

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	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。 ※クアトロバック皮下注シリンジの国家検定項目 <table> <tr> <td> (ジフテリアトキソイド原液) ・無毒化試験 (破傷風トキソイド原液) ・無毒化試験 (不活化ポリオウイルス 単価バルク) ・不活化試験 </td><td> (小分け製品) ・ホルムアルデヒド含量試験 ・異常毒性否定試験 ・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 ・力価試験 </td></tr> </table>	(ジフテリアトキソイド原液) ・無毒化試験 (破傷風トキソイド原液) ・無毒化試験 (不活化ポリオウイルス 単価バルク) ・不活化試験	(小分け製品) ・ホルムアルデヒド含量試験 ・異常毒性否定試験 ・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 ・力価試験
(ジフテリアトキソイド原液) ・無毒化試験 (破傷風トキソイド原液) ・無毒化試験 (不活化ポリオウイルス 単価バルク) ・不活化試験	(小分け製品) ・ホルムアルデヒド含量試験 ・異常毒性否定試験 ・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 ・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	単位や表記などの <u>単純な誤記</u>	・承認書では <u>過酸化水素水</u> と記載していたが、本来は <u>過酸化水素</u> と記載すべきであった ・「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>	54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、 <u>記載整備が必要なもの</u>	・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>	112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	・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。 ・承認書上は <u>ネスラー管</u> を使用するところ、実態は <u>ディスポチューブ</u> を使用していた。	84箇所
4	確認を行った結果、齟齬等に当たらないものとされた内容	・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。	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。