

（1）臨床研究に参加していただくには、いくつかの基準があります。

1）ご参加いただける方

- ①同意取得時の年齢が20歳以上の方
- ②文書同意が得られ、臨床研究参加中の注意事項を守ることができる方
- ③規定されているスケジュールどおりに来院し、症状等の健康観察日誌の記載が可能な方

2）以下のような方は、この臨床研究に参加できません。

- ①過去にH5型インフルエンザに罹ったことがある方
- ②H5型インフルエンザワクチンを接種したことのある方
- ③食物や医薬品等によって過去にアナフィラキシー^{※4}を起こしたことがある方
- ④重篤な心臓・血管系、血液系、呼吸器系、肝臓、腎臓、消化器系、神経精神疾患を現在治療中の方
- ⑤過去にギラン・バレー症候群^{※5}や急性散在性脳脊髄炎^{※6}を患ったことのある方
- ⑥この臨床研究開始前4ヶ月以内に、治験や研究等に参加し、治験薬を投与された方
- ⑦この臨床研究開始前の27日以内に生ワクチン^{※7}または6日以内に不活化ワクチン^{※8}、トキシイド^{※9}の接種を受けた方
- ⑧研究期間中に他のワクチン接種を予定している方
- ⑨この臨床研究開始前の過去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方又は過去6ヶ月以内にガンマグロブリン製剤の大量療法（200mg/kg以上）を受けた方
- ⑩妊娠中の女性あるいは妊娠の疑いのある女性の方
- ⑪その他、臨床研究担当医師によって、臨床研究参加が不適当と判断された方

※4 アナフィラキシー：何かの薬を使ったり、食べ物を食べたりしてから30分以内に呼吸困難や血圧低下などを起こすこと。
※5 ギラン・バレー症候群：感冒や下痢などの感染をきっかけに、筋肉を動かす運動神経が傷害されて、両手両足に力が入らなくなる病気
※6 急性散在性脳脊髄炎：ウイルス感染後やワクチン接種後に稀に発生する脳神経系の病気
※7 生ワクチン：生きた病原体の毒性を弱めたもので、その病気にかかったのに近い免疫（抗体）をつくらうとします。はしか、風しん、おたふくかぜ、水痘、BCG、ポリオのワクチンなどがこれにあたります。
※8 不活化ワクチン：病原体を殺し、免疫をつくるのに必要な成分を取り出し毒性をなくしてつくったものです。この場合、病原体は体の中で増殖しませんので、何回か接種し、体に記憶させて免疫をつくります。日本脳炎、インフルエンザ、DPT（三種混合ワクチン：百日咳・ジフテリア・破傷風）などがこれにあたります。
※9 トキシイド：細菌の産生する毒素を取り出し、毒性をなくしてつくったものです。ジフテリア、破傷風などがこれにあたります。

（2）ワクチン接種量・接種方法

この臨床研究で使用するワクチンは、“沈降新型インフルエンザワクチンH5N1「北研」（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）”のいずれかを、接種していただきます。

あなたが接種するワクチンについては、医療機関ごとに振り分けられていますので、14ページをご参照ください。

1回の接種につき、新型インフルエンザプレパンデミックワクチン0.5mLを筋肉内接種していただきます。

(3) 臨床研究のスケジュール

研究スケジュールは以下のとおりです。

研究期間は7週を予定しています。安徽株、インドネシア株の初期様子の安全性を確認するため最初の各株100人の方には、ワクチン接種後1週目を含め計4回、それ以降の方は、計3回来院していただきます。ワクチンは3週間ごとに2回接種します。診察は1回目ワクチン接種当日と2回目ワクチン接種当日と2回目ワクチン接種後30日（事後観察）に行います。

また、1回目および2回目のワクチン接種当日を含め、それぞれ連続した7日間、毎日、体温測定や体調の変化等を研究専用の健康観察日誌に記載してください。健康観察日誌は次の来院時に必ずご持参ください。

体温計と接種部位の局所反応測定用の定規を用意しました。この研究終了後はご自由にお使い下さい。

		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
	腋下体温測定	○		○			
	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⁴⁾

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。

診察およ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）

この臨床研究では、研究目的での採血検査の予定はありませんが、臨床研究担当医師が治療上必要と判断した場合、説明した上で、おこなうことがあります。

将来、新型インフルエンザの大流行が発現した場合、新型インフルエンザに罹ったかどうかを郵便・電話などでお知らせいただくことを予定しておりますので予めご了承下さい。

（4）ワクチン接種当日の注意事項

- i) ワクチン接種の当日に次のような方は、中止もしくは接種日を変更します。
 - ワクチン接種時に明らかな発熱（37.5℃以上）が認められる方
 - 体調が優れない方
 - 臨床研究担当医師によって、ワクチンを接種しないほうがよいと判断された方
- ii) 体調に異変がないかどうか確認のため、ワクチン接種後少なくとも 30 分間は院内で待機してください。何か異変を感じたら、臨床研究担当医師へお知らせください。

（5）ワクチン接種後の注意事項

- i) 研究期間中は、健康状態を観察してください。いつもと違う体調の変化を感じられた場合、健康観察日誌に記入してください。
- ii) 各接種後 7 日間は体温を必ず 1 日 1 回は測定し、測定値と測定時間および、注射部位の症状、全身症状を健康観察日誌に記録してください。
- iii) 体温はわきの下で測定し、食事直後や入浴直後は避けてください。
- iv) 来院時には必ず健康観察日誌をお持ちください。
- v) 重大と考えられる症状がみられたときは、速やかに臨床研究担当医師へご連絡ください。

7. 予想される効果と危険性と不利益

このワクチンの予想される効果（抵抗力のできぐあい）と副反応（副作用）は、次の通りです。

【予想される効果】

ワクチン接種することにより、新型インフルエンザウイルス（H5N1）に対する抵抗力ができることが予想されます。先に実施された臨床薬理試験及び検証的試験（治験）において、プレパンデミックワクチンを2回接種することにより抗体価（抵抗力のできぐあいを確認するための値）の上昇が認められました。

しかしながら、どの程度抗体価が上昇すれば新型インフルエンザの発症防止や十分な重症化防止ができるについては不明です。また H5N1 型であっても接種した株と違う株が流行した場合の有効性についてもわかっておりません。

したがって、今回の臨床研究に参加し、ワクチンを接種した場合でも、新型インフルエンザが流行した際に必ずしも感染が予防できるとは限りません。

【予想される危険性】

先に実施された臨床薬理試験及び検証的試験（治験）では、“沈降新型インフルエンザワクチン H5N1 「北研」（ベトナム株）” または、“沈降新型インフルエンザワクチン H5N1 「ビケン」（ベトナム株）” 0.5mL を接種しており、その際に認められた主な副反応（副作用）は 10、11 ページに示す表 1、表 2のとおりです。しかしながら、今回使用するワクチンは、“沈降新型インフルエンザワクチン H5N1 「北研」（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）” で、安徽株または、インドネシア株を基につくられており、ヒトへの接種経験がありませんので、同様の副反応（副作用）であるかはわかりません。

主な副反応（副作用）は接種した部分の皮膚の発赤（赤くなった）、疼痛（痛み）、そう痒感（かゆみ）、腫脹（はれた）、熱感（熱をもった）でした。いずれの副反応（副作用）も高度なものはなく、すべて回

復しました。

なお、重篤な副反応（副作用）は認められませんでした。

これまでのワクチンの臨床試験結果より、皮下接種、筋肉内接種のいずれの接種方法であっても抗体価は同様に上昇しておりました。また皮下接種に比べ、筋肉内接種では副反応が少なかったことから、今回の研究では、筋肉内接種としました。

このワクチンの接種によって、何か気になる症状がみられた場合は、速やかに臨床研究担当医師に連絡してください。

表1 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%）

表2 沈降新型インフルエンザ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%）	—

【予想される不利益】

この臨床研究に参加し、将来、新型インフルエンザの大流行が発現した場合、新型インフルエンザに罹ったかどうかをお知らせ頂くため、連絡先を確認させていただきます。なお、得られた個人情報はこの研究以外に使用することはありません。

【その他、ワクチンの安全性に関わる事項】

せいぶつゆらいせいひん 生物由来製品について

このワクチンは、インフルエンザウイルス由来の成分から製造している「生物由来製品」です。

「生物由来製品」とは、このようにヒト又は動物由来成分、細菌、ウイルス、遺伝子組換え技術を用いて作られた成分等を原料として製造された医薬品のことですが、このワクチンに細菌やウイルスの病原体がないことを確認しています。

8. 参考：既存のインフルエンザワクチンについて

このワクチンは、既存のインフルエンザワクチン（一般名：インフルエンザ HA ワクチン）とは、ウイルスの種類やその他のワクチンの成分が異なりますが、既存のインフルエンザワクチンの添付文書に記載されている重大な副反応（副作用）は次のとおりです。

重大な副反応（副作用）

i) ショック、アナフィラキシー様症状

まれにショック、アナフィラキシー様症状（じんましん、呼吸困難、けっかんふしゅ血管浮腫等）があらわれることがある。

きゅうせいさんざいせいのうせきすいえん ii) 急性散在性脳脊髄炎（ADEM）

まれに急性散在性脳脊髄炎があらわれることがある。通常、接種後数日から2週間以内に発熱、頭痛、けいれん、運動障害、意識障害等があらわれる。

iii) ギラン・バレー症候群

急に手や足に力が入らなくなるなどの症状があらわれることがある。

iv) けいれん

けいれん（熱性けいれんを含む）があらわれることがある。

おうだん v) 肝機能障害、黄疸

AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、ALPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

ぜんそく vi) 喘息発作

喘息発作を誘発することがある。

※まれに；0.1%未満、ときに；0.1～5%未満、副詞なし；5%以上又は頻度不明

9. 健康被害が発生した場合の補償について

この臨床研究は細心の注意を払って行われますが、もしもこの臨床研究に参加したことにより、副反応（副作用）や健康上の不利益な症状が出現した場合には、通常の診療と同様に、その時点で最善と思われる措置を行い、適切に対処いたします。

また、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救済制度により、医療費や医療手当、補償年金などを受けることができます。

ただし、あなたが故意に臨床研究担当医師へ事実と違った報告をしたり、臨床研究担当医師の指示に従わなかったことにより、その健康被害が生じた場合はその限りではありません。また、結果的にこれらの状態になった場合でも、ワクチンとの因果関係がないと判断された場合など、補償の対象とならないことがあります。

健康被害を受けた場合や、何か質問がございましたら、いつでも臨床研究担当医師または相談窓口にご連絡ください。

10. 臨床研究への参加に同意された場合でも随時これを撤回できること

この研究への参加に同意をいただいた後でも、あなたがやめたいと思ったとき、その同意をいつでも自由に取り下げることができます。

ただし、接種開始後途中で参加を中止された場合は、中止後のあなたの健康状態を確認させていただきますので、臨床研究担当医師の指示に従ってください。

11. 臨床研究への参加に同意しない場合であっても不利益を受けないこと

この臨床研究に参加していただくかどうかは、あなたの自由意思により決めていただくものです。必要であればご家族やご友人の方と相談していただいて構いません。たとえ、臨床研究への参加を断ったからと言って、病院や医療従事者との関係が悪化するなど今後の診療に影響したり、不利益を受けることはありません。

12. 新型インフルエンザワクチンの新しい情報提供について

この臨床研究およびこのワクチン、その他分からないことがありましたら、臨床研究担当医師や相談窓口にお尋ねください。また、研究期間中にこのワクチンに関する情報のうち、あなたの研究参加の継続意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には、あなたに速やかにお伝えします。

13. 臨床研究への参加を中止する条件または理由

臨床研究担当医師が、接種するあなたの安全性を損なう恐れがあると判断した場合は、中止することがあります。

14. プライバシーの保護について

この臨床研究全体の結果が学会、医学雑誌などに公表されることがありますが、あなたの個人情報（住所、氏名、電話番号等）は一切公表されることはありません。

15. 費用について

この臨床研究のための診察や注射については、費用負担はありません。

16. あなたに守っていただく事項

（1）健康管理

- ・研究期間中は、通常通りの生活をして下さい。
- ・研究期間中に何らかの異常が認められた場合には、速やかに臨床研究担当医師または相談窓口にご連絡ください。
- ・研究期間中は、通常行っていないような激しい運動や作業は極力避けてください。

（2）薬の使用およびその他の治療

- ・1回目ワクチン接種後から事後観察日までは、基本的には免疫抑制剤や副腎皮質ステロイド剤は使用しないようにしてください。ただし、外用剤（塗り薬や目薬）は使用してもかまいません。薬についてよくわからない時は、臨床研究担当医師または相談窓口にご連絡ください。

（3）入浴・シャワー

- ・ワクチン接種日の入浴およびシャワーは可能です。ただし、接種部位は強くかいたり、ひっかいたりしないようにしてください。

（4）医師等の指示

- ・研究実施期間中は臨床研究担当医師の指示に従い、この説明文書に記載したことを守ってください。

17. 将来、新型インフルエンザが流行した際の臨床研究について

この臨床研究に参加し、将来、新型インフルエンザの大流行が発現した場合、新型インフルエンザに罹ったかどうかを郵便・電話などでお知らせいただくことを予定しておりますので予めご了承下さい。

18. 今回接種するワクチンの種類

今回、あなたに接種するワクチンは、プレパンデミックワクチン（_____）です。

19. 問い合わせ先

この臨床研究について何か説明して欲しいことや研究期間中（および前後）に心配事がありましたら、いつでも遠慮なくお尋ねください。

[連絡先（休日・夜間含む）および相談窓口]

〇〇〇病院

〒〇〇〇-〇〇〇〇 〇〇〇〇〇〇〇〇5-7-1 電話：〇〇-〇〇〇〇-〇〇〇〇

臨床研究担当医師： _____
臨床研究の相談窓口： _____
連絡先： _____

[臨床研究事務局（臨床研究の実務責任者、連絡窓口）]

いとうまみのぶ
伊藤澄信 独立行政法人国立病院機構本部 医療部 研究課

〒152-8621 東京都目黒区東が丘 2-5-21 電話：03-5712-5075

[研究代表者（臨床研究全体の責任者）]

い はら じゅん しょう
庵原俊昭 独立行政法人国立病院機構 三重病院

〒514-0125 三重県津市大里窪田町357 電話：059-232-2531（病院代表）

同意文書

臨床研究名：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

〇〇病院長 殿

私は、この臨床研究に参加するにあたり、臨床研究担当医師より説明文書を受け取り、説明文書に基づき、以下のこの臨床研究の内容について十分に説明を受けました。

私は、臨床研究の目的、内容、同意した後でもいつでも臨床研究の中止の申し出ができ、それによって受けるべき利益を失うことはないことなどを理解しましたので、私の自由意思によって本臨床研究に参加することに同意しました。

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> ワクチンについて | <input type="checkbox"/> プライバシーの保護について |
| <input type="checkbox"/> 臨床研究の目的、参加予定期間 | <input type="checkbox"/> 守って頂きたいこと |
| <input type="checkbox"/> 臨床研究の方法 | <input type="checkbox"/> 将来、新型インフルエンザが流行した際の臨床研究について |
| <input type="checkbox"/> 予想される効果と危険性と不利益 | <input type="checkbox"/> お問い合わせ先 |
| <input type="checkbox"/> 随時、同意撤回できること | |
| <input type="checkbox"/> 健康被害が発生した場合の補償について | |

また、この同意文書の写し（署名済み）と説明文書1部を受領しました。

<ご本人 記入欄>

氏名： _____

同意した日：2008年 _____ 月 _____ 日

<説明者 記入欄>

臨床研究担当医師 説明日：2008年 _____ 月 _____ 日
同意した日：2008年 _____ 月 _____ 日

職名： _____ 氏名： _____ 印（署名又は記名捺印）

臨床研究協力者 補助説明日：2008年 _____ 月 _____ 日

職名： _____ 氏名： _____ 印（署名又は記名捺印）

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
臨床研究にご協力下さい！



この臨床研究では、このワクチンを健康な成人(20歳から65歳)の方に接種しても安全性であるか、効果があるかを確認することを目的としています。

なお、このワクチンは、「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認められています。

《お問い合わせ先》

ワクチンを接種した部位（局所反応）に見られた症状の程度分類

症状	程度分類		
	軽度	中等度	高度
頭痛（痛み）	痛みを感じるが、特に気にならないう程度のも	痛みを感じるが、痛み止め薬による薬剤の治療が必要だとは思わない程度のも	痛みを感じる、痛み止め薬による薬剤の治療が必要だと思つ程度のも
熱感（熱い）	—	熱をもっていると感じるが、薬剤（冷湿布、ステロイドホルモン剤や抗ヒスタミン剤の塗布等）による治療が必要だとは思わない程度のも	熱をもっていると感じ、薬剤（冷湿布、ステロイドホルモン剤や抗ヒスタミン剤の塗布等）による治療が必要だと思つ程度のも
かゆみ	かゆみを感じるが、特に気にならないう程度のも	かゆみを感じるが、薬剤（ステロイドホルモン剤や抗ヒスタミン剤の塗布等）による治療が必要だとは思わない程度のも	かゆみを感じる、薬剤（ステロイドホルモン剤や抗ヒスタミン剤の塗布等）による治療が必要だと思つ程度のも
その他の局所反応の症状	いつもと様子が違うが、特に気にならないう程度のも	薬剤による治療を必要とせず、いつもと変わりなく生活できる程度のも	薬剤による治療が必要であり、日常生活（食事・着脱・排泄・移動など）に差しわりがあるもの

その他の症状の程度分類

症状	程度分類		
	軽度	中等度	高度
頭痛（頭が痛い）	頭痛を感じるが、薬剤による治療を必要とせず、いつもと変わりなく生活できる程度のも	頭痛を感じる、薬剤による治療を必要とし、日常生活の一部差し障りがあるもの	頭痛がひどく、薬剤による治療を必要とし、日常生活全般に差し障りがあるもの
倦怠感（だるい）	だるさを感じるが、薬剤による治療を必要とせず、いつもと変わりなく生活できる程度のも	だるさを感じる、薬剤による治療を必要とし、日常生活の一部差し障りがあるもの	頭痛がひどく、薬剤による治療を必要とし、日常生活全般に差し障りがあるもの
鼻水（はなみず）	鼻水があり、薬剤による治療を必要とせず、いつもと変わりなく生活できる程度のも	鼻水があり、薬剤による治療を必要とし、日常生活の一部差し障りがあるもの	鼻水がひどく、薬剤による治療を必要とし、日常生活全般に差し障りがあるもの
全身症状（接種部位以外の症状）	いつもと様子が違うが、特に気にならないう程度のも	いつもと様子が違うが、いづつもと大きく変わりなく生活できる程度	日常生活（食事・移動、就労など）がほとんどできなくなる程度

新型コロナウイルスに対する
ブレパンデミックワクチンの安全性の研究
健康観察日誌

（ 回目接種後 ）

被接種者名			
生年月日	19__年__月__日	性別	<input type="checkbox"/> 男性・ <input type="checkbox"/> 女性

<担当医師記入>

被接種者識別コード		接種部位	<input type="checkbox"/> 上腕 <input type="checkbox"/> その他 ()
接種日	2008年__月__日	接種側	<input type="checkbox"/> 右・ <input type="checkbox"/> 左

<担当医師確認欄>

担当医師名		印
内容確認日	2008年__月__日	

《接種者の方へのおねがい》

健康観察日誌は、来院時に必ず持参してください。

※ 重大な症状（ワクチン接種部位、その他の症状）がみられたときは、速やかに病院へ連絡してください。
それ以外の症状でも、気になることがあれば、病院へ連絡してください。

（連絡先は説明同意文書に記載しています。）

＜担当医師記入欄＞

★特記すべき有害事象	<input type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 無
------------	----------------------------	----------------------------

その他症状	事象名	事象 1	事象 2	事象 3
	発現日	年 月 日	年 月 日	年 月 日
	程度 ◎1	<input type="checkbox"/> 軽度 <input type="checkbox"/> 中等度 <input type="checkbox"/> 高度 <input type="checkbox"/> それ以上	<input type="checkbox"/> 軽度 <input type="checkbox"/> 中等度 <input type="checkbox"/> 高度 <input type="checkbox"/> それ以上	<input type="checkbox"/> 軽度 <input type="checkbox"/> 中等度 <input type="checkbox"/> 高度 <input type="checkbox"/> それ以上
	事象に対する処置	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無
	転帰日（又は、転帰確認日）	年 月 日	年 月 日	年 月 日
	転帰	<input type="checkbox"/> 回復 <input type="checkbox"/> 軽快 <input type="checkbox"/> 未回復 <input type="checkbox"/> 後遺症（詳細記載欄へ） <input type="checkbox"/> 死亡（詳細記載欄へ） <input type="checkbox"/> 不明（詳細記載欄へ）	<input type="checkbox"/> 回復 <input type="checkbox"/> 軽快 <input type="checkbox"/> 未回復 <input type="checkbox"/> 後遺症（詳細記載欄へ） <input type="checkbox"/> 死亡（詳細記載欄へ） <input type="checkbox"/> 不明（詳細記載欄へ）	<input type="checkbox"/> 回復 <input type="checkbox"/> 軽快 <input type="checkbox"/> 未回復 <input type="checkbox"/> 後遺症（詳細記載欄へ） <input type="checkbox"/> 死亡（詳細記載欄へ） <input type="checkbox"/> 不明（詳細記載欄へ）
	（転帰詳細記載欄）	後遺症名、死因、不明の理由等	後遺症名、死因、不明の理由等	後遺症名、死因、不明の理由等
	本ワクチンとの因果関係	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり
	本ワクチン以外の要因	<input type="checkbox"/> 併用薬剤 <input type="checkbox"/> 合併症 <input type="checkbox"/> その他	<input type="checkbox"/> 併用薬剤 <input type="checkbox"/> 合併症 <input type="checkbox"/> その他	<input type="checkbox"/> 併用薬剤 <input type="checkbox"/> 合併症 <input type="checkbox"/> その他
	（上記要因の詳細）	併用薬剤名、合併症名、その他の理由等	併用薬剤名、合併症名等	併用薬剤名、合併症名等
医師のコメント				

◎1：その他の症状の程度分類

程度	程度が目安
軽度	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
中等度	最低限の治療／局所的治療／非侵襲的治療を要する
高度	入院や侵襲的治療／IVR／輸血／治療的内視鏡／手術等を要する 顕著な症状を有する
それ以上	生命を脅かす、又は活動不能／動作不能とする有害事象

*1：「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。

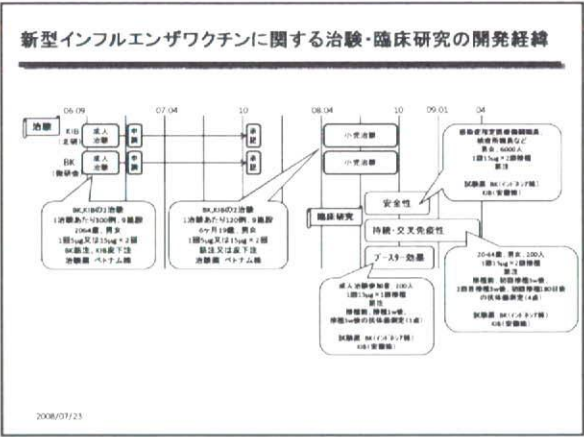
ただし、被験者が救急外来で長時間を過ごした場合などには、その状況を考慮してそれが入院とみなせるかどうかを研究担当医師が判断する。

*2：Interventional Radiology

厚生労働科学研究
 新型インフルエンザプレパンデミックワクチンの
 安全性・免疫原性および交叉免疫性に関する研究

分担研究：
**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**

2008年7月23日
 代表研究者：庵原 俊昭
 分担研究者：伊藤 澄信



新型インフルエンザプレパンデミックワクチンの
 安全性・免疫原性および交叉免疫性に関する研究(庵原班)

分担研究： 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

3つの臨床研究の概略
 ー 開発の経緯
 ー 2つの試験薬

開発の経緯

試験薬 BK-PIFA(ベトナム株)「ビケン」					
相	対象	用量	用法	症例数	主要評価項目
I	健康成人男性 (20歳以上40歳以下)	1.7 μg/0.17mL 5 μg/0.5mL 15 μg/0.5mL 21日(±1日)間隔で2回	皮下接種 又は 筋肉内接種	各群20例 (計120例)	安全性・ 免疫原性
II/III	健康成人男性 (20歳以上65歳未満)	L群：5 μg/0.5mL H群：15 μg/0.5mL 21日(±7日)間隔で2回	皮下接種	各群150例 (計300例)	安全性・ 免疫原性

試験薬 KIB-PIA(ベトナム株)「北研」					
相	対象	用量	用法	症例数	主要評価項目
I	健康成人男性 (20歳以上40歳以下)	1.7 μg/0.17mL 5 μg/0.5mL 15 μg/0.5mL 21日(±1日)間隔で2回	皮下接種 又は 筋肉内接種	各群20例 (計120例)	安全性・ 免疫原性
II/III	健康成人男性 (20歳以上65歳未満)	L群：5 μg/0.5mL H群：15 μg/0.5mL 21日(±7日)間隔で2回	筋肉内接種	各群150例 (計300例)	安全性・ 免疫原性

第II/III相臨床試験(要約)

- 有効性(免疫原性)
 - 2回接種後の中和抗体陽転率(抗体価が40倍以上かつ4倍以上の上昇)は、L群で44.0%、H群で70.9%であり、両群ともに抗体産生が誘導された。
- 安全性
 - 重篤な副反応はなく、臨床的に重大な問題となる副反応も認められなかった。
 - 300例中の主な副反応は、注射部位紅斑(84.0%)、疼痛(71.7%)、そう痒感(63.3%)、腫脹(57.0%)、熱感(44.7%)、硬結(8.7%)の局所症状と、倦怠感(11.0%)及び頭痛(7.3%)であった。
 - 1回目と2回目接種後の有害事象の発現率を比較すると、1回目接種後の発現率が高い傾向にあった。

第II/III相臨床試験(要約)

試験薬 KIB-PIA(ベトナム株)「北研」 筋肉内接種

- 有効性(免疫原性)
 - 2回接種後に中和抗体陽転率(抗体価が20倍以上かつ4倍以上の上昇)は、L群で65.1%、H群で80.5%であり、両群ともに抗体産生が誘導された。
- 安全性
 - 重篤な有害事象はなく、臨床的に重大な問題となる副反応も認められなかった。
 - 300例中の主な副反応は、注射部位疼痛(59.7%)、紅斑(12.0%)、腫脹(9.0%)、熱感(8.3%)、そう痒感(7.0%)の局所症状と、倦怠感(10.3%)及び頭痛(3.7%)であった。
 - 1回目と2回目接種後の有害事象の発現率を比較すると、1回目接種後の発現率が高い傾向にあった。

承認内容

- 効能又は効果
 - 本剤は、新型インフルエンザ(H5N1)の予防に使用する。
- 用法及び用量
 - 通常、0.5mLをおよそ3週間の間隔において、筋肉内もしくは皮下に2回接種する。

2008/07/04

新型インフルエンザワクチン研究会

2つのワクチン

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」
有効成分 (製造株)	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 (安藤株)	不活化新型インフルエンザウイルス PR8-IBCDC-RG2株 A/India/5/2005(H5N1)の弱毒株 (インドネシア株)
含量	1mL中に、不活化新型インフルエンザウイルスをHA含量(相当値)として30 μ g含有	
含有している 抗生剤	ゲンタマイシン、カナマイシン	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、ミノサイクリン硫酸塩
製造販売元	学校法人 北里研究所	財団法人 阪大微生物病研究会

2つの試験薬 包装形態

1バイアルあたり1mL



※本バイアルの蓋裏はベトナム株のワクチンとなっています。

1バイアルあたり10mL



他の2試験の概要

	持続交叉試験 持	ブースター試験 持
試験デザイン	非盲検試験	
目標症例数	200症例	
目的	健康成人志願者を対象として、沈降新型インフルエンザワクチン(安藤株又はインドネシア株)の筋肉内接種における免疫原性及び安全性を検討する。	沈降新型インフルエンザワクチン(ベトナム株)接種者を対象として、沈降新型インフルエンザワクチン(安藤株又はインドネシア株)の筋肉内1回接種による免疫原性及び安全性を検討する。
用量	試験薬0.5mL	
用法	21 \pm 7日間の間隔において2回筋肉内接種する。	1回筋肉内接種する。

他の2試験の評価項目

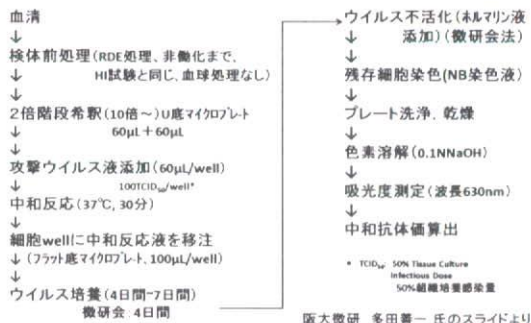
	持続交叉試験 持	ブースター試験 持
免疫原性評価	H5N1型インフルエンザウイルスに対する中和抗体価 H5抗原に対するHI抗体価 ビケン → トリ血球・ウマ血球 北研 → ウマ血球	
安全性評価	試験薬1回目接種 (Day 0) 後からVisit 3 (事後観察) までに発現した有害事象及び副反応の種類、程度、持続期間及び発現率を検討する。 一事後観察から180日後に発症した有害事象は試験薬との因果関係がなければ、報告は不要です。	試験薬接種 (Day 0) 後からVisit ③(事後観察)までに発現した有害事象及び副反応の種類、程度、持続期間及び発現率を検討する。

HI抗体価と中和抗体価

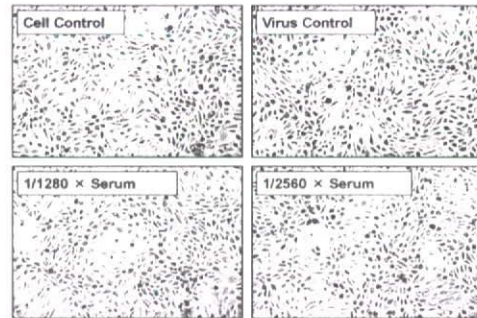
- HI抗体価(Hemagglutination Inhibition Antibody):
赤血球凝集(HA: Hemagglutination)活性を有するウイルスの場合、そのウイルスに対する抗体を含む血清をあらかじめ混ぜておくと、赤血球凝集反応は抑制される。通常4HA単位のウイルスが段階希釈した血清との反応により、赤血球凝集陰性となる最大希釈倍数をHI抗体価としている。
- 中和抗体価(Neutralizing Antibody):
培養可能なウイルスを培養細胞などに感染させる際、そのウイルスに対する抗体を含む血清にあらかじめ反応させておくと感染力は低下する。通常100感染単位のウイルスと段階希釈した血清とを反応させ、50%以上の感染力の抑制がみられる最大希釈倍数を中和抗体価としている。
- 従って、HI抗体価は赤血球凝集反応を利用して、中和抗体価は感染によって生じる細胞変成効果(CPE: Cytopathic Effect)を利用して測定する。

阪大微研 多田善一氏のスライドより

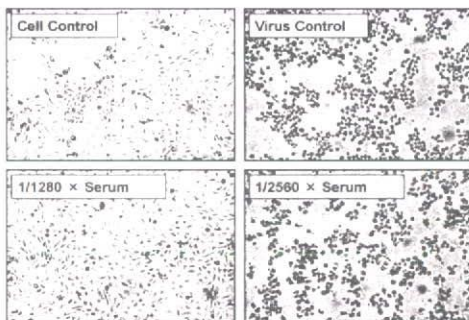
中和抗体測定試験手順の概略



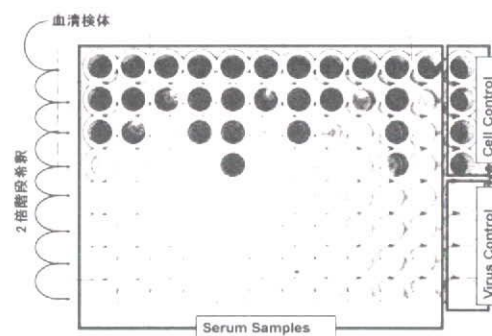
培養開始日 (Day 0) の顕微鏡像



培養終了日 (Day 4) の顕微鏡像



染色後のウイルス培養プレート(1)



本臨床研究の目的

1. 沈降新型インフルエンザワクチン(インドネシア株、安徽株)を各株、健康成人3,000人(計6,000人)を対象に0.1%の確率で出現が予測される副反応の出現頻度を確認し、プレバンデミックワクチンの安全性を検証する。
2. 新型インフルエンザがパンデミックとなった後に有効性を確認する。

選択基準

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】

同意取得時の年齢が20歳以上の日本人健康成人
 文書による同意が得られる者
 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

初期安全性確認のための1週後來院

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週後までに生じた有害事象を収集する。



8月前半は医療機関内職員のリクルートをお願いします。

除外基準

(^{*}臨床研究対象者からの聴取による)

1	明らかにH5型インフルエンザの既往のある者 [※]
2	H5型インフルエンザワクチンの接種歴のある者 [※]
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、治験や他の臨床研究に参加し治験薬・試験薬の投与を受けた者
7	本臨床研究開始前27日以内に生ワクチン、または6日以内(以上、接種日より計算)に不活化ワクチン・キソイドの投与を受けた者
8	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、または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
9	妊娠中の女性あるいは妊娠の疑いのある女性
10	その他、研究者が本試験の被験者として不適当と判断した者

接種要注意者

- 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
^{*}「北研」ーゲンタマイシン、カナマイシン
「ビケン」ー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 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 上記に掲げる者のほか、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

試験薬の接種延期基準

接種当日に以下のいずれかに該当する被験者は、接種を延期してください

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・分担医師が試験薬接種に不適当と判断した者
本試験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、被験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・分担医師が試験薬接種を不適当と判断した者

但し、接種延期基準に該当しなくなった場合、接種を行うことができます。

中止基準

1. 同意取得後に、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、対象者が臨床研究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・分担医師が試験を中止するべきと判断した場合

例:「接種延期基準」に抵触するため、同意取得後に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。

試験期間中の併用禁止薬剤及び療法

- ・ 下記の薬剤及び治療法^{*}
 - 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)
- ・ 他のワクチン
- ・ 試験薬

^{*}但し、有害事象等の治療等によりやむを得ず使用する場合はこの限りではない

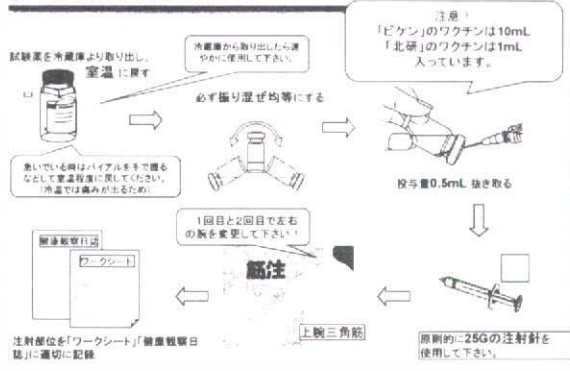
来院スケジュール

項目	内容	初回来院時		2回目来院時		3回目来院時		4回目来院時		5回目来院時	
		時間	内容	時間	内容	時間	内容	時間	内容	時間	内容
受付	受付	09:00	受付	09:00	受付	09:00	受付	09:00	受付	09:00	受付
診察	診察	09:30	診察	09:30	診察	09:30	診察	09:30	診察	09:30	診察
注射	注射	10:00	注射	10:00	注射	10:00	注射	10:00	注射	10:00	注射
健康観察	健康観察	10:30	健康観察	10:30	健康観察	10:30	健康観察	10:30	健康観察	10:30	健康観察
退院	退院	11:00	退院	11:00	退院	11:00	退院	11:00	退院	11:00	退院

初回来院時の流れ



試験薬接種方法



3.臨床研究(BK・KIB-01) 実施に関する連絡事項

目次

- 全体スケジュール
- 各医療機関での研究の実施
- 重篤な有害事象発生時の対応
- 臨床研究専用ホームページの紹介
- 医療機関への資材搬入
- ワクチン搬入、管理について
- 旅費の支給、研究費の取扱い

BK・KIB-01 全体スケジュール

