

ワクチンの種類とその構成物・開発状況

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
新薬審査第四部/ワクチン等審査部

山岸 義晃

Take Home Messages

- ワクチンは、大きく、生ワクチンと不活化ワクチンに分類できる。
- ワクチンの製造過程を理解する
- ワクチンの添加物（アジュバント、チメロサル、ゼラチンなど）とその役割について理解する。
- 構成物（抗原・添加物）の安全性は絶えず確認されていることを理解する。

本日の内容

- ワクチンの種類
 - 生ワクチンと不活化ワクチン
 - 不活化ワクチンの種類
- 最終製剤
- 製造過程
- ワクチンの構成物
 - ワクチンの構成物
 - 製造過程由来の物質
 - ✓ 抗生物質・ホルマリン・ウシ血清など
 - 添加物
 - ✓ アジュバント・安定剤・保存剤など
- 構成物と安全性
- Take Home Messages

日本で承認されているワクチン

生ワクチン

麻疹
風疹
水痘・帯状疱疹
おたふくかぜ/ムンプス
BCG
ロタウイルス
黄熱
ポリオ（経口）

不活化ワクチン・トキソイド

百日咳	ポリオ（不活化）
破傷風	日本脳炎
ジフテリア	ヒトパピローマウイルス
インフルエンザ桿菌b	ス
肺炎球菌 （多糖体・結合型）	狂犬病
A型肝炎	インフルエンザ
B型肝炎	髄膜炎菌（ACWY）
	帯状疱疹

ワクチンの種類

ワクチンの種類

• 生ワクチン

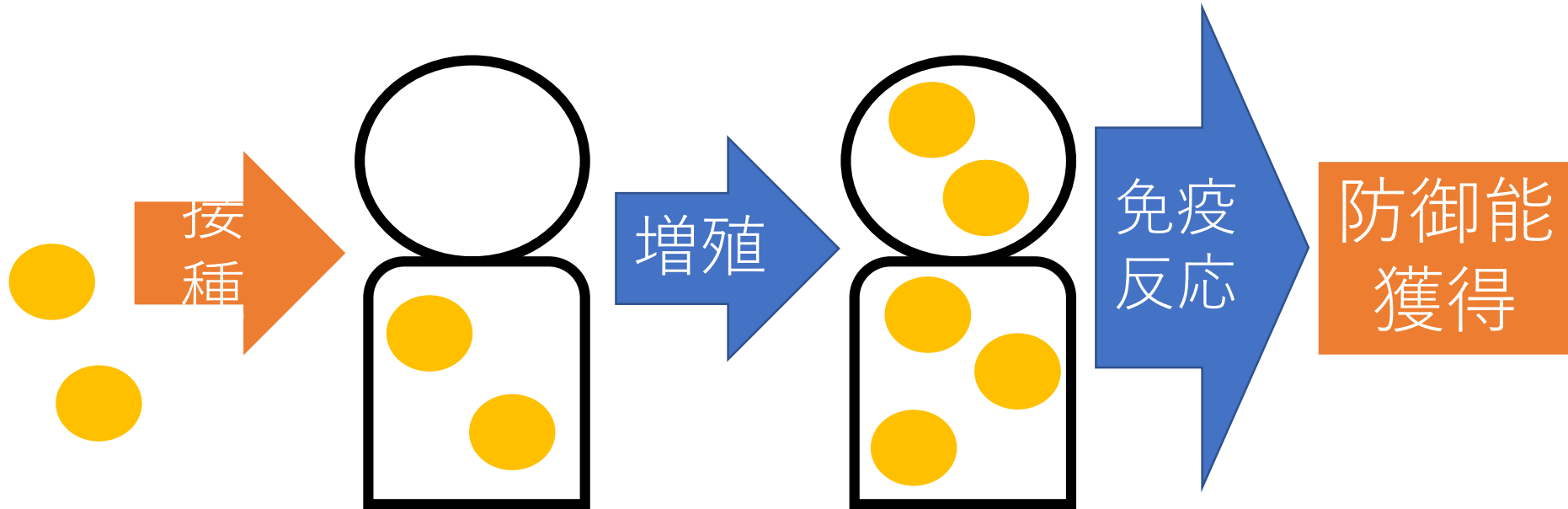
- 弱毒化されたウイルスや細菌など

• 不活化ワクチン

- [全粒子] 不活化ワクチン
- トキソイド
- サブユニットワクチン
- 多糖体ワクチン
- 結合型ワクチン
- ウイルス様粒子ワクチン

- 組換えワクチン

生ワクチン



病原性を低くした病原体を感染させる

生ワクチン

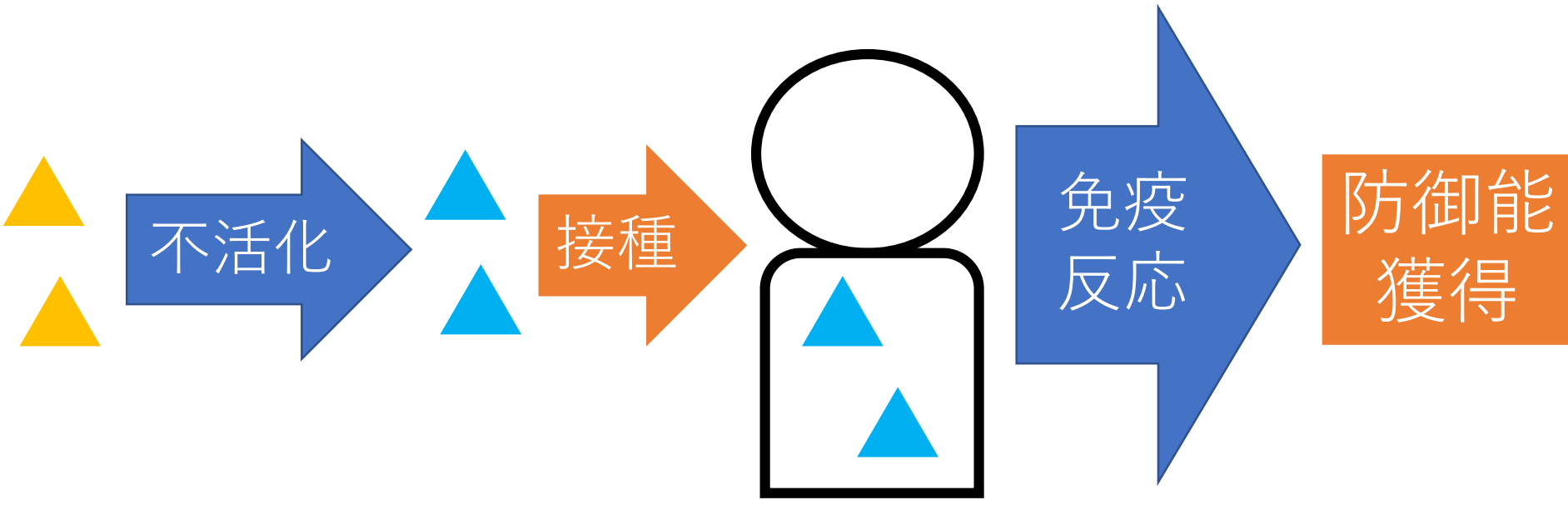
弱毒化生ワクチン

- 麻疹ワクチン(CAM等)
鶏卵胚細胞で継代して、弱毒化したウイルス。
- 黄熱ワクチン (17D株)
鶏卵で継代して弱毒化。

人の病原体と異なる類似のウイルス/細菌

- BCGワクチン
牛型結核菌 (*M. Bovis*)
を弱毒化したもの。
- 痘瘡ワクチン
(LC16m8)
ワクシニアウイルス
(天然痘ウイルスの近縁のウイルス)

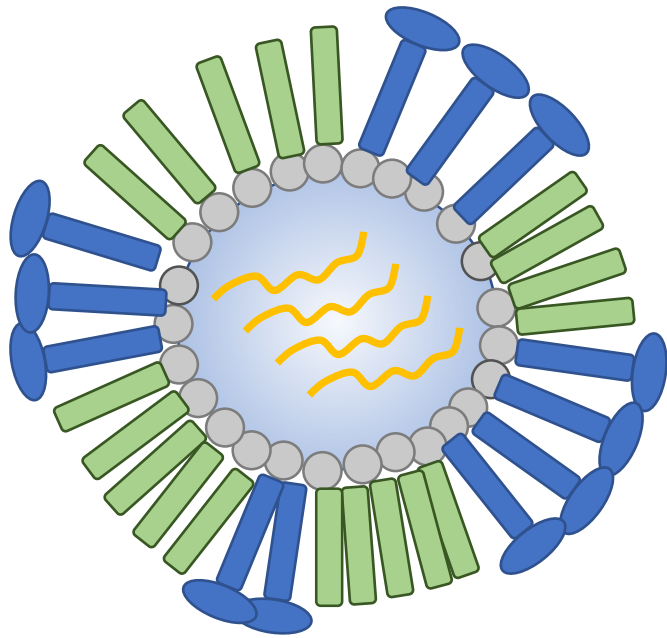
不活化ワクチン・トキソイド



病原性のない抗原に対する免疫反応

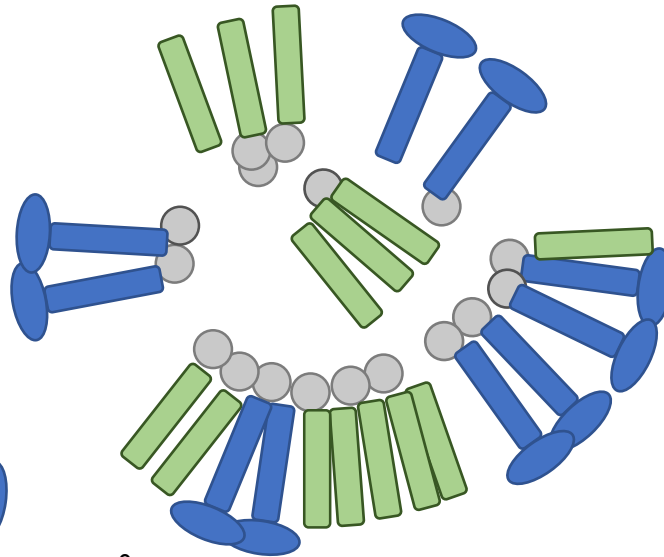
不活化ワクチン

- 全粒子/スプリット/サブユニット/
トキソイド-



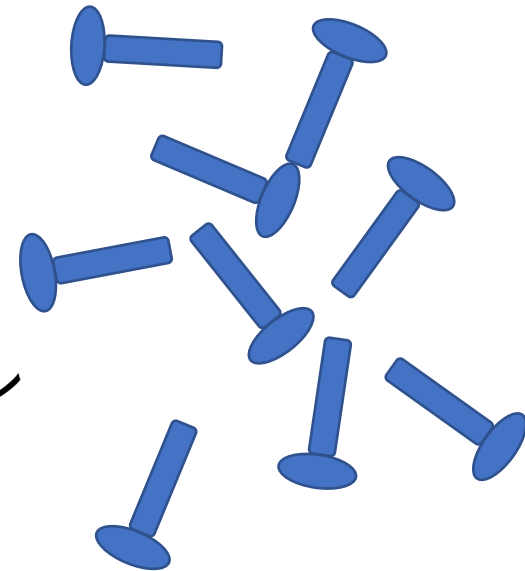
全粒子ワクチン

- 日本脳炎など



スプリットワクチン

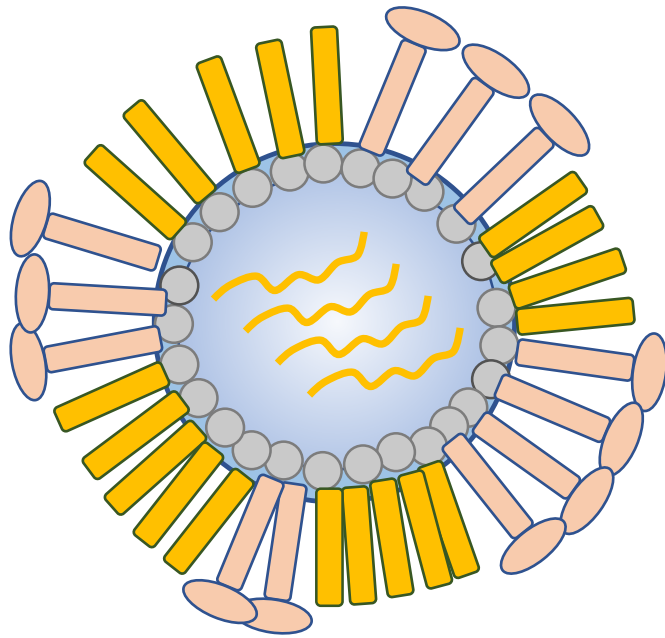
- インフルエンザ(HA)など



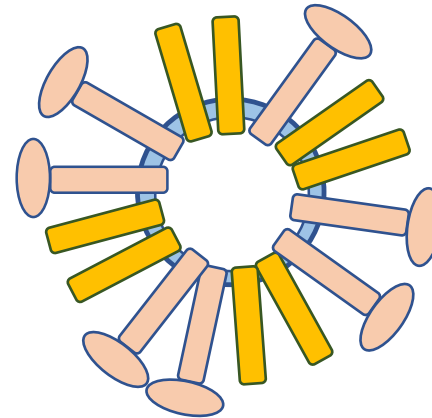
サブユニットワクチン

- B型肝炎など
- ## トキソイド
- 破傷風

不活化ワクチン - ウイルス様粒子 (VLP) -

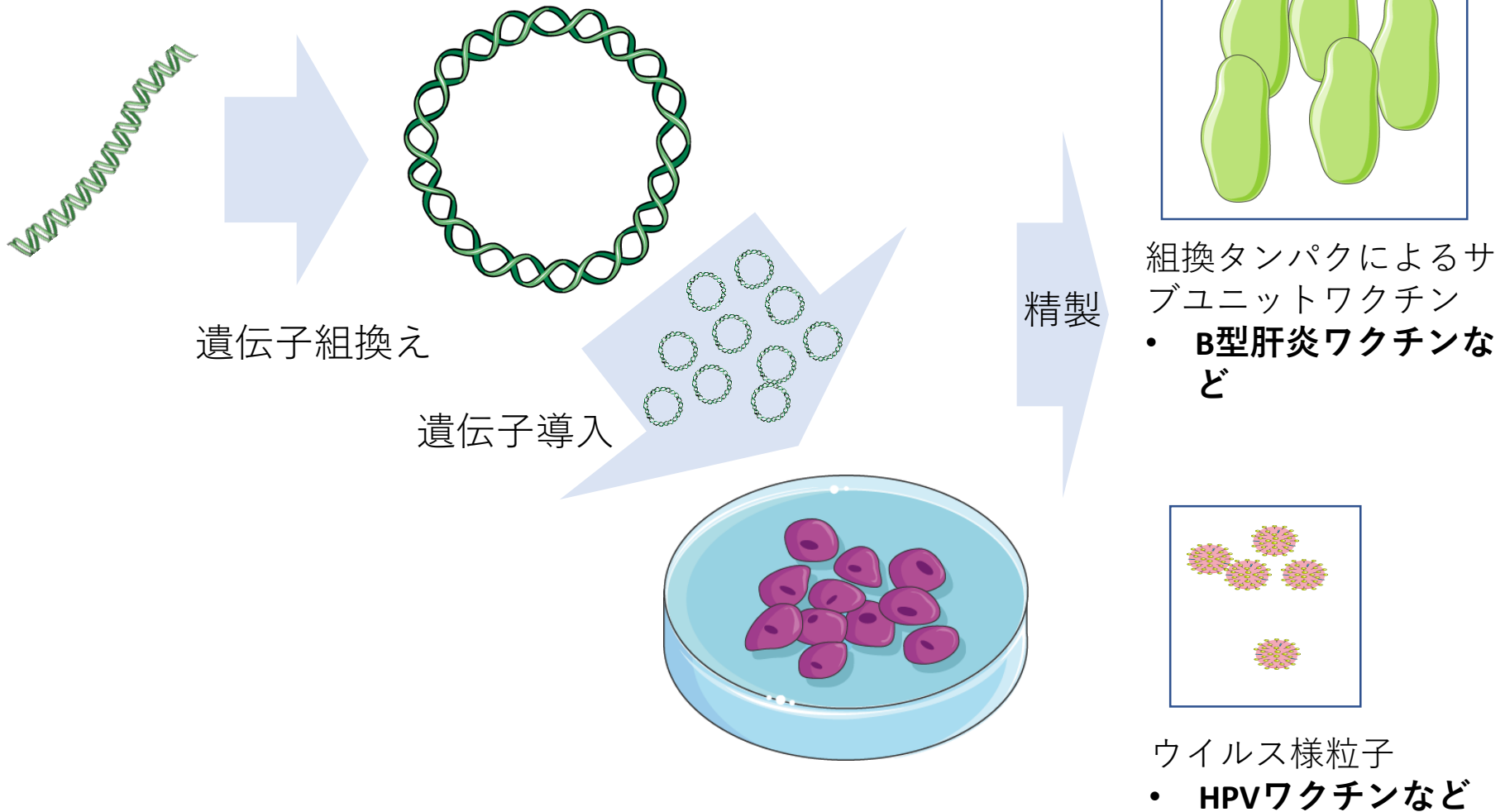


ウイルス粒子



ウイルス様粒子(VLP)
表面抗原だけを発現した粒子を作成しワ
クチンの抗原にする

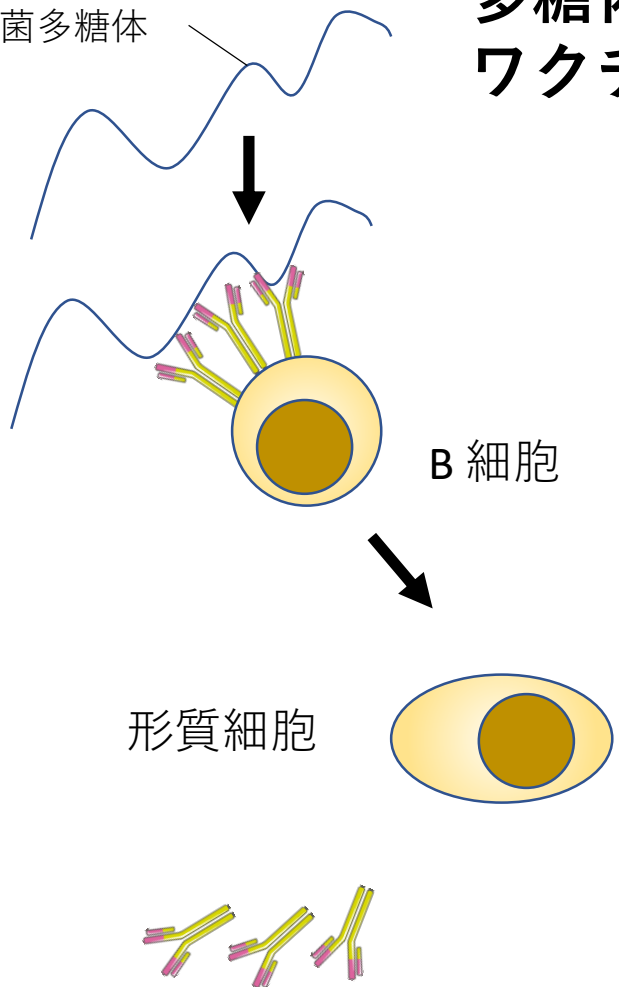
組換ええワクチン



多糖体ワクチンとタンパク結合型ワクチン

細菌多糖体

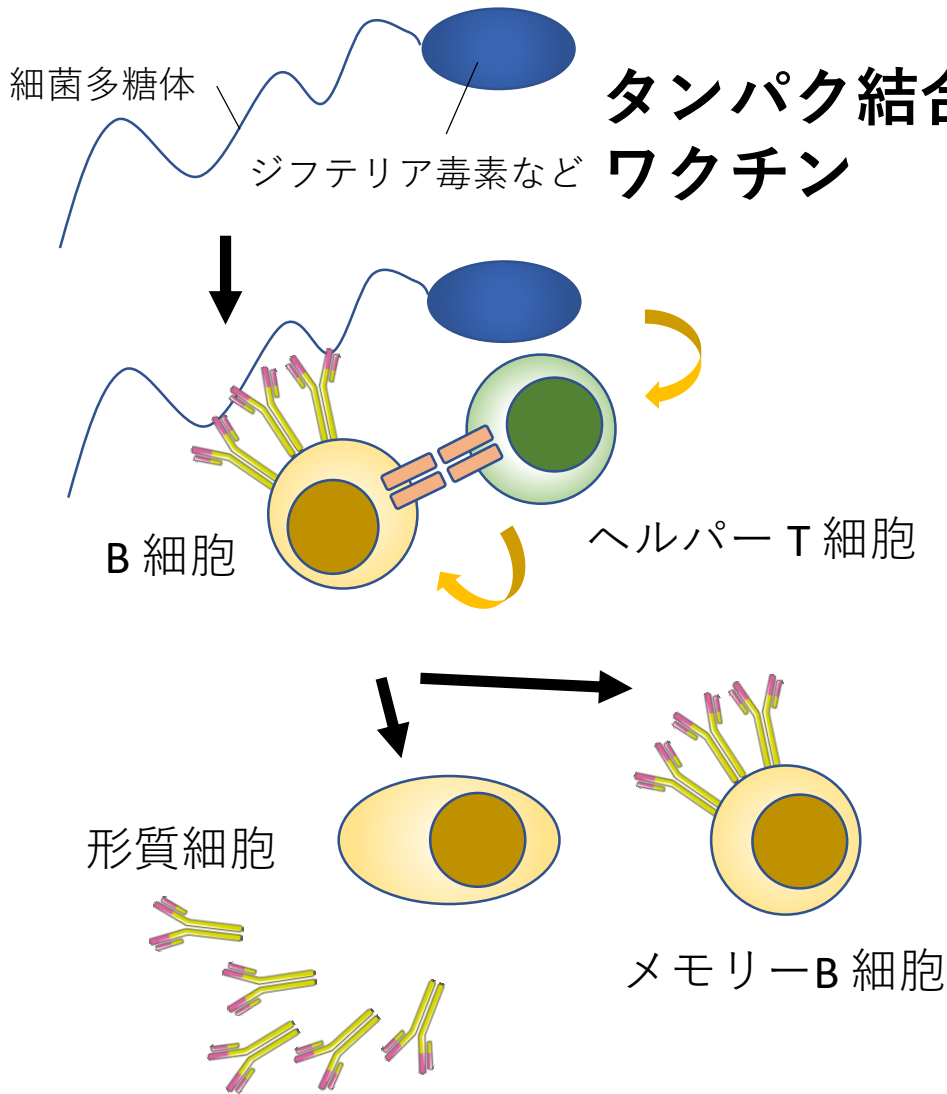
多糖体ワクチン



細菌多糖体

ジフテリア毒素など

タンパク結合型ワクチン



混合ワクチン

利点

1回の接種で複数の抗原を接種できる

検討事項

お互いの抗原が邪魔をしない
(免疫干渉)

副反応が増えない

承認されている混合ワクチン

麻疹・風疹

百日咳・ジフテリア・破傷風
±ポリオ
(DPT±IPV)

破傷風・ジフテリア (DT)

Ex) MMRとYF

Vaccine 2011; 29: 6327-6334

最終製剤

液状ワクチン・沈降型ワクチン・凍結乾燥ワクチン

液状

- 抗原を溶解した無色透明な液状
- 粒子の凝集を防ぐため、安定剤添加

Ex) インフルエンザ

沈降

- 抗原をアルミニウム塩などに吸着させた不溶性懸濁液
- 安定性がよい

Ex) B型肝炎、DPT

凍結乾燥

- 温度変化による抗原性低下を防ぐ
- 生ワクチンの力価の維持に優れる

Ex) 日本脳炎、MR

最終製剤 - 容器

- バイアル
 - ゴム栓（ラテックス）
- アンプル
- プレフィルドシリンジ
 - 手間の軽減
 - 誤接種、ラテックス混入、針刺しリスクの低減
- ポリ容器



ワクチンの構成物

構成物を見してみる

プレベナー13[®]

MRワクチン ミールビック[®]

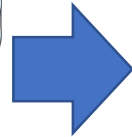
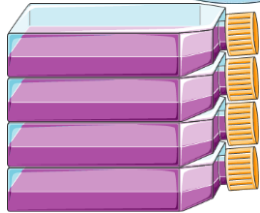
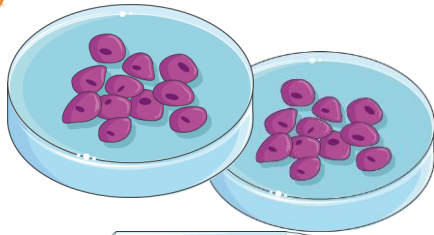
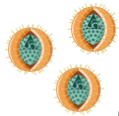
含 量	成分
<p>抗原</p> <p>等張化剤 緩衝剤 安定剤</p>	ポリサッカライド血清型1: 2.2 μg
	ポリサッカライド血清型3: 2.2 μg
	ポリサッカライド血清型4: 2.2 μg
	ポリサッカライド血清型5: 2.2 μg
	ポリサッカライド血清型6A: 2.2 μg
	ポリサッカライド血清型6B: 4.4 μg
	ポリサッカライド血清型7F: 2.2 μg
	ポリサッカライド血清型9V: 2.2 μg
	ポリサッカライド血清型14: 2.2 μg
	ポリサッカライド血清型18C: 2.2 μg
	ポリサッカライド血清型19A: 2.2 μg
	ポリサッカライド血清型19F: 2.2 μg
	ポリサッカライド血清型23F: 2.2 μg
CRM197: 約34 μg (たんぱく質量として)	
添 加 物	塩化ナトリウム 4.25 mg、ポリソルベート80 0.1 mg、コハク酸 0.295 mg、リン酸アルミニウム 0.125 mg (アルミニウム換算)、pH調節剤 (適量)

成分	分量
有効成分	弱毒生麻しんがく(田辺株) 5000PFU以上 弱毒生風しんがく(松浦株) 1000PFU以上
緩 衝 剤	リン酸水素ナトリウム水和物 0.7 mg リン酸二水素ナトリウム 緩衝剤
安 定 剤	乳糖水和物 安定剤 D-ソルビトール L-グルタミン酸ナトリウム 1.8 mg
抗 菌 剤	カナマイシン硫酸塩 抗生剤 36μg(力価)以下 エリスロマイシンラネピオン硫酸塩 11μg(力価)以下
着 色 剤	フェノールレッド 1.8μg以下
希 釈 剤	TCM-199 残量

アジュバント

ワクチンの製造プロセス - 生ワクチン

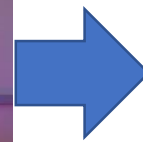
[原薬]



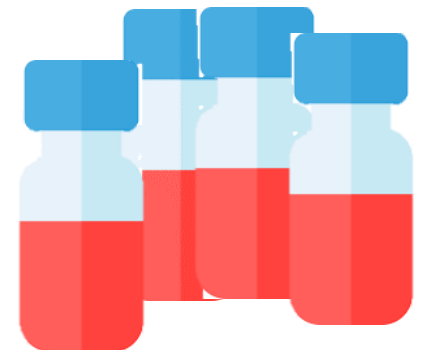
培養



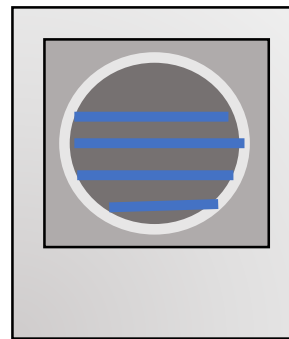
ウイルス/菌体採取



精製

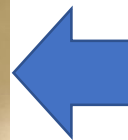


分注・安定剤等添加



凍結乾燥

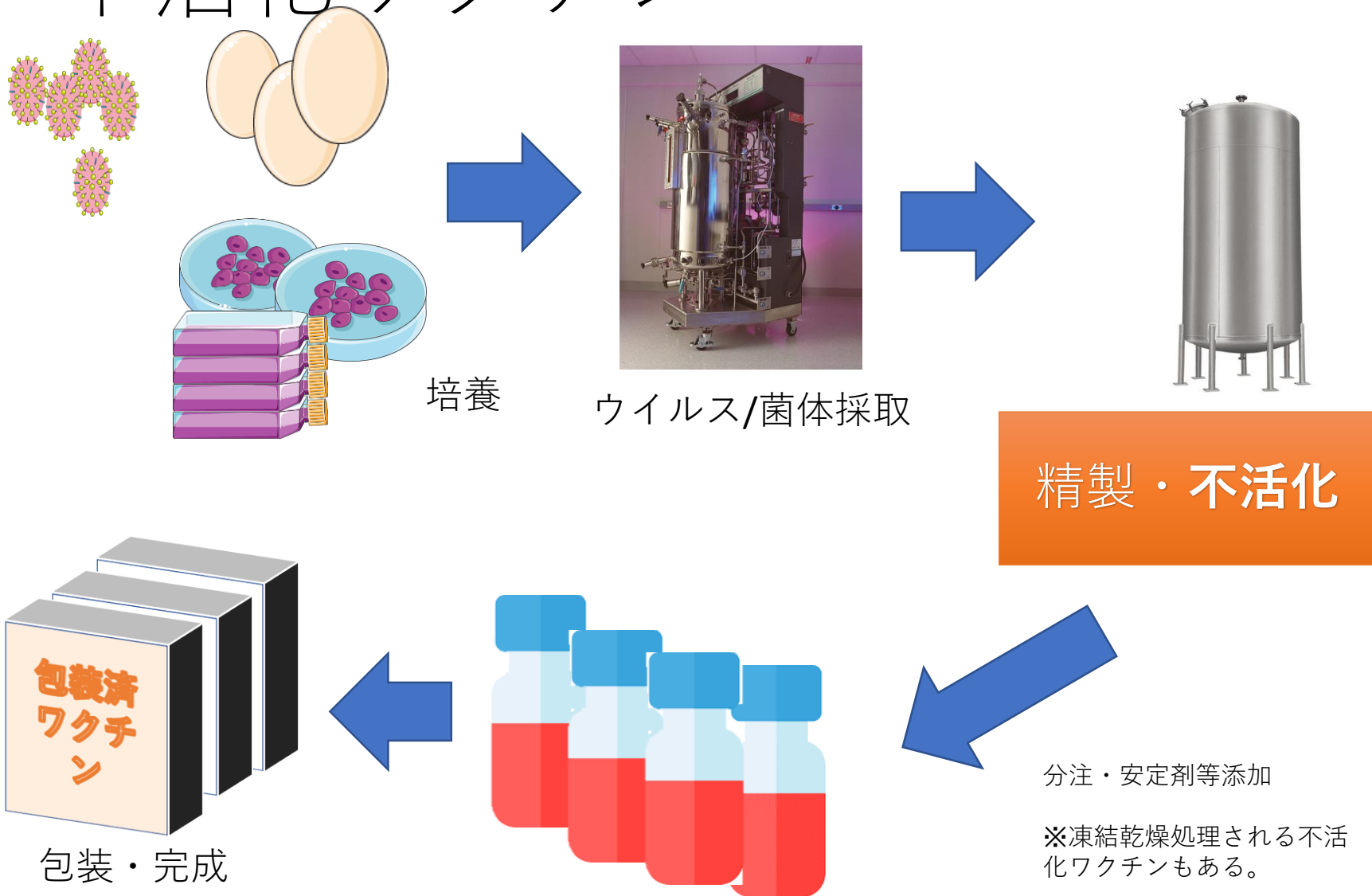
※凍結乾燥しない生ワクチンもある。



包装・完成



ワクチンの製造プロセス - 不活化ワクチン



ワクチンの構成物

- **抗原（主成分）**

- 生ワクチン（ウイルス、細菌）
- 不活化ワクチン（全粒子、スプリット、サブユニット、トキシソイド、VLP）

- **製造過程由来の物質**

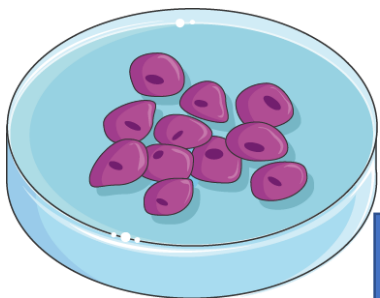
- ホルマリン
- 抗菌薬

- **添加物**

- 安定剤
- 保存剤（防腐剤）
- アジュバント

製造過程由来の物質

培養



培養細胞由来の物質

- 鶏卵卵膜：インフルエンザ
- ニワトリ胚細胞：狂犬病、麻疹、
- おたふくかぜ、黄熱
- ウズラ胚細胞：風疹
- ウサギ腎細胞：風疹
- Vero細胞：日本脳炎、ポリオ
- ヒト二倍体細胞：水痘
- 酵母：B型肝炎

菌体由来の物質

- 百日咳菌、ジフテリア菌、インフルエンザ菌

培養に使う添加物

- トリプシン：豚膵臓由来
- ウシ血清
- 抗生物質



精製・不活化



ホルマリンなど

製剤化



安定剤・保存剤

製造過程由来の物質は製剤化の前に精製される。

製造過程で使われる物質 － 抗生物質 －

**生ワクチンへの細菌の
混入を防ぐ**

- ✓ エリスロマイシン
- ✓ ストレプトマイシン
- ✓ カナマイシン

ウイルスワクチンで製
造過程（培養）に使わ
れる

- 製造過程で精製されるが、完全除去は難しい。ウイルスワクチンには抗生物質が微量含まれる。
- エリスロマイシンはアレルギーの原因になることがある。

製造過程で使われる物質 －ホルマリン－

不活化ワクチンなどの製造過程で使用：

✓病原体を殺菌

✓毒素を不活化

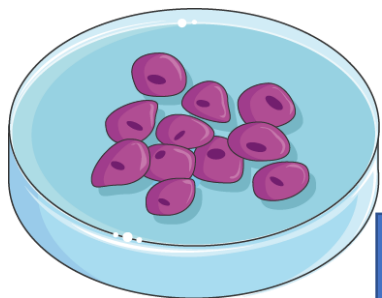
- まれにアレルギーの原因になる。
- 製造過程で不活性化/除去される。
- 生ワクチンには含まれていない。

製造過程に使われる物質 －ウシ血清など－

- ワクチンにより、原料となるウイルスや細菌の培養液に添加される。
- 日本の添付文書での記載：
 - 牛海綿状脳症リスクが「管理されたりスク」国のウシ血清をシード株の作成時に使用した場合など、添付文書に記載されている。
 - ✓ **一定の安全性を確保する目安に達していることを確認されている。**
 - ✓ **ワクチン接種で伝達性海綿状脳症がヒトに伝播したとする報告はない。**

最終製剤の添加物等

培養



培養細胞由来の物質

- 鶏卵卵膜：インフルエンザ
- ニワトリ胚細胞：狂犬病、麻疹、
- おたふくかぜ、黄熱
- ウズラ胚細胞：風疹
- ウサギ腎細胞：風疹
- Vero細胞：日本脳炎、ポリオ
- ヒト二倍体細胞：水痘
- 酵母：B型肝炎

菌体由来の物質

- 百日咳菌、ジフテリア菌、インフルエンザ菌

培養に使う添加物

- トリプシン：豚膵臓由来
- ウシ血清
- 抗生物質



精製・不活化



ホルマリンなど

製剤化



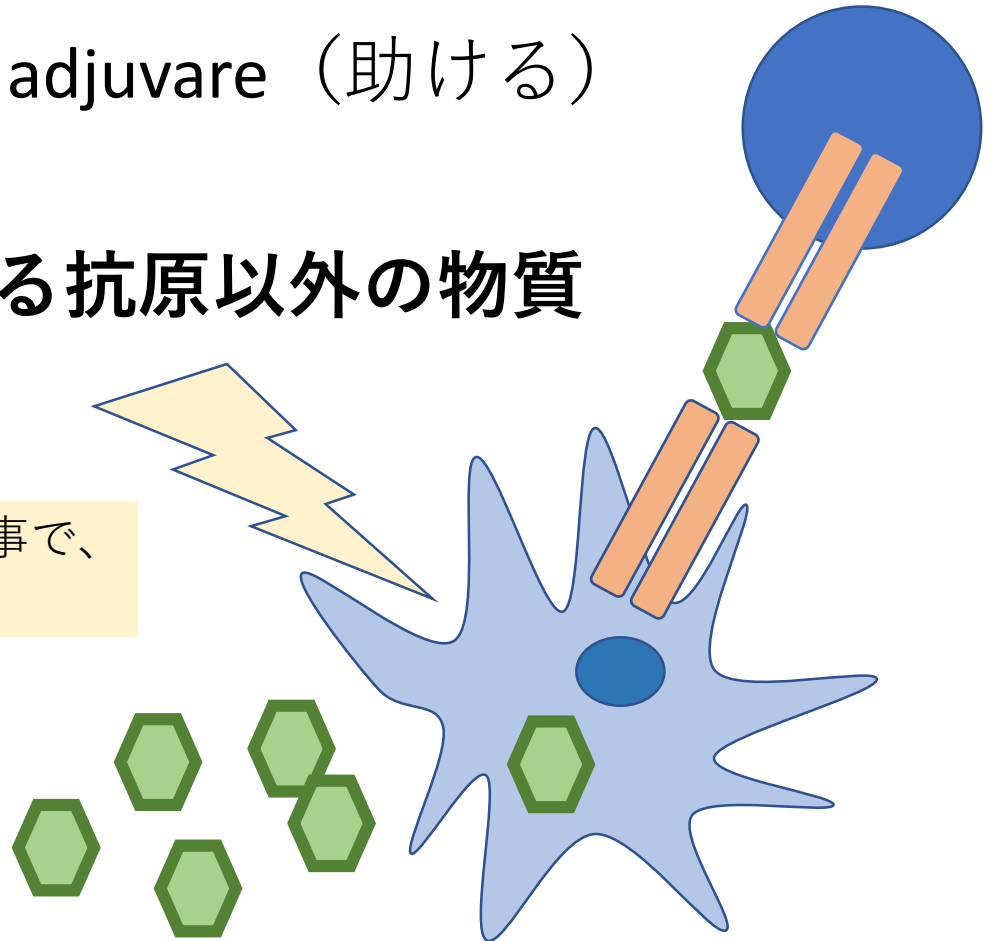
安定剤・保存剤

最終製剤の安定性の向上などのために必要な添加物。

最終製剤の添加物等 - アジュバント -

- 語源：ラテン語の *adjuvare*（助ける）
- **免疫の獲得を助ける抗原以外の物質**

Toll like receptor等を刺激する事で、
免疫を活性化する



最終製剤の添加物等

- アジュバント -

アルミニウム塩

- 最も広く使われているアジュバント
 - B型肝炎ワクチン、
 - DPT/DT/TT/D
 - 肺炎球菌（結合型）
 - ヒトパピローマウイルス（ガーダシル®）

その他のアジュバント

- 細菌由来物質など（AS04®など）
 - ヒトパピローマウイルス（サーバリックス®）
 - 組換え帯状疱疹ワクチン
- 乳化剤アジュバント（AS03®, MF59®など）

最終製剤の添加物等 - アジュバントの効果 -

- 組換え帯状疱疹ワクチンを例に -

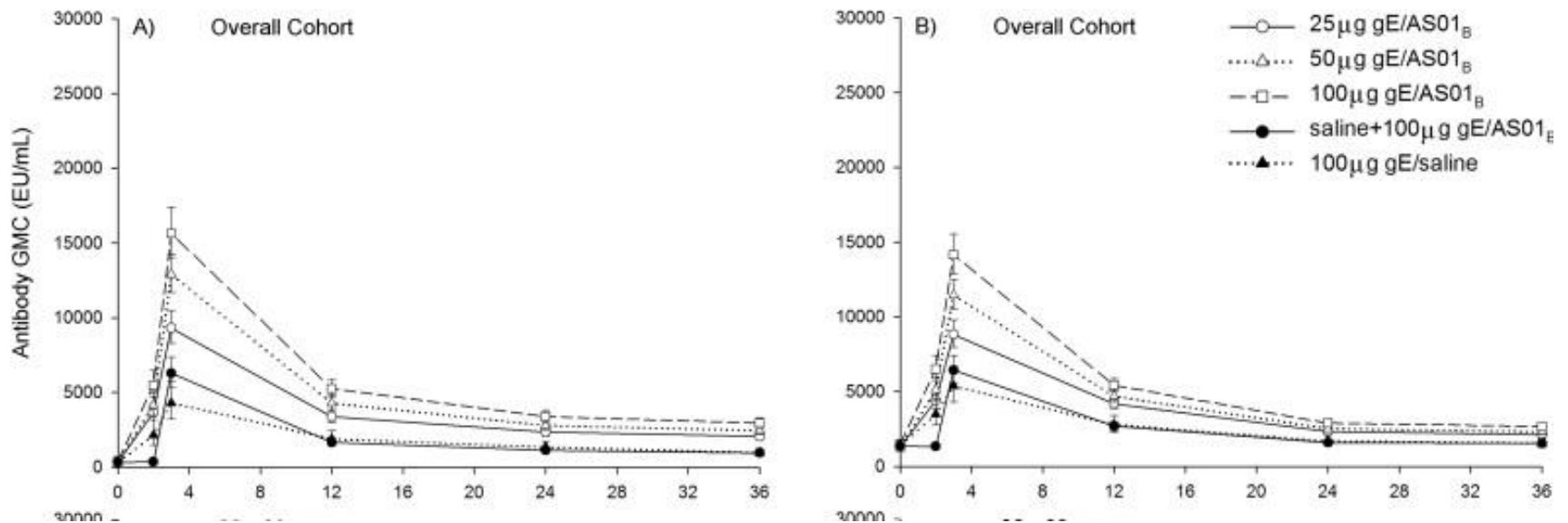


Fig. 4 (Excerpt). Anti-gE and anti-VZV antibody concentrations. Serum samples were collected at the indicated time points and anti-glycoprotein E (A) and anti-varicella zoster virus (B) antibody concentrations were determined by enzyme-linked immunosorbent assay. Data are geometric mean concentrations (GMCs) and error bars indicate 95% confidence intervals. Further details are provided in Webappendix Table 2.

最終製剤の添加物等 - 安定剤 -

有効成分に含まれる ワクチンの劣化を防ぐ

- ゼラチン
 - ✓ ゼラチン：動物などの皮から抽出したコラーゲン
 - ✓ 安定剤として広く医薬品に使用
- タンパク質（アルブミンなど）
- 糖、アミノ酸、リン酸など（緩衝液として使われる）
-

ゼラチンによるアナフィラキシー

- ✓ 1990年後半、麻疹ワクチン接種後の即時型反応の増加
- ✓ ゼラチン含有ワクチン（DPT、麻疹）によるアレルギーが推測された

1996-98年

- ゼラチンの除去→により症例減少

現在、日本で承認されるワクチンの内、ゼラチンが含まれていないのは黄熱のみ

最終製剤の添加物等 －保存剤－

マルチドーズバイアルの不活化ワクチンなどに防腐剤として添加される。

- チメロサル
 - 有機水銀（エチル水銀チオサリチル酸ナトリウム）
 - 水俣病の原因になったメチル水銀と比べ体内に蓄積しにくい
 - 優れた殺菌作用を有し、保存剤として使用
- フェノキシエタノール

etc.

構成物と安全性

チメロサル

-生物学的・疫学的根拠から、発達障害との関連が否定されている-

- ✓ 1960年代からメチル水銀の問題がクローズアップされ、米国では1999年頃からエチル水銀化合物の再評価が行われる。
- ✓ 1980年代以降に発達障害の診断が増加。診断される年齢（3歳以前）以前のワクチン接種との関連を疑う研究者（バーナード・リムランド）の存在
- 2001: 米国医学協議会(IOM)報告
 - ✓ チメロサルと自閉症などを関連性を肯定/否定する十分なエビデンスはない。
 - ✓ DTPワクチン、Hibワクチン、B型肝炎ワクチン等からチメロサルを排除することを勧告
 - ✓ 上記勧告をもとに欧州、WHO（日本も）でチメロサル使用抑制
- 2004：米国医学協議会（IOM）報告
 - ✓ 自閉症とチメロサル含有ワクチンとの関連を否定。生物学的根拠・疫学的根拠がないと判断。

ワクチンでは約5 μ g/dose

（参考：日本人の平均的な総水銀摂取量 7-10 μ g/day）

Timeline: Thimerosal in Vaccines (1999-2010)

<https://www.cdc.gov/vaccinesafety/concerns/thimerosal/timeline.html>

急性散在性脳脊髄炎（ADEM）

- 2004年：マウス脳由来日本脳炎ワクチンを接種した中学生において急性散在性脳脊髄炎（ADEM）を発生。
- 2005年5月：厚生労働省は日本脳炎ワクチン接種の積極的な勧奨を差し控え。
- 2009年2月：細胞培養不活化日本脳炎ワクチンが承認。
- 2010年4月：積極的勧奨再開

積極的勧奨の前後でADEMの発生率に差は認められていない（2012年12月13日、第8回厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会日本脳炎に関する小委員会）

インフルエンザワクチンに含まれる卵タンパク抗原

- アナフィラキシーを生じる理論上の最小量を下回る -

鶏卵成分とインフルエンザワクチン

- 卵蛋白抗原（オボアルブミン）含有量
 - ✓ 日本 1-10ng/dose
 - ✓ 米国（8社） 1-184ng/dose
 - ✓ 欧州（6社） 14-550ng/dose
- アナフィラキシーを生じる理論上の最小量
 - ✓ 600ng/dose

日本臨牀 2009; 68(9): 1690-1694
BMJ 2009; 339: b3680
Vaccine 2006; 24(6): 6632-6635
Pharmeur Sci Notes 2006; 1: 27-29

Take Home Messages

- ワクチンは、大きく、生ワクチンと不活化ワクチンに分類できる。
- ワクチンの製造過程を理解する
- ワクチンの添加物（アジュバント、チメロサル、ゼラチンなど）とその役割について理解する。
- 構成物（抗原・添加物）の安全性は絶えず確認されていることを理解する。