

生物学的製剤基準の一部を改正する件（案）新旧対照条文

○生物学的製剤基準（平成十六年厚生労働省告示第百五十五号）

（傍線の部分は改正部分）

改 正 後	改 正 前
生物学的製剤基準	生物学的製剤基準
まえがき	まえがき
(略)	(略)
通 則	通 則
(略)	(略)
医薬品各条	医薬品各条
(略)	(略)
インフルエンザHAワクチン	インフルエンザHAワクチン
1 (略)	1 (略)
2 製法	2 製法
2. 1・2. 2 (略)	2. 1・2. 2 (略)
2. 3 最終バルク	2. 3 最終バルク
原液を緩衝性の生理食塩液等で希釈混合し、 <u>3. 2. 9</u> 力価試験に適合するようにして作る。適当な保存剤及び安定剤を用いることができる。	原液を緩衝性の生理食塩液等で希釈混合し、 <u>3. 2. 10</u> 力価試験に適合するようにして作る。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 試験
3. 1 原液の試験	3. 1 原液の試験
3. 1. 1～3. 1. 3 (略)	3. 1. 1～3. 1. 3 (略)
3. 1. 4 マウス白血球数減少試験	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。 <u>3. 2. 8</u> を準用して試験するとき、適合しなければならない。	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。 <u>3. 2. 9</u> を準用して試験するとき、適合しなければならない。
3. 2 (略)	3. 2 (略)

4・5 (略)

沈降インフルエンザワクチン (H5N1株)

(略)

沈降細胞培養インフルエンザワクチン (H5N1株)

1 本質及び性状

本剤は、不活化したインフルエンザウイルス (H5N1株) (以下「ウイルス」という。) を含む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 ウイルス・シードロット

別に定めるウイルス株を用いる。その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 セル・バンク

本剤の製造に相当と認められた株化細胞を用いてセル・バンクを作製する。ただし、定められた培養条件の下で継代を行い、かつ、その継代数が所定の継代数を超えてはならない。

2. 1. 3 培養液

細胞培養及びウイルス培養に使用する培地は、血清、抗生物質その他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 細胞培養

細胞培養は、セル・バンクから行い、継代数が所定の継代数を超えてはならない。

培養細胞について、3. 1の試験を行う。

2. 2. 2 ウイルス培養上清

培養細胞にウイルス・シードを接種し、適当な培養条件でウイルスを増殖させた後、ウイルス培養上清を得る。

4・5 (略)

沈降インフルエンザワクチン (H5N1株)

(略)

(新設)

ウイルス培養上清について、3. 2の試験を行う。

#### 2. 2. 3 ろ過、不活化及び精製

ウイルス培養上清をろ過し、適切な条件で不活化処理し、精製濃縮したものを原液とする。安定性を保持するためにホルマリン又はこれと同等な作用を有する物質を加えることができる。

原液について、3. 3の試験を行う。

#### 2. 3 最終バルク

原液を緩衝性の生理食塩液等で希釈し、アルミニウム塩を加え、最終バルクを作る。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 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 ウイルス培養上清の試験

##### 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ぬ。

##### 3. 2. 2 マイコプラズマ否定試験

一般試験法のマイコプラズマ否定試験を準用して試験するとき、適合しなければならぬ。

#### 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ぬ。

##### 3. 3. 2 力価試験

一元放射免疫拡散試験又はHA含量試験を行う。

##### 3. 3. 2. 1 一元放射免疫拡散試験

標準抗原及び参照抗インフルエンザHA抗血清を用いてHAの含量（相当値）を測定する。

#### 3. 3. 2. 1. 1 材料

検体、標準インフルエンザHA抗原（一元放射免疫拡散試験用）（以下「標準抗原」という。）及び本剤に含まれるウイルス株に対応する特定量の参照抗インフルエンザHA抗血清を含むアガロースゲル（以下「SRDプレート」という。）を用いる。

#### 3. 3. 2. 1. 2 試験

検体及び標準抗原は、適当な界面活性剤により前処理を行う。0.05w/v%アジ化ナトリウム加Dulbeccoリン酸塩緩衝塩化ナトリウム液（pH7.4）を用いて、検体及び標準抗原についてそれぞれ適当な希釈列を作り、SRDプレート上に調製されたウエルに適当な一定量ずつ分注してSRDプレートが乾燥しないように湿った容器中に20～25℃で18時間以上置く。次いで、SRDプレートを水洗し、乾燥させた後染色処理をし、染色された拡散円の直径を測定する。

#### 3. 3. 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. 3. 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. 3. 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. 3. 2. 2. 2 判定

3. 3. 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. 3. 3 不活化試験

検体を製造に用いる細胞に接種し、適当量の培地を加えて3日間以上培養する。次いで培養上清を集め、これを1代目試料とする。

1代目試料を細胞に接種し、適当量の培地を加えて3日間以上培養した後、培養上清を集め、これを2代目試料とする。2代目試料について更に1回同様の操作を行い、得られた試料を3代目試料とする。

3代目試料に赤血球を添加するとき、赤血球凝集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。

### 3. 3. 4 pH試験

一般試験法のpH測定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. 3. 5 発熱試験

検体を生理食塩液にて希釈し、1 mL中のたん白質含量を最終バルク1 mL中のたん白質含量の1/2以上としたものを試料とする。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。

### 3. 3. 6 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、0.01 w/v %以下でなければならない。

## 3. 4 小分製品の試験

### 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 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240  $\mu$ g以下でなければならない。

### 3. 4. 3 pH試験

一般試験法のpH測定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. 4. 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. 4. 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. 4. 6 アルミニウム含量試験

一般試験法のアルミニウム定量法又はこれと同等の方法により試験するとき、アルミニウム含量は1 mL中0.5mg以下でなければならない。

3. 4. 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. 4. 8 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、15.0EU/mL以下でなければならない。

3. 4. 9 表示確認試験

赤血球凝集反応によって行う。

4 貯法及び有効期間

貯法は、遮光して、10℃以下で凍結を避けて保存する。

有効期間は、承認された期間とする。

乳濁細胞培養インフルエンザHAワクチン (H5N1株)

1 本質及び性状

本剤は、不活化したインフルエンザウイルス (H5N1株) (以下「ウイルス」という。) のヘムアグルチニン (以下「HA」という。) を含む抗原製剤 (澄明又はわずかに白濁した液剤) に、免疫

(新設)

補助剤である専用混和液（白色～淡黄白色の乳濁液）を混和させた白色の均質な乳濁剤である。

## 2 製法

### 2. 1 抗原製剤

#### 2. 1. 1 原材料

##### 2. 1. 1. 1 ウイルス・シードロット

別に定めるウイルス株を用いる。その株を用いてシードロットを作製する。ただし、定められた培養条件の下で継代を行い、かつ、その継代数が所定の継代数を超えてはならない。

##### 2. 1. 1. 2 セル・バンク

本剤の製造に相当と認められた細胞株を用いてセル・バンクを作製する。ただし、定められた培養条件の下で継代を行い、かつ、その継代数が所定の継代数を超えてはならない。

##### 2. 1. 1. 3 培養液

細胞培養及びウイルス培養に使用する培地には、適当な細胞増殖因子、0.002w/v%以下のフェノールレッド及び必要最少量の抗生物質を加えることができる。ただし、ペニシリン及び他のβ-ラクタム系抗生物質を加えてはならない。

#### 2. 1. 2 原液

##### 2. 1. 2. 1 細胞培養

細胞培養は、セル・バンクから行い、継代数が所定の継代数を超えてはならない。培養細胞について、3. 1の試験を行う。

##### 2. 1. 2. 2 ウイルス浮遊液

培養細胞にウイルス・シードを接種し、適当な培養条件でウイルスを増殖させ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. 1. 2. 3 不活化及び精製

ウイルス浮遊液を適当な方法で不活化及び精製したものを原液とする。

原液について、3. 3の試験を行う。

### 2. 1. 3 最終バルク

原液を緩衝性の生理食塩液等で希釈し、最終バルクを作る。適当な保存剤及び安定剤等を用いることができる。

### 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 ウイルス浮遊液の試験

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. 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 不活化試験

発育鶏卵を用いた不活化試験又は培養細胞を用いた不活化試験を行う。

##### 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±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用いることができる。

### 3. 3. 3 力価試験

一元放射免疫拡散試験又はHA含量試験を行う。

#### 3. 3. 3. 1 一元放射免疫拡散試験

標準抗原及び参照抗インフルエンザHA抗血清を用いてHAの含量（相当値）を測定する。

##### 3. 3. 3. 1. 1 材料

検体、標準インフルエンザHA抗原（一元放射免疫拡散試験用）（以下「標準抗原」という。）及び本剤に含まれるウイルス株に対応する特定量の参照抗インフルエンザHA抗血清を含むアガロースゲル（以下「SRDプレート」という。）を用いる。

##### 3. 3. 3. 1. 2 試験

検体及び標準抗原は、適当な界面活性剤により前処理を行う

0.05w/v%アジ化ナトリウム加Dulbeccoリン酸塩緩衝塩化ナトリウム液（pH7.4）を用いて、検体及び標準抗原についてそれぞれ適当な希釈列を作り、SRDプレート上に調製されたウエルに適当な一定量ずつ分注してSRDプレートが乾燥しないように湿った容器中に20～25℃で18時間以上置く。次いで、S

RDプレートを水洗し、乾燥させた後染色処理をし、染色された拡散円の直径を測定する。

### 3. 3. 3. 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. 3. 3. 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. 3. 3. 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. 3. 3. 2. 2 判定

3. 3. 3. 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. 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%しよ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30 $\mu$ g/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 $\pm$ 1 $^{\circ}$ C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よ糖濃度を測定し、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

小分製品のうち、抗原製剤について、別に規定する場合を除き、専用混和液と混和する前に次の試験を行う。

##### 3. 4. 1. 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、7.1～7.6でなければならない。

##### 3. 4. 1. 2 たん白質含量試験

一般試験法のたん白質量法を準用して試験するとき、1 mL中9 5 $\mu$ g以下でなければならない。

##### 3. 4. 1. 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、0.001～0.003w/v% でなければならない。

##### 3. 4. 1. 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. 4. 1. 5 異常毒性否定試験

専用混和液との混和液を検体とする。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、検体の量は、動物1匹当たり0.5mLとする。

##### 3. 4. 1. 6 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、2 OEU/mL以下でなければならない。

##### 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 表示確認試験

赤血球凝集反応によって行う。

### 3. 4. 2 専用混和液の試験

小分製品のうち、専用混和液について、抗原製剤と混和する前に次の試験を行う。

#### 3. 4. 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. 4. 2. 2 スクワレン含量試験

液体クロマトグラフ法によりスクワレン含量を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

#### 3. 4. 2. 3 トコフェロール含量試験

液体クロマトグラフ法によりトコフェロール含量を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

## 4 貯法及び有効期間

有効期間は、承認された期間とする。

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 (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。

2～5 （略）

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

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 (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。

2～5 （略）

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。

2～5 (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

3. 2. 1～3. 2. 5 (略)

3. 2. 6 無毒化試験

検体及びこれを37℃に20日間置いた試料にそれぞれ体重300～400 gのモルモット4匹以上を用い、1匹当たり5 mLを皮下に注射して30日間以上観察する。

この間、いずれの動物も毒素による中毒死、壊死、麻痺等の中毒症状、著しい体重減少、その他の異常を示してはならない。

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。

2～5 (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

3. 2. 1～3. 2. 5 (略)

3. 2. 6 無毒化試験

検体及びこれを37℃に20日間置いた試料について、次の試験を行う。

3. 2. 6. 1 モルモット試験

検体及び試料にそれぞれ体重300～400 gのモルモット4匹以上を用い、1匹当たり5 mLを皮下に注射して30日間以上観察する。

この間、いずれの動物も毒素による中毒死、壊死、麻痺等の中毒症状、著しい体重減少、その他の異常を示してはならない。

3. 2. 6. 2 ウサギ試験

検体、試料及び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)で40倍に薄めたシック試験液(動物用)のそれぞれ0.1mLを体重2.0～4.0kgのウサギ2匹以上の各々の皮内に注射して、2日間観察する。この間、シック試験液(動物用)希釈の注射部位は、毒素による明らかな特異反応を示さなければならず

3. 2. 7・3. 2. 8 (略)  
4 (略)

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・3. 2 (略)  
3. 3 単価バルクの試験  
3. 3. 1 (略)  
3. 3. 2 比抗原量試験（たん白質含量／D抗原量）

酵素免疫測定法等の適当な免疫学的方法によりD抗原量を測定する。また、ローリー法又はこれと同等の方法によりたん白質含量を測定する。D抗原量1DUにつき、たん白質含量は50ng以下でなければならない。

3. 4～3. 6 (略)  
4 (略)

解凍人赤血球液

- 1～4 (略)  
5 その他  
5. 1 (略)  
5. 2 交差適合試験用血液（セグメントチューブ）の表示事項（削除）

1. 解凍人赤血球液の製造番号は、製剤の直接の容器への記載をもって代えることができる。  
2. 赤血球保存用添加液を混和した場合には、その名称は、添付文書への記載をもって代えることができる。

、かつ、各試料の注射部位は、この特異反応その他の異常を示してはならない。

3. 2. 7・3. 2. 8 (略)  
4 (略)

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・3. 2 (略)  
3. 3 単価バルクの試験  
3. 3. 1 (略)  
3. 3. 2 比抗原量試験（たん白質含量／D抗原量）

酵素免疫測定法等の適当な免疫学的方法によりD抗原量を測定する。また、ローリー法又はこれと同等の方法によりたん白質含量を測定する。D抗原量1Duにつき、たん白質含量は50ng以下でなければならない。

3. 4～3. 6 (略)  
4 (略)

解凍人赤血球液

- 1～4 (略)  
5 その他  
5. 1 (略)  
5. 2 交差適合試験用血液（セグメントチューブ）の表示事項 製剤の直接の容器への記載をもって代えることができる。

1. 解凍人赤血球液の製造番号は、製剤の直接の容器への記載をもって代えることができる。  
2. 赤血球保存用添加液を混和した場合には、その名称は、添付文書への記載をもって代えることができる。

乾燥人フィブリノゲン

- 1～4 (略)
- 5 その他
5. 1 表示事項
  1. 凝固性たん白質量
  2. 通則44に規定する輸血用器具を用い、溶解後1時間以内に使用する旨
  3. クエン酸ナトリウム量
5. 2 (略)

乾燥人血液凝固第Ⅷ因子

- 1・2 (略)
- 3 試験
  3. 1 (略)
  3. 2 製品の試験
    3. 2. 1 (略)
    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・3. 2. 4 (略)
- 4・5 (略)

乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子

- 1・2 (略)
- 3 小分製品の試験
  3. 1・3. 2 (略)
  3. 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、1 国際単位当たり5mg以下でなければならない。
  3. 4 凝固性たん白質含量試験

乾燥人フィブリノゲン

- 1～4 (略)
- 5 その他
5. 1 表示事項
  1. 凝固性たん白質量
  2. 通則45に規定する輸血用器具を用い、溶解後1時間以内に使用する旨
  3. クエン酸ナトリウム量
5. 2 (略)

乾燥人血液凝固第Ⅷ因子

- 1・2 (略)
- 3 試験
  3. 1 (略)
  3. 2 製品の試験
    3. 2. 1 (略)
    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 単位当たり20mg以下でなければならない。
    3. 2. 3・3. 2. 4 (略)
- 4・5 (略)

乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子

- 1・2 (略)
- 3 小分製品の試験
  3. 1・3. 2 (略)
  3. 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、1 単位当たり5mg以下でなければならない。
  3. 4 凝固性たん白質含量試験

乾燥人フィブリノゲンの3.4凝固性たん白質含量及び純度試験を準用して試験するとき、1 国際単位 当たり凝固性たん白質量は2mg以下でなければならない。

3.5・3.6 (略)

3.7 発熱試験

一般試験法の発熱試験法又はエンドトキシン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、発熱試験法によるときは、投与量は動物の体重1kgにつき、50 国際単位 とする。エンドトキシン試験法によるときは1 国際単位 につき、0.03EU以下でなければならない。なお、エンドトキシン試験法による成績が規格値を超える場合は、発熱試験法を適用する。

3.8 (略)

4.5 (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

3.1～3.6 (略)

3.7 発熱試験

一般試験法の発熱試験法又はエンドトキシン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、発熱試験法によるときは、投与量は動物の体重1kgにつき、50 国際単位 とする。エンドトキシン試験法によるときは1 国際単位 につき、0.02EU以下でなければならない。なお、エンドトキシン試験法による成績が規格値を超える場合は、発熱試験法を適用する。

3.8 (略)

4.5 (略)

乾燥濃縮人血液凝固第IX因子

1.2 (略)

乾燥人フィブリノゲンの3.4凝固性たん白質含量及び純度試験を準用して試験するとき、1 単位 当たり凝固性たん白質量は2mg以下でなければならない。

3.5・3.6 (略)

3.7 発熱試験

一般試験法の発熱試験法又はエンドトキシン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、発熱試験法によるときは、投与量は動物の体重1kgにつき、50 単位 とする。エンドトキシン試験法によるときは1 単位 につき、0.03EU以下でなければならない。なお、エンドトキシン試験法による成績が規格値を超える場合は、発熱試験法を適用する。

3.8 (略)

4.5 (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

3.1～3.6 (略)

3.7 発熱試験

一般試験法の発熱試験法又はエンドトキシン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、発熱試験法によるときは、投与量は動物の体重1kgにつき、50 単位 とする。エンドトキシン試験法によるときは1 単位 につき、0.02EU以下でなければならない。なお、エンドトキシン試験法による成績が規格値を超える場合は、発熱試験法を適用する。

3.8 (略)

4.5 (略)

乾燥濃縮人血液凝固第IX因子

1.2 (略)

### 3 小分製品の試験

#### 3. 1～3. 6 (略)

#### 3. 7 発熱試験

一般試験法の発熱試験法又はエンドトキシン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、発熱試験法による場合は、投与量は動物の体重1kgにつき、50国際単位とする。エンドトキシン試験法による場合は1 国際単位につき、0.02EU以下でなければならない。なお、エンドトキシン試験法による成績が規格値を超える場合は、発熱試験法を適用する。

#### 3. 8・3. 9 (略)

#### 4・5 (略)

#### 抗破傷風人免疫グロブリン

##### 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中の破傷風抗毒素価が125国際単位以上になるようにする。

#### 3～5 (略)

#### 乾燥抗破傷風人免疫グロブリン

##### 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、1mL中の破傷風抗毒素価が50国際単位以上になるよう

### 3 小分製品の試験

#### 3. 1～3. 6 (略)

#### 3. 7 発熱試験

一般試験法の発熱試験法又はエンドトキシン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、発熱試験法による場合は、投与量は動物の体重1kgにつき、50単位とする。エンドトキシン試験法による場合は1 単位につき、0.02EU以下でなければならない。なお、エンドトキシン試験法による成績が規格値を超える場合は、発熱試験法を適用する。

#### 3. 8・3. 9 (略)

#### 4・5 (略)

#### 抗破傷風人免疫グロブリン

##### 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中の破傷風抗毒素価が125単位以上になるようにする。

#### 3～5 (略)

#### 乾燥抗破傷風人免疫グロブリン

##### 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、1mL中の破傷風抗毒素価が50単位以上になるようにす

にする。

### 3 小分製品の試験

#### 3. 1～3. 6 (略)

#### 3. 7 発熱試験

一般試験法の発熱試験法又はエンドトキシン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、発熱試験法によるときは、投与量は動物の体重1 kgにつき、1.0 mLとする。エンドトキシン試験法によるときは2.5 EU/mL以下でなければならない。なお、エンドトキシン試験法による成績が規格値を超える場合は、発熱試験法を適用する。

#### 3. 8 力価試験

一般試験法の破傷風抗毒素価測定法を準用するとき、破傷風抗毒素価は1 mL中50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. 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 (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、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. 1～3. 6 (略)

#### 3. 7 発熱試験

一般試験法の発熱試験法又はエンドトキシン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、エンドトキシン試

る。

### 3 小分製品の試験

#### 3. 1～3. 6 (略)

#### 3. 7 発熱試験

一般試験法の発熱試験法又はエンドトキシン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、マウスの観察期間は3日間とし、発熱試験法によるときは、投与量は動物の体重1 kgにつき、1.0 mLとする。エンドトキシン試験法によるときは2.5 EU/mL以下でなければならない。なお、エンドトキシン試験法による成績が規格値を超える場合は、発熱試験法を適用する。

#### 3. 8 力価試験

一般試験法の破傷風抗毒素価測定法を準用するとき、破傷風抗毒素価は1 mL中50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、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. 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 (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、1 mL中の破傷風抗毒素価が75単位以上になるようにする。

### 3 小分製品の試験

#### 3. 1～3. 6 (略)

#### 3. 7 発熱試験

一般試験法の発熱試験法又はエンドトキシン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、マウスの観察期間

験法によるときは1.7EU/mL以下でなければならない。なお、エンドトキシン試験法による成績が規格値を超える場合は、発熱試験法を適用する。

### 3. 8 力価試験

一般試験法の破傷風抗毒素価測定法を準用するとき、破傷風抗毒素価は1 mL中50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・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 (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. 1～3. 9 (略)

### 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・5 (略)

乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ

#### 1・2 (略)

は3日間とし、エンドトキシン試験法によるときは1.7EU/mL以下でなければならない。なお、エンドトキシン試験法による成績が規格値を超える場合は、発熱試験法を適用する。

### 3. 8 力価試験

一般試験法の破傷風抗毒素価測定法を準用するとき、破傷風抗毒素価は1 mL中50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、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・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 (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中の破傷風抗毒素価が75単位以上になるようにする。

#### 3 小分製品の試験

##### 3. 1～3. 9 (略)

### 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、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・5 (略)

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. 2 (略)

3. 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、25国際単位当たり10mg以下でなければならない。

3. 4～3. 8 (略)

4・5 (略)

(略)

一般試験法

(略)

A 試験法

マイコプラズマ否定試験法

(略)

A 培養法

1 培地

別に規定する場合を除き、マイコプラズマ否定試験用カンテン培地（以下「平板培地」という。）及びマイコプラズマ否定試験用液体培地Ⅰ及びⅡを用いる。ただし、2 培地性能試験に適合するものであればほかの培地でもよい。

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を観察されなければならない。

3 (略)

3 小分製品の試験

3. 1・3. 2 (略)

3. 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、25単位当たり10mg以下でなければならない。

3. 4～3. 8 (略)

4・5 (略)

(略)

一般試験法

(略)

A 試験法

マイコプラズマ否定試験法

(略)

A 培養法

1 培地

別に規定する場合を除き、マイコプラズマ否定試験用カンテン培地（以下「平板培地」という。）及びマイコプラズマ否定試験用液体培地Ⅰ及びⅠⅠを用いる。ただし、2 培地性能試験に適合するものであればほかの培地でもよい。

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を観察されなければならない。

3 (略)

#### 4 培養試験法及び観察

##### 4. 1 (略)

##### 4. 2 増菌培養法

10mLのマイコプラズマ否定試験用液体培地Ⅰ及びマイコプラズマ否定試験用液体培地Ⅱを各10本以上用意し、培地1本当たり検体0.2mL接種する。検体を接種後、容器を密閉し35～37℃において14日間以上培養し、培養5～7日目に1回と培養最終日に、対応する新しい液体培地に培養液を0.2mL移植し、同温度で14日間以上培養する。移植を終えた旧液体培地も更に14日間以上培養を続ける。いずれかの液体培地に色調変化が認められたときには、その液体培地を生理食塩液で連続10倍希釈し、各希釈液について平板培地を2枚以上用意し、各平板培地につき希釈液を0.1mL移植する。培養は4. 1に準じる。

##### 4. 3 (略)

##### 5・6 (略)

#### B 指標細胞を用いた核染色法

(略)

##### 1 (略)

##### 2 試験方法

##### 2. 1 (略)

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 観察と判定

陰性対照では指標細胞の核の染色像のみが観察される。陽性対照

#### 4 培養試験法及び観察

##### 4. 1 (略)

##### 4. 2 増菌培養法

10mLのマイコプラズマ否定試験用液体培地Ⅰ及びマイコプラズマ否定試験用液体培地Ⅱを各10本以上用意し、培地1本当たり検体0.2mL接種する。検体を接種後、容器を密閉し35～37℃において14日間以上培養し、培養5～7日目に1回と培養最終日に、対応する新しい液体培地に培養液を0.2mL移植し、同温度で14日間以上培養する。移植を終えた旧液体培地も更に14日間以上培養を続ける。いずれかの液体培地に色調変化が認められたときには、その液体培地を生理食塩液で連続10倍希釈し、各希釈液について平板培地を2枚以上用意し、各平板培地につき希釈液を0.1mL移植する。培養は4. 1に準じる。

##### 4. 3 (略)

##### 5・6 (略)

#### B 指標細胞を用いた核染色法

(略)

##### 1 (略)

##### 2 試験方法

##### 2. 1 (略)

2. 2 試験検体として細胞培養上清を接種する。試験には、陰性対象 (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象も実施する。全ての指標細胞は、5%炭酸ガス存在下で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 観察と判定

陰性対象では指標細胞の核の染色像のみが観察される。陽性対象

では指標細胞の核に加えて、マイコプラズマの核酸に由来する微小な蛍光が斑点状に指標細胞の周囲に観察される。検体を接種した指標細胞でマイコプラズマ由来の蛍光斑点が観察されないときは、この試験に適合とする。

#### 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。

(略)

索引

では指標細胞の核に加えて、マイコプラズマの核酸に由来する微小な蛍光が斑点状に指標細胞の周囲に観察される。検体を接種した指標細胞でマイコプラズマ由来の蛍光斑点が観察されないときは、この試験に適合とする。

#### 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、陰性対象ならびに陽性対照（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。検体からに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。

(略)

索引

(略)

(略)