

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>乾燥まむしウマ抗毒素（乾燥まむし抗毒素）</p> <p>(略)</p> <p style="text-align: center;"><u>5価経口弱毒生ロタウイルスワクチン</u></p> <p>1 <u>本質及び性状</u></p> <p><u>本剤は、G 1、G 2、G 3、G 4及びP [8]型のヒトーウシ再集合体ロタウイルス（以下この条において「ウイルス」という。）を含む微黄色又は微帯赤黄色の澄明な液剤である。</u></p> <p>2 <u>製法</u></p> <p>2. 1 <u>原材料</u></p> <p>2. 1. 1 <u>ウイルス・シードロット</u></p> <p><u>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。</u></p> <p>2. 1. 2 <u>セル・バンク</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>乾燥まむしウマ抗毒素（乾燥まむし抗毒素）</p> <p>(略)</p> <p>(新設)</p>

本剤の製造に相当と認められたV e r o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. 0 0 2 w / v %以下のフェノールレッド及び必要最小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。

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。

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、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 濃縮及びろ過

ウイルス浮遊液を適当な方法で濃縮及びろ過し、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

G 1、G 2、G 3、G 4及びP [8] 型の原液を適当な緩衝剤を含む溶液等で希釈混合し、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5 0 0 m L以上に相当する量に対

照培養細胞とし、3. 1. 1の試験を行う。

また、対照培養細胞を、ウイルスを接種することなく、ウイルス培養と同等の条件で培養するとき、80%以上が使用可能であることを確認する。確認された細胞について3. 1. 2の試験を行う。

さらに、培養終了時の細胞上清について3. 1. 3及び3. 1. 4の試験を行う。

3. 1. 1 細胞株の確認試験

細胞のアイソザイム分析を実施するとき、オナガザル属のサル由来の細胞と同定されなければならない。

3. 1. 2 血球吸着試験

培養終了時の細胞にモルモット赤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. 1. 3 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。2種類の平板培地を各6枚用意し、1枚当たり試料0. 2 mLを接種する。また、1種類の液体培地を2本用意し、1本当たり試料10 mLを接種する。平板培地及び液体培地の半数を空気に5～10 v o 1%炭酸ガスを混合した好氣的条件下において36 ± 1℃で培養し、残り半数を窒素ガスに5～10 v o 1%炭酸ガスを混合した嫌氣的条件下において36 ± 1℃で培養する。平板培地は14日間以上、液体培地は21日間培養する。液体培地については、培養開始から3日目、7日目、14日目及び21日目に1枚当たり培養液0. 2 mLを2種類の平板培地各2枚に接種する。これらの平板培地を半数ずつ好氣的条件下及び嫌氣的条件下において36 ± 1℃で14日間以上培養する。各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. 1. 4 培養細胞接種試験

Ver o細胞、MRC-5細胞及びHeLa細胞に細胞上清を接種し、37 ± 1℃で14日間培養するとき、外来性ウイルスによる細胞変性を認めてはならない。これらの培養液を新たに調製したV

ero細胞、MRC-5細胞及びHeLa細胞に接種し、37±1℃で14日間培養するとき、外来性ウイルスによる細胞変性を認めてはならない。さらに、培養終了時の細胞にモルモット赤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. 2 ウイルス浮遊液の試験

3. 2. 1 確認試験

希釈した検体を適当な培養細胞に接種し、ウイルスRNAに対する核酸増幅検査により、目的の型のウイルスが含まれることを確認する。

3. 2. 2 マイコプラズマ否定試験

3. 2. 2. 1 培養法

3. 1. 3を準用する。

3. 2. 2. 2 DNA染色法

RK-13細胞に検体を接種し、適当な条件下で培養した後、ビスベンズイミド等の適当な試薬により染色し、蛍光顕微鏡により観察するとき、核外蛍光斑点を認めてはならない。

3. 2. 3 外来性ウイルス等否定試験

3. 2. 3. 1 成熟マウス接種試験

15～20gの体重の成熟マウス10匹以上に、1匹当たり検体0.5mLを腹腔内に、検体0.03mLを脳内にそれぞれ注射して、21日間観察する。この間、当該成熟マウスについて、外来性の病原体による感染を示してはならず、当該成熟マウスの80%以上は生き残らなければならない。

3. 2. 3. 2 乳のみマウス接種試験

生後24時間未満の乳のみマウス20匹以上に、1匹当たり検体0.1mLを腹腔内に、検体0.01mLを脳内にそれぞれ接種し、14日間観察する。この間、注射後1日以内に死亡した乳のみマウス以外の乳のみマウス中20匹について、外来性の病原体による感染を示してはならず、当該乳のみマウスの80%以上は生き残らなければならない。また、生後24時間未満の乳のみマウス5匹以

上に、適当な組織懸濁液を脳内及び腹腔内に継代接種して14日間観察する。この間、注射後1日以内に死亡した乳のみマウス以外の乳のみマウス中5匹について、外来性の病原体による感染を示してはならず、当該乳のみマウスの80%以上は生き残らなければならない。

3. 2. 3. 3 培養細胞接種試験

Vero細胞、MRC-5細胞及びHeLa細胞に検体を接種し、37±1℃で培養するとき、外来性ウイルスによる細胞変性を認めてはならない。これらの培養液を新たに調製したVero細胞、MRC-5細胞及びHeLa細胞に接種し、37±1℃で培養するとき、外来性ウイルスによる細胞変性を認めてはならない。この場合において、必要があるときは、あらかじめロタウイルス中和抗血清で処理してウイルスを中和した検体について行うことができる。

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ない。

3. 3. 2 ウイルス含量試験

G1、G2、G3、G4及びP[8]型の原液についてそれぞれ段階希釈した検体を適当な培養細胞に接種し、適当な条件下で培養した後、ウイルスRNAに対する核酸増幅検査により感染後のウイルスRNA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ない。

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ない。

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、6.0～6.7でなければならない。

3. 5. 3 力価試験

段階希釈した検体を適当な培養細胞に接種し、適当な条件下で培養した後、ウイルスRNAに対する核酸増幅検査により感染後のウイルスRNA含量を測定するとき、1回接種量(2mL)当たりの力価は、G1型の力価にあつては 2.21×10^6 感染単位以上、G2型の力価にあつては 2.84×10^6 感染単位以上、G3型の力価にあつては 2.22×10^6 感染単位以上、G4型の力価にあつては 2.04×10^6 感染単位以上及びP[8]型の力価にあつては 2.29×10^6 感染単位以上でなければならない。

3. 5. 4 表示確認試験

3.2.1を準用する。この場合において、小分製品に表示された型のウイルスが含まれることを確認する。

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。

(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)

