

○厚生労働省告示第百二号

薬事法（昭和三十五年法律第百四十五号）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）の一部を次のように改正する。

平成二十六年三月二十四日

厚生労働大臣 田村 憲久

医薬品各条の部インフルエンザHAワクチンの条2・3中「3. 2. 10」を「3. 2. 9」に改め、同条3・1・4中「3. 2. 9」を「3. 2. 8」に改める。

医薬品各条の部沈降インフルエンザワクチン（H5N1株）の条の次に次の二条を加える。

沈降細胞培養インフルエンザワクチン（H5N1株）

1 本質及び性状

本剤は、不活化したインフルエンザウイルス（H5N1株）（以下「ウイルス」という。）を含む液にアルミニウム塩を加えて、不溶性とした液剤である。振り混ぜるとき均等に白濁する。

2 製法

2. 1 原材料

2. 1. 1 ウイルス・シードロット

別に定めるウイルス株を用いる。その株を用いてシードロットを作製する。ただし、定められた

条件の下で継代を行い、かつ、その継代数が所定の継代数を超えてはならない。

2. 1. 2 セル・バンク

本剤の製造に相当と認められた株化細胞を用いてセル・バンクを作製する。ただし、定められた培養条件の下で継代を行い、かつ、その継代数が所定の継代数を超えてはならない。

2. 1. 3 培養液

細胞培養及びウイルス培養に使用する培地は、血清、抗生物質その他人体に高度のアレルギーを起こすおそれのあるものを用いてはならない。

2. 2 原液

2. 2. 1 細胞培養

細胞培養は、セル・バンクから行い、継代数が所定の継代数を超えてはならない。

培養細胞について、3. 1の試験を行う。

2. 2. 2 ウイルス培養上清

培養細胞にウイルス・シードを接種し、適当な培養条件でウイルスを増殖させた後、ウイルス培養上清を得る。

ウイルス培養上清について、3. 2の試験を行う。

2. 2. 3 ろ過、不活化及び精製

ウイルス培養上清をろ過し、適切な条件で不活化処理し、精製濃縮したものを原液とする。安定性を保持するためにホルマリン又はこれと同等な作用を有する物質を加えることができる。

原液について、3. 3の試験を行う。

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、最終バルクを作る。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 培養細胞の試験

培養細胞の一部を対照培養細胞とし、ウイルスを接種することなく、ウイルス培養と同等の条件で培養するとき、細胞変性を認めてはならない。また、培養終了時にモルモット赤血球を添加するとき、赤血球吸着を認めてはならない。

3. 2 ウイルス培養上清の試験

3. 2. 1 無菌試験

一般試験法の無菌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. 2 マイコプラズマ否定試験

一般試験法のマイコプラズマ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. 3 原液の試験

3. 3. 1 無菌試験

一般試験法の無菌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. 2 力価試験

一元放射免疫拡散試験又はH A含量試験を行う。

3. 3. 2. 1 一元放射免疫拡散試験

標準抗原及び参照抗インフルエンザH A抗血清を用いてH Aの含量（相当値）を測定する。

3. 3. 2. 1. 1 材料

検体、標準インフルエンザH A抗原（一元放射免疫拡散試験用）（以下「標準抗原」という。）及び本剤に含まれるウイルス株に対応する特定量の参照抗インフルエンザH A抗血清を含むアガロースゲル（以下「SRDプレート」という。）を用いる。

3. 3. 2. 1. 2 試験

検体及び標準抗原は、適当な界面活性剤により前処理を行う。0.05w/v%アジ化ナトリウム加Dulbeccoリン酸塩緩衝塩化ナトリウム液（pH7.4）を用いて、検体及び標準抗原についてそれぞれ適当な希釈列を作り、SRDプレート上に調製されたウエルに適当な一定量ずつ分注してSRDプレートが乾燥しないように湿った容器中に20～25℃で18時間以上置く。次いで、S

R D プレート を水洗し、乾燥させた後染色処理をし、染色された拡散円の直径を測定する。

3. 3. 2. 1. 3 判定

試験の成績を統計学的に処理して検体中のH A の含量（相当値）を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 2. 2 H A 含量試験

一元放射免疫拡散試験法の標準抗原又は参照インフルエンザH A 抗血清が利用できない場合に行う。

3. 3. 2. 2. 1 試験

一般試験法のたん白質定量法により求めたたん白質含量に別に定める方法により求めたH A 含有率を乗じることによりH A の含量（相当値）を求める。

3. 3. 2. 2. 2 判定

3. 3. 2. 2. 1 で求めたH A の含量（相当値）は承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 3 不活化試験

検体を製造に用いる細胞に接種し、適当量の培地を加えて3日間以上培養する。次いで培養上清を集め、これを1代目試料とする。1代目試料を細胞に接種し、適当量の培地を加えて3日間以上

培養した後、培養上清を集め、これを2代目試料とする。2代目試料について更に1回同様の操作を行い、得られた試料を3代目試料とする。

3代目試料に赤血球を添加するとき、赤血球凝集を認めてはならない。なお、本試験には、同等の感受性のある他の適当な培養細胞を用いることができる。

3. 3. 4 pH試験

一般試験法のpH測定法を準用して試験するとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 5 発熱試験

検体を生理食塩液にて希釈し、1 mL中のたん白質含量を最終バルク 1 mL中のたん白質含量の1 / 2以上としたものを試料とする。動物の体重1 kgにつき1 mLを接種して、一般試験法の発熱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 ホルムアルデヒド含量試験

一般試験法のホルムアルデヒド定量法を準用して試験するとき、0.01 w / v %以下でなければならない。

3. 4 小分製品の試験

3. 4. 1 無菌試験

一般試験法の無菌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. 4. 2 たん白質含量試験

一般試験法のたん白質定量法を準用して試験するとき、1 mL中240 μ g以下でなければならない。

3. 4. 3 pH試験

一般試験法のpH測定法を準用して試験するとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 4. 4 チメロサール含量試験

保存剤としてチメロサールを用いる場合は、一般試験法のチメロサール定量法を準用して試験するとき、0.012w/v%以下でなければならない。

3. 4. 5 ホルムアルデヒド含量試験

一般試験法のホルムアルデヒド定量法を準用して試験するとき、0.01w/v%以下でなければならない。

3. 4. 6 アルミニウム含量試験

一般試験法のアルミニウム定量法又はこれと同等の方法により試験するとき、アルミニウム含量は1 mL中0.5mg以下でなければならない。

3. 4. 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。

3. 4. 8 エンドトキシン試験

一般試験法のエンドトキシン試験法を準用して試験するとき、15.0EU/mL以下でなければならぬ。

3. 4. 9 表示確認試験

赤血球凝集反応によって行う。

4 貯法及び有効期間

貯法は、遮光して、10℃以下で凍結を避けて保存する。

有効期間は、承認された期間とする。

乳濁細胞培養インフルエンザHAワクチン（H5N1株）

1 本質及び性状

本剤は、不活化したインフルエンザウイルス（H5N1株）（以下「ウイルス」という。）のヘムアグルチニン（以下「HA」という。）を含む抗原製剤（澄明又はわずかに白濁した液剤）に、免疫補助剤である専用混和液（白色～淡黄白色の乳濁液）を混和させた白色の均質な乳濁剤である。

2 製法

2. 1 抗原製剤

2. 1. 1 原材料

2. 1. 1. 1 ウイルス・シードロット

別に定めるウイルス株を用いる。その株を用いてシードロットを作製する。ただし、定められた培養条件の下で継代を行い、かつ、その継代数が所定の継代数を超えてはならない。

2. 1. 1. 2 セル・バンク

本剤の製造に相当と認められた細胞株を用いてセル・バンクを作製する。ただし、定められた培養条件の下で継代を行い、かつ、その継代数が所定の継代数を超えてはならない。

2. 1. 1. 3 培養液

細胞培養及びウイルス培養に使用する培地には、適当な細胞増殖因子、0.002w/v%以下のフェノールレッド及び必要最少量の抗生物質を加えることができる。ただし、ペニシリン及び他のβ-ラクタム系抗生物質を加えてはならない。

2. 1. 2 原液

2. 1. 2. 1 細胞培養

細胞培養は、セル・バンクから行い、継代数が所定の継代数を超えてはならない。培養細胞について、3. 1の試験を行う。

2. 1. 2. 2 ウイルス浮遊液

培養細胞にウイルス・シードを接種し、適当な培養条件でウイルスを増殖させたものをウイルス浮遊液とする。

ウイルス浮遊液について、3. 2の試験を行う。

2. 1. 2. 3 不活化及び精製

ウイルス浮遊液を適当な方法で不活化及び精製したものを原液とする。

原液について、3. 3の試験を行う。

2. 1. 3 最終バルク

原液を緩衝性の生理食塩液等で希釈し、最終バルクを作る。適当な保存剤及び安定剤等を用いることができる。

2. 2 専用混和液

スクワレン及びトコフェロールと緩衝液を混合した乳濁液を乳剤バルクとし、乳剤バルクを集めて専用混和液の最終バルクとする。

3 試験

3. 1 培養細胞の試験

培養細胞500mL以上に相当する量を対照培養細胞とし、ウイルスを接種することなく、ウイルス培養と同等の条件で培養するとき、細胞変性を認めてはならない。また、培養終了時に、モルモット又はニワトリ血球を添加するとき、血球吸着を認めてはならない。

3. 2 ウイルス浮遊液の試験

一般試験法の無菌試験法及びマイコプラズマ否定試験法を準用して試験するとき、それぞれに適合しなければならない。

3. 3 原液の試験

3. 3. 1 無菌試験

一般試験法の無菌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. 2 不活化試験

発育鶏卵を用いた不活化試験又は培養細胞を用いた不活化試験を行う。

3. 3. 2. 1 発育鶏卵を用いた不活化試験

10～12日齢の発育鶏卵6個以上を用い、1個当たり検体0.2mLを尿膜腔内に注射して 34 ± 1 ℃において3日間置いた後、それぞれの卵の尿膜腔液を集め、これを試料として再び同様に操作する。

試料を注射した卵の尿膜腔液についてニワトリ赤血球凝集試験を行うとき、いずれも陰性でなければならない。ただし、陽性の卵がある場合には、その尿膜腔液を等量ずつ混合し、その0.2mLずつを卵6個以上の尿膜腔内に注射して 34 ± 1 ℃において3日間置いた後、その尿膜腔液についてニワトリ赤血球凝集試験を行うとき、いずれも陰性でなければならない。

3. 3. 2. 2 培養細胞を用いた不活化試験

検体を製造に用いる細胞に接種し、7日間培養する。この培養上清を集め、これを1代目試料

とする。1代目試料を細胞に接種し、7日間培養した後、培養上清を集め、これを2代目試料とする。

これらの試料について赤血球凝集試験を行うとき、2代目試料の赤血球凝集価は、1代目試料と比較して、増加してはならない。なお、本試験には、同等の感受性のある他の適当な培養細胞を用いることができる。

3. 3. 3 力価試験

一元放射免疫拡散試験又はHA含量試験を行う。

3. 3. 3. 1 一元放射免疫拡散試験

標準抗原及び参照抗インフルエンザHA抗血清を用いてHAの含量（相当値）を測定する。

3. 3. 3. 1. 1 材料

検体、標準インフルエンザHA抗原（一元放射免疫拡散試験用）（以下「標準抗原」という。）及び本剤に含まれるウイルス株に対応する特定量の参照抗インフルエンザHA抗血清を含むアガロースゲル（以下「SRDプレート」という。）を用いる。

3. 3. 3. 1. 2 試験

検体及び標準抗原は、適当な界面活性剤により前処理を行う。

0.05w/v%アジ化ナトリウム加Dulbeccoリン酸塩緩衝塩化ナトリウム液（pH7.4）を用いて

、検体及び標準抗原についてそれぞれ適当な希釈列を作り、SRDプレート上に調製されたウェルに適当な一定量ずつ分注してSRDプレートが乾燥しないように湿った容器中に20～25℃で18時間以上置く。次いで、SRDプレートを水洗し、乾燥させた後染色処理をし、染色された拡散円の直径を測定する。

3. 3. 3. 1. 3 判定

試験の成績を統計学的に処理して検体中のHAの含量（相当値）を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 3. 2 HA含量試験

一元放射免疫拡散試験法の標準抗原又は参照インフルエンザHA抗血清が利用できない場合に行う。

3. 3. 3. 2. 1 試験

一般試験法のたん白質定量法により求めたたん白質含量に別に定める方法により求めたHA含有率を乗じることによりHAの含量（相当値）を求める。

3. 3. 3. 2. 2 判定

3. 3. 3. 2. 1で求めたHAの含量（相当値）は承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 4 分画試験

密度勾配用遠心管（規格は直径1 / 2、長さ2インチ）に、20%及び50%分画用白糖試液を用いて全量4.8mLの20～50%しょ糖直線濃度勾配を作る。

検体を20%分画用白糖試液で約300CCA/mL（ミラー・スタンレー変法による）又はHAの含量が約30 μ g/mLとなるように希釈したもの0.2mLを遠心管に重層し、スインギングバケット型ローターを用い、4 \pm 1 $^{\circ}$ Cにおいて、最大径における加重約100000 gで90分間遠心する。遠心直後、遠心管内容を0.25mLずつに分画し、各画分の赤血球凝集価及びしょ糖濃度を測定し、そのときの遠心分画像からウイルス粒子の分解を確認する。遠心管内容の上層2.5mLと下層2.5mL中の画分に分布する赤血球凝集価をそれぞれ合計したとき、又は上層及び下層のそれぞれを合わせたものについて赤血球凝集価を測定したとき、上層分画中の赤血球凝集価が下層よりも高くなければならない。以上の成績からウイルス粒子の分解度に疑問がある場合は、電子顕微鏡により観察し、ウイルス粒子の分解が確認された場合、試験に適合するものとする。

3. 4 小分製品の試験

3. 4. 1 抗原製剤の試験

小分製品のうち、抗原製剤について、別に規定する場合を除き、専用混和液と混和する前に次の試験を行う。

3. 4. 1. 1 pH試験

一般試験法のpH測定法を準用して試験するとき、7.1～7.6でなければならない。

3. 4. 1. 2 たん白質含量試験

一般試験法のたん白質定量法を準用して試験するとき、1 mL中95 μ g以下でなければならない。

3. 4. 1. 3 チメロサール含量試験

保存剤としてチメロサールを用いる場合は、一般試験法のチメロサール定量法を準用して試験するとき、0.001～0.003 w / v % でなければならない。

3. 4. 1. 4 無菌試験

一般試験法の無菌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. 4. 1. 5 異常毒性否定試験

専用混和液との混和液を検体とする。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、検体の量は、動物 1 匹当たり0.5mLとする。

3. 4. 1. 6 エンドトキシン試験

一般試験法のエンドトキシン試験法を準用して試験するとき、20EU/mL以下でなければならない。

3. 4. 1. 7 力価試験

3. 3. 3を準用して試験するとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 4. 1. 8 表示確認試験

赤血球凝集反応によって行う。

3. 4. 2 専用混和液の試験

小分製品のうち、専用混和液について、抗原製剤と混和する前に次の試験を行う。

3. 4. 2. 1 無菌試験

一般試験法の無菌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. 4. 2. 2 スクワレン含量試験

液体クロマトグラフ法によりスクワレン含量を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 4. 2. 3 トコフェロール含量試験

液体クロマトグラフ法によりトコフェロール含量を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

4 貯法及び有効期間

有効期間は、承認された期間とする。

医薬品名条の部カヌスウイルス抗毒素（カヌスウイルス抗毒素）の条1中「*C. welchii*」を「*C. welchii*」

に、「*C. novyi*」を「*C. novyi*」に改める。

医薬品各条の部乾燥ガスエソウマ抗毒素（乾燥ガスエソウマ抗毒素）の条1中「*C. welchii*」を「*C. welchii*」に、「*C. novyi*」を「*C. novyi*」に改める。

医薬品各条の部ジフテリアトキソイドの条3・2・6を次のように改める。

3. 2. 6 無毒化試験

検体及びこれを37℃に20日間置いた試料にそれぞれ体重300～400 g のモルモット4匹以上を用い、1匹当たり5 mLを皮下に注射して30日間以上観察する。

この間、いずれの動物も毒素による中毒死、壊死、麻痺等の中毒症状、著しい体重減少、その他の異常を示してはならない。

医薬品各条の部不活化ポリオワクチン（ソークワクチン）の条3・3・2中「Du」を「DU」に改める。

医薬品各条の部解凍人赤血球液の条5・2中「濾過の直接の容器への記載をもって代えることができない。」を削る。

医薬品各条の部乾燥人フィブリノゲンの条5・1中「補題45」を「補題44」に改める。

医薬品各条の部乾燥人血液凝固第Ⅷ因子の条3・2・2、乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子の条3・3・3・4及び3・7、乾燥人血液凝固第Ⅸ因子複合体の条3・7、乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子の条

3・7並びに抗破傷風人免疫グロブリンの条2・3中「単位」を「国際単位」に改める。

医薬品各条の部乾燥抗破傷風人免疫グロブリンの条2・3中「単位」を「国際単位」に改め、同条3・7ただし書中「、マウスの観察期間は3日間とし」を削り、同条3・8ただし書中「ただし」の下に「、マウスの観察期間は3日間とし」を加える。

医薬品各条の部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の条2・3中「単位」を「国際単位」に改め、同条3・7ただし書中「、マウスの観察期間は3日間とし」を削り、同条3・8ただし書中「ただし」の下に「、マウスの観察期間は3日間とし」を加える。

医薬品各条の部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の条2・3中「単位」を「国際単位」に改め、同条3・10ただし書中「ただし」の下に「、マウスの観察期間は3日間とし」を加える。

医薬品各条の部乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢの条3・3中「単位」を「国際単位」に改める。

一般試験法の部A 試験法の条マイコプラズマ否定試験法のA 培養法の1中「I及びII」を「I及びIII」に改め、同条2中「II」を「III」に改め、同条4・2中「I」を「I」に改め、同B 指標細胞を用いた核染色法の2・2中「陰性対象」を「陰性対照」に、「陽性対象」を「陽性対照」に、「の培養」を「培養」に改め、同3中「陰性対象」を「陰性対照」に、「陽性対象」を「陽性対照」に改め、同C 核酸増幅法中「陰性対象」を「陰性対照」に、「検体から」を「検体から」に

改める。