

厚生労働省発薬食第 0518013 号
平成 17 年 5 月 18 日

薬事・食品衛生審議会会長
井村 伸正 殿

厚生労働大臣 尾辻 秀久

諮 問 書

生物学的製剤基準（平成16年3月厚生労働省告示第155号）の一部を改正し、「乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン」の基準を新たに定めることについて、別紙のとおり、薬事法（昭和35年法律第145号）第42条第1項の規定に基づき、貴会の意見を求めます。

生物学的製剤基準（案）

乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン（案）

1 本質及び性状

本剤は、弱毒生麻しんウイルス(以下「麻しんウイルス」という。)及び弱毒生風しんウイルス(以下「風しんウイルス」という。)を含む乾燥製剤である。溶剤を加えるときは、無色又は帯赤色の澄明な液剤となる。

2 製法

2.1 原材料

乾燥弱毒生麻しんワクチン2.1及び乾燥弱毒生風しんワクチン2.1をそれぞれ準用する。

2.2 原液

乾燥弱毒生麻しんワクチン2.2及び乾燥弱毒生風しんワクチン2.2をそれぞれ準用する。

2.3 最終バルク及び乾燥

乾燥弱毒生麻しんワクチン原液及び乾燥弱毒生風しんワクチン原液を適量ずつ混合し、必要あれば希釈して最終バルクを作る。この際、適当な安定剤等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。

最終バルクを分注、凍結乾燥する。

最終バルクについて、3.4の試験を行う。

3 試験

3.1 個体別培養細胞試験

乾燥弱毒生麻しんワクチン3.1及び乾燥弱毒生風しんワクチン3.1をそれぞれ準用する。

3.2 ウイルス浮遊液の試験

乾燥弱毒生麻しんワクチン3.2及び乾燥弱毒生風しんワクチン3.2をそれぞれ準用する。

3.3 原液の試験

乾燥弱毒生麻しんワクチン3.3及び乾燥弱毒生風しんワクチン3.3をそれぞれ準用する。

3.4 最終バルクの試験

3.4.1 染色試験

一般試験法の染色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. 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 ウイルス含量試験

3. 5. 3を準用して、ウイルス含量を測定する。

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。

3. 5 小分製品の試験

小分製品について、次の試験を行う。

3. 5. 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. 5. 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. 5. 3 力価試験

適当な培養細胞を用いて検体 0.5mL 中の PFU、FFU 又は CCID₅₀ を測定するとき、麻しんウイルスの値は 5000 以上、風しんウイルスの値は 1000 以上でなければならない。

3. 5. 4 表示確認試験

適当な培養細胞に検体を接種し培養した後、蛍光抗体法等によって行う。

4 貯法及び有効期間

貯法は、5℃以下とする。

有効期間は、1年とする。

5 その他

5. 1 溶剤の添付

添付する溶剤は、注射用水とする。

5. 2 添付文書等記載事項

1. 製造用株の名称
2. ウイルス培養に用いた培養細胞の種類
3. 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
4. 安定剤を使用した場合は、その名称及び分量
5. 次の用法及び用量

通常、0.5mL を 1 回皮下に注射する。

[参考]

生物学的製剤基準医薬品各条「乾燥弱毒生風しんワクチン」

1 本質及び性状

本剤は、弱毒生風しんウイルス（以下「ウイルス」という。）を含む乾燥製剤である。溶剤を加えるときは、無色又は帯赤色の澄明な液剤となる。

2 製法

2. 1 原材料

2. 1. 1 製造用株

本剤の製造に相当と認められたウイルス株を用いる。ただし、本剤に含まれるウイルスは、その株が相当と認められた後、定められた培養条件の下で継代を行い、かつ、その継代数が5代を超えてはならない。

2. 1. 2 卵及び動物

ウイルスの培養に用いる腎臓^{じん}は、健康なウサギから採取する。動物は、屠殺前、7日間以上健康管理を行い、発熱その他の異常を認めず、剖検時サルモネラ症、結核、仮性結核、粘膜腫瘍病が陰性であり、本剤の製造に支障のあるその他の病変を認めてはならない。ウイルスの培養に用いるウズラ胚は、伝染性の疾患に感染していないウズラに由来したものでなければならない。

2. 1. 3 培養液

細胞培養液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少量の抗生物質を加えることができる。ただし、ペニシリンは用いてはならない。

細胞増殖因子として異種血清又はその画分を用いたときは、最終バルク中の血清アルブミン含量が1用量当たり50ng未満となるように、途中の操作を加えなければならない。

ウイルス培養液には、0.002w/v%以下のフェノールレッド、適当な安定剤及び必要最少量の抗生物質を加えることができる。ただし、異種血清若しくはその画分あるいはペニシリンを加えてはならない。

2. 2 原液

2. 2. 1 細胞培養

細胞培養は、動物の個体別に行い、ウイルスの接種前に培養細胞を観察するとき、細胞変性を認めてはならない。

ウサギ腎細胞^{じん}を用いる場合には、同腹で、かつ、1回に処理した細胞を個体別培養細胞とみなしてもよい。

ウズラ胚細胞を用いる場合には、1回に処理した細胞を個体別培養細胞とみなす。

個体別培養細胞について、3. 1の試験を行う。

2. 2. 2 ウイルス浮遊液

個体別培養細胞で培養したウイルス浮遊液を集めて個体別ウイルス浮遊液とする。

個体別ウイルス浮遊液について、3. 2. 1の試験を行う。個体別ウイルス浮遊液を合

わせてろ過前ウイルス浮遊液とする。この際、適当な安定剤を加えることができる。

ろ過前ウイルス浮遊液について、3. 2. 2の試験を行う。

2. 2. 3 ろ過

ろ過前ウイルス浮遊液に遠心、ろ過等の操作を行い、細胞を除いて適当に混合し原液とする。原液について、3. 3の試験を行う。

2. 3 最終バルク及び乾燥

原液を必要あれば希釈して最終バルクを作る。この際、適当な安定剤等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。

最終バルクを分注、凍結乾燥する。

最終バルクについて、3. 4の試験を行う。

3 試験

3. 1 個体別培養細胞試験

個体別培養細胞の25%に当たる量又は500mLに相当する量を対照培養細胞とし、これについて、次の試験を行う。

3. 1. 1 培養観察

対照培養細胞を、ウイルスを接種することなく、ウイルス培養と同じ条件で培養するとき、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、観察期間中、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できなくなってはならない。

3. 1. 2 培養細胞による試験

観察期間の終わりに、対照培養細胞のそれぞれの容器から維持液を採り、必要あれば混合して試料とし、3. 3. 3. 2を準用して試験するとき、適合しなければならない。

3. 2 ウイルス浮遊液の試験

3. 2. 1 個体別ウイルス浮遊液の試験

3. 2. 1. 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. 1. 2 外来性ウイルス等否定試験

3. 3. 3. 2を準用する。この場合、必要あれば検体をあらかじめ、ウサギ腎細胞由来ウイルス浮遊液の場合には、ヒト、サル及びウサギ以外の動物、ウズラ胚細胞由来ウイルス浮遊液の場合には、ヒト、サル、ニワトリ及びウズラ以外の動物で作った抗風しんウイルス免疫血清で処理してウイルスを中和したものについて行う。

3. 2. 2 ろ過前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、マイコプラズマ否定試験法及び結核菌培養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。ただし、結核菌培養否定試験法の準用においては、検体25mLを遠心し、生理食塩液で再浮遊して5mLとしたものを試料とする。

3. 3 原液の試験

以下の記載において、ウサギ由来原液とは、ウサギ腎細胞由来ウイルス浮遊液による原液を、またウズラ由来原液とはウズラ胚細胞由来ウイルス浮遊液による原液をそれぞれいう。

原液を最終バルクと同濃度に希釈して試料とする。

3. 3. 1 染色試験

一般試験法の染色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. 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. 3. 3 外来性ウイルス等否定試験

必要あれば、3. 2. 1. 2を準用して、ウイルスを中和したものについて行う。

3. 3. 3. 1 動物接種試験

3. 3. 3. 1. 1 成熟マウス接種試験

4～5週齢のマウス10匹以上に、1匹当たり試料0.5mLを腹腔内、0.03mLを脳内にそれぞれ注射して21日間観察する。この間、いずれの動物も外来性の病原体による感染を示してはならず、また動物の80%以上は生き残らなければならない。

3. 3. 3. 1. 2 乳のみマウス接種試験

生後24時間以内の乳のみマウスに、1匹当たり試料0.1mLを腹腔内、0.01mLを脳内にそれぞれ注射して14日間観察する。注射後1日以内に死亡したマウスは判定対象より除き、この間、20匹以上のいずれの乳のみマウスも外来性の病原体による感染を示してはならず、また動物の80%以上は生き残らなければならない。

3. 3. 3. 1. 3 モルモット脳内接種試験

体重300～400gのモルモット5匹以上に、1匹当たり試料0.1mLを脳内に注射して14日間観察する。この間、いずれの動物も外来性の病原体による感染を示してはならず、また動物の80%以上は生き残らなければならない。

3. 3. 3. 1. 4 ウサギ接種試験

ウサギ由来原液についてのみ行う。

体重1.5～2.5kgのウサギ5匹以上に、1匹当たり試料1.0mLを多数の部位の皮内に、9mLを皮下にそれぞれ注射して35日間観察する。この間、いずれの動物も外来性ウイルスによる感染を示してはならず、また動物の80%以上は生き残らなければならない。

3. 3. 3. 2 培養細胞接種試験

3. 3. 3. 2. 1 ヒト培養細胞接種試験

試料10mLをヒト由来培養細胞に接種して、7日間培養後に継代培養してさらに7日間観察する。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。

3. 3. 3. 2. 2 ウサギ腎培養細胞接種試験

ウサギ由来原液についてのみ行う。

試料10mLをウサギ腎初代培養細胞に接種して14日間観察する。更に、14日目の培養細

胞を凍結融解して、別のウサギ腎初代培養細胞に継代接種し、14日間観察した後に、モルモット及びニワトリ赤血球を加えて、血球吸着の起こらないことを確認する。

また、これらの観察期間中に外来性ウイルスによる細胞変性を認めてはならない。

3. 3. 3. 2. 3 ニワトリ胚初代培養細胞接種試験

ウズラ由来原液についてのみ行う。

試料 25mL をニワトリ胚初代培養細胞に接種し、3代継代培養の後、ニワトリ白血病ウイルスを酵素免疫測定法等の適当な方法により検出を行うとき、その存在を認めてはならない。

また、3代継代培養した細胞について、抗細網内皮症ウイルス免疫血清を用いて蛍光抗体直接法により染色を行うとき、細網内皮症ウイルス抗原の存在を認めてはならない。

3. 3. 3. 2. 4 ウズラ胚初代培養細胞接種試験

ウズラ由来原液についてのみ行う。

試料 5 mL をウズラ胚初代培養細胞に接種して 14 日間観察する。更に、14 日目の培養細胞を凍結融解して、別のウズラ胚初代培養細胞に継代接種し、14 日間観察した後にモルモット及びニワトリ赤血球を加えて、血球吸着の起こらないことを確認する。

また、これらの観察期間中に外来性ウイルスによる細胞変性を認めてはならない。

3. 3. 3. 2. 5 ニワトリ腎初代培養細胞接種試験

ウズラ由来原液についてのみ行う。

試料 5 mL をニワトリ腎初代培養細胞に接種して 14 日間観察する。更に、14 日目の培養細胞を凍結融解して、別のニワトリ腎初代培養細胞に継代接種し、14 日間観察した後にモルモット及びニワトリ赤血球を加えて、血球吸着の起こらないことを確認する。

また、これらの観察期間中に外来性ウイルスによる細胞変性を認めてはならない。

3. 3. 3. 3 ニワトリ卵接種試験

ウズラ由来原液についてのみ行う。

10～11日齢の卵20個以上に、1個当たり試料0.25mLを瘻尿膜上に接種して3日間観察する。また、同齢の卵20個以上に、1個当たり試料0.25mLを尿膜腔内に注射して3日間観察する。更に6～7日齢の卵20個以上に、1個当たり試料0.25mLを卵黄嚢内に注射して12日間観察する。接種または注射後1日以内に死亡した卵は判定対象より除く。

これらの試験の間、いずれの卵にも外来性ウイルスの存在による変化を認めてはならず、また卵の80%以上は生き残らなければならない。更に死んだ卵からの試料を10個以上の卵に同様の経路で接種または注射し、上と同様に観察する。これらの試験の間、いずれの卵にも外来性ウイルスの存在による変化を認めてはならず、また卵の80%以上は生き残らなければならない。

3. 3. 4 同定試験

試料を適当な培養細胞を用いて増殖させるとき、その増殖は、抗風しんウイルス免疫血清によって中和されなければならない。

3. 3. 5 神経毒力試験

試験には風しんウイルスに対する抗体の証明されないマカカ (*Macaca*) 属又はセルコピテクス (*Cercopithecus*) 属のサルを用いる。

サル 10 匹以上に、1 匹当たり検体 0.5mL ずつを左右各半球視床内に、0.25mL を小脳延髄槽内にそれぞれ注射して 21 日間観察する。この間、いずれの動物も麻痺その他の神経系の障害を示してはならず、かつ動物の 80%以上は生き残らなければならない。ただし、いずれの動物も接種ウイルスあるいは接種材料中の外来性微生物に基づく異常な臨床症状及び死亡を認めてはならない。更に、観察期間終了時に剖検を行うとき、試験動物の中枢神経組織に接種ウイルス若しくは接種材料中の外来性微生物に基づく異常な病変を認めてはならない。尚、臨床的あるいは病理組織学的に免疫不全を示唆する所見若しくは明らかな免疫学的な基礎疾患を認めた動物については判定対象から除外する。同じウイルス株から由来した製剤の連続した試験において、すべての動物についての試験の成績、すなわち、病変の性質、病変の強さ、病変の広がり並びに観察期間中の症状等を統合して比較評価するとき、各試験間で明らかな差があってはならない。

本剤の製造に相当と認められたウイルス株から由来した製剤の連続した 5 回の製品において神経毒力のないことが確認された場合には、当該ウイルス株由来の以後の製品については本試験を省くことができる。

3. 3. 6 マーカー試験

体重 300~400g のモルモット 10 匹以上に、1 匹当たり検体 1000~10000PFU、FFU 又は CCID₅₀ を皮下に注射する。35 日後に採血して血中抗体を測定するとき、動物の 80%以上は風しんに対する抗体を発現してはならない。

3. 3. 7 ウイルス含量試験

3. 5. 3 を準用して、ウイルス含量を測定する。

3. 4 最終バルクの試験

3. 4. 1 染色試験

一般試験法の染色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. 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 ウイルス含量試験

3. 5. 3 を準用して、ウイルス含量を測定する。

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。

3. 5 小分製品の試験

小分製品について、次の試験を行う。

3. 5. 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. 5. 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. 5. 3 力価試験

適当な培養細胞を用いて検体 0.5mL 中の PFU、FFU 又は CCID₅₀ を測定するとき、その値は 1000 以上でなければならない。

3. 5. 4 表示確認試験

適当な培養細胞に検体を接種し培養した後、蛍光抗体法等によって行う。

4 貯法及び有効期間

貯法は、5℃以下とする。

有効期間は、1年とする。

5 その他

5. 1 溶剤の添付

添付する溶剤は、注射用水とする。

5. 2 添付文書等記載事項

1. 製造用株の名称
2. ウイルス培養に用いた培養細胞の種類
3. 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
4. 安定剤を使用した場合は、その名称及び分量
5. 次の用法及び用量

通常、0.5mL を 1 回皮下に注射する。

[参考]

生物学的製剤基準医薬品各条「乾燥弱毒生麻しんワクチン」

1 本質及び性状

本剤は、弱毒生麻しんウイルス（以下「ウイルス」という。）を含む乾燥製剤である。溶剤を加えるときは、無色又は帯赤色の澄明な液剤となる。

2 製法

2. 1 原材料

2. 1. 1 製造用株

本剤の製造に相当と認められたウイルス株を用いる。ただし、本剤に含まれるウイルスは、その株が相当と認められた後、定められた培養条件の下で継代を行い、かつ、その継代数が5代を超えてはならない。

2. 1. 2 ニワトリ

ウイルスの培養に用いるニワトリ胚は、伝染性の疾患に感染していないニワトリに由来したものでなければならない。

2. 1. 3 培養液

細胞培養液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少量の抗生物質を加えることができる。ただし、ペニシリンは用いてはならない。

細胞増殖因子として異種血清又はその画分を用いたときは、最終バルク中の血清アルブミン含量が1用量当たり50ng未満となるように、途中の操作を加えなければならない。

ウイルス培養液は、0.002w/v%以下のフェノールレッド、適当な安定剤及び必要最少量の抗生物質を加えることができる。ただし、異種血清若しくはその画分又はペニシリンを加えてはならない。

2. 2 原液

2. 2. 1 細胞培養

1回に処理したニワトリ胚培養細胞を個体別培養細胞とみなす。ウイルス株の接種前に細胞変性を認めてはならない。個体別培養細胞について、3. 1の試験を行う。

2. 2. 2 ウイルス浮遊液

ウイルスの培養には、ニワトリ胚培養細胞を用いる。個体別培養細胞で培養したウイルス浮遊液を集めて個体別ウイルス浮遊液とする。

個体別ウイルス浮遊液について、3. 2. 1の試験を行う。個体別ウイルス浮遊液を合わせてろ過前ウイルス浮遊液とする。この際、適当な安定剤を加えることができる。

ろ過前ウイルス浮遊液について、3. 2. 2の試験を行う。

2. 2. 3 ろ過

ろ過前ウイルス浮遊液に遠心、ろ過等の操作を行い、細胞を除いて適当に混合し原液とする。原液について、3. 3の試験を行う。

2. 3 最終バルク及び乾燥

原液を必要あれば希釈して最終バルクを作る。この際、適当な安定剤等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。

最終バルクを分注、凍結乾燥する。

最終バルクについて、3. 4の試験を行う。

3 試験

3. 1 ニワトリ胚培養細胞の試験

個体別培養細胞の25%に当たる量又は500mLに相当する量を対照培養細胞とし、これについて、次の試験を行う。

3. 1. 1 培養観察

対照培養細胞を、ウイルスを接種することなく、ウイルス培養と同じ条件で培養するとき、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、観察期間中、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できなくなってはならない。

3. 1. 2 培養細胞による試験

観察期間の終わりに、対照培養細胞のそれぞれの容器から維持液を採り、必要あれば混合して試料とし、3. 3. 3. 2を準用して試験するとき、適合しなければならない。

3. 2 ウイルス浮遊液の試験

3. 2. 1 個体別ウイルス浮遊液の試験

3. 2. 1. 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. 1. 2 外来性ウイルス等否定試験

3. 3. 3. 2を準用する。この場合、必要あれば、あらかじめヒト、サル及びニワトリ以外の動物で作った抗麻しんウイルス免疫血清で処理してウイルスを中和したものについて行う。

3. 2. 2 ろ過前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、マイコプラズマ否定試験法及び結核菌培養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。ただし、結核菌培養否定試験法の準用においては、検体25mLを遠心し、生理食塩液で再浮遊して5mLとしたものを試料とする。

3. 3 原液の試験

原液を最終バルクと同濃度に希釈して試料とする。

3. 3. 1 染色試験

一般試験法の染色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. 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. 3. 3 外来性ウイルス等否定試験

必要あれば、3. 2. 1. 2を準用して、ウイルスを中和したものについて行う。

3. 3. 3. 1 動物接種試験

3. 3. 3. 1. 1 成熟マウス接種試験

4～5週齢のマウス10匹以上に、1匹当たり試料0.5mLを腹腔内、0.03mLを脳内にそれぞれ注射して、21日間観察する。この間、いずれの動物も外来性の病原体による感染を示してはならず、また動物の80%以上は生き残らなければならない。

3. 3. 3. 1. 2 乳のみマウス接種試験

生後24時間以内の乳のみマウスに、1匹当たり試料0.1mLを腹腔内、0.01mLを脳内にそれぞれ注射して14日間観察する。注射後1日以内に死亡したマウスは判定対象より除き、この間、20匹以上のいずれの乳のみマウスも外来性の病原体による感染を示してはならず、またその80%以上は生き残らなければならない。

3. 3. 3. 1. 3 モルモット脳内接種試験

体重300～400gのモルモット5匹以上に、1匹当たり試料0.1mLを脳内に注射して、14日間観察する。この間、いずれの動物も外来性の病原体による感染を示してはならず、また動物の80%以上は生き残らなければならない。

3. 3. 3. 2 培養細胞接種試験

3. 3. 3. 2. 1 ヒト培養細胞接種試験

試料10mLをヒト由来培養細胞に接種して、7日間培養後に継代培養してさらに7日間観察する。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。

3. 3. 3. 2. 2 ニワトリ胚初代培養細胞接種試験

試料25mLをニワトリ胚初代培養細胞に接種し、3代継代培養の後、ニワトリ白血病ウイルスを酵素免疫測定法等の適当な方法により検出を行うとき、その存在を認めてはならない。

また、3代継代培養した細胞について、抗細網内皮症ウイルス免疫血清を用いて蛍光抗体法により染色を行うとき、細網内皮症ウイルス抗原の存在を認めてはならない。

3. 3. 3. 2. 3 ニワトリ腎初代培養細胞接種試験

試料5mLをニワトリ腎初代培養細胞に接種して、14日間観察する。更に、14日目の培養細胞を凍結融解して、別のニワトリ腎初代培養細胞に継代接種し、14日間観察した後にモルモット及びニワトリ赤血球を加えて、血球吸着の起こらないことを確認する。

また、これらの観察期間中に外来性ウイルスによる細胞変性を認めてはならない。

3. 3. 3. 3 ニワトリ卵接種試験

10～11日齢の卵20個以上に、1個当たり試料0.25mLを漿尿膜上に接種して3日間観察する。また、同齢の卵20個以上に、1個当たり試料0.25mLを尿膜腔内に注射して3日間観察する。更に6～7日齢の卵20個以上に、1個当たり試料0.25mLを卵黄嚢内に注射して12日間観察する。接種または注射後1日以内に死亡した卵は判定対象より除く。

これらの試験の間、いずれの卵にも外来性ウイルスの存在による変化を認めてはならな

ず、また卵の80%以上は生き残らなければならない。更に死んだ卵からの試料を10個以上の卵に同様の経路で接種または注射し、上と同様に観察する。これらの試験の間、いずれの卵にも外来性ウイルスの存在による変化を認めてはならず、また卵の80%以上は生き残らなければならない。

3. 3. 4 同定試験

試料を適当な培養細胞を用いて増殖させたとき、その増殖は、抗麻しんウイルス免疫血清によって中和されなければならない。

3. 3. 5 弱毒確認試験

試験には、麻しんウイルスに対する抗体の証明されないマカカ (*Macaca*) 属又はセルコピテクス (*Cercopithecus*) 属のサルを用いる。サル15匹以上に、1匹当たり検体0.5mLずつを左右各半球視床内に、0.25mLを小脳延髄槽内、1.0mLを皮下にそれぞれ注射する。7日後に1/3に当たる数の動物について剖検を行ったとき、その組織に病原株と同等と判断される定型的な麻しんの病変を認めてはならない。残りの動物については、更に注射後21日間観察する。

この間、いずれの動物も麻ひその他の神経系の障害を示してはならず、かつ動物の80%以上は生き残らなければならない。ただし、いずれの動物も接種ウイルスあるいは接種材料中の外来性微生物に基づく異常な臨床症状及び死亡を認めてはならない。更に、観察期間終了時に剖検を行うとき、試験動物の中枢神経組織に接種ウイルス若しくは、接種材料中の外来性微生物に基づく異常な病変を認めてはならない。また、臨床的あるいは病理組織学的に免疫不全を示唆する所見若しくは明らかな免疫学的な基礎疾患を認めた動物については判定対象から除外する。また、剖検時に採血して血中抗体を測定するとき、80%以上の動物に麻しんウイルスに対する抗体の発現を認めなければならない。別に対照として検体を注射しないサル4匹のうち、2匹を検体を注射した動物と同一容器内に、他の2匹を検体を注射した動物と同一室内に置き、同時に21日間観察する。これらの対照動物は、観察期間中に異常を示してはならず、かつ観察期間の終了時に採血して血中抗体を測定するとき、麻しんウイルスに対する抗体の発現を認めてはならない。同じウイルス株から由来した製剤の連続した試験において、すべての動物についての成績、すなわち、病変の性質、病変の強さ、病変の拡がり並びに観察期間中の症状等を統合して比較評価するとき、各試験間で明らかな差があってはならない。

本剤の製造に相当と認められたウイルス株から由来した製剤の連続した5回の製品において弱毒が確認された場合には、当該ウイルス株由来の以後の製品については本試験を省くことができる。

3. 3. 6 ウイルス含量試験

3. 5. 3を準用して、ウイルス含量を測定する。

3. 4 最終バルクの試験

3. 4. 1 染色試験

一般試験法の染色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. 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 ウイルス含量試験

3. 5. 3を準用して、ウイルス含量を測定する。

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。

3. 5 小分製品の試験

小分製品について、次の試験を行う。

3. 5. 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. 5. 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. 5. 3 力価試験

適当な培養細胞を用いて検体 0.5mL 中の PFU、FFU 又は CCID₅₀ を測定するとき、その値は 5000 以上でなければならない。

3. 5. 4 表示確認試験

適当な培養細胞に検体を接種し培養した後、蛍光抗体法等によって行う。

4 貯法及び有効期間

貯法は、5℃以下とする。

有効期間は、1年とする。

5 その他

5. 1 溶剤の添付

添付する溶剤は、注射用水とする。

5. 2 添付文書等記載事項

1. 製造用株の名称

2. ウイルス培養に用いた培養細胞の種類

3. 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

4. 次の用法及び用量

通常、0.5mL を1回皮下に注射する。