生物学的製剤基準

【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
令和　7 年　5 月 19 日　　第 160 号
令和　7 年　7 月 23 日　　第 205 号
令和　7 年　8 月　8 日　　第 220 号
令和　7 年 11 月 20 日　　第 302 号
令和　8 年　2 月 10 日　　第 29 号
令和　8 年　3 月 23 日　　第 104 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
ＲＳウイルスＲＮＡワクチン 12
インフルエンザワクチン 14
インフルエンザＨＡワクチン 18
高用量インフルエンザＨＡワクチン 21
経鼻弱毒生インフルエンザワクチン 23
細胞培養インフルエンザワクチン（Ｈ５Ｎ１株） 26
沈降インフルエンザワクチン（Ｈ５Ｎ１株） 29
沈降細胞培養インフルエンザワクチン（Ｈ５Ｎ１株） 32
乳濁細胞培養インフルエンザＨＡワクチン（Ｈ５Ｎ１株） 35
乾燥組織培養不活化Ａ型肝炎ワクチン 39
乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン 41
乾燥ガスえそウマ抗毒素 45
不活化狂犬病ワクチン 48
乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン 52
コロナウイルス（ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２）ＲＮＡワクチン 56
組換えコロナウイルス（ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２）ワクチン 58
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） 61
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） 63
乾燥ジフテリアウマ抗毒素 65
ジフテリアトキソイド 67
沈降ジフテリアトキソイド 70
成人用沈降ジフテリアトキソイド 71
沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド 72
水痘抗原 74
乾燥弱毒生水痘ワクチン 78
４価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体） 83
４価髄膜炎菌ワクチン（破傷風トキソイド結合体） 86
乾燥組換え帯状疱疹（ほうしん）ワクチン（チャイニーズハムスター卵巣細胞由来） 89
組織培養不活化ダニ媒介性脳炎ワクチン 91
精製Ｖｉ多糖体腸チフスワクチン 94
腸チフスパラチフス混合ワクチン 95
精製ツベルクリン 98
細胞培養痘そうワクチン 102

乾燥細胞培養痘そうワクチン 105
乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン 107
肺炎球菌ワクチン 110
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） 112
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） 115
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） 118
21 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） 121
破傷風トキソイド 124
沈降破傷風トキソイド 127
乾燥はぶウマ抗毒素 128
沈降Ｂ型肝炎ワクチン 131
沈降Ｂ型肝炎ワクチン（ｈｕＧＫ‐14 細胞由来） 135
組換え沈降Ｂ型肝炎ワクチン（酵母由来） 137
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） 140
組換え沈降ｐｒｅ‐Ｓ２抗原・ＨＢｓ抗原含有Ｂ型肝炎ワクチン（酵母由来） 142
乾燥ＢＣＧ膀胱内用（コンノート株） 145
乾燥ＢＣＧ膀胱内用（日本株） 148
乾燥ＢＣＧワクチン 151
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） 154
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） 160
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） 163
経口弱毒生ヒトロタウイルスワクチン 166
沈降精製百日せきワクチン 169
沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン 172
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 174
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 176
乾燥弱毒生風しんワクチン 179
乾燥ヘモフィルスｂ型ワクチン（担体たん白質結合型） 186
発しんチフスワクチン 189
乾燥ボツリヌスウマ抗毒素 192
不活化ポリオワクチン 195
乾燥弱毒生麻しんワクチン 198
乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン 202
乾燥まむしウマ抗毒素 204
５価経口弱毒生ロタウイルスワクチン 207
人全血液 210
人赤血球液 212
洗浄人赤血球液 213
解凍人赤血球液 214

凍結人赤血球 216
新鮮凍結人血漿 217
人血小板濃厚液 219
加熱人血漿たん白 221
人血清アルブミン 223
乾燥人フィブリノゲン 225
乾燥濃縮人プロトロンビン複合体 227
乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子 230
乾燥人血液凝固第Ⅸ因子複合体 232
乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子 234
乾燥濃縮人血液凝固第Ⅹ因子加活性化第Ⅶ因子 236
人免疫グロブリン 238
乾燥イオン交換樹脂処理人免疫グロブリン 240
乾燥スルホ化人免疫グロブリン 242
ｐＨ４処理酸性人免疫グロブリン 244
ｐＨ４処理酸性人免疫グロブリン（皮下注射） 246
乾燥ｐＨ４処理人免疫グロブリン 248
乾燥ペプシン処理人免疫グロブリン 250
ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン 252
乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン 253
抗ＨＢｓ人免疫グロブリン 255
乾燥抗ＨＢｓ人免疫グロブリン 257
ポリエチレングリコール処理抗ＨＢｓ人免疫グロブリン 259
抗Ｄ（Ｒｈｏ）人免疫グロブリン 260
乾燥抗Ｄ（Ｒｈｏ）人免疫グロブリン 262
抗破傷風人免疫グロブリン 264
乾燥抗破傷風人免疫グロブリン 265
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 267
乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ 269
乾燥濃縮人 α_1－プロテイナーゼインヒビター 271
乾燥濃縮人プロテインＣ 273
乾燥濃縮人活性化プロテインＣ 274
人ハプトグロビン 276
一般試験法 278
Ａ　試験法 278
アルミニウム定量法 278
異常毒性否定試験法 278
塩素定量法 279
エンドトキシン試験法 279

カリウム定量法 280
含湿度測定法 280
クエン酸定量法 281
クエン酸ナトリウム定量法 281
結核菌培養否定試験法 282
光学濁度測定法 283
抗ＨＢｓ抗体価測定法 283
抗Ｄ抗体価測定法 283
抗補体性否定試験法 284
質量偏差試験法 284
セルロースアセテート膜電気泳動試験法 285
染色試験法 285
たん白質定量法 285
たん白窒素定量法 286
チメロサール定量法 286
糖定量法 287
ナトリウム定量法 288
熱安定性試験法 289
破傷風抗毒素価測定法 289
発熱試験法 289
ｐＨ測定法 290
フェノール定量法 290
ヘム定量法 291
ヘモグロビン定量法 291
ホルムアルデヒド定量法 291
マイコプラズマ否定試験法 292
麻しん抗体価測定法 294
無菌試験法 295
免疫グロブリンＧ重合物否定試験法 296
リン酸二水素ナトリウム定量法 296
B　標準品，参照品，試験毒素及び単位 297
C　試薬・試液等 303
D　緩衝液及び培地 314

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，それ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　宍戸亮
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宍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　赤松穣

同　生物学的製剤調査会（○印幹事）

金井興美　赤真清人　赤松穣　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	赤松穣	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

赤松穣	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ー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，チメロサー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，アラビヤ数字の後に「℃」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っては，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ってはならない．

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，通常の取扱い，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って，その内容のいずれの部分をとっても，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っては，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っ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っ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をいう．

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

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

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

30　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っては検定に合格した日から，その他のものにあっ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っては，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適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

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

ＲＳウイルスＲＮＡワクチン

１　本質及び性状

本剤は，ＲＳウイルス（respiratory syncytial virus）のＦタンパク質をコードするＲＮＡを含み，脂質等の添加剤を加えた溶液に分散した液剤である．

２　製法

２．１　原材料

２．１．１　製造用鋳型ＤＮＡ

ＲＳウイルスのＦタンパク質をコードする鋳型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，ＲＳウイルスのＦタンパク質をコードする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．適当な安定化剤等を加えることができる．

３　試験

３．１　原液の試験

３．１．１　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．

３．１．２　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，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．

３．１．３　ＲＮＡ完全性試験

３．２．１を準用する．

３．１．４　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，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，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．試料につき，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，試料とする．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ＲＳウイルスのＦタンパク質をコードするＲＮＡが含まれることを確認する．

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，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 0.5mL を1回腹腔内に注射する．別に，対照として，マウス 10 匹以上に生理食塩液 0.5mL 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１mL 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，１mL 中 240μg 以下でなければならない.

３．２．３　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.

３．２．４　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℃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１mL 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（ｐＨ7.0～7.2）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エルに適当な一定量ずつ分注してＳＲＤプレートが乾燥しないように湿った容器中に 20～25℃で 18 時間以上置く．次いで，ＳＲＤプレートを水洗し，乾燥させた後染色処理をし，染色された拡散円の直径を調べる.

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 10^3～10^6 EID_{50} 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 EID_{50} 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１mL 中の含有ＣＣＡ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%しょ糖直線濃度勾配を作る.

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

3．1．2　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１kg につき１mL を接種する．

エンドトキシン試験法によるときは，検体の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と等濃度以上に換算したエンドトキシン含量が 15.0EU／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，１mL 中 400μg 以下でなければならない．

３．２．４　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．

３．２．５　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，0.01ｗ／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．

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

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に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 15μg／0.5mL 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 10^3～10^6 EID_{50} 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±１℃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±１℃に２日間置く．次いで２～８℃に一夜置き，それぞれの卵の尿膜腔液を個別に採り，赤血球を用いて血球凝集を調べる．

また，各攻撃用ウイルス浮遊液を適当に段階希釈して卵に接種し，それぞれの EID_{50} 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±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±１℃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１mL 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．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％しょ糖直線濃度勾配（11mL）の上に重層し，４℃，108000 *g* 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エ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 86μg／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 0.2mL ずつを新たな卵の尿膜腔内に注射して 32～35℃で 48～72 時間培養した後，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．

３．２．６　エンドトキシン試験

一元放射免疫拡散試験法によって行う．

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を準用した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 を卵黄嚢(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嚢(のう)液を採取し赤血球凝集試験を行う．さらに，残りの卵黄嚢(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 個以上の卵黄嚢(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，そ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　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ず，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±0.5Log_{10}FFU／0.2mL 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

本剤の製造に適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エルに適当な一定量ずつ分注してＳＲＤプレートが乾燥しないように湿った容器中に20～25℃で18時間以上置く．次いで，ＳＲＤプレートを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エルに適当な一定量ずつ分注してＳＲＤプレートが乾燥しないように湿った容器中に 20～25℃で 18 時間以上置く．次いで，ＳＲＤプレートを水洗し，乾燥させた後染色処理をし，染色された拡散円の直径を測定する．

３．２．２．１．３　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，１mL 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，１mL 中 240μg 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

本剤の製造に適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エルに適当な一定量ずつ分注してＳＲＤプレートが乾燥しないように湿った容器中に20～25℃で18時間以上置く．次いで，ＳＲＤプレートを水洗し，乾燥させた後染色処理をし，染色された拡散円の直径を測定する．

３．３．２．１．３　判定

試験の成績を統計学的に処理して検体中のＨＡの含量（相当値）を求めるとき，承認された判定基準に適合しなければならない．

３．３．２．２　ＨＡ含量試験

一元放射免疫拡散試験法の標準抗原又は参照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，1mL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.

3．4．5　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1mL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

本剤の製造に適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±１℃において３日間置いた後，それぞれの卵の尿膜腔液を集め，これを試料として再び同様に操作する．

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

３．３．２．２　培養細胞を用いた不活化試験

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

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

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（ｐH7.4）を用いて，検体及び標準抗原についてそれぞれ適当な希釈列を作り，ＳＲＤプレート上に調製されたウエルに適当な一定量ずつ分注してＳＲＤプレートが乾燥しないように湿った容器中に20～25℃で18時間以上置く．次いで，ＳＲＤプレートを水洗し，乾燥させた後染色処理をし，染色された拡散円の直径を測定する．

３．３．３．１．３　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％しょ糖直線濃度勾配を作る．

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

３．４　小分製品の試験

３．４．１　抗原製剤の試験

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，0.001～0.003ｗ／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

本剤の製造に適当と認められたウイルス株を用いる．ただし，その株が適当と認められた後，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

本剤の製造に適当と認められた細胞株を用いる．ただし，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.

２．１．３　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 75cm^{2}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１mL 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

本剤の製造に適当と認められたウイルス株を用いる．そのウイルス株を用いてマスターシードロット及びワーキングシードロットからなるシードロットシステムを構築する．製造にはワーキングシードロットを用いる．シードロットについて，3．1及び3．2の試験を行う．ただし，本剤に含まれるウイルスは，その株が適当と認められた後，定められた培養条件の下で継代を行い，かつ，その継代数が５代を超えてはならない．

2．1．2　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体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．個体別培養細胞について，３．３の試験を行う．

2．2．2　ウイルス浮遊液

ウイルスの培養には，ニワトリ胚培養細胞を用いる．個体別培養細胞で培養したウイルス浮遊液を集めて個体別ウイルス浮遊液とする．

個体別ウイルス浮遊液について，３．４．１の試験を行う．個体別ウイルス浮遊液を合わせてろ過前ウイルス浮遊液とする．この際，適当な安定剤を加えることができる．

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（ワーキングーシードロット）の試験

ワーキングー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.

３．５．３　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 $CCID_{50}$ 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

乾燥ガスえそウマ抗毒素

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，通常，その1mL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，1mL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，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	*C. perfringens* Type A	*C. septicum*	*C. novyi*
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

目次へ戻る

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 2000 *g* 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 LD_{50} 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．

３．３．２　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　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．

３．４．３　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 1.5～2.5kg 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2000 g 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LD_{50}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LD_{50}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$25LD_{50}$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LD_{50}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，2mL 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体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．

個体別培養細胞について，３．１の試験を行う．

2．2．2　個体別ウイルス浮遊液

個体別細胞培養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体別ウイルス浮遊液とする．

個体別ウイルス浮遊液について，３．２．１の試験を行う．

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，３．２．２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　個体別培養細胞の試験

３．１．１　ニワトリ胚培養細胞の試験

個体別培養細胞の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．液体倍地については，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２vol%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 20w／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２vol%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 $25LD_{50}$ 又は約 $50LD_{50}$ 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 $10LD_{50}$ 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，免役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

本剤の製造に適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　免役補助剤含量試験

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

本剤の製造に適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Ｃｔ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

本剤の製造に適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１mL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又は血清を集めて，その1mL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，1mL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，２mL 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，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時間置く．体重 225～275ｇ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４mL 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１mL 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，１mL 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，１mL 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１mg 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（ｐH7.0）で薄めて，１mL 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 300～400ｇ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 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，麻ひ等の中毒症状，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，１mL 中にトキソイドの 200Lf を含む試料の場合には，動物１匹当たりの注射量は，２mL 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．

３．２．２　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 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２mL 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 $50LD_{50}$ 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 400～600ｇ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 LD_{50} 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,1mL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,1mL中1.0mg以下でなければならない.

3．2．2　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.

3．2．3　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．

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，1mL 中 1.0mg 以下でなければならない．

3．2．2　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．

3．2．3　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℃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℃，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（ｎｕ／ｎｕ）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５mL 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，１mL 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

本剤の製造に適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 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℃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.

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，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体別培養細胞とする．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.

個体別培養細胞について，３．３の試験を行う.

2．2．2　ウイルス浮遊液

ウイルスの培養にはヒト二倍体培養細胞を用いる．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．この際，適当な安定剤を加えることができる.

個体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

個体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，いずれの動物も麻ひ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.

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.

３．２　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 300～400 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.

３．２．２．１．４　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．

目次へ戻る

４価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）

１　本質及び性状

本剤は，髄膜炎菌莢膜血清群Ａ，Ｃ，Ｗ及びＹからそれぞれ抽出した精製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

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，一定時間撹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，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－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300～400ｇのモルモット４匹以上に，１匹当たり５mL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，麻ひ等の中毒症状，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１mg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（きょう）血清群の原液について，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ＥＬＩＳＡ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価髄膜炎菌ワクチン（破傷風トキソイド結合体）

１　本質及び性状

本剤は，髄膜炎菌莢膜血清群Ａ，Ｃ，Ｗ及びＹから抽出した精製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，一定時間撹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，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　濃縮破傷風トキソイド液の試験

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250～350ｇ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．

３．２．１．２　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±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．

３．２．１．３　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（セミミクロケルダール法）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．

３．３　原液の試験

各莢膜（きょう）血清群の原液について，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ＥＬＩＳＡ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－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－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ｇＥ抗原（以下「ＶＺＶｇＥ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

ＶＺＶｇＥ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ＶＺＶｇＥ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に対する抗体を利用した酵素免疫測定法によりＶＺＶｇＥ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ＶＺＶｇＥ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ＶＺＶｇＥ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50μg当たり2.00ＥＵ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　ｐＨ試験

水で溶解した液を検体とする．一般試験法のｐＨ測定法を準用して試験するとき，ｐＨ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2.00ＥＵ／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40～60μg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ＶＺＶｇＥ抗原を測定するとき，相対力価は0.70～1.30でなければならない.

３．３．１．７　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　ＭＰＬ含量試験

液体クロマトグラフ法によりＭＰＬ含量を求めるとき，ＭＰＬ含量は74～103μg／mLでなければならない.

３．３．２．３　ＱＳ－21含量試験

液体クロマトグラフ法によりＱＳ－21含量を求めるとき，ＱＳ－21含量は80～120μg／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

本剤の製造に適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用いる．細胞培養液には必要最少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 $100LD_{50}$ 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，一定時間撹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0.025μg/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±１℃で 24 時間以内培養する．培養終了時，菌を緩衝性の生理食塩液等を用いて浮遊液とし，鏡検及び適当な培養法によって検査するとき，他の細菌の混入を認めない菌浮遊液を用いる.

2．2．2　不活化

菌浮遊液を 56±１℃で 60 分間加温し，加温終了後直ちにフェノールを 0.5ｗ／ｖ％になるように加えて 20～25℃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，１mL 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 0.5ｗ／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，１mL 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ず，かつ，観察期間中いずれの動物も異常を示してはならない．

３．３．７　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 1000LD_{50}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LD_{50}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ED_{50}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．

目次へ戻る

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，２mL 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，２mL 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 300～400ｇのモルモット５匹以上に，１匹当たり試料５mL 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２μg／mL 溶液を 0.1mL 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９mm 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１mg／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 0.1mg／mL 浮遊液を作る．

体重 300～400ｇの白色雌モルモットにこの浮遊液 0.25mL 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２μg／mL 及び 0.5μg／mL 溶液をそれぞれ 0.1mL 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．

２μg／mL 溶液による反応の直径と 0.5μg／mL 溶液による反応の直径との差が４mm 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２μg／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箇所に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 1.0～5.0μg／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 0.5μg／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 100μg／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 100μg／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±0.25mg，５．１の（２）の製品では 2.50±0.13mg でなければならない．

３．４．４　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 0.5～２μg／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匹につき背部の一側の４箇所に試料 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（１μg）

標準品１μg 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（１μg）

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

（２）　一般診断用（１人用）

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

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，プラーククローニングして得られたＬＣ16m　Ｏ株を，更に 3 代継代しプ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±1℃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±1℃及び 41.0±0.5℃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 日齢ふ化卵の漿尿膜上に接種して 35±１℃に 48 時間培養するとき，漿尿膜に生じるポックの直径が３㎜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 0.2ｗ／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 0.1mL をそれぞれ漿尿膜上に接種して，36±１℃に 48～72 時間置いた後，生じるポックを観察する．大部分が 10 個以上の容易に計測できる数のポックを生じた検体希釈のそれぞれ１段階に用いた群についてポック数を測定して１個当たりの平均数を求める.

この値と，その段階の希釈度並びに接種量とから検体及び参照品又は細胞参照品の各１mL の含むポック形成単位数を算定する．この際，参照品又は細胞参照品は，それに付された単位数をほぼ示さなければならない.

３．４．２．２．２　プラーク形成単位測定法

検体及び細胞参照品をそれぞれ希釈して，適当な対数段階希釈（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１mL 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１mL 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±１℃に４週間置いた後，３．４．３を準用して試験するとき，１mL 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℃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

本剤の製造に適当と認められたウイルス株を用いる．ただし，その株が適当と認められた後，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

本剤の製造に適当と認められた細胞株を用いる．ただし，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.

2．1．3　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１mL につき培養細胞３cm^2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１ng 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，１mL 中に 40μg 以下でなければならない.

３．４．４　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.

３．４．５　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CO_2インキュベータに 1.5 時間置いた後，各ウエルに重層培地を添加し，36±１℃のCO_2インキュベータで５～８日間培養する．培養終了後，各ウエルの重層培地上にホルマリン液を加え，固定する．ホルマリン固定終了後染色し，プラーク数を数える．検体と参照品のプラーク数をそれぞれ対照のプラーク数と比較して，50%出現率を求め，各血清中の中和抗体価を算出する．対照のプラーク数の平均は 50～150 でなければならない．

３．４．８．３　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.）莢膜血清型１，２，３，４，５，６Ｂ，７Ｆ，８，９Ｎ，９Ｖ，10Ａ，11Ａ，12Ｆ，14，15Ｂ，17Ｆ，18Ｃ，19Ａ，19Ｆ，20Ａ，22Ｆ，23Ｆ及び33Ｆ（デンマーク式命名法）から，それぞれ抽出した精製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莢膜血清型１，２，３，４，５，６Ｂ，７Ｆ，８，９Ｎ，９Ｖ，10Ａ，11Ａ，12Ｆ，14，15Ｂ，17Ｆ，18Ｃ，19Ａ，19Ｆ，20Ａ，22Ｆ，23Ｆ及び33Ｆ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

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撹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

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（^{1}H）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　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，各莢膜血清型ポリサッカライドの確認を行う．

目次へ戻る

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）

１　本質及び性状

本剤は，肺炎球菌莢膜血清型１，３，４，５，６Ａ，６Ｂ，７Ｆ，９Ｖ，14，18Ｃ，19Ａ，19Ｆ及び23Ｆ（デンマーク式命名法）から抽出した精製莢膜血清型ポリサッカライドをそれぞれ無毒性変異ジフテリア毒素（以下「ＣＲＭ$_{197}$」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１，３，４，５，６Ａ，６Ｂ，７Ｆ，９Ｖ，14，18Ｃ，19Ａ，19Ｆ及び23Ｆのそれぞれの株並びにＣＲＭ$_{197}$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.

ＣＲＭ$_{197}$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を適当な濃度となるように加え，一定時間撹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，菌体残渣及びたん白質を除去し，精製ポリサッカライドとする．精製ポリサッカライドについて，３．１の試験を行う.

２．２．２　精製ＣＲＭ$_{197}$

２．２．２．１　菌の培養

ＣＲＭ$_{197}$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を除き，塩析法その他適当な方法により精製し，精製ＣＲＭ$_{197}$とする．精製ＣＲＭ$_{197}$について，３．２の試験を行う.

２．２．３　ポリサッカライド－ＣＲＭ$_{197}$結合体

精製ポリサッカライドを適当な酸化剤により酸化し，活性化ポリサッカライドとする．適当な還元剤により，活性化ポリサッカライドと精製ＣＲＭ$_{197}$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（^{1}H）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ＣＲＭ$_{197}$の試験

精製ＣＲＭ$_{197}$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ＣＲＭ$_{197}$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

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．３．３．４で得られた総ポリサッカライド含量に対する遊離ポリサッカライド含量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含量に対する遊離たん白質含量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総たん白質含量を求める．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（きょう）血清型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（きょう）膜血清型ポリサッカライド含量を求めるとき，承認された判定基準に適合しなければならない．

３．４．５　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（きょう）膜血清型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「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，肺炎球菌莢膜血清型１，３，４，５，６Ａ，６Ｂ，７Ｆ，９Ｖ，14，18Ｃ，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「CRM_{197}」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莢膜血清型１，３，４，５，６Ａ，６Ｂ，７Ｆ，９Ｖ，14，18Ｃ，19Ａ，19Ｆ，22Ｆ，23Ｆ及び33Ｆのそれぞれの株並びにCRM_{197}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．

CRM_{197}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

培養液にフェノールを適当な濃度となるように加え，一定時間撹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，菌体残渣及びたん白質を除去し，精製ポリサッカライドとする．精製ポリサッカライドについて，３．１の試験を行う．

2．2．2　精製CRM_{197}

2．2．2．1　菌の培養

CRM_{197}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を除き，限外ろ過その他適当な方法により精製し，精製CRM_{197}とする．精製CRM_{197}について，３．２の試験を行う．

2．2．3　ポリサッカライドーCRM_{197}結合体

精製ポリサッカライドを適当な酸化剤により酸化し，活性化ポリサッカライドとする．適当な還元剤により，活性化ポリサッカライドと精製CRM_{197}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（^{1}H）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ＣＲＭ$_{197}$の試験

精製ＣＲＭ$_{197}$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ＣＲＭ$_{197}$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．３．３．４で得られた総ポリサッカライド含量に対する遊離ポリサッカライド含量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含量に対する遊離たん白質含量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総たん白質含量を求める．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（きょう）血清型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

酵素免疫測定法その他適当な方法により各莢膜（きょう）血清型ポリサッカライド含量を求めるとき，承認された判定基準に適合しなければならない．

３．４．５　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（きょう）血清型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「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「ＣＲＭ$_{197}$」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ＣＲＭ$_{197}$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．

ＣＲＭ$_{197}$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，一定時間撹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，菌体残渣及びたん白質を除去し，精製ポリサッカライドとする．精製ポリサッカライドについて，３．１の試験を行う．

２．２．２　精製ＣＲＭ$_{197}$

２．２．２．１　菌の培養

ＣＲＭ$_{197}$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を除き，塩析法その他適当な方法により精製し，精製ＣＲＭ$_{197}$とする．精製ＣＲＭ$_{197}$について，３．２の試験を行う．

２．２．３　ポリサッカライドーＣＲＭ$_{197}$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ＣＲＭ$_{197}$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（^{1}Ｈ）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ＣＲＭ$_{197}$の試験

精製ＣＲＭ$_{197}$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ＣＲＭ$_{197}$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（きょう）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．３．３．４で得られた総ポリサッカライド含量に対する遊離ポリサッカライド含量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含量に対する遊離たん白質含量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総たん白質含量を求める．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（きょう）血清型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

21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３，６Ａ，７Ｆ，８，９Ｎ，10Ａ，11Ａ，12Ｆ，15Ａ，15Ｂ，16Ｆ，17Ｆ，19Ａ，20Ａ，22Ｆ，23Ａ，23Ｂ，24Ｆ，31，33Ｆ及び35Ｂ（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（15Ｂ型は*O*-脱アセチル化した精製莢膜血清型ポリサッカライド）をそれぞれ無毒性変異ジフテリア毒素（以下「ＣＲＭ$_{197}$」という.）と共有結合させ，これらを混合した液剤であり，無色で澄明～乳白光を呈する.

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３，６Ａ，７Ｆ，８，９Ｎ，10Ａ，11Ａ，12Ｆ，15Ａ，15Ｂ，16Ｆ，17Ｆ，19Ａ，20Ａ，22Ｆ，23Ａ，23Ｂ，24Ｆ，31，33Ｆ及び35Ｂのそれぞれの株並びにＣＲＭ$_{197}$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.

ＣＲＭ$_{197}$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

培養液にフェノールを適当な濃度となるように加え，一定時間撹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，菌体残渣及びたん白質を除去し，精製ポリサッカライドとする．精製ポリサッカライドについて，３．１の試験を行う.

2．2．2　精製ＣＲＭ$_{197}$

2．2．2．1　菌の培養

ＣＲＭ$_{197}$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を除き，限外ろ過その他適当な方法により精製し，精製ＣＲＭ$_{197}$とする．精製ＣＲＭ$_{197}$について，３．２の試験を行う.

2．2．3　ポリサッカライド－ＣＲＭ$_{197}$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．還元的アミノ化により，活性化ポリサッカライドと精製ＣＲＭ$_{197}$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　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（^{1}Ｈ）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ＣＲＭ$_{197}$の試験

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ＣＲＭ$_{197}$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（きょう）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．３．３．４で得られた総ポリサッカライド含量に対する遊離ポリサッカライド含量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含量に対する遊離たん白質含量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８，９Ｎ，22Ｆ及び35Ｂ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

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総たん白質含量を求める．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

免疫学的方法その他適当な方法により，各莢（きょう）膜血清型ポリサッカライドの確認を行う．

３．４　小分製品の試験

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　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（きょう）膜血清型ポリサッカライド含量を求めるとき，承認された判定基準に適合しなければならない．

３．４．４　表示確認試験

免疫学的方法その他適当な方法により，各莢膜血清型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「21 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，1mL 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，1mL 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1mg 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（pH7.0）で薄めて1mL 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．

３．２．２　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 $50LD_{50}$ 毒素で，又はそれぞれのマウスを約 $100LD_{50}$ 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 LD_{50} 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，1mL 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，1mL 中 0.5mg 以下でなければならない.

3．2．2　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.

3．2．3　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1mL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，1mL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「ＨＢｓ抗原」という.）を含む液にアルミニウム塩を加えてＨＢｓ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漿のうち，ＨＢｓ抗原を含むものを原材料として用いる.

原血漿について，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が検出された血漿は，原血漿として用いてはならない.

２．２　原　液

２．２．１　原血漿

適当な方法を用いて４～10℃で血液から血漿を分ける.

凍結された血漿であって，ＨＢｓ抗原を含む点を除き「新鮮凍結人血漿」の規定に適合するものを融解して用いることができる.

分離された血漿を集めて，これを原血漿とする.

原血漿について，３．１の試験を行う.

原血漿を保存する場合は，５℃以下に置く.

２．２．２　精製ＨＢｓ抗原液

原血漿から適当な方法でＨＢｓ抗原を濃縮精製し，これを精製ＨＢｓ抗原液とする.

精製ＨＢｓ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ＨＢｓ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ＨＢｓ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　原血漿の試験

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腎（じん）初代培養細胞又はＶｅｒｏ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 を卵黄嚢（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ＨＢｓ抗原液の試験

３．２．１　ＨＢｓ抗原亜型の試験

血清学的方法により試験を行い，ＨＢｓ抗原亜型を同定する．

３．２．２　純度試験

検体及び参照ＨＢｓ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ＨＢｓ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ＨＢｓ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ＨＢｓ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ＨＢｓ抗原たん白質 200μg を含む量を採り，試料とする．

^{32}Ｐ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ＤＮＡ１pg 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ＨＢｓ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　チメロサール含量試験

保存剤としてチメロサールを用いた場合は，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．

３．４．２　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，5.4～7.4 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．

３．５．４　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，0.01ｗ／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 50μg 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℃とし，遠心分離は 1900 *g* 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 14～18 時間とする．

２）たん白質定量用標準アルブミンを水で正確に薄め，通常，10，20，40，60μg／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（0.4mol／Ｌリン酸ナトリウム・0.45mol／Ｌクエン酸ナトリウム水溶液）を加え，60℃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 150μL を加え，室温で 10 分間放置する．トリクロル酢酸を 60mg／mL になるように加え，よく混合し氷中で１時間放置した後，10000 *g* で 10 分間遠心分離する．沈殿に５ｗ／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 10000 *g* 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（ｈｕＧＫ‐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ｈｕＧＫ‐14 細胞株（以下「ｈｕＧＫ‐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，「ＨＢｓ抗原」という.）を含む液にアルミニウム塩を加えてＨＢｓ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

ＨＢｓ抗原高産生細胞として樹立されたｈｕＧＫ‐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，ｈｕＧＫ‐14 細胞株に適したものを用いる．

2．2　原　液

2．2．1　ＨＢｓ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ＨＢｓ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

ＨＢｓ抗原浮遊液から適当な方法によりＨＢｓ抗原を抽出精製する．

精製ＨＢｓ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ＨＢｓ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　ｈｕＧＫ‐14 細胞株培養確認試験

ｈｕＧＫ‐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　ＨＢｓ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，ＨＢｓ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　ＨＢｓ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

^{32}Ｐ標識Ａｌｕ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　チメロサール定量試験

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　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「ＨＢｓ抗原」という.）を含む液にアルミニウム塩を加えてＨＢｓ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，ＨＢｓ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

酵母培養液は，それぞれの組換え酵母に適したものを用いる.

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ＨＢｓ抗原を抽出精製する.

精製ＨＢｓ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ＨＢｓ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　ＨＢｓ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，ＨＢｓ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　ＨＢｓ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．

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．また，ＨＢｓ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ＨＢｓ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ＨＢｓ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，１mL 中 0.65mg 以下でなければならない．

３．３．３　チメロサール定量試験

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　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１mL 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．

３．３．６．１．１　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，血清を分ける．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．

３．３．６．１．３　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，ＨＢｓ抗原に特異的な抗体を用いた酵素免疫測定法により，ＨＢｓ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「ＨＢｓ抗原」という.）を含む液にアルミニウム塩を加えてＨＢｓ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，ＨＢｓ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用いる．

2．2　原　液

2．2．1　ＨＢｓ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ＨＢｓ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

ＨＢｓ抗原浮遊液から適当な方法でＨＢｓ抗原を抽出精製する．

精製ＨＢｓ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ＨＢｓ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　ＨＢｓ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，ＨＢｓＳ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　ＨＢｓ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 97.5%以上はＨＢｓ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，１mL 中 0.4mg 以下でなければならない．

３．３．３　チメロサール定量試験

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　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，血清を分ける．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ｐｒｅ－Ｓ２抗原・ＨＢｓ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ｐｒｅ－Ｓ２抗原及びＨＢｓ抗原を含有するＢ型肝炎ウイルス表面抗原（以下「ｐｒｅ－Ｓ２抗原・ＨＢｓ抗原」という）を含む液にアルミニウム塩を加えてｐｒｅ－Ｓ２抗原・ＨＢｓ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，ｐｒｅ－Ｓ２抗原・ＨＢｓ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ｐｒｅ－Ｓ２抗原・ＨＢｓ抗原を抽出精製する．

精製ｐｒｅ－Ｓ２抗原・ＨＢｓ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ｐｒｅ－Ｓ２抗原・ＨＢｓ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　ｐｒｅ－Ｓ２抗原・ＨＢｓ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，ｐｒｅ－Ｓ２抗原･ＨＢｓ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　ｐｒｅ‐Ｓ２抗原・ＨＢｓ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ｐｒｅ‐Ｓ２抗原・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適当な方法で試験し，総たん白質に対するｐｒｅ‐Ｓ２抗原・ＨＢｓ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ｐｒｅ‐Ｓ２抗原・ＨＢｓ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，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，１mL 中 0.5mg 以下でなければならない．

３．３．３　チメロサール定量試験

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　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１mL 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ＨＢｓ抗体及び抗ｐｒｅ‐Ｓ２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）ＨＢｓ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，血清を分ける．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．

２）ｐｒｅ‐Ｓ２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，血清を分ける．各血清の抗ｐｒｅ－Ｓ２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）ＨＢｓ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）Ｐｒｅ－Ｓ２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１mL 中の ED_{50} 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℃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培地に植え，37±１℃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±１℃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，1.5w／v％ Ｌ－グルタミン酸ナトリウム溶液を加えて磨砕し，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 95mg／mL で，Ｌ－グルタミン酸ナトリウム濃度が 5w／v％となるように調製し，最終バルクとする．最終バルクについて，３．３の試験を行う．

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

3　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１mL 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１mL，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量測定方法に従って内容物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±２℃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 1.8×10^8～19.2×10^8／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 250～400ｇでツベルクリン反応陰性のモルモット７匹の大腿（たい）部皮下に試料溶液２mL 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（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薯培地，牛胆汁馬鈴薯培地，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±0.5℃で培養する．必要に応じて継代を行い，発育した菌膜を種培養とする．なお，製造用株の継代は，12 代を超えてはならない.

2．2．2　菌の培養と採取

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

菌の培養終了時，培地について３．１の試験を行う.

2．2．3　処理

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

2．3　最終バルク及び小分

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

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

3　試　験

3．1　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，3.4%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２mL 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．

３．３．７　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．

３．３．７．２　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±0.5℃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（しょ）培地，牛胆汁馬鈴薯（しょ）培地，ソートン培地又は同等の適当な培地に植え，37.5±0.5℃で培養する．必要に応じて継代を行い，発育した菌膜を種培養とする．なお，製造用株の継代は，12 代を超えてはならない.

2．2．2　菌の培養と採取

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

菌の培養終了時，培地について，３．１の試験を行う.

2．2．3　処理

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

2．3　最終バルク及び小分

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

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

3　試　験

3．1　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±0.5℃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

細胞破砕液から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

細胞破砕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で，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で，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

Ｖｅｒｏ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℃において好気的条件で 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℃において好気的条件で 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．

３．１．２．２．２　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

細胞破砕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

Ｖｅｒｏ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匹当たり細胞破砕液を脳内に 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匹当たり細胞破砕液を脳内に 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匹当たり細胞破砕液を脳内に 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，$10^{7.0}$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

３．４．１　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，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．ただし，感染細胞浮遊液調製以降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．

３．４．２　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とき，たん白質量は１mL 中 330μg 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，25.00EU／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 330μg 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 35～53μg 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．

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，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．

３．４．５．３　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21単位以上，ＨＰＶ11型を45単位以上，ＨＰＶ16型を45単位以上，ＨＰＶ18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

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．

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

本剤の製造に適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

本剤の製造に適当と認められた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，Ｖｅｒｏ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．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気的条件下において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気的条件下において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$CCID_{50}$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$CCID_{50}$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安分画法，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1mL 中に 20μg 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，１mL 中 0.3mg 以下でなければならない．

３．２．２　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．

３．２．３　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，１mL 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（ｐH7.0～7.2）又は１ｗ／ｖ％カザミノ酸加 0.6ｗ／ｖ％塩化ナトリウム溶液（ｐH7.0～7.2）に浮遊して，0.025mL 中に約 200LD_{50} 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 日後に麻ひ又は頭がい腫大を示すものは，死亡に算入する．

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

３．２．８．３　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．

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，1mL 中 0.3mg 以下でなければならない．

3．2．2　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．

3．2．3　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3mL 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．

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，1mL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，１mL 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℃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℃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.

３．５．８　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，３．５．４．２Ｄ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.

３．５．９　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

本剤の製造に適当と認められたウイルス株を用いる．そのウイルス株を用いてマスターシードロット及びワーキングシードロットからなるシードロットシステムを構築する．製造にはワーキングシードロットを用いる．シードロットについて，3．1及び3．2の試験を行う．ただし，本剤に含まれるウイルスは，その株が適当と認められた後，定められた培養条件の下で継代を行い，かつ，その継代数が５代を超えてはならない.

2．1．2　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適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．

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300～400ｇ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.

３．３．２．１．４　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 300～400ｇのモルモット 10 匹以上に，1 匹当たり検体 1000～10000PFU，FFU 又は $CCID_{50}$ 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 $CCID_{50}$ 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「ＣＲＭ$_{197}$」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ＣＲＭ$_{197}$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ＣＲＭ$_{197}$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ＣＲＭ$_{197}$

2．2．2．2．1　菌の培養

ＣＲＭ$_{197}$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ＣＲＭ$_{197}$とする．精製ＣＲＭ$_{197}$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ＣＲＭ$_{197}$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（セミミクロケルダール法）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ＣＲＭ$_{197}$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

^{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．

３．１．２．１．２　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．

３．１．２．２　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ＣＲＭ$_{197}$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嚢内に接種し，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，生きた卵の卵黄嚢を採り，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 800 *g* 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，チメロサールを 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，はじめの卵黄嚢の 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．

３．３．２　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，１mL 中 800μg 以下でなければならない．

３．４．３　チメロサール含量試験

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．

３．４．４　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 300～400ｇのモルモット２匹以上に，１匹当たり検体５mL を腹腔内に注射して 14 日間観察する．この間，いずれの動物も 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 300～400ｇ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 300～400ｇ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

免疫した動物の血漿又は血清を集めて，通常，その１mL 中に，A型，B型及びE型抗毒素についてはそれぞれの抗毒素価 300 単位以上，F型抗毒素については抗毒素価 100 単位以上を含むとき，これを粗抗毒素液とする．

2．2．2　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，１mL 中にA型，B型及びE型抗毒素についてはそれぞれの抗毒素価 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，１mL 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１mL 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本を好気的条件下において36±１℃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気的条件下において36±１℃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気的条件下において36±１℃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，0.004ｗ／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，20μg／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±１℃で３時間置いた後，５±３℃で一夜置く．細胞浮遊液を添加し，36±１℃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32～320$CCID_{50}$／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値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

本剤の製造に適当と認められたウイルス株を用いる．そのウイルス株を用いてマスターシードロット及びワーキングシードロットからなるシードロットシステムを構築する．製造にはワーキングシードロットを用いる．シードロットについて，3．1及び3．2の試験を行う．ただし，本剤に含まれるウイルスは，その株が適当と認められた後，定められた培養条件の下で継代を行い，かつ，その継代数が５代を超えてはならない.

2．1．2　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体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．個体別培養細胞について，３．３の試験を行う.

2．2．2　ウイルス浮遊液

ウイルスの培養には，ニワトリ胚培養細胞を用いる．個体別培養細胞で培養したウイルス浮遊液を集めて個体別ウイルス浮遊液とする.

個体別ウイルス浮遊液について，３．４．１の試験を行う．個体別ウイルス浮遊液を合わせてろ過前ウイルス浮遊液とする．この際，適当な安定剤を加えることができる.

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%以上の動物に麻しんウイルスに対する抗体の発現を認めなければならない．別に対照として検体を注射しないサル４匹のうち，２匹を検体を注射した動物と同一容器内に，他の２匹を検体を注射した動物と同一室内に置き，同時に 21 日間観察する．これらの対照動物は，観察期間中に異状を示してはならず，かつ観察期間の終了時に採血して血中抗体を測定するとき，麻しんウイルスに対する抗体の発現を認めてはならない．

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 300～400ｇ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．

３．５．３　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，抗麻しん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 $CCID_{50}$ 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 $CCID_{50}$ で測定するとき，麻しんウイルスの値は 5000 以上，風しんウイルスの値は 1000 以上でなければならない．

３．８．４　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1mL 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，1mL 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，Ｇ１，Ｇ２，Ｇ３，Ｇ４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

本剤の製造に適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

本剤の製造に適当と認められた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

Ｇ１，Ｇ２，Ｇ３，Ｇ４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嫌気的条件下において36±１℃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気的条件下及び嫌気的条件下において36±１℃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±１℃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±１℃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±１℃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±１℃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

Ｇ１，Ｇ２，Ｇ３，Ｇ４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（２mL）当たりの力価は，Ｇ１型の力価にあっては2.21×10^{6}感染単位以上，Ｇ２型の力価にあっては2.84×10^{6}感染単位以上，Ｇ３型の力価にあっては2.22×10^{6}感染単位以上，Ｇ４型の力価にあっては2.04×10^{6}感染単位以上及びＰ［８］型の力価にあっては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±0.04w／v％，C液においては 0.32±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±0.11w／v％，C液においては 2.63±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±0.11w／v％，C液においては 2.32±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±0.01ｗ／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 0.5EU／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５mL ずつ２本とする．この際，検体は，有効期間を過ぎたもの，又は生物由来原料基準・血液製剤総則の梅毒血清学的検査に適合しない等の理由によって，本剤としては使用できないものを用いることができる．

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

４　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（Ｒｈｏ）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（Ｒｈｏ）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（Ｒｈｏ）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℃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℃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

２～６℃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．原材料の製造番号

３．ＡＢＯ血液型の別及びＤ（Ｒｈｏ）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℃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℃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（Ｒｈｏ）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（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又は多血小板血漿

2．2　血漿の分離及び凍結

血漿は，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℃以下に置き，速やかに凍結する．

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℃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℃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（Ｒｈｏ）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．新鮮凍結人血漿の製造番号は，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×0.2×10^{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（Ｒｈｏ）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±0.5℃で 10 時間以上加温する．この際，アルブミン濃度が 4.4ｗ／ｖ％以上になるようにする．

3　小分製品の試験

3．1　ｐＨ試験

一般試験法のｐＨ測定法を準用して試験するとき，6.4～7.4 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１ｗ／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ず，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 0.2EU／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

1．1mL 中のアルブミン量

2．1mL 中のナトリウム量

3．1mL 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

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±0.5℃で 10 時間以上加温する．この際，アルブミン濃度が５w／v％あるいは 20～25w／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，6.4～7.4 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，１mL 中に 3.7mg 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１w／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ず，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１kg につき，10mL 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１kg につき，３mL 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

１．１mL 中のアルブミン量

２．１mL 中のナトリウム量

３．１mL 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

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

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時間置くとき，ゲル化又は沈殿物を認めてはならない．

3．3　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１mL 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．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１mL 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．

3．4　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１ｇにつき 700mg 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，５mL 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．

3．7　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１mL 当たり 10 単位に調製した液の 0.1mL を試料 0.9mL 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　その他

４．１　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，溶解後速やかに使用しなければならない旨

３．クエン酸ナトリウム量

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

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

血液凝固因子及びその他の血漿たん白質を変質させることのない適当な方法によって原血漿を処理し，プロトロンビン複合体を含む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ブンで150℃に加熱し，検体から放出された水分をキャリアーガスとともに滴定フラスコ中に導入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℃，3400 *g* 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１kg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１mL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１mL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１mL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因子欠乏ヒト血漿及び血漿組織トロンボプラスチン溶液のそれぞれ一定量を正確に採って穏やかに混和し，37℃で一定時間加温し，凝固時間を測定する．凝固時間の測定は，適格性が確認された機器を用いる．試験の成績から検体１mL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１mL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１mL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

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

第Ⅷ因子を変質させることのない適当な方法によって原血漿を処理し，第Ⅷ因子を含む画分を集め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１mL 中の第Ⅷ因子の含量

2．溶解後１時間以内に使用しなければならない旨

5．2　溶剤の添付

添付する溶剤は，注射用水又は生理食塩液とする．

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　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

血液凝固因子及びその他の血漿たん白質を変質させることのない適当な方法によって原血漿を処理し，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，１mL 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１kg につき，50 国際単位とする．エンドトキシン試験法によるときは１国際単位につき，0.02EU 以下でなければならない．なお，エンドトキシン試験法による成績が規格値を超える場合は，発熱試験法を適用する．

3．7　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因子欠乏ヒト血漿及び活性化部分トロンボプラスチン液のそれぞれ一定量を正確に採って穏やかに混和し，37℃で一定時間正確に加温して活性化させた後，0.025mol／Ｌ塩化カルシウム試液を一定量正確に加え，凝固時間を測定する．凝固時間の測定は適格性が確認された機器及び操作方法を用いること．試験の成績から検体１mL 中の第Ⅸ因子活性を求めるとき，10 国際単位以上であり，かつ，表示量の 80％以上でなければならない．

4　有効期間

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

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

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，１mL 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１kg につき，50 国際単位とする．エンドトキシン試験法によるときは１国際単位につき，0.02EU 以下でなければならない．なお，エンドトキシン試験法による成績が規格値を超える場合は，発熱試験法を適用する.

3．7　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，正常ヒト血漿及び検体の希釈液一定量をそれぞれ試験管に採り，血液凝固第Ⅱ因子を欠く血漿一定量を加え，37℃で混和し，十分活性化した後，塩化カルシウムを含む組織トロンボプラスチン溶液一定量を加え，凝固時間を測定する.

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

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

凝固時間の測定は，適格性が確認された機器及び操作方法を用いて行うこと.

試験の成績から検体１mL 中の血液凝固第Ⅱ，Ⅶ及びＸ因子含量は，各々第Ⅸ因子１国際単位あたり正常ヒト血漿の 0.01

倍以下でなければならない．

4　有効期間

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．溶剤を加えるとき，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１mL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　ＦⅦａ／ＦＸ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0.5～0.7mg／mL及び５～７mg／mLでなければならず，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１mL中の活性化血液凝固第Ⅶ因子の含量

溶解後１mL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

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

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　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，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

１．１mL 中の免疫グロブリンＧの含量

２．１mL 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

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

ｐＨ４処理酸性人免疫グロブリン

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５ｗ／ｖ％以上になるようにする．

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．

３．３　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ず，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　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．

３．６　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Ｇ150mg 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

ｐＨ４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，ｐＨ４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，ｐＨ４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ず，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Ｇ150mg 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のペプシン処理分層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，ペプシン処理分層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のペプシン処理分層が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，6.4～7.4 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分層に特有の位置に著明な沈降線を生じなければならず，かつ，明らかに異常な沈降線を生じてはならない．

3．5　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．

3．8　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G100mg 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１mL 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　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．

3．2　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．

3．3　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．

3．4　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．

3．6　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Ｇ150mg 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

１mL 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

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　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，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　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

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

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（Ｒｈｏ）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（Ｒｈｏ）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（Ｒｈｏ）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（Ｒｈｏ）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　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（Ｒｈｏ）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（Ｒｈｏ）抗体価

２．新生児に投与してはならない旨

３．Ｄ（Ｒｈｏ）因子で未感作のＲｈ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（Ｒｈｏ）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（Ｒｈｏ）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（Ｒｈｏ）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（Ｒｈｏ）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

抗Ｄ（Ｒｈｏ）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（Ｒｈｏ）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（Ｒｈｏ）抗体価

２．新生児に投与してはならない旨

３．Ｄ（Ｒｈｏ）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，破傷風トキソイドの追加免疫をう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，１mL 中の破傷風抗毒素価が 125 国際単位以上になるようにする．

3　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．

3．6　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１mL 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ブロブリンを用いる．

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

１．１mL 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，1mL 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1mL 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1mL 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　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１mL 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

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

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±0.5℃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，6.0～7.5 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，ｏ－ジアニシジン又は２，７－ジアミノフルオレン二塩酸塩等の適当な染色剤を用いて染色処理し，遊離のヘモグロビンが検出されない検体量を最低添加量とする．この最低添加量から検体中のハプトグロビンによるヘモグロビン結合能を求める．１mg のヘモグロビンと結合するハプトグロビンの量を１単位とするとき，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

１mL 中のハプトグロビン量

目次へ戻る

A　試験法

アルミニウム定量法

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

適否の判定は，各条の規定による．

操作法

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

試料及び標準希釈液のそれぞれ１mL ずつを正確に採り，それぞれに水 2.5mL，１mol／Ｌ酢酸塩緩衝液１mL 及びスチルバゾ試液 0.5mL 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 510nm 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１mL 中の含量を計算する．

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

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 300～400ｇ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５mL 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１mL＝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，検体を粉砕し，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 2.0ｇを加えて溶かし，次いで硫酸 5.0mL を加えて５分間置いた後，５ｗ／ｖ％過マンガン酸カリウム溶液約 20mL を徐々に加えて振り混ぜ，更に約５分間置き，次いで約 15℃に冷却する．

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

生じたペンタブロムアセトンの結晶性沈殿をグーチ用アスベスト等を約１㎜ 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．

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

クエン酸ナトリウム（二水和物）含量（ｗ／ｖ％）＝［総クエン酸（一水和物）含量 － Ｄ］× 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．

総クエン酸（一水和物）含量（ｗ／ｖ％）＝Ａ×$\frac{Q_T}{Q_S}$×$\frac{100}{B}$

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．

クエン酸ナトリウム（二水和物）含量（ｗ／ｖ％）＝［総クエン酸（一水和物）含量 － Ｄ］× 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㎜ 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３vol％ Ｏ型Ｄ（Ｒｈｏ）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１mL 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１mL 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．電気泳動後の膜をポンソー３Ｒ染色液で染色し，デンシ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 2000 *g* で 30 分間遠心する．

沈殿又は底部を採り，スライドグ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，1400 *g* 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２mL 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 2.5mL を加えて振り混ぜ，10 分間以上放置して溶かす．この時，必要に応じて適宜振り混ぜることができる．水 2.5mL 及び希フォリン試液 0.5mL を加え，37℃に 30 分間放置した後，この液（濁りのある場合はこの液を 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 750nm における吸光度を測定する．

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

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

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，50ｗ／ｖ％トリクロロ酢酸溶液をトリクロロ酢酸濃度が 4.5ｗ／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５ｗ／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ミ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）１mg　＝　たん白質 6.25mg

目次へ戻る

チメロサール定量法

チメロサール定量法は，別に規定する場合を除き，次の１チメロサール化学定量法，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　チメロサール化学定量法

チメロサール化学定量法は，検体中のチメロサールがジチゾンと反応し，480nm 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ール含量を測定する方法である．

操作法

0.02ｗ／ｖ％チメロサール標準液を水で正確に薄め，３つ以上の異なる濃度の標準希釈液を作る．検体は，通常，最高濃度と最低濃度の標準希釈液の範囲内に正確に薄め，試料とする．試料及び標準希釈液のそれぞれ 0.5mL を正確に採り，水 4.5mL を加える．次に希硫酸５mL を加え，更にジチゾン試液 10mL を正確に加え，５分間振り混ぜる．静置して，四塩化炭素層５mL 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 10mL を加えて振り混ぜた後，静置し，水層を捨てる．次に９mol／Ｌアンモニア試液 10mL 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 10mL 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ール含量を求める．

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

ＪＩＳ Ｋ 0102 工業排水試験法（還元気化原子吸光法）又はＪＩＳ 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，水を適当量加える（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．次にペルオキソ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ールの量を求める．

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

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ール含量を求める．

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１mL 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２mL 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（ｐH7.0）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 分間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1kg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1mL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1mLを正確に採り，水約10mLを加え，これに5w／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．

0.5w／v%フェノール標準液1mL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1mLを正確に採り，水約30mLを加える．50w／v%酢酸ナトリウム溶液1mL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１mL を加えて振り混ぜる．これに炭酸ナトリウム試液２mL を加え，水を加えて正確に 50mL 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 480nm 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，0.45～0.55ｗ／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 403nm 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 403nm，光路長 10mm 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（ｐH7.2）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 0.02mL を採り，van Kampen 反応液（ｐH7.2）５mL 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 540nm 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 540nm 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

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

試料及び標準希釈液をそれぞれ１mL 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*　ＡＴＣＣ15531 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*　ＡＴＣＣ23714 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*（ＡＴＣＣ29052，ＡＴＣＣ17981 又は同等の種または株）及び *Mycoplasma　orale*（ＡＴＣＣ23714 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　カバーグラスを沈めた培養デイ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*（ＡＴＣＣ29052，ＡＴＣＣ17981 又は同等の株又は種）及び *Mycoplasma　orale*（ＡＴＣＣ23714 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，５vol％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）を入れてカバーグラスを固定後，液を除き完全に風乾する．カバーグラスは，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らない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* ＡＴＣＣ29052，ＡＴＣＣ17981 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 $CCID_{50}$ 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，760 *g* 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，760 *g* 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５μm 以下のものを用いる．移動相は 0.1mol／Ｌ硫酸ナトリウム等の適当な塩を含むｐＨ７の緩衝液を用いる．移動相でカラムを平衡化した後，試験品及び分析参照品又は分析参照品と同等の溶出位置を示す標準物質を希釈せずにサンプル瓶へ適当量を注入する．分析参照品を分画し，凝集体，三量体，二量体，単量体の溶出時間±2.5％に分画されるものをそれぞれ凝集体，三量体，二量体，単量体と定義する．単量体またはアルブミンからＮ－アセチルトリプトファンの溶出位置までに分画されるものをグロブリンフラグメントとする．各含量は，面積百分率法によりピークを垂直分割して求める．アルブミンを含む場合は，アルブミンを除いて解析を行う．

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の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に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１mL 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に含む液剤である．

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に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に含む液剤である．

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１mL 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抗原を特定の濃度に含む液剤である．

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（ＰＰＤ）の乾燥製剤であって，その１mg 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（ＬＣ16m　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プラーク形成単位の生ワクチニアウイルス（ＬＣ16m　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，0.02ｗ／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ＨＢｓ抗原を特定の濃度に含む液剤である．本剤は１mL 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に含む液剤である．

２．２　抗体

標準ガスえそ抗毒素（*Clostridium perfringens* Type　A）

本剤は，『ガスえそ抗毒素（*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．

標準ガスえそ抗毒素（*Clostridium septicum*）

本剤は，『ガスえそ抗毒素（*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．

標準ガスえそ抗毒素（*Clostridium novyi*）

本剤は，『ガスえそ抗毒素（*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・ＥＩＡ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・ＥＩＡ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・ＥＩＡ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を特定の濃度に含む液剤である．

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重合物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

ガスえそ試験毒素（*Clostridium perfringens* Type Ａ）

本剤は，『ガスえそ毒素（*Clostridium perfringens* Type Ａ）』を含む乾燥製剤であって，ガスえそ抗毒素（*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『標準ガスえそ抗毒素（*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．

ガスえそ試験毒素（*Clostridium septicum*）

本剤は，『ガスえそ毒素（*Clostridium septicum*）』を含む乾燥製剤であって，ガスえそ抗毒素（*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『標準ガスえそ抗毒素（*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．

ガスえそ試験毒素（*Clostridium novyi*）

本剤は，『ガスえそ毒素（*Clostridium novyi*）』を含む乾燥製剤であって，ガスえそ抗毒素（*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『標準ガスえそ抗毒素（*Clostridium novyi*）』と合わせて１時間放置した後，23～29 日齢のマウスの筋肉内に注射するとき，約 72 時間以内に動物の半数を死亡せしめる量とする．

シック試験毒素（動物用）

本剤は，『ジフテリア毒素』を含む乾燥製剤であって，ジフテリアトキソイドの無毒化試験（ウサギ試験）に用いる．

0.1mL 中に 80MRD の毒素量を含むように溶解したものをシック試験液（動物用）とする．そのとき，その結合価は約 LR／1000 である．

ジフテリア試験毒素（モルモット用）

本剤は，『ジフテリア毒素』を含む乾燥製剤であって，ジフテリア抗毒素の力価を測定するために用いる．その１試験毒素量は，１国際単位の『ジフテリア抗毒素』と合わせて１時間放置した後，体重 225～275ｇのモルモットの皮下に注射するとき，約 96 時間で動物を死亡せしめる量とする．

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 国際単位の『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 10㎜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 国際単位の『ジフテリア抗毒素』とあわせてＶｅｒｏ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 国際単位の『標準抗破傷風人免疫グロブリン』又は『標準破傷風抗毒素』と合わせて１時間放置した後，23～29 日齢のマウスの皮下に注射するとき，96 時間以内で動物を死亡せしめる量とする．

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 単位の『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単位の『はぶ抗毒素』と合わせて１時間放置した後，体重 2.0～3.0kg のウサギの皮内に注射するとき，24 時間後に直径約 10㎜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 国際単位の『標準Ａ型ボツリヌス抗毒素』と合わせて１時間放置した後，23～29 日齢のマウスの腹腔内に注射するとき，72 時間で動物の半数を死亡せしめる量とする．

Ｂ型ボツリヌス試験毒素

本剤は，Ｂ型ボツリヌス菌の産生する『Ｂ型ボツリヌス毒素』を含む乾燥製剤であって，Ｂ型ボツリヌス抗毒素の力価を測定するために用いる．ただし，たん白質分解性株及びたん白質非分解性株を用いて２種の試験毒素を作る．その１試験毒素量は，0.05 国際単位の『標準Ｂ型ボツリヌス抗毒素』と合わせて１時間放置した後，23～29 日齢のマウスの腹腔内に注射するとき，72 時間で動物の半数を死亡せしめる量とする．

Ｅ型ボツリヌス試験毒素

本剤は，『Ｅ型ボツリヌス毒素』を含む乾燥製剤であって，Ｅ型ボツリヌス抗毒素の力価を測定するために用いる．その１試験毒素量は，0.05 国際単位の『標準Ｅ型ボツリヌス抗毒素』と合わせて１時間放置した後，23～29 日齢のマウスの腹腔内に注射するとき，72 時間で動物の半数を死亡せしめる量とする．

Ｆ型ボツリヌス試験毒素

本剤は，『Ｆ型ボツリヌス毒素』を含む乾燥製剤であって，Ｆ型ボツリヌス抗毒素の力価を測定するために用いる．その１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 10㎜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 0.05ｇ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１ｇ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±３℃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 22.5ｇ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 0.5ｇ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５mL 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 6.18ｇおよび塩化カリウム 7.46ｇ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±３℃で保存する．

アルカリ性銅試液

水酸化ナトリウム 0.8ｇを水に溶かし 100mL とし，これに無水炭酸ナトリウム４ｇを溶かす．これをＡ液とする．２ｗ／ｖ％硫酸銅溶液１mL 及び４ｗ／ｖ％酒石酸ナトリウム溶液１mL を混合する．これをＢ液とする．Ａ液 50mL とＢ液１mL 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（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～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 1.0ｇ及びゼラチン※※0.1ｇを 0.067mol／Ｌリン酸塩緩衝塩化ナトリウム液（ｐH7.2）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１ｇ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％〕

９mol／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１ｇ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※※3.68ｇ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バ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ジエチルバ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 12ｇに水を加えて溶かし，1000mL とする．

塩酸〔特級〕

１mol／Ｌ塩酸試液〔塩酸試液，１mol／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３vol％ Ｏ型Ｄ（Ｒｈｏ）抗原陽性赤血球浮遊液

O型D（Ｒｈｏ）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〔ペルオキソ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　$CH_3OC_6H_3(NH_2)C_6H_3(NH_2)OCH_3$　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　$H_2NC_6H_3CH_2C_6H_3NH_2 \cdot 2HCl$　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※※20.7ｇ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 2.5ｇ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 6.7ｇ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３mL 及び氷酢酸 46mL に水を加え，1000mL 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 12.5mL に水を加えて 25mL とし（ａ），別に硫酸アンモニウム 5.5ｇを 63℃の水 150mL に溶解し（ｂ），（ａ）と（ｂ）を合わせ，58℃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）19.2ｇを 58℃の水 250mL に溶解し（ｄ），（ｃ）と（ｄ）を合わせて 61℃に保ち，10 分間強く振り混ぜる．この際，58℃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 0.055mL を加え，水で全量を 375mL 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 0.11mL 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 375mL 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．

１mol／Ｌ水酸化ナトリウム試液

水酸化ナトリウム適切な量に水を加えて溶かし，100mL とする．

0.1mol／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 50mg を採り，乳鉢で粉砕した後，水を加えて溶かし 100mL とし，ろ過する．ろ液１mL を正確に採り，１mol／Ｌ酢酸塩緩衝液 10mL 及び水 14mL を加え，約 25℃に 20 分間放置する．この液の波長 420nm，光路長 10mm における吸光度は，0.85 以上である．調製後，遮光して 10℃以下で保存するとき，２週間以内は使用できる．

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〕

0.02ｗ／ｖ％ゼラチン加 0.05mol／Ｌホウ酸塩緩衝塩化ナトリウム液（ｐH7.45）

10ｗ／ｖ％ゼラチン溶液　２mL

ゼレンゼンホウ酸塩緩衝液（ｐH7.45）250mL

１ｗ／ｖ％チメロサール溶液 10mL

生理食塩液を加えて 1000mL とし，滅菌する．

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）

0.017mol／Ｌリン酸塩緩衝塩化ナトリウム液（ｐH7.0）にゼラチン※※を 0.2ｗ／ｖ％になるように加え，加温して溶かし，滅菌する．

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）

0.017mol／Ｌリン酸塩緩衝塩化ナトリウム液（ｐH7.0）にゼラチン※※を 0.02ｗ／ｖ％になるように加え，加温して溶かし，滅菌する．

0.2ｗ／ｖ％ゼラチン加リ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（ｐH7.4）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 0.2ｗ／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（ｐH7.45）

0.20mol／Ｌホウ酸ナトリウム試液 65mL に 0.2mol／Ｌ塩酸試液 35mL を加える．

第Ⅱ因子欠乏ヒト血漿

正常ヒト血漿中の第Ⅱ因子のみを免疫吸着除去法等で除去した血漿である．

第Ⅶ因子欠乏ヒト血漿

正常ヒト血漿中の第Ⅶ因子のみを免疫吸着除去法等で除去した血漿である．

第Ⅷ因子欠乏ヒト血漿

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％チメロサール標準液

チメロサール※※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％チメロサール加生理食塩液

１ｗ／ｖ％チメロサール溶液※※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 2.5ｇ

アズールⅡ※※ 1.25ｇ

マルトース 10.0ｇ

安息香酸 0.25ｇ

炭酸ナトリウム 0.25ｇ

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，1000 *g* 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シュ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 1.50ｇ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〕

0.01ｗ／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 １ｇ

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漿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～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

ヒト血漿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２ｗ／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〕

１μg／mL フェノール標準溶液

　１ｇ／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，１μg／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 1.11ｇ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．

１ｇ／Ｌフェノール標準原液

　1000mL 中，フェノール１ｇを含む．

　調整　90％フェノール溶液 1.11ｇ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．

0.5ｗ／ｖ％フェノール標準液

　フェノール約５ｇ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１mol／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〕

0.01ｗ／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．

ブロモチモールブルー〔特級〕

ブ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 20ｇに，0.015mol／Ｌクエン酸ナトリウム加生理食塩液 80ｇを加え溶解する．

50％分画用白糖試液

　白糖，精製白糖，スクロースのいずれか 50ｇに，0.015mol／Ｌクエン酸ナトリウム加生理食塩液 50ｇを加え溶解する．

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 50ｇ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 76.29ｇ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※※19ｇ，メチレンビスアクリルアミド※※１ｇ，トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン 9.12ｇ及び１mol／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※※１mL 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．

ポンソー３Ｒ染色液

ポンソー３Ｒ※※ 0.4～0.8ｇ

トリクロロ酢酸 6.0ｇ

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（ｐＨ7.2）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（ｐＨ7.2）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，マルトース一水和物（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〕

５ｗ／ｖ％ムチン液

胃製ムチン※※100ｇ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〕

^{125}Ｉ標識ＨＢｓ抗原液

ＨＢｓ抗原たん白質※※に放射性ヨウ素（^{125}Ｉ）※※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として滅菌する．

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 0.11ｇ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 8.0ｇ

煮沸肉片 4.0ｇ

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 10ｇ，ペプトン 10ｇ，塩化ナトリウム ５ｇ，カンテン 15ｇ，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 15.0ｇ

Ｌ－シスチン 0.5ｇ

塩化ナトリウム 2.5ｇ

カゼイン製ペプトン 15.0ｇ

酵母エキス 5.0ｇ

ブドウ糖 5.0ｇ

チオグリコール酸ナトリウム 0.5ｇ

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ー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 3.56ｇ

リン酸一水素ナトリウム 18.23ｇ

塩化ナトリウム 4.30ｇ

ペプトン 1.0ｇ

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 0.3ｇ

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 0.3ｇ

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 1.2ｇ

（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

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．ｐHは 7.2～7.6 とする．

目次へ戻る