

平成 25 年 8 月 5 日

お得意様各位

選任製造販売業者（輸入元）
日本ビーシージー製造株式会社
代表取締役社長 萩原 昇

クオンティフェロン®TB ゴールド用採血管の不具合に関する再発防止策について

謹啓 時下ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。

また、平素はクオンティフェロン検査に格別のご高配を賜り厚く御礼申し上げます。

4 月初旬より、弊社の輸入販売品「クオンティフェロン®TB ゴールド用採血管」の一部ロットが自主回収となり、関係の皆様には、大変ご心配とご迷惑をお掛けいたしました。誠に申し訳なく、深くお詫び申し上げます。

さて、既に弊社より 4 月 26 日付文書にてご報告いたしましたとおり、お客様よりご指摘がありました今回の非特異反応による偽陽性の発生の原因は、TB 抗原採血管への低濃度のエンドトキシン混入であることが判明しております。

当該ロットは、従来設定していた採血管のエンドトキシン品質検査基準である「0.5 EU/mL 以下」には合格しておりましたが、この基準が高いことが判明し、改訂しました。

また、再発防止に向け、厳格化した品質検査を含む是正措置をただちに講じた事も報告しましたとおりです。さらに、製造工程におけるエンドトキシン混入の可能性の高い箇所を特定し、この混入元を除去する是正措置・予防措置を実施しました。その結果、今後日本で使用されるクオンティフェロン®TB ゴールド用採血管については、測定に影響するエンドトキシンの混入を防ぐことができることになりました。

また、この是正措置・予防措置を実施した採血管の国内での出荷開始予定日につきましては、下記のとおりです。

今回の件を重く受け止め、このような事態を繰り返さぬよう、品質の確保に万全の体勢で臨む所存ですので、今後ともご指導ご鞭撻を賜りますよう、何卒よろしくご願ひ申し上げます。

謹白

記

1. 是正措置・予防措置実施後の供給製品ロット
 - ・ 50 検体用：Lot No. T-032～
 - ・ 1 検体用：Lot No. TH-032～
2. 弊社からの出荷開始予定 平成 25 年 8 月下旬
3. 是正措置・予防措置の概要 別紙をご参照ください

以上

選任製造販売業者（輸入元）

日本ビーシージー製造株式会社

1. 製造元による是正措置・予防措置の実施

1) 製造工程の是正措置・予防措置

①除菌フィルターの完全性試験の改善：

製造工程において、抗原溶液を採血管にスプレーコーティングする前に、除菌を目的として 0.2 μ m のフィルターで抗原溶液を濾過しています。この時に使用している除菌フィルターについては使用後、完全性試験を実施し、その機能を確認することとしました。同時に採血管のスプレーコーティング機に取り付けていたフィルターは使用しないこととしました。

②抗原溶液用容器の取扱い：

抗原溶液を入れる容器を、検証された洗浄法を実施するまでの時間を、菌の増殖防止のために短縮しました。

③製造時間短縮：

製造時間の長さが菌の増殖に関係している可能性がありますので、製造時間を短くするために、製造ロットサイズを小さくしました。

2) 品質管理基準の是正措置

①エンドトキシン試験用サンプリング方法の改善：

以前よりもサンプリング数を増やしました。

②エンドトキシン品質管理基準の変更：

製造元は、採血管のエンドトキシン値の許容限界を 0.1EU/mL 以下としました。以前、採血管のエンドトキシン値が 0.5EU/mL より高値で、非特異的なインターフェロン- γ 産生を引き起こすことが示されていましたが、新たな知見で 0.5EU/mL 以下であっても 0.1EU/mL を超えると、非特異的なインターフェロン- γ 産生を引き起こすことが示されました。これにより、0.1EU/mL 以下の値に基準値を変更いたしました。従って、今後供給される採血管は全て 0.1EU/mL 以下のエンドトキシン値となります。

2. 弊社における品質改善の確認

製造元が行うクオンティフェロン®TB ゴールド用採血管の品質管理手順にはありませんが、弊社は独自で製造元の仕様に従って、いくつかの社内試験を実施しました。

- 1) 本ロットを含めた改善後の 3 ロットの採血管について、広範囲でかつ厳格なサンプリングを現在実施しています。製造工程から均等にサンプリングした採血管を試験するこ

とによって、製造工程の改善がされているかどうかを検証します。

- 2) 上記の製造ロット全体を反映するようにサンプリングした採血管について、エンドトキシン試験を行いました。その結果、採血管のエンドトキシン値は、製造ロット全体にわたって均一であることを確認しました。前述および製造元が日本の規制当局と合意したように、製造工程の改善措置の検証をするために、今後3ロットの採血管について、より広範に試験を行っていきます。(また弊社は製造元と検討を重ねて、弊社が実施するエンドトキシン試験の値が製造元に一致するように試験方法を検討します。)
- 3) 同様に、製造ロット全体を代表するようにサンプリングした採血管について、40例の血液を用いて試験しました。その結果、すべての検体のクオンティフェロン®TB ゴールド試験結果は、事前にエンドトキシンの影響が無いことが確認されているロットの採血管を用いて得られた結果と一致しました。

製造元による是正措置・予防措置の実施により、クオンティフェロン®TB ゴールド用採血管は、仕様どおりの性能を示し、エンドトキシンがクオンティフェロン®TB ゴールドの測定結果に影響を及ぼす値以下になるように混入が防止されたことを確認いたしました。

以上