

平成17年8月29日

医薬食品局審査管理課

審議結果報告書

[販売名] 乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン「タケダ」

[一般名] 乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン

[申請者] 武田薬品工業株式会社

[申請年月日] 平成16年6月25日

[審議結果]

平成17年7月27日に開催された医薬品第二部会において、本品目は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、本品目について、生物由来製品に指定し、再審査期間は6年とし、劇薬に指定することとされた。

審査報告書

平成 17 年 7 月 12 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、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン「タケダ」
[一 般 名]	乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン
[申 請 者]	武田薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 16 年 6 月 25 日（製造承認申請）
[剤型・含量]	本剤 1 バイアルを添付の溶剤（日本薬局方 注射用水）0.7mL で溶解した時、0.5mL 当たり、弱毒生麻しんウイルス（シュワルツ FF-8 株）を 5,000 FFU 以上、弱毒生風しんウイルス（TO-336 株）を 1,000 FFU 以上、含有する皮下注用凍結乾燥製剤
[申請区分]	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[特記事項]	迅速審査 生物学的製剤基準（案）「乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン」が提出されている
[審査担当部]	生物系審査部

審査結果

平成 17 年 7 月 12 日

[販 売 名] 乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン「タケダ」

[一 般 名] 乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン

[申 請 者] 武田薬品工業株式会社

[申請年月日] 平成 16 年 6 月 25 日 (製造承認申請)

[審 査 結 果]

- 1) 提出された資料に基づき、審査を行った結果、本剤の有効性及び安全性は示されたものと判断する。
- 2) 有効性について、第Ⅲ相試験において主要評価項目である麻しんの HI 抗体陽転率は 99.7%、風しんの HI 抗体陽転率は 100%であった(いずれも接種前 HI 抗体価 (\log_2) が 3 未満から接種後が 3 以上に変化することを陽転とした場合) ことより、本剤の有効性は担保されるものと判断した。
- 3) 麻しんワクチンと風しんワクチンを混合することによる副反応の増加及び増強は認められなかった。

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] 麻しん及び風しんの予防

[用法・用量] 本剤を添付の溶剤 (日本薬局方注射用水) 0.7mL で溶解し、通常、その 0.5mL を 1 回皮下に注射する。

審査報告(1)

平成 17 年 2 月 15 日

I. 申請品目

- [販売名] 乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン「タケダ」
- [一般名] 乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン
- [申請者] 武田薬品工業株式会社
- [申請年月日] 平成 16 年 6 月 25 日 (製造承認申請)
- [剤型・含量] 本剤 1 バイアルを添付の溶剤 (日本薬局方 注射用水) 0.7mL で溶解した時、0.5mL 当たり、弱毒生麻しんウイルス (シュワルツ FF-8 株) を 5,000 CCID₅₀ 以上、弱毒生風疹ウイルス (TO-336 株) を 1,000 CCID₅₀ 以上、含有する皮下注用凍結乾燥製剤
- [申請時効能・効果] 麻しん及び風しんの予防
- [申請時用法・用量] 本剤を添付の溶剤 (日本薬局方 注射用水) 0.7mL で溶解し、通常、その 0.5mL を 1 回皮下に注射する。
- [特記事項] 迅速審査
生物学的製剤基準 (案) 「乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン」が提出されている

II. 提出された資料の概略及び機構における審査の概要

1. 起原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

麻しんは、麻しんウイルス感染による発熱と発疹を呈する急性伝染性疾患である。感染後約 10 日間の潜伏期を経て、発熱及びカタル症状が始まり、コプリック斑 (頬粘膜に形成された巨細胞) が出現、2~3 日発熱が続いてから、高熱とともに発疹が発現し、3~4 日で色素沈着を残して消失する。伝染力は極めて強く、今日でも死亡例をみる小児にとって重要な疾患である。麻しんに伴って、2,000~3,000 人に 1 人の割合で脳炎を併発し、肺炎、中耳炎、その他の合併症もある。また、極めてまれ (約 10 万人に 1 人) ではあるが、麻しんウイルスの脳内持続感染により、罹患数年後に亜急性硬化性全脳炎を起こすことがある。麻しんに対する特異的な治療法は存在せず、麻しんウイルスの感染・発病に対する予防手段としては麻しんワクチンが有効とされている。

風しんは、風しんウイルスが上気道に飛沫感染することによって発症し、発疹、発熱、リンパ節腫張を症状とする急性疾患である。幼児、学童を中心に罹患し、通常は軽症の感染症であるが、妊娠早期に罹患すると先天性風しん症候群 (白内障、心奇形、難聴など) と呼ばれる先天異常児を出産する可能性が高い。こうした先天異常の発生を防止するために、妊娠前に免疫を付しておくことが重要とされている。

現在、乾燥弱毒生麻しんワクチン (乾燥弱毒生麻しんワクチン「タケダ」、「ビケン CAM」、はしか生ワクチン「北研」)、乾燥弱毒生風しんワクチン (乾燥弱毒生風しんワクチン「タ

ケダ」、乾燥弱毒生風しんワクチン「ビケン」、乾燥弱毒生風しんワクチン「北研」、乾燥弱毒生風しんワクチン（化学及血清療法研究所）がそれぞれ単味のワクチンとして承認、販売され、定期の予防接種としては、麻しんワクチンの接種後に風しんワクチンの接種を行なうこととされている。

1回の接種で3つの疾患（麻しん、おたふくかぜ及び風しん）に対して免疫を付与できる麻しん・おたふくかぜ・風しん三種混合ワクチン（MMR ワクチン）の実用化が1971年に米国で始まり、我が国では、1989年4月、国産 MMR ワクチンが麻しんの定期接種時に使用可能となったが、ワクチン接種後の無菌性髄膜炎の発症が問題となり、1993年4月、接種見合わせとなった。なお、無菌性髄膜炎の発症は MMR ワクチン中のおたふくかぜウイルスに由来するものと考えられている（予防接種の手引き（第9版）近代出版 178-187, 2003、小児保健研究 52: 425-428, 1993）。現在、定期予防接種として麻しんワクチン、風しんワクチンはいずれも生後12～90ヵ月未満の小児に対して個別に使用されているが、これら2種類のワクチンを個別に接種するより、混合ワクチンとして1回接種とする方が、被接種者の負担が軽減されること、接種する医師及び被接種者双方にとって労力及び時間の節約を図ることなどから予防対策における有用性は高いと判断され、麻しん風しん混合ワクチンの開発がなされたものである。

本剤は、申請者が承認を取得し、市販されている『乾燥弱毒生麻しんワクチン「タケダ」』（シュワルツ FF-8 株）と『乾燥弱毒生風しんワクチン「タケダ」』（TO-336 株）の原液を各ワクチンの力価と同等になるよう混合したものであり、『武田株 MMR ワクチン』から、おたふくかぜワクチンを除いたものと同じものである（以下の文中では、『乾燥弱毒生麻しんワクチン「タケダ」』、『乾燥弱毒生風しんワクチン「タケダ」』を、それぞれ、既存の『麻しん単味ワクチン』、『風しん単味ワクチン』とする。）。

本剤と同一ウイルス株でのワクチンの製造、販売はなされていない。

なお、平成16年11月24日に厚生労働省健康局結核感染症課により開催された「第2回 予防接種に関する検討会」において、わが国において麻しん及び風しんを排除（elimination）するためには、麻しん及び風しんワクチンをそれぞれ2回接種することが妥当であろうとの結論が出されている（<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/11/txt/s1124-5.txt>）。

機構は、この結論を受け、麻しん及び風しんワクチンの抗体価の長期推移、追加投与等のデータを整理して示すよう求めたところ、申請者は、文献を引用し以下のように回答した。

ワクチン接種後の麻しん及び風しん抗体の持続期間については、接種後10数年から長いものでは20年間にわたり発症予防可能と考えられるレベルの抗体価を保持できるとの報告がある（感染症学会雑誌 77: 809-814, 2003、小児感染免疫 2: 31-33, 1990、臨床とウイルス 15: 129-133, 1997、臨床とウイルス 13: 507-511, 1985、予防接種の手びき（第九版）近代出版 166-169, 2003等）。一方、近年、麻しん及び風しん単味ワクチンにより得られる免疫は終生免疫でなく、一旦獲得された免疫は、その後のブースター（抗原刺激）がなければ次第に減衰し、二次ワクチン免疫不全例が増加する可能性を示唆する報告もある（小児科 45: 1554-1560, 2004、小児科 39: 819-825, 1998等）。また、風しんについては、流行があったとしてもワクチン接種後7～16年で5～10%の抗体が陰性化するとの報告がなされている（小児科 39: 819-825, 1998）。

追加投与に関しては、MMR ワクチン（メルク社 M-M-R II）を 2 回接種した際の麻しん抗体の陽性率についての報告があり（Vaccine 16: 2052-2057, 1998）、1 回目の MMR ワクチン接種を生後 14～18 ヶ月時に、2 回目の MMR ワクチン接種を 6 歳時に行った群と、生後 14 ヶ月時に麻しん単味ワクチンを接種し、1 回目の MMR ワクチン接種を 6 歳時、2 回目の MMR ワクチン接種を 11～13 歳時に行った群のいずれにおいても、1 回目の MMR ワクチン接種から 12 年経過後の麻しん抗体は高頻度に保持されていた。

2. 品質に関する資料

1) 提出された資料の概略

本剤を構成する乾燥弱毒生麻しんウイルスは、1983 年 2 月に承認事項一部変更承認（シュワルツ株を再弱毒化）された乾燥弱毒生麻しんワクチン「タケダ」に用いられた弱毒生麻しんウイルス（シュワルツ FF-8 株）であり、乾燥弱毒生風しんウイルスは、1975 年 10 月に製造承認された乾燥弱毒生風しんワクチン「タケダ」に用いられた弱毒生風しんウイルス（TO-336 株）である。各ワクチン原液は、生物学的製剤基準医薬品各条の乾燥弱毒生麻しんワクチン及び乾燥弱毒生風しんワクチンに準じた製造方法により製造され、これを混合、希釈・調製して最終バルクとする。これをガラス製容器（バイアル）に 0.5 mL ずつ分注し、凍結乾燥する。本剤の各ウイルス株含量（力価）は、麻しん 5,000 CCID₅₀ 以上/0.5mL 及び風しん 1,000 CCID₅₀ 以上/0.5mL であり、乾燥弱毒生麻しんワクチン「タケダ」及び乾燥弱毒生風しんワクチン「タケダ」と同じである。

(1) 麻しんワクチン原液

麻しんワクチン原液の製造に用いるシュワルツ FF-8 株の種ウイルス株の使用限度は、適当と認められたウイルス株より 4 代継代以内とされている。また、生物起源の原材料各々は、生物由来原料基準をみたす他、一定の条件に基づいて選定されたものを用いることとされている。

細胞培養工程：ウイルスの培養に用いる個別細胞培養液は、孵化日数 7 日の SPF 鶏卵から採取したニワトリ胚細胞を、ラクトアルブミン水解物 0.5 mg/mL、ウシ血清 10 vol% 及び日本薬局方「硫酸カナマイシン」100 mg（力価）/mL を添加した Hanks 液に浮遊させて調製した後、37±1℃で 24～48 日間培養したもので、これに対し社内工程内管理項目が設定されている。

ウイルス浮遊液工程：個別細胞培養液に種ウイルスを接種し、37±1℃で 24～48 日間ウイルスの予備培養をする。予備培養後、ウシ血清を含む培養液を除去し、日本薬局方「硫酸カナマイシン」100 mg（力価）/mL を添加した TCM199 液（フェノールレッド 0.5 mg/0.5 mL を含有する）を添加して、37±1℃で 24～48 日間ウイルス培養をする。ウイルス培養液を集液した個別ウイルス浮遊液に安定剤を添加し、安定剤添加後個別ウイルス浮遊液とする。なお、個別ウイルス浮遊液の試験として無菌試験及び外来性ウイルス等否定試験が設定されている。

また、ウイルスを接種しない対照培養細胞について、ウイルスを接種した細胞と同様の培養を行い、これについて培養観察を行うとともに、培養細胞による試験（外来性ウイルス等否定試験）を実施する。

ろ過工程：安定剤添加後個別ウイルス浮遊液（ろ過前ウイルス浮遊液）を、遠心及び

ろ過（孔径：● μ m のフィルター）し、ウイルス液中の細胞及び細胞片を除去して単原液とし、これを原液製造まで-60℃以下で凍結保存する。なお、ろ過前ウイルス浮遊液の試験として無菌試験が設定されている。

原液工程：凍結してある単原液を融解しプールして原液とする。この一部を抜き取り、残りは最終バルクの製造まで-60℃以下で凍結保存する。抜き取った原液を最終バルク濃度に希釈・調整（最終バルクのモデル）し、原液の試験及び国家検定に用いる。原液の試験として、染色試験、無菌試験、外来性ウイルス等否定試験（動物接種試験、培養細胞接種試験及びニワトリ卵接種試験）、同定試験、弱毒確認試験及びウイルス含量試験が設定されている。また、この最終バルクのモデルを国家検定に提出し、合格したものを麻しんワクチン原液として本剤の最終バルクの製造に用いる。

（2）風しんワクチン原液

風しんワクチン原液の製造に用いる TO-336 株の種ウイルス株としての使用限度は、適当と認められたウイルス株より 4 代継代以内とされている。また、生物起源の原材料各々は、生物由来原料基準をみたす他、一定の条件に基づいて選定されたものを用いることとされている。

細胞培養工程：個別細胞培養液は、健康な SPF ウサギから採取したウサギ腎細胞を、ラクトアルブミン水解物 ●mg/mL、ウシ血清 ●vol%、日本薬局方「硫酸カナマイシン」●mg（力価）/mL 及び局外規「ラクトビオン酸エリスロマイシン」●mg（力価）/mL を添加した Hanks 液に浮遊させて調製した後、37±1℃で ●日間培養したもので、これに対し社内工程内管理項目が設定されている。

ウイルス浮遊液工程：個別細胞培養液に種ウイルスを接種し、●±●℃で ●日間ウイルスの予備培養をする。予備培養後、ウシ血清を含む培養液を除去し、日本薬局方「硫酸カナマイシン」●mg（力価）/mL を添加した TCM199 液を添加して、●±●℃で ●日間ウイルス培養をする。ウイルス培養液を集液した個別ウイルス浮遊液に安定剤を添加し、安定剤添加後固体別ウイルス浮遊液とする。なお、個別ウイルス浮遊液の試験として無菌試験及び外来性ウイルス等否定試験が設定されている。

また、ウイルスを接種しない対照培養細胞培養について、ウイルスを接種した細胞培養と同様の操作を行い、これについて培養観察を行うとともに、培養細胞による試験（外来性ウイルス等否定試験）を実施する。

ろ過工程：安定剤添加後個別ウイルス浮遊液（ろ過前ウイルス浮遊液）を、遠心及びろ過（孔径：● μ m のフィルター）し、ウイルス液中の細胞及び細胞片を除去して単原液とし、これを原液製造まで-60℃以下で凍結保存する。なお、ろ過前ウイルス浮遊液の試験として無菌試験が設定されている。

原液工程：凍結してある単原液を融解しプールして原液とする。この一部を抜き取り、残りは最終バルクの製造まで-60℃以下で凍結保存する。抜き取った原液を最終バルク濃度に希釈・調整（最終バルクのモデル）し、原液の試験及び国家検定に用いる。原液の試験として、染色試験、無菌試験、外来性ウイルス等否定試験（動物接種試験、培養細胞接種試験及びニワトリ卵接種試験）、同定試験、神経毒力試験及びウイルス含量試験が設定されている。また、この最終バルクのモデルを国家検定に提出し、合格したものを風しんワクチン原液として本剤の最終バルクの製造に用いる。

(3) 製剤

麻しんワクチン原液及び風しんワクチン原液を混合・希釈し、安定剤として D-ソルビトールを加えて最終バルクを製造する。この最終バルクをバイアルに 〇〇 mL ずつ分注し、凍結乾燥することにより小分製品を製造する。各原液及び D-ソルビトールの混合量は、凍結乾燥した小分製品を添付の溶剤 0.7mL で溶解した際、0.5mL 中に麻しんウイルス 5,000 CCID₅₀ 以上、風しんウイルス 1,000 CCID₅₀ 以上を含有し、D-ソルビトール 7.5mg/0.5mL となるように調製する。なお、最終バルクの試験として染色試験、無菌試験、ウイルス含量試験及び異常毒性否定試験、また、小分製品の試験として含湿度試験、無菌試験、力価試験及び表示確認試験が設定されている。

(4) 不純物

本製剤に含有される麻しんウイルス及び風しんウイルスには、感染力を持つウイルスに加えて感染力を失ったウイルスも含まれているが、抗原性は保持されていると考えられることから、目的物質由来不純物に該当する不純物は含有していないとしている（注：機構は、目的物質由来不純物についても検討が必要と考える）。

製造工程由来不純物としては、細胞培養の際に培地に添加したウシ血清、並びに麻しんウイルス培養に用いたニワトリ胚細胞及び風しんウイルス培養に用いたウサギ腎細胞があるが、以下に示す方法により除去されることが確認されている。麻しんウイルス及び風しんウイルスの両原液製造工程に用いられたウシ血清は、ウイルス浮遊液工程の予備培養の培養液除去とその後のリン酸緩衝液を用いた 〇回 の洗い操作に加え、TCM199 液及び安定剤の添加により、除去及び希釈される。これらの操作により、最終バルク中の濃度が 〇〇 w/v% 以下となることが確認されている。また、ニワトリ胚細胞及びウサギ腎細胞はろ過工程における遠心及びろ過により除去される。

(5) 同等性／同質性

開発当初の製剤には安定剤として人血清アルブミン（以下、HSA）が添加されていたが、HSA 添加による未知の感染性因子伝播の危険性を排除するため、1999 年 10 月以降は HSA 非添加製剤が製造されている。この変更にあたり、同一原液から製造された HSA 添加又は非添加製剤を用いて加速相対比較試験（安定性の項参照）が実施され、HSA を除いても安定性に影響がないことが確認されている。なお、HSA 非添加製剤を用いて、安定性試験、マウスを用いた単回皮下投与毒性試験及び第Ⅲ相試験が実施されている。

2) 審査の概略

(1) 製造方法について

機構は、麻しん及び風しんワクチン原液の製造に用いる種ウイルスに関し、種ウイルス株の更新を含め管理方法を説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。

麻しん及び風しん種ウイルスともに、マスターシード及びワーキングシードとして管理、保存、使用しており、製造に相当と認められた認可ウイルス株から 〇代継代したウイルス液をマスターシードとしている。マスターシードを 〇代継代（培養）して製造したワクチ

ン原液を用いてワクチン製剤を製造するとともに、このワクチン原液の一部を小分けし、初代のワーキングシードとしている。以後、ワーキングシードを用いてワクチン原液を製造した際に、一部を小分けして順次新たなワーキングシードを製造している。なお、種ウイルス株としての使用限度は適当と認められたウイルス株から継代 4 代と設定しており、継代数がそれ以上になる場合は、再度、マスターシードから新たにワーキングシードを製造している。マスターシード、ワーキングシードともにウイルス含量の低下を防ぐために -60°C 以下に凍結保存している。

機構は以上について了承した。

機構は、最終バルクの製造における各ウイルス含量の調製に際して、小分製品 0.5mL 中に麻しんウイルス 5,000 CCID₅₀ 以上、風しんウイルス 1,000 CCID₅₀ 以上という規格に適合するため、各原液の混合量をどのように決定しているのか具体的な説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

麻しんウイルス原液については、製剤の長期保存試験結果及び麻しん単味ワクチン製剤の製造社内規格から、●ヵ月間の麻しんウイルス力価の平均的な低下量を ●～● log CCID₅₀/0.5mL と推定し、■ヵ月後に 3.7 log CCID₅₀/0.5mL 以上の麻しんウイルス力価を保証するため、最終バルクの麻しんワクチン力価の目標値を ●log CCID₅₀/0.5mL、下限値を ● log CCID₅₀/0.5mL と設定している。風しんウイルス原液についても、同様に製剤の長期保存試験結果及び風しん単味ワクチン製剤の製造社内規格から、●ヵ月間の風しんウイルス力価の平均的な低下量を ●～● log CCID₅₀/0.5mL と推定し、■ヵ月後に 3.0 log CCID₅₀/0.5mL 以上の風しんウイルス力価を保証するため、最終バルクの麻しんワクチン力価の目標値を ●log CCID₅₀/0.5mL、下限値を ●log CCID₅₀/0.5mL と設定している。

機構は、最終バルクから分注、凍結乾燥を経て小分製品を製造する過程で麻しんについては ●～● log CCID₅₀/0.5mL、風しんについては ●～● log CCID₅₀/0.5mL 程度、ウイルス含量が低下していることから、これらの力価の低下量を踏まえて最終バルクにおける麻しん及び風しんウイルス力価の目標値及び下限値を適切に設定する必要があると考えるが、詳細については専門協議を踏まえ検討することとしたい。

(2) 試験方法のバリデーションについて

機構は、試験方法のバリデーションが実施されていないことから、その必要性について申請者に見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。

本品で設定する規格及び試験方法は、①生物学的製剤基準及び日本薬局方一般試験法に収載されていること、②乾燥弱毒生麻しんワクチン及び乾燥弱毒生風しんワクチンでは標準品が設定されておらずバリデーションが不可能であること、③ウイルス含量試験（力価試験）及び含湿度試験については、試験内（●●●●）及び試験間（1ロットにつき試験日を変えて 3 回試験を実施）で繰返し試験を実施し、一定の試験結果が得られることを確認しているため、本剤に設定する試験方法のバリデーションは基本的に確立されているものと考えられ、新たにバリデーションを行なう必要はないと判断している。

機構は、ウイルス含量試験については、試験方法の精度を保証するため測定値の直線性、定量範囲を検討することが必要と考えており、詳細については専門協議を踏まえて検討す

ることとしたい。

(3) 生物由来原料について

機構は、細胞培養に、生物由来原料基準に適合しないアメリカ合衆国産のウシ血清を使用することとされていることから、低リスク国産のウシ血清へ切替えるよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

麻しん及び風しんウイルス原液の製造に用いるウシ血清については、既に低リスク国産（ニュージーランド産及びオーストラリア産）に切替えており、低リスク国産のウシ血清を用いた原液を使用して製造した製品を市場に供給する予定である。

機構は以上について了承した。

(4) 力価試験について

機構は、製剤の力価試験に関して、ワクチンに共存する他方のウイルスが測定に影響を及ぼさないことを確認しているか説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

製剤の力価試験（CCID₅₀）は、検体を培養細胞に接種し培養後、培養細胞に現れた細胞病変から、各ウイルス由来の細胞病変を特異的な抗血清で選択して計測しているため、他のウイルスの存在下においても、目的のウイルスの正確な力価を測定することが可能である。実際、同一の原液を用いて製造した本剤と麻しん単味ワクチンの力価に差がみられないこと、同様に、風しんウイルス力価についても同一の原液に由来する製剤間で差がみられないことから、本剤の力価試験において、共存する他方のウイルスは測定に影響しないと判断している。

機構は以上について了承した。

3) 安定性

開発当初の製剤には安定剤として HSA が添加されていたが、HSA 添加製剤から HSA 非添加製剤への切替えを目的とし、同一原液から製造された HSA 添加及び非添加製剤を用いて加速相対比較試験 [25±1°C/遮光/3 ヶ月] が実施された（試験項目：性状、含湿度試験、無菌試験、pH 及び力価試験）。その結果、HSA を除いても安定性に影響がないことが確認され、19●年●月以降は HSA 非添加製剤が製造されている。これを受け、HSA 非添加製剤を用いた安定性試験結果が提出され、当該試験結果に基づき有効期間が設定されている。

麻しんワクチン原液及び風しんワクチン原液は、それぞれ麻しん及び風しん各単味ワクチン原液と同じものであり、これらの保存実績において、-60°C以下でそれぞれ●年間及び●年間はウイルス含量の低下がみられないことが確認されていることから、各原液の安定性試験は実施されていない。

製剤の安定性試験について、パイロットスケールの小分製品を用いた長期保存試験 [5±1°C/透明バイアル/遮光保存/13 ヶ月/3 ロット (1 ロットは 15 ヶ月まで)]、加速試験 [25±1°C/透明バイアル/遮光保存/3 ヶ月/3 ロット] 及び苛酷試験 [温度：37±1°C/透明バイアル/遮光保存/21 日/1 ロット、光：5±1°C/透明バイアル/120 万 Lux・hr 以上/10 日/1 ロット] が実施され、性状、含湿度試験、無菌試験、pH 及び力価試験が試験項目とされた（苛酷試験は力価試験のみ実施）。苛酷試験の結果、小分製品中の麻しんウイルスは温度及び光の影