

# 生物学的製剤基準の整備の作業方針について

# 生物学的製剤基準の経緯と近況

## 過去の経緯

- 生物学的製剤基準（平成16年厚生労働省告示第155号。以下「生物基準」という。）は、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性に関する法律（昭和35年法律第145号。以下「薬機法」という。）第42条第1項に基づき、保健衛生上特別の注意を要する医薬品として、ワクチン、血液製剤等の製法、性状、品質、貯法等について基準を定めたものであり、昭和24年の百日咳ワクチン基準の制定以降、各種ワクチン、血液製剤等について個別に制定されていた基準を統合して昭和46年に制定された後、昭和60年、平成5年及び平成16年の3度の改正を経て現在に至っている。
- ワクチン、血液製剤等の審査では、国立感染症研究所（旧国立予防衛生研究所。以下「感染研」という。）において試験方法を実地に検討する特別審査を行い、その結果を踏まえて生物基準が作成されることで、現在のような詳細な承認書ではなく、生物基準によってワクチン、血液製剤等の製法、試験方法等の詳細を定め、流通する製品について一定の品質を確保してきた。
- また、生物基準を引用する形で、薬機法第43条第1項の規定に基づき検定を要するものとして厚生労働大臣の指定する医薬品等が指定されており（昭和38年6月厚生労働省告示第279号。以下「検定基準」という。）、感染研で国家検定を行い、生物基準への適合を確認することで、国として国内に流通するワクチン、血液製剤等の品質を保証してきた。
- このような経緯により、平成17年の薬機法改正の頃までは、多くのワクチン、血液製剤等の承認書における製造方法や規格及び試験方法は、「生物基準による」と規定されていた。

## 近年の状況

- 平成17年の薬事法改正に伴い、それ以降に承認されたワクチン、血液製剤等については他の医薬品と同様に、具体的な製造方法や規格及び試験方法を承認書に記載するようになっている。また、それ以前に承認されていたワクチン、血液製剤等についても一変承認の際に対応が行われ、現在では、多くのワクチン、血液製剤等について「生物基準による」ではなく具体的な製造方法や規格及び試験方法等が承認書に記載されている。
- また、審査の一環として実施されていた特別審査は、平成16年の独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）の発足に伴い、ワクチン、血液製剤等の承認に際して「検定業務等の実施又は法的な基準作成のために、事前に実地検査が必要な場合に行う検査」として位置付けられ、名称が承認前検査に変更されている。
- 検定基準については、従来の試験検査に加えて、製造・試験記録等要約書（Summary Lot Protocol; SLP）を審査する制度がワクチンについて平成24年に導入され、血液製剤についても令和3年に導入されている。

# 生物学的製剤基準の問題点と整備の作業方針

## 現在の問題点

- 現在、多くの品目では、承認書記載事項のうち、品質確保の観点で重要とされ、従来の生物基準で規定されてきた事項と同様の事項を生物基準として定めていることから、形式的には、承認書と生物基準の二重の管理となっている事項が多い。
- 現在の承認書は、原材料の管理から目標値/設定値の記載や軽微変更届出対象事項等を含めて製造方法について詳細に記載している品目が多く、試験方法についても試薬や材料の規定を含めて詳細に記載している品目が多いが、告示として公開される生物基準にそれらを詳細に記載することは、製造販売業者の機密情報の保護の観点で問題が発生する恐れがあることから、単純に製造方法や試験方法を規定する手段としての生物基準の意義は低下している。また、国家検定では、SLPを用いた書面の審査制度が導入されているが、当該審査では、個々の品目の承認書の製造方法、規格及び試験方法の記載に基づいて製造・試験記録等を確認していることから、生物基準で製造方法や試験方法を詳細に規定する意義が低下している状況である。
- 近年、海外製造のワクチン等の品目が増えており、生物基準に規定する事項についても、薬局方と同様に国際的な調和が求められている。また、WHOのRecommendation/Guidelineとの調和が求められている。

## 今後の方向性

- これまで生物基準が果たしてきた役割のうち、製法、試験方法等を規定すること自体については、現在、承認書がその役割を果たすようになってきていることを踏まえ、生物基準としては、国内に流通するワクチン、血液製剤等について検定に関わる事項、品目横断的に求める事項、感染症対策や予防接種政策上必要な事項、個別の承認書では規定できない事項等、国が主体的に要求すべき事項の観点で重要な事項などを定めるものとし、適宜、記載内容を整備をする。
- また、生物基準の各条の記載が細かく定められているが、横断的にまとめることに一定の合理性があると考えられるものについては、適時まとめる改正を検討する。その際、欧州薬局方（EP）や米国薬局方（USP）、WHOガイダンス等との調和についても検討する。
- 動物試験（*in vivo*）の縮減や *in vitro* 化の検討等については、今後も継続して検討を進める。
- 上記の問題点も踏まえ、生物基準のあり方等について、厚生労働科学研究「生物学的製剤基準のあり方に関する研究」において引き続き検討を進める。

# (参考) 生物学的製剤基準整備のイメージ

※ 厚生労働科学研究「生物学的製剤基準のあり方に関する研究」で検討を進めることを想定

まえがき  
通則  
医薬品各条

- 〇〇〇ワクチン (基準名)
  - 1 本質及び性状
  - 2 製法 (原材料・原液・最終バルク)
  - 3 試験 (原液・小分製品)
  - 4 貯法及び有効期間
- 〇〇〇グロブリン (基準名)
  - 1 本質及び性状
  - 2 製法 (原血漿・原画分・最終バルク及び小分)
  - 3 試験 (小分製品)
  - 4 有効期間
  - 5 その他 (表示事項)

一般試験法

- A 試験法
- B 標準品、参照品、試験毒素及び単位
- C 試薬・試液等
- D 緩衝液及び培地



まえがき  
通則  
医薬品各条

- 〇〇〇ワクチン (基準名)
  - 1 本質及び性状
  - 2 製法 (原材料・原液・最終バルク)
  - 3 試験 (原液・小分製品)
- 〇〇〇グロブリン (基準名)
  - 1 本質及び性状
  - 2 製法 (原血漿・原画分・最終バルク及び小分)
  - 3 試験 (小分製品)

一般試験法

- A 試験法
- B 試薬・試液等

生物学的試験法

- A 試験法
- B 標準品、参照品、試験毒素
- C 緩衝液及び培地

今後の検討を踏まえて、生物基を補足・解説するような事項や情報については別途作成し、公表を検討する

参考情報  
その他の生物学的試験法  
ワクチンに特有の品質に関する事項  
(例えば、力価試験、安定性、外来性ウイルス否定試験、不純物、アジュバント、標準品/参照品など)  
各条ワクチンに関する基本的な事項