

ワクチンの種類と その構成物・開発状況

2022年12月2日(金) 予防接種基礎講座 第8回講習会

独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA)

ワクチン等審査部 松本 潤

本日の内容

- ワクチンの種類について
- ワクチンの構成物について
- ワクチンの開発状況について

ワクチンの種類について

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
ポリオ

不活化ワクチン

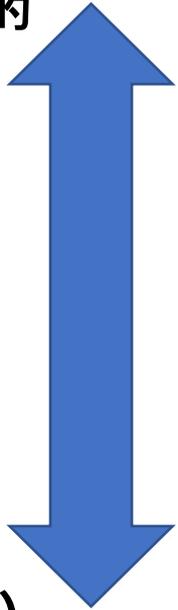
百日咳
破傷風
ジフテリア
インフルエンザ桿菌b
肺炎球菌
(多糖体・結合型)
ポリオ(不活化)
日本脳炎
ヒトパピローマウイルス
狂犬病
インフルエンザ
髄膜炎菌(ACWY)
帯状疱疹

新規に導入されたワクチン

ウイルスベクターワクチン
核酸ワクチン(mRNAワクチン)

ワクチンの種類

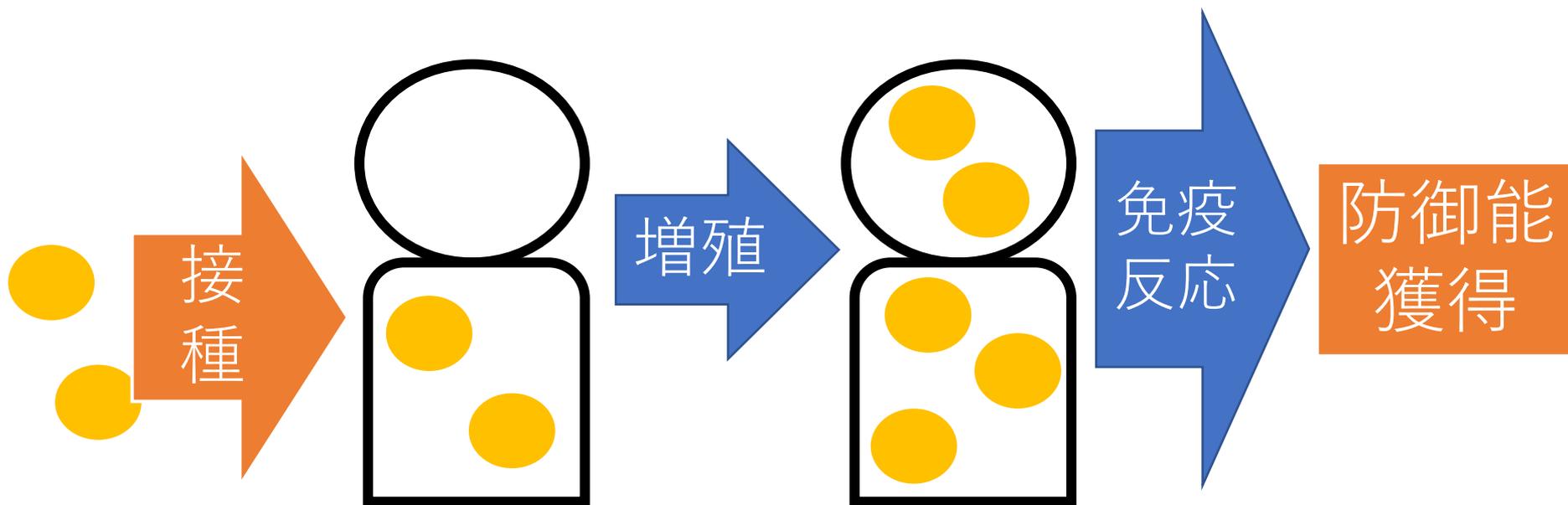
古典的



新しい

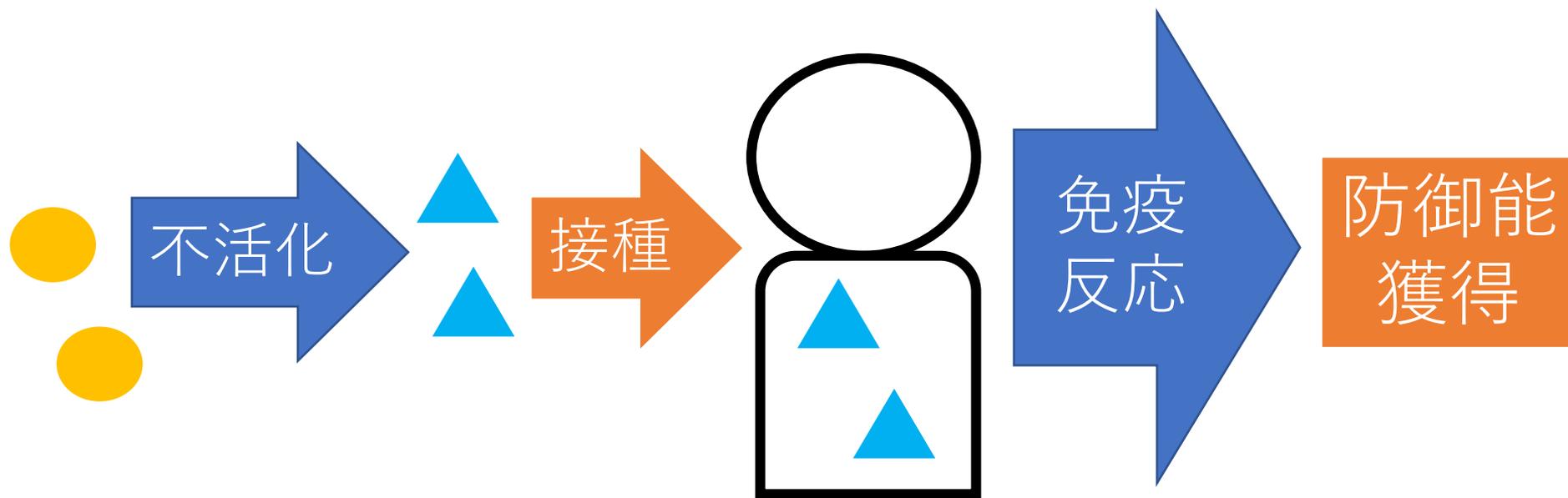
ワクチンの種類	具体的なワクチン
生ワクチン	麻疹ワクチン、水痘ワクチン 等
不活化全粒子ワクチン	狂犬病ワクチン、日本脳炎ワクチン 等
不活化スプリットワクチン	インフルエンザHAワクチン 等
組換えタンパク質ワクチン	B型肝炎ワクチン、带状疱疹ワクチン、 新型コロナウイルスワクチン 等
核酸ワクチン(mRNAワクチン)	新型コロナウイルスワクチン
ウイルスベクターワクチン	新型コロナウイルスワクチン

生ワクチンの概念



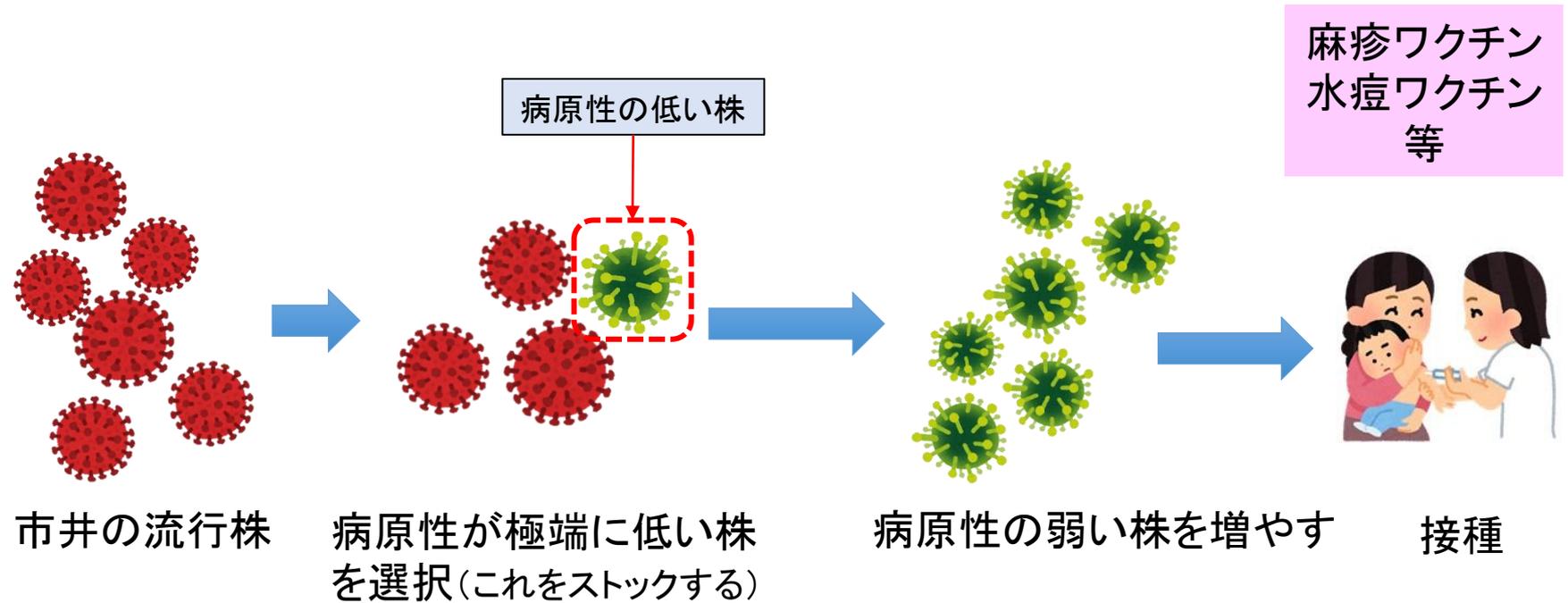
病原性を低くした病原体を感染させる

不活化ワクチンの概念



病原性のない抗原に対する免疫反応

生ワクチンとは



メリット	デメリット
・実際の感染に近いので効果が期待できる	・低病原性とはいえウイルスなので免疫弱者には、元の感染症を引き起こす可能性がある。

生ワクチンの種類

弱毒化生ワクチン

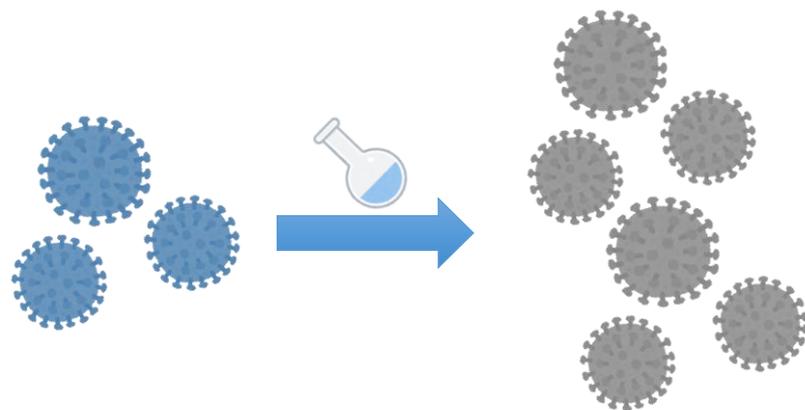
- 麻疹ワクチン(CAM等)
鶏卵胚細胞で継代して、弱毒化したウイルス
- 黄熱ワクチン(17D株)
鶏卵で継代して弱毒化
- その他(風疹、ムンプス、水痘など)

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)

不活化全粒子ワクチンとは

狂犬病ワクチン
日本脳炎ワクチン
等



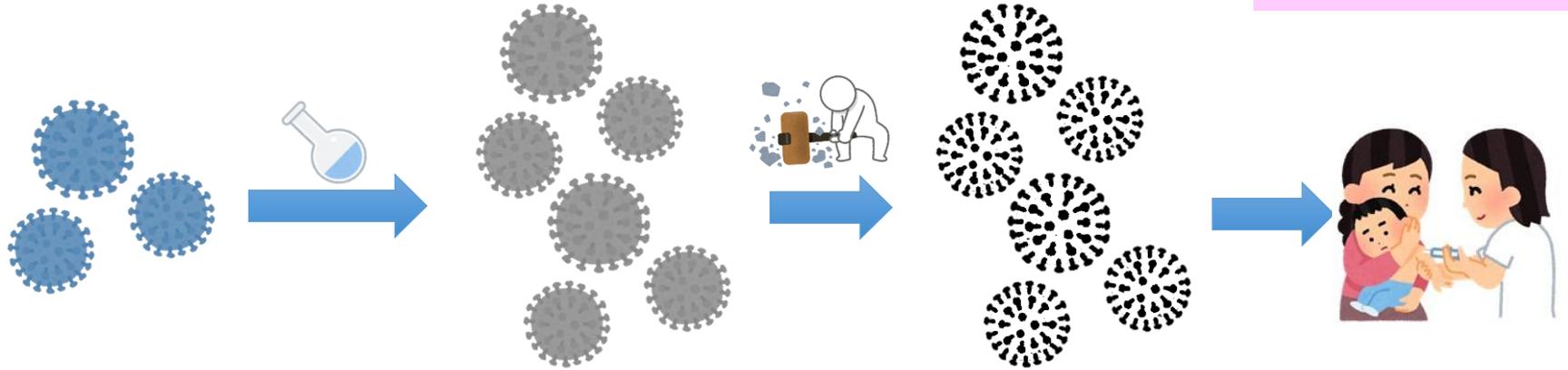
接種

ワクチンになる株を選択 (これをストックする) ワクチン株を増やしたのち
薬剤で不活化する。

メリット	デメリット
<ul style="list-style-type: none">・生ワクチンほどではないが、実際の感染に近い・生ワクチンと違い生きてウイルスはいない	<ul style="list-style-type: none">・本当の感染に近い発熱などがおこる場合がある。

不活化スプリットワクチンとは

インフルエンザ
ワクチン 等



ワクチンになる株を選択
(これをストックする)

ワクチン株を増やした
のち薬剤で不活化す
る。

さらに薬剤で
粒子をバラバラにする。

接種

メリット

- ・強い副反応は少ない傾向。
- ・不活化全粒子ワクチンと同様、生きたウイルスはいない。

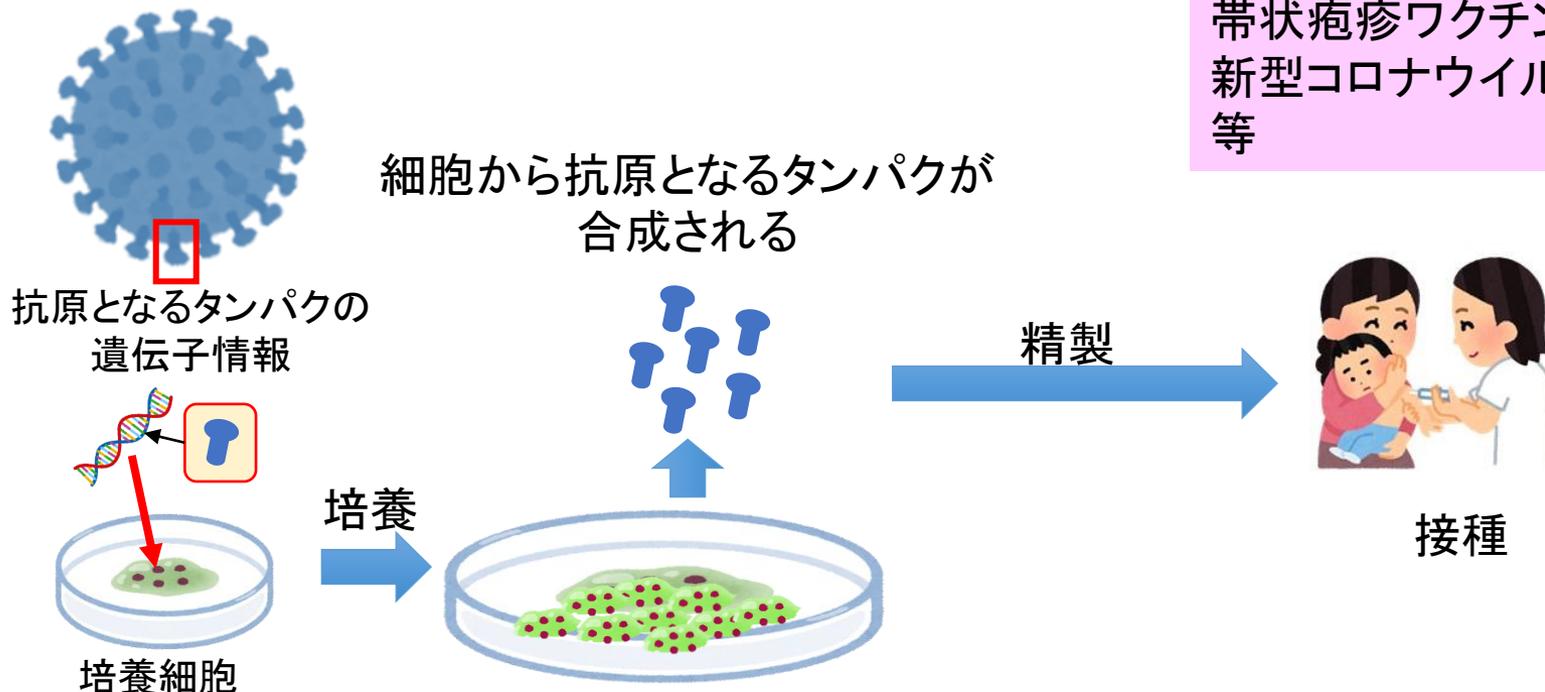
デメリット

- ・生ワクチン等と比べると免疫原性が低い。

組換えタンパク質ワクチンとは

(サブユニットワクチンともいう)

B型肝炎ワクチン
帯状疱疹ワクチン、
新型コロナウイルスワクチン
等



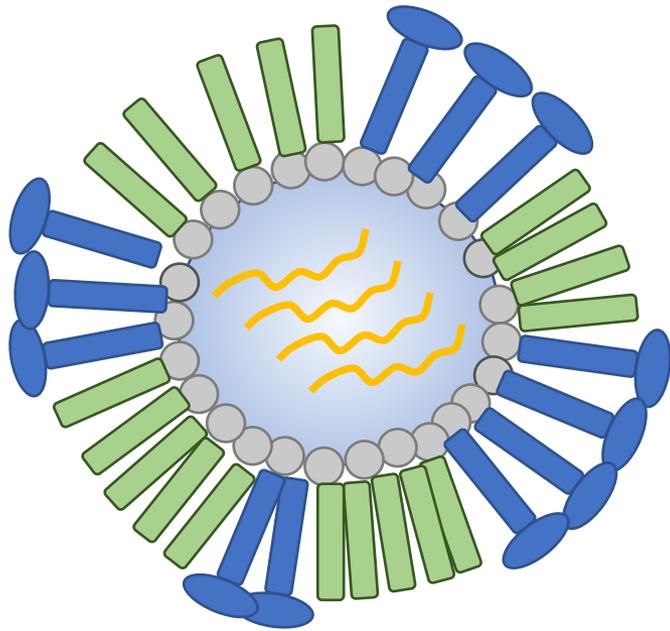
メリット

- ・ウイルス自体を使わない。
- ・強い副反応は少ない傾向。

デメリット

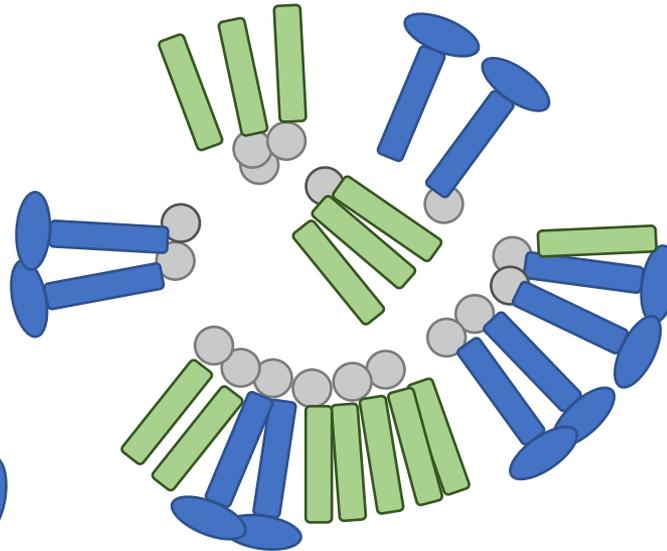
- ・開発に時間がかかる。
- ・開発コストが高い。

全粒子/スプリット/サブユニットの関係



不活化全粒子ワクチン

- 日本脳炎ワクチン
- 狂犬病ワクチンなど

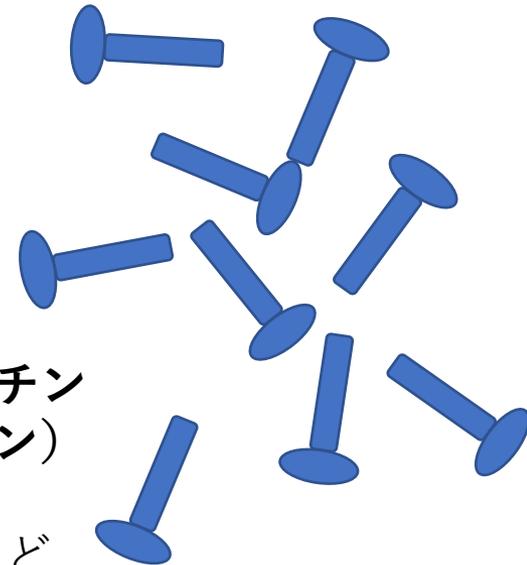


不活化スプリットワクチン

- インフルエンザHAワクチンなど

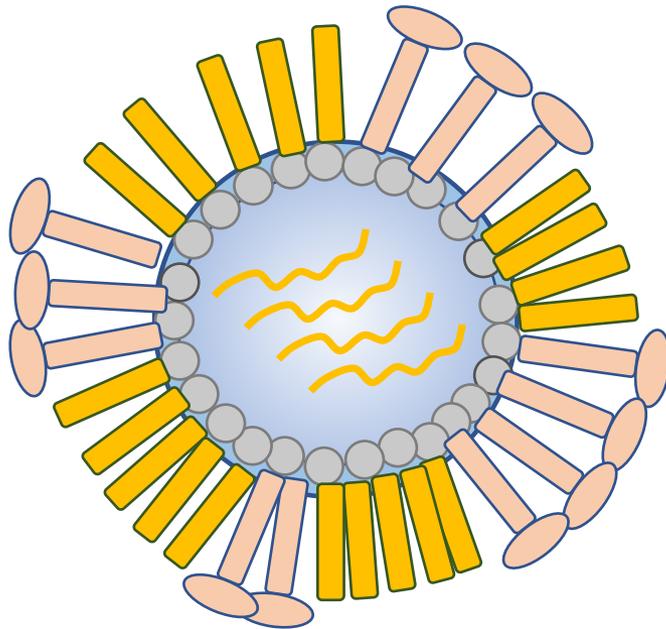
組換えタンパク質ワクチン (サブユニットワクチン)

- B型肝炎ワクチン
- 带状疱疹ワクチンなど

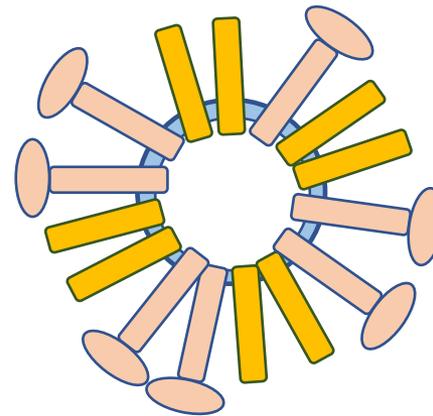


ウイルス様粒子 (VLP)ワクチン

(組換えタンパク質ワクチンの一つ)



ウイルス粒子

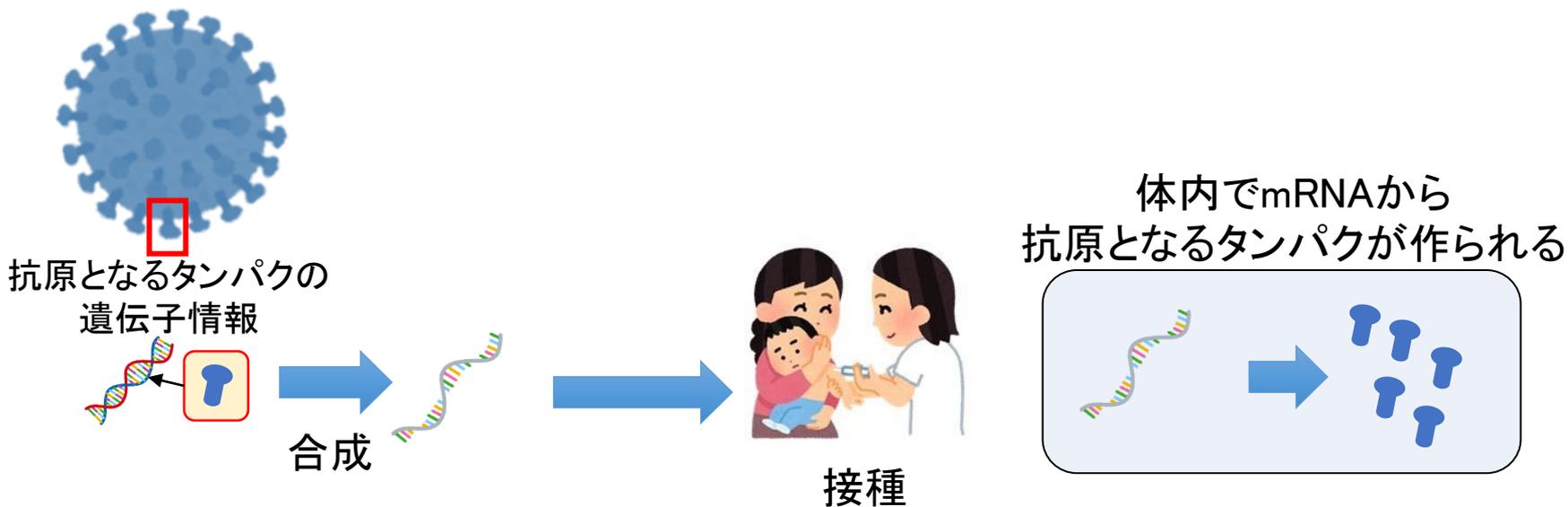


ウイルス様粒子 (Virus Like Particle)
表面抗原だけを発現した粒子を作成し
ワクチンの抗原にする
・ HPVワクチンなど

核酸ワクチン(mRNAワクチン)とは

～抗原の設計図だけを細胞に入れる新ワクチン～

新型コロナウイルスワクチン



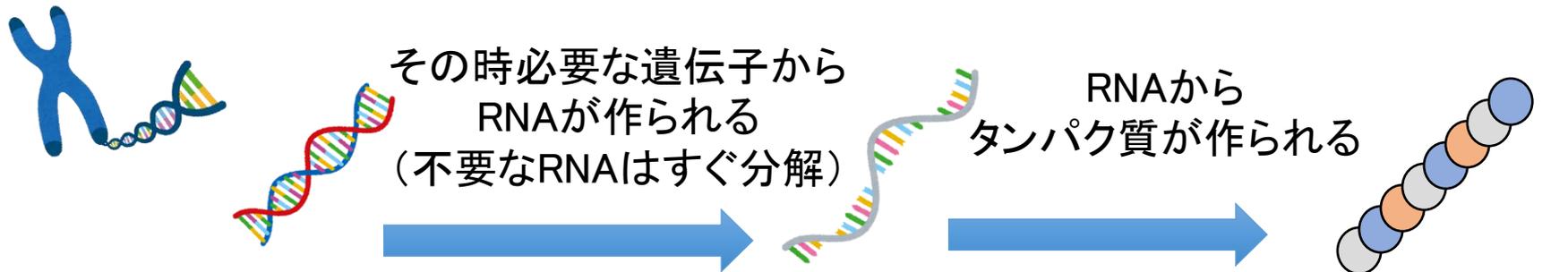
メリット

- ・ウイルス自体を使わない。
- ・ウイルスの遺伝情報が分かれば早急に製造可能。

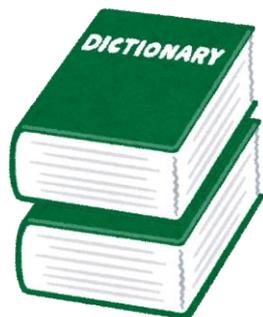
デメリット

- ・RNA自体にも反応することで免疫反応が強くなる可能性があるため、副反応も強い場合がある。

DNA、RNA、タンパク質の関係



DNA
体の設計図全集



RNA
一時的な部品の設計図



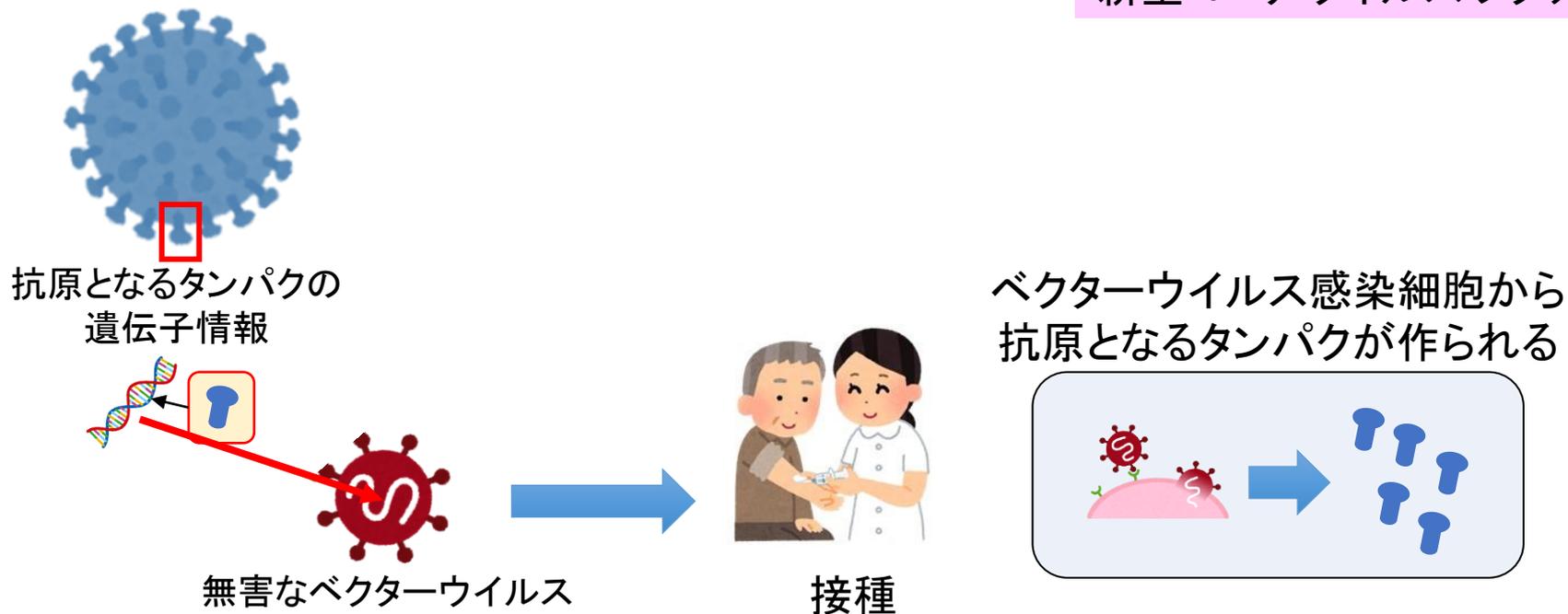
タンパク質
体の部品



ウイルスベクターワクチンとは

～無害なウイルスを設計図の運び屋(ベクター)にする新ワクチン～

新型コロナウイルスワクチン



メリット

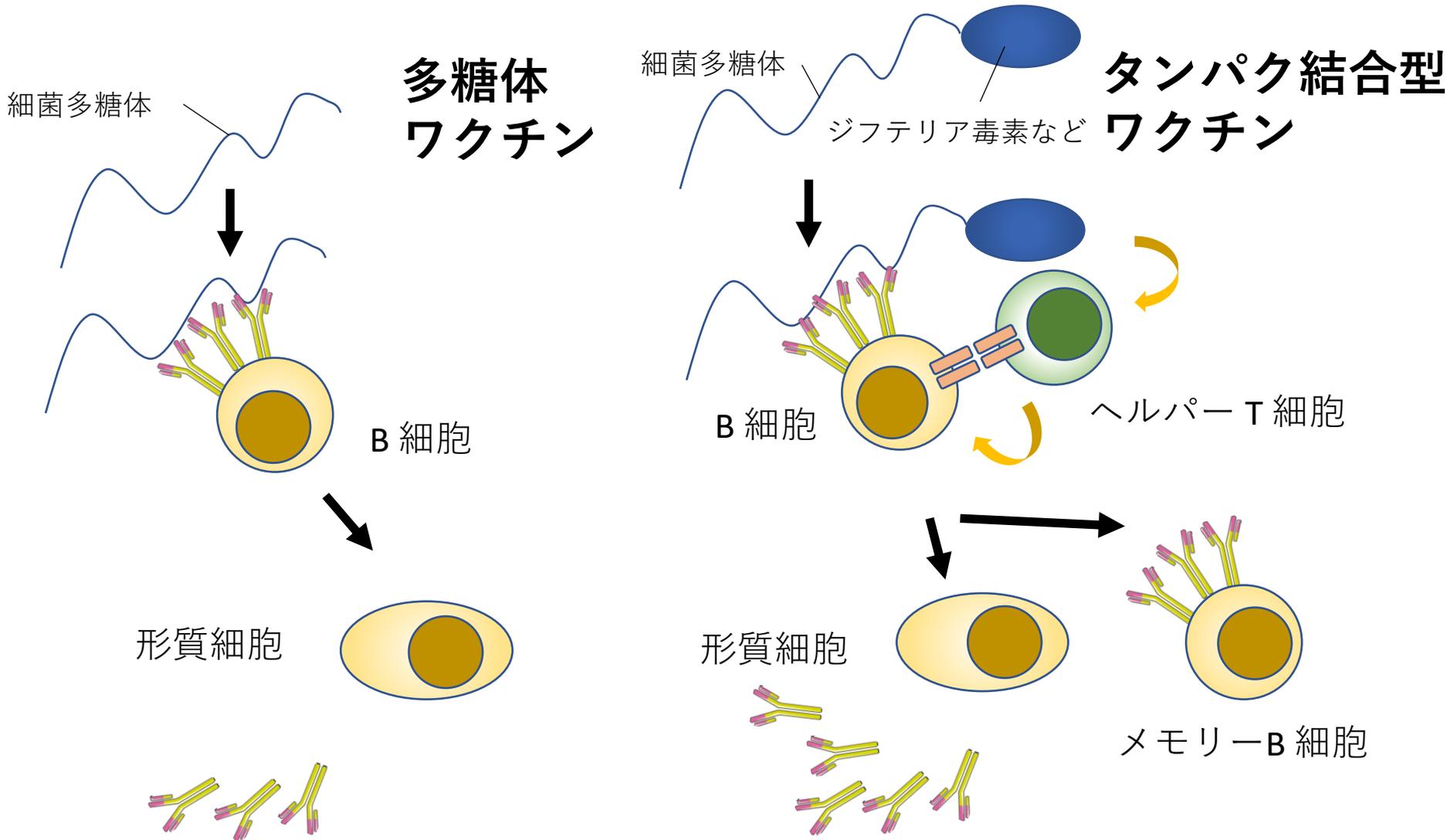
・実際のウイルス感染に近い免疫が期待される。

デメリット

・製造業者は遺伝子組換えウイルスを取り扱うための専門知識が必要。

多糖体ワクチンと結合型ワクチン

(例:肺炎球菌ワクチン)



混合ワクチンとは

利点

1回の接種で複数の抗原を接種できる

(接種の利便性向上)

検討事項

お互いの抗原が邪魔をしないか(免疫干渉)

副反応が増えないか

国内で承認されている混合ワクチン

- ・麻疹＋風疹(MR)
- ・ジフテリア＋百日咳＋破傷風
±ポリオ(DPT、DPT-IPV)
- ・破傷風＋ジフテリア(DT)

最終製剤の形態の違い

液状ワクチン・沈降ワクチン・凍結乾燥ワクチン

液状ワクチン

- 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

沈降ワクチン

- 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

凍結乾燥ワクチン

- 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

通常のワクチンの開発では、輸送・保存の際の安定性を向上させるため様々な検討がなされる。

最終製剤 - 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

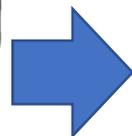
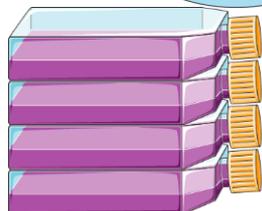
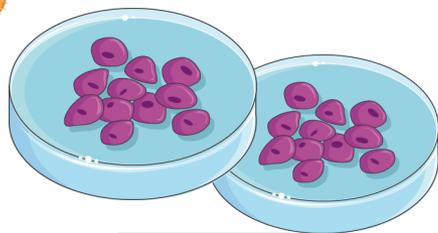
- ポリ容器



ワクチンの構成物について

ワクチンの製造プロセス (生ワクチンの場合)

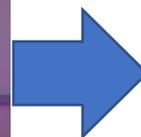
[原薬]



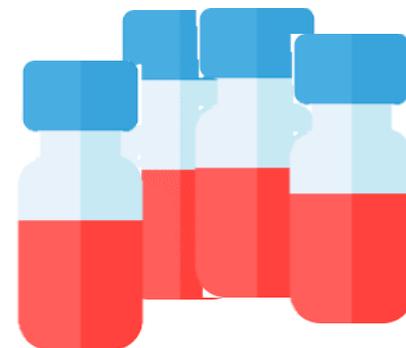
培養



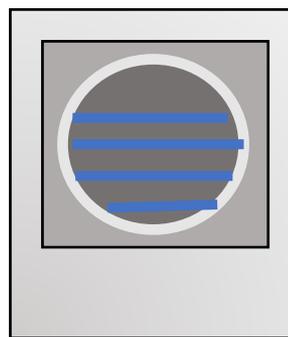
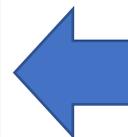
ウイルス/菌体採取



精製

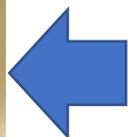


分注・安定剤等添加



凍結乾燥

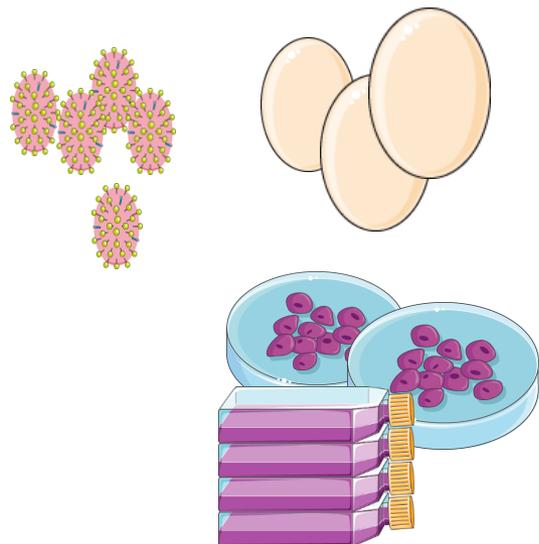
※凍結乾燥しない生ワクチンもある。



包装・完成



ワクチンの製造プロセス (不活化ワクチンの場合)



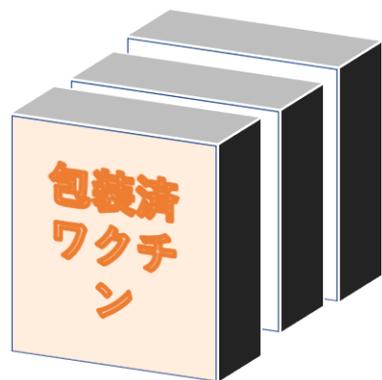
培養



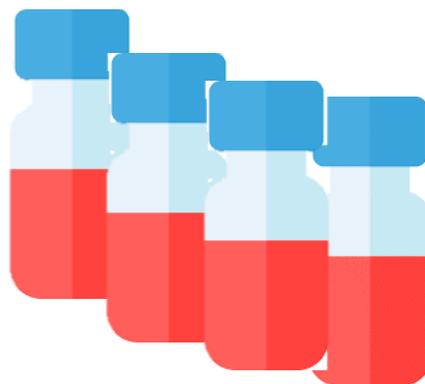
ウイルス/菌体採取



精製・不活化



包装・完成



分注・安定剤等添加

※凍結乾燥処理される不活化ワクチンもある。

ワクチンの製造プロセス

(ベクターワクチンと核酸ワクチンの場合)

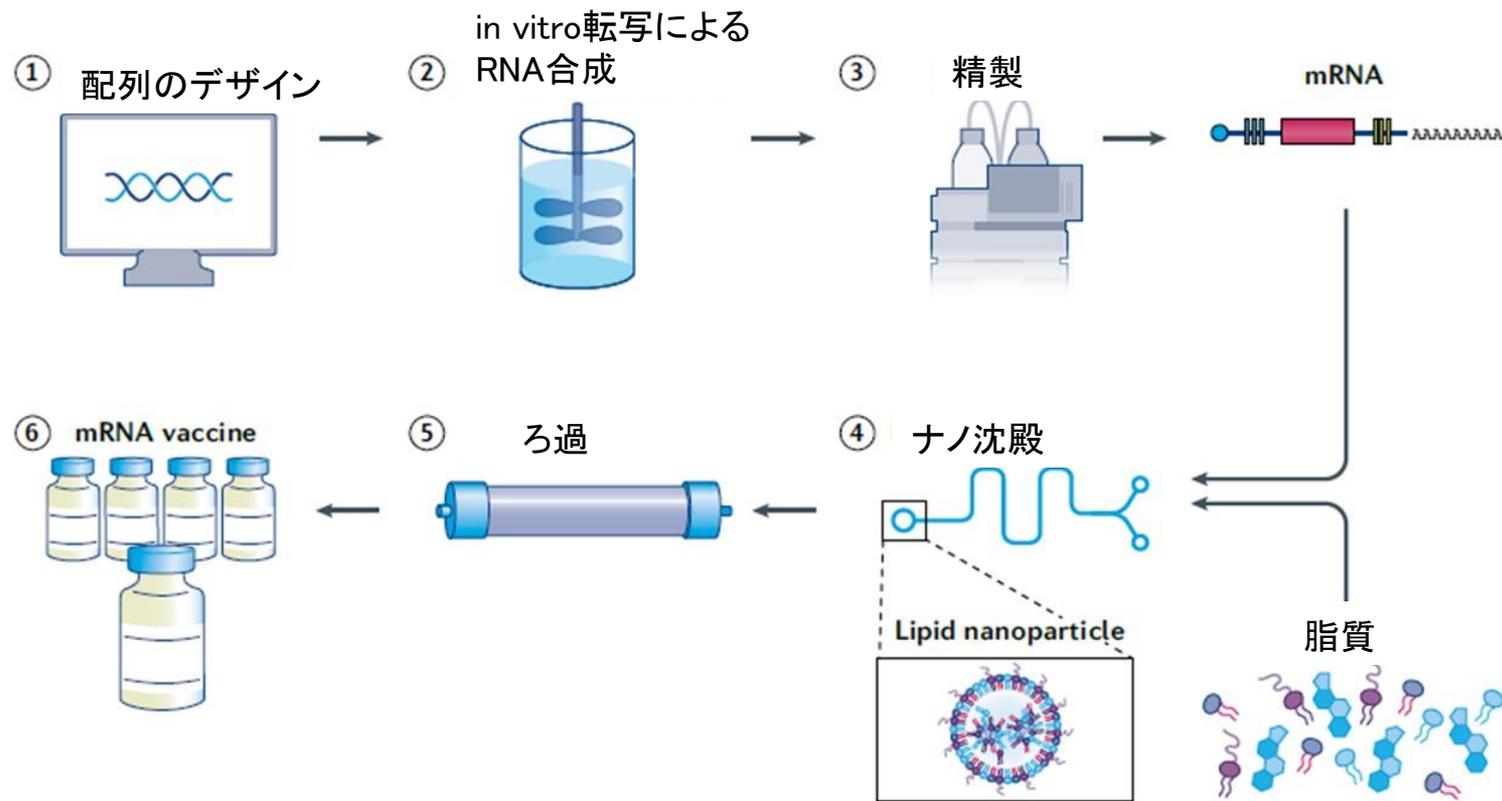
ベクターワクチン

- ベクターウイルスを使うため、ほぼ生ワクチンと同様の製造プロセス。

核酸ワクチン

- DNAワクチン
 - 大腸菌でプラスミドDNAを増やした後に精製。不活化ワクチンと似た製造プロセスが必要。
- mRNAワクチン
 - 無細胞系でPCR検査に類似の方法で酵素を使って増やす。その後に精製。

mRNAワクチンの製造工程



ワクチンの構成物

• 抗原（主成分）

- 生ワクチン（ウイルス、細菌）
- 不活化全粒子、スプリット、組換えタンパク質など

• 製造工程由来の物質

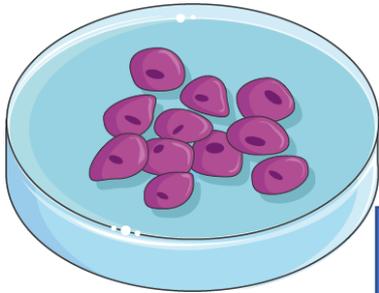
- ホルマリン
- 抗生物質
- ウシ血清など

• 添加物

- 安定剤
- 保存剤（防腐剤）
- アジュバント

製造工程で使われる物質

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

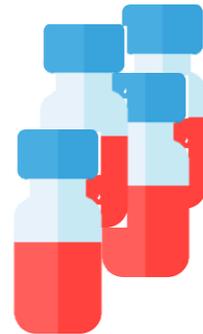
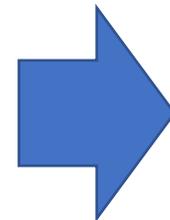


精製・不活化



ホルマリンなど

製剤化



安定剤・保存剤

製造工程由来の物質は製剤化の前に精製される。

製造工程で使われる物質 - 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。
- 製造工程で不活性化/除去される。
- 生ワクチンには含まれていない。

製造工程で使われる物質

- 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工程(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。
- 抗生物質はアレルギーの原因になることがある。

製造工程で使われる物質

－ ウシ血清など －

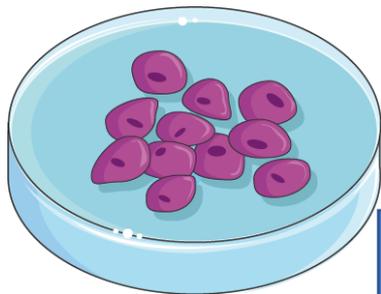
- ワクチンにより、原料となるウイルスや細菌の培養液に添加される。

ウシ由来原材料の安全性

- ✓ 原産国、使用部位等の管理が行われており、ウシ伝達性海綿状脳症(BSE)に対する安全性が確保されている。
- ✓ ワクチン接種によりBSE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

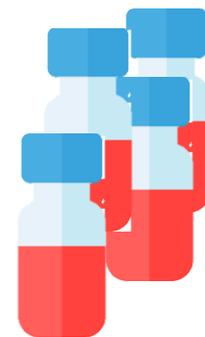
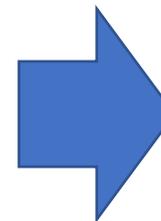


精製・不活化



ホルマリンなど

製剤化



安定剤・保存剤
アジュバント

最終製剤の安定性の向上などのために添加剤が必要。また、ワクチンの種類により、免疫原性を高めるためにアジュバントが必要。

最終製剤の添加物等

- 安定剤 -

ワクチンに含まれる有効成分 の劣化を防ぐ

- 糖、アミノ酸、リン酸など(緩衝液として使われる)
- タンパク質(人血清アルブミン、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
- ✓ アレルギーの原因となることが判明し、使用されなくなっている。

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うち、ゼラチンが含まれているのは一部のワクチン(黄熱ワクチン、狂犬病ワクチンなど)に限られる。

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

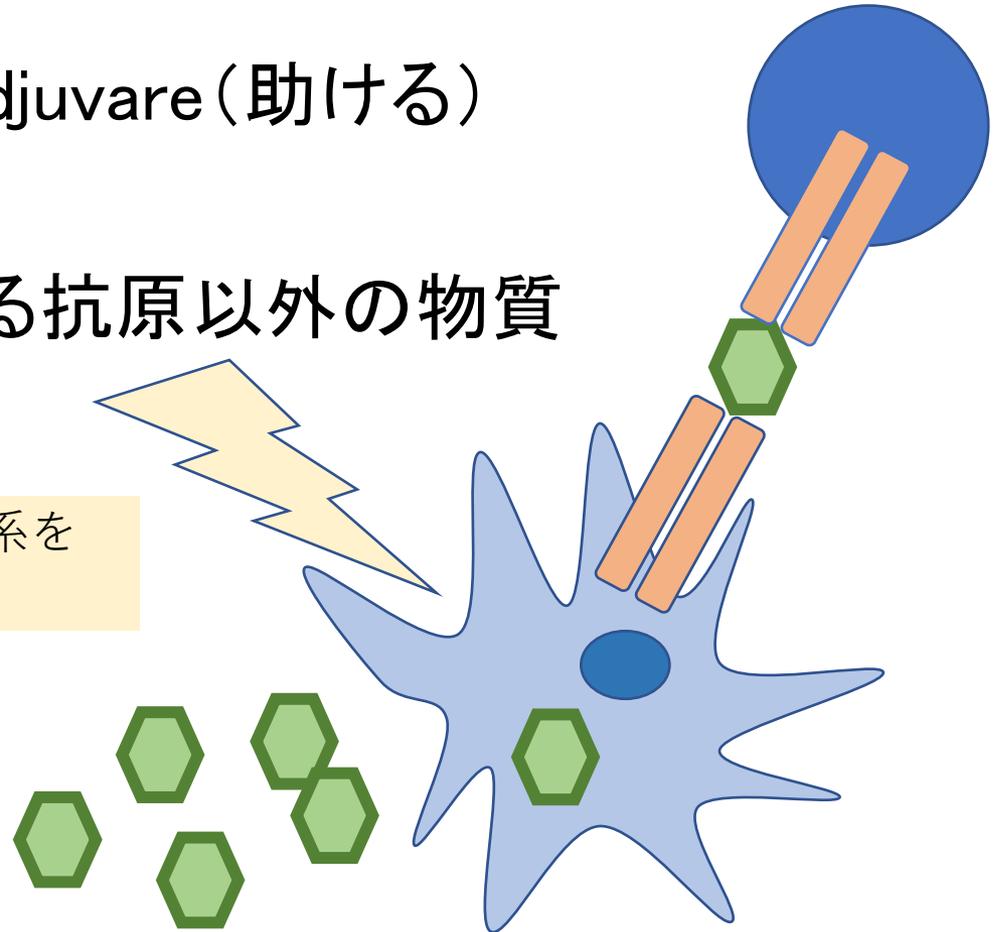
• フェノキシエタノール

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等の自然免疫系を刺激することで免疫を活性化



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
 - 肺炎球菌(結合型)
 - ヒトパピローマウイルス

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
 - 帯状疱疹(組換えタンパク)
- 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 -

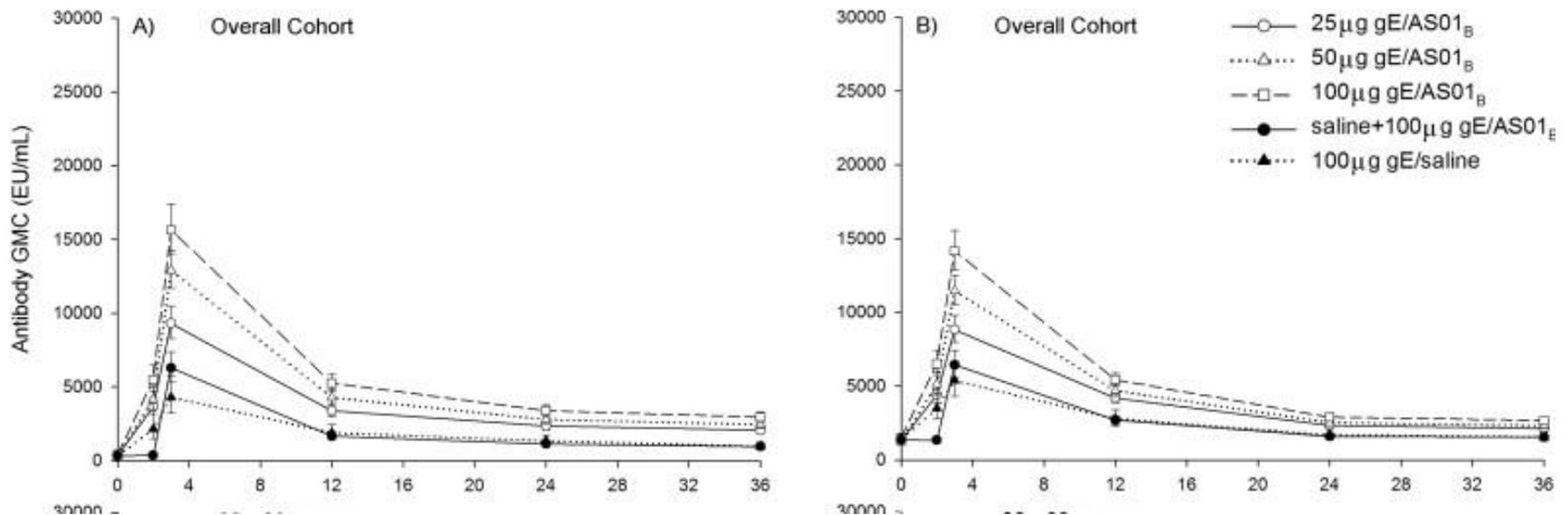


Fig. 4 (Excerpt). Anti-gE and anti-VZV antibody concentrations. Serum samples were collected at the indicated time points and anti-glycoprotein E (A) and anti-varicella zoster virus (B) antibody concentrations were determined by enzyme-linked immunosorbent assay. Data are geometric mean concentrations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

実際の構成物を見してみる

肺炎球菌ワクチン (プレベナー13水性懸濁注)

MRワクチン (ミールビック)

成分	分量
ポリサッカライド血清型1	2.2 μ g
ポリサッカライド血清型3	2.2 μ g
ポリサッカライド血清型4	2.2 μ g
ポリサッカライド血清型5	2.2 μ g
ポリサッカライド血清型6A	2.2 μ g
ポリサッカライド血清型6B	4.4 μ g
ポリサッカライド血清型7F	2.2 μ g
ポリサッカライド血清型9V	2.2 μ g
ポリサッカライド血清型14	2.2 μ g
ポリサッカライド血清型18C	2.2 μ g
ポリサッカライド血清型19A	2.2 μ g
ポリサッカライド血清型19F	2.2 μ g
ポリサッカライド血清型23F	2.2 μ g
CRM197	約34 μ g (たん白質量として)
等張化剤 安定剤 アジュバント	
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)

抗原

成分	分量
有効成分	弱毒生麻しんウイルス(田辺株) 弱毒生風しんウイルス(松浦株)
緩衝剤	リン酸水素ナトリウム水和物 リン酸二水素ナトリウム
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
抗菌剤	カナマイシン硫酸塩 エリスロマイシンラクトビオン酸塩
着色剤	フェノールレッド
希釈剤	TCM-199

抗原

安定剤

抗生物質

実際の構成物を見してみる

mRNAワクチン (コミナティ筋注)

mRNA (抗原)

販売名	コミナティ筋注
有効成分	トジナメラン
容量	リピッド・ナノパーティクル (アジュバント、DDS)
含量	
	<p>[(4-ヒドロキシブチル) アザンジイル] ビス (ヘキサン-6, 1-ジイル) ビス (2-ヘキシルデカン酸エステル) 3.23mg 2- [(ポリエチレングリコール) -2000] -N, N-ジテトラデシルアセトアミド 0.4mg 1, 2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン 0.7mg コレステロール 1.4mg</p> <p>精製白糖 46mg 塩化ナトリウム 2.7mg 塩化カリウム 0.07mg リン酸水素ナトリウム二水和物 0.49mg リン酸二水素カリウム 0.07mg</p>

安定剤

実際の構成物を見してみる

ウイルスベクター
(抗原)

ウイルスベクターワクチン
(バキスゼブリア筋注)

有効成分

1バイアル(5mL)中
コロナウイルス(SARS-CoV-2)ワクチン(遺伝子組換えサルアデノウイルスベクター) 5×10^{11} ウイルス粒子量

安定剤

剤

1バイアル(5mL)中
L-ヒスチジン6mg、L-ヒスチジン塩酸塩水和物2mg、
塩化ナトリウム10mg、塩化マグネシウム1mg、エデト酸ナトリウム水和物0.2mg、精製白糖375mg、無水エタノール20mg、ポリソルベート80 5mg

ワクチンの開発状況について

国内における今後のワクチン開発について

生ワクチン

麻疹
風疹
水痘・带状疱疹
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

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	狂犬病
肺炎球菌 (多糖体・結合型)	インフルエンザ
A型肝炎	髄膜炎菌(ACWY)
B型肝炎	带状疱疹

新型コロナウイルス感染症

国内における今後のワクチン開発について

開発優先度の高いワクチン(平成25年12月16日健感発1216第1号)

- ① 麻しん・風しん混合(MR)ワクチンを含む混合ワクチン
- ② 百日せき・ジフテリア・破傷風・不活化ポリオ混合(DPT-IPV)ワクチンを含む混合ワクチン
- ③ 経鼻投与ワクチン等の改良されたインフルエンザワクチン
- ④ ノロウイルスワクチン
- ⑤ RSVワクチン
- ⑥ 帯状疱疹ワクチン

開発優先度の高いワクチンの開発要請を依頼

健感発1216第1号
平成25年12月16日

一般社団法人日本ワクチン産業協会 理事長 殿

厚生労働省健康局結核感染症課長

開発優先度の高いワクチンの研究開発について(開発要請)

平素より、予防接種行政の運営に多大なご協力をいただき、厚く御礼申し上げます。

さて、平成25年10月31日に開催された第5回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会研究開発及び生産・流通部会において、開発優先度の高いワクチンとして、①麻しん・風しん混合(MR)ワクチンを含む混合ワクチン、②百日せき・ジフテリア・破傷風・不活化ポリオ混合(DPT-IPV)ワクチンを含む混合ワクチン、③経鼻投与ワクチン等の改良されたインフルエンザワクチン、④ノロウイルスワクチン、⑤RSVワクチン及び⑥帯状疱疹ワクチンが選定されました。

実用化が進む新型コロナワクチン

世界で最初に新型コロナワクチンが実用化されたのは、ファイザー/BioNTech社製であり、2020年12月2日に英国で一時的認可された。

	Testing						Use
	Pre-clinical	Phase I	Phase I/II	Phase II	Phase III	Phase IV	In use
RNA	24	12	7	4	5	2	3
DNA	16	5	4		3		1
Vector (non-replicating)	26	6	2	1	2	3	4
Vector (replicating)	18	2	2	3			
Inactivated	5	5	4	1	8	3	12
Live-attenuated	2	1					
Protein subunit	73	6	9	7	19	1	13
Virus-like particle	22		2	1	3		1
Other/Unknown	32	2	2	1			

出典：

<https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>

https://vac-lshtm.shinyapps.io/ncov_vaccine_landscape/

世界では**371種類**の新型コロナワクチンが開発され、
172種類のワクチンが臨床試験を実施されており、
34種類のワクチンが実用化されている。
 日本では **5種類**のワクチンが承認されている。(2022年11月現在)

国内で承認された新型コロナワクチン

ワクチン名 (申請者・開発者 (敬称略))	状況
コミナティ筋注 (ファイザー株式会社)	2020年12月18日申請 <u>2021年 2月14日承認</u> <u>2021年11月11日承認 (追加接種)</u>
コミナティRTU筋注 (ファイザー株式会社)	2021年10月26日申請 <u>2022年 1月21日承認</u> <u>2022年 9月12日承認 (2価BA.1)</u> <u>2022年10月5日承認 (2価BA.4-5)</u>
コミナティ筋注 5～11歳用 (ファイザー株式会社)	2021年11月10日申請 <u>2022年 1月21日承認</u> <u>2022年 8月30日承認 (追加接種)</u> 2022年10月13日申請 (2価BA.4-5)
コミナティ筋注6カ月～4歳用 (ファイザー株式会社)	2022年7月14日申請 <u>2022年10月5日承認</u>
バキスゼブリア筋注 (アストラゼネカ株式会社)	2021年 2月5日申請 <u>2021年 5月21日承認</u>
スパイクバックス筋注 (モデルナジャパン株式会社)	2021年 3月5日申請 <u>2021年 5月21日承認</u> <u>2021年12月16日承認 (追加接種)</u> <u>2022年 9月12日承認 (2価BA.1)</u> <u>2022年11月1日承認 (2価BA.4-5)</u>
ヌバキソビッド筋注 (武田薬品工業株式会社 (ノババックス))	2021年12月16日申請 <u>2022年 4月19日承認 (含追加接種)</u>
ジェコビデン筋注 (ヤンセンファーマ株式会社)	2021年 5月24日申請 <u>2022年 6月20日承認 (含追加接種)</u>

(2022年11月時点)

国内で開発中の新型コロナワクチン(主なもの)

開発企業	ワクチンの種類	基本情報
塩野義製薬	組換えタンパク質ワクチン	ウイルスのタンパク質(抗原)を遺伝子組換え技術で作成し人に投与
第一三共	mRNAワクチン	ウイルスのmRNAを人に投与 人体の中でウイルスのタンパク質(抗原)が合成される
アンジェス	DNAワクチン	ウイルスのDNAを人に投与 人体の中で、DNAからmRNAを介してウイルスのタンパク質(抗原)が合成される →開発中止(2022年9月)
KMBバイオロジクス	不活化全粒子ワクチン	不活化したウイルスを人に投与 (従来型のワクチン)
VLPセラピューティクス	mRNAワクチン	ウイルスのmRNAを人に投与 人体の中でウイルスのタンパク質(抗原)が合成される

厚生労働省HPより抜粋(一部改変)

<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000949944.pdf>

Take Home Messages

- ワクチンは、大きく生ワクチン、不活化ワクチンに分けられる。
- 不活化ワクチンには、全粒子ワクチン、スプリット、組換えタンパク質ワクチン等がある。
- 新型コロナウイルスとして、新たなタイプのワクチン（ウイルスベクター、mRNA）が承認された。
- ワクチンの最終製剤には、主成分（抗原）の他にも、ワクチンの安定性や免疫原性の向上を目的とした添加剤や、製造工程に由来する物質等が含まれている。
- 現在、国内において、新型コロナウイルスワクチンの他にも、新たな混合ワクチン、新たなインフルエンザワクチン、RSVワクチン等の開発が進められている。

ご清聴ありがとうございました



fmda