



無菌試験成績

安全性研究部 無菌性制御室

検定番号		受付年月日	2001.6.27	製造年月日	
医薬品の名称	乾燥ボツリヌスウマ抗毒素			製造番号	A
製造所または営業所名	国立感染症研究所			ロット番号	
部長		室長		備考	



無菌試験メソッド: フィルター法

試験年月日	結果データ	判定年月日	判定	一次判定	自家記録
2001.7.4		2001.7.18	適		
備考					


接種日	2001.7.4					
接種本数	10本					
培地	液状チオグリコール酸培地 (I)			ソレノ・放イ・ダ・ジエト培地		
培養温度	31±1℃			23±1℃		
観察日	7/9	7/11	7/18	7/9	7/11	7/18
判定	-	-	-	-	-	-

無菌試験成績

安全性研究部 無菌性制御室

検定番号		受付年月日	2001.6.27	製造年月日	
医薬品の名称	乾燥ボツリヌスウマ抗毒素			製造番号	B
製造所または営業所名	国立感染症研究所			ロット番号	
部長		室長		備考	



無菌試験メソッド: フィルター法

試験年月日	結果データ	判定年月日	判定	一次判定	自家記録
2001.7.4		2001.7.18	適		
備考					


接種日	2001.7.4					
接種本数	10本					
培地	液状チオグリコール酸培地 (I)			ソレノ・放イ・ダ・ジエト培地		
培養温度	31±1℃			23±1℃		
観察日	7/9	7/11	7/18	7/9	7/11	7/18
判定	-	-	-	-	-	-

無菌試験成績

安全性研究部 無菌性制御室

検定番号		受付年月日	2001.6.27	製造年月日	
医薬品の名称	乾燥ポツリヌスウマ抗毒素			製造番号	E
製造所または営業所名	国立感染症研究所			サブロット番号	
部長		室長		備考	



無菌試験メソッド: フィルター法

試験年月日	結果データ	判定年月日	判定	一次判定	自家記録
2001.7.4		2001.7.18	適		/
備考					


接種日	2001.7.4					
接種本数	10本					
培地	液状チオグリコール酸培地 (I)			ソレニシ・セイン・ダ・ジエト培地		
培養温度	31±1℃			23±1℃		
観察日	7/9	7/11	7/18	7/9	7/11	7/18
判定	-	-	-	-	-	-

無菌試験成績

安全性研究部 無菌性制御室

検定番号		受付年月日	2001.6.27	製造年月日	
医薬品の名称	乾燥ポツリヌスウマ抗毒素			製造番号	F
製造所または営業所名	国立感染症研究所			サブロット番号	
部長		室長		備考	

無菌試験メソッド: フィルター法

試験年月日	結果データ	判定年月日	判定	一次判定	自家記録
2001.7.4		2001.7.18	適		/
備考					

接種日	2001.7.4					
接種本数	10本					
培地	液状チオグリコール酸培地 (I)			ソレニシ・セイン・ダ・ジエト培地		
培養温度	31±1℃			23±1℃		
観察日	7/9	7/11	7/18	7/9	7/11	7/18
判定	-	-	-	-	-	-

資料 1

半世紀にわたる国家検定成績から見た生物学的製剤の品質推移と GMP

佐々木次雄（安全性研究部無菌性制御室）

はじめに

戦後日本全土に蔓延した各種伝染病を制圧するために、昭和 22 年に国立予防衛生研究所が設立され、同時に生物学的製剤（以下、生物製剤と称す）の国家検定制度も発足した。生物製剤とは、一般に「ヒトまたは動物の病気の予防、治療および診断に用いる製剤で、その力価および安全性を化学的または物理学的方法のみでは評価できないため、生物学的方法を用いて評価するもの¹⁾」として理解されてきた。すなわち、安全性や力価（有効性）を動物、微生物、細胞などを用いた生物学的試験法（バイオアッセイ）で評価される医薬品を生物製剤と称してきた。しかし、最近では製造方法によって区分する傾向にあり、WHO の生物学的製剤 GMP²⁾ 及びわが国の医薬品 GMP（医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理規則）では、表 1 に掲げる方法で製造される医薬品を生物製剤と称している。ただし、薬事法第 42 条及び 43 条に基づいて、生物学的製剤基準に記載され国家検定の対象となる医薬品とは必ずしも一致はしていない。

表 1. 生物製剤の範疇

WHO/生物学的製剤 GMP
・微生物および真核細胞株の増殖
・ヒト、動物および植物組織（アレルゲン）を含む生物組織からの物質の抽出
・遺伝子組み換え技術
・細胞融合技術
・胚細胞または動物における微生物の増殖
医薬品 GMP（日本）
・薬事法第 43 条の規定によって厚生労働大臣の指定した医薬品
・遺伝子組換え技術を応用して製造される医薬品
・遺伝子組換え技術を応用して製造される医薬品を原料として使用する医薬品
・人若しくは動物の細胞を培養する技術を応用して製造される医薬品
・人若しくは動物の細胞を培養する技術を応用して製造される医薬品原料として使用する医薬品又は細胞組織医薬品

WHO-GMP では、これらの方法によって製造される生物製剤には、アレルゲン、抗原、ワクチン、ホルモン、サイトカイン、酵素、ヒト全血および血漿製剤、免疫血清、免疫グロブリン（モノクローナル抗体を含む）、発酵法による製品（組み換え DNA 製品を含む）および体外診断医薬品が含まれるとしている。これらの製剤のうち、ワクチン類は一般に病原微生物を原材料として製造され、疾病予防を目的に健常者、または比較的抵抗力の低

い乳幼児及び小児に使用されるのに対し、血液製剤は人血漿を原材料として製造され、一般に免疫能の低下した患者の治療または予防に使用される。1948年12月に起こった「京都事件」（京都で1万5千余人の乳幼児が沈降ジフテリアトキソイドの接種を受けたが、そのうち606名が局所障害を起こし、68名が急性中毒または後麻痺で死亡）³⁾ や凝固因子製剤使用によるHIV感染等でも知れるように、不適切な原材料使用や製造工程管理は、悲惨な薬害を引き起こすことになる。ワクチンは、国の防疫行政に直接的な関わりを持つことにより、医薬品の中でも特別な位置づけを与えられてきた。一般医薬品とは違い、各製造段階（原料、最終バルク、最終小分製品）での各種自家試験、更に製造されたロットは全て国家検定に合格しなければ市場には出せない。

国家検定というのは、最終製品を厳密に試験する方法の代表である。不良品が多数出回っていた時代には、国家検定制度は極めて効果があり、国民に信頼を与えるという面でも十分な意味はあったが、現在のように製剤の品質が向上し、不合格率が低下してきた時代にはあまり効果的な方法とは言えないかもしれない。最終製品だけを抜き取りでいくら厳密に試験しても品質確保の目的からすれば効果は薄く、今後は現行検定制度の見直しとともにGMPシステム全体の検定制度を考えていく必要性を感じている。本稿では、半世紀にわたって行われてきた生物製剤の国家検定成績から見た生物製剤の品質推移、更に感染研も参加している生物製剤製造所に対するGMP査察について論じてみたい。

1. 生物製剤に関連する主な歴史的経緯

生物製剤の国家検定に関連する主な歴史的出来事を示す。

昭和22年（1947）：国立予防衛生研究所設立、生物製剤の国家検定制度発足。

昭和23年（1948）：京都事件発生、本事件を機に生物製剤に対する国家検定が充実。

昭和23年（1948）：予防接種法制定、強制接種（種痘）、定期接種（腸チフス、パラチフス、ジフテリア）、臨時接種（コレラ）。

昭和26年（1951）：結核予防法制定、BCGが定期接種に組み込まれた。

昭和36年（1961）：検定申請の際に自家試験成績書の提出を義務付けた。それまでは、製造業者に自家試験成績書の提出は要求されてなく、及落は専ら国家検定結果を待つ体制であった。

昭和46年（1971）：生物学的製剤基準の全面改正。当時のWHO基準に取り上げられていた製造段階での品質管理試験の重要性が改正基準に取り入れられた。

昭和51年（1976）：第二臨調答申「行政改革に関する第五次答申」や行革審答申「行政改革の推進方策に関する答申」等において、医薬品等に関して規制の簡素化を図るべきであるとの指摘がなされた。厚生省はこれを受けて、医薬品の品質、有効性及び安全性の確保を大前提とした上で、国立予防衛生研究所及び国立衛生試験所で行われていた検定品目の見直しを行った。本見直しの一環として、抗生物質製剤の国家検定を廃止した。

昭和 61 年（1986）：MOSS 協議により、医薬品等の輸入承認における外国データの受入れを認めた。そのため、米国からの輸入医薬品及び医療用具についての無菌試験及び動物試験は、日本の指定検査機関に委託が可能になった。

平成 2 年（1990）：厚生省の組織改正により、薬務局生物製剤課が廃止された。

平成 6 年（1994）：予防接種・結核予防法が改正され、義務接種ワクチンが任意接種ワクチンとなった。

平成 7 年（1995）：一般医薬品の許認可権が厚生大臣から都道府県知事に移管された。大臣認可の生物製剤製については、GMP 査察を国が行うことになった。

平成 12 年（2000）：「生物製剤等の製造所におけるバイオセーフティに関する指針」がでた。平成 11 年度補正予算でインフルエンザワクチンを製造している 5 メーカーに対して、P 3 対応の製造施設及び設備の整備がなされた。

平成 11 年（1999）：生物学的製剤等の製造管理及び品質管理基準を廃止し、薬局等構造設備規則に組み入れた。

平成 13 年（2001）：生物製剤製造所に対する GMP 査察の主管が全国 7 ヶ所にある地方厚生局に移管された。

2. 国家検定制度の仕組み

薬事法第 43 条により、「厚生大臣の指定する医薬品または医療用具は、厚生大臣の指定する者の検定を受け、かつ、これに合格したものでなければ、販売し、授受し、または販売もしくは陳列してはならない」とあり、薬事法施行規則第 46 条で、検定機関として、生物製剤または抗菌性物質製剤である医薬品については、国立感染症研究所で、その他の医薬品または医療用具については国立医薬品食品衛生研究所が指定されている。ワクチンの品質管理制度は、国によってまちまちであるが、多くの国は生物製剤に対して多少とも特別の管理制度をとっている。それは、ワクチンを含む生物製剤が国民の健康にとって重要な医薬品であるばかりでなく、微生物等を原料として製造されることにより、品質が必ずしも安定していないためでもある。

1) 生物製剤関連法規

- A) 薬事法：医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療用具の品質、有効性及び安全性の確保に必要な規制を行うとともに、医療上特に必要性が高い医薬品の基準及び検定等について示した法律。医薬品にとって最も重要な法律である。本法に違反した場合には、業の停止や取り下げもある。
- B) 薬事法施行令：検定関係では、検定の申請、検定の試験品、検定合格証紙、検定合格証紙による封、などを規定している。
- C) 薬事法施行規則：検定関係では、検定の申請及び検定機関、収納及び表示、試験品の採取等、検定合格証紙、検定合格証紙による封、検定記録表、などを規定している。

- D) 生物学的製剤基準：生物製剤の製造方法、規格及び品質試験法について規定している。本基準に記載されている生物製剤は本基準に適合しながら製造され、かつ国の検定機関である国立感染症研究所の検定に合格しなければ市場に出せない。
- E) 医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理規則：ソフト GMP と呼ばれるもので、医薬品等の製造管理及び品質管理について定めている。
- F) 薬局等構造設備規則：ハード GMP と呼ばれるもので、医薬品等の製造に必要な構造設備について定めている。
- G) 生物学的製剤等の製造所におけるバイオセーフティに関する指針：BSL1 から BSL3 までに分類される微生物を取り扱う製造又は試験検査に係わる構造設備、廃棄物の取扱い、消毒・滅菌、緊急時の安全対策等について定めている。
- H) ヒト由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針：ヒト由来の細胞・組織を加工した医薬品又は医療用具の品質及び安全性の確保のために必要な基本的条件を定めるとともに、確認申請にあたって添付すべき資料の内容を示している。

2) 検定申請手続きから合格まで

生物製剤が市場に出るまでの一連の流れについて記す。

- ① 製造業者（もしくは輸入業者）は、都道府県主幹課に検定申請を行う。
- ② 都道府県から薬事監視員が赴き、検定に必要な本数の試験品を無作為に採取、同時に在庫品の封印を行う。
- ③ 都道府県知事名で試験品、自家試験記録、検定料金を添え、国立感染症研究所に検定申請を行う（実際には、都道府県知事から依頼を受けて、業者が検定申請を行っている）。
- ④ 国立感染症研究所で検定基準に定められた試験を行い、全ての試験に合格した場合には検定合格証紙を発行（国立感染症研究所から国家検定申請者である都道府県知事に発行）。
- ⑤ 都道府県から薬事監視員が検定申請を行った業者に赴き、在庫品の封印解除と検定合格証紙を渡す。
- ⑥ 検定合格品に検定合格証紙を貼付の上（検定合格証紙貼付の確認も薬事監視員の業務である）、販売する。

国立感染症研究所で行われる試験項目は、官報告示し、検定基準で定められている。一例として、麻疹ワクチンの試験項目を表2に示す。国家検定対象試験項目は、原則として製剤の特性（安全性、有効性等）を考慮に、国でもダブルチェックした方が良いものに限られている。しかし、これまでの検定実績（不合格率、再試験率等）や製剤の特性を参考に、製剤担当室や試験担当室からの希望が反映されることが多い。

3. 生物製剤の変遷

表3にワクチン類、表4に血液製剤類の年代別検定件数を示す。時代の推移及び科学技術の進歩とともに製剤の種類も変わりつつある。検定制度導入当時は、細菌製剤だけであったが、現在では各種のウイルス製剤や遺伝子組み換え製剤が製造されている。1950年に1326ロットも製造された腸チフス・パラチフスワクチンは、現在では製造されておらず、コレラワクチン、BCGワクチン等の細菌性ワクチンも激減している。1949年にEndersがサル腎細胞を用いてウイルス培養に成功してから、1960年代は、麻疹、風疹、おたふくかぜワクチン等の生ウイルスワクチンが相次いで開発された。また、1980年代は、遺伝子工学手法を用いてのワクチン（肝炎ワクチン）やインターフェロンの製造が盛んになった（インターフェロン製剤は、平成9年度から国家検定の対象外になった）。抗毒素製剤は、ジフテリア、ガス壊疽、ボツリヌス中毒や毒蛇咬傷などのいわゆる毒素性疾患の治療、予防に用いられるが、現在なおトキソイドまたは毒素をウマに免疫して作られた抗体である。ウマ抗体は異種蛋白であるため、アレルギー性反応を引き起こすことがあり、緊急時使用に限っている。血液製剤は、全血投与に代表される多種成分の同時使用から、赤血球、血小板製剤、アルブミン製剤、グロブリン製剤、凝固因子製剤等、患者に不足している成分のみを、病状に応じて投与する方向へと変化してきた。人免疫グロブリン製剤は、人血漿から免疫グロブリンを高純度に精製したもので、感染症の予防及び治療に用いられている。当初は筋肉内注射に限定されていたが、単に精製した免疫グロブリンを静脈内に投与すると重篤な副反応（血液中の補体を非特異的に活性化しアナフィラキシー様反応を惹起）を引き起こすこともあり、非特異的な補体活性化能を除去した製剤が続々開発されてきた。

4. 国家検定実績から見る生物製剤の品質推移

感染研（旧予研）発足以来の国家検定実績を表5に、1973年以降の国家検定における不合格試験内訳を表6（ワクチン類）と表7（血液製剤類）に示す。医薬品は、その製造技術、GMPの徹底等により、品質が特段に向上した。半世紀前の生物製剤の品質、特に無菌性は驚きに値するものであった。一例として、表8に1950年の検定実績を示すが、8,849検体を試験した結果、952検体が国家検定に不合格、うち半数が無菌試験で不合格になっていた。無菌試験による不合格率、無菌試験の精度等から考えると、当時の製剤の全てが汚染していたものと推測される。1992～1993年に一人用精製ツベルクリン製剤が力価不足で23件も不合格になっている（表6）。当時、容器デザインが変更になり、1容器当たりの充填量が標準品の0.25 μ g相当量と極端に少ないこともあり、吸着によるロスが伴ったものと推測されるが、問題はメーカーの自家試験では合格になっていることである。勿論、国家検定成績が必ずしも真とは限らないが、本件はバイオアッセイ法を用いて評価される生物製剤の力価評価の難しさを示した好例かと思われる。平成12年度に某製造所の乾燥弱毒生麻疹ワクチンが4ロット、力価不足で不合格になっている。添付溶剤の製法をバリデートもせず変更したために力価に影響を及ぼしたものと結論付けられたが、このような製造変更（Change Control）はGMPの重要な構成要素であり、安易な製法変更は許されるもの

ではない。FDA 的に言うなら、明らかな薬事法違反である。

5. 無菌性の推移

表5の国家検定実績のうち、無菌試験による不合格率及び再試験率を図1に示した。近年、不合格率、再試験率とも著しく低下しており、GMP及び無菌性に影響を及ぼす重要工程のバリデーションが満足のいくレベルに達していることが窺える。1960年代にHEPAフィルターが普及し始め、更に、空調管理、ろ過滅菌、凍結乾燥、充填・閉塞工程、殺菌・消毒、各種滅菌法、ガウニング等、製品の無菌性に直接的に影響を及ぼす各種要因についても学問的に研究され、無菌医薬品の製造環境は様変わりした。それらの研究成果が医薬品GMPを中心とする様々な基準またはガイドラインの形で提示されてきたことも、無菌医薬品の品質向上に大いに貢献してきた。私が入所した頃は、無菌試験における再試験回数が3回以上ということもままあり、「無菌試験は、菌が出なくなるまで繰り返すのか？」と皮肉を言われたものである。国家検定とはいえ、判定にそれだけ自信がなかったのである。しかし、現在では汚染菌の性状を十分調べた上で判定できるだけの経験と余裕もできてきた。国家検定成績から判断する限り、「国家検定」という名の下にこれまでと同じ発想で無菌試験を実施する時代ではないと実感している。今後は、GMPシステム全体の評価の中での無菌性評価が必要である。

6. GMPとは

平成7年、生物製剤を除く一般医薬品及び医療用具等の許認可権が厚生大臣から都道府県知事に移管された。大臣に許認可権のある生物製剤メーカーについては、国がGMP査察を行わなければならない、生物製剤の品質管理に係わっている感染研職員もGMP査察に協力することになった。ここら辺の歴史的経緯については、小長谷先生の執筆に譲ることにする。GMPとは奥深く、時代とともに進化するものであると言える。どのように複雑な要件が入ってきてもその基本的概念だけは抑えておかなければならない。表9に製剤の種類やメーカーとは関係なく、GMP査察において関心を払わなければならない項目を示した。また、GMPにおいて最大の関心を払わなければならない「プロセスバリデーション」の概念について図2に示した。

バリデーションとはGMPの一項目であり、医薬品の製造管理及び品質管理規則では、高い品質の製品を恒常的に生産するために、「製造所の構造設備並びに手順、工程その他の製造管理及び品質管理の方法が期待される結果を与えることを検証し、これを文書とすることをいう」と定義付けている。すなわち、目的とする品質に適合する医薬品を恒常的に製造できるようにすることを目的としている。工程は、図2に示す「ブラックボックス」のようなもので、その欠陥は最終製品に対する試験で検出できるものではない。欠陥工程で製造された医薬品は、患者が使用して始めて現れることが多い。簡単に言えば、「健常者由来の血漿を用いて作られた凝固製剤だからHIVやHBs汚染の危険性はない」ではなく、

ウイルス混入の恐れがある原料を用いる場合には、その製造工程にウイルスの不活化、除去工程を組み込み、一定の水準でウイルスが不活化・除去されていることを科学的に検証・確認しなければならない。薬事法に基づき「バリデーション基準について」が平成 8 年 4 月 1 日に制度導入されて以来、製品の品質確保において重要な役割を果たしてきた。GMP 査察において、最も重要な関心事は、製品の品質に影響を及ぼす工程や手法が十分なバリデーションに基づいているのかどうかを確認することでもある。無菌操作法で製造される医薬品については、無菌操作工程、ろ過滅菌工程、無菌充填工程、凍結乾燥工程等の「重要工程」について、とりわけ厳しいバリデーションデータが求められる。例えば、ろ過滅菌工程に使用される膜については予め、*Brevundiminus diminuta* という微小細菌を 10^7 cfu/cm² になるようにチャレンジしてやり、二次側に漏れの無いことを検証しなければならない。その上で、実製造工程では本菌の捕集能力と相関性が明らかな非破壊的方法である完全性試験法で膜性能を確認することになる。

今年（平成 14 年）の年頭挨拶に当たり、所長は「GMP 査察を感染研の業務と位置づける」と述べられた。これは、査察に係わる者はそれ相当の知識と責任をもって GMP 査察業務を行わなければならないことを示しており、同じく所長挨拶にあった「感染研は行政ニーズの研究所である」との方向性とも合っている。今後は現行検定制度の見直しとともに GMP システム全体の検定制度を考えていく必要性を感じている。

引用文献

1. Development of a National Control Laboratory for Biological Substances (A guide to the provision of technical facilities), WHO Technical Report Series, No. 444, 1970.
2. Good manufacturing practices for biological products. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Forty-second Report. WHO Technical Report Series, No. 822, 1992.
3. Kurokawa M., and Murata R. Jpn. J. Med. Sci. Biol. 14, 249, 1961.

その他

1. 国立予防衛生研究所年報（昭和 22 年～現在）。
2. 安全性研究部無菌性制御室保存資料。
3. 佐々木次雄：生物学的製剤における GMP 管理。Pharm Tech Japan. 10(11): 107-148, 1994.

資料 2. 表 1. 抗毒素製剤の国家検定実績（不合格件数/受理件数）と製造量（mL）の推移

年 度 (昭和)	ジフテリア 抗毒素 (mL)	破傷風 抗毒素 (mL)	ハブ抗毒素 (mL)	マムシ抗毒素 (mL)	ガス瘰疽抗毒素 (mL)	ボツリヌス抗毒素 (mL)
2 3	5/119 (1509 m ³)	0/61 (695 m ³)				
2 4	不明	不明				
2 5	不明	不明				
2 6	1/70 (814,531)	0/58 (680,100)				
2 7	1/39 (308,762)	1/66 (702,800)				
2 8	2*/58 (602,083)	4/60 (748,664)		0/4 (15,560)		
2 9	0/36 (514,650)	1/51 (722,210)		0/10 (142,960)		
3 0	1/38 (542,447)	0/48 (725,016)		0/11 (183,880)		
3 1	2/50 (712,543)	1/14 (638,574)		1/14 (191,180)	0/3 (12,500)	
3 2	2/46 (703,398)	0/49 (806,197)		0/21 (220,380)	0/1 (16,040)	
3 3	1/35 (495,998)	7/51 (807,668)		0/36 (413,300)	0/1 (7,600)	
3 4	2/42 (573,903)	1/47 (768,290)		0/19 (327,310)	0/1 (10,310)	
3 5	2/38 (638,301)	4/55 (914,338)		0/27 (444,100)	0/1 (10,890)	
3 6	1/31 (508,693)	4/34 (700,440)		0/16 (236,180)	0/1 (10,650)	
3 7	0/20 (373,408)	1/38 (916,920)		2/20 (844,700)	0/2 (18,460)	
3 8	1/25 (363,793)	2/31 (790,490)		1/14 (415,780)	0/2 (16,960)	
3 9	0/26 (455,361)	0/34 (940,140)		1/29 (474,760)	0/2 (18,490)	

年 度	ジフテリア	破傷風	ハブ	マムシ	ガス瘰癧	ボツリヌス
4 0	0/17 (273,756)	0/36 (889,500)		0/17 (478,600)	1/3 (16,410)	
4 1	0/15 (221,095)	0/28 (597,800)		0/19 (453,910)	0/2 (17,210)	
4 2	0/10 (213,550)	0/23 (802,510)		2/15 (597,920)	0/2 (15,650)	
4 3	0/7 (78,090)	1/14 (566,850)		2/21 (477,300)	0/2 (16,100)	0/1 (636,000 u)*
4 4	0/9 (98,340)	1/21 (613,210)		0/10 (399,920)	0/2 (16,010)	0/1 (726,000 u)*
4 5	0/6 (98,195)	0/15 (753,200)		1/22 (445,620)	0/3 (69,690)	0/1 (200,000 u)*
4 6	0/7 (72,750)	0/14 (473,100)	0/1	0/9 (379,980)	0/2 (16,310)	0/1 (1,060)
4 7	0/5 (56,835)	0/10 (532,830)	0/0 (19,700)	0/8 (320,860)	0/2 (15,530)	0/1 (1,230)
	太字：乾燥製剤	0/3 (6,820)		0/2 (19,540)	0/1 (5,080)	
4 8	0/1 (17,880)	0/5 (212,140)	0/1 (29,300)	0/2 (179,440)	0/1 (1,690)	0/3 (3,780)
	1/1 (0)	1/2 (56,050)		0/7 (97,060)		
4 9	0/2 (36,180)	0/6 (383,610)	0/2 (33,280)	0/2 (166,800)	0/1 (8,800)	0/0
	0/1 (4,785)	0/2 (50,800)		0/5 (108,200)		
5 0	0/1 (15,040)	0/2 (193,700)	0/1 (29,420)	0/6 (273,240)	0/1 (8,300)	0/0
		0/3 (99,730)				
5 1	0/1 (10,240)	0/4 (146,750)	0/1 (35,240)	0/7 (234,150)	0/2 (6,850)	0/2 (4,500)
5 2	0/1 (8,980)	0/3 (40,920)	0/0	0/2 (46,250)	0/3 (15,250)	0/1 (2,240)

*：昭和43-45年度に製造されたボツリヌス製剤量は、単位 (u) で表示。

年 度	ジフテリア	破傷風	ハブ	マムシ	ガス壊疽	ボツリヌス
5 3	0/0	0/2 (52,840)	0/0	0/3 (150,490)	0/2 (15,620)	0/1 (1,960)
5 4	0/0	0/1 (104,260)	0/1 (26,860)	0/2 (82,190)	0/2 (17,350)	0/0
5 5	0/0	0/0	0/0	0/4 (63,100)	0/1 (17,750)	0/1 (1,460)
5 6	0/0	0/2 (73,480)	0/0	0/3 (257,660)	0/1 (10,270)	0/0
5 7	0/1 (10,070)	0/1 (129,680)	0/1 (23,620)	0/5 (196,820)	0/1 (15,970)	0/1 (1,430)
5 8	0/0	0/0	0/1 (13,460)	0/1 (211,400)	0/1 (11,920)	0/1 (3,180)
5 9	0/0	0/0	0/1 (31,620)	0/3 (140,990)	0/1 (12,140)	0/1 (3,480)
6 0	0/0	0/0	0/1 (19,220)	0/2 (6,460)	0/1 (8,230)	0/0
6 1	0/0	0/0	0/0	0/2 (210,520)	0/1 (11,170)	0/1 (2,500)
6 2	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1 (14,010)	0/1 (1,670)
6 3	0/0	0/0	0/0	0/1 (91,640)	0/1 (20,360)	0/0
平成元年	0/0	0/0	0/1 (17,220)	0/1 (9,440)	0/0	0/1 (4,980)
2	0/0	0/0	0/1 (21,320)	0/0	0/1 (20,130)	0/0
3	0/0	0/1 (20,760)	0/0	0/1 (97,440)	0/0	0/1 (3,790)
4	0/0	0/0	0/0	0/2 (60,900)	0/1 (24,970)	0/0
5	0/0	0/0	0/2 (10,400)	0/0 (96,480)	0/0	0/1 (5,200)
6	0/0	0/1 (40,680)	0/1 (8,820)	0/1 (88,200)	0/1 (20,280)	0/0

年 度	ジフテリア	破傷風	ハブ	マムシ	ガス瘰癧	ボツリヌス
7	0/1 (10,170)	0/0	0/1 (17,640)	0/2 (25,180)	0/0	0/1 (1,720)
8	0/0	0/0	0/1 (0)	0/1 (114,760)	0/1 (23,680)	0/0
9	0/0	0/0	0/0 (12,860)	0/0 (54,360)	0/0	0/1 (4,800)
10	0/0	0/0	0/1 (6,760)	0/1 (0)	0/1 (22,510)	0/0
11	0/0	0/0	0/1 (4,400)	0/1 (160,480)	0/0	0/1 (3,300)
12	0/0	0/0	0/1 (12,660)	0/0	0/1 (20,150)	0/0
13						
14						

(年報の検定実績より集計：佐々木)

表2. 抗破傷風人免疫グロブリン

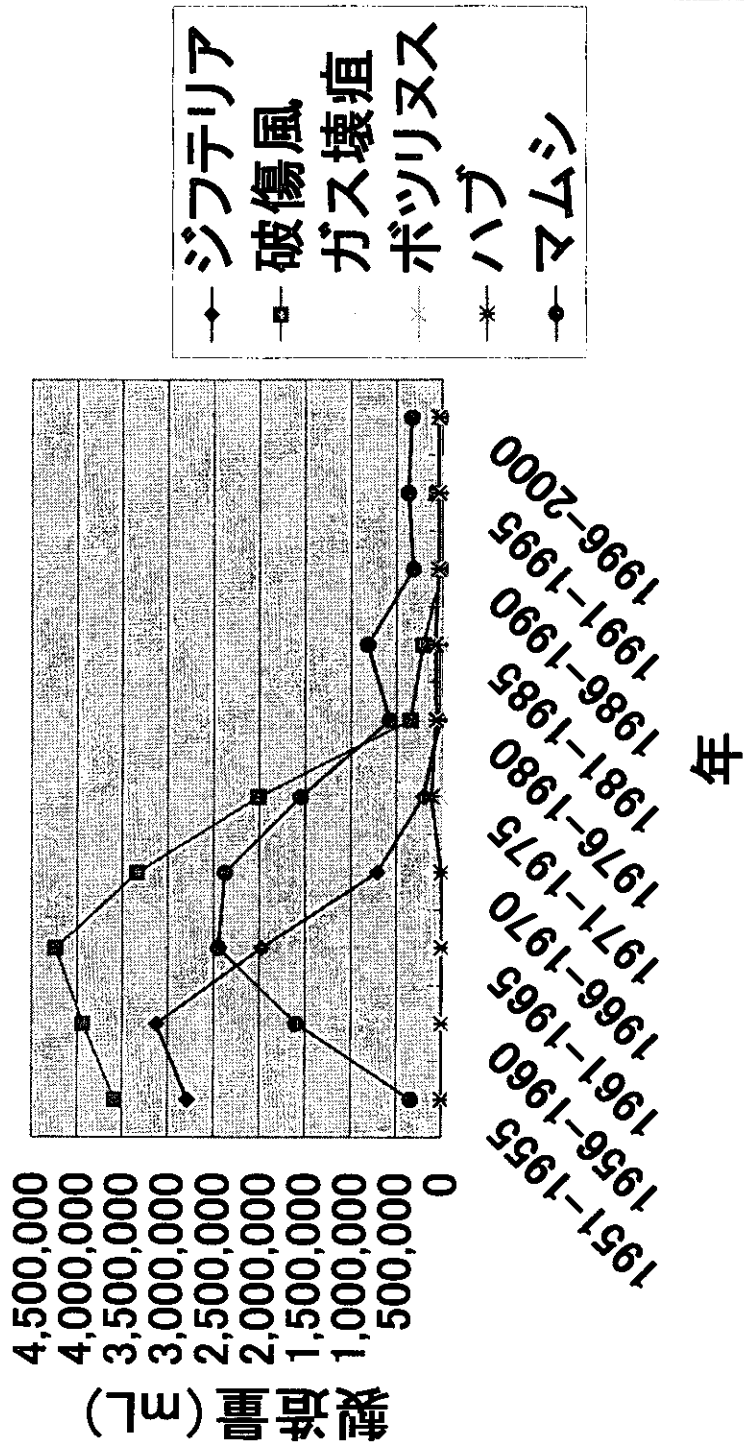
年度	液状製剤 (mL)	乾燥製剤 (mL)	年度	液状製剤 (mL)	乾燥製剤 (mL)
4 0	0/1 (0)		5 8		0/10 (350,728)
4 1	1/1 (911)		5 9	0/7 (83,798)	0/12 (648,519)
4 2	0/4 (6,837)		6 0	0/5 (94,415)	0/6 (240,378)
4 3	0/3 (32,463)		6 1	0/4 (62,982)	0/5 (207,223)
4 4	0/3 (18,879)		6 2	0/5 (89,199)	0/7 (351,420)
4 5	0/10 (72,636)		6 3	0/5 (52,881)	0/6 (216,378)
4 6		0/6 (55,194)	平成	0/5 (107,698)	0/7 (290,242)
4 7		0/8 (75,491)	2	0/6 (87,641)	0/6 (172,484)
4 8		0/9 (85,800)	3	0/4 (85,471)	0/6 (337,198)
4 9		0/13 (127,917)	4	0/5 (66,094)	0/5 (157,095)
5 0		0/11 (103,582)	5	0/2 (69,752)	0/6 (287,310)
5 1		0/15 (186,476)	6	0/2 (34,258)	0/4 (2,104,159)
5 2		1/14 (307,842)	7	0/5 (69,602)	0/6 (174,912)
5 3		0/11 (489,013)	8	0/3 (65,162)	0/4 (202,040)
5 4		0/14 (235,246)	9	0/4 (52,820)	0/4 (109,107)
5 5		0/7 (339,940)	1 0	0/2 (49,341)	0/3 (166,728)
5 6		0/9 (399,166)	1 1	0/2 (46,977)	0/3 (115,812)
5 7		0/10 (386,955)	1 2	0/2 (14,092)	0/3 (194,520)

表3. 検定受付数と検定不合格数、並びに検定合格ロットの製造量

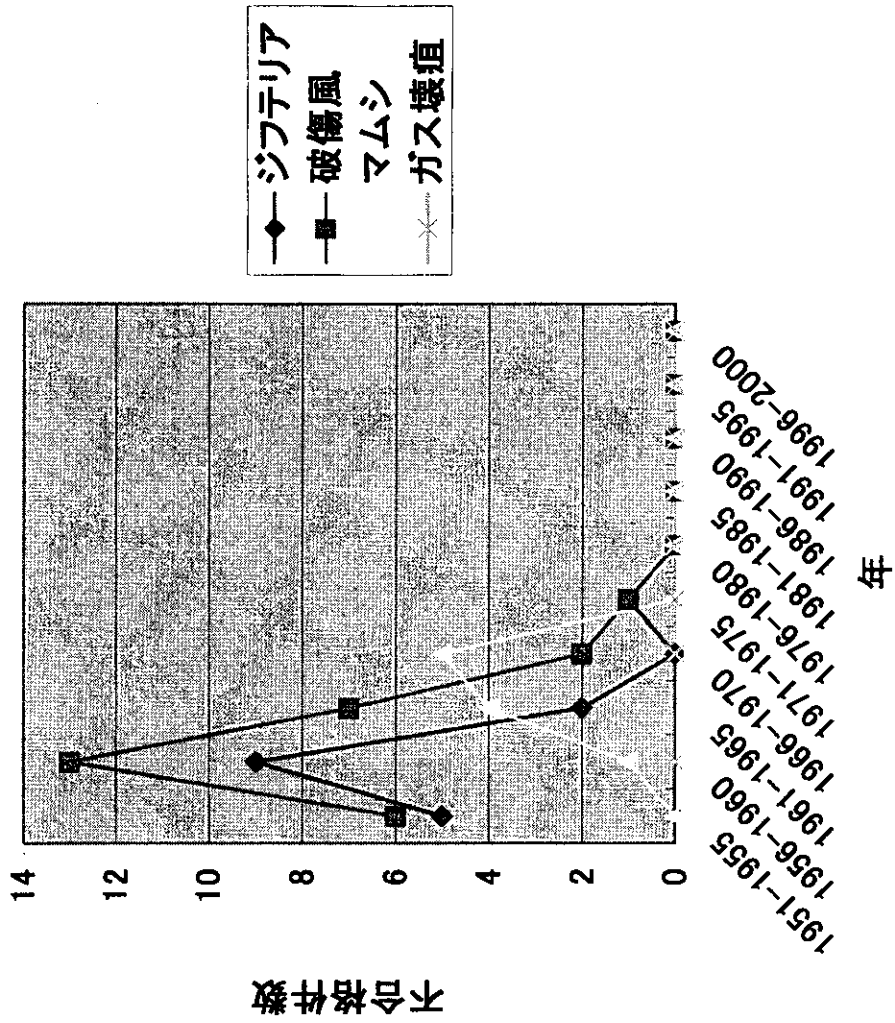
年 度	ジフテリア抗毒素	破傷風抗毒素	ハブ抗毒素	マムシ抗毒素	ガス瘻疽抗毒素	ボツリヌス抗毒素
1951-1955	5/241 (2,782,473)	6/283 (3,578,790)		0/25 (342,400)		
1956-1960	9/211 (3,124,143)	13/216 (3,935,067)		1/117 (1,596,270)	0/7 (57,340)	
1961-1965	2/119 (1,975,011)	7/173 (4,237,490)		4/96 (2,450,020)	1/10 (80,970)	
1966-1970	0/47 (709,270)	2/101 (3,333,570)		5/87 (2,374,670)	0/11 (134,660)	0/3 (1,562,000 units)
1971-1975	1/18 (203,470)	1/47 (2,008,780)	0/5 (111,700)	0/41 (1,545,120)	0/8 (55,710)	0/5 (6,070)
1976-1980	0/2 (19,229)	0/10 (344,770)	0/2 (62,100)	0/18 (576,180)	0/10 (72,820)	0/5 (10,160)
1981-1985	0/1 (10,070)	0/3 (203,160)	0/4 (87,920)	0/14 (813,330)	0/5 (58,530)	0/3 (8,090)
1986-1990	0/0	0/0	0/2 (38,540)	0/4 (311,600)	0/4 (65,670)	0/3 (9,150)
1991-1995	0/1 (10,170)	0/2 (61,440)	0/4 (36,860)	0/6 (368,200)	0/2 (45,250)	0/3 (10,710)
1996-2000	0/0	0/0	0/4 (36,680)	0/3 (329,600)	0/3 (66,340)	0/2 (8,100)

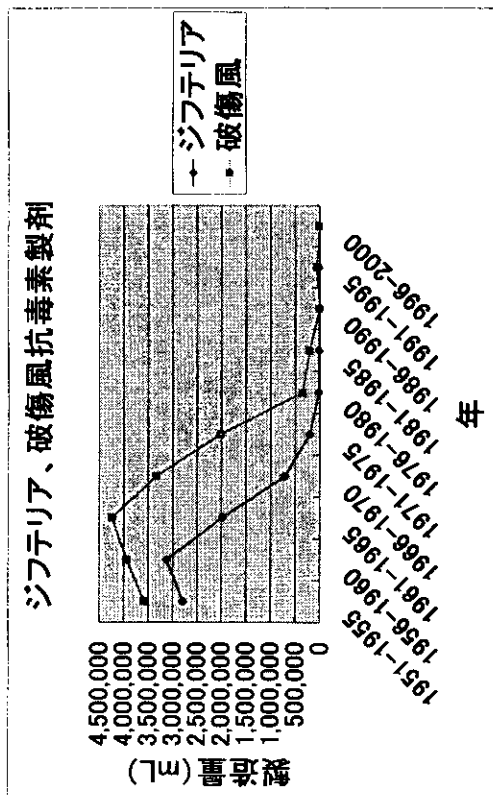
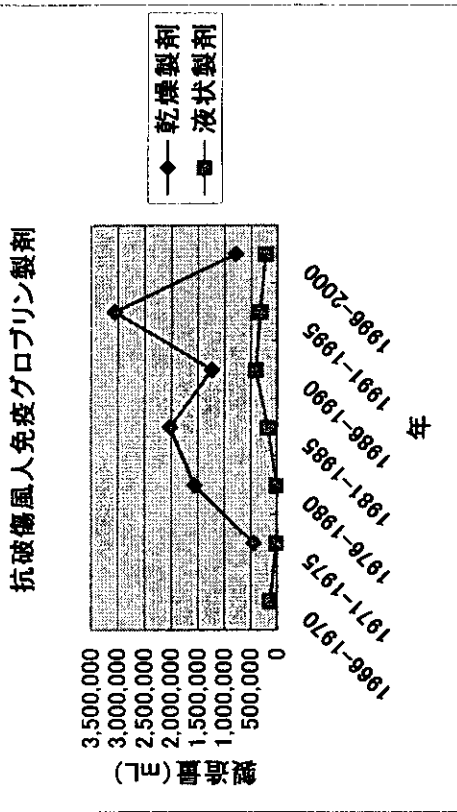
(表1より集計：佐々木)

抗毒素製剤の製造量推移

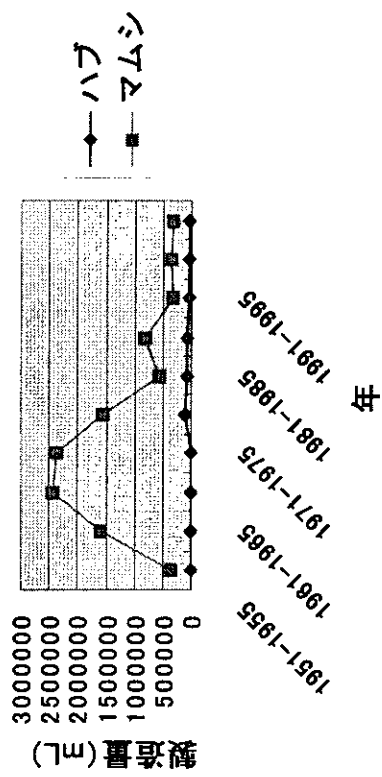


抗毒素製剤の不合格件数

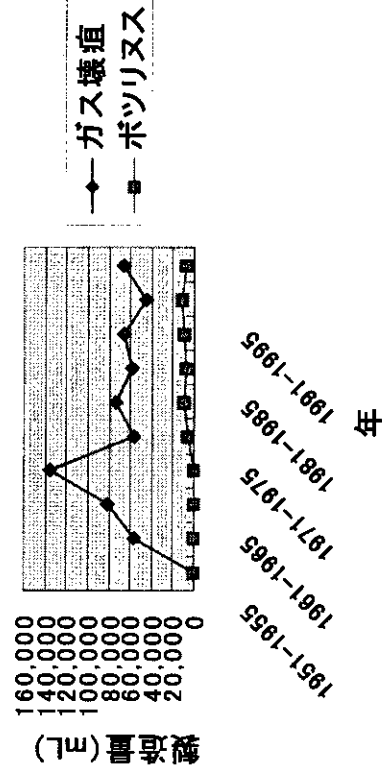




ハブ、マムシ抗毒素製剤



ガス壊疽、ポツリヌス抗毒素製剤



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

— 製造所における品質管理法の比較に関する研究 —

分担研究者：

所 属 財団法人 化学及血清療法研究所

研究者 大隈 邦夫

研究要旨

症状が重篤でありながら、国内では稀にしか発生がないことから、国内での製造が縮小されたり、開発の着手もなされないような治療用抗毒素が、海外では市販されている。しかし、治療を目的に緊急避難的にこれらの抗毒素を輸入し治療に用いる場合、製剤の安全性及び品質が問われる。また、医薬品についても自由化が求められており、諸外国製造の治療用抗毒素の品質保証制度、品質管理法、特に試験法については国内基準に照らし合せた評価・比較の検討が必要である。さらに、これらの抗毒素は緊急時の健康危機管理の観点から、安定供給のための体制の整備は不可欠の要素である。

本分担研究では、特に国内の蛇毒抗毒素製剤、すなわちまむしウ抗毒素とはぶウ抗毒素について、その品質を明らかにするとともに、両抗毒素の年間販売量からその需要量を推測した。また、まむしについては全国に生息していることを鑑み、まむしウ抗毒素の納入医療機関を対象に、抗毒素の使用実態に関するアンケート調査を行うことにより、まむし咬傷の実態を探るとともに、抗毒素の安定かつ迅速な供給を図り、延いては医療の質の向上に向けた対策等を考案したい。

A. 国内の蛇毒抗毒素製剤の種類と性質

1. まむしウ抗毒素

乾燥まむしウ抗毒素は、まむし毒で免疫したウマの血清を精製処理して得たウマ免疫グロブリンを凍結乾燥したものである。本剤の有効成分としてのまむしウ抗毒素は、1本当たり抗致死価 6000 単位以上及び抗出血価 6000 単位以上を含む。本剤を日本の生物学的製剤基準に準じて試験した成績の一例を Table 1 に示した。

2. はぶウ抗毒素

乾燥はぶウ抗毒素は、はぶ毒で免疫したウマの血清を精製処理して得たウマ免疫グロブリンを凍結乾燥したものである。本剤の有効成分としてののはぶウ抗毒素は、1本当たり抗致死価 6000 単位以上、抗出血Ⅰ価 6000 単位以上及び抗出血Ⅱ価 6000 単位以上を含む。本剤を日本の生物学的製剤基準に準じて試験した成績の一例を Table 2 に示した。

B. 蛇毒抗毒素製剤の国内販売量の推移

まむしウ抗毒素は1953年から液状製品として実用化され、1971年より凍結乾燥品に移行し、現在までの年間販売量が約3,000本まで減少している (Figure 1)。まむしウ抗毒素の年間使用量から推測して、まむし咬傷の実態は不明ながら、現在でも年間2,000～3,000件程度の発生が考えられる。

また、はぶウ抗毒素は1954年に液状製剤として開発導入され、1965年に乾燥製剤に変更された。今日までのはぶウ抗毒素の年間販売量の推移を Figure 1 に示した。はぶウ抗毒素の年間販売量は、若干の減少傾向を認めるがほぼ500本前後と横這いである。はぶは鹿児島県と沖縄県にのみ生息しており、現在では両県からのはぶ咬傷の報告例は年間200例前後となっている。

C. 毒蛇咬傷の治療法 (抗毒素製剤の使用)

1. まむし咬傷

治療の原則は、局所の切開・洗浄と吸引、咬傷部より中枢側の緊縛、抗生剤・破傷風抗毒素投与