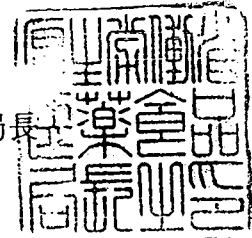


薬食発1105第4号

平成21年11月 5日

国立感染症研究所長 殿

厚生労働省医薬食品局長



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改正に係る資料の作成について（依頼）

薬事法（昭和35年法律第145号）第43条第1項の規定に基づく医薬品の検定については、検定を受けるべき医薬品、手数料、検定基準及び試験品の数量について「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）に定められているところである。これらについては、定期的な見直しが必要であるところ、見直しのための参考とするため、貴所の御意見を伺いたい。

なお、改正を要すると考えられる場合には、その内容及び根拠についての資料を作成し、御回報願いたい。また、改正を要すると考えられる場合には、併せて標準的事務処理期間についても資料を作成し、御回報願いたい。

生物学的製剂基準 (抄)

	平成 16 年 3 月 30 日	厚生労働省告示	第 155 号
改正	平成 17 年 7 月 25 日	厚生労働省告示	第 346 号
改正	平成 18 年 9 月 1 日	厚生労働省告示	第 479 号
改正	平成 18 年 10 月 12 日	厚生労働省告示	第 617 号
改正	平成 18 年 12 月 18 日	厚生労働省告示	第 655 号
改正	平成 19 年 1 月 26 日	厚生労働省告示	第 13 号
改正	平成 19 年 10 月 19 日	厚生労働省告示	第 341 号
改正	平成 20 年 3 月 25 日	厚生労働省告示	第 109 号
改正	平成 21 年 2 月 23 日	厚生労働省告示	第 35 号
改正	平成 21 年 3 月 31 日	厚生労働省告示	第 187 号
改正	平成 21 年 7 月 7 日	厚生労働省告示	第 353 号
改正	平成 21 年 10 月 16 日	厚生労働省告示	第 446 号

乾燥 BCG^{ばうこう}膀胱内用（コンノート株）

1 本質及び性状

本剤は、生きたカルメット・ゲラン菌（コンノート株）を含む乾燥製剤である。溶剤を加えるとき、白色ないし淡黄色の混濁した液となる。

2 製法

2.1 原材料

2.1.1 シード・ロット

本剤の製造には、カルメット・ゲラン菌（コンノート株）のプライマリー・シード・ロットを培養し、適量分注し、凍結乾燥したセカンダリー・シード・ロットを用いる。凍結乾燥したセカンダリー・シード・ロットは 3.1 の試験を行い、合格したものは、 -20°C 以下で保存する。

2.1.2 培地

2.2 に規定するものを用いる。

2.2 製剤用菌

2.2.1 種培養

セカンダリー・シード・ロットをソートン培地で懸濁し、グリセリン水馬鈴薯^{いも}培地に植え、 $37\pm 1^{\circ}\text{C}$ で 14 日間培養し、発育した菌膜を種培養とする。

2.2.2 菌の培養と採取

種培養をソートン培地に浮かべて植え、 $37\pm 1^{\circ}\text{C}$ で 7 日から 10 日までの間培養する。この培養を 3 回繰り返す。培地表面に発育した菌膜だけをろ過等の方法で採取する。

ただし、最終バルクは、プライマリー・シード・ロットから数えて 7 代の継代を超えてはならない。

カルメット・ゲラン菌（コンノート株）の培養終了時、培地について、3.2 の試験を行う。

2.2.3 処理

カルメット・ゲラン菌（コンノート株）を適当な方法で処理し、1.5w/v% L-グルタミン酸ナトリウム溶液を加えて磨砕し、これを製剤用菌とする。

2.3 最終バルク及び小分

製剤用菌を取り、菌体湿重量が 95mg/mL で、L-グルタミン酸ナトリウム濃度が 5w/v% となるように調製し、最終バルクとする。最終バルクについて、3.3 の試験を行う。

最終バルクを 3.6mL ずつ分注し、凍結乾燥し、81mg/容器の乾燥菌体を含む小分製品を得る。

3 試験

3.1 シード・ロットの試験

セカンダリー・シード・ロットについて、以下の試験を行う。

3.1.1 有毒結核菌否定試験

3.4.8 を準用して有毒結核菌否定試験を行う。ただし、使用するモルモットは 12 匹以上とし、6 箇月以上観察する。試験を行ったモルモットの 1/3 以上が、進行性の結核病変以外の原因で死亡した場合は、再試験を行う。

3.2 菌培養後の試験

カルメット・ゲラン菌（コンノート株）の培養終了時の培地は澄明でなければならない。

3. 3 最終バルクの試験

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。ただし、液状チオグリコール酸培地 I 及びソイビーン・カゼイン・ダイジェスト培地各 10 本について、それぞれ 100mL の培地に検体 1mL を接種する。

3. 4 小分製品の試験

小分製品について、次の試験を行う。

3. 4. 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、3.4 % 以下でなければならない。

3. 4. 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、6.8 ~ 7.2 でなければならない。

3. 4. 3 浸透圧比

小分製品を表示に従って懸濁し、生理食塩液 40mL を加えて試料とし、日本薬局方一般試験法浸透圧測定法の浸透圧比の項を準用して試験するとき、その値は、1.0 ~ 1.2 でなければならない。

3. 4. 4 染色試験

検体を直接、又は生理食塩液で薄めてグラム染色法及び抗酸性染色法を行うとき、染色標本には本質において定めてある固有菌以外のものを認めてはならない。

3. 4. 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。ただし、抜取小分容器数は 20 本とし、培地それぞれについて、1 容器当たりの接種量は 1mL、各培地の容量は 80mL とする。

3. 4. 6 菌量測定試験

日本薬局方一般試験法質量偏差試験法の注射剤の内容物質量測定方法に従って内容物質量を測定するとき、250mg 以下でなければならない。

3. 4. 7 力価試験

定量培養による生菌単位測定法によって行う。

3. 4. 7. 1 試料

小分製品 6 本をそれぞれ表示に従って懸濁し、更に 0.025 % のポリソルベート 80 を含むゾートン液体培地で希釈し、 2×10^6 倍希釈液を調製し、試料溶液とする。これを更に 2 倍希釈し、1/2 試料溶液 (4×10^6 倍) とする。

3. 4. 7. 2 試験

試料溶液及び 1/2 試料溶液について、各 10 本のレーベンシュタイン・イエンセン斜面培地に 0.1mL ずつ接種し、 36 ± 2 °C で 4 週間培養して生じる集落数を計測し、各容器の集落数を算出する。

以下の場合、試験は成立し、当該容器の試験結果を判定値の算出に用いる。

①試料溶液及び 1/2 試料溶液の集落数の平均の比が 1.30 ~ 2.70 の範囲内であるとき。

②試料溶液及び 1/2 試料溶液を接種した培地の集落数の平均が 5 ~ 50 の範囲内であるとき。

3. 4. 7. 3 判定

試験が成立した全容器の集落数の幾何平均を計算するとき、集落数は 1.8×10^8 ~ 19.2×10^8 / 容器でなければならない。

判定値の算出に用いる容器数が 5 本未満のときは再試験を行う。試験の結果、力価が規格外であるときは、1 回に限り再試験を行う。再試験を行った場合は、初回の試験を含むすべての結果で判定する。

3. 4. 8 有毒結核菌否定試験

小分製品 4 容器をそれぞれ表示に従って懸濁し、この液を混合し 13.3 倍希釈し試料溶液とする。

体重 250 ～ 400g でツベルクリン反応陰性のモルモット 7 匹の大^{たい}腿部皮下に試料溶液 2mL を注射して 6 週間以上観察する。観察期間の終わりに剖検するとき、軽度で治癒^{ちゆ}傾向のある変化のほかには、進行性の結核病変その他の異常を示してはならない。また、観察期間中に死亡したモルモットについても、剖検するとき、進行性の結核病変を示してはならない。

観察期間中に 3 匹以上のモルモットが死亡し、死亡したモルモットについて、進行性の結核病変が見られなかった場合は、6 匹以上のモルモット数で再試験を行う。再試験において 2 匹以上のモルモットが死亡した場合は、不適合とする。

3. 4. 9 表示確認試験

染色検鏡して行う。

4 貯法及び有効期間

貯法は 2 ～ 8 ℃とし、有効期間は 2 年とする。

5 その他

5. 1 小分容器

着色容器の遮光性試験を除き、日本薬局方の注射剤用ガラス容器試験法の規格に適合する着色のガラス製小分容器を用い、ゴム栓を用いて密封する。

5. 1. 1 着色容器の遮光性試験

日本薬局方の注射用ガラス容器試験法の着色容器の遮光性試験により試験を行うとき、波長 290 ～ 450nm の透過率はそれぞれ 50 % 以下でなければならない。

5. 2 溶剤の添付

専用の溶剤として、ポリソルベート 80 を含むリン酸塩緩衝塩化ナトリウム液を添付する。

[目次へ戻る](#)

乾燥 BCG^{ほごこう}膀胱内用（日本株）

1 本質及び性状

本剤は、生きたカルメット・ゲラン菌（日本株）を含む乾燥製剤である。溶剤を加えるとき、白色ないし淡黄色の混濁した液剤となる。

2 製法

2.1 原材料

2.1.1 製造用株

国立感染症研究所から交付する製造用株を用いる。

製造用株は、約2週間の間隔でソートン馬鈴薯培地又は牛胆汁馬鈴薯培地に継代して 37.5 ± 0.5 ℃で培養し、継代の間は、 5 ℃以下に保存できる。ただし、交付の後、製造に用いるまでにこの継代は12代を超えてはならない。

2.1.2 培地

2.1.2に規定するものを用いる。

2.2 製剤用菌

2.2.1 種培養

製造用株をグリセリン水馬鈴薯培地、ソートン馬鈴薯培地又はソートン培地に植え、 37.5 ± 0.5 ℃で培養する。この培養に必要あれば3週間以内に更に1回行ってよい。5日以後の培養をソートン培地に植え、 37.5 ± 0.5 ℃で7日から10日までの間培養して、発育した菌膜を種培養とする。

2.2.2 菌の培養と採取

種培養をソートン培地に浮かべて植え、 37.5 ± 0.5 ℃で7日から10日までの間培養する。培地表面に発育した菌膜だけをろ過等の方法で採取する。この菌膜は、培地の全表面を覆い、その発育が旺盛であると認められるものでなければならない。

カルメット・ゲラン菌（日本株）の培養終了時、培地について、3.1の試験を行う。

2.2.3 処理

カルメット・ゲラン菌（日本株）を適当な方法で処理し、その含水量が約70%になるようにして、これを製剤用菌（以下「湿菌」という。）とする。

2.3 最終バルク及び小分

湿菌を磨砕し、滅菌した15w/v%以下の濃度のグルタミン酸ナトリウム溶液に浮遊させ、1ml中に湿菌80mgを含むようにして作る。これらの溶液の溶媒は注射用水とする。最終バルクについて3.2の試験を行う。

最終バルクを、0.5ml又は1.0mlずつ分注、凍結乾燥し、 13.3Pa 以下の減圧として^{よう}熔閉又は密封する。

3 試験

3.1 菌培養後の試験

カルメット・ゲラン菌（日本株）の培養終了時の培地は澄明でなければならない。

3.2 最終バルクの試験

3.2.1 染色試験

検体を直接、又は生理食塩液で薄めてグラム染色法及び抗酸性染色法を行うとき、染色標本には本質において定めてある含有細菌以外のものを認めてはならない。

3.2.2 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. 3 有毒結核菌否定試験

検体を生理食塩液で希釈して 1mL 中に 2.5mg の湿菌を含むようにしたものを試料とする。体重 300 ~ 400g で、1 週間以内にツベルクリン反応が陰性であることを確かめたモルモット 6 匹以上を用いる。動物 3 匹以上に、1 匹当たり試料 1mL を大腿筋肉内に、また、他の動物 3 匹以上に 1 匹当たり試料 1mL を下腹部皮下にそれぞれ注射して少なくとも 6 週間観察する。

この間、局所及び所属リンパ節に治癒傾向の著しい変化を示すのみで、他の異常を示してはならない。また、観察期間の終わりに剖検するとき、軽度で治癒傾向のある変化のほかには、進行性の結核病変その他の異常を示してはならない。また、観察期間中に死亡した動物は剖検し進行性の結核病変のないことを確認すること。なお、試験に使用した動物の 2/3 以上は観察期間終了まで生存しなければならない。

3. 3 小分製品の試験

小分製品について、次の試験を行う。

3. 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、3.4 % 以下でなければならない。

3. 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、5.5 ~ 7.0 でなければならない。

3. 3. 3 浸透圧比

40mg/mL に調製した検体 2mL を生理食塩液 39mL で希釈したものを試料とし、日本薬局方一般試験法浸透圧測定法の浸透圧比の項を準用して試験するとき、その値は 1.05 ~ 1.16 でなければならない。

3. 3. 4 染色試験

検体を直接、又は生理食塩液で薄めてグラム染色法及び抗酸性染色法を行うとき、染色標本には本質において定めてある菌種以外のものを認めてはならない。

3. 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。ただし、培地それぞれについて、1 容器当たりの接種量は 0.25mL、各培地の容量は 15mL とする。

3. 3. 6 菌量測定試験

検体を生理食塩液で薄めて 1mL 中に 1mg の湿菌を含むようにしたものを試料とする。分光光度計を用いて波長 470nm 光路長 10mm で吸光度を測定するとき、その値は、それぞれの分光光度計ごとに定められた値以下でなければならない。

3. 3. 7 力価試験

定量培養による生菌単位測定法によって行う。

3. 3. 7. 1 材料

小分製品 10 本をそれぞれ表示に従って懸濁し、更に滅菌した水で希釈して 1mL 中に 0.5×10^{-4} mg の湿菌を含むようにしたものを試料とする。

3. 3. 7. 2 試験

小川培地 1 本につきそれぞれの試料 0.1mL を植え、 37.5 ± 0.5 °C で 4 週間培養して生じる集落数を算定し、小川培地 1 本ごとの集落数の平方根の値から、和と分散を計算する。

3. 3. 7. 3 判定

3. 3. 7. 2 で求めた集落数 ($n=10$) の平均値が、381 以下のときは合格、381 を超えるときは不合格とする。

次に 3. 3. 7. 2 で得られた集落数の平方根の和及び分散の値を統計学的に処理して検体の含む生菌単位を計算するとき、その値は、別に定める範囲内になければならない。

3. 3. 8 表示確認試験

染色鏡検して行う。

4 貯法及び有効期間

有効期間は、2年とする。

5 その他

5. 1 小分容器

日本薬局方の注射剤用ガラス容器試験法の規格に適合する着色の密封容器を用いる。

5. 2 溶剤の添付

添付する溶剤は、生理食塩液とする。

[目次へ戻る](#)

乾燥 BCG ワクチン

1 本質及び性状

本剤は、生きたカルメット・ゲラン菌（以下「菌」という。）を含む乾燥製剤である。溶剤を加えるとき、白色ないし淡黄色の混濁した液剤となる。

2 製法

2.1 原材料

2.1.1 製造用株

国立感染症研究所から交付する製造用株を用いる。

製造用株は、約2週間の間隔でソートン馬鈴薯培地又は牛胆汁馬鈴薯培地に継代して 37.5 ± 0.5 ℃で培養し、継代の間は、 5 ℃以下に保存できる。ただし、交付の後、製造に用いるまでにこの継代は12代を超えてはならない。

2.1.2 培地

2.1.2に規定するものを用いる。

2.2 ワクチン用菌

2.2.1 種培養

製造用株をグリセリン水馬鈴薯培地、ソートン馬鈴薯培地又はソートン培地に植え、 37.5 ± 0.5 ℃で培養する。この培養は、必要あれば3週間以内に更に1回行ってよい。5日以後の培養をソートン培地に植え、 37.5 ± 0.5 ℃で7～10日間培養して、発育した菌膜を種培養とする。

2.2.2 菌の培養と採取

種培養をソートン培地に浮かべて植え、 37.5 ± 0.5 ℃で7～10日間培養する。培地表面に発育した菌膜だけをろ過等の方法で採取する。この菌膜は、培地の全表面を覆い、その発育が旺盛であると認められるものでなければならない。

菌の培養終了時、培地について、3.1の試験を行う。

2.2.3 処理

菌を適当な方法で処理し、その含水量が約70%になるようにして、これをワクチン用菌（以下「湿菌」という。）とする。

2.3 最終バルク及び小分

湿菌を磨碎し、滅菌した15w/v%以下の濃度のグルタミン酸ナトリウム溶液に浮遊させ、1mL中に湿菌80mgを含むようにして作る。これらの溶液の溶媒は注射用水とする。最終バルクについて3.2の試験を行う。

最終バルクを、通常、0.5mL、1.0mL又は0.15mLずつ分注、凍結乾燥し、13.3Pa以下の減圧として撻閉又は密封する。

3 試験

3.1 菌培養後の試験

菌の培養終了時の培地は澄明でなければならない。

3.2 最終バルクの試験

3.2.1 染色試験

検体を直接、又は生理食塩液で薄めてグラム染色法及び抗酸性染色法を行うとき、染色標本には本質において定めてある含有細菌以外のものを認めてはならない。

3.2.2 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. 3 有毒結核菌否定試験

検体を生理食塩液で希釈して 1mL 中に 2.5mg の湿菌を含むようにしたものを試料とする。体重 300 ~ 400g で、1 週間以内にツベルクリン反応が陰性であることを確かめたモルモット 6 匹以上を用いる。動物 3 匹以上に、1 匹当たり試料 1mL を大腿筋肉内に、また、他の動物 3 匹以上に 1 匹当たり試料 1mL を下腹部皮下にそれぞれ注射して少なくとも 6 週間観察する。

この間、局所及び所属リンパ節に治癒傾向の著しい変化を示すのみで、他の異常を示してはならない。また、観察期間の終わりに剖検するとき、軽度で治癒傾向のある変化のほかには、進行性の結核病変その他の異常を示してはならない。また、観察期間中に死亡した動物は剖検し進行性の結核病変のないことを確認すること。なお、試験に使用した動物の 2/3 以上は観察期間終了まで生存しなければならない。

3. 3 小分製品の試験

小分製品について、次の試験を行う。

3. 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. 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、5.5 ~ 7.0 でなければならない。

3. 3. 3 染色試験

検体を直接、又は生理食塩液で薄めてグラム染色法及び抗酸性染色法を行うとき、染色標本には本質において定めてある含有細菌以外のものを認めてはならない。

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。ただし、培地それぞれについて、1 容器当たりの接種量は 0.25mL、各培地の容量は 15mL とする。また、1 人用については、1 容器当たりの接種量は全量とする。

3. 3. 5 菌量測定試験

検体を生理食塩液で薄めて 1mL 中に 1mg の湿菌を含むようにしたものを試料とする。分光光度計を用いて波長 470nm 光路長 10mm で吸光度を測定するとき、その値は、それぞれの分光光度計ごとに定められた値以下でなければならない。

3. 3. 6 力価試験

定量培養による生菌単位測定法によって行う。

3. 3. 6. 1 材料

小分製品 10 本をそれぞれ表示に従って懸濁し、更に滅菌した水で希釈して 1mL 中に 0.5×10^{-4} mg の湿菌を含むようにしたものを試料とする。

3. 3. 6. 2 試験

小川培地 1 本につきそれぞれの試料 0.1mL を植え、 37.5 ± 0.5 °C で 4 週間培養して生じる集落数を算定し、小川培地 1 本ごとの集落数の平方根の値から、和と分散を計算する。

3. 3. 6. 3 判定

3. 3. 6. 2 で得られた集落数の平方根の和及び分散の値を統計学的に処理して検体の含む生菌単位を計算するとき、その値は、別に定める範囲内になければならない。

3. 3. 7 表示確認試験

染色鏡検して行う。

4 貯法及び有効期間

有効期間は、2 年とする。

5 その他

5. 1 小分容器

日本薬局方の注射剤用ガラス容器試験法の規格に適合する着色の密封容器を用いる。

5. 2 表示事項

「経皮用」の文字

（1人用）の文字

5. 3 溶剤の添付

添付する溶剤は、生理食塩液とする。

5. 4 添付文書等記載事項

次の用法及び用量

通常、溶剤を加えたものを上膊外側のほぼ中央部に滴下塗布し、経皮用接種針を用いて行う。

[目次へ戻る](#)