

# ワクチンの種類と 構成物

名古屋大学医学部附属病院 中央感染制御部

手塚 宜行

**安全**かつ**効果的**な予防接種の実践に  
求められるワクチンの特性や構成物に  
ついての知識を共有する

## ワクチンの種類

生ワクチンと不活化ワクチン

全粒子、スプリット、サブユニット

多糖体と結合型ワクチン

混合ワクチン

ワクチンの最終製剤

液状、沈降型、凍結乾燥

## ワクチンの構成物

抗原、製造過程由来の物質、添加物

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

# 日本で承認されているワクチン 5

## 生ワクチン

MR、麻しん、風しん、おたふくかぜ、水痘、黄熱、ロタウイルス、痘瘡

BCG

## 不活化 ワクチン

日本脳炎、インフルエンザ、狂犬病、A型肝炎、B型肝炎、ポリオ、ヒトパピローマウイルス、带状疱疹

肺炎球菌、インフルエンザ菌b型、髄膜炎菌

DPT、DPT-IPV

## トキソイド

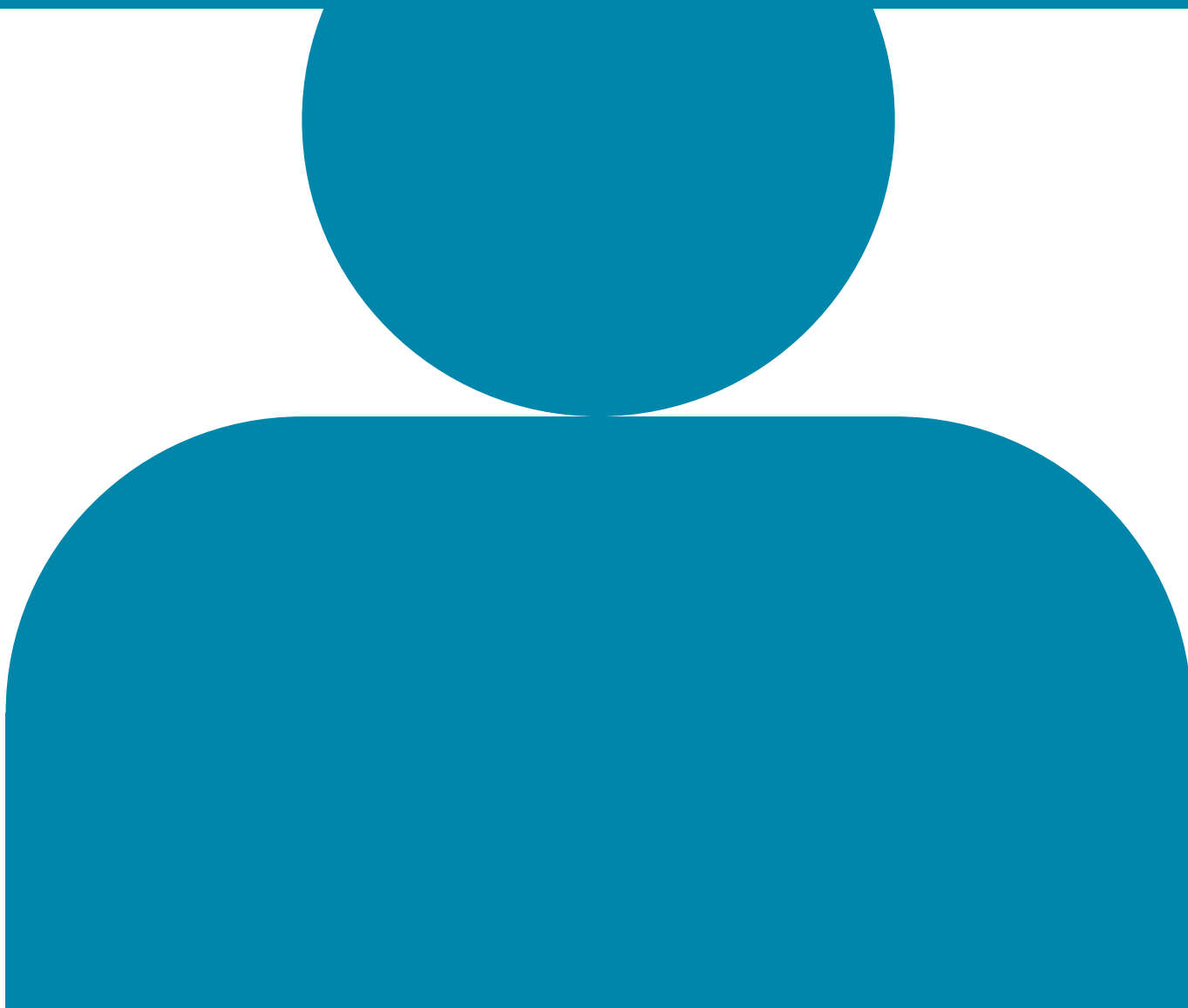
ジフテリア、破傷風、DT

## 弱毒化生ワクチン

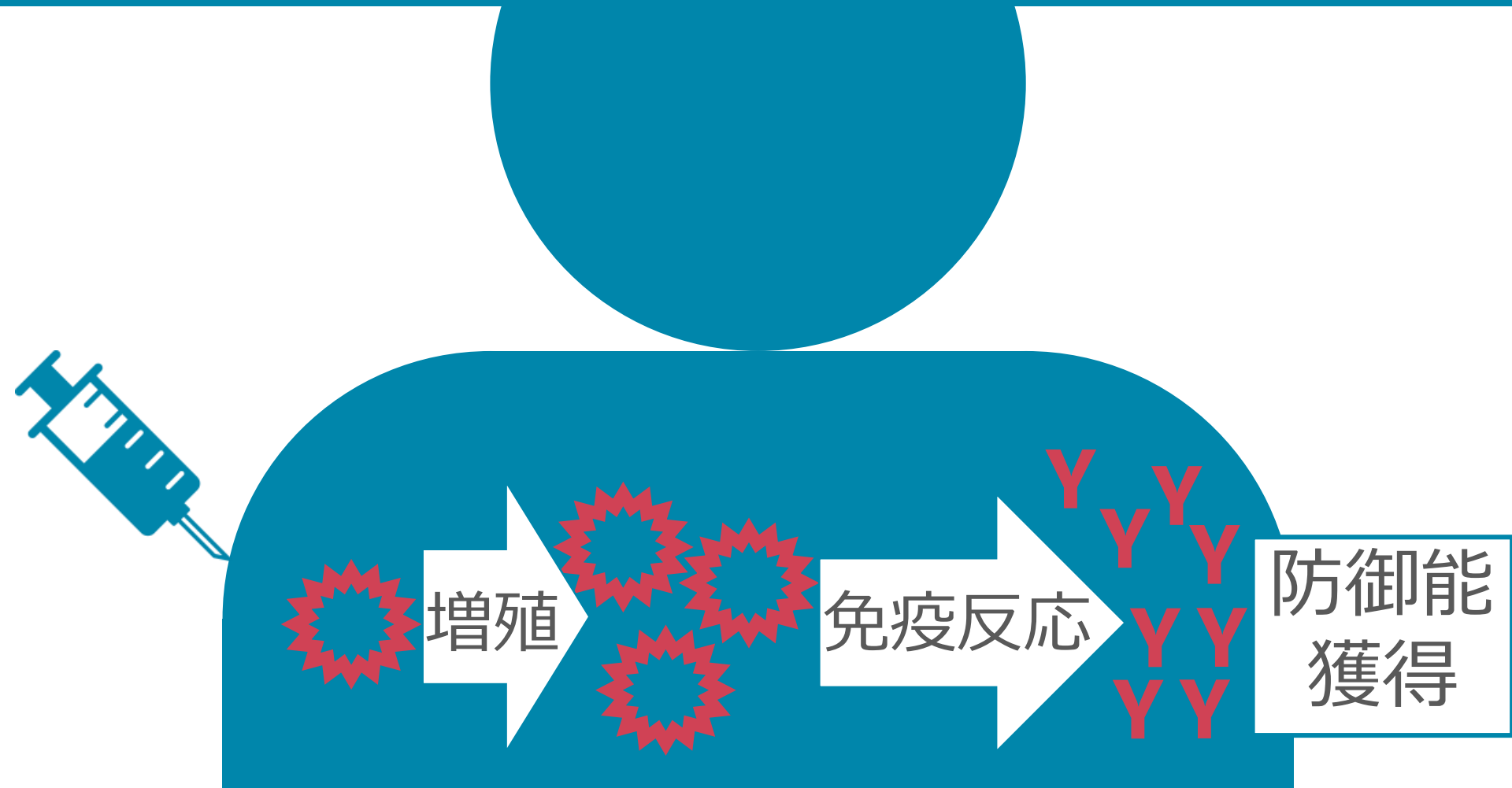
- 麻しんワクチン：鶏卵胚細胞で継代
- 黄熱ワクチン：鶏卵で継代

## ヒトに感染する病原体と異なる類似の病原体

- BCGワクチン：ウシ型結核菌を弱毒化
- 痘瘡ワクチン：ワクシニアウイルス  
(天然痘ウイルスの近縁ウイルス)



# 生ワクチン



**病原性を低くした**病原体を感染させる



# 不活化ワクチン

全粒子

- 日本脳炎など

スプリット

- インフルエンザなど

サブユニット

- B型肝炎など

トキソイド

- 破傷風

多糖体

- 肺炎球菌（23価）

結合型

- 肺炎球菌（13価）

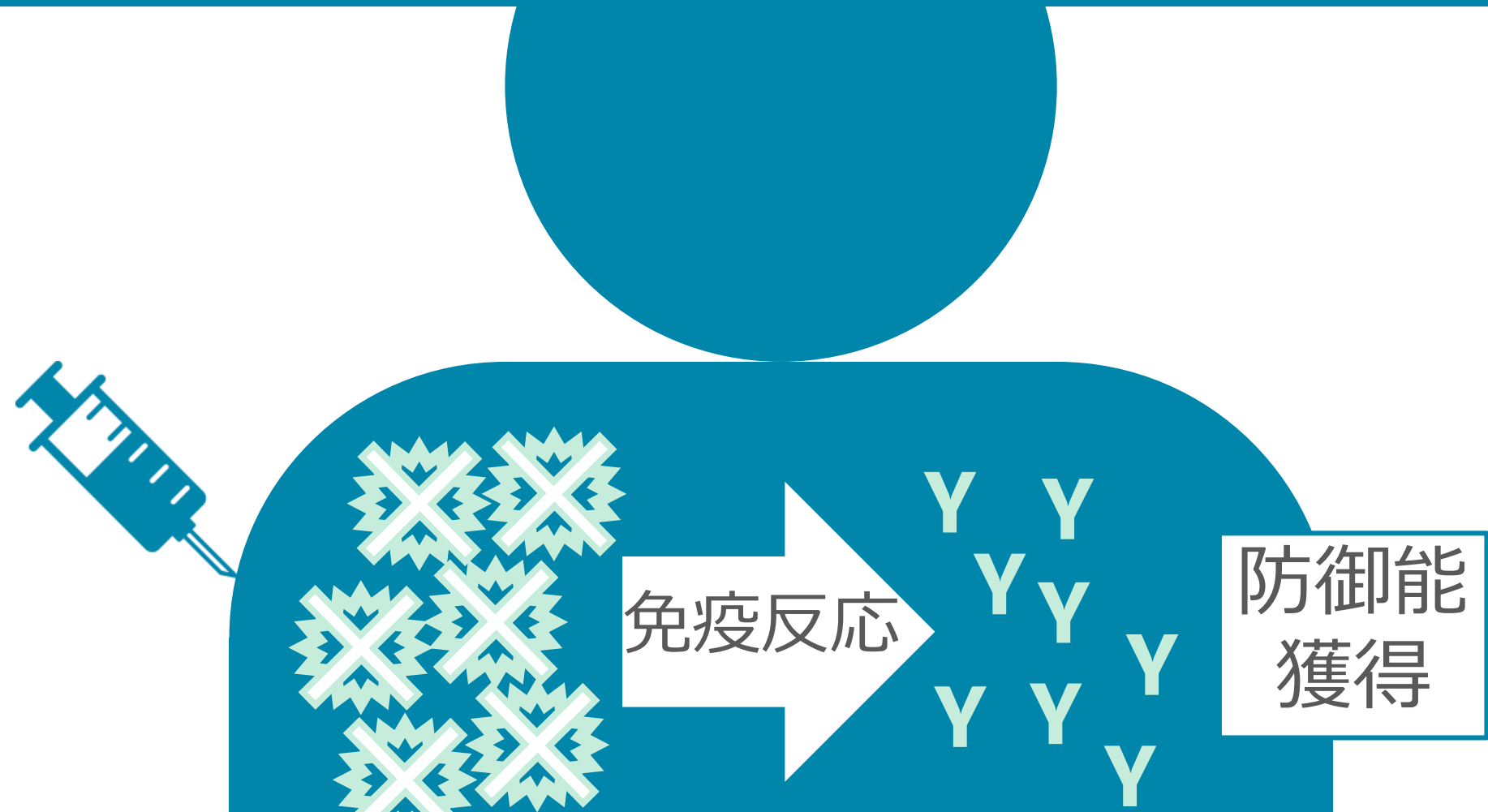
ウイルス様粒子

- HPVなど

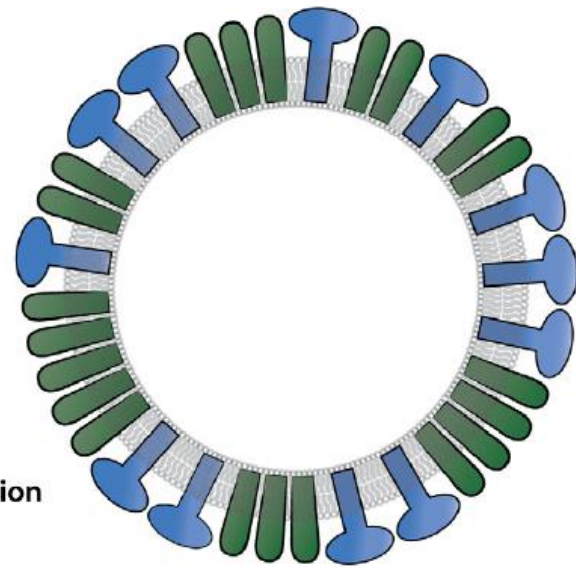
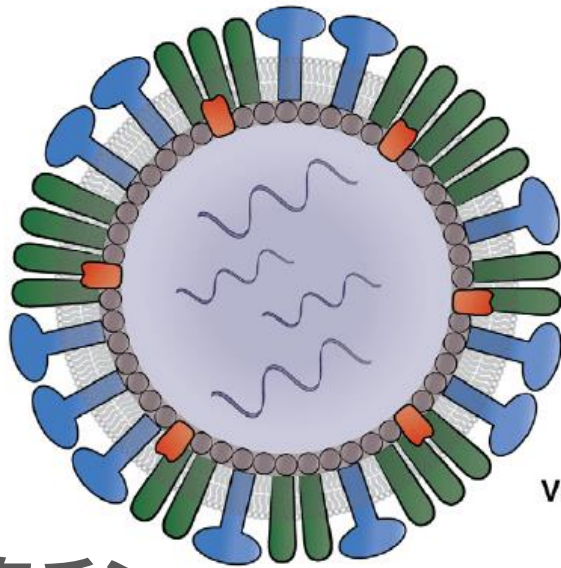
組み換え

- B型肝炎など

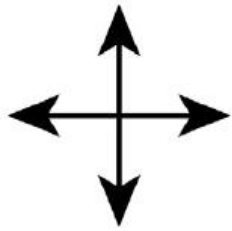
# 不活化ワクチン



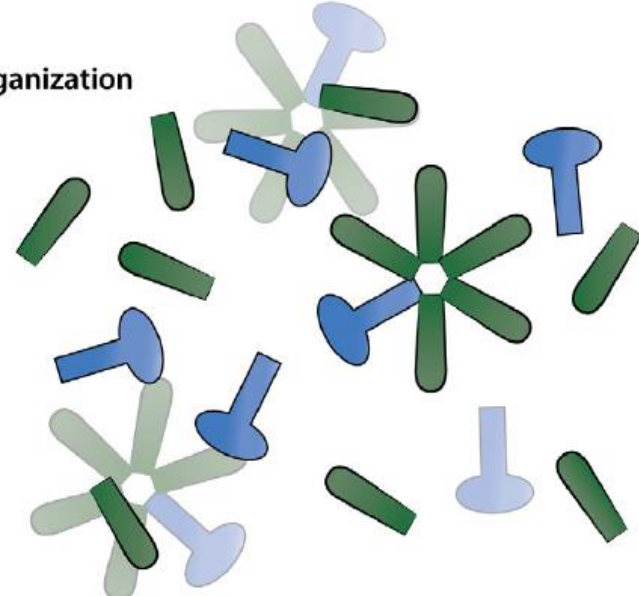
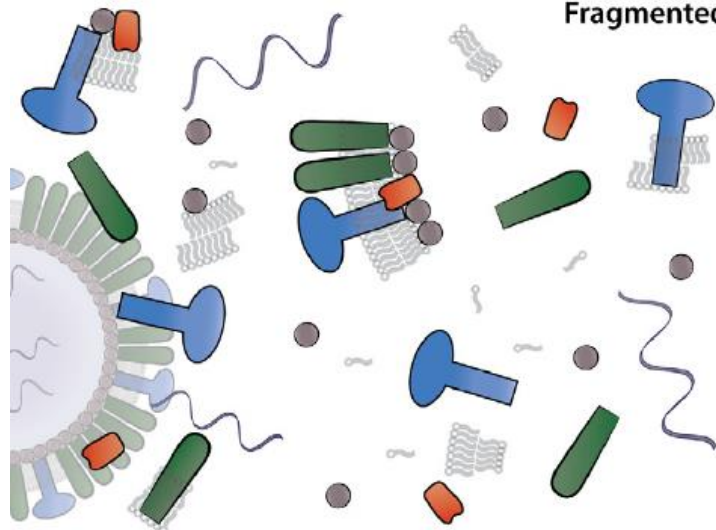
**病原性のない**抗原で免疫反応を起こす



Viral organization



Fragmented organization



全粒子ワクチン

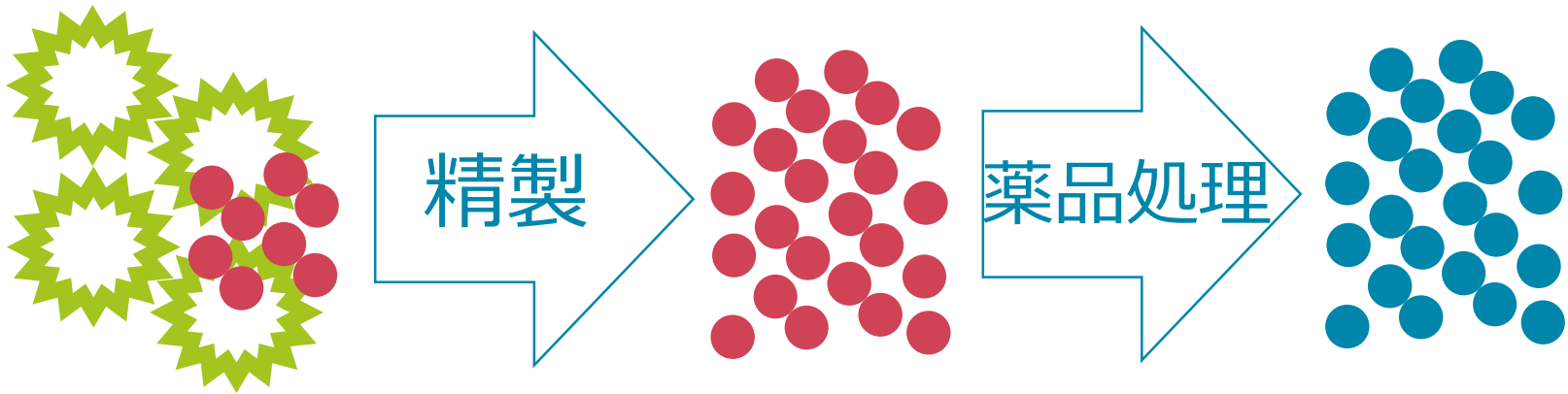
スプリットワクチン

All components

ビロソームワクチン


サブユニットワクチン

Subunit components

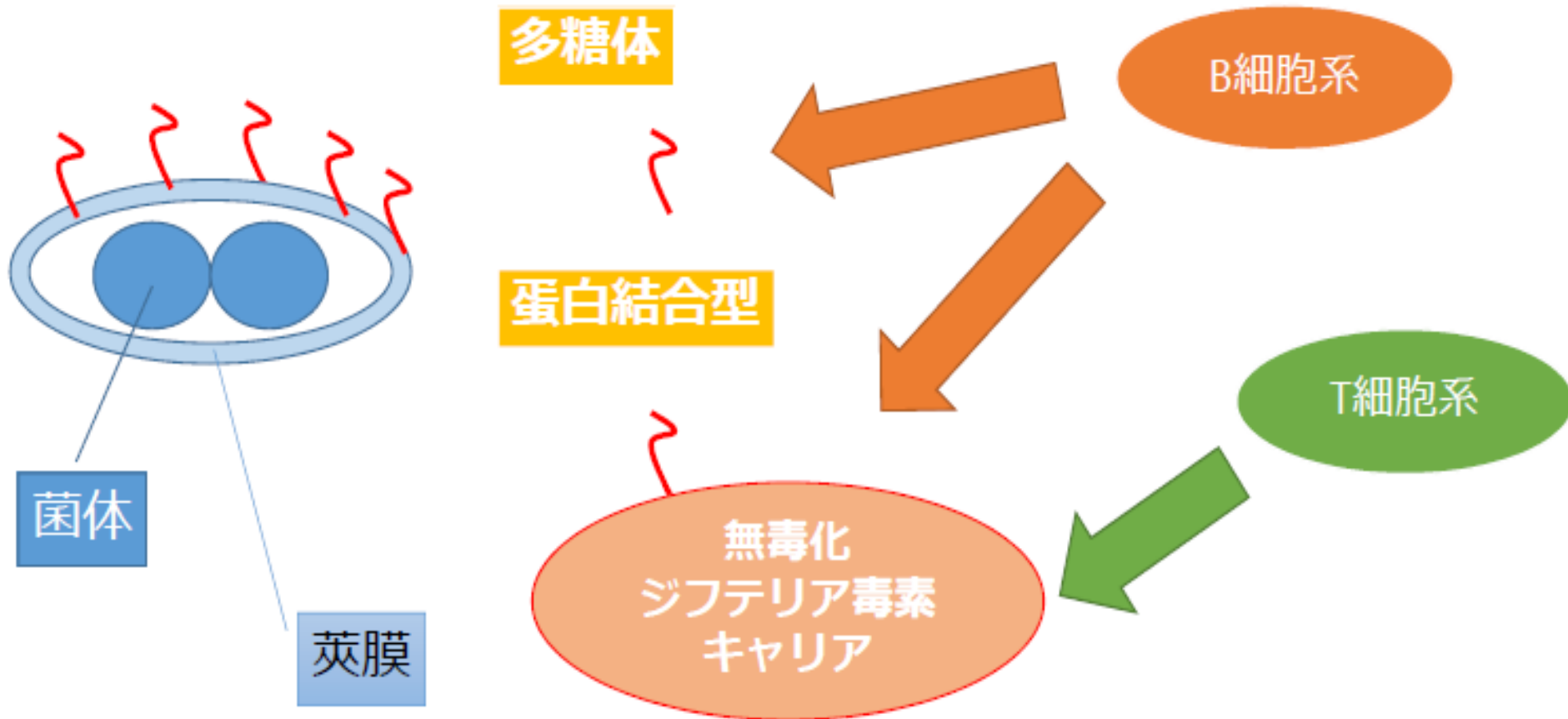


 : 病原体

 : 毒素

 : 不活化毒素  
(トキソイド)

# 多糖体と蛋白結合型



メリット：**1**回で**複数の抗原**を接種可能

## 検討事項

抗原同士が**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

麻しん風しん混合ワクチン

百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン

ジフテリア破傷風混合トキソイド



## 液状：インフルエンザなど

- 抗原を溶解
- 安定剤添加（粒子凝集予防）



## 沈降：B型肝炎、DPTなど

- 不溶性懸濁液  
（抗原をアルミニウム塩などに吸着）
- 安定性高い



## 凍結乾燥：日本脳炎、MRなど

- 温度変化による抗原性低下しにくい
- 力価維持に優れる

# ワクチンの構成物



## \*2. 組成

本剤を添付の溶剤（日本薬局方注射用水）0.7 mLで溶解した時、液剤0.5 mL中に次の成分を含有する。

	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）	5000PFU以上 1000PFU以上
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水和物	0.7 mg 0.07mg
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	18 mg 5.4 mg 1.8 mg
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	36 $\mu$ g(力価)以下 11 $\mu$ g(力価)以下
着色剤	フェノールレッド	1.8 $\mu$ g以下
希釈剤	TCM-199（炭酸水素ナトリウム、フェノールレッド含）	残量

抗菌剤及び着色剤はウイルス培養に用いるMEM培地及びTCM-199（炭酸水素ナトリウム、フェノールレッド含）培地中に含有する。



# ワクチンの構成物



成分	販売名	プレベナー13水性懸濁注
有効成分の名称		肺炎球菌莢膜ポリサッカライド-CRM <sub>197</sub> 結合体
容 量		0.5 mL
含 量		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 CRM <sub>197</sub> ：約34 μg (たん白質量として)
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)

**抗原**（主成分）

**製造過程由来の物質**

ホルマリン

抗菌剤

**添加物**

安定剤、保存剤、アジュバント

## 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、麻しん、おたふくかぜ、黄熱

ウズラ胚細胞：風しん

ウサギ腎細胞：風しん

Vero細胞：日本脳炎、ポリオ

ヒト2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

豚膵臓由来トリプシン、ウシ血清、抗菌剤

## 精製・不活化に使用

ホルマリン

生ワクチンへの**細菌混入を防ぐ**ため、  
ウイルスワクチン**製造過程**で使用

- ・ エリスロマイシン
- ・ ストレプトマイシン
- ・ カナマイシン

製造過程で精製されるが、完全除去は困難  
エリスロマイシンはアレルギーの原因になることも

# 製造過程由来の物質 ：ウシ血清など

21

原料のウイルスや細菌の培養液に添加  
一定の安全性を確保する目安に達して  
いる事が確認されている

**ウシ海綿状脳症がワクチンで  
ヒトに伝播した報告はない**

# 製造過程由来の物質 ：ホルマリン

22

不活化ワクチンなどの製造過程で、  
**病原体殺菌**と**毒素不活化**に使用  
まれにアレルギーの原因に

製造過程で不活性化・除去される

**安定剤**：抗原の凝集や損傷を防ぐ

**緩衝剤**：pHの変化による抗原の変性を防ぐ  
蛋白、アミノ酸、糖、**ゼラチン**

**保存剤**：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

**アジュバント**

免疫獲得を助ける抗原以外の物質

## ワクチンの有効成分の劣化を防ぐ

**蛋白**（アルブミンなど）

**アミノ酸、糖**：緩衝液として使用

## 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、麻しんワクチン接種後の即時型反応増加

ゼラチン含有ワクチンによるアレルギー反応が推測され、ゼラチン除去される

1996-1998年にかけて即時型反応減少

日本で承認されている

ゼラチンが含まれるワクチン：黄熱のみ

不活化ワクチンなどに防腐剤として添加

## 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

優れた殺菌作用があり、保存剤として使用

## フェノキシエタノール

## 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、結合型肺炎球菌、D、DT、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®）  
組み換え帯状疱疹

## 乳化剤アジュバント（AS03®、MF59®）

H1N1pdm2009インフルエンザ

## インフルエンザワクチンと 卵アレルギー

1回の接種での卵蛋白抗原量は、  
アナフィラキシーを生じる最小量より少ない

## チメロサル

発達障害との関連性は否定されている

## 急性散在性脳脊髄炎 (ADEM)

現在の日本脳炎ワクチン積極的勧奨前後で  
ADEM発症率に差はない

## インフルエンザワクチンの 卵蛋白抗原含有量

日本 1-10 ng/dose

米国 1-184 ng/dose

欧州 14-550 ng/dose

## アナフィラキシーを生じる 理論上の最小値

**600ng/dose**

日本臨牀 2009; 68: 1690-1694.

BMJ 2009; 339: b3680.

Vaccine 2006; 24: 6632-6635.

Pharmeur Sci Notes 2006; 1: 27-29.

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ー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が使用抑制勧告

WHO、欧州、日本も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  
との関連性を否定**

ちなみにワクチンで約 $5\mu\text{g}/\text{dose}$

(日本人の平均的な総水銀摂取量  $7-10\mu\text{g}/\text{day}$ )

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

2004年

マウス脳由来日本脳炎ワクチン接種後、  
中学生がADEMを発症

2005年5月

厚生労働省は日本脳炎ワクチンの積極的勧奨を差し控え

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

積極的勧奨の再開

積極的勧奨の前後で

**ADEMの発生率に差は認められない**

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

ワクチンは、**生ワクチン**と  
**不活化ワクチン**に大別できる

ワクチンには重要な役割を持つ  
**添加物**が含まれているが、その  
**安全性**は絶えず評価されている