

ワクチンの種類と その構成物・開発状況

国際医療研究センター

国際感染症センター

山元 佳

Total 27 pages

講義の目的

安全かつ効果的なワクチンの実践
に求められるワクチンの特性や構成
物についての知識を与えること

講義の内容

ワクチンの種類

- 弱毒生と不活化ワクチン
- 混合ワクチン
- 多糖体と結合型ワクチン
- SplitとWhole bodyワクチン
- 液状、沈降型、凍結乾燥ワクチン

ワクチンの構成物

- 構成物の種類と役割
- 培養過程での混入
- アジュバントと効果
- 容器の違い

3

ワクチンの種類

4

ワクチンの種類

生ワクチン

不活化ワクチン

トキソイド

細菌・ウイルス

毒素

5

生ワクチン

接種

増殖

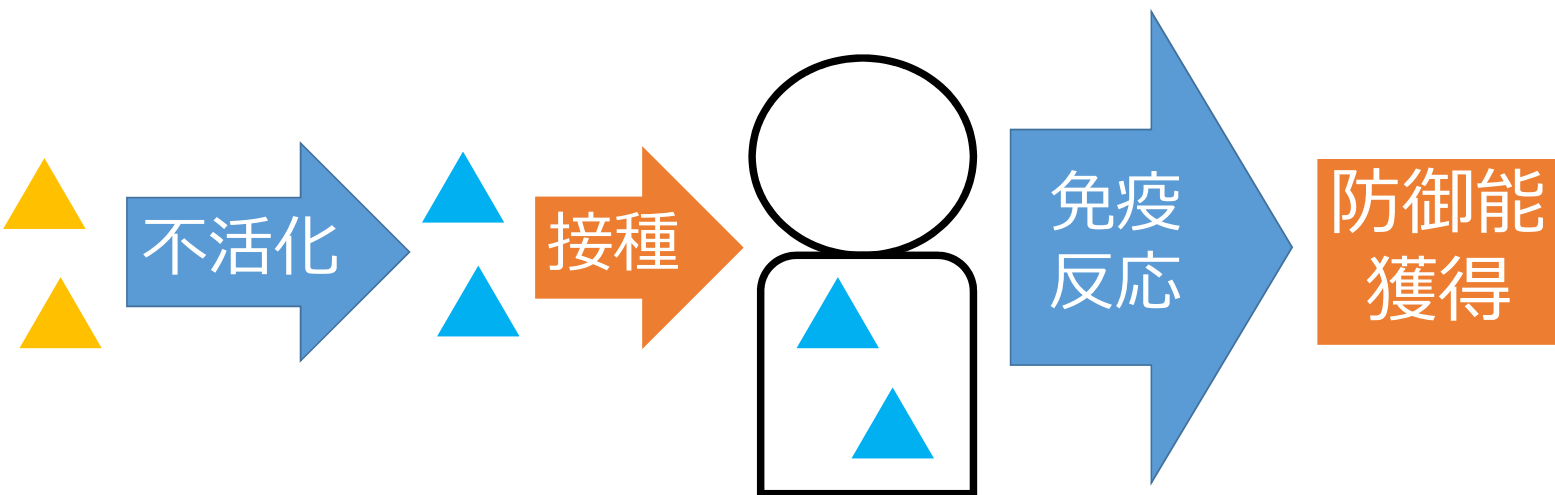
免疫
反応

防御能
獲得

病原性を低くした病原体を感染させる

6

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

7

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

8

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

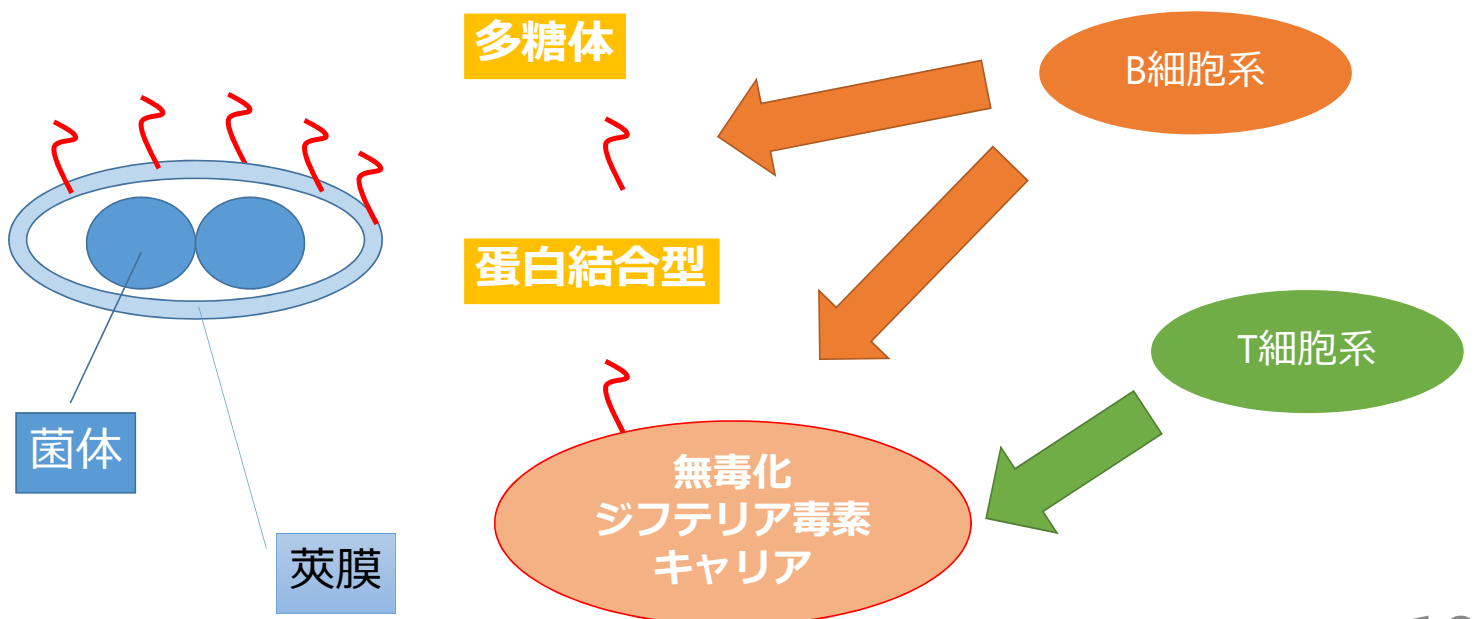
お互いの抗原が邪魔をしない
(免疫干渉)

副反応が増えない

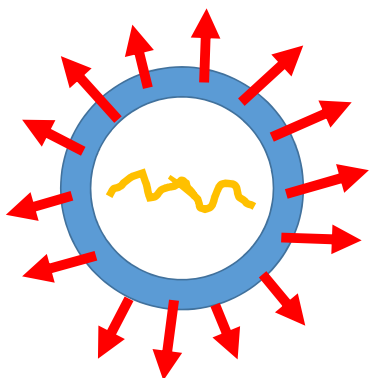
承認されている混合ワクチン

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)

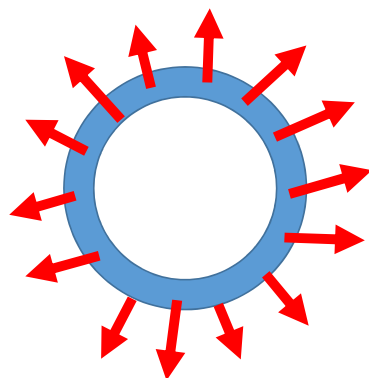
多糖体ワクチンと結合型ワクチン 肺炎球菌



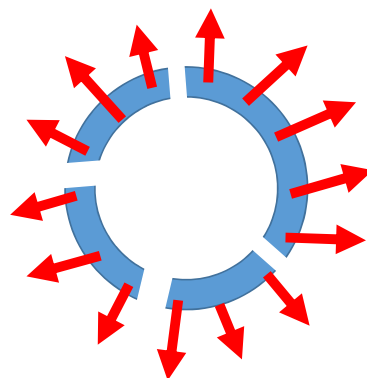
Split vaccine、Subunit vaccine Whole body vaccine



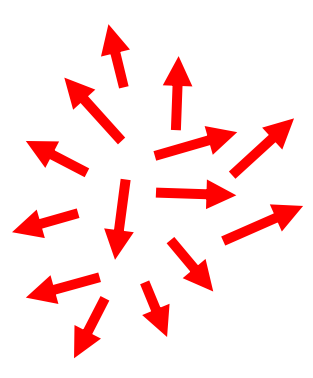
Virus
Live-attenuated



Whole virion



Split



Subunit

11

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

12

ワクチンの構成物

13

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®

含有量	成分	
<p>抗原</p> <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)</p> <p>等張化剤 緩衝剤 安定剤</p>	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)	
	添加物	

成分	分量
有効成分	弱毒生麻しんじゅ(田辺株) 5000PFU以上 弱毒生風しんじゅ(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 D-ソルビトール L-グルタミン酸ナトリウム 1.8 mg 安定剤
抗菌剤	カナマイシン(流産株) 36µg(力価)以下 エリスロマイシン(ラクトビオン酸塩) 11µg(力価)以下 抗菌剤
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

14

構成物の種類と役割

- 安定剤—蛋白質（抗原）の凝集や損傷を防ぐ；
蛋白・アミノ酸、糖、ゼラチン
- 保存剤—ワクチン自体の保存性を高める
（特に不活化行程を経ない生ワクチン）；
抗菌剤、チメロサル、フェノキシエタノール、ホルマリン
- 緩衝剤—pHの変化による抗原の変性を防ぐ
- アジュバント—後述。本来は吸着安定剤の役割

15

チメロサルとは何か？

- 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
- Bernardの仮説
「自閉症の増加は、ワクチン接種の増加ひいてはチメロサルの使用量増加によるものではないか？」
→2001年の米国医学協議会：使用抑制勧告
- 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年米国医学協議会
→自閉症とチメロサル含有ワクチンとの関連を否定
- ワクチンで約5 μ g（参考：日本人の平均的な総水銀摂取量 7-10 μ g/day）

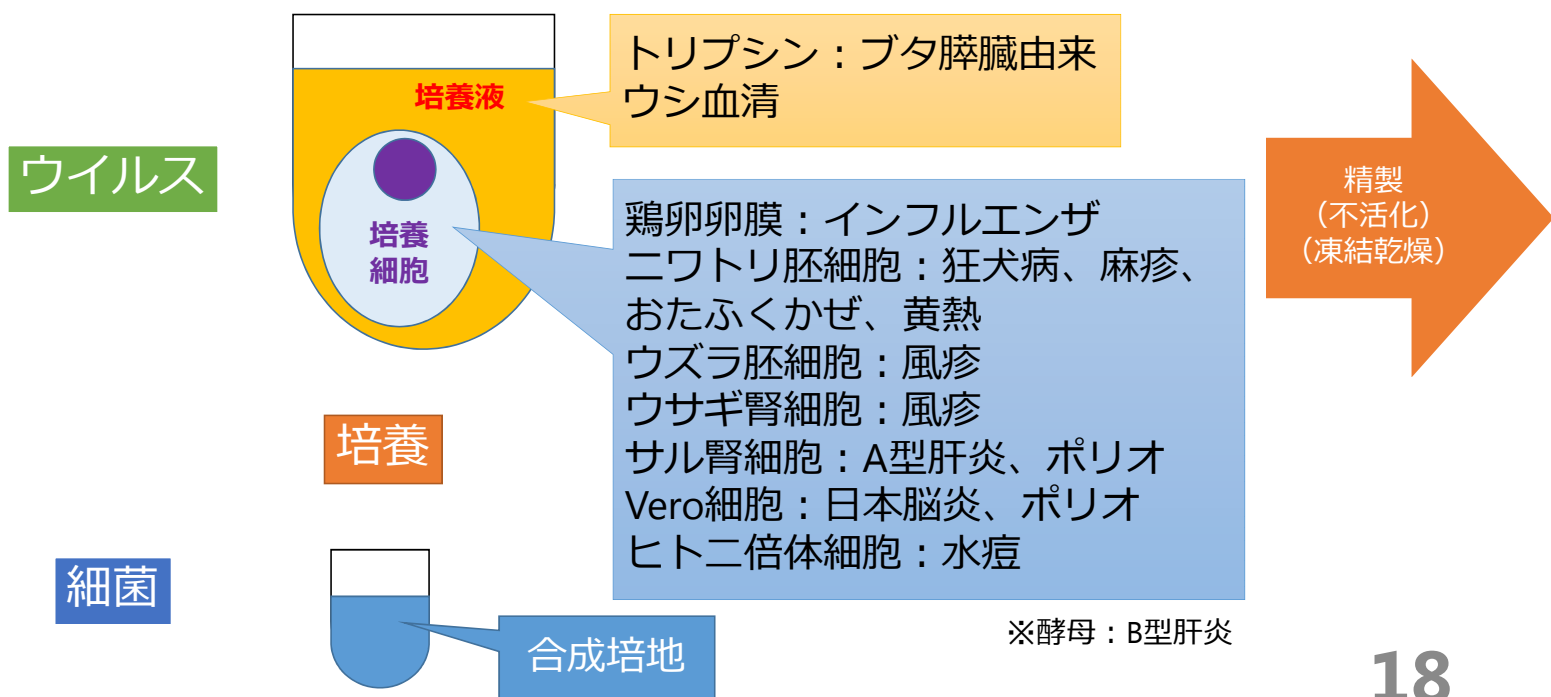
16

ゼラチンによるアナフィラキシー

- 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
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
→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るのは黄熱のみ
- 一部、未承認ワクチンに含まれる

17

製造過程における構成物



18

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

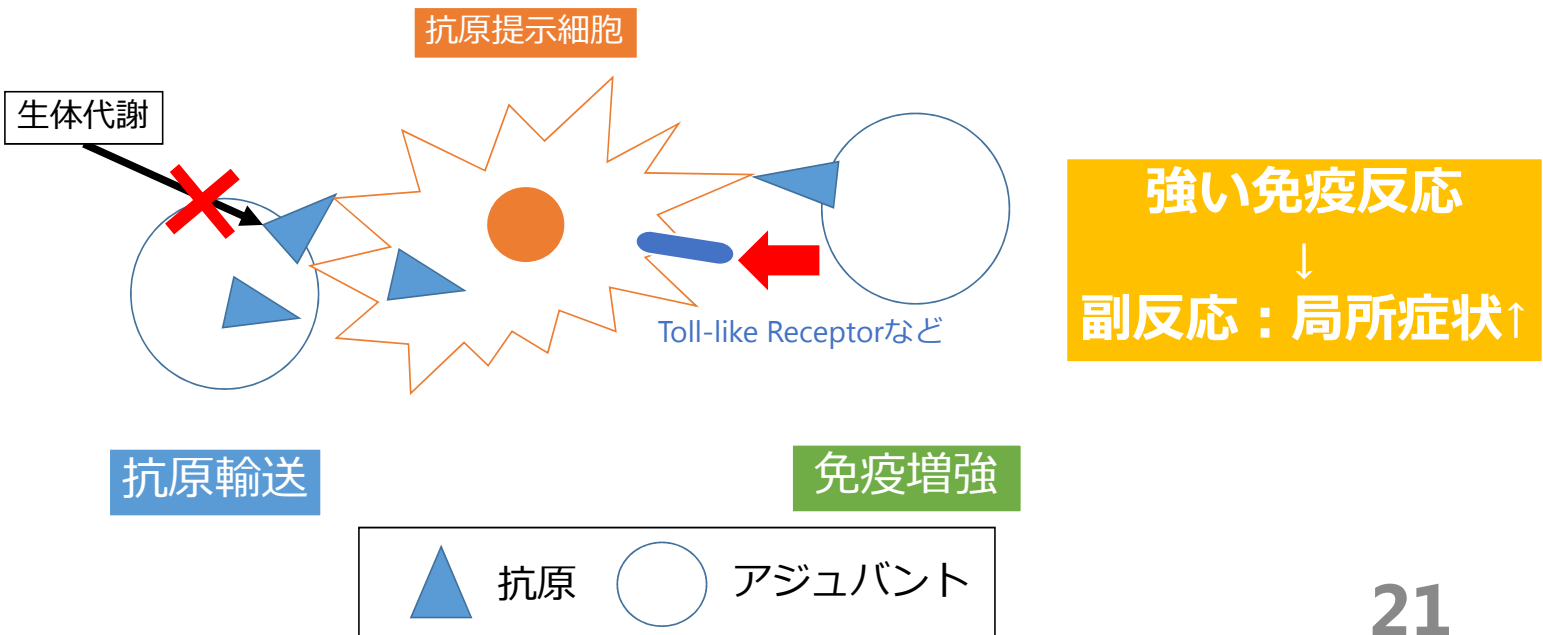
19

アジュバントとは？

- 語源：ラテン語の adjuvare（助ける）
- アジュバント療法
癌患者に対して追加的に行われる補助治療
- ヒトアジュバント病
美容整形などで埋め込んだシリコンなどによる膠原病様症候群
- ワクチンにおけるアジュバント
免疫の獲得を助ける抗原以外の物質

20

ワクチンアジュバントとは？



21

日本のワクチンのアジュバント

- **アルミニウム塩**
B型肝炎ワクチン、肺炎球菌（結合型）、D、DT、TT、DPT、ヒトパピローマウイルス（ガーダシル®）
- **微生物由来物質（MPL）+水酸化アルミニウム（AS04®）**
ヒトパピローマウイルス（サーバリックス®）
- **乳化剤アジュバント（AS03®、MF59®）**
H1N1pdm2009インフルエンザワクチン

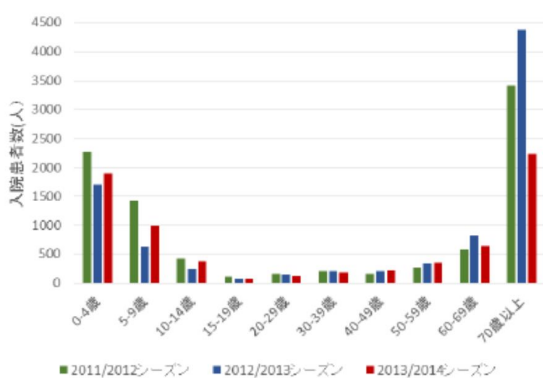
22

なぜアジュバントが必要か —インフルエンザを例に

小児と高齢者は
入院率が高い



小児と高齢者は
ワクチンのつきが悪い



ワクチンによる抗体陽転率
(H3N2)

18-59歳と比べたOR

18歳未満 : 0.3 (0.3-0.4)

60歳以上 : 0.5 (0.4-0.7)

Influenza Other Respir Viruses 2012;6:52-62.

23

期待されるアジュバント含有ワクチン

・インフルエンザワクチン

MF59[®]含有ワクチンの高齢者における防御抗体獲得の優位性

Hum Vaccin Immunother 2012; 8: 216-27

・高病原性鳥インフルエンザワクチン

H5N1、H7N9双方でMF59[®]含有ワクチンの優位性が示された

JAMA 2014; 312: 1420-1428

JAMA 2014; 312: 1409-1419

・B型肝炎ワクチン

AS04[®]アジュバント含有サブユニットワクチン (Fendrix[®])

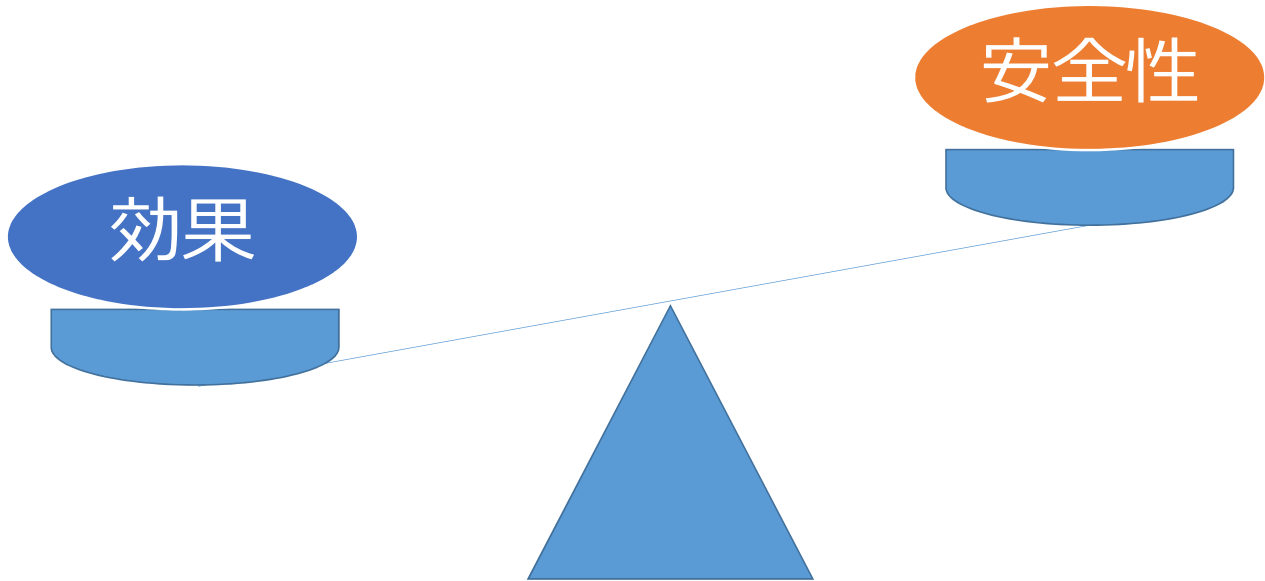
Non-responder (ワクチンで抗体が挙がらない者) への効果

Vaccine 2002; 2: 3644-3649

局所反応はややアジュバント含有ワクチンで多い

24

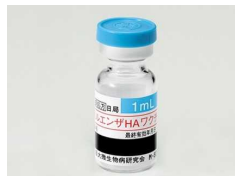
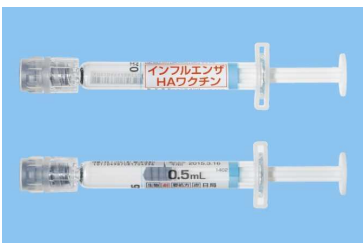
どちらも重要



25

容器の違い

- 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、誤接種、ラテックス混入、針刺しのリスク↓
- ポリ容器（内服）



26

まとめ

- ワクチンは生ワクチンと不活化ワクチンおよびトキソイドに分類できる
- 不活化ワクチンには抗原の選択により大別される
- 構成物はワクチンの種類によって大まかな違いが生じる
- チメロサルやゼラチンなどの添加物について理解する
- アジュバントは免疫獲得を高める手段として期待される