

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まいりました。

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、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。

※ビームゲン注0.25mL及び同注0.5mLの国家検定項目

- (小分け製品)
- ・ 異常毒性否定試験
  - ・ 力価試験

3. これまでの副反応報告の結果  
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<sup>1</sup>の齧齧等が報告された。

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齧齧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※
○ 単位や表記などの単純な誤記	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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。</li> <li>・「包装」ラベリング・包装「ラベリング・包装工程」など、<b>同一工程を指す用語の記載のふれがあった。</b></li> </ul>	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、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の判定(注1)基準の一部が、<b>製造手順書には記載されていなかった。</b></li> </ul> <p>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。</p>	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	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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)。</li> <li>● 0.25mL製剤：(承認書)<b>2.125mg</b> → (実態)<b>2.045mg</b></li> <li>● 0.5mL製剤：(承認書)<b>4.25mg</b> → (実態)<b>4.09mg</b></li> </ul> <p>注2) 承認時から添加している量に変更はなかった。</p>	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	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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。</li> <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>	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。**

**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  
製剤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)

- ・異常毒性否定試験
- ・力価試験

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・薬食審査安全対策調査会(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なかった。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。

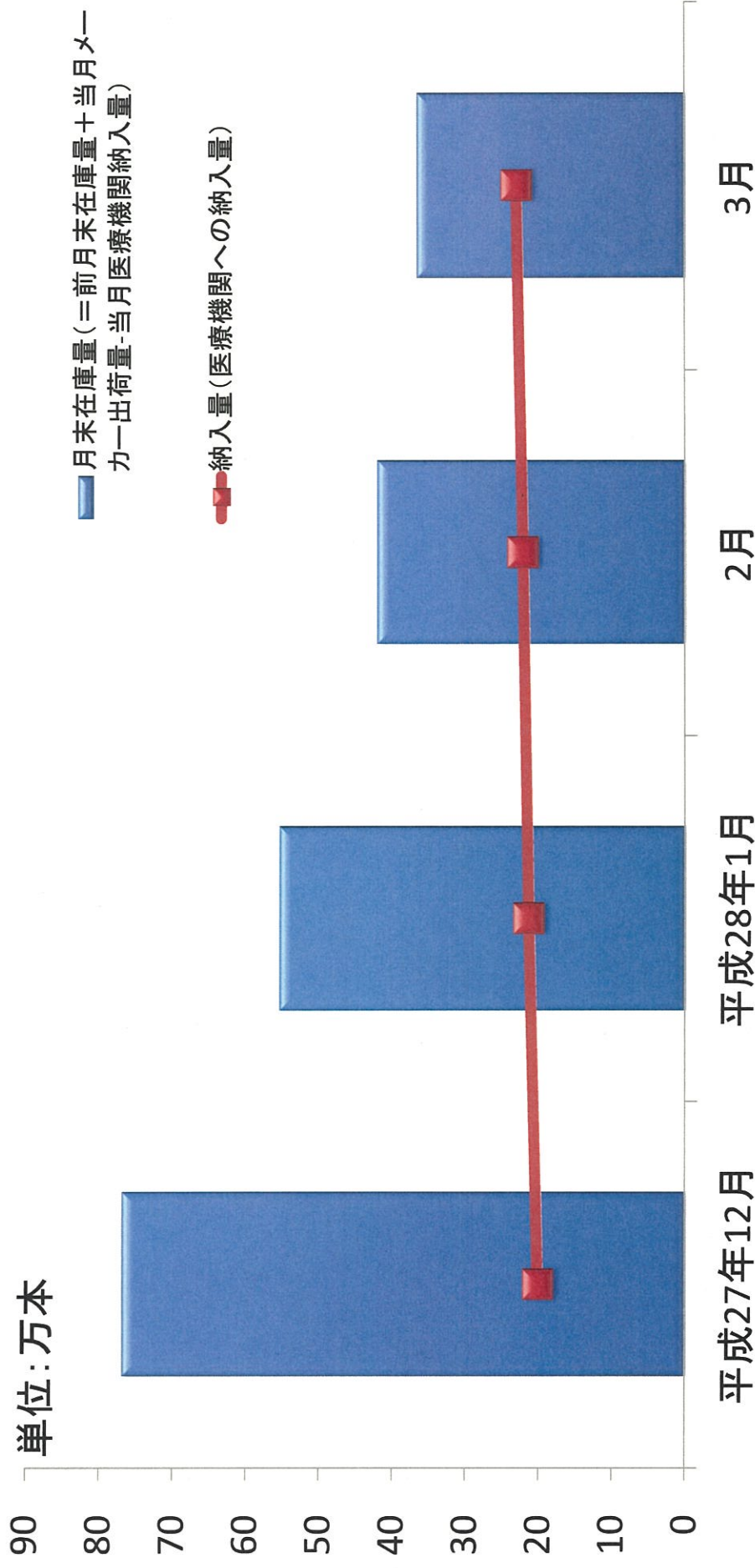
	具体例	該当数(※)
1 単位や表記などの単純な誤記	<ul style="list-style-type: none"> <li>・承認書では<u>1000mL</u>と記載していたが、本来は<u>10000mL</u>と記載すべきであった。</li> <li>・「包装」「ラベリング・包装」「ラベリング・包装工程」など、<b>同一工程を指す用語の記載のふれがあった。</b></li> </ul>	18箇所
2 承認書と製造手順書間で記載レベルに差が生じており、記載整備が必要なもの	<ul style="list-style-type: none"> <li>・承認書に記載された試験法について、<b>製造手順書のみ</b>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。 (承認書)1000mLあたり<u>0.8g</u> → (実態)1000mLあたり<u>0.7g</u></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。**



# B型肝炎ワクチン需給見込みについて

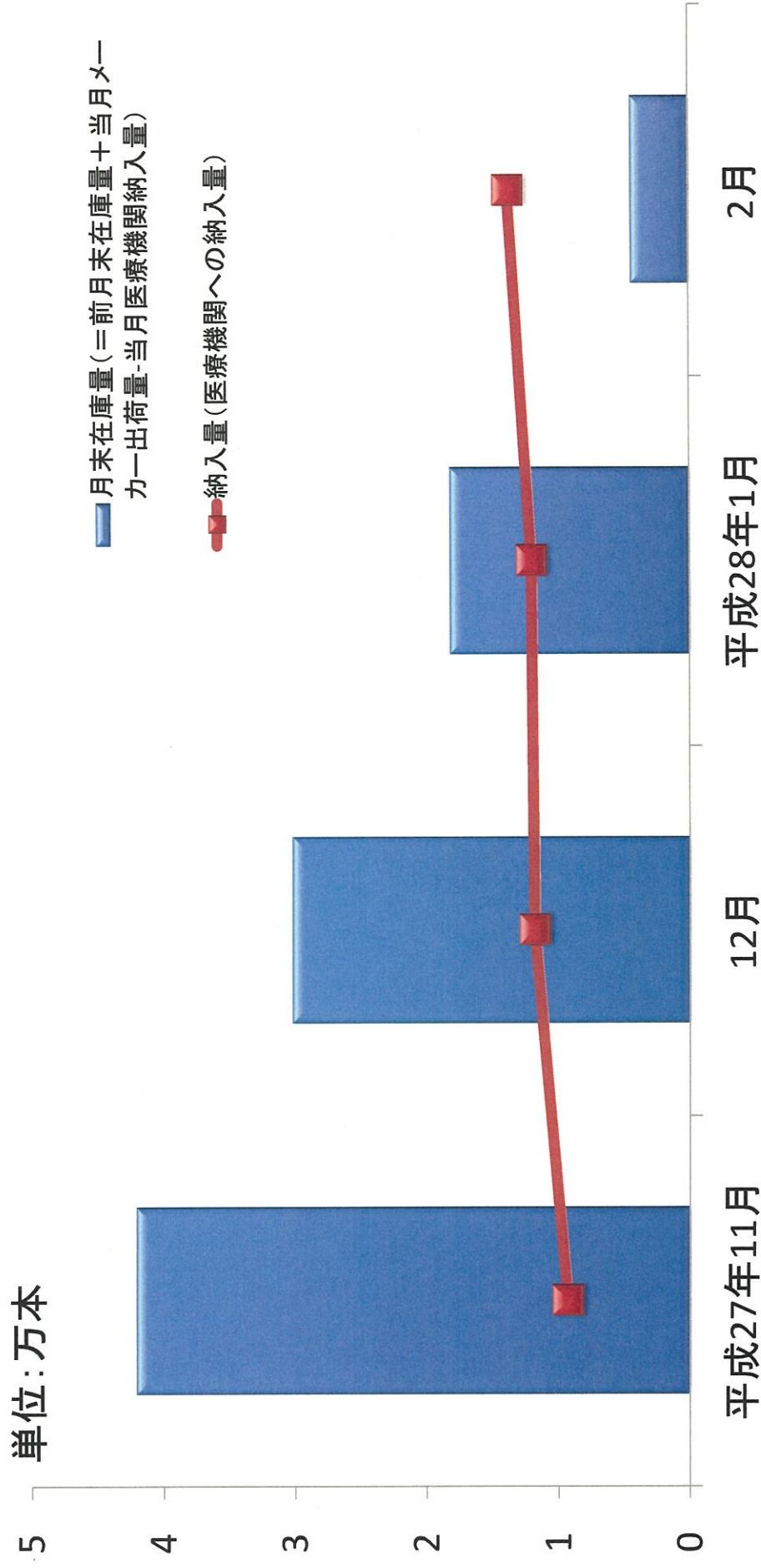


前提となっている条件

○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

# 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

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取りまとめた。

#### 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 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	乾燥ガスエソウマ抗毒素「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。