

沈降精製百日せきジフテリア破傷風
不活化ポリオ（セービン株）混合ワクチン
クアトロバック[®]皮下注シリンジ
に関する資料

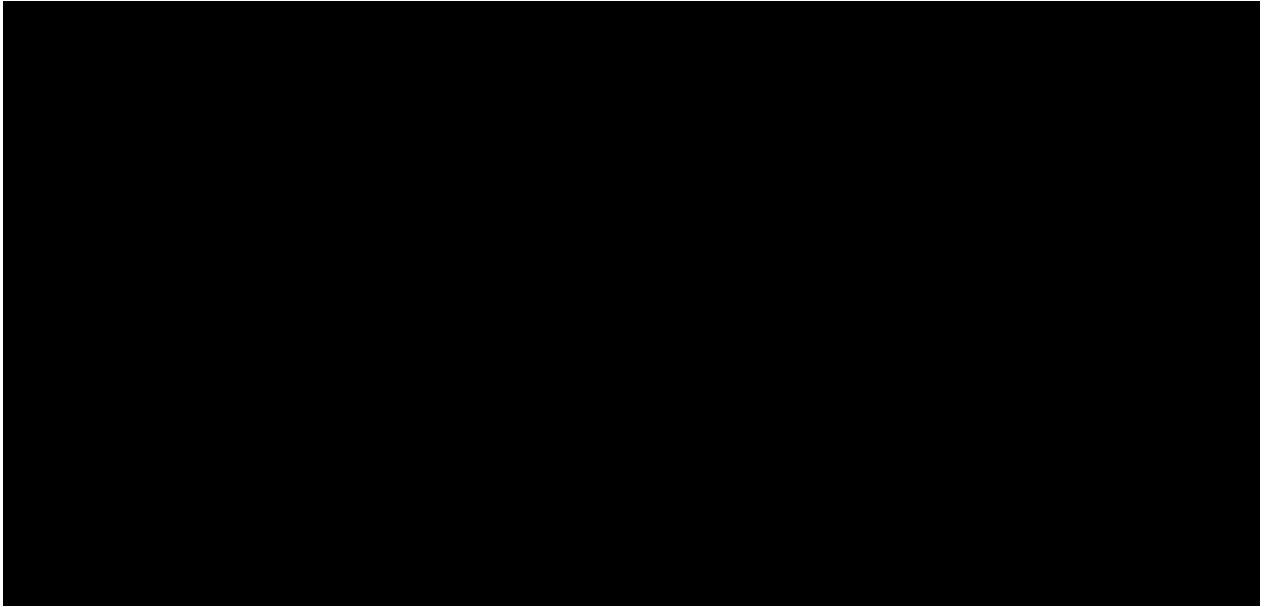
本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は、一般財団法人化学及血清療法研究所に帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に使用することはできません。

一般財団法人化学及血清療法研究所

1.4 特許状況

1.4 特許状況

1.4 特許状況



1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

(1) 起原又は発見の経緯

百日せきは、百日せき菌の飛沫感染により起こり、けいれん性の咳発作（痙咳発作）を特徴とする急性の気道感染症で、乳児期に罹患すると重篤となり肺炎や脳症を併発することもある。母子免疫（経胎盤移行抗体により胎児が獲得する免疫）がほとんど期待できないため乳児期早期から罹患し、1歳以下、特に生後6箇月以下で死に至る危険性も高いことから、わが国では生後3箇月になったらできるだけ早く予防接種することが勧められている。〔文献1、2、3〕。1981年に現行の沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン（以下、DPTワクチン）が導入された以降、患者数は着実に減少した。しかし、近年、ワクチン効果が減弱した青年・成人も百日せきに罹患することが明らかとなり、新たな対策が必要となっている〔文献4〕。

ジフテリアは、ジフテリア菌の感染により起こる上気道粘膜疾患で、感染局所での増殖による偽膜形成と産生毒素による全身性の中毒症状が典型的な病態である。ジフテリア菌の産生毒素により心筋障害や末梢神経炎を起こし、免疫のない個体が感染すればその症状は激しく、致命率は10%以上になるとされている〔文献1、5、6〕。ジフテリアは、感染しても10%程度の人に症状が出るだけで、残りの人は症状が出ない不顕性感染であるが、保菌者となって他への感染源になるといわれている〔文献7〕。現在、日本ではトキソイドワクチンの接種により患者は激減し、年間数例が散発的に報告されるだけとなった。しかし、ワクチン接種率が低下すると、ジフテリアは再び流行する危険性があることが示唆されている。1990年代前半からの旧ソビエト連邦での大流行は、欧州各地を巻き込み、国際的な問題となった。ジフテリアは国際的に予防対策が必要かつ可能な疾患として扱われ、世界保健機関（以下、WHO）では Expanded Program on Immunization の対象疾患の1つとしてワクチン接種を奨励している〔文献6〕。

破傷風は、土壌中の破傷風菌が傷口から感染し、その産生毒素により強直性けいれんを引き起こす感染症である。潜伏期間（3–21日）の後に局所症状（痙攣、開口障害、嚥下困難など）から始まり、全身症状（呼吸困難や後弓反張など）に移行し、重篤な患者では呼吸筋の麻痺により窒息死することがある。1950年における日本での破傷風の報告患者数1915人のうち死亡者数1558人で、非常に高い致命率（81.4%）であった。1952年に破傷風トキソイドワクチンが導入され、さらに1968年にはDPTワクチンの定期予防接種が開始され、以後、患者は激減し、1991年以降の報告患者数は1年間に30–50人に留まっている。しかし、依然として致命率が高い（20%–50%）感染症である。わが国では、新生児破傷風は1995年の報告を最後に、それ以降報告されていないが、世界の新生児の主要な死亡原因の一つとなっている〔文献1、8、9〕。

急性灰白髄炎（以下、ポリオ）は、ポリオウイルスの中枢神経への感染により引き起こされる急性ウイルス感染症で、一般的には、脊髄性小児麻痺と呼ばれている。ポリオウイルスはエンテロウイルス属に分類され、1型、2型、3型の3つの血清型がある。ポリオウイルス感染のおよそ95%は無症状で、不顕性感染である。3–6日の潜伏期間の後、感染者の4%–8%が軽度の発熱や咽頭痛といった非特異的症状（小症状）を呈する（不全型ポリオ）。小症状は3日以内に治るが、改善した2–3日後、1%–5%の患者に、時に異常感覚を伴う無菌性髄膜炎が出現する

（非麻痺型ポリオ）。無菌性髄膜炎に続き、1日から数日で背中、頸、筋肉の激しい痛みを生じ、0.1%–2%に反射消失を伴う四肢の非対称性急性弛緩性麻痺が急激に出現し、急性運動神経疾患を呈した患者のおよそ3分の2において運動ニューロン障害による麻痺（麻痺性ポリオ脊髄炎）が残存する。また、脳神経麻痺や呼吸筋麻痺も起こり得る〔文献10、11、12〕。

ポリオウイルスは、感染初期には上気道からの飛沫を介して、より一般的には、感染性を有する糞便材料を介した経口感染により、ヒトからヒトへ伝播する。ポリオウイルスは、咽頭、扁桃、頸部リンパ節及び小腸の細胞に感染し、腸管感染成立後、ウイルス血症を経て、血液脳関門を介した侵入、あるいは、神経軸索を介した伝達により中枢神経組織に侵入する。ポリオウイルス感染から麻痺発症までの潜伏期間は、3日から1箇月強の期間、通常は4日から10日程度とされている〔文献12〕。

WHOが、世界ポリオ根絶計画を開始した1988年当時、125箇国余において毎年35万人程度のポリオ症例が発生していたと推定されるが、2010年の野生株ポリオウイルスによるポリオ確定症例数は世界全体で1349症例と報告されている。現在、地域固有の野生株ポリオウイルス伝播がいまだに継続しているポリオ常在国は、パキスタン、アフガニスタン、インド、ナイジェリアの4箇国となっている〔文献12、13〕。

日本では、1961年の経口生ポリオワクチン（販売名 経口生ポリオワクチン（セービン）I・II・III型混合、以下、OPV）の導入により、1960年代中頃までにポリオ流行はほぼ終息し、1981年以降、日本では野生株によるポリオ症例は報告されていない〔文献12、14〕。

ポリオウイルスを含むエンテロウイルスに対する抗ウイルス薬は実用化されておらず、ポリオの治療薬は存在しない。そのため、ポリオ発症の予防及び流行制御にはポリオワクチンによる予防接種が重要である。

ポリオワクチンは、OPV及び不活化ポリオワクチン（以下、IPV）の2種類のワクチンが実用化されている。OPV及びIPVは、1950–1960年代に導入されて以来、世界中で長年使用されている。

日本で現在用いられているOPVは、3種類の血清型の弱毒ポリオウイルスを混合したワクチンで、1961年に導入され、1962年以降日本でのポリオ患者数は激減した。OPVは、ポリオ根絶計画に必要とされる、安価で、集団接種が容易で、地域的なウイルス伝播の制御効果を有しており、有効性、安全性に優れたワクチンである〔文献12、14〕。

しかし、OPVは生ワクチンであるため、ポリオ根絶の最終段階及び野生株ポリオ根絶達成後においては、OPVの被接種者や被接種者へ接触した者がポリオ様麻痺を起こすワクチン関連麻痺（以下、VAPP）の発生及びワクチン由来ポリオウイルス（以下、VDPV）に由来するポリオ流行のリスクがある。OPVの添付文書によると、ワクチン接種を受けた免疫異常のない乳幼児では約486万回接種当たり1名の割合で、接触者では約789万回接種当たり1名の割合で、VAPPが発生すると報告されている〔文献15〕が、約200万回接種当たり1例という報告もある〔文献16〕。国立感染症研究所によって作成された「ポリオに関するファクトシート」でも、30年近くにわたり野生株によるポリオ症例が報告されていないわが国において、重篤なVAPPが発生することはきわめて重大な問題であると報告されている。ワクチン接種の現場では被接種者の健康状態の把握や家族内感染の可能性などに細心の注意を払っているが、OPVの接種を続け

る限り、一定の頻度で VAPP の発生が回避できない状況にある。また、VAPP 患者は終生回復することのない身体的ハンディキャップを負うことになり、患者及びワクチン接種実施関係者にとって常に重圧となっている [文献 12]。

一方、IPV は不活化ポリオウイルスを用いたワクチンであるため、OPV 接種で問題となっている VAPP や VDPV による感染のリスクがない。野生株ポリオ根絶を達成した欧米各国をはじめ多くの国々が、VAPP 発生リスクを考慮して、OPV から IPV の使用に移行している [文献 12]。日本でも、平成 15 年にポリオ及び麻しんの予防接種に関する検討小委員会から IPV の早期導入と安定供給に対する提言 [文献 17] がなされるとともに、日本小児科学会 [文献 18]、日本医師会 [文献 19] 及びポリオの会 [文献 20] から IPV の早期導入に対する要望書が出されるなど、IPV の早期導入は日本の臨床現場から強く望まれている。

OPV から IPV への切り替えに際しては、ポリオの流行を抑制するために集団での免疫を保持する必要があることから、高い接種率を維持することが重要とされている [文献 17]。海外では、接種を受ける乳幼児の負担軽減や利便性の観点などから、百日せき、破傷風、ジフテリアの予防のために乳幼児の定期予防接種として広く使用されている DPT ワクチンに不活化ポリオウイルスを混合した、4 種混合ワクチン（以下、DPT-IPV）が実用化されている。日本での DPT ワクチンの定期予防接種第 I 期の接種実施率は 90.0%–103.6% と高く [文献 21]、DPT ワクチンと混合することで IPV の高い接種率が期待できることから、日本でも DPT-IPV の開発が望まれている [文献 17]。

また、世界的に用いられている IPV は、強毒ポリオウイルスをホルマリン処理で不活化したウイルス抗原を含有する製剤である。しかし、世界中で強毒ポリオウイルスの取り扱いを極力少なくして、将来的に強毒ポリオウイルスを封じ込める観点からは、強毒ポリオウイルスを用いて製造する IPV よりも、バイオセキュリティ及びバイオセーフティ上のリスク低減が期待できる弱毒ポリオウイルスを用いて製造するセービン株由来の IPV（以下、sIPV）が望ましいと考える。

これらの背景から、一般財団法人化学及血清療法研究所（以下、化血研）は、百日せき、ジフテリア、破傷風、ポリオの予防を目的とした DPT-IPV として、承認されている DPT ワクチンの原液に、Vero 細胞（アフリカミドリザル腎臓由来の株化細胞）で培養した弱毒ポリオウイルス（セービン株）1 型、2 型、3 型をそれぞれ精製し不活化したものを混合した沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（セービン株）混合ワクチン（開発コード KD-332、以下、本剤）の開発に着手した。

なお、平成 22 年 4 月に厚生労働大臣政務官から申請者に対して「不活化ポリオ（急性灰白髄炎）ワクチンの開発の促進について（依頼）」が出され、DPT-IPV ワクチンの早期の薬事承認の取得及び供給に向け、より一層の開発促進の努力を行うよう依頼を受けている。

今回、化血研は、沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（セービン株）混合ワクチンとして本剤を開発したことから、医療用医薬品（I）新有効成分含有医薬品として製造販売承認申請を行うものである。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

(2) 開発の経緯

本剤の開発の経緯を図 1.5-1 に示した。

資料 区分	試験項目		20 (H)	20 (H)	20 (H)	20 (H)	20 (H)	20 (H)	20 (H)	20 (H)	20 (H)
第3部	百日せき菌 防御抗原	構造及び特性									
		規格及び試験方法									
		安定性	中間体苛酷								
			中間体長期保存								
			原薬苛酷								
			原薬長期保存								
			原薬加速								
	ジフテリア トキシノイド	構造及び特性									
		規格及び試験方法									
		安定性	原薬長期保存								
			原薬加速								
			原薬苛酷								
	破傷風 トキシノイド	構造及び特性									
		規格及び試験方法									
		安定性	原薬長期保存								
			原薬加速								
			原薬苛酷								
	製剤	規格及び試験方法									
		安定性	長期保存試験								
			加速試験								
			苛酷試験								

図 1.5-1 開発の経緯図

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

資料 区分	試験項目		20 (H)	20 (H)	20 (H)	20 (H)	20 (H)	20 (H)	20 (H)	20 (H)	
第4部	効力を裏付ける試験	百日せき菌 発症防御試験（マウス）									
		ジフテリア毒素 中和抗体誘導（マウス）									
		ジフテリア毒素 中和抗体誘導（サル）									
		破傷風毒素 致死抑制（マウス）									
		破傷風トキソイド 抗体価誘導（サル）									
		ポリオウイルス 中和抗体誘導（ラット）									
		ポリオウイルス 中和抗体誘導（サル）									
		薬理試験 安全性									中枢神経系 （ラット）
											心血管・呼吸系 （サル）
	毒性試験	単回投与毒性試験 （ラット）									
		単回投与毒性試験 （サル）									
		反復投与毒性試験 （ラット）									
		反復投与毒性試験 （サル）									
		局所刺激性試験 （ウサギ）									
第5部	臨床薬理試験 （第Ⅰ相臨床試験）										
	探索的試験 （前期第Ⅱ相臨床試験）										
	用量設定試験 （後期第Ⅱ相臨床試験）										
	検証的試験 （第Ⅲ相臨床試験）										

図 1.5-1 開発の経緯図（つづき）

1) 品質

本剤は、化血研が製造する百日せき菌防御抗原、ジフテリアトキソイド及び破傷風トキソイド、一般財団法人日本ポリオ研究所（以下、ポリオ研）にて製造される1型IPV単価バルク原液（一般的名称：1型不活化ポリオウイルス（Sabin株））、2型IPV単価バルク原液（一般的名称：2型不活化ポリオウイルス（Sabin株））及び3型IPV単価バルク原液（一般的名称：3型不活化ポリオウイルス（Sabin株））又は、これらを混合して製造された3価混合不活化ポリオワクチン原液（一般的名称：3価混合不活化ポリオウイルス（Sabin株））を使用して製造する。

原薬は、百日せき菌防御抗原である精製百日せきワクチン原液（以下、原薬①）、ジフテリアトキソイドである精製ジフテリアトキソイド原液（以下、原薬②）、破傷風トキソイドである精製破傷風トキソイド原液（以下、原薬③）、1型不活化ポリオウイルス（Sabin株）である1型IPV単価バルク原液（以下、原薬④）、2型不活化ポリオウイルス（Sabin株）である2型IPV単価バルク原液（以下、原薬⑤）及び3型不活化ポリオウイルス（Sabin株）である3型IPV単価バルク原液（以下、原薬⑥）の計6種類である。なお、今回の製造販売承認申請では、原薬④、原薬⑤及び原薬⑥については、原薬等登録原簿（MF）を利用しており、登録番号はそれぞれ221MF10287、221MF10288及び221MF10289である。

① 製造方法

原薬①百日せき菌防御抗原は、百日せき菌I相菌（東浜株）の培養菌液を、連続遠心機などを用いて菌液を分離した上清から、カラムクロマトグラフィーなどの物理化学的手法で防御抗原（百日せき毒素及び線維状赤血球凝集素）をそれぞれ単離精製し、ホルマリンで減毒した後両防御抗原を混合した液である。化血研が製造販売している「沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン」、「DPT“化血研”シリンジ」及び「DPT“化血研”シリンジPF」に使用している精製百日せきワクチン原液と同じ方法で製造される原薬でチメロサル未添加である。

製造工程でブタの胃由来成分（ペプトン）、ブタの膵臓由来成分（パンクレアチン）、ウシの血液（牛血液）、ウシの乳由来成分（スキムミルク、カザミノ酸）及びヒトの血液由来成分（アポセルロプラスミン）を使用する。

原薬②ジフテリアトキソイドは、ジフテリア菌（Park-Williams No.8株）の産生する毒素を精製し、ホルマリンで無毒化（トキソイド化）したものである。化血研が製造販売している「沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン」、「DPT“化血研”シリンジ」、「DPT“化血研”シリンジPF」及び「沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド“化血研”」に使用している精製ジフテリアトキソイド原液と同じ方法で製造される原薬でチメロサル未添加である。

製造工程でウシの乳由来成分（スキムミルク、カザミノ酸）、ブタの胃由来成分（ペプトン）、ウシの肉（牛肉）及びウマの血液由来成分（馬血清）を使用する。

原薬③破傷風トキソイドは、破傷風菌（Harvard A-47株）の産生する毒素を精製し、ホルマリンで無毒化（トキソイド化）したものである。化血研が製造販売している「沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン」、「DPT“化血研”シリンジ」、「DPT“化血研”シリンジPF」、「沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド“化血研”」及び「沈降破傷風トキソイド“化血研”」

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

に使用している精製破傷風トキソイド原液と同じ方法で製造される原薬でチメロサル未添加である。

製造工程でウシの乳由来成分（スキムミルク、ポリペプトン）、ブタの胃由来成分（ペプトン）、ウシの肉（牛肉）、ウシの肝臓（牛肝臓）、ブタの膵臓由来成分（パンクレアチン）及びクジラの心臓由来成分（ハートエキス）を使用する。

原薬④1 型 IPV 単価バルク原液（MF 登録番号 221MF10287）は、ポリオウイルスのセービン株の 1 型（LSc,2ab 株）を Vero 細胞で増殖させ、カラムクロマトグラフィーなどの物理化学的方法で精製したウイルスを、ホルマリンで不活化したものであり、ポリオ研が製造する。

製造工程でウシの血液由来成分（ウシ血清）、ウシの乳由来成分（エリスロマイシンラクトビオン酸塩の構成成分の原料である乳糖、トリプシンの活性調製用に用いられる乳糖、デイスパーゼに含まれる乳糖及びラクトアルブミン加水分解物）、ブタの膵臓由来成分（トリプシン、ラクトアルブミン加水分解物の製造に用いるパンクレアチン）及びヒツジの毛由来成分（コレステロール）を使用する。

原薬⑤2 型 IPV 単価バルク原液（MF 登録番号 221MF10288）は、ポリオウイルスのセービン株の 2 型（P712,Ch,2ab 株）を Vero 細胞で増殖させ、カラムクロマトグラフィーなどの物理化学的方法で精製したウイルスを、ホルマリンで不活化したものであり、ポリオ研が製造する。

製造工程で用いる生物由来原料は原薬④と同じである。

原薬⑥3 型 IPV 単価バルク原液（MF 登録番号 221MF10289）は、ポリオウイルスのセービン株の 3 型（Leon,12a₁b）をそれぞれ Vero 細胞で増殖させ、カラムクロマトグラフィーなどの物理化学的方法で精製したウイルスを、ホルマリンで不活化したものであり、ポリオ研が製造する。

製造工程でウシの血液由来成分（ウシ血清）、ウシの乳由来成分（エリスロマイシンラクトビオン酸塩の構成成分の原料である乳糖、トリプシンの活性調製用に用いられる乳糖、及びラクトアルブミン加水分解物）、ブタの膵臓由来成分（トリプシン、ラクトアルブミン加水分解物の製造に用いるパンクレアチン）、ブタの骨由来成分（ゼラチン）及びヒツジの毛由来成分（コレステロール）を使用する。

製剤化工程の概略を以下に示す。精製ジフテリアトキソイド原液に塩化アルミニウム溶液及び水酸化ナトリウム溶液を添加して沈降化し、沈降ジフテリアトキソイド単味原液とする。同様に精製破傷風トキソイド原液に塩化アルミニウム溶液及び水酸化ナトリウム溶液を添加して沈降化し、沈降破傷風トキソイド単味原液とする。精製百日せきワクチン原液、沈降ジフテリアトキソイド単味原液、沈降破傷風トキソイド単味原液及び希釈した 3 価混合不活化ポリオワクチン原液（MF 登録番号 222MF10002）または三価混合バルクを混合して最終バルクを調製する。三価混合バルクは原薬④1 型 IPV 単価バルク原液、原薬⑤2 型 IPV 単価バルク原液及び原薬⑥3 型 IPV 単価バルク原液を混合して調製する。最終バルクを mL ずつシリンジに充てんし、小分製品とした。

② 物理的・化学的性質

原薬①百日せき菌防御抗原について、PT 及び FHA をコードする遺伝子の塩基配列の解析、PT 及び FHA のアミノ酸組成の分析、PT のサブユニット S1～S5 及び FHA の N 末端アミノ酸配列の分析、PT 及び FHA の糖鎖の分析、SDS-PAGE 法による PT 及び FHA の分子量の分析、SDS-PAGE パターンの分析、分光学的性質の分析、粒子径分布の分析及び生物学的性質の分析を行った。

原薬②ジフテリятトキソイドについて、ジフテリヤ毒素をコードする遺伝子の塩基配列の解析、アミノ酸組成の分析、N 末端アミノ酸配列の分析、糖鎖の分析、SDS-PAGE 法による分子量の分析、分光学的性質の分析、ゲルろ過クロマトグラフィーによる分析、イオン交換クロマトグラフィーによる分析、等電点の分析、免疫化学的性質の分析及び生物学的性質の分析を行った。

原薬③破傷風トキソイドについて、破傷風毒素をコードする遺伝子の塩基配列の解析、アミノ酸組成の分析、N 末端アミノ酸配列の分析、糖鎖の分析、SDS-PAGE 法による分子量の分析、分光学的性質の分析、ゲルろ過クロマトグラフィーによる分析、イオン交換クロマトグラフィーによる分析、等電点の分析、免疫化学的性質の分析及び生物学的性質の分析を行った。

原薬④1 型 IPV 単価バルク原液について、電子顕微鏡によるウイルス粒子の形状等の観察、N 末端アミノ酸配列の分析、塩化セシウム密度勾配遠心による分析、糖組成・糖鎖構造の解析、分光学的性質の分析、構造タンパク質の分子量及び電気泳動染色像の分析、ゲルろ過クロマトグラフィーによる分析、イオン交換クロマトグラフィーによる分析、免疫化学的性質の分析及び生物学的性質の分析がポリオ研によって行われた。

原薬⑤2 型 IPV 単価バルク原液及び原薬⑥3 型 IPV 単価バルク原液については、原薬④1 型 IPV 単価バルク原液と同じである。

③ 規格及び試験方法

本剤の原薬のうち、原薬①百日せき菌防御抗原、原薬②ジフテリятトキソイド及び原薬③破傷風トキソイドの規格及び試験方法は、化血研で既承認の「沈降精製百日せきジフテリヤ破傷風混合ワクチン」及び「DPT “化血研” シリンジ」及び「DPT “化血研” シリンジ PF」に準拠した。また、本剤の規格及び試験方法は、生物学的製剤基準「沈降精製百日せきジフテリヤ破傷風不活化ポリオ（セービン株）混合ワクチン」及び日本薬局方製剤総則「注射剤」の記載を参考に、ロット分析、実測値、安定性試験（実施中）、非臨床試験及び臨床試験の結果に基づいて設定した。

原薬①百日せき菌防御抗原の規格試験として、無菌試験、不活化試験、エンドトキシン試験、易熱性毒素否定試験、マウスヒスタミン増感試験、たん白窒素含量試験、力価試験を設定した。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

また、工程内の規格試験（工程内管理試験）として、染色試験（本培養工程）、PT 抗原含量試験（本培養工程）、FHA 抗原含量試験（本培養工程）、純度試験（比活性）（XXXXXXXXXX工程、XXXXXXXXXX工程）、エンドトキシン試験（XXXXXXXXXX工程、XXXXXXXXXX工程）、PT 抗原含量試験（XXXXXXXXXX工程）、無菌ろ過フィルターの完全性試験（PT 減毒化工程、FHA 減毒化工程）、無菌試験（精製 PT 原液調製工程、精製 FHA 原液調製工程）、マウスヒスタミン増感試験（精製 PT 原液調製工程、精製 FHA 原液調製工程）、マウス体重減少試験（精製 PT 原液調製工程、精製 FHA 原液調製工程）、たん白素含量試験（精製 PT 原液調製工程、精製 FHA 原液調製工程）、ホルムアルデヒド含量試験（精製 PT 原液調製工程、精製 FHA 原液調製工程）、易熱性毒素否定試験（精製 PT 原液調製工程、精製 FHA 原液調製工程）を設定した。

原薬②ジフテリアトキソイドの規格試験として、純度試験、無菌試験、無毒化試験、エンドトキシン試験、ホルムアルデヒド含量試験、抗原含量試験及び力価試験を設定した。また、工程内管理試験として、染色試験（本培養工程）、抗原含量試験（本培養工程）、純度試験（XXXXXXXXXX工程）及び無菌ろ過フィルターの完全性試験（精製ジフテリアトキソイド原液調製工程）を設定した。

原薬③破傷風トキソイドの規格試験として、純度試験、無菌試験、無毒化試験、エンドトキシン試験、ホルムアルデヒド含量試験、抗原含量試験及び力価試験を設定した。また、工程内管理試験として、染色試験（本培養工程）、抗原含量試験（本培養工程）、純度試験（XXXXXXXXXX工程）及び無菌ろ過フィルターの完全性試験（精製破傷風トキソイド原液調製工程）を設定した。

原薬④1 型 IPV 単価バルク原液の規格試験として、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ポリオ研により設定されている。また工程内管理試験として対照細胞観察試験（細胞培養工程）、対照細胞の血球吸着試験（細胞培養工程）、対照細胞培養液の Vero 細胞接種試験（細胞培養工程）、対照細胞培養液の WI-38 細胞接種試験（細胞培養工程）、無菌試験（ウイルス培養工程）、マイコプラズマ否定試験（ウイルス培養工程）、ウイルス同定試験（ウイルス培養工程）、ウシ血清たん白質含量試験（精製工程）、宿主細胞由来 DNA 含量試験（精製工程）、宿主細胞由来たん白質含量試験（精製工程）、抗生物質含量試験（精製工程）、ウイルス含量試験（精製工程）、D 抗原量試験（精製工程）、たん白質含量試験（精製工程）及びウイルス生残否定試験（不活化工程）がポリオ研によって設定されている。

原薬⑤2 型 IPV 単価バルク原液及び原薬⑥3 型 IPV 単価バルク原液については、原薬④1 型 IPV 単価バルク原液と同じである。

小分製品の試験として、性状、pH 試験、無菌試験、エンドトキシン試験、採取容量試験、不

溶性異物検査、不溶性微粒子試験、異常毒性否定試験、マウス体重減少試験、マウスヒスタミン増感試験、ジフテリア毒素無毒化試験、破傷風毒素無毒化試験、アルミニウム含量試験、ホルムアルデヒド含量試験、D 抗原量試験、D 抗原量試験（吸着上清）、たん白窒素含量試験、力価試験（百日せき）、力価試験（ジフテリア）、力価試験（破傷風）、力価試験（不活化ポリオ）、浸透圧比試験、製剤均一性試験を設定した。また、最終製品の試験として表示確認試験を設定した。工程内管理試験として、無菌フィルターの完全性試験（沈降ジフテリアトキソイド単味原液調製工程、沈降破傷風トキソイド単味原液調製工程、最終バルク調製工程）、無菌試験（沈降ジフテリアトキソイド単味原液調製工程、沈降破傷風トキソイド単味原液調製工程）、ジフテリア抗原含量試験（ELISA）（沈降ジフテリアトキソイド単味原液調製工程）、破傷風抗原含量試験（ELISA）（沈降破傷風トキソイド単味原液調製工程）、アルミニウム含量試験（沈降ジフテリアトキソイド単味原液調製工程、沈降破傷風トキソイド単味原液調製工程）、無菌試験（三価混合バルク調製工程）、pH 試験（三価混合バルク調製工程）、性状確認試験（三価混合バルク調製工程）、D 抗原量試験（三価混合バルク調製工程）、異常毒性否定試験（三価混合バルク調製工程）、たん白質含量試験（三価混合バルク調製工程）、ホルムアルデヒド含量試験（三価混合バルク調製工程）、免疫原性試験（三価混合バルク調製工程）、ウイルス生残否定試験（三価混合バルク調製工程）及び表示事項確認試験（三価混合バルク調製工程）を設定した。

④ 安定性

原薬①百日せき菌防御抗原について、加速試験及び苛酷試験（温度、振とう）を実施した。現在、長期保存試験を実施中であり、冷蔵保存（ $\pm 2^{\circ}\text{C}$ ）で少なくとも 3 年間安定であることを確認した。引き続き 5 年間を目指して安定性データを取得中である。更に、本原薬の重要中間体である精製 PT 原液及び精製 FHA 原液についても、現在、長期保存試験を実施中であり、冷蔵保存で（ $\pm 2^{\circ}\text{C}$ ）で少なくとも 3 年間安定であることを確認した。引き続き 5 年間を目指して安定性データを取得中である。

原薬②ジフテリアトキソイドについて、加速試験及び苛酷試験（温度、振とう）を実施した。現在、長期保存試験を実施中であり、冷蔵保存（ $\pm 2^{\circ}\text{C}$ ）で少なくとも 3 年間安定であることを確認した。引き続き 5 年間を目指して安定性データを取得中である。

原薬③破傷風トキソイドについて、加速試験及び苛酷試験（温度、振とう）を実施した。現在、長期保存試験を実施中であり、冷蔵保存（ $\pm 2^{\circ}\text{C}$ ）で少なくとも 3 年間安定であることを確認した。引き続き 5 年間を目指して安定性データを取得中である。

原薬④1 型 IPV 単価バルク原液について、長期保存試験、加速試験及び苛酷試験（温度、振とう及び光）がポリオ研によって実施された。その結果から、それぞれの IPV 単価バルク原液の有効期間は冷蔵保存で 3 年間である。

原薬⑤2 型 IPV 単価バルク原液及び原薬⑥3 型 IPV 単価バルク原液については、原薬④1 型 IPV 単価バルク原液と同じである。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

製剤である DPT-IPV については、加速試験及び苛酷試験（温度、光）を終了した。現在、長期保存試験を実施中であり、少なくとも 2 年間安定であることを確認した。有効期間は、遮光して 10℃以下に保存するとき 2 年間である。引き続き安定性データを取得中である。

2) 非臨床試験

① 効力を裏付ける試験 (20 年 月～20 年 月)

本剤の効力を裏付ける試験として、百日せき菌防御抗原については百日せき菌の脳内注射によって誘発される症状の防御能をマウスで評価する試験、ジフテリアトキソイドについてはジフテリア毒素に対する中和抗体の誘導能をマウス及びカニクイザルで評価する試験、破傷風トキソイドについては破傷風毒素に対する致死抑制能をマウスで評価する試験及び抗破傷風トキソイド抗体の誘導能をカニクイザルで評価する試験、IPV についてはポリオウイルスに対する中和抗体の誘導能をラット及びカニクイザルで評価する試験を実施した。

本剤のマウスにおける百日せき菌の脳内注射によって誘発される症状の防御を評価した試験では、発症しなかったマウスの割合が本剤の用量依存的に上昇し、百日せき菌の脳内注射によって誘発される症状を防御する効果が認められた。

本剤のマウスにおけるジフテリア毒素に対する中和抗体の誘導を評価した試験では、ジフテリア毒素に対する中和抗体価の上昇が本剤の用量依存的に認められた。

本剤のカニクイザルにおけるジフテリア毒素に対する中和抗体の誘導を評価した試験では、接種回数に応じて、ジフテリア毒素に対する中和抗体価の上昇が確認された。また、本剤中に含まれる IPV 抗原の用量の違いは、ジフテリア毒素に対する中和抗体価の上昇に影響を及ぼさなかった。

本剤のマウスにおける破傷風毒素に対する致死抑制を評価した試験では、本剤の用量依存的に生存率が上昇し、破傷風毒素に対する致死抑制効果が認められた。

本剤のカニクイザルにおける抗破傷風トキソイド抗体の誘導を評価した試験では、接種回数に応じて、抗破傷風トキソイド抗体価の上昇が確認された。また、本剤中に含まれる IPV 抗原の用量の違いは、抗破傷風トキソイド抗体価の上昇に影響を及ぼさなかった。

本剤のラットにおけるポリオウイルスに対する中和抗体の誘導を評価した試験では、1～3 型弱毒ポリオウイルス（セービン株）に対する中和抗体価の上昇が本剤の用量依存的に認められた。

本剤のカニクイザルにおけるポリオウイルスに対する中和抗体の誘導を評価した試験では、DPT 成分の含量は現行 DPT ワクチンと同量で、IPV1 型、2 型、3 型の D 抗原量の比は一定としたまま、IPV 抗原量を 1/1 量（1 型、2 型、3 型それぞれ 3 : 100 : 100 DU/0.5 mL）、1/2 量（1 型、2 型、3 型それぞれ 1.5 : 50 : 50 DU/0.5 mL）、1/4 量（1 型、2 型、3 型それぞれ 0.75 : 25 : 25 DU/0.5 mL）とした 3 種類の本剤（以下、それぞれ 1/1 量を H 剤、1/2 量を M 剤、1/4 量を L 剤）を用いて評価した。接種回数に応じて 1～3 型の弱毒ポリオウイルス（セービン株）及び 1～3 型の強毒ポリオウイルス（Mahoney 株、MEF-1 株及び Saukett 株）に対する中和抗体価の上昇が確認された。H 剤及び M 剤によって誘導された中和抗体価の平均値は同程度であったが、L 剤によって誘導された中和抗体価の平均値は、H 剤及び M 剤によって誘導された中和抗体価に比べて低い値であった。

② 安全性薬理試験 (20 年 月～20 年 月)

安全性薬理試験には被験物質として H 剤を用い、中枢神経系及び心血管・呼吸系に対する影響を検討した。いずれの試験も GLP に準拠して行った。本剤は臨床では小児に 0.5 mL/dose 接

種され、この接種量は本剤が適用される最小月齢である3箇月齢の小児の標準的な体重(約6 kg)を基に換算すると0.083 mL/kgに相当する。中枢神経系への影響及び心血管・呼吸系への影響のいずれの試験でも1 mL/kg(予定臨床用量の約12倍量)まで投与した。中枢神経系への影響についてラットの一般症状及び行動を評価した結果、中枢神経系への影響はみられなかった。心血管・呼吸系への影響は無麻酔下のカニクイザルにより検討し、血圧、呼吸数、心拍数、心電図及び血液ガスに対する影響はみられなかった。

③ 毒性試験(20 年 月～20 年 月)

本剤の安全性を評価するために単回投与毒性試験、反復投与毒性試験(4週間間歇反復投与)及び局所刺激性試験(いずれもGLP適合)を実施した。

(i) 単回投与毒性

ラットへのH剤の皮下投与による概略の致死量は10 mL/kg(予定臨床用量の約120倍量)超であった。剖検で雌雄ともに投与部位に赤色巣及び白色結節がみられたが、一般状態及び体重に異常はみられなかった。

カニクイザルへのH剤の皮下投与による概略の致死量は5 mL/kg(予定臨床用量の約60倍量)超であった。一般状態では雌雄ともに投与部位に軽度の腫脹がみられ、剖検では白色結節がみられた。血液学的検査では雌で白血球数、リンパ球数及び比率、大型非染色細胞数及び比率の増加がみられた。体重、摂餌量及び尿検査に異常はみられなかった。

(ii) 反復投与毒性

ラットにH剤の0.5及び1 mL/kg(予定臨床用量の約6及び12倍量)を1週間間隔で5回皮下投与した。剖検で雌雄ともに投与部位の白色結節あるいは赤色巣がみられ、病理組織学的には、単核細胞浸潤、細胞残渣、出血及び肉芽腫がみられた。血液学的検査では、雌で好酸球数、好酸球比率、単球数あるいは単球比率の高値がみられた。血液生化学的検査では、雌雄ともにA/G比及びアルブミン比率の低値、雌でβ-グロブリン比率あるいはγ-グロブリン比率の高値がみられた。これらの変化は、投与局所反応及び投与局所反応に起因する変化あるいは本剤に対する免疫反応と考えられ、いずれもワクチン投与で予測される変化であることより、無毒性量は1 mL/kgと判断した。

カニクイザルにH剤の0.5及び1 mL/kg(予定臨床用量の約6及び12倍量)を1週間間隔で5回皮下投与した。雌雄ともに一般状態観察で投与部位に腫脹、赤色化、糜爛あるいは痂皮がみられ、剖検で白色結節あるいは赤色巣、病理組織学的検査で炎症性細胞浸潤、被験物質様物の残存、肉芽腫などがみられた。血液学的検査では、雄で白血球数及びリンパ球数の高値がみられ、器官重量では雌に脾臓重量の増加がみられ、病理組織学的検査では雌雄で脾臓の胚中心の腫大がみられた。これらの変化は、投与局所反応及び投与局所反応に起因する変化あるいは本剤に対する免疫反応と考えられ、いずれもワクチン投与で予測される変化であることより、無毒性量は1 mL/kgと判断した。

(iii) 局所刺激性

ウサギにH剤の0.5 mL/site(臨床での1回投与容量)を単回筋肉内投与し、投与部位の変化

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

を剖検及び病理組織学的検査により評価した。また、比較対照物質としてヒトにおいて長期間にわたり豊富な使用実績を有する DPT ワクチンを用いた。その結果、本剤の刺激性及び変化の回復性は DPT ワクチンと同等であった。

ウサギに M 剤の 0.5 mL/site（臨床での 1 回投与容量）を 3 週間間隔で 4 回皮下投与し、投与部位の変化を剖検及び病理組織学的検査により評価した。また、筋肉内投与の試験と同様に比較対照物質として DPT ワクチンを用いた。その結果、本剤の刺激性及び変化の回復性は DPT ワクチンと同等であった。

3) 臨床試験

① 臨床薬理試験（治験実施計画書番号：332P1、2007年■月～■月）

健康成人男性志願者を対象とし、DPT ワクチンを対照薬として、H 剤 1 回接種後の有効性及び安全性を検討することを目的とした二重盲検ランダム化並行群間比較試験を実施した。20 名（H 剤群 10 名、対照薬（DPT ワクチン）群 10 名）に治験薬を接種した結果、H 剤は弱毒・強毒ポリオウイルスに対する免疫原性を有し、DPT 成分に対しては DPT ワクチンと同様の免疫原性を有することが確認された。また、両群とも接種 30 分以内にアナフィラキシー反応などの症状及び重篤な副反応は認められなかった。

② 探索的試験（治験実施計画書番号：332P2、20■年■月～20■年■月）

健康小児を対象とし、DPT ワクチン及び OPV を対照薬として、H 剤の有効性及び安全性を検討することを目的としたランダム化並行群間比較試験を実施した。用法・用量は、治験薬（H 剤又は対照薬（DPT ワクチン））を 1 回 0.5 mL ずつ、いずれも 4 週間（3～8 週間）の間隔をあけて 3 回、皮下接種（初回免疫）し、更に初回免疫終了後、12 箇月後（6～18 箇月）の間隔をあけて 1 回、皮下接種（追加免疫）するとした。85 名（H 剤群 42 名、対照群 43 名）に治験薬を接種した結果、H 剤は、OPV と同様に、弱毒・強毒ポリオウイルスに対して免疫原性を有し、DPT 成分に対しても DPT ワクチンと同様の免疫原性を有することが示唆された。また、安全性に関して、接種 30 分以内にアナフィラキシー反応などの症状及び重篤な副反応は認められず、小児に対する臨床上的忍容性が示唆された。

③ 用量設定試験（治験実施計画書番号：332P2b、20■年■月～20■年■月）

健康小児を対象とし、H 剤、M 剤、L 剤の 3 剤を用いて、KD-332 の免疫原性、安全性及び sIPV 抗原量を検討することを目的とした多施設共同二重盲検ランダム化並行群間比較試験を実施した。

追加免疫後の DPT 成分及び弱毒・強毒ポリオウイルス 1 型、2 型、3 型に対する抗体陽性率は、H 剤群、M 剤群及び L 剤群いずれの群においても 100%であった。追加免疫後の DPT 成分に対する幾何平均抗体価は、H 剤群、M 剤群及び L 剤群で差はなかった。弱毒ポリオウイルス 1 型に対する平均抗体価（log2）は、M 剤群が最高値を示し、H 剤群が最低値を示した。弱毒ポリオウイルス 2 型、3 型に対する平均抗体価（log2）は、M 剤群が最高値を示し、L 剤群が最低値を示した。以上の免疫原性の成績から、M 剤又は H 剤が推奨用量と考えられた。安全性成績において、いずれの群でも接種 30 分以内にアナフィラキシー反応などの症状及び重篤な副反応は認められなかったものの、副反応と判断された発熱、注射部位紅斑及び注射部位硬結の発生割合が、M 剤群及び L 剤群と比較して、H 剤群で高かったことより、M 剤を推奨用量として選択した。

④ 検証的試験（治験実施計画書番号：332P3、20■年■月～20■年■月）

KD-332 の sIPV 抗原量として 1 回接種量（0.5 mL）あたり、1 型を 1.5 DU、2 型を 50 DU、3 型を 50 DU 含む M 剤を選択し、健康小児を対象とし、DPT ワクチン及び OPV を対照薬として、M 剤を 3 回接種した後の弱毒ポリオウイルス 1 型、2 型、3 型に対するそれぞれの抗体陽性率が

許容下限値 90%を下回らないこと及び M 剤を 3 回接種した後の DPT 成分に対するそれぞれの抗体陽性率が DPT ワクチンに劣らないことを検証目的とした多施設共同二重盲検ランダム化並行群間比較試験を実施した。

初回免疫（3 回皮下接種）後の M 剤群の弱毒ポリオウイルス 1 型、2 型、3 型に対する抗体陽性率（両側 95%信頼区間）は、全て 100.0%（98.3%-100.0%）となり、いずれも 95%信頼区間の下限値が許容限界値 90%を上回った。また、二項検定の結果、帰無仮説（抗体陽性率が 90%以下であること）が棄却された（ $p<0.001$ ）ことから、本剤の 3 回目皮下接種後の弱毒ポリオウイルス 1 型、2 型、3 型に対する抗体陽性率が 90%を超えることが検証された。

初回免疫（3 回皮下接種）後の百日せき PT に対する抗体陽性率（両側 95%信頼区間）は、M 剤群及び対照薬群でそれぞれ、98.6%（96.0%-99.7%）、99.2%（95.4%-100.0%）であり、百日せき FHA に対する初回免疫（3 回皮下接種）後の抗体陽性率は、それぞれ 99.1%（96.7%-99.9%）、100.0%であった。ジフテリア毒素、破傷風トキソイドに対する初回免疫（3 回皮下接種）後の抗体陽性率は、M 剤群、対照薬群ともに、100.0%であった。M 剤群での DPT 成分に対する初回免疫（3 回皮下接種）後のそれぞれの抗体陽性率が、対照薬群に対して臨床的に許容される最大差 10%以上劣っていないことが、Farrington-Manning の方法により検証された。

また、両群とも接種 30 分以内にアナフィラキシー反応などの症状は認められなかった。重篤な副反応は、M 剤群で発生した痙攣と対照薬群で発生した急性肺炎のそれぞれ 1 名 1 件であり、いずれも回復した。その他の M 剤接種後にみられた副反応は、DPT ワクチンと同様の事象であり、臨床上留意すべき副反応の発生はなかった。

(3) 特徴及び有用性

本剤は、承認されている DPT ワクチンの原液に、Vero 細胞（アフリカミドリザル腎臓由来の株化細胞）で培養した弱毒ポリオウイルス（セービン株）1 型、2 型、3 型をそれぞれ精製し不活化したものを混合した、沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（セービン株）混合ワクチンである。

本剤の特徴及び有用性を以下に示す。

1) 本剤は日本初の不活化ポリオウイルスを含むワクチンであり、VAPP 発生のリスクがない。また、VDPV によるポリオ流行のリスクがない。

- ① 本剤は日本初の不活化ポリオウイルスを含むワクチンである。
- ② 本剤は不活化ポリオウイルスを含むワクチンであるため VAPP 発生のリスクがなく、また、OPV 接種により腸管内で変異・増殖したウイルスが糞便中に排出されることに起因するポリオ流行のリスク、医療関係者や被接種者の保護者等のリスクも低減でき、日本におけるポリオ根絶に寄与できる製剤である。

2) 本剤は日本初の 4 種混合ワクチンであり、本剤を接種することで、百日せき、ジフテリア、破傷風及びポリオの予防が期待できる。

- ① 本剤は、日本初の百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ 4 種混合ワクチンである。
- ② 本剤を 3 回及び追加接種することで、百日せき PT 及び FHA に対する抗体、ジフテリア毒素に対する中和抗体、破傷風トキソイドに対する抗体、ポリオウイルス 1 型、2 型及び 3 型に対する中和抗体が同時に獲得でき、百日せき、ジフテリア、破傷風、ポリオの予防が期待できる。

3) 本剤の使用により、ワクチン接種の回数が減少し、乳幼児、保護者等、医療関係者の負担が軽減でき、日本の予防接種政策への寄与が期待できる。

- ① 従来、生後 3 箇月以上の乳幼児が百日せき、ジフテリア、破傷風、ポリオに対する免疫を獲得するために、DPT ワクチンの皮下接種 4 回、OPV の経口接種 2 回を受けなければならなかったところを、本剤の皮下接種 4 回のみで百日せき、ジフテリア、破傷風及びポリオに対する免疫を同時に獲得できる。そのため、乳幼児、保護者等及び医療関係者のワクチン接種に伴う負担が軽減できる。
- ② 多くのワクチンの接種時期が重なる乳幼児に対する日本の予防接種政策に寄与し得る製剤である。

4) 本剤は弱毒ポリオウイルスを原料とした世界初の sIPV を含んだワクチンであり、強毒ポリオウイルス封じ込めの観点からも世界的なポリオ根絶計画への寄与が期待できる。

- ① 本剤は、強毒ポリオウイルスを使用せず、弱毒ポリオウイルスを原料として製造した世界初の sIPV を含んだワクチンである。
- ② 本剤は弱毒ポリオウイルスを原料としているため、強毒ポリオウイルスを使用する場合と比較してバイオセキュリティ及びバイオセーフティ上のリスクが低く、強毒ポリオウイルスの封じ込めの観点から、世界的なポリオ根絶計画に合致した製剤である。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

(4) 参考文献

No.	文献	添付箇所
1	木村三生夫, 平山宗宏, 堺春美. 百日咳, ジフテリア, 破傷風. 木村三生夫, 平山宗宏, 堺春美, 編. 予防接種の手びき. 第13版, 東京: 株式会社近代出版; 2011.p.144-64.	—
2	佐藤勇治, 佐藤博子. 百日せきワクチン. 国立予防衛生研究所学友会, 編. ワクチンハンドブック. 東京: 丸善株式会社; 1994.p.59-70.	—
3	多田有希, 岡部信彦. IDWR. 感染症の話 百日咳. 2003 年第 36 週号. Available at: http://idsc.nih.go.jp/idwr/kansen/k03/k03_36.html . Accessed March 30, 2011.	—
4	百日咳 2005~2007. IASR. 2008 Mar;29(3):65-6. Available at: http://idsc.nih.go.jp/iasr/29/337/tpc337-j.html . Accessed March 30, 2011.	—
5	佐藤博子, 高橋元秀. ジフテリアトキソイド. 国立予防衛生研究所学友会, 編. ワクチンハンドブック. 東京: 丸善株式会社; 1994.p.71-80.	—
6	高橋元秀, 小宮貴子, 岩城正昭. IDWR. 感染症の話 ジフテリア. 2002 年第 14 週号. Available at: http://idsc.nih.go.jp/idwr/kansen/k02_g1/k02_14/k02_14.html . Accessed November 11, 2011.	—
7	財団法人予防接種リサーチセンター予防接種ガイドライン等検討委員会. 予防接種と子どもの健康. 2007 年 3 月改訂版. 東京: 財団法人予防接種リサーチセンター; 2007.	—
8	佐藤博子, 高橋元秀. 破傷風トキソイド. 国立予防衛生研究所学友会, 編. ワクチンハンドブック. 東京: 丸善株式会社; 1994.p.81-90.	—
9	福田靖, 岩城正昭, 高橋元秀. IDWR. 感染症の話 破傷風. 2002 年第 15 週号. Available at: http://idsc.nih.go.jp/idwr/kansen/k02_g1/k02_15/k02_15.html . Accessed November 11, 2011.	—
10	ポリオウイルス感染症. 米國小児科学会, 編, 岡部信彦, 監修. 最新感染症ガイド R-book 2009 28th Edition 翻訳日本版. 東京: 株式会社日本小児医事出版社; 2011.p.541-5.	—
11	谷口孝喜. エンテロウイルスとレオウイルス. 福井次矢, 黒川清, 監修. ハリソン内科学. 第 2 版, 東京: 株式会社メディカル・サイエンス・インターナショナル; 2006.p.1193-8.	—
12	国立感染症研究所. ポリオワクチンに関するファクトシート. 平成 22 年 7 月 7 日版. Available at: http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000000bx23-att/2r98520000000bybl.pdf .	—
13	Global Polio Eradication Initiative. Polio this week - As of Wednesday 12 October 2011. Available at: http://www.polioeradication.org/Dataandmonitoring/Poliothisweek.aspx . Accessed October 18, 2011.	5.4-1
14	木村三生夫, 平山宗宏, 堺春美. ポリオ. 木村三生夫, 平山宗宏, 堺春美, 編. 予防接種の手びき. 第 13 版, 東京: 株式会社近代出版; 2011.p.199-211.	—

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

No.	文献	添付箇所
15	財団法人日本ポリオ研究所. 経口生ポリオワクチン（セービン）Ⅰ・Ⅱ・Ⅲ型混合 添付文書. 第6版, 2009年9月改訂.	—
16	Hao L, Toyokawa S, Kobayashi Y. Poisson-model analysis of the risk of vaccine-associated paralytic poliomyelitis in Japan between 1971 and 2000. Jpn J Infect Dis. 2008;61:100–3.	5.4-2
17	厚生科学審議会感染症分科会感染症部会 第7回 ポリオおよび麻しんの予防接種に関する検討小委員会. 今後のポリオおよび麻しんの予防接種に関する提言. 平成15年3月28日. Available at: http://www.wam.go.jp/wamappl/bb11GS20.nsf/0/49256fe9001b533f49256d74001b08c2/\$FILE/sankou2-1_11.pdf .	—
18	社団法人日本小児科学会. 要望書 不活化ポリオワクチン（IPV）早期導入に関する要望. 平成22年8月23日. Available at: http://www.jpeds.or.jp/saisin/saisin_100823.html . Accessed October 18, 2011.	—
19	日本医師会. ポリオワクチン禍 日医 不活化ワクチンの導入等を強く要望へ. 日医ニュース 第932号（平成12年7月5日）. Available at: http://www.med.or.jp/nichinews/n120705f.html . Accessed October 18, 2011.	—
20	ポリオの会. ポリオ不活化ワクチンへの早急な切り替えに関する要望書. Available at: http://www5b.biglobe.ne.jp/polio/2011polio.pdf . Accessed July 19, 2011.	—
21	厚生労働省. 予防接種対策に関する情報. Available at: http://www.mhlw.go.jp/topics/bcg/other/5.html . Accessed November 8, 2011.	—

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6 外国における使用状況等に関する資料

外国において、本剤の製造、販売実績はない。

1.7 同種同効品一覽表

1.7 同種同効品一覧表

1.7 同種同効品一覧表

国内で承認を持つ沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（セービン株）混合ワクチンはないため、類薬として「沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン（販売名：DPT “化血研” シリンジ）」及び「経口生ポリオワクチン（販売名：経口生ポリオワクチン（セービン）Ⅰ・Ⅱ・Ⅲ型混合）」の2剤を記載した。

本剤と対比して、本剤、類薬の順に一覧表を表 1.7-1～表 1.7-3 に示した。

- (1) 沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン（販売名：DPT “化血研” シリンジ）
- (2) 経口生ポリオワクチン（販売名：経口生ポリオワクチン（セービン）Ⅰ・Ⅱ・Ⅲ型混合）

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧表

一般的名称	沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（セービン株）混合ワクチン
販 売 名	クアトロバック [®] 皮下注シリンジ
会 社 名	一般財団法人化学及血清療法研究所
承認年月日	－
規 制 区 分	生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品
化学構造式	－
剤型・含量	注射剤 0.5 mL 有効成分として、百日せき菌防御抗原を 4 単位以上、ジフテリアトキソイドを 16.7 Lf 以下、破傷風トキソイドを 6.7 Lf 以下、不活化ポリオウイルス 1 型（Sabin 株）を 1.5 DU、不活化ポリオウイルス 2 型（Sabin 株）を 50 DU、不活化ポリオウイルス 3 型（Sabin 株）を 50 DU 含有する。
効能・効果	百日せき、ジフテリア、破傷風及び急性灰白髄炎の予防
用法・用量	初回免疫：小児に通常、1 回 0.5 mL ずつを 3 回、いずれも 3 週間以上の間隔で皮下に注射する。 追加免疫：小児に通常、初回免疫後 6 か月以上の間隔をおいて、0.5 mL を 1 回皮下に注射する。
使用上の注意	【接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）】 被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。 (1) 明らかな発熱を呈している者 (2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者 (3) 本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者 (4) 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者 用法・用量に関連する接種上の注意 (1) 接種対象者・接種時期 本剤の接種は、生後 3 か月から 90 か月までの間にある者に行うが、沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチンと同様に、初回免疫については、標準として生後 3 か月から 12 か月までの者に 3～8 週間の間隔で、追加免疫については、標準として初回免疫終了後 12 か月から 18 か月を経過した者に接種する。 なお、被接種者が保育所、幼稚園等の集団生活に入る場合には、その前に接種を完了することが望ましい。

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（セービン株）混合ワクチン
販 売 名	クアトロバック®皮下注シリンジ
	(2) 他のワクチン製剤との接種間隔 生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27 日以上、また、他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6 日以上間隔を置いて本剤を接種すること。 ただし、医師が必要と認めた場合には、同時に接種することができる（なお、本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない。）。 【接種上の注意】 1. 接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者） 被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。 (1) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者 (2) 予防接種で接種後 2 日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者 (3) 過去にけいれんの既往のある者 (4) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者 (5) 本剤の成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者 2. 重要な基本的注意 (1) 本剤は、「予防接種実施規則」及び「定期の予防接種実施要領」に準拠して使用すること。 (2) 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。 (3) 被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、けいれん等の異常な症状を呈した場合には速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。 3. 副反応 本剤の臨床試験において、生後 3 か月以上 90 か月未満の小児 259 例中 235 例 (90.7%) に副反応が認められた。その主なものは注射部位紅斑 (69.1%)、注射部位硬結 (52.1%)、発熱 (46.7%)、注射部位腫脹 (30.9%)、気分変化 (28.6%)、下痢 (25.5%)、鼻漏 (13.5%)、咳嗽 (12.7%)、発疹 (11.2%)、

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（セービン株）混合ワクチン																														
販 売 名	クアトロバック®皮下注シリンジ																														
	食欲減退（10.0%）、咽頭紅斑（8.9%）、嘔吐（7.3%）であり、これらの副反応のほとんどは接種3日後までにみられた(承認時)。 (1) 重大な副反応 1) ショック、アナフィラキシー様症状（0.1%未満^{注1)}：ショック、アナフィラキシー様症状（蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等）があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。 2) 血小板減少性紫斑病（0.1%未満^{注1)}：血小板減少性紫斑病があらわれることがある。通常、接種後数日から3週ごろに紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等があらわれる。本症が疑われる場合には、血液検査等を実施し、適切な処置を行うこと。 3) 脳症（頻度不明^{注1)}：脳症があらわれることがある。接種後、発熱、四肢麻痺、けいれん、意識障害等の症状があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。 4) けいれん（0.4%^{注2)}：けいれんがあらわれることがある。通常、接種直後から数日ごろまでにけいれん症状があらわれる。本症が疑われる場合には、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。 (2) その他の副反応 <table border="1"> <tr> <th></th><th>5%以上^{注2)}</th><th>1～5%未満^{注2)}</th><th>1%未満^{注2)}</th></tr> <tr> <td>局所反応^{注3)} (注射部位)</td><td>紅斑、硬結、腫脹</td><td>内出血、熱感</td><td>そう痒感、疼痛、発疹、小水疱</td></tr> <tr> <td>皮膚</td><td>発疹</td><td>湿疹、紅斑、そう痒症</td><td>蕁麻疹</td></tr> <tr> <td>精神神経系</td><td>気分変化</td><td></td><td>傾眠</td></tr> <tr> <td>呼吸器</td><td>鼻漏、咳嗽、咽頭紅斑</td><td>鼻閉、痰、喘鳴、くしゃみ</td><td>発声障害</td></tr> <tr> <td>消化器</td><td>下痢、食欲減退、嘔吐</td><td>胃腸音異常</td><td>悪心</td></tr> <tr> <td>その他</td><td>発熱</td><td>鼓膜充血</td><td>無力症</td></tr> </table> ^{注1)} 沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチンにおける発現頻度。 ^{注2)} 承認時の国内臨床試験成績（259例における発現頻度）に基づく。 ^{注3)} 本剤はアルミニウムを含む沈降ワクチンであるので、小さい硬結が1か月ぐらい残存することがある。 2回以上の被接種者には、ときに著しい局所反応を呈することがあるが、通常、数日中に消失する。				5%以上 ^{注2)}	1～5%未満 ^{注2)}	1%未満 ^{注2)}	局所反応 ^{注3)} (注射部位)	紅斑、硬結、腫脹	内出血、熱感	そう痒感、疼痛、発疹、小水疱	皮膚	発疹	湿疹、紅斑、そう痒症	蕁麻疹	精神神経系	気分変化		傾眠	呼吸器	鼻漏、咳嗽、咽頭紅斑	鼻閉、痰、喘鳴、くしゃみ	発声障害	消化器	下痢、食欲減退、嘔吐	胃腸音異常	悪心	その他	発熱	鼓膜充血	無力症
	5%以上 ^{注2)}	1～5%未満 ^{注2)}	1%未満 ^{注2)}																												
局所反応 ^{注3)} (注射部位)	紅斑、硬結、腫脹	内出血、熱感	そう痒感、疼痛、発疹、小水疱																												
皮膚	発疹	湿疹、紅斑、そう痒症	蕁麻疹																												
精神神経系	気分変化		傾眠																												
呼吸器	鼻漏、咳嗽、咽頭紅斑	鼻閉、痰、喘鳴、くしゃみ	発声障害																												
消化器	下痢、食欲減退、嘔吐	胃腸音異常	悪心																												
その他	発熱	鼓膜充血	無力症																												

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（セービン株）混合ワクチン
販 売 名	クアトロバック®皮下注シリンジ
	4. 接種時の注意 (1) 接種用器具 1) 【クアトロバック®皮下注シリンジの使用方法】に従い接種準備を行うこと。 2) 注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り換えなければならない（開封後の使用は1回限りとし、シリンジの再滅菌・再使用はしないこと）。 (2) 接種時 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。 (3) 接種部位 接種部位は、通常、上腕伸側とし、アルコールで消毒する。 なお、同一接種部位に反復して接種することは避けること。 5. その他の注意 類薬（不活化ポリオワクチン（ソークワクチン））において、因果関係は明確ではないが、ギラン・バレー症候群、急性散在性脳脊髄炎の海外報告がある。なお、本剤の臨床試験における報告はない。
添付文書 作成年月	—

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-2 同種同効品一覧表

一般の名称	沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン
販 売 名	DPT “化血研” シリンジ
会 社 名	一般財団法人化学及血清療法研究所
承認年月日	2002 年 3 月 15 日
規 制 区 分	生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品
化学構造式	—
剤型・含量	注射剤 0.5 mL 有効成分として、百日せき菌防御抗原を 4 単位以上、ジフテリアトキソイドを 16.7 Lf 以下、破傷風トキソイドを 6.7 Lf 以下含有する。
効能・効果	本剤は、百日せき、ジフテリア及び破傷風の予防に使用する。
用法・用量	初回免疫：通常、1 回 0.5 mL ずつを 3 回、いずれも 3～8 週間の間隔で皮下に注射する。 追加免疫：通常、初回免疫後 6 箇月以上の間隔をおいて、（標準として初回免疫終了後 12 箇月から 18 箇月までの間に）0.5 mL を 1 回皮下に注射する。
使用上の注意	【接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）】 被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。 (1) 明らかな発熱を呈している者 (2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者 (3) 本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者 (4) 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者 用法・用量に関連する接種上の注意 (1) 一般的注意 予防接種法に基づく、ジフテリア、百日せき及び破傷風の第 1 期の予防接種は、本剤により同時に行うことを原則とする。 (2) 接種対象者・接種時期 本剤の接種は、生後 3 月から 90 月までの間にある者に行うが、初回免疫については、標準として生後 3 月から 12 月までの者に、追加免疫については、標準として初回免疫終了後 12 箇月から 18 箇月を経過した者に接種すること。 なお、被接種者が保育所、幼稚園等の集団生活に入る場合には、その前に接種を完了することが望ましい。 (3) 他のワクチン製剤との接種間隔

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン
販 売 名	DPT “化血研” シリンジ
	生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27 日以上、また、他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6 日以上間隔を置いて本剤を接種すること。 【接種上の注意】 1. 接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者） 被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。 (1) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者 (2) 予防接種で接種後 2 日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者 (3) 過去にけいれんの既往のある者 (4) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者 (5) 本剤の成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者 2. 重要な基本的注意 (1) 本剤は、「予防接種実施規則」及び「定期の予防接種実施要領」に準拠して使用すること。 (2) 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。 (3) 本剤は添加物としてチメロサル（水銀化合物）を含有している。チメロサル含有製剤の投与（接種）により、過敏症（発熱、発疹、蕁麻疹、紅斑、そう痒等）があらわれたとの報告があるので、問診を十分に行い、接種後は観察を十分に行うこと。 (4) 被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、けいれん等の異常な症状を呈した場合には速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。 3. 副反応（まれに：0.1%未満、ときに：0.1～5%未満、副詞なし：5%以上又は頻度不明） (1) 重大な副反応 1) ショック、アナフィラキシー様症状：まれにショック、アナフィラキシー様症状（蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等）があらわれることがあるの

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン
販 売 名	DPT “化血研” シリンジ
	で、接種後は観察を十分に行うこと。 2) 急性血小板減少性紫斑病：まれに（1000 万人接種あたり 1 人程度）急性血小板減少性紫斑病があらわれることがある。通常、接種後数日から 3 週ごろに紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等があらわれる。本症が疑われる場合には、血液検査等の観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。 3) 脳症：脳症があらわれることがある。接種後、発熱、四肢麻痺、けいれん、意識障害等の症状があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI 等で診断し、適切な処置を行うこと。 4) けいれん：けいれんがあらわれることがある。通常、接種直後から数日ごろまでにけいれん症状があらわれる。本症が疑われる場合には、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。 (2) その他の副反応 1) 過敏症：まれに接種直後から数日中に発疹、蕁麻疹、紅斑（多形紅斑を含む）、そう痒等があらわれることがある。 2) 全身症状：発熱、不機嫌等を認めることがあるが、いずれも一過性で 2～3 日中に消失する。 3) 局所症状：発赤、腫脹、水疱、疼痛、硬結等を認めることがあるが、いずれも一過性で 2～3 日中に消失する。ときに接種後数日を経過してから発赤、腫脹を認めることもある。 また、本剤はアルミニウムを含む沈降ワクチンであるので、小さい硬結が 1 カ月ぐらい残存することがある。 2 回以上の被接種者には、ときに著しい局所反応を呈することがあるが、通常、数日中に消失する。 4. 接種時の注意 (1) 接種用器具 1) 【DPT “化血研” シリンジの使用方法】に従い接種準備を行うこと。 2) 注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り換えなければならない（開封後の使用は 1 回限りとし、シリンジの再滅菌・再使用はしないこと）。 (2) 接種時 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。 (3) 接種部位 接種部位は、通常、上腕伸側とし、アルコールで消毒する。 なお、同一接種部位に反復して接種することは避けること。
添付文書 作成年月	2010 年 4 月

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-3 同種同効品一覧表

一般的名称	経口生ポリオワクチン
販 売 名	経口生ポリオワクチン（セービン）Ⅰ・Ⅱ・Ⅲ型混合
会 社 名	一般財団法人日本ポリオ研究所
承認年月日	1986 年 3 月 31 日
規 制 区 分	生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品
化学構造式	—
剤型・含量	液剤 1 人分 0.05 mL 有効成分として、Ⅰ型（LSc, 2ab 株）を $10^{5.5} \sim 10^{6.5} \text{CCID}_{50}$ 、Ⅱ型（P712, Ch, 2ab 株） $10^{4.5} \sim 10^{5.5} \text{CCID}_{50}$ 、Ⅲ型（Leon, 12a1b 株） $10^{5.0} \sim 10^{6.0} \text{CCID}_{50}$ を含む。
効能・効果	本剤は、急性灰白随炎の予防に使用する。
用法・用量	本剤は、6 週間以上の間隔において 2 回経口接種し、接種量は毎回 0.05 mL とする。
使用上の注意	【接種不適当者】（予防接種を受けることが適当でない者） 被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。 (1) 明らかな発熱を呈している者 (2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者 (3) 本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者 (4) 免疫機能に異常がある疾患を有する者及び免疫抑制をきたす治療を受けている者 (5) 重度の下痢症患者 (6) 妊娠していることが明らかな者 (7) 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者 【用法及び用量に関連する接種上の注意】 1. 接種対象者・接種時期 定期接種の接種対象年齢は生後 3 月から 90 月に至るまでの間であるが、生後 3 月から 18 月までの間に 2 回の接種を完了することが望ましい。 2. 任意接種 定期接種もれ者や成人に接種する場合も、接種量は 0.05 mL である。 3. 他のワクチン製剤との接種間隔 他の生ワクチン（乾燥弱毒生麻疹風疹ワクチン（MR）、麻疹ワクチン、風疹ワクチン、おたふくかぜワクチン、水痘ワクチン、BCG ワクチン、黄熱ワクチン等）の接種を受けた者は、通常、27 日以上、ま

一般的名称	経口生ポリオワクチン							
販 売 名	経口生ポリオワクチン（セービン）Ⅰ・Ⅱ・Ⅲ型混合							
	た他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6 日以上の間隔を置いて本剤を接種すること。 【接種上の注意】 1. 接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者） 被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、説明に基づく同意を確実に得た上で、注意して接種すること。 (1) 心臓疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者 (2) 予防接種で接種後 2 日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者 (3) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全の者がいる者 (4) 過去にけいれんの既往のある者 (5) 本剤の成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者 2. 重要な基本的注意 (1) 本剤は、「予防接種実施規則」及び「定期の予防接種実施要領」に準拠して使用すること。 (2) 接種医療機関及び接種施設において、問診、検温、視診、聴診等の診察を接種前に行い、予防接種を受けることが適切でない者又は予防接種の判断を行うに際して注意を要する者に該当するか否かを調べること。 【相互作用】 併用禁忌（併用しないこと） <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td> 副腎皮質ステロイド剤 プレドニゾロン等 免疫抑制剤 シクロスポリン サンディミュン タクロリムス プログラフ アザチオプリン イムラン 等 </td><td> 本生ワクチンの接種により、右記機序でポリオ様症状があらわれるおそれがあるので接種しないこと。 </td><td> 免疫機能抑制下で本剤を接種すると、ワクチンウイルスの感染を増強あるいは持続させる可能性がある。 免疫抑制的な作用をもつ薬剤の投与を受けている者、特に長期あるいは大量投与を受けている者、又は投与中止後 6 か月以内の者。 </td></tr> </tbody> </table>		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	副腎皮質ステロイド剤 プレドニゾロン等 免疫抑制剤 シクロスポリン サンディミュン タクロリムス プログラフ アザチオプリン イムラン 等	本生ワクチンの接種により、右記機序でポリオ様症状があらわれるおそれがあるので接種しないこと。	免疫機能抑制下で本剤を接種すると、ワクチンウイルスの感染を増強あるいは持続させる可能性がある。 免疫抑制的な作用をもつ薬剤の投与を受けている者、特に長期あるいは大量投与を受けている者、又は投与中止後 6 か月以内の者。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子						
副腎皮質ステロイド剤 プレドニゾロン等 免疫抑制剤 シクロスポリン サンディミュン タクロリムス プログラフ アザチオプリン イムラン 等	本生ワクチンの接種により、右記機序でポリオ様症状があらわれるおそれがあるので接種しないこと。	免疫機能抑制下で本剤を接種すると、ワクチンウイルスの感染を増強あるいは持続させる可能性がある。 免疫抑制的な作用をもつ薬剤の投与を受けている者、特に長期あるいは大量投与を受けている者、又は投与中止後 6 か月以内の者。						

一般的名称	経口生ポリオワクチン
販 売 名	経口生ポリオワクチン（セービン）Ⅰ・Ⅱ・Ⅲ型混合
	【副反応】 1. 重大な副反応 ワクチン接種後に極めてまれに弛緩性麻痺例の認められることが報告されている。しかし、これがワクチンだけの原因によると確定することは難しい。 わが国での経口生ポリオワクチン被接種者に対するワクチン関連麻痺例の出現頻度は1981～2006年の間に、免疫異常のない被接種者から麻痺患者が出た割合は約486万回接種当たり1人、接触者の場合は約789万回接種当たり1人である。 2. その他の副反応 (1) 下痢：接種後2日までに1回目では約4.9%、2回目では約4.1%の下痢がみられるとの報告がある（「健康状況調査報告」）。 (2) 発熱：接種後の37.5℃以上38.5℃未満の発熱は、接種後1～3日目に発現のピークがあり、接種後3日までに1回目では約1.7%、2回目では約2.0%の発現率であるとの報告がある（「健康状況調査報告」）。 (3) 嘔吐：接種後2日までに1回目では約1.3%、2回目では約1.0%に嘔吐がみられるとの報告がある（「健康状況調査報告」）。 【高齢者への接種】 本剤をポリオ中和抗体のない高齢者に組織的に接種した経験はない。 【妊婦、産婦、授乳婦等への接種】 妊娠していることが明らかな者には接種してはならない。 産婦、授乳婦に限って組織的に接種した経験はないが、本剤の本質として、ワクチン接種した乳児から接触者にワクチンウイルスが高率に感染することから考慮しても、必要があれば本ワクチンを接種することができる。 【接種時の注意】 (1) 本剤は経口接種だけに限り、絶対に注射してはならない。 (2) 接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたディスポーザブル品を用いる。 (3) 本剤は、室温で融解後よく振って十分混和させた後、瓶の栓及びその周囲をアルコールで消毒し、栓を取り外し、ワクチンを直接瓶から1人分ずつ滅菌済みの経口接種器具に取り、口腔内に注入して服用させること。 (4) 接種直後に、ワクチンの大半を吐き出した場合は、改めて0.05 mL服用させること。 (5) 下痢患者には治癒してから接種すること。

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	経口生ポリオワクチン
販 売 名	経口生ポリオワクチン（セービン）Ⅰ・Ⅱ・Ⅲ型混合
	(6) 本剤の接種後およそ1か月間は、抜歯、扁桃摘出、ヘルニアの手術等で緊急性のない場合は、原則として避けることが望ましい。 (7) 被接種者またはその保護者に、接種当日は過激な運動を避け、接種後の健康監視に留意し、発熱、風邪症状の後に上下肢等の弛緩性麻痺が見られた場合には、速やかに専門の医療機関で治療を受けるよう知らせること。 【その他の注意】 本剤の接種後およそ1か月間は、頻回の筋肉注射（抗生物質等）を行うと、ワクチン関連麻痺例の出現頻度が高くなるという報告があるので、筋肉注射は控えるのが望ましい。この報告によると、原因は筋肉注射を行う薬剤にあるのではなく、筋肉注射という強い刺激と、ワクチンウイルスの中枢神経への侵入の関連を推測している。
添付文書 作成年月	2009年9月

1.8 添付文書（案）

注意：本添付文書（案）は審査段階のものであるため、
最新の添付文書を参照して下さい。

1.8 添付文書（案）

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

年 月作成（第1版）

生物由来製品
劇薬
処方せん医薬品
注意-医師等の処方せんに
より使用すること

ワクチン・トキソイド混合製剤

クアトロバック®皮下注シリンジ

Quattrovac

生物学的製剤基準

沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（セービン株）混合ワクチン

日本標準商品分類番号

876361

貯 法：遮光して、10℃以下に凍結を避けて保存（【取扱い上の注意】参照）
有効期間：製造日から2年（最終有効年月日は外箱等に表示）

承認番号	
薬価収載	適用外
販売開始	

【接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）】
被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。
(1) 明らかな発熱を呈している者
(2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
(3) 本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者
(4) 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

【製法の概要及び組成・性状】

1. 製法の概要

本剤の製法は次のとおりである。

百日せき菌Ⅰ相菌（東浜株）の培養菌ろ液から遠心及びカラムクロマトグラフィーの物理化学的方法で感染防御抗原（百日せき毒素及び線維状赤血球凝集素）をそれぞれ単離精製し、ホルマリンで減毒化した両防御抗原を含む液を作製する。ジフテリア菌（Park-Williams No.8株）の産生する毒素を精製し、ホルマリンで無毒化（トキソイド化）したジフテリアトキソイドを作製し、アルミニウム塩を加えて不溶性とする。破傷風菌（Harvard A-47株）の産生する毒素を精製し、ホルマリンで無毒化（トキソイド化）した破傷風トキソイドを作製し、アルミニウム塩を加えて不溶性とする。弱毒ポリオウイルスセービン株の1型（LSc,2ab株）、2型（P712,Ch,2ab株）及び3型（Leon,12a,b）をVero細胞（アフリカミドリザル腎臓由来の株化細胞）でそれぞれ増殖させ、得られたウイルスを精製した後に、ホルマリンで不活化し混合した三価不活化ポリオウイルス液を作製する。本剤は、これら全てを混合したものである。

なお、本剤は製造工程でウシの乳由来成分（カザミノ酸、スキムミルク、ポリペプトン、乳糖、エリスロマイシンラクトビオン酸塩、ラクトアルブミン加水分解物）、ウシの肝臓、ウシの血液、ウシの血液由来成分（血清）、ウシの肉、ブタの胃由来成分（ペプトン）、ブタの膵臓由来成分（パンクレアチン、トリプシン）、ウマの血液由来成分（血清）、クジラの心臓由来成分（ハートエキス）、ヒツジの毛由来成分（コレステロール）及びヒトの血液由来成分（アボセルロプラスミン）を使用している。

2. 組成

本剤は、0.5 mL（1シリンジ）中に次の成分を含有する。

成 分		分 量
有効成分	百日せき菌防御抗原	4単位以上
	ジフテリアトキソイド	16.7 Lf以下
	破傷風トキソイド	6.7 Lf以下
	不活化ポリオウイルス1型（Sabin株）	1.5 DU ^(注)
	不活化ポリオウイルス2型（Sabin株）	50 DU ^(注)
添加物	不活化ポリオウイルス3型（Sabin株）	50 DU ^(注)
	ブドウ糖	0.5 mg
	L-リシン塩酸塩	0.05 mg以下
	エデト酸ナトリウム水和物	0.035 mg
	ホルマリン（ホルムアルデヒドとして）	0.05 mg以下
	塩化アルミニウム	1.5 mg以下
	水酸化ナトリウム	0.6 mg以下
	塩化ナトリウム	2.9 mg
	リン酸水素ナトリウム水和物	0.16 mg
	リン酸二水素ナトリウム	0.16 mg
	M199培地	0.9 mg
	pH調節剤	

^(注) DU：D抗原単位

3. 製剤の性状

本剤は、不溶性で、振り混ぜるとき、均等に白濁する液剤である。

pH：6.6～7.6

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約1

【効能・効果】

百日せき、ジフテリア、破傷風及び急性灰白髄炎の予防

【用法・用量】

初回免疫：小児に通常、1回0.5 mLずつを3回、いずれも3週間以上の間隔で皮下に注射する。

追加免疫：小児に通常、初回免疫後6か月以上の間隔を置いて、0.5 mLを1回皮下に注射する。

用法・用量に関連する接種上の注意

(1) 接種対象者・接種時期

本剤の接種は、生後3か月から90か月までの間にある者に行うが、沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチンと同様に、初回免疫については、標準として生後3か月から12か月までの者に3～8週間の間隔で、追加免疫については、標準として初回免疫終了後12か月から18か月を経過した者に接種する。

なお、被接種者が保育所、幼稚園等の集団生活に入る場合には、その前に接種を完了することが望ましい。

(2) 他のワクチン製剤との接種間隔

生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また、他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔を置いて本剤を接種すること。

ただし、医師が必要と認めた場合には、同時に接種することができる（なお、本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない）。

【接種上の注意】

1. 接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。

- (1) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
- (2) 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
- (3) 過去にけいれんの既往のある者
- (4) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
- (5) 本剤の成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は、「**予防接種実施規則**」及び「**定期的予防接種実施要領**」に準拠して使用すること。
- (2) 被接種者について、**接種前に必ず問診、検温及び診察**（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。
- (3) 被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避

け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の**健康監視**に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、けいれん等の**異常な症状**を呈した場合には速やかに**医師の診察**を受けるよう事前に知らせること。

3. 副反応

本剤の臨床試験において、生後3か月以上90か月未満の小児259例中235例（90.7%）に副反応が認められた。その主なものは**注射部位紅斑**（69.1%）、**注射部位硬結**（52.1%）、**発熱**（46.7%）、**注射部位腫脹**（30.9%）、**気分変化**（28.6%）、**下痢**（25.5%）、**鼻漏**（13.5%）、**咳嗽**（12.7%）、**発疹**（11.2%）、**食欲減退**（10.0%）、**咽頭紅斑**（8.9%）、**嘔吐**（7.3%）であり、これらの副反応のほとんどは接種3日後までにみられた（承認時）。

(1) 重大な副反応

1) **ショック、アナフィラキシー様症状**（0.1%未満^{注1)}）：ショック、アナフィラキシー様症状（蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等）があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

2) **血小板減少性紫斑病**（0.1%未満^{注1)}）：血小板減少性紫斑病があらわれることがある。通常、接種後数日から3週ごろに紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等があらわれる。本症が疑われる場合には、血液検査等を実施し、適切な処置を行うこと。

3) **脳症**（頻度不明^{注1)}）：脳症があらわれることがある。接種後、発熱、四肢麻痺、けいれん、意識障害等の症状があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。

4) **けいれん**（0.4%^{注2)}）：けいれんがあらわれることがある。通常、接種直後から数日ごろまでにけいれん症状があらわれる。本症が疑われる場合には、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副反応

	5%以上 ^{注2)}	1～5%未満 ^{注2)}	1%未満 ^{注2)}
局所反応 ^{注3)} （注射部位）	紅斑、硬結、腫脹	内出血、熱感	そう痒症、疼痛、発疹、小水疱
皮膚	発疹	湿疹、紅斑、そう痒症	蕁麻疹
精神神経系	気分変化		傾眠
呼吸器	鼻漏、咳嗽、咽頭紅斑	鼻閉、痰、喘鳴、くしゃみ	発声障害
消化器	下痢、食欲減退、嘔吐	胃腸音異常	悪心
その他	発熱	鼓膜充血	無力症

^{注1)} 沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチンにおける発現頻度。

^{注2)} 承認時の国内臨床試験成績（259例における発現頻度）に基づく。

^{注3)} 本剤はアルミニウムを含む沈降ワクチンであるので、小さい硬結が1か月ぐらい残存することがある。2回以上の被接種者には、ときに著しい局所反応を呈することがあるが、通常、数日中に消失する。

4. 接種時の注意

(1) 接種用器具

1) 【クアトロバック[®]皮下注シリンジの使用法】に従い接種準備を行うこと。

2) 注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り換えなければならない（開封後の使用は1回限りとし、シリンジの再滅菌・再使用はしないこと）。

(2) 接種時

注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。

(3) 接種部位

接種部位は、通常、上腕伸側とし、アルコールで消毒する。なお、同一接種部位に反復して接種することは避けること。

5. その他の注意

類葉（不活化ポリオワクチン（ソーワクチン））におい

て、因果関係は明確ではないが、ギラン・バレー症候群、急性散在性脳脊髄炎の海外報告がある。なお、本剤の臨床試験における報告はない。

【臨床成績】

生後3か月以上90か月未満の健康小児221例を対象として、本剤0.5 mLを20日から56日間隔で3回、3回目接種の6か月後から18か月後に1回、皮下接種した。

本剤の3回接種後（初回免疫後）の抗体陽性率は、百日せきの百日せき毒素（PT）及び線維状赤血球凝集素（FHA）で、それぞれ98.6%及び99.1%であり、ジフテリア、破傷風及び弱毒ポリオウイルスの1～3型では、いずれも100%であった。なお、4回接種後（追加免疫後）の抗体陽性率は、いずれも100%であった。（抗体陽性基準である発症防御抗体レベルは【薬効薬理】の項参照）

有効性（免疫原性）

<3回接種後（初回免疫後）>

	抗体陽性率（%）	幾何平均抗体価
評価例数	217例	
百日せき（PT）	98.6	39.0 EU/mL
百日せき（FHA）	99.1	62.0 EU/mL
ジフテリア	100.0	1.72 IU/mL
破傷風	100.0	1.32 IU/mL
	抗体陽性率（%）	平均抗体価（log ₂ ）
評価例数	221例	
弱毒ポリオ1型	100.0	11.02
弱毒ポリオ2型	100.0	10.48
弱毒ポリオ3型	100.0	10.79

<4回接種後（追加免疫後）>

	抗体陽性率（%）	幾何平均抗体価
評価例数	214例	
百日せき（PT）	100.0	196 EU/mL
百日せき（FHA）	100.0	255 EU/mL
ジフテリア	100.0	18.0 IU/mL
破傷風	100.0	5.40 IU/mL
	抗体陽性率（%）	平均抗体価（log ₂ ）
評価例数	218例	
弱毒ポリオ1型	100.0	12.13
弱毒ポリオ2型	100.0	12.61
弱毒ポリオ3型	100.0	12.22

【薬効薬理】

百日せき、ジフテリア、破傷風及び急性灰白髄炎を予防するためには、あらかじめ各々の感染防御抗原に対する血中抗体が一定（発症防御）レベル以上産生される必要がある。

百日せきは、罹患小児の回復期血清で抗PT抗体及び抗FHA抗体をELISA法により測定した結果から、両抗体ともに少なくとも10 EU（ELISA単位）/mL以上が血中に存在すればよいとする報告もある¹⁾。ジフテリアに対する発症防御は、0.1 IU（国際単位）/mLの抗毒素（抗体）が存在すればよいと考えられている²⁾。破傷風に対する発症防御は、0.01 IU/mLの抗毒素（抗体）が存在すればよいと考えられている³⁾。急性灰白髄炎に対する発症防御には、中和抗体価1:8以上（log₂表示で3以上）が必要と考えられている⁴⁾。

【取扱い上の注意】

1. 保存時

誤って凍結させたものは、品質が変化しているおそれがあるので、使用してはならない。

2. 接種前

(1) ブリスター包装は開封口（開）から静かに開けること。

(2) ブリスター包装から取り出す際、押子を持って無理に引き出さないこと。

(3) 使用前には、必ず、異常な混濁、着色、異物の混入その

他の異常がないかを確認すること。

- (4) シリンジに破損等の異常が認められるときには使用しないこと。
- (5) 注射針のキャップが外れているときには使用しないこと。

3. 接種時

- (1) 冷蔵庫から取り出し室温になってから、必ず振り混ぜ均等にして使用すること。
- (2) シリンジが破損するおそれがあるため、強い衝撃を避けること。

4. 接種後

注射針等は誤刺や感染防止に留意し、安全な方法で廃棄すること。

【包装】

0.5 mL : 1シリンジ (注射針 : 26ゲージ 5/8インチ RB)

【主要文献】

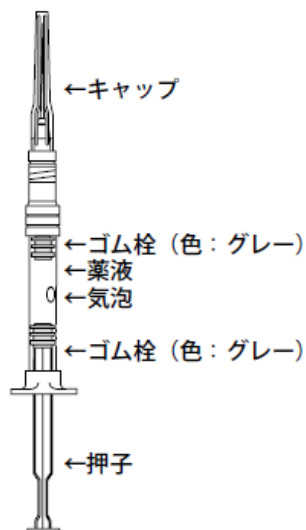
- 1) 加藤達夫 : 小児科診療 53 (10) 2275,1990
- 2) 平成15年度 (2003年度) 感染症流行予測調査報告書 p.162
- 3) 佐藤博子ほか : ワクチンハンドブック (国立予防衛生研究所学友会編) p.81,1994
- 4) Plotkin SA, et al. : Vaccines. 5th ed, 616, 2008

【文献請求先】

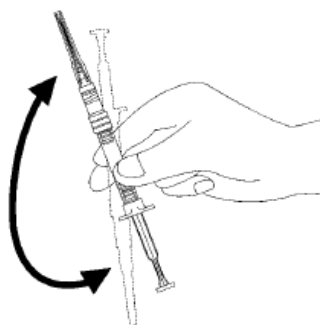
〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉
一般財団法人 化学及血清療法研究所 営業管理部
〒860-8568 熊本市北区大窪一丁目 6 番 1 号
TEL 096(345)6500

【クアトロバック[®]皮下注シリンジの使用方法】

①このシリンジは2つのゴム栓で薬液が密封されている。また、注射針を包むキャップがロックされている状態で無菌性が保たれている。



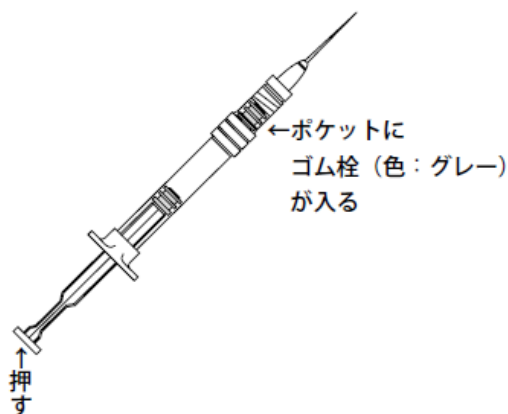
②シリンジをゆっくり2～3回回転し、シリンジ内の薬液を泡立たせないように分散させ、必ず均等にする。



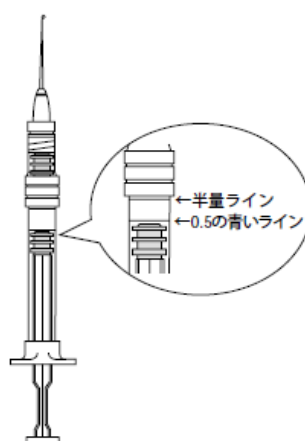
③注射針を上に向けて、シリンジを指ではじき、シリンジ内の気泡を上部に集める。



④注射針がきちんと装着されていることを確認して、キャップを外す。注射針のキャップを外す時は、真上へまっすぐ引き抜くこと。キャップを時計方向と逆向きに回すと、注射針はずれることがある。シリンジを傾けて、押子をゆっくりと押し、針側のゴム栓がポケットに入り、同時にシリンジ内の気泡が抜ける。



⑤シリンジ内の気泡が完全に抜け、さらに、押子側のゴム栓の薬液面が0.5の青いラインに達するまでゆっくりと押し込む。これを確認した後、押子を最後まで押し込み接種を行う。



注意)

半量ライン：接種の際の液量の「半量の目安」として、0.5の青いラインとは別に注射針側に「細い青いライン」を設けた。

1.8 添付文書（案）

1.8.2 効能・効果及び用法・用量（案）並びにその設定根拠

1. 効能・効果及びその設定根拠

（1）効能・効果

百日せき、ジフテリア、破傷風及び急性灰白髄炎の予防

（2）設定根拠

- 1) 検証的試験（332P3 試験）において、本剤の3回接種による弱毒ポリオウイルスの1-3型に対する抗体陽性率は全て100%であり、90%を下回らないことが検証された。また、百日せき（PT）、百日せき（FHA）、ジフテリア、破傷風に対する抗体陽性率はそれぞれ98.6%、99.1%、100%、100%であり、DPT ワクチンに対して非劣性であることが検証された（表1.8-1、1.8-2）。
- 2) 検証的試験（332P3 試験）において、本剤の4回接種による抗体陽性率は、弱毒ポリオウイルスの1-3型、百日せき（PT）、百日せき（FHA）、ジフテリア、破傷風に対する抗体陽性率は、いずれも100%であった（表1.8-3、1.8-4）。

表 1.8-1 332P3 試験の M 剤群における初回免疫（3 回皮下接種）後の弱毒ポリオウイルスに対する抗体陽性率の二項検定（FAS）

解析対象：FAS

群：M剤群

接種回：3回目接種後

有効成分：弱毒ポリオ

一標本の二項検定：有意水準片側2.5% 許容限界値=90%

抗原	解析対象 被験者数	陽性者数	陽性率（%） （両側95%信頼区間）	一標本の二項検定 P値
弱毒ポリオ1型	221	221	100.0(98.3 - 100.0)	<0.001
弱毒ポリオ2型	221	221	100.0(98.3 - 100.0)	<0.001
弱毒ポリオ3型	221	221	100.0(98.3 - 100.0)	<0.001

[表 2.5.4.4-1、2.7.3.2-2]

表 1.8-2 332P3 試験の初回免疫（3 回皮下接種）後の DPT 成分に対する抗体陽性率の非劣性検定（PPS）

解析対象：PPS

群：M剤群・対照薬群

接種回：3回目接種後

有効成分：DPT

抗原	M剤群			対照薬群			Farrington-Manningの 非劣性検定		M剤群—対照薬群 （差の両側95%信頼区間）
	解析対象 被験者数	陽性 者数	陽性率（%） （両側95%信頼区間）	解析対象 被験者数	陽性 者数	陽性率（%） （両側95%信頼区間）	Z値	P値	
百日せきPT	217	214	98.6 (96.0 - 99.7)	119	118	99.2 (95.4 - 100.0)	4.451	<0.001	-0.5(-2.8 - 1.7)
百日せきFHA	217	215	99.1 (96.7 - 99.9)	119	119	100.0 (96.9 - 100.0)	4.458	<0.001	-0.9(-2.2 - 0.3)
ジフテリア	217	217	100.0 (98.3 - 100.0)	119	119	100.0 (96.9 - 100.0)	4.910	<0.001	—(-)
破傷風	217	217	100.0 (98.3 - 100.0)	119	119	100.0 (96.9 - 100.0)	4.910	<0.001	—(-)

[表 2.5.4.4-2、2.7.3.2-3]

1.8 添付文書（案）

表 1.8-3 332P3 試験の M 剤群における追加免疫（4 回目皮下接種）後の弱毒ポリオウイルスに対する抗体陽性率の二項検定（FAS）

解析対象：FAS

群：M剤群

接種回：4回目接種後

有効成分：弱毒ポリオ

一標本の二項検定：有意水準片側2.5% 許容限界値=90%

抗原	解析対象 被験者数	陽性者数	陽性率（%） （両側95%信頼区間）	一標本の二項検定 P値
弱毒ポリオ1型	218	218	100.0 (98.3 - 100.0)	<0.001
弱毒ポリオ2型	218	218	100.0 (98.3 - 100.0)	<0.001
弱毒ポリオ3型	218	218	100.0 (98.3 - 100.0)	<0.001

[表 2.5.4.4-3、2.7.3.2-4]

表 1.8-4 332P3 試験の追加免疫（4 回目皮下接種）後の DPT 成分に対する抗体陽性率の非劣性検定（PPS）

解析対象：PPS

群：M剤群・対照薬群

接種回：4回目接種後

有効成分：DPT

抗原	M剤群			対照薬群			Farrington-Manningの 非劣性検定		M剤群—対照薬群 （差の両側95%信頼区間）
	解析対象 被験者数	陽性 者数	陽性率（%） （両側95%信頼区間）	解析対象 被験者数	陽性 者数	陽性率（%） （両側95%信頼区間）	Z値	P値	
百日せきPT	214	214	100.0 (98.3 - 100.0)	118	118	100.0 (96.9 - 100.0)	4.876	<0.001	— (-)
百日せきFHA	214	214	100.0 (98.3 - 100.0)	118	118	100.0 (96.9 - 100.0)	4.876	<0.001	— (-)
ジフテリア	214	214	100.0 (98.3 - 100.0)	118	118	100.0 (96.9 - 100.0)	4.876	<0.001	— (-)
破傷風	214	214	100.0 (98.3 - 100.0)	118	118	100.0 (96.9 - 100.0)	4.876	<0.001	— (-)

[表 2.5.4.4-4、2.7.3.2-5]

以上より、本剤の効能・効果を「百日せき、ジフテリア、破傷風及び急性灰白髄炎の予防」と設定した。

2. 用法・用量及びその設定根拠

（1）用法・用量

初回免疫：小児に通常、1 回 0.5 mL ずつを 3 回、いずれも 3 週間以上の間隔で皮下に注射する。
追加免疫：小児に通常、初回免疫後 6 か月以上の間隔をおいて、0.5 mL を 1 回皮下に注射する。

（2）設定根拠

- 1) 現行の DPT ワクチンと同様の用法・用量で本剤を接種した臨床試験の結果、弱毒ポリオウイルスの 1-3 型に対する抗体陽性率は全て 100%であり、90%を下回らないことが検証された。また、百日せき（PT）、百日せき（FHA）、ジフテリア、破傷風に対する抗体陽性率は 98.6%以上であり、DPT ワクチンに対して非劣性であることが確認された（表 1.8-1～1.8-4）。
- 2) 部分集団での免疫原性の比較で、用量の変更を考慮するなど、特別な留意が必要となるほ

1.8 添付文書（案）

どの差異が認められる特定の集団はなかった。

- 3) 臨床試験において、臨床上問題となる副反応は認められなかった。検証的試験（332P3 試験）の結果を表 1.8-5 に示す。

表 1.8-5 332P3 試験で発生した主な副反応（M 剤群の発生割合が 10%以上の副反応）の症状別集計

解析対象：安全性解析対象集団

群：M剤群・対照薬群

項目：副反応

接種回：全皮下接種

事象名：MedDRA/J ver14.0

Total：M剤群10%未満の副反応を含む

全身性反応：注射部位反応以外の副反応

副反応		M剤群 (M剤)			対照薬群 (DPT)		
器官別大分類	基本語	発生者数	発生割合	発生件数	発生者数	発生割合	発生件数
解析対象被験者数		221			121		
副反応	Total	200	90.5%	1327	103	85.1%	642
全身性反応	Total	156	70.6%	611	67	55.4%	238
注射部位反応	Total	159	71.9%	716	88	72.7%	404
耳および迷路障害	Total	4	1.8%	5	2	1.7%	2
眼障害	Total	2	0.9%	2	3	2.5%	4
胃腸障害	Total	60	27.1%	94	28	23.1%	44
	下痢	54	24.4%	68	22	18.2%	29
	Total	188	85.1%	895	97	80.2%	468
	注射部位紅斑	151	68.3%	347	79	65.3%	180
	注射部位硬結	115	52.0%	251	67	55.4%	152
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	103	46.6%	175	43	35.5%	62
	注射部位腫脹	69	31.2%	103	41	33.9%	65
	Total	3	1.4%	3	1	0.8%	1
感染症および寄生虫症	Total	3	1.4%	3	1	0.8%	1
代謝および栄養障害	Total	21	9.5%	30	10	8.3%	11
神経系障害	Total	1	0.5%	1	0	0.0%	0
精神障害	Total	65	29.4%	94	26	21.5%	40
	気分変化	64	29.0%	89	25	20.7%	36
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Total	46	20.8%	147	20	16.5%	55
	咳嗽	31	14.0%	41	12	9.9%	12
	鼻漏	33	14.9%	54	17	14.0%	21
皮膚および皮下組織障害	Total	40	18.1%	56	13	10.7%	17
	発疹	25	11.3%	32	7	5.8%	10

[表 2.5.5.5-5、2.7.4.2-7]

以上より、本剤の用法・用量は、現行の DPT ワクチンに準じて、「初回免疫：小児に通常、1 回 0.5 mL ずつを 3 回、いずれも 3 週間以上の間隔で皮下に注射する。追加免疫：小児に通常、初回免疫後 6 か月以上の間隔をおいて、0.5 mL を 1 回皮下に注射する。」と設定した。

3. 接種上の注意（案）及びその設定根拠

接種上の注意（案）及びその設定根拠を下表に示した。なお、本案は本剤の臨床試験成績に基づき、「ワクチン類等の添付文書の記載要領について」（医薬発第 20 号、平成 11 年 1 月 13 日）、「ワクチン類等の接種（使用）上の注意記載要領について」（医薬発第 21 号、平成 11 年 1 月 13 日）等に準拠して設定した。また、類薬で既承認の沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチンの記載を参考に設定した。

接種上の注意（案）	設定根拠
【接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）】 被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。 (1) 明らかな発熱を呈している者 (2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者 (3) 本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者 (4) 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者	「ワクチン類等の接種（使用）上の注意記載要領について」（医薬発第 21 号、平成 11 年 1 月 13 日）に準拠して設定した。
用法・用量に関連する接種上の注意 (1) 接種対象者・接種時期 本剤の接種は、生後 3 か月から 90 か月までの間にある者に行うが、沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチンと同様に、初回免疫については、標準として生後 3 か月から 12 か月までの者に 3～8 週間の間隔で、追加免疫については、標準として初回免疫終了後 12 か月から 18 か月を経過した者に接種する。 なお、被接種者が保育所、幼稚園等の集団生活に入る場合には、その前に接種を完了することが望ましい。 (2) 他のワクチン製剤との接種間隔 生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27 日以上、また、他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6 日以上間隔を置いて本剤を接種すること。 ただし、医師が必要と認めた場合には、同時に接種することができる（なお、本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない。）。	現在までに得られている臨床試験の成績を基に設定した。また、「定期の予防接種の実施について」（健発第 0127005 号、平成 17 年 1 月 27 日）に準拠して設定した。さらに、類薬で既承認の沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチンの記載を参考に設定した。なお、同時接種の場合を考慮して、その旨を追記した。
1. 接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者） 被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。	「ワクチン類等の接種（使用）上の注意記載要領について」（医薬発第 21 号、平成 11 年 1

1.8 添付文書（案）

接種上の注意（案）	設定根拠
(1) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者 (2) 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者 (3) 過去にけいれんの既往のある者 (4) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者 (5) 本剤の成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者	月13日）に準拠して設定した。また、類薬で既承認の沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチンの記載を参考に設定した。
2. 重要な基本的注意 (1) 本剤は、「予防接種実施規則」及び「定期の予防接種実施要領」に準拠して使用すること。 (2) 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。 (3) 被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、けいれん等の異常な症状を呈した場合には速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。	類薬で既承認の沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチンの記載を参考に設定した。
3. 副反応 本剤の臨床試験において、生後3か月以上90か月未満の小児259例中235例（90.7%）に副反応が認められた。その主なものは注射部位紅斑（69.1%）、注射部位硬結（52.1%）、発熱（46.7%）、注射部位腫脹（30.9%）、気分変化（28.6%）、下痢（25.5%）、鼻漏（13.5%）、咳嗽（12.7%）、発疹（11.2%）、食欲減退（10.0%）、咽頭紅斑（8.9%）、嘔吐（7.3%）であり、これらの副反応のほとんどは接種3日後までにみられた（承認時）。 (1) 重大な副反応 1) ショック、アナフィラキシー様症状（0.1%未満^{注1)}：ショック、アナフィラキシー様症状（蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等）があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。 2) 血小板減少性紫斑病（0.1%未満^{注1)}：血小板減少性紫斑病があらわれることがある。通常、接種後数日から3週ごろに紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等があらわれる。本症が疑われる場合には、血液検査等を実施し、適切な処置を行うこと。 3) 脳症（頻度不明^{注1)}：脳症があらわれることがある。接種後、発熱、四肢麻痺、けいれん、意識障害等の症状があらわれる。本症	検証的試験及び用量設定試験の成績を基に記載した。 類薬で既承認の沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチンの記載を参考に設定した。

1.8 添付文書（案）

接種上の注意（案）	設定根拠																												
が疑われる場合には、MRI 等で診断し、適切な処置を行うこと。 4) けいれん（0.4%^{注2)}）：けいれんがあらわれることがある。通常、接種直後から数日ごろまでにけいれん症状があらわれる。本症が疑われる場合には、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。 (2) その他の副反応 <table><tr><td></td><td>5%以上^{注2)}</td><td>1～5%未満^{注2)}</td><td>1%未満^{注2)}</td></tr><tr><td>局所反応^{注3)} (注射部位)</td><td>紅斑、硬結、腫脹</td><td>内出血、熱感</td><td>そう痒感、疼痛、 発疹、小水疱</td></tr><tr><td>皮膚</td><td>発疹</td><td>湿疹、紅斑、そう 痒症</td><td>蕁麻疹</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>気分変化</td><td></td><td>傾眠</td></tr><tr><td>呼吸器</td><td>鼻漏、咳嗽、咽頭 紅斑</td><td>鼻閉、痰、喘鳴、 くしゃみ</td><td>発声障害</td></tr><tr><td>消化器</td><td>下痢、食欲減退、 嘔吐</td><td>胃腸音異常</td><td>悪心</td></tr><tr><td>その他</td><td>発熱</td><td>鼓膜充血</td><td>無力症</td></tr></table> ^{注1)} 沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチンにおける発現頻度。 ^{注2)} 承認時の国内臨床試験成績（259 例における発現頻度）に基づく。 ^{注3)} 本剤はアルミニウムを含む沈降ワクチンであるので、小さい硬結が 1 か月 ぐらい残存することがある。 2 回以上の被接種者には、ときに著しい局所反応を呈することがあるが、通 常、数日中に消失する。		5%以上 ^{注2)}	1～5%未満 ^{注2)}	1%未満 ^{注2)}	局所反応 ^{注3)} (注射部位)	紅斑、硬結、腫脹	内出血、熱感	そう痒感、疼痛、 発疹、小水疱	皮膚	発疹	湿疹、紅斑、そう 痒症	蕁麻疹	精神神経系	気分変化		傾眠	呼吸器	鼻漏、咳嗽、咽頭 紅斑	鼻閉、痰、喘鳴、 くしゃみ	発声障害	消化器	下痢、食欲減退、 嘔吐	胃腸音異常	悪心	その他	発熱	鼓膜充血	無力症	検証的試験及び用量設 定試験の成績を基に設 定した。
	5%以上 ^{注2)}	1～5%未満 ^{注2)}	1%未満 ^{注2)}																										
局所反応 ^{注3)} (注射部位)	紅斑、硬結、腫脹	内出血、熱感	そう痒感、疼痛、 発疹、小水疱																										
皮膚	発疹	湿疹、紅斑、そう 痒症	蕁麻疹																										
精神神経系	気分変化		傾眠																										
呼吸器	鼻漏、咳嗽、咽頭 紅斑	鼻閉、痰、喘鳴、 くしゃみ	発声障害																										
消化器	下痢、食欲減退、 嘔吐	胃腸音異常	悪心																										
その他	発熱	鼓膜充血	無力症																										
4. 接種時の注意 (1) 接種用器具 1) 【クアトロバック[®]皮下注シリンジの使用法】に従い接種準備を 行うこと。 2) 注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り換えなければならない （開封後の使用は 1 回限りとし、シリンジの再滅菌・再使用はし ないこと）。 (2) 接種時 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。 (3) 接種部位 接種部位は、通常、上腕伸側とし、アルコールで消毒する。 なお、同一接種部位に反復して接種することは避けること。	類薬で既承認の沈降精 製百日せきジフテリア 破傷風混合ワクチンの 記載を参考に設定し た。																												
5. その他の注意 類薬（不活化ポリオワクチン（ソークワクチン））において、因果 関係は明確ではないが、ギラン・バレー症候群、急性散在性脳脊髄炎 の海外報告がある。なお、本剤の臨床試験における報告はない。	類薬で既承認の不活化 ポリオワクチン（ソー クワクチン）の記載を 参考に設定した。																												

1.9 一般的名称に係る文書

1.9 一般的名称に係る文書

1.9 一般的名称に係る文書

一般的名称（生物学的製剤基準）：

沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（セービン株）混合ワクチン

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

平成 10 年 3 月 18 日付け医薬審査第 268 号医薬安全局審査管理課長通知「新医薬品の毒薬及び劇薬の指定に関する資料の提出について」に従い、作成した。

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（セービン株）混合ワクチン				
構 造 式	なし				
効 能 ・ 効 果	百日せき、ジフテリア、破傷風及び急性灰白髄炎の予防				
用 法 ・ 用 量	初回免疫：小児に通常、1 回 0.5 mL ずつを 3 回、いずれも 3 週間以上の間隔で皮下に注射する。 追加免疫：小児に通常、初回免疫後 6 か月以上の間隔をおいて、0.5 mL を 1 回皮下に注射する。				
劇薬等の指定					
市販名及び有効成分・分量	原体（原液）：精製百日せきワクチン原液 精製ジフテリアトキソイド原液 精製破傷風トキソイド原液 1 型 IPV 単価バルク原液 2 型 IPV 単価バルク原液 3 型 IPV 単価バルク原液 3 価混合不活化ポリオワクチン原液 製剤：沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（セービン株）混合ワクチン （本剤 0.5 mL（1 シリンジ）中に次の成分を含有；百日せき菌防御抗原 4 単位以上、ジフテリアトキソイド 16.7 Lf 以下、破傷風トキソイド 6.7 Lf 以下、不活化ポリオウイルス 1 型（Sabin 株）1.5 DU、不活化ポリオウイルス 2 型（Sabin 株）50 DU、不活化ポリオウイルス 3 型（Sabin 株）50 DU）				
毒 性	単回投与：				
	動物種	投与経路	投与量 (mL/kg)	概略致死量 (mL/kg)	主な所見
	SD ラット ♂♀	皮下	5、10	> 10	投与局所反応（赤色巣、白色結節）
	カニクイザル ♂♀	皮下	2.5、5	> 5	投与局所反応（腫脹、白色結節） 白血球数の増加
	反復投与：				
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mL/kg)	無毒性量 (mL/kg)
	SD ラット ♂♀	4 週間間歇（1 回/週）	皮下	0.5、1	1
	投与局所反応（肉芽腫）、白血球数の増加、A/G 比及びアルブミン比率の低値、グロブリン比率の高値				

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

	カニク イザル ♂♀	4 週間間 歇（1 回/ 週）	皮下	0.5、1	1	投与局所反応（腫脹、肉 芽腫など）／ 白血球数の増加、脾臓重 量の増加、脾臓胚中心の 腫大（1 mL/kg）																				
副 作 用	副作用発現率 259 例中 235 例（90.7%） 副作用の種類（例数） <table><tr><td>注射部位紅斑</td><td>（179）</td><td>下痢</td><td>（66）</td></tr><tr><td>注射部位硬結</td><td>（135）</td><td>鼻漏</td><td>（35）</td></tr><tr><td>発熱</td><td>（121）</td><td>咳嗽</td><td>（33）</td></tr><tr><td>注射部位腫脹</td><td>（80）</td><td>発疹</td><td>（29）</td></tr><tr><td>気分変化</td><td>（74）</td><td>食欲減退</td><td>（26）ほか</td></tr></table>						注射部位紅斑	（179）	下痢	（66）	注射部位硬結	（135）	鼻漏	（35）	発熱	（121）	咳嗽	（33）	注射部位腫脹	（80）	発疹	（29）	気分変化	（74）	食欲減退	（26）ほか
注射部位紅斑	（179）	下痢	（66）																							
注射部位硬結	（135）	鼻漏	（35）																							
発熱	（121）	咳嗽	（33）																							
注射部位腫脹	（80）	発疹	（29）																							
気分変化	（74）	食欲減退	（26）ほか																							
会 社	一般財団法人化学及血清療法研究所 原体 [原液]：製造 ^[a] 、製剤：製造 一般財団法人日本ポリオ研究所 原体 [原液]：製造 ^[b]																									

[a] 精製百日せきワクチン原液、精製ジフテリアトキソイド原液、精製破傷風トキソイド原液

[b] 1 型 IPV 単価バルク原液、2 型 IPV 単価バルク原液、3 型 IPV 単価バルク原液、3 価混合不活化ポリオワクチン原液

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

別紙様式 1

生物由来医薬品又は特定生物由来医薬品の指定資料のまとめ

一般名：	沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（セービン株）混合ワクチン
販売名：	クアトロバック [®] 皮下注シリンジ
申請者：	一般財団法人化学及血清療法研究所
効能・効果：	百日せき、ジフテリア、破傷風及び急性灰白髄炎の予防
用法・用量：	初回免疫：小児に通常、1回 0.5 mL ずつを 3 回、いずれも 3 週間以上の間隔で皮下に注射する。 追加免疫：小児に通常、初回免疫後 6 か月以上の間隔をおいて、0.5 mL を 1 回皮下に注射する。
生物由来原材料の使用の有無	☒ 使用 ☐ 不使用
使用した生物由来原材料	☐ 人由来細胞・組織、 ☒ 人由来成分（血液、尿、その他）、 ☒ 動物由来細胞・組織、 ☒ 動物由来成分（血液、その他） 原材料名：ペプトン、パンクレアチン、牛血液、スキムミルク、カザミノ酸、アポセルロプラスミン、牛肉、馬血清、牛肝臓、ポリペプトン、ハートエキス、Vero 細胞、アフリカミドリザル腎細胞、ウシ血清、トリプシン、乳糖（トリプシン、エリスロマイシンラクトビオン酸塩、ディスパーゼ）、コレステロール、ラクトアルブミン加水分解物、パンクレアチン（ラクトアルブミン加水分解物）、ゼラチン
生物由来原料の使用目的	☒ 宿主細胞、 ☒ 培地添加物、 ☒ その他の製造原材料、 ☐ 製剤添加物、 ☐ その他（ ）
原材料の由来となる人・動物のスクリーニングの管理の内容：	別紙様式 2 参照 合致する基準の告示・通知等があれば引用（ ）
当該生物由来原材料不活化処理等の内容：	別紙様式 2 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別紙 2～4 参照
製造工程の概要（フローチャート）： （不活化処理には下線を付し、 処理条件を具体的に記載）	別紙 1 参照

別紙様式 2

2

別紙様式 2

3

別紙様式 2

4

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

別紙様式 2

使用した生物由来原料又は材料の名称	スキムミルク*（ウシ、乳） *百日せき菌シードの調製に使用される。 *ジフテリア菌シードの調製に使用される。 *破傷風菌シードの調製に使用される。
使用した生物由来原料又は材料の分類	☐ 人血液由来成分、 ☐ 人細胞組織、 ☐ 人尿由来成分、 ☐ 人由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 ☒ 反芻動物由来成分、 ☐ 動物細胞組織、 ☒ 動物由来成分、 ☐ その他（ ）
生物由来原料又は材料の使用目的	☐ 製剤有効成分、 ☐ 宿主細胞、 ☐ 培地添加物、 ☒ その他の製造原料又は材料（シード作製時の ☒ ）、 ☐ 製剤添加物、 ☐ その他（ ）
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容	当該成分はその製造において健康な動物（原産国 アメリカ、オーストラリア又はニュージーランド）に由来する原材料を使用し、BSE に感染している動物由来の原材料及び生物由来原料基準の「反芻動物由来原料基準」に定める使用してはならない部位が製造工程において混入しないよう採取した乳を原材料として製造されたものであり、当該成分は食用に適したものである。
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	ウイルス等の不活化及び除去工程はない。なお、本剤の製造工程中において高圧蒸気滅菌により、病原体の不活化処理を行っている。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 1 フローチャート参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	【生物由来原料又は材料の製造工程】 ウイルスクリアランス試験は実施していない。 【製品の製造工程】 別紙 2 参照

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

別紙様式 2

使用した生物由来原料又は材料の名称	カザミノ酸*（ウシ、乳） *百日せき菌マスターシードの調製、百日せき菌ワーキングシードの調製並びに菌の培養に使用される ██████████ ██████████ 添加 ██████████ ██████████ 培地に含まれる。 *ジフテリア菌マスターシードの調製、ジフテリア菌ワーキングシードの調製並びに菌の培養に使用される ██████████ ██████████ 培地に含まれる。
使用した生物由来原料又は材料の分類	☐ 人血液由来成分、☐ 人細胞組織、☐ 人尿由来成分、☐ 人由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、☒ 反芻動物由来成分、☐ 動物細胞組織、☒ 動物由来成分、☐ その他（ ）
生物由来原料又は材料の使用目的	☐ 製剤有効成分、☐ 宿主細胞、☒ 培地添加物、☐ その他の製造原料又は材料（ ）、☐ 製剤添加物、☐ その他（ ）
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容	当該成分はその製造において健康な動物（原産国 アメリカ、オーストラリア又はニュージーランド）に由来する原材料を使用し、BSE に感染している動物由来の原材料及び生物由来原料基準の「反芻動物由来原料基準」に定める使用してはならない部位が製造工程において混入しないよう採取された食用に適した乳を原材料として製造されたものである。
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	ウイルス等の不活化及び除去工程はない。なお、本剤の製造工程中において高圧蒸気滅菌により、病原体の不活化処理を行っている。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 1 フローチャート参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	【生物由来原料又は材料の製造工程】 ウイルスクリアランス試験は実施していない。 【製品の製造工程】 別紙 2 参照

別紙様式 2

7

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

別紙様式 2

使用した生物由来原料又は材料の名称	牛肉*（ウシ、肉） *ジフテリア菌マスターシードの調製に使用される■■■■■■■■■■ 培地及び■■■■■■■■■■培地に含まれる■■■■肉水の成分である。 *破傷風菌マスターシードの調製に使用される■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■培地に含まれる■■■■肉水の成分である。
使用した生物由来原料又は材料の分類	☐ 人血液由来成分、 ☐ 人細胞組織、 ☐ 人尿由来成分、 ☐ 人由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 ☒ 反芻動物由来成分、 ☒ 動物細胞組織、 ☐ 動物由来成分、 ☐ その他（ ）
生物由来原料又は材料の使用目的	☐ 製剤有効成分、 ☐ 宿主細胞、 ☒ 培地添加物、 ☐ その他の製造原料又は材料（ ）、 ☐ 製剤添加物、 ☐ その他（ ）
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容	当該成分はその製造において健康な動物（原産国 オーストラリア又はニュージーランド）に由来する原材料を使用し、BSE に感染している動物由来の原材料及び生物由来原料基準の「反芻動物由来原料基準」に定める使用してはならない部位が製造工程において混入しないよう採取したものである。 当該成分は食用に適したものであり、原材料を提供するウシに対して、と畜前後に獣医により、疾病などの有無について目視、触診などによる検査を実施して適格性が確認されている。
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	ウイルス等の不活化及び除去工程はない。なお、本剤の製造工程中において高圧蒸気滅菌により、病原体の不活化処理を行っている。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 1 フローチャート参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	【生物由来原料又は材料の製造工程】 ウイルスクリアランス試験は実施していない。 【製品の製造工程】 別紙 2 参照

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

別紙様式 2

使用した生物由来原料又は材料の名称	馬血清*（ウマ、血液） *ジフテリア菌マスターシードの調製に使用される■■■■■■■■■■ 培地に含まれる。
使用した生物由来原料又は材料の分類	☐ 人血液由来成分、 ☐ 人細胞組織、 ☐ 人尿由来成分、 ☐ 人由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 ☐ 反芻動物由来成分、 ☐ 動物細胞組織、 ☒ 動物由来成分、 ☐ その他（ ）
生物由来原料又は材料の使用目的	☐ 製剤有効成分、 ☐ 宿主細胞、 ☒ 培地添加物、 ☐ その他の製造原料又は材料（ ）、 ☐ 製剤添加物、 ☐ その他（ ）
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容	当該成分は健康な動物に由来し、血清に対して米国連邦規則集に従い、ウシ下痢症ウイルス、狂犬病ウイルス、レオウイルス、馬ヘルペスウイルス、馬動脈炎ウイルス（以上、蛍光抗体法）、細胞変性因子（馬血清を含む培地で培養した培養細胞を染色し、細胞変性の有無を確認）及び血球吸着因子（馬血清を含む培地で培養した培養細胞について、血球吸着の有無を確認）についてのウイルス検査及び無菌試験が実施され、適格性が確認されている。
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	ウイルス等の不活化及び除去工程はない。なお、本剤の製造工程中においてホルマリン処理により、病原体の不活化処理を行っている。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 1 フローチャート参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	【生物由来原料又は材料の製造工程】 ウイルスクリアランス試験は実施していない。 【製品の製造工程】 別紙 2 参照

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

別紙様式 2

使用した生物由来原料又は材料の名称	牛肝臓*（ウシ、肝臓） *破傷風菌マスターシードの調製に使用される■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■培地に含まれる■■■■肝水の成分である。
使用した生物由来原料又は材料の分類	☐ 人血液由来成分、 ☐ 人細胞組織、 ☐ 人尿由来成分、 ☐ 人由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 ☒ 反芻動物由来成分、 ☒ 動物細胞組織、 ☐ 動物由来成分、 ☐ その他（ ）
生物由来原料又は材料の使用目的	☐ 製剤有効成分、 ☐ 宿主細胞、 ☒ 培地添加物、 ☐ その他の製造原料又は材料（ ）、 ☐ 製剤添加物、 ☐ その他（ ）
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容	当該成分はその製造において健康な動物（原産国 オーストラリア又はニュージーランド）に由来する原材料を使用し、BSE に感染している動物由来の原材料及び生物由来原料基準の「反芻動物由来原料基準」に定める使用してはならない部位が製造工程において混入しないよう採取したものである。当該成分は食用に適したものであり、原材料を提供するウシに対して、と畜前後に獣医により、疾病などの有無について目視、触診などによる検査を実施して適格性が確認されている。
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	ウイルス等の不活化及び除去工程はない。なお、本剤の製造工程中において高圧蒸気滅菌により、病原体の不活化処理を行っている。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 1 フローチャート参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	【生物由来原料又は材料の製造工程】 ウイルスクリアランス試験は実施していない。 【製品の製造工程】 別紙 2 参照

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

別紙様式 2

使用した生物由来原料又は材料の名称	ポリペプトン*（ウシ、乳） *破傷風菌マスターシードの調製に使用される 培地に含まれる。
使用した生物由来原料又は材料の分類	☐ 人血液由来成分、 ☐ 人細胞組織、 ☐ 人尿由来成分、 ☐ 人由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 ☒ 反芻動物由来成分、 ☐ 動物細胞組織、 ☒ 動物由来成分、 ☐ その他（ ）
生物由来原料又は材料の使用目的	☐ 製剤有効成分、 ☐ 宿主細胞、 ☒ 培地添加物、 ☐ その他の製造原料又は材料（ ）、 ☐ 製剤添加物、 ☐ その他（ ）
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容	当該成分はその製造において健康な動物（原産国 アメリカ、オーストラリア、ニュージーランド、ポーランド又は中国）に由来する原材料を使用し、BSE に感染している動物由来の原材料及び生物由来原料基準の「反芻動物由来原料基準」に定める使用してはならない部位が製造工程において混入しないよう採取された食用に適した乳を原材料として製造されたものである。
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	ウイルス等の不活化及び除去工程はない。なお、本剤の製造工程中において高圧蒸気滅菌により、病原体の不活化処理を行っている。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 1 フローチャート参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	【生物由来原料又は材料の製造工程】 ウイルスクリアランス試験は実施していない。 【製品の製造工程】 別紙 2 参照

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

別紙様式 2

使用した生物由来原料又は材料の名称	ハートエキス*（クジラ、心臓） *破傷風菌マスターシードの調製、破傷風菌ワーキングシードの調製並びに菌の培養に使用される ■■■ 培地に含まれる ■■■ の成分である。
使用した生物由来原料又は材料の分類	☐ 人血液由来成分、 ☐ 人細胞組織、 ☐ 人尿由来成分、 ☐ 人由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 ☐ 反芻動物由来成分、 ☐ 動物細胞組織、 ☒ 動物由来成分、 ☐ その他（ ）
生物由来原料又は材料の使用目的	☐ 製剤有効成分、 ☐ 宿主細胞、 ☒ 培地添加物、 ☐ その他の製造原料又は材料（ ）、 ☐ 製剤添加物、 ☐ その他（ ）
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容	当該成分は健康な動物に由来し、食用に適した心臓を用いて製造されたものである。
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	ウイルス等の不活化及び除去工程はない。なお、本剤の製造工程中において高圧蒸気滅菌により、病原体の不活化処理を行っている。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 1 フローチャート参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	【生物由来原料又は材料の製造工程】 ウイルスクリアランス試験は実施していない。 【製品の製造工程】 別紙 2 参照

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

別紙様式 2

使用した生物由来原料又は材料の名称	Vero 細胞*（アフリカミドリザルの腎臓由来の培養細胞株） *1 型、2 型及び 3 型 IPV 単価バルク原液の製造に使用する。
使用した生物由来原料又は材料の分類	☐ 人血液由来成分、 ☐ 人細胞組織、 ☐ 人尿由来成分、 ☐ 人由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 ☐ 反芻動物由来成分、 ☒ 動物細胞組織、 ☐ 動物由来成分、 ☐ その他（ ）
生物由来原料又は材料の使用目的	☐ 製剤有効成分、 ☒ 宿主細胞、 ☐ 培地添加物、 ☐ その他の製造原料又は材料（ ）、 ☐ 製剤添加物、 ☐ その他（ ）
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容	American Type Culture Collection（ATCC）より入手した Vero 細胞を拡張・継代して、マスター・セル・バンク及びワーキング・セル・バンクを調製した。マスター・セル・バンク及びワーキング・セル・バンクは、特性解析試験及び純度試験を実施し、管理されている。
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	ウイルス等の不活化及び除去工程はない。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 1 フローチャート参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	【生物由来原料又は材料の製造工程】 ウイルスクリアランス試験は実施していない。 【製品の製造工程】 別紙 3 参照

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

別紙様式 2

使用した生物由来原料又は材料の名称	アフリカミドリザルの腎細胞*（アフリカミドリザル、腎臓） *1 型、2 型及び 3 型マスターシードの調製に用いた。
使用した生物由来原料又は材料の分類	☐ 人血液由来成分、 ☐ 人細胞組織、 ☐ 人尿由来成分、 ☐ 人由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 ☐ 反芻動物由来成分、 ☒ 動物細胞組織、 ☐ 動物由来成分、 ☐ その他（ ）
生物由来原料又は材料の使用目的	☐ 製剤有効成分、 ☒ 宿主細胞、 ☐ 培地添加物、 ☐ その他の製造原料又は材料（ ）、 ☐ 製剤添加物、 ☐ その他（ ）
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容	マスターシードの作製に用いた個体別ミドリザル腎細胞について、対照細胞の試験（対照細胞観察試験、血球吸着ウイルス否定試験）、対照細胞培養液の試験（0、7、14 日目について、ミドリザル腎細胞接種試験、ヒト細胞接種試験及びウサギ腎細胞接種試験）を実施し、いずれの試験の結果も陰性であることを確認している。
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	ウイルス等の不活化及び除去工程はない。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 1 フローチャート参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	【生物由来原料又は材料の製造工程】 ウイルスクリアランス試験は実施していない。 【製品の製造工程】 別紙 3 参照

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

別紙様式 2

使用した生物由来原料又は材料の名称	ウシ血清*（ウシ、血液） *1 型、2 型及び 3 型 IPV 単価バルク原液の細胞培養工程に用いる。
使用した生物由来原料又は材料の分類	☐ 人血液由来成分、 ☐ 人細胞組織、 ☐ 人尿由来成分、 ☐ 人由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 ☒ 反芻動物由来成分、 ☐ 動物細胞組織、 ☒ 動物由来成分、 ☐ その他（ ）
生物由来原料又は材料の使用目的	☐ 製剤有効成分、 ☐ 宿主細胞、 ☒ 培地添加物、 ☐ その他の製造原料又は材料（ ）、 ☐ 製剤添加物、 ☐ その他（ ）
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容	ウシ（ニュージーランド産又はオーストラリア産）の血液に由来する。当該成分は、原材料を提供するウシ胎児の親ウシに対して検査（と殺前後の視察）を実施し、さらに当該成分について試験（無菌試験、ウシ下痢症ウイルス否定試験、マイコプラズマ否定試験及びエンドトキシン試験等）を実施し、適格性が確認されている。製造方法は、健康な動物に由来する原料を使用し、BSE に感染している動物由来の原料及び生物由来原料基準の「反芻動物由来原料基準」に定める使用してはならない部位が製造工程中において混入しないよう、採取した血液を原料として製する。
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	25 kGy 以上のガンマ線照射を行い、ウイルス等の不活化を行う。 ろ過滅菌
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 1 フローチャート参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	【生物由来原料又は材料の製造工程】 ウイルスクリアランス試験は実施していない。 【製品の製造工程】 別紙 3 参照

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

別紙様式 2

使用した生物由来原料又は材料の名称	ウシ血清*（ウシ、血液） *マスター・セル・バンク（調製番号 XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX ）の調製に用いた。
使用した生物由来原料又は材料の分類	☐ 人血液由来成分、 ☐ 人細胞組織、 ☐ 人尿由来成分、 ☐ 人由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 ☒ 反芻動物由来成分、 ☐ 動物細胞組織、 ☒ 動物由来成分、 ☐ その他（ ）
生物由来原料又は材料の使用目的	☐ 製剤有効成分、 ☐ 宿主細胞、 ☒ 培地添加物、 ☐ その他の製造原料又は材料（ ）、 ☐ 製剤添加物、 ☐ その他（ ）
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容	当該原料（原産国 アメリカ）は健康な動物に由来し、血清に対しウシ下痢症ウイルス否定試験及びマイコプラズマ否定試験等を行い、BSE に感染している動物由来の原料及び生物由来原料基準の「反芻動物由来原料基準」が定める使用してはならない部位が製造工程中において混入しないよう、採取した血液を原料として製する。
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	ろ過滅菌
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 1 フローチャート参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	【生物由来原料又は材料の製造工程】 ウイルスクリアランス試験は実施していない。 【製品の製造工程】 別紙 3 参照

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

別紙様式 2

使用した生物由来原料又は材料の名称	ウシ血清*（ウシ、血液） *ワーキング・セル・バンク（調製番号 ■■■■■ 及び ■■■■■）の調製に用いた。
使用した生物由来原料又は材料の分類	☐ 人血液由来成分、 ☐ 人細胞組織、 ☐ 人尿由来成分、 ☐ 人由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 ☒ 反芻動物由来成分、 ☐ 動物細胞組織、 ☒ 動物由来成分、 ☐ その他（ ）
生物由来原料又は材料の使用目的	☐ 製剤有効成分、 ☐ 宿主細胞、 ☒ 培地添加物、 ☐ その他の製造原料又は材料（ ）、 ☐ 製剤添加物、 ☐ その他（ ）
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容	ウシ血清の原産国はニュージーランドであり、血清は無菌試験、マイコプラズマ否定試験、細胞変性因子及び血球吸着因子によるウイルス否定試験及びエンドトキシン試験が実施され、適格性が確認されている。当該原料は BSE に感染している動物由来の原料及び生物由来原料基準反芻動物由来原料基準に定める使用してはならない部位が製造工程中で混入しないよう、採取した血液を原料として製したものである。
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	ろ過滅菌
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 1 フローチャート参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	【生物由来原料又は材料の製造工程】 ウイルスクリアランス試験は実施していない。 【製品の製造工程】 別紙 3 参照

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

別紙様式 2

使用した生物由来原料又は材料の名称	ウシ血清*（ウシ、血液） *1 型及び 2 型マスターシードの調製に用いた。
使用した生物由来原料又は材料の分類	☐ 人血液由来成分、 ☐ 人細胞組織、 ☐ 人尿由来成分、 ☐ 人由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 ☒ 反芻動物由来成分、 ☐ 動物細胞組織、 ☒ 動物由来成分、 ☐ その他（ ）
生物由来原料又は材料の使用目的	☐ 製剤有効成分、 ☐ 宿主細胞、 ☒ 培地添加物、 ☐ その他の製造原料又は材料（ ）、 ☐ 製剤添加物、 ☐ その他（ ）
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容	ウシ（アメリカ産）の血液に由来する。当該原料は健康な動物に由来し、血清をとる目的でコントロールされた環境のもとで飼育され、採取した血液を原料として製している。また、薬食発第 0705001 号（平成 16 年 7 月 5 日）において、1986 年（昭和 61 年）以前に採取されたアメリカを原産国とするウシ等由来原材料は生物由来原料基準を適用しないことが示されている。当該工程に用いたアメリカ産ウシ胎児血清は 19 年 [■] に購入したものであることからそれ以前に採取されたと考え、生物由来原料基準は適用されないと判断した。なお、1980 年代のメーカー資料からウシ下痢症ウイルス、牛伝染性鼻気管炎ウイルス、牛パラインフルエンザ 3 型ウイルス及びマイコプラズマについて検査が実施されていると考えられる。
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	ろ過滅菌
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 1 フローチャート参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	【生物由来原料又は材料の製造工程】 ウイルスクリアランス試験は実施していない。 【製品の製造工程】 別紙 3 参照

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

別紙様式 2

使用した生物由来原料又は材料の名称	ウシ血清*（ウシ、血液） *3 型マスターシードの調製に用いた。
使用した生物由来原料又は材料の分類	☐ 人血液由来成分、 ☐ 人細胞組織、 ☐ 人尿由来成分、 ☐ 人由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 ☒ 反芻動物由来成分、 ☐ 動物細胞組織、 ☒ 動物由来成分、 ☐ その他（ ）
生物由来原料又は材料の使用目的	☐ 製剤有効成分、 ☐ 宿主細胞、 ☒ 培地添加物、 ☐ その他の製造原料又は材料（ ）、 ☐ 製剤添加物、 ☐ その他（ ）
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容	ウシ（アメリカ産）の血液に由来する。当該原料は健康な動物に由来し、血清をとる目的でコントロールされた環境のもとで飼育され、採取した血液を原料として製している。OIE（国際獣疫事務局）の統計によると、BSE は 1986 年に英国で初めて発見され、以降各国で発見されている。当該ウシ胎児血清は 19 年に購入したものであることからそれ以前に採取されたと考え、BSE に感染するリスクはきわめて低いと判断した。なお、1980 年代のメーカー資料からウシ下痢症ウイルス、牛伝染性鼻気管炎ウイルス、牛パラインフルエンザ 3 型ウイルス及びマイコプラズマについて検査が実施されていると考えられる。
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	ろ過滅菌
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 1 フローチャート参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	【生物由来原料又は材料の製造工程】 ウイルスクリアランス試験は実施していない。 【製品の製造工程】 別紙 3 参照

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

別紙様式 2

使用した生物由来原料又は材料の名称	トリブシン*（ブタ、すい臓） *1 型、2 型及び 3 型 IPV 単価バルク原液の細胞培養工程に用いている。
使用した生物由来原料又は材料の分類	☐ 人血液由来成分、 ☐ 人細胞組織、 ☐ 人尿由来成分、 ☐ 人由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 ☐ 反芻動物由来成分、 ☐ 動物細胞組織、 ☒ 動物由来成分、 ☐ その他（ ）
生物由来原料又は材料の使用目的	☐ 製剤有効成分、 ☐ 宿主細胞、 ☐ 培地添加物、 ☒ その他の製造原料又は材料（細胞培養工程の細胞分散）、 ☐ 製剤添加物、 ☐ その他（ ）
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容	当該原料（アメリカ及びカナダ産）は健康な動物に由来し、トリブシンに対してエンドトキシン試験、マイコプラズマ否定試験、サルモネラ否定試験、ブタパルボウイルス否定試験等を行う。
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	25 kGy 以上の放射線照射により、ウイルス等の不活化が行われている。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 1 フローチャート参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	【生物由来原料又は材料の製造工程】 ウイルスクリアランス試験は実施していない。 【製品の製造工程】 別紙 3 参照

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

別紙様式 2

使用した生物由来原料又は材料の名称	トリブシン*（ブタ、すい臓） *マスター・セル・バンク（調製番号 XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX ）の調製に用いた。
使用した生物由来原料又は材料の分類	☐ 人血液由来成分、 ☐ 人細胞組織、 ☐ 人尿由来成分、 ☐ 人由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 ☐ 反芻動物由来成分、 ☐ 動物細胞組織、 ☒ 動物由来成分、 ☐ その他（ ）
生物由来原料又は材料の使用目的	☐ 製剤有効成分、 ☐ 宿主細胞、 ☐ 培地添加物、 ☒ その他の製造原料又は材料（細胞培養工程の細胞分散）、 ☐ 製剤添加物、 ☐ その他（ ）
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容	当該原料（アメリカ又はカナダ産）は、健康な動物に由来し、トリブシンに対して無菌試験、マイコプラズマ否定試験、ブタパルボウイルス否定試験を実施し、汚染がないことが確認されている。
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	25 kGy 以上のガンマ線照射により、ウイルス等の不活化が行われている。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 1 フローチャート参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	【生物由来原料又は材料の製造工程】 ウイルスクリアランス試験は実施していない。 【製品の製造工程】 別紙 3 参照

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

別紙様式 2

使用した生物由来原料又は材料の名称	トリブシン*（同一メーカーの他ロット等の情報からブタのすい臓に由来すると考えられる） *ワーキング・セル・バンク（調製番号 ████████ 及び ████████）の調製に用いた。
使用した生物由来原料又は材料の分類	☐ 人血液由来成分、 ☐ 人細胞組織、 ☐ 人尿由来成分、 ☐ 人由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 ☐ 反芻動物由来成分、 ☐ 動物細胞組織、 ☒ 動物由来成分、 ☐ その他（ ）
生物由来原料又は材料の使用目的	☐ 製剤有効成分、 ☐ 宿主細胞、 ☐ 培地添加物、 ☒ その他の製造原料又は材料（細胞培養工程の細胞分散）、 ☐ 製剤添加物、 ☐ その他（ ）
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容	不明である。ただし、メーカーの情報によると原産国はアメリカ、カナダであり、USDA 認可施設から得られた原料を使用し、と畜前後の査察官による視察が行われていたと考えられる。また、マイコプラズマ否定試験が実施されていると考えられる。
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	不明である。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 1 フローチャート参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	【生物由来原料又は材料の製造工程】 ウイルスクリアランス試験は実施していない。 【製品の製造工程】 別紙 3 参照

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

別紙様式 2

使用した生物由来原料又は材料の名称	トリプシン* (同一メーカーの他ロットの情報よりブタのすい臓に由来すると考えられる) *1 型、2 型及び 3 型マスターシードの調製に用いた。
使用した生物由来原料又は材料の分類	☐ 人血液由来成分、 ☐ 人細胞組織、 ☐ 人尿由来成分、 ☐ 人由来成分 (血液、細胞組織又は尿を除くもの)、 ☐ 反芻動物由来成分、 ☐ 動物細胞組織、 ☒ 動物由来成分、 ☐ その他 ()
生物由来原料又は材料の使用目的	☐ 製剤有効成分、 ☐ 宿主細胞、 ☐ 培地添加物、 ☒ その他の製造原料又は材料 (細胞培養工程の細胞分散)、 ☐ 製剤添加物、 ☐ その他 ()
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容	不明である。ただし、同一メーカーの他ロットの資料によれば、原産国はアメリカ及びカナダで、健康な動物に由来する。また、トリプシンに対して無菌試験、マイコプラズマ否定試験、ブタパルボウイルス否定試験が実施されたと考えられる。
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	不明である。ただし、同一メーカーの他ロットの資料によれば、25 kGy 以上のガンマ線照射により、ウイルス等の不活化が行われていると考えられる。
製造工程の概要 (フローチャート) (不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載)	別紙 1 フローチャート参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	【生物由来原料又は材料の製造工程】 ウイルスクリアランス試験は実施していない。 【製品の製造工程】 別紙 3 参照

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

別紙様式 2

使用した生物由来原料又は材料の名称	乳糖*（ウシ、乳） *1 型、2 型及び 3 型 IPV 単価バルク原液の細胞培養工程に用いるトリプシンに含まれる。
使用した生物由来原料又は材料の分類	☐ 人血液由来成分、 ☐ 人細胞組織、 ☐ 人尿由来成分、 ☐ 人由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 ☒ 反芻動物由来成分、 ☐ 動物細胞組織、 ☐ 動物由来成分、 ☐ その他（ ）
生物由来原料又は材料の使用目的	☐ 製剤有効成分、 ☐ 宿主細胞、 ☐ 培地添加物、 ☒ その他の製造原料又は材料（トリプシンの活性調整）、 ☐ 製剤添加物、 ☐ その他（ ）
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容	当該原料（原産国 アメリカ）は、ウシの乳に由来する。原料となるウシの乳はヒトが消費するのと同様なものを使用している。
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	トリプシンに対して 25 kGy 以上の放射線照射を行い、ウイルス等の不活化を行う。当該原料は生物由来原料基準動物由来原料基準（1）に記載されている、『細菌又はウイルスの感染リスクが否定されていることが科学的に公知なもの』に該当する。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 1 フローチャート参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	【生物由来原料又は材料の製造工程】 ウイルスクリアランス試験は実施していない。 【製品の製造工程】 別紙 3 参照

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

別紙様式 2

使用した生物由来原料又は材料の名称	乳糖*（ウシ、乳） *マスター・セル・バンク（調製番号 ■■■■■ 及び ■■■■■）の調製に用いたトリプシンに含まれる。
使用した生物由来原料又は材料の分類	☐ 人血液由来成分、 ☐ 人細胞組織、 ☐ 人尿由来成分、 ☐ 人由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 ☒ 反芻動物由来成分、 ☐ 動物細胞組織、 ☐ 動物由来成分、 ☐ その他（ ）
生物由来原料又は材料の使用目的	☐ 製剤有効成分、 ☐ 宿主細胞、 ☐ 培地添加物、 ☒ その他の製造原料又は材料（トリプシンの活性調整）、 ☐ 製剤添加物、 ☐ その他（ ）
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容	ウシ（アメリカ産）の乳に由来する。原料となるウシの乳はヒトが消費するのと同様な物を使用している。
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	トリプシンに対してガンマ線照射を行い、ウイルス等の不活化が行われている。当該原料は生物由来原料基準動物由来原料基準（1）に記載されている、『細菌又はウイルスの感染リスクが否定されていることが科学的に公知なもの』に該当する。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 1 フローチャート参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	【生物由来原料又は材料の製造工程】 ウイルスクリアランス試験は実施していない。 【製品の製造工程】 別紙 3 参照

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

別紙様式 2

使用した生物由来原料又は材料の名称	乳糖*（ウシの乳に由来すると考えられる） *1 型、2 型及び 3 型マスターシードの調製に用いたトリプシンに含まれる。
使用した生物由来原料又は材料の分類	☐ 人血液由来成分、 ☐ 人細胞組織、 ☐ 人尿由来成分、 ☐ 人由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 ☒ 反芻動物由来成分、 ☐ 動物細胞組織、 ☐ 動物由来成分、 ☐ その他（ ）
生物由来原料又は材料の使用目的	☐ 製剤有効成分、 ☐ 宿主細胞、 ☐ 培地添加物、 ☒ その他の製造原料又は材料（トリプシンの活性調整）、 ☐ 製剤添加物、 ☐ その他（ ）
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容	不明である。メーカーの他ロットの情報から当該原料（原産国 アメリカ）で、原料となるウシの乳はヒトが消費するのと同様なものを使用していると考えられる。
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	不明である。ただし、当該原料は生物由来原料基準動物由来原料基準（1）に記載されている、『細菌又はウイルスの感染リスクが否定されていることが科学的に公知なもの』に該当する。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 1 フローチャート参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	【生物由来原料又は材料の製造工程】 不明である。 【製品の製造工程】 別紙 3 参照

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

別紙様式 2

使用した生物由来原料又は材料の名称	乳糖*（ウシ、乳） *1 型、2 型及び 3 型 IPV 単価バルク原液の細胞培養工程、ウイルス培養工程、ハーベスト工程及び精製工程に用いる。エリスロマイシンラクトビオン酸塩は、ラクトビオン酸カルシウム及びエリスロマイシンから製造される。ラクトビオン酸カルシウムは乳糖から製造されている。
使用した生物由来原料又は材料の分類	☐ 人血液由来成分、 ☐ 人細胞組織、 ☐ 人尿由来成分、 ☐ 人由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 ☒ 反芻動物由来成分、 ☐ 動物細胞組織、 ☐ 動物由来成分、 ☐ その他（ ）
生物由来原料又は材料の使用目的	☐ 製剤有効成分、 ☐ 宿主細胞、 ☐ 培地添加物、 ☒ その他の製造原料又は材料（培地添加物であるエリスロマイシンラクトビオン酸塩の原料）、 ☐ 製剤添加物、 ☐ その他（ ）
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容	当該原料（原産国 アメリカ、オランダ、ベルギー、ドイツ、ルクセンブルク、インド）は健康な動物に由来する原料を使用し、BSE に感染している動物由来の原料及び生物由来原料基準の「反芻動物由来原料基準」に定める使用してはならない部位が製造工程において混入しないよう、採取した乳を原料として製する。なお、本原料は、同基準の第 4 項の規定に基づき、平成 13 年 10 月 2 日付け医薬発第 1069 号医薬局長通知の記の 2 の（1）の①の条件に適合するものである。
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	ウイルス等の不活化及び除去処理は行っていない。ただし、当該原料は生物由来原料基準動物由来原料基準（1）に記載されている、『細菌又はウイルスの感染リスクが否定されていることが科学的に公知なもの』に該当する。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 1 フローチャート参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	【生物由来原料又は材料の製造工程】 ウイルスクリアランス試験は実施していない。 【製品の製造工程】 別紙 3 参照

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

別紙様式 2

使用した生物由来原料又は材料の名称	乳糖*（ウシ、乳） *マスター・セル・バンク（調製番号 ■■■■■ 及び ■■■■■）、ワーキング・セル・バンク（調製番号 ■■■■■ 及び ■■■■■）並びに 1 型、2 型及び 3 型マスターシードの調製に用いた。エリスロマイシンラクトビオン酸塩は、ラクトビオン酸カルシウム及びエリスロマイシンから製造される。ラクトビオン酸カルシウムは乳糖から製造されている。
使用した生物由来原料又は材料の分類	☐ 人血液由来成分、 ☐ 人細胞組織、 ☐ 人尿由来成分、 ☐ 人由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 ☒ 反芻動物由来成分、 ☐ 動物細胞組織、 ☐ 動物由来成分、 ☐ その他（ ）
生物由来原料又は材料の使用目的	☐ 製剤有効成分、 ☐ 宿主細胞、 ☐ 培地添加物、 ☒ その他の製造原料又は材料（培地添加物であるエリスロマイシンラクトビオン酸塩の原料）、 ☐ 製剤添加物、 ☐ その他（ ）
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容	当該原料（原産国 アメリカ、カナダ、ニュージーランド）は健康な動物に由来し、BSE に感染している動物由来の原料及び生物由来原料基準の「反芻動物由来原料基準」に定める使用してはならない部位が製造工程において混入しないよう、採取した乳を原料として製する。
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	ウイルス等の不活化及び除去処理は行っていない。ただし、当該原料は生物由来原料基準動物由来原料基準（1）に記載されている、『細菌又はウイルスの感染リスクが否定されていることが科学的に公知なもの』に該当する。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 1 フローチャート参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	【生物由来原料又は材料の製造工程】 ウイルスクリアランス試験は実施していない。 【製品の製造工程】 別紙 3 参照

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

別紙様式 2

使用した生物由来原料又は材料の名称	乳糖*（ウシ、乳） *1 型及び 2 型マスターシードの調製に用いたディスパーゼの活性調整に用いられた。
使用した生物由来原料又は材料の分類	☐ 人血液由来成分、 ☐ 人細胞組織、 ☐ 人尿由来成分、 ☐ 人由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 ☒ 反芻動物由来成分、 ☐ 動物細胞組織、 ☐ 動物由来成分、 ☐ その他（ ）
生物由来原料又は材料の使用目的	☐ 製剤有効成分、 ☐ 宿主細胞、 ☐ 培地添加物、 ☒ その他の製造原料又は材料（ディスパーゼの活性調整）、 ☐ 製剤添加物、 ☐ その他（ ）
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容	不明である。ただし、メーカーの情報より当該原料の原産国はオランダ、ベルギー、ドイツ、ルクセンブルグで、ヒトが消費するのと同様なものを使用していると考えられる。
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	不明である。ただし、当該原料は生物由来原料基準動物由来原料基準（1）に記載されている、『細菌又はウイルスの感染リスクが否定されていることが科学的に公知なもの』に該当する。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 1 フローチャート参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	【生物由来原料又は材料の製造工程】 不明である。 【製品の製造工程】 別紙 3 参照

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

別紙様式 2

使用した生物由来原料又は材料の名称	コレステロール*（ヒツジ、毛） *1 型、2 型及び 3 型 IPV 単価バルク原液のウイルス培養工程、ハーベスト工程及び精製工程に用いる M199 培地に含まれる成分
使用した生物由来原料又は材料の分類	☐ 人血液由来成分、 ☐ 人細胞組織、 ☐ 人尿由来成分、 ☐ 人由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 ☒ 反芻動物由来成分、 ☐ 動物細胞組織、 ☐ 動物由来成分、 ☐ その他（ ）
生物由来原料又は材料の使用目的	☐ 製剤有効成分、 ☐ 宿主細胞、 ☒ 培地添加物、 ☐ その他の製造原料又は材料（ ）、 ☐ 製剤添加物、 ☐ その他（ ）
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容	当該原料（原産国 ニュージーランド又はオーストラリア）はヒツジの毛に由来する。
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	180℃で 1 時間、100℃で 10 時間の処理をすることによりウイルスの不活化を行ったものである。なお、当該原料は生物由来原料基準動物由来原料基準（1）に記載されている、『細菌又はウイルスの感染リスクが否定されていることが科学的に公知なもの』に該当する。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 1 フローチャート参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	【生物由来原料又は材料の製造工程】 ウイルスクリアランス試験は実施していない。 【製品の製造工程】 別紙 3 参照

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

別紙様式 2

使用した生物由来原料又は材料の名称	ラクトアルブミン加水分解物*（ウシ、乳） *1 型及び 2 型マスターシードの調製に用いた。
使用した生物由来原料又は材料の分類	☐ 人血液由来成分、 ☐ 人細胞組織、 ☐ 人尿由来成分、 ☐ 人由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 ☒ 反芻動物由来成分、 ☐ 動物細胞組織、 ☒ 動物由来成分、 ☐ その他（ ）
生物由来原料又は材料の使用目的	☐ 製剤有効成分、 ☐ 宿主細胞、 ☒ 培地添加物、 ☐ その他の製造原料又は材料（ ）、 ☐ 製剤添加物、 ☐ その他（ ）
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容	不明である。ただし、同一メーカーの他ロットの情報よりウシの乳の原産国はオーストラリア又はニュージーランドであり、ヒトが消費するのと同様なものが使用されていると考えられる。
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	不明である。ただし、メーカーの情報より製造工程において加熱処理（215° F で 30 秒、160° F で 3 時間）していると考えられる。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 1 フローチャート参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	【生物由来原料又は材料の製造工程】 不明である。 【製品の製造工程】 別紙 3 参照

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

別紙様式 2

使用した生物由来原料又は材料の名称	ラクトアルブミン加水分解物*（他社の製法よりウシに由来すると考えられる、乳） *3 型マスターシードの調製に用いた。
使用した生物由来原料又は材料の分類	☐ 人血液由来成分、 ☐ 人細胞組織、 ☐ 人尿由来成分、 ☐ 人由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 ☒ 反芻動物由来成分、 ☐ 動物細胞組織、 ☒ 動物由来成分、 ☐ その他（ ）
生物由来原料又は材料の使用目的	☐ 製剤有効成分、 ☐ 宿主細胞、 ☒ 培地添加物、 ☐ その他の製造原料又は材料（ ）、 ☐ 製剤添加物、 ☐ その他（ ）
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容	不明である。ただし、同一メーカーの他ロットの情報よりウシの乳の原産国はアメリカであり、ヒトが消費するのと同様なものが使用されていると考えられる。
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	不明である。ただし、他社の製法の情報より製造工程において高温処理（140° F で 8 時間以上、110° F で 15 秒以上）していると考えられる。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 1 フローチャート参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	【生物由来原料又は材料の製造工程】 不明である。 【製品の製造工程】 別紙 3 参照

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

別紙様式 2

使用した生物由来原料又は材料の名称	パンクレアチン*（ブタ、すい臓） *1 型及び 2 型マスターシードの調製に用いたラクトアルブミン加水分解物の製造時の原材料の消化に使用された。
使用した生物由来原料又は材料の分類	☐ 人血液由来成分、☐ 人細胞組織、☐ 人尿由来成分、☐ 人由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、☐ 反芻動物由来成分、☐ 動物細胞組織、☒ 動物由来成分、☐ その他（ ）
生物由来原料又は材料の使用目的	☐ 製剤有効成分、☐ 宿主細胞、☐ 培地添加物、☒ その他の製造原料又は材料（原材料の消化）、☐ 製剤添加物、☐ その他（ ）
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容	不明である。ただし、同一メーカーの他ロットの情報より当該原料の原産国はアメリカ又はカナダであり、と殺前後の政府認定の査察官による視察で、感染症又は伝染病の兆候のない動物から採取されたと考えられる。
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	不明である。ただし、メーカーの情報より製造工程において高温処理（215° F で 30 秒、160° F で 3 時間）していると考えられる。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 1 フローチャート参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	【生物由来原料又は材料の製造工程】 不明である。 【製品の製造工程】 別紙 3 参照

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

別紙様式 2

使用した生物由来原料又は材料の名称	パンクレアチン*（他社の製法よりブタのすい臓に由来すると考えられる） *3型マスターシードの調製に用いたラクトアルブミン加水分解物の製造時の原材料の消化に使用された。
使用した生物由来原料又は材料の分類	☐人血液由来成分、☐人細胞組織、☐人尿由来成分、☐人由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、☐反芻動物由来成分、☐動物細胞組織、☒動物由来成分、☐その他（ ）
生物由来原料又は材料の使用目的	☐製剤有効成分、☐宿主細胞、☐培地添加物、☒その他の製造原料又は材料（原材料の消化）、☐製剤添加物、☐その他（ ）
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容	不明である。
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	不明である。ただし、他社の製法の情報より製造工程において高温処理していると考えられる。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 1 フローチャート参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	【生物由来原料又は材料の製造工程】 不明である。 【製品の製造工程】 別紙 3 参照

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

別紙様式 2

使用した生物由来原料又は材料の名称	ゼラチン* (同一メーカーの同時期に製造されたロットの資料からブタの骨に由来すると考えられる) *3 型マスターシードの調製に用いた。
使用した生物由来原料又は材料の分類	☐ 人血液由来成分、 ☐ 人細胞組織、 ☐ 人尿由来成分、 ☐ 人由来成分 (血液、細胞組織又は尿を除くもの)、 ☐ 反芻動物由来成分、 ☐ 動物細胞組織、 ☒ 動物由来成分、 ☐ その他 ()
生物由来原料又は材料の使用目的	☐ 製剤有効成分、 ☐ 宿主細胞、 ☒ 培地添加物、 ☐ その他の製造原料又は材料 ()、 ☐ 製剤添加物、 ☐ その他 ()
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容	不明である。
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	不明である。なお、当該成分は生物由来原料基準動物由来原料基準 (1) に記載されている、『細菌又はウイルスの感染リスクが否定されていることが科学的に公知なもの』に該当する。
製造工程の概要 (フローチャート) (不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載)	別紙 1 フローチャート参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	【生物由来原料又は材料の製造工程】 不明である。 【製品の製造工程】 別紙 3 参照

別紙 1 製造工程の概要（フローチャート）

太字：生物由来原料又は材料

下線：ウイルス等の不活化及び除去工程

1. 原薬①百日せき菌防御抗原の製造方法

百日せき菌シード

スキムミルク

百日せき菌マスターシード

ペプトン、パンクレアチン、牛血液、カザミノ酸

百日せき菌ワーキングシード

カザミノ酸

(1) 菌の培養

カザミノ酸

(2) ■■■

アポセルロプラスミン

ろ過（ポアサイズ■■■ μm ）

→ (3) ■■■へ

(4) PT 減毒化

無菌ろ過（ポアサイズ■■■ μm ）

減毒化（ホルマリンを最終濃度■■■vol%、■■■ $^{\circ}\text{C}$ 、■■■日間）

(6) 精製百日せきワクチン原液調製へ

(3) ■■■

(5) FHA 減毒化

無菌ろ過（ポアサイズ■■■ μm ）

減毒化（ホルマリンを最終濃度■■■vol%、■■■ $^{\circ}\text{C}$ 、■■■日間）

(6) 精製百日せきワクチン原液調製

2. 原薬②ジフテリアトキソイドの製造方法

ジフテリア菌シード

スキムミルク

ジフテリア菌マスターシード

カザミノ酸、ペプトン、牛肉、馬血清

ジフテリア菌ワーキングシード

カザミノ酸

(1) 菌の培養

カザミノ酸

ろ過（ポアサイズ ■■■ μm）

(2) 精製

(3) 無毒化（トキソイド化）

ろ過（ポアサイズ ■■■ μm）

無毒化（ホルマリンを最終濃度 ■■■ vol%、■■■℃、■■■日間）

無菌ろ過（ポアサイズ ■■■ μm）

3. 原薬③破傷風トキソイドの製造方法

破傷風菌シード

スキムミルク

破傷風菌マスターシード

ペプトン、牛肉、牛肝臓、ポリペプトン、パンクレアチン、ハートエキス

破傷風菌ワーキングシード

ペプトン、ハートエキス

(1) 菌の培養

ペプトン、ハートエキス

ろ過（ポアサイズ ■■■ μm）

(2) 精製

(3) 無毒化（トキソイド化）

ろ過（ポアサイズ ■■■ μm）

無毒化（ホルマリンを最終濃度 ■■■ vol%、■■■℃、■ 日間）

無菌ろ過（ポアサイズ ■■■ μm）

4. 原薬④～⑥1 型、2 型、及び 3 型 IPV 単価バルク原液並びに 3 価混合不活化ポリオワクチン原液の製造方法

マスター・セル・バンク

Vero 細胞、ウシ血清、トリプシン、乳糖（トリプシン）、乳糖（エリスロマイシンラクトビオン酸塩）

ワーキング・セル・バンク

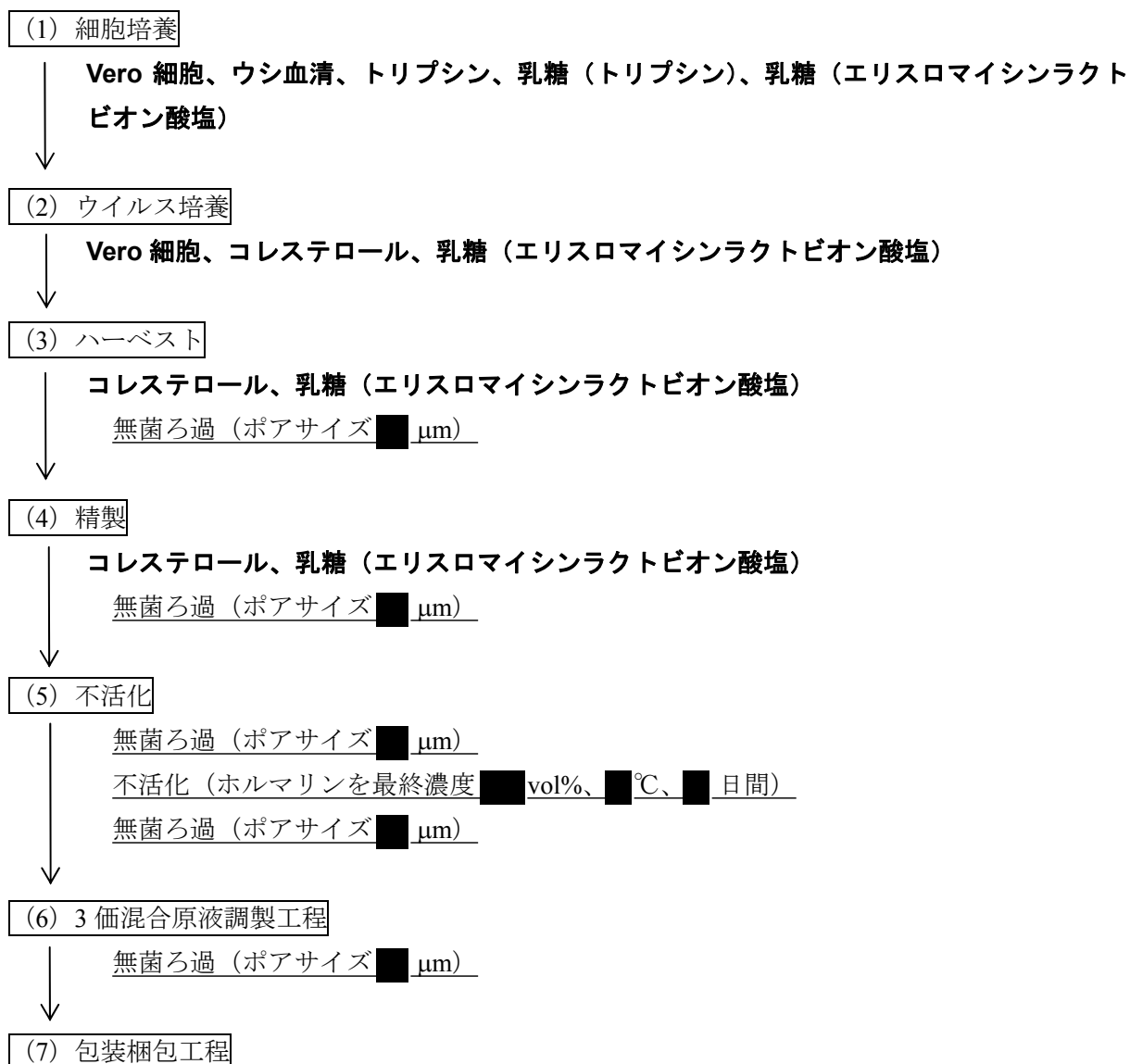
Vero 細胞、ウシ血清、トリプシン、乳糖（エリスロマイシンラクトビオン酸塩）

1 型及び 2 型マスターシード

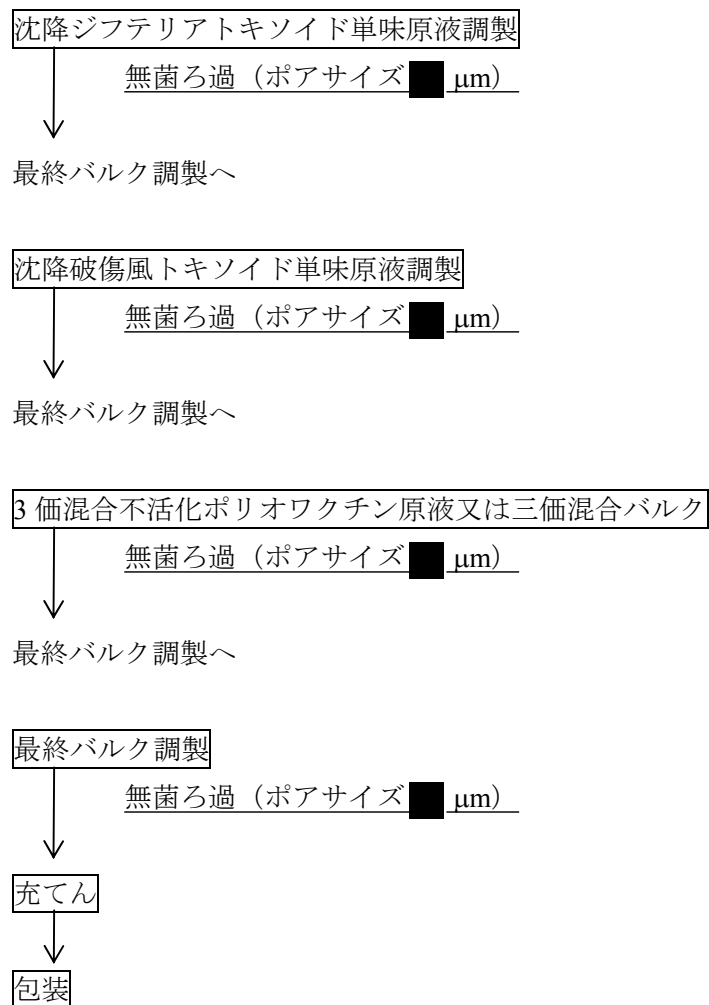
アフリカミドリザルの腎細胞、ウシ血清、トリプシン、乳糖（トリプシン）、乳糖（エリスロマイシンラクトビオン酸塩）、乳糖（ディスパーゼ）、ラクトアルブミン加水分解物、パングレアチン（ラクトアルブミン加水分解物）

3 型マスターシード

アフリカミドリザルの腎細胞、ウシ血清、トリプシン、乳糖（トリプシン）、乳糖（エリスロマイシンラクトビオン酸塩）、ラクトアルブミン加水分解物、パングレアチン（ラクトアルブミン加水分解物）、ゼラチン



5. 最終製品の製造方法



別紙2 ウイルスクリアランス試験結果の概要（原薬①～③）

ウイルススクリアランス試験の実施にあたっては、ICH ガイドライン Q5A の「V. ウイルスクリアランス試験と精製バルクにおけるウイルス試験の意義、考え方及び実施要領」に従って、「ケース A」の非特異的モデルウイルスを用いたウイルススクリアランス工程の特性解析試験を行った。

百日せき菌防御抗原、ジフテリアトキソイド及び破傷風トキソイドの製造工程において、ウイルスの不活化に最も有効であると考えられる工程は、それぞれの精製毒素液のホルムアルデヒド処理を行う無毒化又は減毒化工程である。よって、原薬①の百日せき菌防御抗原の PT 減毒化工程と FHA 減毒化工程、原薬②のジフテリアトキソイドの無毒化工程をウイルススクリアランス試験の評価の対象とした。なお、原薬③の破傷風トキソイドについては、すべての原材料がオートクレーブにより滅菌可能であるため、評価対象とはしなかった。

(1) 原薬①（百日せき菌防御抗原）

PT 減毒化工程について、各モデルウイルスのウイルス感染価が検出限界未満となるのに要した時間及びウイルススクリアランス指数（LRV）の結果を表 2-1 に示した。

表 2-1 ウイルスクリアランス試験の結果（PT 減毒化工程）

モデルウイルス	ウイルス感染価が検出限界未満となるのに要した時間		不活化終了時（ ■ 日後）の LRV	
	試験 1	試験 2	試験 1	試験 2
単純ヘルペスウイルス 1 型（HSV）	1 日	1 日	>4.22	>4.44
日本脳炎ウイルス（JEV）	1 日	1 日	>4.20	>4.27
ポリオウイルス Sabin1 型（PV）	1 日	1 日	>5.39	>5.36

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

FHA 減毒化工程について、各モデルウイルスのウイルス感染価が検出限界未満となるのに要した時間及びウイルスクリアランス指数（LRV）の結果を表 2-2 に示した。

表 2-2 ウイルスクリアランス試験の結果（FHA 減毒化工程）

モデルウイルス	ウイルス感染価が検出限界未満となるのに要した時間		不活化終了時（ ■ 日後）の LRV	
	試験 1	試験 2	試験 1	試験 2
単純ヘルペスウイルス 1 型（HSV）	1 日	1 日	>3.90	>3.90
日本脳炎ウイルス（JEV）	1 日	1 日	>4.22	>4.02
ポリオウイルス Sabin1 型（PV）	1 日	1 日	>5.29	>5.02

（2）原薬②（ジフテリアトキソイド）

無毒化工程について、各モデルウイルスのウイルス感染価が検出限界未満となるのに要した時間及びウイルスクリアランス指数（LRV）の結果を表 2-3 に示した。

表 2-3 ウイルスクリアランス試験の結果（無毒化工程）

モデルウイルス	ウイルス感染価が検出限界未満となるのに要した時間		不活化終了時（ ■ 日後）の LRV	
	試験 1	試験 2	試験 1	試験 2
単純ヘルペスウイルス 1 型（HSV）	1 日	1 日	>4.45	>4.53
日本脳炎ウイルス（JEV）	1 日	1 日	>4.38	>4.55
ポリオウイルス Sabin1 型（PV）	1 日	1 日	>4.99	>5.09

（3）原薬③（破傷風トキソイド）

すべての原材料がオートクレーブにより滅菌可能であるため、評価対象とはしなかった。

別紙3 ウイルスクリアランス試験結果の概要（原薬④～⑥）

ウイルススクリアランス試験の実施にあたっては、ICH ガイドライン Q5A の「V. ウイルスクリアランス試験と精製バルクにおけるウイルス試験の意義、考え方及び実施要領」に従って、「ケース A」の非特異的モデルウイルスを用いたウイルススクリアランス工程特性解析試験を行うこととした。

被験物質として 1 型の不活化ポリオウイルス液を選定した。不活化ポリオワクチンの製造における不活化条件（ホルマリン濃度、不活化温度）は、ウイルスの型によって変わらず、ポリオウイルスの不活化直線もウイルス型による違いはない。不活化ポリオウイルス液中のたん白質濃度はウイルス型により異なり、1 型が最も濃度が高い。したがって、不活化工程においては、1 型の不活化ポリオウイルス液を用いた場合はワーストケースと考えられるため、ウイルススクリアランス試験は 1 型の不活化ポリオウイルス液を用いて実施し、2 型及び 3 型についての評価は実施しなかった。

本原薬の製造工程中、ウイルス不活化や除去に有効であると考えられる工程としては、精製ウイルス浮遊液のホルムアルデヒド処理を行う不活化工程が挙げられる。よって、不活化工程をウイルススクリアランス試験の評価の対象とした。

各モデルウイルスについて、ウイルス感染価が検出限界以下となるのに要した時間及びウイルススクリアランス指数（LRV）の結果を表 3-1 に示した。

表 3-1 ウイルスクリアランス試験の結果（1 型不活化ポリオウイルス液）

モデルウイルス	ウイルス感染価が検出限界以下となるのに要した時間		不活化工程終了時（■ 日後）の LRV	
	試験 1	試験 2	試験 1	試験 2
オーエスキー病ウイルス（ADV）	3 日	3 日	≥5.1	≥5.1
ウシ下痢症ウイルス（BVDV）	1 日	1 日	≥5.2	≥5.1
イヌパルボウイルス（CPV）	5 日	5 日	≥5.0	≥5.1

別紙4 ウイルスクリアランス試験結果の概要（アポセルロプラスミン）

アポセルロプラスミンは、ウイルス除去膜（ポアサイズ 0.1 μm 以下）によるウイルス除去、冷エタノール分画並びに 4℃ 2 時間の加熱の方法により病原体の不活化／除去処理を行っている。アポセルロプラスミン製造工程におけるウイルススクリアランス評価結果を表 4-1 に示す。

表 4-1 アポセルロプラスミンのウイルススクリアランス評価結果（LRV^[a]）

工程	DNA ウイルス		RNA ウイルス	
	仮性狂犬病ウイルス（PRV）	ブタパルボウイルス（PPV）	ウシ下痢症ウイルス（BVDV）	脳筋炎ウイルス（EMCV）
冷エタノール分画（濃縮液）	5.0	1.9	4.7	2.3
液状加熱処理（濃縮液）	/		3.3	/
ウイルス除去膜ろ過（参考） ^[b]			≥5.4	
	>5.6	1.7		3.3

[a] Log Reduction Value の略。

[b] ヒト血漿由来静注グロブリンのウイルス除去膜（ポアサイズ 35 nm）ろ過におけるウイルススクリアランス値（文献上の数値、PRV 以外：[文献 1]、PRV：[文献 2]）を示した。

今後使用予定の新規アポセルロプラスミンゲルの調製にあたり、アポセルロプラスミンの液状加熱工程とウイルス除去膜ろ過工程の改善を行った。それらの工程におけるウイルススクリアランス評価結果を表 4-2 に示す。

表 4-2 新規アポセルロプラスミンのウイルススクリアランス評価結果（LRV^[a]）

工程	DNA ウイルス		RNA ウイルス	
	仮性狂犬病ウイルス（PRV）	ブタパルボウイルス（PPV）	ウシ下痢症ウイルス（BVDV）	A 型肝炎ウイルス（HAV）
冷エタノール分画（濃縮液）	5.0	1.9	4.7	/
ウイルス除去膜ろ過 ^[b]	≥4.8	≥3.9	≥5.4	
液状加熱処理（濃縮液）	≥3.7	1.5	≥5.3	≥3.4
LRV の合計値	≥13.5	≥7.3	≥15.4	≥7.9

[a] Log Reduction Value の略。

[b] ウイルスに対する安全性を高めるため、ポアサイズが 0.1 μm の膜を使用した。

参考文献

No.	文献
1	Poelsler G, Berting A, Kindermann J, Spruth M, Hämmerle T, Teschner W, et al. A new liquid intravenous immunoglobulin with three dedicated virus reduction steps: virus and prion reduction capacity. Vox Sang. 2008 Apr;94(3):184-92.
2	Troccoli NM, McIver J, Losikoff A, Pooley J. Removal of viruses from human intravenous immune globulin by 35 nm nanofiltration. Biologicals. 1998 Dec;26(4):321-9.

1.12 添付資料一覧

1.12 添付資料一覧

1.12 添付資料一覧

(1) 第3部 品質に関する文書

3.2.S 原薬（原液）①百日せき菌防御抗原

資料番号	試験番号	表題	公表雑誌名等
3.2.S 原薬①百日せき菌防御抗原 (沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ混合ワクチン、化血研)			
3.2.S.1 一般情報			
3.2.S.1.1	—	名称	所内資料
3.2.S.1.2	—	構造	
3.2.S.1.3	—	一般特性	
3.2.S.2 製造			
3.2.S.2.1	—	製造業者	所内資料
3.2.S.2.2	—	製造方法及びプロセス・コントロール	
3.2.S.2.3	—	原材料の管理	
3.2.S.2.3 添付資料 1	—	供給元成績書（原薬①百日せき菌防御抗原）	
3.2.S.2.4	—	重要工程及び重要中間体の管理	
3.2.S.2.4.1	—	精製 PT 原液の保存安定性	
3.2.S.2.4.1 添付資料 1	—	精製 PT 原液（ XXXXXXXXXX ）の長期保存試験 中間報告書	
3.2.S.2.4.1 添付資料 2	—	精製 PT 原液（ XXXXXXXXXX ）の長期保存試験 中間報告書	
3.2.S.2.4.1 添付資料 3	—	精製 PT 原液（ XXXXXXXXXX ）の長期保存試験 中間報告書	
3.2.S.2.4.2	—	精製 FHA 原液の保存安定性	
3.2.S.2.4.2 添付資料 1	—	精製 FHA 原液（ XXXXXXXXXX ）の長期保存試験 中間報告書	
3.2.S.2.4.2 添付資料 2	—	精製 FHA 原液（ XXXXXXXXXX ）の長期保存試験 中間報告書	
3.2.S.2.4.2 添付資料 3	—	精製 FHA 原液（ XXXXXXXXXX ）の長期保存試験 中間報告書	
3.2.S.2.5	—	プロセス・バリデーション／プロセス評価	
3.2.S.2.5 添付資料 1	—	バクテリアチャレンジ試験（PT 減毒化工程）	
3.2.S.2.5 添付資料 2	—	バクテリアチャレンジ試験（FHA 減毒化工程）	
3.2.S.2.6	—	製造工程の開発の経緯	

1.12 添付資料一覧

資料番号	試験番号	表題	公表雑誌名等
3.2.S.3 特性			
3.2.S.3.1	—	構造その他の特性の解明	所内資料
3.2.S.3.2 不純物			
3.2.S.3.2.1	—	百日せき菌体由来たん白質性不純物	
3.2.S.3.2.2	—	百日せき菌体由来 DNA	
3.2.S.3.2.3	—	アポセルロプラスミン	
3.2.S.3.2.4	—	その他の製造工程由来不純物	
3.2.S.4 原薬の管理			
3.2.S.4.1	—	規格及び試験方法	所内資料
3.2.S.4.2	—	試験方法（分析方法）	
3.2.S.4.3	—	試験方法（分析方法）のバリデーション	
3.2.S.4.4	—	ロット分析	
3.2.S.4.5	—	規格及び試験方法の妥当性	
3.2.S.5	—	標準品又は標準物質	所内資料
3.2.S.6	—	容器及び施栓系	所内資料
3.2.S.7 安定性			
3.2.S.7.1	—	安定性のまとめ及び結論	所内資料
3.2.S.7.2	—	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	
3.2.S.7.3 安定性データ			
3.2.S.7.3.1	—	長期保存試験	
3.2.S.7.3.1 添付資料 1	—	精製百日せきワクチン原液()の長期保存試験 中間報告書	
3.2.S.7.3.1 添付資料 2	—	精製百日せきワクチン原液()の長期保存試験 中間報告書	
3.2.S.7.3.1 添付資料 3	—	精製百日せきワクチン原液()の長期保存試験 中間報告書	
3.2.S.7.3.2	—	加速試験	
3.2.S.7.3.3	—	苛酷試験（温度）	
3.2.S.7.3.4	—	苛酷試験（振とう）	

3.2.S 原薬（原液）②ジフテリアトキソイド

資料番号	試験番号	表題	公表雑誌名等
3.2.S 原薬②ジフテリアトキソイド (沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ混合ワクチン、化血研)			
3.2.S.1 一般情報			
3.2.S.1.1	—	名称	所内資料

1.12 添付資料一覧

資料番号	試験番号	表題	公表雑誌名等
3.2.S.1.2	—	構造	
3.2.S.1.3	—	一般特性	
3.2.S.2 製造			
3.2.S.2.1	—	製造業者	所内資料
3.2.S.2.2	—	製造方法及びプロセス・コントロール	
3.2.S.2.3	—	原材料の管理	
3.2.S.2.3 添付資料 1	—	供給元成績書（原薬②ジフテリアトキソイド）	
3.2.S.2.4	—	重要工程及び重要中間体の管理	
3.2.S.2.5	—	プロセス・バリデーション／プロセス評価	
3.2.S.2.5 添付資料 1	—	バクテリアチャレンジ試験（精製ジフテリアトキソイド原液調製工程）	
3.2.S.2.6	—	製造工程の開発の経緯	
3.2.S.3 特性			
3.2.S.3.1	—	構造その他の特性の解明	所内資料
3.2.S.3.2 不純物			
3.2.S.3.2.1	—	ジフテリア菌体由来たん白質性不純物	
3.2.S.3.2.2	—	ジフテリア菌体由来 DNA	
3.2.S.3.2.3	—	その他の製造工程由来不純物	
3.2.S.4 原薬の管理			
3.2.S.4.1	—	規格及び試験方法	所内資料
3.2.S.4.2	—	試験方法（分析方法）	
3.2.S.4.3	—	試験方法（分析方法）のバリデーション	
3.2.S.4.4	—	ロット分析	
3.2.S.4.5	—	規格及び試験方法の妥当性	
3.2.S.5	—	標準品又は標準物質	所内資料
3.2.S.6	—	容器及び施栓系	所内資料
3.2.S.7 安定性			
3.2.S.7.1	—	安定性のまとめ及び結論	所内資料
3.2.S.7.2	—	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	
3.2.S.7.3 安定性データ			
3.2.S.7.3.1	—	長期保存試験	
3.2.S.7.3.1 添付資料 1	—	ジフテリアトキソイド原液（ XXXXXXXXXX ）の長期保存試験 中間報告書	
3.2.S.7.3.1 添付資料 2	—	ジフテリアトキソイド原液（ XXXXXXXXXX ）の長期保存試験 中間報告書	

1.12 添付資料一覧

資料番号	試験番号	表題	公表雑誌名等
3.2.S.7.3.1 添付資料 3	—	ジフテリアトキソイド原液（ XXXXXXXXXX ）の長期保存試験 中間報告書	
3.2.S.7.3.2	—	加速試験	
3.2.S.7.3.3	—	苛酷試験（温度）	
3.2.S.7.3.4	—	苛酷試験（振とう）	

3.2.S 原薬（原液）③破傷風トキソイド

資料番号	試験番号	表題	公表雑誌名等
3.2.S 原薬③破傷風トキソイド (沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ混合ワクチン、化血研)			
3.2.S.1 一般情報			
3.2.S.1.1	－	名称	所内資料
3.2.S.1.2	－	構造	
3.2.S.1.3	－	一般特性	
3.2.S.2 製造			
3.2.S.2.1	－	製造業者	所内資料
3.2.S.2.2	－	製造方法及びプロセス・コントロール	
3.2.S.2.3	－	原材料の管理	
3.2.S.2.3 添付資料 1	－	供給元成績書（原薬③破傷風トキソイド）	
3.2.S.2.4	－	重要工程及び重要中間体の管理	
3.2.S.2.5	－	プロセス・バリデーション／プロセス評価	
3.2.S.2.5 添付資料 1	－	バクテリアチャレンジ試験（精製破傷風トキソイド原液調製工程）	
3.2.S.2.6	－	製造工程の開発の経緯	
3.2.S.3 特性			
3.2.S.3.1	－	構造その他の特性の解明	所内資料
3.2.S.3.2 不純物			
3.2.S.3.2.1	－	破傷風菌体由来たん白質性不純物	
3.2.S.3.2.2	－	破傷風菌体由来 DNA	
3.2.S.3.2.3	－	その他の製造工程由来不純物	
3.2.S.4 原薬の管理			
3.2.S.4.1	－	規格及び試験方法	所内資料
3.2.S.4.2	－	試験方法（分析方法）	
3.2.S.4.3	－	試験方法（分析方法）のバリデーション	
3.2.S.4.4	－	ロット分析	

1.12 添付資料一覧

資料番号	試験番号	表題	公表雑誌名等
3.2.S.4.5	—	規格及び試験方法の妥当性	
3.2.S.5	—	標準品又は標準物質	所内資料
3.2.S.6	—	容器及び施栓系	所内資料
3.2.S.7 安定性			
3.2.S.7.1	—	安定性のまとめ及び結論	所内資料
3.2.S.7.2	—	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	
3.2.S.7.3 安定性データ			
3.2.S.7.3.1	—	長期保存試験	
3.2.S.7.3.1 添付資料 1	—	破傷風トキソイド原液（ ）の長期保存試験 中間報告書	
3.2.S.7.3.1 添付資料 2	—	破傷風トキソイド原液（ ）の長期保存試験 中間報告書	
3.2.S.7.3.1 添付資料 3	—	破傷風トキソイド原液（ ）の長期保存試験 中間報告書	
3.2.S.7.3.2	—	加速試験	
3.2.S.7.3.3	—	苛酷試験（温度）	
3.2.S.7.3.4	—	苛酷試験（振とう）	

3.2.P 製剤

資料番号	試験番号	表題	公表雑誌名等
3.2.P 製剤（沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ混合ワクチン、注射剤）			
3.2.P.1	—	製剤及び処方	所内資料
3.2.P.2 製剤開発の経緯			
3.2.P.2.1	—	製剤成分	所内資料
3.2.P.2.2	—	製剤	
3.2.P.2.3	—	製造工程の開発の経緯	
3.2.P.2.4	—	容器及び施栓系	
3.2.P.2.5	—	微生物学的観点からみた特徴	
3.2.P.2.6	—	溶解液や使用時の容器／用具との適合性	
3.2.P.3 製造			
3.2.P.3.1	—	製造業者	所内資料
3.2.P.3.2	—	製造処方	
3.2.P.3.3	—	製造工程及びプロセス・コントロール	
3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理			
3.2.P.3.4.1	—	沈降ジフテリアトキソイド単味原液の保存安定性	
3.2.P.3.4.2	—	沈降破傷風トキソイド単味原液の保存安定性	

1.12 添付資料一覧

資料番号	試験番号	表題	公表雑誌名等
3.2.P.3.5	—	プロセス・バリデーション／プロセス評価	
3.2.P.3.5 添付資料 1	—	バクテリアチャレンジ試験 (沈降ジフテリアトキソイド単味原液調製工程)	
3.2.P.3.5 添付資料 2	—	バクテリアチャレンジ試験 (沈降破傷風トキソイド単味原液調製工程)	
3.2.P.3.5 添付資料 3	—	バクテリアチャレンジ試験 (不活化ポリオウイルス三価混合バルク調製工程)	
3.2.P.4	—	添加剤の管理	所内資料
3.2.P.5 製剤の管理			
3.2.P.5.1	—	規格及び試験方法	所内資料
3.2.P.5.2	—	試験方法（分析方法）	
3.2.P.5.3	—	試験方法（分析方法）のバリデーション	
3.2.P.5.4	—	ロット分析	
3.2.P.5.5	—	不純物の特性	
3.2.P.5.6	—	規格及び試験方法の妥当性	
3.2.P.6	—	標準品又は標準物質	所内資料
3.2.P.7	—	容器及び施栓系	所内資料
3.2.P.8 安定性			
3.2.P.8.1	—	安定性のまとめ及び結論	所内資料
3.2.P.8.2	—	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	
3.2.P.8.3 安定性データ			
3.2.P.8.3.1	—	長期保存試験	
3.2.P.8.3.2	—	加速試験	
3.2.P.8.3.3	—	苛酷試験（温度）	
3.2.P.8.3.4	—	苛酷試験（光）	

3.2.A その他

資料番号	試験番号	表題	公表雑誌名等
3.2.A その他			
3.2.A.1 製造施設及び設備			
3.2.A.1.1	—	沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ混合 ワクチンの製造施設及び設備	所内資料
3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価			
3.2.A.2.1	—	生物起源の原材料	所内資料
3.2.A.2.2	—	製造工程の適切な段階における試験	
3.2.A.2.3	—	未加工／未精製バルクのウイルス試験	

1.12 添付資料一覧

資料番号	試験番号	表題	公表雑誌名等
3.2.A.2.4 ウイルスクリアランス試験			所内資料
3.2.A.2.4.1	—	百日せき毒素（PT）減毒化工程のウイルスクリアランス試験（百日せき菌防御抗原）	
3.2.A.2.4.2	—	線維状赤血球凝集素（FHA）減毒化工程のウイルスクリアランス試験（百日せき菌防御抗原）	
3.2.A.2.4.3	—	ジフテリア毒素無毒化工程のウイルスクリアランス試験（ジフテリアトキソイド）	
3.2.A.2.4.4	—	不活化工程のウイルスクリアランス試験（3 価混合不活化ポリオワクチン原液）	
3.2.A.3	—	添加剤	所内資料

3.2.R 各極の要求資料

（該当資料なし）

3.3 参考文献

（該当資料なし）

(2) 第4部 非臨床試験報告書

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

資料番号	試験番号	表題	公表雑誌名等
4.2.1.1	—	効力を裏付ける試験	所内資料
4.2.1.1.1	23	KD-332のマウス及びラットにおける効力を裏付ける試験 [施設名] 一般財団法人化学及血清療法研究所	所内資料
4.2.1.1.2	36	カニクイザルを用いたKD-332におけるIPV用量と免疫応答性の関連の検討 [施設名] 財団法人化学及血清療法研究所	所内資料
4.2.1.3.1	37	KD-332のラットにおける中枢神経系に対する安全性薬理試験 [施設名]	所内資料
4.2.1.3.2	38	KD-332の覚醒下カニクイザルにおける心血管及び呼吸系に対する安全性薬理試験 [施設名]	所内資料

4.2.2 薬物動態試験

(該当資料なし)

4.2.3 毒性試験

資料番号	試験番号	表題	公表雑誌名等
4.2.3.1.1	58	KD-332のラットにおける単回皮下投与毒性試験 [施設名]	所内資料
4.2.3.1.2	57	KD-332のサルにおける単回皮下投与毒性試験 [施設名]	所内資料
4.2.3.2.1	56	KD-332のラットにおける4週間間歇皮下投与毒性試験 [施設名]	所内資料
4.2.3.2.2	55	KD-332のサルにおける4週間間歇皮下投与毒性試験 [施設名]	所内資料
4.2.3.6.1	39	KD-332のウサギにおける局所筋肉刺激性試験 [施設名]	所内資料
4.2.3.6.2	85	KD-332のウサギにおける皮下局所刺激性試験 [施設名]	所内資料

4.3 参考文献

資料番号	資料名	CTD 掲載箇所
4.3-1	龍味哲夫, 古藤正男, 小松博道, 安達二郎. モンキーチエアによる反復拘束がアカゲザルの各種生理的パラメータに及ぼす影響. 実験動物. 1990;39(3):361-9.	2.6 参考文献 3
4.3-2	Verdier F, Burnett R, Michelet-Habchi C, Moretto P, Fievet-Groyne F, Sauzeat E.: Aluminium assay and evaluation of the local reaction at several time points after intramuscular administration of aluminium containing vaccines in the Cynomolgus monkey. Vaccine 2005;23(11):1359-67.	2.6 参考文献 4
4.3-3	長岡千春, 勝田友博, 本庄綾子, 立山悟志, 徳竹忠臣, 有本寛, 他. マウスを用いた沈降精製百日咳ジフテリア破傷風混合ワクチンの局所反応に関する研究 -病理組織像の経時的変化-. 感染症学雑誌. 2006;80(2):108-14.	2.6 参考文献 5

(3) 第5部 臨床試験報告書

5.2 全臨床試験一覧表

5.3 臨床試験報告書

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

資料番号	試験番号	表題	公表雑誌名等
5.3.1.4	—	生物学的及び理化学的分析法検討報告書	所内資料
5.3.1.4.1	06	百日咳菌抗体価測定系のバリデーション 〔施設名〕 財団法人化学及血清療法研究所	所内資料
5.3.1.4.2	—	百日咳菌抗体価測定室間バリデーション実施報告書 〔施設名〕 財団法人化学及血清療法研究所	所内資料
5.3.1.4.3	10	ジフテリア抗体価測定系のバリデーション（精度） 〔施設名〕 財団法人化学及血清療法研究所	所内資料
5.3.1.4.4	13	ジフテリア抗体価測定系のバリデーション（直線性、 定量限界） 〔施設名〕 財団法人化学及血清療法研究所	所内資料
5.3.1.4.5	16	ジフテリア抗体価測定系のバリデーション（特異性） 〔施設名〕 財団法人化学及血清療法研究所	所内資料
5.3.1.4.6	08	破傷風抗体測定系のバリデーション（精度） 〔施設名〕 財団法人化学及血清療法研究所	所内資料
5.3.1.4.7	11	破傷風抗体測定系のバリデーション（直線性、定量限 界） 〔施設名〕 財団法人化学及血清療法研究所	所内資料
5.3.1.4.8	15	破傷風抗体価測定系のバリデーション（特異性） 〔施設名〕 財団法人化学及血清療法研究所	所内資料
5.3.1.4.9	—	破傷風抗体価測定室間バリデーション実施報告書 〔施設名〕 財団法人化学及血清療法研究所	所内資料
5.3.1.4.10	09	ポリオ抗体価測定系のバリデーション（精度） 〔施設名〕 財団法人化学及血清療法研究所	所内資料
5.3.1.4.11	25	百日咳抗体価測定法のバリデーション試験 〔施設名〕	所内資料
5.3.1.4.12	26	ジフテリア抗体価測定法のバリデーション試験 〔施設名〕	所内資料
5.3.1.4.13	27	破傷風抗体価測定法のバリデーション試験 〔施設名〕	所内資料
5.3.1.4.14	01	ポリオ抗体価測定におけるバリデーション試験 〔施設名〕	所内資料

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書 (該当資料なし)

5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書 (該当資料なし)

5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書 (該当資料なし)

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

資料番号	試験番号	表題	公表雑誌名等
5.3.5.1.1	332P1	KD-332 の健康成人男性を対象とする DPT ワクチンを対照薬とした二重盲検ランダム化並行群間比較試験 (臨床薬理試験) 治験総括報告書	所内資料
5.3.5.1.1 付録	332P1	治験実施計画書	
		統計解析計画書	
		症例報告書	
		同意説明文書	
5.3.5.1.2	332P2	KD-332 の健康小児に対する沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン及び経口生ポリオワクチンを対照薬とした探索的試験 総括報告書	所内資料
5.3.5.1.2 付録	332P2	治験実施計画書	
		統計解析計画書	
		症例報告書	
		同意説明文書	
5.3.5.1.3	332P2b	KD-332 の健康小児に対する用量設定試験 総括報告書	所内資料
5.3.5.1.3 付録	332P2b	治験実施計画書	
		統計解析計画書	
		症例報告書	
		同意説明文書	
5.3.5.1.4	332P3	KD-332 の健康小児に対する沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン及び経口生ポリオワクチンを対照薬とした多施設共同二重盲検ランダム化並行群間比較試験 総括報告書	所内資料
5.3.5.1.4 付録	332P3	治験実施計画書	
		統計解析計画書	
		症例報告書	
		同意説明文書	
5.3.5.4.1	332P2	その他の試験報告書 (1) 中間集計用 統計解析計画書 (初回免疫) (2) 中間集計用 統計解析報告書 (初回免疫)	所内資料

1.12 添付資料一覧

資料番号	試験番号	表題	公表雑誌名等
5.3.5.4.2	332P2b	その他の試験報告書 (1) 中間集計 統計解析計画書 (2) 中間集計 統計解析報告書	所内資料

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

(該当資料なし)

5.3.7 患者データー一覧表及び症例記録

資料番号	試験番号	表題	公表雑誌名等
5.3.7.1	332P1	KD-332 の健康成人男性を対象とする DPT ワクチンを 対照薬とした二重盲検ランダム化並行群間比較試験(臨 床薬理試験) (1) 症例一覧表 (2) 被験者データー一覧	所内資料
5.3.7.2	332P2	KD-332 の健康小児に対する沈降精製百日せきジフテリ ア破傷風混合ワクチン及び経口生ポリオワクチンを対 照薬とした探索的試験 (1) 症例一覧表 (2) 被験者データー一覧	所内資料
5.3.7.3	332P2b	KD-332 の健康小児に対する用量設定試験 (1) 症例一覧表 (2) 被験者データー一覧	所内資料
5.3.7.4	332P3	KD-332 の健康小児に対する沈降精製百日せきジフテリ ア破傷風混合ワクチン及び経口生ポリオワクチンを対 照薬とした多施設共同二重盲検ランダム化並行群間比 較試験 (1) 症例一覧表 (2) 被験者データー一覧 (3) 症例記録	所内資料

5.4 参考文献

資料番号	資料名	CTD 掲載箇所
5.4-1	Global Polio Eradication Initiative. Polio this week - As of Wednesday 12 October 2011. Available at: http://www.polioeradication.org/Dataandmonitoring/Poliothisweek.aspx . Accessed October 18, 2011.	1.5 参考文献 13 2.2 参考文献 13 2.5 参考文献 13

1.12 添付資料一覧

資料番号	資料名	CTD 掲載箇所
5.4-2	Hao L, Toyokawa S, Kobayashi Y. Poisson-model analysis of the risk of vaccine-associated paralytic poliomyelitis in Japan between 1971 and 2000. Jpn J Infect Dis. 2008;61:100–3.	1.5 参考文献 16 2.2 参考文献 16 2.5 参考文献 16
5.4-3	World Health Organization. Manual for the virological investigation of poliomyelitis. (WHO/EPI/CDS/POLIO/90.1), 1990. Available at: http://whqlibdoc.who.int/hq/1990/WHO_EPI_CDS_POLIO_90.1.pdf .	2.5 参考文献 26 2.7 参考文献 2
5.4-4	加藤達夫. DPT. 小児科診療. 1990;53(10):2275–81.	2.5 参考文献 27 2.7 参考文献 3
5.4-5	Vitek CR, Wharton M. Diphtheria toxoid. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. Vaccines. 5th ed, Philadelphia: Saunders.; 2008.p.139–56.	2.5 参考文献 29 2.7 参考文献 6
5.4-6	有田峰生. ポリオワクチン. 国立予防衛生研究所学友会, 編. ワクチンハンドブック. 東京: 丸善株式会社; 1994.p.120–9.	2.5 参考文献 31 2.7 参考文献 9
5.4-7	日本小児保健協会予防接種委員会. 感染症の流行と予防; 基本再生産数 (R_0), 集団免疫率 (H) と予防接種率. 小児保健研究. 2004;63(4):461–2.	2.5 参考文献 32 2.7 参考文献 11
5.4-8	Sutter RW, Kew OM, Cochi SL. Poliovirus vaccine-live. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. Vaccines. 5th ed, Philadelphia: Saunders.; 2008.p.631–85.	2.5 参考文献 34