生物学的製剤基準の一部を改正する件 新旧対照条文

○生物学的製剤基準（平成十六年厚生労働省告示第百五十五号）

（傍線の部分は改正部分）

改 正 案	現 行
<p style="text-align: center;">生物学的製剤基準</p> <p style="text-align: center;">まえがき</p> <p>(略)</p> <p style="text-align: center;">通 則</p> <p>(略)</p> <p style="text-align: center;">医薬品各条</p> <p>(略)</p> <p>乾燥人フィブリノゲン</p> <p>(略)</p> <p>乾燥濃縮人プロトロンビン複合体</p> <p>1 本質及び性状</p> <p><u>本剤は、ヒト血漿中のプロトロンビン複合体を含む乾燥濃縮製剤であり、人血液凝固第IX因子のほか人血液凝固第II因子、人血液凝固第VII因子、人血液凝固第X因子、プロテインC及びプロテインSを含む。溶剤を加えるとき、無色ないし淡黄色のほとんど澄明な液剤となる。</u></p> <p>2 製法</p> <p>2. 1 原血漿</p> <p><u>生物由来原料基準第1通則4並びに第2血液製剤総則2血漿分画製剤総則(6)及び(7)を準用する。</u></p> <p>2. 2 原画分</p> <p><u>血液凝固因子及びその他の血漿たん白質を変質させることのない適当な方法によって原血漿を処理し、プロトロンビン複合体を含む</u></p>	<p style="text-align: center;">生物学的製剤基準</p> <p style="text-align: center;">まえがき</p> <p>(略)</p> <p style="text-align: center;">通 則</p> <p>(略)</p> <p style="text-align: center;">医薬品各条</p> <p>(略)</p> <p>乾燥人フィブリノゲン</p> <p>(略)</p> <p>(新設)</p>

画分を集めてこれを原画分とする。

2. 3 最終バルク及び小分

原画分を適当な液に溶かし、最終バルクを作り、分注し、凍結乾燥する。

3 小分製品の試験

3. 1 含湿度試験

適格性が確認された機器を用い、検体10～30mgの適当量を正確に採り、直接滴定フラスコ中に加えて水分量の測定を行う。又は、適格性が確認された機器を用い、検体50～100mgの適当量を正確にバイアルに採り、このバイアルをオープンで150℃に加熱し、検体から放出された水分をキャリアーガスとともに滴定フラスコ中に導入し、水分量の測定を行う。いずれかの方法により、適当な溶液を用い、日局一般試験法の水分測定法に準じた電量滴定法で検体中の水分量を測定するとき、含湿度は2.0%以下でなければならない。

又は、一般試験法の含湿度測定法を準用して試験するとき、含湿度は2.0%以下でなければならない。

3. 2 pH試験

一般試験法のpH測定法を準用して試験するとき、6.5～7.5でなければならない。

3. 3 たん白質含量試験

検体0.5mLを遠心管に採り、7.5%モリブデン酸ナトリウム溶液2mL及び希硫酸2mLを加えて混ぜたのち、20～25℃、3400g以上で20分以上遠心分離する。又は、一般試験法のたん白窒素定量法を準用して、たん白質を沈殿させる。得られた沈殿物について、同試験法を準用して試験するとき、1mL中のたん白質は5～14mgでなければならない。

3. 4 活性化凝固因子試験

人血液凝固第IX因子が検体1mL中に20国際単位となるよう、必要に応じて臭化ヘキサジメトリン等によりヘパリンを中和する適当な緩衝液を用いて希釈する。検体の10倍希釈溶液及び100倍希釈溶液を

適当な緩衝液を正確に加えて作製する。これらの希釈検体と対照として希釈に用いた緩衝液のそれぞれ一定量を正確に採り、同量の人血漿と混和する。適切に希釈したリン脂質溶液を一定量正確に加えて穏やかに振り混ぜる。これらの溶液を37℃で加温し、0.025mol/L塩化カルシウム試液を一定量正確に加え、凝固時間を測定する。凝固時間の測定は、適格性が確認された機器を用いる。検体の10倍希釈溶液及び100倍希釈溶液の凝固時間は150秒以上でなければならない。ただし、対照の凝固時間が200秒未満となった場合、試験は不成立となる。

3. 5 無菌試験

一般試験法の無菌試験法を準用して試験するとき、適合しなければならない。

3. 6 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. 7 発熱試験

一般試験法の発熱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、投与量は動物の体重1 kgにつき3.0 mL（血液凝固第IX因子として50国際単位以上）とする。

3. 8 力価試験

本剤の力価は以下の力価試験に適合しなければならない。

3. 8. 1 血液凝固第II因子の力価試験

検体並びに人血液凝固第II因子国際標準品又は参照品に、ヒト血清アルブミンを含む適当な緩衝液を加え、それぞれ正確に希釈系列を作製し、検体希釈液及び標準希釈液とする。検体希釈液又は標準希釈液、血液凝固第II因子欠乏ヒト血漿及び組織トロンボプラスチン溶液のそれぞれ一定量を正確に採って穏やかに混和し、37℃で一定時間正確に加温し、凝固時間を測定する。凝固時間の測定は、適格性が確認された機器を用いる。試験の成績から検体1 mL中の血液凝固第II因子活性を求めるとき、20～48国際単位でなければならない。

い。

3. 8. 2 血液凝固第VII因子の力価試験

検体並びに人血液凝固第VII因子国際標準品、国内標準品、又は参照品に、ヒト血清アルブミンを含む適当な緩衝液を加え、それぞれ正確に希釈系列を作製し、検体希釈液及び標準希釈液とする。検体希釈液又は標準希釈液、血液凝固第VII因子欠乏ヒト血漿及び組織トロンボプラスチン溶液のそれぞれ一定量を正確に採って穏やかに混和し、37℃で一定時間正確に加温し、凝固時間を測定する。凝固時間の測定は、適格性が確認された機器を用いる。試験の成績から検体1 mL中の血液凝固第VII因子活性を求めるとき、10～25国際単位でなければならない。

3. 8. 3 血液凝固第IX因子の力価試験

検体並びに人血液凝固第IX因子国際標準品、国内標準品、又は参照品に、ヒト血清アルブミン及び臭化ヘキサジメトリン等の添加によりヘパリンを中和する適当な緩衝液を加え、それぞれ正確に希釈系列を作製し、検体希釈液及び標準希釈液とする。検体希釈液又は標準希釈液、血液凝固第IX因子欠乏ヒト血漿及び活性化部分トロンボプラスチン液のそれぞれ一定量を正確に採って穏やかに混和し、37℃で一定時間正確に加温して活性化させた後、0.025mol/L塩化カルシウム試液を一定量正確に加え、凝固時間を測定する。凝固時間の測定は、適格性が確認された機器を用いる。試験の成績から検体1 mL中の血液凝固第IX因子活性を求めるとき、20～31国際単位でなければならない。

3. 8. 4 血液凝固第X因子の力価試験

検体並びに人血液凝固第X因子国際標準品又は参照品に、ヒト血清アルブミンを含む適当な緩衝液を加え、それぞれ正確に希釈系列を作製し、検体希釈液及び標準希釈液とする。検体希釈液又は標準希釈液、血液凝固第X因子欠乏ヒト血漿及び血漿組織トロンボプラスチン溶液のそれぞれ一定量を正確に採って穏やかに混和し、37℃で一定時間加温し、凝固時間を測定する。凝固時間の測定は、適

格性が確認された機器を用いる。試験の成績から検体 1 mL中の血液凝固第 X 因子活性を求めるとき、22～60国際単位でなければならない。

3. 8. 5 プロテインCの力価試験

検体並びにプロテインC国際標準品又は参照品に、ヒト血清アルブミンを含む適当な緩衝液を加え、それぞれ正確に希釈系列を作製し、検体希釈液及び標準希釈液とする。検体希釈液及びプロテインC標準希釈液のそれぞれ一定量を正確に採り、それぞれプロテインC活性化試液を加えて穏やかに混和する。この液を37℃で一定時間加温して活性化させた後、適当な基質溶液を加えて穏やかに混和し、波長405nmにおける吸光度を測定する。吸光度の測定は、適格性が確認された機器を用いる。試験の成績から検体 1 mL中のプロテインC活性を求めるとき、15～45国際単位でなければならない。

3. 9 プロテインS含量試験

検体並びにプロテインS国際標準品又は参照品をそれぞれ適当な緩衝液で希釈し、それぞれ4種類の検体希釈液及び標準希釈液を作る。あらかじめ適当な方法で、抗人プロテインS抗体をコーティングした担体に、検体希釈液又は標準希釈液及び酵素標識抗プロテインS抗体液のそれぞれ一定量を適当な方法で加えて一定時間反応させ、抗プロテインS抗体・プロテインS抗原・酵素標識抗プロテインS抗体複合体を生成させる。生成した複合体溶液に適当な基質液を加えて一定時間反応させた後、反応産物の最大吸収波長での吸光度を測定する。標準希釈液の吸光度並びに検体希釈液の希釈倍数及び吸光度から検体 1 mL中のプロテインSの含量を求めるとき、12～38国際単位でなければならない。

4 貯法及び有効期間

有効期間は、承認された期間とする。

5 その他

5. 1 表示事項

1. 1 バイアル中の乾燥濃縮人プロトロンビン複合体の含量

2. 溶解後すぐに使用しなければならない旨

5. 2 溶剤の添付

添付する溶剤は、注射用水とする。

乾燥人血液凝固第Ⅷ因子

(略)

一般試験法

A 試験法

(略)

B 標準品、参照品、試験毒素及び単位

(略)

C 試薬・試液等

(略)

活性化部分トロンボプラスチン液

ウサギ又はウシの脳、ヒト胎盤、又は植物から抽出したリン脂質に接触因子活性剤としてエラグ酸※※、カオリン※※、セライト※※、又はシリカ粒子※※等を加えた液である

(略)

ゼレンゼンホウ酸塩緩衝液 (pH 7. 45)

(略)

第Ⅱ因子欠乏ヒト血漿

正常ヒト血漿中の第Ⅱ因子のみを免疫吸着除去法等で除去した血漿である。

第Ⅶ因子欠乏ヒト血漿

正常ヒト血漿中の第Ⅶ因子のみを免疫吸着除去法等で除去した血漿である。

第Ⅷ因子欠乏ヒト血漿

(略)

第Ⅸ因子欠乏ヒト血漿

(略)

第Ⅹ因子欠乏ヒト血漿

乾燥人血液凝固第Ⅷ因子

(略)

一般試験法

A 試験法

(略)

B 標準品、参照品、試験毒素及び単位

(略)

C 試薬・試液等

(略)

活性化部分トロンボプラスチン液

ウサギ又はウシの脳、又はヒト胎盤から抽出したリン脂質に接触因子活性剤としてエラジン酸※※、カオリン※※又はセライト※※を加えた液である

(略)

ゼレンゼンホウ酸塩緩衝液 (pH 7. 45)

(略)

(新設)

(新設)

第Ⅷ因子欠乏ヒト血漿

(略)

第Ⅸ因子欠乏ヒト血漿

(略)

(新設)

正常ヒト血漿^{しょう}中の第Ⅹ因子のみを免疫吸着除去法等で除去した血漿^{しょう}である。

炭酸水素ナトリウム〔特級〕

(略)

D 緩衝液及び培地

(略)

炭酸水素ナトリウム〔特級〕

(略)

D 緩衝液及び培地

(略)