

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）
（総合）分担研究報告書
～トラベラーズワクチンの臨床開発および普及啓発に関する調査研究～

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指針を作成するため、既存の開発ガイドラインの情報収集や、ワクチンメーカーからの意見聴取を行った。これらの情報を参考にして、「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）」を作成した。今後はガイダンス案に対する一般国民からのパブリックコメントを得た上で、最終的な指針にする予定である。

海外旅行者のワクチン接種状況に関する調査では、海外旅行者の接種率が大変に低いことが明らかになった。接種率を向上させるためには、渡航中の健康問題に関する啓発やトラベラーズワクチンに関する情報提供を行う必要がある。

予防接種記録に関する調査では、海外で医療機関を受診する際に予防接種記録を提示する機会が多いことが明らかになった。海外渡航者には、適切な情報を記載した記録を海外に持参するよう啓発する必要がある。

こうしたトラベラーズワクチンの情報を海外渡航者や医療関係者にリアルタイムで提供するため、インターネット上にホームページ「海外渡航とワクチン」（<http://tra-vac.org/>）を作成した。今後は、研究班で作成した指針や、調査などで得られた情報なども掲載していく予定である。

A. 研究目的

海外渡航者数の増加とともに、渡航者向けワクチン（トラベラーズワクチン）の需要が高まっている。本研究では日本におけるトラベラーズワクチンの接種環境を改善させるため、国内で未承認となっているワクチンの臨床開発指針を作成することを目的とした。さらに、接種環境改善のために必要な様々な方策についても調査を行った。

B. 研究方法

（1）トラベラーズワクチン臨床開発のための指針作成

平成25年度は、世界保健機関（WHO）や国際的に認知されている団体が作成したトラベラーズワクチンの開発に関するガイドラインをリストアップし、これらのガイドラインの中から、我々の臨床開発指針作成の参考になる情報を抽出した。こうした情報をもとにして、「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、このガイドライン案をワクチンメーカーに提示し、ガイドラインの方向性や内容についての意見を聴取した。この意見を参考にして、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ダンス（2015年3月改定案）」を作成した。

（2）海外旅行者におけるトラベラーズワクチンの接種状況調査

平成25年度は、海外旅行者におけるトラベラーズワクチンの接種状況を明らかにするため、インターネットによる調査を行った。具体的には、インターネット調査会社のモニター（170万人）から「10年以内に海外渡航経験のある20歳以上の男女」を1000人募集した。募集期間は2014年2月25日～28日である。この応募者の中で「一番最近の海外渡航の目的」として「観光」を選んだ859人を今回の解析対象とした。

（3）予防接種記録に関する調査

平成26年度は、海外渡航に携帯する予防接種記録に関する調査を行った。2014年12月、インターネット上のホームページ「海外旅行と病気」（<http://www.tra-dis.org/>）にアンケート用紙を掲載し、一般成人を対象に「予防接種記録の保存状態」と「海外渡航時に必要になった状況」を聴取した。この結果、1か月間で97人の回答があった。回答者の大多数は海外渡航者の健康問題に関心のある一般成人である。

（4）黄熱ワクチン接種のための研修に関する調査

欧米諸国では一般のトラベルクリニックでも黄熱ワクチンの接種が広く行われている。この環境を作るためには、医療関係者を対象にした黄熱ワクチン接種に関する研修が必要になる。この研修の状況を把握するため、2015年2月に英国で行われた黄熱ワクチン接種に関する研修会に参加し、その講義内容などを調査した。

（倫理面への配慮）

原則的にヘルシンキ宣言における臨床研究の基準を遵守した。アンケート調査においては匿名とし、番号のみで登録した。

C. 研究結果

（1）トラベラーズワクチン臨床開発のための指針作成

・トラベラーズワクチンの開発に関するガイドラインのリストアップ

平成25年度は、トラベラーズワクチンの開発に関する既存のガイドラインをリストアップし、これらのガイドラインの中から、我々の臨床開発指針作成の参考になる情報を抽出した。今回は19冊のガイドラインをリストアップしたが、臨床開発全体に関するガイドラインが3冊、個々のワクチンのガイドラインが16冊だった（表1）。疾患別にはデング熱、日本脳炎、マラリア、コレラ、B型肝炎、黄熱、侵襲性髄膜炎菌感染症、腸チフス、狂犬病、A型肝炎、ダニ脳炎の11種類である。

それぞれのガイドラインで注目した点は、「免疫原性の判定」「既存ワクチンとの比較方法」「有効性や安全性の評価対象

となる集団」などだった。

開発中のワクチンの免疫原性については、血清抗体価など代替指標で判定可とするガイドラインが多くみられた。開発中のワクチンの標的疾患に既存ワクチンがある場合は、その 2 つのワクチンを比較する形で評価を行う必要があるとの記載が多かった。

こうした情報をもとにして、「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。

・ワクチンメーカーからの意見聴取

平成 26 年度は、このガイドライン案をワクチンメーカーに提示し、ガイドラインの方向性や内容についての意見を聴取した。ワクチンメーカーから寄せられた意見を表 2 に示す。

指針全般に関するものとしては、「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がとれているか」という意見があった。

個々の内容では、第 相試験に関する意見が数多く寄せられたが、とくに「代替指標を用いた評価」についての意見が多かった。そこで、流行地域で発病予防効果が確認されているワクチンについては、代替指標で評価できる旨をガイダンス案に記載した。「代替指標がない場合の対応」について説明を求める意見も複数あったため、Q&A でその対応方法について紹介した。

トラベラーズワクチンの中には通常の製造販売後試験が行えないケースもあることから、「具体的な方法の提示」を求める意見も複数あった。

生物学的製剤基準への適合については、

「開発段階での適合は難しい」との意見が数多く寄せられたが、ガイダンス案では製造販売の時点で適合が必要になると修正した。

以上の意見をもとに、「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）」の内容について大幅な修正、加筆を行い、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ダンス（2015 年 3 月改定案）」を作成した。

（2）海外旅行者におけるトラベラーズワクチンの接種状況調査

海外旅行者におけるトラベラーズワクチンの接種状況を明らかにするため、インターネットによる調査を行った。対象は観光目的で海外渡航した 859 人である。

・調査対象の特性

調査対象者は男女ほぼ同数で、年代は 20 歳代～60 歳代で均等に分布していた（表 3）。居住地は関東や近畿が多かった。渡航期間は 1 週間以内（658 人）が約 8 割を占めた（表 4）。渡航地域はアジア地域が最も多く、太平洋地域、西欧地域、北米地域と続いた（表 4）。

・ワクチン接種率

一番最近の海外旅行の前に 1 種類でもワクチン接種を受けていた者は 54 人で、接種率は 6.3% だった。年齢別では若い世代ほど接種率が高かった（表 3）。また、居住地では関東や中国・四国が高かった。渡航情報で見ると、渡航期間が長くなるほど接種率が高い傾向だった（表 4）。渡航地域別の接種率を人数の多い地域で見ると、アジア地域 6%、太平洋地域 4.8%、西欧地域 8.5%、北米地域 12.5% になり、

地域差はあまりみられなかった。

「海外渡航中の健康問題への興味」の程度で接種率を比べると、ワクチンを接種していたのは全員が「大変興味あり」が「興味あり」と回答した者だった(表4)。

・ワクチン接種を受けなかった理由

ワクチン接種を受けなかった 805 人について、接種しなかった理由を質問した。その結果、「必要ないから」(618 人)が最も多く、「どのワクチンが必要かわからない」(169 人)が次に多かった(表5)。「金額が高い」や「副反応が不安」は少なく、「予防接種できる医療機関がない」を選んだ者はほとんどいなかった。

・接種を受けたワクチンの種類

ワクチン接種を受けた 54 人について、接種を受けたワクチンの種類を質問した。その結果、A型肝炎(26人)とB型肝炎(23人)が多くあげられ、破傷風と狂犬病がこれに続いた(表6)。

・接種を受けた海外製ワクチンの種類

「接種を受けたワクチンの中に海外製ワクチン(日本で未承認のワクチン)があったか?」との質問には、「ある」が35人、「ない」が8人、「わからない」が11人だった。海外製ワクチンの種類を質問したところ、破傷風(本来は全例が国産)の半分が海外製と回答されていたり、腸チフス(本来は全例が海外製)の一部のみが海外製だったり、あまり正確な回答ではなかった。

「海外製ワクチンの接種を受けた」と回答した者(35人)に、接種を受けた理由を質問したところ、「医師から勧められた」(28人)が最も多かった。また、「海外製ワクチンの接種を受けなかった」と

回答した者(8人)に、接種を受けなかった理由を質問したところ、「日本でのデータがない」(5人)や「副反応が心配」(4人)といった理由があげられた。

(3) 予防接種記録に関する調査

海外渡航に携帯する予防接種記録に関する調査を行った。インターネット上のホームページにアンケート用紙を掲載し、一般成人に回答を依頼したところ 97 人から回答があった。

・回答者の特性(表7)

回答者の性別は男性34人、女性63人で、年齢は40歳代(44人)が最も多く、50歳代、30歳代と続いた。海外渡航歴(1か月以上)のある者は76人だった。

・予防接種記録の保管状況および成人記録の必要性(表8)

「予防接種記録を保管している」と答えた者は35人(36.1%)、「成人になってからも記録している」と答えた者は35人(36.1%)、「成人になってからの記録を残す必要がある」と答えた者は83人(85.6%)だった。海外渡航歴が「ある」と「ない」の集団で比較すると、「記録を保管している」は両者で差がなかったが、「記録している」と「記録を残す必要がある」と答えた者は、渡航歴が「ある」集団で高い傾向だった。

・予防接種記録の海外渡航時における必要性(表9)

渡航歴の「ある」76人を対象に海外渡航時に予防接種記録が必要になった状況を聴取した。「渡航時に自分の記録を携帯した者」は33人(43.4%)、「渡航先で記録が必要になった者」は32人(42.1%)だった。どこで必要になったかを聴取し

たところ、医療機関受診時（9人）、就業時（7人）が多かった。

子供を帯同した者（54人）のうち、「子供の予防接種記録を携帯した者」は30人（55.6%）、「子供の記録が必要だった者」は26人（48.1%）だった。どこで必要になったかを聴取したところ、医療機関受診時（12人）、就学時（12人）が多かった。

（４）黄熱ワクチン接種のための研修に関する調査

英国では、黄熱ワクチンの接種のできる医療機関が登録制になっており、その医療機関の医療従事者は黄熱ワクチンに関する研修会を受講することが義務になっている。この研修会に研究協力者の福島が参加し、講義内容などを調査した。

参加した研修会は、英国の National Travel Health Network and Centre が主催する黄熱ワクチントレーニングコースである。開催日時は、2015年2月12日（終日）で、開催場所はリバプールだった。研修会の対象者は、英国内で黄熱ワクチンを接種する医療機関に所属する医療従事者で、職種別では医師、看護師、薬剤師などが参加していた。

・研修の主な目的

旅行者に黄熱のリスクと予防について説明する方法の習得、安全に黄熱ワクチンを接種する方法の習得などである。

・研修内容

1. 黄熱の疫学、ウイルス学
2. 黄熱の臨床経過
3. 黄熱ワクチンの禁忌や注意
4. 黄熱ワクチンのリスクアセスメントと適応

5. ケースシナリオに基づいた検討
6. IHRの説明
7. 接種証明書・禁忌証明書の記載方法
8. 黄熱ワクチンの一般的事項、副反応

・評価および更新

研修に参加した後、Web上で確認テストを受け、合格した者がコース完了者になる。なお、この資格は2年毎に更新が必要だった。

D. 考察

（１）トラベラーズワクチンの臨床開発のための指針作成

平成25年度はWHOなどが作成したトラベラーズワクチンの開発に関するガイドラインをリストアップし、これらのガイドラインの中から、日本でのトラベラーズワクチンの臨床開発指針作成の参考になる情報を抽出した。これらの情報をもとにして、「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、このガイドライン案をワクチンメーカーに提示して意見を聴取した。この結果、「感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン」との整合性をとるため、重複する箇所や整合性の無い箇所を削除するなどして、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ダンス（2015年3月改定案）」を作成した。さらに、これだけでは対応しきれない意見についてはQ&Aを作成し、詳細に記載した。今後はガイダンス案に対する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) 海外旅行者におけるトラベラーズワクチンの接種状況調査

海外旅行者におけるトラベラーズワクチンの使用状況を明らかにするため、インターネットによる調査を行った。

海外旅行前に1種類でもワクチン接種を受けていた者は6.3%で、大変に低い結果となった。若い世代では接種率が比較的高かったが、この集団は発展途上国などワクチン接種の適応となる地域に滞在する頻度が高いためと考える。渡航形態でみると渡航期間が長くなる程、接種率が高くなる傾向にあった。渡航期間が長いと渡航先での感染症に関する関心が高まるためと考えられた。渡航地域については地域間で差を認めなかった。「海外渡航中の健康問題への興味がある者」と「興味がない者」では接種率に大きな差がみられた。「興味がない者」のワクチン接種率は0%であり、渡航中の健康問題に興味をもたせるように渡航者を啓発することが、ワクチン接種率を向上させる効果的な方法と考える。

ワクチン接種を受けなかった者に、その理由を質問したところ、「必要ないから」という回答に続いて、「どのワクチンが必要かわからない」という回答が第2位になった。この理由から判断すれば、必要なワクチンに関する情報を提供することで、接種率の向上につながるものと考えられる。

接種を受けたワクチンの種類としては、A型肝炎、B型肝炎、破傷風、狂犬病をあげる者が多かった。また、ワクチン接種を受けた者のうち、海外製ワクチンの接種を受けた者は半数以上に達した。し

かし、海外製ワクチンと国産ワクチンの区別が不明な回答者も多く、この結果は信頼性が低いものとする。海外旅行者にとっては、海外製ワクチンに関する認識そのものが低く、その情報提供も行っていく必要がある。

(3) 予防接種記録に関する調査

一般成人を対象に、予防接種記録の保存状態と海外渡航時に記録が必要になった状況を調査した。この結果、「予防接種記録を保管している者」は36.1%と少なかったが、「成人になってからの記録を残す必要がある」と答えた者は85.6%と多いことが明らかになった。とくに海外渡航歴のある集団で、この割合が90.5%と高かった。これは渡航時に予防接種記録が必要になる場面があったためと考える。

そこで海外渡航歴のある者を対象に、「渡航先で自分の予防接種記録が必要になったか」を質問したところ、42.1%が必要だったと回答した。必要になった状況としては、医療機関受診時や就業時が多かった。また、子供の予防接種記録についても、48.1%が「必要になった」と回答した。子供の場合は必要になった状況として、医療機関受診時や就学時が多かった。

このように海外渡航する際には予防接種記録を提示する機会が多く、適切な情報を記載した記録を海外に持参することが必要と考える。

(4) 黄熱ワクチン接種のための研修に関する調査

英国で開催された黄熱ワクチン接種のための研修会に参加し、その講義内容などを調査した。黄熱や黄熱ワクチンにつ

いて、短時間で多くの情報を提供しており、日本でも黄熱ワクチンの接種施設を増やすためには、同様の研修会を開催することが必要と考える。

E. 結論

トラベラーズワクチンの臨床開発のための指針に関しては、既存の開発ガイドラインの情報やワクチンメーカーからの意見を参考にして「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)」を作成した。さらに、これだけでは対応しきれない事項についてはQ&Aを作成し、詳細に記載した。今後はガイダンス案に対する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。

海外旅行者のワクチン接種状況に関する調査では、海外旅行者の接種率が大変に低いことが明らかになった。今後は接種率を向上させるため、渡航中の健康問題に関する啓発や、海外渡航者に推奨されるワクチンの情報提供を行っていく必要がある。

予防接種記録に関する調査では、海外渡航する際に予防接種記録を提示する機会が多く、適切な情報を記載した記録を海外に持参する必要があることが明らかになった。今後は、適切な予防接種記録の作成方法などを海外渡航者に提供していきたい。

こうしたトラベラーズワクチンの情報を海外渡航者や医療関係者にリアルタイムで提供するため、インターネット上にホームページ「海外渡航とワクチン」(<http://tra-vac.org/>)を作成した。海外

渡航者の健康問題やトラベラーズワクチンに関する一般的な知識が記載されており、このホームページを用いてワクチンの普及や啓発に努めていきたい。また、今回の研究班で作成した指針や、調査などで得られた情報なども掲載していく予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- ・濱田篤郎：渡航者用ワクチン．Bio Clinica28：348-353．2013
- ・濱田篤郎：海外旅行時の感染症対策．Infection Control 22：627-630．2013
- ・濱田篤郎：海外渡航者への感染症予防対策．都薬雑誌 35：4-9．2013
- ・濱田篤郎：トラベラーズワクチンの現状と今後の課題．バムサジャーナル 25：129-132．2013
- ・福島慎二、濱田篤郎：トラベラーズワクチン～黄熱・狂犬病・腸チフス・髄膜炎菌・コレラ等．小児科 54：1795-1801．2013
- ・濱田篤郎：海外渡航中に注意する健康問題と予防法．国際人流 2013 12：4-8．2013
- ・福島慎二、濱田篤郎：髄膜炎菌ワクチンについて．病原微生物検出情報 34：371-372．2013
- ・廣幡智子、濱田篤郎：トラベルメディスンと皮膚疾患．皮膚病診療 35：630-636．2013
- ・濱田篤郎：海外渡航者の感染症対策～寄生虫疾患を中心に．生態学疫学懇話会ニュース 26：10-16．2013
- ・濱田篤郎：トラベラーズワクチンフォ

ーラムの新たな展開．バムサジャーナル
25：1-2．2013

・福島慎二、濱田篤郎、尾内一信：トラ
ベルクリニックにおける未承認ワクチン
の使用実態調査．日本渡航医学会雑誌 7
(1)：5-9.2013

・濱田篤郎：海外渡航者への予防接種．感
染症内科 2(3)：334-341. 2014

・濱田篤郎：渡航医学(トラベルメディ
スン)の概要．診断と治療 102(4)：
486-489, 2014

・濱田篤郎：海外渡航者の接種において
考慮すべきこと．成人の予防接種、渡辺
彰他編集、診断と治療社、p176-181. 2014

・栗田直、濱田篤郎：コレラワクチン．
成人の予防接種、渡辺彰他編集、診断と
治療社、p84-86. 2014

・福島慎二：ダニ媒介性脳炎ワクチン．
成人の予防接種、渡辺彰他編集、診断と
治療社、P87-89. 2014

・栗田直、濱田篤郎：髄膜炎菌ワクチン
は海外渡航者に接種した方がいいですか。
まるわかりワクチンQ & A、中野貴司編、
日本医事新報社、p387-389. 2014

・福島慎二：2013年3月から日本でもA
型肝炎ワクチンの小児への接種が承認さ
れました。接種量や接種回数、注射方法
は成人と同じですか。まるわかりワクチ
ンQ & A、中野貴司編、日本医事新報社、
p341-345. 2014

・福島慎二：トラベラーズワクチン．東
京小児科医会報 33(2)：42-47.2014

・福島慎二、濱田篤郎：トラベラーズワ
クチンとしてのA型肝炎ワクチン．病原
微生物検出情報 36(1)：10-11. 2015

・濱田篤郎：トラベラーズワクチン．JVM

獣医畜産新報 68(4)：252-257. 2015

・Atsuo Hamada, Shinji Fukushima: Present
situation and challenges of
vaccinations for overseas travelers
from Japan. J Infect Chemother, in press.
2015

2. 学会発表

・福島慎二、濱田篤郎、尾内一信：トラ
ベルクリニックにおける未承認ワクチン
の使用状況とニーズ調査．第17回日本渡
航医学会学術集会 2013年7月21日 東
京

・Shinji Fukushima, Atsuo Hamada et
al. Characteristics of pediatric
travelers visiting a travel clinic at
a university hospital in Tokyo.

13th Conference of International
Society of Travel Medicine. 2013年5
月 Maastricht

・福島慎二、濱田篤郎、尾内一信：トラ
ベルクリニックにおける未承認ワクチン
の使用状況とニーズ調査．第17回日本ワ
クチン学会学術集会 2013年12月1日
三重

・福島慎二：トラベルクリニックにおけ
る未承認ワクチンの使用状況とニーズ調
査．第18回日本渡航医学会学術集会
2014年7月21日 名古屋

・濱田篤郎：トラベラーズワクチン．第
14回人と動物の共通感染症研究会学術集
会 2014年11月8日 東京

・福島慎二、濱田篤郎、尾内一信：海外
旅行者におけるトラベラーズワクチンの
接種状況調査．第18回日本ワクチン学会
学術集会 2014年12月6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