

解説

医薬品製造・再生医療等製品の製造に生物由来原料を用いる際の安全確保

宮 武 浩

[要旨]

医薬品の安全性確保は、製品が患者に対して有益でありながらリスクを最小限に抑えるための多面的なアプローチを必要とする。医薬品の安全性確保のための基本的な考え方を紹介する。

キーワード： リスク管理、製造プロセス管理、ウイルス安全性評価

1. 原材料と供給チェーンの管理

医薬品の安全性を確保するためには、まず使用される原材料とその供給チェーンの管理が重要である。原材料が高品質であり、規制に準拠していることを確認するために、以下の措置が講じられている。

- ① 原材料の選定： 原材料は、品質や純度が確保されていることが求められる。特に、後述するように生物由来原料などリスクが高い材料については、厳格な規制が適用される。
- ② 供給者の評価： 供給者の信頼性を評価し、継続的に品質を監視する体制を整える。

2. 製造プロセスの管理

製造過程での安全性確保は、医薬品の品質と一貫性を保つために欠かせない。製造プロセスの管理には以下が含まれる。

- ① 標準作業手順(SOP)の策定： 製造プロセスの各ステップに対する標準作業手順を確立し、これを遵守することで、製品の品質を維持する。
- ② 製造環境の管理： 清潔な製造環境の確保や適切な設備の維持が必要である。これには、適切な衛生管理と環境モニタリングが含まれる。

3. 品質管理と検査

品質管理は、医薬品が規格に合致し、患者に対して安全であることを確認するための重要なプロセスである。

- ① 品質試験： 原材料、中間製品、最終製品に対して定期的な品質試験を実施する。これには、化学的、物理的、生物学的試験が含まれる。
- ② 検査と試験のバリデーション： 使用する検査法や試験法の適切性と信頼性を確認するために、バリデーションを行う。

4. リスク管理と評価

医薬品のリスクを管理し、評価するためには、以下の措置が講じられる。

- ① リスクアセスメント： 医薬品の製造過程や使用におけるリスクを評価し、リスク低減策を策定する。これには、製品に関連するリスク、プロセスに関連するリスク、そして外的なリスクを含む。
- ② リスク低減措置： 評価結果に基づいてリスク低減措置を講じ、製品やプロセスの改善を図る。

5. 規制遵守と承認

医薬品の安全性確保には、国内外の規制を遵守することが欠かせない。

① 規制基準の遵守: 各国の薬事法規制や国際的な基準(例えば、ICH ガイドライン)を遵守し、医薬品の製造・販売を行う。

② 承認プロセス: 新薬の承認を得るために、臨床試験のデータや製造プロセスの情報を提出し、規制当局の承認を受ける。

6. 安全性モニタリングと報告

製品が市場に出た後も、安全性を継続的に監視し、必要な対策を講じる。

① 市販後調査: 製品が市場でどのように使用されているかをモニタリングし、安全性に関する情報を収集する。

② 副作用報告: 使用中に発生する副作用や不具合についての報告を受け、製品回収等必要な対応策を実施する。

これらの考え方を基に、医薬品の安全性を確保するための包括的な戦略を立て、実施することが求められる。なかでも医薬品製造に生物由来原料を用いる際の安全確保については、より厳格な基準が設けられている。

7. 生物由来製品の安全確保

7.1 原材料のリスク管理

生物由来製品の製造においては、原材料の選定と調達が極めて重要である。特に、反芻動物由来の原材料については、BSE(牛海綿状脳症)などの感染リスクが存在する。これにより、原材料の出所、加工方法、検査手順を厳格に管理する必要がある。反芻動物由来の原材料を使用する場合は、BSE リスクを低減するために特定の規制に基づいて処理される必要がある。

7.2 原材料の調達制限

特定の原因国からの調達に関しても、国際的な規制やガイドラインに従う必要がある。特に感染症が流行している地域や、感染症リスクが高いとされる国からの調達は避けるべきである。これにより、製品の安全性を保つことができる。

7.3 感染症検査の実施

生物由来製品の製造には、感染症のリスクが伴う。そのため、原材料や中間製品、最終製品に対しては、適切な感染症検査を実施することが求められる。例えば、ウイルスや細菌の検出に関する最新の技術を用いて、製品の安全性を確認する。

8. 再生医療等製品の安全確保

8.1 原料細胞の取扱い

再生医療等製品では、原料細胞の取扱いが重要な要素である。日本国内の医療機関での原料細胞の取扱いについては、特定の指針が設けられている。これらの指針に従い、細胞の収集、処理、保存、使用に関するプロセスを厳格に管理することが求められる。

8.2 感染症検査の実施と結果の取扱い

再生医療等製品においては、原料細胞が感染症の原因となる可能性があるため、感染性微生物検査が不可欠である。検査結果に基づいて、細胞の使用可否や製品の適用範囲を決定する必要がある。また、検査結果の取扱いについても厳格な管理が求められる。検査結果を適切に評価し、必要に応じて対策を講じることが重要である。

9. 品質管理と安全性評価

9.1 品質管理

医薬品の開発において、品質管理は基本的な考え方として重視される。原材料から製品までの各ステップで品質管理を実施し、規格に適合する製品を提供することが求められる。これには、製造プロセスの標準化、品質検査の実施、トレーサビリティの確保が含まれる。

9.2 リスク管理

原材料自体の感染リスクを相対的に比較し、適切なリスク管理を行うことが重要である。例えば、特定の原材料に対しては追加の検査や処理が必要になる場合がある。リスク管理は、製品の安全性を確保するための基盤となる。

10. 生物由来原料基準と規制

10.1 生物由来原料基準

生物由来原料に関する基準は、製品の安全性を保証するために設けられている。これには、原材料の由来、加工方法、検査手順が含まれる。これらの基準に従い、原料や工程資材の管理が行われる。

10.2 改正薬機法と指定分類

改正薬機法に基づく指定分類の考え方も重要である。指定されている特定生物由来製品の定義は生物由来製品のうち、市販後に保健衛生上の危害が発生する可能性がある製品と定義されたことにより、製品のリスクに応じた規制が適用される。指定分類に従い、製造プロセスや品質管理の基準が設定されることで、製品の安全性が確保される。

11. ウイルス安全性評価

11.1 ICH Q5A(R2)ガイドライン

医薬品の承認申請においては、外来性感染性物質の安全性評価が必須である。ICH Q5A(R2)ガイドラインは、ウイルス安全性評価のための基準を提供している。このガイドラインでは、ウイルスリスクの評価や制御に関する要求事項が定められており、ウイルス安全性を確保するための指針が提供されている。

11.2 新しいウイルス検出技術

Q5A 改訂では、新しいウイルス検出技術が導入されている。これにより、より高精度なウイルス検出とリスク評価が可能となる。新技術の導入により、製品の安全性がさらに向上し、より信頼性の高い医薬品の提供が可能となる。

結語

医薬品製造業者として、安全確保の使命は、製品の品質と安全性を保証するための厳格な基準とプロセスを確立し維持することである。

特に、生物由来製品や再生医療等製品では、リスクの高い原材料とプロセスに対する追加の安全対策が必要

である。生物由来製品には、反芻動物由来の原材料に関する規制や特定の原産国からの調達制限が含まれ、感染症検査の実施と結果の取扱いが再生医療研究では重要である。医薬品開発では品質管理と安全性評価が基本で、原材料の感染リスクを比較し、適切なリスク管理が行われている。また、生物由来原料基準や改正薬機法に基づく指定分類に従い、原料や工程資材の管理が重要である。医薬品の承認申請には外来性感染性物質の安全性評価が必須であり、ICH Q5A(R2)ガイドラインに基づくウイルス安全性評価と新しい検出技術の導入により、医薬品の安全性はさらに向上する。

参考

1) 生物由来原料基準:平成 30 年 2 月 28 日制定(厚生労働省告示第 37 号)

<https://www.pmda.go.jp/files/000223393.pdf>

2) 生物由来原料基準の運用について:薬食審査発 1002 第1号(平成 26 年 10 月 2 日)

<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000828285.pdf>

3) 生物由来製品及び特定生物由来製品並びに指定再生医療等製品の指定に係る考え方について:薬食審査発 1105 第 1 号/薬食機参発 1105 第 2 号(平成 26 年 11 月 5 日)

<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/141105nama.pdf>

4) 生物由来製品の指定の考え方について(案):薬事・食品衛生審議会生物由来製品臨時部会の公表資料(平成 14 年 12 月 18 日)

<https://www.mhlw.go.jp/houdou/2002/12/h1218-2a.html>

5) 再生医療研究における感染症検査結果の取扱いに関する方針策定のためのガイドライン:(平成 26 年 12 月 24 日、第 1 版)

<https://www.amed.go.jp/content/000042650.pdf>

6) 院内における血液細胞処理のための指針:(平成 22 年 5 月 27 日、第1版)

<https://www.jmdp.or.jp/pdf/medical/physicians/manual/f-up03b.pdf>

7) 医療機器の製造販売承認申請等に必要となる生物学的安全性評価の基本的考え方について

の改正について:薬生機審発0106第1号(令和2年1月6日)

<https://www.pmda.go.jp/files/000233545.pdf>

8) 医薬品の承認申請のための国際共通化資料

<https://www.pmda.go.jp/files/000156931.pdf>

9) CH Q5A(R2):Step2に到達したガイドライン案

<https://www.pmda.go.jp/files/000250087.pdf>

本稿は、令和6年8月24日「第4回がんさい感染症セミナー」で講演発表した内容を中心にまとめたものである。

(ロート製薬株式会社 再生医療研究企画部)

Ensuring the Safety of Biologically Derived Raw Materials in the Manufacture of Pharmaceuticals and Regenerative Medicine Products

Miyatake Hiroshi

ROHTO Pharmaceutical Co., Ltd.

Regenerative Medicine Research & Planning Division

Keywords: Risk management, Manufacturing process control, Virus safety assessment

