資料３

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について

平成 31 年２月 20 日
医薬・生活衛生局

１．背景

（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（DPT-IPV）は、ジフテリア、百日せき、破傷風、不活化ポリオワクチンが混合された４種混合ワクチンであり、生後３ヶ月から 90 ヶ月までの間にある者を対象として定期接種を実施している。

（２）不活化ポリオワクチン原液は BIKEN 社が製造し、当該原液を用いた最終製品（小分製品）は阪大微生物病研究会、KM バイオロジクス社が製造販売している。

（３）製造工程において、原液、最終製品の両方で不活化ポリオワクチンの抗原量の規格を設定するとともに、製造ロット毎に規格試験を実施し、抗原量を確認している。また、規格試験で抗原量を定量するための試薬についても、原薬等登録原簿（MF）で規格を設定している。

２．BIKEN 社からの報告内容

BIKEN 社から次の報告があった。（第一報は 2019 年１月 25 日）

（１）不活化ポリオワクチン原液の抗原量を定量する際に、2013 年 12 月から 2015 年４月までの間、MF 規格（15.40～11.92 DU/mL）を下回る（11.6 DU/mL）試薬を用いて検量線を設定し、原液の抗原量を算出していた。

（２）当時※1、原液を製造していた日本ポリオ研究所の品質管理課の責任者は、2013 年５月 30 日に、調整した試薬が MF 規格を下回っていることを認識していたが、原液の規格試験に用いても測定値に影響ないことを確認した上で、使用可能と判断した。

また、試薬の調整が適切かを確認する指標であるウイルス含量についても、規格（$10^{8.09～7.76}$CCID$_{50}$/mL）を上回って（$10^{8.27}$CCID$_{50}$/mL）いたが、原液の規格試験に影響がない値と考え、規格の範囲内か否かを確認していなかった。

BIKEN 社は、MF 変更登録のために MF に関する資料を整理する中で、2018 年 12 月 21 日、当時の取扱いについて認知した。

※１ 不活化ポリオワクチン原液は、2014 年３月以前は日本ポリオ研究所、2014 年４月から 2017 年８月までは阪大微生物病研究会ポリオ研究所が製造していたが、2017 年９月以降は BIKEN 社が承継し、同所在地にて製造している。

（３）MF 規格を下回る試薬で抗原量を算出した原液を用いて製造した最終製品は、以下のとおりであるが、すでに有効期限（直近のもので 2018 年８月）が切れており、現在市場に流通していない。

テトラビック皮下注シリンジ（阪大微生物病研究会）	2015 年７月～2017 年１月　　７ロット出荷

クアトロバック皮下注シリンジ（KM バイオロジクス）	2014 年 8 月～2017 年 5 月　２０ロット出荷

（４）抗原量については、原液だけでなく、最終製品でも確認を行っており、テトラビック皮下注シリンジの７ロット、クアトロバック皮下注シリンジの９ロットについては、最終製品で抗原量を算出する際には、規格内の試薬を用いていた。

クアトロバック皮下注シリンジの１１ロットについては、最終製品で抗原量を算出する際にも、原液の算出時と同じ試薬を用いていた。

３．基本的な考え方

（１）最終製品で規格内の試薬を用いて抗原量を算出したものについては、最終製品の品質、有効性及び安全性には影響はないと考えられる。

（２）規格を下回る試薬を用いて抗原量を測定した結果（測定値）への影響について、国立感染症研究所及び国立医薬品食品衛生研究所の専門家から「当該試薬は規格を下回ってはいたが、直線性を持つ検量線を設定するためのものであり、原液の試験は、直線性の妥当性の確認が取れている範囲内で行われていたことから、不活化ポリオワクチン原液の規格試験に用いても測定値に影響は生じていなかったと考えられる。」との意見を受けている。

したがって、当該試薬を用いて試験された原液及び最終製品についても、抗原量の規格を満たしており、品質、有効性及び安全性には問題ないと考えられる。

（３）一方、BIKEN 社が規格を下回る試薬を用いて規格試験を行ったことを品質管理課内のみで処理していたこと、阪大微生物病研究会及び KM バイオロジクス社が BIKEN 社の品質システムについて、管理監督を徹底しなかったことは不適切と考えられる。

（４）また、MF 規格を下回る試薬を用いるに至った原因究明及び再発防止を行うことや、類似事例がないことの確認が必要。

４．対応

（１）厚生労働省から BIKEN 社に対し、原因究明及び再発防止策の策定を指示した。

（２）厚生労働省から阪大微生物病研究会及び KM バイオロジクス社に対し、原因究明及び再発防止策の策定を指示した。また、各社が製造販売する製品で同様の事案がないか確認するよう指示した。

５．その他

（１）阪大微生物病研究会から、自社が製造販売する定期接種にかかるワクチンについて、以下の報告があった。（第一報は 2019 年２月４日）

・無菌試験やマイコプラズマ否定試験については、それぞれ、試験の実施が必要な各製造工程で行っている。

・しかしながら、これらの試験のうち、一部の工程の試験について、必要な事前確認※2が実施されていない又は実施されていてもその方法が適切でないおそれがあることがわかった。

※２　検体中に細菌又はマイコプラズマの発育を阻害する物質が含まれていないことを事前に確認（手法の適合性試験又はマイコプラズマ発育阻止活性試験)。

（２）報告のあったワクチン※3に関する一部の工程の試験において事前確認に不備があったことについては、国立感染症研究所及び国立医薬品食品衛生研究所の専門家から、以下の理由により、「市場流通品の品質については問題ないと判断する。」との意見を受けている。

・最終製品の無菌試験については、事前確認が適切に行われている。

・マイコプラズマ否定試験を行う必要がある製造工程のうち、少なくとも最終の工程の試験については、事前確認が適切に行われている。

※３　ビケンHA、フルービックHA、フルービックHAシリンジ、ミールビック、ビケンCAM、乾燥弱毒生風しんワクチン「ビケン」、ジェービック V、乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」、テトラビック皮下注シリンジ、トリビック、DTビック、ジフトキ「ビケンF」、破トキ「ビケンF」

※４　なお、ワクチンではないが、水痘抗原「ビケン」については現在事実確認中。

（３）最終製品の無菌試験の結果については、菌の増殖が認められなかったことが確認されている。また、マイコプラズマ否定試験に関する最終の工程での試験結果についても、マイコプラズマの増殖が認められなかったことが確認されている。

（４）厚生労働省から阪大微生物病研究会に対し、未実施である事前確認の実施、原因究明及び再発防止策の策定を指示した。また、一部について事実確認中のものがあるため、その事実確認及び再発防止策の策定について、実施するように求める。