

- (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
 - (9) 肝機能異常
 - (10) 肘を超える局所の異常腫脹
 - (11) じんましん
 - (12) じんましん以外の全身の発疹
 - (13) 血管迷走神経反射
- 4) 発熱 (37.5℃) に伴う異常行動

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。

対象施設
安全性の研究に参加する国立病院機構 67 施設
実施期間
2009 年 11 月～ 2010 年 1 月

統計学的事項

収集されるデータから 1 か月あたりの入院率等を算定し、95%信頼区間を計算する。

倫理的配慮

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、施設内に説明文書を掲示するものとする。
研究プロトコルならびに調査票は別紙として添付した。

C. 結果

安全性の研究に参加した 67 施設のうち、本研究に参加を表明したのは 59 施設であった。
この 59 施設の職員数は合計 27,997 名で接種対象外の妊婦 316 人を除くと 27,681 名であった。59 施設で 10 月 19-21 日に接種した者 20,427 名を除くと 7,254 名であった。

報告症例 (入院、副反応) の詳細は別紙として添付した。

入院率

10 月 1 日から 11 月 30 日までの 61 日間に対象者 27,681 名で入院があったのが 74 名であった。

10 月 1 日～11 月 30 日までの入院件数

	研究対象者	非対象者
接種前	8	25
接種後 14 日以内	14	
接種後 15 日以後	27	
合計	49	25
対象者 総数	20,427	7,254
入院率 (2 ヶ月)	0.240% (0.173-0.307)	0.345% (0.210-0.480)

研究対象者で、ワクチン接種後 14 日以内の入院率は 0.069 (0.033-0.104) % でその前後 37 日間の入院率は 0.171 (0.115-0.228) % であった。30 日間で補正するとそれぞれ 0.147 (0.094-0.199) %、0.139 (0.088-0.190) % で差を認めていない。研究非対象者の入院率を 30 日間で補正すると 0.169 (0.075-0.264) % であった。両群間には統計的な差は認められなかった。

副反応 発現例

新型インフルエンザ (H1N1) 予防接種後副反応報告書にある事象の発現例は 172 例で研究対象者が 147 例、研究非対象者が 25 例であった。

研究対象者	147 例
発現日が研究期間中	119 例
10/19 接種～11/2	74 例
10/20 接種～11/3	43 例
10/21 接種～11/4	2 例
発現日が研究期間前	1 例
10/19 接種	1 例
発現日が研究期間後	25 例
10/19 接種	16 例
10/20 接種	9 例
発現日が不明	2 例
10/20 接種	1 例
10/21 接種	1 例
研究対象外	25 例
ワクチン接種 有り	10 例
発現日が接種前	4 例
発現日が接種後	6 例
ワクチン未接種	15 例

研究期間中で副反応報告基準別の発現は研究期間 2 週間における副反応事象の発現と、報告対象期間は以下の通りであった。

なお、研究期間区分は以下の表に従った。

新型インフルエンザ (H1N1) 予防接種後副反応報告書の基準

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 21 日
(2) 急性散在性脳脊髄炎 (ADEM)	
(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℃ 以上の発熱	7 日
(8) 血小板減少性紫斑病	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	*

ワクチン接種者における副反応数

臨床症状	副反応数	報告対象	対象外
(1) アナフィラキシー	1	1	0
(6) その他の神経障害	6	4	2
(7) 39℃ 以上の発熱	53	40	13
(10) 肘を超える局所の異常腫脹	2	2	0
(11) じんましん	34	28	6
(12) じんましん以外の全身の発疹	3	3	0
(15) 血管迷走神経反射	3	1	2
(16) その他の異常の接種では見られない異常反応	17	15	2
合計	119	94	25

39℃ 以上の発熱は 1 週間以内に発現した者が 40 例、8 日以降 2 週間以内に発現した者は 13 名であった。じんましんは 3 日以内に発現した者は 28 例、4 日以降 14 日以内に発現した者は 6 例であった。発熱に伴う異常行動は報告されなかった。

D 結語

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) 22,112 名、67 施設の国立病院機構 (NHO) 病院を対象に副反応の出現頻度を検討したが、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みられた。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した。

安全性の研究に参加した 67 施設のうち、本研究に参加を表明したのは 59 施設であった。59 施設の合計職員数は 27,997 名 (うち妊娠中の職員は 316 名) であった。59 施設で安全性研究に参加した (ワクチン接種した者) は 20,427 名で未接種者は 7,254 名であった。2009 年 10 月 1 日から 11 月 30 日までの 2 ヶ月間に入院は 74 件であった。研究期間中でワクチン接種者の入院 (接種後 2 週間) は 14 件であった。ワクチン接種者でワクチン接種前の入院は 8 件、ワクチン接種 15 日以後の入院は 27 件、ワクチン未接種者の入院は 25 件であった。報告対象の副反応発現例は研究対象者が 147 例 (研究期間中 119 例、研究期間前 1 例、研究期間後 25 例、不明 2 例)、研究対象外の者が 25 例 (うち研究対象外でワクチン接種者 6 名、ワクチン接種前 4 例、ワクチン未接種 15 例) であった。内訳は 39℃ 以上の発熱 53 例 (研究対象者 40 例、対象外 13 例)、じんましん 34 例 (研究対象者 29 例、対象外 5 例) などであった。発熱に伴う異常行動症例は報告されなかった。

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（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。

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

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な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 H1N1 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や熱性疾患に伴う異常行動等の発現状況を調査し、H1N1 安全性の研究と比較し、H1N1 安全性研究でみられた有害事象がワクチン接種によって引き起こされているかどうかを判断する資料とすることを目的とする。

3. 調査対象者

2009年10月1日から11月30日までの2ヶ月間にH1N1安全性の研究の実施医療機関に勤務し、以下のH1N1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、H1N1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。

参考：H1N1安全性研究の選択・除外基準

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】

- 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

【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（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・トキシ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（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

【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) 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
- 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

4. 対象期間および調査項目

- 1) 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）。
- 2) 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)。

- 3) 新型インフルエンザ (H1N1) 予防接種後副反応報告書にある事象を 2009 年 10 月 1 日から 11 月 30 日までに発症された方 (ワクチン接種の有無を問わず) の年齢、性別、症状発現日、軽快日 (あるいは転帰)。

- (1) アナフィラキシー
- (2) 急性散在性脳脊髄炎 (ADEM)
- (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℃以上の発熱
- (8) 血小板減少性紫斑病
- (9) 肝機能異常
- (10) 肘を超える局所の異常腫脹
- (11) じんましん
- (12) じんましん以外の全身の発疹
- (13) 血管迷走神経反射

- 4) 発熱 (37.5℃) に伴う異常行動

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。

5. 対象施設

対象施設(国立病院機構は省略)	札幌南病院	埼玉病院	滋賀病院	愛媛病院
	函館病院	東埼玉病院	舞鶴医療センター	高知病院
	道北病院	千葉医療センター	南京都病院	九州がんセンター
	青森病院	下志津病院	近畿中央胸部疾患センター	九州医療センター
	盛岡病院	東京医療センター	刀根山病院	福岡病院
	岩手病院	村山医療センター	大阪南医療センター	福岡東医療センター
	釜石病院	相模原病院	神戸医療センター	佐賀病院
	仙台医療センター	西新潟中央病院	米子医療センター	嬉野医療センター
	西多賀病院	新潟病院	岡山医療センター	長崎医療センター

	宮城病院	静岡てんかん・神経医療センター	南岡山医療センター	長崎川棚医療センター
	山形病院	天竜病院	呉医療センター	熊本医療センター
	米沢病院	静岡医療センター	広島西医療センター	熊本南病院
	水戸医療センター	名古屋医療センター	山口宇部医療センター	菊池病院
	霞ヶ浦医療センター	東名古屋病院	東徳島病院	大分医療センター
	栃木病院	三重病院	徳島病院	別府医療センター
	高崎総合医療センター	鈴鹿病院	高松医療センター	鹿児島医療センター
	西群馬病院	あわら病院	香川小児病院	

6. 調査期間

2009年11月～2010年1月

7. 統計学的事項

収集されるデータから1か月あたりの入院率等を算定し、95%信頼区間を計算する。

8. 倫理的配慮

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、施設内に説明文書を掲示するものとする。

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

岡部信彦

国立感染症研究所 感染症情報センター長

住所：〒162-8640 東京都新宿区戸山 1-23-1

電話：03-5285-1111 FAX：03-5285-1150

12. 医療機関内掲示文書（案）

「医療機関従事者の異常行動、入院率、39℃以上の発熱者、蕁麻疹発現率調査。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」へのご協力のお願い

この調査研究の目的

当院で 2009 年 10 月に実施した「新型インフルエンザ A (H1N1) に対するインフルエンザ HA ワクチンの安全性の研究」(以下、H1N1 安全性の研究と略します) には〇〇名の職員が参加していただきました。その結果、全国では A 型インフルエンザ HA ワクチン H1N1 を 22,112 名の医療関係者の方に接種していただき、副反応の出現頻度が詳細に検討いたしました。

その結果、

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 日以内に消失しました。

○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ました。

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）

でした。

これらの副反応とワクチン接種の因果関係を適切に評価するためには医療機関職員の方々のこれらの有害事象の発現率が分かっている必要があります。そのため、新型インフルエンザ (H1N1) 予防接種後副反応報告書にある事象ならびに発熱 (37.5℃) に伴う異常行動 (小児で問題になっているインフルエンザ治療薬の有害事象の検討に参考にします)

の発現頻度を調べることを目的としています。

この調査研究の概要

この研究は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（主任研究者：国立感染症研究所 感染症情報センター長 岡部信彦）の分担研究として国立病院機構本部伊藤澄信が研究調整医師となって行う多施設調査（対象は 67 施設）です。H1N1 安全性の研究の研究期間に近い 2009 年 10 月 1 日から 11 月 30 日までに入院した職員（常勤、非常勤）の年齢、性別、入院日、入院期間ならびに入院理由（病名）、新型インフルエンザ（H1N1）予防接種後副反応報告書にある事象を 2009 年 10 月 1 日から 11 月 30 日までに発症された方（ワクチン接種の有無を問わず）の年齢、性別、症状発現日、軽快日（あるいは転帰）、新型インフルエンザ（H1N1）予防接種後副反応報告書にある事象（(1)アナフィラキシー、(2)急性散在性脳脊髄炎（ADEM）、(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、(9)肝機能異常、(10)肘を超える局所の異常腫脹、(11)じんましん、(12)じんましん以外の全身の発疹、(13)血管迷走神経反射）と発熱（37.5℃）に伴う異常行動があった方についてのデータを収集します。なお、研究対象者に妊娠中の方は含まれておりませんでしたので、出産、妊娠に伴って入院された方は対象ではありません。また、基礎データとして研究に参加していただく可能性のあった対象者数（入院率の分母になります）を調査するために 9 月 30 日現在の当院の常勤・非常勤職員数ならびに可能であれば妊娠中の職員数を調査するために、診療録などを閲覧させていただくことがあります。

プライバシーの保護について

今回利用させていただくデータは過去（2009 年 10 月から 11 月）のものであり、もともとは調査を目的として収集されたデータではありませんので、調査の参加にあたって新たに検査を行うなど、職員の皆様に対して新たに負担が発生することはありません。すべてのデータは個人を直接特定できない完全匿名化情報として収集された上で、厳格に保護されます。

これらの調査についてご質問等がある場合は、当院の研究担当者、もしくは連絡窓口までいつでもご質問ください。また、ご自身の情報を調査研究に利用することについてご了承いただけない場合には、以下の代表連絡窓口までお伝えください。なお、その場合においても、職員の方への不利益が生じることは全くございませんのでご安心ください。

平成 21 年 11 月

施設内研究担当者：++++科 ++++++

代表連絡窓口：国立病院機構本部医療部研究課 伊藤澄信

E-mail:infl-kenkyu@nho.hosp.go.jp 電話： 03-5712-5075

点線以下の調査用紙を ○月 ○日までに、△△△△ まで ご提出下さい。

.....

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

入院された方あるいはワクチン接種に関わらず 10 月 1 日から 11 月 30 日までに、

- | | |
|---------------------|-------------------------|
| (1)アナフィラキシー | (8)血小板減少性紫斑病 |
| (2)急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) | (9)肝機能異常 |
| (3)その他の脳炎・脳症 | (10) 肘を超える局所の異常腫脹 |
| (4)けいれん | (11) じんましん |
| (5)ギラン・バレー症候群 | (12)じんましん以外の全身の発疹 |
| (6)その他の神経障害 | (13)血管迷走神経反射 |
| (7)39.0℃度以上の発熱 | (14) 発熱 (37.5℃) に伴う異常行動 |

があった方は以下の項目を記載してください。

H1N1 ワクチンを接種された方は H1N1 ワクチン接種日 10 月 日

性別	年齢	入院 (症状発現) 日	退院 (症状軽快) 日
		月 日	月 日
入院理由 (主たる入院病名) あるいは上記の有害事象		合併症 (記載可能であれば)	

御協力ありがとうございました。

参考資料

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	7 日
(4)けいれん	7 日
(5)ギラン・バレー症候群	21 日
(6)その他の神経障害	7 日
(7)39.0℃度以上の発熱	7 日
(8)血小板減少性紫斑病	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	*

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。

医療機関従事者の入院率調査 新型インフルエンザA(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

医療機関名

2009年10月1日から11月30日までに下記の事象が発現した職員

No.	性別	年齢	H1N1ワクチン接種日	症状発現日	症状軽快日	事象名	合併症 (記載可能であれば)
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							
11							
12							

安全性の研究においてご報告いただいている症例も再掲して下さい。ワクチン接種されていない方は接種日に「無」とご記入ください

- (1) アナフィラキシー
- (2) 急性散在性脳脊髄炎 (ADEM)
- (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℃以上の発熱
- (8) 血小板減少性紫斑病
- (9) 肝機能異常
- (10) 肘を超える局所の異常腫脹
- (11) じんましん
- (12) じんましん以外の全身の発疹
- (13) 血管迷走神経反射
- (14) 発熱 (37.5℃) に伴う異常行動

別紙 入院症例一覧 (74例)

研究対象者 49例

研究期間前 8例

年齢	性別	H1N1 ワクチン 接種日	入院日	入院期間 (日間)	入院理由 (主たる入院病名)	合併症 (記載可能であれば)
39	女	10月19日	10月8日	14日間	急性虫垂炎疑い	
51	男	10月19日	10月9日	2日間	尿管結石	
63	男	10月19日	10月5日	8日間	胆石発作	
38	女	10月19日	10月5日	3日間	頬表皮のう腫	
60	女	10月19日	10月8日	2日間	C型慢性肝炎	なし
44	男	10月20日	10月1日	5日間	脳梗塞	なし
48	女	10月20日	10月16日	2日間	子宮内膜増殖症(検査入院)	
29	女	10月20日	10月14日	2日間	頭部打撲	

研究期間中 14例

年齢	性別	H1N1 ワクチン 接種日	入院日	入院期間 (日間)	入院理由 (主たる入院病名)	合併症 (記載可能であれば)
21	女	10月19日	10月19日	2日間	動悸(洞性頻脈)	
31	女	10月19日	10月28日	12日間	子宮筋腫	なし
24	女	10月19日	10月19日	4日間	下肢の筋肉痛・しびれ	
58	女	10月19日	10月24日	6日間	腰椎椎間板症による入院	高脂血症
24	女	10月19日	10月22日	2日間	発熱、呼吸困難	異物誤嚥のため 気管支鏡にて除去
50	女	10月19日	10月31日	3日間	末梢性めまい	
47	男	10月19日	10月24日	46日間	気管支喘息発作 (30歳ころより気管支喘息に罹患。平成21年10月24日に喘息発作をきたし入院した)	
54	女	10月19日	11月1日	7日間	下肢しびれ 歩行障害	
27	女	10月19日	10月19日	1日間	吐気嘔吐	アレルギー性鼻炎 花粉症
46	女	10月20日	10月26日	12日間	子宮筋腫 (10月15日入院予約決定)	無し
33	女	10月20日	11月2日	15日間	自然気胸	無し (自然気胸再発のため2回目の入院がH 21年12月4日から 12月26日)
46	女	10月20日	10月30日	29日間	骨折	なし

24	女	10月20日	10月20日	5日間	39.0度以上の発熱、意識レベル低下、嘔吐	
58	男	10月20日	10月28日	3日間	ポリープ検査	不明

研究期間後 27例

年齢	性別	H1N1 ワクチン 接種日	入院日	入院期間(日 間)	入院理由 (主たる入院病名)	合併症 (記載可能であれば)
43	男	10月19日	11月8日	20日間	Mallory-Weiss 症候群	糖尿病
35	女	10月19日	11月5日	7日間	大腸憩室炎	
23	女	10月19日	11月4日	7日間	急性扁桃腺炎	
41	女	10月19日	11月4日	17日間	卵巣腫瘍	
51	女	10月19日	11月5日	25日間	子宮頸癌	
56	女	10月19日	11月10日	21日間	復圧性尿失禁	
48	男	10月19日	11月4日	3日間	陳旧性心筋梗塞	糖尿病
36	女	10月19日	11月3日	8日間	卵巣腫瘍手術	
32	女	10月19日	11月15日	6日間	新型インフルエンザ	
22	女	10月19日	11月11日	4日間	細菌性咽頭炎	
31	女	10月19日	11月4日	10日間	三叉神経痛 (微小血圧減圧術)	
25	女	10月19日	11月9日	9日間	両側口蓋扁桃摘出術	慢性扁桃炎
23	女	10月19日	11月14日	5日間	切迫流産	
58	女	10月19日	11月9日	17日間	子宮脱	
50	女	10月19日	11月11日	10日間	一過性脳虚血発作	
30	女	10月19日	11月10日	4日間	機能的胃腸障害	
28	女	10月20日	11月11日	1日間	急性胃腸炎	無
24	女	10月20日	11月26日	14日間	低血糖	無
23	女	10月20日	11月4日	5日間	腎盂腎炎	
25	女	10月20日	11月27日	7日間	左顔面神経麻痺による入院	
24	女	10月20日	11月6日	4日間	扁桃周囲膿瘍	
37	女	10月20日	11月26日	記載なし	子宮筋腫	
33	女	10月20日	11月23日	3日間	自然気胸(左)	
53	女	10月20日	11月4日	10日間	肝生検	
50	女	10月20日	11月12日	61日間	左脛骨後十字靭帯付着部剥離骨折	
26	男	10月20日	11月22日	2日間	嘔吐症	
48	女	10月20日	11月27日	3日間	胃腺腫	