

不活化ワクチン・トキソイドの安定性

各ワクチンのインタビューフォームから作成

はじめに

不活化ワクチン・トキソイドは生ワクチンと比較すれば室温などの環境下でも安定性は良いが、光暴露による影響を受けるものもあり、また溶解後は安定性が低下するものもある。

トキソイドでは凍結すると毒性の復帰が懸念されるため冷蔵庫では2°C以下の設定は避けた方がよい。ワクチン用の冷蔵庫は5°Cに温度を設定しておくことで凍結は避けられる。家庭用の冷蔵庫では庫内の場所によっては凍結することもあり保存には適さない。

凍結した場合、-1°Cではシャーベット状、-2°Cで凍結状態になるといわれる。

生ワクチンの保存は低温ほどよいとされるが、冷凍庫で長期の保存をするよりは、冷蔵庫で短期の保存に留めておくのが現実的である。麻疹・風疹・水痘・ムンプスなどは5°C以下での保存が望ましいとされている。冷蔵庫からのワクチンの出し入れはできるだけ速やかに行い庫内の温度上昇を最小限にとどめる。生ワクチンを凍結した場合にはあらかじめ使用前に冷蔵庫に移し使用時にできるだけ室温に戻してから接種する。

1) 乾燥インフルエンザb型ワクチン（破傷風トキソイド結合体）：ヒブ

サノフィ医療関係者情報サイト <https://e-mr.sanofi.co.jp/products/acthib>

状態	試験	温度	保存状態	結果
凍結乾燥品	長期保存試験	5 ± 3°C	無色ガラスバイアル	36 か月間安定

* 溶解後の安定性：外観、PH、分子サイズ分布試験、高分子結合体含量、マウスを用いた免疫原性試験、無菌試験、の項目を測定

状態	温度	保存状態	結果
溶解後の安定性	5 ± 3°C	無色ガラスバイアル	6 時間安定
	2 5 ± 2°C		1 時間安定
	3 7 ± 2°C		1 時間安定

2) 肺炎球菌ワクチン

A) 沈降 13 価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）：

プレベナー13 水性懸濁性（ファイザー）

*有効成分の各種条件下における安定性（血清型,3,4,5,6A,7F,9V,14,18C,19A,19F,23F）

試験	保存条件		実施期間	試験結果
	温度	容器		
長期保存試験	2～8℃	プラスチック容器	24～36 か月	血清型により 12 か月、18 か月または 24 か月まで変化なし
光安定性試験	2～8℃、総照度 120 万 lux・hr および総近紫外線放射エネルギー 200w・hr/m ²		5～20 日	変化なし

試験項目は長期保存試験：①+エンドトキシン、無菌

光安定性試験：①

①は性状、PH,遊離サッカライド、分子量分布、サッカライド含量、たん白質量、溶解たん白質含量

** 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	試験項目	保存期間	結果
長期保存試験	2～8℃（正立および倒立）	① ② ③	36 か月	変化なし
加速試験	25℃60%RH（倒立）	① ② ③	6 か月	変化なし
過酷試験 （温度サイクル）	2～8℃[4 日間] 25℃/60%RH {4 日間} を 3 サイクル実施後、 2～8℃で保存（倒立）	① ② ③	24 か月	変化なし
光安定性試験	2～8℃、総照度 153.6 万 lux・hr および総紫外線放射エネルギー 528w・hr/m ²	①	5 日	変化なし

①性状、PH、総タンパク質、結合タンパク質、ポリサッカライド含量

②エンドトキシン ③無菌

B 肺炎球菌ワクチン：ニューモバックス NP（MSD）

<http://image.packageinsert.jp/pdf.php?mode=1&yjcode=6311400A1037>

有効成分の各種条件下における安定性

ポリサッカライドの免疫原性は平均分子量に關与しており、一定の閾値を下回ると免疫原性が乏しくなるが、各種条件下においていずれも規格に適合した。

新製法による莢膜血清型ポリサッカライド原薬の安定性

莢膜血清型ポリサッカライド	温度	保存状態	保存期間	結果
1, 10A, 19A, 19F, 23F	-55± 10°C	ステンレス スチール製缶	10 か月	規格に適合した
23 種類	-70± 10°C	ポリプロピレン製 の容器（凍結バイ アル）	72 か月	72 か月に延長して実施し、規格に適合している。各莢膜型の結果は以下の通り。 72 か月：1 型、10A 型 96 か月：4,9V 120 か月： 2,3,5,6B,7F,8,9N,11A,12F,14, 15B,17F,18C,19A, 19F,20,22F,23F, 33F

試験項目：各莢膜血清ポリサッカライド原液の性状、平均分子量

3) B 型肝炎ワクチン

A. 組換え沈降 B 型肝炎ワクチン（酵母由来）：ビームゲン（化血研⇒k m b）

アステラス製薬医療従事者向け情報サイト

https://amn.astellas.jp/jp/di/list/bim/pi_bim.pdf

試験	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果
長期保存試験	10±3°C	24 か月	ガラスバイアル	許容基準を満たした

B. 組換え沈降 B 型肝炎ワクチン（酵母由来）：ヘプタバックス-II（MSD）

<https://www.msconnect.jp/products/heptavax/>

試験	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果
長期保存試験	2～8℃	24 か月	シリンジ	許容基準を満たした
加速試験	23~27℃	6 か月	シリンジ	許容基準を満たした

* 長期保存試験での試験項目は両製品共通で、性状、PH、浸透圧比、アルミニウム含量、タンパク質含量、無菌、異常毒性否定、力価、表示形態他

** 加速試験の試験項目は、性状、PH、タンパク質含量、無菌、力価 他

4) DPT-IPV (沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ混合ワクチン)

A. 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

チン： クアトロバック皮下注シリンジ (KMB)

アステラスの HP https://amn.astellas.jp/jp/di/list/dpt-ipv/index_dpt-ipv1.html

遮光して 10℃以下で凍結を避けて保存するとき、有効期間内 (24 か月) は安定である。

保存条件	保存期間	保存携帯	試験結果
温度 10℃以下、 遮光	24 ヶ月	ガラス製シリンジ	いずれの判定項目においても特 有な明瞭な変化は認められな かった

B. 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

クチン： テトラビック皮下注シリンジ (ビケン)

ビケン製品情報 <https://www.biken.or.jp/medical/product/1679>

本剤の安定性は以下の通りである

試験の種類	保存条件			保存期間	試験項目	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	10℃	—	遮光	27 ヶ月	力価試験	変化無し

C. 沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ (ソーク株) 混合ワクチン

チン：スクエアキッズ皮下注シリンジ

- ・製造販売元 北里第一三共ワクチン株式会社
- ・販売元 第一三共株式会社
- ・販売提携 ジャパンワクチン株式会社
- ・販売提携 サノフィ株式会社

http://vaccinet.jp/product/pdf/interview/if_sqk.pdf

本剤の安定性は以下の通りである

保存条件	保存期間	保存形態	結果
10°C、遮光 (凍結を避ける)	30 ヶ月	無色シリンジ	変化なし

5) 日本脳炎ワクチン

A. 乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン：エンセパック皮下注 (k m b)

<http://www.kmbiologics.com/medical/vaccine.html>

試験の種類	保存条件	保存期間	試験項目	試験結果
長期保存 試験	10°C、遮光	39 ヶ月	① ② 無菌試験、 不活化試験、 エンドトキシン試験 純度試験、 凝集体測定	いずれの測定項目 においても明確な 変化は認められな かった
加速試験	温度 25 ± 2°C 湿度 75 ± 5 %RH 遮光	12 か月	① ②	いずれの測定項目 においても明確な 変化は認められな かった

光安定性試験	温度 $10 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 120 万 lux · hr 以上 200w · h / m ² 以上	19 日間	①	抗原含量の低下と力価の低下が認められた
①性状、PH 試験、タンパク質含量試験、抗原含量試験、異常毒性否定試験、力価試験 不溶性微粒子試験				
②含湿度試験、浸透圧比試験、発熱試験				

B.乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン：ジェービック V（ビケン）

<https://medical.mt-pharma.co.jp/di/>

試験の種類	保存条件			保存期間	試験項目	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	$10^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$	—	遮光	36 か月	力価試験	変化なし

溶解後の安定性

温度	光	保存期間	結果
$25 \pm 2^{\circ}\text{C}$	遮光	24 時間	経時変化は認められなかった

以上の成績から、本条件で経時変化は認められなかったが、本剤の溶解は接種直前に行い、溶解後は直ちに使用し、残液を保存して再使用することは厳にさけること。

6. DT（沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド）

A.沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド：DT ビック（ビケン）

ビケン医療関係者向け情報

https://medical.mt-pharma.co.jp/di/file/if/f_bdh_c.pdf

長期保存試験

保存条件			保存形態	保存期間	結果
温度	湿度	光			

10°C	—	遮光	バイアル	27 ヶ月	変化無し
------	---	----	------	-------	------

B. 沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド「KMB」：化血研⇒kmb

http://www.kmbiologics.com/medical/pdf/vaccine/dt_v_if_1807_10.pdf

加速試験

保存条件	期間	試験項目	試験結果
温度 25°C 湿度 75±5 % 遮光	3 ヶ月	外観試験 無菌試験 チメロサル含量試験 ホルムアルデヒド含量試験 PH 試験 アルミニウム含量試験 異常毒性否定試験 ジフテリア毒素無毒化試験 破傷風毒素無毒化試験 沈降ジフテリアトキソイド力価試験 沈降破傷風トキソイド力価試験	いずれの試験項目においても対照品と変わりなかった

外観検査は目視法により行い、他は生物学的製剤基準に準じて行った。

対照品はゼラチン含有およびチメロサルが現行の 10 倍含有の製品とした。この結果、いずれの試験項目においても、対照品と変わることなく、力価等の同等性が認められた。

以上の成績から、本剤は遮光して 10°C以下に凍結を避けて保存する場合、すくなくとも 24 か月間は安定であることが確認された。

C. 沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド「北里第一三共」

https://www.medicallibrary-dsc.info/di/toxoid_vaccine/pdf/if_tjh_tox_1411_04.pdf

保存条件	保存期間	保存形態	結果
10°C以下、遮光 (凍結を避ける)	24 ヶ月	無色バイアル	変化無し

D. 沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド「タケダ」

https://www.takedamed.com/mcm/medicine/download.jsp?id=108&type=INTERVIEW_

FORM

有効成分の各種条件下における安定性

原液は 2~7°Cの冷蔵庫で保存しており、力価の顕著な低下は認められない

7) DPT (沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン)

A.沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン：トリビック（ビケン）

https://medical.mt-pharma.co.jp/di/file/if/f_bkt_d.pdf

生物学的製剤基準「沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン」の力価試験による。各種条件下における安定性<長期保存試験>

保存条件			保存形態	保存期間	結果
温度	湿度	光			
10°C	—	遮光	バイアル	27 ヶ月	変化無し

8) インフルエンザワクチン

A. インフルエンザ HA ワクチン「KMB」

http://denka-seiken.jp/jp/content/files/pdf/products/vaccineHA_IF_201807.pdf

加速試験（相対比較試験）：ゼラチン無添加の加速試験（相対比較試験）を実施した。対照品はゼラチン含有の製品とした。

保存条件	保存期間	試験項目	試験結果
温度 25°C 湿度 75±5% 遮光	3 ヶ月	PH 試験 チメロサル含量試験 無菌試験 マウス白血球数減少試験 力価試験 マウス体重減少試験 分画試験	いずれの試験項目においても対照品と変わりなかった

		エーテル否定試験 蛋白質含量試験 ホルムアルデヒド含量試験 異常毒性否定試験 不活化試験	
--	--	--	--

長期保存試験：10℃以下で保存した製品で15ヶ月間の長期保存試験を実施した。

保存条件	保存期間	試験項目	試験結果
温度 10℃±1℃ 遮光	15ヶ月	PH試験 性状確認試験 力価試験 無菌試験 マウス体重減少試験	いずれの試験項目においても生物学的製剤基準に適合していた。

その結果、15ヶ月後も生物学的製剤基準の小分試験の試験項目に適合していることから本剤は遮光して、10℃以下に凍結をさけて保存する場合、少なくとも15ヶ月間は安定であることが確認された。

B. インフルエンザ HA ワクチン：フルービック HA、ビケン HA(ビケン)

<https://medical.mt-pharma.co.jp/di/product/bif/intev/>

本剤の安定性は以下のとおりである。

試験の種類	保存条件				保存期間	試験項目	結果
	温度	湿度	光	容器			
長期保存試験	10℃	—	遮光	バイアル	15ヶ月	力価試験	変化無し

C. インフルエンザ HA ワクチン「北里第一三共」シリンジ 1 ml

https://www.medicallibrary-dsc.info/di/influenz_vaccine_syringe_025ml/pdf/if_vfs_vac_1807_12.pdf

本剤の安定性は以下のとおりである。

試験の種類	保存条件				保存期間	試験項目	結果
	温度	湿度	光	容器			
長期保存試験	10℃	—	遮光	バイアル	15か月	力価試験	変化なし

D. インフルエンザ HA ワクチン「生研」

<http://denka-seiken.jp/jp/secure/product/vaccine.html>

本剤の安定性は以下のとおりである。

	保存条件				試験項目	保存期間	結果
	温度	湿度	光	容器			
長期保存試験	10±2℃	—	遮光	バイアル	生物学的製剤基準 インフルエンザ HA ワクチンの項 の小分製品の試験 項目	15ヶ月	いずれの 試験項目 においても 生物学的製剤 基準に適合 していた

9. ヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチン

A. 組換え沈降2価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（イラクサギンウ

ワバ細胞由来）：サーバリックス（ジャパンワクチン、GSK）

<http://vaccinet.jp/product/detail06.html>

各種条件下における安定性：2～8℃暗所にて48ヶ月間の保存において、小分製品（シリンジ充填品）の品質や力価に変化は認められなかった。

B. 組みかえ沈降4価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（酵母由来）：

ガーダシル（MSD）

https://www.msdconnect.jp/static/mcijapan/images/if_gardasil.pdf

製剤の各種条件下における安定性：保存容器はシリンジ

試験	保存条件	試験項目	保存期間	結果
----	------	------	------	----

長期保存試験	2~8°C	① 注射針通過試験 採取容器試験	36 か月	36 か月まで安定
加速試験	23~27°C	①	12 か月	12 か月まで安定

①性状、PH 試験、吸着の完全性、定量、エンドトキシン試験、無菌試験

10) 不活化ポリオワクチン

A.不活化ポリオワクチン（ソークワクチン）：イモバックスポリオ（サノフィ）

https://e-mr.sanofi.co.jp/-/media/EMS/Conditions/eMR/di/interview/imovax_polio.pdf

各種条件下における安定性： 遮光して2~8°Cに保存するとき、小分製品の有効期間は36 か月である。

11) A 型肝炎ワクチン

乾燥組織培養不活化 A 型肝炎：エイムゲン（化血研⇒k m b）

https://amn.astellas.jp/jp/di/list/aim/if_aim.pdf

各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	試験項目	結果
長期保存試験	温度 10°C	39 か月	①	いずれの試験項目にも異常はみられなかった
加速試験	温度 37°C、 45°C、50°C。60°C	30 日	抗原含量	抗原含量は時間に対するアレニウスプロットに一致して減衰した
過酷試験	温度 40°C 湿度 75%RH 光 10 万ルクス/月	6 か月	① 分解物の検索 (HPLC,SDS- PAGE,IEF)	4 か月

①外観、性状、含湿度、PH,ホルムアルデヒド含量、抗原含量、浸透圧比、力価試験、発熱試験、無菌試験、異常毒性否定試験

溶解後の安定性

試験	保存条件	保存期間	市健項目	結果
溶解後の 安定性試験	温度 4℃ 室温 (22-28℃) 37℃	6日間	外観、性状、 PH、抗原含量	4℃、室温、37℃の保存温 度でいずれの試験項目にも 異常は認められなかった

本剤の溶解は接種直前に行い、一度溶解したものは直ちに使用すること。