

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）

分担研究報告書

～トラベラーズワクチン等の臨床開発ガイダンス（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。

A. 研究目的

トラベラーズワクチンの分野において、わが国のワクチンギャップを解消する必要性が指摘されている。そのためには、わが国の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り、本分担研究では、「トラベラーズワクチン等の臨床開発ガイダンス（案）」を作成することを目的とした。

B. 研究方法

前年度までの研究により作成した「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）」（別添）を原案として、班会議での議論、その他意見交換を行い、内容に改定を加えた。その際、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。本分担研究では、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

本年度の分担研究として、「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）」（別添）を作成した。検討の過程で議論された主要事項について、以下に記載する。

（1）名称を「ガイドライン」から「ガイダンス」に変更

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、本ガイドランスの記載を整理した。

(2) 適用範囲の拡大も想定して名称に「等」を追加

2014 年夏には国内でデング熱患者の集積が認められたこともあり、デング熱ワクチンなども想定し、「トラベラーズワクチンの」を「トラベラーズワクチン等の」と変更した。そして、「３．対象範囲」の項に「ただし、本邦での発生がないか稀な感染症に対する予防ワクチンであって、海外渡航者のみならず、国内在住者への接種が検討されるワクチンについても、本考え方を適用可能な場合もある。」と記載した理由も、デング熱ワクチンなどを想定したものである。

(3) 「１．はじめに」の項を新設

冒頭に「１．はじめに」の項を設けた。本項の記載内容は、これまでの尾内班報告書の内容をもとにしたものである。

(4) 新型インフルエンザワクチンの開発は本ガイドランスの対象範囲外

2014 年 8 月 18 日に班会議として開催した企業説明会において、新型インフルエンザワクチンの開発が本作成物の網羅

する範囲に含まれるかどうかについての質問があり、含まれないことを明確化するために、「３．対象範囲」の中に「新型インフルエンザ対策の一環として開発されるワクチンの臨床開発については、本ガイドランスの範囲ではなく、「パンデミックインフルエンザに備えたプロトタイプワクチンの開発等に関するガイドライン」(平成 23 年 10 月 31 日薬食審査発 1031 第 1 号)が参考となる。」と具体的に記載した。

(5) 成人と小児における開発の考え方

「４．開発の考え方」において、「成人と小児における開発の考え方」について「マラリア」を例に挙げて説明しているが、本内容については企業説明会でも質問があったので、記載を整理し「ワクチンを含め、医薬品の開発においては、成人での臨床開発を行った後に小児での臨床開発を行うことが通常である。しかしながら、例えばマラリアのように、流行地においては小児期に感染し、成人ではある程度免疫を獲得している場合があるため、トラベラーズワクチン等においては、新生児や小児に限った臨床開発を行うことが適当な場合もある。」とした。

(6) 第 相試験の原則的な考え方

「４．開発の考え方」

「４．開発の考え方」に記載のある「ワクチンの開発では、有効性及び安全性のデータを得るために実際の使用条件を考慮した検証的な第 相試験が実施される。当該試験では、発症予防効果をエンドポイントとすることが望ましい。トラベラーズワクチン等は、本邦での発生がないか稀な感染症に対する予防ワクチンであ

ることから、ワクチンの有効性のデータを得るためには、流行地域での第 相試験の実施を検討する必要がある。」については、第 相試験の原則的な考え方を述べたものである。本件についても、企業説明会で質問の多かった事項である。

「 5 . 臨床開発に関して留意すべき点」

「 5 . 臨床開発に関して留意すべき点」の「 5 . 1 . 有効性評価の考え方」にある「ワクチンの有効性は、基本的に発症予防効果を有効性のエンドポイントとした臨床試験により評価される。しかしながら、発症予防効果を評価する試験は、自然発生的な感染が一定程度あり、かつ比較試験が実施可能な地域でのみ実施が可能であることから、国内で実施することは困難である。したがって、トラベラーズワクチン等の有効性を検証する試験としては、対象となる感染症の流行地において実施され、発症予防効果をエンドポイントとし、プラセボ対照等の適切な対照群を設定した無作為化二重盲検比較試験による評価が原則となる。」においても、有効性評価の考え方、すなわち第 相試験の原則的な考え方が述べられている。

(7) 国内臨床試験における免疫原性評価の考え方

「 5 . 臨床開発に関して留意すべき点」の「 5 . 2 . 国内臨床試験における免疫原性評価の考え方」においては、「流行地において発症予防効果が示されたトラベラーズワクチン等については、国内臨床試験において検証的な有効性評価を求めものではない」ことと併せて、「抗体価等の指標を用いて、免疫原性を確認する

必要性を検討すべきである」ことが述べられている。そして、「免疫原性を確認する国内臨床試験の計画にあたっては、発症予防効果が検証された海外臨床試験の接種スケジュール、接種経路、免疫原性の評価項目等を考慮すべきである。」ことが記載されている。また、「国内と流行地との間において、対象とする感染症の病原体の分布（株、血清型、生物型、ファージ型、遺伝子型など）や自然暴露の状況等の違いにより、免疫応答に大きな相違が予想される場合も考えられる。」こと、「日本人では、免疫応答が低いことが予想される又は期待されない場合には、国内臨床試験において、流行地における臨床試験で検討された接種回数より多い接種回数による免疫原性を確認しておくことが有用な場合もあると考える。」ことが明記されている。

(8) 国内既承認類薬が存在する場合

「 5 . 3 . 国内既承認類薬が存在するトラベラーズワクチン等の有効性評価について」の項を設けた。これは、例えば狂犬病ワクチンなどの開発が円滑に進むことを想定しての記載である。「国内既承認類薬が存在し、かつ発症予防との関連が確立されている代替指標がある場合には、流行地における発症予防効果を評価する代わりに、国内臨床試験において、代替指標を用い、国内既承認類薬に対する非劣性を検証することで、トラベラーズワクチン等の有効性を説明できる場合がある。」

(9) 製造販売後の検討事項

「 6 . 製造販売後の検討事項について」では、「トラベラーズワクチン等において

も、医薬品リスク管理計画の策定は必要である」ことをまず記載し、ただし、「主に海外渡航者に対して接種されるトラベラーズワクチン等では、製造販売後調査等の実施において、情報収集に困難を伴う場合が考えられる。」として、「そのような場合においては、製造販売後調査等の実施ではなく、海外渡航者からの製造販売後の情報を効果的に収集可能な方策等、別の方法による情報収集を検討する必要がある。」と述べた。

(10) 同時接種

「7. その他の留意点」の最初の項目として、「同時接種」について記載した。「国内臨床試験を実施する際には、定期接種ワクチンや他のトラベラーズワクチン等、同時接種が想定されるワクチンについても考慮し、本邦の医療実態を反映したデータを取得することが望ましい。」と臨床試験計画について柔軟な対応が可能となるように配慮した。

(11) 統計的留意点

「7. その他の留意点」の2番目の項目として、「統計的留意点」について記載した。「臨床試験における全般的な統計的留意点については、「臨床試験のための統計的原則」(平成10年11月30日医薬審第1047号厚生省医薬安全局審査管理課長通知)を参照されたい。」の記載は、これまでと変更点は無い。

(12) 生物学的製剤基準

「7. その他の留意点」の3番目の項目として、「生物学的製剤基準への適合について」を記載した。「トラベラーズワクチン等の製造販売にあたっては、生物学的製剤基準への適合が求められる場合が

あるので、留意すること。」とした。「製造販売にあたっては」と「場合があるので、留意すること。」の文言を追加した理由については、企業説明会での議論を踏まえて検討した結果である。

D. 考察

2014年は、国際的には西アフリカにおけるエボラ熱の流行と欧米での輸入例の発生、国内では長年患者発生がなかったデング熱の再来があり、海外へ渡航する者を感染症から予防するためのワクチンはもちろんのこと、国内での発生がないか稀な感染症に対する予防ワクチンの必要性も高まっている。したがって、これら感染症対策の一助として、本ガイダンスの果たす役割は重要と考えられる。

平成24年度の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)」の尾内一信分担研究において「トラベラーズワクチンの臨床開発ガイドライン(素案)」が作成された。その後、平成26年度に本研究班が発足し、初年度中野貴司分担研究では「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。次年度となる本年度の分担研究ではさらに検討を継続した。

すでに、厚生労働科学研究「ワクチン開発における臨床評価ガイドライン等の作成に関する研究・平成19~21年度(研究代表者:山西 弘一)」の研究成果をもとに平成22年に策定された「感染予防ワクチンの臨床試験ガイドライン」

(http://www.nibio.go.jp/news/data/100601_1.pdf)が存在し、本研究班での作成物は、既存のガイドラインとの重複や相反は避けることが望ましいと考え、作成物の名称も「ガイダンス」と変更するなど、大幅な改定を加えた。

また、トラベラーズワクチン特有の実情も考慮すると、開発向けのバリアが高過ぎてはワクチンギャップが早急には解決できないと考えた。その一方で、ワクチンは有効性や安全性が十分に担保されてこそ意義があるという本質も見失わないように留意した。また、実際にワクチンの開発に携わる企業関係者からの意見についても、十分考慮できるように努めた。

E. 結論

今後は、厚生労働省の所定の手続きに従ってパブリックコメントの収集などを行い、ガイダンスとして策定する。また、各種の具体的な問い合わせ事項に対応するために、医薬品医療機器総合機構とも情報交換を行いつつ、研究班においてQ&Aを作成する。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 中野貴司 (分担執筆). 子どものときに接種しなかったワクチン～ポリオワクチン. 渡辺彰、尾内一信 編集 そこが知りたい! 成人の予防接種パーフェクト・ガイド. P40-44, 2014年1月30日. 診断と治療社
- 2) 中野貴司 (分担執筆). 予防接種の実施～副反応と補償制度. 渡辺彰、尾内

一信 編集 そこが知りたい! 成人の予防接種パーフェクト・ガイド. P137-144, 2014年1月30日. 診断と治療社

3) 中野貴司 (分担執筆). 英文予防接種証明書作成のポイント. 五十嵐隆編集別冊・医学のあゆみ. 小児用ワクチン Update 2015. P44-50, 2014年12月25日. 医歯薬出版

4) 中野貴司. ワクチン. 医薬ジャーナル 51 (S-1): 134-140, 2015

2. 学会発表

1) 中野貴司. 第88回日本感染症学会学術講演会・第62回日本化学療法学会総会合同学会 (2014年6月18日～20日). シンポジウム12 “輸入感染症を予防するために何をすべきか” “トラベラーズワクチンは何を接種すべきか”. 2014年6月19日. 福岡

2) 中野貴司. 第18回日本渡航医学会学術集会 (2014年7月20日～21日). ティータイムセミナー “なぜ “トラベラーズワクチン” ? 予防接種が必要なのは渡航者だけじゃないのに...”. 2014年7月20日. 名古屋

3) 中野貴司. 第62回日本化学療法学会西日本支部総会・第57回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第84回日本感染症学会西日本地方会学術集会 合同開催 (2014年10月23日～25日). 教育セミナー24 “侵襲性髄膜炎菌感染症、国内外の現状とその予防”. 2014年10月25日. 岡山

4) 中野貴司. 第55回日本熱帯医学会大会・第29回日本国際保健医療学会学術大会 合同大会 (2014年11月1日～3日).

自由集会 “ 国際保健に関わる方のための
渡航医学 ” 演者 「 How to 予防接種 , What
is Vaccine? 」 . 2014 年 11 月 2 日 . 東京
5) 中野貴司 . 第 29 回日本医学会総会
(2015 年 4 月 11 日 ~ 13 日) . グローバ
ルヘルス シンポジウム (市民公開講座)
“ グローバル化による感染症の変化にど
う対応するか ? ” 「 渡航者の感染症の実態
と対策 - トラベラーズワクチンに注目し
て - 」 . 2015 年 4 月 12 日 . 京都
6) 福島慎二、中野貴司、清水博之、濱田
篤郎 . 第 18 回日本ワクチン学会学術集会
(2014 年 12 月 6 日 ~ 7 日) . 日本人成人
に対する不活化ポリオワクチン追加接種
の免疫原性 . 2014 年 12 月 7 日 . 福岡
7) 福島慎二、清原知子、石井孝司、中野

貴司、濱田篤郎 . 第 18 回日本ワクチン学
会学術集会 (2014 年 12 月 6 日 ~ 7 日) .
不活化 A 型肝炎ワクチンの互換性研究
~ エイムゲンと HAVRIX ~ . 2014 年 12 月 7
日 . 福岡 .

G. 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