

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>乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン（破傷風トキソイド結合体）</p> <p>(略)</p> <p><u>沈降ヘモフィルス b 型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）</u></p> <p>1 本質及び性状</p> <p><u>本剤は、<i>Haemophilus influenzae type b</i>（以下「インフルエンザ菌 b 型」という。）から抽出精製した莢膜多糖体に無毒性変異ジフテリア毒素（以下「CRM₁₉₇」という。）を共有結合させた無毒性変異ジフテリア毒素結合インフルエンザ菌 b 型多糖を含む液に、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。</u></p> <p>2 製法</p> <p>2. 1 原材料</p> <p>2. 1. 1 製造用株</p> <p><u>インフルエンザ菌 b 型株及びジフテリア菌 CRM₁₉₇ 産生株を用いる。</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</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>乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン（破傷風トキソイド結合体）</p> <p>(略)</p> <p>(新設)</p>

2. 1. 2 培地

インフルエンザ菌 b 型の培養に用いる培地には、高分子量の多糖又は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。

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 インフルエンザ菌 b 型多糖体

2. 2. 1. 1 菌の培養

インフルエンザ菌 b 型株を培養する。培養終了後、鏡検及び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、精製及び乾燥

培養液にホルマリン等を加え不活化する。次に、遠心操作によって得られた培養上清から炭膜多糖体を抽出し、エタノール処理等によって精製後乾燥し、乾燥インフルエンザ菌 b 型多糖体とする。

2. 2. 1. 3 アミノ化

乾燥インフルエンザ菌 b 型多糖体を酢酸で加水分解後、限外ろ過等により一定の重合度とし、還元的アミノ化反応によりアミノ化し、アミノ化インフルエンザ菌 b 型多糖体とする。

2. 2. 1. 4 活性化

アミノ化インフルエンザ菌 b 型多糖体にイミドで活性化されたエステルを加え活性化し、精製及び乾燥させたものを、活性化インフルエンザ菌 b 型多糖体とする。

2. 2. 2 CRM₁₉₇

2. 2. 2. 1 菌の培養

ジフテリア菌 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、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

遠心分離、ろ過等により菌体を除き、クロマトグラフィー等により精製CRM₁₉₇を得る。精製CRM₁₉₇について3. 1の試験を行う。

2. 2. 3 CRM₁₉₇結合インフルエンザ菌b型多糖体

精製CRM₁₉₇に活性化インフルエンザ菌b型多糖体を加え、結合させ、限外ろ過等により精製し、原液とする。原液について、3. 2の試験を行う。

2. 3 最終バルク

原液にリン酸緩衝液等を加えて希釈し、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CRM₁₉₇の試験

3. 1. 1 特異毒性試験

3. 1. 1. 1の試験法又はこれと同等の方法により試験するとき、ジフテリア毒素活性を認めてはならない。

3. 1. 1. 1 試験法

検体を500Lf/mLに希釈し、体重250～350gの健康なモルモット5匹を用い、1匹当たり1.0mLを皮下に注射して42日間観察する。この間、いずれの動物もジフテリア毒素による中毒死、壊死、麻痺等の中毒症状又は著しい体重減少がなく、かつ、4匹以上が生存する場合は適合とする。

3. 1. 2 純度試験

サイズ排除クロマトグラフィー又はこれと同等の方法により試験するとき、検体に含まれるCRM₁₉₇の割合は90%以上でなければならない。

3. 2 原液の試験

3. 2. 1 多糖/たん白質比試験

3. 3. 5の試験法により多糖含量を求める。また、BCA法により検体中のたん白質含量を測定する。たん白質含量に対する多糖含量の割合を求めるとき、0.3~0.7でなければならない。

3. 2. 2 分子サイズ分布試験

サイズ排除クロマトグラフィーにより K_d を求めるとき、0.3~0.6でなければならない。

3. 2. 3 遊離CRM₁₉₇含量試験

SDSポリアクリルアミドゲル電気泳動法等により遊離CRM₁₉₇含量を求めるとき、2%以下でなければならない。

3. 2. 4 遊離多糖含量試験

3. 3. 5の試験法により多糖含量を求める。また、限外ろ過等により、検体から得た遊離多糖分画を試料溶液として、3. 3. 5の試験法により遊離多糖含量を求める。多糖含量に対する遊離多糖含量の割合を求めるとき、25%以下でなければならない。

3. 2. 5 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 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、6.5~7.5でなければならない。

3. 3. 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. 3. 3 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. 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、5EU/mL以下でなければならない。

3. 3. 5 多糖含量試験

検体をビアル反応で呈色した液につき、波長580nm及び670nmにおける吸光度を測定し、検体中のリボース含量を求め、リボース含量から多糖含量を算出するとき、16～24 $\mu\text{g}/\text{mL}$ でなければならない。

3. 3. 6 アルミニウム含量試験

一般試験法のアルミニウム含量試験法を準用して試験するとき、0.48～0.72 mg/mL でなければならない。

3. 3. 7 表示確認試験

免疫電気泳動法等の適当な方法によってインフルエンザ菌b型多糖体及びCRM₁₉₇の確認を行う。

4 貯法及び有効期間

貯法は、凍結を避け、10 $^{\circ}\text{C}$ 以下とする。

有効期間は、承認された期間とする。