

感染研検第 449 号  
令和元年 11 月 8 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案に対するご意見伺いについて (回答)

令和元年 9 月 20 日薬生薬審発 0920 第 3 号をもって依頼のあった標記について、別添のとおり回答しますので、よろしくお取り計らい願います。

生物学的製剤基準の改正案について、以下の理由のとおり、特段の問題は認められないと判断する。

#### (1) 通則

日本薬局方との整合を図るための記載整備等であり、特段の問題はないと考える。

#### (2) 異常毒性否定試験

インフルエンザ HA ワクチン 3. 2. 7、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン 3. 4. 8、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン、肺炎球菌ワクチン 3. 2. 4、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) 3. 4. 4、

異常毒性否定試験は、製剤の均一性及び安全性を確認する試験として生物学的製剤基準に収載され、ほとんど全ての製剤において実施されている。そのため、ある一定期間・あるいは一定数のロットをダブルチェックし、その均一性を確認することは製剤及びその製法の安定性・頑強性を評価する上で非常に重要である。その一方で、一定数の試験により均一性が確認された場合は、特に大きな製法や組成の変更がある場合を除き、当該試験による均一性の確認は不要と考える。

そのような状況を鑑み、2013年に組換え沈降B型肝炎ワクチン(HBワクチン)において省略規定を検討し、本製剤が病原体由来ではなく、遺伝子組み換え技術によって製造されているワクチンである特徴を鑑みて、異常毒性否定試験において均一性を確認する最低必須ロット数を統計学的に検証し、20回のロット検定において連続して適合している場合は、以後、その試験を省略できることを提案し、製剤担当室及び試験担当室で合意した後、所内の業務運営委員会で承認を得て、それに伴い2013年9月12日に生物学的製剤基準が改正され(告示第294号)「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。」(以下「20回省略規定」)こととなり、異常毒性否定試験の省略が初めて可能となった。

本改正はそれに続く一環である。HBワクチンが病原体由来ではなく、遺伝子組み換え技術で製造されているワクチンに対し、本改正の対象製剤は病原体を不活化して製造する製剤であること等を鑑み、より評価の信頼性を向上させるためには、50回のロット検定において適合していることが重要であると考え、2016年7月に肺炎球菌ワクチンにおける省略規定が業務運営委員会及び検定協議会で検討され、承認された。2017年2月には、インフルエンザHAワクチンにおいても50回の回数制限を導入することが承認された。ただし、インフルエンザHAワクチンは毎年流行予測に合わせてワクチン株が変わることが想定されるため、事前に株の違いによる毒性が認められないことが当該年度の省略の条件となった。以後、2017年3月に乾燥組織

培養日本脳炎ワクチンが、2018年4月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)においても同様の50回の回数制限を導入することが承認された。

このように本改正の対象製剤に関しては、過去の試験成績を精査した結果、異常毒性否定試験(国家検定及び製造販売業者の自家試験)において品質の均一性、試験結果の安定性が確認され、また、国立感染症研究所内の検定検査業務委員会及び検定協議会においても当該製剤における省略規定の導入が科学的に妥当であることが承認されている。よって、省略規定を当該製剤に導入することは妥当であると考えられる。

**(3) 試験(インフルエンザHAワクチン 3. 2. 9. 2. 2)**

不活化試験(インフルエンザHAワクチン 3. 2. 10)

表示確認試験(インフルエンザHAワクチン 3. 2. 12)

発育鶏卵を用いた不活化試験(乳濁細胞培養インフルエンザHAワクチン(H5N1株)  
3. 3. 2. 1)

近年分離されるインフルエンザウイルスの赤血球凝集活性はウイルス株により異なる特性を持つようになっており、必ずしもニワトリ赤血球が血球種として妥当でない場合があることから、改正内容は妥当であると考えられる。

**(4) 力価試験(一元放射免疫拡散試験、HA含量試験)**

沈降インフルエンザワクチン(H5N1株)

本来は小分製品にて力価評価を行うことが妥当であるため、今般、小分製品を用いての力価評価を追加することとなっている。但し、小分製品については、用いるウイルス株や製法によって、一元放射免疫拡散試験による力価の評価が困難となる可能性が未だ否定できないため、原液を用いた力価評価の記載を残すことが妥当であると考えられる。

**(5) 粗抗毒素液**

乾燥ガスエソウマ抗毒素(乾燥ガスエソ抗毒素) 2. 2. 1、乾燥ジフテリアウマ抗毒素(乾燥ジフテリア抗毒素) 2. 2. 1、乾燥はぶウマ抗毒素(乾燥はぶ抗毒素) 2. 2. 1、乾燥まむしウマ抗毒素(乾燥まむし抗毒素) 2. 2. 1、乾燥ボツリヌスウマ抗毒素(乾燥ボツリヌス抗毒素) 2. 2. 1

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、GMP管理にて担保されることが考えられることから、生物学的製剤基準の記載の削除は妥当であると考えられる。

**(6) 乾燥弱毒水痘生ワクチン**

**2. 1. 3 トリプシン及び牛血清**

「2.1.3 トリプシン及び牛血清」当該原料は生物由来原料であり、生物由来原料基準に従うことが求められることから記載の削除は妥当であると考えられる。

**(7) ポック形成単位測定法**

**細胞培養痘そうワクチン 3. 4. 2. 2. 1**

段階希釈については、3段階以上である必要はないと考えられることから、改正内容は妥当であると考えられる。

**(8) プラーク形成単位測定法**

**細胞培養痘そうワクチン 3. 4. 2. 2. 2**

段階希釈については、3段階以上である必要はないと考えられることから、改正内容は妥当であると考えられる。

**(9) 製造用株**

**乾燥BCG膀胱内用（日本株） 2. 1. 1、乾燥BCGワクチン 2. 1. 1**

培養条件の基本的な要件（培地の種類や培養温度）については生物学的製剤基準に記されている。より詳細な要件（培養期間など）については、承認書に記載することで特段の問題は認められないことから、改正内容は妥当である。

**(10) 種培養**

**乾燥BCG膀胱内用（日本株） 2. 2. 1、乾燥BCGワクチン 2. 2. 1**

培養条件の基本的な要件（培地の種類や培養温度）については生物学的製剤基準に記されている。より詳細な要件（培養期間など）については、承認書に記載することで特段の問題は認められないことから、改正内容は妥当である。

菌の記載の簡略化については、乾燥BCGワクチンの条における簡略化と同じであることから、特段の問題は認められない。

**(11) 菌の培養と採取**

**乾燥BCG膀胱内用（日本株） 2. 2. 2**

培養条件の基本的な要件（培地の種類や培養温度）については生物学的製剤基準に記されている。より詳細な要件（培養期間など）については、承認書に記載することで特段の問題は認められないことから、改正内容は妥当である。

(12) 試験

沈降精製百日せきワクチン 3. 2. 10. 2、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. 2

攻撃菌の生菌数測定の前除については、上述の毒力試験 (LD<sub>50</sub>) でその菌力を担保可能と考えられることから、改正内容は妥当であると考えられる。

(13) 精製ウイルス浮遊液の試験 (細胞由来 DNA 含量試験)

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

改正案にある「製造用細胞株または製造用細胞と同種の細胞株由来の DNA」とは、「シードロット管理されたワクチン原薬製造用細胞株」(具体的には Vero 細胞)、または、「ワクチン原薬製造には用いず、シードロット管理されていないが、由来が明確で適切に管理された Vero 細胞」に由来する DNA を意味し、改正内容は妥当であると考えられる。

(14) 無菌試験

人全血液 解凍人赤血球液 3. 2. 2、新鮮凍結人血漿 3. 3、人血小板濃厚液 3. 4

以下を踏まえると、無菌試験検体の抽出本数を減らしても、品質に大きな問題が起こる可能性は低いので、改正内容は妥当と考えられる。

1. 輸血用血液製剤の製造設備を閉鎖系で行うこととする等の製造方法の改善や採血時の初流血除去等の対応により、原料たる血液の段階での微生物の混入が起りにくくなっている。
2. 輸血用血液製剤の無菌試験については、製剤の種類により抽出本数が 100 本に 1 本のものや 500 本に 1 本のもので存在するが、細菌に関連した感染症報告の頻度は少なく、また製剤間でも大きく異なる。

(15) 総ヘモグロビン含量試験

解凍人赤血球液 3. 2

提案者の改正理由は理に合っていると考えられることから、特段の問題は認められない。

(16) 力価試験

乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ 3. 8

希釈系列については、2 倍段階希釈である必要はないと考えられることから、改正内容は妥当であると考えられる。

標準品、標準物質の記載変更案については、2次標準品の説明がより明確になることから改正内容は妥当であると考えられる。

**(17) 血液凝固第Ⅱ、Ⅶ及びⅩ因子否定試験(乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子 3.9)  
力価試験(乾燥濃縮人活性化プロテインC 3.8)**

試験における試薬添加量の記載整備については、適格性の確認された自動測定機器の設定によるところであると考えられることから、改正内容は妥当である。

乾燥濃縮人活性化プロテインC 3.8は、提案者の改正理由は理に適切であると考えられることから、改正内容は妥当であると考えられる

**(18) スルホ化確認試験**

**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(確認試験に SDS ポリアクリルアミド電気泳動法を用いること)については生物学的製剤基準に記載し、より詳細な条件(泳動条件)については、承認書に記載することで特段の問題は認められないことから、改正内容は妥当であると考えられる。

**(19) シードロットの試験、神経毒力試験について**

**乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン3.1、3.2**

**乾燥弱毒生風しんワクチン3.1、3.2**

製剤の均一性を確保することを目的にシードロットシステムに見合った製造手法が導入されており、そこでシードロットシステムに合致し、国際水準にも合致した生物基の作成が医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス研究事業の研究班で検討された。本改正は、平成16年～平成23年の研究班「ワクチンの製造株の品質管理に関する研究」及び「医薬品を巡る環境の変化等に対応した生物学的製剤基準の改正のための研究」において感染研、厚労省、製造販売業者との議論に基づき検討した事項を反映させた内容であり、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一貫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本試験をシードロットの試験とする改正内容は妥当であると考えられる。

**(20) シードロットの試験、弱毒確認試験について**

**乾燥弱毒生麻しんワクチン3.1、3.2**

製剤の均一性を確保することを目的にシードロットシステムに見合った製造手法が導入されており、そこでシードロットシステムに合致し、国際水準にも合致した生物基の作成が医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス研究事業の研究班で検討された。本改正は、平成16年～平成23年の研究班「ワクチンの製造株の品質管理に関する研究」及び「医薬品を巡る環境の変化等に対応した生物学的製剤基準の改正の

ための研究」において感染研、厚労省、製造販売業者との議論に基づき検討した事項を反映させた内容であり、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一貫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本試験をシードロットの試験とする改正内容は妥当であると考えられる。

**(21) 一般試験法 A 試験法 アルミニウム定量法**

特段の問題は認められないことから、改正内容は妥当であると考えられる。

**(22) 一般試験法 A 試験法 抗補体性否定試験法**

抗補体性否定試験の改正内容は、分画メーカー全社の共同研究により提案されたものであり、新たに整備された参照品により試験精度を改善できると考えられ、改正内容は妥当であると考えられる。

**(23) 一般試験法 A 試験法 免疫グロブリン G 重合体否定試験法、一般試験法 B 標準品、参商品、試験毒素及び単位 1. 4 その他**

(乾燥イオン交換樹脂処理人免疫グロブリン 3. 4、pH 4 処理酸性人免疫グロブリン 3. 3、pH 4 処理酸性人免疫グロブリン (皮下注射) 3. 3、乾燥 pH 4 処理人免疫グロブリン 3. 4、ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン 3. 3)

免疫グロブリン G 重合体否定試験法は、医薬品各条に設定されていたが、複数の免疫グロブリン製剤に設定されている試験であるため、今般一般試験法に設定されることとなった。

一般試験法免疫グロブリン G 重合体否定試験の改正案については科学技術の進歩に応じて分画メーカーとの試験法標準化のための共同研究により決定されたものであり、改正内容は妥当であると考えられる。

**(24) 一般試験法 C 試薬・試液等 フィブリノゲン**

フィブリノゲンの(3)の削除については、(3)では単にフィブリノゲンのタンパク質としての生化学的性質を記載しているだけであることから試験の内容には影響しないため、改正内容は妥当であると考えられる。

**(25) 一般試験法 C 試薬・試液等 ブイヨン**

ブイヨンについては、現在市販品を利用できるようになっており、市販品を用いることで関連試験への影響はないと考えられることから、改正内容は妥当であると考えられる。

**(26) 一般試験法 C 試薬・試液等 フォリン試液※※**

フォリン試液については、現在市販品を利用できるようになっており、市販品を用いることで関連試験への影響はないと考えられることから、改正内容は妥当であると考えられる。

**(27) 一般試験法 C 試薬・試液等 20%分画用白糖試液、一般試験法 C 試薬・試液等 50%分画用白糖試液**

20%及び 50%白糖試液は分画試験に使用するが、試液中の白糖を精製白糖またはスクロースとした場合も試験への影響は無いと考えられることから、改正内容は妥当であると考えられる。

**(28) 一般試験法 C 試薬・試液等 活性化部分トロンボプラスチン液**

活性化部分トロンボプラスチン液のリン脂質の由来の削除については、現在市販の本試薬のリン脂質の由来が様々な材料に由来するため、改正内容は妥当であると考えられる。

**(31) 一般試験法 C 試薬・試液等 トロンビン [日局]、ヘパリンナトリウム [日局]、カゼイン製ペプトン**

トロンビン [日局] の削除については、製造終了のため改正内容（削除）は妥当であると考えられる。

ヘパリンナトリウム [日局] 及びカゼイン製ペプトンの規格削除については、使用目的に応じた適当な品質規格のものを用いることが妥当と考えられることから、改正内容（削除）は妥当であると考えられる。

**(32) トロンビン加塩化カルシウム試液**

トロンビン加塩化カルシウム試液の削除について、一般試験法 C 試薬・試液等 フィブリノゲンの (3) の削除に伴い記載不要となるため、改正内容（削除）は妥当であると考えられる。

その他の改正内容については、

- ・記載整備（告示の記載を実態に合わせるための整備を含む。）
- ・今後供給される予定のない製品への対応
- ・生物由来原料基準との整合性を図るためのもの

等であり特段の問題は認められない。