

型インフルエンザ A (H1N1) 対応ワクチンは 2009 年 7 月からオーストラリアで 200 名を対象とし、8 月からは米国で 2,400 名を対象として免疫原性ならびに安全性を検討する臨床試験が実施との報道がされている。わが国も多数の国民に 2009 年 11 月には接種できるように製造している。ワクチンは通常、製造企業でワクチン原液ならびに希釈後、小分け（バイアルに詰めること）された製品の発熱試験などの自家試験を実施後、国立感染症研究所において同様の試験（国家検定）を受けて合格した製品が医薬品として流通される。今回の治験ではワクチンの免疫原性（有効性）と安全性を国家検定品の流通前に確認することを目的としている。このため治験薬は、ワクチン原液の最低限の安全性を確認した上で小分けした製品を使用する。万が一、試験で治験薬に問題があった場合はすみやかに実施医療機関の治験責任医師に報告し、治験を中断する。

また、新規に流行したウイルスのため従前の季節性インフルエンザ HA ワクチンと同様の接種量では十分でない可能性も配慮し、従来の HA ワクチンの倍量接種群を設定し、医師主導の治験として実施することにした。通常のを 1 mL 投与するため、皮下接種よりも筋肉内接種の方が、確実と考え、30 μ g /回/1.0mL 投与群については、H5N1 ワクチン試験と同様に筋肉内接種とした。

2. 治験の目的

健康成人志願者を対象として、KIB-H1N1 を 15 μ g（通常量）皮下接種および 30 μ g（倍量）筋肉内接種した際の免疫原性及び安全性を検討する。

2.1 評価項目

2.1.1 血液検査評価

- 1) 新型インフルエンザ A (H1N1) H1N1 型に対する中和抗体価
- 2) 新型インフルエンザ A (H1N1) HI 抗原に対する HI 抗体価
- 3) 抗ガングリオシド抗体など新型インフルエンザワクチンの安全性検討に関する臨床検査
- 4) H1N1 インフルエンザ（ソ連型）等の既存のインフルエンザウイルスとの交叉免疫性や将来、新型インフルエンザ A (H1N1) の抗原性が変異した際の交叉免疫性の検討

【設定根拠】

中和抗体価は、インフルエンザウイルスに対する感染防御能を強く反映し、免疫原性を評価する上でも重要だと考えられるため設定した。HI 抗体価は、インフルエンザウイルスに対する免疫原性の評価方法として、最も一般的であることから設定した。1976 年に米国で豚インフルエンザウイルスワクチンの集団接種時に Guillain-Barre 症候群が多発したが、この Guillain-Barre 症候群のバイオマーカーと推定される抗ガングリオシド抗体を測定し、安全性確認の参考資料とすることを目的とした。EMA の H1N1 ワクチンのビジランスの中にも、今後のドリフトに対する、交叉免疫性を試験できることが望まれていることも踏まえ、既存のインフルエンザウイルスとの交叉免疫性や将来、新型インフルエンザ A (H1N1) の抗原性が変異した際の交叉免疫性も検討するために、残余血清を保存する。

2.1.2 安全性評価

治験薬 1 回目接種 (Day 0) 後から Visit③ (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。

【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、治験薬接種後 7 日間の安全性情報を毎日収集する。

また、接種後 7 日以降については、発生頻度は低いと予想されるものの、本治験薬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、各治験薬接種後 8 日目から次回来院時まで (最終は Visit③まで) の有害事象についても安全性情報を収集する。

3. 治験デザイン

3.1 治験デザイン

本治験は、KIB-H1N1 を治験薬として用い、H 群 (30 μ g/回) と L 群 (15 μ g/回) を実施医療機関毎に同数ブロック割付を行う無作為化非盲検 2 用量比較、多施設共同医師主導治験として実施する。

表 3-1 治験デザイン

治験方法	無作為化非盲検用量比較試験
治験薬	治験薬コード : KIB-H1N1
接種量	H 群 (30 μ g/回) : 1.0mL/回 L 群 (15 μ g/回) : 0.5mL/回
被験者数	H 群 (30 μ g/回) : 100 例 L 群 (15 μ g/回) : 100 例
用法・用量	治験薬を上腕に、3 週間 \pm 7 日間の間隔をおいて 2 回接種する。 H 群 (30 μ g/回) : 投与量 1.0mL/回を上腕三角筋に筋肉内接種する。 L 群 (15 μ g/回) : 投与量 0.5mL/回を上腕に皮下接種する。

【設定根拠】

用法・用量 : 製造方法が同じ季節性インフルエンザ HA ワクチンの用法・用量に準じ設定した。

4. 目標症例数

200 名

接種用量 : 2 用量

被験者数 : 100 例/群 × 2 群 = 200 例

【設定根拠】

5. 目標被験者数：治験実施予定期間が限定されている状況の中で科学的及び行政的両面からの判断を行うのに最低限必要であろうと想定される精度で治験結果が評価できる被験者数として設定した。そのため、本治験の免疫原性及び安全性の評価項目に関して十分な検出力を担保したうえで統計的仮説検定を行うことを想定した被験者数設定にはなっていない。治験実施期間

2009年8月～2009年12月

6. 対象

以下の「6.1 選択基準」をすべて満たし、かつ「6.2 除外基準」のいずれにも該当しない日本人健康成人志願者を対象とする。

6.1 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) 妊娠中の場合、産婦人科主治医の許可が得られた者
- 3) 文書による同意が得られ、治験参加中の遵守事項を守り、本治験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】

- 1) 自由意思による治験参加にあたり、法律上個人で同意が成立する20歳以上とした。
- 2) 妊婦の組み入れを慎重に行うため設定した。
- 3) 「ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則」及び治験開始後の被験者の脱落並びに治験実施計画書からの逸脱を防ぐために設定した。

6.2 除外基準

以下のいずれかに該当する者は除外する。

- 1) 明らかに新型インフルエンザA (H1N1) の既往のある者（被験者からの聴取による）
- 2) 新型インフルエンザA (H1N1) に対応したワクチンの接種歴のある者（被験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る者
- 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) 75歳以上の独居高齢者、認知症等の同意能力を有さない者
- 7) 本治験開始前4ヶ月以内（接種日より起算）に、治験に参加し投与を受けた者
- 8) 本治験開始前27日以内に生ワクチン、または6日以内（以上、接種日より起算）に不活化ワクチン・トキソイドの投与を受けた者
- 9) 本治験開始前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、接種日より起算）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) その他、治験責任/分担医師が本治験の被験者として不適当と判断した者

【設定根拠】

- 1)～2) 免疫原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) 被験者の安全確保のために設定した。
- 6) 治験薬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) 免疫原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) 治験責任/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。

6.3 接種要注意者（治験薬接種の判断を行うにあたり、注意を要する者）

以下のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び治験参加適否の判定を慎重に行い、本治験の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。

1)本治験薬の成分*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

* ゲンタマイシン硫酸塩、カナマイシン硫酸塩、チメロサル

- 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、本治験薬接種を行うに際し、注意を要する状態にある者

【設定根拠】

現行のインフルエンザ HA ワクチンの添付文書に記載されている接種要注意者に準拠して設定した。

6.4 妊婦

ワクチン接種前に口頭で妊娠の確認をする。

Visit③（事後観察）妊娠の有無の確認のため、尿検査を行う。

ワクチン接種した妊婦の方ならびに、ワクチン接種後で、妊娠が判明した場合、出産後（児を含め）までの経過を観察し、報告する。

【設定根拠】

妊娠14週以降の妊婦がインフルエンザ流行中に心肺機能が悪化して入院する相対リスクは、産後と比較して1.44～4.67倍であると報告されている²⁾。米国疾病管理予防センター（CDC）は妊娠中にインフルエンザシーズンを迎えるすべての妊婦に対し、不活化インフルエンザワクチンの接種を勧奨している³⁾。今回の新型インフルエンザで死亡した27カ国の574人を分析した結果、妊婦は20-39歳の女性の3割を占め、季節性インフルエンザ同様、妊婦は重症化する

恐れがあることが確認されている¹⁾。新型インフルエンザワクチンについて、妊婦は積極的対象者とされることから、妊婦を含めた女性については除外基準を設けていない。

参考文献

- 1) Vaillant L., La Ruche G., Tarantola A., Barboza P., et al for the epidemic intelligence team at InVS: Epidemiology of fatal cases associated with pandemic H1N1 influenza 2009. Eurosurveillance, Volume 14, Issue 33, 20 August 2009
- 2) Neuzil K.M., Reed G.W., Mitchiel E.F., et al.: Impact of Influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. Am J Epidemiol., 134:1094-1102, 1998.
- 3) Fiore A.E., Shay D.K., Broder K., et al.: Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2008, MMRW Recomm. Rep., 57 (RR-7): 1-60, 2008

7. 被験者に対する説明と同意の取得

7.1 説明文書及び同意文書の作成

被験者から治験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、治験責任医師が作成し、国立病院機構本部中央治験審査委員会、あるいは、当該実施医療機関の治験審査委員会（以下、「治験審査委員会」）において承認を受けたものを使用する。

7.2 説明文書及び同意文書の改訂

治験責任医師は、被験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、治験審査委員会の承認を得る。

7.3 被験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) 当該治験が試験を目的とするものである旨
- 2) 治験の目的
- 3) 治験責任医師の氏名、職名及び連絡先
- 4) 治験の方法
- 5) 予測される治験薬による被験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）及び予測される被験者に対する不利益
- 6) 他の治療方法に関する事項
- 7) 治験に参加する期間
- 8) 治験の参加を何時でも取りやめることができる旨
- 9) 治験に参加しないこと、又は参加を取りやめることにより被験者が不利益な取扱いを受けない旨
- 10) 被験者の秘密が保全されることを条件に、モニター、監査担当者並びに実施医療機関等設

置治験審査委員会等及び第三者治験審査委員会が原資料を閲覧できる旨

- 11) 被験者に係る秘密が保全される旨
- 12) 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
- 13) 健康被害が発生した場合に必要な治療が行われる旨
- 14) 健康被害の補償に関する事項
- 15) 当該治験の適否等について調査審議を行う治験審査委員会の種類、各治験審査委員会において調査審議を行う事項その他当該治験に係る治験審査委員会に関する事項
- 16) 当該治験に係る必要な事項

7.4 同意取得の時期と方法

7.4.1 登録時

治験参加前（＝1回目の治験薬接種前）に下記の手順により、被験者の同意を文書により入手する。

- 1) 治験責任/分担医師は、治験へ参加可能と考えられる被験者に対し、「7.3 被験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、治験協力者も補足的な説明を行う。
- 2) 治験責任/分担医師は、同意を得る前に被験者が質問する機会と、治験に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与える。
- 3) 治験責任/分担医師又は補足説明者としての治験協力者は、被験者からのすべての質問事項に対して、被験者が満足するような回答を示す。
- 4) 被験者が治験に参加することを同意した場合、説明を行った治験責任/分担医師、治験協力者（補足説明を行った場合）及び被験者は同意文書に記名捺印又は署名し、日付を記入する。
- 5) 治験責任/分担医師は、被験者が治験に参加する前に、同意文書の写し及び説明文書を被験者に手渡す。また、治験責任/分担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。

7.4.2 被験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

治験参加の継続に関して、被験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、治験責任/分担医師は、当該情報を被験者に伝え、治験に継続して参加するか否かについて、被験者の意思を確認し、その旨を確認した日付とともに文書にて記録する。

7.4.3 説明文書及び同意文書の改訂時

説明文書及び同意文書を改訂した場合、治験責任/分担医師は、被験者の同意を取得する。

- 1) 説明文書及び同意文書を改訂した場合、治験責任/分担医師は、既に参加中の被験者に対して、改訂の都度、改訂内容について当該情報を伝え、治験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、治験への参加の継続について文書による同意を得る。
- 2) 治験責任/分担医師は同意を得る前に被験者が質問する機会と、治験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) 治験責任/分担医師又は補足説明者としての治験協力者は、被験者からのすべての質問事項に対して、被験者が満足するような回答を示す。

4) 被験者が治験に引き続き参加することを同意した場合、説明を行った治験責任/分担医師、治験協力者（補足説明を行った場合）及び被験者は同意文書に記名捺印又は署名し、日付を記入する。

5) 治験責任/分担医師は、被験者が治験に参加する前に、同意文書の写し及び説明文書を被験者に手渡し、治験責任/分担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。

8. 治験薬

8.1 治験薬

本治験薬は、2009年春に流行した新型インフルエンザ A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) pdm (X-179A) ウイルスよりを元に作製されたインフルエンザHAワクチンである。

被験薬

注射剤

1 mL 中に表 8 に示す成分を含有し、インフルエンザウイルスのヘムアグルチニン (HA) を含む澄明又はわずかに白濁した液剤

表 8 被験薬の組成

	成 分	分 量
有効成分	不活化新型インフルエンザウイルス A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) pdm (X-179A)	(HA たん白質量として) 30 µg
安定剤	ホルマリン	0.1µL 以下
緩衝剤	リン酸水素ナトリウム水和物 リン酸二水素カリウム 塩化ナトリウム	2.51mg 0.408mg 8.3mg
分散剤	ポリソルベート 80	0.1µL 以下
保存剤	チメロサル	0.005mg

8.2 治験薬の保管及び管理

8.2.1 治験薬の保存条件

遮光して、10℃以下に凍結を避けて保存する。

8.2.2 治験薬の管理

治験薬管理者は、治験責任医師より示された「治験薬の管理に関する手順書」及び実施医療機関の手順書に従って治験薬を管理するとともに、治験薬の使用状況及び治験の進行状況を把握するために治験薬管理表を用いて管理記録を作成する。また、治験薬管理者は、「治験薬の管理に関する手順書」に従い、未使用治験薬、使用済み包装を治験薬提供者へ返却するまで、破棄せず保管・管理する。治験責任医師は、治験薬の管理記録、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。

8.3 治験薬の割付け方法

治験薬割付責任者は、自らが作成したキーコードに基づき、実施医療機関毎に治験薬 H 群、L 群が同数になるように、無作為化して割り付ける。

9. 用法・用量

9.1 用法・用量

治験薬を上腕に、3 週間±7 日間の間隔をおいて 2 回接種する。

2 回目接種時は、特に理由がなければ 1 回目接種と反対側の腕に接種すること。

表 9 各群の用法・用量

接種群	接種方法	接種回数	治験薬	投与量	HA たん白量
H 群	上腕三角筋に 筋肉内接種	2 回 (3 週間±7 日間の間隔)	被験薬 KIB-H1N1	1.0mL/回	30 μg/回
L 群	上腕に皮下接種			0.5mL/回	15 μg/回

【用量（HAたん白質量）の設定根拠】

本治験では、用量と抗体価の関係を確認するために 2 用量で試験を行うこととした。

9.2 治験薬の使用上の注意

- 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。何らかの異常を認めた場合は、治験薬管理者に報告し、別の治験薬を使用する。治験薬管理者は、異常の認められた治験薬は、治験薬提供者に送付する。
- 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。
- 4) バイアル開封したものは、当日中に使用する。

10. 併用禁止薬剤及び療法

治験薬接種後から Visit③（事後観察）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、治験責任/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。

10.1 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（鉄剤を除く）

副腎皮質ホルモン剤（外用剤、吸入剤を除く）

【設定根拠】

免疫原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。

10.2 他のワクチン

他のワクチンの接種を禁止する。

【設定根拠】

免疫原性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。

10.3 他の治験薬

他の治験薬の投与は禁止する。

【設定根拠】

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

11. 観察・評価項目

11.1 治験実施手順

本治験は以下の手順で行う。治験スケジュールを表 11-1 に示す。

表 11-1 治験スケジュール

		Visit① 1回目接種			観察		Visit② 2回目接種			観察		Visit③ 事後観察
経過日 (Day) *1		Day0			1~7	8~	21*2			Day0		21*2
		前	接種	後			前	接種	後	1~7	8~	
医療機関	診察	○		○*3			○		○*3			○
	体温測定	○					○					
	採血 (抗体価測定)	○					○					○
	妊娠検査※4											○
	治験薬接種		○					○				
自宅	有害事象の観察 (健康観察日誌)			○	○	△			○	○	△	

○：必須、△：有害事象が生じた場合

網掛け：被験者来院日

*1：各治験薬接種日を Day0 とする。

*2：前回の治験薬接種日から起算して 21±7 日の幅をもたせる。

*3：治験薬接種約 30 分後に実施する。

*4：妊娠可能な女性のみ

11.1.1 Visit① (被験者の組み入れ・1回目治験薬接種・登録)

- 1) 治験責任/分担医師は、予め治験について説明し同意を得る。(「7.4.1 登録時」参照)
- 2) 治験責任/分担医師は、被験者背景の確認、診察及び体温測定を行い、治験薬接種が可能であると判断する。
- 3) 治験責任/分担医師は、治験薬接種が可能であると判断した場合、抗体価等測定のための採血を行う。
- 4) 治験責任/分担医師は、治験薬割付責任者が作成した割付け表に基づいて割り付けされた治験薬を被験者に接種する。なお、同意取得、採血、治験薬接種の順に行うこととし、それぞれ異なる日でもよいが、同意取得から治験薬接種までは1週間程度の間に行う。
- 5) 治験責任/分担医師は、治験薬接種約 30 分後に診察を行い、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、治験責任/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、その症状が回復又は安定することを確認する。
- 7) 次回の受診日 (Visit②：2回目治験薬接種日) を確認し、被験者に健康観察日誌の記入を依頼する。
- 8) 組み入れた被験者について、被験者情報を登録する。

11.1.2 Visit② (2回目治験薬接種)

- 1) 治験責任/分担医師は、2回目治験薬接種日（治験薬接種前）までの健康観察日誌を回収し、内容を被験者に確認する。
- 2) 健康観察日誌の内容に誤りが認められた場合、治験責任/分担医師が変更又は修正する。
なお、修正の方法は、症例報告書と同様の方法によるものとする。
- 3) 治験責任/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。
- 4) 被験者の診察及び体温測定を行い、治験薬接種の適否を判断する。
- 5) 治験薬接種が可能であると判断した場合、抗体価測定のための採血を行う。
- 6) 被験者に割り付けされた治験薬を接種する。
- 7) 治験責任/分担医師は、治験薬接種約30分後に診察を行い、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、治験責任/分担医師は適切な処置を行う。
- 8) 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、その症状が回復又は安定することを確認する。
- 9) 次回の受診日（Visit③：事後観察）を確認し、被験者に健康観察日誌の記入を依頼する。

11.1.3 Visit③ (事後観察)

- 1) 治験責任/分担医師は、Visit③（事後観察）までの健康観察日誌を回収し、内容を被験者に確認する。
- 2) 健康観察日誌の内容に誤りが認められた場合、治験責任/分担医師が変更又は修正する。
なお、修正の方法は、症例報告書と同様の方法によるものとする。
- 3) 治験責任/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。
- 4) 治験責任/分担医師は、診察及び抗体価等測定のための採血を行う。
- 5) 被験者が妊娠可能な女性の場合、治験責任/分担医師は、妊娠の有無を確認するため尿検査を行う。
- 6) 治験薬による有害事象が回復していない場合、その症状が回復又は安定することを確認する。

【観察時期の設定根拠】

- 1) 各治験薬接種後：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、治験薬接種約30分後までの観察を設定した。
- 2) 事後観察：免疫原性及び安全性の最終評価のため設定した。

11.2 調査項目

11.2.1 被験者背景

- 1) 調査項目：生年月日、性別、身長、体重、合併症、既往歴、アレルギー歴など
- 2) 調査時期：Visit①（1回目治験薬接種前）

11.2.2 安全性評価項目のための調査項目

11.2.2.1 診察・体温測定

- 1) 診察時期：Visit①、②（各治験薬接種前後）
Visit③（事後観察）
- 2) 体温測定時期：Visit①、②（各治験薬接種前）

11.2.2.2 健康観察日誌

治験責任/分担医師は、被験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：各治験薬接種（Day 0）から Day7
- 2) 観察項目：
 - a) 腋下体温；被験者は、各治験薬接種後7日間、毎日体温を測定し記録する。1日のうち複数回測定した場合はそれぞれを記録する。
 - b) 接種部位反応；被験者は、各治験薬接種後7日間、毎日接種部位反応の有無を記録する。特に治験薬接種部位の発赤、腫脹、硬結が認められた場合には、長径を測定し記録する。
 - c) 自覚症状・他覚所見；被験者は、自覚症状、他覚所見が認められた場合には記録する。

注：各治験薬接種後7日間を過ぎても、発熱が認められた場合には体温測定を継続し、37.5℃未満に低下した日付と体温を記録する。

11.2.3 血液検査評価項目のための調査項目

- 1) 採血時期：Visit①、②（各治験薬接種前）
Visit③（事後観察）
- 2) 測定項目：
 - 1) 新型インフルエンザ A (H1N1) H1N1 型に対する中和抗体価
 - 2) 新型インフルエンザ A (H1N1) HI 抗原に対する HI 抗体価
 - 3) 抗ガングリオシド抗体など新型インフルエンザワクチンの安全性検討に関する臨床検査
 - 4) H1N1 インフルエンザ（ソ連型）等の既存のインフルエンザウイルスとの交叉免疫性や将来、新型インフルエンザ A (H1N1) の抗原性が変異した際の交叉免疫性の検討
- 3) 採血量：1回につき、9mL。計 27mL。
- 4) 処理方法：室温で30分を目安に放置し、凝固を確認後、4℃、3000 rpm で10分間遠心分離し、血清を分離する。得られた血清は、-20℃以下で凍結保存する。
- 5) 検体の保存容器のラベル表示及び輸送方法
ラベルに治験課題名、被験者識別コード、採血時期、採血日を記載し、検体保存容器に貼付する。検体は、ドライアイス存在下で、検体輸送機関が回収して、抗体価測定機関へ送付する。

11.2.4 尿検査評価項目のための調査項目

- 1) 採尿時期：Visit③（事後観察）
- 2) 測定項目：1)尿中hCG

11.2.5 有害事象の評価及び記録

治験責任/分担医師は、治験薬1回目接種日から Visit③（事後観察）までに被験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（「12.5 有害事象の重症度分類」参照）
- 4) 重篤度（「12.6.1 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) 治験薬との因果関係（「12.3 治験薬との因果関係」参照）

12. 有害事象

12.1 有害事象の定義

治験薬が接種された被験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、当該治験薬との因果関係の有無は問わない。

ただし、治験薬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。

12.2 有害事象発生時の処置

- 1) 有害事象が発現した場合、治験責任/分担医師は、被験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、治験責任/分担医師は、被験者にその旨を伝える。
- 3) 治験責任/分担医師は発現した有害事象が回復又は安定することを確認する。

12.3 治験薬との因果関係

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：有害事象が治験薬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：有害事象が治験薬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
- 4) 関連なし：その有害事象の発現と治験薬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) 治験薬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) その有害事象と治験薬との間に時間的関連性の面で妥当性のないもの
(例えば、治験薬接種2、3日後に発見された進行癌)
- (3) 起こり得ないもの（少なくとも治験薬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。）

12.4 有害事象判定

12.4.1 診察の有害事象判定

1回目治験薬接種後から Visit③（事後観察）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。

12.4.2 接種部位反応の有害事象判定

1回目治験薬接種後から Visit③（事後観察）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。

12.4.3 健康観察日誌の記載項目の有害事象判定

1回目治験薬接種後から Visit③（事後観察）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。

12.5 有害事象の重症度分類

12.5.1 局所反応（接種部位）の有害事象の重症度分類

治験責任/分担医師は、局所の有害事象について表 12-1 の定義に基づき重症度を判定する。

表 12-1 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	

12.5.2 全身性反応の有害事象の重症度分類

治験責任/分担医師は、被験者の自覚症状及び他覚所見の有害事象について、表 12-2 の定義に基づき重症度を判定する。

治験責任/分担医師は、表 12-2 に記載のない有害事象については表 12-3 の定義に基づき重症度を判定する。

表 12-2 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

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

表 12-3 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†／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治験責任/分担医師が判断する。

†：Interventional Radiology

12.6 重篤有害事象

12.6.1 重篤有害事象の定義

重篤有害事象とは、治験期間中に被験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、追跡調査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

12.6.2 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、治験責任/分担医師は、被験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、治験責任/分担医師は、被験者にその旨を伝える。
- 3) 治験責任医師は、治験薬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及び治験調整事務局に報告する。
- 4) 治験調整事務局は、その情報を治験調整医師および他の治験責任医師へ報告し、協議を行い、当該有害事象が薬事法施行規則第 273 条に該当するかどうか判断する。該当すると判断した場合、治験責任医師は、「安全性情報の取扱手順書」に従い、厚生労働大臣に報告する。

5) 治験責任/分担医師は発現した重篤有害事象が回復又は安定することを確認する。

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治験薬の治験薬概要書（但し、すでに各治験責任医師及び規制当局へ報告した副作用を含む）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。

13. 治験薬の接種延期基準及び被験者の中止基準

13.1 治験薬の接種延期基準

治験薬 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験者は、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) 治験薬接種前 1 週間以内の薬剤の使用状況を調査し、治験責任/分担医師が治験薬接種に不相当と判断した者
本治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（鉄剤を除く）、副腎皮質ホルモン剤（外用剤、吸入剤を除く）等、被験者の免疫応答に影響を与える可能性がある薬剤又は生理学的検査結果に影響を与える可能性のある薬剤が挙げられる。
- 4) その他、治験責任/分担医師が治験薬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) 免疫原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) 治験責任/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。

13.2 被験者の中止基準

以下のいずれかに該当する被験者は、本治験を中止する。

- 1) 同意取得後に、被験者自身が治験参加の撤回を申し出た場合
- 2) 治験責任/分担医師が、被験者が治験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、治験責任/分担医師が治験を中止すべきと判断した場合（例：「13.1 治験薬の接種延期基準」に抵触するため、1 回目接種が不可能、「13.2 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) 被験者の自由意思の尊重の観点から設定した。
- 2), 3) 被験者への安全性の配慮から設定した。
- 4) 治験責任/分担医師が、全般的な要因を勘案して治験中止を判断できるように設定した。

13.2.1 中止手順

13.2.1.1 被験者への対応

- 1) 治験責任/分担医師は、治験を中止する場合、被験者にすみやかにその旨を説明する（被験者が治験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) 治験責任/分担医師は、治験薬接種後に治験を中止する場合、「11.1.2 Visit②（2回目治験薬接種）」「11.1.3 Visit③（事後観察）」「11.2 調査項目」に準じて、観察を実施する。ただし、接種後の抗体価等測定については、可能な場合のみ実施することとする。
- 3) 有害事象が認められた場合、治験責任/分担医師は発現した症状が回復又は安定することを確認する。
- 4) 治験責任/分担医師は、可能な限り最終接種から21日間後まで有害事象の有無を調査する。

13.2.1.2 治験期間中に来院しなくなった被験者に対する調査

治験責任/分担医師は、治験薬接種後に来院しなくなった被験者について、可能な限り被験者に連絡をとり、来院しなくなった理由及び健康状態を確認する。また、可能な限り最終接種から21日間後までの有害事象の有無を確認する。

13.3 2回目接種を実施しなかった場合の観察

「13.1 治験薬の接種延期基準」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「11.1.2 Visit②（2回目治験薬接種）」並びに「11.1.3 Visit③（事後観察）」に規定された観察を実施することとする。

14. 治験の倫理的及び科学的実施

14.1 ヘルシンキ宣言の遵守

本治験は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則及びGCPを遵守して実施する。

14.2 治験審査委員会

14.2.1 審査

本治験は、実施医療機関における治験の実施に先立ち、治験審査委員会にて審査を受け、承認を得た後に実施する。

14.2.2 新しい情報の提供

治験責任医師は、被験者の安全に悪影響を及ぼし、治験の実施に影響を与え、又は治験継続に関する治験審査委員会の承認を変更する可能性のある情報をすみやかに実施医療機関の長及び治験調整事務局に通知する。治験調整事務局は、その情報を治験調整医師、他の治験責任医師及び治験薬提供元にすみやかに通知する。

14.3 被験者の人権保護

被験者の人権を保護するため、本治験の実施にあたっては下記項目を遵守する。

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

15. 治験実施計画書の承認・遵守及び変更

15.1 治験実施計画書の承認

治験責任医師は、実施医療機関における治験開始に先立ち、治験実施計画書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、治験責任医師と実施医療機関の長は治験実施計画書（又はそれに代わる文書）に記名捺印又は署名する。

15.2 治験実施計画書の遵守

治験責任/分担医師は、治験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、治験実施計画書からの逸脱又は変更を行わない。

ただし、「15.3 緊急時の治験実施計画書からの逸脱又は変更」又は治験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。

15.3 緊急時の治験実施計画書からの逸脱又は変更

- 1) 治験責任/分担医師は、被験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、治験審査委員会の事前の承認なしに治験実施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、治験責任医師は、逸脱又は変更の内容及び理由並びに治験実施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經由して治験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。

15.4 治験実施計画書からの逸脱又は変更時の記録の作成

15.4.1 治験実施計画書からの逸脱

- 1) 治験責任/分担医師は、治験実施計画書から逸脱又は変更した行為をすべて記録する。
- 2) 治験責任医師は、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。

15.5 治験実施計画書の変更

治験責任医師は、治験の実施に重大な影響を与える又は被験者への危険性を増大させるような治験のあらゆる変更について、実施医療機関の長及び治験審査委員会にすみやかに文書にて報告する。

15.6 治験実施計画書の改訂

- 1) 治験実施計画書を改訂する場合、治験責任医師は、治験実施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、治験責任医師と医療機関の長は治験実施計画書（又はそれに代わる文書）に記名捺印又は署名する。なお、治験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) 治験責任医師は治験実施計画書改訂版、及び改訂にともない症例報告書、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治験審査委員会に提出し、承認を得なければならない。

16. 治験の終了又は中止及び中断

16.1 治験の終了

治験が終了した場合、治験責任医師は、実施医療機関の長に治験が終了した旨を報告する。

16.2 治験全体の中止又は中断

16.2.1 治験全体の中止又は中断基準

治験責任医師は、以下のいずれかの項目に該当する場合、本治験全体を中止又は中断する。

- 1) 被験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) 本治験を実施する科学的妥当性が失われた場合

16.2.2 実施医療機関での中止又は中断

治験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治験を中止又は中断する。

- 1) 治験責任/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) 治験審査委員会が実施中の治験の継続審査等において、治験の中止又は中断の決定を下した場合
- 3) 治験責任医師の異動により、治験の継続が不可能な場合
- 4) 選択基準に適合する被験者が見込めなくなった場合
- 5) 当該医療機関が治験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) 治験責任医師が治験を中止又は中断した場合

17. 症例報告書の作成

治験責任/分担医師は、症例報告書を作成し、「症例報告書の作成・変更又は修正の手引書」に従って作成する。

なお、本治験では、電子的に症例報告書を作成するシステム（EDC：Electronic Data Capturing）を用いる。