

日本国内で販売されているアジュバント添加ワクチン

対象疾患	ワクチン名	アジュヴァント	製造販売
ジフテリア	成人用沈降ジフテリアトキソイド” ジフトキ「ビケンF」 ”	リン酸アルミニウム	阪大微研・田辺三菱
破傷風	沈降破傷風トキソイド「生研」	塩化アルミニウム	デンカ・田辺三菱
	沈降破傷風トキソイド” 化血研”	塩化アルミニウム	化血研・アステラス
	沈降破傷風トキソイド「タケダ」	アルミニウム塩	武田
	沈降破傷風トキソイド” 破トキ「ビケンF」 ”	水酸化アルミニウム	阪大微研・田辺三菱
	沈降破傷風トキソイド「S北研」	塩化アルミニウム	北里・第一三共
DT	沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド「生研」	塩化アルミニウム	デンカ
	沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド「タケダ」	アルミニウム塩	武田
	沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド「北研」	塩化アルミニウム	北里・第一三共
	沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド” 化血研”	塩化アルミニウム	化血研・アステラス
	沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド” DTビック”	リン酸アルミニウム	阪大微研・田辺三菱
DTP	沈降精製百日咳ジフテリア破傷風混合ワクチン	塩化アルミニウム	デンカ
	沈降精製百日咳ジフテリア破傷風混合ワクチン	塩化アルミニウム	化血研・アステラス
	沈降精製百日咳ジフテリア破傷風混合ワクチン「タケダ」	アルミニウム塩	武田
	沈降精製百日咳ジフテリア破傷風混合ワクチン” 化血研シリンジ”	塩化アルミニウム	化血研・アステラス
	沈降精製百日咳ジフテリア破傷風混合ワクチン「S北研」	塩化アルミニウム	北里・第一三共
	沈降精製百日咳ジフテリア破傷風混合ワクチン” トリビック”	リン酸アルミニウム	阪大微研・田辺三菱
	沈降精製百日咳ジフテリア破傷風混合ワクチン「S北研」	塩化アルミニウム	北里・第一三共
B型肝炎	ビームゲン	水酸化アルミニウム	化血研・アステラス
	ヘプタボックスⅡ	硫酸アルミニウム	萬有
HPV	サーバリックス	AS04 水酸化アルミニウム+MPL	GSK
肺炎球菌	プレベナー水性懸濁皮下注	リン酸アルミニウム	ファイザー・武田
インフルエンザ	乳濁細胞培養A型インフルエンザHAワクチン (H1N1株)	MF59(スクワレンを含む)	ノバルティス
	アレパンリックス (H1N1)筋注	AS03(スクワレンを含む)	GSK

アジュバントの種類と開発状況

分類	アジュバント	特徴
鉱酸塩	水酸化アルミニウム、リン酸アルミニウムなど	IgE産生誘導が強い。タンパク抗原と沈降物を形成し、徐放性に抗原を放出する。1920年代に見いだされた。
毒素	CTB、大腸菌易熱性毒素	ワクチンと経鼻投与することによりIgA産生を誘導。臨床試験で顔面神経麻痺が起き、臨床応用はされていない。
O/W エマルジョン	MF59	粒子が小さく細胞に取り込まれやすく、体液性免疫を誘導。インフルエンザワクチンのアジュバントとして使用されている。
	AS03	2008年に欧州で認可されたH5N1ウイルスワクチンのアジュバント。
	Provax	CTL誘導活性が強い。現在開発中。
W/O エマルジョン	Montanide ISA 51/ミネラルオイルと植物由来界面活性剤	阪大、久留米大などが開発中の癌ペプチドワクチンのアジュバント。樹状細胞を活性化。
Bio polymer	Advax/biopolymer	HBVワクチン、インフルエンザワクチンのアジュバントとして開発中。
植物成分 (サポニン)	QS2	成分はQuiA由来サポニン。CTLを誘導することができる。現在開発中。
	ISCOM/脂質+サポニンのミセル	直径40nmほどの粒子。CTLを誘導することができる。現在開発中。
海綿	α -ガラクトシルセラミド (α -GalCer)	CD1d分子上に提示される α -GalCerが、不変T細胞受容体(TCR) α 鎖を持つナチュラル・キラーT (NKT) 細胞を活性化

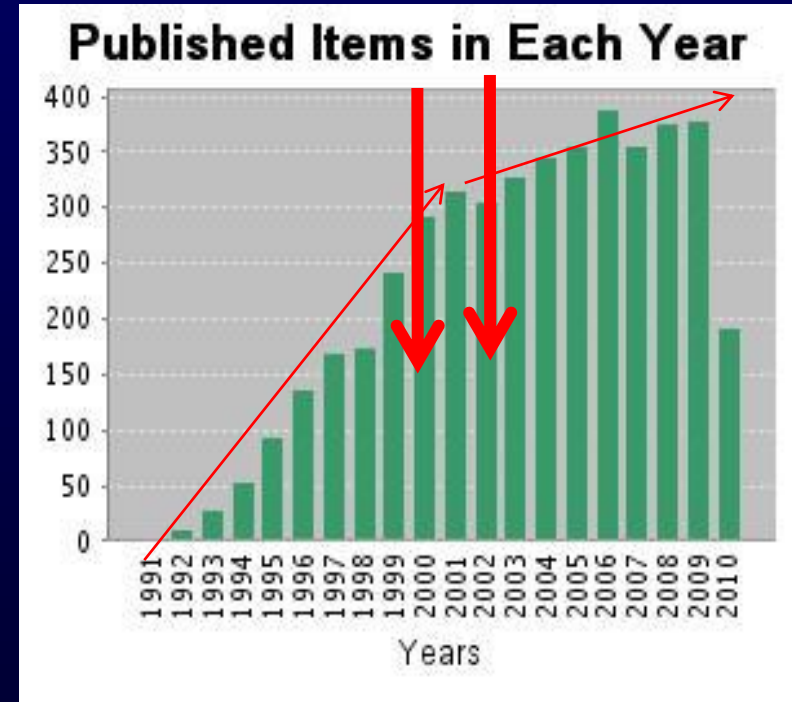
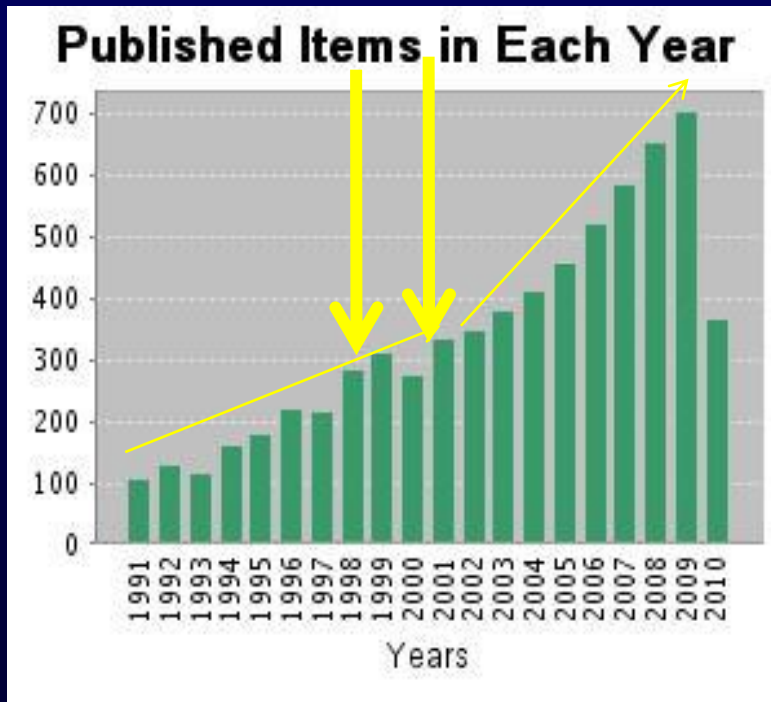
アジュバントの種類と開発状況

分類	アジュバント	特徴
Lipid A	AS04/MPL+アルミニウム塩	細胞性免疫を誘導。MPLとアルミニウム塩の混合剤。HBV、インフルエンザワクチンのアジュバントとして欧州で認可。
	RC-529/ MPLアナログ	細胞性免疫を誘導。HBVワクチンのアジュバントとしてアルゼンチンで認可。
	AS02/スクアレン+QS21+MPL (W/O)	MPLとQS21との混合剤。マラリアワクチンのアジュバントとして開発中。
	AS01/リポソーム+QS2+MPL	マラリアワクチンのアジュバントとして開発中。
鞭毛成分	フラジェリン	TLR5のリガンド。細胞性免疫を誘導。現在開発中。
核酸	dsRNA	TLR3のリガンド。インターフェロン誘導薬としては認可されている。アジュバントとして細胞性免疫を誘導。現在開発中。
	CpG ODN	細菌に特有な非メチル化CpGオリゴデオキシヌクレオチド。細胞性免疫を誘導。CpG 2006はヒト用として認可。抗癌薬としても特許がとられている。CpG7909はHBV、インフルエンザワクチンのアジュバントとして開発中。
サイトカイン	IL-12、GM-CSF	IL-12は細胞性免疫を誘導。GM-CSFは現在開発中の前立腺がんに対する樹状細胞ワクチンのアジュバントとして開発中。
カチオン	DOTAP、DDA	DNAワクチンの安定性や抗原の発現量を増大させる。細胞性免疫を誘導。現在開発中。
ポリペプチド	N'-CARD-PTD	PTDが付加していることにより、細胞内に取り込まれやすく、細胞性免疫を誘導。

ワクチンアジュバント開発研究の可能性と危険性

Vaccine adjuvant

Gene therapy
with viral vector



引用文献も同様の傾向

世界（日欧米）のアジュバント審査行政

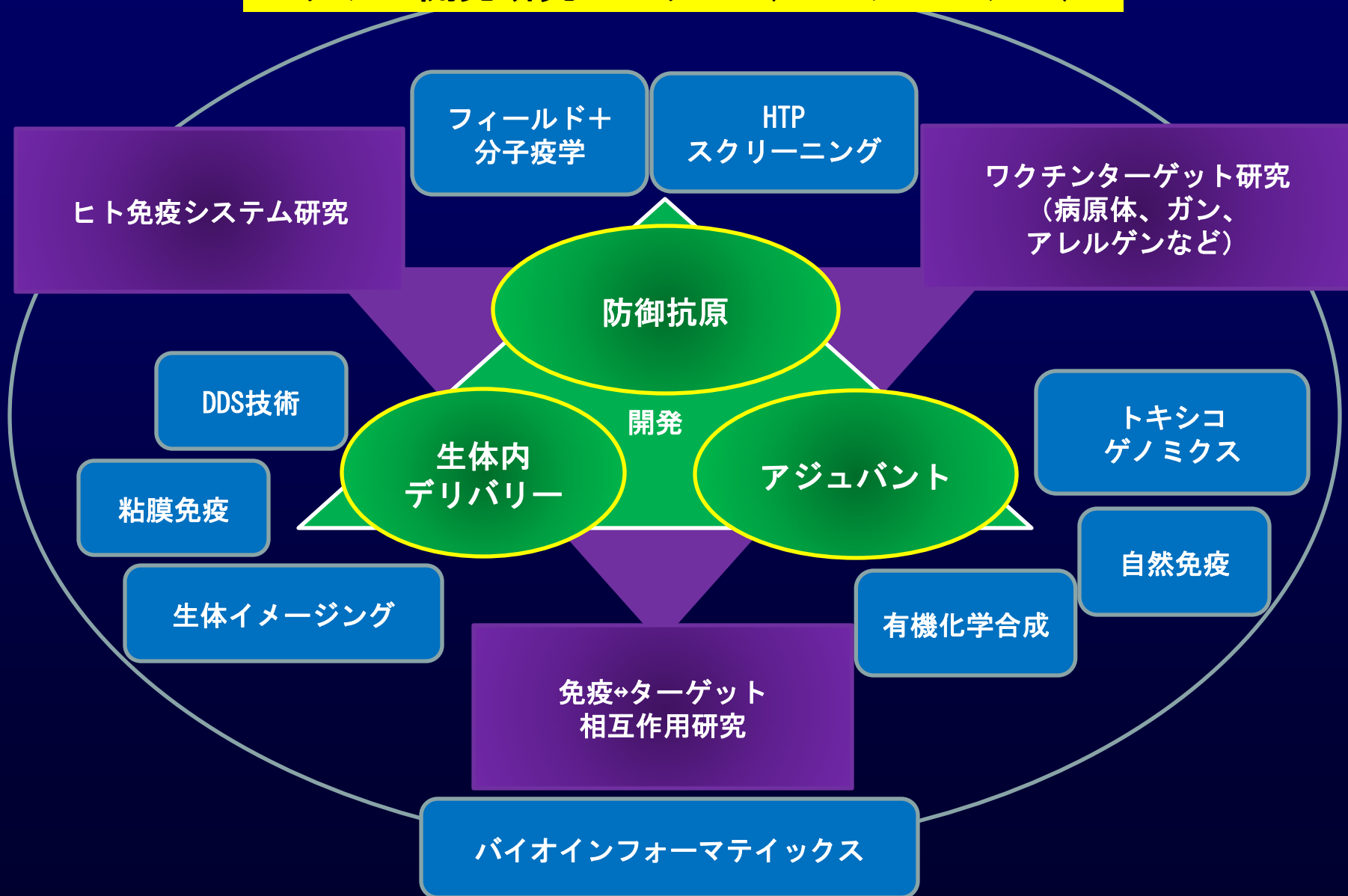
- EMEA（EU）は、ワクチン開発を推進するためにアジュバントに関する自然免疫学研究の成果を踏まえたガイドラインを2005年に公表した。
- 一方、日本、米国ではアジュバントに関するガイドラインは2010年9月現在存在しない。
- しかしながら、最近のアジュバントの開発研究の動向を鑑み、米国、日本においてもガイドライン作成に向けた具体的な対応策が講じられてきている。

日米のアジュバント審査ガイドライン作成 における論点

- 平成21年3月5日に医薬基盤研において米国FDAの感染症、およびガンワクチンの審査官を迎え、アジュバントの審査の方針やFDA版アジュバントガイドラインの作成状況などを議論する機会を得た。その際の議論の要点は
 - アジュバントの審査はアジュバントのみでは行われず、必ずワクチン製剤との最終製剤が審査対象となる。
 - アジュバントの安全性の審査はその局所、全身における生体反応の作用機序の科学的根拠に基づくべきである。
 - アジュバントを含むワクチン審査の国際協調の参考資料としてEMEAに加えWHOのガイドラインも「認識」されている。
 - 子供に投与する感染症ワクチンとガンワクチンではその基準（値）はまったく異なるものの、「ベネフィット／リスク比」を最大限引き上げる努力を惜しまないという基本方針は変わらない。

新規ワクチン開発研究のイメージ

ワクチン開発研究センター（コンソーシアム）



「次世代アジュバント研究会（仮称）」の設置について

1 研究会の趣旨・位置づけ

○アジュバント開発研究促進のための産学官共同研究プラットフォーム組織形成を目指す。

○アジュバント関連分野の研究に取り組む、産学官の研究者で構成する。

○高い安全性と有効性の両方を兼ね備える次世代のアジュバント開発研究を推進し、感染症予防ワクチン、治療用ワクチン等幅広い応用分野につなげる。

2 研究会の事業内容

- アジュバント開発研究、審査行政の最新動向の情報交換
- アジュバントを活用した感染症予防ワクチンの研究開発
- アジュバントを活用した治療用ワクチンの研究開発（ガン、アレルギーも視野に入れる）
- アジュバントの安全性評価研究（作用機序解明のための基礎免疫学、ワクチノミクス、ワクチノームといったデータベースづくりも含む）
- その他、アジュバントを活用した研究プロジェクトの企画調整

※共同研究の形態は原則として以下のとおり

- ・アジュバント活用したワクチン開発研究は個別の共同研究
- ・アジュバントの安全性評価研究はコンソーシアム方式

3 研究会発起人メンバー

- ◎山西 弘一（医薬基盤研究所 理事長）
- 審良 静男（大阪大学免疫学フロンティア研究センター拠点長）
- 中西憲司（兵庫医科大学 学長）
- 瀬谷 司（北海道大学大学院医学研究科教授）
- 清野 宏（東京大学医科学研究所教授）
- 石井 健（医薬基盤研究所アジュバント開発プロジェクトリーダー）
（◎発起人代表）

※内外のワクチン関連企業が約十数社参画予定

※事務局：（独）医薬基盤研究所

※協力：PMDA、製薬協、細協、ワクチン協議会、スーパー特区、大薬協、大阪府 厚労科研費（GL山西班、石井班） 他

4 当面（平成22年度）の取組み

○8月：アジュバント研究会設置に向けて産学官関係者に発起人6人による呼び掛け

○9月14日：ワクチンフォーラム2010で「アジュバント研究会」設置を公表、アジュバントの基礎研究における一線の研究者に講演を依頼。

○11月下旬：第1回研究会開催(予定)

○12月：第2回研究会でクローズドセミナー（参加企業の研究者を対象）を開催

○安全性評価研究は当面参画企業との共同研究として行い、早期に公的資金導入をめざす（平成24年度～未定）

ワクチンフォーラム2010 アジュバントワークショップ

- ・ 講演① 石井 健 医薬基盤研
「アジュバント開発研究とその審査行政の現状と未来」
- ・ 講演② 山崎 晶氏 九州大学
「Cタイプレクチンを介する結核菌アジュバント作用機序」
- ・ 講演③ 黒田 悦史氏 産業医大
「アラムアジュバントをふくむ粒子状物質の新規免疫学的メカニズム」
- ・ 講演④ 石井 保之氏 理研
「 α -GalCerアジュバントの免疫制御メカニズムと臨床応用」
- ・ 講演⑤ 清野 宏氏 東京大学
「粘膜ワクチンデリバリーとアジュバント、最近の展開」
- ・ 講演⑥ 改正 恒康氏 理研
「核酸アジュバントによる樹状細胞活性化の分子メカニズム」



アジュバント開発研究と その審査行政の現状、未来

石井 健

(独) 医薬基盤研究所
アジュバント開発プロジェクト

大阪大学
免疫学フロンティア研究センター
ワクチン学



(独) 医薬基盤研究所
アジュバント開発プロジェクト

プロジェクトリーダー 石井健

主任研究員 青枝大貴
プロジェクト研究員 小檜山康司
プロジェクト研究員 鉄谷耕平

技術補佐員 村瀬耕作、岡部章子、長谷田泰成

事務補佐員 鎌田真由

協力研究員 中村真理子、板山貴美子

その他研修生など 外国人研修生 3名

アジュバント開発プロジェクトの背景、研究目的

これまで一貫して、感染症やその他免疫関連疾患における核酸（DNA, RNA）の免疫制御機構とその生理学的意義の解明、及び核酸を利用したワクチン、アジュバント、代替免疫療法開発を行っています。

これらの研究成果をもとに、自身の臨床経験や治験審査の経験など最大限生かし、“Bench to Clinic”の具現化を目標にしています。

本プロジェクトではワクチンのアジュバント開発研究に焦点を当て、既存、若しくは現在開発中のアジュバントの作用機序解明やその科学的エビデンスに基づいた有効性、安全性の向上技術の確立を目指します。

ワクチン開発の道のりは長く、多くのヒトとカネが必要。

~?年

+ 1年

+ 3年

+ 5-?年

~?円

~1億円

1-10億円

10-100億円

Animals

10-100 people

100-1000 people

1000-10000 people

Pre-clinical

Phase-I

Phase-II

Phase-III

Dose

Immunogenicity

Immunogenicity
(Potency)

Efficacy

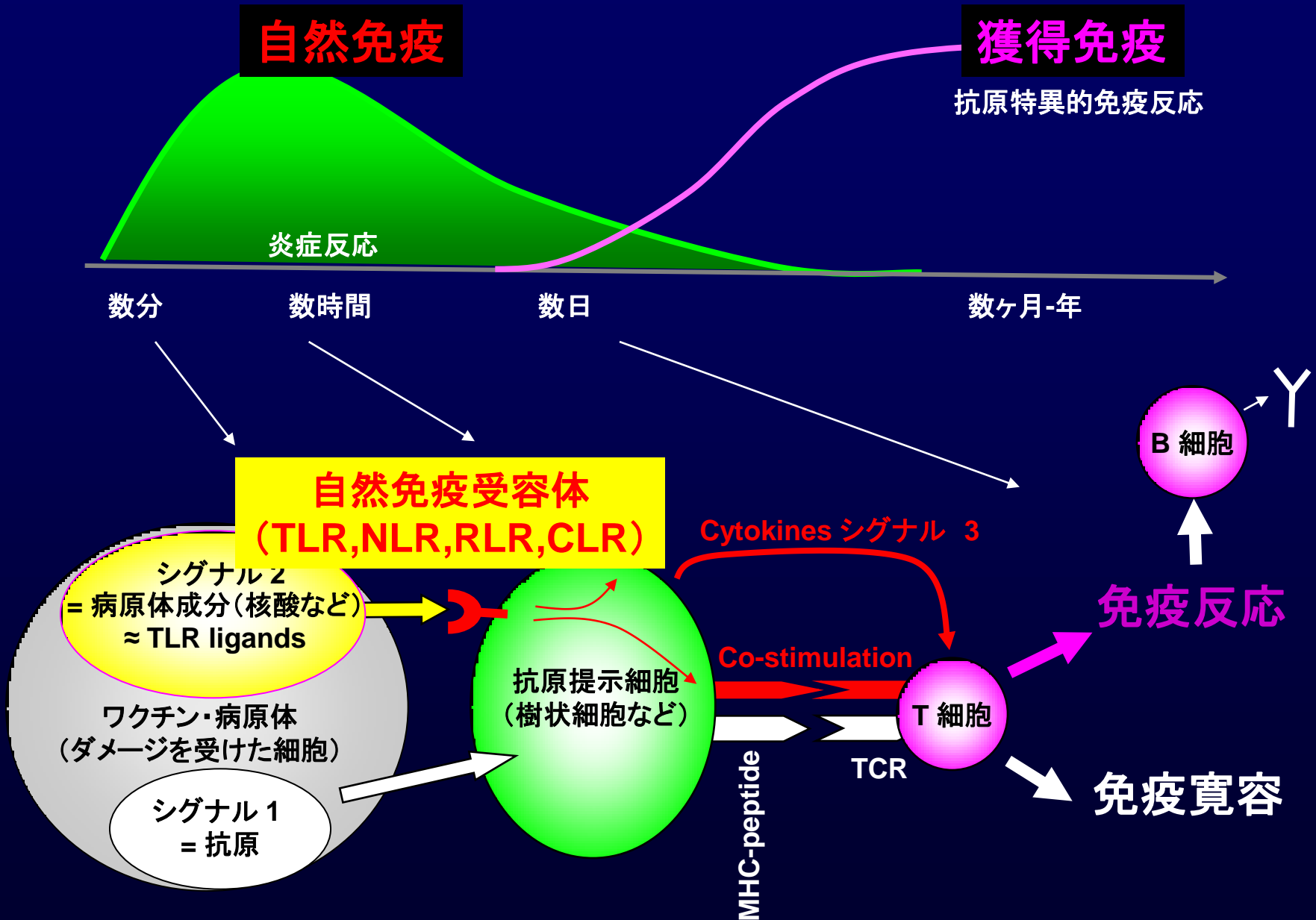
Toxicity

Safety

Safety

Safety

<ワクチン免疫には自然免疫活性化が必須である>



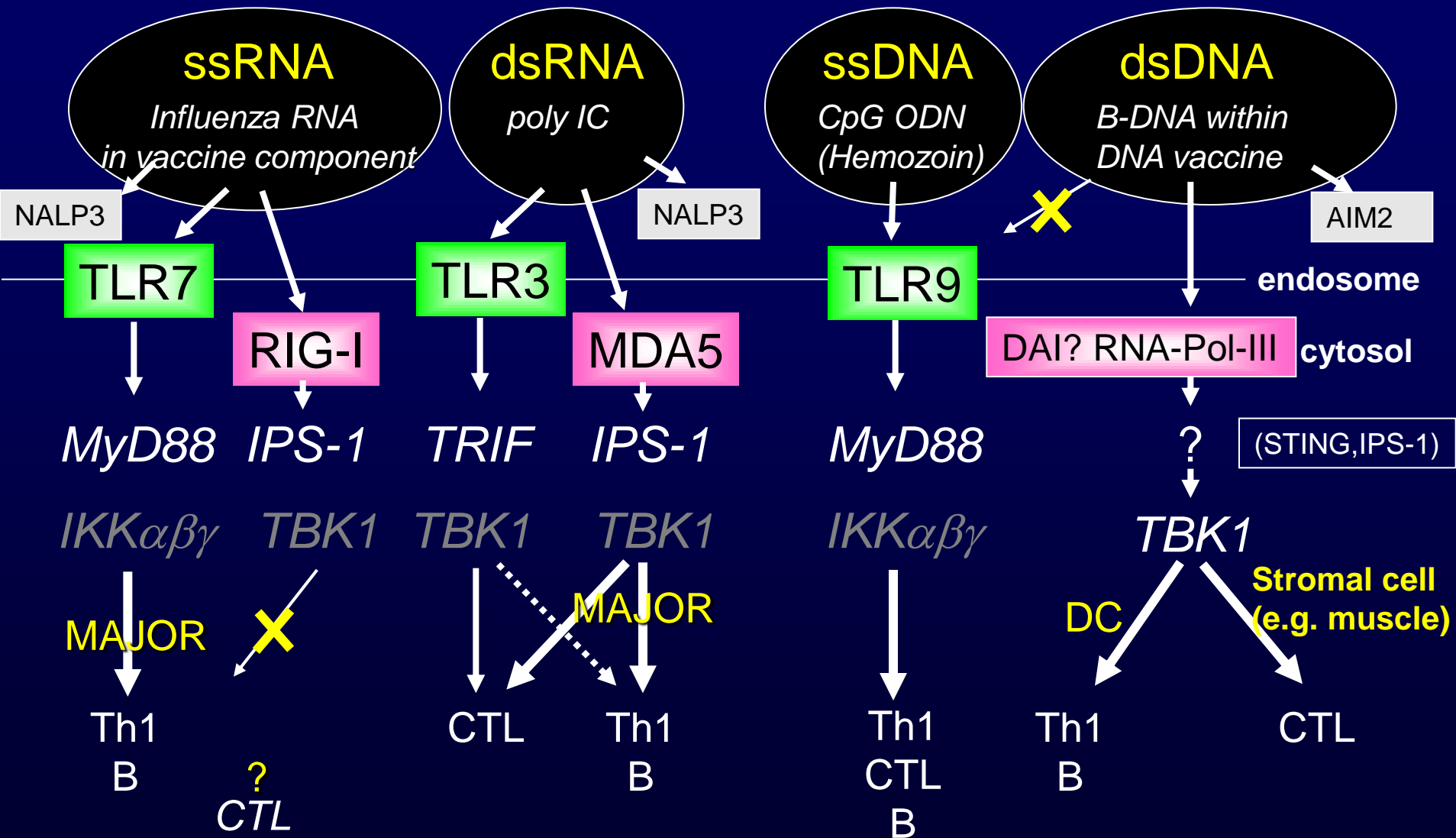
自然免疫受容体とは？

- TLR: Toll-like receptor
 - TLR1-10 (human)
- NLR: NOD-like receptor
 - NOD1, NOD2.....NOD27
- RLR: RIG-like receptor
 - RIG-I, MDA5, LGP2
- CLR: C-type lectin-like receptor
-

自然免疫受容体とそのリガンド、アジュバント

自然免疫受容体(PRRs)		リガンド(PAMPs)	主なリガンドの由来	細胞内局在
TLRs	TLR1/2	Triacyl lipopeptide	グラム陽性菌	細胞膜
	TLR2/6	Diacyl lipopeptide	マイコプラズマ	細胞膜
	TLR3	dsRNA	ウイルス	エンドゾーム
	TLR4	LPS	グラム陰性菌	細胞膜
	TLR5	Flagellin	鞭毛をもつ細菌	細胞膜
	TLR7	ssRNA	多くのRNAウイルス	エンドゾーム
	TLR9	非メチル化CpG DNA、Hemozoin	細菌, DNA ウイルス, Malaria	エンドゾーム
	TLR11	Profilin-like molecule	トキソプラズマ	細胞膜
RLRs	RIG-I	5'-PPP ssRNA or 短い (~1 kb) dsRNA	インフルエンザウイルスなど	細胞質
	MDA5	長い (> 2 kb) dsRNA	脳心筋炎ウイルスなど	細胞質
	LGP2	unknown	RNAウイルス	細胞質
NLRs	NOD1	Diaminopimelic acid(iE-DAP)	グラム陰性菌	細胞質
	NOD2	Muramyl dipeptides (MDP)	グラム陽性菌/グラム陰性菌	細胞質
	NLRP3	尿酸結晶、アスベスト、シリカなど	細胞障害	細胞質
	NLRC4	Flagellin	レジオネラ, サルモネラ, 緑膿菌,	細胞質
	NAIP5	Flagellin	レジオネラ	細胞質
CLRs	Dectin-1	β -glucan	真菌	細胞膜
	Dectin-2	mannose	真菌	細胞膜
	Mincle	トレハロースジミコール酸 (trehalose-6,6' -dimycolate; TDM)	結核菌	細胞膜

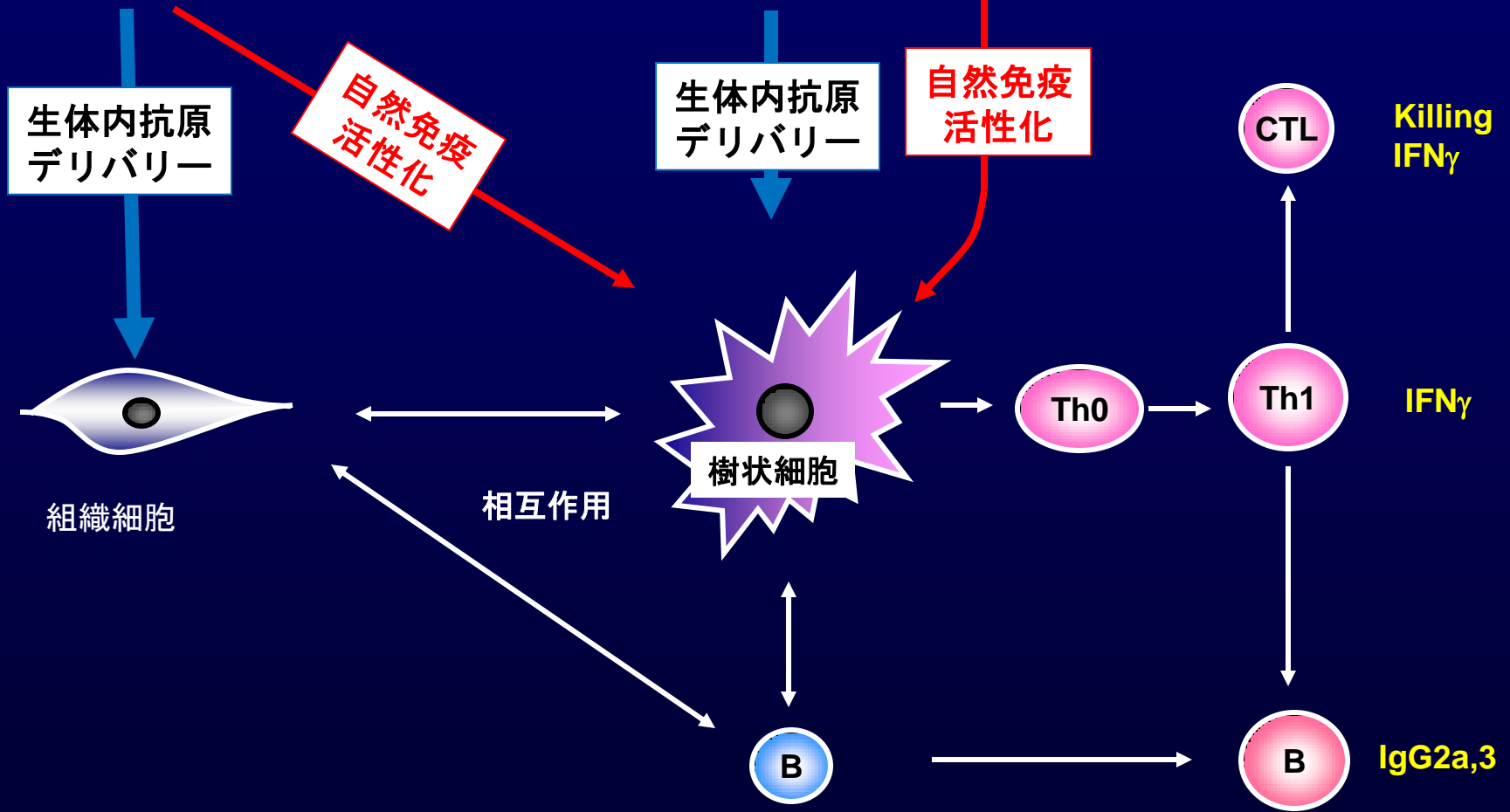
研究成果;核酸アジュバントのメカニズム: 受容体、細胞内、細胞間シグナル



ワクチンのメカニズム：自然免疫活性化と抗原デリバリー

生ワクチン
遺伝子(DNA) ワクチン
組み替えウイルスワクチン

リコンビナントワクチン + アジュバント
(蛋白、ペプチド)



自然免疫

獲得免疫

インフルエンザウイルス

不活化全粒子ワクチン

スプリットHAワクチン (現在日本で使用されているワクチン)

インフルエン
ザワクチンの
種類

インフルエンザに
罹ったことがない人

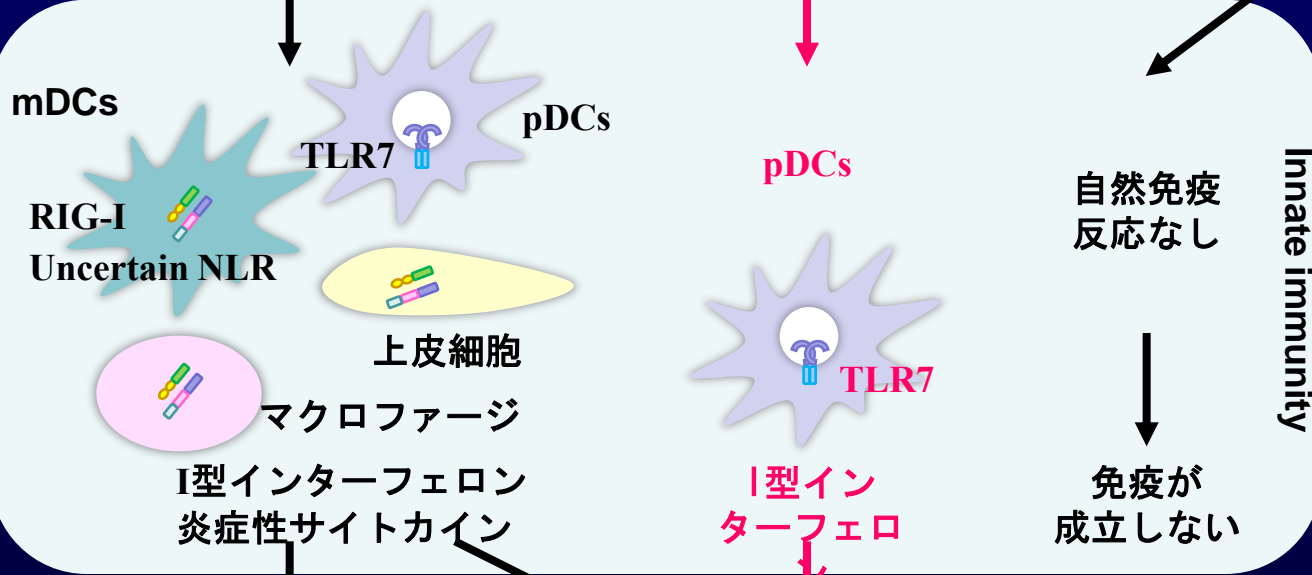
感染性をなくした

ウイルス表面抗原
(HA抗原)の精製

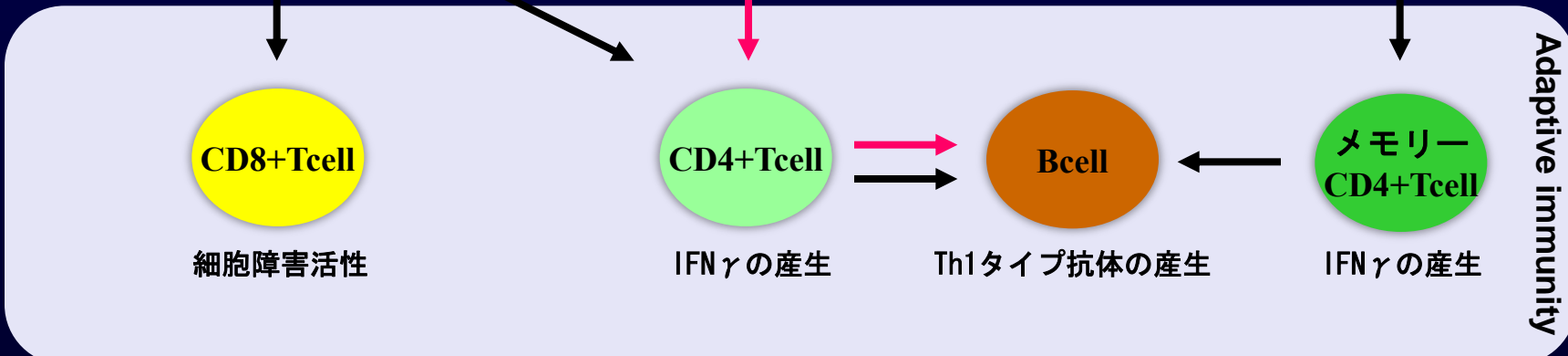
ウイルスRNAを
除去した

インフルエンザ
に暴露された
ことがある人

自然
免疫
反応



適応
免疫
反応



インフルエンザワクチンはいかにあるべきかの検討会

熊谷卓司氏（くまがい小児科） 神谷齊氏（三重病院）



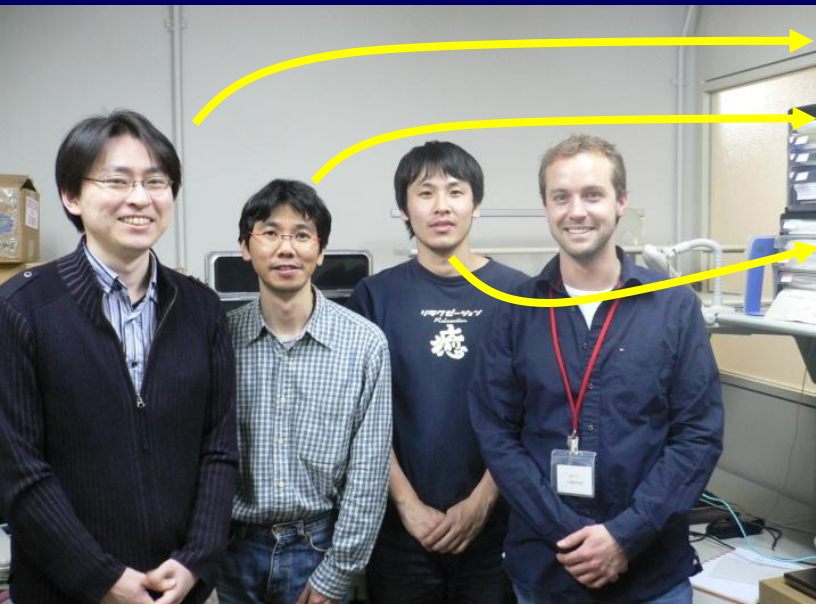
「インフルエンザワクチンの有効性と安全性の向上のための理論基盤構築」

厚生労働科学研究費補助金(H22-24)

- 研究代表者 石井 健
- 分担研究者 神谷齊、中山哲夫、清野宏、長谷川秀樹、迫田義博
- 多岐にわたるインフルエンザワクチンの免疫原性誘導のメカニズム、副反応と呼ばれる現象の作用機序をマウスモデルやヒトの血液を用いて免疫学的に解明することにより、より安全で有効性の高いインフルエンザワクチン開発に必須な生物学的、医学的理論基盤を構築することを目的とする。

Acknowledgement

Lab. Adjuvant Innovation, National Institute of Biomedical Innovation (NIBIO)
Lab. Vaccine Science, Immunology Frontier Research Center (iFREC), Osaka Univ.



Shohei Koyama
Taiki Aoshi
Kouji Kobiyama

スーパー特区（先端医療開発特区）
次世代・感染症ワクチン・
イノベーションプロジェクト
研究代表者：山西弘一、
基盤研 理事長 兼 研究所長

Toshihiro Horii's Lab
Shizuo Akira's Lab
Cevayir Coban's lab
Atsushi Nakagawa's Lab @iFREC, Osaka U.

Kazuo Sakurai'Lab @Kitakyushu U.
Fumihiko Takeshita's Lab (YCU)
Dennis Klinman's Lab (FDA, USA)



BILL & MELINDA
GATES foundation



Ministry of Health



JSPS

Grants-in-Aid for Scientific Research



< KAKENHI >

CREST



Japan Science and Technology Agency

Acknowledgement

Dep. Host Defense, Osaka U.

Shizuo Akira

Cevayir Coban

Yukiko Fujita

Mariko Nakamura

Taro Kawai

Osamu Takeuchi

Satoshi Uematsu



Dep. Protozoology, Osaka U.

Toshihiro Horii

Taiki Aoshi

Kouji Kobiyama

Kousaku Murase

Nobuko Arisue

Takahiro Tougan

Masahiro Yagi

BIKEN Found.

Takeshi Tanimoto