

表5 ブルガリアで製造されたボツリヌス抗毒素と蛇毒抗毒素製剤のエンドトキシン試験結果

抗毒素	カインテック比色法 *1			カインテック比濁法 *2		
	エンドトキシン含量 (EU/ml)	添加回収率 (%)*3	推定値(EU/ml)	エンドトキシン含量 (EU/ml)	添加回収率 (%)*3	推定値(EU/ml)
ボツリヌス抗毒素						
A型	0.260	99.1	0.263	0.714 *4	80.7	0.884
B型	0.104	103.6	≤ 0.104	0.288 *4	123.9	≤ 0.288
E型	0.049	78.1	0.066	< 0.187 *4	> 71.4	< 0.262
蛇毒抗毒素	0.694	102.4	≤ 0.694	0.655 *4	91.5	0.715

\*1: エンドスペシー (生化学工業)

\*2: ES-III (和光純薬)

\*3: 製剤原液で換算した場合に1.0 EU/mLとなるように、エンドトキシン(*E. coli* UKT-B由来)を添加

\*4: 4倍希釈液では、阻害作用を示したため16倍以上の希釈液を用いて算出した。

製剤の4, 16及び64倍希釈液を用いて試験した。

表6 ガス壊疽抗毒素中のリムルス活性のポリミキシンBに対する感受性

検体	1) 無添加 (EU/mL)	2) ポリミキシン B添加*2 (EU/mL)	リムルス活性 残存率(%)	1)-2) ポリミキシンB 感受性リムルス活性 (EU/mL)
エンドトキシン*1	1.000	0.007	0.7	0.993
ガス壊疽抗毒素	3.172	2.290	72.2	0.882

\*1: 標準エンドトキシン(*E. coli* UKT-B由来)

\*2: ポリミキシンB (Final 2mg/mL)に添加して測定

**抗毒素の安全性に関する研究（異常毒性否定試験・発熱試験）**

分担研究者 後藤紀久 国立感染症研究所 血液・安全性研究部

研究協力者 内藤誠之郎、加藤博史、前山順一

（国立感染症研究所 血液・安全性研究部 第四室）

永田典代（国立感染症研究所 感染病理部 第二室）

**研究要旨**

国外で製造された抗毒素製剤の品質管理に関する研究の一環として、製剤の安全性の試験である異常毒性否定試験と発熱試験を担当した。今年度に試験した抗毒素製剤は、異常毒性否定試験に関してはタイ・コブラ、インドネシア・狂犬病、ブルガリア・ガス壊疽そしてインドネシア・ジフテリアの4種で、発熱試験に関してはタイ・コブラ、インドネシア・クサリヘビ、インドネシア・狂犬病、インドネシア・破傷風、インドネシア・ジフテリア、ブルガリア・ガス壊疽の6種である。その結果、一部の製剤が、日本の生物学的製剤基準への適合性に疑問が持たれた。

**A. 研究目的**

海外で製造されている毒素性細菌感染症や蛇咬傷等の治療用抗毒素製剤の安全性ならびに有効性を日本の品質管理基準（生物学的製剤基準）で評価しておくことは、国内で製造していない製剤を緊急用に用いる場合はもちろん、国内で製造している製剤であってもバイオテロ等により国内の製造・流通量を大幅に上回る供給が必要となった場合、あるいは国内製造所でのやむを得ない製造中止の場合等を考慮して、重要な事である。本研究では、海外で製造された各種製剤について、安全性の試験であるモルモット異常毒性否定試験及びウサギ発熱試験を実施し、日本の基準を満たしているか否かを調べた。

**B. 研究方法**

異常毒性否定試験は蛇毒（タイ製）、狂犬病・ジフテリア（インドネシア製）、そしてガス壊疽（ブルガリア製）の4抗毒素について、発熱試験は蛇毒（タイ製、インドネシア製）、狂犬病・破傷風・ジフテリア（インドネシア製）、そしてガス壊疽（ブルガリア製）の6抗毒素について実施した。

発熱試験及び異常毒性否定試験（1. モルモット試験法）に関しては生物学的製剤基準（1993年）・一般試験法に準じて行った。発熱試験は規定量の被検体を体重 2~3kg のウサギの耳静脈内に投与し、経時的に直腸内体温を温度センサーを用いて測定し、その値を逐次検定法を用いて判定した（表1）。

表1 判定

次の表に従い、発熱反応の和がA値（陰性）又はB値（陽性）となるまで逐次検定を繰り返す。発熱試験が陰性のときは、この試験に適合とする。

試験回数	累積動物数	A（陰性）	B（陽性）
1	2	0.7℃以下 (ただし、2匹とも 0.5℃以下とする。)	
2	3	1.3℃以下	2.5℃以上
3	6	3.0℃以下	4.2℃以上
4	9	5.0℃未満	5.0℃以上

異常毒性否定試験は体重 320~380g のモルモットの腹腔内に被検体を 5ml 接種し、その後の異常の有無、また、接種後 1、2、3 そして 7 日目の体重が同種製剤接種動物母集団と比較して、 $P=0.01$  のレベルにおいて、統計学的に有意の体重減少を示す製剤か否かを検定する。今回は数種の関連国内品母集団との比較も試みた。さらに、打ち切り時（投与後 7 日目）に剖検を行い、主要臓器の病変の有無を詳細に調べた。肉眼的所見で異常を認めた場合には採材し、常法により標本を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色を施し、病理組織学的所見を観察した。

### C. 研究結果と考察

製剤を静脈内投与後に見られる発熱反応の原因の大部分は製剤中に混入した内毒素によるものと考えられるが、ウサギやヒトに発熱性があっても、リムルス試験では陽性にならない物質があるため、本試験は最終判断としても欠かせない。異常毒性否定試験ではその製剤に固有でない毒性物質の関与、また、その製剤に固有な物質であっても、それがこの試験法で検出できる異常反応を示すか否かを調べる。我が国の試験法は諸外国での方法に比べて極めて厳密である。

発熱試験の結果、狂犬病抗毒素（インドネシア製）及びガス壊疽抗毒素（ブルガリア製）は、試験回数 1 で陰性判定が得られなかった。しかしながら、サンプル量の不足により、試験回数 2 の試みはできなかった。異常毒性否定試験では、ジフテリア抗毒素を投与された 2 匹のモルモットが共に著明な脾臓の腫大 (Fig. 1, 重量: 2.87g, 2.76g 大きさ: 45×22mm, 41×22mm) と腸間膜リンパ節の腫大 (大きさ: 16×8mm, 10×11mm) を生じた。他の製剤を投与された動物には特記すべき変化は見出されなかった。肉眼的所見で病変が認められた動物の臓器を採材して、病理組織学的変化を観察した。

次に、著明な腫大を示した脾臓と腸間膜リンパ節の病理組織所見を要約する。

脾臓に赤脾髄の顕著な拡張が見られる。白脾髄の胚中心の過形成は著明であったが、星空像（マクロファージの活性化）はコントロールと同程度であった (Figs. 2A, 2B)。赤脾髄内には骨髓芽球系細胞と思われる明るい大きな細胞と赤芽球島が多く見られた (Figs. 2C, 2E)。

腸間膜リンパ節には、胚中心の過形成が見られるが、明領域のみの活性化で暗領域が不明であった (Fig. 3A)。好酸球も多く散見された。また、赤血球貪食細胞が認められた (Fig. 3B)。

脾臓の腫大に関して、モルモットやマウス等では若干の髄外造血はしばしば見られる所見であるが、正常コントロールより顕著であることから、これは有意な所見と考えられる。赤脾髄で増加が見られた細胞については、おそらく骨髓芽球系細胞であり、赤芽球島の増加が見られたことから、この個体は貧血が生じたことが予想される。腸間膜リンパ節において赤血球を貪食している細胞が見られ、因果関係が示唆された。脾臓で増殖している細

胞については今回の組織染色レベルでは不明確なので凍結組織あるいは flow cytometry 等による精査が必要と考えられる。

なお、腸間膜リンパ節における胚中心の過形成はジフテリア抗毒素に対する非特異的な反応であると考えられる。但し、いずれの所見も接種後 7 日目の反応を見ているだけなので、ピークの反応を観察しているかは定かでない。

#### **D. 結論**

海外で製造された種々の抗毒素製剤について、我が国の生物学的製剤基準に準じて、一般試験法の異常毒性否定試験及び発熱試験に対する適合性を評価した。その結果、一部の製剤に、我が国の基準への適合性が疑われる製剤を確認した。

検体の入手量に限りがあるため、再試験を繰り返して正確な評価ができなかったのは残念である。

#### **E. 研究発表**

なし

#### **F. 知的所有権の取得状況**

1. 特許取得      なし
2. 実用新案登録   なし
3. その他          なし

# 発熱試験成績書

- ・ 製剤名： タイコブラ抗毒素
- ・ 製造国： タイ
- ・ 製造番号： 3
- ・ 動物： ウサギ 日本白色種（北山ラベス）
- ・ 注射量： 3ml/kg 静脈内注射
- ・ 試験実施日： 2002年10月29日
- ・ 試験実施者： 血液・安全性研究部 内藤誠之郎
- ・ 判定： 適

試験日 1: 平成14年10月29日 2: 3: 4:

試験回数	ウサギ		注射量 ml	注射前の 体温	注射後の体温			体温 上昇	体温上昇 合計	備考
	No.	体重			1時間	2時間	3時間			
1	200200477	2124	6.4	39.11	39.11	39.05	39.08	0.00	0.33	
1	200200478	2137	6.4	38.93	38.96	39.21	39.26	0.33		

試験日 1: 平成14年10月28日 2: 3: 4:

試験回数	ウサギ		予備試験体温			
	No.	体重	1	2	3	4
1	200200477	2076	39.58	39.44	39.06	39.08
1	200200478	2105	39.16	38.99	39.11	39.25

## 発熱試験成績書

- ・ 製剤名: 蛇毒抗血清
- ・ 製造国: インドネシア
- ・ 製造番号: 470080
- ・ 動物: ウサギ 日本白色種 (北山ラベス)
- ・ 注射量: 3ml/kg 静脈内注射
- ・ 試験実施日: 2002年10月29日
- ・ 試験実施者: 血液・安全性研究部 内藤誠之郎
- ・ 判定: 適

試験日 1: 平成14年10月29日      2:      3:      4:

試験回数	ウサギ		注射量 ml	注射前の 体温	注射後の体温			体温 上昇	体温上昇 合計	備考
	No.	体重			1時間	2時間	3時間			
1	200200473	2106	6.3	38.75	39.05	39.12	39.22	0.47	0.58	
1	200200474	2077	6.2	39.13	39.11	39.24	39.22	0.11		

試験日 1: 平成14年10月28日      2:      3:      4:

試験回数	ウサギ		予備試験体温			
	No.	体重	1	2	3	4
1	200200473	2112	38.70	38.89	38.96	39.06
1	200200474	2116	39.01	39.08	39.15	39.21





## 発熱試験成績書

- ・ 製剤名： 破傷風抗血清
- ・ 製造国： インドネシア
- ・ 製造番号： 440059
- ・ 動物： ウサギ 日本白色種（北山ラベス）
- ・ 注射量： 3ml/kg 静脈内注射
- ・ 試験実施日： 2002年10月29日
- ・ 試験実施者： 血液・安全性研究部 内藤誠之郎
- ・ 判定： 適

試験日		1: 平成14年10月29日		2:		3:		4:			
試験回数	ウサギ		注射量 ml	注射前の 体温	注射後の体温			体温 上昇	体温上昇 合計	備考	
	No.	体重			1時間	2時間	3時間				
1	200200468	2136	6.4	39.45	39.39	39.50	39.54	0.09	0.32		
1	200200469	2136	6.4	39.08	39.24	39.17	39.31	0.23			

試験日		1: 平成14年10月28日		2:		3:		4:	
試験回数	ウサギ		予備試験体温						
	No.	体重	1	2	3	4			
1	200200468	2199	39.65	39.57	39.43	39.60			
1	200200469	2121	38.92	39.14	39.00	39.24			

# 発熱試験成績書

- ・ 製剤名: ジフテリア抗血清
- ・ 製造国: インドネシア
- ・ 製造番号: 460010
- ・ 動物: ウサギ 日本白色種 (北山ラベス)
- ・ 注射量: 3ml/kg 静脈内注射
- ・ 試験実施日: 2002年10月29日
- ・ 試験実施者: 血液・安全性研究部 内藤誠之郎
- ・ 判定: 適

試験日 1: 平成14年10月29日      2:                                  3:                                  4:

試験回数	ウサギ		注射量 ml	注射前の 体温	注射後の体温			体温 上昇	体温上昇 合計	備考
	No.	体重			1時間	2時間	3時間			
1	200200466	2143	6.4	39.29	39.39	39.33	39.41	0.12	0.41	
1	200200467	2105	6.3	39.35	39.50	39.64	39.56	0.29		

試験日 1: 平成14年10月28日      2:                                  3:                                  4:

試験回数	ウサギ		予備試験体温			
	No.	体重	1	2	3	4
1	200200466	2025	39.34	39.48	39.16	39.25
1	200200467	2057	39.17	39.22	39.23	39.16

# 発熱試験成績書

- ・ 製剤名: ガス壊疽抗毒素
- ・ 製造国: ブルガリア
- ・ 製造番号: 256-1
- ・ 動物: ウサギ 日本白色種 (北山ラベス)
- ・ 注射量: 3ml/kg 静脈内注射
- ・ 試験実施日: 2002年10月29日
- ・ 試験実施者: 血液・安全性研究部 内藤誠之郎
- ・ 判定: 要再試験

試験日		1: 平成14年10月29日	2:	3:	4:					
試験回数	ウサギ		注射量 ml	注射前の 体温	注射後の体温			体温 上昇	体温上昇 合計	備考
	No.	体重			1時間	2時間	3時間			
1	200200475	2151	6.5	39.34	39.53	39.54	39.47	0.20	0.72	
1	200200476	2108	6.3	39.08	39.37	39.60	39.47	0.52		

試験日		1: 平成14年10月28日	2:	3:	4:				
試験回数	ウサギ		予備試験体温						
	No.	体重	1	2	3	4			
1	200200475	2111	39.48	39.45	39.56	39.54			
1	200200476	2119	39.14	39.04	38.99	39.03			

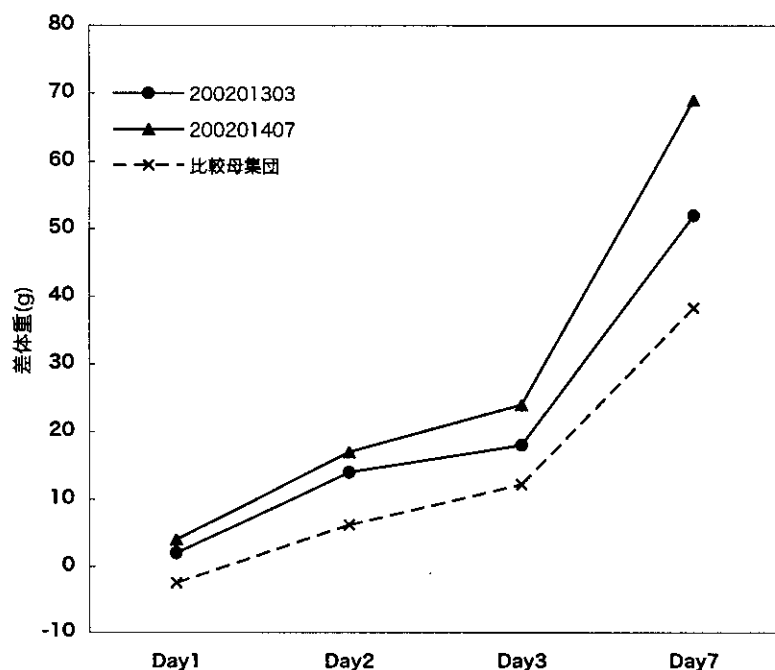
## 異常毒性否定試験報告書

異常毒性否定試験の結果について、以下の通り報告致します。

試験品名称	製造国	製造番号
タイコブラ抗毒素	タイ	Batch No. 3

使用動物	試験開始日	試験終了日
モルモット Hartley種 雌	平成14年10月29日	平成14年11月5日

モルモット番号	接種時体重 (g)	接種後実体重(g)				接種後差体重(g)				剖検所見
		Day1	Day2	Day3	Day7	Day1	Day2	Day3	Day7	
200201303	342	344	356	360	394	2	14	18	52	異常なし
200201407	353	357	370	377	422	4	17	24	69	異常なし



	P value
Day1	0.884962
Day2	0.885960
Day3	0.838118
Day7	0.945846

乾燥はぶウマ抗毒素を比較母集団(n=10)として使用

判定 適

以上、相違ありません。

血液・安全性研究部 第四室

室長 後藤 紀久  
一次判定者 加藤 博史

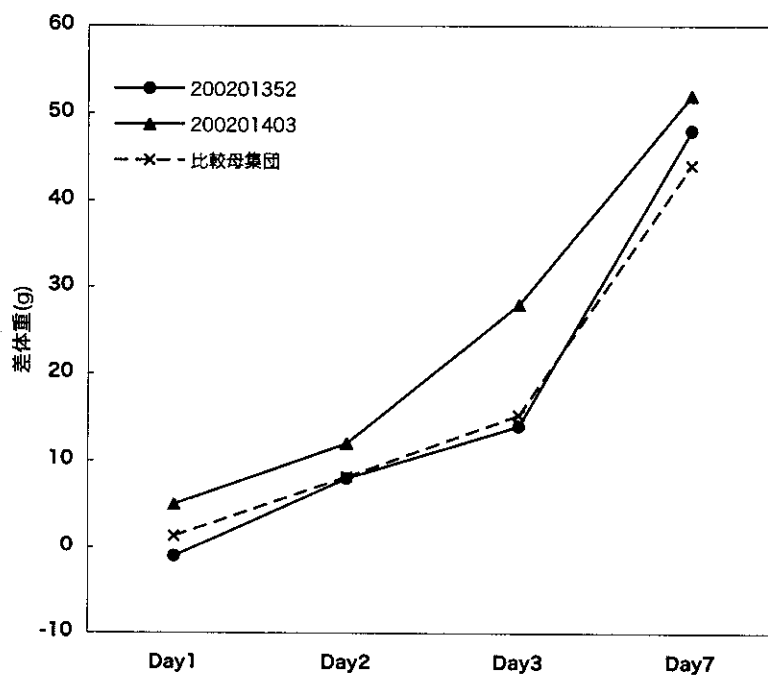
## 異常毒性否定試験報告書

異常毒性否定試験の結果について、以下の通り報告致します。

試験品名称	製造国	製造番号
狂犬病抗血清	インドネシア	480030

使用動物	試験開始日	試験終了日
モルモット Hartley種 雌	平成14年10月29日	平成14年11月5日

モルモット番号	接種時体重 (g)	接種後実体重(g)				接種後差体重(g)				剖検所見
		Day1	Day2	Day3	Day7	Day1	Day2	Day3	Day7	
200201352	347	346	355	361	395	-1	8	14	48	異常なし
200201403	360	365	372	388	412	5	12	28	52	異常なし



	P value
Day1	0.557972
Day2	0.653043
Day3	0.827453
Day7	0.727961

参照として適当な製剤が存在しないため、無処置対照を比較母集団(n=126)として使用

判定 **適**

以上、相違ありません。

血液・安全性研究部 第四室

室長 後藤 紀久  
一次判定者 加藤 博史

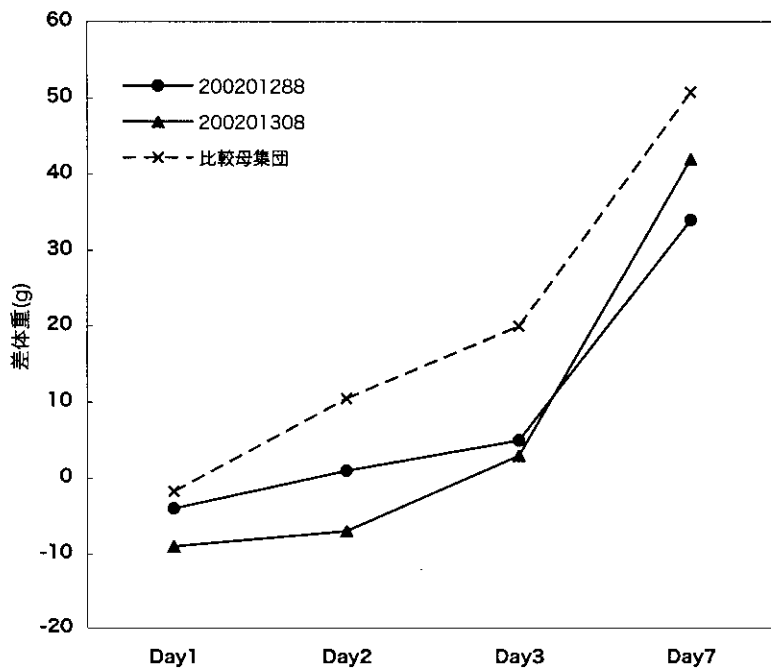
## 異常毒性否定試験報告書

異常毒性否定試験の結果について、以下の通り報告致します。

試験品名称	製造国	製造番号
ガス壊疽抗毒素	ブルガリア	256-1

使用動物	試験開始日	試験終了日
モルモット Hartley種 雌	平成14年10月29日	平成14年11月5日

モルモット番号	接種時体重 (g)	接種後実体重(g)				接種後差体重(g)				剖検所見
		Day1	Day2	Day3	Day7	Day1	Day2	Day3	Day7	
200201288	340	336	341	345	374	-4	1	5	34	異常なし
200201308	364	355	357	367	406	-9	-7	3	42	異常なし



	P value
Day1	0.177888
Day2	0.000500
Day3	0.000000
Day7	0.009409

ガスエソウマ抗毒素を比較母集団(n=4)として使用

判定 **要再試**

以上、相違ありません。

血液・安全性研究部 第四室

室長 後藤 紀久  
 一次判定者 加藤 博史

## 異常毒性否定試験報告書

異常毒性否定試験の結果について、以下の通り報告致します。

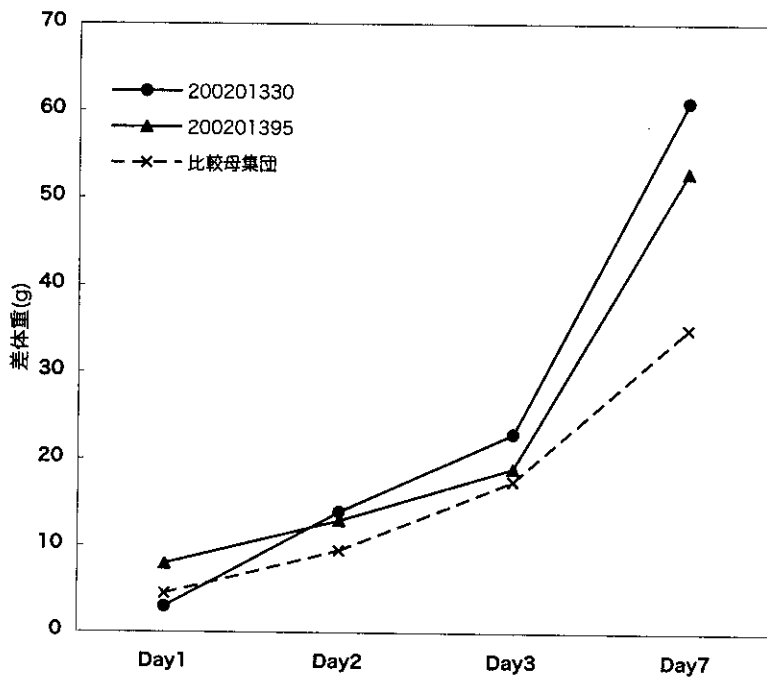
試験品名称	製造国	製造番号
ジフテリア抗血清	インドネシア	460010

使用動物	試験開始日	試験終了日
モルモット Hartley種 雌	平成14年10月29日	平成14年11月5日

モルモット番号	接種時体重 (g)	接種後実体重(g)				接種後差体重(g)				剖検所見
		Day1	Day2	Day3	Day7	Day1	Day2	Day3	Day7	
200201330	352	355	366	375	413	3	14	23	61	下記*1および*2
200201395	343	351	356	362	396	8	13	19	53	同上

\*1：脾腫大（赤脾髄の拡張、髓外造血）および腸間膜根リンパ節腫大（胚中心過形成、赤血球貪食細胞）

\*2：参照 Figs. 1-3



	P value
Day1	0.747508
Day2	0.812969
Day3	0.737730
Day7	1.000000

乾燥ジフテリアウマ抗毒素を  
比較母集団(n=2)として使用

判定 **要再試**

以上、相違ありません。

血液・安全性研究部 第四室

室長 後藤 紀久  
一次判定者 加藤 博史

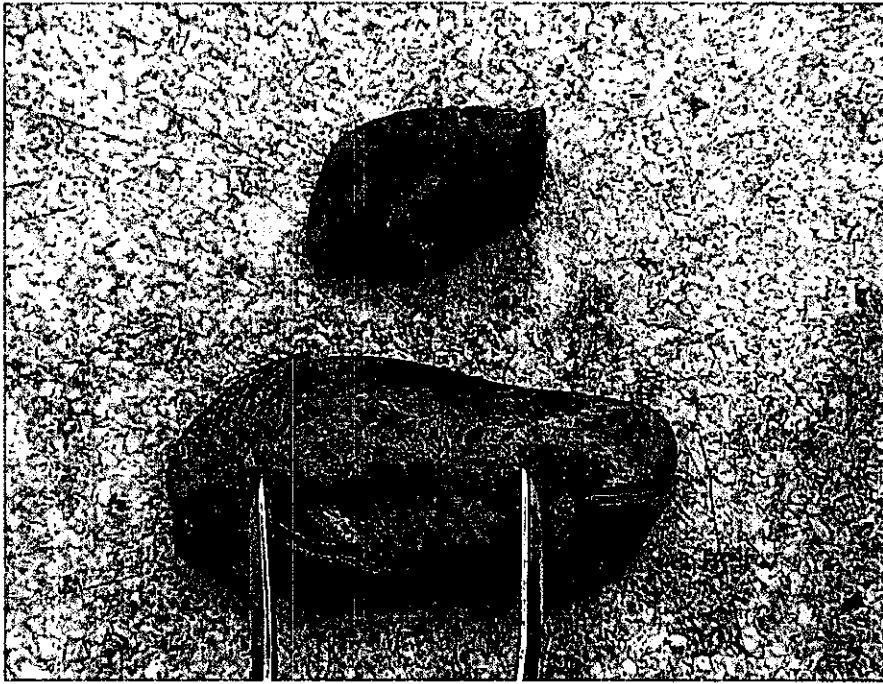


Fig. 1 モルモット脾臓（上：対照、下：ジフテリア抗毒素接種後 7日）



Fig.2A 脾臓(200201330, 4x)

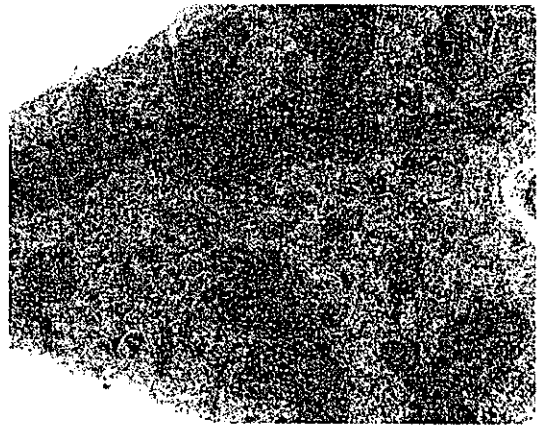


Fig.2B 脾臓(対照, 4x)



Fig.2C 脾臓(200201330, 10x)

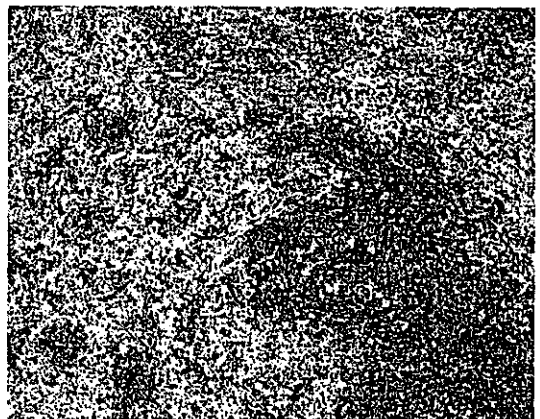


Fig.2D 脾臓(対照, 10x)



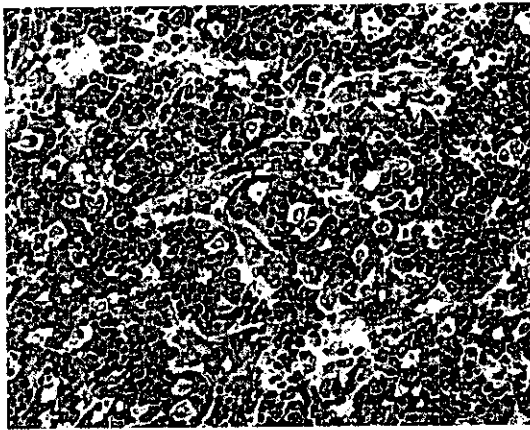


Fig.2E 脾臓(200201330, 40x)

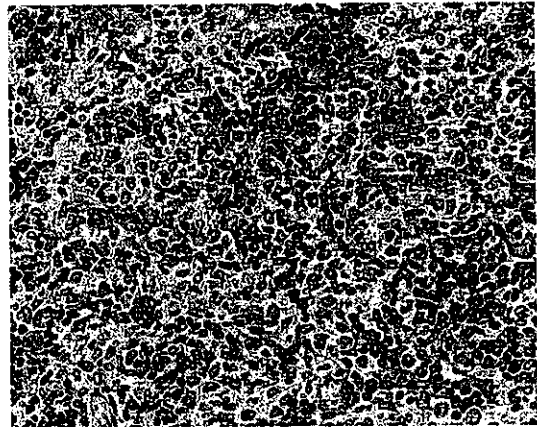


Fig.2F 脾臓(対照, 40x)



Fig.3A 腸間膜リンパ節(200201330, 4x)

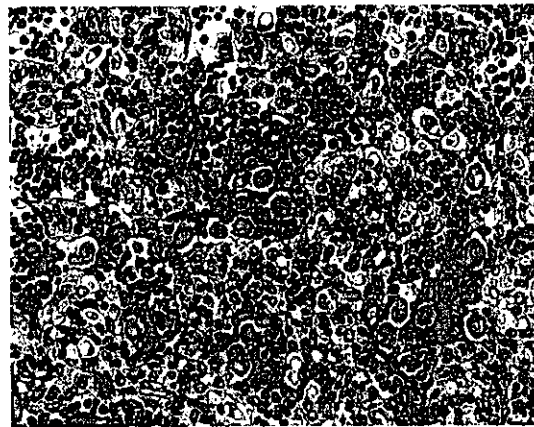


Fig.3B 腸間膜リンパ節(200201330, 40x)

## 図の説明

異常毒性否定試験では、ジフテリア抗毒素を投与された2匹のモルモットが共に著明な脾臓の腫大 (Fig. 1, 重量 : 2.87g, 2.76g 大きさ : 45×22mm, 41×22mm) と腸間膜リンパ節の腫大 (大きさ : 16×8mm, 10×11mm) を生じた。他の製剤を投与された動物には特記すべき変化は見出されなかった。肉眼的所見で病変が認められた動物の臓器を採材して、病理組織学的変化を観察した。次に、著明な腫大を示した脾臓と腸間膜リンパ節の病理組織所見を要約する。脾臓に赤脾髄の顕著な拡張が見られる。白脾髄の胚中心の過形成は著明であったが、星空像 (マクロファージの活性化) はコントロールと同程度であった (Figs. 2A, 2B)。赤脾髄内には骨髓芽球系細胞と思われる明るい大きな細胞と赤芽球島が多く見られた (Figs. 2C, 2E)。腸間膜リンパ節には、胚中心の過形成が見られるが、明領域のみの活性化で暗領域が不明であった (Fig. 3A)。好酸球も多く散見された。また、赤血球貪食細胞が認められた (Fig. 3B)。

厚生労働科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）  
安定供給に向けた国内外の抗毒素製剤の品質管理に関する研究  
—中国における生物学的製剤の製造と品質管理の現状調査—  
分担研究者 佐々木次雄（国立感染症研究所室長）

研究要旨：中国における生物製剤の製造と品質管理の現状について調査を行うとともに、蘭州生物製品研究所と中国薬品生物製品検定所において無菌医薬品の製造と無菌性保証に関する国際規格(案)とわが国 GMP の動向について紹介した。

#### A. 研究目的

千葉血清研究所の廃業に伴い当該研究所が製造していた国有抗毒素製剤の製造は、財団法人化学及血清療法研究所に承継されることとなった。化学及血清療法研究所より中国に製造を委託しているマムシ抗毒素（上海生物製品研究所）及びボツリヌス抗毒素（上海生物製品研究所）の製法と品質の確認のため訪中し、併せて中国における生物製剤の製造と品質管理の現状を GMP 的観点から分析する。また、無菌医薬品の製造と無菌性保証に関する国際規格（案）について意見交換する。

#### B. 研究方法

平成 14 年 10 月 8～17 日、主任研究者（高橋元秀）と上海生物製品研究所、蘭州生物製品研究所、中国薬品生物製品検定所（北京）を訪問し、マムシ抗毒素とボツリヌス抗毒素の製法と品質について調査した（報告；高橋）。併せて中国における生物製剤の製造と品質管理の現状を調査した（報告；佐々木）。

#### C. 結果

中国は、「世界の工場」と言われている。日本の 10 倍の人口を抱え、低賃金で高品質の製品を製造できる中国市場は、工業製品のみならず医薬品製造においても熱い注目を受けている。WHO が推奨する EPI ワ

クチンは乳幼児への接種が義務付けられており、単純計算でも日本の 10 倍強のワクチン市場があり、外資系製薬企業にとっては魅力あふれる国である。医薬品製造には、GMP（ハード面及びソフト面）適合が求められるが、中国の医薬品製造施設は古く、現在、改修中であった。中国最大の生物製剤製造所である上海生物製品研究所では、中国産ワクチンの約 5 割を製造しており、年間製造量は 5 億元（75 億円）であるが、GMP 対応施設・設備を導入するために今後 4000 元（6 億円）を投入予定とのこと。2001 年、政府の方針により、中国に 6ヶ所ある生物製剤製造所が 1 企業体になり、その整備が進行中であった。企業体になったことより、外資を積極的に受け入れ、短期間に高品質のワクチン製造量を増やしたいとのことであった。蘭州生物製品研究所では、血液製剤の製造施設が GMP 対応を終えたばかりで、他の製造施設ではこれから対応することになる。中国で製造されている代表的なワクチンとして、百日咳ジフテリア破傷風混合ワクチン（wDTP）と沈降精製百日咳ジフテリア破傷風混合ワクチン（aDTP）がある。そこで、これらのワクチンの開発（治験）と製造、品質管理について調べた。中国ではこれまで百日咳菌の全菌（wDTP）ワクチンを使用してきた。1990

年代より毒性の低い aDTP ワクチンの導入が行われているが、その製造量は aDTP/wDTP = 1/160 であり、日本のように全て aDTP に置き換えるにはまだ技術的に難しい面があるようである。しかし、品質面からみると日本製 aDTP と遜色の無い成績が得られている。WHO は、各国に生物製剤の品質を管理する機関を置くように勧告しており、日本では国立感染症研究所がその機能を担っている。中国では、NICBPB (National Institute for the Control of Pharmaceutical & Biological Products) がその任を担っている。NICPB は、一般医薬品と生物製剤の国立管理研究所 (NCL) の機能を有し、生物製剤部門としては 11 部が配置されている。NICBPB は、SDA (State Drug Administration) の下に組織されており、SDA は日本の厚労省にあたる組織であり、各省にその支部的組織がある。SDA 支部は日本の地方庁の薬務担当部門に相当し、製造所への GMP 査察や検体の抜き取りも行う。SDA の下には、NICBPB の他に、新薬評価委員会、GMP 査察、副反応評価センター、中国薬局方も組織化されている。

#### D. 考察

日本のワクチンの品質は世界でもトップクラスにある。日本では、ワクチンの全ロット検定システムを導入しており、更に国民の安全志向が強いのも高品質ワクチンを製造できる要因にはなっている。しかし、中国ではワクチンの品質を議論する前に製造環境及び工程を日本や欧米並みの GMP に適合させる必要がある。ただ、中国に 6 つある生物製品研究所が一つの企業体になったことより、外資企業からの資本投入を

受けやすくなっている。種々のノウハウを持った外資系製薬企業の事業参加によって、近い将来、高品質のワクチンが製造され、日本にも輸出される可能性は高いものと思われる。

#### E. まとめ

DPT ワクチンを中心に、中国におけるワクチンの製造と品質管理の現状を資料 1 に、蘭州生物製品研究所及び NICBPB で説明した、無菌医薬品の製造に関する国際規格の内容を資料 2 に示した。

#### F. 研究発表

1. Sasaki T. Sterile product manufacturing in Japan. PDA J. GMP and Validation. 2002, 4: 80-84.
2. Sasaki T. Parametric release for moist heated pharmaceutical products in Japan. PDA J. GMP and Validation. 2002, 4: 7-10.

#### G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

### 資料1

## 中国におけるワクチンの品質管理 “DPTワクチンを例に”

分担研究者  
国立感染症研究所  
佐々木次雄

## 中国におけるDTPワクチン

- 製剤の種類: wDTP, aDTP, DT, wDTP+rHBs, aDTP+rHBs
- 製造所: 生物製品研究所(北京、蘭州、長春、上海、成都、武漢)
- 新生児は全て接種対象

## aDTPワクチンの開発と製造

- 製造所: 蘭州、上海、長春、成都、武漢にある生物製剤製造所
- 1980年代にaDTPワクチンの導入研究開始
- 1990年代に製造開始
- 精製百日咳菌抗原を使用
- aDTP-HBV混合ワクチンの製造開始

## aDTP の品質要件

- 一般医薬品同様、生物学的製剤にも中国GMPを適用
- 品質管理に用いる動物は、クリーン動物基準を満たすこと
- 生物学的製剤基準(2000年改定版)
- 試験にはNIH系統マウスを使用