

- 4) 関連なし：その有害事象の発現とワクチンとの因果関係があるとする妥当性がないもので、次のようなもの
- (1) ワクチン以外の要因により明瞭な説明ができるもの  
(例えば、手術部位からの機械的な出血)
  - (2) その有害事象とワクチンとの間に時間的関連性の面で妥当性のないもの  
(例えば、ワクチン接種 2、3 日後に発見された進行癌)
  - (3) 起こり得ないもの（少なくともワクチンの薬理作用からは絶対に起こり得ないと判断されるもの）

## 8.4 有害事象判定

### 8.4.1 診察の有害事象判定

1 回目ワクチン接種後から事後観察日までの期間中の各々の診察において、異常の有無を判定する。「異常あり」と判定した場合は、その詳細を有害事象として症例報告書に記載する。

### 8.4.2 接種部位反応の有害事象判定

1 回目ワクチン接種後から事後観察日までの期間中の接種部位反応調査において、局所反応が認められた場合、その詳細を有害事象として症例報告書に記載する。

### 8.4.3 健康観察日誌の記載項目の有害事象判定

1 回目ワクチン接種後から事後観察日までの期間中の健康観察日誌の内容を確認の上、医学的判断により有害事象の判定を行う。

## 8.5 有害事象の重症度分類

### 8.5.1 局所反応（接種部位）の有害事象の重症度分類

臨床研究責任／分担医師は、局所反応（接種部位）の有害事象について表 9-1 の定義に基づき重症度を判定する。

表 9-1 局所反応（接種部位）の有害事象の重症度分類

Grade 有害事象名	A	B	C	D
疼痛	痛みを感じるが、特に気にならない。	痛みを感じて鎮痛剤を1回服用した。	痛みを感じて鎮痛剤を2回以上服用した。	重症又は持続性の潰瘍、又は壊死、又は手術を要する。
発赤	長径が< 2.0 cm	長径が 2.0 – 5.0 cm	長径が> 5.0 cm	
腫脹	長径が< 2.0 cm	長径が 2.0 – 5.0 cm	長径が> 5.0 cm	
硬結	長径が< 2.0 cm	長径が 2.0 – 5.0 cm	長径が> 5.0 cm	
掻痒感	—	痒みを感じるが、薬剤治療を要さない。	痒みを感じ、薬剤治療を要する。	
水疱	—	—	接種部位に水疱出現。	
熱感	—	熱を感じるが、薬剤治療を要さない。	熱を感じ、薬剤治療を要する。	
その他の局所反応（接種部位）の有害事象	軽度の局所反応（接種部位）の有害事象	中等度の局所反応（接種部位）の有害事象	高度の局所反応（接種部位）の有害事象	

### 8.5.2 全身性反応の有害事象の重症度分類

臨床研究責任／分担医師は、被接種者の自覚症状及び他覚所見の有害事象について、表 9-2 の定義に基づき重症度を判定する。

臨床研究責任／分担医師は、表 9-2 に記載のない有害事象については表 9-3 の定義に基づき重症度を判定する。

表 9-2 全身性反応の有害事象の重症度分類

Grade 有害事象名	1	2	3	4
体温	37.5℃以上 38.0℃未満	38.0℃以上 39.0℃未満	39.0℃以上の体温が 1 日以下の持続	39.0℃以上の体温が 2 日以上持続
アレルギー反応/ 過敏症	一過性の紅潮又は皮疹	局所に皮疹、紅潮及び 蕁麻疹	全身に皮疹、紅潮及び 蕁麻疹。又は蕁麻疹の 有無によらず症状のある 気管支けいれん、又は 呼吸困難。	アナフィラキシーショ ック
けいれん	—	—	単発の短時間の全般性 発作；鎮痙薬で良好に コントロールされる発 作、又は日常生活に支 障のないまれな巣状け いれん発作	意識変容をきたす発 作；内科的治療を施し ても全般化を伴うコン トロール不良なけいれ ん、又は持続性/反復 性/コントロール困難 なあらゆる種類のけい れん（例：けいれん重 積状態）
発疹	治療を要さない	治療を要する	疼痛/潰瘍/落屑を伴 う	—
蕁麻疹	治療を要さない	1 日以下の治療を要す る	2 日以上治療を要す る	—
掻痒感 （接種部位以外）	軽度又は限局性の掻痒	激しい又は広範囲の掻 痒	激しい又は広範囲の掻 痒であり日常生活に支 障あり	—
悪寒	軽度	中等度 来院・治療を要する	高度又は持続的	—
頭痛	日常感じる頭痛より軽 度の頭痛の増強 薬剤治療を要さない	中等度の頭痛 薬剤治療を要する又 は、日常生活の一部に 困難が生じる	高度の頭痛、日常生活 に支障あり	活動不能/動作不能
倦怠感	日常感じる疲労より軽 度の疲労の増強 薬剤治療を要さない	中等度の疲労 薬剤治療を要する又 は、日常生活の一部に 困難を生じる	高度の疲労、日常生活 に支障あり	活動不能/動作不能
一時的な意識消失	—	—	あり	生命を脅かす
めまい	頭位変換又は眼振時の み；機能障害はない	機能障害はあるが、日 常生活に支障がない	日常生活に支障あり	活動不能/動作不能
リンパ節腫脹	軽度	中等度 来院・治療を要する	高度又は持続的	—
嘔吐	24 時間に 1 エピソード	24 時間に 2-5 エピソ ードの嘔吐；24 時間以 内の静脈内輸液を要する	24 時間に 6 エピソード 以上の嘔吐；24 時間以 上の静脈内輸液又は TPN*を要する	生命を脅かす
下痢	5 回以下/日の排便回 数増加	6-8 回/日の排便回数 増加	9 回以上/日の排便回 数増加	生命を脅かす
咳嗽	1 日のうち何度か咳が でるが、日常生活にほ とんど支障はない	咳のために、飲食ある いは睡眠などの日常の 生活に支障をきたす	激しい咳のために、通 常の生活がほとんどで きず、入院等が必要	生命を脅かす
鼻汁	鼻汁はでるが、日常生 活にほとんど支障はな い	鼻汁のために、日常の 生活に支障をきたす	ほぼ一日中鼻汁がみら れ、通常的生活がほと んどできない	—

\*：完全静脈栄養法（Total Parenteral Nutrition）

表 9-3 有害事象の重症度の基準

程度	基準
Grade 1	軽度の有害事象 軽度又は治療を要さない又は症状がない画像所見異常／検査値異常
Grade 2	中等度の有害事象 最低限の治療／局所的治療／非侵襲的治療を要する
Grade 3	高度の有害事象 入院*や侵襲的治療／IVR <sup>†</sup> ／輸血／治療的内視鏡／手術などを要する顕著な症状を有する
Grade 4	生命を脅かす、又は活動不能／動作不能となる有害事象 急性で生命を脅かすもの代謝性／心血管系の合併症など。集中治療や緊急処置（緊急IVR／治療的内視鏡／手術など）を要する。

\*：「入院」とは、医療機関に一泊以上（over stay）することであり、外来での点滴治療が長引いた場合は含まない。また、救急外来での治療行為自体は原則的に入院とはみなさない。ただし、被接種者が救急外来で長時間を過ごした場合などには、その状況を考慮してそれが入院とみなせるかどうかを臨床研究責任／分担医師が判断する。

†：Interventional Radiology

## 8.6 重篤有害事象

### 8.6.1 重篤有害事象の定義

重篤有害事象とは、臨床研究期間中に被接種者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとのうち、下記のことをいう。

- 1) 死亡
- 2) 死亡につながるおそれのあるもの
- 3) 治療のため入院又は入院期間の延長\*が必要となるもの（\*再検査、追跡臨床研究のための入院又は入院期間の延長はこれに該当しない）
- 4) 障害（日常生活に支障をきたす程度の機能不全の発現）
- 5) 障害につながるおそれのあるもの
- 6) 1)～5) に準ずるもの
- 7) 後世代における先天性の疾病又は異常

## 8.6.2 重篤有害事象発生時の対応

- 1) 重篤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、ワクチン接種との因果関係の有無に関わらず、すみやかに実施医療機関の長、臨床研究調整医師を通じて臨床研究に関与するすべての臨床研究責任医師及びワクチン製造販売元に報告する。
- 4) 臨床研究調整医師は主任研究者に速やかに報告する。主任研究者は厚生労働省健康危機管理基本指針に従い当該事象を厚生労働省健康危機管理調整官（大臣官房厚生科学課内）に報告する。
- 5) ワクチン製造販売元は薬事法施行規則第 253 条（副作用等報告）に基づき、厚生労働大臣に報告する。
- 6) 臨床研究責任／分担医師は発現した重篤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調査を行う。

また、予測可能性について、当該症例等の発生又は発生数、発生頻度、発生条件等の発生傾向がワクチンの添付文書から予測できないものを未知、予測できるものを既知とする。

## 9. ワクチンの接種延期基準及び臨床研究対象者の中止基準

### 9.1 ワクチンの接種延期基準

ワクチン 1 回目接種日又は 2 回目接種日に以下のいずれかに該当する被接種者は、接種を延期する。但し、接種延期基準に該当しなくなった場合、接種を行うことを可とする。

- 1) 明らかな発熱（37.5℃以上）を呈している者
- 2) 重篤な急性疾患に罹患している者
- 3) ワクチン接種前 1 週間以内の薬剤の使用状況を調査し、臨床研究責任／分担医師がワクチン接種に不相当と判断した者

本臨床研究に影響を及ぼすと考えられる薬剤は、免疫抑制剤、抗リウマチ剤、造血剤、副腎皮質ホルモン剤（外用剤を除く）等、被接種者の免疫応答に影響を与える可能性がある薬剤が挙げられる。

- 4) その他、臨床研究責任／分担医師がワクチン接種を不相当と判断した者

#### 【設定根拠】

- 1), 2) 予防接種法第 7 条、予防接種法施行規則第 2 条に従い、予防接種不相当者を除外するために設定した。

- 3) 有効性評価及び安全性評価に影響を与える可能性があるために設定した。
- 4) 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。

## 9.2 臨床研究対象者の中止基準

以下のいずれかに該当する臨床研究対象者は、本臨床研究を中止する。

- 1) 文書同意取得後に、臨床研究対象者が臨床研究参加の撤回を申し出た場合
- 2) 臨床研究責任／分担医師が、臨床研究対象者が臨床研究実施計画を遵守できないと判断した場合
- 3) 除外基準に抵触することが判明した場合
- 4) その他、臨床研究責任／分担医師が臨床研究を中止するべきと判断した場合  
(例：「ワクチンの接種延期基準」に抵触するため、1回目接種が不可能、「2回目接種を実施しなかった場合の観察」の実施が困難など)

### 【設定根拠】

- 1) 臨床研究対象者の自由意思の尊重の観点から設定した。
- 2), 3) 臨床研究対象者への安全性の配慮から設定した。
- 4) 臨床研究責任／分担医師が、全般的な要因を勘案して臨床研究中止を判断できるよう設定した。

## 9.2.1 中止手順

### 9.2.1.1 臨床研究対象者への対応

- 1) 臨床研究責任／分担医師は、臨床研究を中止する場合、臨床研究対象者にすみやかにその旨を説明する(臨床研究対象者が臨床研究の中止を希望した場合は、可能な限り詳細な理由を確認する)。また、中止時期、理由などを症例報告書に記入する。
- 2) 臨床研究責任／分担医師は、ワクチン接種後に臨床研究を中止する場合、「事後観察」「臨床研究項目」に準じて、観察を実施する。
- 3) 有害事象が認められた場合、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治療し経過を観察する。
- 4) 臨床研究責任／分担医師は、必要に応じて最終接種から3週間後まで有害事象の有無を確認する。

### 9.2.1.2 臨床研究期間中に来院しなくなった臨床研究対象者に対する連絡

臨床研究責任／分担医師は、ワクチン接種後に来院しなくなった臨床研究対象者について、可能な限り臨床研究対象者に連絡をとり、来院しなくなった理由及び健康状態を確認する。また、必要に応じて最終接種から3週間後までの有害事象の有無を確認する。

## 9.3 2回目接種を実施しなかった場合の観察

「ワクチンの接種延期基準」に該当するため、2回目接種を実施しなかった場合、可能な限り「2回目ワクチン接種」並びに「事後観察」に規定された観察を実施することとする。

## 10. 臨床研究の倫理的及び科学的実施

### 10.1 ヘルシンキ宣言及び臨床研究の倫理指針

本臨床研究は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則及び臨床研究の倫理指針を遵守して実施する。

### 10.2 倫理審査委員会

#### 10.2.1 審査

本臨床研究は、実施医療機関における臨床研究の実施に先立ち、当該実施医療機関の倫理審査委員会又は倫理審査を担当する委員会（治験審査委員会等）にて臨床研究計画書、症例報告書の見本、臨床研究対象者への説明文書及び同意文書の内容及び臨床研究実施の適否に関して、倫理的、科学的及び医学的妥当性の観点から審査を受け、承認を得た後に実施する。

#### 10.2.2 新しい情報の提供

臨床研究責任医師は、臨床研究対象者の安全に悪影響を及ぼし、臨床研究の実施に影響を与え、又は臨床研究継続に関する倫理審査委員会の承認を変更する可能性のある情報を、臨床研究に関与するすべての臨床研究責任医師、実施医療機関の長、臨床研究調整医師及びワクチン製造販売元にすみやかに通知する。

### 10.3 臨床研究対象者の人権保護

臨床研究対象者の人権を保護するため、本臨床研究の実施にあたっては下記項目を遵守すること。

- 1) 本臨床研究に関与する者は、同意文書、症例報告書、原資料等の取扱い及び臨床研究結果の公表に際して、臨床研究対象者の人権保護について十分配慮する。
- 2) 個々の臨床研究対象者の識別・特定は被験者識別コードを用いる。
- 3) 臨床研究対象者の身元を明らかにする可能性のある記録は、臨床研究対象者のプライバシーと秘密の保全に配慮する。

## 11. 臨床研究計画書の承認・遵守及び逸脱・変更並びに改訂

### 11.1 臨床研究計画書の承認

臨床研究責任医師は、実施医療機関における臨床研究開始に先立ち、臨床研究計画書の内容について実施医療機関の長の承認を得る。

### 11.2 臨床研究計画書の遵守

臨床研究責任／分担医師は、倫理審査委員会の事前の審査に基づく文書による承認を得ることなく、臨床研究計画書からの逸脱又は変更を行わない。

ただし、「緊急時の臨床研究計画書からの逸脱又は変更」又は臨床研究の事務的事項に関する変更である場合は、この限りではない。

### 11.3 緊急時の臨床研究計画書からの逸脱又は変更

- 1) 臨床研究責任／分担医師は、臨床研究対象者の緊急の危険を回避するためのものである等、医療上やむを得ない事情がある場合、倫理審査委員会の事前の承認なしに臨床研究計画書からの逸脱又は変更を行うことができる。
- 2) その際には、臨床研究責任医師は、逸脱又は変更の内容及び理由並びに臨床研究計画書の改訂が適切な場合、その案を可能な限り早急に実施医療機関の長及び実施医療機関の長を経由して倫理審査委員会に提出してその承認を文書で得なければならない。



## 11.4 臨床研究計画書からの逸脱又は変更時の記録の作成

### 11.4.1 臨床研究計画書からの逸脱

- 1) 臨床研究責任／分担医師は、臨床研究計画書から逸脱又は変更した行為をすべて記録する。
- 2) 臨床研究責任医師は、その理由などを説明した記録を作成の上、実施医療機関の長に提出し、その写しを保存する。

### 11.4.2 臨床研究計画書の変更

臨床研究責任医師は、臨床研究の実施に重大な影響を与える又は臨床研究対象者への危険性を増大させるような臨床研究のあらゆる変更について、実施医療機関の長及び臨床研究審査委員会にすみやかに文書にて報告する。

## 11.5 臨床研究計画書の改訂

- 1) 臨床研究計画書を改訂する場合、臨床研究責任医師は、臨床研究計画書改訂版の内容について実施医療機関の長の承認を得る。この承認の証として、臨床研究責任医師と医療機関の長は臨床研究計画書（又はそれに代わる文書）に記名捺印又は署名する。なお、倫理審査委員会の意見に基づく実施医療機関の長の指示により修正する場合も同様とする。
- 2) 臨床研究責任医師は臨床研究計画書改訂版、及び改訂にともない同意文書等が改訂された場合、それらの資料も含めすみやかに倫理審査委員会に提出し、承認を得なければならない。

## 12. 臨床研究の終了又は中止及び中断

### 12.1 臨床研究全体の終了

臨床研究が終了した場合、臨床研究責任医師は、実施医療機関の長に臨床研究が終了した旨を報告する。

## 12.2 臨床研究全体の中止又は中断

### 12.2.1 臨床研究全体の中止又は中断基準

臨床研究責任医師は、以下のいずれかの項目に該当する場合、本臨床研究全体を中止又は中断する。

- 1) 臨床研究対象者の安全性確保など、倫理上あるいは医療上やむを得ない事情が発生した場合
- 2) 臨床研究を行う科学的妥当性が失われた場合

### 12.2.2 実施医療機関での中止又は中断

臨床研究責任医師又は実施医療機関の長は、以下のいずれかの項目に該当する場合、当該実施医療機関における臨床研究を中止又は中断する。

- 1) 臨床研究責任／分担医師又は実施医療機関による重大又は継続した不遵守が発見された場合
- 2) 実施医療機関の倫理審査委員会が実施中の臨床研究の継続審査等において、臨床研究の中止又は中断の決定を下した場合
- 3) 臨床研究責任医師の異動により、臨床研究の継続が不可能な場合
- 4) 選択基準に適合する臨床研究対象者が見込めなくなった場合
- 5) 当該医療機関が臨床研究を適切に実施するために求められる要件を満たさなくなった場合
- 6) 臨床研究責任医師が臨床研究を中止又は中断した場合

## 13. 症例報告書の作成

臨床研究責任／分担医師は、症例報告書を作成する。

## 14. 統計解析

### 14.1 解析上のデータの取り扱い

臨床研究終了後、臨床研究責任医師は、症例報告書の固定を行うとともに、必要に応じて専門家の助言を参考に下記に該当する不完全例の取り扱いを決定する。

- 1) 不適格例 : 選択基準に合致しない臨床研究対象者、又は除外基準に抵触する臨床研究対象者

- 2) 中止例 : 臨床研究対象者の中止基準に該当する臨床研究対象者
- 3) 処置違反例 : 接種、観察の方法や実施時期等において臨床研究計画書からの逸脱が認められた臨床研究対象者
- 4) その他

## 14.2 解析対象集団

### 14.2.1 安全性解析対象集団

本臨床研究に組み込まれ、1回以上のワクチン接種を受け、安全性に関する情報が得られた臨床研究対象者とし、これを安全性解析対象集団とする。

### 14.2.2 有効性解析対象集団

本臨床研究に組み込まれ、ワクチン接種を1回も受けていない臨床研究対象者を除いた最大の解析対象集団 (Full Analysis Set) を主たる有効性解析対象集団とする。有効性解析対象集団を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罹患等の確認対象者とする。臨床研究計画書に適合し、かつ新型インフルエンザ罹患等の確認データがある対象者を解析対象集団 (Per Protocol Set) を用いた解析も行う。

## 14.3 有意水準

検定を行う場合は有意水準5%の両側検定とし、区間推定の信頼係数は両側95%とする。

## 14.4 解析項目

データ解析にあたっては、以下の項目について検討する。インドネシア株ならびに安徽株別、年齢別に解析する。詳細は別途定める統計解析計画書に従って行うこととする。

### 14.4.1 臨床研究対象者背景

人口統計学的及び他の基準値の特性について集計する。分類変数、順序変数についてはカテゴリーごとの頻度と構成比 (%) を算出する。計量変数については臨床研究対象者数、要約統計量 (平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値) を算出する。

## 14.4.2 安全性の評価項目

有害事象（自覚症状、他覚所見）を安全性に関するデータとする。

### 14.4.2.1 有害事象

ワクチン接種後に発現した有害事象（自覚症状、他覚所見）は、年齢別の頻度、種類、発現時期、持続時間、処置、程度、転帰、因果関係等について検討する。各用量群で、器官（MedDRA に基づいて読み替えた器官別大分類）及び症状・所見（MedDRA に基づく読み替え基本語）毎に項目単位の有害事象発現例数及び発現割合（%）と F 分布に基づいた正確な両側 95%信頼区間を算出する。同様に、ワクチンとの因果関係が否定できない副反応についても同様の集計を行う。また、重症度別、因果関係別による検討も行う。なお、接種要注意者が登録された場合には、接種要注意者とそれ以外の臨床研究対象者との間で有害事象・副反応のプロファイルに差異がないかを検討する。

重篤及び重要な有害事象（Grade3 以上の全身性反応の有害事象）については詳細を記載する。全ての有害事象を示した接種対象者ごとの一覧表を作成する。

### 14.4.2.2 体温

体温については、接種回毎、接種前から接種 7 日後までの要約統計量（平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値）を算出するとともに、個人推移並びに箱ひげ図を株毎に作成する。

## 15. 記録等の保存

臨床研究に係る文書又は記録の保存期間は医療法に定められた期間とする。

## 16. 金銭の支払い及び保険

### 16.1 金銭の支払い

本臨床研究において臨床研究対象者には金銭は支払われない。ワクチンや日誌などの資材は臨床研究調整医師事務局より支給する。臨床研究費用としてワクチンが接種された臨床研究対象者 1 人あたり定額の研究費が厚生労働科学研究費補助金から助成される。

## 16.2 健康被害補償・保険

本臨床研究の実施により臨床研究対象者に健康被害が発生した場合、実施医療機関は十分な治療その他適切な措置を行う。健康被害の結果として死亡または高度な障害が残った場合は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構法による医薬品副作用被害救済制度により、医療費や医療手当、補償年金などを受け取ることができる。

## 17. 公表に関する取り決め

本臨床研究の結果を公表する場合には、事前に他の臨床研究責任医師及びワクチン製造販売元の承認を得るものとする。公表の方法は、協議のうえで決定する。

## 18. 臨床研究実施体制

### 18.1 臨床研究責任医師・実施医療機関

別紙 1 参照

[役割]

- 1) 説明文書及び同意文書の作成及び改訂
- 2) 臨床研究対象者の選定及び同意の取得
- 3) 臨床研究分担医師及び臨床研究協力者の指導及び監督
- 4) 資料及び情報の提供、モニタリングへの協力
- 5) 臨床研究計画書からの逸脱又は変更への対応
- 6) 有害事象の報告
- 7) 症例報告書の作成
- 8) 臨床研究に係る文書又は記録の保存等
- 9) その他

### 18.2 臨床研究調整医師

独立行政法人国立病院機構本部 医療部 研究課長 伊藤澄信

住所：〒152-8621 東京都目黒区東が丘 2-5-21

電話：03-5712-5075 FAX：03-5712-5084

[役割]

臨床研究計画書の内容の細目についての多施設間の調整及び臨床研究中に起こった事態への対応についての多施設間の調整等を行う。

### 18.3 臨床研究調整医師事務局およびデータマネジメント

総責任者：伊藤澄信 独立行政法人国立病院機構本部医療部研究課長

独立行政法人国立病院機構本部医療部研究課

住所：〒152-8621 東京都目黒区東が丘 2-5-21

電話：03-5712-5075 FAX：03-5712-5084

[役割]

臨床研究調整医師の指示のもと、臨床研究調整医師が実施する業務の支援を行う。

### 18.4 統計解析アドバイザー

丹後俊郎（部長）、西川正子(主任研究官)

国立保健医療科学院 技術評価部

住所：〒351-0197 埼玉県和光市南 2-3-6

電話：048-458-6224

### 18.4 主任研究者（研究代表者）

庵原俊昭

独立行政法人国立病院機構 三重病院 院長

住所：〒514-0125 三重県津市大里山室町 357

電話：059-232-2531（病院代表）

### 18.5 ワクチン製造元

学校法人 北里研究所

〒364-0026 埼玉県北本市荒井六丁目 111 番地

財団法人 阪大微生物病研究会

〒565-0862 吹田市津雲台 5-16 D56

[役割]

ワクチンの提供及び臨床研究実施計画等の作成に必要な資料又は情報の提供を適切な方法で行う。また、提供したワクチンの安全性等に関する情報や製造販売承認

事項一部変更承認申請に関する情報等、その他必要な情報を適切な方法で提供を行う。

## 19. 利益相反（COI）の審議結果について

平成 20 年度第 2 回国立病院機構臨床研究中央倫理審査委員会（7 月 4 日開催）本研究班主任研究者・分担研究者に関する利益相反（COI）資料が提出され、本研究との利益相反として外部公開する必要がないことが認められております。

## 20. 参考資料

- 1) 平成 16 年度 新型インフルエンザ対策検討小委員会報告書 平成 16 年 8 月 6 日
- 2) Committee for proprietary medicinal products (CPMP). Guideline on submission of marketing authorisation applications for pandemic influenza vaccines through the centralised procedure. London: The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. 2004:1-11. (EMEA/CPMP/VEG/4986/03.)
- 3) 田代 真人. H5N1 型全粒子不活化インフルエンザワクチンの安全性・有効性に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 医薬安全総合研究事業 平成 13・14 年度総括研究報告書 平成 14 年度研究報告書. 2003.
- 4) Hehme N、 Engelmann H、 Kuenzel W、 Neumeier E、 Saenger R. Immunogenicity of a monovalent、 aluminum-adsorbed influenza whole virus vaccine for pandemic use. Virus Res. 2004 Jul;103(1-2):163-71.
- 5) VAERS Data (<http://vaers.hhs.gov/scripts/data.cfm>)
- 6) MMWR. Surveillance for Safety After immunization: Vaccine Adverse Event Reporting System(VAERS)-United State, 1991-2001, 2003; 52/No.SS-1
- 7) 岡部 信彦. 「R-Book 2003-小児感染症の手引き・（日本版）」 p387

# 新型インフルエンザウイルスに対する プレパンデミックワクチンの安全性の研究

## 説明文書・同意文書（案）

この文書は、新型インフルエンザウイルスに対するプレパンデミックワクチンの安全性の研究について、正しく理解していただいた上で、この研究に参加いただけるかどうかを決めていただくための説明文書です。

これからこの研究の目的、内容及び方法などについて説明しますので、分からないことや疑問に思われることがあれば、何でも遠慮なく質問してください。説明を十分にご理解いただけましたら、この研究に参加いただけるかを決めてください。また、この文書を持ち帰りご家族などと相談していただいてもかまいません。

ご検討の結果、この研究へ参加いただける場合は、「同意文書」に署名をお願いいたします。

なお、この研究を行うことについては、当院で設置されている倫理審査委員会において、倫理的、科学のおよび医学的妥当性について審議され、病院長により承認されています。また、この研究は国が定めた「臨床試験に関する倫理指針」に従い、行います



## はじめに

今回、あなたに参加していただきたい研究は、新型インフルエンザウイルスに対するプレパンデミックワクチンが、健康人に接種（筋肉内注射）しても安全であるかを調べることを目的としています。また将来、新型インフルエンザが大流行した時に、この研究に参加された方が、新型インフルエンザに罹患されたかどうかをお知らせいただき、このワクチンが有効かどうかを検討させて頂きたいと考えています。

新型インフルエンザウイルスに対するワクチンは、平成 19 年 10 月に「沈降新型インフルエンザワクチン（H5N1 株）」という医薬品として承認されています。（ワクチンについては5ページで詳しく説明します。）

初めに、新型インフルエンザウイルスと、それに対するワクチンの必要性について説明します。

### ①インフルエンザとは？

インフルエンザとは、インフルエンザウイルスが体内に入ることにより、高い熱や咳などの症状がみられる病気です。風邪に似た症状ですが、風邪ではありません。

インフルエンザウイルスには多くの種類があり、また、インフルエンザウイルスには、ウイルスの表面にあるたん白質が少しずつ変化しやすいという性質があります。同じ種類のウイルスでも表面にあるたん白質が変わると、たとえ過去にインフルエンザに感染したり、ワクチンを接種して免疫を獲得したとしても、インフルエンザに感染することがあります。そのため、すでに広く使われている通常のインフルエンザワクチン（HA ワクチン）は、その年に流行しそうなウイルスを用いて作られています。

### ②鳥インフルエンザとは？

インフルエンザウイルスには、季節性のインフルエンザウイルス以外にも、様々なものがあります。

近年、特に鳥インフルエンザウイルスが注目されています。この鳥インフルエンザウイルスは、ヒトに感染する季節性のインフルエンザウイルスとは違い、鳥類に感染するインフルエンザウイルスです。特にニワトリや七面鳥などに感染すると、病原性を発揮するようになります。多くの鳥インフルエンザウイルスは、軽い呼吸器症状と下痢を引き起こす程度で、鳥が死に至るほど強い病原性のウイルスではありませんが、非常にまれに全身の臓器でウイルスが増殖し、**多臓器不全**<sup>※1</sup>などを引き起こし、100%に近い確率で鳥を殺す力を持った高病原性の鳥インフルエンザウイルス（H5 型や H7 型）が出現しています。

※1：連鎖的に、複数の重要な臓器（腎臓、肝臓、心臓、消化器、呼吸器等）が障害された致命的状態をいいます。

### ③新型インフルエンザウイルスとパンデミック

一般に、鳥インフルエンザウイルスはヒトには感染しないとわれていましたが、近年、鳥インフルエンザウイルスがヒトにも感染する事例が報告されるようになりました。

1997年に香港で、高病原性の鳥インフルエンザウイルス（H5N1）に感染しているニワトリからヒトに感染し、入院し治療を受けた18名中6名が肺炎の合併症により死亡したのをはじめとし、オランダ、ベトナム、タイ、インドネシアでも報告されています。幸いこれらの鳥インフルエンザウイルスは、ヒトからヒトへの感染性がほとんどなかったため、世界的な大流行には至りませんでした。高病原性の鳥インフルエンザウイルスが、さらに変異してヒトからヒトへの感染力が高まったウイルスのことを「新型インフルエンザウイルス」と呼びます。この「新型インフルエンザウイルス」に対して、ほとんどの人が免疫を持っていないと考えられるため、多くの人に感染する恐れがあるのではないかと心配されて

います。このように「新型インフルエンザウイルスが世界で広範かつ急速に、ヒトからヒトへと感染が広がり、世界的に大流行している状態」を“パンデミック”と呼びます。

### 鳥インフルエンザの公式発表にもとづく分布（2003年10月以降）



※国立感染症研究所感染症情報センターのホームページより引用

#### ④ 予防接種とは？

子どものころに接種する麻疹（はしか）や百日せきのような感染症の原因となるウイルスや細菌、または菌が作り出す毒素の力を弱めて予防接種液（ワクチン）をつくり、これを体に接種して、その病気に対する免疫を作ることを予防接種といいます。多くの人は新型インフルエンザに対する免疫を持っていないため、いつ発生するか分からないパンデミックに備え、新型インフルエンザに対する予防接種ができるようにワクチンが備蓄されています。

#### ⑤ パンデミックワクチンとプレパンデミックワクチンについて

通常接種されているインフルエンザワクチン（HA ワクチン）では、新型インフルエンザ予防の効果は不明で、「パンデミックワクチン（新型インフルエンザ用のワクチン）」を接種する必要があります。

しかし、「パンデミックワクチン」は、新型インフルエンザウイルスが発生してからでないと製造することができません。

そこで、新型インフルエンザウイルスが大流行を起こす以前の段階、つまり「鳥からヒト感染」の患者または鳥から分離されたウイルスを基に製造されるワクチンを「プレパンデミックワクチン」として接種し、新型インフルエンザウイルスに対し少しでも基礎免疫（抵抗力）をつけておくと、新型インフルエンザウイルスに感染しても重症化を防止できるのではないかと期待されています。

しかしながら、「プレパンデミックワクチン」を接種したからといって、必ずしも新型インフルエンザが流行した際に感染が予防できるか、また、本当に感染した場合に重症化を防止できるかは、新型インフルエンザが発症していない現時点では分かりません。

今回の研究では、このプレパンデミックワクチンを接種します。

## 1. 今回の臨床研究について

新型インフルエンザワクチンは、頻繁に変異を繰り返すウイルスに対するワクチンであるため、流行した新型インフルエンザウイルスの型に適合するワクチンを製造し続けなくてはなりません。本来であれば、今後流行する「新型インフルエンザウイルス」の型に合致したワクチンを製造して、接種できればいいのですが、新型インフルエンザがまだ発生していない現段階では、パンデミックワクチンを作りだすことはできません。また、実際にパンデミックが起きてウイルスが特定されても、ワクチンの製造には少なくとも6ヶ月間かかることとされているために、いざパンデミックが起きた時には、間に合いません。

これまでに、840人にご協力頂き、このワクチンに関する治験が行われ、新型インフルエンザウイルスに対する「プレパンデミックワクチン」を接種することにより、抗体価が上昇することを確認しました。しかし、1回目治験薬接種からおよそ180日経過すると、抗体価は低下していく傾向が認められています。

将来いつ発生するか分からない新型インフルエンザの大流行に備え、多くの人により安全かつ効率よく、新型インフルエンザワクチンを接種するためには、さまざまな観点からさらに科学的に検討し評価することが必要です。

これまでの治験でも、安全性（副反応）について注意深く評価し、10,11ページにお示したような結果が得られています。しかし、重篤で稀にしか起きない副作用が見られないかどうかを確認するためには、さらに多くの方々を対象として調査を行う必要があります。そこで、今回の臨床研究は、より多くの方々を対象に安全性を確認することを目的として、統計学的に0.1%の頻度で起きる可能性のある重篤な副作用をほぼ確実に調べることができるとされる、各株3,000人（計6,000人）の方々を対象に行うこととしました。また、将来新型インフルエンザが流行した際に、今回の臨床研究でワクチンの接種を受けた方に連絡を取らせていただき、新型インフルエンザ様症状が発現したかどうかを調べること、プレパンデミックワクチンの有効性を明らかにすることができます。

## 2. 2つのワクチンについて

“沈降新型インフルエンザワクチン H5N1 「北研」<sup>あんき</sup>（安徽株）”  
“沈降新型インフルエンザワクチン H5N1 「ビケン」（インドネシア株）”

この研究では、“沈降新型インフルエンザワクチン H5N1 「北研」”と“沈降新型インフルエンザワクチン H5N1 「ビケン」”という2つのワクチンが使われます。

この2つのワクチンは、東南アジアで流行した新しい型のインフルエンザウイルス（A/H5N1）の一部の遺伝子を組み換えたウイルスを不活化したもので、ウイルスの HA 抗原というたん白質量として0.5mLあたり15 $\mu$ g含有しています。不活化ワクチンとは、ウイルスの病原体を殺し、抵抗力（免疫）をつくるのに必要な成分を取り出して毒性をなくしたものであり、アルミニウムアジュバント<sup>\*2</sup>をつけて、よりワクチンの効果（免疫効果）を高めています。

<sup>\*2</sup>：「沈降型ワクチン」という不活化ワクチンなどの効果（免疫効果）を高めるために、添加されるもの。

先に行われた検証的試験（治験）で使用したワクチンは、ベトナムで鳥からヒトに感染した患者さんから得られた A/H5N1 ウイルス<sup>\*3</sup>由来株にて製造されたベトナム株のワクチン（Clade 1）ですが、今回使われる2つのそれぞれのワクチンは、有効成分が異なり、“沈降新型インフルエンザワクチン H5N1 「北研」”は安徽株（Clade 2.3）、“沈降新型インフルエンザワクチン H5N1 「ビケン」”はインドネシア株（Clade 2.1）を基に作られたワクチンです。

一般名	沈降新型インフルエンザワクチン（H5N1株）	
販売名	沈降新型インフルエンザワクチン H5N1「北研」	沈降新型インフルエンザワクチン H5N1「ビケン」
製造元	学校法人 北里研究所	財団法人 阪大微生物病研究会
有効成分	<small>あんき</small> 安徽株（Clade 2.3）	インドネシア株（Clade 2.1）

※それぞれのワクチンの効果と安全性については、9～11ページで説明します。

\*3：A/H5N1ウイルスは、ウイルスの遺伝子の変異によってClade分類されるのですが、最初にヒトへの感染が確認されたのが1997年香港で発見されたH5N1ウイルスをClade0とし、Clade0から9までありますが、現在までヒト感染を起こしているのは、Clade1から3です。

【ワクチン株】

ベトナム株ワクチン : Clade1 : A/Vietnam/1194/2004(H5N1)由来ウイルス株

インドネシア株ワクチン : Clade2.1 : A/Indo/5/2005(H5N1)由来ウイルス株

あんき  
安徽株ワクチン : Clade2.3 : A/Anhui/01/2005(H5N1)由来ウイルス株

### 3. 臨床研究の目的

この研究は、新型インフルエンザに対し、“沈降新型インフルエンザワクチン H5N1「北研」(あんき安徽株)”と“沈降新型インフルエンザワクチン H5N1「ビケン」(インドネシア株)”のいずれかのプレパンデミックワクチンを接種（筋肉内注射）したときの安全性を調べることを目的としています。

### 4. 臨床研究への参加予定期間

1回目接種日から事後観察日まで、約7週間です。（詳しいスケジュールは、8ページをご参照ください。）

### 5. 予定される参加人数

この臨床研究は全国の医療機関で実施され、合計で6000人の参加を予定しています。当院では \_\_\_\_\_ 人に参加していただく予定です。

### 6. 臨床研究の方法

あなたがこの臨床研究について十分理解され、参加することに同意されましたら、参加条件を満たしているかどうかを調べるために、診察（問診、視診、聴診等）を受けていただきます。あなたがすべての参加条件を満たされていると確認できましたら、8ページに示す研究スケジュールに従って、ワクチンを約3週間隔で2回接種していただきます。