

(別添 1)

クアトロバック皮下注シリンジの原薬等登録原簿（登録番号 221MF10287、221MF10288、221MF10289 及び 222MF10002）に係る提出された資料の概略及び審査の概略

〔販 売 名〕	①1 型 IPV 単価バルク原液②2 型 IPV 単価バルク原液③3 型 IPV 単価バルク原液④3 価混合不活化ポリオワクチン原液
〔一 般 名〕	①不活化ポリオウイルス 1 型（Sabin 株）②不活化ポリオウイルス 2 型（Sabin 株）③不活化ポリオウイルス 3 型（Sabin 株）④3 価混合不活化ポリオウイルス（Sabin 株）
〔提出者名〕	一般財団法人日本ポリオ研究所
〔登録番号〕	①221MF10287②221MF10288③221MF10289④222MF10002

＜提出された資料の概略＞

原薬は、Vero 細胞で増殖させた 1 型、2 型及び 3 型のポリオウイルス（Sabin 株）粒子を精製し、ホルマリンにより不活化した 1 型、2 型及び 3 型の不活化ポリオウイルスのバルク原液（以下、単価バルク原液）である。各原薬等登録管理簿の登録範囲の概略は図 1 のとおりである。詳細は以下（1）～（6）に示す。

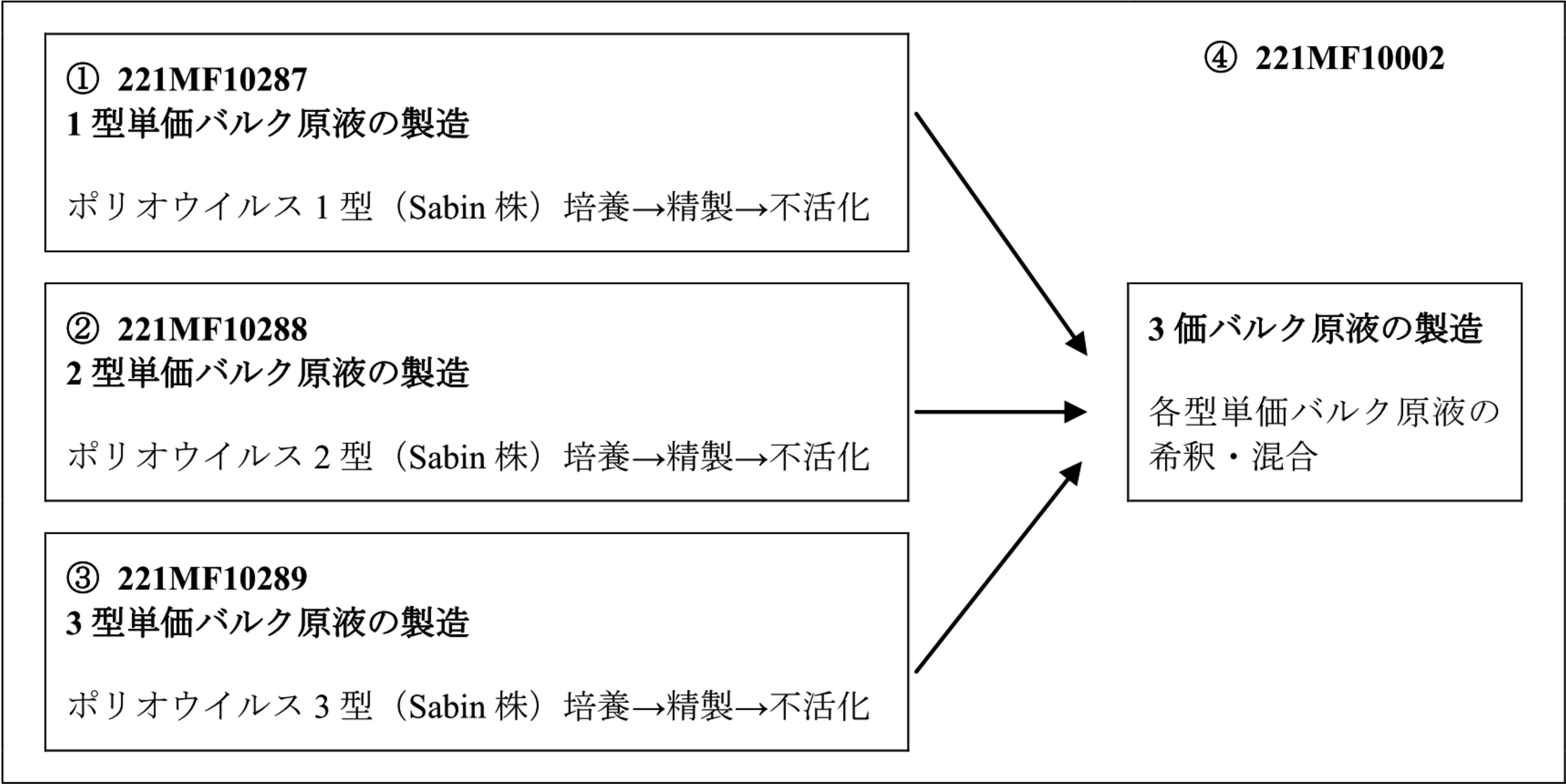


図 1 原薬等登録管理簿の登録範囲

(1) 製造方法

1) ウイルスシードの調製及び管理

Dr. A.B.Sabin により調製されたポリオウイルス株（1 型：LS-c, 2ab■■■■株、2 型：P712, Ch, 2ab■■■■株、3 型：Leon 12a₁b■■■■株）に由来し、WHO 又は国立予防衛生研究所（現国立感染症研究所、以下、感染研）から分与されたオリジナルシードが■■■■の■■■■細胞により■■■■継代され、マスターシード（以下、MS）とされた。MS 及び製造条件の

継代数を超えて MS から■継代培養されたウイルス（以下、VAL）で実施される試験は表 1 のとおりである。

表 1 ウイルスシードの管理試験

試 験 項 目			MS	WS	VAL	
特性 解析 試験	ウイルス含量試験（Hep-2c、ケルバー法）		○	○	○	
	型同定試験（抗体による中和能確認）		○	—	○	
	rct マーカー試験（温度感受性）		○	—	○	
	d マーカー試験（炭酸ナトリウム感受性）		○	—	—	
	神経毒力試験		○	—	—	
	遺伝子解析試験（塩基配列確認）		○	○	○	
純度 試験	無菌試験（チオグリコール酸培地及び SCD 培地）		○	○	○	
	マイコプラズマ否定試験（直接塗沫法及び増菌培養法）		○	○	○	
	結核菌否定試験		○	—	○	
	対照細胞観察試験		○	—	—	
	対照細胞血球吸着ウイルス否定試験		○	—	—	
	外 来 性 ウ イ ル ス	in vitro	ミドリザル腎細胞接種試験	○	○	○
			ヒト二倍体細胞接種試験	○	○	○
			ウサギ腎細胞接種試験	○	○	○
		in vivo	ウサギ接種試験	○	○	○
			成熟マウス接種試験	○	○	○
			乳のみマウス接種試験	○	○	○
			モルモット接種試験（脳内）	○	○	○
			モルモット接種試験（腹腔内）	○	○	○
	レトロウイルス否定試験（FPERT 法）		○	—	○	

○：実施、—：実施せず
WS の外来性ウイルス試験は、in vitro 及び in vivo のそれぞれについて、いずれか 1 種の細胞及び動物で実施。
VAL は初回 MS 調製時のみ実施。

MS は、■℃以下で保存され、使用期限は■年とされている。保存中の安定性は、ウイルス含量試験を■年毎に実施することで確認される。MS の在庫が一定数まで減少した時点で、オリジナルシードから MS が調製される。新たに調製された MS は表 1 の試験への適合が確認される。また、MS とワーキングシード（以下、WS）による 2 段階シードロットシステムが基本であるものの、現時点では MS が原薬製造に用いられており、WS は調製されていない。なお、今後 2 段階シードロットシステムに変更される予定である。新たに調製された WS は、表 1 の試験項目への適合が確認される。

2) セルバンクの調製及び管理

購入した Vero 細胞（ATCC No.■、継代数■代）を■継代培養したマスターセルバンク（以下、MCB、継代数■代）、さらに■継代培養されてワーキングセルバンク（以下、WCB、継代数■代）が調製され、医薬品製造に使用されている。MCB、WCB 及び製造条件の継代数を超えて培養された細胞（以下、CAL、継代数■代）で実施される試験は表 2 のとおりである。

表 2 セルバンクの管理試験

試 験 項 目					試験対象セルバンク				
					MCB	WCB	CAL		
析 特 試 性 験 解	細胞の同定試験		アイソザイム分析		○	○	○		
	細胞の形態		ヘマトキシン・エオジン染色による形態観察		○	—	○		
	細胞の増殖性		細胞数測定		○	—	○		
	造腫瘍性試験		マウスへの細胞懸濁液皮下投与による腫瘍形成観察		—	—	○		
純 度 試 験	無菌試験		直接法		○	—	—		
			メンブレンフィルター法		—	○	○		
	マイコプラズマ否定試験		指標細胞を用いた DNA 染色法		○	○	○		
			直接法		○	—	—		
			メンブレンフィルター法		—	○	○		
	内在性 ウイル ス	透過型電子顕微鏡観察		ウイルス、ウイルス様粒子等の観察		○	—	○	
		レトロウイルス否定試験		逆転写酵素活性法（FPERT 法）		○	—	○	
		内在性ウイルス否定試験		サル免疫不全ウイルス特異的 PCR による NAT 法		○	—	—	
	外 来 性 ウイル ス	In vitro 試験		細胞変 性及 び血 球吸 着・凝 集	Vero 細胞接種試験（サル）		○	○	○
					初代腎培養細胞接種試験（サル）		—	○	—
					RK-13 細胞接種試験（ウサギ）		○	—	○
					初代腎培養細胞接種試験（ウサギ）		—	○	—
					MRC-5 細胞接種試験（ヒト）		○	—	○
					WI-38 細胞接種試験（ヒト）		—	○	—
		In vivo 試験		乳のみマウス接種試験		○	○	○	
				成熟マウス接種試験		○	○	○	
発育鶏卵接種試験				○	○	○			
ヒト由来ウイルス否定試験		PCR 法（HBV、HCV、HIV）		○	—	○			
ウシ由来ウイルス否定試験		細胞変性及び血球吸着、免疫蛍光アッセイ		○	— ^{a)}	○			
ブタ由来ウイルス否定試験		細胞変性及び免疫蛍光アッセイ		○	— ^{a)}	○			

○：実施、—：実施せず、CAL は更新時には調製されない。

a) WCB 更新時に実施

MCB 及び WCB は ████████ 中（██████℃以下）に保存されており、保存中の安定性は、WCB の生細胞率測定を █████ 年毎に実施することで確認される。加えて、WCB 解凍時及び細胞培養工程（種細胞培養、拡張細胞培養及び最終細胞培養）には細胞数並びにウイルス培養工程（個別ウイルス浮遊液）におけるウイルス含量が確認される。MCB 及び WCB は在庫が一定数まで減少した時点で、MCB は前述の Vero 細胞（継代数 █████）又は新たに █████ から購入した Vero 細胞から、また WCB は MCB から、それぞれ調製され、表 2 の試験への適合性が確認される。

3) 製造工程方法並びに重要工程・重要中間体及びプロセス・バリデーション

各型の単価バルク原液の実生産スケールの製造工程は表 3 のとおりである。

表 3 製造工程及び管理の概略

製造工程			中間体	工程内管理試験
細胞培養	種細胞培養 1	MWCB 〇mL 〇mL、〇℃、〇～〇日間		
	拡張培養 1	〇L、〇℃、〇～〇日間		
	拡張培養 2	〇L、〇℃、〇～〇日間		
	拡張培養 3	〇L、〇℃、〇～〇日間		
	最終細胞培養	〇L、〇培養 〇℃、〇～〇日間	最終培養細胞液	対照細胞（培養観察、血球吸着、Vero 細胞及びヒト培養細胞接種）
↓				
ウイルス培養	MS 接種：m.o.i（CCID ₅₀ /細胞） 1 型：10 ^〇 、2 型：10 ^〇 、3 型：10 ^〇 培養：〇L、〇℃、〇～〇日間	個別ウイルス浮遊液	無菌、マイコプラズマ否定、ウイルス同定	
↓				
ハーベスト	ろ過（孔径 〇μm→〇μm→〇μm）			
	限外ろ過（分画分子量 〇）	限外ろ過濃縮液		
↓				
精製	超遠心（遠心分離及び 〇処理）			
	陰イオン交換クロマトグラフィー	精製ウイルス液		
	希釈 無菌ろ過（孔径 〇μm）	不活化前ろ過後ウイルス液	ウシ血清タンパク質含量、宿主細胞由来タンパク質含量、宿主細胞由来 DNA 含量、抗生物質含量、ウイルス含量、D 抗原量	
↓				
不活化	〇w/v%ホルムアルデヒド 〇℃、〇日間 不活化 〇日目：無菌ろ過（孔径 〇μm）	不活化ウイルス浮遊液	ウイルス生残否定（不活化 〇日目）	
↓				
単価バルク原液調製	ホルマリン中和・添加剤添加、pH 調整	ろ過前単価バルク液		
	無菌ろ過（孔径 〇μm）	ろ過後単価バルク液		
	小分・表示	原薬（単価バルク原液）		

網掛け：重要工程 又は 重要中間体

なお、3 価バルク原液は、原薬である 1 型、2 型及び 3 型の単価バルク原液を希釈・混合し、無菌ろ過（〇 μm）した後、容器に小分けされ、〇±〇℃で保存期間は 〇 か月とされた。

プロセス・バリデーションは、パイロットスケールにより製造された 3 ロットの間mediate 又は原薬を用いて、表 4 に示した項目を指標として検討された。その結果、各工程が適切に管理され、恒常的な製造が可能であることが確認された。

表 4 不活化ポリオウイルス原薬製造工程におけるプロセス・バリデーション／プロセス評価

工程	評価項目
細胞培養	最終培養液（温度、pH、空気吹込み量、培養期間、細胞密度（播種時、終了時）対照細胞（観察、血球吸着、Vero 細胞接種）
ウイルス培養	個別ウイルス浮遊液（moi、温度、空気吹込み、pH、培養期間、培養終了時細胞変性、無菌試験、マイコプラズマ否定試験、ウイルス同定試験、ウイルス含量試験）
精製	超遠心条件、 処理条件、遠心条件、流速、単位ゲルあたり液量、クロマトグラム、ろ過圧、超遠心後 D 抗原量、ウシ血清タンパク質含量試験、宿主細胞由来タンパク質含量試験、宿主細胞由来 DNA 含量試験、抗生物質含量試験、ウイルス含量試験、D 抗原量試験、タンパク質含量試験、比抗原量、pH、フィルター完全性試験、超遠心濃縮液及び精製ウイルスの D 抗原収量・収率、
不活化	ホルムアルデヒド含量、温度、反応期間、不活化前タンパク質含量、ウイルス生残否定試験（ 日目及び 12 日目）フィルター完全性試験、ウイルスが検出されなくなるまでの反応時間、不活化反応直線
単価バルク原液調製	清浄グレード、ろ過温度、フィルター単位面積あたりのろ過量、ろ過圧、ろ過時間、ホルマリン中和：pH、無菌ろ過：無菌試験、D 抗原量試験、エンドトキシン試験、性状確認試験、pH、異常毒性否定試験、ホルムアルデヒド含量試験、比抗原量、免疫原性試験、フィルター完全性試験、ろ過フィルターのバクテリアチャレンジ試験 ^{a)}
3 価バルク原液調製	無菌試験、pH、D 抗原量試験、異常毒性否定試験、タンパク質含量試験、ホルムアルデヒド含量試験、免疫原性試験、ウイルス生残否定試験

a) 1 型 1 ロット

4) 外来性感染物質の安全性評価

MCB、WCB、CAL、MS 及び VAL のいずれにおいても、表 1 及び表 2 に記載したウイルス否定試験により、外来性ウイルスの混入がないことが確認されている。また、製造工程に使用されている生物由来原材料は表 5 のとおりである

表 5 製造工程で使用される動物由来原料

使用工程	原料名	動物	使用部位	原産国
細胞培養工程	ウシ胎児血清	ウシ	血液	オーストラリア、ニュージーランド
	トリプシン	ブタ	膵臓	
	乳糖（トリプシンの添加剤）	ウシ	乳	米国
細胞培養工程 ウイルス培養工程 ハーベスト工程	乳糖（エリスロマイシンラクトビオン酸塩）	ウシ	乳	米国、ニュージーランド、カナダ、オランダ、ベルギー、ドイツ、ルクセンブルク又はインド
ウイルス培養工程 ハーベスト工程	コレステロール（培地成分）	ヒツジ	毛	ニュージーランド、オーストラリア

細胞培養工程で使用されるウシ胎児血清及びブタ膵臓由来トリプシンは、健康な動物に由来し、供給元において不活化処理（ウシ胎児血清：25kGy 以上の γ 線照射、ブタ膵臓由来トリプシン：25kGy 以上の γ 線照射又は pH5.0 未満、3 時間以上）及びウイルス否定試験（ウシ胎児血清：ブルータングウイルス、ウシアデノウイルス、ウシパルボウイルス、ウシウイルス性下痢ウイルス、ウシ RS ウイルス、狂犬病ウイルス、レオウイルス、細胞変性因子及び血球吸着因子、ブタ膵臓由来トリプシン：パルボウイルス）が実施されている。

また、不活化工程におけるウイルスクリアランス指数は、表 6 のとおりであった。

表 6 不活性化工程（12 日間）のウイルスクリアランス指数（log₁₀）

ウイルス	オーエスキー病ウイルス		ウシ下痢症ウイルス		イヌパルボウイルス	
	試験 1 ^{a)}	試験 2 ^{a)}	試験 1 ^{a)}	試験 2 ^{a)}	試験 1 ^{a)}	試験 2 ^{a)}
ウイルスクリアランス指数（log ₁₀ ）	≥5.1	≥5.1	≥5.2	≥5.1	≥5.0	≥5.1

a) 不活性化工程（ 日目）に採取した 2 ロットを検体とし、ロット毎に試験 1 及び試験 2 を実施

5) 製造工程開発の経緯

20 年 月に単価バルク原液調製工程に無菌ろ過工程が導入された。ろ過前及びろ過後バルク液のタンパク質含量及び D 抗原含量が測定され、変更前後に変化は認められなかった。また、製法変更前後の原薬の規格試験成績を比較した結果、同等／同質が確認され、製法変更による品質への影響は無いものと判断された。

(2) 特性

特性解析として、電子顕微鏡観察、N 末端アミノ酸配列、塩化セシウム密度勾配遠心、糖組成及び糖鎖構造解析、分光学的性質（紫外可視吸収スペクトル）、構造タンパク質の分子量及び電気泳動像（SDS-PAGE）、ゲルろ過クロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、免疫化学的性質（ゲル内沈降反応）並びに生物学的性質（ラット及び を用いた免疫原性試験）が実施された。

不活化されたウイルスは、電子顕微鏡観察により直径約 30nm の球状粒子であり、塩化セシウム密度勾配遠心により 1.33～1.34g/cm³ の密度であることが確認された。N 末端アミノ酸配列は GenBank データベースと一致した。糖鎖付加は検出されなかった。紫外可視吸収スペクトルでは nm 付近にわずかなピークを示すこと、並びに SDS-PAGE では構造タンパク質である VP2（28kDa）及び VP3（25kDa）に相当するバンドが観察された。ゲルろ過クロマトグラフィー及びイオン交換クロマトグラフィーで、不活化ポリオウイルス粒子由来と考えられる主要ピークが認められ、不活性化工程において添加する中和剤等に由来するピークも認められた。ゲル内沈降反応における沈降線形成は型特異的であり、血清型間の交叉反応は認められなかった。免疫原性試験では、単価バルク原液の投与量に依存した中和抗体価の上昇が認められた他、誘導された中和抗体は強毒株に対しても中和能を有することが確認された。

(3) 不純物

目的物質由来不純物である中空粒子（中和抗体誘導能を持たないポリオウイルス粒子）、製造工程由来不純物として宿主由来タンパク質、宿主細胞由来 DNA、ウシ血清タンパク質、及び抗生物質が検討された。中間体（ 中間体C* ）の塩化セシウム密度勾配遠心では、中空粒子のピーク消失が確認された。 中間体C* で、宿主由来タンパク質は x10ppm 以下に、宿主細胞由来 DNA は pg/mL 未満に、ウシ血清タンパク質は ng/mL 未満に、それぞれ低下することが確認された。抗生物質は、精製前の中間体（ 中間体A* 及び 中間体B* ）で ～ 倍（最小発育阻止濃度法による

* 新薬承認情報提供時に置き換え

希釈倍数)であったが、中間体C*では 倍未満まで低下することが確認された。

(4) 規格及び試験方法

原薬の規格試験として、無菌試験、D 抗原量試験、エンドトキシン試験、性状確認試験、pH 試験、異常毒性否定試験、ホルムアルデヒド含量試験、ウイルス生残否定試験、比抗原量及び表示事項確認試験が設定されている。なお、3 価バルク原液の管理試験項目として、比抗原量及びエンドトキシン試験を除く原薬の規格試験項目と同一内容の試験、並びに免疫原性試験が設定されている。

(5) 標準品又は標準物質

D 抗原量試験に用いる標準物質は、ポリオウイルス（Sabin 株）の1型は細胞、2型及び3型は細胞で増殖させ、により精製を行い、培地で希釈後、小分したものである。標準物質のD 抗原量は国際標準品（NIBSC：National Institute for Biological Standards and Control より入手）を基に算出され、ウイルス含量及びD 抗原量試験に適合することが確認されている。標準物質は℃以下に保存される。

(6) 安定性

原薬の安定性試験は表7のとおりである。

表7 原薬の安定性試験

試験名	ロット数 ^{a)}	温度	保存期間
長期保存試験 ^{b)}	3ロット	±℃、	か月
加速試験 ^{c)}	3ロット	±℃/±%RH、	か月
苛酷試験（温度） ^{d)}	1ロット	±℃/±%RH、	日
苛酷試験（振とう） ^{e)}	1ロット	±℃、rpm	時間
光安定性試験 ^{f)}	1ロット	±℃、lx/hr（120万lx・hr）	日

- a) パイロットスケール
- b) 規格試験のうち表示事項確認試験を除く項目の他、紫外可視吸収スペクトル、ゲルろ過クロマトグラフィー試験、イオン交換クロマトグラフィー試験、塩化セシウム密度勾配遠心試験、ポリアクリルアミドゲル電気泳動試験、電子顕微鏡試験、タンパク質含量試験、免疫原性試験を実施
- c) 規格試験のうち表示事項確認試験を除く項目の他、ゲルろ過クロマトグラフィー試験、イオン交換クロマトグラフィー試験、塩化セシウム密度勾配遠心試験、電子顕微鏡試験、タンパク質含量試験、免疫原性試験を実施
- d) b)長期保存試験項目のうち、ウイルス生残否定試験及びエンドトキシン試験を除く試験を実施
- e) c)加速試験項目のうち、塩化セシウム密度勾配遠心試験、電子顕微鏡観察及びホルムアルデヒド含量試験を除く試験の他、ポリアクリルアミドゲル電気泳動試験を実施
- f) c)加速試験項目のうち、塩化セシウム密度勾配遠心試験及び電子顕微鏡観察を除く試験を実施

長期保存試験において、いずれの型の原薬もか月の時点では力価の低下が認められたものの、か月時点までは全ての測定項目に保存に伴う明確な変化は認められず、規格試験項目への適合が確認された。以上より、各原薬の有効期間はか月とされている。

* 新薬承認情報提供時に置き換え

＜審査の概略＞

機構は、原薬等登録業者に本剤の製造方法、管理方法、生物由来原料等の詳細について説明を求めている部分もあるものの、提出された資料から、非臨床試験及び臨床試験の評価に影響を及ぼす重大な品質上の問題はないと考える。得られた説明を含めて審査における判断の概略は別添 2 に記載する。

(別添 2)

クアトロバック皮下注シリンジの原薬等登録原簿（登録番号 221MF10287、221MF10288、221MF10289 及び 222MF10002）に係る審査の概略

[販 売 名]	①1 型 IPV 単価バルク原液②2 型 IPV 単価バルク原液③3 型 IPV 単価バルク原液④3 価混合不活化ポリオワクチン原液
[一 般 名]	①不活化ポリオウイルス 1 型（Sabin 株）②不活化ポリオウイルス 2 型（Sabin 株）③不活化ポリオウイルス 3 型（Sabin 株）④3 価混合不活化ポリオウイルス（Sabin 株）
[提出者名]	一般財団法人日本ポリオ研究所
[登録番号]	①221MF10287②221MF10288③221MF10289④222MF10002

<審査の概略>

機構は、原薬等登録原簿登録者（以下、登録者）に説明を求めている事項を含めて検討を行った結果、本剤の品質は適切に管理されていると判断した。

(1) 生物由来原料

マスターセルバンク（以下、MCB）、ワーキングセルバンク（以下、WCB）及びマスターシード（以下、MS）に使用された生物由来原料は表 1 及び表 2 のとおりである。なお、使用したロット情報が破棄等されていた一部の原料について、遡及調査し、他ロットの情報等より推測した情報（表 1 及び表 2 の網掛け部分）を示した。

表 1 MCB 及び WCB 調製工程で使用される動物由来原料					
原料名	動物	使用部位	原産国	不活化処理	感染性因子否定試験
MCB ^{a)}					
ウシ血清	ウシ	血液	米国	ろ過滅菌	マイコプラズマ、ウシウイルス性下痢症ウイルス、ウシ伝染性鼻気管支炎ウイルス、パラインフルエンザ 3 型ウイルス
トリプシン	ブタ	膵臓		γ線照射 (25kGy 以上)	細菌、真菌、マイコプラズマ、パルボウイルス
乳糖（トリプシンの添加剤）	ウシ	乳	米国		
エリスロマイシンラクトビオン酸塩	ウシ	乳	米国、カナダ、ニュージーランド		
WCB					
ウシ血清	ウシ	血液	ニュージーランド	ろ過滅菌	細菌、真菌、マイコプラズマ、血球吸着因子、細胞変性因子
トリプシン	ブタ	膵臓		なし	なし
エリスロマイシンラクトビオン酸塩	ウシ	乳	米国、カナダ、ニュージーランド		

a) MCB は 19 年（米国における 2003 年の BSE 発生報告より前）に調製された。

表 2 MS 調製工程で使用される動物由来原料

原料名		動物	使用部位	原産国	不活化処理	感染性因子否定試験
MS ^{a)}						
ウシ血清		ウシ	血液	米国	ろ過滅菌	マイコプラズマ、ウシウイルス性下痢症ウイルス、ウシ伝染性鼻気管支炎ウイルス、パラインフルエンザ 3 型ウイルス
トリプシン		ブタ	膵臓		γ線照射 (25kGy 以上)	細菌、真菌、マイコプラズマ、パルボウイルス
乳糖 (トリプシンの添加剤)		ウシ	乳	米国		
エリスロマイシン ラクトビオン酸塩	1 型 ^{b)}	ウシ	乳	米国、カナダ、ニュージーランド		
	2 型 ^{b)}	ウシ	乳	米国、カナダ、ニュージーランド		
	3 型 ^{b)}	ウシ	乳	米国、カナダ、ニュージーランド		
乳糖 (ディスパーゼの添加剤)		ウシ	乳	オランダ、ベルギー、ドイツ、ルクセンブルク		
ラクトアルブミン 加水分解物	1 型 ^{b)}	ウシ	乳	オーストラリア、ニュージーランド	215°F 30 秒、160°F 3 時間	なし
	2 型 ^{b)}	ウシ	乳			
	3 型 ^{b)}	ウシ	乳	米国	140°C 8 時間以上、110°C 15 秒以上	不明
膵臓由来酵素 (ラクトアルブミン加水分解物)	1 型 ^{b)}	ブタ	膵臓		215°F 30 秒、160°F 3 時間	なし
	2 型 ^{b)}	ブタ	膵臓			
	3 型 ^{b)}	ブタ	膵臓		高温処理	不明
ゼラチン		ブタ	骨			

a) ポリオウイルスの各血清型の 3 種類の MS は、1 型及び 2 型は 19 年（米国における 2003 年の BSE 発生報告より前）に、3 型は 19 年（英国における 1986 年の BSE 発生報告より前）にそれぞれ調製された。
b) 各血清型の MS で用いた原材料が異なるものは型毎に記載した。

機構は、原薬の製造工程における減毒化、不活化又は精製処理等のウイルス除去能から外来性ウイルスに対する安全性は担保されており、また、遡及調査の推測情報に基づく生物由来原料基準への適合性は認められることから、これらの原料を使用して差し支えないと判断した。以上の機構の判断は専門委員から支持された。

なお、原料製造時の外来性ウイルス不活化・除去処理が不明確とされた WCB 調製工程に使用するウシ血清及びトリプシンについて、更なる安全性を確保する方策（不活化・除去等の処理がされた原料への切替え）の実施を早急に検討する旨、登録者より回答され、機構はこれを了承した。また、別添 1 表 5 の細胞培養工程に使用するトリプシンについて、「pH5.0 未満、3 時間以上」の処理は、ウイルス等の不活化能が不明確であったことから、現在では「25kGy 以上の γ 線照射」処理したトリプシンに切替えられた。

(2) 標準物質

D 抗原量試験に用いる標準物質の更新方法は、更新時点の現行標準物質を基に新規標準物質の D 抗原量を値付けするとされている。

機構は、D 抗原量試験結果の真度をより高めるため、D 抗原量が一意に規定された一次標準物質を基に、常用標準物質の更新を行うよう求め、登録者は対応する旨回答した。

(3) 別添 1 の訂正事項

別添 1 の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も別添 1 の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前		訂正後	
5	表 4	工程	評価項目	工程	評価項目
		3 価バルク原液調製	無菌試験、pH、D 抗原量試験、異常毒性否定試験、タンパク質含量試験、ホルムアルデヒド含量試験、免疫原性試験、ウイルス生残否定試験	3 価バルク原液調製	無菌試験、pH、D 抗原量試験、異常毒性否定試験、タンパク質含量試験、ホルムアルデヒド含量試験、免疫原性試験、ウイルス生残否定試験、性状確認試験
5	表 5	米国、 <u>ニュージーランド、カナダ、オランダ、ベルギー、ドイツ、ルクセンブルク又はインド</u>		米国、オランダ、ベルギー、ドイツ、ルクセンブルク又はインド ^{a)}	
5	表 5	<u>乳糖（エリスロマイシンラクトビオン酸塩）</u>		エリスロマイシンラクトビオン酸塩 ^{a)}	
7	表 7 (脚注)	f) c)加速試験項目のうち、塩化セシウム密度勾配遠心試験及び電子顕微鏡観察を除く試験を実施		f) c)加速試験項目のうち、塩化セシウム密度勾配遠心試験及び電子顕微鏡観察を除く試験	
				の他、ポリアクリルアミドゲル電気泳動試験を実施	

a) 登録者の回答が修正されたことによる。