

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。

8.2 組成及び剤型

本ワクチンは、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。

剤型は注射剤であり、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 ワクチンの組成

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	2.51mg
	リン酸二水素カリウム	0.408mg
	塩化ナトリウム	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

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。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が、本研究では使用しない。

8.3 ワクチンの保管及び管理

8.3.1 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。

8.3.2 取扱い上の注意

ワクチン「A 型インフルエンザ HA ワクチン (H1N1 株)」添付文書の記載に従いワクチンを管理する。

9. 用法・用量

9.1 用法・用量

ワクチン 15 µg (0.5mL) /回を上腕に、3 週間±7 日間の間隔をおいて 2 回皮下接種する。

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。
(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。)

10. 併用禁止薬剤及び療法

ワクチン接種後から事後観察までは、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、施設研究責任医師は、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】

有効性、安全性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 季節性インフルエンザワクチンを除く、他のワクチン

季節性インフルエンザワクチンを除く、他のワクチンの接種を禁止する。

なお、季節性インフルエンザワクチンを接種する場合、6日以上間隔を空けて7日目以降に接種すること。

【設定根拠】

有効性の検討及び安全性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 治験薬

治験薬の投与は禁止する。

【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。

11. 観察・評価項目

11.1 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 11 に示す。

表 11 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 ^{*1}			文書同意取得	0 ^{*1}			1～7	8～	21 ^{*2}			22 ～ 28	29 ～	35 ^{*3}
				前	接種	後			前	接種	後			
医療機関	診察			○		△			○ ^{*4}		△			○ ^{*4}
	腋下体温測定			○					○					
	ワクチン接種			○					○					
自宅	健康観察	腋下												
	日誌記入	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*1			文書同意取得	0*1			1～7	8～	14*2
				前	接種	後			
医療機関	診察			○		△			○*3
	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：ワクチン接種日を〇とする。

*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。

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）

- 1) 施設研究責任医師は、予め臨床研究について説明し同意を得る。（「7.4.1 登録時」参照）
- 2) 施設研究責任医師は、臨床研究対象者背景の確認、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、ワクチン接種する。
- 3) 施設研究責任医師は、ワクチン接種後、少なくとも約30分後までは病院に待機させ、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、施設研究責任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、その症状が回復又は安定することを確認する。
- 5) 次回の受診日（2回目ワクチン接種日）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。
- 6) ワクチン接種した臨床研究対象者について、EDC画面に「臨床研究対象者情報」および「ワクチン接種前調査用紙」を登録する。

11.1.2 2回目ワクチン接種

- 1) 施設研究責任医師は、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、施設研究責任医師が変更又は修正する。
- 2) 施設研究責任医師は、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) 施設研究責任医師は、ワクチン接種後、少なくとも約30分後までは病院に待機させ、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、施設研究責任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（事後観察）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。

11.1.3 事後観察

- 1) 施設研究責任医師は、事後観察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、施設研究責任医師が変更又は修正する。
- 2) 施設研究責任医師は、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、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約 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：安全性の最終評価のため設定した。

11.2. 臨床研究調査項目

11.2.1 臨床研究対象者背景

- 1) 臨床研究調査項目：生年月日、性別、併存症、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(2009 年 9 月～1 回目ワクチン接種前)、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（1 回目ワクチン接種）前 27 日以内）、3 ヶ月以内の輸血、ガンマグロブリン製剤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製剤の大量投与を受けたかどうかの有無、妊娠（疑いを含む）の有無など
- 2) 臨床研究調査時期：1 回目ワクチン接種前、2 回目ワクチン接種前

11.2.2 安全性評価項目のための臨床研究調査項目

11.2.2.1 診察・腋下体温測定

- 1) 診察時期：Visit①、②各ワクチン接種前
Visit③事後観察
- 2) 腋下体温測定時期：Visit①、②各ワクチン接種前

11.2.2.2 健康観察日誌

施設研究責任医師は、臨床研究対象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：各ワクチン接種（Day 0）から Day7
- 2) 観察項目：
 - 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記録する。

b)接種部位反応；臨床研究対象者は、各ワクチン接種後7日間、毎日接種部位反応の有無を記録する。特にワクチン接種部位の発赤、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；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記録する。

注：各ワクチン接種後7日間を過ぎても、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。

11.2.3 有害事象の評価及び記録

施設研究責任医師は、ワクチン1回目接種日からVisit③事後観察までに臨床研究対象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) ワクチンとの因果関係（「12.3 ワクチンとの因果関係」参照）

12. 有害事象

12.1 有害事象の定義

ワクチンが接種された臨床研究対象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。

12.2 有害事象発生時の処置

- 1)有害事象が発現した場合、施設研究責任医師は、臨床研究対象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、施設研究責任医師は、臨床研究対象者にその旨を伝える。
- 3) 施設研究責任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 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
- 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。）

12.4 有害事象判定

12.4.1 診察の有害事象判定

1 回目ワクチン接種後から 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 回目ワクチン接種後から 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 回目ワクチン接種後から 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

施設研究責任医師は、局所の有害事象について表 13-1 の定義に基づき重症度を判定する。

表 13-1 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	
瘙痒感	—	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

施設研究責任医師は、臨床研究対象者の自覚症状及び他覚所見の有害事象について、表 13-2 の定義に基づき重症度を判定する。

施設研究責任医師は、表 13-2 に記載のない有害事象については表 13-3 の定義に基づき重症度を判定する。

表 13-2 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	—
瘙痒感（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	—

Grade 有害事象名	1	2	3	4
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 13-3 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

また、以下の表 13-4 にある臨床症状について、ワクチン接種後症状発生までの時間内に起きた場合は、速やかに臨床研究対象者より、入手した情報を別添（別紙様式 7）新型インフルエ

ンザ（H1N1）予防接種後副反応報告書に記載し、研究事務局宛に提出を行う。研究事務局は、それらを取りまとめ、厚生労働省に報告を行う。なお、本報告にあたっては、本臨床研究対象者のみが該当となる。（本臨床研究対象者以外のワクチン接種をされた方の報告にあたっては、通常通り、実施医療機関より厚生労働省宛へ報告を行う。）

表 13-4 別添（別紙様式 7）新型インフルエンザ（H1N1）予防接種後副反応報告書

【別表】 報告基準

臨 床 症 状	接種後症状発生までの時間
(1)アナフィラキシー	24 時間
(2)急性散在性脳脊髄炎（ADEM）	} 21 日
(3)その他の脳炎・脳症	
(4)けいれん	
(5)ギラン・バレー症候群	
(6)その他の神経障害	7 日
(7)39.0℃度以上の発熱	28 日
(8)血小板減少性紫斑病	28 日
(9)肝機能異常	7 日
(10)肘を超える局所の異常腫脹	3 日
(11)じんましん	3 日
(12)じんましん以外の全身の発疹	30 分
(15)血管迷走神経反射	*
(16)その他の通常の接種では見られない異常反応	*
(17)上記症状に伴う後遺症	*

注 1 表に定めるもののほか、予防接種後の状況が次に該当すると判断されるものは報告すること。

- (1) 死亡したもの
- (2) 臨床症状の重篤なもの
- (3) 後遺症を残す可能性のあるもの

注 2 接種から症状の発生までの時間を特定しない項目（*）についての考え方

- (1) 後遺症は、急性期に呈した症状に係るものを意味しており、数ヶ月後から数年後に初めて症状が現れたものは含まれないこと。
- (2) その他通常の接種ではみられない異常反応は、予防接種と医学的に関連があるか、又は時間的に密接な関連があると判断されるものであること。

注 3 本基準は予防接種後に一定の症状が現れた者の報告基準であり、予防接種との因果関係や副作用等の 被害救済と直接結びつくものではない。

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、臨床研究期間中に臨床研究対象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、下記のものをいう。

- 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、施設研究責任医師は、臨床研究対象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、施設研究責任医師は、臨床研究対象者にその旨を伝える。
- 3) 施設研究責任医師は、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及び研究責任者（研究事務局）を通じて臨床研究に関与するすべての施設研究責任医師及びワクチン製造販売元に報告する。
- 4) 研究責任者は、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) 施設研究責任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。

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

13.1 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臨床研究対象者は、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。

- 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、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

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、臨床研究対象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、施設研究責任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) 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。

13.2 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) 同意取得後に、臨床研究対象者自身が臨床研究参加の撤回を申し出た場合
- 2) 施設研究責任医師が、臨床研究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
- 3) 除外基準に抵触することが判明した場合
- 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（例：「13.1 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、「13.3 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) 施設研究責任医師が、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。

13.2.1 中止手順

13.2.1.1 臨床研究対象者への対応

- 1) 施設研究責任医師は、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) 施設研究責任医師は、ワクチン接種後に臨床研究を中止する場合、「11.1.2 Visit②（2回目ワクチン接種）」「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。
- 3) 有害事象が認められた場合、施設研究責任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) 施設研究責任医師は、可能な限り最終接種から14日間後まで有害事象の有無を調査する。

13.2.1.2 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調査

施設研究責任医師は、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、可能な限り最終接種から14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 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「11.1.2 Visit②（2回目ワクチン接種）」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. 臨床研究の倫理的及び科学的実施

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

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に関する倫理指針を遵守して実施する。

14.2 倫理審査委員会

14.2.1 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、倫理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

施設研究責任医師は、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すみやかに実施医療機関の長及び研究責任者（研究事務局）およびワクチン製造販売元に通知する。

14.3 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。

- 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・特定は匿名化 ID 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。

15. 臨床研究計画書の承認・遵守及び逸脱・変更並びに改訂

15.1 臨床研究計画書の承認

施設研究責任医師は、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。

15.2 臨床研究計画書の遵守

施設研究責任医師は、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、「15.3 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。

15.3 緊急時の臨床研究計画書からの逸脱又は変更

- 1) 施設研究責任医師は、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、施設研究責任医師は、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。

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

15.4.1 臨床研究計画書からの逸脱

- 1) 施設研究責任医師は、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) 施設研究責任医師は、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。

15.5 臨床研究計画書の変更

施設研究責任医師は、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倫理審査委員会にすみやかに文書にて報告する。

15.6 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、施設研究責任医師は、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。施設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倫理審査委員会に提出し、承認を得なければならない。

16. 臨床研究の終了又は中止及び中断

16.1 臨床研究の終了

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

16.2 臨床研究全体の中止又は中断

16.2.1 臨床研究全体の中止又は中断基準

施設研究責任医師は、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) 本臨床研究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

施設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) 施設研究責任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) 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) 施設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) 施設研究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

施設研究責任医師は、症例報告書を作成する。

なお、本臨床研究では、電子的に症例報告書を作成するシステム（EDC：Electronic Data Caputuring）を用いる。

18. 原資料等の直接閲覧

18.1 原資料等の直接閲覧に関する事項

重要な有害事象が発生した場合、厚生労働省の副反応検討チームが診療録などの閲覧することがある。施設研究責任者は、調査を受け入れ、原資料等のすべての本研究関連記録を直接閲覧に供する。

19. 統計解析

19.1 解析上のデータの取り扱い

臨床研究終了後、施設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症例、又は除外基準に抵触する症例
- 2) 中止例：臨床研究対象者の中止基準に該当する症例
- 3) 処置違反例：接種、観察・検査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症例
- 4) その他の逸脱症例

19.2 解析対象集団

19.2.1 安全性解析対象集団

本臨床研究に組み入れられ、1回以上のワクチン接種を受け、安全性に関する観察が1回でも実施された症例を、安全性の解析対象集団とする。

19.3 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。

19.4 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。

19.4.1 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。

19.4.2 安全性の評価項目

有害事象(自覚症状、他覚症状)を安全性に関するデータとする。

19.4.2.1 有害事象

ワクチン接種後に発現した有害事象(自覚症状、他覚所見等)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。1回でも有害事象が発現した臨床研究対象者を有害事象発現例とし、年齢別の有害事象発現例数及び発現率(%)並びにF分布に基づいた正確な両側95%信頼区間を算出する。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、因果関係による集計も行う。

重篤あるいは生命を脅かす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臨床研究対象者ごとの一覧表を作成する。

20. 記録等の保存

臨床研究に係る文書又は記録の保管期間は、実施医療機関の定めによるものとする。

21. 金銭の支払い及び健康被害への対応

21.1 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。実施医療機関には、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国立病院機構共同臨床研究指定研究事業から支給される。なお、本研究で使用するワクチン費用については、臨床研究対象者から徴収せず、研究費より支弁する。

21.2 健康被害補償

本治験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。

22. 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、事前に他の施設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、協議の上で決定する。

23. 臨床研究実施体制

23.1 施設研究責任医師・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

23.2 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

住所：〒152-8902 東京都目黒区東が丘 2-5-1

TEL：03-3411-0111（代表） FAX：03-3412-9811

[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。

23.3 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

総責任者：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

独立行政法人国立病院機構本部医療部研究課内

住所：〒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

[役割]

- ・研究責任者の指示のもと、研究責任者が実施する業務の支援を行う

23.4 ワクチン製造元

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

住所：〒860-8568 熊本県熊本市大窪 1-6-1

TEL：096-344-1211 FAX：096-345-1345

②学校法人北里研究所

住所：〒108-8641 東京都港区白金 5-9-1

TEL：03-5791-6187 FAX：03-5791-6442

③デンカ生研株式会社

住所：〒103-0025 東京都中央区日本橋茅場町 3-4-2

TEL：03-3669-9091 FAX：03-3664-1005

[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。

22.5 業務支援機関

22.5.1 データセンター

独立行政法人国立病院機構本部医療部研究課

総責任者：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

TEL：03-5712-5075 FAX：03-5712-5084

E-mail：csecr@nho.hosp.go.jp

[役割]

- ・データマネジメント業務を行う。

23. 利益相反（COI）について

本研究は厚生労働省からの依頼を受け実施しており、厚生労働科学研究費補助金の支援を受けている。本研究は、国立病院機構本部研究利益相反審査委員会の管理下で実施する。

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

説明文書・同意文書

この文書は、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、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「臨床研究に関する倫理指針」に従い、行います。