

**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。

### A. 研究目的

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。しかし、本来はこの様なワクチンは国内でも迅速に承認されることが望ましく、「トラベラーズワクチン等の臨床開発ガイダンス」の作成が急がれる。

### B. 研究方法

「トラベラーズワクチン等の臨床開発ガイダンス」解釈の一助として、ワクチン

ン企業7社からの意見等をもとにQ&Aを作成した。

### C. 研究結果

トラベラーズワクチン等の臨床開発ガイダンス Q&A

Q1: トラベラーズワクチン等を開発する上で二重盲検試験は必要ですか？

流行地での臨床データが既にあり、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必ずしも必須ではなく、国内での代替指標の検討で代行可能ですが、全くデータの存在しないワクチンの場合には必要と考えられます。

Q2: 臨床試験の同時接種についてはどのように考えるべきでしょうか？

実際のワクチン接種の現場において複数のワクチンを同時接種することは当たり前に行われている行為であり、臨床効果や安全性を検討する場合においても単独接種だけでなく複数の他のワクチンとの同時接種のデータはむしろあった方が良いでしょう。但し、どのような種類のワクチンを同時接種したかについて明確にしておく必要があります。

Q3: 臨床開発を小児から始めることはあるのでしょうか？

ワクチンを含めた医薬品の開発では、通常成人での臨床開発を行い、安全性等の確認を行った後に小児での臨床開発を行うことが多い。しかし、ワクチンに対する免疫原性や自然免疫あるいは罹患しやすい年齢等のため、例えばロタウイルスワクチンの様に状況によっては小児より臨床開発を始める場合もあります。

Q4: 発症予防との関連が確立されている代替指標がない場合はどうなるのでしょうか？

その場合は、「感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン」に準じ、個別に判断することになります。

#### D. 解決すべき今後の課題

トラベラーズワクチンの特性を考慮すると、ガイダンスとしてのハードルが高すぎないことと、実際に使用するに際しての安全性と有効性の担保の両観点からバランスのと

れたガイドラインであることが望ましい。企業との意見交換は既に行われたが、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。

#### E. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Sato R, Hamada N, Kashiwagi T, Imamura Y, Hara K, Naito Y, Koga N, Nishimura M, Kamimura T, Takasaki T, Watanabe H, and Koga T. Dengue hemorrhagic fever in a Japanese traveler who had preexisting Japanese encephalitis virus antibody. *Tropical Medicine and Health*, in press.
2. Sakai Y, Naito T, Arima C, Miura M, Qin L, Hidaka H, Masunaga K, Kakuma T, and Watanabe H. Potential drug interaction between warfarin and linezolid. *Intern Med* 54:459-464, 2015.
3. Uemura Y, Kashiwagi T, Hara K, Nakazono Y, Hamada N, and Watanabe H. The N-terminal fragment of PA subunit of the influenza A virus effectively inhibits ribonucleoprotein (RNP) activity via suppression of its RNP expression. *J Infect Chemother* 21(4): 296-301, 2015.
4. Kashiwagi T, Hara K, Nakazono Y, Uemura Y, Imamura Y, Hamada N, and Watanabe H. The N-terminal fragment of a PB2 subunit from the influenza A virus (A/Hong Kong/156/1997 H5N1) effectively inhibits RNP activity and viral replication. *PLoS ONE* 9(12): e114502, 2014.
5. Seki M, Yoshida H, Gotoh K, Hamada N, Motooka D, Nakamura S, Yamamoto N, Hamaguchi S, Akeda Y, Watanabe H, Iida T, and Tomono K. Severe respiratory failure due to co-infection with human

- metapneumovirus and Streptococcus pneumoniae. Respiratory Medicine Case Reports 12: 13-15, 2014.
6. Zhou ZY, Hu BJ, Qin L, Lin YE, Watanabe H, Zhou Q, and Gao XD. Removal of waterborne pathogens from liver transplant unit water taps in prevention of healthcare-associated infections: a proposal for a cost-effective, proactive infection control strategy. Clin Microbiol Infect 20: 310-314, 2014.
  7. Qin L, Kida Y, Ishiwada N, Ohkusu K, Kaji C, Sakai Y, Watanabe K, Furumoto A, Ichinose A, and Watanabe H. The relationship between biofilm formations and capsule in Haemophilus influenzae. J Infect Chemother 20: 151-156, 2014.
  8. Hamada N, Hara K, Matsuo Y, Imamura Y, Kashiwagi T, Nakazono Y, Gotoh K, Ohtsu Y, Ohtaki E, Motohiro T and Watanabe H . Performance of a rapid human metaneumovirus antigen test during an outbreak in a long-term care facility. Epidemiol Infect 142: 424-427, 2014.
2. 学会発表
1. Miura M, Hieda F, Masunaga K, Yaita K, Sakai Y, Tanamachi C, Kakuma T, Mihashi M, and Watanabe H. Depression effect of using complex-type chlorine-based disinfectant cleaner sheet for Clostridium difficille infection. The 7th International Congress of the Asia Pacific Society of Infection Control (APSIC). Taipei, Taiwan, 2015.3.27.
  2. 緒方 啓、柏木 孝仁、井出 達也、原 好勇、宮島 一郎、有永 照子、桑原 礼一郎、天野 恵介、濱田 信之、渡邊 浩、鳥村 拓司 「deep-sequencing を用いた治療抵抗性HCVにおけるIRES領域の遺伝子解析」 第 37 回日本分子生物学会年会、横浜、2014. 11.25.
  3. 渡邊 浩「ミニシンポジウム 8、熱帯医学と渡航医学の連携～いま何が求められているか、熱帯医学分野からみた渡航医学の必要性」 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、東京、2014.11.3.
  4. 渡邊 浩 「ICD 講習会、高齢重症救急患者における感染症対策、高齢重症患者に対する院内感染対策」 第 42 回日本救急医学会総会・学術集会、福岡、2014.10.30.
  5. 渡邊 浩 「教育講演 8、新興感染症の脅威と対応」 第 42 回日本救急医学会総会・学術集会、福岡、2014.10.29.
  6. 渡邊 浩「Meet the Expert - 専門医を目指して - 3、マラリアの予防、診断、治療」 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、岡山、2014.10.23.
  7. 渡邊 浩「シンポジウム 1、ワクチンの普及を目指して - Endeavor to improve vaccination coverage - 、vaccination for adults in Japan」 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、岡山、 2014.10.23.
  8. 酒井義朗、内藤哲哉、久保庸子、有馬千代子、棚町千代子、稗田文代、三浦美穂、八板謙一郎、升永憲治、渡邊 浩 「シンポジウム 4、ICT ラウンドにおける 薬剤師の役割を発揮するために

- 久留米大学病院における活動 -  
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、  
岡山、2014.10.23.
9. 渡邊 浩 「シンポジウム 2、トラベ  
ルクリニックのネットワーク構築、ト  
ラベルクリニックの概要」 第 18 回  
日本渡航医学会学術集会、名古屋、  
2014.7.20.
  10. 秦 亮、酒井義朗、渡邊 浩 「Biofilm  
produced *Corynebacterium* spp. isolated  
from blood cultures in Japan」 第 28 回  
Bacterial Adherence and Biofilm 学術集  
会、東京、2014.7.9.
  11. 柏木孝仁、上村勇作、原 好勇、今村  
宜寛、濱田信之、渡邊 浩 「インフ  
ルエンザウイルス PA サブユニットに  
よる RNP 合成阻害の特異性の検証」  
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、福岡、2014.6.20.
  12. 上村勇作、柏木孝仁、原 好勇、濱田  
信之、渡邊 浩 「インフルエンザウ  
イルス PA サブユニットの N 末端断片  
は RNP の合成を抑制する」 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、福  
岡、2014.6.20.
  13. 原 好勇、柏木孝仁、濱田信之、渡邊  
浩 「インフルエンザウイルス  
A/H3N2 の遺伝子再集合では PB2 と  
PA の同時移行が重要である」 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、  
福岡、2014.6.20.
  14. 渡邊 浩 「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  
ラベルクリニックにおけるアドバイ  
ス」 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、福岡、2014.6.19.
  15. 酒井義朗、内藤哲哉、鶴田美恵子、三  
浦美穂、升永憲治、渡邊 浩 「テイコ  
プラニンにおける後発品医薬品と先  
発医薬品の治療学的同等性の検討」  
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、福岡、2014.6.18.
  16. 秦 亮、渡邊 浩 「多剤耐性肺炎球菌  
臨床分離株による biofilm の産生及び  
関連遺伝子発現への影響についての  
検討」 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、福岡、2014.6.18.
  17. Watanabe H. Infection control practice in  
Kurume university hospital. Joint  
Meeting of the 23rd National Conference  
on Healthcare-associated Infection  
Control of Chinese Preventive Medicine  
Association (CPMA) and the 10th  
Shanghai International Forum of  
Infection Control (SIFIC). Tianjin, China,  
2014.5.24.
  18. Qin L. Microbes in hospital enviroment,  
and infection control. Joint Meeting of  
the 23rd National Conference on  
Healthcare-associated Infection Control  
of Chinese Preventive Medicine  
Association (CPMA) and the 10th  
Shanghai International Forum of  
Infection Control (SIFIC). Tianjin, China,  
2014.5.23.
3. 著書、総説
    1. 渡邊 浩 「特集；日常診療とワクチ  
ン： トラベラーズワクチン」成人

- 病と生活習慣病 44: 1431-1435, 2014.
2. 渡邊 浩 「院内で問題となる微生物と感染症, 4) 輸入感染症」 感染制御標準ガイド, 49-53, 2014.
  3. 渡邊 浩 「海外渡航前の職員も必見! ICT のためのトラベルクリニック講座 1. トラベルクリニックを立ち上げるために」 INFECTION CONTROL 23: 592-597, 2014.
  4. 渡邊 浩 「実地医家のための渡航医療 . 渡航前健康相談、健康管理」 診断と治療 102: 491-496, 2014.
  5. 渡邊 浩 「ペニシリン耐性肺炎球菌」 インフォームドコンセントのための図説シリーズ - 外来で遭遇する日和見感染症・耐性菌感染症, 14-19, 2014.
  6. 渡邊 浩 「Case 11. 成人への肺炎球菌ワクチン. Case 12. 成人へのインフルエンザワクチン」 ケースで学ぶ予防接種の実際 ワクチンで困るケースをみんなで話してみました, 117-131, 2014.

#### **F. 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