23614	メチル＝８―クロロ―４―（４―メトキシフェニル）―３―オキソ―３，４―ジヒドロキノキサリン―２―カルボキシラート	８―(2)―2557
23615	（*E*）―３―メチルシクロテトラデカ―５―エン―１―オンと（*Z*）―３―メチルシクロテトラデカ―５―エン―１―オンの混合物	３―(5)―50
23616	［６―メチル―２―*p*―トリルイミダゾ［１，２―*a*］ピリジン―３（８ａ*H*）―イル］アセトニトリル	８―(1)―3926
23617	１―[({１―［７―（２―メチルベンゾイル）―９，９―ジプロピル―９*H*―フルオレン―２―イル］エチリデン｝アミノ）オキシ］エタノン	７―(1)―875
23618	｛４―[(７―{[５―メトキシ―２―オラト―κO―４―（ビニルスルホニル）フェニル］ジアゼニル―$\kappa^2 N^1, N^2$｝―８―オラト―κO―６―スルホナト―２―ナフチル）ジアゼニル］―５―オキソ―１―（４―スルホナトフェニル）―４，５―ジヒドロ―１*H*―ピラゾール―３―カルボキシラト｝銅酸（３－）水素二ナトリウム	１―(1)―758
23619	４―メトキシ―３―{[１―（２―メトキシアニリノ）―１，３―ジオキソブタン―２―イル］ジアゼニル｝ベンズアニリド	４―(7)―2517

○厚生労働省告示第三百七十三号

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。

平成二十六年九月二十六日　厚生労働大臣　塩崎　恭久

医薬品名称の部乾燥ペルフィルスｂ型ワクチン（破傷風トキソイド結合体）の条の次に次の一条を加える。

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）

１　本質及び性状

本剤は、*Haemophilus influenzae* type ｂ（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「CRM_{197}」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。

２　製法

２．１　原材料

２．１．１　製造用株

インフルエンザ菌ｂ型株及びジフテリア菌CRM_{197}産生株を用いる。

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の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CRM_{197}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莢膜多糖体を抽出し、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　CRM_{197}

２．２．２．１　菌の培養

ジフテリア菌CRM_{197}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CRM_{197}を得る。精製CRM_{197}について３．１の試験を行う。

２．２．３　CRM_{197}結合インフルエンザ菌ｂ型多糖体

精製CRM_{197}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CRM_{197}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、麻ひ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CRM_{197}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CRM_{197}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CRM_{197}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。