

生物学的製劑基準

【改正履歴】

告示年月日	厚生労働省告示番号	告示年月日	厚生労働省告示番号
平成 16 年 3 月 30 日	第 155 号	平成 30 年 11 月 30 日	第 409 号
平成 17 年 7 月 25 日	第 346 号	平成 31 年 3 月 26 日	第 94 号
平成 18 年 9 月 1 日	第 479 号	令和 元 年 6 月 26 日	第 43 号
平成 18 年 10 月 12 日	第 617 号	令和 元 年 6 月 28 日	第 48 号
平成 18 年 12 月 18 日	第 655 号	令和 2 年 2 月 27 日	第 47 号
平成 19 年 1 月 26 日	第 13 号	令和 2 年 5 月 13 日	第 211 号
平成 19 年 10 月 19 日	第 341 号	令和 2 年 7 月 21 日	第 274 号
平成 20 年 3 月 25 日	第 109 号	令和 2 年 11 月 30 日	第 364 号
平成 21 年 2 月 23 日	第 35 号	令和 3 年 1 月 14 日	第 9 号
平成 21 年 3 月 31 日	第 187 号	令和 3 年 1 月 22 日	第 18 号
平成 21 年 7 月 7 日	第 353 号	令和 3 年 2 月 14 日	第 42 号
平成 21 年 10 月 16 日	第 446 号	令和 3 年 5 月 21 日	第 206 号
平成 23 年 5 月 20 日	第 166 号	令和 3 年 7 月 30 日	第 292 号
平成 23 年 7 月 1 日	第 217 号	令和 3 年 10 月 21 日	第 376 号
平成 24 年 1 月 18 日	第 15 号	令和 3 年 12 月 8 日	第 399 号
平成 24 年 3 月 2 日	第 70 号	令和 3 年 12 月 23 日	第 410 号
平成 24 年 4 月 27 日	第 348 号	令和 4 年 3 月 14 日	第 66 号
平成 24 年 7 月 24 日	第 439 号	令和 4 年 4 月 19 日	第 168 号
平成 24 年 7 月 27 日	第 457 号	令和 4 年 4 月 28 日	第 177 号
平成 25 年 6 月 18 日	第 205 号	令和 4 年 5 月 26 日	第 186 号
平成 25 年 9 月 12 日	第 294 号	令和 4 年 6 月 20 日	第 208 号
平成 25 年 9 月 27 日	第 309 号	令和 4 年 6 月 28 日	第 216 号
平成 26 年 3 月 24 日	第 102 号	令和 4 年 9 月 13 日	第 282 号
平成 26 年 7 月 4 日	第 279 号	令和 4 年 9 月 26 日	第 295 号
平成 26 年 9 月 26 日	第 373 号	令和 4 年 12 月 28 日	第 377 号
平成 26 年 11 月 21 日	第 439 号	令和 5 年 3 月 27 日	第 93 号
平成 27 年 3 月 26 日	第 138 号	令和 5 年 5 月 22 日	第 190 号
平成 27 年 3 月 30 日	第 192 号	令和 5 年 8 月 2 日	第 248 号
平成 28 年 3 月 28 日	第 106 号	令和 5 年 9 月 25 日	第 277 号
平成 29 年 3 月 30 日	第 109 号	令和 5 年 11 月 28 日	第 313 号
平成 29 年 7 月 5 日	第 244 号	令和 6 年 1 月 18 日	第 13 号
平成 29 年 12 月 25 日	第 362 号	令和 6 年 3 月 26 日	第 111 号
平成 30 年 3 月 23 日	第 123 号	令和 6 年 6 月 24 日	第 226 号
平成 30 年 5 月 25 日	第 233 号	令和 6 年 9 月 24 日	第 297 号
平成 30 年 9 月 26 日	第 337 号	令和 6 年 9 月 30 日	第 307 号

令和 6 年 12 月 27 日

第 380 号

◆ 目 次 ◆

通 則	6
医薬品各条	10
組換えRSウイルスワクチン	10
インフルエンザワクチン	12
インフルエンザHAワクチン	16
高用量インフルエンザHAワクチン	19
経鼻弱毒生インフルエンザワクチン	21
細胞培養インフルエンザワクチン（H5N1株）	24
沈降インフルエンザワクチン（H5N1株）	27
沈降細胞培養インフルエンザワクチン（H5N1株）	30
乳濁細胞培養インフルエンザHAワクチン（H5N1株）	33
乾燥組織培養不活化A型肝炎ワクチン	37
乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン	39
乾燥ガスえそウマ抗毒素	43
不活化狂犬病ワクチン	46
乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン	50
コロナウイルス（SARS-CoV-2）RNAワクチン	54
組換えコロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチン	56
コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチン（遺伝子組換えアデノウイルスベクター）	59
コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチン（遺伝子組換えサルアデノウイルスベクター）	61
乾燥ジフテリアウマ抗毒素	63
ジフテリアトキソイド	65
沈降ジフテリアトキソイド	68
成人用沈降ジフテリアトキソイド	69
沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド	70
水痘抗原	72
乾燥弱毒生水痘ワクチン	76
4価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）	81
4価髄膜炎菌ワクチン（破傷風トキソイド結合体）	84
乾燥組換え帯状 ^{ほうしん} 疱疹ワクチン（チャイニーズハムスター卵巣細胞由来）	87
組織培養不活化ダニ媒介性脳炎ワクチン	89
精製Vi多糖体腸チフスワクチン	92
腸チフスパラチフス混合ワクチン	93
精製ツベルクリン	96
細胞培養痘そうワクチン	100
乾燥細胞培養痘そうワクチン	103

乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン	105
肺炎球菌ワクチン	108
沈降13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）	110
沈降15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）	113
沈降20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）	116
破傷風トキソイド	119
沈降破傷風トキソイド	122
乾燥はぶウマ抗毒素	123
沈降B型肝炎ワクチン	126
沈降B型肝炎ワクチン（h u G K - 14 細胞由来）	130
組換え沈降B型肝炎ワクチン（酵母由来）	132
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）	135
組換え沈降p r e - S 2 抗原・H B s 抗原含有B型肝炎ワクチン（酵母由来）	137
乾燥B C G 勝脱 内用（コンノート株）	140
乾燥B C G 勝脱 内用（日本株）	143
乾燥B C G ワクチン	146
組換え沈降2価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（イラクサギンウワバ細胞由来）	149
組換え沈降4価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（酵母由来）	155
組換え沈降9価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（酵母由来）	158
経口弱毒生ヒトロタウイルスワクチン	161
沈降精製百日せきワクチン	164
沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン	167
沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ混合ワクチン	169
沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオヘモフィルスb型混合ワクチン	171
乾燥弱毒生風しんワクチン	174
乾燥ヘモフィルスb型ワクチン（担体たん白質結合型）	181
発しんチフスワクチン	184
乾燥ボツリヌスウマ抗毒素	187
不活化ポリオワクチン	190
乾燥弱毒生麻しんワクチン	193
乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン	197
乾燥まむしウマ抗毒素	199
5価経口弱毒生ロタウイルスワクチン	202
人全血液	205
人赤血球液	207
洗浄人赤血球液	208
解凍人赤血球液	209
凍結人赤血球	211
新鮮凍結人血漿	212

人血小板濃厚液	214
加熱人血漿たん白	216
人血清アルブミン	218
乾燥人フィブリノゲン	220
乾燥濃縮人プロトロンビン複合体	222
乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子	225
乾燥人血液凝固第Ⅸ因子複合体	227
乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子	229
乾燥濃縮人血液凝固第Ⅹ因子加活性化第Ⅶ因子	231
人免疫グロブリン	233
乾燥イオン交換樹脂処理人免疫グロブリン	235
乾燥スルホ化人免疫グロブリン	237
pH 4 処理酸性人免疫グロブリン	239
pH 4 処理酸性人免疫グロブリン（皮下注射）	241
乾燥pH 4 処理人免疫グロブリン	243
乾燥ペプシン処理人免疫グロブリン	245
ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	247
乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	249
抗HBs人免疫グロブリン	251
乾燥抗HBs人免疫グロブリン	253
ポリエチレングリコール処理抗HBs人免疫グロブリン	255
抗D（Rh _o ）人免疫グロブリン	256
乾燥抗D（Rh _o ）人免疫グロブリン	258
抗破傷風人免疫グロブリン	260
乾燥抗破傷風人免疫グロブリン	261
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	263
乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ	265
乾燥濃縮人 α_1 -プロテインナーゼインヒビター	267
乾燥濃縮人プロテインC	269
乾燥濃縮人活性化プロテインC	270
人ハプトグロビン	272
一般試験法	274
A 試験法	274
アルミニウム定量法	274
異常毒性否定試験法	274
塩素定量法	275
エンドトキシン試験法	275
カリウム定量法	276
含湿度測定法	276

クエン酸定量法	277
クエン酸ナトリウム定量法	277
結核菌培養否定試験法	278
光学濁度測定法	279
抗HBs抗体価測定法	279
抗D抗体価測定法	279
抗補体性否定試験法	280
質量偏差試験法	280
セルロースアセテート膜電気泳動試験法	281
染色試験法	281
たん白質定量法	281
たん白窒素定量法	282
チメロサル定量法	282
糖定量法	283
ナトリウム定量法	284
熱安定性試験法	285
破傷風抗毒素価測定法	285
発熱試験法	285
pH測定法	286
フェノール定量法	286
ヘム定量法	287
ヘモグロビン定量法	287
ホルムアルデヒド定量法	287
マイコプラズマ否定試験法	288
麻しん抗体価測定法	290
無菌試験法	291
免疫グロブリンG重合物否定試験法	292
リン酸二水素ナトリウム定量法	292
B 標準品, 参照品, 試験毒素及び単位	293
C 試薬・試液等	299
D 緩衝液及び培地	310

1 沿革略記

ワクチン等の生物学的製剤に関する基準は、まず、昭和 24 年 5 月に百日咳ワクチン基準が制定された後各種ワクチン、血液製剤等の製剤基準が個別に制定されてきた。したがって、各基準の制定後における製造法、試験法等について技術的な相違があり、記載用語等にも不統一な点が見られた。

他方、世界保健機関（WHO）においても、生物学的製剤の品質の国際的統一の必要性を認め、国際標準品の制定を行ってきたが、そのみでは不十分であるため、更に国際基準による規制の必要性を認め、各国の専門家の意見を徴し、昭和 34 年の製造施設・管理機関一般基準をはじめ、逐次各種基準を制定してきた。これら WHO の各種基準は、“製造工程間試験”に重点をおいて、品質の確保に勤めているのが特徴であり、これらがわが国の各基準との大きな相違点であった。

このような状況を考慮して、中央薬事審議会（当時、以下同じ。）の生物学的製剤ならびに血液製剤特別部会は、「原則として、従来の個別基準の要求する品質内容を変更することなく、表現や記述の用語・形式の不統一を修正すること」を基本方針として、個別の基準を集大成した生物学的製剤基準の制定を発議した。その発議に基づき、昭和 43 年 7 月から中村敬三生物学的製剤特別部会長（後に血液製剤特別部会長兼任）を中心に、生物学的製剤基準制定のための検討事務局を設置した。事務局は、更に、「従来、その規定が不統一であった製造工程間の試験を基準全般に盛り込み、製造業者自身の段階における試験を基準に明確に規定し、義務づけることにより、よりよい品質のワクチンの供給を図ること」等の具体的な基本方針のもとに、制定作業に入り、42 回の会議を経て、その骨子案の完成をみた。そこで昭和 45 年 2 月の生物学的製剤特別部会及び同年 8 月の血液製剤特別部会にその基本方針と骨子案を諮り、その承認を得た。

厚生大臣（当時、以下同じ。）は、その発議に応じて昭和 45 年 10 月に中央薬事審議会に対し、正式に「生物学的製剤基準の制定について」諮問した。これをうけて中央薬事審議会は両特別部会の下に設置されていた調査会で、本格的な審議に入り、8 回の生物学的製剤調査会及び 10 回（15 品目）の同調査会に対する書面検討依頼並びに 4 回の血液製剤調査会での検討の結果、調査会案が完成した。

この案は、昭和 46 年 3 月の血液製剤特別部会並びに同年 4 月の生物学的製剤特別部会において審議され、同年 5 月の常任部会に上程審議承認され、厚生大臣に答申された。

この答申を基に厚生大臣は、昭和 46 年 7 月 17 日厚生省告示第 263 号をもって生物学的製剤基準を公示した。

この基準の作成に従事した委員等は次のとおりである。

中央薬事審議会生物学的製剤特別部会

牛 場 大 蔵	川 島 秀 雄	田 嶋 嘉 雄	中 村 敬 三	柳 沢 謙
天 野 恒 久	川喜田 愛 郎	北 岡 正 見	黒 川 正 身	染 谷 四 郎
高 津 忠 夫	豊 倉 康 夫	中 村 文 弥	福 見 秀 雄	水 野 伝 一
村 田 良 介				

同 血液製剤特別部会

柳 沢 謙	中 村 敬 三	美 甘 義 夫	村 上 省 三	上 野 正 吉
大 林 静 男	黒 川 正 身	鈴 木 鑑	島 田 信 勝	中 尾 喜 久
福 田 保	三 木 敏 行	吉 川 春 寿		

同 生物学的製剤調査会（○印幹事）

牛 場 大 蔵	北 本 治	安 斎 博	石 田 正 次	井 上 幸 重
今 泉 清	岩 原 繁 雄	江 頭 靖 之	海老沢 功	尾 形 学
奥 野 良 臣	大 林 容 二	大 森 義 仁	春 日 忠 善	加 藤 四 郎
金 子 順 一	金 子 義 徳	釜 洞 醇 太郎	川喜田 愛 郎	川 村 明 義

北岡正見	朽木五郎作	國田信治	黒川正身	桑原章吾
合田朗	甲野礼作	小張一峰	斎藤誠	佐々木正五
佐藤和男	佐野一郎	沢井芳男	沢田哲治	穴戸亮
園口忠男	染谷四郎	武谷建二	高世幸弘	高津忠夫
多々谷勇	田所一郎	富沢純一	長野泰一	中村文弥
平山宗宏	深井孝之助	福見秀雄	藤井良知	堀三津夫
松橋直	松本稔	水岡慶二	村田良介	室橋豊穂
山本郁夫	米田正彦	野島庄七	○赤真清人	○有馬重統
○石井慶蔵	○緒方隆幸	○大谷明	○倉塚和夫	○佐藤勇治
○武内安恵	○橋本達一郎	○山内一也	○山田千昌	○山中和
○長谷川慧重	○伊藤定孝	○若林正之		

同 血液製剤調査会（○印幹事）

阿部英	石井良治	今堀和友	大林静雄	北浜睦夫
黒川正身	徳永栄一	鳥居有人	中村文弥	中村弘
福岡良男	福武勝博	藤井良知	松橋直	三木敏行
村田良介	○山中和	○長谷川慧重	○安田純一	○伊藤定孝
○若林正之				

その後生物学的製剤に関する技術の急速な進歩及び試験法の発達等の状況に対処し、時代に則した基準とするため、昭和58年になって、厚生省（当時。以下同じ。）は、基準の全面改正案を作成する生物学的製剤基準整備検討委員会（当時、国立予防衛生研究所長であった穴戸亮氏を委員長とし、16名の委員で構成）を設置した。

同検討委員会は、それまでの基準を全面的に見直すとともに、新しい基準としてふさわしい内容に改めることを目的として検討作業を進めることとし、更に、検討作業を効率的に行うため、委員会をワクチン類等検討班と血液製剤検討班とに二分して、それぞれ検討を行った。

このようにして作成された全面改正案は、昭和59年度から中央薬事審議会での審議に付され、生物学的製剤調査会、血液製剤調査会、生物学的製剤特別部会及び血液製剤特別部会で審議の上、翌昭和60年7月に常任部会に上程され、審議承認された後、厚生大臣に答申された。

この答申を基に厚生大臣は、昭和60年10月2日厚生省告示第159号をもって新たな生物学的製剤基準を公示した。この基準の作成に従事した委員等は次のとおりである。

中央薬事審議会生物学的製剤特別部会

金井興美	木村三生夫	中谷林太郎	赤真清人	池本秀雄
斎藤和久	平山宗宏			

同 血液製剤特別部会

鶴藤丞	藤巻道男	大沢利昭	多田富雄	遠山博
中尾真	西岡久壽彌	山中學	赤松穰	

同 生物学的製剤調査会（○印幹事）

金井興美	赤真清人	赤松穰	木村三生夫	下条寛人
杉浦昭	平山宗宏	山内一也	松橋直	山崎修道
○安倍道治	○伊藤哲夫	○遅塚令二	○平林敏彦	○増田和茂
○松村明仁				

同 血液製剤調査会（○印幹事）

安 田 純 一	赤 真 清 人	赤 松 穰	天 木 一 太	河 合 忠
清 水 勝	十 字 猛 夫	鈴 田 達 男	長谷川 博	真 弓 忠
山 中 學	風 間 睦 美	湯 浅 晋 治	北 濱 睦 夫	松 橋 直
○安 倍 道 治	○伊 藤 哲 夫	○小 室 勝 利	○遅 塚 令 二	○平 林 敏 彦
○増 田 和 茂	○松 村 明 仁			

厚生省は、技術進歩、各種新試験法の開発等により時代に即した基準の改善が求められるようになったため中央薬事審議会に諮り、国立予防衛生研究所の中に基準改正に関するワーキンググループを設置して基準を見直すとともに、改正基準案を作成することとした。

同ワーキンググループは、各界から寄せられた改正要望の内容を踏まえ、最新の科学技術の成果を背景としてこれまでの基準を全体として見直す検討作業を開始した。検討の結果作成された改正基準案は、平成4年3月から中央薬事審議会での審議に付され、生物学的製剤調査会、血液製剤調査会、生物学的製剤特別部会及び血液製剤特別部会での審議を経て、翌平成5年6月に常任部会に上程され、審議承認された後、厚生大臣に答申された。

この答申を基に厚生大臣は、平成5年10月1日厚生省告示第217号をもって新たな生物学的製剤基準を公示した。

この基準の作成に従事した委員等は次のとおりである。

中央薬事審議会生物学的製剤特別部会

赤 松 穰	徳 永 徹	山 崎 修 道	北 村 敬	木 村 三生夫
成 内 秀 雄	早 川 堯 夫	平 山 宗 宏		

同 血液製剤特別部会

遠 山 博	橋 本 嘉 幸	山 中 學	青 木 延 雄	井 上 圭 三
小 室 勝 利	真 弓 忠	矢 田 純 一		

同 生物学的製剤調査会（○印幹事）

阿 部 千代治	有 田 峰 生	川 名 尚	堺 春 美	清 水 文 七
白 井 俊 一	茅 野 文 利	成 内 秀 雄	西 島 正 弘	根路銘 国 昭
水 野 左 敏	森 次 保 雄	山 口 照 英	山 崎 修 道	○衛 藤 光 明
○小長谷 昌 功	○藤 井 基 之	○久保田 晴 久		

同 血液製剤調査会（○印幹事）

池 田 康 夫	川 井 三 郎	木 下 忠 俊	小 暮 正 久	小 松 文 夫
小 室 勝 利	茅 野 文 利	長 尾 大	三田村 圭 二	矢 田 純 一
山 口 照 英	○衛 藤 光 明	○藤 井 基 之	○平 山 佳 伸	

2 平成16年3月の全面改正の経過及び内容

生物学的製剤基準は、平成5年に改正が行われて以来全般的な見直しが行われていなかったが、その後の科学技術の進展、新試験法の開発、ヒト又は動物の生物由来原料を用いた製品の安全確保に対する関心の高まり等を踏まえた改善が求められていた。また、薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律（平成14年法律第96号）の施行に伴い制定された生物由来原料基準（平成15年厚生労働省告示第210号）及び日本薬局方並びにWHO基準等の国際的な基準との整合性を確保する観点からの見直しも必要と考えられた。このため、厚生労働省は、薬事・食品衛生審議会に諮り、医薬品第二部会の下に生物学的製剤基準改正検討小委員会（以下「小委員会」という。）を平成15年4月に設置し、各界から寄せられた改正要望の内容を踏まえつつ、最新の科学技術水準や社会的要請に即した基準とするため、全面的に見直すこととし

た。

小委員会は、生物学的製剤検討ワーキンググループと血液製剤検討ワーキンググループとに分かれ、それぞれ検討を行うとともに、通則、一般試験法等の生物学的製剤と血液製剤とに共通する事項については、両ワーキンググループが合同で検討を行った。その結果作成された改正基準案は、平成 15 年 9 月に薬事・食品衛生審議会に諮問され、同年 10 月に医薬品第二部会での審議、血液事業部会への報告を経て、翌平成 16 年 3 月に薬事分科会に上程され、審議承認された後、厚生労働大臣に答申された。

この結果、生物学的製剤基準は、通則 45 項目、医薬品各条 88 条及び一般試験法[A (33 法)、B、C 及び D] 4 項目からなる内容となった。改正の要旨は次のとおりである。

1 通則について

- (1) 主な計量の単位について、原則として日局規定の記号を用いることとしたこと。(新基準 7 項)
- (2) 主なバイオアッセイ単位について規定したこと。(8 項)
- (3) ロットの定義について、諸外国の基準や医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理規則(平成 11 年厚生省令第 16 号)との整合性を図ったこと。(20 項)
- (4) 同一ロットにおいて、同一の条件とみなし得ない操作によって作られた小分製品群について、同一の製造番号に分注区分ごとの記号を付記することとしたこと。(21 項)
- (5) 21 項に該当する小分製品群について、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こととしたこと。(22 項)
- (6) 各条医薬品(輸血用血液製剤を除く)及びこれに添付する溶剤は、通常、日局の不溶性異物検査法に適合しなければならない旨を規定したこと。(24 項)
- (7) ロットを構成する血液製剤について、製造工程のいずれかにおいて無菌試験及び発熱試験を行うこととされているが、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無菌性が保証される場合はこの限りではないとしたこと。(44 項)

2 医薬品各条について

- (1) 保存剤としてチメロサルを加えることができる旨規定されている製剤について、チメロサル以外の保存剤についても用いることができることとしたこと。
- (2) 各種試験に使用する動物の条件について
 - ① 原則として、「約」を用いず、幅記載としたこと。
 - ② 原則として、マウスは週齢又は日齢、モルモット及びウサギは体重による記載に統一したこと。
- (3) 日局及びWHO基準との整合性を図ったこと。
- (4) 生ワクチン類について
 - ① マイコプラズマ否定試験について、濾過前のウイルス浮遊液の試験とし、濾過後の原液についての試験は削除したこと。
 - ② 結核菌否定試験について、原液の試験から濾過前のウイルス浮遊液の試験としたこと。
 - ③ その他、ニワトリ卵接種試験、神経毒力試験、弱毒確認試験、乳のみマウス接種試験等について、方法、内容の合理化を図ったこと。
- (5) 血液製剤類について

- ① 人全血液等の赤血球を含む製剤の貯蔵温度を「4～6℃」から「2～6℃」としたこと。
 - ② 「人全血液」中の血液保存液B液について、当該血液保存液を使用して製造する輸血用血液製剤がないため削除したこと。
 - ③ 試験用血液についての血液型試験及び梅毒血清学的試験は、生物由来原料基準(平成15年厚生労働省告示第210号)により規定されているため、新基準から削除をしたこと。また、交差適合試験に用いる試験用血液を「交差適合試験用血液(セグメントチューブ)」とし、明確にしたこと。
 - ④ 血液保存液としてCPD液を使用した場合、ヒト血液(原料血液)から血^{しょう}漿成分を分離するまでの時間を「6時間以内」から「8時間以内」としたこと。
 - ⑤ 「新鮮凍結人血^{しょう}漿」について凝固試験の頻度を「100本につき少なくとも1本」を「500本につき少なくとも1本」に変更したこと。
 - ⑥ 「解凍人赤血球濃厚液」、「洗浄人赤血球浮遊液」の表示事項について変更したこと。
 - ⑦ 血液保存液について、発熱試験法に加えエンドトキシン試験法も適用できることとしたこと。
 - ⑧ 「加熱人血^{しょう}漿たん白」等について、製造管理技術の向上等により異種たん白質否定試験を削除したこと。
 - ⑨ 「人免疫グロブリン」等について、製造管理技術の向上等により熱安定性試験を削除したこと。
- (6) 次の医薬品は承認整理されているため医薬品各条から削除したこと。
- 解凍赤血球浮遊液
乾燥破傷風ウマ抗毒素

3 一般試験法について

- (1) 標準希釈液について、濃度を規定せず、標準液を3つ以上の異なる濃度に希釈することとしたこと。検体を標準希釈液の最高濃度と最低濃度の範囲内で希釈し、試料とすることとしたこと。
- (2) 異常毒性否定試験法について、モルモット試験法のみで品質管理等が可能であるため、マウス試験法を削除したこと。
- (3) エンドトキシン試験について、日局を準用することとしたこと。また、判定において再試験の規定を削除し、発熱試験法の適用が必要な品目(加熱人血^{しょう}漿たん白、人血清アルブミン)についてはその旨を医薬品各条に記載することとしたこと。
- (4) チメロサール定量法について、還元気化原子吸光法及び加熱気化アマルガム原子吸光法を追加したこと。
- (5) 熱安定性試験法について、第2法のみで品質管理等が可能であるため、第1法を削除したこと。
- (6) 無菌試験法について、日局を準用することとしたこと。
- (7) 重量偏差試験法について、追加したこと。
- (8) 標準品、試薬・試液等、培地等について、国際基準との整合性を図るとともに、一般試験法、医薬品各条等の変更に対応して変更、追加、削除等を行い、内容を整備したこと。

また、この生物学的製剤基準の作成に従事した委員は次のとおりである。

薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会

池田 康 男	上 原 至 雅	岡 田 義 昭	折 笠 秀 樹
守 殿 貞 夫	神 谷 齊	川 寄 敏 祐	木 村 哲
後 藤 元	櫻 井 秀 也	早 川 堯 夫	藤 上 雅 子
堀 内 龍 也	三 瀬 勝 利	溝 口 昌 子	吉 田 茂 昭

同 生物学的製剤基準改正検討小委員会生物学的製剤検討ワーキンググループ

荒川 宜親	加藤 篤	倉根 一郎	後藤 紀久
堺 春美	佐々木 次雄	高山 直秀	田代 真人
堀内 善信	山口 照英		

同 生物学的製剤基準改正検討小委員会血液製剤検討ワーキンググループ

岡田 義昭	川西 徹	小室 勝利	鈴木 哲朗
高橋 孝喜	比留間 潔	布施 晃	水落 利明
宮村 達男			

[目次へ戻る](#)

通 則

- 1 この基準は、医薬品各条に掲げる生物学的製剤医薬品（以下「各条医薬品」という。）について、その製法、性状、品質、貯法等に関する基準を定めたものである。この基準の略名を「生物基準」という。
- 2 医薬品各条のうち人全血液以下の医薬品には、この通則を適用するほか生物由来原料基準（平成 15 年厚生労働省告示第 210 号）第 2 血液製剤総則（以下この通則において「血液製剤総則」という。）を適用する。
- 3 「日本薬局方」とは、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 35 年法律第 145 号。以下「法」という。）に規定する日本薬局方をいい、「日本産業規格」とは、産業標準化法（昭和 24 年法律第 185 号）に規定する日本産業規格をいう。
- 4 「基準名」とは、医薬品各条に掲げる名称又はその別名をいう。基準名は、法第 50 条の適用に関しては一般的名称とみなす。
- 5 各条医薬品の適否は、通則、医薬品各条及び一般試験法のほか、血液製剤総則の規定によって判定する。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はない。
- 6 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。『 』は、特定の生物活性をあらわす物質を示す。
- 7 主な計量の単位については、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 g を用いる。
- 8 主なバイオアッセイ単位については、次の記号を用いる。

CCA	Chicken red cell agglutination	Miller-Stanley 法による鶏赤血球凝集試験
CCID	Cell culture infective dose	細胞培養感染量
CFU	Colony forming unit	コロニー（集落）形成単位
EID	Egg infective dose	卵感染量
FFU	Focus forming unit	フォーカス形成単位
HSU	Histamine sensitizing unit.	ヒスタミン増感単位
IU	International unit	国際単位
L ₊	Limes Tod dose	致死限界量
LD	Lethal dose	致死量
Lf	Limit of flocculation	限界フロキュレーション
LR	Limes reaction	発赤限界量（ウサギ）
MRD	Minimum reaction dose	最小発赤毒素量
PFU	Plaque forming unit	プラーク形成単位
	Pock forming unit	ポック形成単位
U	Unit	単位

- 9 各条医薬品の力価を示すときに用いる単位は、標準品があるものについては、それぞれの標準品と比較して定める。また、WHO の国際標準品のあるものは、国際単位の 1 単位と同等の力価を持つ参照品を設定し、それを 1 単位とする。
- 10 温度の表示は、セルシウス氏法により、アラビア数字の後に「℃」を付ける。なお、温度の規定については、日本薬局方の通則によるものとする。
- 11 溶媒名を示さない溶液は、水溶液を示す。
- 12 乾燥した製剤には、別に規定する場合を除き、適当な溶剤（「浮遊用液」を含む。以下同じ。）を添付しなければならない。また、性状の項において、単に「溶剤を加える」と記載した場合は、添付の溶剤を用いその医薬品の直接の容器等に記載された方法によるものとする。

- 13 各条医薬品の製造に用いる医薬品は、別に規定する場合を除き、日本薬局方に収載されているものにあつては、その規格に適合するものを用い、日本薬局方に収載されず、かつ、日本産業規格に定めのあるものについては、その目的に応じた規格のものを用いる。
- 14 医薬品各条において、「適当なものをを用いることができる」等とされた不活化剤、安定剤等は、その医薬品の一般的な使用量においては安全であり、かつ、薬効を阻害し、又は試験に支障をきたすものであつてはならない。
- 15 容器とは、医薬品を入れるもので、栓、蓋等容器の構成の一部として用いるものも含む。
- 各条医薬品及び添付する溶剤の容器は、別に規定する場合を除き、日本薬局方の注射剤用ガラス容器試験法又はプラスチック製医薬品容器試験法の規格に適合する密封容器、日本薬局方の輸液用ゴム栓試験法に適合するゴム栓を用い、遮光する。
- 密封容器とは、日本薬局方・通則に規定の密封容器をいう。
- 遮光とは、通常の手扱い、運搬又は保存状態において、内容医薬品に規定された性状及び品質に対して影響を与える光の透過を防ぎ、内容医薬品を光の影響から保護することができることをいう。
- 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足りる量とする。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。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質量偏差試験法に適合しなければならない。
- 17 「シードロット」とは、単一培養で得られた特定のウイルス、細菌、細胞等の均一な浮遊液を分注し、その遺伝的性質が十分に安定である条件で保存されたものをいう。「シードロットシステム」とは、均一な製剤を製造するために、シードロットを管理するシステムであり、定められた培養法、定められた継代数の製剤を長期間にわたり供給できるようにするものをいう。マスターシードロット、ワーキングシードロットからなる場合が多い。
- 18 「最終バルク」とは、一容器内に調製され、直ちに分注できる状態にあつて、その内容のいずれの部分をとつても、性状及び品質において均一と認められるものをいう。ただし、その均一の状態を保持するための攪拌操作を行うことは許される。
- 19 「小分製品」とは、小分容器に最終バルクを分注し、必要あれば乾燥して密封したものをいう。
- 20 「ロット」とは、一つの最終バルクから、一製造期間内に一連の製造工程により均質性を有するように製造された小分製品の一群をいう。
- 21 一つのロットに対しては、通常、一つの製造番号を付ける。ただし、同一ロットにおいて、同一の条件とみなし得ない操作によって作られた小分製品群にあつては、同一の製造番号に分注区分ごとの記号を付記する。
- 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 本質及び性状の項において、白色と記載したものは白色又はほとんど白色、無色と記載したものは無色又はほとんど無色を示すものである。
- 色調を試験する場合は、別に規定する場合を除き、小分製品の直接の容器を白色の背景を用いて観察する。
- 澄明性を試験する場合は、別に規定する場合を除き、小分製品の直接の容器を白色又は黒色の背景を用いて観察する。
- 24 各条医薬品及び添付する溶剤は、通常、日本薬局方、一般試験法、注射剤の不溶性異物検査法に適合しなければならない。ただし、輸血用血液製剤は除く。
- 25 溶剤が添付されている各条医薬品の試験は、含湿度試験及び別に規定する場合を除き、その溶剤を用いて直接の容器等に記載された方法に従つて溶液又は浮遊液としたものについて行うが、特に理化学試験に供する場合には、指定された量の溶剤を正確に量つて加えるよう注意すること。また、凍結保存されている各条医薬品の試験は、適当な温度に置き融解させ液状としたものについて行う。

26 「不活化試験」とは、その医薬品の製造に用いた生きた微生物が規定に示す程度以下に、その活性を消失していることを判定する試験である。

「無毒化試験」とは、その医薬品の製造工程中に存在した特定の毒性成分が規定に示す程度以下に、その毒性を消失していることを判定する試験である。

「() 否定試験」とは、その医薬品中に () に示す物質、微生物等が規定に示す程度に存在していないことを判定する試験である。

「表示確認試験」とは、その医薬品が表示された製剤であることを判定する試験であり、通常、直接の容器等の表示事項の記載完了後に行うものである。

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という。

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 検体の採取量等で「約」を付けたものは、その規定値の±10%の範囲の値とする。

31 試料の接種量等で、数値を単に記載したものは、通常、その規定値の±5%の範囲の値とする。

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 試験に用いる動物は健康なものとする。試験によって動物が不測の異常を示したとき、それがその医薬品によるものではないことが明らかにされない場合は、その試験には不適合とする。

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 生物学的な試験法の規定は、試験の本質に影響のない限り試験方法の細部については変更することができる。

36 貯法は、別に規定する場合又は承認された場合を除き、10℃以下とする。ただし、液剤の場合は、凍結を避けて行うものとする。

37 最終有効年月日は、別に規定する場合を除き、法第 43 条第 1 項に規定する検定を受けるべき医薬品にあつては検定に合格した日から、その他のものにあつては自家試験に合格した日から起算するものとする。

38 有効期間は各条に規定する。ただし、承認された期間がこれと異なる場合は当該期間とする。

39 「倉出し」とは、製造所の貯蔵庫から販売又は移送の目的で取り出すことをいう。医薬品は、倉出し以前においては一定の温度で貯蔵しなければならない。

40 各条医薬品についての法第 50 条第 9 号の規定による直接の容器等の記載事項は、次のとおりとする。ただし、10mL 以下のアンプル又はこれと同等の大きさの直接の容器に収められたものにあつては、外部の容器又は外部の被包に記載することによって省略することができる。

(1) 貯法

(2) 最終有効年月日（有効期間が時間で規定された場合は、最終有効年月日時）

(3) 医薬品に溶剤が添付してあるときは、その直接の容器に溶剤が添付されている旨及び溶剤の用法、また、その溶剤の直接の容器に溶剤の名称及び容量又は成分及び分量

(4) 医薬品各条において「表示事項」として規定した事項

- 41 各条医薬品についての法第 52 条第 2 項第 4 号の規定による品質，有効性及び安全性に関連する事項として記載するように定められた事項並びに法第 68 条の 2 第 2 項第 1 号ニの規定による品質，有効性及び安全性に関連する事項として公表するように定められた事項（以下「添付文書等記載事項」という。）は，医薬品に保存剤及び安定剤を使用した場合は，その名称及び分量とする。
- 42 各条医薬品又は各条医薬品の製造に用いる医薬品が動物に由来するものを原料として製造されるものであるときは，別に規定する場合を除き，当該動物は，原則として，健康なものでなければならない。
- 43 各条医薬品のうち，ロットを構成する血液製剤については，医薬品各条の小分製品の試験のほか医薬品各条に規定する製造工程のいずれかにおいて無菌試験及び発熱試験を行わなければならない。ただし，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無菌性が保証される場合はこの限りではない。
- 各条医薬品のうちロットを構成しない血液製剤については，医薬品各条に規定する方法により抽出した製品について無菌試験を行わなければならない。この試験に使用された製品は，各条医薬品又はその原材料として用いてはならない。ただし，製造過程において，原材料の無菌性が要求されない各条医薬品の原材料として用いる場合又はこの試験後に無菌であることが確認された製品を各条医薬品の原材料として用いる場合はこの限りではない。
- 44 この基準で「輸血用器具」とは，人全血液等の血液製剤の輸血に相当と認められた器具であって，そのまま直ちに使用でき，かつ，1 回限りの使用で使い捨てるものをいう。
- 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。

[目次へ戻る](#)

医薬品各条

組換えRSウイルスワクチン

1 本質及び性状

本剤は、組換えDNA技術を応用して、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（以下「CHO細胞」という。）により産生されたRSウイルス（respiratory syncytial virus）の組換えFタンパク質（以下「抗原」という。）を含む乾燥製剤である。乾燥製剤の溶解には、注射用水又は免疫補助剤を含む専用溶解用液を用いる。

2 製法

2. 1 原材料

2. 1. 1 セル・バンク

抗原の構造遺伝子をクローニングし、適当と認められたベクターに挿入し、このベクターを宿主CHO細胞に移入して得られる組換え体をクローン化した後に、培養し、分注して、マスター・セル・バンクを作製する。マスター・セル・バンクを培養し、分注してワーキング・セル・バンクを作製する。ただし、継代は定められた条件下で行い、かつ、その継代数は原液の製造を通して所定の継代数を超えてはならない。ワーキング・セル・バンクについて、3. 1の試験を行う。

2. 1. 2 培養液

培養液は、それぞれの組換えCHO細胞に適したものをを用いる。

2. 2 原液

2. 2. 1 抗原浮遊液

ワーキング・セル・バンクを種細胞として培養し、増殖させたものを抗原浮遊液とする。

2. 2. 2 精製

抗原浮遊液から適当な方法で抗原を精製し、原液とする。原液について、3. 2の試験を行う。

2. 2. 3 最終バルク及び乾燥

原液を適当な緩衝剤を含む溶液等で希釈し、最終バルクとする（作製の際、適当な安定剤を加えることができる。）。最終バルクを分注し、凍結乾燥する。

3 試験

3. 1 ワーキング・セル・バンクの試験

3. 1. 1 CHO細胞確認試験

ゲノムDNAを抽出し、核酸増幅検査により、CHO細胞を確認する。

3. 1. 2 CHO細胞培養確認試験

原液の製造を通し、CHO細胞の培養状態を確認するとき、増殖性に異常が認められてはならない。

3. 2 原液の試験

3. 2. 1 純度試験

液体クロマトグラフィーその他適当な方法で試験するとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 2. 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、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 2. 3 力価試験

酵素免疫測定法その他適当な方法により標準物質に対する相対力価を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3 小分製品の試験

検体の調製には水又は適当な溶液を用いる。

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、承認された判定基準に適合しなければならない。

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 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、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 4 抗原含量試験

液体クロマトグラフィーその他適当な方法により抗原含量を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 5 力価試験

酵素免疫測定法その他適当な方法により標準物質に対する相対力価を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 6 表示確認試験

免疫学的方法その他適当な方法によって確認する。

3. 4 免疫補助剤を含む専用溶解用液の試験

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 免疫補助剤含量試験

液体クロマトグラフィーその他適当な方法により免疫補助剤の含量を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

[目次へ戻る](#)

インフルエンザワクチン

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（以下「ウイルス」という。）を含む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

別に定めるA型株及びB型株を用いる。

2. 1. 2 発育鶏卵

鶏卵を10～12日間ふ卵したもの（以下「卵」という。）を用いる。

2. 2 原液

2. 2. 1 ウイルス浮遊液

製造用ウイルス株をそれぞれ別個に卵の尿膜腔内に接種して培養し、ウイルスの増殖したとき尿膜腔液を採り、これをそれぞれの株のウイルス浮遊液とする。

2. 2. 2 ウイルスの精製及び不活化

ウイルス浮遊液を適当な方法で処理してウイルスを精製濃縮する。

不活化は、ホルマリンを添加するか、又は他の適当な方法によって行う。

これらの操作を完了した不活化ウイルス浮遊液をそれぞれの株の原液とする。

原液について、3. 1の試験を行う。

2. 3 最終バルク

それぞれの株の原液を緩衝性の生理食塩液等で希釈混合し、各株のウイルスを別に定めるとおり含むようにして作る。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

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ない。

3. 1. 2 不活化試験

3. 2. 6を準用する。

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 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、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含量の2倍としたものの、及びこれを更に適当に段階希釈したものを試料とする。

4週齢のマウス5匹以上を1群とし、それぞれの試料に1群ずつを用い1匹当たり各試料0.5 mL 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0.5 mL ずつ腹腔内に注射する。注射の12～18時間後にそれぞれの動物の末梢白血球数を測定し、各群ごとの白血球数平均値を算定する。

測定値を統計学的に処理して白血球数減少率 50%に相当するウイルス含量を求めるとき、その値は、最終バルク 1 mL 中に含まれるウイルス合計量の 1 / 4 以上でなければならない。

3. 1. 5 ウイルス含量試験

3. 2. 9を準用してウイルス含量を求める。

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、6.8～8.0 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質定量法を準用して試験するとき、1 mL 中 240µg 以下でなければならない。

3. 2. 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. 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 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 ± 1 °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。

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

検体を生理食塩液で 2 倍に希釈したものを試料とする。

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。試料の注射前及び注射の 12～18 時間後にそれぞれの動物の末梢白血球数を測定する。測定値を統計学的に処理して比較するとき、注射後の平均白血球数は、注射前の値の 1 / 2 以上でなければならない。

この試験は、3. 1. 4 に規定する対照マウスを用いる方法によることができる。

3. 2. 9 ウイルス含量試験

標準インフルエンザワクチン（CCA 用）を対照とし、ミラー・スタンレー変法によって検体 1 mL 中の CCA 価を測定するとき、その値は、別に定める範囲内にななければならない。

この試験における希釈には、0.01mol / L リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液（pH 7.0～7.2）を用いる。

3. 2. 10 力価試験

一元放射免疫拡散試験又は卵中和試験を行う。

3. 2. 10. 1 一元放射免疫拡散試験

国際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。）及び国際参照抗インフルエンザ HA 抗血清（以下「参照抗血清」という。）を用いてヘムアグルチニン（以下「HA」という。）の含量を測定する。

3. 2. 10. 1. 1 材料

検体、標準抗原及び本剤に含まれるそれぞれのウイルス株に対応する特定量の参照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. 2. 10. 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ェ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調べる。

3. 2. 10. 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、1株当たり15µg/0.5mL以上でなければならない。

3. 2. 10. 2 卵中和試験

マウスを免疫し、産生された中和抗体価を卵を用いて測定する。

3. 2. 10. 2. 1 材料

検体、参照インフルエンザワクチン（卵中和試験用）（以下「参照品」という。）及び本剤に含まれるそれぞれのウイルス株感染卵の尿膜腔液（以下「攻撃用ウイルス浮遊液」という。）を用いる。

攻撃用ウイルス浮遊液は、その0.1mL中に $10^3 \sim 10^6$ EID₅₀のウイルスを含むものとする。

検体及び参照品の希釈は、ブイヨンによる。

3. 2. 10. 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。

5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14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±1℃に60分間置いた後、各混合をそれぞれ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±1℃に2日間置く。次いで2～5℃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EID₅₀が所定の範囲内にあることを確かめる。

3. 2. 10. 2. 3 判定

試験の成績を統計学的に処理して比較するとき、検体の中和抗体産生能は参照品と同等かそれ以上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

有効期間は、1年とする。

5 その他

5. 1 名称の変更

必要によりA型又はB型の単味ワクチンとした場合は、例えば『A型インフルエンザワクチン』のように、その型名を本剤の名称に付け、更に特定の株のみを含む場合には、その型と株名を付ける。

5. 2 表示事項

含有するウイルス株の名称とその1 mL中の含有C C A価又はHAたん白含量

[目次へ戻る](#)

インフルエンザHAワクチン

1 本質及び性状

本剤は、インフルエンザウイルス（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

別に定めるA型株及びB型株を用いる。

2. 1. 2 発育鶏卵

鶏卵を10～12日間ふ卵したもの（以下「卵」という。）を用いる。

2. 2 原液

2. 2. 1 ウイルス浮遊液

製造用ウイルス株をそれぞれ別個に卵の尿膜腔内に接種して培養し、ウイルスの増殖したとき尿膜腔液を採り、これをそれぞれの株のウイルス浮遊液とする。

2. 2. 2 ウイルスの精製及び分画

ウイルス浮遊液を適当な方法で処理してウイルスを精製濃縮する。更にエーテル等でウイルスを分解後、速やかに脂溶剤を除去し、HA画分浮遊液を採り安定性を保持するためにホルムアルデヒド又はこれと同等な作用を有する物質を加え、それぞれの株の原液とする。

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混合し、3. 2. 7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. 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%しよ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、スインギングパケット型ローターを用い、 $4 \pm 1^{\circ}\text{C}$ 、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. 1. 2 無菌試験

一般試験法の無菌試験法を準用して試験するとき、適合しなければならない。

3. 1. 3 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。発熱試験法によるときは、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し、動物の体重 1 kg につき 1 mL を接種する。

エンドトキシン試験法によるときは、検体の 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と等濃度以上に換算したエンドトキシン含量が 15.0 EU/mL 未満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. 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、6.8～8.0 でなければならない。

3. 2. 2 エーテル否定試験

脂溶剤としてエーテルを用いた場合、エーテル臭を残存してはならない。

3. 2. 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 400 µg 以下でなければならない。

3. 2. 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、0.012 w/v % 以下でなければならない。

3. 2. 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、0.01 w/v % 以下でなければならない。

3. 2. 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. 2. 7 力価試験

一元放射免疫拡散試験又は卵中和試験を行う。

3. 2. 7. 1 一元放射免疫拡散試験

国際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。）及び国際参照抗インフルエンザ HA 抗血清（以下「参照抗血清」という。）を用いて HA の含量を測定する。

3. 2. 7. 1. 1 材料

検体、標準抗原及び本剤に含まれるそれぞれのウイルス株に対応する特定量の参照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。ただし、小分製品を検体としたときに HA の含量を求めることができない場合は、それぞれの株の原液を検体にすることができる。

3. 2. 7. 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。

0.05 w/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（pH 7.4）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ェ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調べる。

3. 2. 7. 1. 3 判定

試験の成績を統計学的に処理した値に必要な応じて適切な補正係数を乗じ、検体中の HA の含量（相当値）を求めるとき、1 株当たり 15 µg/0.5 mL 以上でなければならない。

3. 2. 7. 2 卵中和試験

マウスを免疫し、産生された中和抗体価を卵を用いて測定する。

3. 2. 7. 2. 1 材料

検体、参照インフルエンザHAワクチン（卵中和試験用）（以下「参照品」という。）及び本剤に含まれるそれぞれのウイルス株感染卵の尿膜腔液（以下「攻撃用ウイルス浮遊液」という。）を用いる。

攻撃用ウイルス浮遊液は、その 0.1mL 中に $10^3 \sim 10^6$ EID₅₀ のウイルスを含むものとする。

検体及び参照品の希釈は、ブイヨンによる。

3. 2. 7. 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 EID₅₀ が所定の範囲内にあることを確かめる。

3. 2. 7. 2. 3 判定

試験の成績を統計学的に処理して比較するとき、検体の中和抗体産生能は参照品と同等かそれ以上でなければならない。

3. 2. 8 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. 9 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 未満でなければならない。

3. 2. 10 表示確認試験

赤血球凝集反応によって行う。

4 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

必要により A 型又は B 型の単味ワクチンとした場合は、例えば『A 型インフルエンザ HA ワクチン』のように、その型名を本剤の名称に付け、更に特定の株のみを含む場合には、その型と株名を付ける。

5. 2 表示事項

含有する HA の由来するウイルス株名及び 1 mL 中の含有量。

[目次へ戻る](#)

高用量インフルエンザHAワクチン

1 本質及び性状

本剤は、インフルエンザウイルス（以下「ウイルス」という.）のヘムアグルチニン（以下「HA」という.）を含む無色～乳白色の液剤である。

2 製法

2. 1 原材料

2. 1. 1 製造用株

承認されたA型株及びB型株を用いる。

2. 1. 2 発育鶏卵

鶏卵を10～12日間ふ卵したもの（以下「卵」という.）を用いる。

2. 2 原液

2. 2. 1 ウイルス浮遊液

製造用ウイルス株をそれぞれ別個に卵の尿膜腔^{くう}内に接種して培養し、ウイルスの増殖したとき尿膜腔液^{くう}を採り、これをそれぞれの株のウイルス浮遊液とする。

2. 2. 2 ウイルスの精製及び分画

ウイルス浮遊液を適当な方法で処理してウイルスを精製濃縮する。さらに、適当な溶液でウイルスを分解及び不活化後、HA画分浮遊液を採り、それぞれの株の原液とする。

原液について、3. 1の試験を行う。

2. 3 最終バルク

それぞれの株の原液を適当な緩衝剤を含む溶液等で希釈混合し、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 原液の試験

3. 1. 1 分画試験

検体1mLを10～60%ショ糖直線濃度勾配（11mL）の上に重層し、4℃、108000gで2.5時間遠心する。遠心後、上層5mLを分画する。検体及び当該遠心分画につき、液体クロマトグラフィーにより検体に対する遠心分画のHA含量を求めるとき、50%を超えなければならない。

3. 1. 2 無菌試験

一般試験法の無菌試験法を準用して試験するとき、適合しなければならない。

3. 1. 3 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、原液中のエンドトキシン含量が2000EU/mL以下でなければならない。

3. 2 小分製品の試験

3. 2. 1 たん白質含量試験

一般試験法のたん白質定量法その他適当な方法により試験するとき、1500µg/mL以下でなければならない。

3. 2. 2 ホルムアルデヒド含量試験

液体クロマトグラフィーによりホルムアルデヒド含量を求めるとき、0.02w/v%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

一元放射免疫拡散試験を行う。

3. 2. 4. 1 一元放射免疫拡散試験

国際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。）及び国際参照抗インフルエンザHA抗血清（以下「参照抗血清」という。）を用いてHAの含量を測定する。

3. 2. 4. 1. 1 材料

検体、標準抗原及び本剤に含まれるそれぞれのウイルス株に対応する特定量の参照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. 2. 4. 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。

リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液を用いて、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ェルに適当な一定量ずつ分注し、18 時間以上置く。次いで、乾燥させた後染色処理をし、染色された拡散円の直径を調べる。

3. 2. 4. 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、1 株当たり 86 μ g/mL 以上でなければならない。

3. 2. 5 不活化試験

卵6個を用い、1 個当たり検体 0.2mL を尿膜腔^{くう}内に注射して 32～35℃で 48～72 時間培養した後、それぞれの卵の尿膜腔^{くう}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^{くう}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^{くう}を等量ずつ混合し、その 0.2mL ずつを新たな卵の尿膜腔^{くう}内に注射して 32～35℃で 48～72 時間培養した後、その尿膜腔液^{くう}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. 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、135EU/mL 以下でなければならない。

3. 2. 7 表示確認試験

一元放射免疫拡散試験法によって行う。

[目次へ戻る](#)

経鼻弱毒生インフルエンザワクチン

1 本質及び性状

本剤は、弱毒生インフルエンザウイルス（以下「ウイルス」という。）を含む無色～淡黄色の澄明又はわずかに白濁した液剤であり、白色の粒子を含む可能性がある。

2 製法

2. 1 原材料

2. 1. 1 製造用株

承認されたA型及びB型のインフルエンザウイルス株を用いてシードロットを作製する。シードロットについて3. 1の試験を行う。

2. 1. 2 発育鶏卵

承認された規定に適合する鶏卵を10～12日間ふ卵したもの（以下「卵」という。）を用いる。

2. 2 原液

2. 2. 1 ウイルス浮遊液

製造用ウイルス株をそれぞれ別個に卵の尿膜腔内に接種して培養し、ウイルスの増殖したとき尿膜腔液を採り、これをそれぞれの株の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. 2 ウイルスの精製

ウイルス浮遊液を適当な方法で処理してウイルスを精製濃縮する。更にろ過等の操作を行い、それぞれの株の原液とする。

原液について、3. 3の試験を行う。

2. 3 最終バルク

それぞれの株の原液を適当な緩衝剤を含む溶液等で希釈混合し、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 シードロットの試験

3. 1. 1 遺伝的安定性試験

発育鶏卵で5代継代培養し、最終継代ウイルスの遺伝子配列を適当な方法により解析するとき、既知の遺伝子座において低温馴化、温度感受性又は弱毒性表現型に影響するアミノ酸変異を認めてはならない。この試験に適合しない場合にあっても、最終継代ウイルスについて3. 3. 2及び3. 3. 3を準用した弱毒性試験及び表現型試験に適合するときは、この試験に適合とみなす。

3. 2 ウイルス浮遊液の試験

3. 2. 1 外来性ウイルス等否定試験

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インフルエンザウイルス免疫血清で処理してウイルスを中和したものを試料として、試験を行う。また、試料には、適当な抗生物質を加えることができる。

3. 2. 1. 1 乳のみマウス接種試験

生後24時間未満の乳のみマウス20匹以上に、1匹当たり試料を腹腔内に0.1mL及び脳内に0.01mLずつ接種して、14日間以上観察する。また、生後24時間未満の乳のみマウス20匹以上に、接種14日後の生存マウスの組織懸濁液を同様の経路で継代接種して、14日間以上観察する。ただし、初回接種又は継代接種の試験において乳のみマウスが接種24時間経過した後に死亡又は瀕死となった場合、生後24時間未満の乳のみマウス5匹以上に、死亡又は瀕死となったマウス

の組織懸濁液を腹腔内及び脳内に継代接種して、14日間以上観察する。この間、接種後24時間以内に死亡又は瀕死となった乳のみマウス以外の乳のみマウスについて、いずれも外来性病原体による感染を示してはならず、また、その80%以上は生き残らなければならない。

3. 2. 1. 2 培養細胞接種試験

Vero細胞、MRC-5細胞及びニワトリ胚線維芽（CEF）細胞に試料を接種し、Vero細胞及びMRC-5細胞は14日間、CEF細胞は7日間培養後に盲継代して更に7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、継代及び培養終了時に適当な種の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. 1. 3 ニワトリ卵接種試験

10～11日齢の卵10個以上に、1個当たり試料0.5mLを尿膜腔内に接種して3日間観察する。全ての生存卵から尿膜腔液を採取し赤血球凝集試験を行う。全ての生存卵から採取した尿膜腔液を集め、10～11日齢の卵10個以上に、1個当たり試料0.5mLを尿膜腔内に接種して3日間観察する。全ての卵から尿膜腔液を採取し赤血球凝集試験を行う。また、6～7日齢の卵15個以上に、1個当たり試料0.5mLを卵黄囊^{のう}内に接種し、接種48時間後の時点で生存を確認した卵の中から無作為に選んだ10個の卵を合計9～10日間観察する。全ての生存卵から卵黄囊^{のう}液を採取し赤血球凝集試験を行う。さらに、残りの卵黄囊^{のう}液を集め、3. 2. 1を準用して調製した懸濁液について、6～7日齢の卵15個以上の卵黄囊^{のう}内に接種し、上と同様に観察する。これらの試験の間、いずれの卵においても、胚を観察し生死を確認するとき、卵の80%以上は生き残らなければならない。また、赤血球凝集試験においては、いずれも陰性でなければならない。

3. 2. 2 ニワトリ白血病ウイルス否定試験

3. 2. 1を準用して調製した試料をCEF細胞に接種し、5代継代培養し、各継代培養後、ニワトリ白血病ウイルスを酵素免疫測定法又は他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。

3. 2. 3 レトロウイルス否定試験

検体を遠心し、得られた沈殿物の逆転写酵素活性を高感度酵素活性試験法又は定量高感度逆転写酵素試験法により測定するとき、陰性でなければならない。

3. 2. 4 マイコプラズマ否定試験

一般試験法のマイコプラズマ否定試験を準用した試験又は以下の試験を行うとき、適合しなければならない。ただし、これらの試験と同等の真度及び精度を有する核酸増幅法が承認されている場合は、核酸増幅法によって行うことができる。

3. 2. 4. 1 培養法

培地性能指標菌種の発育を確認した適当な平板培地及び液体培地を試験に用いる。2種類の平板培地1枚当たり検体0.2mL、100mL入り液体培地1本当たり検体10mLを接種し、各培地の半数を空気に5～10vol%炭酸ガスを混合した好気的条件下において36±1℃で培養し、残り半数を窒素ガスに5～10vol%炭酸ガスを混合した微好気的条件下において36±1℃で培養する。培養期間中、液体培地についてはいずれの培養条件においても、培養開始から3日目、7日目、14日目及び21日目に1枚当たり培養液0.2mLを平板培地に移植し、3日目、7日目及び14日目に移植した平板培地は14日間、21日目に移植した平板培地は7日間、移植前と同じ培養条件で培養する。平板培地及び液体培地を観察するとき、マイコプラズマの増殖を認めてはならない。

3. 2. 4. 2 DNA染色法

検体を抗インフルエンザウイルス免疫血清で処理し、Vero細胞に接種して適当な条件下で培養し、細胞浮遊液とする。この細胞浮遊液を適当な条件下で5日間培養した後、適当な試薬により固定、染色し、蛍光顕微鏡により観察するとき、マイコプラズマの混入を認めてはならない。

3. 2. 5 微生物限度試験

日本薬局方一般試験法の微生物限度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. 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 弱毒性試験

試験には、ワクチンに含まれるインフルエンザウイルスに対する抗体が検出されないフェレットを用いる。8～10 週齢のフェレット 3 匹以上に、1 匹当たり適当な濃度に希釈した試料 1 mL を経鼻接種して、3 日間以上観察するとき、いずれの動物もインフルエンザ様症状を示してはならない。最終観察後、動物から鼻甲介及び肺でのウイルス感染価あるいは血清を用いた抗体価を測定するとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 3 表現型試験

検体を適当に段階希釈してニワトリ腎初代培養細胞に接種し、低温（25℃）、中温（33℃）及び高温（A 型株は 39℃，B 型株は 37℃）におけるウイルス感染価を測定するとき、中温におけるウイルス感染価は、低温におけるウイルス感染価と比較して 100 倍以下でなければならない、高温におけるウイルス感染価と比較して 100 倍以上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 力価試験

適当な培養細胞を用いてウイルス量を蛍光抗体法により測定するとき、各ウイルス株の力価は $7.0 \pm 0.5 \text{Log}_{10} \text{FFU} / 0.2 \text{mL}$ でなければならない。

3. 4. 3 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、30.00EU/mL 以下でなければならない。

3. 4. 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、蛍光抗体法によって行う。

[目次へ戻る](#)

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 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には、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後、ウイルス浮遊液を得る。

ウイルス浮遊液について、3. 2の試験を行う。

2. 2. 3 不活化及び精製

ウイルス浮遊液にホルマリンを添加する等、適当な方法で不活化し、精製濃縮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. 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を用いることができる。

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

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 ウイルス浮遊液の試験

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 マイコプラズマ否定試験

以下のいずれかの方法で試験するとき、適合しなければならない。

- 1) 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ない。

2) 培地性能指標菌種の発育を確認した適当な平板培地及び液体培地を試験に用いる。2種類の100mL入り液体培地を各1本用意し、1本当たり試料10mLを接種する。液体培地を35～38℃において20日間又は21日間培養する。培養3日目、7日目、14日目、20日目又は21日目に、液体培地1本当たり2種類の平板培地を各2枚用意し、1枚当たり培養液0.2mLを接種する。これらの平板培地を、35～38℃において5～10vol%の炭酸ガスを含む空気又は窒素ガスで14日間以上（20日目又は21日目に移植した平面培地については、7日間以上）培養する。平板培地を観察するとき、マイコプラズマの増殖を認めてはならない。

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

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7日間培養する。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。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。

これらの試料に赤血球を添加するとき、2代目試料及び3代目試料ではいずれも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. 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

国際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。）及び国際参照抗インフルエンザHA抗血清（以下「参照抗血清」という。）を用いてヘムアグルチニン（以下「HA」という。）の含量を測定する。

3. 3. 3. 1. 1 材料

検体、標準抗原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。

リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液等を用いて、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ェ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抗血清が利用できない場合に行う。

3. 3. 3. 2. 1 試験

高速液体クロマトグラフィー法又はこれと同等の方法によりHA含量を測定する。

3. 3. 3. 2. 2 判定

3. 3. 3. 2. 1で求めたHAの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. 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、15.0EU/mL以下でなければならない。

3. 4 最終バルクの試験

3. 4. 1 たん白質含量試験

ブラッドフォード法又はこれと同等の方法により試験するとき、検体0.5mL中のたん白質含量は、100μg以下でなければならない。

3. 4. 2 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、0.0005w/v %以下でなければならない。

3. 5 小分製品の試験

3. 5. 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、7.3～7.6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 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. 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、15.0EU/mL以下でなければならない。

3. 5. 5 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. 5. 6 表示確認試験

血清学的方法又は他の適当な方法によって行う。

4 有効期間

有効期間は承認された期間とする。

[目次へ戻る](#)

沈降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 製造用株

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設定する。シードロットについて別に定める試験を行う。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、その継代数が所定の継代数を超えてはならない。

2. 1. 2 発育鶏卵

鶏卵を10～12日間ふ卵したもの（以下「卵」という。）を用いる。

2. 2 原液

2. 2. 1 ウイルス浮遊液

製造用ウイルス株を卵の尿膜腔内に接種して培養し、ウイルスの増殖したとき尿膜腔液を採り、これをウイルス浮遊液とする。

2. 2. 2 精製及び不活化

ウイルス浮遊液を適当な方法で処理してウイルスを精製濃縮する。

不活化は、ホルマリンを添加するか、又は他の適当な方法によって行う。

これらの操作を完了したものを不活化ウイルス浮遊液とする。

不活化ウイルス浮遊液について、3. 1の試験を行う。

2. 2. 3 ろ過

不活化ウイルス浮遊液を限外ろ過法その他の適当な方法によりホルマリン等を除去し、更にろ過等の操作を行い無菌化する。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。これらの操作を完了した不活化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、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。

適当な保存剤及び安定剤を用いることができる。

3 試験

3. 1 不活化ウイルス浮遊液の試験

3. 1. 1 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±1℃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1代目試料とする。1代目試料について更に2回同様の操作を行い、得られた試料を2代目及び3代目試料とする。

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、3代目試料ではいずれも陰性でなければならない。

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 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. 2. 2. 1 一元放射免疫拡散試験

国際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。）及び国際参照抗インフルエンザHA抗血清（以下「参照抗血清」という。）を用いてHAの含量を測定する。

3. 2. 2. 1. 1 材料

検体、標準抗原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. 2. 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ェ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. 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 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。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、この試験に適合したものとみなす。

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

小分製品について、次の試験を行う。

3. 3. 1 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を準用して試験するとき、1 mL 中 0.5mg 以下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 240 μ g 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 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. 7 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. 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 表示確認試験

赤血球凝集反応によって行う。

4 有効期間

有効期間は、承認された期間とする。

[目次へ戻る](#)

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。

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ない。

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 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

国際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.）及び国際参照抗インフルエンザHA抗血清（以下「参照抗血清」という.）を用いてヘムアグルチニン（以下「HA」という.）の含量を測定する。

3. 3. 2. 1. 1 材料

検体、標準抗原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ェ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、1mL中のたん白質含量を最終バルク1mL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. 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、0.01w/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240μg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。

[目次へ戻る](#)

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

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ってはならない。

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 $34 \pm 1^{\circ}\text{C}$ 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 $34 \pm 1^{\circ}\text{C}$ 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。

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

国際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。）及び国際参照抗インフルエンザ HA 抗血清（以下「参照抗血清」という。）を用いて HA の含量を測定する。

3. 3. 3. 1. 1 材料

検体、標準抗原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（pH 7.4）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 $20 \sim 25^{\circ}\text{C}$ 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. 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30µg/mLとなるように希釈したもの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， $4 \pm 1^{\circ}\text{C}$ において，最大径における加重約100000 g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定量法を準用して試験するとき，1mL中95µg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，20EU/mL以下でなければならない。

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 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 有効期間

有効期間は，承認された期間とする。

[目次へ戻る](#)

乾燥組織培養不活化A型肝炎ワクチン

1 本質及び性状

本剤は、不活化したA型肝炎ウイルス（以下「HAV」という。）を含む乾燥製剤である。溶剤を加えるとき、無色の澄明な液剤となる。

2 製法

2. 1 原材料

2. 1. 1 製造用ウイルス株

本剤の製造に相当と認められたウイルス株を用いる。ただし、その株が相当と認められた後、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 製造用細胞株

本剤の製造に相当と認められた細胞株を用いる。ただし、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、ペニシリンは加えてはならない。

2. 2 原液

2. 2. 1 細胞培養

細胞培養は、凍結保存された製造用細胞バンクから行い、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 精製ウイルス液

感染培養細胞から適当な方法でウイルスを精製し、精製ウイルス液とする。
精製ウイルス液について、3. 2の試験を行う。

2. 2. 3 不活化

ウイルスの不活化はホルマリンを添加して行う。不活化の完了した精製ウイルス液を原液とする。
原液について、3. 3の試験を行う。

2. 3 最終バルク及び乾燥

原液を緩衝性の生理食塩液等で希釈して作る。適当な安定剤を加えることができる。
最終バルクを分注、凍結乾燥する。

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、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ってはならない。

3. 2 精製ウイルス液の試験

3. 2. 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. 2 純度試験

検体を高速液体クロマトグラフ法でHAV抗原を測定するとき、総たん白質の98%以上はHAV抗原でなければならない。

3. 2. 3 細胞由来DNA含量試験

製造用細胞由来のDNAをプローブとして用い、細胞DNAの 10pg を検出する条件でドットハイブリダイゼーション法で試験するとき、0.5µgHAV抗原当たりの細胞由来DNAが 10pg 以下でなければならない。

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 不活化確認試験

合計で 100 ドーズ以上に相当する原液を、6 本の 75cm² フラスコ培養細胞に接種し、2～3 週間培養する。培養液を 10mL 残して細胞を 2 回凍結融解後、超音波処理し、その遠心上清を 1 代目試料とする。1 代目試料を更に培養細胞に接種継代し、同様の操作を行う。得られた試料を 2 代目試料とする。1 代目試料及び 2 代目試料についてイムノフォーカス法及び酵素免疫測定法によって試験するとき、感染性ウイルスを検出してはならない。

3. 4 小分製品の試験

3. 4. 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、含湿度は 3.0%以下でなければならない。

3. 4. 2 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. 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. 4. 4 抗原含量試験

酵素免疫測定法により HAV 抗原を定量するとき、HAV 抗原は 0.7～1.3µg/mL でなければならない。

3. 4. 5 力価試験

検体及び参照不活化A型肝炎ワクチン（以下「参照品」という。）を用いる。

3. 4. 5. 1 動物試験法

検体及び参照品をそれぞれ生理食塩液を用いて希釈し、対数等間隔の段階希釈を作る。5 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 1 mL を腹腔内に注射する。

免疫注射の 7 週後にすべての動物から採血し、血清を分離する。各血清の抗HAV抗体を酵素免疫測定法その他の適当な方法で検出する。

3. 4. 5. 2 試験管内試験法

検体及び参照品を用い、酵素免疫測定法により HAV 抗原を測定する。

3. 4. 5. 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かそれ以上でなければならない。

3. 4. 6 表示確認試験

血清学的方法により行う。

4 有効期間

有効期間は、3 年とする。

5 その他

5. 1 溶剤の添付

添付する溶剤は日本薬局方注射用水とする。

[目次へ戻る](#)

乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン

1 本質及び性状

本剤は、弱毒生ムンプスウイルス（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、無色又は帯赤色の澄明な液剤となる。

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 ニワトリ

ウイルスの培養に用いるニワトリ胚は、発育鶏卵から採取する。

2. 1. 3 培養液

細胞培養液は、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、ペニシリンは用いてはならない。

細胞増殖因子として異種血清又はその画分を用いたときは、最終バルク中の血清アルブミン含量が1用量当たり 50ng 未満となるよう途中の操作を加えなければならない。

ウイルス培養液は、0.002w/v%以下のフェノールレッド、適当な安定剤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、異種血清若しくはその画分又はペニシリンを加えてはならない。

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。

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、試験動物の中枢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. 4. 1 個体別ウイルス浮遊液の試験

3. 4. 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. 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 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 5mL としたものを試料とする。

3. 5 原液の試験

原液を最終バルクと同濃度に希釈して試料とする。

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 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 成熟マウス接種試験

4～5週齢のマウス10匹以上に、1匹当たり試料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、いずれの動物も外来性の病原体による感染を示してはならず、また動物の80%以上は生き残らなければならない。

3. 5. 2. 1. 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に、1匹当たり試料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。注射後1日以内に死亡したマウスは判定対象より除き、この間、20匹以上のいずれの乳のみマウスも外来性の病原体による感染を示してはならず、またその80%以上は生き残らなければならない。

3. 5. 2. 1. 3 モルモット脳内接種試験

体重300～400gのモルモット5匹以上に、1匹当たり試料0.1mLを脳内に注射して、14日間観察する。この間、いずれの動物も外来性の病原体による感染を示してはならず、また動物の80%以上は生き残らなければならない。

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 ニワトリ卵接種試験

10～11日齢の卵20個以上に、1個当たり試料0.25mLを^{しょう}漿尿膜上に接種して、3日間観察する。また、同齢の卵20個以上に、1個当たり試料0.25mLを尿膜腔内に注射して、3日間観察する。更に6～7日齢の卵20個以上に、1個当たり試料0.25mLを卵黄^{のう}嚢内に注射して、12日間観察する。接種または注射後1日以内に死亡した卵は判定対象より除く。これらの試験の間、いずれの卵にも外来性ウイルスの存在による変化を認めてはならず、また卵の80%以上は生き残らなければならない。更に死んだ卵からの試料を10個以上の卵に同様の経路で接種または注射し、上と同様に観察する。これらの試験の間、いずれの卵にも外来性ウイルスの存在による変化を認めてはならず、また卵の80%以上は生き残らなければならない。

ならない。

3. 5. 3 同定試験

試料を適当な培養細胞を用いて増殖させたとき、その増殖は、抗ムンプスウイルス免疫血清によって中和されなければならない。

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 マーカー試験

試料についてプラークサイズを測定するとき、その値は適切な参照ウイルスと同程度でなければならない。

3. 6 最終バルクの試験

3. 6. 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. 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. 7 小分製品の試験

小分製品について、次の試験を行う。

3. 7. 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. 7. 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. 7. 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 CCID₅₀ で測定するとき、その値は 5000 以上でなければならない。

3. 7. 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、承認された期間とする。特に定めのない場合は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は、それらの名称及び分量

[目次へ戻る](#)

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^{しょう}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.

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 最終バルク及び乾燥

各原液を適当に混合し、必要あれば緩衝性の生理食塩液等で希釈し、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り、最終バルクとし、分注、凍結乾燥する.

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. 5 を準用する.

3. 2 小分製品の試験

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、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、添付の溶剤で溶解したものを試料として、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85mgを超えてはならない。

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 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. 5 力価試験

3. 2. 5. 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. 5. 2 試験

抗毒素名	<i>C. perfringens</i> Type A	<i>C. septicum</i>	<i>C. novyi</i>
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. 5. 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. 6 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

有効期間は、10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ない。

5. 2 表示事項

溶解後1mL中の各抗毒素含有単位数

不活化狂犬病ワクチン

1 本質及び性状

本剤は、不活化した狂犬病ウイルス（以下「ウイルス」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

ウイルスの西ケ原株又はこれと同等以上の免疫原性をもつ株を用いる。

2. 1. 2 動 物

生後4日以内の乳のみマウス又は他の適当な動物を用いる。

2. 2 原 液

2. 2. 1 ウイルス浮遊液

動物にウイルスを接種し、動物が狂犬病固定毒の感染症状を示し、完全に麻ひを起こしたとき、その脳を採る。又は、ウイルスがよく増殖したと認められるとき、ウイルスを含む組織を採る。この脳又は組織に緩衝性の生理食塩液等を加えて磨砕した後、ろ過又は遠心して粗片を除き、40w／v％の乳剤を作り、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 不活化及び精製

ウイルス浮遊液にフェノール、ホルマリン等の不活化剤を加えるか、又は他の適当な方法で処理してウイルスを不活化する。

不活化の完了したウイルス浮遊液を約2000gで30分間遠心して上清を採り、これを原液とする。

不活化は、遠心の後に行ってもよい。

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。脳を用いた場合は、その最終濃度が5w／v％を超えないようにする。

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. 3の試験を行う。

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. 1. 2 ウイルス含量試験

検体を0.013mol／Lリン酸塩緩衝塩化ナトリウム液（pH7.0）で4倍に薄め、これを更に1万、10万及び100万倍に希釈する。

4週齢のマウス10匹以上を1群とする。それぞれの希釈に1群ずつを用い、1匹当たり0.03mLを脳内に注射して14日間観察してLD₅₀に相当する希釈倍数を求めるとき、その値は、10万以上でなければならない。

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

3. 4. 6を準用する.

3. 3 最終バルクの試験

3. 3. 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. 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. 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、 $6.8\sim 7.4$ でなければならない.

3. 4. 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. 4. 3 不活化剤含量試験

ウイルスの不活化にフェノールを用いた場合は、一般試験法のフェノール定量法を準用して試験するとき、 $0.25w/v\%$ 以下でなければならない. また、ホルマリンを用いた場合には、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. 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. 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. 4. 6 不活化試験

マウス試験及びウサギ試験によって行う.

3. 4. 6. 1 マウス試験

3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21日間観察する. この間、いずれの動物も狂犬病固定毒の感染症状その他の異常を示してはならない.

3. 4. 6. 2 ウサギ試験

体重 $1.5\sim 2.5\text{kg}$ のウサギ2匹以上に、1匹当たり検体 0.25mL を脳内に注射して21日間観察する. この間、いずれの動物も狂犬病固定毒の感染症状その他の異常を示してはならない.

3. 4. 7 力価試験

攻撃変量法又は免疫変量法によって行う.

3. 4. 7. 1 攻撃変量法

3. 4. 7. 1. 1 材料

検体及び攻撃用ウイルスCVS株を用いる.

検体を 0.013mol/L リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液(pH7.0)で10倍に希釈したものを試料とする.

攻撃用ウイルスCVS株は、通常、その感染マウス脳を2w/v%ウマ血清加生理食塩液で20w/v%乳剤とし、攻撃用ウイルス浮遊液として-40℃以下に凍結保存する。これを融解して2w/v%ウマ血清加生理食塩液で2倍に薄め、約2000gで10分間遠心し、上清を更に1000倍に薄めたもの0.03mLずつをマウスの脳内に注射する。注射後、少なくとも24時間狂犬病固定毒の感染症状を示した動物の脳を2w/v%ウマ血清加生理食塩液で20w/v%乳剤とする（この乳剤は、-40℃以下に凍結保存することができる。）。この乳剤を2倍に薄めて遠心した上清を10倍希釈浮遊液とし、更に10倍段階希釈して、 10^1 、 10^2 、 10^3 、 10^4 及び 10^5 倍希釈浮遊液を作り、これを攻撃用ウイルス浮遊液とする。

3. 4. 7. 1. 2 試験

4週齢のマウス10匹以上を1群とし、その5群の動物に、1匹当たり試料0.25mLずつを6回、1日おきに腹腔内に注射して免疫する。初回免疫注射の14日後に、免疫動物の1群について攻撃用ウイルス浮遊液の1希釈を用い、1匹当たり希釈0.03mLを脳内に注射して14日間観察する。

別に、10匹以上のマウスを1群とし、攻撃用ウイルス浮遊液の適当な3以上の段階希釈のそれぞれに1群ずつを用いる。1匹当たり0.03mLを脳内に注射して14日間観察し、攻撃用ウイルス浮遊液のLD₅₀に相当する希釈倍数を測定する。

これらの観察の最終日に麻ひを示す動物は死亡に算入する。

3. 4. 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、試料免疫群について得られた攻撃用ウイルス浮遊液のLD₅₀に相当する希釈倍数は、別の動物について得られた値の1/1000以下でなければならない。

3. 4. 7. 2 免疫変量法

3. 4. 7. 2. 1 材料

検体、参照不活化狂犬病ワクチン（以下「参照品」という。）及び攻撃用ウイルスCVS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。

攻撃用ウイルス浮遊原液の調製及び保存は、3. 4. 7. 1. 1を準用して行う。これを融解して2w/v%ウマ血清加生理食塩液で希釈し、必要あれば、更にマウス脳内に接種して発症した動物の脳を乳剤として遠心した上清を薄め、0.03mL中に約25LD₅₀の攻撃用ウイルスを含む攻撃用ウイルス浮遊液を作る。

3. 4. 7. 2. 2 試験

検体及び参照品をそれぞれに5倍段階希釈し、それぞれの4段階を作る。

4週齢のマウス10匹以上を1群とする。各希釈に1群ずつを用い、1匹当たり0.5mLずつを2回、1週間間隔で腹腔内に注射する。第1回免疫注射の2週間後に各群の動物に、1匹当たり攻撃用ウイルス浮遊液0.03mLを脳内に注射して14日間観察する。

別に、10匹以上のマウスを1群とし、適当に段階希釈した攻撃用ウイルス浮遊液の各希釈に1群ずつを用い、1匹当たり0.03mLを脳内に注射して14日間観察する。

これらの観察の最終日に麻ひを示す動物は死亡に算入する。

攻撃用ウイルス浮遊液0.03mL中のLD₅₀数は10～100でなければならない。

3. 4. 7. 2. 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. 4. 8 表示確認試験

検体の高速遠心上清を試料とし、狂犬病免疫血清を用いて、血清学的方法によって行う。

4 有効期間

有効期間は、6箇月とする。

5 そ の 他

5. 1 小分容器

通常，2 mL アンプルを用いる．

[目次へ戻る](#)

乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン

1 本質及び性状

本剤は、不活化した狂犬病ウイルス（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、無色又は淡黄赤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

本剤の製造に適当と認められたウイルス株を用いる。

2. 1. 2 ニワトリ

ウイルスの培養に用いるニワトリ胚は、発育鶏卵から採取する。

2. 1. 3 培養液

細胞培養液は、ニワトリ胚細胞に適したものをを用いる。

細胞培養液には、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、ペニシリンは用いてはならない。細胞増殖因子として異種血清又はその画分を用いたときは、最終バルク中の血清アルブミン含量が1用量当たり50ng未満となるように途中の操作を加えなければならない。

ウイルス培養液は、それぞれのウイルス株に適したものをを用いる。ウイルス培養液には、0.002w/v%以下のフェノールレッド、適当な安定剤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、異種血清若しくはその画分又はペニシリンを加えてはならない。

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を培養する場合、その培養細胞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 個別ウイルス浮遊液

個別培養細胞で培養したウイルス浮遊液を集めた後、遠心沈殿法、ろ過法その他の適当な方法で培養細胞を除去したものを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。

2. 2. 3 不活化及び精製

個別ウイルス浮遊液を適当な方法で処理してウイルスを不活化し、これを不活化ウイルス浮遊液とする。不活化ウイルス浮遊液について、3. 2. 2の試験を行う。

必要があれば不活化ウイルス浮遊液を混合する。

その後、不活化ウイルス浮遊液を精製、濃縮して、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

原液を適当に混合し、必要あれば希釈して最終バルクを作る。適当な安定剤等を加えることができる。

最終バルクを分注、凍結乾燥する。

3 試験

3. 1 個別培養細胞の試験

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. 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、適当な条件で観察培養するとき、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 ニワトリ胚初代培養細胞接種試験

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、その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、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。

ただし、2. 1. 2において、ニワトリ白血病ウイルス及び細網内皮症ウイルスの存在が否定された親鶏から採取した鶏卵を用いる場合、本試験を省くことができる。

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 無菌試験

一般試験法の無菌試験法を準用して試験するとき、適合しなければならない。

3. 2. 1. 2 マイコプラズマ否定試験

以下のいずれかの方法で試験する。

- 1) 一般試験法のマイコプラズマ否定試験法を準用して試験するとき、適合しなければならない。
- 2) 培地性能指標菌種の発育を確認した適当な平板培地及び液体培地を試験に用いる。平板培地を用意し、1枚当たり検体0.2mLを接種する。また、100mL入り液体培地を用意し、1本当たり検体10mLを接種する。なお、マイコプラズマ発育阻止活性がある検体は、液体培地の量を増やすなど適切な方法により、発育阻止因子を中和又は除去する。平板培地を35～38℃において5～10vol%の炭酸ガスを含む窒素ガスで14日間以上培養し、液体培地を35～38℃において20日間又は21日間培養する。液体培地については、培養2～4日目、6～8日目、13～15日目、19～21日目に、液体培地1本当たり平板培地を1枚用意し、1枚当たり培養液0.2mLを接種する。これらの平板培地を、35～38℃において5～10vol%の炭酸ガスを含む窒素ガスで14日間以上（19～21日目に移植した平板培地については7日間以上）培養する。全ての平板培地を観察するとき、マイコプラズマの増殖を認めてはならない。

3. 2. 2 不活化ウイルス浮遊液の試験

3. 2. 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。ただし、2. 2. 3において、不活化ウイルス浮遊液の混合を実施しない場合、本試験を省くことができる。

3. 2. 2. 2 不活化試験

3. 4. 4を準用する。

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。ただし、原液の代わりに最終バルクを検体とすることもできる。

3. 4 小分製品の試験

3. 4. 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. 4. 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、承認された判定基準に適合しなければならない。

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、適合しなければならない。

3. 4. 4 不活化試験

以下のいずれかの方法で試験する。

- 1) 生後4日以内の乳のみマウス 30 匹以上に、1 匹当たり 0.02mL の検体を脳内に注射して、21 日間観察する。この間、乳のみマウスは狂犬病固定毒の感染死又は感染症状を認めてはならない。
- 2) ニワトリ胚初代培養細胞又は適当な培養細胞に検体を接種して培養した後、狂犬病ウイルス特異抗体を用いてウイルスの有無を確認するとき、狂犬病ウイルスを検出してはならない。

3. 4. 5 力価試験

免疫変量法によって行う。

3. 4. 5. 1 材料

検体、不活化狂犬病ワクチン国際標準品（以下「国際標準品」という.）、標準不活化狂犬病ワクチン（以下「標準品」という.）又は国際標準品若しくは標準品に対して値付けされた標準物質（以下「標準物質」という.）及び攻撃用ウイルスCVS株を用いる。

検体及び国際標準品、標準品又は標準物質の希釈は、適当な濃度のリン酸塩緩衝塩化ナトリウム液による。

攻撃用ウイルスCVS株は、通常、その感染マウス脳をリン酸塩緩衝塩化ナトリウム液又は2 vol%ウシ胎児血清加リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液で10又は20 w/v %乳剤とし、攻撃用ウイルス浮遊液として凍結保存する。このとき、保存温度は-60℃より低くなければならない。これを融解してリン酸塩緩衝塩化ナトリウム液又は2 vol%ウシ胎児血清加リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液で薄め、必要あれば、更にマウス脳内に接種して発症した動物の脳を乳剤として遠心した上清を希釈し、0.03mL中に約25LD₅₀又は約50LD₅₀の攻撃用ウイルスを含む攻撃用ウイルス浮遊液を作る。

3. 4. 5. 2 試験

検体及び国際標準品、標準品又は標準物質をそれぞれ5倍段階希釈し、それぞれの4段階を作る。

4週齢又は体重11～15gのマウス10匹以上を1群とする。各希釈に1群ずつを用い、1匹当たり0.5mLずつを2回、1週間隔で腹腔内に注射する。第1回免疫注射の2週間後に各群の動物に、1匹当たり攻撃用ウイルス浮遊液0.03mLを脳内に注射して14日間観察する。

別に、10匹以上のマウスを1群とし、適当に段階希釈した攻撃用ウイルス浮遊液の各希釈に1群ずつを用い、1匹当たり0.03mLを脳内に注射して14日間観察する。

これらの観察期間中に狂犬病ウイルス固定毒特有の神経症状を示す動物は死亡に算入する。また、攻撃用ウイルス浮遊液注射後4日以内に死亡した動物は判定対象から除く。

攻撃用ウイルス浮遊液0.03mL中の感染価は10LD₅₀以上でなければならない。

3. 4. 5. 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1用量当たり2.5国際単位以上でなければならない。

3. 4. 6 表示確認試験

血清学的方法によって行う。

4 有効期間

有効期間は、承認された期間とする。

[目次へ戻る](#)

コロナウイルス（SARS-CoV-2）RNAワクチン

1 本質及び性状

本剤は、SARS-CoV-2（severe acute respiratory syndrome coronavirus 2）のスパイクタンパク質の全長又は一部をコードするRNAを含み、脂質等の添加剤を加えた溶液に分散した液剤又はその乾燥製剤である。

2 製法

2. 1 原材料

2. 1. 1 製造用鋳型DNA

SARS-CoV-2のスパイクタンパク質の全長又は一部をコードする鋳型DNAを用いる。

2. 2 原液

ATP, CTP, GTP, UTP, その他修飾核酸塩基のヌクレオチド及び適当な材料を用いて、製造用鋳型DNA配列からインビトロ転写法により、スパイクタンパク質の全長又は一部をコードするRNAを合成する。適当な分解酵素、キレート剤等で処理した後、精製し、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

原液を脂質混合液と混ぜ、適当な緩衝液に分散し、最終バルクとする。適当な安定剤等を加えることができる。乾燥製剤は、最終バルクを分注、凍結乾燥する。

3 試験

3. 1 原液の試験

3. 1. 1 鋳型DNA試験

検体を適当に希釈し、適当なプライマーを用いて増幅させ、蛍光光度法により測定し、DNAの濃度を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 1. 2 5' キャップ試験

検体を適当な方法により処理したものを、試料とする。試料について、液体クロマトグラフィーにより試験を行う。試料中の5' キャップの割合を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 1. 3 ポリA鎖試験

検体を適当な方法により処理したものを試料とする。試料について、ポリメラーゼ連鎖反応又は液体クロマトグラフィーによりポリA鎖の量を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 1. 4 RNA完全性試験

3. 2. 1を準用する。

3. 1. 5 RNA含量試験

検体を適当な方法により処理し、吸光度を測定し、検体中のRNA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. 2 小分製品の試験

3. 2. 1 RNA完全性試験

検体を適当な試薬と混合した後、承認された条件で前処理を行い、試料とする。試料につき、キャピラリーゲル電気泳動法、アガロースゲル電気泳動法又は液体クロマトグラフィーにより試験を行い、完全長のRNAの割合を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 2. 2 封入RNA試験

検体を適当な方法により処理し、蛍光強度又は吸光度を測定し、遊離RNA含量を求める。遊離RNA含量と総RNA含量から封入RNAの割合を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 2. 3 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、承認された判定基準に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 RNA含量試験

検体に適当な界面活性剤を加え、試料とする。試料に蛍光色素を加え、蛍光強度を測定し、試料の総RNA含量を求めるとき、又は液体クロマトグラフィーにより試験を行い、試料の総RNA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. 2. 6 脂質ナノ粒子径及び粒子の多分散性試験

検体を適当な緩衝液で希釈し、試料とする。試料を動的光散乱法にて測定し、脂質ナノ粒子径及びその多分散性を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 2. 7 脂質含量試験

検体を適当な有機溶媒で希釈し、試料を液体クロマトグラフィーで分離し、脂質成分を測定するとき、各脂質成分の含有量は、それぞれ承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 2. 8 表示確認試験

適当な方法で、検体にSARS-CoV-2のスパイクタンパク質の全長又は一部をコードするRNAが含まれることを確認する。

[目次へ戻る](#)

組換えコロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチン

1 本質及び性状

本剤は、組換えDNA技術を応用して、適当な昆虫細胞にSARS-CoV-2（severe acute respiratory syndrome coronavirus 2）の組換えスパイクタンパク質を産出させ、この精製タンパク質に、免疫補助剤その他の添加剤を加えた液剤又はSARS-CoV-2組換えスパイクタンパク質を含む液剤に、免疫補助剤を含む専用混和液を混和する用時調製の液剤である。

2 製法

2. 1 原材料

2. 1. 1 ウイルス・シード・ロット

SARS-CoV-2組換えスパイクタンパク質をコードする遺伝子配列を導入して組換えバキュロウイルス株を作製する。その株を培養し、分注して、マスター・シードを作製する。マスター・シードを培養し、分注して、ワーキング・シードを作製する。ただし、継代は定められた条件下で行い、かつ、その継代数が所定の継代数を超えてはならない。ワーキング・シードについて、3. 1の試験を行う。

2. 1. 2 セル・バンク

本剤の製造に相当と認められた細胞を用いて、マスター・セル・バンクを作製する。マスター・セル・バンクを培養し、分注して、ワーキング・セル・バンクを作製する。ただし、継代は定められた条件下で行い、かつ、その継代数が所定の継代数を超えてはならない。ワーキング・セル・バンクについて、3. 2の試験を行う。

2. 2 原液

2. 2. 1 細胞培養

細胞培養は、ワーキング・セル・バンクから行い、所定の培養パラメータに準じる。

2. 2. 2 感染細胞浮遊液

細胞培養にワーキング・シードを接種し、適当な条件下でウイルスを増殖させた後、ウイルス培養液を得る。培養細胞にウイルス培養液を接種し、適当な条件下で培養した後、感染細胞浮遊液を得る。感染細胞浮遊液について、3. 3の試験を行う。

2. 2. 3 原液

感染細胞浮遊液から適当な方法でSARS-CoV-2組換えスパイクタンパク質を精製し、原液を得る。原液について、3. 4の試験を行う。

2. 3 最終バルク

原液を緩衝液等で希釈し、免疫補助剤を加えて最終バルクとする。

なお、用時調製の液剤は、原液及び免疫補助剤各々を緩衝液等で希釈し、最終バルクとする。

3 試験

3. 1 ワーキング・シードの試験

3. 1. 1 マイコプラズマ否定試験

核酸増幅法その他適当な方法で試験するとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 1. 2 スピロプラズマ否定試験

核酸増幅法その他適当な方法で試験するとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 1. 3 マイコバクテリア否定試験

核酸増幅法その他適当な方法で試験するとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 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. 2 ワーキング・セル・バンクの試験

3. 2. 1 マイコプラズマ否定試験

培養法その他適当な方法で試験するとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 2. 2 スピロプラズマ否定試験

培養法その他適当な方法で試験するとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 2. 3 マイコバクテリア否定試験

核酸増幅法その他適当な方法で試験するとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 2. 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. 3 感染細胞浮遊液の試験

3. 3. 1 微生物限度試験

日本薬局方一般試験法の微生物限度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. 3. 2 外来性ウイルス等否定試験

培養細胞接種試験法、動物接種試験法その他適当な方法で試験するとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 3 マイコプラズマ否定試験

核酸増幅法その他適当な方法で試験するとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 4 スピロプラズマ否定試験

核酸増幅法その他適当な方法で試験するとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 4 原液の試験

3. 4. 1 純度試験

ポリアクリルアミドゲル電気泳動法その他適当な方法で試験するとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 4. 2 残存DNA試験

蛍光光度法その他適当な方法で試験するとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 4. 3 残存バキュロウイルス試験

適当な培養細胞を用いて残存バキュロウイルス試験を行うとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 4. 4 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、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 4. 5 微生物限度試験

日本薬局方一般試験法の微生物限度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. 4. 6 たん白質含量試験

吸光度測定法その他適当な方法を用いて試験するとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 4. 7 力価試験

酵素免疫測定法その他適当な方法で検体の標準物質に対する相対力価を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 5 小分製品の試験

小分製品について以下の試験を行う。ただし、用時調製の液剤は、SARS-CoV-2組換えスパイクタンパク質を含む液剤について3.5.4を除く試験を行い、免疫補助剤を含む専用混和液について3.5.4の試験を行う。

3.5.1 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、承認された判定基準に適合しなければならない。

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 たん白質含量試験

蛍光法その他適当な方法で試験するとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3.5.4 免疫補助剤含量試験

液体クロマトグラフ法その他適当な方法で試験するとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3.5.5 力価試験

3.4.7の試験を行うとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3.5.6 表示確認試験

SARS-CoV-2スパイクタンパク質に特異性を示す抗体を用いて、免疫染色法によって確認する。

[目次へ戻る](#)

コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチン（遺伝子組換えアデノウイルスベクター）

1 本質及び性状

本剤は、SARS-CoV-2（severe acute respiratory syndrome coronavirus 2）のスパイクタンパク質の遺伝子を挿入した非増殖性アデノウイルスを含む液剤である。

2 製 法

2. 1 原 材 料

2. 1. 1 ウイルス・シード・ロット

非増殖性アデノウイルスベクターにSARS-CoV-2のスパイクタンパク質の遺伝子を挿入し、クローン化した株を用いて、ウイルス・シード・ロットを作製する。マスター・ウイルス・シード・ロット及びワーキング・ウイルス・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。ウイルス・シード・ロットは、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細胞を用いてマスター・セル・バンク及びワーキング・セル・バンクからなるセル・バンク・システムを構築する。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

細胞培養液及びウイルス培養液は、それぞれの細胞及びそれぞれのウイルス株に適したものを用いる。ただし、人体に高度のアレルギーを起こすおそれのある物質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、ワーキング・セル・バンクから行い、所定の培養パラメータに準じる。

2. 2. 2 ウイルス浮遊液

培養細胞にワーキング・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、ウイルス浮遊液を得る。ウイルス浮遊液について、3. 1の試験を行う。

2. 2. 3 精製

ウイルス浮遊液を適当な方法で精製し、これを原液とする。原液について、3. 2の試験を行う。

2. 3 最終バルク

原液を適当な緩衝剤を含む溶液等で希釈し、最終バルクを作る。

3 試 験

3. 1 ウイルス浮遊液の試験

ウイルス浮遊液について、以下の試験を行う。なお、ウイルス浮遊液の代わりに原液を検体とすることもできる。

3. 1. 1 マイコプラズマ否定試験

一般試験法のマイコプラズマ否定試験法を準用して試験するとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 1. 2 外来性ウイルス等否定試験

適当な培養細胞を用いて外来性ウイルス等否定試験を行うとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 1. 3 増殖性アデノウイルス否定試験

適当な培養細胞を用いて試験するとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 2 原液の試験

3. 2. 1 生物学的活性（感染価）試験

適当な培養細胞を用いて検体の感染価を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 2. 2 ウイルス粒子濃度試験

検体及び標準物質を適当な濃度に希釈し、ポリメラーゼ連鎖反応によるC t値からウイルス粒子濃度を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 2. 3 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、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

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、承認された判定基準に適合しなければならない。

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 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、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 4 生物学的活性（感染価）試験

3. 2. 1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 ウイルス粒子濃度試験

3. 2. 2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. 6 導入遺伝子発現試験

検体を適当な培養細胞に接種し、酵素免疫測定法により導入遺伝子の発現を確認するとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 7 表示確認試験

適当な方法でSARS-CoV-2遺伝子を含むアデノウイルスベクターであることを確認する。

4 有効期間

有効期間は、承認された期間とする。

[目次へ戻る](#)

コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチン（遺伝子組換えサルアデノウイルスベクター）

1 本質及び性状

本剤は、SARS-CoV-2（severe acute respiratory syndrome coronavirus 2）のスパイクタンパク質の遺伝子を挿入した非増殖性サルアデノウイルスを含む液剤である。

2 製法

2.1 原材料

2.1.1 ウイルス・シード・ロット

非増殖性サルアデノウイルスベクターにSARS-CoV-2のスパイクタンパク質の遺伝子を挿入し、クローン化した株を用いて、ウイルス・シード・ロットを作製する。マスター・ウイルス・シード・ロット及びワーキング・ウイルス・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。ウイルス・シード・ロットは、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細胞を用いてマスター・セル・バンク及びワーキング・セル・バンクからなるセル・バンク・システムを構築する。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

細胞培養液及びウイルス培養液は、それぞれの細胞及びそれぞれのウイルス株に適したものをを用いる。ただし、人体に高度のアレルギーを起こすおそれのある物質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、ワーキング・セル・バンクから行い、所定の培養パラメータに準じる。

2.2.2 ウイルス浮遊液

培養細胞にワーキング・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、ウイルス浮遊液を得る。ウイルス浮遊液について、3.1の試験を行う。

2.2.3 精製

ウイルス浮遊液を適当な方法で精製濃縮し、添加剤溶液を加えたものを原液とする。原液について、3.2の試験を行う。

2.3 最終バルク

原液に添加剤溶液を加え、最終バルクを得る。

3 試験

3.1 ウイルス浮遊液の試験

ウイルス浮遊液について、以下の試験を行う。なお、ウイルス浮遊液の代わりに原液を検体とすることもできる。

3.1.1 マイコプラズマ否定試験

一般試験法のマイコプラズマ否定試験法を準用して試験するとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3.1.2 外来性ウイルス等否定試験

適当な培養細胞を用いて外来性ウイルス等否定試験を行うとき、承認された判定基準に適合しなければならない。ただし、ウイルス浮遊液の代わりに対照培養細胞を用いることが承認されている場合は、対照培養細胞を検体とすることができる。

3. 1. 3 増殖性アデノウイルス否定試験

適当な培養細胞を用いて試験するとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 2 原液の試験

3. 2. 1 生物学的活性（感染価）試験

検体を感染させた適当な培養細胞を、抗アデノウイルス抗体で免疫染色を行い、計測するとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 2. 2 ウイルス粒子濃度試験

検体及び標準物質につき、液体クロマトグラフィーにより試験を行う。各々のピーク面積を測定し、本品 1 mL 当たりのウイルス粒子濃度を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 2. 3 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、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

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、承認された判定基準に適合しなければならない。

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 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、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 4 生物学的活性（感染価）試験

3. 2. 1 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 ウイルス粒子濃度試験

3. 2. 2 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. 6 表示確認試験

適当な方法で SARS-CoV-2 遺伝子を含むアデノウイルスベクターであることを確認する。

4 有効期間

有効期間は、承認された期間とする。

[目次へ戻る](#)

乾燥ジフテリアウマ抗毒素

1 本質及び性状

本剤は、『ジフテリア抗毒素』(以下「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

ジフテリア毒素又はジフテリア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^{しょう}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 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 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. 5を準用する.

3. 2 小分製品の試験

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, たん白質量は, 抗毒素価 500 単位につき 30mg 未満でなければ

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 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. 5 力価試験

3. 2. 5. 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。

3. 2. 5. 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. 5. 3 判定

試験の成績を統計学的に処理して、検体の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. 6 表示確認試験

適当な方法でジフテリアウマ抗毒素であることを確認する。

4 有効期間

有効期間は、10 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、抗毒素価 5000 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 中の含有単位数。

[目次へ戻る](#)

ジフテリアトキソイド

1 本質及び性状

本剤は、ジフテリア毒素（以下「毒素」という。）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（以下「トキソイド化」という。）して得られた『ジフテリアトキソイド』（以下「トキソイド」という。）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

2. 1. 1 製造用株

承認されたジフテリア菌 Park-Williams No. 8 株又はこれと同等以上の毒素産生能をもつ株を用いてシードロットを作製する。

2. 1. 2 培地

毒素の産生に用いる培地には、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、又はその他の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 毒素液

ジフテリア菌の培養終了後、鏡検又は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ない培養液を適当な方法で除菌し、これを毒素液とする。

毒素液は、3. 2. 6 を準用して試験するとき、1 mL 中に毒素の 100Lf 以上を含まなければならない。

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。トキソイド化の前あるいは後に精製しなければならない。

この精製トキソイド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 最終バルク

原液を緩衝性の生理食塩液等で希釈し、1 mL 中のトキソイドの含量が 70Lf 以下となるようにして作る。

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. 1 原液の試験

3. 1. 1 純度試験

一般試験法のたん白窒素定量法を準用してたん白窒素含量を、また、3. 2. 6 を準用してトキソイド含量を測定するとき、たん白窒素 1 mg につきトキソイドの 1500Lf 以上を含まなければならない。

3. 1. 2 無菌試験

一般試験法の無菌試験法を準用して試験するとき、適合しなければならない。

3. 1. 3 無毒化試験

検体を 0.017mol/L リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液（pH 7.0）で薄めて、1 mL 中にトキソイドの 200Lf を含むようにしたもの、及び最終バルクと同等以上で 70Lf 以下の濃度となるようにして 37℃ に 20 日間置いたものを試料として、次の試験を行う。

3. 1. 3. 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。ただし、1 mL 中にトキシソイドの 200Lf を含む試料の場合には、動物 1 匹当たりの注射量は、2 mL とする。

3. 1. 3. 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、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 小分製品の試験

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 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. 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 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、3. 1. 3. 2 を準用する。

3. 2. 5 力価試験

モルモットを用いる毒素攻撃法若しくは血中抗毒素価測定法又はマウスを用いる血中抗毒素価測定法によって試験する。

3. 2. 5. 1 毒素攻撃法

3. 2. 5. 1. 1 材料

検体、標準ジフテリアトキシソイド (以下「標準品」という。) 及び適当な毒素液を用いる。検体及び標準品の希釈は、0.02w/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、また、毒素液の希釈は、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. 5. 1. 2 試験

検体及び標準品をそれぞれ希釈し、対数的等間隔の段階希釈を作る。

体重 300~400 g のモルモット 10 匹以上を 1 群とし、検体及び標準品の各希釈に 1 群ずつを用い、1 匹当たり 2 mL を 1 回皮下に注射する。免疫注射の 4~6 週間後に、それぞれの動物を約 50LD₅₀ の毒素で攻撃して、7 日間観察する。

また、非免疫対照群の体重 400~600 g のモルモット 3 匹以上を 1 群とし、その 3 群以上を用いて攻撃に用いた毒素の LD₅₀ 数を測定するとき、その値は 25~100 でなければならない。

3. 2. 5. 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. 5. 2 血中抗毒素価測定法

ウサギ皮内法、培養細胞法又は血球凝集反応法によって行う。

3. 2. 5. 2. 1 材料

検体、標準品、標準ジフテリア抗毒素及び結合価既知の毒素液を用いる。ただし、血球凝集反応法により行うときには、純度 2500Lf/mgN 以上のジフテリア毒素又はトキシソイドの感作血球を用いる。

3. 2. 5. 2. 2 試験

動物の免疫は、3. 2. 5. 1. 2 を準用して行う。ただし、マウスを用いるときは 5 週齢のマウス 10 匹以上を 1 群

とし、検体及び標準品の各希釈に1群ずつを用い、1匹当たり0.5mLを皮下に注射する。

免疫注射の4～6週間後にそれぞれの動物から採血し、血中抗毒素価を測定する。

3. 2. 5. 2. 3 判定

3. 2. 5. 1. 3を準用する。

3. 2. 6 表示確認試験

参照ジフテリア抗毒素（フロキュラシオン用）を用いた抗体変量法による試験管内沈降反応その他の適当な免疫学的方法によって行う。

[目次へ戻る](#)

沈降ジフテリアトキソイド

1 本質及び性状

本剤は、『ジフテリアトキソイド』（以下「トキソイド」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

ジフテリアトキソイド 2. 1 を準用する．

2. 2 原液

ジフテリアトキソイド 2. 2 を準用する．

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て作る．ただし、1 mL 中のトキソイド量は、50Lf 以下となるようにする．

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 原液の試験

ジフテリアトキソイド 3. 1 を準用する．

3. 2 小分製品の試験

3. 2. 1 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を準用して試験するとき、1 mL 中 1.0mg 以下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するとき、適合しなければならない．

3. 2. 5 無毒化試験

ジフテリアトキソイド 3. 2. 4 を準用する．

3. 2. 6 力価試験

ジフテリアトキソイド 3. 2. 5 を準用する．ただし、3. 2. 5. 1. 1 の標準ジフテリアトキソイドとあるのは標準沈降ジフテリアトキソイドとし、検体及び標準品の希釈は生理食塩液による．3. 2. 5. 1. 3 の検体の力価は 70 国際単位以上とする．

3. 2. 7 表示確認試験

検体にクエン酸ナトリウム等を加えて溶かしたものを試料として、ジフテリアトキソイド 3. 2. 6 を準用する．

[目次へ戻る](#)

成人用沈降ジフテリアトキソイド

1 本質及び性状

本剤は、『ジフテリアトキソイド』（以下「トキソイド」という。）を含み、それ以外の抗原性物質の含量の少ない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

ジフテリアトキソイド 2. 1 を準用する。

2. 2 原液

ジフテリアトキソイド 2. 2 を準用する。

2. 3 最終バルク

沈降ジフテリアトキソイド 2. 3 を準用する。ただし、トキソイド量は、5Lf 以下とする。

3 試験

3. 1 原液の試験

ジフテリアトキソイド 3. 1 を準用する。ただし、その 3. 1. 1 の規定のうち、1500Lf 以上とあるのは 2500Lf 以上とする。

3. 2 小分製品の試験

沈降ジフテリアトキソイド 3. 2 を準用する。ただし、3. 2. 6 の検体の力価は 15 国際単位以上とする。

[目次へ戻る](#)

沈降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、『ジフテリアトキソイド』及び『破傷風トキソイド』（以下各「トキソイド」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

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、アルミニウム塩を加えた最終バルクを作る。ただし、ジフテリアトキソイドの含量は1 mL中に50Lf以下、また、破傷風トキソイドの含量は1 mL中に20Lf以下となるようにする。

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 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

3. 2. 1 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を準用して試験するとき、1 mL中1.0mg以下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 無毒化試験

ジフテリアトキソイド3. 2. 4及び破傷風トキソイド3. 2. 4をそれぞれ準用する。

3. 2. 6 力価試験

3. 2. 6. 1 沈降ジフテリアトキソイドの力価試験

ジフテリアトキソイド3. 2. 5を準用する。ただし、3. 2. 5. 1. 1の標準ジフテリアトキソイドとあるのは標準沈降ジフテリアトキソイドとし、検体及び標準品の希釈は生理食塩液による。3. 2. 5. 1. 3の検体の力価は70国際単位以上とする。

3. 2. 6. 2 沈降破傷風トキソイドの力価試験

破傷風トキソイド3. 2. 5を準用する。ただし、3. 2. 5. 1. 1の標準破傷風トキソイドとあるのは、標準沈降破傷風トキソイドとし、検体及び標準品の希釈は生理食塩液による。3. 2. 5. 1. 3の検体の力価は40国際単位以上とする。

3. 2. 7 表示確認試験

検体にクエン酸ナトリウム等を加えて溶かしたものを試料として，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．

[目次へ戻る](#)

水痘抗原

1 本質及び性状

本剤は、水痘に特異な皮膚反応を起こすに必要な活性物質を含む無色の澄明な液剤である。

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（以下「ウイルス」という。）を用いる。

2. 1. 2 ヒト二倍体細胞

ウイルスの培養に用いる種培養細胞は、ウイルス性生ワクチンの製造に適当と認められた継代ヒト二倍体細胞（以下「細胞」という。）に由来したもので、 -70°C 以下に凍結保存されたものでなければならない。種培養細胞について3. 1の試験を行う。

2. 1. 3 培養液

細胞培養液は、それぞれの細胞に適したものをを用いる。細胞培養液には適当な細胞増殖因子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、ペニシリンは、用いてはならない。

ウイルス培養液は、それぞれのウイルス株に適したものをを用いる。ウイルス培養液には、適当な安定剤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、ペニシリンは、用いてはならない。

細胞増殖因子として、異種血清又はその画分を用いたときは、最終バルク中の血清アルブミン含量が1用量あたり50ng未満となるように途中の操作を加えなければならない。

2. 2 原 液

2. 2. 1 細胞培養

凍結保存された種細胞を継代培養する。ただし、30代を超えて継代培養されたものであってはならない。1回に処理した培養細胞を個体別培養細胞とする。

個体別培養細胞について3. 2の試験を行う。

2. 2. 2 抗原浮遊液

個体別培養細胞で培養した抗原浮遊液を集めて個体別抗原浮遊液とする。

個体別抗原浮遊液について、3. 3. 1の試験を行う。

2. 2. 3 不活化及び精製

個体別抗原浮遊液を 56°C 、30分間熱処理してウイルス粒子を不活化し、これを不活化抗原浮遊液とする。

不活化抗原浮遊液について、3. 3. 2の試験を行う。

不活化抗原浮遊液を適当に混合、精製し、必要あれば濃縮してこれを原液とする。

原液について3. 4の試験を行う。

2. 3 最終バルク

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。最終バルクについて、3. 5の試験を行う。

3 試 験

3. 1 種培養細胞の試験

種細胞を継代培養し、30代以上継代培養したものについて次の試験を行う。

3. 1. 1 染色体の試験

同じロットの種細胞より培養された個体別培養細胞の4検体以上の細胞について、適当と認められる方法で染色体標本を作成し、3. 1. 1. 1の試験を行う。

必要あれば、更に3代以内の継代培養で染色体標本を作成する。

3. 1. 1. 1 染色体の異常試験

3. 1. 1. 1. 1 多倍数性の試験

300個以上の細胞について、多倍数性を試験するとき、適合しなければならない。

3. 1. 1. 1. 2 異数性の試験

100個以上の細胞について、異数性を試験するとき、適合しなければならない。

3. 1. 1. 1. 3 形態異常の試験

100個以上の細胞について、染色体の形態異常を試験するとき、適合しなければならない。

3. 1. 1. 1. 4 染色体の切断の試験

100個以上の細胞について、染色体の切断の有無を試験するとき、適合しなければならない。

3. 1. 1. 1. 5 核型分析の試験

1個以上の細胞について、核型分析を試験するとき、適合しなければならない。

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ってはならない。

3. 1. 3 培養細胞による試験

観察期間の終わりに、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. 1. 2を準用して試験するとき、適合しなければならない。

3. 1. 4 造腫瘍性試験

観察期間の終わりに、同じロットの種細胞より培養された個体別培養細胞の4検体以上の細胞について、造腫瘍性試験を行う。試験には、細胞性免疫能の欠損したマウス（ n_u/n_u ）又は免疫制御したマウスあるいはハムスターを用いる。動物5匹以上に、1匹当たり 2×10^6 個以上の対照培養細胞を皮下に注射して、28日間観察する。この間、いずれの動物も腫瘍の形成を認めてはならない。また、対照として、造腫瘍性の認められるHeLa細胞を同様の動物5匹以上に1匹当たり 2×10^6 個以上注射して、28日間観察するとき、80%以上の動物に造腫瘍性を認めなければならない。

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 同定試験

3. 1. 1. 1. 5を準用して試験するとき、ヒト二倍体細胞と同定されなければならない。

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ってはならない。

3. 2. 3 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. 1. 2を準用して試験するとき、適合しなければならない。

3. 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 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. 3. 1. 2 外来性ウイルス等否定試験

必要あれば，あらかじめサル，ヒト及びウシ以外の動物で作った抗水痘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. 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 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. 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 原液の試験

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 力価試験

3. 6. 5 を準用して試験するとき，適合しなければならない。

3. 5 最終バルクの試験

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. 6 小分製品の試験

3. 6. 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，6.8～8.0 でなければならない。

3. 6. 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 20μg 以下でなければならない。

3. 6. 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. 6. 4 不活化試験

3. 3. 2. 2 を準用して試験するとき，ウイルスの発育を認めてはならない。

3. 6. 5 力価試験

酵素免疫測定法によって抗原価を測定するとき，その値は参照品と同等以上でなければならない。

3. 6. 6 表示確認試験

血清学的方法によって行う。

4 有効期間

有効期間は、承認された期間とする。

5 そ の 他

5. 1 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は、それらの名称及び分量

[目次へ戻る](#)

乾燥弱毒生水痘ワクチン

1 本質及び性状

本剤は、弱毒生水痘ウイルス（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、無色の澄明又は微白色の液剤となる。

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。その株を用いてシードロットを設定する。シードロットについて3. 1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10代を超えてはならない。

2. 1. 2 種細胞

ウイルスの培養に用いる種培養細胞は、ウイルス性生ワクチンの製造に相当と認められた継代ヒト二倍体細胞（以下「細胞」という。）に由来したものをを用いる。その細胞についてシードロットを設定し3. 2の試験を行う。なお、連続継代培養された細胞は、 -70°C 以下に凍結保存されなければならない。

2. 1. 3 培養液

細胞培養液は、それぞれの細胞に適したものをを用いる。細胞培養液には適当な細胞増殖因子、 $0.002\text{w}/\text{v}\%$ 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、ペニシリンは用いてはならない。

ウイルス培養液は、それぞれのウイルス株に適したものをを用いる。

ウイルス培養液には、 $0.002\text{w}/\text{v}\%$ 以下のフェノールレッド、適当な安定剤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、ペニシリンは用いてはならない。細胞増殖因子として異種血清又はその画分を用いたときは、最終バルク中の血清アルブミン含量が1用量あたり50ng未満になるように、途中の操作を加えなければならない。

2. 2 原 液

2. 2. 1 細胞培養

凍結保存した種細胞（シードロット）の1個の凍結保存容器の細胞、又は2個以上の凍結保存容器の細胞を用いる場合には混合し、連続継代培養した培養細胞を個別培養細胞とする。ただし、30代を超えて継代培養されたものであってはならない。ウイルス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ヒト二倍体培養細胞を用いる。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。この際、適当な安定剤を加えることができる。

個別ウイルス浮遊液について、3. 4. 1の試験を行う。

2. 2. 3 ろ過

個別ウイルス浮遊液を適当に混合し、遠心、ろ過等の操作を行い、単原液とする。単原液について3. 4. 2の試験を行う。

単原液を適当に混合し、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（種ウイルス）の試験

3. 5を準用して試験を行う他，3. 1. 1の試験を行う。ただし無菌試験については3. 2. 1を準用する。

3. 1. 1 神経毒力試験

試験には，水痘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。

$10^{4.0}$ PFU/mL以上の検体を，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。更に，観察期間の終了時に剖検を行うとき，試験動物の中枢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。

3. 2 シードロット（種細胞）の試験

3. 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をするとき，それぞれに適合しなければならない。

3. 2. 2 外来性ウイルス等否定試験

3. 2. 2. 1 動物接種試験

3. 2. 2. 1. 1 成熟マウス接種試験

4～5週齢のマウス10匹以上に，1匹当たり 10^6 個以上の細胞を筋肉内に注射して4週間観察する。この間，いずれの動物も外来性の病原体による感染を示してはならず，また動物の80%以上は生き残らなければならない。

3. 2. 2. 1. 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10匹以上に，1匹当たり 10^6 個以上の細胞を筋肉内に注射して4週間観察する。注射後1日以内に死亡したマウスは判定対象より除く。この間，いずれの動物も外来性の病原体による感染を示してはならず，また動物の80%以上は生き残らなければならない。

3. 2. 2. 1. 3 モルモット接種試験

体重300～400gのモルモット5匹以上に，1匹当たり 2×10^6 個以上の細胞を筋肉内に注射して4週間観察する。この間，いずれの動物も外来性の病原体による感染を示してはならず，また動物の80%以上は生き残らなければならない。

3. 2. 2. 1. 4 ウサギ接種試験

体重1.5～2.5kgのウサギ5匹以上に，1匹当たり 2×10^6 個以上の細胞を筋肉内に注射して4週間観察する。この間，いずれの動物も外来性の病原体による感染を示してはならず，また動物の80%以上は生き残らなければならない。

3. 2. 2. 2 培養細胞接種試験

種細胞の培養液を適当に混合して試料とし，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. 2. 2. 3 ニワトリ卵接種試験

10～11日齢の卵20個以上に，1個当たり 10^5 個以上の細胞を尿膜腔内に注射して3日間以上観察する。注射後1日以内に死亡した卵は判定対象より除く。この試験の間，いずれの卵にも外来性ウイルスの存在による変化を認めてはならず，また，卵の80%以上は生き残らなければならない。更に死んだ卵からの試料を10個以上の卵に同様の経路で注射し，上と同様に観察する。この試験の間，いずれの卵にも外来性ウイルスの存在による変化を認めてはならず，また，卵の80%

以上は生き残らなければならない。

3. 2. 3 染色体の試験

種細胞を継代培養し、ワクチンの製造に使用する継代数、又はそれ以上継代された4検体以上の細胞について、次の試験を行う。

3. 2. 3. 1 多倍数性の試験

300個以上の細胞について、多倍数性を試験するとき、適合しなければならない。

3. 2. 3. 2 異数性の試験

100個以上の細胞について、異数性を試験するとき、適合しなければならない。

3. 2. 3. 3 形態異常の試験

100個以上の細胞について、染色体の形態異常を試験するとき、適合しなければならない。

3. 2. 3. 4 染色体の切断の試験

100個以上の細胞について、染色体の切断の有無を試験するとき、適合しなければならない。

3. 2. 3. 5 核型分析の試験

1個以上の細胞について、核型分析の試験をするとき、適合しなければならない。

3. 2. 4 造腫瘍性試験

3. 2. 3と同様に継代された4検体以上の細胞について、造腫瘍性試験を行う。

試験には、細胞性免疫能の欠損したマウス（ nu/nu ）又は免疫抑制したマウスあるいはハムスターを用いる。動物5匹以上に、1匹当たり 2×10^6 個以上の細胞を皮下に注射して、28日間観察する。この間、いずれの動物も腫瘍の形成を認めてはならない。また、対照として造腫瘍性の認められるHeLa細胞を同様の動物5匹以上に1匹当たり 2×10^6 個以上注射して、28日間観察するとき、80%以上の動物に造腫瘍性を認めなければならない。

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ってはならない。

3. 3. 2 培養細胞接種試験

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. 3. 3 血球吸着ウイルス否定試験

観察期間の終わりに、対照培養細胞の25%以上についてモルモット血球を加えて観察するとき、血球吸着を認めてはならない。

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 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をするとき、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5mLとしたものを試料とする。

3. 4. 1. 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. 4. 2 単原液の試験

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 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、必要があればあらかじめサル、ヒト及びウシ以外の動物で作った抗水痘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. 3 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 原液の試験

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 外来性ウイルス等否定試験

必要あれば3. 4. 2. 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 成熟マウス接種試験

4～5週齢のマウス10匹以上に、1匹当たり試料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、いずれの動物も外来性の病原体による感染を示してはならず、また動物の80%以上は生き残らなければならない。

3. 5. 2. 1. 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匹当たり試料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。注射後1日以内に死亡したマウスは判定対象より除く。この間、いずれの動物も外来性の病原体による感染を示してはならず、また動物の80%以上は生き残らなければならない。

3. 5. 2. 1. 3 モルモット脳内接種試験

体重300～400gのモルモット5匹以上に、1匹当たり試料0.1mLを脳内に注射して14日間観察する。この間、いずれの動物も外来性の病原体による感染を示してはならず、また動物の80%以上は生き残らなければならない。

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 同定試験

試料を適当な培養細胞に接種して観察を行うとき、ウイルスに特有な細胞変性を示さなければならない。また、この細胞変性は、抗水痘ウイルス免疫血清によって中和されなければならない。

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 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. 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. 7 小分製品の試験

小分製品について、次の試験を行う。

3. 7. 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. 7. 2 無菌試験

一般試験法の無菌試験法を準用して試験をするとき、適合しなければならない。

3. 7. 3 力価試験

適当な培養細胞を用いて検体 0.5mL 中の PFU 数を測定するとき、その値は、1000 以上でなければならない。

3. 7. 4 表示確認試験

適当な培養細胞に検体を接種した後、蛍光抗体法によって行う。

4 貯法及び有効期間

貯法は、5℃以下とする。

有効期間は、承認された期間とする。

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には、それらの名称及び分量

[目次へ戻る](#)

4 髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）

1 本質及び性状

本剤は、髄膜炎菌^{きょう}莢膜血清群A, C, W及びYからそれぞれ抽出した精製^{きょう}莢膜血清群多糖体をジフテリアトキソイドと共有結合させ、これらを混合した澄明又はわずかに混濁した液剤である。

2 製 法

2. 1 原 材 料

2. 1. 1 製造用株

承認された髄膜炎菌^{きょう}莢膜血清群A, C, W及びYのそれぞれの株並びにジフテリア菌株を用いてシードロットを作製する。

2. 1. 2 培地

髄膜炎菌及びジフテリア菌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おそれのあるものを用いてはならない。

2. 2 原 液

2. 2. 1 髄膜炎菌多糖体

2. 2. 1. 1 菌の培養

^{きょう}莢膜血清群別にそれぞれの髄膜炎菌の株を適当な培地を使用して培養する。培養終了後、適当な方法によって検査するとき、他の細菌の混入を認めてはならない。

2. 2. 1. 2 不活化

培養液にフェノールを適当な濃度となるように加え、一定時間^{かくはん}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^さ、核酸及びたん白質を除去し、精製多糖体とする。

2. 2. 1. 4 多糖体解重合及び誘導化

適当な解重合剤を用いて精製多糖体を解重合化した後、適当な誘導化剤又は活性化剤を加えて、髄膜炎菌由来誘導化多糖体とする。髄膜炎菌由来誘導化多糖体について、3. 1の試験を行う。

2. 2. 2 ジフテリアトキソイド

2. 2. 2. 1 菌の培養

ジフテリア菌株を適当な培地を用いて培養する。培養終了後、適当な方法によりジフテリア菌の同定を行う。適当な方法によって検査するとき、他の細菌の混入を認めてはならない。

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。トキソイド化の前又は後に精製したものを精製ジフテリアトキソイド液とする。精製ジフテリアトキソイド液について、3. 2の試験を行う。

2. 2. 3 髄膜炎菌多糖体－ジフテリアトキソイド結合体

各^{きょう}莢膜血清群の髄膜炎菌由来誘導化多糖体に、精製ジフテリアトキソイド液を濃縮して得た液及び結合剤を加えて、各^{きょう}莢膜血清群の髄膜炎菌多糖体－ジフテリアトキソイド結合体とし、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

各^{きょう}莢膜血清群の原液を適当な溶液で希釈混合し、最終バルクとする。

3 試 験

3. 1 髄膜炎菌由来誘導化多糖体の試験

ピリジンーバルビツール酸法その他適当な方法によりシアン化物の量を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。なお、髄膜炎菌由来誘導化多糖体の代わりに原液を検体とすることもできる。

3. 2 精製ジフテリアトキソイド液の試験

3. 2. 1 無毒化試験

検体を100Lf/mLに希釈し、体重300～400 g のモルモット4匹以上に、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. 2 純度試験

ネスラー法その他適当な方法によりたん白窒素含量を求め、フロキュレーション試験によりトキソイド含量を求めるとき、たん白窒素1 mgにつきトキソイド1500Lf以上を含まなければならない。

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. 3 原液の試験

各莢膜血清群きょうの原液について、次の試験を行う。

3. 3. 1 多糖体含量試験

呈色反応による定量法その他適当な方法により多糖体含量を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 2 O-アセチル含量試験

吸光度法その他適当な方法によりO-アセチ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。

3. 3. 3 遊離多糖体試験

呈色反応による定量法その他適当な方法により遊離多糖体含量を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 4 多糖体／たん白質比試験

一般試験法のたん白質定量法その他適当な試験により求めたたん白質含量に対する、3. 3. 1で得られた多糖体の含量の比率を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 5 遊離たん白質試験

キャピラリー電気泳動法その他適当な方法により遊離たん白質の量を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 6 硫酸アンモニウム試験

NADPH定量法その他適当な方法により硫酸アンモニウムの量を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 7 分子サイズ試験

サイズ排除クロマトグラフィーその他適当な方法により分子サイズを求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 8 エンドトキシン試験

日本薬局方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、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 9 無菌試験又は微生物限度試験

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、製剤化工程の工程管理により小分子製品の品質の恒常性を確保できる場合は、無菌試験に代えて日本薬局方一般試験法の微生物限度試験法を準用して試験する。

こともできる。微生物限度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. 3. 10 血清学的同定試験

各莢膜血清群多糖体及びジフテリアトキソイドに特異性を示す抗体を用いてE L I S A法を行い、検体中の髄膜炎菌（莢膜血清群A，C，W及びY）多糖体ジフテリアトキソイド結合体を同定する。

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 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、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 4. 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. 4. 3 多糖体含量試験

陰イオン交換クロマトグラフィーその他適当な方法により各莢膜血清群多糖体含量を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 4. 4 表示確認試験

免疫学的方法その他適当な方法により、各莢膜血清群の髄膜炎菌多糖体－ジフテリアトキソイド結合体の確認を行う。

[目次へ戻る](#)

4 髄膜炎菌ワクチン（破傷風トキソイド結合体）

1 本質及び性状

本剤は、髄膜炎菌^{きょう}莢膜血清群A、C、W及びYから抽出した精製^{きょう}莢膜血清群多糖体をそれぞれ破傷風トキソイドと共有結合させ、これらを混合した無色澄明の液剤である。

2 製 法

2. 1 原 材 料

2. 1. 1 製造用株

承認された髄膜炎菌^{きょう}莢膜血清群A、C、W及びYのそれぞれの株並びに破傷風菌株を用いてシードロットを作製する。

2. 1. 2 培地

髄膜炎菌及び破傷風菌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おそれのあるものを用いてはならない。

2. 2 原 液

2. 2. 1 髄膜炎菌多糖体

2. 2. 1. 1 菌の培養

莢膜血清群別にそれぞれの髄膜炎菌の株を適当な培地を使用して培養する。培養終了後、適当な方法によって検査するとき、他の細菌の混入を認めてはならない。

2. 2. 1. 2 不活化

培養液にフェノールを適当な濃度となるように加え、一定時間^{かくはん}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^さ、核酸及びたん白質を除去し、精製多糖体とする。

2. 2. 1. 4 多糖体活性化

適当な活性化剤又は解重合剤を用いて精製多糖体を活性化し、又は解重合化した後、適当な誘導化剤又は活性化剤を加えて、髄膜炎菌由来活性化多糖体とする。髄膜炎菌由来活性化多糖体について、3. 1の試験を行う。

2. 2. 2 破傷風トキソイド

2. 2. 2. 1 菌の培養

破傷風菌株を適当な培地を用いて培養する。培養終了後、適当な方法によって検査するとき、他の細菌の混入を認めてはならない。

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。トキソイド化の前又は後に精製し、濃縮したものを濃縮破傷風トキソイド液とする。濃縮破傷風トキソイド液について、3. 2の試験を行う。

2. 2. 3 髄膜炎菌多糖体－破傷風トキソイド結合体

各莢膜血清群の髄膜炎菌^{きょう}由来活性化多糖体に、濃縮破傷風トキソイド液をろ過して得た液及び結合剤を加えて、各莢膜血清群の髄膜炎菌多糖体－破傷風トキソイド結合体とし、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

各莢膜血清群^{きょう}の原液を適当な溶液で希釈混合し、最終バルクとする。

3 試 験

3. 1 髄膜炎菌由来活性化多糖体の試験

ピリジーン-バルビツール酸法その他適当な方法によりシアン化物の量を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。なお、髄膜炎菌由来活性化多糖体の代わりに原液を検体とすることもできる。

3. 2 濃縮破傷風トキシイド液の試験

3. 2. 1 無毒化試験及び毒性復帰試験

3. 2. 1. 1 無毒化試験

検体を800Lf/mLに希釈し、体重250～350 gのモルモット5匹を用い、1匹当たり2.5mLを皮下に注射して21日間観察する。

3. 2. 1. 2 毒性復帰試験

15Lf/mLになるように検体を希釈したものを2本用意し、 $37 \pm 1^\circ\text{C}$ 及び $5 \pm 3^\circ\text{C}$ に42日間置いた試料について次の試験を行う。それぞれ体重250～350 gのモルモット5匹を用い、1匹当たり5mLを皮下に注射して21日間観察する。

3. 2. 1. 3 判定

無毒化試験及び毒性復帰試験（以下この条において「両試験」という。）について破傷風毒素由来の症状や死亡例を認めない場合は、両試験に適合とし、両試験で合計1匹以上が中毒症状を示した場合又は中毒により死亡した場合は不適とする。両試験で合計1匹以上が不特定の要因で死亡した場合は再試験を実施し、当該試験で1匹以上が死亡した場合は不適とする。

3. 2. 2 純度試験

日本薬局方一般試験法の窒素定量法（セミクロエルダール法）その他適当な方法によりたん白窒素含量を求める。WHO破傷風国際標準品（フロキュラシオン用）で標定した破傷風抗毒素を用いて抗体変量法による試験管内沈降法によってLfを求めるとき、たん白窒素1mgにつきトキシイド1500Lf以上を含まなければならない。

3. 3 原液の試験

各莢膜血清群きょうの原液について、次の試験を行う。

3. 3. 1 多糖体含量試験

呈色反応による定量法その他適当な方法により多糖体含量を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 2 O-アセチル含量試験

吸光度法その他適当な方法によりO-アセチ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。

3. 3. 3 遊離多糖体試験

呈色反応による定量法その他適当な方法により遊離多糖体含量を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 4 多糖体／たん白質比試験

一般試験法のたん白質定量法その他適当な方法により求めたたん白質含量に対する、3. 3. 1で得られた多糖体の含量の比率を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 5 遊離たん白質試験

陰イオン交換クロマトグラフィーその他適当な方法により遊離たん白質の量を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 6 硫酸アンモニウム試験

液体クロマトグラフィーその他適当な方法により硫酸アンモニウムの量を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 7 分子サイズ試験

サイズ排除クロマトグラフィーその他適当な方法により分子サイズモル質量を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 8 エンドトキシン試験

日本薬局方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、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 9 無菌試験又は微生物限度試験

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、製剤化工程の工程管理により小分製品の品質の恒常性を確保できる場合は、無菌試験に代えて日本薬局方一般試験法の微生物限度試験法を準用して試験することもできる。微生物限度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. 3. 10 血清学的同定試験

各^{きょう}莢膜血清群多糖体及び破傷風トキソイドに特異性を示す抗体を用いてE L I S A法を行い、検体中の髄膜炎菌^{きょう}（莢膜血清群A, C, W及びY）多糖体－破傷風トキソイド結合体を同定する。

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 エンドトキシン試験

日本薬局方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、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 4. 2 無菌試験

日本薬局方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. 3 多糖体含量試験

陰イオン交換クロマトグラフィーその他適当な方法により各^{きょう}莢膜血清群多糖体含量を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 4. 4 表示確認試験

免疫学的方法その他適当な方法により、各^{きょう}莢膜血清群の髄膜炎菌多糖体－破傷風トキソイド結合体の確認を行う。

[目次へ戻る](#)

乾燥組換え帯状疱疹ワクチン（チャイニーズハムスター^{ほうしん}卵巣細胞由来）

1 本質及び性状

本剤は、組換えDNA技術を応用して、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（以下「CHO細胞」という.）により産生された水痘帯状疱疹ウイルス^{ほうしん} g E 抗原（以下「V Z V g E 抗原」という.）を含む乾燥製剤である。免疫補助剤である専用溶解用液を加えるとき、乳白光を呈する、無色から微褐色の液剤となる。

2 製 法

2. 1 抗原製剤

2. 1. 1 原 材 料

2. 1. 1. 1 セル・バンク

V Z V g E 抗原の構造遺伝子をクローニングし、適当と認められたベクターに挿入し、このベクターを宿主CHO細胞に移入して得られる組換え体をクローン化した後に、培養し、分注して、マスター・セル・バンクを作製する。マスター・セル・バンクを培養し、分注してワーキング・セル・バンクを作製する。ただし、適当な条件の下で継代を行い、かつ、その継代数が品目の性質に応じた数を超えてはならない。ワーキング・セル・バンクについて、3. 1 の試験を行う。

2. 1. 1. 2 培養液

培養液は、それぞれの組換えCHO細胞に適したものをを用いる。

2. 1. 2 原 液

2. 1. 2. 1 抗原浮遊液

ワーキング・セル・バンクを種細胞として培養し、増殖させたものを抗原浮遊液とする。

2. 1. 2. 2 精製

抗原浮遊液から適当な方法でV Z V g E 抗原を精製し原液とする。原液について、3. 2 の試験を行う。

2. 1. 3 最終バルク及び乾燥

原液を適当な緩衝剤を含む溶液等で希釈し、最終バルクを作る（作製の際、適当な安定剤を加えることができる.）。最終バルクを分注し、凍結乾燥する。

2. 2 専用溶解用液

3 - 脱アシル化 - 4' - モノホスホリルリピッドA（以下「MPL」という.）、リン脂質、精製キラヤサポニン（以下「QS - 21」という.）、コレステロール及び緩衝液を混合し、専用溶解用液の最終バルクとする。

3 試 験

3. 1 ワーキング・セル・バンクの試験

ワーキング・セル・バンクの作製時に、ワーキング・セル・バンクについて、次の試験を行う。

3. 1. 1 CHO細胞確認試験

ゲノムDNAを抽出し、核酸増幅検査により、CHO細胞を確認する。

3. 1. 2 CHO細胞培養確認試験

適当な培地を用い、CHO細胞の培養を行うとき、増殖性に異常が認められてはならない。

3. 2 原液の試験

3. 2. 1 確認試験

水痘帯状疱疹ウイルス^{ほうしん}に対する抗体を利用した酵素免疫測定法によりV Z V g E 抗原を確認する。

3. 2. 2 純度試験

検体をポリアクリルアミドゲル電気泳動法で試験し、総たん白質に対するV Z V g E抗原たん白質の比を測定するとき、総たん白質の93%以上はV Z V g E抗原たん白質でなければならない。

3. 2. 3 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、たん白質50 μ g当たり2.00E U以下でなければならない。

3. 3 小分製品の試験

3. 3. 1 抗原製剤の試験

小分製品のうち、抗原製剤について、別に定める場合を除き、専用溶解用液で溶解する前に次の試験を行う。

3. 3. 1. 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、含湿度は3.0%以下でなければならない。

3. 3. 1. 2 p H試験

水で溶解した液を検体とする。一般試験法のp H測定法を準用して試験するとき、p Hは6.5～7.1でなければならない。

3. 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、抗原製剤は無菌試験に適合しなければならない。

3. 3. 1. 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、エンドトキシン含量は2.00E U／容器以下でなければならない。

3. 3. 1. 5 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回接種量当たり40～60 μ gでなければならない。

3. 3. 1. 6 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V Z V g E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. 7 表示確認試験

酵素免疫測定法によって確認する。

3. 3. 2 専用溶解用液の試験

小分製品のうち、専用溶解用液について、抗原製剤を溶解する前に次の試験を行う。

3. 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、専用溶解用液は無菌試験に適合しなければならない。

3. 3. 2. 2 M P L含量試験

液体クロマトグラフ法によりM P L含量を求めるとき、M P L含量は74～103 μ g／mLでなければならない。

3. 3. 2. 3 Q S - 21含量試験

液体クロマトグラフ法によりQ S - 21含量を求めるとき、Q S - 21含量は80～120 μ g／mLでなければならない。

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。

[目次へ戻る](#)

組織培養不活化ダニ媒介性脳炎ワクチン

1 本質及び性状

本剤は、不活化したダニ媒介性脳炎ウイルス（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

本剤の製造に相当と認められたウイルス株を用いて、マスター・シードロットを作製する。マスター・シードロットを培養し、分注して、ワーキング・シードロットを作製する。ただし、継代は定められた条件下で行い、かつ、その継代数が品目の性質に応じた数を超えてはならない。

ワーキング・シードロットについて、3. 1の試験を行う。

2. 1. 2 ニワトリ

ウイルスの培養に用いるニワトリ胚は、発育鶏卵から採取する。

2. 1. 3 培養液

細胞培養液は、ニワトリ胚細胞に適したものをを用いる。細胞培養液には必要最小量のフェノールレッド及び抗生物質を加えることができる。ただし、ペニシリンを加えてはならない。

2. 2 原液

2. 2. 1 細胞培養

1回に処理したニワトリ胚細胞を個体別培養細胞とみなす。ウイルスの接種前に細胞変性を認めてはならない。個体別培養細胞について、3. 2の試験を行う。

2. 2. 2 ウイルス浮遊液

個体別培養細胞にワーキング・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、遠心分離法その他適当な方法で培養細胞を除去したものを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. 3の試験を行う。

2. 2. 3 不活化及び精製

個体別ウイルス浮遊液を適当な方法で処理してウイルスを不活化し、これを不活化ウイルス浮遊液とする。不活化ウイルス浮遊液について、3. 4の試験を行う。その後、不活化ウイルス浮遊液を密度勾配遠心法により分離し、原液とする。原液について、3. 5の試験を行う。

2. 2. 4 希釈原液

除菌ろ過した原液に適当な安定化剤、等張化剤等を含む液を加え、希釈原液とする。希釈原液について、3. 6の試験を行う。

2. 3 最終バルク

希釈原液にアルミニウム塩を加えて最終バルクとする。最終バルクについて、3. 7の試験を行う。

3 試験

3. 1 ワーキング・シードロットの試験

3. 1. 1 力価試験

プラーク法その他適当な方法で試験するとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 1. 2 無菌試験

一般試験法の無菌試験法を準用して試験するとき、適合しなければならない。

3. 1. 3 マイコプラズマ否定試験

培養法その他適当な方法で試験するとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 1. 4 外来性ウイルス等否定試験

培養細胞接種試験法、動物接種試験法その他適当な方法で試験するとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 2 個体別培養細胞の試験

3. 2. 1 外来性ウイルス等否定試験

培養細胞接種試験法その他適当な方法で試験するとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3 個体別ウイルス浮遊液の試験
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 マイコプラズマ否定試験
核酸増幅法その他適当な方法で試験するとき、承認された判定基準に適合しなければならない。
3. 4 不活化ウイルス浮遊液の試験
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 不活化試験
培養細胞接種試験法その他適当な方法で試験するとき、承認された判定基準に適合しなければならない。
3. 5 原液の試験
3. 5. 1 微生物限度試験
日本薬局方一般試験法の微生物限度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. 5. 2 抗原量
酵素免疫測定法その他適当な方法によりウイルス抗原濃度を測定する。また、吸光度測定法その他適当な方法を用いてたん白質含量を測定する。たん白質含量当たりのウイルス抗原濃度は、承認された判定基準に適合しなければならない。
3. 6 希釈原液の試験
3. 6. 1 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、承認された判定基準に適合しなければならない。
3. 6. 2 外来性ウイルス等否定試験
培養細胞接種試験法その他適当な方法で試験するとき、承認された判定基準に適合しなければならない。
3. 6. 3 抗原含量試験
酵素免疫測定法その他適当な方法によりウイルス抗原濃度を測定するとき、承認された判定基準に適合しなければならない。
3. 6. 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. 7 最終バルクの試験
3. 7. 1 アルミニウム含量試験
原子吸光度法その他適当な方法でアルミニウム含量を測定するとき、承認された判定基準に適合しなければならない。
3. 7. 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. 8 小分製品の試験
3. 8. 1 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、承認された判定基準に適合しなければならない。
3. 8. 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. 8. 3 力価試験
3. 8. 3. 1 材料
検体、標準物質及び攻撃用ウイルス浮遊液を用いる。検体及び標準物質の希釈は、アルミニウム塩を加えた適当な濃度のリン酸塩緩衝塩化ナトリウム液による。標準物質は、不活化ダニ媒介性脳炎ウイルスの特定量を含む液を凍結乾燥したものである。用時、適当な溶剤を用いて溶解し、アルミニウム塩を加える。攻撃用ウイルス浮遊液は、ダニ媒介性脳炎ウイルス感染マウス脳を適当な溶液で乳剤とし、0.2mL中に約100LD₅₀を含む液としたものである。なお、最終バルクを検体とすることもできる。
3. 8. 3. 2 試験
検体及び標準物質をそれぞれ希釈し、対数等間隔の段階希釈を作る。体重11～17gのマウス10匹以上を1群とする。各希釈に1群ずつを用い、1匹当たり0.2mLずつを2回、7日間隔で皮下に注射する。第2回免疫注射の14日後に各群のマウスに、1匹当たり攻撃用ウイルス浮遊液0.2mLを腹腔内に注射して21日間観察する。
3. 8. 3. 3 判定
投与量及び死亡率について統計学的に処理して比較するとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 8. 4 表示確認試験

酵素免疫測定法によって行う。

[目次へ戻る](#)

精製Vi多糖体腸チフスワクチン

1 本質及び性状

本剤は、チフス菌から単離精製した^{きょう}莢膜多糖体を含む無色澄明の液剤である。

2 製法

2. 1 原材料

2. 1. 1 製造用株

承認されたチフス菌株を用いてシードロットを作製する。

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用いてはならない。

2. 2 原末

2. 2. 1 菌の培養

チフス菌株を培養する。適当な方法により検査するとき、他の細菌の混入を認めてはならない。

2. 2. 2 不活化

培養液に適当な濃度のホルムアルデヒドを加え、一定時間^{かくはん}攪拌することによって行う。

2. 2. 3 ハーベスト及び精製

遠心分離及びろ過により不活化した菌体残渣^さを除く。適当な方法により核酸及びたん白質などの不純物を除去し、原末とする。原末について、3. 1 の試験を行う。

2. 3 最終バルク

原末をフェノールを含む適当な溶液と混合し、最終バルクとする。

3 試験

3. 1 原末の試験

3. 1. 1 O - アセチル含量試験

吸光度法その他適当な方法によりO - アセチルの含量を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 1. 2 分子サイズ試験

サイズ排除クロマトグラフィーその他適当な方法により分子サイズを求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 1. 3 エンドトキシン試験

日本薬局方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、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 2 小分製品の試験

3. 2. 1 フェノール含量試験

吸光度法その他適当な方法によりフェノールの含量を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 2. 2 ホルムアルデヒド含量試験

吸光度法その他適当な方法によりホルムアルデヒドの含量を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 2. 3 エンドトキシン試験

日本薬局方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、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 2. 4 発熱試験

一般試験法の発熱試験法その他適当な方法により試験するとき、承認された判定基準に適合しなければならない。ただし、検体を生理食塩液を用いて0.025 μ g/mLに希釈し、動物の体重1kgにつき1mLを接種するものとする。

3. 2. 5 無菌試験

日本薬局方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 多糖体含量試験

免疫学的方法その他適当な方法によりVi多糖体の含量を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 2. 7 表示確認試験

免疫学的方法その他適当な方法により、Vi多糖体の確認を行う。

[目次へ戻る](#)

腸チフスパラチフス混合ワクチン

1 本質及び性状

本剤は、不活化した腸チフス菌、パラチフスA菌及びパラチフスB菌（以下各「菌」という。）を含む白濁した液剤である。
必要であればパラチフス菌を含まない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

腸チフス菌 Ty - 2株、パラチフスA菌 41 - N - 22株及びパラチフスB菌 41 - H - 6株あるいはこれらの株と同等以上の免疫原性をもつと認められた株を用いる。

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用いてはならない。

2. 2 原 液

2. 2. 1 菌浮遊液

それぞれの株を $36 \pm 1^\circ\text{C}$ 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ない菌浮遊液を用いる。

2. 2. 2 不活化

菌浮遊液を $56 \pm 1^\circ\text{C}$ で 60 分間加温し、加温終了後直ちにフェノールを $0.5\text{w}/\text{v}\%$ になるように加えて $20 \sim 25^\circ\text{C}$ に置く方法によるか、あるいは免疫原性を損なうことなく不活化できることが認められた他の適当な方法によって行う。

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 3. 1. 1 の測定値により腸チフス菌 10 億個、パラチフスA菌 2.5 億個及びパラチフスB菌 2.5 億個を含むようにして作る。

この際、フェノールを $0.5\text{w}/\text{v}\%$ になるように加える。

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

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 10 億個の腸チフス菌、パラチフスA菌又はパラチフスB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 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 最終バルクの試験

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 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. 3 マウス体重減少試験

3. 3. 6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 フェノール含量試験

一般試験法の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. 3. 3 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、15濁度単位以下でなければならない.

3. 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、適合しなければならない.

3. 3. 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. 3. 6 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3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. 7 力価試験

マウスを用い、ムチン液に浮遊した腸チフス生菌の腹腔内攻撃法によって行う.

3. 3. 7. 1 材料

検体及び攻撃用腸チフス菌63株を用いる.

検体の希釈は、0.013mol/Lリン酸塩緩衝塩化ナトリウム液(pH7.0)による.

攻撃用腸チフス菌63株を36±1℃で約18時間培養したものを5w/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1000LD₅₀の生菌を含むものを作り、これを攻撃用菌浮遊液とする.

3. 3. 7. 2 試験

検体を希釈して、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. 各希釈に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10～14日後に、すべての免疫動物に攻撃用菌浮遊液を、1匹当たり0.5mLを腹腔内に注射して3日間観察する.

別に、10匹以上のマウスを1群とし、攻撃用菌浮遊液の3以上の適当な段階希釈の各希釈に1群ずつを用い、攻撃用菌浮遊液0.5mL中のLD₅₀数を測定するとき、その値は約1000でなければならない.

3. 3. 7. 3 判定

試験の成績を統計学的に処理して検体1mL中のED₅₀数を求めるとき、その値は200以上でなければならない.

3. 3. 8 表示確認試験

腸チフス菌免疫血清を用い、試験管内凝集反応によって行う.

4 有効期間

有効期間は、18箇月とする.

5 その他

5. 1 名称の変更

パラチフス菌を含まない製剤は、『腸チフスワクチン』とする.

精製ツベルクリン

1 本質及び性状

本剤は、人型結核菌培養ろ液中の結核に特異な皮膚反応を起こすに必要な活性物質を含む白色の乾燥製剤である。溶剤を加えるとき、無色の澄明な液剤となる。

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 原 末

2. 2. 1 培養ろ液

2. 2. 1. 1 培養及び殺菌

製造用培地に菌を植え付けて約6週間培養する。この間又は培養の終わりに、菌膜の沈んだもの及び発育の異常を認めるもの又は雑菌混入のおそれがあるものを除く。

培養終了時に各培養を100℃、60分間加温して殺菌する。

2. 2. 1. 2 除菌

殺菌後、各培養を集めて菌膜及び菌塊を除き、更に除菌ろ過する。ろ液は、5℃以下に凍結を避けて保存し、これを培養ろ液とする。

この培養ろ液を採り、これについて、3. 1の試験を行う。

2. 2. 2 精製

精製は5℃以下で行う。

2. 2. 2. 1 濃縮ろ液

培養ろ液を限外ろ過法で、原量の約1/30以下に濃縮する。

濃縮液に0.016mol/Lリン酸塩緩衝液(pH7.2)又は適当な溶液の適量を加えて上記の操作を繰り返し、これを濃縮ろ液とする。

2. 2. 2. 2 脱塩濃縮ろ液

濃縮ろ液に等量の硫酸アンモニウム飽和溶液(pH7.2)を加えて生じる沈殿を集め、これを0.016mol/Lリン酸塩緩衝液(pH7.2)又は適当な溶液に溶かし、更に硫酸アンモニウム飽和溶液を加えて生じる沈殿を集める操作を2回以上繰り返す。

次いで沈殿を適当な緩衝性の溶剤に溶かし、ゲルろ過法によって硫酸アンモニウムを除いた後、除菌ろ過し、これを脱塩濃縮ろ液とする。

脱塩濃縮ろ液について、3. 2の試験を行う。

2. 2. 3 乾燥

脱塩濃縮ろ液を凍結乾燥し、これを原末とする。

原末は、湿気を避けて10℃以下に保存する。

原末について、3. 3 の試験を行う。

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 培養ろ液の試験

一般試験法の無菌試験法及び結核菌培養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。ただし、結核菌培養否定試験法の準用にあたっては、検体の量は、2 mL とする。

3. 2 脱塩濃縮ろ液の試験

3. 2. 1 無菌試験

一般試験法の無菌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、検体の量は、2 mL とする。

3. 2. 2 動物接種による結核菌否定試験

検体に等量の 1.7w/v %塩化ナトリウム溶液を加えて 2 倍に希釈したものを試料とする。体重 300～400 g のモルモット 5 匹以上に、1 匹当たり試料 5 mL を腹腔内に注射して 6 週間観察する。この間、いずれの動物も異常を示してはならない。

また、観察終了時に標準精製ツベルクリン（以下「標準品」という。）の 2 µg/mL 溶液を 0.1 mL ずつそれぞれの動物の背部皮内に注射して 24 時間観察するとき、いずれの動物も直径 9 mm 以上の局所の発赤を示してはならない。更に、剖検して検査するとき、いずれの動物も結核性の病変を示してはならない。

3. 3 原末の試験

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、5.0%以下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、10%以上でなければならない。

3. 3. 3 糖含量試験

一般試験法の糖定量法を準用して試験するとき、5 %以下でなければならない。

3. 3. 4 無菌試験

検体を 5. 2 に規定する溶剤で溶かして 1 mg/mL の濃度としたものを試料とし、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. 5 力価試験

感作モルモットによる第 1 次及び第 2 次試験並びに人体による確認試験による。この際、検体及び標準品の溶解及び希釈は、5. 2 に規定する溶剤による。

3. 3. 5. 1 感作モルモット

結核菌青山 B 株の乾燥死菌体を流動パラフィンに浮遊して 0.1 mg/mL 浮遊液を作る。

体重 300～400 g の白色雌モルモットにこの浮遊液 0.25 mL ずつを両側大腿^{たい}筋肉内に注射する。6 週間後に標準品の 2 µg/mL 及び 0.5 µg/mL 溶液をそれぞれ 0.1 mL ずつ各側の肩部皮内に注射して 24 時間後に局所の硬結反応を測定する。

2 µg/mL 溶液による反応の直径と 0.5 µg/mL 溶液による反応の直径との差が 4 mm 以上のとき、この動物を感作モルモットとして試験に用いる。

3. 3. 5. 2 第1次試験

検体の2 μ g/mL溶液を作り、これを試料とする。また、標準品の適当な対数的等間隔の5段階希釈を作る。感作モルモット6匹を用い、それぞれの動物の背部6箇所を試料及び標準品の各希釈0.1mLずつを皮内に注射する。注射部位の選定は、通常、ラテン交絡法による。24時間後それぞれの部位の硬結反応の大きさを測定する。測定の結果を統計学的に処理して比較するとき、試料の示す反応は標準品の1.0～5.0 μ g/mLの間の希釈の示す反応に相当しなければならない。

3. 3. 5. 3 第2次試験

検体及び標準品のそれぞれの対数的等間隔の3段階希釈を作る。この際、検体希釈の濃度は、第1次試験の成績を参考として標準品の各希釈とそれぞれ同程度の強さの反応を示すようにする。感作モルモット6匹を用い、第1次試験の場合と同様に各希釈を注射して24時間後の硬結反応を測定する。

測定の結果を統計学的に処理して検体の標準品に対する相対力価を算定し、この値をモルモット相対力価とする。

3. 3. 5. 4 確認試験

標準品の0.5 μ g/mL溶液を作る。以下これを「標準希釈」という。

検体をそのモルモット相対力価に基づいて、標準希釈の力価と等力価となるように希釈したものを試料とする。

試験対象者として統計学的な処理が可能な人数のツベルクリン反応強陽性を示したことがないツベルクリン反応陽性者を選び、1人当たり標準希釈0.1mL及び試料0.1mLずつを左及び右側の前腕屈側皮内に分けて注射する。この際、試験は二重盲検法で実施し、標準希釈と試料との注射は、1人ごとに無作為に左右の腕に割り付けて行う。約48時間後に局所の反応を検査し、発赤の大きさを計測する。発赤の長径と短径の平均値が両側とも10mm以上である対象者について、標準希釈と試料による反応値を統計学的に比較するときは、両者は、同等でなければならない。

3. 3. 6 感作性試験

検体を3. 3. 5の結果に基づいて標準品の100 μ g/mL希釈に相当する力価の溶液とし、これを試料とする。また、標準品の100 μ g/mL溶液を対照液として用いる。

体重300～400gのモルモット3匹以上に、1匹当たり試料0.1mLずつを3回5日間隔でそれぞれ皮内に注射する。最終注射の15日後に試料0.1mLを皮内に注射して24及び48時間後に局所の反応を観察する。

対照液についても同様に試験する。

試料による反応は、対照液による反応と同等以下でなければならない。

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 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、5.0%以下でなければならない。

3. 4. 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、7.2～7.5でなければならない。

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 ± 0.25 mg、5. 1の(2)の製品では 2.50 ± 0.13 mgでなければならない。

3. 4. 4 フェノール含量試験

一般試験法の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. 4. 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. 4. 6 力価試験

表示により算定して 0.5～2 µg/mL の濃度の溶液をつくり、試料とする。また、標準品の試料と同一濃度の溶液を標準液として用いる。

3. 3. 5. 1 の感作モルモット 5 匹以上に、1 匹につき背部の一侧の 4 箇所を試料 0.1mL ずつ、他側の 4 箇所に標準液 0.1mL ずつを対称的に、それぞれの皮内に注射して、24 時間後に硬結反応の大きさを測定する。この際、試料は 1 箇所ごとに、それぞれ異なった容器から作ったものを用いる。

測定の結果を統計学的に処理して比較するとき、試料は、標準液と同等の力価でなければならない。

3. 4. 7 表示確認試験

感作モルモットの皮内反応法によって行う。

4 有効期間

有効期間は、3 年とする。

5 その他

5. 1 表示事項

次の種類の別。

(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 3 mL 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。

[目次へ戻る](#)

細胞培養痘そうワクチン

1 本質及び性状

本剤は、生ワクチニアウイルス（以下「ウイルス」という。）を含む帯赤色の澄明な液剤である。

2 製 法

2. 1 原 材 料

2. 1. 1 製造用株

ワクチン株「LC16m 8株」は、リスター株（Lister Original（LO）株）を低温馴化し、ブラーククローニングして得られたLC16m O株を、更に3代継代しブラーククローニングして得られた株である。これを5代継代してマスターシードを作製する。

本剤に用いられる製造用株は、マスターシードをウサギ^{じん}腎^{じん}初代培養細胞で継代を行い作製されたものとする。

2. 1. 2 動物

ウイルスの培養に用いる^{じん}腎^{じん}臓は、1～3週齢のSPF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、粘液腫症等が陰性であり、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。

2. 1. 3 培養液

細胞培養液には、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、ペニシリンは、用いてはならない。細胞増殖因子として異種血清又はその画分を用いたときは、最終バルク中の血清アルブミン含量が1用量あたり50ng未満となるように途中の操作を加えなければならない。

ウイルス接種後の細胞維持液には、0.002w/v%以下のフェノールレッド、適当な安定剤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、異種血清又はその画分あるいはペニシリンを加えてはならない。

2. 2 原 液

2. 2. 1 細胞培養

SPFウサギの^{じん}腎^{じん}臓を酵素等を用いて消化し、適当な培地にて培養を行う。このとき、1回に処理したウサギ^{じん}腎^{じん}初代培養細胞を製造用培養細胞とみなす。

製造用株の接種前に製造用培養細胞を観察するとき、細胞変性を認めてはならない。

製造用培養細胞について、3. 1の試験を行う。

2. 2. 2 ウイルスの培養と採取

製造用培養細胞に製造用株を接種し、適当な培養条件でウイルスを増殖させた後、感染細胞を集めて細胞浮遊液を作る。この細胞浮遊液から適当な方法でウイルスを遊出させ遠心等の操作を行い、その上清を原液とする。

原液について、3. 2の試験を行う。

2. 3 最終バルク

原液を適当に混合し、必要あれば希釈して最終バルクを作る。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。

最終バルクについて、3. 3の試験を行う。

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ってはならない。

3. 1. 2 外来性ウイルス等否定試験

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、次の試験を行う。

3. 1. 2. 1 動物接種試験

3. 1. 2. 1. 1 成熟マウス接種試験

4～5週齢の健康マウス 10 匹以上に、1 匹当たり試料 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、いずれの動物も外来性の病原体による感染を示してはならず、また動物の 80%以上は生き残らなければならない。

3. 1. 2. 1. 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 匹当たり試料 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、いずれの動物も外来性の病原体による感染を示してはならず、また動物の 80%以上は生き残らなければならない。

3. 1. 2. 1. 3 モルモット接種試験

体重 300～400 g のモルモット 5 匹以上に、1 匹当たり試料 5.0mL を腹腔内に注射して 42 日間観察する。この間、いずれの動物も結核菌の感染を示してはならず、また動物の 80%以上は生き残らなければならない。

3. 1. 2. 1. 4 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 匹当たり試料 0.1mL を脳内にそれぞれ注射して、14 日間観察する。この間、いずれの動物も外来性の病原体による感染を示してはならず、また動物の 80%以上は生き残らなければならない。

3. 1. 2. 1. 5 ウサギ接種試験

体重 1.5～2.5kg のウサギ 5 匹以上に 1 匹当たり、試料 1.0mL を多数の部位の皮内に、9 mL を皮下にそれぞれ注射し、35 日間観察する。この間、いずれの動物も外来性の病原体による感染を示してはならず、また動物の 80%以上は生き残らなければならない。

3. 1. 2. 2 培養細胞接種試験

3. 1. 2. 2. 1 ウサギ腎^{じん}培養細胞接種試験

試料 10mL をウサギ腎^{じん}培養細胞に接種して、 $35 \pm 1^\circ\text{C}$ に培養し、14 日間観察する。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^2 となるようにする。更に、14 日目の培養細胞を適当な期間凍結した後、融解して別のウサギ腎^{じん}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. 2 原液の試験

3. 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。

3. 2. 2 マーカー試験

原液を最終バルクと同濃度に希釈して試料とする。

3. 2. 2. 1 増殖温度感受性試験

検体及び参照細胞培養痘そうワクチン（以下「細胞参照品」という。）を段階希釈し、ウサギ腎^{じん}培養細胞にそれぞれの希釈を接種して $35 \pm 1^\circ\text{C}$ 及び $41.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ におけるウイルスの増殖能力の比率を求めるとき、10 万倍以上の値を示さな

ければならない。

3. 2. 2. 2 ふ化鶏卵^{しょう}漿尿膜接種試験

検体及び細胞参照品の適当な希釈を 11～12 日齢ふ化卵の^{しょう}漿尿膜上に接種して $35 \pm 1^\circ\text{C}$ に 48 時間培養するとき、^{しょう}漿尿膜に生じるポックの直径が 3 mm を超えてはならない。

3. 3 最終バルクの試験

3. 3. 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. 4 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、毛細管に分注された製剤においては 3. 4. 1 の試験は、3. 3. 1 の試験をもって代行することができる。

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 力価試験

発育鶏卵の^{しょう}漿尿膜上におけるポック形成単位測定法又は培養細胞におけるプラーク形成単位測定法による。

3. 4. 2. 1 材料

検体及び参照痘そうワクチン（以下「参照品」という。）又は細胞参照品を用いる。

これらの希釈は、ポック形成単位測定法の場合は $0.2\text{w}/\text{v}\%$ ゼラチン加リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液、プラーク形成単位測定法の場合は非働化ウシ血清を添加した培地による。

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ったもの 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 0.1 mL をそれぞれ^{しょう}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 1 mL 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 判定

検体 1 mL の含むポック形成単位数が $10^{7.7}$ 以上又はプラーク形成単位数が $10^{8.0}$ 以上でなければならない。

3. 4. 3 表示確認試験

ふ化鶏卵の^{しょう}漿尿膜上におけるポック形成又は培養細胞上のプラーク形成及び抗ワクチニア免疫血清による中和試験によって行う。

[目次へ戻る](#)

乾燥細胞培養痘そうワクチン

1 本質及び性状

本剤は、生ワクチニアウイルス（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、帯黄色又は帯赤色の澄明な又は微濁した液剤となる。

2 製法

2. 1 原材料

2. 1. 1 製造用株

細胞培養痘そうワクチン 2. 1. 1 を準用する。

2. 1. 2 動物

細胞培養痘そうワクチン 2. 1. 2 を準用する。

2. 1. 3 培養液

細胞培養痘そうワクチン 2. 1. 3 を準用する。

2. 2 原液

2. 2. 1 細胞培養

細胞培養痘そうワクチン 2. 2. 1 を準用する。

2. 2. 2 ウイルスの培養と採取

細胞培養痘そうワクチン 2. 2. 2 を準用する。

2. 3 最終バルク及び乾燥

原液を適当に混合し、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. 3 の試験を行う。

3 試験

3. 1 培養細胞の試験

細胞培養痘そうワクチン 3. 1 を準用する。

3. 2 原液の試験

細胞培養痘そうワクチン 3. 2 を準用する。

3. 3 最終バルクの試験

細胞培養痘そうワクチン 3. 3 を準用する。

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 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. 4. 2 無菌試験

細胞培養痘そうワクチン 3. 4. 1 を準用する。

3. 4. 3 力価試験

細胞培養痘そうワクチン 3. 4. 2 を準用する。

3. 4. 4 安定性試験

乾燥製剤を $37 \pm 1^{\circ}\text{C}$ に 4 週間置いた後，3. 4. 3 を準用して試験するとき，1 mL 中のポック形成単位数又はプラーク形成単位数は，加温前の値の $1/10$ 以上であり，かつ，力価試験に適合しなければならない。

3. 4. 5 表示確認試験

細胞培養痘そうワクチン 3. 4. 3 を準用する。

4 貯法及び有効期間

貯法は -20°C 以下とする。

有効期間は承認された期間とする。なお，有効期間を超えて保管されたロットについて，3. 4. 1，3. 4. 3 及び 3.

4. 4 の試験への適合を確認することにより，必要に応じてそのロットの有効期間を改めて設定することができる。

[目次へ戻る](#)

乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン

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、無色の澄明な液剤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 製造用ウイルス株

本剤の製造に相当と認められたウイルス株を用いる。ただし、その株が相当と認められた後、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 製造用細胞株

本剤の製造に相当と認められた細胞株を用いる。ただし、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、ペニシリンを加えてはならない。

2. 2 原 液

2. 2. 1 細胞培養

細胞培養は、凍結保存された製造用細胞バンクから行い、継代数が所定の継代数を超えてはならない。1回に処理した培養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 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、適当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当な方法で採取、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 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て、これを原液とする。

原液について、3. 3の試験を行う。

2. 3 最終バルク及び乾燥

原液を希釈して最終バルクを作り、これを分注し、凍結乾燥する。

適当な保存剤、安定剤等を用いることができる。

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ってはならない。

3. 2 ウイルス浮遊液又はウイルス培養液の試験

3. 2. 1 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. 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

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 1 mL につき培養細胞 3 cm² 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 細胞由来 DNA 含量試験

製造用細胞由来の DNA をプローブとして用い、小分製品にしたときの 1 用量当たりの細胞由来 DNA が 1 ng 以下でなければならない。

3. 4 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. 4. 4 を除く。

3. 4. 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. 4. 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、6.8～7.6 でなければならない。

3. 4. 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 40μg 以下でなければならない。

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 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. 7 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. 4. 8 力価試験

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

3. 4. 8. 1 材料

検体、参照日本脳炎ワクチン（以下「参照品」という。）及び中和試験用日本脳炎ウイルス（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 Vero 細胞に接種し細胞変性効果をきたした上清を遠心後適当に希釈し、これを中和用ウイルス浮遊

液とする。又は、その他の適当な方法により中和用ウイルス浮遊液を調製する。

3. 4. 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、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 ウエル以上の培養細胞上に 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CO₂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CO₂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、ブランク数を数える。検体と参照品のブランク数をそれぞれ対照のブランク数と比較して、50%出現率を求め、各血清中の中和抗体価を算出する。対照のブランク数の平均は 50～150 でなければならない。

3. 4. 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. 4. 9 表示確認試験

血清学的方法によって行う。

4 有効期間

有効期間を別に定める。

[目次へ戻る](#)

肺炎球菌ワクチン

1 本質及び性状

本剤は、肺炎球菌（以下「菌」という。）^{きょう}莢膜血清型 1, 2, 3, 4, 5, 6 B, 7 F, 8, 9 N, 9 V, 10 A, 11 A, 12 F, 14, 15 B, 17 F, 18 C, 19 A, 19 F, 20, 22 F, 23 F 及び 33 F（デンマーク式命名法）から、それぞれ抽出した精製^{きょう}莢膜血清型ポリサッカライドを含む無色の澄明な液剤である。

2 製 法

2. 1 原 材 料

2. 1. 1 製造用株

承認された肺炎球菌^{きょう}莢膜血清型 1, 2, 3, 4, 5, 6 B, 7 F, 8, 9 N, 9 V, 10 A, 11 A, 12 F, 14, 15 B, 17 F, 18 C, 19 A, 19 F, 20, 22 F, 23 F 及び 33 F のそれぞれの株を用いてシードロットを作製する。

2. 1. 2 培地

菌の培養に用いる培地には、人体に高度に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 精製ポリサッカライド

2. 2. 1 菌の培養

^{きょう}莢膜血清型別にそれぞれの肺炎球菌の株を培養する。適当な方法により検査するとき、他の細菌の混入を認めてはならない。

2. 2. 2 不活化

培養液にフェノールを適当な濃度となるように加え、適当な温度で一定時間^{かくはん}攪拌することによって行う。

2. 2. 3 原薬の精製

不活化した培養液を遠心分離、ろ過、限外ろ過その他適当な方法により菌体、菌体残渣^き及びたん白質を除去し、ポリサッカライドを得る。これを精製し、原薬とする。原薬について、3. 1 の試験を行う。

2. 3 最終バルク

^{きょう}莢膜血清型の原薬を適当な溶液で希釈混合し、最終バルクとする。

3 試験

3. 1 原薬の試験

各^{きょう}莢膜血清型の原薬について、次の試験を行う。

3. 1. 1 ポリサッカライド確認試験

核磁気共鳴スペクトル測定法（¹H）その他適当な方法により試験を行うとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 1. 2 たん白質含量試験

一般試験法のたん白質定量法その他適当な方法により試験するとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 1. 3 平均分子量試験又は分子量分布試験

サイズ排除クロマトグラフィーその他適当な方法により平均分子量又は分子量分布を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 1. 4 血清学的同定試験

免疫学的方法により、各^{きょう}莢膜血清型ポリサッカライドの確認を行う。

3. 1. 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、承認された判定基準に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 フェノール含量試験

日本薬局方一般試験法の液体クロマトグラフィーその他適当な方法により試験するとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 2. 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 ポリサッカライド含量試験

定量的速度比濁法その他適当な方法により各莢膜血清型^{きょう}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. 2. 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、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 2. 5 表示確認試験

免疫学的方法その他適当な方法により、各莢膜血清型^{きょう}ポリサッカライドの確認を行う。

[目次へ戻る](#)

沈降 1 3 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^{きょう}莢膜血清型 1, 3, 4, 5, 6 A, 6 B, 7 F, 9 V, 14, 18 C, 19 A, 19 F 及び 23 F（デンマーク式命名法）から抽出した精製^{きょう}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「CRM₁₉₇」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

承認された肺炎球菌^{きょう}莢膜血清型 1, 3, 4, 5, 6 A, 6 B, 7 F, 9 V, 14, 18 C, 19 A, 19 F 及び 23 F のそれぞれの株並びに CRM₁₉₇ 産生株を用いてシードロットを作製する。

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及びポリサッカライド精製工程で沈殿を生じる成分を用いてはならない。

CRM₁₉₇ 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用いてはならない。

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

^{きょう}莢膜血清型別にそれぞれの肺炎球菌の株を培養する。適当な方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適当な濃度となるように加え、一定時間^{かくはん}攪拌することによって行う。

2. 2. 1. 3 精製

不活化した培養液を遠心分離、ろ過、限外ろ過その他適当な方法により菌体、菌体残渣^さ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 CRM₁₉₇

2. 2. 2. 1 菌の培養

CRM₁₉₇ 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、他の細菌の混入を認めてはならない。

2. 2. 2. 2 精製

ろ過等により菌体及び菌体残渣^さを除き、塩析法その他適当な方法により精製し、精製 CRM₁₉₇ とする。精製 CRM₁₉₇ について、3. 2 の試験を行う。

2. 2. 3 ポリサッカライド－CRM₁₉₇ 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 CRM₁₉₇ 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

^{きょう}各莢膜血清型の原液を適当な溶液で希釈混合し、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^{きょう}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 ポリサッカライド確認試験

核磁気共鳴スペクトル測定法 (^1H) その他適当な方法により試験を行うとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 2 精製CRM₁₉₇の試験

精製CRM₁₉₇について、次の試験を行う。

3. 2. 1 ジフテリア毒素否定試験

ADPリボシルトランスフェラーゼ活性試験又はVero細胞毒性試験を行う。ただし、製造工程のバリデーション並びに適切な工程管理及び品質管理の試験検査に関する記録によりジフテリア毒素活性が否定される場合はこの限りではない。

3. 2. 1. 1 ADPリボシルトランスフェラーゼ活性試験

^{14}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求めるとき、ジフテリア毒素に対する検体の活性は承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 2. 1. 2 Vero細胞毒性試験

検体及びジフテリア毒素溶液を適当な培地で承認された濃度に希釈し、試料溶液及び比較液とする。Vero細胞に適当な培地を加えた後、試料溶液及び比較液を接種し、適当な条件下で培養する。各培養液に適当な酵素及び発光基質を加え、発光量を測定するとき、細胞毒性は承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 2. 2 純度試験

サイズ排除クロマトグラフィーその他適当な方法によりCRM₁₉₇の純度を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3 原液の試験

各^{きょう}莢膜血清型の原液について、次の試験を行う。

3. 3. 1 遊離ポリサッカライド試験

吸光度法その他適当な方法により遊離ポリサッカライド含量を求めるとき、3. 3. 4で得られた総ポリサッカライドに対する遊離ポリサッカライドの割合を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 2 遊離たん白質試験

サイズ排除クロマトグラフィーその他適当な方法により総たん白質に対する遊離たん白質の割合を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 3 シアン化物試験

液体クロマトグラフィーその他適当な方法によりシアン濃度を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 4 総ポリサッカライド含量試験

吸光度法その他適当な方法により総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. 3. 5 平均分子量測定試験又は分子量分布試験

サイズ排除クロマトグラフィーその他適当な方法により平均分子量又は分子量分布を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 6 ポリサッカライド／たん白質比試験

一般試験法のたん白質定量法その他適当な方法によりたん白質含量を求める。3. 3. 4の試験で得られた総ポリサッカライド含量を用い、総たん白質含量に対する総ポリサッカライド含量の比を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 7 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、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 8 無菌試験又は微生物限度試験

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、製剤化工程の工程管理により小分製品の品質の恒常性を確保できる場合は、無菌試験に代えて日本薬局方一般試験法の微生物限度試験法を準用して試験することもできる。微生物限度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. 3. 9 血清学的同定試験

免疫学的方法により、各莢膜血清型ポリサッカライド^{きょう}の確認を行う。

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 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、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 4. 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. 4. 3 アルミニウム含量試験

検体に適当な酸を加えて溶かしたものを試料溶液として、一般試験法のアルミニウム定量法その他適当な方法により求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 4. 4 ポリサッカライド含量試験

定量的速度比濁法その他適当な方法により各莢膜血清型ポリサッカライド^{きょう}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. 5 表示確認試験

免疫学的方法その他適当な方法により、各莢膜血清型ポリサッカライド^{きょう}の確認を行う。

4 そ の 他

4. 1 別名

本医薬品各条の別名は「13価肺炎球菌結合型ワクチン」とする。

[目次へ戻る](#)

沈降 15 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^{きょう}莢膜血清型 1, 3, 4, 5, 6 A, 6 B, 7 F, 9 V, 14, 18 C, 19 A, 19 F, 22 F, 23 F 及び 33 F（デンマーク式命名法）から抽出した精製^{きょう}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「CRM₁₉₇」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

承認された肺炎球菌^{きょう}莢膜血清型 1, 3, 4, 5, 6 A, 6 B, 7 F, 9 V, 14, 18 C, 19 A, 19 F, 22 F, 23 F 及び 33 F のそれぞれの株並びに CRM₁₉₇ 産生株を用いてシードロットを作製する．

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及びポリサッカライド精製工程で沈殿を生じる成分を用いてはならない．

CRM₁₉₇ 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用いてはならない．

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

^{きょう}莢膜血清型別にそれぞれの肺炎球菌の株を培養する．適当な方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

培養液にフェノールを適当な濃度となるように加え、一定時間^{かくはん}攪拌することによって行う．

2. 2. 1. 3 精製

不活化した培養液を遠心分離、ろ過、限外ろ過その他適当な方法により菌体、菌体^き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 CRM₁₉₇

2. 2. 2. 1 菌の培養

CRM₁₉₇ 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、他の細菌の混入を認めてはならない．

2. 2. 2. 2 精製

ろ過等により菌体及び菌体^き残渣を除き、限外ろ過その他適当な方法により精製し、精製 CRM₁₉₇ とする．精製 CRM₁₉₇ について、3. 2 の試験を行う．

2. 2. 3 ポリサッカライド－CRM₁₉₇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 CRM₁₉₇ 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

^{きょう}各莢膜血清型の原液を適当な溶液で希釈混合し、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 ポリサッカライド確認試験

核磁気共鳴スペクトル測定法 (^1H) その他適当な方法により試験を行うとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 2 精製CRM₁₉₇の試験

精製CRM₁₉₇について、次の試験を行う。

3. 2. 1 ジフテリア毒素否定試験

ADPリボシルトランスフェラーゼ活性試験又はVero細胞毒性試験を行う。ただし、製造工程のバリデーション並びに適切な工程管理及び品質管理の試験検査に関する記録によりジフテリア毒素活性が否定される場合はこの限りではない。

3. 2. 1. 1 ADPリボシルトランスフェラーゼ活性試験

^{14}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求めるとき、ジフテリア毒素に対する検体の活性は承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 2. 1. 2 Vero細胞毒性試験

検体及びジフテリア毒素溶液を適当な培地で承認された濃度に希釈し、試料溶液及び比較液とする。Vero細胞に適当な培地を加えた後、試料溶液及び比較液を接種し、適当な条件下で培養する。各培養液に適当な酵素及び発光基質を加え、発光量を求めるとき、細胞毒性は承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 2. 2 純度試験

サイズ排除クロマトグラフィーその他適当な方法によりCRM₁₉₇の純度を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3 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 遊離ポリサッカライド試験

サイズ排除クロマトグラフィーその他適当な方法により遊離ポリサッカライド含量を求めるとき、3. 3. 4で得られた総ポリサッカライドに対する遊離ポリサッカライドの割合を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 2 遊離たん白質試験

キャピラリー電気泳動法その他適当な方法により総たん白質に対する遊離たん白質の割合を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 3 シアン化物試験

液体クロマトグラフィーその他適当な方法によりシアン濃度を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 4 総ポリサッカライド含量試験

サイズ排除クロマトグラフィーその他適当な方法により総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. 3. 5 平均分子量測定試験又は分子量分布試験

サイズ排除クロマトグラフィーその他適当な方法により平均分子量又は分子量分布を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 6 ポリサッカライド／たん白質比試験

サイズ排除クロマトグラフィーその他適当な方法によりたん白質含量を求めるとき、3. 3. 4の試験で得られた総ポリサッカライド含量を用い、総たん白質含量に対する総ポリサッカライド含量の比を求めるとき、承認された判定基準に適合しない

なければならない。

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、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 8 無菌試験又は微生物限度試験

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、製剤化工程の工程管理により小分製品の品質の恒常性を確保できる場合は、無菌試験に代えて日本薬局方一般試験法の微生物限度試験法を準用して試験することもできる。微生物限度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. 3. 9 血清学的同定試験

免疫学的方法により、各莢膜血清型ポリサッカライド^{きょう}の確認を行う。

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 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、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 4. 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. 4. 3 アルミニウム含量試験

検体に適当な酸を加えて溶かしたものを試料溶液として、一般試験法のアルミニウム定量法その他適当な方法により求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 4. 4 ポリサッカライド含量試験

酵素免疫測定法その他適当な方法により各莢膜血清型ポリサッカライド^{きょう}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. 5 表示確認試験

免疫学的方法その他適当な方法により、各莢膜血清型ポリサッカライド^{きょう}の確認を行う。

4 そ の 他

4. 1 別名

本医薬品各条の別名は「15 価肺炎球菌結合型ワクチン」とする。

[目次へ戻る](#)

沈降２０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^{きょう}１，３，４，５，６Ａ，６Ｂ，７Ｆ，８，９Ｖ，１０Ａ，１１Ａ，１２Ｆ，１４，１５Ｂ，１８Ｃ，１９Ａ，１９Ｆ，２２Ｆ，２３Ｆ及び３３Ｆ（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「CRM₁₉₇」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

承認された肺炎球菌 莢膜血清型^{きょう}１，３，４，５，６Ａ，６Ｂ，７Ｆ，８，９Ｖ，１０Ａ，１１Ａ，１２Ｆ，１４，１５Ｂ，１８Ｃ，１９Ａ，１９Ｆ，２２Ｆ，２３Ｆ及び３３Ｆのそれぞれの株並びにCRM₁₉₇ 産生株を用いてシードロットを作製する．

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及びポリサッカライド精製工程で沈殿を生じる成分を用いてはならない．

CRM₁₉₇ 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用いてはならない．

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培養する．適当な方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又はその他適当な不活化剤を適当な濃度となるように加え、一定時間^{かくはん}攪拌することによって行う．

２．２．１．３ 精製

不活化した培養液を遠心分離、ろ過、限外ろ過その他適当な方法により菌体、菌体残渣^さ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CRM₁₉₇

２．２．２．１ 菌の培養

CRM₁₉₇ 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、他の細菌の混入を認めてはならない．

２．２．２．２ 精製

ろ過等により菌体及び菌体残渣^さを除き、塩析法その他適当な方法により精製し、精製CRM₁₉₇とする．精製CRM₁₉₇について、３．２の試験を行う．

２．２．３ ポリサッカライドーCRM₁₉₇ 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するか、又はその他適当な方法により活性化ポリサッカライドとする．適当な還元剤又は結合剤により、活性化ポリサッカライドと精製CRM₁₉₇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

各 莢膜血清型^{きょう}の原液を適当な溶液で希釈混合し、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^{きょう}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 ポリサッカライド確認試験

核磁気共鳴スペクトル測定法（¹H）その他適当な方法により試験を行うとき、承認された判定基準に適合しなければなら

ない．

３．２ 精製CRM₁₉₇の試験

精製CRM₁₉₇について、次の試験を行う。

3. 2. 1 ジフテリア毒素否定試験

ADPリボシルトランスフェラーゼ活性試験又はVero細胞毒性試験を行う。ただし、製造工程のバリデーション並びに適切な工程管理及び品質管理の試験検査に関する記録によりジフテリア毒素活性が否定される場合はこの限りではない。

3. 2. 1. 1 ADPリボシルトランスフェラーゼ活性試験

¹⁴C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求めるとき、ジフテリア毒素に対する検体の活性は承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 2. 1. 2 Vero細胞毒性試験

検体及びジフテリア毒素溶液を適当な培地で承認された濃度に希釈し、試料溶液及び比較液とする。Vero細胞に適当な培地を加えた後、試料溶液及び比較液を接種し、適当な条件下で培養する。各培養液に適当な酵素及び発光基質を加え、発光量を測定するとき、細胞毒性は承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 2. 2 純度試験

サイズ排除クロマトグラフィーその他適当な方法によりCRM₁₉₇の純度を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3 原液の試験

各莢膜血清型^{きょう}の原液について、次の試験を行う。

3. 3. 1 遊離ポリサッカライド試験

吸光度法その他適当な方法により遊離ポリサッカライド含量を求めるとき、3. 3. 4で得られた総ポリサッカライドに対する遊離ポリサッカライドの割合を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 2 遊離たん白質試験

サイズ排除クロマトグラフィーその他適当な方法により総たん白質に対する遊離たん白質の割合を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 3 シアン化物試験

血清型33F以外の原液につき、液体クロマトグラフィーその他適当な方法によりシアン濃度を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 4 総ポリサッカライド含量試験

吸光度法その他適当な方法により総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. 3. 5 平均分子量測定試験又は分子量分布試験

サイズ排除クロマトグラフィーその他適当な方法により平均分子量又は分子量分布を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 6 ポリサッカライド／たん白質比試験

一般試験法のたん白質定量法その他適当な方法によりたん白質含量を求めるとき、3. 3. 4で得られた総ポリサッカライド含量を用い、総たん白質含量に対する総ポリサッカライド含量の比を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 7 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、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 8 無菌試験又は微生物限度試験

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、製剤化工程の工程管理により小分製品の品質の恒常性を確保できる場合は、無菌試験に代えて日本薬局方一般試験法の微生物限度試験法を準用して試験することもできる。微生物限度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. 3. 9 血清学的同定試験

免疫学的方法により、各莢膜血清型^{きょう}ポリサッカライドの確認を行う。

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 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、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 4. 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. 4. 3 アルミニウム含量試験

検体に適当な酸を加えて溶かしたものを試料溶液として、一般試験法のアルミニウム定量法その他適当な方法により求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 4. 4 ポリサッカライド含量試験

定量的速度比濁法その他適当な方法により各 莢膜血清型^{きょう}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. 5 表示確認試験

免疫学的方法その他適当な方法により、各 莢膜血清型^{きょう}ポリサッカライドの確認を行う。

4 その他

4. 1 別名

本医薬品各条の別名は「20価肺炎球菌結合型ワクチン」とする。

[目次へ戻る](#)

破傷風トキソイド

1 本質及び性状

本剤は、破傷風毒素（以下「毒素」という。）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（以下「トキソイド化」という。）して得られた『破傷風トキソイド』（以下「トキソイド」という。）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

2. 1. 1 製造用株

承認された破傷風菌 Harvard 株又はこれと同等以上の毒素産生能をもつ株を用いてシードロットを作製する。

2. 1. 2 培地

毒素の産生に用いる培地には、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、又はその他の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 毒素液

破傷風菌の培養終了後、鏡検又は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ない培養液を除菌ろ過し、これを毒素液とする。

毒素液は、標準破傷風抗毒素を用いて結合価を測定するとき、1 L₊量が 0.05mL 以下であるか、又は 3. 2. 6 を準用して試験するとき、1 mL 中に毒素の 20Lf 以上を含まなければならない。

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。トキソイド化の前あるいは後に精製しなければならない。この精製トキソイド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 最終バルク

原液を緩衝性の生理食塩液等で希釈し、1 mL 中のトキソイドの含量が 50Lf 以下となるようにして作る。

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. 1 原液の試験

3. 1. 1 純度試験

一般試験法のたん白窒素定量法を準用してたん白窒素含量を、また、3. 2. 6 を準用してトキソイド含量を測定するとき、たん白窒素 1 mg につきトキソイドの 1500Lf 以上を含まなければならない。

3. 1. 2 無菌試験

一般試験法の無菌試験法を準用して試験するとき、適合しなければならない。

3. 1. 3 無毒化試験

検体を 0.017mol/L リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液（pH 7.0）で薄めて 1 mL 中にトキソイドの 100Lf を含むようにしたもの、及び最終バルクと同等以上で 50Lf 以下の濃度となるようにして 37℃に 20 日間置いたものをそれぞれ試料とし、3. 2. 4 を準用する。

3. 2 小分製品の試験

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 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. 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 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。

検体及び試料にそれぞれ体重300～400gのモルモット4匹以上を用い、1匹当たり5mL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. 2. 5 力価試験

モルモット又はマウスを用い、毒素攻撃法又は血中抗毒素価測定法によって試験する。

3. 2. 5. 1 毒素攻撃法

3. 2. 5. 1. 1 材料

検体、標準破傷風トキソイド（以下「標準品」という。）及び適当な毒素液を用いる。検体及び標準品の希釈は、0.02w/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、また、毒素液の希釈は、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. 5. 1. 2 試験

検体及び標準品をそれぞれ希釈し、対数的等間隔の段階希釈を作る。

体重300～400gのモルモット又は5週齢のマウス10匹以上を1群とする。検体及び標準品の各希釈に1群ずつを用い、1匹当たりモルモットでは2mL、マウスでは0.5mLを1回皮下に注射する。免疫注射の4～6週間後に、それぞれのモルモットを約50LD₅₀毒素で、又はそれぞれのマウスを約100LD₅₀の毒素で攻撃して、4日間観察する。また、非免疫対照群の体重400～600gのモルモット又は免疫マウスと週齢をあわせたマウス3匹以上を1群とし、その3群以上を用いて攻撃に用いた毒素のLD₅₀数を測定するとき、その値は、モルモットでは25～100、マウスでは50～200でなければならない。

3. 2. 5. 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. 5. 2 血中抗毒素価測定法

3. 2. 5. 2. 1 材料

検体、標準品及び結合価既知の毒素液を用いる。これらの希釈は、3. 2. 5. 1. 1を準用して行う。

3. 2. 5. 2. 2 試験

動物の免疫は、3. 2. 5. 1. 2を準用して行う。

免疫注射の4～6週間後にそれぞれの動物から採血し、血中抗毒素価をマウス法によって測定するときは、一般試験法の破傷風抗毒素価測定法を準用する。ただし、試験に用いる標準品は、標準破傷風抗毒素を用いる。

3. 2. 5. 2. 3 判定

3. 2. 5. 1. 3を準用する。

3. 2. 6 表示確認試験

参照破傷風抗毒素（フロキュラシオン用）を用いた抗体変量法による試験管内沈降反応その他の適当な免疫学的方法によって行う。

[目次へ戻る](#)

沈降破傷風トキソイド

1 本質及び性状

本剤は、『破傷風トキソイド』(以下「トキソイド」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

破傷風トキソイド2. 1を準用する。

2. 2 原液

破傷風トキソイド2. 2を準用する。

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て作る。ただし、1 mL 中のトキソイド量は、20Lf 以下となるようにする。

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 原液の試験

破傷風トキソイド3. 1を準用する。

3. 2 小分製品の試験

3. 2. 1 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を準用して試験するとき、1 mL 中 0.5mg 以下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 無毒化試験

破傷風トキソイド3. 2. 4を準用する。

3. 2. 6 力価試験

破傷風トキソイド3. 2. 5を準用する。ただし、3. 2. 5. 1. 1の標準破傷風トキソイドとあるのは、標準沈降破傷風トキソイドとし、検体及び標準品の希釈は生理食塩液による。3. 2. 5. 1. 3の検体の力価は40 国際単位以上とする。

3. 2. 7 表示確認試験

検体にクエン酸ナトリウム等を加えて溶かしたものを試料として、破傷風トキソイド3. 2. 6を準用する。

[目次へ戻る](#)

乾燥はぶウマ抗毒素

1 本質及び性状

本剤は、『はぶ抗毒素』（以下「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

はぶ毒又ははぶ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^{しょう}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 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 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. 5 を準用する。

3. 2 小分製品の試験

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、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. 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 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. 5 力価試験

力価は、抗致死価及び抗出血Ⅰ価について測定する。

3. 2. 5. 1 抗致死価測定

3. 2. 5. 1. 1 材料

検体、標準はぶ抗毒素（以下「標準品」という。）及びはぶ試験毒素（致死）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. 5. 1. 2 試験

標準品を希釈して、0.1mL 中に 10.0 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（致死）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。23～29 日齢のマウス 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 0.2mL を尾静脈内に注射して 2 日間観察する。

3. 2. 5. 1. 3 判定

試験の成績を統計学的に処理して、検体の抗致死価含量を求める。

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. 5. 2 抗出血Ⅰ価測定

3. 2. 5. 2. 1 材料

検体、標準品及びはぶ試験毒素（出血Ⅰ）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. 5. 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. 5. 2. 3 判定

出血斑の大きさを統計学的に処理して、検体の抗出血Ⅰ価含量を求める。

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. 6 表示確認試験

適当な方法ではぶ抗毒素であることを確認する。

4 有効期間

有効期間は、10 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、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

[目次へ戻る](#)

沈降B型肝炎ワクチン

1 本質及び性状

本剤は、B型肝炎ウイルスの表面抗原（以下「HB s 抗原」という。）を含む液にアルミニウム塩を加えてHB s 抗原を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

生物由来原料基準第1通則4に準じて集められた原血^{しょう}のうち、HB s 抗原を含むものを原材料として用いる。

原血^{しょう}について、少なくともC型肝炎ウイルスRNA及びヒト免疫不全ウイルスRNAに対する核酸増幅検査を行わなければならない。ただし、C型肝炎ウイルスRNA及びヒト免疫不全ウイルスRNAが検出されないことを適当な核酸増幅検査により確認した血液を原材料として用いる場合は、この限りではない。

C型肝炎ウイルスRNA又はヒト免疫不全ウイルスRNAが検出された血^{しょう}漿^{しょう}は、原血^{しょう}漿^{しょう}として用いてはならない。

2. 2 原 液

2. 2. 1 原血^{しょう}漿^{しょう}

適当な方法を用いて4～10℃で血液から血^{しょう}漿^{しょう}を分ける。

凍結された血^{しょう}漿^{しょう}であって、HB s 抗原を含む点を除き「新鮮凍結人血^{しょう}漿^{しょう}」の規定に適合するものを融解して用いることができる。

分離された血^{しょう}漿^{しょう}を集めて、これを原血^{しょう}漿^{しょう}とする。

原血^{しょう}漿^{しょう}について、3. 1の試験を行う。

原血^{しょう}漿^{しょう}を保存する場合は、5℃以下に置く。

2. 2. 2 精製HB s 抗原液

原血^{しょう}漿^{しょう}から適当な方法でHB s 抗原を濃縮精製し、これを精製HB s 抗原液とする。

精製HB s 抗原液について、3. 2の試験を行う。

2. 2. 3 不活化

B型肝炎ウイルスの不活化は、加温及びホルマリン添加によって行う。

加温は60.0±0.5℃で10時間以上行う。ホルマリン処理は、精製HB s 抗原液につき、ホルムアルデヒドを0.018w/v%以上になるように加え、37℃で96時間行う。

不活化の完了した精製HB s 抗原液を原液とする。

原液について、3. 3の試験を行う。

2. 3 最終バルク

原液を緩衝性の生理食塩液等を用いて希釈し、アルミニウム塩を加えて作る。

適当な保存剤を用いることができる。

3 試 験

3. 1 原血^{しょう}漿^{しょう}の試験

3. 1. 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。

3. 1. 2 外来性ウイルス等否定試験

3. 1. 2. 1 動物接種試験

3. 1. 2. 1. 1 成熟マウス接種試験

4～5週齢のマウス 10 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、いずれの動物も外来性の病原体による感染を示してはならず、また動物の 80%以上は生き残らなければならない。

3. 1. 2. 1. 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、いずれの動物も外来性の病原体による感染を示してはならず、また動物の 80%以上は生き残らなければならない。

3. 1. 2. 2 培養細胞接種試験

3. 1. 2. 2. 1 ヒト培養細胞接種試験

検体 5mL をヒト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。

ヒト培養細胞としては、WI - 38 細胞又はMRC - 5細胞を用いる。

3. 1. 2. 2. 2 サル培養細胞接種試験

検体 5mL をサル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。

サル培養細胞としては、アフリカミドリザル^{じん}腎^{じん}初代培養細胞又はV e r o細胞を用いる。

3. 1. 2. 3 卵接種試験

10～11 日齢の卵 20 個以上に、1 個当たり検体 0.25mL を尿膜腔内に注射して 3 日間観察する。また、5～7 日齢の卵 20 個以上に、1 個当たり検体 0.25mL を卵黄^{のう}囊^{のう}内に注射して 7 日間観察する。これらの試験の間、いずれの卵も外来性ウイルスによる変化を認めてはならない。

3. 2 精製HB s 抗原液の試験

3. 2. 1 HB s 抗原亜型の試験

血清学的方法により試験を行い、HB s 抗原亜型を同定する。

3. 2. 2 純度試験

検体及び参照HB s 抗原液を用いる。

一般試験法のたん白質定量法を準用して総たん白量を測定し、ラジオイムノアッセイ法又はその他適当な方法でHB s 抗原たん白質量を測定するとき、またポリアクリルアミドゲル電気泳動法又はその他適当な方法で総たん白質に対するHB s 抗原たん白質の比を測定するとき、いずれも総たん白質の 95%以上はHB s 抗原たん白質でなければならない。

3. 2. 3 B型肝炎ウイルスDNA否定試験

検体中にHB s 抗原たん白質 200µg を含む量を採り、試料とする。

³²P 標識B型肝炎ウイルスDNAをプローブとして用い、参照B型肝炎ウイルスDNA 1 pg を検出する条件でのハイブリッド形成法で試験するとき、試料中にB型肝炎ウイルスDNAを検出してはならない。

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 チンパンジー接種試験

B型肝炎ウイルス関連抗原及び抗体が検出されず、かつ、肝炎を疑わせる病理組織学的及び生化学的所見のない健康なチンパンジー 2 頭以上に、1 頭当たりHB s 抗原たん白質 2mg を含む検体を静脈内に注射して 6 箇月間観察する。この間いず

れの動物も肝炎を疑わせる病理組織学的あるいは生化学的所見を示してはならず、かつ、B型肝炎ウイルス感染を疑わせる血清学的所見を示してはならない。

本製剤の連続した2回の製品が、本試験に合格した場合には、以降の製品については、本試験を省くことができる。

3. 4 最終バルクの試験

3. 4. 1 チメロサル含量試験

保存剤としてチメロサルを用いた場合は、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、 $0.012\text{w}/\text{v}\%$ 以下でなければならない。

3. 4. 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 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 pH試験

一般試験法のpH測定法を準用して試験するとき、 $5.4\sim 7.4$ でなければならない。

3. 5. 2 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を準用して試験するとき、 1mL 中 0.5mg 以下でなければならない。

3. 5. 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、 $0.012\text{w}/\text{v}\%$ 以下でなければならない。

3. 5. 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、 $0.01\text{w}/\text{v}\%$ 以下でなければならない。

3. 5. 5 たん白質含量試験

以下のいずれかの方法で試験するとき、たん白質量は 1mL 中 $50\mu\text{g}$ 以下でなければならない。

- 1) 一般試験法のたん白質定量法を準用する。ただし、トリクロル酢酸溶液を加えて加熱する温度は 80°C とし、遠心分離は 1900g 以上で行う。又、アルカリ性銅液を加えた後、放置する時間は $14\sim 18$ 時間とする。
- 2) たん白質量定量用標準アルブミンを水で正確に薄め、通常、 $10, 20, 40, 60\mu\text{g}/\text{mL}$ の標準希釈液を作る。試料及び標準希釈液のそれぞれ 0.5mL を正確に採り、倍量のゲル溶解液($0.4\text{mol}/\text{L}$ リン酸ナトリウム・ $0.45\text{mol}/\text{L}$ クエン酸ナトリウム水溶液)を加え、 60°C で1時間加熱する。 0.15% デオキシコール酸ナトリウム溶液 $150\mu\text{L}$ を加え、室温で10分間放置する。トリクロル酢酸を $60\text{mg}/\text{mL}$ になるように加え、よく混合し水中で1時間放置した後、 10000g で10分間遠心分離する。沈殿に $5\text{w}/\text{v}\%$ トリクロル酢酸溶液 1mL を加えて振り混ぜ再び遠心分離する。

沈殿にドデシル硫酸ナトリウム含有アルカリ性銅液 0.5mL を加えて振り混ぜ溶解する。水 0.5mL を加え室温で20分間放置する。水で6倍に希釈したフォリン試液 0.25mL を加え、室温で30分間放置した後、この液又は濁りがある場合はこの液を 10000g 以上で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。標準液の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。

3. 5. 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. 5. 7 力価試験

マウスを免疫し、産生された抗HBs抗体を受身赤血球凝集反応その他適当な方法により測定する。

3. 5. 7. 1 材料

検体及び参照沈降B型肝炎ワクチン（以下「参照品」という。）を用いる。

検体及び参照品の希釈は、生理食塩液による。

3. 5. 7. 2 試験

検体及び参照品をそれぞれ希釈し、対数等間隔の段階希釈を作る。

5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 匹あたり 1 mL を 1 回背部皮下又は腹腔内に注射する。

免疫注射の 5 週後にすべての動物から採血し、血清を分ける。各血清の抗HBs 抗体を受身赤血球凝集反応その他の適当な方法で検出する。

3. 5. 7. 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. 5. 8 表示確認試験

参照沈降B型肝炎ワクチンを用い、血清学的方法によって行う。

4 有効期間

有効期間は、2 年とする。

[目次へ戻る](#)

沈降B型肝炎ワクチン（h u G K - 14 細胞由来）

1 本質及び性状

本剤は、細胞培養技術を応用して、ヒト培養細胞 h u G K - 14 細胞株（以下「h u G K - 14 細胞株」という。）により、産生されたB型肝炎ウイルス表面抗原（以下、「HB s 抗原」という。）を含む液にアルミニウム塩を加えてHB s 抗原を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 種細胞株

HB s 抗原高産生細胞として樹立された h u G K - 14 細胞株をいう。

2. 1. 2 マスター・セル・バンク

種細胞株を一定の培養条件下で定められた継代数だけ培養し、分注したもので、定められた特性解析を行ったものをいう。

2. 1. 3 ワーキング・セル・バンク

マスター・セル・バンクを一定の培養条件下で定められた継代数だけ培養し、分注したもので、定められた特性解析を行ったものをいう。

2. 1. 4 培養液

培養液は、h u G K - 14 細胞株に適したものをを用いる。

2. 2 原 液

2. 2. 1 HB s 抗原浮遊液

ワーキング・セル・バンクの細胞を培養、増殖させたものをHB s 抗原浮遊液とする。

培養終了後、検鏡及び適当な培養法によって検査するとき、細菌の混入が認められてはならない。

2. 2. 2 精製

HB s 抗原浮遊液から適当な方法によりHB s 抗原を抽出精製する。

精製HB s 抗原を含む液を原液とする。

2. 3 最終バルク

原液にアルミニウム塩を加えてHB s 抗原を吸着させ、緩衝性の生理食塩液等を用いて懸濁希釈し、最終バルクとする。適当な保存剤を用いることができる。

3 試 験

3. 1 ワーキング・セル・バンクの試験

ワーキング・セル・バンクの作製時に、細胞浮遊液について、次の試験を行う。

3. 1. 1 h u G K - 14 細胞株培養確認試験

h u G K - 14 細胞株を適当な培地を用いて培養をするとき、増殖性に異常が認められてはならない。

3. 1. 2 HB s 抗原確認試験

免疫学的方法その他適当な方法により試験するとき、HB s 抗原の産生に異常が認められてはならない。

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により試験するとき、適合しなければならない。

3. 2. 2 HB s 抗原ポリペプチド試験

検体を適当な還元剤で処理した後、ポリアクリルアミドゲル電気泳動によりポリペプチドを分け、銀染色又はクマシー染

色及びウェスタンブロット法によりHBs抗原ポリペプチドを確認するとき、異常が認められてはならない。

3. 2. 3 純度試験

検体をポリアクリルアミドゲル電気泳動法、液体クロマトグラフ法その他の適当な方法で試験し、総たん白質に対するHBs抗原たん白質の比を測定するとき、総たん白質の99%以上はHBs抗原たん白質でなければならない。

3. 2. 4 細胞DNA試験

³²P標識A1u配列DNAをプローブとして用いハイブリッド形成法により試験するとき、HBs抗原たん白質10μg当たり細胞DNAが1pg以下でなければならない。

3. 3 小分製品の試験

3. 3. 1 pH試験

一般試験法のpH測定法により試験するとき、5.5～7.0でなければならない。

3. 3. 2 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により試験するとき、1mL中0.4mg以下でなければならない。

3. 3. 3 チメロサル定量試験

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 たん白質含量試験

沈降B型肝炎ワクチンのたん白質含量試験を準用して試験するとき、1mL中30μg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により試験するとき、適合しなければならない。

3. 3. 6 力価試験

マウスを免疫し、産生された抗HBs抗体を受身赤血球凝集反応、酵素免疫測定法その他適当な方法により測定する。

3. 3. 6. 1 材料

検体及び参照沈降B型肝炎ワクチン（以下「参照品」という。）を用いる。

検体及び参照品の希釈は、生理食塩液による。

3. 3. 6. 2 試験

検体及び参照品をそれぞれ希釈し、対数等間隔の段階希釈を作る。

5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匹あたり1mLを1回背部皮下又は腹腔内に注射する。

免疫注射の5週後にすべての動物から採血し、血清を分離し、各血清の抗HBs抗体を受身赤血球凝集反応、酵素免疫測定法その他の適当な方法で検出する。

3. 3. 6. 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. 7 表示確認試験

血清学的方法により行う。

4 有効期間

有効期間は、2年とする。

[目次へ戻る](#)

組換え沈降B型肝炎ワクチン（酵母由来）

1 本質及び性状

本剤は、組換えDNA技術を応用して、酵母により産生されたB型肝炎ウイルス表面抗原（以下「HB s 抗原」という。）を含む液にアルミニウム塩を加えてHB s 抗原を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 マスター・セル・バンク

マスター・セル・バンクとは、組換えDNA技術を応用して、HB s 抗原の構造遺伝子をクローニングし、酵母を宿主とするベクターに挿入し、このベクターを宿主酵母に移入して得られる組換え体をクローン化した後に、培養し、分注したものを用いる。

2. 1. 2 ワーキング・セル・バンク

マスター・セル・バンクを培養し、分注してワーキング・セル・バンクを作製する。

ワーキング・セル・バンクについて、3. 1の試験を行う。

2. 1. 3 培養液

酵母培養液は、それぞれの組換え酵母に適したものをを用いる。

2. 2 原 液

2. 2. 1 酵母浮遊液

ワーキング・セルを種菌として培養、増殖させたものを酵母浮遊液とする。

培養終了後、検鏡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てはならない。

2. 2. 2 精製及びアルミニウム塩吸着

酵母浮遊液から適当な方法でHB s 抗原を抽出精製する。

精製HB s 抗原を含む液を精製バルクとする。

精製バルクにアルミニウム塩を加えHB s 抗原を吸着させたものをアルミ吸着バルクとする。

精製バルク又はアルミ吸着バルクを原液とし、原液について、3. 2の試験を行う。

2. 3 最終バルク

アルミ吸着バルクを、必要に応じて緩衝性の生理食塩液等を用いて懸濁希釈し、最終バルクとする。適当な保存剤を用いることができる。

3 試 験

3. 1 ワーキング・セル・バンクの試験

ワーキング・セル・バンクの作製時に、ワーキング・セル・バンクを培養し、得られた酵母浮遊液について、次の試験を行う。

3. 1. 1 酵母培養確認試験

適当な培地を用い、酵母の培養を行うとき、栄養要求性及び増殖性に異常が認められてはならない。

3. 1. 2 HB s 抗原確認試験

免疫学的方法その他適当な方法で試験するとき、HB s 抗原の産生に異常が認められてはならない。

3. 1. 3 ベクター・挿入遺伝子確認試験

酵母よりベクターを回収し、制限酵素切断試験その他適当な試験を行うとき、ベクター及び挿入遺伝子に異常が認められてはならない。

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 HB s 抗原ポリペプチド試験

以下のいずれかの方法で試験するとき、適合しなければならない。

- 1) 検体を適当な還元剤で処理したのち、ポリアクリルアミドゲル電気泳動によりポリペプチドを分け、銀染色その他の適当な染色法及びウエスタンブロット法でHB s 抗原ポリペプチドを確認するとき、異常が認められてはならない。
- 2) 検体を適当な還元剤で処理したのち、ポリアクリルアミドゲル電気泳動によりポリペプチドを分け、銀染色その他の適当な染色法でHB s 抗原ポリペプチドを確認するとき、異常が認められてはならない。また、HB s 抗原ポリペプチドの免疫学的反応性を酵素免疫測定法により確認するとき、異常が認められてはならない。

3. 2. 3 純度試験

検体をポリアクリルアミドゲル電気泳動法、液体クロマトグラフ法その他適当な方法で試験し、総たん白質に対するHB s 抗原たん白質の比を測定するとき、総たん白質の97.5%以上はHB s 抗原たん白質でなければならない。

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、5.5～8.0 でなければならない。

3. 3. 2 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を準用して試験するとき、1 mL 中0.65mg 以下でなければならない。

3. 3. 3 チメロサル定量試験

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 たん白質含量試験

沈降B型肝炎ワクチンのたん白質含量試験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 mL 中35μg 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 力価試験

マウス力価試験によって行う。ただし、マウス力価試験結果との相関が確認された試験管内力価試験が承認されている場合は、試験管内力価試験によって行うことができる。

3. 3. 6. 1 マウス力価試験

マウスを免疫し、産生された抗HB s 抗体を受身赤血球凝集反応、酵素免疫測定法その他適当な方法により測定する。

3. 3. 6. 1. 1 材料

検体及び参照沈降B型肝炎ワクチン（以下「参照品」という。）を用いる。

検体及び参照品の希釈は、生理食塩液による。

3. 3. 6. 1. 2 試験

検体及び参照品をそれぞれ希釈し、対数等間隔の段階希釈を作る。

5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匹あたり1 mL を1回背部皮下又は腹腔内に注射する。

免疫注射の5週後にすべての動物から採血し、血清を分ける。各血清の抗HB s 抗体を受身赤血球凝集反応、酵素免

疫測定法その他の適当な方法で検出する。

3. 3. 6. 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、検体の力価は参照品と同等以上でなければならない。

3. 3. 6. 2 試験管内力価試験

3. 3. 6. 2. 1 材料

検体及び標準物質を用いる。

検体及び標準物質の希釈は、適当な緩衝液による。

3. 3. 6. 2. 2 試験

検体及び標準物質をそれぞれ希釈し、HB s 抗原に特異的な抗体を用いた酵素免疫測定法により、HB s 抗原を測定する。

3. 3. 6. 2. 3 判定

試験の成績を統計学的に処理して比較するとき、検体の試験管内力価は承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 7 表示確認試験

免疫学的方法により行う。

4 有効期間

有効期間は、承認された期間とする。

[目次へ戻る](#)

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 本質及び性状

本剤は、組換えDNA技術を応用して、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（以下「CHO細胞」という。）により産生されたB型肝炎ウイルス表面抗原（以下「HB s 抗原」という。）を含む液にアルミニウム塩を加えてHB s 抗原を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 マスター・セル・バンク

マスター・セル・バンクとは、組換えDNA技術を応用して、HB s 抗原の構造遺伝子をクローニングし、適当と認められたベクターに挿入し、このベクターを宿主CHO細胞に移入して得られる組換え体をクローン化した後に、培養し、分注したものをいう。

2. 1. 2 ワーキング・セル・バンク

マスター・セル・バンクを培養し、分注してワーキング・セル・バンクを作製する。

ワーキング・セル・バンクについて、3. 1 の試験を行う。

2. 1. 3 培養液

培養液は、それぞれの組換えCHO細胞に適したものをを用いる。

2. 2 原 液

2. 2. 1 HB s 抗原浮遊液

ワーキング・セルを種細胞として培養、増殖させたものをHB s 抗原浮遊液とする。

培養終了後、検鏡及び適当な培養法によって検査するとき、細菌の混入を認めてはならない。

2. 2. 2 精製

HB s 抗原浮遊液から適当な方法でHB s 抗原を抽出精製する。

精製HB s 抗原を含む液を原液とする。

原液について、3. 2 の試験を行う。

2. 3 最終バルク

原液にアルミニウム塩を加えてHB s 抗原を吸着させ、緩衝性の生理食塩液等を用いて懸濁希釈し、最終バルクとする。適当な保存剤を用いることができる。

3 試 験

3. 1 ワーキング・セル・バンクの試験

ワーキング・セル・バンクの作製時に、ワーキング・セル・バンクを培養し、得られた細胞浮遊液について、次の試験を行う。

3. 1. 1 CHO細胞培養確認試験

適当な培地を用い、CHO細胞の培養を行うとき、増殖性に異常が認められてはならない。

3. 1. 2 HB s 抗原確認試験

免疫学的方法その他適当な方法で試験するとき、HB s S抗原の産生に異常が認められてはならない。

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 HB s 抗原ポリペプチド試験

検体を適当な還元剤で処理したのち、ポリアクリルアミドゲル電気泳動によりポリペプチドを分け、銀染色その他の適当な染色法及びウェスタンブロット法でHB s 抗原ポリペプチドを確認するとき、異常が認められてはならない。

3. 2. 3 純度試験

検体をポリアクリルアミドゲル電気泳動法、液体クロマトグラフ法その他適当な方法で試験し、総たん白質に対するHB s 抗原たん白質の比を測定するとき、総たん白質の 97.5%以上はHB s 抗原たん白質でなければならない。

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、5.5～7.5 でなければならない。

3. 3. 2 アルミニウム含量試験

トランス - 1, 2 - シクロヘキサンジアミン - N, N, N', N', - 四酢酸 (CYDTA) によりキレートを形成させ、過剰のCYDATを亜鉛溶液で逆滴定する方法で試験するとき、1 mL 中 0.4mg 以下でなければならない。

3. 3. 3 チメロサル定量試験

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 たん白質含量試験

沈降B型肝炎ワクチンのたん白質含量試験を準用して試験するとき、たん白質量は1 mL 中 30μg 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 力価試験

マウスを免疫し、産生された抗HB s 抗体を受身赤血球凝集反応、酵素免疫測定法その他適当な方法により測定する。

3. 3. 6. 1 材料

検体及び参照沈降B型肝炎ワクチン（以下「参照品」という。）を用いる。

検体及び参照品の希釈は、生理食塩液による。

3. 3. 6. 2 試験

検体及び参照品をそれぞれ希釈し、対数等間隔の段階希釈を作る。

5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匹あたり1 mL を1回背部皮下又は腹腔内に注射する。

免疫注射の5週後にすべての動物から採血し、血清を分ける。各血清の抗HB s 抗体を受身赤血球凝集反応、酵素免疫測定法その他の適当な方法で検出する。

3. 3. 6. 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. 7 表示確認試験

血清学的方法により行う。

4 有効期間

有効期間は、2年とする。

[目次へ戻る](#)

組換え沈降 p r e - S 2 抗原・H B s 抗原含有B型肝炎ワクチン（酵母由来）

1 本質及び性状

本剤は、組換えDNA技術を応用して、酵母より産生された一分子中に p r e - S 2 抗原及びH B s 抗原を含有するB型肝炎ウイルス表面抗原（以下「p r e - S 2 抗原・H B s 抗原」という）を含む液にアルミニウム塩を加えて p r e - S 2 抗原・H B s 抗原を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 マスター・セル・バンク

マスター・セル・バンクとは、組換えDNA技術を応用して、p r e - S 2 抗原・H B s 抗原の構造遺伝子をクローニングし、酵母を宿主とするベクターに挿入し、この作製された発現プラスミドを宿主酵母に導入して得られる組換え体をクローン化した後に、培養し、分注したものをいう。

原液の構造においてはマスター・セル・バンクを使用する。

マスター・セル・バンクについて、3. 1 の試験を行う。

2. 1. 2 培養液

酵母培養液は、それぞれの組換え酵母に適したものをを用いる。

2. 2 原 液

2. 2. 1 酵母浮遊液

マスター・セルを種菌として培養、増殖させたものを酵母浮遊液とする。

培養終了後、検鏡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てはならない。

2. 2. 2 精製

酵母浮遊液から適当な方法で p r e - S 2 抗原・H B s 抗原を抽出精製する。

精製 p r e - S 2 抗原・H B s 抗原を含む液を原液とする。

原液について、3. 2 の試験を行う。

2. 3 最終バルク

原液にアルミニウム塩を加えて p r e - S 2 抗原・H B s 抗原を吸着させ、緩衝性の生理食塩液等を用いて懸濁希釈し、最終バルクとする。適当な保存剤を用いることができる。

3 試 験

3. 1 マスター・セル・バンクの試験

マスター・セル・バンクの作製時及び保存中必要に応じて、マスター・セル・バンクを培養し、得られた酵母浮遊液について、次の試験を行う。

3. 1. 1 酵母培養確認試験

適当な培地を用い、酵母の培養を行うとき、栄養要求性及び増殖性に異常が認められてはならない。

3. 1. 2 p r e - S 2 抗原・H B s 抗原確認試験

免疫学的方法その他の適当な方法で試験するとき、p r e - S 2 抗原・H B s 抗原の産生に異常が認められてはならない。

3. 1. 3 ベクター・挿入遺伝子確認試験

酵母より発現プラスミドを回収し、制限酵素切断試験その他適当な試験を行うとき、ベクター及び挿入遺伝子に異常が認められてはならない。

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 p r e - S 2 抗原・H B s 抗原ポリペプチド試験

検体を適当な還元剤で処理したのち、ポリアクリルアミドゲル電気泳動によりポリペプチドを分け、銀染色その他の適当な染色法及びウェスタンブロット法で p r e - S 2 抗原・H B s 抗原ポリペプチドを確認するとき、異常が認められてはならない。

3. 2. 3 純度試験

検体をポリアクリルアミドゲル電気泳動法、液体クロマトグラフ法その他適当な方法で試験し、総たん白質に対する p r e - S 2 抗原・H B s 抗原たん白質の比を測定するとき、総たん白質の 97.5% 以上は p r e - S 2 抗原・H B s 抗原たん白質でなければならない。

3. 3 小分製品の試験

3. 3. 1 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、6.0～7.0 でなければならない。

3. 3. 2 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を準用して試験するとき、1 mL 中 0.5mg 以下でなければならない。

3. 3. 3 チメロサル定量試験

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 たん白質含量試験

沈降 B 型肝炎ワクチンのたん白質含量試験を準用して試験するとき、たん白質量は 1 mL 中 50μg 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 力価試験

マウスを免疫し、産生された抗 H B s 抗体及び抗 p r e - S 2 抗体を受身赤血球凝集反応、酵素免疫測定法その他適当な方法により測定する。

3. 3. 6. 1 材料

検体及び参照沈降 B 型肝炎ワクチン（以下「参照品」という。）を用いる。

検体及び参照品の希釈は、生理食塩液による。

3. 3. 6. 2 試験

1) H B s 抗体

検体及び参照品をそれぞれ希釈し、対数等間隔の段階希釈を作る。

5 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 匹あたり 1 mL を 1 回背部皮下又は腹腔内に注射する。

免疫注射の 5 週後にすべての動物から採血し、血清を分ける。各血清の抗 H B s 抗体を受身赤血球凝集反応、酵素免疫測定法その他の適当な方法で検出する。

2) p r e - S 2 抗体

検体及び参照品をそれぞれ希釈し、対数等間隔の段階希釈を作る。

生後約 5 週のマウス 16 匹以上を 1 群とし、各希釈に 1 群ずつを用いる。1 匹あたり 1 mL を 1 回背部皮下又は腹腔内に注射する。

免疫注射の5週後にすべての動物から採血し、血清を分ける。各血清の抗 p r e - S 2 抗体を受身赤血球凝集反応、酵素免疫測定法その他の適当な方法で検出する。

3. 3. 6. 3 判定

1) H B s 抗体

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。

2) P r e - S 2 抗体

試験の成績を 15 検体以上の非接種対照血清と比較し、統計学的に処理して検体 1 mL 中の ED₅₀ 数を求めるとき、その値は 40 以上でなければならない。

3. 3. 7 表示確認試験

血清学的方法により行う。

4 有効期間

有効期間は、2 年とする。

[目次へ戻る](#)

乾燥BCG膀胱内用（コンノート株）

1 本質及び性状

本剤は、生きたカルメット・ゲラン菌（コンノート株）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となる。

2 製法

2. 1 原材料

2. 1. 1 シード・ロット

本剤の製造には、カルメット・ゲラン菌（コンノート株）のプライマリー・シード・ロットを培養し、適当量分注し、凍結乾燥したセカンダリー・シード・ロットを用いる。凍結乾燥したセカンダリー・シード・ロットは3. 1の試験を行い、合格したものは、 -20°C 以下で保存する。

2. 1. 2 培地

2. 2 に規定するものを用いる。

2. 2 製剤用菌

2. 2. 1 種培養

セカンダリー・シード・ロットをソートン培地で懸濁し、グリセリン水馬鈴薯^{しよ}培地に植え、 $37 \pm 1^{\circ}\text{C}$ で14日間培養し、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、 $37 \pm 1^{\circ}\text{C}$ で6日から9日までの間培養する。この培養を3回繰り返す。全培養期間は21日を超えないようにする。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。

ただし、最終バルクは、プライマリー・シード・ロットから数えて7代の継代を超えてはならない。

カルメット・ゲラン菌（コンノート株）の培養終了時、培地について、3. 2の試験を行う。

2. 2. 3 処理

カルメット・ゲラン菌（コンノート株）を適当な方法で処理し、 $1.5\text{w}/\text{v}\%$ L - グルタミン酸ナトリウム溶液を加えて磨碎し、これを製剤用菌とする。

2. 3 最終バルク及び小分

製剤用菌を取り、菌体湿質量が $95\text{mg}/\text{mL}$ で、L - グルタミン酸ナトリウム濃度が $5\text{w}/\text{v}\%$ 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、 $81\text{mg}/\text{容器}$ の乾燥菌体を含む小分製品を得る。

3 試験

3. 1 シード・ロットの試験

セカンダリー・シード・ロットについて、以下の試験を行う。

3. 1. 1 有毒結核菌否定試験

3. 4. 8を準用して有毒結核菌否定試験を行う。ただし、使用するモルモットは10匹以上とし、少なくとも42日間観察する。試験を行ったモルモットの $1/3$ 以上が、進行性の結核病変以外の原因で死亡した場合は、再試験を行う。

3. 2 菌培養後の試験

カルメット・ゲラン菌（コンノート株）の培養終了時の培地は澄明でなければならない。

3. 3 最終バルクの試験

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。ただし、液状チオグリコール酸培地Ⅰ及びソイビーン・カゼイン・ダイジェスト培地各 10 本について、それぞれ 100mL の培地に検体 1 mL を接種する。

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 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、3.4%以下でなければならない。

3. 4. 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、6.8～7.2 でなければならない。

3. 4. 3 浸透圧比

小分製品を表示に従って懸濁し、生理食塩液 40mL を加えて試料とし、日本薬局方一般試験法浸透圧測定法の浸透圧比の項を準用して試験するとき、その値は、1.0～1.2 でなければならない。

3. 4. 4 染色試験

検体を直接、又は生理食塩液で薄めてグラム染色法及び抗酸性染色法を行うとき、染色標本には本質において定めてある含有細菌以外のものを認めてはならない。

3. 4. 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。ただし、抜取小分容器数は 20 本とし、培地それぞれについて、1 容器当たりの接種量は 1 mL、各培地の容量は 80mL とする。

3. 4. 6 菌量測定試験

日本薬局方一般試験法質量偏差試験法の注射剤の内容物質質量測定方法に従って内容物質質量を測定するとき、250mg 以下でなければならない。

3. 4. 7 力価試験

定量培養による生菌単位測定法によって行う。

3. 4. 7. 1 試料

小分製品 6 本をそれぞれ表示に従って懸濁し、更に 0.025%のポリソルベート 80 を含むソートン液体培地で希釈し、 2×10^6 倍希釈液を調製し、試料溶液とする。これを更に 2 倍希釈し、1 / 2 試料溶液 (4×10^6 倍) とする。

3. 4. 7. 2 試験

試料溶液及び 1 / 2 試料溶液について、各 10 本のレーベンシュタイン・イエンセン斜面培地に 0.1mL ずつ接種し、 $36 \pm 2^\circ\text{C}$ で 4 週間培養して生じる集落数を計測し、各容器の集落数を算出する。

以下の場合、試験は成立し、当該容器の試験結果を判定値の算出に用いる。

①試料溶液及び 1 / 2 試料溶液の集落数の平均の比が 1.30～2.70 の範囲内であるとき。

②試料溶液及び 1 / 2 試料溶液を接種した培地の集落数の平均が 5～50 の範囲内であるとき。

3. 4. 7. 3 判定

試験が成立した全容器の集落数の幾何平均を計算するとき、集落数は $1.8 \times 10^8 \sim 19.2 \times 10^8$ / 容器でなければならない。

判定値の算出に用いる容器数が 5 本未満のときは再試験を行う。試験の結果、力価が規格外であるときは、1 回に限り再試験を行う。再試験を行った場合は、初回の試験を含むすべての結果で判定する。

3. 4. 8 有毒結核菌否定試験

小分製品 4 容器をそれぞれ表示に従って懸濁し、この液を混合し 13.3 倍希釈し試料溶液とする。

体重 250～400 g でツベルクリン反応陰性のモルモット 7 匹の大^{たい}腿^{たい}部皮下に試料溶液 2 mL を注射して 6 週間以上観察する。観察期間の終わりに剖検するとき、軽度で治癒^{ちゆ}傾向のある変化のほかには、進行性の結核病変その他の異常を示してはな

らない。また、観察期間中に死亡したモルモットについても、剖検するとき、進行性の結核病変を示してはならない。

観察期間中に3匹以上のモルモットが死亡し、死亡したモルモットについて、進行性の結核病変が見られなかった場合は、6匹以上のモルモット数で再試験を行う。再試験において2匹以上のモルモットが死亡した場合は、不適合とする。

3. 4. 9 表示確認試験

染色検鏡して行う。

4 貯法及び有効期間

貯法は2～8℃とし、有効期間は2年とする。

5 そ の 他

5. 1 小分容器

着色容器の遮光性試験を除き、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ガラス製小分容器を用い、ゴム栓を用いて密封する。

5. 1. 1 着色容器の遮光性試験

日本薬局方の注射用ガラス容器試験法の着色容器の遮光性試験により試験を行うとき、波長 290～450nm の透過率はそれぞれ50%以下でなければならない。

5. 2 溶剤の添付

専用の溶剤として、ポリソルベート 80 を含むリン酸塩緩衝塩化ナトリウム液又は生理食塩液を添付する。

[目次へ戻る](#)

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 培地

2. 2に規定するものを用いる。

2. 2 製剤用菌

2. 2. 1 種培養

製造用株をソートン馬鈴^{しよ}薯^{しょ}培地、牛胆汁馬鈴^{しよ}薯^{しょ}培地、ソートン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、1 mL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 最終バルクの試験

3. 2. 1 染色試験

検体を直接、又は生理食塩液で薄めてグラム染色法及び抗酸性染色法を行うとき、染色標本には本質において定めてある含有細菌以外のものを認めてはならない。

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 有毒結核菌否定試験

検体を生理食塩液で希釈して1 mL中に2.5mgの湿菌を含むようにしたものを試料とする。体重300～400 gで、1週間以内にツベルクリン反応が陰性であることを確かめたモルモット6匹以上を用いる。動物3匹以上に、1匹当たり試料1 mLを大^{たい}腿^{たい}筋肉内に、また、他の動物3匹以上に1匹当たり試料1 mLを下腹部皮下にそれぞれ注射して少なくとも6週間観察する。

この間、局所及び所属リンパ節に治癒傾向の著しい変化を示すのみで、他の異常を示してはならない。また、観察期間の終わりに剖検するとき、軽度で治癒傾向のある変化のほかには、進行性の結核病変その他の異常を示してはならない。また、観察期間中に死亡した動物は剖検し進行性の結核病変のないことを確認すること。なお、試験に使用した動物の2/3以上は観察期間終了まで生存しなければならない。

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 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、3.4%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、5.5～7.0 でなければならない。

3. 3. 3 浸透圧比

40mg/mL に調製した検体2 mL を生理食塩液39mL で希釈したものを試料とし、日本薬局方一般試験法浸透圧測定法の浸透圧比の項を準用して試験するとき、その値は1.05～1.16 でなければならない。

3. 3. 4 染色試験

検体を直接、又は生理食塩液で薄めてグラム染色法及び抗酸性染色法を行うとき、染色標本には本質において定めてある含有細菌以外のものを認めてはならない。

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。ただし、培地それぞれについて、1容器当たりの接種量は0.25mL、各培地の容量は15mL とする。

3. 3. 6 菌量測定試験

検体を生理食塩液で薄めて1 mL 中に1 mg の湿菌を含むようにしたものを試料とする。分光光度計を用いて波長470nm 光路長10mm で吸光度を測定するとき、その値は、それぞれの分光光度計ごとに定められた値以下でなければならない。

3. 3. 7 力価試験

定量培養による生菌単位測定法によって行う。

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 0.5×10^{-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0.1mL を植え、 $37.5 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 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 判定

3. 3. 7. 2で求めた集落数 ($n=10$) の平均値が、381 以下のときは合格、381 を超えるときは不合格とする。

次に3. 3. 7. 2で得られた集落数の平方根の和及び分散の値を統計学的に処理して検体の含む生菌単位を計算するとき、その値は、別に定める範囲内になければならない。

3. 3. 8 表示確認試験

染色鏡検して行う。

4 有効期間

有効期間は、2年とする。

5 その他

5. 1 溶剤の添付

添付する溶剤は、生理食塩液とする。

[目次へ戻る](#)

乾燥BCGワクチン

1 本質及び性状

本剤は、生きたカルメット・ゲラン菌（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剤となる。

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 培地

2.2に規定するものを用いる。

2.2 製剤用菌

2.2.1 種培養

製造用株をソートン馬鈴薯^{しよ}培地、牛胆汁馬鈴薯^{しよ}培地、ソートン培地又は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

湿菌を磨碎し、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 最終バルクの試験

3.2.1 染色試験

検体を直接、又は生理食塩液で薄めてグラム染色法及び抗酸性染色法を行うとき、染色標本には本質において定めてある含有細菌以外のものを認めてはならない。

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 有毒結核菌否定試験

検体を生理食塩液で希釈して1mL中に2.5mgの湿菌を含むようにしたものを試料とする。体重300～400gで、1週間以内にツベルクリン反応が陰性であることを確かめたモルモット6匹以上を用いる。動物3匹以上に、1匹当たり試料1mLを大腿^{たい}筋肉内に、また、他の動物3匹以上に1匹当たり試料1mLを下腹部皮下にそれぞれ注射して少なくとも6週間観察する。

この間、局所及び所属リンパ節に治癒傾向の著しい変化を示すのみで、他の異常を示してはならない。また、観察期間の終わりに剖検するとき、軽度で治癒傾向のある変化のほかには、進行性の結核病変その他の異常を示してはならない。また、観察期間中に死亡した動物は剖検し進行性の結核病変のないことを確認すること。なお、試験に使用した動物の2/3以上は観察期間終了まで生存しなければならない。

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 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、5.5～7.0 でなければならない。

3. 3. 3 染色試験

検体を直接、又は生理食塩液で薄めてグラム染色法及び抗酸性染色法を行うとき、染色標本には本質において定めてある含有細菌以外のものを認めてはならない。

3. 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、適合しなければならない。ただし、培地それぞれについて、1容器当たりの接種量は0.25mL、各培地の容量は15mLとする。また、1人用については、1容器当たりの接種量は全量とする。

3. 3. 5 菌量測定試験

検体を生理食塩液で薄めて1mL中に1mgの湿菌を含むようにしたものを試料とする。分光光度計を用いて波長470nm 光路長10mmで吸光度を測定するとき、その値は、それぞれの分光光度計ごとに定められた値以下でなければならない。

3. 3. 6 力価試験

定量培養による生菌単位測定法によって行う。

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1mL中に 0.5×10^{-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0.1mLを植え、 $37.5 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 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 判定

3. 3. 6. 2で得られた集落数の平方根の和及び分散の値を統計学的に処理して検体の含む生菌単位を計算するとき、その値は、別に定める範囲内になければならない。

3. 3. 7 表示確認試験

染色鏡検して行う。

4 有効期間

有効期間は、2年とする。

5 そ の 他

5. 1 表示事項

「経皮用」の文字

5. 2 溶剤の添付

添付する溶剤は，生理食塩液とする．

[目次へ戻る](#)

組換え沈降2価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（イラクサギンウワバ細胞由来）

1 本質及び性状

本剤は、組換えDNA技術を応用して、イラクサギンウワバ由来の昆虫細胞にヒトパピローマウイルスの16型（以下「HPV-16」という。）及び18型（以下「HPV-18」という。）のL1たん白質を産生させ、この精製L1たん白質が会合したウイルス様粒子（以下「VLP」という。）に、アルミニウム塩を加えて不溶性とし、サルモネラ・ミネソタR595株由来非毒性型リピッドA誘導体である3-脱アシル化-4'-モノホスホリルリピッドA（以下「MPL」という。）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 ウイルス・シードロット

HPV-16・L1たん白質又はHPV-18・L1たん白質をコードする遺伝子配列をバキュロウイルスベクターに導入し、クローン化した遺伝的に安定な組換えバキュロウイルスを用いて、マスター・シードを作製する。マスター・シードを培養し、分注して、ワーキング・シードを作製する。ただし、継代は定められた条件下で行い、かつ、その継代数が品目の性質に応じた数を超えてはならない。ワーキング・シードについて、3.3の試験を行う。

2.1.2 セル・バンク

イラクサギンウワバ由来の昆虫細胞（BTI-TN-5B1-4細胞）をクローン化した細胞を用いて、マスター・セル・バンクを作製する。マスター・セル・バンクを培養し、分注して、ワーキング・セル・バンクを作製する。継代は定められた条件下で行い、かつ、その継代数が品目の性質に応じた数を超えてはならない。ワーキング・セル・バンクについて、3.1の試験を行う。

2.1.3 培養液

細胞の培養及びウイルスの増殖に使用する培地には、血清、ペニシリン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、凍結保存されたワーキング・セル・バンクから行い、継代数が品目の性質に応じた数を超えてはならない。培養細胞について、3.2の試験を行う。

2.2.2 培養及び採取

培養細胞にワーキング・シードを接種し、適当な条件下でウイルスを増殖させた後、接種原を得る。培養細胞に接種原を接種し、適当な条件下で培養した後、感染細胞浮遊液を得る。感染細胞浮遊液について、3.4の試験を行う。

2.2.3 単価VLP原液

感染細胞浮遊液から適当な方法でL1たん白質を精製する。精製L1たん白質を会合させて得たVLPを精製し、単価VLP原液を得る。単価VLP原液について、3.5の試験を行う。

2.2.4 単価VLP吸着バルク

単価VLP原液に水酸化アルミニウム懸濁液を加えて吸着させたものを、単価VLP吸着バルクとする。単価VLP吸着バルクについて、3.6の試験を行う。

2.3 MPL

2.3.1 MPL溶液バルク

同族体比、リン含量及び発熱性物質について、それぞれ液体クロマトグラフィー、紫外可視吸光度測定法、発熱性物質試

験その他の適当な試験を行い、適合したMPLに注射用水を加えた後に微粒化し、除菌ろ過したものをMPL溶液バルクとする。MPL溶液バルクについて、3.7の試験を行う。

2.3.2 MPL吸着バルク

MPL溶液バルクに水酸化アルミニウム懸濁液を加えて吸着させたものを、MPL吸着バルクとする。MPL吸着バルクについて、3.8の試験を行う。

2.4 最終バルク

単価VLP吸着バルク及びMPL吸着バルクを混合し、水酸化アルミニウム濃度及びpHを調整したものを最終バルクとする。

3 試験

3.1 ワーキング・セル・バンクの試験

ワーキング・セル・バンクについて、次の試験を行う。

3.1.1 純度試験

細胞破碎液からDNAを抽出し、適当な制限酵素及びDNAプローブを用い、DNAフィンガープリント法により試験するとき、製造用細胞株以外の細胞に由来するDNA断片を検出してはならない。

3.1.2 無菌試験

細胞破碎液を試料として一般試験法の無菌試験法を準用して試験するとき、及び次の試験を行うとき、適合しなければならない。

3.1.2.1 マイコプラズマ否定試験

3.1.2.1.1 培養法

適当な平板培地及び液体培地を、それぞれ2種類ずつ試験に用いる。平板培地各10枚に、1枚当たり試料0.25mLを接種し、それぞれの培地の半数を35～37℃において5～10vol%の炭酸ガスを含む空気中、残りの半数を35～37℃において5～10vol%の炭酸ガスを含む窒素ガスで、それぞれ21日間以上培養し、陰性及び陽性対照と比較観察するとき、マイコプラズマの増殖を認めてはならない。また、50mL入り液体培地各2本に、1本当たり試料5mLを接種し、それぞれの培地の半数を35～37℃において5～10vol%の炭酸ガスを含む空気中、残りの半数を35～37℃において5～10vol%の炭酸ガスを含む窒素ガスで、それぞれ14日間以上培養する。これらの液体培地の培養においては、培養3日目については平板培地を4枚ずつ、培養7日目については平板培地を2枚ずつ、培養14日目については平板培地を4枚ずつ、それぞれ用意し、各平板培地に培養液を0.25mLずつ移植する。これらの平板培地を、液体培地を培養したときと同じ条件で21日間以上培養し、陰性及び陽性対照と比較観察するとき、マイコプラズマの増殖を認めてはならない。

3.1.2.1.2 DNA染色法

Ver o細胞に試料を接種し、適当な条件下で培養した後、ビスベンズイミド等の適当な試薬により染色し、紫外落射蛍光下で陰性及び陽性対照と比較観察するとき、陽性像を認めてはならない。

3.1.2.2 スピロプラズマ否定試験

3.1.2.2.1 培養法

適当な平板培地及び液体培地を、それぞれ3種類ずつ試験に用いる。平板培地各2枚に、1枚当たり試料0.2mLを接種し、30～34℃において好氣的条件で21日間培養し、それぞれの平板培地について集落の形成の有無を陰性及び陽性対照と比較観察するとき、スピロプラズマの増殖を認めてはならない。また、100mL入り液体培地各1本に、1本当たり試料10mLを接種し、30～34℃において好氣的条件で35日間培養する。これらの液体培地の培養においては、培養3日目、7日目及び14日目に、各液体培地について平板培地を2枚ずつ用意し、各平板培地に培養液を0.2mLずつ移植する。移植後、液体培地と同じ条件で培養する。それぞれの平板培地について、集落の形成の有無を陰性及び陽性対照と比較観察するとき、スピロプ

ラズマの増殖を認めてはならない。また、培養期間中、それぞれの液体培地のpH変化を認めてはならない。

3. 1. 2. 2 DNA染色法

Sf-9細胞に試料を接種し、適当な条件下で培養する。この培養液を新鮮なSf-9細胞に接種して培養した後、ビスベンズイミド等の適当な試薬により染色し、紫外落射蛍光下で陰性及び陽性対照と比較観察するとき、陽性像を認めてはならない。

3. 1. 3 外来性ウイルス等否定試験

細胞破碎液を試料として次の試験を行うとき、適合しなければならない。

3. 1. 3. 1 培養細胞接種試験

Ver o細胞、MRC-5細胞、BHK-21細胞及びBTI-TN-5B1-4細胞に試料を接種し、14日以上培養するとき、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 培養細胞の試験

ウイルス培養と同じ条件下で培養したウイルス非接種細胞を対照培養細胞とする。培養期間中、対照培養細胞を14日間以上観察するとき、外来性ウイルス等による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. 3 ワーキング・シードの試験

ワーキング・シードについて、次の試験を行う。

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、並びに3. 1. 2. 1, 3. 1. 2. 2及び次の試験を行うとき、適合しなければならない。

3. 3. 1. 1 結核菌否定試験

適当な培地を用い、検体を接種して37℃で56日間培養するとき、結核菌の発育を認めてはならない。

3. 3. 2 外来性ウイルス等否定試験

3. 1. 3. 1及び次の試験を行うとき、適合しなければならない。

3. 3. 2. 1 成熟マウス接種試験

15～20gの体重のマウスについて、1匹当たり細胞破碎液を脳内に0.03mL及び腹腔内に0.5mLずつ、10匹以上に接種して、21日間以上観察する。この間、いずれのマウスも外来性の病原体による感染を示してはならず、マウスの80%は生き残らなければならない。試験開始後24時間以降に死亡し、又は異常を示したすべてのマウスについて剖検を行い、顕微鏡観察するとき、感染所見を認めてはならない。また、15～20gの体重のマウスについて、適当な組織懸濁液を脳内及び腹腔内に5匹以上に継代接種して21日間観察するとき、有害反応を認めてはならない。

3. 3. 2. 2 乳飲みマウス接種試験

生後24時間未満の乳飲みマウスについて、1匹当たり細胞破碎液を脳内に0.01mL及び腹腔内に0.1mLずつ、20匹以上に接種して、14日間以上観察する。この間、いずれのマウスも外来性の病原体による感染を示してはならず、マウスの80%は生き残らなければならない。試験開始後24時間以降に死亡し、又は異常を示したすべてのマウスについて剖検を行い、顕微鏡観察するとき、感染所見を認めてはならない。また、生後24時間未満の乳飲みマウスについて、適当な組織懸濁液を脳内及び腹腔内に5匹以上に継代接種して14日間観察するとき、有害反応を認めてはならない。

3. 3. 2. 3 モルモット接種試験

350～450gの体重のモルモットについて、1匹当たり細胞破碎液を脳内に0.1mL及び腹腔内に5mLずつ、5匹以上に接種して、42日間以上観察する。この間、いずれのモルモットも外来性の病原体による感染を示してはならず、モルモットの80%

は生き残らなければならない。試験開始後 24 時間以降に死亡し、又は異常を示したすべてのモルモットについて剖検を行い、顕微鏡観察するとき、感染所見を認めてはならない。観察期間後、生存しているモルモットを安楽死させて、同様に検証する。

3. 3. 2. 4 レトロウイルス否定試験

検体をヒト 293 細胞に接種し、35～39℃で 30 日間以上かつ 8 継代以上培養した後、上清の逆転写酵素活性を高感度逆転写酵素活性試験（PERT）法により測定するとき、陰性でなければならない。

3. 3. 3 バキュロウイルス含量試験

Sf-9 細胞を用いて、プラーク法によりバキュロウイルス含量を測定するとき、 10^7 PFU/mL 以上でなければならない。

3. 4 感染細胞浮遊液の試験

感染細胞浮遊液について、次の試験を行う。

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、並びに 3. 1. 2. 1. 1 及び 3. 3. 1. 1 の試験を行うとき、適合しなければならない。

3. 4. 2 外来性ウイルス等否定試験

3. 1. 3. 1 の試験を行うとき、適合しなければならない。

3. 5 単価 VLP 原液の試験

単価 VLP 原液について、次の試験を行う。

3. 5. 1 純度試験

還元条件下において SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動を行い、クマシー染色するとき、総たん白質に対する約 50kDa の L1 たん白質の主バンドの割合は 95% 以上でなければならない。

3. 5. 2 たん白質含量試験

日本薬局方のたん白質量法の方法 7（窒素測定法）の操作法 B を準用して試験するとき、たん白質量は 1 mL 中 330 µg 以上でなければならない。

3. 5. 3 VLP 含量試験

3. 5. 3. 1 材料

検体及び標準物質（HPV-16・VLP 標準物質又は HPV-18・VLP 標準物質）を用いる。検体及び標準物質の希釈は生理食塩液等による。

3. 5. 3. 2 試験

検体及び標準物質をそれぞれ希釈し、抗 HPV-16・L1 たん白質ウサギポリクローナル抗体及び HPV-16・VLP の主要な中和エピトープを認識するマウスモノクローナル抗体又は抗 HPV-18・L1 たん白質ウサギポリクローナル抗体及び HPV-18・VLP の主要な中和エピトープを認識するマウスモノクローナル抗体を用いた酵素免疫測定法（ELISA 法）により、それぞれ測定する。その測定結果から、標準物質の検量線を作成し、検体の HPV-16・VLP 量及び HPV-18・VLP 量を求める。

3. 5. 3. 3 判定

検体の各 VLP 量のたん白質含量に対する比を求めるとき、HPV-16 については 0.77～1.44 に、HPV-18 については 0.75～1.40 に、それぞれならなければならない。

3. 5. 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、25.00 EU/mg（たん白質）以下でなければならない。

3. 6 単価 VLP 吸着バルクの試験

単価VLP吸着バルクについて、次の試験を行う。

3. 6. 1 確認試験

抗HPV-16・L1たん白質ウサギポリクローナル抗体及びHPV-16・VLPの主要な中和エピトープを認識するマウスモノクローナル抗体又は抗HPV-18・L1たん白質ウサギポリクローナル抗体及びHPV-18・VLPの主要な中和エピトープを認識するマウスモノクローナル抗体を用いたELISA法により試験するとき、波長450nmにおける吸光度が波長620nmにおける吸光度よりも大きく、かつ、空試験液の吸光度の平均が0.2未満でなければならない。

3. 6. 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. 6. 3 たん白質含量試験

3. 5. 2の試験を行うとき、たん白質含量は1mL中330 μ g以上でなければならない。

3. 6. 4 VLPのアルミニウム未吸着率試験

検体の遠心上清を用いて、たん白質含量を3. 5. 2の試験法により測定し、各VLPのアルミニウム未吸着率を求めたとき、VLPのアルミニウム未吸着率は15.0%以下でなければならない。

3. 7 MPL溶液バルクの試験

MPL溶液バルクについて、次の試験を行う。

3. 7. 1 MPL同族体比の試験

検体を適当な溶媒に溶かし液体クロマトグラフィーにより各同族体の割合を調べるとき、テトラアシル体が15.0～35.0%に、ペンタアシル体が35.0～60.0%に、ヘキサアシル体が20.0～40.0%に、ヘプタアシル体が0.5%未満に、それぞれならなければならない。

3. 7. 2 粒子径の試験

光子相関分光法によりMPLの粒子径を測定するとき、平均粒子径は100～200nmでなければならない。

3. 8 MPL吸着バルクの試験

MPL吸着バルクについて、次の試験を行う。

3. 8. 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. 8. 2 MPLのアルミニウム未吸着率試験

遠心上清を用い、ガスクロマトグラフィーにより測定するとき、3.0%以下でなければならない。

3. 9 小分製品の試験

3. 9. 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. 9. 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、6.0～7.0でなければならない。

3. 9. 3 たん白質含量試験

3. 5. 2の試験を行うとき、たん白質量は1回接種量(0.5mL)当たり35～53 μ gでなければならない。

3. 9. 4 VLP力価試験

3. 9. 4. 1 材料

検体、標準物質及び参照ロット(臨床試験に使用し有効性が確認されたロット又はそれと同等のロット)を用いる。検体、標準物質及び参照ロットの希釈は生理食塩液等による。

3. 9. 4. 2 試験

検体、標準物質及び参照ロットをそれぞれ希釈し、抗HPV - 16・L1たん白質ウサギポリクローナル抗体及びHPV - 16・VLPの主要な中和エピトープを認識するマウスモノクローナル抗体又は抗HPV - 18・L1たん白質ウサギポリクローナル抗体及びHPV - 18・VLPの主要な中和エピトープを認識するマウスモノクローナル抗体を用いたELISA法により、それぞれ測定する。その測定結果から、標準物質の検量線を作成し、検体及び参照ロットのHPV - 16・VLP量及びHPV - 18・VLP量を求める。

3. 9. 4. 3 判定

検体の各VLP量の参照ロットに対する比を求めるとき、HPV - 16については0.78～1.45に、HPV - 18については0.79～1.47に、それぞれならなければならない。

3. 9. 5 アルミニウム含量試験

原子吸光光度法により標準アルミニウム溶液に対して定量するとき、アルミニウム含量は1回接種量(0.5mL)当たり0.42～0.58mgでなければならない。

3. 9. 6 MPL含量試験

MPLを適当な方法で抽出し、ガスクロマトグラフィーにより定量するとき、MPL含量は、1mL当たり80～120μgでなければならない。

3. 9. 7 アルミニウム未吸着率試験

検体の遠心上清を用い、各VLPのアルミニウム未吸着率をELISA法により測定するとき、VLPのアルミニウム未吸着率は5.0%以下でなければならない。MPLのアルミニウム未吸着率は、遠心上清を用い、ガスクロマトグラフィーにより測定するとき、15.0%未満でなければならない。

3. 9. 8 表示確認試験

血清学的方法により行う。

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。

[目次へ戻る](#)

組換え沈降4価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（酵母由来）

1 本質及び性状

本剤は、組換えDNA技術を応用して、酵母にヒトパピローマウイルス（以下「HPV」という。）の6型、11型、16型及び18型のL1たん白質を産生させ、精製したL1たん白質が会合した4種類のウイルス様粒子（以下「VLP」という。）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 マスター・セル・バンク

HPV6型、11型、16型又は18型のL1たん白質をコードする遺伝子配列をベクターに挿入し、作製されたそれぞれの発現プラスミドが導入された宿主酵母をクローン化した後に、培養し、分注して、マスター・セル・バンクを作製する。

2.1.2 ワーキング・セル・バンク

マスター・セル・バンクを培養し、分注して、ワーキング・セル・バンクを作製する。

ワーキング・セル・バンクについて、3.1の試験を行う。

2.1.3 培養液

培養液は、発現プラスミドが導入された酵母に適したものをを用いる。

2.2 原液

2.2.1 酵母浮遊液

ワーキング・セルを種菌として培養、増殖させたものを酵母浮遊液とする。

培養終了後、適当な培養法によって検査するとき、他の菌の混入を認めてはならない。

2.2.2 単価VLP精製バルク

酵母浮遊液から適当な方法でL1たん白質を精製する。

精製L1たん白質を会合させ、単価VLP精製バルクを得る。

単価VLP精製バルクについて、3.2の試験を行う。

2.2.3 単価VLP吸着バルク

単価VLP精製バルクにアルミニウム塩を加えて吸着させたものを、単価VLP吸着バルクとする。

単価VLP吸着バルクについて、3.3の試験を行う。

2.3 最終バルク

HPV6型、11型、16型及び18型の単価VLP吸着バルクを混合し、アルミニウム塩濃度を調整したものを最終バルクとする。

3 試験

3.1 ワーキング・セル・バンクの試験

ワーキング・セル・バンクについて、次の試験を行う。

3.1.1 培養純度試験

適当な培地を用い、酵母の培養を行うとき、宿主酵母以外の微生物の発育を認めてはならない。

3.2 単価VLP精製バルクの試験

単価VLP精製バルクについて、次の試験を行う。

3.2.1 純度試験

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、総たん白質に対するL1たん白質の割合は、HPV6型

及び11型については96%以上，HPV16型については97%以上，HPV18型については93%以上でなければならない。

3. 2. 2 モノマー含量試験

SDSポリアクリルアミドゲル電気泳動法により，L1たん白質のモノマー含量を測定するとき，総たん白質に対するモノマーの割合は，HPV6型については87%以上，HPV11型については91%以上，HPV16型については85%以上，HPV18型については78%以上でなければならない。

3. 2. 3 たん白質含量試験

日本薬局方のたん白質量法（ビシンコニン酸法）を準用して試験するとき，1mL中640μg以上でなければならない。

3. 3 単価VLP吸着バルクの試験

単価VLP吸着バルクについて，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，5.7～6.7でなければならない。

3. 3. 2 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，誘導結合プラズマ-発光分光分析法により定量するとき，1mL中0.35～0.62mgでなければならない。

3. 3. 3 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，10EU/mL以下でなければならない。

3. 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，適合しなければならない。

3. 3. 5 VLP含量試験

3. 3. 5. 1 材料

検体及び標準物質を用いる。検体及び標準物質の希釈は生理食塩液等による。

3. 3. 5. 2 試験

検体及び標準物質をそれぞれ希釈し，HPV6型，11型，16型又は18型のL1たん白質それぞれに特異性を示す，HPV各型に対する2種類のマウスモノクローナル抗体を用いた酵素免疫測定法により，それぞれ測定する。その測定結果から，標準物質の検量線を作成し，検体に含まれるHPV各型のVLP量をそれぞれ求める。

3. 3. 5. 3 判定

標準物質に対する検体のVLP量の比に標準物質のVLP量を乗じ，検体の各VLP量を求めるとき，1mL中HPV6型を187単位以上，HPV11型を194単位以上，HPV16型を192単位以上，HPV18型を165単位以上含まなければならない。

3. 3. 6 確認試験

HPV6型，11型，16型又は18型のL1たん白質にそれぞれ特異性を示す抗体を用いて，酵素免疫測定法によって確認する。

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，5.7～6.7でなければならない。

3. 4. 2 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，誘導結合プラズマ-発光分光分析法により定量するとき，1mL中0.35～0.62mgでなければならない。

3. 4. 3 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、10EU/mL以下でなければならない。

3. 4. 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. 5 VLP力価試験

3. 4. 5. 1 材料

検体及び標準物質を用いる。検体及び標準物質の希釈は生理食塩液等による。

3. 4. 5. 2 試験

検体及び標準物質をそれぞれ希釈し、HPV 6 型、11型、16型又は18型のL 1 たん白質それぞれに特異性を示す、HPV 各型に対する2種類のマウスモノクローナル抗体を用いた酵素免疫測定法により、それぞれ測定する。その測定結果から、標準物質の検量線を作成し、検体に含まれるHPV各型のVLP量をそれぞれ求める。

3. 4. 5. 3 判定

標準物質に対する検体のVLP量の比に標準物質のVLP量を乗じ、検体の各VLP量を求めるとき、1 mL中HPV 6 型を21単位以上、HPV 11型を45単位以上、HPV 16型を45単位以上、HPV 18型を18単位以上含み、これらの合計は500単位以下でなければならない。

3. 4. 6 表示確認試験

HPV 6 型、11型、16型又は18型のL 1 たん白質にそれぞれ特異性を示す抗体を用いて、酵素免疫測定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。

[目次へ戻る](#)

組換え沈降9価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（酵母由来）

1 本質及び性状

本剤は、組換えDNA技術を応用して、酵母にヒトパピローマウイルス（以下「HPV」という。）の6型、11型、16型、18型、31型、33型、45型、52型及び58型のL1たん白質を産生させ、精製したL1たん白質が会合した9種類のウイルス様粒子（以下「VLP」という。）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 マスター・セル・バンク

HPV6型、11型、16型、18型、31型、33型、45型、52型又は58型のL1たん白質をコードする遺伝子配列をベクターに挿入し、作製されたそれぞれの発現プラスミドが導入された宿主酵母をクローン化した後に、培養し、分注して、マスター・セル・バンクを作製する。

2. 1. 2 ワーキング・セル・バンク

マスター・セル・バンクを培養し、分注して、ワーキング・セル・バンクを作製する。

ワーキング・セル・バンクについて、3. 1の試験を行う。

2. 1. 3 培養液

培養液は、発現プラスミドが導入された酵母に適したものをを用いる。

2. 2 原 液

2. 2. 1 酵母浮遊液

ワーキング・セルを種菌として培養、増殖させたものを酵母浮遊液とする。

培養終了後、適当な培養法によって検査するとき、他の菌の混入を認めてはならない。

2. 2. 2 単価VLP精製バルク

酵母浮遊液から適当な方法でL1たん白質を精製する。

精製L1たん白質を会合させ、単価VLP精製バルクを得る。

単価VLP精製バルクについて、3. 2の試験を行う。

2. 2. 3 単価VLP吸着バルク

単価VLP精製バルクにアルミニウム塩を加えて吸着させたものを、単価VLP吸着バルクとする。単価VLP吸着バルクについて、3. 3の試験を行う。

2. 3 最終バルク

HPV6型、11型、16型、18型、31型、33型、45型、52型及び58型の単価VLP吸着バルクを混合し、アルミニウム塩濃度を調整したものを最終バルクとする。

3 試験

3. 1 ワーキング・セル・バンクの試験

ワーキング・セル・バンクについて、次の試験を行う。

3. 1. 1 培養純度試験

適当な培地を用い、酵母の培養を行うとき、宿主酵母以外の微生物の発育を認めてはならない。

3. 2 単価VLP精製バルクの試験

単価VLP精製バルクについて、次の試験を行う。

3. 2. 1 純度試験

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、総たん白質に対するL1たん白質の割合は、HPV6型及び11型については96%以上、HPV16型については97%以上、並びにHPV18型、31型、33型、45型、52型及び58型については93%以上でなければならない。

3. 2. 2 モノマー含量試験

SDSポリアクリルアミドゲル電気泳動法により、L1たん白質のモノマー含量を測定するとき、総たん白質に対するモノマーの割合は、HPV6型については87%以上、HPV11型については91%以上、HPV16型については85%以上、HPV18型については78%以上、並びにHPV31型、33型、45型、52型及び58型については80%以上でなければならない。

3. 2. 3 たん白質含量試験

日本薬局方のたん白質定量法（ビシンコニン酸法）を準用して試験するとき、1mL中640μg以上でなければならない。

3. 3 単価VLP吸着バルクの試験

単価VLP吸着バルクについて、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、5.7～6.7でなければならない。

3. 3. 2 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、誘導結合プラズマ-発光分光分析法により定量するとき、1mL中0.35～0.62mgでなければならない。

3. 3. 3 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、10EU/mL以下でなければならない。

3. 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、適合しなければならない。

3. 3. 5 VLP含量試験

3. 3. 5. 1 材料

検体及び標準物質を用いる。検体及び標準物質の希釈は生理食塩液等による。

3. 3. 5. 2 試験

検体及び標準物質をそれぞれ希釈し、HPV6型、11型、16型、18型、31型、33型、45型、52型又は58型のL1たん白質それぞれに特異性を示す、HPV各型に対する2種類のマウスモノクローナル抗体を用いた酵素免疫測定法により、それぞれ測定する。その測定結果から、標準物質の検量線を作成し、検体に含まれるHPV各型のVLP量をそれぞれ求める。

3. 3. 5. 3 判定

標準物質に対する検体のVLP量の比に標準物質のVLP量を乗じ、検体の各VLP量を求めるとき、1mL中、HPV6型を207単位以上、HPV11型を215単位以上、HPV16型を206単位以上、HPV18型を196単位以上、HPV31型を192単位以上、HPV33型を199単位以上、HPV45型及び58型を218単位以上、並びにHPV52型を215単位以上含まなければならない。

3. 3. 6 確認試験

HPV6型、11型、16型、18型、31型、33型、45型、52型又は58型のL1たん白質にそれぞれ特異性を示す抗体を用いて、酵素免疫測定法によって確認する。

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、5.7～6.7でなければならない。

3. 4. 2 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、誘導結合プラズマ-発光分光分析法により定量するとき、1mL中0.78～1.38mgでなければならない。

3. 4. 3 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、10EU/mL以下でなければならない。

3. 4. 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. 5 VLP力価試験

3. 4. 5. 1 材料

検体及び標準物質を用いる。検体及び標準物質の希釈は生理食塩液等による。

3. 4. 5. 2 試験

検体及び標準物質をそれぞれ希釈し、HPV6型、11型、16型、18型、31型、33型、45型、52型又は58型のL1たん白質それぞれに特異性を示す、HPV各型に対する2種類のマウスモノクローナル抗体を用いた酵素免疫測定法により、それぞれ測定する。その測定結果から、標準物質の検量線を作成し、検体に含まれるHPV各型のVLP量をそれぞれ求める。

3. 4. 5. 3 判定

標準物質に対する検体のVLP量の比に標準物質のVLP量を乗じ、検体の各VLP量を求めるとき、1mL中、HPV6型を29～90単位、HPV11型を40～120単位、HPV16型を65～180単位、HPV18型を35～120単位、HPV31型を18～60単位、HPV33型を19～60単位、並びにHPV45型、52型及び58型を23～60単位含まなければならない。

3. 4. 6 表示確認試験

HPV6型、11型、16型、18型、31型、33型、45型、52型又は58型のL1たん白質にそれぞれ特異性を示す抗体を用いて、酵素免疫測定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。

[目次へ戻る](#)

経口弱毒生ヒトロタウイルスワクチン

1 本質及び性状

本剤は、G1型の弱毒生ヒトロタウイルス（以下「ウイルス」という。）を含む無色の澄明な液剤である。

2 製 法

2. 1 原 材 料

2. 1. 1 ウイルス・シードロット

本剤の製造に相当と認められたウイルス株を用いて、マスター・シードロットを作製する。マスター・シードロットを培養し、分注して、ワーキング・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Vero細胞を用いて、マスター・セル・バンクを作製する。マスター・セル・バンクを培養し、分注して、ワーキング・セル・バンクを作製する。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. 3 培養液

細胞培養及びウイルス培養には、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、ペニシリンを加えてはならない。

2. 2 原 液

2. 2. 1 細胞培養

細胞培養は、凍結保存されたワーキング・セル・バンクから行い、かつ、その継代数が所定の継代数を超えてはならない。ウイルス接種前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

培養細胞にワーキング・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、接種原を得る。培養細胞に接種原を接種し、適当な培養条件でウイルスを増殖させた後、ウイルス浮遊液を得る。

ウイルス浮遊液について、3. 2の試験を行う。

2. 2. 3 精製

ウイルス浮遊液を適当な方法で精製し、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

原液を適当な緩衝剤を含む溶液等で希釈し、最終バルクを作る。適当な安定剤を加えることができる。

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

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、ウイルス培養と同じ条件で少なくとも14日間培養し観察するとき、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、培養終了時にモルモット赤血球を添加し、血球吸着の起こらないことを確認する。

3. 1. 2 外来性ウイルス等否定試験

観察期間終了時に対照細胞の培養液上清を回収して試料とし、V e r o細胞及びMRC - 5細胞に接種し、培地を添加して36～37℃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し、血球吸着の起こらないことを確認する。

3. 2 ウイルス浮遊液の試験

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 マイコプラズマ否定試験（培養法）

培地性能指標菌株の発育を確認した適当な平板培地及び液体培地を試験に用いる。少なくとも2種類の平板培地各10枚用意し、1枚当たり試料0.25mLを接種する。また、2種類の50mL入り液体培地各2本に、1本当たり試料5mLを接種する。平板培地及び液体培地の半数を好氣的条件下において35～37℃で培養し、残り半数を窒素ガスに5～10%炭酸ガスを混合した嫌氣的条件下において35～37℃で培養する。いずれの培地も21日間以上培養する。液体培地については、いずれの培養条件においても、培養開始から3日後及び14日後に1枚当たり培養液0.25mLを4枚の新たな平板培地に接種し、7日後に1枚当たり培養液0.25mLを2枚の新たな平板培地に接種する。接種済みの平板培地を他の平板培地及び液体培地と同一条件で更に21日間以上培養する。液体培地及び平板培地を観察するとき、マイコプラズマの増殖を認めてはならない。

3. 2. 3 外来性ウイルス等否定試験

ウイルス浮遊液50mLを試料とし、抗ロタウイルス抗体で処理してウイルスを中和した後、3. 1. 2を準用して試験するとき、適合しなければならない。

3. 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

抗ロタウイルスモノクローナル抗体を用い、検体中のロタウイルスを同定する。

3. 3. 3 ウイルス含量試験

検体を段階希釈し、適切な培養細胞に各希釈を接種し培養した後、抗ロタウイルスモノクローナル抗体を用い検体1mL中のウイルス含量を測定する。

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. 5 小分製品の試験

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 pH試験

一般試験法のpH測定法を準用して試験するとき、6.3～7.3でなければならない。

3. 5. 3 力価試験

3. 3. 3を準用して、検体1.5mL中のCCID₅₀を測定するとき、その値は10^{6.0}以上でなければならない。

3. 5. 4 熱安定性試験

37℃で7日間保存した小分製品について、3. 5. 3の試験を行うとき、保存前のCCID₅₀との差は10^{0.5}以下でなければならない。

3. 5. 5 表示確認試験

血清学的方法により行う.

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.

[目次へ戻る](#)

沈降精製百日せきワクチン

1 本質及び性状

本剤は、百日せき菌の防御抗原を含む液にアルミニウム塩を加え、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

承認された百日せき菌Ⅰ相菌株を用いてシードロットを作製する。

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 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、3. 2. 8 の力価試験に適合するようにして作る。ただし、百日せき菌の防御抗原の含量はたん白窒素として1 mL 中に 20 μ g 以下でなければならない。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

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ない。

3. 1. 2 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. 3 易熱性毒素否定試験

最終バルクの2倍濃度以上にしたものを試料とする。検体を希釈する場合は生理食塩液を用いる。

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. 4 エンドトキシン試験

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、エンドトキシン試験用水を用いる。

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、2.0EU/mL以下でなければならない。

3. 1. 5 マウスヒスタミン増感試験

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、生理食塩液を用いる。

3. 2. 7を準用して試験するとき、適合しなければならない。

3. 2 小分製品の試験

3. 2. 1 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を準用して試験するとき、1 mL 中 0.3mg 以下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

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. 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 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、4.0EU/mL 以下でなければならない。

3. 2. 6 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 中に 20μg 以下でなければならない。

3. 2. 7 マウスヒスタミン増感試験

3. 2. 7. 1 材料

検体、参照百日せきワクチン（毒性試験用）（以下「毒性参照品」という。）及びヒスタミン二塩酸塩を用いる。検体は、37℃ 4週間加温したものと、加温しないものを用いる。ヒスタミン二塩酸塩の希釈は生理食塩液による。

3. 2. 7. 2 試験

毒性参照品を生理食塩液により対数的等間隔に希釈する。4週齢のマウス 10 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 を1回腹腔内に注射する。注射の4日後に1匹当たりヒスタミン二塩酸塩 4mg を腹腔内に注射し、その30分後にマウスの直腸内体温を測定する。

3. 2. 7. 3 判定

試験の成績を統計学的に処理して比較するとき、加温した検体及び加温しない検体いずれもマウスヒスタミン増感活性は 0.4HSU/mL 以下でなければならない。

3. 2. 8 力価試験

マウスを用い、脳内攻撃法によって試験する。

3. 2. 8. 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適当な時間培養し、1w/v %カゼイン製ペプトン加 0.6w/v %塩化ナトリウム溶液（pH 7.0～7.2）又は1w/v %カザミノ酸加 0.6w/v %塩化ナトリウム溶液（pH 7.0～7.2）に浮遊して、0.025mL 中に約 200LD₅₀ 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. 8. 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 日後に麻痺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 LD₅₀ 数を測定するとき、1 LD₅₀ 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. 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 8 単位／mL 以上でなければならない。

3. 2. 9 表示確認試験

検体にクエン酸ナトリウム等を加えて溶かしたものを試料として、ゲル内免疫拡散法等、適当な免疫学的方法によって行う。

[目次へ戻る](#)

沈降精製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、百日せき菌の防御抗原、『ジフテリアトキソイド』及び『破傷風トキソイド』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

沈降精製百日せきワクチン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

沈降精製百日せきワクチン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

百日せき菌の防御抗原、ジフテリアトキソイド及び破傷風トキソイド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た最終バルクを作る。ただし、百日せき菌の防御抗原の含量はたん白窒素として1 mL中に20 μ g以下、ジフテリアトキソイドの含量は1 mL中に50Lf以下、また、破傷風トキソイドの含量は1 mL中に20Lf以下となるようにする。

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 原液の試験

沈降精製百日せきワクチン3. 1、ジフテリアトキソイド3. 1及び破傷風トキソイド3. 1をそれぞれ準用する。

3. 2 小分製品の試験

3. 2. 1 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を準用して試験するとき、1 mL中0.3mg以下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 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4.0EU/mL以下でなければならない。

3. 2. 6 マウスヒスタミン増感試験

沈降精製百日せきワクチン3. 2. 7を準用する。

3. 2. 7 ジフテリア毒素無毒化試験

ジフテリアトキソイド3. 2. 4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. 2. 8 破傷風毒素無毒化試験

破傷風トキソイド3. 2. 4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。また、1匹当たり検体3 mLを皮下に注射する。

3. 2. 9 力価試験

3. 2. 9. 1 沈降精製百日せきワクチンの力価試験

沈降精製百日せきワクチン 3. 2. 8 を準用する。

3. 2. 9. 2 沈降ジフテリアトキソイドの力価試験

ジフテリアトキソイド 3. 2. 5 を準用する。ただし、3. 2. 5. 1. 1 の標準ジフテリアトキソイドとあるのは標準沈降ジフテリアトキソイドとし、検体及び標準品の希釈は生理食塩液による。3. 2. 5. 1. 3 の検体の力価は 28 国際単位/mL 以上とする。

3. 2. 9. 3 沈降破傷風トキソイドの力価試験

破傷風トキソイド 3. 2. 5 を準用する。ただし、3. 2. 5. 1. 1 の標準破傷風トキソイドとあるのは、標準沈降破傷風トキソイドとし、検体及び標準品の希釈は生理食塩液による。3. 2. 5. 1. 3 の検体の力価は 18 国際単位/mL 以上とする。

3. 2. 10 表示確認試験

検体にクエン酸ナトリウム等を加えて溶かしたものを試料として、沈降精製百日せきワクチン 3. 2. 9、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。

[目次へ戻る](#)

沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ混合ワクチン

1 本質及び性状

本剤は、百日せき菌の防御抗原、『ジフテリアトキソイド』、『破傷風トキソイド』並びに不活化したⅠ型、Ⅱ型及びⅢ型ポリオウイルス（以下この条において「不活化ポリオウイルス」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

沈降精製百日せきワクチン2. 1，ジフテリアトキソイド2. 1，破傷風トキソイド2. 1及び不活化ポリオワクチン2. 1をそれぞれ準用する。

2. 2 原液

沈降精製百日せきワクチン2. 2，ジフテリアトキソイド2. 2，破傷風トキソイド2. 2及び不活化ポリオワクチン2. 2をそれぞれ準用する。

2. 3 最終バルク

百日せき菌の防御抗原，ジフテリアトキソイド，破傷風トキソイド及び不活化ポリオウイルスの単価バルク又は混合バルク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た最終バルクを作る。ただし，百日せき菌の防御抗原の含量はたん白窒素として1 mL中に20 μ g以下，ジフテリアトキソイドの含量は1 mL中に50Lf以下，また，破傷風トキソイドの含量は1 mL中に20Lf以下となるようにする。

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 培養細胞の試験

不活化ポリオワクチン3. 1を準用する。

3. 2 ウイルス浮遊液の試験

不活化ポリオワクチン3. 2を準用する。

3. 3 原液の試験

沈降精製百日せきワクチン3. 1，ジフテリアトキソイド3. 1，破傷風トキソイド3. 1及び不活化ポリオワクチン3. 3をそれぞれ準用する。ただし，百日せき菌の防御抗原を含む原液のマウスヒスタミン増感試験を行うとき，マウスヒスタミン増感活性は0.8HSU/mL以下でなければならない。また，不活化ポリオウイルス単価バルクのエンドトキシン試験は，最終バルクと等濃度以上としたものを試料として行い，エンドトキシン含量は0.4EU/mL以下でなければならない。

3. 4 小分製品の試験

3. 4. 1 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を準用して試験するとき，1 mL中0.3mg以下でなければならない。

3. 4. 2 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. 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. 4. 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，4.0EU/mL以下でなければならない。

3. 4. 5 マウスヒスタミン増感試験

沈降精製百日せきワクチン3. 2. 7を準用する。ただし、マウスヒスタミン増感活性は0.8HSU/mL以下でなければならない。

3. 4. 6 ジフテリア毒素無毒化試験

ジフテリアトキソイド3. 2. 4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. 4. 7 破傷風毒素無毒化試験

破傷風トキソイド3. 2. 4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。また、1匹当たり検体3mLを皮下に注射する。

3. 4. 8 力価試験

3. 4. 8. 1 沈降精製百日せきワクチンの力価試験

沈降精製百日せきワクチン3. 2. 8を準用する。

3. 4. 8. 2 沈降ジフテリアトキソイドの力価試験

ジフテリアトキソイド3. 2. 5を準用する。ただし、3. 2. 5. 1. 1の標準ジフテリアトキソイドとあるのは標準沈降ジフテリアトキソイドとし、検体及び標準品の希釈は生理食塩液による。3. 2. 5. 1. 3の検体の力価は28国際単位/mL以上とする。

3. 4. 8. 3 沈降破傷風トキソイドの力価試験

破傷風トキソイド3. 2. 5を準用する。ただし、3. 2. 5. 1. 1の標準破傷風トキソイドとあるのは、標準沈降破傷風トキソイドとし、検体及び標準品の希釈は生理食塩液による。3. 2. 5. 1. 3の検体の力価は18国際単位/mL以上とする。

3. 4. 8. 4 不活化ポリオウイルスの力価試験

不活化ポリオワクチン3. 5. 4を準用する。ただし、3. 5. 4. 2D抗原含量試験を行う場合は、検体にクエン酸ナトリウム等を加えて溶かしたものを試料とする。

3. 4. 9 表示確認試験

検体にクエン酸ナトリウム等を加えて溶かしたものを試料として、沈降精製百日せきワクチン3. 2. 9、ジフテリアトキソイド3. 2. 6、破傷風トキソイド3. 2. 6及び不活化ポリオワクチン3. 5. 5を準用する。

[目次へ戻る](#)

沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオヘモフィルスb型混合ワクチン

1 本質及び性状

本剤は、百日せき菌の防御抗原、『ジフテリアトキソイド』、『破傷風トキソイド』、不活化したⅠ型、Ⅱ型及びⅢ型ポリオウイルス（以下「不活化ポリオウイルス」という。）並びに担体たん白質結合型インフルエンザ菌b型多糖体を含む液にアルミニウム塩を加えて、不溶性とした液剤、又は担体たん白質結合型インフルエンザ菌b型多糖体の乾燥製剤に、沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ混合ワクチンを混和させる用時調製の液剤である。

2 製法

2. 1 原材料

沈降精製百日せきワクチン2. 1、ジフテリアトキソイド2. 1、破傷風トキソイド2. 1、不活化ポリオワクチン2. 1及び乾燥ヘモフィルスb型ワクチン2. 1をそれぞれ準用する。

2. 2 原液

沈降精製百日せきワクチン2. 2、ジフテリアトキソイド2. 2、破傷風トキソイド2. 2、不活化ポリオワクチン2. 2及び乾燥ヘモフィルスb型ワクチン2. 2をそれぞれ準用する。

2. 3 最終バルク

百日せき菌の防御抗原、ジフテリアトキソイド、破傷風トキソイド、不活化ポリオウイルスの単価バルク又は混合バルク並びに担体たん白質結合型インフルエンザ菌b型多糖体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た最終バルクを作る。ただし、百日せき菌の防御抗原の含量はたん白窒素として1mL中に20µg以下、ジフテリアトキソイドの含量は1mL中に50Lf以下、また、破傷風トキソイドの含量は1mL中に20Lf以下となるようにする。

適当な保存剤及び安定剤を用いることができる。

なお、用時調製の液剤は、沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ混合ワクチン2. 3及び乾燥ヘモフィルスb型ワクチン2. 3をそれぞれ準用する。

3 試験

3. 1 培養細胞の試験

不活化ポリオワクチン3. 1を準用する。

3. 2 ウイルス浮遊液の試験

不活化ポリオワクチン3. 2を準用する。

3. 3 担体たん白質の試験

乾燥ヘモフィルスb型ワクチン3. 1を準用する。

3. 4 原液の試験

沈降精製百日せきワクチン3. 1、ジフテリアトキソイド3. 1、破傷風トキソイド3. 1、不活化ポリオワクチン3. 3及び乾燥ヘモフィルスb型ワクチン3. 2をそれぞれ準用する。ただし、百日せき菌の防御抗原を含む原液のマウスヒスタミン増感試験を行うとき、マウスヒスタミン増感活性は0.8HSU/mL以下でなければならない。また、不活化ポリオウイルス単価バルクのエンドトキシン試験は、最終バルクと等濃度以上としたものを試料として行い、エンドトキシン含量は0.4EU/mL以下でなければならない。

3. 5 小分製品の試験

小分製品について以下の試験を行う。ただし、用時調製の液剤は、沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ混合ワクチン3. 4及び乾燥ヘモフィルスb型ワクチン3. 3をそれぞれ準用するほか、担体たん白質結合型インフルエンザ菌b型多糖体につき、液体クロマトグラフィーその他適当な方法により遊離多糖体含量を求めるとき、承認された判定基準

に適合しなければならない。

なお、担体たん白質結合型インフルエンザ菌 b 型多糖体の乾燥製剤の溶解は用時調製時と同量の注射用水を用いる。

3. 5. 1 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を準用して試験するとき、1 mL 中 0.3mg 以下でなければならない。

3. 5. 2 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. 5. 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. 5. 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、44EU/mL 以下でなければならない。

3. 5. 5 マウスヒスタミン増感試験

沈降精製百日せきワクチン 3. 2. 7 を準用する。ただし、マウスヒスタミン増感活性は 0.8HSU/mL 以下でなければならない。

3. 5. 6 ジフテリア毒素無毒化試験

ジフテリアトキソイド 3. 2. 4 を準用する。ただし、検体を 37°C に 20 日間置いた試料についての試験を除く。

3. 5. 7 破傷風毒素無毒化試験

破傷風トキソイド 3. 2. 4 を準用する。ただし、検体を 37°C に 20 日間置いた試料についての試験を除く。また、1 匹当たり検体 3 mL を皮下に注射する。

3. 5. 8 力価試験

3. 5. 8. 1 沈降精製百日せきワクチンの力価試験

沈降精製百日せきワクチン 3. 2. 8 を準用する。

3. 5. 8. 2 沈降ジフテリアトキソイドの力価試験

ジフテリアトキソイド 3. 2. 5 を準用する。ただし、3. 2. 5. 1. 1 の標準ジフテリアトキソイドとあるのは標準沈降ジフテリアトキソイドとし、検体及び標準品の希釈は生理食塩液による。3. 2. 5. 1. 3 の検体の力価は 28 国際単位/mL 以上とする。

3. 5. 8. 3 沈降破傷風トキソイドの力価試験

破傷風トキソイド 3. 2. 5 を準用する。ただし、3. 2. 5. 1. 1 の標準破傷風トキソイドとあるのは標準沈降破傷風トキソイドとし、検体及び標準品の希釈は生理食塩液による。3. 2. 5. 1. 3 の検体の力価は 18 国際単位/mL 以上とする。

3. 5. 8. 4 不活化ポリオウイルスの力価試験

不活化ポリオワクチン 3. 5. 4 を準用する。ただし、3. 5. 4. 2 D 抗原含量試験を行う場合は、検体にクエン酸ナトリウム等を加えて溶かしたものを試料とする。

3. 5. 9 多糖体含量試験

検体を加水分解処理し適当な方法で標識した液につき、液体クロマトグラフィー法を用いて検量線法によりリボース含量を求め、リボース含量から検体の多糖含量を算出するとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 5. 10 遊離多糖体含量試験

液体クロマトグラフィーその他適当な方法により遊離多糖体含量を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 5. 11 表示確認試験

検体又は検体を必要に応じてクエン酸ナトリウム等を加えて溶かしたものを試料として、沈降精製百日せきワクチン 3. 2. 9, ジフテリアトキソイド 3. 2. 6, 破傷風トキソイド 3. 2. 6, 不活化ポリオワクチン 3. 5. 5 及び乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン 3. 3. 5 を準用する。

[目次へ戻る](#)

乾燥弱毒生風しんワクチン

1 本質及び性状

本剤は、弱毒生風しんウイルス（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、無色又は帯赤色の澄明な液剤となる。

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、動物及び種細胞

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。ウイルスの培養に用いる種培養細胞は、ウイルス性生ワクチンの製造に相当と認められた継代ヒト二倍体細胞（以下「ヒト二倍体細胞」という。）に由来したものをを用いる。そのヒト二倍体細胞についてシードロットを設定し3. 3の試験を行う。なお、連続継代培養されたヒト二倍体細胞は-70℃以下に凍結保存されなければならない。

2. 1. 3 培養液

細胞培養液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、ペニシリンは用いてはならない。

細胞増殖因子として異種血清又はその画分を用いたときは、最終バルク中の血清アルブミン含量が1用量当たり 50ng 未満となるように、途中の操作を加えなければならない。

ウイルス培養液には、0.002w/v%以下のフェノールレッド、適当な安定剤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、異種血清若しくはその画分あるいはペニシリンを加えてはならない。

2. 2 原 液

2. 2. 1 細胞培養

細胞培養は個体別に行い、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。

ヒト二倍体細胞を用いる場合には、凍結保存した種細胞（シードロット）の1個の凍結保存容器の細胞、又は2個以上の凍結保存容器の細胞を用いる場合には混合し、連続継代培養したヒト二倍体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. 4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. 5. 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. 5. 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. 6 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. 7 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. 5. 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. 5. 1. 1，3. 5. 1. 2及び3. 6. 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．さらに，観察期間終了時に剖検を行うとき，試験動物の中枢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．

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 シードロット（種細胞）の試験

3. 3. 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をするとき，それぞれに適合しなければならない．

3. 3. 2 外来性ウイルス等否定試験

3. 3. 2. 1 動物接種試験

3. 3. 2. 1. 1 成熟マウス接種試験

4～5 週齢のマウス 10 匹以上に，1 匹当たり 10^6 個以上の細胞を筋肉内に注射して 4 週間観察する．この間，いずれの動物も外来性の病原体による感染を示してはならず，また動物の 80% 以上は生き残らなければならない．

3. 3. 2. 1. 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 10 匹以上に，1 匹当たり 10^6 個以上の細胞を筋肉内に注射して 4 週間観察する．注射後 1 日以内に死亡したマウスは判定対象より除く．この間，いずれの動物も外来性の病原体による感染を示してはならず，また動物の 80% 以上は生き残らなければならない．

3. 3. 2. 1. 3 モルモット接種試験

体重 300～400 g のモルモット 5 匹以上に，1 匹当たり 2×10^6 個以上の細胞を筋肉内に注射して 4 週間観察する．こ

の間, いずれの動物も外来性の病原体による感染を示してはならず, また動物の80%以上は生き残らなければならない。

3. 3. 2. 1. 4 ウサギ接種試験

体重1.5~2.5kgのウサギ5匹以上に, 1匹当たり 2×10^6 個以上の細胞を筋肉内に注射して4週間観察する。この間, いずれの動物も外来性の病原体による感染を示してはならず, また動物の80%以上は生き残らなければならない。

3. 3. 2. 2 培養細胞接種試験

3. 3. 2. 2. 1 アフリカミドリザル腎培養細胞接種試験

種細胞の培養液を適当に混合して試料とし, 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. 3. 2. 2. 2 ヒト培養細胞接種試験

種細胞の培養液を適当に混合して試料とし, 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. 3 ニワトリ卵接種試験

10~11日齢の卵20個以上に, 1個当たり 10^5 個以上の細胞を尿膜腔内に注射して3日間以上観察する。注射後1日以内に死亡した卵は判定対象より除く。この試験の間, いずれの卵にも外来性ウイルスの存在による変化を認めてはならず, また, 卵の80%以上は生き残らなければならない。更に死んだ卵からの試料を10個以上の卵に同様の経路で注射し, 上と同様に観察する。この試験の間, いずれの卵にも外来性ウイルスの存在による変化を認めてはならず, また, 卵の80%以上は生き残らなければならない。

3. 3. 3 染色体の試験

種細胞を継代培養し, ワクチンの製造に使用する継代数, 又はそれ以上継代された4検体以上の細胞について, 次の試験を行う。

3. 3. 3. 1 多倍数性の試験

300個以上の細胞について, 多倍数性を試験するとき, 適合しなければならない。

3. 3. 3. 2 異数性の試験

100個以上の細胞について, 異数性を試験するとき, 適合しなければならない。

3. 3. 3. 3 形態異常の試験

100個以上の細胞について, 染色体の形態異常を試験するとき, 適合しなければならない。

3. 3. 3. 4 染色体の切断の試験

100個以上の細胞について, 染色体の切断の有無を試験するとき, 適合しなければならない。

3. 3. 3. 5 核型分析の試験

1個以上の細胞について, 核型分析の試験をするとき, 適合しなければならない。

3. 3. 4 造腫瘍性試験

3. 3. 3と同様に継代された4検体以上の細胞について, 造腫瘍性試験を行う。

試験には, 細胞性免疫能の欠損したマウス(nu/nu)又は免疫抑制したマウスあるいはハムスターを用いる。動物5匹以上に, 1匹当たり 2×10^6 個以上の細胞を皮下に注射して, 28日間観察する。この間, いずれの動物も腫瘍の形成を認めてはならない。また, 対照として造腫瘍性の認められるHeLa細胞を同様の動物5匹以上に1匹当たり 2×10^6 個以上注射して, 28日間観察するとき, 80%以上の動物に造腫瘍性を認めなければならない。

3. 4 個体別培養細胞試験

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. 4. 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. 4. 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. 6. 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. 3 血球吸着ウイルス否定試験

ヒト二倍体細胞由来の個体別培養細胞についてのみ行う。

観察期間の終わりに、対照培養細胞の 25%以上についてモルモット血球を加えて観察するとき、血球吸着を認めてはならない。

3. 5 ウイルス浮遊液の試験

3. 5. 1 個体別ウイルス浮遊液の試験

3. 5. 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. 5. 1. 2 外来性ウイルス等否定試験

3. 6. 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、ヒト二倍体細胞由来ウイルス浮遊液の場合には、ヒト及びサル以外の動物で作った抗風しんウイルス免疫血清又は抗体で処理してウイルスを中和したものについて行う。

3. 5. 2 ろ過前ウイルス浮遊液の試験

3. 5. 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 5mL としたものを試料とする。

3. 6 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、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、ヒト二倍体細胞由来原液とはヒト二倍体細胞由来ウイルス浮遊液による原液をそれぞれいう。

原液を最終バルクと同濃度に希釈して試料とする。

3. 6. 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. 6. 2 外来性ウイルス等否定試験

必要あれば、3. 5. 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. 6. 2. 1 動物接種試験

3. 6. 2. 1. 1 成熟マウス接種試験

4～5週齢のマウス 10 匹以上に、1 匹当たり試料 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、いずれの動物も外来性の病原体による感染を示してはならず、また動物の 80%以上は生き残らなければならない。

3. 6. 2. 1. 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に、1 匹当たり試料 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。注射後1日以内に死亡したマウスは判定対象より除き、この間、20匹以上のいずれの乳のみマウスも外来性の病原体による感染を示してはならず、またその80%以上は生き残らなければならない。

3. 6. 2. 1. 3 モルモット脳内接種試験

体重300～400gのモルモット5匹以上に、1匹当たり試料0.1mLを脳内に注射して14日間観察する。この間、いずれの動物も外来性の病原体による感染を示してはならず、また動物の80%以上は生き残らなければならない。

3. 6. 2. 1. 4 ウサギ接種試験

ウサギ由来原液についてのみ行う。

体重1.5～2.5kgのウサギ5匹以上に、1匹当たり試料1.0mLを多数の部位の皮内に、9mLを皮下にそれぞれ注射して35日間観察する。この間、いずれの動物も外来性ウイルスによる感染を示してはならず、また動物の80%以上は生き残らなければならない。

3. 6. 2. 2 培養細胞接種試験

3. 6. 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. 6. 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. 6. 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又は抗体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. 6. 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5mL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. 6. 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. 6. 2. 2. 6 アフリカミドリザル腎培養細胞接種試験

ヒト二倍体細胞由来原液についてのみ行う。

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. 6. 2. 3 ニワトリ卵接種試験

ウズラ由来原液についてのみ行う。

10～11 日齢の卵 20 個以上に、1 個当たり試料 0.25mL を漿尿膜上に接種して 3 日間観察する。また、同齢の卵 20 個以上に、1 個当たり試料 0.25mL を尿膜腔内に注射して 3 日間観察する。更に 6～7 日齢の卵 20 個以上に、1 個当たり試料 0.25mL を卵黄嚢内に注射して 12 日間観察する。接種または注射後 1 日以内に死亡した卵は判定対象より除く。

これらの試験の間、いずれの卵にも外来性ウイルスの存在による変化を認めてはならず、また卵の 80% 以上は生き残らなければならない。更に死んだ卵からの試料を 10 個以上の卵に同様の経路で接種または注射し、上と同様に観察する。これらの試験の間、いずれの卵にも外来性ウイルスの存在による変化を認めてはならず、また卵の 80% 以上は生き残らなければならない。

3. 6. 3 同定試験

試料を適当な培養細胞を用いて増殖させるとき、その増殖は、抗風しんウイルス免疫血清又は抗体によって中和されなければならない。

3. 6. 4 マーカー試験

体重 300～400 g のモルモット 10 匹以上に、1 匹当たり検体 1000～10000PFU、FFU 又は CCID₅₀ を皮下に注射する。35 日後に採血して血中抗体を測定するとき、動物の 80% 以上は風しんに対する抗体を発現してはならない。

3. 6. 5 ウイルス含量試験

3. 8. 3 を準用して、ウイルス含量を測定する。

3. 7 最終バルクの試験

3. 7. 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. 7. 2 ウイルス含量試験

3. 8. 3 を準用して、ウイルス含量を測定する。

3. 8 小分製品の試験

3. 8. 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. 8. 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. 8. 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 CCID₅₀ で測定するとき、その値は 1000 以上でなければならない。

3. 8. 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 そ の 他

4. 1 溶剤の添付

添付する溶剤は、注射用水とする。

4. 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は、それらの名称及び分量

[目次へ戻る](#)

乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン（担体たん白質結合型）

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^{きょう}莢膜多糖体であるインフルエンザ菌 b 型多糖体のポリリボシルリビトールリン酸を破傷風トキソイド又は無毒性変異ジフテリア毒素（以下「CRM₁₉₇」という。）と共有結合させた担体たん白質結合型インフルエンザ菌 b 型多糖体を含む乾燥製剤である。溶剤を加えるとき、無色澄明な液剤となる。

2 製法

2. 1 原材料

2. 1. 1 製造用株

承認されたインフルエンザ菌 b 型株並びに破傷風菌株又は CRM₁₉₇ 産生株を用いてシードロットを作製する。

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、高分子量の多糖及び人体に高度のアレルギーを起こすおそれのあるものを加えてはならない。また、血液由来成分を加えた培地を用いた場合は、適当な方法により血液成分を除去しなければならない。

破傷風菌及び CRM₁₉₇ 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又はその他の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 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、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てはならない。

2. 2. 1. 2 精製

培養液を遠心分離して得られた培養上清から適当な方法で^{きょう}莢膜多糖体を精製し、インフルエンザ菌 b 型多糖体とする。

2. 2. 2 担体たん白質

2. 2. 2. 1 又は 2. 2. 2. 2 による。

2. 2. 2. 1 破傷風トキソイド

2. 2. 2. 1. 1 菌の培養

破傷風菌株を培養する。培養終了後、適当な方法によって検査するとき、他の細菌の混入を認めてはならない。

2. 2. 2. 1. 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。トキソイド化の前あるいは後に精製濃縮し、精製破傷風トキソイドを得る。精製破傷風トキソイドについて、3. 1. 1 の試験を行う。

2. 2. 2. 2 精製 CRM₁₉₇

2. 2. 2. 2. 1 菌の培養

CRM₁₉₇ 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、他の細菌の混入を認めてはならない。

2. 2. 2. 2. 2 精製

ろ過等により菌体及び菌体残渣を除き、塩析法その他適当な方法により精製し、精製 CRM₁₉₇ とする。精製 CRM₁₉₇ について、3. 1. 2 の試験を行う。

2. 2. 3 担体たん白質結合型インフルエンザ菌 b 型多糖体

適当な方法でインフルエンザ菌b型多糖体を活性化し、精製破傷風トキソイド又は精製CRM₁₉₇と共有結合させ、適当な方法により精製したものを原液とする。

原液について、3.2の試験を行う。

2.3 最終バルク及び乾燥

原液を必要に応じて希釈して最終バルクを作る。この際、適当な賦形剤等を加えることができる。最終バルクは3.3.4の試験に適合するように希釈する。最終バルクを分注し、凍結乾燥する。

3 試験

3.1 担体たん白質の試験

担体たん白質の種類に応じて3.1.1又は3.1.2の試験を行う。

3.1.1 精製破傷風トキソイドの試験

3.1.1.1 無毒化試験及び毒性復帰試験

破傷風トキソイド3.1.3を準用した試験又は次の試験を行うとき、適合しなければならない。

3.1.1.1.1 無毒化試験

検体を800Lf/mLに希釈し、体重250～350gのモルモット5匹を用い、1匹当たり2.5mLを皮下に注射して21日間観察する。

3.1.1.1.2 毒性復帰試験

15Lf/mLになるように検体を希釈したものを2本用意し、37±1℃及び5±3℃に42日間置いた試料について次の試験を行う。それぞれ体重250～350gのモルモット5匹を用い、1匹当たり5mLを皮下に注射して21日間観察する。

3.1.1.1.3 判定

無毒化試験及び毒性復帰試験（以下この条において「両試験」という。）について破傷風毒素由来の症状や死亡例を認めない場合は、両試験に適合とし、両試験で合計1匹以上が中毒症状を示した場合又は中毒により死亡した場合は不適とする。両試験で合計1匹以上が不特定の要因で死亡した場合は再試験を実施し、当該試験で1匹以上が死亡した場合は不適とする。

3.1.1.2 純度試験

日本薬局方一般試験法の窒素定量法（セミマイクロケルダール法）その他適当な方法によりたん白窒素含量を求める。WHO破傷風国際標準品（フロキュラシオン用）で標定した破傷風抗毒素を用いて抗体変量法による試験管内沈降法によってLfを求めるとき、たん白窒素1mgにつきトキソイド1500Lf以上を含まなければならない。

3.1.2 精製CRM₁₉₇の試験

3.1.2.1 ジフテリア毒素否定試験

ADPリボシルトランスフェラーゼ活性試験又はVer_o細胞毒性試験を行う。ただし、製造工程のバリデーション並びに適切な工程管理及び品質管理の試験検査に関する記録によりジフテリア毒素活性が否定できる場合にはこの限りではない。

3.1.2.1.1 ADPリボシルトランスフェラーゼ活性試験

¹⁴C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求めるとき、ジフテリア毒素に対する検体の活性は承認された判定基準に適合しなければならない。

3.1.2.1.2 Ver_o細胞毒性試験

検体及びジフテリア毒素溶液を適当な培地で承認された濃度に希釈し、試料溶液及び比較液とする。Ver_o細胞に適当な培地を加えた後、試料溶液及び比較液を接種し、適当な条件下で培養する。各培養液に適当な酵素及び発光基質を加え、発光量を求めるとき、細胞毒性は承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 1. 2. 2 純度試験

サイズ排除クロマトグラフィーその他適当な方法によりCRM₁₉₇の純度を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 2 原液の試験

3. 2. 1 多糖／たん白質比試験

呈色反応による定量法その他適当な方法により多糖体含量を求め、一般試験法のたん白質定量法その他適当な方法により求めたたん白質含量に対する多糖体の含量の比率を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 2. 2 残留溶媒・試薬含量試験

キャピラリー電気泳動法、吸光度法その他適当な方法によりシアン化物、フェノール、エチルジメチルアミノプロピルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルプロピル)尿素等の残留溶媒・試薬の含量を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。なお、原液の代わりに適切な中間体を検体とすることができる。

3. 2. 3 分子量分布試験

サイズ排除クロマトグラフィーその他適当な方法により分子量分布を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 2. 4 遊離たん白質試験

SDSポリアクリルアミドゲル電気泳動法その他適当な方法により遊離たん白質含量を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 2. 5 遊離多糖含量試験

液体クロマトグラフィーその他適当な方法により遊離多糖体含量を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 2. 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 小分製品の試験

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 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 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、100EU／容器未満でなければならない。

3. 3. 4 多糖体含量試験

呈色反応による定量法その他適当な方法により多糖体含量を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 5 表示確認試験

二重拡散法（オクタロニー法）その他適当な方法によって担体たん白質結合型インフルエンザ菌b型多糖体及び担体たん白質の確認を行う。

4 その他

4. 1 別名

本医薬品各条の別名は「乾燥ヘモフィルスb型ワクチン」とする。

[目次へ戻る](#)

発しんチフスワクチン

1 本質及び性状

本剤は、不活化した発しんチフスリケッチア（以下「リケッチア」という。）を含む無色ないし黄褐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

リケッチア Breinl 株を用いる。

2. 1. 2 発育鶏卵

飼料に抗リケッチア性薬剤を加えずに飼育された健康なニワトリの集団に由来する有精卵を5～7日間ふ卵したもの（以下「卵」という。）を用いる。

2. 2 原 液

2. 2. 1 リケッチア浮遊液

製造用株を卵の卵黄^{のう}囊内に接種し、約35℃で7～9日間培養する。卵の胎児の死亡が始まる時期に、生きた卵の卵黄^{のう}囊を採り、緩衝性の生理食塩液等を加えて磨砕して約20w／v％の乳剤を作る。これを約800gで10分間遠心して得た上清を採り、これをリケッチア浮遊液とする。

リケッチア浮遊液について、3. 1の試験を行う。

2. 2. 2 不活化及び精製

リケッチア浮遊液にホルマリンを0.2w／v％になるように加え、約25℃に48～96時間置いてリケッチアを不活化する。不活化の完了したリケッチア浮遊液にその2倍容量のエーテルを加え、よく振り混ぜた後5℃以下に置く。分離したエーテル層及び混濁した中層を除いて水層を採る。これに等量のエーテルを加え、再びよく振り混ぜた後5℃以下に置き、分離する水層を採る。必要あれば、水層がほとんど透明になるまでこの操作を繰り返す。

エーテル処理の完了した水層を約25℃で減圧して溶存するエーテルを除去し、チメロサルを0.01w／v％になるように加えて、これを原液とする。

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、はじめの卵黄^{のう}囊の10w／v％に相当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. 1 リケッチア浮遊液の試験

3. 1. 1 染色試験

一般試験法の染色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、染色は、ギムザ法又は他の適当な方法による。また、検体を遠心することなく試料とする。

3. 2 原液の試験

3. 2. 1 染色試験

一般試験法の染色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、染色はギムザ法による。

3. 2. 2 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. 3 不活化試験

3. 4. 6を準用する。ただし、動物の数は4匹以上とする。

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。

3. 3 最終バルクの試験

3. 3. 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. 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. 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、6.8～7.4でなければならない。

3. 4. 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 800μg 以下でなければならない。

3. 4. 3 チメロサル含量試験

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. 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、0.04w/v%以下でなければならない。

3. 4. 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. 4. 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. 4. 7 不活化試験

体重 300～400 g のモルモット 2 匹以上に、1 匹当たり検体 5 mL 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 39.7℃以上の発熱その他の異常を示してはならない。

3. 4. 8 力価試験

モルモットを用い、攻撃法によって行う。

3. 4. 8. 1 材料

検体及びリケッチア攻撃用株（以下「攻撃用株」という。）を用いる。

体重 300～400 g のモルモットの脳内に攻撃用株を接種し、感染発症して 3 日後の脳を採り、0.013mol/L リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液（pH7.0）で 10w/v% 乳剤を作る。これを約 1000 g で 5 分間遠心して得た上清を攻撃用リケッチア浮遊液とする。

3. 4. 8. 2 試験

体重約 300～400 g のモルモット 8 匹以上に、1 匹当たり検体 0.5mL ずつ 2 回、7 日間隔で皮下に注射する。第 2 回免疫注射の 14 日後に各動物に、1 匹当たり攻撃用リケッチア浮遊液 1.0mL を腹腔内に注射して 14 日間観察する。

また、別のモルモット 8 匹以上に、1 匹当たり攻撃用リケッチア浮遊液 1.0mL を腹腔内に注射して同様に観察する。

この間、非免疫動物の80%以上は、39.7℃以上の発熱を伴う感染症状を示さなければならない。

3. 4. 8. 3 判定

観察期間中、免疫動物の80%以上が、39.7℃以上の発熱を伴う感染症状を示してはならない。

3. 4. 9 表示確認試験

抗リケッチア免疫血清を用い、血清学的方法によって行う。

4 有効期間

有効期間は、18箇月とする。

[目次へ戻る](#)

乾燥ボツリヌスウマ抗毒素

1 本質及び性状

本剤は、『A型ボツリヌス抗毒素』、『B型ボツリヌス抗毒素』、『E型ボツリヌス抗毒素』及び『F型ボツリヌス抗毒素』(以下各「抗毒素」という。)の4種を含むウマ免疫グロブリンの乾燥製剤である。ただし、そのいずれかの1種、2種又はその3種を含むことができる。

溶剤を加えるとき、無色ないし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

A型、B型、E型及びF型ボツリヌス毒素又は、それぞれのボツリヌス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^{しょう}漿又は血清を集めて、通常、その1 mL 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 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 最終バルク及び乾燥

各原液を、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 500 単位以上、F型抗毒素については抗毒素価 200 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 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. 5を準用する。

3. 2 小分製品の試験

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、たん白質量は、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 500 単位、F型抗毒素については抗毒素価 200 単位につき 140mg 未満でなければならない。また、1 mL 中 160mg を超えてはならない。ただし、単価抗毒素の場合のたん白量は、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 500 単位につき 30mg 未満、F型抗毒素については抗毒素価 200 単位につき 50mg 未満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 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. 5 力価試験

3. 2. 5. 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出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. 5. 2 試験

試験は、それぞれの抗毒素について行う。

各標準品を希釈して、0.25mL 中に 0.050 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、それぞれの抗毒素に対応する試験毒素を希釈して、0.25mL 中に 1 試験毒素量を含む液（以下「毒素希釈」という。）を作る。

各標準希釈及び被検希釈のそれぞれと各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 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 0.5mL を腹腔内に注射して 3 日間観察する。

3. 2. 5. 3 判定

試験の成績を統計学的に処理して、検体の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. 6 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

有効期間は、10 年とする。

5 その他

5. 1 名称の変更

乾燥A、B、E、F型の4種の抗毒素を含むときは、単に『乾燥ボツリヌス抗毒素』の名称を用いる。ただし、単価抗毒素の製剤については、『乾燥E型ボツリヌス抗毒素』のように、また、2種あるいは3種の抗毒素を含む製剤においては、『乾燥A・B型ボツリヌス抗毒素』又は『乾燥A・B・F型ボツリヌス抗毒素』のように、その含む抗毒素の型名を名称につける。

5. 2 小分容器の含有単位数

小分容器は、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 10000 単位以上、F型抗毒素については抗毒素

価 4000 単位以上を含有しなければならない。

5. 3 表示事項

1. 含有する抗毒素名
2. 溶解後 1 mL 中の各抗毒素の含有単位数

[目次へ戻る](#)

不活化ポリオワクチン

1 本質及び性状

本剤は、不活化したⅠ型、Ⅱ型及びⅢ型のポリオウイルス（以下この条において「ウイルス」という。）を含む無色澄明な液剤である。

2 製法

2. 1 原材料

2. 1. 1 ウイルス・シードロット

承認されたⅠ型、Ⅱ型及びⅢ型のポリオウイルス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

承認さ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、ペニシリンを加えてはならない。

2. 2 原液

2. 2. 1 細胞培養

細胞培養は、凍結保存されたセル・バンクから行い、かつ、その継代数が所定の継代数を超えてはならない。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

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、ウイルス浮遊液を得る。ウイルス浮遊液について、3. 2の試験を行う。

2. 2. 3 単価バルク

ウイルス浮遊液を適当な方法で濃縮、精製及び不活化し、これを単価バルクとする。単価バルクについて、3. 3の試験を行う。

2. 2. 4 混合バルク

Ⅰ型、Ⅱ型及びⅢ型の単価バルクを混合し、これを混合バルクとする。

2. 3 最終バルク

混合バルクを適当な緩衝剤を含む溶液等で希釈し、最終バルクを作る。適当な保存剤及び安定剤を加えることができる。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

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があってはならない。

3. 2 ウイルス浮遊液の試験

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、当該試験に適合しなければならない。

3. 2. 2 マイコプラズマ否定試験

以下のいずれかの方法で試験する。

- 1) 一般試験法のマイコプラズマ否定試験法を準用して試験するとき、当該試験に適合しなければならない。ただし、培養法と同等の真度及び精度が確認された核酸増幅法が承認されている場合は、核酸増幅法によって行うことができる。
- 2) 培地性能指標菌種の発育を確認した適当な平板培地及び液体培地を試験に用いる。2種類の平板培地を各2枚用意し、1枚当たり試料0.2mLを接種する。また、2種類の100mL入り液体培地を各4本用意し、1本当たり試料2.5mLを接種する。液体培地各4本を好氣的条件下において $36 \pm 1^\circ\text{C}$ で培養し、平板培地各2枚を窒素ガスに5～10vol%炭酸ガスを混合した嫌氣的条件下において $36 \pm 1^\circ\text{C}$ で培養する。平板培地は14日間以上培養し、液体培地は28日間培養する。液体培地については、培養開始から 3 ± 1 日目、 7 ± 1 日目、 14 ± 1 日目及び 20 ± 1 日目に1枚当たり培養液0.2mLを2種類の新たな平板培地各2枚に接種する。これらの平板培地を嫌氣的条件下において $36 \pm 1^\circ\text{C}$ で14日間以上（ただし、 20 ± 1 日目に培養液を接種した場合は7日間以上）培養する。全ての平板培地を観察するとき、マイコプラズマの増殖を認めてはならない。

3. 2. 3 同定試験

I型、II型又はIII型のウイルスにそれぞれ特異的な抗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 単価バルクの試験

単価バルクについて、以下の試験を行う。なお、混合バルクを検体とすることもできる。

3. 3. 1 不活化試験

検体は、少なくとも単価バルクの全量の1%又は1500回接種に相当する量を、不活化期間の4分の3に相当する日及び最終日にそれぞれ採取する。その採取した検体について、混在する不活化剤等の培養細胞に対する変性効果を除くため、適当な緩衝剤を含む溶液等の十分な量を用いて透析したものを試料とする。

試料をアフリカミドリザル腎細胞又はこれと同等以上の感受性をもつ適当な培養細胞に接種し、21日間培養観察する。この際、試料1mLにつきその腎細胞又は培養細胞 3cm^2 以上を用いる。この間、細胞変性を認めてはならない。

なお、必要に応じて、検体に各単価バルクを混合したものをを用いることができる。

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. 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、当該試験に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、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3. 5 細胞由来DNA含量試験

適当な方法で細胞由来のDNA含量を測定するとき、検体中の細胞由来DNAの量は承認された判定基準に適合しなければならない。なお、精製したウイルス浮遊液を検体とすることもできる。

3. 4 最終バルクの試験

3. 4. 1 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、 $0.004\text{w}/\text{v}\%$ 以下でなければならない。

3. 5 小分製品の試験

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、当該試験に適合しなければならない。

3. 5. 2 エンドトキシン試験

日本薬局方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、10EU/mL以下でなければならない。

3. 5. 3 たん白質含量試験

ローリー法又はこれと同等の方法により試験するとき、20 μ g/mL以下でなければならない。

3. 5. 4 力価試験

ラット免疫原性試験によって行う。ただし、ラット免疫原性試験との相関が確認されたD抗原含量試験が承認されている場合は、D抗原含量試験によって行うことができる。

3. 5. 4. 1 ラット免疫原性試験

ラットを免疫し、得られた血清中の中和抗体価を型別に測定する。

3. 5. 4. 1. 1 材料

検体、参照不活化ポリオワクチン（セービン株）又は適当な標準物質並びに攻撃用ウイルスを用いる。

また、ポリオウイルスに感受性を有する細胞を指標細胞とし、これを適当な培地で希釈したものを細胞浮遊液とする。

攻撃用ウイルスを適当な培地で希釈し、これを攻撃用ウイルス浮遊液とする。

3. 5. 4. 1. 2 試験

検体及び参照品をそれぞれ希釈し、対数的等間隔に希釈を作る。

8週齢のラット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を筋肉内に注射する。注射の20～22日後に、個体別に全ての動物から採血する。各群の個体別血清を適当な培地で希釈し、希釈血清と攻撃用ウイルス浮遊液の等量を混合する。その後、36 $\pm$ 1 $^{\circ}$ Cで3時間置いた後、5 $\pm$ 3 $^{\circ}$ Cで一夜置く。細胞浮遊液を添加し、36 $\pm$ 1 $^{\circ}$ Cで7日間培養する。培養終了後、細胞変性の有無を観察し、50%中和点の血清希釈倍数を算出し、その逆数を中和抗体価とする。

攻撃用ウイルス浮遊液の感染価を測定するとき、その値は32～320CCID₅₀/0.05mLでなければならない。

3. 5. 4. 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、承認された判定基準の下限值以上でなければならない。

3. 5. 4. 2 D抗原含量試験

3. 5. 4. 2. 1 材料

検体及び標準物質を用いる。検体及び標準物質の希釈はリン酸塩緩衝塩化ナトリウム等による。

3. 5. 4. 2. 2 試験

検体及び標準物質をそれぞれ希釈し、I型、II型又はIII型のD抗原にそれぞれ特異的な抗体を用いた酵素免疫測定法によりD抗原量を測定する。

3. 5. 4. 2. 3 判定

1回接種量（0.5mL）当たりのD抗原量は、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 5. 5 表示確認試験

血清学的方法により行う。

[目次へ戻る](#)

乾燥弱毒生麻しんワクチン

1 本質及び性状

本剤は、弱毒生麻しんウイルス（以下「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

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 ニワトリ

ウイルスの培養に用いるニワトリ胚は、発育鶏卵から採取する。

2. 1. 3 培養液

細胞培養液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、ペニシリンは用いてはならない。

細胞増殖因子として異種血清又はその画分を用いたときは、最終バルク中の血清アルブミン含量が1用量当たり 50ng 未満となるように、途中の操作を加えなければならない。

ウイルス培養液は、0.002w/v%以下のフェノールレッド、適当な安定剤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、異種血清若しくはその画分又はペニシリンを加えてはならない。

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 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、いずれの動物も麻しん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、観察期間中に異常を示してはならず、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 個体別ウイルス浮遊液の試験

3. 4. 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. 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 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 5mL としたものを試料とする。

3. 5 原液の試験

原液を最終バルクと同濃度に希釈して試料とする。

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 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 成熟マウス接種試験

4～5 週齢のマウス 10 匹以上に、1 匹当たり試料 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、いずれの動物も外来性の病原体による感染を示してはならず、また動物の 80% 以上は生き残らなければならない。

3. 5. 2. 1. 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に、1 匹当たり試料 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。注射後 1 日以内に死亡したマウスは判定対象より除き、この間、20 匹以上のいずれの乳のみマウスも外来性の病原体による感染を示してはならず、またその 80% 以上は生き残らなければならない。

3. 5. 2. 1. 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 匹当たり試料 0.1mL を脳内に注射して、14 日間観察する。この間、いずれの動物も外来性の病原体による感染を示してはならず、また動物の 80% 以上は生き残らなければならない。

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 ニワトリ卵接種試験

10～11 日齢の卵 20 個以上に、1 個当たり試料 0.25mL を^{しょう}漿尿膜上に接種して 3 日間観察する。また、同齢の卵 20 個以上に、1 個当たり試料 0.25mL を尿膜腔内に注射して 3 日間観察する。更に 6～7 日齢の卵 20 個以上に、1 個当たり試料 0.25mL を卵黄^{のう}嚢内に注射して 12 日間観察する。接種または注射後 1 日以内に死亡した卵は判定対象より除く。

これらの試験の間、いずれの卵にも外来性ウイルスの存在による変化を認めてはならず、また卵の80%以上は生き残らなければならない。更に死んだ卵からの試料を10個以上の卵に同様の経路で接種または注射し、上と同様に観察する。これらの試験の間、いずれの卵にも外来性ウイルスの存在による変化を認めてはならず、また卵の80%以上は生き残らなければならない。

3. 5. 3 同定試験

試料を適当な培養細胞を用いて増殖させたとき、その増殖は、抗麻疹ウイルス免疫血清によって中和されなければならない。

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 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. 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. 7 小分製品の試験

小分製品について、次の試験を行う。

3. 7. 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. 7. 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. 7. 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CCID₅₀で測定するとき、その値は5000以上でなければならない。

3. 7. 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、承認された期間とする。特に定めのない場合は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は、それらの名称及び分量

[目次へ戻る](#)

乾燥弱毒生麻しん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及び弱毒生風しんウイルスを含む乾燥製剤である。溶剤を加えるときは、無色、微赤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 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 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. 7 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

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 シードロット（種細胞）の試験

ヒト二倍体細胞由来風しん原液製造に使用する種細胞についてのみ行う。

乾燥弱毒生風しんワクチン 3. 3 を準用する。

3. 4 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. 4 をそれぞれ準用する。

3. 5 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. 5 をそれぞれ準用する。

3. 6 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. 6 をそれぞれ準用する。

3. 7 最終バルクの試験

3. 7. 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. 7. 2 ウイルス含量試験

3. 8. 3 を準用して、ウイルス含量を測定する。

3. 8 小分製品の試験

3. 8. 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. 8. 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. 8. 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 CCID₅₀ で測定するとき、麻疹ウイルスの値は 5000 以上、風疹ウイルスの値は 1000 以上でなければならない。

3. 8. 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 その他

4. 1 溶剤の添付

添付する溶剤は、注射用水とする。

4. 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は、それらの名称及び分量

[目次へ戻る](#)

乾燥まむしウマ抗毒素

1 本質及び性状

本剤は、『まむし抗毒素』（以下「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

まむし毒又はまむし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^{しょう}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 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 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. 5 を準用する。

3. 2 小分製品の試験

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、たん白質量は、抗毒素の抗致死価及び抗出血価のうち低い値を示すもの 300 単位につき 30mg 未満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 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. 5 力価試験

力価は、抗致死価及び抗出血価について測定する。

3. 2. 5. 1 抗致死価測定

3. 2. 5. 1. 1 材料

検体、標準まむし抗毒素（以下「標準品」という。）及びまむし試験毒素（致死）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. 5. 1. 2 試験

標準品を希釈して、0.1mL 中に 10.0 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（致死）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。23～29 日齢のマウス 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 0.2mL を尾静脈内に注射して 2 日間観察する。

3. 2. 5. 1. 3 判定

試験の成績を統計学的に処理して、検体の抗致死価含量を求める。

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. 5. 2 抗出血価測定

3. 2. 5. 2. 1 材料

検体、標準品及びまむし試験毒素（出血）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. 5. 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、まむし試験毒素（出血）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 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測る。

3. 2. 5. 2. 3 判定

試験の成績を統計学的に処理して、検体の抗出血価含量を求める。

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. 6 表示確認試験

適当な方法でまむし抗毒素であることを確認する。

4 有効期間

有効期間は、10 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、抗致死価及び抗出血価のそれぞれ 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価の含有単位数

[目次へ戻る](#)

5 価経口弱毒生ロタウイルスワクチン

1 本質及び性状

本剤は、G 1, G 2, G 3, G 4 及び P [8] 型のヒト・ウシ再集合体ロタウイルス（以下この条において「ウイルス」という。）を含む微黄色又は微帯赤黄色の澄明な液剤である。

2 製 法

2. 1 原 材 料

2. 1. 1 ウイルス・シードロット

本剤の製造に相当と認められたウイルス株を用いて、マスター・シードロットを作製する。マスター・シードロットを培養し、分注して、ワーキング・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 V e r o 細胞を用いて、マスター・セル・バンクを作製する。マスター・セル・バンクを培養し、分注して、ワーキング・セル・バンクを作製する。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. 3 培養液

細胞培養及びウイルス培養には、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、ペニシリンを加えてはならない。

2. 2 原 液

2. 2. 1 細胞培養

細胞培養は、凍結保存されたワーキング・セル・バンクから行い、かつ、その継代数が所定の継代数を超えてはならない。

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

培養細胞にワーキング・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、ウイルス浮遊液を得る。

ウイルス浮遊液について、3. 2 の試験を行う。

2. 2. 3 濃縮及びろ過

ウイルス浮遊液を適当な方法で濃縮及びろ過し、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

G 1, G 2, G 3, G 4 及び P [8] 型の原液を適当な緩衝剤を含む溶液等で希釈混合し、最終バルクを作る。適当な安定剤を加えることができる。

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

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。

3. 1. 1 血球吸着試験

培養終了時の細胞にモルモット赤血球を加えて観察するとき、血球吸着を認めてはならない。

3. 1. 2 マイコプラズマ否定試験（培養法）

培地性能指標菌種の発育を確認した適当な平板培地及び液体培地を試験に用いる。2種類の平板培地を各6枚用意し、1枚当たり試料0.2mLを接種する。また、1種類の液体培地を2本用意し、1本当たり試料10mLを接種する。平板培地及び液体培地の半数を空気に5～10vol%炭酸ガスを混合した好氣的条件下において $36 \pm 1^\circ\text{C}$ で培養し、残り半数を窒素ガスに5～10vol%炭酸ガスを混合した嫌氣的条件下において $36 \pm 1^\circ\text{C}$ で培養する。平板培地は14日間以上、液体培地は21日間培養する。液体培地については、培養開始から3日目、7日目、14日目及び21日目に1枚当たり培養液0.2mLを2種類の平板培地各2枚に接種する。これらの平板培地を半数ずつ好氣的条件下及び嫌氣的条件下において $36 \pm 1^\circ\text{C}$ で14日間以上培養する。各平板培地を観察するとき、マイコプラズマの増殖を認めてはならない。

3. 1. 3 培養細胞接種試験

Vero細胞及びMRC-5細胞に細胞上清を接種し、 $37 \pm 1^\circ\text{C}$ 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。これらの培養液を新たに調製したVero細胞及びMRC-5細胞に接種し、 $37 \pm 1^\circ\text{C}$ 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。さらに、培養終了時の細胞にモルモット赤血球を加えて観察するとき、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

3. 2. 1 マイコプラズマ否定試験

3. 2. 1. 1 培養法

3. 1. 2を準用する。

3. 2. 1. 2 DNA染色法

RK-13細胞に検体を接種し、適当な条件下で培養した後、ビスベンズイミド等の適当な試薬により染色し、蛍光顕微鏡により観察するとき、核外蛍光斑点を認めてはならない。

3. 2. 2 外来性ウイルス等否定試験

3. 2. 2. 1 成熟マウス接種試験

15～20gの体重の成熟マウス10匹以上に、1匹当たり検体0.5mLを腹腔内に、検体0.03mLを脳内にそれぞれ注射して、21日間観察する。この間、当該成熟マウスについて、外来性の病原体による感染を示してはならず、当該成熟マウスの80%以上は生き残らなければならない。

3. 2. 2. 2 乳のみマウス接種試験

生後24時間未満の乳のみマウス20匹以上に、1匹当たり検体0.1mLを腹腔内に、検体0.01mLを脳内にそれぞれ接種し、14日間観察する。この間、注射後1日以内に死亡した乳のみマウス以外の乳のみマウス中20匹について、外来性の病原体による感染を示してはならず、当該乳のみマウスの80%以上は生き残らなければならない。また、生後24時間未満の乳のみマウス5匹以上に、適当な組織懸濁液を脳内及び腹腔内に継代接種して14日間観察する。この間、注射後1日以内に死亡した乳のみマウス以外の乳のみマウス中5匹について、外来性の病原体による感染を示してはならず、当該乳のみマウスの80%以上は生き残らなければならない。

3. 2. 2. 3 培養細胞接種試験

Vero細胞及びMRC-5細胞に検体を接種し、 $37 \pm 1^\circ\text{C}$ 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。これらの培養液を新たに調製したVero細胞及びMRC-5細胞に接種し、 $37 \pm 1^\circ\text{C}$ 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。この場合において、必要があるときは、あらかじめロタウイルス中和抗血清で処理してウイルスを中和した検体について行うことができる。

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 ウイルス含量試験

G 1, G 2, G 3, G 4 及び P [8] 型の原液についてそれぞれ段階希釈した検体を適当な培養細胞に接種し、適当な条件下で培養した後、ウイルス RNA に対する核酸増幅検査により感染後のウイルス RNA 含量を測定する。

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. 5 小分製品の試験

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 pH 試験

一般試験法の pH 測定法を準用して試験するとき、6.0～6.7 でなければならない。

3. 5. 3 力価試験

段階希釈した検体を適当な培養細胞に接種し、適当な条件下で培養した後、ウイルス RNA に対する核酸増幅検査により感染後のウイルス RNA 含量を測定するとき、1 回接種量 (2 mL) 当たりの力価は、G 1 型の力価にあつては 2.21×10^6 感染単位以上、G 2 型の力価にあつては 2.84×10^6 感染単位以上、G 3 型の力価にあつては 2.22×10^6 感染単位以上、G 4 型の力価にあつては 2.04×10^6 感染単位以上及び P [8] 型の力価にあつては 2.29×10^6 感染単位以上でなければならない。

3. 5. 4 表示確認試験

3. 5. 3 を準用する。この場合において、小分製品に表示された型のウイルスが含まれることを確認する。

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。

[目次へ戻る](#)

人全血液

1 本質及び性状

本剤は、ヒト血液に血液保存液を混合し、白血球の大部分を除去した濃赤色の液剤である。静置するとき、赤血球の沈層と黄色の液層とに分かれる。液層は、脂肪により混濁することがあり、またヘモグロビンによる弱い着色を認めることがある。

本剤は、交差適合試験用血液（セグメントチューブ）を付属する。

2 製 法

2. 1 原 材 料

2. 1. 1 血液保存液

	A液（ACD - A液）	C液（CPD液）
クエン酸ナトリウム	22.0 g	26.30 g
クエン酸	8.0 g	3.27 g
ブドウ糖	22.0 g	23.20 g
リン酸二水素ナトリウム		2.51 g

以上を採り、注射用水を加えて1000mLとし、血液保存液とする。これを適当量ずつ分注する。

血液保存液について、3. 1の試験を行う。

血液保存液の使用量は、血液量100mLにつき、A液の場合は15mL、C液の場合は14mLとする。

2. 1. 2 ヒト血液

血液保存液を混合したヒト血液を用いる。

2. 2 交差適合試験用血液（セグメントチューブ）

人全血液の一部を密閉したものを交差適合試験用血液（セグメントチューブ）とする。

3 試 験

3. 1 血液保存液の試験

血液保存液A液については、3. 1. 1, 3. 1. 2, 3. 1. 3, 3. 1. 4, 3. 1. 6及び3. 1. 7について行い、C液については、全項目行うものとする。

3. 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、A液の場合は、4.5～5.5、C液の場合は5.4～5.8でなければならない。

3. 1. 2 クエン酸含量試験

一般試験法のクエン酸定量法を準用して試験するとき、クエン酸の含量は、A液においては $0.80 \pm 0.04w/v\%$ 、C液においては $0.32 \pm 0.02w/v\%$ でなければならない。

3. 1. 3 クエン酸ナトリウム含量試験

一般試験法のクエン酸ナトリウム定量法を準用して試験するとき、クエン酸ナトリウムの含量は、A液においては $2.20 \pm 0.11w/v\%$ 、C液においては $2.63 \pm 0.13w/v\%$ でなければならない。

3. 1. 4 ブドウ糖含量試験

一般試験法の糖定量法2液体クロマトグラフ法を準用して試験するとき、ブドウ糖含量は、A液においては $2.20 \pm 0.11w/v\%$ 、C液においては $2.32 \pm 0.12w/v\%$ でなければならない。

3. 1. 5 リン酸二水素ナトリウム含量試験

一般試験法のリン酸二水素ナトリウム定量法を準用して試験するとき、リン酸二水素ナトリウムの含量は、 $0.25 \pm 0.01 w/v\%$ でなければならない。

3. 1. 6 無菌試験

滅菌後の血液保存液につき、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. 7 発熱試験

一般試験法の発熱試験法又は日本薬局方一般試験法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、エンドトキシン試験法による場合は $0.5 EU/mL$ 以下でなければならない。

また、発熱試験による場合は、A液においては検体 15mL、C液においては検体 14mL に生理食塩液 100mL を加えたものをそれぞれの試料とする。

3. 2 製剤の試験

3. 2. 1 外観試験

外部から肉眼的に観察するとき、著しい溶血、凝固、変色等の異常を認めてはならない。

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 容器あたりの接種量は 10mL、1 容器当たりの培地数は 2 本、培地への接種は 5 mL 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 貯法及び有効期間

2～6℃で貯蔵する。

有効期間は、承認された期間とする。

5 そ の 他

5. 1 表示事項

1. 採血年月日
2. ABO血液型の別及びD（Rh o）抗原の陽性又は陰性の別
3. 外観上異常を認めた場合は使用しない旨
4. 通則 44 に規定する輸血用器具を使用しなければならない旨

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

1. 人全血液の製造番号は、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. 血液保存液の名称は、添付文書への記載又は注意事項等情報としての公表（以下「添付文書への記載等」という。）をもって代えることができる。

[目次へ戻る](#)

人赤血球液

1 本質及び性状

本剤は、ヒト血液から血漿^{しょう}及び白血球の大部分を除去した後、適当な赤血球保存用添加液と混和した濃赤色の液剤であり、静置するとき、主として赤血球からなる沈層と無色の液層とに分かれる。

液層はヘモグロビンによる着色を認めることがある。

本剤は、交差適合試験用血液（セグメントチューブ）を付属する。

2 製 法

2. 1 原 材 料

人全血液 2. 1. 2 を用いる。

2. 2 処 理

採血後 24 時間以内に血漿^{しょう}及び白血球層の大部分を除去した後、適当な赤血球保存用添加液と混和する。

2. 3 交差適合試験用血液（セグメントチューブ）

人全血液 2. 2 を準用する。

3 製剤の試験

人全血液 3. 2 を準用する。

4 貯法及び有効期間

2～6℃で貯蔵する。

有効期間は、承認された期間とする。

5 そ の 他

5. 1 表示事項

1. 採血年月日
2. ABO 血液型の別及び D（Rh o）抗原の陽性又は陰性の別
3. 外観上異常を認めた場合は使用しない旨
4. 通則 44 に規定する輸血用器具を使用しなければならない旨

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

1. 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. 血液保存液の名称は、添付文書への記載等をもって代えることができる。

[目次へ戻る](#)

洗浄人赤血球液

1 本質及び性状

本剤は、「人赤血球液」を洗浄し、生理食塩液に浮遊した濃赤色の液剤である。静置するとき、主として赤血球からなる沈層と澄明な液層とに分かれる。液層は、ヘモグロビンによる弱い着色を認めることがある。

本剤は、交差適合試験用血液（セグメントチューブ）を付属する。

2 製 法

2. 1 原 材 料

「人赤血球液」を用いる。

2. 2 処 理

採血後 10 日以内に、生理食塩液で洗浄し、生理食塩液に浮遊する。

2. 3 交差適合試験用血液（セグメントチューブ）

浮遊後の赤血球の一部を密閉したものを交差適合試験用血液（セグメントチューブ）とする。

3 製剤の試験

人全血液 3. 2 を準用する。

4 貯法及び有効期間

2～6℃で貯蔵する。

有効期間は、承認された期間とする。

5 そ の 他

5. 1 表示事項

1. 採血年月日

2. ABO 血液型の別及び D（R h o）抗原の陽性又は陰性の別

3. 外観上異常を認めた場合は使用しない旨

4. 通則 44 に規定する輸血用器具を使用しなければならない旨

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

洗浄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。

[目次へ戻る](#)

解凍人赤血球液

1 本質及び性状

本剤は、「人赤血球液」に適当な凍害保護液を加えて凍結保存したものを解凍後、凍害保護液を洗浄除去した濃赤色の液剤又は当該液剤と適当な赤血球保存用添加液を混和した液剤（以下この条において「混和液」という。）である。混和液は、静置するとき、主として赤血球からなる沈層と澄明な液層とに分かれる。液層はヘモグロビンによる着色を認めることがある。

本剤は、交差適合試験用血液（セグメントチューブ）を付属する。

2 製 法

2. 1 原 材 料

「人赤血球液」を用いる。

2. 2 凍 結

採血後5日以内に、グリセリンその他適当な凍害保護液を加え、 -65°C 以下に凍結保存する。

凍結保存期間は、10年を超えてはならない。

2. 3 解凍及び洗浄

凍結保存した赤血球を 40°C 以下で解凍した後、遠心分離その他適当な洗浄操作によって凍害保護液を除去する。必要があるときは、赤血球保存用添加液と混和することができる。

2. 4 交差適合試験用血液（セグメントチューブ）

洗浄後の赤血球又は混和液の一部を密閉したものを交差適合試験用血液（セグメントチューブ）とする。

3 製剤の試験

3. 1 外観試験

人全血液3. 2. 1を準用する。

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 無菌試験

人全血液3. 2. 2を準用する。

4 貯法及び有効期間

$2\sim 6^{\circ}\text{C}$ で貯蔵する。

有効期間は、承認された期間とする。

5 そ の 他

5. 1 表示事項

1. 採血年月日
2. 原材料の製造番号
3. ABO血液型の別及びD（Rh o）抗原の陽性又は陰性の別
4. 解凍年月日時
5. 外観上異常を認めた場合は使用しない旨
6. 通則44に規定する輸血用器具を使用しなければならない旨

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

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、添付文書への記載等をもって代えることができる。

[目次へ戻る](#)

凍結人赤血球

1 本質及び性状

本剤は、「人赤血球液」に適当な凍害保護液を加えた濃赤色の液剤を凍結した製剤である。

2 製法

2. 1 原材料

「人赤血球液」を用いる。

2. 2 凍結

採血後5日以内に、グリセリンその他適当な凍害保護液を加え、 -65°C 以下で凍結保存する。

3 製剤の試験

3. 1 外観試験

人全血液3. 2. 1を準用する。ただし、凍結前の本剤を検体とする。

3. 2 無菌試験

人全血液3. 2. 2を準用する。ただし、本剤を解凍したものを検体とする。

4 貯法及び有効期間

貯法は、 -65°C 以下とする。

有効期間は、承認された期間とする。

5 その他

5. 1 表示事項

1. 採血年月日

2. 原材料の製造番号

3. ABO血液型の別及びD（Rh o）抗原の陽性又は陰性の別

4. 凍結年月日

5. 外観上異常を認めた場合は使用しない旨

[目次へ戻る](#)

新鮮凍結人血漿

1 本質及び性状

本剤は、ヒトの血漿^{しょう}を混合することなく、かつ、各種凝固因子ができるだけ損なわれない状態で凍結した製剤である。融解するとき、黄色ないし黄褐色の液剤となる。また、脂肪により混濁することがある。

本剤は、交差適合試験用血漿^{しょう}（セグメントチューブ）を付属する。

2 製 法

2. 1 原 材 料

次のいずれかを用いる。

（1） 人全血液 2. 1. 2

（2） 血液成分採血で採取した血漿^{しょう}又は多血小板血漿^{しょう}。

2. 2 血漿^{しょう}の分離及び凍結

血漿^{しょう}は、血液保存液としてA液を使用した場合は採血後6時間以内、C液を使用した場合は採血後8時間以内に分離した後、 -20°C 以下に置き、速やかに凍結する。

2. 3 交差適合試験用血漿^{しょう}（セグメントチューブ）

血漿^{しょう}の一部を密閉したものを交差適合試験用血漿^{しょう}（セグメントチューブ）とする。

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 外観試験

凍結前又は融解後の本剤を外部から肉眼的に観察するとき、溶血による著しい着色その他の異常を認めてはならない。

3. 2 凝固試験

検体0.1mLを試験管に採り、 37°C 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を測定するか、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 貯法及び有効期間

貯法は、 -20°C 以下とする。

有効期間は、承認された期間とする。

5 そ の 他

5. 1 表示事項

1. 採血年月日

2. ABO血液型の別及びD（Rh o）抗原の陽性又は陰性の別

3. 外観上異常を認めた場合は使用しない旨

4. 通則44に規定する輸血用器具を使用しなければならない旨

5. 2 交差適合試験用血漿^{しょう}（セグメントチューブ）の表示事項

1. 新鮮凍結人血漿^{しょう}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. 血液保存液の名称は、添付文書への記載等をもって代えることができる.

[目次へ戻る](#)

人血小板濃厚液

1 本質及び性状

本剤は、ヒトの血漿又は適当な血小板保存液に浮遊した血小板で、ヒトの血漿に浮遊した場合は黄色ないし黄褐色、血小板保存液に浮遊した場合は白色ないし黄白色の液剤である。また、脂肪により混濁することがある。

ヒトの血漿に浮遊した場合、本剤は、交差適合試験用血漿（セグメントチューブ）を付属する。

2 製法

2.1 原材料

次のいずれかを用いる。

(1) 人全血液 2.1.2

(2) 血液成分採血で採取した多血小板血漿又は濃厚血小板血漿

2.2 処理

遠心その他適当な操作により、血小板を血漿又は適当な血小板保存液に浮遊する。

2.3 交差適合試験用血漿（セグメントチューブ）

血漿の一部を密閉したものを交差適合試験用血漿（セグメントチューブ）とする。

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 外観試験

外部から肉眼的に観察するとき、溶血による著しい着色その他の異常を認めてはならない。

3.2 血小板数の試験

血小板数を血球計算盤又は自動血球計数器を用いて試験するとき、血小板総数は単位数 $\times 0.2 \times 10^{11}$ 個以上でなければならない。

3.3 赤血球数及び白血球数の試験

赤血球数及び白血球数を血球計算盤又は自動血球計数器を用いて試験するとき、過度の赤血球及び白血球を認めない。

3.4 無菌試験

人全血液 3.2.2を準用する。

4 貯法及び有効期間

貯法は、20～24℃で振とうしながら貯蔵する。

有効期間は、承認された期間とする。

5 その他

5.1 表示事項

1. 採血年月日

2. ABO血液型の別及びD（Rh o）抗原の陽性又は陰性の別

3. 外観上異常を認めた場合は使用しない旨

4. 通則44に規定する輸血用器具を使用しなければならない旨

5.2 交差適合試験用血漿（セグメントチューブ）の表示事項

1. 人血小板濃厚液の製造番号は、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. 血液保存液の名称は、添付文書への記載等をもって代えることができる.

[目次へ戻る](#)

加熱人血漿たん白

1 本質及び性状

本剤は、ヒト血漿たん白質中のアルブミン及び一部のグロブリンを変質させないように加熱したものを含む黄色ないし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

アルブミン及びその他の血漿たん白質を変質させることのない適当な方法によって原血漿を分画し、アルブミン画分を集めてこれを原画分とする。

2.3 最終バルク及び小分

原画分に適当な安定剤、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。最終バルク工程又は分注後直ちに $60.0 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ で10時間以上加温する。この際、アルブミン濃度が $4.4\text{w}/\text{v}\%$ 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、 $6.4 \sim 7.4$ でなければならない。

3.2 カリウム含量試験

一般試験法のカリウム定量法を準用して試験するとき、1mL中に0.1mg以下でなければならない。

3.3 ナトリウム含量試験

一般試験法のナトリウム定量法を準用して試験するとき、1mL中に3.7mg以下でなければならない。

3.4 塩素含量試験

一般試験法の塩素定量法を準用して試験する。

3.5 ヘム含量試験

一般試験法のヘム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。ただし、検体を注射用水で薄め、アルブミン濃度が $1\text{w}/\text{v}\%$ になるようにしたものを試料とする。

3.6 アルブミン含量試験

一般試験法のたん白窒素定量法を準用して試験し、たん白質含量を測定する。また、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、アルブミンは総たん白質の80%以上であり、かつ、免疫グロブリンG画分は、総たん白質の1%を著しく超えてはならない。更に、アルブミン含量は表示量の90~110%でなければならない。

3.7 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、アルブミン部に著明な沈降線を生じなければならない。かつ、異常な沈降線を生じてはならない。

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、適合しなければならない。

3.9 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、発熱試験の投与量は、動物の体重1kgにつき10mLとする。エンドトキシン試験法によるときは $0.2\text{EU}/\text{mL}$ 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、発熱試験を適用する。

4 貯法及び有効期間

貯法は室温とする.

有効期間は, 2 年とする.

5 そ の 他

5. 1 表示事項

1. 1 mL 中のアルブミン量

2. 1 mL 中のナトリウム量

3. 1 mL 中の塩素量

[目次へ戻る](#)

人血清アルブミン

1 本質及び性状

本剤は、ヒトのアルブミンを含む緑黄色から黄色ないし黄褐色の澄明な液剤である。

2 製 法

2. 1 原 血 漿^{しょう}

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^{しょう}漿分画製剤総則(6)及び(7)を準用する。

2. 2 原 画 分

アルブミン及びその他の血^{しょう}漿たん白質を変質させることのない適当な方法によって原血^{しょう}漿を分画し、アルブミン画分を集めてこれを原画分とする。

2. 3 最終バルク及び小分

原画分に適当な安定剤、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。最終バルク工程又は分注後直ちに $60.0 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ で10時間以上加温する。この際、アルブミン濃度が $5\text{ w/v}\%$ あるいは $20\sim 25\text{ w/v}\%$ 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、 $6.4\sim 7.4$ でなければならない。

3. 2 ナトリウム含量試験

一般試験法のナトリウム定量法を準用して試験するとき、1 mL 中に 3.7 mg 以下でなければならない。

3. 3 塩素含量試験

一般試験法の塩素定量法を準用して試験する。

3. 4 ヘム含量試験

一般試験法のヘム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。ただし、検体を注射用水で薄め、アルブミン濃度が $1\text{ w/v}\%$ になるようにしたものを試料とする。

3. 5 アルブミン含量試験

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こと又はアガロースゲル電気泳動法により試験することにより、総たん白質に対するアルブミンの割合を測定する。

また、一般試験法のたん白窒素定量法を準用して試験することにより、たん白質量を測定する、又は日本薬局方のたん白質定量法の方法7(窒素測定法)の操作法Bを準用して試験することにより求めた総窒素量から、適当な支持体を用いてクロマトグラフ法により求めた添加剤由来の窒素量を除くことにより、たん白質量を算出する。

本試験の結果として示される総たん白質に対するアルブミンの割合は96%以上であり、かつ、その含量は表示量の90～110%でなければならない。

3. 6 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、アルブミン部に著明な沈降線を生じなければならない。かつ、異常な沈降線を生じてはならない。

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 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、有効成分20%未満を含有する製剤に発熱試験法を適用するときは、投与量は動物の体重1 kgにつき、10 mL とし、エンドトキシン

試験法によるときは 0.2EU/mL 以下でなければならない。有効成分 20%以上を含有する製剤に発熱試験法を適用するときは、投与量は動物の体重 1 kg につき、3 mL とし、エンドトキシン試験法によるときは 0.6EU/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。

4 貯法及び有効期間

貯法は室温とする。

有効期間は、2 年とする。

5 そ の 他

5. 1 表示事項

1. 1 mL 中のアルブミン量
2. 1 mL 中のナトリウム量
3. 1 mL 中の塩素量

[目次へ戻る](#)

乾燥人フィブリノゲン

1 本質及び性状

本剤は、ヒト血漿^{しょう}中のフィブリノゲンを含む乾燥製剤である。溶液を加えるとき、ほとんど無色でわずかに混濁した液剤となる。

2 製 法

2. 1 原 血 漿^{しょう}

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^{しょう}分画製剤総則（6）及び（7）を準用する。

2. 2 原 画 分

フィブリノゲンを変質させることのない適当な方法によって原血漿^{しょう}を分画し、フィブリノゲン画分を集めてこれを原画分とする。

2. 3 最終バルク及び小分

原画分を適当な液に溶かし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

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 溶解性試験

本剤を添付された溶剤で溶解するとき、37℃で30分以内に溶解し、肉眼的にほとんど沈殿を認めない。また、溶解したものは、15～20℃に2時間置くと、ゲル化又は沈殿物を認めてはならない。

3. 3 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、6.0～7.3 でなければならない。

3. 4 凝固性たん白質含量及び純度試験

一般試験法のたん白窒素定量法を準用して検体1 mL中の総たん白質量及び凝固性たん白質量を測定する。ただし、凝固性たん白質の測定においては、検体にp H6.6～7.4、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。また、たん白質量の計算においては、6.25を6.0とする。

総たん白質量の50%以上が凝固性たん白質でなければならない。また、検体1 mL中の凝固性たん白質含量は、10mg以上であり、かつ、表示量の80～125%でなければならない。

3. 5 クエン酸ナトリウム含量試験

一般試験法のクエン酸ナトリウム定量法を準用して試験するとき、クエン酸ナトリウムの含量は、凝固性たん白質1 gにつき700mg以下でなければならない。

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 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、5 mLとする。エンドトキシン試験法によるときは0.2EU/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

検体に適当な緩衝液を加えて凝固性たん白質濃度が1w/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

有効期間は、3 年とする。

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 溶剤の添付

添付する溶剤は、注射用水とする。

[目次へ戻る](#)

乾燥濃縮人プロトロンビン複合体

1 本質及び性状

本剤は、ヒト血漿^{しょう}中のプロトロンビン複合体を含む乾燥濃縮製剤であり、人血液凝固第IX因子のほか人血液凝固第II因子、人血液凝固第VII因子、人血液凝固第X因子、プロテインC及びプロテインSを含む。溶剤を加えるとき、無色ないし淡黄色のほとんど澄明な液剤となる。

2 製法

2. 1 原血漿^{しょう}

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^{しょう}分画製剤総則(6)及び(7)を準用する。

2. 2 原画分

血液凝固因子及びその他の血漿^{しょう}たん白質を変質させることのない適当な方法によって原血漿^{しょう}を処理し、プロトロンビン複合体を含む画分を集めてこれを原画分とする。

2. 3 最終バルク及び小分

原画分を適当な液に溶かし、最終バルクを作り、分注し、凍結乾燥する。

3 小分製品の試験

3. 1 含湿度試験

以下のいずれかの方法で試験するとき、含湿度は2.0%以下でなければならない。

- 1) 検体10～30mgの適当量を正確に採り、直接滴定フラスコ中に加える、又は検体50～100mgの適当量を正確にバイアルに採り、このバイアルをオープンで150℃に加熱し、検体から放出された水分をキャリアーガスとともに滴定フラスコ中に導入することにより調製した試料について、適格性が確認された機器及び適当な溶液を用いて、日本薬局方一般試験法の水分測定法の電量滴定法を準用して試験し、検体中の水分量を測定する。当該水分量を用いて、一般試験法の含湿度測定法の2水分定量法に示す式により検体の含湿度を算出する。
- 2) 一般試験法の含湿度測定法を準用して試験し、検体の含湿度を算出する。
- 3) 日本薬局方の近赤外吸収スペクトル測定法を準用して試験し、検体の含湿度を測定する。

3. 2 pH試験

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

3. 3 たん白質含量試験

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

3. 4 活性化凝固因子試験

人血液凝固第IX因子が検体1mL中に20国際単位となるよう、必要に応じて臭化ヘキサジメトリン等によりヘパリンを中和する適当な緩衝液を用いて希釈する。検体の10倍希釈溶液及び100倍希釈溶液を適当な緩衝液を正確に加えて作製する。これらの希釈検体と対照として希釈に用いた緩衝液のそれぞれ一定量を正確に採り、同量の人血漿^{しょう}と混和する。適切に希釈したリン脂質溶液を一定量正確に加えて穏やかに振り混ぜる。これらの溶液を37℃で加温し、0.025mol/L塩化カルシウム試液を一定量正確に加え、凝固時間を測定する。凝固時間の測定は、適格性が確認された機器を用いる。検体の10倍希釈溶液及び100倍希釈溶液の凝固時間は150秒以上でなければならない。ただし、対照の凝固時間が200秒未満となった場合、試験は不成立となる。

3. 5 無菌試験

一般試験法の無菌試験法を準用して試験するとき、適合しなければならない。

3. 6 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3.0 mL（血液凝固第IX因子として50国際単位以上）とする。エンドトキシン試験法によるときは1.25EU/mL未満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. 7 力価試験

本剤の力価は以下の力価試験に適合しなければならない。

3. 7. 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て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む適当な緩衝液を加え、それぞれ正確に希釈系列を作製し、検体希釈液及び標準希釈液とする。検体希釈液又は標準希釈液、血液凝固第II因子欠乏ヒト血漿^{しょう}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. 7. 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^{しょう}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. 7. 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^{しょう}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. 7. 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^{しょう}及び血漿組織^{しょう}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. 7. 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. 8 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。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

有効期間は、承認された期間とする。

5 その他

5. 1 表示事項

1. 1 バイアル中の乾燥濃縮人プロトロンビン複合体の含量
2. 溶解後すぐに使用しなければならない旨

5. 2 溶剤の添付

添付する溶剤は、注射用水とする。

[目次へ戻る](#)

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^{しょう}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 製法

2.1 原血漿^{しょう}

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^{しょう}分画製剤総則（6）及び（7）を準用する。

2.2 原画分

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^{しょう}を処理し、第Ⅷ因子を含む画分を集めてこれを原画分とする。

2.3 最終バルク及び小分

原画分を適当な液に溶かし、最終バルクを作り、分注、凍結乾燥する。

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、6.5～8.0でなければならない。

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 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 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。

3.7 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^{しょう}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

有効期間は、2年とする。

5 そ の 他

5. 1 表示事項

1. 溶解後 1 mL 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。

[目次へ戻る](#)

乾燥人血液凝固第IX因子複合体

1 本質及び性状

本剤は、ヒト血^{しょう}漿中の血液凝固第IX因子複合体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ほとんど澄明な液剤となる。

2 製 法

2. 1 原 血^{しょう} 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^{しょう}漿分画製剤総則（6）及び（7）を準用する。

2. 2 原 画 分

血液凝固因子及びその他の血^{しょう}漿たん白質を変質させることのない適当な方法によって原血^{しょう}漿を処理し、血液凝固第IX因子複合体を含む画分を集めてこれを原画分とする。

2. 3 最終バルク及び小分

原画分を適当な液に溶かし、最終バルクを作り、分注、凍結乾燥する。

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、6.4～7.4でなければならない。

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 mL中に50mg以下でなければならない。

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の開始時間とし、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 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 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、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. 7 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^{しょう}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1 mL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

有効期間は、2年とする。

5 その他

5.1 表示事項

1. 溶解後1mL中の血液凝固第IX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。

[目次へ戻る](#)

乾燥濃縮人血液凝固第IX因子

1 本質及び性状

本剤は、ヒト血漿^{しょう}中の血液凝固第IX因子（以下「第IX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ほとんど澄明な液剤となる。

2 製法

2.1 原血漿^{しょう}

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^{しょう}分画製剤総則（6）及び（7）を準用する。

2.2 原画分

第IX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^{しょう}を処理し、第IX因子を含む画分を集めてこれを原画分とする。

2.3 最終バルク及び小分

原画分に適当な安定剤、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

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、6.4～7.4でなければならない。

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 mL中に50mg以下でなければならない。

3.4 活性化凝固因子否定試験

乾燥人血液凝固第IX因子複合体3.4を準用する。

3.5 無菌試験

一般試験法の無菌試験法を準用して試験するとき、適合しなければならない。

3.6 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、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。

3.7 力価試験

乾燥人血液凝固第IX因子複合体3.7を準用する。

3.8 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^{しょう}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^{しょう}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^{しょう}を血液凝固第VII因子を欠く血漿^{しょう}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^{しょう}を血液凝固第X因子を欠く血漿^{しょう}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^{しょう}の0.01

倍以下でなければならない。

4 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. 溶解後1mL中の第IX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。

[目次へ戻る](#)

乾燥濃縮人血液凝固第Ⅹ因子加活性化第Ⅶ因子

1 本質及び性状

本剤は、ヒト血漿中の血液凝固第Ⅹ因子及び活性化したヒト血漿中の血液凝固第Ⅶ因子を含む乾燥製剤である。溶剤を加えると、無色又は淡黄色で澄明又はわずかに白濁した液剤となる。

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

血液凝固第Ⅹ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分画し、血液凝固第Ⅹ因子を含む画分を集めてこれを血液凝固第Ⅹ因子原画分とする。

血液凝固第Ⅶ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分画し、血液凝固第Ⅶ因子を含む画分を集める。血液凝固第Ⅶ因子は活性化処理を行い、これを活性化血液凝固第Ⅶ因子原画分とする。

2. 3 最終バルク及び小分

血液凝固第Ⅹ因子原画分と活性化血液凝固第Ⅶ因子原画分に、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。

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、2.0%以下でなければならない。

3. 2 pH試験

一般試験法のpH測定法を準用して試験するとき、5.4～5.9でなければならない。

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。

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、1.0EU/mL以下でなければならない。

3. 5 力価試験

3. 5. 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1mL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. 5. 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. 6 F VII a / F X 含量試験

活性化血液凝固第 VII 因子参照品，血液凝固第 X 因子参照品，アルブミン溶液及びアンチトロンビン III 溶液の混合溶液を希釈し，標準希釈液とする．標準希釈液及び検体をブチル基結合シリカゲルを充填したカラムを用いて液体クロマトグラフ法で試験するとき，標準希釈液及び検体のピーク面積から求める検体の活性化血液凝固第 VII 因子及び血液凝固第 X 因子の含量は，それぞれ 0.5～0.7 mg / mL 及び 5～7 mg / mL でなければならない，かつ，その比は，1 : 8.5～1 : 11.5 でなければならない．

4 有効期間

有効期間は，承認された期間とする．

5 そ の 他

5. 1 表示事項

溶解後 1 mL中の活性化血液凝固第 VII 因子の含量

溶解後 1 mL中の血液凝固第 X 因子の含量

5. 2 溶剤の添付

添付する溶剤は，注射用水とする．

[目次へ戻る](#)

人免疫グロブリン

1 本質及び性状

本剤は、ヒトの血清グロブリン中の免疫グロブリンGを含む無色ないし黄褐色の澄明な液剤である。

2 製 法

2. 1 原 血 漿^{しょう}

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^{しょう}分画製剤総則(6)及び(7)を準用する。

2. 2 原 画 分

抗体を変質させることのない適当な処理法によって原血漿^{しょう}を分画し、免疫グロブリンG画分を集めてこれを原画分とする。

2. 3 最終バルク及び小分

原画分に適当な安定剤、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、免疫グロブリンGの濃度が10w/v%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

保存剤を使用しない場合は、3. 2を除く。

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 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 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、総たん白質の90%以上がヒト正常免疫グロブリンGの易動度を示すものでなければならない。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1mL中の免疫グロブリン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、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ない。かつ、明らかに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 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、1.0mLとする。エンドトキシン試験法によるときは2.5EU/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. 7 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、人免疫グロブリンG150mgにつき5単位以上を含まなければならない。

4 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. 1 mL 中の免疫グロブリンGの含量
2. 1 mL 中の麻しん抗体含量
3. 静脈内に注射してはならない旨
4. 保存剤を使用している場合は、その名称及び含量

[目次へ戻る](#)

乾燥イオン交換樹脂処理人免疫グロブリン

1 本質及び性状

本剤は、イオン交換樹脂で処理したヒトの免疫グロブリンG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、イオン交換樹脂処理を行い、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、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 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 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ない。かつ、明らかに異常な沈降線を生じてはならない。

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 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、10 mLとする。エンドトキシン試験法によるときは0.5 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. 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、人免疫グロブリンG150mg につき5単位以上を含まなければならない。

4 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1mL中の人免疫グロブリン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。

[目次へ戻る](#)

乾燥スルホ化人免疫グロブリン

1 本質及び性状

本剤は、スルホ化したヒトの免疫グロブリンGを含む乾燥製剤である。溶剤を加えるとき、微黄色の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がスルホ化されるような適当なスルホ化剤を用いて、正常免疫グロブリンGと同じ易動度を示す成分含量が5%以下になるようにスルホ化処理を行い、処理後スルホ化剤を除去し、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、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、スルホ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 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 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1mL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 抗補体性否定試験

一般試験法の抗補体性否定試験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 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、10mLとする。エンドトキシン試験法によるときは0.5EU/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. 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、スルホ化人免疫グロブリンG150mg につき5単位以上を含まなければならない。

4 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1mL中のスルホ化人免疫グロブリン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。

[目次へ戻る](#)

pH 4 処理酸性人免疫グロブリン

1 本質及び性状

本剤は、pH 4 で処理したヒトの免疫グロブリンGを含む無色ないし淡黄色の澄明な又はわずかに白濁した液剤である。

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、pH 4 の条件下で透析及び限外ろ過の操作を行い、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、分注する。この際、免疫グロブリンGの濃度が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、承認された判定基準に適合しなければならない。なお、必要に応じて検体を生理食塩液で適切に希釈する。

3. 2 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こと又はアガロースゲル電気泳動法により試験することにより、総たん白質に対するヒト正常免疫グロブリンGの割合を測定する。

また、一般試験法のたん白窒素定量法を準用して試験することにより、たん白質量を測定する、又は日本薬局方のたん白質定量法の方法7（窒素測定法）の操作法Bを準用して試験することにより求めた総窒素量から、適当な支持体を用いてクロマトグラフ法により求めた添加剤由来の窒素量を除くことにより、たん白質量を算出する。

本試験の結果として示される総たん白質に対するヒト正常免疫グロブリンGの割合は98%以上であり、かつ、検体1mL中の含量は、表示量の90~110%でなければならない。

3. 3 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. 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ない、かつ、明らかに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 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、免疫グロブリンG0.5gに相当する量とする。エンドトキシン試験法によるときは0.69EU/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. 7 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、人免疫グロブリンG150mgにつき5単位以上を含まなければならない。

4 有効期間

有効期間は、承認された期間とする。

5 そ の 他

5. 1 表示事項

1 mL 中の人免疫グロブリンGの含量

[目次へ戻る](#)

pH 4 処理酸性人免疫グロブリン（皮下注射）

1 本質及び性状

本剤は、pH 4 で処理したヒトの免疫グロブリンGを含む無色から淡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、pH 4 処理、限外ろ過及び透析ろ過等の必要な操作を行い、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、分注する。この際、免疫グロブリンGの濃度が10～20w/v%になるようにする。

3 小分製品の試験

3. 1 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こと又はアガロースゲル電気泳動法若しくはキャピラリー電気泳動法により試験することにより、総たん白質に対するヒト正常免疫グロブリンGの割合を測定する。

また、一般試験法のたん白窒素定量法を準用して試験することにより、たん白質量を測定する、又は日本薬局方のたん白質定量法の方法7（窒素測定法）の操作法Bを準用して試験することにより求めた総窒素量から、適当な支持体を用いてクロマトグラフ法により求めた添加剤由来の窒素量を除くことにより、たん白質量を算出する。

本試験の結果として示される総たん白質に対するヒト正常免疫グロブリンGの割合は98%以上であり、かつ、検体1mL中の含量は、表示量の90～110%でなければならない。

3. 2 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重合物否定試験又はその他のサイズ排除クロマトグラフィーにより試験する。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. 3 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ない、かつ、明らかに異常な沈降線を生じてはならない。

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、適合しなければならない。

3. 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、2.5EU/mL以下でなければならない。

3. 6 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、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 その他

4. 1 表示事項

1 mL 中の人免疫グロブリンGの含量

[目次へ戻る](#)

乾燥pH4処理人免疫グロブリン

1 本質及び性状

本剤は、pH4で処理したヒトの免疫グロブリンGを含む乾燥製剤である。溶剤を加えるとき、無色の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、pH4で極微量のペプシンと共に処理を行った後、中性とし、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、免疫グロブリンGが5w/v%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、6.2～7.0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。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1mL中の免疫グロブリンG含量は、表示量の90～110%でなければならない。

3.4 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 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 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、10mLとする。エンドトキシン試験法によるときは0.5EU/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. 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、人免疫グロブリンG150mg につき5単位以上を含まなければならない。

4 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 表示事項

溶解後1mL 中の人免疫グロブリンGの含量

5. 2 溶剤の添付

添付する溶剤は、生理食塩液とする。

[目次へ戻る](#)

乾燥ペプシ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のペプシン処理分屑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原血漿を分画し、免疫グロブリンG画分を集め、免疫グロブリンGの単量体以上のグロブリンが総たん白質量の10%以下となるような方法でペプシン処理を行い、ペプシン処理分屑を集めてこれを原画分とする。

2. 3 最終バルク及び小分

原画分に適当な安定剤、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、免疫グロブリンGのペプシン処理分屑が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、6.4～7.4 でなければならない。

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%以上含まなければならない。また、一般試験法のたん白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分屑に特有の位置に著明な沈降線を生じなければならない。かつ、明らかに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

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 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、10 mL とする。エンドトキシン試験法によるときは0.5 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 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、ペプシン処理人免疫グロブリンG 100 mg につき5 単位以上を含まなければならない。

4 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 1 mL 中のペプシン処理人免疫グロブリン G 分層の含量

5. 2 溶剤の添付

添付する溶剤は、注射用水とする。

[目次へ戻る](#)

ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン

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を含む無色ないし淡黄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、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を作り、分注する。この際、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、3.9~4.4でなければならない。

3. 2 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 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. 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り試験するとき、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 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 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、10mLとする。エンドトキシン試験法によるときは0.5EU/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. 7 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、人免疫グロブリンG150mgにつき5単位以上を含まなければならない。

4 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 中の人免疫グロブリンGの含量

[目次へ戻る](#)

乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン

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、又はポリエチレングリコールで処理を行った後、ヒドロキシエチルスターチ等で処理を行い、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、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 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1mL中のポリエチレングリコール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 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 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、10mLとする。エンドトキシン試験法によるときは0.5EU/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. 9 麻しん抗体価試験

ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン3．7を準用する．

4 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．

[目次へ戻る](#)

抗HBs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中の「抗HBs抗体」を含む無色ないし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。ただし、HBs抗原の検出されない抗HBs抗体陽性の健康なヒトを供血者として選ぶ。

2. 2 原 画 分

抗体を変質させることのない適当な方法によって原血漿を分画し、免疫グロブリンG画分を集めて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、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

保存剤を使用しない場合は、3. 2を除く。

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 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 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、総たん白質の90%以上がヒト正常免疫グロブリンGの易動度を示すものでなければならない。

3. 4 同定試験

人免疫グロブリン3. 4を準用する。

3. 5 無菌試験

一般試験法の無菌試験法を準用して試験するとき、適合しなければならない。

3. 6 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、1.0mLとする。エンドトキシン試験法によるときは2.5EU/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. 7 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

有効期間は、2年とする。

5 そ の 他

5. 1 表示事項

1. 1mL中の抗HBs抗体価

2. 静脈内に注射してはならない旨
3. HBs抗原陽性者に注射してはならない旨
4. 保存剤を使用している場合は、その名称及び含量

[目次へ戻る](#)

乾燥抗HBs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中の「抗HBs抗体」を含む乾燥製剤である。溶剤を加えるとき、無色ないし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 血 漿^{しょう}

抗HBs人免疫グロブリン2. 1を準用する。

2. 2 原 画 分

抗HBs人免疫グロブリン2. 2を準用する。

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、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 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、総たん白質の90%以上がヒト正常免疫グロブリンGの易動度を示すものでなければならない。

3. 4 同定試験

人免疫グロブリン3. 4を準用する。

3. 5 無菌試験

一般試験法の無菌試験法を準用して試験するとき、適合しなければならない。

3. 6 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. 7 力価試験

抗HBs人免疫グロブリン3. 7を準用する。

4 有効期間

有効期間は、5年とする。

5 そ の 他

5. 1 表示事項

1. 溶解後1 mL中の抗HBs抗体価
2. 静脈内に注射してはならない旨
3. HBs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。

[目次へ戻る](#)

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」を含む無色ないし淡黄色の澄明な液剤である。

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^{しょう}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。

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、5.0～6.0でなければならない。

3.2 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。

3.3 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。

3.4 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。

3.5 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 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。

3.7 力価試験

抗HBs人免疫グロブリン3.7を準用する。

4 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. 1mL中の抗HBs抗体価

2. HBs抗原陽性者（肝移植施行患者を除く。）に注射してはならない旨

[目次へ戻る](#)

抗D（Rh_o）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中の「抗D（Rh_o）抗体」を含む無色ないし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。ただしD（Rh_o）因子に対する抗体を有するヒトを供血者として選ぶ。

2. 2 原 画 分

抗体を変質させることのない適当な方法によって原血漿を分画し、免疫グロブリンG画分を集めて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、抗D（Rh_o）抗体価が2000倍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

保存剤を使用しない場合は、3. 2を除く。

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、6.4～7.6でなければならない。

3. 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. 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、総たん白質の90％以上がヒト正常免疫グロブリンGの易動度を示すものでなければならない。

3. 4 同定試験

人免疫グロブリン3. 4を準用する。

3. 5 無菌試験

一般試験法の無菌試験法を準用して試験するとき、適合しなければならない。

3. 6 発熱試験

一般試験法の発熱試験法を準用して試験するとき、適合しなければならない。

ただし、投与量は動物の体重1kgにつき1.0mLとする。

3. 7 力価試験

一般試験法抗D抗体価測定法を準用し試験するとき、抗D（Rh_o）抗体価は2000倍以上であり、かつ、表示量以上でなければならない。

4 有効期間

有効期間は、6箇月とする。

5 そ の 他

5. 1 表示事項

1. 抗D（Rh_o）抗体価

2. 新生児に投与してはならない旨

3. D（R h o）因子で未感作のR h 陰性の婦人にのみ分娩後 72 時間以内に投与する旨
4. 静脈内に注射してはならない旨
5. 保存剤を使用している場合は、その名称及び含量

[目次へ戻る](#)

乾燥抗D（Rh o）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中の「抗D（Rh o）抗体」を含む乾燥製剤である。溶剤を加えるとき、わずかに白濁した液剤となる。

2 製 法

2. 1 原 血 漿

抗D（Rh o）人免疫グロブリン2. 1を準用する。

2. 2 原 画 分

抗体を変質させることのない適当な方法によって原血漿^{しょう}を分画し、免疫グロブリンG画分を集めてこれを原画分とする。

2. 3 最終バルク及び小分

原画分に適当な安定剤、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、抗D（Rh o）抗体価が1000倍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、6.4～7.6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、総たん白質の90%以上がヒト正常免疫グロブリンGの易動度を示すものでなければならない。

3. 4 同定試験

人免疫グロブリン3. 4を準用する。

3. 5 無菌試験

一般試験法の無菌試験法を準用して試験するとき、適合しなければならない。

3. 6 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、1.0mLとする。エンドトキシン試験法によるときは2.5EU/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. 7 力価試験

抗D（Rh o）人免疫グロブリン3. 7を準用し、表示に従って溶解するとき抗D（Rh o）抗体価は1000倍以上であり、かつ表示量以上でなければならない。

4 有効期間

有効期間は、3年とする。

5 そ の 他

5. 1 表示事項

1. 溶解後の抗D（Rh o）抗体価

2. 新生児に投与してはならない旨

3. D（Rh o）因子で未感作のRh陰性の女性に対し、分娩後、流産後、人工妊娠中絶後、異所性妊娠後、妊娠中の検査・

処置後若しくは腹部打撲後 72 時間以内又は妊娠 28 週前後に投与する旨

4. 静脈内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.

[目次へ戻る](#)

抗破傷風人免疫グロブリン

1 本質及び性状

本剤は、ヒトの免疫グロブリンG中の「破傷風抗毒素」を含む無色ないし淡黄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。ただし、破傷風トキシイドの追加免疫を受けた健康なヒトを供血者として選ぶ。

2. 2 原 画 分

抗体を変質させることのない適当な方法によって原血漿を分画し、免疫グロブリンG画分を集めて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、1 mL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 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 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又はアガロースゲル電気泳動試験法により試験するとき、総たん白質の90%以上がヒト正常免疫グロブリンGの易動度を示すものでなければならない。

3. 3 同定試験

人免疫グロブリン3.4を準用する。

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、適合しなければならない。

3. 5 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. 6 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125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 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. 1 mL中の破傷風抗毒素量

2. 静脈内に注射してはならない旨

[目次へ戻る](#)

乾燥抗破傷風人免疫グロブリン

1 本質及び性状

本剤は、ヒトの免疫グロブリンG中の「破傷風抗毒素」を含む乾燥製剤である。溶剤を加えるとき、わずかに白濁した液剤となる。

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

抗体を変質させることのない適当な方法によって原血漿^{しょう}を分画し、免疫グロブリンG画分を集めてこれを原画分とする。

2. 3 最終バルク及び小分

原画分に適当な安定剤、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50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試験法を準用して試験するとき、総たん白質の90%以上がヒト正常免疫グロブリンGの易動度を示すものでなければならない。

3. 4 同定試験

人免疫グロブリン3. 4を準用する。

3. 5 無菌試験

一般試験法の無菌試験法を準用して試験するとき、適合しなければならない。

3. 6 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. 7 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 有効期間

有効期間は、5年とする。

5 そ の 他

5. 1 表示事項

1. 溶解後1 mL中の破傷風抗毒素量
2. 静脈内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。

[目次へ戻る](#)

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」を含む無色ないし淡黄色の澄明な液剤である。

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 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、5.0～6.0でなければならない。

3. 2 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%以上でなければならない。

3. 3 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. 4 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. 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 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. 7 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 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 中の破傷風抗毒素価

[目次へ戻る](#)

乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ

1 本質及び性状

本剤は、ヒトの血^{しょう}漿中のアンチトロンビンⅢ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白濁した液剤となる。

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^{しょう}漿分画製剤総則（6）及び（7）を準用する。

2. 2 原 画 分

アンチトロンビンⅢを変質させることのない適当な方法によって原血^{しょう}漿を分画し、アンチトロンビンⅢ画分を集めてこれを原画分とする。

2. 3 最終バルク及び小分

原画分に適当な安定剤、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

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、6.5～8.0でなければならない。

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、50国際単位当たり20mg以下でなければならない。

3. 4 同定試験

抗ヒトアンチトロンビンⅢ動物免疫血清を用いて免疫電気泳動法により試験するとき、ヒトアンチトロンビンⅢに特有な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 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. 7 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±0.5℃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リンナトリウム存在下で実施する。試験の成績から検体1mL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

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 中のアンチトロンビンⅢの含量

5. 2 溶剤の添付

添付する溶剤は、注射用水とする。

[目次へ戻る](#)

乾燥濃縮人 α_1 -プロテイナーゼインヒビター

1 本質及び性状

本剤は、ヒト血漿^{しょう}中の α_1 -プロテイナーゼインヒビターを含む乾燥製剤である。溶剤を加えるとき、無色から微黄色、微緑色若しくは微褐色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液剤となる。

2 製法

2.1 原血漿^{しょう}

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^{しょう}分画製剤総則(6)及び(7)を準用する。

2.2 原画分

α_1 -プロテイナーゼインヒビターを変質させることのない適当な方法によって原血漿^{しょう}を分画し、 α_1 -プロテイナーゼインヒビター画分を集めてこれを原画分とする。

2.3 最終バルク及び小分

原画分に適当な緩衝剤、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

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、6.6～7.4でなければならない。

3.3 たん白質含量試験

ビウレット法又はこれと同等の方法で試験するとき、1mL中に40mg以上でなければならない。

3.4 同定試験

適当な方法により試験するとき、 α_1 -プロテイナーゼインヒビター活性が確認されなければならない。

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 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、4.0EU/mL以下でなければならない。

3.7 力価試験

検体及び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適当な緩衝液を加え、それぞれ希釈系列を作製し、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及びエラスターゼ溶液のそれぞれ一定量を採って混和し、室温で一定時間反応させる。さらに、適当な発色基質液を加えて室温で一定時間反応させた後、反応停止液を加え、適格性が確認された機器にて波長405nmにおける検体希釈液及び標準希釈液の吸光度を測定する。

試験の成績から検体1mL中の α_1 -プロテイナーゼインヒビター活性を求めるとき、表示量の80%以上でなければならない。

4 有効期間

有効期間は、承認された期間とする。

5 その他

5.1 表示事項

1 バイアル中の α_1 -プロテイナーゼインヒビターの含量

5.2 溶剤の添付

添付する溶剤は，注射用水とする．

[目次へ戻る](#)

乾燥濃縮人プロテインC

1 本質及び性状

本剤は、ヒトのプロテインCを含む乾燥製剤である。溶剤を加えるとき、無色ないし微黄色の澄明又はわずかに混濁した液剤となる。

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

プロテインCを変質させることの無い適当な方法によって原血漿^{しょう}を分画し、プロテインCを含む画分を集めてこれを原画分とする。

2. 3 最終バルク及び小分

原画分に適当な安定剤、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

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、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 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、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 3 同定試験

適当な方法により試験するとき、プロテインC活性が確認されなければならない。

3. 4 トロンビン否定試験

トロンビン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適当な緩衝液を加え希釈系列を正確に作製し、標準希釈液とする。標準希釈液及び検体のそれぞれ一定量に、塩化カルシウム含有フィブリノゲン試液を加える。反応にはガラス試験管を用いる。混合した反応液を37℃の恒温槽中に静置し、これを測定の開始時間とし、以後約15分ごとに凝固の有無を目視で観察し、凝固に要する時間を凝固時間として決定する。標準希釈液及び検体の凝固時間を比較することにより検体のトロンビン活性を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 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 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、承認された判定基準に適合しなければならない。

3. 7 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値付けされた標準物質に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。検体希釈液及び標準希釈液のそれぞれ一定量に、プロテインC活性化試液を加えて混和する。この液を37℃で一定時間加温した後、あらかじめ37℃に加温した適当な基質溶液を加え、波長405nmにおける吸光度を測定する。試験の成績から検体のプロテインC活性を求めるとき、承認された判定基準に適合しなければならない。

4 その他

4. 1 表示事項

1 バイアル中の人プロテインCの含量

4. 2 溶剤の添付

添付する溶剤は、注射用水とする。

[目次へ戻る](#)

乾燥濃縮人活性化プロテインC

1 本質及び性状

本剤は、活性化したヒトのプロテインC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な液剤となる。

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

プロテインCを変質させることのない適当な方法によって原血漿を分画し、プロテインCを含む画分を集める。この画分について、適当な活性化剤を用いてプロテインCの活性化処理を行い、処理後活性化剤を除去し、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

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、6.7～7.3でなければならない。

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エルに希釈用緩衝液100μL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20μLずつ添加し、静置した後、ウエル内容物を除去し、洗浄する。抗ヒトプロテインC標識抗体150μLを各ウエルに添加し、静置した後、ウエル内容物を除去し、洗浄する。発色基質液150μLを各ウエルに添加し、遮光して室温で30分間静置する。反応停止液50μLを各ウエルに添加後、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20μL、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、これを測定の開始時間とし、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 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 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. 7 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、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^{しょう}漿、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

有効期間は、3年とする。

5 そ の 他

5. 1 表示事項

溶解後1mL中の活性化プロテインCの含量

5. 2 溶剤の添付

添付する溶剤は、注射用水とする。

[目次へ戻る](#)

人ハプトグロビン

1 本質及び性状

本剤は、ヒトの血清ハプトグロビンを含む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

ヘモグロビン結合能をなるべく低下させることなく、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、ハプトグロビン画分を集め、必要ならば適当な安定剤を加え、 $60.0 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ で10時間以上加熱処理し、これを原画分とする。

2. 3 最終バルク及び小分

原画分に適当な液を加えて、最終バルクを作り、分注する。

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、 $6.0 \sim 7.5$ でなければならない。

3. 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、1mL中に50mg以下でなければならない。

3. 3 同定試験

抗ヒト・ハプトグロビン動物免疫血清を用いて二元免疫拡散法により試験するとき、人ハプトグロビンによる1本の沈降線を生じなければならない。

3. 4 ヘモグロビン含量試験

シアンメトヘモグロビン標準液をvan Kampen 反応液で正確に薄めて0.025w/v%のシアンメトヘモグロビン標準希釈液を作る(以下「標準希釈液」という.)。検体の4倍希釈液及び標準希釈液のそれぞれ1mLを正確に採り、それぞれにvan Kampen 反応液4mLを加えて常温に5分間放置した後、分光光度計を用い、波長540nmにおける吸光度を測定する。

検体の4倍希釈液の吸光度は標準希釈液の吸光度以下でなければならない。

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 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、5.0mLとする。エンドトキシン試験法によるときは1.0EU/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. 7 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ル等の適当な支持体を用いて電気泳動を行った後、 α -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単位とするとき、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

有効期間は、2年とする。

5 表示事項

1 mL 中のハプトグロビン量

[目次へ戻る](#)

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1 mL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1 mLを正確に採る。これに1 mol/L水酸化ナトリウム0.2 mL又は1 mol/L硝酸0.2 mLを加えて溶解する。なお、1 mol/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。0.1 w/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。

[目次へ戻る](#)

異常毒性否定試験法

異常毒性否定試験法は、別に規定する場合を除き、以下の方法によって行う。

1 動物

体重300～400 gのモルモットを用いる。動物は、使用前5日間以上観察して、異常を示さず、かつその体重が順調に推移したものでなければならない。

2 検体の量

検体の量は、別に規定する場合を除き、動物1匹当たり5 mLとする。

3 操作

統計処理に必要な匹数の動物を用い、検体を1回腹腔内に接種し、7日間以上観察する。原則として、生理食塩液等を接種した動物を同数コントロール群としておくが、統計学的に十分な同種製剤の接種動物母集団がある場合には、この母集団を利用することもできる。

4 判定

観察期間中、いずれの動物も異常を示さないとき、この試験に適合とする。異常には、体重減少が含まれる。接種動物の体重減少が、観察期間中、コントロール群と比較して、 $P=0.01$ のレベルにおいて、統計学的に有意の差を認めてはならない。同種製剤接種動物母集団をコントロールとして利用する場合には、この母集団と比較して、 $P=0.01$ のレベルにおいて、統計学的に有意の差を認めてはならない。統計学的に有意の体重減少が認められたときには再試験する。再試験の繰り返しは2回までとし、2回目の再試験で有意に体重減少を認めた場合には病理所見を考慮して判定するものとする。ただし、製剤の有効成分の特性として接種動物の体重減少がコントロール群以下になる製剤は、この限りではない。

なお、医薬品各条に定める一定の回数の試験で異常が認められないことが確認された場合は、以後の製品については、本試験を省くことができる。

[目次へ戻る](#)

塩素定量法

塩素定量法は、検体中の塩素イオンを銀イオンと反応させ、その反応に要したイオンの量を電気量又は容量から求めることにより、塩素含量を定量する方法である。次の1 電量滴定法又は2 容量滴定法により試験を行う。

適否の判定は、各条の規定による。

1 電量滴定法

操作法

塩化ナトリウムを用いて適当な濃度の塩素標準液を作る。この塩素標準液の一定量を適当な電解質液中に採り、電解用銀電極と銀イオン検知電極を備えた電量滴定装置を校正する。

次に検体の適当量を適当な電解質液中に採り、校正した電量滴定装置を用いて検体中の塩素イオンに対応する銀イオン生成のために消費した電気量より塩素含量を求める。

2 容量滴定法

操作法

検体の適当量を正確に採り、硝酸・酢酸試液を加え、0.01mol/L 硝酸銀液で滴定する。（日本薬局方一般試験法滴定終点検出法の電位差滴定法を準用する。）

0.01mol/L 硝酸銀液 1 mL = 0.35453mgCl

[目次へ戻る](#)

エンドトキシン試験法

エンドトキシン試験法は、グラム陰性菌由来のエンドトキシンがカブトガニ（*Limulus polyphemus* 又は *Tachypleus tridentatus* 等）の血球抽出成分を活性化する反応に基づき、エンドトキシンを検出する方法である。エンドトキシン試験法は、別に規定する場合を除き、次の方法によって行う。

適否の判定は、各条の規定による。

1 試験法

日本薬局方一般試験法エンドトキシン試験法を準用する。

エンドトキシン標準品は、日本薬局方標準エンドトキシン又はそれと同等の参照エンドトキシンを用いる。

ただし、試験にはエンドトキシン特異試薬を用い、検体及びエンドトキシン標準品の希釈は、高精度測定に適した条件を採用しなければならない。また、反応干渉因子試験は、生物学的製剤の個々の特性を考慮して評価することとし、その結果、必要により検体に前処理を加えることができる。

2 判定

希釈検体液のエンドトキシン量は、平行線定量法など適切な方法を用い、標準品に対する相対値として求め、医薬品各条に定める単位表記として表す。検体中のエンドトキシン量を求めるとき、医薬品各条に規定するエンドトキシン規格値を超えてはならない。

[目次へ戻る](#)

カリウム定量法

カリウム定量法は、検体のカリウム含量を炎光光度法又は原子吸光光度法により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

検体の適当量を採り、必要ならば水又は適当な希釈液で希釈し、炎光光度計を用いて波長 766nm における輝度又は原子吸光光度計を用いて波長 766nm における吸光度を測定する。

カリウム標準原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。この標準希釈液の輝度又は吸光度を試料と同様にして測定し、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カリウム含量を求める。

[目次へ戻る](#)

含湿度測定法

含湿度測定法は、別に規定する場合を除き、次の 1 乾燥減量測定法又は 2 水分定量法によって行う。

適否の判定は、別に規定する場合を除き、いずれかの方法によることができる。ただし、その結果について疑いのある場合は、1 乾燥減量測定法により判定を行うものとする。

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 0.6kPa 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。

$$\text{含湿度 (\%)} = \frac{\text{乾燥によって減少した質量 (mg)}}{\text{検体の採取質量 (mg)}} \times 100$$

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。

$$\text{含湿度 (\%)} = \frac{\text{採取した検体の水分量 (mg)}}{\text{検体の採取質量 (mg)}} \times 100$$

[目次へ戻る](#)

クエン酸定量法

クエン酸定量法は、検体中のクエン酸を中和するにたる水酸化ナトリウムの量からその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

検体の適当量を正確に採り、必要ならば水を加え、フェノールフタレイン試液を指示薬として 0.1mol/L 水酸化ナトリウム液で滴定する。なお滴定操作は指示薬を用いずに日本薬局方一般試験法滴定終点検出法の電位差滴定法を準用して行ってもよい。

検体のクエン酸含量は、次の式によって求める。

$$\text{クエン酸（一水和物）含量（w/v \%）} = \frac{A \times f \times 0.7005}{B}$$

A : 0.1mol/L 水酸化ナトリウム液の量 (mL)

f : 0.1mol/L 水酸化ナトリウム液のファクター

B : 検体の採取量 (mL)

ただし、リン酸二水素ナトリウム（二水和物）を含む検体のクエン酸含量は、次の式によって求める。

$$\text{クエン酸（一水和物）含量（w/v \%）} = \frac{A \times f \times 0.7005}{B} - C \times 0.4490$$

A : 0.1mol/L 水酸化ナトリウム液の量 (mL)

f : 0.1mol/L 水酸化ナトリウム液のファクター

B : 検体の採取量 (mL)

C : リン酸二水素ナトリウム定量法によって求めた検体のリン酸二水素ナトリウム（二水和物）含量 (w/v %)

[目次へ戻る](#)

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 2.0 g 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 20.0 g 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 1 mm 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。

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

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 液体クロマトグラフ法

検体の適当量を正確に採り、たん白質を含む検体は必要ならば適当な方法で除たん白し、適当な内標準溶液の一定量を正確に加え、必要ならば適当量の水を加えて試料溶液とする。別にクエン酸の適当量を精密に採り、試料溶液と同様に操作し、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液の一定量を採り、日本薬局方一般試験法の液体クロマトグラフ法を準用して次の条件で試験を行い、試料溶液の内標準物質に対するクエン酸のピーク面積の比 Q_T 及び標準溶液の内標準物質に対するクエン酸のピーク面積の比 Q_S を求め、次の式によって検体の総クエン酸含量を求める。

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

A：クエン酸（一水和物）の採取量（g）

B：検体の採取量（mL）

操作条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：210nm 付近の適当な波長）

カラム：クエン酸及び内標準物質のピークが完全に分離する適当なカラムを用いる。

カラム温度、移動相及び流量：用いるカラムを考慮して適当な条件を選ぶ。

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％）

[目次へ戻る](#)

結核菌培養否定試験法

結核菌培養否定試験法は、検体中に結核菌が存在しないことを試験する方法である。

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 接種量

培地1本当たりの接種は、0.2mLとする。また別に規定する場合を除き、1％小川培地10本以上を用いる。

3 培養及び観察

別に規定する場合を除き、培養は37.5±0.5℃で6週間以上行う。

4 判 定

以上の試験の結果、結核菌の発育を認めないときは、この試験に適合とする。

[目次へ戻る](#)

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。

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。

[目次へ戻る](#)

抗HBs 抗体価測定法

抗HBs 抗体価測定法は、検体中の抗HBs 抗体量を免疫測定法により測定する方法である。

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又は標準希釈液及び適当な標識物質で標識されたHBs 抗原液を適当量加える。一定時間反応させ、HBs 抗原・HBs 抗体・標識HBs 抗原免疫複合体を生成させた後、標識物質又は基質分解物の量より検体希釈液及び標準希釈液中の抗HBs 抗体価を定量的に検出し、検体の抗HBs 抗体価を求める。

[目次へ戻る](#)

抗D 抗体価測定法

抗D 抗体価測定法は、検体中の抗D 抗体量を間接クームス試験法により測定する方法である。

適否の判定は、各条の規定による。

操作法

内径 7～8 mm の試験管 18 本を 6 本ずつ 3 列に並べ、検体を生理食塩液で 500～16000 倍に 2 倍段階希釈した検体希釈液 0.1mL 及び試験対照として生理食塩液 0.1mL をそれぞれ試験管に採る。これに約 3 vol% O 型 D (Rh o) 抗原陽性赤血球浮遊液 0.1mL をそれぞれ加えて穏やかに振り混ぜた後、時々振り混ぜながら 37℃ で 30 分間加温する。

生理食塩液で赤血球を3回以上よく洗浄した後、クームス血清2滴を加え、十分に振り混ぜ190 gで1～2分間遠心する。試験管を軽く振り、検体希釈液の赤血球凝集の有無を生理食塩液（陰性対照）の赤血球凝集像と比較して肉眼で観察する。凝集を示す検体の最高希釈倍数を抗D抗体価とする。

[目次へ戻る](#)

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1 mL あたり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 5×10^8 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。

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。

[目次へ戻る](#)

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

[目次へ戻る](#)

セルロースアセテート膜電気泳動試験法

セルロースアセテート膜電気泳動試験法は、電場内におけるたん白質の易動度の違いを利用して、検体中のたん白質成分の分析及び定量を行う方法である。

適否の判定は、各条の規定による。

操作法

検体を適当な濃度のジエチルバルビツール酸ナトリウム緩衝液（pH8.6）を用いて、たん白質濃度が約5%となるように溶解又は希釈したものを試料とし、上記の緩衝液で平衡化した電気泳動用セルロースアセテート膜を支持体として電気泳動を行う。電気泳動後の膜をボンソー3R染色液で染色し、デンストメーターを用いてたん白質成分の分析及び定量を行う。

[目次へ戻る](#)

染色試験法

操作法

検体約10mLを採り、先細遠心試験管に入れ、約2000gで30分間遠心する。

沈殿又は底部を採り、スライドガラスに塗り広げ乾燥し火炎固定した後、別に規定する場合を除き、グラム法により染色して標本を作る。これを約1000倍に拡大して鏡検する。

判定

各条医薬品の本質において定めてある含有細菌以外のものを認めないとき、この試験に適合とする。

[目次へ戻る](#)

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1mL（たん白質含量の少ないものは1mL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5w/v%になるように加え、水浴中で15分間加熱する。冷後、1400g以上で20分間以上遠心分離する。沈殿に5w/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 2.5 mL 及び希フオリン試液 0.5 mL 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 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 750 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たん白質量を求め、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て補正に用いる。

[目次へ戻る](#)

たん白窒素定量法

たん白窒素定量法は、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に含まれる窒素量を測定し、たん白質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

検体は、必要があれば薄め、その適当量を正確に採り、遠心沈殿管に入れ、50 w / v % トリクロロ酢酸溶液をトリクロロ酢酸濃度が 4.5 w / v % 以上になるように加え、次いで 100℃で 15 分間加熱した後、常温に冷却する。ただし、医薬品各条のうち抗毒素、治療血清及び血液製剤については、100℃で 15 分間の加熱を省き、代わりに適当な温度で 15 分間保温するものとする。その後、1400 g 以上で 10 分間遠心分離する。沈殿に 5 w / v % トリクロロ酢酸溶液の適当量を加えて振り混ぜ、再び遠心分離する。その沈殿物の窒素量をマイクロケルダール法等の適当な方法により測定する。

たん白質量の計算

試験によって得られたたん白窒素量をたん白質量に換算するときは、次式による。

たん白窒素 (N) 1 mg = たん白質 6.25 mg

[目次へ戻る](#)

チメロサル定量法

チメロサル定量法は、別に規定する場合を除き、次の 1 チメロサル化学定量法、2 還元気化原子吸光法又は 3 加熱気化アマルガム原子吸光法によって行う。

適否の判定は、各条の規定による。

1 チメロサル化学定量法

チメロサル化学定量法は、検体中のチメロサルがジチゾンと反応し、480 nm に吸光の極大を持つ化合物を生成することを利用して、その吸光度からチメロサル含量を測定する方法である。

操作法

0.02 w / v % チメロサ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。試料及び標準希釈液のそれぞれ 0.5 mL を正確に採り、水 4.5 mL を加える。次に希硫酸 5 mL を加え、更にジチゾン試液 10 mL を正確に加え、5 分間振り混ぜる。静置して、四塩化炭素層 5 mL を採る。ただし、四塩化炭素層が分離しない場合は 1400 g 以上で 10 分間遠心分離した後、四塩化炭素層を採る。これに水 10 mL を加えて振り混ぜた後、静置し、水層を捨てる。次に 9 mol / L アンモニア試液 10 mL を加えて振り混ぜた後、静置し、水層を捨てる。このアンモニア洗浄操作を 3 回繰り返した後、水 10 mL を加えて振り混ぜ、水層を捨てる。

四塩化炭素層を採り、ろ紙でろ過したものについて、別に水について検体と同様に操作して得た液を対照として、波長 480nm 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チメロサル含量を求める。

2 還元気化原子吸光法

下記の測定法又はそれに準ずる方法とする。

還元気化原子吸光法は、検体を過マンガン酸カリウムで前処理後、塩化すず溶液で水銀を還元し、この溶液に通気して発生する水銀蒸気による原子吸光度を波長 253.7nm で測定し、水銀を定量する方法である。

操作法

0.02w/v %チメロサ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ルの量を求める。

3 加熱気化アマルガム原子吸光法

下記の測定法又はそれに準ずる方法とする。

加熱気化アマルガム原子吸光法は検体を 700～1000℃付近で加熱ガス化し、触媒で水銀に変換した後、金アマルガムとして捕集し、これを加熱することにより発生する水銀蒸気の原子吸光度を波長 253.7nm で測定し、水銀を定量する方法である。

操作法

0.02w/v %チメロサ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。

長さ約 80mm、幅約 15mm の燃焼ポートに 1mmφ 程度のアルミナ粒を 1/4 容量充てんし、標準希釈液又は試料を正確に 0.1mL 滴加する。これに更にアルミナを 1/4 容量充てんする。最後に添加剤（水酸化カルシウムと炭酸ナトリウムの混合物、容量比 1 : 1）を 1/2 容量充てんする。加熱条件を 350℃で 4 分間、更に 700℃で 6 分間にし、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ル含量を求める。

[目次へ戻る](#)

糖定量法

糖定量法は、次の 1 吸光光度法又は 2 液体クロマトグラフ法によって行う。

適否の判定は、各条の規定による。

1 吸光光度法

本法は、検体中に含まれる糖（乳糖又はブドウ糖）を還元糖の形とし、これをアントロンと反応させ、波長 620nm における吸光度から還元糖の量として糖含量を定量する方法である。

操作法

0.01w/v %ブドウ糖標準液又は 0.01w/v %乳糖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のそれぞれ 1 mL を正確に採り、それぞれにアントロン硫酸試液 10mL を正確に加えてよく振り混ぜ、100℃で 15 分間加熱し、氷水中で急冷し、次いで 30～60 分間常温に放置した後、分光光度計を用い、波長 620nm 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還元糖含量を求め、検体中の糖（乳糖又はブドウ糖）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。

2 液体クロマトグラフ法

本法は、検体中に含まれる糖（乳糖又はブドウ糖）を液体クロマトグラフ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、たん白質を含む検体は必要ならば適当な方法で除たん白し、適当な内標準溶液の一定量を正確に加え、必要ならば適当量の水を加えて試料溶液とする。別に糖（乳糖又はブドウ糖）の適当量を精密に採り、試料溶液と同様に操作し、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液の一定量を採り、日本薬局方一般試験法の液体クロマトグラフ法を準用して次の条件で試験を行い、試料溶液の内標準物質に対する糖（乳糖又はブドウ糖）のピーク面積の比 Q_T 及び標準溶液の内標準物質に対する糖（乳糖又はブドウ糖）のピーク面積の比 Q_S を求める。

検体の糖（乳糖又はブドウ糖）含量は次の式によって求める。

$$\text{糖（乳糖又はブドウ糖）含量（w/v \%）} = A \times \frac{Q_T}{Q_S} \times \frac{100}{B}$$

A：糖（乳糖又はブドウ糖）の採取量（g）

B：検体の採取量（mL）

操作条件

検出器：示差屈折計

カラム：乳糖又はブドウ糖及び内標準物質のピークが完全に分離する適当なカラムを用いる。

カラム温度、移動相及び流量：用いるカラムを考慮して適当な条件を選ぶ。

[目次へ戻る](#)

ナトリウム定量法

ナトリウム定量法は、検体のナトリウム含量を、炎光光度法又は原子吸光光度法により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

検体の適当量を採り、必要ならば水又は適当な希釈液で希釈し、炎光光度計を用いて波長 589nm における輝度又は原子吸光光度計を用いて波長 589nm における吸光度を測定する。

ナトリウム標準原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。この標準希釈液の輝度又は吸光度を試料と同様にして測定し、標準希釈液の測定結果より得られる検量線からナトリウム含量を求める。

[目次へ戻る](#)

熱安定性試験法

熱安定性試験法は、検体中のたん白質の安定性を加温処理を行うことにより試験する方法である。

操作法

検体 2 mL を内径 12mm、長さ 75mm の有栓試験管に入れて 57℃で 4 時間加温した後、直ちに、肉眼で観察する。

判定

加温後、検体のゲル化を認めてはならない。

[目次へ戻る](#)

破傷風抗毒素価測定法

破傷風抗毒素価測定法は、別に規定する場合を除き、検体中の破傷風抗毒素価を、毒素中和反応を利用して測定する方法である。

適否の判定は、各条の規定による。

操作法

検体、標準抗破傷風人免疫グロブリン又は標準破傷風抗毒素及び破傷風試験毒素を用いる。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 (pH 7.0) による。

標準抗破傷風人免疫グロブリン又は標準破傷風抗毒素を希釈して、0.2mL 中に 0.1 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。ただし、検体の抗毒素価が比較的定常化している場合は 0.09, 0.10 及び 0.11 単位を含む 3 段階希釈が使用できる。また、検体を同様な間隔で段階的に薄めた液（以下「被検希釈」という。）を作る。更に、破傷風試験毒素を希釈して、0.2mL 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 時間放置する。23～29 日齢のマウス 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 0.4mL を大腿^{たい}内側皮下に注射する。マウスの状態は 5 日間観察する。

試験の成績を統計学的に処理して、検体の抗毒素価を求める。

[目次へ戻る](#)

発熱試験法

発熱試験法は、検体をウサギの静脈内に注射して、動物の体温上昇度を測定する方法である。

1 動物

体重 1.5kg 以上のウサギを用いる。試験に用いたウサギを再び用いるには、3 日間以上を経過しなければならない。ただし、発熱試験陽性と判定された検体に用いた動物及び以前に試験品と共通な抗原物質を含む検体の注射を受けたことのある動物を用いてはならない。

動物は、試験前少なくとも 2 日間及び試験中は 20～27℃でなるべく恒温恒湿に保った室に置く。

2 装置

体温の測定は、0.1℃まで測定できる測温装置を用いる。

注射筒及び注射針は、あらかじめ 250℃で 30 分以上加熱したものを用いる。また、プラスチック製注射筒等を用いる場合は、発熱物質の汚染のないこと及び本法に対する干渉のないことが確認されたものを用いる。

3 操 作

(1) 検体の量

別に規定する場合を除き、動物の体重 1 kg につき、検体 3.0mL とする。

(2) 方法

動物は、使用の数時間前から試験の終わるまで、飼料を与えない。動物を固定する場合は、できるだけ拘束の度が過ぎないようにする。

体温の測定は、測温装置の測温部分を 60～90mm の範囲内で一定の深さに直腸に挿入し、必要な時間置いた後行う。

検体の注射前に動物の体温を測定して、これを対照体温とする。対照体温が 39.8℃を超えるときは、その動物を試験から除外する。対照体温の測定後およそ 15 分以内に、あらかじめ約 37℃に温めた検体を耳静脈内に注射する。通常、注射後 3 時間、少なくとも 1 時間ごとに体温を測定する。この測定値と対照体温との差を求め、これを差体温とする。差体温の最大値をその試験動物の発熱反応とする。ただし、差体温が負の値のときは、発熱反応を 0 とする。

4 判 定

まず、3 匹の動物を用いて試験を行う。3 匹の発熱反応の和が 1.3℃以下の場合は、発熱試験陰性、また 2.5℃以上の場合は、発熱試験陽性とする。その中間又は発熱反応が異常と認められた場合は次表に従って試験を繰り返し、発熱反応の和が、(A) 値の場合は陰性、(B) 値の場合は陽性とする。試験は 3 回を限度とする。発熱試験が陰性のとき、この試験に適合とする。

試験回数	累積動物数	(A)	(B)
1	3	1.3℃以下	2.5℃以上
2	6	3.0℃以下	4.2℃以上
3	9	5.0℃未満	5.0℃以上

[目次へ戻る](#)

pH 測定法

日本薬局方一般試験法 pH 測定法を準用する。

適否の判定は、各条の規定による。

[目次へ戻る](#)

フェノール定量法

フェノール定量法は、検体のフェノール含量を *p*-ニトロアニリン及び亜硝酸と反応して示す発色度によって定量する方法である。

操作法

検体 1 mL を正確に採り、水を加えて正確に 50mL とし、これを試料とする。検体が抗毒素類の場合は、その 1 mL を正確に採り、水約 10mL を加え、これに 5 w/v % トリクロロ酢酸溶液約 10mL を加え、更に水を加えて正確に 50mL とする。これを常温で 30 分間放置した後、ろ紙でろ過したものを試料とする。

0.5 w/v % フェノール標準液 1 mL を正確に採り、水を加えて正確に 50mL とする。試料及び希釈した標準液それぞれ 1 mL を正確に採り、水約 30mL を加える。50 w/v % 酢酸ナトリウム溶液 1 mL を加え、更に *p*-ニトロアニリン・亜硝酸ナトリ

ウム混合試液 1 mL を加えて振り混ぜる。これに炭酸ナトリウム試液 2 mL を加え、水を加えて正確に 50 mL とし、振り混ぜて常温で 10 分間放置した後、分光光度計を用い、波長 480 nm における吸光度を測定する。

試料及び標準液の示す吸光度から検体中のフェノール含量を求める。

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。

判 定

医薬品各条において別に規定する場合を除き、0.45～0.55 w / v % であるとき、この試験に適合とする。

[目次へ戻る](#)

ヘム定量法

ヘム定量法は、検体のヘム含量を波長 403 nm における吸光度から定量する方法である。

操作法

適当な分光光度計を用い、波長 403 nm、光路長 10 mm における試料の吸光度を測定する。

判 定

吸光度が 0.25 以下であるとき、この試験に適合とする。

[目次へ戻る](#)

ヘモグロビン定量法

ヘモグロビン定量法は、検体中のヘモグロビンを van Kampen 反応液（p H7.2）との反応により生じるシアンメトヘモグロビンの発色度によって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

検体又は必要あれば水で希釈した試料 0.02 mL を採り、van Kampen 反応液（p H7.2）5 mL を加えて約 25℃ に 5 分間放置した後、この液を採り、分光光度計を用いて波長 540 nm における吸光度を測定する。

また、シアンメトヘモグロビン標準液を水で正確に薄めて適当な数段階の希釈を作る。この段階希釈の波長 540 nm における吸光度を測定し、検量線を作り、検体の測定値を挿入して検体のヘモグロビン含量を求める。

[目次へ戻る](#)

ホルムアルデヒド定量法

ホルムアルデヒド定量法は、検体中のホルムアルデヒドを、微酸性下でのアセチルアセトン及びアンモニアとの反応により生じる 3,5 - ジアセチル - 1,4 - ジヒドロルチジンの発色度によって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

0.04 w / 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。

[目次へ戻る](#)

マイコプラズマ否定試験法

別に規定する場合を除き、検体中に次の試験によって検出できるマイコプラズマが存在しないことを試験する方法である。実施工程は、各条の規定による。ウイルス浮遊液を検体とする場合、生ウイルスワクチンはろ過前に、不活化ウイルスワクチンは、ろ過前かつ不活化前に検体を採取する。

検体の採集後 24 時間以内に試験するときは、検体を 2～8℃に、それ以降に試験するときは、検体を－60℃以下に保存する。通常、培養法による試験を実施し、指標細胞を用いた核染色法又は核酸増幅法を併用しても良い。

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 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 マイコプラズマ発育阻止活性の試験及び除去

マイコプラズマ否定試験を実施する前に検体がマイコプラズマ発育阻止活性を持つかどうかを試験する。この試験は、同一製法の製剤の場合、バッチごとに行う必要はない。試験用菌株としては、*Acholeplasma laidlawii* を用いる。ただし、検体のマイコプラズマ発育阻止活性に対して *Acholeplasma laidlawii* よりも感受性の高いマイコプラズマ株が知られている場合には、その株を用いる。試験用菌株として、*Acholeplasma laidlawii* 又は他のブドウ糖分解マイコプラズマを用いる場合には、マイコプラズマ否定試験用液体培地Ⅰ、アルギニン分解マイコプラズマを用いる場合には、マイコプラズマ否定試験用液体培地Ⅱに 4. 2 に定めた量の検体を加え、試験用マイコプラズマを約 100CFU 加え、35～37℃で 7 日間培養する。培地の色調変化を観察し、マイコプラズマの発育が見られない場合、又は検体を加えない対照培地に比べ、発育が遅延した場合は、マイコプラズマ発育阻止活性があるものとする。

この場合、阻害物質を除いて継代する、4. 2 の規定にかかわらず培地の量を増やすなどの適切な方法により発育阻止因子を中和あるいは除去する。

なお、マイコプラズマ発育阻止活性の強い検体については、後述のメンブランフィルターを使用する方法を用いることができる。

これらの除去法を用いた後、発育阻止活性の試験を再度行い、その除去法が有効かつ適切であることを確認する。

4 培養試験法及び観察

3 の試験によって、マイコプラズマ発育阻止活性が見られない検体には、4. 1 の直接塗抹培養法及び 4. 2 の増菌培養

法を適用する。マイコプラズマ発育阻止活性の強い検体は、4. 3のメンブランフィルターを使用する方法を適用する。この場合、4. 1直接塗抹培養法及び4. 2増菌培養法は、実施する必要はない。

4. 1 直接塗抹培養法

平板培地1枚当たり検体0.2mLを接種する。1検体当たり平板培地10枚以上を用いる。検体を接種した後、表面を乾燥し、35～37℃において5～10vol%の炭酸ガスを含む空気又は窒素ガスで、適切な湿度のもと培養する。

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 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(pH7.2)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 観察

液体培地の培養期間中は、培地の色調変化を観察する。それぞれの平板培地を14日間以上培養し、7日目及び培養最終日に集落の形成の有無を観察する。疑わしい集落を認めた場合は、ディーネス染色液で染色して鏡検する。

6 判定

以上の試験において、マイコプラズマの増殖を認めないときは、この試験に適合とする。

B 指標細胞を用いた核染色法

検体を指標細胞に接種して培養し、核酸を蛍光色素で染色して顕微鏡観察するとき、指標細胞の核以外に、マイコプラズマの核酸が見えるかを調べることによって、検体中のマイコプラズマの有無を試験する方法である。

ウイルス浮遊液に指標細胞への細胞変成作用がある場合には、ウイルスを中和する。中和のために添加したものも含め、被験検体がマイコプラズマ発育阻止活性を持つかどうかをあらかじめ試験する。

1 試験操作法の妥当性についての検討

本試験に先立ち、指標細胞とマイコプラズマ試験用菌株を用いて試験操作法の妥当性を検討する。指標細胞は、試験に使用する前は、抗菌物質非存在下で培養する。指標細胞として用いる細胞(Vero細胞又はマイコプラズマの検出感度が同等以上であることが評価された細胞)に、試験用菌株として *Mycoplasma hyorhinis* (ATCC 29052, ATCC 17981 又は同等の種または株) 及び *Mycoplasma orale* (ATCC 23714 又は同等の種または株) の100CFU以下の菌量を接種する。細胞を以下の試験方法で培養するとき、両方の菌株が検出されれば、指標細胞として適している。

2 試験方法

2. 1 カバーク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 1×10^4 細胞/mLで接種し、5vol%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 デイッシュにメタノール/酢酸 (100) 混液 (3 : 1) を入れてカバーガラスを固定後、液を除き完全に風乾する。カバーガラスは、次に核酸の蛍光染色液 (bisbenzamide 等) で染色し、蒸留水で洗浄し、風乾後、スライドガラスに封入し、蛍光顕微鏡下で 400～600 倍又はそれ以上の倍率で核形態を観察する。

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。

[目次へ戻る](#)

麻しん抗体価測定法

麻しん抗体価測定法は、次の 1 中和試験法、2 赤血球凝集抑制試験法、3 受身赤血球凝集試験法又は 4 酵素免疫測定法によって行う。

適否の判定は、各条の規定による。

1 中和試験法

検体及び標準抗麻しん血清又は標準抗麻しん血清に対し値付けされた標準物質を適当な培地又は緩衝液で段階希釈し、それぞれ数種類の検体希釈液及び標準抗麻しん血清希釈液を作製する。適当量の麻しんウイルスを含む麻しんウイルス液と各検体希釈液、又は標準抗麻しん血清希釈液を等量で混合し、適当な温度で一定の時間、中和する。混合液を麻しんウイルスに対して感受性のある細胞に接種し、PFU, FFU, 又は CCID₅₀ 等でウイルス量を測定する。試験の成績を統計学的に処理して、検体及び標準抗麻しん血清の中和抗体価（50%の感染阻止を示す希釈倍数）を求め、検体の麻しん抗体価を次式により求める。

$$\text{検体の麻しん抗体価} = \text{標準抗麻しん血清の表示力価} \times \frac{\text{検体の中和抗体価}}{\text{標準抗麻しん血清の中和抗体価}}$$

2 赤血球凝集抑制試験法

検体及び標準抗麻しん血清又は標準抗麻しん血清に対し値付けされた標準物質それぞれ 0.1mL を採り、0.067mol/L リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液（pH7.2）0.3mL 及びカオリン試液 0.4mL を加え、時々振り混ぜながら常温で 20 分間放置した後、760g で 10 分間遠心分離する。上澄液に 50vol% ミドリザル赤血球浮遊液 0.1mL を加え、時々振り混ぜながら常温で 1 時間放置した後、760g で 10 分間遠心分離し、その上澄液を 8 倍希釈検体及び 8 倍希釈標準とする。

8 倍希釈検体を 0.1w/v% アルブミン 0.01w/v% ゼラチン加 0.067mol/L リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液（pH7.2）で更に 5, 7, 40 及び 56 倍に希釈して検体希釈液を作る。また、8 倍希釈標準を 0.1w/v% アルブミン 0.01w/v% ゼラチン加リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液（pH7.2）で更に 5 及び 7 倍に希釈して標準希釈液を作る。

検体希釈液及び標準希釈液 25μL ずつをマイクロプレートに採り、それぞれ 2 倍段階希釈し、これに 4 単位麻しん抗原液を 25μL 加えて振り混ぜ、常温で 1 時間放置した後、0.5vol% ミドリザル赤血球浮遊液 50μL を加えて振り混ぜ 37℃ で 2 時間静置し、凝集の有無を肉眼で観察する。

凝集が抑制された検体及び標準抗麻しん血清の最高希釈倍数を HI 価とし、検体の麻しん抗体価を次式により求める。

$$\text{検体の麻しん抗体価} = \text{標準抗麻しん血清の表示力価} \times \frac{\text{検体の HI 価}}{\text{標準抗麻しん血清の HI 価}}$$

3 受身赤血球凝集試験法（以下「PHA 法」という。）

検体及び標準抗麻しん血清又は標準抗麻しん血清に対し値付けされた標準物質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。

$$\text{検体の麻しん抗体価} = \text{標準抗麻しん血清の表示力価} \times \frac{\text{検体の PHA 価}}{\text{標準抗麻しん血清の PHA 価}}$$

4 酵素免疫測定法（以下「EIA 法」という。）

検体及び標準抗麻しん血清又は標準抗麻しん血清に対し値付けされた標準物質を適当な緩衝液を用いて希釈し、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麻しん抗原がコーティングされた担体に検体希釈液及び標準希釈液を一定量加え、一定時間反応させた後、ヒト IgG に対する酵素標識抗体を加える。更に適当な基質液を加え反応させた後、基質の吸光度を測定する。標準希釈液の吸光度から標準物質の検量線を作成し、検体の抗麻しん抗体値を求める。

[目次へ戻る](#)

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 ¹	
		メンブランフィルター法	直接法注 ²
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。

[目次へ戻る](#)

免疫グロブリンG重合物否定試験法

免疫グロブリンG重合物否定試験は、シリカゲルベース等の適当な固定相でつく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物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 μ m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 $\pm$ 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。

リン酸二水素ナトリウム定量法

リン酸二水素ナトリウム定量法は、検体中に含まれるリン酸二水素ナトリウムを硫酸酸性の下でモリブデン酸と結合させ、生成したリンモリブデン酸を還元剤で還元し、生ずるモリブデンブルー（青色）を比色することによって、リン酸二水素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。

操作法

検体5mLを正確に採り、水を加えて全量を正確に100mLにし、これを試料とする。試料5mLを25mLのメスフラスコに正確に採り、0.5mol/L硫酸試液10mL、2.5w/v%モリブデン酸アンモニウム溶液2.0mL及び1-アミノ-2-ナフトール-4-スルホン酸試液1.0mLを順次振り混ぜながら加えた後、水を加えて正確に25mLとし、20~25℃で15分間放置する。その後5分の間に分光光度計を用いて波長760nmにおける吸光度を測定する。

同時にリン酸標準液5mLを正確に採り、試料と同様に吸光度を測定する。

別に対照として、水について同様の操作を行い吸光度を測定し補正に用いる。

補正して得られた試料の吸光度をT、リン酸標準液の吸光度をS及びリン酸標準液中のリン酸二水素カリウムの濃度をCとする。

検体のリン酸二水素ナトリウム含量は、次の式によって求める。

$$\text{リン酸二水素ナトリウム二水和物 (mg/mL)} = 22.93 \times C \times \frac{T}{S}$$

[目次へ戻る](#)

B 標準品, 参照品, 試験毒素及び単位

国内標準品及び国内参照品は, 各条医薬品の力価あるいは毒性等の測定 of 尺度として用いる特定の製品であって, 測定される各条医薬品の規定には必ずしも適合しない. それぞれの国内標準品について定められた量が示す特定の生物活性を, その生物活性の 1 単位とする. 国内参照品には通常単位を定めない.

国際標準品及び国際参照品は, 世界保健機関によって採択せられた特定の製品であって, それぞれの国際標準品について定められた生物活性の単位は, 国際単位である. 国際標準品及び国際参照品は, 国内標準品及び国内参照品の力価又は毒性等の決定の尺度として用いられる.

国内標準品の力価に単位が示されている場合は, その単位として国際単位を用いる. ただし, 国際単位が設定されていない国内標準品に単位が示されている場合は, その単位は国内単位を用いる.

1 国際標準品及び国際参照品

1. 1 抗原

国際標準インフルエンザHA抗原 (一元放射免疫拡散試験用)

本剤は, 特定の株の不活化インフルエンザHA抗原をそれぞれ特定の濃度を含む乾燥製剤である.

1. 2 抗体

国際参照抗インフルエンザHA抗血清

本剤は, 特定の株の不活化インフルエンザHA抗原に対するウサギ, モルモット又はヒツジ抗血清である.

2 国内標準品及び国内参照品

2. 1 抗原

標準インフルエンザワクチン (CCA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CCA単位を含む.

参照インフルエンザワクチン (卵中和試験用)

本剤は, 特定の株の不活化インフルエンザウイルスをそれぞれ特定の濃度を含む液剤である.

マウス白血球数減少試験用参照インフルエンザワクチン

本剤は, 精製不活化インフルエンザウイルスをそれぞれ特定の濃度を含む乾燥製剤である.

参照インフルエンザHAワクチン (卵中和試験用)

本剤は, 特定の株の不活化インフルエンザHAウイルスをそれぞれ特定の濃度を含む液剤である.

参照不活化A型肝炎ワクチン

本剤は, 不活化A型肝炎ウイルス抗原の特定量を含む乾燥製剤である.

本剤は, 注射用水で溶解後, 生理食塩水で 1 mL あたり 1 参照単位になるように希釈して試験に用いる.

参照HBs抗原液 (純度試験用)

本剤は, 精製HBs抗原を特定の濃度を含む液剤である.

標準不活化狂犬病ワクチン

本剤は, 特定の株の不活化狂犬病ウイルスの特定量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. 本剤を試験に用いるときは, 適当な溶剤で溶解する.

標準ジフテリアトキソイド

本剤は, 『ジフテリアトキソイド』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, 0.02w/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) で溶解する.

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。

参照ジフテリアトキソイド（混合ワクチン用）

本剤は、『ジフテリアトキソイド』と不活化した百日せき菌体成分及び破傷風トキソイド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。

標準精製ツベルクリン

本剤は、精製ツベルクリン（P P D）の乾燥製剤であって、その 1 mg 中に 50000 国際単位を含む。本剤を溶解するには、別に定める溶剤を用い、溶解後直ちに標準品として使用する。

参照痘そうワクチン（参照痘苗）

本剤は、1 管中に表示された数のポック形成単位の生ワクチニアウイルスを含む乾燥製剤である。本剤は、別に定める溶剤で溶解して、直ちに参照品として使用する。

参照細胞培養痘そうワクチン（L C 16m 8 株）

本剤は、1 管中に表示された数のポック形成単位及びブランク形成単位の生ワクチニアウイルス（L C 16m 8 株）を含む乾燥製剤である。本剤は、別に定める溶剤で溶解して、直ちに参照品として使用する。

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。

標準破傷風トキソイド

本剤は、『破傷風トキソイド』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、0.02 w / v %ゼラチン加 0.017 mol / L リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液（p H 7.0）で溶解する。

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。

参照破傷風トキソイド（混合ワクチン用）

本剤は、『破傷風トキソイド』と不活化した百日せき菌体成分及びジフテリアトキソイド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。

参照沈降 B 型肝炎ワクチン（力価試験用）

本剤は、不活化処理後にアルミニウム塩を加え不溶性とした H B s 抗原を特定の濃度を含む液剤である。本剤は 1 mL あたり 1 参照単位になるように生理食塩液で希釈して試験に用いる。

標準百日せきワクチン

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 管中に表示された単位を含む。本剤を試験に用いるときは、別に定める溶剤を用いて溶解する。

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。

参照不活化ポリオワクチン（セービン株）

本剤は、特定の株の不活化ポリオウイルス I 型、II 型及び III 型をそれぞれ特定の濃度を含む液剤である。

2. 2 抗体

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。

標準抗破傷風人免疫グロブリン

本剤は、『抗破傷風抗体』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。

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。

標準抗麻しん血清 (PHA用・E I A法標準抗麻しん血清を除く)

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・E I A法標準抗麻しん血清 (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・E I A法標準抗麻しん血清 (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。
標準抗ワクチニア血清

本剤は、1管中に表示された国際単位を含む乾燥製剤である。

2. 3 核酸

参照B型肝炎ウイルスDNA

本剤は、B型肝炎ウイルスDNAを特定の濃度を含む液剤である。

2. 4 その他

人アンチトロンビンⅢ国内標準品

本剤は、『アンチトロンビンⅢ』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。

エンドトキシン標準品

本剤は、日本薬局方エンドトキシン標準品である。

人血液凝固第Ⅷ因子国内標準品

本剤は、『第Ⅷ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。

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。

3 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*) 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、ジフテリアトキシ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 of 『ジフテリア抗毒素』と合わせて 1 時間放置した後、体重 225～275 g 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。

ジフテリア試験毒素（ウサギ用）

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、0.01 国際単位 of 『ジフテリア抗毒素』と合わせて 1 時間放置した後、体重 2.5～4.0kg のウサギの皮内に注射するとき、48 時間後に直径約 10mm の発赤を生じせしめる量とする。

ジフテリア試験毒素（培養細胞用）

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（16CD50）は、約 0.004 国際単位 of 『ジフテリア抗毒素』とあわせて V e r o 細胞浮遊液と 37℃で 4～5 日培養したとき、細胞の約 50%を死亡せしめる量とする。

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 of 『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 時間以内に動物を死亡せしめる量とする。

はぶ試験毒素（致死）

本剤は、『はぶ毒素（致死）』を含む乾燥製剤であって、はぶ抗毒素の抗致死価を測定するために用いる。その 1 試験毒素量は、10 単位 of 『はぶ抗毒素』と合わせて 1 時間放置した後、23～29 日齢のマウスの静脈内に注射するとき、48 時間以内に動物の半数を死亡せしめる量とする。

はぶ試験毒素（出血 I）

本剤は、『はぶ毒素（出血 I）』を含む乾燥製剤であって、はぶ抗毒素の抗出血 I 価を測定するために用いる。その 1 試験毒素量は、1 単位 of 『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 of 『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 of 『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 of 『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。

まむし試験毒素（致死）

本剤は、『まむし毒素（致死）』を含む乾燥製剤であって、まむし抗毒素の抗致死価を測定するために用いる。その1試験毒素量は、10単位の『まむし抗毒素』と合わせて1時間放置した後、23～29日齢のマウス静脈内に注射するとき、48時間以内に動物の半数を死亡せしめる量とする。

まむし試験毒素（出血）

本剤は、『まむし毒素（出血）』を含む乾燥製剤であって、まむし抗毒素の抗出血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『まむし抗毒素』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。

4 その他

たん白質定量用標準アルブミン

本品は1バイアルにつき表示された含量を含む。通気針を用いて、常圧に戻した後、注意深く開栓し、水を用いて溶解する。

[目次へ戻る](#)

C 試薬・試液等

試薬・試液等は、生物学的製剤基準における試験に用いるもので「〔日局〕」、「〔容量分析用標準試薬〕」、「〔特級〕」又は「〔1級〕」と記載したものは、日本薬局方一般試験法に規定する試薬・試液及び容量分析用標準液、日本産業規格試薬の容量分析用標準試薬、同特級又は同1級の規格に適合するものであることを示す。また、試薬の処方中、試薬品名等に※※を付けたものは、使用の目的に応じた適当な品質規格のものをを用いる。

アジ化ナトリウム〔特級〕

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)

アジ化ナトリウム 0.05 g に Dulbecco リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液 (pH7.4) を加えて溶かし、100mL とする。

亜硝酸ナトリウム〔特級〕

亜硝酸ナトリウム試液〔日局〕

アセチルアセトン〔特級〕

アセチルアセトン試液〔日局〕

アセトン〔特級〕

4 - アミノアンチピリン溶液

4 - アミノアンチピリン 1 g に、pH9.0 のアルカリ緩衝液を加えて溶かし、1000mL とする。なお、 $5 \pm 3^\circ\text{C}$ で保存する。

アミノ酢酸〔グリシン、特級〕

0.30mol/L アミノ酢酸試液

アミノ酢酸 22.5 g に水を加えて溶かし 1000mL とする。

1 - アミノ - 2 - ナフトール - 4 - スルホン酸〔特級〕

1 - アミノ - 2 - ナフトール - 4 - スルホン酸試液

1 - アミノ - 2 - ナフトール - 4 - スルホン酸 0.5 g を 200mL のメスフラスコに採り、15w/v%亜硫酸水素ナトリウム溶液 100mL を加えて必要ならば加温して溶かす。これに 20w/v%亜硫酸ナトリウム溶液 5 mL を加えてかき混ぜた後、15w/v%亜硫酸ナトリウム溶液を加えて 200mL にする。この溶液は褐色瓶に入れ、冷所保存するとき、2週間以内は使用できる。

アルカリ緩衝液、pH9.0

ホウ酸 6.18 g および塩化カリウム 7.46 g に水を加えて溶かし、1000mL とする。この液 1000mL に、水酸化ナトリウム溶液 (1→250) 420mL を加えて混ぜ合わせる。なお、 $5 \pm 3^\circ\text{C}$ で保存する。

アルカリ性銅試液

水酸化ナトリウム 0.8 g を水に溶かし 100mL とし、これに無水炭酸ナトリウム 4 g を溶かす。これを A 液とする。2w/v%硫酸銅溶液 1 mL 及び 4w/v%酒石酸ナトリウム溶液 1 mL を混合する。これを B 液とする。A 液 50mL と B 液 1 mL を用時混合する。

亜硫酸水素ナトリウム〔特級〕

亜硫酸ナトリウム、無水〔亜硫酸ナトリウム、特級〕

アルブミン

牛血清よりアルブミン及び他の血漿たん白質を変質させることのない方法で精製した淡黄色～淡褐色の粉末であり、次の規格に適合する。

(1) 本品の 10w/v%溶液は澄明で、その pH は 5.0～5.5 である。

(2) 電気泳動試験法により試験する時、アルブミンは総たん白質の 97%以上である。

0.1w/v%アルブミン 0.01w/v%ゼラチン加 0.067mol/L リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液 (pH7.2)

アルブミン 1.0 g 及びゼラチン※※0.1 g を 0.067mol/L リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液 (pH 7.2) に加え加温して溶かし, 1000mL とする.

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.

安息香酸〔特級〕

アントロン〔特級〕

アントロン硫酸試液

水 34mL に硫酸 66mL を加え, 冷後, アントロン 50mg を加えて溶かし, 次いでチオ尿素 1 g を加えて溶かす. この溶液は着色容器に入れ 2~10℃で保存するとき, 2 週間以内は使用できる.

アンモニア水〔特級 28%〕

9 mol/L アンモニア試液

強アンモニア水 60mL に水を加えて 100mL とする.

インドール試液

p - ジメチルアミノベンズアルデヒド 1 g をエタノール 95mL に溶かし, 塩酸 20mL を加える.

ウシ心筋抽出液

細切りしたウシ心筋に 2 倍量の水を加え, かき混ぜて 2~5℃で一夜放置した後, 煮沸水浴中で約 1 時間浸出し, ろ紙でろ過する. ろ液にペプトン※※を 1.0w/v % 及び塩化ナトリウムを 0.5w/v % になるように加える.

エタノール〔エタノール (95), 特級〕

希エタノール〔エタノール, 希, 日局〕

エーテル〔ジエチルエーテル, 特級〕

塩化カリウム〔特級〕

無水塩化カルシウム〔塩化カルシウム, 特級〕

塩化カルシウム〔塩化カルシウム二水和物, 特級〕

0.025mol/L 塩化カルシウム試液

塩化カルシウム※※3.68 g に水を加えて溶かし, 1000mL とする.

塩化カルシウム加ジエチルパルビツール酸ナトリウム・塩酸緩衝液

塩化カルシウム 500mg に 0.10mol/L ジエチルパルビツール酸ナトリウム試液 554mL を加えて溶かし, 更に 0.1mol/L 塩酸試液 446mL を加える. この液の pH は 7.2~7.4 とする.

塩化ナトリウム (培地用)〔日局〕

塩化ナトリウム〔特級〕

0.2mol/L 塩化ナトリウム試液

塩化ナトリウム 12 g に水を加えて溶かし, 1000mL とする.

塩酸〔特級〕

1 mol/L 塩酸試液〔塩酸試液, 1 mol/L, 日局〕

0.5mol/L 塩酸試液〔塩酸試液, 0.5mol/L, 日局〕

0.2mol/L 塩酸試液〔塩酸試液, 0.2mol/L, 日局〕

0.1mol/L 塩酸試液〔塩酸試液, 0.1mol/L, 日局〕

エンドトキシン試験用水〔日局〕

約 3 vol% O 型 D (Rh o) 抗原陽性赤血球浮遊液

○型D (Rh o) 抗原陽性赤血球※※を生理食塩液で、3回以上遠心洗浄した後、約30倍容量の生理食塩液を加えてよく混和する。

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。

過酸化水素試液〔日局〕

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)

カゼイン製ペプトン※※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。

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。

過マンガン酸カリウム〔特級〕

過マンガン酸カリウム試液〔日局〕

過硫酸アンモニウム〔ペルオキシ二硫酸アンモニウム、特級〕

カリウム標準原液〔日局〕

感作ヒツジ赤血球液

ヒツジ赤血球を1mL中に 1×10^9 を含むように適当な緩衝液を加えて調製した液に、同じ緩衝液で適当に希釈した溶血素※※を等量加え、37℃で20分間加温する。

カンテン〔日局〕

クエン酸〔くえん酸一水和物、特級〕

クエン酸ナトリウム〔くえん酸三ナトリウム二水和物、特級〕

0.015mol/Lクエン酸ナトリウム加生理食塩液

クエン酸ナトリウム0.44gに生理食塩液を加えて溶かし、100mLとする。

クロロ酢酸〔特級〕

クロロホルム〔特級〕

酵素標識HBs抗原液

HBs抗原たん白質※※にペルオキシダーゼ※※等を標識した液である。

酵母エキス〔日局〕

五酸化リン〔酸化りん(V)、特級〕

酢酸

氷酢酸36gに水を加えて100mLとする。(6mol/L)

酢酸、氷〔酢酸、特級〕

希酢酸〔酢酸、希、日局〕

酢酸アンモニウム〔特級〕

1mol/L酢酸塩緩衝液

希酢酸1容量に酢酸ナトリウム試液9容量を混合する。pHは5.55~5.75でなければならない。

酢酸鉛〔酢酸鉛(II)三水和物、特級〕

酢酸鉛紙〔日局〕

酢酸ナトリウム〔酢酸ナトリウム三水和物，特級〕

酢酸ナトリウム試液〔日局〕

酢酸 - ピリジン試液

酢酸 10mL にピリジンを加えて 50mL とする．（用時調製）

o - ジアニシジン $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_3(\text{NH}_2)\text{C}_6\text{H}_3(\text{NH}_2)\text{OCH}_3$ M.W. = 244.29

性状 本品は白色～紫色の結晶又は結晶性の粉末で，エタノール，エーテル又はアセトンに溶けやすく，水にほとんど溶けない．

融点 135～139℃

2, 7 - ジアミノフルオレン二塩酸塩 $\text{H}_2\text{NC}_6\text{H}_3\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{NH}_2 \cdot 2\text{HCl}$ M.W. = 269.17

性状 本品は白色粉末で，蒸留水に易溶，アルカリ性緩衝液に難溶．ジメチルスルホキシドを使用する場合，アルカリ性緩衝液にも可溶となる．（防湿冷蔵保存）

シアン化カリウム〔特級〕

シアンメトヘモグロビン標準液

国際血液学標準設定委員会（ICSH）の定めた規格に適合し，100mL 中にシアンメトヘモグロビン 55～85mg を含む液である．

ジエチルバルビツール酸ナトリウム緩衝液（pH8.6）

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 - ジエチルバルビツール酸ナトリウム※※20.7 g に水を加えて溶かし，1000mL とする．

四塩化炭素〔特級〕

L - シスチン〔L（－） - シスチン，特級〕

ジチゾン〔ジチゾン（1, 5 - ジフェニルチオカルバゾン），特級〕

ジチゾン試液

ジチゾン 2.0mg に四塩化炭素を加えて溶かし，100mL とする．

p - ジメチルアミノベンズアルデヒド〔特級〕

ジメチルバルビタール酸試液

ジメチルバルビタール酸 2.5 g にピリジン 40mL を加えて溶かし，水を加えて 50mL とする．（用時調製）

臭化カリウム〔特級〕

シュウ酸ナトリウム〔しゅう酸ナトリウム，特級〕

0.05mol/L シュウ酸ナトリウム試液

シュウ酸ナトリウム 6.7 g に水を加えて溶かし，1000mL とする．

臭素〔特級〕

臭素試液〔日局〕

酒石酸ナトリウム〔（+） - 酒石酸ナトリウム二水和物，特級〕

酒石酸ナトリウム・カリウム〔（+） - 酒石酸ナトリウムカリウム四水和物（ロッシェル塩，セニエット塩），特級〕

硝酸〔特級，比重約 1.42〕

0.01mol/L 硝酸銀液〔日局，容量分析用標準液〕

硝酸・酢酸試液

硝酸 3 mL 及び氷酢酸 46 mL に水を加え、1000 mL とする。

蒸留水〔注射用水、日局、ただし蒸留して製したもの〕

水酸化アルミニウム試液

アンモニア水 12.5 mL に水を加えて 25 mL とし (a)、別に硫酸アンモニウム 5.5 g を 63°C の水 150 mL に溶解し (b)、(a) と (b) を合わせ、58°C で保存する (c)。

次に硫酸アルミニウム・アンモニウム (アンモニウムミョウバン) 19.2 g を 58°C の水 250 mL に溶解し (d)、(c) と (d) を合わせて 61°C に保ち、10 分間強く振り混ぜる。この際、58°C 以下になってはいけない。

この混合液を 800 g で 5 分間遠心分離した後、上澄液を捨て、沈殿物にアンモニア水 0.055 mL を加え、水で全量を 375 mL として再び遠心分離する。上澄液を捨て再び沈殿物にアンモニア水 0.11 mL を加えて遠心分離し、上澄液を捨てる。得られた沈殿物に水 375 mL を加えて洗い遠心分離し、洗液を捨てる。冷暗所保存。6 週間以内に使用すること。

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、100 mL とする。

0.1 mol/L 水酸化ナトリウム液〔日局、容量分析用標準液〕

水酸化バリウム〔水酸化バリウム八水和物、特級〕

密栓して保存する。

スチルバゾ試液

スチルバゾ※※約 50 mg を採り、乳鉢で粉碎した後、水を加えて溶かし 100 mL 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 10 mL 及び水 14 mL を加え、約 25°C に 20 分間放置する。この液の波長 420 nm、光路長 10 mm における吸光度は、0.85 以上である。調製後、遮光して 10°C 以下で保存するとき、2 週間以内は使用できる。

スルファミン酸〔アミド硫酸 (標準試薬)、容量分析用標準試薬〕

生理食塩液〔日局〕

0.02 w/v %ゼラチン加 0.05 mol/L ホウ酸塩緩衝塩化ナトリウム液 (pH 7.45)

10 w/v %ゼラチン溶液 2 mL

ゼレンゼンホウ酸塩緩衝液 (pH 7.45) 250 mL

1 w/v %チメロサル溶液 10 mL

生理食塩液を加えて 1000 mL とし、滅菌する。

0.2 w/v %ゼラチン加 0.017 mol/L リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液 (pH 7.0)

0.017 mol/L リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液 (pH 7.0) にゼラチン※※を 0.2 w/v %になるように加え、加温して溶かし、滅菌する。

0.02 w/v %ゼラチン加 0.017 mol/L リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液 (pH 7.0)

0.017 mol/L リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液 (pH 7.0) にゼラチン※※を 0.02 w/v %になるように加え、加温して溶かし、滅菌する。

0.2 w/v %ゼラチン加里ン酸塩緩衝塩化ナトリウム液

Dulbecco リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液 (pH 7.4) または同等のリン酸塩緩衝塩化ナトリウム液にゼラチン※※を 0.2 w/v %になるように加え、加温して溶かし、滅菌する。

ゼレンゼンホウ酸塩緩衝液 (pH 7.45)

0.20 mol/L ホウ酸ナトリウム試液 65 mL に 0.2 mol/L 塩酸試液 35 mL を加える。

第Ⅱ因子欠乏ヒト血漿^{しょう}

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

第Ⅶ因子欠乏ヒト血漿

正常ヒト血漿中の第Ⅶ因子のみを免疫吸着除去法等で除去した血漿である。

第Ⅷ因子欠乏ヒト血漿

正常ヒト血漿中の第Ⅷ因子のみを免疫吸着除去法等で除去した血漿である。

第Ⅸ因子欠乏ヒト血漿

正常ヒト血漿中の第Ⅸ因子のみを免疫吸着除去法等で除去した血漿である。

第Ⅹ因子欠乏ヒト血漿

正常ヒト血漿中の第Ⅹ因子のみを免疫吸着除去法等で除去した血漿である。

炭酸水素ナトリウム〔特級〕

炭酸ナトリウム〔炭酸ナトリウム十水和物，特級〕

無水炭酸ナトリウム〔炭酸ナトリウム，特級〕

炭酸ナトリウム試液〔日局〕

チオ尿素〔特級〕

チオグリコール酸ナトリウム〔K 8631：1961，特級〕

遮光して冷暗所に保存する。

0.1mol/Lチオシアン酸アンモニウム液〔日局，容量分析用標準液〕

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

1w/v%チメロサル溶液※※10mLに生理食塩液を加えて1000mLとする。

注射用水〔日局〕

ディーネス染色液

メチレンブルー 2.5 g

アズールⅡ※※ 1.25 g

マルトース 10.0 g

安息香酸 0.25 g

炭酸ナトリウム 0.25 g

水を加えて溶かし，100mLとする。

トリクロロ酢酸溶液※※

トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン〔2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1,3-プロパンジオール，特級〕

トロンボプラスチン液

脳膜をできるだけ取り除いたウシ又はウサギの新鮮な脳をすりつぶし，5倍容量以上のアセトンを一度に加えてたん白質成分を沈殿させた後，遠心分離する。沈殿をアセトンで更に4回洗った後，急速に常温で乾燥する。この乾燥粉末200mgを注射用水又は生理食塩液の5mLに浸漬してトロンボプラスチンを抽出し，1000gで5分間遠心分離し上澄液を用いる。あるいは，ウシの新鮮な気管支がない周辺部分の肺約5cm立方を切り取り，水洗いして血液を除き，これをミンチで直径3～5mmの孔を通し，同容量の生理食塩液の中に入れ，約5℃で48～72時間ときどき振り混ぜながら浸漬した後，遠心分離する。上澄液を2～10℃で保存する。使用直前に，通常，注射用水又は生理食塩液で5～10倍に希釈する。

このトロンボプラスチン液の正常人血漿に対するプロトロンビン時間は，15秒以内である。ただし，プロトロンビン時間は，人血漿（血液9容量に0.05mol/Lシユウ酸ナトリウム溶液又は0.033mol/Lクエン酸ナトリウム溶液1容量を加

えて凝固を阻止し遠心分離して得た上澄液) 1 容量とトロンボプラスチン液 1 容量を加えたものに 0.025mol/L 塩化カルシウム試液 1 容量を加えたときからフィブリン凝塊の析出するまでの時間とする。

ナトリウム標準原液〔日局〕

ヒスタミン二塩酸塩

性状 本品は白色～わずかに微黄色の結晶性粉末で、水に溶けやすい

含量 97.0%以上

p-ニトロアニリン〔4-ニトロベンゼンアミン、特級〕

p-ニトロアニリン・亜硝酸ナトリウム混合試液

p-ニトロアニリン 1.50 g に塩酸 40mL を加えて溶かし、水を加えて 500mL とする(必要ならば水浴上で加温する)。この液 25mL に亜硝酸ナトリウム試液 0.75mL を加える。用時調製する。

乳糖〔ラクトース一水和物、特級〕

0.01 w/v %乳糖標準液

乳糖 100mg を正確に採り水を加えて溶かし、正確に 100mL とする。この液を水を用いて 10 倍に正確に希釈する。

ニュートラルレッド〔K 8729 : 1992, 特級〕

尿素〔特級〕

van Kampen 反応液 (pH7.2)

フェリシアン化カリウム 200mg

シアン化カリウム 50mg

炭酸水素ナトリウム 1 g

リン酸二水素カリウム 適当量

界面活性剤※※適当量

水を加えて溶かし、1000mL とする。

白糖〔日局〕

精製白糖〔日局〕

スクロース〔特級〕

発煙硝酸〔特級〕

発煙硫酸〔特級〕

ヒト血清アルブミン

ヒト血清又はヒト血^{しょう}漿^{しょう}よりアルブミン及び他の血^{しょう}漿^{しょう}たん白質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。

氷酢酸

酢酸、氷を見よ。

フィブリノゲン

ヒト血^{しょう}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) 本品の 2 w/v %溶液は、澄明で、その pH は 6.0～7.3 である。

(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。

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。

ブイヨン

乾燥ブイヨン※※を水に溶かして滅菌する。

フェノール〔特級〕

1 μg/mL フェノール標準溶液

1 g/L のフェノール標準原液を、水で正確に 100 倍希釈する。この溶液 0.5mL を正確に量り、水 4.5mL を正確に加えて、1 μg/mL のフェノール標準溶液とする。用時製する。

調製 90%フェノール溶液 1.11 g を量り、0.1mol/L 塩酸を加えて 1000mL とする。

注意 小分けし 5 ± 3℃で保存する。

1 g/L フェノール標準原液

1000mL 中、フェノール 1 g を含む。

調整 90%フェノール溶液 1.11 g を量り、0.1mol/L 塩酸を加えて 1000mL とする。

注意 小分けし 5 ± 3℃で保存する。

0.5 w/v %フェノール標準液

フェノール約 5 g を精密に採り水を加えて溶かし、正確に 1000mL とする。

フェノールフタレイン〔特級〕

フェノールフタレイン試液〔日局〕

フェノールレッド〔特級〕

フェノールレッド試液〔日局〕

フェリシアン化カリウム〔ヘキサシアノ鉄（Ⅲ）酸カリウム、特級〕

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。

ブドウ糖〔日局〕

0.01 w/v %ブドウ糖標準液

ブドウ糖 100mg を正確に採り水を加えて溶かし、正確に 100mL とする。この溶液を水を用いて 10 倍に正確に希釈する。

プロモチモールブルー〔特級〕

プロモチモールブルー試液〔日局〕

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 を加えて溶解する。

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 を加えて溶解する。

ヘキサシアノ鉄（Ⅲ）酸カリウム溶液

ヘキサシアノ鉄（Ⅲ）酸カリウム 50 g に、水を加えて溶かし、1000mL とする。用時製し、遮光保存する。

ヘキサメチレンテトラミン〔特級〕

ヘモグロビン溶液

ヒト赤血球を生理食塩液で洗浄した後、水を加えて溶血させ、遠心分離してストローマを除き、澄明なヘモグロビン溶液を得、シアンメトヘモグロビン法により定量し、ヘモグロビン濃度が一定になるように調製する。調製後は再度定量して正

確な濃度を求めておく。

ホウ酸ナトリウム〔四ほう酸ナトリウム十水和物，特級〕

0.20mol/L ホウ酸ナトリウム試液

ホウ酸ナトリウム 76.29 g を正確に採り水を加えて溶かし，正確に 1000mL とする。

ポリアクリルアミドゲル

アクリルアミド※※19 g，メチレンビスアクリルアミド※※1 g，トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン 9.12 g 及び 1 mol/L 塩酸試液 12mL を水に溶かして全量を 200mL とする（a）。

テトラメチルエチレンジアミン※※1 mL に水を加えて 100mL とする（b）。

過硫酸アンモニウム 120mg を水 100mL に溶かす（c）。用時調製する。

（a），（b）及び（c）を 2：1：1 の比率で混合する。

0.04w/v %ホルムアルデヒド測定用標準液

ヘキサメチレンテトラミン 311mg を水に溶かして 1000mL とする。これはホルムアルデヒド 400μg/mL に相当する。

ボンソー 3 R 染色液

ボンソー 3 R※※ 0.4～0.8 g

トリクロロ酢酸 6.0 g

水を加えて溶かし，100mL とする。

4 単位麻しん抗原液

次の方法により抗原量を求めた麻しん HA 抗原※※の適当量を採り，25μL 中に 4 単位の抗原量を含むように 0.1w/v % アルブミン 0.01w/v %ゼラチン加 0.067mol/L リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液（pH 7.2）で希釈する。

抗原量の測定

麻しん HA 抗原を 2 倍段階希釈し，これに 0.1w/v %アルブミン 0.01w/v %ゼラチン加 0.067mol/L リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液（pH 7.2）25μL を加え，更に 0.5vol% ミドリザル赤血球浮遊液 50μL を加えて振り混ぜ，37℃で 2 時間静置し，凝集の有無を肉眼で観察する。凝集を示した終末の希釈倍数を抗原価とし，希釈倍数に「単位」をつけて表す。

マルトース〔K 8883：1992，マルトースー水和物（麦芽糖），特級〕

無水エーテル〔エチルエーテル，特級，水分 0.01% 以下のもの〕

5 w/v %ムチン液

胃製ムチン※※100 g に水 2000mL を加えて，振り混ぜながら 56～58℃で約 1 時間加温して，粘稠な懸濁液とする。これを数層のガーゼを用いてろ過した後，滅菌する。調製液は，遮光して 2～5℃に置くとき，6 箇月以内は使用できる。

使用直前に約 37℃に加温し pH を 7.2～7.4 とする。加温して残った液は再び使用しない。

メチレンブルー〔特級〕

モリブデン酸アンモニウム〔七モリブデン酸六アンモニウム四水和物，特級〕

ヨウ化カリウム〔よう化カリウム，特級〕

¹²⁵I 標識 HB s 抗原液

HB s 抗原たん白質※※に放射性ヨウ素（¹²⁵I）※※を標識した液である。

硫化ナトリウム試液〔日局〕

硫酸〔特級〕

0.5mol/L 硫酸試液

水 500mL に硫酸 28mL を加え，冷後，水を加えて 1000mL とする。

希硫酸〔硫酸，希，日局〕

硫酸アルミニウム・アンモニウム [K 8087 : 1993, 硫酸アンモニウムアルミニウム・12 水 (アンモニウムみょうばん), 特級]

硫酸亜鉛 [硫酸亜鉛七水和物, 特級]

硫酸アンモニウム [特級]

硫酸第一鉄 [硫酸鉄 (Ⅱ) 七水和物, 特級]

硫酸第一鉄試液

硫酸第一鉄 200 g に水を加えて, 必要ならば加温して溶かし, 500mL とし, 硫酸 5.0mL を加える.

硫酸第二鉄アンモニウム試液 [硫酸アンモニウム鉄 (Ⅲ) 試液, 日局]

硫酸銅 [硫酸銅 (Ⅱ) 五水和物, 特級]

硫酸バリウム [K 8991 : 1961, 特級]

無水硫酸ナトリウム [硫酸ナトリウム, 特級]

硫酸マグネシウム [硫酸マグネシウム七水和物, 特級]

流動パラフィン [特級]

0.010mol/L リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液 (pH7.0~7.2)

リン酸一水素ナトリウム 25.1 g

リン酸二水素カリウム 4.08 g

塩化ナトリウム 83.0 g

水を加えて溶かし 10000mL とし滅菌する.

0.013mol/L リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液 (pH7.0)

無水リン酸一水素ナトリウム 11.56 g

リン酸二水素カリウム 7.06 g

塩化ナトリウム 85.0 g

水を加えて溶かし 10000mL とし滅菌する.

0.017mol/L リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液 (pH7.0)

無水リン酸一水素ナトリウム 14.45 g

リン酸二水素カリウム 8.83 g

塩化ナトリウム 85.0 g

水を加えて溶かし 10000mL とし滅菌する.

0.067mol/L リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液 (pH7.2)

リン酸一水素ナトリウム 16.71 g

リン酸二水素カリウム 2.72 g

塩化ナトリウム 8.50 g

水を加えて溶かし 1000mL とし滅菌する.

Dulbecco リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液 (pH7.4)

塩化ナトリウム 8.0 g

塩化カリウム 0.2 g

無水リン酸一水素ナトリウム 1.15 g

リン酸二水素カリウム 0.2 g

水を加えて溶かし, 1000mL とする.

リン酸一水素カリウム [りん酸水素二カリウム, 特級]

リン酸二水素カリウム〔りん酸二水素カリウム，特級〕

リン酸標準液〔リン酸二水素カリウムとして 0.11mg/mL〕

100～110℃で1時間乾燥し，デシケーターに放冷したリン酸二水素カリウムの 0.11 g を正確に量り，水を加えて 1000mL とする．

リン酸一水素ナトリウム〔りん酸水素二ナトリウム・12 水，特級〕

リン酸二水素ナトリウム〔りん酸二水素ナトリウム二水和物，特級〕

無水リン酸一水素ナトリウム〔りん酸水素二ナトリウム，特級〕

[目次へ戻る](#)

D 緩衝液及び培地

通 則

- 1 pHは、滅菌した後に、規定の値を示すようにする。
- 2 単に「滅菌する」と記載した場合は、通常、121℃で15分間高圧蒸気滅菌するものとする。
- 3 培地成分は、試験の目的に応じて適当な品質のものを用いることができる。
- 4 「平板に固める」とは、固形培地を加温して溶かし、適当な温度に冷却した後、通常、直径約9cmのペトリ皿に、約20mLずつ分注して固め、平板培地とすることをいう。

EC培地

適当な品質の乾燥製品を記載に従い溶かして滅菌する。pHは6.8～7.0とする。通常、10mLずつ分注する。

クックド・ミート培地

肉製ペプトン 8.0 g

煮沸肉片 4.0 g

水を加えて1000mLとし、必要ならば加温して溶かし、分注して滅菌する。pHは7.2～7.6とする。菌を植える直前に、滅菌50w/v%ブドウ糖溶液を1vol%となるように加える。

又は、適当な性能の乾燥製品を記載に従い溶かし、滅菌して用いてもよい。

血液カンテン基礎培地

肉エキス 10 g，ペプトン 10 g，塩化ナトリウム 5 g，カンテン 15 g，水 1000mL，pH7.4～7.6とする。

血液カンテン培地

血液カンテン基礎培地を高圧蒸気滅菌後、約50℃に冷却し、これにヒツジ血液又はウサギ血液を5%の割合で無菌的に加える。

コロンビアカンテン培地

適当な品質の乾燥製品を記載に従い溶かして滅菌する。pHは7.1～7.5とする。

チオグリコール酸カンテン培地

カンテン 15.0 g

L - シスチン 0.5 g

塩化ナトリウム 2.5 g

カゼイン製ペプトン 15.0 g

酵母エキス 5.0 g

ブドウ糖 5.0 g

チオグリコール酸ナトリウム 0.5 g

水 1000mL

pH7.0～7.2

適当な品質の製品を記載に従って用いてもよい。

ただし、保存剤としてチメロサルを用いた検体を試験する場合のほかは、チオグリコール酸ナトリウムを省略することができる。

ブレイン・ハート・インヒュジョン培地

適当な性能の乾燥製品を記載に従い溶かして滅菌する。pHは7.2～7.6とする。

ペプトン食塩緩衝液

リン酸二水素カリウム 3.56 g

リン酸一水素ナトリウム 18.23 g

塩化ナトリウム 4.30 g

ペプトン 1.0 g

水 1000mL

全成分を混和し、121℃で15～20分間高圧蒸気滅菌する。滅菌後のpH6.9～7.1、0.1～1.0w/v%のポリソルベート20又はポリソルベート80を添加しても差し支えない。

マイコプラズマ否定試験用培地

(1) マイコプラズマ否定試験用液体培地Ⅰ

(基礎培地)

ウシ心筋浸出液 (pH7.8～8.0) 75mL

ブドウ糖 0.3 g

0.5w/v%フェノールレッド溶液 0.5mL

(添加物)

ウマ血清 15mL

25%新鮮酵母エキス (pH7.3～7.5) 10mL

ペニシリンGカリウム 5万単位

(pH7.6～7.8)

(2) マイコプラズマ否定試験用液体培地Ⅱ

(基礎培地)

ウシ心筋浸出液 (pH7.8～8.0) 75mL

塩酸アルギニン 0.3 g

0.5w/v%フェノールレッド溶液 0.5mL

(添加物)

ウマ血清 15mL

25%新鮮酵母エキス (pH7.3～7.5) 10mL

ペニシリンGカリウム 5万単位

(pH7.0～7.2)

(3) マイコプラズマ否定試験用カンテン培地

(基礎培地)

ウシ心筋浸出液 (pH7.8～8.0) 75mL

カンテン 1.2 g

(添加物)

ウマ血清 15mL

25%新鮮酵母エキス (p H7.3~7.5) 10mL

ペニシリンGカリウム 5 万単位

ウシ心筋浸出液及び新鮮酵母エキスは、適当な品質の製品を用いてもよい。ウマ血清は 56℃で 30 分間、加熱処理したものを用いる。

マンニット・食塩カンテン培地

適当な品質の乾燥製品を記載に従い溶かして滅菌する。p Hは 7.2~7.6 とする。

[目次へ戻る](#)