

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）

改正後	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 (略)</p> <p style="text-align: center;">通 則 (略)</p> <p style="text-align: center;">医薬品各条 (略)</p> <p>沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン (略)</p> <p><u>沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（セービン株）混合ワクチン</u></p> <p><u>1 本質及び性状</u></p> <p><u>本剤は、百日せき菌の防御抗原、ジフテリアトキソイド、破傷風トキソイド並びに不活化したⅠ型、Ⅱ型及びⅢ型弱毒ポリオウイルス（以下この条において「不活化ポリオウイルス」という。）を含む液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 百日せき菌の防御抗原、ジフテリアトキソイド及び破傷風トキソイドの原材料</u></p> <p><u>沈降精製百日せきワクチン2. 1、ジフテリアトキソイド2. 1及び破傷風トキソイド2. 1をそれぞれ準用する。</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 (略)</p> <p style="text-align: center;">通 則 (略)</p> <p style="text-align: center;">医薬品各条 (略)</p> <p>沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン (略)</p> <p>(新設)</p>

2. 1. 2 不活化ポリオウイルスの原材料

2. 1. 2. 1 ウイルス・シードロット

I型のポリオウイルスにあつてはL S c、2 a b株、II型のポリオウイルスにあつてはP 7 1 2、C h、2 a b株、III型のポリオウイルスにあつてはL e o n、1 2 a₁ b株を用いて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. 2 セル・バンク

本剤の製造に相当と認められた細胞を用いてセル・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. 2. 3 培養液

細胞培養には、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 百日せき菌の防御抗原を含む原液、ジフテリアトキソイド原液及び破傷風トキソイド原液

沈降精製百日せきワクチン2. 2、ジフテリアトキソイド2. 2及び破傷風トキソイド2. 2をそれぞれ準用する。

2. 2. 2 不活化ポリオウイルス

2. 2. 2. 1 細胞培養

細胞培養は、凍結保存されたセル・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. 2. 1の試験を行う。

2. 2. 2. 2 ウイルス浮遊液

培養細胞にウイルス・シードを接種し、適当な培養条件下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. 2の試験を行う。

2. 2. 2. 3 精製ウイルス浮遊液

ウイルス浮遊液を適当な方法で濃縮、精製及びろ過したものを精製ウイルス浮遊液とする。

精製ウイルス浮遊液について、3. 2. 3の試験を行う。

2. 2. 2. 4 単価バルク

精製ウイルス浮遊液を適当な方法で不活化し、これを単価バルクとする。

単価バルクについて、3. 2. 4の試験を行う。

2. 3 最終バルク

百日せき菌の防御抗原、ジフテリアトキソイド、破傷風トキソイド及び不活化ポリオウイルスの単価バルクを緩衝性の生理食塩液等で希釈し、アルミニウム塩を加えて最終バルクを作る。適当な保存剤及び安定剤を用いることができる。

3 試験

3. 1 百日せき菌の防御抗原を含む原液、ジフテリアトキソイド原液及び破傷風トキソイド原液の試験

沈降精製百日せきワクチン3. 1、ジフテリアトキソイド3. 1及び破傷風トキソイド3. 1をそれぞれ準用する。ただし、百日せき菌の防御抗原を含む原液のマウスヒスタミン増感試験を行うとき、マウスヒスタミン増感活性は0. 8 H S U / m L以下でなければならない。

3. 2 不活化ポリオウイルスの試験

3. 2. 1 培養細胞の試験

培養細胞の500 mL以上に相当する量を対照培養細胞とし、ポリオ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し観察する。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。また、対照培養細胞の20%以上が非特異的又は偶発的事由により観察ができなくなることがあってはならない。

3. 2. 2 ウイルス浮遊液の試験

3. 2. 2. 1 無菌試験

一般試験法の無菌試験法及びマイコプラズマ否定試験法を準用して試験するとき、それぞれに適合しなければならない。

3. 2. 2. 2 同定試験

I型、II型及びIII型のポリオウイルスにそれぞれ特異的な抗ウイルス免疫血清を用い、検体中のポリオウイルスの型を同定する。

3. 2. 3 精製ウイルス浮遊液の試験（細胞由来DNA含量試験）

製造用細胞株由来のDNAをプローブとして用い、小分製品と等濃度に希釈したとき、細胞由来DNAの量は1回接種量（0.5 mL）当たり10 ng以下でなければならない。

3. 2. 4 単価バルクの試験

3. 2. 4. 1 不活化試験

検体は、少なくとも単価バルクの全量の1%又は1500回接種に相当する量を採取する。その採取した検体について、混在する不活化剤等の培養細胞に対する変性効果を除くため、適当な緩衝剤を含む溶液等の十分な量を用いて透析したものを試料とする。

試料をアフリカミドリザル腎細胞又はこれと同等以上の感受性を有する適当な培養細胞に接種し、21日間培養観察する。この際、試料1 mLにつきその腎細胞又は培養細胞3 cm²以上を用いる。この間、細胞変性を認めてはならない。

なお、必要に応じて、検体に各単価バルクを混合したものをを用いることができる。

3. 2. 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. 2. 4. 3 エンドトキシン試験

最終バルクと等濃度以上としたものを試料とする。検体を

希釈する場合は、エンドトキシン試験用水を用いる。

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、0.4 EU/mL以下でなければならない。

3. 2. 4. 4 比抗原量試験（たん白質含量/D抗原量）

酵素免疫測定法等の適当な免疫学的方法によりD抗原量を測定する。一般試験法のたん白質定量法を準用して試験するとき、たん白質含量はD抗原量1 Du当たり0.1 μg以下でなければならない。

3. 3 小分製品の試験

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、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 2 アルミニウム含量試験

一般試験法のアルミニウム定量法を準用して試験するとき、1 mL中0.3 mg以下でなければならない。

3. 3. 3 ホルムアルデヒド含量試験

一般試験法のホルムアルデヒド定量法を準用して試験するとき、0.01 w/v%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 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. 3. 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、4.0 EU/mL以下でなければならない。

3. 3. 7 マウスヒスタミン増感試験

沈降精製百日せきワクチン3.2.10を準用する。ただし、マウスヒスタミン増感活性は0.8 HSU/mL以下でな

ればならない。

3. 3. 8 ジフテリア毒素無毒化試験

沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン 3. 2. 1
0を準用する。

3. 3. 9 破傷風毒素無毒化試験

沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン 3. 2. 1
1を準用する。

3. 3. 10 力価試験

3. 3. 10. 1 沈降精製百日せきワクチンの力価試験

沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン 3. 2.
1 2. 1を準用する。

3. 3. 10. 2 沈降ジフテリアトキソイドの力価試験

沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン 3. 2.
1 2. 2を準用する。

3. 3. 10. 3 沈降破傷風トキソイドの力価試験

沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン 3. 2.
1 2. 3を準用する。

3. 3. 10. 4 不活化ポリオウイルスの力価試験

ラットを免疫し、得られた血清中の中和抗体価を型別に測
定する。

3. 3. 10. 4. 1 材料

検体、参照不活化ポリオワクチン（セービン株）及び攻
撃用ウイルスを用いる。

また、ポリオウイルスに感受性を有する細胞を指標細胞
とし、これを適当な培地で希釈したものを細胞浮遊液とす
る。

攻撃用ウイルスを適当な培地で希釈し、これを攻撃用ウ
イルス浮遊液とする。

3. 3. 10. 4. 2 試験

検体及び参照品をそれぞれ希釈し、対数的等間隔の希釈

を作る。

8週齢のラット10匹以上を1群とし、各希釈に1群ずつを用いる。1匹当たり0.5mLを筋肉内に注射する。注射の20～22日後に、個体別に全ての動物から採血する。各群の個体別血清を適当な培地で希釈し、希釈血清と攻撃用ウイルス浮遊液の等量を混合する。その後、36±1℃で3時間置いた後、5±3℃で一夜置く。細胞浮遊液を添加し、36±1℃で7日間培養する。培養終了後、細胞変性の有無を観察し、50%中和点の血清希釈倍数を算出し、その逆数を中和抗体価とする。

攻撃用ウイルス浮遊液の感染価を測定するとき、その値は32～320CCID₅₀/0.05mLでなければならない。

3.3.10.4.3 判定

試験の成績を統計学的に処理して比較するとき、承認された判定基準の下限値以上でなければならない。

3.3.11 表示確認試験

沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン3.2.13を準用する。なお、不活化ポリオウイルスについては、血清学的方法により行う。

4 貯法及び有効期間

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)

参照百日せきワクチン（毒性試験用）

(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)

参照百日せきワクチン（毒性試験用）

(略)

参照不活化ポリオワクチン（セービン株）

本剤は、特定の株の不活化ポリオウイルスⅠ型、Ⅱ型及びⅢ型をそれぞれ特定の濃度に含む液剤である。

（略）

C 試薬・試液等

（略）

D 緩衝液及び培地

（略）

索引

（略）

（新設）

（略）

C 試薬・試液等

（略）

D 緩衝液及び培地

（略）

索引

（略）