

一般財団法人化学及血清療法研究所の製造するワクチン製剤等に関する意見

平成 27 年 10 月 21 日

厚生科学審議会感染症部会

今般、一般財団法人化学及血清療法研究所（以下「化血研」という。）のワクチン等に関する承認書と製造実態の齟齬が報告されたことから、厚生労働省は、化血研に対して関連製品の出荷自粛を求めるとともに、「インフルエンザ HA ワクチン “化血研”」（季節性インフルエンザワクチン）の品質及び安全性等に関する確認調査を行っている。専門家から、今回報告された齟齬が当該ワクチンの品質及び安全性等に重大な影響を及ぼす可能性は低いとの見解が示されたことを踏まえ、厚生労働省は、当該ワクチンの品質及び安全性等に重大な影響を及ぼすような齟齬ではないと判断している。

本部会では、化血研のワクチン製剤等のうち、感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律（平成 10 年法律第 114 号）（以下「感染症法」という。）及び予防接種法（昭和 23 年法律第 68 号）で規定される感染症の予防及び治療のために必要な製剤であって、他社製品での代替が困難又は供給量の著しい不足等が見込まれる製剤（別紙）について、公衆衛生対策上の必要性の観点から、速やかな出荷の必要性や緊急時における使用の必要性等について議論し、以下のとおり意見をとりまとめた。

#### 1. 「インフルエンザ HA ワクチン “化血研”」（季節性インフルエンザワクチン）（別紙 1 番）

季節性インフルエンザについては、感染症法第 11 条第 1 項に基づく「インフルエンザに関する特定感染症予防指針」において、個人の発病や重症化防止の観点から季節性インフルエンザワクチンの予防接種を推奨している。また、特に高齢者については重症化予防が重要であることから、予防接種法において 65 歳以上の高齢者等に対する季節性インフルエンザワクチンの接種を定期接種の対象としている。

現在、国内に流通している季節性インフルエンザワクチンは、化血研を含む4社が供給しており、本年度は約3000万本が出荷される予定であったが、そのうち約29%を占める化血研のワクチンが出荷されなかった場合、他社製品を前倒しで供給するよう要請したとしても、昨年の使用量相当を供給することは困難と予測される。また、出荷状況を加味すると11月中下旬には供給が不足する可能性が高いことが見込まれている。

「インフルエンザ HA ワクチン “化血研”」については、厚生労働省は品質及び安全性等には重大な影響を及ぼすような齟齬ではないと判断していること、国立感染症研究所による国家検定に合格していること並びにインフルエンザの発生の予防及びまん延の防止を推進する観点から、出荷を認め、供給不足を避けるべきと考えられる。

## 2. その他検討を要するワクチン製剤（別紙2番）

百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ混合ワクチン（DPT-IPV）については、予防接種法において定期接種の対象としており、我が国において広く接種が行われている。現在、国内に流通している百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ混合ワクチン（DPT-IPV）は、化血研を含む2社が供給しており、昨年は約370万本が出荷されている。このうち、化血研の「クアトロバック皮下注シリンジ」は約64%を占めており、他社製品で代替することは非常に困難な状況である。

B型肝炎は、感染症法において五類感染症に規定されており、発生・拡大を防止すべき感染症のひとつである。B型肝炎ワクチンについては、母親がB型肝炎の場合の垂直感染（母子感染）予防のため、出産直後に新生児に対して広く接種されている。現在、国内に流通しているB型肝炎ワクチンは、化血研を含む2社が供給しており、昨年は0.25mL規格で約61万本、0.5mL規格で約150万本が出荷されている。このうち、化血研の「ビームゲン注」は約80%を占めており、他社製品で代替することは非常に困難な状況である。

日本脳炎ワクチンについては、予防接種法において定期接種の対象としており、我が国において広く接種が行われている。現在、国内に流通している日本

脳炎ワクチンは、化血研を含む2社が供給しており、昨年は約400万本が出荷されている。このうち、化血研の「エンセバック皮下注用」は約36%を占めており、他社製品で代替することは非常に困難な状況である。

A型肝炎は、感染症法において四類感染症に規定されており、発生・拡大を防止すべき感染症のひとつである。上下水道の整備等により、日本での大規模な流行は近年発生していないが、発展途上国では蔓延のある疾病である。そのため、A型肝炎ワクチンは主に長期海外渡航者及び帯同者を中心に接種されており、平成25年度は約27万人分が出荷されている。現在、国内に流通しているA型肝炎ワクチンは、化血研の「エイムゲン」のみであり、出荷が途絶えれば、供給の著しい不足が懸念される。

以上4つの化血研が製造するワクチン製剤については、公衆衛生対策上の必要性が高いと考えられるが、他社製品での代替が困難であることから、今後、供給が著しく不足することが見込まれる。このため、「インフルエンザHAワクチン“化血研”」と同様、厚生労働省は、以上4つのワクチン製剤について、品質及び安全性等への重大な影響について、できる限り速やかに確認調査を行うべきと考えられる。また、その結果を踏まえた対応については、本部会において速やかに検討すべきである。

### 3. 危機管理の観点で必要性が高いワクチン製剤等（別紙3番）

化血研のワクチン製剤等のうち、国内で現在未発生の感染症（痘そう、狂犬病、新型インフルエンザ等）や、患者数は少ないが生命や健康に重篤な影響を及ぼすおそれのある感染症（ボツリヌス症、ジフテリア等）が発生した場合に、その予防や治療への有効性が確認されており必要な製剤であって、他社製品や他の治療薬等で代替が困難なものについては、危機管理の観点から、そのような感染症が発生した場合には、緊急的な使用又は出荷を認めるべきと考えられる。

なお、これらの危機管理の観点で必要とされる製剤についても、品質及び安全性等の確認に係る手続きを可能な限り速やかに実施し、本部会に結果を報告すべきと考えられる。

(別紙)

## 化血研のワクチン等のうち他社製品での代替困難で供給量の不足等が見込まれる製剤一覧

| 分類 | 製剤名                                 | 販売名                                 | 化血研以外の製造所社数   | 化血研シェア※1 |
|----|-------------------------------------|-------------------------------------|---------------|----------|
| 1  | インフルエンザHAワクチン                       | インフルエンザHAワクチン「化血研」                  | 3社            | 29%      |
| 2  | 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                      | 1社            | 64.2%    |
|    | 組換え沈降B型肝炎ワクチン(酵母由来)                 | ビームゲン注 0.25mL<br>ビームゲン注 0.5mL       | 1社(0.5mL規格のみ) | 79.9%    |
|    | 乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン                      | エンセバック皮下注用                          | 1社            | 36.2%    |
|    | 乾燥組織培養不活化A型肝炎ワクチン                   | エイムゲン                               | なし            | 100%     |
| 3  | 乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン                    | 組織培養不活化狂犬病ワクチン                      | なし            | 100%     |
|    | 乾燥はぶ抗毒素                             | 乾燥はぶ抗毒素「化血研」                        | なし            | 100%     |
|    | 乾燥まむし抗毒素                            | 乾燥まむし抗毒素「化血研」                       | なし            | 100%     |
|    | 乾燥ガスエソウマ抗毒素                         | 乾燥ガスエソ抗毒素「化血研」                      | なし            | 100%     |
|    | 乳濁細胞培養インフルエンザHAワクチン(H5N1株)          | 乳濁細胞培養インフルエンザHAワクチンH5N1筋注用「化血研」     | 2社            | —※2      |
|    | 乳濁細胞培養インフルエンザHAワクチン(プロトタイプ)         | 乳濁細胞培養インフルエンザHAワクチン(プロトタイプ)筋注用「化血研」 | 1社            | —※2      |
|    | 沈降インフルエンザワクチン(H5N1株)                | 沈降インフルエンザワクチンH5N1「化血研」              | 3社            | —※3      |
|    | 乾燥細胞培養痘そうワクチン                       | 乾燥細胞培養痘そうワクチン「LC16「化血研」」            | 非公表           | 非公表      |
|    | 乾燥ジフテリアウマ抗毒素                        | 乾燥ジフテリア抗毒素「化血研」                     | なし            | 100%     |
|    | 乾燥ボツリヌスウマ抗毒素                        | 乾燥ボツリヌス抗毒素注射用「化血研」                  | なし            | 100%     |
|    | 乾燥ボツリヌスウマ抗毒素                        | 乾燥E型ボツリヌス抗毒素注射用10000単位「化血研」         | なし            | 100%     |

※1 H26年度のシェア。なお、インフルエンザHAワクチンについてはH27の見込みのシェア。

※2 他社製品については、開発中や薬事承認は得ているが有効期限の延長が必要等との理由から、プレパンデミックワクチンとして備蓄可能な製剤を提供できるのは、現在、化血研のみとなっている。

※3 備蓄対象となるインドネシア株を保有しているのは、現在、化血研のみとなっている。

報道関係者 各位

平成 27 年 10 月 21 日

【照会先】

医薬・生活衛生局 監視指導・麻薬対策課

課 長 須田 俊孝（内線 2759）

課長補佐 日下部哲也（内線 2763）

健康局 結核感染症課

新型インフルエンザ対策推進室

室 長 中谷祐貴子（内線 2373）

室長補佐 滝 久司（内線 2377）

（代表電話） 03(5253)1111

### 一般財団法人化学及血清療法研究所が製造販売する インフルエンザ HA ワクチンについて

一般財団法人化学及血清療法研究所（以下「化血研」という。）が製造販売するワクチン製剤等については、承認書と製造実態の齟齬等についての厚生労働省への報告が適切になされていないことが判明したことから、9月18日付けで出荷の自粛を要請するとともに適切な報告を求め、その後厚生労働省において報告内容の精査を行ってきました。

本日の第13回厚生科学審議会感染症部会において、化血研が製造販売する「インフルエンザHAワクチン“化血研”」（季節性インフルエンザワクチン）について、厚生労働省による精査の結果（品質及び安全性等に重大な影響を及ぼす齟齬はないと判断していること）を報告するとともに、当該製剤の公衆衛生対策上の必要性について検討を行ったところ、当該製品については、インフルエンザの発生の予防及びまん延の防止を推進する観点から、出荷を認め、供給不足を避けるべきと考えられる、との意見がまとめられました。

厚生労働省においては、当該意見を踏まえ、本日付で、化血研の「インフルエンザHAワクチン“化血研”」出荷自粛の要請を解除することとしましたので、お知らせいたします。

# 化血研のインフルエンザHAワクチンに係る 品質及び安全性等の確認について

厚生労働省 医薬・生活衛生局

# 化血研のインフルエンザHAワクチンに係る品質及び安全性等の確認について

化血研の製造販売するインフルエンザHAワクチンに関しての承認書と製造実態の齟齬が報告されて以降、これまで厚生労働省が実施した品質及び安全性等の確認については、以下の通り。

これまでの確認作業の結果、報告された齟齬等や情報が当該ワクチンの品質及び安全性等に重大な影響を及ぼす可能性は低いと判断している。

| 実施した確認事項             | 内容                                                                                                                                                                                                              |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 報告された齟齬等に関する確認    | 現在報告されている全ての齟齬等について確認し、報告された齟齬等が製品の品質及び安全性等に重大な影響を及ぼす可能性は低いと判断している。                                                                                                                                             |
| 2. 国家検定の項目及び結果       | 製品上重要な品質及び安全性等の評価項目については、国家検定を行い感染研にて実検体を用いた試験を実施している。化血研製品についても、既に国家検定に出検された製品があり、それらの製品については、感染研が実施した試験の結果、合格を受けている。<br>※インフルエンザHAワクチンの国家検定項目<br>・エーテル否定試験<br>・たん白質含量試験<br>・異常毒性否定試験<br>・マウス白血球数減少試験<br>・力価試験 |
| 3. 価数の変更管理に関する妥当性の確認 | 季節性インフルエンザワクチンの価数が3価から4価に変更されたことに伴う変更管理について、適切な変更管理が行われていることを立入調査において実地に妥当性を確認した。<br>※インフルエンザワクチンについては、昨シーズンまではA型2株/B型1株の3価ワクチンであったが、今シーズンから各社A型2株/B型2株の4価ワクチンを製造することとなった。                                      |
| 4. これまでの副反応報告の確認     | 化血研の季節性インフルエンザワクチンが、上記3. の変更点を除き現在と同じ製法になった2012年以降の副反応報告を確認したところ、他社と比較して化血研製品に特徴的に副反応が多いなどの有害事象は確認できなかった。                                                                                                       |



## 化血研から提出された報告書

化血研による複数回の調査の結果、重複を含め延べ235箇所の齟齬等が報告された。

235箇所のうち、以下の3箇所については製品への影響が懸念され、これを精査するため、新たに化血研に挙証資料を求め詳細を確認した。その結果、品質及び安全性等に重大な影響を及ぼす重大な齟齬等がある可能性は低いと判断している。

### ① 不活化に用いるホルマリンの濃度の規定

ウイルスの不活化工程で使用されるホルマリンについて、承認書に規定される濃度で実施されているかを調査員が手順書から把握できなかったことから、齟齬等として報告された。

→ 挙証資料として製造手順書・製造記録等の提出を求め、承認書に規定される適切な濃度でホルマリンが添加されていることを確認。このことから、**適切な製造工程が実施されていると判断した。**

### ② 発育鶏卵の受け入れ時における細菌等の感染の有無の確認

ワクチン生産の原材料として使用する鶏卵については特定の細菌等に感染をしていないことを確認する必要があるが、ある細菌種について、どのような方法で感染の否定を確認しているか不明であった。  
→ 鶏卵の親鶏の臨床状態を確認する方法で適切に感染を否定していることを確認した。従って、**製品への重大な影響はないと判断した。**

### ③ 無菌試験法に関する手法の適合性

製剤の無菌性を担保するために実施する確認試験について、承認書に規定する適切な方法で実施されていることを担保する資料を確認できなかった。  
→ 保存サンプルを用いて承認書に規定する試験方法で実施し直した結果、合格していることを確認した。これにより、**無菌試験法に実態上の問題はないと判断した。**



その他の齟齬等の例

前頁に掲げるものを含め、報告された全ての項目を確認したところ、主に以下のいずれかに該当し、製品の品質及び安全性等に重大な影響を及ぼす重大な齟齬等がある可能性は低いと考えられる。

|                                        | 具体例                                                                                                    | 該当数※ |
|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| ○ 単位や表記などの単純な誤記                        | ・承認書では白糖と記載していたが、本来はシヨ糖と記載すべきであった<br>・「包装」「ラベリング・包装」「ラベリング・包装工程」など、 <u>同一工程を指す用語の記載のぶれがあった。</u>        | 55箇所 |
| ○ 承認書と製造手順書間で記載レベルに差が生じており、記載整備が必要なもの  | ・承認書に記載された試験法について、 <u>製造手順書のみに詳細な手順が書かれていた。</u>                                                        | 65箇所 |
| ○ 承認書と製造実態に齟齬はあるが、製品の本質に影響を及ぼすものではないもの | ・承認書で塩化ナトリウム含量が1mlあたり81mg添加することとされている工程で、実態は1mlあたり81.8 mg 添加していた。<br>・承認書上は精製水を使用するところ、実態は注射用水を使用していた。 | 76箇所 |
| ○ 確認を行った結果、齟齬等に当たるものではないとされた内容         | ・承認書に規定する事項について、手順書においては承認書の事項を明らかに満たす形で、厳しい条件で運用する手順を規定していた。                                          | 54箇所 |

※上記の分類については重複するものを含むため、合計が235カ所にはならない。

以上より、これまでに化血研から報告された全ての内容を確認したが、報告された齟齬や情報が製品の品質及び安全性等に重大な影響を及ぼす可能性は低いと判断している。

報道関係者 各位

平成 27 年 11 月 26 日

【照会先】

健康局 結核感染症課

新型インフルエンザ対策推進室

室 長 中谷祐貴子（内線 2373）

健康局 健康課 予防接種室

室長補佐 滝 久司（内線 2377）

医薬・生活衛生局 監視指導・麻薬対策課

課 長 須田 俊孝（内線 2759）

課長補佐 日下部哲也（内線 2763）

医薬・生活衛生局 審査管理課

課 長 山田 雅信（内線 2733）

課長補佐 清原 宏真（内線 2746）

（代表電話） 03(5253)1111

## 一般財団法人化学及血清療法研究所が製造販売する

### 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)混合ワクチンについて

一般財団法人化学及血清療法研究所（以下「化血研」という。）が製造販売するワクチン製剤等については、承認書と製造実態の齟齬等についての厚生労働省への報告が適切になされていないことが判明したことから、9月18日付けで出荷の自粛を要請するとともに適切な報告を求め、その後厚生労働省において報告内容の精査を行ってきました。

今般、化血研が製造販売する「クアトロバック<sup>®</sup>皮下注シリンジ」（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）について、厚生科学審議会感染症部会委員に別添資料に基づき、厚生労働省による精査の結果（品質及び安全性等に重大な影響を及ぼす齟齬はないと判断していること）、及び同種の他社製品の今後の在庫見込みを報告し、化血研の製品の出荷を認めるべきかどうかについて意見を伺いました。その結果、当該製品については、百日せき、ジフテリア、破傷風及びポリオの発生の予防及びまん延の防止を推進する観点から、出荷を認め、供給不足を避けるべきと考えられる、との意見をいただきました。

厚生労働省においては、当該意見等を踏まえ、本日付で、化血研の「クアトロバック<sup>®</sup>皮下注シリンジ」出荷自粛の要請を解除することとしましたので、お知らせいたします。

# 化血研のクアトロバック皮下注シリンジに係る 品質及び安全性等の確認について

厚生労働省 医薬・生活衛生局

# 化血研のクアトロバック皮下注シリンジに係る品質及び安全性等の確認について

化血研の製造販売するクアトロバック皮下注シリンジに関して承認書と製造実態との齟齬が報告された後、これまで厚生労働省が実施した品質及び安全性等の確認状況は以下の通り。

これまでの確認作業の結果、報告された齟齬等や情報が当該ワクチンの品質及び安全性等に重大な影響を及ぼす可能性は低いと判断している。

| 実施した確認事項           | 内容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |               |         |        |               |              |           |        |               |                    |               |        |             |  |       |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------|--------|---------------|--------------|-----------|--------|---------------|--------------------|---------------|--------|-------------|--|-------|
| 1. 報告された齟齬等に関する確認  | 現在報告されている全ての齟齬等について確認し、報告された齟齬等が製品の品質及び安全性等に重大な影響を及ぼす可能性は低いと判断している。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |               |         |        |               |              |           |        |               |                    |               |        |             |  |       |
| 2. 国家検定の項目及び結果     | <p>製品上重要な品質及び安全性等の評価項目については、国家検定を行い感染研にて実検体を用いた試験を実施している。化血研製品についても、既に国家検定に出検された製品があり、それらの製品については、感染研が実施した試験の結果、合格を受けている。</p> <p>※クアトロバック皮下注シリンジの国家検定項目</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>(ジフテリアキソイド原液)</th><th>(小分け製品)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>・無毒化試験</td><td>・ホルムアルデヒド含量試験</td></tr> <tr> <td>(破傷風トキソイド原液)</td><td>・異常毒性否定試験</td></tr> <tr> <td>・無毒化試験</td><td>・マウスヒスタミン増感試験</td></tr> <tr> <td>(不活化ポリオウイルス 単価バルク)</td><td>・ジフテリア毒素無毒化試験</td></tr> <tr> <td>・不活化試験</td><td>・破傷風毒素無毒化試験</td></tr> <tr> <td></td><td>・力価試験</td></tr> </tbody> </table> | (ジフテリアキソイド原液) | (小分け製品) | ・無毒化試験 | ・ホルムアルデヒド含量試験 | (破傷風トキソイド原液) | ・異常毒性否定試験 | ・無毒化試験 | ・マウスヒスタミン増感試験 | (不活化ポリオウイルス 単価バルク) | ・ジフテリア毒素無毒化試験 | ・不活化試験 | ・破傷風毒素無毒化試験 |  | ・力価試験 |
| (ジフテリアキソイド原液)      | (小分け製品)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |               |         |        |               |              |           |        |               |                    |               |        |             |  |       |
| ・無毒化試験             | ・ホルムアルデヒド含量試験                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |               |         |        |               |              |           |        |               |                    |               |        |             |  |       |
| (破傷風トキソイド原液)       | ・異常毒性否定試験                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |               |         |        |               |              |           |        |               |                    |               |        |             |  |       |
| ・無毒化試験             | ・マウスヒスタミン増感試験                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |               |         |        |               |              |           |        |               |                    |               |        |             |  |       |
| (不活化ポリオウイルス 単価バルク) | ・ジフテリア毒素無毒化試験                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |               |         |        |               |              |           |        |               |                    |               |        |             |  |       |
| ・不活化試験             | ・破傷風毒素無毒化試験                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |               |         |        |               |              |           |        |               |                    |               |        |             |  |       |
|                    | ・力価試験                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |               |         |        |               |              |           |        |               |                    |               |        |             |  |       |

3. これまでの副反応報告の確認  
クアトロバック皮下注シリンジの販売が開始された2012年10月以降の副反応報告を確認したところ、他社と比較して化血研製品に特異的に副反応が多いなどの有害事象は確認できなかった。

# 化血研から報告されたクアトロバック皮下注シリンジに係る齟齬等に関する確認内容（1）

## 化血研から提出された報告書

化血研による複数回の調査の結果、重複を含め延べ348箇所の齟齬等が報告された。

348箇所のうち、以下の2箇所については製品への影響が懸念され、これを精査するため、新たに化血研に挙証資料を求め詳細を確認した。その結果、品質及び安全性等に重大な影響を及ぼす重大な齟齬等がある可能性は低いと判断している。

### ① アポセルロプラスミンの製造工程へのヘパリンナトリウムの添加

精製百日せきワクチン原液の製造に使用されるヒト血液由来のアポセルロプラスミンの製造工程において、クリオ上清液に承認書に記載のないヘパリンナトリウムが添加されていた。

→ 挙証資料により以下を確認したことから、製品への重大な影響はないと判断した。

- ・ 添加されたヘパリンナトリウムは厚生労働省が定めた基準を満たした安全なものであること
- ・ ヘパリン添加後の工程でヘパリンナトリウムが定量限界未満まで低減されること
- ・ ヘパリンを添加した検体を用いてアポセルロプラスミンの製造工程におけるウイルス不活化・除去能の評価が行われており、ウイルスに関する安全性が確認されていること。

### ② 精製百日せきワクチンの力価試験※に使用する百日せき菌浮遊液の基準の変更

精製百日せきワクチンの力価試験において使用する百日せき菌浮遊液に規定されている基準が変更されていた。

→ 変更された基準でも、適切に力価試験を行えることを確認した。従って、製品への重大な影響はないと判断した。

なお、国家検定において力価試験の規格を満たすことは確認されている。

※ マウスに百日せき菌浮遊液を接種してワクチンの力価を測定する方法。

# 化血研から報告されたクアトロバック皮下注シリンジに係る齟齬等に関する確認内容（2）

## その他の齟齬等の例

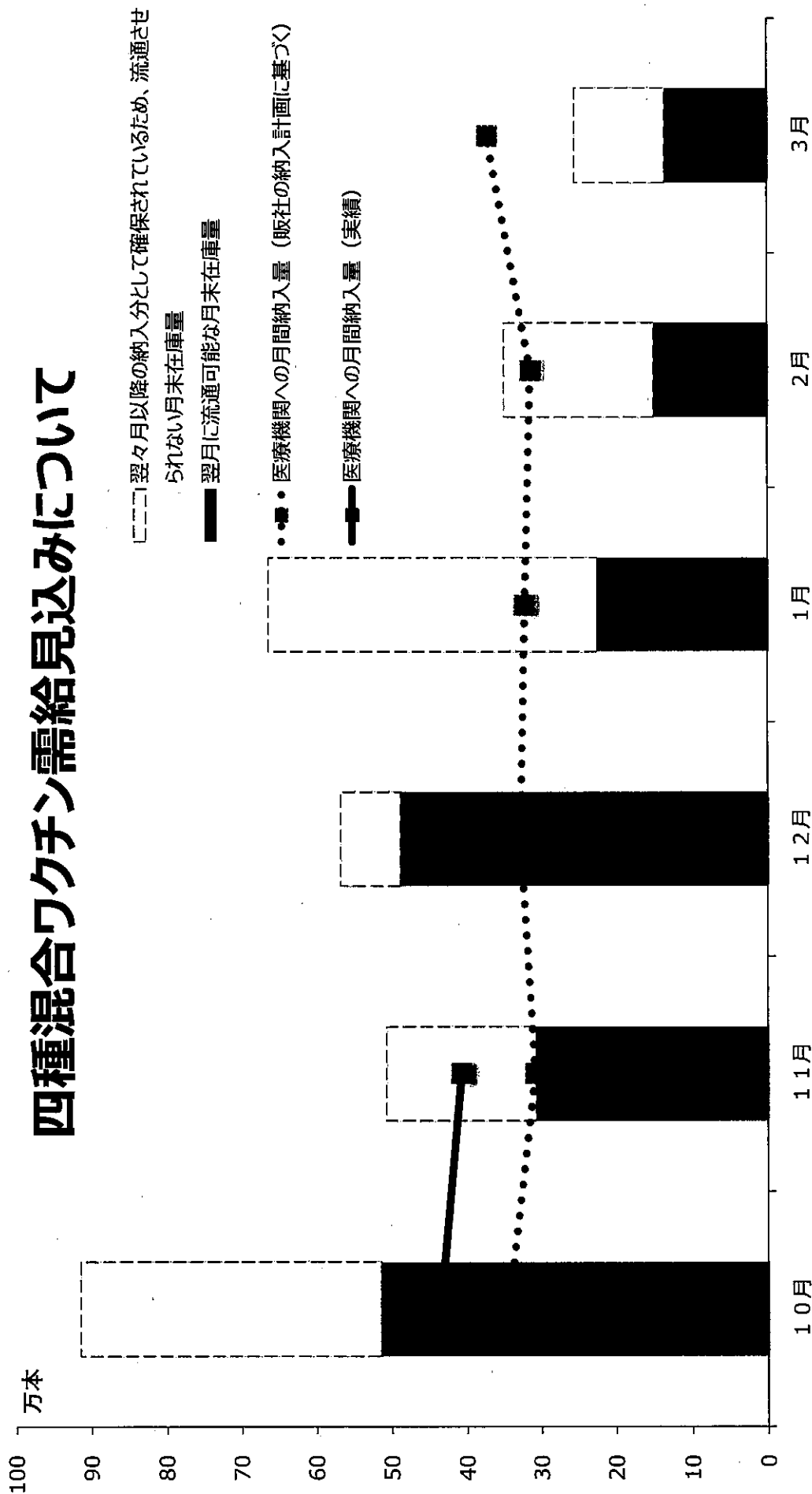
前頁に掲げるものを含め、報告された全ての項目を確認したところ、主に以下のいずれかに該当し、製品の品質及び安全性等に重大な影響を及ぼす重大な齟齬等がある可能性は低いと考えられる。

|   | 具体例                                                                                                                           | 該当数   |
|---|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 1 | <p>単位や表記などの単純な誤記</p> <p>・承認書では過酸化水素水と記載していたが、本来は過酸化水素と記載すべきであった</p> <p>・「包装」「ラベリング・包装」「ラベリング・包装工程」など、同一工程を指す用語の記載のぶれがあった。</p> | 54箇所  |
| 2 | <p>承認書と製造手順書間で記載レベルに差が生じており、記載整備が必要なもの</p> <p>・承認書に記載された試験法について、製造手順書のみに詳細な手順が書かれていた。</p>                                     | 112箇所 |
| 3 | <p>承認書と製造実態に齟齬はあるが、製品の本質に影響を及ぼすものではないもの</p> <p>・承認書には記載されていないメッシュろ過が実施されていた。</p> <p>・承認書上はネスラー管を使用するところ、実態はディスプレイを使用していた。</p> | 84箇所  |
| 4 | <p>確認を行った結果、齟齬等に当たらないとされた内容</p> <p>・承認書に規定する事項について、手順書においては承認書の事項を明らかに満たす形で、厳しい条件で運用する手順を規定していた。</p>                          | 115箇所 |

※上記の分類については重複するものを含むため、合計が348カ所にはならない。

以上により、これまでに化血研から報告された全ての内容を確認したが、報告された齟齬や情報が製品の品質及び安全性等に重大な影響を及ぼす可能性は低いと判断している。

# 四種混合ワクチン需給見込みについて



前提となっている条件

○化血研製品が出荷されないと仮定

○月末在庫量はメーカー＋販社＋卸の月末時点として算出（10-11月は納入実績を踏まえて算出）

○翌々月以降の納入分として確保されているため流通させられない月末在庫量は、納入計画に基づき算出

○医療機関への月間納入量については、赤実線は医療機関納入実績（10-11月）、青点線は当初の医療機関納入見込み。



## Press Release

報道関係者 各位

平成 28 年 1 月 29 日

【照会先】

健康局 結核感染症課

新型インフルエンザ対策推進室

室 長 中谷祐貴子（内線 2373）

健康局 健康課 予防接種室

室長 補佐 滝 久司（内線 2377）

医薬・生活衛生局 監視指導・麻薬対策課

課 長 須田 俊孝（内線 2759）

課長 補佐 日下部哲也（内線 2763）

医薬・生活衛生局 審査管理課

課 長 山田 雅信（内線 2733）

課長 補佐 清原 宏真（内線 2746）

（代表電話） 03(5253)1111

### 一般財団法人化学及血清療法研究所が製造販売する

#### 組換え沈降 B 型肝炎ワクチン(酵母由来)、乾燥組織培養不活化 A 型肝炎ワクチンについて

一般財団法人化学及血清療法研究所（以下「化血研」という。）が製造販売するワクチン製剤等については、承認書と製造実態の齟齬等についての厚生労働省への報告が適切になされていないことが判明したことから、平成 27 年 9 月 18 日付けで出荷の自粛を要請するとともに適切な報告を求め、その後厚生労働省において報告内容の精査を行ってきました。

今般、化血研が製造販売する「ビームゲン<sup>®</sup>注 0.25mL」及び「ビームゲン<sup>®</sup>注 0.5mL」（組換え沈降 B 型肝炎ワクチン（酵母由来））並びに「エイムゲン<sup>®</sup>」（乾燥組織培養不活化 A 型肝炎ワクチン）について、厚生科学審議会感染症部会委員に別添資料に基づき、厚生労働省による精査の結果（品質及び安全性等に重大な影響を及ぼす齟齬はないと判断していること）、及び同種他社製品の今後の在庫見込みを報告し、化血研の製品の出荷を認めるべきかどうかについて意見を伺いました。その結果、当該製品については、肝炎の発生の予防及びまん延の防止を推進する観点から、出荷を認め、供給不足を避けるべきと考えられる、との意見をいただきました。

厚生労働省においては、当該意見等を踏まえ、本日付で、化血研の「ビームゲン<sup>®</sup>注 0.25mL」及び「ビームゲン<sup>®</sup>注 0.5mL」並びに「エイムゲン<sup>®</sup>」出荷自粛の要請を解除することとしましたので、お知らせいたします。

# 化血研のビームゲン注0.25mL及び同注0.5mLに係る 品質及び安全性等の確認について

厚生労働省 医薬・生活衛生局

## 化血研のビームゲン注0.25mL及び同注0.5mLに係る品質及び安全性等の確認について

化血研の製造販売するビームゲン注0.25mL及び同注0.5mLに関して承認書と製造実態との齟齬が報告された後、これまで厚生労働省が実施した品質及び安全性等の確認状況は以下の通り。

これまでの確認作業の結果、報告された齟齬等や情報が当該ワクチンの品質及び安全性等に重大な影響を及ぼす可能性は低いと判断している。

| 実施した確認事項          | 内容                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 報告された齟齬等に関する確認 | 現在報告されている全ての齟齬等について確認し、報告された齟齬等が製品の品質及び安全性等に重大な影響を及ぼす可能性は低いと判断している。                                                                                                                                                                              |
| 2. 国家検定の項目及び結果    | 製品上重要な品質及び安全性等の評価項目については、国家検定を行い感染研にて実検体を用いた試験を実施している。化血研製品についても、既に国家検定に出検された製品があり、それらの製品については、感染研が実施した試験の結果、合格を受けている。<br><br>※ビームゲン注0.25mL及び同注0.5mLの国家検定項目<br>(小分け製品) <ul style="list-style-type: none"><li>・ 異常毒性否定試験</li><li>・ 力価試験</li></ul> |
| 3. これまでの副反応報告の確認  | 過去10年間の副反応報告を確認したところ、他社と比較して化血研製品に特異的に副反応が多いなどの有害事象は確認できなかった。                                                                                                                                                                                    |

# 化血研のピームゲン注0.25mL及び同注0.5mLに係る品質及び安全性等の確認について

## 化血研から提出された報告書

化血研による複数回の調査の結果、重複を含め延べ177箇所の齟齬等が報告された。

177箇所のうち、以下の1箇所については製品への影響が懸念され、これを精査するため、新たに化血研に挙証資料を求め詳細を確認した。その結果、品質及び安全性等に重大な影響を及ぼす齟齬等がある可能性は低いと判断している。

### ① 無菌試験法の実施方法

原液の無菌性を担保するために実施する確認試験について、原液を希釈して実施されていた。

→今回、原液を用いた試験法により適切な試験結果が得られることを確認し、無菌試験法に実態上の問題は無いと判断した。

また、無菌試験については小分製品の時点でも実施されており、製品としての無菌性は担保されている。

# 化血研から報告されたビームゲン注0.25mL及び同注0.5mLに係る齟齬等に関する確認内容

## 化血研から提出された報告書

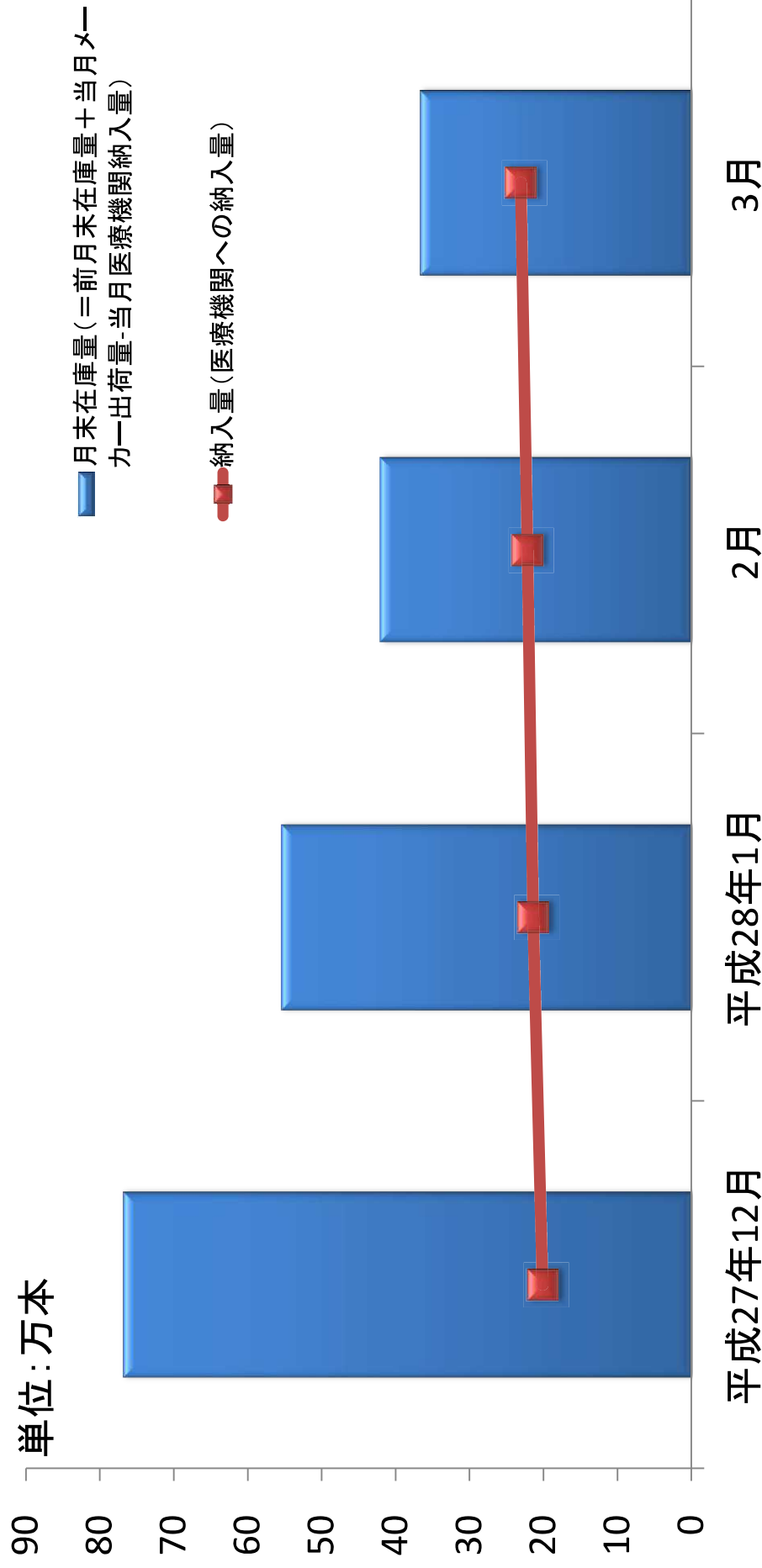
化血研による複数回の調査の結果、重複を含め延べ177箇所の齟齬等が報告された。  
報告された全ての項目を確認したところ、主に以下のいずれかに該当し、製品の品質及び安全性等に重大な影響を及ぼす齟齬等がある可能性は低いと考えられる。

|                                               | 具体例                                                                                                                                                                         | 該当数※ |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| ○ 単位や表記などの <u>単純な誤記</u>                       | ・承認書では「 <u>100～200μ/mL</u> 」と記載していたが、本来は「 <u>100～200μg/mL</u> 」と記載すべきであった。<br>・「包装」「ラベリング・包装」「包装工程」など、 <u>同一工程を指す用語の記載のずれがあった。</u>                                          | 35箇所 |
| ○ 承認書と製造手順書間で記載レベルに差が生じており、 <u>記載整備が必要なもの</u> | ・承認書に記載された試験の判定（注1）基準の一部が、 <u>製造手順書には記載されていないかった。</u><br>注1）試験の判定は承認書通りに実施されていることを記録により確認した。                                                                                | 41箇所 |
| ○ 承認書と製造実態に齟齬はあるが、製品の本質に影響を及ぼすものではないものの       | ・添加物として含まれる塩化ナトリウムの含有量が異なっていた（注2）。<br>● 0.25mL製剤：（承認書） <u>2.125mg</u> →（実態） <u>2.045mg</u><br>● 0.5mL製剤：（承認書） <u>4.25mg</u> →（実態） <u>4.09mg</u><br>注2）承認時から添加している量に変更はなかった。 | 83箇所 |
| ○ 確認を行った結果、齟齬等に当たらないとされた内容                    | ・試験にあたり、承認書より細かなフィルターを用いてろ過していた。<br>・承認書に規定する事項について、手順書においては承認書の事項を明らかに満たす形で、厳しい条件で運用する手順を規定していた。                                                                           | 45箇所 |

※上記の分類については重複するものを含むため、合計が177カ所にはならない。

以上より、これまでに化血研から報告された全ての内容を確認したが、報告された齟齬や情報が製品の品質及び安全性等に重大な影響を及ぼす可能性は低いと判断している。

# B型肝炎ワクチン需給見込みについて



前提となっている条件

○化血研製品が出荷されない

○月末在庫量については、前月末在庫量に当月メーカー出荷予定量を加えたものから、当月の医療機関納入予定量を引いたものとして算出

# 化血研のエイムゲンに係る 品質及び安全性等の確認について

厚生労働省 医薬・生活衛生局

## 化血研のエイムゲンに係る品質及び安全性等の確認について

化血研の製造販売するエイムゲンに関して承認書と製造実態との齟齬が報告された後、これまで厚生労働省が実施した品質及び安全性等の確認状況は以下の通り。

これまでの確認作業の結果、報告された齟齬等や情報が当該ワクチンの品質及び安全性等に重大な影響を及ぼす可能性は低いと判断している。

| 実施した確認事項                                                                        | 内容                                                                                                                                |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 報告された齟齬等に関する確認                                                               | 現在報告されている全ての齟齬等について確認し、報告された齟齬等が製品の品質及び安全性等に重大な影響を及ぼす可能性は低いと判断している。                                                               |
| 2. 国家検定の項目及び結果                                                                  | 製品上重要な品質及び安全性等の評価項目については、国家検定を行い感染研にて実検体を用いた試験を実施している。化血研製品についても、既に国家検定に出検された製品があり、それらの製品については、感染研が実施した試験の結果、合格を受けている。            |
| ※エイムゲンの国家検定項目                                                                   |                                                                                                                                   |
| (小分け製品) <ul style="list-style-type: none"><li>・異常毒性否定試験</li><li>・力価試験</li></ul> |                                                                                                                                   |
| 3. これまでの副反応報告の確認(注1)                                                            | 過去10年間の副反応報告を確認したところ、副反応の件数や種類について経年的な変化は認められていない。また、平成25年度以降の副反応報告については、厚生科学審議会副反応検討部会・薬食審安全対策調査会(合同会議)に報告し、特段の措置の必要はないと評価されている。 |

注1 A型肝炎に対するワクチンは化血研のみが製造販売を行っていることから、他社の製剤との比較は行っていない。



# 化血研から報告されたエイムゲンに係る齟齬等に関する確認内容

## その他の齟齬等の例

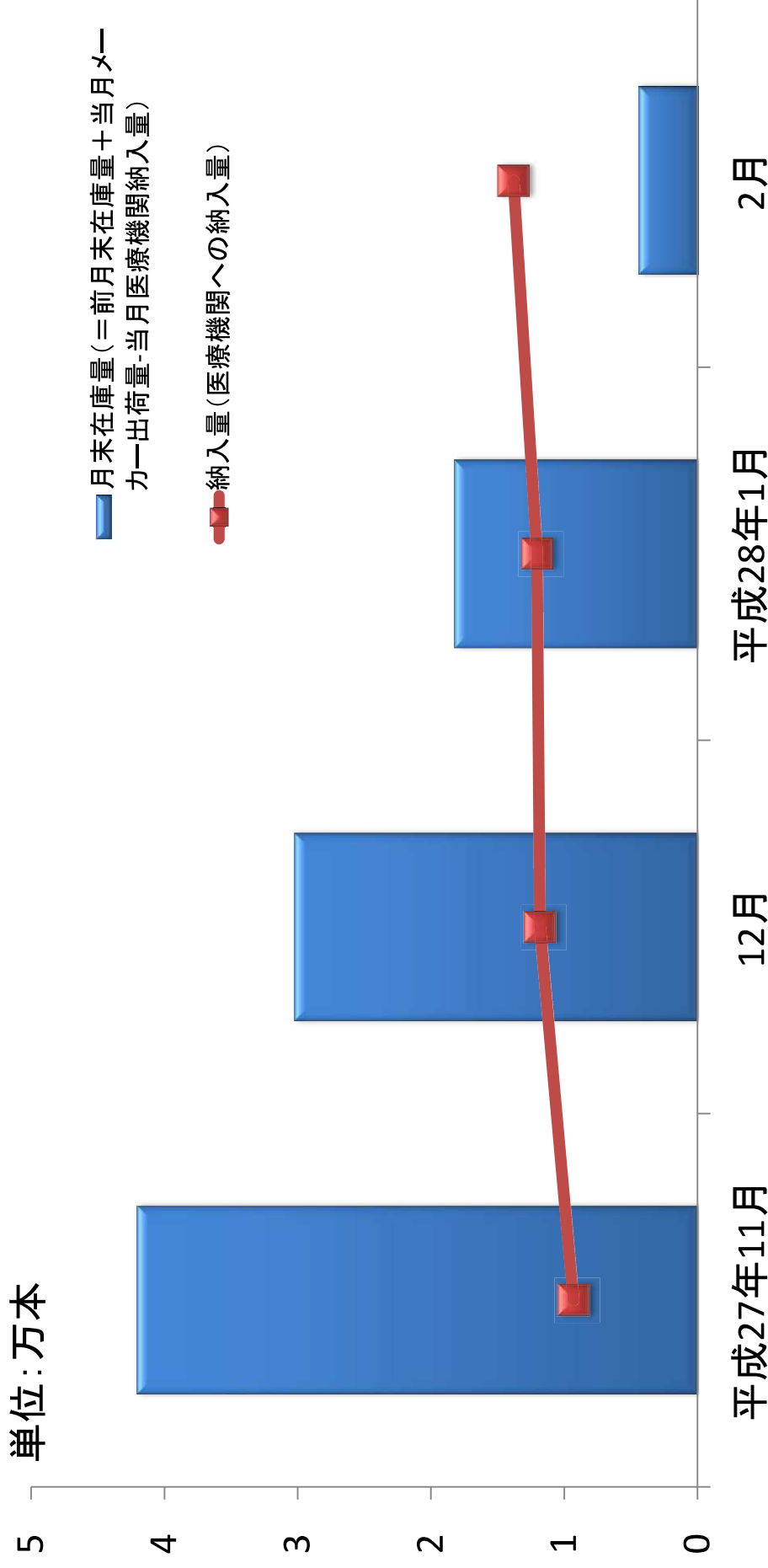
化血研による複数回の調査の結果、重複を含め延べ107箇所の齟齬等が報告された。  
また、製品への影響が懸念されるため新たに化血研に検証資料を求め詳細な確認が必要な齟齬等は無かった。  
報告された全ての項目を確認したところ、主に以下のいずれかに該当し、製品の品質及び安全性等に重大な影響を及ぼす齟齬等がある可能性は低いと考えられる。

|                                        | 具体例                                                                                                                                                            | 該当数(※) |
|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 1 単位や表記などの単純な誤記                        | <ul style="list-style-type: none"><li>・承認書では1000mLと記載していたが、本来は10000mLと記載すべきであった。</li><li>・「包装」「ラベリング・包装」「ラベリング・包装工程」など、同一工程を指す用語の記載のぶれがあった。</li></ul>          | 18箇所   |
| 2 承認書と製造手順書間で記載レベルに差が生じており、記載整備が必要なもの  | <ul style="list-style-type: none"><li>・承認書に記載された試験法について、製造手順書のみに詳細な手順が書かれていた。</li></ul>                                                                        | 13箇所   |
| 3 承認書と製造実態に齟齬はあるが、製品の本質に影響を及ぼすものではないもの | <ul style="list-style-type: none"><li>・承認書には記載されていない過が実施されていた。</li><li>・製造に使用する培養液の炭酸水素ナトリウムの濃度が異なっていた。<br/>(承認書) 1000mLあたり0.8g → (実態) 1000mLあたり0.7g</li></ul> | 55箇所   |
| 4 確認を行った結果、齟齬等に当たらないとされた内容             | <ul style="list-style-type: none"><li>・承認書に規定する事項について、手順書においては承認書の事項を明らかに満たす形で、厳しい条件で運用する手順を規定していた。</li></ul>                                                  | 25箇所   |

※上記の分類については重複するものを含むため、合計が107カ所にはならない。

以上より、これまでに化血研から報告された全ての内容を確認したが、報告された齟齬や情報が製品の品質及び安全性等に重大な影響を及ぼす可能性は低いと判断している。

# A型肝炎ワクチン需給見込みについて



前提となっている条件

○化血研製品が出荷されない

○月末在庫量については、前月末在庫量に当月メーカー出荷予定量を加えたものから、当月の医療機関納入予定量を引いたものとして算出

## Press Release

平成 28 年 1 月 8 日

【照会先】

医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課

課長 須田 俊孝（内線 2759）

課長補佐 日下部 哲也（内線 2763）

（代表電話） 03(5253) 1111

（直通電話） 03(3595) 2436

医薬・生活衛生局血液対策課

課長 武井 貞治（内線 2900）

課長補佐 近藤 徹（内線 2905）

（代表電話） 03(5253) 1111

（直通電話） 03(3595) 2395

報道関係者 各位

### 医薬品医療機器法違反業者に対する行政処分について

厚生労働省では、本日付けで、一般財団法人化学及血清療法研究所に対し医薬品医療機器法第 75 条第 1 項の規定に基づき、別紙のとおり平成 28 年 1 月 18 日(月)から同年 5 月 6 日(金)までの 110 日間の業務停止命令(行政処分)を行いましたので、お知らせします。

## 1. 被処分者

名 称：一般財団法人化学及血清療法研究所  
理 事 長：宮本 誠二  
所 在 地：熊本県熊本市北区大窪一丁目 6 番 1 号  
事 業 内 容：第一種医薬品製造販売業、医薬品製造業

## 2. 違反事実

- ① 承認書の製造方法と整合させた虚偽の製造指図書及び製造記録等を作成し、厚生労働省等の査察に対して、組織的欺罔及び隠蔽を図ってきたこと。

(法第 14 条第 2 項第 4 号に基づく医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令(平成 16 年厚生労働省令第 179 条)第 3 条第 1 項及び第 2 項、第 7 条第 1 号から第 3 号まで及び第 10 条第 1 号から第 3 号まで及び第 5 号並びに法第 18 条第 1 項及び第 2 項並びにこれに基づく医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保に関する法律施行規則(昭和 36 年厚生省令第 1 号)第 92 条及び第 96 条違反)

- ② 厚生労働省が昨年 9 月 1 日に行ったワクチン等に関する報告命令に対して、適切な報告を行わなかったこと。及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構による立入調査において、虚偽の製造記録等を提出する等、適切な対応を行わなかったこと。

(法第 69 条第 4 項及び第 69 条の 2 第 1 項違反)

## 3. 処分内容

第一種医薬品製造販売業及び医薬品製造業の業務停止(医薬品医療機器法第 75 条第 1 項)

平成 28 年 1 月 18 日(月)から同年 5 月 6 日(金)までの 110 日間

※安全対策業務、製造設備の維持管理に係る業務、製造工程の改善に係る業務並びに別紙の「4. 業務停止命令除外品目」に記載する品目に係る製造及び出荷業務を除く。)

## 4. 業務停止除外品目

別添参照

## 5. その他

除外品目以外の業務停止対象品目について、業務停止期間中に医療機関において供給要請があった場合は、事前に厚生労働省の了解を得た上で、出荷すること。ただし、緊急の場合は、必要量を出荷した後、速やかに厚生労働省に報告すること。

業務停止除外品目

（血液製剤）

- ・ 乾燥濃縮人活性化プロテイン C
- ・ 乾燥スルホ化人免疫グロブリン
- ・ 乾燥ペプシン処理人免疫グロブリン
- ・ 乾燥濃縮人血液凝固第Ⅹ因子加活性化第Ⅶ因子
- ・ 乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子
- ・ 乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子
- ・ 生体組織接着剤
- ・ ヒスタミン加人免疫グロブリン（乾燥）

（ワクチン等）

- ・ インフルエンザ HA ワクチン
- ・ 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
- ・ 組換え沈降 B 型肝炎ワクチン（酵母由来）
- ・ 乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン
- ・ 乾燥組織培養不活化 A 型肝炎ワクチン
- ・ 乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン
- ・ 乳濁細胞培養インフルエンザ HA ワクチン（H5N1 株）
- ・ 乳濁細胞培養インフルエンザ HA ワクチン（プロトタイプ）
- ・ 沈降インフルエンザワクチン（H5N1 株）
- ・ 乾燥細胞培養痘そうワクチン
- ・ 沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン
- ・ 乾燥はぶ抗毒素
- ・ 乾燥まむし抗毒素
- ・ 乾燥ガスエソウマ抗毒素
- ・ 乾燥ジフテリアウマ抗毒素
- ・ 乾燥ボツリヌスウマ抗毒素
- ・ 乾燥ボツリヌスウマ抗毒素（E 型）
- ・ ペントスタチン
- ・ メカセルミン（遺伝子組換え）