

薬食審査発 0912 第 7 号  
平成 25 年 9 月 12 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長  
（ 公 印 省 略 ）

生物学的製剤基準の一部改正に伴う医薬品製造販売承認申請等の取  
扱いについて（通知）

薬事法（昭和 35 年法律第 145 号）第 42 条第 1 項において、厚生労働大臣は、保健衛生上特別の注意を要する医薬品につき、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とされており、同条の規定に基づき、生物学的製剤基準（平成 16 年厚生労働省告示第 155 号）において、ワクチン、血液製剤等の生物学的製剤について、その製法、性状、品質、貯法等に関する基準を具体的に定めている。

今般、医薬品に係る新知見の発見、新測定技法の開発等の科学的進歩や海外で採用されている基準の状況等医薬品を取り巻く環境の変化を踏まえ、平成 25 年 9 月 12 日厚生労働省告示第 294 号（以下「告示」という。）をもって生物学的製剤基準の一部を改正したので、下記の事項について御留意の上、貴管下関係業者に対する周知徹底及び指導につき御配慮願いたい。

## 記

### 1 改正の概要

#### （1）通則

ア 精製百日せきワクチンからマウス白血球数増加試験が削除され、バイオアッセイ単位（Leucocyte promoting unit: LPU）が不要になったため、通則 8 において当該記号を削除したこと。

イ 通則 17 においてシードロットシステムの説明を追記したこと。

ウ 通則 40 を削除したこと。

エ 通則 42 のうち、添付文書記載事項等に係る事項を削除したこと。

#### （2）医薬品各条

ア (1) の通則 40 及び通則 42 の改正に伴う記載整備を行ったこと。

イ 個別の医薬品各条における試験法の削除等の必要な改正を行う。

(ア) インフルエンザHAワクチン

小分製品の試験から分画試験を削除し、それに伴う記載整備を行ったこと。

本試験は、インフルエンザHAワクチン製造においてエーテル処理によりウイルス粒子が分解されたことをショ糖密度勾配遠心法により確認するもの。原液及び小分製品の試験として実施されている。しかしながら、ワクチン製造に使用するウイルス株の変異によって近年では小分製品で本試験を実施しても含有される全てのウイルス株についてウイルス粒子が分解されたことを確認できない。一方で原液での試験で充分確認できることが判明した。

よって小分製品の試験から削除するもの。

(イ) 乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン

製剤の承認書において、既にシードロットシステムに見合った内容となっているため、それを反映したこと。

有効期間の記載を変更したこと。

(ウ) ジフテリアトキソイド、沈降ジフテリアトキソイド、成人用沈降ジフテリアトキソイド、ジフテリア破傷風混合トキソイド、沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド

小分製品の試験におけるモルモット試験を削除したこと。

無毒化試験は、現在一部を除き小分製品について行われているが、ジフテリア製剤の中で整合を図るため、これを削除するもの。

(エ) 水痘抗原

有効期間の記載を変更したこと。

(オ) 乾燥弱毒生水痘ワクチン

有効期間の記載を変更したこと。

(カ) 痘そうワクチン (痘苗)

ゼラチン加リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液の記載を修正したこと。

(キ) 細胞培養痘そうワクチン

最終バルクの試験に規定されているマーカー試験を原液の試験に変更したこと。

ゼラチン加リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液の記載を修正したこと。

(ク) 乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン

力価試験法について、攻撃ウイルスをマウス脳由来から細胞培養由来に改正したこと。

(ケ) 肺炎球菌ワクチン

有効期間の記載を変更したこと。

(コ) 沈降はぶトキソイド

医薬品各条から削除したこと。

(サ) 組換え沈降B型肝炎ワクチン（酵母由来）

異常毒性否定試験の実施回数に関する規定を追加したこと。

有効期間の記載を変更したこと。

(シ) 乾燥BCG膀胱内用（コンノート株）

欧州薬局方及び米国薬局方と整合性を取るため、「菌の培養と採取」、  
「有毒結核菌否定試験」の項の記載を修正したこと。

欧州薬局方及び米国薬局方と整合性を取るため、溶剤として生理食塩  
液を追加したこと。

(ス) 沈降精製百日せきワクチン

マウス体重減少試験を削除したこと。

(セ) 沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン

マウス体重減少試験を削除したこと。

ジフテリアトキソイドと破傷風トキソイドの力価をU/mLからIU/mLに  
したこと。

有効期間の記載を変更したこと。

(ソ) 乾燥弱毒生風しんワクチン

製剤の承認書において、既にシードロットシステムに見合った内容と  
なっているため、それを反映したこと。

有効期間の記載を変更したこと。

(タ) 乾燥弱毒生麻しんワクチン

製剤の承認書において、既にシードロットシステムに見合った内容と  
なっているため、それを反映したこと。

有効期間の記載を変更したこと。

(チ) 乾燥弱毒麻しん風しん混合ワクチン

有効期間の記載を変更したこと。

(ツ) 人全血液

医薬品各条の部「新鮮凍結人血漿」の条2. 2に血漿の分離に関する  
記述があるため、人全血液の条から血漿の分離に関する記述を削除した  
こと。

変法チオグリコール酸培地を追加したこと。日本薬局方一般試験法の  
無菌試験法では、試料の混濁又は粘性のために液状チオグリコール酸培  
地が使用しにくいときは、変法チオグリコール酸培地を用いてもよい旨  
が記載されていたが、日本薬局方の改正（平成21年3月31日厚生労働  
省告示第190号）により、この記載は削除された。日本薬局方において

変法チオグリコール酸培地は「別に規定する」ものとされたため、変法チオグリコール酸培地を記載したもの。

交差適合試験用血液（セグメントチューブ）の表示事項の記載整備をしたこと。製剤の直接の容器への記載事項（製剤ラベルへの記載事項）を薬事法に則った項目のみとし、血液保存液の名称は添付文書への記載で可とする。

(テ) 人赤血球濃厚液

欧米の基準では一般名に「濃厚」は含まれていないため、名称から「濃厚」を除き、「人赤血球液」としたこと。

交差適合試験用血液（セグメントチューブ）の表示事項の記載整備をしたこと。

製剤の直接の容器への記載事項（製剤ラベルへの記載事項）を薬事法に則った項目のみとし、血液保存液の名称は添付文書への記載で可とする。

(ト) 洗浄人赤血球浮遊液

欧米の基準では一般名に「浮遊」は含まれていないため、名称から「浮遊」を除き、「洗浄人赤血球液」としたこと。

交差適合試験用血液（セグメントチューブ）の表示事項の記載整備をしたこと。

製剤の直接の容器への記載事項（製剤ラベルへの記載事項）を薬事法に則った項目のみとし、血液保存液の名称は添付文書への記載で可とする。

(ナ) 白血球除去人赤血球浮遊液

すべての輸血用血液製剤について白血球除去工程が導入されているため、医薬品各条の部から削除したこと。

(ニ) 解凍人赤血球濃厚液

欧米の基準では一般名に「濃厚」は含まれていないため、名称から「濃厚」を除き、「解凍人赤血球液」としたこと。

ヘモグロビン含量試験に自動測定装置による測定を追記したこと。人血液凝固第Ⅷ因子、人血液凝固第Ⅸ因子の力価試験については自動測定装置による測定を認める記述を追加したことから、同様に自動測定装置による測定が普及している本剤についても同様の扱いにしたもの。

交差適合試験用血液（セグメントチューブ）の表示事項の記載整備をしたこと。

製剤の直接の容器への記載事項（製剤ラベルへの記載事項）を薬事法に則った項目のみとし、血液保存液の名称は添付文書への記載で可とする。

(ヌ) 新鮮凍結人血漿

凝固試験に自動測定装置による測定等を追記したこと。人血液凝固第Ⅷ因子、人血液凝固第Ⅸ因子の力価試験については自動測定装置による測定を認める記述を追加したことから、同様に自動測定装置による測定が普及している本剤についても同様の扱いにしたもの。

他の輸血用血液製剤の記述と統一を図るため、有効期間の記載の変更をしたこと。

交差適合試験用血液（セグメントチューブ）の表示事項の記載整備をしたこと。

製剤の直接の容器への記載事項（製剤ラベルへの記載事項）を薬事法に則った項目のみとし、血液保存液の名称は添付文書への記載で可とする。

(ネ) 人血小板濃厚液

新鮮凍結人血漿 3. 3との整合をとり、無菌試験の記載整備をしたこと。

交差適合試験用血液（セグメントチューブ）の表示事項の記載整備をしたこと。

製剤の直接の容器への記載事項（製剤ラベルへの記載事項）を薬事法に則った項目のみとし、血液保存液の名称は添付文書への記載で可とする。

(ノ) 抗破傷風人免疫グロブリン、乾燥抗破傷風人免疫グロブリン、ポリエチレングリコール処理抗破傷風人免疫グロブリン、乾燥ポリエチレングリコール処理抗破傷風人免疫グロブリン

破傷風抗毒素価測定法におけるマウスの観察期間を短縮したこと。

動物実験等における 3 R 対応での改正。

(ハ) 乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ

力価試験に自動測定装置による測定を追記したこと。

人血液凝固第Ⅷ因子、人血液凝固第Ⅸ因子の力価試験については自動測定装置による測定を認める記述を追加したことから、同様に自動測定装置による測定が普及している本剤についても同様の扱いにするもの。

(3) 一般試験法

ア 試験法

異常毒性否定試験の判定の項に実施回数に関する記載を追加したこと。なお、今後、国立感染症研究所における検討結果を踏まえ、医薬品各条における異常毒性否定試験の実施回数を設定することとする。

マイコプラズマ否定試験の改正をし、培養法等の記載整備を行ったこと。麻しん抗体価測定法のうち中和試験法の改正をしたこと。

無菌試験法について、表題追加、表中の検体量の変更等の記載の変更をしたこと。

イ 標準品、参照品、試験毒素及び単位

分析技術の進歩に伴う改正及びその他記載整備をしたこと。

ウ 試薬・試験等

分析技術の進歩に伴う改正及びその他記載整備をしたこと。

エ 緩衝液及び培地

マイコプラズマ否定試験用培地の記載整備をしたこと。

(4) その他

必要な記載整備を行ったこと。

## 2 改正品目の取扱い

- (1) 告示による改正後の生物学的製剤基準（以下「新生物基」という。）に収められた医薬品において、その基準が告示による改正前の生物学的製剤基準（以下「旧生物基」という。）に収められていた医薬品と異なるものとなった医薬品については、平成 26 年 6 月 1 日（人赤血球濃厚液、洗浄人赤血球浮遊液及び解凍人赤血球濃厚液に係るものについては、平成 27 年 3 月 1 日）までは、旧生物基の医薬品の基準を新生物基の医薬品の基準とみなすことができるものとするが、同日以降は旧生物基の基準により製造し、又は輸入することは認められないので、平成 26 年 6 月 1 日（人赤血球濃厚液、洗浄人赤血球浮遊液及び解凍人赤血球濃厚液に係るものについては、平成 27 年 3 月 1 日）までに、改正内容に基づき、一部変更承認申請又は軽微変更届出を行うこと。その場合は、製造販売承認事項一部変更承認申請書又は製造販売承認事項軽微変更届書の「備考」欄に「平成 25 年 9 月 12 日薬食審査発 0912 第 7 号「生物学的製剤基準の改正に伴う医薬品製造販売承認申請等の取扱いについて」による届出」と記載すること。
- (2) 生物基の改正に伴い、製造販売承認書における規格及び試験方法を削除しようとする場合又は新生物基の内容に基づき具体的な試験方法若しくは製造方法等を追加記載する場合は、製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこと。
- (3) 人赤血球濃厚液、洗浄人赤血球浮遊液又は解凍人赤血球濃厚液を販売名として用いている医薬品については速やかに、「商標権抵触等により医薬品の販売名のみを変更するものの取扱いについて」（平成 4 年 2 月 14 日付け厚生省薬務局審査課長・新医薬品課長通知）1.（4）に基づく代替新規申請を行うこと。