

厚生労働行政推進調査事業費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業
生物学的製剤基準のあり方に関する研究

分担研究報告書

生物学的製剤に関連するガイドライン等に関する研究

研究分担者	藤田賢太郎	国立感染症研究所	品質保証・管理部	主任研究官
研究協力者	石井 孝司	国立感染症研究所	品質保証・管理部	部長
	落合 雅樹	国立感染症研究所	品質保証・管理部	室長
	内藤誠之郎	国立感染症研究所	品質保証・管理部	主任研究官
	湯浅 磨里	国立感染症研究所	品質保証・管理部	主任研究官
	板村 繁之	国立感染症研究所	品質保証・管理部	主任研究官
	木所 稔	国立感染症研究所	品質保証・管理部	主任研究官
	佐々木裕子	国立感染症研究所	品質保証・管理部	主任研究官

研究要旨：薬機法第 42 条第 1 項の規定に基づき、ワクチン、血液製剤等の生物学的製剤について、その品質確保のために必要な基準として生物学的製剤基準（生物基）が定められ、その中で製法、性状、品質、貯法等が規定されている。本研究では、今後の生物基のあり方の検討に資することを目的として、国内外の薬局方やガイドライン等に記載されている内容の調査を行った。その結果、日本においては、生物学的製剤の製造、品質管理に関する一般的、包括的な指針や生物学的試験法に関する指針が十分に示されていないことが明らかとなった。今後、生物基の内容を補足するものとしてそれらの指針を作成し、生物基に付随する参考情報という形で整理、公表することが望ましいと考えられた。また、生物基における各条間の統一性、海外薬局方との調和を図るとともに、生物基の作成、改正プロセスの透明性を高め、利用者による生物基に対する理解を深めるために、生物基作成のための指針／手引を作成することが望ましいと考えられた。

A. 研究目的

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；「薬機法」などと略される。）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とされており、同項の規定に基づき、生物学的製剤基準（平成 16 年厚生労働省告示第 155 号）（以下「生物基」という。）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

基準が定められている¹⁾。

本分担研究は、欧米の薬局方、ガイドライン等に記載されている内容を調査し、生物基、日本薬局方、国内のガイドライン等で示されている生物学的製剤に係る指針等との比較を行い、今後の生物基のあり方の検討に資することを目的とした。

B. 研究方法

生物基（令和5年3月31日時点）、日本薬局方、その他国内で発出されているガイドライン等の内容、米国薬局方、欧州薬局方の内容や米国、欧州で発出されているガイドライン、世界保健機関（World Health Organization：WHO）が発行しているガイドライン等の記載内容を調査し、日本における生物学的製剤及び生物学的製剤基準に関連する指針等の必要性について検討を行った。

（倫理面への配慮）

本研究では、倫理面への配慮が必要となる事項はない。

C. 研究結果

1. 生物学的試験法のデザインや結果の解析について

生物学的試験法は動物や細胞を使用することなどから、結果のバラつきが避けられず、それを軽減するために標準物質を使用して相対力価を算出する試験が多い。また、反応の有無等を指標に力価を算出するような半定量的な試験法も存在する。さらに、外れ値が観測されるケースも多く、また、独立して実施した複数回の試験の結果を統合する必要がある場合も存在する。米国薬局方には、そのような生物学的試験法の特徴を踏まえ

て、主に相対力価を算出する試験法に重点を置き、生物学的試験法をデザイン、開発、バリデーションする際や、試験結果を解析する際に留意すべき事項等が生物学的試験法に関する general chapter に示されていた^{2,3,4,5,6)}（なお、米国薬局方の general chapter のうち、1000番台の chapter は適否の判定において必須ではない参考情報となっている）。欧州薬局方においても、生物学的試験法の統計解析に関する general chapter が存在し、結果の信頼性を高めるための試験デザイン、試験結果の統計解析モデル、解析法などについて、具体的な実施例も交えながら詳細に説明されていた⁷⁾（なお、欧州薬局方の general chapter は、general monograph 又は monograph で引用された場合は引用の際に必須要件ではない旨が明示されている場合を除いて必須要件となるが、そうでない場合は参考情報となっている）。

日本においても、日本薬局方の参考情報や、日本も作成に関与している医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use：ICH）のガイドライン（ICH Q2）などに試験法のバリデーションに関する指針が示されており、また分析法の開発に関するガイドライン（ICH Q14）、生物製品の規格及び試験方法の設定に関するガイドライン（ICH Q6B）も存在していたが（注1）、実際に生物学的な試験をデザイン、実施するにあたり、生物学的試験で特に起こりやすい結果のバラツキや偏りを軽減させるための措置や、生物学的試験で得られた試験結果の解析法の詳細などについては、特に示されていなかった^{8,9,10)}。

（注1：ICH Q2(R2)、ICH Q14 は、本報告書

作成時点で日本においてまだ適用されていない。また、ICH Q6B については、従来型のワクチン、全血、血球成分、DNA を成分とする医薬品は適用対象外となっている。）

また、近年、3Rs (Reduction, Replacement, Refinement) の原則に基づき、動物を使用する品質管理試験法 (*in vivo* 試験法) から動物を使用しない試験法 (*in vitro* 試験法) への切替えが進められている。欧州薬局方では、**general chapter** において、*in vivo* 試験法の代替試験法として *in vitro* 試験法を確立する際に考慮すべき事項等、代替試験法への切替えを促進するための指針が提供されていた¹¹⁾。

2. ワクチンの製造、品質管理等に関する一般的事項について

生物基の各条では、製造方法の概要、品質管理試験法などについては規定しているが、ワクチンの特性等を踏まえ、どのような点に留意して製造プロセスを確立し、管理すべきかといった点までは示されておらず、そういった点を補完する包括的な国内ガイドラインも見当たらなかった。なお、我が国には「生物学的製剤等の製造管理及び品質管理基準」、「生物学的製剤等の製造所の構造設備基準」が通知ベースで存在しているが、生物学的製剤等の GMP に関する規制的な側面が強かった^{12, 13)}。

米国薬局方には個別のワクチンに対する各条は存在しないが、ワクチン全般並びに多糖体及び多糖体結合型ワクチン、細菌ワクチン、ウイルスワクチンに係る **general chapter** が存在し、その中でワクチンの製造管理、品質管理に関する留意事項等が示されていた^{14, 15, 16, 17)}。欧州薬局方には、個別のワクチンに対する各条に加え、ヒト用ワクチンに関する

general monograph が存在し、ワクチンの製造や品質管理に関する一般的な事項が規定されているが、欧州薬局方の **general monograph** に示されている事項は要件とされていることから、ガイドライ的な内容は含まれていなかった¹⁸⁾。また、WHO は数多くのワクチン関連ガイドラインを作成しているが、その多くは個々のワクチンごとに作成され、製造、品質管理のみならず、非臨床評価、臨床評価に関する指針を含めた形式となっていた。ただし、ワクチンの安定性評価に関するガイドラインなど、横断的なガイドラインも存在していた¹⁹⁾ (なお、日本では安定性評価については、ICH Q5C ガイドラインがワクチンにも適応可能とされていた²⁰⁾。

また、諸外国においては、例えば、米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration : FDA) が発行している混合ワクチンの評価に関するガイドライン²¹⁾、FDA や WHO が発行している plasmid DNA ワクチンに関するガイドライン^{22, 23)}、WHO が発行している mRNA ワクチンに関するガイドライン²⁴⁾、欧州医薬品庁 (European Medicines Agency : EMA) が発行している組換えウイルスベクターワクチンに関するガイドライン²⁵⁾など、製造、品質管理等に関してワクチンの種類に応じた留意事項等を示したガイドラインも存在していた。日本においても、最近になって組換えウイルスワクチンに関するガイドラインが作成され、その中で組換えウイルスワクチンの製造方法の開発や品質評価に関する指針も示されていた²⁶⁾。

ワクチンの製造では、病原体そのものや防御免疫を付与するための抗原を発現する組換え体などをバンク化したもの(セルバンク、

ウイルスシード)を増殖させる場合が多く、これらを適切に管理することが極めて重要である。セルバンクについては、ICHのガイドライン(ICH Q5A、Q5B、Q5D)において、作製や管理等に関する指針が示されていた^{27, 28, 29}。ただし、ウイルス安全性評価に関する指針(Q5A(R2))については、組換えサブユニットワクチンや組換えウイルスベクター(ただし、ウイルスが工程中に不活化/除去されるものに限る)などには適用されるが、不活化ウイルスワクチン、弱毒生ワクチンなどは適用外となっていた(注2)。一方でウイルスシードについては、どういった特性解析や品質管理試験を実施すべきかを含め、作製や管理等について包括的に示した指針は国内では見当たらなかった。米国においては、米国薬局方やFDAが発行しているGuidance for Industryなどにおいて、ワクチンの製造に使用するウイルスシードの管理等に関する指針が示されていた³⁰。

(注2: ICH Q5A (R2)は、本報告書作成時点で日本においてまだ適用されていない。)

近年、血清を添加しない培地や、遺伝子組換えトリプシンを使用することによって、ウシ血清やブタ由来トリプシンなどを使用せずに製造されるワクチンも増えてきているが、まだ多くのワクチンの製造にこれらの動物由来原料が使用されている。日本においては、生物由来原料基準において、動物由来原料に関して記録に残しておく必要がある情報、当該原料等の製造工程において外来性ウイルス等を不活化又は除去する処理の必要性、当該原料を使用する製品の製造過程においてウイルス試験を実施する必要性、また、反芻動物由来原料については、伝達性海綿状脳症(TSE)のリスク低減措置として使用部

位、原産国に関する規定等が定められていた³¹。しかしながら、これらの原料に対して具体的にどのように製造管理、品質管理を行うかについては、十分に示されていないと思われた。米国においては、米国薬局方や米国連邦規則集(Code of Federal Regulations: CFR)、FDAが発行しているGuidance for Industryなどでウシ血清等の動物由来原料の製造管理、品質管理に関する要件や指針を示していた^{30, 32, 33}。欧州については、欧州薬局方にウシ血清に関する各条が存在し³⁴、EMAのガイドラインにおいても、ウシ血清やブタトリプシンに関する指針が示されていた^{35, 36}。また、WHOもガイドラインにおいて生物由来原料の管理に関する指針を示していた³⁷。なお、日本においても動物用医薬品の分野では、ウシ血清に対して実施すべき試験(無菌性に関する試験、外来性ウイルス等に関する試験)が動物用生物学的製剤基準に規定されていた³⁸。

一部のワクチンは動物由来の初代培養細胞を使用して製造されているが、由来動物の適格性や初代培養細胞の管理などについては、ICH Q5Dや日本薬局方の参考情報に一定程度示されていた^{29, 39}。また、ワクチンの中には、製造や試験に特定病原体感染防止条件(specific pathogen-free: SPF)動物に由来する材料(発育鶏卵等)を使用している製剤も存在するが、日本薬局方の参考情報等では、由来となるSPF動物の具体的な衛生管理については触れられていなかった。欧州薬局方にはワクチンの製造及び品質管理に使用するニワトリ由来の材料の元となるSPF鶏群に関するgeneral chapterが存在し、SPF鶏群の確立や管理(特定の病原体に対する試験を含む)について記載されていた⁴⁰。米

国においても、米国薬局方の **general chapter** や **Guidance for Industry** でワクチンの製造に使用する発育鶏卵(鶏卵が由来する鶏群の管理も含め)に関する事項が記載されていた^{17,30)}。なお、日本においても動物用医薬品の分野では、動物用のワクチン等に適用される動物用生物学的製剤基準において、生ワクチン等の製造に使用する発育鶏卵の由来鶏群等に関する規定(病原体に関する検査に関する規定を含む)が存在していた^{38,41)}。

ワクチンの中には、アジュバントが含まれる製剤も多いが、米国薬局方の **general chapter** や欧州薬局方の **general monograph** ではアジュバントの品質管理等についても記載されていた^{14, 15, 16, 17, 18)}。さらに欧州では、ワクチンに含まれるアジュバントに関するガイドラインが存在し、その中でアジュバントそのものやアジュバントと抗原を混合したものに対する品質管理に関する指針が示されていた⁴²⁾ (なお、当該ガイドラインには、非臨床、臨床に関する指針も含まれていたが、現在それらは無効となっている)。また、WHO は、ワクチンアジュバント及びアジュバント含有ワクチンの非臨床評価に関するガイドラインにおいて、非臨床試験や人での初回臨床試験に使用するロットに限定した記述になっているものの、アジュバント及びアジュバント含有ワクチンの品質管理等に関する指針を示していた⁴³⁾。日本においては、アジュバントを含有するワクチンの非臨床試験、臨床試験において留意すべき事項等はガイドラインに示されているが^{44,45)}、アジュバントに特化した品質管理に関する指針は見当たらなかった。また、米国薬局方の **general chapter** では安定剤、防腐剤といった添加物や、製造工程由来不純物(細胞由来

不純物、抗生物質、不活化剤等)の管理等についても記載されており¹⁴⁾、また、日本でも適用されている **ICH Q6B** ガイドライン(ただし、従来型のワクチンは適用対象外)においても、原薬や製剤に対する規格及び試験方法の設定に加え、原材料、不純物、添加剤等の管理に関する指針が示されていた¹⁰⁾。

3. 抗毒素製剤の製造、品質管理に関する一般的事項について

生物基においては、それぞれの抗毒素製剤の各条において、製造方法や品質管理試験について規定されているが、免疫に用いる動物は動物種のみ、また免疫原についても毒(素)又はトキシイドを使用する旨しか規定されていなかった¹⁾。欧州においては、欧州薬局方に免疫動物の血清又は血漿から製造されるヒト用抗血清に関する **general monograph** が存在し⁴⁶⁾、また、EMA のガイドラインも存在していた⁴⁷⁾。これらにおいては、免疫に用いる動物(飼養要件を含む)、免疫原の品質管理、免疫動物の監視、採血、血清回収に関する要件や、免疫グロブリン/免疫血清の特性解析、製造における留意事項等についても示されていた。また、WHO は抗ヘビ毒免疫グロブリンに関するガイドライン(他の類似製剤にも適用可能としている)を作成しており、その中では免疫原となる毒を採取するヘビやその飼育施設等の管理、ヘビ毒の採取、採取したヘビ毒の品質管理、免疫動物の選択及び管理(免疫後の管理を含む)、動物への免疫、血漿の採取及び品質管理、抗ヘビ毒免疫グロブリンの製造及び品質管理、ウイルス安全性に関する対策等に関する指針が詳細に示されていた⁴⁸⁾ (また、動物に対する倫理面への配慮等についても示されてい

た)。

4. 血漿分画製剤の製造、品質管理に関する一般的事項について

血漿分画製剤の生物基の各条及び通則において、製造に使用される原血漿に対して生物由来原料基準が適用される旨規定されていた¹⁾。生物由来原料基準（血液製剤総則）においては、血漿分画製剤に用いる血液の提供者（ドナー）の適格性、採血法、原料等（血液、血漿）とその保存方法、血液に対して実施する血清学的検査、原血漿に対して実施する核酸増幅検査（NAT）、原血漿の保存方法、記録に保存すべき事項などが規定されていた³⁾。NATの実施については、「血液製剤のウイルスに対する安全性確保を目的とした核酸増幅検査（NAT）の実施に関するガイドライン」において、試験法の確立や実施において留意すべき事項等が示されていた⁴⁾。また、血漿分画製剤のウイルスに対する安全性確保対策については、「血漿分画製剤のウイルスに対する安全性確保に関するガイドライン」に原則的な考え方（製造工程におけるウイルス除去／不活化及びウイルス検査の実施、ウイルスクリアランス能の評価など）が示されていた⁵⁾。

欧州薬局方においては、各血漿分画製剤に対する monograph に加えて、血漿分画製剤の製造に用いられるヒト血漿に関する monograph が存在し、ドナー要件（ただし、欧州評議会の recommendation や欧州連合の指令等を参照している）や献血に対する検査などに加え、採血法や回収する目的タンパク質に応じた血漿の保存条件、血漿に対して実施することが望ましい試験、プール血漿に対する試験なども示されていた⁵⁾。また、欧

州においては血漿分画製剤に関するガイドラインも作成されており、血漿分画製剤の製造や品質管理、外来性のウイルス等に対する安全性確保対策などについて、指針が示されていた⁵²⁾。米国薬局方にも、ヒト血漿に関する general chapter が存在し、血漿の採取や処理方法（抗凝固処理や保存方法を含む）、ドナースクリーニング、献血に対する検査など、ヒト血漿に係る品質管理の原則や規制の概要が示されていた⁵³⁾。さらに、米国薬局方には血漿分画製剤の製造に用いられるヒト血漿のウイルス検査に関する general chapter も存在し、どの病原体に対してどのような検査を行うかについて、より詳細に示されており、また、米国と EU における要件の違いについても示されていた⁵⁴⁾。WHO も血漿分画製剤の製造に用いられるヒト血漿に関する詳細な指針を示したガイドラインを作成しており⁵⁵⁾、他の血液、血液成分、血漿分画製剤に関する WHO ガイドライン⁵⁶⁾や血漿分画製剤のウイルス安全性に関する WHO ガイドライン⁵⁷⁾などと合わせ、血漿分画製剤の製造、品質管理に有用となる包括的な指針を提供していた。

5. 医薬品各条等の作成、利用に関する手引等について

欧州医薬品医療品質部門（European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare : EDQM）は、欧州薬局方の monograph や general chapter を作成、利用する際の手引を医薬品の種類ごとに作成しており⁵⁸⁾、ワクチン・抗血清に関する手引やヒト血漿由来製品に関する手引も存在していた^{59, 60)}。この手引には、monograph (general monograph, individual monograph)、と general

chapter との関係性、要件とされる事項／参考となる情報の区別、各条に規定されている試験法以外の方法の採用、monograph や general chapter を新たに作成又は改正する際の手順、monograph 内の構成（項目）や規定される事項などについて解説がされていた。なお、国内でも日本薬局方については、原案の作成方針や記載方法等に関する指針が日本薬局方原案作成要領に示されていた⁶¹⁾。

D. 考察

本研究において、欧米等の薬局方やガイドライン等に記載されている内容、国内の生物基、日本薬局方、その他のガイドライン等に記載されている内容を調査したところ、日本においては、欧米等において示されている生物学的製剤の製造、品質管理に関する指針のうち、特に生物学的試験法のデザインや結果の解析に関する指針、ワクチン、抗毒素製剤、血漿分画製剤の製造、品質管理に関する一般的、包括的な指針が十分に提供されていないと考えられた。昨年度の分担研究において、生物基の各条に設定されている試験項目が、各条間や欧州薬局方との間で異なっていることを報告したが⁶²⁾、製剤種に応じた製造、品質管理に関する一般的かつ包括的な指針があれば、各条間の試験項目の統一性や、海外薬局方との調和が図られる可能性がある。また、生物学的試験法においては、測定対象（標準物質を含む）や試験に使用する材料等の不安定性、試験手順の複雑さなどにより、物理化学的試験法に比べてバラツキが大きくなる傾向があり、外れ値／異常値、欠測値なども発生しやすいため、恣意的な判断を防ぎ、信頼性の高い試験結果を得るためには、綿密な試験デザイン、試験結果解析法の確立

が必要である。さらに、3Rs の観点から、動物を使用しない代替試験法の確立も求められているが、代替試験法の導入は欧米等が先行している状況にある。このような点を踏まえると、日本においても、生物学的試験法の確立、評価、結果解析等に関する指針が作成されることが望ましいと考えられる。

米国薬局方や欧州薬局方には、日本薬局方と同様に、医薬品の品質を確保するための必須要件ではないものの、製造及び品質管理を行うにあたって推奨される事項や留意すべき事項等を示した指針が general chapter（日本薬局方では参考情報）に収載されていた。米国薬局方や欧州薬局方は、ワクチン等の生物学的製剤にも適用されるため、生物学的製剤に対しても適用される内容や生物学的製剤に特化した内容の指針等も含まれているが、日本薬局方では、一部の生物学的製剤の各条も存在するものの、生物学的製剤の要件は生物学的製剤基準を参照する形となっており、生物学的製剤（生物基収載医薬品）に対してのみ適用される参考情報は含まれていない。一方で、生物基は minimum requirement としての性格から、製造及び品質管理に関する要件のみが示されており、要件設定の背景や、要件でないものの推奨される事項／留意すべき事項、個々の製造ロットに対しては試験を実施する必要はないが特性解析として確認しておくべき事項など、品質確保のために重要となる指針等は含まれていない。生物学的製剤の製造及び品質管理に関する必須要件そのものを把握するためには効率的と言えるかもしれないが、他の通知等によって発出される医薬品の製造、品質管理に関する要件、指針などの中から、生物学的製剤に対して適用される部分を漏れな

く把握し、またそのアップデートも把握し続けるという作業には、相当の労力、知識、経験等が要求される。とりわけ、生物学的製剤が使用される側の一般的な国民がそれを把握するにはハードルがかなり高いと考えられるため、どのような管理がなされた医薬品が供給されているのか一般向けに公表することでワクチン忌避などへの対応の一助になることが期待できる。したがって、生物学的製剤の製造及び品質管理に関する一般的、包括的な指針が作成され、それが生物基の参考情報として公開されることが望ましいと考えられる。他の医薬品等にも適用される指針等については生物基に盛り込む必要はないが、生物学的製剤に対しても適用されるような指針等については、必要に応じて参照するようにし、全体像を漏れなく把握できるようにすることが望ましい。また、近年は新規モダリティを用いた製剤が次々と開発され、アジュバント開発スピードも速いことから、指針側の対応（アップデート）が追いつかないという可能性も考えられる。生物基の参考情報に収載する指針では頻繁に更新が必要となるような事項までは盛り込まずに基本的な管理戦略、考え方等を示し、基幹となる指針が頻繁に更新されたり、指針の内容が実態と合わなくなったりする事態を避けるような方策（小規模なアップデート、補足等はQ&Aで対応するなど）が必要かもしれない。

欧州においては、欧州薬局方の **monograph** や **general chapter** を作成、利用する際の手引が作成されていた。こういった手引の存在は、薬局方の作成に係る透明性を高めるとともに、各条間の統一性確保や利用者の薬局方への理解の一助となると考えられる。日本薬局方においても、原案の作成方針や記載方法等

に関する指針が日本薬局方原案作成要領に示されているが、生物基にはそういった指針／手引は存在しない。生物基の各条は他の既存の各条の記載を参考にしながら作成されるのが慣例となっているが、各条間で十分に統一が図られておらず⁶³⁾、その作成、改正プロセスに関する透明性も高いとは言えない。したがって、生物基においても生物基作成に関する指針／手引を作成することが望ましいと考えられた。

E. 結論

生物基には **minimum requirement** として、市場に出荷される生物学的製剤が最低限満たすべき事項が示されているが、日本薬局方、米国薬局方及び欧州薬局方には、必須要件以外にも、医薬品の製造及び品質管理を行う上で推奨される事項、参考となる事項が含まれている。欧米等で発行されている薬局方、ガイドラインに関する調査結果から、日本においては、生物学的製剤の製造、品質管理に関する一般的、包括的な指針や生物学的試験法に関する指針が十分に示されていないことが明らかとなった。日本においても、今後、生物基の内容を補足するものとしてそのような指針を作成して、生物基に付随する参考情報という形で整理、公表することにより、生物基を従来の単なる要件、規格を集めたもの（規格基準集）という位置づけから、生物学的製剤の開発、製造管理、品質管理をより効果的、効率的に行うための標準文書という位置づけに引き上げることが望ましいと考えられた。

また、生物基における各条間の統一性、海外薬局方との調和を図るとともに、生物基の作成、改正プロセスの透明性を高め、

利用者による生物基に対する理解を深めるために、生物基作成のための指針／手引を作成することが望ましいと考えられた。

なお、本報告書は、本研究の分担研究者の個人的な見解に基づくものであり、当該研究者が所属する組織の公式見解を示すものではないことにご留意いただきたい。

F. 研究発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 なし

(参考文献)

- 1) 生物学的製剤基準
- 2) U.S. Pharmacoeia, General chapter 111: Design and Analysis of Biological Assays
- 3) U.S. Pharmacoeia, General chapter 1030: Biological Assay Chapters—Overview and Glossary
- 4) U.S. Pharmacoeia, General chapter 1032: Design and Development of Biological Assays
- 5) U.S. Pharmacoeia, General chapter 1033: Biological Assay Validation
- 6) U.S. Pharmacoeia, General chapter 1034: Analysis of Biological Assays
- 7) European Pharmacopoeia, General chapter 5.3: Statistical analysis of results of biological assays and tests
- 8) ICH Guideline, Q2(R2): Validation of Analytical Procedures
- 9) ICH Guideline, Q14: Analytical Procedure Development
- 10) ICH Guideline, Q6B: Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products
- 11) European Pharmacopoeia, General chapter 5.2.14: Substitution of in vivo method(s) by in vitro method(s) for the quality control of vaccines
- 12) 生物学的製剤等の製造管理及び品質管理基準
- 13) 生物学的製剤等の製造所の構造設備基準
- 14) U.S. Pharmacoeia, General chapter 1235: Vaccines for Human Use—General Considerations
- 15) U.S. Pharmacoeia, General chapter 1234: Vaccines for Human Use—Polysaccharide and Glycoconjugate Vaccines
- 16) U.S. Pharmacoeia, General chapter 1238: Vaccines for Human Use—Bacterial Vaccines
- 17) U.S. Pharmacoeia, General chapter 1239: Vaccines for Human Use—Viral Vaccines
- 18) European Pharmacopoeia, General monograph: Vaccines for human use
- 19) Guidelines on stability evaluation of vaccines (WHO TRS No. 962 Annex 3)
- 20) ICH Guideline, Q5C: Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products
- 21) Guidance for Industry for the Evaluation of Combination Vaccines for Preventable Diseases: Production, Testing and Clinical Studies (FDA, 1997)
- 22) Guidance for Industry: Considerations for Plasmid DNA Vaccines for Infectious Disease Indications (FDA, 2007)
- 23) Guidelines on the quality, safety and efficacy of plasmid DNA vaccines (WHO

- TRS No. 1028 Annex 2)
- 24) Evaluation of the quality, safety and efficacy of messenger RNA vaccines for the prevention of infectious diseases: regulatory considerations (WHO TRS No. 1039 Annex 3)
- 25) Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of live recombinant viral vectored vaccines (EMA/CHMP/VMP/141697/2009)
- 26) 感染症の予防を目的とした組換えウイルスワクチンの開発に関するガイドライン
- 27) ICH Guideline, Q5A(R2): Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin
- 28) ICH Guideline, Q5B: Analysis of Expression Construct in Cells Used for Production of r-DNA Derived Protein Products
- 29) ICH Guideline, Q5D: Derivation and Characterization of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products
- 30) Guidance for Industry: Characterization and Qualification of Cell Substrates and Other Biological Materials Used in the Production of Viral Vaccines for Infectious Disease Indications (FDA, 2010)
- 31) 生物由来原料基準
- 32) U.S. Pharmacopoeia, General chapter 1024: Bovine Serum
- 33) 9 CFR Section 113
- 34) European Pharmacopoeia, Monograph: Bovine serum
- 35) Use of bovine serum in the manufacture of human biological medicinal products (EMA/CHMP/BWP/457920/2012 rev.1)
- 36) Use of porcine trypsin used in the manufacture of human biological medicinal products (EMA/CHMP/BWP/814397/2011)
- 37) Recommendations for the evaluation of animal cell cultures as substrates for the manufacture of biological medicinal products and for the characterization of cell banks (WHO TRS No. 978 Annex 3)
- 38) 動物用生物学的製剤基準、生ワクチン製造用材料
- 39) 日本薬局方参考情報、日本薬局方の通則等に規定する動物由来医薬品起源としての動物に求められる要件 (G3-15-141)
- 40) European Pharmacopoeia, General chapter 5.2.2: Chicken flocks free from specified pathogens for the production and quality control of vaccines
- 41) 動物用生物学的製剤基準、シードロット規格
- 42) Guideline on adjuvants in vaccines for human use (EMA/CHMP/VEG/134716/2004)
- 43) Guidelines on the nonclinical evaluation of vaccine adjuvants and adjuvanted vaccines (WHO TRS No. 987 Annex 2)
- 44) 感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン
- 45) 感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン
- 46) European Pharmacopoeia, General monograph: Immunoserum for human use, animal

- 47) Guideline on production and quality control of animal immunoglobulins and immunosera for human use (EMA/CHMP/BWP/3354/1999 rev.1)
- 48) Guidelines for the production, control and regulation of snake antivenom immunoglobulins (WHO TRS No. 1004 Annex 5)
- 49) 血液製剤のウイルスに対する安全性確保を目的とした核酸増幅検査 (NAT) の実施に関するガイドライン
- 50) 血漿分画製剤のウイルスに対する安全性確保に関するガイドライン
- 51) European Pharmacopoeia, Monograph: Human plasma for fractionation
- 52) Guideline on plasma-derived medicinal products (EMA/CHMP/BWP/706271/2010)
- 53) U.S. Pharmacopoeia, General chapter 1180: Human Plasma
- 54) U.S. Pharmacopoeia, General chapter 1240: Virus Testing of Human Plasma for Further Manufacture
- 55) WHO Recommendations for the production, control and regulation of human plasma for fractionation (WHO TRS No. 941 Annex 4)
- 56) Requirements for the collection, processing and quality control of blood, blood components and plasma derivatives (WHO TRS No. 840 Annex 2)
- 57) Guidelines on viral inactivation and removal procedures intended to assure the viral safety of human blood plasma products (WHO TRS No. 924 Annex 4)
- 58) Ph. Eur. Technical Guides <https://www.edqm.eu/en/ph-eur-technical-guides>
- 59) Guide for the elaboration and use of monographs on vaccines and immunosera for human use (EDQM, 2019)
- 60) Technical guide for elaboration and use of monographs on human plasma-derived products (EDQM, 2015)
- 61) 日本薬局方原案作成要領
- 62) 厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業）「生物学的製剤基準のあり方に関する研究」令和4年度 総括・分担研究報告書
- 63) 厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業）「生物学的製剤基準のあり方に関する研究」令和3年度 総括・分担研究報告書