

Solutions for Vaccine Testing

# ワクチンの開発・品質管理に向けた ソリューション



# ワクチンの開発・品質管理に向けたソリューション

ワクチンは、ヒトの疾患の予防または治療に使用される生物学的製剤であり、主に微生物、タンパク質、多糖類または核酸などの免疫原性に富む生体由来物質から作られ、細胞培養または遺伝子工学などの技術を用いて製造されます。ワクチンは、免疫に関わる物質の物理的・化学的性質や、ワクチン化するにあたり用いられた技術によって、いくつかのグループに分類できます。

## ワクチンの種類

ワクチン	不活性化ワクチン	ウイルス	日本脳炎、インフルエンザ、狂犬病、B型肝炎、A型肝炎など
		細菌	肺炎球菌、百日せきなど
	生ワクチン	ウイルス	麻疹、風疹、おたふくかぜ、黄熱など
		細菌	BCG
トキソイド	毒素	ジフテリア、破傷風など	
混合ワクチン		DPTなど	

### ■ 不活化ワクチン

大量に培養されたウイルスや細菌等のウイルス粒子や細菌の菌体等を集めて精製した後、加熱やホルマリン等の薬剤を用いて処理し、病原性を消失または毒素を無毒化したもの

### ■ トキソイド

毒素産生の強い菌を培養して得られた毒素を精製し、ホルマリンを加えて無毒化したもの

### ■ 生ワクチン

病原性を弱めたウイルスや細菌等を接種し、それらが体内で増殖することで産生された抗体や免疫担当細胞によって感染防御(免疫)を発揮するもの

### ■ 混合ワクチン

2種類以上のワクチンを混合したもの

参考) 2019 ワクチンの基礎 ワクチン類の製造から流通まで 一般社団法人 日本ワクチン産業協会

ワクチンの効果は広く知られていますが、近年、いくつかの新しい感染症が人類の健康に新たな脅威をもたらしています。一方、現代のバイオテクノロジーと分析技術の発展は、新しいワクチンの開発および既存のワクチンの改良の両方において貢献しています。ここでは、培養液の分析、ワクチンの有効成分分析、ワクチン不活性化剤の分析、ワクチン凝集体の分析といった、開発に加え安全性評価や品質管理にとって役立つ分析例をご紹介します。



## 目次

Title	Page
<b>■ ワクチン製造プロセスの最適化と調整</b>	
細胞培養上清成分の分析 .....	4
<b>■ ワクチンの有効成分分析</b>	
LC-MS/MSを用いた肺炎球菌多糖体ワクチン (PPSV) に含まれる単糖類の分析 .....	8
MALDI-TOF MSを用いたワクチン由来タンパク質サブユニットの迅速分析 .....	12
ICP-OESおよびICP-MSを用いたワクチンアジュバント中のアルミニウム含有量の定量 .....	13
TOC-LとTNM-Lによるワクチン中のタンパク質評価を目的とした全窒素 (TN) 測定 .....	16
<b>■ ワクチン中の副成分の分析</b>	
LC-MS/MSを用いたワクチン不活性化剤デオキシコール酸ナトリウムと臭化セチルトリメチルアンモニウム の同時検出 .....	18
<b>■ ワクチンの凝集体分析</b> .....	21
<b>■ データインテグリティ</b> .....	23

# ワクチン製造プロセスの最適化と調整

## 細胞培養上清成分の分析

培養液にはワクチンの収率や品質に影響を与える重要な因子が含まれている可能性があります。ここでは、細胞培養液の上清成分を分析した例をご紹介します。

トリプル四重極質量分析計 LCMS-8050および超高速液体クロマトグラフNexera™を用いて、培地成分および細胞からの分泌代謝物から成る合計125成分を20分以内で一斉分析しました。炭水化物、アミノ酸、ヌクレオシド・ヌクレオチドおよびビタミンを含む標的成分を、良好な再現性と感度で検出できました。4つの異なる培養条件において上清成分の経時変化を分析することで、細胞培養のプロセスを最適化するために有用と思われる情報が得られます。

### キーワード

LC-MS/MS、プロセス開発、プロセス最適化、培地分析、メタボロミクス、アミノ酸、炭水化物、ヌクレオシド、ヌクレオチド

## はじめに

ワクチンの品質および収量を向上させる目的で、細胞培養のプロセスを最適化することが望まれます。培養培地およびプロセスを最適化するためには、細胞培養上清の成分変化と、ワクチンの収率変化との相関などを評価することが重要です。

当社では、細胞培養上清の成分を迅速かつ網羅的に分析し、炭水化物化合物、窒素化合物、ヌクレオシド、ビタミンおよび他の主要代謝産物を検出することができるLC/MS/MSメソッドパッケージ 細胞培養プロファイリングを開発しました。LC/MS/MSプラットフォームを用いて、培地成分および細胞からの分泌代謝物から成る合計125成分を17分で一斉分析しました。

## 実験

### 試料の前処理方法

細胞培養液500 µLを室温で1分間遠心分離し(3000 rpm)、上清100 µLを、2-イソプロピルリンゴ酸(内部標準溶液)(0.5 mmol/L) 20 µLおよびアセトニトリル200 µLを含む新しい遠心分離管に移しました。ミキサーで完全に混合し、室温で15分間遠心分離しました(15,000 rpm)。

次に、上清100 µLを水900 µLに添加し混合したあと、純水で100倍に希釈しました。

以下のように、4つの異なる培養プロセスを組み立て、培養の0日目(D0)から5日目(D1)まで、毎日培養液を採取しました。

培養プロセス1	培養プロセス2	培養プロセス3	培養プロセス4
F1-D0	F2-D0	F3-D0	F4-D0
F1-D1	F2-D1	F3-D1	F4-D1
F1-D2	F2-D2	F3-D2	F4-D2
F1-D3	F2-D3	F3-D3	F4-D3
F1-D4	F2-D4	F3-D4	F4-D4
F1-D5	F2-D5	F3-D5	F4-D5

## 結果

### 細胞培養上清のMRMクロマトグラム

4つの異なる培養プロセスから得られた細胞培養上清中の化合物を、LC/MS/MSメソッドパッケージ 細胞培養プロファイリングを用いて分析し、対象とした4つの成分(炭水化物、アミノ酸、ヌクレオシド・ヌクレオチドおよびビタミン化合物)の相対量を測定しました(図1)。

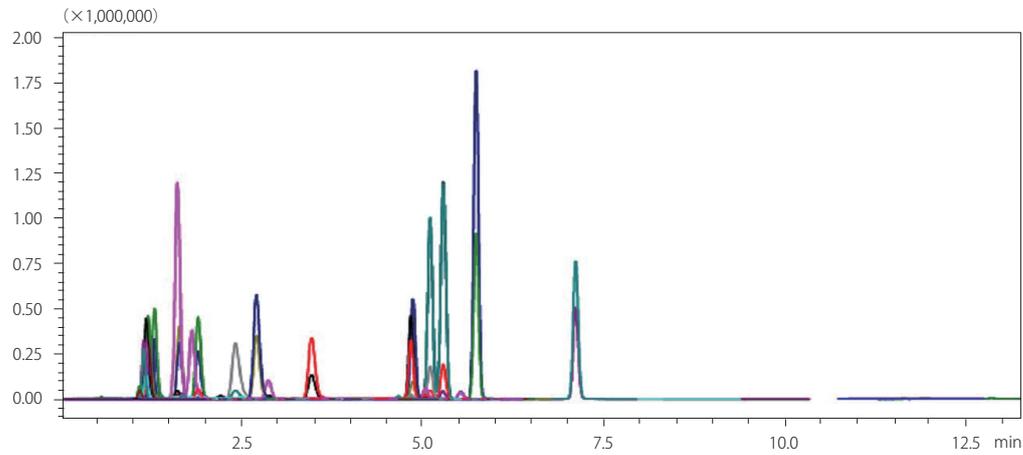


図1 F1-D3サンプル中の95化合物のMRMクロマトグラム

### 異なる4つの細胞培養条件下での炭水化物、アミノ酸、ヌクレオシド・ヌクレオチド、およびビタミン化合物の変化

横軸に培養時間、縦軸に対象化合物と内部標準物質とのピーク面積比を示しました。

グルコース濃度は培養時間条件に関わらず、ほとんど変化しませんでした。対照的にトレオニン酸とグルコン酸は比較的低レベルで存在し、F1培養過程のトレオニン酸は培養時間とともに最も有意な増加を示しました。

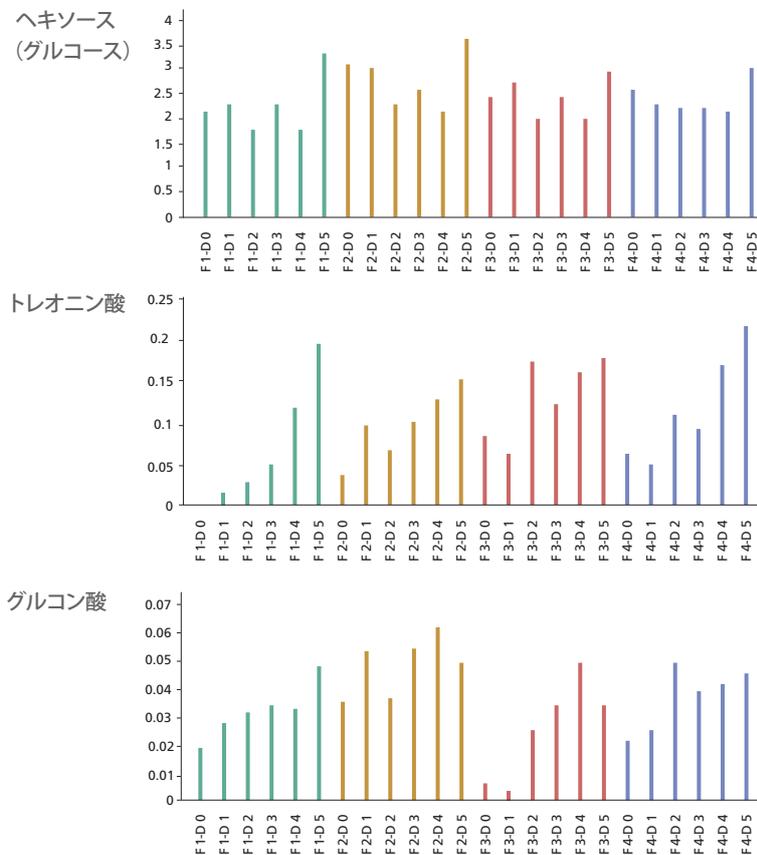


図2 炭水化物

4つの細胞培養過程すべてにおいて、グルタミンは大量に消費され、培養4日目までにほとんど無くなりました。グルタミンの補充は培養結果に影響すると思われます。

対照的にアラニンの相対濃度はグルタミンに対して逆の傾向を示し、増加したことから、アラニンがグルタミン代謝の副産物または最終産物であることが示唆されました。

オルニチン濃度はすべての培養プロセスで時間とともにわずかに変化しましたが、F2プロセスでは特に大きく、オルニチンがプロセス条件を反映する重要な因子であるかもしれないと示唆されました。

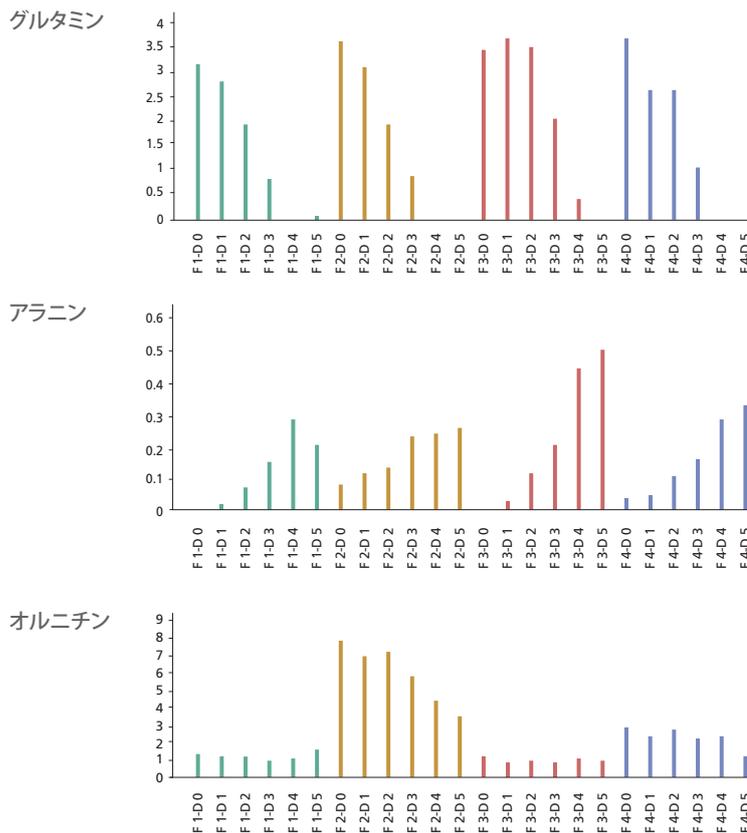


図3 アミノ酸

4つの異なる培養プロセスすべてにおいて、これらのヌクレオシド・ヌクレオチド化合物は培地成分に含まれていませんでしたが、培養時間とともにヌクレオシド・ヌクレオチド濃度は増加しました。

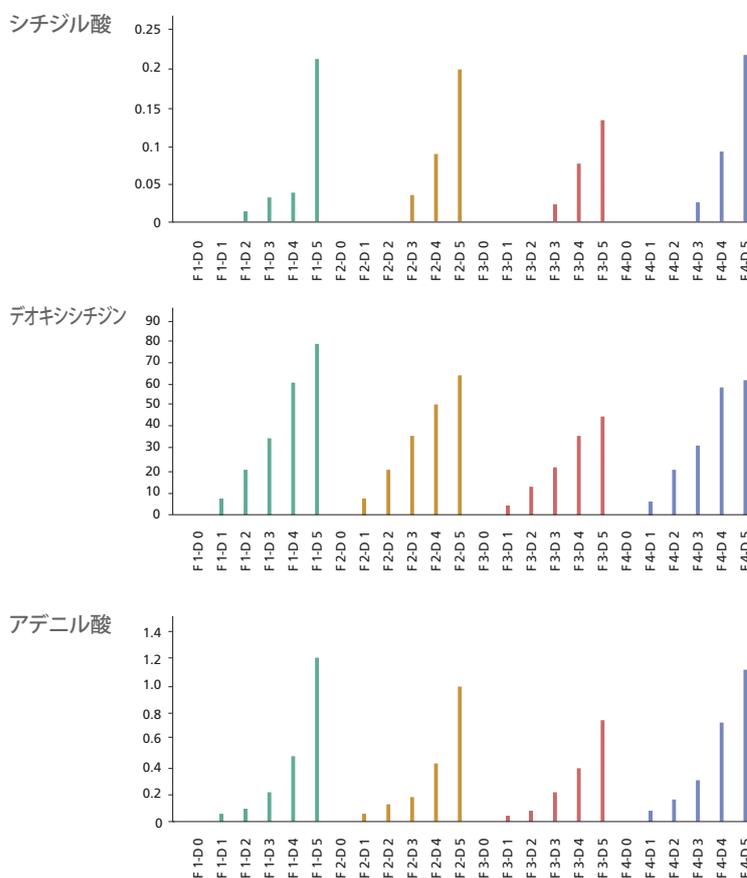
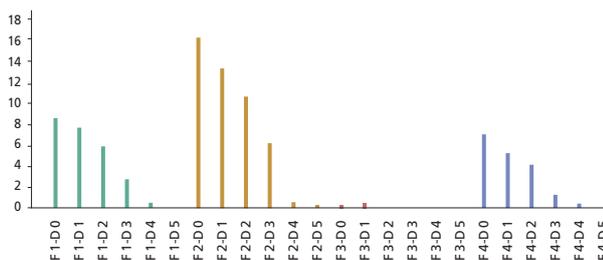


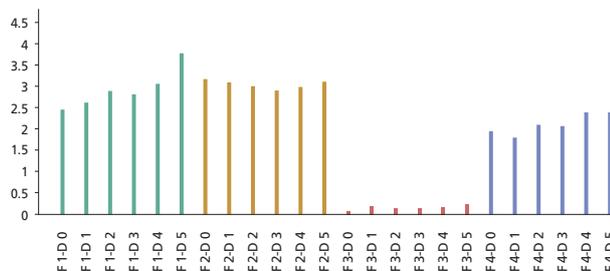
図4 ヌクレオシド・ヌクレオチド化合物

4つの異なる培養プロセスにおいて、ピオチンと葉酸の相対濃度は5日間の培養で維持されましたが、ビタミンB6(ピリドキシン)の相対濃度は培養時間とともに減少しました。  
 このようにビタミンB6濃度は目標としていた品質と収量を達成できるよう、最適化することができました。

ピリドキシン



ピオチン



葉酸

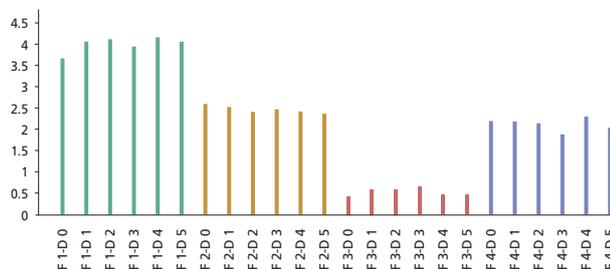


図5 ビタミン類

## 結論

LC/MS/MSメソッドパッケージ 細胞培養プロファイリングとトリプル四重極質量分析計 LCMS-8050を用いて、4つの培養プロセスにおける培地中の125成分を迅速に分析しました。この実験の解析結果から、細胞培養過程におけるいくつかの炭水化物、アミノ酸、ヌクレオシド・ヌクレオチド、およびビタミンの経時的変化が見られ、それらのいくつかの成分は収率と品質に影響を及ぼす可能性のある主要因子と推定されました。この分析手法は、細胞培養プロセスの選択と最適化のために有効であると考えられます。



トリプル四重極 高速液体クロマトグラフ質量分析計  
 LCMS-8050

[製品紹介を見る](#) ➔



LC/MS/MSメソッドパッケージ  
 細胞培養プロファイリング Ver. 2

[製品紹介を見る](#) ➔



# ワクチンの有効成分分析

## LC-MS/MSを用いた肺炎球菌多糖体ワクチンの糖単位の測定

ここでは肺炎球菌多糖体ワクチン(PPSV)に含まれるウロン酸、ヘキソース、ヘキソサミンおよびメチルペントースの含量を同時測定するLC/MS/MS法をご紹介します。

LC/MS/MS法は高感度な分析手法であり、ヘキソンの検出限界(LOD)は0.98 µg/L、良好な再現性(ピーク面積RSD1.669%以下)、高い定量精度(直線領域の精度92.9~104.2%)、高い回収率(97.6~99.3%)および広い直線性を有しています。また分析時間は6分以内です。

LC-MS/MSにて23種の血清型PPSV中の単糖類を定量し、ヘキソサミンの測定を欧州薬局方(EP)の場合と比較しました。LC/MS/MS法は、糖類を誘導化することなく迅速に分析でき、またマトリックスの干渉を受けにくい特長があります。

キーワード

LC-MS/MS、肺炎球菌多糖体ワクチン(PPSV)、品質管理、ウロン酸、ヘキソース、ヘキソサミン、メチルペントース

## はじめに

肺炎球菌多糖体ワクチン(PPSV)は、世界での肺炎死亡率の低下に寄与してきました。PPSV-23は23の血清型の混合であり、主に2歳以上の小児および高齢者に用いられています。単糖の相対含有量は、PPSV-23の品質を管理する重要な基準です。欧州薬局方(EP)では、図6に示すように、各血清型PPSVに含まれるウロン酸、ヘキソース、ヘキソサミンおよびメチルペントースの各含有量を、加水分解して分析しています。UV分光光度法による単糖の検出には、さらに化学的誘導体化と精製が必要となり、また化学的誘導体化の効率はマトリックス

組成に影響を受けます。

たとえば示差屈折率検出器(RI)、蒸発光散乱検出器や荷電化粒子検出器などは誘導体化されていない単糖類を検出することができますが、選択的に検出するわけではないので、マトリックスが存在する場合はその定量精度が低下します。

そこでLC-MS/MSを用い、PPSV-23中の4糖単位(ウロン酸、ヘキソース、ヘキソサミンおよびメチルペントース)を同時検出・定量するためのメソッドを開発し、検証を行いました。

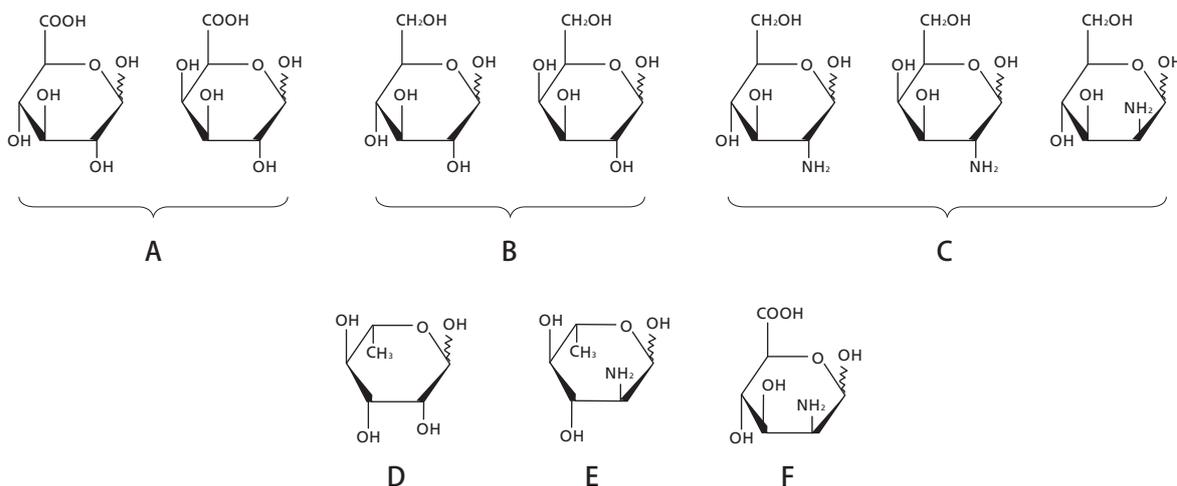


図6 PPSV加水分解物中の一般的な糖化合物

ウロン酸(A)、ヘキソース(B)、ヘキソサミン(C)、メチルペントース(D)、メチルペントサミン(E)、5-アミノ-2カルボキシヘキソース(F)

## 実験

ヘキサミンを定量するために、EP法にしたがって、PPSV試料を100℃、8M塩酸中で1時間加水分解した後、LC-MS/MSに注入する前に蒸留水で2,000倍に希釈しました。加水分解条件は、血清型19Aおよび19Fを除いたすべての血清型について同一にしました（血清型19Aおよび19Fは、100℃で10M塩酸中で2時間加水分解）。またLC-MS/MSの分析条件を表1に記しました。比較データとして、EP法に沿って加水分解した試料を誘導体化し、UV/Vis分光光度計にて測定しました。

表1 LC-MS/MS分析条件

Nexera XR UHPLC	
ポンプシステム	LC-20ADXR バイナリーグラジエントシステム
分析カラム	HILICカラム、2.1×150 mm、5 μm
移動相	超純水、ギ酸アンモニウムおよびアセトニトリル
LCプログラム	グラジエント6分、ランタイム10分、流速 0.3 mL/分
注入量	10 μL

LCMS-8045	
イオン源	加熱型ESI
測定モード	MRMモード
ウロン酸 [M-H] <sup>-</sup>	192.9 > 113.0 192.9 > 103.1
ヘキソース [M+HCOO] <sup>-</sup>	225.3 > 89.0 225.3 > 59.1
メチルペントース [M+HCOO] <sup>-</sup>	209.3 > 89.1 209.3 > 59.0
ヘキサミン [M+H] <sup>+</sup>	180.2 > 162.1 180.2 > 84.2
ループ時間	0.23 秒

## 結果

### LC/MS/MS法

ウロン酸、ヘキソースおよびヘキサミン中に異性体種が存在することを考慮して、まず表2に示すように各異性体の標準物質を用いる定量法を開発しました。このHILIC（親水性相互作用クロマトグラフィー）の溶出パターンは異性体間で同一であり、同じMRMパラメータを用いて異性体を検出することができました。さらに、異性体の検量線はほぼ同一の回帰式をもたらし、MRM応答の変動は10%以下でした。

これらの知見から、1つの異性体の検量線はすべての異性体を表すことができ、定量結果は存在するすべての異性体の合計に等しいと仮定しました。そこで、総ウロン酸を定量するためにグルクロン酸標準を用いました。同様に総ヘキソース、ヘキサミンおよびメチルペントースをそれぞれ定量するためにグルコース、グルコサミンおよびラムノースを用いました。

表2 ウロン酸(A)、ヘキソース(B)、ヘキサミン(C)、メチルペントース(D)の異性体について得られた検量線の比較

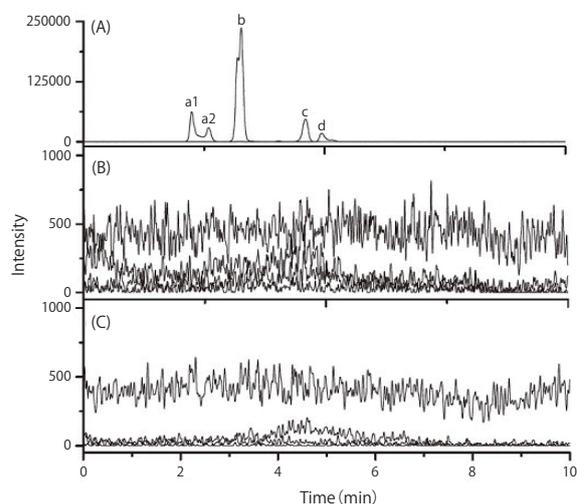
複合	検量線 a	R <sup>2</sup>
A.グルクロン酸	A=-11.2 C 2+16686 C+51493	0.9999
A.ガラクトン酸	A=-12.1 C 2+15029 C+10597	0.9996
B.グルコース	A=2229.4 C+489.4	0.9999
B.ガラクトース	A=2198.9 C+376.5	0.9994
C.グルコサミン	A=6634.0 C+8907.8	0.9998
C.ガラクトサミン	A=6237.9 C+3118.9	0.9996
C.マンノサミン	A+6214.5 C+1663.1	0.9998
ドラムノス	A=4287.7 C+2102	0.9996

a Aピーク面積; C、濃度 (ng/mL)

図7に示すように、HILIC法にて6分以内に4種類の単糖を分離することができました。それぞれをMRMモードの測定によって選択的に検出することができました。さらに非加水分解PPSV-23に適用した場合、ターゲットのピークは見られず、元のサンプルには、分解した単糖類が含まれていないことを示しました。

試料のキャリアオーバーを検証するために、高濃度試料を注

入し、続いてブランク試料を注入したところ、キャリアオーバーは検出されませんでした(図7C)。分析方法の安定性は非常に重要であることから、ウロン酸、ヘキソース、ヘキソサミンおよびメチルペントースを3か月にわたって3,000回以上分析し、それぞれのリテンションタイムのRSD %は、それぞれ1.64 %、0.34 %、1.46 %および1.16 %であることを示しました。定量結果を表3にまとめました。



- シグナルは、S/Nが3より大きいものとした。
- 少なくとも5つの濃度レベルを、示された範囲の各々をカバーするように選択した。
- 標準物質25 ng/mLを6回繰り返し測定することにより評価した。
- 精度%=(計算値C)/(真値C)×100 %  
(すべての校正点に対して計算)

図7

- (A) 4ワクチン糖単位のMRMクロマトグラム  
 (B) 未加水分解PPSV-23のMRMクロマトグラム  
 (C) 高濃度試料試験後のブランク試料注入クロマトグラム  
 a1, a2:ラムノース、b:ヘキソース、c:ウロン酸、d:ヘキソサミン

表3 ウロン酸、ヘキソース、ヘキソサミン、メチルペントースの定量性能

糖単位	LOD (ng/mL)	定量的範囲 (ng/mL)	精度	正確さ
ウロン酸	0.98 (S/N=5.6)	1.56~25	1.14 %	92.9~104.2 %
ヘキソース	3.32 (S/N=5.6)	13.3~25	1.67 %	97.6~102.8 %
ヘキソサミン	3.96 (S/N=5.1)	3.15~50.0	0.98 %	97.2~101.3 %
メチルペントース	8.20 (S/N=5.2)	8.2~131.3	0.80 %	98.3~102.6 %

LC-MS/MSを用いて、PPSV-23の23血清型の加水分解物中の4種類の単糖類の濃度を測定しました。実サンプルを用いた単糖の検出例として、血清型5および7Fについて得られたMRMクロマトグラムを図8に示しました。血清型5の多糖構造抗原はグルコース、グルクロン酸、N-アセチル-L-フコサミン、2-アセトアミド-2,6-ジデオキシ-L-タロースおよび2-アセトアミド-2,6-ジデオキシ-d-キシロヘキソス-4-ウロースでした。後半の3つの化合物はN-アセチル基を含み、加水分解するとメチルペントサミンが生じますがこの分析では対象に含まれていません。血清型5を分析するとヘキソースとウロン酸が検出されました。同様に、血清型7Fの多糖構造は、ガラクトース、グルコース、ラムノース、N-アセチルガラクトサミン、およびN-アセチルグルコサミンを含むことが知られており、これらは加水分解によりヘキソース、メチルペントースおよびヘキソサミンの混合物がMRMクロマトグラムにて観察されました。

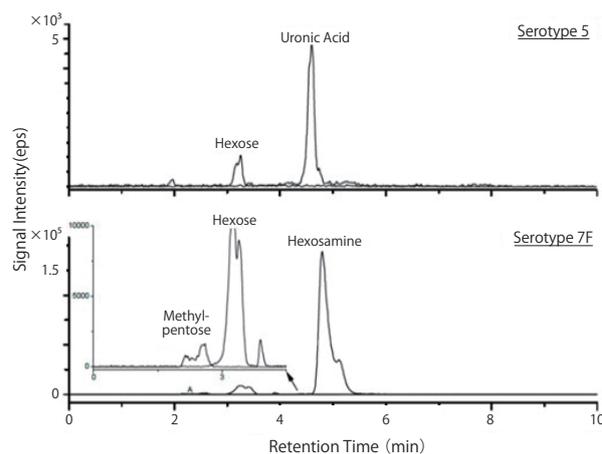


図8 血清型5(上)および7F(下)の加水分解産物のLC-MS/MS分析

## EP法とLC/MS/MS法の結果の比較

表4にLC/MS/MSで得られた結果と、EP法によるヘキシサミン定量結果をまとめました。加水分解物の予想組成はほぼ一致しましたが、LC/MS/MSとEP法で測定したヘキシサミン含有量に関しては、血清型5と7Fにおいて不一致が認められました。血清型5において偽陽性の結果が得られた理由として、EP法で用いた誘導体化剤がすべてのアミノ糖と反応することから、残存したメチルペントサミンも誘導体化されたためと推定しました。実際に高い質量測定精度のMS<sup>2</sup>スペクトルを得るために、LCMS-IT-TOF™を用いて測定したところ、加水分解物中にメチルペントサミンがm/z 164.0996([M+H]<sup>+</sup>)で検出されたことを確認しました。

血清型7Fにおいても不一致が見られました。LC/MS/MSで検出されたヘキシサミンは、EP法では検出することができませんでした。これはワクチン由来のマトリックスが、誘導体化を妨害したためと推測しました。

LC/MS/MSを用いる方法は、誘導体化が不要でありマトリックスの影響を受けにくいと考えられます。

今回の実験では、標準品が入手できなかったメチルペントサミンおよび他の推定糖類を対象に含めることはできませんでしたが、LC/MS/MS法では原理的に他の単糖類と同時に測定することが可能であると考えられます。

表4 LC/MS/MS(ヘキソース、ウロン酸、メチルペントース、ヘキシサミン)およびEP法(ヘキシサミン)で測定した各血清型の単糖濃度

血清型	LC/MS/MS				EPメソッド
	ヘキソース	ウロン酸	メチルペントース	ヘキシサミン	ヘキシサミン
1	-	122.5	-	-	-
2	1255.6	388.1	1973.1	-	-
3	755.6	488.8	-	-	-
4	-	-	-	642.1	465.0
5	152.0	47.5	-	-	606.0
6A	1457.9	-	680.4	-	-
7F	1103.8	-	561.0	958.7	-
8	2095.0	366.7	-	-	-
9N	1203.3	314.4	-	4069.6	1566.0
9V	797.8	214.1	-	1279.2	432.0
10A	1876.6	-	-	658.9	480.0
11A	2524.9	-	-	-	-
12F	1392.4	-	-	692.0	1111.5
14	1655.7	-	-	659.2	699.0
15B	2147.0	-	-	734.6	592.5
17F	463.4	-	519.5	-	-
18C	973.7	-	313.2	-	-
19A	235.2	-	20.6	703.8	646.8
19F	208.5	-	30.3	926.1	742.0
20	2255.4	-	-	596.1	651.0
22F	2057.0	334.6	1089.1	-	-
23F	1635.6	-	1263.4	-	-
33F	3602.7	-	-	-	-

注) すべての濃度はng/mLで示され、「-」は検出されなかったことを示す。

## 結論

LC/MS/MS法は、PPSV-23の加水分解物中の4種の単糖類の同時濃度測定に有効であると考えられます。LC/MS/MS法の特長として、短い分析時間で高感度(ウロン酸のLOD 0.98 ng/mL)、良好な精度(ピーク面積 RSD 2%未満)および高い定量精度が得られます。糖の誘導体化が不要であり、マトリックスの影響を受けにくいことから堅牢性の高い分析方法といえます。

注:この方法は中国におけるワクチン企業と協力して特許申請中です。

# ワクチンの有効成分分析

## MALDI-TOF MSを用いたワクチン由来タンパク質サブユニットの迅速分析

本項では、MALDI-TOF MSを用いて、ワクチンタンパク質のサブユニットを直接検出した結果を報告します。各サブユニットの分子量と存在比を解明することにより、ワクチンの構造推定を行いました。その結果、標準試料で観察されたサブユニット組成はワクチン試料で良好に再現し、ワクチンタンパク質が製剤で良好なサブユニットを維持することが示されました。

キーワード MALDI-TOF MS、ワクチン、サブユニット

## はじめに

さまざまなタイプのワクチンの中で、タンパク質ワクチンが最も広く用いられています。ワクチン製剤に含まれるウイルスタンパク質が実際のウイルス感染に対して有効であるためには、元の抗原と同じ三次元構造を保持している必要があります。ウイルスタンパク質は複数のサブユニットにより生成される複雑な四次構造を有することが一般的に知られています。したがって、ワクチンタンパク質のサブユニットの含量は、ワクチン製剤の重要な品質基準となります。ここでは、ワクチン製剤中のタンパク質サブユニットを分析するために、MALDI-TOF MSを用いて分析した結果をご紹介します。

## 実験

標準品およびワクチンサンプルを「サンドイッチ法」によってMALDIプレートに適用しました。マトリックス溶液(10 mg/mL シナピン酸)および試料溶液(20 mg/mL タンパク)をマトリックス-試料-マトリックスの順序で乾燥させ、分析に用いました。AXIMA Performance™を用いて標準サンプルを測定し、MALDI-8020を用いて、実際のワクチンサンプルを測定しました。

## 結果

### ウイルスタンパク質試料の測定

A-Eと表記される5種類のサブユニットからなるウイルスタンパク質の標準試料を分析しました。サブユニットAとBについて検出されたピークを図9に示しました。サブユニットAとBのシグナル強度比は2:1でした。サブユニットCとDはシグナル比1:1で検出されました。またサブユニットEは約26,226Daのピークとして検出され、これらの結果は理論計算と一致しました。

### ワクチン製剤の測定

次に実際のワクチン製剤をMALDI-TOF MSを用いて分析しました。サブユニットAとBのピークを図10に示します。すべてのサブユニットは標準試料で観察されたのと同じシグナル強度比で検出されました。

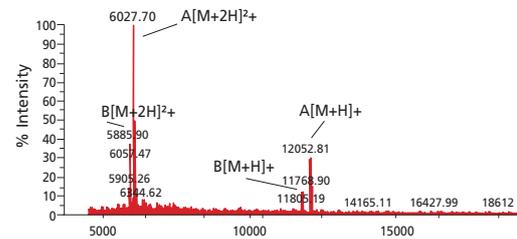


図9 標準試料のMSスペクトル (サブユニットAおよびB部分を拡大)

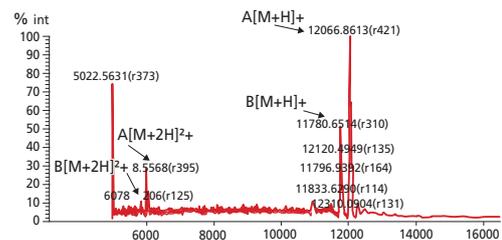


図10 ワクチン製剤のMSスペクトル

## 結論

MALDI-TOF MSを用いたワクチンタンパク質のサブユニットの迅速分析を行い、標準試料とワクチン製剤において同等のシグナル強度比で検出することができました。MALDI-TOF MS分析は、サブユニットの同定に有効と考えられます。



MALDI-TOFMS AXIMA™シリーズ  
AXIMA  
Performance™



製品紹介を見る >



卓上型リニア専用機  
MALDI-8020



製品紹介を見る >

# ワクチンの有効成分分析

## ICP-OESおよびICP-MSを用いたワクチンアジュバント中のアルミニウム含有量の定量

アルミニウムはワクチンアジュバントとして広く使用されており、ワクチンにおいて許容されるアルミニウムの濃度が規定されています。ICP-OESおよびICP-MSを用いて、アルミニウムワクチンアジュバント中のアルミニウム含有量の迅速定量に用いることができます。

キーワード ICP-OES、ICP-MS、ワクチン、アルミニウムアジュバント、アルミニウム

## はじめに

アルミニウム塩は抗原となるタンパク質を吸着し、それによって宿主の免疫応答を十分に刺激することを可能にすることから、アジュバントとして多くのワクチン製剤に含まれています。ここでは、硝酸に溶解した試料中のワクチンアルミニウムアジュバント中のアルミニウム含有量をICP-OESとICP-MSを用いて分析しました。ワクチンアルミニウムアジュバント中のアルミニウム含有量を簡便かつ迅速に測定することができます。

## 実験

ワクチン中のアルミニウムアジュバントは主にコロイドの形で存在します。100  $\mu$ Lの試料を酸溶解および10 mLに希釈した後、直接分析しました。標準溶液を2%硝酸で0、1、2、5および10 mg/Lの標準濃度に希釈しました。ICP-OESおよびICP-MSの分析条件をそれぞれ表5および表6に示します。

表5 ICP-OES分析条件

測定パラメータ	設定値	測定パラメータ	設定値
高周波出力	1.20 kW	プラズマガス流量	10.0 L/分
補助ガス流量	0.60 L/分	キャリアガス流量	0.70 L/分
トーチ式	ミニトーチ	ネブライザタイプ	同軸
チャンバー	サイクロンチャンバー	高周波	27.12 MHz

表6 ICP-MS分析条件

測定パラメータ	設定値	測定パラメータ	設定値
高周波出力	1.20 kW	プラズマガス流量	8.0 L/分
補助ガス流量	1.10 L/分	キャリアガス流量	0.70 L/分
トーチ式	ミニトーチ	ネブライザタイプ	同軸
チャンバー	サイクロンチャンバー	チャンバ温度	5 °C
サンプリング深さ	5.0 mm	高周波	27.12 MHz

## 結果

### ICP-OESによる分析

標準試料を分析した結果、アルミニウムに対する検量線(図11)は0.90~10 mg/Lの範囲で高い直線性を示しました。

この方法にて、アルミニウムアジュバントを含む市販の2種類のワクチン、破傷風ワクチンと無細胞百日咳-ジフテリア-破傷風(APDT)ワクチンを分析しました(図12)。その結果を表7にまとめました。破傷風とAPDTワクチン(各2つのバッチを用意)中の水酸化アルミニウムを定量しました。

また、スパイク回収試験結果を表8に示しました。回収率は113~116%でした。

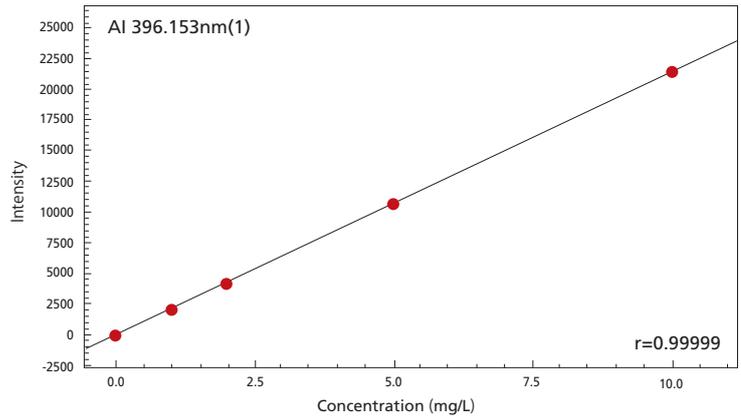


図11 ICP-OESによるアルミニウム標準品の検量線

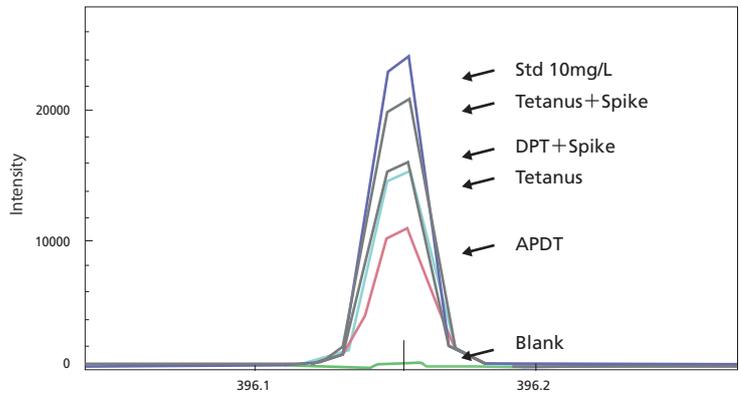


図12 種々の試料中のアルミニウム(396.153 nm)のスペクトルプロファイル

表7 ワクチンアルミニウムアジュバント(ICP-OES)の定量

サンプル	Al濃度(測定値)(mg/L)	Al(OH) <sub>3</sub> 濃度(計算値)(mg/mL)	平均値	Al(OH) <sub>3</sub> の規制値(mg/mL)
破傷風、バッチ1	6.28	1.83	1.86	3.0未満
破傷風、バッチ2	6.49	1.89		
APDT、バッチ1	4.37	1.27	1.25	1.0 - 1.5
APDT、バッチ2	4.21	1.23		

表8 サンプルスパイク試験結果(ICP-OES)

サンプル	サンプル結果(mg/L)	スパイクレベル(mg/L)	スパイク試験結果(mg/L)	回収率%
破傷風	6.39	2.0	8.65	113
APDT	4.29	2.0	6.61	116

## ICP-MSによる分析

ICP-MSによる分析結果は、ICP-OESより優れた感度を示しました。

同一のワクチンサンプルを分析したところ、ICP-MSおよびICP-OESによってそれぞれ得られた結果は一致していました(図13、図14、表9)。回収率も許容範囲内でした(表10)。

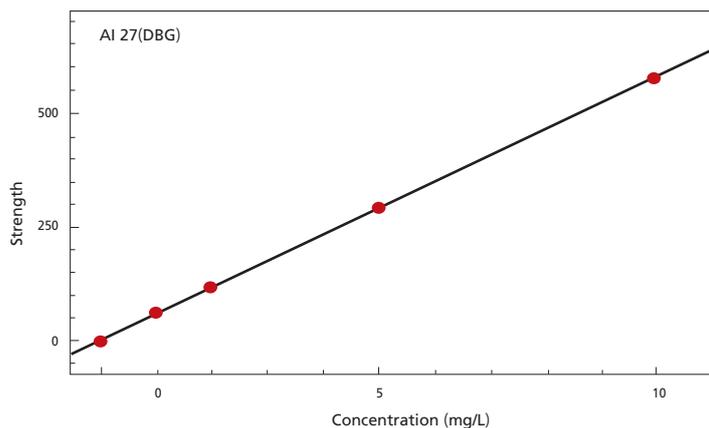


図13 ICP-MSによるアルミニウム標準品の検量線

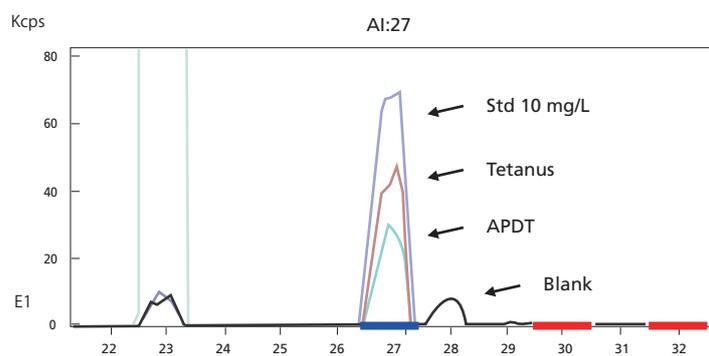


図14 種々の試料中のアルミニウム(396.153 nm)のスペクトルプロファイル

表9 ワクチンアルミニウムアジュバント(ICP-MS)の定量

サンプル	Al濃度(測定値)(mg/L)	Al(OH) <sub>3</sub> 濃度(計算値)(mg/mL)	平均値	Al(OH) <sub>3</sub> の規制値(mg/mL)
破傷風、バッチ1	6.44	1.88	1.86	3.0未満
破傷風、バッチ2	6.30	1.84		
APDT、バッチ1	4.29	1.25	1.27	1.0 - 1.5
APDT、バッチ2	4.45	1.30		

表10 サンプルスパイク試験結果(ICP-MS)

サンプル	サンプル結果(mg/L)	スパイクレベル(mg/L)	スパイク試験結果(mg/L)	回収率%
破傷風	6.37	2.0	8.50	107
APDT	4.37	2.0	6.68	116

## 結論

アルミニウムワクチンアジュバント中のアルミニウム含有量をICPE-9820およびICPMS-2030を用いて測定しました。簡便な操作で、迅速に高感度かつ十分な精度の定量結果が得られることから、アルミニウムワクチンアジュバント中のアルミニウム定量に適していることがわかりました。





ICP質量分析計  
ICPMS-2030

製品紹介を見る [➔](#)

## ワクチンの有効成分分析

TOC-LとTNM-Lによるワクチン中のタンパク質評価を目的とした全窒素 (TN) 測定

バイオ医薬品中のタンパク質量を評価するための有力な分析手法として、全窒素測定法があります。ここでは、Serum Institute of India Pvt. Ltd.社 (Pune, India) が製造するワクチンの測定例をご紹介します。窒素はタンパク質の構成単位であるアミノ酸の基本要素です。窒素の測定は医薬品や食品、飲料、植物などに含まれるタンパク質やその代謝の評価に広く用いられてきました。一般的に、窒素は硝酸塩 ( $\text{NO}_3^-$ ) や亜硝酸塩 ( $\text{NO}_2^-$ )、アンモニウム ( $\text{NH}_4^+$ ) などの有機体あるいは無機体の形で存在しています。ワクチンの製造では製造サイクルの開始時および中間点、終了時において抗原量を制御する必要があり、この抗原量の分析には弱毒化あるいは不活性化されたウイルスや細菌を用います。この抗原は通常はタンパク質から成るので、総タンパク質の定量が重要です。ジフテリアおよび破傷風トキソイドは、百日咳抗原と組み合わせて混合DTPワクチンとして用いられます。このワクチンが子供が接種することで、ジフテリアおよび破傷風、百日咳に対する免疫がつけられます。

従来、タンパク質中の窒素量推定にはケルダール法が用いられてきました。しかし、この方法には異なるアミノ酸配列を持つタンパク質ごとに別々のタンパク質換算係数が必要であることや、時間がかかる、労力を伴うなどの欠点があります。また、高温の濃硫酸の使用は危険で、注意が必要です。本稿では、熱分解・化学発光法により全窒素 (TN) を迅速かつ効率よく測定して有機および無機窒素の評価を行い、その測定結果をケルダール法と比較しました。

### はじめに

窒素化合物を含むサンプルは、720 °Cで燃焼することで一酸化窒素 (NO) に分解されます。NOガスは冷却および除湿されて化学発光検出器へ送られ、そこでNOはオゾンと反応して二酸化窒素 ( $\text{NO}_2$ ) と励起状態の二酸化窒素 ( $\text{NO}_2^*$ ) の混合状態になります。NO<sub>2</sub>\*が基底状態に戻る際に光を発生し、この化学発光の強度を検出して試料中の窒素濃度に比例したピークが生じます。このTN分析の反応プロセスを図15に示します。ここでは、従来のケルダール法とTOC/TN (熱分解・化学発光) 法それぞれによるDPTワクチンのTN測定を比較した結果を示します。

触媒燃焼	$\text{アミノ酸} + \text{O}_2 + \text{触媒} \rightarrow \text{NO} + \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$
オゾン酸化	$\text{NO} + \text{O}_3 \rightarrow \text{NO}_2 + \text{O}_2$ $\text{NO} + \text{O}_3 \rightarrow \text{NO}_2^* + \text{O}_2$
検出	$\text{NO}_2^* \rightarrow \text{NO}_2 + \text{光}$

図15 TN検出原理

### 実験

ケルダール法とTOC/TN法を比較するため、Serum社の破傷風とジフテリアトキソイド、百日咳毒素、FHA (線維状赤血球凝集素) ワクチンの各3バッチを使用しました。TN分析は、全有機体炭素測定装置TOC-LCPHと全窒素測定ユニットTNM-Lを用いて行いました。TOC-LCPHとTNM-Lを使用したTOC/TN法とケルダール法でアミノ酸標準試料を測定した結果を表11に示します。1000 mg/LのL-グルタミン酸と500 mg/LのL-ヒスチジンを使用して回収率試験を行いました。TOC/TN法でのTN測定の校正は、硝酸カリウム標準水溶液で行いました。

表11 アミノ酸のTN測定結果

試料	ケルダール法 窒素量 (mg/L)	TOC/TN法 窒素量 (mg/L)	回収率
L-グルタミン酸 (1000mg/L)	95.2	91.5	96.11
L-ヒスチジン (500mg/L)	101.5	100.3	98.72



図16 TOC-LとTNM-L (オプション)

## 結果と考察

ケルダール法とTOC/TN法で各ワクチンを分析した結果を表12、13に示します。図17の硝酸カリウムの検量線では相関係数  $(r) \cdot 0.9997$  で、良好な相関を示しました。また、アミノ酸測定で得られた代表的なデータを図18に示します。TOC/TN法によって測定したアミノ酸の全窒素量の回収率は100±10%以内であり、ケルダール法とほぼ等しくなりました。

表12 TOC/TN法とケルダール法による精製破傷風および精製ジフテリアトキソイド測定結果

試料	パッチ	TOC/TN法窒素量 (mg/mL)	ケイダール法窒素量 (mg/mL)
精製破傷風トキソイド	パッチ1	1.496	1.546
精製破傷風トキソイド	パッチ2	2.160	2.205
精製破傷風トキソイド	パッチ3	1.935	1.991
精製ジフテリアトキソイド	パッチ1	1.481	1.537
精製ジフテリアトキソイド	パッチ2	1.523	1.559
精製ジフテリアトキソイド	パッチ3	1.544	1.587

表13 TOC/TN法およびケルダール法による精製百日咳毒素とFHA毒素測定結果

試料	パッチ	TOC/TN法窒素量 (mg/mL)	ケイダール法窒素量 (mg/mL)
精製百日咳毒素	パッチ1	71.590	69.100
精製百日咳毒素	パッチ2	79.220	74.500
精製百日咳毒素	パッチ3	83.260	76.500
精製FHA抗原	パッチ1	86.080	81.600
精製FHA抗原	パッチ2	35.540	32.900
精製FHA抗原	パッチ3	94.790	96.600

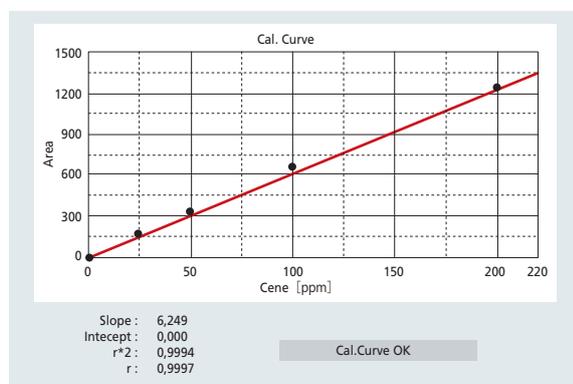
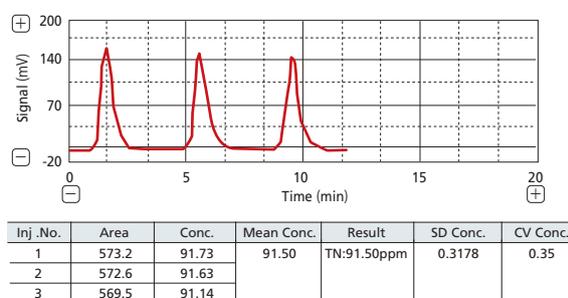


図17 TN検量線

L-グルタミン酸 1000mg/L



L-ヒスチジン 500mg/L

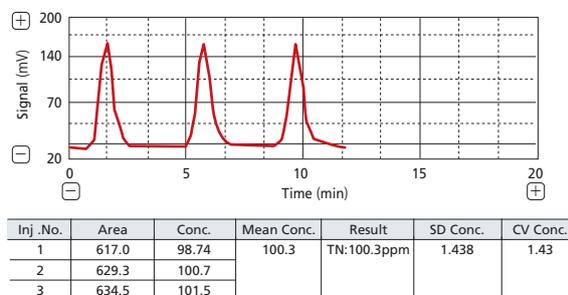


図18 アミノ酸のTN測定結果

## 結論

今回のTOC/TN法の測定結果は従来のケルダール法とほぼ等しいものとなり、TOC-LとTNM-Lを用いてタンパク質中の全窒素量を有効に測定できることがわかりました。TOCとTNM-Lによる方法は短時間で安全、確実にタンパク質分析を行うことができ、このアプリケーションは医薬品およびバイオ医薬品を含む多様な窒素評価を目的とした研究に応用できる可能性があります。

謝辞

- 1) 本研究においてワクチンをご提供いただいたSerumInstitute of India Pvt. Ltd.社に、感謝の意を表します。
- 2) 代理店M/S Saksham Analytical Instruments Pvt. Ltd.社の優れたアプリケーションとサービスに多大なる感謝を表します。

参考文献

- [1] ASTM D8-83-16: A New Method for Total Nitrogen(TN) &Total Kjeldahl Nitrogen (TKN)

本項「TOC-LとTNM-Lによるワクチン中のタンパク質評価を目的とした全窒素(TN)測定」はSHIMADZU Analytical (India) Pvt. Ltd.が作成したアプリケーションニュース SP-04-ADI-048から抜粋したものです。

## ワクチン中の副成分の分析

LC-MS/MSを用いたワクチン不活性化剤デオキシコール酸ナトリウムと臭化セチルトリメチルアンモニウムの同時検出

ワクチン製剤の安全性を評価するために、肺炎球菌多糖体ワクチン(PPSV)中に含まれるデオキシコール酸ナトリウム(DOC)および臭化セチルトリメチルアンモニウム(CTAB)を、LC-MS/MSを用いて迅速に定量した方法をご紹介します

キーワード LC-MS/MS、PPSV、臭化セチルトリメチルアンモニウム、デオキシコール酸ナトリウム

### はじめに

ワクチン中に含まれる不純物として、デオキシコール酸ナトリウム(DOC)とセチルトリメチルアンモニウムブロミド(CTAB)が挙げられます。これらは病原性細菌を不活化し、続いて免疫抗原の精製に用いる防腐効果のある界面活性剤です。DOCとCTABは両方とも最終ワクチン製剤中に残渣として存在することが知られており、その検出は品質管理をする上で重要です。

肺炎球菌多糖体ワクチン(PPSV)は、細菌培養物の多糖体を抽出して得られる混合物です。表14にあるように製造工程ではDOCとCTABを使用します。欧州薬局方(EP)には、UV/Vis

分光光度法を用いてDOC含有量を定量する方法が記載されていますが、CTABはUV検出に適さないことからその含有量を測定する方法は現在のところ規定されていません。またEP法に記載されたDOCの定量は、誘導体化をするためにマトリックスの影響を避けることができません。そこでサンプルの誘導体化が不要で、DOCとCTABを同時にモニターできる利点を持つLC/MS/MS法を開発しました。ここではPPSVおよび他のワクチンの安全性評価に用いることができるDOCおよびCTABの迅速な定量法をご紹介します。

表14 PPSV血清型の前処置手順

ステップ	手順
1	DOCを用いた液体培養の終了
2	連続フロー遠心分離およびCTABによる上清の処理
3	連続流遠心分離および沈殿した化合物多糖の回収
4	CaCl <sub>2</sub> またはNaClを用いた多糖類の解重合
5	25%への冷エタノールの添加および沈殿した核酸および不純物の除去
6	遠心上清の70~80%冷エタノールによる処理および粗多糖類の沈殿
7	酢酸ナトリウム中の粗多糖類溶液の遠心分離
8	2倍容量の予冷フェノール溶液の添加および抽出によるタンパク質の除去
9	多糖類-酢酸ナトリウム溶液相の吸収と反復フェノール抽出(2~4回)
10	最終多糖類-酢酸ナトリウム溶液相への70~80%冷エタノールの添加
11	遠心分離による沈殿物の回収と水への溶解、注射
12	膜による殺菌・濾過と多糖原液の精製
13	-20℃での冷凍保存

## 実験と結果

### 定量性の確認

まず種々の濃度のDOCを含む標準溶液を分析しました(図19)。本分析では、ASTMで規定された検出限界(LOD)の定義を採用し、SN比が3以上となる濃度はDOC(S/N:5.6)で1.02 µg/Lと推定しました。

外部標準法を用いて検量線を作成しましたが、5~6の濃度範囲は被験試料の濃度付近でした(図20)。各成分の線形回帰式と相関係数を表15に示しました。濃度範囲内で高い直線性を有し、R2は0.999以上であり、すべての較正点の精度は95%と106%の間でした。

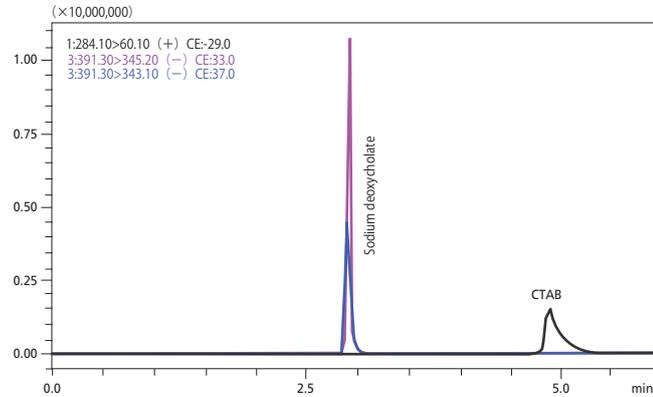


図19 DOCとCTABのクロマトグラム

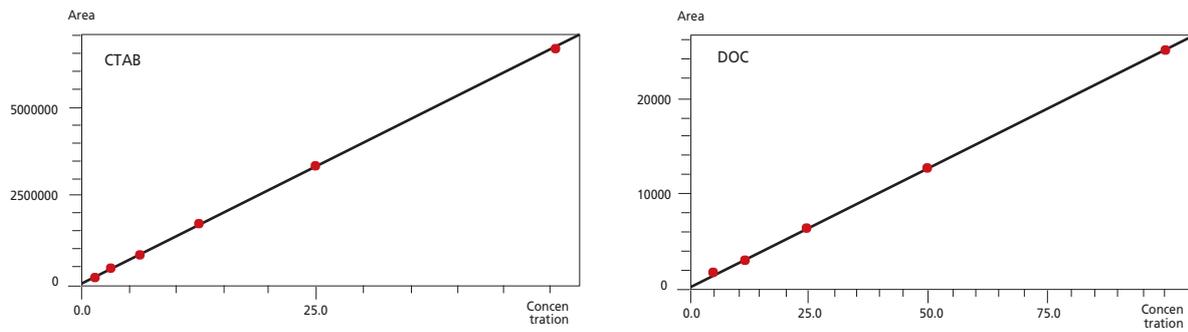


図20 CTABとDOCの検量線

表15 CTABとDOCの検量線の統計

化合物	直線範囲 (µg/L)	計算式	R <sup>2</sup>	精度%
CTAB	1.56-50	A=133056C-29015	0.9999	97.4-101.9
DOC	6.25-99	A=250.5C-59.1	0.9997	95.4-105.6

標準溶液を6回繰り返し注入して測定精度を評価しました。ピーク面積の相対標準偏差(RSD%)はDOCで1.24%、CTABで0.91%でした(図21)。

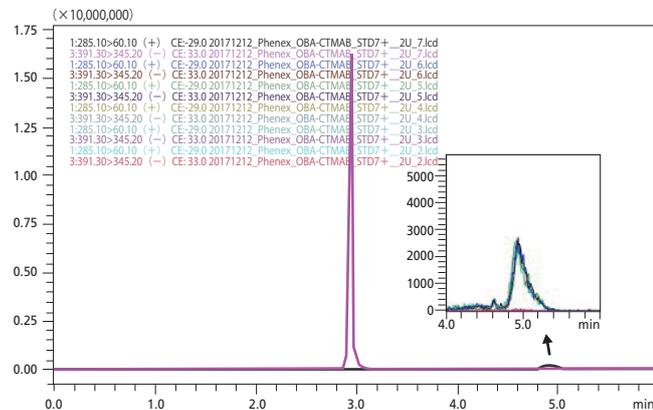


図21 DOCとCTABの重ね書きクロマトグラム (6回注入)

## 実際のPPSVサンプルの分析

製剤中のPPSVの各血清型におけるDOCとCTABの残渣を定量しました。血清型19Aおよび23Fのクロマトグラムを図22、23に示しました(ポジティブモード)。CTABは3.11 µg/Lから13.1 mg/L(表16)の濃度で大部分の試料中に存在することがわかりました。CTABの回収率を6つの代表的な血清型(酸性、両性、中性)について評価し、91.8~103%の範囲で良好な結果を得ることができました。

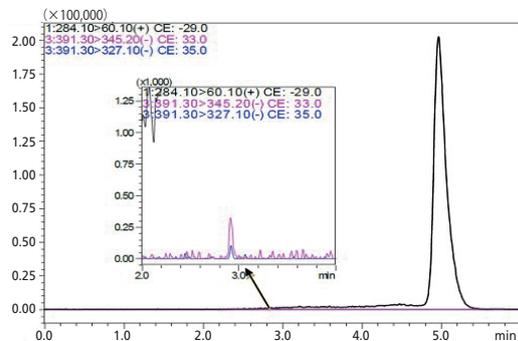


図22 PPSV血清型23 Frepeat注射におけるDOCとCTABの検出

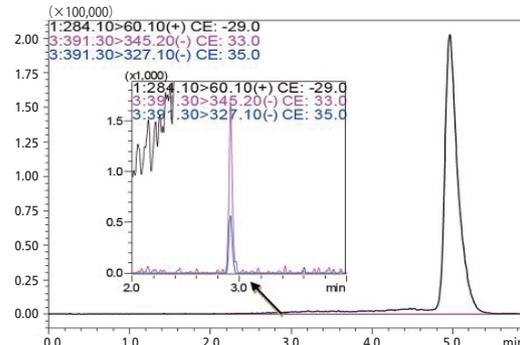


図23 PPSV血清型19AにおけるSDCおよびCTABの検出

表16 PSV 23種におけるDOCとCTABの含有量と回収率

血清型	CTAB (µg/L)	DOC (µg/L)	CTAB 回収率
1	120*	ハイバックグラウンド	103.0 %
2	51.8	ハイバックグラウンド	/
3	13,110*	23.5	91.8 %
4	-	-	95.6 %
5	788*	-	92.7 %
6B	6.18	-	96.3 %
7F	16.2	-	/
8	3.76	-	/
9N	-	-	/
9V	-	19.0	/
10A	9.87	-	/
11A	63.9	-	/
12F	56.9	-	/
14	243*	-	/
15B	-	-	/
17F	53.6	-	/
18C	3.91	-	/
19A	431*	29.3	98.2 %
19F	3.11	-	/
20	200*	-	/
22F	61.8	16.9	/
23F	32.9	13.4	/
33F	25.0	-	/

\*: 線形範囲を超えて  
外挿されました  
/: 検出されませんでした  
/: テストされていません

## 結論

ここでは、PPSV-23中に残存するDOCとCTABを同時に検出するLC/MS/MS法をご紹介します。この方法では干渉を受けることなく、高回収率で実試料中の2つの成分を選択的に検出することができました。UV/Vis分光光度法による従来法と比較して、LC/MS/MS法は化合物の誘導体化を必要とせず、より高い選択性を有する分析手法であると考えられます。



トリプル四重極 高速液体クロマトグラフ質量分析計  
LCMS-8060NX



製品紹介を見る >

# ワクチンの凝集体分析

q(μg/mL)

ここでは、凝集性評価システムAggregates Sizer™を用いて、ワクチン製剤の粒子径と濃度分布を決定し、ワクチンの凝集に対する温度影響を評価した例をご紹介します。その結果、ワクチンの粒子径および凝集体濃度は、機械的ストレス（攪拌）および温度変動の両方に影響されることが分かりました。

Aggregates Sizerは、ワクチン製造プロセスを確認し、ワクチンの有効性と安全性を評価するために有用です。

キーワード | ワクチン、凝集、Aggregates Sizer

## はじめに

凝集体は、タンパク質などの溶解成分を非特異的かつ非共有結合的に多量化して形成される不溶性の微細粒子です。凝集体は重篤な免疫学的副作用を引き起こす可能性があるため、凝集体形成は、通常、安全性保証のために医薬品中でモニターされます。ほとんどの医薬品では凝集体形成の程度は単純に最小化されていますが、ワクチンはその薬効が凝集体の免疫原性を必要とする点で特徴的です。従って、凝集粒子サイズの

より正確なモニタリングと制御が必要となります。

凝集性評価システム Aggregates Sizerを用いることで、ワクチン試料に攪拌ストレスを与え、リアルタイムで粒子径分布を測定し、凝集の評価を迅速に行うことが可能です。ここでは、ワクチン凝集体の粒子径と濃度の変化を測定し、ワクチン凝集体に対する温度と攪拌ストレスの影響を測定しました。

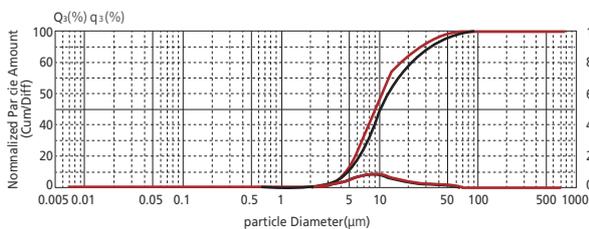
## 実験

ワクチンをバイアルを採取し、純水で100倍に希釈しました。回分セルに希釈試料を充填し、物理的攪拌と温度応力の適用とリアルタイム測定を可能にする回分反応器オプションを備えた Aggregates Sizerを用いて、粒子径と濃度を測定しました。

## 結果

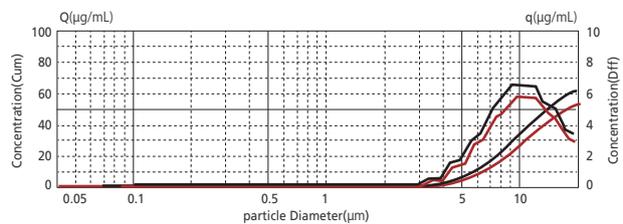
### 攪拌ストレスがワクチンの粒径分布に及ぼす影響

回分セル中で試料を1時間攪拌した後、測定した結果を図24に示しました。攪拌後に90%径が32.0 μmから24.4 μmに減少し、全体の粒度分布範囲が狭くなったことを示しています。また濃度を測定したところ、攪拌後にすべての直径範囲にわたって顕著な損失が認められました(図25)。これらの結果から、攪拌はワクチンの品質には影響しないものの、容器表面へのワクチンの吸着に影響する可能性があることが示されました。



	File Name	Median Diameter	Modal Diameter	Mean Value	Standard Deviation	10.000%D	50.000%D	90.000%D
1	攪拌0h...	9.674	8.521	10.595	0.329	4.568	9.674	32.003
2	攪拌1h...	9.462	8.521	10.113	0.271	4.814	9.462	24.409

図24 異なる攪拌時間におけるワクチン凝集体の粒径分布



	File Name	Cell Temp	0.040-0.100 μm	0.200-2.000 μm	0.100-10.000 μm	2.000-10.000 μm	10.000-20.000 μm
1	攪拌0h...	25.5	0.315	0.496	32.299	31.160	27.767
2	攪拌1h...	25.9	0.148	0.016	28.117	27.870	24.239

図25 混合時間の異なるワクチン凝集体の濃度変化

## 温度変化によるワクチンの粒子径分布への影響

温度によるストレスを評価しました。1つのサンプルをバッチ反応器中で35℃でインキュベートし、もう1つのサンプルを凍結状態から解凍し、25℃に戻し(凍結融解)、それぞれ測定しました。

温図26に示すように、温度が上昇した結果、SVPのモード直径が8.5から11.0 μmに増加しましたが、90%径は32.0から20.3 μmに減少しました。SVPの均一性は改善したものの、粒子径の全体的な増加はワクチンの有効性に好ましくないと推定されました。

また凍結融解試料は、単純な温度上昇よりもワクチンSVPのモードと90%径の両方に大きな影響を示しました。図27に示すように、凍結融解試料は10~20 μm粒子(27.1 μg/mL)よりも0.1~10 μm粒子(22.5 μg/mL)の含有量が少なく、有効SVPの割合が凍結融解プロセスを通してかなり減少したことを示しました。

これらの結果は、輸送中などにおいてワクチンの凍結融解を避けるべきであることを示唆しています。

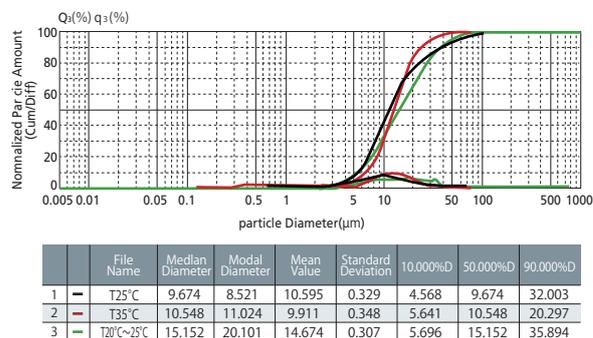


図26 各温度におけるワクチン凝集体の粒子径分布

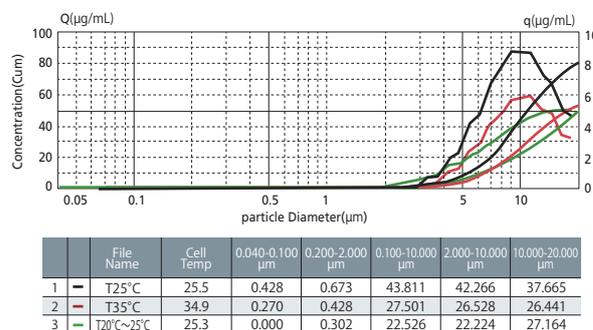


図27 各温度におけるワクチン凝集体の濃度の変化

## 機器精度の評価

装置の精度を評価するために、混合せずに同じ試料で3回の繰り返し測定を行いました。図28に示すように、再現性の高い結果が得られました。

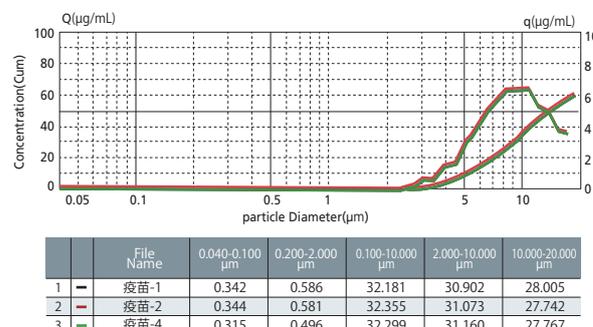


図28 ワクチン凝集体の濃度結果 (n=3)

## 結論

Aggregates Sizerは、ワクチンのサイズ分布とサイズ分解濃度の正確な測定を可能にしました。攪拌、温度上昇および凍結融解により生じる品質変化の評価を行いました。この結果から、凍結融解がワクチン製剤の品質に悪影響を及ぼす可能性があることが示されました。

バイオ医薬品凝集性評価システム  
Aggregates Sizer™

回分セル

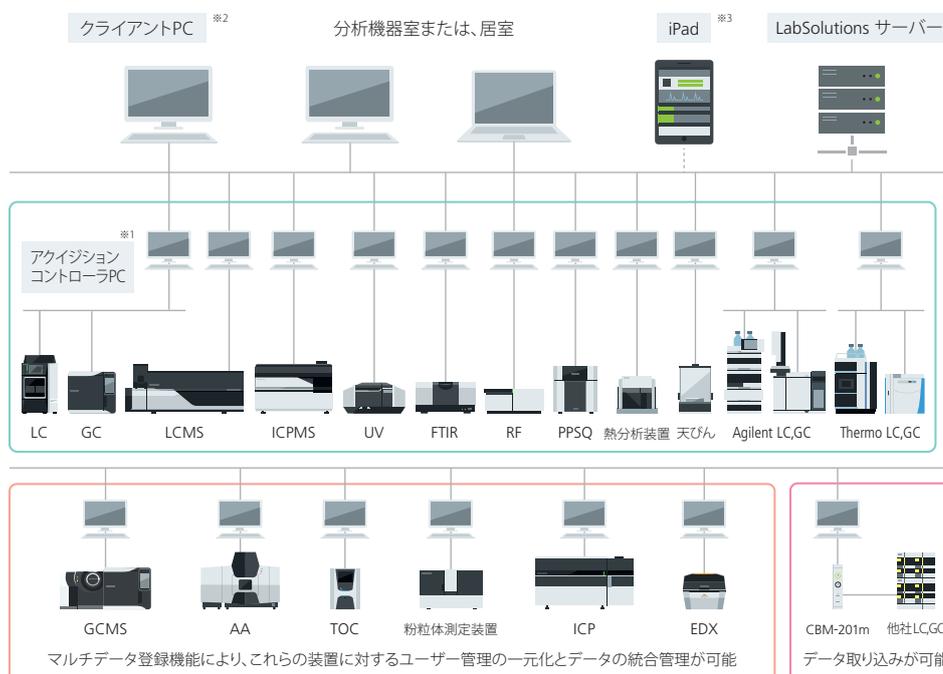
製品紹介を見る →

## データインテグリティ

データインテグリティとは、「データの完全性」を表し、データがすべて揃っていて欠損や不整合が無いことの保証を意味します。LabSolutions™ DB/CSは、分析機器や試験情報などを一括管理するトータルシステムで、データインテグリティに対応します。試験業務の効率化はもちろんのこと、「データ改ざん」の防止にも対応します。

HPLC、LC/MS、GCなど多彩な分析機器が、製薬をはじめ化学や食品メーカーでの研究開発部門や品質管理部門において、広く使われています。特に医薬品業界においては、データ信頼性ガイドライン、FDA 21 CFR Part 11、GMP、その他の規制やガイドラインに則り、機器や分析データに関してより正確で効率的な維持管理が必要です。LabSolutions DB/CSワークステーションソフトウェアは、これらの要件を満たす分析データシステムであり、データ管理の完全性、革新性、およびセキュリティを備えています。

LabSolutions DB/CSソフトウェアは、LC、LC/MS/MS、ICP-MS、Aggregates Sizer、GC、GC-MS/MSなど、ワクチン製品の効果的な成分品質評価や不純物のモニタリングのほか、分光測定や天びんなどの幅広い機器を制御することができます。また取得されたすべてのデータを統合管理します。



※1 アキュイジションコントローラPCは分析装置を制御するためのPCです。

※2 ターミナルサービスを使用する場合、クライアントPCにLabSolutionsソフトウェアのインストールは不要です。

※3 iPadを使用する場合は、Citrix社のXenAppのインストールが必要です。

図29 LabSolutions CS



データインテグリティ、  
CSV、ER/ES規制対応  
ソリューション



製品紹介を見る ➔

分析・試験機器の  
データインテグリティ  
ソリューション



カタログPDFを見る ➔

ワクチンの開発・品質管理に向けたソリューション

Solutions for Vaccine Testing

Find us on 



Linked 



 ResearchGate



本カタログは、島津企業管理(中国)有限公司制作の「島津疫苗检测新技术方案」より翻訳、抜粋、編集、加筆して作成したものです。  
<https://support.shimadzu.com.cn/an/solution/vaccine/index.html>

Nexera、LCMS-IT-TOF、AXIMA、AXIMA Performance、Aggregates SizerおよびLabSolutionsは、株式会社島津製作所の商標です。

iPadは、米国およびその他の国で登録されたApple Inc.の商標です。

PREVNARはWyeth LLCの登録商標です。

VAXIGRIPはSANOFIまたはその子会社の商標です。

VARIVIX、PNEUMOVAXおよびRotaTeqは、メルクまたはその関連会社の商標です。

TRIPACELおよびMENACTRAは、Connaught Technology Corporationの商標です。

本文書に記載されている会社名、製品名、サービスマークおよびロゴは、各社の商標および登録商標です。

なお、本文中では「TM」、「®」を明記していません。

本製品は、医薬品医療機器法に基づく医療機器として承認・認証を受けておりません。

治療診断目的およびその手続き上での使用はできません。

トラブル解消のため補修用部品・消耗品は純正部品をご採用ください。

外観および仕様は、改良のため予告なく変更することがありますのでご了承ください。

# 株式会社 島津製作所

分析計測事業部 604-8511 京都市中京区西ノ京桑原町1

東京支社 101-8448 東京都千代田区神田錦町1丁目3  
 (03)3219-(官公庁担当) 5631・(大学担当) 5616・(会社担当) 5622

関西支社 530-0012 大阪市北区芝田1丁目1-4 阪急ターミナルビル14階  
 (06)6373-(官公庁・大学担当) 6541・(会社担当) 6556

札幌支店 060-0807 札幌市北区北七条西2丁目8-1 札幌北ビル9階 (011)700-6605

東北支店 980-0021 仙台市青葉区中央2丁目9-27 プライムスクエア広瀬通12階 (022)221-6231

郡山営業所 963-8877 郡山市堂前町6-7 郡山フコク生命ビル2階 (024)939-3790

つくば支店 305-0031 つくば市吾妻3丁目17-1  
 (029)851-(官公庁・大学担当) 8511・(会社担当) 8515

北関東支店 330-0843 さいたま市大宮区吉敷町1-41 明治安田生命大宮吉敷町ビル8階  
 (048)646-(官公庁・大学担当) 0095・(会社担当) 0081

横浜支店 220-0004 横浜市西区北幸2丁目8-29 東武横浜第3ビル7階  
 (045)311-(官公庁・大学担当) 4106・(会社担当) 4615

静岡支店 422-8062 静岡市駿河区稲川1丁目1-1 伊伝静岡駅前ビル2階 (054)285-0124

名古屋支店 450-0001 名古屋市中村区那古野1丁目47-1 名古屋国際センタービル19階

(052)565-(官公庁・大学担当) 7521・(会社担当) 7531

京都支店 604-8445 京都市中京区西ノ京徳大寺町1

(075)823-(官公庁・大学担当) 1604・(会社担当) 1603

神戸支店 650-0033 神戸市中央区江戸町9-3 栄光ビル9階 (078)331-9665

岡山営業所 700-0826 岡山市北区磨屋町3-10 岡山ニューシティビル6階 (086)221-2511

四国支店 760-0017 高松市番町1丁目6-1 高松NKビル9階 (087)823-6623

広島支店 732-0057 広島市東区二葉の里3丁目5-7 GRANODE広島5階 (082)236-9652

九州支店 812-0039 福岡市博多区冷泉町4-20 島津博多ビル4階

(092)283-(官公庁・大学担当) 3332・(会社担当) 3334

島津コールセンター(操作・分析に関する電話相談窓口)  0120-131691

IP電話等: (075)813-1691

<https://www.an.shimadzu.co.jp/>