

生物由来製品 (従来の分類からの類推)

- 1) 生物学的製剤 (ワクチン、トキシソイド等; 国家検定品)
- 2) 血液製剤 (人免疫グロブリン等; 国家検定品)
- 3) 遺伝子組換え技術応用医薬品 (インターフェロンアルファ2a等)
- 4) 遺伝子組換え技術応用医薬品を原料として使用する医薬品
(ヒトインスリン遺伝子組換え)
- 5) 細胞培養技術応用医薬品 (インターフェロンBALL-1等)
- 6) 細胞培養技術応用医薬品を原料として使用する医薬品
- 7) 細胞組織医薬品 (人又は動物)
- 8) その他 (ウイルス、酵素、細菌、高度精製品、半合成品)
ブタ精製インシュリン、ビタミンC、アミノ酸類、ゼラチン、乳糖
- 9) 自己由来製品

2-3 生物由来製品と食品の違い

生物由来製品と食品は、生体由来原料を使用することは、類似点があるが、投与経路や製造プロセスは相違点がある。

図1 真菌性食中毒の成立経路 (添付省略)

ア 医薬品の投与経路

区分	投与経路	主な剤型
内 用 (Oral)	経 口	散剤、錠剤、カプセル剤、シロップ剤、懸濁剤
	口腔内	トローチ、舌下錠
注 射 (Injection)	皮内注射	ツベルクリン反応等
	皮下注射	(経口時の50%の量で同じ効果を現す)
	筋肉注射	(経口時の30%の量で同じ効果を現す)
	静脈注射	(速効性があり、大量投与が可能)
外 用 (External)	腔内注射	局所麻酔等
	皮 膚	軟膏剤、パップ剤、クリーム剤、ローション剤
	直 腸	小児用 (老人用) 解熱鎮痛剤、抗生物質等
	気道、肺	エアゾール剤、全身麻酔剤
	粘 膜	点眼、点鼻、点耳、アレルギー性鼻炎等

イ新医薬品の区分（原薬と製剤）

規格・基準をGMPに適用する場合に明確な区分を行なう必要がある。

CTD/Qによると医薬品を次のように区分している。

原薬 (S)		製剤 (P)	
新規化学薬品 (C)	生物薬品 (B)	新規化学薬品 (C)	生物薬品 (B)
非無菌原薬	-----	経口固形剤	生物由来製品
注射用原薬	注射用原薬	経口液剤	特定生物由来
無菌原薬	無菌原薬	注射剤	製品
		点眼剤	

ウ再加工と再処理

34. 再加工 (REPROCESSING)

標準又は規格に適合しない医薬中間体・APIを工程（確立している工程の一部である）に戻して、結晶化や他の適切な操作（蒸留、ろ過、クロマトグラフィー、粉碎等）を反復すること。

工程管理試験により、完結するまで化学反応を継続することは、通常の工程の一部に相当し、再加工ではない。

36. 再処理(REWORKING)

標準や規格に適合しない医薬中間体・APIをその品質が適合するように、設定された製造工程とは別の工程で、一つ又はそれ以上の工程の操作を行うこと（異なる溶媒を用いた再結晶）。

(ICHQ-7a)

(このページ以下余白)

エ) 事例研究「SBRAND」における品質管理の問題点

- 6.27 「低脂肪乳」で食中毒発生
- 6.28 大阪市保健所立ち入り調査
- 6.29 「低脂肪乳」食品衛生法による回収命令、原因特定されず
大阪府警、毒物混入調査は白、任意聴取実施
- 6.30 和歌山保健所A型エンテロトキシンを検出
- 7.01 S社の見解、仮設配管のバルブの一部に黄色ブドウ球菌を検出、一時的に使用するので、洗浄が不十分、第三者が洗浄記録を点検する仕組みに成っていない。
HACCPの申請資料に仮設部分が申請されていないので、予備タンクを含め大阪市保健所立ち入り調査時に見過ごされた。S社は、6.29時点で、バルブの一部に黄色ブドウ球菌を検出していた。
この間、大阪市保健所立ち入り調査は4回行われ、ふきとり調査を実施していたが仮設のバルブの拭きとりは行っていなかった。
S社の見解、原料の受入時細菌数の試験を実施している。製品出荷時、15項目の試験を行っている。HACCPの申請資料は、安全衛生上重要な事項が記載されていれば良いと考えている。
- 7.02 S社大阪工場、無期限の操業停止（食品衛生法違反）
大阪市の調査で「低脂肪乳」より、A型エンテロトキシン0.4-0.8ng/mlを検出、A型エンテロトキシンは100-200ngを摂取するとおう吐下痢を発症する。予備タンク及び仮設配管が発生源であろう。
- 7.03 大阪府警現場検証（50名立ち入り調査）、作業日誌の提出、業務上過失傷害容疑
・患者数が多い（この時点で7300人）
・S社が黄色ブドウ球菌の混入を認めている。
・施設変更前に現状を確認する。
- 7.04 再度、大阪市保健所立ち入り調査
・作業手順の全容を明らかにする。
・バルブ洗浄の規定と記録を確認する。
・加熱殺菌（130℃、2sec）の過信、微生物は死滅しても毒素は残る。
・手抜き作業、規則違反、チェック体制の不備
・「生乳」の使用がHACCPの申請資料に記載されていない。
・厚生省はHACCPの認定取消しの方針
S社の見解、臨時的に使用していたので、洗浄がおろそかになった。汚れば洗っていた。洗浄法は使用前洗浄と定期洗浄があり、仮設は大阪工場だけである。バルブは、ふきとり検査を行って後再使用のため洗浄した。大阪市には事後報告した。工程管理責任者が、大阪市保健所の調査員に報告した。バルブ全体に汚染が広がっていた。仮設配管は2日に1度以上使用していた。規定では、使用後洗浄し、週1回分解して洗剤で洗浄することに成っていたが、実際は、20日間分解洗浄していない。社長の発言、「低脂肪乳」は販売金額からみて業績に大きな影響を与えない。生産効率を追及するあまり、品質に対する価値基準が変質し、従業員のモラルが低下していた。具体的な作業手順やミスの内容が従業員から聞き取れていない。
大阪府警の見解 業務上過失傷害容疑の立件
・就業規則で業務上の注意義務を定めているか。
・その注意義務を怠れば、重大な結果をもたらすと推察できるか。
・その注意義務を怠たために、重大な結果を招いたのか。
の3点を調査する。
- 7.05 大阪市保健所は、発症を受け、「骨太」及び「カルパワー」に回収命令、大阪工場の全製品を自主回収するように指導。
S社は、「低脂肪乳」と他の製品は、別系列で、接点がないと図面で説明してきたが、実際には、仮設配管が使用されていた。
・マニュアル通り作業が行われていたか。
・責任体制を明確にしたチェックシステムが機能していたか。
○NHKTV 大阪工場は今春から品質管理責任者が不在、洗浄の作業員が1名欠員のまま生産の最盛期を迎えた。
- 7.06 仮設配管は、他の5工場にも存在していた。設計通りの設備で生産していなかった。
S社の見解、多摩工場で生クリーム増産のため、大阪工場の紙バックに多摩工場のラベルを張って、7.03より製造した。

JPC研究所 2002 2.生物由来製品のGMP対応

- 製造を中止し、新しい紙パックによる生産を7月8日から再開する。
多摩工場が東京都の立ち入り調査で、設備の変更届を出していなかった。
洗浄の記録がなかった。
社長発言、変更届は、忘れていただけだ。
- 7.07 社長辞任表明、大阪での会見の前後、大阪工場によらず帰京、S社対策本部は、東京本社と大阪支社にあるが、大阪工場にはない。
厚生省及び農水省に対策本部設置。
社長発言、危機管理マニュアルはあるが、規定を作るだけで、現場に徹底させることが欠けていた。HACCPが取消となれば、大阪工場は、廃止する。
食品における危機管理マニュアルは、商品の欠陥の度合、時間の経過、状況の変化にどの様に対応するかが明確にされているべきである。現場主義が徹底されるべきである。
(コメント記事)
S社見解、仮設バルブ2個から、黄色ぶどう球菌とセレウス菌が検出された。バルブだけでなく、仮設配管も汚染されていた。
配管と、バルブは、常温に近い状態にあり、毎日洗浄すべき機器であった。
週1回の洗浄規定が在ったが6.2から6.23まで洗浄していなかった。
社説：
・世間の常識より、社内の習慣が優先する。
・監査役が肝心の時にもものを言わない。
・正確な情報の把握と公開のスピードが必要である。
・不都合な情報がトップに届く仕組みが不可欠である。
- 7.08 警察がバルブの交換時期を調査、比較的新しいので、交換が発覚後行われているのであれば、証拠隠滅の恐れがある。
S社の見解、バルブの週1回の洗浄規定は、長い間守られていなかった。
「低脂肪」用のタンクで、「骨太」、「カルパワー」も生産していた。
「飲むヨーグルト」に回収命令。
- 7.09 参考記事：S社は、溶血性ぶどう球菌による食中毒を1900人を起こしていたが遠い昔の事で忘れ去られていた。
ANGEL社は、現在でも「ヒ素ミルク事件」を生きた教訓として、新入社員教育に取り入れている。
- 7.10 大阪市がバルブからは、黄色ぶどう球菌は検出されなかったと公表した。
S社の見解、ベテランの検査員2名で実施している。検体は警察に押収されているので再確認出来ない。
- 7.11 6.23-26出荷分にA型エンテロトキシンの検出が集中している。
出荷前の倉庫で保管してある製品の再利用が明らかとなった。
S社の見解、店頭品の再利用はない。流通段階での回収品の再利用は調査しないとわからない。
第1と調合室と第2調合室をつなぐ配管が存在した。この結果、「コーヒー牛乳」、「フルーツ牛乳」、「飲むヨーグルト」、「毎日骨太」、「低脂肪乳」の全てが汚染される可能性がでてきた。
- 7.14 返品を再利用していることが判明した。返品のリサイクルの手順が専用の溶解機以外に、温度調整のできない屋外作業用の移動式溶解機を用いて配送業者により、素手で行われていた。
大阪府警は、発症者が14,000人を超えるほどの大量の毒素が産生された原因は、バルブの汚染だけでなく、大腸菌の増殖過程が存在したと推定している。
- 7.15 他の業者では、未出荷の加工乳を製造後8日間の品質保持期間内に加工乳として再利用することで承認を受けていたが、厚生省令に違反する旨通知した。
厚生省は、HACCP承認時のミスとした。
有害性を明示するというHACCPの趣旨は究めて不透明なものとなった。
- 7.16 毒素が検出された製品の生産は6.23-6.26に集中している。
- 7.17 特集記事「安心が見えない」
～ CS対策で実績を上げているソニーは、社内に30あるCS部署の社員を対象
- 7.19 に毎月外部講師を招いて勉強会を開催している。具体的な苦情を処理するに当たっては、製造に直接かわる部門のほかに第三者的視点をもつ必要があるという理由である。
HACCPを取得するまでには、2年間の歳月と通常の20%増の設備費が必要といわれている。

HACCPは取得すれば終でなく、実行し続けるものである。S社は、基本を忘れてしまっていた。

ヤクルト本社富士裾野工場は、同社の近隣の工場と協力し相互監査を3ヵ月に一度実施している。工場で働く人々は、毎日同じ作業を繰返している。

間違いのない作業を続けるためには、緊張感の基で作業をするための教育訓練が絶えず行われている必要がある。

イトーヨーカ堂では、牛乳は、アンケートの結果製造後2日間と決めている。明治乳業では、このような新鮮さのニーズに対応するため見込み生産や見込み出荷が必要と言っている。このため、余った物は工場内のものは、再利用しているが出荷して戻ってきたものは廃棄している。

人のやることだから、急げばどこかで無理が出る。余裕のない供給体制のなかで安全性に行き届かない面が出てしまったのではないか。

7.18 S社自主点検に着手。

7.19 厚生省S社20工場に立ち入り調査を開始。神戸工場は、調査官2名、2日間HACCP対象の製造工程と出荷後、未納のまま工場に戻された加工乳や牛乳の乳飲料に再利用しているための保管状況を確認する。

7.20 加工乳使い回し 業界の常識は安全なのか？

業界では、再利用している加工乳は、殺菌しているから安全という考えが強い。国立感染症研究所の渡辺細菌部長は、「殺菌で確かに菌は死ぬが、何度も高温で殺菌していれば、成分が変化する恐れがあるという」。

また、品質保証期限は更新され、一定の古い加工乳が薄まるとは言え残っていく可能性を否定出来ない。しかも混ぜる割合はメーカーの判断次第なのだ。このことは、消費者にとって、商品を選ぶ安全性の目安となる品質保持期間に対する信頼性を失うことにつながっている。

7.21 S社は、牛乳、加工乳の製品の再利用を全面的に廃止する方向で検討を進めることが明らかとなった。

7.24 S社自主点検完了。

7.25 厚生省立ち入り調査終了、10工場安全宣言。

7.25 厚生省が全国の乳処理施設に対して行った洗浄の記録や作業手順書の一斉点検の結果、全体の75%に当たる561施設で不備が在りそのうち70%が7月中に改善可能である。

7.27 大阪府警の実験の結果、不衛生な屋外作業に加え、大容量のタンク内で菌が増殖するという原因が浮かび上がってきた。

回収タンクや貯乳タンクは7~8℃に保たれていたが、5℃以上で在れば、菌は、増殖することが判明した。

貯乳タンクの一つで菌に汚染された原料が数日間に渡って使用されその間に更に汚染が進行した可能性が高い。

同時に、回収品が再利用された時点で、汚染が増幅された可能性が高い。

7.28 6月下旬生産量が増えたということで、30℃に近い屋外での作業も過密になり、温度の高い脱脂乳や常温で2時間近くも放置していた再利用の加工乳を何度もタンクに投入した。温度が高く心配であったが後で滅菌するので大丈夫と思ったと話している。

汚れた再利用液や温度の高い脱脂乳が多量に投入されたため、貯入タンク内の液温が上昇し、菌が増殖しやすくなったと推定される。

7.28 ある幹部の話、「社長は現場を知らない。工場に対策本部を置かなければ、説明出来る分けがない。当社は、リーディングカンパニーであり、業界のなかでもきちんとやっているほうだ。会社の広報体制が悪いだけだ。」

冷蔵庫のなかに牛乳を2週間程度、放置していても全然問題ない。再利用は業界全体でやっていることだ。

社長のリーダーシップの下、全社一丸となって「品質第一」という気持ちが実践されていれば、このようなことは起こらなかったであろう。

S社は、安全に対する消費者とのずれをなくしていく必要がある。

オ 事例研究「SNOW BRAND」におけるGMP上の対応策

1. ロット構成を明確にする。

GMPにおいては、ロットとは一の製造期間内において、一連の製造工程により均質性を有するよう製造された製品をいうと定義されている。

ここでいう均質性とは、ロット内だけでなくロット間の均質性も求められている。毎日同じ品質のロットを製造するためには、ロット構成を明確にし、詳細な作業手順と実施記録による間違いのない作業の実施が不可欠である。

2. タイムリミットを設定する。

洗浄作業や微生物管理作業には作業の時間制限を設けて標準化し、その記録を残す。これらの作業が時間内に行われていなければ、逸脱があったとしてQAによる照査が行われるべきである。

3. 再加工はロットの追跡が可能な方法を採用する。

製品を再加工するためには、再加工の手順をバリデーションするべきであり、製品として販売する場合には、正規に生産した製品と別ロットとして構成するべきである。

この場合、安定性についても調査が行われているべきである。

4. バイオバーデンを管理の対象とする。

生体由来の原料を始めとして、年間をとおして微生物汚染の負荷を明確にしておくと共に、逸脱管理や変更管理において、バイオバーデンを考慮することが汚染に対する有効なリスク対策となる。有毒物質の保証倍率を守る。

5. 実行性ある教育訓練を実施する。

- 1) 清潔な環境で製造することを徹底する。
- 2) 具体的な作業の指示と作業結果を必ず記録し、責任者が確認することの重要性について教える。
- 3) 外部業者に対して、手洗いや保護具の扱いについての製造衛生教育を行う。
- 4) 外部監査を受入れ、CSの視点を生産体制の中に取り入れる。

2-4 原材料の管理 --- BSEリスクマネジメント

H14.3.29 厚生労働省告示 第151号

通則40

日本薬局方の医薬品又は当該医薬品の製造に用いる医薬品が動物に由来するものを原料として製造されるものである時は、別に規定する場合を除き、当該動物は原則として、健康なもので、なければならない。

H14.3.29 医薬発第0329001号 記1

ここでいう「健康なもの」とは、各医薬品の適切な使用方法において、人への感染性を有する疾病又は感染性を有さない動物をいうものであって、現時点においては、例えば、経口・外用医薬品等について、動物由来成分の原料となる動物が食用基準を満たしていることが確認出来ることをいうこと。なお、この「健康なもの」の基準は、人獣共通感染症等に関する新たな知見を踏まえて適宜見直されるものであること。

参考：管理規則第4条第2項第3号ロ

製造又は試験検査に使用する動物の規格（飼育および管理方法を含む）
動物の繁殖系統、伝染病に罹患していないことの保証、飼育環境など
動物生産業者における飼育および管理の方法を含む。

図 医薬品や化粧品に使われてきた牛の部位（添付省略）

ア プリオンとは

- 1) 変異
プリオン（蛋白質）正常型→異常型→病原体→体内で正常型を異常型に書き替える。（体液、リンパ液等で増殖？）
- 2) BSE
Bovine Spongiform Encephalopathy：牛海綿状脳症（狂牛病）
- 3) 不活化に無効な処理法
アルコール、ホルムアルデヒド、高圧蒸気滅菌（121℃、15分）
- 4) 汚染材料の消毒法
焼却、3%SDS, 5分間, 100℃、高圧蒸気滅菌（132℃、60分以上）
- 5) バリデーション
マウス1～2年

別図：牛海綿状脳症（BSE）の疑いのない安全な畜産物の供給体制の構築（添付略）

BSE問題に関する調査検討委員会報告（抄）

（医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器に対する安全対策）

米国農務省の連邦規則での発生国、発生リスクの高い国を原産国とする牛等由来原料の使用禁止、牛等の発生リスクの高い部位の使用禁止を2000年12月に実施した。

（医薬品、医療機器等への対策）

2001年12月に、日本及び発生リスク不明国を原産地とする牛等由来原料について、原則禁止という国際的にも最も厳しい措置を追加した。

これらはすべて予防措置に従った妥当な措置とみなせる。

（医薬品機構 土井理事）

イ BSEに関するリスクのクラス分類表

考え方

- ①原料にBSE感染牛由来の臓器等が用いられるリスクの確率
 - 発生国を原産国としているか。
 - 臓器を多数収集し、濃縮等によりリスクが高まるか。
- ②使用部位のリスク分類
 - リスクの高い牛の部位を使用しているか。
- ③製品中の残留割合、投与経路による安全性
 - 暴露レベル

ウ 国別発生リスク (2002)

区分	危険度	国数	国名例
I	発生の恐れ 少ない	23	アルゼンチン、オーストラリア、 ニュージーランド
II	発生の可能性有	17	ノルウエー、スエーデン、クロアチア、
III	発生有り	21	フランス、スイス、ドイツ、日本
IV	高度に汚染	2	UK、ポルトガル

(20028.27. 医薬発第0827002号)

エ 部位によるリスク (EMEA)

区分	リスク割合	部位名
I	1	脳、脊髄、眼
II	1/400以下	回腸、胎盤、リンパ節
III	1/100,000以下	骨髄、肺、肝臓、膵臓
IV	1/1億以下	血液凝固物、心臓 乳、骨格筋、腎臓

オ 回収対象医薬品リスト

区分	品名 (使用部位)	品目数
イ	トロピン (脳)	5
ロ	胎盤エキス (皮膚) コラーゲン (皮膚) インスリン (膵臓) ゼラチン (骨)	61
ハ	ヒアルロン酸 (脳) ヘパリン様物質 (腸)	27

カ 投与経路によるリスク
(ドイツ厚生省による動物試験の結果)

投与経路	リスクの割合
脳内	1
静脈内	1/10
皮下内	1/100
経口	1/100,000
経皮	1/1,000,000

キ 实际的なリスクの推定

区分	類型	原料		リスク の目安
		地域	部位	
リスクの起点	①BSE感染牛の危険部位	●	●	1
区分イ	②BSE感染牛+危険部位以外	●	---	1 / 1万
	③発生国+危険部位*1	○	○	1 / 1万 (注)
区分ロ	④発生国以外+危険部位*1	---	○	1 / 100万 (注)
	⑤発生国+危険部位*2	○	△	1 / 1億
区分ハ	⑥発生国+危険部位以外	○	---	1 / 1億
	⑦発生国以外+危険部位*2	---	△	1 / 100億
区分ニ	⑧発生国以外+危険部位以外	---	---	1 / ∞

注：感染した動物を原料とした場合、当該製品に、理論的には感染リスクが薄まらずに存在することになる。

例えば、100個の危険部位臓器を採取する場合、
 $100 \times 1 / 100万 = 1 / 1万$ となる。

*1：高暴露、*2：低暴露

(H13.10.31厚生労働省通知)

2-5 臨床研究に適用されるGMP

臨床医学研究と倫理

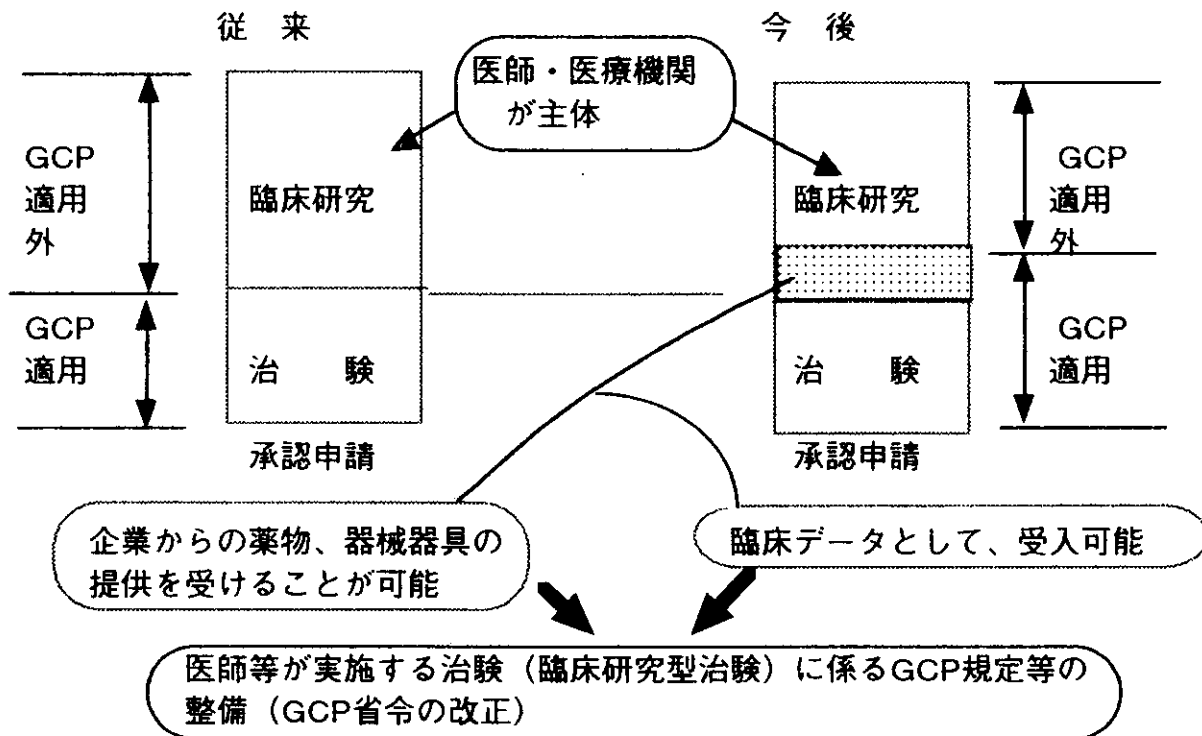
臨床研究は、人類の福祉と医療の進歩、並びに目の前の患者のために、一刻もゆるがせに出来ない重要な行為である。

臨床研究は、患者を対象とせざるを得ないため、日常の診療以上に、医療者と患者の信頼関係を前提とした共同作業であり、厳しい倫理的な制約を受ける。

「医学研究において、研究の対象となる人間の自発的承認が絶対に必要である」

(ニュールンベルク綱領：第1条)

1) 臨床研究の内の治験の拡大



2) 遺伝子治療医薬品の臨床研究とGMPの関係

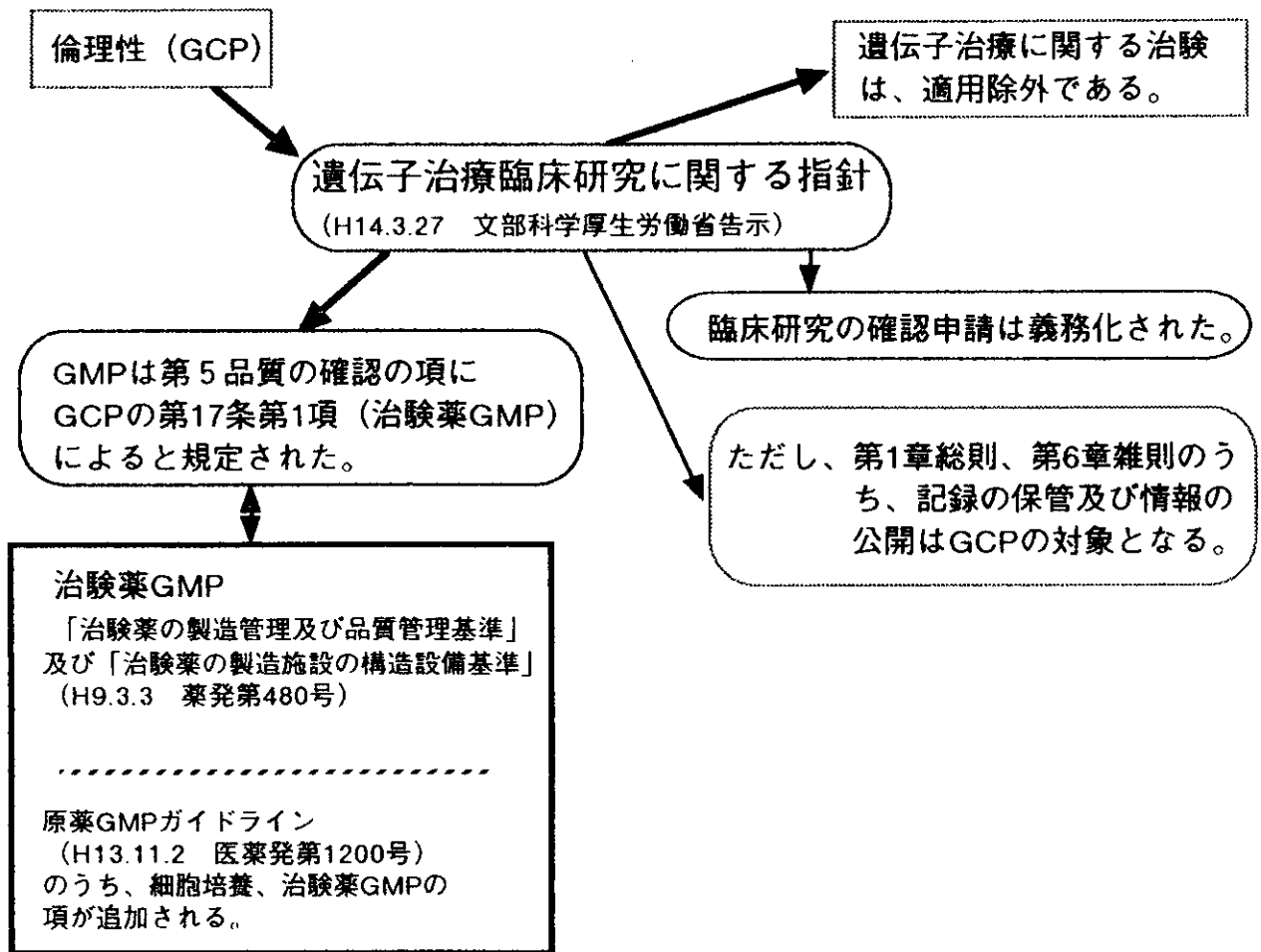


図 レトロウイルスベクターを使った遺伝子治療 (添付省略)

2-6生物由来製品のロット構成

1) ロットの定義
 指定された規格の範囲内で均一であることが期待された、1つの工程 (プロセス) 又は一連の工程 (プロセス) によって作られた一定量の物質。
 連続生産の場合、1ロットは、その意図した均一性で、特定し、定義された製造区分となる。
 その場合、ロットサイズは、固定した量若くは固定した時間内で製造された量のどちらかにより定義される。
ロットサイズの異なる幾つかの単位操作を組み合わせ、1ロットを構成する場合、溶解 (Mixing) 又は混合 (Blending) 毎のロットの均一性の検証が必要である。
 ロット番号は、製造された医薬品が患者の体内に入るまでのトレーサビリティを保証するもの。
 (ICHQ7a APIGMPガイダンス、ただしアンダーライン 部分追記)

2) 感染リスク分類に応じた基本的考え方

特定生物由来製品	原料選択基準
細胞組織医薬品	個体毎に必要
血液製剤	個体毎に必要
ヒト生体由来成分抽出物（尿以外）	個体毎に必要

生物由来製品	原料選択基準
自己由来細胞組織医薬品	-----
動物（死）細胞*2	飼育管理
ワクチン・アレルゲン	-----
ヒト生体由来成分（尿）	-----
遺伝子組み換え製品	-----
細胞培養医薬品	-----
動物由来成分抽出物	-----
注射剤	-----

（厚生労働省説明資料）

3) 自己由来細胞組織医薬品のロットは必要か？

- ① 患者から皮膚を採取する。（1ロット）
- ② 採取した皮膚の微生物、ウイルス検査を行う。
- ③ 皮膚を消毒し、酵素液で、処理する。
- ④ 皮膚をフラスコに入れて4週間培養する。
- ⑤ 培養後の皮膚を専用の容器に入れ、ラベルを貼る。（1ロット）
- ⑥ 製品試験検査を行い。指定の病院へ搬入する。

（日経バイオ 2002.5）

図 活性化自己リンパ球療法の1サイクル（添付省略）

2-7 生物由来製品の期待される結果

1) 規格及び試験方法の定義

「規格及び試験方法」とは、予め定められた方法で、試験した時の規格値／適否判定基準からなるリストと言われている。

原薬や製剤が「規格に適合する」とは、規定された方法に従って試験する時、リストにある全ての判定基準に適合することを意味する。

「規格及び試験方法」には、出荷試験、工程内試験、定期的試験／スキップ試験、パラメトリックリリースを含んでいる。

「規格及び試験方法」は、医薬品販売業者が妥当性を示す資料を添付し、行政当局に提出し、承認された遵守すべき（Criticalな）品質基準である。

従って、承認後の「規格及び試験方法」の変更は、当局の承認が必要となる。

2) 規格及び試験方法の項目⁴⁾

原薬（S）と製剤（P）について、「Universal Test」の項目と「Specific Test」の項目に分けて設定している。

〔Universal Test〕の項目

項目	原薬 (S)	製剤 (P)
性状	形状、色 保存中変化のある場合 許容範囲を設定	形状、色 保存中変化のある場合 規格を設定
確認試験	IR HPLC-MS GC-MS	IR HPLC-MS GC-MS
定量法	HPLC (含量、純度) 滴定法 (含量)	HPLC (含量、純度) 含量均一性試験法を使用 してもよい。
純度試験	有機物、無機物 残留溶媒 FC # 1 参照 (Q3a、Q3c)	有機物 (保存中の分解物、混入物) 無機物、残留溶媒 FC # 2 参照 (Q3b、Q3c)

註：FC # 1 : Q3aに示してあるのフローチャート参照の意味<以下同じ>。

〔Specific Test〕の項目

項目	原薬 (S)	注射剤 (P-3)
物理化学的特性	mp、pH	-----
粒子径分布	固形又は懸濁剤用	懸濁剤 出荷/工程内試験
結晶多形	製剤の安定性等影響有場合	-----
光学活性な新 原薬の試験	キルな原薬 FC # 5	定量及び不純物
水分	吸湿性有場合	粉末剤必要
無機不純物	触媒の使用	-----
微生物限度	FC # 6	-----
投与単位の均一性	-----	局方、質量/含有量設定
pH	-----	必要な場合
抗菌性保存剤含量	-----	出荷/工程内試験
抗酸化性剤含量	-----	出荷/工程内試験
溶出物	-----	ガラス以外は データによる
再分散性	-----	スキップ試験/不要
再調製時間	-----	スキップ試験/不要
無菌性	無菌原薬は要	必要*
エンドトキシン	注射用は必要	必要*
不溶性微粒	-----	必要
投与システム機能試験	-----	自己注射用
浸透圧	-----	ラベル表示有の時必要

必要*：最終滅菌有の製剤の場合は、無菌のバリデーションを担保として、パラメトリックリリースが可能である。

3) GMPMatterに関する項目

- 3-1) ロット内、ロット間の均質性
- 3-2) 交叉汚染 (限度値以下)
- 3-3) 可視的異物混入 (目標品質基準以下)
- 3-4) サニテーション
- 3-5) 混同 (MIX UP)
- 3-6) ダブルチェック

4) 生物由来製品に関する項目 (バイオテクノロジー)

- 4-1) 増殖確認試験
- 4-2) 発現たん白質確認試験
- 4-3) 細菌・真菌否定試験
- 4-4) マイコプラズマ否定試験
- 4-5) レトロウイルスおよび内在性ウイルス試験
- 4-6) 非内在性ウイルス又は外来性ウイルス試験
- 4-7) 不純物 (異種たん白、DNA、アミノ酸置換体、たん白分解物)
- 4-8) ウイルスクリアランス能 (スパイク試験)

5) 規格及び試験方法の例

項 目	試 験 方 法	規格値/適否の判定基準
性 状	肉眼観察	無色澄明な液
確認試験	合成基質定色反応	淡黄色を呈する
糖組成	オルシノール硫酸法	中性糖 : ○~○%
	Morgan-Elson法	アミノ糖 : ○~○%
	Warren法	シアル酸 : ○~○%
ペプチドマップ	液体クロマトグラフ法	標準物質と同じパターンを示す
pH	JP法	6.5~7.5
純試 関連物質 1 度験 関連物質 2	イオン交換クロマトグラフ法	3.0%以下
	イオン交換クロマトグラフ法	2.0%以下
エンドトキシン 力 価	JP法 生物活性測定法	0.5EU/ml未満 蛋白質 1 mg当りの活性は、 2.0×10^4 U以上である。
工 程	JP法	陰性 (細胞培養工程: ステップ5)
内 規	ELISA法	10ppm以下 (精製工程2)
格 試	ゲルクロマトグラフ法	0.2%以下 (精製工程4)
験 試	ゲルクロマトグラフ法	0.2%以下 (精製工程3)
験 試	ゲルクロマトグラフ法	0.2%以下 (精製工程3)

2-8 生物由来製品のバイオリジックス

1) 生物由来のリスクに対する上乗せ基準

- ア 未知の感染因子が混入する恐れがある。
- イ 不特定多数者からの採取による汚染の混入が皆無とはなりにくい。
- ウ 感染因子の不活化に限界がある。

時 点	基 準
製造開始 (GMP)	ドナーの選択基準 原材料の安全性確保
製造中 (GMP)	構造設備要件 記録の保存管理 (ルック バック) 汚染防止措置
市販中 (GPMS)	表示、情報の提供 ドナー及び使用者の追跡調査 感染症の定期的報告

2) バイオリジックスの考え方

近年、細胞治療技術や細胞工学等の進展によりバイオテクノロジー先端技術を利用した、ヒトや動物の細胞・組織を用いた医薬品・医療用具の開発が進展している。これら細胞・組織利用医薬品・医療用具については、細胞・組織に由来する感染症の伝播の危険性が懸念されるため、細菌、真菌、ウイルス等に汚染されていない原料の使用、製造工程中における汚染の防止等を図ることが不可欠である。

また、不適切な製造等による不良製品の製造、不適切な製品の取り扱いや使用による問題の発生を防止する必要がある。

従ってこのような観点に立ち、細胞・組織の採取から、製造、使用まで、一貫した方策が必要である。

品質管理システム

1. 細胞・組織利用医薬品・医療用具の原材料、その製造工程にある細胞・組織及び最終製品を取り扱う施設は、製品の特徴に応じて一貫性のある品質管理システムを構築すること。
2. 細胞・組織利用医薬品・医療用具の製造に当たっては、原料の受入、加工処理、中間段階の製品等の保管等の作業に必要な施設、設備があり、これらの作業区域は他の他の作業区域と区分されていること。
3. 取り違えや細菌、真菌、ウイルス等の伝播の危険性を避けるため、製造工程において複数のドナーから細胞・組織を同一室内で、同時期に、取り扱ったり、交叉汚染を防止引き起こすような保管方法を取らないこと。

防菌防黴学会シンポジウム 01.3.9 厚生労働省 医薬局 GMP担当官 古川哲也

参考資料 生物由来製品の品質・安全性の確保の方向性について

佐藤大作：PTJ Vol. 18 No. 7 P11～16 (2002)

- 1.細胞・組織利用医薬品の取り扱い
- 2.生物由来製品のこれまでの取り組み
- 3.生物由来製品の指定
- 4.生物由来製品のPMS

3) 承認許可とGMP (バイオ関係)

1. 審査の目的が変わった。
実生産に移行したときに、恒常的に生産出来るという可能性を審査する。
2. 開発段階での同一性をどの様に確認するのか。
3. 最新の技術による変更改良にどの様に対応するのか。
4. 製造方法に関する記述レベルをどこまでとするのか。
5. 実績がなければスパイク試験を行う。
6. 工程内管理 (規格値/適否判定基準、処置基準) を明確にする。
7. ケースバイケース

(02.8.21 NIHS 鹿野真弓)

4) ケースバイケース (It depends) とレギュラトリーサイエンス

- 1.判断を正しく行うための科学的先見性
- 2.判断を行うことにより生じる責任
(担当者のNo risk は、患者さんのNo benefit)
- 3.重篤な副作用から患者さんの命を守る。
- 4.技術的に可能なことを求めるのが最善なのか。
(手を抜けるところと手を抜けないところの判断)
- 5.何でも回収するば、それですむのか。
- 6.Zero Riskを要求することは善なのか。
- 7.情報が集まる体制と信頼関係が必要。

(02.10.04 医薬品機構 土井)

5) 細胞・組織利用医薬品の取り扱い及び利用に関する基本的な考え方

ア) ドナーについて

- ・ドナー：細胞・組織医薬品の原料となる細胞・組織を提供するヒト
脳死と判定されたヒトを含まない。
- ・ドナー動物：細胞・組織医薬品の原料となる細胞・組織を提供する動物
- ・採取に当たっての説明・同意
文書による説明と同意の取得、代諾者との関係を示す文書作成、倫理委員会
の了承、無対価での提供
- ・ドナーが死亡している場合の生前の意思の尊重
- ・ドナー動物から採取する場合、動物福祉に配慮 (NIHS 野村由美子)

イ) ドナースクリーニング

- ・ヒトからの採取に当たっての診断検査項目
ウイルス、細菌、問診、輸血・移植経験の有無
- ・検査項目は、科学技術の進歩に応じて見直し、ウインドピリオドを考慮した
再検査の実施
- ・ドナー動物の管理 受入までの管理基準の設定 (NIHS 野村由美子)

ウ) 採取について

- ・採取医療機関の衛生管理と人員の配置、倫理委員会の設置
- ・採取作業について：無菌条件での採取、必要に応じて細胞・組織の感染性物質の汚染に関する検査、死体から採取する場合の礼位の保持 (NIHS 野村由美子)

エ) 製造について

- ・適切な品質管理システム、施設・設備の整備、倫理委員会の任意の設置
 - ・製造・試験検査に関する標準操作手順書の作成
 - ・受け入れた原材料（細胞・組織）の適格性の確認
 - ・製造工程で使用される試薬の規格設定、試験検査の実施
 - ・工程中間製品及び製品の規格の設定、試験検査の実施
 - ・感染性物質汚染の危険排除
 - ① ドナースクリーニングの記録の確認
 - ② 製造工程における汚染防止
 - ③ 製造各段階での試験検査
 - ④ 不活化・除去
 - ・検疫、出荷、配送
 - ① ドナースクリーニングから製品試験が完了し、適格性が確認されたロットのみ出荷
 - ② ロット毎に出荷先医療機関・出荷日を記録
 - ③ 配送に当たっての適切な管理
 - ・製造や試験検査への最新の技術の反映
 - ・職員・組織及び管理体制
 - ① 製造管理責任者
 - ② 情報管理責任者
 - ③ 感染性物質による汚染防止のための規定
 - ④ 教育訓練
 - ⑤ 健康管理
- (NIHS 野村由美子)

オ) 使用段階について

- ・製造業者による適切な情報の提供
 - ・患者への説明と同意
 - ・有害事象発生についての情報収集体制の整備
- (NIHS 野村由美子)

カ) 記録の作成・保存及び試料の保存

- ・ドナーについて：同意文書の記録、必要に応じて遅発性感染症の発症が確認できる体制の確保
- ・ドナー動物の受け入れ検査、飼育管理の記録
- ・採取について：採取作業の実施記録、採取された細胞・組織の試験検査の記録
- ・製造について
 - ① 原材料となる細胞・組織について受け入れ段階で確認が必要な記録
 - ① 採取医療機関、採取施設名
 - ② 倫理委員会議事録
 - ③ 同意説明文書
 - ④ 同意文書
 - ⑤ 採取年月日
 - ⑥ ドナースクリーニングのための診断及び検査結果
 - ⑦ 動物に関する受け入れ記録
 - ⑧ 飼育管理記録
 - ⑨ 採取作業の記録
 - ② 製造工程の記録
 - ① 工程内管理記録、試験検査記録、出荷記録、配送記録
 - ② 最終製品記録、原材料感染性物質の記録、製品試験検査記録
 - ③ 必要な場合、細胞・組織の一部の試料を保存
 - ④ 使用段階について；患者の感染症に関する記録、有害事象発生の情報把握
患者の健康状態の把握
 - ⑤ 個人情報の保護 ドナーや患者の個人情報を漏らしてはならない。

(NIHS 野村由美子)

2-9 生物由来製品のクリーンゾーン形成

生物由来製品の製造のためのクリーンゾーン形成には、原則として、無菌管理と封じ込め（バイオセーフティ対策）が必要となる。

無菌管理は、GMP管理規則及び設備規則の他、JP 1 4 参考情報やISOの基準が参考になる。

バイオセーフティ対策は、WHOバイオセーフティガイドライン（1993）がある。この中で、現実の対応としては、無菌管理が主体となり、これにバイオセーフティのための陰圧管理を加味したものとなるであろう。

ただし、従来の無菌管理は、微生物（細菌・真菌）が主な対象物であったが、生物由来製品については、ウイルス管理を加味したものとなる。

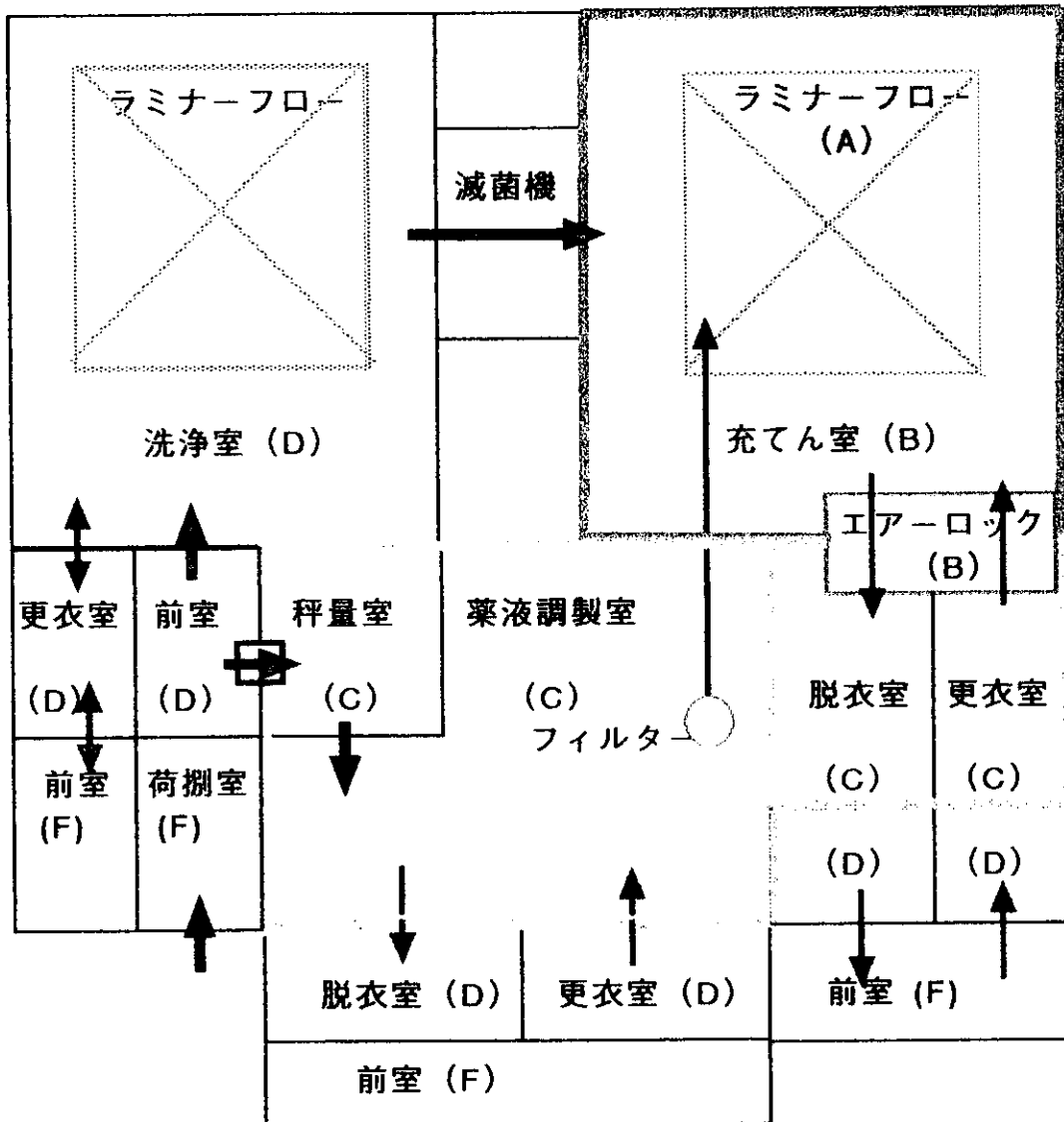
従って、無菌のバリデーションだけでなく、ウイルスのバリデーションも必須事項となる。

生物（なまもの）の持つある種の怪しげな性質を考慮すれば、作業エリアの明確な区分、交叉汚染のない動線管理、故障時のバックアップシステム、より厳密な品質管理（Quality Control）が必要となる。

JP14 参考情報16 (例示)

A : M3.5 (層流) B : M5.5 (非層流) C : M6.5 D : M6.5 (非作業時)

無菌区域 : A&B 清浄区域 : C&D



➡ : 物の動き

➡ : 人の動き

図 ハザード対応の人の動線例 (添付省略)

図 ハザード対応の物の動線例 (添付省略)

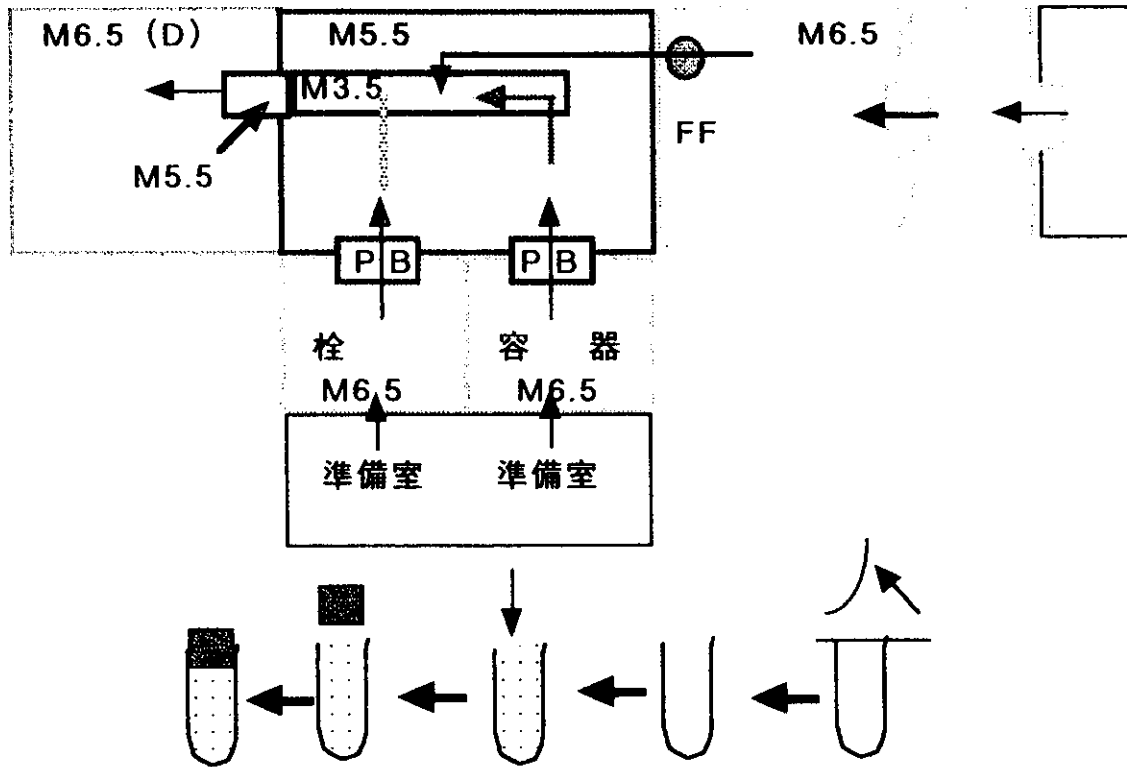
包装検査室

充てん閉そく室

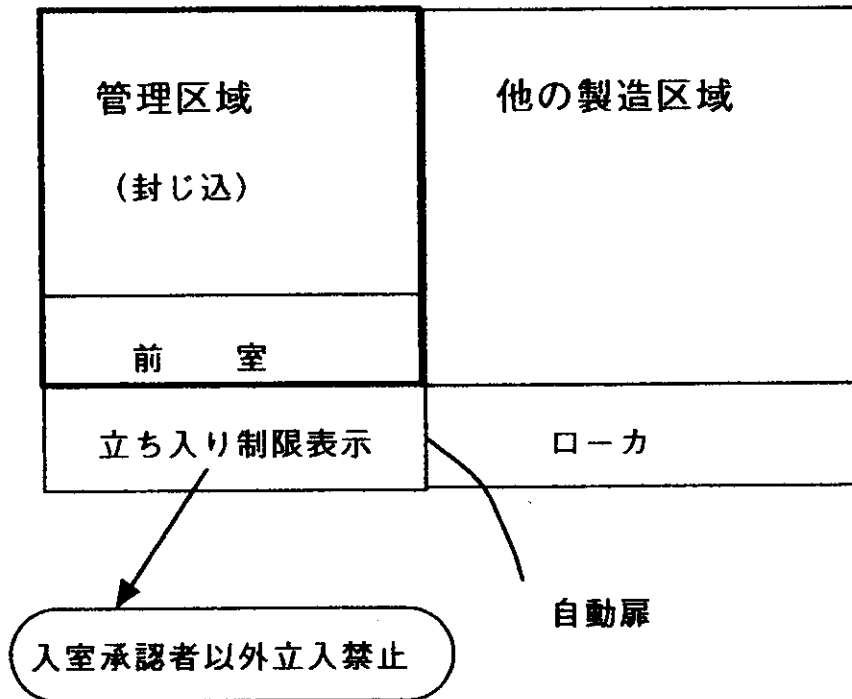
調製室

秤量室

前室



バイオセーフティ対応



2-10 生物由来製品の工程 (Process/Step) と工程内管理 (In Process control)

ア製造工程

工程は、製造工程、製造を支援するシステム、洗浄・消毒等の作業に区分されている。

製造工程は、原料の秤量、調製、充てん閉そく、包装表示の4つに区分されている。

4区分は、更に工程 (Process) と段階 (Step) に細分化されている。

工程は、製品品質に重要な影響を与える場合、重要工程として明示し、同時に重要中間体を設定し、品質管理を行う。

重要工程は、規格値を設定し、工程内管理 (In process control) を実施し、逸脱管理を行う必要がある。逸脱時、再加工を実施する場合、予め実施条件を明示する必要がある。

- ☒ 製造工程の流れ図 (添付略)
- ☒ 組換え体取り扱い作業平面図 (添付略)
- ☒ 組換え体運送容器 (添付略)
- ☒ 培養設備機器配置図及び組換え体取り扱いフロー図

例：工程と段階

工程	段階	ロット番号	スケール
WCB 細胞培養	1	WCB No. BF No.	試験管1-2本 100ml
	2	BF No.	1,000ml
	3	BF No.	10l
	4	BF No.	100l
	5	BF No.	1,000l
ハーベスト		BF No.	1,000l、30L(濃縮)
ウイルス不活化		BT No.	100l
精 製	1	BP No.	100L
	2	BP No.	100L
	3	BP No.	100L
ウイルス除去		BC No.	150L
原薬調製		DS No.	ウイルス除去工程液3ロット分
充てん閉そく		DS No.	
包装表示		DS No.	

註：CTD-品質に関する概括資料 (第2部：モジュール2) の原薬/製剤のモックアップ

例：

ウイルス不活化工程

ウイルスクリアランス試験の結果、本工程が品質に重要な影響を及ぼすと判断したことから、本工程を重要工程とした。

また、ウイルス除去工程液は、3ロット分を纏めて次工程で処理することから、保存を要するため、重要中間体として設定した。

保存条件：工程液 ○○Lを ×× 容器に入れ、5±3℃で保存する。

保存期間：6時間以内

試験方法：生物活性測定法による。

規格値：0.01U/mg以上

再加工工程：規格を逸脱した場合、精製工程の3段階めを再度実施する。

註：CTD-品質に関する概括資料 (第2部：モジュール2) の原薬/製剤のモックアップ