

生物学的製剤基準の一部を改正する件（案）新旧対照条文
 ○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）

（傍線の部分は改正部分）

改正後	改正前
<p style="text-align: center;">生物学的製剤基準</p> <p style="text-align: center;">まえがき</p> <p>（略）</p> <p style="text-align: center;">通 則</p> <p>（略）</p> <p style="text-align: center;">医薬品各条</p> <p>（略）</p> <p>乾燥弱毒生水痘ワクチン</p> <p>（略）</p> <p><u>4 価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）</u></p> <p><u>1 本質及び性状</u></p> <p><u>本剤は、髄膜炎菌莢膜血清型A、C、Y及びW-135からそれぞれ抽出した精製莢膜血清型多糖体をジフテリアトキソイドと共有結合させ、これらを混合した澄明又はわずかに混濁した液剤である。</u></p> <p><u>2 製法</u></p> <p><u>2. 1 原材料</u></p> <p><u>2. 1. 1 製造用株</u></p> <p><u>髄膜炎菌莢膜血清型A、C、Y及びW-135のそれぞれの株並びにジフテリア菌株を用いる。</u></p> <p><u>2. 1. 2 培地</u></p> <p><u>髄膜炎菌及びジフテリア菌の培養に用いる培地には、馬肉、人体に由来する材料、ヒト血液型物質を含む可能性のあるもの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使用してはなら</u></p>	<p style="text-align: center;">生物学的製剤基準</p> <p style="text-align: center;">まえがき</p> <p>（略）</p> <p style="text-align: center;">通 則</p> <p>（略）</p> <p style="text-align: center;">医薬品各条</p> <p>（略）</p> <p>乾燥弱毒生水痘ワクチン</p> <p>（略）</p> <p>（新設）</p>

ない。

2. 2 原液

2. 2. 1 髄膜炎菌多糖体

2. 2. 1. 1 菌の培養

莢膜血清型別にそれぞれの髄膜炎菌の株を適当な培地を使用して培養する。培養終了後、適当な方法によって検査するとき、他の細菌の混入を認めてはならない。

2. 2. 1. 2 不活化

培養液にフェノールを適当な濃度となるように加え、一定時間攪拌することによって行う。

2. 2. 1. 3 精製

遠心分離及びろ過により不活化した菌体を除く。限外ろ過その他適当な方法により菌体残渣、核酸及びたん白質を除去し、精製多糖体とする。

2. 2. 1. 4 多糖体解重合及び誘導化

適当な解重合剤を用いて精製多糖体を解重合化した後、適当な誘導化剤とアジピン酸ジヒドラジドを加えて、髄膜炎菌由来誘導化多糖体とする。髄膜炎菌由来誘導化多糖体について、3. 1の試験を行う。

2. 2. 2 ジフテリアトキソイド

2. 2. 2. 1 菌の培養

ジフテリア菌株を適当な培地を用いて培養する。培養終了後、適当な方法によりジフテリア菌の同定を行う。適当な方法によって検査するとき、他の細菌の混入を認めてはならない。

2. 2. 2. 2 トキソイド化及び精製

トキソイド化には、ホルマリンを用いる。トキソイド化の後に精製し、精製ジフテリアトキソイドとする。精製ジフテリアトキソイドについて、3. 2の試験を行う。

2. 2. 3 髄膜炎菌多糖体—ジフテリアトキソイド結合体

各莢膜血清型の髄膜炎菌由来誘導化多糖体に、精製ジフテリアト

キソイドを濃縮して得た液及び1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド(EDAC)を加えて、各莢膜血清型の髄膜炎菌多糖体-ジフテリアトキシイド結合体とし、これを精製し、原液とする。原液について、3.3の試験を行う。

2.3 最終バルク

1 mL中に各莢膜血清型の髄膜炎菌多糖体-ジフテリアトキシイド結合体が、多糖体として8 µgずつ含まれるように、各莢膜血清型の原液を0.85%塩化ナトリウム溶液で希釈混合し、さらにリン酸塩緩衝塩化ナトリウム溶液を加えて、最終バルクとする。

3 試験

3.1 髄膜炎菌由来誘導化多糖体の試験

検体にクロラミンT溶液及びピリジン・バルビツール酸溶液を加えて呈色反応を行い、シアン化物の量を求めるとき、10 µg/mL以下でなければならない。

3.2 精製ジフテリアトキシイドの試験

3.2.1 無毒化試験

検体を100Lf/mLに希釈し、体重300~400 gのモルモット4匹以上に、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、浮腫、壊死、副腎及び肺の炎症並びに剖検による胸膜滲出液の増加によって確認される中毒症状を示してはならない。

3.2.2 純度試験

ネスラー法によりたん白窒素含量を測定し、フロキュレーション試験によりトキシイド含量を測定するとき、たん白窒素1 mgにつきトキシイド1500Lf以上を含まなければならない。

3.2.3 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 原液の試験

各莢膜血清型の原液について、次の試験を行う。

3. 3. 1 総多糖体含量試験

3. 3. 1. 1 莢膜血清型A

適量の原液（莢膜血清型A）及びリン酸標準溶液を無機化处理し、適当な方法で呈色した液につき、波長750nmにおける吸光度を測定し、原液中のリン含量を求める。このリン含量より多糖体含量を計算して求めるとき、100.0～2200.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ でなければならない。

3. 3. 1. 2 莢膜血清型C、Y及びW—135

適量の原液（莢膜血清型C、Y及びW—135）及びN—アセチルノイラミン酸標準溶液を適当な方法で呈色した液につき、波長580nmにおける吸光度を測定し、原液中のシアル酸含量を求める。このシアル酸含量より多糖体含量を計算して求めるとき、いずれの莢膜血清型も100.0～1150.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ でなければならない。

3. 3. 2 O—アセチル含量試験

適量の原液に水を加えて試料溶液とする。アルカリ条件下において、試料溶液に塩化ヒドロキシルアンモニウム及び塩化鉄を加えて波長540nmにおける吸光度を測定するとき、莢膜血清型A、C、Y及びW—135の原液に含まれるO—アセチル含量は、3. 3. 1で求めた多糖体1mgにつき、それぞれ1.5 μmol 、1.5 μmol 、0.3 μmol 及び0.3 μmol 以上でなければならない。

3. 3. 3 遊離多糖体試験

適量の原液に硫酸アンモニウムを加えて試料溶液とする。試料溶液の適量につき疎水性相互作用クロマトグラフィーで分離し、溶出分画中の遊離多糖体含量を3. 3. 1の試験法により求めるとき、総多糖体に対する遊離多糖体の割合は、15%以下でなければならない。

3. 3. 4 多糖体／たん白質比試験

ローリー溶液及び希フォリン—シオカルト溶液を加えて試験を行い、波長750nmにおける吸光度を測定し、各莢膜血清型の原液中のたん白質含量を求める。莢膜血清型A、C、Y及びW—135の原液に含

まれるたん白質含量に対する、3. 3. 1で得られた多糖体の含量の比率は、それぞれ0.20～0.60、0.10～0.50、0.20～0.60及び0.20～0.60でなければならない。

3. 3. 5 遊離たん白質試験

キャピラリー電気泳動法により試験を行い、各莢膜血清型の原液に含まれる遊離タンパク質含量を求めるとき、3. 3. 4で求めたたん白質含量に対する割合は、10%以下でなければならない。

3. 3. 6 硫酸アンモニウム試験

適量の原液に塩化ナトリウム溶液を加えて試料溶液とする。2-ケトグルタル酸二ナトリウム及びβ-ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド-2'-リン酸四ナトリウム（還元型）を含む溶液を加えて波長340nmにおける吸光度を測定する。これにL-グルタミン酸デヒドロゲナーゼ溶液を加え、波長340nmにおける吸光度を測定する。L-グルタミン酸デヒドロゲナーゼ溶液添加前後の吸光度の変化量より各莢膜血清型の原液に含まれる硫酸アンモニウム量を求めるとき、300µg/mL以下でなければならない。

3. 3. 7 分子サイズ試験

適量の原液に移動相を加えて試料溶液とし、サイズ排除クロマトグラフィーにより試験を行うとき、各莢膜血清型の原液のK_d値は0.8以下でなければならない。

3. 3. 8 エンドトキシン試験

日本薬局方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、3. 3. 1で求めた多糖体1µgにつき0.75EU以下でなければならない。

3. 3. 9 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. 10 血清学的同定試験

各莢膜血清型多糖体及びジフテリアトキソイドに特異性を示す抗体を用いてELISA法を行い、検体中の髄膜炎菌（莢膜血清型A

、C、Y及びW-135) 多糖体ジフテリアトキソイド結合体を同定する。

3. 4 小分製品の試験

小分製品について、次の試験を行う。

3. 4. 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、6.3～7.3でなければならない。

3. 4. 2 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、24EU/mL以下でなければならない。

3. 4. 3 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. 4 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. 5 たん白質含量

ローリー法を準用してたん白質含量を求めるとき、64～200 μ g/mLでなければならない。

3. 4. 6 多糖体含量試験

トリフルオロ酢酸で加水分解した後、陰イオン交換クロマトグラフィを用いて、検体中の各莢膜血清型多糖体含量を求めるとき、いずれも5.4～11.8 μ g/mLでなければならない。

3. 4. 7 表示確認試験

E L I S A法により、各莢膜血清型の髄膜炎菌多糖体—ジフテリアトキソイド結合体の確認を行う。

4 貯法及び有効期間

貯法は、2～8℃とする。

有効期間は、承認された期間とする。

(略)

(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

（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 本質及び性状

本剤は、百日せき菌の防御抗原、ジフテリアトキソイド、破傷風トキソイド並びに不活化したⅠ型、Ⅱ型及びⅢ型のポリオウイルス（以下この条において「不活化ポリオウイルス」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

沈降精製百日せきワクチン2. 1、ジフテリアトキソイド2. 1、破傷風トキソイド2. 1及び不活化ポリオワクチン（ソークワクチン）2. 1をそれぞれ準用する。

2. 2 原液

沈降精製百日せきワクチン2. 2、ジフテリアトキソイド2. 2、破傷風トキソイド2. 2及び不活化ポリオワクチン（ソークワクチン）2. 2をそれぞれ準用する。

2. 3 最終バルク

百日せき菌の防御抗原、ジフテリアトキソイド、破傷風トキソイド及び不活化ポリオウイルスに必要な応じてアルミニウム塩を加え、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を用いることができる。

3 試験

3. 1 百日せき菌の防御抗原を含む原液、ジフテリアトキソイド原液及び破傷風トキソイド原液の試験

沈降精製百日せきワクチン3. 1、ジフテリアトキソイド3. 1及び破傷風トキソイド3. 1をそれぞれ準用する。

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

（略）

（新設）

3. 2 不活化ポリオウイルスの試験

3. 2. 1 培養細胞の試験

不活化ポリオワクチン（ソークワクチン） 3. 1を準用する。

3. 2. 2 ウイルス浮遊液の試験

不活化ポリオワクチン（ソークワクチン） 3. 2を準用する。

3. 2. 3 単価バルクの試験

不活化ポリオワクチン（ソークワクチン） 3. 3を準用する。

3. 2. 4 混合バルクの試験

不活化ポリオワクチン（ソークワクチン） 3. 4を準用する。

3. 3 小分製品の試験

3. 3. 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、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 2 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を準用して試験するとき、1 mL中0.3mg以下でなければならない。

3. 3. 3 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. 3. 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. 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 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、4.0 EU/mL以下でなければならない。

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 不活化ポリオウイルスのD抗原含量試験

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、不活化ポリオワクチン（ソークワクチン） 3. 6. 5 を準用する。

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 貯法及び有効期間

有効期間は、承認された期間とする。

(略)

乾燥濃縮人血液凝固第IX因子

(略)

乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子

1 本質及び性状

(略)

乾燥濃縮人血液凝固第IX因子

(略)

(新設)

本剤は、ヒト血漿中の血液凝固第X因子及び活性化したヒト血漿中の血液凝固第VII因子を含む乾燥製剤である。溶剤を加えるとき、無色又は淡黄色で澄明又はわずかに白濁した液剤となる。

2 製法

2. 1 原血漿

生物由来原料基準第1通則4並びに第2血液製剤総則2血漿分画製剤総則(6)及び(7)を準用する。

2. 2 原画分

血液凝固第X因子を変質させることのない適当な方法によって原血漿を分画し、血液凝固第X因子を含む画分を集めてこれを血液凝固第X因子原画分とする。

血液凝固第VII因子を変質させることのない適当な方法によって原血漿を分画し、血液凝固第VII因子を含む画分を集める。血液凝固第VII因子は活性化処理を行い、これを活性化血液凝固第VII因子原画分とする。

2. 3 最終バルク及び小分

血液凝固第X因子原画分と活性化血液凝固第VII因子原画分に、適当な安定剤、等張化剤等を含む液を加えて最終バルクを作り、分注、凍結乾燥する。

3 小分製品の試験

3. 1 含湿度試験

一般試験法の含湿度測定法を準用して試験するとき、2.0%以下でなければならない。

3. 2 pH試験

一般試験法のpH測定法を準用して試験するとき、5.4～5.9でなければならない。

3. 3 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 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. 5 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、1.0 EU/mL以下でなければならない。

3. 6 力価試験

3. 6. 1 活性化血液凝固第Ⅶ因子の力価試験

検体及び活性化人血液凝固第Ⅶ因子国際標準品又は参照品をヒト血清アルブミンを含む適当な緩衝液で希釈し、検体希釈液及び標準希釈液とする。検体希釈液及び標準希釈液のそれぞれ一定量を正確に採り、一定量の血液凝固第Ⅶ因子欠乏ヒト血漿を正確に加え、36.5～37.5℃で一定時間正確に加温した後、一定量のトロンボプラスチン液を正確に加え、凝固時間を測定する。検体希釈液及び標準希釈液の凝固時間から検体の力価を求める。以上は用手法の場合の操作方法であり、測定機器を用いる場合は、適格性が確認された機器を用いること。試験の成績から検体1 mL中の活性化血液凝固第Ⅶ因子活性を求めるとき、20000～40000国際単位でなければならない。

3. 6. 2 血液凝固第Ⅹ因子の力価試験

検体及び人血液凝固第Ⅹ因子国際標準品又は参照品をヒト血清アルブミンを含む適当な緩衝液で希釈し、検体希釈液及び標準希釈液とする。検体希釈液及び標準希釈液のそれぞれ一定量を正確に採り、一定量の血液凝固第Ⅹ因子欠乏ヒト血漿、活性化部分トロンボプラスチン液を順次正確に加え、36.5～37.5℃で一定時間正確に加温した後、一定量の塩化カルシウム液を正確に加え、凝固時間を測定する。検体希釈液及び標準希釈液の凝固時間から検体の力価を求める。以上は用手法の場合の操作方法であり、測定機器を用いる場合は、適格性が確認された機器を用いること。試験の成績から検体1 mL中の血液凝固第Ⅹ因子活性を求めるとき、800～1200国際単位でなければならない。

3. 7 FⅦa/FⅩ含量試験

活性化血液凝固第Ⅶ因子参照品、血液凝固第Ⅹ因子参照品、アルブミン溶液及びアンチトロンビンⅢ溶液の混合溶液を希釈し、標準希釈液とする。標準希釈液及び検体をブチル基結合シリカゲルを充填したカラムを用いて液体クロマトグラフ法で試験するとき、標準希釈液及び検体のピーク面積から求める検体の活性化血液凝固第Ⅶ因子及び血液凝固第Ⅹ因子の含量は、それぞれ0.5～0.7mg/mL及び5～7mg/mLでなければならない、かつ、その比は、1：8.5～1：11.5でなければならない。

4 貯法及び有効期間

有効期間は、承認された期間とする。

5 その他

5. 1 表示事項

溶解後 1 mL中の活性化血液凝固第Ⅶ因子の含量

溶解後 1 mL中の血液凝固第Ⅹ因子の含量

5. 2 溶剤の添付

添付する溶剤は、注射用水とする。