生物學的製劑の現状に就いて

Eiichi Kato: On the Actual Condition of the Biological Products.

(Biological Section, Pharmaceutical and Supply Bureau, Welfare Ministry)

緒 論

生物學的製劑は薬事法に規定せられている医薬品に含まれているものであつて、ジフテリア及び破傷風血清を除いては現在では公定書外医薬品として取扱われている。

生物學的製劑の定義としては生物學的製劑製造檢定規則(昭和 24. 2. 21. 厚生省令第 8 号)の第 2 條に示されている如く、ワクチン、治療血清、毒素、抗毒素又はこれに類似する製劑であつて、疾病又は障害の診断、予防若しくは治療に使用する医薬品と定められている。

ペニシリン、ストレプトマイシン等の製劑は広義に解釈すれば生物學的製劑に組み入れられ得るけれどもこれは抗菌性物質として區別して取扱われている。

従来我國においては生物學的製劑の管理については大正 4 年以來ジフテリア及び破傷風血清について傳染病研究所において檢定し且つ日本薬局方に記載されていた他は殆んど規制せられていなかつた実狀であつた。

然るに終戦後 GHQ の指導と協力を得て生物學的製劑についての規制の制度が確立せられ、昭和 22 年 5 月國家檢定機関として國立予防衛生研究所が厚生大臣の監理の下に新しく設立せられ、生物學的製劑製造檢定規則が昭和 22 年 11 月 29 日厚生省令第 32 号によつて公布せられ製造檢定について規制を行うとともに各製劑についての基準 (Minimum Requirement) も制定せられて一應制度上も着々整備の途上にあつた。

一方昭和 23 年予防接種法が公布せられ従来種痘法で実施せられていた痘そうの他ジフテリア、腸チフス、パラチフス、百日せき、結核、発しんチフス、コレラ、ペスト、しよ紅熱、インフルエンザ、ウイルス病に対して予防接種を実施せられるようになつて、これに要する良質で有効なワクチンの生産と供給が一層必要となつて來た。

然るに昭和 22 年 11 月京都及び島根に起つたジフテリア予防接種による不幸な事故のため多数の犠牲者

を生じたことは遺憾の極みであり且つ漸くその緒についた予防接種の將來に一大暗影を投じ延いては國民保健の増進に重大な支障を招くことを慮り、その原因がジフテリア予防液の製造工程上の過誤にあつたことが判明したため、今後の予防接種の実施に伴いかかる不祥事の発生を絶無を期し、且つは國民の予防接種に対する信頼を回復するために昭和 24 年 1 月から予防接種液の使用を禁止するとともに全國の製造所の嚴重な査察を行い且つ予防接種液の再検査を実施するの措置を取つたのである。かくて再検査は従来よりも一層嚴重な基準によつて行われ、その合格品について漸次予防接種液の使用が許可せられたのである。その間生物學的製劑製造檢定規則が従來の規則を強化して昭和 24 年 2 月 21 日に厚生省令第 8 号を以て新しく公布せられ旧規則は廃止せられた。現行新規則では生物學的製劑の定義が改新せられるとともにすべての生物學的製劑は厚生大臣の定める基準によつて製造せられるか又はこれと同等又はそれ以上のものでなければならなくなり、且つ製造所の構造設備條件に改善(自記溫度計の設置)を加えるとともに檢定に関して従來は抜取檢定のみを実施していたのを汲取檢定及び抜取檢定の二重檢定を行い、いやが上にも國家檢定の万全を期することとしたのである。

又製造所の査察の結果従来約 40 社あつた生物學的製劑の製造所の内優秀なもの 11 製造所に対してその再開を 4 月末に許可し、4 製造所に対して條件付の再開が許可せられたのである。

尙生物學的製劑の基準 (Minimum Requirement) についても改正及び新に制定せられ又續いて公布の予定である。

更に生物學的製劑製造檢定規則をふえんし解説し生物學的製劑を均等に効果的に製造し且つ製造監視の原則となすべく「生物學的製劑製造指導要領」及び製劑の標示、表示書の規準を示す「生物學的製劑の標示、表示書指導要領」を昭和 24 年 12 月 24 日に制定した他更にその一環として昭和 25 年 1 月 31 日には「生

物学的製剤製造業登録及び品目製造許可手続指導要領」を測定し、薬事法及び同法施行規則に根拠をもつ登録及び許可に関して生物学的製剤の特殊性を考慮してその手続を明確化したのである。

以上の如く昭和23年の末から24年にかけては生物学的製剤については絶対に安全で且つ有効であることを國民に対して保證する責任を果すべく荆の道を開拓しなければならなかつた。

ジフテリア事故の禍を轉じて福となすことが尊い犠牲者に対する唯一の冥福を祈る道であり、國民保健の將來に光明を興える導火点ともなうと思う。

以下生物学的製剤の区分、製造、検定、基準及び配給等に関して記述して見たいと思う。

生物學的製剤の取扱區分

生物学的製剤の製造及び検定等の取扱い上これを次の4類に区分している。

1) 第1類 予防接種法に包含されている生物学的製剤及びその他の生物学的製剤であつて、その基準が公布されているもの。この種の製剤はすべて市販されるまでに國立予防衛生研究所が直接又は同研究所の監督の下に國家検定を行わなければならない。

2) 第2類 診断用抗原又は診断用血清で性病診断液、診断用免疫血清、血液型診断液、ウィダール反應診断液の如きもの。

3) 第3類 生物学的製剤ではあるが特定の基準が公布されていないで、そのため公認價値試験は存しないが、厚生省令第8号及び生物学的製剤製造指導要領で検定し得るもので、シュワルツマン濾液、AOワクチン、連鎖球菌トキソイドの如きもの。この種の製剤の基準が公布されたときは第1類に入れられる予定である。

4) 第4類 健康血漿、健康血清、クエン酸ソーダ加全血液及びその誘導製剤。この種製剤のそれぞれの特別の基準は近く公布する予定である。この種の製剤の検定は國立予防衛生研究所が監督し製造業者がこれに当る。

生物學的製剤製造業の登録と品目製造許可

生物学的製剤製造業を営まうとする者は他の医薬品と同様に登録を受け更にその製剤の品目ごとに製造許可を受けなければならない。このために次の基準、即ち

(1) 製造、操作、貯藏及び取扱いに充分で且つ適当な製造所 (Physical plant). (2) 製造のために必要と

する充分に訓練された技術のある従業員の充分な数。

(3) 製造に適する設備。(4) 作業を継続するに必要な経済的余裕。(5) 人に使用できる生物学的製剤を製造し得る能力、に適合することが必要である。

厚生大臣はこの申請をその製造所所在地の都道府縣を経て受理した時はその指名する調査班に現地について調査せしめるが、この場合必ず國立予防衛生研究所の職員が技術的専門家としてこの調査班に参加することになっている。この調査はその施設が作業状態にある時に行われる。(1)~(4)の條件が生物学的製剤製造検定規則及び生物学的製剤製造指導要領に適合すると認められた時は許可を受けようとする品目ごとに5つの別々の製造番号 (Lot) の試験品とその製剤の製造方法の記録及び各製造番号ごとの作業記録を提出し、國立予防衛生研究所においてその試験品について検査し、そのいずれもが合格した時に初めて厚生大臣から登録及び許可が與えられるのである。

勿論登録はその製造業者が良質の生物学的製剤の製造ができる資格を有することを證明するに止るのであつて品目の製造許可を得て初めてその製剤の製造ができるのである。

生物学的製剤の製造は製造検定規則、製造指導要領及び各製剤の基準 (Minimum Requirement) に従つて製造せられなければならないことは言うまでもない。

生物學的製剤の検定

生物学的製剤は製造検定規則の定める処によつて國立予防衛生研究所の検定に合格したものでなければ販売又は授與できないのであつてそれには先ず製造番号ごとの汲取検定に合格したものを最終容器に小分分注し更にこのものの中から抜取られた試験品について抜取検定を受けて合格しなければならない。かくして合格した製剤について検定合格の證紙が交付せられ小分容器に貼布せられて「安全有効なことが國家保證せられた製剤」として世に出るわけである。

検定不合格製剤については製造業者の不服のある時は一度だけ再検定の申請をすることができることになっているが、原則としては廃棄させることになっている。

然し最近不合格の原因が明かで再生可能と認められるものについては國立予防衛生研究所長の指示のある時に限り再生した上新製造番号のものとして改めて検定の申請ができることになった。

以上は主として前記第1類のものについてであつて第3類のものについても大体これに準ずるが公認力價が判定し難いので力價試験は行わないことになつてゐる。且つ第3類については許可条件として厚生省が委託した権威ある臨床機関の臨床試験の結果医薬品としての効果がないと判定されたときはその許可は取り消し得ることになつてゐる。

第2類のものについての検定は1類及び3類のようには当分の間行わないで随時販売品の抜取検査を行つて規正することとし、又第4類のものはその検定は国立予防衛生研究所の監督のもとに製造業者がこれに当ることになつてゐる。又随時販売品の抜取検査を行ふ。

各製剤の基準

生物学的製剤の製造、検定、標示、貯蔵、使用法等は夫々定められた基準 (Minimum Requirement) に合致する必要がある、これには精細な記載がある。現在公布されているものは 1) 痘苗、2) BCG ワクチン、3) 百日咳ワクチン、4) 腸チフスパラチフス混合ワクチン、5) コレラワクチン、6) 無菌試験法等であるが

近く公布せられるものは、発しんチフスワクチン、インフルエンザワクチン、ツベルクリン希釈液、ペストワクチン、ジフテリアトキソイド、破傷風トキソイド、ジフテリア抗毒素、破傷風抗毒素、シツク反應用ジフテリア毒素、狂犬病ワクチンの他第4類に属する血液製剤の基準等である。

次に有効期間については生物学的製剤について夫々定められており、而も定められた保存条件特に定められた保存温度において貯蔵せられたときにのみ有効期間内に有効であるということ、如何なる条件で保存せられても有効であるというのでないことは言うまでもないが、現在我國における保存施設の実状から見て特にこの点について注意を喚起したいのである。

最近製造業者の熱意と努力によつて製造技術も頓に向上せられ、優秀な製品が出るようになったことは喜ばしい限りである。予防接種等に必要の國內需要を満して優良な製品が海外市場にも進出する日の近からんことを切に祈る次第である。

(厚生省薬務局細菌製剤課 加藤英市)

薬 學 會 6 月 例 會 豫 告

日時：昭和 25 年 6 月 17 日 (土) 午後 1 時半開催

場所：東大医学部一号館講堂

演 題

1. メチルビリヂン誘導体の合成 (第1報) (東大薬学科) 落合英二、[○]加藤鉄三
2. 澱粉より純葡萄糖の電解的製造 (第2, 3報) (東京工大資源化学研究所) 水口 純
3. スルフォン剤の化学構造と抗菌作用に就て
スルファニールアミド-N¹ 置換体の抗菌作用 (第1報)
スルファニールアミド-N⁴ 置換体の抗菌作用 (第2報)
芳香族スルファニールアミドのバラ位置換体並に含窒素異項環スルフォンアミドの抗菌作用 (第3報)
ジアミノデフェニールスルフォン誘導体の抗菌作用 (第4報)
スルファニールアミド拮抗物質に就て (第5報)
被吸着性に就て (第6報)
各種のスルファニールアミド誘導体の解離恒数に就て (第7報)
(東大医学部細菌学教室、薬学科) 鶴岡正夫
4. 還元的アチルアミン化の研究 (第5報) ベンゾニトリルとベンツアルデヒドの混合物の還元的アチルアミン化 (和光純業工業株式会社研究部) [○]関屋 実、藤田富雄、
5. 還元的アチルアミン化の研究 (第6報) イミンと蟻酸アミドの反応 (和光純業工業株式会社研究部) [○]関屋実、藤田富雄
6. O-デアルキルアミノシクロヘキシル基をもつ医薬品の合成研究 (第1報) O-アミノシクロヘキサノールのシストランス異性とその轉移の機構 (東大薬学科) [○]田口胤三、中山美和子