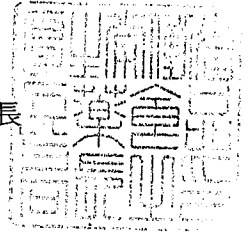


薬食発第 0330019 号

平成 16 年 3 月 30 日

各都道府県知事 殿

厚生労働省医薬食品局長



生物学的製剤基準の改正について

標記については、平成 16 年 3 月 30 日厚生労働省告示第 155 号をもって生物学的製剤基準（以下「新基準」という。）が別添のとおり公布され、同日から施行されるとともに、平成 5 年厚生省告示第 217 号による生物学的製剤基準（以下「旧基準」という。）が平成 16 年 3 月 29 日付けで廃止されることとなったので、下記事項について御留意のうえ、関係者に対する周知徹底及び指導に遺憾のないよう格段の御配慮を煩わせたい。

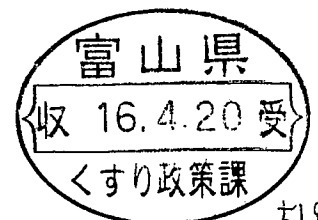
記

I 厚生労働省告示第 155 号について

平成 16 年 3 月 30 日厚生労働省告示第 155 号による生物学的製剤基準は、生物学的製剤の製造管理・品質管理技術の向上に鑑み、試験内容の簡素・合理化を図るとともに、科学技術の進歩に即した試験方法等への対応及び日本薬局方（以下「日局」という。）や諸外国における同様の基準との整合性を図ることを目的とし、所要の変更・整備を行ったものであり、その要点等については次の通りである。

1 通則について

- (1) 主な計量の単位について、原則として日局規定の記号を用いることとしたこと。（新基準 7 項）
- (2) 主なバイオアッセイ単位について規定したこと。（8 項）
- (3) ロットの定義について、諸外国の基準や医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理規則（平成 11 年厚生省令第 16 号）との整合性を図ったこと。（20 項）



- (4) 同一ロットにおいて、同一の条件とみなし得ない操作によって作られた小分製品群について、同一の製造番号に分注区分ごとの記号を付記することとしたこと。(21項)
- (5) 21項に該当する小分製品群について、製造工程のバリデーション及び適切な工程管理と品質管理の試験検査に関する記録により、恒常的にその品質が均一であり生物学的製剤基準に適合することが保証されている場合には、医薬品各条の小分製品の試験を省略できることとしたこと。(22項)
- (6) 各条医薬品(輸血用血液製剤を除く)及びこれに添付する溶剤は、通常、日局の不溶性異物検査法に適合しなければならない旨を規定したこと。(24項)
- (7) ロットを構成する血液製剤について、製造工程のいずれかにおいて無菌試験及び発熱試験を行うこととされているが、製造工程のバリデーション及び適切な工程管理と品質管理の試験検査に関する記録により無菌性が保証される場合はこの限りではないとしたこと。(44項)

2 医薬品各条について

- (1) 保存剤としてチメロサルを加えることができる旨規定されている製剤について、チメロサル以外の保存剤についても用いることができることとしたこと。
- (2) 各種試験に使用する動物の条件について
 - ① 原則として、「約」を用いず、幅記載としたこと。
 - ② 原則として、マウスは週齢又は日齢、モルモット及びウサギは体重による記載に統一したこと。
- (3) 日局及びWHO基準との整合性を図ったこと。
- (4) 生ワクチン類について
 - ① マイコプラズマ否定試験について、濾過前のウイルス浮遊液の試験とし、濾過後の原液についての試験は削除したこと。
 - ② 結核菌否定試験について、原液の試験から濾過前のウイルス浮遊液の試験としたこと。
 - ③ その他、ニワトリ卵接種試験、神経毒力試験、弱毒確認試験、乳のみマウス接種試験等について、方法、内容の合理化を図ったこと。
- (5) 血液製剤類について
 - ① 人全血液等の赤血球を含む製剤の貯蔵温度を「4～6℃」から「2～6℃」としたこと。
 - ② 「人全血液」中の血液保存液B液について、当該血液保存液を使用し

て製造する輸血用血液製剤がないため削除したこと。

- ③ 試験用血液についての血液型試験及び梅毒血清学的試験は、生物由来原料基準（平成15年厚生労働省告示第210号）により規定されているため、新基準から削除をしたこと。また、交差適合試験に用いる試験用血液を「交差適合試験用血液（セグメントチューブ）」とし、明確にしたこと。
 - ④ 血液保存液としてCPD液を使用した場合、ヒト血液（原料血液）から血漿成分を分離するまでの時間を「6時間以内」から「8時間以内」としたこと。
 - ⑤ 「新鮮凍結人血漿」について凝固試験の頻度を「100本につき少なくとも1本」を「500本につき少なくとも1本」に変更したこと。
 - ⑥ 「解凍人赤血球濃厚液」、「洗浄人赤血球浮遊液」の表示事項について変更したこと。
 - ⑦ 血液保存液について、発熱試験法に加えエンドトキシン試験法も適用できることとしたこと。
 - ⑧ 「加熱人血漿たん白」等について、製造管理技術の向上等により異種たん白質否定試験を削除したこと。
 - ⑨ 「人免疫グロブリン」等について、製造管理技術の向上等により熱安定性試験を削除したこと。
- (6) 次の医薬品は承認整理されているため医薬品各条から削除したこと。
- 解凍赤血球浮遊液
乾燥破傷風ウマ抗毒素

3 一般試験法について

- (1) 標準希釈液について、濃度を規定せず、標準液を3つ以上の異なる濃度に希釈することとしたこと。検体を標準希釈液の最高濃度と最低濃度の範囲内で希釈し、試料とすることとしたこと。
- (2) 異常毒性否定試験法について、モルモット試験法のみで品質管理等が可能であるため、マウス試験法を削除したこと。
- (3) エンドトキシン試験法について、日局を準用することとしたこと。また、判定において再試験の規定を削除し、発熱試験法の適用が必要な品目（加熱人血漿たん白、人血清アルブミン）についてはその旨を医薬品各条に記載することとしたこと。
- (4) チメロサル定量法について、還元気化原子吸光法及び加熱気化アマルガム原子吸光法を追加したこと。
- (5) 熱安定性試験法について、第2法のみで品質管理等が可能である

ため、第1法を削除したこと。

- (6) 無菌試験法について、日局を準用することとしたこと。
- (7) 重量偏差試験法について、追加したこと。
- (8) 標準品、試薬・試液等、培地等について、国際基準との整合性を図るとともに、一般試験法、医薬品各条等の変更に対応して変更、追加、削除等を行い、内容を整備したこと。

II 新基準制定に伴う取扱いについて

(1) 基準の異なる医薬品の取扱いについて

新基準と旧基準においてその基準の異なる医薬品については、平成16年12月31日までに製造又は輸入されたものは、なお従前の例によることができるが、平成17年1月1日以降は旧基準により製造又は輸入することは認められないこと。

承認申請書中「規格及び試験方法」欄等に生物学的製剤基準による旨を記載して承認された医薬品については、新基準によるものとみなすが、新基準制定に伴い承認事項の一部変更を必要とするものについては、遅滞なく薬事法第14条第7項の規定に基づく承認事項一部変更承認申請を行うよう指導すること。

(2) 生物学的製剤基準外医薬品の取扱いについて

生物学的製剤基準外医薬品であって、「成分及び分量又は本質」欄を除く「規格及び試験方法」欄等に生物学的製剤基準による旨を記載して承認されたものにあつては、当該医薬品の承認当時の生物学的製剤基準によるものであること。

III その他

本基準において必要とされる試験法、検査法のうち、特に試験法等を規定しないものについては、科学技術の進歩、産業利用の状況等を勘案して適切な試験法を選択するよう周知徹底及び指導方御配慮を願いたい。

○厚生労働省告示第一五五号

薬事法（昭和三十五年法律第四百十五号）第四十二条第一項の規定に基づき、生物学的製剤基準を次のように定め、生物学的製剤基準（平成五年厚生省告示第二百十七号）は廃止する。ただし、平成十六年十二月三十一日までに製造され、又は輸入されるものについては、なお従前の例によることができる。

平成十六年三月三十日

厚生労働大臣 坂口 力

（「次のよう」略）