

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ワクチンに関する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。 ※インフルエンザHAワクチンの国家検定項目 ・エーテル否定試験 ・たん白質含量試験 ・異常毒性否定試験 ・マウス白血球数減少試験 ・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。 ※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インフルエンザHAワクチン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。

化血研から報告されたインフルエンザHAワクチン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※
○ 単位や表記などの <u>単純な誤記</u>	・承認書では 白糖 と記載していたが、本来は ショ糖 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、 同一工程を指す用語の記載のぶれがあった。	55箇所
○ 承認書と製造手順書間で <u>記載レベルに差が生じており、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、 製造手順書のみ に詳細な手順が書かれていた。	65箇所
○ 承認書と製造実態に齟齬はあるが、製品の品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。 ・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。