

ワクチンアジュバント
—その有効性と安全性について—
薬学的視点から考える

益見厚子,^{*,a} 西島正弘^b

**Efficacy and Safety of Vaccine Adjuvants:
A Review from a Pharmaceutical Perspective**

Atsuko MASUMI^{*,a} and Masahiro NISHIJIMA^b

^aNational Institute of Infectious Diseases, Department of Safety Research on Blood and Biological Products, 4-7-1 Gakuen, Musashimurayama, Tokyo 208-0011, Japan, and ^bNational Institute of Health Sciences, Kamiyoga 1-18-1, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan

現在日本のワクチン産業は従来のワクチンメーカーだけでなく、製薬企業においてもワクチン開発、増産が手がけ始められている。2009年度に世界的に流行した新型インフルエンザ感染予防に対応するため、海外からの輸入ワクチンに頼ることになったものの、ワクチン増強剤としてこれまで日本国内において使用されていなかったアジュバントが用いられた。また海外メーカーからのパピローマウイルス (HPV) 予防ワクチンについても新規のアジュバントが用いられている。これらのアジュバントは強力な免疫惹起効果を有するが、接種後の副作用も無視できない。今後新しいワクチンを使用、また開発する際に重要な課題はワクチンとアジュバントの有効性とともにもその安全性をいかに保証できるかである。この誌上シンポジウムにおいては、ワクチンとアジュバント開発に関する基盤的研究、生産性の向上そしてワクチン接種に至るまでの国家の審査及び、欧米でのワクチン開発事情について薬学的視点から考えていきたい。そこで国内及び世界でワクチンアジュバントに関して奥深い研究をなされてこられた大学研究所及びワクチンメーカーからの4名の先生方と、医薬品審査機構と米国製薬工業協会の

先生からの概説を紹介し、これまでの医薬品のほかにワクチン開発にも力を注ぎつつある薬学業界へ介入したいと思う。

中山哲夫先生 (北里生命科学研究所) は“インフルエンザワクチンとアジュバント”の中で、国内で60年間使用され続けてきたのはアルミニウムアジュバントだけであったが、近年海外メーカーが開発した新規アジュバントが日本でも使用され始めたことと解説されている。そしてアジュバントの作用機序として1. 抗原を組織に留める。2. 徐々に抗原を放出することで抗原提示細胞に取り込ませる。3. 自然免疫応答を活性化する。ということであるが、これらの作用機序は同時に副反応に結びつく、と説明されている。

石井 健先生 (独医薬基盤研究所) はワクチンアジュバントを特異的に認識する自然免疫受容体 (Toll like receptor) とそのシグナル伝達経路についての概説の中で、ワクチンのメカニズム解明とその知見に基づいたワクチンアジュバントの開発の事例を述べられている。

海外ワクチンメーカー、ノバルティス社の Theodre Tsai 先生は実際に彼らが開発し、市場に出ている MF59 というアジュバントの使用動向と使用経過についてその安全性と有効性の面から詳細に解説されている。

来海和彦先生 (化学及血清療法研究所) はメーカー側の立場からアジュバントを開発するにあたって炎症性反応、発熱反応、サイトカイン産生、臓器特異

^a国立感染症研究所血液・安全性研究部 (〒208-0011 東京都武蔵村山市学園 4-7-1), ^b国立医薬品食品衛生研究所 (〒158-8501 東京都世田谷区上用賀 1-18-1)
現所属: ^b昭和薬科大学 (〒194-8543 東京都町田市東玉川学園 3-3165)

*e-mail: amasumi@nih.go.jp

日本薬学会第131年会シンポジウム S19 序文

性毒性，局所半焼，自己免疫の誘導などを調べることを重要とし，ワクチンの中にアジュバントを添加すべきか否かについても議論が必要，とされている．今後，化血研においては新型インフルエンザワクチンのグラクソ・スミスクライン（GSK社）との共同開発が期待されるようだ．

小林利彦先生（米国研究製薬工業協会，日本薬学会有効会員）は世界のワクチン開発事情について数年前の鳥インフルエンザの恐怖をきっかけにいかに関与したかを概説されている．

最後に感染症予防ワクチンの承認申請審査について独医薬品医療機器総合機構の鹿野真弓先生は，「ワクチンに限らず医薬品の承認申請審査は，申請資料に示されたデータに基づいて，その医薬品が臨床現場で使用された場合に想定されるリスクとベネフィットを評価し，期待されるベネフィットから見てリスクが受入れ可能かを評価する作業と言える．したがって，開発する医薬品にどのような臨床上の位置づけを期待するかによって，求められる有効性や許容される安全性の範囲も異なり，承認申請のためのデータパッケージ，すなわちどのような試験を実施して何を確認する必要があるのかも異なる」と解説する．なお，化学及血清療法研究所と医薬品医療総合機構並びに医薬基盤研究所の3名の先生からの概説は誌上シンポジウムとしては個別に公表せず，この序文の中だけに留めさせて頂いた．

2009年度世界的に流行した新型インフルエンザ感染予防のため，国内ワクチン不足に伴う海外輸入

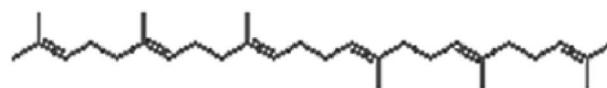


Fig. 1. Chemical Structure of Squalene

ワクチン接種が行われた．海外輸入ワクチンではこれまで日本国内において使用されてこなかったスクワレン（Fig. 1）を主成分としたアジュバント（ノバルティスの MF59 と GSK 社の AS03）が用いられた．また近年日本で承認されたパピローマウイルス（HPV）感染予防ワクチンにおいても MPL（monophosphoryl lipid A）という新規のアジュバントが用いられている．これは TLR（toll-like receptor）を介するリガンドの1つで，TLRの基礎研究が進む中，今後もアジュバント開発において注目されている．これらのアジュバントは強力な免疫惹起効果を保持すると同時に副作用もそれなりに強力なものである可能性があり，実際にヒト接種後での副作用についての報告も出ている．日本のワクチン産業はワクチンメーカーのみならず製薬企業においても，これらの海外輸入ワクチンを参考に新規のワクチンの開発と増産のためにアジュバントの開発に力を注いでいる．ゆえに今後日本国独自のワクチン開発において，特に薬学的視点からワクチンとそのアジュバントの有効性と安全性についてのレビューは，今後の薬学界におけるワクチン学術分野に多いに貢献できると確信している．