

生物学的製剤基準の一部を改正する件新旧対照条文

○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）

改正案	現行
<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>組換え沈降2価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（イラクサギンウワバ細胞由来）</p> <p>(略)</p> <p><u>組換え沈降4価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（酵母由来）</u></p> <p><u>1 本質及び性状</u></p> <p><u>本剤は、組換えDNA技術を応用して、酵母にヒトパピローマウイルス（以下「HPV」という。）の6型、11型、16型及び18型のL1たん白質を産生させ、精製したL1たん白質が会合した4種類のウイルス様粒子（以下「VLP」という。）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。</u></p> <p><u>2 製法</u></p> <p><u>2.1 原材料</u></p> <p><u>2.1.1 マスター・セル・バンク</u></p> <p><u>HPV6型、11型、16型又は18型のL1たん白質をコード</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>組換え沈降2価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（イラクサギンウワバ細胞由来）</p> <p>(略)</p> <p>(新設)</p>

する遺伝子配列をベクターに挿入し、作製されたそれぞれの発現プラスミドが導入された宿主酵母をクローン化した後に、培養し、分注して、マスター・セル・バンクを作製する。

2. 1. 2 ワーキング・セル・バンク

マスター・セル・バンクを培養し、分注して、ワーキング・セル・バンクを作製する。

ワーキング・セル・バンクについて、3. 1の試験を行う。

2. 1. 3 培養液

培養液は、発現プラスミドが導入された酵母に適したものを用いる。

2. 2 原液

2. 2. 1 酵母浮遊液

ワーキング・セルを種菌として培養、増殖させたものを酵母浮遊液とする。

培養終了後、適当な培養法によって検査するとき、他の菌の混入を認めてはならない。

2. 2. 2 単価VLP精製バルク

酵母浮遊液から適当な方法でL1たん白質を精製する。

精製L1たん白質を会合させ、単価VLP精製バルクを得る。

単価VLP精製バルクについて、3. 2の試験を行う。

2. 2. 3 単価VLP吸着バルク

単価VLP精製バルクにアルミニウム塩を加えて吸着させたものを、単価VLP吸着バルクとする。

単価VLP吸着バルクについて、3. 3の試験を行う。

2. 3 最終バルク

HPV6型、11型、16型及び18型の単価VLP吸着バルクを混合し、アルミニウム塩濃度を調整したものを最終バルクとする。

3 試験

3. 1 ワーキング・セル・バンクの試験

ワーキング・セル・バンクについて、次の試験を行う。

3. 1. 1 培養純度試験

適当な培地を用い、酵母の培養を行うとき、宿主酵母以外の微生物の発育を認めてはならない。

3. 1. 2 酵母培養確認試験

適当な培地を用い、酵母の培養を行うとき、栄養要求性及び増殖性に異常が認められてはならない。

3. 2 単価VLP精製バルクの試験

単価VLP精製バルクについて、次の試験を行う。

3. 2. 1 純度試験

SDSポリアクリルアミドゲル電気泳動法により試験するとき、総たん白質に対するL1たん白質の割合は、HPV6型及び11型については96%以上、HPV16型については97%以上、HPV18型については93%以上でなければならない。

3. 2. 2 モノマー含量試験

SDSポリアクリルアミドゲル電気泳動法により、L1たん白質のモノマー含量を測定するとき、総たん白質に対するモノマーの割合は、HPV6型については87%以上、HPV11型については91%以上、HPV16型については85%以上、HPV18型については78%以上でなければならない。

3. 2. 3 たん白質含量試験

日本薬局方のたん白質定量法（ビシンコニン酸法）を準用して試験するとき、1mL中640 μ g以上でなければならない。

3. 3 単価VLP吸着バルクの試験

単価VLP吸着バルクについて、次の試験を行う。

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、5.7～6.7でなければならない。

3. 3. 2 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、誘導結合ブ

ラズマー発光分光分析法により定量するとき、1 mL中0.35～0.62 mg でなければならない。

3. 3. 3 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、10 EU/mL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 VLP含量試験

3. 3. 5. 1 材料

検体及び標準物質を用いる。検体及び標準物質の希釈は生理食塩液等による。

3. 3. 5. 2 試験

検体及び標準物質をそれぞれ希釈し、HPV6型、11型、16型又は18型のL1たん白質それぞれに特異性を示す、HPV各型に対する2種類のマウスモノクローナル抗体を用いた酵素免疫測定法により、それぞれ測定する。その測定結果から、標準物質の検量線を作成し、検体に含まれるHPV各型のVLP量をそれぞれ求める。

3. 3. 5. 3 判定

標準物質に対する検体のVLP量の比に標準物質のVLP量を乗じ、検体の各VLP量を求めるとき、1 mL中HPV6型を187単位以上、HPV11型を194単位以上、HPV16型を192単位以上、HPV18型を165単位以上含まなければならない。

3. 3. 6 確認試験

HPV6型、11型、16型又は18型のL1たん白質にそれぞれ特異性を示す抗体を用いて、酵素免疫測定法によって確認する。

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、5.7～6.7でなければならない。

3.4.2 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により定量するとき、1mL中0.35～0.62mgでなければならない。

3.4.3 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。

3.4.4 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。

3.4.5 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。

3.4.6 VLP力価試験

3.4.6.1 材料

検体及び標準物質を用いる。検体及び標準物質の希釈は生理食塩液等による。

3.4.6.2 試験

検体及び標準物質をそれぞれ希釈し、HPV6型、11型、16型又は18型のL1たん白質それぞれに特異性を示す、HPV各型に対する2種類のマウスモノクローナル抗体を用いた酵素免疫測定法により、それぞれ測定する。その測定結果から、標準物質の検量線を作成し、検体に含まれるHPV各型のVLP量をそれぞれ求める。

3.4.6.3 判定

標準物質に対する検体のVLP量の比に標準物質のVLP量を乗じ、検体の各VLP量を求めるとき、1mL中HPV6型を21単位以上、HPV11型を45単位以上、HPV16型を45単位以

上、HPV 18型を18単位以上含み、これらの合計は500単位以下でなければならない。

3. 4. 7 表示確認試験

HPV 6型、11型、16型又は18型のL1たん白質にそれぞれ特異性を示す抗体を用いて、酵素免疫測定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、承認時に定められた期間とする。

経口弱毒生ヒトロタウイルスワクチン

1 本質及び性状

本剤は、G1型の弱毒生ヒトロタウイルス（以下「ウイルス」という。）を含む無色の澄明な液剤である。

2 製法

2. 1 原材料

2. 1. 1 ウイルス・シードロット

本剤の製造に相当と認められたウイルス株を用いて、マスター・シードロットを作製する。マスター・シードロットを培養し、分注して、ワーキング・シードロットを作製する。ただし、定められた条件の下で継代を行い、かつ、その継代数が所定の継代数を超えてはならない。

2. 1. 2 セル・バンク

本剤の製造に相当と認められたVero細胞を用いて、マスター・セル・バンクを作製する。マスター・セル・バンクを培養し、分注して、ワーキング・セル・バンクを作製する。ただし、定められた条件の下で継代を行い、かつ、その継代数が所定の継代数を超えてはならない。

2. 1. 3 培養液

細胞培養及びウイルス培養には、適当な細胞増殖因子、0.002w/v%以下のフェノールレッド及び必要最少量の抗生物質を加えることができる。ただし、ペニシリンを加えてはならない。

(新設)

2. 2 原液

2. 2. 1 細胞培養

細胞培養は、凍結保存されたワーキング・セル・バンクから行い、かつ、その継代数が所定の継代数を超えてはならない。ウイルス接種前に細胞変性を認めてはならない。

培養細胞について、3. 1の試験を行う。

2. 2. 2 ウイルス浮遊液

培養細胞にワーキング・シードを接種し、適当な培養条件でウイルスを増殖させた後、接種原を得る。培養細胞に接種原を接種し、適当な培養条件でウイルスを増殖させた後、ウイルス浮遊液を得る。

ウイルス浮遊液について、3. 2の試験を行う。

2. 2. 3 精製

ウイルス浮遊液を適当な方法で精製し、これを原液とする。

原液について、3. 3の試験を行う。

2. 3 最終バルク

原液を適当な緩衝剤を含む溶液等で希釈し、最終バルクを作る。

適当な安定剤を加えることができる。

最終バルクについて、3. 4の試験を行う。

3 試験

3. 1 培養細胞の試験

培養細胞の5%に当たる量又は500 mL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 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少なくとも14日間培養し観察するとき、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、培養終了時にモルモット赤血球を添加し、血球吸着の起こらないことを確認する。

3. 1. 2 外来性ウイルス等否定試験

観察期間終了時に対照細胞の培養液上清を回収して試料とし、V

ero細胞及びMRC-5細胞に接種し、培地を添加して37℃で14日間以上培養するとき、細胞変性を認めてはならない。また、培養終了時にモルモット赤血球を添加し、血球吸着の起こらないことを確認する。

3. 2 ウイルス浮遊液の試験

3. 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 マイコプラズマ否定試験（培養法）

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液体培地を試験に用いる。少なくとも2種類の平板培地各10枚用意し、1枚当たり試料0.25mLを接種する。また、2種類の50mL入り液体培地各2本に、1本当たり試料5mLを接種する。平板培地及び液体培地の半数を好氣的条件下において35～37℃で培養し、残り半数を窒素ガスに5～10%炭酸ガスを混合した嫌氣的条件下において35～37℃で培養する。いずれの培地も21日間以上培養する。液体培地については、いずれの培養条件においても、培養開始から3日後及び14日後に1枚当たり培養液0.25mLを4枚の新たな平板培地に接種し、7日後に1枚当たり培養液0.25mLを2枚の新たな平板培地に接種する。接種済みの平板培地を他の平板培地及び液体培地と同一条件で更に21日間以上培養する。液体培地及び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. 3 外来性ウイルス等否定試験

ウイルス浮遊液50mLを試料とし、抗ロタウイルス抗体で処理してウイルスを中和した後、3. 1. 2を準用して試験するとき、適合しなければならぬ。

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

ばならない。

3. 3. 2 同定試験

抗ロタウイルスモノクローナル抗体を用い、検体中のロタウイルスを同定する。

3. 3. 3 ウイルス含量試験

検体を段階希釈し、適切な培養細胞に各希釈を接種し培養した後、抗ロタウイルスモノクローナル抗体を用い検体 1 mL 中のウイルス含量を測定する。

3. 4 最終バルクの試験

3. 4. 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. 5 小分製品の試験

3. 5. 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. 5. 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. 3～7. 3でなければならぬ。

3. 5. 3 力価試験

3. 3. 3を準用して、検体 1. 5 mL 中のCCID₅₀を測定するとき、その値は10^{6.0}以上でなければならぬ。

3. 5. 4 熱安定性試験

37℃で7日間保存した小分製品について、3. 5. 3の試験を行うとき、保存前のCCID₅₀との差は10^{0.5}以下でなければならぬ。

3. 5. 5 表示確認試験

血清学的方法により行う。

4 貯法及び有効期間

貯法は、2～8℃とする。

有効期間は、承認時に定められた期間とする。

(略)

一般試験法

A 試験法

(略)

B 標準品、参照品、試験毒素及び単位

(略)

C 試薬・試液等

(略)

D 緩衝液及び培地

(略)

索引

(略)

(略)

一般試験法

A 試験法

(略)

B 標準品、参照品、試験毒素及び単位

(略)

C 試薬・試液等

(略)

D 緩衝液及び培地

(略)

索引

(略)