

海外渡航者向けワクチンの開発および使用方法の現状

濱田 篤郎

東京医科大学病院渡航者医療センター*

受付日：2018年9月14日 受理日：2018年12月25日

トラベラーズワクチンとは海外渡航者を対象に感染症予防のため接種するワクチンである。現在までに海外渡航者にリスクのある多くの感染症にワクチンが開発されているが、マラリアのようにワクチンが開発中の感染症もある。本稿では、すでに開発されているトラベラーズワクチンとして、コレラ、A型肝炎、E型肝炎、日本脳炎、髄膜炎菌感染症、狂犬病、ダニ媒介脳炎、腸チフス、黄熱のワクチンについて、その製剤の特徴や海外渡航者への使用方法について解説する。開発中のワクチンとしては、デング熱、マラリア、ジカウイルス感染症、毒素原性大腸菌感染症のワクチンを取り上げ、その開発状況を紹介します。なお、デング熱には最近開発されたワクチンがあるが、安全性や有効性が問題になっており、この問題を含めて新たなワクチンの開発状況を紹介します。

Key words: vaccine, traveler, dengue fever, malaria, Zika virus infection

はじめに

日本からの海外渡航者の数は毎年1,700万人を越えており、その多くが発展途上国（途上国）に滞在している^{1,2)}。途上国では渡航者が感染症に罹患するリスクが高くなるため、これを予防する目的で出国前にワクチン接種を受けておくことが推奨されている。こうした海外渡航者向けのワクチンをトラベラーズワクチンと呼んでいる。最近では海外渡航者にリスクのある多くの感染症にワクチンが開発されているが、日本ではこうしたワクチンが未承認のケースも少なくない。本稿ではトラベラーズワクチンの世界的な開発状況や海外渡航者への使用方法などを紹介する。

1. トラベラーズワクチンの範囲

本稿ではトラベラーズワクチンを海外渡航者向けに使用するワクチンと定義する。

この中でもすでに開発されたワクチンについては、世界保健機関（WHO）の海外渡航者向けのホーム

ページ (<https://www.who.int/ith/vaccines/en/>) に“Vaccines”として紹介されている（Table 1）。

この解説によれば、トラベラーズワクチンはRoutine vaccinationとSelective use for travelersの2つに分けられる。前者は麻疹、破傷風、B型肝炎など海外渡航の有無にかかわらず小児期を中心に接種するワクチンである。海外渡航にあたっては、こうしたワクチンが接種されていなければ最初から接種したり、追加接種をしたりする。後者は海外渡航者に特化して接種するワクチンであり、狭義のトラベラーズワクチンである。本稿では後者のワクチンについて解説をする。

トラベラーズワクチンでも開発段階にあるワクチンとしては、デング熱、マラリア、ジカウイルス感染症、毒素原性大腸菌（enterotoxigenic *Escherichia coli* : ETEC）感染症を取り上げる。いずれの感染症も海外渡航者に頻度が高く、ワクチンの開発が待たれている。なお、デング熱にはすでに開発されたワクチンがあるが、安全性に関する問題が提起され

*東京都新宿区西新宿 6-7-1

Table 1. Traveler's vaccines*

Routine vaccination
Diphtheria, Hepatitis B, <i>Haemophilus influenzae</i> type b, Human papillomavirus Seasonal influenza, Measles, Mumps, Pertussis, Rubella, Pneumococcal disease Poliomyelitis, Rotavirus, Tuberculosis, Tetanus, Varicella
Selective use for travelers
Cholera, Hepatitis A, Hepatitis E, Japanese encephalitis, Meningococcal disease Rabies, Tick-borne encephalitis, Typhoid fever, Yellow fever

* Available from International Travel and Health home page of WHO: <https://www.who.int/ith/vaccines/en/>

Table 2. Cholera vaccine

Type of oral vaccine	Representative trade name	Schedule of vaccination*	Recommended age for vaccination	Approval situation in Japan
Inactivated whole-cell monovalent (O1) vaccine with cholera toxin B subunit (WC-rBS)	Dukoral [®]	2 doses (0, 1-6 weeks) Booster: 2 years 3 doses for children aged 2-5 years Booster: 6 months	≥ 2 years old	Not approved
Inactivated whole-cell bivalent (O1, O139) vaccine (WC)	Shanchol [®] Euvichol [®]	2 doses (0, 2 weeks)	≥ 1 years old	Not approved
Live attenuated vaccine (CVD 103-HgR)	Vaxchora [®]	1 dose	≥ 18 years old	Not approved

* Please refer to the document contained with the product (package insert) before use.

ており、新たなワクチンの開発が期待されている。このため開発段階にあるワクチンとして扱う。

II. すでに開発されているトラベラーズワクチン

1. コレラ

コレラは熱帯や亜熱帯を中心に流行している下痢性疾患で、毎年 200 万人以上の患者が発生し、9 万人の死亡があると推計されている³⁾。最近では局地的な大流行もみられており、2010 年にはカリブ海のハイチで、2017 年には中東のイエメンで大流行が発生した。コレラ菌 (*Vibrio cholerae*) の中でもコレラ毒素を産生するのは O1 型と O139 型で、前者が患者から検出される菌の大多数を占める。後者は 1990 年代からインドなどを中心に局所的な流行を起こしている。

(1) コレラワクチン

コレラワクチンは経口不活化ワクチンと経口生ワクチンが世界的に流通している (Table 2)。日本では 2009 年まで注射用不活化ワクチンが販売されていたが、有効率が低いため販売中止になった。また、いずれの経口ワクチンも日本では承認されていない。

経口不活化ワクチンには、コレラ菌 O1 型にコレラ毒素の免疫原性のみをもつ B subunit を添加した

製剤 (WC-rBS: Dukoral[®]) と、コレラ菌 O1 型に O139 型を混合した製剤 (WC: Shanchol[®] など) の 2 種類がある。後者はインドを中心に販売されており、世界的には前者のワクチンが主流である。WC-rBS ワクチンは 2 回 (0 日, 1~6 週間) 接種するが、接種後 6 カ月までに 85% 以上の有効性がみられ、3 年後も 50% 近い有効性が持続した³⁾。

経口生ワクチンは、コレラ毒素で病原性をもつ A subunit を欠損した CVD 103 株を用いた製剤である。米国では Vaxchora[®] の商品名で販売されている。1 回投与で 3 カ月後までの有効性が 80% に達すると報告されている⁴⁾。

(2) トラベラーズワクチンとしての接種

欧米の海外渡航者ではコレラの罹患率が 0.2 人/10 万人と低いが、日本の渡航者 (インドネシアからの帰国者) では 13.0 人/10 万人と、ある程度高いことが報告されている⁵⁾。なお、日本国内で診断される事例は、2000 年代初頭、年間 50~80 例だったが、最近では毎年 10 例以下に減少した⁶⁾。

このように海外渡航者がコレラに罹患するリスクは一般に低いため、渡航者へのコレラワクチンの接種は推奨されていない。ただし、大流行が起きてい

Table 3. Hepatitis A vaccine (Inactivated vaccine)

Representative trade name	Genotype of virus	Adjuvant	Schedule of vaccination*	Recommended age for vaccination	Approval situation in Japan
Havrix [®]	1B	Al(OH)3	2 doses (0, 6-12 months)	≥1 year old	Not approved
Vaqta [®]	1A	Al(OH)3	2 doses (0, 6-18 months)	≥1 year old	Not approved
Avaxim [®]	1A	Al(OH)3	2 doses (0, 6-18 months)	≥1 year old	Not approved
Epaxal [®]	1B	Virosome	2 doses (0, 12 months)	≥1 year old	Not approved
Aimmugen [®]	3B	No adjuvant	3 doses (0, 2-4 weeks, 6-12 months)	≥1 year old	Approved

*Please refer to the document contained with the product (package insert) before use.

る地域でボランティア活動などに従事する場合は、感染リスクが高くなるため、出国前にワクチン接種を受けておくことを推奨する。

2. A型肝炎

A型肝炎ウイルスの経口感染によって起こる急性肝炎で、途上国を中心に年間140万人の患者が発生している⁷⁾。成人では顕性感染が多く、年齢が上がるにつれ重症度が高くなる。A型肝炎の患者全体の致死率は0.1~0.3%であるが、50歳以上では1.8%にのぼる。一方、小児では不顕性感染が多く、集団発生の感染源となることがある。

(1) A型肝炎ワクチン

A型肝炎ワクチンには不活化ワクチンと生ワクチンがある。生ワクチンの販売は中国などに限られており、不活化ワクチンが主流である。日本でも不活化ワクチンが承認されている。

世界的には数種類の不活化ワクチンが販売されており、ワクチンの製造に用いたウイルス株、ウイルスの遺伝子型などが異なる (Table 3)⁸⁾。ただし、不活化ワクチンであれば、製剤が異なっても互換性には問題がないとされている。接種回数は2回 (0日、6カ月以降) で、有効性は2回接種後で95%に達し、10年以上にわたり効果が持続するとされている⁷⁾。

日本で販売されているA型肝炎ワクチン (エイムゲン[®]) も不活化ワクチンで、アジュバントを含まない製剤である。接種回数は3回 (0日、2~4週間後、6~12カ月後) で、2回接種後の抗体陽転率は100%に達し、3回接種後は長期にわたり効果が持続する。10~20年以上の長期にわたり抗体価が維持されたとの報告もある⁹⁾。また、海外のA型肝炎ワクチンとの互換性に問題ないことが最近報告された¹⁰⁾。

なお、海外ではA型肝炎とB型肝炎の混合ワクチンや、A型肝炎と腸チフスの混合ワクチンが販売されているが、日本ではいずれも未承認である。

(2) トラベラーズワクチンとしての接種

海外渡航者がA型肝炎に感染するリスクは高く、ヨーロッパの旅行者を対象にした調査では、1カ月間の途上国滞在で頻度が0.04%と報告されている¹¹⁾。日本国内では2010~2014年48週までに1,229例の報告があったが、このうち228例が海外での感染で、感染国としてはフィリピンやインドが多かった¹²⁾。このようにA型肝炎は途上国に滞在する渡航者にとって感染リスクの高い疾患であり、滞在期間にかかわらず出国前のワクチン接種を推奨している。

3. E型肝炎

E型肝炎ウイルスの経口感染によって起こる急性肝炎である。途上国を中心に年間300万人の患者が発生し、7万人が死亡している¹³⁾。途上国では感染者の糞便中に排泄されたウイルスによる経口感染が主で、飲料水を介した集団発生も報告されている。一方、先進国では豚肉やイノシシ肉などの動物肉を非加熱の状態ですべて感染する例が多い。

(1) E型肝炎ワクチン

中国で開発された表面タンパク抗原ワクチン (Hecolin[®]) がある。このワクチンは中国でのみ販売されており、日本では未承認である。接種回数は3回 (0日、1カ月後、6カ月後) で、3回接種後の抗体陽転率は99%になる¹³⁾。この抗体価は5年間持続する。有効性については3回接種後1年間で94~100%、5年後も93%と報告されている¹³⁾。

(2) トラベラーズワクチンとしての接種

2012~2016年に日本国内では744例のE型肝炎が報告されており、このうち海外での感染例は43例だった¹⁴⁾。このように、海外渡航者がE型肝炎に

Table 4. Japanese encephalitis vaccine

Type of vaccine	Representative trade name	Virus strain	Schedule of vaccination*	Recommended age for vaccination	Approval situation in Japan
Inactivated Vero cell-derived vaccine	IXIARO [®] JESPECT [®]	SA 14-14-2	2 doses (0, 4 weeks) Booster: 1 year for ≥ 17 years old	≥ 6 months old	Not approved
	JEBIK V [®] ENCEVAC [®]	Beijing	3 doses (0, 1-4 weeks, 12 months) Booster: Depends on the endemicity	≥ 6 months old	Approved
Live attenuated vaccine	CD.JEVAX [®]	SA 14-14-2	1 dose Booster: 2 years	≥ 8 months old	Not approved
Live recombinant (chimeric) vaccine	IMOJEV [®] JE-CV [®]	SA 14-14-2	1 dose Booster: 1-2 years for < 18 years old	≥ 9 months old	Not approved

*Please refer to the document contained with the product (package insert) before use.

感染するリスクはある程度高いが、中国で開発されたワクチンは世界的に十分な評価をまだ受けておらず、現状で海外渡航者への接種は推奨されない。

4. 日本脳炎

フラビウイルス科の日本脳炎ウイルスによって起こる脳炎で、イエカによって媒介される。流行地域は東アジア、東南アジア、南アジアで、年間6万人の患者が発生し、1万~2万人が死亡している¹⁵⁾。

(1) 日本脳炎ワクチン

日本脳炎ワクチンには不活化ワクチン、生ワクチンの2種類がある (Table 4)。日本では不活化ワクチンのみが承認されており、生ワクチンは未承認である。

不活化ワクチンとして、以前はマウス脳細胞で培養したウイルスが用いられていたが、最近ではVero細胞で培養したウイルスを用いたワクチンのみになっている。世界的にはSA14-14-2株を用いた製剤 (IXIARO[®]など) が流通しており、1カ月間隔で2回の接種を行う。17歳以上では1年後に3回目を接種することが望ましいとされている。抗体陽転率は2回接種後で93~99%になる¹⁵⁾。日本では北京株を用いた製剤 (ジェービックV[®], エンセバック[®]) が販売されており、3回 (0日, 1~4週間後, 12カ月後) の接種をする。

生ワクチンは中国で弱毒化SA14-14-2株を用いた製剤 (CD.JEVAX[®]) が開発されている。また、オーストラリアで開発された生ワクチン (IMOJEV[®]) は、黄熱ワクチンの骨格にSA14-14-2株の遺伝子を挿入したキメラワクチンである。いずれも1回接種で90%以上の抗体陽転率を認める¹⁵⁾。

(2) トラベラーズワクチンとしての接種

日本脳炎の流行地域は郊外の農村地帯などに限定されており、一般の海外渡航者にとっては感染リスクが比較的低い疾患である。また、日本の本州以南は日本脳炎の流行地域であるため、住民の多くは不顕性感染により一定の免疫を獲得している。日本では2007~2016年に日本脳炎患者が55例報告されているが、このうち海外での感染は1例 (推定感染地域: インド) のみだった¹⁶⁾。

このような状況から、日本からの渡航者に関しては、流行地域に長期滞在し農村などに立ち入る機会が多い者に、日本脳炎ワクチンの接種を推奨している。日本の本州以南に在住している成人は、1~2回の接種で抗体価の陽転を認める¹⁷⁾。欧米からの渡航者については基礎免疫がないため、長期滞在者はもちろんのこと、短期滞在者でも野外活動が多い場合、日本脳炎ワクチンの接種を推奨する。

5. 髄膜炎菌感染症

髄膜炎菌 (*Neisseria meningitidis*) は患者や保菌者からの飛沫感染でヒト-ヒト感染を起こす。本菌は莢膜多糖体の抗原により13種類の血清型が確認されているが、ほとんどの髄膜炎菌感染症は6つの血清型 (A, B, C, W, X, Y) によって起きる。侵襲性感染症としては、菌血症 (敗血症なし)、髄膜炎を伴わない敗血症、髄膜炎、髄膜脳炎の4種類がある。日本における本症の患者数は年間30~40例と少ないが¹⁸⁾、アフリカでは流行時期の罹患率が10万人あたり100人以上になる¹⁹⁾。流行地域はアフリカのサハラ砂漠以南が代表的で、乾季の12月~6月にA群などの大流行が発生する。また、サウジアラビアで毎年行われるイスラム教徒のメッカ巡礼

Table 5. Meningococcal vaccine

Type of vaccine	Representative trade name	Schedule of vaccination*	Recommended age for vaccination	Approval situation in Japan
Polysaccharide vaccine for serogroup A, C, W and Y	Menomune® Mencevax®	1 dose Booster: 3 years	≥2 years old	Not approved
Conjugate vaccine for serogroup A, C, W and Y	Menactra® Menveo® Nimenrix®	1 dose 2 doses (0, 3 months) for children aged 9-23 months Booster: 3-5 years	≥9 months old	Approved (Menactra®)
Serogroup B vaccine	Bexsero®	2 doses (0, 1 month)	10-25 years old	Not approved

*Please refer to the document contained with the product (package insert) before use.

時に流行が発生することもある。さらに、先進国でも大学の寮や軍隊の訓練施設などで、B群やC群などの流行が発生することがある。

(1) 髄膜炎菌ワクチン

髄膜炎菌のワクチンには多糖体ワクチン、結合型ワクチン、B群ワクチンの3種類があり、日本では結合型ワクチンのみが承認されている (Table 5)。

多糖体ワクチンはA, C, W, Y群の莢膜多糖体を精製した製剤で、1回を皮下接種し、3年後に追加接種する。1回接種により、各群で抗体価の上昇が約90%に認められた¹⁹⁾。2歳以下では免疫反応が悪く、効果が期待できないため、2歳以上が接種の適応になる。

結合型ワクチンはA, C, W, Y群の莢膜多糖体抗原を各種蛋白に結合した製剤である。多糖体ワクチンに比べて、強い細胞性免疫が獲得されるとともに、2歳以下の小児にも効果があるため、欧米諸国では多糖体ワクチンよりも結合型ワクチンの接種を推奨している。2歳以上は1回を筋肉内接種し、9~23カ月の小児には3カ月以上の間隔をあけて2回接種する。日本ではメナクトラ®が承認されており、莢膜多糖体をジフテリアトキソイドに結合させた製剤である。接種1カ月後で抗体価の上昇は接種者の7~8割に認められた²⁰⁾。欧米では変異ジフテリア毒素 (CRM) に結合させた Menveo®や、破傷風トキソイドに結合させた Nimenrix®が販売されている。

B群は莢膜多糖体の免疫原性が弱いため、外膜タンパクを用いた製剤が開発されている。欧米などでは Bexsero®, Trumenba®の商品名で販売されている。Bexsero®は10~25歳が接種の適応年齢で、1カ月間隔で2回接種する。英国などでは乳幼児への接種も行われている。

(2) トラベラーズワクチンとしての接種

アフリカでの流行極期には、髄膜炎菌感染症の感染率が10万人あたり1,000人まで増加することもあり¹⁹⁾、この時期に滞在する渡航者の感染リスクも高くなる。また、世界的な大規模集会に参加する際にも感染リスクは高まり、2015年7月に山口県で開催された第23回世界スカウトジャンボリーでは、参加者の英国人3人、スウェーデン人1人が髄膜炎菌感染症を発症したことが報告されている²¹⁾。

髄膜炎菌ワクチンの渡航者への接種適応としては、髄膜炎菌の流行地域 (アフリカのサハラ砂漠以南など) に渡航する者があげられる。また、本ワクチンの接種を要求される者 (メッカ巡礼者、米国などの学校に入学する者) も適応になる。さらに、海外の大規模集会に参加する者にも接種を検討する必要がある。

6. 狂犬病

狂犬病ウイルスを保有するイヌやネコなどの哺乳動物に咬まれて感染し、致死性の脳炎を起こす疾患である。アジアやアフリカなど途上国を中心に流行しており、患者数は年間約6万人と推計されている²²⁾。特にインドなど南アジアは狂犬病の高度流行地域である。本症を発症した場合は致死率が100%近くになるため、ウイルス保有の疑いのある動物に咬まれた場合は、発症を阻止するための曝露後予防接種を迅速に行う必要がある。動物咬傷を受ける前に曝露前予防接種を受けていると、曝露後接種の回数を軽減できる。

(1) 狂犬病ワクチン

狂犬病には不活化ワクチンがある。ウイルス培養に使用する細胞により、ニワトリ胚細胞由来ワクチン、Vero細胞由来ワクチン、ヒト diploid細胞由来

Table 6. Rabies vaccine

Type of vaccine	Representative trade name	Schedule for pre-exposure immunization*	Approval situation in Japan
Inactivated, primary chick embryo cell derived vaccine	Rabipur [®] RabAvert [®]	3 doses (0, 1 week, 3 or 4 weeks)	Not approved
	Inactivated tissue culture rabies vaccine [®]	3 doses (0, 1 month, 6-12 months)	Approved
Inactivated, vero cell derived vaccine	Verorab [®]	3 doses (0, 1 week, 3 or 4 weeks)	Not approved
Inactivated, human diploid cell-derived vaccine	Imovax [®]	3 doses (0, 1 week, 3 or 4 weeks)	Not approved

*Please refer to the document contained with the product (package insert) before use.

ワクチンの3種類に分けられる (Table 6)。日本ではニワトリ胚細胞由来ワクチンが、乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン[®]の商品名で販売されている。海外ではニワトリ胚細胞由来ワクチンとして Rabipur[®], RabAvert[®], Vero 細胞由来ワクチンとして Verorab[®], ヒト diploid 細胞由来ワクチンとして Imovax[®]などが販売されている。それぞれのワクチン間の互換性は明らかになっていない。

曝露前接種はいずれの海外製剤も3回接種 (0日, 1週後, 3週か4週後) である。曝露後接種は5回 (0日, 3日, 7日, 14日, 30日) で、曝露前接種を受けていれば2回 (0日, 3日) で終了する。これは WHO が推奨する接種方法であるが、傷口が深い場合などは、受動免疫として狂犬病用ヒト免疫グロブリンを咬傷部位に 20 IU/kg 局注する。

日本の製剤も曝露前免疫は3回接種であるが、2回目を初回から1カ月後に接種し、3回目を6~12カ月後に接種する。曝露後は6回接種 (0日, 3日, 7日, 14日, 30日, 90日) になる。狂犬病用ヒト免疫グロブリンは日本で承認されていない。

なお、WHO は 2018 年に従来の狂犬病ワクチンの推奨接種スケジュールを変更した²²⁾。この新しいスケジュールでは、曝露前接種は2回 (0日, 1週後), 曝露後接種も4回 (0日, 3日, 7日, 14日) に短縮されている。ただし、ワクチンの添付文書は以前の接種スケジュールのままになっており、今後、変更されるかは不明である。

狂犬病は致死率が 100% 近くに達するため、ワクチンの有効性に関する詳細な臨床研究は行われていない。一般的には接種後の中和抗体価の上昇で効果を判断するが、この値が 0.5 IU/mL 以上あれば感染防御可能とされている。すべてのワクチンで曝露

前接種後はこの値に達し、10年近くにわたり持続するとの報告もある²²⁾。このため、曝露前接種を受けた者の追加接種は、感染リスクが高い者 (動物に接する機会の多い者など) を除き不要とする意見が多い。

(2) トラベラーズワクチンとしての接種

渡航者が狂犬病の疑いのある動物に咬傷を受ける頻度は、1カ月の途上国滞在で約 0.4% に達する¹¹⁾。日本では 1957 年に国内流行が終息したが、1970 年にネパールでイヌに咬まれた日本人渡航者が、帰国後に発症した。また、2006 年にはフィリピン滞在中にイヌに咬まれた日本人渡航者2名が、帰国後に発症している²³⁾。このように、狂犬病を発症する渡航者は少ないが、疑いがある動物の咬傷を受ける者の頻度はかなり高いと考えられる。

こうした状況から、途上国に長期間滞在する者には狂犬病ワクチンの曝露前接種を推奨している。また、短期の滞在であっても、動物と接触する機会が多い者や、曝露後接種が迅速に受けられない遠隔地に滞在する者には曝露前接種を推奨する。

7. ダニ媒介脳炎

フラビウイルス科のダニ媒介脳炎ウイルスによる人畜共通感染症で、マダニにより媒介される。中部ヨーロッパからロシアにかけて、ユーラシア大陸の北部一帯で流行しており、年間1万人以上の患者が発生している²⁴⁾。ウイルスにはヨーロッパ型、シベリア型、極東型の3つの遺伝子型があり、極東型は最も病原性が高く致死率が 20% 近くに達する。特に高齢者で重症化しやすい。ウイルスに感染した山羊・羊・乳牛の未殺菌ミルクおよびその加工乳製品からの経口感染も起こる。

Table 7. Typhoid vaccine

Type of vaccine	Representative trade name	Schedule of vaccination *	Recommended age for vaccination	Approval situation in Japan
Polysaccharide vaccine	Typhim Vi®	1 dose Booster: 3 years	≥2 years old	Not approved
Conjugate vaccine	Tybar-TCV®	1 dose Booster: 5 years	≥6 months old	Not approved
Live attenuated vaccine	Vivotif®	3-4 doses (every 48 hours) Booster: 3-5 years	≥6 years old	Not approved

*Please refer to the document contained with the product (package insert) before use.

(1) ダニ媒介脳炎ワクチン

ダニ媒介脳炎には不活化ワクチンが開発されているが、日本では承認されていない。ヨーロッパでは、ニワトリ胚細胞由来のウイルスを不活化した FSME-Immun®, Encepur® が製造されている。このワクチンはヨーロッパ型ウイルスを用いているが、シベリア型や極東型の予防にも有効である。3回接種（0日、1～3カ月後、6～12カ月後）が必要で、追加接種は、60歳未満は5年後、60歳以上は3年後に行う。3回接種後に92%以上で中和抗体価が陽転する²⁴⁾。FSME-Immun®はオーストリアで有効性の調査が行われており、3回接種後に発症を96～99%阻止できた。

(2) トラベラーズワクチンとしての接種

流行地域に1カ月間滞在した場合、ダニ媒介脳炎に罹患する頻度は0.01%と推計されている¹¹⁾。野外での活動が多いケースでは、さらに頻度が高くなることが予想される。2001年には、オーストリアに滞在中の日本人渡航者が本症で死亡する事例が発生した²⁵⁾。

このように流行地域では渡航者がダニ媒介脳炎に罹患するリスクがある程度高く、また発症すると致死的になることから、長期滞在者にはワクチンの接種を推奨する。また、短期滞在であっても、マダニが繁殖する春や夏に野外活動が多いケースでは、ワクチン接種を受けておくことを推奨する。

8. 腸チフス

腸チフス菌 (*Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Typhi) の経口感染によって起こる熱性疾患である。途上国を中心に年間2,000万人の患者が発生しており、特にインドなどの南アジアで患者数が多い²⁶⁾。治療にはセフェム系やマクロライド系の

抗菌薬が有効であるが、最近では南アジアで多剤耐性の腸チフス菌も検出されている。

(1) 腸チフスワクチン

腸チフスには多糖体ワクチン、結合型ワクチン、経口生ワクチンの3種類がある (Table 7)。いずれのワクチンも日本では承認されていない。

多糖体ワクチンは腸チフス Ty2 株の多糖体表面抗原を精製した製剤で、Typhim Vi® という商品名で販売されている。1回の筋肉内接種で3年間有効である。途上国で行われた有効性の調査では、接種1年半後で72%、3年後で55%の効果が確認された²⁶⁾。多糖体ワクチンは日本でも臨床研究が行われており、1回の接種で97%の接種者に有意な抗体価上昇を認めた²⁷⁾。

結合型ワクチンは2013年に開発された製剤で、インドを中心に Tybar-TCV® の商品名で販売されている。多糖体抗原に破傷風トキソイドを結合させており、細胞性免疫を強く誘導する。1回の筋肉内接種で5年間有効である。多糖体ワクチンに比べて接種後の抗体価が有意に高く、2歳以下の小児についても高い抗体価が誘導された²⁶⁾。また、有効性についても接種1カ月後で腸チフスの発症を87%阻止した。

経口生ワクチンには腸チフス Ty2 株を弱毒化した Vivotif® がある。カプセル化した製剤を一日おきに3～4回服用し、有効期間は3～5年とされている。有効性については接種3年後で約70%だった²⁶⁾。

(2) トラベラーズワクチンとしての接種

途上国に1カ月間滞在した場合、腸チフスの罹患頻度は0.003%で、これが南アジアに滞在した場合は0.03%に上昇する¹¹⁾。日本でも毎年50例前後の輸入事例が報告されており、その大多数は南アジア

での感染だった²⁸⁾。

こうした状況から、腸チフスワクチンは途上国に長期滞在する者に接種を推奨する。南アジアは特に感染リスクが高いため、短期滞在者でも接種の適応となる。この地域は多剤耐性の腸チフス菌が蔓延していることから、ワクチン接種の必要性が高まっている。

9. 黄熱

フラビウイルス科の黄熱ウイルスによって起こる熱性疾患で、ネッタイシマカなどにより媒介される。流行地域はアフリカと南米の赤道周辺で、毎年8万~17万人の患者が発生し、3万~6万人が死亡している²⁹⁾。2016年にはアフリカのアンゴラで、2017~2018年にはブラジルで大規模な流行が発生した。不顕性感染も多いが、発症者の15%が重症化し、このうち20~50%が肝不全や腎不全で死亡する。

(1) 黄熱ワクチン

1930年代に開発された生ワクチンが現在も使用されている。黄熱ウイルスのAshibi株をニワトリ胚細胞で培養した製剤で、1回接種すると生涯有効になる。中和抗体は接種後10日で80%以上、1カ月で99%が陽転化する²⁹⁾。このワクチンは日本でも承認されているが、接種施設が検疫所と厚生労働省の指定医療機関に限られるため、一般に販売はされていない。なお、現在、日本で使用されている黄熱ワクチンは、1バイアル5回接種用である。欧米では1バイアル1回接種用の製剤が使用されており、今後、日本でもこの製剤への移行を予定している。

黄熱流行国の中には、入国に際して黄熱予防接種証明書（イエローカード）の提示を義務づけている国がある。この証明書の有効期限が2016年10月、WHOの国際保健規則の改正に伴い、従来の10年から生涯に変更された。

黄熱ワクチンの安全性は高いが、まれに2つの重要な副反応が起こる²⁹⁾。一つは脳脊髄炎やギラン・バレー症候群などの神経疾患で、10万回接種に0.3~0.8人の頻度で発生する。この副反応は生後6カ月以下の乳児に多いため、ワクチン接種は生後9カ月以上で行うことになっている。もう一つは熱性多臓器不全で、10万回接種に0.3~0.4人の頻度で発生する。この副反応は高齢者に多く、70歳以上では10万回接種に2.4人まで増加する。

(2) トラベラーズワクチンとしての接種

欧米諸国では流行地域に滞在する渡航者の黄熱事例が毎年のように報告されている。大流行が起きた際の感染リスクは高く、2016年のアンゴラでの流行時には、中国からの渡航者11人が黄熱を発症した³⁰⁾。

このように、黄熱は流行地域に短期滞在しても感染するリスクがあり、また致死率も高いことから、流行地域に滞在する者には、滞在期間にかかわらず黄熱ワクチンの接種を推奨している。特に入国時に予防接種証明書の提示を求める国では、接種が必須になる。なお、黄熱ワクチンは生ワクチンであり、妊娠中や免疫不全の者には接種できないが、このような場合は接種禁忌証明書を発行する。

III. 開発中のトラベラーズワクチン

1. デング熱

フラビウイルス科のデングウイルスによって起こる熱性疾患で、ネッタイシマカなどにより媒介される。アジア、中南米、アフリカが流行地域で、最近では年間5,000万人~1億人の患者が発生し、1万人が死亡している³¹⁾。デング熱に感染しても症状がみられるのは約25%で、このうちの5%が重症化し出血傾向やショック症状を起こす。重症化にあたっては抗体依存性感染増強作用（Antibody dependent enhancement：ADE）という免疫病理学的な機序が関与する。デングウイルスには4つの血清型があるが、血清型の異なるデングウイルスの再感染により、ADEが起こると考えられている。

(1) デングワクチン

デング熱にはすでに開発されたワクチンがあるが、安全性に関する問題が提起されており、本稿では開発中のワクチンとして扱う。

すでに開発されたデングワクチンはサノフィ社のCYD-TDVと呼ばれるワクチンで、Dengvaxia[®]の商品名で一部の途上国で販売されている。黄熱ウイルスを骨格として各血清型のデングウイルス遺伝子を挿入した弱毒キメラワクチンである。接種回数は3回で、2回目は6カ月後、3回目は1年後に接種する。アジアおよび中南米で小児を対象に行われた第3相試験では25カ月後までの観察期間中に、デング熱の発症を65.6%阻止し、重症化を93.6%阻止した³¹⁾。ただし、1型ウイルスの発症阻止は50.2%、2型ウイルスは39.6%と、血清型により効果が低

Table 8. Dengue candidate vaccine

Name of vaccine	Manufacture	Type of vaccine	Stage of development
CYD-TDV (Dengvaxia [®])	Sanofi Pasteur	Live recombinant (chimeric) vaccine	Licensed
TDV	Takeda	Live attenuated and recombinant (chimeric) vaccine	Phase 3
TV003, TV005	Butantan Institute	Live attenuated and recombinant (chimeric) vaccine	Phase 3

かった。副反応に関しては、2～5歳の集団に接種すると重症例が増える傾向があるため、サノフィ社は適応年齢を9～45歳として2015年に販売を開始した。その後、このワクチンは東南アジアや中南米の国で承認され、フィリピンでは2016年4月から学童への集団接種を開始した。

ところが2017年12月、WHOはCYD-TDVワクチンの接種後5年間のデータを発表し、過去にデング熱感染のない集団に接種した場合、重症化が高率に発生することを明らかにした³²⁾。これはワクチン接種により不完全な免疫が形成され、実際の感染が起きた時にADEを惹起しやすくなるためと考えられている。その一方で、過去にデング熱に感染したことのある集団に接種した場合は、発症を8割以上阻止し、重症化も少ないというデータが示された。こうした状況から、WHOは2018年9月に発表したposition paperで、CYD-TDVワクチンを接種する場合、接種前にデングウイルスの特異IgG抗体測定を行い、抗体陽性者にのみ接種すべきとの方針を出している³³⁾。

CYD-TDVワクチン以外には、現在までに2つのデング熱ワクチンが第3相試験に入っている (Table 8)。一つは武田薬品が開発しているTDVと呼ばれるワクチンで、デング2型ウイルスを骨格として1型、3型、4型ウイルスの遺伝子を挿入した弱毒キメラワクチンである。2回接種 (3カ月間隔) で、接種後1年半までに90%以上の抗体陽転が全ての血清型で起きると報告されている³⁴⁾。2018年末までには第3相試験を終了する。

もう一つは、ブラジルのButantan研究所が開発しているTV003およびTV005と呼ばれるデングワクチンである。このワクチンは米国NIHが開発していたもので、デング1型、3型、4型ウイルスを弱毒化し、4型の骨格に2型ウイルスの遺伝子を挿入した弱毒キメラワクチンである。1回接種で90%近くに抗体陽転が起きると報告されている³⁵⁾。

(2) トラベラーズワクチンとしての期待

海外渡航者がデング熱に罹患するリスクは高く、途上国に1カ月滞在した場合の頻度は1%とされている¹¹⁾。流行地域の雨期に滞在する場合は、媒介する蚊が増えるため、このリスクがさらに高くなる。日本国内でも2010年頃から輸入症例が増加しており、2016年は343例と2000年以降の統計で最多を記録した³⁶⁾。

CYD-TDVワクチンについては元々、海外渡航者を対象に製造されたワクチンではない。また、日本からの渡航者の場合、過去の感染がほとんどないことから、本ワクチンの接種は控えるべきと考える。現在、第3相試験が行われている2つのワクチンについては、有効性が確認された場合、流行地域への渡航者についても接種が推奨される可能性がある。

2. マラリア

ヒトに感染するマラリア原虫 (*Plasmodium*) は熱帯熱、三日熱、四日熱、卵形、サルスの5種類がある。マラリアはハマダラカに媒介され、発熱などの症状を起こす。熱帯熱マラリアは最も重症で、治療が遅れると致死率が大変高くなる。世界の熱帯、亜熱帯で広く流行しており、年間2億人が発症し、40万人以上が死亡している³⁷⁾。最近アジア、中南米での流行がコントロールされてきており、患者の90%以上はアフリカでの発生である。

(1) マラリアワクチン

マラリア原虫には複雑な発育ステージがあり、各ステージを対象としたワクチンが開発中である。このうち、原虫が体内に侵入し肝細胞内で増殖するまでをターゲットとしたワクチンが、最近、第3相試験を終了した。このワクチンはGSK社が開発しているRTS, S/AS01ワクチンである。マラリア原虫・スポロゾイトの表面抗原にHBsAgタンパクをキャリアーとして結合させたワクチンで、4回 (0日、1カ月後、2カ月後、20カ月後)の接種を行う。2009～2014年にアフリカで15万人の乳幼児を対象に第3

相試験が行われた。この結果によれば、生後5~17カ月のグループではマラリアの発症阻止が36.3%、重症化阻止が32.3%で、いずれも30%以上の効果が認められた³⁸⁾。一方、生後6~12週のグループではマラリアの発症阻止が25.9%、重症化阻止が17.3%で、十分な効果を認めなかった。副反応については、いずれの世代でも重篤なものはなかった。この結果を受けてWHOは2018年後半から、生後5~17カ月のグループについて、防蚊対策とワクチン接種を合体した総合的マラリア対策をアフリカで実施し、ワクチンの有用性について判断する予定である³⁷⁾。

(2) トラベラーズワクチンとしての期待

アジアや中南米では、海外渡航者が滞在する都市やリゾートでのマラリアの感染リスクは低く、流行地域は郊外の森林地帯などに限局している。一方、サハラ以南のアフリカ(熱帯アフリカ)では都市部を含む国内全域で感染リスクがあり、とくに熱帯熱マラリア原虫の感染リスクが高い。先進国からの渡航者が流行地域でマラリアに罹患する頻度については、予防内服を行わなかった場合、西アフリカでは1カ月間に2.4%、東アフリカでは1.5%との報告がある³⁹⁾。日本国内で輸入感染症として報告されるマラリア患者数は年間50例前後で、熱帯熱マラリアがおおよそ3分の2を占めていた⁴⁰⁾。

GSK社が開発中のRTS, S/AS01ワクチンは流行地域の住民を対象にしたワクチンであり、海外渡航者への接種は考えられていない。他にも開発中のマラリアワクチンはあるが、マラリアは薬剤の予防内服で100%近く予防できることから、同程度の効果を有するワクチンが開発されない限りは、海外渡航者への接種は推奨されないと考える。

3. ジカウイルス感染症

フラビウイルス科のジカウイルスによって起こる疾患で、ネッタイシマカなどに媒介される。感染者の約2割に発疹や発熱などの症状がみられるとともに、妊婦が感染すると胎児に小頭症などの健康障害を起こす可能性がある⁴¹⁾。2007年からは南太平洋、2015年からは中南米で流行が拡大しており、2017年には東南アジアでも患者の発生が報告された。なお、ジカウイルスは感染者から性行為でパートナーに感染させることもある。

(1) ジカウイルスワクチン

流行が拡大したのが最近であるため、ワクチン開発も始まったばかりである。米国のWalter Reed陸軍研究所では不活化ワクチン(ZIKV-PIV)が開発中で、第1相試験が終了した。2回接種(0日、1カ月後)により57日までに92%の接種者で中和抗体が陽性になった⁴²⁾。米国NIHではDNAワクチン(VRC-ZKADNA)が開発されており、こちらは第2相試験に入っている。第1相試験の結果では3回接種(0日、1カ月後、2カ月後)により中和抗体は100%の接種者で陽性になった⁴³⁾。武田薬品も不活化ワクチンの第1相試験を実施中である。

(2) トラベラーズワクチンとしての期待

流行地域で海外渡航者がジカウイルスに感染するリスクは、同様に蚊が媒介するデングウイルスよりも低いと考えられている。日本では、ジカウイルス感染症が感染症法の4類に指定された2016年2月から2018年末までに、17例の輸入症例が報告されている⁴⁴⁾。このように、海外渡航者がジカウイルス感染症に罹患するリスクはあまり高くないが、妊婦が感染すると胎児に健康障害を起こす可能性があるため、有効性の高いワクチンが開発された場合は、流行地域に長期滞在する者を対象に接種が推奨されるものとする。

4. ETEC 感染症

海外滞在中や帰国直後に起こす下痢を旅行者下痢症と呼び、海外渡航者にとって大変に頻度の高い感染症である。通常は3~5日の経過で回復するが、発症者の40%が旅行日程を変更せざるを得なくなる。旅行者下痢症の病原体としてはETECがその半数近くを占めている⁴⁵⁾。

(1) ETEC ワクチン

ETECはheat labile toxin (LT) と heat stable toxin (ST) を産生して下痢を起こす。このLTはコレラ毒素のB subunitと同構造である。先に紹介したコレラワクチンのDukoral[®]にもB subunitが添加されており、このワクチンを接種するとLTへの抗毒素が産生され、旅行者下痢症の発症をある程度阻止できる。旅行者を対象に行われた調査では、1回の接種後、3カ月間にわたりETECによる下痢を52%阻止し、旅行者下痢症全体も71%阻止した³⁾。

ETECそのものに対するワクチンも開発中である。この中でも経口生ワクチンのACE527-ETEC

complex と Etxax が臨床試験に入っている⁴⁶⁾。ACE 527-ETEC complex は2回の経口投与(0日, 3週後)で, ETECによる下痢を33~98%阻止した⁴⁶⁾。

(2) トラベラーズワクチンとしての期待

海外渡航者が旅行者下痢症に罹患する頻度は, 1カ月の途上国滞在で20~60%とされている¹¹⁾。タイのバンコクに2週間滞在した日本人渡航者のうち, 26%が本症を発症したという報告もある⁴⁷⁾。滞在する地域によっても旅行者下痢症の頻度は大きく異なる。米国CDCは世界の国々を3段階のリスクに分けているが, 高リスクの地域はアジア, アフリカ, 中南米の国々で, 大多数の発展途上国がこのグループに含まれる。中リスクの地域は東欧, 南アフリカ, カリブ諸国などである。

このように旅行者下痢症は途上国への渡航者にとって頻度の高い感染症であり, その一番の原因となるETECのワクチンが開発されれば, 渡航期間を問わず, 海外渡航者に接種が推奨されると考える。なお, すでに開発されているコレラワクチン(Dukoral[®])の使用は, 重要な使命を帯びた海外渡航(政治家やスポーツ選手など)などで接種を検討してもいいだろう。

おわりに

海外渡航者にリスクがある多くの感染症にはすでにワクチンが開発されているが, 日本では未承認のトラベラーズワクチンも少なくない。こうした未承認のワクチンも, 医師の個人輸入という手続きをとれば, 国内で使用することが可能である^{48, 49)}。しかし, 根本的には未承認ワクチンの国内での早期承認を得ることが必要と考える。

マラリアやジカウイルス感染症などについては, 海外渡航者に安全で有効なワクチンが未だ開発されていないが, キメラワクチンやmRNAワクチンなど新たな手法を用いることで早期の開発を期待したい。

利益相反自己申告: 申告すべきものなし。

文献

- 1) 国土交通省・観光庁: 統計情報~出入国者数。Available from: http://www.mlit.go.jp/kankochu/siryu/toukei/in_out.html
- 2) 日本政府観光局: 月別・年別統計データ(訪日外国人・出国日本人)。Available from: https://www.jnto.go.jp/jpn/statistics/visitor_trends/index.html
- 3) World Health Organization: Cholera vaccines: WHO position paper—August 2017. *Wkly Epidemiol Rec* 2017; 34: 477-500
- 4) Wong K K, Burdette E, Mintz E D: Cholera. *In* Brunette G W, Kozarsky P E, Brown C M, et al (ed), *Health information for international travel* 2018, Oxford university press, Atlanta. 2018; 153-6
- 5) Wittlinger F, Steffen R, Watanabe H, Handszuh H: Risk of cholera among Western and Japanese travelers. *J Travel Med* 1995; 2: 154-8
- 6) 厚生労働省結核感染症課: 厚生労働省感染症発生動向調査事業年報。Available from: <https://www.niid.go.jp/niid/ja/allarticles/surveillance/2270-idwr/nenpo/7779-idwr-nenpo2016.html>
- 7) World Health Organization: WHO position paper on hepatitis A vaccines—June 2012. *Wkly Epidemiol Rec* 2012; 87 (28-29): 261-76
- 8) 石井孝司, 清原知子: A型肝炎ワクチン。 *BIO Clin* 2013; 28: 321-5
- 9) 西山純一郎, 車川寿一: A型肝炎ワクチンの追加接種に関する検討。 *防衛衛生* 2006; 53: 235-40
- 10) Fukushima S, Kiyohara T, Ishii K, Nakano T, Hamada A: Immunogenicity of aluminum-adsorbed hepatitis A vaccine (Havrix[®]) administered as a third dose after primary doses of Japanese aluminum-free hepatitis A vaccine (Aimmugen[®]) for Japanese travelers to endemic countries. *Vaccine* 2017; 35: 6412-5
- 11) Steffen R, Amitirigala I, Mutsch M: Health risks among travelers—Need for regular updates. *J Travel Med* 2008; 15: 145-6
- 12) 国立感染症研究所: A型肝炎 2010年~2014年11月現在。病原微生物検出情報 2015; 36: 1-2
- 13) World Health Organization: Hepatitis E vaccine: WHO position paper, May 2015. *Wkly Epidemiol Rec* 2015; 18: 185-200
- 14) 国立感染症研究所: 最近のE型肝炎の増加について(2016年4月27日現在)。病原微生物検出情報 2016; 37: 134-6
- 15) World Health Organization: Japanese Encephalitis Vaccines: WHO position paper—February 2015. *Wkly Epidemiol Rec* 2015; 9: 69-88
- 16) 国立感染症研究所: 日本脳炎 2007~2016年。病原微生物検出情報 2017; 38: 151-2
- 17) Takeshita N, Lim C K, Mizuno Y, Shimbo T, Kotaki A, Ujiie M, et al: Immunogenicity of single-dose Vero cell-derived Japanese encephalitis vaccine in Japanese adults. *J Infect Chemother* 2014; 20: 238-42
- 18) 国立感染症研究所: 侵襲性髄膜炎菌感染症 2013年4月~2017年10月。病原微生物検出情報 2018; 39: 1-2
- 19) World Health Organization: Meningococcal vaccines: WHO position paper, November 2011. *Wkly Epidemiol Rec* 2011; 47: 521-40

1) 国土交通省・観光庁: 統計情報~出入国者数。Available from:

- 20) Fukushima S, Kikuchi H, Miyazu M, Hamada A, Ouchi K, Takagi H, et al: A safety and immunogenicity study of a single dose of a meningococcal (group A, C, W and Y) polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine (MEN-ACWY-D) in healthy Japanese participants. *Jpn J Infect Dis* 2018; 71: 402-7. doi: 10.7883/yoken.JJID.2017.277
- 21) 国立感染症研究所：世界スカウトジャンボリー（山口県）に関連したスコットランド隊員およびスウェーデン隊員の髄膜炎菌感染症事例について。病原微生物検出情報 2015; 36: 178-9
- 22) World Health Organization: Rabies vaccines: WHO position paper—April 2018. *Wkly Epidemiol Rec* 2018; 16: 201-20
- 23) 国立感染症研究所：狂犬病 2006年現在。病原微生物検出情報 2007; 28: 61-2
- 24) World Health Organization: Vaccines against tick-borne encephalitis: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2018; 24: 241-56
- 25) 高島郁夫：ダニ媒介性脳炎。日内会誌 2004; 93: 2369-74
- 26) World Health Organization: Typhoid vaccines: WHO position paper—March 2018. *Wkly Epidemiol Rec* 2018; 13: 153-72
- 27) Miyazu M, Kikuchi H, Hamada A, Fukushima S, Ouchi K, Bosch Castells V, et al: A Japanese study to assess immunogenicity and safety of a typhoid Vi polysaccharide vaccine. *Vaccine* 2015; 33: 6697-702
- 28) 国立感染症研究所：腸チフス 2011年（2012年2月29日現在）。感染症発生動向調査週報 2012年第21号。Available from: <http://www.niid.go.jp/niid/ja/typhi-m/typhi-idwrs/2264-idwrs-1221.html>
- 29) World Health Organization: Vaccines and vaccination against yellow fever. WHO position paper—June 2013. *Wkly Epidemiol Rec* 2013; 27: 269-84
- 30) Wilder-Smith A, Leong W Y: Importation of yellow fever into China: assessing travel patterns. *J Travel Med* 2017; 24. doi: 10.1093/jtm/tax008
- 31) World Health Organization: Dengue vaccine: WHO position paper—July 2016. *Wkly Epidemiol Rec* 2016; 30: 349-64
- 32) WHO Global Advisory Committee on Vaccine Safety: GACVS Statement on Dengvaxia® (CYD-TDV) December 7, 2017. Available from: https://www.who.int/vaccine_safety/committee/GACVS-StatementonDengvaxia-CYD-TDV/en/
- 33) World Health Organization: Dengue vaccine: WHO position paper—September 2018. *Wkly Epidemiol Rec* 2018; 36: 457-76
- 34) Sáez-Llorens X, Tricou V, Yu D, Rivera L, Jimeno J, Villarreal A C, et al: Immunogenicity and safety of one versus two doses of tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 2-17 years in Asia and Latin America: 18-month interim data from a phase 2, randomized, placebo-controlled study. *Lancet* 2018; 18: 162-70
- 35) Whitehead S S, Durbin A P, Pierce K K, Elwood D, McElvany B D, Fraser E A, et al: In a randomized trial, the live attenuated tetravalent dengue vaccine TV003 is well-tolerated and highly immunogenic in subjects with flavivirus exposure prior to vaccination. *PLoS Negl Trop Dis* 2017; 11: e0005584. doi: 10.1371/journal.pntd.0005584
- 36) 国立感染症研究所：日本の輸入デング熱症例の動向について（2018年1月15日更新版）。Available from: https://www.niid.go.jp/niid/images/epi/dengue/PDF/dengue_imported201801.pdf
- 37) World Health Organization: Malaria vaccine: WHO position paper—January 2016. *Wkly Epidemiol Rec* 2016; 4: 33-52
- 38) RTS, S Clinical Trials Partnership: Efficacy and safety of RTS, S/AS01 malaria vaccine with or without a booster dose in infants and children in Africa: final results of a phase 3, individually randomized, controlled trial. *Lancet* 2015; 386: 31-45
- 39) Steffen R, Fuchs E, Schildknecht J, Naef U, Funk M, Schlagenhauf P, et al: Mefloquine compared with other malaria chemoprophylactic regimens in tourists visiting east Africa. *Lancet* 1993; 22: 1299-303
- 40) 国立感染症研究所：感染症発生動向調査におけるマラリア報告症例の特徴 2006年～2014年前期。病原微生物検出情報 2014; 35: 224-6
- 41) Poland G A, Kennedy R B, Ovsyannikova I G, Palacios R, Ho P L, Kalil J: Development of vaccines against Zika virus. *Lancet Infect Dis* 2018; 18: e211-9
- 42) Modjarrad K, Lin L, George S L, Stephenson K E, Eckels K H, De La Barrera R A, et al: Preliminary aggregate safety and immunogenicity results from three trials of a purified inactivated Zika virus vaccine candidate: phase 1, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Lancet* 2018; 391: 563-71
- 43) Gaudinski M R, Houser K V, Morabito K M, Hu Z, Yamshchikov G, Rothwell R S, et al: Safety, tolerability, and immunogenicity of two Zika virus DNA vaccine candidates in healthy adults: randomized, open-label, phase 1 clinical trials. *Lancet* 2018; 391: 552-62
- 44) 国立感染症研究所：日本の輸入感染症の動向について（2019年4月1日更新版）。Available from: https://www.niid.go.jp/niid/images/epi/imported/PDF/20190318_Webup%20Imported%20IDs%20revised.pdf
- 45) 濱田篤郎：海外旅行者の下痢への対応。日医師会誌 2010; 139: 1057-60
- 46) Rojas-Lopez M, Monterio R, Pizza M, Desvaux M, Rosini R: Intestinal pathogenic *Escherichia coli*: Insights for vaccine development. *Front Microbiol* 2018; 9: 1-17. doi:10.3389/fmicb.2018.00440
- 47) Mitsui Y, Chanyasanha C, Boonshuyar C, Shimada M, Moji K: Incidence of travelers' diarrhea among Japanese visiting Thailand. *Trop*

- Med Health 2004; 32: 21-6
- 48) 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。日渡航医学会誌 2013; 7: 5-9
- 49) 松本高明: 輸入ワクチンの変化。バムサジャーナル 2016; 28: 113-6

Current status of vaccine development and availability for international travelers

Atsuo Hamada

Traveller's Medical Center, Tokyo Medical University Hospital, 6-7-1 Nishishinjyuku, Shinjyuku-ku, Tokyo, Japan

Many infectious diseases that pose risks for international travelers can now be prevented by vaccination. Vaccines have been developed against cholera, hepatitis A, hepatitis E, Japanese encephalitis, meningococcal diseases, rabies, tick-borne encephalitis, typhoid fever, and yellow fever and are available globally. However, the development of vaccines that are effective against malaria, Zika virus infection, and enterotoxigenic *Escherichia coli* infection is not yet complete. Moreover, although the first vaccine against dengue fever was developed in 2015, there is concern about the safety and efficacy of this vaccine. In this review article, the characteristics and uses of those vaccines that have already been developed for international travelers are introduced. The status of vaccines currently under development for international travelers is also explained.