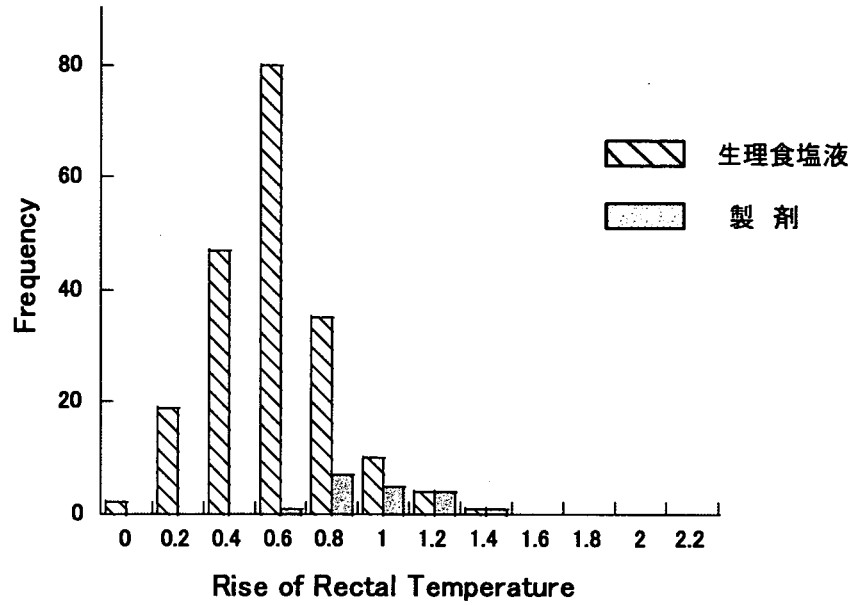
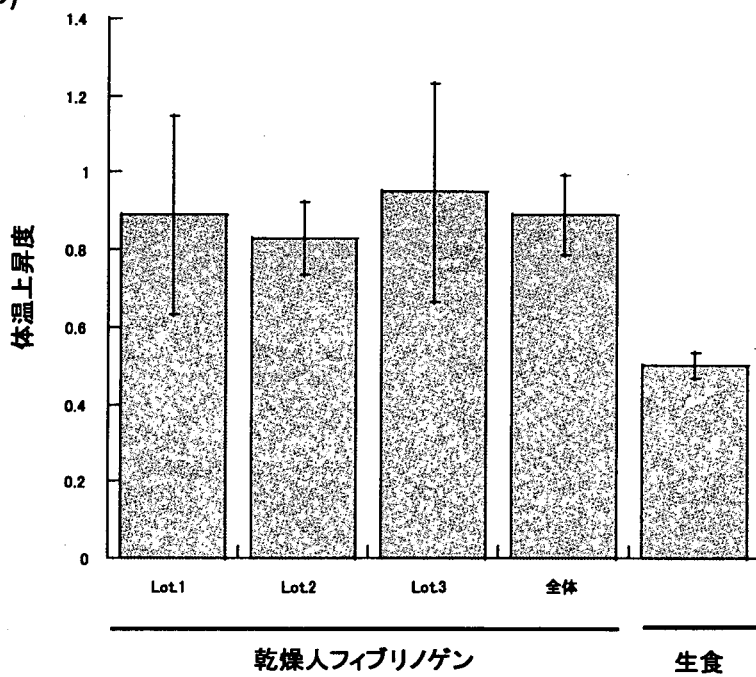


(a)

### 乾燥人フィブリノゲン

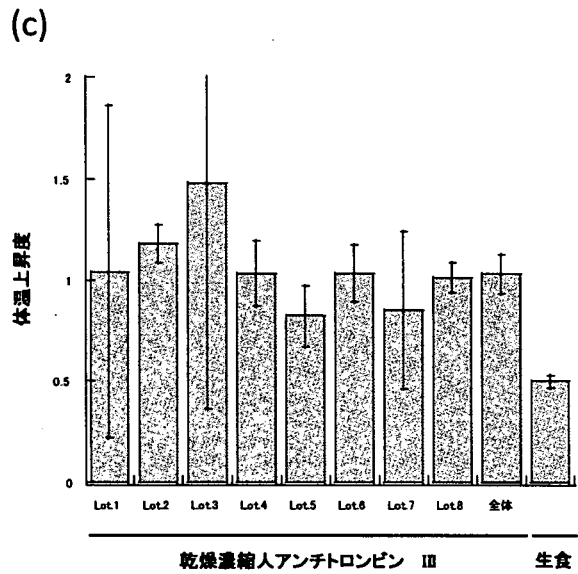
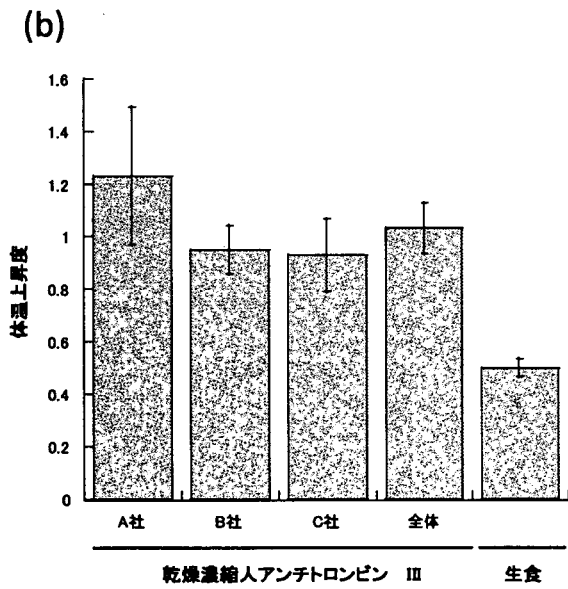
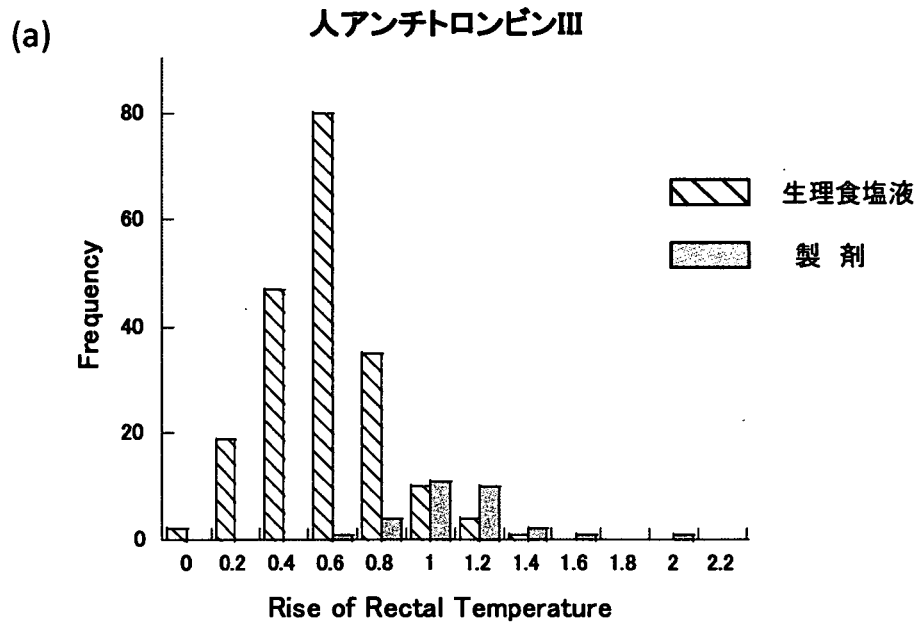


(b)



(平均±95%信頼区間)

図8. エンドトキシンを添加した乾燥人フィブリノゲン製剤によるウサギの発熱反応



(平均±95%信頼区間)

図9. エンドキシンを添加した乾燥人アンチトロンビンIII製剤によるウサギの発熱反応

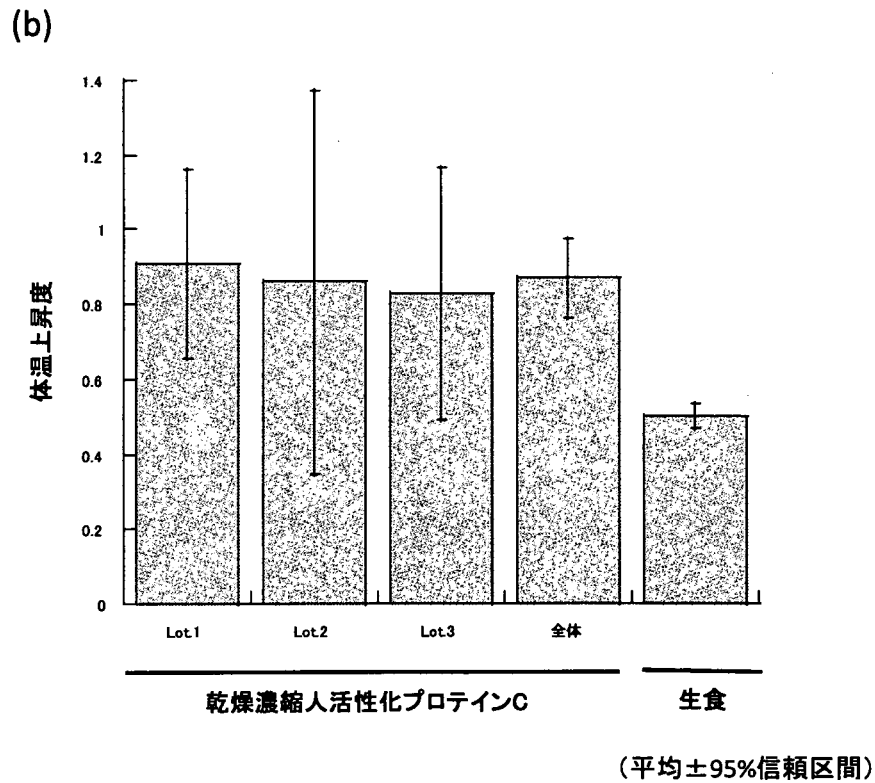
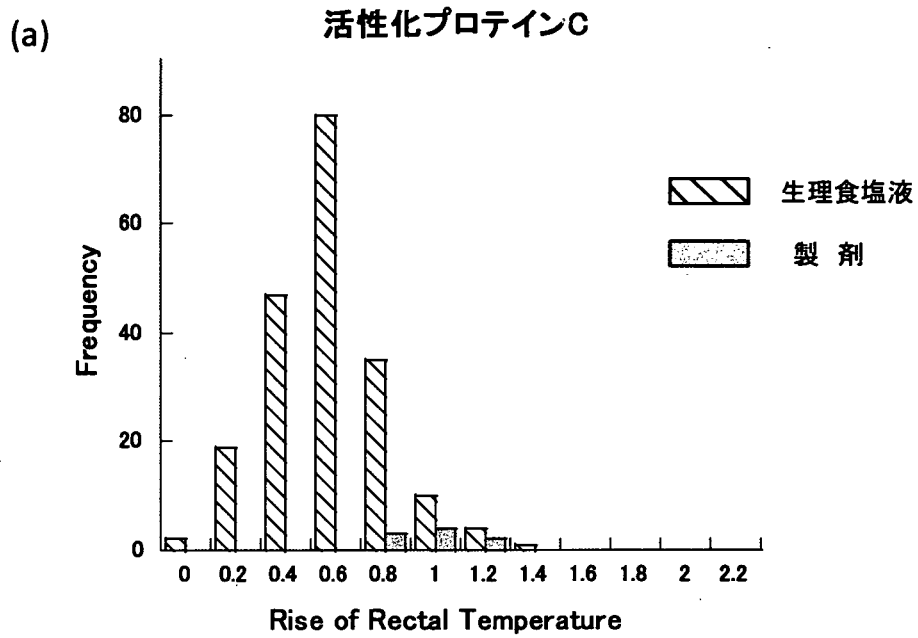
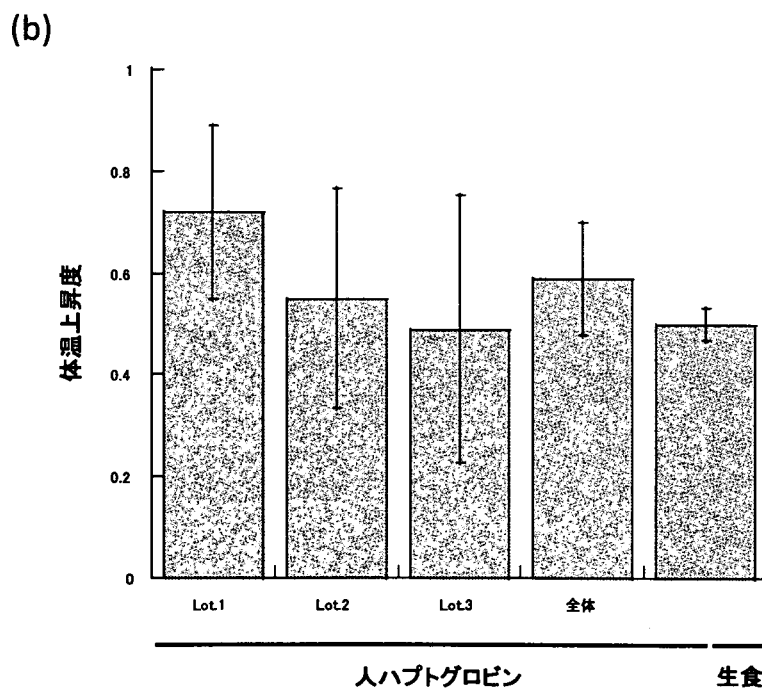
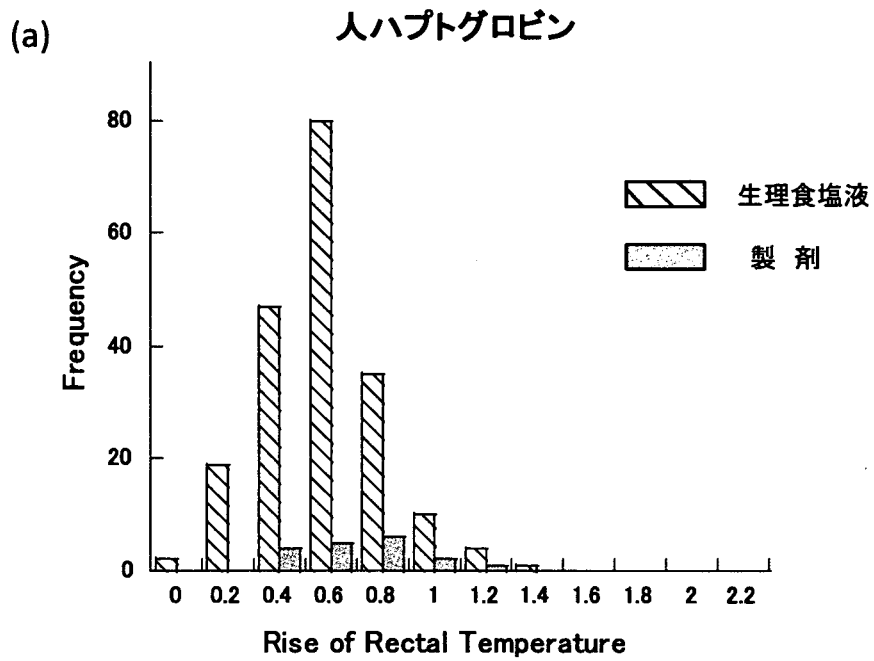


図10. エンドトキシンを添加した乾燥濃縮人活性化プロテインC製剤によるウサギの発熱反応



(平均±95%信頼区間)

図11. エンドトキシンを添加した人ハプトグロビン製剤によるウサギの発熱反応

表1. 各種の血液製剤のエンドトキシン発熱活性への影響

	n	体温上昇度(°C)		エンドトキシン 当量(EU)	発熱増強率	p-value <sup>2)</sup>	増強/抑制
		Mean	SD				
生理食塩水	198	0.50	0.23	7	1.0	-	-
静注用人免疫グロブリン	90	0.27	0.18	2	0.3	2.9E-15	抑制
静注用特殊人免疫グロブリン	27	0.29	0.14	3	0.4	9.7E-06	抑制
筋注用人免疫グロブリン	81	0.26	0.16	2	0.3	5.8E-16	抑制
乾燥濃縮人血液凝固第VIII因子	63	0.81	0.21	25	3.6	7.8E-20	増強
乾燥濃縮人血液凝固第IX因子	36	0.92	0.29	40	5.7	1.4E-19	増強
乾燥人フィブリノゲン	18	0.89	0.21	36	5.1	1.3E-11	増強
乾燥濃縮人アンチトロンビンIII	30	1.02	0.26	62	8.9	2.2E-25	増強
乾燥濃縮人活性化プロテインC	9	0.87	0.14	33	4.7	2.1E-06	増強
人ハプトグロビン	18	0.59	0.22	10	1.4	0.09	影響なし

1) 等量のエンドトキシンを添加(ウサギの体重1kgあたり10EUの投与量になるように添加)した生理食塩水または各種の血液製剤をウサギの静脈内に投与して、発熱反応を比較した。

2) 生理食塩水の体温上昇度に対する等分散を仮定した2標本によるt検定

## 厚生労働科学研究費補助金

### 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

#### 血液製剤に対するエンドトキシン試験法の適用と基準化に関する研究

#### 分担研究報告書

研究課題：ヒト培養細胞からのサイトカイン産生を指標とする発熱試験法の検討

分担研究者： 堀内 善信

国立感染症研究所 細菌第二部 第五室長

研究協力者： 山本明彦、落合雅樹

国立感染症研究所 細菌第二部

#### 研究要旨：

血液製剤はヒトへ投与されることからウサギでなく人での発熱を反映する試験法が望ましい。そこで、ヒトの感受性の特徴をもったヒト培養細胞 28SC を用いた *in vitro* 発熱試験法を用いて、5社21種類71ロットの血液製剤によるエンドトキシン活性の増強の有無の検討を行った。その結果、人ハプトグロビン製剤、乾燥濃縮人アンチトロンビン III製剤及び乾燥濃縮人プロテインC製剤で用量依存的なエンドトキシン活性の増強現象が見られた。この現象は、複数製造所、複数ロットで確認され、製剤特有の現象であることが示唆された。増強の程度は、それぞれ1.35, 3.3及び2.8倍であった。また、乾燥濃縮人血液凝固第 IX 因子は、有意ではないがやはりエンドトキシン活性の増強傾向が認められた。他に試験に供した血液製剤である静注用免疫グロブリン製剤 10 種28ロット、筋注用免疫グロブリン製剤5種7ロット、乾燥濃縮人血液凝固第 IX 因子製剤以外の凝固因子製剤については、エンドトキシン増強活性を認めなかった。

#### A. 研究目的

現在その多くをウサギ発熱試験法による発熱性物質管理がされている血液製剤について、精度、感度、再現性、簡便性などの点に優れたエンドトキシン試験法の導入を検討する。エンドトキシン試験法では、血液製剤によるエンドトキシンへ

の増強作用やほかの発熱性物質を測定することができない。そのため、昨年検証したヒトの感受性と同等の特徴をもったヒト培養細胞 28SC 細胞を用いた *in vitro* 発熱試験法で、エンドトキシン活性の増強作用を評価することを目的とする。

## B. 研究方法

現在日本国内で使用されていて、ウサギ発熱試験を用いた発熱物質管理が行われている主要な血液製剤を試験に供した。5社21種類71ロットの血液製剤を5倍の段階希釈し、これにエンドトキシンを高濃度から低濃度まで4段階加えて、ヒト末梢血由来株化細胞である28SC細胞の培養系へ添加し、18時間後の培養上清中に産生されるヒトIL-6を定量した。血液製剤を添加しないエンドトキシンのみ添加した場合に産生されるヒトIL-6量と比較することにより、血液製剤によるエンドトキシンの活性増強を評価した。

## C. 研究結果

まず静注用免疫グロブリン10種類28ロットについて、エンドトキシン活性の増強作用を検討した。図1にその代表的な製剤として、ポリエチレングリコール処理ヒト免疫グロブリン、乾燥pH4処理ヒト免疫グロブリンおよびpH4処理酸性ヒト免疫グロブリンについての結果を示した。これらの製剤は、エンドトキシン活性の増強を全く示さなかった。

続いて筋注用免疫グロブリン5種16ロットについての検討を行った。図2にその代表的な製剤として、人免疫グロブリン、乾燥抗HBs人免疫グロブリンおよび乾燥抗D人免疫グロブリンについての結果を示した。これらの製

剤も、エンドトキシン活性の増強を示さなかった。

さらに凝固因子製剤3種類17ロットについて調べた。図3に乾燥濃縮人血液凝固第VIII因子、同第IX因子および乾燥人フィブリノゲンの結果を示した。このうち血液凝固第IX因子には用量依存的な増強の傾向はみられたが、有意ではなかった。

最後にその他の製剤3種類12ロットについて検討した。図4にハプトロビン、乾燥人アンチトロンビンIIIおよび乾燥人プロテインCの結果を示した。この3製剤はいずれも用量依存的なエンドトキシン活性の増強が見られ、それぞれの原液での増強の程度は、2.8、1.35及び3.3倍と推定された。

## D. 考察

ヒトの感受性の特徴を持つヒト由来細胞株28SC細胞を用いて、現在日本国内で使用されている21種類の血液製剤について、エンドトキシンへの増強作用の有無を検討した。その結果、乾燥濃縮人プロテインC(2.8倍)人ハプトグロブリン(1.35倍)乾燥濃縮人アンチトロンビンIII(3.3倍)の3種類の製剤に増強活性が認められた。これらの製剤は、製造所やロットの違いに関わりなくエンドトキシンの活性増強を引き起こすため、この製剤特有の活性と考えられる。そのためにそのエンドトキシン増強活性に応じてエンドトキシン

の基準を厳しくする必要があると考えられる。

#### E. 結論

血液製剤の5社21種類71ロットの血液製剤について、エンドトキシンの活性増強をヒト末梢血の反応を概挿できる28SC細胞を用いて調べたところ、乾燥濃縮人プロテインC(2.8倍)人ハプトグロブリン(1.35倍)乾燥濃縮人アンチトロンビンIII(3.3倍)の3種類の製剤に増強活性が認められた。それ以外の18種類の製剤では影響がなかった。

#### F. 研究発表

##### 1) 誌上発表

1. 落合雅樹、山本明彦、堀内善信. エンドトキシン試験法. 図説：生物学的製剤基準解説 2007年版 (株)じほう. 2007年12月.
2. 山本明彦. 血液製剤の発熱性物質管理, エンドトキシン研究10 基礎と臨床の最新知見, 日本エンドトキシン研究会編集, 医学図書出版株式会社, 51-58, 2007.
3. Ochiai M, Yamamoto A, Kataoka M, Toyozumi H, Arakawa Y, Horiuchi Y. A quantitative in vitro assay to detect biological activity of endotoxin using rabbit peripheral blood. Alternatives to Animal Testing and Experimentation Special issue, vol. 14, in press.

##### 2) 学会発表

1. Naito S, Ochiai M, Yamamoto A, Maeyama J, Masumi A, Hamaguchi I., Yamaguchi K and Horiuchi Y. Application of the Limulus Amebocyte Lysate Test to Various Blood Products as an Alternative Method to the Rabbit Pyrogen Test. 6th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences, August 2007, Tokyo.
2. Horiuchi Y, Yamamoto A, Ochiai M, Kataoka M, Toyozumi H, Arakawa Y. A strategic approach for implementing the concept of 3Rs for safety control on pyrogen contamination in biological. 6th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences, August 2007, Tokyo.
3. Ochiai M, Yamamoto A, Kataoka M, Toyozumi H, Arakawa Y, Horiuchi Y. A quantitative in vitro assay to detect biological activity of endotoxin using rabbit peripheral blood. 6th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences, August 2007, Tokyo.
4. Yamamoto A, Ochiai M, Kataoka M, Toyozumi H, Arakawa Y, Horiuchi Y. A clinically relevant in vitro pyrogen test using a human cell line that have the similar responsiveness to various pyrogens to that of human peripheral blood cell (hPBC). 6th World Congress on



Alternatives & Animal Use in the Life  
Sciences, August 2007, Tokyo.

G. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

図1 免疫グロブリン製剤 1  
(静注用免疫グロブリン)

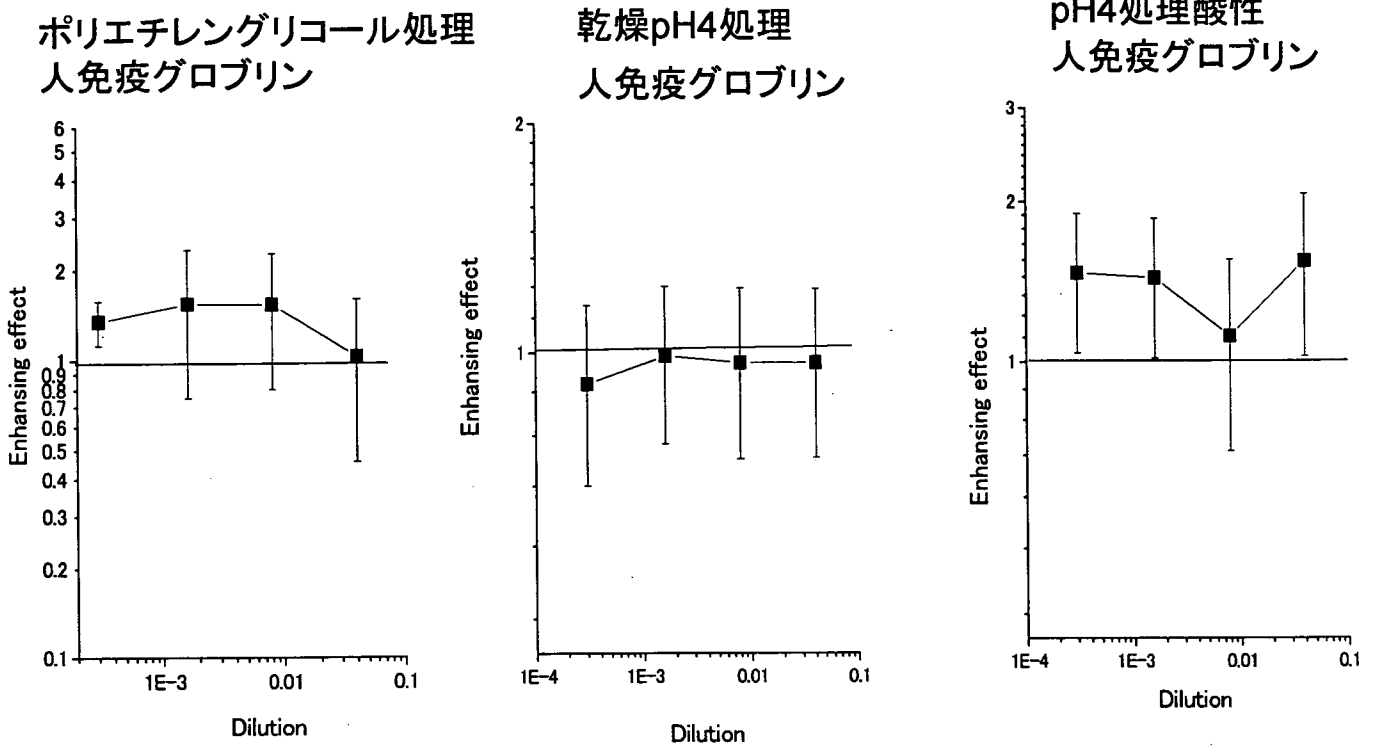
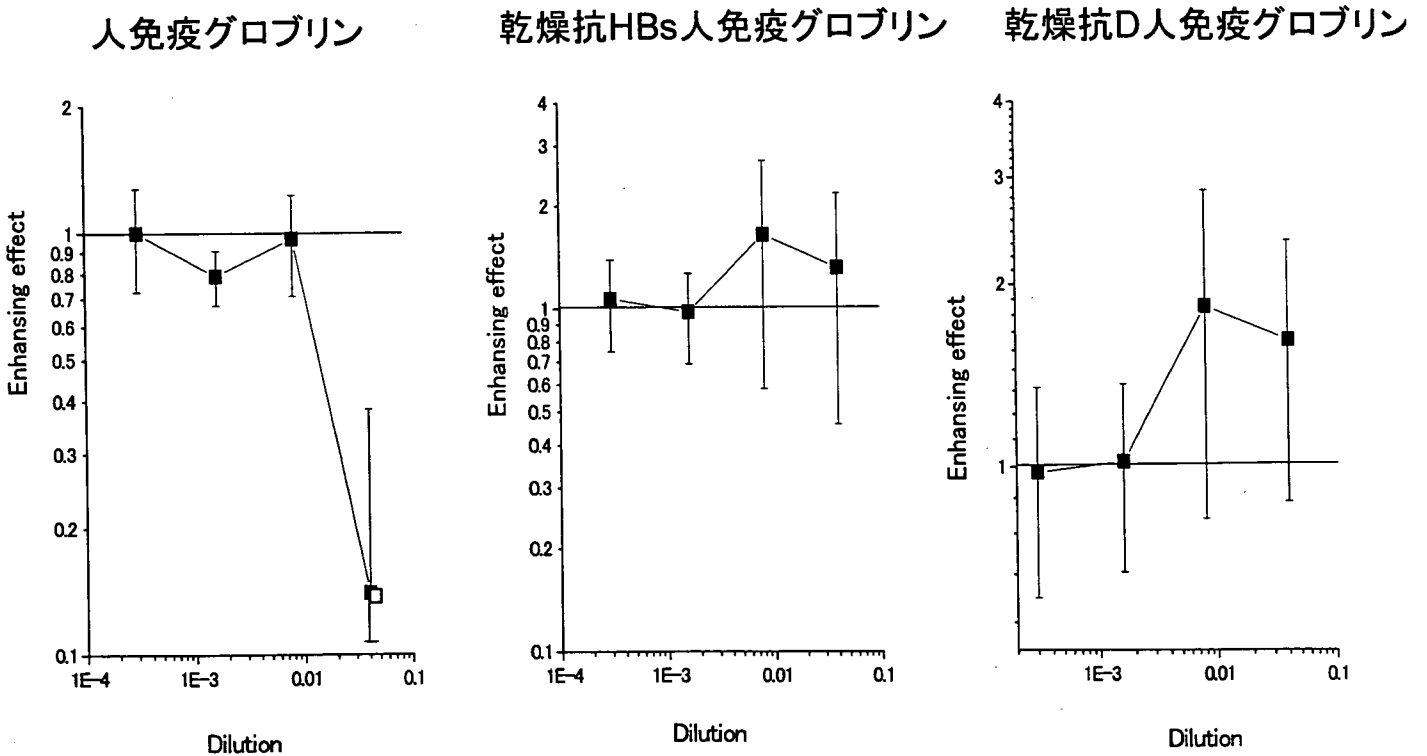
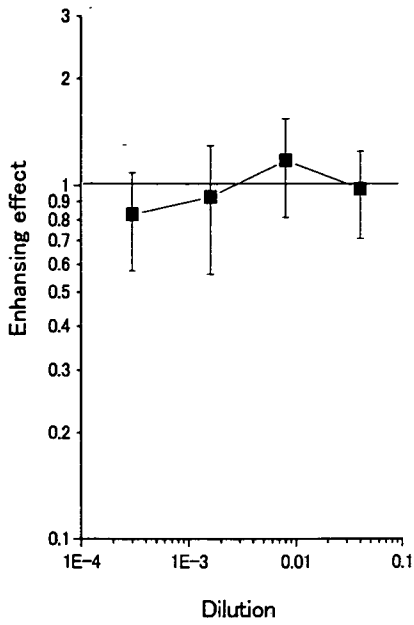


図2 免疫グロブリン製剤 2  
(筋注用免疫グロブリン)

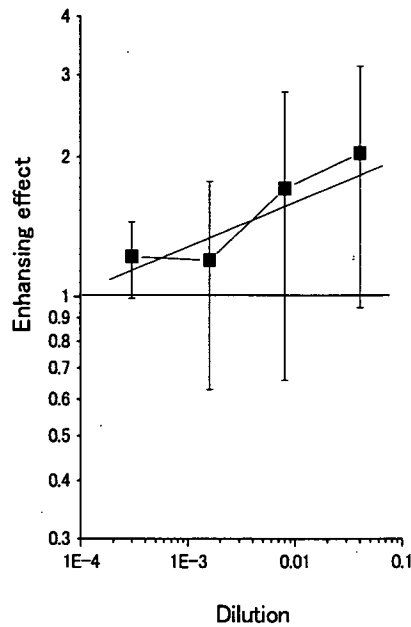


### 図3 凝固因子製剤

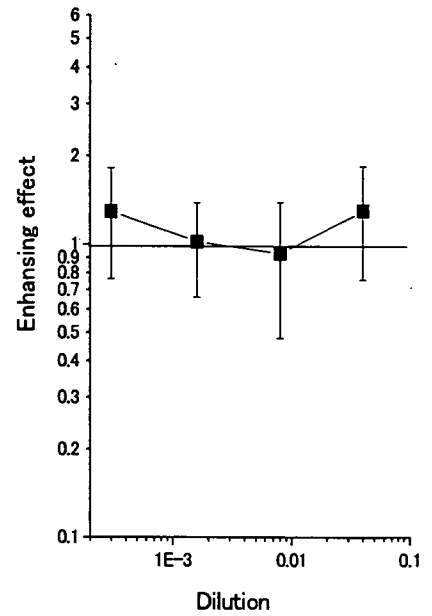
乾燥濃縮人血液凝固  
第VIII因子



乾燥濃縮人血液凝固  
第IX因子

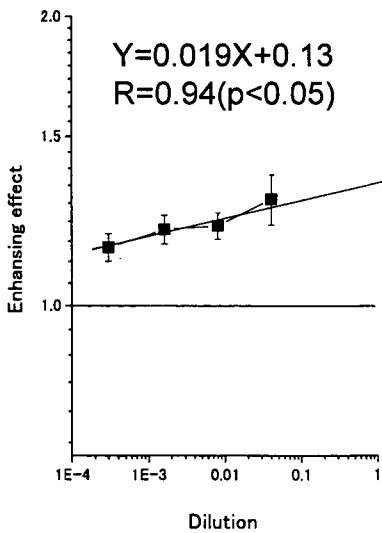


乾燥人フィブリノゲン

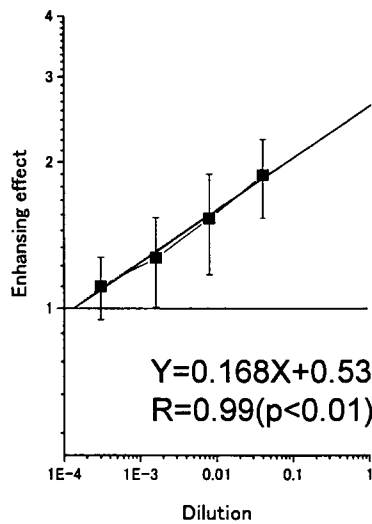


### 図4 その他の製剤

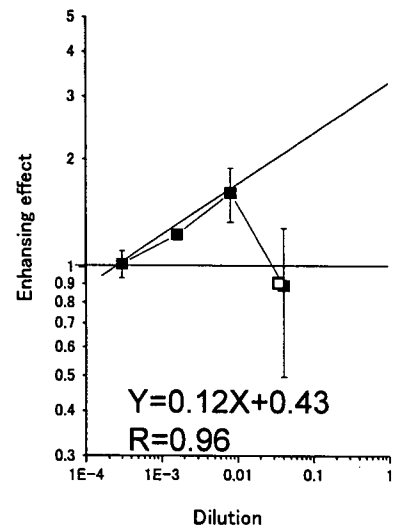
ハプトグロビン



乾燥濃縮人アンチトロンビンIII



乾燥濃縮人プロテイン C



厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

血液製剤に対するエンドトキシン試験法の適用と基準化に関する研究

分担研究報告書

研究課題：エンドトキシン規格値の算定と試験法適用の可能性

分担研究者：内藤 誠之郎

国立感染症研究所 検定検査品質保証室 主任研究官

研究協力者：落合雅樹<sup>1)</sup>、山本明彦<sup>1)</sup>、前山順一<sup>2)</sup>、益見厚子<sup>2)</sup>、古山和弘<sup>3)</sup>、  
竹内繁美<sup>3)</sup>、池田清貴<sup>4)</sup>、因幡正代<sup>4)</sup>、山本栄二<sup>5)</sup>、外山幸司<sup>5)</sup>、  
秋本芳則<sup>6)</sup>、徳永英治<sup>6)</sup>、只隈邦彦<sup>6)</sup>、宮崎陽子<sup>6)</sup>、有野義郎<sup>7)</sup>、  
宮村真澄<sup>7)</sup>、児玉敏昭<sup>7)</sup>、小林幸子<sup>7)</sup>、赤石暁弘<sup>8)</sup>

- 1) 国立感染症研究所 細菌第二部、2) 国立感染症研究所 血液・安全性研究部、  
3) (株) ベネシス、4) CSL パーリング (株)、5) 日本赤十字社、6) (財) 化血研、  
7) バクスター (株)、8) 日本製薬 (株)

研究要旨：

個々の血液製剤について、エンドトキシン発熱活性の増強作用も考慮に入れてエンドトキシン規格値を算出した。さらに、算出したエンドトキシン規格値にもとづいて最大有効希釈倍数 (MVD) を試算し、個々の血液製剤についてエンドトキシン試験法適用の技術的可能性を判断した。その結果、乾燥濃縮人アンチトロンビン III 製剤を除いて、エンドトキシン試験法の適用が可能であると考えられた。乾燥濃縮人アンチトロンビン III 製剤は、強い反応阻害作用に加えて発熱増強活性もあり、通常の方法ではエンドトキシン試験法の適用が困難と考えられた。実際に、個々の血液製剤にエンドトキシン試験法を適用するに当たっては、エンドトキシン試験法ではエンドトキシン以外の発熱性物質を検出できないことに留意する必要があるが、実際上の発熱性物質混入リスクとエンドトキシン試験法を導入することによるメリットを考慮すると、発熱試験法に替えてエンドトキシン試験法を導入することは、積極的に検討されるべきであると考えられる。

## A. 研究目的

製剤の発熱性物質管理としてエンドトキシン試験法を導入するにあたっては、ヒトにおける発熱リスクおよびウサギ発熱試験法との整合性を考慮して、エンドトキシン規格値（製剤への混入を許容するエンドトキシン量の上限值）を適正に設定することが重要である。エンドトキシン規格値の算定法は、日米欧で国際調和された方法が、日本薬局方・参考情報に記載されている。しかし、ここには、製剤がエンドトキシンの発熱活性を増強する場合の対応についての記載はない。そこで、本研究班では、日本薬局方に記載された方法を基本として、さらに本研究班の分担研究「血液製剤によるエンドトキシン発熱反応の増強（分担研究者：浜口 功）」により明らかにされた血液製剤によるエンドトキシン発熱活性の増強作用を考慮に入れて、各種の血液製剤に対するエンドトキシン規格値を算出した。さらに、算出したエンドトキシン規格値と想定される試料濃度およびライセート試薬感度を用いて、最大有効希釈倍数（Maximum Valid Dilution, MVD）すなわち、反応干渉作用を除くために最大何倍まで試料を希釈できるかを計算した。このようにして算出した MVD と本研究班の分担研究「血液製剤によるエンドトキシン試験法に対する反応干渉作用（分担研究者：堀内善信）」により明らかにされた個々の血液製剤でエンドトキシン測定時に必要とされる希釈倍数とを比較して、

エンドトキシン試験法の適用の可能性を判断した。

## B. 研究方法

### 1) エンドトキシン規格値の算出

日本薬局方参考情報に記載の方法に準じて、個々の血液製剤について次式にしたがってエンドトキシン規格値を算出した。

$$\text{エンドトキシン規格値} = K / M$$

ただし

K: 発熱を誘起する体重 1kg あたりのエンドトキシン量 (EU/kg)

M: 体重 1kg あたり 1 時間以内に投与する注射剤の最大量

K の値としては、同じく参考情報で静脈注射薬に適用するように規定されている 5.0EU/kg を用いた。M の値としては、それぞれの血液製剤の添付文書の記載から読み取れる 1 時間以内の最大投与量（標準体重を 60kg として算出）および発熱試験法でのウサギへの投与量のうち、大きい方の値を用いた。本研究班の分担研究「発熱試験におけるウサギへの検体投与量の検討（分担研究者：内藤誠之郎）」により投与量の増量が提案されているものについては、増量した投与量を用いた。

さらに本研究班の分担研究「血液製剤によるエンドトキシン発熱反応の増強（分担研究者：浜口 功）」によりウサギのエンドトキシン発熱を増強することが明らかにされた血液製剤について、同研究により算出された個々の血液製剤の平

均発熱増強率を用いて、次式により補正規格値を算出した。

補正規格値＝規格値／平均発熱増強率  
ただし、ウサギのエンドトキシン発熱を抑制する血液製剤については、安全性重視の観点から規格値の補正は行なわなかった。

## 2) MVD の試算とエンドトキシン試験法適用の可能性

日本薬局方「エンドトキシン試験法」に準じて、次式により個々の血液製剤のMVDを試算した。

$$\text{MVD} = (\text{規格値} \times \text{試料の濃度}) / \lambda$$

ただし、

$\lambda$  : 検量線の最小エンドトキシン濃度 (EU/mL)

算出したMVDと本研究班の分担研究「血液製剤によるエンドトキシン試験法に対する反応干渉作用 (分担研究者：堀内善信)」により明らかにされたそれぞれの血液製剤で反応干渉作用を除くために必要とされる希釈倍数を比較して、試験法の適用の可能性を判定した。

## C. 結果

### 1) エンドトキシン規格値の算出

「B. 方法」の項に記載した方法で、それぞれの血液製剤のエンドトキシン規格値を算出した。さらに、エンドトキシン発熱活性の増強が認められた製剤については、ウサギのエンドトキシン発熱の増強率により補正規格値を算出した。その結果、規格値は0.2EU/mLから2.5EU/mL

の間に算定された (表1)。

### 2) MVD の試算とエンドトキシン試験法適用の可能性

「B. 方法」の項に記載した方法で、カインティック比濁法を用いた場合とカインティック比色法を用いた場合について、それぞれMVDを算出した。個々の血液製剤のMVDと測定に必要な希釈倍数を比較して、エンドトキシン試験法の適用の可能性を判定した。その結果、どちらの方法を用いた場合にも、乾燥濃縮人アンチトロンビンIII製剤を除いて、エンドトキシン試験法の適用が可能であると判定された (表2)。

## D. 考察

本研究班の分担研究「ヒト培養細胞からのサイトカイン産生を指標とする発熱試験法の検討 (分担研究者：堀内善信)」において、一部の血液製剤がエンドトキシンによるヒト培養細胞からのサイトカイン産生を促進することが観察された。このような血液製剤は、ヒトのエンドトキシンによる発熱を増強する可能性が示唆される。ヒト培養細胞からのサイトカイン産生を促進した血液製剤は、ウサギのエンドトキシンによる発熱も増強していた。増強率は、ウサギを用いた検討の方が高めに算定される傾向があった。ヒト培養細胞でのみ促進が認められる血液製剤はなかった。これらの観察とウサギ発熱試験法とエンドトキシン試験法の整合性を図る観点から、ウサギを用いた実

験から算出された発熱増強率を用いてエンドトキシン規格値の補正を行うことにした。

このようにして算出した補正規格値を用いて試算したMVDは、ほとんどの血液製剤については、反応干渉作用を除くために必要な希釈倍率との間に十分な余裕があり、エンドトキシン試験法を適用することが技術的に可能であると判断された。ただし、乾燥濃縮人アンチトロンビンIII製剤については、反応阻害作用が強く、通常の方法ではエンドトキシン試験法の適用が困難であると考えられた。

以上のように、ほとんどの血液製剤についてはエンドトキシン試験法の適用が技術的には可能であると判断されたが、実際にエンドトキシン試験法を適用するにあたっては、エンドトキシン試験法が、発熱性物質のうちエンドトキシンのみを検出できる試験法であることに留意する必要がある。特に生物由来製品である血液製剤については、一般医薬品以上の慎重な検討が求められるであろう。しかし、以下の諸点を考慮すると発熱試験法の代替法として血液製剤にエンドトキシン試験法を適用することには、多くの場合には問題はないものと思われる。①グラム陰性菌の細胞壁に由来するエンドトキシンは環境中に遍在しており、医薬品製造の過程での混入に最も注意すべき発熱性物質であること ②エンドトキシンは発熱性物質のなかでもとりわけ強力な発熱活性を有しており、グラム陽性菌や真菌

に由来する発熱性物質と比較しても数千から数万倍の活性を持っていること ③エンドトキシンは強い耐熱性をもっており、一旦混入したエンドトキシンを除去することは困難であること ④ウサギを用いた発熱試験法も主としてエンドトキシンによる発熱を検出するようにデザインされていること ⑤発熱試験法での陽性の事例のほとんどがエンドトキシン陽性であるとの報告があること。⑥すでにエンドトキシン試験法を導入して10年以上が経過している人血清アルブミン製剤および加熱人血漿たん白製剤では特に問題は報告されていないこと。さらに、エンドトキシン試験法は、発熱試験法に比べて以下の諸点で優れていると考えられる。①実験動物を用いない方法であること ②感度および精度が高く定量的な測定が可能なこと ③試験コストと作業負担が軽いこと。以上のことを総合的に考えると、発熱試験法に替えてエンドトキシン試験法を導入することは、積極的に検討されるべきと考える。

## E. 結論

- 1) 個々の血液製剤について、エンドトキシン発熱活性の増強作用も考慮に入れてエンドトキシン規格値を算出した。
- 2) 算出したエンドトキシン規格値をもとにMVDを試算し、個々の血液製剤についてエンドトキシン試験法の適用の可能性を判断したところ、乾燥濃縮

人アンチトロンビン III を除いて、適用可能と考えられた。

- 3) 個々の血液製剤に実際にエンドトキシン試験法を適用するに当たっては、エンドトキシン試験法ではエンドトキシン以外の発熱性物質の検出はできないことに留意すべきであるが、実際上の発熱性物質混入リスクとエンドトキシン試験法導入のメリットを考慮すると、発熱試験法に替えてエンドトキシン試験法を導入することを積極的に検討すべきと考える。

## F. 研究発表

### 1) 誌上发表

1. 前山順一. 発熱試験法. 図説：生物学的製剤基準解説 2007年版 (株)じほう. 2007年12月.
2. 落合雅樹、山本明彦、堀内善信. エンドトキシン試験法. 図説：生物学的製剤基準解説 2007年版 (株)じほう. 2007年12月.
3. 山本明彦. 血液製剤の発熱性物質管理, エンドトキシン研究 10 基礎と臨床の最新知見, 日本エンドトキシン研究会編集, 医学図書出版株式会社, 51-58, 2007.
4. Ochiai M, Yamamoto A, Kataoka M, Toyozumi H, Arakawa Y, Horiuchi Y. A quantitative in vitro assay to detect biological activity of endotoxin using rabbit peripheral blood. Alternatives to Animal Testing and Experimentation Special issue, vol. 14, in press.
5. 内藤誠之郎. 発熱性物質試験法, GMP微生物試験法 (株)じほう, in press.

### 2) 学会発表

1. Naito S, Ochiai M, Yamamoto A, Maeyama J, Masumi A, Hamaguchi I., Yamaguchi K and Horiuchi Y. Application of the Limulus Amebocyte Lysate Test to Various Blood Products as an Alternative Method to the Rabbit Pyrogen Test. 6th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences, August 2007, Tokyo.
2. Horiuchi Y, Yamamoto A, Ochiai M, Kataoka M, Toyozumi H, Arakawa Y. A strategic approach for implementing the concept of 3Rs for safety control on pyrogen contamination in biological. 6th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences, August 2007, Tokyo.
3. Ochiai M, Yamamoto A, Kataoka M, Toyozumi H, Arakawa Y, Horiuchi Y. A quantitative in vitro assay to detect biological activity of endotoxin using rabbit peripheral blood. 6th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences, August 2007, Tokyo.
4. Yamamoto A, Ochiai M, Kataoka M, Toyozumi H, Arakawa Y, Horiuchi Y. A clinically relevant in vitro pyrogen test using a human cell line that have the similar responsiveness to various pyrogens



to that of human peripheral blood cell (hPBC). 6th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences, August 2007, Tokyo.

**G. 知的財産権の出願・登録状況**

なし

表1. 各種の血液製剤のエンドトキシン規格値の算定

	M値 <sup>1)</sup>		規格値 <sup>3)</sup>	発熱増強率	補正規格値 <sup>4)</sup>
	ヒト	ウサギ <sup>2)</sup>			
静注用人免疫グロブリン	4ml/kg	10ml/kg	0.5EU/ml	増強なし	0.5EU/ml
静注用特殊人免疫グロブリン	1ml/kg	3ml/kg	1.7EU/ml	増強なし	1.7EU/ml
筋注用人免疫グロブリン	2ml/kg	1ml/kg	2.5EU/ml	増強なし	2.5EU/ml
乾燥濃縮人血液凝固第VIII因子	33U/kg	50単位/kg	0.1EU/単位	3.6	0.03EU/単位
乾燥濃縮人血液凝固第IX因子	20U/kg	50単位/kg	0.1EU/単位	5.7	0.02EU/単位
乾燥人フィブリノゲン	2.5ml/kg	5ml/kg	1EU/ml	5.1	0.2EU/ml
乾燥濃縮人アンチトロンビンIII	60U/kg	3ml/kg	1.7EU/ml	8.9	0.2EU/ml
乾燥濃縮人活性化プロテインC	0.2ml/kg	3ml/kg	1.7EU/ml	4.7	0.4EU/ml
人ハプトグロビン	3.3ml/kg	5ml/kg	1EU/ml	増強なし	1EU/ml

1) 体重1kg当たり1時間以内に投与する注射剤の最大量。

2) 投与量の変更が提案されているものは、変更後の投与量。

3) K/M。K値は5.0EU/kgとして計算。

4) 規格値/発熱増強率

表2. 各種の血液製剤のMVDの試算とエンドトキシン試験法適用の可能性

カイネティック比濁法:  $\lambda=0.02$

	補正規格値	MVD	必要希釈倍数 <sup>1)</sup>	適用可能性 <sup>2)</sup>
静注用免疫グロブリン	0.5EU/ml	25倍	4-8倍	可
静注用特殊免疫グロブリン	1.7EU/ml	85倍	4-8倍	可
筋注用免疫グロブリン	2.5EU/ml	125倍	8-64倍	可
乾燥濃縮人血液凝固第VIII因子	0.03EU/単位	38倍 <sup>3)</sup>	2倍	可
乾燥濃縮人血液凝固第IX因子	0.02EU/単位	25倍 <sup>3)</sup>	2倍	可
乾燥人フィブリノゲン	0.2EU/ml	10倍	8倍	可
乾燥濃縮人アンチトロンビンIII	0.2EU/ml	10倍	64倍以上	不可
乾燥濃縮人活性化プロテインC	0.4EU/ml	20倍	2-4倍	可
人ハプトグロビン	1EU/ml	50倍	2倍	可

カイネティック比色法:  $\lambda=0.005$

	補正規格値	MVD	必要希釈倍数 <sup>1)</sup>	適用可能性 <sup>2)</sup>
静注用免疫グロブリン	0.5EU/ml	100倍	4倍	可
静注用特殊免疫グロブリン	1.7EU/ml	340倍	4倍	可
筋注用免疫グロブリン	2.5EU/ml	500倍	4-8倍	可
乾燥濃縮人血液凝固第VIII因子	0.03EU/単位	150倍 <sup>3)</sup>	4倍	可
乾燥濃縮人血液凝固第IX因子	0.02EU/単位	100倍 <sup>3)</sup>	4倍	可
乾燥人フィブリノゲン	0.2EU/ml	40倍	4-8倍	可
乾燥濃縮人アンチトロンビンIII	0.2EU/ml	40倍	256倍以上	不可
乾燥濃縮人活性化プロテインC	0.4EU/ml	80倍	4倍	可
人ハプトグロビン	1EU/ml	200倍	4倍	可

1) 反応干渉作用を打ち消すために必要な希釈倍数

2) MVD > 必要希釈倍数ならば“可”とする

3) 試料濃度を25単位/mlとして算出

### **III. 研究成果の刊行に関する一覧表**