

国立病院機構京都医療センター 島津 章
新規コホート I (H1N1 安全性の研究参加者)
国立病院機構三重病院 中野貴司
国立病院機構名古屋医療センター 堀部敬三
新規コホート II (H1N1 ワクチン未接種者)
国立病院機構金沢医療センター 中村由紀夫

5. 調査期間

2009 年 12 月～2010 年 3 月

6. 統計学的事項

HI 抗体価の逆累積分布、HI 抗体価の 95%信頼区間、幾何平均抗体価ならびに 95%信頼区間、インフルエンザ様疾患罹患割合ならびに 95%信頼区間

7. 倫理的配慮

H1N1 抗体価測定用の採血ならびにインフルエンザ様疾患罹患調査は疫学研究に関する倫理指針ならびに臨床研究に関する倫理指針に準拠し、倫理審査委員会ならびに施設長の許可を得て、説明文書を用いて被験者本人に説明し、文章同意を得るものとする。

なお、採血 1 回につき 5,000 円の図書カードを配布する（既存コホートは 1 回分、新規コホート I、及び II は 2 回分）。

8. 検体測定機関

既存コホート (H1N1 成人治験参加者)

学校法人 北里研究所 生物製剤研究所 品質部門

担当責任者：部門長 佐々木 学

住所：〒364-0026 埼玉県北本市荒井 6-111

TEL：048-593-3941 FAX：048-593-3903

新規コホート I、II

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 096-344-5283 FAX 096-344-6623

9. 臨床研究調整医師

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

電話：03-5712-5075 FAX：03-5712-5084

10. 臨床研究調整医師事務局およびデータマネジメント

総責任者：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

住所：〒152-8621 東京都目黒区東が丘 2-5-21

電話：03-5712-5075 FAX：03-5712-5084

11. 厚生労働科学研究費 主任研究者

廣田良夫

大阪市立大学 大学院医学研究科 基礎医科学専攻 都市医学 公衆衛生学教授

住所：〒545-8585 大阪府大阪市阿倍野区旭町 1-4-3

電話：TEL: 06-6645-3756 FAX: 06-6645-3757

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

説明文書・同意文書（案）

本文書は、新型インフルエンザ A (H1N1) に対するインフルエンザ HA ワクチンの免疫原性の持続ならびに発症予防に関する検討について、正しく理解して頂いた上で、あなたが本臨床研究に参加するかどうかを、あなた自身で決めていただくための説明文書です。

これから臨床研究の目的、内容及び方法などについて分かり易く説明しますので、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。また、この文書を持って帰ってご家族などと相談して決めて頂いてもかまいません。

ご検討の結果、臨床研究へ参加頂ける場合には、「同意文書」に署名をお願い致します。

なお、本臨床研究を行うことについては、国立病院機構臨床研究中央倫理審査委員会において、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、本臨床研究は国が定めた「臨床研究に関する倫理指針」ならびに「疫学研究に関する倫理指針」に従い、行います。

【目次】

はじめに	2
1. 臨床研究の目的	3
2. 今回の研究参加予定者の方が使われたワクチン	4
3. あなたの臨床研究への参加予定期間（来院頻度について）	5
4. 予定される参加人数	5
5. 本臨床研究の方法	5
6. 臨床研究に参加することによる利益と不利益	7
7. 臨床研究への参加に同意されても随時これを撤回できること	8
8. 臨床研究への参加に同意しなくても不利益を受けないこと	8
9. 臨床研究への参加を中止する条件または理由	8
10. 臨床研究の記録、カルテなどの調査	8
15. 他の病院との連絡	8
16. 本臨床研究にかかわる検査などの費用について	9
17. あなたに守っていただく事項	9
18. 問い合わせ先	9

はじめに

今回、あなたに参加していただきたい臨床研究は、新型インフルエンザA（H1N1）に対するインフルエンザHAワクチンの免疫原性（抗体価）の持続ならびにインフルエンザ様症状を予防できるか検討することを目的としています。

新型インフルエンザA（N1N1）ウイルスに対するワクチンは、従来の季節性インフルエンザワクチンと同じ作り方で平成21年夏から製造が開始されました。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研究（以下H1N1成人治験）を行っています。その結果、通常接種群（15 μ g）を1回接種するとHI抗体価40倍以上の方が70%を超えるという結果がでました。2回接種をしても抗体価の上昇はみられなかったことから、H1N1ワクチン接種は成人については1回接種ということになりました。平成21年10月からまず医療関係者にH1N1ワクチンの接種が始められました。成人治験では2回接種3週間後までの抗体価（HI抗体価、中和抗体価）の推移を検討することにしておりました。しかしながら、本年秋の新型インフルエンザの流行に鑑み、本ワクチンの1回接種が有効であったのか、また抗体価の持続が十分であるのかなどの疑問が生じてきました。そこで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」の分担研究として、これらの疑問に対する回答を得ることになりました。H1N1に対する抗体価はワクチン接種だけでなく、H1N1インフルエンザウイルスに被曝・感染することによっても抗体が上昇することが予想されます。そこで、本研究では、医療関係者の方で、研究参加時点でワクチンを接種されていない方にもご協力をいただき、抗体価を調べさせていただき、自然被曝の程度を抗体価で判断させていただくことを考えております。初めに、新型インフルエンザウイルス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。わが国でも8月の中旬から流行が始まり、9月末から入院患者も増加し、12月6日までに医療機関を受診した推定感染者数は1414万人に及んでおり、12月16日時点での新型インフルエンザ感染者の入院は累計で1万2923人、新型インフルエンザ感染者の死亡は疑い例も含めて累計で116人となっています。わが国では14歳以下の入院が84.73%と多く認められています。

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、または菌が作りだ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

H1N1 成人治験の結果、15 μ g（通常接種量）を1回接種すれば、70%の成人が重症化を予防できる程度（HI抗体価40倍以上）の免疫ができることがわかりましたが、インフルエンザ様疾患にかかることを防げるかどうかはまだわかっておりません。また、季節性インフルエンザでは半年程度は抗体価が維持されることが期待されていますが、今回の新型インフルエンザH1N1 ワクチンによって得られた抗体がどの程度持続するのはわかっておりません。しかしながら、H1N1 に対する抗体価はワクチン接種だけでなく、H1N1 インフルエンザウイルスに被曝・感染することによっても抗体が上昇することが予想されます。そこで、本研究では、医療関係者の方で、研究参加時点でワクチンを接種されていない方にもご協力をいただき、抗体価を調べさせていただき、自然

被曝の程度を抗体価で判断させていただくことを考えております。

H1N1 成人治験では2回接種前後の計3回抗体価を測定しましたが、1回接種をされた方は接種前の抗体価の測定をしておりません。そのため、H1N1 成人治験で2回接種された方と共に、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、安全性の研究）に参加された方100名にも、現時点での抗体価と共に、3月の時点での抗体価の推移を測定させていただくことにいたしました。

研究参加予定者とお願いする項目

	使用ワクチン および参加予 定者数	研究参加時 点での抗体価測 定（採血5ml）	2010年3月 での抗体価測 定 （採血5ml）	インフルエン ザ様疾患罹患 調査（2009- 2010シーズン）
H1N1 成人治験 参加者	KIB- H1N1(H1) (200名)		○	○
安全性の研究参 加者	A型インフル エンザHAワク チンH1N1 「化血研」* (100名)	○	○	○
研究参加時点で ワクチン未接種 者	季節性インフ ルエンザワク チンは接種可 (100名)	○	○	○

*2009年10月19-21日に国立病院機構内で使用されたH1N1用ワクチンは供給の関係（接種者の多い施設には10mlバイアルを優先的に配布したため）からほとんどこのワクチンが用いられたため。

2. 今回の研究参加予定の方が使われたワクチン

“KIB-H1N1(H1)”（H1N1 成人治験に参加された方）

“A型インフルエンザHAワクチンH1N1「化血研」（10mL：1本）（安全性の研

究に参加された方)

本臨床研究に参加された方が接種されたワクチンは、季節性インフルエンザワクチンと同じ製法（発育鶏卵にH1N1 インフルエンザウイルスを接種し、増殖したウイルスを精製濃縮、不活化したものをエーテル処理をして主にHA分画を集めたスプリットワクチンという種類です）で作られたものです。KIB-H1N1は現在、A型インフルエンザHAワクチンH1N1「北研」（1mL）として使用されているものと同じです。

3. あなたの臨床研究への参加予定期間（来院頻度について）

研究参加に同意いただいた日から2010年3月までです。

H1N1成人治験の参加者の方は3月に採血1回、安全性の研究に参加されていた方は研究参加時点と3月に採血2回、研究参加時点でH1N1ワクチンを未接種の方は研究参加時点と3月に採血2回させていただきますようお願いいたします。

3月の時点で②009-2010シーズン（2009年9月から2010年3月まで）にインフルエンザ様疾患*に罹患したかどうかを調査票にご記入ください。

*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. 予定される参加人数

本臨床研究は5医療機関で実施され、合計で400人の参加を予定しています。当院ではH1N1成人治験参加者●●人、安全性の研究参加者●●人、H1N1に効果のあるワクチン未接種者●●人に参加していただく予定です。

5. 本臨床研究の方法

あなたが本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、本臨床研究への参加条件を満たしているかどうかを確認させていただきます。条件を満たしていることが確認できましたら、4ページに示す臨床研究スケジュールに従って、臨床研究が進められます。

（1）本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

H1N1成人治験参加者

治験参加者すべて

安全性の研究参加者

研究参加者すべて

研究参加時点でワクチン未接種者

- ① 同意取得時の年齢が20歳以上、65歳未満の日本人健康成人
- 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できること。
- ④ 研究参加時点でワクチンを接種していないこと（但し、2010年3月までに期間にH1N1に有効なワクチンを接種することを妨げるものではありません）

2）以下のような方は、本臨床研究に参加できません。

- ① 既に新型インフルエンザ（H1N1）に罹患したことが明らかな方（例えば、抗原検査などでA型インフルエンザが検出されたなど）
以下、H1N1成人治験ならびに安全性の研究の除外基準に当たる方
- ② 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
- ③ 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されている方
- ④ 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
- ⑤ 本臨床研究開始前4ヵ月以内に、他の治験に参加し、投与を受けた方
- ⑥ 本臨床研究開始前の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}・トキソイド^{*6}の接種を受けた方
- ⑦ 本臨床研究開始前の過去3ヵ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ヵ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
- ⑧ その他、責任医師（分担医師）によって、臨床研究参加不相当と判断された方

^{*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。

(3) 臨床研究のスケジュール

臨床研究スケジュールは次のとおりです。

臨床研究の開始は2009年12月～2010年1月を予定しています。

インフルエンザ様疾患の罹患歴調査ならびに抗体価の採血は3月20日前後を予定しています。

検査項目

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）	
血液検査	抗体価測定	H1N1型新型インフルエンザウイルスに対するHI抗体価（1回の採血量は5mLで、1回ないし2回採血をします）

* 1回目接種前のみ実施する

6. 臨床研究に参加することによる利益と不利益

【予想される利益】

臨床研究終了後には研究に参加していただいた方には抗体価をお知らせいたします。HI抗体価*が10倍以下ですと感染したことがないと考えられます。インフルエンザウイルスワクチンを評価する際にはHI抗体価が40倍以上であると有効と考えられていますが、発症予防に役立つかどうかは明確にはなっておりません。

*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ます。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抗体価としています。

【予想される不利益】

採血に伴う手技上の合併症は起こりえます。1回の採血量は5mLを予定しています。

今回の研究参加による試験薬などの投与はありません。研究参加時点でH1N1に有効なワクチン未接種者の方も2010年3月までに期間にH1N1に有効なワクチンを接種することを妨げるものではありません。H1N1に有効なワクチンを接種された場合には3月の時点で接種したワクチンなどを教えていただきます。

7. 臨床研究への参加に同意されても随時これを撤回できること

臨床研究への参加に同意いただいた後でも、あなたがやめたいと思ったときに、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しますので、責任医師・分担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くても不利益を受けないこと

本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、何ら不利益を受けることはありません。

9. 臨床研究への参加を中止する条件または理由

責任医師・分担医師が、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。

10. 臨床研究の記録、カルテなどの調査

臨床研究が適正に実施され、検査や診断結果が正しく記録されているかを確認するため、臨床研究中又は臨床研究後に責任医師・分担医師（今回の臨床研究の代表医師を含む）のほか、国立病院機構中央臨床研究審査委員会があなたのカルテなどの記録を直接閲覧（複写や転記を含みます）することがあります。その際、あなたの秘密は保全されます。この同意書に署名することにより、閲覧を認めたこととなりますので、ご了承下さい。

本臨床研究から得られた成績は、ワクチン製造販売元や厚生労働省に報告され、一部公表されることがありますが、あなたの個人情報等のプライバシーに関するものが公表されることはありません。

また、臨床研究全体の結果として学会、医学雑誌などに公表されることがありますが、あなたの名前などの個人的情報（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ので、あなたのプライバシーは完全に守られます。

15. 他の病院との連絡

- ・ 研究期間終了までに、他科の医師や他の病院で治療をお受けになられた場合には、情報収集のために可能な限りご本人の許可を得て他の医師や他の病院に連絡をとらせて

いただくことがあります。

16. 本臨床研究にかかわる検査などの費用について

あなたが本臨床研究への参加に同意された場合、本臨床研究にかかわる検査費用等は、本臨床研究を実施するための厚生労働科学研究費により支払われます。

また、臨床研究参加に伴う交通費等の負担を減らす為に、1回の採血につき5,000円の図書カードを進呈させていただきます。従って、H1N1成人治験の参加者は5,000円分、安全性の研究ならびに研究参加時点でH1N1に有効なワクチン未接種者の方は10,000円分の図書カードを差し上げます。

17. あなたに守っていただく事項

18. 問い合わせ先

臨床研究について何か説明して欲しいことや臨床研究参加中（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

〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇5-7-1

Tel：〇〇-〇〇〇〇-〇〇〇〇

責任医師： _____

分担医師： _____

臨床研究 相談窓口： _____

連絡先： _____

[臨床研究代表者（臨床研究全体の責任者）]

独立行政法人国立病院機構本部医療部研究課 伊藤澄信

〒152-8621 東京都目黒区東が丘2-5-21

2009-2010年シーズンのインフルエンザ様疾患の罹患歴

お名前 _____ ID（事務局用） _____

参加区分

1. H1N1 成人治験 2. 安全性の研究 3. H1N1 ワクチン未接種者

H1N1 用ワクチン接種歴 1. あり 2. なし

ある場合：接種日

1回目	月	日	2回目	月	日
-----	---	---	-----	---	---

季節性インフルエンザワクチン接種歴（2009-2010シーズン）

ある場合：接種日

1回目	月	日	2回目	月	日
-----	---	---	-----	---	---

インフルエンザ様疾患（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）の有無 2009-2010シーズン

H1N1 ワクチン接種前

発症年月日	症状			症状が続いた日数
	発熱（最高体温）	咳	咽頭痛	
月 日	℃	有 無	有 無	日間
月 日	℃	有 無	有 無	日間
月 日	℃	有 無	有 無	日間

H1N1 ワクチン接種後

発症年月日	症状			症状が続いた日数
	発熱（最高体温）	咳	咽頭痛	
月 日	℃	有 無	有 無	日間
月 日	℃	有 無	有 無	日間
月 日	℃	有 無	有 無	日間

ワクチン未接種研究参加者調査票(新規コホートⅡ)

被接種者 識別コード	
---------------	--

* 太枠の項目を記入してお渡してください。

受ける人の氏名		男 女	生年 月日	昭和 平成	年 月 日 (歳)
---------	--	--------	----------	----------	------------

* 接種回数の欄を記入して下さい

質問事項		回答欄		医師記入
1	過去にH1型インフルエンザに罹ったことがありますか。または、H1型インフルエンザワクチンを接種したことがありますか	はい	いいえ	
2	現在治療中の病気がありますか はいと回答された方は、以下をお答えください。 <input type="checkbox"/> 高血圧症 使用中のくすり <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 (薬剤名 <input type="checkbox"/> 高脂血症(脂質異常症) 使用中のくすり <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 (薬剤名 <input type="checkbox"/> 糖尿病 使用中のくすり <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 (薬剤名 <input type="checkbox"/> その他(病名)) 使用中のくすり <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 (薬剤名	はい	いいえ	
3	今までに特別な病気(先天異常・心臓・腎臓・肝臓・脳神経・免疫不全・その他)にかかり医師に診察を受けていますか 病名:	はい	いいえ	
4	ひきつけ(けいれん)を起こしたことがありますか ()才頃 その時に熱はでましたか	はい	いいえ	
5	気管支喘息がありますか	はい	いいえ	
6	ギラン・バレー症候群や急性散在性脳脊髄炎を起こしたことがありますか	はい	いいえ	
7	上記以外に、過去5年以内に大きな病気にかかったことがありますか 病名:	はい	いいえ	
8	薬や食品で皮膚に発疹やじんま疹が出たり、体調が悪くなったことがありますか	はい	いいえ	
9	近親者に先天性免疫不全と診断されている方がいますか	いる	いない	
10	これまでに予防接種を受けて具合が悪くなったことがありますか 予防接種名:	ある	ない	
11	6か月以内に輸血やガンマグロブリン製剤の投与を受けましたか	はい	いいえ	
12	1か月以内にH1型インフルエンザワクチン以外の予防接種を受けましたか 予防接種名:	はい	いいえ	
13	近親者に予防接種を受けて具合が悪くなった人はいますか	いる	いない	
14	1か月以内に家族や身近に麻疹・風疹・水痘・おたふくかぜなどの病気の方がいましたか 病名:	はい	いいえ	
15	女性の方へ 現在妊娠している可能性(生理が予定より遅れているなど)はありますか	はい	いいえ	
16	ワクチン未接種の理由について (優先接種で受けられなかった、等)			

医療機関従事者の新型インフルエンザ（H1N1）予防接種後
副反応該当疾患（異常行動、入院率を含む）頻度調査
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付随研究

臨床研究計画書

代表研究者：

国立感染症研究所 感染症情報センター長 岡部信彦

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 医療部研究課長

臨床研究計画書番号：H1N1survey-appendix

1.0 版：作成日 2009 年 11 月 27 日

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、臨床研究事務局、臨床研究責任／分担医師、臨床研究協力者、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、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、臨床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。

臨床研究計画の要約（「インフルエンザ様疾患罹患時の異常行動の情報収集に関する研究」追加研究）

臨床研究の名称	医療機関従事者の新型インフルエンザ（H1N1）予防接種後副反応該当疾患（異常行動、入院率を含む）頻度調査 新型インフルエンザウイルスに対するインフルエンザワクチン(A/H1N1)の安全性の研究付随研究
臨床研究の目的	<p>新型インフルエンザワクチン（A/H1N1）を接種する医療従事者（健康成人）約2万例を対象に副反応の出現頻度を検討するが、Serious Adverse Event (SAE)としての入院例、39℃以上の発熱、じんましん等が見られることが予想されている。しかしながら、医療従事者を対象とした副反応調査は対照群の設定をしていないため、ワクチンによる有害事象が入院率等にどの程度影響を及ぼすかを検討することが困難な試験デザインとなっている。そのため、新型インフルエンザワクチン（A/H1N1）の安全性の研究（以下安全性の研究）の研究期間に実施医療機関職員が入院した率や高熱、熱性疾患に伴う異常行動等の発現状況を調査し、安全性の研究と比較する。</p>
調査対象者	<p>2009年10月1日から11月30日までの2ヶ月間に安全性の研究の実施医療機関に勤務し、以下の安全性の研究の選択基準を満たし、かつ除外基準のいずれにも該当せず、安全性の研究に参加あるいは参加する可能性のあった職員（医療機関職員で実施症例のない施設を除く）。</p> <p>参考：安全性研究における</p> <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>【選択基準】</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 <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（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 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 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（200mg/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適当と判断した者 <p>【接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）】</p>

	<p>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</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>4) 過去にけいれんの既往のある者</p> <p>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</p> <p>6) 気管支喘息のある者</p> <p>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</p>
研究方法	<p>安全性の研究に参加した、あるいは参加する可能性のあった職員数(2009年10月1日現在の常勤ならびに非常勤職員数、可能であれば妊娠中の人数を除いて下さい)。</p> <p>① 研究に参加した、あるいは参加する可能性のあった職員で2009年10月1日から11月30日までに入院された方の年齢、性別、入院日、入院期間ならびに入院理由(病名)を調査。</p> <p>調査は疫学研究の倫理指針に準拠し、倫理審査委員会ならびに施設長の許可を得て、施設内職員に説明文書を配布し、上記期間に入院された方のみ調査用紙を無記名で記入し、指定場所で回収する。</p>
対象施設	安全性の研究に参加する国立病院機構 67 施設
実施予定期間	2009年11月～2010年1月
臨床研究調整医師事務局およびデータマネジメント	独立行政法人国立病院機構本部医療部研究課

目次

1. はじめに	4
2. 臨床研究の目的	7
3. 調査対象者	7
4. 対象期間および調査項目	8
5. 対象施設	9
6. 調査期間	10
7. 統計学的事項	10
8. 倫理的配慮	10
9. 臨床研究調整医師	10
10. 臨床研究調整医師事務局およびデータマネジメント	10
11. 厚生労働科学研究費 主任研究者	11
12. 医療機関内掲示文書（案）	12
参考資料	15

1. はじめに

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。

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。わが国でも庵原俊昭 NHO 三重病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）と安全性の治験を実施した。その結果、従来接種群でしかしながら、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。わが国においても多数の国民に接種できるよう対応を検討しているところである。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。その結果、通常量では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%）。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回とされるに至っている。

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。