

薬食発 0926 第 2 号
平成 26 年 9 月 26 日

各都道府県知事 殿

厚生労働省医薬食品局長
(公 印 省 略)

「保存血液等の抜き取り検査について」の一部改正について

保存血液等の抜き取り検査については、「保存血液等の抜き取り検査実施要領」（昭和 47 年 6 月 16 日付け厚生省薬務局長通知別紙。以下「実施要領」という。）に基づき、各都道府県及び国立感染症研究所の協力の下実施しているところである。

今般、実施要領において検査が規定されている「ヒスタミン加人免疫グロブリン（乾燥）」が一部変更承認されたことに伴い、実施要領を別紙のとおり一部改正したので、御了知の上、貴管下関係業者等に対する周知徹底及び指導に遺漏なきを期されたい。

なお、国立感染症研究所長、国立医薬品食品衛生研究所長、各地方厚生局長、独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長、日本製薬団体連合会会長、一般社団法人日本ワクチン産業協会理事長及び一般社団法人日本血液製剤協会理事長宛てに当該通知の写しを送付したことを申し添える。

(別紙)

「保存血液等の抜き取り検査実施要領」(昭和47年6月16日付け薬発第571号厚生省薬務局長通知別紙) 新旧対照表

改正案	現行
<p>I 実施趣旨</p> <p>II 実施方法</p> <p>1～2 (略)</p> <p>3 検査の手続等</p> <p>(1) 2の(1)に掲げる品目について</p> <p>ア 薬事監視員は、各製造所又は営業所ごとに年2回以上、販売に供されると思われる製品のうちから、原則として同一製造番号のもので、かつ、内容量の同一のものを選んで、製造又は輸入に関する記録及び自家試験に関する記録を確認のうえ、次に定める数量の試験品を採取し、適当な容器に収め、封印し、これに製造販売業者の氏名、医薬品の名称、製造番号、製造又は輸入年月日及び数量を記載するものとする。</p> <p>ただし、乾燥人血液凝固第IX因子複合体及び乾燥濃縮人血液凝固第IX因子は、原血漿が3人分以下からなるものについての試験品の採取は6本とし、原血漿が50人分以上からなるものについては、次に</p>	<p>I 実施趣旨</p> <p>II 実施方法</p> <p>1～2 (略)</p> <p>3 検査の手続等</p> <p>(1) 2の(1)に掲げる品目について</p> <p>ア 薬事監視員は、各製造所又は営業所ごとに年2回以上、販売に供されると思われる製品のうちから、原則として同一製造番号のもので、かつ、内容量の同一のものを選んで、製造又は輸入に関する記録及び自家試験に関する記録を確認のうえ、次に定める数量の試験品を採取し、適当な容器に収め、封印し、これに製造販売業者の氏名、医薬品の名称、製造番号、製造又は輸入年月日及び数量を記載するものとする。</p> <p>ただし、乾燥人血液凝固第IX因子複合体及び乾燥濃縮人血液凝固第IX因子は、原血漿が3人分以下からなるものについての試験品の採取は6本とし、原血漿が50人分以上からなるものについては、次に</p>

定めるとおりとする。

乾燥人血液凝固第Ⅷ因子	(略)
乾燥人血液凝固第Ⅸ因子複合体	(略)
乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子	(略)
ヒスタミン加人免疫グロブリン(乾燥)	1 発熱試験法によるとき <u>87本</u> 2 エンドトキシン試験法によるとき <u>79本</u>

イ (略)

4 試験法

検査機関は、検査の依頼があったときは、次に定める試験法により検査を行うものとする。

(1) ~ (3)

(略)

(4) ヒスタミン加人免疫グロブリン(乾燥)

① 含湿度試験

定めるとおりとする。

乾燥人血液凝固第Ⅷ因子	(略)
乾燥人血液凝固第Ⅸ因子複合体	(略)
乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子	(略)
ヒスタミン加人免疫グロブリン(乾燥)	1 発熱試験法によるとき <u>50本</u> 2 エンドトキシン試験法によるとき <u>42本</u>

イ (略)

4 試験法

検査機関は、検査の依頼があったときは、次に定める試験法により検査を行うものとする。

(1) ~ (3)

(略)

(4) ヒスタミン加人免疫グロブリン(乾燥)

① 含湿度試験

検体を含湿度測定法により試験するとき、含湿度は 5.0%以下でなければならない。試験方法の詳細を以下に示す。

含湿度測定法

はかり瓶をあらかじめ、検体の場合と同様の条件で 30 分間乾燥し、その重量を精密に量る。

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、その重量を精密に量り、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、その重量を精密に量る。

含湿度の計算

検体の含湿度は、次の式によって求められる。

$$\text{含湿度 (\%)} = \frac{\text{乾燥によって減少した重量 (mg)}}{\text{検体の採取重量 (mg)}} \times 100$$

② pH 試験

検体を注射用水 (1.5mL) で溶解したものを試料として、日本薬局方 一般試験法「pH 測定法」を準用して試験するとき、pH は、6.8～7.6 でなければならない。

含湿度は五酸化リンによる残余湿度測定法で試験を行うとき、5.0%以下でなければならない。

② pH 試験

検体を添付された溶剤でガンマグロブリン含量が 1 w/v%となるように溶解したものを試料として、生物学的製剤基準の一般試験法の pH 測定法を準用して試験するとき、pH は、6.8 ～ 7.6 でなければならない。

③ 無菌試験

検体を注射用水 (1.5mL) で溶解したものを試料として、日本薬局方 一般試験法「無菌試験法」を準用してメンブランフィルター法により試験するとき、菌の発育を認めない。

④ 異常毒性否定試験

検体を注射用水 (1.5mL) で溶解したものを試料として、異常毒性否定試験法により試験するとき、いずれの動物も異常を示さない。試験方法の詳細を以下に示す。

異常毒性否定試験法

検体を注射用水 (1.5mL) で溶解したものを試料として、モルモット一匹あたり 5 mL を腹腔内に接種し、7 日以上の観察を行う。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。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

③ 無菌試験、異常毒性否定試験及び発熱試験

検体を添付された溶剤で表示された方法により溶解したものを試料として、生物学的製剤基準の人免疫グロブリンの条の 3.5、3.6 及び 3.7 を準用して試験を行う。

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。

⑤ 発熱試験

検体を注射用水（1.5mL）で溶解したものを試料として、エンドトキシン試験法又は発熱試験法により試験を行う。エンドトキシン試験法による場合は2.5EU/mL以下でなければならない、もしその成績が規格値を超える場合は、発熱試験法により試験を行う。発熱試験法による場合は陰性でなければならない。試験方法の詳細を以下に示す。

エンドトキシン試験法

検体を注射用水（1.5mL）で溶解したものを試料として、日本薬局方 一般試験法「エンドトキシン試験法」を準用して試験を行う。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。検体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、EU/mLとして表す。

発熱試験法

検体を注射用水（1.5mL）で溶解したものを試料とし、ウサギの静脈内に接種動物体重 1 kg につき 1.0mL 注射して、動物の直腸体温上昇度を測定する。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。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、これを差体温とし、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。判定は以下の通りとする。3 匹の発熱反応の和が 1.3℃以下の場合、発熱試験陰性、また、2.5℃以上の場合、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表 1 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。

表 1

<u>試験回数</u>	<u>累積動物数</u>	<u>(A)</u>	<u>(B)</u>
<u>1</u>	<u>3</u>	<u>1.3℃以下</u>	<u>2.5℃以上</u>
<u>2</u>	<u>6</u>	<u>3.0℃以下</u>	<u>4.2℃以上</u>
<u>3</u>	<u>9</u>	<u>5.0℃未満</u>	<u>5.0℃以上</u>

⑥ 免疫グロブリン G 含量試験

検体をセルロースアセテート膜電気泳動法により試験するとき、総たん白質の 90%以上がヒト正常グロブリン G の易動度を示すものでなければならない。また、たん白窒素定量法により求めたたん白質量から計算するとき、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。試験方法の詳細を以下に示す。

セルロースアセテート膜電気泳動法

検体を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免疫グロブリン G 画分 (%) を

④ 免疫グロブリン G 含量試験

検体を添付された溶剤で表示された方法により溶解したものを試料として、生物学的製剤基準の人免疫グロブリンの条の 3.3 を準用して試験するとき、免疫グロブリン G 含量は、表示量の 90~110%であり、かつ、総たん白量の 90%以上でなければならない。

算出する。

たん白窒素定量法

検体を注射用水 (1.5mL) で溶解したものを試料として、トリクロロ酢酸を加えて得られた沈殿物の窒素量をセミマイクロケルダール法にて測定する。たん白窒素量は、次式を用いてたん白質量に換算する。

たん白窒素 (N) 1 mg=たん白質 6.25mg

免疫グロブリン G 含量

「セルロースアセテート膜電気泳動法」で得られた免疫グロブリン G 画分 (%) 及び「たん白窒素定量法」で得られたたん白質量から次式により免疫グロブリン G 含量を算出する。

免疫グロブリン G 含量 (mg) = たん白質量 (mg) × 免疫グロブリン G 画分 (%) / 100

⑦ ヒスタミンの確認試験

検体をグリック(Glick)の方法で抽出し、ブタノール八容、無水エタノール一容、強アンモニア水三容の混液を展開溶媒として、ろ紙クロマトグラフ法を行うとき、Rf0.57 の位置に O-フタルアルデヒドで蛍光を発する斑点を認めなければならない。又、前記の抽出液に O-フタルアルデヒドを加え蛍光を測定するとき、その蛍光度は、ヒス

⑤ ヒスタミンの確認試験

検体をグリック(Glick)の方法で抽出し、ブタノール八容、無水エタノール一容、強アンモニア水三容の混液を展開溶媒として、ろ紙クロマトグラフ法を行うとき、Rf0.57 の位置に O-フタルアルデヒドで蛍光を発する斑点を認めなければならない。又、前記の抽出液に O-フタルアルデヒドを加え蛍光を測定するとき、その蛍光度は、ヒス

タミン二塩酸塩 0.5 μ g に O-フタルアルデヒドを
加え発色させた蛍光度以下でなければならない。

(5)~(7)

(略)

5 報告
(略)

タミン二塩酸塩 0.5 μ g に O-フタルアルデヒドを
加え発色させた蛍光度以下でなければならない。

(5)~(7)

(略)

5 報告
(略)