

薬生審査発 0407 第 1 号
平成 28 年 4 月 7 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長
(公 印 省 略)

「トラベラーズワクチン等の臨床評価に関するガイダンス」について

トラベラーズワクチン等の臨床評価に関するガイダンスを別添のとおり取りまとめましたので、貴管下関係業者に対して周知方お願いします。

なお、本ガイドラインは、現時点における科学的知見に基づく基本的考え方をまとめたものであり、学問上の進歩等を反映した合理的根拠に基づいたものであれば、必ずしもここに示した方法を固守するよう求めるものではないことを申し添えます。

(別添)

トラベラーズワクチン等の臨床評価に関するガイダンス

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¹⁾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おり、これらについて世界に遅れることなく実用化されることが望まれる。

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評価の考え方には異なる点があると考える。

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。本ガイダンスは、「感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン」（以下「感染症予防ワクチンガイドライン」という。）²⁾を補完する位置付けとして、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評価に関する留意点を示したものである。

2. 目的

トラベラーズワクチン等の円滑な開発を目的に、その臨床評価の考え方・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評価については、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³⁾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評価にあたり、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ガイドライン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、流行地域においては、新生児や小児に限った臨床試験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ことが原則である¹⁾。なお、流行地域に渡航する日本人を含めた試験の実施も考慮できる。

5. 臨床評価に関して留意すべき点

(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²⁾。

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。

¹ 攻撃試験（Challenge study）等の有効性評価が可能な臨床試験成績が得られる場合は、当該成績に基づいてワクチンの有効性を説明することも考慮できる。

² 疾患の致死率や重篤性等から、プラセボ対照群を設定しない試験デザインも考慮できる。

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、フェージ型、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。

(2) 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

国内既承認類薬である感染症予防ワクチンが存在し、かつ発症予防との関連が確立されている免疫原性によ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

(1) 同時接種

国内臨床試験を実施する際には、本邦の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同時接種のデータを取得することが望ましい。

(2) 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」⁴⁾を参照されたい。

(3) 品質の確保

トラベラーズワクチン等の製造販売承認にあたっては、生物学的製剤基準において医薬品各条として規格基準が定められ、当該規格基準等への適合が求められるので、留意すること。

【引用文献】

- 1) WHO. *International travel and health*, 2012.
- 2) 「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 日付け薬食審査発 0527 第 5 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
- 3) 「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 日付け薬食審査発 1031 第 1 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
- 4) 「臨床試験のための統計的原則」(平成 10 年 11 月 30 日付け医薬審第 1047 号厚生省医薬安全局審査管理課長通知)

【参考資料】

- (1) WHO. *Guidelines on the quality, safety and efficacy of Vi polysaccharide conjugate typhoid vaccine*, Draft, March 2013.
- (2) WHO. WHO/BS/2012.2199:Guidelines on the quality, safety and efficacy of Japanese encephalitis vaccine (live, attenuated) for human use, Proposed Revision of WHO TRS No. 910 (Annex 3), Draft.
- (3) WHO. WHO/BS/2012.2186:Guidelines to evaluate recombinant malaria vaccines targeting the pre-erythrocytic and blood stages of *Plasmodium falciparum*, Proposed guidelines, Draft.
- (4) WHO. WHO position paper on hepatitis A vaccines – June 2012, *Weekly Epidemiological Record* No28-29, 87:261-276, July 2012.
- (5) FDA. *Guidance for Industry General Principles for the Development of Vaccines to Protect Against Global Infectious Diseases*, December 2011.
- (6) WHO. Vaccines against tick-born encephalitis : WHO position paper, *Weekly Epidemiological Record* No24, 86:241-256, June 2011.
- (7) WHO. *Recommendations for Japanese encephalitis (inactivated) vaccine for human use (Revised 2007)*, WHO Technical Report Series, No 963, Annex 1, 2011.
- (8) WHO. *Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of group A meningococcal conjugate vaccines*, WHO Technical Report Series, No 962, Annex 2, 2011.
- (9) WHO. *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, 2011.
- (10) WHO. *Rabies vaccines: WHO position paper*, *Weekly Epidemiological Record* No32, 85:309-320, August 2010.
- (11) WHO. *Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of live*

- attenuated yellow fever vaccines, WHO Technical Report Series, No 872, Annex 2, 2010.
- (12) WHO. Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of recombinant hepatitis B vaccines, WHO Technical Report Series, No 786, Annex 2 and No 889, Annex 4, 2010.
- (13) Menendez C. and Alonso P. Guidelines and considerations for testing malaria vaccines in pregnant women, *Human Vaccines* 6: 21-26, January 2010.
- (14) IDSA. Immunization Programs for Infants, Children, Adolescents, and Adults: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America, *Clinical Infectious Diseases* 49:817–40, September 2009.
- (15) WHO. Guidance on the evaluation of *Plasmodium vivax* vaccines in populations exposed to natural infection *Vaccine* 27: 5633–5643, July 2009.
- (16) WHO. Proposed revision: Recommendations for Japanese Encephalitis Vaccine (inactivated) for human use, Expert Committee on Biological Standardization Geneva, 8-12 October 2007.
- (17) WHO. Guidelines for the production and quality control of candidate tetravalent dengue virus vaccines (live) , WHO Technical Report Series, No. 932, 2006 Annex 1.
- (18) WHO. Guidelines for the production and control of inactivated oral cholera vaccines, TRS 924, 2004, Annex 3.