

事務連絡
平成20年12月18日

社団法人 日本動物用医薬品協会
専務理事殿

農林水産省動物医薬品検査所
企画連絡室長

シードロット製剤の動物用生物学的製剤基準（案）作成及び送付方法について

貴協会におかれましては、益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。また、平素より動物薬事行政の推進等にご理解・ご協力をいただいておりますことに心より感謝申し上げます。

さて、シードロットシステムを導入した製剤（以下「シードロット製剤」という。）に係る承認（事項変更承認）申請の受付を開始することに伴い、「シードロット製剤の承認申請等における留意事項について」（平成20年9月29日付け20動薬第1838号動物医薬品検査所長通知）を通知し、申請のためのチェックシートにおきましてシードロット製剤の申請と併せて動物用生物学的製剤基準（以下「製剤基準」という。）（案）を提出することとしているところです。

当該製剤基準（案）につきましては、下記を参考に作成し、送付くださいますよう貴会会員にお知らせください。

記

- 1 「別紙1の1～4 動物用生物学的製剤基準医薬品各条ワクチンの部記載例」を参考に整備してください。その際、原液以降の製法及び試験法並びに貯法及び有効期間等については、シードロット化されていない製剤の製剤基準の内容と同じ記載となる箇所が多いことから、シードロット申請を行う製剤についてシードロット化されていない製剤基準が既にある場合はそれを加筆修正し、シードロット製剤の製剤基準（案）を作成ください。
- 2 書式及び体裁は、別記1「製剤基準案の文字スタイル規格」及び別記2「製剤基準案の文書スタイル規格」に基づいて整備してください。
- 3 製剤基準（案）は電子媒体にて、1のシードロット化されていない製剤基準を加筆修正した見え消し版及び反映版を動物医薬品検査所検査第一部シードロット監理官（ooishi@nval.go.jp）あてに送付ください。

◎作成に際してご質問等ございましたら、担当（動物医薬品検査所検査第一部シードロット監理官 大石 e-mail:ooishi@nval.go.jp）まで、メールにてお問い合わせください。

別紙3

動物用生物学的製剤基準医薬品各条ワクチンの部記載例（不活化ウイルス）

〇〇ウイルス感染症（△△）（□□アジュバント加）不活化 ワクチン（シード）

1 定義

シードロット規格に適合した〇〇ウイルスを同規格に適合した株化（初代）細胞（発育（鶏）卵）で増殖させて得たウイルス液を不活化し（、□□アジュバントを添加し）たワクチンである。

2 製法

2.1 製造用株

2.1.1 名称

〇〇ウイルス△△株（又はこれと同等と認められた株）

2.1.2 性状

（当該製造用株について特徴的な性状を記載すること。）

2.1.3 マスターシードウイルス

2.1.3.1 作製、保存及び小分製品までの最高継代数

マスターシードウイルスは、××細胞（又は適当と認められた細胞）（発育（鶏）卵）で増殖させ、連続した工程により作製し、保存用の容器に分注する。

分注したマスターシードウイルスは、特定の製造番号又は製造記号を付し、凍結して－70℃以下又は凍結乾燥して5℃以下で保存する。

マスターシードウイルスについて、3.1.1の試験を行う。

マスターシードウイルスは、ワクチンの製造以外の目的で継代しない。マスターシードウイルスから小分製品までの継代数は、5代以内（又は適当と認められた継代数以内）でなければならない。

2.1.4 ワーキングシードウイルス

2.1.4.1 増殖、継代及び保存

ワーキングシードウイルスは、××細胞（又は適当と認められた細胞）（発育（鶏）卵）で増殖及び継代する。

ワーキングシードウイルスは、凍結して－70℃以下又は凍結乾燥して5℃以下で保存する。

ワーキングシードウイルスについて、3.1.2の試験を行う。

2.1.5 プロダクションシードウイルス

2.1.5.1 増殖及び保存

プロダクションシードウイルスは、××細胞（又は適当と認められた細胞）（発育（鶏）卵）で増殖する。

（プロダクションシードウイルスを保存する場合は、凍結して－70℃以下又は凍結乾燥して5℃以下で保存する。）

（プロダクションシードウイルスを保存する場合について、3.1.3の試験を行う。）

2.2 製造用材料

◎株化細胞の場合

2.2.1 株化細胞

××細胞（又は製造に適当と認められた株化細胞）を用いる。

2.2.2 培養液

製造に適当と認められた培養液を用いる。

2.2.3 マスターセルシード

2.2.3.1 作製、保存及びプロダクションセルシードまでの最高継代数

マスターセルシードは、2.2.2の培養液で増殖させ、連続した工程により作製し、保存用の容器に分注する。

分注したマスターセルシードは、特定の製造番号又は製造記号を付し、凍結して－70℃以下で保存する。

マスターセルシードについて、3.2.1の試験を行う。

マスターセルシードは、ワクチンの製造又は試験以外の目的で継代しない。マスターセルシードからプロダクションセルシードまでの最高継代数は、20代以内（又は適当と認められた継代数以内）でなければならない。

2.2.4 ワーキングセルシード

2.2.4.1 増殖、継代及び保存

ワーキングセルシードは、2.2.2の培養液で増殖及び継代する。

ワーキングセルシードは、凍結して -70°C 以下で保存する。

ワーキングセルシードについて、3.2.2の試験を行う。

2.2.5 プロダクションセルシード

2.2.5.1 増殖及び保存

プロダクションセルシードは、2.2.2の培養液で増殖する。

（プロダクションセルシードを保存する場合は、凍結して -70°C 以下で保存する。）

（プロダクションセルシードを保存する場合について、3.2.3の試験を行う。）

◎初代細胞の場合

2.2.1 初代細胞

SPF動物規格の2.〇に適合した××初代細胞（又は製造に適当と認められた初代細胞）を用いる。

2.2.2 培養液

製造に適当と認められた培養液を用いる。

2.2.3 マスタープライマリーセルシード

2.2.3.1 増殖、継代及び保存

マスタープライマリーセルシードは、2.2.2の培養液で増殖及び継代する。

動物体内から採取された細胞からプロダクションプライマリーセルシードまでの継代数は10代以内（又は適当と認められた継代数以内）でなければならない。

マスタープライマリーセルシードは、凍結して -70°C 以下で保存する。

マスタープライマリーセルシードについて、3.2.1の試験を行う。

2.2.4 ワーキングプライマリーセルシード

2.2.4.1 増殖、継代及び保存

ワーキングプライマリーセルシードは、2.2.2の培養液で増殖及び継代する。

ワーキングプライマリーセルシードは、凍結して -70°C 以下で保存する。

ワーキングプライマリーセルシードについて、3.2.2の試験を行う。

2.2.5 プロダクションプライマリーセルシード

2.2.5.1 増殖及び保存

プロダクションプライマリーセルシードは、2.2.2の培養液で増殖する。

（プロダクションプライマリーセルシードを保存する場合は、凍結して -70°C 以下で保存する。）

（プロダクションプライマリーセルシードを保存する場合について、3.2.3の試験を行う。）

◎発育（鶏）卵の場合

2.2.1 発育（鶏）卵

2.2.1.1 マスターシードウイルス、ワーキングシードウイルス及びプロダクションシードウイルスの増殖、継代及び保存に用いる発育（鶏）卵

SPF動物規格の1.〇に適合した〇～△日齢のものを用いる。

マスターシードウイルス、ワーキングシードウイルスを増殖、継代及び保存する場合の発育（鶏）卵又はプロダクションシードウイルスを増殖及び保存する場合の発育（鶏）卵について、3.2の試験を行う。

2.2.1.2 原液の製造に用いる発育（鶏）卵

〇～△日齢のものを用いる。

原液を製造する場合の発育（鶏）卵について、3.2の試験を行う。

2.3 原液

◎株化又は初代細胞の場合

2.3.1 プロダクション（プライマリー）セルシードの培養

1回に処理し、培養した細胞を個別培養細胞とみなす。ウイルス接種前のプロダクション（プライマリー）セルシードに異常を認めてはならない。

個別培養細胞について、3.3の試験を行う。

2.3.2 ウイルスの培養

プロダクションシードウイルスを 2.3.1 の細胞で培養し、適当と認められた時期に個別培養細胞ごとに採取した培養液（のろ液又は遠心上清（のろ液、遠心上清又はこれらを濃縮したもの）を（混合し、）ウイルス浮遊液とする。

ウイルス浮遊液について、3.4 の試験を行う。

◎発育（鶏）卵の場合

2.3.1 発育（鶏）卵の培養

1 回に処理する発育（鶏）卵を個別発育（鶏）卵とみなす。

個別発育（鶏）卵について、3.3 の試験を行う。

2.3.2 ウイルスの培養

プロダクションシードウイルスを 2.3.1 の発育（鶏）卵で培養して、尿膜腔液を採取し（漿尿膜（鶏胚）を採取して乳剤とし）、そのろ液（、遠心上清又はこれを濃縮したもの）を（混合し、）ウイルス浮遊液とする。

ウイルス浮遊液について、3.4 の試験を行う。

2.4 不活化

ウイルス浮遊液をホルマリン又は適当と認められた不活化剤を加えて不活化し、不活化ウイルス液とする。

不活化ウイルス液について、3.5 の試験を行う。

2.5 原液

不活化ウイルス液を混合し（適当と認められた□□アジュバントを添加し）、原液とする。

原液について、3.6 の試験を行う。

2.4 最終バルク

原液を混合し、最終バルクとする。（この場合、適当と認められた保存剤を添加してもよい。）

2.5 小分製品

最終バルクを小分容器に分注し、小分製品とする。

小分製品について、3.7 の試験を行う。

3 試験法

3.1 製造用株の試験

3.1.1 マスターシードウイルスの試験

3.1.1.1 同定試験

シードロット規格の 1.4.2.3.1.1.2 を準用して試験するとき、適合しなければならない。

3.1.1.2 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。

3.1.1.3 マイコプラズマ否定試験

一般試験法のマイコプラズマ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。

3.1.1.4 外来性ウイルス否定試験

3.1.1.4.1 共通ウイルス否定試験

一般試験法の外来性ウイルス否定試験法の 2.1 及び 2.2（2.1 又は 2.2 のいずれか）を準用して試験するとき、適合しなければならない。

3.1.1.4.2 特定ウイルス否定試験

3.1.1.4.2.1 特定ウイルス否定一般試験

○○ウイルス、△△ウイルス及び××ウイルスについて、一般試験法の外来性ウイルス否定試験法の 3.1 を準用して試験するとき、適合しなければならない。

3.1.1.4.2.2 個別ウイルス否定試験

○○ウイルス及び△△ウイルス（○○ウイルス、△△ウイルス及び□□ウイルス）について、一般試験法の外来性ウイルス否定試験法の 3.2.○及び 3.2.△（3.2.○又は 3.2.△のいずれか）（3.2.○、3.2.△及び 3.2.□（3.2.○、3.2.△又は 3.2.□のいずれか）を準用して試験するとき、適合しなければならない。

3.1.2 ワーキングシードウイルスの試験

3.1.2.1 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。

3.1.2.2 マイコプラズマ否定試験

一般試験法のマイコプラズマ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。

(3.1.3 プロダクションシードウイルスの試験)

(3.1.3.1 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。

(3.1.3.2 マイコプラズマ否定試験)

一般試験法のマイコプラズマ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。

◎株化細胞の場合

3.2 株化細胞の試験

3.2.1 マスターセルシードの試験

3.2.1.1 培養性状試験

シードロット規格の2.1.4.2.1.1を準用して試験するとき、適合しなければならない。

3.2.1.2 起源動物種同定試験

シードロット規格の2.1.4.2.1.2を準用して試験するとき、適合しなければならない。

3.2.1.3 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。

3.2.1.4 マイコプラズマ否定試験

一般試験法のマイコプラズマ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。

3.2.1.5 外来性ウイルス否定試験

3.2.1.5.1 共通ウイルス否定試験

一般試験法の外来性ウイルス否定試験法の2.1及び2.2(2.1又は2.2のいずれか)を準用して試験するとき、適合しなければならない。

3.2.1.5.2 特定ウイルス否定試験

3.2.1.5.2.1 特定ウイルス否定一般試験

〇〇ウイルス、△△ウイルス及び××ウイルスについて、一般試験法の外来性ウイルス否定試験法の3.1を準用して試験するとき、適合しなければならない。

3.2.1.5.2.2 個別ウイルス否定試験

〇〇ウイルス及び△△ウイルス(〇〇ウイルス、△△ウイルス及び□□ウイルス)について、一般試験法の外来性ウイルス否定試験法の3.2.〇及び3.2.△(3.2.〇又は3.2.△のいずれか)(3.2.〇、3.2.△及び3.2.□(3.2.〇、3.2.△又は3.2.□のいずれか)を準用して試験するとき、適合しなければならない。

3.2.1.6 核学的(染色体)性状試験

シードロット規格の2.1.4.2.1.6.2を準用して試験するとき、適合しなければならない。

(3.2.1.7 腫瘍形成性/腫瘍原性試験)

シードロット規格の2.1.4.2.1.7を準用して試験するとき、適合しなければならない。

3.2.2 ワーキングセルシードの試験

3.2.2.1 培養性状試験

シードロット規格の2.1.4.2.1.1を準用して試験するとき、適合しなければならない。

3.2.2.2 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。

3.2.2.3 マイコプラズマ否定試験

一般試験法のマイコプラズマ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。

(3.2.3 プロダクションセルシードの試験)

(3.2.3.1 培養性状試験)

シードロット規格の2.1.4.2.1.1を準用して試験するとき、適合しなければならない。

(3.2.3.2 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。

(3.2.3.3 マイコプラズマ否定試験)

一般試験法のマイコプラズマ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。

◎初代細胞の場合

3.2 初代細胞の試験

3.2.1 マスタープライマリーセルシードの試験

3.2.1.1 培養性状試験

シードロット規格の2.1.4.2.1.1を準用して試験するとき、適合しなければならない。

3.2.1.2 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。

3.2.1.3 マイコプラズマ否定試験

一般試験法のマイコプラズマ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。

3.2.2 ワーキングプライマリーセルシードの試験

3.2.2.1 培養性状試験

シードロット規格の 2.1.4.2.1.1 を準用して試験するとき、適合しなければならない。

3.2.2.2 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。

3.2.2.3 マイコプラズマ否定試験

一般試験法のマイコプラズマ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。

(3.2.3 プロダクションプライマリーセルシードの試験)

(3.2.3.1 培養性状試験

シードロット規格の 2.1.4.2.1.1 を準用して試験するとき、適合しなければならない。)

(3.2.3.2 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。)

(3.2.3.3 マイコプラズマ否定試験

一般試験法のマイコプラズマ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。)

3.3 個別培養細胞の試験

個別培養細胞の 1% 以上を対照培養細胞とし、これについて次の試験を行う。

3.3.1 培養観察

対照培養細胞を、ウイルスを接種することなく、ウイルスの培養と同じ条件で培養し、観察するとき、CPE を認めてはならない。

3.3.2 赤血球吸着試験

3.3.1 の試験最終日に培養液を除き、リン酸緩衝食塩液で細胞表面を 2 回洗浄後、3 群に分け、それぞれ生理食塩液で調整した 0.1vol % のモルモット、がちょう及び 7 日齢以内の鶏の赤血球浮遊液を重層し、60 分間静置後、赤血球吸着の有無を観察するとき、培養細胞に赤血球吸着を認めてはならない。

◎発育 (鶏) 卵の場合

3.2 発育 (鶏) 卵の試験

3.2.1 孵卵性状試験

シードロット規格の 3.2.1 を準用して試験するとき、適合しなければならない。

3.3 個別発育 (鶏) 卵の試験

個別発育 (鶏) 卵の 1% 以上又は 30 個以上を対照発育 (鶏) 卵とし、これについて次の試験を行う。

3.3.1 培養観察

対照発育 (鶏) 卵を、ウイルスを接種することなく、ウイルスの培養と同じ条件で培養し、観察するとき、鶏胚に異常を認めてはならない。

3.3.2 鶏赤血球凝集試験

3.3.1 の試験最終日に尿膜腔液を採取し、0.5vol % の鶏赤血球浮遊液を等量加え、60 分間静置し、観察するとき、赤血球凝集を認めてはならない。

3.4 ウイルス浮遊液の試験

(従来と同じ記載とする。)

3.5 不活化ウイルス液の試験

(従来と同じ記載とする。)

3.6 原液の試験

(従来と同じ記載とする。)

3.7 小分製品の試験

(従来と同じ記載とする。)

4 貯法及び有効期間

有効期間は、(製造後)〇年(△か月)間とする。ただし、農林水産大臣が特に認めた場合には、その期間とする。

付記〇

別紙4

動物用生物学的製剤基準医薬品各条ワクチンの部記載例（不活化菌）

〇〇（△△感染症）（□□アジュバント加）不活化ワクチン （シード）

1 定義

シードロット規格に適合した〇〇菌の培養菌液（又はその（粗）ろ液）を不活化し（、□□アジュバントを添加し）たワクチンである。

2 製法

2.1 製造用株

2.1.1 名称

〇〇菌△△株（又はこれと同等と認められた株）

2.1.2 性状

（当該製造用株について特徴的な性状を記載すること。）

2.1.3 マスターシード菌

2.1.3.1 作製、保存及び小分製品までの最高継代数

マスターシード菌は、〇〇培地（又は適当と認められた培地）で増殖させ、保存用の容器に分注する。

分注したマスターシード菌は、特定の製造番号又は製造記号を付し、凍結して－70℃以下又は凍結乾燥して5℃以下で保存する。

マスターシード菌について、3.1.1の試験を行う。

マスターシード菌は、ワクチンの製造以外の目的で継代しない。マスターシード菌から小分製品までの継代数は、10代以内（又は適当と認められた継代数以内）でなければならない。

2.1.4 ワーキングシード菌

2.1.4.1 増殖、継代及び保存

ワーキングシード菌は、〇〇培地（又は適当と認められた培地）で増殖及び継代する。

ワーキングシード菌は、凍結して－70℃以下又は凍結乾燥して5℃以下で保存する。

ワーキングシード菌について、3.1.2の試験を行う。

2.1.5 プロダクションシード菌

2.1.5.1 増殖及び保存

プロダクションシード菌は、〇〇培地（又は適当と認められた培地）で増殖する。

（プロダクションシード菌を保存する場合は、凍結して－70℃以下又は凍結乾燥して5℃以下で保存する。）

（プロダクションシード菌を保存する場合について、3.1.3の試験を行う。）

2.2 製造用材料

2.2.1 培地

〇〇培地（又は製造に適当と認められた培地）を用いる。

2.3 原液

2.3.1 培養

プロダクションシード菌を培地で溶解した後、培地に接種し、培養したもの又は遠心集菌後の濃縮菌液を培養菌液とする。

培養菌液について、3.2の試験を行う。

2.3.2 不活化

培養菌液にホルマリン又は適当と認められた不活化剤を加えたものを不活化菌液とする。

不活化菌液について、3.3の試験を行う。

2.3.3 原液

不活化菌液を混合し（、適当と認められた□□アジュバントを添加し、）原液とする。

原液について、3.4の試験を行う。

2.4 最終バルク

原液を混合して最終バルクとする。（この場合、適当と認められた保存剤を添加してもよい。）

2.5 小分製品

最終バルクを小分容器に分注し、小分製品とする。

小分製品について、3.5の試験を行う。

3 試験法

3.1 製造用株の試験

3.1.1 マスターシード菌の試験

3.1.1.1 同定試験

シードロット規格の1.4.2.4.1.1を準用して試験するとき、適合しなければならない。

3.1.1.2 夾雑菌否定試験

3.1.1.2.1 ○○培地培養法

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（○○菌以外の菌（の発育）を認めてはならない。）。

3.1.1.2.2 ××培地培養法

3.1.1.2.2.1 培地

××培地を用いる。

3.1.1.2.2.2 試験方法

検体0.5mLずつを××培地に接種し、37℃で7日間培養する。

3.1.1.2.2.3 判定

○○菌以外の菌の発育を認めてはならない。

3.1.2 ワーキングシード菌の試験

3.1.2.1 夾雑菌否定試験

3.1.1.2を準用して試験するとき、適合しなければならない。

(3.1.3 プロダクションシード菌の試験)

3.1.3.1 夾雑菌否定試験

3.1.1.2を準用して試験するとき、適合しなければならない。)

3.2 培養菌液の試験

(従来と同じ記載とする。)

3.3 不活化菌液の試験

(従来と同じ記載とする。)

3.4 原液の試験

(従来と同じ記載とする。)

3.5 小分製品の試験

(従来と同じ記載とする。)

4 貯法及び有効期間

有効期間は、○年(△か月)間とする。ただし、農林水産大臣が特に認めた場合には、その期間とする。

付記○