

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適当と判断した者

*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 μ 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 回目接種後にあっては 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

- (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 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	
瘙痒感	—	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 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/ 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	—
痒痒感 (接種部位以外)	軽度又は限局性の搔痒	激しい又は広範囲の搔痒	激しい又は広範囲の搔痒であり日常生活に支障あり	—
悪寒	軽度	中等度 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 薬剤治療を要さない	中等度の頭痛 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 薬剤治療を要さない	中等度の疲労 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 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 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 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 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 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 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。

- (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。2回目ワクチン接種をしなかった場合は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。
- 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つた場合

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

臨床研究責任医師/分担医師は症例報告書を作成する。WBDC への入力は研究事務局が実施するため、実施医療機関は、基本情報（生年月日、性別、登録日、同意取得の有無、曝露した可能性のあるワクチン製造株・期間）を WBDC へ入力後ワクチン接種前調査用紙ならびに健康観察日誌から個人情報情報を削除したものを研究事務局に送付する。健康観察日誌にない項目の有害事象が発現した場合には臨床研究責任医師/分担医師は WBDC に必要な事項を入力し症例報告書を作成する。

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ーごとの頻度と構成比 (%) を算出する。計量変数においては被験者数、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。

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発生しない。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「臨床研究に関する倫理指針」上は観察研究に該当するが、補償保険を購入し、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、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の副作用救済給付と同程度の補償を行う。

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

独立行政法人国立病院機構京都医療センター

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菊池病院

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