

## 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）

### 1. はじめに

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は、近年、海外渡航者の急増に伴い、その需要が高まっている。しかし、世界保健機構（WHO）が海外渡航者に推奨しているワクチン（International travel and health, 2012）の一部は、本邦で上市されていない状況にある。また、本邦での流行が認められないデング熱等の感染症が流行地から流入することにより、本邦において散発的な感染を引き起こした例も認められており、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の必要性も高まっている。

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（以下、「トラベラーズワクチン等」という。）の開発では、その発症予防効果を評価する臨床試験を本邦で実施することは、当該感染症の発症イベントが少ない又はないことから困難である。したがって、本邦でのワクチン開発に際し、本邦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等との臨床開発の考え方には異なる点があると考え。当該相違点を考慮し、トラベラーズワクチン等の円滑で効率的な臨床開発を進めていくことは有意義と考える。本稿は、トラベラーズワクチン等の円滑な開発にあたり、トラベラーズワクチン等の臨床開発における留意点を検討したものである。

### 2. 目的

トラベラーズワクチン等の円滑な開発を目的に、その臨床開発の考え方・留意点をまとめたものである。なお、本内容は、あくまで現時点の科学水準に基づき検討されたものであって、今後の科学水準の変化に伴い変更される可能性があることには留意する必要がある。

### 3. 対象範囲

海外渡航者に感染リスクがある感染症に対する予防ワクチンを対象とする。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。

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、本ガイダ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。

#### 4. 開発の考え方

感染症予防ワクチンは、その臨床的な有効性及び安全性について、様々な臨床試験を通じて評価されている。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。

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。

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 Ⅲ 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 Ⅲ 相試験の実施を検討する必要がある。

#### 5. 臨床開発に関して留意すべき点

##### 5.1. 有効性評価の考え方

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。

##### 5.2. 国内臨床試験における免疫原性評価の考え方

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るものではないが、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。

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。

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。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。

#### 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

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。

#### 6. 製造販売後の検討事項について

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が、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。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。

#### 7. その他の留意点

##### ● 同時接種

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。

##### ● 統計的留意点

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。

##### ● 生物学的製剤基準への適合について

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。