

表1．今回参考にしたトラベラーズワクチンに関する臨床開発ガイドラインのリスト

No	対象疾患	タイトル	発出元	参考になるポイント
1	全体	Guidance for Industry General Principles for the Development of Vaccines to Protect Against Global Infectious Diseases	FDA	非流行地域での承認に必要な事項についての要求事項が明確に記載されている。ただし、本ガイドラインでは米国人データは申請に必要とされていないが、本邦では日本人の免疫原性成績を要求した事例があることも考慮する必要がある。
2	Dengue	Guidelines for the production and quality control of candidate tetravalent dengue virus vaccines (live) WHO Technical Report Series, No. 932, 2006 Annex 1	WHO	抗体陽転を誘導する4価ワクチンのそれぞれの血清型のPFU 又はFFU の免疫性を賦与する用量は、用量反応試験で確立すべき。plaque forming unit 又は focus forming unit の血清型間の干渉作用や相乗作用は、事前に評価すべき (A.2.3 ¶1)
3	Dengue	Guidelines on the quality, safety and efficacy of dengue tetravalent vaccines (live, attenuated) Proposed replacement of Annex 1 of WHO Technical Report Series, No. 932	WHO	非流行地域の接種前中和抗体が検出されない集団の免疫原性評価 (C.2.2 ¶2) 第 相など初期の臨床試験はフラビウイルスに対してナイーブな健康成人とすべき。非流行地域居住者が望ましい (C.3.1 ¶2) 発症予防効果を評価した手段と特徴 (例えば、民族や他のフラビウイルスへの暴露状況等) が異なる集団に有効性が外挿できるか慎重な評価が必要 (C.3.3.7 ¶7) 他の渡航者ワクチンとの相互作用の評価 (C.4 ¶4) 個々の国で信頼性低い小規模な臨床試験が多数必要となることは避けるよう NRA と企業が協力すべき (C.4 ¶5)

4	Japanese encephalitis	Proposed revision: Recommendations for Japanese Encephalitis Vaccine (inactivated) for human use Expert Committee on Biological Standardization Geneva, 8-12 October 2007	WHO	<p>新規日本脳炎ワクチンの免疫原性評価は、接種前後の血清中和抗体価に基づくべき。 plaque reduction neutralization test (PRNT)は最も一般的に用いられる中和抗体測定法 (C.2.1 ¶1)</p> <p>免疫反応の評価は、抗体陰性の被験者がワクチン接種後、少なくとも 1 : 10 の PRNT50 に達した割合に基づくべき (C.2.2 ¶1)</p> <p>流行地域では、他のワクチン接種又は事前曝露により、既に抗体陽性である被験者に対し、新規ワクチンの安全性及び免疫原性のデータを得ることが重要だろう (C.2.2 ¶4)</p> <p>流行地域では、抗体保持は、日本脳炎ウイルス及び/又はフラビウイルスの自然曝露によるブースターと同様に、過去のワクチン接種を反映するかもしれないため、抗体保持に関するデータは、非流行地域やフラビウイルス曝露リスクが低い/高い地域へ外挿すべきではない (C.2.2 ¶6)</p> <p>新規ワクチン開発には、既承認で広く用いられているワクチンとの免疫原性比較試験を少なくとも 1 つ含めるべき (C.2.4 ¶1)</p>
5	Japanese encephalitis	WHO/BS/2012.2199:Guidelines on the quality, safety and efficacy of Japanese encephalitis vaccine (live, attenuated) for	WHO	<p>流行地域の抗体の持続性のデータは、日本脳炎ウイルスへの曝露によるブーストやワクチン接種歴の影響が反映されているため、非流行地域やフラビウイルス曝露リス</p>

		human use Proposed Revision of WHO TRS No. 910 (Annex 3)		<p>クが異なる地域には外挿できない (C.2.2 ¶ 6)</p> <p>渡航者ワクチンとしての使用を想定する場合の接種スケジュールを検討する必要がある (C.2.3 ¶ 3)</p> <p>他のフラビウイルスに対するワクチンとの同時接種の影響は特に注意が必要 (C.2.5 ¶ 2)</p> <p>渡航者等、流行地域に比し感染リスクが低い集団では、ワクチン接種のリスク - ベネフィットが異なる (C.3 ¶ 8)</p> <p>発症予防効果 effectiveness はワクチン接種歴やウイルスの暴露による免疫獲得状態の影響を受けるため、他の地域へ外挿できない (C.4b)</p>
6	Malaria	WHO/BS/2012.2186:Guidelines to evaluate recombinant malaria vaccines targeting the pre-erythrocytic and blood stages of Plasmodium falciparum Proposed guidelines	WHO	<p>現在のところ、有効性に相関することが知られているマラリアワクチンに対する免疫反応の動物モデルや in vitro アッセイはない。マラリアワクチンの免疫原性を評価するほとんどの試験で、抗原特異的な IgG を測定する ELISA が用いられている (C.2.1.1 ¶ 3)</p> <p>ワクチン接種群と非接種群の抗体レベルを比較するための用量反応を検討する基準として、抗体陽性率、GMCs 又は GTMs 及び RCDs といった項目についての評価を考慮すべき (C.2.1.2 ¶ 1)</p>
7	Cholera	Guidelines for the production and control of inactivated oral cholera vaccines TRS 924, 2004, Annex 3	WHO	<p>血清殺ビブリオ抗体は予防免疫反応の間接的な指標になるかもしれない (2.5)</p> <p>流行地域の殺ビブリオ抗体はワクチン接種前に相対的に</p>

				<p>高く、経口ワクチン接種後の抗体価上昇は、非流行地域と比較して穏やか(2.5)</p> <p>コレラ予防の唯一の直接的な指標は、小腸の局所的な分泌 IgA であるが、大規模な臨床試験では明らかに実的な指標ではない。そのため、血清殺ビブリオ抗体はヒトの免疫反応の指標として現在得られる最も有用な指標である(2.5)</p>
8	全体	<p>感染症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 厚生労働省医薬食品局管理課長通知</p>	MHLW 日本	臨床開発における留意事項の項目分けが参考となる。
9	Hepatitis B	<p>Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of recombinant hepatitis B vaccines <u>WHO Technical Report Series, No 786, Annex 2 and No 889, Annex 4. 2010</u></p>	WHO	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Recombinant hepatitis B vaccine の開発に関するガイドライン。</li> <li>・ 免疫原性は anti-HBAG antibody の測定で判断する。Primary series 終了後 10mIU/ml 以上の増加で有効とする。</li> <li>・ 新ワクチンの開発には既存ワクチンとの比較が必要。</li> </ul>
10	Yellow fever	<p>Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of live attenuated yellow fever vaccines <u>WHO Technical Report Series, No 872, Annex 2. 2010</u></p>	WHO	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Live attenuated yellow fever vaccine の開発に関するガイドライン。</li> <li>・ 免疫原性は中和抗体価の測定で判断する。陽転あるいは 4 倍以上の増加で有効とする。</li> <li>・ 新ワクチンの開発には既存 17D ワクチンとの比較が必要。また、流行地および非流行地の住民で評価すべき。</li> </ul>
11	Meningococcal meningitis	<p>Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of group A</p>	WHO	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ group A meningococcal conjugate vaccine の開発に関するガイドライン。</li> </ul>

		meningococcal conjugate vaccines <u>WHO Technical Report Series, No 962, Annex 2. 2011</u>		<ul style="list-style-type: none"> <li>・免疫原性は anti-MenA SBA(Serum bacterial antibody) titer の測定で判断する。4 倍以上の増加で有効とする。ELISA 抗体価の測定でも代用できる。</li> <li>・新ワクチンの開発には既存の unconjugate ワクチンとの比較が必要。</li> </ul>
12	Japanese encephalitis	Recommendations for Japanese encephalitis (inactivated) vaccine for human use (Revised 2007) <u>WHO Technical Report Series, No 963, Annex 1. 2011</u>	WHO	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Inactivated Japanese encephalitis vaccine の開発に関するガイドライン。</li> <li>・免疫原性は中和抗体価の測定で判断する。陽転か 4 倍以上の増加で有効とする。</li> <li>・新ワクチンの開発には既存ワクチンとの比較が必要。また、高度流行地、流行地、非流行地の住民で評価すべき。</li> </ul>
13	Typhoid fever	Guidelines on the quality, safety and efficacy of Vi polysaccharide conjugate typhoid vaccine <u>WHO 2013 Draft</u>	WHO	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Vi polysaccharide conjugate typhoid vaccine の開発に関するガイドライン案。</li> <li>・免疫原性は anti-Vi IgG の ELISA 抗体価で判断する。接種後 28 日の抗体価が 3.5EIU 以上で有効とする。</li> <li>・新ワクチンの開発には既存の unconjugate ワクチンとの比較が必要。</li> </ul>
14	Rabies	Rabies vaccines: WHO position paper <u>Weekly Epidemiological Record No32, 2010, 85:309-320</u>	WHO	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Rabies vaccines ( cell-culture および embryonated egg ) に関する WHO の見解。</li> <li>・免疫原性は本来なら暴露後接種の予防効果で判定。中和抗体価 ( viral G protein に対する ) の測定でも代用できる。抗体価が 0.5IU/ml 以上で有効とする。</li> </ul>
15	Hepatitis A	WHO position paper on hepatitis A vaccines	WHO	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Hepatitis A vaccines ( inactivated および live attenuated )</li> </ul>

		– June 2012 <u>Weekly Epidemiological Record No28-29, 2012, 87:261-276</u>		に関する WHO の見解。エビデンスレベルも明記。 ・免疫原性は抗体価の測定で判断。10-33IU/ml 以上で有効とする。
16	Tick-born encephalitis	Vaccines against tick-born encephalitis: WHO position paper <u>Weekly Epidemiological Record No24, 2011, 86:241-256</u>	WHO	・ Tick-born encephalitis ( inactivated ) に関する WHO の見解。 ・免疫原性は中和抗体価の測定で判断。10IU/ml 以上で有効とする。
17	全体	Immunization Programs for Infants, Children, Adolescents, and Adults: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America <u>Clinical Infectious Diseases 2009, 49:817-40</u>	IDSA	IDSA のワクチンガイドライン発表後のワクチン(トラベラーズ以外も含む)の臨床試験についての総説。エビデンスレベルをつけた上での記述がされているため、臨床試験を考える際の参考になると考える。
18	Malaria	Guidance on the evaluation of <i>Plasmodium vivax</i> vaccines in populations exposed to natural infection <u>Vaccine 2009, 27: 5633-5643</u>	WHO	マラリアワクチンに関する臨床試験の stage ごとの組み立て方、症例の選定や効果、安全性の評価法や解析について記載されており、臨床試験を組む際の参考になると考える。
19	Malaria	Guidelines and considerations for testing malaria vaccines in pregnant women <u>Human Vaccines 2010, 6: 21-26</u>		妊婦に対するマラリアワクチンの臨床試験についての論文。

\* 本表に示すトラベラーズワクチンの臨床開発ガイドラインの資料は本研究班「平成 25 年度総括・分担研究報告書」裏表紙に貼付した DVD に収載しているので参考にされたい。