

薬生薬審発 0513 第 1 号
令和 2 年 5 月 13 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
(公 印 省 略)

生物学的製剤基準の一部改正に伴う医薬品製造販売承認申請等の取扱いについて（通知）

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号）第 42 条第 1 項において、厚生労働大臣は、保健衛生上特別の注意を要する医薬品につき、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、その製法、性状、品質、貯法等に関し、必要な基準を設けることができるとされており、同条の規定に基づき、生物学的製剤基準（平成 16 年厚生労働省告示第 155 号）において、ワクチン、血液製剤等の生物学的製剤について、その製法、性状、品質、貯法等に関する基準を具体的に定めています。

今般、医薬品に係る新知見の発見、新測定技法の開発等の科学的進歩や海外で採用されている基準の状況等医薬品を取り巻く環境の変化を踏まえ、令和 2 年 5 月 13 日厚生労働省告示第 211 号（以下「告示」という。）をもって生物学的製剤基準の一部を改正したので、下記の事項について御留意の上、貴管下関係事業者に対する周知をお願いいたします。

記

1. 改正の概要

(1) 通則

現在の科学的水準に合わせた変更又は日本薬局方等との整合を図るための記載整備を行ったこと。

(2) 医薬品各条

(ア) インフルエンザ HA ワクチン、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン、肺炎球菌ワクチン、乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン(破傷風トキソイド結合体)

・異常毒性否定試験については、現行、医薬品各条で規定される一定回数

の試験によって品質の一貫性が確認された場合は当該試験を省略できることとしているところ、今般、50 回連続して適合している場合に本試験を省略できる規定を追加する。

(イ) インフルエンザ HA ワクチン

- ・近年分離されるインフルエンザウイルスについては、ウイルス株によってはニワトリ赤血球が血球種として妥当でない場合があるため、力価試験、不活化試験、表示確認試験において、ニワトリ赤血球に限定しない記載とする。

(ウ) 沈降インフルエンザワクチン (H5N1 株)

- ・現在、原液を用いた力価試験のみ規定されているところ、小分製品にて力価評価を行うことが妥当であるため、小分製品での力価試験の規定を追加する。

(エ) 乳濁細胞培養インフルエンザ HA ワクチン (H5N1 株)

- ・近年分離されるインフルエンザウイルスについては、ウイルス株によってはニワトリ赤血球が血球種として妥当でない場合があるため、発育鶏卵を用いた不活化試験において、ニワトリ赤血球に限定しない記載とする。

(オ) 乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、乾燥弱毒生麻疹ワクチン、乾燥弱毒生麻疹風しん混合ワクチン

- ・製剤の均一性を確保するため、シードロット（マスターシードロット）の試験及びシードロット（ワーキングシードロット）の試験を追加する。また、シードロットシステムの導入により製品ロット間の品質は一定の均一性が担保されるため、従来原液に対する試験とされていた神経毒力試験又は弱毒確認試験をシードロットの試験とする。

(カ) 乾燥ジフテリアウマ抗毒素（乾燥ジフテリア抗毒素）、乾燥はぶウマ抗毒素（乾燥はぶ抗毒素）、乾燥まむしウマ抗毒素（乾燥まむし抗毒素）、乾燥ボツリヌスウマ抗毒素（乾燥ボツリヌス抗毒素）、乾燥ガスエソウマ抗毒素（乾燥ガスエソ抗毒素）

- ・粗抗毒素液製造工程での無菌性及び発熱物質の確認は、工程中のバイオバーデン管理を目的とするものであり、これらは GMP 管理にて担保されるため、抗毒素液の製法の規定において無菌試験法及び発熱試験法について所要の改正を行う。

(キ) 乾燥弱毒生水痘ワクチン

- ・原材料の製法における「2.1.3 トリプシン及び牛血清」は生物由来原料基準により担保されるため、当該規定について所要の改正を行う。

(ク) 細胞培養痘そうワクチン

- ・「3.4.2.2.1 ポック形成単位測定法」及び「3.4.2.2.2 プラーク形成単位測定法」の段階希釈については、3段階以上である必要は無いため、希釈の段階について限定しない記載とする。

(ケ) 乾燥 BCG 膀胱内用（日本株）、乾燥 BCG ワクチン

- ・詳細な培養条件については承認事項となるため、製造用株の製法における継代に関する記載の削除並びに製剤用菌の製法における培養期間及び特定の菌について限定しない記載とする。

(コ) 沈降精製百日せきワクチン、沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン

- ・攻撃菌の生菌数については、毒力試験でその菌力を担保可能なため、力価試験において、血液加カンテン培地を用いた生菌数の測定について所要の改正を行う。

(サ) 沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（セービン株）混合ワクチン

- ・「3.2.3 精製ウイルス浮遊液の試験（細胞由来 DNA 含量試験）」に用いる DNA の由来として、製造用細胞株と同種の細胞株（ワクチン原薬製造には用いず、シードロット管理がされていないが、由来が明確で適切に管理された Vero 細胞）を追加する。

(シ) 人全血液、新鮮凍結人血漿、人血小板濃厚液

- ・製造方法の改善や採血時の初流血除去等の技術の向上により、原料の段階での微生物の混入が起こりにくくなっているため、無菌試験において、検体の抽出割合について所要の改正を行う。

(ス) 解凍人赤血球液

- ・本邦における献血基準を踏まえ、「3.2 総ヘモグロビン含量試験」での、測定する総ヘモグロビン量について所要の改正を行う。

(セ) 乾燥スルホ化人免疫グロブリン

- ・スルホ化確認試験の基本的な要件については生物学的製剤基準に規定さ

れており、より詳細な条件については承認書に記載されるため、「3.4 スルホ化確認試験」において、電気泳動法の操作方法について所要の改正を行う。

(ソ) 乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ

- ・希釈系列の作成方法については、2倍段階希釈に限定する必要はないため、力価試験において、検体及び標準品の希釈段階について限定しない記載とする。

(タ) ガスエソウマ抗毒素（ガスエソ抗毒素）、コレラワクチン、ジフテリア破傷風混合トキソイド、日本脳炎ワクチン、乾燥日本脳炎ワクチン、沈降7価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）、百日せきワクチン、百日せきジフテリア混合ワクチン、百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン、沈降ヘモフィルスb型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素複合体）、経口生ポリオワクチン、乾燥弱毒生麻疹おたふくかぜ風しん混合ワクチン、ワイル病秋やみ混合ワクチン、乾燥人血液凝固第Ⅷ因子、アルキル化人免疫グロブリン、乾燥プラスミン処理人免疫グロブリン、乾燥ポリエチレングリコール処理抗HBs人免疫グロブリン、乾燥ポリエチレングリコール処理抗破傷風人免疫グロブリン

- ・供給予定がないため項目を削除する。

(3) 一般試験法

現在の科学的水準に合わせた記載整備を行う。

(4) その他

現在の科学的水準に合わせた記載整備を行う。

2 改正品目の取扱い

- (1) 告示による改正後の生物学的製剤基準（以下「新生物基準」という。）に収められた医薬品において、その基準が告示による改正前の生物学的製剤基準（以下「旧生物基準」という。）に収められていた医薬品と異なるものとなった医薬品については、令和3年5月1日までは、旧生物基準の医薬品の基準を新生物基準の医薬品の基準とみなすことができるものとするが、同日以降は旧生物基準の基準により製造販売することは認められない。なお、令和3年5月1日までに、改正内容に基づき、製造販売承認事項一部変更承認申請又は軽微変更届出を遅滞なく行うこと。その場合は、製造販売承

認事項一部変更承認申請書又は製造販売承認事項軽微変更届書の「備考」欄に「令和2年5月13日薬生薬審発 0513 第1号「生物学的製剤基準の一部改正に伴う医薬品製造販売承認申請等の取扱いについて」による申請（又は届出）」と記載すること。

- (2) 新生物基準の基準に適合させるため、製造販売承認書における規格及び試験方法を削除しようとする場合又は新生物基準の内容に基づき具体的な試験方法若しくは製造方法等を追加記載又は変更する場合は、製造販売承認事項一部変更承認申請又は軽微変更届出を行うこと。
- (3) (1) 又は (2) に係る対応にあたり不明な点がある場合は、必要に応じて、審査当局に相談すること。
- (4) 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、試験方法については、承認当時の生物学的製剤基準に定める一般試験法によって行うものとする。ただし、承認当時の生物学的製剤基準に定める一般試験法によることが困難である場合は、審査当局に相談すること。