

2024.8.25

令和6年度 愛知県予防接種基礎講座

# ワクチンの 種類と構成物

ワクチン製剤に含まれているもの

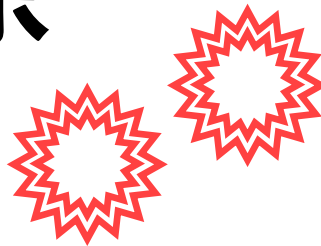
あいち小児保健医療総合センター

総合診療科 小川英輝

# 保存剤



# 抗原

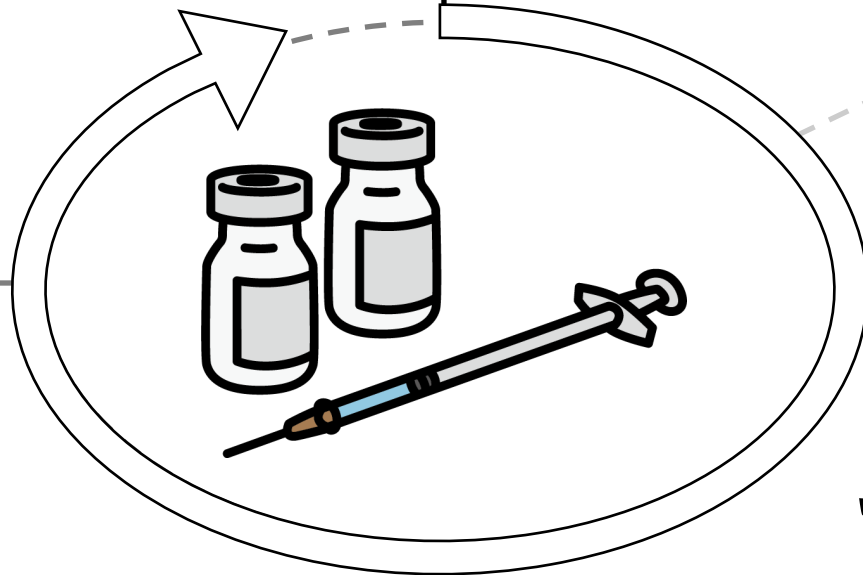


抗原製造過程に  
由来した物質

# 安定剤 ・ 緩衝剤

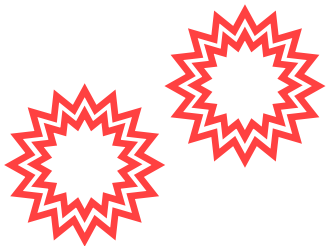


# アジュバント (非特異的 免疫賦活剤)



# ①. 抗原

主成分であり、  
ワクチンの種類  
を規定するもの



# 日本国内で承認されているワクチン

## 生ワクチン

麻しん                    BCG  
風しん                    黄熱  
水痘                      痘瘡  
おたふくかぜ  
ロタウイルス  
インフルエンザ (経鼻)

麻しん風しん

## 不活化ワクチン

A型肝炎                肺炎球菌 (13価、**15価**)  
B型肝炎                インフルエンザ菌b型  
ポリオ                    インフルエンザウイルス  
日本脳炎                ヒトパピローマウイルス  
狂犬病                    RSウイルスワクチン  
帯状疱疹                三種混合  
髄膜炎菌                四種混合

**五種混合**

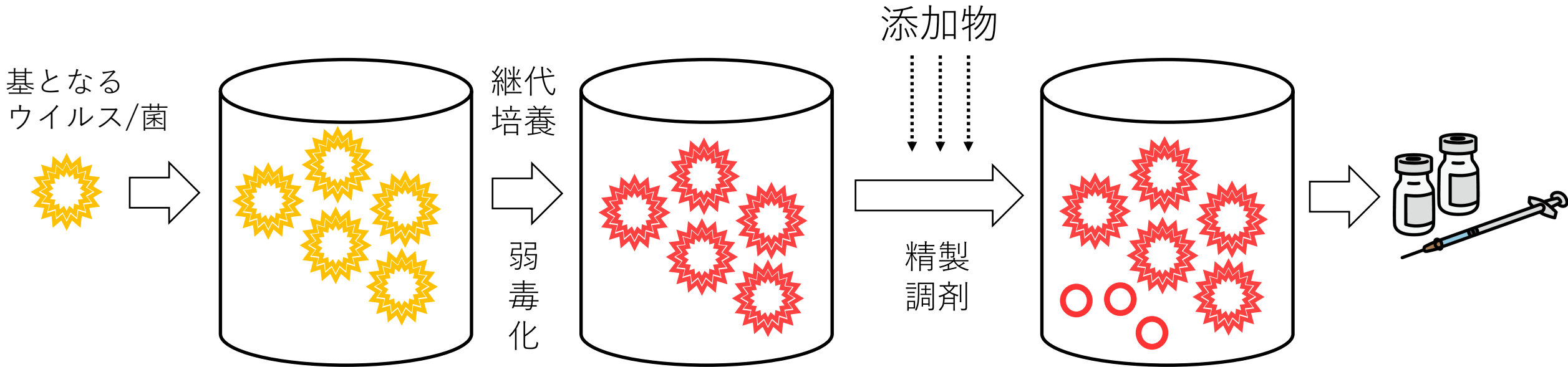
## トキソイド

破傷風  
ジフテリア  
二種混合

- mRNAワクチン

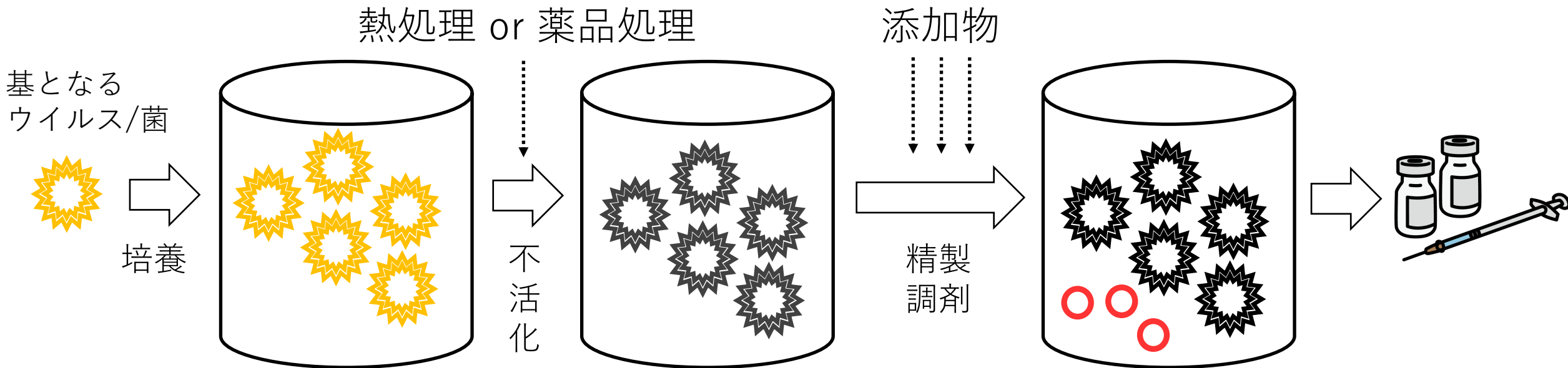
新型コロナワクチン

# 生ワクチンの製造過程

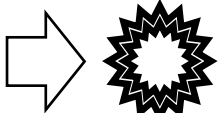
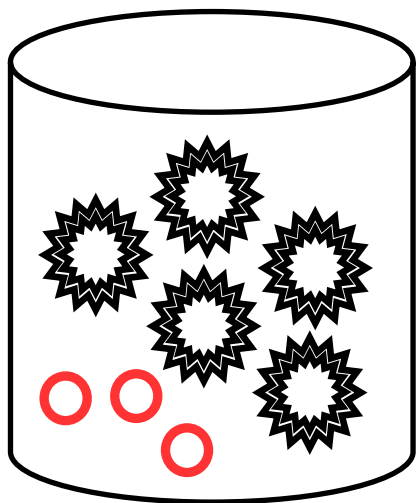


継代培養して、ウイルスや細菌の病原性を弱めたもの

# 不活化ワクチンの製造過程

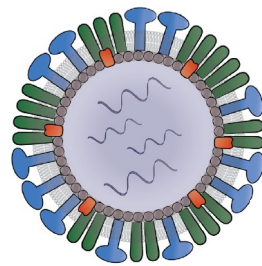


ウイルスや細菌を熱処理/薬品処理して、無毒化したもの



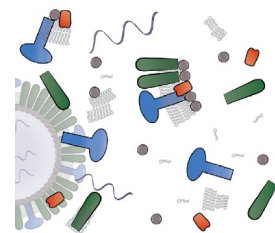
ウイルスの  
全部を使う

そのまま



**全粒子ワクチン**  
：日本脳炎ワクチン

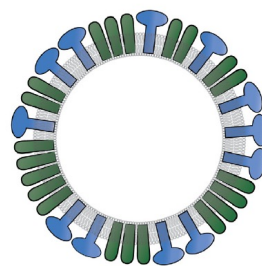
バラバラ



**スプリットワクチン**  
：インフルエンザワクチン

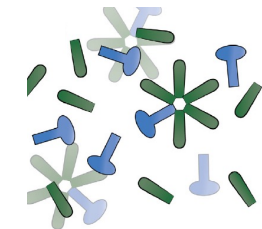
ウイルスの  
外殻を使う

そのまま



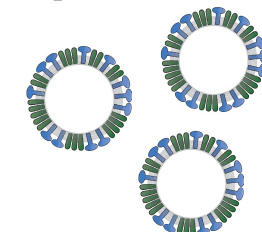
ビロソームワクチン

バラバラ



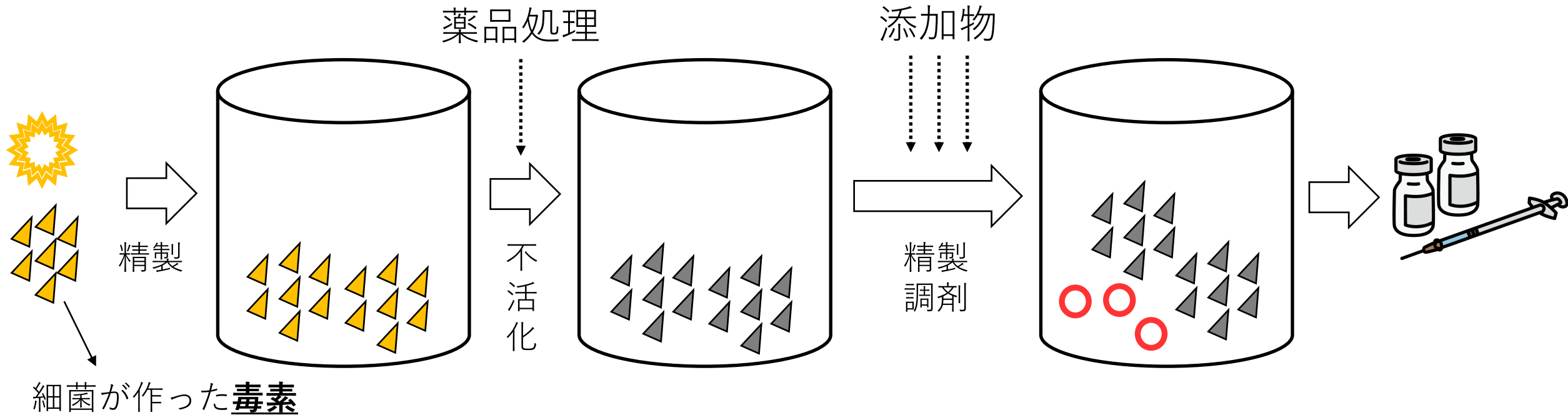
**サブユニットワクチン**  
：B型肝炎ワクチン

ウイルス  
様粒子



**ウイルス様粒子ワクチン**  
：HPVワクチン  
帯状疱疹ワクチン

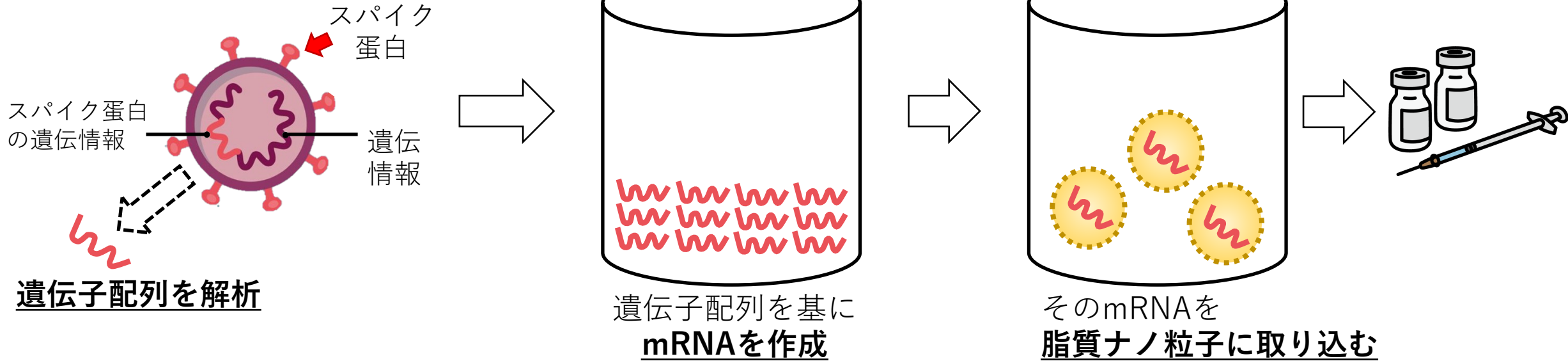
# トキソイドの製造過程



細菌が作る**毒素**をホルマリンで**無毒化したもの**



# mRNAワクチンの製造過程



遺伝子配列を基に、機械的にmRNAが作成されたもの  
(抗原を作るのは、ワクチンを接種されたヒト)

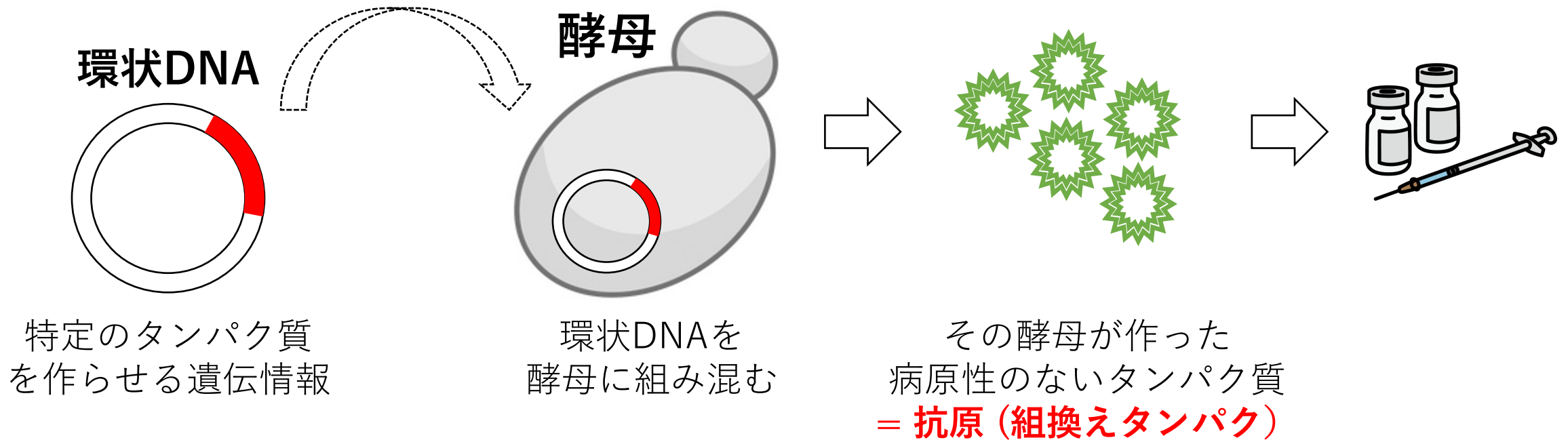


少し

# Advance

ワクチン製造の新しい技術






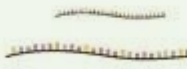

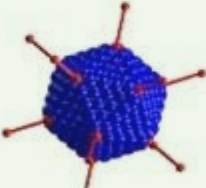
# Ex ; B型肝炎ワクチンの製造過程



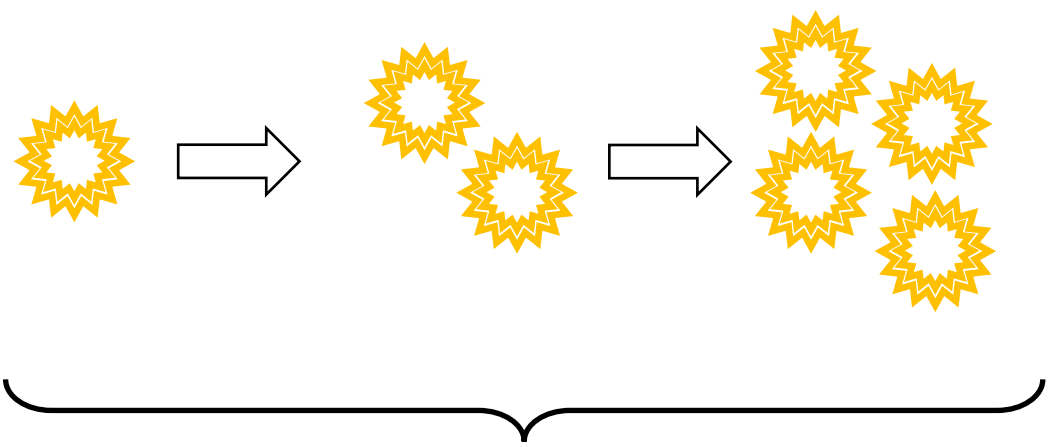
この製造過程に "ウイルスそのもの" は登場しない…

他にも、帯状疱疹ワクチン、HPVワクチン、RSVワクチンも同様

# 製造過程 → 含有する抗原の形態による分類

全病原体ワクチン (Whole-Pathogen Vaccines)			成分ワクチン (Subunit Vaccines) ≡ 組換えタンパクワクチン				核酸ワクチン (Nucleic Acid Vaccines)		ベクターワクチン (Vector vaccine)	樹状細胞ワクチンなど その他のワクチン
病原体すべてを用いる			病原体の一部を用いる				設計図を用いる			
生ワクチン live-attenuated vaccines,	不活化ワクチン inactivated vaccines,	キメラワクチン chimeric vaccine	組換えタンパクワクチン一般 recombinant protein vaccine,	VLPワクチン virus-like particles (VLPs)	ナノパーティクルワクチン nanoparticles	トキソイドワクチン toxoid vaccines	mRNAワクチン レプリコンワクチン	DNAワクチン		
弱毒化したウイルスを「生きたまま」用いる	ウイルスを「殺して」(不活化)用いる	別のウイルスの表面に抗原を呈示させる	ウイルスの一部の成分のタンパク質を用いる	タンパク質成分がVLPとなる	タンパク質成分がナノパーティクルとなる	細菌の外毒素タンパク質を成分とする	病原体成分の設計図をRNAとして投与する	病原体成分の設計図をDNAとして投与する	病原体成分の設計図をベクターウイルスにのせて投与する	その他
										
麻疹、風疹、ロタ、BCG	インフルエンザ ポリオ 肺炎球菌(プレベナー)		HBV	HPV、帯状疱疹	新型コロナ (Novavax)	百日咳ワクチン ヒブワクチン	新型コロナウィルス(ファイザー・ピオンテック、モデルナ、第一三共)		新型コロナウィルス(アストラゼネカ、ジョンソン・エンド・ジョンソン、Sputnik V) エボラウィルス	

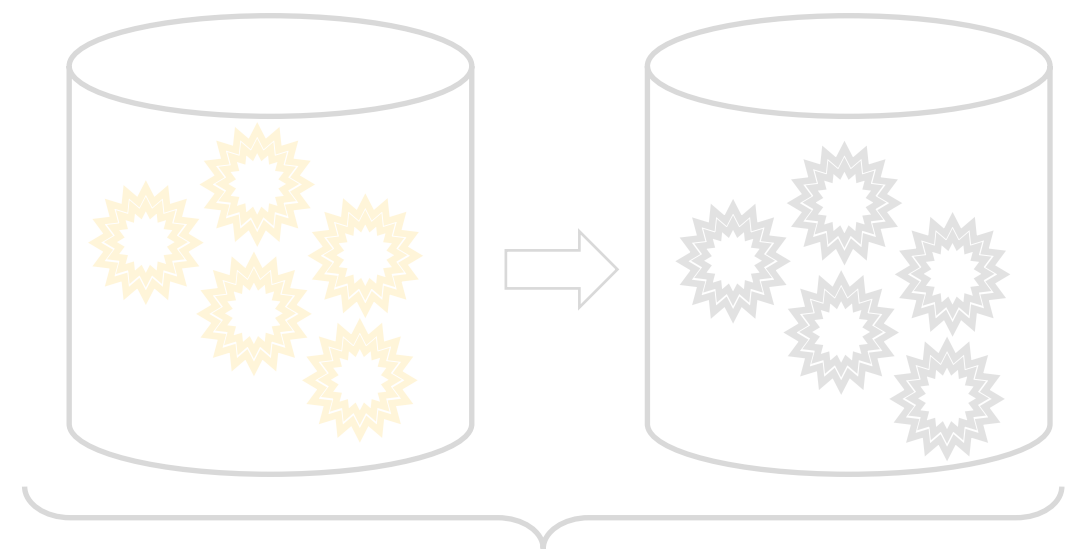
# 製造過程由来の物質とは…



**培養して増やす  
過程で混入する物質**



可能な限り除去

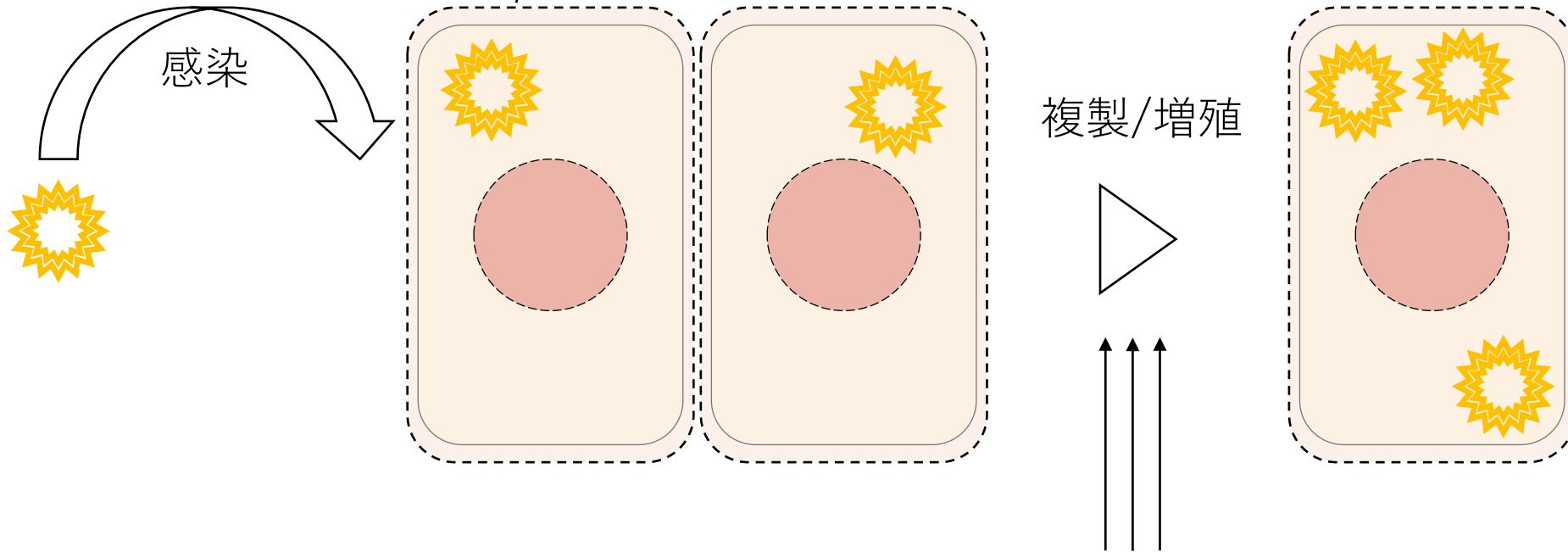


**不活化する  
過程で混入する物質**



可能な限り除去

- |         |                       |
|---------|-----------------------|
| 鶏卵卵膜    | : インフルエンザ             |
| ニワトリ胚細胞 | : 狂犬病、麻疹<br>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                  |



- |       |                              |
|-------|------------------------------|
| 添加物 : | ウシ血清、豚膵臓由来トリプシン              |
| 抗菌薬 : | エリスロマイシン、ストレプトマイシン<br>カナマイシン |

# 鶏卵アレルギーのリスク

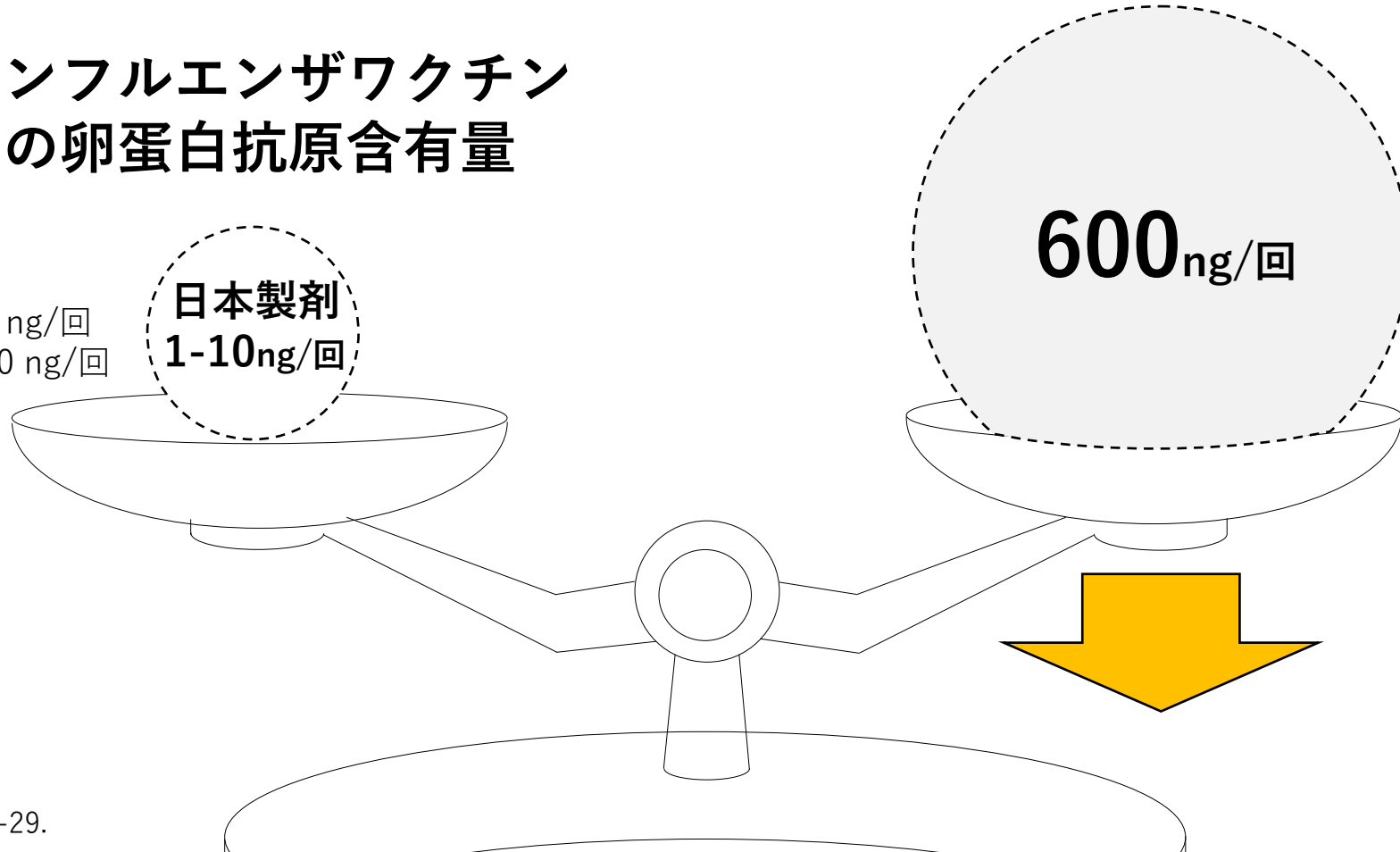
アナフィラキシーを生じる  
理論上の最小値

インフルエンザワクチン  
の卵蛋白抗原含有量

米国 1-184 ng/回  
欧州 14-550 ng/回

日本製剤  
1-10ng/回

600ng/回



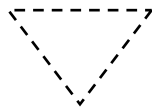
# ウイルスを培養する「細胞」に関して

- 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  
ADEM（急性散在性脳脊髄炎）が発生
- 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 Vero細胞培養不活化日本脳炎ワクチンが承認  
(→ アフリカミドリザルの腎臓上皮細胞に由来)
- 2010年4月 積極的勧奨を再開

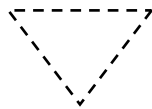
積極的勧奨の前後でADEMの発生率に差は認められていない  
(2012年12月13日. 第8回厚生科学審議会感染症分科会予防 接種部会日本脳炎に関する小委員会)



## ウシ血清 など

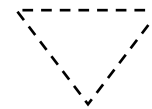


ウイルスや細菌の培養液に添加

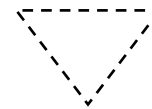


ウシ海綿状脳症（狂牛病）が  
ワクチンによって伝播した報告はない

## 抗菌薬

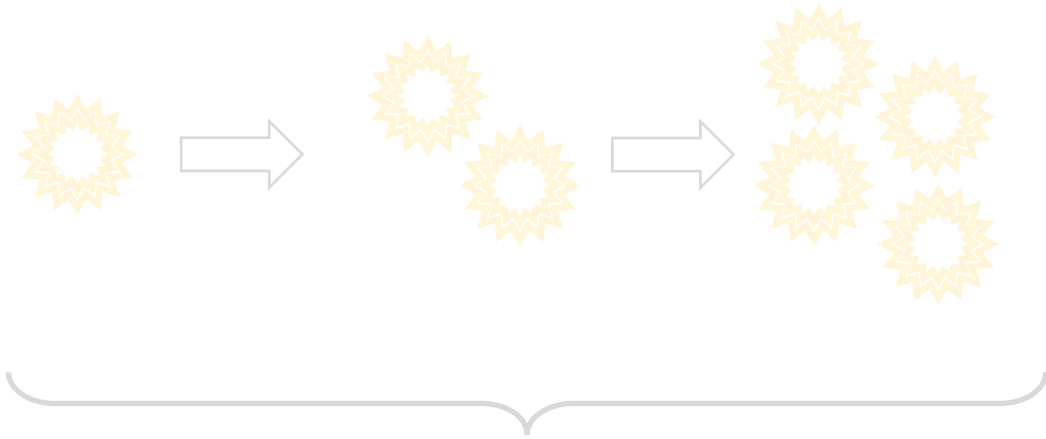


生ワクチンへの**細菌混入を防ぐため**、  
ウイルスワクチン**製造過程**で使用



エリスロマイシンなどは  
**アレルギーの原因**になることもあるが、  
非常に稀な事象

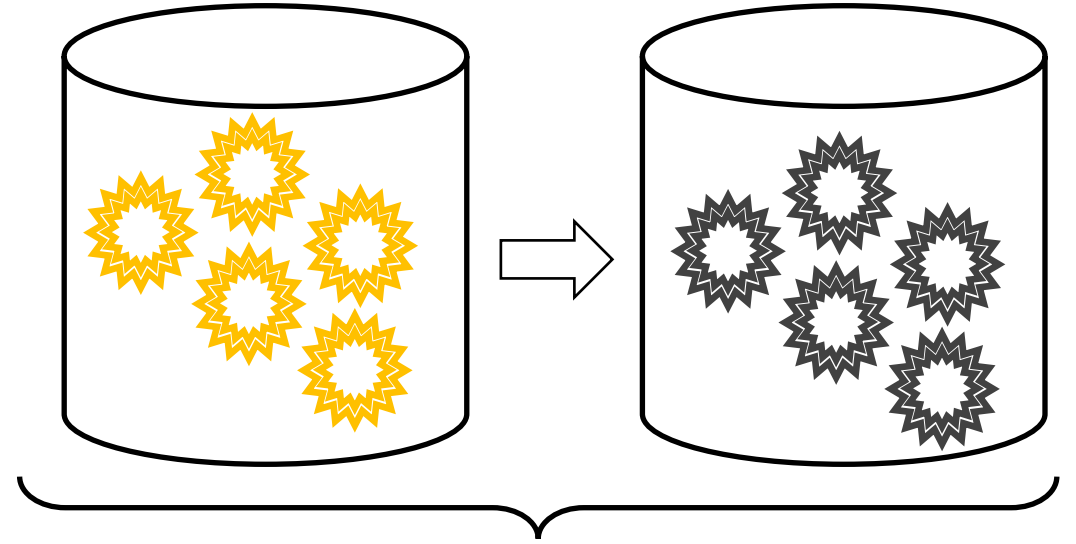
# 製造過程由来の物質とは…



培養して増やす  
過程で混入する物質



可能な限り除去



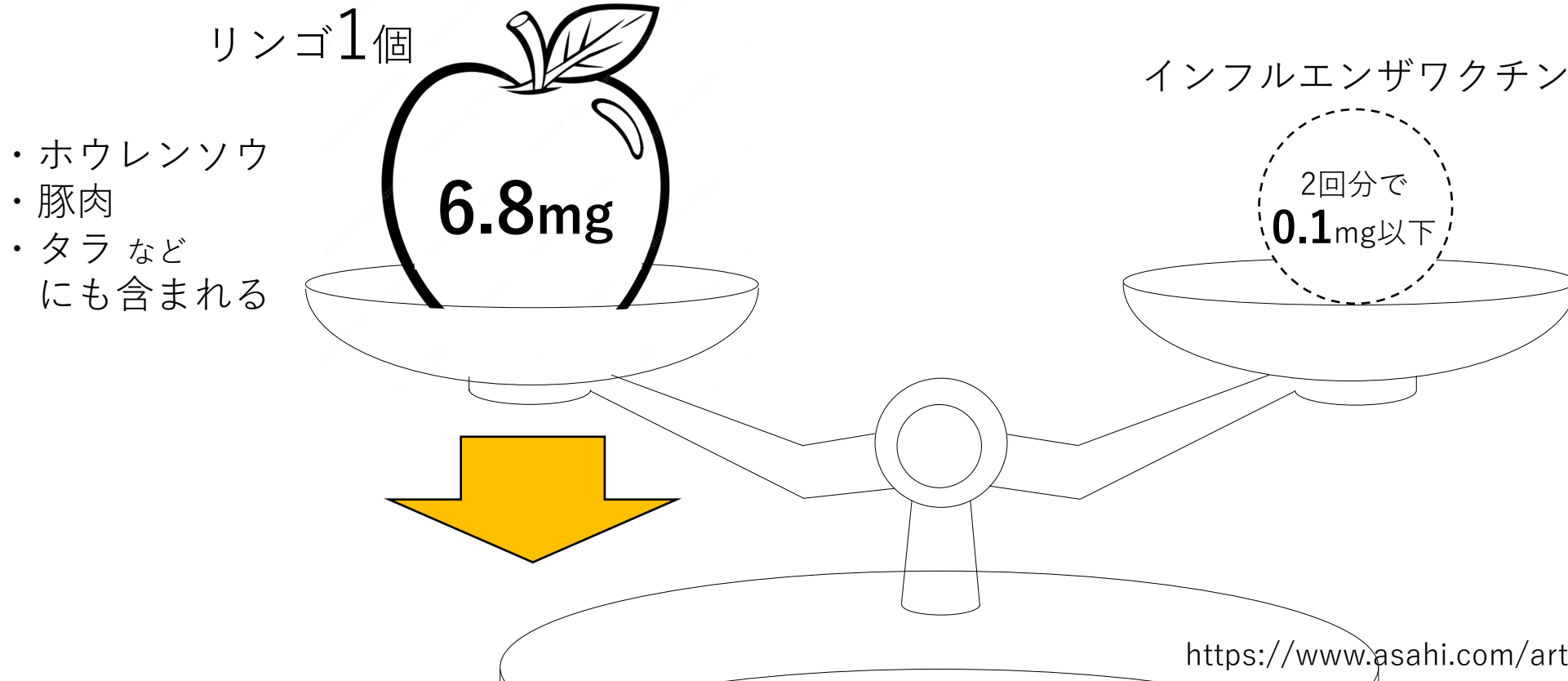
不活化する  
過程で混入する物質



可能な限り除去

# ホルマリン（ホルムアルデヒド）

- 不活化する過程で使用される物質で、まれにアレルギーの原因になる



# ②. アジュバント

効果を増強させるものの総称

=

ワクチン効果を高めるために  
免疫反応を惹起させる物質



---

## アジュバントの種類

## 使用されているワクチン

---

### アルミニウム塩

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®）

### アジュバントシステム AS01®

ヒトパピローマウイルス（サーバリックス®）  
帯状疱疹予防（シングリックス®）  
RSウイルス（アレックスビー®）

### 乳化剤アジュバント

H1N1pdm2009インフルエンザ

---

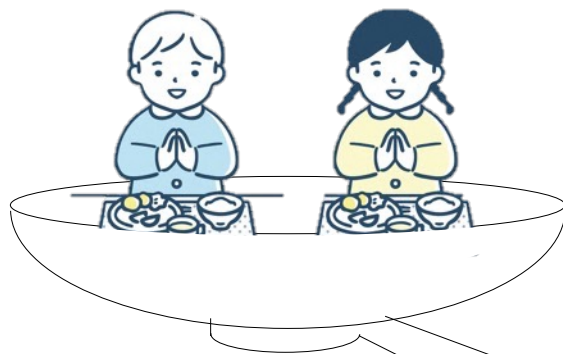
# アルミニウム

- アジュバントとして含まれており、ワクチンの効果を高めるものの1つ

1-6歳の1日摂取量

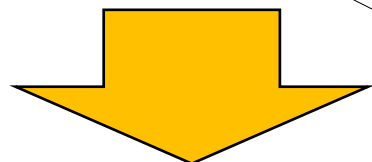
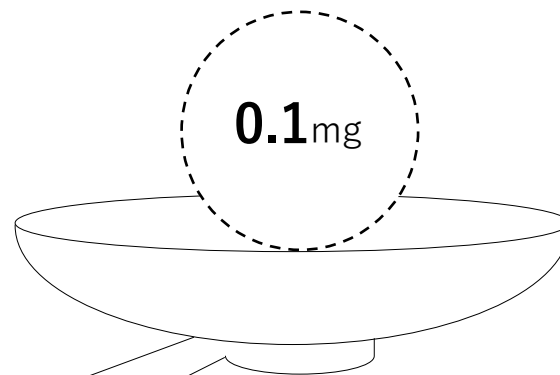
**1.9**mg

- 野菜・海藻
- 穀物・イモ類
- 魚介類 など  
に含まれる



B型肝炎ワクチン  
5種混合ワクチン

**0.1**mg



記憶障害  
との関係

複合性局所疼痛症候群  
との関係

アルツハイマー病  
との関係

慢性疲労症候群  
との関係

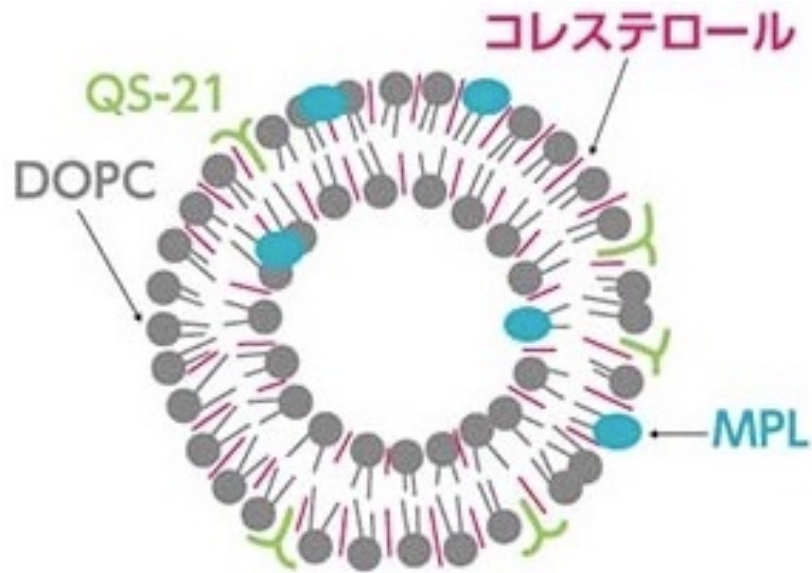
80年間、30億本の  
アルミニウム塩を含有した  
ワクチン接種の実績

自閉症  
との関係

科学的に関連することは、証明されていない

アルミ  
ニウム

# アジュバントシステム (AS01<sup>®</sup>)



**MPL** : サルモネラ菌の外膜の内毒素を無毒化

**DOPC** : 天然成分に由来するリポソーム基剤

**QS-21** : 南米に自生する樹木の抽出液

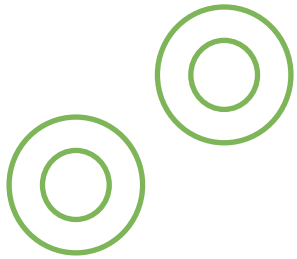
アルミニウムでは誘導しにくい細胞性免疫を誘導することが可能であることが利点



# ③ 安定剤・緩衝剤

ワクチンの有効成分の劣化を防ぐ

- 抗原の凝集や損傷
- pH変化による抗原の変性



---

## 安定剤・緩衝剤

## 使用されているワクチン

## 量

---

### ゼラチン

他の生物由来のコラーゲン  
安定剤として広く医薬品に使用

組織培養不活化狂犬病ワクチン®

0.2 mg

狂犬病ワクチン（ラビピュール®）

9.0-12.0 mg †

黄熱ワクチン®

6.6 mg

アミノ酸・糖

-

-

蛋白（アルブミンなど）

-

-

---

†:ポリゼリン（ゼラチン由来物質）として

# ゼラチンによるアナフィラキシー

1990年代  
後半

- 麻しんワクチン接種後の即時型反応増加
  - ゼラチンによるアレルギー反応が推測され、ゼラチンを除去

1996年  
～  
1998年

- ワクチンによるアナフィラキシーの報告は減少

日本で承認されているゼラチンが含まれるワクチン  
：黄熱ワクチンと狂犬病ワクチンの2つのみ

# ④. 保存剤

いわゆる防腐剤

- マルチドーズバイアルの製剤などに  
添加されている



---

## 保存剤

## 使用されているワクチン

---

### チメロサル

：エチル**水銀**化合物

インフルエンザワクチン

B型肝炎ワクチン

3種混合ワクチン

トキソイド（破傷風・ジフテリア）

フェノキシエタノール  
（化粧品などに添加）

不活化ポリオワクチン（イモバックス®）

フェノール  
（医薬品・食品に添加）

多糖体肺炎球菌ワクチン（ニューモバックス®）

---

# チメロサル (★★★エチル水銀化合物)

- まれに過敏症（発熱、発疹、じんましん、紅斑、かゆみ）の原因になる
- メチル水銀（水俣病の原因）と異なり、体内に蓄積しにくい

日本人 水銀  
1日摂取量

7-10  $\mu\text{g}$

- 魚介類  
マグロ, クジラ  
に含まれる

ワクチンの  
水銀含有量†

1.0  
 $\mu\text{g}$

†チメロサル含有量  
は1.0~2.5 $\mu\text{g}$   
チメロサルの半分が  
水銀含有量とする

# バーナード・ リムランド の仮説

1980年代 発達障害の診断が増加（米国）

「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？」  
「●●を接種するまで、うちの子は「普通」だった」

2001年 米国医学協議会の報告

チメロサールと自閉症の関連性を、  
**肯定/ 否定する十分なエビデンスはない**  
→ 世界的にチメロサール使用抑制

2004年 米国医学協議会の報告

**生物学的根拠・疫学的根拠がないと判断**  
→ **自閉症との関連を否定**



米国：心理学者・作家

# チメロサルフリー

- 最近では、極微量とはいえ有機水銀を医薬品の中に添加するのは好ましくないと考えられるようになり、チメロサルを添加しないワクチンや減量したワクチンが増えている

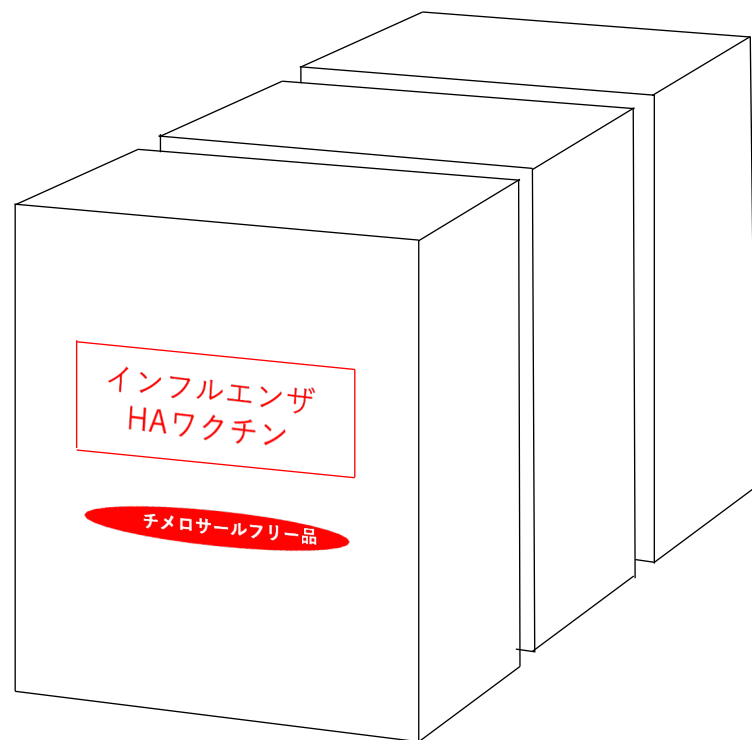




表 2. 主なワクチン類のチメロサル含有の有無の一覧表

	商品名	製造販売元／販売元
インフルエンザ HA ワクチン	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Flu-シリンジ「生研」</li> <li>● 「ビケン HA」</li> <li>○ インフルエンザ HA ワクチン「化血研」TF</li> <li>● インフルエンザ HA ワクチン「生研」</li> <li>● インフルエンザ HA ワクチン「生研」</li> <li>● インフルエンザ HA ワクチン「生研」</li> <li>● インフルエンザ HA ワクチン「北里第一三共」</li> <li>● インフルエンザ HA ワクチン「北里第一三共」</li> <li>○ インフルエンザ HA ワクチン「北里第一三共」シリンジ</li> <li>○ インフルエンザ HA ワクチン「北里第一三共」シリンジ</li> <li>○ インフルエンザ HA ワクチン「S 北研」</li> <li>○ インフルエンザ HA ワクチン「S 北研」</li> <li>○ フルービック HA</li> <li>○ フルービック HA シリンジ</li> </ul>	デンカ生研株式会社／ 阪大微生物病研究会／田辺三菱製薬 化学及血清療法研究所／アステラス製薬 デンカ生研株式会社／武田薬品工業 デンカ生研株式会社／アステラス製薬 デンカ生研株式会社／ 北里第一三共ワクチン／第一三共 北里第一三共ワクチン／北里薬品産業 北里第一三共ワクチン／北里薬品産業 北里第一三共ワクチン／第一三共 北里第一三共ワクチン／第一三共 北里第一三共ワクチン／北里薬品産業 阪大微生物病研究会／田辺三菱製薬 阪大微生物病研究会／田辺三菱製薬
日本脳炎ワクチン	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ エンセバック皮下注用</li> <li>○ ジェービック V</li> <li>○ ジェービック V</li> </ul>	化学及血清療法研究所／アステラス製薬 阪大微生物病研究会／田辺三菱製薬 阪大微生物病研究会／武田薬品工業
組織培養不活化狂犬病ワクチン	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 組織培養不活化狂犬病ワクチン</li> </ul>	化学及血清療法研究所／アステラス製薬
沈降 B 型肝炎ワクチン	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ビームゲン</li> <li>○ ヘプタバックス-II</li> </ul>	化学及血清療法研究所／アステラス製薬 MSD／
乾燥組織培養不活化 A 型肝炎ワクチン	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ エイムゲン</li> </ul>	化学及血清療法研究所／アステラス製薬
沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン	<ul style="list-style-type: none"> <li>● DPT「化血研」シリンジ</li> <li>○ トリビック</li> <li>○ 沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン</li> <li>○ 沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン「北里第一三共」シリンジ</li> <li>○ 沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン「北里第一三共」シリンジ</li> <li>○ 沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン「北里第一三共」</li> <li>○ 沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン「北里第一三共」</li> <li>○ 沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチンキット「タケダ」</li> </ul>	化学及血清療法研究所／アステラス製薬 阪大微生物病研究会／田辺三菱製薬 化学及血清療法研究所／アステラス製薬 北里第一三共ワクチン／北里薬品産業 北里第一三共ワクチン／第一三共 北里第一三共ワクチン／第一三共 北里第一三共ワクチン／北里薬品産業 武田薬品工業
肺炎球菌ワクチン	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ ニューモバックス NP</li> <li>○ プレベナー水性懸濁皮下注</li> </ul>	MSD ファイザー／武田薬品工業
成人用沈降ジフテリアトキソイド	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ ジフトキ「ビケン F」</li> </ul>	阪大微生物病研究会／田辺三菱製薬
水痘ワクチン	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」</li> </ul>	阪大微生物病研究会／田辺三菱製薬

●チメロサル含有 ○チメロサル非含有

	商品名	製造販売元／販売元
沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド	<input type="radio"/> DT ビック <input type="radio"/> 沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド“化血研” <input type="radio"/> 沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド「タケダ」 <input checked="" type="radio"/> 沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド「北里第一三共」 <input checked="" type="radio"/> 沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド「北里第一三共」	化学及血清療法研究所／田辺三菱製薬 化学及血清療法研究所／アステラス製薬 武田薬品工業 北里第一三共ワクチン／第一三共 北里第一三共ワクチン／北里薬品産業
沈降破傷風トキソイド	<input checked="" type="radio"/> 沈降破傷風トキソイド“化血研” <input checked="" type="radio"/> 沈降破傷風トキソイド「生研」 <input checked="" type="radio"/> 沈降破傷風トキソイド「生研」 <input type="radio"/> 沈降破傷風トキソイド「北里第一三共」シリンジ <input type="radio"/> 沈降破傷風トキソイド「北里第一三共」シリンジ <input type="radio"/> 沈降破傷風トキソイドキット「タケダ」 <input type="radio"/> 破トキ「ビケン F」	化学及血清療法研究所／アステラス製薬 田辺三菱製薬／デンカ生研 デンカ生研／ 北里第一三共ワクチン／北里薬品産業 北里第一三共ワクチン／第一三共 武田薬品工業 阪大微生物病研究会／田辺三菱製薬
経口生ポリオワクチン	<input type="radio"/> 経口生ポリオワクチン(セービン)I・II・III型混合	日本ポリオ研究所
乾燥弱毒生麻しんワクチン	<input type="radio"/> 「ビケン CAM」 <input type="radio"/> はしか生ワクチン「北里第一三共」 <input type="radio"/> はしか生ワクチン「北里第一三共」 <input type="radio"/> 乾燥弱毒生麻しんワクチン「タケダ」	阪大微生物病研究会／田辺三菱製薬 北里第一三共ワクチン／北里薬品産業 北里第一三共ワクチン／第一三共 武田薬品工業
乾燥弱毒生風しんワクチン	<input type="radio"/> 乾燥弱毒生風しんワクチン「タケダ」 <input type="radio"/> 乾燥弱毒生風しんワクチン「ビケン」 <input type="radio"/> 乾燥弱毒生風しんワクチン「北里第一三共」 <input type="radio"/> 乾燥弱毒生風しんワクチン「北里第一三共」	武田薬品工業株式会社／ 阪大微生物病研究会／田辺三菱製薬 北里第一三共ワクチン／第一三共 北里第一三共ワクチン／北里薬品産業
乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン	<input type="radio"/> おたふくかぜ生ワクチン「北里第一三共」 <input type="radio"/> おたふくかぜ生ワクチン「北里第一三共」 <input type="radio"/> 乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン「タケダ」	北里第一三共ワクチン／北里薬品産業 北里第一三共ワクチン／第一三共 武田薬品工業
乾燥 BCG ワクチン	<input type="radio"/> 乾燥 BCG ワクチン	日本ビーシージー製造／
乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン	<input type="radio"/> はしか風しん混合生ワクチン「北里第一三共」 <input type="radio"/> はしか風しん混合生ワクチン「北里第一三共」 <input type="radio"/> ミールビック <input type="radio"/> 乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン「タケダ」	北里第一三共ワクチン／第一三共 北里第一三共ワクチン／北里薬品産業 阪大微生物病研究会／田辺三菱製薬 武田薬品工業／
乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン	<input type="radio"/> アクトヒブ	サノフィパスツール／第一三共
ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン	<input type="radio"/> ガーダシル水性懸濁筋注 <input type="radio"/> ガーダシル水性懸濁筋注シリンジ <input type="radio"/> サーバリックス	MSD 株式会社／ MSD 株式会社／ グラクソ・スミスクライン／
黄熱ワクチン	<input type="radio"/> 黄熱ワクチン	サノフィパスツール／サノフィパスツール社・米
経口弱毒ヒトロタウイルスワクチン	<input type="radio"/> ロタリックス内用液	グラクソ・スミスクライン

●チメロサル含有    ○チメロサル非含有

# 参考資料

