

## 同意文書

国立病院機構〇〇〇院長 殿

臨床研究課題名：沈降インフルエンザワクチンH5N1 新規株による  
免疫原性・交叉免疫性を含めた追加接種効果に関する研究

私は、本臨床研究に参加するにあたり、臨床研究担当医師より同意文書に基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良く理解した上で、この臨床研究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、本説明文書を同意書の写しを受け取りました。

- |                               |                                 |
|-------------------------------|---------------------------------|
| 1. はじめに                       | 12.臨床研究への参加を中止する条件または理由         |
| 2. 臨床研究の目的                    | 13.臨床研究の記録、カルテなどの調査             |
| 3. ワクチンについて                   | 14.記録・検体の保存について                 |
| 4. あなたの臨床研究への参加予定期間           | 15.得られた情報（抗体価）について              |
| 5. 予定される参加人数                  | 16.他の病院との連絡                     |
| 6. 本臨床研究の方法                   | 17.本臨床研究にかかわる検査などの費用について        |
| 7. 臨床研究に参加することによる利益と不利益       | 18.あなたに守っていただく事項                |
| 8. 健康被害が発生した場合の補償について         | 19.臨床研究を実施するための費用について           |
| 9. 臨床研究への参加に同意されても随時撤回できること   | 20.この臨床研究を審査した臨床研究中央倫理審査委員会について |
| 10.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 | 21.問い合わせ先                       |
| 11.ワクチンの新しい情報提供について           |                                 |

採血 1 回につき 1 万円の図書カードを

受け取る

・

受け取らない

同意日：西暦 年 月 日

被験者氏名： \_\_\_\_\_

説明日：西暦 年 月 日

臨床研究担当医師氏名： \_\_\_\_\_

説明日：西暦 年 月 日

臨床研究協力者氏名：（職名： \_\_\_\_\_）

（補足説明を行った場合）

沈降インフルエンザワクチン H5N1 新規株による  
免疫原性・交叉免疫性を含めた追加接種効果に関する研究

Part II

H5N1 インフルエンザに曝露した可能性のある対象者への接種効果

臨床研究計画書

代表研究者：庵原 俊昭

独立行政法人国立病院機構三重病院院長

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総合研究センター

臨床研究統括部長

臨床研究計画書番号：H5N1\_QB2

1.2 版：作成日 2011 年 2 月 25 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、実施医療機関事務局、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。

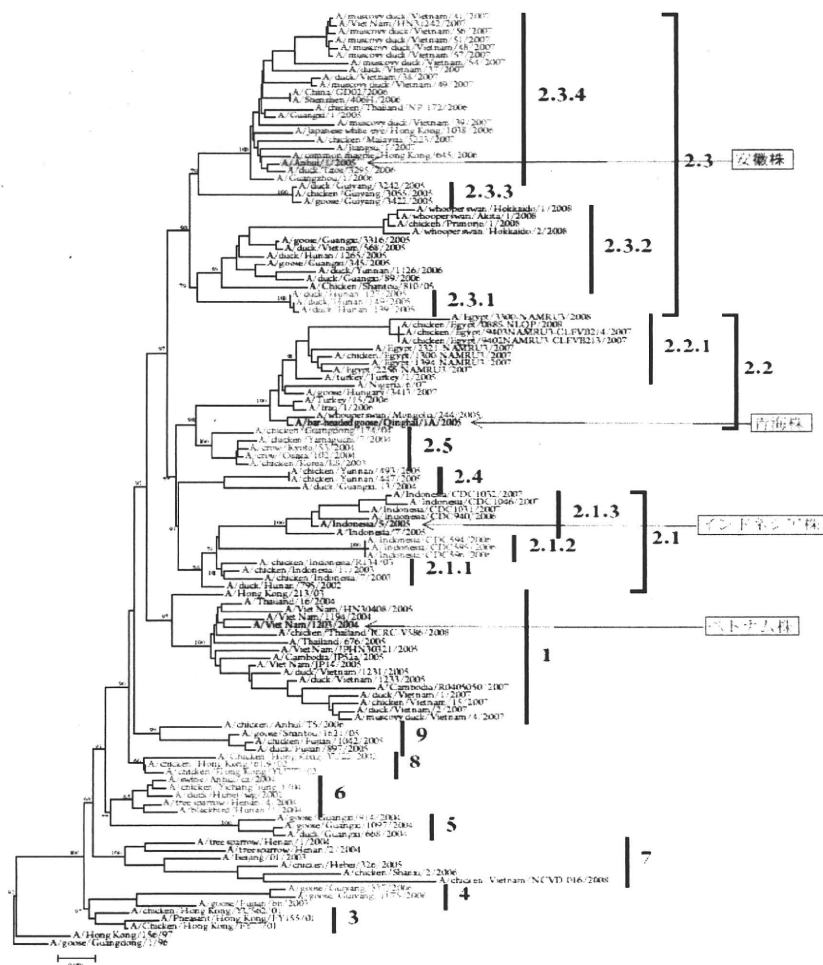
したがって、臨床研究に参加する被験者から同意を取得する場合を除き、臨床研究責任医師の事前の同意なしに、本臨床研究と関係のない第三者に情報を開示することはできません。

## 臨床研究計画書の要約

臨床研究の名称	沈降インフルエンザワクチン H5N1 新規株による免疫原性・交叉免疫性を含めた追加接種効果に関する研究 Part II H5N1 インフルエンザに曝露した可能性のある対象者への接種効果 (臨床研究計画書番号: H5N1_QB2)
臨床研究の目的	2009年に流行した新型インフルエンザ A/H1N1pdm では多くの成人が1回接種で抗体価の上昇がみられ、同種のウイルスに対する過去の感染あるいは曝露が基礎免疫をもたらしていたのではないかと推察された。そこで、現在までに沈降インフルエンザワクチン H5N1 製造を担当しウイルスあるいはウイルス抗原の曝露を受けている可能性のある者を対象に、青海株を接種し、免疫原性ならびに安全性を検討する。これにより、H5N1 インフルエンザウイルスが蔓延し始めた時期を想定したワクチン接種戦略の策定(1回接種の可能性)に資することを目的とする。
臨床研究デザイン	非盲検試験
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健康成人志願者を対象とする。</p> <p><b>【選択基準】</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2010年度に厚生労働省から国家備蓄用として沈降インフルエンザワクチン H5N1 の製造委託を受けているワクチン製造所社で、現在までに H5N1 インフルエンザワクチンの製造業務に従事した者</li> <li>該当する倫理審査委員会において承認を受けた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>明らかに H5 型インフルエンザの既往のある者 (被験者からの聴取による)</li> <li>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</li> <li>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>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>本臨床研究開始前4ヶ月以内(接種日より計算)に、治験や他の臨床研究などに参加し投与を受けた者</li> <li>本臨床研究開始前27日以内に生ワクチン、または6日以内(以上、接種日より計算)に不活化ワクチン・トキシソイドの投与を受けた者</li> <li>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、または6ヶ月以内(以上、接種日より計算)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>その他、臨床研究責任/分担医師が本臨床研究の被験者として不適当と判断した者</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>本ワクチンの成分によって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及び本ワクチンの成分又は鶏卵、鶏肉、その他鶏由来のもの、セフメタゾールナトリウム、ペパシリンナトリウム、ゲンタマイシン硫酸塩、ミノサイクリン塩酸塩に対してアレルギーを呈するおそれのある者</li> <li>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>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>過去にけいれんの既往のある者</li> <li>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>間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器系疾患を有する者</li> </ol>



	<p>7) 妊娠中の接種に関する安全性は確立していないので、妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には接種しないことを原則とし、予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。</p> <p>8) 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</p>
ワクチン	沈降インフルエンザワクチン H5N1 「ビケン」 1 mL 中に有効成分として、不活化インフルエンザウイルス(A/bar-headed goose/Qinghai/1A/2005 (H5N1)の弱毒株)を HA 含量として 30 $\mu$ g 含有し、振り混ぜるとき、均等に白濁する液剤
用法・用量	沈降インフルエンザワクチン H5N1 青海株 15 $\mu$ g を 2 回筋肉内接種 (0、21 日目に接種)
併用禁止薬剤及び療法	<p>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。</p> <p>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、鉄剤を除く造血剤、副腎皮質ホルモン剤 (外用剤を除く)</p> <p>2) 他のワクチン</p> <p>3) 治験薬</p>
接種延期基準	<p>ワクチン接種日に以下のいずれかに該当する被験者は、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> <p>1) 明らかな発熱 (37.5<math>^{\circ}</math>C以上) を呈している者</p> <p>2) 重篤な急性疾患に罹患している者</p> <p>3) その他、臨床研究責任/分担医師がワクチン接種を不相当と判断した者</p>
中止基準	<p>以下のいずれかに該当する被験者は、本臨床研究を中止する。</p> <p>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</p> <p>2) 臨床研究責任/分担医師が、被験者が臨床研究計画を遵守できないと判断した場合</p> <p>3) 除外基準に抵触することが判明した場合</p> <p>4) その他、臨床研究責任/分担医師が臨床研究を中止するべきと判断した場合 (例: 「接種延期基準」に抵触するため、ワクチン接種が不可能など)</p>
2 回目接種をしなかった場合の観察	1) 2 回目接種しなかった場合: 2 回目接種前と事後検査に相当する期間に規定されている観察・検査を実施する。
評価項目	<p>1) 免疫原性評価項目 H5N1 型インフルエンザウイルスに対する中和抗体価</p> <p>2) 安全性評価項目 ワクチン接種後から最終抗体価測定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を検討する。</p>
健康観察日誌	<p>1) 観察期間: 各ワクチン接種日からワクチン接種後 28 日目 (あるいは 2 回目接種後) まで は Visit③) まで</p> <p>2) 観察項目:</p> <p>a) 腋下体温; 被験者は、ワクチン接種後 7 日目まで、毎日腋下体温を測定し、測定時間と腋下体温を健康観察日誌に記録する。1 日のうち複数回測定した場合は、その日の最高体温と最低体温とを記録する。 ワクチン接種後 7 日目を過ぎても、発熱 (37.5 度以上) が認められた場合には腋下体温測定を継続し、37.5<math>^{\circ}</math>C未満に低下した日付と腋下体温を記録する。</p> <p>b) 接種部位反応; 被験者は、ワクチン接種後 7 日目まで、接種部位の疼痛、発赤、腫脹、硬結、熱感、かゆみについて反応の有無を健康観察日誌に記録する。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、長径を測定し健康観察日誌に記録する。</p> <p>c) 自覚症状、他覚所見; 被験者は、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行い、健康観察日誌に記録する。 全身症状: 頭痛、倦怠感、鼻水 その他: 悪心、嘔吐、下痢、腹痛、関節痛、筋肉痛、悪寒戦慄、発汗増加等</p>
目標被験者数	300 名
健康被害補償	臨床研究に関する倫理指針では観察研究に該当するが、補償保険を購入予定
実施予定期間	2010 年 12 月 ~ 2011 年 3 月



**【臨床研究スケジュール】**

Visit		①		②		③	
		1回目接種 抗体価測定		2回目接種 抗体価測定		抗体価 測定	
経過日 (Day) *1		0		21		42	
許容範囲(日)		—		±7		±7	
		前	接種	後	前	接種	後
医療 機関	文書同意取得	○*2					
	診察	○	○*3		○	○*3	□
	体温測定	○			○		
	採血 (抗体価測定)	○			○		□
	ワクチン接種		○		○		
自宅	健康観察日誌*4 (腋下体温測定、 有害事象観察)		○	○	△	○	○
						△	△

○：必須、△：有害事象が生じた場合、網掛け：被験者来院日、□：臨床研究協力医師による場合も含む

\*1：ワクチン初回接種日 (Visit①) を Day0 とする。

\*2：文書同意はワクチン接種-7日~1回目接種前までに取得する。

\*3：ワクチン接種約30分後に実施する。

\*4：1回目接種時の健康観察日誌は Visit②で回収する。

2回目接種時の健康観察日誌は Visit③で回収する。ただし、2回目接種後28日目までに有害事象が発現した場合にはできる限り捕捉する。

## 目次

1. 沈降インフルエンザワクチンの開発経緯.....	1
2. 臨床研究の目的.....	2
2.1 評価項目.....	2
2.1.1 免疫原性評価.....	2
2.1.2 安全性評価.....	2
3. 臨床研究デザイン.....	3
3.1 臨床研究デザイン.....	3
4. 臨床研究実施期間.....	4
5. 対象.....	4
5.1 選択基準.....	4
5.2 除外基準.....	4
5.3 接種要注者（ワクチン接種の判断を行うにあたり、注意を要する者）.....	5
6. 被験者に対する説明と同意の取得.....	6
6.1 説明文書及び同意文書の作成.....	6
6.2 説明文書及び同意文書の改訂.....	6
6.3 同意取得の時期と方法.....	6
6.3.1 登録時.....	6
6.3.2 被験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.....	7
6.3.3 説明文書及び同意文書の改訂時.....	7
7. ワクチン.....	7
7.1 ワクチン.....	7
7.2 ワクチンの使用上の注意.....	7
7.3 ワクチンの管理.....	8
8. 併用禁止薬剤及び療法.....	8
8.1 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、 鉄剤を除く造血剤、副腎皮質ホルモン剤（外用剤を除く）.....	8
8.2 他のワクチン.....	8
8.3 治験薬.....	8
9. 観察・評価項目.....	9
9.1 臨床研究実施手順.....	9
9.1.1 実施手順.....	9
9.2 調査項目.....	10
9.2.1 被験者背景.....	10
9.2.2 本ワクチンの接種状況.....	10
9.2.3 安全性評価項目のための調査項目.....	11
9.2.4 免疫原性評価項目のための調査項目.....	11
9.2.5 有害事象の評価及び記録.....	12
10. 有害事象.....	12

10.1	有害事象の定義	12
10.2	有害事象発生時の処置	12
10.3	ワクチンとの因果関係	12
10.4	有害事象判定	13
10.5	有害事象の重症度分類	13
10.5.1	局所反応（接種部位）の有害事象の重症度分類	13
10.5.2	全身性反応の有害事象の重症度分類	13
10.5.3	新型インフルエンザ予防接種後副反応報告書	13
10.6	重篤有害事象	16
10.6.1	重篤有害事象の定義	16
10.6.2	重篤有害事象発生時の対応	16
11.	ワクチンの接種延期基準及び被験者の中止基準	17
11.1	ワクチンの接種延期基準	17
11.2	被験者の中止基準	17
11.2.1	中止手順	17
12.	臨床研究の倫理的及び科学的実施	18
12.1	ヘルシンキ宣言の遵守	18
12.2	倫理委員会	18
12.2.1	審査	18
12.2.2	新しい情報の提供	18
12.3	被験者の人権保護	18
13.	臨床研究計画書の承認・遵守及び変更	19
13.1	臨床研究計画書の承認	19
13.2	臨床研究計画書の遵守	19
13.3	臨床研究計画書の変更	19
14.	臨床研究の終了又は中止及び中断	19
14.1	臨床研究の終了	19
14.2	臨床研究全体の中止又は中断	19
14.2.1	臨床研究全体の中止又は中断基準	19
14.2.2	実施医療機関での中止又は中断	19
15.	症例報告書の作成	20
16.	統計解析	20
16.1	解析上のデータの取り扱い	20
16.2	解析対象集団	20
16.2.1	安全性解析対象集団	20
16.2.2	免疫原性解析対象集団	20
16.3	データの区分	21
16.3.1	安全性	21
16.3.2	免疫原性	21

16.4	有意水準	21
16.5	解析項目	21
16.5.1	被験者背景	21
16.5.2	安全性	21
16.5.3	免疫原性	22
16.6	統計解析計画書	22
17.	記録等の取り扱い	22
17.1	記録等の保存	22
18.	金銭の支払い及び健康被害への対応	23
18.1	金銭の支払い	23
18.2	健康被害補償	23
19.	公表に関する取り決め	23
20.	利益相反の審議結果について	23
21.	実施体制	23
21.1	実施医療機関	23
21.2	代表研究者	23
21.3	臨床研究調整医師	24
21.4	臨床研究調整事務局	24
21.5	データセンター	24
21.6	中和抗体価測定機関	24
21.7	検体輸送機関	25
21.8	臨床研究保険	25
22.	その他	25



## 1. 沈降インフルエンザワクチンの開発経緯

2007年秋に承認された沈降インフルエンザワクチン（H5N1株）（以下H5N1ワクチン）はベトナム株（clade1）を用いて開発された。その後世界各地のH5インフルエンザの流行状況に応じて、国家備蓄ワクチンとしてインドネシア株（clade2.1）、安徽株（clade2.3）、青海株（clade2.2）が製造されてきた。H5N1ワクチンは流行が始まった際に流行株を製造するためのモックアップワクチン\*であるのと同時に、流行前にH5N1に対する基礎免疫を付与するためのプレパンデミックワクチンとして備蓄がされている（事前接種）。2008年8月から開始された「沈降新型インフルエンザワクチンのブースター効果に関する臨床試験」では開発治験時にベトナム株を接種された被験者にインドネシア株又は安徽株を1回接種し、7日後ならびに21日後のベトナム株、インドネシア株、安徽株の抗体価を測定した。その結果、ベトナム株接種2年後にインドネシア株を1回追加接種した場合、各株に対する21日後の幾何平均抗体価の上昇率はベトナム株23.1倍、安徽株35.8倍、インドネシア株36.7倍で、ベトナム株初回接種時は2.8倍であったのに比べ、初回接種時以上の免疫反応を示した。ベトナム株既接種者に対して安徽株1回接種21日後の幾何平均抗体価上昇率はベトナム株7.6倍、安徽株11.99倍、インドネシア株6.64倍でベトナム株初回接種時の幾何平均抗体価上昇率4.0倍以上の免疫反応を示し、初回接種株と異なる株についてもブースター効果を持つことが明らかになった。しかしながら、インドネシア株に比べて安徽株の抗体上昇率、交叉免疫性が弱いことも認められ、ワクチン株毎に免疫原性が異なる可能性が示唆されている。「沈降新型インフルエンザワクチンの持続性及び交叉免疫性に関する臨床試験」では、インドネシア株又は安徽株を2回接種し、各接種後21日後のベトナム株、安徽株、インドネシア株の抗体価を測定した。その結果、2回接種21日後のインドネシア株の幾何平均抗体価の上昇率はベトナム株1.99倍、安徽株3.14倍、インドネシア株9.28倍、2回接種21日後の安徽株の幾何平均抗体価上昇率はベトナム株1.39倍、安徽株11.47倍、インドネシア株1.56倍であり、インドネシア株はインドネシア株と安徽株に対する中和抗体を誘導したが、ベトナム株の抗体価誘導能は低く、安徽株は安徽株に対する中和抗体のみを誘導し、ワクチン株間における免疫原性の違いがあることが示唆されている。

H5N1ワクチンは生物製剤であり、製剤化前であっても、力価が低下するため、有効期限が存在する。そのため、備蓄を続けていくためには毎年、製造する必要がある。製造株の選定にあつては、どの株が流行にもっとも近いのか、生産効率がよいか、流行株がワクチン接種株と異なっても、ブースター効果があれば、重症化を防げる可能性もあるため、ブースター効果の範囲が広いことなどが判断基準になりうる。ベトナム株でプライミングした被験者は前述の通り、広いブースター効果を持つことが明らかになっているが、インドネシア株あるいは安徽株でプライミングされた被験者が同様のブースター効果を示すかどうかは不明である。そこで、「沈降インフルエンザワクチンH5N1新規株による免疫原性・交叉免疫性を含めた追加接種効果に関する研究」として、2008年に実施した「新型インフルエンザウイルスに対するプレパンデミックワクチンの安全性の研究」でインドネシア株あるいは安徽株を接種された被験者5,561名のうち200名を対象に現在備蓄が進んでいる青海株を接種した際の交叉免疫原性を調査し、H5N1ワクチンの基礎免疫付与効果がワクチン株毎に違いがないことを確認すること、ならびにH5N1ワクチンを接種した経験のない120名を対象に、青海株による2回基礎免疫接種6ヶ月後に同じ青海株を接種した際に、青海株のみならず他の株に対する抗体価を測定している（以下Part I研究とする）。

\*モックアップワクチン:

対象とするウイルス株が特定されていない場合に、モデルウイルスを用いて作成されたワクチン。モックアップワクチンの開発を行って製造販売承認を得、現実には新型インフルエンザが発生した場合には、モックアップワクチンにより承認された製造方法に従い新型インフルエンザワクチン製造用株をもちいてワクチンを製造する。

## 2. 臨床研究の目的

2009年に流行した新型インフルエンザ A/H1N1pdm では多くの成人が1回接種で抗体価の上昇がみられ、同種のウイルスに対する過去の感染あるいは曝露が基礎免疫をもたらしていたのではないかと推察された。そこで、現在実施中の Part I 研究に追加し、現在までに沈降インフルエンザワクチン製造を担当しウイルスあるいはウイルス抗原に曝露された可能性のある者を対象に、青海株を接種し、免疫原性ならびに安全性を検討する（以下 Part II 研究とする）。これにより、H5N1 インフルエンザウイルスが蔓延し始めた時期を想定したワクチン接種戦略の策定（1回接種の可能性）に資することを目的とする。

### 2.1 評価項目

#### 2.1.1 免疫原性評価

- 1) H5N1 型インフルエンザウイルスに対する中和抗体価（青海株に対する中和抗体価を基本とし、可能であれば他の株に対する中和抗体価を測定する）。
- 2) 血清を保存し、将来 H5N1 インフルエンザウイルス流行が起こったときに、流行株に対する中和抗体価を測定する。

#### 【設定根拠】

中和抗体価は、インフルエンザウイルスに対する感染防御能を強く反映し、また、承認取得時の承認審査においても沈降インフルエンザワクチンの免疫原性を評価する上で重要視されたことから設定した。

#### 2.1.2 安全性評価

ワクチン接種（Day 0）後から最終抗体価測定採血時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 日目までの安全性情報を毎日収集する。

また、ワクチン接種後 7 日目以降については、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、最終抗体価測定までの有

害事象についても安全性情報を収集する。

### 3. 臨床研究デザイン

#### 3.1 臨床研究デザイン

本臨床研究は、実施医療機関毎に沈降インフルエンザワクチン H5N1「ビケン」のワクチンを用いる多施設共同臨床研究として実施する。

表 3-1 臨床研究デザイン

臨床研究方法	非盲検試験
ワクチン	沈降インフルエンザワクチン H5N1「ビケン」
実施医療機関 (予定)	国立病院機構京都医療センター
	国立病院機構栃木病院
	国立病院機構菊池病院
目標被験者数	300 例 (各施設約 100 例)
用法・用量	ワクチン 0.5mL (HA 含量として 15 $\mu$ g) を上腕三角筋に 2 回筋肉内接種する。(0、21 日目に接種)

#### 【設定根拠】

実施医療機関： Part I 研究を実施している医療機関で、接種対象者になるワクチン製造所社にもっとも近い医療機関を選定した。

2010 年度に厚生労働省から国家備蓄用として沈降インフルエンザワクチン H5N1 の製造委託を受けているワクチン製造所社は以下の 3 所社(カッコ内はワクチン製造所の所在地)である。

- 1) 一般財団法人 阪大微生物病研究会 (香川県観音寺市)
- 2) 学校法人 北里研究所 生物製剤研究所 (埼玉県北本市)
- 3) 一般財団法人 化学及血液療法研究所 (熊本県熊本市)

目標被験者数：厚生労働省から沈降インフルエンザワクチン H5N1 の製造委託を受けているワクチン製造所社でワクチンの製造にあたっている担当者数は交代勤務で製造している関係で各所社 100 名を超える。目標症例数は Part II 研究に参加する被験者の中和抗体価と H5N1 インフルエンザウイルスあるいはウイルス抗原に曝露した可能性の低い医療関係者を対象にした Part I 研究 (新規接種者 120 例) とを比較することを念頭に設定した。2008 年に実施した「沈降新型インフルエンザワクチンのブースター効果に関する臨床試験」では、ベトナム株既接種者にインドネシア株あるいは安徽株を 1 回接種した際の 21 日後の抗体陽転率 (中和抗体価 40 倍以上かつ接種前後の抗体変化率 4 倍以上) は接種株に対してそれぞれ 92.2% (インドネシア株)、75.0% (安徽株) であった。一方、「沈降新型インフルエンザワクチンの持続性及び交叉免疫性に関する臨床試験」では、インドネシア株ならびに安徽株を新規 2 回接種した際の 21 日後の抗体陽転率は接種株に対して、それぞれ 74.0% (インドネシア株)、77.0% (安徽株) であった。これ

らの結果より、Part I 研究の 2 回接種後の検体測定者数を 115 名、抗体陽転率はインドネシア株・安徽株と同様の 75%と仮定し、Part II 研究の 2 回接種後の陽転率を 90%（検出力 90%）とし、ワクチン製造に伴う抗原曝露が抗体価の上昇に有意に寄与することを示すための Part II の目標症例数は 230 例となる。しかしながら、ワクチン製造に伴うインフルエンザウイルスあるいはウイルス抗原の曝露による抗体陽転率が、ワクチン接種した際の抗体陽転率よりは低くなることが予想されるため 300 例を予定した。なお、過去のワクチン製造に携わった履歴（曝露した可能性のあるワクチン製造株・期間、製造工程）が一律ではないために、層別解析を行う予定である。100 例の抗体陽転率が 70%の場合の 95%信頼区間の幅が±10%になることを鑑み、科学的及び行政的両面からの判断を行うのに最低限必要であろうと想定される精度で、臨床研究結果が評価できる被験者数は、層別解析の一群が 100 例は必要になると考えられるため、被験者の背景因子を検討し一群 100 名となる層別因子を決定することとする。

用法・用量：承認された用法・用量の範囲内とし、局所反応の少ない筋肉内接種とした。

#### 4. 臨床研究実施期間

2010 年 12 月～ 2011 年 3 月

#### 5. 対象

以下の「5.1 選択基準」をすべて満たし、かつ「5.2 除外基準」のいずれにも該当しない健康成人志願者を対象とする。

##### 5.1 選択基準

- 1) 2010 年度に厚生労働省から国家備蓄用として沈降インフルエンザワクチン H5N1 の製造委託を受けているワクチン製造所社で、現在までに H5N1 インフルエンザワクチンの製造業務に従事した者
- 2) 該当する倫理審査委員会において承認を受けた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) H5N1 ウイルスあるいは H5N1 ウイルス抗原の曝露を受けている可能性のある者がワクチン接種した際の免疫原性・安全性を検証するため。
- 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被験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。

##### 5.2 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 H5 型インフルエンザの既往のある者（被験者からの聴取による）
- 2) 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
- 3) 重篤な心臓・血管系、血液系、呼吸器系、肝臓、腎臓、消化器系、神経精神疾患の現病歴のある者
- 4) 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
- 5) 本臨床研究開始前 4 ヶ月以内（接種日より計算）に、治験や他の臨床研究などに参加し投与を受けた者
- 6) 本臨床研究開始前 27 日以内に生ワクチン、または 6 日以内（接種日より計算）に不活化ワクチン・トキシソイドの投与を受けた者
- 7) 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、接種日より計算）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
- 8) その他、臨床研究責任／分担医師が本臨床研究の被験者として不相当と判断した者

\*なお、1 ヶ月は 28 日として計算するものとする。

#### 【設定根拠】

- 1) 免疫原性評価を正しく行えない可能性があるため設定した。
- 2)～4) 被験者の安全確保のために設定した。
- 5) 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。
- 6) 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。
- 7) 免疫原性の評価に影響を与える可能性があるために設定した。
- 8) 臨床研究責任／分担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。

### 5.3 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) 本ワクチンの成分によって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及び本ワクチンの成分又は鶏卵、鶏肉、その他鶏由来のもの、ゲンタマイシン硫酸塩、ミノサイクリン塩酸塩、ホスホマイシンナトリウム、ジベカシン硫酸塩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) 間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器疾患を有する者
- 7) 妊娠中の接種に関する安全性は確立していないので、妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には接種しないことを原則とし、予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。
- 8) 上記に掲げる者のほか、本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】

ワクチン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。

## 6. 被験者に対する説明と同意の取得

### 6.1 説明文書及び同意文書の作成

被験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、臨床研究責任医師が作成し、該当する倫理審査委員会において承認を受けたものを使用する。

### 6.2 説明文書及び同意文書の改訂

臨床研究責任医師は、被験者の同意に関連す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、該当する倫理審査委員会の承認を得る。

### 6.3 同意取得の時期と方法

#### 6.3.1 登録時

臨床研究参加前（ワクチン接種前7日から接種直前まで）に下記の手順により、被験者の同意を文書により入手する。

- 1) 臨床研究責任／分担医師は、臨床研究へ参加可能と考えられる被験者に対し、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) 臨床研究責任／分担医師は、同意を得る前に被験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) 臨床研究責任／分担医師又は臨床研究協力者は、被験者からのすべての質問事項に対して、被験者が満足するような回答を示す。
- 4) 被験者が臨床研究に参加することを同意した場合、説明を行った臨床研究責任／分担医師、臨床研究協力者（補足説明を行った場合）及び被験者は同意文書に記名捺印又は署名し、日付を記入する。
- 5) 臨床研究責任／分担医師は、被験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被験者に手渡す。また、実施医療機関において同意文書の原本を保存する。
- 6) 登録は WBDC（Web-based Data Capture）システムを利用する。

### 6.3.2 被験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、被験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、臨床研究責任/分担医師は、当該情報を被験者に伝え、臨床研究に継続して参加するか否かについて、被験者の意思を確認し、その旨を確認した日付とともに文書にて記録する。

### 6.3.3 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、臨床研究責任/分担医師は、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説明し被験者の同意を取得する。

## 7. ワクチン

### 7.1 ワクチン

一般名	沈降インフルエンザワクチン（H5N1 株）
販売名	沈降インフルエンザワクチン H5N1「ビケン」
製造販売元	一般財団法人 阪大微生物病研究会

成 分		分 量
有効成分	不活化インフルエンザウイルス (A/bar-headed goose/Qinghai/1A/2005 (H5N1)の弱毒株)	HA 含量（相当 値）30 $\mu$ g
等張化剤	塩化ナトリウム	8.0mg
緩衝剤	リン酸二水素カリウム リン酸水素ナトリウム水和物	0.4mg 2.5mg
免疫補助剤	水酸化アルミニウムゲル（アルミニウ ム換算）	0.3mg
保存剤	チメロサール	0.008mg
安定剤	ホルマリン（ホルムアルデヒド換算）	0.0138mg 以下

### 7.2 ワクチンの使用上の注意

- 1) ワクチンは、遮光して、10℃以下に凍結を避けて保存する。
- 2) 使用前には必ず異常な混濁、着色、異物の混入その他の異常がないかを確認する。何らかの異常を認めた場合は、別のワクチン出庫を依頼する。異常の認められたワクチンは、代表研究者に送付する。

- 3) 冷蔵庫から取り出し室温になってから、必ず振り混ぜ、均等にして使用する。
- 4) 一度針をさしたものは、当日中に使用する。
- 5) 誤って凍結させたものは、品質が変化しているおそれがあるため、使用しない。

### 7.3 ワクチンの管理

臨床研究責任医師は、管理記録を作成し、ワクチンを管理する。

## 8. 併用禁止薬剤及び療法

ワクチン接種後から最終抗体価測定までは、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、臨床研究責任/分担医師は、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。

### 8.1 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、鉄剤を除く造血剤、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
- 鉄剤を除く造血剤
- 副腎皮質ホルモン剤（外用剤を除く）

#### 【設定根拠】

免疫原性の評価に影響を与えることが予想されることから設定した。

### 8.2 他のワクチン

他のワクチンの接種を禁止する。

#### 【設定根拠】

免疫原性及び安全性の評価に影響を与えることが予想されることから設定した。

### 8.3 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設定した。



## 9. 観察・評価項目

### 9.1 臨床研究実施手順

本臨床研究は以下の手順で行う。

#### 9.1.1 実施手順

表 9-1 臨床研究スケジュール

Visit		①			②			③														
		1回目接種 抗体価測定			事後観察			2回目接種 抗体価測定			事後観察			抗体価 測定								
経過日 (Day) *1		0			1~7			8~			21			22~28			29~			42		
許容範囲(日)		-						±7						±7								
		前	接種	後				前	接種	後												
医療 機関	文書同意取得	○*2																				
	診察	○		○*3			○		○*3							□						
	体温測定	○					○															
	採血 (抗体価測定)	○					○									□						
	ワクチン接種		○					○														
自宅	健康観察日誌*4 (腋下体温測定、 有害事象観察)			○	○	△			○	○	△			△	△							

○：必須、△：有害事象が生じた場合、網掛け：被験者来院日、□：臨床研究協力医師による場合も含む

\*1：ワクチン初回接種日 (Visit①) を Day0 とする。

\*2：文書同意はワクチン接種-7日~1回目接種前までに取得する。

\*3：ワクチン接種約30分後に実施する。

\*4：1回目接種時の健康観察日誌は Visit②で回収する。

2回目接種時の健康観察日誌は Visit③で回収する。ただし、2回目接種後28日目までに有害事象が発現した場合にはできる限り捕捉する。

#### 9.1.1.1 Visit① (被験者の組み入れ・ワクチン接種・登録)

- 1) 臨床研究責任/分担医師は予め臨床研究について説明し同意を得る。 (「6.3.1 登録時」参照)
- 2) 被験者背景の確認
- 3) 腋下体温測定
- 4) 診察
- 5) ワクチン接種前調査用紙を用いながら 2) ~4) を実施し、ワクチン接種が可能であると判断した場合、採血 (抗体価測定) を行い被験者にワクチンを接種する。
- 6) 臨床研究責任/分担医師は、ワクチン接種約30分後に診察を行い、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は適切な処置を行う。
- 7) 次回の受診日を確認し、被験者に健康観察日誌の記入を依頼する。
- 8) 組み入れた被験者を登録する。

### 9.1.1.2 Visit② (抗体価測定、ワクチン接種)

- 1) 臨床研究責任/分担医師は健康観察日誌の内容を被験者に確認し、必要に応じて、変更又は修正する。
- 2) 臨床研究責任/分担医師は、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) 腋下体温測定
- 4) 診察
- 5) ワクチン接種前調査用紙を用いながら3)～4)を実施し、ワクチン接種が可能であると判断した場合、採血(抗体価測定)を行い被験者にワクチンを接種する。
- 6) 臨床研究責任/分担医師は、ワクチン接種約30分後に診察を行い、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は適切な処置を行う。
- 7) 次回の受診日を確認し、被験者に健康観察日誌の記入を依頼する。

### 9.1.1.3 Visit③ (抗体価測定)

本臨床研究において、被験者の勤務地と実施医療機関が遠隔の場合がある。ワクチン接種時(Visit①②)は被験者の安全を確保するために医療機関内で採血、診察、ワクチン接種を行い、接種後30分は安全を確認するが、Visit③は採血だけであり、安全性の懸念が少ないため、臨床研究責任医師が指名したワクチン製造所社の産業医などに臨床研究協力医師を依頼し、採血ならびに健康観察日誌の内容確認することも可能とする。臨床研究協力医師は疑問点がある場合には当該ワクチンを接種した臨床研究責任/分担医師に照会あるいは必要に応じて被験者に実施医療機関の臨床研究責任/分担医師に診察を求めるものとする。

- 1) 臨床研究責任/分担医師あるいは臨床研究協力医師は健康観察日誌の内容を被験者に確認し、必要に応じて、変更又は修正する。
- 2) 臨床研究責任/分担医師あるいは臨床研究協力医師は、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) 診察
- 4) 採血(抗体価測定)

#### 【観察時期の設定根拠】

- 1) 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、ワクチン接種約30分後までの観察を設定した。
- 2) 事後観察：免疫原性及び安全性の評価のため設定した。

## 9.2 調査項目

### 9.2.1 被験者背景

- 1) 調査項目：生年月日、性別、合併症、既往歴、アレルギー歴、妊娠の有無等  
曝露した可能性のあるワクチン製造株・期間
- 2) 調査時期：1回目ワクチン接種前(妊娠の有無は各ワクチン接種前)

## 9.2.2 本ワクチンの接種状況 接種日、接種量、Lot No.

### 9.2.3 安全性評価項目のための調査項目

#### 9.2.3.1 診察・腋下体温測定時期

- 1) 診察：各ワクチン接種前後、各事後観察
- 2) 腋下体温測定：各ワクチン接種前、各事後観察

#### 9.2.3.2 健康観察日誌

- 1) 観察期間：各ワクチン接種日からワクチン接種後 28 日目（あるいは 2 回目接種後にあつては Visit③）まで
- 2) 観察項目：
  - a) 腋下体温；被験者は、各ワクチン接種後 7 日目まで、毎日腋下体温を測定し、測定時間と体温を健康観察日誌に記録する。1 日のうち複数回測定した場合は、その日の最高体温と最低体温とを記録する。ワクチン接種後 7 日目を過ぎても、発熱（37.5 度以上）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腋下体温を記録する。
  - b) 接種部位反応・全身症状；被験者は、各ワクチン接種後 7 日目まで、接種部位の疼痛、発赤、腫脹、硬結、熱感、かゆみについての反応と全身症状の有無を健康観察日誌に記録する。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、長径を測定し健康観察日誌に記録する。
  - c) 自覚症状、他覚所見；被験者は各ワクチン接種後 28 日目（あるいは Visit③）まで、自覚症状・他覚所見が認められた場合には健康観察日誌に記録する。  
全身症状：頭痛、倦怠感、鼻水  
その他：悪心、嘔吐、下痢、腹痛、関節痛、筋肉痛、悪寒戦慄、発汗増加等
- 3) 健康観察日誌の回収  
1 回目接種時の健康観察日誌は visit②（2 回目接種時）に回収する。2 回目接種時の健康観察日誌は visit③（抗体価測定時）に回収する。ただし、2 回目接種後 28 日目までに有害事象が発現した場合には、できる限り捕捉する。

### 9.2.4 免疫原性評価項目のための調査項目

- 1) 採血時期 Visit ①、②（ワクチン接種前）  
Visit ③
- 2) 測定項目： H5N1 型インフルエンザウイルスに対する中和抗体価
- 3) 採血量：1 回につき、9mL
- 4) 処理方法：室温で 30 分を目安に放置し、凝固を確認後、3000 rpm で 10 分間遠心分離し、血清を分離する。得られた血清は、-20℃以下で凍結保存する。
- 5) 検体の保存容器のラベル表示及び輸送方法  
ラベルに必要事項を記載し、検体保存容器に貼付する。検体は、中和抗体測定機関へ送付

する。

### 9.2.5 有害事象の評価及び記録

臨床研究責任/分担医師は、ワクチン接種日から最終抗体価測定までに被験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（「10.5 有害事象の重症度分類」参照）
- 4) 重篤度（「10.6.1 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、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（「10.3 ワクチンとの因果関係」参照）
- 8) ワクチン以外の要因

## 10. 有害事象

### 10.1 有害事象の定義

ワクチンが接種された被験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。

### 10.2 有害事象発生時の処置

- 1) 有害事象が発現した場合、臨床研究責任/分担医師は、被験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、臨床研究責任/分担医師は、被験者にその旨を伝える。
- 3) 臨床研究責任/分担医師は発現した有害事象が回復又は安定するまで調査を行う。  
ただし、臨床研究責任/分担医師がさらなる追跡調査は不要と判断した場合は、追跡調査を終了し、その理由を記録する。

### 10.3 ワクチンとの因果関係

以下の基準により、因果関係を「2) 関連なし」と判定されたもの以外を副反応とする。

- 1) 関連あり
- 2) 関連なし

#### 【定義】

- 1) 関連あり：(1)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