

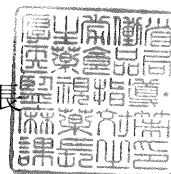


薬食監麻発 0120 第 1 号

平成 22 年 1 月 20 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長



薬事法第 43 条第 1 項の規定に基づき検定を要するものとして
厚生労働大臣の指定する医薬品等の一部を改正する件について

平成 22 年厚生労働省告示第 19 号により、薬事法第 43 条第 1 項の規定に基づき検定を要するものとして厚生労働大臣の指定する医薬品等（昭和 38 年厚生省告示第 279 号）が別添のとおり一部改正されたので、下記の改正要旨等について御了知の上、貴管下関係業者等に対する周知徹底及び指導に遺憾なきを期されたい。

なお、国立感染症研究所長、国立医薬品食品衛生研究所長、各地方厚生局長、独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長、日本製薬団体連合会会長、社団法人細菌製剤協会理事長及び社団法人日本血液製剤協会理事長宛に当該通知の写しを送付したことを申し添える。

記

1. 改正要旨

乳濁 A 型インフルエンザ HA ワクチン（H1N1 株）及び乳濁細胞培養 A 型インフルエンザ HA ワクチン（H1N1 株）について、手数料、検定基準及び試験品の数量が改正されたこと。

2. 適用時期

公布日（平成 22 年 1 月 20 日）



一の生物学的試験の表示法（ヘルムンザワツチン（H5N1 株）の項の次に次のように加える。

乳濁細胞培養 A 型インフルエンザウイルス (H1N1 株)	1 専用混和液が同一の製造番号のもので構成されるとき。 2 専用混和液が 2 種類の製造番号のもので構成されるとき。 606,800円
乳濁細胞培養 A 型インフルエンザウイルス (H1N1 株)	1 専用混和液が同一の製造番号のもので構成されるとき。 2 専用混和液が 2 種類の製造番号のもので構成されるとき。 3 抗原製剤 16 本及び製造番号ごとに専用混和液 9 本 内容量が 6 mL であるとき。 13本

この生物学的試験の項の表示法（ヘルムンザワツチン（H5N1 株）（最終発題）の目の次に次のように加える。

乳濁 A 型インフルエンザウイルス (H1N1 株)

次の 1 から 4 までに規定する試験法によるものとする。ただし、本剤は、抗原製剤と専用混和液で構成されるものであり、1 に規定する試験法においては専用混和液を、2 及び 4 に規定する試験法においては抗原製剤を、3 に規定する試験法においては抗原製剤及び専用混和液を混ぜたものを、それぞれ検体として用いて試験を行うものとする。

1 α-トコフェロール及びスクワレン含量試験

α-トコフェロール及びスクワレンの適当量を探り、2-アゾパノールを加え、必要ならばクロロホルムを加えて、3 つ以上の異なる濃度の標準希釈液を作る。

検体の適当量を探り、検体の濃度が標準希釈液の最高濃度から最低濃度までの範囲内となるように適当量の 2-アゾパノールを加え、必要に応じてクロロホルムを加えて試験溶液を作る。試験溶液及び標準希釈液の一定量を探り、日本薬局方（平成十八年厚生労働省告示第二百八十五号）一般試験法の液体クロマトグラフィー法を準用して次の条件で試験を行うとき、各々の溶出時間、α-トコフェロール又はスクワレン溶液の溶出時間と比較して、その ± 5 % の範囲内ではなければならない。標準希釈液のピーク面積から得られた検量線を用いて試験溶液中の α-トコフェロール及びスクワレン濃度を求めたとき、α-トコフェロールの検体 1 mL 中の含量は 42.6~54.1mg に、スクワレンの検体 1 mL 中の含量は 39.0~48.4mg に、それぞれならなければならない。

α-トコフェロール又はスクワレンのピークは、それ以外の物質のピークと完全に分離しなければならない。また、標準希釈液のピーク面積から得られた検量線の相関係数は、0.990 以上でなければならない。

吸光度については、紫外可視吸光度計を検出器として用い、305nm 付近の適当な波長により測定する。その際、カラムは、粒子径 5 μm の液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填した適当な内径と長さのものを用い、かつ、必要に応じて適当なガードカラムを用いる。また、カラム温度、移動相及び流量は、用いるカラムを考慮して適当な条件を選ぶ。

2 ホルムアルデヒド含量試験

微酸性下でのアセチルセトン及びアゾニエとの反応により生じる 3、5-ジアセチルホルムアルデヒド溶液を水で正確に薄めることにより、3 つ以上の異なる濃度の標準希釈液を作る。検体は、標準希釈液の最高濃度から最低濃度までの範囲内となるように水で正確に薄めることにより、試験溶液とする。

試験溶液及び標準希釈液を 1 mL ずつ正確に探り、それぞれにメタノール 3 mL 及びアセチルセトン 4 mL を正確に加えたものを 38℃ で 5 分間加熱する。冷却後、これらの液（濁りがある場合は、これらの液を 1400 g 以上で 10 分間遠心分離した上澄液）について、分光光度計を用いて波長 412nm の吸光度を測定する。標準希釈液の測定結果から得られる検量線により試験溶液中のホルムアルデヒド濃度を求めるとき、ホルムアルデヒドの検体 1 mL 中の含量は、50 μg 以下でなければならない。

また、水について同様の操作により吸光度を測定し、補正に用いる。

3 異常毒性否定試験

3.1 動物

体重 300~400 g の Hardy 種のモルモット（この目及び次日において「モルモット」という。）を用いる。モルモットは、使用前 5 日間以上観察して、異常を示さず、かつ、その体重が観察に増加したことを確認したものでなければならない。

3.2 検体の量

検体の量は、モルモット 1 匹当たり 0.5 mL とする。ただし、ここで用いる検体は、抗原製剤及び専用混和液を同量ずつ混ぜたものとする。

3.3 操作

モルモットは 1 群 2 匹を用いる。検体を 1 回腹腔内に接種し、モルモットの健康状態を 7 日間観察する。この間、モルモットの行動や様子に異常を認めるときは、記録するものとする。

3.4 判定

観察期間中にいずれのモルモットも異常を示さない場合、この試験に適合したものとす。観察期間中に 2 匹のモルモットが死亡した場合、この試験に不適合であるものとする。1 匹のモルモットが死亡又は異常を示した場合、モルモットを 4 匹用いて再試験を行う。再試験の観察期間中にすべてのモルモットが生存し、かつ、異常を示さないとき、この試験に適合したものとす。

モルモットの体重は、検体接種後 7 日目において、検体接種時の体重以上でなければならない。

4 力価試験

一元放射免疫拡散試験法を行う。

4.1 材料

特定量の参照抗インフルエンザ H A 抗血清を含むアガロースゲル（4.2 及び次日において「SRD プレート」という。）を用いる。当該参照抗インフルエンザ H A 抗血清は、検体、標準インフルエンザ H A 抗原（一元放射免疫拡散試験用）（4.2 及び次日目において「標準抗原」という。）又は本剤に含まれるそれぞれのウイルス株に対応するものを用いる。

4.2 試験

検体及び標準抗原は、適当な界面活性剤により前処理を行う。

検体及び標準抗原について、リン酸緩衝塩化ナトリウム液を用いて、それぞれ適当な希釈列を作り、SRD プレート上に調整されたウェルに、検体及び標準抗原の希釈液を適当な一定量ずつ分注する。SRD プレートは、乾燥しないように湿った容器中に入れ、20~25℃ で 18 時間以上置く。その後、SRD プレートを水洗し、乾燥させた後、染色処理をし、染色された拡散円の直径を調べる。

4.3 判定

試験の成績を統計学的処理して検体中のヘルムアルチニンの濃度（相当値）を求めるとき、1 株当たり 3.75 μg / 0.25 mL 以上でなければならない。

5 試薬、試液等

- (1) アセチルアセトン試液
日本薬局方アセチルアセトン試液を用いる。
 - (2) クロロホルム
工業標準化法（昭和二十四年法律第百八十五号）に基づく日本工業規格（以下「日本工業規格」という。）試薬特級を用いる。
 - (3) スクワレン
純度98.0%以上のものを用いる。
 - (4) α-トコフェロール
日本薬局方トコフェロールを用いる。
 - (5) 2-アゾロバノール
日本工業規格試薬特級を用いる。
 - (6) ホルムアルデヒド溶液
37%ホルムアルデヒド溶液（10～15%のメタノールを含む。）を用いる。
 - (7) メタノール
日本工業規格試薬特級を用いる。
 - (8) リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液
生物学的製剤基準一般試験法の部C試薬・試液等の条の規格に適合するものを用いる。
- 乳濁細胞培養 A 型インフルエンザHAワクチン（H1N1株）
次の1から3までに規定する試験法によるものとする。

1 スクワレン含量試験

スクワレンの適量を探り、2-アゾロバノールを加えて、3つ以上の異なる濃度の標準希釈液を作る。

検体の適量を探り、検体の濃度が標準希釈液の最高濃度から最低濃度までの範囲内となるように適量の2-アゾロバノールを加えて試料溶液を作る。試料溶液及び標準希釈液の一定量を探り、日本薬局方一般試験法の液体クロマトグラフ法を準用して次の条件で試験を行うとき、スクワレンの溶出時間は、スクワレン溶液の溶出時間と比較して、その±5%の範囲内であればならない。標準希釈液のピーク面積から得られた検量線を用いて試料溶液中のスクワレン濃度を求めたとき、スクワレンの検体 1mL中の含量は14.6～24.4mgでなければならぬ。

スクワレンのピークは、それ以外の物質のピークと完全に分離しなければならぬ。また、標準希釈液のピーク面積から得られた検量線の相関係数は、0.990以上でなければならぬ。吸光度については、紫外可視吸光度計を検出器として用い、21.4nm付近の適当な波長により測定する。その際、カラムは、粒子径 5 μmの液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填した適当な内径と長さのものを用い、かつ、必要に応じて適当なガードカラムを用いる。また、カラム温度、移動相及び流量は、用いるカラムを考慮して適当な条件を選ぶ。

2 異常毒性否定試験

2.1 動物

セルゼットを用いる。セルゼットは、使用前5日間以上観察して、異常を示さず、かつ、その体重が順調に増加したことを確認したものでなければならぬ。

2.2 検体の量

検体の量は、セルゼット 1匹当たり 0.5mLとする。

2.3 操作

セルゼットは 1群2匹を用いる。検体を 1回腹腔内に接種し、セルゼットの健康状態を7日間観察する。この間、セルゼットの行動や様子に異常を認めるときは、記録するものとする。

2.4 判定

観察期間中にいずれのセルゼットも異常を示さない場合、この試験に適合したものとす。観察期間中に2匹のセルゼットが死亡した場合、この試験に不適合であるものとする。1匹のセルゼットが死亡又は異常を示した場合、セルゼットを4匹用いて再試験を行う。再試験の観察期間中にすべてのセルゼットが生存し、かつ、異常を示さないとき、この試験に適合したものとす。

セルゼットの体重は、検体接種後7日目において、検体接種時の体重以上でなければならぬ。

3 力価試験

一元放射免疫拡散試験法を行う。

3.1 材料

SRDプレートを用いる。当該参照抗インフルエンザHA抗血清は、検体、標準抗原又は本剤に含まれるそれぞれのアレルと検体に対応するものを用いる。

3.2 試験

検体は、適切処理等によりアジュバント成分を取り除く。その後、検体及び標準抗原は、適当な界面活性剤により前処理を行う。

検体及び標準抗原について、リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液を用いて、それぞれ適当な希釈液を作り、SRDプレート上に調整されたウエルに、検体及び標準抗原の希釈液を適当な一定量ずつ分注する。SRDプレートは、乾燥しないように湿った容器中に入れ、20～25℃で18時間以上置く。その後、SRDプレートを水洗し、乾燥させた後、染色処理をし、染色された拡散円の直径を調べる。

3.3 判定

試験の成績を統計学的に処理して検体中のヘムアグルチニンの濃度（相当値）を求めるとき、1株当たり 3.75 μ g / 0.25mL以上でなければならぬ。

4 試薬、試液等

- (1) スクワレン
純度98.0%以上のものを用いる。
- (2) 2-アゾロバノール
日本工業規格試薬特級を用いる。
- (3) リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液
生物学的製剤基準一般試験法の部C試薬・試液等の条の規格に適合するものを用いる。

○厚生労働省令第110号

薬事法（昭和二十五年法律第百四十五号）第二十九条第九項の規定に基づき、厚生労働大臣が指定する生物由来製品及び特定生物由来製品（平成十五年厚生労働省告示第百九号）の一部を次のように改定する。

平成二十二年一月二十日

厚生労働大臣 長妻 昭

別表第一の一中(1)を(1)から(9)までを(12)から(17)まで(12)を(12)として、その次に次のように加える。

- (125) 乳濁 A 型インフルエンザ HA ワクチン（H1N1株）
- (126) 乳濁細胞培養 A 型インフルエンザ HA ワクチン（H1N1株）

別表第一の一中(2)を(2)から(9)までを(12)から(17)まで(12)の次に次のように加える。

○厚生労働省令第111号

薬事法（昭和二十五年法律第百四十五号）第四十九条第一項の規定に基づき、厚生労働大臣の指定する医薬品（平成十七年厚生労働省告示第二十四号）の一部を次のように改定する。

平成二十二年一月二十日

厚生労働大臣 長妻 昭