○厚生労働省告示第四百五十七号

薬事法（昭和三十五年法律第百四十五号）第四十二条第一項の規定に基づき、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）の一部を次のように改正する。

平成二十四年七月二十七日　厚生労働大臣　小宮山洋子

医薬品各条の部沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチンの条の次に次の一条を加える。

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

1　本質及び性状

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。

2　製法

2.1　原材料

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

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。

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ってはＬＳｃ、２ａｂ株、Ⅱ型のポリオウイルスにあってはＰ712、Ｃｈ、２ａｂ株、Ⅲ型のポリオウイルスにあってはＬｅｏｎ、12a$_1$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

本剤の製造に適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、0.002w／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0.8HSU／mL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500mL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（0.5mL）当たり10ng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１mLにつきその腎細胞又は培養細胞３㎠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。