

# 生物学的製剤基準の一部を改正する件（案）について（概要）

令和 2 年 10 月  
厚生労働省医薬・生活衛生局  
医薬品審査管理課

## 1 改正の趣旨

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 35 年法律第 145 号。以下「法」という。)第 42 条第 1 項に基づき、厚生労働大臣は、保健衛生上特別の注意を要する医薬品又は再生医療等製品につき、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、その製法、性状、品質、貯法等に関し、必要な基準を設けることができることとされている。

保健衛生上特別の注意を要する医薬品のうち、ワクチン、血液製剤等に関する製法等の基準については、生物学的製剤基準(平成 16 年厚生労働省告示第 155 号。以下「基準告示」という。)において示されている。

今般、科学的知見の修正に伴い、基準告示中「乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン」及び「乾燥組換え帯状疱疹<sup>ほうしん</sup>ワクチン(チャイニーズハムスター卵巣細胞由来)」の規定の一部において所要の改正を行うとともに、医薬品各条の中に「乾燥濃縮人<sup>じん</sup>- プロテイナーゼインヒビター」の規定を追加する。

## 2 改正の内容

基準告示中「乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン」の規定において、力価試験において用いる標準品等の改正を行う。

- 基準告示中「乾燥組換え帯状疱疹<sup>ほうしん</sup>ワクチン(チャイニーズハムスター卵巣細胞由来)」の規定において、純度試験の試験法変更に伴った規格値の変更を行う。
- 基準告示中医薬品各条の中に「乾燥濃縮人<sup>じん</sup>- プロテイナーゼインヒビター」の規定を追加する。

## 3 根拠法令

法第 42 条第 1 項

## 4 適用期日等

告示日:令和2年12月(予定)

適用期日:告示日

出 産	出 産
<p style="text-align: center;">医 薬 品 各 条</p> <p>( 略 )</p> <p style="text-align: center;">乾 燥 組 織 培 養 不 活 化 狂 犬 病 ワ ク チ ン</p> <p>1・2 ( 略 )</p> <p>3 試 験</p> <p>3.1～3.3 ( 略 )</p> <p>3.4 小 分 製 品 の 試 験</p> <p style="padding-left: 2em;">小 分 製 品 に つ い て ， 次 の 試 験 を 行 う ．</p> <p>3.4.1～3.4.6 ( 略 )</p> <p>3.4.7 力 価 試 験</p> <p style="padding-left: 2em;">免 疫 変 量 法 に よ っ て 行 う ．</p> <p>3.4.7.1 材 料</p> <p style="padding-left: 2em;"><u>検 体 ， 不 活 化 狂 犬 病 ワ ク チ ン 国 際 標 準 品 ( 以 下 「 国 際 標 準 品 」 と い う ． ) ， 標 準 不 活 化 狂 犬 病 ワ ク チ ン ( 以 下 「 標 準 品 」 と い う ． ) 又 は 国 際 標 準 品 若 し く は 標 準 品 に 対 し て 値 付 け さ れ た 標 準 物 質 ( 以 下 「 標 準 物 質 」 と い う ． ) 及 び 攻 撃 用 ウ イ ル ス C V S 株 を 用 い る ．</u></p> <p style="padding-left: 2em;">検 体 及 び 国 際 標 準 品 ， 標 準 品 又 は 標 準 物 質 の 希 釈 は ， 適 当 な 濃 度 の リ ン 酸 塩 緩 衝 塩 化 ナ ト リ ウ ム 液 に よ る ．</p> <p style="padding-left: 2em;">攻 撃 用 ウ イ ル ス C V S 株 は ， 通 常 ， そ の 感 染 マ ウ ス 脳 を <u>リ ン 酸 塩 緩 衝 塩 化 ナ ト リ ウ ム 液 又 は 2 vol % ウ シ 胎 児 血 清 加 リ ン 酸 塩 緩 衝 塩 化 ナ ト リ ウ ム 液 で 10 又 は 20 w / v % 乳 剤 と し ， 攻 撃 用 ウ イ ル ス 浮 遊 液 と し て 凍 結 保 存 す る ． こ の と き ， 保 存 温 度 は - 60 以 下 に 保 存 す る ． こ れ を 融 解 し て リ ン 酸 塩 緩 衝 塩 化 ナ ト リ ウ ム 液 又 は 2 vol % ウ シ 胎 児 血 清 加 リ ン 酸 塩 緩 衝 塩 化 ナ ト リ ウ ム 液 で 薄 め ， 必 要 あ れ ば ， 更 に マ ウ ス 脳 内 に 接 種 し て 発 症 し た 動 物 の 脳 を 乳 剤 と し て 遠 心 し た 上 清 を 希 釈 し ， 0.03</u></p>	<p style="text-align: center;">医 薬 品 各 条</p> <p>( 略 )</p> <p style="text-align: center;">乾 燥 組 織 培 養 不 活 化 狂 犬 病 ワ ク チ ン</p> <p>1・2 ( 略 )</p> <p>3 試 験</p> <p>3.1～3.3 ( 略 )</p> <p>3.4 小 分 製 品 の 試 験</p> <p style="padding-left: 2em;">小 分 製 品 に つ い て ， 次 の 試 験 を 行 う ．</p> <p>3.4.1～3.4.6 ( 略 )</p> <p>3.4.7 力 価 試 験</p> <p style="padding-left: 2em;">免 疫 変 量 法 に よ っ て 行 う ．</p> <p>3.4.7.1 材 料</p> <p style="padding-left: 2em;"><u>検 体 ， 参 照 不 活 化 狂 犬 病 ワ ク チ ン ( 以 下 「 参 照 品 」 と い う ． ) 及 び 攻 撃 用 ウ イ ル ス C V S 株 を 用 い る ．</u></p> <p style="padding-left: 2em;">検 体 及 び 参 照 品 の 希 釈 は ， 適 当 な 濃 度 の リ ン 酸 塩 緩 衝 塩 化 ナ ト リ ウ ム 液 に よ る ．</p> <p style="padding-left: 2em;">攻 撃 用 ウ イ ル ス C V S 株 は ， 通 常 ， そ の 感 染 マ ウ ス 脳 を 2 vol % ウ シ 胎 児 血 清 加 リ ン 酸 塩 緩 衝 塩 化 ナ ト リ ウ ム 液 で 10 又 は 20 w / v % 乳 剤 と し ， 攻 撃 用 ウ イ ル ス 浮 遊 液 と し て <u>- 70 以 下 に 凍 結 保 存 す る ． こ れ を 融 解 し て 2 vol % ウ シ 胎 児 血 清 加 リ ン 酸 塩 緩 衝 塩 化 ナ ト リ ウ ム 液 で 薄 め ， 必 要 あ れ ば ， 更 に マ ウ ス 脳 内 に 接 種 し て 発 症 し た 動 物 の 脳 を 乳 剤 と し て 遠 心 し た 上 清 を 希 釈 し ， 0.03mL 中 に 約 25LD<sub>50</sub> の 攻 撃 用 ウ イ ル ス を 含 む 攻 撃 用 ウ イ ル ス 浮 遊 液 を 作 る ．</u></p>

mL中に約25LD<sub>50</sub>又は約50LD<sub>50</sub>の攻撃用ウイルスを含む攻撃用ウイルス浮遊液を作る。

### 3.4.7.2 試験

検体及び国際標準品，標準品又は標準物質をそれぞれ5倍段階希釈し，それぞれの4段階を作る。

4週齢又は体重11～15gのマウス10匹以上を1群とする。各希釈に1群ずつを用い，1匹当たり0.5mLずつを2回，1週間隔で腹腔内に注射する。第1回免疫注射の2週間後に各群の動物に，1匹当たり攻撃用ウイルス浮遊液0.03mLを脳内に注射して14日間観察する。

(略)

これらの観察期間中に狂犬病ウイルス固定毒特有の神経症状を示す動物は死亡に算入する。また，攻撃用ウイルス浮遊液注射後4日以内に死亡した動物は判定対象から除く。

攻撃用ウイルス浮遊液0.03mL中の感染価は10LD<sub>50</sub>以上でなければならない。

### 3.4.7.3 判定

試験の成績を統計学的に処理して比較するとき，検体の力価は1用量当たり2.5国際単位以上でなければならない。

### 3.4.8 (略)

### 4 (略)

(略)

乾燥組換え帯状疱疹ワクチン(チャイニーズハムスター卵巣細胞由来)

### 1.2 (略)

### 3 試験

#### 3.1 (略)

#### 3.2 原液の試験

##### 3.2.1 (略)

##### 3.2.2 純度試験

検体をポリアクリルアミドゲル電気泳動法で試験し，総たん白

### 3.4.7.2 試験

検体及び参照品をそれぞれ5倍段階希釈し，それぞれの4段階を作る。

4週齢のマウス10匹以上を1群とする。各希釈に1群ずつを用い，1匹当たり0.5mLずつを2回，1週間隔で腹腔内に注射する。第1回免疫注射の2週間後に各群の動物に，1匹当たり攻撃用ウイルス浮遊液0.03mLを脳内に注射して14日間観察する。

(略)

これらの観察期間中に麻ひを示す動物は死亡に算入する。

攻撃用ウイルス浮遊液0.03mL中のLD<sub>50</sub>数は10～200でなければならない。

### 3.4.7.3 判定

試験の成績を統計学的に処理して比較するとき，検体の力価は参照品と同等以上でなければならない。

### 3.4.8 (略)

### 4 (略)

(略)

乾燥組換え帯状疱疹ワクチン(チャイニーズハムスター卵巣細胞由来)

### 1.2 (略)

### 3 試験

#### 3.1 (略)

#### 3.2 原液の試験

##### 3.2.1 (略)

##### 3.2.2 純度試験

検体をポリアクリルアミドゲル電気泳動法で試験し，V Z V g

質に対するV Z V g E抗原たん白質の比を測定するとき，総たん白質の93%以上はV Z V g E抗原たん白質でなければならない。

3.2.3 (略)

3.3 (略)

4 (略)

(略)

乾燥濃縮人アンチトロンビン

1～5 (略)

乾燥濃縮人 1-プロテイナーゼインヒビター

1 本質及び性状

本剤は，ヒトの血漿中の 1-プロテイナーゼインヒビターを含む乾燥製剤である。溶剤を加えるとき，無色から微黄色，微緑色若しくは微褐色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液剤となる。

—

2 製法

2.1 原血漿

生物由来原料基準第1通則4並びに第2血液製剤総則2血漿分画製剤総則(6)及び(7)を準用する。

2.2 原画分

1-プロテイナーゼインヒビターを変質させることのない適当な方法によって原血漿を分画し，1-プロテイナーゼインヒビター画分を集めてこれを原画分とする。

2.3 最終バルク及び小分

原画分に適当な緩衝剤，等張化剤等を加えて最終バルクを作り，分注，凍結乾燥する。

3 小分製品の試験

3.1 含湿度試験

一般試験法の含湿度測定法を準用して試験するとき，3.0%以下でなければならない。

3.2 pH試験

一般試験法のpH測定法を準用して試験するとき，6.6～7.4で

E抗原のたん白質量を求めるとき，総たん白質量の95%以上はV Z V g E抗原でなければならない。

3.2.3 (略)

3.3 (略)

4 (略)

(略)

乾燥濃縮人アンチトロンビン

1～5 (略)

(新設)

なければならない。

### 3.3 たん白質含量試験

ビウレット法又はこれと同等の方法で試験するとき，1 mL中に40mg以上でなければならない。

### 3.4 同定試験

適当な方法により試験するとき， $\alpha$ -プロテイナーゼインヒビター活性が確認されなければならない。

### 3.5 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。

### 3.6 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。

### 3.7 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，4.0EU/mL以下でなければならない。

### 3.8 力価試験

検体及び国際標準品又は国際標準品に対して値付けされた標準物質に適切な緩衝液を加え，それぞれ希釈系列を作製し，検体希釈液及び標準希釈液とする。検体希釈液又は標準希釈液及びエラストラーゼ溶液のそれぞれ一定量を採って混和し，室温で一定時間反応させる。さらに，適当な発色基質液を加えて室温で一定時間反応させた後，反応停止液を加え，適格性が確認された機器にて波長405nmにおける検体希釈液及び標準希釈液の吸光度を測定する。

試験の成績から検体1 mL中の $\alpha$ -プロテイナーゼインヒビター活性を求めるとき，表示量の80%以上でなければならない。

## 4 有効期間

有効期間は，承認された期間とする。

## 5 その他

### 5.1 表示事項

1 バイアル中の 1-プロテイナーゼインヒビターの含量

5.2 溶剤の添付

添付する溶剤は、注射用水とする。

(略)

一般試験法

(略)

B 標準品，参照品，試験毒素及び単位

(略)

1 国内標準品及び国内参照品

1.1 抗原

(略)

標準不活化狂犬病ワクチン

本剤は、特定の株の不活化狂犬病ウイルスの特定量を含む乾燥製剤であって、1管中に表示された国際単位を含む。本剤を試験に用いるときは、適当な溶剤で溶解する。

(略)

(略)

一般試験法

(略)

B 標準品，参照品，試験毒素及び単位

(略)

1 国内標準品及び国内参照品

1.1 抗原

(略)

参照不活化狂犬病ワクチン

本剤は、特定の株の不活化狂犬病ウイルスの特定量を含む乾燥製剤である。

(略)