

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**

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 尾内 一信

平成 27 ( 2015 ) 年 3 月

# 目 次

## ・総括研究報告書

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 尾内 一信	1
--	---

## ・分担研究報告書

1. トラベラーズワクチン等の臨床開発ガイダンスに関するパブリックコメント 濱田 篤郎、福島 慎二	6
2. 予防接種記録、黄熱ワクチン接種に関する調査 濱田 篤郎、福島 慎二、松永 優子、柏原 誠	12
3. 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 中野 貴司、田中 孝明	17
*資料1. 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)	23
*資料2. 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)	27
4. 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 渡邊 浩	30

・研究成果の刊行に関する一覧表	35
-----------------	----

・研究成果の刊行物・別刷	45
--------------	----

**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）**  
**総括研究報告書**

研究代表者 尾内一信 川崎医科大学小児科学講座 主任教授

### 研究要旨

主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くワクチンラグが続いている。国内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は、流行地が異なるため開発環境が大きく異なる。この状況を解消するために、トラベラーズワクチンの開発が円滑になるように配慮した臨床開発のためのガイドラインを作成する必要がある。本研究班では、国内外で使用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日本独自の「トラベラーズワクチンの臨床開発ガイドライン（案）」を作成することを目指した。平成 25 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）」に対するパブリックコメントとして、ワクチンメーカーからの意見聴取を行った。ワクチンメーカーから意見、資料収集とその解析、さらに渡航者医療の現状調査、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、本年度は「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）」およびその解釈の一助として Q&A を作成した。今後、厚生労働省において、広く意見募集が予定されている。

### 研究分担者

中野貴司（川崎医科大学小児科学講座 教授）

濱田篤郎（東京医科大学病院 渡航者医療センター 教授）

渡邊 浩（久留米大学医学部感染制御学講座 主任教授）

田中孝明（川崎医科大学小児科学講座 講師）

服部泰之（独立行政法人医薬品医療機器総合機構ワクチン等審査部 専門審査員）

広津千尋（明星大学連携研究センター 主幹研究員）

福島慎二（東京医科大学病院 渡航者医療センター 助教）

### 研究協力者

庵原俊昭（国立病院機構三重病院 名誉院長）

岡部信彦（川崎市健康安全研究所 所長）

阪口亜矢子（独立行政法人医薬品医療機器総合機構ワクチン等審査部 審査役）

三瀬勝利（国立医薬品食品衛生研究所 衛生微生物部 客員研究員）

山岸拓也（国立感染症研究所 感染症疫学センター第一室 主任研究官）

（五十音順）

## A. 研究目的

わが国においてトラベラーズワクチンのワクチンギャップを解消する必要性が指摘されており、そのためには、わが国の実情に適した臨床開発のためのガイドラインを作成する必要がある。今年度の研究では平成 25 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）」を原案に更に検討を重ね、研究班としての最終案と Q&A を作成することを目的とした。

## B. 研究方法

濱田篤郎研究分担者には、「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）」に対するパブリックコメントとして、ワクチンメーカーからの意見聴取とコメントの整理をお願いした。

中野貴司研究分担者には、ワクチンメーカーから意見、資料収集とその解析、さらに渡航者医療の現状調査、研究分担者や研究協力者による班会議での議論や情報交換を通して、平成 25 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）」の研究班としての最終案の作成をお願いした。

渡邊浩研究分担者には、「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）」の研究班としての最終案の Q&A の作成をお願いした。

## （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

各分担研究報告の研究要旨を示す。

### （1）トラベラーズワクチン等の臨床開発ガイドランスに関するパブリックコメント

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のための指針として、平成 25 年度は「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。今年度はこのガイドライン案に対するパブリックコメントとして、ワクチンメーカーからの意見聴取を行った。その結果、7 つのワクチンメーカーから 19 の意見が寄せられた。この中には第相試験の内容に関する意見が多く、また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に関する意見もあった。こうした意見を参考にして、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ドランス（2015 年 3 月改定案）」を作成した。今後は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）トラベラーズワクチン等の臨床開発ガイドランス（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。本分担任研究では、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。

### **（3）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。

### **D. 考察**

平成25年度より本研究班では、トラベラーズワクチンの臨床開発ガイドライン作成に向けて国内外の新規トラベラーズワクチン臨床開発のガイドラインを収集、リスト化し、これを元に班会議で議論し、平成24年度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）」尾内一信分担任研究で作成した「トラベラーズワクチンの臨床開発ガイドライン（素案）」にさらに検討を加えて、改定版として「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、企業など実際にワクチンの開発に携わる関係者からの意見、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。この過程で、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、ダブルスタンダードとならないように配慮した。「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、本ガイダンスの記載を整理した。今後、本ガイダンス案は、厚生労働省において、広く意見募集が予定されている。

## E. 結論

平成25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)」に改正を加えて、「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、その解釈の一助としてQ&Aも併せて作成した。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。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Kusuda T, Nakashima Y, Murata K, Kanno S, Nishio H, Saito M, Tanaka T, Yamamura K, Sakai Y, Takada H, Miyamoto T, Mizuno Y, Ouchi K, Waki K, Hara T: Kawasaki disease-specific molecules in the sera are linked to microbe-associated molecular patterns in the biofilms. PLoS One. 9(11):e113054, 2014

- 2) 岡田賢司, 尾内一信, 岡部信彦, 細矢光亮: 【座談会】小児用ワクチンの定期接種化と今後の展望. ワクチンジャーナル2(1):8-15, 2014
- 3) 赤池洋人, 尾内一信: 【実地医家のための渡航医療】帰国後診療 海外からの帰国者における発熱性疾患診療 腸チフス. 診断と治療102(4):567-72, 2014
- 4) 尾内一信: ワクチンで予防できる細菌・ウイルス感染症 - わが国での発症状況. 別冊・医学のあゆみ 小児用ワクチン Update 2015:22-8, 2014
- 5) Terada K, Itoh Y, Fujita A, Kiagawa S, Ogita S, Ouchi K: Varicella-zoster virus-specific, cell-mediated immunity with interferon-gamma release assay after vaccination of college students with no or intermediate IgG antibody response. J Med Virol. 87(2):350-6, 2015
- 6) Miyashita N, Kawai Y, Tanaka T, Akaike H, Teranishi H, Wakabayashi T, Nakano T, Ouchi K, Okimoto N: Antibody responses of Chlamydia pneumoniae pneumonia: Why is the diagnosis of C. pneumoniae pneumonia difficult? J Infect Chemother. [Epub ahead of print], 2015

### 2. 学会発表

- 1) 三原華子, 菊池均, 福島慎二, 宮津光伸, 濱田篤郎, 尾内一信: 4価髄膜炎菌ワクチン(ジフテリアトキソイド結合体)の免疫原性及び安全性 第3相臨床試験結果. 第18回日本渡

航医学会学術集会 2014年7月20日・名古屋

- 2) 田中孝明, 中野貴司, 木畑正彦, 若林尚子, 小野佐保子, 河野美奈, 稲村憲一, 福田陽子, 加藤敦, 近藤英輔, 齋藤亜紀, 若林時生, 寺西英人, 赤池洋人, 織田慶子, 荻田聡子, 大野直幹, 升野光雄, 松田純子, 神谷元, 谷口孝喜, 庵原俊昭, 寺田喜平, 尾内一信: ワクチン導入期前後におけるロタウイルス胃腸炎の疫学調査. 第20回香川・岡山小児感染免疫懇話会. 2014年11月22日. 高知
- 3) 近藤英輔, 田中孝明, 織田慶子, 中野貴司, 木畑正彦, 若林尚子, 河野美奈, 小野佐保子, 稲村憲一, 加藤敦, 福田陽子, 齋藤亜紀, 若林時生, 寺西英人, 赤池洋人, 荻田聡子, 大野直幹, 松田純子, 升野光雄, 寺田喜平, 尾内一信: BCG ワクチン接種後に蜂窩織炎を発症した1例. 第20回香川・岡山小児感染免疫懇話会. 2015年2月22日. 高松

### 3. 著書

- 1) 尾内一信: 学校における感染症の流行と対策(学校保健安全法). 今日の治療指針 2014年版:1235-6, 医学書院 東京 2014
- 2) 尾内一信: 総論 子どもの感染症と予防 子どもの感染症と予防, ワクチンで予防できる感染症(VPD)と予防できない感染症, ワクチンと免疫, 集団保育・生活と感染症, 集団保育・生活における感染予防のポイント, 集団保育・生活における

健康管理のポイント, 学校保健安全法と登校基準, 各論 1 ワクチンで予防できる疾患とワクチン Hib 感染症とは, Hib ワクチンの効果, 接種法と副反応, Hib ワクチンその他の重要ポイント, 肺炎球菌感染症とは, 小児用肺炎球菌ワクチンの効果, 接種法と副反応, 小児用肺炎球菌ワクチンその他の重要ポイント. 保健指導者のための子どもの感染症と予防接種の手引き: 4-6, 23-26, 43-48, 2014

- 3) 加藤敦, 尾内一信: 感染対策の知識 職業感染防止対策 麻疹, 水痘, 風疹, ムンプス. 感染制御標準ガイド(小林寛伊(総監修) 大久保憲, 林純, 松本哲哉(監修) 尾家重治(編集)):157-163, じほう 東京 2014
- 4) 尾内一信: 小児科疾患 予防接種. 今日の治療指針 2015年版(山口徹, 北原光夫(監修), 福井次矢, 高木誠, 小室一成(総編集)):1284-5, 医学書院, 東京, 2015
- 5) 尾内一信: 【総論】海外渡航者に対する予防接種(小児). まるわかりワクチン Q&A(編著 中野貴司):65-9, 日本医事新報社, 東京, 2015

### H. 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

**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関するパブリックコメント～**

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のための指針として、平成 25 年度は「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。今年度はこのガイドライン案に対するパブリックコメントとして、ワクチンメーカーからの意見聴取を行った。その結果、7 つのワクチンメーカーから 19 の意見が寄せられた。この中には第 Ⅲ 相試験の内容に関する意見が多く、また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に関する意見もあった。こうした意見を参考にして、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。今後は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。

### A. 研究目的

本研究班では、わが国のトラベラーズワクチンのワクチン・ギャップ解消するため、わが国の実情に応じた臨床開発のための指針の作成を目的としている。今年度はこの指針案に寄せられたパブリックコメントを解析し、最終的な成果物の作成につなげることを目的とする。

### B. 研究方法

パブリックコメントとしては、ワクチンメーカーからの意見聴取を行った。具体的には、「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）」をワクチンメーカーに配布し、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。本ガイドライン案は平成 26 年 8 月 18 日に国立感染症研究所で開催された研究班会議において各メーカーに配布し、そこで意見聴取が行われた。さらに、9 月末まで各メーカーからの意見を電子メールで受け付けた。この結果、7 社のワクチンメーカーから意見が寄せられ、この内容について解析を行った。さらに、平成 26 年 12 月 23 日に開催された研究班会議において、それぞれの意見への対応を検討した。

#### （倫理面への配慮）

原則的には、ヘルシンキ宣言における臨床研究の基準を遵守した。意見聴取のデータは匿名とし、番号のみで登録した。



## C. 研究結果

ワクチンメーカーから寄せられた意見を表1に示す。意見の数は19に集約された。

### 1) 全般に関するもの

「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。この件については本ガイドラインを大幅に修正し、「ガイダンス」という形で提示することにした。

### 2) 目的

「トラベラーズワクチンの定義」や「対象となるワクチンの種類」を明確にしてほしいとの意見があり、ガイダンス案の「はじめに」で詳細に記載した。

### 3) 開発の考え方

「小児を対象に開発を開始するワクチンのあることを明記してほしい」という意見が複数あった。このため、ガイダンス案では本件を明記するとともに、別にQ&Aで詳細な説明をした。

### 4) 臨床開発に関して考慮すべき点

#### ・第相、第相試験

「海外で広く使用されているワクチンでは必ずしも第相、第相試験が必要ない」との意見があったが、感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドラインに準拠し、原則的に必要と判断した。

#### ・第相試験

「代替指標を用いた評価」についての意見が数多く寄せられたが、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」についても説明を求める意見が複数あったため、Q&Aでその対応

方法について紹介した。

「有効性は副次的に評価するだけでいい」との意見があったが、感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドラインに準拠し、有効性評価は必要と判断した。

「同時接種のデータが必要」との意見も複数あったが、この点はQ&Aに詳細を記載した。

#### ・製造販売後試験

トラベラーズワクチンで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」を希望する意見も複数あった。ガイダンス案では、トラベラーズワクチンの特殊性を記載したものの、具体的な方法までは提示しなかった。

#### ・海外データを利用する場合の国内試験

「海外で承認された用法、用量に準拠して行うべきか」という意見があり、ガイダンス案ではそれを考慮して行うべきとの見解を示した。

### 5) 生物学的製剤基準への適合

「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。

## D. 考察

ワクチンメーカーから寄せられた意見をもとに、「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、加筆をおこなった。とくに「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。

## E. 結論

パブリックコメントとしてワクチンメーカーからの意見を聴取し、それをもとにして「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。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- ・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(トラベルメディシン)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．東京小児科医学会報 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：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

表1.「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)」に関する  
ワクチンメーカーからの意見

ガイドラインの 該当部分	意見	研究班としての対応
全般	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はとれているのか。	整合性をとる形で全体を修正した。
	トラベラーズワクチンを希少疾病用医薬品として位置付けられないか。	本件については今後の課題とした。
目的	トラベラーズワクチンの定義を明確化してほしい。	定義を明確化した。
	対象となるワクチンを分かりやすく記載してほしい。	対象となるワクチンを分かりやすく記載した。
開発の考え方	小児を対象に開発を開始するワクチンのあることを明記してほしい。(同様な意見3社)	該当部分に明記した。Q&Aにもその旨を記載した。
臨床開発に関して 考慮すべき点		
・第相、第相試験	海外で広く使用されているワクチンでは必ずしも必要ないとする。	感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドラインに準拠し、必要と判断した。
・第相試験	有効性は副次的に評価するだけで、安全性を主要評価項目とすべき。	感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドラインに準拠し、有効性評価も必要と判断した。
	流行地域で発病予防効果が確認されているワクチンは、代替指標だけで評価するようにしてほしい。(同様な意見3社)	代替指標で評価できる旨を記載した。Q&Aにもその旨を記載した。
	代替指標がない場合の対応を記載してほしい。(同様な意見2社)	Q&Aに対応を記載した。
	日本人を対象にした臨床試験において最低限必要な例数を明記してほしい。	本件については今後の課題とした。
	他のワクチンと同時接種した場合のデータも必要である。(同様な意見2社)	Q&Aに同時接種のデータを含むことを推奨する旨を記載した。

・製造販売後試験	トラベラーズワクチンの特殊性を考え、具体的な方法を提示してほしい。 (同様な意見 3 社)	特殊性がある旨を記載したが、具体的な方法は提示しなかった。
	安全性評価となる例数を明記してほしい。	本件については今後の課題とした。
・海外臨床試験データを利用する国内臨床試験	海外で承認された用法、用量に準拠して行うべきか。	海外臨床試験の方法を考慮すべきと記載した。
	民族的な要因の記載がわかりにくい。 (同様な意見 2 社)	民族的要因の記載を削除した。
	海外データを利用する際の国内臨床試験デザインの指針がほしい。	本件については今後の課題とした。
	国際共同試験データを利用する国内開発に関する記載がほしい。	本件については今後の課題とした。
<b>臨床試験に関して考慮すべき点</b>	安全性の評価では海外で特定されたりスクを十分に検討すべき。	本件については今後の課題とした。
<b>生物学的製剤基準への適合</b>	開発段階での適合は難しい。(同様な意見 5 社)	製造販売の時点で適合が求められるとの記載にした。

**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**  
**～予防接種記録、黄熱ワクチン接種に関する調査～**

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  
松永優子 東京医科大学病院 渡航者医療センター  
柏原 誠 シャリテ・ベルリン医科大学公衆衛生大学院

## 研究要旨

今年度は「予防接種記録に関する調査」と「黄熱ワクチン接種のための研修に関する調査」を行った。前者は一般成人を対象に、海外渡航時に予防接種記録が必要になった状況を調査した。この結果、海外渡航する際には医療機関受診時など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ことが必要と考えられた。後者は英国で開催された研修会に参加し、その講義内容などを調査した。日本でも黄熱ワクチンの接種施設を増やすためには、同様な研修会を開催することが必要と考える。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。

### 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、様々な方策を検討しているが、今年度は予防接種記録に関する調査と黄熱ワクチン接種のための研修に関する調査を行った。

### B. 研究方法

#### （１）予防接種記録に関する調査

海外渡航する際は今までの予防接種記録を持参することが推奨されている。そ

こで、今回の調査では、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調査した。

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/>)に本調査のアンケート用紙を掲載した。アンケート調査への回答依頼は東京医科大学病院渡航者医療センターのメールマガジン(約500か所に配信)やNPO法人ジャムズネット東京の会員メーリングリストを利用した。この結果、メールマガジンの読者やジャムズネット東京の会員から、1か月間で97人の回答があった。回答者の大多数は

海外渡航者の健康管理に関心の高い一般成人である。

## **(2) 黄熱ワクチン接種のための研修に関する調査**

日本国内で黄熱ワクチンの接種は検疫所とその関連施設に限られているが、欧米諸国では一般のトラベルクリニックでも広く接種が行われている。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) 予防接種記録に関する調査**

#### **・回答者の特性(表1)**

回答者(97人)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(26人)、30歳代(18人)と続いた。海外渡航歴(1か月以上)のある者は76人で、このうち1年以上の渡航をした者が56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2)**

「予防接種記録を保管している」と答えた者は35人(36.1%)、「成人になっても記録している」と答えた者は35人(36.1%)、「成人になつ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、「予防接種記録を保管している」は両者で差がなかったが、「成人になつてからも記録している」と「成人になつてからの記録を残す必要がある」と答えた者は渡航歴が「ある」集団で多い傾向だった。

#### **・予防接種記録の海外渡航時における必要性(表3)**

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(複数選択可)。

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(複数選択可)。

### **(2) 黄熱ワクチン接種のための研修に関する調査**

黄熱ワクチンは、国際保健規約(IHR)に則り、入国の際に接種証明書や禁忌証明書の作成が必要になる唯一のトラベラーズワクチンである。黄熱ワクチンは、生ワクチンであり、接種後に脳炎や多臓器不全などの重篤な副反応がおこることがある。このため、接種にあたり禁忌者や要接種注意者に十分注意する必要がある。

英国では、黄熱ワクチンの接種にあた

り、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必要になっている。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。トレーニングコースには、クラスルームと e-learning があるが、今回は、クラスルームコースに参加した。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、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

#### **(研修内容)**

- ・黄熱の疫学、ウイルス学
- ・黄熱の臨床経過
- ・黄熱ワクチンの禁忌や注意
- ・黄熱ワクチンのリスクアセスメントと適応
- ・ケースシナリオに基づいた検討
- ・IHR の説明
- ・接種証明書・禁忌証明書の記載方法
- ・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**

今年度は、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状況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。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。

さらに今年度は、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、同様な研修会を開催することが必要と考える。



## E. 結論

今年度は予防接種記録に関する調査と黄熱ワクチン接種のための研修に関する調査を行った。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、このホームページを用いてトラベラーズワクチンの普及や啓発に努めていきたい。

**表1．予防接種記録調査における回答者（97人）の特性**

<b>性別</b>	男性：34人、女性：63人
<b>年齢</b>	20歳代：2人、30歳代：18人、40歳代：44人、50歳代：26人、60歳代以上：7人
<b>海外渡航歴 （1か月以上）</b>	あり：76人、ない：21人 「あり」のうち最長の渡航期間 1～3か月：9人、3か月～1年：9人、1年以上：56人、不明：2人

**表2．予防接種記録の保管状況および成人記録の必要性**

	<b>全体 （97人）</b>	<b>渡航歴あり （76人）</b>	<b>渡航歴なし （21人）</b>
保管している	35人（36.1%）	27人（35.5%）	8人（38.1%）
成人になってから も記録している	35人（36.1%）	31人（40.8%）	4人（19.0%）
成人の記録も残す 必要がある	83人（85.6%）	69人（90.8%）	14人（66.7%）

**表3．予防接種記録の海外渡航時における必要性**

<b>自分の記録に関する質問</b>	対象者（海外渡航歴あり）：76人
・渡航時に携帯した	33人（43.4%）
・渡航先で必要になった	32人（42.1%）
・必要になった場面（複数可）	医療機関受診時：9人、就業時：7人、 就学時：4人、入国時：4人
<b>子供の記録に関する質問</b>	対象者（子供帯同の海外渡航歴あり）：54人
・渡航時に携帯した	30人（55.6%）
・渡航先で必要になった	26人（48.1%）
・必要になった場面（複数可）	医療機関受診時：12人、就学時：12人、

**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、企業説明会で質問が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](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



## 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）

### 1 目的

本ガイドラインは、本邦以外の国や地域で流行発生している感染症予防ワクチンの主に臨床開発に焦点をあてたものである。すなわち、主として海外渡航者の感染症予防目的で接種されるワクチン（トラベラーズワクチン）の臨床開発の指針として作成されたものである。

### 2 対象

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。

### 3 開発の考え方

一般的に、感染症予防ワクチンは、その臨床的な免疫原性、有効性、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。

第 相試験と呼ばれる臨床試験では、ワクチンの有効性、安全性について、極めて重要な評価が行われる。したがって、対象となる感染症は、日本国内での発生がないか稀であることから、有効性の確認には、流行地域での臨床試験の実施を検討する必要がある。

また、成人から臨床開発を始め、その後に小児での臨床開発をおこなうことが一般的である。しかしながら、例えばマラリアのように、小児期に感染し、生き残った成人では免疫が完成している場合などがあるため、臨床開発を新生児や小児から始めることが適当な場合がある。

### 4 被験者の保護

治験であれば薬事法に基づく「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(Good Clinical Practice:GCP)」に、製造販売後の臨床試験あるいは調査であれば「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令(Good Post-marketing Study Practice:GPSP)」に従って行わなければならない。ヘルシンキ宣言の原則である「人権の保護、安全の保持及び福祉の向上」は GCP、GPSP の遵守により保証される。いかなる臨床試験も開始前に治験審査委員会又は倫理審査委員会による審査を受け、承認を得なければならない。また、臨床試験には、適切なインフォームドコンセントのない被験者を含んではならない。被験者となるべき者が同意の能力を欠くこと等により同意を得ることが困難なときは、代諾者(被験者の親権を行う者、配偶者、後見人その他これらに準じる者をいう。)から文書でインフォームドコンセントを得ることにより、当該被験者となるべき者を治験に参加させることができる。乳幼児、

小児、妊婦そして高齢者での臨床試験では、倫理的配慮に特別の注意を払うべきである。

## 5 臨床開発に関して考慮すべき点

### 5.1 臨床開発における相

#### 5.1.1 第 相試験

第 相試験は、一般に小規模試験であり、ワクチンの安全性と免疫原性に関する予備的な探索を目的としてデザインされる。第 相試験以降に用いる接種量や接種方法はこれらの情報に基づいて検討される。

#### 5.1.2 第 相試験

第 相試験は、免疫原性及び安全性を指標として第 相試験に使用するワクチンの接種量や基本的な接種スケジュール等を明確にすることを目的とする。また、第 相試験は、被験者の年齢、性別、移行抗体、接種前抗体価等といった免疫反応に関連した多様な変数を評価するために実施することもある。免疫反応への影響を評価すべき因子としては、1)ワクチンの接種量、2)ワクチンの接種間隔、3)ワクチンの接種回数、4)ワクチンの接種経路等がある。免疫持続期間、追加免疫の必要性、そして免疫反応の定量的側面についても調査することが望ましい。また、これらの十分な情報を得るためには複数の試験が必要なこともある。

#### 5.1.3 第 相試験

第 相試験は、ワクチンの有効性と安全性のデータを得るために実際の使用条件を考慮してデザインされる臨床試験であり、通常は大規模な集団において実施される。

第 相試験の臨床的有効性を確認する試験においては、流行地における発症予防効果をエンドポイントとすることが基本であり、適切な対照群を設定した無作為化二重盲検比較試験が原則である。

トラベラーズワクチンは本邦以外の国や地域で流行している感染症を対象としており、国内臨床試験では発症予防効果を有効性のエンドポイントとして検討することは困難である。流行地においてすでに発症予防効果が証明されている場合には、発症予防との相関性が確立されている抗体価等の代替指標(サロゲートマーカー)を評価するような試験デザインが適切である。代替指標の測定は、再現性が実証された標準的な検査手法で実施することが求められる。代替指標が確立してない感染症についても、安全性を評価し、免疫原性を評価することが望ましい。

なお、第 相試験においては、他のワクチンとの同時接種による実施も可能である。

#### 5.1.4 製造販売後の調査及び試験

製造販売後調査及び製造販売後臨床試験の目的は、実際の使用条件で、対象集団における安全性又は有効性を検討することにある。本ガイドラインの対象となるワクチンは主に海外渡航者に対して接種されるワクチンであり、製造販売後の調査及び試験

については、その対象特性集団からの情報を効果的に収集できる手法を採用する。

#### 5.2. 海外臨床試験データを利用するための国内臨床試験

本邦において発症予防等の効果を検証することが困難なワクチンであって、海外で得られた安全性、有効性等に関するデータを利用することを目的として実施される臨床試験をいう。利用する海外臨床試験の状況と国内の状況の類似点、相違点を明確にし、その影響について考慮した上で、評価項目、評価方法等を設定する必要がある。実施方法については、下記の相違点に留意して検討すべきである。

- 1) 臨床的な発症予防を指標とする際、ワクチンの有効性、安全性等における日本人と海外臨床試験を実施した民族との間の民族的要因による違い。
- 2) 海外で実施された試験と日本で実施される試験の接種スケジュール、接種量、接種経路、あるいは同時に接種するワクチンによる違い。なお、接種経路については、原則として海外で承認された経路に準じる。
- 3) 対象とする疾患の流行状況や病原体（株、血清型、生物型、ファージ型、遺伝子型など）の分布の違いによる免疫応答の相違。

#### 5.3. ワクチン接種スケジュールに関する考察

多くのワクチンでは、基礎免疫効果を誘導するために初回免疫として一連の複数回の接種が必要な場合や、効果を長期間持続させるために追加接種が必要な場合がある。

トラベラーズワクチンの場合、海外での感染症の流行状況等を勘案して、接種回数等のスケジュールについては考慮が必要である。

### 6 臨床試験に関して考慮すべき点

#### 6.1. 有効性の評価

ワクチンの有効性は、原則として発症予防効果を主要評価項目として評価する。しかしながら、発症予防効果を臨床的評価項目として用いた試験は、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行わなければならないことから、トラベラーズワクチンの開発にあたっては、国内臨床試験では発症予防効果による評価は困難と考えられる。一方、発症予防効果と、ワクチンによって誘導される抗体(価)やその他の特定の生物学的マーカー等との間に関連性が確立されている場合、これらを代替の主要評価項目とすることができる。代替指標を用いる場合には、その妥当性を科学的に考察しなければならない。免疫原性のデータは原則として全相の試験において評価する。

#### 6.2. 安全性の評価

製造販売承認申請前の臨床開発における安全性の評価は、開発計画全体を通じてワクチンの安全性の特性を明らかにし、定量化するものであり、製造販売された場合の使用に則して行う。非臨床試験で検出された安全性に関する問題点があれば、臨床試験においては特に注意を払うべきである。

### 6.3. 有害事象と予測される局所反応・全身反応

有害事象は、治験薬(製造販売後調査等においては既承認の製剤)を投与された被験者に生じたすべての疾病又はその徴候をいい、因果関係を問わない。因果関係が否定できない有害事象を副作用として取り扱う。ワクチンは医薬品を接種し、発症予防のための免疫を惹起するという医薬品の特性上、期待される免疫原性と同時に接種部位の腫脹、発赤、疼痛等の望ましくない局所反応や発熱、リンパ節腫脹等の全身反応を惹起することが多く、これらの副作用は副反応と呼称されてきた。予測される局所反応、全身反応の項目については、生ワクチン、不活化ワクチン等ワクチンの特性によって異なるため、臨床開発の早い時期に特定し、程度を規定すべきである。

### 6.4. 重篤な有害事象(Serious Adverse Event:SAE)

重篤な有害事象(SAE)とは、有害事象のうち、死亡、死亡につながるおそれのある症例、治療のために病院若しくは診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされる症例、障害、障害につながるおそれのある症例、これらに準じて重篤である症例、後世代における先天性の疾病又は異常、その他の重大な医学的事象をいう。

ワクチン接種後の観察期間中に発現した全ての SAE については、詳細な報告書が作成されるべきである。ワクチン接種後の観察期間終了後に SAE が報告された場合でも十分にモニタリングすることが必要である。

## 7 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。

## 8 生物学的製剤基準への適合

本ガイドラインの対象となるワクチンについては、日本の生物学的製剤基準への適合が求められる。

## 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）

### 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。

**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 difficile 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發揮するために

- 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

## 研究成果の刊行に関する一覧表

### 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
濱田篤郎	海外渡航者の接種において考慮すべきこと	渡辺 彰 尾内一信	そこが知りたい!成人の予防接種パーフェクト・ガイド	診断と治療社	東京	2014	176-181
栗田 直 濱田篤郎	コレラワクチン	渡辺 彰 尾内一信	そこが知りたい!成人の予防接種パーフェクト・ガイド	診断と治療社	東京	2014	84-86
福島慎二	ダニ媒介性脳炎ワクチン	渡辺 彰 尾内一信	そこが知りたい!成人の予防接種パーフェクト・ガイド	診断と治療社	東京	2014	87-89
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	中野貴司	まるわかりワクチンQ&A	日本医事新報社	東京	2014	387-389
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	中野貴司	まるわかりワクチンQ&A	日本医事新報社	東京	2014	341-343

福島慎二	日本と海外のA型肝炎ワクチンの違い（成分、接種回数、接種間隔）について。また互換性がありますか	中野貴司	まるわかりワクチンQ&A	日本医事新報社	東京	2014	344-345
中野貴司	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	そこが知りたい！成人の予防接種パーフェクト・ガイド	診断と治療社	東京	2014	40-44
中野貴司	予防接種の実施～副反応と補償制度	渡辺 彰 尾内一信	そこが知りたい！成人の予防接種パーフェクト・ガイド	診断と治療社	東京	2014	137-144
中野貴司	英文予防接種証明書作成のポイント	五十嵐隆	小児用ワクチン Update 2015	医歯薬出版株式会社	東京	2014	44-50
渡邊 浩	院内で問題となる微生物と感染症 4) 輸入感染症	小林寛伊（総監修） 大久保憲、林 純、松本哲哉（監修） 尾家重治（編集）	感染制御標準ガイド	じほう	東京	2014	49-53
渡邊 浩	ペニシリン耐性肺炎球菌	舘田一博	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・耐性感染症	医薬ジャーナル社	大阪	2014	14-19

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	竹下 望 他	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	南山堂	東京	2014	117-131
尾内一信	学校における感染症の流行と対策（学校保健安全法）		今日の治療指針 2014年版	医学書院	東京	2014	1235-1236
加藤 敦 尾内一信	感染対策の知識 職業感染防止対策 麻疹，水痘，風疹，ムンプス	小林寛伊（総監修） 大久保憲、林 純、松本哲哉（監修） 尾家重治（編集）	感染制御標準ガイド	じほう	東京	2014	157-163
尾内一信	小児科疾患 予防接種	山口徹，北原光夫（監修），福井次矢，高木誠，小室一成（総編集）	今日の治療指針 2015年版	医学書院	東京	2015	1284-1285
尾内一信	海外渡航者に対する予防接種（小児）	中野貴司	まるわかりワクチンQ&A	日本医事新報社	東京	2015	65-69

尾内一信	<p>子どもの感染症と予防，ワクチンで予防できる感染症（VPD）と予防できない感染症，ワクチンと免疫，集団保育・生活と感染症，集団保育・生活における感染予防のポイント，集団保育・生活における健康管理のポイント，学校保健安全法と登校基準，Hib感染症とは，Hibワクチンの効果、接種法と副反応，Hibワクチンその他の重要ポイント，肺炎球菌感染症とは，小児用肺炎球菌ワクチンの効果、接種法と副反応，小児用肺炎球菌ワクチンその他の重要ポイント</p>	尾内一信 (指導)	保健指導者のための子どもの感染症と予防接種の手引き	公益財団法人母子衛生研究会	東京	2014	4-6, 23-26, 43-48
------	--	--------------	---------------------------	---------------	----	------	-------------------



## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
福島慎二	トラベラーズワクチン	東京小児科医学会報	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
中野貴司	ワクチン	医薬ジャーナル	51 (増刊)	134-140	2015
Hamada N, Hara K, Matsuo Y, Imamura Y, Kashiwagi T, Nakazono Y, Gotoh K, Ohtsu Y, Ohtaki E, Motohiro T, 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

Qin L, Kida Y, Ishiwada N, Ohkusu K, Kaji C, Sakai Y, Watanabe K, Furumoto A, Ichinose A, Watanabe H	The relationship between biofilm formations and capsule in Haemophilus influenza.	J Infect Chemother	20	151-156	2014
Zhou ZY, Hu BJ, Qin L, Lin YE, Watanabe H, Zhou Q, GaoXD	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
Seki M, Yoshida H, Gotoh K, Hamada N, Motooka D, Nakamura S, Yamamoto N, Hamaguchi S, Akeda Y, Watanabe H, Iida T, Tomono K	Severe respiratory failure due to co-infection with human metapneumovirus and Streptococcus pneumonia.	Respiratory Medicine Case Reports	12	13-15	2014
Kashiwagi T, Hara K, Nakazono Y, Uemura Y, Imamura Y, Hamada N, Watanabe H	The N-terminal fragment of a PB2 subunit from the influenza A virus (A/Hong Kong/156/1997H5N1) effectively inhibits RNP activity and viral replication.	PLoS ONE	9(12)	e114502	2014

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(12)	1431- 1435	2014
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 - トラベルクリニックを 立ち上げるために	INFECTION CONTROL	23(6)	592-597	2014
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 (4)	491-496	2014
Uemura Y, Kashiwagi T, Hara K, Nakazono Y, Hamada N, Watanabe H	The N-terminal fragment of PA subunit of the influenza A virus effectively inhibits ribonucleoprotein (RNP)activity via supression of its RNP expression.	J Infect Chemother	21(4)	296-301	2015
Sakai Y, Naito T, Arima C, Miura M, Qin L, Hidaka H, Masunaga K, Kakuma T, Watanabe H	Potential drug interaction between warfarin and linezolid.	Intern Med	54	459-464	2015
Sato R, Hamada N, Kashiwagi T, Imamura Y, HaraK, Naito Y, Koga N, Nishimura M, Kamimura T, Takasaki T, Watanabe H, Koga T	Dengue hemorrhagic fever in a Japanese traveler who had preexisting Japanese encephalitis virus antibody.	Tropical Medicine and Health		in press	2015

Kusuda T, Nakashima Y, Murata K, Kanno S, Nishio H, Saito M, Tanaka T, Yamamura K, Sakai Y, Takada H, Miyamoto T, Mizuno Y, Ouchi K, Waki K, Hara T	Kawasaki disease-specific molecules in the sera are linked to microbe-associated molecular patterns in the biofilms.	PLoS One	9(11)	e113054	2014
岡田賢司 尾内一信 岡部信彦 細矢光亮	【座談会】小児用ワクチンの定期接種化と今後の展望	ワクチンジャーナル	2(1)	8-15	2014
赤池洋人 尾内一信	【実地医家のための渡航医療】 帰国後診療 海外からの帰国者における発熱性疾患診療 腸チフス	診断と治療	102(4)	567-572	2014
尾内一信	ワクチンで予防できる細菌・ウイルス感染症 - わが国での発症状況	別冊・医学のあゆみ 小児用ワクチン Update 2015		22-8	2014
Terada K, Itoh Y, Fujita A, Kiagawa S, Ogita S, Ouchi K	Varicella-zoster virus-specific, cell-mediated immunity with interferon-gamma release assay after vaccination of college students with no or intermediate IgG antibody response.	J Med Virol	87(2)	350-356	2015

Miyashita N, Kawai Y, Tanaka T, Akaike H, Teranishi H, Wakabayashi T, Nakano T, Ouchi K, Okimoto N	Antibody responses of Chlamydomonas pneumoniae pneumonia: Why is the diagnosis of C. pneumoniae pneumonia difficult?	J Infect Chemother		in press	2015
--	--	-----------------------	--	----------	------