

- (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。

10.6 重篤有害事象

10.6.1 重篤有害事象の定義

重篤有害事象とは、臨床研究期間中に被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとのうち、下記のことをいう。

- 1) 死亡
- 2) 死亡につながるおそれのあるもの
- 3) 治療のため入院又は入院期間の延長*が必要となるもの (*再検査、追跡調査のための入院又は入院期間の延長はこれに該当しない)
- 4) 障害（日常生活に支障をきたす程度の機能不全の発現）
- 5) 障害につながるおそれのあるもの
- 6) 1)～5)に準ずるもの
- 7) 後世代における先天性の疾病又は異常

10.6.2 重篤有害事象発生時の対応

- 1) 重篤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、ワクチン接種との因果関係の有無に関わらず、すみやかに実施医療機関の長、臨床研究調整医師に報告する。
- 4) 臨床研究調整医師は臨床研究に関与するすべての臨床研究責任医師、ワクチン製造販売元、代表研究者及び該当する倫理審査委員会に報告する。また、厚生労働省健康危機管理基本方針に従い、当該事象を厚生労働省健康危機管理調整官（大臣官房厚生科学課内）に報告する。
- 5) ワクチン製造販売元は薬事法施行規則第253条（副作用報告）に基づき、厚生労働大臣に報告する。
- 6) 臨床研究責任／分担医師は発現した重篤有害事象が回復又は安定するまで調査を行う。

また、予測可能性について、当該症例等の発生又は発生数、発生頻度、発生条件等の発生傾向がワクチンの添付文書から予測できないものを未知、予測できるものを既知とする。

11. ワクチンの接種延期基準及び被験者の中止基準

11.1 ワクチンの接種延期基準

ワクチン接種予定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。

- 1) 明らかな発熱（37.5℃以上）を呈している者
- 2) 重篤な急性疾患に罹患している者
- 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

【設定根拠】

- 1)～2)予防接種法第7条、予防接種法施行規則第2条に従い、予防接種不相当者を除外するために設定した。
- 3) 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。

11.2 被験者の中止基準

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。

- 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／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
- 3) 除外基準に抵触することが判明した場合
- 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：「11.1 ワクチンの接種延期基準」に抵触するため、ワクチン接種が不可能など）

【設定根拠】

- 1) 被験者の自由意思の尊重の観点から設定した。
- 2)～3)被験者への安全性の配慮から設定した。
- 4) 臨床研究責任／分担医師が、全般的な要因を勘案して臨床研究中止を判断できるように設定した。

11.2.1 中止手順

11.2.1.1 被験者への対応

- 1) 臨床研究責任／分担医師は、臨床研究を中止する場合、被験者にすみやかにその旨を説明する（被験者が臨床研究の中止を希望した場合は、可能な限り詳細な理由を確認する）。また、中止時期、理由などを症例報告書に記入する。
- 2) 臨床研究責任／分担医師は、ワクチン接種後に臨床研究を中止する場合、「事後観察」「調査項目」に準じて、観察を実施する。ただし、接種後の抗体価測定については、可能な限り実施する。

新規接種者で、2、3回目ワクチン接種しなかった場合は以下の観察とする。

- ① 2回目接種しなかった場合：1回目接種日から起算して、2回目接種前と3回目接種前に相当する期間に観察・検査を実施する。

- ② 3回目接種しなかった場合：1回目接種日から起算して、3回目接種前に相当する期間に観察・検査を実施する。
- 3) 有害事象が認められた場合、臨床研究責任／分担医師は発現した症状が回復又は安定するまで治療を行い、経過を確認する。
- 4) 臨床研究責任／分担医師は、必要に応じ、最終接種後から28日まで有害事象の有無を確認する。

11.2.1.2 臨床研究期間中に来院しなくなった被験者に対する調査

臨床研究責任／分担医師は、ワクチン接種後に来院しなくなった被験者について、可能な限り被験者に連絡をとり、来院しなくなった理由及び健康状態を確認する。また、必要に応じ最終接種から28日後まで有害事象の有無を確認する。

12. 臨床研究の倫理的及び科学的実施

12.1 ヘルシンキ宣言の遵守

本臨床研究は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則及び臨床研究に関する倫理指針を遵守して実施する。

12.2 倫理委員会

12.2.1 審査

本臨床研究は、実施医療機関における臨床研究の実施に先立ち、該当する倫理審査委員会にて臨床研究計画書、症例報告書の見本、被験者への説明文書及び同意文書の内容、臨床研究実施の適否に関して、倫理的、科学的及び医学的妥当性の観点から審査を受け、承認を得た後に実施する。

12.2.2 新しい情報の提供

臨床研究責任医師は、被験者の安全に悪影響を及ぼし、臨床研究の実施に影響を与え、又は臨床研究継続に関する倫理審査委員会の承認を変更する可能性のある情報を、臨床研究に関与するすべての臨床研究責任医師、実施医療機関の長、臨床研究調整医師、代表研究者及びワクチン製造販売元に速やかに通知する。

12.3 被験者の人権保護

被験者の人権を保護するため、本臨床研究の実施にあたっては下記項目を遵守する。

- 1) 本臨床研究に関与する者は、同意文書、症例報告書、原資料等の取扱い及び臨床研究結果の公表に際して、被験者の人権保護について十分配慮する。
- 2) 個々の被験者の識別・特定は被験者識別コードを用いる。
- 3) 被験者の身元を明らかにする可能性のある記録は、被験者のプライバシーと秘密の保全に配慮する。

13. 臨床研究計画書の承認・遵守及び変更

13.1 臨床研究計画書の承認

臨床研究責任医師は、実施医療機関における臨床研究開始に先立ち、臨床研究計画書の内容について実施医療機関の長の承認を得る。

13.2 臨床研究計画書の遵守

臨床研究責任／分担医師は、該当する倫理審査委員会の事前の審査に基づく文書による承認を得ることなく、臨床研究計画書からの逸脱又は変更を行わない。

13.3 臨床研究計画書の変更

代表研究者は、臨床研究の実施に重大な影響を与える又は被験者への危険性を増大させるような臨床研究のあらゆる変更について、該当する倫理審査委員会にすみやかに文書にて報告する。

14. 臨床研究の終了又は中止及び中断

14.1 臨床研究の終了

臨床研究が終了した場合、臨床研究責任医師は、実施医療機関の長に臨床研究が終了した旨を報告する。

14.2 臨床研究全体の中止又は中断

14.2.1 臨床研究全体の中止又は中断基準

代表研究者は、以下のいずれかの項目に該当する場合、本臨床研究全体を中止又は中断する。

- 1) 被験者の安全性確保など、倫理上あるいは医療上やむを得ない事情が発生した場合
- 2) 本臨床研究を実施する科学的妥当性が失われた場合

14.2.2 実施医療機関での中止又は中断

臨床研究責任医師又は実施医療機関の長は、以下のいずれかの項目に該当する場合、当該実施医療機関における臨床研究を中止又は中断する。

- 1) 臨床研究責任／分担医師又は実施医療機関による重大又は継続した不遵守が発見された場合
- 2) 該当する倫理審査委員会が実施中の臨床研究の継続審査等において、臨床研究の中止又は中断の決定を下した場合
- 3) 臨床研究責任医師の異動により、臨床研究の継続が不可能な場合
- 4) 選択基準に適合する被験者が見込めなくなった場合
- 5) 当該実施医療機関が臨床研究を適切に実施するために求められる要件を満たさなくなっ

た場合

- 6) 臨床研究責任医師が臨床研究を中止又は中断した場合

15. 症例報告書の作成

臨床研究責任／分担医師は、WBDC を使用し、症例報告書を作成する。
また、臨床研究協力者は、その補助を行う。

16. 統計解析

16.1 解析上のデータの取り扱い

臨床研究終了後、臨床研究責任医師は症例報告書の固定を行うとともに、必要に応じて専門家の助言を参考に、下記に該当する不完全例の取り扱いを決定する。

- 1) 不適格例：選択基準に合致しない症例、又は除外基準に抵触する症例
- 2) 中止例：被験者の中止基準に該当する症例
- 3) 処置違反例：接種、観察の方法や実施時期等において臨床研究計画書からの逸脱が認められた症例
- 4) その他の逸脱症例

上記 1)～4)のうち「1)不適格例」「3)処置違反例」「4)その他の逸脱症例」を逸脱例とする。

16.2 解析対象集団

16.2.1 安全性解析対象集団

本臨床研究に組み入れられ、1回以上のワクチン接種を受け、安全性に関する観察が1回以上実施された症例の集団を安全性の解析対象集団とする。

16.2.2 免疫原性解析対象集団

「最大の解析対象集団」(Full Analysis Set ; 以下、「FAS 集団」)を対象とした解析を免疫原性に関する主要な結果とみなし、「臨床研究実施計画書に適合した解析対象集団」(Per Protocol Set ; 以下、「PPS 集団」)を対象とした解析は、主要な結果との整合を確認するための解析とする。

1) 最大の解析対象集団 (FAS 集団)

本臨床研究に組み入れられたすべての被験者のうち、以下の被験者を除いた集団を「最大の解析対象集団」とする。

- ・ ワクチンが接種されていない被験者
- ・ ワクチン接種後の免疫原性データが全くない被験者

2) 臨床研究実施計画書に適合した解析対象集団 (PPS 集団)

FAS 集団のうち、以下の被験者を除いた集団を「臨床研究実施計画書に適合した解析対象集団」とする。

- ・ 不適格例（「16.1.解析上のデータの取り扱い」参照）

- ・中止例（「16.1.解析上のデータの取り扱い」参照）のうち、免疫原性の評価が規定の回数実施されなかった被験者
- ・処置違反例（「16.1.解析上のデータの取り扱い」参照）
- ・その他の逸脱例（「16.1.解析上のデータの取り扱い」参照）

16.3 データの区分

16.3.1 安全性

有害事象を安全性に関するデータとする。

16.3.2 免疫原性

H5N1 型インフルエンザウイルスに対する中和抗体価に関するデータとする。

16.4 有意水準

検定は有意水準 5%の両側検定とし、区間推定の信頼係数は両側 95%とする。

16.5 解析項目

データ解析は、別途定める解析方法を詳述した統計解析計画書に従って行う。

16.5.1 被験者背景

人口統計学的及び他の基準値の特性について、分類変数、順序変数においてはカテゴリごとの頻度と構成比 (%) を算出する。計量変数については被験者数、要約統計量（平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値）を算出する。

16.5.2 安全性

16.5.2.1 有害事象

ワクチン接種後に発現した有害事象は、頻度、種類、発現時期、持続時間、処置、程度、転帰、因果関係等について検討する。1 回でも有害事象が発現した被験者を有害事象発現例とし、ワクチンごとの有害事象発現例数及び発現率 (%) 並びに F 分布に基づいた正確な両側 95%信頼区間を算出する。ワクチンとの因果関係が否定できない副反応についても同様の集計を行う。また、重症度、因果関係による集計も行う。

16.5.2.2 生理学的検査

生理学的検査（体温）については、ワクチン接種前から接種後 7 日目までの要約統計量（平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値）を算出するとともに、体温の箱ひげ図を作成する。

16.5.3 免疫原性

16.5.3.1 免疫原性の解析

中和抗体価は、測定限界値未満の場合、測定限界値の 1/2 の値に読み替えて集計を行う。

16.5.3.2 主要評価項目

事後観察時の中和抗体価の抗体陽転率を算出し、さらにF分布あるいはベータ分布に基づいた正確な両側95%信頼区間を算出する。陽転判定基準を以下の通り定義する。

中和抗体価：接種後抗体価が40倍以上のものについて、1回目接種前値からの変化率4倍以上の上昇。

16.5.3.3 副次評価項目

1) 中和抗体価の推移

ワクチン接種前、事後観察時の中和抗体価について要約統計量（(幾何)平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値）を算出し、個人推移及び箱ひげ図による推移を図示する。なお、成人治験時及び追跡調査時の中和抗体価も図示する。

2) 中和抗体価の変化率

ワクチン接種前の中和抗体価を基準とし、事後観察時の中和抗体価の変化率を求め、ワクチンの要約統計量（平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値）を算出する。また、変化率が4倍以上の例数と頻度を集計する。

16.6 統計解析計画書

臨床研究責任医師は、上記に記載された解析の技術的な詳細事項とその手順については、本臨床研究計画書確定後、統計解析計画書を作成し、データ固定までに確定する。

17. 記録等の取り扱い

17.1 記録等の保存

本臨床研究に関する記録の保存期間は、医療法に定められた期間とする。また、検体は、将来H5N1型インフルエンザのパンデミック発生時に、今回のワクチンの有効性を確認するため、15年間保管することとする。ただし、被験者が検体の破棄を希望した際は、希望があった時点からの検体を破棄する。

なお、症例報告書及び検体は、代表研究者が一括して管理することとする。

17.2 各被験者の中和抗体価について

本臨床研究で得られた中和抗体価については、臨床研究責任医師を通じて各被験者へ返却することとする。

18. 金銭の支払い及び健康被害への対応

18.1 金銭の支払い

本臨床研究において、被験者に支払われる臨床研究協力費は、抗体価測定採血 1 回につき図書カード 1 万円分、臨床研究責任医師へは定額の研究費が厚生労働科学研究費補助から助成される。

18.2 健康被害補償

本臨床研究の実施により被験者に健康被害が発生した場合、実施医療機関は十分な治療その他適切な措置を行う。本臨床研究は、補償を含む賠償責任保険へ加入し、発生した副反応による疾病、障害等のうち一定程度重篤なものについては補償を行う。

19. 公表に関する取り決め

本臨床研究の結果を公表する場合には、事前に代表研究者の承認を得るものとする。公表の方法は、協議のうえで決定する。

20. 利益相反の審議結果について

代表研究者については平成 22 年 6 月 15 日開催国立病院機構三重病院 研究利益相反審査委員会にて、臨床研究調整医師については平成 22 年 7 月 2 日開催国立病院機構 研究利益相反審査委員会にて、それぞれ利益相反資料が提出され、本臨床研究との利益相反として、外部公開する必要がないことが認められている。

21. 実施体制

21.1 実施医療機関

【既接種者】

独立行政法人国立病院機構霞ヶ浦医療センター

独立行政法人国立病院機構栃木病院

独立行政法人国立病院機構嬉野医療センター

独立行政法人国立病院機構菊池病院

【新規接種者】

独立行政法人国立病院機構三重病院

独立行政法人国立病院機構三重中央医療センター

独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター

独立行政法人国立病院機構京都医療センター

21.2 代表研究者

独立行政法人国立病院機構三重病院

院長 庵原俊昭

住所：〒514-0125 三重県津市大里窪田町 357

TEL：059-232-2531（代表） FAX：059-236-4156

21.3 臨床研究調整医師

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 伊藤澄信

住所：〒152-0021 東京都目黒区東が丘 2-5-23

TEL：03-5712-5075 FAX：03-5712-5088

[役割]

- ・臨床研究の全体調整

21.4 臨床研究調整事務局

独立行政法人国立病院機構本部 総合研究センター

治験研究部 治験推進室

住所：〒152-0021 東京都目黒区東が丘 2-5-23

TEL：03-5712-5087 FAX：03-5712-5088

[役割]

- ・臨床研究調整医師の指示のもと、臨床研究調整医師が実施する業務の支援を行う

21.5 データセンター

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 データセンター

住所：〒152-0021 東京都目黒区東が丘 2-5-23

TEL：03-3487-3604 FAX：03-5712-5088

[役割]

- ・データマネジメント業務を行う

21.6 中和抗体価測定機関

【青海株・ベトナム株】

一般財団法人 化学及血液療法研究所

〒869-1298

熊本県菊池市旭志川辺 1341 番地 1

TEL：0968-37-4075 FAX：0968-37-4076

担当責任者：来海 和彦

【インドネシア株】

一般財団法人 阪大微生物病研究会 サーベイランスセンター

〒768-0061

香川県観音寺市八幡町 2 丁目 9 番 41 号

TEL：0875-25-4171 FAX：0875-25-4843

担当責任者：奥野 良信

【安徽株】

学校法人 北里研究所 生物製剤研究所
〒364-0026
埼玉県北本市荒井 6 丁目 111 番地
TEL : 048-593-3941 FAX : 048-593-3903
担当責任者 : 佐々木 学

[役割]

- ・中和抗体価の測定

21.7 検体輸送機関

株式会社 セルード
〒169-0075
東京都新宿区高田馬場 1-31-18
TEL : 03-5285-5039 FAX : 03-5285-5077

[役割]

- ・検体の維持管理及び輸送

21.8 臨床研究保険

株式会社損害保険ジャパン

22. その他

本臨床研究は、平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金新興再興感染症研究事業により実施する。

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

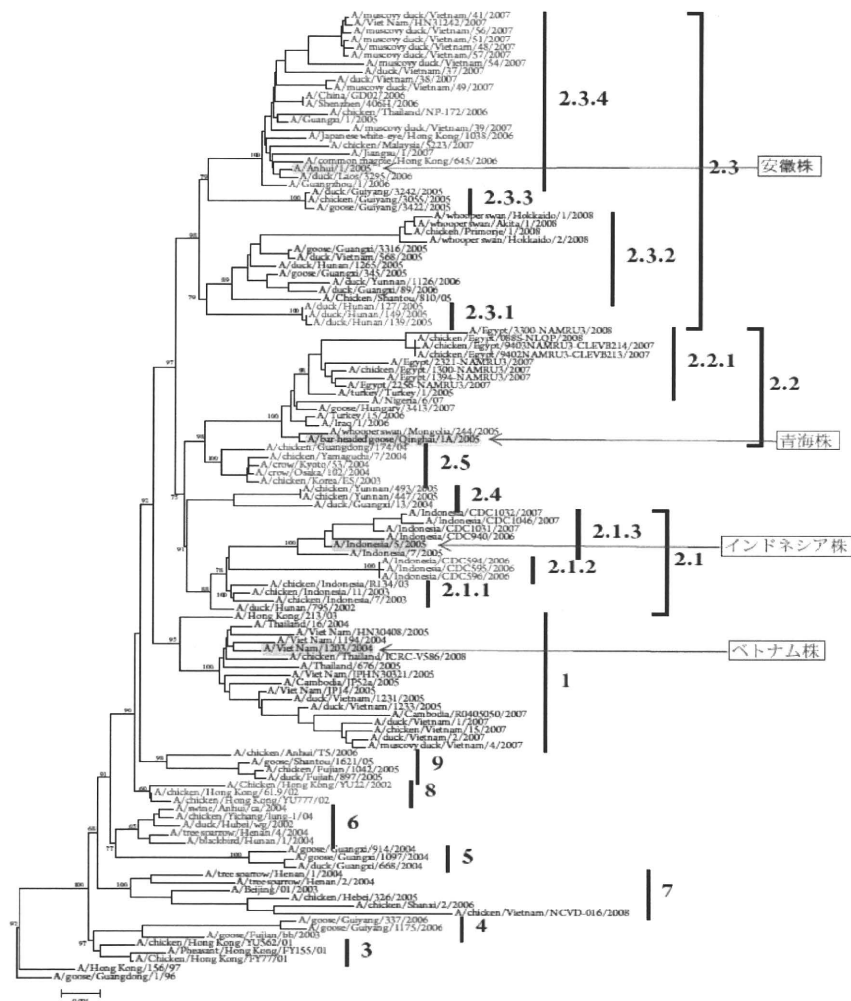
本文書中の情報は、本臨床研究の直接関係者（実施医療機関の長、実施医療機関事務局、臨床研究責任／分担医師、臨床研究協力者及び倫理審査委員会等）に限定して提供しています。

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>【選択基準】</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 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 <p>【除外基準】</p> <ol style="list-style-type: none"> 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） 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 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 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 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 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・トキシイドの投与を受けた者 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 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 <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> <ol style="list-style-type: none"> 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、セフメタゾールナトリウム、ピペラシリンナトリウム、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 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 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 過去にけいれんの既往のある者 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 間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器系疾患を有する者

	<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 μ 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 μ 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$^{\circ}$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 回目接種後にあつては 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。</p> <p>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$^{\circ}$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。</p> <p>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	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。

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）	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 μ 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