

生物学的製剤基準の一部を改正する件（案）（概要）

令和 4 年 5 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。
- 今後、薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会（令和 4 年 5 月開催予定）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いて「乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン」「肺炎球菌ワクチン」「沈降 10 価肺炎球菌結合型ワクチン（無莢膜型インフルエンザ菌プロテイン D、破傷風トキソイド、ジフテリアトキソイド結合体）」「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）」の規定において、異常毒性否定試験に係る規定を削る。

3 根拠規定

法第 42 条第 1 項

4 適用日等

告示日：令和 4 年 6 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

(傍線部分は改正部分)

改正後	改正前
<p>医薬品各条</p> <p>(略)</p> <p>乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン</p> <p>1・2 (略)</p> <p>3 試験</p> <p>3. 1～3. 3 (略)</p> <p>3. 4 小分製品の試験 (略)</p> <p>3. 4. 1～3. 4. 7 (略) (削る)</p> <p><u>3. 4. 8・3. 4. 9</u> (略)</p> <p>4 (略)</p> <p>肺炎球菌ワクチン</p> <p>1・2 (略)</p> <p>3 試験</p> <p>3. 1 (略)</p> <p>3. 2 小分製品の試験 (略)</p> <p>3. 2. 1～3. 2. 3 (略) (削る)</p>	<p>医薬品各条</p> <p>(略)</p> <p>乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン</p> <p>1・2 (略)</p> <p>3 試験</p> <p>3. 1～3. 3 (略)</p> <p>3. 4 小分製品の試験 (略)</p> <p>3. 4. 1～3. 4. 7 (略)</p> <p><u>3. 4. 8 異常毒性否定試験</u> <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。ただし、本剤の連続し た50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。</u></p> <p><u>3. 4. 9・3. 4. 10</u> (略)</p> <p>4 (略)</p> <p>肺炎球菌ワクチン</p> <p>1・2 (略)</p> <p>3 試験</p> <p>3. 1 (略)</p> <p>3. 2 小分製品の試験 (略)</p> <p>3. 2. 1～3. 2. 3 (略)</p> <p><u>3. 2. 4 異常毒性否定試験</u> <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、承認された判定基準に適合しなければならない。</u></p>

3. 2. 4 ~ 3. 2. 6 (略)

4 (略)

沈降10価肺炎球菌結合型ワクチン（無莢膜型インフルエンザ菌プロテインD，破傷風トキソイド，ジフテリアトキソイド結合体）

1・2 (略)

3 試験

3. 1 ~ 3. 6 (略)

3. 7 小分製品の試験
(略)

3. 7. 1 ~ 3. 7. 3 (略)
(削る)

3. 7. 4 ~ 3. 7. 6 (略)

4・5 (略)

(略)

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）

1 (略)

2 製法

2. 1・2. 2 (略)

2. 3 最終バルク及び乾燥

原液を必要であれば希釈して最終バルクを作る。この際、適当な賦形剤等を加えることができる。最終バルクは3. 4. 5の試験に適合するように希釈する。最終バルクを分注し、凍結乾燥する。

3 試験

ただし、本剤の連続した50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. 2. 5 ~ 3. 2. 7 (略)

4 (略)

沈降10価肺炎球菌結合型ワクチン（無莢膜型インフルエンザ菌プロテインD，破傷風トキソイド，ジフテリアトキソイド結合体）

1・2 (略)

3 試験

3. 1 ~ 3. 6 (略)

3. 7 小分製品の試験
(略)

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. 5 ~ 3. 7. 7 (略)

4・5 (略)

(略)

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）

1 (略)

2 製法

2. 1・2. 2 (略)

2. 3 最終バルク及び乾燥

原液を必要であれば希釈して最終バルクを作る。この際、適当な賦形剤等を加えることができる。最終バルクは3. 4. 6の試験に適合するように希釈する。最終バルクを分注し、凍結乾燥する。

3 試験

3. 1 ~ 3. 3 (略)
3. 4 小分製品の試験
3. 4. 1 ~ 3. 4. 3 (略)
(削る)

3. 4. 4 ~ 3. 4. 6 (略)
4・5 (略)

3. 1 ~ 3. 3 (略)
3. 4 小分製品の試験
3. 4. 1 ~ 3. 4. 3 (略)
3. 4. 4 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50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. 4. 5 ~ 3. 4. 7 (略)
4・5 (略)

感染研検発第309号

令和4年5月20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、肺炎球菌ワクチン、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン及び乾燥ヘモフィルスb型ワクチン(破傷風トキソイド結合体)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。

肺炎球菌ワクチン、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン及び乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン（破傷風トキソイド結合体）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。2012年にワクチンの国家検定に製造・試験記録等要約書（SLP）制度が導入され、品質管理強化に伴って長期に安定した試験結果を示す製剤に関して、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きた。今回対象の製剤については、2016年に肺炎球菌ワクチン（5年78ロット）、2017年に乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン（5年、阪大微研187ロット、KMB62ロット）、および2018年に乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン（破傷風トキソイド結合体）（2年110ロット）について評価され、2020年の生物基改正にて試験の省略が可能となった（別紙1）。

また一方で、WHOでは過去の実績や3Rの観点から異常毒性否定試験の必要性が議論され、2018年のECBSにおいて、生物学的製剤の安全性や品質を保証するにはGMPや包括的に品質管理が確認される現在の製造管理が、異常毒性否定試験を実施するよりも、より適切と考えられることから、生物学的製剤に異常毒性否定試験を実施しない方針が決まり、以降この方針について世界的に協力が求められている。日本においても国際調和に対応し、生物基からの削除を進めている（別紙1）。

今回、標記の3製剤について、所内における省略の承認後から省略期間を含めた期間を対象期間とし、対象期間における異常毒性否定試験の検定・自家試験の実施状況および結果を評価し、生物基から試験の削除の可能性について検討した。

その結果、対象期間において3製剤ともに異常毒性否定試験の不合格はなく、省略が承認される前から省略導入後の長期に渡り一貫して異常毒性否定試験に不合格がなく、GMPや製造工程の品質管理が十分に機能して品質が安定して維持されていることが確認できたため、生物基から試験の削除が可能と考えられた。WHOの方針に従って異常毒性否定試験を削除しても、今後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ものである。

本結論について所内検定検査業務委員会（2022.3.25）及び検定検査協議会（2022.4.7）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

ワクチン名	製剤担当室	製造所	販売名	年	省略導入年	
					業務委員会	生物基改正
肺炎球菌ワクチン	細菌第1部 第3室	MSD	ニューモバックスNP	1988 2006 製法変更	2016.6	2020.5
乾燥細胞培養日本脳炎 ワクチン	ウイルス第1 部第2室	阪大微研	ジェービック V	2009	2017.3	2020.5
		KMB	エンセバック 皮下注用	2011		
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）	細菌第2部 第2室	サノフィ	アクトヒブ	2008	2018.3	2020.5

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 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。

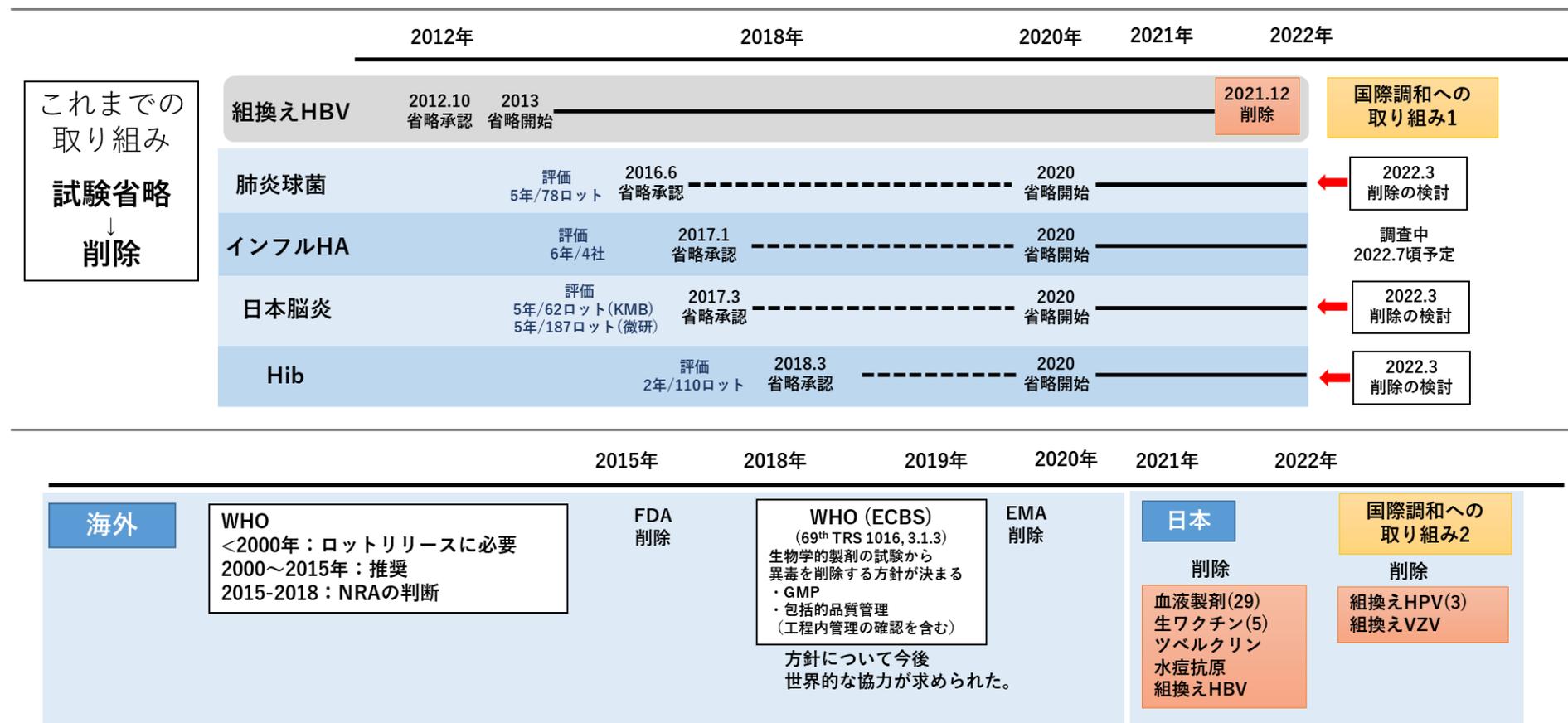
なお、医薬品各条に定める一定の回数の試験で異常が認められないことが確認される場合は、以後の製品については、本試験を省くことができる。

3. 省略承認後からの異常毒性否定試験の成績について

別紙 2 の図 2 および表 1 に示す通り、対象期間において、検定および自家試験で 3 製剤とも異常毒性否定試験の不合格は無かった。

別紙 1

図 1 異常毒性否定試験の省略の経緯と国際調和への協力について



省略中の3製剤について、省略承認後から現在までを対象期間として期間内の異毒実施状況を評価し、生物基からの試験の削除について検討した。

別紙 2

図 2. 対象期間の異常毒性否定試験の実施状況

	2016年	2018年	2020年	2022年		
肺炎球菌	2016.6 省略承認	42	2020 省略開始	検定 0	検定省略 1	省略 12
日本脳炎（阪大微研）	2017.3 省略承認	162	2020 省略開始	検定 0	検定省略 34	省略 0
日本脳炎（KMB）	2017.3 省略承認	15	2020 省略開始	検定 0	検定省略 5	省略 4
Hib		2018.3 省略承認	2020 省略開始	検定 0	検定省略 18	省略 28

表 1. 対象期間の異常毒性否定試験の結果のまとめ

製剤名	製造所	検定					自家試験								
		2020 省略まで					2020 省略まで				省略中			省略	不合格
		ロット数	合格	再試	再々試	不合格	ロット数	合格	再試	再々試	合格	再試	再々試		
肺炎球菌ワクチン	MSD	42	42	2	0	なし	55	42	4	0	1	0	0	12	なし
乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン	阪大微研	162	162	10	2	なし	196	162	13	0	34	2	0	0	なし
	KMB	15	15	0	0	なし	24	15	0	0	5	0	0	4	なし
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)	サノフィ	112	112	7	0	なし	158	112	19	6	18	0	0	28	なし