

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 25 年度～26 年度 総合研究報告書

研究代表者 尾内 一信

平成 27 (2015) 年 3 月

目 次

・総合研究報告書

- 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
・・・・・・・・・・ 1
- 尾内 一信

・(総合)分担研究報告書

1. 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 ・・・・・・・・ 10
濱田 篤郎、福島 慎二
 2. トラベラーズワクチン等の臨床開発ガイダンス作成にむけての試み ・・・・・・・・ 31
渡邊 浩
 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 ・・・・・・・・ 40
中野 貴司、田中 孝明
- *資料1. トラベラーズワクチンの臨床開発ガイドライン(素案)・・・・・・・・ 44
- *資料2. 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)・・ 49
- *資料3. 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)・・ 53

・研究成果の刊行に関する一覧表・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 56

・研究成果の刊行物・別刷・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 73

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 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）」をもとに、平成 25 年度には班会議で議論し「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）」を作成した。平成 26 年度には「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）

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）

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)

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いる。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、本研究では「トラベラーズワクチンの臨床開発ガイドライン(案)」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、平成 25 年度には渡邊研究分担者により収集された関連の各種トラベラーズワクチン臨床開発ガイドラインの情報整理と重要な項目を抽出したリストの作成をお願いした。平成 26 年度には「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、平成 25 年度には濱田研究分担者、渡邊研究分担者によって収集、リスト化された参考資料を元にした班会議での議論と、平成 24 年度年山口班分担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(素案)」を原案として行ったその他意見交換を反映した改定をお願いした。平成 26 年度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、平成 25 年度には「トラベラーズワクチンの臨床開発ガイドライン(案)」作成のために必要な国内外で使用されている関連の各種トラベラーズワクチン臨床開発のガイドラインの情報収集をお願いした。また、平成 26 年度には「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。

平成 25 年度

(1) 「トラベラーズワクチンの臨床開発ガイドライン(案)」作成に向けた国内外の新規トラベラーズワクチン臨床開発ガイドラインの情報収集

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) 昨年度はトラベラーズワクチンのニーズ調査を行い、個人輸入の使用が相当量あり、毎年増加していることが判明した。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ドライン」の作成が急がれる。作成にあたっては、「感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン(平成22年)」を参考にしたいが、このガイドラインに全く準じたものでは開発向けのバリアが高く、ワクチンラグは解決できないことが予想される。また一方で、ワクチンは有効性や安全性が担保されてこそ意義があるので、規制の緩すぎるガイドラインも好ましくない。そこで、「トラベラーズワクチンの臨床開発ガイドライン(案)」作成の参考とすべく国内外の新規トラベラーズワクチン開発のガイドラインを検索し資料の収集を行った。

(2) トラベラーズワクチンに関する臨床開発ガイドラインリストの作成

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1) 「トラベラーズワクチンの臨床開発ガイドライン(案)」を作成するため、ワクチンごとの臨床開発ガイドラインを列挙したリストの作成を行った。リストに含まれたのは19冊のガイドラインで、このうちワクチンの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。それぞれのガイドラインに記載された「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」などの重要項目を抽出し、議論のたたき台となる資料を作成した。

(研究要旨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。調査対象は859名の海外渡航者で、渡航前に1種類でもワクチン接種を受けていた者は54名(6.3%)と大変に少なかった。とくに海外渡航中の健康問題に「興味がない」と答えた集団では、接種率が0%であった。また、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「どのワクチンが必要かわからない」と回答する者が多かった。接種を受けた者にワクチンの種類を質問したところ、A型肝炎やB型肝炎が多くあげられた。また、海外製ワクチンを受けたと回答する者も多かった。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、海外渡航者に必要なワクチンに関する情報提供を行っていく必要がある。

(3) トラベラーズワクチンの臨床開発ガイドライン(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) 主に海外へ渡航する者を感染症から予防する目的で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い。それを解消するためには、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。本分
担研究では、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の臨床
開発ガイドライン(案)」を作成すること
を目指した。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、本年度の分担研究では「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。今
後さらに検討を重ね、最終案を策定した
い。

平成 26 年度

(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

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。

(2) 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。

(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。

またガイダンス解釈の一助として、ワクチンメーカー企業からの意見をもとにQ&Aを併せて作成した。

E. 結論

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ために、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)」の分担研究成果「トラベラーズワクチンの臨床開発ガイドライン(素案)」を改正し、さら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)を踏襲する「トラベラーズワクチン等の臨床開発ガイドライン(2015 年 3 月改定案)」および 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。本ガイドラインが活用され、わが国においてトラベラーズワクチンの臨床開発が進み、ワクチンギャップが解消されることを切に期待する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Togashi T, Yamaji M, Thompson A, Giardina PC, Aizawa M, Patterson S, Gruber WC, Scott DA; 3003 Study Group. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants in Japan. *Pediatr Infect Dis J.*32(9):984-9, 2013
- 2) 尾内一信：ワクチンで予防できる細菌・ウイルス感染症 わが国での発生状況．医学のあゆみ 244(1)：22-27, 2013
- 3) 田中孝明, 中野貴司, 奥浦屋晴美, 尾内一信：地域とトラベラーズワクチン 予防接種センターに期待される役割．日本渡航医学会誌 6(1)：59-61, 2013
- 4) 五十嵐隆, 渡辺博, 尾内一信, 多屋馨子, 小森貴：【座談会】わが国の

- 予防接種体制 現在と未来．日本医師会雑誌 142(8)：1705-17, 2013
- 5) 尾内一信：ワクチン接種のために必要な基本的知識 - ワクチンの保存, 接種部位, 皮下注と筋注, 単独接種と同時接種 - . 日本医師会雑誌 142(8)：1734-5, 2013
 - 6) 齋藤亜紀, 尾内一信：【予防接種法改正 予防接種とワクチンの現状】任意接種 A 型肝炎 .小児科 54(12)：1775-81, 2013
 - 7) 岡田賢司, 岩田敏, 尾内一信, 細矢光亮, 佐々木津, 朝日健太郎：小児用 13 価肺炎球菌結合型ワクチンの 7 価に対する費用効果分析．小児科臨床 66(7)：1551-62, 2013
 - 8) 尾内一信： . 予防接種概論 10. なぜワクチンを嫌う医師がいるのか．小児内科 45(増刊)予防接種 Q&A 改訂第 3 版：50-2, 2013
 - 9) 加藤敦, 尾内一信： . 予防接種全般 同時接種：必要性 34. どうして同時接種が必要なのですか．小児内科 45(増刊)予防接種 Q&A 改訂第 3 版：112-3, 2013
 - 10) 加藤敦, 尾内一信： . 予防接種全般 同時接種：組み合わせ 35. ワクチンの組み合わせにはどのようなものがありますか。組み合わせてはいけないワクチンがありますか．小児内科 45(増刊)予防接種 Q&A 改訂第 3 版：114-5, 2013
 - 11) 福田陽子, 尾内一信： . 予防接種全般 同時接種：接種部位 36. 同時接種をする場合の接種部位を教えて

- ください．小児内科 45(増刊)予防接種 Q&A 改訂第 3 版：116-7, 2013
- 12) 福田陽子, 尾内一信： . 予防接種全般 同時接種：副反応 37. 同時接種で副反応が増えたり強くなったりしますか．小児内科 45(増刊)予防接種 Q&A 改訂第 3 版：118-9, 2013
- 13) 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．日本渡航医学会誌 7 (1) : 5-9, 2013
- 14) 寺田喜平, 赤池洋人, 荻田聡子, 尾内一信：風疹 HI 抗体価別によるワクチン接種ブースターの長期効果．感染症学雑誌 88 (1) : 110-6, 2014
- 15) 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
- 16) 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
- 17) 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
- 18) 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
- 19) 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
- 20) 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) Yumiko Yasui, Izumi Yanatori, Koshiro Miura, Kazunobu Ouchi, Fumio Kishi : Genomic screening for Chlamydia pneumoniae antigens using sera from the patients . CBRS 2013: 6th Biennial Meeting of the Chlamydia Basic Research Society. 20 March, 2013 . San Antonio, USA
- 2) 岡田賢司, 岩田敏, 尾内一信, 細矢光亮, 佐々木津, 朝日健太郎：小児用 13 価肺炎球菌結合型ワクチンの費用効果分析 . 第 116 回日本小児科学会学術集会 . 2013 年 4 月 21 日 . 広島市
- 3) 尾内一信：やっと来た！トラベラーズワクチンの春 ~ とくに腸チフス

- ワクチン、髄膜炎菌髄膜炎ワクチンについて～．第 17 回日本渡航医学会 学術集会．2013 年 7 月 20 日．東京
- 4) 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
- 5) 田中孝明，中野貴司，寺田喜平，尾 内一信：岡山県予防接種センターの 活動状況 第 17 回日本ワクチン学会． 2013 年 12 月 1 日．津市
- 6) 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．津市
- 7) 尾内一信：わが国の予防接種・ワク チンを考える ～子どもに必要なワ クチンについて．第 29 回日本環境感 染学会総会・学術集会．2014 年 2 月 14 日．東京
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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：「予防の時代」への restart ワクチンへ吹く新しい風．ポケット版 治療薬 UP-TO-DATE (2013 年版) 223-32, 2013
- 2) 尾内一信，池松秀之，岡田賢司，多 屋馨子，中野貴司，宮入烈：【座談会】 ワクチン新時代への対応 近年の感 染症疫学の動向と予防接種法改正を 中心に．ワクチンジャーナル 1(1)： 8-17, 2013
- 3) 尾内一信：第 4 章 内科医に必要な予 防接種のポイント 8. 今後の成人ワ クチン 1) 髄膜炎菌ワクチン．そこ が知りたい！成人の予防接種パーフ ェクト・ガイド：76-9，診断と治療社 東京 2014
- 4) 尾内一信：第 4 章 内科医に必要な予 防接種のポイント 8. 今後の成人ワ クチン 2) 腸チフスワクチン．そこ が知りたい！成人の予防接種パーフ

- エクト・ガイド：80-3, 診断と治療社 東京 2014
- 5) 尾内一信：第 章 内科医に必要な予防接種のポイント 8. 今後の成人ワクチン 7) その他(開発中のワクチンを含む) . そこが知りたい! 成人の予防接種パーフェクト・ガイド：97-100, 診断と治療社 東京 2014
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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）
（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」は両方で差がなかったが、「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

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"> ・ Recombinant hepatitis B vaccine の開発に関するガイドライン。 ・ 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。 ・ 新ワクチンの開発には既存ワクチンとの比較が必要。
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"> ・ Live attenuated yellow fever vaccine の開発に関するガイドライン。 ・ 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。 ・ 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。
11	Meningococcal meningitis	<p>Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of group A</p>	WHO	<ul style="list-style-type: none"> ・ group A meningococcal conjugate vaccine の開発に関するガイドライン。

		meningococcal conjugate vaccines <u>WHO Technical Report Series, No 962, Annex 2. 2011</u>		<ul style="list-style-type: none"> ・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。 ・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。
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"> ・ Inactivated Japanese encephalitis vaccine の開発に関するガイドライン。 ・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。 ・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。
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"> ・ Vi polysaccharide conjugate typhoid vaccine の開発に関するガイドライン案。 ・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。 ・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。
14	Rabies	Rabies vaccines: WHO position paper <u>Weekly Epidemiological Record No32, 2010, 85:309-320</u>	WHO	<ul style="list-style-type: none"> ・ Rabies vaccines (cell-culture および embryonated egg) に関する WHO の見解。 ・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。
15	Hepatitis A	WHO position paper on hepatitis A vaccines	WHO	<ul style="list-style-type: none"> ・ Hepatitis A vaccines (inactivated および live attenuated)

		– 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。

表2. 「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。
臨床試験に関して考慮すべき点	安全性の評価では海外で特定されたりリ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。
生物学的製剤基準への適合	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。

表3 . 調査対象者の特性とワクチン接種率

特性		人数	ワクチン 接種者数	ワクチン 接種率(%)
全体		859	54	6.3
性別	男性	394	36	9.1
	女性	465	18	3.9
年齢別	20 歳代	170	25	14.7
	30 歳代	187	13	7.0
	40 歳代	159	7	4.4
	50 歳代	166	2	4.2
	60 歳代	177	2	1.1
居住地	北海道・東北	62	2	3.2
	関東	378	32	8.5
	中部	115	8	7.0
	近畿	205	7	3.4
	中国・四国	58	5	8.6
	九州・沖縄	41	0	0.0

表4. 調査対象者の渡航情報とワクチン接種率

渡航情報		人数	ワクチン 接種者数	ワクチン 接種率(%)
全体		859	54	6.3
渡航期間	1週間以内	658	28	4.3
	1週間～1カ月	188	24	12.8
	1カ月～6カ月	11	1	9.1
	6カ月以上	2	1	50.0
渡航地域	アジア	399	24	6.0
	中東	8	4	50.0
	アフリカ	15	5	33.3
	西欧	117	10	8.5
	東欧	26	4	15.4
	旧ソ連	5	3	60.0
	北米	80	10	12.5
	中南米	9	2	22.2
	オーストラリア	60	12	20.0
	太平洋	208	10	4.8
海外渡航中の 健康問題への興味	大変興味あり	225	40	17.8
	興味あり	339	14	4.1
	あまり興味ない	223	0	0.0
	興味ない	72	0	0.0

表5. ワクチンを接種しなかった理由(複数選択可)*

理由	人数	割合(%)
・必要ないから	618	76.8
・どのワクチンが必要かわからない	169	21.0
・金額が高い	52	6.5
・予防接種できる医療機関がない	7	0.9
・副反応が不安	45	5.6

* 渡航前にワクチン接種を受けていない者(805名)を対象に質問した。

表6. 接種を受けたワクチンの種類(複数選択可)*

ワクチン名	接種を受けた者	割合(%) /ワクチン接種者(54名)	海外製ワクチンの接種を受けた者	割合(%) /各ワクチンの接種者
A型肝炎	26	48.1	16	61.5
B型肝炎	23	42.6	15	65.2
破傷風	13	24.1	7	53.8
狂犬病	11	20.4	6	54.5
日本脳炎	6	11.1	4	66.7
黄熱	4	7.4	3	75.0
ポリオ	7	13.0	4	57.1
腸チフス	7	13.0	2	28.6
髄膜炎菌	4	7.4	4	100.0
コレラ	7	13.0	4	57.1
ダニ脳炎	5	9.3	2	40.0

* 渡航前にワクチン接種を受けた者(54名)を対象に質問した。

表7. 予防接種記録調査における回答者(97人)の特性

性別	男性:34人、女性:63人
年齢	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
海外渡航歴 (1か月以上)	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8. 予防接種記録の保管状況および成人記録の必要性

	全体 (97人)	渡航歴あり (76人)	渡航歴なし (21人)
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9. 予防接種記録の海外渡航時における必要性

自分の記録に関する質問	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
子供の記録に関する質問	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）
（総合）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作成にむけての試み～

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のが望ましく、「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。作成にあたっては、「感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン（平成 22 年）」を参考にすべきであるが、このガイドラインに全く準じたものでは開発向けのバリアが高く、ワクチンラグは解決できないことが予想される。また一方で、ワクチンは有効性や安全性が担保されてこそ意義があるので、規制の緩すぎるガイドラインも好ましくない。そこで「トラベラーズワクチン等の臨床開発ガイダンス」作成にむけて新規ワクチンのガイドラインの検索を行い、「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）」案を作成した。その後、これを原案に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、本ガイダンス案は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。作成にあたっては、「感染症予防ワクチンの臨床試験ガ

イドライン(平成 22 年)」を参考にしたいが、このガイドラインに全く準じたものでは開発向けのバリアが高く、ワクチンラグは解決できないことが予想される。また一方で、ワクチンは有効性や安全性が担保されてこそ意義があるので、規制の緩すぎるガイドラインも好ましくない。

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」作成の参考とすべく新規ワクチンのガイドラインを検索し、日本語で要約した。

また、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

1) IDSA. Immunization Programs for Infants, Children, Adolescents, and Adults: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2009, 49:817-40.

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。

2) WHO. Guidance on the evaluation of *Plasmodium vivax* vaccines in populations exposed to natural infection. *Vaccine* 2009, 27: 5633-5643.

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。

3) Guidelines and considerations for testing malaria vaccines in pregnant women. *Human Vaccines* 2010, 6: 21-26.

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で、特定の集団に対する臨床試験を考える際の参考になると考える。

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、ガイドラ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(9): 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 metapneumovirus antigen test during an outbreak in a long-term care facility. *Epidemiol Infect* 142: 424-427, 2014.
9. Hara K, Nakazono Y, Kashiwagi T, Hamada N, and Watanabe H. Co-incorporation of the PB2 and PA polymerase subunits from human H3N2 influenza virus is a critical determinant of the replication of reassortant ribonucleoprotein complexes. *J. Gen. Virol*, 94: 2406-2416, 2013.
10. Yano H, Yamazaki Y, Qin L, Okitsu N, Yahara K, Irimada M, Hirakata Y, Kaku M, Kobayashi T, and Watanabe H. Improvement rate of acute otitis media caused by *Haemophilus influenzae* at one week is significantly associated with the time to recovery. *J Clin Microbiol*, 51:

3542-3546, 2013.

11. Uemura Y, Qin L, Gotoh K, Ohta K, Nakamura K, and Watanabe H. Comparison study of single and concurrent administrations of carbapenem, new quinolone, and macrolide against in vitro nontypeable *Haemophilus influenzae* mature biofilms. *J Infect Chemother*, 19: 902-908, 2013.
 12. Hidaka H, Miura M, Masunaga K, Qin L, Uemura Y, Sakai Y, Hashimoto K, Kawano S, Yamashita N, Sakamoto T, and Watanabe H. Infection control for a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreak in an advanced emergency medical service center, as monitored by molecular analysis. *J Infect Chemother*, 19: 884-890, 2013.
 13. Umeyama T, Ohno H, Minamoto F, Takagi T, Tanamachi C, Tanabe K, Kaneko Y, Yamagoe S, Kishi K, Fujii T, Takemura H, Watanabe H, and Miyazaki Y. Determination of epidemiology of clinically isolated *Cryptococcus neoformans* strains in Japan by multilocus sequence typing. *Jpn J Infect Dis* 66: 51-55, 2013.
 14. Qin L, Kida Y, Imamura Y, Kuwano K and Watanabe H. Impaired capsular polysaccharide is relevant to enhanced biofilm formation and lower virulence in *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Chemother*, 19: 261-271, 2013.
 15. 今村 宜寛、濱田 信之、原 好勇、柏木 孝仁、渡邊 浩. インフルエンザ (H1N1) 2009 発生時に地域に密着して実施した実験室内診断症例の検討. *感染症学雑誌* 第 87 巻 第 3 号 368-374. 2013.
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 environment, 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.
 19. 棚町千代子、橋本好司、堀田吏乃、田代尚崇、三浦美穂、升永憲治、渡邊 浩、中島 収 「当院における *Clostridium difficile* の毒素産生タイプの検討」 第 29 回日本環境感染学会総会・学術集会、東京、2014. 2. 15.
 20. 酒井義朗、有馬千代子、鶴田美恵子、棚町千代子、三浦美穂、日高秀信、升永憲治、渡邊 浩 「シンポジウム 16；チームで実施する抗菌薬適正使用～抗菌薬 適正使用ラウンドを充実させるためには～ 2)抗菌薬適正使用における薬剤師の関わり」 第 29 回日本環境感染学会総会・学術集会、東京、2014. 2. 14.
 21. 渡邊 浩 「シンポジウム；基調講演：海外渡航関連感染症とトラベルクリニック」 第 64 回山口県産業衛生学会・山口県医師会産業医研修会、山口、2014.1.26.
 22. Miura M. Infection control practice for hand hygiene in Kurume university hospital. Japan-Korea infection control symposium. Fukuoka, Japan, 2013.12.16.
 23. Watanabe H. Medical system and infection control system in Japan. Japan-Korea infection control symposium. Fukuoka, Japan, 2013.12.15.
 24. 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 の遺伝子再集合について」 第 61 回日本化学療法学会西日本支部総会・第 56 回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第 83 回日本感染症学会西日本地方会学術集会共同開催、大阪、2013.11.8.
 25. 秦 亮、酒井義朗、渡邊 浩 「中国上海市中病院における *Acinetobacter baumannii* の水平伝播及び薬剤耐性状況についての研究」 第 61 回日本化学療法学会西日本支部総会・第 56 回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第 83 回日本感染症学会西日本地方会学術集会共同開催、大阪、2013.11.8.
 26. 酒井義朗、秦 亮、三浦美穂、升永憲治、日高秀信、渡邊 浩 「血液培養から分離された *Corynebacterium* spp. についての臨床背景および細菌学的検討」 第 61 回日本化学療法学会西日本支部総会・第 56 回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第 83 回日本感染症学会西日本地方会学術集会共同開催、大阪、2013.11.6.
 27. 酒井義朗、内藤哲哉、鶴田美恵子、三浦美穂、秦 亮、日高秀信、升永憲治、渡邊 浩 「第 4 回日本化学療法学会西日本支部活性化委員会特別賞受賞講演：ワルファリンとリネゾリドにおける相互作用の検討」 第 61 回日本化学療法学会西日本支部総会・第 56 回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第 83 回日本感染症学会西日本地方会学術集会共同開催、大阪、2013.11.6.
 28. 渡邊 浩 「教育セミナー10、MRSA 肺炎を考える；MRSA 肺炎をどのように診断するか」 第 62 回日本感染症学

- 会東日本地方会学術集会・第 60 回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会、東京、2013.10.31.
29. 秦 亮、山本太郎、渡邊 浩 「中国上海市における市中気道感染症由来インフルエンザ菌の薬剤感受性及び水平伝播についての研究」 第 54 回日本熱帯医学会 大会、長崎、2013.10.05
 30. 日高秀信、渡邊 浩 「世界一周旅行者を対象としたアンケート調査結果」 第 17 回日本渡航医学会学術集会、東京、2013.7.20.
 31. 渡邊 浩 「シンポジウム 1、旅行業界とトラベルメディスン分野の情報共有、旅行業協会と医療サイドの情報共有のポイント」 第 17 回日本渡航医学会学術集会、東京、2013.7.20.
 32. K Ogata, T Kashiwagi, T Ide, T Arinaga, I Miyajima, R Kuwahara, K Amano, H Watanabe, M Sata. Virological characteristics of treatment resistant HCV, examined using blood HCV RNA below the detection sensitivity limits (Poster). 23rd APASL (Asian Pacific Association for the Study of the Liver) Liver Week, Singapore, 2013.6.6-10.
 33. Hara K, Kashiwagi T, Nakazono Y, Hamada N and Watanabe H. Co-incorporation of the PB2 and PA polymerase subunits is a critical determinant for the generation of H3N2 reassortant viruses. 28th International Congress of Chemotherapy and Infection. Yokohama, Japan. 2013.6.8.
 34. 柏木孝仁、原 好勇、上村勇作、今村宜寛、濱田信之、渡邊 浩 「PB2 サブユニットによるインフルエンザウイルス遺伝子複製酵素の阻害効果に関する研究」 第 87 回日本感染症学会学術講演会、横浜、2013.6.5.
 35. 上村勇作、柏木孝仁、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の PA サブユニットによる RNA ポリメラーゼの阻害効果」 第 87 回日本感染症学会学術講演会、横浜、2013.6.5.
 36. 秦 亮、酒井義朗、日高秀信、升永憲治、渡邊 浩 「血液培養由来 *Corynebacterium* spp. についての細菌学的検討」 第 87 回日本感染症学会学術講演会、横浜、2013.6.5.
 37. Hidaka H, and Watanabe H. Epidemiological characteristics of long-term travelers around the world in Kurume university hospital,, Japan. 13th Conference of the International Society of Travel Medicine, Maastricht, Netherlands, 2013.5.19-23.
 38. 渡邊 浩 「ランチョンセミナー 3、海外渡航関連の感染症とトラベルクリニック」 第 86 回日本産業衛生学会、松山、2013.5.15.
 39. Qin L, Bao R, Xie H, Sakai Y, Masunaga K, Hidaka H, Miura M, Hashimoto K, Tanamachi C, Hu B, and Watanabe H. Microbiological analysis of *Corynebacterium* spp. isolated from patients with nosocomial bacteremia. The 6th International Congress of the Asia Pacific Society of Infection Control (APSIC). Shanghai, China, 2013.4.12.
 40. Watanabe H. keynote lecture 4: Environment disinfection and infection control. Infection control practice for hospital-acquired resistant organisms in Japan. The 6th International Congress of the Asia Pacific Society of Infection Control (APSIC). Shanghai, China,

- 2013.4.11.
41. Miura M, Masunaga K, Hidaka H, Sakai Y, and Watanabe H. Assessment of revised precaution for needlestick and sharp injuries. The 6th International Congress of the Asia Pacific Society of Infection Control (APSIC). Shanghai, China, 2013.4.10-13.
 42. Watanabe H and Qin L. The relationship between biofilm formation and capsule in *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*. United States-Japan Cooperative Medical Science Program. 16th US-Japan Acute Respiratory Infections Panel Meeting. Singapore, 2013.3.13.
 43. Kashiwagi T, Hara K, Nakazono Y, Uemura Y, Imamura Y, Hamada N and Watanabe H. The N-terminal fragment of influenza A virus (H5N1) PB2 subunit strongly inhibits its RNA-dependent RNA polymerase. United States-Japan Cooperative Medical Science Program. 16th US-Japan Acute Respiratory Infections Panel Meeting. Singapore, 2013.3.13.
 44. 高橋大輔、北島牧子、秋田真依、山田真衣子、首藤敏夫、三浦美穂、升永憲治、渡邊 浩 「尿管管理に関連した環境改善に向けた取り組み」 第 28 回日本環境感染学会総会、横浜、2013. 3. 1.
 45. 棚町千代子、橋本好司、田代尚崇、堀田吏乃、矢野知美、三浦美穂、升永憲治、渡邊 浩、石井一成、中島 収 「当院に設置してある製氷機で作成された製氷の細菌汚染調査」 第 28 回日本環境感染学会総会、横浜、2013. 3. 1
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.
 7. 渡邊 浩 「書評 新刊案内 トラベルクリニック 海外渡航者の診療指針 濱田篤郎編」 週刊医学界新聞 2014 年 2 月 17 日第 3064 号、7.
 8. 渡邊 浩 「第 章 内科医に必要な予防接種のポイント、5. 海外渡航者用ワクチン(トラベラーズワクチン) 1) A 型肝炎ワクチン、2) 破傷風トキソイド」そここが知りたい！成人の予防接種パーフェクト・ガイド: 45-53, 2014.

9. 日高秀信、渡邊 浩 「特集/グローバル化する感染症の最新情報、渡航前に予防すべき疾患と接種すべきワクチン」臨牀と研究 90: 1733-1738, 2013.
10. 渡邊 浩 「旅行者感染症とは」 感染症 TODAY Selection 2, 2-3, 2013.
11. 渡邊 浩 「特集：変わりつつある予防接種 - 状況に合わせてどのワクチンをすすめるか? - 総論：ワクチンを接種する際に説明すべき内容」 治療 95, 1440-1444, 2013.
12. 大曲貴夫、渡邊 浩、山本舜悟 「ケースで学ぶ予防接種の実際 最終回 インフルエンザ」 治療 95, 1523-1527, 2013.
13. 秦 亮、渡邊 浩 「病原体別感染症編 II. 細菌感染症 グラム陰性球菌感染症 モラクセラ感染症」日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.24 感染症症候群(第2版) 94-98, 07.20.2013.
14. 大曲貴夫、渡邊 浩、山本舜悟 「ケースで学ぶ予防接種の実際 第7回 肺炎球菌」 治療 95, 1358-1363, 2013.
15. 渡邊 浩 「Plaza 海外生活 海外渡航とワクチン接種の必要性」 月刊グローバル経営 366, 32-33, 2013.

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

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、2013年3月に厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学特別研究事業により作成された「トラベラーズワクチンの臨床開発ガイドライン（素案）」、さらにはその改訂版として2014年3月に本研究班で作成した「トラベラーズワクチンの臨床開発ガイドライン（2014年3月改定案）」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。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る。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）」の作成にむけて、必要な事項を検討・調整することを目的とした。

B. 研究方法

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などを参考にして、研究班メンバーやオブザーバー、その他関係者による意見交換を重ね、トラベラ

ーズワクチン開発の実状に応じた指針の作成を行った。

（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

初年度は、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）」において、尾内一信分担研究により作成された「トラベラーズワクチンの臨床開

発ガイドライン（素案）」（別添）をもとに、班会議での議論、その他意見交換を行い、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）」（別添）を作成した。

次年度はさらに検討を継続し、「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。

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。

D. 考察

グローバル化にともない、国境を越えた感染症対策の重要性は増すばかりである。新興・再興感染症のリスクはより増大し、昨今の出来事を振り返っても、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、70年を経たの日本国内でのデング熱の再来など、その脅威への備えの必要性は誰しもが認めるところである。すなわち、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り、なるべく早期に本ガイダンスの内容を明示する必要がある。

E. 結論

本研究班で作成した「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）について、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、ガイダンスを

策定する。あわせて、各種の具体的な問い合わせ事項に対応できるQ&Aの発出も予定している。

F. 研究発表

1. 論文発表
 - 1) 中野貴司．日本と世界の違い～日本は“ワクチン後進国”か？日本医事新報．No.4640:56-59, 2013．
 - 2) 田中孝明、中野貴司、奥浦屋晴美、尾内一信．地域とトラベラーズワクチン～予防接種センターに期待される役割．日本渡航医学会誌 6(1): 59-61, 2013．
 - 3) 中野貴司．海外渡航時の予防接種 途上国から先進国まで．CAMPUS HEALTH(公益社団法人全国大学保健管理協会機関誌) 50(2): 32-37, 2013．
 - 4) 中野貴司．グローバル時代の小児の予防接種～在日外国人と海外渡航者．小児科診療 76(6): 895-902, 2013．
 - 5) 中野貴司．諸外国におけるワクチン制度．治療 95(8): 1423-1427, 2013．
 - 6) 中野貴司．同時接種・筋肉注射・接種間隔・混合ワクチン等 これからの予防接種．小児科 54(12): 1651-1660, 2013．
 - 7) 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 Revision up 2014．P42-48, 2013年12月15日．医歯薬出版．
 - 8) 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 .

9) 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 .

10) 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 .

11) 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、田中孝明、尾内一信 . 第26回岡山市医師会医学会 . 岡山県予防接種センター ~ 開設して2年間の活動報告 . 2013年11月16日 . 岡山市 .

2) 福島慎二、中野貴司、清水博之、水野泰孝、濱田篤郎 . 第17回日本ワクチン学会学術集会 . 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 . 2013年12月1日 . 津市 .

3) 田中孝明、中野貴司、寺田喜平、尾内一信 . 第17回日本ワクチン学会学術集会 . 岡山県予防接種センターの活動状況 . 2013年12月1日 . 津市 .

4) 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 .

5) 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 .

6) 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 .

7) 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 .

8) 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 .

9) 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 .

10) 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 .

2 . 実用新案登録

なし

G 知的財産権の出願・登録状況

3 . その他

1 . 特許取得

なし

なし

トラベラーズワクチンの臨床開発ガイドライン（素案）

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。

2 対象

本邦以外の国や地域では流行している感染症、例えば、マラリア、ダニ媒介脳炎、髄膜炎菌性髄膜炎など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 相試験の臨床的有效性を確認する試験においては、発症予防効果をエンドポイントとすることが基本的に望ましく、適切な対照群を設定した無作為化二重盲検比較試験が望ましい。

一方、本邦以外の国や地域で流行している感染症では、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。このような場合には、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な場合もある。代替指標の測定には、再現性が実証された標準的な検査手法であることが求められる。

第 相試験においては、リスク・ベネフィットを厳密に検証し、その有用性を示すことが重要である。

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、対象集団における有効性又は安全性を検討することにある。第 相試験では感染症の発生頻度が低い等の理由で発症予防効果を明確に確認することが困難であった場合の有効性や、まれな有害事象を検討するために重要となる場合もある。例えば、以下の事項を検討するために実施される。

- 1) 特定のリスクグループ(高齢者、免疫不全患者、特定疾患のある患者等)での有効性、安全性の検討
- 2) ワクチンの有効性が持続する期間等の長期的な検討
- 3) 安全性のモニタリング調査
- 4) 感染性病原体の新しい抗原変異株が出現して現行製剤の継続的な有効性について疑問が生じる場合等の検討

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。当該試験実施の妥当性については、十分に説明する必要がある。また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、その影響について十分考慮した上で、評価項目、評価方法等を設定する必要がある。例えば免疫原性を指標とした試験を実施する場合、接種スケジュールや、同時接種ワクチン、当該疾患の流行状況等、免疫原性の評価に影響を及ぼし得る要因について予め十分検討しておく必要がある。

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。
- 3) 対象とする疾患の流行状況、株又は血清型分布の違い。

なお、発症予防効果との相関が十分に説明できる指標を用いることが可能であれば当該指標を用い海外臨床試験を利用可能となる場合がある。その際、測定法に起因する相違を最小にするため、異なる試験群から得られた指標は再現性が確立されている同一の測定法により測定されるべきである。

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当たっては、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. 予防可能な期間及び追加免疫の考察

承認前にワクチンの効果の持続期間や追加免疫の検証的臨床試験を実施するのは困難なことがある。一般にワクチンの臨床的に有効な期間を検討する目的で臨床試験を延長することは不可能な場合が多い。長期の発症予防や追加免疫の必要性の検討に対して製造販売後の調査等も考慮すべきである。

新規抗原のワクチンにおいては、抗体価の経時変化と発症予防効果の関連性、抗体の種類、免疫記憶の誘導等に関する情報が、ワクチン効果の持続期間や追加免疫する時期の妥当性を検討する上で重要である。

6.3. 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。

6.4. 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。

6.5. 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。ワクチン接種後の SAE の中には、稀に発現するために治験中には見出されないものもあるため、ワクチンのリスク・ベ

ネフィットのバランスについてのより明確な知見を得るために、製造販売後調査を実施する。更に、必要に応じて製造販売後臨床試験が実施されることもある。

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。

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い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）や自然曝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。

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		濱田篤郎	トラベルクリニック ~ 海外渡航者の治療指針	医学書院	東京	2013	全
濱田篤郎	海外渡航者の接種において考慮すべきこと	渡邊 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	渡邊 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	渡邊 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	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 Revision up 2014	医歯薬出版株式会社	東京	2013	42-48
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
秦 亮 渡邊浩	病原体別感染症編II. 細菌感染症 グラム陰性球菌感染症 モラクセラ感染症		日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.24 感染症症候群（第2版）	日本臨床社	大阪	2013	94-98
大曲貴夫 渡邊 浩 山本舜悟	ケースで学ぶ予防接種の実際 最終回 インフルエンザ	竹下 望	治療8 変わりつつある予防接種	南山堂	東京	2013	1523-1527

渡邊 浩	総論：ワクチンを接種する際に説明すべき内容	竹下 望	治療8 変わりつつある 予防接種	南山堂	東京	2013	1440- 1444
大曲貴夫 渡邊 浩 山本舜悟	ケースで学ぶ 予防接種の実 際 第7回 肺炎球菌	竹下 望	治療7 がんだけじゃな い！緩和医療	南山堂	東京	2013	1358- 1363
渡邊 浩	第 章 内科 医に必要な予 防接種のポイ ント、5. 海外 渡航者用ワク チン（トラベ ラーズワクチ ン）、 1) A 型肝炎ワクチ ン、2) 破傷風 トキソイド	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	45-53
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	「予防の時代」へのrestart ワクチンへ吹く新しい風	矢崎義雄 松澤佑次 永井良三 千葉 勉 伊藤貞嘉 松原和夫	ポケット判治療薬 UP-TO-DATE (2013年版)	メディカルレビュー社	大阪	2013	223-232
尾内一信 池松秀之 岡田賢司 多屋馨子 中野貴司 宮入 烈	【座談会】ワクチン新時代への対応 近年の感染症疫学の動向と予防接種法改正を中心に	尾内一信 池松秀之 岡田賢司 多屋馨子 中野貴司 宮入 烈	ワクチンジャーナル1(1)	メディカルレビュー社	東京	2013	8-17
尾内一信	第 章 内科医に必要な予防接種のポイント 8.今後の成人ワクチン 1)髄膜炎菌ワクチン	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	76-79
尾内一信	第 章 内科医に必要な予防接種のポイント 8.今後の成人ワクチン 2)腸チフスワクチン	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	80-83

尾内一信	第 章 内科 医に必要な予 防接種のポイ ント 8.今後 の成人ワクチ ン 7)その他 (開発中のワ クチンを含 む)	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	97-100
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
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	渡航者用ワクチン	Bio Clinica	28	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
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 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	日本と世界の違い ～日本は“ワクチン後進国”か？	日本医事新報	(4640)	56-59	2013
田中孝明 中野貴司 奥浦屋晴美 尾内一信	地域とトラベラーズワクチン～予防接種センターに期待される役割	日本渡航医学会誌	6(1)	59-61	2013
中野貴司	海外渡航時の予防接種 途上国から先進国まで	CAMPUS HEALTH (公益社団法人全国大学保健管理協会機関誌)	50(2)	32-37	2013
中野貴司	グローバル時代の小児の予防接種～在日外国人と海外渡航者	小児科診療	76(6)	895-902	2013
中野貴司	諸外国におけるワクチン制度	治療	95(8)	1423-1427	2013
中野貴司	同時接種・筋肉注射・接種間隔・混合ワクチン等 これからの予防接種	小児科	54(12)	1651-1660	2013
中野貴司	ワクチン	医薬ジャーナル	51 (増刊)	134-140	2015
Hara K, Nakazono Y, Kashiwagi T, Hamada N, Watanabe H	Co-incorporation of the PB2 and PA polymerase subunits from human H3N2 influenza virus is a critical determinant of the replication of reassortant ribonucleoprotein complexes.	J Gen Virol	94	2406-2416	2013

Yano H, Yamazaki Y, Qin L, Okitsu N, Yahara K, Irimada M, Hirakata Y, Kaku M, Kobayashi T, Watanabe H	Improvement rate of acute otitis media caused by <i>Haemophilus influenzae</i> at one week is significantly associated with the time to recovery.	J Clin Microbiol	51	3542-3546	2013
Uemura Y, Qin L, Gotoh K, Ohta K, Nakamura K, Watanabe H	Comparison study of single and concurrent administrations of carbapenem, new quinolone, and macrolide against in vitro nontypeable <i>Haemophilus influenzae</i> mature biofilms.	J Infect Chemother	19	902-908	2013
Hidaka H, Miura M, Masunaga K, Qin L, Uemura Y, Sakai Y, Hashimoto K, Kawano S, Yamashita N, Sakamoto T, Watanabe H	Infection control for a methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> outbreak in an advanced emergency medical service center, as monitored by molecular analysis.	J Infect Chemother,	19	884-890	2013

Umeyama T, Ohno H, Minamoto F, Takagi T, Tanamachi C, Tanabe K, Kaneko Y, Yamagoe S, Kishi K, Fujii T, Takemura H, Watanabe H, Miyazaki Y	Determination of epidemiology of clinically isolated <i>Cryptococcus neoformans</i> strains in Japan by multilocus sequence typing.	Jpn J Infect Dis	66	51-55	2013
Qin L, Kida Y, Imamura Y, Kuwano K, Watanabe H	Impaired capsular polysaccharide is relevant to enhanced biofilm formation and lower virulence in <i>Streptococcus pneumoniae</i> .	J Infect Chemother	19	261-271	2013
今村宜寛 濱田信之 原 好勇 柏木孝仁 渡邊 浩	インフルエンザ(H1N1) 2009 発生時に地域に密着して実施した実験室内診断症例の検討	感染症学雑誌	87(3)	368-374	2013
日高秀信 渡邊 浩	特集/グローバル化する感染症の最新情報、渡航前に予防すべき疾患と接種すべきワクチン	臨床と研究	90(12)	1733-1738	2013
渡邊 浩	Plaza 海外生活 海外渡航とワクチン接種の必要性	月刊グローバル経営	366	32-33	2013
渡邊 浩	旅行者感染症とは	感染症 TODAY Selection	2	2-3	2013

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 influenzae.	J Infect Chemother	20	151-156	2014
Zhou ZY, Hu BJ, Qin L, Lin YE, Watanabe H, Zhou Q, 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

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 suppression 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
Togashi T, Yamaji M, Thompson A, Giardina PC, Aizawa M, Patterson S, Gruber WC, Scott DA; 3003 Study Group	Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants in Japan.	Pediatr Infect Dis J.	32(9)	984-989	2013
尾内一信	ワクチンで予防できる細菌・ウイルス感染症 わが国での発生状況	医学のあゆみ	244 (1)	22-27	2013

五十嵐隆 渡辺 博 尾内一信 多屋馨子 小森 貴	【座談会】わが国の予防接種体制 現在と未来	日本医師会雑誌	142 (8)	1705-1717	2013
尾内一信	ワクチン接種のために必要な基本的知識 - ワクチンの保存, 接種部位, 皮下注と筋注, 単独接種と同時接種 -	日本医師会雑誌	142 (8)	1734-1735	2013
齋藤亜紀 尾内一信	【予防接種法改正 予防接種とワクチンの現状】 任意接種 A 型肝炎	小児科	54 (12)	1775-1781	2013
岡田賢司 岩田 敏 尾内一信 細矢光亮 佐々木津 朝日健太郎	小児用 13 価肺炎球菌結合型ワクチンの 7 価に対する費用効果分析	小児科臨床	66(7)	1551-1562	2013
尾内一信	. 予防接種概論 10. なぜワクチンを嫌う医師がいるのか	小児内科	45 (増刊)	50-52	2013
加藤 敦 尾内一信	. 予防接種全般 同時接種: 必要性 34. どうして同時接種が必要なのですか	小児内科	45 (増刊)	112-113	2013
加藤 敦 尾内一信	. 予防接種全般 同時接種: 組み合わせ 35. ワクチンの組み合わせにはどのようなものがありますか。組み合わせてはいけないワクチンがありますか	小児内科	45 (増刊)	114-115	2013
福田陽子 尾内一信	. 予防接種全般 同時接種: 接種部位 36. 同時接種をする場合の接種部位を教えてください	小児内科	45 (増刊)	116-117	2013

福田陽子 尾内一信	. 予防接種全般 同時接種：副反応 37. 同時接種で副反応が増えたり強くなったりしますか	小児内科	45 (増刊)	118-119	2013
寺田喜平 赤池洋人 荻田聡子 尾内一信	風疹 HI 抗体価別によるワクチン接種ブースターの長期効果	感染症学雑誌	88(1)	110-116	2014
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 Chlamydomphila pneumoniae pneumonia: Why is the diagnosis of C. pneumoniae pneumonia difficult?	J Infect Chemother		in press	2015