

生物学的製剤基準の一部を改正する件

○厚生労働省告示第二百九十七号

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百五十五号）の一部を  
次の表のように改正する。

令和六年九月二十四日

厚生労働大臣 武見 敬三

改 正 後	改 正 前
<p style="text-align: center;">医薬品各条</p> <p>(略)</p> <p style="text-align: center;">乾燥弱毒生風しんワクチン</p> <p>1 (略)</p> <p>2 製法</p> <p>2. 1 原材料</p> <p>2. 1. 1 (略)</p> <p>2. 1. 2 <u>卵, 動物及び種細胞</u></p> <p>ウイルスの培養に用いる腎臓は, ウサギから採取する。動物は, 屠殺前, 7日間以上健康管理を行い, 発熱その他の異常を認めず, 剖検時サルモネラ症, 結核, 仮性結核, 粘膜腫症が陰性であり, 本剤の製造に支障のあるその他の病変を認めてはならない。ウイルスの培養に用いるウズラ胚は, 発育ウズラ卵から採取する。<u>ウイルスの培養に用いる種培養細胞は, ウイルス性生ワクチンの製造に相当と認められた継代ヒト二倍体細胞 (以下「ヒト二倍体細胞」という。) に由来したものをを用いる。そのヒト二倍体細胞についてシードロットを設定し3. 3の試験を行う。なお, 連続継代培養されたヒト二倍体細胞は-70℃以下に凍結保存されなければならない。</u></p> <p>2. 1. 3 (略)</p> <p>2. 2 原液</p> <p>2. 2. 1 細胞培養</p> <p>細胞培養は個体別に行い, ウイルスの接種前に培養細胞を観察するとき, 細胞変性を認めてはならない。</p> <p>ウサギ腎細胞を用いる場合には, 1回に処理した細胞を個体別培養細胞とみなしてもよい。</p> <p>ウズラ胚細胞を用いる場合には, 1回に処理した細胞を個体別</p>	<p style="text-align: center;">医薬品各条</p> <p>(略)</p> <p style="text-align: center;">乾燥弱毒生風しんワクチン</p> <p>1 (略)</p> <p>2 製法</p> <p>2. 1 原材料</p> <p>2. 1. 1 (略)</p> <p>2. 1. 2 <u>卵及び動物</u></p> <p>ウイルスの培養に用いる腎臓は, ウサギから採取する。動物は, 屠殺前, 7日間以上健康管理を行い, 発熱その他の異常を認めず, 剖検時サルモネラ症, 結核, 仮性結核, 粘膜腫症が陰性であり, 本剤の製造に支障のあるその他の病変を認めてはならない。ウイルスの培養に用いるウズラ胚は, 発育ウズラ卵から採取する。</p> <p>2. 1. 3 (略)</p> <p>2. 2 原液</p> <p>2. 2. 1 細胞培養</p> <p>細胞培養は, <u>動物</u>の個体別に行い, ウイルスの接種前に培養細胞を観察するとき, 細胞変性を認めてはならない。</p> <p>ウサギ腎細胞を用いる場合には, 1回に処理した細胞を個体別培養細胞とみなしてもよい。</p> <p>ウズラ胚細胞を用いる場合には, 1回に処理した細胞を個体別</p>

培養細胞とみなす。

ヒト二倍体細胞を用いる場合には、凍結保存した種細胞（シードロット）の1個の凍結保存容器の細胞、又は2個以上の凍結保存容器の細胞を用いる場合には混合し、連続継代培養したヒト二倍体細胞を個別培養細胞とみなす。

個別培養細胞について、3. 4の試験を行う。

#### 2. 2. 2 ウイルス浮遊液

個別培養細胞で培養したウイルス浮遊液を集めて個別ウイルス浮遊液とする。

個別ウイルス浮遊液について、3. 5. 1の試験を行う。個別ウイルス浮遊液を合わせてろ過前ウイルス浮遊液とする。この際、適当な安定剤を加えることができる。

ろ過前ウイルス浮遊液について、3. 5. 2の試験を行う。

#### 2. 2. 3 ろ過

ろ過前ウイルス浮遊液に遠心、ろ過等の操作を行い、細胞を除いて適当に混合し原液とする。原液について、3. 6の試験を行う。

#### 2. 3 最終バルク及び乾燥

原液を必要あれば希釈して最終バルクを作る。この際、適当な安定剤等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。

最終バルクを分注、凍結乾燥する。

最終バルクについて、3. 7の試験を行う。

### 3 試験

#### 3. 1 シードロット（マスターシードロット）の試験

マスターシードロットについて、3. 5. 1. 1を行う。

#### 3. 2 シードロット（ワーキングシードロット）の試験

ワーキングシードロットについて、3. 2. 1、3. 5. 1. 1、3. 5. 1. 2及び3. 6. 3を行う。

#### 3. 2. 1 (略)

#### 3. 3 シードロット（種細胞）の試験

培養細胞とみなす。

個別培養細胞について、3. 3の試験を行う。

#### 2. 2. 2 ウイルス浮遊液

個別培養細胞で培養したウイルス浮遊液を集めて個別ウイルス浮遊液とする。

個別ウイルス浮遊液について、3. 4. 1の試験を行う。個別ウイルス浮遊液を合わせてろ過前ウイルス浮遊液とする。この際、適当な安定剤を加えることができる。

ろ過前ウイルス浮遊液について、3. 4. 2の試験を行う。

#### 2. 2. 3 ろ過

ろ過前ウイルス浮遊液に遠心、ろ過等の操作を行い、細胞を除いて適当に混合し原液とする。原液について、3. 5の試験を行う。

#### 2. 3 最終バルク及び乾燥

原液を必要あれば希釈して最終バルクを作る。この際、適当な安定剤等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。

最終バルクを分注、凍結乾燥する。

最終バルクについて、3. 6の試験を行う。

### 3 試験

#### 3. 1 シードロット（マスターシードロット）の試験

マスターシードロットについて、3. 4. 1. 1を行う。

#### 3. 2 シードロット（ワーキングシードロット）の試験

ワーキングシードロットについて、3. 2. 1、3. 4. 1. 1、3. 4. 1. 2及び3. 5. 3を行う。

#### 3. 2. 1 (略)

(新設)

### 3. 3. 1 無菌試験

一般試験法の無菌試験法，マイコプラズマ否定試験法及び結核菌培養否定試験法を準用して試験をするとき，それぞれに適合しなければならない。

### 3. 3. 2 外来性ウイルス等否定試験

#### 3. 3. 2. 1 動物接種試験

##### 3. 3. 2. 1. 1 成熟マウス接種試験

4～5週齢のマウス10匹以上に，1匹当たり $10^6$ 個以上の細胞を筋肉内に注射して4週間観察する。この間，いずれの動物も外来性の病原体による感染を示してはならず，また動物の80%以上は生き残らなければならない。

##### 3. 3. 2. 1. 2 乳のみマウス接種試験

生後24時間以内の乳のみマウス10匹以上に，1匹当たり $10^6$ 個以上の細胞を筋肉内に注射して4週間観察する。注射後1日以内に死亡したマウスは判定対象より除く。この間，いずれの動物も外来性の病原体による感染を示してはならず，また動物の80%以上は生き残らなければならない。

##### 3. 3. 2. 1. 3 モルモット接種試験

体重300～400gのモルモット5匹以上に，1匹当たり $2 \times 10^6$ 個以上の細胞を筋肉内に注射して4週間観察する。この間，いずれの動物も外来性の病原体による感染を示してはならず，また動物の80%以上は生き残らなければならない。

##### 3. 3. 2. 1. 4 ウサギ接種試験

体重1.5～2.5kgのウサギ5匹以上に，1匹当たり $2 \times 10^6$ 個以上の細胞を筋肉内に注射して4週間観察する。この間，いずれの動物も外来性の病原体による感染を示してはならず，また動物の80%以上は生き残らなければならない。

#### 3. 3. 2. 2 培養細胞接種試験

##### 3. 3. 2. 2. 1 アフリカミドリザル腎培養細胞接種試験

種細胞の培養液を適当に混合して試料とし，試料10mL以上をアフリカミドリザル腎由来培養細胞に接種して，14日間観

察する。この間、外来性ウイルスによる細胞変性を認めてはならない。

### 3. 3. 2. 2. 2 ヒト培養細胞接種試験

種細胞の培養液を適当に混合して試料とし、試料10mL 以上をヒト由来培養細胞に接種して、14日間観察する。この間、外来性ウイルスによる細胞変性を認めてはならない。

### 3. 3. 2. 3 ニワトリ卵接種試験

10～11日齢の卵20個以上に、1個当たり $10^5$ 個以上の細胞を尿膜腔内に注射して3日間以上観察する。注射後1日以内に死亡した卵は判定対象より除く。この試験の間、いずれの卵にも外来性ウイルスの存在による変化を認めてはならず、また、卵の80%以上は生き残らなければならない。更に死んだ卵からの試料を10個以上の卵に同様の経路で注射し、上と同様に観察する。この試験の間、いずれの卵にも外来性ウイルスの存在による変化を認めてはならず、また、卵の80%以上は生き残らなければならない。

### 3. 3. 3 染色体の試験

種細胞を継代培養し、ワクチンの製造に使用する継代数、又はそれ以上継代された4検体以上の細胞について、次の試験を行う。

#### 3. 3. 3. 1 多倍数性の試験

300個以上の細胞について、多倍数性を試験するとき、適合しなければならない。

#### 3. 3. 3. 2 異数性の試験

100個以上の細胞について、異数性を試験するとき、適合しなければならない。

#### 3. 3. 3. 3 形態異常の試験

100個以上の細胞について、染色体の形態異常を試験するとき、適合しなければならない。

#### 3. 3. 3. 4 染色体の切断の試験

100個以上の細胞について、染色体の切断の有無を試験する

とき、適合しなければならない。

### 3. 3. 3. 5 核型分析の試験

1個以上の細胞について、核型分析の試験をするとき、適合しなければならない。

### 3. 3. 4 造腫瘍性試験

3. 3. 3と同様に継代された4検体以上の細胞について、造腫瘍性試験を行う。

試験には、細胞性免疫能の欠損したマウス (n u / n u) 又は免疫抑制したマウスあるいはハムスターを用いる。動物5匹以上に、1匹当たり  $2 \times 10^6$  個以上の細胞を皮下に注射して、28日間観察する。この間、いずれの動物も腫瘍の形成を認めてはならない。また、対照として造腫瘍性の認められるH e L a細胞を同様の動物5匹以上に1匹当たり  $2 \times 10^6$  個以上注射して、28日間観察するとき、80%以上の動物に造腫瘍性を認めなければならない。

### 3. 4 個体別培養細胞試験

(略)

#### 3. 4. 1 (略)

#### 3. 4. 2 培養細胞による試験

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、3. 6. 2. 2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 血球吸着ウイルス否定試験

ヒト二倍体細胞由来の個体別培養細胞についてのみ行う。

観察期間の終わりに、対照培養細胞の25%以上についてモット血球を加えて観察するとき、血球吸着を認めてはならない。

### 3. 5 ウイルス浮遊液の試験

#### 3. 5. 1 個体別ウイルス浮遊液の試験

3. 5. 1. 1 (略)

3. 5. 1. 2 外来性ウイルス等否定試験

### 3. 3 個体別培養細胞試験

(略)

#### 3. 3. 1 (略)

#### 3. 3. 2 培養細胞による試験

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、3. 5. 2. 2を準用して試験するとき、適合しなければならない。

(新設)

### 3. 4 ウイルス浮遊液の試験

#### 3. 4. 1 個体別ウイルス浮遊液の試験

3. 4. 1. 1 (略)

3. 4. 1. 2 外来性ウイルス等否定試験

3. 6. 2. 2を準用する。この場合、必要あれば検体をあらかじめ、ウサギ腎細胞由来ウイルス浮遊液の場合には、ヒト、サル及びウサギ以外の動物、ウズラ胚細胞由来ウイルス浮遊液の場合には、ヒト、サル、ニワトリ及びウズラ以外の動物、ヒト二倍体細胞由来ウイルス浮遊液の場合には、ヒト及びサル以外の動物で作った抗風しんウイルス免疫血清又は抗体で処理してウイルスを中和したものについて行う。

### 3. 5. 2 (略)

#### 3. 5. 2. 1 (略)

### 3. 6 原液の試験

以下の記載において、ウサギ由来原液とは、ウサギ腎細胞由来ウイルス浮遊液による原液を、ウズラ由来原液とはウズラ胚細胞由来ウイルス浮遊液による原液を、ヒト二倍体細胞由来原液とはヒト二倍体細胞由来ウイルス浮遊液による原液をそれぞれいう。

原液を最終バルクと同濃度に希釈して試料とする。

### 3. 6. 1 (略)

### 3. 6. 2 外来性ウイルス等否定試験

必要あれば、3. 5. 1. 2を準用して、ウイルスを中和したものについて行う。

#### 3. 6. 2. 1 (略)

##### 3. 6. 2. 1. 1～3. 6. 2. 1. 4 (略)

### 3. 6. 2. 2 培養細胞接種試験

#### 3. 6. 2. 2. 1・3. 6. 2. 2. 2 (略)

#### 3. 6. 2. 2. 3 ニワトリ胚初代培養細胞接種試験

ウズラ由来原液についてのみ行う。

試料25mL以上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、その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又は抗体を用いて蛍光抗体法により染色を行う

3. 5. 2. 2を準用する。この場合、必要あれば検体をあらかじめ、ウサギ腎細胞由来ウイルス浮遊液の場合には、ヒト、サル及びウサギ以外の動物、ウズラ胚細胞由来ウイルス浮遊液の場合には、ヒト、サル、ニワトリ及びウズラ以外の動物で作った抗風しんウイルス免疫血清で処理してウイルスを中和したものについて行う。

### 3. 4. 2 (略)

#### 3. 4. 2. 1 (略)

### 3. 5 原液の試験

以下の記載において、ウサギ由来原液とは、ウサギ腎細胞由来ウイルス浮遊液による原液を、またウズラ由来原液とはウズラ胚細胞由来ウイルス浮遊液による原液をそれぞれいう。

原液を最終バルクと同濃度に希釈して試料とする。

### 3. 5. 1 (略)

### 3. 5. 2 外来性ウイルス等否定試験

必要あれば、3. 4. 1. 2を準用して、ウイルスを中和したものについて行う。

#### 3. 5. 2. 1 (略)

##### 3. 5. 2. 1. 1～3. 5. 2. 1. 4 (略)

### 3. 5. 2. 2 培養細胞接種試験

#### 3. 5. 2. 2. 1・3. 5. 2. 2. 2 (略)

#### 3. 5. 2. 2. 3 ニワトリ胚初代培養細胞接種試験

ウズラ由来原液についてのみ行う。

試料25mL以上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、その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

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. 6. 2. 2. 4・3. 6. 2. 2. 5 (略)

3. 6. 2. 2. 6 アフリカミドリザル腎培養細胞接種試験  
ヒト二倍体細胞由来原液についてのみ行う。

試料10mL以上をアフリカミドリザル腎由来培養細胞に接種  
して、14日間観察する。この間、外来性ウイルスによる細胞  
変性を認めてはならない。

3. 6. 2. 3 (略)

3. 6. 3 同定試験

試料を適当な培養細胞を用いて増殖させるとき、その増殖は抗  
風しんウイルス免疫血清又は抗体によって中和されなければならない。  
ない。

3. 6. 4 (略)

3. 6. 5 ウイルス含量試験

3. 8. 3を準用して、ウイルス含量を測定する。

3. 7 最終バルクの試験

3. 7. 1 (略)

3. 7. 2 ウイルス含量試験

3. 8. 3を準用して、ウイルス含量を測定する。

3. 8 小分製品の試験

(削る)

3. 8. 1～3. 8. 4 (略)

(削る)

4 (略)

4. 1・4. 2 (略)

(略)

乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン

網内皮症ウイルス抗原の存在を認めてはならない。

3. 5. 2. 2. 4・3. 5. 2. 2. 5 (略)

(新設)

3. 5. 2. 3 (略)

3. 5. 3 同定試験

試料を適当な培養細胞を用いて増殖させるとき、その増殖は抗  
風しんウイルス免疫血清によって中和されなければならない。

3. 5. 4 (略)

3. 5. 5 ウイルス含量試験

3. 7. 3を準用して、ウイルス含量を測定する。

3. 6 最終バルクの試験

3. 6. 1 (略)

3. 6. 2 ウイルス含量試験

3. 7. 3を準用して、ウイルス含量を測定する。

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. 1～3. 7. 4 (略)

4 貯法及び有効期間

貯法は、5℃以下とする。

有効期間は、承認された期間とする。

5 (略)

5. 1・5. 2 (略)

(略)

乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン

## 1 本質及び性状

本剤は、弱毒生麻しんウイルス及び弱毒生風しんウイルスを含む乾燥製剤である。溶剤を加えるときは、無色、微赤色又は帯赤色の澄明な液剤となる。

## 2 製法

### 2. 1・2. 2 (略)

### 2. 3 最終バルク及び乾燥

乾燥弱毒生麻しんワクチン原液及び乾燥弱毒生風しんワクチン原液を適当量ずつ混合し、必要あれば希釈して最終バルクを作る。この際、適当な安定剤等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。

最終バルクを分注、凍結乾燥する。

最終バルクについて、3. 7の試験を行う。

## 3 試験

### 3. 1・3. 2 (略)

### 3. 3 シードロット(種細胞)の試験

ヒト二倍体細胞由来風しん原液製造に使用する種細胞についてのみ行う。

乾燥弱毒生風しんワクチン3. 3を準用する。

### 3. 4 個別別培養細胞試験

乾燥弱毒生麻しんワクチン3. 3及び乾燥弱毒生風しんワクチン3. 4をそれぞれ準用する。

### 3. 5 ウイルス浮遊液の試験

乾燥弱毒生麻しんワクチン3. 4及び乾燥弱毒生風しんワクチン3. 5をそれぞれ準用する。

### 3. 6 原液の試験

乾燥弱毒生麻しんワクチン3. 5及び乾燥弱毒生風しんワクチン3. 6をそれぞれ準用する。

### 3. 7 最終バルクの試験

#### 3. 7. 1 (略)

#### 3. 7. 2 ウイルス含量試験

## 1 本質及び性状

本剤は、弱毒生麻しんウイルス及び弱毒生風しんウイルスを含む乾燥製剤である。溶剤を加えるときは、無色又は帯赤色の澄明な液剤となる。

## 2 製法

### 2. 1・2. 2 (略)

### 2. 3 最終バルク及び乾燥

乾燥弱毒生麻しんワクチン原液及び乾燥弱毒生風しんワクチン原液を適当量ずつ混合し、必要あれば希釈して最終バルクを作る。この際、適当な安定剤等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。

最終バルクを分注、凍結乾燥する。

最終バルクについて、3. 6の試験を行う。

## 3 試験

### 3. 1・3. 2 (略)

(新設)

### 3. 3 個別別培養細胞試験

乾燥弱毒生麻しんワクチン3. 3及び乾燥弱毒生風しんワクチン3. 3をそれぞれ準用する。

### 3. 4 ウイルス浮遊液の試験

乾燥弱毒生麻しんワクチン3. 4及び乾燥弱毒生風しんワクチン3. 4をそれぞれ準用する。

### 3. 5 原液の試験

乾燥弱毒生麻しんワクチン3. 5及び乾燥弱毒生風しんワクチン3. 5をそれぞれ準用する。

### 3. 6 最終バルクの試験

#### 3. 6. 1 (略)

#### 3. 6. 2 ウイルス含量試験

3. 8. 3を準用して，ウイルス含量を測定する.

3. 8 小分製品の試験

(削る)

3. 8. 1～3. 8. 4 (略)

(削る)

4 (略)

4. 1・4. 2 (略)

(略)

3. 7. 3を準用して，ウイルス含量を測定する.

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. 1～3. 7. 4 (略)

4 貯法及び有効期間

貯法は，5℃以下とする.

有効期間は，承認された期間とする. 特に定めのない場合は1

年とする.

5 (略)

5. 1・5. 2 (略)

(略)