

タイサブリ点滴静注 300mg

第 1 部（モジュール 1）：

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

バイオジェン・アイデック・ジャパン株式会社

目次

1. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ	3
----------------------------	---

1. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学式・別名	ナタリズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト α4 インテグリン抗体の相補性決定部、並びにヒト IgG4 のフレームワーク部及び定常部からなる。ナタリズマブは、マウス骨髓腫（NS0）細胞から産生される。ナタリズマブは 450 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ4 鎖）2 本及び 213 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 149,000）である。					
構造式	アミノ酸配列及び糖鎖構造は別紙のとおり					
効能・効果	多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制					
用法・用量	*通常、成人にはナタリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 300 mg を 4 週に 1 回 1 時間かけて点滴静注する。					
劇薬等の指定						
市販名及び有効成分・分量	**原体：ナタリズマブ（遺伝子組換え） 製剤：タイサブリ点滴静注 300mg（1 バイアル 15mL 中 300 mg 含有）					
毒性	反復投与毒性					
	動物種	投 与 期 間	投 与 経 路	投与量 (mg/kg)	無毒性量	主な所見
	カニクイザル	28 日間	静脈内 （隔日）	0, 0, 0.3, 3.0, 30.0	求めなかつた	可逆的な脾臓重量増加傾向
	カニクイザル	26 週間	静脈内 （週 1 回）	0, 3, 10, 30, 60	求めなかつた	可逆的な脾臓重量増加傾向
副作用	MS 患者を対象とした海外プラセボ対象試験 副作用発現率 704/1617＝43.5% （臨床検査値異常を含む）					
	副作用の種類		例数 (%)			
	頭痛		207 (12.8)			
	悪心		81 (5.0)			
	浮動性めまい		60 (3.7)			
	疲労		86 (5.3)			
	下痢		32 (2.0)			
	そう痒症		32 (2.0)			
	会社	Biogen Idec, Inc. バイオジェン・アイデック・ジャパン株式会社				

*新薬承認情報提供時に修正した。（修正前；通常、成人にはナタリズマブとして 1 回 300 mg を 4 週間に 1 回点滴静注する。）

**新薬承認情報提供時に修正した。（修正前；原体：ナタリズマブ）

別紙

L 鎖

DIQMTQSPSS	LSASVGDRVT	ITCKTSQDIN	KYMAWYQQTP	GKAPRLLIHY
TSALQPGIPS	RFSGSGSGRD	YTFTISSLP	EDIATYYCLQ	YDNLWTFGQG
TKVEIKRTVA	APSVFIFPPS	DEQLKSGTAS	VVCLLNNFYF	REAKVQWKVD
NALQSGNSQE	SVTEQDSKDS	TYSLSSTLTL	SKADYEKHKV	YACEVTHQGL
SSPVTKSFNR	GEC			

H 鎖

QVQLVQSGAE	VKKPGASVKV	SCKASGFNIK	DTYIHWVRQA	PGQRLEWMGR
IDPANGYTKY	DPKFQGRVTI	TADTSASTAY	MELSSLRSED	TAVYYCAREG
YYGNYGVYAM	DYWGQGTLLV	VSSASTKGPS	VFPLAPCSRS	TSESTAALGC
LVKDYFPEPV	TVSWNSGALT	SGVHTFPAVL	QSSGLYSLSS	VVTVPSSSLG
TKTYTCNVDH	KPSNTKVDKR	VESKYGPPCP	SCPAPEFLGG	PSVFLFPPKP
KDTLMISRTP	EVTCVVVDVS	QEDPEVQFNW	YVDGVEVHNA	KTKPREEQFN
STYRVVSVLT	VLHQDWLNGK	EYKCKVSNKG	LPSSIEKTIS	KAKGQPREPQ
VYTLPPSQEE	MTKNQVSLTC	LVKGFYPSDI	AVEWESNGQP	ENNYKTTTPV
LDSDGSFFLY	SRLTVDKSRW	QEGNVFSCSV	MHEALHNHYT	QKSLSLSLGK

図 1 ナタリズマブ L 鎖及び H 鎖の理論的アミノ酸配列

H 鎖 Q1 : 部分的ピログルタミン酸 ; H 鎖 N300 : 糖鎖結合 ; H 鎖 K450 : 部分的プロセシング
 L 鎖 C213-H 鎖 C137, H 鎖 C229-H 鎖 C229, H 鎖 C232-H 鎖 C232 : 鎖間ジスフィルド結合

糖鎖構造

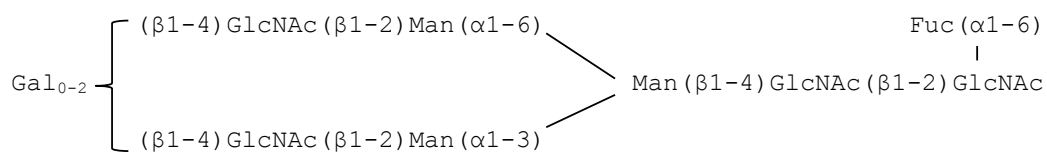


図 2 ナタリズマブの主な糖鎖構造

別紙様式 1

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定審査資料のまとめ

一般名：	ナタリズマブ（遺伝子組換え）
販売名：	タイサブリ点滴静注 300mg
申請者：	バイオジェン・アイデック・ジャパン株式会社
効能・効果：	多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制
用法・用量：	通常、成人にはナタリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 300mg を 4 週に 1 回 1 時間かけて点滴静注する。
生物由来原料又は材料の使用の有無 ^{注1)}	☒ 使用 ^{注2)} ☐ 不使用
指定の案*	☐ 該当せず・ ☐ 生物由来製品・ ☐ 特定生物由来製品
備考欄*	

注 1) 動物由来原料基準（1）において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のものとされるものは除く。反芻動物においては、脂肪酸、グリセリン、脂肪酸エステル、アミノ酸、合成オリゴペプチドその他反芻動物由来原料基準（1）に規定する高温及びアルカリ処理により製造するものを除く。

注 2) 生物由来原料又は材料を使用している場合には、詳細を別紙様式 2 に記載する。

* 事務局記入欄

別紙様式 2

使用した生物由来原料又は材料の名称 ^{注1)} 、 ^{注2)}	NS/O 細胞
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（動物細胞）
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 ^{注3)}	細胞株のため実施せず
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 ^{注4)}	実施せず
製造工程の概要（フローチャート） ^{注5)注6)} （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）	別添 1 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要 ^{注7)}	別添 2 参照

注 1) 複数の生物由来原料又は材料を使用している場合、別紙様式 2 は当該原料又は材料毎に作成する。

注 2) 動物種、使用部位も記載する。

注 3) 合致する告示・通知等がある場合は引用する。

注 4) 生物由来原料又は材料の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。

注 5) 滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料又は材料を使用している場合には本欄は共通となるので、「〇〇（共通となる原料又は材料名）と同じ」と記載してもよい。

注 6) 生物由来原料又は材料の製造工程については、記載する必要はない。

注 7) ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料又は材料の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

別紙様式 2

使用した生物由来原料又は材料の名称 ^{注1)} 、 ^{注2)}	ヒトトランスフェリン
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原料（ ）、 ☐ 製剤添加物、 ☒ その他（MCB 及び WCB の調製）
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 ^{注3)}	別添 3 (1)参照
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 ^{注4)}	別紙 3 (2)参照
製造工程の概要（フローチャート） ^{注5)注6)} （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）	別添 1 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要 ^{注7)}	別添 2 及び別添 3(3)参照

注 1) 複数の生物由来原料又は材料を使用している場合、別紙様式 2 は当該原料又は材料毎に作成する。

注 2) 動物種、使用部位も記載する。

注 3) 合致する告示・通知等がある場合は引用する。

注 4) 生物由来原料又は材料の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。

注 5) 滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料又は材料を使用している場合には本欄は共通となるので、「〇〇（共通となる原料又は材料名）と同じ」と記載してもよい。

注 6) 生物由来原料又は材料の製造工程については、記載する必要はない。

注 7) ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料又は材料の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

別紙様式 2

使用した生物由来原料又は材料の名称 ^{注1)} 、 ^{注2)}	ウシ血清アルブミン
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原料（ ）、 ☐ 製剤添加物、 ☒ その他（MCB 及び WCB の調製）
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 ^{注3)}	別添 4 (1)参照
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 ^{注4)}	別紙 4 (2)参照
製造工程の概要（フローチャート） ^{注5)注6)} （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）	別添 1 参照
ウイルススクリアランス試験結果の概要 ^{注7)}	別添 2 及び別添 4(3)参照

注 1) 複数の生物由来原料又は材料を使用している場合、別紙様式 2 は当該原料又は材料毎に作成する。

注 2) 動物種、使用部位も記載する。

注 3) 合致する告示・通知等がある場合は引用する。

注 4) 生物由来原料又は材料の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。

注 5) 滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料又は材料を使用している場合には本欄は共通となるので、「〇〇（共通となる原料又は材料名）と同じ」と記載してもよい。

注 6) 生物由来原料又は材料の製造工程については、記載する必要はない。

注 7) ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料又は材料の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

別紙様式 2

使用した生物由来原料又は材料の名称 ^{注1)} 、 ^{注2)}	ウシ胎児血清
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原料（ ）、 ☐ 製剤添加物、 ☒ その他（セル・バンクバイアルの保存用）
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 ^{注3)}	別添 5 (1)参照
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 ^{注4)}	別紙 5 (2)参照
製造工程の概要（フローチャート） ^{注5)注6)} （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）	別添 1 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要 ^{注7)}	別添 2 及び別添 5(3)参照

注 1) 複数の生物由来原料又は材料を使用している場合、別紙様式 2 は当該原料又は材料毎に作成する。

注 2) 動物種、使用部位も記載する。

注 3) 合致する告示・通知等がある場合は引用する。

注 4) 生物由来原料又は材料の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。

注 5) 滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料又は材料を使用している場合には本欄は共通となるので、「〇〇（共通となる原料又は材料名）と同じ」と記載してもよい。

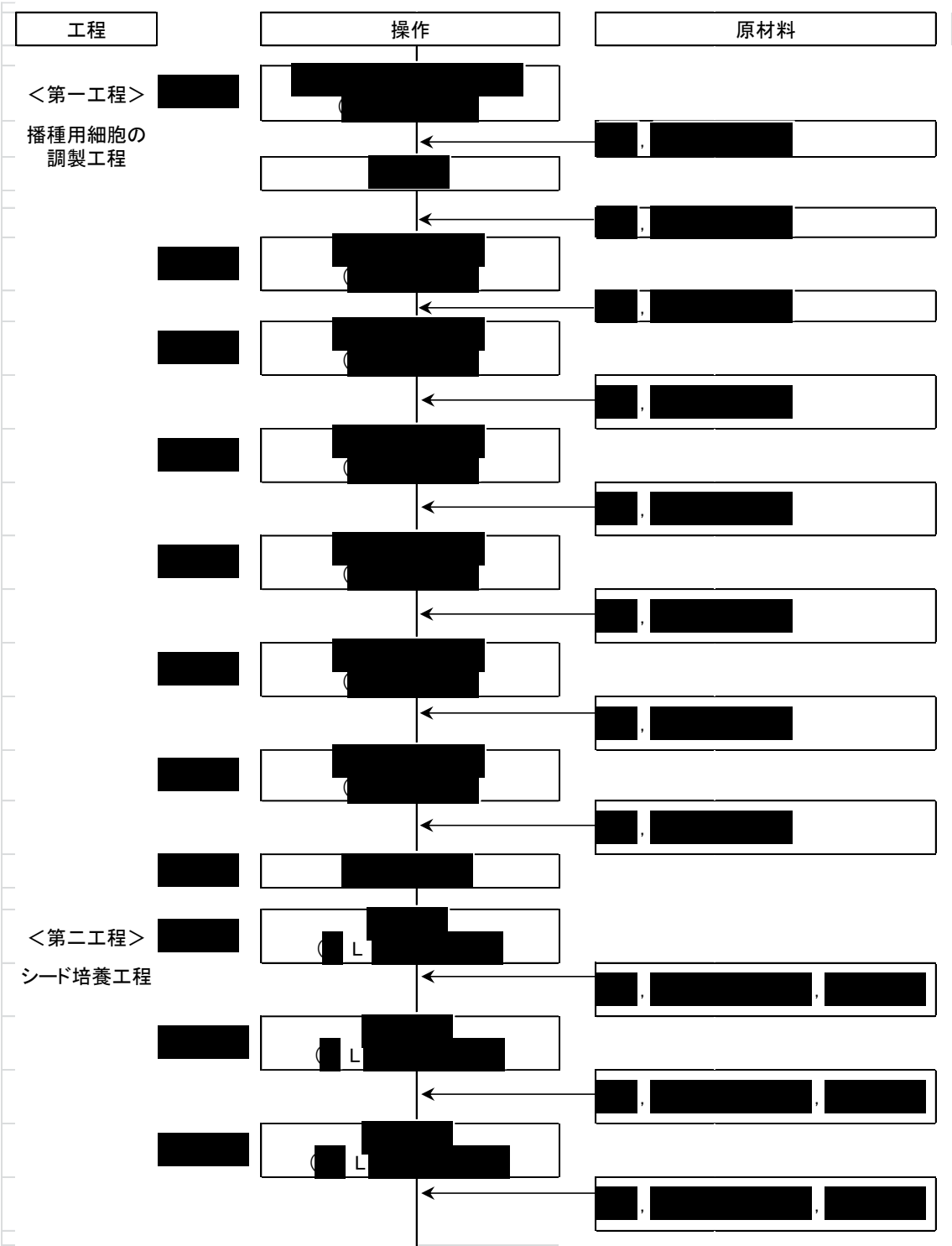
注 6) 生物由来原料又は材料の製造工程については、記載する必要はない。

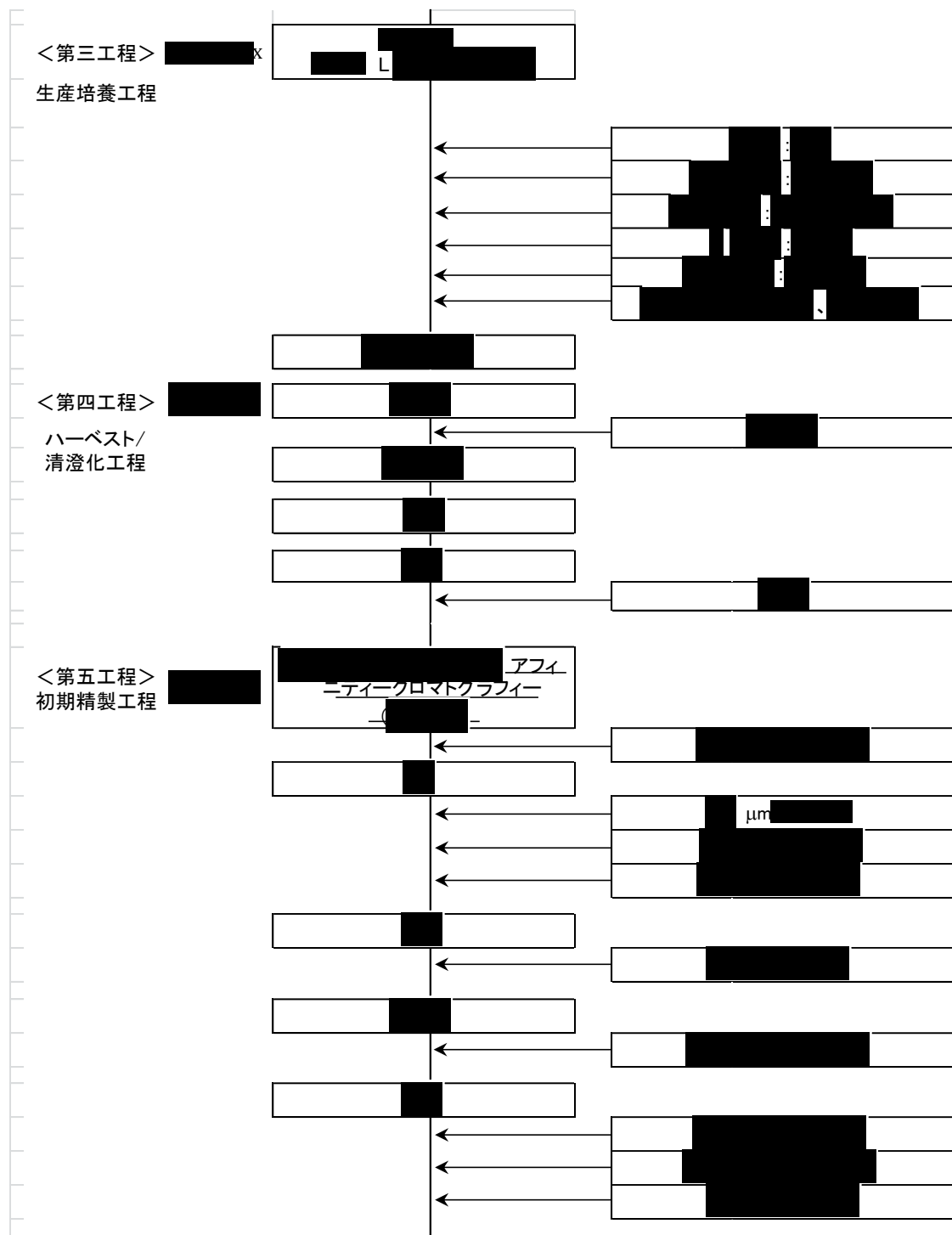
注 7) ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料又は材料の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

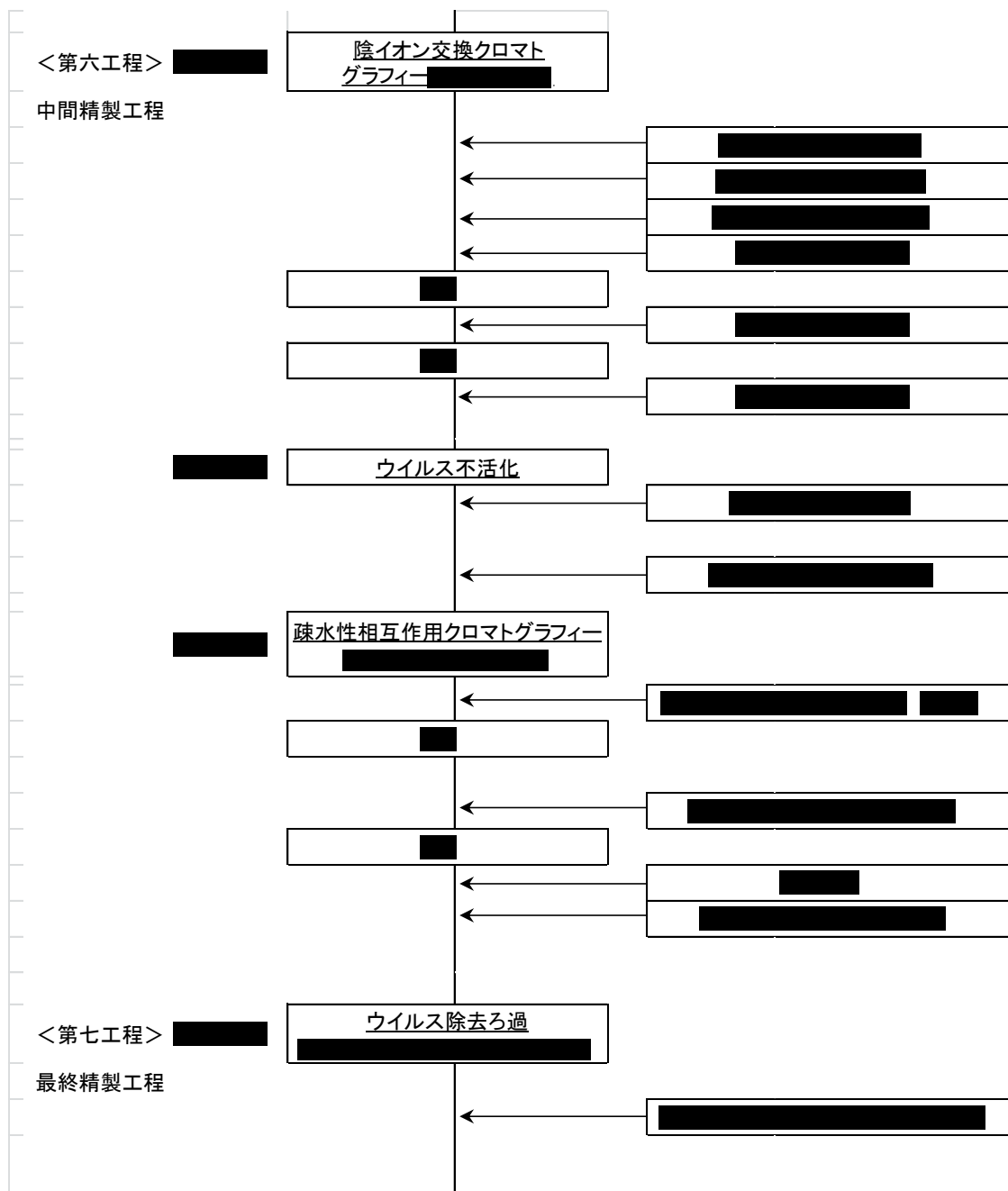
別添 1

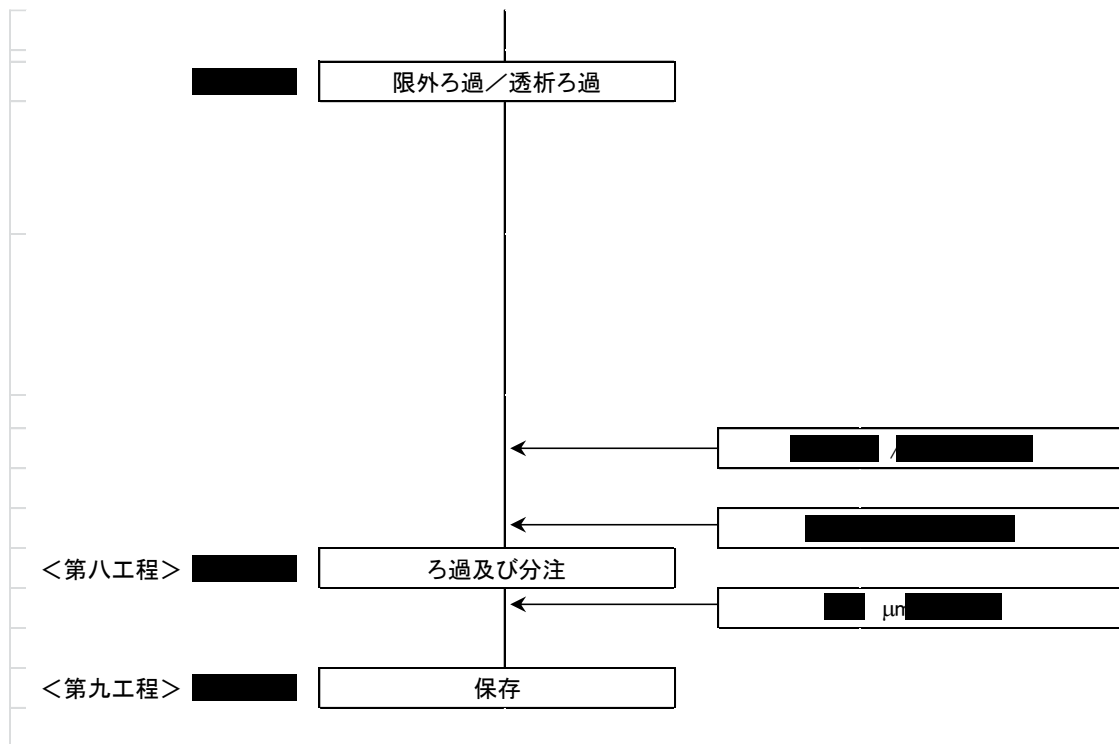
製造工程の概要（フローチャート）

ナタリズマブ製造のフローチャートを示す。









ウイルス不活化・除去に関する工程の条件は以下のとおりである。

<第五工程>初期精製工程： [] ■ アフィニティーカラムクロマトグラフィー [])

[] ■ : [] ■ アフィニティーカラムクロマトグラフィー [])

[] 平衡化液 [] 、 [] 、 [] 、 []) 約 [] でカラム []) を平衡化する。ステップ 13 で中和した液を孔径 [] フィルターでろ過し、カラム []) を通過させ、溶出液は廃棄する。■ サイクルのカラム操作で、中和した液の約 [] を処理する。

[] 洗浄液 I ([] 、 [] 、 [] mol/L [] 、 []) ([] []) 及び II ([] 、 [] mol/L [] 、 []) ([] []) でカラム ([]) を線流量 [] ～ [] L/分で洗浄する。

回収した溶出液の pH を [] 溶出中和液 ([] 、 [] 、 []) で調整し、各サイクルで得た pH 調整済み [] 溶出液と共にプールする。

当該ステップにおけるカラム平衡化から溶出液プールまでの操作を必要に応じて [] 繰り返す。

使用後カラム（ ）は、 再生液（ mol/L ）約 再生し、
 保存液約 保存する。中和済み 溶出液は ～℃、 時間以
内で保存する。

＜第六工程＞中間精製工程：陰イオン交換カラムクロマトグラフィー（ ）、
ウイルス不活化、疎水性相互作用カラムクロマトグラフィー（ ）

：陰イオン交換カラムクロマトグラフィー（ ）

得た中和済みカラム（ ）溶出液約 を 負荷調整液で
調整する。 平衡化液Ⅰ及びⅡでカラムを線流量 ～ L/分で平衡化する。

調整済み負荷液の約 をカラム（ ）に線流量 ～ L/分で添加した後、
 洗浄液約 カラムを線流量 ～ L/分で洗浄する。

溶出液で線流量 ～ L/分で溶出を行う。溶出開始時から回収を始め、溶
出液がカラムボリュームの約 になるまで回収する。溶出液を混ぜ合わせ
で保存する。

再生液約 でカラム（ ）の再生を線流量 ～ L/分で行
う。

当該ステップにおけるカラム平衡化から再生までの操作を必要に応じ
り返し、 ～ サイクルの溶出液をプールする。

保存液約 でカラム（ ）を保存する。 溶出液
は ～℃、 間以内で保存する。

ウイルス不活化

得られた溶出液にウイルス不活化溶液を混ぜ合わせ、pH を に調整
する。次いで、 保持タンクに移し、 を維持する。

ウイルス不活化中和液を添加して pH を調整し、混合する。ウイルス不活化中和済み
 溶出液は ～℃、 時間以内で保存する。

疎水性相互作用カラムクロマトグラフィー（ ）

注射用水でカラム（ ）を線流量 ～ L/分で洗浄する。

平衡化/洗浄液約 カラム（ ）を線
流量 ～ L/分で平衡化する。

で得られたウイルス不活化済みの液を に加温し、

■x負荷調整液約■を加えて混ぜ合わせ、負荷量を調整する。調整済みの液の約半分をカラム（■）に線流量■～■ L/分で添加する。

■ 衡化/洗浄液約■カラム（■）を線流量■～■ L/分で洗浄する。

■ 溶出液で線流量■～■ L/分で溶出を行い、溶出液の紫外吸光度に変化が認められたら回収を開始し、溶出液がカラムボリュームの■になるまで回収する。

注射用水でカラムストリップを行い、■再生液約■でカラム（■）を線流量■～■ L/分で再生する。

当該ステップにおける注射用水によるカラム洗浄から再生までの操作を必要に応じて■繰り返す。

プールしたカラム（■）溶出液を■保存し、次いで、■保存液約■でカラム（■）を保管する。■溶出液は、■～■℃、■時間以内で保存する。

<第七工程>最終精製工程：ウイルス除去ろ過、限外ろ過/透析ろ過

■：ウイルス除去ろ過

■及び洗浄液でウイルスろ過システムをプライミングする。

■（■社製）又は■（■社製）でろ過を行い、ろ液を回収する。■及び洗浄液でウイルスろ過システムを洗浄し、回収したろ液と洗液を混合して、■で保存する。

フィルター使用後の完全性試験は、■を使用した場合は、注射用水で洗浄後のフィルターを用い、■を使用した場合は、注射用水で洗浄後のフィルター及び■洗浄液によるクリーニング後のフィルターを用いて行う。ウイルスフィルター使用後の完全性試験は、■には■試験、■には■試験、■試験を行う。フィルター完全性試験が不適合の場合は、当該ステップ■を繰り返し行う。最大許容再加工回数は■回とする。■又は■ろ過液は、■～■℃、■時間以内で保存する。

別添 2

ウイルスクリアランス試験結果の概要

原薬の製造工程におけるウイルスクリアランス試験

表 1 ウイルスクリアランス試験のまとめ

工程	平均ウイルスクリアランス指数 $[\log_{10}]$ (n=2)			
	異種指向性マウス 白血病ウイルス X-MLV	マウス微小 ウイルス MMV	レオウイルス 3 REO-3	仮性狂犬病 ウイルス PRV
工程 () 減少係数($\log_{10}$)				未実施
工程 () 減少係数($\log_{10}$)	以上	以上	以上	以上
ウイルス不活化 () 減少係数($\log_{10}$)	以上	未実施	未実施	
 () 減少係数($\log_{10}$)		未実施		
によるろ過 () 減少係数($\log_{10}$)	以上		以上	以上
によるろ過 () 減少係数($\log_{10}$)	以上		以上	以上
総ウイルス価減少係数 ($\log_{10}$)	17.0 以上	14.7 以上	17.1 以上	18.1 以上

別添 3

(ヒトトランスフェリン)

(1) 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

ヒトトランスフェリンは MCB 及び WCB の調製のみを使用している。製造業者は [REDACTED] 社であり、米国食品医薬品局 (USFDA) が許可した施設において *Code of Federal Regulations Title 21 PART640 ADDITIONAL STANDARDS FOR HUMAN BLOOD AND BLOOD PRODUCTS* に従って採取された原材料由来であることを証する保証書を提供している。

MCB 及び現行 WCB の調製時に使用されたヒト血清トランスフェリンについては、原料である血漿に対して B 型肝炎ウイルス表面抗原、ヒト免疫不全ウイルス (Human Immunodeficiency Virus; 以下、「HIV」) -1 抗原、抗 HIV-1 抗体、抗 HIV-2 抗及び抗 C 型肝炎ウイルス抗体検査が実施されているが、生物由来原料基準 第 2 血液製剤総則の 2 に規定される核酸増幅検査は実施されていない。当該ヒト血清トランスフェリンの生物由来原料基準適合品への切替えには、新たなセルバンクの調製が必要であり、直ちにセルバンクを変更して現行製品と同等/同質の製品を製造することは困難であることから、当面切替えは困難な状態である。

(2) 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

トランスフェリンの製造工程において、ウイルス不活化のために [REDACTED]℃ で [REDACTED] 時間以上熱処理試験を行っている。カラムクロマトグラフィー、透析、[REDACTED] µm フィルターろ過により精製されている。

(3) 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での結果

トランスフェリンの製造工程における [REDACTED]℃、[REDACTED] 時間以上の熱処理工程におけるウイルススクリアランス試験結果 (平均値) は、ヒト免疫不全ウイルス 1 型は [REDACTED] 以上、A 型肝炎ウイルスは [REDACTED] 以上、ウシウイルス性下痢症ウイルスでは [REDACTED] 以上、仮性狂犬病ウイルスは [REDACTED] 以上、ブタパルボウイルスは [REDACTED] であった。

原薬の製造工程におけるウイルススクリアランス試験については、NS/O 細胞と同じである。

別添 4

(ウシ血清アルブミン)

(1) 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

ウシ血清アルブミン (BSA) は、MCB 及び WCB の調製のみに使用している。製造業者は [] 社である。ウシ血液は、アメリカ合衆国農務省 (USDA) が許可した施設において採取され、[] が屠殺の前後に検査を行っている。[] 社は、外来性感染性物質の汚染リスクを最小にするよう、ウシ原材料の起源とウシ血清アルブミンの製造工程に関する情報を提供している。マイコプラズマやウシウイルス類に関する試験を行い、感染していないことを証する試験結果を提供している。使用するウシ血清アルブミンの由来が USA ウシを起源とする保証書、並びにセルバンクの調製に使用することの妥当性を証する EDQM の保証書がある。また、米国産ウシ血清アルブミンの TSE に関する安全性については、薬食発第 0218004 号通知 (平成16年2月18日付)、「第2米国産ウシ等由来材料の扱いについて」に適合している。すなわち、ウシ血液は TSE 低感染性の体液に分類される。

更に、「生物由来原料基準の規定を満たさないマスターセルバンク又はマスターシードを使用した医薬品等の取扱いについて」(平成21年3月27日付厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡)の条件を満たしていることが確認されている。

(2) 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

ウシ血清アルブミンの製造工程には、加熱処理工程 ([]℃以上で []時間以上加熱)、クロマトグラフィー工程、ろ過工程などのウイルス不活化・除去工程が含まれている。

(3) ウイルスクリアランス試験結果の概要

製造工程において、ハムスタースクレイピーモデルを用いてバリデーションを実施し、除去能は 16.2 log10 であった。

厚生労働省ガイドライン「ウシ等由来原材料を使用した医薬品、医療用具等の一部変更承認申請等におけるリスク評価等の取扱いについて(平成15年8月1日付薬食審査発第080100号)」に基づいて検討したところ、合計のリスク減少 (log) は-4未満であり、厚生労働省ガイドラインに示す閾値-3よりも低い結果である。また、「米国産のウシ等由来物及びウシ等のせき柱骨等を原材料とし製造される医薬品、医療用具等に関する品質及び安全性の確保について」(平成16年2月28日 薬食発第0218004号)において、細胞培養により製造される医薬品等であって、そのマスターセルバンク又はワーキングセルバンクにのみウシ等

由来原材料を使用しているもの、また、製品の投与経路が注射又はそれに準じる方法によるものについては、区分 C に該当し、リスク合計値は-4 であり、当面の間、切り替えが猶予されている。

原薬の製造工程におけるウイルスクリアランス試験については、NS/O 細胞と同じである。

別添 5

(ウシ胎児血清)

(1) 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

マイコプラズマやウシウイルス類（ウシウイルス性下痢症ウイルス、パラインフルエンザ 3 型ウイルス、ウシ感染性鼻気管炎ウイルス、ウシアデノウイルス、ウシパルボウイルス、レオウイルス及びウシロタウイルス）に関する試験を行い、感染していないことを証する試験結果を提供している。

また、「生物由来原料基準の規定を満たさないマスターセルバンク又はマスターシードを使用した医薬品等の取り扱いについて」（平成 21 年 3 月 27 日付厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）の条件を満たしていることが確認されている。

(2) 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

マイコプラズマ、ウイルス及び細菌類からの汚染を防ぐためにγ線照射を行っている。

(3) ウイルスクリアランス試験結果の概要

ウシ胎児血清について、γ線照射を行っているが、ウイルススクリアランス試験は実施していない。

ウシ胎児血清の BSE リスク評価について、“*The Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products (EMA/410/01 Rev. 3)*”及び厚生労働省ガイドライン「ウシ等由来原材料を使用した医薬品、医療用具等の一部変更承認申請等におけるリスク評価等の取扱いについて（平成 15 年 8 月 1 日付け薬食審査発第 080100 号）」に基づいて検討したところ、合計のリスク減少(log)は-4 未満であり、厚生労働省ガイドラインに示す閾値-3 よりも低い結果であった。

原薬の製造工程におけるウイルススクリアランス試験については、NS/O細胞と同じである。