

厚生労働科学研究費補助金（地球規模保健課題推進研究事業）
「トラベラーズワクチン等の品質、有効性等の評価手法の検討に関する研究」
（H25-地球規模-指定-006；研究代表者 尾内一信）
総括研究報告書

研究代表者 尾内一信 川崎医科大学小児科学講座 主任教授

研究要旨

主に海外へ渡航する者を感染症から予防するために接種されるワクチンを「トラベラーズワクチン」と呼ぶが、わが国では入手できる製剤が海外諸国と比べて少なくワクチンラグが続いている。国内で流行する感染症に対するワクチンとトラベラーズワクチンは、流行地が異なるため開発環境が大きく異なる。この状況を解消するために、トラベラーズワクチンの開発が円滑になるように配慮した臨床開発のためのガイドラインを作成する必要がある。本研究班では、国内外で使用されている関連の各種臨床開発ガイドラインを参考としながら日本独自の「トラベラーズワクチンの臨床開発ガイドライン（案）」を作成することを目指した。平成 25 年度に作成した「トラベラーズワクチンの臨床開発ガイドライン（2014 年 3 月改定案）」に対するパブリックコメントとして、ワクチンメーカーからの意見聴取を行った。ワクチンメーカーから意見、資料収集とその解析、さらに渡航者医療の現状調査、研究分担者や研究協力者による議論や情報交換を重ねて、本年度は「トラベラーズワクチン等の臨床開発ガイダンス（2015 年 3 月改定案）」およびその解釈の一助として Q&A を作成した。今後、厚生労働省において、広く意見募集が予定されている。

研究分担者

中野貴司（川崎医科大学小児科学講座 教授）

濱田篤郎（東京医科大学病院 渡航者医療センター 教授）

渡邊 浩（久留米大学医学部感染制御学講座 主任教授）

田中孝明（川崎医科大学小児科学講座 講師）

服部泰之（独立行政法人医薬品医療機器総合機構ワクチン等審査部 専門審査員）

広津千尋（明星大学連携研究センター 主幹研究員）

福島慎二（東京医科大学病院 渡航者医療センター 助教）

研究協力者

庵原俊昭（国立病院機構三重病院 名誉院長）

岡部信彦（川崎市健康安全研究所 所長）

阪口亜矢子（独立行政法人医薬品医療機器総合機構ワクチン等審査部 審査役）

三瀬勝利（国立医薬品食品衛生研究所 衛生微生物部 客員研究員）

山岸拓也（国立感染症研究所 感染症疫学センター第一室 主任研究官）

（五十音順）

A. 研究目的

わが国においてトラベラーズワクチンのワクチンギャップを解消する必要性が指摘されており、そのためには、わが国の実情に適した臨床開発のためのガイドラインを作成する必要がある。今年度の研究では平成 25 年度に作成した「トラベラーズワクチンの臨床開発ガイドライン（2014 年 3 月改定案）」を原案に更に検討を重ね、研究班としての最終案と Q&A を作成することを目的とした。

B. 研究方法

濱田篤郎研究分担者には、「トラベラーズワクチンの臨床開発ガイドライン（2014 年 3 月改定案）」に対するパブリックコメントとして、ワクチンメーカーからの意見聴取とコメントの整理をお願いした。

中野貴司研究分担者には、ワクチンメーカーから意見、資料収集とその解析、さらに渡航者医療の現状調査、研究分担者や研究協力者による班会議での議論や情報交換を通して、平成 25 年度に作成した「トラベラーズワクチンの臨床開発ガイドライン（2014 年 3 月改定案）」の研究班としての最終案の作成をお願いした。

渡邊浩研究分担者には、「トラベラーズワクチンの臨床開発ガイドライン（2014 年 3 月改定案）」の研究班としての最終案の Q&A の作成をお願いした。

（倫理面への配慮）

ヘルシンキ宣言、疫学研究や臨床研究に関する基準を遵守し、研究を行った。本研究では、個人情報を取り扱うことは無く、無作為化や介入も行わない。

C. 研究結果

各分担研究報告の研究要旨を示す。

（1）トラベラーズワクチン等の臨床開発ガイドランスに関するパブリックコメント

研究分担者 濱田篤郎（東京医科大学病院 渡航者医療センター）

研究協力者 福島慎二（東京医科大学病院 渡航者医療センター）

（研究要旨）トラベラーズワクチンの臨床開発のための指針として、平成 25 年度は「トラベラーズワクチンの臨床開発ガイドライン（2014 年 3 月改定案）」を作成した。今年度はこのガイドライン案に対するパブリックコメントとして、ワクチンメーカーからの意見聴取を行った。その結果、7 つのワクチンメーカーから 19 の意見が寄せられた。この中には第相試験の内容に関する意見が多く、また感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドラインとの整合性に関する意見もあった。こうした意見を参考にして、研究班としての最終案である「トラベラーズワクチン等の臨床開発ガイドランス（2015 年 3 月改定案）」を作成した。今後は一般国民からのパブリックコメントを得た上で、最終的な成果物を作成する必要がある。

（2）トラベラーズワクチン等の臨床開発ガイドランス（案）の作成

研究分担者 中野貴司（川崎医科大学小児科学講座）

研究協力者 田中孝明（川崎医科大学小児科学講座）

（研究要旨）主に本邦以外の国や地域で発生・流行している感染症に対するワクチンを「トラベラーズワクチン」と呼ぶ

が、わが国では入手できる製剤が海外諸国と比べて少ない。それを解消するために、実情に適した臨床開発の考え方・留意点について明示する必要がある。本分担研究では、資料収集と調査、研究分担者や研究協力者による議論や情報交換を重ねて、国内外で発出されている関連の各種臨床開発ガイドラインを参考としながら「トラベラーズワクチン等の臨床開発ガイダンス（2015年3月改定案）」を作成した。今後、厚生労働省において、広く意見募集が予定されている。

（3）トラベラーズワクチン等の臨床開発ガイダンスにおけるQ&A作成

研究分担者 渡邊 浩（久留米大学医学部感染制御学講座）

（研究要旨）現在、我が国では海外で通常に使用されているワクチンの多くが国内で未承認であり、海外渡航者のためのワクチン接種の環境が十分に整っているとは言えない状況である。これまでの調査で個人輸入による輸入ワクチンの使用が年々増加していることが明らかとなった。本来は、国内承認製剤を使えることになるのが望ましく、「トラベラーズワクチンの臨床開発ガイダンス」の作成が急がれる。本研究班では前年度に作成した「トラベラーズワクチンの臨床開発ガイドライン（2014年3月改定案）」を原案としてワクチン企業との意見交換を行い、最終的に「トラベラーズワクチン等の臨床開発ガイダンス（2015年3月改定案）」を作成、ワクチン企業7社からの意見等をもとにガイダンス解釈の一助としてQ&Aを作成した。今後、厚生労働省においてパブリックコメントの収集が予定さ

れている。

D. 考察

平成25年度より本研究班では、トラベラーズワクチンの臨床開発ガイドライン作成に向けて国内外の新規トラベラーズワクチン臨床開発のガイドラインを収集、リスト化し、これを元に班会議で議論し、平成24年度厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学特別研究事業「新興感染症ワクチン等の品質及び有効性評価手法の検討に関する研究（H24-特別-指定-013；研究代表者 山口 照英）」尾内一信分担研究で作成した「トラベラーズワクチンの臨床開発ガイドライン（素案）」にさらに検討を加えて、改定版として「トラベラーズワクチンの臨床開発ガイドライン（2014年3月改定案）」を作成した。

平成26年度は、企業など実際にワクチンの開発に携わる関係者からの意見、資料収集と調査、研究分担者や研究協力者による議論や情報交換を重ねて、国内外で発出されている関連の各種臨床開発ガイドラインを参考としながら「トラベラーズワクチン等の臨床開発ガイダンス（2015年3月改定案）」を作成した。この過程で、作成物の名称を「臨床開発ガイドライン」から「臨床開発ガイダンス」に変更した。理由は、すでに平成22年に「感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン」が発出されており、その内容との重複や相反は避けることが望ましいと考えたことと、本作成物に記載の内容により合致した名称とするためである。そして、「4. 開発の考え方」の項に「トラベラーズワクチン等の臨床開発にあたり、

基本的な要件や承認申請で必要とされる資料は、「感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン」(平成22年5月27日薬食審査発0527第5号)と異なるものではない。」と記載し、ダブルスタンダードとならないように配慮した。「感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン」を引用することで、重複する内容は削除し、本ガイダンスの記載を整理した。今後、本ガイダンス案は、厚生労働省において、広く意見募集が予定されている。

E. 結論

平成25年度に作成した「トラベラーズワクチンの臨床開発ガイドライン(2014年3月改定案)」に改正を加えて、「トラベラーズワクチン等の臨床開発ガイダンス(2015年3月改定案)」を作成し、その解釈の一助としてQ&Aも併せて作成した。今後、厚生労働省において、広く意見募集が予定されている。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kusuda T, Nakashima Y, Murata K, Kanno S, Nishio H, Saito M, Tanaka T, Yamamura K, Sakai Y, Takada H, Miyamoto T, Mizuno Y, Ouchi K, Waki K, Hara T: Kawasaki disease-specific molecules in the sera are linked to microbe-associated molecular patterns in the biofilms. PLoS One. 9(11):e113054, 2014

- 2) 岡田賢司, 尾内一信, 岡部信彦, 細矢光亮: 【座談会】小児用ワクチンの定期接種化と今後の展望. ワクチンジャーナル2(1):8-15, 2014
- 3) 赤池洋人, 尾内一信: 【実地医家のための渡航医療】帰国後診療 海外からの帰国者における発熱性疾患診療 腸チフス. 診断と治療102(4):567-72, 2014
- 4) 尾内一信: ワクチンで予防できる細菌・ウイルス感染症 - わが国での発症状況. 別冊・医学のあゆみ 小児用ワクチン Update 2015:22-8, 2014
- 5) Terada K, Itoh Y, Fujita A, Kiagawa S, Ogita S, Ouchi K: Varicella-zoster virus-specific, cell-mediated immunity with interferon-gamma release assay after vaccination of college students with no or intermediate IgG antibody response. J Med Virol. 87(2):350-6, 2015
- 6) Miyashita N, Kawai Y, Tanaka T, Akaike H, Teranishi H, Wakabayashi T, Nakano T, Ouchi K, Okimoto N: Antibody responses of Chlamydia pneumoniae pneumonia: Why is the diagnosis of C. pneumoniae pneumonia difficult? J Infect Chemother. [Epub ahead of print], 2015

2. 学会発表

- 1) 三原華子, 菊池均, 福島慎二, 宮津光伸, 濱田篤郎, 尾内一信: 4価髄膜炎菌ワクチン(ジフテリアトキソイド結合体)の免疫原性及び安全性 第3相臨床試験結果. 第18回日本渡

航医学会学術集会 2014年7月20日・名古屋

- 2) 田中孝明, 中野貴司, 木畑正彦, 若林尚子, 小野佐保子, 河野美奈, 稲村憲一, 福田陽子, 加藤敦, 近藤英輔, 齋藤亜紀, 若林時生, 寺西英人, 赤池洋人, 織田慶子, 荻田聡子, 大野直幹, 升野光雄, 松田純子, 神谷元, 谷口孝喜, 庵原俊昭, 寺田喜平, 尾内一信: ワクチン導入期前後におけるロタウイルス胃腸炎の疫学調査. 第20回香川・岡山小児感染免疫懇話会. 2014年11月22日. 高知
- 3) 近藤英輔, 田中孝明, 織田慶子, 中野貴司, 木畑正彦, 若林尚子, 河野美奈, 小野佐保子, 稲村憲一, 加藤敦, 福田陽子, 齋藤亜紀, 若林時生, 寺西英人, 赤池洋人, 荻田聡子, 大野直幹, 松田純子, 升野光雄, 寺田喜平, 尾内一信: BCG ワクチン接種後に蜂窩織炎を発症した1例. 第20回香川・岡山小児感染免疫懇話会. 2015年2月22日. 高松

3. 著書

- 1) 尾内一信: 学校における感染症の流行と対策(学校保健安全法). 今日の治療指針 2014年版:1235-6, 医学書院 東京 2014
- 2) 尾内一信: 総論 子どもの感染症と予防 子どもの感染症と予防, ワクチンで予防できる感染症(VPD)と予防できない感染症, ワクチンと免疫, 集団保育・生活と感染症, 集団保育・生活における感染予防のポイント, 集団保育・生活における

健康管理のポイント, 学校保健安全法と登校基準, 各論 1 ワクチンで予防できる疾患とワクチン Hib 感染症とは, Hib ワクチンの効果, 接種法と副反応, Hib ワクチンその他の重要ポイント, 肺炎球菌感染症とは, 小児用肺炎球菌ワクチンの効果, 接種法と副反応, 小児用肺炎球菌ワクチンその他の重要ポイント. 保健指導者のための子どもの感染症と予防接種の手引き: 4-6, 23-26, 43-48, 2014

- 3) 加藤敦, 尾内一信: 感染対策の知識 職業感染防止対策 麻疹, 水痘, 風疹, ムンプス. 感染制御標準ガイド(小林寛伊(総監修) 大久保憲, 林純, 松本哲哉(監修) 尾家重治(編集)):157-163, じほう 東京 2014
- 4) 尾内一信: 小児科疾患 予防接種. 今日の治療指針 2015年版(山口徹, 北原光夫(監修), 福井次矢, 高木誠, 小室一成(総編集)):1284-5, 医学書院, 東京, 2015
- 5) 尾内一信: 【総論】海外渡航者に対する予防接種(小児). まるわかりワクチン Q&A(編著 中野貴司):65-9, 日本医事新報社, 東京, 2015

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし