

【目次】

はじめに	3
1. 臨床研究の目的	4
2. 臨床研究への参加予定期間	4
3. 予定される参加人数	4
4. 臨床研究の方法	4
5. 予想される効果と危険性と不利益	7
6. 健康被害が発生した場合の補償について	8
7. 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	9
8. 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	9
9. 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	9
10. 臨床研究への参加を中止する条件または理由	9
11. プライバシーの保護について	9
12. 費用について	10
13. あなたに守っていただく事項	10
14. この研究を審査した倫理審査委員会について	10
15. 利益相反について	10
16. 問い合わせ先	11

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 A(H1N1)に対する国内製造のインフルエンザワクチンを健康人に接種（皮下注射）した際の副反応の頻度を調べることを目的としています。

新型インフルエンザウイルスに対するワクチンは、平成21年10月「A型インフルエンザHAワクチン（H1N1株）」という医薬品として製造販売開始されました。

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によって引き起こされる急性感染症で、流行性感冒とも言います。インフルエンザウイルスがヒトに感染すると、高熱やのどの痛み、咳、全身の関節痛、筋肉痛などの症状が現れ、稀に、重篤な肺炎などを起こし、命を落としてしまうこともある怖い病気です。

インフルエンザウイルスには型があり、A型、B型、C型に分けられます。B型とC型のインフルエンザウイルスはヒトだけに感染し、A型のインフルエンザウイルスは、ヒトの他、家禽、ブタ、ウマなど多種多様な動物に感染することが知られています。さらに、A型インフルエンザは、ウイルスの表面にある、赤血球凝集素（hemagglutinin:HA）とノイラミニダーゼ（neuraminidase:NA）という抗原性のある物質の種類によって、HAはH1からH16までの16種類、NAはN1からN9までの9種類の組み合わせにより、さらに細かく分類されます。A型とB型のインフルエンザウイルスは、少しずつ変異をしながら流行を続け、現在は、A/H1N1（ソ連）型ウイルスとA/H3N2（香港）型ウイルス、及びB型ウイルスの3種類が流行しています。

A型インフルエンザウイルスは、数十年に一度の割合で、突然大きな変異をおこし、その新型のインフルエンザウイルスに対する免疫を持っていない多くの人々が感染します。過去には、1918年のスペインかぜ（H1N1）、1957年のアジアかぜ（H2N2）、1968年からは香港かぜ（H3N2）、1977年からはソ連かぜ（H1N1）が、これまでのヒトインフルエンザの歴史で世界的な大流行と呼ばれているものです。

2009年4月に世界で初めて感染の報告があった新型インフルエンザウイルスA(H1N1)は、現在、世界中に感染が広がっています。日本でも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。次のインフルエンザシーズンにむけて流行の拡大が予想されます。

新型インフルエンザのさらなる流行を食い止めるために、インフルエンザワクチンを接種し免疫をつける必要があります。今後の感染の拡大やウイルスの変異等のおそれを踏まえると、重症者の発生などの健康被害を防止するためには、国内での製造ワクチンだけでは、十分な供給量ではないので、厚生労働省は海外メーカーとの新型インフルエンザ（H1N1株）ワクチンの購入契約をしたところであり、輸入ワクチンを用いた新型インフルエンザウイルスに対するワクチン開発（治験）を実施中です。なお、国内製造の新型インフルエンザ（H1N1株）ワクチンについては、平成21年10月9日にワクチン最初の出荷を行うこととなりました。

今回、接種に使用するワクチンについては、新型インフルエンザA（H1N1）に対して初めて製造されたものであり、安全性や有効性に関しては十分に検証されていないことから、厚生労働省はデータの収集、分析を行いA型インフルエンザHAワクチン（H1N1株）の予防接種の位置づけ（接種回数等）について専門的見地から検討することとなっています。

② 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。

1. 臨床研究の目的

この研究は、新型インフルエンザに対し、初めて使用される国内製造のワクチン“A型インフルエンザHAワクチン（H1N1株）”であることから、接種（皮下注射）したときの安全性を調べることを目的としています。

なお、使用されるワクチンについては、厚生労働省がワクチンを病院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こととなっております。

2. 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5週間です。（詳しいスケジュールは、5ページをご参照ください。）

3. 予定される参加人数

この臨床研究は全国の国立病院機構の医療機関で実施され、合計で20,000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。

4. 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、5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。

（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新型インフルエンザA(H1N1)に罹ったことがある方
- ②新型インフルエンザA(H1N1)に対応した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^{※1}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^{※2}や急性散在性脳脊髄炎^{※3}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、治験薬等開発中の薬を投与された方
- ⑦この臨床研究開始前の27日以内に生ワクチン^{※4}または6日以内に不活化ワクチン^{※5}、トキシイド^{※6}の接種を受けた方
- ⑧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
- ⑨妊娠している女性あるいは妊娠の可能性のある女性の方
- ⑩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

- ※1 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。
- ※2 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
- ※3 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
- ※4 生ワクチン：生きて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）をつくろうとするものです。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。
- ※5 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。
- ※6 トキソイド：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、“A型インフルエンザHAワクチン（H1N1株）”です。
1回の接種につき、0.5mLを接種（皮下注射）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次のとおりです。

研究期間は5週間を予定しています。計3回来院していただきます。ワクチンは3週間隔で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14日目（事後観察）を行います。

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。

【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}		0 ^{*1}		1～8～		21 ^{*2}		22～29		35 ^{*3}	
		前	接種	後	7	8	前	接種	後	28	～
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										
	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 ^{*1}		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。

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。

(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。

VI) 以下の表1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、速やかに臨床研究担当医師へご連絡ください。厚生労働省への報告義務「新型インフルエンザワクチン予防接種後副反応報告書」があります。ご協力をお願いいたします。なお、厚生労働省への報告にあたっては、臨床研究担当医師が報告書を記載し、先に「研究事務局」宛に提出します。「研究事務局」は、それらを取りまとめて厚生労働省宛へ報告を行います。

表1

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)39.0℃度以上の発熱	
(8)血小板減少性紫斑病 ^{※7}	28日
(9)肝機能異常	28日
(10)肘を超える局所の異常腫脹	7日
(11)じんましん	3日
(12)じんましん以外の全身の発疹	3日
(15)血管迷走神経反射	30分
(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	*

※7 血小板減少性紫斑病：血液中にある血小板の数が異常に少なくなって出血しやすくなる病気。皮下出血が起き、アザ（紫斑）ができます。

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。

5. 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 A (H1N1) に対する抵抗力ができることが予想されます。

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。

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 A (H1N1) 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】

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。

ii) 急性散在性脳脊髄炎（ADEM）^{きゅうせいさんざいせいのうせきずいえん}

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。

v) 肝機能障害、^{おうだん}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。

vi) ^{ぜんそく}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

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。

【予想される不利益】

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応用し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。

チメロサルについて

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）が含まれています。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おりますが、本研究では使用いたしません。

6. 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。

7. 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。

8. 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。

9. 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。

10. 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、中止することができます。

11. 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。

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させていただくことがあります。この場合においても、あなたのプライバシーは守られます。

あなたが同意文書に署名することにより、あなたから得られたこの研究に関する医学的情報をこれらの関係者が直接確認することにも同意したことになります。

1 2. 費用について

この臨床研究のための診察やワクチン費用については、費用負担はありません。

1 3. 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、吸入剤）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。

1 4. この研究を審査した倫理審査委員会について

研究を行う際は、厚生労働省が定めた法律の（「臨床研究に関する倫理指針」といいます。）に従うことになっています。研究を実施する医療機関の長（当院長）は、この研究の実施について「倫理審査委員会」の意見を聴きます。

この研究については、「独立行政法人国立病院機構本部臨床研究中央倫理審査委員会」において審査され、承認を受けています。

《倫理審査委員会》

名称：独立行政法人国立病院機構本部臨床研究中央倫理審査委員会

種類：倫理審査委員会

設置者：独立行政法人国立病院機構 理事長 矢崎 義雄

所在地：東京都目黒区東が丘 2-5-21

1 5. 利益相反について

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ます。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します。

16. 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△-△-△ 電話：〇〇-〇〇〇〇-〇〇〇〇

臨床研究担当医師（職名）： _____

臨床研究の相談窓口 ： _____

連絡先： _____

[研究責任者（臨床研究の全体責任者、連絡窓口）]

岩田 敏 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
〒152-8902 東京都目黒区東が丘2-5-21 電話：03-3411-0111（代表）
FAX：03-3411-2526

[研究事務局（連絡窓口）]

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
〒152-8621 東京都目黒区東が丘2-5-21 電話：03-5712-5087
FAX：03-5712-5088

同意文書

臨床研究名：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。

- | | |
|------------------------------------|--------------------------|
| 1. 臨床研究の目的 | 提供について |
| 2. 臨床研究への参加予定期間 | 10. 臨床研究への参加を中止する条件または理由 |
| 3. 予定される参加人数 | 11. プライバシーの保護について |
| 4. 臨床研究の方法 | 12. 費用について |
| 5. 予想される効果と危険性と不利益 | 13. あなたに守っていただく事項 |
| 6. 健康被害が発生した場合の補償について | 14. この研究を審査した倫理審査委員会について |
| 7. 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 | 15. 利益相反について |
| 8. 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 | 16. 問い合わせ先 |
| 9. 新型インフルエンザワクチンの新しい情報 | |

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：2009年 _____ 月 _____ 日

<説明者 記入欄>

臨床研究担当医師 説明日：2009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：2009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 A (H1N1) に対するインフルエンザ
HAワクチンの免疫原性の持続ならびに発症予防に関する検討

臨床研究実施計画書

臨床研究調整医師：伊藤澄信
独立行政法人国立病院機構本部医療部研究課

臨床研究実施計画書番号：H1N1-appendix
1.0 版：作成日 2010 年 1 月 4 日

本文中の情報は、本臨床研究の直接関係者（実施医療機関の長、事務局、研究責任/分担医師、研究協力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、研究に参加する被験者から同意を取得する場合を除き、研究責任医師の事前の同意なしに、本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 HA ワクチンの免疫原性の持続ならびに発症予防に関する検討 (臨床研究実施計画書番号: H1N1-appendix)
臨床研究の目的	健康人志願者を対象として、2009 年春に流行した新型インフルエンザ A (H1N1) を元に製造されたインフルエンザ HA ワクチンの免疫原性及び持続性を検討する。
開発のフェーズ	第IV相
臨床研究デザイン	既存コホート (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 (2 回接種者)) 参加者と新規作成コホート I (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の参加者の一部 (1 回接種者)) および新規コホート II (研究参加時点でワクチン未接種者) との比較検討
対 象	<p>既存コホート 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 (以下、H1N1 成人治験) 参加者 (2009 年 9 月に KIB-H1N1 接種した 200 名)。</p> <p>新規コホート I 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 (以下 H1N1 安全性の研究) 参加者 (2009 年 10 月に新型インフルエンザ A (H1N1) ワクチン接種した国立病院機構職員 22,112 名)。</p> <p>新規コホート II 国立病院機構の職員で研究参加時点で A 型インフルエンザ HA ワクチン (H1N1 株) を接種していない職員。 (以下参考に示す H1N1 成人治験、H1N1 安全性の研究の選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しない職員)</p> <p>参考: H1N1 成人治験参加基準 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日本人健康成人志願者を対象とする。 H1N1 安全性の研究参加基準 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、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>【選択基準】 (H1N1 成人治験、安全性の研究共通)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 同意取得時の年齢が 20 歳以上日本人健康成人 2) 文書による同意が得られ、臨床研究参加中の遵守事項を守り、本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 <p>【除外基準】</p> <ol style="list-style-type: none"> 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) 本研究開始前 4 ヶ月以内 (接種日より起算) に、他の治験に参加し投与を受けた者 7) 本研究開始前 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) その他、研究責任医師が本研究の被験者として不相当と判断した者

	<p>【接種要注者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 本試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 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、本試験薬接種を行うに際し、注意を要する状態にある者
対象症例の選択	<p>既存コホート（H1N1成人治験参加者） 200例すべてが対象</p> <p>新規コホートⅠ（H1N1安全性の研究参加者） 22,112例の中から、研究参加時点までにインフルエンザ様症状を罹患していない100名を選択</p> <p>新規コホートⅡ H1N1成人治験、およびH1N1安全性の研究の選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しない職員でありA型インフルエンザHAワクチン（H1N1株）未接種で、研究参加時点までにインフルエンザ様症状を罹患していない100名</p>
観察項目	<p>既存コホート（H1N1成人治験参加者）</p> <ol style="list-style-type: none"> 1)抗体価持続性の検討 2010年3月にH1N1抗体価（HI抗体単独あるいはHI抗体と中和抗体両者） 2)2010年3月の時点でのインフルエンザ様症状（38.5℃以上の発熱など）の罹患歴を調査 <p>新規コホートⅠ、Ⅱ</p> <ol style="list-style-type: none"> 1)研究参加時点での抗体価と抗体価持続性の検討 研究参加時点と2010年3月におけるH1N1抗体価（HI抗体単独あるいはHI抗体と中和抗体両者） 2)2010年3月の時点でのインフルエンザ様症状（38.5℃以上の発熱など）の罹患歴を調査
中止基準	<p>以下のいずれかに該当する被験者は、本治験を中止する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 同意取得後に、被験者自身が臨床研究参加の撤回を申し出た場合 2) 臨床研究責任医師が、被験者が臨床研究計画を遵守できないと判断した場合
目標被験者数	<p>既存コホート（H1N1成人治験参加者） 200例</p> <p>新規コホートⅠ（H1N1安全性の研究参加者） 100例</p> <p>新規コホートⅡ（研究参加時点でH1N1ワクチンを接種していない者） 100例</p>
実施予定期間	2009年11月～2010年3月
実施医療機関ならびに治験責任医師	<p>既存コホート（H1N1成人治験参加者）</p> <p>国立病院機構三重病院 中野貴司 国立病院機構三重中央医療センター 井戸正流 国立病院機構名古屋医療センター 堀部敬三 国立病院機構京都医療センター 島津章</p> <p>新規コホートⅠ（H1N1安全性の研究参加者） NHO67施設から選定</p> <p>新規コホートⅡ（NHO145病院から選定）</p>
治験調整事務局	国立病院機構本部医療部研究課治験推進室
データ入力	国立病院機構医療部研究課データセンターへのEDC（Electric data capture）入力

抗体価測定機関	既存コホート HI 抗体価：北里研究所 中和抗体価：北里研究所 新規コホート I、II HI 抗体価：化学及血清療法研究所
研究費	厚生労働科学研究費補助金 「呼吸器感染症の分析疫学研究班」の分担研究

目次

1. はじめに.....	iv
2. 臨床研究の目的.....	vii
3. 調査対象者.....	vii
4. 対象施設および研究責任医師.....	ix
5. 調査期間.....	x
6. 統計学的事項.....	x
7. 倫理的配慮.....	x
8. 検体測定機関.....	x
9. 臨床研究調整医師.....	x
10. 臨床研究調整医師事務局およびデータマネジメント.....	x
11. 厚生労働科学研究費 主任研究者.....	xi

1. はじめに

インフルエンザは、オルソミクス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（HI から H16、及び NI 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。

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））の流行が始まり、WHOも2009年6月12日にフェーズ6として世界的流行（pandemic）として認定し、わが国でも11月現在、国民の14人に1人が感染する流行となっている。

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 μ 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。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、わが国でも庵原俊昭 NHO 三重病院院長を治験調整医師として従来用量（15 μ g）皮下接種群と倍量（30 μ g）筋注群の2群（成人200名）を対象とした免疫原性（有効性）と安全性の医師主導治験を実施した。その結果、15 μ g（承認用量）では1回接種後の HI 抗体陽転率（HI 抗体価 40 倍以上かつ変化率 4 倍以上）は 73%、2 回接種後の抗体陽転率は 71%であった（倍量接種群では1回接種後の抗体陽転率は 87%、2 回接種後は 88%）、40 倍以上抗体保有率は 78%、77%、幾何平均抗体価（GMT）は 9.28 倍、8.65 倍であった。インフルエンザワクチンの有効性の評価指標として頻用される EMEA 評価基準では 15 μ g 1 回接種で有効性が認められ、かつ 1 回接種と 2 回接種で差がないため、成人に対する H1N1 ワクチン接種は 1 回とされた。

参考：インフルエンザワクチンの有効性の評価基準（EMEA、HI 抗体価）

18-60 歳 以下の3つのうち少なくとも一つを満たすこと

- 1) 抗体陽転率 「HI 抗体価が接種前に < 10 倍かつ接種後 40 倍以上」または接種後 40 倍以上」または「HI 抗体価の変化率が 4 倍以上」の割合 > 40%
- 2) 抗体変化率 幾何平均抗体価（GMT）の接種前後の増加倍率 > 2.5 倍
- 3) 抗体保有率 HI 抗体価 40 倍以上の割合 > 70%

60 歳以上 以下のうち少なくとも一つを満たすこと

- 1) 抗体陽転率 「HI 抗体価が接種前に < 10 倍かつ接種後 40 倍以上」または接種後 40 倍以上」または「HI 抗体価の変化率が 4 倍以上」の割合 > 30%
- 2) 抗体変化率 幾何平均抗体価（GMT）の接種前後の増加倍率 > 2 倍
- 3) 抗体保有率 HI 抗体価 40 倍以上の割合 > 60%

10月19日から医療従事者に対するワクチン接種が開始され、国立病院機構でも2008年秋に実施されたH5N1ワクチンの安全性の研究あるいはMMRV研究(国立病院機構職員の麻疹、風疹、流行性耳下腺炎、水痘ウイルス抗体価測定と抗体価の低い職員に対するワクチン接種の有効性の検討)に参加し、ワクチン研究のEDC(Electric Data Capture)の実績がある67施設で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(以下、H1N1安全性研究)を実施した。その結果、22,112名の医療機関職員がワクチンを接種した。H1N1安全性研究では新型インフルエンザ(H1N1)予防接種後副反応報告書報告基準に準じた報告と同時に接種後2週間の重篤な有害事象についての報告を求めた。その結果は以下の通りである。

1. 研究内容

対象者： 国立病院機構67施設の医療関係者計22,112名

接種時期： 10月19～21日

投与経路・投与量： 皮下 15 μ g (0.5mL)を1回接種

調査項目：以下に該当する事項について集計を行い、安全性を評価する。

ワクチン接種当日から14日目までに認められた副反応、有害事象の種類、発現率等

*有害事象(ワクチン接種との因果関係は問わず、接種後に起きた健康上思わしくない出来事)

2. 結果の概要(別添参照)

(1) 接種者の背景

性別：男25.6% 女74.4%

年齢：20-29歳 34.3%

30-39歳 25.5%

40-49歳 21.5%

50-59歳 16.7%

60歳以上 1.9%

原疾患：高血圧、脂質代謝異常、糖尿病などで治療中の接種者 12.9%

気管支喘息を持っている接種者(治療をしていない者も含む) 4.3%

(2) 副反応の概要

○局所反応

2cm以上の発赤(赤くなること) 53.7%

2cm以上の腫脹(はれ) 31.0%

中等度以上の疼痛(痛み止めを用いる程度の痛み) 3.4%

※発赤、腫脹の96%は接種当日あるいは翌日に始まり、翌日に最も多く(52%)最大症状が発現し、73%は4日以内に消失した。

○全身反応

発熱(37.5℃以上) 3.1%

頭痛 14.1%

倦怠感	19.0%
鼻水	10.4%

※発熱の34%は発作当日か翌日に見られた。

関節痛、下痢、咳嗽、筋肉痛、悪心、嘔吐、口腔咽頭痛がみられた。

○新型インフルエンザワクチン副反応報告基準に該当する有害事象 90名

39℃以上の発熱	39名
じんましん	28名
アナフィラキシー	1名
交通事故による死亡	1名（因果関係なし）

(3) その他の有害事象報告

局所反応ならびに定型的全身反応以外に463件（因果関係が否定されたものも含む）が報告されたが、特に注意喚起を必要とするものは認められなかった。

3. 現時点での所見

接種10分後に発現したアナフィラキシーショック症例は緊急の治療を必要とした。重篤な有害事象（入院等）7件が報告されたが後遺障害に至る転帰のものはなかった。

2. 臨床研究の目的

成人治験において15 μ g（承認用量）1回、2回の皮下接種における抗体陽転率（HI抗体価が40倍以上でかつ変化率が4倍以上）は73%、71%、40倍以上抗体保有率は78%、77%であったため、健康成人に対しては1回接種が行われている。ワクチンの持続性については季節性インフルエンザワクチンに関する過去のデータを引用し厚生労働省のホームページでは

（問4）ワクチンの効果はどのくらい持続しますか？

これまでの季節性インフルエンザワクチンでは、2回接種した成績によりますと、2回目の接種1～2週後に抗体が上昇し始め、1カ月後までにはピークに達し、3～4カ月後には徐々に低下傾向を示します。したがって、ワクチンの予防効果が期待できるのは接種後2週から5カ月程度と考えられており、新型インフルエンザワクチンでも同程度と考えられます。

と記載されているが、新型インフルエンザワクチンの免疫原性の持続性については明らかではない。そのため、ワクチン接種前後で詳細な抗体価が測定されているH1N1成人治験の被験者（200名）に加え、H1N1安全性の調査に参加した被験者（対象22,112名の一部）、研究参加時点でH1N1ワクチン接種を受けていない被験者を対象に、2010年3月の時点でのワクチン抗体価の持続性ならびにインフルエンザ様症状の有無を調査することによって、ワクチンの有効性を推察することを目的とする。

3. 調査対象者

1) 既存コホート

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（以下、H1N1成人治験）参加者（2009年9月にKIB-H1N1接種した200名）。

2) 新規コホート I

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（以下 H1N1 安全性の研究）参加者（2009 年 10 月に新型インフルエンザ A (H1N1) ワクチン接種した国立病院機構職員 22,112 名）。

3) 新規コホート II

国立病院機構の職員で研究参加時点で A 型インフルエンザ HA ワクチン（H1N1 株）を接種していない職員（以下参考に示す H1N1 成人治験、H1N1 安全性の研究の選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しない職員）。

参考：

H1N1 成人治験参加基準

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日本人健康成人志願者を対象とする。

H1N1 安全性の研究参加基準

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、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。

【選択基準】（H1N1 成人治験、安全性の研究共通）

- 1) 同意取得時の年齢が 20 歳以上日本人健康成人
- 2) 文書による同意が得られ、臨床研究参加中の遵守事項を守り、本研究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

【除外基準】

- 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) 本研究治験開始前 4 ヶ月以内（接種日より起算）に、他の治験に参加し投与を受けた者
- 7) 本研究治験開始前 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・トキシイドの投与を受けた者
- 8) 本研究治験開始前 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) その他、研究治験責任医師が本研究治験の被験者として不相当と判断した者

【接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）

- 1) 本試験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
- 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、本試験治験薬接種を行うに際し、注意を要する状態にある者

本研究は、1回接種のワクチン抗体価の持続を検討するために、研究参加時点での抗体価ならびに2010年3月時点での抗体価を測定し、1回接種における有効性を検証し、抗体価の持続性を検討する。また新型インフルエンザ流行に伴うウイルス被曝の影響を検討するために、研究参加時点でH1N1ワクチン接種を受けていない被験者を募集し、抗体価、インフルエンザ様疾患*の罹患の有無を調査する。

*インフルエンザ様疾患とはインフルエンザ以外の明らかな原因がなく、発熱(37.8℃以上)と、咳または咽頭痛があること(米国疾病管理予防センター(CDC), 2009年6月1日)

4. 対象症例および調査項目

対象症例

既存コホート (H1N1 成人治験参加者)

200例すべてが対象

新規コホート I (H1N1 安全性の研究参加者)

22,112例の中から、研究参加時点までにインフルエンザ様疾患に罹患していない100名を選択

新規コホート II

H1N1 成人治験、および H1N1 安全性の研究の選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しない職員であり A 型インフルエンザ HA ワクチン (H1N1 株) 未接種で、研究参加時点までにインフルエンザ様疾患に罹患していない100名を選択。

調査項目

既存コホート (H1N1 成人治験参加者)

1) 抗体価持続性の検討

2010年3月にH1N1抗体価(HI抗体のみ)

2) 2010年3月の時点でのインフルエンザ様疾患の罹患歴を調査

新規コホート I、II (H1N1 安全性の研究参加者)

1) 研究参加時点での抗体価と抗体価持続性の検討

研究参加時点と2010年3月におけるH1N1抗体価(HI抗体のみ)

2) 2010年3月の時点でのインフルエンザ様疾患の罹患歴を調査

4. 対象施設および研究責任医師

既存コホート (H1N1 成人治験参加者)

国立病院機構三重病院 中野貴司

国立病院機構三重中央医療センター 井戸正流

国立病院機構名古屋医療センター 堀部敬三