

○厚生労働省告示第二百十一号

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四百四十五号）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五百五十五号）の一部を次の表のように改正する。ただし、令和三年五月一日までに製造され、又は輸入されるものについては、なお従前の例によることができる。

令和二年五月十三日

厚生労働大臣 加藤 勝信

改正後	改正前
<p>(略)</p> <p>通 則</p> <p>1～4 (略)</p> <p>5 各条医薬品の適否は、通則、<u>医薬品各条及び一般試験法のほか、血液製剤総則</u>の規定によって判定する。<u>ただし、医薬品各条の規定中、性状及び貯法は、参考に供したもので、各条医薬品の適否の判定基準を示すものでない。</u></p> <p>6 <u>生物学的製剤基準の医薬品は、その医薬品名の前後に「 」を付けて示す。ただし、医薬品各条の表題には「 」をつけない。</u>『 』は、特定の生物活性をあらわす物質を示す。</p> <p>7 <u>主な計量の単位</u>については、原則として日本薬局方規定の記号を用いる。ただし、重力加速度には <math>g</math> を用いる。</p> <p>8 <u>主なバイオアッセイ単位</u>については、次の記号を用いる。 (削る) (略)</p> <p>9～14 (略)</p> <p>15 容器とは、医薬品を入れるもので、栓、<u>蓋</u>等容器の構成の一部として用いるものも含む。 (略)</p> <p>16 各条医薬品及び添付する溶剤の実容量は、表示量よりやや過量で、表示量を投与するに<u>足りる量</u>とする。<u>ロットを構成する各条医薬品の注射剤の薬液は、別に規定する場合を除き、日本薬局方、一般試験法、注射剤の採取容量試験に適合しなければならない。</u>また、ロットを構成する乾燥した製剤の実重量は、別に規定する場合を除き一般試験法の<u>質量</u>偏差試験法に適合しなければなら</p>	<p>(略)</p> <p>通 則</p> <p>1～4 (略)</p> <p>5 各条医薬品の適否は、通則、<u>血液製剤総則</u>、<u>医薬品各条及び一般試験法</u>の規定によって判定する。</p> <p>6 <u>基準名に「 」を付けたものは、この基準に規定する性状及び品質の規格に適合するものを示す。</u>『 』は、特定の生物活性をあらわす物質を示す。</p> <p>7 <u>おもな計量の単位</u>については、原則として日本薬局方規定の記号を用いる。ただし、重力加速度には <math>g</math> を用いる。</p> <p>8 <u>おもなバイオアッセイ単位</u>については、次の記号を用いる。 <u>BWDU Body weight decreasing unit. 体重減少単位</u> (略)</p> <p>9～14 (略)</p> <p>15 容器とは、医薬品を入れるもので、栓、<u>ふた</u>等容器の構成の一部として用いるものも含む。 (略)</p> <p>16 各条医薬品及び添付する溶剤の実容量は、表示量よりやや過量で、表示量を投与するに<u>たりる量</u>とする。<u>別に規定する場合を除き、ロットを構成する液剤の医薬品の過量、平均実容量については、日本薬局方、製剤総則、注射剤に適合しなければならない。</u>また、ロットを構成する乾燥した製剤の実重量は、別に規定する場合を除き一般試験法の<u>重量</u>偏差試験法に適合しなければなら</p>

ない。

17～21 (略)

22 医薬品各条の規定のうち、小分製品の試験は、通常、同一製造番号ごとに行う。ただし、第21項に該当する小分製品群については、製造工程のバリデーション及び適切な工程管理と品質管理の試験検査に関する記録により、恒常的にその品質が均一であり生物学的製剤基準に適合することが保証されている場合には、医薬品各条の小分製品の試験を省略できる。

23～26 (略)

27 試験は、別に規定する場合を除き、常温で行う。ただし、動物を使用する試験については、この限りではない。

28 試験において単に「水」と記載した場合の「水」とは、試験を妨害する物質を含まないなど、試験を行うのに適した水をいう。

29 質量を「正確に量る」とは、規定された数値の質量をその桁数まで量ることをいう。

容量を「正確に量る」とは、規定された容量を使用の目的に応じた適当な全量ピペット、メスフラスコ、ピストン式ピペット又はビューレットを用いて量ることをいう。

質量を「精密に量る」とは、量るべき最小単位を考慮し、0.1mg、0.01mg又は0.001mgまで量ることをいう。

30・31 (略)

32 試験において、規定された値（以下「規格値」という。）と試験によって得た値（以下「実験値」という。）との比較によって適否の判定を行う場合には、実験値は規格値より1桁多くを求め、その多く求めた1桁について四捨五入し、規格値と比較することを原則とする。

33 (略)

34 生物学的製剤基準に規定する試験法に代わる方法で、それが規

い。

17～21 (略)

22 医薬品各条の規定のうち、小分製品の試験は、通常、同一製造番号ごとに行う。ただし、21項に該当する小分製品群については、製造工程のバリデーション及び適切な工程管理と品質管理の試験検査に関する記録により、恒常的にその品質が均一であり生物学的製剤基準に適合することが保証されている場合には、医薬品各条の小分製品の試験を省略できる。

23～26 (略)

27 試験は、別に規定する場合を除き、常温において行う。

28 試験を行うときは、別に規定する場合を除き、一般試験法の「B 標準品、参照品、試験毒素及び単位」、 「C 試薬・試液等」並びに「D 緩衝液及び培地」を用いる。試験において単に「水」と記載した場合の水は、日本薬局方に規定する精製水をいう。

29 重量を「正確に量る」とは、規定された数値の重量をそのけた数まで量ることを示す。

容量を「正確に量る」とは、規定された容量を全量ピペット、メスフラスコ又はビューレットを用いて量ることを示す。

重量を「精密に量る」とは、量るべき最小単位を考慮し、0.1mg、0.01mg又は0.001mgまで量ることを示す。

30・31 (略)

32 試験において、規定された値（以下「規格値」という。）と試験によって得た値（以下「実験値」という。）との比較によって適否の判定を行う場合には、実験値は規格値より1けた多くを求め、その多く求めた1けたについて四捨五入し、規格値と比較することを原則とする。

33 (略)

34 生物学的製剤基準に規定する試験法に代わる方法で、それが規

定の方法以上の真度及び精度がある場合は、その方法を用いることができる。ただし、その結果について疑いのある場合は、規定の方法で最終の判定を行う。

35～44 (略)

45 医薬品各条において製造要件の項がないものについても、個々の医薬品において、適切な原料・資材、製造工程及び中間体の管理に留意すること。

### 医薬品各条

#### インフルエンザワクチン

1・2 (略)

3 試験

3.1 原液の試験

3.1.1・3.1.2 (略)

3.1.3 発熱試験

検体を生理食塩液を用いて希釈し、1 mL中のたん白質含量を最終バルク1 mL中の各株たん白質合計量の1/6以上としたものを試料とする。接種量を、動物の体重1 kgにつき1 mLを接種して、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。この試験に適合しない場合にあっても、試料を70℃で30分間加熱したものをを用いて再試験して適合するときは、この試験に適合とみなす。

3.1.4・3.1.5 (略)

3.2 (略)

4 有効期間

(略)

5 (略)

#### インフルエンザHAワクチン

1・2 (略)

定の方法以上の正確さと精密さがある場合は、その方法を用いることができる。ただし、その結果について疑いのある場合は、規定の方法で最終の判定を行う。

35～44 (略)

(新設)

### 医薬品各条

#### インフルエンザワクチン

1・2 (略)

3 試験

3.1 原液の試験

3.1.1・3.1.2 (略)

3.1.3 発熱試験

検体を生理食塩液を用いて希釈し、1 mL中のウイルス含量を最終バルク1 mL中の各株ウイルス合計量の1/6以上としたものを試料とする。接種量を、動物の体重1 kgにつき1 mLを接種して、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。この試験に適合しない場合にあっても、試料を70℃30分間加熱したものをを用いて再試験して適合するときは、この試験に適合とみなす。

3.1.4・3.1.5 (略)

3.2 (略)

4 貯法及び有効期間

(略)

5 (略)

#### インフルエンザHAワクチン

1・2 (略)

### 3 試験

#### 3. 1 原液の試験

##### 3. 1. 1 分画試験

密度勾配用遠心管（規格は直径1／2，長さ2インチ）に，20％及び50％分画用白糖試液を用いて全量4.8mLの20～50％しょ糖直線濃度勾配を作る．

検体を20％分画用白糖試液で適当な濃度に希釈したもの0.2mLを遠心管に重層し，スイングングバケット型ローターを用い，4±1℃，最大径における加重約100000gで90分間遠心する．遠心直後，遠心管内容を分画し，各画分の赤血球凝集価としょ糖濃度を測定し，そのときの遠心分画像からウイルス粒子の分解を確認する．遠心管内容の上層2.5mLと下層2.5mL中の画分に分布する赤血球凝集価をそれぞれ合計したとき，又は上層及び下層のそれぞれを合わせたものについて赤血球凝集価を測定したとき，上層分画中の赤血球凝集価が下層よりも高くなければならない．以上の成績からウイルス粒子の分解度に疑問がある場合は，電子顕微鏡により観察し，ウイルス粒子の分解が確認された場合，試験に適合するものとする．

##### 3. 1. 2 (略)

##### 3. 1. 3 発熱試験

検体を生理食塩液を用いて希釈し，1mL中のたん白質含量を最終バルク1mL中の各株たん白質合計量の1／3以上としたものを試料とする．動物の体重1kgにつき1mLを接種して，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．

##### 3. 1. 4 マウス白血球数減少試験

検体を生理食塩液を用いて希釈して，最終バルクと相当濃度にしたものを試料とする．「検体」を「試料」と読み替えて3. 2. 8を準用して試験するとき，適合しなければならない．

#### 3. 2 小分製品の試験

(略)

### 3 試験

#### 3. 1 原液の試験

##### 3. 1. 1 分画試験

密度勾配用遠心管（規格は直径1／2，長さ2インチ）に，20％及び50％分画用白糖試液を用いて全量4.8mLの20～50％しょ糖直線濃度勾配を作る．

検体を20％分画用白糖試液で適当な濃度に希釈したもの0.2mLを遠心管に重層し，スイングングバケット型ローターを用い，4±1℃，最大径における加重約100000gで90分間遠心する．遠心直後，遠心管内容を0.25mLずつに分画し，各画分の赤血球凝集価としょ糖濃度を測定し，そのときの遠心分画像からウイルス粒子の分解を確認する．遠心管内容の上層2.5mLと下層2.5mL中の画分に分布する赤血球凝集価をそれぞれ合計したとき，又は上層及び下層のそれぞれを合わせたものについて赤血球凝集価を測定したとき，上層分画中の赤血球凝集価が下層よりも高くなければならない．以上の成績からウイルス粒子の分解度に疑問がある場合は，電子顕微鏡により観察し，ウイルス粒子の分解が確認された場合，試験に適合するものとする．

##### 3. 1. 2 (略)

##### 3. 1. 3 発熱試験

検体を生理食塩液を用いて希釈し，1mL中のウイルス含量を最終バルク1mL中の各株ウイルス合計量の1／3以上としたものを試料とする．動物の体重1kgにつき1mLを接種して，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．

##### 3. 1. 4 マウス白血球数減少試験

検体を生理食塩液を用いて希釈して，最終バルクと相当濃度にしたものを試料とする．3. 2. 8を準用して試験するとき，適合しなければならない．

#### 3. 2 小分製品の試験

(略)

3. 2. 1～3. 2. 6 (略)

3. 2. 7 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。ただし、本剤の連続した50回の製品の試験において異常が認められないことが確認された場合には、以後の製品については、本試験を省くことができる。また、製造用株の変更により異常が認められる場合には、この限りではない。

3. 2. 8 マウス白血球数減少試験

3. 2. 8. 1 (略)

3. 2. 8. 2 試験

毒性参照品を適当な対数的等間隔で合計3段階以上の希釈を作る。4週齢のマウス5匹以上を1群とし、検体及び毒性参照品の各希釈に1群ずつを用いる。1匹当たり0.5mLずつを1回腹腔内に注射する。注射の12～18時間後に尾採血する。その後、末梢白血球数を測定する。

3. 2. 8. 3 判定

試験の成績を統計学的に処理して毒性参照品に対して相対比較するとき、検体のマウスの白血球数減少活性は、0.20単位/mL未満でなければならない。

3. 2. 9 力価試験

(略)

3. 2. 9. 1 (略)

3. 2. 9. 2 卵中和試験

(略)

3. 2. 9. 2. 1 (略)

3. 2. 9. 2. 2 試験

検体及び参照品をそれぞれ5を底とする対数等間隔で適当な段階希釈を作る。

4週齢のマウス10匹以上を1群とし、各希釈に1群ず

3. 2. 1～3. 2. 6 (略)

3. 2. 7 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. 2. 8 マウス白血球数減少試験

3. 2. 8. 1 (略)

3. 2. 8. 2 試験

毒性参照品を適当な対数的等間隔で合計3段階以上の希釈を作る。4週齢のマウス5匹以上を1群とし、検体及び毒性参照品の各希釈に1群ずつを用いる。1匹当たり0.5mLずつを1回腹腔内に注射する。別に対照としてマウス10匹以上に生理食塩液0.5mLを1回腹腔内に注射する。注射の12～18時間後に動物の末梢白血球数を測定する。

3. 2. 8. 3 判定

試験の成績を統計学的に処理して毒性参照品に対して相対比較するとき、検体のマウスの白血球数減少活性は、対照マウスの白血球数の80%に相当する活性以下でなければならない。

3. 2. 9 力価試験

(略)

3. 2. 9. 1 (略)

3. 2. 9. 2 卵中和試験

(略)

3. 2. 9. 2. 1 (略)

3. 2. 9. 2. 2 試験

検体及び参照品をそれぞれ5を底とする対数等間隔で適当な段階希釈を作る。

4週齢のマウス10匹以上を1群とし、各希釈に1群ず

つを用いる。1匹当たり0.5mLを1回腹腔内に注射する。

免疫注射の21日後に、すべての動物から採血し、ほぼ等量ずつ群ごとに集めて血清を採る。各群の血清をブイヨンで2倍に希釈する。血清希釈と各攻撃用ウイルス浮遊液との等量を採り、よく混ぜて $34 \pm 1^\circ\text{C}$ に60分間置いた後、各混合液をそれぞれ5個以上の卵に1個当たり0.2mLを尿膜腔内に注射して $34 \pm 1^\circ\text{C}$ に2日間置く。次いで $2 \sim 8^\circ\text{C}$ に一夜置き、それぞれの卵の尿膜腔液を個別に採り、赤血球を用いて血球凝集を調べる。

また、各攻撃用ウイルス浮遊液を適当に段階希釈して卵に接種し、それぞれのEID<sub>50</sub>が所定の範囲内にあることを確かめる。

3. 2. 9. 2. 3 (略)

### 3. 2. 10 不活化試験

卵6個以上を用い、1個当たり検体0.2mLを尿膜腔内に注射して $34 \pm 1^\circ\text{C}$ に3日間置いた後、それぞれの卵の尿膜腔液を集め、これを試料として再び同様に操作する。

試料を注射した卵の尿膜腔液について赤血球凝集試験を行うとき、いずれも陰性でなければならない。ただし、陽性の卵のある場合には、その尿膜腔液を等量ずつ混合し、その0.2mLずつを卵6個以上の尿膜腔内に注射して $34 \pm 1^\circ\text{C}$ に3日間置いた後、その尿膜腔液について赤血球凝集試験を行うとき、いずれも陰性でなければならない。

### 3. 2. 11 マウス体重減少試験

4週齢のマウス5匹以上を用い、1匹当たり検体0.5mLを1回腹腔内に注射して約24時間後の体重を測定する。測定値を統計学的に処理して比較するとき、その平均値は、注射前の値と同等かそれ以上でなければならない。

### 3. 2. 12 表示確認試験

赤血球凝集反応によって行う。

つを用いる。1匹当たり0.5mLを1回腹腔内に注射する。

免疫注射の21日後に、すべての動物からほぼ等量ずつ採血し、各群ごとに集めて血清を採る。各群の血清をブイヨンで2倍に希釈する。血清希釈と各攻撃用ウイルス浮遊液との等量を採り、よく混ぜて $34 \pm 1^\circ\text{C}$ に60分間置いた後、各混合液をそれぞれ5個以上の卵に1個当たり0.2mLを尿膜腔内に注射して $34 \pm 1^\circ\text{C}$ に2日間置く。次いで $2 \sim 5^\circ\text{C}$ に一夜置き、それぞれの卵の尿膜腔液を個別に採り、ニワトリ赤血球を用いて血球凝集を調べる。

また、各攻撃用ウイルス浮遊液を適当に段階希釈して卵に接種し、それぞれのEID<sub>50</sub>が所定の範囲内にあることを確かめる。

3. 2. 9. 2. 3 (略)

### 3. 2. 10 不活化試験

卵6個以上を用い、1個当たり検体0.2mLを尿膜腔内に注射して $34 \pm 1^\circ\text{C}$ に3日間置いた後、それぞれの卵の尿膜腔液を集め、これを試料として再び同様に操作する。

試料を注射した卵の尿膜腔液についてニワトリ赤血球凝集試験を行うとき、いずれも陰性でなければならない。ただし、陽性の卵のある場合には、その尿膜腔液を等量ずつ混合し、その0.2mLずつを卵6個以上の尿膜腔内に注射して $34 \pm 1^\circ\text{C}$ に3日間置いた後、その尿膜腔液についてニワトリ赤血球凝集試験を行うとき、いずれも陰性でなければならない。

### 3. 2. 11 マウス体重減少試験

4週齢のマウス5匹以上を用い、1匹当たり検体0.5mLを腹腔内に注射して約24時間後の体重を測定する。測定値を統計学的に処理して比較するとき、その平均値は、注射前の値と同等かそれ以上でなければならない。

### 3. 2. 12 表示確認試験

ニワトリ赤血球凝集反応によって行う。

4 有効期間  
(略)

5 (略)

細胞培養インフルエンザワクチン (H5N1株)

1・2 (略)

3 試験

3.1 培養細胞の試験

培養細胞の一部を対照培養細胞とし、ウイルスを接種することなく、適当な条件で14日間以上培養するとき、細胞変性を認めてはならない。また、培養終了時にモルモット赤血球を添加するとき、赤血球吸着を認めてはならない。

3.2～3.5 (略)

4 有効期間  
(略)

沈降インフルエンザワクチン (H5N1株)

1 (略)

2 製法

2.1・2.2 (略)

2.3 最終バルク

原液を緩衝性の生理食塩液等で希釈し、アルミニウム塩を加える。その際、ヘムアグルチニン（以下「HA」という。）の含量を別に定める小分製品の力価の規格に適合するように作る。

適当な保存液及び安定剤を用いることができる。

3 試験

3.1 (略)

3.2 原液の試験

3.2.1 (略)

3.2.2 力価試験  
(略)

4 貯法及び有効期間  
(略)

5 (略)

細胞培養インフルエンザワクチン (H5N1株)

1・2 (略)

3 試験

3.1 培養細胞の試験

培養細胞の一部を対照培養細胞とし、ウイルスを接種することなく、ウイルス培養と同等の条件で14日間以上培養するとき、細胞変性を認めてはならない。また、培養終了時にモルモット赤血球を添加するとき、赤血球吸着を認めてはならない。

3.2～3.5 (略)

4 貯法及び有効期間  
(略)

沈降インフルエンザワクチン (H5N1株)

1 (略)

2 製法

2.1・2.2 (略)

2.3 最終バルク

原液を緩衝性の生理食塩液等で希釈し、アルミニウム塩を加える。その際、ヘムアグルチニン（以下「HA」という。）の含量を別に定める小分け製品の力価の規格に適合するように作る。

適当な保存液及び安定剤を用いることができる。

3 試験

3.1 (略)

3.2 原液の試験

3.2.1 (略)

3.2.2 力価試験  
(略)

3. 2. 2. 1 一元放射免疫拡散試験

(略)

3. 2. 2. 1. 1・3. 2. 2. 1. 2 (略)

3. 2. 2. 1. 3 判定

試験の成績を統計学的に処理して検体中のHAの含量(相当値)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. 2. 2 HA含量試験

一元放射免疫拡散試験法の標準抗原又は参照抗インフルエンザHA抗血清が利用できない場合に行う。

3. 2. 2. 2. 1 試験

一般試験法のたん白質定量法又はそれと同等の方法により求めたたん白質含量に別に定める方法により求めたHA含有率を乗じることによりHAの含量(相当値)を求める。

3. 2. 2. 2. 2 判定

3. 2. 2. 2. 1で求めたHAの含量(相当値)は承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 2. 3 (略)

3. 2. 4 卵アルブミン含量試験

卵アルブミンに対する抗体等を利用した酵素免疫測定法その他の適当な方法で測定するとき、最終バルクと等濃度に換算した卵アルブミン含量は承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 2. 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、最終バルクと等濃度に換算したエンドトキシン含量は承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3 小分製品の試験

(略)

3. 3. 1～3. 3. 6 (略)

3. 3. 7 力価試験

3. 2. 2. 1 一元放射免疫拡散試験

(略)

3. 2. 2. 1. 1・3. 2. 2. 1. 2 (略)

3. 2. 2. 1. 3 判定

試験の成績を統計学的に処理して検体中のHAの含量(相当値)を求めるとき、別に定める範囲内でなければならない。

3. 2. 2. 2 HA含量試験

一元放射免疫拡散試験法の標準抗原又は参照インフルエンザHA抗血清が利用できない場合に行う。

3. 2. 2. 2. 1 試験

一般試験法のたん白質定量法により求めたたん白質含量に別に定める方法により求めたHA含有率を乗じることによりHAの含量(相当値)を求める。

3. 2. 2. 2. 2 判定

3. 2. 2. 2. 1で求めたHAの含量(相当値)は別に定める範囲内でなければならない。

3. 2. 3 (略)

3. 2. 4 卵アルブミン含量試験

卵アルブミンに対する抗体等を利用した酵素免疫測定法その他の適当な方法で測定するとき、最終バルクと等濃度に換算した卵アルブミン含量は別に定める量以下でなければならない。

3. 2. 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、最終バルクと等濃度に換算したエンドトキシン含量は別に定める量以下でなければならない。

3. 3 小分製品の試験

(略)

3. 3. 1～3. 3. 6 (略)

(新設)

一元放射免疫拡散試験又はHA含量試験を行う。

3. 3. 7. 1 一元放射免疫拡散試験

別に規定する場合を除き、3. 2. 2. 1を準用して試験を行う。ただし、検体及び標準抗原は、適当な界面活性剤等により前処理を行う。また、小分製品を検体としたときにHAの含量（相当値）を正確に求めることができない場合は、原液を検体にすることができる。試験の成績を統計学的に処理して検体中のHAの含量（相当値）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. 2 HA含量試験

3. 2. 2. 2を準用して試験を行う。ただし、たん白質含量は3. 3. 2のたん白質含量試験により求める。求めたHAの含量（相当値）は承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 8 (略)

4 有効期間

有効期間は、承認された期間とする。

(略)

乳濁細胞培養インフルエンザHAワクチン（H5N1株）

1 (略)

2 製法

2. 1 (略)

2. 2 専用混和液

スクワレン及びトコフェロールと緩衝液等を混合した乳濁液を乳剤バルクとし、必要に応じて乳剤バルクを集めたものを専用混和液の最終バルクとする。

3 試験

3. 1 培養細胞の試験

3. 3. 7 (略)

4 貯法及び有効期間

遮光して保存する。

有効期間を別に定める。

(略)

乳濁細胞培養インフルエンザHAワクチン（H5N1株）

1 (略)

2 製法

2. 1 (略)

2. 2 専用混和液

スクワレン及びトコフェロールと緩衝液を混合した乳濁液を乳剤バルクとし、乳剤バルクを集めて専用混和液の最終バルクとする。

3 試験

3. 1 培養細胞の試験

培養細胞のうち試験に必要な量を対照培養細胞とし、ウイルスを接種することなく、適当な条件で培養するとき、細胞変性を認めてはならない。また、培養終了時の細胞について、モルモット又はニワトリ血球を添加するとき、血球吸着を認めてはならない。

また、観察期間中、その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つてはならない。

3. 2 (略)

3. 3 原液の試験

3. 3. 1 (略)

3. 3. 2 不活化試験  
(略)

3. 3. 2. 1 発育鶏卵を用いた不活化試験

10～12日齢の発育鶏卵6個以上を用い、1個当たり検体0.2mLを尿膜腔内に注射して34±1℃において3日間置いた後、それぞれの卵の尿膜腔液を集め、これを試料として再び同様に操作する。

試料を注射した卵の尿膜腔液について赤血球凝集試験を行うとき、いずれも陰性でなければならない。ただし、陽性の卵がある場合には、その尿膜腔液を等量ずつ混合し、その0.2mLずつを卵6個以上の尿膜腔内に注射して34±1℃において3日間置いた後、その尿膜腔液について赤血球凝集試験を行うとき、いずれも陰性でなければならない。

3. 3. 2. 2 培養細胞を用いた不活化試験

検体を製造に用いる細胞に接種し、7日間培養する。この培養上清を集め、これを1代目試料とする。1代目試料を細胞に接種し、7日間培養する(2代目培養)。

2代目培養中の試料について赤血球凝集試験を行うとき、赤血球凝集価の増加を認めてはならない。なお、本試験には、同等の感受性のある他の適当な培養細胞を用いることができる。

培養細胞500mL以上に相当する量を対照培養細胞とし、ウイルスを接種することなく、ウイルス培養と同等の条件で培養するとき、細胞変性を認めてはならない。また、培養終了時に、モルモット又はニワトリ血球を添加するとき、血球吸着を認めてはならない。

3. 2 (略)

3. 3 原液の試験

3. 3. 1 (略)

3. 3. 2 不活化試験  
(略)

3. 3. 2. 1 発育鶏卵を用いた不活化試験

10～12日齢の発育鶏卵6個以上を用い、1個当たり検体0.2mLを尿膜腔内に注射して34±1℃において3日間置いた後、それぞれの卵の尿膜腔液を集め、これを試料として再び同様に操作する。

試料を注射した卵の尿膜腔液についてニワトリ赤血球凝集試験を行うとき、いずれも陰性でなければならない。ただし、陽性の卵がある場合には、その尿膜腔液を等量ずつ混合し、その0.2mLずつを卵6個以上の尿膜腔内に注射して34±1℃において3日間置いた後、その尿膜腔液についてニワトリ赤血球凝集試験を行うとき、いずれも陰性でなければならない。

3. 3. 2. 2 培養細胞を用いた不活化試験

検体を製造に用いる細胞に接種し、7日間培養する。この培養上清を集め、これを1代目試料とする。1代目試料を細胞に接種し、7日間培養した後、培養上清を集め、これを2代目試料とする。

これらの試料について赤血球凝集試験を行うとき、2代目試料の赤血球凝集価は、1代目試料と比較して、増加してはならない。なお、本試験には、同等の感受性のある他の適当な培養細胞を

3. 3. 3 (略)

3. 3. 4 分画試験

密度勾配用遠心管（規格は直径1/2，長さ2インチ）に，20%及び50%分画用白糖試液を用いて全量4.8mLの20～50%しょ糖直線濃度勾配を作る．

検体を20%分画用白糖試液で約300CCA/mL（ミラー・スタンレー変法による）又はHAの含量が約30µg/mLとなるように希釈したものを0.2mLを遠心管に重層し，スインギングバケット型ローターを用い，4±1℃において，最大径における加重約100000gで90分間遠心する．遠心直後，遠心管内容を分画し，各画分の赤血球凝集価及びしょ糖濃度を測定し，そのときの遠心分画像からウイルス粒子の分解を確認する．遠心管内容の上層2.5mLと下層2.5mL中の画分に分布する赤血球凝集価をそれぞれ合計したとき，又は上層及び下層のそれぞれを合わせたものについて赤血球凝集価を測定したとき，上層分画中の赤血球凝集価が下層よりも高くなければならない．以上の成績からウイルス粒子の分解度に疑問がある場合は，電子顕微鏡により観察し，ウイルス粒子の分解が確認された場合，試験に適合するものとする．

3. 4 小分製品の試験

3. 4. 1 抗原製剤の試験

(略)

3. 4. 1. 1～3. 4. 1. 6 (略)

3. 4. 1. 7 力価試験

別に規定する場合を除き，3. 3. 3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. 1. 8 (略)

3. 4. 2 (略)

4 有効期間

(略)

用いることができる．

3. 3. 3 (略)

3. 3. 4 分画試験

密度勾配用遠心管（規格は直径1/2，長さ2インチ）に，20%及び50%分画用白糖試液を用いて全量4.8mLの20～50%しょ糖直線濃度勾配を作る．

検体を20%分画用白糖試液で約300CCA/mL（ミラー・スタンレー変法による）又はHAの含量が約30µg/mLとなるように希釈したものを0.2mLを遠心管に重層し，スインギングバケット型ローターを用い，4±1℃において，最大径における加重約100000gで90分間遠心する．遠心直後，遠心管内容を0.25mLずつに分画し，各画分の赤血球凝集価及びしょ糖濃度を測定し，そのときの遠心分画像からウイルス粒子の分解を確認する．遠心管内容の上層2.5mLと下層2.5mL中の画分に分布する赤血球凝集価をそれぞれ合計したとき，又は上層及び下層のそれぞれを合わせたものについて赤血球凝集価を測定したとき，上層分画中の赤血球凝集価が下層よりも高くなければならない．以上の成績からウイルス粒子の分解度に疑問がある場合は，電子顕微鏡により観察し，ウイルス粒子の分解が確認された場合，試験に適合するものとする．

3. 4 小分製品の試験

3. 4. 1 抗原製剤の試験

(略)

3. 4. 1. 1～3. 4. 1. 6 (略)

3. 4. 1. 7 力価試験

3. 3. 3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. 1. 8 (略)

3. 4. 2 (略)

4 貯法及び有効期間

(略)

乾燥組織培養不活化A型肝炎ワクチン

1・2 (略)

3 試 験

3. 1 培養細胞の試験

培養細胞のうち試験に必要な量を対照培養細胞とし、ウイルスを接種することなく、適当な条件で培養するとき、細胞変性を認めてはならない。また、観察期間中、その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つてはならない。

3. 2～3. 4 (略)

4 有効期間

有効期間は、3年とする。

5 (略)

乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン

1 (略)

2 製 法

2. 1 原 材 料

2. 1. 1 製造用株

本剤の製造に適当と認められたウイルス株を用いる。そのウイルス株を用いてマスターシードロット及びワーキングシードロットからなるシードロットシステムを構築する。製造にはワーキングシードロットを用いる。シードロットについて、3. 1及び3. 2の試験を行う。ただし、本剤に含まれるウイルスは、その株が適当と認められた後、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・2. 1. 3 (略)

2. 2 原 液

2. 2. 1 細胞培養

乾燥組織培養不活化A型肝炎ワクチン

1・2 (略)

3 試 験

3. 1 培養細胞の試験

培養細胞の500mL以上に相当する量を対照培養細胞とし、ウイルスを接種することなく、ウイルス培養と同じ培養条件で観察するとき、細胞変性を認めてはならない。また、観察期間中、その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つてはならない。

3. 2～3. 4 (略)

4 貯法及び有効期間

貯法は、10℃以下とする。ただし、溶剤が凍結すると破損することがある。

有効期間は、3年とする。

5 (略)

乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン

1 (略)

2 製 法

2. 1 原 材 料

2. 1. 1 製造用株

本剤の製造に適当と認められたウイルス株を用いる。そのウイルス株を用いてマスターシードロット及びワーキングシードロットからなるシードロットシステムを構築する。製造にはワーキングシードロットを用いる。ただし、本剤に含まれるウイルスは、その株が適当と認められた後、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・2. 1. 3 (略)

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。個別培養細胞について、3. 3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。個別培養細胞で培養したウイルス浮遊液を集めて個別ウイルス浮遊液とする。

個別ウイルス浮遊液について、3. 4. 1の試験を行う。個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. 4. 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. 5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. 6の試験を行う

### 3 試験

#### 3. 1 シードロット（マスターシードロット）の試験

マスターシードロットについて、3. 4. 1. 1を行う。

#### 3. 2 シードロット（ワーキングシードロット）の試験

ワーキングシードロットについて、3. 2. 1、3. 4. 1.

1、3. 4. 1. 2及び3. 5. 3を行う。

#### 3. 2. 1 神経毒力試験

試験にはムンプス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。

1 回に処理したニワトリ胚培養細胞を個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。個別培養細胞で培養したウイルス浮遊液を集めて個別ウイルス浮遊液とする。

個別ウイルス浮遊液について、3. 2. 1の試験を行う。個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

(新設)

(新設)

検体を適当な濃度に希釈して試料とする。

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。さらに、観察期間終了時に剖検を行うとき、試験動物の中樞神経組織に接種ウイルス又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。なお、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又は明らかな免疫学的な基礎疾患を認められ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%以上の動物にムンプスウイルスに対する抗体の発現を認めなければならない。

ただし、過去の試験において、神経毒力のないことが確認された場合には、本試験を省くことができる。

### 3. 3 個体別培養細胞の試験

#### 3. 3. 1 ニワトリ胚培養細胞の試験

個体別培養細胞のうち試験に必要な量を対照培養細胞として、これについて、次の試験を行う。

##### 3. 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、適当な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. 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. 5. 2. 2を準用して試験するとき、適合しなければならない。

### 3. 4 ウイルス浮遊液の試験

### 3. 1 個体別培養細胞の試験

#### 3. 1. 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て、これについて、次の試験を行う。

##### 3. 1. 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. 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. 2. 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. 4. 1 個体別ウイルス浮遊液の試験

3. 4. 1. 1 (略)

#### 3. 4. 1. 2 外来性ウイルス等否定試験

3. 5. 2. 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ムンプス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. 4. 2 ろ過前ウイルス浮遊液の試験

3. 4. 2. 1 (略)

### 3. 5 原液の試験

(略)

### 3. 5. 1 (略)

#### 3. 5. 2 外来性ウイルス等否定試験

必要あれば、3. 4. 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. 5. 2. 1 (略)

3. 5. 2. 1. 1～3. 5. 2. 1. 3 (略)

#### 3. 5. 2. 2 培養細胞接種試験

##### 3. 5. 2. 2. 1 ヒト培養細胞接種試験

試料10mL以上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更に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. 5. 2. 2. 2 ニワトリ胚初代培養細胞接種試験

試料25mL以上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. 5. 2. 2. 3 ニワトリ腎初代培養細胞接種試験

### 3. 2. 1 個体別ウイルス浮遊液の試験

3. 2. 1. 1 (略)

#### 3. 2. 1. 2 外来性ウイルス等否定試験

3. 3. 2. 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ムンプス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 (略)

### 3. 3 原液の試験

(略)

### 3. 3. 1 (略)

#### 3. 3. 2 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. 2. 1 (略)

3. 3. 2. 1. 1～3. 3. 2. 1. 3 (略)

#### 3. 3. 2. 2 培養細胞接種試験

##### 3. 3. 2. 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. 2. 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. 2. 2. 3 ニワトリ腎初代培養細胞接種試験

試料 5 mL以上をニワトリ腎初代培養細胞に接種して，14日間観察する．さらに，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. 5. 2. 3 (略)

### 3. 5. 3 (略)

(削る)

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. 2. 3 (略)

### 3. 3. 3 (略)

### 3. 3. 4 神経毒力試験

試験にはムンプス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，試験動物の中樞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%以上の動物にムンプスウイルスに対する抗体の発現を認めなければならない．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試験の成績，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

3. 5. 4 ウイルス含量試験

3. 7. 3を準用して、ウイルス含量を測定する。

3. 5. 5 (略)

3. 6 最終バルクの試験

3. 6. 1 (略)

3. 6. 2 ウイルス含量試験

3. 7. 3を準用して、ウイルス含量を測定する。

3. 6. 3 (略)

3. 7 小分製品の試験

(略)

3. 7. 1～3. 7. 4 (略)

4・5 (略)

(削る)

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. 5 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. 3. 6 (略)

3. 4 最終バルクの試験

3. 4. 1 (略)

3. 4. 2 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. 3 (略)

3. 5 小分製品の試験

(略)

3. 5. 1～3. 5. 4 (略)

4・5 (略)

ガスエソウマ抗毒素 (ガスエソ抗毒素)

1 本質及び性状

本剤は、『Clostridium perfringens (C. welchii) Type A 抗毒素』、『Clostridium septicum (Vibrio septique) 抗毒素』及び『Clostridium oedematiens (C. novyi) 抗毒素』(以下各「抗毒素」という。)を含むウマ免疫グロブリンの無色ないし淡黄褐色の澄明又はわずかに白濁した液剤である。

本剤は、『Clostridium histolyticum抗毒素』を含むことがある。

2 製法

2. 1 原材料

2. 1. 1 免疫用抗原

各抗毒素に対応するそれぞれの毒素又はトキソイドを用いる。

2. 1. 2 動物

ウマを用いる。

## 2. 2 原 液

### 2. 2. 1 粗抗毒素液

免疫した動物の血漿又は血清を集めて、通常、その1 mL中に免疫に用いた抗原に対応する抗毒素価250単位以上を含み、かつ、一般試験法の無菌試験法及び発熱試験法にそれぞれ適合するとき、これを粗抗毒素液とする。

### 2. 2. 2 精製

抗体を変質させることのない適当な処理法によって粗抗毒素液を分画し、免疫グロブリン画分を集め、これを原液とする。なお、適当なたん白質分解酵素処理を行う。

原液について、3. 1の試験を行う。

### 2. 3 最終バルク

各原液を緩衝性の生理食塩液等で希釈混合し、1 mL中にそれぞれの抗毒素価500単位以上を含むようにして作る。

適当な保存剤を用いることができる。

## 3 試 験

### 3. 1 原液の試験

#### 3. 1. 1 免疫グロブリン含量試験

一般試験法のセルロースアセテート膜電気泳動試験法を準用して試験するとき、総たん白質の95%以上が免疫グロブリンでなければならない。

#### 3. 1. 2 たん白質分解酵素残存否定試験

適当な方法によって検体中の酵素含量を測定するとき、酵素の著しい残存を認めてはならない。

#### 3. 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. 1. 4 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。

#### 3. 1. 5 抗毒素含量試験

3. 2. 7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.

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、6.8～7.4でなければならない.

3. 2. 2 たん白質含量試験

一般試験法のたん白窒素定量法を準用して試験するとき、たん白質量はそれぞれ3種の抗毒素のうち低い値を示すもの500単位につき150mg未満でなければならない. また、1 mL中170mgを超えてはならない.

3. 2. 3 保存剤含量試験

保存剤としてチメロサルを用いる場合は、一般試験法のチメロサル定量法を準用して試験するとき、0.012w/v%以下でなければならない. また、フェノールを用いる場合は、フェノール定量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. 4 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. 5 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. 2. 6 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.

3. 2. 7 力価試験

3. 2. 7. 1 材料

検体、それぞれの抗毒素に対応する標準抗毒素（以下「標準品」という.）及び対応する各試験毒素を用いる. これらの希釈は0.2w/v%ゼラチン加0.017mol/Lリン酸塩緩衝塩化ナトリウム液（pH7.0）による.

3. 2. 7. 2 試験

抗毒素名	<i>C. perfringens</i>	<i>C. septicum</i>	<i>C. oedematis</i>	<i>C. histolyticum</i>
A 中央希積の混合液の注射量中に含まれる単位数	0.2	0.5	0.02	1.0
B 混合液の注射量 (mL)	0.5	0.5	0.2	0.5
C 注射部位	静脈内	静脈内	筋肉内	静脈内

試験は、それぞれの抗毒素について行う。

標準品を希積して、上表のA行に示す単位数を中心に試験精度を考慮した適当な間隔濃度単位をB行の注射量の1/2量中に含む5段階希積（以下「標準希積」という。）を作る。また、検体を希積して、同様にした希積（以下「被検希積」という。）を作る。

更に、試験毒素を希積して、B行の注射量の1/2量中に1試験毒素を含む液（以下「毒素希積」という。）を作る。

標準希積及び被検希積のそれぞれと毒素希積との等量ずつを正確に採り、よく混ぜて1時間置く。23～29日齢のマウス3匹以上を1群とする。各混合液に1群ずつを用い、1匹当たりB行に示す量をC行に示す部位に注射して、4日間観察する。

3. 2. 7. 3 判定

試験の成績を統計学的に処理して、検体の各抗毒素含量を求める。

小分製品については、その値は表示単位以上でなければならない。

3. 2. 8 表示確認試験

適当な方法でそれぞれの抗毒素であることを確認する。

乾燥ガスエソウマ抗毒素

1 本質及び性状

本剤は、『*Clostridium perfringens* Type A 抗毒素』、『*Clostridium septicum* 抗毒素』及び『*Clostridium novyi* 抗毒素』（以下各「抗毒素」という。）を含むウマ免疫グロブリンの乾燥製剤である。

溶剤を加えるとき無色ないし淡黄褐色の澄明又はわずかに白濁した液剤となる。

2 製法

2.1 原材料

2.1.1 免疫用抗原

各抗毒素に対応するそれぞれの毒素又はトキシイドを用いる。

2.1.2 動物

ウマを用いる。

2.2 原液

2.2.1 粗抗毒素液

免疫した動物の血漿又は血清を集めて、通常、その1 mL中に免疫に用いた抗原に対応する抗毒素価250単位以上を含むとき、これを粗抗毒素液とする。

4 貯法及び有効期間

有効期間は、3年とする。

5 その他

5.1 小分容器の含有単位数

小分容器は、それぞれの抗毒素価5000単位以上を含有しなければならぬ。

5.2 表示事項

1 mL中の各抗毒素含有単位数

乾燥ガスエソウマ抗毒素（乾燥ガスエソ抗毒素）

1 本質及び性状

本剤は、『*Clostridium perfringens* (*C. welchii*) Type A 抗毒素』、『*Clostridium septicum* (*Vibrion septique*) 抗毒素』及び『*Clostridium oedematiens* (*C. novyi*) 抗毒素』（以下各「抗毒素」という。）を含むウマ免疫グロブリンの乾燥製剤である。

溶剤を加えるとき無色ないし淡黄褐色の澄明又はわずかに白濁した液剤となる。

本剤は、『*Clostridium histolyticum* 抗毒素』を含むことがある。

2 製法

2.1 原材料

ガスエソウマ抗毒素2.1を準用する。

2.2 原液

ガスエソウマ抗毒素2.2を準用する。

2. 2. 2 精製

抗体を変質させることのない適当な処理法によって粗抗毒素液を分画し、免疫グロブリン画分を集め、これを原液とする。なお、適当なたん白質分解酵素処理を行う。

原液について、3. 1の試験を行う。

2. 3 (略)

3 試験

3. 1 原液の試験

3. 1. 1 免疫グロブリン含量試験

一般試験法のセルロースアセテート膜電気泳動試験法を準用して試験するとき、総たん白質の95%以上が免疫グロブリンでなければならない。

3. 1. 2 たん白質分解酵素残存否定試験

適当な方法によって検体中の酵素含量を測定するとき、酵素の著しい残存を認めてはならない。

3. 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. 1. 4 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。

3. 1. 5 抗毒素含量試験

3. 2. 7を準用する。

3. 2 小分製品の試験

(略)

3. 2. 1 (略)

3. 2. 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、6.8～7.4でなければならない。

3. 2. 3～3. 2. 6 (略)

3. 2. 7 力価試験

2. 3 (略)

3 試験

3. 1 原液の試験

ガスエソウマ抗毒素3. 1を準用する。

3. 2 小分製品の試験

(略)

3. 2. 1 (略)

3. 2. 2 pH試験

ガスエソウマ抗毒素3. 2. 1を準用する。

3. 2. 3～3. 2. 6 (略)

3. 2. 7 力価試験

ガスエソウマ抗毒素 3. 2. 7 を準用する.

### 3. 2. 7. 1 材料

検体, それぞれの抗毒素に対応する標準抗毒素 (以下「標準品」という.) 及び対応する各試験毒素を用いる. これらの希釈は  $0.2\text{w} / \text{v} \%$ ゼラチン加  $0.017\text{mol} / \text{L}$ リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液 (pH7.0) による.

### 3. 2. 7. 2 試験

抗毒素名	<i>C. perfringens</i>	<i>C. septicum</i>	<i>C. novyi</i>
	Type A		
A 中央希釈の混合液の注射量中に含まれる単位数	0.2	0.5	0.02
B 混合液の注射量 (mL)	0.5	0.5	0.2
C 注射部位	静脈内	静脈内	筋肉内

試験は, それぞれの抗毒素について行う.

標準品を希釈して, 上表のA行に示す単位数を中心に試験精度を考慮した適当な間隔濃度単位をB行の注射量の  $1 / 2$  量中に含む5段階希釈 (以下「標準希釈」という.) を作る. また, 検体を希釈して, 同様にした希釈 (以下「被検希釈」という.) を作る.

さらに, 試験毒素を希釈して, B行の注射量の  $1 / 2$  量中に1試験毒素を含む液 (以下「毒素希釈」という.) を作る.

標準希釈及び被検希釈のそれぞれと毒素希釈との等量ずつを正確に採り, よく混ぜて1時間置く. 23~29日齢のマウス3匹以上を1群とする. 各混合液に1群ずつを用い, 1匹当たりB行に示す量をC行に示す部位に注射して, 4日間観察する.

### 3. 2. 7. 3 判定

試験の成績を統計学的に処理して, 検体の各抗毒素含量を求める.

小分製品については, その値は表示単位以上でなければなら

ない.

3. 2. 8 表示確認試験  
適当な方法でそれぞれの抗毒素であることを確認する.
- 4 有効期間  
(略)
- 5 (略)

不活化狂犬病ワクチン

- 1～3 (略)
- 4 有効期間  
(略)
- 5 (略)

乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン

- 1～3 (略)
  - 4 有効期間  
(略)
- (削る)

3. 2. 8 表示確認試験  
ガスエソウマ抗毒素 3. 2. 8 を準用する.
- 4 貯法及び有効期間  
(略)
- 5 (略)

不活化狂犬病ワクチン

- 1～3 (略)
- 4 貯法及び有効期間  
(略)
- 5 (略)

乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン

- 1～3 (略)
- 4 貯法及び有効期間  
(略)

コレラワクチン

- 1 本質及び性状  
本剤は、不活化した小川型株及び稲葉型株コレラ菌（以下「菌」という。）を含む白濁した液剤である.  
必要あれば単株の製剤とすることができる.
- 2 製法
  2. 1 原材料
    2. 1. 1 製造用株  
コレラ菌小川型及び稲葉型のそれぞれ S 型株を用いる.
    2. 1. 2 培地  
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使用してはならない.
  2. 2 原液

## 2. 2. 1 菌浮遊液

それぞれの株を36±1℃で24時間以内培養する.

培養終了時, 菌を緩衝性の生理食塩液等を用いて浮遊液とし, 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ず, かつ, R型集落を生じない菌浮遊液を用いる.

## 2. 2. 2 不活化

菌の不活化は, ホルマリン, フェノール, チメロサル又は加温等によって行う. ホルマリンを用いる場合は適当な方法により残存ホルムアルデヒドを中和又は除去しなければならない.

不活化の終わった各株の菌浮遊液をそれぞれ原液とする.

原液について, 3. 1 の試験を行う.

## 2. 3 最終バルク

各株の原液を緩衝性の生理食塩液等を用いて希釈混合し, 1 mL中にそれぞれの型の菌が, 3. 1. 1 の測定値により, 40億個ずつ含まれるようにして作る. 適当な保存剤を用いることができる.

## 3 試験

### 3. 1 原液の試験

#### 3. 1. 1 菌濃度試験

菌の採取後6時間以内で, 不活化操作を行う前に, 一般試験法の光学濁度測定法を準用して試験する. ただし, 1 mL中に40億個の新鮮菌を含む浮遊液の濁度は, 10濁度単位に相当するものとする.

#### 3. 1. 2 懸濁性試験

検体を約37℃に5時間置くとき, 凝塊の発生を認めてはならない.

#### 3. 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 小分製品の試験

小分製品について, 次の試験を行う.

### 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、6.8～7.4でなければならない。

### 3. 2. 2 たん白窒素含量試験

一般試験法のたん白窒素定量法を準用して試験するとき、1mL中100 $\mu$ g以下でなければならない。

### 3. 2. 3 保存剤含量試験

保存剤としてチメロサルを用いる場合は、一般試験法のチメロサル定量法を準用して試験するとき、適合しなければならない。またフェノールを用いる場合は、フェノール定量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. 4 ホルムアルデヒド含量試験

菌の不活化及び減毒にホルマリンを用いた場合は、一般試験法のホルムアルデヒド定量法を準用して試験するとき、0.01w/v%以下でなければならない。

### 3. 2. 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. 2. 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、それぞれに適合しなければならない。

### 3. 2. 7 マウス体重減少試験

5週齢のマウス5匹以上に、1匹当たり検体0.5mLを腹腔内に注射して、7日間観察する。3日後の動物の平均体重は、注射時の平均体重と統計学的に比較して同等以上でなければならず、かつ、観察期間中いずれの動物も異常を示してはならない。

### 3. 2. 8 力価試験

マウスを用い、ムチン液に浮遊した生菌の腹腔内攻撃法によって行う。

#### 3. 2. 8. 1 材料

検体、参照コレラワクチン（小川型株）、参照コレラワクチ

ン（稲葉型株）（以下各「参照品」という。）及び各型菌の攻撃用株を用いる。

検体及び参照品の希釈は、0.013mol/Lリン酸塩緩衝塩化ナトリウム液（pH7.0）による。各型菌の攻撃用株を36±1℃で5～18時間培養したものをそれぞれ5～10w/v%ムチン液で浮遊液とし、その0.5mLがマウス腹腔内注射により約1000LD<sub>50</sub>を含むようにしたもの作り、これをそれぞれの型の菌の攻撃用浮遊液とする。

### 3. 2. 8. 2 試験

検体及び各参照品をそれぞれ希釈して10倍又は他の適当な対数的等間隔の3段階希釈を作る。4週齢のマウス10匹以上を1群とする。検体の各希釈には2群ずつ、また参照品の各希釈には1群ずつを用い、1匹当たり0.5mLを1回腹腔内に注射する。免疫注射の12～16日後に、検体の各希釈で免疫した2群のうち1群には小川型株の、また他の1群には稲葉型株の攻撃用菌浮遊液を、更に参照品の各希釈で免疫した群にはそれぞれの型に対応する攻撃用菌浮遊液を、1匹当たり0.5mL腹腔内に注射して3日間観察する。

別に、6週齢のマウス10匹以上を1群とし、各型攻撃用菌浮遊液のそれぞれ3以上の適当な各希釈に1群ずつを用い、それぞれの攻撃用菌浮遊液0.5mL中のLD<sub>50</sub>数を測定するとき、その信頼限界値が1000を挟まなければならない。

この試験においては、同一型の菌の試験には同性の動物を用いる。

### 3. 2. 8. 3 判定

試験の成績を統計学的に処理して比較するとき、検体の力価は各型の参照品と同等以上でなければならない。

### 3. 2. 9 表示確認試験

小川型又は稲葉型コレラ菌免疫血清を用い、試験管内凝集反応及び沈降反応によって行う。

## 4 貯法及び有効期間

乾燥ジフテリアウマ抗毒素

- 1 (略)
- 2 製 法
  2. 1 (略)
  2. 2 原 液
    2. 2. 1 粗抗毒素液  
免疫した動物の血漿又は血清を集めて、その1 mL中に抗毒素価350単位以上を含むとき、これを粗抗毒素液とする。
    2. 2. 2 (略)
    2. 3 最終バルク及び乾燥  
原液を、必要あれば緩衝性の生理食塩液等で希釈して、1 mL中に抗毒素価1000単位以上を含むようにして作り、最終バルクとし、分注、凍結乾燥する。
- 3 試 験
  3. 1 (略)
  3. 2 小分製品の試験  
(略)
    3. 2. 1～3. 2. 6 (略)
    3. 2. 7 力価試験
      3. 2. 7. 1 材料  
検体、標準ジフテリア抗毒素（以下「標準品」という。）及びジフテリア試験毒素（モルモット用）を用いる。これらの希釈は、0.2w/v%ゼラチン加0.017mol/Lリン酸塩緩衝塩化ナトリウム液（pH7.0）による。

有効期間は、1年とする。

- 5 そ の 他
  5. 1 名称の変更  
単株の製剤においては、例えば『小川型コレラワクチン』のように、その含む菌の型名に名称を付ける。

乾燥ジフテリアウマ抗毒素（乾燥ジフテリア抗毒素）

- 1 (略)
- 2 製 法
  2. 1 (略)
  2. 2 原 液
    2. 2. 1 粗抗毒素液  
免疫した動物の血漿又は血清を集めて、その1 mL中に抗毒素価350単位以上を含み、かつ、一般試験法の無菌試験法及び発熱試験法にそれぞれ適合するとき、これを粗抗毒素液とする。
    2. 2. 2 (略)
    2. 3 最終バルク及び乾燥  
原液を、必要あれば緩衝性の生理食塩液等で希釈して、1 mL中に抗毒素価500単位以上を含むようにして作り、最終バルクとし、分注、凍結乾燥する。
- 3 試 験
  3. 1 (略)
  3. 2 小分製品の試験  
(略)
    3. 2. 1～3. 2. 6 (略)
    3. 2. 7 力価試験
      3. 2. 7. 1 材料  
検体、標準ジフテリア抗毒素（以下「標準品」という。）及びジフテリア試験毒素を用いる。これらの希釈は、0.2w/v%ゼラチン加0.017mol/Lリン酸塩緩衝塩化ナトリウム液（pH7.0）による。

3. 2. 7. 2 試験

標準品を希釈して、2 mL中に1.0単位を中心に試験精度を考慮した適当な間隔濃度単位を含む5段階希釈（以下「標準希釈」という。）を作る。また、検体を希釈して、同様にした希釈（以下「被検希釈」という。）を作る。

さらに、ジフテリア試験毒素（モルモット用）を希釈して、2 mL中に1試験毒素量を含む液（以下「毒素希釈」という。）を作る。

標準希釈及び被検希釈のそれぞれと毒素希釈との等量ずつを正確に採り、よく混ぜて1時間置く。体重225～275 gのモルモット4匹以上を1群とする。各混合液に1群ずつを用い、1匹当たり混合液4 mLを皮下に注射して5日間観察する。

3. 2. 7. 3 (略)

3. 2. 8 (略)

4 有効期間

(略)

5 その他

5. 1 小分容器の含有単位数

小分容器は、抗毒素価5000単位以上を含有しなければならない。

.

5. 2 (略)

ジフテリアトキソイド

1・2 (略)

3 試験

3. 1 (略)

3. 2 小分製品の試験

(略)

3. 2. 1～3. 2. 6 (略)

3. 2. 7 力価試験

3. 2. 7. 1 毒素攻撃法

3. 2. 7. 2 試験

標準品を希釈して、2 mL中に1.0単位を中心に試験精度を考慮した適当な間隔濃度単位を含む5段階希釈（以下「標準希釈」という。）を作る。また、検体を希釈して、同様にした希釈（以下「被検希釈」という。）を作る。

更に、ジフテリア試験毒素を希釈して、2 mL中に1試験毒素量を含む液（以下「毒素希釈」という。）を作る。

標準希釈及び被検希釈のそれぞれと毒素希釈との等量ずつを正確に採り、よく混ぜて1時間置く。体重225～275 gのモルモット4匹以上を1群とする。各混合液に1群ずつを用い、1匹当たり混合液4 mLを皮下に注射して5日間観察する。

3. 2. 7. 3 (略)

3. 2. 8 (略)

4 貯法及び有効期間

(略)

5 その他

5. 1 小分容器の含有単位数

小分容器は、抗毒素価1500単位以上を含有しなければならない。

.

5. 2 (略)

ジフテリアトキソイド

1・2 (略)

3 試験

3. 1 (略)

3. 2 小分製品の試験

(略)

3. 2. 1～3. 2. 6 (略)

3. 2. 7 力価試験

3. 2. 7. 1 毒素攻撃法

3. 2. 7. 1. 1・3. 2. 7. 1. 2 (略)

3. 2. 7. 1. 3 判定

試験の成績を統計学的に処理して比較するとき、検体の力価は3単位以上でなければならない。

3. 2. 7. 2 (略)

3. 2. 8 (略)

4 有効期間  
(略)

#### 沈降ジフテリアトキソイド

1～3 (略)

4 有効期間  
(略)

#### 成人用沈降ジフテリアトキソイド

1～3 (略)

4 貯法及び有効期間  
(略)

(削る)

3. 2. 7. 1. 1・3. 2. 7. 1. 2 (略)

3. 2. 7. 1. 3 判定

試験の成績を統計学的に処理して比較するとき、検体の力価は3国際単位以上でなければならない。

3. 2. 7. 2 (略)

3. 2. 8 (略)

4 貯法及び有効期間  
(略)

#### 沈降ジフテリアトキソイド

1～3 (略)

4 貯法及び有効期間  
(略)

#### 成人用沈降ジフテリアトキソイド

1～3 (略)

4 貯法及び有効期間  
(略)

#### ジフテリア破傷風混合トキソイド

##### 1 本質及び性状

本剤は、ジフテリア毒素及び破傷風毒素をホルマリンでその免疫原性をなるべく損なわないように無毒化して得られた『ジフテリアトキソイド』及び『破傷風トキソイド』を含む無色ないし淡黄褐色の澄明な液剤である。

##### 2 製法

##### 2. 1 原材料

ジフテリアトキソイド2. 1及び破傷風トキソイド2. 1をそれぞれ準用する。

##### 2. 2 原液

ジフテリアトキソイド2. 2及び破傷風トキソイド2. 2をそ

それぞれ準用する。

### 2. 3 最終バルク

それぞれの原液を緩衝性の生理食塩液等で希釈混合し、1 mL中のジフテリアトキソイドの含量が70Lfを超えないように、また、破傷風トキソイドの含量が50Lfを超えないようにして作る。

適当な保存剤及び安定剤を用いることができる。

### 3 試験

#### 3. 1 原液の試験

ジフテリアトキソイド3. 1及び破傷風トキソイド3. 1をそれぞれ準用する。

#### 3. 2 小分製品の試験

小分製品について、次の試験を行う。

##### 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、6.6～7.4でなければならない。

##### 3. 2. 2 チメロサル含量試験

保存剤としてチメロサルを用いる場合は、一般試験法のチメロサル定量法を準用して試験するとき、0.012w/v%以下でなければならない。

##### 3. 2. 3 ホルムアルデヒド含量試験

一般試験法のホルムアルデヒド定量法を準用して試験するとき、0.01w/v%以下でなければならない。

##### 3. 2. 4 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. 5 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. 2. 6 無毒化試験

ジフテリアトキソイド3. 2. 6及び破傷風トキソイド3. 2. 6をそれぞれ準用する。

沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド

- 1～3 (略)
- 4 有効期間  
(略)

水痘抗原

- 1・2 (略)
- 3 試験
- 3.1 種培養細胞の試験  
(略)
- 3.1.1 (略)
- 3.1.2 培養観察

適当な条件で14日間培養するとき，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つてはならない．

- 3.1.3・3.1.4 (略)
- 3.2 個体別培養細胞の試験
- 個体別培養細胞のうち試験に必要な量を対照培養細胞とし，これについて次の試験を行う．
- 3.2.1 (略)
- 3.2.2 培養観察

3.2.7 力価試験

ジフテリアトキソイド3.2.7及び破傷風トキソイド3.2.7をそれぞれ準用する．

3.2.8 表示確認試験

ジフテリアトキソイド3.2.8及び破傷風トキソイド3.2.8をそれぞれ準用する．

4 貯法及び有効期間

有効期間は，2年とする．

沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド

- 1～3 (略)
- 4 貯法及び有効期間  
(略)

水痘抗原

- 1・2 (略)
- 3 試験
- 3.1 種培養細胞の試験  
(略)
- 3.1.1 (略)
- 3.1.2 培養観察

ウイルス培養と同じ条件で14日間培養するとき，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つてはならない．

- 3.1.3・3.1.4 (略)
- 3.2 個体別培養細胞の試験
- 個体別培養細胞の5%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．
- 3.2.1 (略)
- 3.2.2 培養観察

対照培養細胞を，ウイルスを接種することなく，適当な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つてはならない。

3. 2. 3 (略)

3. 3 抗原浮遊液の試験

3. 3. 1 個体別抗原浮遊液の試験

3. 3. 1. 1 (略)

3. 3. 1. 2 外来性ウイルス等否定試験

(略)

3. 3. 1. 2. 1 アフリカミドリザル腎培養細胞接種試験

試料10mL以上をアフリカミドリザル腎由来培養細胞に接種して，14日間観察した後にモルモット及びニワトリの赤血球を加えて，血球吸着の起こらないことを確かめる。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. 1. 2. 2 ヒト培養細胞接種試験

試料10mL以上をヒト由来培養細胞に接種して，14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. 2 不活化抗原浮遊液の試験

3. 3. 2. 1 (略)

3. 3. 2. 2 不活化試験

試料10mL以上をヒト胎児肺由来細胞に接種して，14日間観察する。この間，水痘ウイルスによる細胞変性を認めてはならない。

3. 4～3. 6 (略)

4 有効期間

(略)

5 (略)

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つてはならない。

3. 2. 3 (略)

3. 3 抗原浮遊液の試験

3. 3. 1 個体別抗原浮遊液の試験

3. 3. 1. 1 (略)

3. 3. 1. 2 外来性ウイルス等否定試験

(略)

3. 3. 1. 2. 1 アフリカミドリザル腎培養細胞接種試験

試料10mLをアフリカミドリザル腎由来培養細胞に接種して，14日間観察した後にモルモット及びニワトリの赤血球を加えて，血球吸着の起こらないことを確かめる。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. 1. 2. 2 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，14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. 2 不活化抗原浮遊液の試験

3. 3. 2. 1 (略)

3. 3. 2. 2 不活化試験

試料10mLをヒト胎児肺由来細胞に接種して，14日間観察する。この間，水痘ウイルスによる細胞変性を認めてはならない。

3. 4～3. 6 (略)

4 貯法及び有効期間

(略)

5 (略)

乾燥弱毒生水痘ワクチン

- 1 (略)
- 2 製法
- 2.1 原材料
- 2.1.1・2.1.2 (略)
- (削る)
- 2.1.3 培養液
- (略)
- 2.2・2.3 (略)
- 3 試験
- 3.1・3.2 (略)
- 3.3 個体別培養細胞の試験
- 個体別培養細胞のうち試験に必要な量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、適当な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つてはならない。
- 3.3.2・3.3.3 (略)
- 3.4 (略)
- 3.5 原液の試験
- 3.5.1 (略)
- 3.5.2 外来性ウイルス等否定試験
- (略)
- 3.5.2.1 (略)
- 3.5.2.2 培養細胞接種試験
- 3.5.2.2.1 アフリカミドリザル腎培養細胞接種試験

乾燥弱毒生水痘ワクチン

- 1 (略)
- 2 製法
- 2.1 原材料
- 2.1.1・2.1.2 (略)
- 2.1.3 トリプシン及び牛血清
- 細胞の処理に使用するトリプシン及び細胞培養に使用する牛血清(異種血清又はその画分)は迷入ウイルスの存在が否定されたものでなければならない。
- 2.1.4 培養液
- (略)
- 2.2・2.3 (略)
- 3 試験
- 3.1・3.2 (略)
- 3.3 個体別培養細胞の試験
- 個体別培養細胞の5%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。
- 3.3.1 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つてはならない。
- 3.3.2・3.3.3 (略)
- 3.4 (略)
- 3.5 原液の試験
- 3.5.1 (略)
- 3.5.2 外来性ウイルス等否定試験
- (略)
- 3.5.2.1 (略)
- 3.5.2.2 培養細胞接種試験
- 3.5.2.2.1 アフリカミドリザル腎培養細胞接種試験

試料10mL以上をアフリカミドリザル腎由来培養細胞に接種して、14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. 5. 2. 2. 2 ヒト培養細胞接種試験

試料10mL以上をヒト由来培養細胞に接種して、14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. 5. 3・3. 5. 4 (略)

3. 6・3. 7 (略)

4・5 (略)

### 4 髄膜炎菌ワクチン (ジフテリアトキソイド結合体)

1 (略)

2 製法

2. 1 (略)

2. 2 原液

2. 2. 1 (略)

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 (略)

2. 3 (略)

3 試験

3. 1 (略)

3. 2 ジフテリアトキソイドの試験

3. 2. 1～3. 2. 3 (略)

3. 3・3. 4 (略)

4 (略)

試料10mLをアフリカミドリザル腎培養細胞に接種して、14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. 5. 2. 2. 2 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、14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. 5. 3・3. 5. 4 (略)

3. 6・3. 7 (略)

4・5 (略)

### 4 髄膜炎菌ワクチン (ジフテリアトキソイド結合体)

1 (略)

2 製法

2. 1 (略)

2. 2 原液

2. 2. 1 (略)

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。トキソイド化の後に精製し、精製ジフテリアトキソイドとする。精製ジフテリアトキソイドについて、3. 2の試験を行う。

2. 2. 3 (略)

2. 3 (略)

3 試験

3. 1 (略)

3. 2 精製ジフテリアトキソイドの試験

3. 2. 1～3. 2. 3 (略)

3. 3・3. 4 (略)

4 (略)

乾燥組換え帯状疱疹ワクチン（チャイニーズハムスター卵巣細胞由来）

1・2 （略）

3 試験

3. 1・3. 2 （略）

3. 3 小分製品の試験

3. 3. 1 抗原製剤の試験

3. 3. 1. 1～3. 3. 1. 5 （略）

3. 3. 1. 6 たん白質含量試験

水又は適当な緩衝液で溶解した液を検体とする。一般試験法のたん白質定量法又はローリー法を準用して試験するとき、たん白質量は1回接種当たり40～60μgでなければならない。

3. 3. 1. 7 力価試験

適当な緩衝液で溶解し、検体とする。検体及び標準物質を用い、酵素免疫測定法によりVZVgE抗原を測定するとき、相対力価は0.70～1.30でなければならない。

3. 3. 1. 8 （略）

3. 3. 2 （略）

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。

腸チフスパラチフス混合ワクチン

1～3 （略）

4 有効期間

（略）

5 （略）

精製ツベルクリン

1 （略）

乾燥組換え帯状疱疹ワクチン（チャイニーズハムスター卵巣細胞由来）

1・2 （略）

3 試験

3. 1・3. 2 （略）

3. 3 小分製品の試験

3. 3. 1 抗原製剤の試験

3. 3. 1. 1～3. 3. 1. 5 （略）

3. 3. 1. 6 たん白質含量試験

一般試験法のたん白質定量法又はローリー法を準用して試験するとき、たん白質量は1回接種当たり40～60μgでなければならない。

3. 3. 1. 7 力価試験

適当な緩衝液で溶解し、検体とする。検体及び参照品を用い、酵素免疫測定法によりVZVgE抗原を測定するとき、相対力価は0.70～1.30でなければならない。

3. 3. 1. 8 （略）

3. 3. 2 （略）

4 貯蔵及び有効期間

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。

腸チフスパラチフス混合ワクチン

1～3 （略）

4 貯法及び有効期間

（略）

5 （略）

精製ツベルクリン

1 （略）

## 2 製 法

### 2. 1 原 材 料

#### 2. 1. 1 製造用株

結核菌青山B株を用いる。

#### 2. 1. 2 培地

製造用培地には、結核菌用無たん白培地を用いる。

製造用株の継代には小川培地を用いてもよい。ただし、製造のための培養に移す前に製造用培地に2代以上継代しなければならない。

#### 2. 2 (略)

#### 2. 3 最終バルク

原末を注射用水で溶かし、0.5w/v%乳糖溶液に加え、5.1に規定する力価となるようにして作る。これを最終バルクとする。

#### 2. 4 小分製品

最終バルクを分注して凍結乾燥し、これを小分製品とする。

## 3 試 験

### 3. 1～3. 3 (略)

#### 3. 4 小分製品の試験

(略)

#### 3. 4. 1・3. 4. 2 (略)

#### 3. 4. 3 糖含量試験

標準液に0.01w/v%乳糖標準液を用い、一般試験法の糖定量法を準用して試験するとき、1容器中の含量は5.1の(1)の製品では5.00±0.25mg、5.1の(2)の製品では2.50±0.13mgでなければならない。

#### 3. 4. 4～3. 4. 8 (略)

## 2 製 法

### 2. 1 原 材 料

#### 2. 1. 1 製造用株

国立感染症研究所の交付する結核菌青山B株を用いる。

#### 2. 1. 2 培地

製造用培地には、ソートン培地又はこれと同等以上の性能をもつ結核菌用無たん白培地を用いる。

製造用株の継代には小川培地を用いてもよい。ただし、製造のための培養に移す前に製造用培地に2代以上継代しなければならない。

#### 2. 2 (略)

#### 2. 3 最終バルク

原末の適当量を採って精密に量り、0.5w/v%乳糖溶液に溶かし、5.1に規定する力価となるようにして作る。

#### 2. 4 小分製品

最終バルクを1.0mLずつ分注、凍結乾燥する。乾燥後、減圧下で、又は乾燥した空気もしくは窒素ガスで小分容器内を常圧として密封し、これを小分製品とする。ただし、5.1の(4)の製品にあっては、最終バルクを0.5mLずつ分注する。

## 3 試 験

### 3. 1～3. 3 (略)

#### 3. 4 小分製品の試験

(略)

#### 3. 4. 1・3. 4. 2 (略)

#### 3. 4. 3 糖含量試験

標準液に0.01w/v%乳糖標準液を用い、一般試験法の糖定量法を準用して試験するとき、1容器中の含量は5.00±0.25mgでなければならない。ただし、5.1の(4)の製品では、1容器中の含量は2.50±0.13mgでなければならない。

#### 3. 4. 4～3. 4. 8 (略)

4 有効期間

(略)

5 その他

5. 1 表示事項

次の種類の別.

(削る)

(削る)

(1) 一般診断用 (1 µg)

標準品 1 µg相当量を含む.

(2) 一般診断用 (1 人用)

標準品 0.25µg相当量を含む.

5. 2 溶剤の添付

添付する溶剤は、次のとおりとする.

(1) 一般診断用 (1 µg)

専用の溶剤として、フェノールを含むリン酸塩緩衝塩化ナトリウム液3mLを添付する.

(2) 一般診断用 (1 人用)

専用の溶剤として、フェノールを含むリン酸塩緩衝塩化ナトリウム液0.5mLを添付する。ただし、フェノールを除くことができる.

(略)

細胞培養痘そうワクチン

1・2 (略)

3 試験

3. 1 製造用培養細胞の試験

4 貯法及び有効期間

(略)

5 その他

5. 1 表示事項

次の種類の別.

(1) 一般診断用 (5 µg)

標準品 5 µg相当量を含む.

(2) 一般診断用 (2.5µg)

標準品 2.5µg相当量を含む.

(3) 一般診断用 (1 µg)

標準品 1 µg相当量を含む.

(4) 一般診断用 (1 人用)

標準品 0.25µg相当量を含む.

5. 2 溶剤の添付

添付する溶剤は、次のとおりとする.

溶剤の量は、5. 1の(1)には11mL, (2)には6 mL, (3)には3 mL, (4)には0.5mLとする。ただし、(4)についてはフェノールを除くことができる.

リン酸水素ナトリウム 15.28 g

リン酸二水素カリウム〔特級〕 1.45 g

塩化ナトリウム 4.80 g

フェノール 5.0 g

注射用水に溶かして1000mLとし、除菌ろ過する.

(略)

細胞培養痘そうワクチン

1・2 (略)

3 試験

3. 1 製造用培養細胞の試験

製造用培養細胞のうち試験に必要な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、適当な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、その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つてはならない。

### 3. 1. 2 (略)

### 3. 2・3. 3 (略)

### 3. 4 小分製品の試験

#### 3. 4. 1 (略)

#### 3. 4. 2 力価試験

##### 3. 4. 2. 1 (略)

##### 3. 4. 2. 2 試験

##### 3. 4. 2. 2. 1 ポック形成単位測定法

検体及び参照品又は細胞参照品をそれぞれ希釈して、適当な対数段階希釈（以下「検体希釈」及び「参照希釈」又は「細胞参照希釈」という。）を作る。

11～12日齢ふ化卵に人工気室を作つたもの10個以上を1群とする。検体希釈及び参照希釈又は細胞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、 $36 \pm 1^\circ\text{C}$ 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のそれぞれ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、その段階の希釈度並びに接種量とから検体及び参照品又は細胞参照品の各1mLの含むポック形成単位数を算定する。この際、参照品又は細胞参照品は、それに付された単位数をほぼ示さなければならない。

##### 3. 4. 2. 2. 2 プラーク形成単位測定法

検体及び細胞参照品をそれぞれ希釈して、適当な対数段階

製造用培養細胞の1/10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7日間観察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、その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つてはならない。

### 3. 1. 2 (略)

### 3. 2・3. 3 (略)

### 3. 4 小分製品の試験

#### 3. 4. 1 (略)

#### 3. 4. 2 力価試験

##### 3. 4. 2. 1 (略)

##### 3. 4. 2. 2 試験

##### 3. 4. 2. 2. 1 ポック形成単位測定法

検体及び参照品又は細胞参照品をそれぞれ希釈して、適当な3段階以上の対数段階希釈（以下「検体希釈」及び「参照希釈」又は「細胞参照希釈」という。）を作る。

11～12日齢ふ化卵に人工気室を作つたもの10個以上を1群とする。検体希釈及び参照希釈又は細胞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、 $36 \pm 1^\circ\text{C}$ 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のそれぞれ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、その段階の希釈度並びに接種量とから検体及び参照品又は細胞参照品の各1mLの含むポック形成単位数を算定する。この際、参照品又は細胞参照品は、それに付された単位数をほぼ示さなければならない。

##### 3. 4. 2. 2. 2 プラーク形成単位測定法

検体及び細胞参照品をそれぞれ希釈して、適当な3段階以

希釈（以下「検体希釈」及び「細胞参照希釈」という。）を作る。

適当な検体希釈及び細胞参照希釈を培養細胞に接種して培養し、生じたプラーク数を測定して各 1 mL の含むプラーク形成単位数を算定する。この際、細胞参照品は、それに付された単位数をほぼ示さなければならない。

3. 4. 2. 3 (略)

3. 4. 3 (略)

4・5 (略)

(略)

(削る)

上ずつの対数段階希釈（以下「検体希釈」及び「細胞参照希釈」という。）を作る。

適当な検体希釈及び細胞参照希釈を培養細胞に接種して培養し、生じたプラーク数を測定して各 1 mL の含むプラーク形成単位数を算定する。この際、細胞参照品は、それに付された単位数をほぼ示さなければならない。

3. 4. 2. 3 (略)

3. 4. 3 (略)

4・5 (略)

(略)

### 日本脳炎ワクチン

#### 1 本質及び性状

本剤は、不活化した日本脳炎ウイルス（以下「ウイルス」という。）を含む無色の澄明又はわずかに白濁した液剤である。

#### 2 製法

##### 2. 1 原材料

##### 2. 1. 1 製造用株

ウイルスの北京株又は別に定める株を用いる。

##### 2. 1. 2 動物

3～5週齢のマウスを用いる。

##### 2. 2 原液

##### 2. 2. 1 ウイルス浮遊液

マウスの脳内にウイルスを接種し、強い脳炎症状を示した動物の脳を採る。この脳に緩衝性の生理食塩液等を加えて磨砕した後、遠心して上清を採り、アルコール沈殿法、硫酸プロタミン処理法、高速遠心法その他の適当な操作を行い、これをウイルス浮遊液とする。

ウイルス浮遊液について、3. 1 の試験を行う。

##### 2. 2. 2 不活化

ウイルスの不活化には、ホルマリン又はこれと同等の作用を持つ適当な不活化剤を用いる。不活化の完了したウイルス浮遊液を原液とする。

原液について、3. 2の試験を行う。

### 2. 3 最終バルク

原液を緩衝性の生理食塩液等で希釈して作る。

適当な保存剤及び安定剤を用いることができる。

## 3 試験

### 3. 1 ウイルス浮遊液の試験

#### 3. 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をするとき、それぞれに適合しなければならない。

### 3. 2 原液の試験

#### 3. 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. 2. 2 不活化試験

最終バルクの200mL以上に相当する量の検体を用いる。この検体を緩衝性の生理食塩液の十分な量を用いて約5℃で24時間以上透析し、必要あれば更に薄めて、混在する不活化剤等の培養細胞に対する変性効果を除いたものを試料とする。

試料の全量をハムスター腎細胞初代培養又はこれと同等以上の感受性をもつ細胞培養に植え、35±1℃で14日間培養観察する。この際、試料1mLにつき培養細胞3cm<sup>2</sup>以上を用いる。観察の間、細胞変性の出現を認めてはならない。

更に、観察後の培養液を集め、4週齢のマウス10匹以上に1匹当たりその0.03mLを脳内に注射して14日間観察する。この間、いずれの動物も異常を示してはならない。

### 3. 3 小分製品の試験

小分製品について、次の試験を行う。

#### 3. 3. 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、6.8～7.4でなければならない。

3. 3. 2 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、1 mL中に80 μg以下でなければならない。

3. 3. 3 チメロサール含量試験

保存剤としてチメロサールを用いる場合は、一般試験法のチメロサール定量法を準用して試験するとき、0.012w/v%以下でなければならない。

3. 3. 4 ホルムアルデヒド含量試験

一般試験法のホルムアルデヒド定量法を準用して試験するとき、0.01w/v%以下でなければならない。

3. 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. 3. 6 不活化試験

4週齢のマウス10匹以上に、1匹当たり検体0.03mLを脳内に注射して14日間観察する。この間、いずれの動物も異常を示してはならない。

3. 3. 7 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なければならない。

3. 3. 8 力価試験

マウスを免疫し、産生された中和抗体をVero細胞上のプラーク減少法により測定する。

3. 3. 8. 1 材料

検体、参照日本脳炎ワクチン（以下「参照品」という。）及び日本脳炎中和用ウイルス株（以下「中和用ウイルス」という。）を用いる。

検体及び参照品の希釈は、適当な濃度のリン酸塩緩衝塩化ナトリウム液による。

中和用ウイルスを生後3日以内の乳のみマウスの脳内に接種し、発症したものの脳を採り、これを希釈液で適当な濃度の乳剤とする。その遠心上清を適当に薄め、これを中和用ウイルス浮遊液とする

#### 3. 3. 8. 2 試験

検体及び参照品をそれぞれ希釈し、対数的等間隔の希釈を作る。

4週齢のマウス10匹以上を1群とし、各希釈に1群ずつを用いる。1匹当たり0.5mLを7日間隔で2回腹腔内に注射する。第2回注射の7日後に、すべての動物から等量採血し、血清を採り56℃30分間加熱する。各群の血清をウシ胎児血清加イーグルMEM液で適当に希釈し、希釈血清と中和用ウイルス浮遊液の等量を混合し、36±1℃の恒温槽に1.5時間置く。各混合液をそれぞれ3ウエル以上のVero培養細胞上に100μLずつ接種する。別に中和用ウイルス浮遊液とウシ胎児血清加イーグルMEM液の等量を混合し、同様に36±1℃の恒温槽に1.5時間置いたものを、12ウエル以上のVero細胞に100μLずつ接種し対照とする。その後、すべてのプレートを36±1℃のCO<sub>2</sub>インキュベータに1.5時間置いた後、各ウエルに重層培地を添加し、36±1℃のCO<sub>2</sub>インキュベータで5～8日間培養する。培養終了後、各ウエルの重層培地上にホルマリン液を加え、固定する。ホルマリン固定終了後染色し、プラーク数を数える。検体と参照品のプラーク数をそれぞれ対照のプラーク数と比較して、50%減少率を求め、各血清の中和抗体価を算出する。対照のプラーク数の平均は50～150でなければならない。

#### 3. 3. 8. 3 判定

試験の成績を統計学的に処理して比較するとき、検体の力価は参照品と同等以上でなければならない。

#### 3. 3. 9 表示確認試験

血清学的方法によって行う。

#### 4 貯法及び有効期間

(削る)

有効期間は、1年とする。

### 乾燥日本脳炎ワクチン

#### 1 本質及び性状

本剤は、不活化した日本脳炎ウイルス（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、無色の澄明又はわずかに白濁した液剤となる。

#### 2 製法

##### 2.1 原材料

##### 2.1.1 製造用株

日本脳炎ワクチン2.1.1を準用する。

##### 2.1.2 動物

日本脳炎ワクチン2.1.2を準用する。

##### 2.2 原液

##### 2.2.1 ウイルス浮遊液

日本脳炎ワクチン2.2.1を準用する。

##### 2.2.2 不活化

日本脳炎ワクチン2.2.2を準用する。

##### 2.3 最終バルク及び乾燥

原液を必要あれば、緩衝性の生理食塩液等で希釈して最終バルクを作り、分注、凍結乾燥する。

適当な保存剤及び安定剤を用いることができる。

#### 3 試験

##### 3.1 ウイルス浮遊液の試験

##### 3.1.1 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 原液の試験

##### 3.2.1 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. 2. 2 不活化試験

日本脳炎ワクチン3. 2. 2を準用する.

3. 3 小分製品の試験

小分製品について次の試験を行う. ただし, 保存剤を使用しない場合は3. 3. 4除く.

3. 3. 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. 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, 6.8~7.4でなければならない.

3. 3. 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, 1 mL中に80  $\mu$ g以下でなければならない.

3. 3. 4 チメロサル含量試験

保存剤としてチメロサルを用いる場合は, 一般試験法のチメロサル定量法を準用して試験するとき, 0.012w/v%以下でなければならない.

3. 3. 5 ホルムアルデヒド含量試験

一般試験法のホルムアルデヒド定量法を準用して試験するとき, 0.01w/v%以下でなければならない.

3. 3. 6 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. 7 不活化試験

日本脳炎ワクチン3. 3. 6を準用する.

3. 3. 8 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. 3. 9 力価試験

日本脳炎ワクチン3. 3. 8を準用する.

乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン

1 (略)

2 製 法

2. 1 (略)

2. 2 原 液

2. 2. 1 (略)

2. 2. 2 培養及び採取

個体別培養細胞に製造用ウイルス株を接種し、適切な培養条件でウイルスを増殖させた後、そのウイルス培養液を適切な方法で採取、処理したものをウイルス浮遊液とする。

ウイルス浮遊液又はウイルス培養液について、3. 2の試験を行う。

2. 2. 3 (略)

2. 3 (略)

3 試 験

3. 1 個体別培養細胞の試験

個体別培養細胞のうち試験に必要な量を対照培養細胞とし、ウイルスを接種することなく、適切な条件で培養するとき、細胞変性を認めてはならない。また観察期間中、その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つてはならない。

3. 2 ウイルス浮遊液又はウイルス培養液の試験

3. 2. 1 (略)

3. 3 原液の試験

3. 3. 1 (略)

3. 3. 2 不活化試験

3. 3. 10 表示確認試験

日本脳炎ワクチン3. 3. 9を準用する。

4 貯法及び有効期間

有効期間は、5年とする。

乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン

1 (略)

2 製 法

2. 1 (略)

2. 2 原 液

2. 2. 1 (略)

2. 2. 2 培養及び採取

個体別培養細胞に製造用ウイルス株を接種し、適切な培養条件でウイルスを増殖させた後、培養上清を適切な方法で採取、処理したものをウイルス浮遊液とする。

ウイルス浮遊液について、3. 2の試験を行う。

2. 2. 3 (略)

2. 3 (略)

3 試 験

3. 1 個体別培養細胞の試験

個体別培養細胞の500mL以上に相当する量を対照培養細胞とし、ウイルスを接種することなく、ウイルス培養と同じ培養条件で観察するとき、細胞変性を認めてはならない。また観察期間中、その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つてはならない。

3. 2 ウイルス浮遊液の試験

3. 2. 1 (略)

3. 3 原液の試験

3. 3. 1 (略)

3. 3. 2 不活化試験

最終バルクの200mL以上に相当する量の検体を用いる。この検体を緩衝性の生理食塩液の十分な量を用いて約5℃で24時間以上透析し、必要があれば更に薄めて、混在する不活化剤等の培養細胞に対する変性効果を除いたものを試料とする。

試料をハムスター腎初代培養細胞若しくはハムスター腎由来培養細胞又はこれらと同等以上の感受性をもつ培養細胞に接種し、35±1℃で14日間培養観察する。この際、試料1mLにつき培養細胞3cm<sup>2</sup>以上を用いる。観察期間中、細胞変性を認めてはならない。

さらに、観察後の培養液を集め、4週齢のマウス10匹以上に1匹当たりその0.03mLを脳内に注射して14日間観察する。この間、いずれの動物も異常を示してはならない。

3. 3. 3 (略)

3. 4 小分製品の試験  
(略)

3. 4. 1～3. 4. 7 (略)

3. 4. 8 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。ただし、本剤の連続した50回の製品の試験において異常が認められないことが確認された場合には、以後の製品については、本試験を省くことができる。

3. 4. 9 力価試験  
(略)

3. 4. 9. 1 (略)

3. 4. 9. 2 試験

検体及び参照品をそれぞれ希釈し、対数的等間隔の希釈を作る。

4週齢のマウス10匹以上を1群とし、各希釈に1群ずつを用いる。1匹当たり0.5mLを7日間隔で2回腹腔内に注射する。第2回注射の7日後に、全ての動物から採血し、各群の個別血清を等量含むように混合したものを56℃で30分間加熱する。各

最終バルクの200mL以上に相当する量の検体を用いる。この検体を緩衝性の生理食塩液の十分な量を用いて約5℃で24時間以上透析し、必要があれば更に薄めて、混在する不活化剤等の培養細胞に対する変性効果を除いたものを試料とする。

試料の全量をハムスター腎初代細胞培養又はこれと同等以上の感受性をもつ細胞培養に接種し、35±1℃で14日間培養観察する。この際、試料1mLにつき培養細胞3cm<sup>2</sup>以上を用いる。観察期間中、細胞変性を認めてはならない。

更に、観察後の培養液を集め、4週齢のマウス10匹以上に1匹当たりその0.03mLを脳内に注射して14日間観察する。この間、いずれの動物も異常を示してはならない。

3. 3. 3 (略)

3. 4 小分製品の試験  
(略)

3. 4. 1～3. 4. 7 (略)

3. 4. 8 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. 4. 9 力価試験  
(略)

3. 4. 9. 1 (略)

3. 4. 9. 2 試験

検体及び参照品をそれぞれ希釈し、対数的等間隔の希釈を作る。

4週齢のマウス10匹以上を1群とし、各希釈に1群ずつを用いる。1匹当たり0.5mLを7日間隔で2回腹腔内に注射する。第2回注射の7日後に、全ての動物から等量採血し、血清を採り56℃で30分間加熱する。各群の血清をウシ胎児血清加イーグルMEM

群の血清をウシ胎児血清加イーグルMEM液で適当に希釈し、希釈血清と中和用ウイルス浮遊液の等量を混合し、 $36 \pm 1$  °Cの恒温槽に1.5時間置く。各混合液をそれぞれ3ウエル以上の培養細胞上に100 $\mu$ Lずつ接種する。別に中和用ウイルス浮遊液とウシ胎児血清加イーグルMEM液の等量を混合し、同様に $36 \pm 1$  °Cの恒温槽に1.5時間置いたものを、12ウエル以上の培養細胞上に100 $\mu$ Lずつ接種し対照とする。その後、すべてのプレートを $36 \pm 1$  °CのCO<sub>2</sub>インキュベータに1.5時間置いた後、各ウエルに重層培地を添加し、 $36 \pm 1$  °CのCO<sub>2</sub>インキュベータで5～8日間培養する。培養終了後、各ウエルの重層培地上にホルマリン液を加え、固定する。ホルマリン固定終了後染色し、プラーク数を数える。検体と参照品のプラーク数をそれぞれ対照のプラーク数と比較して、50%出現率を求め、各血清中の中和抗体価を算出する。対照のプラーク数の平均は50～150でなければならない。

3. 4. 9. 3 (略)

3. 4. 10 (略)

4 有効期間  
(略)

#### 肺炎球菌ワクチン

1・2 (略)

3 試験

3. 1 原薬の試験  
(略)

3. 1. 1・3. 1. 2 (略)

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、各莢膜血清型きょうまくけつじやう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

液で適当に希釈し、希釈血清と中和用ウイルス浮遊液の等量を混合し、 $36 \pm 1$  °Cの恒温槽に1.5時間置く。各混合液をそれぞれ3ウエル以上の培養細胞上に100 $\mu$ Lずつ接種する。別に中和用ウイルス浮遊液とウシ胎児血清加イーグルMEM液の等量を混合し、同様に $36 \pm 1$  °Cの恒温槽に1.5時間置いたものを、12ウエル以上の培養細胞上に100 $\mu$ Lずつ接種し対照とする。その後、すべてのプレートを $36 \pm 1$  °CのCO<sub>2</sub>インキュベータに1.5時間置いた後、各ウエルに重層培地を添加し、 $36 \pm 1$  °CのCO<sub>2</sub>インキュベータで5～8日間培養する。培養終了後、各ウエルの重層培地上にホルマリン液を加え、固定する。ホルマリン固定終了後染色し、プラーク数を数える。検体と参照品のプラーク数をそれぞれ対照のプラーク数と比較して、50%減少率を求め、各血清中の中和抗体価を算出する。対照のプラーク数の平均は50～150でなければならない。

3. 4. 9. 3 (略)

3. 4. 10 (略)

4 貯法及び有効期間  
(略)

#### 肺炎球菌ワクチン

1・2 (略)

3 試験

3. 1 原薬の試験  
(略)

3. 1. 1・3. 1. 2 (略)

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、各莢膜血清型きょうまくけつじやう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重量比は、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. 4～3. 1. 6 (略)

3. 2 小分製品の試験  
(略)

3. 2. 1～3. 2. 3 (略)

3. 2. 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、承認された判定基準に適合しなければならない。ただし、本剤の連続した50回の製品の試験において異常が認められないことが確認された場合には、以後の製品については、本試験を省くことができる。

3. 2. 5～3. 2. 7 (略)

4 有効期間  
(略)

(削る)

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. 4～3. 1. 6 (略)

3. 2 小分製品の試験  
(略)

3. 2. 1～3. 2. 3 (略)

3. 2. 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、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 2. 5～3. 2. 7 (略)

4 貯法及び有効期間  
(略)

沈降7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4, 6 B, 9 V, 14, 18C, 19F及び23F（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「CRM<sub>197</sub>」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て不溶性とした液剤である。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4, 6 B, 9 V, 14, 18C, 19F及び23Fのそれぞれの株並びにジフテリア菌CRM<sub>197</sub>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CRM<sub>197</sub>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により血清型を確認する。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ール酸ナトリウムを0.13%となるように加え、30分間以上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CRM<sub>197</sub>

#### 2. 2. 2. 1 菌の培養

ジフテリア菌CRM<sub>197</sub>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CRM<sub>197</sub>を更に精製し、精製CRM<sub>197</sub>とする。精製CRM<sub>197</sub>について、3. 2の試

験を行う。

### 2. 2. 3 ポリサッカライド - CRM<sub>197</sub>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CRM<sub>197</sub>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

1 mL中にポリサッカライドが、莢膜血清型4, 9V, 14, 18C, 19F又は23Fでは4 µg, 莢膜血清型6Bでは8 µg, それぞれ含まれるように、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、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 核磁気共鳴スペクトル測定 (<sup>1</sup>H) 試験

各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<sub>4</sub>を、内部標準溶液としてジメチルスホキドを、それぞれ加え、1 mL中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 (<sup>1</sup>H) 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、N - アセチルフコサミン及びピルビン酸の含量は次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	メチル ペント	O - ア セチル	N - ア セチル	N - ア セチル	N - ア セチル	ピルビ ン酸含
-------	----------	------------	--------------	--------------	--------------	--------------	------------

	カライ ド含量 (%)	ース含 量 (%)	基含量 (%)	ヘキノ サミン 含量 (%)	グリコ サミン 含量 (%)	フコサ ミン含 量 (%)	量* (mol/m ol)
4	15	/	/	/	53	17	0.7
6 B	5	16	/	/	/	/	/
9 V	9	/	4.5	18	/	/	/
14	12	/	/	22	/	/	/
18 C	10	12	2.8	/	/	/	/
19 F	10	19	/	25	/	/	/
23 F	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CRM<sub>197</sub>の試験

精製CRM<sub>197</sub>について、次の試験を行う。

#### 3. 2. 1 ADPリボシルトランスフェラーゼ活性試験

<sup>14</sup>C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. 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CRM<sub>197</sub>の割合は、95%以上でなければならない。

### 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 遊離サッカライド試験

適量の原液にアルミニウム塩を加えて試料原液とする。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、残りの試料原液を遠心分離し、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>4</u>	<u>40</u>
<u>6 B</u>	<u>30</u>
<u>9 V</u>	<u>35</u>
<u>14</u>	<u>35</u>
<u>18 C</u>	<u>30</u>
<u>19 F</u>	<u>35</u>
<u>23 F</u>	<u>20</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

原液にリン酸二水素ナトリウム溶液、クロラミン溶液及びピリジン・バルビツール酸溶液を加えて調製した試料溶液につき、波長578nm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>
<u>4</u>	<u>250</u>
<u>6 B</u>	<u>150</u>
<u>9 V</u>	<u>300</u>
<u>14</u>	<u>150</u>
<u>18 C</u>	<u>150</u>
<u>19 F</u>	<u>150</u>
<u>23 F</u>	<u>150</u>

### 3. 3. 4 サッカライド含量試験

原液にアントロン硫酸溶液を加え、90～100℃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、1 mL中300  $\mu$ g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、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、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	K d 値0.3以下のサッカライド含量 (%)
4	40
6 B	35
9 V	40
14	50
18 C	40
19 F	30
23 F	35

### 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、各莢膜血清型の原液に含まれるたん白質量を求め、3. 3. 4の試験で得られた値を用い、各莢膜血清型の原液に含まれるたん白質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	サッカライド含量／たん白質比
-------	----------------

<u>4</u>	<u>0.9~2.1</u>
<u>6 B</u>	<u>0.4~0.9</u>
<u>9 V</u>	<u>1.2~2.3</u>
<u>14</u>	<u>1.4~2.6</u>
<u>18C</u>	<u>0.7~1.8</u>
<u>19F</u>	<u>0.4~1.1</u>
<u>23F</u>	<u>0.3~1.0</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  
なければならない。

3. 3. 9 血清学的同定試験

各莢膜血清型ポリサッカライド及びCRM<sub>197</sub>に特異性を示す抗  
体を用いて試験を行い、検体中の莢膜血清型ポリサッカライド及び  
CRM<sub>197</sub>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 pH試験

一般試験法のpH測定法を準用して試験するとき、5.5~6.5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. 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  
なければならない。

3. 4. 4 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

(略)

破傷風トキソイド

1・2 (略)

3 試験

3.1 (略)

3.2 小分製品の試験

(略)

3.2.1～3.2.6 (略)

3.2.7 力価試験

(略)

3.2.7.1 毒素攻撃法

3.2.7.1.1・3.2.7.1.2 (略)

3.2.7.1.3 判定

試験の成績を統計学的に処理して比較するとき、検体の力価は30単位以上でなければならない。

3.2.7.2 (略)

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。

3.4.5 ポリサッカライド含量試験

定量的速度比濁法を用いて、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、承認された判定基準に適合しなければならない。

3.4.6 表示確認試験

検体にクエン酸三ナトリウム二水和物を加えて溶かし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CRM<sub>197</sub>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。

(略)

破傷風トキソイド

1・2 (略)

3 試験

3.1 (略)

3.2 小分製品の試験

(略)

3.2.1～3.2.6 (略)

3.2.7 力価試験

(略)

3.2.7.1 毒素攻撃法

3.2.7.1.1・3.2.7.1.2 (略)

3.2.7.1.3 判定

試験の成績を統計学的に処理して比較するとき、検体の力価は30国際単位以上でなければならない。

3.2.7.2 (略)

3. 2. 8 (略)

4 有効期間  
(略)

沈降破傷風トキソイド

1～3 (略)

4 有効期間  
(略)

乾燥はぶウマ抗毒素

1 (略)

2 製法

2. 1 (略)

2. 2 原液

2. 2. 1 粗抗毒素液

免疫した動物の血漿又は血清を集めてその1 mL中に抗毒素の抗致死価及び抗出血 I 価をそれぞれ100単位以上を含むとき、これを粗抗毒素液とする。

2. 2. 2 (略)

2. 3 最終バルク及び乾燥

原液を、必要あれば緩衝性の生理食塩液等で希釈し、1 mL中に抗毒素の抗致死価及び抗出血 I 価をそれぞれ300単位以上を含むようにして作り、最終バルクとし、分注、凍結乾燥する。

3 試験

3. 1 (略)

3. 2 小分製品の試験  
(略)

3. 2. 1・3. 2. 2 (略)

3. 2. 3 たん白質含量試験

3. 2. 8 (略)

4 貯法及び有効期間  
(略)

沈降破傷風トキソイド

1～3 (略)

4 貯法及び有効期間  
(略)

乾燥はぶウマ抗毒素 (乾燥はぶ抗毒素)

1 (略)

2 製法

2. 1 (略)

2. 2 原液

2. 2. 1 粗抗毒素液

免疫した動物の血漿又は血清を集めてその1 mL中に抗毒素の抗致死価、抗出血 I 価及び抗出血 II 価をそれぞれ100単位以上を含み、かつ、一般試験法の無菌試験法及び発熱試験法にそれぞれ適合するとき、これを粗抗毒素液とする。

2. 2. 2 (略)

2. 3 最終バルク及び乾燥

原液を、必要あれば緩衝性の生理食塩液等で希釈し、1 mL中に抗毒素の抗致死価、抗出血 I 価及び抗出血 II 価をそれぞれ300単位以上を含むようにして作り、最終バルクとし、分注、凍結乾燥する。

3 試験

3. 1 (略)

3. 2 小分製品の試験  
(略)

3. 2. 1・3. 2. 2 (略)

3. 2. 3 たん白質含量試験

一般試験法のたん白窒素定量法を準用して試験するとき、たん白質量は、抗毒素の抗致死価及び抗出血 I 価のうち低い値を示すもの300単位につき40mg未満でなければならない。

3. 2. 4～3. 2. 6 (略)

3. 2. 7 力価試験

力価、抗致死価及び抗出血 I 価について測定する。

3. 2. 7. 1 (略)

3. 2. 7. 2 抗出血 I 価測定

3. 2. 7. 2. 1 (略)

3. 2. 7. 2. 2 試験

標準品を希釈して、0.1mL中に1.0単位を中心に試験精度を考慮した適当な間隔濃度単位を含む5段階希釈（以下「標準希釈」という。）を作る。また、検体を希釈して、同様にした希釈（以下「被検希釈」という。）を作る。

さらに、はぶ試験毒素（出血 I）を希釈して、0.1mL中に1試験毒素量を含む液（以下「毒素希釈」という。）を作る。

標準希釈及び被検希釈のそれぞれと毒素希釈との等量ずつを正確に採り、よく混ぜて1時間置く。体重約2.0～3.0kgのウサギ2匹以上に、各混合液0.2mLをそれぞれ異なった場所の皮内に注射する。1混合液について少なくとも2箇所を用いる。約24時間後に動物を麻酔死させ、皮膚を剥ぎ、その裏側から注射局所の反応を観察し出血斑の大きさをはかる。

3. 2. 7. 2. 3 (略)

(削る)

3. 2. 8 (略)

4 有効期間

一般試験法のたん白窒素定量法を準用して試験するとき、たん白質量は、抗毒素の抗致死価、抗出血 I 価及び抗出血 II 価のうち低い値を示すもの300単位につき40mg未満でなければならない。

3. 2. 4～3. 2. 6 (略)

3. 2. 7 力価試験

力価、抗致死価、抗出血 I 価及び抗出血 II 価について測定する。

3. 2. 7. 1 (略)

3. 2. 7. 2 抗出血 I 価測定

3. 2. 7. 2. 1 (略)

3. 2. 7. 2. 2 試験

標準品を希釈して、0.1mL中に1.0単位を中心に試験精度を考慮した適当な間隔濃度単位を含む5段階希釈（以下「標準希釈」という。）を作る。また、検体を希釈して、同様にした希釈（以下「被検希釈」という。）を作る。

更に、はぶ試験毒素（出血 I）を希釈して、0.1mL中に1試験毒素量を含む液（以下「毒素希釈」という。）を作る。

標準希釈及び被検希釈のそれぞれと毒素希釈との等量ずつを正確に採り、よく混ぜて1時間置く。体重約2.0～3.0kgのウサギに、各混合液0.2mLをそれぞれ異なった場所の皮内に注射する。1混合液について少なくとも2箇所を用いる。約24時間後に動物を麻酔死させ、皮膚を剥ぎ、その裏側から注射局所の反応を観察し出血斑の大きさをはかる。

3. 2. 7. 2. 3 (略)

3. 2. 7. 3 抗出血 II 価測定

3. 2. 7. 2を準用する。ただし、はぶ試験毒素（出血 I）とあるのははぶ試験毒素（出血 II）、抗出血 I 価とあるのは抗出血 II 価とする。

3. 2. 8 (略)

4 貯法及び有効期間

(略)

5 その他

5. 1 小分容器の含有単位数

小分容器は、抗致死価及び抗出血Ⅰ価のそれぞれ、6000単位以上を含有しなければならない。

5. 2 表示事項

溶解後1 mL中の抗致死価及び抗出血Ⅰ価の含有単位数

#### 沈降B型肝炎ワクチン

1～3 (略)

4 有効期間

(略)

(略)

#### 組換え沈降B型肝炎ワクチン (酵母由来)

1～3 (略)

4 有効期間

(略)

組換え沈降B型肝炎ワクチン (チャイニーズハムスター卵巣細胞由来)

1～3 (略)

4 有効期間

(略)

組換え沈降pre-S2抗原・HBs抗原含有B型肝炎ワクチン (酵母由来)

1～3 (略)

4 有効期間

(略)

5 その他

5. 1 小分容器の含有単位数

小分容器は、抗致死価、抗出血Ⅰ価及び抗出血Ⅱ価のそれぞれ、6000単位以上を含有しなければならない。

5. 2 表示事項

溶解後1 mL中の抗致死価、抗出血Ⅰ価及び抗出血Ⅱ価の含有単位数

#### 沈降B型肝炎ワクチン

1～3 (略)

4 貯法及び有効期間

(略)

(略)

#### 組換え沈降B型肝炎ワクチン (酵母由来)

1～3 (略)

4 貯法及び有効期間

(略)

組換え沈降B型肝炎ワクチン (チャイニーズハムスター卵巣細胞由来)

1～3 (略)

4 貯法及び有効期間

(略)

組換え沈降pre-S2抗原・HBs抗原含有B型肝炎ワクチン (酵母由来)

1～3 (略)

4 貯法及び有効期間

(略)

乾燥BCG膀胱内用 (コンノート株)

1 (略)

2 製法

2. 1・2. 2 (略)

2. 3 最終バルク及び小分

製剤用菌を取り、菌体湿質量が95mg/mLで、L-グルタミン酸ナトリウム濃度が5w/v%となるように調製し、最終バルクとする。最終バルクについて、3. 3の試験を行う。

最終バルクを3.6mLずつ分注し、凍結乾燥し、81mg/容器の乾燥菌体を含む小分製品を得る。

3～5 (略)

乾燥BCG膀胱内用 (日本株)

1 本質及び性状

本剤は、生きたカルメット・ゲラン菌 (日本株) (以下「菌」という。) を含む乾燥製剤である。溶剤を加えるとき、白色ないし淡黄色の混濁した液となる。

2 製法

2. 1 原材料

2. 1. 1 製造用株

本剤の製造用株として、菌のTokyo株を用いる。

2. 1. 2 (略)

2. 2 製剤用菌

2. 2. 1 種培養

製造用株をソートン馬鈴薯培地、牛胆汁馬鈴薯培地、ソートン

(略)

乾燥BCG膀胱内用 (コンノート株)

1 (略)

2 製法

2. 1・2. 2 (略)

2. 3 最終バルク及び小分

製剤用菌を取り、菌体湿重量が95mg/mLで、L-グルタミン酸ナトリウム濃度が5w/v%となるように調製し、最終バルクとする。最終バルクについて、3. 3の試験を行う。

最終バルクを3.6mLずつ分注し、凍結乾燥し、81mg/容器の乾燥菌体を含む小分製品を得る。

3～5 (略)

乾燥BCG膀胱内用 (日本株)

1 本質及び性状

本剤は、生きたカルメット・ゲラン菌 (日本株) を含む乾燥製剤である。溶剤を加えるとき、白色ないし淡黄色の混濁した液剤となる。

2 製法

2. 1 原材料

2. 1. 1 製造用株

国立感染症研究所から交付する製造用株を用いる。

製造用株は、約2週間の間隔でソートン馬鈴薯培地又は牛胆汁馬鈴薯培地に継代して37.5±0.5℃で培養し、継代の間は、5℃以下に保存できる。ただし、交付の後、製造に用いるまでにこの継代は12代を超えてはならない。

2. 1. 2 (略)

2. 2 製剤用菌

2. 2. 1 種培養

製造用株をグリセリン水馬鈴薯培地、ソートン馬鈴薯培地又は

培地又はこれらと同等の適当な培地に植え、 $37.5 \pm 0.5^\circ\text{C}$ で培養する。必要に応じて継代を行い、発育した菌膜を種培養とする。なお、製造用株の継代は、12代を超えてはならない。

## 2. 2. 2 菌の培養と採取

種培養をソートン培地に浮かべて植え、 $37.5 \pm 0.5^\circ\text{C}$ で培養し、培地表面に発育した菌膜を採取する。この菌膜は、培地の全表面を覆い、その発育が旺盛であると認められるものでなければならない。

菌の培養終了時、培地について3. 1の試験を行う。

## 2. 2. 3 処理

菌を適当な方法で処理し、その含水量が約70%になるようにして、これを製剤用菌（以下「湿菌」という。）とする。

## 2. 3 最終バルク及び小分

湿菌を磨砕し、滅菌した15w/v%以下の濃度のグルタミン酸ナトリウム溶液に浮遊させ、1mL中に湿菌80mgを含むようにして最終バルクを作る。最終バルクについて3. 2の試験を行う。

最終バルクを分注して凍結乾燥し、小分製品とする。小分製品について3. 3の試験を行う。

## 3 試験

### 3. 1 菌培養後の試験

菌の培養終了時の培地は澄明でなければならない。

### 3. 2 (略)

### 3. 3 小分製品の試験

(略)

### 3. 3. 1～3. 3. 6 (略)

### 3. 3. 7 力価試験

ソートン培地に植え、 $37.5 \pm 0.5^\circ\text{C}$ で培養する。この培養は、必要あれば3週間以内に更に1回行ってよい。5日以後の培養をソートン培地に植え、 $37.5 \pm 0.5^\circ\text{C}$ で7日から10日間までの間培養して、発育した菌膜を種培養とする。

## 2. 2. 2 菌の培養と採取

種培養をソートン培地に浮かべて植え、 $37.5 \pm 0.5^\circ\text{C}$ で7日から10日までの間培養する。培地表面に発育した菌膜だけをろ過等の方法で採取する。この菌膜は、培地の全表面を覆い、その発育が旺盛であると認められるものでなければならない。

カルメット・ゲラン菌（日本株）の培養終了時、培地について、3. 1の試験を行う。

## 2. 2. 3 処理

カルメット・ゲラン菌（日本株）を適当な方法で処理し、その含水量が約70%になるようにして、これを製剤用菌（以下「湿菌」という。）とする。

## 2. 3 最終バルク及び小分

湿菌を磨砕し、滅菌した15w/v%以下の濃度のグルタミン酸ナトリウム溶液に浮遊させ、1mL中に湿菌80mgを含むようにして作る。これらの溶液の溶媒は注射用水とする。最終バルクについて3. 2の試験を行う。

最終バルクを、0.5mL又は1.0mLずつ分注、凍結乾燥し、13.3Pa以下の減圧として<sup>よう</sup>熔閉又は密封する。

## 3 試験

### 3. 1 菌培養後の試験

カルメット・ゲラン菌（日本株）の培養終了時の培地は澄明でなければならない。

### 3. 2 (略)

### 3. 3 小分製品の試験

(略)

### 3. 3. 1～3. 3. 6 (略)

### 3. 3. 7 力価試験

(略)

### 3. 3. 7. 1 材料

小分製品10本をそれぞれ表示に従って懸濁し，更に滅菌した水で希釈して1 mL中に $0.5 \times 10^{-4}$  mgの湿菌を含むようにしたものを試料とする。試料は，必要があれば更に希釈することができる。

### 3. 3. 7. 2 試験

小川培地1本につきそれぞれの試料0.1 mLを植え， $37.5 \pm 0.5$  °Cで4週間培養して生じる集落数を計数し，小川培地1本ごとの集落数の平方根の値から，和と分散を計算する。なお，試料を希釈した場合，希釈倍率で集落数の計数値を補正する。

### 3. 3. 7. 3 (略)

### 3. 3. 8 (略)

## 4 有効期間

(略)

## 5 その他

(削る)

### 5. 1 溶剤の添付

(略)

乾燥BCGワクチン

#### 1 (略)

#### 2 製法

##### 2. 1 原材料

##### 2. 1. 1 製造用株

本剤の製造用株として，菌のTokyo株を用いる。

(略)

### 3. 3. 7. 1 材料

小分製品10本をそれぞれ表示に従って懸濁し，更に滅菌した水で希釈して1 mL中に $0.5 \times 10^{-4}$  mgの湿菌を含むようにしたものを試料とする。

### 3. 3. 7. 2 試験

小川培地1本につきそれぞれの試料0.1 mLを植え， $37.5 \pm 0.5$  °Cで4週間培養して生じる集落数を算定し，小川培地1本ごとの集落数の平方根の値から，和と分散を計算する。

### 3. 3. 7. 3 (略)

### 3. 3. 8 (略)

## 4 貯法及び有効期間

(略)

## 5 その他

### 5. 1 小分容器

日本薬局方の注射剤用ガラス容器試験法の規格に適合する着色の密封容器を用いる。

### 5. 2 溶剤の添付

(略)

乾燥BCGワクチン

#### 1 (略)

#### 2 製法

##### 2. 1 原材料

##### 2. 1. 1 製造用株

国立感染症研究所から交付する製造用株を用いる。

製造用株は，約2週間の間隔でソートン馬鈴薯培地又は牛胆汁馬鈴薯培地に継代して $37.5 \pm 0.5$  °Cで培養し，継代の間は，5 °C以下に保存できる。ただし，交付の後，製造に用いるまでにこの

2. 1. 2 (略)

2. 2 製剤用菌

2. 2. 1 種培養

製造用株をソートン馬鈴薯培地，牛胆汁馬鈴薯培地，ソートン培地又は同等の適当な培地に植え，37.5±0.5℃で培養する．必要に応じて継代を行い，発育した菌膜を種培養とする．なお，製造用株の継代は，12代を超えてはならない．

2. 2. 2 菌の培養と採取

種培養をソートン培地に浮かべて植え，37.5±0.5℃で培養し，培地表面に発育した菌膜を採取する．この菌膜は，培地の全表面を覆い，その発育が旺盛であると認められるものでなければならない．

菌の培養終了時，培地について3. 1の試験を行う．

2. 2. 3 処理

菌を適当な方法で処理し，その含水量が約70%になるようにして，これを製剤用菌（以下「湿菌」という．）とする．

2. 3 最終バルク及び小分

湿菌を磨砕し，滅菌した15w/v%以下の濃度のグルタミン酸ナトリウム溶液に浮遊させ，1mL中に湿菌80mgを含むようにして最終バルクを作る．最終バルクについて3. 2の試験を行う．

最終バルクを分注して凍結乾燥し，小分製品とする．小分製品について3. 3の試験を行う．

3 試験

3. 1・3. 2 (略)

3. 3 小分製品の試験  
(略)

3. 3. 1～3. 3. 5 (略)

3. 3. 6 力価試験

継代は12代を超えてはならない．

2. 1. 2 (略)

2. 2 ワクチン用菌

2. 2. 1 種培養

製造用株をグリセリン水馬鈴薯培地，ソートン馬鈴薯培地又はソートン培地に植え，37.5±0.5℃で培養する．この培養は，必要あれば3週間以内に更に1回行ってよい．5日以後の培養をソートン培地に植え，37.5±0.5℃で7～10日間培養して，発育した菌膜を種培養とする．

2. 2. 2 菌の培養と採取

種培養をソートン培地に浮かべて植え，37.5±0.5℃で7～10日間培養する．培地表面に発育した菌膜だけをろ過等の方法で採取する．この菌膜は，培地の全表面を覆い，その発育が旺盛であると認められるものでなければならない．

菌の培養終了時，培地について3. 1の試験を行う．

2. 2. 3 処理

菌を適当な方法で処理し，その含水量が約70%になるようにして，これをワクチン用菌（以下「湿菌」という．）とする．

2. 3 最終バルク及び小分

湿菌を磨砕し，滅菌した15w/v%以下の濃度のグルタミン酸ナトリウム溶液に浮遊させ，1mL中に湿菌80mgを含むようにして作る．これらの溶液の溶媒は注射用水とする．最終バルクについて3. 2の試験を行う．

最終バルクを，通常，0.5mL，1.0mL又は0.15mLずつ分注，凍結乾燥し，13.3Pa以下の減圧として<sup>よう</sup>熔閉又は密封する．

3 試験

3. 1・3. 2 (略)

3. 3 小分製品の試験  
(略)

3. 3. 1～3. 3. 5 (略)

3. 3. 6 力価試験

(略)

### 3. 3. 6. 1 材料

小分製品10本をそれぞれ表示に従って懸濁し，更に滅菌した水で希釈して1 mL中に $0.5 \times 10^{-4}$  mgの湿菌を含むようにしたものを試料とする。試料は，必要があれば更に希釈することができる。

### 3. 3. 6. 2 試験

小川培地1本につきそれぞれの試料0.1 mLを植え， $37.5 \pm 0.5$  °Cで4週間培養して生じる集落数を計数し，小川培地1本ごとの集落数の平方根の値から，和と分散を計算する。なお，試料を希釈した場合，希釈倍率で集落数の計数値を補正する。

### 3. 3. 6. 3 (略)

### 3. 3. 7 (略)

## 4 有効期間

(略)

## 5 その他

(削る)

### 5. 1 表示事項

「経皮用」の文字

(削る)

### 5. 2 溶剤の添付

(略)

(略)

経口弱毒生ヒトロタウイルスワクチン

### 1・2 (略)

## 3 試験

### 3. 1 培養細胞の試験

(略)

### 3. 3. 6. 1 材料

小分製品10本をそれぞれ表示に従って懸濁し，更に滅菌した水で希釈して1 mL中に $0.5 \times 10^{-4}$  mgの湿菌を含むようにしたものを試料とする。

### 3. 3. 6. 2 試験

小川培地1本につきそれぞれの試料0.1 mLを植え， $37.5 \pm 0.5$  °Cで4週間培養して生じる集落数を算定し，小川培地1本ごとの集落数の平方根の値から，和と分散を計算する。

### 3. 3. 6. 3 (略)

### 3. 3. 7 (略)

## 4 貯法及び有効期間

(略)

## 5 その他

### 5. 1 小分容器

日本薬局方の注射剤用ガラス容器試験法の規格に適合する着色の密封容器を用いる。

### 5. 2 表示事項

「経皮用」の文字

(1人用)の文字

### 5. 3 溶剤の添付

(略)

(略)

経口弱毒生ヒトロタウイルスワクチン

### 1・2 (略)

## 3 試験

### 3. 1 培養細胞の試験

培養細胞のうち試験に必要な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・3. 1. 2 (略)

3. 2～3. 5 (略)

4 (略)

(削る)

培養細胞の5%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・3. 1. 2 (略)

3. 2～3. 5 (略)

4 (略)

### 百日せきワクチン

#### 1 本質及び性状

本剤は、不活化した百日せき菌（以下「菌」という。）を含む白濁した液剤である。

#### 2 製法

##### 2. 1 原材料

##### 2. 1. 1 製造用株

百日せき菌 I 相株を用いる。

##### 2. 1. 2 培地

菌の培養に用いる培地は、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。

##### 2. 2 原液

##### 2. 2. 1 菌浮遊液

培養終了後、鏡検及び適当な培養法によって検査して、他の細菌の混入を認めないとき、これを菌浮遊液とする。

##### 2. 2. 2 不活化及び減毒

菌の不活化及び減毒は、加温法、チメロサル添加法その他の適当な方法によって行う。

これらの操作の終わった菌浮遊液を原液とする。

原液について、3. 1の試験を行う。

##### 2. 3 最終バルク

原液を緩衝性の生理食塩液等で希釈し、1 mL中の菌数が3. 1. 1の測定値により200億個を超えないようにして作る。

適当な保存剤を用いることができる。

最終バルクについて、3. 2の試験を行う。

### 3 試 験

#### 3. 1 原液の試験

##### 3. 1. 1 菌濃度試験

菌の採取後，2. 2. 2の操作を行う前に，一般試験法の光学濁度測定法を準用して試験する。ただし，1 mL中に100億個の新鮮菌を含む浮遊液の濁度は，10濁度単位に相当するものとする。

##### 3. 1. 2 凝集試験

検体を生理食塩液等で適当に希釈したものを試料として凝集試験を行うとき，K因子血清では凝集し，O因子血清では難凝集性を示さなければならない。

##### 3. 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. 1. 4 不活化試験

血液加カンテン培地又は他の適当な培地を用いて培養試験を行うとき，菌の発育を認めてはならない。

##### 3. 1. 5 易熱性毒素否定試験

最終バルクの少なくとも10倍の濃度としたものを試料とする。検体を希釈する場合は，0.013mol/Lリン酸塩緩衝塩化ナトリウム液（pH7.0）を用いる。

生後48～72時間の乳のみマウス4匹以上に，1匹当たり試料0.025mLを皮内に注射するか，又は体重2.0～4.0kgのウサギ2匹以上に，1匹当たり0.1mLを皮内に注射して，4日間観察する。この間，いずれの動物も菌の易熱性毒素による局所の変化を示してはならない。

##### 3. 1. 6 マウス白血球数増加試験

最終バルクと等濃度としたものを試料とする。検体を希釈する場合は，0.013mol/Lリン酸塩緩衝塩化ナトリウム液（pH7.0）を用いる。

4週齢のマウス5匹以上に，1匹当たり試料0.5mLを腹腔内に注射する。3日後の平均末梢白血球数は，注射前の平均数の10倍

を超えてはならない。

### 3. 2 最終バルクの試験

#### 3. 2. 1 チメロサル含量試験

保存剤としてチメロサルを用いる場合は、一般試験法のチメロサル定量法を準用して試験するとき、0.012w/v%以下でなければならない。

#### 3. 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. 3 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. 2. 4 マウス体重減少試験

3. 3. 8を準用する。

### 3. 3 小分製品の試験

小分製品について、次の試験を行う。

#### 3. 3. 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、6.8~7.4でなければならない。

#### 3. 3. 2 たん白窒素含量試験

一般試験法のたん白窒素定量法を準用して試験するとき、1mL中110 $\mu$ g以下でなければならない。

#### 3. 3. 3 チメロサル含量試験

保存剤としてチメロサルを用いる場合は、一般試験法のチメロサル定量法を準用して試験するとき、0.012w/v%以下でなければならない。

#### 3. 3. 4 ホルムアルデヒド含量試験

菌の不活化及び減毒にホルマリンを用いた場合は、一般試験法のホルムアルデヒド定量法を準用して試験するとき、0.01w/v%以下でなければならない。

#### 3. 3. 5 菌濃度試験

一般試験法の光学濁度測定法を準用して試験するとき、濁度は20濁度単位以下でなければならない。

### 3. 3. 6 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. 7 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. 3. 8 マウス体重減少試験

5週齢のマウス5匹以上に、1匹当たり検体0.3mLを腹腔内に注射して、7日間観察する。3日後の動物の平均体重は、注射時の平均体重と統計学的に比較して同等以上でなければならない。かつ、観察期間中いずれの動物も異常を示してはならない。

### 3. 3. 9 マウス白血球数増加試験

4週齢のマウス5匹以上に、1匹当たり検体0.5mLを腹腔内に注射する。3日後の平均末梢白血球数は、注射前の平均数の10倍を超えてはならない。

### 3. 3. 10 力価試験

マウスを用い、脳内攻撃法によって試験する。

#### 3. 3. 10. 1 材料

検体、標準百日せきワクチン（以下「標準品」という。）及び攻撃用百日せき菌18323株又はこれと同等の性状を持つ菌株（以下「攻撃株」という。）を用いる。検体及び標準品の希釈は、0.013mol/Lリン酸塩緩衝塩化ナトリウム液（pH7.0）による。

攻撃株を血液加カンテン培地に約24時間培養し、1w/v%カゼイン製ペプトン加0.6w/v%塩化ナトリウム液（pH7.0～7.2）に浮遊して、0.025mL中に約200LD<sub>50</sub>の菌を含むようにしたもの（以下「攻撃用菌遊液」という。）を作る。

#### 3. 3. 10. 2 試験

検体及び標準品をそれぞれ4倍又は他の適当な対数的等間隔

沈降精製百日せきワクチン

- 1 (略)
- 2 製 法
2. 1 原 材 料
2. 1. 1 (略)
2. 1. 2 培 地

シード菌の培養を除き、菌の培養に用いる培地には、ヒト血液を加えてはならない。また、動物血液を加えた培地を用いた場合

で段階希釈して、3段階以上の希釈を作る。

4週齢のマウス16匹以上を1群とし、各希釈に1群ずつを用いる。1匹当たり希釈0.5mLを1回腹腔内に注射する。この際、動物は、同性のものとするか、あるいは各群とも両性同数とする。免疫注射の14日後に、それぞれの動物に、1匹当たり攻撃用菌浮遊液0.025mLを脳内に注射して、14日間観察する。注射後3日以内に死亡したものは、成績から除外し、14日後に麻ひ又は頭がい腫大を示すものは、死亡に算入する。

また、別の6週齢のマウス10匹以上を1群とし、その3群以上を用いて攻撃用菌浮遊液0.025mL中に含まれる菌のLD<sub>50</sub>数を測定するとき、その値は50～400でなければならない、更に血液加カンテン培地を用いて攻撃用菌浮遊液中の生菌数を測定するとき、その値は3. 1. 1を準用して測定した総菌数の約1/4でなければならない。

3. 3. 10. 3 判定

試験の成績を統計学的に処理して比較するとき、検体の力価は8国際単位/mL以上でなければならない。

3. 3. 11 表示確認試験

抗百日せき菌免疫血清を用い、試験管内凝集反応によって行う。

4 貯法及び有効期間

有効期間は、18箇月とする。

沈降精製百日せきワクチン

- 1 (略)
- 2 製 法
2. 1 原 材 料
2. 1. 1 (略)
2. 1. 2 培 地

菌の培養に用いる培地には、ヒト血液を加えてはならない。また、動物血液を加えた培地を用いた場合は、適当な方法により血

は、適当な方法により血液成分を除去しなければならない。

## 2. 2 原液

培養終了後、鏡検及び適当な培養法によって検査して、他の細菌の混入を認めない培養液を硫酸分画法、蔗糖密度勾配遠心分画法等の物理化学的方法で防御抗原画分を精製した後、更に残存する毒性は、ホルマリン添加法その他適当な方法によって減毒する。

これらの操作の終わった防御抗原を含む液を原液とする。  
原液について、3. 1の試験を行う。

## 2. 3 (略)

## 3 試験

### 3. 1 (略)

### 3. 2 小分製品の試験

#### 3. 2. 1～3. 2. 9 (略)

#### 3. 2. 10 力価試験

(略)

##### 3. 2. 10. 1 材料

検体、標準百日せきワクチン（以下「標準品」という。）及び百日せき菌18323株（以下「攻撃株」という。）を用いる。  
検体及び標準品の希釈は生理食塩液を用いる。

攻撃株を血液加カンテン培地で約24時間培養し、1 w / v % カゼイン製ペプトン加0.6 w / v % 塩化ナトリウム溶液（p H 7.0～7.2）又は1 w / v % カザミノ酸加0.6 w / v % 塩化ナトリウム溶液（p H 7.0～7.2）に浮遊して、0.025mL中に約200LD<sub>50</sub>の菌を含むようにしたもの（以下「攻撃用菌浮遊液」という。）を作る。

##### 3. 2. 10. 2 試験

検体及び標準品をそれぞれ希釈し、これをもととしてそれぞれ4倍又は他の適当な対数的等間隔で合計3段階希釈以上の希釈を作る。

4週齢のマウス16匹以上を1群とし、各希釈に1群ずつを用

液成分を除去しなければならない。

## 2. 2 原液

培養終了後、鏡検及び適当な培養法によって検査して、他の細菌の混入を認めない培養液を硫酸分画法、蔗糖密度勾配遠心分画法等の物理化学的方法で感染防御抗原画分を抽出、分離、精製した後、更に残存する毒性は、ホルマリン添加法その他適当な方法によって減毒する。

これらの操作の終わった防御抗原を含む液を原液とする。  
原液について、3. 1の試験を行う。

## 2. 3 (略)

## 3 試験

### 3. 1 (略)

### 3. 2 小分製品の試験

#### 3. 2. 1～3. 2. 9 (略)

#### 3. 2. 10 力価試験

(略)

##### 3. 2. 10. 1 材料

検体、標準百日せきワクチン（以下「標準品」という。）及び百日せき菌18323株（以下「攻撃株」という。）を用いる。  
検体及び標準品の希釈は生理食塩液を用いる。

攻撃株を血液加カンテン培地に約24時間培養し、1 w / v % カゼイン製ペプトン加0.6 w / v % 塩化ナトリウム溶液（p H 7.0～7.2）に浮遊して、0.025mL中に約200LD<sub>50</sub>の菌を含むようにしたもの（以下「攻撃用菌浮遊液」という。）を作る。

##### 3. 2. 10. 2 試験

検体及び標準品をそれぞれ希釈し、これをもととしてそれぞれ4倍又は他の適当な対数的等間隔で合計3段階希釈以上の希釈を作る。

4週齢のマウス16匹以上を1群とし、各希釈に1群ずつを用

いる。1匹当たり希釈液0.5mLを1回腹腔内に注射する。この際、動物は同性のものとするか、あるいは各群とも両性同数とする。免疫注射の21日後に、それぞれの動物に1匹当たり攻撃用菌浮遊液0.025mLを脳内に注射して、14日間観察する。注射後3日以内に死亡したものは、成績から除外し、14日後に麻ひ又は頭がい腫大を示すものは、死亡に算入する。

また、別の7週齢のマウス10匹以上を1群とし、その3群以上を用いて攻撃用菌浮遊液のLD<sub>50</sub>数を測定するとき、1LD<sub>50</sub>中に含まれる菌数は50～400個／マウスでなければならない。ただし、光学濁度測定法において1mL中に100億個の新鮮菌を含む浮遊液の濁度は、10濁度単位に相当するものとする。

3. 2. 10. 3 (略)

3. 2. 11 (略)

4 有効期間  
(略)

(削る)

いる。1匹当たり希釈液0.5mLを1回腹腔内に注射する。この際、動物は同性のものとするか、あるいは各群とも両性同数とする。免疫注射の21日後に、それぞれの動物に1匹当たり攻撃用菌浮遊液0.025mLを脳内に注射して、14日間観察する。注射後3日以内に死亡したものは、成績から除外し、14日後に麻ひ又は頭がい腫大を示すものは、死亡に算入する。

また、別の7週齢のマウス10匹以上を1群とし、その3群以上を用いて攻撃用菌浮遊液0.025mL中に含まれる菌のLD<sub>50</sub>数を測定するとき、その値は50～400でなければならない、更に血液加カンテン培地を用いて攻撃用菌浮遊液中の生菌数を測定するとき、その値は一般試験法の光学濁度測定法を準用して測定した総菌数の約1／4でなければならない。ただし、光学濁度測定法において1mL中に100億個の新鮮菌を含む浮遊液の濁度は、10濁度単位に相当するものとする。

3. 2. 10. 3 (略)

3. 2. 11 (略)

4 貯法及び有効期間  
(略)

#### 百日せきジフテリア混合ワクチン

##### 1 本質及び性状

本剤は、不活化した百日せき菌（以下「菌」という。）及び『ジフテリアトキソイド』を含む白濁した液剤である。

##### 2 製法

###### 2. 1 原材料

百日せきワクチン2. 1及びジフテリアトキソイド2. 1をそれぞれ準用する。

###### 2. 2 原液

百日せきワクチン2. 2及びジフテリアトキソイド2. 2をそれぞれ準用する。

###### 2. 3 最終バルク

それぞれの原液を緩衝性の生理食塩液等で希釈し，1 mL中の菌数が百日せきワクチン3. 1. 1の測定値により200億個を超えないように，またジフテリアトキソイドの含量が50Lfを超えないようにして作る.

適当な保存剤を用いることができる. 最終バルクについて，3. 2の試験を行う.

### 3 試験

#### 3. 1 原液の試験

百日せきワクチン3. 1及びジフテリアトキソイド3. 1をそれぞれ準用する.

#### 3. 2 最終バルクの試験

##### 3. 2. 1 チメロサル含量試験

保存剤としてチメロサルを用いる場合は，一般試験法のチメロサル定量法を準用して試験するとき，0.012w/v%以下でなければならない.

##### 3. 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. 3 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. 2. 4 マウス体重減少試験

百日せきワクチン3. 3. 8を準用する.

#### 3. 3 小分製品の試験

小分製品について，次の試験を行う.

##### 3. 3. 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，6.8～7.4でなければならない.

##### 3. 3. 2 たん白窒素含量試験

一般試験法のたん白窒素定量法を準用して試験するとき，1 mL中150µg以下でなければならない.

3. 3. 3 チメロサル含量試験

保存剤としてチメロサルを用いる場合は、一般試験法のチメロサル定量法を準用して試験するとき、0.012w/v%以下でなければならない。

3. 3. 4 ホルムアルデヒド含量試験

一般試験法のホルムアルデヒド定量法を準用して試験するとき、0.01w/v%以下でなければならない。

3. 3. 5 菌濃度試験

百日せきワクチン3. 3. 5を準用する。

3. 3. 6 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. 7 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. 3. 8 マウス体重減少試験

百日せきワクチン3. 3. 8を準用する。

3. 3. 9 マウス白血球数増加試験

百日せきワクチン3. 3. 9を準用する。

3. 3. 10 ジフテリア毒素無毒化試験

ジフテリアトキソイド3. 2. 6を準用する。ただし、検体を37℃に20日間置いた試料についての試験は除く。

3. 3. 11 力価試験

百日せきワクチン3. 3. 10及びジフテリアトキソイド3. 2. 7をそれぞれ準用する。ただし、ジフテリアトキソイド3. 2. 7. 1. 1の標準ジフテリアトキソイド（以下「標準品」という。）とあるのは参照ジフテリアトキソイド（混合ワクチン用）（以下「参照品」という。）とし、検体及び参照品の希釈は生理食塩液による。

3. 3. 12 表示確認試験

百日せきワクチン3. 3. 11及びジフテリアトキソイド3. 2

(削る)

- 8をそれぞれ準用する。ただし、ジフテリアトキソイド3. 2
- 8の準用においては、検体の遠心上清を試料とする。

#### 4 貯法及び有効期間

有効期間は、18箇月とする。

### 百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン

#### 1 本質及び性状

本剤は、不活化した百日せき菌（以下「菌」という。）及び『ジフテリアトキソイド』並びに『破傷風トキソイド』を含む白濁した液剤である。

#### 2 製 法

##### 2. 1 原 材 料

百日せきワクチン2. 1、ジフテリアトキソイド2. 1及び破傷風トキソイド2. 1をそれぞれ準用する。

##### 2. 2 原 液

百日せきワクチン2. 2、ジフテリアトキソイド2. 2及び破傷風トキソイド2. 2をそれぞれ準用する。

##### 2. 3 最終バルク

それぞれの原液を緩衝性の生理食塩液等で希釈し、1 mL中の菌数が百日せきワクチン3. 1. 1の測定値により200億個を超えないように、またジフテリアトキソイドの含量が50Lfを超えず、更に破傷風トキソイドの含量が12. 5Lfを超えないようにして作る。

—

適当な保存剤を用いることができる。

最終バルクについて、3. 2の試験を行う。

#### 3 試 験

##### 3. 1 原液の試験

百日せきワクチン3. 1、ジフテリアトキソイド3. 1及び破傷風トキソイドをそれぞれ準用する。

##### 3. 2 最終バルクの試験

###### 3. 2. 1 チメロサル含量試験

保存剤としてチメロサルを用いる場合は、一般試験法のチメロサル定量法を準用して試験するとき、0.012w/v%以下でなければならない。

### 3. 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. 3 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. 2. 4 マウス体重減少試験

百日せきワクチン3. 3. 8を準用する。

## 3. 3 小分製品の試験

小分製品について、次の試験を行う。

### 3. 3. 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、6.8~7.4でなければならない。

### 3. 3. 2 たん白窒素含量試験

一般試験法のたん白窒素定量を準用して試験するとき、1mL中150 $\mu$ g以下でなければならない。

### 3. 3. 3 チメロサル含量試験

保存剤としてチメロサルを用いる場合は、一般試験法のチメロサル定量法を準用して試験するとき、0.012w/v%以下でなければならない。

### 3. 3. 4 ホルムアルデヒド含量試験

一般試験法のホルムアルデヒド定量法を準用して試験するとき、0.01w/v%以下でなければならない。

### 3. 3. 5 菌濃度試験

百日せきワクチン3. 3. 5を準用する。

### 3. 3. 6 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. 7 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. 3. 8 マウス体重減少試験

百日せきワクチン3. 3. 8を準用する。

3. 3. 9 マウス白血球数増加試験

百日せきワクチン3. 3. 9を準用する。

3. 3. 10 ジフテリア毒素無毒化試験

ジフテリアトキソイド3. 2. 6を準用する。ただし、検体を37℃に20日間置いた試料についての試験を除く。

3. 3. 11 破傷風毒素無毒化試験

体重300～400 gのモルモット4匹以上を用い、1匹当たり検体3 mLを皮下に注射して21日間以上観察する。この間、いずれの動物も破傷風毒素による中毒死、けいれん、強直等の中毒症状、著しい体重減少その他の異常を示してはならない。

3. 3. 12 力価試験

百日せきワクチン3. 3. 10、ジフテリアトキソイド3. 2. 7及び破傷風トキソイド3. 2. 7をそれぞれ準用する。ただし、ジフテリアトキソイド3. 2. 7. 1. 1の標準ジフテリアトキソイド（以下「標準品」という。）とあるのは参照ジフテリアトキソイド（混合ワクチン用）（以下「参照品」という。）、破傷風トキソイド3. 2. 7. 1. 1の標準破傷風トキソイド（以下「標準品」という。）とあるのは、参照破傷風トキソイド（混合ワクチン用）（以下「参照品」という。）とし、検体及び参照品の希釈は生理食塩液による。

3. 3. 13 表示確認試験

百日せきワクチン3. 3. 11、ジフテリアトキソイド3. 2. 8及び破傷風トキソイド3. 2. 8をそれぞれ準用する。ただし、ジフテリアトキソイド3. 2. 8及び破傷風3. 2. 8の準用においては、検体の遠心上清を試料とする。

4 貯法及び有効期間

沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン

1・2 (略)

3 試験

3.1 (略)

3.2 小分製品の試験  
(略)

3.2.1～3.2.10 (略)

3.2.11 力価試験

3.2.11.1 沈降精製百日せきワクチンの力価試験  
(略)

3.2.11.1.1 材料

検体、標準百日せきワクチン（以下「標準品」という。）  
及び百日せき菌18323株（以下「攻撃株」という。）を用いる。  
検体及び標準品の希釈は生理食塩液を用いる。

攻撃株を血液加カンテン培地で約24時間培養し、1w/v  
%カゼイン製ペプトン加0.6w/v%塩化ナトリウム溶液（  
pH7.0～7.2）又は1w/v%カザミノ酸加0.6w/v%塩  
化ナトリウム溶液（pH7.0～7.2）に浮遊して、0.025mL中  
に約200LD<sub>50</sub>の菌を含むようにしたもの（以下「攻撃用菌浮遊  
液」という。）を作る。

3.2.11.1.2 試験

検体及び標準品をそれぞれ希釈し、これをもととしてそれ  
ぞれ4倍又は他の適当な対数的等間隔で合計3段階希釈以上  
の希釈を作る。

4週齢のマウス16匹以上を1群とし、各希釈に1群ずつを  
用いる。1匹当たり希釈液0.5mLを1回腹腔内に注射する。  
この際、動物は同性のものとするか、又は各群とも両性同数  
とする。免疫注射の21日後に、それぞれの動物に1匹当たり  
攻撃用菌浮遊液0.025mLを脳内に注射して、14日間観察する

有効期間は、18箇月とする。

沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン

1・2 (略)

3 試験

3.1 (略)

3.2 小分製品の試験  
(略)

3.2.1～3.2.10 (略)

3.2.11 力価試験

3.2.11.1 沈降精製百日せきワクチンの力価試験  
(略)

3.2.11.1.1 材料

検体、標準百日せきワクチン（以下「標準品」という。）  
及び百日せき菌18323株（以下「攻撃株」という。）を用いる。  
検体及び標準品の希釈は生理食塩液を用いる。

攻撃株を血液加カンテン培地に約24時間培養し、1w/v  
%カゼイン製ペプトン加0.6w/v%塩化ナトリウム溶液（  
pH7.0～7.2）に浮遊して、0.025mL中に約200LD<sub>50</sub>の菌を含  
むようにしたもの（以下「攻撃用菌浮遊液」という。）を作る。

3.2.11.1.2 試験

検体及び標準品をそれぞれ希釈し、これをもととしてそれ  
ぞれ4倍又は他の適当な対数的等間隔で合計3段階希釈以上  
の希釈を作る。

4週齢のマウス16匹以上を1群とし、各希釈に1群ずつを  
用いる。1匹当たり希釈液0.5mLを1回腹腔内に注射する。  
この際、動物は同性のものとするか、又は各群とも両性同数  
とする。免疫注射の21日後に、それぞれの動物に1匹当たり  
攻撃用菌浮遊液0.025mLを脳内に注射して、14日間観察する

．注射後3日以内に死亡したものは，成績から除外し，14日後に麻ひ又は頭がい腫大を示すものは，死亡に算入する．

また，別の7週齢のマウス10匹以上を1群とし，その3群以上を用いて攻撃用菌浮遊液のLD<sub>50</sub>数を測定するとき，1 LD<sub>50</sub>中に含まれる菌数は50～400個／マウスでなければならない．ただし，光学濁度測定法において1 mL中に100億個の新鮮菌を含む浮遊液の濁度は，10濁度単位に相当するものとする．

3. 2. 11. 1. 3 (略)

3. 2. 11. 2・3. 2. 11. 3 (略)

3. 2. 12 (略)

4 有効期間  
(略)

沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（セービン株）混合ワクチン

1 (略)

2 製法

2. 1 原材料

2. 1. 1 (略)

2. 1. 2 不活化ポリオウイルスの原材料

2. 1. 2. 1 ウイルス・シードロット

I型のポリオウイルスにあつてはLS-c，2 a b株，II型のポリオウイルスにあつてはP712，Ch，2 a b株，III型のポリオウイルスにあつてはLeon，12 a b株を用いてシードロットを作製する．ただし，定められた条件の下で継代を行い，かつ，その継代数が所定の継代数を超えてはならない．

2. 1. 2. 2・2. 1. 2. 3 (略)

2. 2・2. 3 (略)

．注射後3日以内に死亡したものは，成績から除外し，14日後に麻ひ又は頭がい腫大を示すものは，死亡に算入する．

また，別の7週齢のマウス10匹以上を1群とし，その3群以上を用いて攻撃用菌浮遊液0.025mL中に含まれる菌のLD<sub>50</sub>数を測定するとき，その値は50～400でなければならない，更に血液加カンテン培地を用いて攻撃用菌浮遊液中の生菌数を測定するとき，その値は一般試験法の光学濁度測定法を準用して測定した総菌数の約1／4でなければならない．ただし，光学濁度測定法において1 mL中に100億個の新鮮菌を含む浮遊液の濁度は，10濁度単位に相当するものとする．

3. 2. 11. 1. 3 (略)

3. 2. 11. 2・3. 2. 11. 3 (略)

3. 2. 12 (略)

4 貯法及び有効期間  
(略)

沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（セービン株）混合ワクチン

1 (略)

2 製法

2. 1 原材料

2. 1. 1 (略)

2. 1. 2 不活化ポリオウイルスの原材料

2. 1. 2. 1 ウイルス・シードロット

I型のポリオウイルスにあつてはLS c，2 a b株，II型のポリオウイルスにあつてはP712，Ch，2 a b株，III型のポリオウイルスにあつてはLeon，12 a b株を用いてシードロットを作製する．ただし，定められた条件の下で継代を行い，かつ，その継代数が所定の継代数を超えてはならない．

2. 1. 2. 2・2. 1. 2. 3 (略)

2. 2・2. 3 (略)

### 3 試験

#### 3. 1 (略)

#### 3. 2 不活化ポリオウイルスの試験

##### 3. 2. 1 培養細胞の試験

培養細胞のうち試験に必要な量を対照培養細胞とし、ポリオウイルスを接種することなく、適当な条件で培養し観察する。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。また、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ができなくなることがあってはならない。

##### 3. 2. 2 (略)

##### 3. 2. 3 精製ウイルス浮遊液の試験（細胞由来DNA含量試験）

製造用細胞株又は製造用細胞と同種の細胞株由来のDNAを用い検量線を作成し、小分製品と等濃度に希釈したとき、検体中の細胞由来DNAの量は1回接種量（0.5mL）当たり10ng以下でなければならない。

##### 3. 2. 4 (略)

#### 3. 3 (略)

#### 4 有効期間 (略)

#### 沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（ソークワクチン）混合ワクチン

#### 1～3 (略)

#### 4 有効期間 (略)

#### 乾燥弱毒生風しんワクチン

#### 1 (略)

#### 2 製法

##### 2. 1 原材料

### 3 試験

#### 3. 1 (略)

#### 3. 2 不活化ポリオウイルスの試験

##### 3. 2. 1 培養細胞の試験

培養細胞の500mL以上に相当する量を対照培養細胞とし、ポリオウイルスを接種することなく、ウイルス培養と同等の条件で培養し観察する。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。また、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ができなくなることがあってはならない。

##### 3. 2. 2 (略)

##### 3. 2. 3 精製ウイルス浮遊液の試験（細胞由来DNA含量試験）

製造用細胞株由来のDNAをプローブとして用い、小分製品と等濃度に希釈したとき、細胞由来DNAの量は1回接種量（0.5mL）当たり10ng以下でなければならない。

##### 3. 2. 4 (略)

#### 3. 3 (略)

#### 4 貯法及び有効期間 (略)

#### 沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（ソークワクチン）混合ワクチン

#### 1～3 (略)

#### 4 貯法及び有効期間 (略)

#### 乾燥弱毒生風しんワクチン

#### 1 (略)

#### 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。そのウイルス株を用いてマスターシードロット及びワーキングシードロットからなるシードロットシステムを構築する。製造にはワーキングシードロットを用いる。シードロットについて、3. 1及び3. 2の試験を行う。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は、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、粘膜腫症が陰性であり、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、発育ウズラ卵から採取する。

### 2. 1. 3 (略)

## 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. 3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. 4. 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。

### 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。そのウイルス株を用いてマスターシードロット及びワーキングシードロットからなるシードロットシステムを構築する。製造にはワーキングシードロットを用いる。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は、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、粘膜腫症が陰性であり、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、発育ウズラ卵から採取する。

### 2. 1. 3 (略)

## 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. 4. 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. 5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. 6の試験を行う。

## 3 試験

### 3. 1 シードロット（マスターシードロット）の試験

マスターシードロットについて、3. 4. 1. 1を行う。

### 3. 2 シードロット（ワーキングシードロット）の試験

ワーキングシードロットについて、3. 2. 1，3. 4. 1.

1，3. 4. 1. 2及び3. 5. 3を行う。

### 3. 2. 1 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。

検体を適当な濃度に希釈して試料とする。

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。さらに、観察期間終了時に剖検を行うとき、試験動物の中樞神経組織に接種ウイルス又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。なお、臨床的あるいは病理組織学的に免

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

（新設）

疫不全を示唆する所見又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。

ただし、過去の試験において、神経毒力のないことが確認された場合には、本試験を省くことができる。

### 3. 3 個別培養細胞試験

個別培養細胞のうち試験に必要な量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、適当な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. 3. 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. 5. 2. 2を準用して試験するとき、適合しなければならない。

### 3. 4 ウイルス浮遊液の試験

#### 3. 4. 1 個別別ウイルス浮遊液の試験

##### 3. 4. 1. 1 (略)

##### 3. 4. 1. 2 外来性ウイルス等否定試験

3. 5. 2. 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. 4. 2 ろ過前ウイルス浮遊液の試験

##### 3. 4. 2. 1 (略)

### 3. 5 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

### 3. 1 個別培養細胞試験

個別培養細胞の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. 2. 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 個別別ウイルス浮遊液の試験

##### 3. 2. 1. 1 (略)

##### 3. 2. 1. 2 外来性ウイルス等否定試験

3. 3. 2. 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 (略)

### 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。  
原液を最終バルクを同濃度に希釈して試料とする。

3. 5. 1 (略)

3. 5. 2 外来性ウイルス等否定試験

必要あれば、3. 4. 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. 5. 2. 1 動物接種試験

3. 5. 2. 1. 1～3. 5. 2. 1. 4 (略)

3. 5. 2. 2 培養細胞接種試験

3. 5. 2. 2. 1 ヒト培養細胞接種試験

試料10mL以上をヒト由来培養細胞に接種して、7日間培養  
後に継代培養して更に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. 5. 2. 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以上をウサギ腎初代培養細胞に接種して14日間観  
察する。さらに、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. 5. 2. 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以上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。

細胞由来ウイルス浮遊液による原液をそれぞれいう。  
原液を最終バルクを同濃度に希釈して試料とする。

3. 3. 1 (略)

3. 3. 2 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. 2. 1 動物接種試験

3. 3. 2. 1. 1～3. 3. 2. 1. 4 (略)

3. 3. 2. 2 培養細胞接種試験

3. 3. 2. 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. 2. 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. 2. 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. 5. 2. 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以上をウズラ胚初代培養細胞に接種して14日間観察する。さらに、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. 5. 2. 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以上をニワトリ腎初代培養細胞に接種して14日間観察する。さらに、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. 5. 2. 3 (略)

### 3. 5. 3 (略)

(削る)

### 3. 3. 2. 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. 2. 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. 2. 3 (略)

### 3. 3. 3 (略)

### 3. 3. 4 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、試験動物の中樞神経組織に

3. 5. 4 (略)

3. 5. 5 ウイルス含量試験

3. 7. 3を準用して、ウイルス含量を測定する。

3. 6 最終バルクの試験

3. 6. 1 (略)

3. 6. 2 ウイルス含量試験

3. 7. 3を準用して、ウイルス含量を測定する。

3. 6. 3 (略)

3. 7 小分製品の試験

(略)

3. 7. 1～3. 7. 4 (略)

4・5 (略)

乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン (破傷風トキソイド結合体)

1・2 (略)

3 試験

3. 1～3. 3 (略)

3. 4 小分製品の試験

3. 4. 1～3. 4. 3 (略)

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. 5 (略)

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 (略)

3. 4. 2 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. 3 (略)

3. 5 小分製品の試験

(略)

3. 5. 1～3. 5. 4 (略)

4・5 (略)

乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン (破傷風トキソイド結合体)

1・2 (略)

3 試験

3. 1～3. 3 (略)

3. 4 小分製品の試験

3. 4. 1～3. 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。ただし、本剤の連続した50回の製品の試験において異常が認められないことが確認された場合には、以後の製品については、本試験を省くことができる。

3. 4. 5～3. 4. 7 (略)

4・5 (略)

(削る)

### 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. 4. 5～3. 4. 7 (略)

4・5 (略)

沈降ヘモフィルスb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、*Haemophilus influenzae* type b（以下「インフルエンザ菌b型」という。）から抽出精製した<sup>糖</sup>莢膜多糖体に無毒性変異ジフテリア毒素（以下「CRM<sub>197</sub>」という。）を共有結合させた無毒性変異ジフテリア毒素結合インフルエンザ菌b型多糖を含む液に、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

インフルエンザ菌b型株及びジフテリアCRM<sub>197</sub>産生株を用いる。

###### 2. 1. 2 培地

インフルエンザ菌b型の培養に用いる培地には、高分子量の多糖又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使用してはならない。

ジフテリア菌CRM<sub>197</sub>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のアレルギーを起こすのあるものを用いてはならない。

###### 2. 2 原液

## 2. 2. 1 インフルエンザ菌 b 型多糖体

### 2. 2. 1. 1 菌の培養

インフルエンザ菌 b 型株を培養する。培養終了後、鏡検及び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、精製及び乾燥

培養液にホルマリン等を加え不活化する。次に、遠心操作によって得られた培養上清から莢膜多糖体を抽出し、エタノール処理等によって精製後乾燥し、乾燥インフルエンザ菌 b 型多糖体とする。

### 2. 2. 1. 3 アミノ化

乾燥インフルエンザ菌 b 型多糖体を酢酸で加水分解後、限外ろ過等により一定の重合度とし、還元的アミノ化反応によりアミノ化し、アミノ化インフルエンザ菌 b 型多糖体とする。

### 2. 2. 1. 4 活性化

アミノ化インフルエンザ菌 b 型多糖体にイミドで活性化されたエステルを加え活性化し、精製及び乾燥させたものを、活性化インフルエンザ菌 b 型多糖体とする。

## 2. 2. 2 CRM<sub>197</sub>

### 2. 2. 2. 1 菌の培養

ジフテリア菌 CRM<sub>197</sub> 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、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

遠心分離、ろ過等により菌体を除き、クロマトグラフィー等により精製 CRM<sub>197</sub> を得る。精製 CRM<sub>197</sub> について 3. 1 の試験を行う。

### 2. 2. 3 CRM<sub>197</sub> 結合インフルエンザ菌 b 型多糖体

精製 CRM<sub>197</sub> に活性化インフルエンザ菌 b 型多糖体を加え、結合させ、限外ろ過等により精製し、原液とする。原液について、3. 2 の試験を行う。

## 2. 3 最終バルク

原液にリン酸緩衝等を加えて希釈し、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CRM<sub>197</sub>の試験

#### 3. 1. 1 特異毒性試験

3. 1. 1. 1の試験法又はこれと同等の方法により試験するとき、ジフテリア毒素活性を認めてはならない。

#### 3. 1. 1. 1 試験法

検体を500Lf/mLに希釈し、体重250～350gの健康なモルモット5匹を用い、1匹当たり1.0mLを皮下に注射して42日間観察する。この間、いずれの動物もジフテリア毒素による中毒死、壊死、麻痺等の中毒症状又は著しい体重減少がなく、かつ、4匹以上が生存する場合は適合とする。

#### 3. 1. 2 純度試験

サイズ排除クロマトグラフィー又はこれと同等の方法により試験するとき、検体に含まれるCRM<sub>197</sub>の割合は90%以上でなければならない。

### 3. 2 原液の試験

#### 3. 2. 1 多糖/たん白質比試験

3. 3. 5の試験法により多糖含量を求める。また、BCA法により検体中のたん白質含量を測定する。たん白質含量に対する多糖含量の割合を求めるとき、0.3～0.7でなければらい。

#### 3. 2. 2 分子サイズ布試験

サイズ排除クロマトグラフィーによりK<sub>d</sub>を求めるとき、0.3～0.6でなければならない。

#### 3. 2. 3 遊離CRM<sub>197</sub>含量試験

SDSポリアクリルアミドゲル電気泳動法等により遊離CRM<sub>197</sub>含量を求めるとき、2%以下でなければならない。

#### 3. 2. 4 遊離多糖含量試験

3. 3. 5の試験法により多糖含量を求める。また、限外ろ過

等により、検体から得た遊離多糖分画を試料溶液として、3.3.5の試験法により遊離多糖含量を求める。多糖含量に対する遊離多糖含量の割合を求めるとき、25%以下でなければならない。

#### 3.2.5 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。

#### 3.3 小分製品の試験

##### 3.3.1 pH試験

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

##### 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 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。

##### 3.3.4 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、5 EU/mL以下でなければならない。

##### 3.3.5 多糖含量試験

検体をビアル反応で呈色した液につき、波長580nm及び670nmにおける吸光度を測定し、検体中のリボース含量を求め、リボース含量から多糖含量を算出するとき、16～24 $\mu$ g/mLでなければならない。

##### 3.3.6 アルミニウム含量試験

一般試験法のアルミニウム含量試験法を準用して試験するとき、0.48～0.72mg/mLでなければならない。

##### 3.3.7 表示確認試験

免疫電気泳動法等の適当な方法によってインフルエンザ菌b型多糖体及びCRM<sub>197</sub>の確認を行う。

#### 4 貯法及び有効期間

発しんチフスワクチン

- 1～3 (略)  
4 有効期間  
(略)

乾燥ボツリヌスウマ抗毒素

- 1 (略)  
2 製法  
2.1 (略)  
2.2 原液  
2.2.1 粗抗毒素液  
免疫した動物の血漿又は血清を集めて、通常、その1mL中に、  
A型、B型及びE型抗毒素についてはそれぞれの抗毒素価300単  
位以上、F型抗毒素については抗毒素価100単位以上を含むとき  
、これを粗抗毒素液とする。  
2.2.2 (略)  
2.3 (略)  
3 試験  
3.1 (略)  
3.2 小分製品の試験  
(略)  
3.2.1～3.2.6 (略)  
3.2.7 力価試験  
3.2.7.1 材料  
検体、それぞれの抗毒素に対応する標準抗毒素（以下各「標  
準品」という。）及び対応する各試験毒素を用いる。ただし、  
B型抗毒素の試験は、B型ボツリヌス菌のたん白分解性株及び

貯法は、凍結を避け、10℃以下とする。  
有効期間は、承認された期間とする。

発しんチフスワクチン

- 1～3 (略)  
4 貯法及び有効期間  
(略)

乾燥ボツリヌスウマ抗毒素（乾燥ボツリヌス抗毒素）

- 1 (略)  
2 製法  
2.1 (略)  
2.2 原液  
2.2.1 粗抗毒素液  
免疫した動物の血漿又は血清を集めて、通常、その1mL中に、  
A型、B型及びE型抗毒素についてはそれぞれの抗毒素価300単  
位以上、F型抗毒素については抗毒素価100単位以上を含む、かつ、一般試験法の無菌試験法及び発熱試験法にそれぞれ適合する  
とき、これを粗抗毒素液とする。  
2.2.2 (略)  
2.3 (略)  
3 試験  
3.1 (略)  
3.2 小分製品の試験  
(略)  
3.2.1～3.2.6 (略)  
3.2.7 力価試験  
3.2.7.1 材料  
検体、それぞれの抗毒素に対応する標準抗毒素（以下各「標  
準品」という。）及び対応する各試験毒素を用いる。ただし、  
B型抗毒素の試験は、B型ボツリヌス菌のたん白分解性株及び

たん白非分解性株の産生する毒素をそれぞれ試験毒素として行う。これらの希釈は0.2w/v%ゼラチン加0.017mol/Lリン酸塩緩衝塩化ナトリウム液 (pH6.0) による。

3. 2. 7. 2・3. 2. 7. 3 (略)

3. 2. 8 (略)

4 有効期間

(略)

5 (略)

(削る)

たん白非分解性株の産生する毒素をそれぞれ試験毒素として行う。これらの希釈は0.2w/v%ゼラチン加0.017mol/Lリン酸塩緩衝塩化ナトリウム液 (pH7.0) による。

3. 2. 7. 2・3. 2. 7. 3 (略)

3. 2. 8 (略)

4 貯法及び有効期間

(略)

5 (略)

### 経口生ポリオワクチン

#### 1 本質及び性状

本剤は、Ⅰ型、Ⅱ型及びⅢ型弱毒生ポリオウイルス（以下「ウイルス」という。）を含む淡黄色ないし桃色の澄明な液剤である。凍結してあるときは、淡白黄色ないし淡白桃色を示す。また、融解したときは、組織たん白質又は、ゼラチンが析出することがある。

本剤は、必要あれば、単価又は2価の製剤とすることができる。

#### 2 製法

##### 2. 1 原材料

##### 2. 1. 1 製造用株

Ⅰ型ウイルスLS<sub>c</sub>, 2ab株, Ⅱ型ウイルスP712, Ch, 2ab株及びⅢ型ウイルスLeon, 12a<sub>1</sub>b株又はこれらの株に比して更に適当と認められた株を用いる。

本剤の含むウイルスは、製造用株として適当と認められた後、5代以上継代されたものであってはならない。

##### 2. 1. 2 動物及び腎臓

アフリカミドリザル又はこれと同等の感受性を有する腎臓を用いる。

動物は、適当な数の群に分け、それぞれの群を1室に収容し、前面以外を閉じた飼育箱の1箱に1匹を入れて飼育する。箱中の

動物は相互に交換することなく6週間以上健康管理する。

動物はツベルクリン反応が陰性で、SV40及びSIV抗体陰性でなければならない。

管理中、いずれかの動物に異常を認めた場合は、その異常が本剤の製造に支障のないことが認められるまで、その属する群の動物は使用してはならない。また、群中の動物の死亡が月5%以上に及ぶときは、その群の動物は、改めて6週間以上健康管理しなければならない。ただし、その死亡の原因が明らかに本剤の製造に支障のないものであることが認められた場合は、この限りではない。

腎臓は、剖検したとき、本剤の製造に支障のある病変の認められない動物のもののみを用いなければならない。

また、他の実験に供された動物の腎臓を用いてはならない。

## 2. 2 原液

### 2. 2. 1 腎培養細胞

腎細胞培養は、動物の個体別に行う。また、必要最小量の抗生物質を加えることができる。ただし、ペニシリン及び他のβ-ラクタム系抗生物質を用いてはならない。

ウイルスの接種前に培養細胞に細胞変性を認めてはならない。

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

#### 2. 2. 2. 1 個体別ウイルス浮遊液

培養細胞にウイルスを接種して4日間以内培養し、個体別ウイルス浮遊液を作る。この間、培養温度は33~35℃の範囲内で行なければならない。また、培養温度の変動は、±0.5℃以内とする。この際、細胞維持液にフェノールレッドを0.002w/v%以下になるよう加える。また、必要最小量の抗生物質を加えることができる。ただし、異種血清又はその画分若しくはペニシリンを加えてはならない。

個体別ウイルス浮遊液について、3. 2. 1の試験を行う。

#### 2. 2. 2. 2 ろ過前単価バルク

同一の株の個体別ウイルス浮遊液の適当量を集めて、ろ過前単価バルク作る。この際、適当な安定剤を加えることができる。

—

ろ過前単価バルクについて、3. 2. 2の試験を行う。

### 2. 2. 3 ろ過後単価バルク

ろ過前単価バルクを除菌ろ過してろ過後単価バルクを作り、これを原液とする。

原液について、3. 3の試験を行う。

### 2. 3 最終バルク

原液を適当に混合し、適当な濃度の滅菌した精製白糖液を加えてウイルス含量が予定表示量になるように、かつ、精製白糖液の濃度が35w/v%になるようにして作る。

最終バルクについて、3. 4の試験を行う。

## 3 試験

### 3. 1 培養細胞の試験

#### 3. 1. 1 個体別細胞培養液の試験

個体別培養細胞の各容器からそれぞれ組織培養液を採り、これを混合したものを試料として、3. 1. 3, 3. 1. 4及び3. 1. 5の試験を行う。この際、試料と試験に用いる細胞培養の細胞維持液との比は1:1~1:3とし、また、試料1 mLにつき細胞培養面積は、少なくとも3 cm<sup>2</sup>となるようにする。

#### 3. 1. 2 対照培養細胞の試験

個体別培養細胞の25%に当たる量を、またこの量が2500mLを超える場合には2500mLを対照培養細胞とし、ウイルスを接種することなく、ウイルス培養と同一の条件において、14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。また、その20%以上が非特異的あるいは偶発的事由により観察ができなくなることがあってはならない。

観察開始の7日後及び観察期間の終わりに、対照培養細胞の各容器からそれぞれ細胞維持液を採り、これを混合したものを試料として、3. 1. 3, 3. 1. 4及び3. 1. 5の試験を行う。

別に、観察開始の4日後に対照培養細胞の4%に当たる量及び観察期間の終わりに残った全量から維持液を除いたものについて、3. 1. 6の試験を行う。

#### 3. 1. 3 アフリカミドリザル腎培養細胞接種試験

試料10mLをアフリカミドリザル腎培養細胞に接種して $36.0 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ で14日間培養観察する。この間、SV40その他の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、観察期間の終わりに、同様にして継代培養し、14日間観察するとき、外来性ウイルスによる細胞変性を認めてはならない。ただし、対照培養細胞の試験においては、継代培養試験を省略することができる。

#### 3. 1. 4 ウサギ腎A培養細胞接種試験

試料10mLをウサギ腎培養細胞に接種して $36.0 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ で14日間培養観察する。この間、Bウイルスその他の外来性ウイルスによる細胞変性を認めてはならない。

#### 3. 1. 5 ヒト培養細胞接種試験

試料10mLをヒト培養細胞に接種して $36.0 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ で14日間培養観察する。この間、麻疹ウイルスその他の外来性ウイルスによる細胞変性を認めてはならない。この試験には、麻疹ウイルスに対して同等の感受性のある他の適当な培養細胞を用いることができる。

#### 3. 1. 6 血球吸着ウイルス否定試験

対照培養細胞の3. 1. 2に規定するものにモルモット血球を加えて観察するとき、血球吸着ウイルスの存在を認めてはならない。

#### 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

検体5mLについて3. 1. 3を、20mLについて3. 1. 4を、また、5mLについて3. 1. 5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、3. 1. 3及び3. 1. 5の準用においては、検体をあらかじめ型特異ポリオウイルス免疫血清で処理してウイルスを中和しておかなければならない。この

免疫血清は、サル以外の培養細胞で増殖したポリオウイルスを抗原とし、サル以外の動物を免疫して得られたのも用いる。

### 3. 2. 2 ろ過前単価バルクの試験

#### 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5 mLとしたものを試料とする。

#### 3. 2. 2. 2 外来性ウイルス等否定試験

##### 3. 2. 2. 2. 1 成熟マウス接種試験

5週齢のマウス20匹以上に、1匹当たり検体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、いずれの動物にもリンパ球性脈絡髄膜炎ウイルスその他の外来性ウイルスによる感染を認めてはならず、かつ、動物の80%以上は生き残らねばならない。

##### 3. 2. 2. 2. 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20匹以上に、1匹当たり検体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。この間、いずれの動物にもコクサッキーウイルスその他の外来性ウイルスによる感染を認めてはならず、かつ、動物の80%以上は生き残らねばならない。

##### 3. 2. 2. 2. 3 モルモット脳内接種試験

体重300～400 gのモルモット5匹以上に、1匹当たり検体0.1mLを脳内に注射して14日間観察する。この間、いずれの動物にも外来性ウイルスによる感染を認めてはならず、かつ、動物の80%以上は生き残らねばならない。

##### 3. 2. 2. 2. 4 モルモット腹腔内接種試験

体重300～400 gのモルモット5匹以上に、1匹当たり検体5 mLを腹腔内に注射して42日間観察する。この間、いずれの動物にも結核菌による感染を認めてはならず、かつ、動物の

80%以上は生き残らねばならない。

#### 3. 2. 2. 2. 5 ウサギ接種試験

体重1.5～2.5kgのウサギ10匹以上に、1匹当たり検体1mLを多数の部位に分けて皮内に、9mLを皮下にそれぞれ注射して21日間観察する。この間、いずれの動物にもBウイルスその他の外来性ウイルスによる感染を認めてはならず、かつ、動物の80%以上は生き残らねばならない。

### 3. 3 原液の試験

#### 3. 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. 3. 2 同定試験

それぞれの型特異ポリオウイルス免疫血清を用い、検体中のウイルスの型を同定する。

#### 3. 3. 3 ウイルス含量試験

検体を希釈して対数的等間隔の段階希釈を作る。各希釈を培養細胞にそれぞれ接種して培養観察するとき、検体1mLは、 $10^{7.5}$ CCID<sub>50</sub>以上のウイルスを含まなければならない。

#### 3. 3. 4 r c t / 40マーカー試験

検体及び同型の参照ウイルスを段階希釈し、試験管内又は平板培養細胞にそれぞれの希釈を接種して $36.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 及び $40.0 \pm 0.1^\circ\text{C}$ におけるウイルスの増殖能力の比率を求めるとき、I型ウイルスの場合は100万倍以上、II型及びIII型ウイルスの場合は共に10万倍以上の値を示さなければならない。ただし、 $40.0 \pm 0.1^\circ\text{C}$ におけるIII型ウイルスの試験管内培養は $40.3 \pm 0.1^\circ\text{C}$ で行うことができる。

また、同型の参照強毒ポリオウイルス又はこれと同等の毒力を持つ強毒ポリオウイルスについて同時に試験するとき、その増殖能力の比率は100倍以内でなければならない。

#### 3. 3. 5 dマーカー試験

検体及び同型の参照ウイルスをそれぞれ段階希釈したものを試

料としてdマーカー試験を行うとき、低濃度炭酸水素ナトリウムカンテン培地における増殖が高濃度炭酸水素ナトリウムカンテン培地における増殖に比して遅れ、共に100倍以上の差を示さなければならない。

この際、同型の参照強毒ポリオウイルス又はこれと同等の毒力を持つ強毒ポリオウイルスについて同時に試験するとき、上記の差は、10倍以下でなければならない。

### 3. 3. 6 神経毒力試験

#### 3. 3. 6. 1 材料

検体及び同型の参照ウイルスを用い、それぞれ1 mL中にウイルスは、 $10^{7.0}$ CCID<sub>50</sub>を含むように調製し、更に10, 100, 1000及び10000倍にそれぞれ段階希釈（以下「希釈」という。）する

#### 3. 3. 6. 2 試験

6週間以上の健康管理を終え体重1.5kg以上で、ツベルクリン反応が陰性のマカカ（*Macaca*）属のサルを試験動物とする。

なお、ウイルス接種前の各サル血清は1000CCID<sub>50</sub>以下の各型ポリオウイルスに対する中和抗体が血清希釈4倍で検出されてはならない。検体及び同型の参照ウイルスの接種、やむを得ない場合は、日を変えて行うことができるが、その間隔は長くとも3箇月を超えてはならない。

接種試験においては、検体及び参照ウイルスそれぞれについて、I, II型では、動物各11匹以上、III型では動物各18匹以上を1群とする。 $10^{7.5}$ ~ $10^{6.5}$ CCID<sub>50</sub>/mLまた必要に応じて他の1つ以上の適当な希釈について1群ずつを用い、1匹当たり0.1mLを腰髄灰白質内に注射する。

すべての動物は、注射後少なくとも18日間観察し、注射によって生じた機械的傷害による麻痺及びそれ以外の麻痺の発現等を記録する。

観察期間の終りに、各群の動物はそれぞれの80%以上が生き残っていなければならない。ただし、いずれの動物も接種ウイ

ルス又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。

なお、臨床的又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。

すべての動物の腰髄、頸髄、下位及び上位延髄並びに中脳について組織学的に検査する。この際、その腰髄灰白質に注射所見を認める動物について、病変を観察する。

### 3. 3. 6. 3 判定

すべての動物についての試験成績、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総合して比較評価するとき、検体と参照ウイルスとの間に明らかな差があってはならない。

## 3. 4 最終バルクの試験

### 3. 4. 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. 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 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. 2 ウイルス含量試験

それぞれの型特異ポリオウイルス免疫血清を用いて検体中の試験目的以外の型のウイルスを中和したものを試料とし、培養細胞を用いてそれぞれの型のウイルス含量を測定するとき、各型のウイルス含量は表示の記載と一致しなければならない。

### 3. 5. 3 熱安定性試験

37℃、48時間加温した小分製品と、-20℃以下に保存した小分製品の総ウイルス含量を比較定量する。加温による感染価の低下は、投与量当たり $10^{0.5}$ 以下でなければならない。

不活化ポリオワクチン（ソークワクチン）

1・2 （略）

3 試験

3. 1 培養細胞の試験

培養細胞のうち試験に必要な量を対照培養細胞とし、ウイルスを接種することなく、適当な条件で培養し観察する。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。また、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ができなくなることはあってはならない。

3. 2～3. 6 （略）

4 （略）

乾燥弱毒生麻しんワクチン

3. 5. 4 表示確認試験

培養細胞を用い、細胞変性及び抗ポリオウイルス免疫血清によるその中和によって行う。

4 貯法及び有効期間

貯法は、-20℃以下とする。

有効期間は、2年とする。

5 その他

5. 1 名称の変更

単価の製剤においては『I型経口生ポリオワクチン』ように、また、2価の製剤においては『I型・III型経口生ポリオワクチン』のように、その含有するウイルスの型名を名称に付ける。

5. 2 表示事項

1. ウイルス濃度

2. 経口投与に限る旨

5. 3 添付文書等記載事項

ウイルス培養に抗生物質を用いたときは、その名称及び分量

不活化ポリオワクチン（ソークワクチン）

1・2 （略）

3 試験

3. 1 培養細胞の試験

培養細胞の5%に当たる量又は500mL以上に相当する量を対照培養細胞とし、ウイルスを接種することなく、ウイルス培養と同等の条件で培養し観察する。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。また、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ができなくなることはあってはならない。

3. 2～3. 6 （略）

4 （略）

乾燥弱毒生麻しんワクチン

1 (略)

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。そのウイルス株を用いてマスターシードロット及びワーキングシードロットからなるシードロットシステムを構築する。製造にはワーキングシードロットを用いる。シードロットについて、3. 1及び3. 2の試験を行う。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・2. 1. 3 (略)

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。個別培養細胞について、3. 3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。個別培養細胞で培養したウイルス浮遊液を集めて個別ウイルス浮遊液とする。

個別ウイルス浮遊液について、3. 4. 1の試験を行う。個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. 4. 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. 5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

1 (略)

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。そのウイルス株を用いてマスターシードロット及びワーキングシードロットからなるシードロットシステムを構築する。製造にはワーキングシードロットを用いる。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・2. 1. 3 (略)

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。個別培養細胞で培養したウイルス浮遊液を集めて個別ウイルス浮遊液とする。

個別ウイルス浮遊液について、3. 2. 1の試験を行う。個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. 6の試験を行う。

### 3 試験

#### 3. 1 シードロット（マスターシードロット）の試験

マスターシードロットについて，3. 4. 1. 1を行う。

#### 3. 2 シードロット（ワーキングシードロット）の試験

ワーキングシードロットについて，3. 2. 1，3. 4. 1. 1，3. 4. 1. 2及び3. 5. 3を行う。

#### 3. 2. 1 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。

検体を適当な濃度に希釈して試料とする。

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。さらに，観察期間終了時に剖検を行うとき，試験動物の中樞神経組織に接種ウイルス又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。なお，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又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

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

（新設）

（新設）

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、観察期間中に異状を示してはならず、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。

ただし、過去の試験において、弱毒が確認された場合には、本試験を省くことができる。

### 3. 3 ニワトリ胚培養細胞の試験

個体別培養細胞のうち試験に必要な量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、適当な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つてはならない。

#### 3. 3. 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. 5. 2. 2を準用して試験するとき、適合しなければならない。

### 3. 4 ウイルス浮遊液の試験

#### 3. 4. 1 個体別ウイルス浮遊液の試験

##### 3. 4. 1. 1 (略)

##### 3. 4. 1. 2 外来性ウイルス等否定試験

3. 5. 2. 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. 4. 2 ろ過前ウイルス浮遊液の試験

##### 3. 4. 2. 1 (略)

### 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つてはならない。

#### 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. 2. 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 (略)

##### 3. 2. 1. 2 外来性ウイルス等否定試験

3. 3. 2. 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 (略)

### 3. 5 原液の試験

(略)

#### 3. 5. 1 (略)

#### 3. 5. 2 外来性ウイルス等否定試験

必要あれば、3. 4. 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. 5. 2. 1 動物接種試験

3. 5. 2. 1. 1～3. 5. 2. 1. 3 (略)

##### 3. 5. 2. 2 培養細胞接種試験

###### 3. 5. 2. 2. 1 ヒト培養細胞接種試験

試料10mL以上をヒト由来培養細胞に接種して、7日間培養  
後に継代培養して更に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. 5. 2. 2. 2 ニワトリ胚初代培養細胞接種試験

試料25mL以上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. 5. 2. 2. 3 ニワトリ腎初代培養細胞接種試験

試料5mL以上をニワトリ腎初代培養細胞に接種して、14日  
間観察する。さらに、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. 5. 2. 3 (略)

#### 3. 5. 3 (略)

### 3. 3 原液の試験

(略)

#### 3. 3. 1 (略)

#### 3. 3. 2 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. 2. 1 動物接種試験

3. 3. 2. 1. 1～3. 3. 2. 1. 3 (略)

##### 3. 3. 2. 2 培養細胞接種試験

###### 3. 3. 2. 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. 2. 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. 2. 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. 2. 3 (略)

#### 3. 3. 3 (略)

(削る)

### 3. 3. 4 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、試験動物の中樞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、観察期間中に異状を示してはならず、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試験の成績、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

3. 5. 4 ウイルス含量試験

3. 7. 3を準用して、ウイルス含量を測定する。

3. 6 最終バルクの試験

3. 6. 1 (略)

3. 6. 2 ウイルス含量試験

3. 7. 3を準用して、ウイルス含量を測定する。

3. 6. 3 (略)

3. 7 小分製品の試験

3. 7. 1～3. 7. 4 (略)

4・5 (略)

(削る)

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. 5 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 (略)

3. 4. 2 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. 3 (略)

3. 5 小分製品の試験

3. 5. 1～3. 5. 4 (略)

4・5 (略)

乾燥弱毒生麻しんおたふくかぜ風しん混合ワクチン

1 本質及び性状

本剤は、弱毒生麻しんウイルス（以下「麻しんウイルス」という。）弱毒生ムンプスウイルス（以下「ムンプスウイルス」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, 乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン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, 乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン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，乾燥弱毒生おたふくかぜ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 個別別培養細胞試験

乾燥弱毒生麻しんワクチン3. 1，乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン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，乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン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，乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン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 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. 2 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. 3 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

乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン

1 (略)

2 製 法

2. 1・2. 2 (略)

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当量ずつ混合し、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

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中のウイルス量をPFU, FFU又はCCID<sub>50</sub>で測定するとき、麻しんウイルス及びムンプスウイルスの値は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

ウイルス培養に抗生物質又は着色剤を用いた場合、それらの名称及び分量

乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン

1 (略)

2 製 法

2. 1・2. 2 (略)

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当量ずつ混合し、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. 6の試験を行う。

3. 1 シードロット（マスターシードロット）の試験  
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 シードロット（ワーキングシードロット）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 個体別培養細胞試験  
 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 ウイルス浮遊液の試験  
 乾燥弱毒生麻しんワクチン3. 4及び乾燥弱毒生風しんワクチン3. 4をそれぞれ準用する。

3. 5 原液の試験  
 乾燥弱毒生麻しんワクチン3. 5及び乾燥弱毒生風しんワクチン3. 5をそれぞれ準用する。

3. 6 最終バルクの試験

3. 6. 1 (略)

3. 6. 2 ウイルス含量試験  
3. 7. 3を準用して，ウイルス含量を測定する。

3. 6. 3 (略)

3. 7 小分製品の試験

3. 7. 1～3. 7. 4 (略)

4・5 (略)

乾燥まむしウマ抗毒素

1 (略)

2 製法

2. 1 (略)

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。

(新設)

(新設)

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 (略)

3. 4. 2 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. 3 (略)。

3. 5 小分製品の試験

3. 5. 1～3. 5. 4 (略)

4・5 (略)

乾燥まむしウマ抗毒素 (乾燥まむし抗毒素)

1 (略)

2 製法

2. 1 (略)

## 2. 2 原 液

### 2. 2. 1 粗抗毒素液

免疫した動物の血漿又は血清を集めてその1 mL中に抗毒素の抗致死価及び抗出血価をそれぞれ100単位以上を含むとき，これを粗抗毒素液とする。

### 2. 2. 2 (略)

### 2. 3 (略)

## 3 試 験

### 3. 1 (略)

### 3. 2 小分製品の試験 (略)

### 3. 2. 1～3. 2. 6 (略)

### 3. 2. 7 力価試験 (略)

#### 3. 2. 7. 1 (略)

#### 3. 2. 7. 2 抗出血価測定

##### 3. 2. 7. 2. 1 (略)

##### 3. 2. 7. 2. 2 試験

標準品を希釈して，0.1 mL中に1.0単位を中心に試験精度を考慮した適当な間隔濃度単位を含む5段階希釈（以下「標準希釈」という。）を作る。また，検体を希釈して，同様にした希釈（以下「被検希釈」という。）を作る。

さらに，まむし試験毒素（出血）を希釈して，0.1 mL中に1試験毒素量を含む液（以下「毒素希釈」という。）を作る。

標準希釈及び被検希釈のそれぞれと毒素希釈との等量ずつを正確に採り，よく混ぜて1時間置く。体重2.0～3.0 kgのウサギ2匹以上に，各混合液0.2 mLをそれぞれ異なった場所の皮内に注射する。1混合液について少なくとも2箇所を用いる。約24時間後に動物を麻酔死させ，皮膚を剥ぎ，その裏側

## 2. 2 原 液

### 2. 2. 1 粗抗毒素液

免疫した動物の血漿又は血清を集めてその1 mL中に抗毒素の抗致死価及び抗出血価をそれぞれ100単位以上を含む，かつ，一般試験法の無菌試験法及び発熱試験法にそれぞれ適合するとき，これを粗抗毒素液とする。

### 2. 2. 2 (略)

### 2. 3 (略)

## 3 試 験

### 3. 1 (略)

### 3. 2 小分製品の試験 (略)

### 3. 2. 1～3. 2. 6 (略)

### 3. 2. 7 力価試験 (略)

#### 3. 2. 7. 1 (略)

#### 3. 2. 7. 2 抗出血価測定

##### 3. 2. 7. 2. 1 (略)

##### 3. 2. 7. 2. 2 試験

標準品を希釈して，0.1 mL中に1.0単位を中心に試験精度を考慮した適当な間隔濃度単位を含む5段階希釈（以下「標準希釈」という。）を作る。また，検体を希釈して，同様にした希釈（以下「被検希釈」という。）を作る。

更に，まむし試験毒素（出血）を希釈して，0.1 mL中に1試験毒素量を含む液（以下「毒素希釈」という。）を作る。

標準希釈及び被検希釈のそれぞれと毒素希釈との等量ずつを正確に採り，よく混ぜて1時間置く。体重2.0～3.0 kgのウサギに，各混合液0.2 mLをそれぞれ異なった場所の皮内に注射する。1混合液について少なくとも2箇所を用いる。約24時間後に動物を麻酔死させ，皮膚を剥ぎ，その裏側から注射局所の反応を観察し出血斑の大きさを測る。

から注射局所の反応を観察し出血斑の大きさを測る。

3. 2. 7. 2. 3 (略)

3. 2. 8 (略)

4 有効期間  
(略)

5 (略)

#### 5 価経口弱毒生ロタウイルスワクチン

1・2 (略)

3 試験

3. 1 培養細胞の試験

培養細胞のうち試験に必要な量を対照培養細胞とする。対照培養細胞を、ウイルスを接種することなく、ウイルス培養と同等の条件で培養するとき、80%以上が使用可能であることを確認する。確認された細胞について3. 1. 1の試験を行う。

また、培養終了時の細胞上清について3. 1. 2及び3. 1. 3の試験を行う。

(削る)

3. 1. 1～3. 1. 3 (略)

3. 2～3. 5 (略)

4 (略)

(削る)

3. 2. 7. 2. 3 (略)

3. 2. 8 (略)

4 貯法及び有効期間  
(略)

5 (略)

#### 5 価経口弱毒生ロタウイルスワクチン

1・2 (略)

3 試験

3. 1 培養細胞の試験

培養細胞のうち試験に必要な量を対照培養細胞とし、3. 1. 1の試験を行う。

また、対照培養細胞を、ウイルスを接種することなく、ウイルス培養と同等の条件で培養するとき、80%以上が使用可能であることを確認する。確認された細胞について3. 1. 2の試験を行う。

さらに、培養終了時の細胞上清について3. 1. 3及び3. 1. 4の試験を行う。

3. 1. 1 細胞株の確認試験

細胞のアイソザイム分析又はDNA配列分析を実施するとき、オナガザル属のサル由来の細胞と同定されなければならない。

3. 1. 2～3. 1. 4 (略)

3. 2～3. 5 (略)

4 (略)

#### ワイル病秋やみ混合ワクチン

1 本質及び性状

本剤は、不活化したワイル病レプトスピラ、秋やみAレプトスピラ、秋やみBレプトスピラ及び秋やみCレプトスピラ（以下各「レプトスピラ」という。）を含む液剤である。

必要あれば、1種以上の秋やみレプトスピラを除いた製剤とすることができる。

## 2 製法

### 2.1 原材料

#### 2.1.1 製造用株

適当な血清型性状を備え、かつ、良好な免疫原性を持つことが知られたそれぞれのレプトスピラ株を用いる。

製造用株は、コルトフ培地又はこれと同等の適当な培地に継代して保存する。

#### 2.1.2 培地

コルトフ培地、又はこれと同等の適当な培地を用いる。

### 2.2 原液

#### 2.2.1 レプトスピラ浮遊液

培養終了時、鏡検及び適当な培養法によって検査して、雑菌の混入を認めない培養を用いる。

#### 2.2.2 洗浄及び不活化

遠心してレプトスピラを集め、緩衝性の生理食塩液等で洗浄し再浮遊する。

不活化はホルムアルデヒド添加法その他適当な方法によって行う。

これらの操作の終わったレプトスピラ浮遊液を原液とする。

原液について、3.1の試験を行う。

### 2.3 最終バルク

それぞれの原液を緩衝性の生理食塩液等で希釈混合し、1 mL中に各レプトスピラがおよそ次のように含まれるようにして作る。ただし、レプトスピラの含量は3.1.2の測定値による。適当な保存剤を用いことができる。

ウイルス病レプトスピラ5.0億個

秋やみAレプトスピラ2.5億個

秋やみBレプトスピラ2.5億個

秋やみCレプトスピラ2.5億個

### 3 試 験

#### 3. 1 原液の試験

##### 3. 1. 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ぬ。

##### 3. 1. 2 レプトスピラ数測定試験

レプトスピラの再浮遊後24時間以内に暗視野鏡検法により、又は一般試験法の光学濁度測定法を準用して測定する。

後者の場合には、あらかじめ暗視野鏡検法等により1 mL中のレプトスピラ含有数を測定した浮遊液の示す吸光度を参考とする。

##### 3. 1. 3 不活化試験

コルトフ培地4.5 mLを入れた試験管3本以上を用い、1本当たり検体0.5 mLを植えて29±1℃に14日間以上置いた後、各試験管の内容を暗視野鏡検等により試験するとき、生菌の存在を認めてはならぬ。また、検体を0.013 mol/Lリン酸塩緩衝塩化ナトリウム液(pH7.0)で希釈し、1 mL中にレプトスピラ20億個を含むようにしたものを試料として3.2.7モルモットを用いた不活化試験を準用して試験するとき、適合しなければならぬ。

#### 3. 2 小分製品の試験

小分製品について、次の試験を行う。

##### 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、6.8～7.4でなければならぬ。

##### 3. 2. 2 たん白窒素含量試験

一般試験法のたん白窒素定量法を準用して試験するとき、1 mL中100µg以下でなければならぬ。

##### 3. 2. 3 保存剤含量試験

保存剤としてチメロサルを用いる場合は、一般試験法のチメロサル定量法を準用して試験するとき、適合しなければならぬ。またフェノールを用いる場合は、フェノール定量法を準用して試験するとき、適合しなければならぬ。

3. 2. 4 ホルムアルデヒド含量試験

一般試験法のホルムアルデヒド定量法を準用して試験するとき、0.01w/v%以下でなければならない。

3. 2. 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. 2. 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. 2. 7 不活化試験

コルトフ培地4.5mLを入れた試験管3本以上を用い、1本当たり検体0.5mLを植えて29±1℃に14日間以上置いた後、各試験管の内容を暗視野鏡検等により試験するとき、生菌の存在を認めてはならない。また、体重300～400gのモルモット2匹以上を用い、1匹当たり検体5mLを腹腔内に注射して14日間観察する。この間、いずれの動物も発熱、黄疸、結膜充血又は著しい体重減少若しくはその他の異常を示してはならない。

3. 2. 8 含有レプトスピラ同定試験

マウス又はモルモットを用いて試験する。

3. 2. 8. 1 マウス法

8週齢のマウス10匹以上を用い1匹当たり検体0.1mLを1回腹腔内に注射する。

4～5週後に、それぞれ動物から採血し、その血清について本剤に含まれる各レプトスピラ参照株（凝集試験用）培養浮遊液を用い凝集試験行うとき、いずれも8倍以上の凝集価を示さねばならない。

3. 2. 8. 2 モルモット法

体重300～400gのモルモット4匹以上を用い1匹当たり検体1mLずつを2回1週間間隔で皮下に注射する。第2回注射の14日後に、それぞれ動物から採血し、その血清について本剤に含まれる各レプトスピラの参照株（凝集試験用）の培養浮遊液を

用い凝集試験行うとき、いずれも陽性の反応を示さねばならない。

### 3. 2. 9 力価試験

マウスを用いる血中凝集価測定法又はモルモットを用いる腹腔内直接攻撃法によって試験する。

#### 3. 2. 9. 1 血中凝集価測定法

##### 3. 2. 9. 1. 1 材料

検体、参照ウイルス病秋やみ混合ワクチン（以下「参照品」という。）及び参照レプトスピラ（凝集試験用）を用いる。

検体及び参照品の希釈は、0.013mol/Lリン酸塩緩衝塩化ナトリウム液（pH7.0）による。

##### 3. 2. 9. 1. 2 試験

検体及び参照品をそれぞれ希釈し、対数的等間隔の段階希釈を作る。

8週齢のマウス10匹以上を1群とし、検体及び参照品の各希釈に1群ずつを用い、1匹当たり1.0mLを1回腹腔内に注射する。免疫注射の4～5週後に、それぞれの動物から採血し、参照ウイルス病レプトスピラ（凝集試験用）に対する血中凝集素価を測定する。

##### 3. 2. 9. 1. 3 判定

試験の成績を統計学的に処理して比較するとき、検体の力価は、3単位以上でなければならない。

#### 3. 2. 9. 2 腹腔内直接攻撃法

##### 3. 2. 9. 2. 1 材料

検体及び参照ウイルス病レプトスピラ（攻撃試験用、以下「攻撃用株」という。）を用いる。

体重300～400gのモルモットに攻撃用株を接種し、6～8日後に定型的な黄疸等の症状を示した動物のへい死直前に採った肝臓に0.013mol/Lリン酸塩緩衝塩化ナトリウム液（pH7.0）を加えて磨砕して10w/v%乳剤を作り、1900gで30分間遠心して上清を採る。これを更に10倍に希釈したものを

- 1・2 (略)
- 3 試験
- 3.1 (略)
- 3.2 製剤の試験
- 3.2.1 (略)

人全血液

攻撃用レプトスピラ浮遊液とする。

3.2.9.2.2 試験

体重300～400 g のモルモット 8 匹以上を用い、1 匹当たり検体 1 mL ずつを 2 回 1 週間間隔で皮下に注射する。第 2 回注射の 14 日後に、1 匹当たり攻撃用レプトスピラ浮遊液 1 mL を腹腔内に注射して 14 日間観察する。対照として別の体重 400～600 g のモルモット 8 匹以上に 1 匹当たり攻撃用レプトスピラ浮遊液 1 mL を腹腔内に注射して観察するとき、動物は、定型的な黄疸等の症状を示して 6～8 日後にへい死しなければならぬ。

3.2.9.2.3 判定

免疫動物の 80% 以上が生き残らなければならぬ。

3.2.10 表示確認試験

本剤に含まれるいずれかのレプトスピラに対する免疫血清を用い、凝集反応又は沈降反応によって行う。

4 貯法及び有効期間

有効期間は、1 年とする。

5 その他

5.1 名称の変更

いずれかの型の秋やみレプトスピラを含まない製剤にあつては、次のようにその名称を変更する。

『ワイル病ワクチン』（秋やみレプトスピラを含まない場合）

『ワイル病秋やみ A・B 混合ワクチン』（秋やみ C レプトスピラを含まない場合）

人全血液

- 1・2 (略)
- 3 試験
- 3.1 (略)
- 3.2 製剤の試験
- 3.2.1 (略)

### 3. 2. 2 無菌試験

500本につき、少なくとも1本の割合で抽出した検体について、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、表1の培地それぞれについて、1容器当たりの接種量は10mL、1容器当たりの培地数は2本、培地への接種は5mLずつ2本とする。この際、検体は、有効期間を過ぎたもの、又は生物由来原料基準・血液製剤総則の梅毒血清学的検査に適合しない等の理由によって、本剤としては使用できないものを用いることができる。

なお、培地は、液状チオグリコール酸培地の代わりに変法チオグリコール酸培地を用いることができる。

#### 4・5 (略)

(略)

#### 解凍人赤血球液

#### 1・2 (略)

#### 3 製剤の試験

#### 3. 1 (略)

#### 3. 2 総ヘモグロビン含量試験

一般試験法ヘモグロビン定量法又はこれと同等の方法により測定するとき、総ヘモグロビン量は、200mL全血採血由来当たり12g以上でなければならない。なお、測定機器を用いる場合は、適格性が確認された機器を用いること。

#### 3. 3 (略)

#### 4・5 (略)

#### 新鮮凍結人血漿

#### 1・2 (略)

#### 3 製剤の試験

3. 2については、500本につき少なくとも1本の割合で抽出

### 3. 2. 2 無菌試験

100本につき、少なくとも1本の割合で抽出した検体について、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、表1の培地それぞれについて、1容器当たりの接種量は10mL、1容器当たりの培地数は2本、培地への接種は5mLずつ2本とする。この際、検体は、有効期間を過ぎたもの、又は生物由来原料基準・血液製剤総則の梅毒血清学的検査に適合しない等の理由によって、本剤としては使用できないものを用いることができる。

なお、培地は、液状チオグリコール酸培地の代わりに変法チオグリコール酸培地を用いることができる。

#### 4・5 (略)

(略)

#### 解凍人赤血球液

#### 1・2 (略)

#### 3 製剤の試験

#### 3. 1 (略)

#### 3. 2 総ヘモグロビン含量試験

一般試験法ヘモグロビン定量法又はこれと同等の方法により測定するとき、総ヘモグロビン量は、200mL全血採血由来当たり14g以上でなければならない。なお、測定機器を用いる場合は、適格性が確認された機器を用いること。

#### 3. 3 (略)

#### 4・5 (略)

#### 新鮮凍結人血漿

#### 1・2 (略)

#### 3 製剤の試験

3. 2及び3. 3については、500本につき少なくとも1本の

した検体について、次の試験を行う。

ただし、検体は、有効期間を過ぎたもの、又は生物由来原料基準・血液製剤総則の梅毒血清学的検査に適合しない等の理由によって、本剤として使用できないものを用いることができる。

3. 1 (略)

3. 2 凝固試験

検体0.1mLを試験管に採り、37℃で、トロンボプラスチン液0.1mL及び0.025mol/L塩化カルシウム試液0.1mLを加えた後、フィブリン凝塊の析出するまでの時間測定するか、又はこれと同等の方法により測定するとき、フィブリン凝塊の析出時間は、20秒以下でなければならない。なお、測定機器を用いる場合は、適格性が確認された機器を用いること。

3. 3 無菌試験

人全血液3. 2. 2を準用する。

4・5 (略)

#### 人血小板濃厚液

1・2 (略)

3 製剤の試験

3. 2及び3. 3については、適宜抽出した検体について次の試験を行う。

ただし、検体は、有効期間を過ぎたもの、又は生物由来原料基準・血液製剤総則の梅毒血清学的検査に適合しない等の理由によって、本剤として使用できないものを用いることができる。

3. 1～3. 3 (略)

3. 4 無菌試験

人全血液3. 2. 2を準用する。

割合で抽出した検体について、次の試験を行う。

ただし、検体は、有効期間を過ぎたもの、又は生物由来原料基準・血液製剤総則の梅毒血清学的検査に適合しない等の理由によって、本剤として使用できないものを用いることができる。

3. 1 (略)

3. 2 凝固試験

検体0.1mLを試験管に採り、37℃で、トロンボプラスチン液0.1mL及び0.025mol/L塩化カルシウム試液0.1mLを加えた後、フィブリン凝塊の析出するまでの時間測定する。以上の操作方法又はこれと同等の方法により測定する。フィブリン凝塊の析出時間は、20秒以下でなければならない。なお、測定機器を用いる場合は、適格性が確認された機器を用いること。

3. 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。ただし、表1の培地それぞれについて、1容器あたりの接種量は10mL、1容器あたりの培地数は2本、培地への接種は5mLずつ2本とする。

4・5 (略)

#### 人血小板濃厚液

1・2 (略)

3 製剤の試験

3. 2及び3. 3については、適宜抽出した検体について、3. 4については、500本につき少なくとも1本の割合で抽出した検体について次の試験を行う。

ただし、検体は、有効期間を過ぎたもの、又は生物由来原料基準・血液製剤総則の梅毒血清学的検査に適合しない等の理由によって、本剤として使用できないものを用いることができる。

3. 1～3. 3 (略)

3. 4 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

4・5 (略)

(略)

乾燥人フィブリノゲン

1・2 (略)

3 小分製品の試験

3. 1～3. 8 (略)

3. 9 力価試験

検体に適当な緩衝液を加えて凝固性たん白質濃度が1 w/v % になるようにしたものを試料とする。

トロンビンを生理食塩液を用い1 mL当たり10単位に調製した液の0.1 mLを試料0.9 mLに加えるとき、60秒以内に凝固しなければならない。ただし、この全操作は20～30℃で行い、操作中の温度の変化は1℃以内でなければならない。

4 有効期間

(略)

5 (略)

乾燥濃縮人プロトロンビン複合体

1・2 (略)

3 小分製品の試験

3. 1～3. 7 (略)

3. 8 力価試験

(略)

3. 8. 1 血液凝固第Ⅱ因子の力価試験

検体及び人血液凝固第Ⅱ因子国際標準品又は国際標準品に対し値付けされた標準物質に、それぞれ、ヒト血清アルブミンを含

ればならない。ただし、表1の培地それぞれについて、1容器当たりの接種量は10 mL、1容器当たりの培地数は2本、培地への接種は5 mLずつ2本とする。

4・5 (略)

(略)

乾燥人フィブリノゲン

1・2 (略)

3 小分製品の試験

3. 1～3. 8 (略)

3. 9 力価試験

検体に適当な緩衝液を加えて凝固性たん白質濃度が1 w/v % になるようにしたものを試料とする。

トロンビン10単位を生理食塩液1 mLに溶かした液の0.1 mLを試料0.9 mLに加えるとき、60秒以内に凝固しなければならない。ただし、この全操作は20～30℃で行い、操作中の温度の変化は1℃以内でなければならない。

4 貯法及び有効期間

(略)

5 (略)

乾燥濃縮人プロトロンビン複合体

1・2 (略)

3 小分製品の試験

3. 1～3. 7 (略)

3. 8 力価試験

(略)

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

む適当な緩衝液を加え、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。

### 3. 8. 2 血液凝固第Ⅶ因子の力価試験

検体及び人血液凝固第Ⅶ因子国際標準品又は国際標準品に対して値付けされた標準物質に、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

検体及び人血液凝固第Ⅸ因子国際標準品、国内標準品又はいずれかの標準品に対して値付けされた標準物質に、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

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。

### 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

検体及び人血液凝固第X因子国際標準品又は国際標準品に対して値付けされた標準物質に、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

検体及びプロテインC国際標準品又は国際標準品に対して値付けされた標準物質に、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

検体及びプロテインS国際標準品又は国際標準品に対して値付けされた標準物質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。

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

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 有効期間

(略)

5 (略)

(削る)

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

(略)

5 (略)

乾燥人血液凝固第Ⅷ因子

1 本質及び性状

本剤は、ヒト血漿中の血液凝固第Ⅷ因子（以下「第Ⅷ因子」という）を含む乾燥製剤である。溶剤を加えるとき、淡黄色ないし黄色の混濁した液剤となる。

2 製法

2. 1 原血漿

通常、2人分以下の血漿を集めてこれ原血漿とする。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。

2. 2 分画及び乾燥

第Ⅷ因子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、第Ⅷ因子を含む画分を集め、これを適当な液を用いて溶かし、試験用原画分液を一部残し、小分容器に移し凍結乾燥する。

試験用原画分について、3. 1の試験を行う。

3 試験

3. 1 試験用原画分液の試験

3. 2. 4を準用する。ただし、適当な液を用いて小分製品の濃度と同等になるようにしたものを試料とする。

3. 2 製品の試験

同一の条件で乾燥された製品群ごとについて、又は少なくとも100本につき1本の割合で抽出した検体について、次の試験を行う。

### 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 たん白質含量試験

一般試験法のたん白窒素定量法を準用して試験するとき、1国際単位当たり20mg以下でなければならない。

### 3. 2. 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. 4 力価試験

検体並びに人血液凝固第Ⅷ因子国内標準品及び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2倍段階希釈し、検体希釈液及び標準希釈液とする。検体希釈液及び標準希釈液のそれぞれ0.1mLを正確に採り、第Ⅷ因子欠乏ヒト血漿0.1mL、活性化部分トロンボプラスチン液0.1mLを順次正確に加えて軽く振り混ぜる。この液を直ちに36.5～37.5℃で一定時間正確に加温して活性化した後、0.025mol/L塩化カルシウム試液0.1mLを正確に加え、凝固時間を測定する。以上は用手法の場合の操作方法であり、測定機器を用いる場合は、適格性が確認された機器を用いること。試験の成績から検体1mL中の第Ⅷ因子活性を求めるとき、2国際単位以上であり、かつ、表示量の80%以上でなければならない。

## 4 貯法及び有効期間

有効期間は、1年とする。

## 5 その他

### 5. 1 表示事項

1. 溶解後1mL中の第Ⅷ因子の含量
2. 溶解後1時間以内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、注射用水又は生理食塩液とする。

### 乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子

#### 1 本質及び性状

本剤は、ヒト血漿中の血液凝固第Ⅷ因子（以下「第Ⅷ因子」という。）を含む乾燥製剤である。溶剤を加えるとき、無色ないし淡黄色の澄明又はわずかに混濁した液剤となる。

#### 2 (略)

#### 3 小分製品の試験

##### 3. 1～3. 7 (略)

##### 3. 8 力価試験

検体並びに人血液凝固第Ⅷ因子国際標準品、国内標準品又はいずれかの標準品に対して値付けされた標準物質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と、血液凝固第Ⅷ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及び操作方法を用いること。試験の成績から検体1mL中の第Ⅷ因子活性を求めるとき、10国際単位以上であり、かつ、表示量の80%以上でなければならない。

#### 4 有効期間

(略)

#### 5 (略)

### 乾燥人血液凝固第Ⅸ因子複合体

#### 1・2 (略)

#### 3 小分製品の試験

##### 3. 1～3. 3 (略)

##### 3. 4 活性化凝固因子否定試験

### 乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子

#### 1 本質及び性状

本剤は、ヒト血漿中の血液凝固第Ⅷ因子（以下「第Ⅷ因子」という。）を含み、凝固性たん白質その他のたん白質の含量が少ない乾燥製剤である。溶剤を加えるとき、無色ないし淡黄色の澄明又はわずかに混濁した液剤となる。

#### 2 (略)

#### 3 小分製品の試験

##### 3. 1～3. 7 (略)

##### 3. 8 力価試験

検体並びに人血液凝固第Ⅷ因子国内標準品及び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2倍段階希釈し、検体希釈液及び標準希釈液とする。検体希釈液及び標準希釈液のそれぞれ0.1mLを正確に採り、第Ⅷ因子欠乏ヒト血漿0.1mL、活性化部分トロンボプラスチン液0.1mLを順次正確に加えて軽く振り混ぜる。この液を直ちに36.5～37.5℃で一定時間正確に加温して活性化した後、0.025mol/L塩化カルシウム試液0.1mLを正確に加え、凝固時間を測定する。以上は用手法の場合の操作方法であり、測定機器を用いる場合は、適格性が確認された機器を用いること。試験の成績から検体1mL中の第Ⅷ因子活性を求めるとき、10国際単位以上であり、かつ、表示量の80%以上でなければならない。

#### 4 貯法及び有効期間

(略)

#### 5 (略)

### 乾燥人血液凝固第Ⅸ因子複合体

#### 1・2 (略)

#### 3 小分製品の試験

##### 3. 1～3. 3 (略)

##### 3. 4 活性化凝固因子否定試験

検体0.4mLを直径12mmの試験管に採り，1%フィブリノゲン溶液0.4mLを加えてかき混ぜた後37℃の恒温槽中に立ててこれを測定を開始時間とし，以後約15分ごとに凝固の有無を観察し，凝固の始まった時間を終末点としてこれをフィブリノゲン凝固時間とするとき，フィブリノゲン凝固時間は2時間以上である。

3. 5～3. 7 (略)

### 3. 8 力価試験

検体及び人血液凝固第IX因子国際標準品，国内標準品又はいずれかの標準品に対して値付けされた標準物質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と，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及び操作方法を用いること。試験の成績から検体1mL中の第IX因子活性を求めるとき，10国際単位以上であり，かつ，表示量の80%以上でなければならない。

### 4 有効期間

(略)

5 (略)

### 乾燥濃縮人血液凝固第IX因子

1 (略)

### 2 製法

2. 1～2. 2 (略)

### 2. 3 最終バルク及び小分

原画分に適当な安定剤，等張化剤等を加えて最終バルクを作り，分注，凍結乾燥する。

### 3 小分製品の試験

検体0.4mLを12×105mmの試験管に採り，1%フィブリノゲン溶液0.4mLを加えてかき混ぜた後37℃の恒温槽中に立ててこれを測定を開始時間とし，以後約15分ごとに凝固の有無を観察し，凝固の始まった時間を終末点としてこれをフィブリノゲン凝固時間とするとき，フィブリノゲン凝固時間は2時間以上である。

3. 5～3. 7 (略)

### 3. 8 力価試験

検体並びに人血液凝固第IX因子国内標準品及び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2倍段階希釈し，検体希釈液及び標準希釈液とする。検体希釈液及び標準希釈液のそれぞれ0.1mLを正確に採り，第IX因子欠乏ヒト血漿0.1mL，活性化部分トロンボプラスチン液0.1mLを順次正確に加えて軽く振り混ぜる。この液を直ちに36.5～37.5℃で一定時間正確に加温して活性化した後，0.025mol/L塩化カルシウム試液0.1mLを正確に加え，凝固時間を測定する。以上は用手法の場合の操作方法であり，測定機器を用いる場合は，適格性が確認された機器を用いること。試験の成績から検体1mL中の第IX因子活性を求めるとき，10国際単位以上であり，かつ，表示量の80%以上でなければならない。

### 4 貯法及び有効期間

(略)

5 (略)

### 乾燥濃縮人血液凝固第IX因子

1 (略)

### 2 製法

2. 1～2. 2 (略)

### 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，凍結乾燥する。

### 3 小分製品の試験

3. 1～3. 8 (略)

3. 9 血液凝固第Ⅱ，Ⅶ及びⅩ因子否定試験

血液凝固第Ⅱ因子を測定する場合は、正常ヒト血漿及び検体の希釈液一定量をそれぞれ試験管に採り、血液凝固第Ⅱ因子を欠く血漿一定量を加え、37℃で混和し、十分活性化した後、塩化カルシウムを含む組織トロンボプラスチン溶液一定量を加え、凝固時間を測定する。

血液凝固第Ⅶ因子を測定する場合は、血液凝固第Ⅱ因子を欠く血漿を血液凝固第Ⅶ因子を欠く血漿に換えて測定する。

血液凝固第Ⅹ因子を測定する場合は、血液凝固第Ⅱ因子を欠く血漿を血液凝固第Ⅹ因子を欠く血漿に換えて測定する。

凝固時間の測定は、適格性が確認された機器及び操作方法を用いて行うこと。

試験の成績から検体 1 mL中の血液凝固第Ⅱ，Ⅶ及びⅩ因子含量は、各々第Ⅸ因子 1 国際単位あたり正常ヒト血漿の0.01倍以下でなければならない。

4 有効期間

(略)

5 (略)

乾燥濃縮人血液凝固Ⅹ因子加活性化第Ⅶ因子

1・2 (略)

3 小分製品の試験

3. 1～3. 5 (略)

3. 6 力価試験

3. 6. 1 活性化血液凝固第Ⅶ因子の力価試験

検体及び活性化人血液凝固第Ⅶ因子国際標準品又は国際標準品に対して値付けされた標準物質をヒト血清アルブミンを含む適当な緩衝液で希釈し、検体希釈液及び標準希釈液とする。検体希釈液及び標準希釈液のそれぞれ一定量を正確に採り、一定量の血液凝固第Ⅶ因子欠乏ヒト血漿を正確に加え、36.5～37.5℃で一定時

3. 1～3. 8 (略)

3. 9 血液凝固第Ⅱ，Ⅶ及びⅩ因子否定試験

血液凝固第Ⅱ因子を測定する場合は、10人以上を混合した正常ヒト血漿及び検体の2倍段階希釈液0.1mLをそれぞれ試験管に採り、血液凝固第Ⅱ因子を欠く血漿0.1mLを加え、37℃で混和し、十分活性化した後0.0125mol/L塩化カルシウムを含む組織トロンボプラスチン溶液0.2mLを加え、凝固時間を測定する。

血液凝固第Ⅶ因子を測定する場合は、血液凝固第Ⅱ因子を欠く血漿を血液凝固第Ⅶ因子を欠く血漿に換えて測定する。

血液凝固第Ⅹ因子を測定する場合は、血液凝固第Ⅱ因子を欠く血漿を血液凝固第Ⅹ因子を欠く血漿に換えて測定する。

試験の成績から検体 1 mL中の血液凝固第Ⅱ，Ⅶ及びⅩ因子含量を求めるとき、各々第Ⅸ因子 1 国際単位あたり正常ヒト血漿の0.01倍以下でなければならない。

4 貯法及び有効期間

(略)

5 (略)

乾燥濃縮人血液凝固Ⅹ因子加活性化第Ⅶ因子

1・2 (略)

3 小分製品の試験

3. 1～3. 5 (略)

3. 6 力価試験

3. 6. 1 活性化血液凝固第Ⅶ因子の力価試験

検体及び活性化人血液凝固第Ⅶ因子国際標準品又は参照品をヒト血清アルブミンを含む適当な緩衝液で希釈し、検体希釈液及び標準希釈液とする。検体希釈液及び標準希釈液のそれぞれ一定量を正確に採り、一定量の血液凝固第Ⅶ因子欠乏ヒト血漿を正確に加え、36.5～37.5℃で一定時間正確に加温した後、一定量のトロ

間正確に加温した後，一定量のトロンボプラスチン液を正確に加え，凝固時間を測定する．検体希釈液及び標準希釈液の凝固時間から検体の力価を求める．以上は用手法の場合の操作方法であり，測定機器を用いる場合は，適格性が確認された機器を用いること．試験の成績から検体 1 mL中の活性化血液凝固第Ⅶ因子活性を求めるとき，20000～40000国際単位でなければならない．

### 3. 6. 2 血液凝固第 X 因子の力価試験

検体及び人血液凝固第 X 因子国際標準品又は国際標準品に対して値付けされた標準物質をヒト血清アルブミンを含む適当な緩衝液で希釈し，検体希釈液及び標準希釈液とする．検体希釈液及び標準希釈液のそれぞれ一定量を正確に採り，一定量の血液凝固第 X 因子欠乏ヒト血漿，活性化部分トロンボプラスチン液を順次正確に加え，36.5～37.5℃で一定時間正確に加温した後，一定量の塩化カルシウム液を正確に加え，凝固時間を測定する．検体希釈液及び標準希釈液の凝固時間から検体の力価を求める．以上は用手法の場合の操作方法であり，測定機器を用いる場合は，適格性が確認された機器を用いること．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，800～1200国際単位でなければならない．

3. 7 (略)

4 有効期間  
(略)

5 (略)

人免疫グロブリン

1・2 (略)

3 小分製品の試験  
(略)

3. 1～3. 3 (略)

3. 4 同定試験

ンボプラスチン液を正確に加え，凝固時間を測定する．検体希釈液及び標準希釈液の凝固時間から検体の力価を求める．以上は用手法の場合の操作方法であり，測定機器を用いる場合は，適格性が確認された機器を用いること．試験の成績から検体 1 mL中の活性化血液凝固第Ⅶ因子活性を求めるとき，20000～40000国際単位でなければならない．

### 3. 6. 2 血液凝固第 X 因子の力価試験

検体及び人血液凝固第 X 因子国際標準品又は参照品をヒト血清アルブミンを含む適当な緩衝液で希釈し，検体希釈液及び標準希釈液とする．検体希釈液及び標準希釈液のそれぞれ一定量を正確に採り，一定量の血液凝固第 X 因子欠乏ヒト血漿，活性化部分トロンボプラスチン液を順次正確に加え，36.5～37.5℃で一定時間正確に加温した後，一定量の塩化カルシウム液を正確に加え，凝固時間を測定する．検体希釈液及び標準希釈液の凝固時間から検体の力価を求める．以上は用手法の場合の操作方法であり，測定機器を用いる場合は，適格性が確認された機器を用いること．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，800～1200国際単位でなければならない．

3. 7 (略)

4 貯法及び有効期間  
(略)

5 (略)

人免疫グロブリン

1・2 (略)

3 小分製品の試験  
(略)

3. 1～3. 3 (略)

3. 4 同定試験

抗人血清動物免疫血清を用いて免疫電気泳動法によって試験するとき、ヒト正常免疫グロブリンGの著明な沈降線を生じなければならず、かつ、明らかに異常な沈降線を生じてはならない。

3. 5～3. 8 (略)

4 有効期間  
(略)

5 (略)

(削る)

抗人血清動物免疫血清を用いて免疫電気泳動法によって試験するとき、ヒト正常免疫グロブリンGの著明な沈降線を生じなければならず、かつ、異常な沈降線を生じてはならない

3. 5～3. 8 (略)

4 貯法及び有効期間  
(略)

5 (略)

### アルキル化人免疫グロブリン

#### 1 本質及び性状

本剤は、還元しアルキル化したヒトの免疫グロブリンGを含む無色又は淡黄褐色の澄明な液剤である。

#### 2 製法

##### 2. 1 原血漿

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。

##### 2. 2 原画分

免疫抗体を変質させることがなく、かつ、肝炎ウイルスその他の病原微生物を可及的に除去できる適当な方法によって原血漿を分画し、免疫グロブリンG画分を集める。この画分について、免疫グロブリンGを構成する鎖間のジスルフィド結合を還元しアルキル化するような適当な還元剤及びアルキル化剤を用いて、正常免疫グロブリンGと同じ易動度を示す成分含量が7%以下になるように還元しアルキル化処理を行い、処理後還元剤及びアルキル化剤を除去し、これを原画分とする。

##### 2. 3 最終バルク及び小分

原画分に適当な安定剤、等張化剤等を含む液を加えて最終バルクを作り、分注する。この際、アルキル化人免疫グロブリンGが5w/v%以上になるようにする。

#### 3 小分製品の試験

##### 3. 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、6.4～7.2でなければならない。

### 3. 2 アルキル化人免疫グロブリンG含量試験

一般試験法のセルロースアセテート膜電気泳動試験法を準用して試験するとき、ヒト正常免疫グロブリンGの易動度を示すものが90%以上含まなければならない。また、一般試験法のたん臼窒素定量法を準用して求めたたん臼質量から計算するとき、検体1mL中のアルキル化人免疫グロブリンG含量は、表示量の90～110%でなければならない。

### 3. 3 アルキル化確認試験

検体を1w/v%ドデシル硫酸ナトリウム加8mol/L尿素試液中で100℃で、2分間加熱処理し試料とする。この試料につき、0.1w/v%ドデシル硫酸ナトリウム加0.1mol/Lリン酸塩緩衝液(pH7.2)を用いてドデシル硫酸ナトリウム加ポリアクリルアミドゲル中で電気泳動を行う。これを染色処理し染色されたたん臼質の吸光度を連続測定するとき、アルキル化処理が確認されなければならない。

### 3. 4 同定試験

抗人血清動物免疫血清を用いて免疫電気泳動法によって試験するとき、アルキル化人免疫グロブリンGに特有の位置に著明な沈降線を生じなければならず、かつ、異常な沈降線を生じてはならない。

### 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。

乾燥イオン交換樹脂処理人免疫グロブリン

1・2 (略)

3 小分製品の試験

3. 1～3. 3 (略)

3. 4 免疫グロブリンG重合体否定試験

一般試験法免疫グロブリンG重合体否定試験を準用して試験する。分析参照品又は分析参照品と同等の溶出位置を示す標準物質の溶出位置に基づきピークを定めるとき、二量体より大きな重合体の量は4.0%以下、凝集体の量は1.0%以下、単量体と二量体の量の和は90.0%以上でなければならない。

3. 5 同定試験

抗人血清動物免疫血清を用いて免疫電気泳動法によって試験するとき、ヒト正常免疫グロブリンGの著明な沈降線を生じなければならず、かつ、明らかに異常な沈降線を生じてはならない。

3. 6～3. 10 (略)

4 有効期間

(略)

5 (略)

乾燥スルホ化人免疫グロブリン

1・2 (略)

3. 8 麻しん抗体価試験

一般試験法の麻しん抗体価測定法を準用して試験するとき、アルキル化人免疫グロブリンG 150mg中に5単位以上を含まなければならない。

4 貯法及び有効期間

有効期間は、2年とする。

5 その他

5. 1 表示事項

1 mL中のアルキル化人免疫グロブリンGの含量

乾燥イオン交換樹脂処理人免疫グロブリン

1・2 (略)

3 小分製品の試験

3. 1～3. 3 (略)

3. 4 免疫グロブリンG重合体否定試験

適当な支持体を用いてクロマトグラフ法により、重合度の差によって免疫グロブリンGの分画を行うとき、2量体より大きな免疫グロブリンGの重合体は、1.0%以下でなければならない。

3. 5 同定試験

抗人血清動物免疫血清を用いて免疫電気泳動法によって試験するとき、ヒト正常免疫グロブリンGの著明な沈降線を生じなければならず、かつ、異常な沈降線を生じてはならない。

3. 6～3. 10 (略)

4 貯法及び有効期間

(略)

5 (略)

乾燥スルホ化人免疫グロブリン

1・2 (略)

### 3 小分製品の試験

#### 3. 1・3. 2 (略)

#### 3. 3 スルホ化人免疫グロブリンG含量試験

一般試験法のセルロースアセテート膜電気泳動試験法を準用して試験するとき、スルホ化人免疫グロブリンGの易動度を示すものが90%以上含まれなければならない。ただし、人血清アルブミンが添加されている場合は、総たん白質より添加した人血清アルブミンを除いた量の90%以上とする。また、一般試験法のたん白窒素定量法を準用して求めたたん白質量から計算するとき、検体1 mL中のスルホ化人免疫グロブリンG含量は、表示量の90~110%でなければならない。

#### 3. 4 スルホ化確認試験

SDSポリアクリルアミドゲル電気泳動法により試験するとき、スルホ化処理が確認されなければならない。

#### 3. 5 同定試験

抗人血清動物免疫血清を用いて免疫電気泳動法によって試験するとき、スルホ化人免疫グロブリンに特有の位置に著明な沈降線を生じなければならず、かつ、明らかに異常な沈降線を生じてはならない。

#### 3. 6~3. 10 (略)

#### 4 有効期間

(略)

#### 5 (略)

p H 4 処理酸性人免疫グロブリン

#### 1・2 (略)

### 3 小分製品の試験

#### 3. 1・3. 2 (略)

#### 3. 3 スルホ化人免疫グロブリンG含量試験

一般試験法のセルロースアセテート膜電気泳動試験法を準用して試験するとき、ヒト正常免疫グロブリンGの易動度を示すものが90%以上含まれなければならない。ただし、人血清アルブミンが添加されている場合は、総たん白質より添加した人血清アルブミンを除いた量の90%以上とする。また、一般試験法のたん白窒素定量法を準用して求めたたん白質量から計算するとき、検体1 mL中のスルホ化人免疫グロブリンG含量は、表示量の90~110%でなければならない。

#### 3. 4 スルホ化確認試験

検体を1 w / v % ドデシル硫酸ナトリウム加8 mol / L尿素試液中で100℃で、2分間加熱処理し試料とする。この試料につき、0.1 w / v % ドデシル硫酸ナトリウム加0.1 mol / Lリン酸塩緩液 (p H 7.2) を用いてドデシル硫酸ナトリウム加ポリアクリルアミドゲル中で電気泳動を行う。これを染色処理し染色されたたん白質の吸光度を連続測定するとき、スルホ化処理が確認されなければならない。

#### 3. 5 同定試験

抗人血清動物免疫血清を用いて免疫電気泳動法によって試験するとき、スルホ化人免疫グロブリンに特有の位置に著明な沈降線を生じなければならず、かつ、異常な沈降線を生じてはならない。

#### 3. 6~3. 10 (略)

#### 4 貯法及び有効期間

(略)

#### 5 (略)

p H 4 処理酸性人免疫グロブリン

#### 1・2 (略)

3 小分製品の試験

3. 1・3. 2 (略)

3. 3 免疫グロブリンG重合体否定試験

一般試験法免疫グロブリンG重合体否定試験を準用して試験する。分析参照品又は分析参照品と同等の溶出位置を示す標準物質の溶出位置に基づきピークを定めるとき、二量体より大きな重合体の量は4.0%以下、凝集体の量は1.0%以下、単量体と二量体の量の和は90.0%以上でなければならない。

3. 4 同定試験

抗人血清動物免疫血清を用いて免疫電気泳動法によって試験するとき、ヒト免疫グロブリンGの著明な沈降線を生じなければならず、かつ、明らかに異常な沈降線を生じてはならない。

3. 5～3. 8 (略)

4 有効期間

(略)

5 (略)

pH 4 処理酸性人免疫グロブリン (皮下注射)

1・2 (略)

3 小分製品の試験

3. 1・3. 2 (略)

3. 3 免疫グロブリンG重合体否定試験

一般試験法免疫グロブリンG重合体否定試験を準用して試験する。分析参照品又は分析参照品と同等の溶出位置を示す標準物質の溶出位置に基づきピークを定めるとき、二量体より大きな重合体の量は4.0%以下、凝集体の量は2.0%以下、単量体と二量体の量の和は90.0%以上でなければならない。

3. 4 同定試験

抗人血清動物免疫血清を用いて免疫電気泳動法によって試験するとき、ヒト免疫グロブリンGの著明な沈降線を生じなければならず、かつ、明らかに異常な沈降線を生じてはならない。

3 小分製品の試験

3. 1・3. 2 (略)

3. 3 免疫グロブリンG重合体否定試験

適当な支持体を用いてクロマトグラフ法により、重合度の差によって免疫グロブリンGの分画を行うとき、二量体より大きな免疫グロブリンGの重合体の量は、1.0%以下でなければならない。

3. 4 同定試験

抗人血清動物免疫血清を用いて免疫電気泳動法によって試験するとき、ヒト免疫グロブリンGの著明な沈降線を生じなければならず、かつ、異常な沈降線を生じてはならない。

3. 5～3. 8 (略)

4 貯法及び有効期間

(略)

5 (略)

pH 4 処理酸性人免疫グロブリン (皮下注射)

1・2 (略)

3 小分製品の試験

3. 1・3. 2 (略)

3. 3 免疫グロブリンG重合体否定試験

適当な支持体を用いてクロマトグラフ法により、重合度の差によって免疫グロブリンGの分画を行うとき、二量体より大きな免疫グロブリンGの重合体の量は、4.0%以下でなければならない。

3. 4 同定試験

抗人血清動物免疫血清を用いて免疫電気泳動法によって試験するとき、ヒト免疫グロブリンGの著明な沈降線を生じなければならず、かつ、異常な沈降線を生じてはならない。

3. 5～3. 8 (略)

4. 5 (略)

乾燥 pH 4 処理人免疫グロブリン

1. 2 (略)

3 小分製品の試験

3. 1～3. 3 (略)

3. 4 免疫グロブリンG 重合物否定試験

一般試験法免疫グロブリンG 重合物否定試験を準用して試験する。分析参照品又は分析参照品と同等の溶出位置を示す標準物質の溶出位置に基づきピークを定めるとき、二量体より大きな重合物の量は4.0%以下、凝集体の量は1.0%以下、単量体と二量体の量の和は90.0%以上でなければならない。

3. 5 同定試験

抗人血清動物免疫血清を用いて免疫電気泳動法によって試験するとき、ヒト正常免疫グロブリンGの著明な沈降線を生じなければならず、かつ、明らかに異常な沈降線を生じてはならない。

3. 6～3. 10 (略)

4 有効期間  
(略)

5 (略)

(削る)

3. 5～3. 8 (略)

4. 5 (略)

乾燥 pH 4 処理人免疫グロブリン

1. 2 (略)

3 小分製品の試験

3. 1～3. 3 (略)

3. 4 免疫グロブリンG 重合物否定試験

適当な支持体を用いてクロマトグラフ法により、重合度の差によって免疫グロブリンGの分画を行うとき、二量体より大きな免疫グロブリンGの重合物の量は、1.0%以下でなければならない。

3. 5 同定試験

抗人血清動物免疫血清を用いて免疫電気泳動法によって試験するとき、ヒト正常免疫グロブリンGの著明な沈降線を生じなければならず、かつ、異常な沈降線を生じてはならない。

3. 6～3. 10 (略)

4 貯法及び有効期間  
(略)

5 (略)

乾燥プラスミン処理人免疫グロブリン

1 本質及び性状

本剤は、ヒトの免疫グロブリンG及びそのプラスミン処理分画を含む乾燥製剤である。溶剤を加えるとき、澄明又はわずかに白濁した液剤となり、肉眼的にほとんど沈殿を認めない。

2 製法

2. 1 原血漿

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。

## 2. 2 原 画 分

免疫抗体を変質させることがなく、かつ、肝炎ウイルスその他の病原微生物を可及的に除去できる適当な方法によって血漿を分画し、免疫グロブリンG画分を集める。この画分について、更に未処理免疫グロブリンGが40±10%となるような方法でプラスミン処理を行い、これを原画分とする。

## 2. 3 最終バルク及び小分

原画分に適当な安定剤、等張化剤等を含む液を加えて最終バルクを作り、分注、凍結乾燥する。この際、小分製品を表示に従って溶解するとき、プラスミン処理人免疫グロブリンGが5 w/v %以上になるようにする。

## 3 小分製品の試験

### 3. 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 p H試験

一般試験法のp H測定法を準用して試験するとき、6.4～7.2でなければならない。

### 3. 3 プラスミン処理人免疫グロブリンG含量試験

一般試験法のセルロースアセテート膜電気泳動試験法を準用して試験するとき、ヒト正常免疫グロブリンGの易動度を示すものが90%以上含まれなければならない。また、一般試験法のたん白窒素定量法を準用して求めたたん白質量から計算するとき、検体1 mL中のプラスミン処理人免疫グロブリンG含量は、表示の90～110%でなければならない。

### 3. 4 同定試験

抗人血清動物免疫血清を用いて免疫電気泳動法によって試験するとき、プラスミン処理人免疫グロブリンGに特有の位置に著明な沈降線を生じければならず、かつ、異常な沈降線を生じてはならない。

### 3. 5 抗補体性否定試験

乾燥ペプシン処理人免疫グロブリン

1・2 (略)

3 小分製品の試験

3. 1・3. 2 (略)

3. 3 ペプシン処理人免疫グロブリンG含量試験

一般試験法のセルロースアセテート膜電気泳動試験法を準用して試験するとき、ペプシン処理人免疫グロブリンGの易動度を示すものが90%以上含まれなければならない。また、一般試験法の

一般試験法の抗補体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. 6 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 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. 8 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。

3. 9 麻しん抗体価試験

一般試験法の麻しん抗体価測定法を準用して試験するとき、プラスミン処理人免疫グロブリンG 150mgにつき5単位以上を含まなければならない。

4 貯法及び有効期間

有効期間は、3年とする。

5 その他

5. 1 表示事項

溶解後1mL中のプラスミン処理人免疫グロブリンGの含量

5. 2 溶剤の添付

添付する溶剤は、注射用水とする。

乾燥ペプシン処理人免疫グロブリン

1・2 (略)

3 小分製品の試験

3. 1・3. 2 (略)

3. 3 ペプシン処理人免疫グロブリンG含量試験

一般試験法のセルロースアセテート膜電気泳動試験法を準用して試験するとき、ヒト正常免疫グロブリンGの易動度を示すものが90%以上含まれなければならない。また、一般試験法のたん白

たん白窒素定量法を準用して求めたたん白質量から計算するとき、検体 1 mL中のペプシン処理人免疫グロブリンG含量は、表示量の90～110%でなければならない。

### 3. 4 同定試験

抗人血清動物免疫血清を用いて免疫電気泳動法によって試験するとき、ペプシン処理人免疫グロブリンG分画に特有の位置に著明な沈降線を生じなければならず、かつ、明らかに異常な沈降線を生じてはならない。

3. 5～3. 9 (略)

4 有効期間  
(略)

5 (略)

### ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン

1・2 (略)

3 小分製品の試験

3. 1・3. 2 (略)

3. 3 免疫グロブリンG重合体否定試験

一般試験法免疫グロブリンG重合体否定試験を準用して試験する。分析参照品又は分析参照品と同等の溶出位置を示す標準物質の溶出位置に基づきピークを定めるとき、二量体より大きな重合体の量は4.0%以下、凝集体の量は1.0%以下、単量体と二量体の量の和は90.0%以上でなければならない。

3. 4 同定試験

抗人血清動物免疫血清を用いて免疫電気泳動法によって試験するとき、ヒト正常免疫グロブリンGの著明な沈降線を生じなければならず、かつ、明らかに異常な沈降線を生じてはならない。

3. 5～3. 8 (略)

4 有効期間  
(略)

5 (略) 4・5 (略)

窒素定量法を準用して求めたたん白質量から計算するとき、検体 1 mL中のペプシン処理人免疫グロブリンG含量は、表示量の90～110%でなければならない。

3. 4 同定試験

抗人血清動物免疫血清を用いて免疫電気泳動法によって試験するとき、ペプシン処理人免疫グロブリンG分画に特有の位置に著明な沈降線を生じなければならず、かつ、異常な沈降線を生じてはならない。

3. 5～3. 9 (略)

4 貯法及び有効期間  
(略)

5 (略)

### ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン

1・2 (略)

3 小分製品の試験

3. 1・3. 2 (略)

3. 3 免疫グロブリンG重合体否定試験

適当な支持体を用いてクロマトグラフ法により、重合度の差によって免疫グロブリンGの分画を行うとき、2量体より大きな免疫グロブリンGの重合体の量は、1.0%以下でなければならない。

3. 4 同定試験

抗人血清動物免疫血清を用いて免疫電気泳動法によって試験するとき、ヒト正常免疫グロブリンGの著明な沈降線を生じなければならず、かつ、異常な沈降線を生じてはならない。

3. 5～3. 8 (略)

4 貯法及び有効期間  
(略)

5 (略)

乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン

- 1～3 (略)
- 4 有効期間  
(略)
- 5 (略)

抗HBs人免疫グロブリン

- 1 (略)
- 2 製法
2. 1・2. 2 (略)
2. 3 最終バルク及び小分

原画分に適当な安定剤，等張化剤等を含む液を加えて最終バルクを作り，分注する．この際，1mL中の抗HBs抗体価が200国際単位以上になるようにする．適当な保存剤を用いることができる．

- 3 小分製品の試験  
(略)
3. 1～3. 7 (略)
3. 8 力価試験

一般試験法の抗HBs抗体価測定法を準用して試験するとき，抗HBs抗体価は1mL中200国際単位以上であり，かつ，表示量以上でなければならない．

- 4 有効期間  
(略)
- 5 (略)

乾燥抗HBs人免疫グロブリン

- 1 (略)
- 2 製法
2. 1・2. 2 (略)

乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン

- 1～3 (略)
- 4 貯法及び有効期間  
(略)
- 5 (略)

抗HBs人免疫グロブリン

- 1 (略)
- 2 製法
2. 1・2. 2 (略)
2. 3 最終バルク及び小分

原画分に適当な安定剤，等張化剤等を含む液を加えて最終バルクを作り，分注する．この際，1mL中の抗HBs抗体価が200単位以上になるようにする．適当な保存剤を用いることができる．

- 3 小分製品の試験  
(略)
3. 1～3. 7 (略)
3. 8 力価試験

一般試験法の抗HBs抗体価測定法を準用して試験するとき，抗HBs抗体価は1mL中200単位以上であり，かつ，表示量以上でなければならない．

- 4 貯法及び有効期間  
(略)
- 5 (略)

乾燥抗HBs人免疫グロブリン

- 1 (略)
- 2 製法
2. 1・2. 2 (略)

## 2. 3 最終バルク及び小分

原画分に適当な安定剤，等張化剤等を含む液を加えて最終バルクを作り，分注，凍結乾燥する．この際，小分製品を表示に従って溶解するとき，1 mL中の抗HBs抗体価が200国際単位以上になるようにする．

3 (略)

4 有効期間  
(略)

5 (略)

ポリエチレングリコール処理抗HBs人免疫グロブリン

1～3 (略)

4 有効期間  
(略)

5 (略)

(削る)

## 2. 3 最終バルク及び小分

原画分に適当な安定剤，等張化剤等を含む液を加えて最終バルクを作り，分注，凍結乾燥する．この際，小分製品を表示に従って溶解するとき，1 mL中の抗HBs抗体価が200単位以上になるようにする．

3 (略)

4 貯法及び有効期間  
(略)

5 (略)

ポリエチレングリコール処理抗HBs人免疫グロブリン

1～3 (略)

4 貯法及び有効期間  
(略)

5 (略)

乾燥ポリエチレングリコール処理抗HBs人免疫グロブリン

### 1 本質及び性状

本剤は，ヒトのポリエチレングリコール処理免疫グロブリンG中の「抗HBs抗体」を含む乾燥製剤である．溶剤を加えるとき，淡黄色の澄明又はわずかに混濁した液剤となり，肉眼的にほとんど沈殿を認めない．

### 2 製法

#### 2. 1 原血漿

抗HBs人免疫グロブリン2. 1を準用する．

#### 2. 2 原画分

免疫抗体を変質させることがなく，かつ，肝炎ウイルスその他の病原微生物を可及的に除去できる適当な方法によって原血漿を分画し，免疫グロブリンG画分を集める．この画分についてポリエチレングリコール処理を行い，原画分とする．

## 2. 3 最終バルク及び小分

原画分に適当な安定剤，等張化剤等を含む液を加えて最終バルク作り，分注，凍結乾燥する．この際，小分製品を表示に従って溶解するとき，1 mL中の抗HBs抗体価が200単位以上になるようにする．

### 3 小分製品の試験

#### 3. 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 pH試験

一般試験法のpH測定法を準用して試験するとき，6.4～7.2でなければならない．

#### 3. 3 免疫グロブリンG含量試験

一般試験法のセルロースアセテート膜電気泳動試験法を準用して試験するとき，ヒト正常免疫グロブリンGの易動度を示すものが90%以上含まれなければならない．ただし，人血清アルブミンが添加されている場合は，総たん白質より添加した人血清アルブミンを除いた量の90%以上とする．

#### 3. 4 免疫グロブリンG重合物否定試験

ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン3. 3を準用する．

#### 3. 5 同定試験

ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン3. 4を準用する．

#### 3. 6 抗補体性否定試験

一般試験法の抗補体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 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. 8 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

抗D (R h o) 人免疫グロブリン  
1～3 (略)  
4 有効期間  
(略)  
5 (略)

乾燥抗D (R h o) 人免疫グロブリン  
1～3 (略)  
4 有効期間  
(略)  
5 (略)

抗破傷風人免疫グロブリン  
1～3 (略)  
4 有効期間  
(略)

合しなければならない。

3. 9 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  
なければならない。

3. 10 力価試験

抗HB s 人免疫グロブリン 3. 8を準用する。

4 貯法及び有効期間

有効期間は、3年とする。

5 その他

5. 1 表示事項

1. 溶解後1 mL中の抗HB s 抗体価

2. HB s 抗原陽性者に注射してはならない旨

5. 2 溶剤の添付

添付する溶剤は、注射用水とする。

抗D (R h o) 人免疫グロブリン  
1～3 (略)  
4 貯法及び有効期間  
(略)  
5 (略)

乾燥抗D (R h o) 人免疫グロブリン  
1～3 (略)  
4 貯法及び有効期間  
(略)  
5 (略)

抗破傷風人免疫グロブリン  
1～3 (略)  
4 貯法及び有効期間  
(略)

5 (略)

乾燥抗破傷風人免疫グロブリン

1～3 (略)

4 有効期間  
(略)

5 (略)

ポリエチレングリコール処理抗破傷風人免疫グロブリン

1～3 (略)

4 有効期間  
(略)

5 (略)

(削る)

5 (略)

乾燥抗破傷風人免疫グロブリン

1～3 (略)

4 貯法及び有効期間  
(略)

5 (略)

ポリエチレングリコール処理抗破傷風人免疫グロブリン

1～3 (略)

4 貯法及び有効期間  
(略)

5 (略)

乾燥ポリエチレングリコール処理抗破傷風人免疫グロブリン

1 本質及び性状

本剤は、ヒトのポリエチレングリコール処理免疫グロブリンG中「破傷風抗毒素」を含む乾燥製剤である。溶剤を加えるとき、淡黄色の澄明又はわずかに混濁した液剤となり、肉眼的にはほとんど沈殿を認めない。

2 製法

2.1 原血漿

抗破傷風人免疫グロブリン2.1を準用する。

2.2 原画分

免疫抗体を変質させることがなく、かつ、肝炎ウイルスその他の病原微生物を可及的に除去できる適当な方法によって原血漿を分画し、免疫グロブリンG画分を集める。この画分について、ポリエチレングリコールで処理を行い、原画分とする。

2.3 最終バルク及び小分

原画分に適当な安定剤、等張化剤等を含む液を加えて最終バルク作り、分注、凍結乾燥する。この際、小分製品を表示に従って

溶解するとき、1 mL中の破傷風抗毒素価が75国際単位以上になるようにする。

3 小分製品の試験

3. 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 pH試験

一般試験法のpH測定法を準用して試験するとき、6.4～7.2でなければならない。

3. 3 免疫グロブリンG含量試験

一般試験法のセルロースアセテート膜電気泳動法を準用して試験するとき、ヒト正常免疫グロブリンGの易動度を示すものが90%以上でなければならない。ただし、人血清アルブミンが添加されている場合は、総たん白質より添加した人血清アルブミンを除いた量の90%以上とする。

3. 4 免疫グロブリンG重合物否定試験

ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン3. 3を準用する。

3. 5 同定試験

ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン3. 4を準用する。

3. 6 抗補体性否定試験

一般試験法の抗補体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 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. 8 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. 9 発熱試験

### 乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ

- 1・2 (略)
- 3 小分製品の試験
- 3. 1～3. 7 (略)
- 3. 8 力価試験

検体並びに人アンチトロンビンⅢ国際標準品、国内標準品、又はいずれかの標準品に対して値付けされた標準物質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、標準希釈液及び希釈に使用した緩衝液のそれぞれ一定量を正確に採り、一定量のトロンビンを正確に加えて $37.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ で一定時間正確に加温して反応させた後、適当な基質を用いて検体希釈液及び標準希釈液のアンチトロンビンⅢ活性により不活化されたトロンビン量を測定する。トロンビン量の測定は、適格性が確認された機器及び操作方法を用いて行うこと。なお、試験は適当量のヘパ

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。

#### 3. 10 力価試験

一般試験法の破傷風抗毒素価測定法を準用して試験するとき、破傷風抗毒素価は1 mL中75国際単位以上であり、かつ、表示量以上でなければならない。ただし、マウスの観察期間は3日間とし、試験に用いる標準品は、標準抗破傷風人免疫グロブリンを用いる。

#### 4 貯法及び有効期間

有効期間は、2年とする。

#### 5 その他

##### 5. 1 表示事項

溶解後1 mL中の破傷風抗毒素価

##### 5. 2 溶剤の添付

添付する溶剤は、注射用水とする。

### 乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ

- 1・2 (略)
- 3 小分製品の試験
- 3. 1～3. 7 (略)
- 3. 8 力価試験

検体並びに人アンチトロンビンⅢ国内標準品及び国際標準品又は参照品に適当量のヘパリンナトリウム及び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2倍段階希釈し、検体希釈液及び標準希釈液とする。検体希釈液及び標準希釈液のそれぞれ一定量を正確に採り、一定量のトロンビンを正確に加えて $37.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ で一定時間正確に加温して反応させた後、適当な基質を用いて検体希釈液及び標準希釈液のアンチトロンビンⅢ活性により不活化されたトロンビン量を測定する。以上は、手法の場合の操作方法であり、測定機器を用いる場合は、適格性が確認された機器を用いること。試験の成績から検体1 mL中のアン

リンナトリウム存在下で実施する。試験の成績から検体 1 mL中のアンチトロンビンⅢ活性を求めるとき、10国際単位以上であり、かつ、表示量以上でなければならない。

- 4 有効期間  
(略)
- 5 (略)

#### 乾燥濃縮人活性化プロテインC

- 1・2 (略)
- 3 小分製品の試験
3. 1・3. 2 (略)
3. 3 同定試験

検体をウシ血清アルブミンを含む適当な希釈用緩衝液で希釈し、検体希釈液とする。プロテインC特異的モノクローナル抗体結合プレート及び抗ヒトプロテインCポリクローナル抗体結合プレートの各プレートのウェルに希釈用緩衝液100 $\mu$ Lを添加後、続いて検体希釈液及び対照として希釈用緩衝液をそれぞれ20 $\mu$ Lずつ添加し、静置した後、ウェル内容物を除去し、洗浄する。抗ヒトプロテインC標識抗体150 $\mu$ Lを各ウェルに添加し、静置した後、ウェル内容物を除去し、洗浄する。発色基質液150 $\mu$ Lを各ウェルに添加し、遮光して室温で30分間静置する。反応停止液50 $\mu$ Lを各ウェルに添加後、肉眼で発色を観察する。このとき、検体希釈液はプロテインC特異的モノクローナル抗体結合プレートでは発色を認めず、かつ、抗ヒトプロテインCポリクローナル抗体結合プレートで発色を認めなければならない。また、対照はいずれのプレートにおいても発色を認めてはならない。

3. 4 活性化凝固因子否定試験

0.6mol/L塩化カルシウム試液20 $\mu$ L、0.25w/v%フィブリノゲン液0.4mLを試験管に採り、検体0.4mLを添加、かき混ぜた後37℃の恒温槽中に静置し、これを測定開始時間とし、フィブリノ

チトロンビンⅢ活性を求めるとき、10国際単位以上であり、かつ、表示量以上でなければならない。

- 4 貯法及び有効期間  
(略)
- 5 (略)

#### 乾燥濃縮人活性化プロテインC

- 1・2 (略)
- 3 小分製品の試験
3. 1・3. 2 (略)
3. 3 同定試験

検体をウシ血清アルブミンを含む適当な希釈用緩衝液で希釈し、検体希釈液とする。プロテインC特異的モノクローナル抗体結合プレート及び抗ヒトプロテインCポリクローナル抗体結合プレートの各プレートのウェルに希釈用緩衝液100 $\mu$ Lを添加後、続いて検体希釈液及び対照として希釈用緩衝液をそれぞれ20 $\mu$ Lずつ添加し、インキュベートした後、ウェル内容物を吸引除去し、洗浄する。抗ヒトプロテインC標識抗体150 $\mu$ Lを各ウェルに添加し、インキュベートした後、ウェル内容物を吸引除去し、洗浄する。発色基質液150 $\mu$ Lを各ウェルに添加し、遮光して室温で30分間静置する。反応停止液50 $\mu$ Lを各ウェルに添加後、肉眼で発色を観察する。このとき、検体希釈液はプロテインC特異的モノクローナル抗体結合プレートでは発色を認めず、かつ、抗ヒトプロテインCポリクローナル抗体結合プレートで発色を認めなければならない。また、対照はいずれのプレートにおいても発色を認めてはならない。

3. 4 活性化凝固因子否定試験

0.6mol/L塩化カルシウム試液20 $\mu$ L、0.25w/v%フィブリノゲン液0.4mLを試験管に採り、検体0.4mLを添加、かき混ぜた後37℃の恒温槽中に静置し、これを測定開始時間とし、フィブリノ

ゲン凝固の有無を肉眼で観察する。また、検体の代わりにアルブミン加生理食塩液を用いて試験し、対照とする。以上の操作を行ったとき、検体及び対照は24時間までに凝固を認めてはならない。

3. 5～3. 7 (略)

3. 8 力価試験

検体並びに活性化プロテインC力価測定用標準品を人血清アルブミンを含む適当な緩衝液で希釈した溶液に、正常ヒト血漿<sup>レウ</sup>、活性化部分トロンボプラスチン液を順次加える。この液を直ちに36.5～37.5℃で一定時間正確に加温した後、0.025mol/L塩化カルシウム試液を加え、凝固時間を測定する。ただし、測定に用いる検体希釈液又は標準希釈液、正常ヒト血漿<sup>レウ</sup>、活性化部分トロンボプラスチン液及び0.025mol/L塩化カルシウム試液は、それぞれ50～100μLの範囲で正確に等量を混和する。また、同様の操作で緩衝液の凝固時間を測定し、対照とする。検体希釈液及び標準希釈液の凝固時間から検体の力価を求める。

試験の成績から活性化プロテインCの含量を求めるとき、表示量の80～140%でなければならない。

4 有効期間  
(略)

5 (略)

#### 人ハプトグロビン

1・2 (略)

3 小分製品の試験

3. 1～3. 7 (略)

3. 8 力価試験

検体を0.36mLから0.45mLの範囲内で適当な間隔で正確に採り、それぞれに80mg/mLのヘモグロビン溶液0.1mLを加えた後、生理食塩液で全量を0.55mLにしたものを試料とする。この試料につき、電気泳動用セルロースアセテート膜又はポリアクリルアミドゲ

ゲン凝固の有無を肉眼で観察する。また、検体の代わりに生理食塩液を用いて試験し、対照とする。以上の操作を行ったとき、検体及び対照は24時間までに凝固を認めてはならない。

3. 5～3. 7 (略)

3. 8 力価試験

検体並びに活性化プロテインC力価測定用標準品を人血清アルブミンを含む適当な緩衝液で希釈した溶液に、10人以上を混和した正常ヒト血漿<sup>レウ</sup>、活性化部分トロンボプラスチン液を順次加える。この液を直ちに36.5～37.5℃で一定時間正確に加温した後、0.025mol/L塩化カルシウム試液を加え、凝固時間を測定する。ただし、測定に用いる検体希釈液又は標準希釈液、正常ヒト血漿<sup>レウ</sup>、活性化部分トロンボプラスチン液及び0.025mol/L塩化カルシウム試液は、それぞれ75～100μLの範囲で正確に等量を混和する。また、同様の操作で緩衝液の凝固時間を測定し、対照とする。検体希釈液及び標準希釈液の凝固時間から検体の力価を求める。

試験の成績から活性化プロテインCの含量を求めるとき、表示量の80～140%でなければならない。

4 貯法及び有効期間  
(略)

5 (略)

#### 人ハプトグロビン

1・2 (略)

3 小分製品の試験

3. 1～3. 7 (略)

3. 8 力価試験

検体又は検体を適当な濃度に薄めたものを0.36mLから0.45mLまで0.01mL間隔で正確に採り、それぞれに80mg/mLのヘモグロビン溶液0.1mL又は検体を薄めて用いる場合はヘモグロビン溶液を検体と同じ希釈率で薄めたもの0.1mLを加えた後、生理食塩液で

ル等の適当な支持体を用いて電気泳動を行った後、*o*-ジアニシジン又は2,7-ジアミノフルオレン二塩酸塩等の適当な染色剤を用いて染色処理し、遊離のヘモグロビンが検出されない検体量を最低添加量とする。この最低添加量から検体中のハプトグロビンによるヘモグロビン結合能を求める。1mgのヘモグロビンと結合するハプトグロビンの量を1単位とすると、検体1mL中のヘモグロビン結合能は表示量の90~110%でなければならない。

- 4 有効期間  
(略)  
5 (略)

#### 一般試験法

##### A 試験法

#### アルミニウム定量法

アルミニウム定量法は、検体中に、通常、不溶性の塩として存在するアルミニウムを溶かし、スチルバゾを加えて発色させ、その発色度によって、アルミニウム含量を定量する方法である。

適否の判定は、各条の規定による。

#### 操作法

検体を振り混ぜて均等な懸濁液とし、その1mLを正確に採る。必要に応じてあらかじめ適当な濃度に希釈し、その1mLを正確に採る。これに1mol/L水酸化ナトリウム0.2mL又は1mol/L硝酸0.2mLを加えて溶解する。なお、1mol/L硝酸を加えた場合は、溶解操作に加熱を行ってもよい。この溶解液を最高濃度と最低濃度の標準希釈液の範囲内に水で正確に薄め、これを試料とする。0.1w/v%アルミニウム標準液を水で正確に薄め、3つ以上の異なる濃度の標準希釈液を作る。

全量を0.55mLにしたものを試料とする。この試料につき、電気泳動用セルロースアセテート膜又はポリアクリルアミドゲル等の適当な支持体を用いて電気泳動を行った後、*o*-ジアニシジン又は2,7-ジアミノフルオレン二塩酸塩等の適当な染色剤を用いて染色処理し、遊離のヘモグロビンが検出されない検体の最低添加量から検体中のハプトグロビンによるヘモグロビン結合能を求める。1mgのヘモグロビンを結合するハプトグロビンの量を1単位とすると、検体1mL中のヘモグロビン結合能は表示量の90~110%でなければならない。

- 4 貯法及び有効期間  
(略)  
5 (略)

#### 一般試験法

##### A 試験法

#### アルミニウム定量法

アルミニウム定量法は、検体中に、通常、不溶性の塩として存在するアルミニウムを溶かし、スチルバゾを加えて発色させ、その発色度によって、アルミニウム含量を定量する方法である。

適否の判定は、各条の規定による。

#### 操作法

検体を振り混ぜて均等な懸濁液とし、その1mLを正確に採る。これに1mol/L水酸化ナトリウム0.2mL又は1mol/L硝酸0.2mLを加えて溶解する。この溶解液を最高濃度と最低濃度の標準希釈液の範囲内に水で正確に薄め、これを試料とする。0.1w/v%アルミニウム標準液を水で正確に薄め、3つ以上の異なる濃度の標準希釈液を作る。

試料及び標準希釈液のそれぞれ1mLずつを正確に採り、それぞれに水2.5mL、1mol/L酢酸塩緩衝液1mL及びスチルバゾ試液0.

試料及び標準希釈液のそれぞれ 1 mLずつを正確に採り、それぞれに水 2.5 mL、1 mol/L 酢酸塩緩衝液 1 mL 及びスチルバゾ試液 0.5 mL ずつを正確に加え、常温にそれぞれ 20 分間置いた後、直ちに、分光光度計を用い、波長 510 nm における吸光度を測定する。

標準希釈液の測定結果より得られる検量線から試料中のアルミニウム量を求め、検体 1 mL 中の含量を計算する。

別に対照として、水について試料及び標準希釈液と同様に操作して吸光度を測定し補正に用いる。

(略)

#### 含湿度測定法

(略)

##### 1 乾燥減量測定法

乾燥減量測定法は、検体を減圧下で加温乾燥することによって減少する質量から、水分量を測定する方法である。

##### 操作法

通気の有無を制御できる適当なはかり瓶をあらかじめ、検体の場合と同様の条件で 30 分間乾燥し、その質量を精密に量る。

別に規定する場合を除き、相対湿度 45% 以下の環境下で、検体を粉碎し、その適当量をはかり瓶に入れ、通気を止め、その質量を精密に量り、これを 0.6 kPa 以下の圧のもとで、58～62℃で 3 時間五酸化リン又はシリカゲル上で乾燥した後、五酸化リン又はシリカゲルを入れたデシケーターに移し、常温まで冷却した後、その質量を精密に量る。

##### 含湿度の計算

検体の含湿度は、次の式によって求める。

含湿度 (%) = 乾燥によって減少した質量 (mg) / 検体の採取質量 (mg) × 100

##### 2 水分定量法

水分定量法は、検体の水分量をカールフィッシャー法によって

5 mL ずつを正確に加え、常温にそれぞれ 20 分間置いた後、直ちに、分光光度計を用い、波長 510 nm における吸光度を測定する。

標準希釈液の測定結果より得られる検量線から試料中のアルミニウム量を求め、検体 1 mL 中の含量を計算する。

別に対照として、水について同様に操作して吸光度を測定し補正に用いる。

(略)

#### 含湿度測定法

(略)

##### 1 乾燥減量測定法

乾燥減量測定法は、検体を減圧下で加温乾燥することによって減少する重量から、水分量を測定する方法である。

##### 操作法

通気の有無を制御できる適当なはかり瓶をあらかじめ、検体の場合と同様の条件で 30 分間乾燥し、その重量を精密に量る。

別に規定する場合を除き、相対湿度 45% 以下の環境下で、検体を粉碎し、その適当量をはかり瓶に入れ、通気を止め、その重量を精密に量り、これを 0.6 kPa 以下の圧のもとで、58～62℃で 3 時間五酸化リン又はシリカゲル上で乾燥した後、五酸化リン又はシリカゲルを入れたデシケーターに移し、常温まで冷却した後、その重量を精密に量る。

##### 含湿度の計算

検体の含湿度は、次の式によって求める。

含湿度 (%) = 乾燥によって減少した重量 (mg) / 検体の採取重量 (mg) × 100

##### 2 水分定量法

水分定量法は、検体の水分量をカールフィッシャー法によって

定量する方法である。

#### 操作法

検体の適当量を正確に採り、別に規定する場合を除き、日本薬局方一般試験法水分測定法を準用して検体中の水分量を測定する。

#### 含湿度の計算

検体の含湿度は、次の式によって求める。

含湿度 (%) = 採取した検体の水分量 (mg) / 検体の採取質量 (mg) × 100

(略)

#### クエン酸ナトリウム定量法

クエン酸ナトリウム定量法は、検体の総クエン酸含量を次の1 質量法 又は2液体クロマトグラフ法によって定量し、その総クエン酸含量と遊離クエン酸含量との差から検体のクエン酸ナトリウム含量を定量する方法である。

適否の判定は、各条の規定による。

#### 1 質量法

総クエン酸（一水和物）約150mgを含むと推定される検体の量を正確に採り、水を加えて約30mLとする。これに臭化カリウム2.0gを加えて溶かし、次いで硫酸5.0mLを加えて5分間置いた後、5 w / v % 過マンガン酸カリウム溶液約20mLを徐々に加えて振り混ぜ、更に約5分間置き、次いで約15℃に冷却する。

生じた二酸化マンガンの沈殿が完全に溶けるのに十分な量の硫酸第一鉄試液を加えて振り混ぜ、更に無水硫酸ナトリウム20.0gを加えて2～3分間激しく振り混ぜる。

生じたペンタブロムアセトンの結晶性沈殿をグーチ用アスベスト等を約1mmの厚さに敷いたガラスろ過器（No. 2）を用い吸引ろ過して集める。フラスコ内を水で2～3回洗い、その洗液も同時に吸引ろ過し、沈殿を全部集める。これらの操作は液温約15℃

定量する方法である。

#### 操作法

検体の適当量を正確に採り、別に規定する場合を除き、日本薬局方一般試験法水分測定法を準用して検体中の水分量を測定する。

#### 含湿度の計算

検体の含湿度は、次の式によって求める。

含湿度 (%) = 採取した検体の水分量 (mg) / 検体の採取重量 (mg) × 100

(略)

#### クエン酸ナトリウム定量法

クエン酸ナトリウム定量法は、検体の総クエン酸含量を次の1 重量法 又は2液体クロマトグラフ法によって定量し、その総クエン酸含量と遊離クエン酸含量との差から検体のクエン酸ナトリウム含量を定量する方法である。

適否の判定は、各条の規定による。

#### 1 重量法

総クエン酸（一水和物）約150mgを含むと推定される検体の量を正確に採り、水を加えて約30mLとする。これに臭化カリウム2.0gを加えて溶かし、次いで硫酸5.0mLを加えて5分間置いた後、5 w / v % 過マンガン酸カリウム溶液約20mLを徐々に加えて振り混ぜ、更に約5分間置き、次いで約15℃に冷却する。

生じた二酸化マンガンの沈殿が完全に溶けるのに十分な量の硫酸第一鉄試液を加えて振り混ぜ、更に無水硫酸ナトリウム20.0gを加えて2～3分間激しく振り混ぜる。

生じたペンタブロムアセトンの結晶性沈殿をグーチ用アスベスト等を約1mmの厚さに敷いたガラスろ過器（No. 2）を用い吸引ろ過して集める。フラスコ内を水で2～3回洗い、その洗液も同時に吸引ろ過し、沈殿を全部集める。これらの操作は液温約15℃

で行う。

沈殿を集めたるろ過器を硫酸デシケーター内で約24時間乾燥し、その全質量を精密に量り、これをAとする。

次いで、ろ過器内の沈殿をエタノールとエーテルを交互に約3回用いて完全に除去し、約100℃で10分間乾燥して硫酸デシケーター内で冷却した後、ろ過器の質量を精密に量り、これをBとする。次の式によって検体の総クエン酸含量を求める。

$$\text{総クエン酸（一水和物）含量（w/v\%）} = (A - B) \times 0.464 / C \times 100$$

C：検体の採取量（mL）

検体のクエン酸ナトリウム含量は、次の式によって求める。なお、遊離クエン酸を含まない検体については、遊離クエン酸の補正は行わない。

$$\text{クエン酸ナトリウム（二水和物）含量（w/v\%）} = [\text{総クエン酸（一水和物）含量} - D] \times 1.3995$$

D：クエン酸定量法によって求めた検体の遊離クエン酸（一水和物）含量（w/v\%）

2 （略）

#### 結核菌培養否定試験法

（略）

1 培地

別に規定する場合を除き、1%又は2%小川培地を用いる。

2～4 （略）

#### 光学濁度測定法

光学濁度測定法は、検体の濁度を分光光度計を用い特定の波長における検体の吸光度によって測定する方法である。別に規定する場合を除き、波長は650nmを用いる。標準濁度液はWHO国際標準濁度管と同等の濃度になるように調整する。

適否の判定は、各条の規定による。

で行う。

沈殿を集めたるろ過器を硫酸デシケーター内で約24時間乾燥し、その全重量を精密に量り、これをAとする。

次いで、ろ過器内の沈殿をエタノールとエーテルを交互に約3回用いて完全に除去し、約100℃で10分間乾燥して硫酸デシケーター内で冷却した後、ろ過器の重量を精密に量り、これをBとする。次の式によって検体の総クエン酸含量を求める。

$$\text{総クエン酸（一水和物）含量（w/v\%）} = (A - B) \times 0.464 / C \times 100$$

C：検体の採取量（mL）

検体のクエン酸ナトリウム含量は、次の式によって求める。なお、遊離クエン酸を含まない検体については、遊離クエン酸の補正は行わない。

$$\text{クエン酸ナトリウム（二水和物）含量（w/v\%）} = [\text{総クエン酸（一水和物）含量} - D] \times 1.3995$$

D：クエン酸定量法によって求めた検体の遊離クエン酸（一水和物）含量（w/v\%）

2 （略）

#### 結核菌培養否定試験法

（略）

1 培地

別に規定する場合を除き、1%小川培地を用いる。

2～4 （略）

#### 光学濁度測定法

光学濁度測定法は、検体の濁度を分光光度計を用い特定の波長における検体の吸光度によって測定する方法である。別に規定する場合を除き、波長は650nmを用いる。標準濁度液はWHO国際標準濁度管と等濃度に調整する。

適否の判定は、各条の規定による。

## 操作法

分光光度計を用いる。

光度計に規定された容器に所定量の注射用水又は適当な溶液を入れたときの吸光度を0とするとき、標準濁度液の示す吸光度Aを標準濁度液に定められた濁度単位に対応する値とする。ただし、標準濁度液を注射用水又は適当な溶液で正確に薄めていくつかの段階希釈を作り、その希釈の吸光度を測定して検量線を作っておくことができる。この場合には、検量線の直線域にある値A'に相当する標準濁度液の希釈度を乗じた濁度単位を測定の参考とする。

検体又はこれを薄めた試料の吸光度が検量線の直線域にあるとき、その測定値から検体又は試料の濁度単位を求め、希釈した試料の場合にはその希釈度を乗じて検体の濁度単位とする。

### 抗HBs抗体価測定法

(略)

## 操作法

### 1 放射免疫測定法

検体及び抗HBs人免疫グロブリン国際標準品, 国内標準品又はいずれかの標準品に対して値付けされた標準物質をそれぞれ適当な緩衝液で希釈し、それぞれ数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HBs抗原をコーティングした担体に検体希釈液及び標準希釈液並びに<sup>125</sup>I標識HBs抗原液を適当な方法で一定量加えて一定時間反応させ、HBs抗原・HBs抗体・<sup>125</sup>I標識HBs抗原複合体を生成させる。生成したHBs抗原・HBs抗体・<sup>125</sup>I標識HBs抗原複合体中の放射能をシンチレーション検出器を用いて測定し、標準希釈液の抗HBs抗体価及びその放射能並びに検希釈液の希釈倍数及び放射能から検体の抗HBs抗体価を求める。

### 2 酵素免疫測定法

検体及び抗HBs人免疫グロブリン国際標準品, 国内標準品又

## 操作法

分光光度計を用いる。

光度計に規定された容器に所定量の注射用水を入れたときの吸光度を0とするとき、標準濁度液の示す吸光度Aを標準濁度液に定められた濁度単位に対応する値とする。ただし、標準濁度液を注射用水で正確に薄めていくつかの段階希釈を作り、その希釈の吸光度を測定して検量線を作っておくことができる。この場合には、検量線の直線域にある値A'に相当する標準濁度液の希釈度を乗じた濁度単位を測定の参考とする。

検体又はこれを薄めた試料の吸光度が検量線の直線域にあるとき、その測定値から検体又は試料の濁度単位を求め、希釈した試料の場合にはその希釈度を乗じて検体の濁度単位とする。

### 抗HBs抗体価測定法

(略)

## 操作法

### 1 放射免疫測定法

検体及び参照抗HBs人免疫グロブリンをそれぞれ適当な緩衝液で正確に2倍段階希釈し、それぞれ数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HBs抗原をコーティングした担体に検体希釈液及び標準希釈液並びに<sup>125</sup>I標識HBs抗原液を適当な方法で一定量加えて一定時間反応させ、HBs抗原・HBs抗体・<sup>125</sup>I標識HBs抗原複合体を生成させる。生成したHBs抗原・HBs抗体・<sup>125</sup>I標識HBs抗原複合体中の放射能をシンチレーション検出器を用いて測定し、標準希釈液の抗HBs抗体価及びその放射能並びに検希釈液の希釈倍数及び放射能から検体の抗HBs抗体価を求める。

### 2 酵素免疫測定法

検体及び参照抗HBs人免疫グロブリンをそれぞれ適当な緩衝

はいずれかの標準品に対して値付けされた標準物質をそれぞれ適当な緩衝液で希釈し、それぞれ数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HBs抗原をコーティングした担体に検体希釈液及び標準希釈液並びに酵素標識HBs抗原液を適当な方法で一定量加えて、一定時間反応させ、HBs抗原・HBs抗体・酵素標識HBs抗原複合体を生成させる。生成したHBs抗原・HBs抗体・酵素標識HBs抗原複合体に適当な基質液を加えて一定時間反応させた後、分解された基質の吸光度を測定する。標準希釈液の抗HBs抗体価及びそ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の抗HBs抗体価を求める。

(略)

#### 抗補体性否定試験法

抗補体性否定試験法は、検体とモルモット補体を反応させた後、残存する補体量を測定し、検体が一定量以上の補体と結合しないことを確認することにより、検体の補体との結合性を否定する方法である。

#### 操作法

検体及び抗補体性否定試験国内参照品（以下「参照品」という。）又は参照品に対して値付けした標準物質の1容量に対して適当なモルモット補体溶液1容量に緩衝液3容量を加えて混合し、37℃で1時間加温する。この反応液を同じ緩衝液で適当に数段階に希釈し、一定量の感作ヒツジ赤血球液を加え、37℃で1時間加温した後、遠心分離する。上澄液の溶血の度合を波長541nmにおける吸光度により求める。溶血の度合と反応液の希釈倍数の関係をプロットし、50%溶血を示す希釈倍数から、反応液中の残存補体量aを求める。別に対照として、検体と同量の緩衝液を用いて同様に操作して測定を行い、この反応液中の残存補体量をbとする。ただし、bの値はモルモット補体溶液1mLあたり85単位以上でなければならない。

液で正確に2倍段階希釈し、それぞれ数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HBs抗原をコーティングした担体に検体希釈液及び標準希釈液並びに酵素標識HBs抗原液を適当な方法で一定量加えて、一定時間反応させ、HBs抗原・HBs抗体・酵素標識HBs抗原複合体を生成させる。生成したHBs抗原・HBs抗体・酵素標識HBs抗原複合体に適当な基質液を加えて一定時間反応させた後、分解された基質の吸光度を測定する。標準希釈液の抗HBs抗体価及びそ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の抗HBs抗体価を求める。

(略)

#### 抗補体性否定試験法

抗補体性否定試験法は、検体とモルモット補体を反応させた後、残存する補体量を測定し、検体が一定量以上の補体を不活化しないことを確認することにより、検体の補体との結合性を否定する方法である。

#### 操作法

検体1mLにモルモット補体100単位を含む液1mLを加え、更に適当な緩衝液3mLを加えた後、37℃で1時間加温する。この反応液を同じ緩衝液で適当に数段階に希釈し、一定量の感作ヒツジ赤血球液を加え、37℃で1時間加温した後、遠心分離する。上澄液の溶血の度合を波長541nmにおける吸光度により求める。溶血の度合と反応液の希釈倍数の関係を統計処理し、50%溶血を示す希釈倍数から、検体の残存補体量aを求める。別に対照として、同じ緩衝液について検体と同様に操作して測定した残存補体量をbとする。ただし、bの値は85単位以上でなければならない。

なお、補体量は単位で表し、その1単位は、至適反応条件下で $5 \times 10^8$ 個の感作ヒツジ赤血球液の50%を37℃で60分間に溶血させる補体の量である。

なお、補体量は単位で表し、その1単位は、至適反応条件下で  $5 \times 10^8$  個の感作ヒツジ赤血球液の50%を37℃で1時間に溶血させる補体の量である。

検体と参照品の抗補体価は、次の式によって求める。

$$\text{抗補体価} = b - a$$

また、検体の抗補体価は、参照品の抗補体価又は参照品に対して値付けされた標準物質の抗補体価を基に補正することができる。

補正しない場合は、参照品又は標準物質を使用しないこともできる。

判 定

検体 1 mLあたりの抗補体価が20単位以下であるとき、この試験に適合とする。

#### 質量偏差試験法

質量偏差試験法は、用時溶解又は懸濁して用いる注射剤において、内容医薬品が容器ごとに偏りなく、適正に充てんされていることを試験する方法である。

操作法

本剤10個をとり、表示用の紙があればこれを除き、外部を水で洗い、デシケーター（硫酸等）で恒量になるまで乾燥する。その1個をとり、注意して開封し、直ちに容器の各部分を集めてその質量を精密に量る。次に内容医薬品を除き、容器の各部分を水及びエタノールで十分に洗い、デシケーター（硫酸等）で恒量になるまで乾燥した後、質量を精密に量る。前後の質量差から内容医薬品の質量を求める。

この操作を繰り返し、平均質量を計算し、この値と個々の注射剤の内容医薬品の質量との偏差（%）を求める。

判 定

試験によって求めた各容器ごとの偏差は、次の表に示す値を超えるものがあったとしても1個以下で、かつ、2倍を超えるものがない

不活化した補体量（AC）は、次の式によって求める。

$$\text{AC} = b - a$$

判 定

不活化した補体量が20単位以下であるとき、この試験に適合とする。

#### 重量偏差試験法

重量偏差試験法は、用時溶解又は懸濁して用いる注射剤において、内容医薬品が容器ごとに偏りなく、適正に充てんされていることを試験する方法である。

操作法

本剤10個をとり、表示用の紙があればこれを除き、外部を水で洗い、デシケーター（硫酸等）で恒量になるまで乾燥する。その1個をとり、注意して開封し、直ちに容器の各部分を集めてその重量を精密に量る。次に内容医薬品を除き、容器の各部分を水及びエタノールで十分に洗い、デシケーター（硫酸等）で恒量になるまで乾燥した後、重量を精密に量る。前後の重量差から内容医薬品の重量を求める。

この操作を繰り返し、平均重量を計算し、この値と個々の注射剤の内容医薬品の重量との偏差（%）を求める。

判 定

試験によって求めた各容器ごとの偏差は、次の表に示す値を超えるものがあったとしても1個以下で、かつ、2倍を超えるものがない

ときは適合とする.

平均質量 (g)	偏差 (%)
0.015未満	15
0.015以上0.12未満	10
0.12以上0.3未満	7.5
0.3以上	7

(略)

#### たん白質定量法

たん白質定量法は、検体中の加熱トリクロロ酢酸によって沈殿するたん白質をローリー法によって定量する方法である。別に規定するもののほか、次に示す操作法により試験を行う。

適否の判定は、各条の規定による。

#### 操作法

たん白質定量用標準アルブミンを水で溶かし、適当な濃度の標準希釈溶液を作る。この溶液を用いて3つ以上の異なる濃度の標準希釈液を作る。

検体は、通常、最高濃度と最低濃度の標準希釈液の範囲内に正確に希釈し、試料とする。試料及び標準希釈液のそれぞれ1 mL (たん白質含量の少ないものは1 mL以上適当量) を正確に採り、トリクロロ酢酸溶液をその濃度が5 w/v %になるように加え、水浴中で15分間加熱する。冷後、1400 g 以上で20分間以上遠心分離する。沈殿に5 w/v %トリクロロ酢酸溶液2 mLを加えて振り混ぜ再び遠心分離する。

ときは適合とする.

平均重量 (g)	偏差 (%)
0.015未満	15
0.015以上0.12未満	10
0.12以上0.3未満	7.5
0.3以上	7

(略)

#### たん白質定量法

たん白質定量法は、検体中の加熱トリクロロ酢酸によって沈殿するたん白質をローリー法によって定量する方法である。別に規定するもののほか、次に示す操作法により試験を行う。

適否の判定は、各条の規定による。

#### 操作法

たん白質定量用標準アルブミンを水で溶かし、1 mg/mLの標準希釈溶液を作る。この溶液を用いて3つ以上の異なる濃度の標準希釈液を作る。

検体は、通常、最高濃度と最低濃度の標準希釈液の範囲内に正確に希釈し、試料とする。試料及び標準希釈液のそれぞれ1 mL (たん白質含量の少ないものは1 mL以上適当量) を正確に採り、同量の10 w/v %トリクロロ酢酸溶液を加え、水浴中で15分間加熱する。冷後、1400 g 以上で20分間遠心分離する。沈殿に5 w/v %トリクロロ酢酸溶液2 mLを加えて振り混ぜ再び遠心分離する。沈殿にアルカリ性銅試液2.5 mLを加えて振り混ぜ、10分間以上

沈殿にアルカリ性銅試液2.5mLを加えて振り混ぜ、10分間以上放置して溶かす。この時、必要に応じて適宜振り混ぜることができる。水2.5mL及び希フオリン試液0.5mLを加え、37℃に30分間放置した後、この液（濁りのある場合はこの液を1400g以上で10分間遠心分離した上澄液）について、分光光度計を用い、波長750nmにおける吸光度を測定する。

標準希釈液の測定結果より得られる検量線から試料中のたん白質量を求め、検体1mL中の含量を計算する。

別に対照として、水について試料及び標準希釈液と同様に操作して吸光度を測定して補正に用いる。

(略)

#### チメロサール定量法

(略)

#### 2 還元気化原子吸光法

(略)

##### 操作法

0.02w/v%チメロサール標準液を水で正確に薄め、3つ以上の異なる濃度の標準希釈液を作る。検体は、通常、最高濃度と最低濃度の標準希釈液の範囲内に正確に薄め、試料とする。

J I S K 0102工業排水試験法（還元気化原子吸光法）又はJ I S K 0101工業用水試験法（還元気化原子吸光法）に準じ、標準希釈液及び試料の適量をガラス容器にとり、水を適量加える（検体最終調製量の約1/1.7容量）。検体最終調製量に対し、薄めた硫酸（1→2）を1/12.5容量、硝酸1/50容量及び過マンガン酸カリウム溶液（1→20）を1/12.5容量加えて振り混ぜ、約15分間放置する。次にペルオキシ二硫酸カリウム溶液（1→20）を1/25容量加え、約95℃の水浴中で2時間加熱後、冷却し、塩化ヒドロキシルアンモニウム溶液（8→100）を1/25容量添加後、水で最終調製量に合わせる。塩化すず（Ⅱ）溶液及び必

放置して溶かす。水2.5mL及び希フオリン試液0.5mLを加え、37℃に30分間放置した後、この液（濁りのある場合はこの液を1400g以上で10分間遠心分離した上澄液）について、分光光度計を用い、波長750nmにおける吸光度を測定する。

標準希釈液の測定結果より得られる検量線から試料中のたん白質量を求め、検体1mL中の含量を計算する。

別に対照として、水について同様に操作して吸光度を測定して補正に用いる。

(略)

#### チメロサール定量法

(略)

#### 2 還元気化原子吸光法

(略)

##### 操作法

0.02w/v%チメロサール標準液を水で正確に薄め、3つ以上の異なる濃度の標準希釈液を作る。検体は、通常、最高濃度と最低濃度の標準希釈液の範囲内に正確に薄め、試料とする。

J I S K 0102工業排水試験法（還元気化原子吸光法）又はJ I S K 0101工業用水試験法（還元気化原子吸光法）に準じ、標準希釈液及び試料の適量をガラス容器にとり、水を適量加える（検体最終調製量の約1/1.7容量）。検体最終調製量に対し、薄めた硫酸（1→2）を1/12.5容量、硝酸1/50容量及び過マンガン酸カリウム溶液（1→20）を1/12.5容量加えて振り混ぜ、約15分間放置する。次にペルオキシ二硫酸カリウム溶液（1→20）を1/25容量加え、約95℃の水浴中で2時間加熱後、冷却し、塩化ヒドロキシルアンモニウム溶液（8→100）を1/25容量添加後、水で最終調製量に合わせる。塩化すず（Ⅱ）溶液を1/

要に応じて硫酸等をそれぞれ 1 / 25容量加え，測定を行う。

標準希釈液の測定結果より得られる検量線から試料中のチメロサールの量を求める。

3 (略)

(略)

#### ホルムアルデヒド定量法

(略)

#### 操作法

0.04w / v %ホルムアルデヒド測定用標準液を水で正確に薄め，3つ以上の異なる濃度の標準希釈液を作る。検体は，通常，最高濃度と最低濃度の標準希釈液の範囲内に正確に薄め，試料とする。

試料及び標準希釈液をそれぞれ 1 mL以上正確に採り，それぞれにアセチルアセトン試液を等量正確に加えて，水浴中で15分間加熱する。冷後，この液（濁りのある場合はこの液を1400 g以上で10分間遠心分離した上澄液）について分光光度計を用い波長415nmの吸光度を測定する。標準希釈液の測定結果より得られる検量線から試料中のホルムアルデヒド濃度を求める。

別に対照として，水について試料及び標準希釈液と同様に操作して吸光度を測定し補正に用いる。

#### マイコプラズマ否定試験法

(略)

#### A 培養法

1 (略)

#### 2 培地性能試験

培地性能を確認するため，マイコプラズマ否定試験用液体培地 I には，ブドウ糖分解マイコプラズマ種 (*Mycoplasma pneumoniae* ATCC 15531又は同等の種または株)，マイコプラズマ否

25容量加え，測定を行う。

標準希釈液の測定結果より得られる検量線から試料中のチメロサールの量を求める。

3 (略)

(略)

#### ホルムアルデヒド定量法

(略)

#### 操作法

0.04w / v %ホルムアルデヒド測定用標準液を水で正確に薄め，3つ以上の異なる濃度の標準希釈液を作る。検体は，通常，最高濃度と最低濃度の標準希釈液の範囲内に正確に薄め，試料とする。

試料及び標準希釈液 5 mLずつを正確に採り，それぞれにアセチルアセトン試液 5 mLを正確に加えて，水浴中で15分間加熱する。冷後，この液（濁りのある場合はこの液を1400 g以上で10分間遠心分離した上澄液）について分光光度計を用い波長415nmの吸光度を測定する。標準希釈液の測定結果より得られる検量線から試料中のホルムアルデヒド濃度を求める。

別に対照として，水について同様に操作して吸光度を測定し補正に用いる。

#### マイコプラズマ否定試験法

(略)

#### A 培養法

1 (略)

#### 2 培地性能試験

培地性能を確認するため，マイコプラズマ否定試験用液体培地 I には，ブドウ糖分解マイコプラズマ種 (*Mycoplasma pneumoniae* ATCC 15531又は同等の種または株)，マイコプラズマ否

定試験用液体培地Ⅱには、アルギニン分解マイコプラズマ種 (*Mycoplasma orale* ATCC 23714又は同等の種または株)を、それぞれ100CFU以下接種して、35～37℃で培養するとき、7日以内に培地が明らかに変色しなければならない。平板培地には、いずれの試験用菌株を100CFU未満接種した場合に接種後14日以内にマイコプラズマの集落が観察されなければならない。

3 (略)

4 培養試験法及び観察

(略)

4. 1・4. 2 (略)

4. 3 メンブランフィルターを使用する方法

孔径0.1µmのメンブランフィルターで検体をろ過後、必要に応じてメンブランフィルターをリン酸緩衝液 (pH 7.2) など適切な緩衝液10mLずつで数回洗う。メンブランフィルターを装置から外し、半分に切断するか、あらかじめ検体を2等分し、それぞれにつき同一ろ過操作を行うことによって得られた2枚のメンブランフィルターをそれぞれ100mLのマイコプラズマ否定試験用液体培地Ⅰ及びⅡに入れる。

以後の培養法、移植等については4. 2に準じる。

5・6 (略)

B 指標細胞を用いた核染色法

(略)

2 試験方法

2. 1 カバーグラスを沈めた培養ディッシュ又は同等の容器に指標細胞を $1 \times 10^4$ 細胞/mLで接種し、5 vol%炭酸ガス存在下で1日35～38℃で培養する。

2. 2 試験検体として細胞培養上清を接種する。試験には、陰性対照 (非接種) ならびに*Mycoplasma hyorhinis* (ATCC 29052, ATCC 17981又は同等の株又は種) 及び*Mycoplasma orale* (ATCC 23714又は同等の株又は種) を100CFU以下の菌量を接種した陽性対照も実施する。全ての指標細胞は、5 vol%炭酸ガス

定試験用液体培地Ⅱには、アルギニン分解マイコプラズマ種 (*Mycoplasma orale* ATCC 23714又は同等の種または株)を、それぞれ100CFU未満接種して、35～37℃で培養するとき、7日以内に培地が明らかに変色しなければならない。平板培地には、いずれの試験用菌株を100CFU未満接種した場合に接種後14日以内にマイコプラズマの集落が観察されなければならない。

3 (略)

4 培養試験法及び観察

(略)

4. 1・4. 2 (略)

4. 3 メンブランフィルターを使用する方法

孔径0.1µmのメンブランフィルターで検体をろ過後、必要に応じてメンブランフィルターをリン酸緩衝液 (pH 7.2) 10mLずつで3回洗う。メンブランフィルターを装置から外し、半分に切断するか、あらかじめ検体を2等分し、それぞれにつき同一ろ過操作を行うことによって得られた2枚のメンブランフィルターをそれぞれ100mLのマイコプラズマ否定試験用液体培地Ⅰ及びⅡに入れる。

以後の培養法、移植等については4. 2に準じる。

5・6 (略)

B 指標細胞を用いた核染色法

(略)

2 試験方法

2. 1 カバーグラスを沈めた培養ディッシュ又は同等の容器に指標細胞を $1 \times 10^4$ 細胞/mLで接種し、5 %炭酸ガス存在下で1日35～38℃で培養する。

2. 2 試験検体として細胞培養上清を接種する。試験には、陰性対照 (非接種) ならびに*Mycoplasma hyorhinis* (ATCC 29052, ATCC 17981又は同等の株又は種) 及び*Mycoplasma orale* (ATCC 23714又は同等の株又は種) を100CFU以下の菌量を接種した陽性対照も実施する。全ての指標細胞は、5 %炭酸ガス存在

存在下で35～38℃で3～6日間培養し、指標細胞の密度が細胞接着面の半分を覆う状態で固定を行う。

2. 3 (略)

3 (略)

#### C 核酸増幅法

マイコプラズマ属、あるいはウレアプラズマ属、スピロプラズマ属、アコレプラズマ属等のモリキューテス綱の細菌（以下「マイコプラズマ等のモリキューテス」という。）の核酸を特異的に増幅させて検出し、これらに由来する核酸が検体中に存在するかを試験する方法である。この試験法の実施の注意点として、使用する核酸増幅系については、特異性、検出限界ならびに、核酸抽出手技や反応液組成の違いにより結果が異なることが評価された系を用いること。特異性については、マイコプラズマ等のモリキューテスに特異的で、かつ多くの種に保存されている塩基配列に対するプライマーやプローブを用いることが重要である。同時に、マイコプラズマ等のモリキューテス以外の細菌（特に近縁のクロストリジウム属やラクトバシラス属等のファーミキューテス）や製造に用いる細胞等の核酸を増幅しないことも重要である。検出限界については、菌濃度（CFU又は遺伝子コピー数）を測定した検体の10倍希釈列を作製し、各希釈に対して核酸増幅系での試験を実施する。検出限界となった希釈倍数をもとに検体中の標的配列の最小コピー数を陽性カットオフ値として算出する。評価時には、試験用菌種又は菌株として複数のモリキューテス綱の細菌（アコレプラズマ属並びにマイコプラズマ属の種）を用いる。

試験には、陰性対照ならびに陽性対照（例えば*Mycoplasma hyorhinis* ATCC 29052, ATCC 17981又は同等の株や種）を置き実施する。検体存在下での核酸増幅法への影響についてもあらかじめ試験する。検体からマイコプラズマ等のモリキューテスの遺伝子が増幅されないときは、この試験に適合とする。

下で35～38℃で3～6日間培養し、指標細胞の密度が細胞接着面の半分を覆う状態で固定を行う。

2. 3 (略)

3 (略)

#### C 核酸増幅法

マイコプラズマ属、あるいはウレアプラズマ属、スピロプラズマ属、アコレプラズマ属等のモリキューテス綱の細菌（以下「マイコプラズマ等のモリキューテス」という。）の核酸を特異的に増幅させて検出し、これらに由来する核酸が検体中に存在するかを試験する方法である。この試験法の実施の注意点として、使用する核酸増幅系については、特異性、検出限界ならびに、核酸抽出手技や反応液組成の違いにより結果が異なることが評価された系を用いること。特異性については、マイコプラズマ等のモリキューテスに特異的で、かつ多くの種に保存されている塩基配列に対するプライマーやプローブを用いることが重要である。同時に、マイコプラズマ等のモリキューテス以外の細菌（特に近縁のクロストリジウム属やラクトバシラス属等のファーミキューテス）や製造に用いる細胞等の核酸を増幅しないことも重要である。検出限界については、菌濃度（CFU又は遺伝子コピー数）を測定した検体の10倍希釈列を作製し、各希釈に対して核酸増幅系での試験を実施する。検出限界となった希釈倍数をもとに検体中の標的配列の最小コピー数を陽性カットオフ値として算出する。評価時には、試験用菌種又は菌株として複数のモリキューテス及び細菌等を用いる。

試験には、陰性対照ならびに陽性対照（例えば*Mycoplasma hyorhinis* ATCC 29052, ATCC 17981又は同等の株や種）を置き実施する。検体存在下での核酸増幅法への影響についてもあらかじめ試験する。検体からマイコプラズマ等のモリキューテスの遺伝子が増幅されないときは、この試験に適合とする。

麻しん抗体価測定法

(略)

1・2 (略)

3 受身赤血球凝集試験法

検体及び標準抗麻しん血清に適当な緩衝液を加えて、それぞれ160及び224倍に希釈する。希釈した液50μLをそれぞれマイクロプレートに採り、適当な緩衝液でそれぞれ2倍段階希釈し、各穴25μLとする。適当な緩衝液及び麻しん抗原感作ヒツジ赤血球液それぞれ25μLを加えて振り混ぜる。常温で2時間以上静置し、凝集の有無を肉眼で観察する。凝集した検体及び標準抗麻しん血清の最高希釈倍数をPHA価とし、検体の麻しん抗体価を次式により求める。

検体の麻しん抗体価＝標準抗麻しん血清の表示力価×検体のPHA価／標準抗麻しん血清の検体のPHA価

無菌試験法

無菌試験法は、培養法によって増殖しうる微生物（細菌又は真菌）の有無を試験する方法であり、別に規定する場合を除き、日本薬局方一般試験法に規定する無菌試験法により試験を行う。ただし、最終バルク以前の製造段階で行う試験に供する検体については、別に規定する場合を除き、表1の検体の採取量と各培地当たりの接種量に従う。

表1 検体の最少採取量と各培地当たりの接種量

最少採取量	培地	接種量（検体量）注 <sup>1</sup>	
		メンブランフィルター法	直接法注 <sup>2</sup>
20mL	液状チオグリコール酸培地	10mL	10mL

麻しん抗体価測定法

(略)

1・2 (略)

3 受身赤血球凝集試験法

検体及び標準抗麻しん血清に適当な緩衝液を加えて、それぞれ160及び224倍に希釈する。希釈した液25μLをそれぞれマイクロプレートに採り、適当な緩衝液でそれぞれ2倍段階希釈する。適当な緩衝液及び麻しん抗原感作ヒツジ赤血球液それぞれ25μLを加えて振り混ぜる。常温で2時間以上静置し、凝集の有無を肉眼で観察する。凝集した検体及び標準抗麻しん抗体の最高希釈倍数をPHA価とし、検体の麻しん抗体価を次式により求める。

検体の麻しん抗体価＝標準抗麻しん血清の表示力価×検体のPHA価／標準抗麻しん血清の検体のPHA価

無菌試験法

無菌試験法は、培養法によって増殖しうる微生物（細菌又は真菌）の有無を試験する方法であり、別に規定する場合を除き、日本薬局方一般試験法に規定する無菌試験法により試験を行う。ただし、最終バルク以前の製造段階で行う試験に供する検体については、別に規定する場合を除き、表1の検体の採取量と各培地当たりの接種量に従う。

表1 検体の最小採取量と各培地当たりの接種量

最小採取量	培地	接種量（検体量）注 <sup>1</sup>	
		メンブランフィルター法	直接法注 <sup>2</sup>
20mL	液状チオグリコール酸培地	10mL	10mL

ソイビーン・カゼイン・ダイ ジェスト培地	10mL	10mL
-------------------------	------	------

- 注1 接種量（検体採取量が最少の場合）  
注2 検体接種量は、培地量の10%を超えない量とする。

免疫グロブリンG重合体否定試験法

免疫グロブリンG重合体否定試験は、シリカゲルベース等の適当な固定相で作られたカラムを用いて、重合度の差によって免疫グロブリンGの分画を行い、二量体を超える重合体の量が一定値以下であることを確認する試験である。

操作法

日本薬局方一般試験法液体クロマトグラフィーを準用する。カラムは、充填剤の粒子径が5 μm以下のものを用いる。移動相は0.1mol/L硫酸ナトリウム等の適当な塩を含むpH7の緩衝液を用いる。移動相でカラムを平衡化した後、試験品及び分析参照品又は分析参照品と同等の溶出位置を示す標準物質を希釈せずにサンプル瓶へ適当量を注入する。分析参照品を分画し、凝集体、三量体、二量体、単量体の溶出時間±2.5%に分画されるものをそれぞれ凝集体、三量体、二量体、単量体と定義する。単量体またはアルブミンからN-アセチルトリプトファンの溶出位置までに分画されるものをグロブリンフラグメントとする。各含量は、面積百分率法によりピークを垂直分割して求める。アルブミンを含む場合は、アルブミンを除いて解析を行う。

(略)

B 標準品、参照品、試験毒素及び単位

(略)

- 1 国内標準品及び国内参照品  
1.1 抗原

ソイビーン・カゼイン・ダイ ジェスト培地	10mL	10mL
-------------------------	------	------

- 注1 接種量（検体採取量が最小の場合）  
注2 検体接種量は、培地量の10%を超えない量とする。

(新設)

(略)

B 標準品、参照品、試験毒素及び単位

(略)

- 1 国内標準品及び国内参照品  
1.1 抗原

標準インフルエンザワクチン（C C A用）

本剤は，不活化インフルエンザウイルスを含む液剤であって，その1 mL中に特定のC C A単位を含む。

（略）

参照不活化A型肝炎ワクチン

（略）

（削る）

（削る）

（略）

標準沈降ジフテリアトキソイド

本剤は，『ジフテリアトキソイド』とアルミニウム塩の特定量を含む乾燥製剤である。本剤を試験に用いるときは，生理食塩液で溶解する。

（略）

参照日本脳炎ワクチン

本剤は，特定の株の不活化日本脳炎ウイルスの特定量を含む乾燥製剤である。本剤を試験に用いるときは，適当な溶剤を用いて溶解する。溶剤の添加量は別に定める。

（略）

標準沈降破傷風トキソイド

本剤は，『破傷風トキソイド』とアルミニウム塩の特定量を含む乾燥製剤である。本剤を試験に用いるときは，生理食塩液で溶解する。

（略）

（削る）

標準インフルエンザワクチン（C C A用）

本剤は，不活化インフルエンザウイルスを含む液剤であって，その1 mL中に1000C C A単位を含む。

（略）

参照A型肝炎ワクチン（力価試験用）

（略）

参照コレラワクチン（小川型株）

本剤は，不活化コレラ菌（小川型株）の特定量を含む乾燥製剤である。本剤を試験に用いるときは，生理食塩液で溶解する。溶剤の添加量は別に定める。

参照コレラワクチン（稲葉型株）

本剤は，不活化コレラ菌（稲葉型株）の特定量を含む乾燥製剤である。本剤を試験に用いるときは，生理食塩液で溶解する。溶剤の添加量は別に定める。

（略）

標準沈降ジフテリアトキソイド

本剤は，『ジフテリアトキソイド』と水酸化アルミニウムの特定量を含む乾燥製剤である。本剤を試験に用いるときは，生理食塩液で溶解する。

（略）

参照日本脳炎ワクチン

本剤は，特定の株の不活化日本脳炎ウイルスの特定量を含む乾燥製剤である。本剤を試験に用いるときは，生理食塩液で溶解する。溶剤の添加量は別に定める。

（略）

標準沈降破傷風トキソイド

本剤は，『破傷風トキソイド』と水酸化アルミニウムの特定量を含む乾燥製剤である。本剤を試験に用いるときは，生理食塩液で溶解する。

（略）

参照沈降はぶトキソイド

(略)

参照百日せきワクチン（毒性試験用）

本剤は、不活化百日せき菌の特定量を含む乾燥製剤であって、1管中に表示されたHSUを含む。

(略)

## 1. 2 抗体

(略)

標準ガスエソ抗毒素 (*Clostridium perfringens* Type A)

本剤は、『ガスエソ抗毒素 (*Clostridium perfringens* Type A)』の特定量を含む乾燥製剤である。本剤を試験に用いるときは、適当な溶剤を用いて溶解する。

標準ガスエソ抗毒素 (*Clostridium septicum*)

本剤は、『ガスエソ抗毒素 (*Clostridium septicum*)』の特定量を含む乾燥製剤である。本剤を試験に用いるときは、適当な溶剤を用いて溶解する。

標準ガスエソ抗毒素 (*Clostridium novyi*)

本剤は、『ガスエソ抗毒素 (*Clostridium novyi*)』の特定量を含む乾燥製剤である。本剤を試験に用いるときは、適当な溶剤を用いて溶解する。

標準ジフテリア抗毒素

本剤は、『ジフテリア抗毒素』の特定量を含む乾燥製剤である。本剤を試験に用いるときは、適当な溶剤を用いて溶解する。

参照ジフテリア抗毒素（フロキュラシオン用）

本剤は、『ジフテリア抗毒素』の特定量を含む乾燥製剤である。本剤を試験に用いるときは、適当な溶剤を用いて溶解する。

標準破傷風抗毒素

本剤は、『はぶトキソイド』と水酸化アルミニウムの特定量を含む乾燥製剤である。本剤を試験に用いるときは、生理食塩液で溶解する。

(略)

参照百日せきワクチン（毒性試験用）

本剤は、不活化百日せき菌の特定量を含む乾燥製剤であって、1管中に表示されたHSU及びBWDUを含む。

(略)

## 1. 2 抗体

(略)

標準ガスエソ抗毒素 (*C. perfringens* Type A)

本剤は、『ガスエソ抗毒素 (*Clostridium perfringens* Type A)』の特定量を含む乾燥製剤である。本剤を試験に用いるときは、生理食塩液で溶解する。

標準ガスエソ抗毒素 (*C. septicum*)

本剤は、『ガスエソ抗毒素 (*Clostridium septicum*)』の特定量を含む乾燥製剤である。本剤を試験に用いるときは、生理食塩液で溶解する。

標準ガスエソ抗毒素 (*C. oedematiens*)

本剤は、『ガスエソ抗毒素 (*Clostridium oedematiens*)』の特定量を含む乾燥製剤である。本剤を試験に用いるときは、生理食塩液で溶解する。

標準ジフテリア抗毒素

本剤は、『ジフテリア抗毒素』の特定量を含む乾燥製剤である。本剤を試験に用いるときは、生理食塩液で溶解する。

参照ジフテリア抗毒素（フロキュラシオン用）

本剤は、『ジフテリア抗毒素』の特定量を含む乾燥製剤である。本剤を試験に用いるときは、生理食塩液で溶解する。

標準破傷風抗毒素

本剤は、『破傷風抗毒素』の特定量を含む乾燥製剤である。  
本剤を試験に用いるときは、適当な溶剤を用いて溶解する。

参照破傷風抗毒素（フロキュラシオン用）

本剤は、『破傷風抗毒素』の特定量を含む乾燥製剤である。  
本剤を試験に用いるときは、適当な溶剤を用いて溶解する。

標準はぶ抗毒素

本剤は、『はぶ抗毒素』の特定量を含む乾燥製剤である。本  
剤を試験に用いるときは、適当な溶剤を用いて溶解する。

標準A型ボツリヌス抗毒素

本剤は、『A型ボツリヌス抗毒素』の特定量を含む乾燥製剤  
である。本剤を試験に用いるときは、適当な溶剤を用いて溶解  
する。

標準B型ボツリヌス抗毒素

本剤は、『B型ボツリヌス抗毒素』の特定量を含む乾燥製剤  
である。本剤を試験に用いるときは、適当な溶剤を用いて溶解  
する。

標準E型ボツリヌス抗毒素

本剤は、『E型ボツリヌス抗毒素』の特定量を含む乾燥製剤  
である。本剤を試験に用いるときは、適当な溶剤を用いて溶解  
する。

標準F型ボツリヌス抗毒素

本剤は、『F型ボツリヌス抗毒素』の特定量を含む乾燥製剤  
である。本剤を試験に用いるときは、適当な溶剤を用いて溶解  
する。

（略）

PHA用標準抗麻しん血清（非修飾用）

本剤は、『抗麻しん抗体』の特定量を含む乾燥製剤である。  
本剤を試験に用いるときは、水で溶解する。

PHA用標準抗麻しん血清（修飾用）

本剤は、『抗麻しん抗体』の特定量を含む乾燥製剤である。  
本剤を試験に用いるときは、水で溶解する。

本剤は、『破傷風抗毒素』の特定量を含む乾燥製剤である。  
本剤を試験に用いるときは、生理食塩液で溶解する。

参照破傷風抗毒素（フロキュラシオン用）

本剤は、『破傷風抗毒素』の特定量を含む乾燥製剤である。  
本剤を試験に用いるときは、生理食塩液で溶解する。

標準はぶ抗毒素

本剤は、『はぶ抗毒素』の特定量を含む乾燥製剤である。本  
剤を試験に用いるときは、生理食塩液で溶解する。

標準A型ボツリヌス抗毒素

本剤は、『A型ボツリヌス抗毒素』の特定量を含む乾燥製剤  
である。本剤を試験に用いるときは、生理食塩液で溶解する。

標準B型ボツリヌス抗毒素

本剤は、『B型ボツリヌス抗毒素』の特定量を含む乾燥製剤  
である。本剤を試験に用いるときは、生理食塩液で溶解する。

標準E型ボツリヌス抗毒素

本剤は、『E型ボツリヌス抗毒素』の特定量を含む乾燥製剤  
である。本剤を試験に用いるときは、生理食塩液で溶解する。

標準F型ボツリヌス抗毒素

本剤は、『F型ボツリヌス抗毒素』の特定量を含む乾燥製剤  
である。本剤を試験に用いるときは、生理食塩液で溶解する。

（略）

PHA用標準抗麻しん血清（非修飾用）

本剤は、『抗麻しん抗体』の特定量を含む乾燥製剤である。  
本剤を試験に用いるときは水で溶解する。

PHA用標準抗麻しん血清（修飾用）

本剤は、『抗麻しん抗体』の特定量を含む乾燥製剤である。  
本剤を試験に用いるときは水で溶解する。

#### 標準まむし抗毒素

本剤は、『まむし抗毒素』の特定量を含む乾燥製剤である。

本剤を試験に用いるときは、適当な溶剤を用いて溶解する。

#### 抗HBs人免疫グロブリン国内標準品

本剤は、『抗HBs人免疫グロブリン』を含む乾燥製剤であって、1管中に表示された国際単位を含む。

(略)

1. 3 (略)

1. 4 その他

(略)

#### 人血液凝固第IX因子国内標準品

本剤は、『第IX因子』を含む乾燥製剤であって、1管中に表示された国際単位を含む。

#### 抗補体性否定試験参照品

本剤は、特定の抗補体価を示す乾燥グロブリン製剤である。

本剤を試験に用いるときは、添付の注射用水で溶解する。

#### 免疫グロブリンG重合体否定試験分析参照品

本剤は、人免疫グロブリンGの単量体、二量体、三量体及び凝集体を含む液状の製剤である。

#### 2 試験毒素

##### ガスエソ試験毒素 (*Clostridium perfringens* Type A)

本剤は、『ガスエソ毒素 (*Clostridium perfringens* Type A)』を含む乾燥製剤であって、ガスエソ抗毒素 (*Clostridium perfringens* Type A) の力価を測定するために用いる。その1試験毒素量は、0.2国際単位の『標準ガスエソ抗毒素 (*Clostridium perfringens* Type A)』と合わせて1時間放置した後、23～29日齢のマウスの静脈内に注射するとき、約72時間以内に動物の半数を死亡せしめる量とする。

##### ガスエソ試験毒素 (*Clostridium septicum*)

本剤は、『ガスエソ毒素 (*Clostridium septicum*)』を含む乾燥製剤であって、ガスエソ抗毒素 (*Clostridium septicum*)

#### 標準まむし抗毒素

本剤は、『まむし抗毒素』の特定量を含む乾燥製剤である。

本剤を試験に用いるときは、生理食塩液で溶解する。

#### 参照抗HBs人免疫グロブリン

本剤は、『抗HBs抗体』を含む乾燥製剤であって、1管中に表示された国際単位を含む。

(略)

1. 3 (略)

1. 4 その他

(略)

#### 人血液凝固第IX因子国内標準品

本剤は、『第IX因子』を含む乾燥製剤であって、1管中に表示された国際単位を含む。

(新設)

(新設)

#### 2 試験毒素

##### ガスエソ試験毒素 (*C. perfringens* Type A)

本剤は、『ガスエソ毒素 (*Clostridium perfringens* Type A)』を含む乾燥製剤であって、ガスエソ抗毒素 (*C. perfringens* Type A) の力価を測定するために用いる。その1試験毒素量は、0.2国際単位の『ガスエソ抗毒素 (*C. perfringens* Type A)』と合わせて1時間放置した後、23～29日齢のマウスの静脈内に注射するとき、約72時間以内に動物の半数を死亡せしめる量とする。

##### ガスエソ試験毒素 (*C. septicum*)

本剤は、『ガスエソ毒素 (*Clostridium septicum*)』を含む乾燥製剤であって、ガスエソ抗毒素 (*C. septicum*) の力価を

の力価を測定するために用いる。その1試験毒素量は、0.5国際単位の『標準ガスエソ抗毒素 (*Clostridium septicum*)』と合わせて1時間放置した後、23～29日齢のマウスの静脈内に注射するとき、約72時間以内に動物の半数を死亡せしめる量とする。

#### ガスエソ試験毒素 (*Clostridium novyi*)

本剤は、『ガスエソ毒素 (*Clostridium novyi*)』を含む乾燥製剤であって、ガスエソ抗毒素 (*Clostridium novyi*) の力価を測定するために用いる。その1試験毒素量は、0.02国際単位の『標準ガスエソ抗毒素 (*Clostridium novyi*)』と合わせて1時間放置した後、23～29日齢のマウスの筋肉内に注射するとき、約72時間以内に動物の半数を死亡せしめる量とする。

#### シック試験毒素 (動物用)

本剤は、『ジフテリア毒素』を含む乾燥製剤であって、ジフテリアトキソイドの無毒化試験 (ウサギ試験) に用いる。0.1mL中に80MRDの毒素量を含むように溶解したものをシック試験液 (動物用) とする。そのとき、その結合価は約LR/1000である。

#### ジフテリア試験毒素 (モルモット用)

本剤は、『ジフテリア毒素』を含む乾燥製剤であって、ジフテリア抗毒素の力価を測定するために用いる。その1試験毒素量は、1国際単位の『ジフテリア抗毒素』と合わせて1時間放置した後、体重225～275gのモルモットの皮下に注射するとき、約96時間で動物を死亡せしめる量とする。

(略)

#### 破傷風試験毒素

本剤は、『破傷風毒素』を含む乾燥製剤であって、破傷風抗毒素の力価を測定するために用いる。その1試験毒素量は、0.1国際単位の『標準抗破傷風人免疫グロブリン』又は『標準破傷風抗毒素』と合わせて1時間放置した後、23～29日齢のマウスの皮下に注射するとき、96時間以内で動物を死亡せしめる量とする。

測定するために用いる。その1試験毒素量は、0.5国際単位の『ガスエソ抗毒素 (*C. septicum*)』と合わせて1時間放置した後、23～29日齢のマウスの静脈内に注射するとき、約72時間以内に動物の半数を死亡せしめる量とする。

#### ガスエソ試験毒素 (*C. oedematiens*)

本剤は、『ガスエソ毒素 (*Clostridium oedematiens*)』を含む乾燥製剤であって、ガスエソ抗毒素 (*C. oedematiens*) の力価を測定するために用いる。その1試験毒素量は、0.02国際単位の『ガスエソ抗毒素 (*C. oedematiens*)』と合わせて1時間放置した後、23～29日齢のマウスの筋肉内に注射するとき、約72時間以内に動物の半数を死亡せしめる量とする。

#### シック試験液 (動物用)

本剤は、『ジフテリア毒素』を含む乾燥製剤であって、ジフテリアトキソイドの無毒化試験に用いる。その0.1mLの毒素量は、80MRDであり、かつ、その結合価は約LR/1000である。

#### ジフテリア試験毒素 (モルモット用)

本剤は、『ジフテリア毒素』を含む乾燥製剤であって、ジフテリア抗毒素の力価を測定するために用いる。その1試験毒素量は、1国際単位の『ジフテリア抗毒素』と合わせて1時間放置した後、体重230～270gのモルモットの皮下に注射するとき、約96時間で動物を死亡せしめる量とする。

(略)

#### 破傷風試験毒素

本剤は、『破傷風毒素』を含む乾燥製剤であって、破傷風抗毒素の力価を測定するために用いる。その1試験毒素量は、0.1国際単位の『破傷風抗毒素』と合わせて1時間放置した後、23～29日齢のマウスの皮下に注射するとき、96時間以内で動物を死亡せしめる量とする。

とする。

(略)

(削る)

#### A型ボツリヌス試験毒素

本剤は、『A型ボツリヌス毒素』を含む乾燥製剤であって、A型ボツリヌス抗毒素の力価を測定するために用いる。その1試験毒素量は、0.05国際単位の『標準A型ボツリヌス抗毒素』と合わせて1時間放置した後、23～29日齢のマウスの腹腔内に注射するとき、72時間で動物の半数を死亡せしめる量とする。

#### B型ボツリヌス試験毒素

本剤は、B型ボツリヌス菌の産生する『B型ボツリヌス毒素』を含む乾燥製剤であって、B型ボツリヌス抗毒素の力価を測定するために用いる。ただし、たん白質分解性株及びたん白質非分解性株を用いて2種の試験毒素を作る。その1試験毒素量は、0.05国際単位の『標準B型ボツリヌス抗毒素』と合わせて1時間放置した後、23～29日齢のマウスの腹腔内に注射するとき、72時間で動物の半数を死亡せしめる量とする。

#### E型ボツリヌス試験毒素

本剤は、『E型ボツリヌス毒素』を含む乾燥製剤であって、E型ボツリヌス抗毒素の力価を測定するために用いる。その1試験毒素量は、0.05国際単位の『標準E型ボツリヌス抗毒素』と合わせて1時間放置した後、23～29日齢のマウスの腹腔内に注射するとき、72時間で動物の半数を死亡せしめる量とする。

#### F型ボツリヌス試験毒素

本剤は、『F型ボツリヌス毒素』を含む乾燥製剤であって、F型ボツリヌス抗毒素の力価を測定するために用いる。その1

(略)

#### はぶ試験毒素 (出血Ⅱ)

本剤は、『はぶ毒素 (出血Ⅱ)』を含む乾燥製剤であって、はぶ抗毒素の抗出血Ⅱ価を測定するために用いる。その1試験毒素量は、1単位の『はぶ抗毒素』と合わせて1時間放置した後、体重2.0～3.0kgのウサギの皮内に注射するとき、24時間後に直径約10mmの出血斑を生じせしめる量とする。

#### A型ボツリヌス試験毒素

本剤は、『A型ボツリヌス毒素』を含む液剤であって、A型ボツリヌス抗毒素の力価を測定するために用いる。その1試験毒素量は、0.05国際単位の『A型ボツリヌス抗毒素』と合わせて1時間放置した後、23～29日齢のマウスの腹腔内に注射するとき、72時間で動物の半数を死亡せしめる量とする。

#### B型ボツリヌス試験毒素

本剤は、B型ボツリヌス菌の産生する『B型ボツリヌス毒素』を含む液剤であって、B型ボツリヌス抗毒素の力価を測定するために用いる。ただし、たん白質分解性株及びたん白質非分解性株を用いて2種の試験毒素を作る。その1試験毒素量は、0.05国際単位の『B型ボツリヌス抗毒素』と合わせて1時間放置した後、23～29日齢のマウスの腹腔内に注射するとき、72時間で動物の半数を死亡せしめる量とする。

#### E型ボツリヌス試験毒素

本剤は、『E型ボツリヌス毒素』を含む液剤であって、E型ボツリヌス抗毒素の力価を測定するために用いる。その1試験毒素量は、0.05国際単位の『E型ボツリヌス抗毒素』と合わせて1時間放置した後、23～29日齢のマウスの腹腔内に注射するとき、72時間で動物の半数を死亡せしめる量とする。

#### F型ボツリヌス試験毒素

本剤は、『F型ボツリヌス毒素』を含む液剤であって、F型ボツリヌス抗毒素の力価を測定するために用いる。その1試験

試験毒素量は、0.05国際単位の『標準F型ボツリヌス抗毒素』と合わせて1時間放置した後、23～29日齢のマウスの腹腔内に注射するとき、72時間で動物の半数を死亡せしめる量とする。

(略)

### 3 その他

(削る)

(略)

### C 試薬・試液等

(略)

#### 0.1w/v%アルミニウム標準液

塩化アルミニウム※※895mgを正確に量り、水を加えて溶かし、正確に100mLとする。

(略)

(削る)

(略)

(削る)

#### 0.025mol/L塩化カルシウム試液

塩化カルシウム※※3.68gに水を加えて溶かし、1000mLとする

(略)

(削る)

(略)

#### カオリン試液

カオリン※※25gを0.067mol/Lリン酸塩緩衝塩化ナトリウム液(pH7.2)に懸濁させ、100mLとする。

#### 1w/v%カザミノ酸加0.6w/v%塩化ナトリウム液(pH7.0～7.2)

カザミノ酸※※1gと塩化ナトリウム0.6gに水を加えて100mLとし、pHを7.0～7.2に調整して滅菌する。

毒素量は、0.05国際単位の『F型ボツリヌス抗毒素』と合わせて1時間放置した後、23～29日齢のマウスの腹腔内に注射するとき、72時間で動物の半数を死亡せしめる量とする。

(略)

### 3 その他

#### 重合物否定試験分析参照品

本剤は、人免疫グロブリンGのモノマー、ダイマー、オリゴマー及びポリマーを含む液状の製剤である。

(略)

### C 試薬・試液等

(略)

#### 0.1w/v%アルミニウム標準液

塩化アルミニウム895mgを正確に量り、水を加えて溶かし、正確に100mLとする。

(略)

#### 塩化アルミニウム〔塩化アルミニウム(Ⅲ)六水和物、特級〕

(略)

#### 0.05mol/L塩化カルシウム試液

#### 0.025mol/L塩化カルシウム試液

塩化カルシウム3.68gに水を加えて溶かし、1000mLとする。

(略)

#### アルブミン加生理食塩液

(略)

#### カオリン試液

カオリン※※25gを0.067mol/Lリン酸塩緩衝塩化ナトリウム液(pH7.2)に懸濁させ、100mLとする。

(新設)

過酸化水素試液〔日局〕

(削る)

1 w / v % カゼイン製ペプトン加0.6 w / v % 塩化ナトリウム液 (pH 7.0-7.2)

カゼイン製ペプトン※※ 1 g と塩化ナトリウム0.6 g に水を加えて100mLとし、pHを7.0-7.2に調整して滅菌する。

活性化部分トロンボプラスチン液

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)

(削る)

(削る)

ジエチルバルビツール酸ナトリウム緩衝液 (pH 8.6)

5, 5-ジエチルバルビツール酸ナトリウム※※及び5, 5-ジエチルバルビツール酸※※を28 : 5の比率で適当なイオン強度になるように適当量を採り、水を加えて溶かし一定量とする。

0.10mol / Lジエチルバルビツール酸ナトリウム試液

5, 5 - ジエチルバビツール酸ナトリウム※※20.7 g に水を加

過酸化水素試液〔日局〕

カゼイン製ペプトン

灰黄色の粉末で、特異なおいがあるが、腐敗臭はない。水に溶けるが、エタノール又はエーテルに溶けない。

消化度 本品 1 g に水10mLを加えて溶かし試料溶液とし、次の試験を行う。

(1) 試料溶液 1 mLに、希エタノール10mLに氷酢酸 1 mLを加えた液0.5mLを層積するとき、界面に輪帯又は沈殿を生じない。また、この液を振り混ぜるとき混濁しない。

(2) 試料溶液 1 mLに硫酸亜鉛飽和溶液 4 mLを加えるとき、少量の沈殿を生じる。(プロテオース)

(3) (2)の混液をろ過し、ろ液 1 mLに水 3 mL及び臭素試液0.2mLを加えるとき、赤紫色を示す。

1 w / v % カゼイン製ペプトン加0.6 w / v % 塩化ナトリウム液

カゼイン製ペプトン 1 g と塩化ナトリウム0.6 g に水を加えて100mLとし、121°Cで20分間高压蒸気滅菌する。

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)

5, 5-ジエチルバルビツール酸〔バルビタール、日局〕

5, 5-ジエチルバルビツール酸ナトリウム〔バルビタールナトリウム、日局〕

ジエチルバルビツール酸ナトリウム緩衝液 (pH 8.6)

5, 5-ジエチルバルビツール酸ナトリウム及び5, 5-ジエチルバルビツール酸を28 : 5の比率で適当なイオン強度になるように適当量を採り、水を加えて溶かし一定量とする。

0.10mol / Lジエチルバルビツール酸ナトリウム試液

5, 5 - ジエチルバビツール酸ナトリウム20.7 g に水を加えて

えて溶かし，1000mLとする．

(略)

(削る)

(略)

(削る)

(削る)

(削る)

1 mol/L 水酸化ナトリウム試液

水酸化ナトリウム適切な量に水を加えて溶かし，100mLとする

(略)

(削る)

スチルバゾ試液

スチルバゾ※※約50mgを採り，乳鉢で粉砕した後，水を加えて溶かし100mLとし，ろ過する．ろ液1 mLを正確に採り，1 mol/L 酢酸塩緩衝液10mL及び水14mLを加え，約25℃に20分間放置する．

この液の波長420nm，光路長10mmにおける吸光度は，0.85以上である．調製後，遮光して10℃以下で保存するとき，2週間以内は使用できる．

(略)

(削る)

溶かし，1000mLとする．

(略)

シリカゲル〔日局〕

(略)

水酸化ナトリウム〔特級〕

2.5mol/L 水酸化ナトリウム試液

水酸化ナトリウム10.7 g に水を加えて溶かし，100mLとする．

2 mol/L 水酸化ナトリウム試液

水酸化ナトリウム8.6 g に水を加えて溶かし，100mLとする．

1 mol/L 水酸化ナトリウム試液

水酸化ナトリウム4.3 gに水を加えて溶かし，100mLとする．

(略)

スチルバゾ

スチルバゾ試液

スチルバゾ約50mgを採り，乳鉢で粉砕した後，水を加えて溶かし100mLとし，ろ過する．ろ液1 mLを正確に採り，1 mol/L 酢酸塩緩衝液10mL及び水14mLを加え，約25℃に20分間放置する．この液の波長420nm，光路長10mmにおける吸光度は，0.85以上である．調製後，遮光して2～5℃で保存するとき，2週間以内は使用できる．

(略)

チメロサル C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>HgNaO<sub>2</sub>S

性状 本品は白色～淡黄色の結晶性の粉末で，わずかに特異な臭いがある．pHは6.0～7.0 (1.0 g / 100mL水溶液)を示す．

純度試験

(1) 溶状 無色澄明 (1.0 g / 10mL水溶液)

(2) エーテル可溶物 本品を粉末とし，その約0.5 gを精密に量り，50mLの共栓三角フラスコに入れ，無水エーテル20mLを

0.02w/v%チメロサル標準液

チメロサル~~※※~~20mgを正確に採り、水を加えて溶かし、正確に100mLとする。遮光して保存する。

0.01w/v%チメロサル加生理食塩液

加え、密栓して10分間振り混ぜた後、エーテルで洗ったろ紙を用いて重量既知のビーカーにろ過し、残留物を無水エーテル5mLで洗い、ろ液及び洗液を合わせ、水浴上で蒸発した後、デシケータ（減圧、シリカゲル）24時間乾燥するとき、その量は0.60%以下である。

(3) 他の可溶性水銀塩 本品0.10gに水10mLを加えて溶かし、この液5mLに酢酸3滴を加えるとき、白色の沈殿を生じ、更に硫化ナトリウム試液1滴を加え、10分間放置するとき液は暗色を呈しない。

(4) 硫酸呈色物 本品~~0.200~~0.20gを採り、日局一般試験法によってする。液の色は比較Jより濃くない。ただし、試験は標準温度で行う。

乾燥減量 0.5%以下（1g，減圧，シリカゲル，5時間）

含量 98.0%以上

定量法 本品を乾燥し、その約0.3gを精密に量り、300mLのケルダールフラスコに入れ、硫酸10mL及び発煙硝酸4mLを加え、砂浴上で始め穏やかに加熱し、徐々に火を強めてフラスコの内容物がほとんど無色となり白煙が発生するまで加熱する。冷後、水100mLで内容物をビーカーに移し、水浴中で15分間ときどき振り混ぜながら加熱する。次に尿素0.5gを加えて振り混ぜ、更に液が微紅色を呈するまで過マンガン酸カリウム試液を滴加する。冷後、液の紅色が消えるまで過酸化水素試液を滴加し、0.1mol/Lチオシアン酸アンモニウム液で滴定する（指示薬：硫酸第二鉄アンモニウム試液2mL）。

0.1mol/Lチオシアン酸アンモニウム液 1mL = 20.241mg C<sub>9</sub>

H<sub>9</sub>HgNaO<sub>2</sub>S

貯法 遮光した気密容器に保存する。

0.02w/v%チメロサル標準液

チメロサル20mgを正確に採り、水を加えて溶かし、正確に100mLとする。遮光して保存する。

0.01w/v%チメロサル加生理食塩液

<p>1 w / v %チメロサル溶液※※10mLに生理食塩液を加えて1000mLとする.</p>	<p>1 w / v %チメロサル溶液10mLに生理食塩液を加えて1000mLとする.</p>
<p>(略)</p>	<p>(略)</p>
<p>(削る)</p>	<p><u>1 w / v %ドデシル硫酸ナトリウム加 8 mol / L 尿素試液</u></p>
<p>(削る)</p>	<p><u>ドデシル硫酸ナトリウム※※0.09 g , 尿素4.8 g 及びヨード酢酸アミド※※0.0185 g を採り, これに0.1 w / v %ドデシル硫酸ナトリウム加0.1 mol / Lリン酸塩緩衝液 (p H7.2) を加えて溶かし10mLとする.</u></p>
<p>(削る)</p>	<p><u>ドデシル硫酸ナトリウム加ポリアクリルアミドゲル</u></p>
<p>(削る)</p>	<p><u>リン酸二水素ナトリウム6.24 g , ドデシル硫酸ナトリウム※※2 g 及びテトラメチルエチレンジアミン0.4mLを水80mLに溶かした後, 2 mol / L水酸化ナトリウム試液で p H7.2に調整し, 更に水を加えて100mLとする ( a ) .</u></p>
<p>トリクロロ酢酸溶液※※</p>	<p><u>アクリルアミド※※20 g 及びメチレンビスアクリルミド※※0.7 g を水に溶かして100mLとする ( b ) .</u></p>
<p>(略)</p>	<p><u>過硫酸アンモニウム60mgを水10mLに溶かす ( c ) . 用時調製する.</u></p>
<p>(削る)</p>	<p><u>( a ) , ( b ) , ( c ) 及び水を 3 : 3.5 : 1 : 4.5の比率で混合する.</u></p>
<p>(削る)</p>	<p><u>0.1 w / v %ドデシル硫酸ナトリウム加0.1 mol / Lリン酸塩緩衝液 ( p H7.2)</u></p>
<p>(削る)</p>	<p><u>リン酸二水素ナトリウム 15.6 g</u></p>
<p>(削る)</p>	<p><u>ドデシル硫酸ナトリウム※※1.0 g</u></p>
<p>(削る)</p>	<p><u>アジ化ナトリウム 0.5 g</u></p>
<p>(削る)</p>	<p><u>水酸化ナトリウム 適当量</u></p>
<p>(削る)</p>	<p><u>水を加えて溶かし, 100mLとする.</u></p>
<p>(削る)</p>	<p><u>トリクロロ酢酸 [特級]</u></p>
<p>(削る)</p>	<p>(新設)</p>
<p>(削る)</p>	<p>(略)</p>
<p>(削る)</p>	<p><u>トロンビン [日局]</u></p>
<p>(削る)</p>	<p><u>トロンビン加塩化カルシウム試液</u></p>

(略)

白糖〔日局〕

精製白糖〔日局〕

スクロース〔特級〕

(略)

ヒト血清アルブミン

ヒト血清又はヒト血漿しょうよりアルブミン及び他の血漿たん白質しょうを変質させることのない方法で精製した淡黄色～黄褐色の粉末又は液体であり、一般試験法のセルロースアセテート膜電気泳動試験法により試験するとき、アルブミンは総たん白質の96%以上である。

(略)

フィブリノゲン

ヒト血漿しょうよりフィブリノゲンを変質させることのない方法で精製し、次の規格に適合する。

(1) (略)

(2) ケルダール法を用いて総たん白質量及び凝固性たん白質量を測定する時、総たん白質量の80%以上が凝固性たん白質でなければならない。ただし、凝固性たん白質量の測定は、検体にpH6.6～7.4、20～30℃でトロンビンとカルシウム塩の十分な量を加えて生じた凝塊を適当な溶液でよく洗ったものを試料とする。

(削る)

1%フィブリノゲン溶液

フィブリノゲンに適当な液を加え、濃度が10mg/mLとなるように調製する。

トロンビン60単位に0.05mol/L塩化カルシウム試液3.5mLを加えて溶かす。

(略)

白糖〔日局〕

(新設)

(新設)

(略)

ヒト血清アルブミン

ヒト血清よりアルブミン及び他の血漿たん白質しょうを変質させることのない方法で精製した淡黄色～黄褐色の粉末であり、一般試験法のセルロースアセテート膜電気泳動試験法により試験するとき、アルブミンは総たん白質の96%以上である。

(略)

フィブリノゲン

人血漿しょうよりフィブリノゲンを変質させることのない方法で精製した白色～淡黄色の粉末であり、次の規格に適合する。

(1) (略)

(2) ケルダール法を用いて総たん白質量及び凝固性たん白質量を測定する時、総たん白質量の80%以上が凝固性たん白質でなければならない。ただし、凝固性たん白質量は検体にpH6.6～7.4、20～30℃でトロンビンとカルシウム塩との十分な量を加えて生じた凝塊を適当な溶液でよく洗ったものを試料とする。

(3) 本品の1%溶液0.1mLにアルブミン加生理食塩液の0.1mL及びトロンビン加塩化カルシウム試液0.1mLを加え、37℃で1時間置いて得た凝塊に1w/v%クロロ酢酸溶液3.0mLを加えた時、凝塊は60秒以内に溶解しなければならない。

フィブリノゲン液

フィブリノゲン50mgに生理食塩液5mLを加えて溶かす。

ブイヨン

乾燥ブイヨン※※を水に溶かして滅菌する.

(略)

フォリン試液※※

希フォリン試液

酸濃度が1 mol/Lとなるようにフォリン試液※※に水を加えて調製する.

(略)

20%分画用白糖試液

白糖, 精製白糖, スクロースのいずれか20 gに, 0.015mol/Lクエン酸ナトリウム加生理食塩液80 gを加え溶解する.

50%分画用白糖試液

白糖, 精製白糖, スクロースのいずれか50 gに, 0.015mol/Lクエン酸ナトリウム加生理食塩液50 gを加え溶解する

(略)

(削る)

(略)

ブイヨン液

肉水※※1 Lにペプトン※※10.0 g及び塩化ナトリウム5.0 gを加えて約30分間煮沸し, 冷後, ろ過し滅菌する.

pHは7.2とする.

(略)

フォリン試液 [日局]

希フォリン試液 [日局]

(略)

20%分画用白糖試液

白糖20 gに, 0.015mol/Lクエン酸ナトリウム加生理食塩液80 gを加え溶解する.

50%分画用白糖試液

白糖50 gに, 0.015mol/Lクエン酸ナトリウム加生理食塩液50 gを加え溶解する.

(略)

ヘパリンナトリウム [日局]

(略)