

本計画書で用いた用語の定義

用語	定義
アジュバント	ワクチンの免疫力を高め、あるいは免疫体の産生の持続をよくするためにワクチンに加えるある種の物質。本ワクチンの場合、水酸化アルミニウムゲル。
新型インフルエンザウイルス	過去数十年間にヒトが経験したことがない亜型のA型インフルエンザウイルスがヒトの間で伝播して、インフルエンザの流行を起こした時のインフルエンザウイルス。
中和抗体価	H5N1 型インフルエンザウイルスに対する中和抗体価
パンデミック	新型インフルエンザウイルスがヒトの集団に広範かつ急速に広がり、世界的大流行を呈する状況。
プロトタイプワクチン	対象とするウイルス株が予測されない場合に、モデルウイルスを用いて作成された模擬ワクチン。
リバーシ・ジェネティクス	ヒトの遺伝性疾患の原因遺伝子を同定。機能不明な遺伝子の機能を個体レベルで解析する手段で、最初に遺伝子を同定しその遺伝子に対して改変を加えることによって、個体レベルでのその遺伝子の現れ方を解析する方法論。
HI 抗体価	H5 抗原に対する HI 抗体価
NIBRG-14 ウイルス	A 型(H5N1)インフルエンザウイルス (A/Viet Nam/1194/2004) 分離株に由来する HA 遺伝子及び NA 遺伝子を含有した弱毒組換えインフルエンザ A 型ウイルス。
ブレパンデミックワクチン インドネシア株	1mL 中に有効成分として不活化新型インフルエンザウイルス PR8-IBCDC-RG2 株 : A/Indo/5/2005(H5N1)の弱毒株を HA 含量として 30 μ g 及びアジュバント (水酸化アルミニウムゲル) をアルミニウムとして 0.3mg 含有し、振り混ぜるとき、均等に白濁する液剤。
ブレパンデミックワクチン 安徽株	1mL 中に有効成分として不活化新型インフルエンザウイルス PR8-IBCDC-RG5 株 : A/Anhui/01/2005 (H5N1) の弱毒株を HA 含有量として 30 μ g 及びアジュバント (水酸化アルミニウムゲル) をアルミニウムとして 0.3mg 含有し、振り混ぜるとき、均等に白濁する液剤。

1. 新型インフルエンザワクチン開発の経緯と背景

1.1 開発の経緯

1.1.1 新型インフルエンザ

インフルエンザは、オルソミクソウイルス科に属するインフルエンザウイルスの感染によって起こる急性呼吸器疾患である。インフルエンザは流行の規模の変動は見られるものの毎年流行している。この流行の原因は、ウイルス表面に存在する HA たん白質の抗原性が毎年少しずつ変化するために、ヒトが持っているインフルエンザ特異抗体が抗原性のずれたウイルスを完全に中和できないためである。

インフルエンザウイルスは、核たん白質及びマトリックスたん白質の抗原性により、A、B 及び C 型に分類される。このうち、B 型と C 型のウイルスはヒトだけに感染するが、A 型のウイルスは、ヒトの他、家禽、ブタ、ウマ、その他の哺乳類など多種多様な動物に感染することが知られている。A 型のウイルスはさらに、赤血球凝集素（ヘムアグルチニン Hemagglutinin ; HA）とノイラミニダーゼ（Neuraminidase ; NA）のアミノ酸配列もしくは抗原性の違いにより亜型（H1 から H16、及び N1 から N9）に分類される。

HA たん白質の抗原性が大きく異なる新型のインフルエンザウイルスが出現すると、それまでヒトが獲得した中和抗体では感染防御ができなくなり、ウイルスが次々にヒトに感染して世界的な大流行（パンデミック）をもたらす。これは、A 型のウイルスのみに認められるもので、ウイルスの 8 つの分節 RNA がウイルス間で自由に入れ替わる遺伝子再集合機構によって起こる。これまでのパンデミックには、1918 年のスペインインフルエンザ（H1N1）、1957 年のアジアインフルエンザ（H2N2）、1968 年の香港インフルエンザ（H3N2）があり、数十年に一度の割合で新型インフルエンザウイルスがヒトの世界に出現して、パンデミックを起こしている。

次の新型インフルエンザウイルスの亜型についての予測は困難であるが、1997 年には香港で高病原性鳥インフルエンザ（H5N1）のトリからヒトへの感染事例が認められ、2003 年以降 2008 年 4 月 30 日現在で WHO に報告された感染者 382 例のうち 241 人が死亡している。その後も高病原性鳥インフルエンザの流行がニワトリ等で起こっており、新型インフルエンザウイルスの出現の可能性が高まっている。

近年の人口増加や人口集中、交通の発達、流通の激増など地球全体の生活環境の大きな変化によって、新型インフルエンザウイルスが出現した際には、短期間に地球全体へ広がって、同時期に集中した大流行が起こり、未曾有の健康被害と社会的混乱・社会機能の麻痺が生じることが危惧されている。

1.1.2 パンデミックへの対策

わが国では、1997年に、新型インフルエンザウイルスの出現と大流行時に備えるため、新型インフルエンザ対策検討会が設置された。さらに2003年10月に、新型インフルエンザウイルスが出現した際の、公衆衛生的な介入により、感染拡大を可能な限り防止し、健康被害を最小限にとどめるとともに、社会・経済機能を破綻に至らせないための基本的な対応方針を策定することを目的とした新型インフルエンザ対策に関する検討小委員会が設置され、新型インフルエンザ対策報告書がまとめられた。その中で、新型インフルエンザウイルス出現に備えて、新型インフルエンザ早期検知監視体制及び情報伝達体制の確立、新型インフルエンザワクチンの緊急開発・増産ならびに抗インフルエンザウイルス剤の備蓄・供給体制の整備の必要性が報告されている。

2005年12月には、WHO世界インフルエンザ事前対策計画（2005年5月）に準じ、国内においても、迅速かつ確実な対策を講ずるため、鳥インフルエンザ等に関する関係省庁対策会議により、「新型インフルエンザ対策行動計画」が策定されている。

さらに、2006年6月に、新型インフルエンザ専門家会議により、「インフルエンザウイルス（H5N1）ガイドライン—フェーズ3—」が示され、2007年3月に、「新型インフルエンザ対策ガイドライン（フェーズ4以降）」の中で、「新型インフルエンザワクチン接種に関するガイドライン」が示されている。本ガイドラインによると、新型インフルエンザワクチンの製造、供給、接種体制等は厚生労働省により調整されることになる。

また、新型インフルエンザが発生した場合の被害を最小に食い止めるために、発生前後に必要な対策を迅速かつ確実に実施できるように感染症法（感染症の予防および感染症の患者に対する医療に関する法律）および検疫法に関する改正法が2008年5月2日に公布され5月12日に施行された。

1.1.3 新型インフルエンザワクチン（プロトタイプワクチン）の製造販売承認

新型インフルエンザの流行が始まった場合、WHOから新型インフルエンザワクチン製造用候補株が配布される予定である。ワクチンの開発（開発着手から製造販売承認まで）には長期間を要するため、製造株が配布された後に新型インフルエンザワクチンを開発することは、必要な開発期間、製造期間を考慮すると現実的ではない。従って、欧州医薬品庁の取り扱い²⁾のように、プロトタイプワクチンを用いた開発を行うことが望ましいと考えられた。

1.1.4 開発状況

2001年、国立感染症研究所は、1997年の香港トリ強毒H5N1型ウイルスに対する弱毒ワクチン製造株をリバース・ジェネティクス法にて作出した。しかしながら、これらのワクチンは、ヒトに対する安全性は確認されたが、有意な血清抗体の上昇が認

められず、新型インフルエンザウイルスに対するワクチンとしては、対応できない可能性が示唆された³⁾。

そこで、新型インフルエンザウイルス（H2N2 及び H9N2）に対して良好な抗体上昇が認められている⁴⁾アジュバントで免疫原性を増強した新型インフルエンザワクチンが、H5N1 に対しても開発が期待され、国内において、国立感染症研究所より 2004 年にベトナムで分離された A/Viet Nam/1194/2004（H5N1）株を弱毒した NIBRG-14 株の分与を受け、アジュバントとして水酸化アルミニウムゲルを添加した新型インフルエンザワクチン（プロトタイプワクチン）が作製された。

学校法人北里研究所および財団法人阪大微生物病研究会では、新型インフルエンザプロトタイプワクチンを用い、品質試験、非臨床試験及び臨床試験（第 I 相臨床試験及び第 II/III 相臨床試験¹⁾）の成績を基に、2007 年 1 月に薬事法に基づく製造販売承認申請を行い、2007 年 10 月に製造販売承認を取得した。

承認された品目の概要は以下のとおり。

販売名	沈降新型インフルエンザワクチン H5N1「北研」あるいは「ビケン」
一般名	沈降新型インフルエンザワクチン（H5N1 株）
薬効分類名	ウイルスワクチン類
成分・含量	本剤 1mL 中に、不活化新型インフルエンザウイルスを HA 含有量（相当値）として 30µg 含有する。
効能・効果	本剤は、新型インフルエンザ（H5N1）の予防に使用する。
用法・用量	通常、0.5mL をおよそ 3 週間の間隔をおいて、筋肉内もしくは皮下に 2 回注射する。

なお、申請時まで実施された本剤の臨床試験により、成人の免疫原性及び安全性が確認されているが、小児に対する、特に安全性の情報が得られていない。よって、承認審査においては、小児への投与は推奨できないものの、本疾患の重篤性を鑑みて、小児を本剤の適用対象から除外するべきでないと判断されたが、添付文書の「小児等への投与」の項において、十分な情報がない旨を明確にすることとされた。さらに、製造販売承認後には、小児に対する免疫原性及び安全性についての情報を詳細に収集する必要があり、特に安全性に関しては、可及的速やかに検討する必要があるとされたため、日本医師会治験促進センターが支援し、ベトナム株用いたワクチンを治験薬とした小児対象新型インフルエンザワクチン治験が神谷齋、中野貴司を治験調整医師として 2008 年 4 月から実施されている。

¹⁾ 第 II/III 相臨床試験は、医師主導治験として社団法人日本医師会治験促進センターの治験推進研究事業により実施された。

1.1.5 新型インフルエンザプレパンデミックワクチンの備蓄

現在承認されている沈降新型インフルエンザワクチンは通常型インフルエンザワクチンと同様プロトタイプワクチンであり、WHO から製造株が提供されてから生産されることになるが、製造・流通に時間がかかることが予想される。そのため現在備蓄されているのは、治験で有効性が確認されているベトナム株（クレード1）と孵化鶏卵で増殖効率のよいクレード2.1のインドネシア株およびクレード2.3の安徽株である。そのため、本臨床研究と同時期に庵原俊昭主任研究者が実施するインドネシア株ならびに安徽株プレパンデミックワクチン初回接種の免疫原性、免疫持続性の臨床研究ならびにベトナム株初回接種者（製造販売承認申請治験の被験者）を対象にインドネシア株ならびに安徽株を追加接種したときの免疫増強効果の臨床研究が行われる予定である。とりわけ初回接種と違うワクチン株を接種した際に中和抗体価がすみやかに上昇することが確認されればプレパンデミックワクチンによるパンデミック前に接種することが有効と推察しうると考えられている。

2. 臨床研究の目的

承認治験（ベトナム株）では発現率1%までの有害事象について確認され、神経合併症などの重篤な副反応は報告されていない。庵原俊昭主任研究者が実施するインドネシア株ならびに安徽株プレパンデミックワクチン初回接種の免疫原性、免疫持続性の臨床研究で承認治験（ベトナム株）と同様の免疫原性が認められ、追加接種の有効性が確認されれば、生産効率（増殖効率）のよいインドネシア株、安徽株で国民が接種可能な量の本ワクチンの生産への可能性とともに、現在備蓄中のプレパンデミックワクチンを1,000万人に接種することが計画されている。安全性の評価として治験時の840人の評価だけでは十分とはいえないため、0.1%の重篤な副作用を95%の信頼区間で捕捉できるように各株3,000人（計6,000人）の安全性評価を行うことにした。

また、将来新型インフルエンザのパンデミックが発生した際に、今回の接種対象者を追跡し新型インフルエンザ様症状の発現率を検討することによりプレパンデミックワクチンの有効性を確認するが、そのためのコホート形成を行う。庵原俊昭研究班による3つの臨床研究が行われ、免疫原性、交叉免疫性が確認されれば1,000万人に本プレパンデミックワクチンの接種が行われることが予定されている。そのため、今回の臨床研究でプレパンデミックワクチンを接種されない医療関係者などのコホートを形成しても、2009年にはこのコホートもワクチン接種することとなる可能性が高いため非接種者のコホート形成は計画していない。

2.1 評価項目

2.1.1 安全性評価

沈降新型インフルエンザワクチン「ビケン」あるいは沈降新型インフルエンザワクチン「北研」（以下ワクチンとする）1回目接種日（Day 0）から事後観察日までに発現した有害事象及び副反応の種類、程度、持続期間及び発現割合を検討する。

【設定根拠】

一般に不活化ワクチンの副反応は、接種 48 時間以内に発現し、数日で消失するとされている。そのため、「予防接種後副反応報告」では、不活化ワクチンの副反応の報告基準は、接種後 7 日までに発現したものと規定されている。

このことから、各ワクチン接種後 7 日までの安全性情報を毎日収集する。また、接種 7 日後以降については、発生頻度は低いと予想されるものの、本ワクチンによる有害事象が発生する可能性は否定できないことから、各ワクチン接種 8 日後から次回来院時までの有害事象についても安全性情報を収集する。

2.1.2 新型インフルエンザパンデミック後に実施する有効性検討のためのコホート形成

【設定根拠】

将来新型インフルエンザのパンデミックが発生した際に、今回の接種対象者を追跡し新型インフルエンザ様症状の発現率を検討することによりプレパンデミックワクチンの有効性を検討するコホート形成を行う。新型インフルエンザパンデミック後に新型インフルエンザ様症状が発現したかを郵便・電話などで確認する。庵原俊昭研究班による 3 つの臨床研究が行われ、免疫原性、交叉免疫性および安全性が確認されれば 1,000 万人に本プレパンデミックワクチンの接種が行われることが予定されている。そのため、今回の臨床研究でプレパンデミックワクチンを接種されない医療関係者などのコホートを形成しても、来年にはこのコホートもワクチン接種することとなる可能性が高いため非接種者のコホート形成は計画していない。

3. 臨床研究方法

3.1 臨床研究対象者

以下の選択基準をすべて満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない検疫所、動物検疫所、植物検疫所、地方入国管理局、空港警察署、国立感染症研究所、実施医療機関等に勤務する職員を対象とする。

【選択基準】

- 1) 同意取得時の年齢が 20 歳以上の日本人健康成人
- 2) 文書による同意が得られる者
- 3) 臨床研究参加中の遵守事項を守り、本臨床研究計画書に定められた診察を受け、症状などの申告ができる者

【設定根拠】

- 2) 「ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則」による。
- 3) 臨床研究開始後の臨床研究対象者の脱落並びに臨床研究計画書からの逸脱を防ぐために設定した。

【除外基準】

- 1) 明らかに H5 型インフルエンザの既往のある者（臨床研究対象者からの聴取による）
- 2) H5 型インフルエンザワクチンの接種歴のある者（臨床研究対象者からの聴取による）
- 3) 食物や医薬品等によって、過去にアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者
- 4) 重篤な心臓・血管系、血液系、呼吸器系、肝臓、腎臓、消化器系、神経精神疾患の現病歴のある者
- 5) 過去にギラン・バレー症候群や急性散在性脳脊髄炎の既往のある者
- 6) 本臨床研究開始前 4 ヶ月以内（接種日より計算）に、他の臨床研究などに参加しワクチンの投与を受けた者
- 7) 本臨床研究開始前 27 日以内に生ワクチン、又は 6 日以内（以上、接種日より計算）に不活化ワクチン・トキソイドの投与を受けた者
- 8) 本臨床研究期間中に他のワクチンの投与を受ける予定のある者
- 9) 本臨床研究開始前 3 ヶ月以内に輸血又はガンマグロブリン製剤の投与を受けた者、又は 6 ヶ月以内（以上、接種日より計算）にガンマグロブリン製剤の大量療法（200 mg/kg 以上）を受けた者
- 10) 妊娠中の女性あるいは妊娠の疑いのある女性

- 11) その他、臨床研究責任／分担医師が本臨床研究の対象者として不相当と判断した者

【設定根拠】

- 1)～2) 初回接種としての安全性評価を正しく行えない可能性があるため設定した。
- 3)～5) 臨床研究対象者の安全確保のために設定した。
- 6) ワクチンと相互作用を有する薬剤あるいは長期間作用型の薬剤の影響を除くために設定した。
- 7) 予防接種ガイドラインの「予防接種の接種間隔」に基づき設定した。
- 8) 安全性の評価に影響を与える可能性があるために設定した。
- 9) 有効性評価に影響を与える可能性があるために設定した。
- 10) 臨床研究対象者の安全確保のために設定した。
- 11) 臨床研究責任／分担医師が全般的要因も勘案して判断できるように設定した。

【接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）】

- 1) 本ワクチンの成分*又は鶏卵、鶏肉、その他鶏由来のものに対してアレルギーを呈するおそれのある者
*ワクチンとして、沈降新型インフルエンザワクチン H5N1「北研」は、ゲンタマイシン、カナマイシン、沈降新型インフルエンザワクチン H5N1「ビケン」は、セフメタゾールナトリウム、ピペラシリンナトリウム、ゲンタマイシン硫酸塩、ミノサイクリン塩酸塩
- 2) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
- 3) これまでの予防接種で接種後 2 日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
- 4) 過去にけいれんの既往のある者
- 5) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
- 6) 気管支喘息のある者
- 7) 上記に掲げる者にほか、本臨床研究のワクチン接種を行うに際し、注意を要する状態にある者

【設定根拠】

沈降新型インフルエンザワクチン H5N1 の添付文書の接種要注意者に準拠して設定した。

3.2 用法・用量

用法は次のとおりとする。

ワクチンインドネシア株又は安徽株 15 μ g を 3 週間± 7 日間の間隔で 2 回筋肉内接種する。

【設定根拠】

成人を対象とした第 I 相試験ならびに第 II・III 相試験では皮下接種と筋肉内接種が行われた。両者で抗体価は同様に上昇していたが、皮下接種を受けた被験者の方が発赤、そう痒感、腫脹、熱感の局所反応が高率であった。また、(通常型) インフルエンザ HA ワクチンの投与は、わが国では皮下接種が一般的であるが欧米ではワクチンは筋肉内接種が推奨されており、それによる筋肉萎縮等は稀 (約 700 万ドーズに 1 例) と報告されている^{5,6)}。また、米国における不活化インフルエンザワクチンの接種方法は筋肉内接種とされているため⁷⁾ 筋肉内接種を基本とする。

表 1 沈降型インフルエンザ H5N1 「ビケン」 (ベトナム株) で認められた主な副反応

(治験薬記号: BK-PIFA)

接種経路 (接種量)	第 I 相試験		第 II/III 相試験
	皮下接種 (0.5mL)	筋肉内接種 (0.5mL)	皮下接種 (0.5mL)
接種例数	20	20	150
発現例数 (発現率)	19 (95.0%)	19 (95.0%)	138 (92.0%)

局所反応			
発赤 [赤くなった]	11 (55.0%)	6 (30.0%)	129 (86.0%)
疼痛	9 (45.0%)	13 (65.0%)	109 (72.7%)
そう痒感 [かゆみ]	1 (5.0%)	0 (0.0%)	103 (68.7%)
腫脹 [はれ]	4 (20.0%)	4 (20.0%)	87 (58.0%)
熱感	0 (0.0%)	1 (5.0%)	78 (52.0%)
全身性反応			
倦怠感	3 (15.0%)	3 (15.0%)	19 (12.7%)
頭痛	2 (10.0%)	2 (10.0%)	10 (6.7%)
発熱	4 (20.0%)	0 (0.0%)	4 (2.7%)
臨床検査値異常			
単球百分率増加	14 (70.0%)	11 (55.0%)	—

(15 μ g 接種群)

表 2 沈降新型インフルエンザ H5N1「北研」（ベトナム株）で認められた主な副反応

(治験薬記号：KIB-PIA)

接種経路（接種量）	第Ⅰ相試験		第Ⅱ/Ⅲ相試験
	皮下接種 (0.5mL)	筋肉内接種 (0.5mL)	筋肉内接種 (0.5mL)
接種例数	20	20	150
発現例数（発現率）	20 (100.0%)	12 (60.0%)	113 (75.3%)

局所反応			
疼痛	5 (25.0%)	0 (0.0%)	107 (71.3%)
発赤 [赤くなった]	19 (95.0%)	0 (0.0%)	21 (14.0%)
腫脹 [はれ]	16 (80.0%)	0 (0.0%)	19 (12.7%)
熱感	11 (55.0%)	0 (0.0%)	17 (11.3%)
そう痒感 [かゆみ]	5 (25.0%)	0 (0.0%)	12 (8.0%)
硬結 [しこり]	11 (55.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
全身性反応			
倦怠感	4 (20.0%)	4 (20.0%)	19 (12.7%)
頭痛	6 (30.0%)	3 (15.0%)	5 (3.3%)
発熱	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
臨床検査値異常			
単球百分率増加	6 (30.0%)	8 (40.0%)	0 (0.0%)

(15 μ g 接種群)

3.3 目標被接種者数ならびに割り付け

インドネシア株 3,000 例、安徽株 3,000 例を目標とする。インドネシア株ならびに安徽株の割り付けは事務局により施設単位で無作為化に割り付ける。インドネシア株、安徽株をヒトに最初に接種することを鑑み、最初に登録された各株 100 例についてはワクチン接種 1 回目の 1 週後に診察し、ワクチン接種 1 回目から 1 週間までに生じた有害事象を収集し、重篤な有害事象が発現しないことを確認する。その後、各群 2,900 例を初回投与 3 週後の診察として安全性情報を収集する。

【設定根拠】

0.1%の重篤な副作用を 95%の信頼区間で捕捉できるように各株 3,000 人（計 6,000 人）の安全性評価を行うことにした。実施時に混乱しないように施設単位での割り付けとした。

3.4 臨床研究実施期間

2008年7月～2008年12月

4. 臨床研究対象者に対する説明と同意の取得

4.1 説明文書及び同意文書の作成

臨床研究への参加の同意を得るために用いる説明文書及び同意文書は臨床研究責任医師が作成し、倫理審査委員会において承認を受けたものを使用する。

4.2 説明文書及び同意文書の改訂

臨床研究責任医師は、対象者の同意に関連する新たな重要な情報を入手した場合など説明文書及び同意文書を改訂する必要があると認めた時には、すみやかに説明文書及び同意文書の改訂を行い、倫理審査委員会の承認を得る。

4.3 臨床研究対象者に対する説明事項

説明文書及び同意文書には、以下の内容を記載する。

- 1) 当該臨床研究が研究を目的とするものである旨
- 2) 臨床研究の目的
- 3) 臨床研究責任医師の氏名、職名及び連絡先
- 4) 臨床研究の方法
- 5) 予測されるワクチンによる臨床研究対象者の心身の健康に対する利益（当該利益が見込まれない場合はその旨）及び予測される臨床研究対象者に対する不利益
- 6) 臨床研究に参加する期間
- 7) 臨床研究の参加を何時でも取りやめることができる旨
- 8) 臨床研究に参加しないこと、又は参加を取りやめることにより臨床研究対象者が不利益な取扱いを受けない旨
- 9) 臨床研究対象者の秘密が保全されることを条件に、モニター並びに実施医療機関等設置倫理審査委員会等及び第三者倫理審査委員会が原資料を閲覧できる旨
- 10) 臨床研究対象者に係る秘密が保全される旨
- 11) 健康被害が発生した場合における実施医療機関の連絡先

- 12) 健康被害が発生した場合に必要な治療が行われる旨
- 13) 健康被害の補償に関する事項
- 14) 当該臨床研究の適否等について臨床研究審議を行う倫理審査委員会の種類、各倫理審査委員会において臨床研究審議を行う事項その他当該臨床研究に係る倫理審査委員会に関する事項
- 15) 当該臨床研究に係る必要な事項

4.4 同意取得の時期と方法

4.4.1 登録時

臨床研究参加前（＝1回目のワクチン接種前）に下記の手順により、本人の同意を文書により入手する。

- 1) 臨床研究責任／分担医師は、臨床研究へ参加可能と考えられる臨床研究対象者に対し、「臨床研究対象者に対する説明事項」に定める事項を記した説明文書及び同意文書を用いて十分に説明を行う。また、必要な場合、臨床研究協力者も補足的な説明を行う。臨床研究責任／分担医師は、同意を得る前に臨床研究対象者が質問する機会と、臨床研究に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与える。
- 2) 臨床研究責任／分担医師又は補足説明者としての臨床研究協力者は、臨床研究対象者からのすべての質問事項に対して、臨床研究対象者が満足するような回答を示す。
- 3) 臨床研究対象者が臨床研究に参加することを同意した場合、説明を行った臨床研究責任／分担医師、臨床研究協力者（補足説明を行った場合）は同意文書に記名捺印又は署名し、日付を記入する。
- 4) 臨床研究責任／分担医師は、臨床研究対象者が臨床研究に参加する前に、同意文書の写し及び説明文書を臨床研究対象者に手渡す。また、臨床研究責任医師は実施医療機関において同意文書の原本を保存する。

4.4.2 臨床研究対象者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合

臨床研究参加の継続に関して、臨床研究対象者の意思に影響を与える可能性のある情報（免疫原性、安全性に関する情報等）が得られた場合、臨床研究責任／分担医師は、当該情報を臨床研究対象者に伝え、臨床研究に継続して参加するか否かについて、臨床研究対象者の意思を確認し、その旨を確認した日付とともに文書にて記録する。

4.4.3 説明文書及び同意文書の改訂時

- 1) 説明文書及び同意文書を改訂した場合、臨床研究責任／分担医師は、既に参加中の臨床研究対象者に対して、改訂の都度、改訂内容について当該情報を伝え、臨床研究に継続して参加するか否かについての意思を確認するとともに、改訂された説明文書及び同意文書を用いて改めて説明し、臨床研究への参加の継続について同意を得る。
- 2) 臨床研究責任／分担医師は同意を得る前に臨床研究対象者が質問する機会と、臨床研究に引き続き参加するか否かを判断するのに十分な時間を与える。
- 3) 臨床研究責任／分担医師又は補足説明者としての臨床研究協力者は、臨床研究対象者からのすべての質問事項に対して、臨床研究対象者が満足するような回答を示す。

5. ワクチン

5.1 一般名

一般名：沈降新型インフルエンザワクチン（H5N1 株）

5.2 組成及び剤型

本ワクチンは、弱毒化されたインフルエンザウイルス（PR8-IBCDC-RG2 株：A/Indo/5/2005 (H5N1) あるいは PR8-IBCDC-RG5 株：A/Anhui/01/2005 (H5N1)）を不活化してアルミニウムアジュバントにより沈降型にした全粒子インフルエンザワクチンである。

剤型は注射剤であり、1 mL 中に表 3 に示す成分を含有し、振り混ぜるとき均等に白濁する液剤である。

表 3 ワクチンの組成 (1mL 中)

成 分		分 量
有効成分	不活化新型インフルエンザウイルス PR8-1BCDC-RG2 株： A/Indo/5/2005 (H5N1) あるいは PR8-1BCDC-RG5 株： A/Anhui/01/2005 (H5N1) の弱毒株	(HA たん白質含有量として) 30 µg
	塩化ナトリウム	8.1 mg (北研)、8.0mg (ビケン)
添加剤	リン酸水素ナトリウム水和物	2.5 mg
	リン酸二水素カリウム	0.4 mg
	チメロサル	0.001 w/v% (北研)、0.008mg(ビケン)
	ホルマリン (ホルムアルデヒドとして)	0.0025 w/v%以下(北研) 0.0138mg 以下 (ビケン)
	水酸化アルミニウムゲル	(アルミニウムとして) 0.3 mg

5.3 ワクチンの保管及び管理

5.3.1 ワクチンの保存条件

遮光して、10℃以下に凍結を避けて保存する。

5.3.2 ワクチンの管理

ワクチン管理者は、添付文書の記載に従いワクチンを管理するとともに、ワクチンの使用状況及び臨床研究の進行状況を把握するためにワクチン管理表を用いて管理記録を作成する。また、ワクチン管理者は、未使用ワクチン、使用済み包装をワクチン提供者へ返却する、あるいは研究事務局から処分を依頼されるまで、破棄せず保管・管理する。臨床研究責任医師は、ワクチンの管理記録、未使用薬剤数量及び症例報告書の記載内容の整合性について確認し、不整合が判明した場合、直ちにその原因調査を行い必要な措置を行う。

5.3.3 ワクチンの使用上の注意

- 1) 使用前には必ず異常な混濁、着色、異物の混入その他の異常がないかを確認すること。何らかの異常を認めた場合は、ワクチン管理者に報告し、別のワクチンの出庫を依頼する。ワクチン管理者は、異常の内容を確認の上、すみやかに臨床研究責任医師に報告する。

- 2) 冷蔵庫から取り出し室温になってから、必ず振り混ぜ均等にして使用する。
- 3) 誤って凍結をさせたものは、品質が変化しているおそれがあるため、使用しないこと。

6. 併用禁止薬剤及び療法

ワクチン接種後から事後観察日までは、以下の薬剤及び療法の併用を禁止する。

なお、有害事象の治療等の理由によりやむを得ず使用した場合、臨床研究責任／分担医師は、その薬剤名、用法・用量、使用期間、使用目的等について症例報告書に記載する。

6.1 輸血、ガンマグロブリン製剤、免疫抑制剤、免疫抑制療法、抗リウマチ剤、造血剤、副腎皮質ホルモン剤（外用剤を除く）

下記の薬剤及び療法を禁止する。

- 輸血（成分輸血を含む）
- ガンマグロブリン製剤
- 免疫抑制剤（シクロスポリン製剤等）の全身投与
- 免疫抑制療法（放射線療法等）
- 抗リウマチ剤
- 造血剤
- 副腎皮質ホルモン剤（外用剤を除く）

【設定根拠】

有効性の検討に影響を与えることが予想されることから設定した。

6.2 他のワクチン

他のワクチン（インフルエンザ HA ワクチンも含む）の接種を禁止する。

【設定根拠】

有効性の検討及び安全性の評価に影響を与えることが予想されることから設定した。

6.3 治験薬

治験薬の投与を禁止する。

【設定根拠】

開発中の治験薬は、安全性が確立していないため、本ワクチンとの併用は安全性上問題があることから設定した。

7. 観察・評価項目

7.1 臨床研究実施手順

本臨床研究は以下の手順で行う。臨床研究スケジュールを表 7-1 に示す。

表 7-1 臨床研究スケジュール

		来院① 1回目接種	来院 ②* 観察	来院②、③* 2回目接種	観察	来院 ③、④* 事後 観察	パンデ ミック後 調査	
経過日*1		0*1 前 接種 後	1~ 6 7 8~	21*2 前 接種 後	22~ 28 29 ~	51*3	新型イン フルエンザ 大流行後	
医療 機関	診察	○ △	□	○*4 △		○*4	郵送・ 電話に て罹患 を確認	
	腋体温測定	○		○				
	ワクチン接種	○		○				
自宅	健康観察							
	日誌記入	腋下 体温測定	○	○	△	○		△
		有害事象						

○：必須、△：有害事象が生じた場合、□：各株最初の100例は来院*

網掛け：被接種者来院日

*1：1回目ワクチン接種日を0とする。

*2：1回目のワクチン接種日から起算して21±7日の幅をもたせる。

*3：2回目のワクチン接種日から起算して30±7日の幅をもたせる。

*4：健康観察日誌回収時、記載事項の確認をおこなう。

診察及び健康観察日誌記載内容 (1回目接種前、2回目接種前、事後観察日)

臨床観察	背景(現在の健康状態、薬物アレルギー歴、既往歴など)、自覚症状および他覚所見、医師の診察
観察項目 (健康観察日誌)	体温、接種部位の症状(発赤、腫脹、疼痛、熱感、かゆみ、その他) 全身症状(頭痛、倦怠感、鼻水、その他)

7.1.1 1回目ワクチン接種 (臨床研究対象者の組み入れ・登録)

- 1) 臨床研究責任/分担医師は、予め研究について説明し同意を得る。
(「同意取得の時期と方法 登録時」 参照)
- 2) 臨床研究責任/分担医師は、臨床研究対象者の背景の確認、選択除外基準との照合、診察及び腋下体温測定を行い、ワクチン接種の適否を判断し、適であればワクチンを接種する。
- 3) 臨床研究責任/分担医師は、ワクチン接種後、少なくとも約 30 分後までは院内に待機させ、安全性(健康状態)に問題がないことを確認する。有害事象が発生した場合、臨床研究責任/分担医師は適切な処置を行う。
- 4) 有害事象の発生等により、引き続き安全性を確認する必要があると判断した場合は、症状が消失もしくは安定することを確認する。
- 5) 次回の受診日を確認し、臨床研究対象者に健康観察日誌の記入を依頼する。

7.1.2 1回目ワクチン接種後観察

- 1) インドネシア株、安徽株をヒトに最初に接種することを鑑み、最初に登録された各株 100 例についてはワクチン接種 1 回目の 1 週後に診察し、ワクチン接種 1 回目から 1 週間までに生じた有害事象を収集する。
- 2) 各株 100 例に重篤な有害事象が発現しないことを研究事務局で確認した後は実施医療機関に速やかに連絡し、残りの 2,900 例は初回投与 3 週後の診察として安全性情報を収集する。

7.1.3 2回目ワクチン接種

- 1) 臨床研究責任/分担医師は、2 回目ワクチン接種日(ワクチン接種前)までの健康観察日誌を回収し、内容を臨床研究対象者に確認し、誤りが認められた場合、変更又は修正する。
- 2) 臨床研究責任/分担医師は、内容確認を完了した健康観察日誌について、確認日を記入の上、記名捺印又は署名する。
- 3) 臨床研究対象者の診察及び腋下体温測定を行い、ワクチン接種の適否を判断する。

- 4) ワクチン接種が可能であると判断した場合、ワクチンを（原則として1回目と違う右上腕または左上腕に）接種する。
- 5) 臨床研究責任／分担医師は、ワクチン接種後、少なくとも約 30 分後までは院内に待機させ、安全性（健康状態）に問題がないことを確認する。有害事象が発生した場合、臨床研究責任／分担医師は適切な処置を行う。
- 6) 有害事象の発生等により、引き続き安全性を確認する必要があると判断した場合は、症状が消失もしくは安定することを確認する。
- 7) 次回の受診日（事後観察日）を確認し、臨床研究対象者に健康観察日誌の記入を依頼する。

7.1.4 事後観察

- 1) 臨床研究責任／分担医師は、事後観察日までの健康観察日誌を回収し、内容を臨床研究対象者に確認し誤りが認められた場合、変更又は修正する。
- 2) 臨床研究責任／分担医師は、内容確認を完了した健康観察日誌について、確認日を記入の上、記名捺印又は署名する。
- 3) ワクチンによる有害事象が回復していない場合、有害事象の症状が消失もしくは安定することを確認する。

【観察時期の設定根拠】

- 1) 各ワクチン接種後：ワクチン接種後にアナフィラキシー等のアレルギー反応が起こる時期は、接種後 30 分以内であることから、少なくともワクチン接種 30 分後までは、院内に待機させ、安全性（健康状態）の確認のため、設定した。
- 2) 事後観察日：安全性の最終評価のため、設定した。

7.2 臨床研究項目

7.2.1 臨床研究対象者背景

- 1) 臨床研究項目：生年月日、性別、体重、合併症、既往歴、アレルギー歴、最終のインフルエンザ HA ワクチン接種歴（2007 年 9 月～ワクチン接種前）、他ワクチン（インフルエンザ HA ワクチンを除く）接種歴（本臨床研究開始（接種）前 27 日以内）、本臨床研究期間中に他のワクチンを受ける予定の有無、3 ヶ月以内の輸血、ガンマグロブリンの投与を受けたかどうかの有無、6 ヶ月のガンマグロブリン大量投与を受けたかどうかの有無、妊娠（疑いを含む）の有無
- 2) 臨床研究時期：1 回目ワクチン接種前、2 回目ワクチン接種前

7.2.2 安全性評価項目のための臨床研究項目

7.2.2.1 診察・腋下体温測定

- 1) 診察時期：各ワクチン接種前
事後観察日
- 2) 腋下体温測定時期：各ワクチン接種前

7.2.2.2 健康観察日誌

臨床研究責任／分担医師は、被接種者に健康観察日誌の記入方法を説明の上、記入を依頼する。

- 1) 観察期間：ワクチン 1 回目接種日（Day 0）から事後観察日
- 2) 観察項目：
 - a) 腋下体温；被接種者は、各ワクチン接種後 7 日間、毎日自身の腋下体温を測定し、測定時間と体温を健康観察日誌に記録する。1 日のうち、複数回測定した場合は、それぞれを健康観察日誌に記録する。
 - b) 接種部位反応；被接種者は、各ワクチン接種後 7 日間、毎日接種部位反応の有無を健康観察日誌に記録する。特にワクチン接種部位の発赤、腫脹が認められた場合には、長径を測定し、健康観察日誌に記録する。
 - c) 自覚症状、他覚所見；被接種者に自覚症状、他覚所見が認められた場合には症状が消失するまで観察を続け、健康観察日誌に記録する。

注：各ワクチン接種 7 日後を過ぎても、発熱が認められた場合には腋下体温測定を継続し、37.5℃未満に低下した日付と体温を健康観察日誌に記録する。

7.2.3 有害事象の評価及び記録

臨床研究責任／分担医師は、ワクチン 1 回目接種日から事後観察日までに被接種者に発現した有害事象について、下記の項目を確認の上、症例報告書へ記載する。

- 1) 有害事象名
- 2) 発現日
- 3) 重症度（「9.5 有害事象の重症度分類」参照）
- 4) 重篤度（「9.6.1 重篤有害事象の定義」参照）
- 5) 処置の有無及び内容
- 6) 転帰（回復（軽快含む）、回復したが後遺症あり、未回復、死亡、不明）及び転帰日
- 7) ワクチンとの因果関係（「9.3 ワクチンとの因果関係」参照）

8. 有害事象

8.1 有害事象の定義

ワクチンが接種された被接種者に生じた好ましくないあるいは意図しない徴候、症状又は病気のことであり、当該ワクチンとの因果関係の有無は問わない。

ただし、ワクチン接種以前より存在する徴候又は症状で有意に悪化しないものは有害事象とはしない。

8.2 有害事象発生時の処置

- 1) 有害事象が発現した場合、臨床研究責任／分担医師は、被接種者の安全性確保のため、必要に応じて医療上の処置等を検討する。
- 2) 医療上の処置が必要となった場合、臨床研究責任／分担医師は、被接種者にその旨を伝える。
- 3) 臨床研究責任／分担医師は発現した有害事象が回復するまで、又はその症状が臨床的に安定するまで追跡する。

8.3 ワクチンとの因果関係

以下の基準により、因果関係を「4) 関連なし」と判定されたもの以外を副反応（臨床検査値の異常変動を含む）とする。

- 1) 明らかに関連あり
- 2) 多分関連あり
- 3) 関連の可能性あり
- 4) 関連なし

【定義】

- 1) 明らかに関連あり：有害事象がワクチンの使用により発現した可能性がある場合、すなわち他の理由による可能性がほとんどない有害事象、あるいは時間的な関連性が示唆される有害事象
- 2) 多分関連あり：他の理由により合理的な説明が成り立たない有害事象、あるいは時間的な関連性が高く示唆される有害事象
- 3) 関連の可能性あり：有害事象がワクチンの使用により発現した可能性がある場合、すなわち他の理由が確実ではない場合や時間的な関連性が妥当であることなどから、因果関係を除外することができない場合