers.
- Prevention and eradication of illegal production and trafficking of narcotics and psychotropic substances.

Plannings are based on the guidelines of the Ministry of Public Health : **unity, transparency, rapidity, follow-up and efficiency.** Increase consumers' knowledge and decentralize authorities to provincial and regional areas. Some examples of the on-going projects are as follows :

1. โครงการพัฒนาศักยภาพของผู้บริโภค  
1.1 โครงการรณรงค์การอ่านฉลาก  
ก่อนซื้อ  
1.2 โครงการเสริมสร้างความตื่นตัว  
ในการปกป้องสิทธิผู้บริโภค เพื่อกระตุ้นให้ประชาชน  
ตระหนักในหน้าที่ของผู้บริโภค เกิดความตื่นตัวในการ  
เรียกร้องสิทธิ และมีส่วนร่วมในงานคุ้มครองผู้บริโภค  
โดยการแจ้งข้อมูลแก่หน่วยงานของรัฐ  
1.3 โครงการสายด่วนผู้บริโภค  
บริการตลอด 24 ชั่วโมง ให้ผู้บริโภคสามารถรับทราบ  
ข้อมูลข่าวสารและร้องเรียนหรือฝากข้อความ  
ร้องเรียนทางโทรศัพท์ ที่หมายเลข 202-9333 และ  
590-7354-5 เพื่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและ  
ยาจะได้ดำเนินการแก้ไขปัญหาดังกล่าวได้ทันเหตุการณ์  
1.4 โครงการรณรงค์ยาบ้า เพื่อให้  
เยาวชน ผู้ปกครอง และ สถานศึกษาตระหนักถึงพิษ  
ภัยของยาบ้า และตื่นตัวในการช่วยทางราชการลด  
การแพร่ระบาดของยาบ้า
2. โครงการ ลด หรือจัดการกระทำผิด  
กฎหมาย
3. โครงการพัฒนามาตรฐานหลักเกณฑ์และ  
วิธีการผลิตที่ดี
4. โครงการพัฒนาร้านขายยาให้เป็นสถาน  
บริการสาธารณสุขชุมชน เพื่อยกระดับมาตรฐานร้าน  
ขายยาทั่วประเทศให้มีมาตรฐานตามหลักเกณฑ์ใน  
ระบบสากล และเพื่อพัฒนาร้านขายยาดั้งเดิมให้เป็น  
สถานบริการสาธารณสุขชุมชนโดยคาดว่าจะสามารถ  
ดำเนินการให้ร้านขายยาทุกร้านดำเนินการตามเกณฑ์  
มาตรฐานได้ภายในสิ้นแผนฯ 8 ( พ.ศ. 2544 )
5. โครงการพัฒนาคุณภาพน้ำบริโภคใน  
ภาชนะบรรจุปิดสนิทเพื่อยกระดับมาตรฐานการผลิตน้ำ  
บริโภคให้ถูกสุขอนามัย และ ปลอดภัยต่อการบริโภค

1. Strengthening consumers' potentials  
programme.  
1.1 Campaign on reading labels be-  
fore purchasing.  
1.2 Encourage consumers' aware-  
ness and participations on protection of  
their own rights programme.  
1.3 Consumers Hot Lines Telephone  
numbers, 202-9333 and 590-7354-5, are avail-  
able for public 24 hours a day to call in and  
report any frauds, illegal cases, substandard  
products, adverse reactions or hazards per-  
taining to health products.  
1.4 Campaign on eradication of nar-  
cotic and psychotropic substance abuses. To  
increase awareness in drug abuses among stu-  
dents and parents. Persuade them to curb the  
widespread of drugs.
2. Diminish Non-compliance cases  
programme.
3. Enforcement of Good Manufacturing  
Practice (GMP), Good Laboratory Practice  
(GLP) and Hazard Analysis Critical Control  
Points (HACCP).
4. Drug stores development programme.  
To enhance the standard of drug stores nation-  
wide and to develop them to become commu-  
nity public-health service centres in 2001.
5. Development of drinking - water  
quality programme.

NIH. 13/Feb. AM 10:00  
Quality Control Manual  
Division of Biological Products  
Revision No. 1  
Date issued 19 June 2000

Section No.1

Page 1 / 3

---

## 1.0 DIVISIONAL PROFILE

### 1.1 Divisional Responsibility

The Division of Biological Products, Department of Medical Sciences, Ministry of Public Health serves as the national control laboratory (NCL) for biological products those are available in Thailand, which include vaccines, toxoids, sera, blood products, immunomodulators and others.

The responsibilities of Division of Biological Products are as follows:

1. Performing the quality control tests of finished products on licensing process for biological product registration.
2. Performing the quality control tests of biological products to support the cold chain system monitoring and post-marketing surveillance.
3. Preparation and standardization of national standard and reference preparation of relevant biological products
4. Approvement for lot release certification of biological products.
5. Research and development on quality, quality control tests and administration of biological products.
6. Establishment and implement of quality assurance system for biological quality control laboratories.

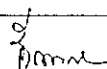
### 1.2 Scope of Services

The quality control tests of biological products including potency test, safety tests, physical and chemical tests that are regulatory shall be according to the requirements specified in Thai minimum requirements for biological products or WHO minimum requirements for biological products or National/International Pharmacopoeia.

The biological products requested for testing should meet the criteria below:

1. Lot release products;
2. Suspected cold-chain break down products with large amount of unused;

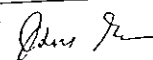
Prepared by



Reviewed by



Approved by



3. Products request for certificate of analyst on licensing process;
4. Products that testing results will be used in court.

Criteria for products shall be rejected for testing:

1. Missing or inadequate identification;
2. Insufficient quantity;
3. Collected and transported in an inappropriate condition.

When the testing is finished, the report of analysis shall be release to the customer **who** requests for the testing.

### 1.3 Sectional Responsibilities

There are six sections within this division:

1. Administrative Section ;
2. Quality and Technical Development Section ;
3. Viral Vaccine Section ;
4. Bacterial Vaccine Section ;
5. Serum and Blood Products Section ;
6. Biological Standardization Section.

#### 1.3.1 Administrative Section :

- Controlling and managing official documents and financial supports ;
- Managing and procuring office/scientific supplies and equipment ;
- Keeping records of all official, personnel and scientific information ;
- Serving as central registry for incoming samples.

#### 1.3.2 Quality and Technical Development Section :

- Cooperating, setting up and assessing divisional activity plan;
- Coordinating quality assurance activities to ensure that all aspects of laboratory activities are performed according to divisional QCM ;
- Providing training and technical development.

---

Prepared by

*[Signature]*

Reviewed by

*[Signature]*

Approved by

*[Signature]*

---

---

1.3.3 Viral Vaccine Section

- Performing the quality control tests of viral vaccine;
- Researching and developing the quality, control tests (i.e. tests for potency, safety, chemical and physical properties) and administration of viral vaccines;
- Developing and implementing the quality assurance system for viral vaccine quality control laboratories.

1.3.4 Bacterial Vaccine Section :

- Performing the quality control tests of bacterial vaccine;
- Researching and developing the quality, control tests (i.e. tests for potency, safety, chemical and physical properties) and administration of bacterial vaccines;
- Developing and implementing the quality assurance system for bacterial vaccine quality control laboratories.

1.3.5 Serum and Blood Products Section :

- Performing the quality control tests of serum and blood products;
- Researching and developing the quality, control tests (i.e. tests for potency, safety, chemical and physical properties) and administration of serum and blood products;
- Developing and implementing the quality assurance system for serum and blood product quality control laboratories.

1.3.6 Biological Standardization Section :

- Preparing and standardizing national biological standards, reference preparations and controls for used in the quality control tests of biological products;
- Researching and developing the preparation of biological reference ;
- Developing and implementing the quality assurance system for preparation and standardization of biological standards, reference preparations and controls.

---

Prepared by

*[Signature]*

Reviewed by

*[Signature]*

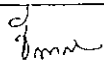
Approved by

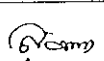
*[Signature]*

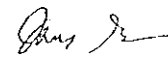


TABLE 2-1 RESPONSIBILITIES OF KEY PERSONNEL WITHIN BIOLOGICAL PRODUCTS DIVISION

Position	Responsibilities	Person	Phone number
Divisional Director	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Responsible for all activities within Division of Biological Products</li> <li>- Signs report of analysis and lot release certificate</li> </ul>	Ms. Teeranart Jivapaisampong	5915448
Laboratory Supervisor	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Responsible for quality and timeliness of all data within their laboratory</li> <li>- Identifies and initiates activities for quality improvement</li> <li>- Advises and trains technical staff</li> <li>- Reviews data, approves and signs analytical report</li> </ul>	Mr. Teerapon Kachacheewa Mr. Chawalit Yingpatana Ms. Wichuda Jariyaphan Mr. Amnaj Tapjula Ms. Sakalin Trisiriwanich	5899850-8 Ext. 9307 Ext. 9306 Ext. 9310 Ext. 9307 Ext. 9304
Quality Control Coordinator	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Reviews performance of laboratories QA program</li> <li>- Gives QA advice and guidance</li> <li>- Reviews SOPs</li> <li>- Reports to divisional director regarding progress on quality issues</li> <li>- Communicates QA issues to QAC and Bureau of Laboratory Quality Standards</li> </ul>	Ms. Wichuda Jariyaphan	5899850-8 Ext. 9310

Prepared by 

Reviewed by 

Approved by 



---

Thai

---

Pharmacopoeia

---

1993

---

Volume I Part 2

---

## ANTISERA

Antisera are preparations containing the specific immunoglobulins obtained from serum of animals by purification. Antisera have the specific power of combining with venins or with the toxins formed by bacteria, or of combining with the bacterium, virus or other antigen used for their preparation.

Antisera are obtained from healthy animals immunized by injections of the appropriate toxins or toxoids, venins or suspensions of micro-organisms or other antigens. During the immunization the animals must not be treated with penicillin. The specific immunoglobulins may be obtained from the immune serum by fractional precipitation and enzyme treatment or by other chemical or physical methods.

A suitable antimicrobial preservative may be added and is invariably added if the preparations are issued in multidose containers. The final sterile product is distributed aseptically in sterile containers that are then sealed so as to exclude contamination. Alternatively, the final product, after distribution in the sterile containers, may be freeze-dried by a procedure that reduces the water content of the finished product to not more than 3.0 per cent w/w. The containers may then be sealed under vacuum or they may be filled with oxygen-free nitrogen or another suitable inert gas before being sealed; in either case they are sealed so as to exclude contamination. The antiserum is reconstituted immediately before use.

Antisera prepared by enzyme treatment and fractional precipitation are most stable at about pH 6. The method of preparation of antisera is such that the product loses not more than 5 per cent of its activity per year at this pH when stored at 20° and not more than 20 per cent per year when stored at 37°.

Antisera are almost colourless or very faintly yellow liquids free from turbidity and almost odourless except for the odour of any added antimicrobial preservative. Dried antisera consist of white or pale yellow crusts or powders, freely soluble in water to form colourless or pale yellow liquids having the same characteristics as the corresponding liquid preparations.

The antiserum, reconstituted where necessary as stated on the label, complies with the following requirements.

**Packaging and storage** Antisera shall be stored at a temperature of 2° to 8°, protected from light; avoid freezing. Dried Antisera shall be stored at a temperature of 2° to 8°, protected from light.

**pH** 6.0 to 7.0 (Appendix 4.11), when diluted with *saline TS* to give a solution containing 1 per cent of protein.

**Albumin** Unless otherwise stated in the monograph, when examined by electrophoresis, the antiserum shows not more than a trace of protein having the mobility of albumin.

**Foreign proteins** When examined by precipitation tests with specific antisera, consists exclusively of protein of the declared animal species.

**Phenol** For an antiserum containing phenol as a preservative, not more than 0.25 per cent w/v when determined by the method described under the "Determination of Phenol", page 1417.

**Protein content** Not more than 17 per cent w/v. Carry out the determination as described in the "Determination of Nitrogen" (Method IV, Appendix 6.7).

**Potency** Determine the potency by comparison with an established reference preparation, using the method described in the individual monograph, and express the result in IU per ml, where appropriate.

**Pyrogens** Complies with the "Pyrogen Test" (Appendix 8.2), using not less than 1 ml of Antiserum per kg of the rabbit's weight.

**Sterility** Complies with the "Sterility Test" (Appendix 10.1).

**Undue toxicity** Complies with the "Test for Undue Toxicity of Vaccines and Sera" (Appendix 8.1).

**Moisture content of freeze-dried antisera** Not more than 3.0 per cent w/w. Carry out the test as described under the "Determination of Moisture Content", page 1418.

The provisions of this monograph apply to the following antisera:

- Diphtheria Antitoxin
- Gas-gangrene Antitoxin (Oedematiens)
- Gas-gangrene Antitoxin (Perfringens)
- Gas-gangrene Antitoxin (Septicum)
- Mixed Gas-gangrene Antitoxin
- Tetanus Antitoxin
- Rabies Antiserum
- Banded Krait Antivenin
- Cobra Antivenin
- Green Pit Viper Antivenin
- King Cobra Antivenin
- Malayan Pit Viper Antivenin
- Russell's Viper Antivenin (*Vipera russelli*)

**DIPHTHERIA ANTITOXIN**

**Category** Passive immunizing agent.

**Diphtheria Antitoxin** is a preparation containing the specific antitoxic globulins from immunized animals. It has the power of neutralizing the toxin formed by *Corynebacterium diphtheriae*.

The antitoxin complies with the requirements stated under Antisera, with the following modifications.

**Description** Transparent or slightly opalescent, practically colourless liquid; odour, practically odourless or of the antimicrobial agent.

**Expiration date** When stored under the prescribed conditions, the expiration date is not later than 3 years for Diphtheria Antitoxin with an excess of 5 to 10 per cent of antibody and is not later than 5 years with an excess of 20 per cent of antibody from the date of the last satisfactory test for potency.

**Warning** Reactions to Diphtheria Antitoxin are rather common and often severe. In sensitized persons the administration of a heterologous serum may trigger an anaphylactic reaction. Therefore, it is recommended to take a precise anamnesis and to perform an intradermal test in every case (eventually to begin with a high serum dilution). Before the application of a heterologous serum all the preparations for the treatment of cardiovascular and respiratory complications which may accompany such anaphylactic reactions have to be made. A few days after the injection of a heterologous serum, serum sickness may also occur.

**Labelling** Complies with the "General Information for Biological Products", page 1416. In addition the label on the container states (1) the number of IU per ml; (2) the recommended human dose for the various prophylactic and therapeutic uses; (3) the major precautions to be employed in administering animal serum; (4) the animal source of the preparation.

**Identification** Specifically neutralizes the toxin of *Corynebacterium diphtheriae* making it harmless to susceptible animals. The potency test may serve as an identification test.

**Potency** For antitoxin obtained from horse serum, not less than 1000 IU per ml; for antitoxin obtained from other species, not less than 500 IU per ml, determined by the "Biological Assay of Diphtheria Antitoxin" (Appendix 15.2.1).

**Usual dose** Prophylactic: *subcutaneous* or *intramuscular*, 500 to 2000 IU.  
Therapeutic: *intramuscular* or *intravenous*, 10,000 to 100,000 IU.

**GAS-GANGRENE ANTITOXIN (OEDEMATIENS)**

Gas-gangrene Antitoxin (Novyi)

**Category** Passive immunizing agent.

**Gas-gangrene Antitoxin (Oedematiens)** is a preparation containing the specific antitoxic globulins from immunized animals. It has the power of neutralizing the alpha toxin formed by *Clostridium oedematiens*.

The antitoxin complies with the requirements stated under Antisera, with the following modifications.

**Description** Clear, colourless or very faintly yellow liquid; odour, almost odourless or of the antimicrobial agent.

**Expiration date; Warning; Labelling** See under *Diphtheria Antitoxin*, page 1438.

**Identification** Specifically neutralizes the alpha toxin of *Clostridium oedematiens* making it harmless to susceptible animals. The potency test may serve as an identification test.

**Potency** Not less than 3750 IU per ml, determined by the "Biological Assay of Gas-gangrene Antitoxin (Oedematiens)" (Appendix 15.2.2).

**Usual dose** Prophylactic: *intramuscular* or *intravenous*, 10,000 IU.  
Therapeutic: *intramuscular* or *intravenous*, not less than 30,000 IU.

**GAS-GANGRENE ANTITOXIN (PERFRINGENS)**

**Category** Passive immunizing agent.

**Gas-gangrene Antitoxin (Perfringens)** is a preparation containing the specific antitoxic globulins from immunized animals. It has the power of neutralizing the alpha toxin formed by *Clostridium perfringens* (*Clostridium welchii*, type A).

The antitoxin complies with the requirements stated under Antisera, with the following modifications.