

令和４年８月２９日医薬品第二部会
事後ブリーフィング資料

[審 議 事 項]

- 議題 1 医薬品テゼスパイア皮下注210 mgシリンジの生物由来製品又は特定生物由来製品の指定の可否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定及び毒薬又は劇薬の指定の可否について
- 議題 2 医薬品ソーティクツ錠6 mgの生物由来製品又は特定生物由来製品の指定の可否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定及び毒薬又は劇薬の指定の可否について
- 議題 3 医薬品メンクアッドフィ筋注の生物由来製品又は特定生物由来製品の指定の可否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定及び毒薬又は劇薬の指定の可否について
- 議題 4 医薬品バクニュバンス水性懸濁注シリンジの生物由来製品又は特定生物由来製品の指定の可否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定及び毒薬又は劇薬の指定の可否について
- 議題 5 医薬品ベリナート皮下注用2000の生物由来製品又は特定生物由来製品の指定の可否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定及び毒薬又は劇薬の指定の可否について
- 議題 6 医薬品エザルミア錠50 mg及び同錠100 mgの生物由来製品又は特定生物由来製品の指定の可否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定及び毒薬又は劇薬の指定の可否について
- 議題 7 医薬品ベバシズマブBS点滴静注100 mg「CTNK」及び同BS点滴静注400 mg「CTNK」の生物由来製品又は特定生物由来製品の指定の可否及び毒薬又は劇薬の指定の可否について
- 議題 8 Luspaterceptを希少疾病用医薬品として指定することの可否について
- 議題 9 トラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）を希少疾病用医薬品として指定することの可否について
- 議題10 オテズラ錠10 mg、同錠20 mg及び同錠30 mgの再審査期間延長の可否について
- 議題11 生物学的製剤基準の一部を改正する件
- 議題12 医薬品エバシエルド筋注セットの生物由来製品又は特定生物由来製品の指定の可否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定及び毒薬又は劇薬の指定の可否について

[報告事項]

- 議題1 医薬品キイトルーダ点滴静注100 mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題2 医薬品アービタックス注射液100 mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題3 医薬品ベバシズマブBS点滴静注100 mg「CTNK」及び同BS点滴静注400 mg「CTNK」の製造販売承認について
- 議題4 医薬品メトジェクト皮下注7.5 mgシリンジ0.15 mL、同皮下注10 mgシリンジ0.20 mL、同皮下注12.5 mgシリンジ0.25 mL及び同皮下注15 mgシリンジ0.30 mLの製造販売承認について
- 議題5 医薬品カルボプラチン点滴静注液50 mg「NK」、同点滴静注液150 mg「NK」及び同点滴静注液450 mg「NK」の製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題6 医薬品パクリタキセル注30 mg /5 mL「NK」及び同注100 mg /16.7 mL「NK」の製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題7 医薬品コミナティ筋注5～11歳用の製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題8 医療用医薬品の承認条件について
- 議題9 優先審査指定品目の審査結果について
- 議題10 医療用医薬品の再審査結果について

[その他]

- 議題1 最適使用推進ガイドラインについて

令和4年8月29日医薬品第二部会審議品目・報告品目一覧

審議・報告	販売名 (会社名)	会社名	製造・輸入・製販別	承認・一変別	成分名	効能・効果等	備考	再審査期間	毒・劇薬
審議	テゼスパイア皮下注210mgシリンジ	アストラゼネカ(株)	製販	承認	テゼベルマブ(遺伝子組換え)	気管支喘息(既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る)を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	－	8年	原体:劇薬(指定予定) 製剤:劇薬(指定予定)
審議	ソーティグツ錠6mg	ブリistol・マイヤーズスクイブ(株)	製販	承認	デュークラバシチニブ	既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	－	8年	原体:劇薬(指定予定) 製剤:劇薬(指定予定)
審議	メンクアッドフィ筋注	サノフィ(株)	製販	承認	髄膜炎菌多糖体－破傷風トキシノイド結合体(血清群A、C、W及びY)	髄膜炎菌(血清群A、C、W及びY)による侵襲性髄膜炎菌感染症の予防を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	－	8年	原体:劇薬(指定予定) 製剤:劇薬(指定予定)
審議	バクニュバンス水性懸濁注シリンジ	MSD(株)	製販	承認	肺炎球菌荚膜ポリサッカライド－CRM197結合体(血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F及びび33F)	高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる成人における肺炎球菌(血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F及びび33F)による感染症の予防を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	－	8年	原体:劇薬(指定予定) 製剤:劇薬(指定予定)
審議	ペリナート皮下注用2000	CSLベering(株)	製販	承認	人C1－インアクチベーター	遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制を効能・効果とする新投与経路医薬品	希少疾病用医薬品	10年	原体:非該当 製剤:非該当
審議	エザルミア錠50mg 同 錠100mg	第一三共(株)	製販 製販	承認 承認	パレメスタットシル酸塩	再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	希少疾病用医薬品	10年	原体:劇薬(指定予定) 製剤:劇薬(指定予定)
審議	エバシールド筋注セット	アストラゼネカ(株)	製販	承認	チキサゲピマブ(遺伝子組換え)、シルガピマブ(遺伝子組換え)	SARS-CoV-2による感染症及びその発症抑制を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	特例承認に係る品目	8年	原体:非該当 製剤:非該当
報告	キイトルーダ点滴静注100mg	MSD(株)	製販	一変	ベムプロリズマブ(遺伝子組換え)	①進行又は再発の子宮頸癌を効能・効果とする新効能医薬品 ②ホルモン受容体陰性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法を効能・効果とする新効能・新用量医薬品	－	残余(令和4年10月18日まで)	原体:劇薬(指定済み) 製剤:劇薬(指定済み)
報告	アービタックス注射液100mg	メルクバイオファーマ(株)	製販	一変	セツキシマブ(遺伝子組換え)	R4S遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び頭頸部癌に係る用法・用量を追加する新用量医薬品	公知申請	－	原体:劇薬(指定済み) 製剤:劇薬(指定済み)
報告	ベバシズマブBS点滴静注100mg「CTNK」 同 点滴静注400mg「CTNK」	日本化薬(株)	製販 製販	承認 承認	ベバシズマブ(遺伝子組換え)[ベバシズマブ後続4]	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌、扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌を効能・効果とするバイオ後続品	－	－	原体:劇薬(指定予定) 製剤:劇薬(指定予定)

審議・報告	販売名 (会社名)	会社名	製造・輸入・製販別	承認・一変別	成分名	効能・効果等	備考	再審査期間	毒・劇薬
報告	メトジェクト皮下注7.5mgシリンジ0.15mL 同 皮下注10mgシリンジ0.20mL 同 皮下注12.5mgシリンジ0.25mL 同 皮下注15mgシリンジ0.30mL	日本メダック㈱	製販 製販 製販 製販	承認 承認 承認 承認	メトトレキサート	関節リウマチを効能・効果とする新効能・新用量・剤形追加に係る医薬品	-	-	原体:劇薬 (指定済み) 製剤:劇薬 (指定済み)
報告	カルボプラチン点滴静注液50mg「NK」 同 点滴静注液150mg「NK」 同 点滴静注液450mg「NK」	マイラン製薬㈱	製販 製販 製販	一変 一変 一変	カルボプラチン	乳癌を効能・効果とする新用量医薬品	-	-	原体:毒薬 (指定済み) 製剤:毒薬 (指定済み)
報告	パクリタキセル注30mg/5mL「NK」 同 注100mg/16.7mL「NK」	日本化薬㈱	製販 製販	一変 一変	パクリタキセル	進行又は再発の子宮頸癌を効能・効果とする新用量医薬品	公知申請	-	原体:毒薬 (指定済み) 製剤:毒薬 (指定済み)
報告	コミナティ筋注5～11歳用	ファイザー㈱	製販	一変	トジナメラン	SARS-CoV-2による感染症の予防を効能・効果とする新用量医薬品	特例承認に係る品目	残余(令和11年2月13日まで)	原体:劇薬 (指定済み) 製剤:劇薬 (指定済み)

申請者	販売名	新規／一部変更
アストラゼネカ (株)	テゼスパイア皮下注 210 mg シリンジ	新規
一般名	テゼペルマブ（遺伝子組換え）	
効能・効果	気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る）	
用法・用量	通常、成人及び 12 歳以上の小児にはテゼペルマブ（遺伝子組換え）として 1 回 210 mg を 4 週間隔で皮下に注射する。	
申請区分	(1) 新有効成分含有医薬品	
再審査期間	8 年	
審査等経過	・承認申請（令和 3 年 5 月 28 日）	
承認条件	RMP、市販直後調査	
その他	最適使用推進 GL 作成対象医薬品	

概要
<p>【対象疾患】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・気管支喘息は、気道の慢性炎症を本態とし、変動性を持った気道狭窄による喘鳴、呼吸困難、胸苦しさや咳等の臨床症状で特徴付けられる疾患である。 ・国内外のガイドラインにおいて、気管支喘息の治療は ICS による治療が基本とされ、重症度に応じて LABA、LAMA、LTRA、テオフィリン徐放製剤等を併用することが推奨されている。また、これらの治療で効果不十分な患者に対しては、抗 IgE 抗体、抗 IL-5 抗体、抗 IL-5 受容体 α サブユニット抗体、抗 IL-4 受容体 α サブユニット抗体、OCS、気管支熱形成術が使用又は実施されている（JGL2021、GINA2021）。 ・本邦における患者数は 111 万 7 千人と推計されている（平成 29 年患者調査の概況〔厚生労働省政策統括官付参事官付保健統計室〕）。
<p>【作用機序・特徴】</p> <p>TSLP に対するヒト IgG2λ モノクローナル抗体であり、TSLP を標的とする喘息治療薬としては、初めての医薬品</p>
<p>【類薬】〔製剤名（一般名）〕</p> <p>同一の効能・効果を有する薬剤</p> <ul style="list-style-type: none"> ・デュピクセント皮下注 300 mg シリンジ他（デュピルマブ（遺伝子組換え））：抗 IL-4 受容体 α サブユニット抗体 <p>類似の効能・効果（気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る））を有する薬剤</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ファセンラ皮下注 30 mg シリンジ（ベンラリズマブ（遺伝子組換え））：抗 IL-5 受容体 α サブユ

ニット抗体

- ・ヌーカラ皮下注用 100 mg 他（メボリズマブ（遺伝子組換え））：抗 IL-5 抗体
- ・ゾレア皮下注用 75 mg 他（オマリズマブ（遺伝子組換え））：抗 IgE 抗体

【海外の開発状況】

- ・米国では 2021 年 12 月に承認され、欧州では 2022 年 7 月に CHMP より承認勧告が出された。

申請者	販売名	新規／一部変更
ブリストル・マイヤーズスクイブ（株）	ソーティクツ錠 6 mg	新規
一般名	デュークラバシチニブ	
効能・効果	既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症	
用法・用量	通常、成人にはデュークラバシチニブとして 1 回 6 mg を 1 日 1 回経口投与する。	
申請区分	1-（1）新有効成分含有医薬品	
再審査期間	8 年	
審査等経過	・承認申請（令和 3 年 11 月 12 日）	
承認条件	RMP、市販直後調査	
その他	特になし	

概要
<p>【対象疾患】</p> <ul style="list-style-type: none"> 乾癬は、紅斑、表皮の肥厚及び鱗屑を特徴とする慢性の炎症性皮膚疾患である。臨床症状により、本邦の乾癬患者の約 90%を占める尋常性乾癬のほか、全身性の炎症性関節炎を合併する関節症性乾癬、全身性の無菌性膿疱、発熱等を伴う膿疱性乾癬（GPP）、全身性の皮疹、びまん性の潮紅及び落屑を伴う乾癬性紅皮症（EP）、並びに小型の皮疹が全身に多発する滴状乾癬の主に 5 病型に分類され、経過中に他の病型に移行や合併する場合もある。本申請は、このうちの尋常性乾癬、GPP 及び EP に係るものである。 乾癬治療は、いずれの病型についても皮膚病変の範囲や重症度に応じて、副腎皮質ステロイド、ビタミン D₃誘導体等の外用療法、光線療法又はシクロスポリン、エトレチナート等による全身療法が施行される。また、これらの治療に効果不十分な場合には生物製剤が用いられ、本邦では、抗 TNFα 製剤（インフリキシマブ、アダリムマブ、セルトリズマブ ペゴル）、抗 IL-12/23 製剤（ウステクヌマブ）、抗 IL-17A 製剤（セクキヌマブ、イクセキズマブ）、抗 IL-17A/F 製剤（ビメキズマブ）、抗 IL-17 受容体 A 製剤（プロダルマブ）及び抗 IL-23 p19 製剤（グセルクマブ、リサンキズマブ、チルドラキズマブ）が承認されている。 国内での乾癬の患者数は、2010 年度のレセプトデータベース研究から国内での患者数は 43 万人と推定されている（BMJ Open 2015; 5: e006450）。 <p>【作用機序・特徴】</p> <ul style="list-style-type: none"> 本薬は、TYK2 のシュードキナーゼドメイン（ATP 結合部位を有する触媒ドメインに隣接するドメインであり、触媒ドメインの活性を調節する）に結合し、TYK2 依存性シグナル伝達経路を選択的に阻害する初の薬剤である。

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

申請効能・効果と同一の効能・効果を有する薬剤

- ・ オテズラ錠 10 mg 他（アプレミラスト）：PDE4 阻害薬

作用機序が異なる経口乾癬治療薬

- ・ チガソнкаプセル 10 他（エトレチナート）：ビタミン A 誘導体
- ・ リウマトレックスカプセル 2 mg（メトトレキサート）等：葉酸代謝拮抗薬
- ・ ネオーラル 10 mg カプセル他（シクロスポリン）等：カルシニューリン阻害薬

乾癬治療薬である生物製剤（効能・効果は「既存治療で効果不十分な尋常性乾癬」等）

- ・ コセンティクス皮下注 75 mg シリンジ他（セクキヌマブ（遺伝子組換え））等：抗 IL-17A 抗体
- ・ ビンゼレックス皮下注 160 mg シリンジ他（ビメキズマブ（遺伝子組換え））：抗 IL-17A/F 抗体
- ・ ルミセフ皮下注 210 mg シリンジ（プロダルマブ（遺伝子組換え））：抗 IL-17 受容体 A 抗体
- ・ ステラーラ皮下注 45 mg シリンジ（ウステキヌマブ（遺伝子組換え））：抗 IL-12/23 p40 抗体
- ・ ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL 他（アダリムマブ（遺伝子組換え））等：抗 TNF α 抗体
- ・ トレムフィア皮下注 100 mg シリンジ（グセルクマブ（遺伝子組換え））等：抗 IL-23 p19 抗体

申請者	販売名	新規／一部変更
サノフィ（株）	メンクアッドフィ筋注	新規
一般名	4 価髄膜炎菌ワクチン（破傷風トキソイド結合体）	
効能・効果	髄膜炎菌（血清群 A、C、W 及び Y）による侵襲性髄膜炎菌感染症の予防	
用法・用量	1 回、0.5 mL を筋肉内接種する。	
申請区分	1 - (1) 新有効成分含有医薬品	
再審査期間	8 年	
審査等経過	・承認申請（令和 3 年 9 月 28 日）	
承認条件	RMP、市販直後調査	
その他		

概要
<p>【対象疾患】</p> <ul style="list-style-type: none"> 髄膜炎菌は、急性髄膜炎を発症した患者の髄液から分離されたグラム陰性の双球菌である。莢膜多糖体（PS）の糖鎖の違いにより、少なくとも 12 の血清群に分類され、血清群 A、B、C、X、W 及び Y の 6 群がほとんどの髄膜炎菌感染症の原因となっている。 侵襲性髄膜炎菌感染症（IMD）は、髄膜炎菌が髄液、血液等の無菌部位から検出される感染症で、突発的に発症する。IMD の致死率は、適切な治療を行った場合でも 10～15%であるが、IMD 生存者の 10～20%でも、肢切断、難聴、皮膚移植を必要とする皮膚壊死、認知障害、発作障害等の永続的な後遺症が残る。 本邦では、IMD は全数報告対象の 5 類感染症であり、2013 年 4 月から 2017 年 10 月までに 160 名の IMD の症例が報告されており、血清群の情報が得られた 116 名中、血清群 Y（75 名）が最も多く、次いで血清群 B（15 名）、血清群 C（13 名）及び血清群 W（5 名）であった。IMD に対する宿主の主要な防御メカニズムは、殺菌性抗体による補体介在性の細菌殺傷作用であり、IMD の予防には、ワクチン接種が有効である。
<p>【作用機序・特徴】</p> <ul style="list-style-type: none"> 殺菌性抗髄膜炎菌莢膜抗体は、侵襲性髄膜炎菌感染症に対する防御に関与する。本剤は、髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y の莢膜多糖体に対する特異的殺菌性抗体産生を誘導する。
<p>【類薬】〔製剤名（一般名）〕</p> <p>4 価髄膜炎菌ワクチン</p> <p><本剤と 4 血清群が共通するジフテリア毒素結合型のワクチン></p> <ul style="list-style-type: none"> メナクトラ筋注（4 価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリア毒素結合型））

【海外の開発状況】

- ・ 米国、欧州、オーストラリア、カナダ、ブラジル、アルゼンチン等で承認されている。

申請者	販売名	新規／一部変更
MSD（株）	バクニューバンス水性懸濁注シリンジ	新規
一般名	沈降 15 価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）	
効能・効果	高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる成人における肺炎球菌（血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F）による感染症の予防	
用法・用量	1 回 0.5 mL を筋肉内に注射する。	
申請区分	1 - （1）新有効成分含有医薬品	
再審査期間	8 年	
審査等経過	・承認申請（令和 3 年 10 月 26 日）	
承認条件	RMP、市販直後調査	
その他	なし	

概要
<p>【対象疾患】</p> <ul style="list-style-type: none"> 肺炎球菌（<i>Streptococcus pneumoniae</i>）は、莢膜ポリサッカライドの抗原性により、90 種類以上の血清型に分類されるグラム陽性球菌である。本菌は主要な呼吸器病原性菌であり、飛沫感染により鼻咽頭粘膜に定着し、上咽頭から下気道に菌が進展すると、気管支炎、肺炎等の下気道感染を起こす。 肺炎球菌による感染症は、血液、髄液、関節液等、本来無菌的な部位に菌が検出される病態である侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）とそれ以外の非侵襲性肺炎球菌感染症（非 IPD）に分類される。 本邦の感染症発生動向調査における 2020 年の IPD 患者の届出報告数は全年齢で 1,654 であり、5 歳未満が 279（16.9%）、65 歳以上が 997（60.3%）と二峰性を示している。また、乳幼児や高齢者以外にも、慢性心疾患、慢性肝疾患、自己免疫疾患等の特定の基礎疾患を有する者は、肺炎球菌による感染症に罹患するリスクが高いとされている。 <p>【作用機序・特徴】</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤は、肺炎球菌のオプソニン化、貪食及び殺菌を促進する抗体を誘導することにより肺炎球菌による疾患を予防するとされている。また、キャリアタンパク質特異的ヘルパー T 細胞依存性免疫応答を誘導することで、血清型特異的 B 細胞の特異性、機能性及び成熟を支援するとされている。 <p>【類薬】〔製剤名（一般名）〕</p> <p>肺炎球菌ワクチン</p> <ul style="list-style-type: none"> プレバナー13 水性懸濁注（沈降 13 価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）） ニューモバックス NP シリンジ（肺炎球菌ワクチン）

【海外の開発状況】

- ・ 2022 年 5 月時点、米国、欧州を含む海外 20 以上の国又は地域で製造販売承認されている。

申請者	販売名	新規／一部変更
CSL ベーリング (株)	ベリナート皮下注用 2000	新規
一般名	人 C-1 インアクチベーター	
効能・効果	遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制	
用法・用量	本剤を添付の溶解液全量で溶解し、皮下投与する。 通常、1 回体重 1 kg 当たり 60 国際単位を週 2 回投与する。	
申請区分	医療用医薬品（3）新投与経路医薬品	
再審査期間	10 年	
審査等経過	・承認申請（令和 4 年 1 月 14 日）	
承認条件	RMP、市販直後調査	
その他	希少疾病用医薬品（令和 2 年 8 月 17 日付薬生薬審発 0817 第 5 号）	

概要									
【対象疾患】 <ul style="list-style-type: none"> 遺伝性血管性浮腫（HAE）は、C1-インアクチベーター（C1-INH）の量的低下又は質的異常により顔面や四肢の皮膚、消化管や喉頭等に血管性浮腫発作（HAE 発作）が起こる、指定難病 65「原発性免疫不全症候群」に含まれる先天性疾患である。 HAE 発作の重症度は様々だが、喉頭での発作は窒息等による死亡リスクがある。 発症頻度は 5 万人に 1 人との報告が多く、日本人 HAE 患者数は約 2500 人と推計される。ただし、診断済みの患者数は 400 名程度である（アレルギー2019;68:919-922）。 									
【開発の経緯】 <ul style="list-style-type: none"> 本剤は、既承認のベリナート P 静注用 500 と同一の有効成分（血漿由来の C1-INH）を含有する皮下注射剤である。 今般、HAE 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（3003 試験）の成績等が得られ、HAE の急性発作の発症抑制（長期予防）に対する新投与経路医薬品として製造販売承認申請が行われた。 									
【作用機序・特徴】 <ul style="list-style-type: none"> C1-INH は補体活性や凝固系を阻害するセリンプロテアーゼインヒビターである。 本剤は、C1-INH 活性の低下した HAE 患者に対し、C1-INH を補充することで HAE 発作の発症を抑制する。 									
【類薬】〔製剤名（一般名）〕 <table border="1"> <tr> <th>効能・効果※</th><th>製剤名（一般名）</th></tr> <tr> <td>HAE の急性発作の発症抑制 （長期予防）</td><td>オラデオカプセル 150 mg （ベロトラルスタット塩酸塩、血漿カリクレイン阻害薬）</td></tr> <tr> <td>HAE の急性発作の発症抑制 （長期予防）</td><td>タクザイロ皮下注 300 mg シリンジ （ラナデルマブ（遺伝子組換え）、血漿カリクレイン阻害薬）</td></tr> <tr> <td>侵襲を伴う処置による HAE の急性発作 の発症抑制（短期予防）、 HAE の急性発作の治療</td><td>ベリナート P 静注用 500 （人 C-1 インアクチベーター）</td></tr> </table>		効能・効果※	製剤名（一般名）	HAE の急性発作の発症抑制 （長期予防）	オラデオカプセル 150 mg （ベロトラルスタット塩酸塩、血漿カリクレイン阻害薬）	HAE の急性発作の発症抑制 （長期予防）	タクザイロ皮下注 300 mg シリンジ （ラナデルマブ（遺伝子組換え）、血漿カリクレイン阻害薬）	侵襲を伴う処置による HAE の急性発作 の発症抑制（短期予防）、 HAE の急性発作の治療	ベリナート P 静注用 500 （人 C-1 インアクチベーター）
効能・効果※	製剤名（一般名）								
HAE の急性発作の発症抑制 （長期予防）	オラデオカプセル 150 mg （ベロトラルスタット塩酸塩、血漿カリクレイン阻害薬）								
HAE の急性発作の発症抑制 （長期予防）	タクザイロ皮下注 300 mg シリンジ （ラナデルマブ（遺伝子組換え）、血漿カリクレイン阻害薬）								
侵襲を伴う処置による HAE の急性発作 の発症抑制（短期予防）、 HAE の急性発作の治療	ベリナート P 静注用 500 （人 C-1 インアクチベーター）								

HAE の急性発作の治療	フィラジル皮下注 30 mg シリンジ (イカチバント酢酸塩、ブラジキニン 2 (B2) 受容体拮抗薬) ※括弧 (長期予防、短期予防) は補足として記載
【海外の開発状況】 ・ 2017 年 6 月に米国で承認され、2021 年 8 月時点で欧州を含む 34 の国又は地域で承認済。	

申請者	販売名	新規／一部変更
第一三共(株)	エザルミア錠 50 mg、同錠 100 mg	新規
一般名	バレメトスタットトシル酸塩	
効能・効果	再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫	
用法・用量	通常、成人にはバレメトスタットとして 200 mg を 1 日 1 回空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。	
申請区分	1- (1) 新有効成分含有医薬品	
再審査期間	10 年	
審査等経過	・承認申請（令和 3 年 12 月 28 日）	
承認条件	RMP、市販直後調査、全例調査	
その他	希少疾病用医薬品（令和 3 年 11 月 22 日付け薬生薬審発 1122 第 1 号）	

概 要	
【対象疾患】	
<ul style="list-style-type: none">再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫（以下、「ATLL」）患者（対象疾患における治療選択肢として、モガムリズマブ（遺伝子組換え）（以下、「モガムリズマブ」）、レナリドミド水和物（以下、「レナリドミド」）、ツシジノスタット等がある）。平成 29 年人口動態統計・患者調査（厚生労働省大臣官房統計情報部）では、本邦における ATLL の総患者数は 2,000 人と報告され、再発又は難治性の患者はさらに限定される。	
【作用機序・特徴】	
<ul style="list-style-type: none">本薬は、EZH1/2 のメチル化活性を阻害することで、アポトーシスを誘導すること等により、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。	
【類薬】〔製剤名（一般名）〕	
<ul style="list-style-type: none">ATLL に対する主な治療薬（本薬と作用機序又は効能・効果が一部異なる）	
製剤名	一般名
ハイヤスタ錠	ツシジノスタット
ポテリジオ点滴静注	モガムリズマブ
レプラミドカプセル	レナリドミド
コホリン静注用	ペントスタチン
ペラゾリン細粒	ソブゾキサン
注射用サイメリン	ラニムスチン
<ul style="list-style-type: none">EZH2 阻害薬（本薬と効能・効果が異なる）	
製剤名	一般名
タズベリク錠	タゼメトスタット臭化水素酸塩
【海外の開発状況】	
<ul style="list-style-type: none">2022 年 5 月時点において、再発又は難治性の ATLL に係る効能・効果にて本薬が承認されている国又は地域はない。	

申請者	販売名	新規／一部変更
MSD（株）	キイトルーダ点滴静注 100 mg	一部変更
一般名	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）	
効能・効果	<p>悪性黒色腫</p> <p>切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌</p> <p>再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫</p> <p>がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌</p> <p>がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）</p> <p>根治切除不能又は転移性の腎細胞癌</p> <p>再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌</p> <p>根治切除不能な進行・再発の食道癌</p> <p>治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌</p> <p><u>PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌</u></p> <p><u>ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法</u></p> <p>がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌</p> <p>がん化学療法後に増悪した高い腫瘍遺伝子変異量（TMB-High）を有する進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）</p> <p><u>進行又は再発の子宮頸癌</u></p> <p style="text-align: right;">（下線部追加、取消線部削除）</p>	
用法・用量	<p>（本一変申請における変更箇所を抜粋）</p> <p>＜PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の切除不能又は再発乳癌＞</p> <p>他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200 mg を 3 週間間隔又は 1 回 400 mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。</p> <p>＜<u>ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法</u>＞</p> <p><u>通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200 mg を 3 週間間隔又は 1 回 400 mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。投与回数は、3 週間間隔投与の場合、術前薬物療法は 8 回まで、術後薬物療法は 9 回まで、6 週間間隔投与の場合、術前薬物療法は 4 回まで、術後薬物療法は 5 回までとする。</u></p> <p>＜<u>進行又は再発の子宮頸癌</u>＞</p> <p><u>他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200 mg を 3 週間間隔又は 1 回 400 mg を 6 週間間隔</u></p>	

	<u>で 30 分間かけて点滴静注する。</u> (下線部追加、取消線部削除)
申 請 区 分	子宮頸癌：1- (4) 新効能医薬品 乳癌：1- (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
再 審 査 期 間	残余期間（令和 4 年 10 月 18 日まで）
審 査 等 経 過	・ 承認申請（子宮頸癌：令和 3 年 10 月 22 日、乳癌：令和 3 年 10 月 25 日）
承 認 条 件	RMP
そ の 他	最適使用推進 GL 作成対象医薬品

概 要
<p>【対象疾患】</p> <ul style="list-style-type: none"> 根治的治療の適応がなく、化学療法歴のない進行又は再発の子宮頸癌患者（当該患者に対して、白金系抗悪性腫瘍剤（以下、「白金製剤」）、パクリタキセル（以下、「PTX」）及びベバシズマブ（遺伝子組換え）（以下、「BV」）の併用（以下、「白金製剤/PTX/BV」）投与、白金製剤とパクリタキセルとの併用（以下、「白金製剤/PTX」）投与等が推奨されている）。本邦における子宮頸癌の年間罹患数は 10,879 人（平成 31 年厚生労働省 全国がん登録 罹患数・率報告）である。 ホルモン受容体（以下、「HR」）陰性かつヒト上皮細胞増殖因子受容体 2 型（以下、「HER2」）陰性の周術期の乳癌患者（当該患者に対して、術前薬物療法としてタキサン系抗悪性腫瘍剤とアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤との併用投与等が推奨されている。また、術後薬物療法としてカペシタビンが推奨されている）。本邦における乳癌の年間罹患数は 97,812 人（平成 31 年厚生労働省 全国がん登録 罹患数・率報告）である。乳癌患者のうち、約 10～15%が HR 陰性かつ HER2 陰性と報告されている（Cancer 2007; 109: 1721-8 等）。 <p>【作用機序・特徴】</p> <ul style="list-style-type: none"> 本薬は、PD-1 と programmed cell death-ligand 1（以下、「PD-L1」）等との結合を阻害することにより、がん抗原特異的な T 細胞の活性化及びがん細胞に対する細胞傷害活性を増強し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

- 根治的治療の適応がなく、化学療法歴のない進行又は再発の子宮頸癌患者に対して使用される主な薬剤（本薬と作用機序が異なる薬剤も含む）

製剤名	一般名
アバスタチン点滴静注用	BV
タキソール注射液等	PTX
ランダ注等	シスプラチン
パラプラチン注射液等	カルボプラチン（以下、「CBDCA」）

- HR 陰性かつ HER2 陰性の周術期の乳癌患者に対して使用される主な薬剤（本薬と作用機序が異なる薬剤も含む）

製剤名	一般名
タキソール注射液等	PTX
パラプラチン注射液等	CBDCA
アドリアシン注用等	ドキソルビシン塩酸塩（以下、「ADM」）
ファルモルビシン注射用等	エピルビシン塩酸塩（以下、「EPI」）
注射用エンドキサン	シクロホスファミド水和物（以下、「CPA」）

【海外の開発状況】

- 2022 年 5 月時点において、進行又は再発の子宮頸癌に係る効能・効果にて 18 の国又は地域で承認されている。なお、米国及び EU では、それぞれ 2021 年 8 月及び 10 月に承認申請が行われ、それぞれ 2021 年 10 月及び 2022 年 4 月に承認された。
- 2022 年 5 月時点において、HR 陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法に係る効能・効果にて 52 の国又は地域で承認されている。なお、米国及び EU では、それぞれ 2021 年 6 月及び 7 月に承認申請が行われ、それぞれ 2021 年 7 月及び 2022 年 5 月に承認された。

申請者	販売名	新規／一部変更
メルクバイオファーマ (株)	アービタックス注射液 100 mg	一部変更
一般名	セツキシマブ (遺伝子組換え)	
効能・効果	<i>RAS</i> 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 頭頸部癌 (変更なし)	
用法・用量	<u>1 週間間隔投与の場合：</u> 通常、成人には、セツキシマブ (遺伝子組換え) として、初回は 400 mg/m ² (体表面積) を 2 時間かけて、2 回目以降は 250 mg/m ² (体表面積) を 1 時間かけて 1 週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。 <u>2 週間間隔投与の場合：</u> 通常、成人には、セツキシマブ (遺伝子組換え) として、500 mg/m ² (体表面積) を 2 時間かけて 2 週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。 (下線部追加)	
申請区分	1- (6) 新用量医薬品	
再審査期間	なし	
審査等経過	・承認申請 (令和 3 年 11 月 25 日)	
承認条件	なし	
その他	公知申請	

概要
【対象疾患】 <ul style="list-style-type: none"> ラット肉腫ウイルスがん遺伝子 (以下、「<i>RAS</i> 遺伝子」) 野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 (以下、「CRC」) 患者及び頭頸部癌患者。 本邦における、2019 年の CRC の罹患数は約 15 万人と予測され (がんの統計 2019 年版 (公益財団法人がん研究振興財団))、CRC のうち、約 50% が <i>RAS</i> 遺伝子野生型である旨が報告されている (大腸癌治療ガイドライン医師用 2022 年版 大腸癌研究会編)。 本邦における、2019 年の口腔/咽頭癌又は咽頭癌の罹患数は約 3 万人と予測されている (がんの統計 2019 年版 (公益財団法人がん研究振興財団))。
【作用機序・特徴】 <ul style="list-style-type: none"> 本薬は、EGFR に結合し、EGFR を介したシグナル伝達を阻害することにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

- 抗 EGFR モノクローナル抗体（効能・効果：KRAS 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の CRC）

製剤名	一般名
ベクティビックス点滴静注	パニツムマブ（遺伝子組換え）

- 治癒切除不能な進行・再発の CRC に対して主に使用される治療薬（本薬と作用機序、効能・効果の一部が異なる）

製剤名	一般名
アバスチン点滴静注用他	ベバシズマブ（遺伝子組換え）
サイラムザ点滴静注	ラムシルマブ（遺伝子組換え）
5-FU 注他	フルオロウラシル
エルプラット点滴静注他	オキサリプラチン
カンプト点滴静注他	イリノテカン塩酸塩
ティーエスワン配合カプセル他	テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム
アイソボリン点滴静注用他	レボホリナートカルシウム水和物

- 頭頸部癌に対して主に使用される治療薬（本薬と作用機序、効能・効果の一部が異なる）

製剤名	一般名
オブジーボ点滴静注	ニボルマブ（遺伝子組換え）
キイトルーダ点滴静注	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
タキソテル注射液他	ドセタキセル水和物
パラプラチン注射液他	カルボプラチン
ランダ注他	シスプラチン

【海外の開発状況】

- 米国では、本薬単独投与又は白金系抗悪性腫瘍剤及びフルオロウラシル（5-FU）との併用における本薬 500 mg/m²（体表面積）の 2 週間間隔投与に係る用法・用量が承認されている。

申請者	販売名	新規／一部変更
日本化薬（株）	ベバシズマブ BS 点滴静注 100 mg 「CTNK」、同点滴静注 400 mg 「CTNK」	新規
一般名	ベバシズマブ（遺伝子組換え）〔ベバシズマブ後続4〕	
効能・効果	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 手術不能又は再発乳癌	
用法・用量	<p>＜治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌＞</p> <ul style="list-style-type: none"> 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）〔ベバシズマブ後続4〕として1回 5 mg/kg（体重）又は 10 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）〔ベバシズマブ後続4〕として1回 7.5 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。 <p>＜扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞</p> <p>他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）〔ベバシズマブ後続4〕として1回 15 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。</p> <p>＜手術不能又は再発乳癌＞</p> <p>パクリタキセルとの併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）〔ベバシズマブ後続4〕として1回 10 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。</p>	
申請区分	(7) バイオ後続品	
再審査期間	—	
審査等経過	・承認申請（令和3年11月30日）	
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。	
その他	特になし	

概要
<p>【対象疾患】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌（約 50,000 例） ・扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（約 5,000 例） ・手術不能又は再発乳癌（約 2,500 例） <p>（令和3年3月24日開催のDPC評価分科会「令和元年度DPC導入の影響評価に係る調査」参考資料2「(7) 化学療法のレジメン」よりベバシズマブ年間推定使用患者数を推定。）</p>

【作用機序・特徴】

- ・本剤は、先行バイオ医薬品と同様、VEGF に対するヒト化モノクローナル抗体であり、VEGF に結合し、VEGF と VEGF 受容体との結合を阻害することにより、血管新生に係わる種々のシグナル伝達を阻害し、その結果、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

先行バイオ医薬品

- ・アバスチン点滴静注用（ベバシズマブ（遺伝子組換え））

アバスチンのバイオ後続品

- ・ベバシズマブ BS 点滴静注「ファイザー」（ベバシズマブ（遺伝子組換え）〔ベバシズマブ後続 1〕）
- ・ベバシズマブ BS 点滴静注「第一三共」（ベバシズマブ（遺伝子組換え）〔ベバシズマブ後続 2〕）
- ・ベバシズマブ BS 点滴静注「日医工」（ベバシズマブ（遺伝子組換え）〔ベバシズマブ後続 3〕）

【海外の開発状況】

- ・令和 4 年 6 月現在、本剤が承認されている国又は地域はない。

申請者	販売名	新規／一部変更
日本メダック（株）	メトジェクト皮下注 7.5 mg シリンジ 0.15 mL、同皮下注 10 mg シリンジ 0.20 mL、同皮下注 12.5 mg シリンジ 0.25 mL、同皮下注 15 mg シリンジ 0.30 mL	新規
一般名	メトトレキサート	
効能・効果	関節リウマチ	
用法・用量	通常、1回の投与量をメトトレキサートとして 7.5 mg とし、週に 1 回、皮下投与する。これを 7 日ごとに繰り返す。なお、患者の症状、本剤に対する忍容性に応じて、4 週間ごとに 2.5 mg ずつ適宜調整が可能であるが、1 週間の投与量として 15 mg を超えないようにする。 (用法・用量は記載整備する予定)	
申請区分	1- (4) 新効能医薬品、1- (6) 新用量医薬品、 1- (8 の 2) 剤形追加に係る医薬品（再審査期間中でないもの）	
再審査期間	なし	
審査等経過	・承認申請（令和 3 年 11 月 30 日）	
承認条件	なし	
その他	なし	

概要
<p>【対象疾患】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・関節リウマチ（RA）は、滑膜の炎症を主体とした関節炎と進行性の関節破壊を特徴とする慢性炎症性疾患であり、本邦における患者数は約 83 万人とされている（JCR RA 診療ガイドライン 2020）。 ・RA の治療方針は、診断後速やかに抗リウマチ薬による治療を開始し、疾患活動性を低く抑え臨床的寛解の達成を目標とする Treat-to-Target が日米欧のガイドラインにおいて推奨され、薬物治療としては、MTX をはじめとした cDMARDs が第一選択薬であり、cDMARDs による治療で効果不十分な患者に対しては TNF 阻害薬等の生物製剤や JAK 阻害剤が推奨されている（JCR RA 診療ガイドライン 2020、Arthritis Care Res 2021; 73: 924-39、Ann Rheum Dis 2020; 79: 685-99）。
<p>【作用機序・特徴】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・MTX は RA の病態形成に関与する種々の細胞（T 細胞、好中球、マクロファージ及び滑膜線維芽細胞等）に対して、アデノシン情報伝達をはじめとする複数の分子作用機序を介して免疫及び炎症反応を抑制し、抗 RA 作用を示すと考えられている。 ・本邦では MTX として初の皮下注製剤
<p>【類薬】〔製剤名（一般名）〕</p> <p>【MTX 経口製剤】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・リウマトレックスカプセル 2 mg、メトトレキサート錠 2 mg 「あゆみ」 他

【海外の開発状況】

- ・本剤は 2002 年 5 月にスウェーデンにて承認されて以降、2022 年 7 月現在、49 の国又は地域で RA に係る効能・効果で承認されており、このうち独仏豪を含む 48 の国又は地域で皮下投与が可能とされている。

申請者	販売名	新規／一部変更
マイラン製薬 (株)	カルボプラチン点滴静注液 50 mg「NK」、同点滴静注液 150 mg 「NK」、同点滴静注液 450 mg 「NK」	一部変更
一般名	カルボプラチン	
効能・効果	<p>頭頸部癌、肺小細胞癌、睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮頸癌、悪性リンパ腫、非小細胞肺癌、乳癌</p> <p>以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 小児悪性固形腫瘍（神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫）</p> <p style="text-align: right;">（変更なし）</p>	
用法・用量	<p><頭頸部癌、肺小細胞癌、睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮頸癌、悪性リンパ腫、非小細胞肺癌></p> <p>通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回 300～400 mg/m²（体表面積）を投与し、少なくとも4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、疾患、症状により適宜増減する。</p> <p><乳癌></p> <p>（1）トラスツズマブ（遺伝子組換え）及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回 300～400 mg/m²（体表面積）を投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、患者の状態により適宜減ずる。</p> <p>（2）<u>PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌に対するペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びゲムシタビン塩酸塩との併用において、通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回 AUC 2 mg・min/mL 相当量を投与する。週1回投与を2週連続し、3週目は休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、患者の状態により適宜減ずる。</u></p> <p>（3）<u>ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌に対する術前薬物療法として、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びパクリタキセルとの併用において、通常、成人にはカルボプラチンとして、以下のいずれかの用法・用量で投与する。なお、投与量は、患者の状態により適宜減ずる。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>1日1回 AUC 5 mg・min/mL 相当量を投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、4クールまで投与する。</u> • <u>1日1回 AUC 1.5 mg・min/mL 相当量を投与し、少なくとも6日間休薬する。週1回投与を3週間連続し、これを1クールとし、4クールまで投与する。</u> <p><小児悪性固形腫瘍（神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法></p> <p>（1）神経芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法</p>	

	<p>イホスファミドとエトポシドとの併用療法において、カルボプラチンの投与量及び投与方法は、カルボプラチンとして 635 mg/m²（体表面積）を 1 日間点滴静注又は 400 mg/m²（体表面積）を 2 日間点滴静注し、少なくとも 3～4 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。</p> <p>なお、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。また、1 歳未満もしくは体重 10 kg 未満の小児に対して、投与量には十分配慮すること。</p> <p>（2）網膜芽腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法</p> <p>ビンクリスチン硫酸塩とエトポシドとの併用療法において、カルボプラチンの投与量及び投与方法は、カルボプラチンとして 560 mg/m²（体表面積）を 1 日間点滴静注し、少なくとも 3～4 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。</p> <p>ただし、36 カ月齢以下の患児にはカルボプラチンを 18.6 mg/kg とする。</p> <p>なお、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。</p> <p>＜効能共通＞</p> <p>本剤投与時、投与量に応じて 250 mL 以上のブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、30 分以上かけて点滴静注する。</p> <p style="text-align: right;">（下線部追加）</p>
申請区分	1-（6）新用量医薬品
再審査期間	なし
審査等経過	・承認申請（令和 3 年 12 月 10 日）
承認条件	なし
その他	特になし

概 要	
<p>【対象疾患】</p> <ul style="list-style-type: none"> ホルモン受容体（以下、「HR」）陰性かつヒト上皮細胞増殖因子受容体 2 型（以下、「HER2」）陰性の周術期の乳癌患者（当該患者に対して、術前薬物療法としてタキサン系抗悪性腫瘍剤とアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤との併用投与等が推奨されている）。 本邦における乳癌の年間罹患数は 97,812 人（平成 31 年厚生労働省 全国がん登録 罹患数・率報告）である。乳癌患者のうち、約 10～15%が HR 陰性かつ HER2 陰性と報告されている（Cancer 2007; 109: 1721-8 等）。 	
<p>【作用機序・特徴】</p> <ul style="list-style-type: none"> カルボプラチンは、白金系抗悪性腫瘍剤であり、腫瘍細胞の DNA 鎖内又は DNA 鎖間に架橋を形成し、DNA 複製等を阻害することにより、腫瘍細胞の増殖を抑制すると考えられている。 	
<p>【類薬】〔製剤名（一般名）〕</p> <ul style="list-style-type: none"> HR 陰性かつ HER2 陰性の周術期の乳癌患者に対して使用される主な薬剤（CBDCA と作用機 	

序が異なる薬剤も含む)	
製剤名	一般名
タキソール注射液等	パクリタキセル
アドリアシン注用等	ドキソルビシン塩酸塩
ファルモルビシン注射用等	エピルビシン塩酸塩
注射用エンドキサン	シクロホスファミド水和物
【海外の開発状況】 <ul style="list-style-type: none"> 2021 年 11 月時点において、欧米等 6 カ国及び主な EU 加盟国で承認されていない。 	

申請者	販売名	新規／一部変更
日本化薬（株）	パクリタキセル注 30 mg/5 mL 「NK」、同注 100 mg/16.7 mL 「NK」	一部変更
一般名	パクリタキセル	
効能・効果	卵巣癌、非小細胞肺癌、乳癌、胃癌、子宮体癌、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、再発又は遠隔転移を有する食道癌、血管肉腫、進行又は再発の子宮頸癌、再発又は難治性の胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍） （変更なし）	
用法・用量	<p>非小細胞肺癌及び子宮体癌には A 法を使用する。</p> <p>乳癌には A 法又は B 法を使用する。</p> <p>卵巣癌には A 法又はカルボプラチンとの併用で C 法を使用する。</p> <p>胃癌には A 法又は E 法を使用する。</p> <p>再発又は難治性の胚細胞腫瘍には他の抗悪性腫瘍剤と併用で A 法を使用する。</p> <p>再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、再発又は遠隔転移を有する食道癌、血管肉腫には B 法を使用する。</p> <p>進行又は再発の子宮頸癌にはシスプラチンとの併用で <u>D 法又は他の抗悪性腫瘍剤との併用で F 法</u>を使用する。</p> <p>A 法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 210 mg/m²（体表面積）を 3 時間かけて点滴静注し、少なくとも 3 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。</p> <p>B 法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 100 mg/m²（体表面積）を 1 時間かけて点滴静注し、週 1 回投与を 6 週連続し、少なくとも 2 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。</p> <p>C 法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 80 mg/m²（体表面積）を 1 時間かけて点滴静注し、週 1 回投与を 3 週連続する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。</p> <p>D 法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 135 mg/m²（体表面積）を 24 時間かけて点滴静注し、少なくとも 3 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。</p> <p>E 法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 80 mg/m²（体表面積）を 1 時間かけて点滴静注し、週 1 回投与を 3 週連続し、少なくとも 2 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。</p> <p><u>F 法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 175 mg/m²（体表面積）を 3 時間かけて点滴静注し、少なくとも 3 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。</u></p> <p>なお、投与量は、患者の状態により適宜減量する。</p> <p>（下線部追加、取消線部削除）</p>	

申請区分	1- (6) 新用量医薬品
再審査期間	なし
審査等経過	・承認申請（令和3年12月24日）
承認条件	なし
その他	公知申請

概 要													
<p>【対象疾患】</p> <ul style="list-style-type: none"> 進行又は再発の子宮頸癌（当該患者に対する一次治療として、白金系抗悪性腫瘍剤、パクリタキセル（以下、「本薬」）及びベバシズマブ（遺伝子組換え）の併用投与、白金系抗悪性腫瘍剤と本薬との併用投与等が推奨されている）。 本邦における子宮頸癌の年間罹患数は 10,879 人（平成 31 年厚生労働省 全国がん登録 罹患数・率報告）である。 													
<p>【作用機序・特徴】</p> <ul style="list-style-type: none"> 本薬は、微小管タンパク重合を促進し、紡錘体の機能を障害することにより細胞分裂を阻害して腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。 													
<p>【類薬】〔製剤名（一般名）〕</p> <p>進行又は再発の子宮頸癌患者に対して使用される主な薬剤（本薬と作用機序が異なる薬剤も含む）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>製剤名</th><th>一般名</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アバスチン点滴静注用</td><td>ベバシズマブ（遺伝子組換え）</td></tr> <tr> <td>ランダ注等</td><td>シスプラチン</td></tr> <tr> <td>パラプラチン注射液等</td><td>カルボプラチン</td></tr> <tr> <td>カンプト点滴静注等</td><td>イリノテカン塩酸塩</td></tr> <tr> <td>5-FU 注等</td><td>フルオロウラシル</td></tr> </tbody> </table>		製剤名	一般名	アバスチン点滴静注用	ベバシズマブ（遺伝子組換え）	ランダ注等	シスプラチン	パラプラチン注射液等	カルボプラチン	カンプト点滴静注等	イリノテカン塩酸塩	5-FU 注等	フルオロウラシル
製剤名	一般名												
アバスチン点滴静注用	ベバシズマブ（遺伝子組換え）												
ランダ注等	シスプラチン												
パラプラチン注射液等	カルボプラチン												
カンプト点滴静注等	イリノテカン塩酸塩												
5-FU 注等	フルオロウラシル												
<p>【海外の開発状況】</p> <ul style="list-style-type: none"> 欧米等 6 カ国（米国、英国、独国、仏国、加国、豪州）において、本薬は子宮頸癌に係る効能・効果で承認されていない。 													

希少疾病用医薬品の概要

名 称	Luspatercept
申 請 者	ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社
予定される効能・効果	骨髄異形成症候群に伴う貧血
疾 病 の 概 要	<ul style="list-style-type: none"> 骨髄異形成症候群（以下、「MDS」）は、主に高齢者が罹患する造血幹細胞のクローン性疾患で、臨床上様々な重症度の貧血、好中球減少症、血小板減少症として発現する無効造血を特徴とする多様な疾患群。 多くの場合、赤血球輸血依存性（RBC-TD）貧血、感染症、出血リスクの上昇、並びに急性骨髄性白血病（AML）の移行が認められる。 MDS による血球減少症の中で貧血は最も頻度が高く、約 80%～90%の患者は貧血を発症し、そのうち 40%は輸血依存となる。貧血に関連する慢性合併症は、予後に悪影響を及ぼし、一般集団と比較して死亡率が上昇するため、MDS 患者の貧血を積極的に管理することは重要である。
<p>○希少疾病用医薬品の指定条件</p> <ol style="list-style-type: none"> 我が国における対象患者数が5万人未満であること。もしくは、対象疾患が指定難病であること。 医療上、特に必要性が高いこと。 開発の可能性が高いこと。 	
対 象 患 者 数	<ul style="list-style-type: none"> 2017 年の患者数調査（厚生労働省）による MDS の総患者数は約 14,000 人と報告されている。 <p>以上より、5万人未満の要件を満たす。</p>
医 療 上 の 必 要 性	<ul style="list-style-type: none"> 輸血依存の MDS 患者の貧血に対する標準的な治療として、赤血球造血刺激因子製剤（以下、「ESA」）であるダルベポエチン アルファがある。 ESA による治療が不適格又は不成功となった患者に対する治療選択肢は限定的。 本剤は、後期赤血球造血の内因性阻害因子に作用して成熟赤血球の循環血中への放出を増加させると考えられており、ESA とは異なる作用機序を有する。 本剤について、ESA による治療が不適格又は不成功となった患者を対象とした海外第Ⅲ相試験、及び輸血を必要とする MDS で ESA による治療歴のない患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（日本含む）が実施中である。
開 発 の 可 能 性	<ul style="list-style-type: none"> 上記の海外第Ⅲ相試験において、主要評価項目とされた 8 週間以上の赤血球輸血非依存性（RBC-TI）を達成した患者の割合について、本剤群（38%）の方がプラセボ群（13%）より統計学的に有意に高かった。 なお、MDS の日本人患者を対象とした本剤の国内第Ⅱ相試験も実施されている。 <p>以上より、開発の可能性は高いと考えられる。</p>

希少疾病用医薬品の概要

名 称	トラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）
申 請 者	第一三共株式会社
予定される効能・効果	HER2 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌
疾 病 の 概 要	<ul style="list-style-type: none"> 非小細胞肺癌（以下、「NSCLC」）は肺癌の組織学的分類の一つであり、肺癌と診断された患者の約 85%を占める。 ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2（以下、「HER2」）遺伝子変異は NSCLC の約 3%に報告されており、HER2 遺伝子変異は上皮成長因子受容体（EGFR）等の他のドライバー遺伝子変異と同様に非小細胞肺癌の発生や進展に関与していることが示唆されている。
<p>○希少疾病用医薬品の指定条件</p> <ol style="list-style-type: none"> 我が国における対象患者数が5万人未満であること。もしくは、対象疾患が指定難病であること。 医療上、特に必要性が高いこと。 開発の可能性が高いこと。 	
対 象 患 者 数	<ul style="list-style-type: none"> 平成 29 年の患者数調査（厚生労働省）による肺癌の総患者数は約 169,000 人と報告されている。 HER2 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌は、$169,000 \times 85\% \times 3\% =$ 約 4,300 人と推定される。 <p>以上より、5万人未満の要件を満たす。</p>
医 療 上 の 必 要 性	<ul style="list-style-type: none"> 現在、HER2 遺伝子変異を標的とした NSCLC に対する既承認の抗悪性腫瘍剤はなく、HER2 遺伝子変異陽性の患者に対しても当該変異陰性の患者と同様の治療が行われている。 しかしながら、当該治療を実施した場合でも、無増悪生存期間が 5.1～10.3 カ月、全生存期間が 15.6～30.0 カ月と報告されており、依然として十分な治療成績は得られていない。 本剤は、HER2 を標的とする抗体にトポイソメラーゼⅠ阻害作用を有する薬剤が結合している抗体薬物複合体であり、HER2 を発現する腫瘍細胞に結合して細胞内に取り込まれた後、当該薬剤が遊離して抗腫瘍効果を発揮するとともに、抗 HER2 抗体による抗体依存性細胞傷害活性を有すると考えられている。
開 発 の 可 能 性	<ul style="list-style-type: none"> HER2 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（日本人含む）において、主要評価項目とされた奏効率が 55%であるなど、本剤の一定の有効性が示され、当該試験成績を基に、本剤の製造販売承認事項一部変更承認申請が行われる予定である。 また、未治療の HER2 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌を対象とした国際共同第Ⅲ相試験も実施中である。 <p>以上より、開発の可能性は高いと考えられる。</p>

品目の概要

申請者名		品 目 名																																																	
アムジェン株式会社		オテズラ®錠 10mg オテズラ®錠 20mg オテズラ®錠 30mg																																																	
成分・分量	オテズラ®錠 10mg、同錠 20mg 及び同錠 30mg の 1 錠中、アプレミラストとして、それぞれ 10mg、20mg 及び 30mg を含有。																																																		
効能・効果	局所療法で効果不十分な尋常性乾癬 関節症性乾癬 局所療法で効果不十分なベーチェット病による口腔潰瘍																																																		
用法・用量	通常、成人にはアプレミラストとして以下のとおり経口投与し、6 日目以降はアプレミラストとして 1 回 30mg を 1 日 2 回、朝夕に経口投与する <table><tr><td colspan="2">1 日目</td><td colspan="2">2 日目</td><td colspan="2">3 日目</td><td colspan="2">4 日目</td><td colspan="2">5 日目</td><td colspan="2">6 日目以降</td></tr><tr><td>朝</td><td>朝</td><td>夕</td><td>朝</td><td>夕</td><td>朝</td><td>夕</td><td>朝</td><td>夕</td><td>朝</td><td>夕</td><td>朝</td><td>夕</td></tr><tr><td>10mg</td><td>10mg</td><td>10mg</td><td>10mg</td><td>20mg</td><td>20mg</td><td>20mg</td><td>20mg</td><td>20mg</td><td>30mg</td><td>30mg</td><td>30mg</td><td>30mg</td></tr></table>													1 日目		2 日目		3 日目		4 日目		5 日目		6 日目以降		朝	朝	夕	朝	夕	朝	夕	朝	夕	朝	夕	朝	夕	10mg	10mg	10mg	10mg	20mg	20mg	20mg	20mg	20mg	30mg	30mg	30mg	30mg
1 日目		2 日目		3 日目		4 日目		5 日目		6 日目以降																																									
朝	朝	夕	朝	夕	朝	夕	朝	夕	朝	夕	朝	夕																																							
10mg	10mg	10mg	10mg	20mg	20mg	20mg	20mg	20mg	30mg	30mg	30mg	30mg																																							
初回承認日	平成 28 年 12 月 19 日																																																		
再審査期間	8 年																																																		
備考	局所療法で効果不十分な尋常性乾癬及び、関節症性乾癬は同日（平成 28 年 12 月 19 日）に製造販売承認を取得した。また、局所療法で効果不十分なベーチェット病による口腔潰瘍は、新効能又は効果の承認事項一部変更承認申請により承認を取得し、再審査期間は、局所療法で効果不十分な尋常性乾癬及び、関節症性乾癬の残余期間とされた。このため、現在承認されている効能又は効果に関する再審査期間は、いずれも令和 6 年 12 月 18 日までとなっている。																																																		
再審査延長案	局所療法で効果不十分な尋常性乾癬及び、関節症性乾癬の承認から 10 年間（令和 8 年 12 月 18 日まで）：当初から 2 年間の延長																																																		
根拠	本邦における中等症から重症の小児尋常性乾癬に対する承認された治療法は限られている。小児尋常性乾癬に対して簡便で経口投与が可能かつ良好なリスク・ベネフィットプロファイルを有する全身治療に対するアンメットメディカルニーズが明らかになったことから、中等症から重症の小児尋常性乾癬患者を対象とした国内第Ⅲ相試験を行う必要があると認められ、治験計画届が提出された。当該試験の所要期間等を勘案すると、再審査期間を現在予定されてい																																																		

	る 8 年から 2 年間延長し、本剤の初回承認から 10 年間とすることが適当と考えられた。
諮問理由	今般、中等症から重症の小児尋常性乾癬患者を対象とした国内第 III 相試験の治験計画届が提出されたことから、「再審査期間の取扱いについて」（令和 2 年 8 月 31 日付け薬生薬審発 0831 第 16 号）第 3 2（1）及び「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」第 14 条の 4 第 3 項の規定に基づき、本剤の再審査期間の延長（令和 8 年 12 月 18 日まで）について諮問するものである。

生物学的製剤基準の一部を改正する件（案）（概要）

令和 4 年 8 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 項の規定に基づき、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。）により示されている。
- 今後、薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における議論を踏まえ、基準告示について所要の改正を行う。

2 改正の内容

- 基準告示医薬品各条について、以下の改正を行う。
 - (1) 「4価髄膜炎菌ワクチン（破傷風トキソイド結合体）」「沈降15価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）」の基準を新設する。
 - (2) (1)の改正にあわせて、「4価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）」「肺炎球菌ワクチン」「沈降13価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）」の基準について、所要の改正を行う。
 - (3) 「沈降10価肺炎球菌結合型ワクチン（無^{きょう}莢膜型インフルエンザ菌プロテインD、破傷風トキソイド、ジフテリアトキソイド結合体）」の基準を削除する。

3 根拠規定

法第 42 条第 1 項

4 適用期日等

告示日：令和4年9月（予定）

適用期日：告示日

(参考部分を改正部分)

出 産	出 産
<p>医薬品各条</p> <p>(略)</p> <p>4 価髄膜炎菌ワクチン (ジフテリアトキソイド結合体)</p> <p>1 本質及び性状</p> <p>本剤は、髄膜炎菌 莢膜血清群 A, C, <u>W</u> 及び <u>Y</u> からそれぞれ抽出した精製 莢膜血清群多糖体をジフテリアトキソイドと共有結合させ、これらを混合した澄明又はわずかに混濁した液剤である。</p> <p>2 製 法</p> <p>2. 1 原 材 料</p> <p>2. 1. 1 製造用株</p> <p><u>承認された髄膜炎菌 莢膜血清群 A, C, W 及び Y のそれぞれの株並びにジフテリア菌株を用いてシードロットを作製する。</u></p> <p>2. 1. 2 培地</p> <p>髄膜炎菌及びジフテリア菌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<u>用いては</u>ならない。</p> <p>2. 2 原 液</p> <p>2. 2. 1 髄膜炎菌多糖体</p> <p>2. 2. 1. 1 菌の培養</p> <p><u>莢膜血清群別にそれぞれの髄膜炎菌の株を適当な培地を使用して培養する。培養終了後、適当な方法によって検査するとき、他の細菌の混入を認めてはならない。</u></p> <p>2. 2. 1. 2・2. 2. 1. 3 (略)</p> <p>2. 2. 1. 4 多糖体解重合及び誘導化</p> <p>適当な解重合剤を用いて精製多糖体を解重合化した後、適当</p>	<p>医薬品各条</p> <p>(略)</p> <p>4 価髄膜炎菌ワクチン (ジフテリアトキソイド結合体)</p> <p>1 本質及び性状</p> <p>本剤は、髄膜炎菌 莢膜血清型 A, C, <u>Y</u> 及び <u>W - 135</u> からそれぞれ抽出した精製 莢膜血清型多糖体をジフテリアトキソイドと共有結合させ、これらを混合した澄明又はわずかに混濁した液剤である。</p> <p>2 製 法</p> <p>2. 1 原 材 料</p> <p>2. 1. 1 製造用株</p> <p><u>髄膜炎菌 莢膜血清型 A, C, Y 及び W - 135 のそれぞれの株並びにジフテリア菌株を用いる。</u></p> <p>2. 1. 2 培地</p> <p>髄膜炎菌及びジフテリア菌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<u>使用して</u>はならない。</p> <p>2. 2 原 液</p> <p>2. 2. 1 髄膜炎菌多糖体</p> <p>2. 2. 1. 1 菌の培養</p> <p><u>莢膜血清型別にそれぞれの髄膜炎菌の株を適当な培地を使用して培養する。培養終了後、適当な方法によって検査するとき、他の細菌の混入を認めてはならない。</u></p> <p>2. 2. 1. 2・2. 2. 1. 3 (略)</p> <p>2. 2. 1. 4 多糖体解重合及び誘導化</p> <p>適当な解重合剤を用いて精製多糖体を解重合化した後、適当</p>

な誘導化剤又は活性化剤を加えて、髄膜炎菌由来誘導化多糖体とする。髄膜炎菌由来誘導化多糖体について、3. 1の試験を行う。

2. 2. 2 ジフテリアトキソイド

2. 2. 2. 1 (略)

2. 2. 2. 2 トキソイド化及び精製

トキソイド化には、ホルマリンを用いる。トキソイド化の前又は後に精製したものを精製ジフテリアトキソイド液とする。精製ジフテリアトキソイド液について、3. 2の試験を行う。

2. 2. 3 髄膜炎菌多糖体 - ジフテリアトキソイド結合体

各 莢膜血清群の髄膜炎菌由来誘導化多糖体に、精製ジフテリアトキソイド液を濃縮して得た液及び結合剤を加えて、各 莢膜血清群の髄膜炎菌多糖体 - ジフテリアトキソイド結合体とし、これを精製し、原液とする。原液について、3. 3の試験を行う。

2. 3 最終バルク

各 莢膜血清群の原液を適当な溶液で希釈混合し、最終バルクとする。

3 試験

3. 1 髄膜炎菌由来誘導化多糖体の試験

ピリジン-バルビツール酸法その他適当な方法によりシアン化物の量を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。なお、髄膜炎菌由来誘導化多糖体の代わりに原液を検体とすることもできる。

3. 2 精製ジフテリアトキソイド液の試験

3. 2. 1 無毒化試験

検体を 100Lf/mL に希釈し、体重 300～400 g のモルモット 4 匹

な誘導化剤とアジピン酸ジヒドラジドを加えて、髄膜炎菌由来誘導化多糖体とする。髄膜炎菌由来誘導化多糖体について、3. 1の試験を行う。

2. 2. 2 ジフテリアトキソイド

2. 2. 2. 1 (略)

2. 2. 2. 2 トキソイド化

トキソイド化には、ホルマリンを用いる。トキソイド化の後に、3. 2の試験を行う。

2. 2. 3 髄膜炎菌多糖体 - ジフテリアトキソイド結合体

各 莢膜血清型の髄膜炎菌由来誘導化多糖体に、精製ジフテリアトキソイドを濃縮して得た液及び 1 - エチル - 3 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] カルボジイミド (EDAC) を加えて、各 莢膜血清型の髄膜炎菌多糖体 - ジフテリアトキソイド結合体とし、これを精製し、原液とする。原液について、3. 3の試験を行う。

2. 3 最終バルク

1 mL 中に各 莢膜血清型の髄膜炎菌多糖体 - ジフテリアトキソイド結合体が、多糖体として 8 µg ずつ含まれるように、各 莢膜血清型の原液を 0.85% 塩化ナトリウム溶液で希釈混合し、さらにリン酸塩緩衝塩化ナトリウム溶液を加えて、最終バルクとする

3 試験

3. 1 髄膜炎菌由来誘導化多糖体の試験

検体にクロラミンT溶液及びピリジン・バルビツール酸溶液を加えて呈色反応を行い、シアン化物の量を求めるとき、10µg/mL 以下でなければならない。

3. 2 ジフテリアトキソイドの試験

3. 2. 1 無毒化試験

検体を 100Lf/mL に希釈し、体重 300～400 g のモルモット 4 匹

以上に、1匹当たり5mLを皮下に注射して30日間以上観察する。この間、いずれの動物も毒素による中毒死、壊死、麻痺等の中毒症状、著しい体重減少その他の異常を示してはならない。

3. 2. 2 純度試験

ネスラー法その他適当な方法によりたん白窒素含量を求め、フロキュレーション試験によりトキシイド含量を求めるとき、たん白窒素1mgにつきトキシイド1500Lf以上を含まなければならない。

3. 2. 3 (略)

3. 3 原液の試験

各莢膜血清群の原液について、次の試験を行う。

3. 3. 1 多糖体含量試験

呈色反応による定量法その他適当な方法により多糖体含量を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 2 O - アセチル含量試験

吸光度法その他適当な方法によりO - アセチル含量を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

以上に、1匹当たり5mLを皮下に注射して30日間以上観察する。この間、いずれの動物も毒素による中毒死、浮腫、壊死、副腎及び肺の炎症並びに剖検による胸膜滲出液の増加によって確認される中毒症状を示してはならない。

3. 2. 2 純度試験

ネスラー法によりたん白窒素含量を測定し、フロキュレーション試験によりトキシイド含量を測定するとき、たん白窒素1mgにつきトキシイド1500Lf以上を含まなければならない。

3. 2. 3 (略)

3. 3 原液の試験

各莢膜血清型の原液について、次の試験を行う。

3. 3. 1 総多糖体含量試験

3. 3. 1. 1 莢膜血清型A

適量の原液（莢膜血清型A）及びリン酸標準溶液を無機化処理し、適当な方法で呈色した液につき、波長750nmにおける吸光度を測定し、原液中のリン含量を求めるとき、このリン含量より多糖体含量を計算して求めるとき、100.0～2200.0µg/mLでなければならない。

3. 3. 1. 2 莢膜血清型C, Y及びW - 135

適量の原液（莢膜血清型C, Y及びW - 135）及びN - アセチルノイラミン酸標準溶液を適当な方法で呈色した液につき、波長580nmにおける吸光度を測定し、原液中のシアル酸含量を求めるとき、このシアル酸含量より多糖体含量を計算して求めるとき、いずれの莢膜血清型も100.0～1150.0µg/mLでなければならない。

3. 3. 2 O - アセチル含量試験

適量の原液に水を加えて試料溶液とする。アルカリ条件下において、試料溶液に塩化ヒドロキシルアンモニウム及び塩化鉄を加えて波長540nmにおける吸光度を測定するとき、莢膜血清型A, C, Y及びW - 135の原液に含まれるO - アセチル含量は、3

3. 3. 3 遊離多糖体試験

呈色反応による定量法その他適当な方法により遊離多糖体含量を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 4 多糖体／たん白質比試験

一般試験法のたん白質定量法その他適当な試験により求めたたん白質含量に対する、3. 3. 1 で得られた多糖体の含量の比率を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 5 遊離たん白質試験

キャピラリー電気泳動法その他適当な方法により遊離たん白質の量を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 6 硫酸アンモニウム試験

NADPH定量法その他適当な方法により硫酸アンモニウムの量を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 7 分子サイズ試験

. 3. 1 で求めた多糖体 1 mg につき、それぞれ 1.5 μ mol, 1.5 μ mol, 0.3 μ mol 及び 0.3 μ mol 以上でなければならない。

3. 3. 3 遊離多糖体試験

適量の原液に硫酸アンモニウムを加えて試料溶液とする。試料溶液の適量につき疎水性相互作用クロマトグラフィーで分離し、溶出分画中の遊離多糖体含量を 3. 3. 1 の試験法により求めるとき、総多糖体に対する遊離多糖体の割合は、15%以下でなければならない。

3. 3. 4 多糖体／たん白質比試験

ローリー溶液及び希フオリン - シオカルト溶液を加えて試験を行い、波長 750nm における吸光度を測定し、各 莢膜血清型^{きょう}の原液中のたん白質含量を求め、莢膜血清型 A, C, Y 及び W - 135 の原液に含まれるたん白質含量に対する、3. 3. 1 で得られた多糖体の含量の比率は、それぞれ 0.20~0.60, 0.10~0.50, 0.20~0.60 及び 0.20~0.60 でなければならない。

3. 3. 5 遊離たん白質試験

キャピラリー電気泳動法により試験を行い、各 莢膜血清型^{きょう}の原液に含まれる遊離タンパク質含量を求めるとき、3. 3. 4 で求めたたん白質含量に対する割合は、10%以下でなければならない。

3. 3. 6 硫酸アンモニウム試験

適量の原液に塩化ナトリウム溶液を加えて試料溶液とする。2 - ケトグルタル酸二ナトリウム及び β - ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド - 2' - リン酸四ナトリウム（還元型）を含む溶液を加えて波長 340nm における吸光度を測定する。これに L - グルタミン酸デヒドロゲナーゼ溶液を加え、波長 340nm における吸光度を測定する。L - グルタミン酸^{きょう}デヒドロゲナーゼ溶液添加前後の吸光度の変化量より各 莢膜血清型^{きょう}の原液に含まれる硫酸アンモニウム量を求めるとき、300 μ g/mL 以下でなければならない。

3. 3. 7 分子サイズ試験

サイズ排除クロマトグラフィーその他適当な方法により分子サイズを求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 8 エンドトキシン試験

日本薬局方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、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 9 無菌試験又は微生物限度試験

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、製剤化工程の工程管理により小分製品の品質の恒常性を確保できる場合は、無菌試験に代えて日本薬局方一般試験法の微生物限度試験法を準用して試験することもできる。微生物限度試験法を準用して試験するとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 10 血清学的同定試験

各 莢膜血清群多糖体及びジフテリアトキソイドに特異性を示す抗体を用いてELISA法を行い、検体中の髄膜炎菌（莢膜血清群A, C, W及びY）多糖体ジフテリアトキソイド結合体を同定する。

3. 4 小分製品の試験

（略）

（削る）

3. 4. 1 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、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 4. 2 （略）

（削る）

適量の原液に移動相を加えて試料溶液とし、サイズ排除クロマトグラフィーにより試験を行うとき、各 莢膜血清型の原液のK_d値は0.8以下でなければならない。

3. 3. 8 エンドトキシン試験

日本薬局方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、3. 3. 1で求めた多糖体1μgにつき0.75EU以下でなければならない。

3. 3. 9 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. 10 血清学的同定試験

各 莢膜血清型多糖体及びジフテリアトキソイドに特異性を示す抗体を用いてELISA法を行い、検体中の髄膜炎菌（莢膜血清型A, C, Y及びW-135）多糖体ジフテリアトキソイド結合体を同定する。

3. 4 小分製品の試験

（略）

3. 4. 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、6.3～7.3でなければならない。

3. 4. 2 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、24EU/mL以下でなければならない。

3. 4. 3 （略）

3. 4. 4 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。

(削る)

3. 4. 3 多糖体含量試験

陰イオン交換クロマトグラフィーその他適当な方法により各莢膜血清群多糖体含量を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 4. 4 表示確認試験

免疫学的方法その他適当な方法により、各莢膜血清群の髄膜炎菌多糖体 - ジフテリアトキソイド結合体の確認を行う。

(削る)

4 髄膜炎菌ワクチン (破傷風トキソイド結合体)

1 本質及び性状

本剤は、髄膜炎菌莢膜血清群A, C, W及びYから抽出した精製莢膜血清群多糖体をそれぞれ破傷風トキソイドと共有結合させ、これらを混合した無色澄明の液剤である。

2 製法

2. 1 原材料

2. 1. 1 製造用株

承認された髄膜炎菌莢膜血清群A, C, W及びYのそれぞれの株並びに破傷風菌株を用いてシードロットを作製する。

2. 1. 2 培地

髄膜炎菌及び破傷風菌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 髄膜炎菌多糖体

2. 2. 1. 1 菌の培養

3. 4. 5 たん白質含量

ローリー法を準用してたん白質含量を求めるとき、64～200μg/mL でなければならない。

3. 4. 6 多糖体含量試験

トリフルオロ酢酸で加水分解した後、陰イオン交換クロマトグラフィーを用いて、検体中の各莢膜血清型多糖体含量を求めるとき、いずれも 5.4～11.8μg/mL でなければならない。

3. 4. 7 表示確認試験

ELISA法により、各莢膜血清型の髄膜炎菌多糖体 - ジフテリアトキソイド結合体の確認を行う。

4 貯法及び有効期間

貯法は、2～8℃とする。

有効期間は、承認された期間とする。

(新設)

炭膜血清群別にそれぞれの髄膜炎菌の株を適当な培地を使用して培養する。培養終了後、適当な方法によって検査するとき、他の細菌の混入を認めてはならない。

2. 2. 1. 2 不活化

培養液にフェノールを適当な濃度となるように加え、一定時間攪拌することによって行う。

2. 2. 1. 3 精製

遠心分離及びろ過により不活化した菌体を除く。限外ろ過その他適当な方法により菌体残渣、核酸及びたん白質を除去し、精製多糖体とする。

2. 2. 1. 4 多糖体活性化

適当な活性化剤又は解重合剤を用いて精製多糖体を活性化し、又は解重合化した後、適当な誘導化剤又は活性化剤を加えて、髄膜炎菌由来活性化多糖体とする。髄膜炎菌由来活性化多糖体について、3. 1の試験を行う。

2. 2. 2 破傷風トキソイド

2. 2. 2. 1 菌の培養

破傷風菌株を適当な培地を用いて培養する。培養終了後、適当な方法によって検査するとき、他の細菌の混入を認めてはならない。

2. 2. 2. 2 トキソイド化及び精製

トキソイド化には、ホルマリンを用いる。トキソイド化の前又は後に精製し、濃縮したものを濃縮破傷風トキソイド液とする。濃縮破傷風トキソイド液について、3. 2の試験を行う。

2. 2. 3 髄膜炎菌多糖体 - 破傷風トキソイド結合体

各炭膜血清群の髄膜炎菌由来活性化多糖体に、濃縮破傷風トキソイド液をろ過して得た液及び結合剤を加えて、各炭膜血清群の髄膜炎菌多糖体 - 破傷風トキソイド結合体とし、これを精製し、原液とする。原液について、3. 3の試験を行う。

2. 3 最終バルク

各炭膜血清群の原液を適当な溶液で希釈混合し、最終バルク

とする。

3 試 験

3. 1 髄膜炎菌由来活性化多糖体の試験

ピリジン-バルビツール酸法その他適当な方法によりシアン化物の量を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。なお、髄膜炎菌由来活性化多糖体の代わりに原液を検体とすることもできる。

3. 2 濃縮破傷風トキソイド液の試験

3. 2. 1 無毒化試験及び毒性復帰試験

3. 2. 1. 1 無毒化試験

検体を 800Lf/mL に希釈し、体重 250～350g のモルモット 5 匹を用い、1 匹当たり 2.5 mL を皮下に注射して 21 日間観察する。

3. 2. 1. 2 毒性復帰試験

15 Lf/mL になるように検体を希釈したものを 2 本用意し、37 ± 1℃及び 5 ± 3℃に 42 日間置いた試料について次の試験を行う。それぞれ体重 250～350 g のモルモット 5 匹を用い、1 匹当たり 5 mL を皮下に注射して 21 日間観察する。

3. 2. 1. 3 判定

無毒化試験及び毒性復帰試験（以下この条において「両試験」という。）について破傷風毒素由来の症状や死亡例を認めない場合は、両試験に適合とし、両試験で合計 1 匹以上が中毒症状を示した場合又は中毒により死亡した場合は不適とする。両試験で合計 1 匹以上が不特定の要因で死亡した場合は再試験を実施し、当該試験で 1 匹以上が死亡した場合は不適とする。

3. 2. 2 純度試験

日本薬局方一般試験法の窒素定量法（セミマイクロケルダール法）その他適当な方法によりたん白窒素含量を求める。WHO破傷風国際標準品（フロキュラシオン用）で標定した破傷風抗毒素を用いて抗体変量法による試験管内沈降法によって Lf を求めるとき、たん白窒素 1 mg につきトキソイド 1500Lf 以上を含まなければ

ばならない。

3. 3. 原液の試験

各炭膜血清群の原液について、次の試験を行う。

3. 3. 1 多糖体含量試験

呈色反応による定量法その他適当な方法により多糖体含量を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 2 O-アセチル含量試験

吸光度法その他適当な方法によりO-アセチル含量を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 3 遊離多糖体試験

呈色反応による定量法その他適当な方法により遊離多糖体含量を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 4 多糖体／たん白質比試験

一般試験法のたん白質定量法その他適当な方法により求めたたん白質含量に対する、3. 3. 1で得られた多糖体の含量の比率を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 5 遊離たん白質試験

陰イオン交換クロマトグラフィーその他適当な方法により遊離たん白質の量を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 6 硫酸アンモニウム試験

液体クロマトグラフィーその他適当な方法により硫酸アンモニウムの量を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 7 分子サイズ試験

サイズ排除クロマトグラフィーその他適当な方法により分子サイズモル質量を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 8 エンドトキシン試験

日本薬局方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、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 9 無菌試験又は微生物限度試験

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、製剤化工程の工程管理により小分製品の品質の恒常性を確保できる場合は、無菌試験に代えて日本薬局方一般試験法の微生物限度試験法を準用して試験することもできる。微生物限度試験法を準用して試験するとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 10 血清学的同定試験

各 莢膜血清群多糖体及び破傷風トキソイドに特異性を示す抗体を用いてELISA法を行い、検体中の髄膜炎菌（莢膜血清群A, C, W及びY）多糖体 - 破傷風トキソイド結合体を同定する。

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 エンドトキシン試験

日本薬局方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、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 4. 2 無菌試験

日本薬局方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. 4. 3 多糖体含量試験

陰イオン交換クロマトグラフィーその他適当な方法により各 莢膜血清群多糖体含量を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 4. 4 表示確認試験

免疫学的方法その他適当な方法により、各 莢膜血清群の髄膜炎菌多糖体 - 破傷風トキソイド結合体の確認を行う。

(略)

肺炎球菌ワクチン

1 (略)

2 製 法

(略)

肺炎球菌ワクチン

1 (略)

2 製 法

2. 1 原 材 料

2. 1. 1 製造用株

承認された肺炎球菌 莢膜血清型 1, 2, 3, 4, 5, 6 B, 7 F, 8, 9 N, 9 V, 10 A, 11 A, 12 F, 14, 15 B, 17 F, 18 C, 19 A, 19 F, 20, 22 F, 23 F 及び 33 F のそれぞれの株を用いてシードロットを作製する。

2. 1. 2 (略)

2. 2 精製ポリサッカライド

2. 2. 1 菌の培養

莢膜血清型別にそれぞれの肺炎球菌の株を培養する。適当な方法により検査するとき、他の細菌の混入を認めてはならない。

2. 2. 2 不活化

培養液にフェノールを適当な濃度となるように加え、適当な温度で一定時間攪拌することによって行う。

2. 2. 3 原薬の精製

不活化した培養液を遠心分離、ろ過、限外ろ過その他適当な方法により菌体、菌体残渣及びたん白質を除去し、ポリサッカライドを得る。これを精製し、原薬とする。原薬について、3. 1 の試験を行う。

2. 3 最終バルク

莢膜血清型の原薬を適当な溶液で希釈混合し、最終バルクとする。

3 試験

3. 1 原薬の試験

(略)

3. 1. 1 (略)

(削る)

2. 1 原 材 料

2. 1. 1 製造用株

肺炎球菌 莢膜血清型 1, 2, 3, 4, 5, 6 B, 7 F, 8, 9 N, 9 V, 10 A, 11 A, 12 F, 14, 15 B, 17 F, 18 C, 19 A, 19 F, 20, 22 F, 23 F 及び 33 F のそれぞれの株を用いる。

2. 1. 2 (略)

2. 2 精製ポリサッカライド原末 (以下「原薬」という。)

2. 2. 1 菌の培養

各莢膜血清型別にそれぞれの株を $37.0 \pm 2.0^{\circ}\text{C}$ (莢膜血清型 9 V は $36.5 \pm 1.5^{\circ}\text{C}$) で培養する。培養終了後、莢膜血清型を型特異免疫血清による莢膜膨化反応により確認する。鏡検及び適当な培養法によって検査するとき、他の細菌の混入を認めてはならない。

2. 2. 2 不活化

培養液にフェノールを $0.8\text{w}/\text{v}\%$ 以上となるように加え、 $37.0 \pm 2.0^{\circ}\text{C}$ で 2 時間以上攪拌することによって行う。

2. 2. 3 原薬の精製

不活化した菌体を遠心分離及びろ過により除く。限外ろ過により核酸を除去し、ポリサッカライドを濃縮する。適当な方法により、菌体残渣及びたん白質を除去した後、塩析法によりポリサッカライドを得る。これを精製、乾燥し原薬とする。

2. 3 最終バルク

各莢膜血清型の原薬が、生理食塩液 1 mL 中に $50\mu\text{g}$ ずつ含まれるように調製する。この際、フェノールを $0.25\text{w}/\text{v}\%$ になるように加える。これをろ過滅菌して、最終バルクとする。

3 試験

3. 1 原薬の試験

(略)

3. 1. 1 (略)

3. 1. 2 O - アセチル含量試験

3. 1. 2 たん白質含量試験

一般試験法のたん白質定量法その他適当な方法により試験するとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

日本薬局方一般試験法の核磁気共鳴スペクトル測定法（ ^1H ）により試験を行い、次式により O - アセチル含量を求めるとき、各 莢膜血清型原薬の O - アセチル含量（モル比： O - アセチル／ポリサッカライド繰り返し単位）は、それぞれ次の表に掲げる値の範囲内でなければならない。

$$O - \text{アセチル含量} = \frac{I_1}{3} \times \frac{n}{I_2}$$

I_1 ： O - アセチルのシグナル積分値（シグナル補正したもの）

I_2 ： ポリサッカライドのシグナル（6.40～2.90ppm）積分値（シグナル補正したもの）

n ： ポリサッカライドの積分領域における非交換プロトンの数

莢膜血清型	O - アセチル含量
1	0.3～1.0
7 F	0.5～1.4
9 V	0.7～2.2
11 A	1.3～3.9
15 B	0.5～1.4
17 F	0.5～1.4
18 C	0.4～1.3
20	1.3～4.0
22 F	0.5～1.5
33 F	0.4～1.2

3. 1. 3 たん白質含量試験

一般試験法のたん白質定量法を準用して試験するとき又はこれと同等の方法により試験するとき、各 莢膜血清型の原薬に含まれるたん白質のポリサッカライドに対する質量比は、いずれも2.0%以下でなければならない。なお、本試験で用いるポリサッカライドの濃度は、多角度レーザー光散乱及び屈折率検出器付き高速サイズ排除クロマトグラフ法により求める。

3. 1. 3 平均分子量試験又は分子量分布試験

サイズ排除クロマトグラフィーその他適当な方法により平均分子量又は分子量分布を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 1. 4 平均分子量測定試験

多角度レーザー光散乱及び屈折率検出器付き高速サイズ排除クロマトグラフ法を用いて次式により平均分子量を求めるとき、各
莢膜血清型^{（きょうけつ）}の原薬の平均分子量（kDa）は、それぞれ次の表に掲げる値以上でなければならない。

$$\text{平均分子量}(M_w) = \frac{\sum (C_i M_i)}{\sum C_i}$$

c i：検体のピークを1番目から i 番目まで分割したときの i 番目の屈折率

M i：検体のピークを1番目から i 番目まで分割したときの i 番目の分子量

<u>莢膜血清型^{（きょうけつ）}</u>	<u>平均分子量（kDa）</u>
<u>1</u>	<u>370</u>
<u>2</u>	<u>770</u>
<u>3</u>	<u>610</u>
<u>4</u>	<u>270</u>
<u>5</u>	<u>250</u>
<u>6 B</u>	<u>520</u>
<u>7 F</u>	<u>480</u>
<u>8</u>	<u>520</u>
<u>9 N</u>	<u>500</u>
<u>9 V</u>	<u>690</u>
<u>10 A</u>	<u>410</u>
<u>11 A</u>	<u>780</u>
<u>12 F</u>	<u>270</u>
<u>14</u>	<u>420</u>
<u>15 B</u>	<u>570</u>
<u>17 F</u>	<u>630</u>
<u>18 C</u>	<u>480</u>

3. 1. 4 血清学的同定試験

免疫学的方法により、各莢膜血清型ポリサッカライドの確認を行う。

3. 1. 5 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、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 2 小分製品の試験

(略)
(削る)

3. 2. 1 フェノール含量試験

日本薬局方一般試験法の液体クロマトグラフィーその他適当な方法により試験するとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 2. 2 (略)

(削る)

<u>19A</u>	<u>200</u>
<u>19F</u>	<u>420</u>
<u>20</u>	<u>320</u>
<u>22F</u>	<u>540</u>
<u>23F</u>	<u>940</u>
<u>33F</u>	<u>710</u>

3. 1. 5 血清学的同定試験

オクタロニー法により試験を行う場合は、各莢膜血清型に特異的な免疫血清との間に沈降線が形成されなければならない。定量的速度比濁法により試験を行う場合は、対応する免疫血清と反応し、対応しない免疫血清と反応してはならない。

3. 1. 6 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、いずれの莢膜血清型原薬に含まれるエンドトキシンも 10EU/mg 以下でなければならない。

3. 2 小分製品の試験

(略)

3. 2. 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、6.0～7.4でなければならない。

3. 2. 2 フェノール含量試験

日本薬局方一般試験法の液体クロマトグラフィーを準用して試験するとき、0.225～0.275w/v%でなければならない。

3. 2. 3 (略)

3. 2. 4 表示確認試験

オクタロニー法により試験を行う場合は、各莢膜血清型に特異的な免疫血清との間に沈降線が形成されなければならない。この場合、必要があれば検体を 0.25w/v%フェノール加生理食塩液で適当に希釈したものを試料とすることができる。定量的速

3. 2. 3 ポリサッカライド含量試験

定量的速度比濁法その他適当な方法により各莢膜血清型ポリサッカライド含量を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 2. 4 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、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 2. 5 表示確認試験

免疫学的方法その他適当な方法により、各莢膜血清型ポリサッカライドの確認を行う。

(削る)

(削る)

度比濁法により試験を行う場合は、各莢膜血清型ポリサッカライドに対する陽性反応が得られなければならない。

3. 2. 5 ポリサッカライド含量試験

定量的速度比濁法を用いて各莢膜血清型ポリサッカライドの濃度を求めるとき、当該濃度はいずれも 35～65μg/mL でなければならない。

3. 2. 6 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、10EU/mL 以下でなければならない。

(新設)

4 有効期間

有効期間は、承認された期間とする。

沈降 10 価肺炎球菌結合型ワクチン（無莢膜型インフルエンザ菌プロテインD、破傷風トキソイド、ジフテリアトキソイド結合体）

1 本質及び性状

本剤は、肺炎球菌莢膜血清型 1, 4, 5, 6 B, 7 F, 9 V, 14, 18 C, 19 F 及び 23 F（デンマーク式命名法）から抽出した精製莢膜血清型ポリサッカライドをそれぞれ組換えインフルエンザ菌プロテインD、破傷風トキソイド又はジフテリアトキソイドと共有結合させ、アルミニウム塩を加えて不溶性とした液を混合した液剤である。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 製造用株

肺炎球菌莢膜血清型 1, 4, 5, 6 B, 7 F, 9 V, 14, 18 C, 19 F 及び 23 F のそれぞれの株並びに組換えインフルエンザ菌プロテインD産生大腸菌株、破傷風菌 Harvard 株及びジフテリア菌MDH #353 株を用いる。

2. 1. 2 培地

肺炎球菌の培養に用いる培地には、人体に高度のアレルギーを起こすおそれのあるものを用いてはならない。

破傷風菌及びジフテリア菌の培地には馬肉、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の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 精製ポリサッカライド

2. 2. 1. 1 菌の培養

莢膜血清型別にそれぞれの肺炎球菌の株を $36 \pm 1^\circ\text{C}$ で培養する。培養終了後、型特異免疫血清による凝集反応により莢膜血清型を確認する。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

培養液にフェノールを 1.2% になるように加え、少なくとも 30 分間攪拌することによって行う。

2. 2. 1. 3 精製

沈殿その他適当な方法により菌体残渣、核酸及びたん白質を除去し、精製ポリサッカライドとする。精製ポリサッカライドについて、3. 1 の試験を行う。

2. 2. 2 精製プロテインD

2. 2. 2. 1 菌の培養

組換えインフルエンザ菌プロテインD産生大腸菌株を $30 \pm 1^\circ\text{C}$ で培養する。培養終了後、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. 2. 2 精製

限外ろ過その他適当な方法により培養液から精製し、精製プロテインDとする。精製プロテインDについて、3. 2 の試験を行う。

2. 2. 3 精製破傷風トキソイド

2. 2. 3. 1 菌の培養

破傷風菌 Harvard 株を $35 \pm 1^\circ\text{C}$ で培養する。培養終了後、鏡検又は適当な培養法によって検査するとき、他の細菌の混入を認めてはならない。WHO 破傷風国際標準品（フロキュラシオン用）で標定した破傷風抗毒素を用いた沈降反応によって試験するとき、1 mL 中に毒素の 45Lf 以上を含まなければならない。

2. 2. 3. 2 トキソイド化及び精製

トキソイド化には、ホルマリンを用いる。トキソイド化の後に精製し、精製破傷風トキソイドとする。この精製破傷風トキソイドについて、3. 3 の試験を行う。

2. 2. 4 精製ジフテリアトキソイド

2. 2. 4. 1 菌の培養

ジフテリア菌 MDH #353 株を $35 \pm 1^\circ\text{C}$ で培養する。培養終了後、鏡検又は適当な培養法によって検査するとき、他の細菌の混入を認めてはならない。WHO ジフテリア国際標準品（フロキュラシオン用）で標定したジフテリア抗毒素を用いた沈降反応によって試験するとき、1 mL 中に毒素の 120Lf 以上を含まなければならない。

2. 2. 4. 2 トキソイド化及び精製

トキソイド化には、ホルマリンを用いる。トキソイド化の後に精製し、精製ジフテリアトキソイドとする。この精製ジフテリアトキソイドについて、3. 4 の試験を行う。

2. 2. 5 ポリサッカライド-たん白質結合体（原液）

荚膜血清型 1, 4, 5, 7 F, 9 V, 14, 18 C 及び 19 F の精製ポリサッカライドは、たん白質（精製プロテイン D、精製破傷風トキソイド又は精製ジフテリアトキソイド）との結合前に微粒化させる。精製破傷風トキソイドは、精製ポリサッカライドとの結合前に更に精製し、その後適当な誘導化剤により誘導体化させる。精製ジフテリアトキソイドは、精製ポリサッカライドとの結合前に更に精製する。

精製ポリサッカライドを適当な活性化剤により活性化させ、

莢膜血清型 1, 4, 5, 6 B, 7 F, 9 V, 14 及び 23 F の精製ポリサッカライドは精製プロテイン D と、莢膜血清型 18 C の精製ポリサッカライドは精製破傷風トキソイドと、莢膜血清型 19 F の精製ポリサッカライドは精製ジフテリアトキソイドとそれぞれ結合させ、精製し、原液とする。これらの原液について、3. 5 の試験を行う。

2. 3 単価吸着バルク

各原液にリン酸アルミニウム懸濁液を加えて吸着させ、単価吸着バルクとする。これらの単価吸着バルクについて、3. 6 の試験を行う。

2. 4 最終バルク

1 mL 中のポリサッカライド含量が莢膜血清型 1, 5, 6 B, 7 F, 9 V, 14 及び 23 F はそれぞれ 2 µg, 莢膜血清型 4, 18 C 及び 19 F はそれぞれ 6 µg 含まれるように、リン酸アルミニウム濃度及び pH を調整した各単価吸着バルクを混合し、最終バルクとする。

3 試験

3. 1 精製ポリサッカライドの試験

各莢膜血清型の精製ポリサッカライドについて、次の試験を行う。

3. 1. 1 核磁気共鳴スペクトル測定試験

各莢膜血清型の精製ポリサッカライドをウリジル酸ナトリウム又はギ酸ナトリウムを内部基準物質として含む核磁気共鳴スペクトル測定用重水に溶かす。各溶液につき、核磁気共鳴スペクトル測定法により試験を行い、検体中の C - ポリサッカライド、ウロン酸、ヘキソサミン、メチルペントース及び O - アセチル基の含量を求めるとき、C - ポリサッカライドの含量は次の表に掲げる値以下に、ウロン酸、ヘキソサミン、メチルペントース及び O - アセチル基の含量は次の表に掲げる値以上に、それぞれなければならない。

莢膜血	C - ポ	ウロン	ヘキソ	メチル	O - ア
-----	-------	-----	-----	-----	-------

清型	リ サ ッ カ ラ イ ド 含 量 (%)	酸 含 量 (%)	サ ミ ン 含 量 (%)	ペ ン ト ー ス 含 量 (%)	セ チ ル 基 含 量 (%)
<u>1</u>	<u>8.0</u>	<u>36.0</u>			<u>1.8</u>
<u>4</u>	<u>4.0</u>		<u>51.0</u>		
<u>5</u>	<u>10.0</u>	<u>14.0</u>	<u>32.0</u>		
<u>6 B</u>	<u>4.0</u>			<u>12.0</u>	
<u>7 F</u>	<u>4.0</u>			<u>13.0</u>	<u>1.8</u>
<u>9 V</u>	<u>4.0</u>	<u>14.0</u>	<u>13.0</u>		<u>3.6</u>
<u>14</u>	<u>4.0</u>		<u>18.0</u>		
<u>18 C</u>	<u>4.0</u>			<u>10.0</u>	<u>1.8</u>
<u>19 F</u>	<u>4.0</u>		<u>17.0</u>	<u>14.0</u>	
<u>23 F</u>	<u>4.0</u>			<u>30.0</u>	

3. 2 精製プロテインDの試験

精製プロテインDについて、次の試験を行う。

3. 2. 1 プロテインD含量試験

プロテインDに対するポリクローナル抗体を用いた酵素免疫測定法によりプロテインD含量を求めるとき、ローリー法により求めた総たん白質含量に対するプロテインDの割合は 70～130%でなければならない。

3. 2. 2 純度試験

還元条件下においてSDSポリアクリルアミドゲル電気泳動を行い、クマシー染色するとき、総たん白質に対するプロテインDの割合は95%以上でなければならない。

3. 2. 3 エンドトキシン試験

日本薬局方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、100EU/mL以下でなければならない。

3. 3 精製破傷風トキソイドの試験

精製破傷風トキソイドについて、次の試験を行う。

3. 3. 1 ホルムアルデヒド含量試験

アセチルアセトン存在下でインキュベートした後、吸光度測定によりホルムアルデヒド含量を求めるとき、200 μ g/mL 以下でなければならない。

3. 3. 2 純度試験

WHO破傷風国際標準品（フロキュラシオン用）で標定した破傷風抗毒素を用いた沈降反応により、破傷風トキシイド含量を求める。窒素定量法により求めた窒素含量に対する破傷風トキシイド含量は、窒素 1 mg 当たり 1000Lf 以上でなければならない。

3. 3. 3 無毒化試験

検体を 500Lf/mL に希釈し、体重 250～350 g の健康なモルモット 5 匹を用い、1 匹当たり 1 mL を皮下に注射して 21 日間観察する。この間、いずれの動物も破傷風毒素に起因する異常や死亡が認められてはならない。

3. 3. 4 毒性復帰試験

27Lf/mL になるように検体を希釈したものを 2 本用意し、37 \pm 1 $^{\circ}$ C 及び 5 \pm 3 $^{\circ}$ C に 42 日間置いた試料について次の試験を行う。それぞれ体重 250～350 g の健康なモルモット 5 匹を用い、1 匹当たり 5 mL を皮下に注射して 30 日間観察する。この間、いずれの動物も破傷風毒素に起因する異常や死亡が認められてはならない。

3. 4 精製ジフテリアトキシイドの試験

精製ジフテリアトキシイドについて、次の試験を行う。

3. 4. 1 ホルムアルデヒド含量試験

アセチルアセトン存在下でインキュベートした後、吸光度測定によりホルムアルデヒド含量を求めるとき、200 μ g/mL 以下でなければならない。

3. 4. 2 純度試験

WHOジフテリア国際標準品（フロキュラシオン用）で標定したジフテリア抗毒素を用いた沈降反応によりジフテリアトキシイド含量を求める。窒素定量法により求めた窒素含量に対するジフ

テリアトキソイド含量は、窒素 1 mg 当たり 1500Lf 以上でなければならない。

3. 4. 3 無毒化試験

100Lf/mL になるように検体を希釈したものを用意し、5℃に 42 日間置いた試料について V e r o 細胞によって試験するとき、ジフテリア毒素による細胞変性が認められてはならない。

3. 4. 4 毒性復帰試験

100Lf/mL になるように検体を希釈したものを用意し、37℃に 42 日間置いた試料について V e r o 細胞によって試験するとき、ジフテリア毒素による細胞変性が認められてはならない。

3. 5 原液の試験

各 莢膜血清型^{きょう}の原液について、次の試験を行う。

3. 5. 1 遊離サッカライド試験

原液を適当な濃度に希釈したものに各キャリアタンパクに対するポリクローナル抗体を添加し、硫酸アンモニウム飽和溶液を加えて、遠心分離した上清を試料溶液とする。試料溶液について、各サッカライドに対する抗体を用いた酵素免疫測定法により遊離サッカライド含量を求めるとき、3. 5. 4 の試験法により求めたサッカライド含量に対する遊離サッカライドの割合は、莢膜血清型 1, 6 B, 7 F, 9 V は 5 % 以下、14, 18 C, 23 F は 10 % 以下、4, 19 F は 15 % 以下、5 は 20 % 以下でなければならない。

3. 5. 2 遊離たん白質試験

液体クロマトグラフィーにより試験を行うとき、各 莢膜血清型^{きょう}の原液に含まれる遊離たん白質は、3. 5. 5 の試験法により求めたたん白質含量^{きょう}に対し、莢膜血清型 6 B, 7 F, 9 V, 14, 18 C, 19 F は 5 %, 1, 4, 5, 23 F は 10 % 以下でなければならない。

3. 5. 3 分子量分布試験

原液及びデキストランの標準溶液につき、液体クロマトグラフィーにより試験を行う。デキストランの標準溶液の保持時間から

，規定のカットオフ値（保持時間）を求める．原液につき，全ピーク面積に対するカットオフ値前のピーク面積の割合を求めるとき，承認された判定基準に適合しなければならない．

3. 5. 4 サッカライド含量試験

原液を適当な濃度に希釈したものにレソルシノール及び硫酸を加え，100℃で加熱する．冷却後，波長 430nm における吸光度を測定し，各炭膜血清型の原液に含まれるサッカライド含量を求めるとき，炭膜血清型 18C は 150 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，それ以外の炭膜血清型は 210 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上でなければならない．

3. 5. 5 たん白質含量試験

ローリー法を準用し各炭膜血清型の原液に含まれるたん白質含量を求めるとき，次の表に掲げる値以上でなければならない．

炭膜血清型	たん白質含量 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
<u>1</u>	<u>260</u>
<u>4</u>	<u>260</u>
<u>5</u>	<u>145</u>
<u>6 B</u>	<u>130</u>
<u>7 F</u>	<u>180</u>
<u>9 V</u>	<u>230</u>
<u>14</u>	<u>230</u>
<u>18C</u>	<u>270</u>
<u>19F</u>	<u>250</u>
<u>23F</u>	<u>90</u>

3. 5. 6 サッカライド／たん白質比試験

3. 5. 5 の試験で得られたたん白質含量に対する 3. 5. 4 の試験で得られたサッカライド含量の比を求めるとき，次の表に掲げる値の範囲内でなければならない．

炭膜血清型	サッカライド含量／たん白質比
<u>1</u>	<u>0.55 ～ 0.90</u>
<u>4</u>	<u>0.45 ～ 0.90</u>

<u>5</u>	<u>0.80 ～ 1.50</u>
<u>6 B</u>	<u>1.05 ～ 1.80</u>
<u>7 F</u>	<u>0.70 ～ 1.15</u>
<u>9 V</u>	<u>0.55 ～ 1.00</u>
<u>14</u>	<u>0.55 ～ 1.00</u>
<u>18 C</u>	<u>0.30 ～ 0.55</u>
<u>19 F</u>	<u>0.50 ～ 0.90</u>
<u>23 F</u>	<u>1.35 ～ 2.55</u>

3. 5. 7 エンドトキシン試験

日本薬局方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、0.75EU/μg（サッカライド）以下でなければならない。

3. 5. 8 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. 5. 9 血清学的同定試験

各キャリアタンパク及び各莢膜血清型ポリサッカライドに特異性を示す抗体を用いて酵素免疫測定法により試験を行い、検体中の莢膜血清型ポリサッカライド、プロテインD、破傷風トキソイド及びジフテリアトキソイドを同定する。

3. 6 単価吸着バルクの試験

各単価吸着バルクについて、次の試験を行う。

3. 6. 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。

3. 6. 2 アルミニウム含量試験

滴定法あるいはそれと同等の方法でアルミニウム含量を求めるとき、血清型 1, 4, 5, 6 B, 7 F, 9 V, 14, 19 F, 23 F は 1.12～1.68mg/mL, 血清型 18 C は 1.20～1.80mg/mL でなければならない。

滴定法を行う際は、検体に硫酸及び硝酸を加えて溶かしたものを試料溶液として、エデト酸ナトリウムによりキレートを形成させ、過剰のエデト酸ナトリウムを硫酸銅溶液で逆滴定する方法を用いる。

3. 7 小分製品の試験

小分製品について、次の試験を行う。

3. 7. 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、5.6～6.6でなければならない。

3. 7. 2 エンドトキシン試験

日本薬局方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、25.0EU/mL以下でなければならない。

3. 7. 3 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. 7. 4 アルミニウム含量試験

滴定法あるいはそれと同等の方法でアルミニウム含量を求めるとき、1 mL中0.80～1.20mgでなければならない。

滴定法を行う際は、検体に硫酸及び硝酸を加えて溶かしたものを試料溶液として、エデト酸ナトリウムによりキレートを形成させ、過剰のエデト酸ナトリウムを硫酸銅溶液で逆滴定する方法を用いる。

3. 7. 5 ポリサッカライド含量試験

レートネフェロメトリー法を用いて、検体中のアルミニウムに吸着したポリサッカライド-たん白質結合体の各莢膜血清型ポリサッカライド含量を求めるとき、血清型1, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 23Fは1.40～2.60µg/mL、血清型4, 18C, 19Fは4.20～7.80µg/mLでなければならない。

3. 7. 6 表示確認試験

レートネフェロメトリー法によって確認する。

4 貯法及び有効期間

沈降 1 3 価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）

1 （略）

2 製 法

2. 1 原 材 料

2. 1. 1 製造用株

承認された肺炎球菌 莢膜血清型 1, 3, 4, 5, 6 A, 6 B, 7 F, 9 V, 14, 18 C, 19 A, 19 F 及び 23 F のそれぞれの株並びに CRM₁₉₇ 産生株を用いてシードロットを作製する。

2. 1. 2 培地

肺炎球菌の培養に用いる培地には、高分子のポリサッカライド その他人体に高度にアレルギーを起こすおそれのあるもの及びポリサッカライド精製工程で沈殿を生じる成分を 用いてはならない。

CRM₁₉₇ 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 その他人体に高度に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 精製ポリサッカライド

2. 2. 1. 1 菌の培養

莢膜血清型別にそれぞれの肺炎球菌の株を培養する。適当な方法により検査するとき、培養液に他の細菌の混入を認めてはならない。

貯法は、2～8℃とする。

有効期間は、承認時に定められた期間とする。

5 そ の 他

5. 1 別名

本医薬品各条の別名は「10 価肺炎球菌結合型ワクチン」とする。

沈降 1 3 価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）

1 （略）

2 製 法

2. 1 原 材 料

2. 1. 1 製造用株

肺炎球菌 莢膜血清型 1, 3, 4, 5, 6 A, 6 B, 7 F, 9 V, 14, 18 C, 19 A, 19 F 及び 23 F のそれぞれの株並びにジフテリア菌 CRM₁₉₇ 産生株を用いる。

2. 1. 2 培地

肺炎球菌の培養に用いる培地には、高分子のポリサッカライド 若しくは人体に高度にアレルギーを起こすおそれのあるもの又はポリサッカライド精製工程で沈殿を生じる成分を 使用してはならない。

ジフテリア菌 CRM₁₉₇ 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に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。

2. 2 原 液

2. 2. 1 精製ポリサッカライド

2. 2. 1. 1 菌の培養

莢膜血清型別にそれぞれの肺炎球菌の株を 36±2℃で培養する。培養終了後、型特異免疫血清による 莢膜膨化反応若しくは型特異免疫抗体による凝集反応により 莢膜血清型又はポリメラーゼ連鎖反応による増幅 DNA の融解温度により血清型

2. 2. 1. 2 不活化
培養液にデオキシコ^{かくはん}ール酸ナトリウムを適当な濃度となるように加え、一定時間攪拌することによって行う。
2. 2. 1. 3 精製
不活化した培養液を遠心分離、ろ過、限外ろ過その他適当な方法により菌体、菌体残渣及びたん白質を除去し、精製ポリサッカライドとする。精製ポリサッカライドについて、3. 1の試験を行う。
2. 2. 2 精製CRM₁₉₇
2. 2. 2. 1 菌の培養
CRM₁₉₇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、他の細菌の混入を認めてはならない。
2. 2. 2. 2 精製
ろ過等により菌体及び菌体残渣^きを除き、塩析法その他適当な方法により精製し、精製CRM₁₉₇とする。精製CRM₁₉₇について、3. 2の試験を行う。
2. 2. 3 (略)
2. 3 最終バルク
各^{きよう}炭膜血清型の原液を適当な溶液で希釈混合し、アルミニウム塩を加えて最終バルクとする。
- 3 試験
3. 1 精製ポリサッカライドの試験
(略)
3. 1. 1 ポリサッカライド確認試験

- 特異的な遺伝子型を確認する。適当な培養法により検査するとき、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
培養液にデオキシコ^{かくはん}ール酸ナトリウムを 0.13%となるように加え、少なくとも30分間攪拌することによって行う。
2. 2. 1. 3 精製
遠心分離及びろ過により不活化した菌体を除く。限外ろ過その他適当な方法により菌体残渣及びたん白質を除去し、精製ポリサッカライドとする。精製ポリサッカライドについて、3. 1の試験を行う。
2. 2. 2 精製CRM₁₉₇
2. 2. 2. 1 菌の培養
ジフテリア菌CRM₁₉₇産生株を32±2℃で培養する。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
ろ過等により菌体を除き、塩析法により得たCRM₁₉₇を更に精製し、精製CRM₁₉₇とする。精製CRM₁₉₇について、3. 2の試験を行う。
2. 2. 3 (略)
2. 3 最終バルク
1mL中にポリサッカライドが、^{きよう}炭膜血清型1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F及び23Fでは4.4μg, ^{きよう}炭血清型6Bでは8.8μg, それぞれ含まれるように、各^{きよう}炭膜血清型の原液を塩化ナトリウム、コハク酸及びポリソルベート80を含む液で希釈混合し、アルミニウム塩を加えて最終バルクとする。
- 3 試験
3. 1 精製ポリサッカライドの試験
(略)
3. 1. 1 核磁気共鳴スペクトル測定 (¹H) 試験

核磁気共鳴スペクトル測定法（ ^1H ）その他適当な方法により試験を行うとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

—

各^{モロフ}莢膜血清型の精製ポリサッカライドを凍結乾燥し、核磁気共鳴スペクトル測定用重水に溶かす。さらに、内部基準物質溶液として核磁気共鳴スペクトル測定用 3 - トリメチルシリルプロピオン酸ナトリウム - d_4 を、内部標準溶液としてジメチルスルホキシドを、それぞれ加え、1 mL 中約 5 ～ 9 mg に相当するポリサッカライドを含む試料溶液を調製する。各試料溶液につき、日本薬局方一般試験法の核磁気共鳴スペクトル測定法（ ^1H ）により試験を行うとき、C - ポリサッカライドの含量は次の表に掲げる値以下に、メチルペントース、O - アセチル基、N - アセチルヘキソサミン、N - アセチルグリコサミン、メチルグリコサミン、N - アセチルフコサミン及びピルビン酸の含量は次の表に掲げる値以上に、それぞれならなければならない。

莢膜血清型	C - ポリサッカライド含量 (%)	メチルペントース含量 (%)	O - アセチル基含量 (%)	N - アセチルヘキソサミン含量 (%)	N - アセチルグリコサミン含量 (%)	メチルグリコサミン含量 (%)	N - アセチルフコサミン含量 (%)	ピルビン酸含量 [※] (mol / mol)
1	14		2.6		20	21		
3	5							
4	14				53		17	0.7
5	24				45	41		
6 A	11	16						
6 B	5	16						
7 F	14	18	2.0	25				
9 V	9		4.5	18				
14	12			22				

3. 2 精製CRM₁₉₇の試験
(略)

3. 2. 1 ジフテリア毒素否定試験

ADPリボシルトランスフェラーゼ活性試験又はVero細胞毒性試験を行う。ただし、製造工程のバリデーション並びに適切な工程管理及び品質管理の試験検査に関する記録によりジフテリア毒素活性が否定される場合はこの限りではない。

3. 2. 1. 1 ADPリボシルトランスフェラーゼ活性試験

¹⁴C標識したニコチンアミドアデニンジヌクレオチドを用いて、検体及びジフテリア毒素のADPリボシルトランスフェラーゼ活性を求めるとき、ジフテリア毒素に対する検体の活性は承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 2. 1. 2 (略)

3. 2. 2 純度試験

サイズ排除クロマトグラフィーその他適当な方法によりCRM₁₉₇の純度を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3 原液の試験
(略)

3. 3. 1 遊離ポリサッカライド試験

吸光度法その他適当な方法により遊離ポリサッカライド含量を求める。3. 3. 4で得られた総ポリサッカライドに対する遊離ポリサッカライドの割合を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

18C	10	12	2.8					
19A	6	19		25				
19F	9	19		25				
23F	10	29						

※N-アセチルフコサミンに対するピルビン酸の比

3. 2 精製CRM₁₉₇の試験
(略)

3. 2. 1 ジフテリア毒素否定試験

ADPリボシルトランスフェラーゼ活性試験又はVero細胞毒性試験を行う。

3. 2. 1. 1 ADPリボシルトランスフェラーゼ活性試験

¹⁴C標識したニコチンアミドアデニンジヌクレオチドを用いて、検体及びジフテリア毒素のADPリボシルトランスフェラーゼ活性を測定するとき、ジフテリア毒素に対する検体の活性は0.0135%以下でなければならない。

3. 2. 1. 2 (略)

3. 2. 2 純度試験

サイズ排除クロマトグラフィーにより試験を行うとき、検体に含まれるCRM₁₉₇の割合は、95%以上でなければならない。

3. 3 原液の試験
(略)

3. 3. 1 遊離サッカライド試験

適量の原液をとり、血清型3を除く原液についてはアルミニウム塩を加えて試料原液とする。血清型3については、希釈した原液を試料原液とする。適量の試料原液を希釈したものを総サッカライド測定用試料溶液とする。また、残りの試料原液（血清型3については、デオキシコール酸塩を加えたもの）を遠心分離し、

3. 3. 2 遊離たん白質試験

サイズ排除クロマトグラフィーその他適当な方法により総たん白質に対する遊離たん白質の割合を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 3 シアン化物試験

液体クロマトグラフィーその他適当な方法によりシアン濃度を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

その上清を遊離サッカライド測定用試料溶液とする。3. 3. 4 の試験法によりサッカライド含量を求めるとき、総サッカライドに対する遊離サッカライドの割合は、莢膜血清型ごとにそれぞれ次の表に掲げる値以下でなければならない。

<u>莢膜血清型</u>	<u>遊離サッカライド (%)</u>
<u>1</u>	<u>40</u>
<u>3</u>	<u>30</u>
<u>4</u>	<u>36</u>
<u>5</u>	<u>45</u>
<u>6 A</u>	<u>26</u>
<u>6 B</u>	<u>30</u>
<u>7 F</u>	<u>20</u>
<u>9 V</u>	<u>35</u>
<u>14</u>	<u>35</u>
<u>18C</u>	<u>20</u>
<u>19A</u>	<u>35</u>
<u>19F</u>	<u>30</u>
<u>23 F</u>	<u>18</u>

3. 3. 2 遊離たん白質試験

サイズ排除クロマトグラフィーにより試験を行うとき、各莢膜血清型の原液に含まれる遊離たん白質含量は1%以下でなければならない。

3. 3. 3 シアン化物試験

原液に水酸化ナトリウム試液を加えて調製した試料溶液につき、シアンイオン濃度を測定することにより、各莢膜血清型の原液に含まれるシアン化物含量を求めるとき、莢膜血清型ごとにそれぞれ次の表に掲げる値以下でなければならない。

<u>莢膜血清型</u>	<u>シアン化物含量 [pg/μg (サッカライド)]</u>
--------------	---------------------------------

3. 3. 4 総ポリサッカライド含量試験

吸光度法その他適当な方法により総ポリサッカライド含量を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 5 平均分子量測定試験又は分子量分布試験

サイズ排除クロマトグラフィーその他適当な方法により平均分子量又は分子量分布を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

<u>1</u>	<u>1200</u>
<u>3</u>	<u>650</u>
<u>4</u>	<u>400</u>
<u>5</u>	<u>600</u>
<u>6 A</u>	<u>200</u>
<u>6 B</u>	<u>200</u>
<u>7 F</u>	<u>200</u>
<u>9 V</u>	<u>925</u>
<u>14</u>	<u>200</u>
<u>18 C</u>	<u>200</u>
<u>19 A</u>	<u>200</u>
<u>19 F</u>	<u>200</u>
<u>23 F</u>	<u>200</u>

3. 3. 4 サッカライド含量試験

血清型 1 及び 5 の原液に四ホウ酸ナトリウム硫酸溶液及び 3 - フェニルフェノール溶液を加えて調製した試料溶液につき、波長 520nm における吸光度を測定することにより、各 莢膜血清型の原液に含まれるサッカライド含量を求めるとき、350 μ g/mL 以上でなければならない。また、血清型 3, 4, 6 A, 6 B, 7 F, 9 V, 14, 18 C, 19 A, 19 F 及び 23 F の原液にアントロン硫酸溶液を加え、90 \sim 100 $^{\circ}$ C で加熱する。冷却後、波長 625nm における吸光度を測定することにより、各 莢膜血清型の原液に含まれるサッカライド含量を求めるとき、350 μ g/mL 以上でなければならない。

3. 3. 5 分子量分布試験

原液につき、サイズ排除クロマトグラフィーにより分離し、0.9%塩化ナトリウム溶液を用いて K d 値 0.3 以下に溶出する画分を分画し、3. 3. 4 の試験法によりサッカライド含量を求めるとき、各 莢膜血清型の原液のサッカライド含量は、莢膜血清

3. 3. 6 ポリサッカライド／たん白質比試験

一般試験法のたん白質定量法その他適当な方法によりたん白質含量を求める。3. 3. 4の試験で得られた総ポリサッカライド含量を用い、総たん白質含量に対する総ポリサッカライド含量の比を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

—

型ごとにそれぞれ次の表に掲げる値以上でなければならない。

莢膜血清型 ^{きょう}	K d 値 0.3 以下のサッカライド含量 (%)
<u>1</u>	<u>40</u>
<u>3</u>	<u>40</u>
<u>4</u>	<u>40</u>
<u>5</u>	<u>55</u>
<u>6 A</u>	<u>60</u>
<u>6 B</u>	<u>35</u>
<u>7 F</u>	<u>60</u>
<u>9 V</u>	<u>40</u>
<u>14</u>	<u>50</u>
<u>18 C</u>	<u>40</u>
<u>19 A</u>	<u>40</u>
<u>19 F</u>	<u>40</u>
<u>23 F</u>	<u>35</u>

3. 3. 6 サッカライド／たん白質比試験

ローリー法を準用し、各莢膜血清型^{きょう}の原液に含まれるたん白質含量を求める。3. 3. 4の試験で得られた値を用い、各莢膜血清型^{きょう}の原液に含まれるたん白質含量に対するサッカライド含量の比を求めるとき、莢膜血清型ごとにそれぞれ次の表に掲げる値の範囲内でなければならない。

莢膜血清型 ^{きょう}	サッカライド／たん白質含量比
<u>1</u>	<u>0.6～2.0</u>
<u>3</u>	<u>0.5～1.4</u>
<u>4</u>	<u>1.0～1.9</u>
<u>5</u>	<u>1.3～2.5</u>
<u>6 A</u>	<u>0.7～1.6</u>

3. 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、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 8 無菌試験又は微生物限度試験

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、製剤化工程の工程管理により小分製品の品質の恒常性を確保できる場合は、無菌試験に代えて日本薬局方一般試験法の微生物限度試験法を準用して試験することもできる。微生物限度試験法を準用して試験するとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 9 血清学的同定試験

免疫学的方法により、各 ^{きょう}炭膜血清型ポリサッカライドの確認を行う。

3. 4 小分製品の試験

(略)

(削る)

3. 4. 1 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、承認された判定基準に適合しなければならない。

<u>6 B</u>	<u>0.4～0.8</u>
<u>7 F</u>	<u>0.8～1.5</u>
<u>9 V</u>	<u>1.2～2.2</u>
<u>14</u>	<u>1.4～2.6</u>
<u>18C</u>	<u>0.7～1.5</u>
<u>19A</u>	<u>0.4～0.9</u>
<u>19F</u>	<u>0.5～1.0</u>
<u>23F</u>	<u>0.4～1.0</u>

3. 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、0.75EU/μg (サッカライド) 未満でなければならない。

3. 3. 8 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. 9 血清学的同定試験

各 ^{きょう}炭膜血清型ポリサッカライド及びCRM₁₉₇ に特異性を示す抗体を用いて試験を行い、検体中の ^{きょう}炭膜血清型ポリサッカライド及びCRM₁₉₇ を同定する。

3. 4 小分製品の試験

(略)

3. 4. 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、5.3～6.3でなければならない。

3. 4. 2 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、12.5EU/mL 以下でなければならない。

3. 4. 2 (略)

(削る)

(削る)

3. 4. 3 アルミニウム含量試験

検体に適当な酸を加えて溶かしたものを試料溶液として、一般試験法のアルミニウム定量法その他適当な方法により求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 4. 4 ポリサッカライド含量試験

定量的速度比濁法その他適当な方法により各 莢膜血清型ポリサッカライド含量を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 4. 3 (略)

3. 4. 4 たん白質含量試験

ローリー法を準用し、たん白質含量を求めるとき、1 mL 中 43.0～86.0 μ g でなければならない。

3. 4. 5 結合たん白質含量試験

ローリー法を準用し、たん白質含量に対する結合たん白質含量の割合を求めるとき、70%以上でなければならない。

3. 4. 6 アルミニウム含量試験

検体に塩酸を加えて溶かしたものを試料溶液として、誘導結合プラズマ発光分光分析法を用いてアルミニウム含量を求めるとき、1 mL 中 0.20～0.30mg でなければならない。

3. 4. 7 ポリサッカライド含量試験

定量的速度比濁法を用いて、検体中の各 莢膜血清型ポリサッカライド含量を求めるとき、莢膜血清型ごとにそれぞれ次の表に掲げる値の範囲内でなければならない。また、各 莢膜血清型ポリサッカライド含量に対するアルミニウム塩に結合したポリサッカライドの含量（結合ポリサッカライド含量）の割合を求めるとき、莢膜血清型ごとにそれぞれ同表に掲げる値以上でなければならない。

<u>莢膜血清型</u>	<u>ポリサッカライド含量 (μg/mL) (結合ポリサッカライド含量の割合 (%))</u>
<u>1</u>	<u>3.1～5.7 (70)</u>
<u>3</u>	<u>3.1～5.7 (70)</u>
<u>4</u>	<u>3.1～5.7 (20)</u>
<u>5</u>	<u>3.1～5.7 (16)</u>
<u>6 A</u>	<u>3.1～5.7 (17)</u>
<u>6 B</u>	<u>6.2～11.4 (47)</u>
<u>7 F</u>	<u>3.1～5.7 (23)</u>
<u>9 V</u>	<u>3.1～5.7 (25)</u>

3. 4. 5 表示確認試験

免疫学的方法その他適当な方法により、各莢膜血清型ポリサッカライドの確認を行う。

4 そ の 他

4. 1 別名

本医薬品各条の別名は「13 価肺炎球菌結合型ワクチン」とする。

沈降15 価肺炎球菌結合型ワクチン（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、肺炎球菌莢膜血清型1, 3, 4, 5, 6 A, 6 B, 7 F, 9 V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F及び33F（デンマーク式命名法）から抽出した精製莢膜血清型ポリサッカライドをそれぞれ無毒性変異ジフテリア毒素（以下「CRM₁₉₇」という。）と共有結合させ、これらを混合した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

承認された肺炎球菌莢膜血清型1, 3, 4, 5, 6 A, 6 B, 7 F, 9 V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F及び33Fのそれぞれの株並びにCRM₁₉₇産生株を用いてシードロットを作製する。

<u>14</u>	<u>3. 1～5. 7 (39)</u>
<u>18C</u>	<u>3. 1～5. 7 (35)</u>
<u>19A</u>	<u>3. 1～5. 7 (42)</u>
<u>19F</u>	<u>3. 1～5. 7 (38)</u>
<u>23F</u>	<u>3. 1～5. 7 (38)</u>

3. 4. 8 表示確認試験

検体にアルミニウム塩を加えた後、水酸化ナトリウム試液を加えて溶かしたものに無水クエン酸を加えたものを試料溶液として、各莢膜血清型ポリサッカライド及びCRM₁₉₇に特異性を示す抗体を用い、免疫学的方法によって確認する。

4 貯法及び有効期間

貯法は、2～8℃とする。

有効期間は、承認された期間とする。

（新設）

2. 1. 2 培地

肺炎球菌の培養に用いる培地には、高分子のポリサッカライド
その他人体に高度にアレルギーを起こすおそれのあるもの及びポリ
リサッカライド精製工程で沈殿を生じる成分を用いてはならない

CRM₁₉₇ 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
度に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 精製ポリサッカライド

2. 2. 1. 1 菌の培養

炭膜血清型別にそれぞれの肺炎球菌の株を培養する。適当
な方法により検査するとき、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

培養液にフェノールを適当な濃度となるように加え、一定時
間攪拌することによって行う。

2. 2. 1. 3 精製

不活化した培養液を遠心分離、ろ過、限外ろ過その他適当な
方法により菌体、菌体残渣及びたん白質を除去し、精製ポリサ
ッカライドとする。精製ポリサッカライドについて、3. 1 の
試験を行う。

2. 2. 2 精製CRM₁₉₇

2. 2. 2. 1 菌の培養

CRM₁₉₇ 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、他の細菌の混入を認めてはならない。

2. 2. 2. 2 精製

ろ過等により菌体及び菌体残渣を除き、限外ろ過その他適当
な方法により精製し、精製CRM₁₉₇とする。精製CRM₁₉₇につ
いて、3. 2 の試験を行う。

2. 2. 3 ポリサッカライド - CRM₁₉₇ 結合体

精製ポリサッカライドを適当な酸化剤により酸化し、活性化ポリサッカライドとする。適当な還元剤により、活性化ポリサッカライドと精製CRM₁₉₇を結合させ、これを精製し、原液とする。
原液について、3. 3の試験を行う。

2. 3 最終バルク

各莢膜血清型の原液を適当な溶液で希釈混合し、アルミニウム塩を加えて最終バルクとする。

3 試験

3. 1 精製ポリサッカライドの試験

各莢膜血清型の精製ポリサッカライドについて、次の試験を行う。

3. 1. 1 ポリサッカライド確認試験

核磁気共鳴スペクトル測定法（¹H）その他適当な方法により試験を行うとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 2 精製CRM₁₉₇の試験

精製CRM₁₉₇について、次の試験を行う。

3. 2. 1 ジフテリア毒素否定試験

ADPリボシルトランスフェラーゼ活性試験又はV e r o細胞毒性試験を行う。ただし、製造工程のバリデーション並びに適切な工程管理及び品質管理の試験検査に関する記録によりジフテリア毒素活性が否定される場合はこの限りではない。

3. 2. 1. 1 ADPリボシルトランスフェラーゼ活性試験

¹⁴C標識したニコチンアミドアデニンジヌクレオチドを用いて、検体及びジフテリア毒素のADPリボシルトランスフェラーゼ活性を求めるとき、ジフテリア毒素に対する検体の活性は承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 2. 1. 2 V e r o細胞毒性試験

検体及びジフテリア毒素溶液を適当な培地で承認された濃度に希釈し、試料溶液及び比較液とする。V e r o細胞に適当な培地を加えた後、試料溶液及び比較液を接種し、適当な条件下

で培養する。各培養液に適当な酵素及び発光基質を加え、発光量を求めるとき、細胞毒性は承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 2. 2 純度試験

サイズ排除クロマトグラフィーその他適当な方法によりCRM¹⁹⁷の純度を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3 原液の試験

各^{きょう}膜血清型の原液について、次の試験を行う。

3. 3. 1 遊離ポリサッカライド試験

サイズ排除クロマトグラフィーその他適当な方法により遊離ポリサッカライド含量を求め、3. 3. 4で得られた総ポリサッカライドに対する遊離ポリサッカライドの割合を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 2 遊離たん白質試験

キャピラリー電気泳動法その他適当な方法により総たん白質に対する遊離たん白質の割合を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 3 シアン化物試験

液体クロマトグラフィーその他適当な方法によりシアン濃度を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 4 総ポリサッカライド含量試験

サイズ排除クロマトグラフィーその他適当な方法により総ポリサッカライド含量を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 5 平均分子量測定試験又は分子量分布試験

サイズ排除クロマトグラフィーその他適当な方法により平均分子量又は分子量分布を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 6 ポリサッカライド／たん白質比試験

サイズ排除クロマトグラフィーその他適当な方法によりたん白

質含量を求める。3. 3. 4の試験で得られた総ポリサッカライド含量を用い、総たん白質含量に対する総ポリサッカライド含量の比を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 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、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 8 無菌試験又は微生物限度試験

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、製剤化工程の工程管理により小分製品の品質の恒常性を確保できる場合は、無菌試験に代えて日本薬局方一般試験法の微生物限度試験法を準用して試験することもできる。微生物限度試験法を準用して試験するとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 9 血清学的同定試験

免疫学的方法により、各莢膜血清型ポリサッカライドの確認を行う。

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 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、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 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。

3. 4. 3 アルミニウム含量試験

検体に適当な酸を加えて溶かしたものを試料溶液として、一般試験法のアルミニウム定量法その他適当な方法により求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 4. 4 ポリサッカライド含量試験

酵素免疫測定法その他適当な方法により各莢膜血清型ポリサ

<p><u>ッカライド含量を求めるとき，承認された判定基準に適合しな なければならない。</u></p> <p><u>3. 4. 5 表示確認試験</u></p> <p><u>免疫学的方法その他適当な方法により，各莢^{きょう}膜血清型ポリサ ッカライドの確認を行う。</u></p> <p><u>4 そ の 他</u></p> <p><u>4. 1 別名</u></p> <p><u>本医薬品各条の別名は「15 価肺炎球菌結合型ワクチン」とす る。</u></p> <p>(略)</p>	(略)
--	-----

医薬品各条の部肺炎球菌ワクチンの条3・1・1を次のように改める。

3. 1. 1 ポリサッカライド確認試験

核磁気共鳴スペクトル測定法 (^1H) その他適当な方法により試験を行うとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

生物学的製剤基準の一部を改正する件（案）（概要）

令和 4 年 8 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 項の規定に基づき、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。）により示されている。
- 今後、薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会（令和 4 年 7 月開催予定）における議論を踏まえ、基準告示について所要の改正を行う。

2 改正の内容

- 基準告示医薬品各条について、以下の改正を行う。
 - （1）「細胞培養痘そうワクチン」「乾燥細胞培養痘そうワクチン」の基準について、所要の改正を行う。
 - （2）「痘そうワクチン（痘苗）」「乾燥痘そうワクチン（乾燥痘苗）」の基準を削除する。

3 根拠規定

法第 42 条第 1 項

4 適用期日等

告示日：令和 4 年 9 月（予定）

適用期日：告示日

(傍線部分は改正部分)

改 正 後	改 正 前
<p>(略)</p> <p>(削る)</p> <p>医薬品各条</p>	<p>医薬品各条</p> <p>(略)</p> <p>痘そうワクチン (痘苗)</p> <p>1 <u>本質及び性状</u></p> <p><u>本剤は、生ワクチニアウイルス（以下「ウイルス」という。）を含む白色ないし灰色の混濁した液剤である。</u></p> <p>2 <u>製 法</u></p> <p>2. 1 <u>原 材 料</u></p> <p>2. 1. 1 <u>製造用株</u></p> <p><u>本剤の製造に適当と認められたウイルス株を用いる。</u></p> <p>2. 1. 2 <u>動物</u></p> <p><u>ウシ又はヒツジを用いる。</u></p> <p><u>動物は、使用前 14 日以上観察して異常を示さず、かつ、ツベルクリン反応及びブルセラ凝集反応がいずれも陰性でなければならない。</u></p> <p>2. 2 <u>接 種</u></p> <p><u>動物の表皮を消毒して乱切し、ウイルスを接種する。接種後、接種部位の表面を適当な抗生物質で処理することができる。</u></p> <p>2. 3 <u>粗 苗</u></p> <p><u>ウイルスを接種した後、生ずる痘疱組織（以下「粗苗」という。）を採取する。粗苗の採取に先立って接種部位の洗浄を繰り返し、抗生物質の残留がないようにした後、動物を放血致死させる。</u></p> <p><u>粗苗を採取した後、動物を剖検する。このとき、動物がワクチニアウイルスの感染以外の伝染性疾患にかかっていることを認めた場合は、その動物から採取した粗苗は用いてはならない。</u></p> <p>2. 4 <u>最終バルク</u></p>

粗苗に 50w／v %グリセリン溶液等を加えて磨砕し，遠心等によって組織粗片を除いて作る．

この際，フェノールを 0.5w／v %以下に，また適当な安定剤を加えることができる．ただし，抗生物質を加えてはならない．

最終バルクについて 3. 1 の試験を行う．

3 試 験

3. 1 最終バルクの試験

3. 1. 1 総菌数試験

3. 2. 1 を準用する．

3. 1. 2 大腸菌否定試験

3. 2. 2 を準用する．

3. 1. 3 溶血レンサ球菌否定試験

3. 2. 3 を準用する．

3. 1. 4 ブドウ球菌否定試験

3. 2. 4 を準用する．

3. 1. 5 炭疽菌否定試験

3. 2. 5 を準用する．

3. 1. 6 病原性クロストリジウム否定試験

3. 2. 6 を準用する．

3. 2 小分製品の試験

小分製品について，次の試験を行う．その場合，3. 2. 2，3. 2. 3，3. 2. 4，3. 2. 5 及び 3. 2. 6 の試験は，通常，それぞれ 3. 1. 2，3. 1. 3，3. 1. 4，3. 1. 5 及び 3. 1. 6 の試験をもって代行する．

3. 2. 1 総菌数試験

検体を生理食塩液で 20 倍に薄めたものを試料とする．

ペトリ皿 5 枚以上に，1 枚当たり試料 1 mL を入れ，これに溶かして約 45℃に冷却したチオグリコール酸カンテン培地を加えて振り混ぜ，平板に固める．この平板を 25±1℃で 48 時間，次いで 31±1℃で 48 時間，更に 36±1℃で 24 時間培養して生じる細菌集落の数を測定し，1 枚当たりの平均値を求める．

この平均値に 20 を乗じて検体 1 mL 中の総菌数とするとき、その値は、500 未満でなければならない。

3. 2. 2 大腸菌否定試験

検体を生理食塩液で 100 倍に薄めたものを試料とする。

E C 培地 3 本以上に、1 本当たり試料 1 mL を植え、 44.5 ± 0.2 °C で 48 時間培養して観察する。この間、ガスの発生を認めてはならない。

3. 2. 3 溶血レンサ球菌否定試験

検体をペプトン食塩緩衝液で 100 倍に薄めたものを試料とする。

ペトリ皿 3 枚以上に、1 枚当たり試料 1 mL を入れ、これに血液カンテン培地を加えて振り混ぜ、平板に固める。この平板を 37 ± 1 °C で 48 時間培養して観察する。この間、 β 溶血を示し、かつ、グラム染色鏡検するときレンサ球菌の形態を示し、更にランスフィールド法による血清学的試験によって A 群に属すると認められる菌の集落を生じてはならない。

3. 2. 4 ブドウ球菌否定試験

検体をブレインハート・インヒュジョン培地で 10 倍に薄めたものを試料とする。

血液カンテン培地 3 枚以上に、1 枚当たり試料 0.1 mL を植え、 37 ± 1 °C で 48 時間培養して観察する。この間、ブドウ球菌の疑いのある性状を示し、かつ、グラム染色鏡検するときブドウ球菌の形態を示し、更にブレインハート・インヒュジョン培地に培養するときコアグラゼ陽性である菌の集落を生じてはならない。

上記の血液カンテン培地で試験に支障のある場合は、マンニト・食塩カンテン培地を用いる。

3. 2. 5 炭疽菌否定試験

普通カンテン平板培地 5 枚以上に、1 枚当たり検体 0.1 mL を植え、 37 ± 1 °C で 48 時間培養して観察する。この間、グラム陽性の大型桿菌で、芽胞染色試験が陽性であり、かつ、ガンマファージ感受性の菌の集落を生じてはならない。

3. 2. 6 病原性クロストリジウム否定試験

15mL ずつ分注した液状チオグリコール酸培地 I 10 本以上に、1 本当たり検体 0.15mL を植え、 $64.5 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ で 1 時間加温した後、 $37 \pm 1^{\circ}\text{C}$ で 7 日間培養して観察する。この間、菌の増殖を認めてはならない。

ただし、菌の増殖を認めた場合は、その試験管の菌をコロンビアカンテン培地及びツァイスラードウ糖血液カンテン培地に植えて嫌気培養を行い、クロストリジウムの集落を生じたときは、これをクックド・ミート培地に植えて培養したものについて動物試験を行う。この際、動物が破傷風、ボツリヌス中毒その他の病原性クロストリジウムによる感染症状を示さない場合は、この試験に適合とする。

この動物試験においては、1 種類の菌について体重 300～400 g のモルモット 2 匹以上及び 4 週齢のマウス 5 匹以上を用い、培養菌液を試料として、モルモットには 1 匹当たり試料 0.5mL、またマウス 1 匹当たり 0.2mL をそれぞれ 4 w/v % 塩化カルシウム溶液 0.1mL と混合して筋肉内注射して 7 日間観察する。

3. 2. 7 力価試験

発育鶏卵の漿尿膜上におけるポック形成単位数測定法による。

3. 2. 7. 1 材料

検体及び参照痘そうワクチン（以下「参照品」という。）を用いる。これらの希釈は、0.2w/v %ゼラチン加里ン酸塩緩衝塩化ナトリウム液による。

3. 2. 7. 2 試験

検体及び参照品をそれぞれ希釈して、適当な 3 段階以上ずつの対数的段階希釈（以下「検体希釈」及び「参照希釈」という。）を作る。

11～12 日齢ふ化卵に人工気室を作ったもの 10 個以上を 1 群とする。検体希釈及び参照希釈の各段階に 1 群ずつを用い、1 個当たり希釈 0.1mL をそれぞれ漿尿膜上に接種して、 36 ± 1

(削る)

℃に 48～72 時間置いた後、生じるポックを観察する。大部分が 10 個以上の容易に計測できる数のポックを生じた検体希釈及び参照希釈のそれぞれの 1 段階に用いた群についてポック数を測定して 1 個当たりの平均数を求める。

この値と、その段階の希釈並びに接種量とから検体及び参照品の各 1 mL の含むポック形成単位数を算定する。

この際、参照品は、それに付された単位数をほぼ示さなければならない。

3. 2. 7. 3 判定

検体 1 mL の含むポック形成単位数は、 $10^{7.7}$ 以上でなければならない。

3. 2. 8 表示確認試験

ふ化鶏卵の尿膜上におけるポック形成及び抗ワクチニア免疫血清による中和試験によって行う。

4 貯法及び有効期間

4. 1 貯 法

倉出し前は、 -15°C 以下、倉出し後は、 5°C 以下とする。

4. 2 有効期間

1 年とする。ただし、倉出し後は、3 箇月以内とする。

5 その他

5. 1 毛細管入り製剤

ガラス毛細管入り製剤にあつての、内容量の記載は、例えば「10 人分 5 本入」のようにする。なお、1 人分は約 0.01mL とする。

5. 2 表示事項

倉出し年月日

乾燥痘そうワクチン（乾燥痘苗）

1 本質及び性状

本剤は、生ワクチニアウイルス（以下「ウイルス」という。）を含む乾燥製剤である。溶剤を加えるとき、白色ないし灰色の懸濁液となる。

2 製 法

2. 1 原 材 料

2. 1. 1 製造用株

痘そうワクチン 2. 1. 1 を準用する.

2. 1. 2 動物

痘そうワクチン 2. 1. 2 を準用する.

2. 2 接 種

痘そうワクチン 2. 2 を準用する.

2. 3 粗 苗

痘そうワクチン 2. 3 を準用する.

2. 4 最終バルク及び乾燥

粗苗に適量の緩衝性溶液を加えて磨砕し、遠心その他の操作を行った後、適当な安定剤等を加えて作り、分注、凍結乾燥する

—

この際、抗生物質を加えてはならない. また、表示に従って溶解するとき、フェノールを 0.5w / v % 以下になるように添加することができる.

最終バルクについて、3. 1 の試験を行う.

3 試 験

3. 1 最終バルクの試験

痘そうワクチン 3. 1 を準用する.

3. 2 小分製品の試験

小分製品について、次の試験を行う. その場合、3. 2. 3, 3. 2. 4, 3. 2. 5, 3. 2. 6 及び 3. 2. 7 の試験は、通常、それぞれ 3. 1. 2, 3. 1. 3, 3. 1. 4, 3. 1. 5 及び 3. 1. 6 の試験をもって代行する.

3. 2. 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. 2 総菌数試験

痘そうワクチン 3. 2. 1 を準用する.

3. 2. 3 大腸菌否定試験

痘そうワクチン 3. 2. 2 を準用する.

3. 2. 4 溶血レンサ球菌否定試験

痘そうワクチン 3. 2. 3 を準用する.

3. 2. 5 ブドウ球菌否定試験

痘そうワクチン 3. 2. 4 を準用する.

3. 2. 6 炭疽菌否定試験

痘そうワクチン 3. 2. 5 を準用する.

3. 2. 7 病原性クロストリジウム否定試験

痘そうワクチン 3. 2. 6 を準用する.

3. 2. 8 力価試験

痘そうワクチン 3. 2. 7 を準用する.

3. 2. 9 安定性試験

乾燥製剤を $37 \pm 1^{\circ}\text{C}$ に 4 週間置いた後, 3. 2. 8 を準用して試験するとき, 1 mL 中のポック形成単位数は, 加温前の値の $1/10$ 以上であり, かつ, $10^{7.7}$ 以上でなければならない.

3. 2. 10 表示確認試験

痘そうワクチン 3. 2. 8 を準用する.

4 貯法及び有効期間

4. 1 貯 法

倉出し前は, 5°C 以下, 倉出し後は, 10°C 以下とする.

4. 2 有効期間

力価試験合格後 2 年とする. ただし, 倉出し後は 1 年以内とする.

5 その他

5. 1 溶剤の添付

添付する溶剤は, 適当な濃度のグリセリン又は他の粘稠剤を含むものとする.

この溶剤は, 抗生物質を含まず, 溶剤の内容量は, 1 人分を 0.01mL とする.

5. 2 表示事項

細胞培養痘そうワクチン

1 ～ 3 (略)

(削る)

(削る)

乾燥細胞培養痘そうワクチン

1 ～ 3 (略)

(削る)

(削る)

痘そうワクチン 5. 2 を準用する.

細胞培養痘そうワクチン

1 ～ 3 (略)

4 貯法及び有効期間

4. 1 貯 法

倉出し前は, -15°C 以下, 倉出し後は, 5°C 以下とする.

4. 2 有効期間

1 年とする. ただし, 倉出し後は, 3 箇月とする.

5 その他

5. 1 毛細管入り製剤

毛細管入り製剤にあつての内容量の記載は, 例えば「10 人分

5 本入り」のようにする. なお, 1 人分は約 0.01mL とする.

5. 2 表示事項

倉出し年月日

5. 3 添付文書等記載事項

ウイルス培養に抗生物質又は着色剤を用いた場合は, それらの
名称及び分量

乾燥細胞培養痘そうワクチン

1 ～ 3 (略)

4 貯法及び有効期間

4. 1 貯 法

-20°C 以下とする.

4. 2 有効期間

4 年とする.

5 その他

5. 1 溶剤の添付

添付する溶剤は, 適当な濃度のグリセリン又は他の粘稠剤を含
むものとする.

この溶剤は, 抗生物質を含まず, 溶剤の内容量は, 1 人分を
0.01mL とする.

5. 2 添付文書等記載事項

	<u>ウイルス培養に抗生物質又は着色剤を用いた場合は、それらの名称及び分量</u>
--	---

令和4年8月29日 医薬品第二部会 承認条件に係る報告書の審査結果

報告議題	販売名	承認取得者名	一般名	効能・効果	用法・用量	承認条件(今回対象となるもの)	承認年月日	審査結果
8	タルグレチンカプセル75mg	株式会社ミノファージェン製薬	ベキサロテン	皮膚T細胞性リンパ腫	通常、成人にはベキサロテンとして1日1回300 mg/m ² (体表面積)を食後経口投与する。なお、患者の状態で適宜減量する。	国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。	平成28年1月22日	機構は、提出された資料から、承認条件である製造販売後調査が実施され、患者背景、安全性及び有効性に係る情報が収集されていること、収集された情報に基づいて本剤の適正使用に必要な措置が講じられていることから、承認条件である「国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。」については対応されたものと判断した。

令和４年８月29日医薬品第二部会報告品目（再審査結果）

番号	販売名	申請者名	一般名又は有効成分名	再審査に係る効能・効果	承認年月日	再審査期間	再審査結果	備考
1	キュビシン静注用350mg	MSD株式会社	ダプトマイシン	<適応菌種> ダプトマイシンに感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA） <適応症> 敗血症、感染性心内膜炎、深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染	1. 平成23 年7月1日 2. 平成25 年8月20日（用法の変更）	1. 10年 2. 1.の残余期間（平成25年8月20 日～令和3 年6 月30 日）	カテゴリー1	—
2	ソマチュリン皮下注120mg	帝人ファーマ株式会社	ランレオチド酢酸塩	膵・消化管神経内分泌腫瘍	平成29年7月3日（効能・効果の追加）	4年	カテゴリー1	—
3	ユニタルク胸膜腔内注入用懸濁剤4g	ノーベルファーマ株式会社	タルク	悪性胸水の再貯留抑制	平成25年9月20日	8年	カテゴリー1	—

再審査の評価終了後の最適使用推進ガイドラインの改訂について（案）

医薬品審査管理課

1. 本制度の趣旨

医薬品は、添付文書等に基づいた適正な使用が求められる。また、昨今、革新的かつ非常に高額な医薬品が登場しているが、こうした医薬品に対して、国民負担や医療保険財政に与える影響が懸念されており、経済財政運営と改革の基本方針 2016 においても、革新的医薬品の使用の最適化推進を図ることとされている。

そのため、2017 年以降、新規作用機序を有する革新的な医薬品については、当該医薬品の最適な使用を推進する観点から必要な患者及び医療機関等の要件、考え方及び留意事項を示す最適使用推進ガイドライン（以下「GL」という。）を審査と並行して作成しているところ。

2. 改定の背景と方針

<背景>

- 2017 年以降、新規作用機序の革新的医薬品について、最新の科学的見地に基づく最適な使用を推進する観点から、GL を作成し、現在 40 本を超える GL を作成してきた。
- GL 作成後も、効能・効果及び/又は用法・用量の追加・変更、添付文書改訂の都度それらの反映等のメンテナンスが継続的に行われてきており、外部専門家による作成検討会を実施してきた。
- 再審査期間を終え、有効性及び安全性に関する情報が十分に蓄積された品目/効能・効果に関しては、事務的な手続きの簡略化を目的とし、最適使用推進ガイドラインの簡略化（以下、簡略化した GL を「簡略版 GL」という。）を行うこととしたい。

<方針>

- 簡略版 GL の対象：再審査の評価が終了した品目/効能・効果
- 簡略版 GL への切り替え時期：再審査の評価が終了した以降の一部変更承認時又は添付文書改訂時
- GL と簡略版 GL の記載内容の比較：

GL	簡略版 GL
1. はじめに ・最適 GL 作成にあたって協力された学会名 ・医薬品名 ・対象となる効能・効果、用法・用量等	1. はじめに (同左)
2. 本剤の特徴、作用機序	(削除) ※原則、添付文書と同一のため ただし、3. 臨床成績については、コンプリメンタリー診断を設定する場合には、当該診断に係る部分集団解析を最適 GL にのみ記載。
3. 臨床成績	
4. 施設について ・施設要件 ・医師要件 ・副作用への対応等	2. 施設について (同左)
5. 投与対象となる患者 ・有効性が示された投与対象となる患者並びに投与対象とならない患者及び使用方法 ・安全性に関する事項	3. 投与対象となる患者 (同左)
6. 投与に際して留意すべき事項	6. 投与に際して留意すべき事項 (削除) ※原則、添付文書と同一のため

- GL の策定に伴う保険適用上の留意事項との関係：従前の GL と同様

3. 手続き

- 簡略版 GL 案の検討を医薬品審査管理課で行い申請者に確認を行う。

- 対象医薬品の承認について報告する薬事・食品衛生審議会の部会で簡略版 GL 案を事務局が説明、了承を得る。
- 中央社会保険医療協議会（以下「中医協」）総会で簡略版 GL 案を事務局が報告、了承を得る。
※ 簡略版 GL への切り替え後における効能追加等の一部変更承認に伴う簡略版 GL の改定の場合には、中医協には事後的に報告する。
- 対象医薬品の一部変更承認時、添付文書改訂時等に、保険適用上の留意事項と簡略版 GL を通知。