

別表 1

控訴人主張のイ号方法と被控訴人主張のイ号方法との対比

控訴人主張のイ号方法	被控訴人主張のイ号方法
【 第一次反応 】 ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚組織抽出液を被検物質として、これに塩化ナトリウム等の電解質及びヒト血漿を加え、 次いでこれにカオリン懸濁液等の血液凝固第ⅩⅡ因子活性化剤を加えて反応させた後、	【 第一次反応 】 Ａ 本品を減圧乾固させてエタノールで抽出し、乾固させ、塩化ナトリウム溶液を加えて溶かし試料溶液とする この試料溶液に生理食塩液で希釈したヒト正常血漿溶液を加えた後、緩衝液で調製したカオリン懸濁液を加えて混和し、氷水中に 20 分間静置する。
【 第一次反応の停止 】 リマ豆トリプシンインヒビター等の活性型血液凝固第ⅩⅡ因子に対する特異的阻害剤をカリクレイン生成と反応時間の間に実質的に直線的な関係が成立する時間内に加えてカリクレインの生成を停止させ、	直ちに
【 第二次反応 】 生成したカリクレインを合成基質を用いて定量する、	【 第二次反応 】 この反応液を、水浴中で 30℃ に保温した緩衝液と合成基質溶液との混液に加えて、20 分間反応させた後、反応を停止させて遠心分離を行い、 その上澄液の吸光度を測定して試料吸光度 (A_T) を求める。
	【 第二次反応後の操作 】 Ｂ 一方、試料溶液の代わりに塩化ナトリウム溶液、カオリン懸濁液の代わりに緩衝液を用いて、前記の場合と同様に操作して、吸光度を測定して試料ブランク吸光度 (A_{TB}) を求める。 Ｃ 別に、カリジノゲナーゼ（別名、カリクレイン）標準品に緩衝液を加えて溶かし標準溶液とする。 この標準溶液を、水浴中で 30℃ に保温した緩衝液と合成基質溶液との混液に加えて、以下前記の二次反応と同様に操作して、吸光度を測定して標準吸光度 (A_S) を求める。 Ｄ 一方、標準溶液の代わりに緩衝液を用いて、標準溶液の場合と同様に操作して、吸光度を測定して、標準ブランク吸光度 (A_{SB}) を求める。 Ｅ 前記各々の吸光度につき、試料吸光度 (A_T) から試料ブランク吸光度 (A_{TB}) を引いた値と、標準吸光度 (A_S) から標準ブランク吸光度 (A_{SB}) を引いた値とを比較し、前者の値が後者の値より小さいときは、本品は規格に適合とする。

別表 2

控訴人医薬品の一部変更承認申請書記載の「規格及び試験方法」（方法A）と甲3添付資料4（豊巻等の論文）記載の方法との対比

方 法 A	甲3添付資料4（豊巻等の論文）の方法
【 第一次反応 】 ① 試料溶液0.2m lと0.5M塩化ナトリウム溶液0.2 m lをガラス製以外の試験管にとり、氷水中で冷却した後、これにあらかじめ氷水中で冷却した乾燥人血漿希釈液0.1m lを正確に加えて振り混ぜ、直ちに、あらかじめ氷水中で冷却したカオリン懸濁液0.5mlを正確に加えて振り混ぜ、氷水中で正確に20分間放置する。	【 第一次反応 】 ① 被検物質溶液と塩化ナトリウム溶液の混液0.4m lをアクリル製遠沈管に入れ、生理食塩水で希釈した正常新鮮ヒト血漿0.1m l及びカオリン懸濁液0.5m lを添加して振り混ぜ、氷水浴中で20分間静置した（反応Ⅰ液）。
【 第一次反応の停止 】 ② この液0.4m lを、あらかじめリマ豆トリプシンインヒビター溶液0.2mlを正確に量り氷水中で冷却した試験管に正確に加えて振り混ぜ、氷水中に保存する。	【 第一次反応の停止 】 ② 次に反応Ⅰ液0.4m lに、L B T I（45mg/ml）溶液0.2mlを添加して振り混ぜた（反応Ⅰ停止液）。
【 第二次反応 】 ③ この液0.1m lを、あらかじめ発色性合成基質溶液0.3mlを正確に量り、$30 \pm 0.5^{\circ}$ の水浴中で加温した遠沈管に正確に加えて振り混ぜ、$30 \pm 0.5^{\circ}$ の水浴中に正確に20分間放置した後、 ④ クエン酸溶液(1→100)0.8m lを正確に加えて振り混ぜる。 氷冷した後、遠心分離し、上澄液を試料比色液とする。	【 第二次反応 】 ③ 更に、合成基質S-2302(4.1mM) 0.1ml及び0.1Mトリス-塩酸緩衝液(pH8.0)0.2mlをアクリル製遠沈管に入れ、反応Ⅰ停止液0.1mlを添加して振り混ぜた後、30°Cで20分間静置した（反応Ⅱ液）。 ④ 静置後、反応Ⅱ液に1%クエン酸溶液0.8mlを添加して反応を停止し、遠心分離し、上清（測定試料液）の405nmにおける吸光度を測定した。
【 第二次反応後の操作 】 ⑤ 別に試料溶液の代わりに水を用いて、試料溶液と同様に操作して、対照比色液とする。 ⑥ 得られた試料比色液及び対照比色液につき、水を対照として波長405nmにおける吸光度を測定するとき試料比色液と対照比色液の吸光度差は、p-ニトロアニリン標準溶液の405nmにおける吸光度よりも大きい。	【 第二次反応後の操作 】 ⑤ 一方、被検物質の代わりに蒸留水を用いて同様に操作した場合（対照液）についても吸光度を測定した。 ⑥ 対照液と測定試料液の吸光度差を求め、同様に操作して得られたp-ニトロアニリンの検量線よりカリクレイン様活性に換算し、被検物質のカリクレイン様物質産生阻害能を求めた。

別表 3

控訴人医薬品の一部変更承認申請書記載の「規格及び試験方法」（方法 A）と被控訴人主張のイ号方法との対比

方 法 A	被控訴人主張のイ号方法
【 第一次反応 】 試料溶液0.2m lと0.5M塩化ナトリウム溶液0.2 m lをガラス製以外の試験管にとり、氷水中で冷却した後、これにあらかじめ氷水中で冷却した乾燥人血漿希釈液0.1m lを正確に加えて振り混ぜ、直ちに、あらかじめ氷水中で冷却したカオリン懸濁液0.5mlを正確に加えて振り混ぜ、氷水中で正確に20分間放置する。	【 第一次反応 】 A 本品を減圧乾固させてエタノールで抽出し、乾固させ、塩化ナトリウム溶液を加えて溶かし試料溶液とする。 この試料溶液に生理食塩液で希釈したヒト正常血漿溶液を加えた後、緩衝液で調製したカオリン懸濁液を加えて混和し、氷水中に20分間静置する。
【 第一次反応の停止 】 この液0.4m lを、あらかじめリマ豆トリプシンインヒター溶液0.2mlを正確に量り氷水中で冷却した試験管に正確に加えて振り混ぜ、氷水中に保存する。	直ちに
【 第二次反応 】 この液0.1m lを、あらかじめ発色性合成基質溶液0.3mlを正確に量り、30±0.5°の水浴中で加温した遠沈管に正確に加えて振り混ぜ、30±0.5°の水浴中に正確に20分間放置した後、クエン酸溶液(1→100)0.8m lを正確に加えて振り混ぜる。 氷冷した後、遠心分離し、上澄液を試料比色液とする。	【 第二次反応 】 この反応液を、水浴中で30℃に保温した緩衝液と合成基質溶液との混液に加えて、20分間反応させた後、反応を停止させて遠心分離を行い、その上澄液の吸光度を測定して試料吸光度（A_T）を求める。
【 第二次反応後の操作 】 別に試料溶液の代わりに水を用いて、試料溶液と同様に操作して、対照比色液とする。 得られた試料比色液及び対照比色液につき、水を対照として波長405nmにおける吸光度を測定するとき試料比色液と対照比色液の吸光度差は、p-ニトロアニリン標準溶液の405nmにおける吸光度よりも大きい。	【 第二次反応後の操作 】 B 一方、試料溶液の代わりに塩化ナトリウム溶液、カオリン懸濁液の代わりに緩衝液を用いて、前記の場合と同様に操作して、吸光度を測定して試料ブランク吸光度（A_{TB}）を求める。 C 別に、カリジノグナーゼ（別名、カリクレイン）標準品に緩衝液を加えて溶かし標準溶液とする。 この標準溶液を、水浴中で30℃に保温した緩衝液と合成基質溶液との混液に加えて、以下前記の二次反応と同様に操作して、吸光度を測定して標準吸光度（A_S）を求める。 D 一方、標準溶液の代わりに緩衝液を用いて、標準溶液の場合と同様に操作して、吸光度を測定して、標準ブランク吸光度（A_{SB}）を求める。 E 前記各々の吸光度につき、試料吸光度（A_T）から試料ブランク吸光度（A_{TB}）を引いた値と、標準吸光度（A_S）から標準ブランク吸光度（A_{SB}）を引いた値とを比較し、前者の値が後者の値より小さいときは、本品は規格に適合とする。