

## 生物学的製剤基準の一部を改正する件（案）（概要）

令和 4 年 11 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 11 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ついて、「インフルエンザ HA ワクチン」「ジフテリアトキソイド」「沈降ジフテリアトキソイド」「沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド」「破傷風トキソイド」「沈降破傷風トキソイド」「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」「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」「沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（ソークワクチン）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。

### 3 根拠規定

法第 42 条第 1 項

### 4 適用期日等

告示日：令和 4 年 12 月（予定）

適用期日：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 加藤 勝信

(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>インフルエンザHAワクチン</p> <p>1 (略)</p> <p>2 製法</p> <p>2. 1・2. 2 (略)</p> <p>2. 3 最終バルク</p> <p>原液を緩衝性の生理食塩液等で希釈混合し、<u>3. 2. 7</u>力価試験に適合するようにして作る。適当な保存剤及び安定剤を用いることができる。</p> <p>3 試験</p> <p>3. 1 (略)</p> <p>3. 2 小分製品の試験</p> <p>(略)</p> <p>3. 2. 1～3. 2. 6 (略)</p> <p>(削る)</p> <p><u>3. 2. 7</u> (略)</p> <p><u>3. 2. 7. 1</u> (略)</p> <p><u>3. 2. 7. 1. 1</u>～<u>3. 2. 7. 1. 3</u> (略)</p> <p><u>3. 2. 7. 2</u> (略)</p> <p><u>3. 2. 7. 2. 1</u>～<u>3. 2. 7. 2. 3</u> (略)</p> <p><u>3. 2. 8</u>～<u>3. 2. 10</u> (略)</p>	<p>医薬品各条</p> <p>(略)</p> <p>インフルエンザHAワクチン</p> <p>1 (略)</p> <p>2 製法</p> <p>2. 1・2. 2 (略)</p> <p>2. 3 最終バルク</p> <p>原液を緩衝性の生理食塩液等で希釈混合し、<u>3. 2. 9</u>力価試験に適合するようにして作る。適当な保存剤及び安定剤を用いることができる。</p> <p>3 試験</p> <p>3. 1 (略)</p> <p>3. 2 小分製品の試験</p> <p>(略)</p> <p>3. 2. 1～3. 2. 6 (略)</p> <p><u>3. 2. 7 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。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。また、製造用株の変更により異常が認められる場合には、この限りではない。</u></p> <p><u>3. 2. 8</u> (略)</p> <p><u>3. 2. 8. 1</u> (略)</p> <p><u>3. 2. 8. 1. 1</u>～<u>3. 2. 8. 1. 3</u> (略)</p> <p><u>3. 2. 8. 2</u> (略)</p> <p><u>3. 2. 8. 2. 1</u>～<u>3. 2. 8. 2. 3</u> (略)</p> <p><u>3. 2. 9</u>～<u>3. 2. 11</u> (略)</p>

4・5 (略)

(略)

ジフテリアトキソイド

1 (略)

2 製法

2. 1 (略)

2. 2 原液

2. 2. 1 毒素液

ジフテリア菌の培養終了後、鏡検又は適当な培養法によって検査するとき、他の細菌の混入を認めない培養液を適当な方法で除菌し、これを毒素液とする。

毒素液は、3. 2. 7を準用して試験するとき、1 mL 中に毒素の 100Lf 以上を含まなければならない。

2. 2. 2 (略)

2. 3 (略)

3 試験

3. 1 原液の試験

3. 1. 1 純度試験

一般試験法のたん白窒素定量法を準用してたん白窒素含量を、また、3. 2. 7を準用してトキソイド含量を測定するとき、たん白窒素 1 mg につきトキソイドの 1500Lf 以上を含まなければならない。

3. 1. 2・3. 1. 3 (略)

3. 2 小分製品の試験

(略)

3. 2. 1～3. 2. 4 (略)

(削る)

3. 2. 5 (略)

3. 2. 6 力価試験

4・5 (略)

(略)

ジフテリアトキソイド

1 (略)

2 製法

2. 1 (略)

2. 2 原液

2. 2. 1 毒素液

ジフテリア菌の培養終了後、鏡検又は適当な培養法によって検査するとき、他の細菌の混入を認めない培養液を適当な方法で除菌し、これを毒素液とする。

毒素液は、3. 2. 8を準用して試験するとき、1 mL 中に毒素の 100Lf 以上を含まなければならない。

2. 2. 2 (略)

2. 3 (略)

3 試験

3. 1 原液の試験

3. 1. 1 純度試験

一般試験法のたん白窒素定量法を準用してたん白窒素含量を、また、3. 2. 8を準用してトキソイド含量を測定するとき、たん白窒素 1 mg につきトキソイドの 1500Lf 以上を含まなければならない。

3. 1. 2・3. 1. 3 (略)

3. 2 小分製品の試験

(略)

3. 2. 1～3. 2. 4 (略)

3. 2. 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. 2. 6 (略)

3. 2. 7 力価試験

(略)

3. 2. 6. 1 (略)

3. 2. 6. 1. 1～3. 2. 6. 1. 3 (略)

3. 2. 6. 2 血中抗毒素価測定法

(略)

3. 2. 6. 2. 1 (略)

3. 2. 6. 2. 2 試験

動物の免疫は、3. 2. 6. 1. 2を準用して行う。ただし、マウスを用いるときは5週齢のマウス 10 匹以上を1群とし、検体及び標準品の各希釈に1群ずつを用い、1匹当たり0.5mLを皮下に注射する。

免疫注射の4～6週間後にそれぞれの動物から採血し、血中抗毒素価を測定する。

3. 2. 6. 2. 3 判定

3. 2. 6. 1. 3を準用する。

3. 2. 7 (略)

4 (略)

沈降ジフテリアトキソイド

1・2 (略)

3 試験

3. 1 (略)

3. 2 小分製品の試験

(略)

3. 2. 1～3. 2. 5 (略)

(削る)

3. 2. 6 無毒化試験

ジフテリアトキソイド3. 2. 5を準用する。

3. 2. 7 力価試験

ジフテリアトキソイド3. 2. 6を準用する。ただし、3. 2

(略)

3. 2. 7. 1 (略)

3. 2. 7. 1. 1～3. 2. 7. 1. 3 (略)

3. 2. 7. 2 血中抗毒素価測定法

(略)

3. 2. 7. 2. 1 (略)

3. 2. 7. 2. 2 試験

動物の免疫は、3. 2. 7. 1. 2を準用して行う。ただし、マウスを用いるときは5週齢のマウス 10 匹以上を1群とし、検体及び標準品の各希釈に1群ずつを用い、1匹当たり0.5mLを皮下に注射する。

免疫注射の4～6週間後にそれぞれの動物から採血し、血中抗毒素価を測定する。

3. 2. 7. 2. 3 判定

3. 2. 7. 1. 3を準用する。

3. 2. 8 (略)

4 (略)

沈降ジフテリアトキソイド

1・2 (略)

3 試験

3. 1 (略)

3. 2 小分製品の試験

(略)

3. 2. 1～3. 2. 5 (略)

3. 2. 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. 2. 7 無毒化試験

ジフテリアトキソイド3. 2. 6を準用する。

3. 2. 8 力価試験

ジフテリアトキソイド3. 2. 7を準用する。ただし、3. 2

. 6. 1. 1の標準ジフテリアトキソイド（以下「標準品」という。）とあるのは標準沈降ジフテリアトキソイド（以下「標準品」という。）とし、検体及び標準品の希釈は生理食塩液による。

3. 2. 6. 1. 3の検体の力価は70 国際単位以上とする。

#### 3. 2. 8 表示確認試験

検体にクエン酸ナトリウム等を加えて溶かしたものを試料として、ジフテリアトキソイド3. 2. 7を準用する。

#### 4 (略)

成人用沈降ジフテリアトキソイド

#### 1・2 (略)

#### 3 試験

#### 3. 1 (略)

#### 3. 2 小分製品の試験

沈降ジフテリアトキソイド3. 2を準用する。ただし、3. 2. 7の検体の力価は15 国際単位以上とする。

#### 4 (略)

沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド

#### 1・2 (略)

#### 3 試験

#### 3. 1 (略)

#### 3. 2 小分製品の試験

(略)

#### 3. 2. 1～3. 2. 5 (略)

(削る)

#### 3. 2. 6 無毒化試験

ジフテリアトキソイド3. 2. 5及び破傷風トキソイド3. 2. 5をそれぞれ準用する。

#### 3. 2. 7 力価試験

沈降ジフテリアトキソイド3. 2. 7及び沈降破傷風トキソイ

. 7. 1. 1の標準ジフテリアトキソイド（以下「標準品」という。）とあるのは標準沈降ジフテリアトキソイド（以下「標準品」という。）とし、検体及び標準品の希釈は生理食塩液による。

3. 2. 7. 1. 3の検体の力価は70 国際単位以上とする。

#### 3. 2. 9 表示確認試験

検体にクエン酸ナトリウム等を加えて溶かしたものを試料として、ジフテリアトキソイド3. 2. 8を準用する。

#### 4 (略)

成人用沈降ジフテリアトキソイド

#### 1・2 (略)

#### 3 試験

#### 3. 1 (略)

#### 3. 2 小分製品の試験

沈降ジフテリアトキソイド3. 2を準用する。ただし、3. 2. 8の検体の力価は15 国際単位以上とする。

#### 4 (略)

沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド

#### 1・2 (略)

#### 3 試験

#### 3. 1 (略)

#### 3. 2 小分製品の試験

(略)

#### 3. 2. 1～3. 2. 5 (略)

#### 3. 2. 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. 2. 7 無毒化試験

ジフテリアトキソイド3. 2. 6及び破傷風トキソイド3. 2. 6をそれぞれ準用する。

#### 3. 2. 8 力価試験

沈降ジフテリアトキソイド3. 2. 8及び沈降破傷風トキソイ

ド3. 2. 7をそれぞれ準用する.

### 3. 2. 8 表示確認試験

検体にクエン酸ナトリウム等を加えて溶かしたものを試料として、ジフテリアトキソイド3. 2. 7及び破傷風トキソイド3. 2. 7をそれぞれ準用する.

#### 4 (略)

(略)

破傷風トキソイド

#### 1 (略)

#### 2 製法

##### 2. 1 (略)

##### 2. 2 原液

##### 2. 2. 1 毒素液

破傷風菌の培養終了後、鏡検又は適当な培養法によって検査するとき、他の細菌の混入を認めない培養液を除菌ろ過し、これを毒素液とする.

毒素液は、標準破傷風抗毒素を用いて結合価を測定するとき、1 L + 量が0.05mL 以下であるか、又は3. 2. 7を準用して試験するとき、1 mL 中に毒素の20Lf 以上を含まなければならない.

##### 2. 2. 2 (略)

##### 2. 3 (略)

#### 3 試験

##### 3. 1 原液の試験

##### 3. 1. 1 純度試験

一般試験法のたん白窒素定量法を準用してたん白窒素含量を、また、3. 2. 7を準用してトキソイド含量を測定するとき、たん白窒素1 mg につきトキソイドの1500Lf 以上を含まなければならない.

##### 3. 1. 2 (略)

##### 3. 1. 3 無毒化試験

ド3. 2. 8をそれぞれ準用する.

### 3. 2. 9 表示確認試験

検体にクエン酸ナトリウム等を加えて溶かしたものを試料として、ジフテリアトキソイド3. 2. 8及び破傷風トキソイド3. 2. 8をそれぞれ準用する.

#### 4 (略)

(略)

破傷風トキソイド

#### 1 (略)

#### 2 製法

##### 2. 1 (略)

##### 2. 2 原液

##### 2. 2. 1 毒素液

破傷風菌の培養終了後、鏡検又は適当な培養法によって検査するとき、他の細菌の混入を認めない培養液を除菌ろ過し、これを毒素液とする.

毒素液は、標準破傷風抗毒素を用いて結合価を測定するとき、1 L + 量が0.05mL 以下であるか、又は3. 2. 8を準用して試験するとき、1 mL 中に毒素の20Lf 以上を含まなければならない.

##### 2. 2. 2 (略)

##### 2. 3 (略)

#### 3 試験

##### 3. 1 原液の試験

##### 3. 1. 1 純度試験

一般試験法のたん白窒素定量法を準用してたん白窒素含量を、また、3. 2. 8を準用してトキソイド含量を測定するとき、たん白窒素1 mg につきトキソイドの1500Lf 以上を含まなければならない.

##### 3. 1. 2 (略)

##### 3. 1. 3 無毒化試験

検体を 0.017mol/L リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液 (pH7.0) で薄めて 1 mL 中にトキシイドの 100Lf を含むようにしたもの及び最終バルクと同等以上で 50Lf を超えない濃度となるようにして 37°C に 20 日間置いたものをそれぞれ試料とし、3. 2. 5 を準用する。

3. 2 小分製品の試験  
(略)

3. 2. 1 ~ 3. 2. 4 (略)  
(削る)

3. 2. 5 (略)

3. 2. 6 力価試験  
(略)

3. 2. 6. 1 (略)

3. 2. 6. 1. 1 ~ 3. 2. 6. 1. 3 (略)

3. 2. 6. 2 血中抗毒素価測定法

3. 2. 6. 2. 1 材料

検体、標準品及び結合価既知の毒素液を用いる。これらの希釈は、3. 2. 6. 1. 1 を準用して行う。

3. 2. 6. 2. 2 試験

動物の免疫は、3. 2. 6. 1. 2 を準用して行う。

免疫注射の 4 ~ 6 週間後にそれぞれの動物から採血し、血中抗毒素価をマウス法によって測定するときは、一般試験法の破傷風抗毒素価測定法を準用する。ただし、試験に用いる標準品は、標準破傷風抗毒素を用いる。

3. 2. 6. 2. 3 判定

3. 2. 6. 1. 3 を準用する。

3. 2. 7 (略)

4 (略)

沈降破傷風トキシイド

検体を 0.017mol/L リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液 (pH7.0) で薄めて 1 mL 中にトキシイドの 100Lf を含むようにしたもの及び最終バルクと同等以上で 50Lf を超えない濃度となるようにして 37°C に 20 日間置いたものをそれぞれ試料とし、3. 2. 6 を準用する。

3. 2 小分製品の試験  
(略)

3. 2. 1 ~ 3. 2. 4 (略)  
3. 2. 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. 2. 6 (略)

3. 2. 7 力価試験  
(略)

3. 2. 7. 1 (略)

3. 2. 7. 1. 1 ~ 3. 2. 7. 1. 3 (略)

3. 2. 7. 2 血中抗毒素価測定法

3. 2. 7. 2. 1 材料

検体、標準品及び結合価既知の毒素液を用いる。これらの希釈は、3. 2. 7. 1. 1 を準用して行う。

3. 2. 7. 2. 2 試験

動物の免疫は、3. 2. 7. 1. 2 を準用して行う。

免疫注射の 4 ~ 6 週間後にそれぞれの動物から採血し、血中抗毒素価をマウス法によって測定するときは、一般試験法の破傷風抗毒素価測定法を準用する。ただし、試験に用いる標準品は、標準破傷風抗毒素を用いる。

3. 2. 7. 2. 3 判定

3. 2. 7. 1. 3 を準用する。

3. 2. 8 (略)

4 (略)

沈降破傷風トキシイド



1・2 (略)

3 試験

3.1 (略)

3.2 小分製品の試験  
(略)

3.2.1～3.2.5 (略)  
(削る)

3.2.6 無毒化試験  
破傷風トキソイド3.2.5を準用する.

3.2.7 力価試験  
破傷風トキソイド3.2.6を準用する. ただし, 3.2.6  
.1.1の標準破傷風トキソイド(以下「標準品」という.)と  
あるのは, 標準沈降破傷風トキソイド(以下「標準品」という.)  
とし, 検体及び標準品の希釈は生理食塩液による. 3.2.6  
.1.3の検体の力価は40国際単位以上とする.

3.2.8 表示確認試験  
検体にクエン酸ナトリウム等を加えて溶かしたものを試料とし  
て, 破傷風トキソイド3.2.7を準用する.

4 (略)  
(略)  
沈降精製百日せきワクチン

1 (略)

2 製法

2.1・2.2 (略)

2.3 最終バルク  
原液を緩衝性の生理食塩液等で希釈し, アルミニウム塩を加え  
, 3.2.9の力価試験に適合するようにして作る. ただし, 精  
製百日せきワクチンの含量はたん白窒素として1mL中に20 $\mu$ g以  
下でなければならない. 適当な保存剤及び安定剤を用いることが

1・2 (略)

3 試験

3.1 (略)

3.2 小分製品の試験  
(略)

3.2.1～3.2.5 (略)

3.2.6 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.

3.2.7 無毒化試験  
破傷風トキソイド3.2.6を準用する.

3.2.8 力価試験  
破傷風トキソイド3.2.7を準用する. ただし, 3.2.7  
.1.1の標準破傷風トキソイド(以下「標準品」という.)と  
あるのは, 標準沈降破傷風トキソイド(以下「標準品」という.)  
とし, 検体及び標準品の希釈は生理食塩液による. 3.2.7  
.1.3の検体の力価は40国際単位以上とする.

3.2.9 表示確認試験  
検体にクエン酸ナトリウム等を加えて溶かしたものを試料とし  
て, 破傷風トキソイド3.2.8を準用する.

4 (略)  
(略)  
沈降精製百日せきワクチン

1 (略)

2 製法

2.1・2.2 (略)

2.3 最終バルク  
原液を緩衝性の生理食塩液等で希釈し, アルミニウム塩を加え  
, 3.2.10の力価試験に適合するようにして作る. ただし, 精  
製百日せきワクチンの含量はたん白窒素として1mL中に20 $\mu$ g以  
下でなければならない. 適当な保存剤及び安定剤を用いることが

できる.

3 試験

3. 1 原液の試験

3. 1. 1～3. 1. 4 (略)

3. 1. 5 マウスヒスタミン増感試験

最終バルクと等濃度としたものを試料とする. 検体を希釈する場合は, 生理食塩液を用いる.

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

3. 2 小分製品の試験

3. 2. 1～3. 2. 5 (略)

(削る)

3. 2. 6・3. 2. 7 (略)

3. 2. 8 マウスヒスタミン増感試験

3. 2. 8. 1～3. 2. 8. 3 (略)

3. 2. 9 力価試験

(略)

3. 2. 9. 1～3. 2. 9. 3 (略)

3. 2. 10 (略)

4 (略)

沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン

1・2 (略)

3 試験

3. 1 (略)

3. 2 小分製品の試験

(略)

3. 2. 1～3. 2. 5 (略)

(削る)

できる.

3 試験

3. 1 原液の試験

3. 1. 1～3. 1. 4 (略)

3. 1. 5 マウスヒスタミン増感試験

最終バルクと等濃度としたものを試料とする. 検体を希釈する場合は, 生理食塩液を用いる.

3. 2. 9を準用して試験するとき, 適合しなければならない

3. 2 小分製品の試験

3. 2. 1～3. 2. 5 (略)

3. 2. 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. 2. 7・3. 2. 8 (略)

3. 2. 9 マウスヒスタミン増感試験

3. 2. 9. 1～3. 2. 9. 3 (略)

3. 2. 10 力価試験

(略)

3. 2. 10. 1～3. 2. 10. 3 (略)

3. 2. 11 (略)

4 (略)

沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン

1・2 (略)

3 試験

3. 1 (略)

3. 2 小分製品の試験

(略)

3. 2. 1～3. 2. 5 (略)

3. 2. 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

3. 2. 6 エンドトキシン試験

沈降精製百日せきワクチン3. 2. 6を準用して試験するとき  
4.0EU/mL以下でなければならない。

3. 2. 7 マウスヒスタミン増感試験

沈降精製百日せきワクチン3. 2. 8を準用する。

3. 2. 8 ジフテリア毒素無毒化試験

ジフテリアトキソイド3. 2. 5を準用する。ただし、検体を  
37°Cに20日間置いた試料についての試験を除く。

3. 2. 9 (略)

3. 2. 10 力価試験

3. 2. 10. 1 (略)

3. 2. 10. 1. 1～3. 2. 10. 1. 3 (略)

3. 2. 10. 2 沈降ジフテリアトキソイドの力価試験  
(略)

3. 2. 10. 2. 1 (略)

3. 2. 10. 2. 1. 1～3. 2. 10. 2. 1. 3 (略)

3. 2. 10. 2. 2 血中抗毒素価測定法  
(略)

3. 2. 10. 2. 2. 1 (略)

3. 2. 10. 2. 2. 2 試験

動物の免疫は、3. 2. 10. 2. 1. 2を準用して行  
う。ただし、マウスを用いるときは5週齢のマウス10匹  
以上を1群とし、検体及び標準品の各希釈に1群ずつを  
用い、1匹当たり0.5mLを皮下に注射する。免疫注射の4  
～6週間後にそれぞれの動物から採血し、血中抗毒素価  
を測定する。

3. 2. 10. 2. 2. 3 判定

3. 2. 10. 2. 1. 3を準用する。

3. 2. 10. 3 沈降破傷風トキソイドの力価試験  
(略)

合しなければならない。

3. 2. 7 エンドトキシン試験

沈降精製百日せきワクチン3. 2. 7を準用して試験するとき  
4.0EU/mL以下でなければならない。

3. 2. 8 マウスヒスタミン増感試験

沈降精製百日せきワクチン3. 2. 9を準用する。

3. 2. 9 ジフテリア毒素無毒化試験

ジフテリアトキソイド3. 2. 6を準用する。ただし、検体を  
37°Cに20日間置いた試料についての試験を除く。

3. 2. 10 (略)

3. 2. 11 力価試験

3. 2. 11. 1 (略)

3. 2. 11. 1. 1～3. 2. 11. 1. 3 (略)

3. 2. 11. 2 沈降ジフテリアトキソイドの力価試験  
(略)

3. 2. 11. 2. 1 (略)

3. 2. 11. 2. 1. 1～3. 2. 11. 2. 1. 3 (略)

3. 2. 11. 2. 2 血中抗毒素価測定法  
(略)

3. 2. 11. 2. 2. 1 (略)

3. 2. 11. 2. 2. 2 試験

動物の免疫は、3. 2. 11. 2. 1. 2を準用して行  
う。ただし、マウスを用いるときは5週齢のマウス10匹  
以上を1群とし、検体及び標準品の各希釈に1群ずつを用い  
、1匹当たり0.5mLを皮下に注射する。免疫注射の4～6  
週間後にそれぞれの動物から採血し、血中抗毒素価を測定  
する。

3. 2. 11. 2. 2. 3 判定

3. 2. 11. 2. 1. 3を準用する。

3. 2. 11. 3 沈降破傷風トキソイドの力価試験  
(略)

3. 2. 10. 3. 1 (略)

3. 2. 10. 3. 1. 1～3. 2. 10. 3. 1. 3 (略)

3. 2. 10. 3. 2 血中抗毒素価測定法

3. 2. 10. 3. 2. 1 材料

検体，標準品及び結合価既知の毒素液を用いる。これらの希釈は3. 2. 10. 3. 1. 1を準用して行う。

3. 2. 10. 3. 2. 2 試験

動物の免疫は，3. 2. 10. 3. 1. 2を準用して行う。

免疫注射の4～6週間後にそれぞれの動物から採血し，血中抗毒素価をマウス法によって測定する。

3. 2. 10. 3. 2. 3 判定

3. 2. 10. 3. 1. 3を準用する。

3. 2. 11 表示確認試験

検体にクエン酸ナトリウム等を加えて溶かしたものを試料として，沈降精製百日せきワクチン3. 2. 10，沈降ジフテリアトキソイド3. 2. 8及び沈降破傷風トキソイド3. 2. 8をそれぞれ準用する。

4 (略)

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

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. 4 (略)

(削る)

3. 3. 5 (略)

3. 3. 6 マウスヒスタミン増感試験

3. 2. 11. 3. 1 (略)

3. 2. 11. 3. 1. 1～3. 2. 11. 3. 1. 3 (略)

3. 2. 11. 3. 2 血中抗毒素価測定法

3. 2. 11. 3. 2. 1 材料

検体，標準品及び結合価既知の毒素液を用いる。これらの希釈は3. 2. 11. 3. 1. 1を準用して行う。

3. 2. 11. 3. 2. 2 試験

動物の免疫は，3. 2. 11. 3. 1. 2を準用して行う。

免疫注射の4～6週間後にそれぞれの動物から採血し，血中抗毒素価をマウス法によって測定する。

3. 2. 11. 3. 2. 3 判定

3. 2. 11. 3. 1. 3を準用する。

3. 2. 12 表示確認試験

検体にクエン酸ナトリウム等を加えて溶かしたものを試料として，沈降精製百日せきワクチン3. 2. 11，沈降ジフテリアトキソイド3. 2. 9及び沈降破傷風トキソイド3. 2. 9をそれぞれ準用する。

4 (略)

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

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. 4 (略)

3. 3. 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. 3. 6 (略)

3. 3. 7 マウスヒスタミン増感試験

沈降精製百日せきワクチン3. 2. 8を準用する。ただし、マウスヒスタミン増感活性は 0.8HSU/mL 以下でなければならない

3. 3. 7 ジフテリア毒素無毒化試験

沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン3. 2. 8を準用する。

3. 3. 8 破傷風毒素無毒化試験

沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン3. 2. 9を準用する。

3. 3. 9 力価試験

3. 3. 9. 1 沈降精製百日せきワクチンの力価試験

沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン3. 2. 10. 1を準用する。

3. 3. 9. 2 沈降ジフテリアトキソイドの力価試験

沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン3. 2. 10. 2を準用する。

3. 3. 9. 3 沈降破傷風トキソイドの力価試験

沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン3. 2. 10. 3を準用する。

3. 3. 9. 4 (略)

3. 3. 9. 4. 1～3. 3. 9. 4. 3 (略)

3. 3. 10 表示確認試験

沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン3. 2. 11を準用する。なお、不活化ポリオウイルスについては、血清学的方法により行う。

4 (略)

沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ(ソークワクチン)混合ワクチン

1・2 (略)

3 試験

3. 1・3. 2 (略)

沈降精製百日せきワクチン3. 2. 9を準用する。ただし、マウスヒスタミン増感活性は 0.8HSU/mL 以下でなければならない

3. 3. 8 ジフテリア毒素無毒化試験

沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン3. 2. 9を準用する。

3. 3. 9 破傷風毒素無毒化試験

沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン3. 2. 10を準用する。

3. 3. 10 力価試験

3. 3. 10. 1 沈降精製百日せきワクチンの力価試験

沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン3. 2. 11. 1を準用する。

3. 3. 10. 2 沈降ジフテリアトキソイドの力価試験

沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン3. 2. 11. 2を準用する。

3. 3. 10. 3 沈降破傷風トキソイドの力価試験

沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン3. 2. 11. 3を準用する。

3. 3. 10. 4 (略)

3. 3. 10. 4. 1～3. 3. 10. 4. 3 (略)

3. 3. 11 表示確認試験

沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン3. 2. 12を準用する。なお、不活化ポリオウイルスについては、血清学的方法により行う。

4 (略)

沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ(ソークワクチン)混合ワクチン

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. 4 (略)

(削る)

3. 3. 5 (略)

3. 3. 6 マウスヒスタミン増感試験

沈降精製百日せきワクチン3. 2. 8を準用する.

3. 3. 7 ジフテリア毒素無毒化試験

沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン3. 2. 8を準用する.

3. 3. 8 破傷風毒素無毒化試験

沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン3. 2. 9を準用する.

3. 3. 9 力価試験

3. 3. 9. 1 沈降精製百日せきワクチンの力価試験

沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン3. 2. 10. 1を準用する.

3. 3. 9. 2 沈降ジフテリアトキソイドの力価試験

沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン3. 2. 10. 2を準用する.

3. 3. 9. 3 沈降破傷風トキソイドの力価試験

沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン3. 2. 10. 3を準用する.

3. 3. 9. 4 (略)

3. 3. 10 表示確認試験

沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン3. 2. 11及び不活化ポリオワクチン(ソークワクチン) 3. 6. 6を準用する.

4 (略)

3. 3 小分製品の試験

3. 3. 1～3. 3. 4 (略)

3. 3. 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. 3. 6 (略)

3. 3. 7 マウスヒスタミン増感試験

沈降精製百日せきワクチン3. 2. 9を準用する.

3. 3. 8 ジフテリア毒素無毒化試験

沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン3. 2. 9を準用する.

3. 3. 9 破傷風毒素無毒化試験

沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン3. 2. 10を準用する.

3. 3. 10 力価試験

3. 3. 10. 1 沈降精製百日せきワクチンの力価試験

沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン3. 2. 11. 1を準用する.

3. 3. 10. 2 沈降ジフテリアトキソイドの力価試験

沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン3. 2. 11. 2を準用する.

3. 3. 10. 3 沈降破傷風トキソイドの力価試験

沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン3. 2. 11. 3を準用する.

3. 3. 10. 4 (略)

3. 3. 11 表示確認試験

沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン3. 2. 12及び不活化ポリオワクチン(ソークワクチン) 3. 6. 6を準用する.

4 (略)



異常毒性否定試験は、ワクチン・血液製剤等のロットの均一性を確認する品質管理試験として長年に渡って用いられて来た試験であるが、近年、WHO ECBS において過去の実績や 3R の観点から異常毒性否定試験の必要性が議論され、2018 年に生物学的製剤の安全性や品質を保証するには、異常毒性否定試験を実施するよりも、GMP や包括的に品質管理が確認される現在の製造管理がより適切である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となった。以降この方針について世界的に協力が求められている。FDA および EMA ではそれぞれ 2015 年、2019 年に異常毒性否定試験が削除された。日本においては、SLP 審査導入を機に異常毒性否定試験を継続して実施する必要のない製剤については生物学的製剤基準（以下、生物基）に試験省略を可能とする規定を導入して来た。インフルエンザ HA ワクチンは、2010 年～2015 年の過去 6 年間の試験結果について問題がないことが確認され、2020 年の生物基改正にて試験省略が可能となった。

今回、標記の製剤について、試験省略のための評価後の 2016 年から 2021 年までの期間(6 年間)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、対象期間において異常毒性否定試験は全社の全ロットで合格し、ロットの均一性が確認された。また製造株の変更も試験の結果に影響しないことを確認した。これらのことから GMP や現在の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、WHO の方針に従って生物基から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た。

本結論について所内検定検査業務委員会（2022. 7. 22）及び検定検査協議会（2022. 8. 4）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

- ・ 製剤担当室：ウイルス第三部第四室

表 1. 対象製剤リスト (4 社、5 製剤)

製造所	販売名	内容量*1	販売年
一般財団法人阪大微生物病研究会	「ビケンHA」	1mL	1972
	フルービックHA*2	0.5mL	2005
	フルービックHAシリンジ*2	0.5mL	2008
KM バイオロジクス株式会社	「KMB」	1mL	1972
デンカ株式会社	「生研」	1mL	1986
第一三共株式会社	「第一三共」 1 m L	1mL	1986

\*1：2015年度までは、各社0.25mLまたは0.5mL製剤が販売されたが、2016年度以降出検されていない。これらのワクチンの組成は各社の1mL製剤と同じである。

\*2：チメロサルフリー製剤。

### ・ 製剤の特徴

本剤は、下表\*3のインフルエンザウイルスのA型及びB型株をそれぞれ個別に発育鶏卵で培養し、増殖したウイルスを含む尿膜腔液をゾーナル遠心機による蔗糖密度勾配遠心法により濃縮精製後、ウイルス粒子をエーテル等により処理して分解・不活化したヘムアグルチニン(HA)画分に、リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液を用いて規定濃度に混合調製した液剤である。(ビケンHA添付文書より、他社の記載も同様である。)

\*3：2021/2022シーズンの下表を参考に示す。

	製造株
A型株	A/ビクトリア/1/2020(H1N1) A/タスマニア/503/2020(H3N2)
B型株	B/ブーケット/3073/2013(山形系統) B/ビクトリア/705/2018(ビクトリア系統)

## 2. インフルエンザHAワクチンの異常毒性否定試験の記載について (生物学的製剤基準)

### 3. 2. 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。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。また、製造用株の変更により異常が認められる場合には、この限りではない。

## 3. これまでの異常毒性否定試験の成績について

別紙2図2、下表2に示す通り、対象期間の6年間において、4社の全ロットについて、検定および自家試験にて異常毒性否定試験(異毒)で合格しており、均一性が確認された。

表 2. 対象期間における検定および自家試験の結果と試験省略状況のまとめ

	ロット数	検定				自家試験								
		2016～2019年			不合格	2016～2019年			省略後2020,2021			省略	不合格	
		合格	再試	再々試		合格	再試	再々試	合格	再試	再々試			
阪大微研 「ビケンHA」	37	37	2	0	なし	54	37	6	1*	17	0	-	0	なし
フルービックHA	14	14	2	0	なし	24	14	1	0	10	0	-	0	なし
KMB 「KMB」	60	60	2	0	なし	88	60	0	-	19	1	0	9	なし
デンカ 「生研」	89	89	2	0	なし	130	89	5	0	41	2	1	0	なし
第一三共 「第一三共」	38	38	0	0	なし	64	38	8	3*	-	-	-	26	なし

\*: 2社の自家試験のそれぞれ1ロットで再々試の統計結果が規格を外れたが、剖検にて異常が認められなかったため合格とした。

#### 4. 製造株の変更による試験結果への影響の確認について

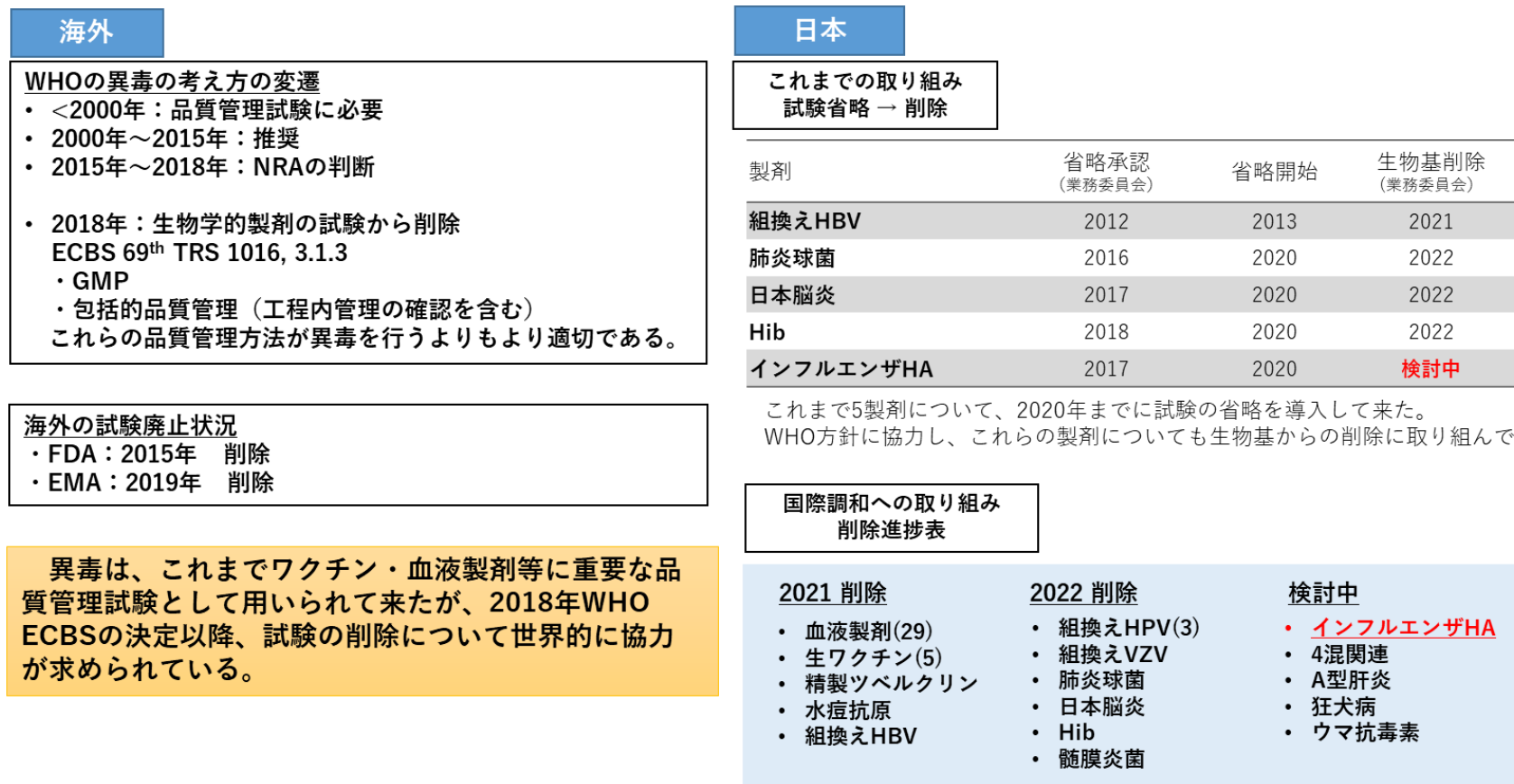
2020年の試験省略の開始より、製造株の変更による試験結果への影響を慎重に確認するため、依頼試験として株変更毎に各社の試作品ロットにて、試験を実施し結果への影響を確認した。2020年から3年間で3回の株変更があり、計3回異毒を実施した。その結果、3回とも依頼試験、自家試験で共に合格し、これまでの製剤との均一性が確認され、株変更の影響は認められなかった(図3)。

また依頼試験での確認期間を含めた過去13年間の株変更と異毒結果への影響について評価した。この期間に12回の製造株の変更があったが、全社の全ロットについて異毒では合格しており、これまでの製剤との均一性が確認された(表3)。現在の製造管理および品質管理下で製造される限り、製造株変更は異毒の結果に影響しないと考えられた。

表 3. 評価期間における製造株の変更と異毒による均一性が確認されたロット数

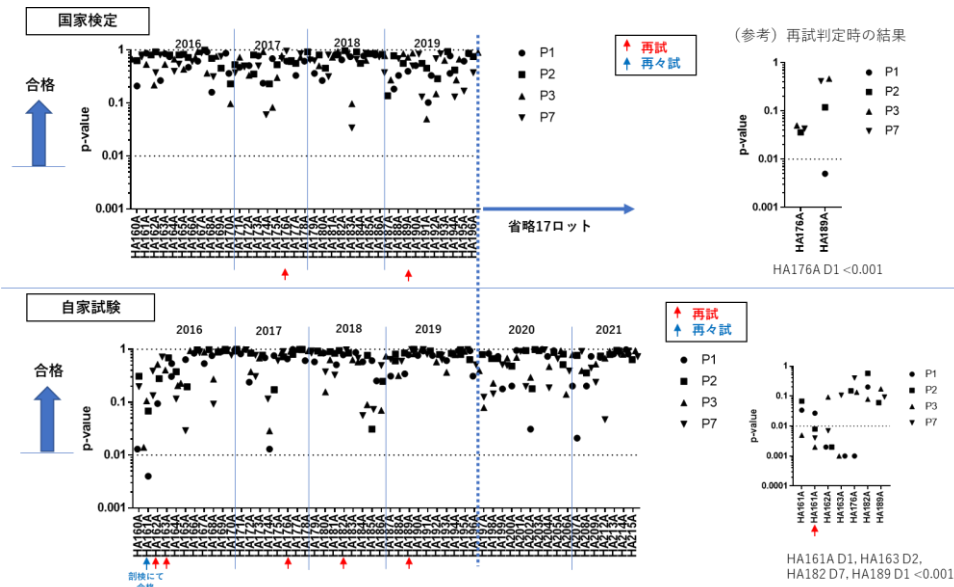
対象期間		評価済み	改正待ち	依頼試験
		2010～2015	2016～2019	2020-2022
製造株の変更		5回	4回	3回
製造所・販売名				
阪大微研	「ビケンHA」	125	37	3
	フルービックHA	-	14	-
KMB	「KMB」	112	60	4
デンカ	「生研」	167	89	3
第一三共	「第一三共」	106	38	3

図 1 異常毒性否定試験の削除の経緯と国際調和への協力について

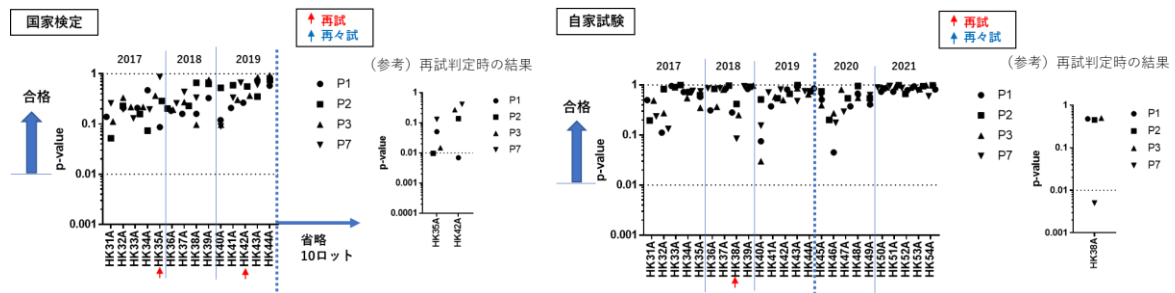


別紙 2 図 2

A. 阪大微研「ビケン HA」のこれまでの成績 (2016 年～2021 年、54 ロット)

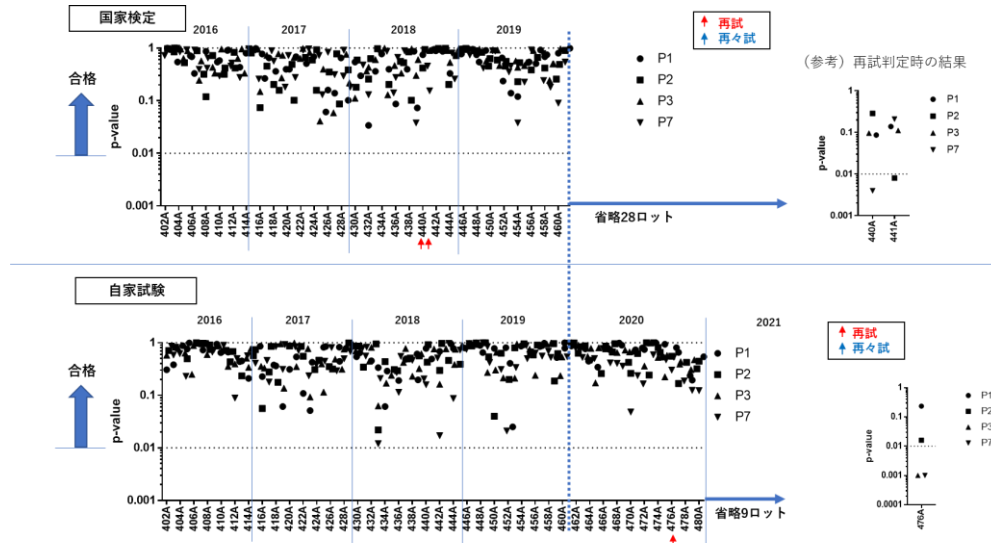


B. 阪大微研「フルービック HA/フルービック HA シリンジ」のこれまでの成績 (2016 年～2021 年、24 ロット)



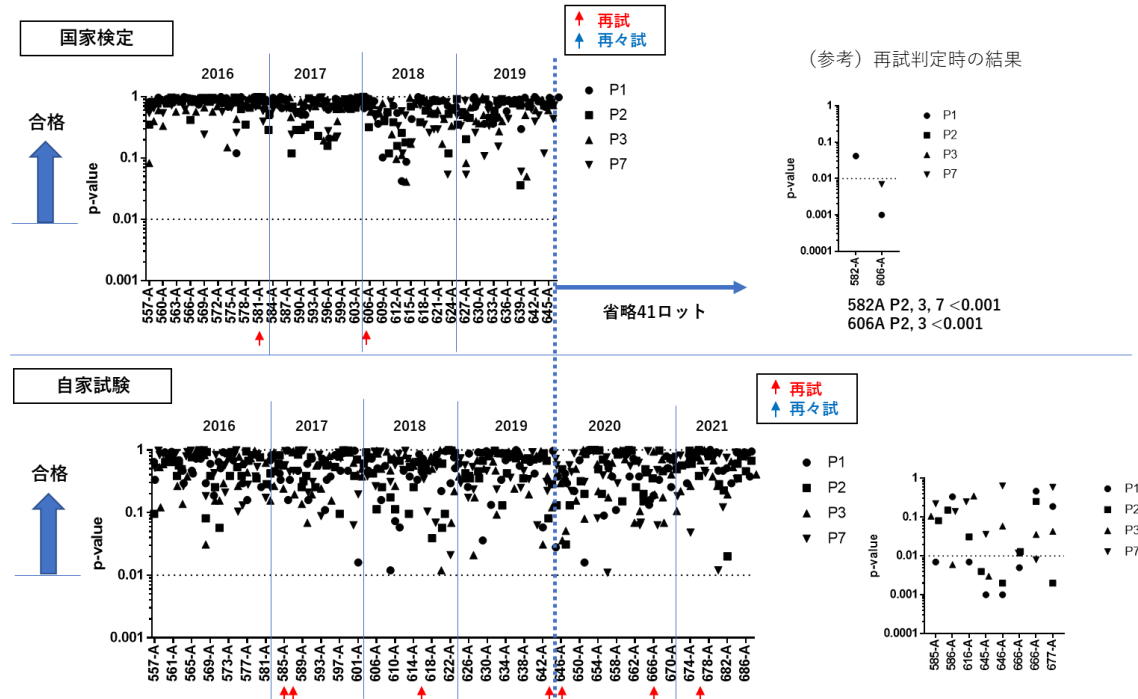
ロット)

C. KM バイオロジクス「KMB」のこれまでの成績 (2016 年～2021 年、88 ロット)

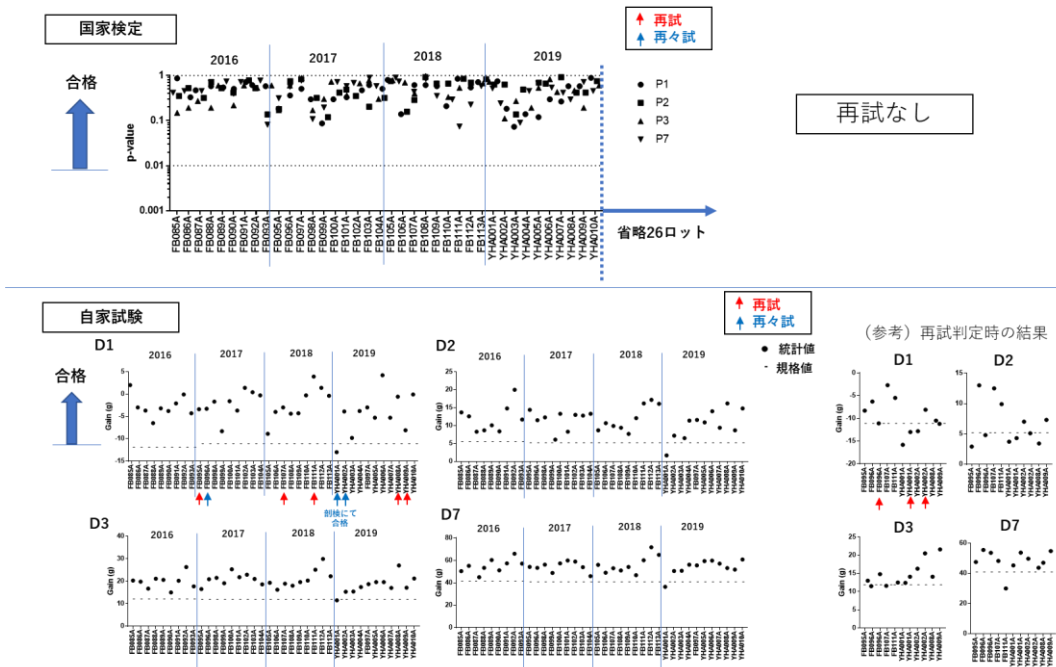


別紙2、図2 続き

D. デンカ「生研」のこれまでの成績 (2016年～2021年、130ロット)



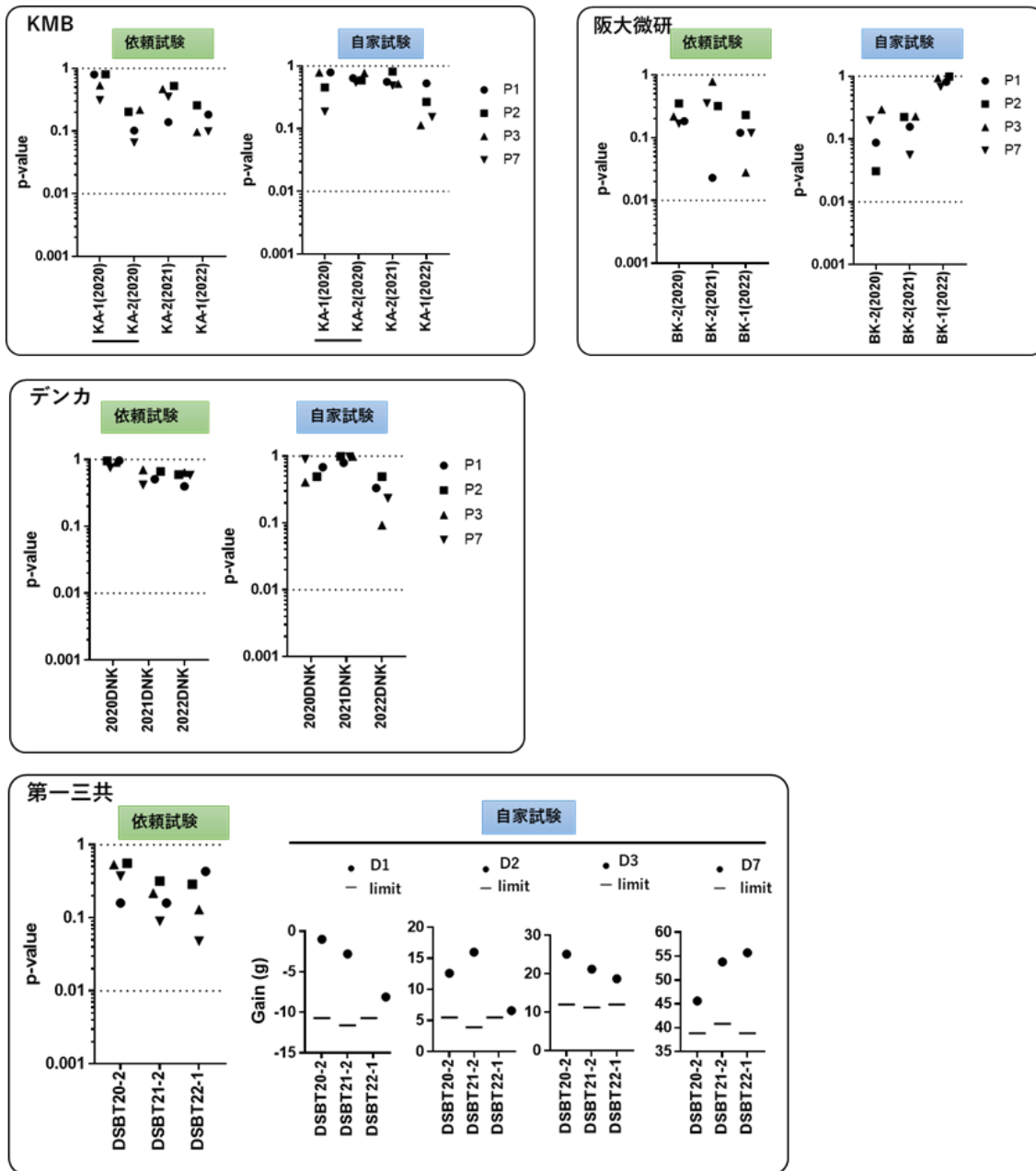
E. 第一三共「第一三共」のこれまでの成績 (2016年～2021年、64ロット)



備考：第一三共の自家試験は、製造所で設定した差体重の規格（点線）との比較により判定している。

別紙 3.

図 3 依頼試験における異常毒性否定試験の結果



成人用沈降ジフテリアトキソイド、沈降破傷風トキソイド、  
沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド、  
沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン、  
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、  
沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（ソークワクチン）混合ワクチン  
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、ワクチン・血液製剤等のロットの均一性を確認する品質管理試験として長年に渡って用いられて来た試験であるが、2018年WHO 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、異常毒性否定試験を実施するよりも、GMPや包括的に品質管理が確認される現在の製造管理がより適切である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となった。以降この方針について世界的に協力が求められている。

FDAおよびEMAではそれぞれ2015年、2019年に異常毒性否定試験が削除された。日本では、SLP審査導入を機に異常毒性否定試験を継続して実施する必要のない製剤には生物学的製剤基準（以下、生物基）に試験省略を可能とする規定を導入して来たが、国際調和への協力のため現在WHOの方針に沿って製剤毎に試験の削除を進めている。

今回、標記の6製剤について、2012年から2021年までの10年間を対象期間とし、この期間における異常毒性否定試験の検定および自家試験の結果を評価し、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、対象期間において異常毒性否定試験の結果は全ての製剤の全ロットで合格しており、検定および自家試験で共にロットの均一性に問題が無いことを確認した。これらのことからGMPや現在の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、WHOの方針に従って生物基から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た。

本結論について所内検定検査業務委員会（2022.9.30）及び検定検査協議会（2022.10.6）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

- ・ 製剤担当室：細菌第二部第一室および第三室、ウイルス第二部第一室

表 1. 対象製剤リスト

製剤名称	製剤担当室	製造所	販売名	販売年	販売状況	
成人用沈降ジフテリアトキソイド	細菌第二部 第3室	阪大微研	ビケンF	2008	○	
沈降破傷風トキソイド	細菌第二部 第3室	阪大微研	ビケンF	2006	○	
		デンカ	生研	1967	○	
		KMB	KMB	1996	X	2020 販売中止
		武田	タケダ	2002	X	2021 販売中止
		第一三共	北里第一三共	2006	X	2020 販売中止
沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド	細菌第二部 第3室	阪大微研	DT ビック	2006	○	
		KMB	KMB	1996	X	2020 販売中止
		武田	タケダ	1976	X	2020 販売中止
		第一三共	北里第一三共	1987	X	2020 販売中止
沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン	細菌第二部 第1室	阪大微研	トリビック	2006	○	2014-17 販売中止 2018 再開
		KMB	KMB	2003	X	2014 販売中止
		武田	タケダ	2002	X	2014 販売中止
		第一三共	北里第一三共	1987 (2007 シリンジ)	X	2014 販売中止
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	ウイルス第二部 第1室	阪大微研	テトラビック	2012	○	
		KMB	クアトロバック	2012	○	
沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（ソーグワクチン）混合ワクチン	ウイルス第二部 第1室	第一三共	スクエアキッズ	2014	X	2021 販売中止

- ・ 製剤の特徴（添付文書より阪大微研の4種混合ワクチンを例として下記に示す<sup>注1</sup>。）

本剤は、百日せき菌 I 相菌（東浜株）の培養ろ液を精製後、ホルマリンで減毒した感染防御抗原画分と、ジフテリア菌（Park-Williams No.8 株）及び破傷風菌（Harvard 株）の培養ろ液中の毒素を、それぞれ精製後、ホルマリンで無毒化したトキソイド液、及び Vero 細胞（アフリカミドリザル腎臓由来株化細胞）で増殖させた弱毒ポリオウイルス（セービン株）を精製後、ホルマリンで不活化したウイルス液をそれぞれ規定濃度に混合し、免疫原性を高めるためにアルミニウム塩に吸着させ不溶性とした液剤である。

注1：各社のその他の製剤の特徴（添付文書の記載）について：上記の4種混合ワクチンの記載と同様に、各製剤のそれぞれの有効成分を精製し、ホルマリンで不活化または減毒化し、アルミニウム塩に吸着させた製剤であることが記載されている。

## 2. 異常毒性否定試験の設定について（生物学的製剤基準 医薬品各条）

標記の6製剤の医薬品各条で共通して、以下の記載で異常毒性否定試験が設定されている。



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、適合しなければならない。

### 3. これまでの異常毒性否定試験の成績の確認について

2022年9月9日に各製剤の製剤担当室および品質保証・管理部とこれまでの異常毒性否定試験の試験結果を確認した。別紙2図2、下表2に示す通り、対象期間の10年間において、全ての製剤の全てのロットについて、検定および自家試験にて異常毒性否定試験で合格し、ロットの均一性が確認された。

表2. 対象期間における検定および自家試験の結果と試験省略状況のまとめ

製剤名	製造所	ロット数	検定				自家試験			
			合格	再試	再々試	不合格	合格	再試	再々試	不合格
成人用沈降ジフテリアトキソイド										
	阪大微研	6	6	0	0	なし	6	0	0	なし
沈降破傷風トキソイド										
	阪大微研	7	7	0	0	なし	7	0	0	なし
	デンカ	31	31	0	0	なし	31	2	0	なし
	KMB	10	10	0	0	なし	10	0	0	なし
	武田	19	19	0	0	なし	19	0	0	なし
	第一三共	7	7	0	0	なし	7	0	0	なし
沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド										
	阪大微研	39	39	0	0	なし	39	3	0	なし
	KMB	4	4	0	0	なし	4	0	0	なし
	武田	12	12	0	0	なし	12	1	1	なし
	第一三共	6	6	0	0	なし	6	0	0	なし
沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン										
	阪大微研	5	5	0	0	なし	5	0	0	なし
	第一三共	3	3	0	0	なし	3	0	0	なし
	KMB	2	2	0	0	なし	2	0	0	なし
	武田	6	6	0	0	なし	6	0	0	なし
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*1										
	阪大微研	41	41	8	2	なし	41	3	1*2	なし
	KMB	67	67	14	1	なし	67	2	0	なし
沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（ソークワクチン）混合ワクチン*1										
	第一三共	38	38	6	0	なし	38	3	0	なし

#### 備考

\*1：4種混合ワクチンでは、検定の再試率が高い傾向があったが、再試または再々試の結果は合格しており、また動物に異常が観察されなかったため、試験結果は問題ないと考えられた。

\*2：自家試験の1ロットで再々試の統計結果が規格を外れたが、剖検にて異常が認められなかったため合格とした。

#### 4. その他

現在承認審査中の5種混合ワクチンの生物基には、異常毒性否定試験を設定しない方針で審議中であり、影響しないと考えられる。

また、生物基から異常毒性否定試験の削除後の国家検定は、下表3の試験およびSLP審査が実施される。

表3:異常毒性否定試験の削除後の検定項目

製剤名称	検定項目
成人用沈降ジフテリアトキソイド	無毒化試験、力価試験、SLP
沈降破傷風トキソイド	無毒化試験、力価試験、SLP
沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド	無毒化試験、力価試験、SLP
沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン	マウスヒスタミン増感試験、ジフテリア毒素無毒化試験、破傷風毒素無毒化試験、力価試験、SLP
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	マウスヒスタミン増感試験、ジフテリア毒素無毒化試験、破傷風毒素無毒化試験、力価試験、SLP
沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（ソークワクチン）混合ワクチン*	マウスヒスタミン増感試験、ジフテリア毒素無毒化試験、破傷風毒素無毒化試験、力価試験、SLP

\*2021年に販売中止

以上

図 1 異常毒性否定試験の削除の経緯と国際調和への協力について

## 海外

### WHOの異毒の考え方の変遷

- ~2000年：品質管理試験に必要
- 2000年～2015年：推奨
- 2015年～2018年：NRAの判断
- 2018年：生物学的製剤の試験から削除  
ECBS 69<sup>th</sup> TRS 1016, 3.1.3
  - GMP
  - 包括的品質管理（工程内管理の確認を含む）
 これらの品質管理方法が異毒を行うよりもより適切である。

### 海外の試験廃止状況

- FDA：2015年 削除
- EMA：2019年 削除

異毒は、これまでワクチン・血液製剤等に重要な品質管理試験として用いられて来たが、2018年WHO ECBSの決定以降、試験の削除について世界的に協力が求められている。

## 日本

### これまでの取り組み 試験省略 → 削除

製剤	省略承認 (業務委員会)	省略開始	生物基削除 (業務委員会)
組換えHBV	2012	2013	2021
肺炎球菌	2016	2020	2022
日本脳炎	2017	2020	2022
Hib	2018	2020	2022
インフルHA	2017	2020	2022

これまで5製剤について、試験の省略を導入して来た。  
WHO方針に協力し、これらの製剤についても生物基からの削除に取り組んでいる。

### 国際調和への取り組み

#### 2021 削除

- 血液製剤(29)
- 生ワクチン(5)
- ツベルクリン
- 水痘抗原
- 組換えHBV

#### 2022 削除

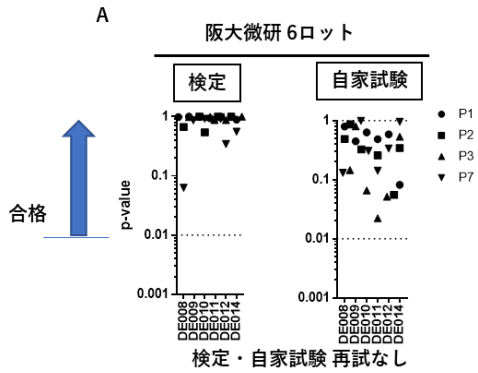
- 肺炎球菌
- 日本脳炎
- Hib
- インフルHA
- 組換えHPV(3)
- 組換えVZV
- 髄膜炎菌

#### 検討中

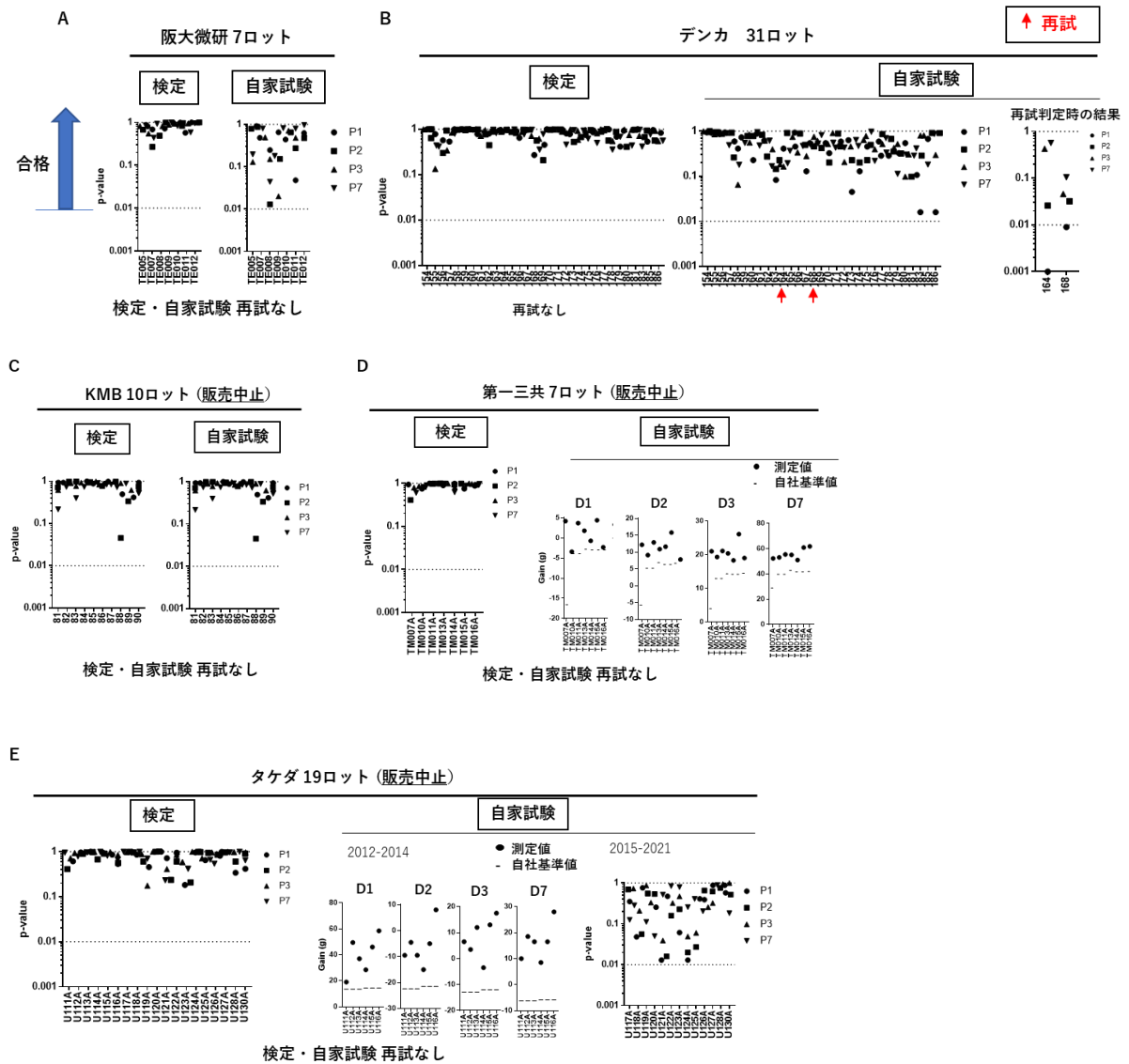
- 4混関連 (6)
  - ①成人用沈降ジフテリアトキソイド、②沈降破傷風トキソイド、③2混、④3混、4混
  - (⑤セーピン株、⑥ソークワクチン)
- A型肝炎
- 狂犬病
- ウマ抗毒素

別紙2 図2 (1/5)

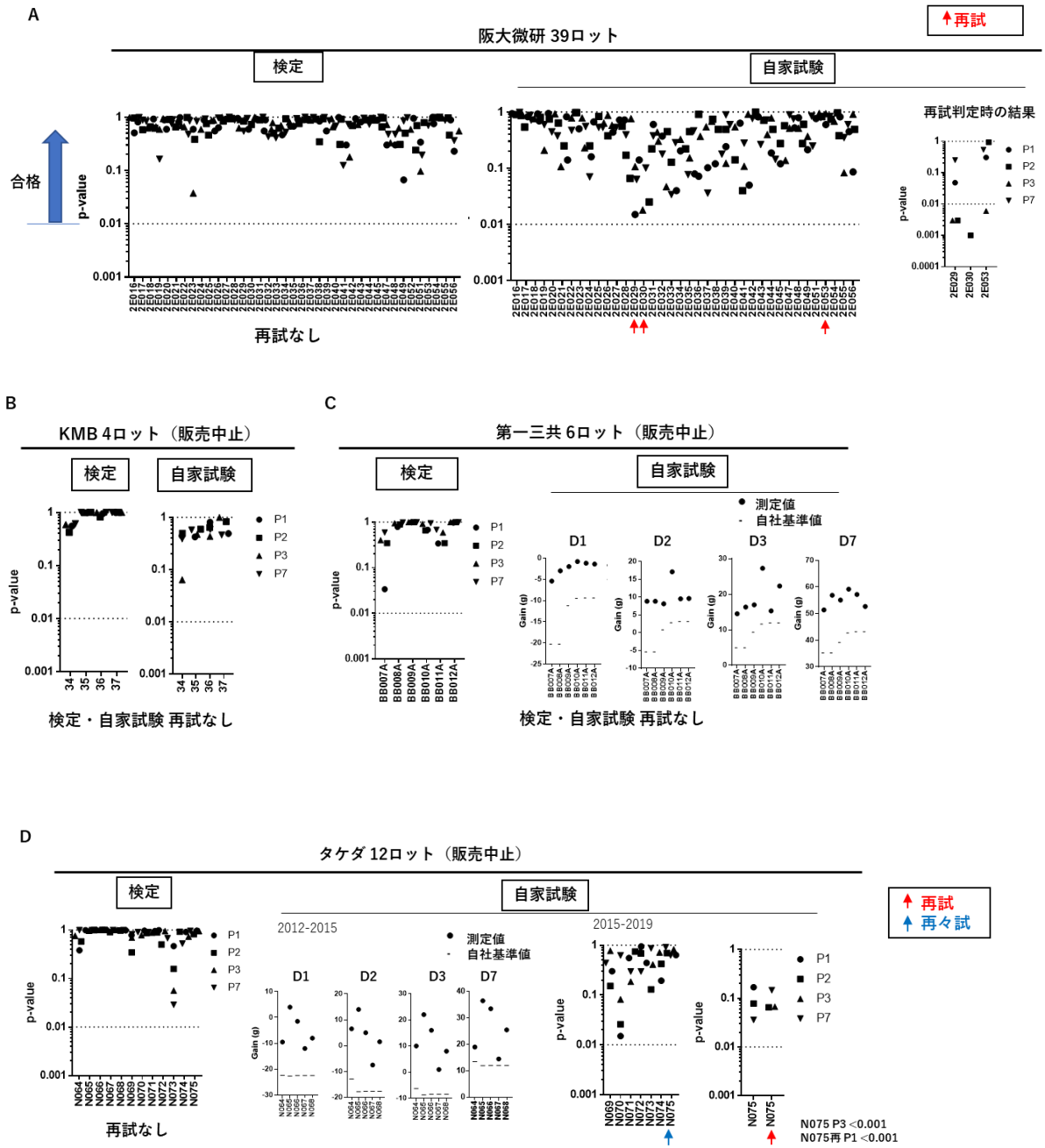
1 成人用沈降ジフテリアトキソイド



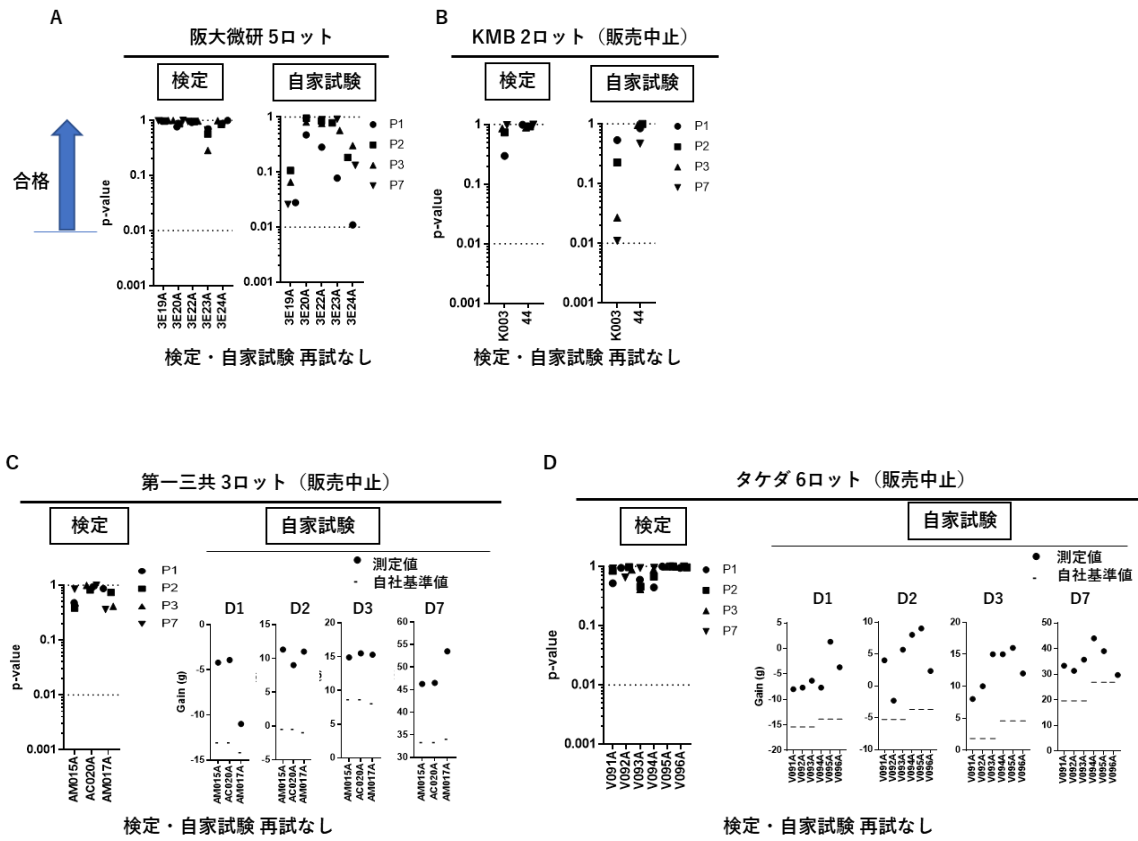
2 沈降破傷風トキソイドの結果



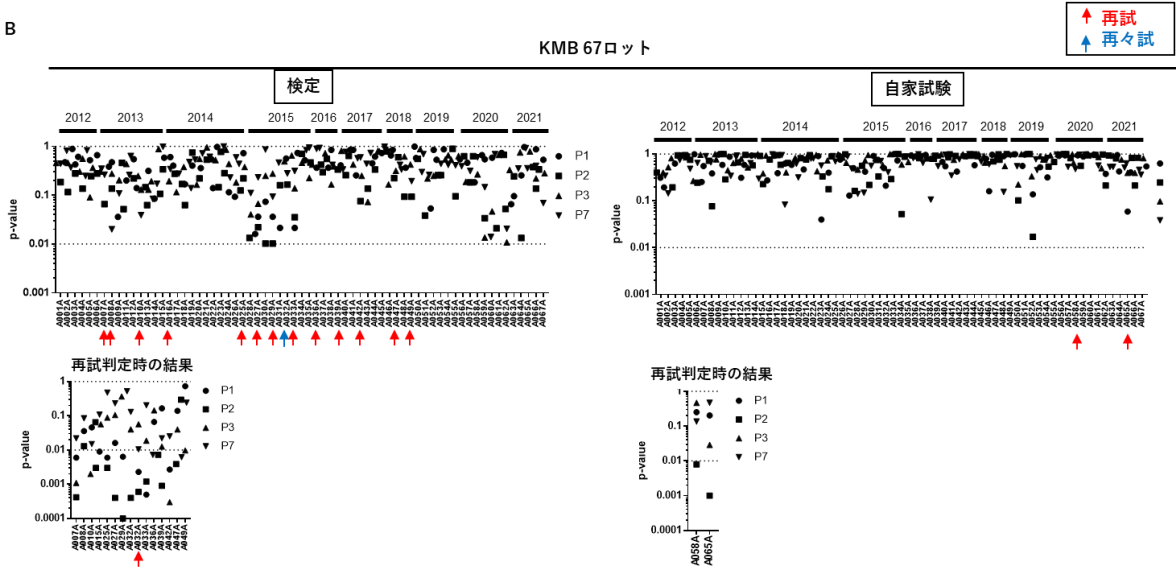
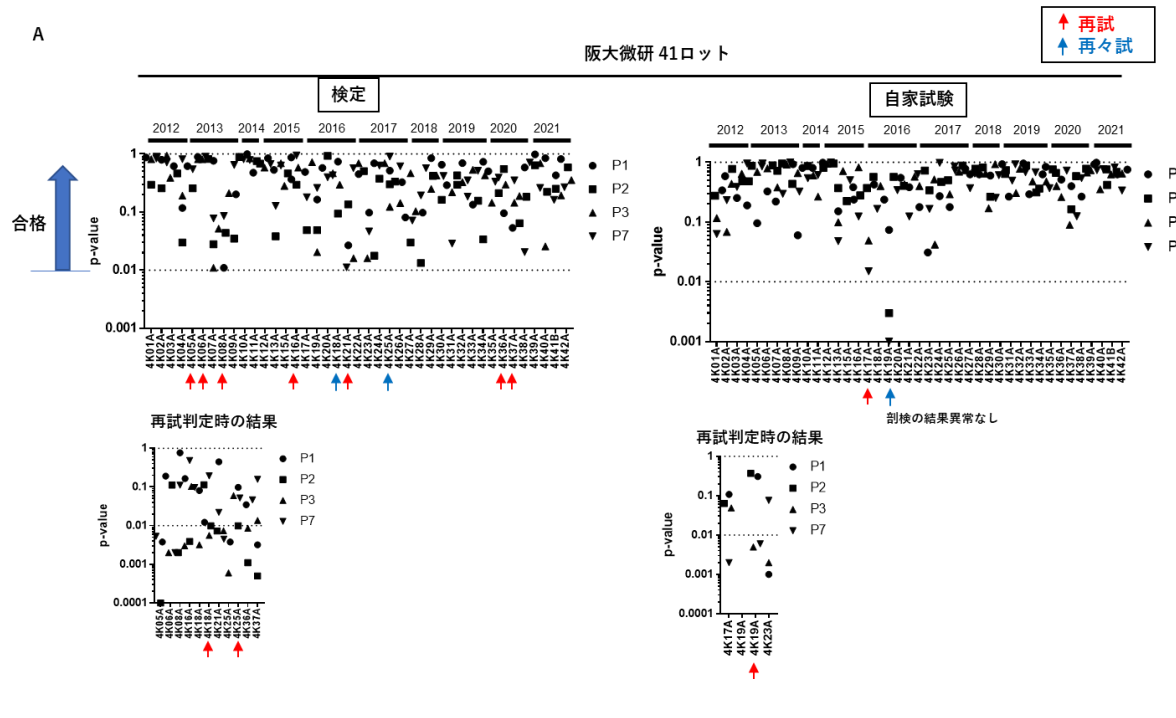
### 3 沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド



4 沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン



5 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



6 沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ (ソークワクチン) 混合ワクチン

A

