

○厚生労働省告示第百九号

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（昭和三十五年法律第百四十五号）第四十二条第一項の規定に基づき、生物学的製剤基準（平成十六年厚生労働省告示第百五十五号）の一部を次のように改正する。

平成二十九年三月三十日

厚生労働大臣 塩崎 恭久

医薬品各条の部乾燥人フィブリノゲンの条の次に次の一条を加える。

乾燥濃縮人プロトロンビン複合体

1 本質及び性状

本剤は、ヒト血漿<sup>しょう</sup>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。

2 製法

2. 1 原血漿<sup>しょう</sup>

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<sup>しょう</sup>分画製剤総則（6）及び（7）を準用する。

## 2. 2 原画分

血液凝固因子及びその他の血漿<sup>しょう</sup>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<sup>しょう</sup>を処理し、プロトロンビン複合体を含む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ブンで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分間以上遠心分離する。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<sup>しょう</sup>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<sup>しょう</sup>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。

#### 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<sup>しょう</sup>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<sup>しょう</sup>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<sup>しょう</sup>及び血漿<sup>しょう</sup>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。

1 緊急輸送の用 凝集・凝縮剤の薬性部成分トロンボプラスチン液を次のように改める。

活性化部分トロンボプラスチン液

