

# 小児科診療〔第75巻・第4号〕別刷

2012年4月1日発行

発行所 株式会社 診断と治療社

---

## 特集 今だから知っておきたいワクチンの話題

## Ⅱ. 各ワクチンの現状と話題

## MRワクチン— 2012年麻疹排除に向けて目指すべき目標

た や けい こ  
多 屋 馨 子 国立感染症研究所感染症情報センター

要

旨

わが国の麻疹排除の目標年は2012年であるが、2011年は世界中で麻疹の流行が発生しており、わが国でも2011年に流行した麻疹の多くが輸入例である。排除達成には、質の高いサーベイランスが必須であることから、臨床診断のみあるいは1回のIgM抗体価の測定で診断するのではなく、保健所を通して血液、咽頭拭い液、尿などを地方衛生研究所に届けることが望まれる。麻疹ウイルスの直接検出に加えて、麻疹ウイルス遺伝子型も検討可能となる。麻疹排除には2回の予防接種率がそれぞれ95%以上になることが必要であるが、第1期は目標の95%以上を達成した。第2期、第3期、第4期は目標の95%達成にはさらなる啓発が必要である。

Key

words 麻疹排除、麻疹に関する特定感染症予防指針、予防接種法、予防接種率

## なぜ世界中が麻疹排除を目指しているのか

麻疹は、安全で費用対効果が優れたワクチンがあるにもかかわらず乳幼児の死亡原因の一つとして重要な疾患であり、免疫がなければ成人も小児も発症する。世界保健機関 (World Health Organization: WHO) によると、2008年は164,000人が麻疹により死亡したと報告されている。これは、毎日450人、1時間に18人が世界のどこかで麻疹で死亡していることになる<sup>1)</sup>。麻疹は、天然痘、ポリオに次いで根絶・排除を目指す疾患として世界中で対策が進められている疾患で、わが国も2012年を麻疹排除の目標年と告示している (麻疹に関する特定感染症予防指針<sup>2)</sup>)。

## 麻疹排除に必要な評価項目

WHOでは、麻疹排除に向けた進捗状況を評価するのに最適な項目を、①国民の抗体保有状況、②確定例の発生状況、としている<sup>3)</sup>。

## 1. 国民の抗体保有状況

わが国では毎年、6,000～7,000人規模で、ゼラチン粒子凝集法 (particle agglutination method, 以下PA法と略す) を用いて国民の麻疹に対する抗体保有状況をモニタリングしている (感染症流行予測調査事業。実施主体: 厚生労働省健康局結核感染症課, 実施協力: 都道府県・都道府県衛生研究所, 国立感染症研究所)<sup>4)</sup>。

PA法は酵素抗体法 (enzyme immunoassay, 以下EIA法と略す) とともに感度の高い検査方法であり、1:16以上を陽性と判定しているが、確実に発症を予防するためには1:128以上の抗体保有が望まれる。

2歳以上の1:16以上のPA抗体保有率が少なくとも95%以上になることが目標であるが、2010年7～9月採血時点の抗体保有率は図1に示すとおりであり、10代に一部この目標が達成されていない年齢群がある。この年齢群は2011年度あるいは2012年度に中学1年生になる年齢であり、予防接種法に基づく定期予防接種 (以下、定期接種

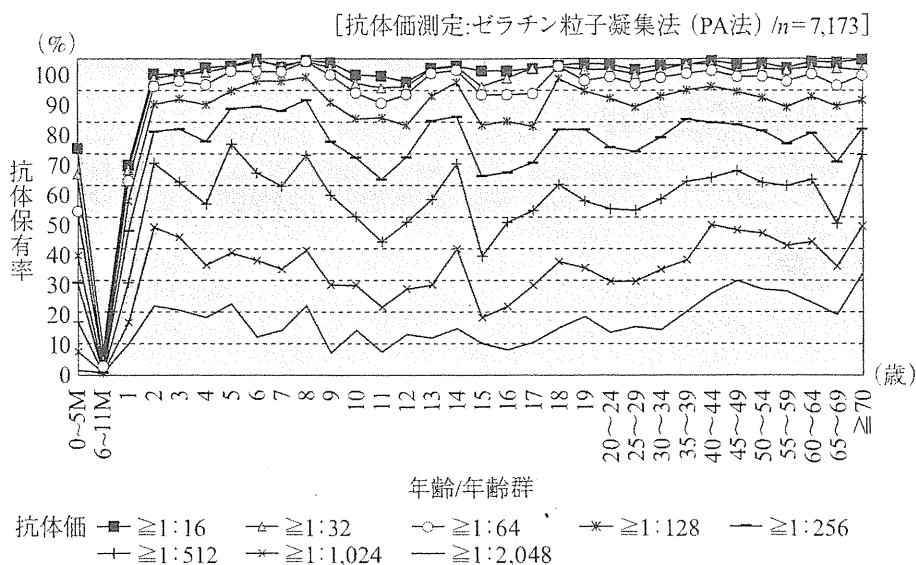


図1 年齢/年齢群別の麻疹抗体保有状況：2010年\*1 - 2010年度感染症流行予測調査より

\*1: おもに2010年7~9月に採取された血清の測定結果 (2011年3月現在暫定値)  
 2010年度麻疹感受性調査実施都道府県：北海道、宮城県、山形県、福島県、茨城県、栃木県、群馬県、千葉県、東京都、新潟県、石川県、長野県、静岡県、愛知県、三重県、京都府、大阪府、山口県、香川県、高知県、福岡県、佐賀県、宮崎県、沖縄県

と略す) として、2回目の麻疹風疹混合ワクチン (以下MRワクチンと略す) の予防接種の機会 (第3期：中学1年生) が設けられている。忘れずにこの時期に2回目のワクチンを受けていただきたい。

しかし一方で、1:128以上のPA抗体保有率をみると、2回目の定期接種の機会である第2期 (小学校入学前1年間の幼児)、第3期 (中学1年生)、第4期 (高校3年生相当年齢の者) 以外の年齢層については、抗体保有率が低い年齢群が残存しており、2回目のワクチンを受けていない場合は、可能な限り予防接種を受けていただきたい。

## 2. 予防接種率

すべての国で国民の抗体保有状況が調査されているわけではない。そのため、抗体保有状況を間接的に評価できる指標として予防接種率が指標となっている。予防接種率の目標は、すべての行政区分 (districts or administrative equivalent) および国において1回目、2回目の予防接種率がいずれも95%以上になることとされる<sup>3)5)</sup>。

わが国では2006年度から第1期 (1歳児)、第2期 (小学校入学前1年間の幼児) のMRワクチン2

回接種制度が始まり、2008~2012年度までの措置として第3期・第4期 (いずれも2回目の接種機会) の定期接種が始まったが、第1期を除いて、2010年度の接種率は目標の95%以上を達成できていない (図2)。とくに大都市を含む都道府県において、第3期と第4期の接種率が伸び悩んでいる。

## 3. 確定例の発生状況

質の高いサーベイランスが実施されていることが必須条件であるが、確定例は検査診断例あるいは麻疹確定例と疫学的リンクが確認された症例のみと定義されている。また、臨床診断例および輸入例 (輸入関連症例を含む) は確定例から除かれる。この条件に基づいて、人口100万人あたりの確定例が1人未満になると、排除状態に近いことを示す。人口100万人あたりの確定例が1人未満になることが排除の定義、あるいは達成していることを確認するものではないことも明記された<sup>3)5)</sup>。

以上のことから、全例の検査診断あるいは検査診断された麻疹症例との疫学的リンクの証明が必要となり、検査診断の徹底と、保健所による積極

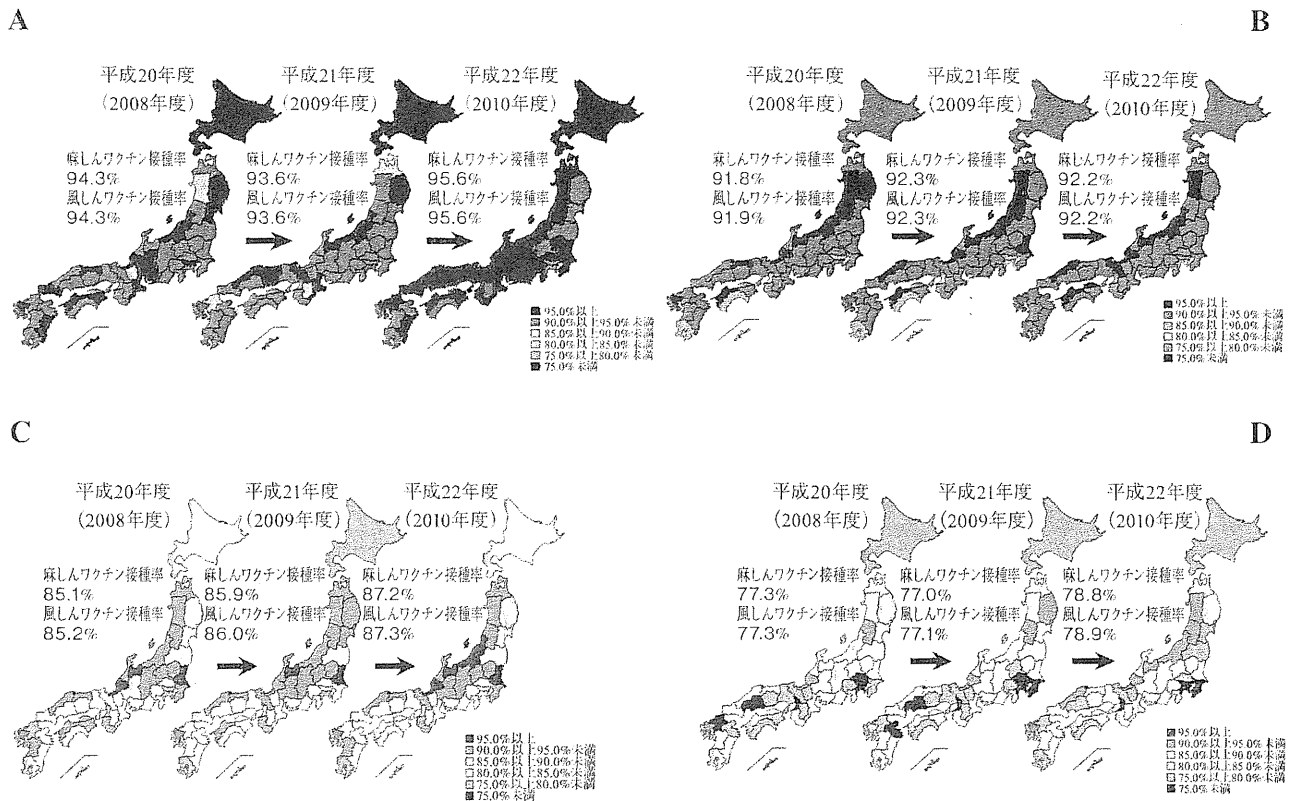


図2 2008～2010年度麻疹風しんワクチン接種状況

A：第1期，B：第2期，C：第3期，D：第4期

※麻疹ワクチン接種率 (%) = (麻疹風しん混合ワクチン接種者数 + 麻疹単抗原ワクチン接種者数) / 接種対象者数 × 100

※風しんワクチン接種率 (%) = (麻疹風しん混合ワクチン接種者数 + 風しん単抗原ワクチン接種者数) / 接種対象者数 × 100

厚生労働省健康局結核感染症課，国立感染症研究所感染症情報センター

的疫学調査が重要となる。国立感染症研究所感染症情報センターでは、「麻疹排除に向けた積極的疫学調査ガイドライン第三版」「医師による麻疹届出ガイドライン第三版」「医療機関での麻疹対応ガイドライン第三版」を作成して、ホームページに公開している (2011年11月現在，<http://idsc.nih.go.jp/disease/measles/04.html>)。

また、最近の知見に基づく麻疹の検査診断の考え方を国立感染症研究所感染症情報センターのホームページ上に公開している (2011年11月現在，<http://idsc.nih.go.jp/disease/measles/pdf01/arugorizumu.pdf>)。

## 質の高いサーベイランスの指標と目標

質の高いサーベイランスの指標として以下の項目があげられている。

### 1. 報告率

①国レベルで、人口10万人あたり1年間に最低

2人以上の麻疹除外例があること。

②80%以上の行政単位から毎年人口10万人あたり2人以上の麻疹除外例が報告されること。

この基準は発熱発疹性疾患 (rash and fever) のサーベイランスを実施していない日本には厳しい基準である。麻疹を疑ったけれども麻疹ではないと診断された例がどの程度あるかというサーベイランスである。

麻疹と診断して地方衛生研究所に搬送された臨床検体から、麻疹以外のウイルスが検出されたり、発疹出現早期の検体であるにもかかわらず麻疹ウイルスが検出されないなど、麻疹以外の発熱発疹性疾患と診断された例がどの程度あるかをサーベイランスする必要がある。

厚生労働省の調査によると、すべての都道府県で麻疹の検査診断 (麻疹ウイルスの直接検出) の実施体制が確立されている。麻疹と臨床診断したら可能なかぎり早く保健所を通して、地方衛生研

表1 予防接種で予防可能疾患 (VPD) の基本再生産数 (文献6) より引用)

疾病名	Ro	herd immunity	予防接種の状況	
			1999年 (19~35カ月児)	1997~1998年 (就学前)
ジフテリア	6~7	85%*	83%*	9%
麻疹	12~18	83~94%	92%	96%
流行性耳下腺炎	4~7	75~86%	92%	97%
百日咳	12~17	92~94%	83%*	97%
ポリオ	5~7	80~86%	90%	97%
風疹	6~7	83~85%	92%	97%
天然痘	5~7	80~85%	—	—

Roおよび伝播を止めるのに必要な herd immunityの閾値 (WHO/CDC資料より仮訳)

\*: 4回接種

VPD: vaccine preventable disease

究所に検体を送付して欲しい。

## 2. 検査室診断

麻疹疑い例の80%以上から適切な臨床検体が採取され、熟練した検査室で検査室診断がなされていることがあげられる。

臨床診断のみで麻疹と診断された場合は、麻疹確定例に含まれないことから、検査診断あるいは検査診断された麻疹患者との疫学的リンクの証明が重要となる。

厚生労働省健康局結核感染症課長通知により、2010年11月から可能なかぎり全例の検査診断が求められている。最寄りの保健所への連絡を徹底して欲しい。

## 3. 麻疹ウイルスの検出

検査診断された麻疹のアウトブレイクの80%以上から、麻疹ウイルスを検出するための適切な臨床検体が採取され、熟練した検査室で検査されるべきである。

## 4. 適切な調査

麻疹疑い例の最低80%は、届出されて48時間以内に適切な調査が行われるべきである。国はすべての麻疹疑い例について適切な調査を行うべきであり、80%以上は最低限の数値である。積極的疫学調査が重要となる。

## 麻疹の病態

麻疹は、麻疹ウイルス感染後約10~12日の潜伏期を経て、発熱、カタル症状で発症する急性ウイルス感染症で、空気感染 (飛沫核感染)、飛沫感染、接触感染で感染伝播する。

1人の患者が周りにいる感受性者何人に感染を広げるかを示す指標である基本再生産数 (basic reproductive number: Ro) は12~18であり、百日咳とともにきわめて高い値を示す感染症である (表1)<sup>6)</sup>。また感染伝播を抑制するのに必要な herd immunityの閾値は83~94%と高く (表1)<sup>6)</sup>、2回の予防接種率の95%達成を目標にしているのは、このような理由による。

特徴的な麻疹の症状は、発熱、咽頭痛、咳嗽、鼻汁、眼球結膜の充血などの症状が数日続いた後、口腔粘膜 (臼歯の対側を中心として出現し、時に頬粘膜に広範に広がることもある) に麻疹に特徴的とされる粘膜疹 (Koplik斑) が出現する。

Koplik斑出現の翌日には耳後部・顔面より鮮紅色紅斑が出現し、健常皮膚面を残しつつ融合し、体幹・四肢へと広がり数日中に全身に拡大する。発疹が出現する頃には、体温は39~40℃台の高熱となり、カタル症状はさらに増強する。発疹は色素沈着を残して徐々に消褪し落屑を伴うこともある。発症後1カ月程度は細胞性免疫機能が低下

し、結核の再燃やツベルクリン反応の陰転化が認められることがある。

合併症としては、熱性けいれん、下痢、中耳炎、クループの頻度が比較的多く、細菌の2次感染による肺炎や麻疹ウイルスそのものによる肺炎の合併も見られる。

入院を必要とする割合は2000年代前半の大阪の調査では約40%とされており、思春期以降では80%程度に上昇する<sup>7)</sup>。肺炎や脳炎を合併すると死に至る場合もあり、これら二つは麻疹による2大死因といわれている。

また、治癒から数年あるいは10年程度してから発症する亜急性硬化性全脳炎 (subacute sclerosing panencephalitis:SSPE) は予後不良の脳炎で、治療法の開発が進められている<sup>8)</sup>。しかし、現時点ではまだ特異的な治療法がなく、麻疹は罹患する前の予防がもっとも重要である。

### 麻疹・麻疹脳炎の発生動向<sup>9)</sup>

麻疹は2007年まで、感染症法に基づく感染症発生動向調査で小児科定点(全国約3,000カ所)と基幹定点(全国約470カ所)から、それぞれ麻疹(成人麻疹を除く)と成人麻疹として定点サーベイランスが実施されてきた(表2)。しかし、2007年の全国流行時、定点サーベイランスでは国内流行の全貌がつかめず、患者の予防接種歴も不明であったことから、予防接種歴を含めた全数把握が必要という結論になり、2007年12月に告示された「麻しんに関する特定感染症予防指針」に基づき、麻疹は風疹とともに全数把握の疾患に変更となった。

一方、急性脳炎は2003年11月5日からすでに全数把握疾患としてサーベイランスされており、2008年以降に麻疹脳炎と診断した場合は、麻疹の届出とともに、急性脳炎の届出もあわせて必要となっている。

全数把握が始まった2008年の国内麻疹流行時のサーベイランス結果から勘案すると、2008年

表2 感染症発生動向調査に基づいて報告された麻疹/成人麻疹患者報告数(2000～2010年)

	定点把握		全数把握
	麻疹	成人麻疹	麻疹
2000年	22,552	426	—
2001年	33,812	931	—
2002年	12,473	440	—
2003年	8,285	462	—
2004年	1,547	59	—
2005年	537	7	—
2006年	516	39	—
2007年	3,132	975	—
定点把握から全数把握に変更			
2008年	—	—	11,012
2009年	—	—	732
2010年	—	—	455

の麻疹患者報告数11,012人に対して脳炎の合併が報告された人数は9人、全員が10歳以上であった。脳炎の合併頻度は麻疹患者1,000人に1人程度の割合になる<sup>10)</sup>。麻疹脳炎は死亡を免れたとしても後遺症を残すことがあり、重症の合併症である。

### 2012年目指すべき目標とその後取り組む課題

2007～2008年の流行を経験して、国をあげた麻疹対策が進行中である。2012年に排除を宣言するためには、次にあげる3本柱の対策が不可欠である。

#### 1. 1人発生したらすぐ対応!

これはもっとも重要な感染拡大予防策であり、「1人だから様子をみましょう」では、大規模な流行に繋がるのがすでに何度も経験されている。麻疹ウイルスは、ごくわずかの感受性者をめがけてピンポイントで入り込んでくるのが2010年末から、2011年にかけての地域流行から明らかである。

2011年は図3に示すように、世界中で麻疹の流行が発生しており、排除を宣言した国においても、もはや排除とはいえない患者数となってい

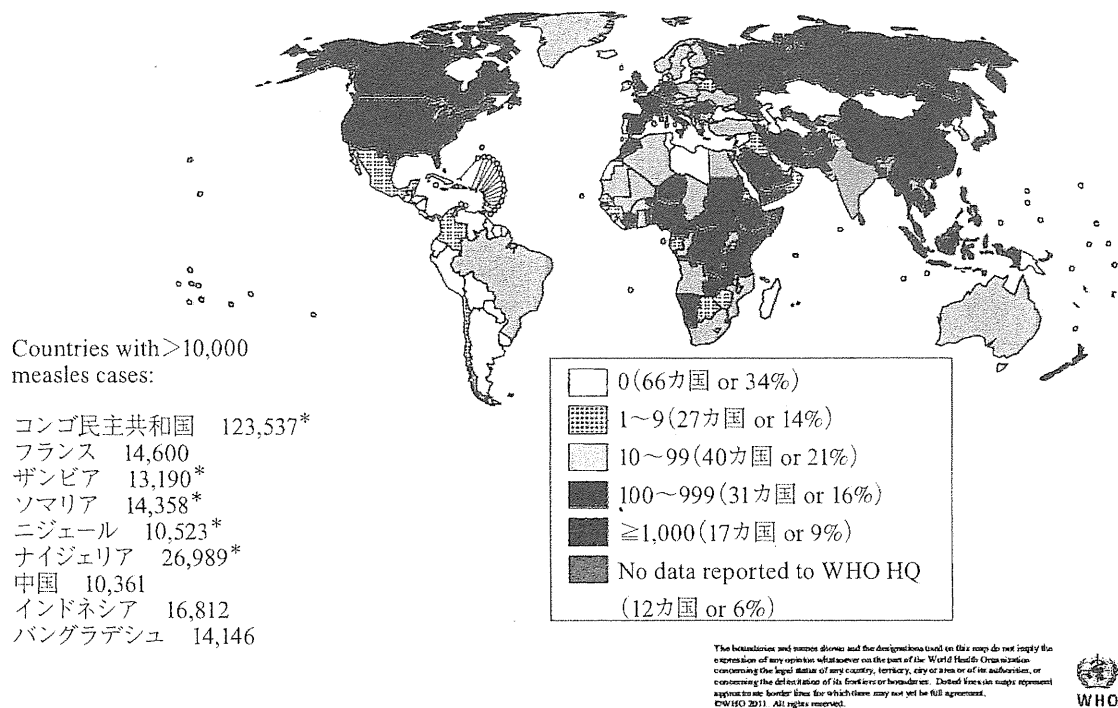


図3 2011年4～10月に発症した麻疹報告数 (WHO) (文献1) より引用  
 \* : from aggregate reports  
 Data source: surveillance DEF file Data in HQ as of 9 November 2011

る。これまで流行の中心であったアフリカ諸国、アジア諸国のみならず、ヨーロッパやオセアニア、北米諸国でも患者報告数が多い。

かなり以前から2回の予防接種制度を始めていた国においても、接種率が高くなければ麻疹の流行を抑制できないことが証明されたことになる。

## 2. 全例の検査診断を!

前項で述べたように、麻疹は臨床診断のみでは麻疹確定例と認められておらず、麻疹以外の発熱発疹性疾患を麻疹と診断されている例もある。全国の地方衛生研究所で麻疹ウイルスあるいはウイルス遺伝子の直接検出 (ウイルス分離あるいはRT-PCR法など) が可能となっており、さらに麻疹ウイルスの遺伝子型の決定にも結びつくことから、ウイルスの由来が明らかになる可能性がある。

発疹出現後少なくとも7日以内の検体を採取し、保健所を通して保冷した状態で地方衛生研究所に搬送して欲しい。検体の種類はEDTA血、咽頭拭い液、尿がおもに用いられている。EDTA血は禁凍結である。

1回だけの麻疹IgM抗体の測定では、風疹、伝染性紅斑、突発性発疹、デング熱の急性期に陽性 (弱陽性) になる場合がある一方で、発疹出現早期の場合、麻疹であってもIgM抗体が陽性になっていない場合がある。麻疹IgM抗体の測定は発疹出現後少なくとも4日以降28日以内に実施する。

急性期と回復期のペア血清による麻疹抗体価の陽転あるいは有意上昇があれば確実であるが、回復期に受診しない患者も多く、採血が困難との意見もある。しかし、麻疹IgM抗体と麻疹ウイルスの直接検出により確定診断が困難であった場合は、ペア血清での麻疹抗体測定を実施する。

3. MRワクチンを1歳のお誕生日のプレゼントにしましょう! 2回の予防接種率をそれぞれ95%以上に!

すべての年齢コホートで抗体保有率が95%になることが麻疹排除には必要とされており、そのためには、2回の予防接種率がそれぞれ95%以上になることが求められている。

わが国の1回目の接種率は、2010年度に95%以上を達成し、目標をはたしたが、これで安心する

のではなく、この高さを維持する必要がある。

一方、2回目の接種率が目標の95%以上を達成できていないことから、これを達成する努力が必要である。2回接種の意義は以下にあげるとおりである。

①1回接種のみでは2～3%の primary vaccine failureが存在することから、これらの者に免疫を付与すること。

②自然感染のブースター効果を受ける機会が減少したことから、接種からの年数経過とともに麻疹に対する免疫が減衰し、麻疹ウイルスに曝露した際に発症してしまう場合がある (secondary vaccine failure) ため、これらの者の免疫を強化すること。

③1回目の接種を受けられなかった者に、2回目の接種機会を付与すること。

2007年当時のわが国では、10～20代のワクチン1回接種率は85%前後で、麻疹の既往歴のある者が5～10%、麻疹ワクチン未接種かつ麻疹未罹患者が5～10%存在し、このような集団に麻疹ウイルスが侵入し、大規模な麻疹の流行が発生した。

しかし、以上の目標を達成して、その状態を維持できれば、日本から麻疹を排除することが可能である。

すでに2011年は、2007～2008年に流行したD5型の麻疹ウイルスは検出されておらず、検出されている麻疹ウイルスはすべて海外由来株 (おもにD4とD9) である。これまで麻疹輸出国と非難されてきたわが国も、2011年は麻疹輸入国に転じたと考えている。

2011年の世界での麻疹流行状況を考えると、医療機関で突然、渡航歴のある患者が麻疹と診断されることも少なくないと考えられる。渡航歴は従来から患者数が多かったアフリカ、アジア諸国のみならず、ヨーロッパ、オセアニア、北米諸国にも注意が必要である。

医療従事者は少なくとも麻疹に対する免疫を確

実に保有する。また、ワクチンを受けたくても受けることができない者を守るためにも、接種率を高め、麻疹対策を強化して、周りにいる感受性者に感染拡大させない方策を迅速にとることが重要である。

2012年、わが国から麻疹を排除したと宣言できるよう、さらなる努力が求められている。

最後に、2011年は風疹が地域流行している。麻疹対策とともに風疹対策・先天性風疹症候群対策を強化する意味においても、MRワクチンでの接種を徹底して欲しい。

## 文 献

- 1) WHO: Measles. Fact sheet. October 2011. 2011年11月現在。  
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs286/en/>
- 2) 厚生労働省：麻しんに関する特定感染症予防指針 (厚生労働省告示第四四二号)。2011年11月現在。  
<http://idsc.nih.go.jp/disease/measles/kokuji442-191228.pdf>
- 3) WHO: Monitoring progress towards measles elimination. Wkly Epidemiol Rec 85:490-494, 2010
- 4) 厚生労働省健康局結核感染症課、国立感染症研究所感染症情報センター：感染症流行予測調査報告書。平成15年度～20年度、平成21～22年度速報値。2011年10月時点。  
<http://idsc.nih.go.jp/yosoku/index.html>
- 5) 山本久美、多田有希：麻疹排除に向けた進捗状況の評価－WHO (文献1:WHO, WER, 85:490-495, 2010の抄訳)。病原微生物検出情報 (IASR) 32:34-36, 2011
- 6) WHO/CDC: History and Epidemiology of Global Smallpox Eradication: From the training course titled "Smallpox: Disease, Prevention, and Intervention" 2011年10月時点。  
<http://www.bt.cdc.gov/agent/smallpox/training/overview/pdf/eradicationhistory.pdf>
- 7) 大阪感染症流行予測調査会：2000 (平成12) 年大阪麻疹流行時調査結果。麻疹の現状と今後の麻疹対策について。2011年10月現在。  
[http://idsc.nih.go.jp/disease/measles/report2002/measles\\_top.html](http://idsc.nih.go.jp/disease/measles/report2002/measles_top.html)



- 8) 細矢光亮：亜急性硬化性全脳炎に対する治療の動向. 最新医学 66:1020-1024, 2011
- 9) 国立感染症研究所, 厚生労働省健康局結核感染症課：麻疹・風疹特集号. 病原微生物検出情報 (IASR). 1999年2月号, 2000年1月号, 2001年11月号, 2003年3月号, 2004年3月号, 2006年4月号, 2007年9月号, 2009年2月号, 2010年2月号, 2011年2月号.  
<http://idsc.nih.go.jp/iasr/index-cj.html>
- 10) 厚生労働省, 国立感染症研究所：麻しん2008

年. 感染症週報 (IDWR) 2009年第4週号. 2011年10月時点.

<http://idsc.nih.go.jp/disease/measles/idwr0904.html>

著者連絡先

〒162-8640 東京都新宿区戸山1-23-1  
国立感染症研究所感染症情報センター  
多屋馨子

第19回小児呼吸器セミナーのお知らせ

会 期 平成24年4月20日 (金) 18時～21時  
会 場 TKP天神シティセンターM1  
〒810-0001 福岡県福岡市中央区天神2-14-8 福岡天神センタービル8F  
参 加 費 3,000円 (テキスト代込)  
申込み締切 2012年4月10日 (火)  
主 催 日本小児呼吸器疾患学会セミナー委員会  
お問い合わせ 日本小児呼吸器疾患学会事務局  
〒113-0033 東京都文京区本郷3-3-11 NCKビル 編集室なるにあ内  
セミナー申込み [jsppseminar-office@umin.ac.jp](mailto:jsppseminar-office@umin.ac.jp)  
学会HP <http://jspp1969.umin.jp/>

ISSN 1348-2718

# NEUROINFECTION

神経感染症

Vol. 17 No. 1 2012

日本神経感染症学会

Japanese Society for Neuroinfectious Diseases

## ワクチン接種と副反応の現状

永井利三郎

【要旨】我が国の予防接種は、戦後にワクチンへの様々な改良を加えながら実施されてきた。しかしMMRワクチンの実施後に多数の髄膜炎合併が認められ、健康被害認定と副反応の報告集計が行われてきた。副反応報告に基づく重篤な神経合併症の報告(平成14年～21年)によれば、MRで5例、日脳ワクチンで5例、ADEMが13例である。予防接種との関連が考えにくい症例での自然発生率の調査では、同等かむしろ多い発症が見られている。今後この因果関係を明らかにしていくためには、神経疾患のより詳細な調査が必要であると思われる。

Key words: 予防接種、副反応、神経

### 1. 我が国の予防接種の現状<sup>1)</sup>

我が国の予防接種は、1948年に予防接種法が制定され、種痘、ジフテリア、腸チフス、パラチフス、発疹チフス、コレラがスタートした。1950年に百日咳ワクチンが開始、1951年に結核予防法の制定、1954年に日本脳炎ワクチンが開始され、予防接種が本格的に実施されるようになった。1958年には、インフルエンザワクチン、1960年にはポリオ生ワクチン、1968年にはDPTワクチンが開始されている。その後、ワクチン接種に伴う様々な副反応が問題となり、ワクチンの様々な改良がおこなわれ、特に百日咳ワクチンの精製は、副反応の大幅な減少をもたらした。しかし種痘後脳炎の問題により救済制度が発足した。

1989年に開始されたMMRワクチンの実施に伴う髄膜炎などの神経合併症の多発があり、これらの予防接種健康被害に対する集団訴訟に国が敗訴したことを踏まえて、平成6年の予防接種法には大幅な改正が行われた。この中で、接種が不適当な対象を見逃したためではないかという裁判所の判断に対し、国は予診の徹底を勧奨するとともに、てんかんや重症心身障害児は、予防接種が制限される対象から、接種要注意者となり、接種に向けて接種医や保護者に対し、予防接種上の注意点がわかりやすいよ

うに、予防接種ガイドラインが作成された。

平成6年の予防接種法改正の要点は、「①集団接種から個別接種へ→保健所から診療所、②健康被害救済の充実→被害者救済は手厚く、③対象疾病の見直し、④予診の強化→予防接種を行ってはならないものを識別する、⑤情報提供の徹底→予防接種ガイドライン、予防接種と子どもの健康に明記、⑥健康被害が生じた場合の速やかな情報収集を行う、⑦予防接種副反応報告の制度化→半期ごとに集計、⑧接種注意者の設定：重症心身障害児、けいれん性疾患児、アレルギー疾患、などである。この平成6年の改正において、予防接種は強制的なものではなくなったが、予防接種の重要性に鑑み、健康被害救済の制度は強化して存続することとなった。

表1に、重症例についての予防接種副反応報告を文献1より転載した。

その後、平成13年の改正においてインフルエンザの高齢者への接種が予防接種法で行われるようになり、その後も、日本脳炎ワクチンに伴う散在性脳脊髄炎の問題による接種勧奨の中止があったが、高齢者へのインフルエンザワクチン予防接種の公費負担(平成13年)、小1、中1生へのツ反、BCGのが接種中止となり(平成18年)、MRワクチンの2回接種(平成18年)と中高生への追加接種(平成20年)が実施されるようになった。

表1

ワクチン	接種数 (100万)	アナフィラキシー	脳炎・脳症	ADEM	その他
DPT・DT	3700	21	1		ACA 1
風しん	470	4	4 (0.001)		
麻しん	580	3	0		
MR	815	6	5	1	ACA 1
日脳(旧)	1530	28	5	13 (0.0096)	
ポリオ	1530	—	—		麻痺17※ (0.011)
BCG	970	—	—		

( )内は対100万接種、ACA：急性小脳失調症、※2次性を含む

平成23年度からは、髄膜炎菌ワクチン、肺炎球菌ワクチン、子宮頸癌ワクチンがスタートし、市町村単位の事業としてワクチン費用の公費負担が行われているため、新たな状況になっている。

## 2. 予防接種健康被害救済制度

予防接種法に基づく定期接種に関連した健康被害は、厚生労働省が設置する疾病障害認定審査会の中の予防接種健康被害認定審査会で行われている。一方ポリオワクチンに基づく健康被害は、ポリオ生ワクチン2次感染症者対策検討会で、インフルエンザワクチンは、新型インフルエンザ予防接種健康被害調査部会で行われている。

健康被害の認定は、ワクチンとの因果関係が、「確実」から「疑わしいが否定できない」まで、確実さの程度を分けて判定されるが、「否定的である」と判断される場合を除いて、「否定できない」事例まではすべて、補償の対象になる。因果関係の強さによって、補償の差は設けられていない。

健康被害の申告は、市町村の予防接種担当課を通じて、厚生労働省健康局結核感染症課に進達され、疾病・障害認定審査会で審査され、給付の有無と内容が決定される。給付の内容は、医療費、医療手当が支給されるとともに、障害が残った場合は、障害の程度の応じて障害児養育年金、障害年金が、死亡した場合は死亡一時金、葬祭料が、状況によって遺族年金や遺族一時金が支給される。

## 3. 予防接種要種注意者への予防接種

我々はこれまで、予防接種要種注意者に対する予防接種の状況に関する様々な調査をおこなってきた。<sup>2)</sup>

田辺らは、少しの発熱でけいれんがおりやすいけいれんが乳児重症ミオクロニーてんかん(SMEI)児への予防接種と感染症罹患時の状況について田辺らが報告している<sup>3)</sup>。これは、SMEI、58例について359回の予防接種を検討したものである。それによれば、多くの保護者はSMEI発症後も積極的に予防接種を行っていた。予防接種後の発熱は26例にみられ、うちけいれんの増悪が18例にみられたが、特に重篤なものは見られなかった。一方自然罹患は、麻疹による意識障害など重篤例が2例、発熱に伴うけいれん増が悪6例、水痘による意識障害1例、けいれん増悪9例、風疹によるけいれん増悪3例、ムンプスによるけいれん増悪2例、インフルエンザによる脳症発症1例などの重篤例が多数見られた。SMEIにおけるけいれん重積のコントロールは困難であり、これらの結果は、予防接種が神経系の基礎疾患の児においても重要であることを示している。

## 4. 予防接種後の副反応

平成14年4月から21年3月までの7年間に予防接種副反応報告により把握されている重症例を表1に示した。含まれる疾患は、脳炎・脳症14例、ADEM14例である。これらの発症数は予防接種に実

施数、500万～1500万接種の中での発生数である。

一方これらの疾患は予防接種と関連なしにみられる、有病率に関しては、我が国では公的な絶対数の把握は行われていないため、実態の把握が困難であるが、Torisuらが福岡での調査結果を報告している。それによれば、ADEMの発症は対小児人口10万人に対して0.64人、うち予防接種関連が0.1人であったとしている<sup>4)</sup>。

神経合併症が予防接種に関連して発症したかどうかの判断は、主に接種から発症までの時期から推測して判断されている。臨床的に予防接種後の髄膜炎と判断された症例においても、髄液の検査結果、他のウイルスの感染が髄液中に証明された報告がある。また感染の既往がはっきりしない例においてもADEMが認められる例があり、予防接種が実際に直接ADEMの発症に関連しているのかについては、実証することが難しい状況がある。

一方ワクチン後の脳炎脳症症例の検討から、SCN1A遺伝子の異常が見られたという報告<sup>5)</sup>があり、個別の症例における遺伝子異常との関連が注目されている。しかし同じ遺伝子異常との関連のあるSMEIに関する我々の検討では、ワクチンでの発熱時やけいれん発生時も脳症などの発現はなく、自然感染での脳症が見られていることから、本遺伝子との関連については慎重である必要があると考える。

予防接種の神経合併症が、直接予防接種が起因するかについては、今後、合併症例のより詳細な病歴の把握と、脳炎脳症やADEMの発症率に関する詳細な症例の把握が必要であると思われる。

## 文献

- 1) 平山宗宏 編集 予防接種実施者のための予防接種必携, 予防接種リサーチセンター, 2011年
- 2) 永井利三郎 沖永剛志 予防接種と神経副反応 小児科 49: 455 - 462, 2008
- 3) 田辺卓也 他7人 乳児重症ミオクロニーてんかん (SMEI) 症例のワクチン接種状況調査 脳と発達 36: 318 - 323
- 4) H.Torisu et. al. Clinical study of childhood acute disseminated encephalitis, multiple sclerosis, and acute transverse myelitis in Fukuoka Prefecture, Japan. Brain & Development 32: 454-462. 2010
- 5) Belcovic et. al De Novo mutations of the sodium channel gene SCN1A in alleged

vaccine encephalopathy: a retrospective study. Lancet Neural 4: 488-492, 2006



評価について」平成21年11月21日 薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会及び新型インフルエンザ予防接種後副反応検討会

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/11/s1121-2.html>

3) A型インフルエンザHAワクチンH1N1株(新型インフルエンザワクチン)の安全性に関する疫学研究結果概要

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001jqmw-att/2r9852000001jqwo.pdf>

4) 小児用肺炎球菌ワクチン及びヒブワクチンを

含む同時接種後の死亡報告と接種の一時的見合わせについて

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r985200000141ko-att/2r985200000141pu.pdf>

5) 「小児用肺炎球菌ワクチン、ヒブワクチンの安全性の評価結果について」平成23年3月24日 医薬品等安全対策部会安全対策調査会・子宮頸がん等ワクチン予防接種後副反応検討会

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000017imb-att/2r98520000017iq4.pdf>

## トピックスⅡ

### 「ワクチンの国家検定へのSLP審査制度の導入」

内藤誠之郎、落合雅樹、藤田賢太郎、花田賢太郎\*  
国立感染症研究所 検定検査品質保証室  
\* 国立感染症研究所 細胞化学部

ワクチンの国家検定において、ロットごとの製造及び試験の記録等を要約した書類(製造・試験記録等要約書; Summary Lot Protocol; 以下、SLP)を審査する制度が導入されることになりました。本稿では、その経緯についてご紹介いたします。

日本で販売される医薬品の有効性と安全性は、大きく三つの柱に支えられています。第一の柱は、製造販売承認審査であり、承認申請資料に記載されている臨床試験成績等に基づき、医薬品の有効性及び安全性が厳しく審査されます。もう一つの柱は、GMP (Good Manufacturing Practice) の遵守です。GMPとは、原材料の入庫から製品の出荷に至るまでのすべての過程で、医薬品が適切に製造され、その品質が保証されるために、事業者が遵守しなければならない基準であり、基準に違反すると事業者は医薬品の製造販売ができません。三つ目の柱は、市販後調査です。例えば、対象人数が限られた臨床試験では見出されなかった副作用が、市販後、多くの人々に医薬品が使用されることで顕在化した場合、その重篤度によっては製品の回収や販売中止が行われます。

ワクチンの有効性と安全性は、上記三つの柱に国家検定というもう一つの柱が加わって支えられています。国家検定とは、その対象となっている医薬品の各ロットに対して製造販売業者が実施する品質管理試験の中から、いくつかの試験について国の機関がダブルチェックすることであり、薬事法施行規則により、ワクチンの検定機関として国立感染症研究所(以下、感染症研)が定められています。医薬品のロットとは、

一製造期間内に一連の製造工程により均質性を有するように製造された小分け製品の一群を意味し、我が国においては、ワクチンの各ロットに対して国家検定が行われ、検定に合格したロットのみが市場への出荷を許可(ロットリリース)されます。

日本において、現在のかたちでワクチンに対する国家検定が始まったのは、1947年のことです。当時は、終戦後の混乱のなかで蔓延する感染症対策が急がれており、当時の厚生省及び連合国総司令部(G.H.Q)公衆衛生福祉局(P.H.W)において、防疫・予防・治療の問題が重要視されていました。一方、民間に数多くのワクチン製造所が設立され、品質不良ワクチンの取り締まりも急務でした。このような状況のなかで、国立予防衛生研究所(現、感染症研)が設立され、ワクチンの国家検定を担当することになりました。当時は、薬局方収載医薬品については承認審査が免除されており、GMPの考え方もありませんでしたから、ワクチンの品質確保における国家検定の役割は大きかったものと想像されます。その後、1979年に原則としてすべての医薬品について承認審査を受けることが義務づけられ、1980年に医薬品GMPが省令化されました。さらに1997年には生物学的製剤等GMPが省令化されました。このように薬事制度が整備される一方で、ワクチン等の生物学的製剤については、その品質を確保するために、国家検定制度を維持することが必要と考えられました。

規制当局がワクチンのロットリリースを行なう制度は日本独特のものではなく、世界中の多くの国々で採用されています。世界保健機関

(WHO)でも、ワクチンについては、1)健康人に接種されるものであること、2)品質不良が短期間には明らかになりにくいこと、3)品質不良の影響が大規模で深刻なものになる可能性が大きいこと、4)生物学的製剤として本質的に不安定で複雑な性質をもっており品質管理が難しいこと、5)試験に使われる標準品もまた、生物由来の不安定性と複雑性をもっていること、等の理由から規制当局によるロットリリース制度を推奨しています。

多くの国が規制当局によるワクチン・ロットリリース制度を持っていますが、そのしくみは必ずしも同じではありません。日本のように全ロットを国立機関が試験している国もありますし、書類審査のみを実施している国もあります。ワクチンの流通がグローバル化するにしたがい、このような国による制度の違いが問題になることが多くなってきました。そこでWHOは、国際的に流通するワクチンの品質を確保し、円滑な流通を促進するために、規制当局によるワクチン・ロットリリースに関するガイドライン<sup>1)</sup>を制定しました。このガイドラインでは、規制当局によるロットリリースに際して、SLPを製造販売業者から提出させて、その内容が当該製品の承認事項に適合しているか否かを規制当局が審査することを必須としており、ダブルチェック試験は必要に応じて実施することを推奨しています。日本を含めて多くの国で、承認審査制度を医薬品の品質を確保する制度の中心に位置づけておりますので、ロットリリースにあたって、SLP審査により承認事項への適合性を評価することには一定の合理性があると思われまます。日本では、承認審査制度が十分に整備されていない時代に国家検定が導入されました。そのためワクチンの種類ごとに国が基準を定め、国家検定では、この基準への適合性を国が実地に試験して確認することになりました。日本でも、製造販売業者が提出するロット毎の試験記録の精査は行っていますが、あくまでも試験を実施する際の参考資料としての位置づけでした。

WHOでは、ワクチンの品質を確保するための規制システムについて、国ごとに定期的なアセスメントを実施しています。2002年から2004年にかけて行われたアセスメントでは、SLP審査制度を導入していないことが指摘されました。その後、国家検定の国際的調和に関する調査・研究を行う研究班が厚生労働科学研究費補助金の医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業の一つとして2006-08年度及び2009-11年度の二期に渡って組織され調査研究が

行われました。調査を行った欧米及び近隣アジア諸国のすべての国において、ロットごとのSLP審査が実施されていることが明らかとなりました。本審査制度を日本に導入することの意義、導入した場合の審査機関及び審査に関連する法令の整備について、厚生労働省の担当者を交えながら研究班で討議が重ねられました。2010年秋から2011年春にかけて、我が国の国家検定の一部としてSLP審査制度を導入することについて検討が進み、厚生労働省より審査制度開始に必要なパブリックコメントの募集等が矢継ぎ早に行われました。2011年7月4日には、薬事法施行規則の一部改正<sup>2)</sup>が公布されて、国家検定にSLP審査制度を導入することが決められました。同改正により、厚生労働大臣の指定する生物学的製剤については、製造販売業者は、感染研が製品ごとに定めた様式にしたがってSLPを作成し、検定申請書に添付することになりました。また、検定基準を定めている告示が改正<sup>3)</sup>されて、SLPを検定の審査対象とすることが規定されました。さらに、予防用のワクチンをSLP審査の対象とすることが告示<sup>4)</sup>されました。以上の改正の施行日は2012年10月1日とされており、それまでは、試行期間と位置づけられています<sup>5)</sup>。現在、円滑なSLP審査制度の施行に向けて、試行が進められているところです。

ワクチンは感染症の予防に大きな力を発揮します。SLP審査制度が、ワクチンの国家検定の向上につながり、日本の医薬品の品質を守る三つの柱、「承認審査」「GMP」「市販後調査」ともども、相互の適切な連携のもとに、有効性及び安全性の高いワクチンを安定して国民に供給する体制のさらなる整備に結びつくと考えられます。

#### 参考文献

- 1) Guidelines for independent lot release of vaccines by regulatory authorities. WHO, 2010
- 2) 薬事法施行規則の一部を改正する省令、平成23年7月4日、厚生労働省令第八十七号
- 3) 平成23年7月4日、厚生労働省告示第二百二十四号
- 4) 薬事法施行規則第九十七条第二項第一号の規定に基づき厚生労働大臣が指定する生物学的製剤である医薬品、平成23年7月4日、厚生労働省告示第二百二十五号
- 5) 薬事法施行規則の一部を改正する省令等の公布に伴う試行期間の設置について、平成23年7月8日、薬食監麻発0708第4号

# 1. 光散乱法を用いたアンチトロンビンⅢ製剤の エンドトキシン測定

落合 雅樹<sup>1)</sup>, 浅野 貴春<sup>2)</sup>, 藪崎 克己<sup>2)</sup>, 廣野 泰亮<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>国立感染症研究所検定検査品質保証室, <sup>2)</sup>興和株式会社

## はじめに

エンドトキシンはグラム陰性菌の細胞壁を構成するリポ多糖であり、ごく微量であっても血中に混入すれば発熱作用をはじめとするさまざまな生物活性を示し、ショック症状などを引き起こす。そのため、非経口的薬剤へのエンドトキシン汚染は厳重に管理されなければならない。エンドトキシンの測定法としてウサギを用いた発熱試験法、カプトガニの血球抽出成分を原料とするライセート試薬を用いたエンドトキシン試験法が日本薬局方(日局)、生物学的製剤基準などに収載されている。発熱試験法は動物の個体差による影響を受けやすく、多数の動物を必要とするなど3Rsの観点からも、感度、精度および再現性に優れたエンドトキシン試験法への代替が進められてきた。生物学的製剤基準には、1993年に初めてエンドトキシン試験法が収載され、現在では多くの血液製剤にエンドトキシン試験法が適用されている。しかし、抗凝固因子であるアンチトロンビンⅢ(AT-Ⅲ)製剤は、ライセート試液との反応を強く阻害するため<sup>1)</sup>、エンドトキシン試験法の適用が困難であり、現在も発熱試験法が用いられている。近年開発された光散乱エンドトキシン測定法(光散乱法)は、従来のエンドトキシン試験法と同じライセート試薬を用いて、反応液の光学特性をレーザー光散乱粒子計測装置で測定することにより高感度なエンドトキシンの検出ができる<sup>2,3)</sup>。本稿では、光散乱法を用いたAT-Ⅲ製剤のエンドトキシン測定についての検討を紹介する。

## 1. AT-Ⅲ製剤のエンドトキシン規格値案の設定

AT-Ⅲ製剤へのエンドトキシン試験法の適用を検討するにあたり、以下の考え方に基づき規格値案を設定した。まず、日局の参考情報に記載されている「エンドトキシン規格値の設定」の方法にしたがいエンドトキシン規格値を算出した。

エンドトキシン規格値 =  $K/M$

ここで、 $K$ は発熱を誘起するといわれる体重1 kg当たりのエンドトキシン量であり、静注用注射剤であるAT-Ⅲ製剤では5.0エンドトキシン単位(EU)/kgとなる。また、 $M$ は1時間以内に投与される注射剤の最大量であるが、これまで発熱試験法によって管理してきた安全性レベルを保証するため、より高用量の設定となっている発熱試験法に規定された投与量3.0 mL/kgを採用し、エンドトキシン規格値(1.7 EU/mL)を算出した。血液製剤には、アルブミン製剤のように、エンドトキシンによる発熱反応を増強する場合があるため<sup>4,5)</sup>、既知量(7 EU)のエンドトキシンを添加した生理食塩水(生食)およびAT-Ⅲ製剤を試料溶液としてウサギに投与したときの体温上昇度を測定し、発熱増強作用の有無を評価した。なお、試料溶液の発熱反応は、検量線を用いEU相当活性として算出した。その結果、体温上昇度の平均値は、生食群の0.50°Cに対して、AT-Ⅲ製剤群では1.02°Cであり、AT-Ⅲ製剤中のエンドトキシンによる発熱反応は62 EU相当活性と算出され、生食群に比較した発熱増強率は8.9倍であった(図1)。そこで、日局の参考情報にしたがって算出したエンドトキシン規格値を発熱増強率で補正し、



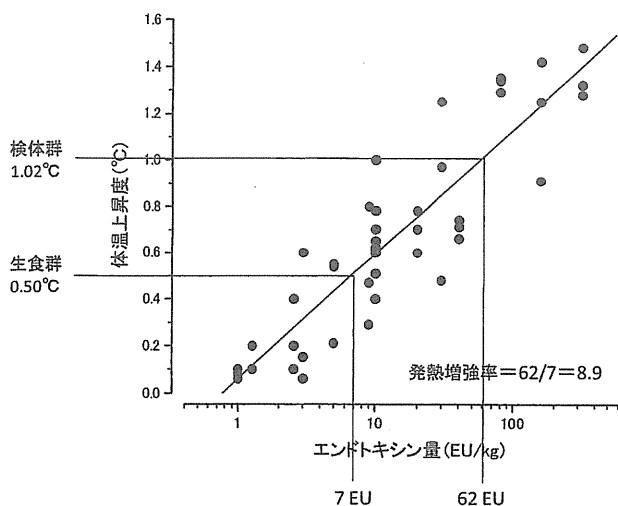


図1 発熱増強率の評価

生食およびAT-Ⅲ製剤に等量(7EU)のエンドトキシンを添加してウサギに投与したときの体温上昇度から発熱反応をEU相当活性として算出し、AT-Ⅲ製剤の発熱増強率を推定した。

AT-Ⅲ製剤のエンドトキシン規格値案を0.2 EU/mLと設定した<sup>6)</sup>。

## 2. AT-Ⅲ製剤中のエンドトキシン測定

### 2-1. エンドトキシン試験法適用の試み

エンドトキシン試験における干渉作用の有無は反応干渉因子試験(添加回収試験)によって評価される。添加したエンドトキシンの回収率が50~200%の範囲にあるときは反応干渉因子が存在しないと判定し、回収率がこの範囲外の場合は試料溶液を希釈するなどして、再度試験を行わなければならない。ただし、試料溶液を希釈することで、試料溶液中のエンドトキシン濃度も低値となるため、希釈倍数は、最大有効希釈倍数(MVD)を超えてはならない。

AT-Ⅲ製剤(エンドトキシン規格値案:0.2 EU/mL)を、日局エンドトキシン試験法に記載された光学的定量法であるカイネティック-比濁法およびカイネティック-比色法で測定する場合、検量線の最小エンドトキシン濃度をそれぞれ0.02 EU/mL、0.005 EU/mLとすると、MVDは10倍、40倍となる。そこで、AT-Ⅲ製剤をMVDで希釈して反応干渉因子試験を行ったところ、反応阻

害作用を除去することはできず、希釈のみで従来のエンドトキシン試験法を適用することはできなかった<sup>1,6)</sup>。一方、強い反応干渉因子を含む試料を測定する方法として、エンドトキシンを特異的に吸着するペプチドなどを固定化した吸着剤を用いる方法が開発されている。これは、試料溶液からエンドトキシンのみを回収して反応干渉因子を洗浄除去し、従来のエンドトキシン試験法に供する方法である。

### 2-2. 光散乱法の適用

エンドトキシン試験法は、ライセート試薬に含まれるC因子(セリンプロテアーゼ前駆体)がエンドトキシンによって活性化され、活性化されたC因子がB因子を同様に活性化し、最終的にコアグュリンを形成するカスケード反応を利用した試験法である<sup>7)</sup>。近年開発された光散乱法は、比濁法と同じライセート試薬を用い、生成した微小なコアグュリン凝集塊をレーザー光散乱粒子計測装置で粒子として計数する(図2)。エンドトキシンによるカスケード反応の進行に伴って粒子数が急速に増加し始めるのに要した時間を測定し、それがエンドトキシン濃度と逆相関することを利用する。コアグュリン凝集塊の生成が、ゲル化に伴う反応液の濁度の増加(透過率の低下)に先立って観測されるため、光散乱法は比濁法より短時間で高感度なエンドトキシンの測定ができる<sup>2)</sup>。本研究では、ライセート試薬としてES-Ⅱシングル Test Wako(和光純薬工業)のエンドトキシン特異試薬、AT-Ⅲ製剤は市販品(3製品)を購入して用いた。

光散乱法によるAT-Ⅲ製剤のエンドトキシン測定を検討するにあたり、エンドトキシン標準溶液を測定して検量線(濃度範囲:0.008~0.000125 EU/mL,  $r=0.995$ )を作成した。検量線の最小エンドトキシン濃度とエンドトキシン規格値案から、MVDは1,600倍と算出されたが、実用的な測定時間(1時間程度)を考慮して、希釈倍数を100倍(測定時の添加エンドトキシン濃度は0.002 EU/mL)とした。その結果、エンドトキシンを添加した試料溶液の回収率は30%を下回る低い値であった。AT-Ⅲはセリンプロテアーゼインヒビターであるため<sup>8)</sup>、ライセート試薬に含

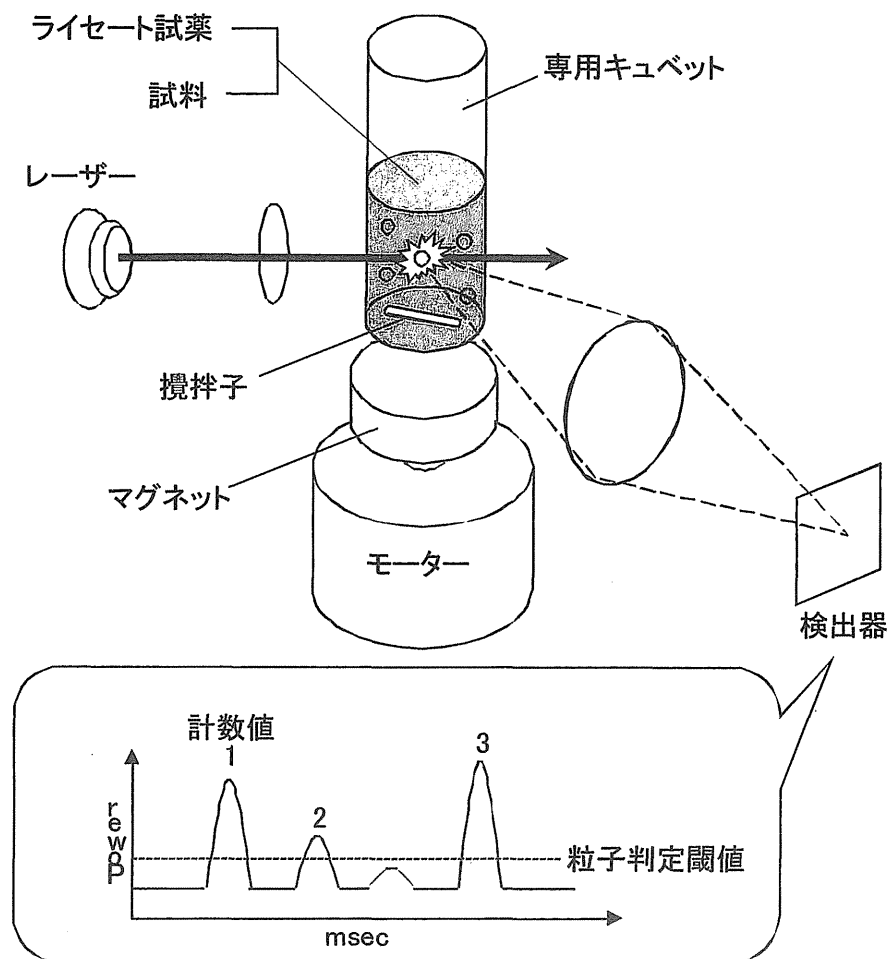


図2 光散乱法の概略図

まれる因子のセリンプロテアーゼ活性を直接的かつ強力に阻害することから、試料の希釈のみで反応阻害作用を除くことは困難であると考えられた。希釈によって反応干渉作用を除くことができない場合は、さらに適切な処理（ろ過、反応干渉因子の中和、透析または加熱処理など）を施すことができることから、操作が簡便で、血漿試料のエンドトキシン測定に広く用いられている希釈と加熱処理を併用した希釈加熱法<sup>9)</sup>による前処理を光散乱法と組み合わせて測定する方法について検討した。血漿試料のエンドトキシン測定における希釈加熱法による前処理では、70℃前後での加熱が一般的であることから、本研究においても加熱温度を70℃とし、100倍希釈した試料溶液（測定時の添加エンドトキシン濃度は0.002 EU/mL）を所定時間加熱した後、光散乱法による測定に供した。加熱時間に対する回収率の推移を図3に示

す。加熱時間が10分以上の場合、添加エンドトキシンの回収率は50%を上回り、反応阻害作用を除去することができたため、加熱処理によってAT-Ⅲのセリンプロテアーゼインヒビター活性が失活したことが推測された。加熱時間は、確実な熱処理ができる時間であって、本研究に使用した3製品の回収率のバラツキが少なかった20分とし、繰り返し試験（4回の試験をそれぞれn=2で測定）を行い、再現性を検討した。その結果、3製品のエンドトキシン回収率（平均±標準偏差）は、それぞれ76±5%、84±9%、123±9%と、良好な回収率を安定して得ることができた。これらの結果から、光散乱法と希釈加熱法による前処理を組み合わせることで、AT-Ⅲ製剤の反応干渉作用を除去し、製剤中のエンドトキシン量を再現性良く測定できることが示された。なお、希釈倍数を50倍として同様に加熱処理（70℃、20分）した

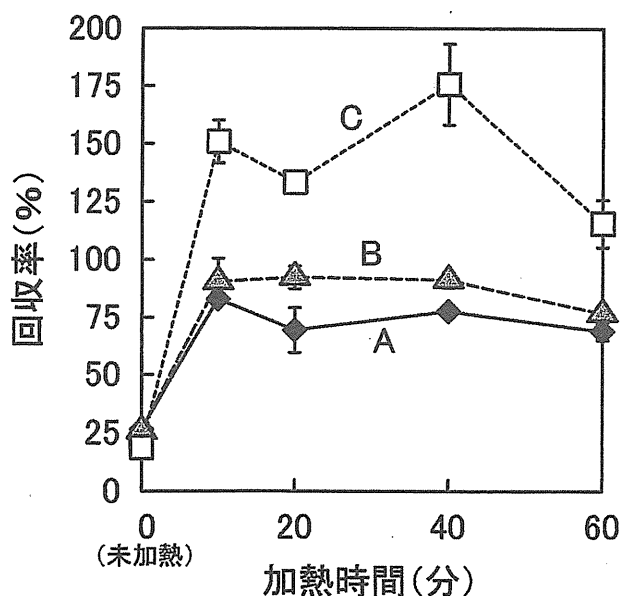


図3 加熱時間に対する回収率の推移  
規格値案 (0.2 EU/mL) のエンドトキシンを添加したAT-Ⅲ製剤 (3製品: A, B, C) を100倍希釈し, 70°Cで0~60分加熱した後光散乱法による測定を行った (n=2)。

場合は, 添加エンドトキシンの回収率は規定範囲の下限付近であり ( $49 \pm 2\%$ ,  $43.6 \pm 0.4\%$ ,  $64 \pm 5\%$ ), 十分な回収率を得ることができなかった。

### おわりに

本稿では, 多数のウサギを必要とする発熱試験法から, 感度, 精度および再現性に優れたエンドトキシン試験法に代替するにあたり, ライセート試液との反応を強く阻害するために, エンドトキシン試験法の適用が困難であったAT-Ⅲ製剤のエンドトキシン測定について検討し, 近年開発された光散乱法と, 希釈加熱法による前処理を組み合わせることで, AT-Ⅲの強い反応干渉作用を効果的に低減し, 製剤中のエンドトキシン量を測定できることを示した。

本研究で用いた光散乱法は, 定量可能なエンドトキシン濃度範囲が広く, 定量限界も非常に低濃度であるため, 従来の測定法に比較して試料の十分な希釈が可能となる。したがって, 従来のエンドトキシン試験法では適用が困難であった医薬品, 医療機器, 臨床検体などに対しても, 光散乱

法を用いることでエンドトキシン測定が可能になることが期待される。光散乱法は, 日局エンドトキシン試験法に記載されているゲル化法および光学的定量法と同等以上の性能を有することから, 日局への収載など適用の拡大を期待したい。

### 文 献

- 1) Ochiai M, Yamamoto A, Naito S, et al.: Applicability of bacterial endotoxins test to various blood products by the use of endotoxin-specific lysates. *Biologicals* 38: 629-636, 2010
- 2) Mitsumoto K, Yabusaki K, Kobayashi K, et al.: Novel endotoxin assay by laser light-scattering particle-counting method. *J Clin Lab Anal* 23: 117-124, 2009
- 3) Obata T, Nomura M, Kase Y, et al.: Early detection of the *Limulus* amoebocyte lysate reaction evoked by endotoxins. *Anal Biochem* 373: 281-286, 2008
- 4) 内藤誠之郎, 藤原博, 朝川貞雄, 他: 加熱ヒト血漿たん白製剤に含まれるエンドトキシンの定量へのリムルス試験の応用. ウサギ発熱試験との比較. *薬学雑誌* 112: 551-556, 1992
- 5) 朝川貞雄, 藤原博, 内藤誠之郎, 他: ヒト血清アルブミン製剤中のエンドトキシン量の測定に対するリムルス試験の応用. ウサギ発熱試験との比較. *薬学雑誌* 114: 888-893, 1994
- 6) 落合雅樹, 山本明彦, 堀内善信: 血液製剤に対するエンドトキシン試験法の適用と基準化. 日本エンドトキシン研究会編, エンドトキシン研究 12. 医学図書出版, 2009, p93-97
- 7) Iwanaga S, Kawabata S, Muta T: New types of clotting factors and defense molecules found in horseshoe crab hemolymph: their structures and functions. *J Biochem* 123: 1-15, 1998
- 8) Koide T: Isolation and characterization of antithrombin III from human, porcine and rabbit plasma, and rat serum. *J Biochem* 86: 1841-1850, 1979
- 9) Yokota M, Kambayashi J, Tanaka T, et al.: A simple turbidimetric time assay of the endotoxin in plasma. *J Biochem Biophys Methods* 18: 97-104, 1989

## 1. 予防接種概論

### はじめに

近年、ワクチンギャップ、ワクチン後進国という言葉をよく耳にするようになった。特に2009年のインフルエンザの世界的大流行をきっかけとして、ワクチンの重要性が多く国民に認識されることになったのもその理由の1つと考えられる。

他の先進国と比較して、2000年以降新しいワクチンの承認が少なかったこと、国として子どもたちに推奨しているワクチンの種類が少ないことが注目されるようになり、その改善に向けての動きが活発になっているところである。

### 予防接種に関連する法令<sup>1)</sup>

日本の予防接種の制度は、法律上予防接種法に基づく定期接種と、基づかない定期外接種(いわゆる任意接種)に分かれているが、任意接種のなかにも子どもたちにとって大切なワクチンが数多く存在するにもかかわらず、そのことが、国民に正しく理解されていないことは、現在日本が抱える問題点の1つである。

予防接種に関連する法令には、次の4つがある。

- ① 予防接種法 (法律第六十八号)
- ② 予防接種法施行令 (政令第百九十七号)
- ③ 予防接種法施行規則 (厚生省令第三十六号)
- ④ 予防接種実施規則 (厚生省令第二十七号)

さらに別添として、1) 定期(一類疾病)の予防接種実施要領と、2) インフルエンザ予防接種実施要領があり、厚生労働省のHP (<http://www.mhlw.go.jp/topics/bcg/tp1107-1.html>) に掲載されている。

### 日本で接種可能な予防接種の種類<sup>2)~4)</sup>

日本で接種可能な予防接種の種類を定期接種・定期外接種・新型インフルエンザ(A/H1N1)ワクチン接種事業・ワクチン接種緊急促進事業と、生ワクチン・不活化ワクチン・トキソイドに分けて掲載する(表1)。

定期接種に含まれるワクチンは予防接種法に基づいて実施されるもので、そのうち、一類疾病に規定されているワクチン(インフルエンザは二類疾病)については、保護