

厚生科学研究費補助金

医薬安全総合研究事業

海外において製造・使用されている  
ワクチンの品質評価に関する研究

平成 13 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 倉 田 毅

平成 14 (2002) 年 3 月

厚生科学研究費補助金

医薬安全総合研究事業

海外において製造・使用されている  
ワクチンの品質評価に関する研究

平成 13 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 倉 田 毅

平成 14 (2002) 年 3 月

海外において製造・使用されているワクチンの  
品質評価に関する研究班

| 区分 | 氏名     | 所 属              | 職名  |
|----|--------|------------------|-----|
| 班長 | 倉田 毅   | 国立感染症研究所         | 副所長 |
| 班員 | 小室 勝利  | 国立感染症研究所安全性研究部   | 部長  |
|    | 宮村 達男  | 国立感染症研究所ウイルス第2部  | 部長  |
|    | 田代 真人  | 国立感染症研究所ウイルス製剤部  | 部長  |
|    | 渡辺 治雄  | 国立感染症研究所細菌部      | 部長  |
|    | 佐多 徹太郎 | 国立感染症研究所感染病理部    | 部長  |
|    | 荒川 宜親  | 国立感染症研究所細菌・血液製剤部 | 部長  |
|    | 倉根 一郎  | 国立感染症研究所ウイルス第1部  | 部長  |

## 目 次

### I. 総括研究報告書（平成 13 年度）

- 海外において製造・使用されているワクチンの品質評価に関する研究…………… 1  
班長 倉田 毅（国立感染症研究所副所長）

### II. 分担研究報告

1. 各種ワクチンの抗原特異的 IgE 産生と安全性に関する研究…………… 7  
小室 勝利（国立感染症研究所安全性研究部長）
2. B 型肝炎ワクチンの試験管内力価試験法の検討…………… 9  
宮村 達男（国立感染症研究所ウイルス第 2 部長）
3. 海外において製造・使用されている麻疹、風疹、  
ムンプスワクチンの品質評価に関する研究…………… 14  
田代 真人（国立感染症研究所ウイルス製剤部長）
4. 現在我が国で使用されていないワクチンの調査  
— 腸チフスワクチンについて —…………… 17  
渡辺 治雄（国立感染症研究所細菌部）
5. 経口生ポリオワクチンの品質評価における日本と海外の相違点…………… 20  
佐多 徹太郎（国立感染症研究所感染病理部長）
6. 細菌ワクチンの検討…………… 24  
荒川 宜親（国立感染症研究所細菌・血液製剤部長）
7. 海外において使用されている不活化インフルエンザワクチンの  
品質評価に関する研究…………… 27  
倉根 一郎（国立感染症研究所ウイルス第 1 部長）

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表…………… 33

# 1. 総括研究報告書

## 海外において製造・使用されているワクチンの 品質評価に関する研究

主任研究者 倉田 毅 国立感染症研究所副所長

**研究要旨** 現在国内で製造されているワクチンは、国立感染症研究所において国家検定が行われ、最終的な品質の管理がなされている。国内では製造されていないが、危機管理上あるいは厚生労働行政上国としての備蓄が必須と考えられ、現在国がそのように対応しているワクチンも多い。また国内においても海外においても製造されているワクチンに関しても、日本人が海外において接種される可能性や、また将来のワクチンの自由化（もちろんこの点は我が国の危機管理の方針上国として当然決定されることではあるが）も考慮し（つまり輸入の事態）しておく必要がある。我が国としては我が国の品質管理の基準によって評価しておく必要がある。上記の諸点を前提としていくつかのワクチンについて海外のワクチンとの比較検討するにあたり初年度では、1) 各々のワクチンについて入手先、入手方法を調査し輸入手続きを開始する、2) これらのワクチンの製造国における品質管理に関する情報を収集する、3) 海外製造ワクチンの品質を調査するに当たっての試験項目の基礎的検討を行う。海外製造ワクチンと同類のワクチンが国内においても製造され国家検定が行われている場合には、同様の方法により力価、安全性、物理化学等品質の評価を行う。国内では製造されていないワクチンについては、各々のワクチンの評価に最も適切であると考えられる試験法を検討し、基礎的実験を行う。試験項目の基礎的検討は各々のワクチンについて担当となる国立感染症研究所ウイルス第1部、ウイルス第2部、ウイルス製剤部、細菌部、細菌・血液製剤部、安全性研究部、感染病理部において行う。

### 分担研究者

小室 勝利 (国立感染症研究所部長)  
宮村 達男 (国立感染症研究所部長)  
田代 真人 (国立感染症研究所部長)  
渡辺 治雄 (国立感染症研究所部長)  
佐多 徹太郎 (国立感染症研究所部長)  
荒川 宜親 (国立感染症研究所部長)  
倉根 一郎 (国立感染症研究所部長)

### A. 研究目的

現在日本国内において使用されているワクチンは、例外的なものを除き、国内で製造され国家検定により品質管理が行われている。海

外への長期旅行者や海外居住者の増加により、日本人が海外において、外国において製造されているワクチンの接種を受ける機会も増加すると考えられる。また現在国内製造のないワクチンや抗血清についても危機管理上、あるいは海外旅行者用等厚生労働行政上、輸入し備蓄する必要性は増加している。さらに、国内製造されていないワクチンについては将来の自由化にともなう輸入の可能性を考慮しておく必要がある。

本研究においては海外において製造、使用されているウイルスワクチン及び細菌ワクチンの主なものに関し、その力価と安全性の検討を行うことを目的とする。(1) 日本国内でも製造されているワクチンについては海外のワクチンを現在の国内検定基準に準じた方法

により力価と安全性を検討し、日本で製造されているワクチンとの対比を行う。(2) 国内では製造されていない海外製造ワクチンについては、現在考え得る検査法により品質の評価を行う。本研究により、海外において製造使用されているワクチンの品質を日本における品質管理基準に基づき明らかにすることができる。本研究によって得られる成果は安全で高力価のワクチンを国民に供給するという観点から、日本国民の保健・医療に大きく貢献する。また危機管理の点からも厚生労働行政上大きな意義を有する。

## B. 研究方法

力価と安全性の検討を行うことを目的としている。(1) 日本国内でも製造されているワクチンについては、海外のワクチンを現在の国内検定基準により力価と安定性を検討し、日本で製造されているワクチンとの対比を行う。一方(2) 国内では製造されていないワクチンについては、現在考え得る品質管理法により、品質の評価を行う。研究対象とするワクチン及び抗血清は、インフルエンザワクチン、麻疹ワクチン、おたふくかぜワクチン、狂犬病ワクチン、黄熱ワクチン、ダニ媒介性脳炎ワクチン、肺炎球菌ワクチン、インフルエンザ菌ワクチン、腸チフスワクチン、コレラワクチン等及び狂犬病免疫グロブリンである。

初年度：

- 1) 各々のワクチンについて入手先、入手方法を調査し輸入手続きを開始する。
- 2) これらのワクチンの製造国における品質管理に関する情報を収集する。
- 3) 海外製造ワクチンの品質を調査するに当たっての試験項目の基礎的検討を行う。海外製造ワクチンと同類のワクチンが国内においても製造され国家検定が行われている場合には、同様の方法により力価、安全性、物理化学等品質の評価を行う。国内では製造されていないワクチンについては、各々のワクチンの評価に最も適切であると考えられる試験法を検討し、基礎的実験を行う。試験項目の基礎的検討は各々のワクチンについて担当となる国立感染症研究所、ウイルス第1部、ウ

イルス第2部、ウイルス製剤部、細菌部、細菌・血液製剤部、安全性研究部、感染病理部において行う。

2年度：

- 1) 初年度の基礎的検討に基づき海外製造ワクチンの品質の検討を行う。
- 2) 検討結果については、製造国の品質管理結果と対比する。

3年度：

- 1) 2年度に検討した海外製造ワクチンに関し異なるロットを用いて品質を再度確認する。
- 2) 2年度、3年度の検討結果に基づき、国内には存在しないワクチンの輸入及び備蓄に関するプログラムを作成する。

(倫理面への配慮)

本研究はヒト検体を使用しない。現在実施されている検定と同様に、動物、特にマウスあるいは必要に応じてサル類を用いて力価、安全正当性を評価する必要があるが、実験動物の愛護に充分考慮し苦痛を与えない配慮をしながら検査を実施する。

## C. 研究結果

ワクチンにより計画に示した方法への対応が異なるので、ワクチン別に研究進行状況を記す。

### 1) 海外において製造・使用されているワクチンの品質評価に関する研究

インフルエンザの予防に最も効果的なのは、ワクチン接種である。有効性の高いワクチン製剤を供給するためには、海外で市販されているワクチンと国産ワクチンとの性状の違いを明確にし、国産ワクチンについて改善すべき点を検討する必要がある。そこで本研究では、海外で市販されているワクチン製剤を輸入し、現行の製剤基準にそって国産ワクチンとの間で性状比較を行う。今年度は、輸入に先立ち海外のワクチンの性状に関する情報を収集し、製造元との輸入交渉を行った。また、性状解析項目を立案し、次年

度に輸入されるクチンの解析に備えた基礎研究を行った。ワクチンの性状では HA 蛋白は 30  $\mu\text{g/ml}$  以上の基準は同じであるが総蛋白量が我が国の 240  $\mu\text{g/ml}$  が上限であるのに対し、海外のそれは 150-400  $\mu\text{g/ml}$  と幅が広い。また検定項目は大きな差は認められなかった(倉根)。

## 2) B 型肝炎ワクチンの試験管内力価試験法の検討

我が国では B 型肝炎ワクチンの力価測定として in vivo 試験を行うが、海外では共に in vitro 試験も実施している。in vitro 法はワクチン中の HBs 抗原量を ELISA 法等で測定する。in vivo、vitro 法ともレファレンスワクチンに対する相対力価で評価する。ELISA の CD 値から相対抗原力価を算出する際、ナショナルレファレンスを使用すると各メーカー間の相対抗原力価の差が大きかった。要因として各社のサブタイプの違い、アジュバントの種類などがあげられる。メーカー間の差はワーキングレファレンスを使用することで補正できた(宮村)。

## 3) 海外において製造・使用されている麻疹、風疹、ムンプスワクチンの品質評価に関する研究

海外で製造・使用されている麻疹、風疹およびムンプス生ワクチンワクチンの品質に関する情報を収集するとともに、国内の製品との比較検討を行った。本年度は、海外製品の輸入・入手手続きが遅れたために、実際に品質に関する検査を実施することは出来なかったが、海外メーカーおよびその日本代理店から入手した資料を検討した。その結果、麻疹ワクチンの力価に関する我が国の生物学的製剤基準が WHO および欧米の基準よりも厳しいこと、我が国の風疹ワクチンの基準にあるメーカー試験は欧米の製剤には適応出来ないこと、また一部の欧米の製剤については我が国のものと一致しないことが明らかにされた(田代)。

## 4) 経口生ポリオワクチンの品質評価における日本と海外の相違点

経口生ポリオワクチンの神経毒力試験に

ついて WHO 基準と日本の生物製剤基準を比較した。最も異なる点は比較に用いられる参照ワクチン株の相違であった。ポリオウイルスレセプター導入トランスジェニックマウス TgPVR21 を用いた神経毒力試験により二つの参照ワクチン株の毒力に相違があることが明らかとなった。この相違は製造されるワクチンの毒力と力価に影響する可能性がある。このようにワクチンの品質管理に用いられている参照品が海外と異なる場合、その性状を把握しておくことが必要である(佐多)。

## 5) 現在我が国で使用されていないワクチンの調査—腸チフスワクチンについて

発展途上国において腸チフスは大きな問題であり、多数の死亡者を出している。また、近年海外渡航者の増加に伴い、多くの旅行者が発展途上国に行き、腸チフスに罹患する機会が増えている。事実、我が国の腸チフス患者の 7~8 割が、インド、インドネシア、タイ等の帰国者で占められている。近年の腸チフス菌は薬剤耐性化傾向が高くなってきており、治療に抵抗を示す臨床例が増えている。このような状況において、海外渡航者の中にはワクチンを希望する例がみられているが、我が国では認可されているワクチンがないので個人輸入をして対応をしなければならない。本研究においては、世界で使用されている腸チフスワクチンの現状を調査し、今後の要求に対応できるようにした(渡辺)。

## 6) 細菌ワクチンについて

### ① ジフテリア・破傷風・百日咳

基本的に混合ワクチンとして使われている。無細胞性ワクチンの抗原組成は各メーカー独自であり、含有防御抗原の量と比は異なる。無毒化 PT は共通に含まれていた。品質管理については、欧米では一応 WHO ガイドラインと WHO 基準に従っているが、製造メーカー独自の品質管理法を用いており、わが国の生物学的製剤基準並びに国家検定基準のような統一された高度の品質管理法を用いていない。特に、有効性と安全性の



品質管理試験で大きな相違が見られた。

② インフルエンザ菌 b 型ワクチン

国内では未認可品。欧米では組成の異なる 3 種のワクチンが使用されている。国際標準品はない。

③ BCG

国内品と欧米品とは類似しているが使用菌株は異なる。各菌株の性状にはいくつかの点で差異がある。品質管理では我が国の生物学的製剤基準に、WHO 基準があり、おおよそ類似しているが、シート、バルク、小分け製品の各試験項目の試験法に差異がある（荒川）。

7) 各種ワクチンの抗原特異的 IgE 産生と安全性に関する研究

近々輸入導入が想定されるワクチン、問題点のある程度予想されるワクチン、日本において問題が多いと考えられるワクチン、副反応、副作用頻度の高いワクチン等を対象に、抗原特異的 IgE 産生を検討した。DPT ワクチンで抗原特異的 IgE 抗体産生が顕著に誘導され、その量はワクチンのロット間で有意に異なることが確認された（小室）。

#### D. 考察

国立感染症研究所には我が国のワクチンの品質管理の責任がある。我が国で製造されていない品、あるいは我が国でも製造されているが、海外でも同様に製造されている製品につき、それらの品質の差異を明らかにしておく必要がある。また我が国のワクチンの質のレベルを世界で最も優れたものとしていく必要があり、さらに危機管理上からも必要なワクチンは最低自国で生産できる体制をとることが求められる。そのためあらゆるワクチンの品質を確認し、それらを参考にして今後の我が国の品質管理等に役立てることが必要であり、そのための諸外国の実情調査とワクチン性状調査を行った。次年度では入手しうるものから順次品質管理を実施していく方針である。

#### E. 結論

欧米のワクチンが我が国のそれより品質上優れているかどうかは品質管理上種々の点から比較検討してみなければ判らないことが多い。その意味で今回の研究は今後の我が国のワクチン政策に重要な示唆を与える結果を提供しうると考えられる。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

1. 論文発表

別紙参照。

2. 学会発表

各分担研究報告書参照。

#### H. 知的所有権の取得状況

なし。

## II. 分担研究報告

## 1. 各種ワクチンの抗原特異的 IgE 産生と安全性に関する研究

分担研究者：小室 勝利（国立感染症研究所・安全性研究部長）

協力研究者：内田 哲也（同主任研究官）

**研究要旨** 本研究においては、行政的に優先的に考えるべきものを含み、近々輸入、導入が予定されるワクチン、問題点のある程度予測できるワクチン、日本において問題の多いと考えられるワクチン、副作用頻度の多いワクチン、等を対象に安全性に関する検討を行う。

### A. 研究目的

国内使用ワクチンにおいても、種々のアレルギー反応が生じ、時には重い症状を呈することがある。原因としては、個体要因、抗原組成、アジュバントの違い等多くが考えられる。ワクチンの差による抗原特異的 IgE 産生を検討し、安全性との関連を考察することを本研究の目的とする。

### B. 研究方法

マウス、SCID-hu システムにワクチン感作を行い、ワクチン抗原に対する IgG（サブクラスを含む）、IgE 抗体産生、DTH 反応の測定を行い、有効性と安全性のバランスを評価する。ワクチンによる差が生じた場合は、その要因分析へと発展させる。

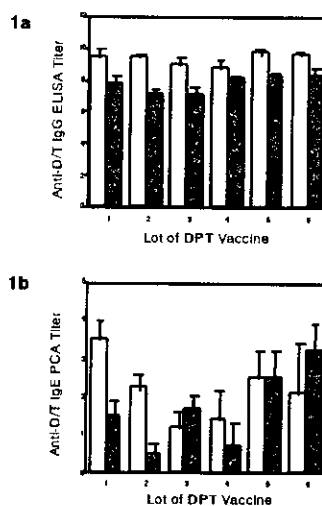
#### （倫理面への配慮）

本研究に使用する実験動物は「国立感染症研究所実験動物管理運営規定」に基づいて飼育されており、実験動物の取り扱い（社）日本実験動物学会の定めた「動物実験の指針」に従って、苦痛の軽減、安楽死等に配慮しつつ行っている。

### C. 研究結果

我々がこれまでにマウスを用いて国産の 3 種混合ワクチンについて行った検討においても、抗原特異的 IgE 抗体産生が顕著に誘導され、産生される IgE 抗体の量は、ワクチンのロット間で有意に異なることが確かめられている（下図）。

図：3 種混合（DPT）ワクチン接種後のマウスにおける抗 D（□）、抗 T（■）IgG (1a) および IgE (1b) 抗体産生



## D. 考察

ワクチン接種後に誘導される IgE 抗体産生についてはこれまでワクチンの安全性評価の項目に入れられていなかったが、ワクチン接種後の副反応としてのアレルギー反応と IgE 抗体産生の誘導との間には密接な関連があることが知られており、本研究において種々のワクチンについて IgE 抗体産生の誘導能を検討することはワクチンの安全性を評価する上で極めて有意義であると考えられる。

## E. 結論

これまでの研究成果を踏まえ、次年度以降は内外の種々のワクチンについて IgE 抗体産生応答を中心とした検討を行う。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Nakano, Y., Mori, M., Nishinohara, S., Takita, Y., Naito, S., Kato, H., Taneichi, M., Komuro, K., Uchida, T. (2001) Surface-linked liposomal antigen induces IgE-selective unresponsiveness regardless of the lipid components of liposomes. *Bioconjugate Chemistry* 12:391-395.
2. Suzuki, Y., Ami, Y., Nagata, N., Naito, S., Kato, H., Taneichi, M.,

Takahashi, M., Komiya, T., Satoh, S., Gondaira, F., Sugiyama, J., Nakano, Y., Mori, M., Nishinohara, S., Komuro, K., Uchida, T. (2002) Protection of monkeys against Shiga toxin induced by Shiga toxin-liposome conjugates. *Int Arch Allergy Immunol* (in press)

3. 内田哲也、抗原結合リポソームのアレルギー予防・治療への応用 臨床免疫、科学評論社、東京、36 巻、937-943、2001

### 2. 学会発表

1. 種市麻衣子、内藤誠之郎、加藤博史、内田哲也：抗原結合リポソームによって誘導される IL-12 非依存的な IgE 抗体産生の調節 第 31 回日本免疫学会総会、2001 年
2. 加藤博史、内藤誠之郎、種市麻衣子、内田哲也：Regulation of cytokine production in cloned macrophage hybridomas: Effect of PGE<sub>2</sub> on cytokine production 第 31 回日本免疫学会総会、2001 年
3. 内藤誠之郎、種市麻衣子、加藤博史、内田哲也：抗原結合リポソームによって誘導される IgE 抗体産生の選択的無反応：リポソームにおけるコレステロール含有量とアジュバント効果との関係 第 31 回日本免疫学会総会、2001 年

## H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

該当なし

## 2. B 型肝炎ワクチンの試験管内力価試験法の検討

分担研究者：宮村 達男（国立感染症研究所・ウイルス第 2 部長）

共同研究者：清原知子、戸塚敦子、佐藤知子（国立感染症研究所・ウイルス第 2 部）

**研究要旨** B 型肝炎ワクチンの試験管内 (*in vitro*) 力価試験法におけるワクチンの前処理とリファレンスの設定について検討した。今回実験に使用した 4 社のワクチンのうち、2 社製品は前処理が必要であった。リファレンスについては、全社に共通のナショナルリファレンスを使用すると、ワクチンの特性によって力価が低く算出されるメーカーがあった。しかし、各ワクチンメーカー固有のワーキングリファレンスを使用することでメーカー間のばらつきは補正された。従来行っている *in vivo* 試験と今回行った *in vitro* 試験で算出した力価を比較すると、その結果は明確には相関せず、抗原量 (*in vitro*) が必ずしも抗体誘導活性 (*in vivo*) を反映するものではないという結果を得た。ワクチンの目的は有効な抗体を誘導することであり、その評価は抗原量を測定する *in vitro* 試験だけでは不十分であると考えられる。

### A. 研究目的

現在、我が国では B 型肝炎ワクチンの力価測定として *in vivo* 試験を行っている。これはマウスにワクチンを接種し、産生された抗 HBs 抗体を ELISA 法などで測定する方法である。一方、欧米では *in vivo* 試験と共に試験管内 (*in vitro*) 試験が採用されている。*in vitro* 試験はワクチンに含まれる HBs 抗原量を ELISA 法等で測定するものである。*in vivo*、*in vitro* のいずれもリファレンスワクチンに対する相対力価で評価する。1997 年に Dobbelaer らは組み換え B 型肝炎ワクチンの *in vitro* 試験の方法およびリファレンスについて報告を行い、各ワクチンメーカー固有のリファレンス（ワーキングリファレンス）が必要なこと等を指摘した。そこで、当研究室では国内に流通するワクチンについて *in vitro* 試験を行い、*in vivo* から *in vitro* への移行について検討した。

### B. 研究方法

#### 材料

現行の *in vivo* 試験でナショナルリファレンスとして使用している参照ワクチン LotP3、及び国内で流通しているワクチンの中から 4 社 (A, B, C, D) 各 5 ロットずつを選択しサンプルとした。

#### 試験方法の検討

各サンプルについて異なる条件のアジュバント除去操作を行い、ELISA に及ぼす影響を比較した。ELISA には研究室で作製した Kit、または市販の Kit（エンザイグノスト HBsAg5.0：デイド・ベーリング社）を使用した。

#### ナショナルリファレンスとワーキングリファレンスの比較

ナショナルリファレンスとワーキングリファレンスに対する各ワクチンの相対抗原力価を

算出し、*in vivo* 相対力価と比較検討した。

## C. 研究結果

### 試験方法の検討

デソープション・バッファー (0.09M Citric acid, 0.36M Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, pH6.0) でアジュバントを除去する方法 (DB 法) と Diethanolamine solution (2.5% Diethanolamine and 0.2% Triton X-100 in PBS) でアジュバントを除去する方法 (DEA 法) を比較すると、DB 法の方が抗原の ELISA OD 値が高かった。(図 1)

DB 法による前処理の影響を見るために DB 処理をしたワクチンと未処理のワクチンの ELISA OD 値を比較すると A, C 社は、処理、未処理の差があまりなかった。一方、B, D 社のワクチンは前処理をしないと OD 値が低く相対抗原力価の計算ができなかった。(図 2)

### ナショナルリファレンスとワーキングリファレンスの比較

ナショナルリファレンスで算出した相対抗原力価はメーカー間のばらつきが大きかった。また従来の *in vivo* 試験では B 社より A 社の方が力価が高かったのが逆転し、D 社では相対力価が 1 以下になった。一方、ワーキングリファレンスで算出した相対抗原力価はばらつきが少なく、ワクチンの蛋白含量とおおむね一致する結果となった。(図 3)

## D. 考察

ワクチンによってアジュバントを除去する前処理を必要とするものと不要なものがあった。これはアジュバントの種類、製造工程によって除去処理後の抗原の回収率が異なるためと推察される。いずれのワクチンも前処理をする方が回収率が上がることから、*in vitro* 試験の際には前処理を含む試験方法が適していると思われる。

ナショナルリファレンスで算出した相対抗原力価のばらつきが大きいのは、アッセイ方法や抗原の特性 (サブタイプ、宿主セル等) が影響しているものと考えられる。一方でワーキングリファレンスを使用すると、各メーカー間の相対抗原力価は比較的一定でありワクチンの蛋白含量を反映する結果となった。

しかしながら、いずれのリファレンスを使用しても *in vitro* と *in vivo* の結果は関連しなかった。この要因としてアッセイ方法、及び抗体誘導活性、特にアジュバントの効果が挙げられる。

## E. 結論

Dobbelaer らの報告では ELISA の前処理としてアジュバントを除去する操作は不要であるとされていたが、今回使用したワクチンにはこの操作を必要とするものもあった。

ELISA の OD 値から相対抗原力価を算出する際、ナショナルリファレンスを使用すると、各メーカー間の相対抗原力価の差が大きかった。この要因として、サブタイプの違い、アジュバントの種類などが挙げられる。メーカー間の差はワーキングリファレンスを使用することで補正できた。

以上のことから国内で流通しているワクチンを *in vitro* 試験で評価する場合はアジュバントの除去操作を含む試験方法とワーキングリファレンスを設定する必要があると示唆された。しかしながらワーキングリファレンスを使用した場合、相対抗原力価の測定は抗原含量の確認という点では十分であるが、抗体誘導活性 (*in vivo* 相対力価) とは関連しないためワクチンの評価方法としては不十分である。

今後はワーキングリファレンスの設定方法、抗体誘導活性を確認するための試験方法の検討などが必要と思われる。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

学会発表

第二回抗体測定研究会：平成 14 年 2 月、国立感染症研究所

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

該当なし

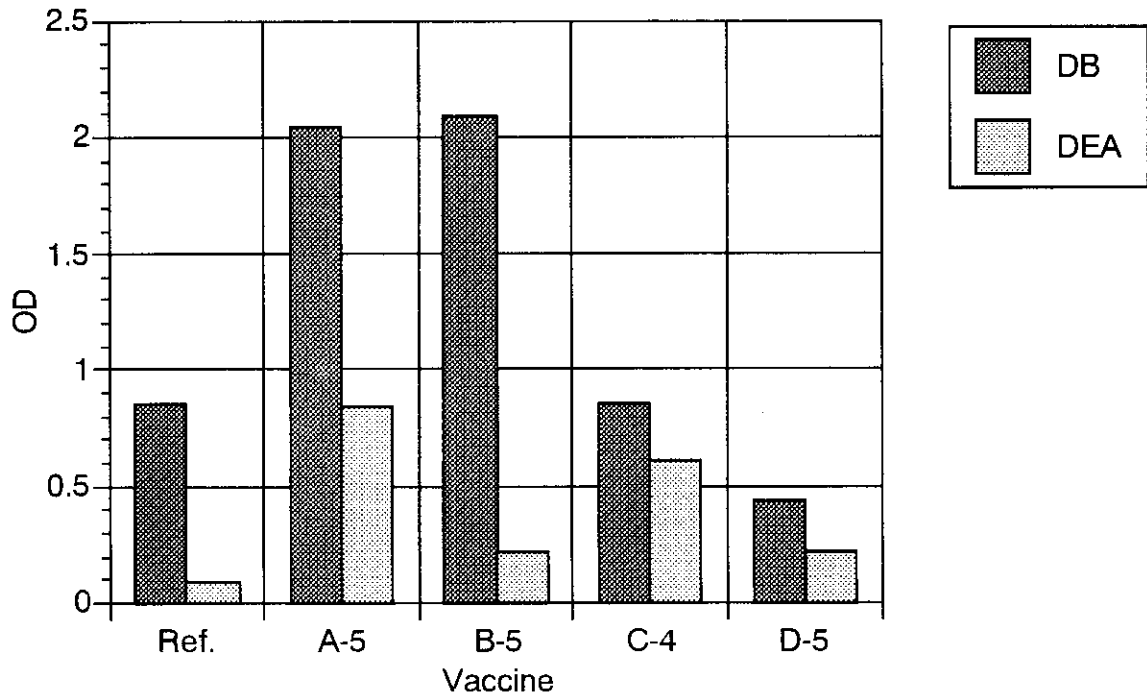


図1：デソープションバッファー処理(DB)と2.5% DEA and 0.2% Triton X-100 in PBS-solution処理 (DEA)によるOD値の比較 (ワクチンの希釈は1:600)

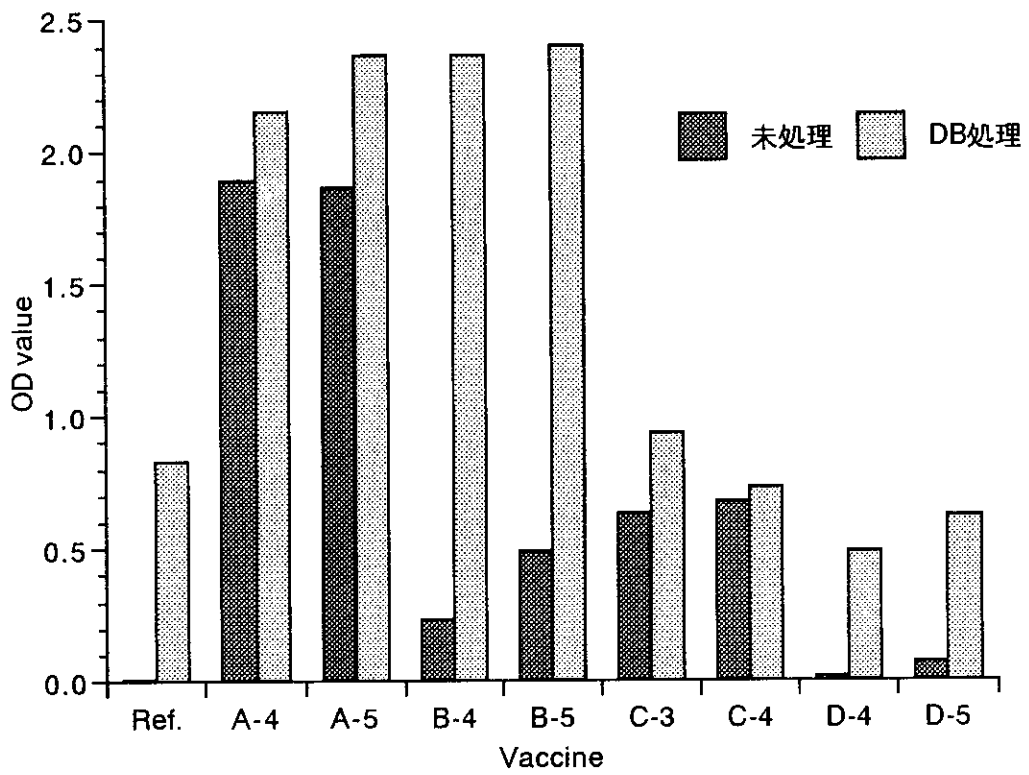


図2：デソープション処理(DB)と、未処理のOD値の比較  
(ワクチン希釈 1:300)



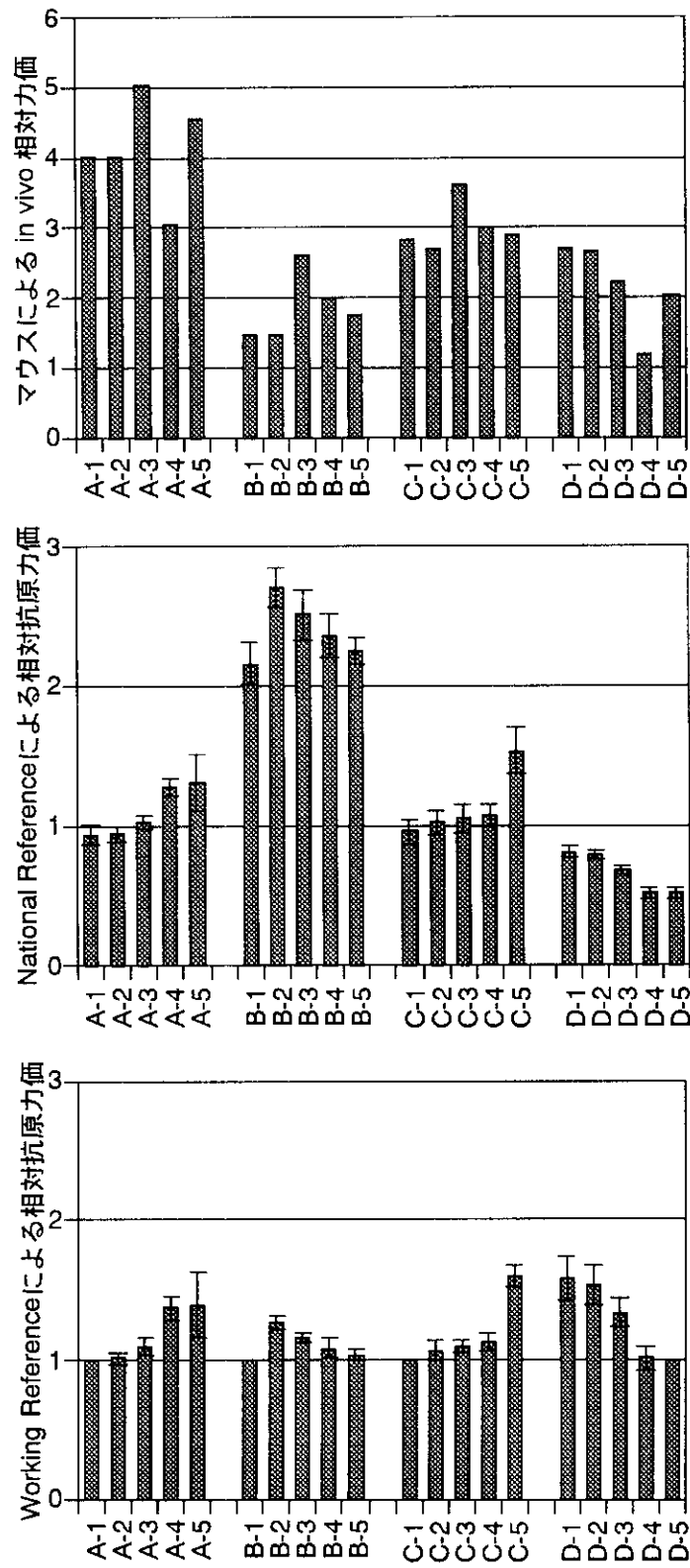


図3： マウスによる in vivo相対力価（上）、  
National Referenceによる相対抗原力価（中）、  
Working Referenceによる相対抗原力価（下）

### 3. 海外において製造・使用されている麻疹、風疹、 ムンプスワクチンの品質評価に関する研究

分担研究者：田代 真人（国立感染症研究所・ウイルス製剤部長）

**研究要旨** 海外で製造・使用されている麻疹、風疹およびムンプス生ワクチンワクチンの品質に関する情報を収集するとともに、国内の製品との比較検討を行った。本年度は、海外製品の輸入・入手手続きが遅れたために、実際に品質に関する検査を実施することは出来なかったが、海外メーカーおよびその日本代理店から入手した資料を検討した。その結果、麻疹ワクチンの力価に関する我が国の生物学的製剤基準が WHO および欧米の基準よりも厳しいこと、我が国の風疹ワクチンの基準にあるマーカー試験は欧米の製剤には適応出来ないこと、また一部の欧米の製剤については我が国のものと一致しないことが明らかにされた。

#### A. 研究目的

現在国内で使用されている麻疹、風疹、おたふくかぜワクチンの各製剤は、全て国内で製造されており、GMP および中間製品と最終製品についての国家検定により品質管理が行われている。

海外に居住する場合には外国製品の接種を受けることになり、また今後ワクチンの輸入が行われた際には、その品質管理、安全性や有効性について、我が国のワクチンとの異動を明らかにしておく必要があり、更に我が国の生物学的製剤基準に合致するの可否かを予め検証しておく必要がある。

本研究は、麻疹、風疹、おたふくかぜワクチンに関して、海外製品との品質に関して、国内における現行の品質管理方法、生物学的製剤基準に準拠した検定方法によって、その品質を評価する。

#### B. 研究方法

1. 各ワクチンについて、製造国、製造メーカーを把握し、その製剤に関する規格、品質、有効性、安全性に関する情報を収集し、その入手先、入手方法を調査して輸入手続きを行った。
2. これらのワクチンの製造国における品質管理に関する情報を収集した。

（倫理面への配慮）  
特に必要としなかった。

#### C. 研究結果

1. 麻疹、風疹、おたふくかぜ生ワクチンについては、米国メルク社が MMR 製剤を製造しており、世界の 26% のシェアを占めている。また、英国グラクソ・スミスクライン社、仏国パスツール・アベンティス社、イタリア・カイロン社の大手製薬メーカー

が世界のシェアの残りの大半を占めている。その他インド・血清研究所などが安価なワクチンをユニセフ買い上げようとして大量に製造している。

これらの海外製品の規格は、WHO の minimum requirements に準拠しており、我が国の生物学的製剤基準と異なる点は、

- 1) 麻疹ワクチンの力価が国内では 5000 TCD<sub>50</sub>/用量 (0.5 ml) 以上であるのに対して、海外では 1000 TCD<sub>50</sub>/用量 (0.5 ml) 以上となっていることである。最近国産品の多くは安定剤としてのゼラチンを除去したので、実際には国産品の力価は基準最低値の 100 倍程度まで高くなっている場合もあるが、欧米の製剤は 5000 未満であり、力価に大きな差がある。さらに現行の生物学的製剤基準で検定を行うと、欧米の製剤は不合格となることが予想される。
  - 2) 風疹ワクチンについては、国産品は全て温度感受性変異株であり、マーカー試験としてウサギとモルモットに接種した場合に、体温の高いこれらの動物生体内では増殖効率が悪く、血清抗体の誘導は 20% 未満であり、これが生物学的製剤基準となっている。これに対して、WHO および欧米の基準にはこの項目は無く、実際に欧米の製剤はマーカー試験を行うと抗体誘導が認められている。従って、マーカー試験においても、欧米の製剤は我が国の生物学的製剤基準には合致していないことが予想される。
  - 3) 欧米のメーカーでは、ワクチン製造株に関して当初からシード・ロット・システムを導入しており、ワクチン製造用のウイルス株と細胞株についての品質管理を行っており、その代わりに中間バルク製品の検査は大幅に省略しているものが多い。  
また、海外大手のメーカーは、中小のメーカーを合併吸収しており、同じ製剤名でも製造施設が異なる場合もあり、これらの製剤の品質が均一か否かに関しては、明確な情報は得られなかった。
2. 各ワクチン製剤の入手に関しては、国内の支社、提携製薬会社に問い合わせたところ、入手目的、入手方法などに問題があると指摘され、前向きな返答が得られていない。一方、海外におけるメーカーの担当者に直接問い合わせたところ、厚生労働省または

国立感染症研究所長名で、正式な分与依頼または輸入手続きをしてほしいとの返答を得た。

## D. 考察

海外のワクチン製剤は、我が国の生物学的製剤基準に合致しないものがあり、将来これらを輸入販売する際には、現行の基準を海外製品に合わせて変更するか、または別の製剤として別個の製剤基準を設けるかの二者択一が迫られるものと考えられる。

国内に Double standards が併存することは様々な問題があり、今後の検討課題である。本研究の遂行のためには、海外のワクチン製剤の入手が不可欠であり、その入手経路についてはほぼ明らかになり、また海外の担当者との直接的な連絡も可能となっている。しかし、現状ではその輸入手続き、支払い方法等の事務処理は容易ではない。厚生労働省医薬局において、一括して輸入手続きをとる必要がある。

## E. 結論

海外で製造・使用されている麻疹、風疹およびムンプス生ワクチンワクチンの品質に関する情報を収集し、現行の生物学的製剤基準に照らして国内の製品との比較検討を行った。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

発表論文

1. Reickert, T., Sugaya, N., Fedson, D., Glezen, W., Simonen, L., Tashiro, M. Experience in Japan of the vaccination of schoolchildren against influenza. *New Engl. J. Med.* 2001
2. Fukuda, K., Takahashi, K., Iwata, Y., Mori, N., Gonda, K., Horimoto, T., Sawada, T., Tashiro, M., Yamaguchi, K., Niwa, S., Shigeta, S.

- Immunological and PCR analyses for Borna disease virus in psychiatric patients and blood donors in Japan. *J. Infect. Dis.* 39: 2001
3. Kato, A., Ohnishi, Y., Hohase, M., Saito, S., Tashiro, M., Nagai, Y. The smallest Y2 of Sendai virus C proteins is fully capable of both counteracting the anti-viral action of interferons and inhibiting viral RNA synthesis. *J. Virol.* 76: 2001
  4. Umino, Y., Tashiro, M. Inhibition of rubella virus growth by Fungizone. *Vaccine* 19: 1369-1372, 2001
  5. Okada, H., Sato, T. A., Katayama, A., Higuchi, K., Shichijo, K., Tsuchiya, T., Takayama, N., Takeuchi, Y., Abe, T., Okabe, N., Tashiro, M. : Comparative analysis of host responses related to immunosuppression between measles patients and vaccine recipients with live attenuated measles vaccines. *Arch. Virol.* 146: 2001
  6. Saito, T., Lim, W., Suzuki, Y., Kida, H., Nishimura, S.-I., Tashiro, M. : Characterization of a human H9N2 influenza virus isolated in Hong Kong. *Vaccine* 20: 125-133, 2001
  7. Layne, S. P., Beigelsdijk, T. J., Taubenberger, J. K., Cox, N. J., Gust, I. D., Hay, A. J., Tashiro, M., Lavanchy, D. : Global laboratory against influenza. *Science* 293: 1729. 2001
  8. Yamamoto, A., Nakayama, M., Kurosawa, Y., Sugo, K., Karsawa, H., Ogawa, T., Takasaki, T., Tashiro, M., Kurane, I. : Development of a particle agglutination assay system for detecting Japanese encephalitis virus-specific human IgM, using hydroxyapatite-coated nylon beads. *J. Virol. Methods*
  9. Takeuchi, K., Takeda, M., Miyajima, N., Tanabayashi, K., Tashiro, M. : Recombinant wild-type and Edmonston strains measles viruses bearing heterologous H proteins: role of H protein in cell fusion and host cell specificity. *J. Virol.* (in press)
  10. Kato, A., Onishi, Y., Hishiyama, M., Kohase, M., Saito, S., Tashiro, M., Nagai, Y.: Carboxy-terminal half of the Sendai virus C protein is responsible for both counteracting the antiviral action of interferon and down regulating the viral RNA synthesis. *J. Virol.* (in press)

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

該当なし