

## ウ 医薬品承認申請書添付資料一覧

イ	起源又は開発の経緯及び 外国における使用状況 に関する資料	1 起源又は開発の経緯 2 外国における使用状況 3 特性及び他の医薬品との比較検討等
ロ	物理化学的性質並びに 規格及び試験方法等に 関する資料	1 構造決定 2 物理化学的性質等 3 規格及び試験方法
ハ	安定性に関する資料	1 長期保存試験 2 過酷試験 3 加速試験
ニ	急性毒性、亜急性毒性 慢性毒性、催奇形性 その他毒性に関する 資料	1 単回投与毒性 2 反復投与毒性 3 生殖発生毒性 4 変異原性 5 がん原性 6 局所刺激性 7 その他の毒性
ホ	薬理作用に関する資料	1 効力を裏付ける試験 2 一般薬理
ヘ	吸収、分布、代謝、 排泄に関する資料	1 吸収 2 分布 3 代謝 4 排泄 5 生物学的同等性
ト	臨床試験の試験成績 に関する資料	臨床試験成績

(H11.4.8 医薬発第481号 別表1)

製造承認書添付資料は、ICHのCTDの様式が定められているので、Q-CTDの部分で、GMPに関する箇所（主にロ、ハの部分）を品目毎に製品標準書としてそのまま使用する。

製品標準書、製造管理基準書、製造衛生管理基準書、品質管理基準書に基づき、マスター製造指図書を作成し、これにより製造と試験を実施し、ロット毎の製造・試験記録を作成する。

結果については、品質ユニットが照査し、責任者が承認後、出荷する。

## エ 申請区分毎のGMP実施状況

区分	項目	原 薬	製 剤	ロット区分
非臨床試験用	製法 分析法・データ		---	バイオロット
臨床試験用 (第1～3相)	マスター製造指図書 ロット製造記録 サンプリング記録 試験方法・データ 安定性試験計画書及びデータ	i - GMP	i - GMP	バイオロット
申請資料作成用	マスター製造指図書 ロット製造記録 サンプリング記録 構造決定 物性データ 製剤テストデータ 規格 処方(合成法・精製法) 品質試験法設定 貯法・有効期間(包装仕様) 実測値(データ) 安定性試験計画書及びデータ 分析法のバリデーション 申請資料作成 原料試験方法 変更管理の記録と同等性のデータ	GMP検討	GMP検討	基本ロット           基本ロット 基本ロット
試製・工業化	マスター製造指図書 ロット製造記録 サンプリング方法・記録 バリデーション用試験法 バリデーションの実施 工程管理試験法 試製品の品質試験 試製品の安定性試験計画書・実施	GMP実施	GMP実施	
製造 (第4相)	品質管理(Quality Management) によるGMP実施			

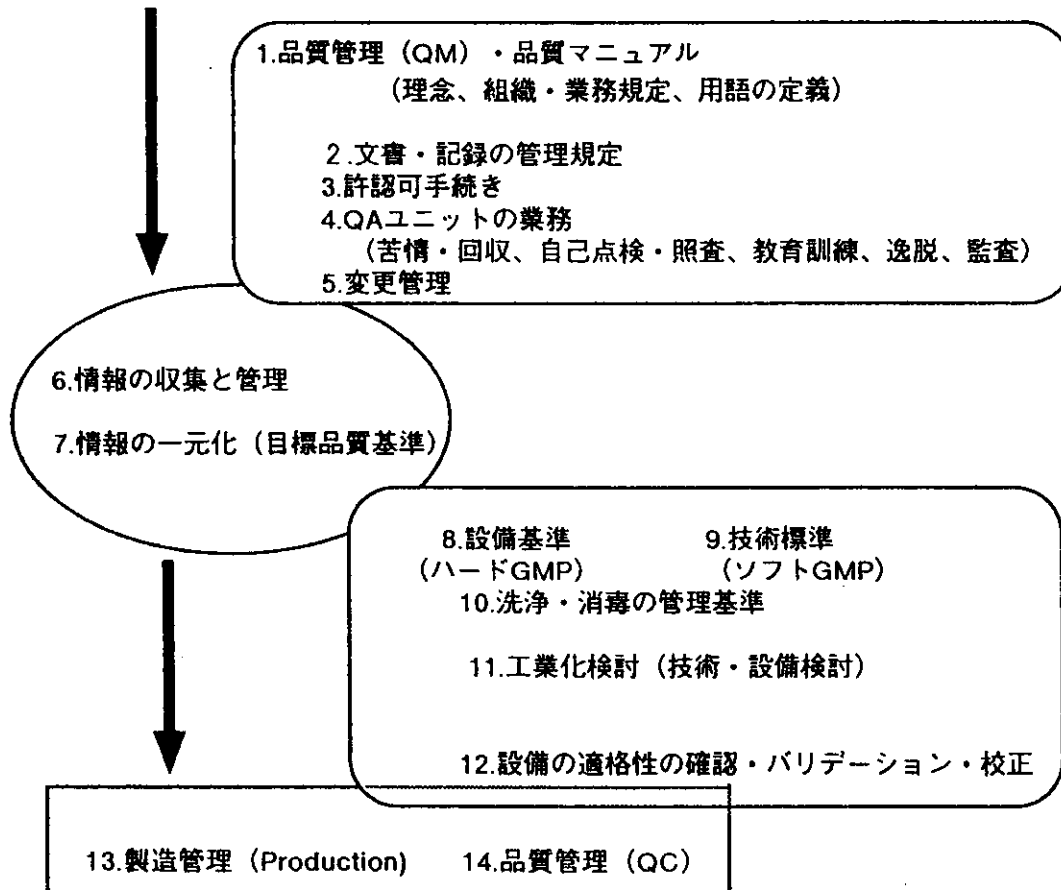
(以下余白)

オ Q7aにおける必要とされている文書

6.12全ての文書を保存するために、手順を設定すること。

例えば、開発経緯に係る記録、スケールアップに係る報告書、技術移転に係る報告書、プロセスバリデーションに係る報告書、教育訓練記録、製造記録、試験記録、出納記録等がある。

GMP業務関連図



(以下余白)

## カ 製品標準書の作成手順書（原薬）

## 2.3.S原薬

## 2.3.S.1 一般情報（Q6b）

2.3.S.1.1 名称

2.3.S.1.2 構造

2.3.S.1.3 一般特性

## 2.3.S.2 製造

2.3.S.2.1 製造業者

2.3.S.2.2 製造方法および工程内管理（Q5a、Q5b、Q6b）

1.製造方法のフローチャートを作成する。

2.ロット構成

3.作業手順

2.3.S.2.3 原材料の管理（Q6b）

1.使用する工程毎に原材料名、グレードを記載する。

2.生物由来の原材料の管理については、一覧表を作成し、品目毎に由来を明確にする。

3.培地および緩衝液の組成

4.細胞基材の起源、履歴および作製（Q5b、Q5d）

5.セルバンクシステム、特性解析および試験方法（Q5a、Q5b、Q5c、Q5d）

2.3.S.2.4 重要工程および重要中間体の管理

（Q6b、Q5c；重要中間体の安定性：Q2a、Q2b）

## 2.3.S.3 特性（Q6b）

（不純物：Q3a、Q3c、Q6b）

## 2.3.S.4 原薬の管理

2.3.S.4.1 規格及び試験方法（Q6b）

2.3.S.4.2 試験方法

（分析法のバリデーション：Q2a、Q2b、Q6b）

2.3.S.4.5 標準品又は標準物質（Q6b）

## 2.3.S.6 安定性（Q1a、Q1b、Q5c）

## キ 製品標準書の作成手順書（製剤）

## 2.3.P製剤

## 2.3.P.1 製剤及び処方（Q 6 b）

## 2.3.P.2 開発の経緯

## 2.3.P.2.4 容器及び栓

## 2.3.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴点

## 2.3.P.2.6 溶解液や使用時の容器／医療機器との適合性

## 2.3.P.3 製造

## 2.3.P.3.1 製造業者

## 2.3.P.3.2 製造処方

## 2.3.P.3.3 製造方法および工程内管理（Q 6 b）

2.3.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理  
（Q6b；重要中間体の安定性：Q 2 a、Q 2 b）

## 2.3.P.4 添加剤の管理（Q 6 b）

## 2.3.P.4.1 規格及び試験方法（Q 6 b、Q 3 c）

## 2.3.P.4.4 生物由来の添加物の管理（Q 5 a、Q 5 d、Q 6 b）

## 2.3.P.5 製剤の管理（Q 3 b、Q 6 b）

## 2.3.P.6 標準品又は標準物質（Q 6 b）

## 2.3.P.7 容器及び栓

## 2.3.P.8 安定性（Q 1 a、Q 1 b、Q 3 b）

## 2.3.A その他

## 2.3.A.1 製造施設および設備

## 2.3.A.2 外来性感染性物質の安全性評価（Q 5 a、Q 5 d、Q 6 b）

1. 非ウイルス性感染性物質
2. 外来性ウイルス
3. 生物由来の原材料

## ク 治験薬GMP品質マニュアル作成モデル

## 目 次

- 第1章 経営理念
- 第2章 経営の方針
- 第3章 行動原則
- 第4章 行動計画
- 第5章 法令の遵守
- 第6章 責任体制
- 第7章 責任者の業務規定
  - 第1節 治験依頼者の業務
  - 第2節 品質管理者の業務
  - 第3節 製造管理責任者の業務
  - 第4節 品質管理責任者の業務
  - 第5節 バリデーション責任者の業務
  - 第6節 自己点検責任者の業務
  - 第7節 教育訓練責任者の業務
- 第8章 文書管理規定
  - 第1節 製品標準書
  - 第2節 製造管理基準書
  - 第3節 製造衛生管理基準書
  - 第4節 品質管理基準書
  - 第5節 バリデーション手順書
  - 第6節 苦情・回収処理手順書
  - 第7節 自己点検手順書
  - 第8節 教育訓練手順書
  - 第9節 品質管理者の業務に関する手順書
  - 第10節 製造管理責任者の業務に関する手順書
  - 第11節 品質管理責任者の業務に関する手順書
- 第9章 図表一覧
  - 第1節 文書樹系図
  - 第2節 設備機器リスト
  - 第3節 原材料リスト
  - 第4節 製品リスト

**(第1章) 経営理念 (Mission)**

わたしたちの存在目的・使命は、優れた医薬品の創出を通じて人々の健康と医療の未来に貢献する。

**(第2章) 経営の方針 (Vision)**

わたしたちが目指す姿は、

- ・研究開発型国際企業としての独自の強みを武器に世界をリードする会社
- ・高度に統合されたグローバル体制を有する会社
- ・優れた製品とサービスを通じて世界の人々に満足を提供する会社
- ・ステークホルダーとともに発展する会社
- ・世界の優れた人材を引き付け、活力あふれる会社

**(第3章) 行動原則 (Corporate Values)**

わたしたちが、大切にし、判断や行動のよりどころとする価値観は、

- ・生命の尊厳に対する畏敬の念と高い倫理感
- ・事業の本質、自らの存在価値のたゆまぬ追求
- ・自己責任の完遂に立脚した強化な連携
- ・絶えざる自己改革と、スピード・効率の追及

**(第4章) 行動計画****(第1節) 中期計画 (01-05)**

- ・自社医療用医薬品売上げ高1兆円の実現
- ・世界的製薬企業に向けた成長の源泉の創出
- ・世界的製薬企業としての制度・仕組み構築

**(第2節) 年間計画 (2002)**

- ・中期計画の完遂に向けた成長戦略の強化
- ・MPDRAP体制の基盤強化を通じた成長への布石
- ・TPCに向けたカンパニー事業の再構築
- ・Tグループにふさわしい仕組みと意識の改革

**(第5章) 法令の遵守**

治験依頼者は、遺伝子治療臨床研究に関する指針 (H14.3.27 文部科学省・厚生労働省告示第1号) 第1章総則第5品質等の確認の項に基づき、治験薬GMP (H9.3.31 薬発第480号通知) を遵守して、製造管理および品質管理を実施すること。

主な遵守事項は次の通りである。

- ・品質管理部門は、製造部門から独立していること。
- ・製造管理責任者は、品質管理責任者を兼務していないこと。
- ・治験依頼者は、品質管理者が業務を遂行するに当たって支障を生じることが無いよう配慮すること。
- ・製造施設の構造設備基準に適合した設備を使用すること。
  - ・作業区域を他の区域と区分する。
  - ・必要な試験検査設備を使用できる。
  - ・保管設備、培地の調製設備、器械器具の洗浄・滅菌設備、更衣設備を有する。
- ・品質管理に係る業務は、計画的に実施すること。
- ・製造、保管管理および出納、製造衛生管理、苦情・回収処理、バリデーションの各記録を治験の中止又は、終了後の3年間を経過した日まで保存する。
- ・品質管理者は、製品を出荷する場合、ロット毎に製造管理および品質管理の実施状況を確認すること。
- ・治験依頼者、品質管理者は、苦情・回収が生じたときは、自らその業務に当ること。
- ・製造を委託する場合、委託先のGMP管理についても同じレベルで実施すること。
- ・外部の試験検査機関を利用する場合、自己の責任の下で利用すること。

(このページ以下余白)





## (第4節 品質管理責任者の業務)

- ・ロット毎に試験結果の判定を行い、その結果を品質管理者および製造管理責任者に文書で報告する。
- ・外部試験検査機関を利用する場合の文書を作成し、その記録を残す。
- ・次の業務を自ら又は予めGMP組織図上で指定した責任者が行う業務とする。
  - 原料、資材、治験薬についてロット毎に試験用の検体を採取し、その記録を残す。
  - 採取した検体について、ロット毎に試験検査を行い、その記録を残す。
  - 治験薬（製品）について、ロット毎に試験に必要な2倍量の製品を参考品として、治験の中止又は、終了後の3年間を経過した日のうち何れか遅い日まで保管する。
  - ただし、性質上その保管が著しく困難な場合は、この限りではない。
  - 試験検査設備を定期的に点検整備し（校正を含む）その記録を作成する。

## (第5節 バリデーション責任者の業務)

- ・バリデーションの手順に関する文書により、製造管理および品質管理上必要と認め、かつ開発段階の目的に応じたバリデーションを行う。
- ・バリデーションの実施結果を品質管理者に文書で報告する。

## (第6節 自己点検責任者の業務)

- ・自己点検手順書により、製造施設における製造管理および品質管理の方法について自己点検を行う。
- ・自己点検の結果を記録し保存する。
- ・自己点検結果を品質管理者に文書で報告する。

## (第7節 教育訓練責任者の業務)

- ・教育訓練手順書により、教育訓練を計画的に実施する。
- ・教育訓練の結果を品質管理者に文書で報告する。

## (第8章 文書管理規定)

## (第1節 製品標準書)

治験依頼者は、品目毎に、原薬および製剤に区分して、成分、分量、規格および試験方法、製造方法・工程内管理手順について記載した製品標準書を作成する。

- ・SOP番号(001)製品標準書の作成手順書、・〇〇製品標準書(1001～)

## (第2節 製造管理基準書)

治験依頼者は、製造施設毎に、原料、資材、治験薬（製品）の保管管理、製造工程の管理事項を記載した製造管理基準書を作成する。

- ・SOP番号(002)製造管理基準書の作成手順書、・〇〇製造管理基準書(2001～)

## (第3節 製造衛生管理基準書)

治験依頼者は、製造作業を行う場所毎に、構造設備（試験検査設備を除く）の衛生管理、作業員の衛生管理事項を記載した製造衛生管理基準書を作成する。

- ・SOP番号(003)製造衛生管理基準書の作成手順書、・〇〇製造衛生管理基準書(3001～)

## (第4節 品質管理基準書)

治験依頼者は、製造施設毎に、検体の採取方法、試験検査の判定方法を記載した品質管理基準書を作成する。

- ・SOP番号(004)品質管理基準書の作成手順書、・〇〇品質管理基準書(4001～)

## (第5節 バリデーション手順書)

治験依頼者は、バリデーション責任者に、製造管理および品質管理上必要と認め、かつ開発段階の目的に応じたバリデーションを行なわせるため、バリデーションの手順に関する文書を作成する。

- ・SOP番号(005)バリデーションの手順に関する文書作成手順書
- ・バリデーションの手順に関する文書(5001～)

## (第6節 苦情・回収処理手順書)

治験依頼者は、品質管理者が、治験薬（製品）の苦情・回収があった場合の対応をどの様に行うかを示した苦情回収に関する手順書を作成する。

- ・SOP番号(006)苦情・回収の手順に関する文書作成手順書
- ・苦情・回収の手順に関する文書(5101～)

## (第7節 自己点検手順書)

治験依頼者は、自己点検責任者に、製造施設における製造管理および品質管理の方法について、定期的に自己点検を行わせるため、自己点検の手順に関する文書を作成する。

- ・SOP番号(007)自己点検の手順に関する文書作成手順書
- ・自己点検の手順に関する文書(5201～)

**(第8節 教育訓練手順書)**

治験依頼者は、教育訓練責任者に、計画的に教育訓練を行わせるため、教育訓練の手順に関する文書を作成する。

- ・SOP番号(008)教育訓練の手順に関する文書作成手順書
- ・教育訓練の手順に関する文書(5301～)

**(第9節 品質管理者の業務に関する手順書)**

品質管理者は、治験薬GMP(治験薬の製造管理および品質管理基準第3条)に定められた業務を行うための手順書を作成する。

- ・SOP番号(009)品質管理者の業務に関する手順書の作成手順書
- ・品質管理者の業務に関する手順書(5401～)

**(第10節 製造管理責任者の業務に関する手順書)**

製造管理責任者は、治験薬GMP(治験薬の製造管理および品質管理基準第6条)に定められた業務を行うための手順書を作成する。

- ・SOP番号(010)製造管理責任者の業務に関する手順書の作成手順書
- ・製造管理責任者の業務に関する手順書(5501～)

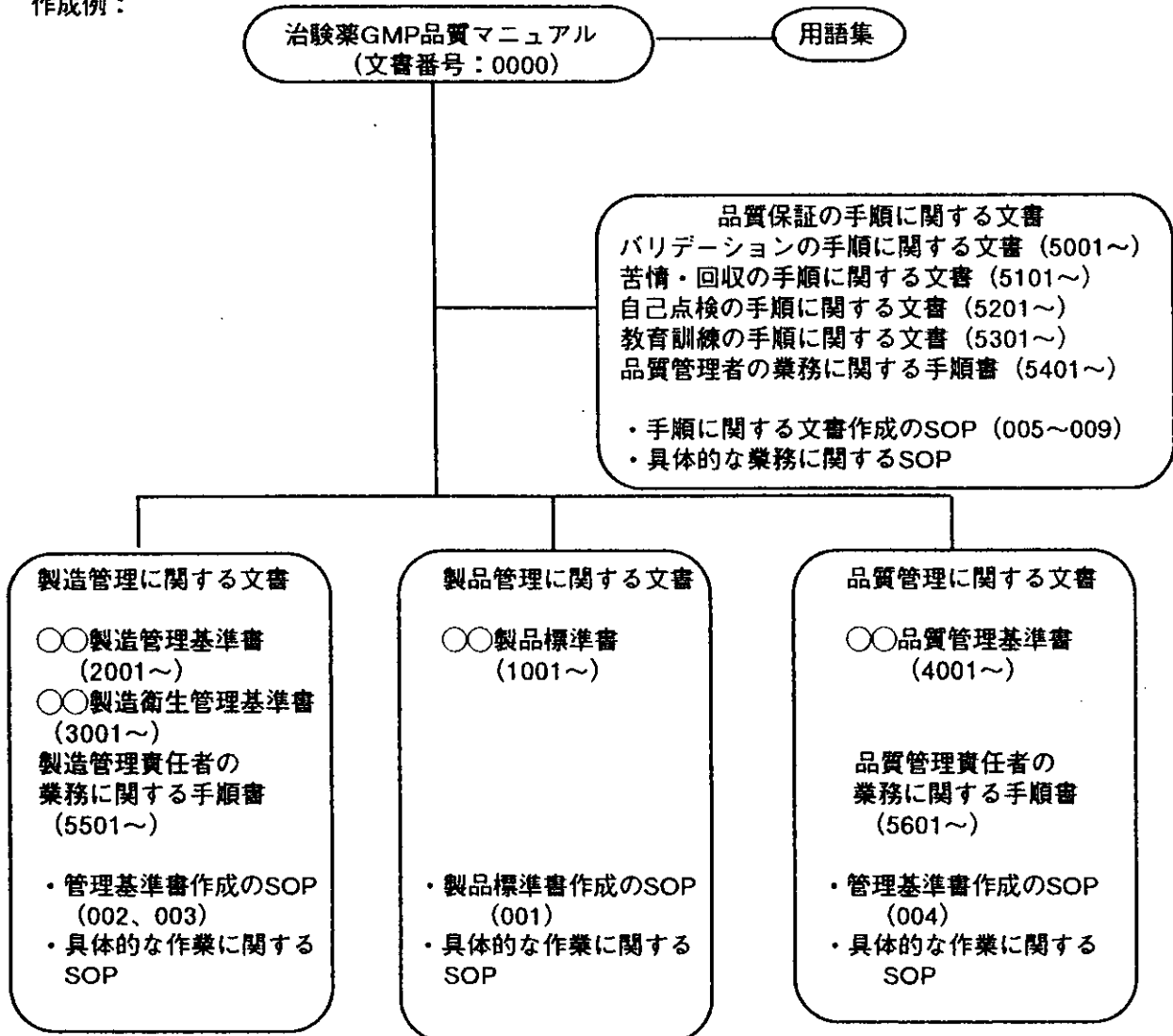
**(第11節 品質管理責任者の業務に関する手順書)**

品質管理責任者は、治験薬GMP(治験薬の製造管理および品質管理基準第8条)に定められた業務を行うための手順書を作成する。

- ・SOP番号(011)品質管理責任者の業務に関する手順書の作成手順書
- ・製造管理責任者の業務に関する手順書(5601～)

(このページ以下余白)

(第9章 図表一覧)  
(第1節 文書樹系図)  
作成例：



(このページ以下余白)

## (第2節 設備機器リスト)

機器番号	機器名称	台数	材質	能力、仕様	据え付け年月日
001	高圧蒸気滅菌機	1	SUS304	121℃、30分、	H13.2.25

以下省略

## (第3節 原材料リスト)

分類	品名	業者コード番号	規格グレード	生体由来原料 の該当有無	運用開始年月日
消毒用	アルコール	002245	局方	無い	H2.3.5

以下略

## (第4節 製品リスト)

r-INN名(略名)	製品標準書番号	適用基準	運用開始年月日
○○○原薬	1001	JP14	H14.9.15
○○○製剤	1002	JP14	H14.9.30

(本マニュアル了)

## SOP番号 (001) 製品標準書の作成手順書

〇〇〇製品の開発を担当している技術者は、原薬および製剤について、パイロットスケールの実験結果にもとづいて、以下の手順に従って、製造と品質の管理のための製品標準書を作成する。

## 1原薬

## 2.3.S.1 一般情報

## 2.3.S.1.1 名称

INN、化学名、JAN、CAS番号

## 2.3.S.1.2 構造

化学構造 (例えば、アミノ酸配列、糖鎖結合部位、S-S結合、)

分子式

## 2.3.S.1.3 一般特性

性状、構造、生物活性

## 2.3.S.2 製造

## 2.3.S.2.1 製造業者

企業名称 所在地、委託先企業名称 所在地

## 2.3.S.2.2 製造方法および工程内管理

## 1.製造方法のフローチャートを作成する。

フローチャートには、工程名と必要な場合工程を細分化したステップ名を記入する。

工程が重要工程および重要中間体に該当する場合これを記入する。

工程に必要な記載事項は、目的、スケールサイズ、機器名称、操作管理項目 (制御パラメータ)、工程内管理規格 (期待される結果: 品質規格値と処置基準値に区分する)、工程内管理試験方法、作業手順、中間体の保管条件、使用する原料、試薬、容器栓等の名称と必要量を記載する。

再加工の工程が必要な場合、記載する。

## 例

## ワーキングセルバンク

ワーキングセルバンク (WCB) : 1~2本

操作管理項目: 総生細胞数;  $5 \times 10^6$ 細胞以上

## 細胞培養工程 (重要工程、重要中間体)

## ステップ1 目的: 種培養

培養装置: 250mlフラスコ

培養容量: 50~100ml

培養方法: 振とう培養

培地組成: 培地番号1

操作管理項目: 温度 $37 \pm 2^\circ\text{C}$ 、期間2-4日間

総細胞濃度;  $8 \times 10^6$ 細胞/ml以上

註: 製造工程には、工程 (プロセス/ステップ) 管理の他に、洗浄・消毒・滅菌・清掃の作業管理および製造を支援するシステム (空気、水) の管理がある。

製品標準書には、工程管理を中心にして、重要工程については、洗浄・消毒・滅菌・清掃の作業管理および製造を支援するシステム (空気、水) の管理を追記する。

洗浄・消毒・滅菌・清掃の作業管理および製造を支援するシステム (空気、水) の管理は、通常、製造管理基準書および製造衛生管理基準書に記載する。

操作管理項目の規格幅、期待される結果の規格値は、技術検討の結果に基づき、開発を担当している技術者の判断により決められるものである。

## 2.ロット構成

各工程 (プロセス/ステップ) 毎に、ロットサイズおよびロット構成を記載する。

例	工程	段階	スケール
	プロセス	ステップ	スケール
	WCB	----	1-2本
	細胞培養	1	50-100ml
		2	300-1000ml
		3	6-10L
		4	100L
		5	1,200L

## 3作業手順

各工程毎に作業手順を示す。

例

## 細胞培養工程 ステップ5

装置：1,200L連続培養装置

ステップ4の液全量を培地番号2をいれた1,200L連続培養装置に接種し、温度 $37\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、溶存酸素 $3\pm 1\text{ppm}$ で2~4日間培養する。培養液約1000Lをハーベスト後、新しく培地番号3を投入し、培養を継続する。同様の操作を3-9回繰返す。本培養の期間は、33日以内とする。

ハーベスト液について、工程内管理試験を実施する。

試験項目：生菌数試験（措置基準 $100\text{cfu/ml}$ 未満；JP微生物限度試験1生菌数試験）  
マイコプラズマ否定試験（品質規格 陰性；JPマイコプラズマ否定試験法）

措置基準値を逸脱した場合、装置、器具の点検を行う。

## 2.3.S.2.3 原材料の管理

1.使用する工程毎に原材料名、グレードを記載する。

2.生物由来の原材料の管理については、一覧表を作成し、品目毎に由来を明確にする。

例

## ウシ胎児血清

北米、ニュージーランド産に由来するもので、その製造において健康な動物に由来する原料を使用し、BSEの危険部位が混入しないよう採取した胎児血液を原料として調製されたものである。

## 3.培地および緩衝液の組成

添加成分および濃度を記載する。

## 4.細胞基材の起源、履歴および作製

- ・遺伝子の由来および作製
- ・宿主の性質
- ・ベクターの由来および性質
- ・遺伝子発現構成体の構築
- ・MCB作製用細胞株の調製

## 5.セルバンクシステム、特性解析および試験方法

- ・MCB
- ・MCBの特性解析、純度試験
- ・WCBの調製、特性解析、純度試験
- ・CALの調製、特性解析、純度試験
- ・セルバンクの安定性
- ・セルバンクの更新・廃棄基準

## 2.3.S.2.4 重要工程および重要中間体の管理

設定理由および品質管理の方法について記載する。

例

## ウイルス除去工程液

本工程は、精製工程を全て終了し、3ロット分を纏めて次の工程に進むため、保存を要することから、重要中間体として設定した。

管理の方法

保存条件： $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ 、4ヵ月以内（安定性データにより決定）

## 2.3.S.3 特性

## 2.3.S.3.1構造および特性

例

アミノ酸組成、末端アミノ酸及び末端アミノ酸配列、官能基の数と結合位置、ペプチド分析糖組成及び糖鎖構造解析、UVスペクトル、等電点、分子量、電気泳動パターン、HPLCパターン円偏光二色性スペクトル分析、免疫化学的性質、生物学的性質、純度（目的関連物質、目的物質由来不純物、製造工程由来不純物（宿主細胞由来たんぱく質、宿主細胞由来DNA、エンドトキシン）

## 2.3.S.4 原薬の管理

## 2.3.S.4.1 規格及び試験方法

試験項目名、試験方法名、規格値／適否判定基準を記載したリストを作成する。

記載方法は、JPに従う。

## 2.3.S.4.2 試験方法

試験項目毎に試験手順を記載する。

記載方法は、JPに従う。

## 2.3.S.4.5 標準品又は標準物質

原薬及び製剤の規格試験において使用する標準物質の管理方法について記載する。  
記載項目：調製方法、試験方法、貯法、更新法、容器・栓、安定性

## 2.3.P製剤

## 2.3.P.1 製剤及び処方

成分及び成分の規格及び試験方法、添加理由、添加量を記載する。

## 2.3.P.2 開発の経緯

## 2.3.P.2.4 容器及び栓

製品に使用する容器及び栓について仕様を記載する。

## 2.3.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴点

製造設備、製造施設の洗浄方法、清掃方法、環境測定の方法を記載する。

## 2.3.P.2.6 溶解液や使用時の容器/医療機器との適合性

使用方法、注意事項を記載する。問題が有れば工程内管理規格を設定する。

## 2.3.P.3 製造

## 2.3.P.3.1 製造業者

原薬と同じ。

## 2.3.P.3.2 製造処方

パイロットスケールにおける増し仕込みをふくむ仕込み量を記載する。

記載形式は、2.3.P.1製剤及び処方と同じ形式とする。

## 2.3.P.3.3 製造方法および工程内管理

2.3.S.2.2 製造方法および工程内管理と同じ

## 2.3.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理

2.3.S.2.4 重要工程および重要中間体の管理と同じ

## 2.3.P.4 添加剤の管理

## 2.3.P.4.1 規格及び試験方法

添加剤について、2.3.S.4.1 規格及び試験方法と同じリストを作成する。

## 2.3.P.4.4 生物由来の添加物の管理

2.3.S.4.1 規格及び試験方法の2.2.生物由来の原材料の管理については、一覧表を作成し、品目毎に由来を明確にすると同じように記載する。

## 2.3.P.5 製剤の管理

2.3.S.4 原薬の管理と同じように記載する。

ただし、有機物で保管中に分解の有る場合は、製剤の管理の中に記載する。

## 2.3.P.6 標準品又は標準物質

3.2.S.5 に記載する。製剤のみで使用するものはない。

## 2.3.P.7 容器及び栓

仕様及び形状、材質などについて規格検査方法を設定し、記載する。

## 2.3.P.8 安定性

H10.1.6 医薬審第6号生物薬品の安定性試験についてに従いプロトコルを作成する。

## 2.3A その他

## 2.3.A.1 製造施設および設備

## 1.製造施設

会社名、工場名、所在地、事業者名（工場長氏名）、医薬品製造管理者氏名を記載する。

## 2.設備

各工程毎に生産予定の主な設備を記載する。その際、パイロットスケールとの比率を記載する。

## 2.3.A.2 外来性感染性物質の安全性評価

1. 非ウイルス性感染性物質（例；異種微生物：無菌試験、マイコプラズマ：否定試験）

・原材料並びに未加工/未精製バルクの管理方法

例

培地等の原材料は、調製後無菌ろ過する。

精製工程に使用される精製基材は、NaOH又はアルコールで処理する。

緩衝液は、調製後ろ過（0.2 $\mu$ m）する。

BSEについては、人動物由来原料に関する通知に従って確認を行う。

・原薬の管理

原薬は、ロット毎に生菌数試験を実施する。

## 2. 外来性ウイルス

各工程及び製造用生物材料の外来性ウイルス汚染に対する管理方法を記載する。

- ・ ウイルス汚染に対する管理方法の一覧表を作成する。
- ・ ウイルスクリアランスの工程評価一覧表を作成する。

## 例 非内在性ウイルスの試験

in vitro試験、in vivo試験、抗体産生試験をWCB、CAL、その他原材料、未加工/未精製バルクの実施結果を記載する。

註：製品標準書はバリデーションの結果により、その内容を見直した後、制定する。

(以下余白)

(SOP番号 (001) 製品標準書の作成手順書：了)



ケ わかりやすい手順書を作成するために

1. 起案者が明確になっている。
2. 作成のための具体的な実例（モック）が存在する。
3. 検討経過がQ&Aとして纏められ、手順書とともに活用出来る。
4. 品質ユニットによる正改訂の手続きが行われている。
5. 具体的な表現、数値化、図表化、箇条書き等に心がける。
6. 関連する基準書及び手順書と矛盾しない。
7. 関係者の意見を確認するための説明会が開催出来る。

コ SOP (Standard Operating Procedure) とは何か

定義 品質マニュアル(方針、コンセプト)を具体化したもの。

- 必要性
- 人の作業は校正が出来ない。(訓練が必要)
  - 人の行なう作業は、明確にレベル分けした上で文書化する。  
例：設備の洗浄作業、設備稼働中の監視作業、設備の保守点検作業
  - 抽象的な方針が隙間なく、重なり合うように、具現化され、SOPに至る。
  - 文書・記録の体系(規約のピラミッド)と組織機能を一致している必要がある。
  - 文書化されていない方針や手順は遵守される保証が無い。
  - 文書化により、作業の再現性が保証され、それにより製品の品質が保証される。
  - 何か問題が生じたとき、第三者がその作業の妥当性を検証出来る。

- 留意点
- 理想的なSOPは、全くの素人でもその文書を読めば、一つ一つの手順を追ってその作業が出来るように配慮され書かれたものである。  
(手取り足取り的表現)
  - 品質保証のために必要な項目を書く。なん百頁を費やして文書化しなければならないものではなく、作業の再現性が保証される様に書くことが大切である。
  - 作成責任者、承認者、作成年月日、配布先が明示されている。

- 作成上の工夫
- 設計及び設定資料を集める。
    - ・設備機器の運転マニュアル、取り扱い説明書、仕様書
    - ・設備設計資料、試運転の記録
    - ・技術検討、設備検討報告書
    - ・初発の清掃・消毒・滅菌の手順及び記録
    - ・技術者によるSOP原案の作成
    - ・MSDSの入手及び作成
  - 作成手順を決める。
    - ・SOP作成チームを作る。
    - ・単位操作ごとに、ビデオカメラ、テープで作業内容を記録する。
    - ・設備・治具等の一覧表を作る。
    - ・作業手順を文書化する。
    - ・SOPの内容は、製品の品質を保証する部分に充点を置く。
    - ・作業の再現性、継続性が保証出来る様に書く。
    - ・優先度(Priority)、基準・目標品質(Standard)を明確にする。

## 2-1 人はヒトとなりうるか ----- 生圏倫理性について

## 予防措置原則：

安全は証明出来ない。リスク評価の再検討を

1998年1月：ウイングスブレッド会議

「ある行為が人間のあるいは環境に悪影響を与える恐れがある場合、たとえその因果関係が科学的に立証されていなくても予防措置がとられるべきである。」

2000年1月：

カルヘタナ議定書

「遺伝子組み換え生物を取り扱う輸出業者に対して、生態系への影響のリスク評価を義務づける。」

(池内了)

## ギルドの誓約 (Hippocrates, B.C.460~377)

- 1) 師とその家族に感謝し、学問と技術を濫用してはならない。
- 2) あらゆる措置は、もっぱら病人に役立つかどうかの観点から判断し、それに合致しなければならない。
- 3) 生存権は、胎児をも含め絶対的に保護し、患者の希望による安楽死を拒否する。
- 4) 医師の私生活と医療技術に関しては、清廉潔白である。
- 5) 治療に当っては、自分の学んだことに限るべきである。

(今裕訳)

Hippocratesの誓約は、時代の流れ、医療の進歩、社会の変化に応じて、その内容を拡大し、時代を超越する医師の倫理の基本とされている。

## ヘルシンキ宣言 (1964) (抄)

人間における生物医学的 (Biomedical) 研究を行う医師の手引きのための勧告

## 基本原則：

- 1) 人間を対象とする生物医学研究において、対象となった人間に対する責任は、つねに医師の側にあるのであって、対象となった人間が同意を与えたからといって、それらの人の側にはない。
- 2) 人間を対象とする生物医学研究において、対象となる人の利益に対する配慮が、科学と社会の利益に常に優先しなければならない。
- 3) 得られるかもしれない利益より、偶発事の方が重大であると判ったとき、医師は如何なる研究をも中止しなければならない。
- 4) 幼年者が実際に同意を与える能力を持つときは、法定代理人に加えて本人の同意を得ておかなければならない。

バイオエシックス、Bioethics：1960年代後半アメリカで登場した。  
 (ギリシャ語のβios；生命・生物とηθios；エティケー、倫理の合成語)  
 生命への畏敬を中核とした新しい時代に則した医療のあり方を探究していく学問である。

バイオエシックス、Bioethicsの基本的テーマ

生命や医療をめぐる科学・技術の成果を正當に評価しながら、他の生物や自然とどの様に調和して生存し、同時に「個人」の福祉のために、成果を如何に活用するかの方策を明確にしようとする事。

バイオエシックス、Bioethicsの生命倫理が問題とする事項

- 1) 日常の臨床における病状・病名、投薬する薬の内容と注意事項
- 2) 検査治療等について患者への説明や同意、告知等の問題
- 3) 生命の質 (Quality of life)、死の迎え方と死の尊厳
- 4) 限りある医療資源の配分
- 5) 社会的価値観の多様性と生死観のあり方
- 6) 自然環境や動植物との共生

この中には、遺伝子操作、臓器移植、死の定義、患者の権理、延命装置の使用、生命権等多くの問題点を含んでいる。

### 医療と法

医療の世界で最も大切なことは、法があるから守るというのではなく、法がなくても守るという姿勢である。

法に規定がなければ、守らなくてもよいという考え方は、過去に多くの薬害を生じてきた。

人としてのモラルを持って医薬品を製造・販売するという姿勢が特に大切である。

### 法とは何か

法とは、存在そのものが目的ではなく、ある目的(立法の趣旨)を達成するための手段である。

この原則が法への対応を考えるとき必要となる。(土屋文人)

### 医療法第1条の2(医療提供の理念)

医療は、生命の尊重と個人の尊厳の保持を旨とし、医師、歯科医師、薬剤師、看護婦その他の医療の担い手と医療を受けるものとの信頼関係に基づき、及び医療を受ける者の心身の状況に応じて行われるとともに、その内容は、単に治療のみならず、疾病の予防のための措置及びリハビリテーションを含む良質かつ適切なものでなければならない。

## 2-2 生物由来製品とは何か

## 1) 生物由来製品の定義 (第2条第9項)

人その他の生物(植物を除く)に由来する原料又は材料を使用して製造される医薬品の内、保健衛生上特別の注意を要するものとして、厚生労働大臣が指定したものをいう。

## 2) 特定生物由来製品の定義 (第2条第10項)

生物由来製品の内、販売又は授与したあとにおいて、当該生物由来製品による保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するための措置を講じることが必要であり、厚生労働大臣が指定したものをいう。

## 3) 生物由来成分 (局長通知)

ヒト又は動物由来成分、細菌、ウイルス、遺伝子組み換え技術を応用して製造された成分

註：生物由来の原材料が製造工程中、有効成分、添加剤および医療機器の材料に使用されている製品であって、注射剤、点眼剤、植込み医療機器として使用されるものについては、生物由来製品に指定されうる。

註：血液製剤、ヒト細胞組織医薬品および細胞組織医療機器は、特定生物由来製品に指定されうる。

註：直接人体に接触しないもの、経口、経皮的に用いられるものを除く。

## 4) 生物由来製品の特例規定

ア 製造管理者(輸入管理者)の設置(新法第68条の2)

イ 表示・添付文書の整備(新法第68条の3、第68条の4)

直接の容器および被包に記載すべき事項

○ ロット番号

○ 血液製剤の採取国名、採血区分(献血、非献血)

○ 特定生物由来製品の感染症リスクに関する記載

## 5) 記録の保存(新法第68条の7、第68条の9、第68条の10)

ア 製造承認販売品のPMSの記録の保存

イ 製造販売業者から、医師および医療関係者に使用対照者に関する氏名、住所その他の事項を記録し保存することの必要性を説明する。

(H15:8.1から実施)

## 6) 感染症の定期報告(新法第68条の8)

## 7) 確認事項

ヒト由来成分、動物由来成分(高度精製品、半合成品を除く)を製造工程中又は製品の添加剤として使用される場合その成分を製造販売承認申請書中に明確に記載すること。

1. 新法(H14.7.31 官報 法律第96号;新法)

2. ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の取り扱いについて  
(H14.7.31 医薬発第0731010号;局長通知)