

審議結果報告書

平成 19 年 9 月 18 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] 沈降新型インフルエンザワクチン「北研」

[一 般 名] 沈降新型インフルエンザワクチン

[申 請 者] 社団法人 北里研究所

[申請年月日] 平成 19 年 1 月 30 日

[審 議 結 果]

平成 19 年 8 月 31 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間 10 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

審査報告書

平成 19 年 8 月 15 日
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下の通りである。

記

- [販 売 名] 沈降新型インフルエンザワクチン「北研」
- [一 般 名] 沈降新型インフルエンザワクチン
- [申 請 者] 社団法人北里研究所
- [申請年月日] 平成 19 年 1 月 30 日
- [申 請 区 分] 1- (1) 新有効成分含有医薬品
- [剤型・含量] 1mL 中に、有効成分として不活化新型インフルエンザウイルスを 1 株あたり 30 μ g (HA 含量)、アジュバントとして水酸化アルミニウムゲル 0.3mg (アルミニウム換算)、保存剤としてチメロサル 10 μ g を含有する懸濁性注射剤である。
- [特 記 事 項]
- ・生物学的製剤基準 (案)
「沈降新型インフルエンザワクチン」が提出されている。
 - ・希少疾病用医薬品 (指定日:平成 18 年 6 月 9 日)
- [審査担当部] 生物系審査部

審査結果

平成 19 年 8 月 15 日

[販 売 名] 沈降新型インフルエンザワクチン「北研」

[一 般 名] 沈降新型インフルエンザワクチン

[申 請 者] 社団法人北里研究所

[申請年月日] 平成 19 年 1 月 30 日（製造販売承認申請）

[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤は新型インフルエンザ（H5N1）の感染防御あるいは重症化予防に対する有効性が期待でき、また、安全性に重大な問題はないと判断する。

有効性については、国内臨床試験の成績から本剤接種により抗体の産生誘導が認められ、免疫原性を有することが示されており、また、マウス攻撃試験において H5N1 型インフルエンザ強毒株による発症防御が確認されていることから、本剤接種により新型インフルエンザ（H5N1）感染防御あるいは重症化予防が期待されると考える。安全性について重篤な副反応は認められず、対象疾患が重篤であることを鑑み、承認を不可とする特段の問題はないものとする。ただし、本剤の使用にあたっては十分な情報提供がなされる必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 本剤は、新型インフルエンザ（H5N1）の予防に使用する。

[用法・用量] 通常、0.5mL をおよそ 3 週間の間隔をおいて筋肉内もしくは皮下に 2 回注射する。

審査報告 (1)

平成 19 年 7 月 3 日

I. 申請品目

[販売名]	沈降インフルエンザワクチン「北研」
[一般名]	沈降新型インフルエンザワクチン
[申請者]	社団法人北里研究所
[申請年月日]	平成 19 年 1 月 30 日 (製造販売承認申請)
[剤型・含量]	1mL 中に、有効成分として新型インフルエンザウイルスを 10 μ g 又は 30 μ g (HA 含量)、アジュバントとして水酸化アルミニウムゲル 0.3mg (アルミニウム換算)、保存剤としてチメロサルを 10 μ g 含有する懸濁性注射剤である。
[申請時効能・効果]	本剤は、新型インフルエンザの予防に使用する。
[申請時用法・用量]	本剤 0.5mL を 1 回又はおよそ 3 週間の間隔をおいて筋肉内もしくは皮下に 2 回注射する。
[特記事項]	<ul style="list-style-type: none">・生物学的製剤基準 (案)「沈降新型インフルエンザワクチン」が提出されている。・希少疾病用医薬品 (指定日:平成 18 年 6 月 9 日)

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (以下、機構) からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

1. 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

インフルエンザは、オルソミクソウイルス科に属するインフルエンザウイルスの感染によって起こる急性呼吸器疾患である。インフルエンザウイルスは、血清型により、A、B 及び C 型に分類される。このうち A 型インフルエンザウイルスは、ウイルス表面に存在する赤血球凝集素 (ヘムアグルチニン Hemagglutinin : HA) とノイラミニダーゼ (Neuraminidase : NA) の抗原性の違いにより亜型 (H1 から H16 及び N1 から N9) に分類される。A 型ウイルスはヒトの他、鳥類、ブタ、ウマ等、多様な動物を宿主としており、全ての亜型が分離されている鳥類以外は、亜型により宿主となる動物種が異なる。現在ヒト社会で流行を繰り返している A 型ウイルスは H1N1 型と H3N2 型であるが、同じ亜型の中でも抗原連続変異 (抗原ドリフト) により抗原性が毎年少しずつ変化するために、ヒトが持っているインフルエンザ特異的抗体によって完全に中和できず、流行を繰り返すとされている。また、抗原不連続変異 (抗原シフト) により、抗原性及び種特異性が異なる新たな亜型の A 型ウイルスが出現することがあるが、それがヒトへの感染性を有する場合、現在の人類が獲得してい

る免疫では感染防御ができなくなり、ウイルスが次々にヒトに感染して世界的な大流行（パンデミック）を起こす可能性が懸念されている。実際に、20世紀には、1918年のスペインインフルエンザ（H1N1型）、1957年のアジアインフルエンザ（H2N2型）、1968年の香港インフルエンザ（H3N2型）と、新型のインフルエンザウイルスによる3回のパンデミックが発生しており、多大な健康被害とそれに伴う社会機能や経済活動の低下が記録されている。

新型インフルエンザとは、後述の「新型インフルエンザ対策報告書」（平成16年8月）においては、「過去数十年間にヒトが経験したことがないHAまたはNA亜型のウイルスがヒトの間で伝播して、インフルエンザの流行を起こした時、これを新型インフルエンザと呼ぶ。」と定義されている。理論的にはH1N1型及びH3N2型以外の全ての亜型のA型ウイルスが新型インフルエンザを引き起こす可能性があるが、1997年の香港におけるH5N1型高病原性鳥インフルエンザのヒトへの感染の報告以降、H5N1型高病原性鳥インフルエンザのヒトへの感染の報告が世界各地で相次いでおり（2007年6月25日時点で感染315例、うち死亡191例 www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/en/index.html）、これまで確認された当該ウイルスのヒトへの感染例では、高死亡率に加え、全身感染、出血傾向、多臓器不全、サイトカインストームなど、インフルエンザの概念を超えた病態を示す極めて重篤な疾病である。したがって、このウイルスに由来する新型インフルエンザの発生は、かつて経験したことのない大きな脅威となる。現在、H5N1型は新型インフルエンザを引き起こす可能性が高い亜型として、各国の協力の下、世界保健機関（WHO）によりその発生動向が監視され、国際的な新型インフルエンザ対策の取り組みが進められている。

国内においては、平成9年5月に厚生省（当時）に設置された「新型インフルエンザ対策検討会」により、同年10月24日に「新型インフルエンザ対策検討会報告書」がまとめられ、新型インフルエンザ対策の土台となる通年型のインフルエンザ対策整備の必要性、パンデミック時の緊急増産を見据えたワクチン製造体制の整備や製造技術の改良・開発の必要性が示された。また、「健康危機管理基本指針」の策定、「健康危機管理調整会議」の設置等、体制整備が進められた。平成11年には「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律（以下、「感染症法」という。）が施行され、同法に基づく「インフルエンザに関する特定感染症予防指針」が策定されるとともに、「インフルエンザ総合対策連絡会議」が「健康危機管理調整会議」の下に設置された。さらに平成15年10月に厚生科学審議会感染症部会に設置された「新型インフルエンザ対策に関する検討小委員会」により平成16年8月に作成された「新型インフルエンザ対策報告書」の中において、新型インフルエンザワクチンに関しては、後述の田代らの検討に基づいたアジュバント（免疫補助剤）添加製剤開発の必要性とともに、モックアップワクチンによる開発^{※1}を行い、薬事法に基づく承認取得を目標とすること等、新たな新型インフルエンザワクチン開発の方向性が示された。

※1 モックアップワクチンによる開発

新型インフルエンザの流行発生時に、実際に流行している新型インフルエンザウイルス株を用いてワクチン開発を行うことは、開発期間、製造期間を考慮すると現実的ではない。従って、新型インフルエンザウイルスを想定したモデルウイルスを用いて作製されたモックアップワクチンのデータに基づき製造販売承認を取得し、新型インフルエンザが発生した場合には、新型インフルエンザワクチン製造用株等を用い、承認された製造方法に従ってワクチンを迅速に製造し供給する。

さらに2005年5月にWHOが公表した「WHO Global Influenza Preparedness Plan」を基準として、各国で新型インフルエンザ発生時の行動計画が策定され、国内では同年11月に、「新型インフルエンザ対策行動計画」（以下「行動計画」という。）が厚生労働省を中心に取りまとめられ、関係府省庁が連携・協力することが確認された。新型インフルエンザワクチンについても、基本的にこの行動計画に即して使用される。

平成16年8月に作成された「新型インフルエンザ対策報告書」を受け、本剤の開発に先立ち、同年8月、厚生労働省、機構、国立感染症研究所及び社団法人細菌製剤協会のインフルエンザワクチン製造●社所の会議において、新型インフルエンザワクチンの開発方針が確認された。田代らによる平成13～14年度厚生労働科学研究において、1997年に香港で発生した高病原性鳥インフルエンザ Hong Kong156/97(H5N1)から分離された株をリバーシジェネティクス法により弱毒化し、既承認の製造方法で試作されたHAワクチン及び全粒子ワクチン（いずれもアジュバント非添加）は、臨床薬理試験において、有意な抗体価上昇は観察されなかったが、全粒子ワクチンはHAワクチンよりやや高い中和抗体価を示した（<http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIST00.do>、H5N1型全粒子不活化インフルエンザワクチンの安全性・有効性に関する研究、研究年度；平成14年度）。そこで、より免疫原性が高い全粒子ワクチンに、ワクチンで使用実績があるアルミニウムアジュバントを添加した製剤を開発することとされた。モックアップワクチンの製造株としては、英国国立生物学的製剤研究所（NIBSC）において2004年にベトナムで分離されたA/Viet Nam/1194/2004(H5N1)をリバーシジェネティクス法により弱毒化して得られたNIBRG-14株を用いることとされた。

なお、本剤は、平成18年3月31日付薬食審査発第0331007号課長通知により希少疾病用医薬品の指定対象とされた「感染性の疾病の予防の用途に用いる医薬品」のうち、「遺伝子の突然変異等により新たに発生する又は再興する可能性が否定できない感染性の疾病であって、一旦発生すれば国民の生命、健康に重大な影響を与えるおそれがあるものの、その発生時期、流行規模等が不明であり、指定申請時点では発生していないものの予防の用途に用いるワクチン」に該当するとして平成18年4月13日付で厚生労働省に指定申請され、同年6月9日付で、予定される効能・効果「インフルエンザ（H5N1）の予防」として希少疾病用医薬品の指定（指定番号：第185号）を受けている。

2. 品質に関する資料

平成16年8月の「新型インフルエンザ対策報告書」に記されているように、新型インフルエンザ対策として本剤の開発が急がれていた。そのため申請時点では十分なデータが取得されておらず、また申請後に、原薬の製造工程において安定剤を添加する変更がなされたが、それに伴い新たに必要となる試験成績も十分に得られていなかった。そこで、多数の照会を繰り返して得られた情報及び申請後に取得された追加データを踏まえて、平成●年●月に提出された修正版資料に基づき、以下に品質の概略を記す。現時点で、さらなる追加データ、情報の提出を求めているところである。

<提出された資料の概略>

本剤は、シードとなる新型インフルエンザウイルスを発育鶏卵で増殖させ、精製したウイルス粒子をホルマリンにより不活化し、免疫増強剤として水酸化アルミニウムゲルを添加したワクチンである。

(1) 原薬

1) 製造方法

①シードの起源と管理

英国国立生物学的製剤研究所 (NIBSC) において、A/Viet Nam/1194/2004(H5N1)をリバースジェネティクス法により弱毒化したウイルス株、NIBRG-14 Vero1/E2 が作製され、これを、SPF 発育鶏卵で1代継代したNIBRG-14 Vero1/E2/E1 が国立感染症研究所から配布された。このNIBRG-14 Vero1/E2/E1をマスターシード(MS)とし、申請者が SPF 発育鶏卵でさらに1代増殖させたNIBRG-14 Vero1/E2/E2がマスターシード兼ワーキングシード (MS・WS) とされた。このNIBRG-14 株のMS及びMS・WSについて、HA 価測定試験 (赤血球凝集反応)、感染価測定試験 (発育鶏卵による)、無菌試験、マイコプラズマ否定試験が工程内管理試験として実施され、特性解析試験として抗原性確認試験 (HA 遺伝子の塩基配列及びHI試験) が実施された。

これらのシードは -70°C 以下に保存される。MSについて保存後25ヶ月後に実施したHA価及び感染価試験結果に大きな変化は認められなかった。

MSは更新されない。申請時のMS・WSの更新基準としては、残り10本になった時点、細菌及び真菌の混入が認められた場合に、あるいは生産物の変化がシードに起因することが明らかになった場合、MS・WSをさらに1代継代してNIBRG-14 Vero1/E2から3継代目となるWSを作製するとされていた。

なお、非臨床試験、臨床試験に用いたロットを含む、ロット番号04及び05シリーズの原薬ではMSが製造に直接使用された。

②製造方法

<ウイルス培養>

シードを融解し、各 mg/mL のゲンタマイシン硫酸塩及びカナマイシン硫酸塩を含む緩衝液で希釈して調製した接種用ウイルス液を、11~12日齢の発育鶏卵 個 に接種して $^{\circ}\text{C}$ で 時間 培養する。培養終了した接種卵は $^{\circ}\text{C}$ で 時間 冷却した後、尿膜腔液 (mL)を採取してウイルス浮遊液とする。

<濃縮工程・精製工程>

ウイルス浮遊液に 溶液 及び 溶液 を添加した後、遠心上清を回収し、孔径 μm のフィルターで除菌ろ過する。これを限外ろ過膜 (分画分子量 万)で濃縮し、 L とする。得られた濃縮ウイルス浮遊液は冷暗所 ($^{\circ}\text{C}$)で 時間 まで保管することが可能とされている。濃縮ウイルス浮遊液を、連続超遠心機を用いたショ糖密度勾配遠心により分画し、ウイルス画分を集めて緩衝液で L に希釈する。これを 遠心 により精製して得られたウイルス 液 を緩衝液で L に希釈し、さらにたん白質含量が $\mu\text{g/mL}$ になるように希釈して不活化前精製ウイルス浮遊液とする。不活化前精製ウイルス浮遊液について、工程内管理試験としてHA含有率測定試験 (SDS-PAGE法) が設定されている。

<不活化工程>

不活化前精製ウイルス浮遊液に最終濃度 $\text{vol}\%$ となるように、ホルマリン溶液を添加し、 $^{\circ}\text{C}$ で不活化する。不活化開始 週間 後、工程内管理試験として不活化試験を実施し、不活化の確認を行う。不活化が確認できなかった場合、再度 $^{\circ}\text{C}$ で静置し、 週間 ごとに適合するまで不活化試

験を実施する。不活化が終了したウイルス浮遊液を不活化ウイルス浮遊液とする。

<脱糖工程・ろ過工程>

不活化ウイルス浮遊液を限外ろ過膜（分画分子量●万）により透析（脱糖）し、リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液（PBS）でたん白質濃度が●～●ug/mLになるように希釈して工程内管理試験として糖度測定試験を実施する。これに、安定剤として最終濃度●vol%となるようにホルマリンを添加する。得られた脱糖後不活化ウイルス浮遊液は●±●Cで●時間まで保管できるとされている。脱糖後不活化ウイルス浮遊液をフィルター（孔径●um）で無菌ろ過する。工程管理としてフィルターの完全性試験が設定されている。ろ液に最終濃度●w/v%になるようにチメロサルを添加し、これを原薬（原液）として●±●Cで保管する。

なお、申請製法は、脱糖後にホルマリンを添加しない製法であったが、平成●年●月に提出された資料において安定剤として●vol%ホルマリンを添加する製法に変更された（「⑤製造工程の開発の経緯」参照）。

③重要工程・重要中間体及びプロセス・バリデーション

重要工程として、以下の4工程が設定されている。

培養工程：インフルエンザウイルスを増殖させる工程であることから重要工程とされた。培養時間によるHA価及びChicken red cell agglutination (CCA) 価の経時変化を検討し、培養条件は妥当とされている。

●●●●●●超遠心及び●●●●●●超遠心：工程由来不純物の除去により純度を向上する工程であることから、重要工程とされた。主な不純物である卵白アルブミン及びエンドトキシン等の除去率についてバリデーション成績を示し、各工程の精製条件は妥当とされている。

不活化工程：精製した不活化前精製ウイルス浮遊液を不活化する工程であるため、重要工程とされた。パイロットスケールで製造した初期3ロットの原薬のバリデーション成績を示し、たん白質含量●～●ug/mLであれば、●週間で不活化されることが確認されたとしている。

ろ過工程：原液を無菌化する工程であることから重要工程とされた。

④ヒト又は動物由来の原材料の管理

シードの製造に用いるSPF発育鶏卵は、WHOの不活化インフルエンザワクチンのガイドライン（WHO TRS No.927, 2005）に示された23項目の病原体が否定された親鶏から採取される。原薬の製造に用いる発育鶏卵を採取する親鶏は、平成16年9月、家畜伝染病予防法（第12条の3）に基づく「飼養衛生管理基準」及び平成16年11月18日農林水産省公表「高病原性鳥インフルエンザに関する特定家畜伝染病防疫指針」を遵守して適切に衛生管理されて飼育され、毎日の目視により観察される他、鶏痘、ニューカッスル病、鶏伝染性気管支炎、伝染性ファブリキウス嚢病、伝染性咽頭気管炎、鶏伝染性コリーザ、マレック病、鶏脳脊髄炎及び鶏産卵低下症候群のワクチンを接種され、抗体価の上昇が確認されている。発育鶏卵については、定期的にサルモネラ及び大腸菌検査が実施されている。

⑤製造工程の開発の経緯

非臨床試験及び臨床試験に使用された原薬ロットは、脱糖後にホルマリンを添加せずに製造され

たが、原薬及び製剤の長期保存試験成績からは、十分な安定性が確認できなかった（「(1) 原薬 6) 安定性」及び「(2) 製剤 4) 安定性」参照）ため、承認申請後に、安定剤として既存ワクチンで使用されているホルマリン [] vol% を添加することとされた。ホルマリン添加及び非添加原薬各 3 ロット、並びにそれぞれの原液から調製された製剤 3 ロットの規格試験の結果からは、品質上の差異は認められないとされている。さらに、製剤については臨床試験に使用したロットの実測値とも差異は認められなかったとされている。現在、ホルマリン添加及び非添加製剤について、薬効薬理試験（抗体価測定試験）での比較の他、ホルマリン添加原薬及び当該原薬から製造した製剤について、安定性試験が実施されている。詳細については「(1) 原薬 6) 安定性」及び「(2) 製剤 4) 安定性」の項に記す。

2) 特性解析

NIBRG-14 株を用い、申請製法により製造されたモックアップワクチン原液について、電子顕微鏡観察、SDS-ポリアクリルアミド電気泳動（SDS-PAGE）、ショ糖密度勾配遠心、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）解析等が実施されている。また、原薬から抽出した RNA の HA 遺伝子の塩基配列解析を実施し、NIBSC によって測定された NIBRG-14 株の HA 遺伝子の配列と比較した結果、それらの塩基配列は全て相同であり変異は認められなかった。以上の特性解析から原薬がインフルエンザウイルス粒子であることを確認したとしている。

3) 不純物

製造工程由来不純物として、発育鶏卵に由来する卵白アルブミン、培養工程で使用する抗生物質、精製工程で使用するクエン酸ナトリウム及び精製白糖、不活化に用いるホルムアルデヒドの他、エンドトキシンについて、除去効率が評価されている。なお、安定剤としてホルマリンを添加する製法変更前後で精製工程は変わらないため、卵白アルブミン及び抗生物質以外については申請時製法での成績を示して説明されている。

卵白アルブミン除去率は、[] 超遠心で 99.76～99.86%、[] 超遠心で 57.60～69.41% と、恒常的に除去可能であることが確認されている。示された 5 ロットの前薬の卵白アルブミン実測値は最大 2.8ng/ml で、製剤化工程の希釈により最大 0.50ng/mL と、WHO 推奨値（WHO TRS No.927, 2005）の 5µg/dose 未満をはるかに下回るため問題ないと判断された。ゲンタマイシン硫酸塩及びカナマイシン硫酸塩は原薬で検出限界以下となることが確認された。クエン酸ナトリウムは [] 超遠心及び限外ろ過等の工程で、精製白糖は限外ろ過工程で効率良く除去される。また、クエン酸ナトリウム及び精製白糖は食品に使用されるもので、安全性に問題はない。エンドトキシンは、原薬の規格試験として管理されており、製造時期の異なる原液のエンドトキシン含量に僅かな差が確認されたが、希釈された最終バルクで、その最大残留量でも 9.3EU/dose 程度であり、原薬の規格試験にも十分適合するため安全性に問題ないとされている。

4) 規格及び試験方法

原薬について、無菌試験、染色試験（グラム染色）、不活化試験（発育鶏卵で [] 代継代し増幅されるウイルスが無いことを確認）、たん白質含量試験、発熱試験、HA 含量試験（SRD 試験；一元放射拡散試験）、エンドトキシン試験、pH 試験、チメロサル含量試験、ホルムアルデヒド含量試験が

規格として設定されている。

なお、HA 含量試験 (SRD 試験) については、SRD 試験用の試薬 (標準抗原及び抗血清「5) 標準品又は標準物質」参照) が利用できない場合においては、たん白質含量に HA 含有率を乗じることにより HA 含量を求める。HA 含有率は不活化前精製ウイルス浮遊液において、工程内管理試験として SDS-PAGE 法により実施し算出される。

規格試験として設定しなかった試験項目は以下の通りとされている。ウイルス含量試験 (CCA 価測定試験) は有効成分の含量を測定する試験法であるが、規格試験の HA 含量試験 (SRD 試験) により有効成分含量が管理されるため規格に設定しなかった。異常毒性否定試験は、インフルエンザワクチンの生物学的基準で小分け品の試験として設定されており、本申請でも製剤の規格に設定されているため、原薬の規格としなかった。マウス白血球数減少試験は、エンドトキシン及びウイルス膜成分による反応を評価するものであり、これらは発熱試験で評価できることから規格に設定しなかった。マウス体重減少試験は、マウスよりも感受性が高いモルモットでの異常毒性否定試験を製剤の規格に設定していることから採用しなかった。浸透圧比試験は製剤の規格であることから、規格に設定しなかった。

5) 標準品又は標準物質

原薬の規格試験において使用する標準品として、標準インフルエンザ HA 抗原 (SRD 試験用) 及び参照抗インフルエンザ HA 抗血清及びたん白質定量用標準アルブミンがあり、いずれも国立感染症研究所より配布及び変更管理される。標準インフルエンザ HA 抗原 (SRD 試験用) については、申請製法原薬の品質試験に用いたロットの保存条件は、開発途上で $\text{■} \pm \text{■} \text{°C}$ から $\text{■} \pm \text{■} \text{°C}$ に変更されたが、ホルマリン添加原薬の品質試験に使用したロットの保存条件は $\text{■} \pm \text{■} \text{°C}$ から $\text{■} \pm \text{■} \text{°C}$ に変更された。参照インフルエンザ HA 抗血清及びたん白質定量用標準アルブミンについては、それぞれ $\text{■} \pm \text{■} \text{°C}$ 及び $\text{■} \pm \text{■} \text{°C}$ に保存される。なお、標準物質は使用されていない。

6) 安定性

以下は、申請製法により製造された原薬について実施された試験成績である。

安定剤非添加原薬の長期保存試験が $\text{■} \pm \text{■} \text{°C}$ の条件下で実施され、原薬の規格試験項目のうち、無菌試験、染色試験、たん白質含量試験、HA 含量試験 (SRD 試験)、pH 試験、不活化試験、発熱試験及びホルムアルデヒド含量試験の 8 項目について検討された。試験は 27 ヶ月まで計画され、最初の 12 ヶ月は 3 ヶ月毎にデータが取得されたが、HA 含量試験 (SRD 試験) での継時的な低下が認められ、9 ヶ月以降は規格値 (たん白質含量 $\text{■} \mu\text{g}/\text{mL}$ 換算で $\text{■} \mu\text{g HA}/\text{mL}$ 以上) を切ったことから、試験は 12 ヶ月で中止された。なお、HA 含量試験 (SRD 試験) 以外の試験項目については、12 ヶ月まで判定基準に適合していた。加速試験は $\text{■} \pm \text{■} \text{°C}$ で 6 ヶ月まで実施され、HA 含量 (SRD) は 1 ヶ月目から低下が認められた。以上から申請製法原薬の有効期間は、製造より 6 ヶ月間とされている。

上記のように申請製法原薬では十分な安定性が得られなかったことから、ホルマリンを安定剤として添加した NIBRG-14 株原薬について安定性試験が申請後に計画され、20 ■ 年 ■ 月から開始された。長期保存試験は ■ ヶ月まで計画され、試験項目としては、前述の 8 項目の試験の他に、チメロサル含量試験、異常毒性否定試験及びエンドトキシン試験、並びに高次構造を評価する電子顕微鏡観察及びシヨ糖密度勾配分面試験の特性試験に加え、各保存時点の原薬から適切な製剤を製造可

能であることを確認する製剤化確認試験も実施される。加速試験はたん白質含量試験、HA 含量試験（SRD 試験）、pH 試験について6ヶ月が計画されている。なお、別途製造された A/Indo/05/2005 (H5N1) PR8-IBCDC-RG2 株（以下インドネシア株とする）についても、2011年11月より、たん白質含量試験、HA 含量試験（SRD 試験）、特性試験、異常毒性否定試験、製剤化確認試験について長期保存試験が実施されている。

(2) 製剤

1) 製剤処方及び製造方法

本剤は、パンデミック発生時には短期間に大量の供給を求められることから、少量の抗原（原薬）で有効性を十分に発揮できるようにアジュバントの使用が必要との考えにより、アジュバントとして、沈降 B 型肝炎ワクチン、沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン等での使用実績があり、安全性が確認されている水酸化アルミニウムゲルが選択された。また、パンデミック発生時には集団接種が行われる可能性が高いため、1mL 製剤の他に 10mL 製剤の 2 容量を設定し、ワクチンの保存剤として使用実績があるチメロサルが使用された。

本剤は、1mL 中に不活化新型インフルエンザウイルスを HA 量として 10 μ g 又は 30 μ g を含有し、免疫増強剤である水酸化アルミニウムゲルをアルミニウムとして 0.3mg 含む懸濁性注射剤である。他の添加剤として、1mL 中に、リン酸水素ナトリウム水和物 2.5mg、リン酸二水素カリウム 0.4mg、塩化ナトリウム 8.1mg 以下の他、保存剤としてチメロサル 10 μ g を含む。10 及び 30 μ gHA/mL の濃度について、それぞれ 1mL あるいは 10mL をガラスバイアルに充てんした計 4 種類の製剤が申請されている。

製剤の製造方法は以下の通りである。原薬の HA 含量（標準インフルエンザ HA 抗原（SRD 試験用）があれば SRD 試験で求めるが、これが準備できていない場合は、たん白質含量に、SDS-PAGE による HA 含量率測定試験で求めた HA 含有率を乗じて求める。）に基づき原薬を秤量し、PBS で希釈して、チメロサル溶液及び以下のように調製された水酸化アルミニウムゲルを順次添加し、 \pm 25 $^{\circ}$ C でゆるやかに 15 時間攪拌して、最終バルクを得る。水酸化アルミニウムゲルは、 \pm 25 $^{\circ}$ C 溶液及び 0.1% 溶液を混合して攪拌し、得られたゲルを高圧蒸気滅菌し調製される。水酸化アルミニウムゲルの規格試験として、無菌試験、pH 試験、アルミニウム含量試験が設定されている。

最終バルクを攪拌しながら、ガラスバイアルに充てんして製剤を調製する。

重要工程として、最終バルク調製工程及び充てん工程が設定されている。

2) 規格及び試験方法

申請時には、製剤の規格試験として、無菌試験、不活化試験、たん白質含量試験、力価試験（SRD 試験）、pH 試験、アルミニウム含量試験、チメロサル含量試験、ホルムアルデヒド含量試験、異常毒性否定試験、性状、浸透圧比試験、不溶性異物試験、採取容量試験が設定されていた。

なお、力価試験（SRD 試験）については、SRD 試験用の試薬が準備できていない場合は、HA 含量率測定試験により HA 含量を求める。

3) 標準品及び標準物質

本剤の規格及び試験方法において用いる標準品は、原薬の規格試験で使用する標準品と同じである。

4) 安定性

以下は、申請製法原薬を用いて製造した製剤で実施された試験成績である。すべての安定性試験では、30 μ gHA/mLの1mL及び10mL製剤、10 μ gHA/mLの1mL製剤が用いられたが、使用される可能性が最も高いと考えられる30 μ gHA/mLの1mL製剤を中心に試験が実施された。

長期保存試験は、10 \pm 2 $^{\circ}$ Cの条件下、15ヶ月まで実施された。30 μ gHA/mLの1mL製剤については、規格試験の13項目の試験に加えて、アジュバントに結合しているたん白量を評価するたん白質含量試験（沈殿）を併せた14項目の試験が、同濃度の10mL製剤については、無菌試験、たん白質含量試験、力価試験（SRD試験）、pH試験、異常毒性否定試験、性状、不溶性異物試験の7項目が評価された。10 μ gHA/mLの1mL製剤では、たん白質含量試験、たん白質含量試験（沈殿）、発熱試験、力価試験（SRD試験）、pH試験、性状の6項目が評価された。

30 μ gHA/mLの1mL及び10mLいずれの容量の製剤でもほぼ同様の結果が得られ、容量の違いによる安定性の差異はないとされている。力価試験（SRD試験）以外については、いずれの製剤においても、経時的な変化は認められなかったが、力価試験（SRD試験）では、全ての製剤について9ヶ月で標準品に対する相対力価が●未満となり判定基準を下回った。なお、安定剤としてホルマリンを添加して製造した原薬を用いた製剤については、力価の指標としてマウス抗体産生試験を含めた試験計画を立て、実施する予定とされている。

加速試験は25 \pm 2 $^{\circ}$ Cで6ヶ月まで、長期保存試験と同じ項目について実施し、SRD試験については、1ヶ月後から規格を下回った。

光安定性試験は、遮光なし、アルミホイル遮光の2形態について、総照度120万lux \cdot hr以上及び総近紫外線放射エネルギー200W \cdot h/m²以上になるよう25 \pm 2 $^{\circ}$ Cの条件下11日間照射したところ、遮光なしでは力価試験（SRD試験）によるHA含量が検出不能であったことから、光によりHA抗原が抗体と反応しない状態に変性したと考えられた。なお、同じ条件下にて、バイアルを個別に紙箱に包装した市販包装も加えて光安定性試験が追加で実施され、市販包装品ではSRD試験による力価が保持されており、本剤は光に弱い、市販包装で光照射を防げると考えた。

以上の結果から、本製剤の有効期間は、光を避け、10 \pm 2 $^{\circ}$ Cで保存するとき6ヶ月とされた。なお、現在、安定剤添加原薬を用いて製造された製剤について、長期保存試験、加速試験及び光安定性試験を実施中であり、その成績により有効期間を延長する予定とされている。

<機構における審査の概略>

申請直後に、原薬に安定剤を添加する変更がなされたため、製剤に関する多くの品質試験成績が申請後に追加提出された。また安定性試験等、実施中の試験もあり、原薬及び製剤の規格及び試験方法を含む一部の事項については、追加データの提出を待って審査報告書（2）で述べる。

(1) シードロットシステムについて

機構は、NIBRG-14株については、当初シードロットシステムを作製せず国立感染症研究所から配布されたシードが当初製造用に用いられたことから、他の株での取り扱い及びシードロットシステ

ムの構築に必要な時間について説明を求めた。また NIBRG-14 株については、オリジナルシードから●代継代したものが WS とされたため、継代数は最小限とするよう求めた。これに対して申請者は以下のように回答した。別途製造されたインドネシア株については、国立感染症研究所より配布されたオリジナルシードからマスターシード兼ワーキングシード (MS・WS) を作製し、それを製造に用いた。1つのシードロット作製には、SPF 卵を入手してから最短●日必要で、シードの試験にさらに●週間かかり、マスターシードとワーキングシートを分けて作製するとその倍の期間が必要となる。また、NIBRG-14 株については、MS・WS を用いず、国立感染症研究所から配布された MS を元に作製されたシードをワーキングシードロットと変更する。

機構は、パンデミック発生時等の緊急時には、シード (マスターシード) が作製された時点で、すぐに製造を開始する可能性があることは理解するが、プレパンデミック時等の緊急性が低い状況では、シードロットシステムを構築することが原則と考え、シードロットの作製を求めた。これに対し申請者は、以下のように回答した。今後、パンデミック発生時等、早急に製造を開始する必要がある場合には、マスターシードをワーキングシードとして兼用する場合もあるが、原則としてシードロットシステムを構築する予定である。シードの特性解析である HA 遺伝子の塩基配列確認試験及び HI 試験による抗原性確認試験を国立感染症研究所に依頼していたが、国立感染症研究所からの技術移管を経て自社でシードの管理試験の実施体制を整える。

また機構は、NIBRG-14 株のシードについて●年以上の安定性は確認されていないこと及び異なる株では安定性が異なる可能性があることから、シードの融解時にウイルス含量等を確認するように求めたところ、申請者は、ワーキングシードを新たに調製するためにマスターシードを融解する時、及び連続した製造の最初のバッチでワーキングシードを使用する時に、感染価測定試験 (発育鶏卵による) 及び HA 価測定試験 (赤血球凝集反応) を工程内管理試験として実施すると回答した。

機構は以上の回答を了承した。

(2) 原薬製造における工程管理

以下に示す不活化工程及び精製工程は、申請後に安定剤を添加する変更がなされた (「<提出された資料の概略> (1) 原薬 1) 製造方法 ⑤製造工程の開発の経緯」の項参照) 工程 (脱糖工程) よりも前の工程であるため、申請時に提出された安定剤非添加の製造実績及び、安定剤を添加して製造された実製造スケールの実績をあわせて評価した。また、申請後に提出された、別途製造されていたインドネシア株についての情報も含めて評価を行った。なお、インドネシア株については、すべて安定剤を添加して製造されている。

1) 不活化工程について

不活化工程はインフルエンザウイルスを不活化する唯一の工程であり、安全性にかかわる重要な工程と考えられる。

この工程の工程内管理試験である不活化試験の分析バリデーションが示されてなかったため、機構は、検体に共存するホルマリンの影響等を含め、この試験の検出限界及び特異性を説明するよう求めた。申請者は追加で試験を実施し、以下のように説明した。ワーキングシード (●EID₅₀/0.2mL) を ●vol%ホルマリン共存下及び非共存下で ●倍希釈したウイルス液を用いて試験を行ったが、両者で同じ量の残存ウイルスが検出された。なお、●vol%ホルマリン共存、非共存下での検出限界はそれぞれ約 ●倍希釈及び ●倍希釈が検出限界であり、いずれの希釈液の場合でも、当

該試験法は、ウイルス検体の感染価から計算した理論値と同等以上の感度を示すことになる。以上から、不活化試験は不活化工程検体のホルマリン共存の影響を受けず、適切な感度で残存する感染性ウイルスを検出できると考えられる。しかし、不活化試験では●代継代後に増殖しているウイルスを HA 凝集反応で検出して判定しているが、高濃度の検体では、ウイルスの感染性が不活化されていても、ウイルス構成成分である HA 活性が●●継代目に検出されることがある。実際、申請用データの取得に用いた NIBRG-14 株とは別に、インドネシア株で製造された全ロットでは、●●●●μg/mL のたん白質濃度で不活化したところ、●●継代目まで HA 凝集反応が検出された(表 2 参照)。すなわち、感染性を有するウイルスを含む検体では、ウイルスが増殖して●●継代目で HA 価が上昇すると考えられ、これについては今後、特異性のバリデーションにより確認する予定である。機構は、以上の説明は理解できるものの、今後提出される特異性の成績も含め、審査報告書 (2) で論じることとする。

NIBRG-14 株原薬全ロットの不活化工程の実績を表 1 に示す。最初の 3 ロットではホルムアルデヒド濃度が測定されていたが、ロット●●●●では、他のロットに比べ著しく低値であったことについて原因を尋ねたが、申請者は原因不明であると回答した。この●●●●は発熱試験での発熱活性が非常に高く、異常毒性否定試験でもモルモットの体重減少が大きく全身状態も悪いため、試験を中止して動物を剖検観察していたことから、機構は、最終的に感染性ウイルスが検出されなくても、ホルムアルデヒド濃度が低い等の原因で十分に不活化されない場合、安全性上の問題が生じる可能性があると考えられる。

表 1 : NIBRG-14 株の製造における不活化処理条件及び不活化適合確認時期について

ロット番号	不活化処理条件							
	たん白質 含量試験 (μg/mL)	ホルムアルデヒド 含量試験 (w/v%)	HA 試験 (倍)	不活化 処理日数 (日)	不活化試験 適合確認 (W:週)	不適合 期間	温度 (℃)	糖度 (%)
04-P-1								
04-P-2								
04-P-3								
05-P-1								
05-P-2								
06-PF-1F								
06-PF-2F								
06-PF-3F								
06-PF-4								
06-PF-5								
06-PF-6								
06-PF-7								
06-PF-8								
06-PF-9								

また機構は、04 シリーズでは不活化処理開始後●週間で不活化が確認されたが、●●●●及び●●のロットでは、●週間で不活化されず●週間後に不活化が確認されたことから、このような不活化時間のばらつきが生じた原因について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。04 シリーズ及び 06 シリーズの不活化条件については、HA 価、たん白質含量、添加したホルマリン量、その他工程作業にも大きな違いはなかったが、約●●L の不活化前精製ウイルス浮遊液を容量●●L の容器で処理していた 06 シリーズに比べ、04 シリーズでは約●●L の容量●●L の容器中で処理していたため、容器内の空間が大きく外的な影響を受けやすくなった等の原因が考えられるが、詳細は不明である。また、04 及び 05 シリーズではホルマリン添加後、手で容器をゆらして攪拌していたが、06 シリーズについては、バリデートされた攪拌条件を採用しており、実製造では同じ製造スケール、攪拌条件を用いるため、今後の製造時にはこのようなばらつきは起きないと考えられる。

また、機構は、申請書の製造方法欄には不活化開始後 〇週目に不活化試験を実施するとされているが、〇週目では 〇週経過後、〇週経過後に不活化を確認している理由を尋ねたところ、申請者は、製造現場での事情により試験が実施できなかった期間があり、やむを得ず 〇週後もしくは 〇週後に初めて不活化試験を実施したと説明した。

機構はさらに、別途、製造されたインドネシア株についても不活化処理に関する情報を提出するよう求めた。全 21 ロット中、申請書に規定された 〇週間後に不活化試験を実施したのは 3 ロットのみで、他の 18 ロットについては、〇週間以降に不活化試験を実施しており（表 2）、最終的に各ロットの不活化が確認されているものの、不活化に必要な最低期間は評価できなかった。機構は、インドネシア株 〇株は、不活化開始後 〇週目では不活化が確認できず、〇週目に初めて不活化が確認された他、〇週後に不活化試験不適合で 〇週間以降で初めて不活化が確認されたロットが 4 ロットあったことについて、申請者に説明を求めた。申請者は、NIBRG-14 株の場合 〇週間で不活化が確認されたロットは 8 ロット中 6 ロットあり、これらの不活化時のたん白質含量は 〇〜 〇 μg/mL であったのに対して、インドネシア株ではたん白質含量が 〇 μg/mL であったため、たん白質濃度の差によるものではないかと思われると回答した。

表 2：インドネシア株の製造における不活化処理条件と不活化試験成績（適合確認時期）について

ロット番号	たん白質濃度 (μg/mL)	不活化試験適合確認 ホルムアルデヒド 添加後 (W:週)	HA価 (幾何平均)			判定
			E1	E2	E3	E1 → E2 → E3
06-PF-10						
06-PF-11						
06-PF-12						
06-PF-13						
06-PF-14						
06-PF-15						
06-PF-16						
06-PF-17						
06-PF-18						
06-PF-19						
06-PF-20						
06-PF-21						
06-PF-22						
06-PF-23						
06-PF-24						
06-PF-25						
06-PF-26						
06-PF-27						
06-PF-28						
06-PF-29						
06-PF-30						

以上を踏まえ、機構は、本工程の処理条件は安全性に影響を及ぼす可能性があることから、実製造レベルでの不活化工程のバリデーションを追加で実施すること、不活化処理時のホルムアルデヒド濃度及びたん白質含量の測定を工程内管理試験として設定すること、不活化開始後 〇週目に必ず不活化試験を実施する等、規定された不活化条件を遵守して製造するように申請者に求め、申請者は適切に対応すると回答した。機構は、今後、実製造時に追加で実施される不活化のバリデーション結果を確認することが必須であると考えている。

2) 精製工程について

機構は精製工程の妥当性について、精製率および回収率の観点から評価した。

精製率については、中間体と原薬で有効成分の測定法が異なり、有効成分の純度向上に基づく評価には限界があることから、工程を通して定量性に優れた試験法が採用されている不純物含量に基づいて、以下に精製工程を評価した。

申請者に不純物の除去状況について説明を求めたところ、申請資料概要に示されたパイロットスケールでのバリデーション成績に加え、安定剤添加原薬の実製造 5 ロットにおける卵白アルブミンの除去に関する成績（表 3）を追加で提出し、XXXXXXXXXX 超遠心で 99% 以上、XXXXXXXXXX 超遠心で残りの約 60% 以上、その後のXXXXXX 工程等でさらに残りの約 90% 以上除去されたことから、恒常的かつ効果的に不純物を除去し、最終ろ過工程までに残留率は約 0.01% 以下となることを確認した。機構はこの回答を了承した。

表 3：卵白アルブミン含量残留率

ロット番号	項目	培養/濃縮工程	精製工程		最終ろ過工程
		濃縮/1/1/3 浮遊液	XXXXXXXXXX 液	XXXXXXXXXX 液	原液
06-PF-1	卵白アルブミン濃度	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX
	前工程からの除去率 残存率				
06-PF-2	卵白アルブミン濃度	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX
	前工程からの除去率 残存率				
06-PF-3	卵白アルブミン濃度	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX
	前工程からの除去率 残存率				
06-PF-4	卵白アルブミン濃度	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX
	前工程からの除去率 残存率				
06-PF-5	卵白アルブミン濃度	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX
	前工程からの除去率 残存率				

次に回収率について申請者に説明を求め、回答に示された情報から機構は以下のように考察した。製造スケール及び安定剤の有無にかかわらず、これまでの NIBRG-14 株の 14 ロットの製造実績から、卵 1 個あたりから得られる原薬のたん白質含量は、XXXXXX ± XXXXXX μg/egg と、たん白質回収率は安定していると評価できる。HA 含有率は、XXXXXX ± XXXXXX % であったことから、卵 1 個に由来する原液 HA 量は NIBRG-14 株で約 XXXXXX μgHA であり、臨床用量が 15 μgHA/dose の場合には、卵 1 個から約 XXXXXX 用量分弱が得られることになる。1 回の製造ロットで XXXXXX 個の卵の処理が可能のため、1 ロット約 XXXXXX 用量分の原薬が製造可能である。別途製造されたインドネシア株での 21 ロットの製造実績からは、卵 1 個に由来する原液 HA 量は約 XXXXXX μgHA と、XXXXXX 用量分弱であった。以上から、機構は、示された製造工程により、同一株については安定した回収率で有効成分が得られると判断するが、生産計画の立案にあたっては、使用する株の発育鶏卵での増殖性等を考慮する必要があると考える。

(3) 原薬の特性解析について、

機構は、リバーシジェネティクス法による H5N1 亜型のインフルエンザ HA ワクチンは、通年型のインフルエンザ HA ワクチンより抗原性が低く (*Phil. Trans. R. Soc. Lond.*, 2001; 356: 1953-1960)、HA ワクチンよりも抗原性が高いとされている全粒子構造 (*Virus Res.*, 2004; 103: 163-171、*Lancet*, 2003; 362: 1959-1966) を保持していることを確認することが必要と考える。HPLC 解析において、カラムの分画可能分子量の範囲外にウイルス粒子のピークが観察されることから、機構は、この解析で検出できる不純物について説明を求めた。申請者はインフルエンザ HA ワクチンの添加試験を行

い、1分弱の溶出時間の差で、ウイルス全粒子とHAの2つの溶出ピークがみられることを示した。機構は、ピークが非常に近接していることから、この分析では全粒子が完全には分解していない状態や、微量の崩壊は検出できない可能性があるかと判断し、ウイルス粒子の分解を検出するためには、シヨ糖密度勾配遠心や電子顕微鏡等、他の手法の結果も併せて総合的に評価する必要があると考える。

機構は、全粒子インフルエンザワクチンは、動物試験での刺激性等が高い傾向が知られているため（*Japan J. Med. Sci. Biol.*, 1975; 28: 37-52）、これらに関する成績があれば示すように求め、申請者は以下のように説明した。安定剤を添加しない申請製法で製造した原薬ロット [] の異常毒性否定試験では、たん白質含量 [] μg/mL を 5mL モルモットに投与したところ、いずれのロットにおいても体重減少が認められ、 [] では 3 匹中 1 匹が死亡し、 [] の 3 匹中 1 匹において顕著な体重減少と全身状態の悪化が認められたため試験を中止し、いずれも剖検を行ったが、これらの死因及び病因については、接種材料との直接的な因果関係は確認できなかった。これらの原薬について、製造後 9 ヶ月経過した時点で追試を実施したところ、顕著な死亡あるいは体重減少は認められず、また、同じ時期にこの原薬を用いて製造した製剤についても異常毒性否定試験での異常は認められなかった。

機構は体重減少及び死亡例に関して、接種との因果関係が確認できないとは言え、原因が不明であることから、製造直後の原薬を用いて異常毒性否定試験を追加実施するよう求めた。申請者は、試験結果について以下のように説明した。製造直後の安定剤添加原薬 3 ロット [] について、たん白質含量 [] μg/mL（最終バルクの濃度同等以上）及び [] μg/mL に調製した検体及び当該原薬から製造した製剤（たん白質含量 [] μg/mL）について異常毒性否定試験を実施したところ、 [] μg/mL の原薬について異常は認められず、測定最終日の 7 日目のモルモットの体重は接種前の体重を超えていた。また、 [] μg/mL の検体では [] μg/mL に比べて体重減少が小さく用量依存性が認められた。さらに、たん白質含量 [] μg/mL の原薬と製剤ではウイルス成分量は同じであるが、製剤で体重減少のより早い回復が観察されたことから、アジュバントの水酸化アルミニウムゲルにより、モルモットへの影響が抑えられたと考えられる。

機構は、開発初期の安定剤非添加ロット [] で認められた異常は、「<機構における審査の概略> (2) 原薬製造における工程管理 1) 不活化工程について」の項で述べたように、ホルムアルデヒド濃度が一定ではない等の不活化管理が不十分だった可能性が考えられるが、安定剤としてホルマリンを添加することにより、不活化为定常状態まで進む等により、モルモットへの刺激性が低くなった可能性があると考ええる。また、製剤で体重減少が軽減されるため、この刺激性の原因因子はアジュバントに吸着するウイルス成分である可能性が考えられる。発熱試験においても、安定剤のホルマリン非添加（申請時製法）原薬は適合せず、加温した試料を用いた再試験で適合したロットが 3 ロット中 2 ロットあったが、ホルマリン添加原薬では加温しなくても全ロット適合しており、やはりホルマリンを安定剤として添加することで安全性が高まると考えられる。なお、インドネシア株 3 ロットについても、安定剤を添加した原薬製造後、速やかに発熱試験及び異常毒性否定試験を実施したが、異常は認められなかった。

申請者は、他にもマウス白血球数減少試験、マウス体重減少試験を行ったが、これら動物を用いた安全性試験の結果は既承認の全粒子型インフルエンザワクチン（アジュバント非添加）の試験に適合しており、問題は認められなかったと説明した。