

### 13. 治験期間中、あなたに守っていただきたいこと

あなたの安全を確保するためと、治験薬の効果や副反応を正しく評価するために治験に参加していただいている間は次のことを必ずお守りください。

#### (ア) 健康管理

- ・ 治験期間中は、通常通りの生活をしてください。
- ・ 治験期間中に何らかの異常が認められた場合には、速やかに治験担当医師または治験コーディネーターにご連絡ください。
- ・ 治験期間中は、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。

#### (イ) 薬の使用およびその他の治療

- ・ 1回目治験薬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でください。ただし、外用剤（塗り薬や目薬）は使用してもかまいません。
- ・ 治験期間中に献血は行わないでください。
- ・ 他の医療機関を受診する場合には、この治験に参加していることを受診する医療機関の医師に伝え、可能であれば使用する薬についての情報を得てください。
- ・ 治験参加にあたっては、現在服用中の薬について治験担当医師に報告して下さい。また、治験期間中に指示された以外の薬（市販されている薬も含む）を治験担当医師の許可なく服用しないで下さい。

#### (ウ) 来院について

- ・ 予定来院日には必ず来院して下さい。やむをえず来院できない時は事前に連絡下さい。

#### (エ) 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、接種部位には過度の刺激を与えないようにしてください。



## 同意書

カルテ用

国立病院機構 (病院名) 院長 殿

治験課題名：新型インフルエンザA(H1N1)に対する  
インフルエンザHAワクチンの免疫原性に関する臨床試験

私は治験担当医師から上記治験の内容について、同意説明文書にもとづき十分な説明を受けました。そこで、私はその説明および説明文書の内容をよく理解した上で、この治験に参加することを私の自由意思によって同意致します。その証として以下に署名し、本説明文書と同意書の写しを受け取りました。

- |                                 |                                   |
|---------------------------------|-----------------------------------|
| 1. 治験(ちけん)とは                    | 8. 人権保護に関し必要な事項について               |
| 2. この治験薬について                    | 9. この治験を審査した治験審査委員会について           |
| 3. この治験の目的                      | 10. この治験の参加をお断りする場合や治験を中止する場合について |
| 4. この治験の方法                      | 11. 治験中の費用について                    |
| 5. 治験への参加予定期間と参加していただく人数        | 12. 負担軽減費について                     |
| 6. 期待される効果及び予測される副反応            | 13. 治験期間中あなたに守っていただきたいこと          |
| 7. 健康が損なわれた場合に受ける事のできる補償や治療について | 14. 治験に関する窓口                      |

負担軽減費(図書カード30,000円分)について

受け取る ・ 受け取らない

同意日：20 年 月 日

被験者氏名 署名

説明日：20 年 月 日

医師署名：

説明日：20 年 月 日

協力者署名：

(補足説明を行った場合)

治験管理室用

## 同意書

国立病院機構（病院名）院長 殿

治験課題名：新型インフルエンザA（H1N1）に対する  
インフルエンザHAワクチンの免疫原性に関する臨床試験

私は治験担当医師から上記治験の内容について、同意説明文書にもとづき十分な説明を受けました。そこで、私はその説明および説明文書の内容をよく理解した上で、この治験に参加することを私の自由意思によって同意致します。その証として以下に署名し、本説明文書と同意書の写しを受け取りました。

- |                                 |                                   |
|---------------------------------|-----------------------------------|
| 1. 治験（ちけん）とは                    | 8. 人権保護に関し必要な事項について               |
| 2. この治験薬について                    | 9. この治験を審査した治験審査委員会について           |
| 3. この治験の目的                      | 10. この治験の参加をお断りする場合や治験を中止する場合について |
| 4. この治験の方法                      | 11. 治験中の費用について                    |
| 5. 治験への参加予定期間と参加していただく人数        | 12. 負担軽減費について                     |
| 6. 期待される効果及び予測される副反応            | 13. 治験期間中あなたに守っていただきたいこと          |
| 7. 健康が損なわれた場合に受ける事のできる補償や治療について | 14. 治験に関する窓口                      |

負担軽減費（図書カード30,000円分）について  
受け取る ・ 受け取らない

同意日：20 年 月 日

被験者氏名 署名

説明日：20 年 月 日

医師署名：

説明日：20 年 月 日

協力者署名：

（補足説明を行った場合）

## 同意書

本人控え

国立病院機構 (病院名) 院長 殿

治験課題名：新型インフルエンザA(H1N1)に対する  
インフルエンザHAワクチンの免疫原性に関する臨床試験

私は治験担当医師から上記治験の内容について、同意説明文書にもとづき十分な説明を受けました。そこで、私はその説明および説明文書の内容をよく理解した上で、この治験に参加することを私の自由意思によって同意致します。その証として以下に署名し、本説明文書と同意書の写しを受け取りました。

- |                                 |                                   |
|---------------------------------|-----------------------------------|
| 1. 治験(ちけん)とは                    | 8. 人権保護に関し必要な事項について               |
| 2. この治験薬について                    | 9. この治験を審査した治験審査委員会について           |
| 3. この治験の目的                      | 10. この治験の参加をお断りする場合や治験を中止する場合について |
| 4. この治験の方法                      | 11. 治験中の費用について                    |
| 5. 治験への参加予定期間と参加していただく人数        | 12. 負担軽減費について                     |
| 6. 期待される効果及び予測される副反応            | 13. 治験期間中あなたに守っていただきたいこと          |
| 7. 健康が損なわれた場合に受ける事のできる補償や治療について | 14. 治験に関する窓口                      |

負担軽減費(図書カード30,000円分)について  
受け取る ・ 受け取らない

同意日：20 年 月 日

被験者氏名 署名

説明日：20 年 月 日

医師署名：

説明日：20 年 月 日

協力者署名：

(補足説明を行った場合)

## 平成 21 年度指定研究

### 「新型インフルエンザ A(H1N1) に対する

### インフルエンザ HA ワクチンの安全性の研究」

### 研究計画書

研究計画書作成日：2009 年 10 月 9 日 1.1 版  
臨床研究計画書番号：H1N1-SURVEY

研究責任者：独立行政法人国立病院機構東京医療センター

統括診療部長 岩田 敏

連絡先：〒152-8902 東京都目黒区東が丘 2-5-1

TEL：03-3411-0111（代表） FAX：03-3412-9811

E-mail：siwata@ntmc.hosp.go.jp

研究事務局：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

TEL：03-5712-5075 FAX：03-5712-5084

E-mail：survey-infl@nho.hosp.go.jp

本文書中の情報は、本臨床研究の直接関係者（実施医療機関の長、研究事務局、施設研究責任医師、研究協力者、ワクチン管理者及び倫理審査委員会等）に限定して提供しています。

したがって、臨床研究実施に参加する対象者から同意を取得する場合を除き、施設研究責任医師の事前の同意なしに、本臨床研究と関係のない第三者に情報を開示することはできません。

臨床研究計画書の要約

臨床研究の名称	新型インフルエンザ A(H1N1)に対するインフルエンザワクチン A(H1N1)の安全性の研究 (臨床研究計画書番号：H1N1-SURVEY )
臨床研究の目的	新型インフルエンザ A (H1N1) ワクチン接種事業開始後の早期の段階で、迅速かつ精度の高い副反応発現割合等の状況の把握を行い、その後の安全対策及び接種事業の継続可否の判断における参考情報とすることを目的とする。
対 象	<p>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、実施医療機関等に勤務する職員（医療従事者）を対象とする。</p> <p><b>【選択基準】</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 同意取得時の年齢が 20 歳以上の日本人健康成人</li> <li>2) 文書による同意が得られる者</li> <li>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</li> </ol> <p><b>【除外基準】</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 明らかに新型インフルエンザ A (H1N1) の既往のある者（臨床研究対象者からの聴取による）</li> <li>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（臨床研究対象者からの聴取による）</li> <li>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</li> <li>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</li> <li>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</li> <li>6) 本臨床研究開始前 4 ヶ月以内（接種日より起算）に、治験や他の臨床研究などに参加しワクチン・試験薬の投与を受けた者</li> <li>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、接種日より起算）に不活化ワクチン・トキソイドの投与を受けた者</li> <li>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、又は 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</li> <li>9) 妊娠中の女性あるいは妊娠の疑いのある女性</li> <li>10) その他、施設研究責任医師が本臨床研究の対象者として不相当と判断した者</li> </ol> <p><b>【接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）】</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>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</li> <li>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</li> <li>4) 過去にけいれんの既往のある者</li> <li>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</li> <li>6) 気管支喘息のある者</li> <li>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</li> </ol>

ワクチン	<p>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 (K1B-H1N1)。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。</p> <p>国内ワクチン製造企業 3社</p> <p>①財団法人化学及血清療法研究所 ②学校法人北里研究所 ③デンカ生研株式会社</p> <p>なお、使用するワクチンについては、厚生労働省がワクチンを医療機関毎に割り振ることから、国内ワクチン製造企業を選定することはできない。</p>
用法・用量	<p>ワクチン15<math>\mu</math>g (0.5mL) を上腕に、3週間±7日間の間隔で2回皮下接種</p> <p>(但し、厚生労働省がインフルエンザA (H1N1) の1回接種が有効と判断した場合には、1回接種とする。)</p>
併用禁止薬剤及び療法	<p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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)</li> <li>2) 季節性インフルエンザワクチンを除く、他のワクチン</li> <li>3) 治験薬</li> </ol>
接種延期基準	<p>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対象者は、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。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 明らかな発熱 (37.5<math>^{\circ}</math>C以上) を呈している者</li> <li>2) 重篤な急性疾患に罹患している者</li> <li>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、施設研究責任医師がワクチン接種に不相当と判断した者</li> </ol> <p>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 (鉄剤を除く)、副腎皮質ホルモン剤 (外用剤、吸入剤を除く) 等、対象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。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>4) その他、施設研究責任医師がワクチンの接種を不相当と判断した者</li> </ol>
中止基準	<p>以下のいずれかに該当する対象者は、本臨床研究を中止する。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>2) 施設研究責任医師が、対象者が臨床研究計画書を遵守できないと判断した場合</li> <li>3) 除外基準に抵触することが判明した場合</li> <li>4) その他、施設研究責任医師が臨床研究を中止するべきと判断した場合</li> </ol> <p>(例: 「接種延期基準」に抵触するため、同意取得後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)</p>
2回目接種を実施しなかった場合の観察	<p>「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回目接種前」並びに「事後観察日」に規定された観察を実施することとする。</p>
評価項目	<p>安全性評価項目</p> <p>ワクチン接種1回目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、持続期間及び発現率</p>



健康観察日誌	<p>1) 観察期間：各ワクチン接種日から7日間</p> <p>2) 観察項目：</p> <p>a) 腋下体温；臨床研究対象者は、各ワクチン接種後7日間、毎日、腋下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、それぞれを健康観察日誌に記録する。</p> <p>b) 接種部位反応；研究対象者は、各ワクチン接種後7日間、接種部位反応の有無を記録する。 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、長径を測定し記録する。</p> <p>c) 自覚症状、他覚所見；臨床研究対象者は、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記録する。</p> <p>注：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記録する。</p>
目標症例数	計 20,000 例
実施予定期間	2009年10月中旬～2009年11月

## 臨床研究スケジュール

### 【2回接種の場合】

		来院① 1回目接種			観察		来院② 2回目接種			観察		来院③ 事後 観察		
経過日 <sup>*1</sup>		0 <sup>*1</sup>			1~	7	8~	21 <sup>*2</sup>			22~	28	29	35 <sup>*3</sup>
		前	接種	後			前	接種	後					
医療機関	診察	○		△			○ <sup>*4</sup>		△				○ <sup>*4</sup>	
	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

網掛け：臨床研究対象者来院日

\*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14+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。

【1回接種の場合】

		来院① 1回接種			観察		来院② 事後観察
経過日 <sup>*1</sup>		0 <sup>*1</sup>			1~7	8~	14 <sup>*2</sup>
		前	接種	後			
医療機関	診察	○		△			○ <sup>*3</sup>
	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

網掛け：臨床研究対象者来院日

\*1：ワクチン接種日を0とする。

\*2：ワクチン接種日から起算して14+7日の幅をもたせる。

\*3：健康観察日誌回収時、記載事項の確認をおこなう。

## 略号・用語一覧

略号又は略称	略していない表現	説明
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HA	Hemagglutinin	赤血球凝集素（ヘムアグルチニン）
NA	Neuraminidase	ノイラミニダーゼ

## 本研究計画書で用いた用語の定義

用語	定義
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。
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。

## 目 次

1.	新型インフルエンザA (H1N1) の流行と対応ワクチン.....	1
2.	臨床研究の目的.....	2
3.	評価項目.....	2
3.1.1	安全性評価.....	2
4.	目標症例数.....	2
5.	臨床研究実施期間.....	2
6.	対象.....	3
6.1	選択基準.....	3
6.2	除外基準.....	3
6.3	接種要注意者（ワクチン接種の判断を行うにあたり、注意を要する者）.....	4
7.	臨床研究対象者に対する説明と同意の取得.....	4
7.1	説明文書及び同意文書の作成.....	4
7.2	説明文書及び同意文書の改訂.....	5
7.3	臨床研究対象者に対する説明事項.....	5
7.4	同意取得の時期と方法.....	5
7.4.1	登録時.....	5
7.4.2	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.....	6
7.4.3	説明文書及び同意文書の改訂時.....	6
8.	ワクチン.....	6
8.1	ワクチン.....	6
8.2	組成及び剤型.....	7
8.3	ワクチンの保管及び管理.....	7
8.3.1	ワクチンの保存条件.....	7
8.3.2	取扱い上の注意.....	7
9.	用法・用量.....	7
9.1	用法・用量.....	7
10.	併用禁止薬剤及び療法.....	8
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）.....	8
10.2	季節性インフルエンザワクチンを除く、他のワクチン.....	8
10.3	治験薬.....	8
11.	観察・評価項目.....	9
11.1	臨床研究実施手順.....	9
11.1.1	1回目ワクチン接種（臨床研究対象者の組み入れ・登録）.....	10
11.1.2	2回目ワクチン接種.....	10
11.1.3	事後観察.....	11
11.2	臨床研究調査項目.....	11
11.2.1	臨床研究対象者背景.....	11
11.2.2	安全性評価項目のための臨床研究調査項目.....	11
11.2.3	有害事象の評価及び記録.....	12

12.	有害事象.....	12
12.1	有害事象の定義.....	12
12.2	有害事象発生時の処置.....	12
12.3	ワクチンとの因果関係.....	12
12.4	有害事象判定.....	13
12.4.1	診察の有害事象判定.....	13
12.4.2	接種部位反応の有害事象判定.....	13
12.4.3	健康観察日誌の記載項目の有害事象判定.....	13
12.5	有害事象の重症度分類.....	13
12.5.1	局所反応（接種部位）の有害事象の重症度分類.....	13
12.5.2	全身性反応の有害事象の重症度分類.....	14
12.6	重篤有害事象.....	16
12.6.1	重篤有害事象の定義.....	16
12.6.2	重篤有害事象発生時の対応.....	17
13.	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.....	17
13.1	ワクチンの接種延期基準.....	17
13.2	臨床研究対象者の中止基準.....	18
13.2.1	中止手順.....	18
13.3	2回目接種を実施しなかった場合の観察.....	18
14.	臨床研究の倫理的及び科学的実施.....	19
14.1	ヘルシンキ宣言及び臨床研究に関する倫理指針の遵守.....	19
14.2	倫理審査委員会.....	19
14.2.1	審査.....	19
14.2.2	新しい情報の提供.....	19
14.3	臨床研究対象者の人権保護.....	19
15.	臨床研究計画書の承認・遵守及び逸脱・変更並びに改訂.....	19
15.1	臨床研究計画書の承認.....	19
15.2	臨床研究計画書の遵守.....	19
15.3	緊急時の臨床研究計画書からの逸脱又は変更.....	19
15.4	臨床研究計画書からの逸脱又は変更時の記録の作成.....	20
15.4.1	臨床研究計画書からの逸脱.....	20
15.5	臨床研究計画書の変更.....	20
15.6	臨床研究計画書の改訂.....	20
16.	臨床研究の終了又は中止及び中断.....	20
16.1	臨床研究の終了.....	20
16.2	臨床研究全体の中止又は中断.....	20
16.2.1	臨床研究全体の中止又は中断基準.....	20
16.2.2	実施医療機関での中止又は中断.....	21
17.	症例報告書の作成.....	21
18.	原資料等の直接閲覧.....	21
18.1	原資料等の直接閲覧に関する事項.....	21
19.	統計解析.....	21

19.1	解析上のデータの取り扱い.....	21
19.2	解析対象集団.....	22
19.2.1	安全性解析対象集団.....	22
19.3	有意水準.....	22
19.4	解析項目.....	22
19.4.1	臨床研究対象者背景.....	22
19.4.2	安全性の評価項目.....	22
20.	記録等の保存.....	22
21.	金銭の支払い及び健康被害への対応.....	22
21.1	金銭の支払い.....	22
21.2	健康被害補償.....	23
22.	公表に関する取り決め.....	23
23.	臨床研究実施体制.....	23
23.1	施設研究責任医師・実施医療機関.....	23
23.2	研究責任者.....	23
23.3	研究事務局.....	24
23.4	ワクチン製造元.....	24
22.5	業務支援機関.....	24
22.5.1	データセンター.....	24
23.	利益相反 (COI) について.....	25

## 1. 新型インフルエンザ A (H1N1) の流行と対応ワクチン

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。

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 WHO に高い死亡率を伴う感染報告がされ、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いるため、わが国でも沈降新型インフルエンザワクチン H5N1（以下、H5N1 ワクチン）が開発され、2007 年 10 月に承認された。開発治験に用いられたベトナム株（clade1）に加えて、安徽株、インドネシア株（clade 2.1&2.3）の備蓄が開始された。また、2008 年には国立病院機構三重病院院長庵原俊昭を班長とし、約 6,000 人の被験者を対象として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が実施され、安徽株、インドネシア株の免疫原性、ベトナム株接種者に対する 1 回接種の顕著なブースター効果に加えて 6,000 人規模での安全性が確認された。しかしながら、2009 年 4 月に新型インフルエンザ（ブタ由来インフルエンザ A/H1N1、以下新型インフルエンザ A

（H1N1））が流行し、全世界で 343,298 名（うち死亡者少なくとも 4,108 名、2009 年 9 月 27 日現在）、わが国でも 9 月 20 日までの 1 週間に約 5,000 カ所の定点観測で 23,275 名と感染が拡大している（新型インフルエンザが関連した死亡者 18 名、2009 年 9 月 22 日現在）。WHO も 2009 年 6 月 12 日にフェーズ 6 を宣言し世界的流行（pandemic）と認定している。冬の季節性インフルエンザシーズンを過ぎたオーストラリアでも新型インフルエンザ（H1N1）が流行の主体を占め、次のインフルエンザシーズン（2009-2010 年）にわが国でも流行の主体をなす懸念が高まっている。

新型インフルエンザ A（H1N1）は H1 型であるが従来用いられてきた季節性インフルエンザワクチン（H1N1、H3N2、B 型の HA タンパクを各 15  $\mu$ g/0.5ml 含む混合ワクチン）では新型

インフルエンザ A (H1N1) に対する免疫原性がないことがわかっており、新型インフルエンザ A (H1N1) を基に、季節性インフルエンザと同様の方法で新型インフルエンザ A (H1N1) 対応ワクチンを国内 4 社で製造を開始した。しかしながら、ヒトでの接種経験はないことから各国で開発された新型インフルエンザ 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されている。わが国も多数の国民に 2009 年 10 月下旬には接種できるように製造している。このような中、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を考慮し、従来の HA ワクチンの倍量接種群を設定し、成人 200 名を対象にワクチンの免疫原性（有効性）と安全性を検討することを目的とした医師主導の治験として実施している。

## 2. 臨床研究の目的

新型インフルエンザ A (H1N1) ワクチン接種事業開始後の早期の段階で、迅速かつ精度の高い副反応発現割合等の状況の把握を行い、その後の安全対策及び接種事業の継続可否の判断における参考情報とすることを目的とする。

## 3. 評価項目

### 3.1.1 安全性評価

ワクチン 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、ワクチン接種後 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。

## 4. 目標症例数

20,000 例

## 5. 臨床研究実施期間

2009 年 10 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実施医療機関に勤務する職員（医療従事者）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) 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】

- 1) 自由意思による臨床研究参加にあたり、法律上個人で同意が成立する20歳以上とした。
- 2) 「ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則」及び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。

### 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（臨床研究対象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（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) 本治験開始前4ヶ月以内（接種日より起算）に、他の臨床研究に参加し投与を受けた者
- 7) 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
- 8) 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
- 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、施設研究責任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) 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) 新型インフルエンザ (A/H1N1) ワクチン接種の基本方針 (平成 21 年 10 月 1 日 新型インフルエンザ対策本部) に基づき、今回使用するワクチンは、保存剤としてチメロサル (水銀化合物) が含まれているため、設定した。なお、チメロサルを含まないプレフィルドシリンジ製剤も開発されている。
- 10) 施設研究責任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 (ワクチン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、診察及び臨床研究参加適否の判定を慎重に行い、本臨床研究の必要性、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
- 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

#### 【設定根拠】

現行の A 型インフルエンザ HA ワクチン (H1N1 株) 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。

## 7. 臨床研究対象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

臨床研究対象者から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、施設研究責任医師が作成し、国立病院機構本部臨床研究中央倫理審査委員会 (以下、「倫理審査委員会」) 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

施設研究責任医師は、対象者の同意に関連しう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。

## 7.3 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) 施設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) 他の治療方法に関する事項
- 7) 臨床研究に参加する期間
- 8) 臨床研究の参加を何時でも取りやめることができる旨
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 臨床研究対象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) 当該臨床研究の適否等について審議を行う倫理審査委員会の種類、倫理審査委員会において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
- 16) 当該臨床研究に係る必要な事項

## 7.4 同意取得の時期と方法

### 7.4.1 登録時

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、対象者本人の同意を文書により入手する。

- 1) 施設研究責任医師は、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、「7.3 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。
- 2) 施設研究責任医師は、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。
- 3) 施設研究責任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、臨床研究対象者が理解できるような回答を示す。

- 4) 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、説明を行った施設研究責任医師、臨床研究協力者（補足説明を行った場合）及び臨床研究対象者は同意文書に記名捺印又は署名し、日付を記入する。
- 5) 施設研究責任医師は、臨床研究対象者が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、施設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。

#### 7.4.2 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、施設研究責任医師は、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。

#### 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、施設研究責任医師は、臨床研究対象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、施設研究責任医師は、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文書による同意を得る。
- 2) 施設研究責任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) 施設研究責任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、臨床研究対象者が理解できるような回答を示す。
- 4) 臨床研究対象者が臨床研究に引き続き参加することを同意した場合、説明を行った施設研究責任医師、臨床研究協力者（補足説明を行った場合）及び臨床研究は同意文書に記名捺印又は署名し、日付を記入する。
- 5) 施設研究責任医師は、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し、施設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。

## 8. ワクチン

### 8.1 ワクチン

一般名：A型インフルエンザ HA ワクチン(H1N1 株)

国内ワクチン製造企業 3社

①財団法人化学及血清療法研究所 ②学校法人北里研究所 ③デンカ生研株式会社