

## 2. 新規接種者 スケジュール

| Visit                   |   | ①               |                 | ②          |                 | ③     |            | ④               |       | ⑤ <sup>*4</sup> |       | ⑥ <sup>*5</sup> |       |   |
|-------------------------|---|-----------------|-----------------|------------|-----------------|-------|------------|-----------------|-------|-----------------|-------|-----------------|-------|---|
|                         |   | 1回目接種           | 事後観察            | 2回目接種      | 事後観察            | 抗体価測定 | 3回目接種      | 事後観察            | 抗体価測定 | 事後観察            | 抗体価測定 | 事後観察            | 抗体価測定 |   |
| 経過日 (Day) <sup>*1</sup> |   | 0               | 1~7   8~        | 21         | 22~28   29~     | 42    | 180        | 181~ 186        | 187   | 188~ 200        | 201   |                 |       |   |
| 許容範囲(日)                 |   | -               |                 | +3         |                 | ±7    | ±14        |                 | +3    |                 | +7    |                 |       |   |
|                         |   | 前   接種   後      |                 | 前   接種   後 |                 |       | 前   接種   後 |                 |       |                 |       |                 |       |   |
| 医療<br>機<br>関            | 文書同意取得                                      | ○ <sup>*2</sup> |                 |            |                 |       |            |                 |       |                 |       |                 |       |   |
|                         | 診察  | ○               | ○ <sup>*3</sup> | ○          | ○ <sup>*3</sup> | ○     | ○          | ○ <sup>*3</sup> | ○     |                 |       | ○               |       |   |
|                         | 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 <sup>*6</sup><br>(腋下体温測定、<br>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

\*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。

\*4：3回目のワクチン接種日から起算して7+3日の幅をもたせる。

\*5：3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

\*6：1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。

3回目接種時の健康観察日誌は Visit⑥に回収する。ただし、3回目接種後28日目までに有害事象が発現した場合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   | 1  |
| 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  | 2  |
| 3.1 臨床研究デザイン   | 2  |
| 4. 臨床研究実施期間  | 3  |
| 5. 対象  | 3  |
| 5.1 選択基準   | 3  |
| 5.2 除外基準   | 4  |
| 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）                                 | 4  |
| 6. 被験者に対する説明と同意の取得   | 5  |
| 6.1 説明文書及び同意文書の作成  | 5  |
| 6.2 説明文書及び同意文書の改訂  | 5  |
| 6.3 同意取得の時期と方法   | 5  |
| 6.3.1 登録時  | 5  |
| 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                                   | 6  |
| 6.3.3 説明文書及び同意文書の改訂時   | 6  |
| 7. ワクチン  | 6  |
| 7.1 ワクチン   | 6  |
| 7.2 ワクチンの使用上の注意  | 7  |
| 7.3 ワクチンの管理  | 7  |
| 8. 併用禁止薬剤及び療法  | 7  |
| 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、<br>鉄剤を除く造血剤、副腎皮質ホルモン剤（外用剤を除く） | 7  |
| 8.2 他のワクチン   | 7  |
| 8.3 治験薬  | 8  |
| 9. 観察・評価項目   | 8  |
| 9.1 臨床研究実施手順   | 8  |
| 9.1.1 既接種者 実施手順  | 8  |
| 9.1.2 新規接種者 実施手順   | 9  |
| 9.2 調査項目   | 11 |
| 9.2.1 被験者背景  | 11 |
| 9.2.2 本ワクチンの接種状況   | 11 |
| 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   | 12 |

|                                   |    |
|-----------------------------------|----|
| 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.....              | 13 |
| 10.3 ワクチンとの因果関係.....              | 13 |
| 10.4 有害事象判定.....                  | 13 |
| 10.5 有害事象の重症度分類.....              | 14 |
| 10.5.1 局所反応（接種部位）の有害事象の重症度分類..... | 14 |
| 10.5.2 全身性反応の有害事象の重症度分類.....      | 14 |
| 10.5.3 新型インフルエンザ予防接種後副反応報告書.....  | 16 |
| 10.6 重篤有害事象.....                  | 17 |
| 10.6.1 重篤有害事象の定義.....             | 17 |
| 10.6.2 重篤有害事象発生時の対応.....          | 17 |
| 11. ワクチンの接種延期基準及び被験者の中止基準.....    | 18 |
| 11.1 ワクチンの接種延期基準.....             | 18 |
| 11.2 被験者の中止基準.....                | 18 |
| 11.2.1 中止手順.....                  | 18 |
| 12. 臨床研究の倫理的及び科学的実施.....          | 19 |
| 12.1 ヘルシンキ宣言の遵守.....              | 19 |
| 12.2 倫理委員会.....                   | 19 |
| 12.2.1 審査.....                    | 19 |
| 12.2.2 新しい情報の提供.....              | 19 |
| 12.3 被験者の人権保護.....                | 19 |
| 13. 臨床研究計画書の承認・遵守及び変更.....        | 20 |
| 13.1 臨床研究計画書の承認.....              | 20 |
| 13.2 臨床研究計画書の遵守.....              | 20 |
| 13.3 臨床研究計画書の変更.....              | 20 |
| 14. 臨床研究の終了又は中止及び中断.....          | 20 |
| 14.1 臨床研究の終了.....                 | 20 |
| 14.2 臨床研究全体の中止又は中断.....           | 20 |
| 14.2.1 臨床研究全体の中止又は中断基準.....       | 20 |
| 14.2.2 実施医療機関での中止又は中断.....        | 20 |
| 15. 症例報告書の作成.....                 | 20 |
| 16. 統計解析.....                     | 21 |
| 16.1 解析上のデータの取り扱い.....            | 21 |
| 16.2 解析対象集団.....                  | 21 |
| 16.2.1 安全性解析対象集団.....             | 21 |
| 16.2.2 免疫原性解析対象集団.....            | 21 |
| 16.3 データの区分.....                  | 22 |

|        |                  |    |
|--------|------------------|----|
| 16.3.1 | 安全性              | 22 |
| 16.3.2 | 免疫原性             | 22 |
| 16.4   | 有意水準             | 22 |
| 16.5   | 解析項目             | 22 |
| 16.5.1 | 被験者背景            | 22 |
| 16.5.2 | 安全性              | 22 |
| 16.5.3 | 免疫原性             | 22 |
| 16.6   | 統計解析計画書          | 23 |
| 17.    | 記録等の取り扱い         | 23 |
| 17.1   | 記録等の保存           | 23 |
| 17.2   | 各被験者の中和抗体価について   | 23 |
| 18.    | 金銭の支払い及び健康被害への対応 | 24 |
| 18.1   | 金銭の支払い           | 24 |
| 18.2   | 健康被害補償           | 24 |
| 19.    | 公表に関する取り決め       | 24 |
| 20.    | 利益相反の審議結果について    | 24 |
| 21.    | 実施体制             | 24 |
| 21.1   | 実施医療機関           | 24 |
| 21.2   | 代表研究者            | 25 |
| 21.3   | 臨床研究調整医師         | 25 |
| 21.4   | 臨床研究調整事務局        | 25 |
| 21.5   | データセンター          | 25 |
| 21.6   | 中和抗体価測定機関        | 25 |
| 21.7   | 検体輸送機関           | 26 |
| 21.8   | 臨床研究保険           | 26 |
| 22.    | その他              | 26 |

## 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または安徽株を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回接種後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。

\*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

本研究では、2008年安全性の研究として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、沈降インフルエンザワクチン（H5N1）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、今後の備蓄ワクチンの株選定などに重要な情報を提供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

H5N1 型インフルエンザウイルス（青海株、ベトナム株、インドネシア株、安徽株）に対する中和抗体価

#### 【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は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」                             |  |
| 投与群            | 既接種者   | 新規接種者  |
| 実施医療機関<br>(予定) | 国立病院機構霞ヶ浦医療センター <sup>*1</sup>                        | 国立病院機構三重病院   |
|                | 国立病院機構栃木病院 <sup>*1</sup>                             | 国立病院機構三重中央医療センター   |
|                | 国立病院機構嬉野医療センター <sup>*2</sup>                         | 国立病院機構京都医療センター   |
|                | 国立病院機構菊池病院 <sup>*2</sup>                             | 国立病院機構名古屋医療センター  |
| 目標被験者数         | 200 例 (各施設 50 例)                                     | 120 例 (各施設 30 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 1 回筋肉内接種する。 | ワクチン 0.5mL (HA 含量として 15 $\mu$ g) を上腕三角筋に 3 回筋肉内接種する。(0、21、180 日目に接種) |

【設定根拠】

実施医療機関：過去の接種株インドネシア株<sup>\*1</sup>、安徽株<sup>\*2</sup>

目標被験者数：臨床研究実施予定期間が限定されている状況の中で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として設定した。そのため、本臨床研究の免疫原性及び安全性の評価項目に関して十分な検出力を担保したうえで統計的仮説検定を行うことを想定した被験者数設定にはなっていない。

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 6 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) 以下の 1 または 2 のいずれかに該当する者

1.既接種者

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（臨床試験計画書番号 H5N1-survey）に参加し、ワクチンを 2 回接種した者

2.新規接種者

H5N1 を対象とするワクチン未接種者

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) 1.ブースター効果・交叉免疫性・安全性を検証するため。  
2.初回接種時の免疫性・安全性および追加接種時のブースター効果・交叉免疫性・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<br>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<br>(A/bar-headed goose/Qinghai/1A/2005<br>(H5N1)の弱毒株) | HA 含量（相当<br>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<br>リン酸水素ナトリウム水和物  | 0.4mg<br>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、別のワクチン在庫を依頼する。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。

但し新規接種者は以下の期間は併用可とする。

- ・生ワクチン：Visit③（初回接種日から42日±7日）の抗体価測定後より、Visit④（初回接種日から180日±14日）の本ワクチン3回目接種28日前まで
- ・不活化ワクチン：Visit③（初回接種日から42日±7日）の抗体価測定後より、Visit④（初回接種日から180日±14日）の本ワクチン3回目接種14日前まで

【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 既接種者 実施手順

表 9-1-1 既接種者 臨床研究スケジュール

| Visit        |                                 | ①          | ②             |    | ③     |    |   |
|--------------|---------------------------------|------------|---------------|----|-------|----|---|
|              |                                 | 1回目接種      | 事後観察<br>抗体価測定 |    | 抗体価測定 |    |   |
| 経過日 (Day) *1 |                                 | 0          | 1~6           | 7  | 8~    | 21 |   |
| 許容範囲(日)      |                                 | -          |               | +3 |       | +7 |   |
|              |                                 | 前   接種   後 |               |    |       |    |   |
| 医療<br>機<br>関 | 文書同意取得                          | ○*2        |               |    |       |    |   |
|              | 診察                              | ○          | ○*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<br>(腋下体温測定、<br>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

\*1：ワクチン接種日をDay0とする。

\*2：文書同意はワクチン接種-7日～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：健康観察日誌はVisit③（21日後抗体価測定時）に回収する。ただし、ワクチン接種後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、③（抗体価測定）

- 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) 診察
- 4) 採血（抗体価測定）

## 9.1.2 新規接種者 実施手順

表 9-1-2 新規接種者 臨床研究スケジュール

| Visit                   |   | ①               |                 | ②     |                 | ③     |       | ④               |       | ⑤ <sup>*4</sup> |       | ⑥ <sup>*5</sup> |       |
|-------------------------|---|-----------------|-----------------|-------|-----------------|-------|-------|-----------------|-------|-----------------|-------|-----------------|-------|
|                         |   | 1回目接種           | 事後観察            | 2回目接種 | 事後観察            | 抗体価測定 | 3回目接種 | 事後観察            | 抗体価測定 | 事後観察            | 抗体価測定 | 事後観察            | 抗体価測定 |
| 経過日 (Day) <sup>*1</sup> |   | 0               | 1~7   8~        | 21    | 22~28   29~     | 42    | 180   | 181~ 186        | 187   | 188~ 200        | 201   |                 |       |
| 許容範囲(日)                 |   | -               |                 | +3    |                 | ±7    |       | ±14             |       | +3              |       | +7              |       |
|                         |   | 前               | 接種後             | 前     | 接種後             |       | 前     | 接種後             |       |                 |       |                 |       |
| 医療<br>機<br>関            | 文書同意取得                                      | ○ <sup>*2</sup> |                 |       |                 |       |       |                 |       |                 |       |                 |       |
|                         | 診察  | ○               | ○ <sup>*3</sup> | ○     | ○ <sup>*3</sup> | ○     | ○     | ○ <sup>*3</sup> | ○     |                 |       |                 | ○     |
|                         | 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 <sup>*6</sup><br>（腋下体温測定、<br>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

\*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。

\*4：3回目のワクチン接種日から起算して7+3日の幅をもたせる。

\*5：3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

\*6：1 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。

3 回目接種時の健康観察日誌は Visit⑥に回収する。ただし、3 回目接種後 28 日目までに有害事象が発現した場合はできる限り捕捉する。

#### 9.1.2.1 Visit①（被験者の組み入れ・1 回目ワクチン接種・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。

#### 9.1.2.2 Visit②、④（2、3 回目ワクチン接種）

- 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（Visit②）。
- 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（Visit②）。
- 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、[Visit④では採血（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。

#### 9.1.2.3 Visit③、⑤、⑥（抗体価測定）

- 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) 診察
- 4) 採血（抗体価測定）
- 5) 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。

### 【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
- 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)既接種者

健康観察日誌は visit③（21 日後抗体価測定時）に回収する。ただし、ワクチン接種後 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。

## (2)新規接種者

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。3回目接種時の健康観察日誌は visit⑥（3回目接種後 21 日目抗体価測定時）に回収する。ただし、3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 既接種者 Visit①（ワクチン接種前）

Visit②、③

新規接種者 Visit ①、④（ワクチン接種前）

Visit ③、⑤、⑥

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、 $-20^{\circ}\text{C}$ 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
  - (2)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)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
- 2) 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。）

## 10.4 有害事象判定

1回目ワクチン接種後から最終抗体価測定までの期間中の各々の診察において、有害事象の有無を判定する。有害事象「有」と判定した場合は、その詳細を有害事象としてWBDCに入力する。

## 10.5 有害事象の重症度分類

### 10.5.1 局所反応（接種部位）の有害事象の重症度分類

臨床研究責任／分担医師は、局所反応（接種部位）の有害事象について表 10-5-1 の定義に基づき重症度を判定する。

表 10-5-1 局所反応（接種部位）の有害事象の重症度分類

| Grade<br>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         |                           |
| 掻痒感                 | —                  | 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  |                           |

### 10.5.2 全身性反応の有害事象の重症度分類

臨床研究責任／分担医師は、被験者の自覚症状及び他覚所見の有害事象について、表 10-5-2-1 の定義に基づき重症度を判定する。表 10-5-2-1 に記載のない有害事象については表 10-5-2-2 の定義に基づき重症度を判定する。

表 10-5-2-1 全身性反応の有害事象の重症度分類

| Grade<br>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/<br>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  | —   |
| 掻痒感<br>(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<br>来院・治療を要する                    | 高度又は持続的   | —   |
| 頭痛              | 日常感じる頭痛より軽度の頭痛の増強<br>薬剤治療を要さない | 中等度の頭痛<br>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<br>薬剤治療を要さない | 中等度の疲労<br>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   |
| 鼻汁              | 日常より鼻汁はあるが、薬剤治療を要さない           | 中等度の鼻汁<br>薬剤治療を要する又は、日常生活の一部に困難が生じる | 高度の鼻汁、日常生活に支障あり   | —   |
| 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<br>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 10-5-2-2 有害事象の重症度の基準

| 程度      | 基準  |
|---------|---|
| Grade 1 | 軽度の有害事象<br>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<br>最低限の治療／局所的治療／非侵襲的治療を要する   |
| Grade 3 | 高度の有害事象<br>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<br>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臨床研究責任／分担医師が判断する。

†：Interventional Radiology

### 10.5.3 新型インフルエンザ予防接種後副反応報告書

表 10-5-3 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及び 10.6 にある重篤な有害事象の場合、臨床研究責任／分担医師は、速やかに被験者より、入手した情報を別途「新型インフルエンザ予防接種後副反応報告書」に記載し、臨床研究調整医師に報告（FAX）を行う。臨床研究調整医師は、それらを取りまとめ、厚生労働省に報告を行う。

また、上記以外の、「顔面神経麻痺（ベル麻痺）、筋拘縮、血管炎」（観察期間 28 日間）については、特に注意すべき有害事象（重点調査項目）として確認を行い、発現した場合は、上記同様、別途新型インフルエンザ予防接種後副反応報告書に記載し報告する。

なお、本副反応報告書にて「未回復」と報告した症例については、回復を確認した時点で追加情報として、再度「新型インフルエンザ予防接種後副反応報告書」に記入し報告する。

表 10-5-3 副反応報告基準

| 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℃以上の発熱            | 7 日          |
| (8) 血小板数減少性紫斑病            | 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          |
| (13) 血管迷走神経反射             | 30 分         |
| (14) その他の通常の接種では見られない異常反応 | *            |
| (15) 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。