

○厚生労働省告示第九十四号

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（昭和三十五年法律第四百四十五号）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五百五十五号）の一部を次の表のように改正する。

平成三十一年三月二十六日

厚生労働大臣 根本 匠

改正後	改正前
<p>医薬品各条</p> <p>(略)</p> <p>乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン</p> <p>1 (略)</p> <p>2 製法</p> <p>2.1 (略)</p> <p>2.2 原液</p> <p>2.2.1 細胞培養</p> <p><u>1回</u>に処理したニワトリ胚培養細胞を個別培養細胞とみなす。</p> <p>ウイルス株の接種前に<u>細胞を培養する場合</u>、その培養細胞に細胞変性を認めてはならない。</p> <p>個別培養細胞について、3.1の試験を行う。</p> <p>2.2.2 (略)</p> <p>2.2.3 不活化及び精製</p> <p>個別別ウイルス浮遊液を適当な方法で処理してウイルスを不活化し、これを不活化ウイルス浮遊液とする。不活化ウイルス浮遊液について、3.2.2の試験を行う。</p> <p><u>必要があれば不活化ウイルス浮遊液を混合する。</u></p> <p><u>その後、不活化ウイルス浮遊液を精製、濃縮して、原液とする。</u></p> <p>原液について、3.3の試験を行う。</p> <p>2.3 (略)</p> <p>3 試験</p> <p>3.1 個別別培養細胞の試験</p>	<p>医薬品各条</p> <p>(略)</p> <p>乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン</p> <p>1 (略)</p> <p>2 製法</p> <p>2.1 (略)</p> <p>2.2 原液</p> <p>2.2.1 細胞培養</p> <p><u>ニワトリ胚細胞培養は、1回</u>に処理した培養細胞を個別培養細胞とみなす。</p> <p>ウイルス株の接種前に<u>培養細胞を観察するとき</u>、細胞変性を認めてはならない。</p> <p>個別培養細胞について、3.1の試験を行う。</p> <p>2.2.2 (略)</p> <p>2.2.3 不活化及び精製</p> <p>個別別ウイルス浮遊液を適当な方法で処理してウイルスを不活化し、これを不活化ウイルス浮遊液とする。不活化ウイルス浮遊液について、3.2.2の試験を行う。</p> <p><u>不活化ウイルス浮遊液を適当に混合、精製し、必要あれば濃縮して原液とする。</u></p> <p>原液について、3.3の試験を行う。</p> <p>2.3 (略)</p> <p>3 試験</p> <p>3.1 個別別培養細胞の試験</p>

3. 1. 1 ニワトリ胚培養細胞の試験

個体別培養細胞のうち試験に必要な量を対照培養細胞とし、これについて、次の試験を行う。

3. 1. 1. 1 培養観察

対照培養細胞を、ウイルスを接種することなく、適当な条件で観察培養するとき、外来性ウイルスによる細胞変性を認めてはならない。また、観察期間中、対照培養細胞の20%以上が非特異的又は偶発的事由により観察できなくなつてはならない。

3. 1. 1. 2 ニワトリ胚初代培養細胞接種試験

観察期間の終わりに、対照培養細胞のそれぞれの容器から維持液を採り、必要あれば混合して試料とし、その25mLをニワトリ胚初代培養細胞に接種し、3代継代培養の後、ニワトリ白血病ウイルスを酵素免疫測定法等の適当な方法により検出を行うとき、存在を認めてはならない。

また、3代継代培養した細胞について、抗細網内皮症ウイルス免疫血清を用いて蛍光抗体法により染色を行うとき、細網内皮症ウイルス抗原の存在を認めてはならない。

ただし、2. 1. 2において、ニワトリ白血病ウイルス及び細網内皮症ウイルスの存在が否定された親鶏から採取した鶏卵を用いる場合、本試験を省くことができる。

3. 2 ウイルス浮遊液の試験

3. 2. 1 個体別ウイルス浮遊液の試験

3. 2. 1. 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ぬ。

3. 2. 1. 2 マイコプラズマ否定試験

以下のいずれかの方法で試験する。

1) 一般試験法のマイコプラズマ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ぬ。

2) 培地性能指標菌種の発育を確認した適当な平板培地及び

3. 1. 1 ニワトリ胚培養細胞の試験

個体別培養細胞の5%に当たる量又は500mLに相当する量を対照培養細胞とし、これについて、次の試験を行う。

3. 1. 1. 1 培養観察

対照培養細胞を、ウイルスを接種することなく、ウイルス培養と同じ条件で観察するとき、外来性ウイルスによる細胞変性を認めてはならない。また、観察期間中、対照培養細胞の20%以上が非特異的又は偶発的事由により観察できなくなつてはならない。

3. 1. 1. 2 ニワトリ胚初代培養細胞接種試験

観察期間の終わりに、対照培養細胞のそれぞれの容器から維持液を採り、必要あれば混合して試料とし、その25mLをニワトリ胚初代培養細胞に接種し、3代継代培養の後、ニワトリ白血病ウイルスを酵素免疫測定法等の適当な方法により検出を行うとき、存在を認めてはならない。

また、3代継代培養した細胞について、抗細網内皮症ウイルス免疫血清を用いて蛍光抗体法により染色を行うとき、細網内皮症ウイルス抗原の存在を認めてはならない。

3. 2 ウイルス浮遊液の試験

3. 2. 1 個体別ウイルス浮遊液の試験

3. 2. 1. 1 無菌試験

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ぬ。

(新設)

液体培地を試験に用いる。平板培地を用意し、1枚当たり検体0.2mLを接種する。また、100mL入り液体培地を用意し、1本当たり検体10mLを接種する。なお、マイコプラズマ発育阻止活性がある検体は、液体培地の量を増やすなど適切な方法により、発育阻止因子を中和又は除去する。平板培地を35～38℃において5～10vol%の炭酸ガスを含む窒素ガスで14日間以上培養し、液体培地を35～38℃において20日間又は21日間培養する。液体培地については、培養2～4日目、6～8日目、13～15日目、19～21日目に、液体培地1本当たり平板培地を1枚用意し、1枚当たり培養液0.2mLを接種する。これらの平板培地を、35～38℃において5～10vol%の炭酸ガスを含む窒素ガスで14日間以上（19～21日目に移植した平板培地については7日間以上）培養する。全ての平板培地を観察するとき、マイコプラズマの増殖を認めてはならない。

3. 2. 2 不活化ウイルス浮遊液の試験

3. 2. 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ぬ。ただし、2. 2. 3において、不活化ウイルス浮遊液の混合を実施しない場合、本試験を省くことができる。

3. 2. 2. 2 (略)

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ぬ。ただし、原液の代わりに最終バルクを検体とすることもできる。

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 (略)

3. 4. 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、承認された

3. 2. 2 不活化ウイルス浮遊液の試験

3. 2. 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ぬ。

3. 2. 2. 2 (略)

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ぬ。

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 (略)

3. 4. 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、6.8～7.4で

判定基準に適合しなければならない。

3. 4. 3 たん白窒素含量試験

一般試験法のたん白窒素定量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・3. 4. 5 (略)

3. 4. 6 不活化試験

以下のいずれかの方法で試験する。

1) 生後4日以内の乳のみマウス30匹以上に、1匹当たり0.02mLの検体を脳内に注射して、21日間観察する。この間、乳のみマウスは狂犬病固定毒の感染死又は感染症状を認めてはならない。

2) ニワトリ胚初代培養細胞又は適当な培養細胞に検体を接種して培養した後、狂犬病ウイルス特異抗体を用いてウイルスの有無を確認するとき、狂犬病ウイルスを検出してはならない。

3. 4. 7 力価試験

免疫変量法によって行う。

3. 4. 7. 1 (略)

3. 4. 7. 2 試験

検体及び参照品をそれぞれ5倍段階希釈し、それぞれの4段階を作る。

4週齢のマウス10匹以上を1群とする。各希釈に1群ずつを用い、1匹当たり0.5mLずつを2回、1週間隔で腹腔内に注射する。第1回免疫注射の2週間後に各群の動物に、1匹当たり攻撃用ウイルス浮遊液0.03mLを脳内に注射して14日間観察する。

別に、10匹以上のマウスを1群とし、適当に段階希釈した攻撃用ウイルス浮遊液の各希釈に1群ずつを用い、1匹当たり0.03mLを脳内に注射して14日間観察する。

これらの観察期間中に麻ひを示す動物は死亡に算入する。

攻撃用ウイルス浮遊液0.03mL中のLD₅₀数は10～200でなければならない。

なければならない。

3. 4. 3 たん白窒素含量試験

一般試験法のたん白窒素定量法を準用して試験するとき、1mL中40µg以下でなければならない。

3. 4. 4・3. 4. 5 (略)

3. 4. 6 不活化試験

検体を、生後4日以内の乳のみマウス30匹以上に、1匹当たり0.02mL脳内に注射して21日間観察する。この間、乳のみマウスは狂犬病固定毒の感染死又は感染症状を認めてはならない。

3. 4. 7 力価試験

免疫変量法によって行う。

3. 4. 7. 1 (略)

3. 4. 7. 2 試験

検体及び参照品をそれぞれ5倍段階希釈し、それぞれの4段階を作る。

4週齢のマウス10匹以上を1群とする。各希釈に1群ずつを用い、1匹当たり0.5mLずつを2回、1週間隔で腹腔内に注射する。第1回免疫注射の2週間後に各群の動物に、1匹当たり攻撃用ウイルス浮遊液0.03mLを脳内に注射して14日間観察する。

別に、10匹以上のマウスを1群とし、適当に段階希釈した攻撃用ウイルス浮遊液の各希釈に1群ずつを用い、1匹当たり0.03mLを脳内に注射して14日間観察する。

これらの観察の最終日に麻ひを示す動物は死亡に算入する。

攻撃用ウイルス浮遊液0.03mL中のLD₅₀数は10～200でなければならない。

3. 4. 7. 3 (略)

3. 4. 8 (略)

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)

p H 4 処理酸性人免疫グロブリン

1 本質及び性状

本剤は、p H 4 で処理したヒトの免疫グロブリンGを含む無色ないし淡黄色の澄明な又はわずかに白濁した液剤である。

2 製法

2. 1・2. 2 (略)

2. 3 最終バルク及び小分

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、分注する。この際、免疫グロブリンGの濃度が5 w / v %以上になるようにする。

3 小分製品の試験

3. 1 p H試験

一般試験法のp H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。なお、必要に応じて検体を生理食塩液で適切に希釈する。

3. 2 免疫グロブリンG含量試験

一般試験法のセルロースアセテート膜電気泳動試験法を準用して試験すること又はアガロースゲル電気泳動法により試験することにより、総たん白質に対するヒト正常免疫グロブリンGの割合を測定する。

また、一般試験法のたん白窒素定量法を準用して試験することにより、たん白質量を測定する、又は日本薬局方のたん白質量法の方法7（窒素測定法）の操作法Bを準用して試験することにより求めた総窒素量から、適当な支持体を用いてクロマトグラフ

3. 4. 7. 3 (略)

3. 4. 8 (略)

4 貯法及び有効期間

有効期間は、3年とする。

(略)

p H 4 処理酸性人免疫グロブリン

1 本質及び性状

本剤は、p H 4 で処理したヒトの免疫グロブリンGを含む無色の澄明な液剤である。

2 製法

2. 1・2. 2 (略)

2. 3 最終バルク及び小分

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、分注する。この際、免疫グロブリンGが5 w / v %以上になるようにする。

3 小分製品の試験

3. 1 p H試験

一般試験法のp H測定法を準用して試験するとき、3.2～4.5でなければならない。

3. 2 免疫グロブリンG含量試験

一般試験法のセルロースアセテート膜電気泳動試験法を準用して試験するとき、ヒト正常免疫グロブリンGの易動度を示すものが98%以上含まなければならない。また、一般試験法のたん白窒素定量法を準用して求めたたん白質量から計算するとき、検体1 mL中の免疫グロブリンG含量は、表示量の90～110%でなければならない。

法により求めた添加剤由来の窒素量を除くことにより、たん白質量を算出する。

本試験の結果として示される総たん白質に対するヒト正常免疫グロブリンGの割合は98%以上であり、かつ、検体1 mL中の含量は、表示量の90~110%でなければならない。

3. 3~3. 6 (略)

3. 7 発熱試験

一般試験法の発熱試験法又はエンドトキシン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、発熱試験法によるときは、投与量は動物の体重1 kgにつき、免疫グロブリンG 0.5 gに相当する量とする。エンドトキシン試験法によるときは0.69EU/mL以下でなければならない。なお、エンドトキシン試験法による成績が規格値を超える場合は、発熱試験法を適用する。

3. 8 (略)

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 (略)

(略)

一般試験法

(略)

B 標準品，参照品，試験毒素及び単位

(略)

1 国内標準品及び国内参照品

1. 1 抗原

3. 3~3. 6 (略)

3. 7 発熱試験

一般試験法の発熱試験法又はエンドトキシン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、発熱試験法によるときは、投与量は動物の体重1 kgにつき、免疫グロブリンG 0.5 gに相当する量とする。エンドトキシン試験法によるときは0.5EU/mL以下でなければならない。なお、エンドトキシン試験法による成績が規格値を超える場合は、発熱試験法を適用する。

3. 8 (略)

4 貯法及び有効期間

有効期間は、2年とする。

5 (略)

(略)

一般試験法

(略)

B 標準品，参照品，試験毒素及び単位

(略)

1 国内標準品及び国内参照品

1. 1 抗原

(略)

参照不活化狂犬病ワクチン

本剤は、特定の株の不活化狂犬病ウイルスの特定量を含む乾燥製剤である。

(略)

(略)

参照不活化狂犬病ワクチン

本剤は、特定の株の不活化狂犬病ウイルスを特定の濃度を含む液剤である。

(略)