

生物学的製剤基準の一部を改正する件

○厚生労働省告示第二百九十五号

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五百十五号）の一部を次のように改正する。

令和四年九月二十六日

厚生労働大臣 加藤 勝信

次の表のように改正する。

(傍線部分は改正部分)

改 正 後	改 正 前
<p style="text-align: center;">医薬品各条</p> <p>(略)</p> <p>4 価髄膜炎菌ワクチン (ジフテリアトキソイド結合体)</p> <p>1 本質及び性状</p> <p>本剤は、髄膜炎菌^{ききょう}莢膜血清群A, C, <u>W及びY</u>からそれぞれ抽出した精製^{ききょう}莢膜血清群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。</p> <p>2 製 法</p> <p>2. 1 原 材 料</p> <p>2. 1. 1 製造用株</p> <p><u>承認された</u>髄膜炎菌^{ききょう}莢膜血清群A, C, <u>W及びY</u>のそれぞれの株並びにジフテリア菌株を用いてシードロットを作製する。</p> <p>2. 1. 2 培地</p> <p>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<u>用いては</u>ならない。</p> <p>2. 2 原 液</p> <p>2. 2. 1 髄膜炎菌多糖体</p> <p>2. 2. 1. 1 菌の培養</p> <p>^{ききょう}莢膜血清群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。</p> <p>2. 2. 1. 2・2. 2. 1. 3 (略)</p> <p>2. 2. 1. 4 多糖体解重合及び誘導化</p> <p>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</p>	<p style="text-align: center;">医薬品各条</p> <p>(略)</p> <p>4 価髄膜炎菌ワクチン (ジフテリアトキソイド結合体)</p> <p>1 本質及び性状</p> <p>本剤は、髄膜炎菌^{ききょう}莢膜血清型A, C, <u>Y及びW - 135</u>からそれぞれ抽出した精製^{ききょう}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。</p> <p>2 製 法</p> <p>2. 1 原 材 料</p> <p>2. 1. 1 製造用株</p> <p>髄膜炎菌^{ききょう}莢膜血清型A, C, <u>Y及びW - 135</u>のそれぞれの株並びにジフテリア菌株を用いる。</p> <p>2. 1. 2 培地</p> <p>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<u>使用して</u>はならない。</p> <p>2. 2 原 液</p> <p>2. 2. 1 髄膜炎菌多糖体</p> <p>2. 2. 1. 1 菌の培養</p> <p>^{ききょう}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。</p> <p>2. 2. 1. 2・2. 2. 1. 3 (略)</p> <p>2. 2. 1. 4 多糖体解重合及び誘導化</p> <p>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</p>

な誘導化剤又は活性化剤を加えて、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 (略)

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。トキソイド化の前又は後に精製したものを精製ジフテリアトキソイド液とする。精製ジフテリアトキソイド液について、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

各莢膜血清群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液を濃縮して得た液及び結合剤を加えて、各莢膜血清群の髄膜炎菌多糖体 - ジフテリアトキソイド結合体とし、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

各莢膜血清群の原液を適当な溶液で希釈混合し、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

ピリジン-バルビツール酸法その他適当な方法によりシアン化物の量を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。なお、髄膜炎菌由来誘導化多糖体の代わりに原液を検体とすることもできる。

3. 2 精製ジフテリアトキソイド液の試験

3. 2. 1 無毒化試験

検体を100Lf/mLに希釈し、体重300~400gのモルモット4匹

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 (略)

2. 2. 2. 2 トキソイド化

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、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 - ジフテリアトキソイド結合体とし、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

1mL中に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が、多糖体として8µg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、10µg/mL以下でなければならない。

3. 2 ジフテリアトキソイドの試験

3. 2. 1 無毒化試験

検体を100Lf/mLに希釈し、体重300~400gのモルモット4匹

以上に、1匹当たり5mL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。

3. 2. 2 純度試験

ネスラー法その他適当な方法によりたん白窒素含量を求め、フロキュレーション試験によりトキシイド含量を求めるとき、たん白窒素1mg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 (略)

3. 3 原液の試験

各莢膜血清群の原液について、次の試験を行う。

3. 3. 1 多糖体含量試験

呈色反応による定量法その他適当な方法により多糖体含量を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 2 O-アセチル含量試験

吸光度法その他適当な方法によりO-アセチ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。

以上に、1匹当たり5mL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1mg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 (略)

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処理し、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とき、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 μ g/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とき、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 μ g/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. 3. 3 遊離多糖体試験

呈色反応による定量法その他適当な方法により遊離多糖体含量を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 4 多糖体／たん白質比試験

一般試験法のたん白質定量法その他適当な試験により求めた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. 5 遊離たん白質試験

キャピラリー電気泳動法その他適当な方法により遊離たん白質の量を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 6 硫酸アンモニウム試験

NADPH定量法その他適当な方法により硫酸アンモニウムの量を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 7 分子サイズ試験

3. 3. 1 で求めた多糖体 1 mg につき、それぞれ 1.5 μ mol, 1.5 μ mol, 0.3 μ mol 及び 0.3 μ mol 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オリン - 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、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、300 μ g/mL 以下でなければならない。

3. 3. 7 分子サイズ試験

サイズ排除クロマトグラフィーその他適当な方法により分子サイズを求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 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、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 9 無菌試験又は微生物限度試験

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。ただし、製剤化工程の工程管理により小分製品の品質の恒常性を確保できる場合は、無菌試験に代えて日本薬局方一般試験法の微生物限度試験法を準用して試験することもできる。微生物限度試験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. 10 血清学的同定試験

各 莢膜血清群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（莢膜血清群A, C, W及びY）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

(略)

(削る)

3. 4. 1 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、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 4. 2 (略)

(削る)

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Kd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1 µg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

(略)

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 (略)

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。

(削る)

3. 4. 3 多糖体含量試験

陰イオン交換クロマトグラフィーその他適当な方法により各莢膜血清群多糖体含量を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 4. 4 表示確認試験

免疫学的方法その他適当な方法により、各莢膜血清群の髄膜炎菌多糖体 - ジフテリアトキソイド結合体の確認を行う。

(削る)

4 髄膜炎菌ワクチン (破傷風トキソイド結合体)

1 本質及び性状

本剤は、髄膜炎菌莢膜血清群A、C、W及びYから抽出した精製莢膜血清群多糖体をそれぞれ破傷風トキソイドと共有結合させ、これらを混合した無色澄明の液剤である。

2 製法

2. 1 原材料

2. 1. 1 製造用株

承認された髄膜炎菌莢膜血清群A、C、W及びYのそれぞれの株並びに破傷風菌株を用いてシードロットを作製する。

2. 1. 2 培地

髄膜炎菌及び破傷風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用いてはならない。

2. 2 原液

2. 2. 1 髄膜炎菌多糖体

2. 2. 1. 1 菌の培養

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、64~200µg/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ーを用いて、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5.4~11.8µg/mLでなければならない。

3. 4. 7 表示確認試験

ELISA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。

(新設)

莢膜血清群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 多糖体活性化

適当な活性化剤又は解重合剤を用いて精製多糖体を活性化し、又は解重合化した後、適当な誘導化剤又は活性化剤を加えて、髄膜炎菌由来活性化多糖体とする。髄膜炎菌由来活性化多糖体について、3. 1の試験を行う。

2. 2. 2 破傷風トキソイド

2. 2. 2. 1 菌の培養

破傷風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。トキソイド化の前又は後に精製し、濃縮したものを濃縮破傷風トキソイド液とする。濃縮破傷風トキソイド液について、3. 2の試験を行う。

2. 2. 3 髄膜炎菌多糖体 - 破傷風トキソイド結合体

各莢膜血清群の髄膜炎菌由来活性化多糖体に、濃縮破傷風トキソイド液をろ過して得た液及び結合剤を加えて、各莢膜血清群の髄膜炎菌多糖体 - 破傷風トキソイド結合体とし、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

各莢膜血清群の原液を適当な溶液で希釈混合し、最終バルク

とする。

3 試験

3. 1 髄膜炎菌由来活性化多糖体の試験

ピリジン-バルビツール酸法その他適当な方法によりシアン化物の量を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。なお、髄膜炎菌由来活性化多糖体の代わりに原液を検体とすることもできる。

3. 2 濃縮破傷風トキソイド液の試験

3. 2. 1 無毒化試験及び毒性復帰試験

3. 2. 1. 1 無毒化試験

検体を 800Lf/mL に希釈し、体重 250~350g のモルモット 5 匹を用い、1 匹当たり 2.5 mL を皮下に注射して 21 日間観察する。

3. 2. 1. 2 毒性復帰試験

15 Lf/mL になるように検体を希釈したものを 2 本用意し、37 ± 1℃及び 5 ± 3℃に 42 日間置いた試料について次の試験を行う。それぞれ体重 250~350 g のモルモット 5 匹を用い、1 匹当たり 5 mL を皮下に注射して 21 日間観察する。

3. 2. 1. 3 判定

無毒化試験及び毒性復帰試験（以下この条において「両試験」という。）について破傷風毒素由来の症状や死亡例を認めない場合は、両試験に適合とし、両試験で合計 1 匹以上が中毒症状を示した場合又は中毒により死亡した場合は不適とする。両試験で合計 1 匹以上が不特定の要因で死亡した場合は再試験を実施し、当該試験で 1 匹以上が死亡した場合は不適とする。

3. 2. 2 純度試験

日本薬局方一般試験法の窒素定量法（セミマイクロケルダール法）その他適当な方法によりたん白窒素含量を求める。WHO破傷風国際標準品（フロキュラシオン用）で標定した破傷風抗毒素を用いて抗体変量法による試験管内沈降法によって Lf を求めるとき、たん白窒素 1 mg につきトキソイド 1500Lf 以上を含まなければ

ばならない。

3. 3 原液の試験

各炭膜血清群の原液について、次の試験を行う。

3. 3. 1 多糖体含量試験

呈色反応による定量法その他適当な方法により多糖体含量を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 2 O-アセチル含量試験

吸光度法その他適当な方法によりO-アセチ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。

3. 3. 3 遊離多糖体試験

呈色反応による定量法その他適当な方法により遊離多糖体含量を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 4 多糖体/たん白質比試験

一般試験法のたん白質定量法その他適当な方法により求めた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. 5 遊離たん白質試験

陰イオン交換クロマトグラフィーその他適当な方法により遊離たん白質の量を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 6 硫酸アンモニウム試験

液体クロマトグラフィーその他適当な方法により硫酸アンモニウムの量を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 7 分子サイズ試験

サイズ排除クロマトグラフィーその他適当な方法により分子サイズモル質量を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 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、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 9 無菌試験又は微生物限度試験

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。ただし、製剤化工程の工程管理により小分製品の品質の恒常性を確保できる場合は、無菌試験に代えて日本薬局方一般試験法の微生物限度試験法を準用して試験することもできる。微生物限度試験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. 10 血清学的同定試験

各莢膜血清群多糖体及び破傷風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（莢膜血清群A, C, W及びY）多糖体 - 破傷風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 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、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 4. 2 無菌試験

日本薬局方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. 3 多糖体含量試験

陰イオン交換クロマトグラフィーその他適当な方法により各莢膜血清群多糖体含量を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 4. 4 表示確認試験

免疫学的方法その他適当な方法により、各莢膜血清群の髄膜炎菌多糖体 - 破傷風トキソイド結合体の確認を行う。

(略)

肺炎球菌ワクチン

1 (略)

2 製法

(略)

肺炎球菌ワクチン

1 (略)

2 製法

2. 1 原材料

2. 1. 1 製造用株

承認された肺炎球菌 莢膜血清型 1, 2, 3, 4, 5, 6 B, 7 F, 8, 9 N, 9 V, 10 A, 11 A, 12 F, 14, 15 B, 17 F, 18 C, 19 A, 19 F, 20, 22 F, 23 F 及び 33 F のそれぞれの株を用いてシードロットを作製する。

2. 1. 2 (略)

2. 2 精製ポリサッカライド

2. 2. 1 菌の培養

莢膜血清型別にそれぞれの肺炎球菌の株を培養する。適当な方法により検査するとき、他の細菌の混入を認めてはならない。

2. 2. 2 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、適当な温度で一定時間攪拌することによって行う。

2. 2. 3 原薬の精製

不活化した培養液を遠心分離、ろ過、限外ろ過その他適当な方法により菌体、菌体残渣及びたん白質を除去し、ポリサッカライドを得る。これを精製し、原薬とする。原薬について、3. 1 の試験を行う。

2. 3 最終バルク

莢膜血清型の原薬を適当な溶液で希釈混合し、最終バルクとする。

3 試験

3. 1 原薬の試験

(略)

3. 1. 1 (略)

(削る)

2. 1 原材料

2. 1. 1 製造用株

肺炎球菌 莢膜血清型 1, 2, 3, 4, 5, 6 B, 7 F, 8, 9 N, 9 V, 10 A, 11 A, 12 F, 14, 15 B, 17 F, 18 C, 19 A, 19 F, 20, 22 F, 23 F 及び 33 F のそれぞれの株を用いる。

2. 1. 2 (略)

2. 2 精製ポリサッカライド原末 (以下「原薬」という。)

2. 2. 1 菌の培養

各莢膜血清型別にそれぞれの株を $37.0 \pm 2.0^{\circ}\text{C}$ (莢膜血清型 9 V は $36.5 \pm 1.5^{\circ}\text{C}$) で培養する。培養終了後、莢膜血清型を型特異免疫血清による莢膜膨化反応により確認する。鏡検及び適当な培養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 不活化

培養液にフェノールを $0.8\text{w}/\text{v}\%$ 以上となるように加え、 $37.0 \pm 2.0^{\circ}\text{C}$ で 2 時間以上攪拌することによって行う。

2. 2. 3 原薬の精製

不活化した菌体を遠心分離及びろ過により除く。限外ろ過により核酸を除去し、ポリサッカライドを濃縮する。適当な方法により、菌体残渣及びたん白質を除去した後、塩析法によりポリサッカライドを得る。これを精製、乾燥し原薬とする。

2. 3 最終バルク

各莢膜血清型の原薬が、生理食塩液 1 mL 中に $50\mu\text{g}$ ずつ含まれるように調製する。この際、フェノールを $0.25\text{w}/\text{v}\%$ になるように加える。これをろ過滅菌して、最終バルクとする。

3 試験

3. 1 原薬の試験

(略)

3. 1. 1 (略)

3. 1. 2 O-アセチル含量試験

日本薬局方一般試験法の核磁気共鳴スペクトル測定法 (^1H) により試験を行い、次式により O -アセチル含量を求めるとき、各 莢膜血清型原薬の O -アセチル含量 (モル比： O -アセチル / ポリサッカライド繰り返し単位) は、それぞれ次の表に掲げる値の範囲内でなければならない。

$$O\text{-アセチル含量} = \frac{I_1}{3} \times \frac{n}{I_2}$$

I_1 ： O -アセチルのシグナル積分値 (シグナル補正したもの)

I_2 ：ポリサッカライドのシグナル (6.40~2.90ppm) 積分値 (シグナル補正したもの)

n ：ポリサッカライドの積分領域における非交換プロトンの数

<u>莢膜血清型</u>	<u>O-アセチル含量</u>
<u>1</u>	<u>0.3~1.0</u>
<u>7F</u>	<u>0.5~1.4</u>
<u>9V</u>	<u>0.7~2.2</u>
<u>11A</u>	<u>1.3~3.9</u>
<u>15B</u>	<u>0.5~1.4</u>
<u>17F</u>	<u>0.5~1.4</u>
<u>18C</u>	<u>0.4~1.3</u>
<u>20</u>	<u>1.3~4.0</u>
<u>22F</u>	<u>0.5~1.5</u>
<u>33F</u>	<u>0.4~1.2</u>

3. 1. 2 たん白質含量試験

一般試験法のたん白質定量法その他適当な方法により試験するとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 1. 3 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又はこれと同等の方法により試験するとき、各 莢膜血清型の原薬に含まれるたん白質のポリサッカライドに対する質量比は、いずれも2.0%以下でなければならない。 なお、本試験で用いるポリサッカライドの濃度は、多角度レーザー光散乱及び屈折率検出器付き高速サイズ排除クロマトグラフ法により求める。

3. 1. 3 平均分子量試験又は分子量分布試験

サイズ排除クロマトグラフィーその他適当な方法により平均分子量又は分子量分布を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 1. 4 平均分子量測定試験

多角度レーザー光散乱及び屈折率検出器付き高速サイズ排除クロマトグラフ法を用いて次式により平均分子量を求めるとき、各莢膜血清型の原薬の平均分子量 (kDa) は、それぞれ次の表に掲げる値以上でなければならない。

$$\text{平均分子量}(M_w) = \frac{\sum (C_i M_i)}{\sum C_i}$$

C_i : 検体のピークを1番目から*i*番目まで分割したときの*i*番目の屈折率

M_i : 検体のピークを1番目から*i*番目まで分割したときの*i*番目の分子量

莢膜血清型	平均分子量 (kDa)
1	370
2	770
3	610
4	270
5	250
6 B	520
7 F	480
8	520
9 N	500
9 V	690
10 A	410
11 A	780
12 F	270
14	420
15 B	570
17 F	630
18 C	480

3. 1. 4 血清学的同定試験

免疫学的方法により、各莢膜血清型ポリサッカライドの確認を行う。

3. 1. 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、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 2 小分製品の試験

(略)

(削る)

3. 2. 1 フェノール含量試験

日本薬局方一般試験法の液体クロマトグラフィーその他適当な方法により試験するとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 2. 2 (略)

(削る)

<u>19A</u>	<u>200</u>
<u>19F</u>	<u>420</u>
<u>20</u>	<u>320</u>
<u>22F</u>	<u>540</u>
<u>23F</u>	<u>940</u>
<u>33F</u>	<u>710</u>

3. 1. 5 血清学的同定試験

オクタロニー法により試験を行う場合は、各莢膜血清型に特異的な免疫血清との間に沈降線が形成されなければならない。定量的速度比濁法により試験を行う場合は、対応する免疫血清と反応し、対応しない免疫血清と反応してはならない。

3. 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、いずれの莢膜血清型原薬に含まれるエンドトキシンも 10EU/mg 以下でなければならない。

3. 2 小分製品の試験

(略)

3. 2. 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、6.0～7.4でなければならない。

3. 2. 2 フェノール含量試験

日本薬局方一般試験法の液体クロマトグラフィーを準用して試験するとき、0.225～0.275w/v%でなければならない。

3. 2. 3 (略)

3. 2. 4 表示確認試験

オクタロニー法により試験を行う場合は、各莢膜血清型に特異的な免疫血清との間に沈降線が形成されなければならない。この場合、必要があれば検体を 0.25w/v%フェノール加生理食塩液で適当に希釈したものを試料とすることができる。定量的速

3. 2. 3 ポリサッカライド含量試験

定量的速度比濁法その他適当な方法により各莢膜血清型ポリサッカライド含量を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならぬ。

3. 2. 4 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、承認された判定基準に適合しなければならぬ。

3. 2. 5 表示確認試験

免疫学的方法その他適当な方法により、各莢膜血清型ポリサッカライドの確認を行う。

(削る)

(削る)

度比濁法により試験を行う場合は、各莢膜血清型ポリサッカライドに対する陽性反応が得られなければならない。

3. 2. 5 ポリサッカライド含量試験

定量的速度比濁法を用いて各莢膜血清型ポリサッカライドの濃度を求めるとき、当該濃度はいずれも 35～65 μ g/mL でなければならない。

3. 2. 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、10EU/mL 以下でなければならない。

(新設)

4 有効期間

有効期間は、承認された期間とする。

沈降 10 価肺炎球菌結合型ワクチン（無莢膜型インフルエンザ菌プロテインD、破傷風トキソイド、ジフテリアトキソイド結合体）

1 本質及び性状

本剤は、肺炎球菌莢膜血清型 1, 4, 5, 6 B, 7 F, 9 V, 14, 18 C, 19 F 及び 23 F（デンマーク式命名法）から抽出した精製莢膜血清型ポリサッカライドをそれぞれ組換えインフルエンザ菌プロテインD、破傷風トキソイド又はジフテリアトキソイドと共有結合させ、アルミニウム塩を加えて不溶性とした液を混合した液剤である。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 製造用株

肺炎球菌莢膜血清型 1, 4, 5, 6 B, 7 F, 9 V, 14, 18 C, 19 F 及び 23 F のそれぞれの株並びに組換えインフルエンザ菌プロテインD産生大腸菌株、破傷風菌 Harvard 株及びジフテリア菌 MDH #353 株を用いる。

2. 1. 2 培地

肺炎球菌の培養に用いる培地には、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。

破傷風菌及びジフテリア菌の培地には馬肉、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の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 精製ポリサッカライド

2. 2. 1. 1 菌の培養

莢膜血清型別にそれぞれの肺炎球菌の株を $36 \pm 1^\circ\text{C}$ で培養する。培養終了後、型特異免疫血清による凝集反応により莢膜血清型を確認する。適当な培養法によって検査するとき、培養液に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 1.2% になるように加え、少なくとも 30 分間攪拌することによって行う。

2. 2. 1. 3 精製

沈殿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、精製ポリサッカライドとする。精製ポリサッカライドについて、3. 1 の試験を行う。

2. 2. 2 精製プロテインD

2. 2. 2. 1 菌の培養

組換えインフルエンザ菌プロテインD産生大腸菌株を $30 \pm 1^\circ\text{C}$ で培養する。培養終了後、適当な培養法によって検査するとき、培養液に他の細菌の混入を認めてはならない。

2. 2. 2. 2 精製

限外ろ過その他適当な方法により培養液から精製し、精製プロテインDとする。精製プロテインDについて、3. 2 の試験を行う。

2. 2. 3 精製破傷風トキソイド

2. 2. 3. 1 菌の培養

破傷風菌 Harvard 株を 35±1℃で培養する。培養終了後、鏡検又は適当な培養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。WHO破傷風国際標準品（フロキュラシオン用）で標定した破傷風抗毒素を用いた沈降反応によって試験するとき、1 mL 中に毒素の 45Lf 以上を含まなければならない。

2. 2. 3. 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、精製破傷風トキソイドとする。この精製破傷風トキソイドについて、3. 3の試験を行う。

2. 2. 4 精製ジフテリアトキソイド

2. 2. 4. 1 菌の培養

ジフテリア菌MDH #353 株を 35±1℃で培養する。培養終了後、鏡検又は適当な培養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。WHOジフテリア国際標準品（フロキュラシオン用）で標定したジフテリア抗毒素を用いた沈降反応によって試験するとき、1 mL 中に毒素の 120Lf 以上を含まなければならない。

2. 2. 4. 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。この精製ジフテリアトキソイドについて、3. 4の試験を行う。

2. 2. 5 ポリサッカライド-たん白質結合体（原液）

荚膜血清型 1, 4, 5, 7 F, 9 V, 14, 18C 及び 19F の精製ポリサッカライドは、たん白質（精製プロテインD、精製破傷風トキソイド又は精製ジフテリアトキソイド）との結合前に微粒化させる。精製破傷風トキソイドは、精製ポリサッカライドとの結合前に更に精製し、その後適当な誘導化剤により誘導体化させる。精製ジフテリアトキソイドは、精製ポリサッカライドとの結合前に更に精製する。

精製ポリサッカライドを適当な活性化剤により活性化させ、

莢膜血清型 1, 4, 5, 6 B, 7 F, 9 V, 14 及び 23 F の精製ポリサッカライドは精製プロテイン D と、莢膜血清型 18 C の精製ポリサッカライドは精製破傷風トキソイドと、莢膜血清型 19 F の精製ポリサッカライドは精製ジフテリアトキソイドとそれぞれ結合させ、精製し、原液とする。これらの原液について、3. 5 の試験を行う。

2. 3 単価吸着バルク

各原液にリン酸アルミニウム懸濁液を加えて吸着させ、単価吸着バルクとする。これらの単価吸着バルクについて、3. 6 の試験を行う。

2. 4 最終バルク

1 mL 中のポリサッカライド含量が莢膜血清型 1, 5, 6 B, 7 F, 9 V, 14 及び 23 F はそれぞれ 2 µg, 莢膜血清型 4, 18 C 及び 19 F はそれぞれ 6 µg 含まれるように、リン酸アルミニウム濃度及び pH を調整した各単価吸着バルクを混合し、最終バルクとする。

3 試験

3. 1 精製ポリサッカライドの試験

各莢膜血清型の精製ポリサッカライドについて、次の試験を行う。

3. 1. 1 核磁気共鳴スペクトル測定試験

各莢膜血清型の精製ポリサッカライドをウリジル酸ナトリウム又はギ酸ナトリウムを内部基準物質として含む核磁気共鳴スペクトル測定用重水に溶かす。各溶液につき、核磁気共鳴スペクトル測定法により試験を行い、検体中の C - ポリサッカライド、ウロン酸、ヘキソサミン、メチルペントース及び O - アセチル基の含量を求めるとき、C - ポリサッカライドの含量は次の表に掲げる値以下に、ウロン酸、ヘキソサミン、メチルペントース及び O - アセチル基の含量は次の表に掲げる値以上に、それぞれならなければならない。

<u>莢膜血</u>	<u>C - ポ</u>	<u>ウロン</u>	<u>ヘキソ</u>	<u>メチル</u>	<u>O - ア</u>
------------	--------------	------------	------------	------------	--------------

清型	リサッ カライ ド含量 (%)	酸含量 (%)	サミン 含量 (%)	ペント ース含 量 (%)	セチル 基含量 (%)
1	8.0	36.0			1.8
4	4.0		51.0		
5	10.0	14.0	32.0		
6 B	4.0			12.0	
7 F	4.0			13.0	1.8
9 V	4.0	14.0	13.0		3.6
14	4.0		18.0		
18 C	4.0			10.0	1.8
19 F	4.0		17.0	14.0	
23 F	4.0			30.0	

3. 2 精製プロテインDの試験

精製プロテインDについて、次の試験を行う。

3. 2. 1 プロテインD含量試験

プロテインDに対するポリクローナル抗体を用いた酵素免疫測定法によりプロテインD含量を求めるとき、ローリー法により求めた総たん白質含量に対するプロテインDの割合は 70～130%でなければならない。

3. 2. 2 純度試験

還元条件下においてSDSポリアクリルアミドゲル電気泳動を行い、クマシー染色するとき、総たん白質に対するプロテインDの割合は95%以上でなければならない。

3. 2. 3 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、100EU/mL以下でなければならない。

3. 3 精製破傷風トキソイドの試験

精製破傷風トキソイドについて、次の試験を行う。

3. 3. 1 ホルムアルデヒド含量試験

アセチルアセトン存在下でインキュベートした後、吸光度測定によりホルムアルデヒド含量を求めるとき、200 μ g/mL 以下でなければならない。

3. 3. 2 純度試験

WHO破傷風国際標準品（フロキュラシオン用）で標定した破傷風抗毒素を用いた沈降反応により、破傷風トキソイド含量を求める。窒素定量法により求めた窒素含量に対する破傷風トキソイド含量は、窒素 1 mg 当たり 1000Lf 以上でなければならない。

3. 3. 3 無毒化試験

検体を 500Lf/mL に希釈し、体重 250~350 g の健康なモルモット 5 匹を用い、1 匹当たり 1 mL を皮下に注射して 21 日間観察する。この間、いずれの動物も破傷風毒素に起因する異常や死亡が認められてはならない。

3. 3. 4 毒性復帰試験

27Lf/mL になるように検体を希釈したものを 2 本用意し、37 \pm 1 $^{\circ}$ C 及び 5 \pm 3 $^{\circ}$ C に 42 日間置いた試料について次の試験を行う。それぞれ体重 250~350 g の健康なモルモット 5 匹を用い、1 匹当たり 5 mL を皮下に注射して 30 日間観察する。この間、いずれの動物も破傷風毒素に起因する異常や死亡が認められてはならない。

3. 4 精製ジフテリアトキソイドの試験

精製ジフテリアトキソイドについて、次の試験を行う。

3. 4. 1 ホルムアルデヒド含量試験

アセチルアセトン存在下でインキュベートした後、吸光度測定によりホルムアルデヒド含量を求めるとき、200 μ g/mL 以下でなければならない。

3. 4. 2 純度試験

WHOジフテリア国際標準品（フロキュラシオン用）で標定したジフテリア抗毒素を用いた沈降反応によりジフテリアトキソイド含量を求める。窒素定量法により求めた窒素含量に対するジフ

テリアトキソイド含量は、窒素 1 mg 当たり 1500Lf 以上でなければならない。

3. 4. 3 無毒化試験

100Lf/mL になるように検体を希釈したものを用意し、5℃に 42 日間置いた試料について V e r o 細胞によって試験するとき、ジフテリア毒素による細胞変性が認められてはならない。

3. 4. 4 毒性復帰試験

100Lf/mL になるように検体を希釈したものを用意し、37℃に 42 日間置いた試料について V e r o 細胞によって試験するとき、ジフテリア毒素による細胞変性が認められてはならない。

3. 5 原液の試験

各 莖膜血清型の原液について、次の試験を行う。

3. 5. 1 遊離サッカライド試験

原液を適当な濃度に希釈したものに各キャリアタンパクに対するポリクローナル抗体を添加し、硫酸アンモニウム飽和溶液を加えて、遠心分離した上清を試料溶液とする。試料溶液について、各サッカライドに対する抗体を用いた酵素免疫測定法により遊離サッカライド含量を求めるとき、3. 5. 4 の試験法により求めたサッカライド含量に対する遊離サッカライドの割合は、莖膜血清型 1, 6 B, 7 F, 9 V は 5 % 以下、14, 18 C, 23 F は 10 % 以下、4, 19 F は 15 % 以下、5 は 20 % 以下でなければならない。

3. 5. 2 遊離たん白質試験

液体クロマトグラフィーにより試験を行うとき、各 莖膜血清型の原液に含まれる遊離たん白質は、3. 5. 5 の試験法により求めたたん白質含量に対し、莖膜血清型 6 B, 7 F, 9 V, 14, 18 C, 19 F は 5 % , 1, 4, 5, 23 F は 10 % 以下でなければならない。

3. 5. 3 分子量分布試験

原液及びデキストランの標準溶液につき、液体クロマトグラフィーにより試験を行う。デキストランの標準溶液の保持時間から

、規定のカットオフ値（保持時間）を求める。原液につき、全ピーク面積に対するカットオフ値前のピーク面積の割合を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 5. 4 サッカライド含量試験

原液を適当な濃度に希釈したものにレソルシノール及び硫酸を加え、100℃で加熱する。冷却後、波長 430nm における吸光度を測定し、各炭膜血清型の原液に含まれるサッカライド含量を求めるとき、炭膜血清型 18C は 150 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、それ以外の炭膜血清型は 210 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上でなければならない。

3. 5. 5 たん白質含量試験

ローリー法を準用し各炭膜血清型の原液に含まれるたん白質含量を求めるとき、次の表に掲げる値以上でなければならない。

炭膜血清型	たん白質含量 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
1	260
4	260
5	145
6 B	130
7 F	180
9 V	230
14	230
18 C	270
19 F	250
23 F	90

3. 5. 6 サッカライド／たん白質比試験

3. 5. 5 の試験で得られたたん白質含量に対する 3. 5. 4 の試験で得られたサッカライド含量の比を求めるとき、次の表に掲げる値の範囲内でなければならない。

炭膜血清型	サッカライド含量／たん白質比
1	0.55 ~ 0.90
4	0.45 ~ 0.90

<u>5</u>	<u>0.80 ~ 1.50</u>
<u>6 B</u>	<u>1.05 ~ 1.80</u>
<u>7 F</u>	<u>0.70 ~ 1.15</u>
<u>9 V</u>	<u>0.55 ~ 1.00</u>
<u>14</u>	<u>0.55 ~ 1.00</u>
<u>18 C</u>	<u>0.30 ~ 0.55</u>
<u>19 F</u>	<u>0.50 ~ 0.90</u>
<u>23 F</u>	<u>1.35 ~ 2.55</u>

3. 5. 7 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、0.75EU/μg (サッカライド) 以下でなければならない。

3. 5. 8 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. 5. 9 血清学的同定試験

各キャリアタンパク及び各莢膜血清型ポリサッカライドに特異性を示す抗体を用いて酵素免疫測定法により試験を行い、検体中の莢膜血清型ポリサッカライド、プロテインD、破傷風トキソイド及びジフテリアトキソイドを同定する。

3. 6 単価吸着バルクの試験

各単価吸着バルクについて、次の試験を行う。

3. 6. 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. 6. 2 アルミニウム含量試験

滴定法あるいはそれと同等の方法でアルミニウム含量を求めるとき、血清型 1, 4, 5, 6 B, 7 F, 9 V, 14, 19 F, 23 F は 1.12~1.68mg/mL, 血清型 18 C は 1.20~1.80mg/mL でなければならない。

滴定法を行う際は、検体に硫酸及び硝酸を加えて溶かしたものを試料溶液として、エデト酸ナトリウムによりキレートを形成させ、過剰のエデト酸ナトリウムを硫酸銅溶液で逆滴定する方法を用いる。

3. 7 小分製品の試験

小分製品について、次の試験を行う。

3. 7. 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、5.6～6.6でなければならない。

3. 7. 2 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、25.0EU/mL以下でなければならない。

3. 7. 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. 7. 4 アルミニウム含量試験

滴定法あるいはそれと同等の方法でアルミニウム含量を求めるとき、1 mL中0.80～1.20mgでなければならない。

滴定法を行う際は、検体に硫酸及び硝酸を加えて溶かしたものを試料溶液として、エデト酸ナトリウムによりキレートを形成させ、過剰のエデト酸ナトリウムを硫酸銅溶液で逆滴定する方法を用いる。

3. 7. 5 ポリサッカライド含量試験

レートネフェロメトリー法を用いて、検体中のアルミニウムに吸着したポリサッカライド-たん白質結合体の各^{きょう}膜血清型ポリサッカライド含量を求めるとき、血清型1, 5, 6 B, 7 F, 9 V, 14, 23 Fは1.40～2.60 μ g/mL, 血清型4, 18 C, 19 Fは4.20～7.80 μ g/mLでなければならない。

3. 7. 6 表示確認試験

レートネフェロメトリー法によって確認する。

4 貯法及び有効期間

沈降13価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）

1 (略)

2 製法

2.1 原材料

2.1.1 製造用株

承認された肺炎球菌莢膜血清型1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F及び23Fのそれぞれの株並びにCRM₁₉₇産生株を用いてシードロットを作製する。

2.1.2 培地

肺炎球菌の培養に用いる培地には、高分子のポリサッカライドその他人体に高度にアレルギーを起こすおそれのあるもの及びポリサッカライド精製工程で沈殿を生じる成分を用いてはならない。

CRM₁₉₇産生株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に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 精製ポリサッカライド

2.2.1.1 菌の培養

莢膜血清型別にそれぞれの肺炎球菌の株を培養する。適当な方法により検査するとき、培養液に他の細菌の混入を認めてはならない。

貯法は、2～8℃とする。

有効期間は、承認時に定められた期間とする。

5 その他

5.1 別名

本医薬品各条の別名は「10 価肺炎球菌結合型ワクチン」とする。

沈降13価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）

1 (略)

2 製法

2.1 原材料

2.1.1 製造用株

肺炎球菌莢膜血清型1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F及び23Fのそれぞれの株並びにジフテリア菌CRM₁₉₇産生株を用いる。

2.1.2 培地

肺炎球菌の培養に用いる培地には、高分子のポリサッカライド若しくは人体に高度にアレルギーを起こすおそれのあるもの又はポリサッカライド精製工程で沈殿を生じる成分を使用してはならない。

ジフテリア菌CRM₁₉₇産生株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に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ない。

2.2 原液

2.2.1 精製ポリサッカライド

2.2.1.1 菌の培養

莢膜血清型別にそれぞれの肺炎球菌の株を36±2℃で培養する。培養終了後、型特異免疫血清による莢膜膨化反応若しくは型特異免疫抗体による凝集反応により莢膜血清型又はポリマーゼ連鎖反応による増幅DNAの融解温度により血清型

2. 2. 1. 2 不活化

培養液にデオキシコール酸ナトリウム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

不活化した培養液を遠心分離、ろ過、限外ろ過その他適当な方法により菌体、菌体残渣及びたん白質を除去し、精製ポリサッカライドとする。精製ポリサッカライドについて、3. 1の試験を行う。

2. 2. 2 精製CRM₁₉₇

2. 2. 2. 1 菌の培養

CRM₁₉₇産生株を培養する。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. 2. 2 精製

ろ過等により菌体及び菌体残渣を除き、塩析法その他適当な方法により精製し、精製CRM₁₉₇とする。精製CRM₁₉₇について、3. 2の試験を行う。

2. 2. 3 (略)

2. 3 最終バルク

各莢膜血清型の原液を適当な溶液で希釈混合し、アルミニウム塩を加えて最終バルクとする。

3 試験

3. 1 精製ポリサッカライドの試験 (略)

3. 1. 1 ポリサッカライド確認試験

特異的な遺伝子型を確認する。適当な培養法により検査するとき、培養液に他の細菌の混入を認めてはならない。

2. 2. 1. 2 不活化

培養液にデオキシコール酸ナトリウムを 0.13%となるように加え、少なくとも30分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及びたん白質を除去し、精製ポリサッカライドとする。精製ポリサッカライドについて、3. 1の試験を行う。

2. 2. 2 精製CRM₁₉₇

2. 2. 2. 1 菌の培養

ジフテリア菌CRM₁₉₇産生株を32±2℃で培養する。培養終了後、適当な方法によって検査するとき、培養液に他の細菌の混入を認めてはならない。

2. 2. 2. 2 精製

ろ過等により菌体を除き、塩析法により得たCRM₁₉₇を更に精製し、精製CRM₁₉₇とする。精製CRM₁₉₇について、3. 2の試験を行う。

2. 2. 3 (略)

2. 3 最終バルク

1mL中にポリサッカライドが、莢膜血清型1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F及び23Fでは4.4µg, 莢膜血清型6Bでは8.8µg, それぞれ含まれるように、各莢膜血清型の原液を塩化ナトリウム、コハク酸及びポリソルベート80を含む液で希釈混合し、アルミニウム塩を加えて最終バルクとする。

3 試験

3. 1 精製ポリサッカライドの試験 (略)

3. 1. 1 核磁気共鳴スペクトル測定 (¹H) 試験

核磁気共鳴スペクトル測定法 (^1H) その他適当な方法により試験を行うとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

—

各^{モロフ}炭膜血清型の精製ポリサッカライドを凍結乾燥し、核磁気共鳴スペクトル測定用重水に溶かす。さらに、内部基準物質溶液として核磁気共鳴スペクトル測定用 3 - トリメチルシリルプロピオン酸ナトリウム - d_4 を、内部標準溶液としてジメチルスルホキシドを、それぞれ加え、1 mL 中約 5 ~ 9 mg に相当するポリサッカライドを含む試料溶液を調製する。各試料溶液につき、日本薬局方一般試験法の核磁気共鳴スペクトル測定法 (^1H) により試験を行うとき、C - ポリサッカライドの含量は次の表に掲げる値以下に、メチルペントース、O - アセチル基、N - アセチルヘキソサミン、N - アセチルグリコサミン、メチルグリコサミン、N - アセチルフコサミン及びピルビン酸の含量は次の表に掲げる値以上に、それぞれならなければならない。

炭膜血清型	C - ポリサッカライド含量 (%)	メチルペントース含量 (%)	O - アセチル基含量 (%)	N - アセチルヘキソサミン含量 (%)	N - アセチルグリコサミン含量 (%)	メチルグリコサミン含量 (%)	N - アセチルフコサミン含量 (%)	ピルビン酸含量* (mol / mol)
1	14	/	2.6	/	20	21	/	/
3	5	/	/	/	/	/	/	/
4	14	/	/	/	53	/	17	0.7
5	24	/	/	/	45	41	/	/
6 A	11	16	/	/	/	/	/	/
6 B	5	16	/	/	/	/	/	/
7 F	14	18	2.0	25	/	/	/	/
9 V	9	/	4.5	18	/	/	/	/
14	12	/	/	22	/	/	/	/

<u>18C</u>	<u>10</u>	<u>12</u>	<u>2.8</u>	/	/	/	/	/
<u>19A</u>	<u>6</u>	<u>19</u>	/	<u>25</u>	/	/	/	/
<u>19F</u>	<u>9</u>	<u>19</u>	/	<u>25</u>	/	/	/	/
<u>23F</u>	<u>10</u>	<u>29</u>	/	/	/	/	/	/

※N - アセチルフコサミンに対するピルビン酸の比

3. 2 精製CRM₁₉₇の試験
(略)

3. 2. 1 ジフテリア毒素否定試験

ADPリボシルトランスフェラーゼ活性試験又はVer o細胞毒性試験を行う。ただし、製造工程のバリデーション並びに適切な工程管理及び品質管理の試験検査に関する記録によりジフテリア毒素活性が否定される場合はこの限りではない。

3. 2. 1. 1 ADPリボシルトランスフェラーゼ活性試験

¹⁴C標識したニコチンアミドアデニンジヌクレオチドを用いて、検体及びジフテリア毒素のADPリボシルトランスフェラーゼ活性を求めるとき、ジフテリア毒素に対する検体の活性は承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 2. 1. 2 (略)

3. 2. 2 純度試験

サイズ排除クロマトグラフィーその他適当な方法によりCRM₁₉₇の純度を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3 原液の試験
(略)

3. 3. 1 遊離ポリサッカライド試験

吸光度法その他適当な方法により遊離ポリサッカライド含量を求めるとき、3. 3. 4で得られた総ポリサッカライドに対する遊離ポリサッカライドの割合を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 2 精製CRM₁₉₇の試験
(略)

3. 2. 1 ジフテリア毒素否定試験

ADPリボシルトランスフェラーゼ活性試験又はVer o細胞毒性試験を行う。

3. 2. 1. 1 ADPリボシルトランスフェラーゼ活性試験

¹⁴C標識したニコチンアミドアデニンジヌクレオチドを用いて、検体及びジフテリア毒素のADPリボシルトランスフェラーゼ活性を測定するとき、ジフテリア毒素に対する検体の活性は0.0135%以下でなければならない。

3. 2. 1. 2 (略)

3. 2. 2 純度試験

サイズ排除クロマトグラフィーにより試験を行うとき、検体に含まれるCRM₁₉₇の割合は、95%以上でなければならない。

3. 3 原液の試験
(略)

3. 3. 1 遊離サッカライド試験

適量の原液をとり、血清型3を除く原液についてはアルミニウム塩を加えて試料原液とする。血清型3については、希釈した原液を試料原液とする。適量の試料原液を希釈したものを総サッカライド測定用試料溶液とする。また、残りの試料原液（血清型3については、デオキシコール酸塩を加えたもの）を遠心分離し、

3. 3. 2 遊離たん白質試験

サイズ排除クロマトグラフィーその他適当な方法により総たん白質に対する遊離たん白質の割合を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 3 シアン化物試験

液体クロマトグラフィーその他適当な方法によりシアン濃度を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

その上清を遊離サッカライド測定用試料溶液とする。3. 3. 4 の試験法によりサッカライド含量を求めるとき、総サッカライドに対する遊離サッカライドの割合は、莢膜血清型ごとにそれぞれ次の表に掲げる値以下でなければならない。

<u>莢膜血清型</u>	<u>遊離サッカライド (%)</u>
<u>1</u>	<u>40</u>
<u>3</u>	<u>30</u>
<u>4</u>	<u>36</u>
<u>5</u>	<u>45</u>
<u>6 A</u>	<u>26</u>
<u>6 B</u>	<u>30</u>
<u>7 F</u>	<u>20</u>
<u>9 V</u>	<u>35</u>
<u>14</u>	<u>35</u>
<u>18C</u>	<u>20</u>
<u>19A</u>	<u>35</u>
<u>19F</u>	<u>30</u>
<u>23F</u>	<u>18</u>

3. 3. 2 遊離たん白質試験

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に含まれる遊離たん白質含量は1%以下でなければならない。

3. 3. 3 シアン化物試験

原液に水酸化ナトリウム試液を加えて調製した試料溶液につき、シアンイオン濃度を測定することにより、各莢膜血清型の原液に含まれるシアン化物含量を求めるとき、莢膜血清型ごとにそれぞれ次の表に掲げる値以下でなければならない。

<u>莢膜血清型</u>	<u>シアン化物含量 [pg/μg (サッカライド)]</u>
--------------	---------------------------------

3. 3. 4 総ポリサッカライド含量試験

吸光度法その他適当な方法により総ポリサッカライド含量を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 5 平均分子量測定試験又は分子量分布試験

サイズ排除クロマトグラフィーその他適当な方法により平均分子量又は分子量分布を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

<u>1</u>	<u>1200</u>
<u>3</u>	<u>650</u>
<u>4</u>	<u>400</u>
<u>5</u>	<u>600</u>
<u>6 A</u>	<u>200</u>
<u>6 B</u>	<u>200</u>
<u>7 F</u>	<u>200</u>
<u>9 V</u>	<u>925</u>
<u>14</u>	<u>200</u>
<u>18C</u>	<u>200</u>
<u>19A</u>	<u>200</u>
<u>19F</u>	<u>200</u>
<u>23F</u>	<u>200</u>

3. 3. 4 サッカライド含量試験

血清型 1 及び 5 の原液に四ホウ酸ナトリウム硫酸溶液及び 3 - フェニルフェノール溶液を加えて調製した試料溶液につき、波長 520nm における吸光度を測定することにより、各莢膜血清型の原液に含まれるサッカライド含量を求めるとき、 $350\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上でなければならない。また、血清型 3, 4, 6 A, 6 B, 7 F, 9 V, 14, 18C, 19A, 19F 及び 23F の原液にアントロン硫酸溶液を加え、 $90\sim 100^\circ\text{C}$ で加熱する。冷却後、波長 625nm における吸光度を測定することにより、各莢膜血清型の原液に含まれるサッカライド含量を求めるとき、 $350\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上でなければならない。

3. 3. 5 分子量分布試験

原液につき、サイズ排除クロマトグラフィーにより分離し、0.9%塩化ナトリウム溶液を用いて K d 値 0.3 以下に溶出する画分を分画し、3. 3. 4 の試験法によりサッカライド含量を求めるとき、各莢膜血清型の原液のサッカライド含量は、莢膜血清

3. 3. 6 ポリサッカライド／たん白質比試験

一般試験法のたん白質定量法その他適当な方法によりたん白質含量を求める。3. 3. 4の試験で得られた総ポリサッカライド含量を用い、総たん白質含量に対する総ポリサッカライド含量の比を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

—

型ごとにそれぞれ次の表に掲げる値以上でなければならない。

莢膜血清型	K d値 0.3以下のサッカライド含量 (%)
1	40
3	40
4	40
5	55
6 A	60
6 B	35
7 F	60
9 V	40
14	50
18C	40
19A	40
19F	40
23 F	35

3. 3. 6 サッカライド／たん白質比試験

ローリー法を準用し、各莢膜血清型の原液に含まれるたん白質含量を求める。3. 3. 4の試験で得られた値を用い、各莢膜血清型の原液に含まれるたん白質含量に対するサッカライド含量の比を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

莢膜血清型	サッカライド／たん白質含量比
1	0.6～2.0
3	0.5～1.4
4	1.0～1.9
5	1.3～2.5
6 A	0.7～1.6

3. 3. 7 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、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 8 無菌試験又は微生物限度試験

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。ただし、製剤化工程の工程管理により小分製品の品質の恒常性を確保できる場合は、無菌試験に代えて日本薬局方一般試験法の微生物限度試験法を準用して試験することもできる。微生物限度試験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. 9 血清学的同定試験

免疫学的方法により、各 莢膜血清型ポリサッカライドの確認を行う。

3. 4 小分製品の試験

(略)

(削る)

3. 4. 1 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、承認された判定基準に適合しなければならない。

<u>6 B</u>	<u>0.4~0.8</u>
<u>7 F</u>	<u>0.8~1.5</u>
<u>9 V</u>	<u>1.2~2.2</u>
<u>14</u>	<u>1.4~2.6</u>
<u>18C</u>	<u>0.7~1.5</u>
<u>19A</u>	<u>0.4~0.9</u>
<u>19F</u>	<u>0.5~1.0</u>
<u>23F</u>	<u>0.4~1.0</u>

3. 3. 7 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、0.75EU/μg (サッカライド) 未満でなければならない。

3. 3. 8 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. 9 血清学的同定試験

各 莢膜血清型ポリサッカライド及びCRM₁₉₇ に特異性を示す抗体を用いて試験を行い、検体中の莢膜血清型ポリサッカライド及びCRM₁₉₇ を同定する。

3. 4 小分製品の試験

(略)

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、5.3~6.3 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、12.5EU/mL 以下でなければならない。

3. 4. 2 (略)

(削る)

(削る)

3. 4. 3 アルミニウム含量試験

検体に適当な酸を加えて溶かしたものを試料溶液として、一般試験法のアルミニウム定量法その他適当な方法により求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 4. 4 ポリサッカライド含量試験

定量的速度比濁法その他適当な方法により各莢膜血清型ポリサッカライド含量を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 4. 3 (略)

3. 4. 4 たん白質含量試験

ローリー法を準用し、たん白質含量を求めるとき、1 mL 中 43.0~86.0 μ g でなければならない。

3. 4. 5 結合たん白質含量試験

ローリー法を準用し、たん白質含量に対する結合たん白質含量の割合を求めるとき、70%以上でなければならない。

3. 4. 6 アルミニウム含量試験

検体に塩酸を加えて溶かしたものを試料溶液として、誘導結合プラズマ発光分光分析法を用いてアルミニウム含量を求めるとき、1 mL 中 0.20~0.30mg でなければならない。

3. 4. 7 ポリサッカライド含量試験

定量的速度比濁法を用いて、検体中の各莢膜血清型ポリサッカライド含量を求めるとき、莢膜血清型ごとにそれぞれ次の表に掲げる値の範囲内でなければならない。また、各莢膜血清型ポリサッカライド含量に対するアルミニウム塩に結合したポリサッカライドの含量(結合ポリサッカライド含量)の割合を求めるとき、莢膜血清型ごとにそれぞれ同表に掲げる値以上でなければならない。

莢膜血清型	ポリサッカライド含量 (μ g/mL) (結合ポリサッカライド含量の割合 (%))
1	3.1~5.7 (70)
3	3.1~5.7 (70)
4	3.1~5.7 (20)
5	3.1~5.7 (16)
6 A	3.1~5.7 (17)
6 B	6.2~11.4 (47)
7 F	3.1~5.7 (23)
9 V	3.1~5.7 (25)

3. 4. 5 表示確認試験

免疫学的方法その他適当な方法により、各莢膜血清型ポリサッカライドの確認を行う。

4 その他

4. 1 別名

本医薬品各条の別名は「13 価肺炎球菌結合型ワクチン」とする。

沈降15 価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）

1 本質及び性状

本剤は、肺炎球菌莢膜血清型1, 3, 4, 5, 6 A, 6 B, 7 F, 9 V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F及び33F（デンマーク式命名法）から抽出した精製莢膜血清型ポリサッカライドをそれぞれ無毒性変異ジフテリア毒素（以下「CRM₁₉₇」という。）と共有結合させ、これらを混合した液にアルミニウム塩を加えた液剤である。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 製造用株

承認された肺炎球菌莢膜血清型1, 3, 4, 5, 6 A, 6 B, 7 F, 9 V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F及び33Fのそれぞれの株並びにCRM₁₉₇産生株を用いてシードロットを作製する。

14	3. 1～5. 7 (39)
18C	3. 1～5. 7 (35)
19A	3. 1～5. 7 (42)
19F	3. 1～5. 7 (38)
23F	3. 1～5. 7 (38)

3. 4. 8 表示確認試験

検体にアルミニウム塩を加えた後、水酸化ナトリウム試液を加えて溶かしたものに無水クエン酸を加えたものを試料溶液として、各莢膜血清型ポリサッカライド及びCRM₁₉₇に特異性を示す抗体を用い、免疫学的方法によって確認する。

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。

（新設）

2. 1. 2 培地

肺炎球菌の培養に用いる培地には、高分子のポリサッカライド
その他人体に高度にアレルギーを起こすおそれのあるもの及びポリ
リサッカライド精製工程で沈殿を生じる成分を用いてはならない

CRM₁₉₇ 産生株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 精製ポリサッカライド

2. 2. 1. 1 菌の培養

炭膜血清型別にそれぞれの肺炎球菌の株を培養する。適当
な方法により検査するとき、培養液に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

不活化した培養液を遠心分離、ろ過、限外ろ過その他適当な
方法により菌体、菌体残渣及びたん白質を除去し、精製ポリサ
ッカライドとする。精製ポリサッカライドについて、3. 1の
試験を行う。

2. 2. 2 精製CRM₁₉₇

2. 2. 2. 1 菌の培養

CRM₁₉₇ 産生株を培養する。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. 2. 2 精製

ろ過等により菌体及び菌体残渣を除き、限外ろ過その他適当
な方法により精製し、精製CRM₁₉₇とする。精製CRM₁₉₇につ
いて、3. 2の試験を行う。

2. 2. 3 ポリサッカライド - CRM₁₉₇ 結合体

精製ポリサッカライドを適当な酸化剤により酸化し，活性化ポリサッカライドとする。適当な還元剤により，活性化ポリサッカライドと精製CRM₁₉₇を結合させ，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

各莖膜血清型の原液を適当な溶液で希釈混合し，アルミニウム塩を加えて最終バルクとする。

3 試験

3. 1 精製ポリサッカライドの試験

各莖膜血清型の精製ポリサッカライドについて，次の試験を行う。

3. 1. 1 ポリサッカライド確認試験

核磁気共鳴スペクトル測定法（¹H）その他適当な方法により試験を行うとき，承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 2 精製CRM₁₉₇の試験

精製CRM₁₉₇について，次の試験を行う。

3. 2. 1 ジフテリア毒素否定試験

ADPリボシルトランスフェラーゼ活性試験又はV e r o細胞毒性試験を行う。ただし，製造工程のバリデーション並びに適切な工程管理及び品質管理の試験検査に関する記録によりジフテリア毒素活性が否定される場合はこの限りではない。

3. 2. 1. 1 ADPリボシルトランスフェラーゼ活性試験

¹⁴C標識したニコチンアミドアデニンジヌクレオチドを用いて，検体及びジフテリア毒素のADPリボシルトランスフェラーゼ活性を求めるとき，ジフテリア毒素に対する検体の活性は承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 2. 1. 2 V e r o細胞毒性試験

検体及びジフテリア毒素溶液を適当な培地で承認された濃度に希釈し，試料溶液及び比較液とする。V e r o細胞に適当な培地を加えた後，試料溶液及び比較液を接種し，適当な条件下

で培養する。各培養液に適切な酵素及び発光基質を加え、発光量を求めるとき、細胞毒性は承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 2. 2 純度試験

サイズ排除クロマトグラフィーその他適当な方法によりCRM¹⁹⁷の純度を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3 原液の試験

各莢膜血清型^{きょう}の原液について、次の試験を行う。

3. 3. 1 遊離ポリサッカライド試験

サイズ排除クロマトグラフィーその他適当な方法により遊離ポリサッカライド含量を求めるとき、3. 3. 4で得られた総ポリサッカライドに対する遊離ポリサッカライドの割合を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 2 遊離たん白質試験

キャピラリー電気泳動法その他適当な方法により総たん白質に対する遊離たん白質の割合を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 3 シアン化物試験

液体クロマトグラフィーその他適当な方法によりシアン濃度を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 4 総ポリサッカライド含量試験

サイズ排除クロマトグラフィーその他適当な方法により総ポリサッカライド含量を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 5 平均分子量測定試験又は分子量分布試験

サイズ排除クロマトグラフィーその他適当な方法により平均分子量又は分子量分布を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 6 ポリサッカライド／たん白質比試験

サイズ排除クロマトグラフィーその他適当な方法によりたん白

質含量を求める。3. 3. 4の試験で得られた総ポリサッカライド含量を用い、総たん白質含量に対する総ポリサッカライド含量の比を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 7 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、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 8 無菌試験又は微生物限度試験

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。ただし、製剤化工程の工程管理により小分製品の品質の恒常性を確保できる場合は、無菌試験に代えて日本薬局方一般試験法の微生物限度試験法を準用して試験することもできる。微生物限度試験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. 9 血清学的同定試験

免疫学的方法により、各莢膜血清型ポリサッカライドの確認を行う。

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 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、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 4. 2 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. 3 アルミニウム含量試験

検体に適当な酸を加えて溶かしたものを試料溶液として、一般試験法のアルミニウム定量法その他適当な方法により求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 4. 4 ポリサッカライド含量試験

酵素免疫測定法その他適当な方法により各莢膜血清型ポリサ

ツカライド含量を求めるとき，承認された判定基準に適合しなければならぬ。

3. 4. 5 表示確認試験

免疫学的方法その他適当な方法により，各莢膜血清型ポリサツカライドの確認を行う。

4 その他

4. 1 別名

本医薬品各条の別名は「15 価肺炎球菌結合型ワクチン」とする。

(略)

(略)

医薬品各条の部肺炎球菌ワクチンの条3・1・1を次のように改める。

3. 1. 1 ポリサッカライド確認試験

核磁気共鳴スペクトル測定法（¹H）その他適当な方法により試験を行うとき，承認された判定基準に適合しなければならない。