

生物学的製剤基準の一部を改正する件

○厚生労働省告示第二百八十二号

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。

令和四年九月十三日

厚生労働大臣臨時代理

国務大臣 小倉 將信

(傍線部分は改正部分)

改正後	改正前
<p>(略)</p> <p>(削る)</p> <p>医薬品各条</p>	<p>(略)</p> <p><u>痘そうワクチン (痘苗)</u></p> <p>1 <u>本質及び性状</u> 本剤は、<u>生ワクチニアウイルス (以下「ウイルス」という。)</u> <u>を含む白色ないし灰色の混濁した液剤である。</u></p> <p>2 <u>製法</u></p> <p>2.1 <u>原材料</u></p> <p>2.1.1 <u>製造用株</u> 本剤の製造に<u>相当と認められたウイルス株を用いる。</u></p> <p>2.1.2 <u>動物</u> <u>ウシ又はヒツジを用いる。</u> <u>動物は、使用前 14 日以上観察して異常を示さず、かつ、ツベルクリン反応及びブルセラ凝集反応がいずれも陰性でなければならない。</u></p> <p>2.2 <u>接種</u> <u>動物の表皮を消毒して乱切し、ウイルスを接種する。接種後、接種部位の表面を適当な抗生物質で処理することができる。</u></p> <p>2.3 <u>粗苗</u> <u>ウイルスを接種した後、生ずる痘疱組織 (以下「粗苗」という。)</u> <u>を採取する。粗苗の採取に先立って接種部位の洗浄を繰り返</u> <u>し、抗生物質の残留がないようにした後、動物を放血致死させる</u> <u>。</u> <u>粗苗を採取した後、動物を剖検する。このとき、動物がワクチニアウイルスの感染以外の伝染性疾患にかかっていることを認め</u> <u>た場合は、その動物から採取した粗苗は用いてはならない。</u></p> <p>2.4 <u>最終バルク</u></p>

粗苗に 50w/v %グリセリン溶液等を加えて磨砕し、遠心等によって組織粗片を除いて作る。

この際、フェノールを 0.5w/v %以下に、また適当な安定剤を加えることができる。ただし、抗生物質を加えてはならない。

最終バルクについて 3. 1 の試験を行う。

### 3 試験

#### 3. 1 最終バルクの試験

##### 3. 1. 1 総菌数試験

3. 2. 1 を準用する。

##### 3. 1. 2 大腸菌否定試験

3. 2. 2 を準用する。

##### 3. 1. 3 溶血レンサ球菌否定試験

3. 2. 3 を準用する。

##### 3. 1. 4 ブドウ球菌否定試験

3. 2. 4 を準用する。

##### 3. 1. 5 炭疽菌否定試験

3. 2. 5 を準用する。

##### 3. 1. 6 病原性クロストリジウム否定試験

3. 2. 6 を準用する。

#### 3. 2 小分製品の試験

小分製品について、次の試験を行う。その場合、3. 2. 2, 3. 2. 3, 3. 2. 4, 3. 2. 5 及び 3. 2. 6 の試験は、通常、それぞれ 3. 1. 2, 3. 1. 3, 3. 1. 4, 3. 1. 5 及び 3. 1. 6 の試験をもって代行する。

##### 3. 2. 1 総菌数試験

検体を生理食塩液で 20 倍に薄めたものを試料とする。

ペトリ皿 5 枚以上に、1 枚当たり試料 1 mL を入れ、これに溶かして約 45°C に冷却したチオグリコール酸カンテン培地を加えて振り混ぜ、平板に固める。この平板を 25 ± 1 °C で 48 時間、次いで 31 ± 1 °C で 48 時間、更に 36 ± 1 °C で 24 時間培養して生じる細菌集落の数を測定し、1 枚当たりの平均値を求める。

この平均値に 20 を乗じて検体 1 mL 中の総菌数とするとき、その値は、500 未満でなければならない。

### 3. 2. 2 大腸菌否定試験

検体を生理食塩液で 100 倍に薄めたものを試料とする。

EC 培地 3 本以上に、1 本あたり試料 1 mL を植え、 $44.5 \pm 0.2$  °C で 48 時間培養して観察する。この間、ガスの発生を認めてはならない。

### 3. 2. 3 溶血レンサ球菌否定試験

検体をペプトン食塩緩衝液で 100 倍に薄めたものを試料とする

ペトリ皿 3 枚以上に、1 枚あたり試料 1 mL を入れ、これに血液カンテン培地を加えて振り混ぜ、平板に固める。この平板を  $37 \pm 1$  °C で 48 時間培養して観察する。この間、 $\beta$  溶血を示し、かつ、グラム染色鏡検するときレンサ球菌の形態を示し、更にランスフィールド法による血清学的試験によって A 群に属すると認められる菌の集落を生じてはならない。

### 3. 2. 4 ブドウ球菌否定試験

検体をブレインハート・インヒュジョン培地で 10 倍に薄めたものを試料とする。

血液カンテン培地 3 枚以上に、1 枚あたり試料 0.1 mL を植え、 $37 \pm 1$  °C で 48 時間培養して観察する。この間、ブドウ球菌の疑いのある性状を示し、かつ、グラム染色鏡検するときブドウ球菌の形態を示し、更にブレインハート・インヒュジョン培地に培養するときコアグラゼ陽性である菌の集落を生じてはならない。

上記の血液カンテン培地で試験に支障のある場合は、マンニト・食塩カンテン培地を用いる。

### 3. 2. 5 炭疽菌否定試験

普通カンテン平板培地 5 枚以上に、1 枚あたり検体 0.1 mL を植え、 $37 \pm 1$  °C で 48 時間培養して観察する。この間、グラム陽性の大型桿菌で、芽胞染色試験が陽性であり、かつ、ガンマファージ感受性の菌の集落を生じてはならない。

### 3. 2. 6 病原性クロストリジウム否定試験

15mL ずつ分注した液状チオグリコール酸培地 I 10 本以上に、1 本当たり検体 0.15mL を植え、64.5±0.5℃で1時間加温した後、37±1℃で7日間培養して観察する。この間、菌の増殖を認めてはならない。

ただし、菌の増殖を認めた場合は、その試験管の菌をコロンビアカンテン培地及びツァイスラーブドウ糖血液カンテン培地に植えて嫌気培養を行い、クロストリジウムの集落を生じたときは、これをクックド・ミート培地に植えて培養したものについて動物試験を行う。この際、動物が破傷風、ボツリヌス中毒その他の病原性クロストリジウムによる感染症状を示さない場合は、この試験に適合とする。

この動物試験においては、1種類の菌について体重300～400gのモルモット2匹以上及び4週齢のマウス5匹以上を用い、培養菌液を試料として、モルモットには1匹当たり試料0.5mL、またマウス1匹当たり0.2mLをそれぞれ4w/v%塩化カルシウム溶液0.1mLと混合して筋肉内注射して7日間観察する。

### 3. 2. 7 力価試験

発育鶏卵の漿尿膜上におけるポック形成単位数測定法による

#### 3. 2. 7. 1 材料

検体及び参照痘そうワクチン（以下「参照品」という。）を用いる。これらの希釈は、0.2w/v%ゼラチン加里ン酸塩緩衝塩化ナトリウム液による。

#### 3. 2. 7. 2 試験

検体及び参照品をそれぞれ希釈して、適当な3段階以上ずつの対数的段階希釈（以下「検体希釈」及び「参照希釈」という。）を作る。

11～12日齢ふ化卵に人工気室を作ったもの10個以上を1群とする。検体希釈及び参照希釈の各段階に1群ずつを用い、1個当たり希釈0.1mLをそれぞれ漿尿膜上に接種して、36±1

(削る)

℃に 48～72 時間置いた後、生じるポックを観察する。大部分が 10 個以上の容易に計測できる数のポックを生じた検体希釈及び参照希釈のそれぞれの 1 段階に用いた群についてポック数を測定して 1 個当たりの平均数を求める。

この値と、その段階の希釈並びに接種量とから検体及び参照品の各 1 mL の含むポック形成単位数を算定する。

この際、参照品は、それに付された単位数をほぼ示さなければならない。

### 3. 2. 7. 3 判定

検体 1 mL の含むポック形成単位数は、 $10^{7.7}$  以上でなければならない。

### 3. 2. 8 表示確認試験

ふ化鶏卵の尿膜上におけるポック形成及び抗ワクチニア免疫血清による中和試験によって行う。

## 4 貯法及び有効期間

### 4. 1 貯法

倉出し前は、 $-15^{\circ}\text{C}$  以下、倉出し後は、 $5^{\circ}\text{C}$  以下とする。

### 4. 2 有効期間

1 年とする。ただし、倉出し後は、3 箇月以内とする。

## 5 その他

### 5. 1 毛細管入り製剤

ガラス毛細管入り製剤にあつての、内容量の記載は、例えば「10 人分 5 本入」のようにする。なお、1 人分は約 0.01mL とする。

### 5. 2 表示事項

倉出し年月日

乾燥痘そうワクチン（乾燥痘苗）

### 1 本質及び性状

本剤は、生ワクチニアウイルス（以下「ウイルス」という。）を含む乾燥製剤である。溶剤を加えるとき、白色ないし灰色の懸濁液となる。

## 2 製 法

### 2. 1 原 材 料

#### 2. 1. 1 製造用株

痘そうワクチン2. 1. 1を準用する.

#### 2. 1. 2 動物

痘そうワクチン2. 1. 2を準用する.

#### 2. 2 接 種

痘そうワクチン2. 2を準用する.

#### 2. 3 粗 苗

痘そうワクチン2. 3を準用する.

#### 2. 4 最終バルク及び乾燥

粗苗に適量の緩衝性溶液を加えて磨砕し、遠心その他の操作を行った後、適当な安定剤等を加えて作り、分注、凍結乾燥する。

— この際、抗生物質を加えてはならない。また、表示に従って溶解するとき、フェノールを0.5w/v%以下になるように添加することができる。

最終バルクについて、3. 1の試験を行う。

## 3 試 験

### 3. 1 最終バルクの試験

痘そうワクチン3. 1を準用する.

### 3. 2 小分製品の試験

小分製品について、次の試験を行う。その場合、3. 2. 3, 3. 2. 4, 3. 2. 5, 3. 2. 6及び3. 2. 7の試験は、通常、それぞれ3. 1. 2, 3. 1. 3, 3. 1. 4, 3. 1. 5及び3. 1. 6の試験をもって代行する。

#### 3. 2. 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、3.0%以下でなければならない。

#### 3. 2. 2 総菌数試験

痘そうワクチン3. 2. 1を準用する.

3. 2. 3 大腸菌否定試験

痘そうワクチン3. 2. 2を準用する.

3. 2. 4 溶血レンサ球菌否定試験

痘そうワクチン3. 2. 3を準用する.

3. 2. 5 ブドウ球菌否定試験

痘そうワクチン3. 2. 4を準用する.

3. 2. 6 炭疽菌否定試験

痘そうワクチン3. 2. 5を準用する.

3. 2. 7 病原性クロストリジウム否定試験

痘そうワクチン3. 2. 6を準用する.

3. 2. 8 力価試験

痘そうワクチン3. 2. 7を準用する.

3. 2. 9 安定性試験

乾燥製剤を37±1℃に4週間置いた後, 3. 2. 8を準用して試験するとき, 1mL中のポック形成単位数は, 加温前の値の1/10以上であり, かつ, 10<sup>7.7</sup>以上でなければならない.

3. 2. 10 表示確認試験

痘そうワクチン3. 2. 8を準用する.

4 貯法及び有効期間

4. 1 貯法

倉出し前は, 5℃以下, 倉出し後は, 10℃以下とする.

4. 2 有効期間

力価試験合格後2年とする. ただし, 倉出し後は1年以内とする.

5 その他

5. 1 溶剤の添付

添付する溶剤は, 適当な濃度のグリセリン又は他の粘稠剤を含むものとする.

この溶剤は, 抗生物質を含まず, 溶剤の内容量は, 1人分を0.01mLとする.

5. 2 表示事項

細胞培養痘そうワクチン

1～3 (略)  
(削る)

(削る)

乾燥細胞培養痘そうワクチン

1～3 (略)  
(削る)

(削る)

痘そうワクチン5. 2を準用する.

細胞培養痘そうワクチン

1～3 (略)

4 貯法及び有効期間

4. 1 貯法

倉出し前は、-15℃以下、倉出し後は、5℃以下とする.

4. 2 有効期間

1年とする. ただし、倉出し後は、3箇月とする.

5 その他

5. 1 毛細管入り製剤

毛細管入り製剤にあつての内容量の記載は、例えば「10人分5本入り」のようにする. なお、1人分は約0.01mLとする.

5. 2 表示事項

倉出し年月日

5. 3 添付文書等記載事項

ウイルス培養に抗生物質又は着色剤を用いた場合は、それらの名称及び分量

乾燥細胞培養痘そうワクチン

1～3 (略)

4 貯法及び有効期間

4. 1 貯法

-20℃以下とする.

4. 2 有効期間

4年とする.

5 その他

5. 1 溶剤の添付

添付する溶剤は、適当な濃度のグリセリン又は他の粘稠剤を含むものとする.

この溶剤は、抗生物質を含まず、溶剤の内容量は、1人分を0.01mLとする.

5. 2 添付文書等記載事項

ウイルス培養に抗生物質又は着色剤を用いた場合は、それらの名称及び分量