

厚生労働省医薬・生活衛生局

医薬品審査管理課長 殿

国立感染症研究所長

(公 印 省 略)

生物学的製剤基準の改正に関する検討結果について（報告）

標記について、インフルエンザHAワクチンにおける発熱試験、マウス白血球数減少試験及びマウス体重減少試験の実施に関して、当研究所にて検討した結果につき、別添のとおり報告しますので、よろしくお取り計らい願います。

インフルエンザ HA ワクチンの生物学的製剤基準の改正について

国立感染症研究所

インフルエンザ HA ワクチンの生物学的製剤基準改正について、製造販売事業者及び厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課と協議の上、所内検定検査業務委員会及び検定検査協議会にて下記の改正案が合意されたので報告する。

改正の概要

	改正前	改正後
原液の試験	発熱試験 ・ウサギ発熱試験	発熱試験 ・ウサギ発熱試験 ・エンドトキシン試験（併記）
	マウス白血球数減少試験	(削除)
小分製品の試験	マウス白血球数減少試験	(削除)
	マウス体重減少試験	(削除) エンドトキシン試験（追記）

改正理由

1) 発熱試験（検定項目外）

原液の試験として、ウサギ発熱試験が実施されているが、3R の観点からエンドトキシン試験を併記し、ウサギ発熱試験又はエンドトキシン試験のいずれかを実施することにした。

2) マウス白血球数減少試験（検定項目：小分製品）

- インフルエンザワクチンの原液及び小分製品の特殊毒性試験として実施されているが、本試験は日本独自の試験であり海外では実施されていない（WHO Technical Report Series, No. 927, 2005；European Pharmacopoeia 10th edition, 2019；EU Official Control Authority Batch Release, 2021）
- 過去、本試験において検定不合格は 1,000 ロット以上で発生しておらず、インフルエンザ HA ワクチンの高濃度原液でも有意なマウス白血球数減少活性は検出されていない（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス研究事業報告書、2010 年）

上記の理由及び 3R の観点に基づき原液と小分製品の試験から削除することにした。

3) マウス体重減少試験（検定項目外）

- 製造所において発熱物質（エンドトキシン、他にウイルス由来の発熱物質）の管理を目的に小分製品で実施されているが、過去、製造所試験での不合格は発生していない

- 他製剤（DPT）ではエンドトキシン試験が代替試験として導入されている
- WHO と EDQM では最終製品でエンドトキシン試験の実施を推奨している（WHO Technical Report Series, No. 927, 2005; European Pharmacopoeia 10th edition, 2019）

上記の理由及び 3R の観点に基づき本試験を削除し、エンドトキシン試験を代替法として小分製品の試験に記載した。

改正案（新旧対照表）

	改正前	改正後	備考
1	<p>3.1 原液の試験</p> <p>3.1.3 発熱試験</p> <p>検体を生理食塩液を用いて希釈し、1mL 中のたん白質含量を最終バルク 1mL 中の各株たん白質合計量の 1 / 3 以上としたものを試料とする。動物の体重 1kg につき 1mL を接種して、一般試験法の発熱試験法を準用して試験するとき、適合しなければならない。</p>	<p>3.1 原液の試験</p> <p>3.1.3 発熱試験</p> <p><u>一般試験法の発熱試験法又はエンドトキシン試験法を準用して試験するとき、適合しなければならない。発熱試験法による</u> <u>きは、検体を生理食塩液を用いて希釈し、</u> <u>1 mL 中のたん白質含量を最終バルク 1 mL 中の各株たん白質合計量の 1 / 3 以上としたものを試料とし、動物の体重 1 kg につき 1 mL を接種する。</u> <u>エンドトキシン試験法による</u><u>ときは、検体の 1 mL 中のたん白質含量を最終バルク 1 mL 中の各株たん白質合計量と等濃度以上に換算したエンドトキシン含量が</u> <u>15.0EU/mL 未満でなければならない。</u> <u>なお、エンドトキシン試験法による成績が規格値を超える場合は、発熱試験法を適用する。</u></p>	<p>エンドトキシン試験の規格値は、ウサギ（発熱試験）に対するエンドトキシンの最小発熱量（5EU/kg）に基づき 15.0EU/mL 未満とした（5 EU/kg/mL ÷ 1/3）</p>
2	<p>3.1.4 マウス白血球数減少試験</p> <p>検体を生理食塩液を用いて希釈して、最終バルクと相当濃度にしたものを試料とする。「検体」を「試料」と読み替えて 3.2.8 を準用して試験するとき、適合しなければならない。</p>	<p>削除</p>	

3	<p>3.2 小分製品の試験</p> <p>3.2.8 マウス白血球数減少試験</p> <p>3.2.8.1 材料</p> <p>検体及びマウス白血球数減少試験用参照インフルエンザワクチン(以下「毒性参照品」という.)を用いる。毒性参照品の希釈は生理食塩液による。</p> <p>3.2.8.2 試験</p> <p>毒性参照品を適当な対数的等間隔で合計3段階以上の希釈を作る。4週齢のマウス5匹以上を1群とし、検体及び毒性参照品の各希釈に1群ずつを用いる。1匹当たり0.5mLずつを1回腹腔内に注射する。注射の12~18時間後に尾採血する。その後、末梢白血球数を測定する。</p> <p>3.2.8.3 判定</p> <p>試験の成績を統計学的に処理して毒性参照品に対して相対比較するとき、検体のマウスの白血球数減少活性は、0.20 単位/mL 未満でなければならない。</p>	<p>3.2 小分製品の試験</p> <p>削除</p>	
4	<p>3.2.11 マウス体重減少試験</p> <p>4週齢のマウス5匹以上を用い、1匹当たり検体0.5mLを1回腹腔内に注射して約24時間後の体重を測定する。測定値を統計学的に処理して比較するとき、その平均値は、注射前の値と同等かそれ以上でなければならない。</p>	<p>3.2.10 <u>エンドトキシン試験</u></p> <p><u>一般試験法のエンドトキシン試験法を準</u> <u>用して試験するとき、15.0EU/mL 未満で</u> <u>なければならない。</u></p>	<p>原液のエンドトキシン規格値(15.0EU/mL 未満)をもとに小分製品の規格値を設定した</p>

生物学的製剤基準の一部を改正する件の概要

令和 4 年 3 月
厚生労働省医薬・生活衛生局
医薬品審査管理課

1 改正の趣旨

- 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。以下「法」という。)第 42 条第 1 項に基づき、厚生労働大臣は、保健衛生上特別の注意を要する医薬品又は再生医療等製品につき、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こととされている。
- 保健衛生上特別の注意を要する医薬品のうち、ワクチン、血液製剤等に関する製法等の基準については、生物学的製剤基準(平成 16 年厚生労働省告示第 155 号。以下「基準告示」という。)により示されている。
- 今般、基準告示について所要の改正を行う。なお、本改正は令和 4 年 2 月 4 日に開催した薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会において議論され、改正を可とされた。

2 改正の内容

- 基準告示医薬品各条における「インフルエンザ HA ワクチン」の規定において、発熱試験に係る規定の改正、マウス白血球数減少試験に係る規定の削除及びマウス体重減少試験に係る規定のエントキシン試験への置換を行う。

3 根拠規定

法第 42 条第 1 項

4 適用日等

告示日:令和 4 年 3 月 14 日

適用日:告示日

生物学的製剤基準の一部を改正する件

○厚生労働省告示第 号

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（平成十六年厚生労働省告示第五百十五号）の一部を次の表のように改正する。

令和四年 月 日

厚生労働大臣 後藤 茂之

改正後	改正前
<p style="text-align: center;">医薬品各条</p> <p>(略)</p> <p style="text-align: center;">インフルエンザHAワクチン</p> <p>1・2 (略)</p> <p>3 試験</p> <p>3.1 原液の試験</p> <p>3.1.1・3.1.2 (略)</p> <p>3.1.3 発熱試験</p> <p><u>一般試験法の発熱試験法又はエンドトキシン試験法を準用して試験するとき、適合しなければならない。発熱試験法による</u> <u>ときは、検体を生理食塩液を用いて希釈し、1 mL中のたん白質</u> <u>含量を最終バルク 1 mL中の各株たん白質合計量の 1 / 3 以上と</u> <u>したものを試料とし、動物の体重 1 kgにつき 1 mLを接種する。</u></p> <p><u>エンドトキシン試験法によるときは、検体の 1 mL中のたん白</u> <u>質含量を最終バルク 1 mL中の各株たん白質合計量と等濃度以上</u> <u>に換算したエンドトキシン含量が15.0EU/mL未満でなければならない。</u></p> <p><u>なお、エンドトキシン試験法による成績が規格値を超える場合</u> <u>は、発熱試験法を適用する。</u></p> <p>(削る)</p> <p>3.2 小分製品の試験</p> <p>3.2.1～3.2.7 (略)</p> <p>(削る)</p>	<p style="text-align: center;">医薬品各条</p> <p>(略)</p> <p style="text-align: center;">インフルエンザHAワクチン</p> <p>1・2 (略)</p> <p>3 試験</p> <p>3.1 原液の試験</p> <p>3.1.1・3.1.2 (略)</p> <p>3.1.3 発熱試験</p> <p><u>検体を生理食塩液を用いて希釈し、1 mL中のたん白質含量を</u> <u>最終バルク 1 mL中の各株たん白質合計量の 1 / 3 以上としたも</u> <u>のを試料とする。動物の体重 1 kgにつき 1 mLを接種して、一般</u> <u>試験法の発熱試験法を準用して試験するとき、適合しなければ</u> <u>ならない。</u></p> <p>3.1.4 <u>マウス白血球数減少試験</u></p> <p><u>検体を生理食塩液を用いて希釈して、最終バルクと相当濃度に</u> <u>したものを試料とする。「検体」を「試料」と読み替えて3.2</u> <u>.8を準用して試験するとき、適合しなければならない。</u></p> <p>3.2 小分製品の試験</p> <p>3.2.1～3.2.7 (略)</p> <p>3.2.8 <u>マウス白血球数減少試験</u></p> <p>3.2.8.1 <u>材料</u></p>

3. 2. 8・3. 2. 9 (略)

3. 2. 10 エンドトキシン試験

一般試験法のエンドトキシン試験法を準用して試験するとき、15.0EU/mL未満でなければならない。

3. 2. 11 (略)

4・5 (略)

(略)

検体及びマウス白血球数減少試験用参照インフルエンザワクチン(以下「毒性参照品」という。)を用いる。毒性参照品の希釈は生理食塩液による。

3. 2. 8. 2 試験

毒性参照品を適当な対数的等間隔で合計3段階以上の希釈を作る。4週齢のマウス5匹以上を1群とし、検体及び毒性参照品の各希釈に1群ずつを用いる。1匹当たり0.5mLずつを1回腹腔内に注射する。注射の12～18時間後に尾採血する。その後、末梢白血球数を測定する。

3. 2. 8. 3 判定

試験の成績を統計学的に処理して毒性参照品に対して相対比較するとき、検体のマウスの白血球数減少活性は、0.20単位/mL未満でなければならない。

3. 2. 9・3. 2. 10 (略)

3. 2. 11 マウス体重減少試験

4週齢のマウス5匹以上を用い、1匹当たり検体0.5mLを1回腹腔内に注射して約24時間後の体重を測定する。測定値を統計学的に処理して比較するとき、その平均値は、注射前の値と同等かそれ以上でなければならない。

3. 2. 12 (略)

4・5 (略)

(略)

感染研検発第726号

令和3年12月10日

厚生労働省医薬・生活衛生局

医薬品審査管理課長 殿

国立感染症研究所長

(公 印 省 略)

生物学的製剤基準の改正に関する検討結果について (報告)

標記について、生ワクチン等における異常毒性否定試験の実施の必要性に関して、当研究所にて検討した結果につき、別添のとおり報告しますので、よろしくお取り計らい願います。

生ワクチン等（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，乾燥弱毒生麻しんワクチン，乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン，水痘抗原，乾燥弱毒生水痘ワクチン，精製ツベルクリン）における異常毒性否定試験の生物学的製剤基準（各条）からの削除について

国立感染症研究所

異常毒性否定試験は生物学的製剤基準の一般試験法に記載され，ワクチン等及び血液製剤の安全性試験，品質管理試験として長年にわたり実施されてきた。ワクチンにおいては，国家検定に製造・試験記録等要約書（SLP）制度が導入され，長期に安定した試験結果を得ているワクチン製剤に関しては，「国家検定における試験項目の廃止に関する考え方」に基づき，連続した20-50回の製品の合格確認後に省略可能となる「省略規定」を導入し，国家検定及び自家試験が順次省略されてきた。また，血液製剤に関しては，2005年に国家検定からの異常毒性否定試験が廃止されていたが，2021年7月よりSLP制度が本格施行されることに合わせ，過去10年前後のメーカー自家試験結果を精査した結果，血液製剤のロットリリースにおいて異常毒性否定試験は不要であると考えられ，2021年2月と8月に生物学的製剤基準から削除することに関し，検定検査業務委員会・検定協議会にて報告・承認され，同年10月21日をもって生物学的製剤基準から削除された（厚生労働省告示第376号）。

一方，生ワクチン等に関しては，国家検定としては設定されず，自家試験のみが実施されてきた。生ワクチンに関してもすでにSLP審査導入後10年以上を経ていることから，異常毒性否定試験の必要性について検討を行なった。また，精製ツベルクリンや水痘抗原に関しては血液製剤と同時期にSLP制度が導入され，今後，品質管理が強化されることから，合わせて検討対象とした。全製造所からロットリリースの対象となる製剤ごとの直近50ロットの自家試験結果の提供を依頼し，得られた製剤の各6~50ロット分の製造履歴および異常毒性否定試験結果について検証した（別紙1参照）。その結果，対象製剤全てにおいて異常毒性否定試験の「不合格」はなく，試験結果により検定申請を取り止めたロットはないこと，再試も全て合格しており，試験成績も安定していたこと，病理検査等による異常所見等の報告もなかったことから，生ワクチン等においては，異常毒性否定試験によって不適と判定されるロットは製造されておらず，今後，異常毒性否定試験を生物学的製剤基準（各条）から削除しても，製剤の品質管理等に問題がないことが確認された。

以上の結果から生ワクチン等に関しては，生物学的製剤基準から異常毒性否定試験の削除が可能な状況であると考えられたため，これまでの検証について2021年11月の検定検査業務委員会及び同年12月の検定検査協議会にて提示し，承認を得たため国立感染症研究所の意見として厚生労働省に報告する。

別紙1 異常毒性否定試験 生物学的製剤基準からの削除対象 生ワクチン等一覧

生物学的製剤基準	一般名	製品名	製造所	製剤担当	国家検定		異毒自家		ロット数	異毒再試	不合格		ロットアウト		対象期間			
					力価	含湿	最終	小分			異毒	他	異毒	他				
乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン	乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン(鳥居株)	乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン「タケダ」	武田薬品	ウ三部三室	○	○	○	X	50	1	0	0	0	0	2016	~	2020	
	乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン(星野株)	おたふくかぜ生ワクチン「北里第一三共」/「第一三共」	第一三共		○	○	○	X	50	14	0	0	0	4	2018	~	2021	
水痘抗原	水痘抗原	水痘抗原「ビケン」	阪大微生物病研究会	ウ一部四室	○	X	○	X	6	0	0	0	0	0	2009	~	2017	
乾燥弱毒生水痘ワクチン	乾燥弱毒生水痘ワクチン(岡株)	乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」	阪大微生物病研究会		○	○	X	○	50	1	0	0	0	1	2019	~	2021	
乾燥弱毒生風しんワクチン	乾燥弱毒生風しんワクチン(TO-336株)	乾燥弱毒生風しんワクチン「タケダ」	武田薬品	ウ三部二室	○	○	○	X	10	0	0	0	0	0	2016	~	2021	
	乾燥弱毒生風しんワクチン(松浦株)	乾燥弱毒生風しんワクチン「ビケン」	阪大微生物病研究会						6	1	0	0	0	0	0	2010	~	2017
	乾燥弱毒生風しんワクチン(高橋株)	乾燥弱毒生風しんワクチン「北里第一三共」/「第一三共」	第一三共						8	0	0	1	0	1	2013	~	2017	
乾燥弱毒生麻しんワクチン	乾燥弱毒生麻しんワクチン(シュワルツFF-8株)	乾燥弱毒生麻しんワクチン「タケダ」	武田薬品	ウ三部一室	○	○	○	X	11	0	0	0	0	0	2016	~	2020	
	乾燥弱毒生麻しんワクチン(田辺株)	ビケンCAM	阪大微生物病研究会						11	0	0	0	0	0	2010	~	2017	
	乾燥弱毒生麻しんワクチン(AIK-C株)	はしか生ワクチン「北里第一三共」/「第一三共」	第一三共						9	0	0	0	0	2	2011	~	2017	
乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン	乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン	ミールピック	阪大微生物病研究会	○	○	○	X	50	2	0	0	0	0	2018	~	2021		
	乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン(シュワルツFF-8株・TO-336株)	乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン「タケダ」	武田薬品					50	1	0	0	0	0	2018	~	2021		
	乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン(AIK-C株・高橋株)	はしか風しん混合生ワクチン「北里第一三共」/「第一三共」	第一三共					50	6	0	3	0	3	2013	~	2021		
精製ツベルクリン	精製ツベルクリン	一般診断用精製ツベルクリン(PPD)	日本ビーシージー製造	細二部四室	○	○	X	○	50	1	0	1	0	2	2011	~	2020	
		一般診断用精製ツベルクリン 1μg							9	0	0	0	0	0	2010	~	2020	

注) 力価：力価試験，含湿：含湿度試験，異毒：異常毒性否定試験，異毒自家：異毒の自家試験の実施区分，再試：再試験，他：異常毒性否定試験以外「その他」の理由での不合格，ロットアウト。最終：最終バルク，小分：小分け製品

【参考】検証状況の補足説明

対象製剤について

検定を要する医薬品のうち、生ワクチン等

製剤名

- ・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
- ・乾燥弱毒生麻しんワクチン
- ・乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン
- ・水痘抗原
- ・乾燥弱毒生水痘ワクチン
- ・精製ツベルクリン

製造所

- ・日本ビーシージー製造
- ・第一三共
- ・武田薬品
- ・阪大微生物病研究会

*尚、乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン「化血研」は製造中止となったため、KM バイオロジクス株式会社は会社の希望として対象とせず、今回の解析対象からは除外した。

4 製造所, 全 7 製剤, 15 品目

1. 異常毒性否定試験について

【生物学的製剤基準】

異常毒性否定試験法は、別に規定する場合を除き、以下の方法によって行う。

1：動物

体重 300～400g のモルモットを用いる。動物は、使用前 5 日間以上観察して、異常を示さず、かつその体重が順調に推移したものでなければならない。

2：検体の量

検体の量は、別に規定する場合を除き、動物 1 匹当たり 5 mL とする。

3：操作

統計処理に必要な匹数の動物を用い、検体を 1 回腹腔内に接種し、7 日間以上観察する。原則として、生理食塩液等を接種した動物を同数コントロール群としておくが、統計学的に十分な同種製剤の接種動物母集団がある場合には、この母集団を利用することもできる。

4：判定

観察期間中、いずれの動物も異常を示さないとき、この試験に適合とする。異常には、体重減少が含まれる。接種動物の体重減少が、観察期間中、コントロール群と比較して、 $P=0.01$ のレベルにおいて、統計学的に有意の差を認めてはならない。同種製剤接種動物母集団をコントロールとして利用する場合には、この母集団と比較して、 $P=0.01$ のレベルにおいて、統計学的に有意の差を認めてはならない。統計学的に有意の体重減少が認められたときには再試験する。再試験の繰り返し

は2回までとし、2回目の再試験で有意に体重減少を認めた場合には病理所見を考慮して判定するものとする。ただし、製剤の有効成分の特性として接種動物の体重減少がコントロール群以下になる製剤は、この限りではない。

なお、医薬品各条に定める一定の回数の試験で異常が認められないことが確認される場合は、以後の製品については、本試験を省くことができる。

2. 自家試験成績の検証

各製剤 6～50 ロットの異常毒性否定試験の自家試験結果について検証した。承認時期、製造数により製剤ごとに検証ロット数は異なるが、以下の点について確認された。

- ①検証した全ての製剤において異常毒性否定試験の結果により「不合格」となり、出検されなかったロットおよびロットアウトした製剤はなかった。
- ②8品目については再試が行われていたが、再試の結果は全て「適合」であった。
- ③病理学的解析の結果、異常所見の検出例は報告なかった。

感染研検発第110号

令和4年2月18日

厚生労働省医薬・生活衛生局

医薬品審査管理課長 殿

国立感染症研究所長

(公 印 省 略)

生物学的製剤基準の改正に関する検討結果について (報告)

標記について、組換え沈降B型肝炎ワクチン(酵母由来)における異常毒性否定試験の実施の必要性に関して、当研究所にて検討した結果につき、別添のとおり報告しますので、よろしくお取り計らい願います。

組換え沈降 B 型肝炎ワクチン（酵母由来）における異常毒性否定試験の 生物学的製剤基準（各条）からの削除について

国立感染症研究所

異常毒性否定試験は生物学的製剤基準の一般試験法に記載され、ワクチン等及び血液製剤の安全性試験、品質管理試験として長年にわたり実施されてきた。ワクチンにおいては、国家検定に製造・試験記録等要約書（SLP）制度が導入され、長期に安定した試験結果を得ているワクチン製剤に関しては、「国家検定における試験項目の廃止に関する考え方」に基づき、連続した 20-50 回の製品の合格確認後に省略可能となる「省略規定」並びに一変等による製剤の同等性を担保する為に、「再開規定並びに再省略規定」を導入し、国家検定及び自家試験が順次省略されてきた。組換え沈降 B 型肝炎ワクチン（酵母由来）は、同規定を初めて導入した製剤で、2013 年に省略規定が導入され、約 10 年が経過しようとしている。一方、WHO や FDA, EMA では過去の実績や 3R の観点から異常毒性否定試験が削除され、日本においても国際調和に基づく異常毒性否定試験削除の対応が求められている。そこで、省略規定導入後の製造・出検状況を検証し、生物学的製剤基準（各条）からの削除について検討した。

その結果、組換え沈降 B 型肝炎ワクチン（酵母由来）については、2013 年の省略規定導入後、MSD 社に関しては検証した 2013 年から 2021 年までに、130 ロット出検されており、新規剤型（シリンジ）追加のための代替新規承認申請が 1 件あり、再開規定および再省略規定に基づき、18 回の異常毒性否定試験が国家検定・自家試験として再開された。再開期間において国家検定・自家試験いずれも適合であり、問題は認められなかった。再開期間中の 2019 年に原薬の純度試験により不合格が 2 ロット発生したが、異常毒性否定試験は適合であった。その後、再省略された。また、検定未申請が 1 ロットあった。

KM バイオロジクス社（KMB）に関しては検証した 2013 年から 2021 年までに、50 ロットの出検があった。2015 年の医薬品医療機器法違反に鑑み、20 ロットの異常毒性否定試験が国家検定・自家試験として再開された。実施期間において国家検定・自家試験いずれも全て適合であった。その後、再省略された。KMB 社は 2013 年の省略規定導入後も 2020 年まで規格試験として異常毒性否定試験が実施されており、いずれの結果も適合であった。また、検証期間内に製造施設および製造工程変更の一変に伴う 2 ロットの検定申請取り下げがあったが、異常毒性否定試験は適合であった。また、検定未申請が 1 ロットあったが、異常毒性否定試験は適合であった。

以上の結果から組換え沈降 B 型肝炎ワクチン（酵母由来）については、過去 10 年に渡り、異常毒性否定試験を実施しなくても、品質管理上問題は発生しておらず、生物学的製剤基準から異

常毒性否定試験の削除が可能な状況であると考えられた。また一変等によって異常毒性否定試験が再開された場合に関しても製剤及び本試験の問題は確認されておらず、一変等で承認を受けていれば省略導入後に試験を再開する意義は低いことが確認された。

これまでの検証について、2021年12月の検定検査業務委員会及び2022年1月の検定検査協議会にて提示し、承認を得たため国立感染症研究所の意見として厚生労働省に報告する。

別紙1 異常毒性否定試験 生物学的製剤基準からの削除

生物学的製剤基準	製品名	製造所	製剤担当	国家検定		省略後 出検ロット数	異毒	不合格		ロットアウト		対象期間		
				力価	異毒		再開実施	異毒	他	取り下げ	未申請			
組換え沈降B型 肝炎ワクチン (酵母由来)	ヘプタボックス®-II (容量0.5mL、バイアル製剤) ヘプタボックス®-II 水性懸濁注シリンジ 0.25mL ヘプタボックス®-II 水性懸濁注シリンジ 0.5mL	MSD	ウ2部5室	○	X	130	18	0	2	0	1	2013	~	2021
	ビームゲン®注0.25mL ビームゲン®注0.5mL	KMB				50	20	0	0	2	1	2013	~	2021

注) 力価：力価試験，異毒：異常毒性否定試験，他：異常毒性否定試験以外「その他」の理由での不合格，ロットアウト。

【検証状況の補足説明】

1. 対象製剤について

製剤名：組換え沈降B型肝炎ワクチン（酵母由来）（2製造所，全1製剤，5品目）

・MSD 株式会社

ヘプタボックス®-II（容量0.5mL、バイアル製剤）

ヘプタボックス®-II水性懸濁注シリンジ 0.25mL（2017年12月25日 製造販売承認）

ヘプタボックス®-II水性懸濁注シリンジ 0.5mL（2017年12月25日 製造販売承認）

・KM バイオロジクス株式会社

ビームゲン®注 0.25mL

ビームゲン®注 0.5mL

2. 異常毒性否定試験について（生物学的製剤基準）

異常毒性否定試験法は、別に規定する場合を除き、以下の方法によって行う。

1：動物

体重300～400gのモルモットを用いる。動物は、使用前5日間以上観察して、異常を示さず、かつその体重が順調に推移したものでなければならない。

2：検体の量

検体の量は、別に規定する場合を除き、動物1匹当たり5mLとする。

3：操作

統計処理に必要な匹数の動物を用い、検体を1回腹腔内に接種し、7日間以上観察する。原則として、生理食塩液等を接種した動物を同数コントロール群としておき、統計学的に十分な同種製剤の接種動物母集団がある場合には、この母集団を利用することもできる。

4：判定

観察期間中、いずれの動物も異常を示さないとき、この試験に適合とする。異常には、体重減少が含まれる。接種動物の体重減少が、観察期間中、コントロール群と比較して、 $P=0.01$ のレベルにおいて、統計学的に有意の差を認めてはならない。同種製剤接種動物母集団をコントロールとして利用する場合には、この母集団と比較して、 $P=0.01$ のレベルにおいて、統計学的に有意の差を認めてはならない。統計学的に有意の体重減少が認められたときには再試験する。再試験の繰り返しは2回までとし、2回目の再試験で有意に体重減少を認めた場合には病理所見を考慮して判定するものとする。ただし、製剤の有効成分の特性として接種動物の体重減少がコントロール群以

下になる製剤は、この限りではない。

なお、医薬品各条に定める一定の回数の試験で異常が認められないことが確認される場合は、以後の製品については、本試験を省くことができる。

3.3.6 異常毒性否定試験

一般試験法の異常毒性否定試験法を準用して試験するとき、適合しなければならない。ただし、本剤の連続した 20 回の製品の試験において異常が認められないことが確認された場合には、以後の製品については、本試験を省くことができる。

異常毒性否定試験省略規定導入後の製造・出検状況

MSD 社：検証期間 2013 年から 2021 年まで

出検ロット数：130 ロット、

再開ロット数：18 ロット、全て適合（再試 2 件）

不合格：2 件（原薬の純度試験による）

検定未申請：1 ロット

代替新規承認申請：1 件 [新規剤型（シリンジ）追加のため]

KM バイオロジクス社（KMB）：検証期間 2018 年から 2021 年まで

出検ロット数：50 ロット

再開ロット数：20 ロット、全て適合（再試 0 件）

不合格：なし

取り下げ：2 ロット（製造施設および製造工程変更の一変による申請取り下げ）、異常毒性否定試験は適合

検定未申請：1 ロット、異常毒性否定試験は適合

感染研検発第111号

令和4年2月18日

厚生労働省医薬・生活衛生局

医薬品審査管理課長 殿

国立感染症研究所長

(公 印 省 略)

生物学的製剤基準の改正に関する検討結果について（報告）

標記について、組換え沈降2価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（イラクサギンウワバ細胞由来）、組換え沈降4価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（酵母由来）、組換え沈降9価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（酵母由来）及び乾燥組換え帯状疱疹ワクチン（チャイニーズハムスター卵巣細胞由来）における異常毒性否定試験の実施の必要性に関して、当研究所にて検討した結果につき、別添のとおり報告しますので、よろしくお取り計らい願います。

組換え沈降2価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（イラクサギンウワバ細胞由来）、組換え沈降4価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（酵母由来）、組換え沈降9価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（酵母由来）及び乾燥組換え帯状疱疹ワクチン（チャイニーズハムスター卵巣細胞由来）の異常毒性否定試験の生物学的製剤基準からの削除について

国立感染症研究所

異常毒性否定試験は、生物学的製剤基準（生物基）の一般試験法に記載され、ワクチン・血液製剤等のロットの均一性について、モルモットへの腹腔内接種による体重変動（または死亡）として検出する試験として、長年に渡り品質管理試験として用いられて来た。ワクチンでは2012年に国家検定に製造・試験記録等要約書（SLP）制度が導入され、品質管理が強化されたことに伴いこれまで長期に安定した試験結果を得ているワクチン製剤に関しては、試験結果を精査して、今後も継続して試験を実施する必要が無いと判断できる場合は、試験の省略を可能にしていた。

また一方で、WHO や FDA、EMA では、過去の実績や 3R の観点から異常毒性否定試験は削除され、日本においても国際調和に基づき、同様に異常毒性否定試験の削除が求められている。そこで継続して試験を実施する必要性を精査し、製剤毎に生物基の記載の整理を進めている。現在までに血液製剤（29 製剤）、生ワクチン（5 製剤）、水痘抗原、精製ツベルクリン、および組換え沈降 B 型肝炎ワクチン（酵母由来）について、生物基からの削除が認められたところである。

このような背景から今回、標記の DNA 組換え技術を用いて製造されたワクチン（以下、組換えワクチン）4 製剤について、製剤の特性から評価し、今後も品質管理試験として異常毒性否定試験を設定する必要性について検討した。

その結果、組換えワクチン 4 製剤について、バイオ医薬品としても ICH の国際的なガイドラインにて不純物含む製剤のロットの恒常性を保証することが求められていることから、ロットの不均一性は極めて小さく、異常毒性否定試験を品質管理試験として実施する必要はないと考えられた。今後は SLP 審査で品質を確認すること等により、これまでと同等の品質管理が可能であると考えられる。異常毒性否定試験を今後も継続して実施する意義は低いと考えられ、生物学的製剤基準から異常毒性否定試験を削除してもこれまでと同等の品質管理が可能であると考えられる。

本結論について所内検定検査業務委員会（2022. 1. 28）及び検定検査協議会（2022. 2. 3）にて議論の上、承認を得たため国立感染症研究所の意見として厚生労働省に報告する。

1. 対象製剤について

製剤名	販売名	メーカー	出検年	製剤 担当室
組換え沈降2価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（イラクサギンウワバ細胞由来）	サーバリック クス	GSK	2009～	病原体ゲノム 第1室
組換え沈降4価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（酵母由来）	ガーダシル	MSD	2011～	病原体ゲノム 第1室
組換え沈降9価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（酵母由来）	シルガード9	MSD	2020～	病原体ゲノム 第1室
乾燥組換え帯状疱疹ワクチン（チャイニーズハムスター卵巣細胞由来）	シングリック クス	GSK	2018～	ウイルス第1部 第4室

2. 異常毒性否定試験について（生物学的製剤基準）

異常毒性否定試験法は、別に規定する場合を除き、以下の方法によって行う。

1：動物

体重300～400gのモルモットを用いる。動物は、使用前5日間以上観察して、異常を示さず、かつその体重が順調に推移したものでなければならない。

2：検体の量

検体の量は、別に規定する場合を除き、動物1匹当たり5mLとする。

3：操作

統計処理に必要な匹数の動物を用い、検体を1回腹腔内に接種し、7日間以上観察する。原則として、生理食塩液等を接種した動物を同数コントロール群としておくと、統計学的に十分な同種製剤の接種動物母集団がある場合には、この母集団を利用することもできる。

4：判定

観察期間中、いずれの動物も異常を示さないとき、この試験に適合とする。異常には、体重減少が含まれる。接種動物の体重減少が、観察期間中、コントロール群と比較して、 $P=0.01$ のレベルにおいて、統計学的に有意の差を認めてはならない。同種製剤接種動物母集団をコントロールとして利用する場合には、この母集団と比較して、 $P=0.01$ のレベルにおいて、統計学的に有意の差を認めてはならない。統計学的に有意の体重減少が認められたときには再試験する。再試験の繰り返しは2回までとし、2回目の再試験で有意に体重減少を認めた場合には病理所見を考慮して判定するものとする。ただし、製剤の有効成分の特性として接種動物の体重減少がコントロール群以下になる製剤は、この限りではない。

なお、医薬品各条に定める一定の回数の試験で異常が認められないことが確認される場合は、以後の製品については、本試験を省くことができる。

3. これまでの異常毒性否定試験の成績について

下表に示す通り、これまでの自家試験・検定で異常毒性否定試験の不合格は無かった。

製剤	ロット 数	異毒 不合格	自家試験			検定		
			合格	再試	再々試	合格	再試	再々試
組換え2価HPV	59	なし	59	0	0	59	3	0
組換え4価HPV	37	なし	37	6	1	37	4	1
組換え9価HPV	1	なし	1	0	0	1	0	0
組換えVZV	4	なし	4	0	0	4	1	0

略称；HPV：human papilloma virus, VZV：varicella-zoster virus

4. 組換えワクチン製剤のロットの均一性に関する状況について

対象の組換えワクチン4製剤は、組換え血液凝固因子製剤やモノクローナル抗体等と同じくバイオ医薬品に分類されている。これらのバイオ医薬品はICH*¹の合意に基づく国際的ハーモナイゼーションのため、原薬の開発と製造、規格および試験方法の設定、製造工程の変更に伴う同等性/同質性評価、等々について、それぞれ詳細に標準的なガイドラインが定められている。

本ガイドラインについては、各製造所はICHガイドラインに従って医薬品の品質を評価し、製造方法を構築し管理する必要がある、また承認審査の中でPMDAによりICHガイドラインに従っていることが確認される。

このようにバイオ医薬品としての恒常的な品質を担保する製造管理が求められていることから、ロット間の不均一性は極めて小さく、組換えワクチン製剤においては、異常毒性否定試験の結果へ影響する要因はほとんど無いと考えられる。

*1：ICHについて：「日・米・EU 三極医薬品承認審査ハーモナイゼーション国際会議」。日米欧の規制当局と業界団体（日本医薬工業協会（JPMA）、米国研究製薬工業協会（PhRMA）、欧州製薬団体連合会（EFPIA））を中心とした医薬品規制調和国際会議。

関連するICHガイドラインの例

番号	ガイドライン名称
Q6B	生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品）の規格及び試験方法の設定
	<p>【主な内容】</p> <p>目的物質の不均一性パターンの解析、ロット間の不均一性パターンの恒常性の保証。</p> <p>原薬と製剤の純度と不純物の規格設定。含有する可能性のある不純物（工程由来不純物、目的物質由来不純物、混入汚染物質）の評価。</p> <p>プロセスコントロール（製造の適切な設計、管理、再現性の確保）。</p> <p>分析法バリデーション(ICH Q2A（項目）、Q2B（方法）への適合）。</p>
Q11	原薬の開発と製造（化学薬品及びバイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品）ガイドライン
	<p>【主な内容】</p> <p>不純物の管理：生成機序、製造工程の変更による変化、影響の評価。Q5A, Q5B, Q5D, Q6B に従った製造。</p>
Q5E	生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品）の製造工程の変更にもなう同等性/同質性評価
	<p>【主な内容】</p> <p>目的物質関連物質、不純物の詳細な評価（純度および不純物プロファイル等）。安全性及び有効性に有害な影響を及ぼす変化がないことを示す。</p>

その他関連するガイドライン：Q5A：ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価、Q5B：組換えDNA技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分

析、Q5D：生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析、S6：バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価

5 異常毒性否定試験と HPV ワクチン副反応の関連について

過去(2013年)に2価および4価HPVワクチンの接種後の副反応発生率と異常毒性否定試験の接種後のモルモットの体重変動の関連について、一部の施設から報告された副反応発生頻度のデータを元に解析した結果では、副反応発生頻度と動物体重変動との相関は見い出せなかった。このことから異常毒性否定試験の結果から、ロット毎の人への副反応発生頻度を予測することは難しく、副反応と異常毒性否定試験（均一性の確認試験）を関連づけて考察することは適切ではないと考えられる。

【参考】 異常毒性否定試験削除後の4製剤の国家検定

製剤名	1	2	3	4	5
組換え2価HPV	VLP力価	—	—	—	—
組換え4価HPV	VLP力価	—	—	—	—
組換え9価HPV	VLP力価	—	—	—	—
組換えVZV	力価	たん白室含量	含湿度	MPL含量	QS-21含量

海外の試験状況：EDQMのOCABR (Official Control Authority Batch Release) Guidelinesでは、HPVは、Appearance, Identity, Potencyが設定され、VZVは、Appearance、およびIdentity and assay (the assay serves as the identity test)が設定されている。

生物学的製剤基準の一部を改正する件（案）（概要）

令和 4 年 3 月
厚生労働省医薬・生活衛生局
医薬品審査管理課

1 改正の趣旨

- 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。以下「法」という。）第 42 条第 1 項の規定に基づき、厚生労働大臣は、保健衛生上特別の注意を要する医薬品又は再生医療等製品につき、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こととされている。
- 保健衛生上特別の注意を要する医薬品のうち、ワクチン、血液製剤等に関する製法等の基準については、生物学的製剤基準（平成 16 年厚生労働省告示第 155 号。以下「基準告示」という。）により示されている。
- 今般、薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会（令和 4 年 3 月 3 日開催）における議論を踏まえ、基準告示について所要の改正を行う。

2 改正の内容

- 基準告示医薬品各条における「乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン」、「水痘抗原」、「乾燥弱毒生水痘ワクチン」、「乾燥組換え帯状疱疹^{ほうしん}ワクチン（チャイニーズハムスター卵巣細胞由来）」、「精製ツベルクリン」、「沈降 B 型肝炎ワクチン」、「沈降 B 型肝炎ワクチン（huGK-14 細胞由来）」、「組換え沈降 B 型肝炎ワクチン（酵母由来）」、「組換え沈降 B 型肝炎ワクチン（チャイニーズハムスター卵巣細胞由来）」、「組換え沈降 pre-S2 抗原・HBs 抗原含有 B 型肝炎ワクチン（酵母由来）」、「組換え沈降 2 価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（イラクサギンウワバ細胞由来）」、「組換え沈降 4 価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（酵母由来）」、「組換え沈降 9 価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（酵母由来）」、「乾燥弱毒生風しんワクチン」、「乾燥弱毒生麻しんワクチン」及び「乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン」の規定において、異常毒性否定試験に係る規定を削る。
- その他、所要の改正を行う。

3 根拠規定

法第 42 条第 1 項

4 適用日等

告示日：令和 4 年 4 月（予定）

適用日：告示日

生物学的製剤基準の一部を改正する件

○厚生労働省告示第 号

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（昭和三十五年法律第四百四十五号）第四十二条第一項の規定に基づき、生物学的製剤基準（平成十六年厚生労働省告示第五百五十五号）の一部を次の表のように改正する。

令和四年 月 日

厚生労働大臣 後藤 茂之

改正後	改正前
<p>医薬品各条</p> <p>(略)</p> <p>乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン</p> <p>1・2 (略)</p> <p>3 試験</p> <p>3. 1～3. 5 (略)</p> <p>3. 6 最終バルクの試験</p> <p>3. 6. 1・3. 6. 2 (略)</p> <p>(削る)</p> <p>3. 7 (略)</p> <p>4・5 (略)</p> <p>(略)</p> <p>水痘抗原</p> <p>1・2 (略)</p> <p>3 試験</p> <p>3. 1～3. 4 (略)</p> <p>3. 5 最終バルクの試験</p> <p>3. 5. 1 (略)</p> <p>(削る)</p> <p>3. 6 (略)</p> <p>4・5 (略)</p> <p>乾燥弱毒生水痘ワクチン</p> <p>1・2 (略)</p>	<p>医薬品各条</p> <p>(略)</p> <p>乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン</p> <p>1・2 (略)</p> <p>3 試験</p> <p>3. 1～3. 5 (略)</p> <p>3. 6 最終バルクの試験</p> <p>3. 6. 1・3. 6. 2 (略)</p> <p><u>3. 6. 3 異常毒性否定試験</u></p> <p><u>一般試験法の異常毒性否定試験法を準用して試験するとき、適合しなければならない。</u></p> <p>3. 7 (略)</p> <p>4・5 (略)</p> <p>(略)</p> <p>水痘抗原</p> <p>1・2 (略)</p> <p>3 試験</p> <p>3. 1～3. 4 (略)</p> <p>3. 5 最終バルクの試験</p> <p>3. 5. 1 (略)</p> <p><u>3. 5. 2 異常毒性否定試験</u></p> <p><u>一般試験法の異常毒性否定試験法を準用して試験するとき、適合しなければならない。</u></p> <p>3. 6 (略)</p> <p>4・5 (略)</p> <p>乾燥弱毒生水痘ワクチン</p> <p>1・2 (略)</p>

3 試験

3. 1～3. 6 (略)

3. 7 小分製品の試験

3. 7. 1～3. 7. 3 (略)

(削る)

3. 7. 4 (略)

4・5 (略)

(略)

乾燥組換え帯状疱疹ワクチン (チャイニーズハムスター卵巣細胞由来)
ほうしん

1・2 (略)

3 試験

3. 1・3. 2 (略)

3. 3 小分製品の試験

3. 3. 1 抗原製剤の試験

3. 3. 1. 1～3. 3. 1. 3 (略)

(削る)

3. 3. 1. 4～3. 3. 1. 7 (略)

3. 3. 2 (略)

4 (略)

(略)

精製ツベルクリン

1・2 (略)

3 試験

3. 1～3. 3 (略)

3 試験

3. 1～3. 6 (略)

3. 7 小分製品の試験

3. 7. 1～3. 7. 3 (略)

3. 7. 4 異常毒性否定試験

一般試験法の異常毒性否定試験を準用して試験するとき適合し
なければならない。

3. 7. 5 (略)

4・5 (略)

(略)

乾燥組換え帯状疱疹ワクチン (チャイニーズハムスター卵巣細胞由来)
ほうしん

1・2 (略)

3 試験

3. 1・3. 2 (略)

3. 3 小分製品の試験

3. 3. 1 抗原製剤の試験

3. 3. 1. 1～3. 3. 1. 3 (略)

3. 3. 1. 4 異常毒性否定試験

専用溶解用液で溶解した液を検体とする。一般試験法の異常
毒性否定試験を準用して試験するとき、抗原製剤は異常毒性否
定試験に適合しなければならない。ただし、検体の量は、動物
1匹当たり0.5mLとする。

3. 3. 1. 5～3. 3. 1. 8 (略)

3. 3. 2 (略)

4 (略)

(略)

精製ツベルクリン

1・2 (略)

3 試験

3. 1～3. 3 (略)

3. 4 小分製品の試験

3. 4. 1～3. 4. 5 (略)

(削る)

3. 4. 6・3. 4. 7 (略)

4・5 (略)

(略)

沈降B型肝炎ワクチン

1・2 (略)

3 試験

3. 1～3. 3 (略)

3. 4 最終バルクの試験

3. 4. 1・3. 4. 2 (略)

(削る)

3. 5 (略)

3. 5. 1～3. 5. 6 (略)

(削る)

3. 5. 7 (略)

3. 5. 7. 1～3. 5. 7. 3 (略)

3. 5. 8 (略)

4 (略)

沈降B型肝炎ワクチン (h u G K - 14細胞由来)

1・2 (略)

3 試験

3. 1・3. 2 (略)

3. 3 小分製品の試験

3. 4 小分製品の試験

3. 4. 1～3. 4. 5 (略)

3. 4. 6 異常毒性否定試験

一般試験法の異常毒性否定試験法を準用して試験するとき、適合しなければならない。

3. 4. 7・3. 4. 8 (略)

4・5 (略)

(略)

沈降B型肝炎ワクチン

1・2 (略)

3 試験

3. 1～3. 3 (略)

3. 4 最終バルクの試験

3. 4. 1・3. 4. 2 (略)

3. 4. 3 異常毒性否定試験

一般試験法の異常毒性否定試験法を準用して試験するとき、適合しなければならない。

3. 5 小分製品の試験

3. 5. 1～3. 5. 6 (略)

3. 5. 7 異常毒性否定試験

一般試験法の異常毒性否定試験法を準用して試験するとき、適合しなければならない。

3. 5. 8 (略)

3. 5. 8. 1～3. 5. 8. 3 (略)

3. 5. 9 (略)

4 (略)

沈降B型肝炎ワクチン (h u G K - 14細胞由来)

1・2 (略)

3 試験

3. 1・3. 2 (略)

3. 3 小分製品の試験

3. 3. 1～3. 3. 5 (略)

(削る)

3. 3. 6 (略)

3. 3. 6. 1～3. 3. 6. 3 (略)

3. 3. 7 (略)

4 (略)

組換え沈降B型肝炎ワクチン(酵母由来)

1・2 (略)

3 試験

3. 1・3. 2 (略)

3. 3 小分製品の試験

3. 3. 1～3. 3. 5 (略)

(削る)

3. 3. 6 (略)

3. 3. 6. 1 (略)

3. 3. 6. 1. 1～3. 3. 6. 1. 3 (略)

3. 3. 6. 2 (略)

3. 3. 6. 2. 1～3. 3. 6. 2. 3 (略)

3. 3. 7 (略)

4 (略)

組換え沈降B型肝炎ワクチン(チャイニーズハムスター卵巣細胞由来)

1・2 (略)

3 試験

3. 3. 1～3. 3. 5 (略)

3. 3. 6 異常毒性否定試験

一般試験法の異常毒性否定試験法により試験するとき、適合し
なければならない。

3. 3. 7 (略)

3. 3. 7. 1～3. 3. 7. 3 (略)

3. 3. 8 (略)

4 (略)

組換え沈降B型肝炎ワクチン(酵母由来)

1・2 (略)

3 試験

3. 1・3. 2 (略)

3. 3 小分製品の試験

3. 3. 1～3. 3. 5 (略)

3. 3. 6 異常毒性否定試験

一般試験法の異常毒性否定試験法を準用して試験するとき、適
合しなければならない。

ただし、本剤の連続した20回の製品の試験において異常が認め
られないことが確認された場合には、以後の製品については、本
試験を省くことができる。

3. 3. 7 (略)

3. 3. 7. 1 (略)

3. 3. 7. 1. 1～3. 3. 7. 1. 3 (略)

3. 3. 7. 2 (略)

3. 3. 7. 2. 1～3. 3. 7. 2. 3 (略)

3. 3. 8 (略)

4 (略)

組換え沈降B型肝炎ワクチン(チャイニーズハムスター卵巣細胞由来)

1・2 (略)

3 試験

3. 1・3. 2 (略)
3. 3 小分製品の試験
3. 3. 1～3. 3. 5 (略)
(削る)

3. 3. 6 (略)
3. 3. 6. 1～3. 3. 6. 3 (略)

3. 3. 7 (略)

4 (略)
組換え沈降 p r e - S 2 抗原・H B s 抗原含有B型肝炎ワクチン (酵母由来)

1・2 (略)
3 試験
3. 1・3. 2 (略)
3. 3 小分製品の試験
3. 3. 1～3. 3. 5 (略)
(削る)

3. 3. 6 (略)
3. 3. 6. 1～3. 3. 6. 3 (略)

3. 3. 7 (略)

4 (略)
(略)
組換え沈降 2 価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン (イラクサギンウワバ細胞由来)

1・2 (略)
3 試験
3. 1～3. 8 (略)
3. 9 小分製品の試験

3. 1・3. 2 (略)
3. 3 小分製品の試験
3. 3. 1～3. 3. 5 (略)
3. 3. 6 異常毒性否定試験

一般試験法の異常毒性否定試験法を準用して試験するとき、適合しなければならない。

3. 3. 7 (略)
3. 3. 7. 1～3. 3. 7. 3 (略)

3. 3. 8 (略)

4 (略)
組換え沈降 p r e - S 2 抗原・H B s 抗原含有B型肝炎ワクチン (酵母由来)

1・2 (略)
3 試験
3. 1・3. 2 (略)
3. 3 小分製品の試験
3. 3. 1～3. 3. 5 (略)
3. 3. 6 異常毒性否定試験

一般試験法の異常毒性否定試験法を準用して試験するとき、適合しなければならない。

3. 3. 7 (略)
3. 3. 7. 1～3. 3. 7. 3 (略)

3. 3. 8 (略)

4 (略)
(略)
組換え沈降 2 価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン (イラクサギンウワバ細胞由来)

1・2 (略)
3 試験
3. 1～3. 8 (略)
3. 9 小分製品の試験

3. 9. 1～3. 9. 4 (略)
(削る)

3. 9. 5～3. 9. 8 (略)

4 (略)

組換え沈降4価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン(酵母由来)

1・2 (略)

3 試験

3. 1～3. 3 (略)

3. 4 小分製品の試験

3. 4. 1～3. 4. 4 (略)
(削る)

3. 4. 5 (略)

3. 4. 5. 1～3. 4. 5. 3 (略)

3. 4. 6 (略)

4 (略)

組換え沈降9価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン(酵母由来)

1・2 (略)

3 試験

3. 1～3. 3 (略)

3. 4 小分製品の試験

3. 4. 1～3. 4. 4 (略)
(削る)

3. 4. 5 (略)

3. 9. 1～3. 9. 4 (略)

3. 9. 5 異常毒性否定試験

一般試験法の異常毒性否定試験法を準用して試験するとき、適合しなければならない。

3. 9. 6～3. 9. 9 (略)

4 (略)

組換え沈降4価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン(酵母由来)

1・2 (略)

3 試験

3. 1～3. 3 (略)

3. 4 小分製品の試験

3. 4. 1～3. 4. 4 (略)

3. 4. 5 異常毒性否定試験

一般試験法の異常毒性否定試験法を準用して試験するとき、適合しなければならない。

3. 4. 6 (略)

3. 4. 6. 1～3. 4. 6. 3 (略)

3. 4. 7 (略)

4 (略)

組換え沈降9価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン(酵母由来)

1・2 (略)

3 試験

3. 1～3. 3 (略)

3. 4 小分製品の試験

3. 4. 1～3. 4. 4 (略)

3. 4. 5 異常毒性否定試験

一般試験法の異常毒性否定試験法を準用して試験するとき、適合しなければならない。

3. 4. 6 (略)

3. 4. 5. 1～3. 4. 5. 3 (略)

3. 4. 6 (略)

4 (略)

(略)

乾燥弱毒生風しんワクチン

1・2 (略)

3 試験

3. 1～3. 5 (略)

3. 6 最終バルクの試験

3. 6. 1・3. 6. 2 (略)

(削る)

3. 7 (略)

4・5 (略)

(略)

乾燥弱毒生麻しんワクチン

1・2 (略)

3 試験

3. 1～3. 5 (略)

3. 6 最終バルクの試験

3. 6. 1・3. 6. 2 (略)

(削る)

3. 7 (略)

4・5 (略)

乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン

1・2 (略)

3 試験

3. 1～3. 5 (略)

3. 4. 6. 1～3. 4. 6. 3 (略)

3. 4. 7 (略)

4 (略)

(略)

乾燥弱毒生風しんワクチン

1・2 (略)

3 試験

3. 1～3. 5 (略)

3. 6 最終バルクの試験

3. 6. 1・3. 6. 2 (略)

3. 6. 3 異常毒性否定試験

一般試験法の異常毒性否定試験法を準用して試験するとき、適合しなければならない。

3. 7 (略)

4・5 (略)

(略)

乾燥弱毒生麻しんワクチン

1・2 (略)

3 試験

3. 1～3. 5 (略)

3. 6 最終バルクの試験

3. 6. 1・3. 6. 2 (略)

3. 6. 3 異常毒性否定試験

一般試験法の異常毒性否定試験法を準用して試験するとき、適合しなければならない。

3. 7 (略)

4・5 (略)

乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン

1・2 (略)

3 試験

3. 1～3. 5 (略)

3. 6 最終バルクの試験

3. 6. 1・3. 6. 2 (略)

(削る)

3. 7 (略)

4・5 (略)

(略)

5 価経口弱毒生ロタウイルスワクチン

1・2 (略)

3 試験

3. 1 (略)

3. 2 ウイルス浮遊液の試験

3. 2. 1 マイコプラズマ否定試験

3. 2. 1. 1 培養法

3. 1. 2を準用する.

3. 2. 1. 2 (略)

3. 2. 2 (略)

3. 3～3. 5 (略)

4 (略)

(略)

乾燥濃縮人血液凝固第IX因子

1・2 (略)

3 小分製品の試験

3. 1～3. 6 (略)

3. 7 力価試験

乾燥人血液凝固第IX因子複合体3. 7を準用する.

3. 8 (略)

4・5 (略)

(略)

乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン

3. 6 最終バルクの試験

3. 6. 1・3. 6. 2 (略)

3. 6. 3 異常毒性否定試験

一般試験法の異常毒性否定試験法を準用して試験するとき、適合しなければならない.

3. 7 (略)

4・5 (略)

(略)

5 価経口弱毒生ロタウイルスワクチン

1・2 (略)

3 試験

3. 1 (略)

3. 2 ウイルス浮遊液の試験

3. 2. 1 マイコプラズマ否定試験

3. 2. 1. 1 培養法

3. 1. 3を準用する.

3. 2. 1. 2 (略)

3. 2. 2 (略)

3. 3～3. 5 (略)

4 (略)

(略)

乾燥濃縮人血液凝固第IX因子

1・2 (略)

3 小分製品の試験

3. 1～3. 6 (略)

3. 7 力価試験

乾燥人血液凝固第IX因子複合体3. 8を準用する.

3. 8 (略)

4・5 (略)

(略)

乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン

1・2 (略)
3 小分製品の試験
3. 1～3. 8 (略)
3. 9 麻しん抗体価試験
ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン3. 7を準用する。

4・5 (略)
(略)
乾燥抗HBs人免疫グロブリン

1・2 (略)
3 小分製品の試験
3. 1～3. 6 (略)
3. 7 力価試験
抗HBs人免疫グロブリン3. 7を準用する。

4・5 (略)
ポリエチレングリコール処理抗HBs人免疫グロブリン

1・2 (略)
3 小分製品の試験
3. 1～3. 6 (略)
3. 7 力価試験
抗HBs人免疫グロブリン3. 7を準用する。

4・5 (略)
(略)
乾燥抗D (Rh o) 人免疫グロブリン

1・2 (略)
3 小分製品の試験
3. 1～3. 6 (略)
3. 7 力価試験
抗D (Rh o) 人免疫グロブリン3. 7を準用し、表示に従って溶解するとき抗D (Rh o) 抗体価は1000倍以上であり、かつ表示量以上でなければならない。

1・2 (略)
3 小分製品の試験
3. 1～3. 8 (略)
3. 9 麻しん抗体価試験
ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン3. 8を準用する。

4・5 (略)
(略)
乾燥抗HBs人免疫グロブリン

1・2 (略)
3 小分製品の試験
3. 1～3. 6 (略)
3. 7 力価試験
抗HBs人免疫グロブリン3. 8を準用する。

4・5 (略)
ポリエチレングリコール処理抗HBs人免疫グロブリン

1・2 (略)
3 小分製品の試験
3. 1～3. 6 (略)
3. 7 力価試験
抗HBs人免疫グロブリン3. 8を準用する。

4・5 (略)
(略)
乾燥抗D (Rh o) 人免疫グロブリン

1・2 (略)
3 小分製品の試験
3. 1～3. 6 (略)
3. 7 力価試験
抗D (Rh o) 人免疫グロブリン3. 8を準用し、表示に従って溶解するとき抗D (Rh o) 抗体価は1000倍以上であり、かつ表示量以上でなければならない。

4・5 (略)

(略)

一般試験法

(略)

B 標準品，参照品，試験毒素及び単位

(略)

1 国内標準品及び国内参照品

1. 1 抗原

(略)

(削る)

4・5 (略)

(略)

一般試験法

(略)

B 標準品，参照品，試験毒素及び単位

(略)

1 国内標準品及び国内参照品

1. 1 抗原

(略)

参照ウイルス病秋やみ混合ワクチン

本剤は，不活化したウイルス病レプトスピラ，秋やみAレプトスピラ，秋やみBレプトスピラ及び秋やみCレプトスピラの特定量を含む乾燥製剤である。本剤を試験に用いるときは，滅菌蒸留水で溶解する。

参照ウイルス病レプトスピラ（凝集試験用）

本剤は，ウイルス病レプトスピラ（Copenhageni）を含む液剤である。本剤を試験に用いるときは，コルトフ培地又はこれと同等の適当な培地で培養し，特定の濃度に調製して使用する。

参照秋やみAレプトスピラ（凝集試験用）

本剤は，秋やみAレプトスピラ（Autumnalis）を含む液剤である。本剤を試験に用いるときは，コルトフ培地又はこれと同等の適当な培地で培養し，特定の濃度に調製して使用する。

参照秋やみBレプトスピラ（凝集試験用）

本剤は，秋やみBレプトスピラ（Hebdomadis）を含む液剤である。本剤を試験に用いるときは，コルトフ培地又はこれと同等の適当な培地で培養し，特定の濃度に調製して使用する。

参照秋やみCレプトスピラ（凝集試験用）

本剤は，秋やみCレプトスピラ（Australis）を含む液剤である。本剤を試験に用いるときは，コルトフ培地又はこれと同等の適当な培地で培養し，特定の濃度に調製して使用する。

(略)

参照ウイルス病レプトスピラ（攻撃試験用）

本剤は、モルモットに有毒なウイルス病レプトスピラ（Copenhag
eni）を含む液剤である。

(略)