

## 重大な副反応（副作用）

### i) ショック、アナフィラキシー様症状（0.1%未満）

ショック、アナフィラキシー様症状（じんましん、呼吸困難、血管浮腫等）<sup>けっかんふしゅ</sup>があらわれることがある。

### ii) 急性散在性脳脊髄炎（ADEM）<sup>きゅうせいさんざいせいのうせきずいえん</sup>（0.1%未満）

急性散在性脳脊髄炎があらわれることがある。通常、接種後数日から2週間以内に発熱、頭痛、けいれん、運動障害、意識障害等があらわれる。

### iii) ギラン・バレー症候群（頻度不明）

四肢遠位から始まる弛緩性麻痺、腱反射の減弱ないし消失等（急に手や足に力が入らなくなるなど）の症状があらわれることがある。

### iv) けいれん（頻度不明）

けいれん（熱性けいれんを含む）があらわれることがある。

### v) 肝機能障害、黄疸<sup>おうだん</sup>（頻度不明）

AST(GOT)、ALT(GPT)、 $\gamma$ -GTP、ALPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

### vi) 喘息発作<sup>ぜんそく</sup>（頻度不明）

喘息発作を誘発することがある。

### vii) 血小板減少性紫斑病、血小板減少（頻度不明）

血小板減少性紫斑病、血小板減少があらわれることがある。

### viii) 血管炎（アレルギー性紫斑病、アレルギー性肉芽腫性血管炎、白血球破碎性血管炎） （頻度不明）

血管炎（アレルギー性紫斑病、アレルギー性肉芽腫性血管炎、白血球破碎性血管炎）があらわれることがある。

### ix) 間質性肺炎（頻度不明）

間質性肺炎があらわれることがある。

### x) 脳炎・脳症、脊髄炎（頻度不明）

脳炎・脳症、脊髄炎があらわれることがある。

### xi) 皮膚粘膜眼症候群（頻度不明）

皮膚粘膜眼症候群があらわれることがある。

## (2)健康小児を対象とした臨床試験の結果について

本剤と同様の製剤方法による沈降インフルエンザワクチン(H5N1株)を用い、2007年から実施された健康小児を対象とした臨床試験(治験、他社)に基づいて、製造販売承認事項の一部変更が申請されていました。しかし、発熱などの副作用がみられていたため変更申請が認められず、2011年11月11日に申請が取り下げられています。

## 8. 健康被害が発生した場合の補償について

本臨床研究は、これまでの報告に基づいて科学的に計画され、慎重に行われます。もし、臨床研究の期間中あるいは終了後にあなたに副作用などの健康被害が生じた場合には、医師が適切な診察と治療を行います。本ワクチンによる健康被害の治療も、通常の診療と同様に健康保険を用いて行います。本臨床研究は、補償を含む賠償責任保険に加入していますので、重篤な副作用がみられた場合には、補償を受けることができます。保険の内容について詳しくお知りになりたい場合は、お申し出下さい。ただし、あなた自身の重大な過失または故意によりその損害が発生した場合はその限りではありません。また、結果的にこれらの状態になった場合でも、本ワクチンと因果関係がないと判断される場合など、補償の対象とならない場合があります。

健康被害を受けた場合や、何か質問がございましたら、いつでも臨床研究担当医師または相談窓口にお問い合わせください。

## 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

臨床研究への参加に同意いただいた後でも、あなたがやめたいと思ったときに、その同意をいつでも自由に取り下げることができます。

ただし、ワクチン接種開始後途中で参加を中止された場合は、中止後のあなたの健康状態を確認させて頂くこともあります。また、1回目接種日から数えて、その後予定されている抗体価測定採血にあたる時期に、採血をお願いすることがありますのでご了承ください。

ご不明な点がございましたら、臨床研究担当医師または相談窓口にお知らせ下さい。

## 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

本臨床研究に参加していただくかどうかは、あなたの自由意思により決めていただくものです。必要であればご家族やご友人などと相談していただいて構いません。たとえ、臨床研究への参加を断っても、何ら不利益を受けることはありません。

## 11. ワクチンの新しい情報提供について

本臨床研究参加中に本ワクチンについて新しい重要な情報が得られた場合は、あなたに速やかにお伝えし、あなたが本臨床研究に継続してご参加いただけるかどうか、あらためてお伺いいたします。

## 12. 臨床研究への参加を中止する条件または理由

臨床研究担当医師が、あなたの安全性を損なう恐れがあると判断した場合は、中止することがあります。

## 13. 臨床研究の記録、カルテなどの調査

臨床研究が適正に実施され、検査や診断結果などが正しく記録されているかを確認するため、臨床研究中または臨床研究後に臨床研究担当医師（今回の臨床研究の代表研究者を含む）のほか、倫理審査委員会があなたのカルテなどの記録を直接閲覧（複写や転記を含みます）することがあります。その際、あなたの秘密は保全されます。この同意書に署名することにより閲覧を認めたこととなりますので、ご了承ください。

本臨床研究から得られた成績は、ワクチン製造販売元や厚生労働省に報告され、一部公表されることがありますが、あなたの個人情報等のプライバシーに関するものが公表されることはありません。

さらに、臨床研究全体の結果として学会、医学雑誌などに公表されることがありますが、あなたの名前などの個人的情報（住所、氏名、電話番号等）は一切公表されることはありません。

## 14. 記録・検体の保存について

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です。また、採取させていただいた検体については、将来、インフルエンザ（H5N1）のパンデミックが発生したときに、今回使用したワクチンが有効であるかどうか確認します。そのため、15年間保管させていただきます。ただし、保管期間中に検体を廃棄したい場合は、検体の廃棄を希望する旨を、臨床研究担当医師または、相談窓口までお知らせください。

## 15. 得られた情報（抗体価）について

本臨床研究で得られたあなたの抗体価については、臨床研究担当医師からあなたへお知らせいたします。

## 16. 他の病院との連絡

- ・臨床研究参加中は使用できない薬があります。あなたが市販薬または医師から処方されている薬を飲む際には、可能な限り、事前に臨床研究担当医師または相談窓口にご相談ください。事前の連絡ができない場合は、次の診察のときに内容をお知らせ下さい。
- ・他科の医師や他の病院で、何か治療を受けている、または治療を受けたい場合は、臨床研究担当医師または相談窓口はその旨をお知らせください。必要があれば、他科や他院の医師に、あなたが臨床研究に参加していることを伝えさせていただきます。

## 17. 本臨床研究にかかわる検査などの費用について

あなたが本臨床研究への参加に同意された場合、本臨床研究にかかわるワクチン代、検査費用等は、本臨床研究を実施するための厚生労働科学研究費により支払われます。よって、本臨床研究に参加することでの費用の負担はありません。

また、抗体価測定のための採血1回につき、1万円分の図書カードをお渡しします。なお、あなたが何らかの事由により受け取りを辞退することもできますので、その場合はお知らせください。

## 18. あなたに守っていただきたい事項

本臨床研究期間中は、以下を守ってご参加下さい。

### 1) 健康管理

- ・ 臨床研究参加中に何らかの異常を来した場合には、速やかに臨床研究担当医師または相談窓口にご連絡ください。
- ・ ワクチン接種後は通常行わないような激しい運動や作業は極力避けてください。

### 2) 薬の使用およびその他の治療

- ・ 本臨床研究参加中に、他科・他院を受診されたり、薬局で薬をお求めになる際には、医師や薬剤師に本臨床研究に参加している旨をお知らせください。
- ・ ワクチン接種後から最終の採血（抗体価測定）までは、免疫抑制剤や副腎皮質ステロイド剤は基本的には使用しないようにしてください。ただし、外用剤（塗り薬や目薬）は使用してもかまいません。薬についてよく判らない時は、臨床研究担当医師または相談窓口にご連絡ください。薬を使用する際には、可能な限りその薬についての情報（薬の名前、用法、用量等）を得てください。
- ・ 他のワクチン接種の予定がある方はご相談ください。

本ワクチンの効果に影響を与えるため、他のワクチンの種類によっては、臨床研究に参加できないこともあります。また、臨床研究参加中は他のワクチンを接種できない時期があります。

### 3) 入浴・シャワー

ワクチン接種日の入浴およびシャワーは可能です。ただし、接種部位は強くかいたり、こすったりしないようにしてください。

## 19. 将来、H5N1 型インフルエンザが流行した場合について

この臨床研究に参加し、本ワクチン接種後5年以内にH5N1型インフルエンザの大流行が発生した場合は、H5N1型インフルエンザに罹ったかどうかなどをお手紙やお電話で確認させていただく予定です。その際はご協力をお願いいたします。

## 20. 臨床研究を実施するための費用について

本臨床研究は、平成23年度厚生労働科学研究費補助金によって実施しています。

## 21. 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

臨床研究を行う際は、厚生労働省が定めた「臨床研究に関する倫理指針」に従うことになっています。臨床研究を実施する医療機関の長（当院長）は、この臨床研究の実施について「倫理審査委員会」の意見を聞きます。

この臨床研究については、「独立行政法人国立病院機構臨床研究中央倫理審査委員会」において審査され、承認を受けています。

名称：独立行政法人国立病院機構臨床研究中央倫理審査委員会

種類：倫理審査委員会

設置者：独立行政法人国立病院機構 理事長 矢崎 義雄

所在地：〒152-8621 東京都目黒区東が丘2-5-21

## 22. 問い合わせ先

本臨床研究について何か説明して欲しいことや臨床研究参加中（および前後）に心配事がありましたら、いつでも遠慮なくお尋ねください。

[連絡先(休日・夜間含む)および相談窓口]

独立行政法人国立病院機構〇〇〇

〒〇〇〇-〇〇〇〇

〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇

Tel：〇〇-〇〇〇〇-〇〇〇〇

臨床研究責任医師： \_\_\_\_\_

相談窓口： \_\_\_\_\_

[研究代表者（臨床研究全体の責任者）]

独立行政法人国立病院機構 三重病院

いはらとしあき  
庵原俊昭

〒514-0125 三重県津市大里窪田町357

電話：059-232-2531（代表）

[臨床研究調整医師（臨床研究の実務責任者）]

独立行政法人国立病院機構本部 総合研究センター

いとうすみのお  
伊藤澄信

〒152-0021 東京都目黒区東が丘2-5-23

電話：03-5712-5075

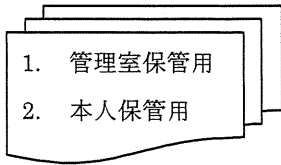
[臨床研究調整事務局（臨床研究調整医師の業務支援）]

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

〒152-0021 東京都目黒区東が丘2-5-23

電話：03-5712-5087



## 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 を用いたパンデミック対応（異種株連続接種によるパンデミック想定株を含む幅広い交叉免疫性の獲得、1回接種による基礎免疫誘導効果）の研究

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. 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きたい事項              |
| 8. 健康被害が発生した場合の補償について          | 19. 将来、H5N1型インフルエンザが流行した場合について   |
| 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. 臨床研究を実施するための費用について           |
| 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. 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 |
| 11. ワクチンの新しい情報提供について           | 22. 問い合わせ先                       |

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： \_\_\_\_\_

(補足説明を行った場合)



# 沈降インフルエンザワクチン H5N1 を用いた パンデミック対応の研究（安全性確認試験）

## 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\_KD safety

1.1 版：作成日 2011 年 12 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、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。

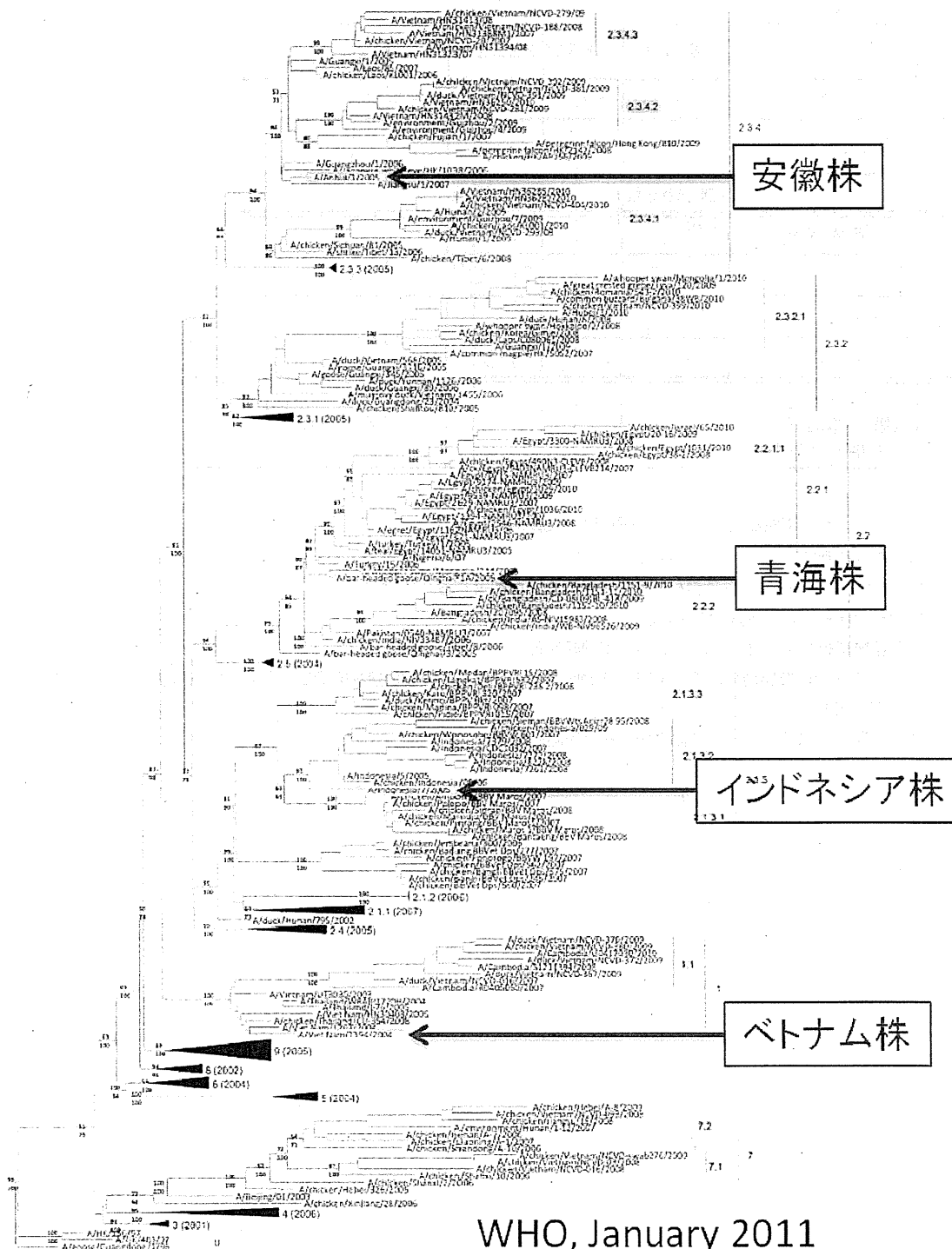
したがって、臨床研究に参加する被験者から同意を取得する場合を除き、臨床研究責任医師の事前の同意なしに、本臨床研究と関係のない第三者に情報を開示することはできません。

## 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 を用いたパンデミック対応の研究(安全性確認試験) (臨床研究計画書番号: H5N1_KD safety)
臨床研究の目的	安全性確認試験 2011年にわが国で3番目に承認された化学及血清療法研究所の沈降インフルエンザワクチン (H5N1 株) のベトナム株及びインドネシア株の安全性を検証するとともに将来 5 年以内に H5N1 型インフルエンザが流行した場合、発症率等に基づき有効性を検討する。
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"> <li>1) H5N1 を対象とするワクチン未接種者</li> <li>2) 接種後 5 年間の追跡調査を許諾する者</li> <li>3) 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>【除外基準】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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)</li> <li>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</li> <li>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</li> <li>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</li> <li>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</li> <li>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 (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</li> <li>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、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>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</li> </ol> <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"> <li>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、ストレプトマイシン硫酸塩、ゲンタマイ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</li> <li>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</li> <li>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</li> <li>4) 過去にけいれんの既往のある者</li> <li>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</li> <li>6) 気管支喘息等の呼吸器系疾患を有する者</li> <li>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。</li> <li>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</li> </ol>
ワクチン	沈降インフルエンザワクチン H5N1 「化血研」 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/Vietnam/1194/2004(H5N1)/NIBRG-14) (ベトナム株) あるいは (A/Indonesia/5/2005(H5N1)/PR8-IBCDC-RG2) (インドネシア株) を HA 含量(相当値)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株) ベトナム株あるいはインドネシア株を (0、21日目) 筋肉内接種 (計2回、1回接種量15 $\mu$ g)
併用禁止薬剤及び療法	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。 <ol style="list-style-type: none"> <li>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)</li> <li>2) 他のワクチン</li> <li>3) 治験薬</li> </ol>

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> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 明らかな発熱 (37.5℃以上) を呈している者</li> <li>2) 重篤な急性疾患に罹患している者</li> <li>3) その他、臨床研究責任/分担医師がワクチン接種を不適当と判断した者</li> </ol>
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> <ol style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>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</li> <li>3) 除外基準に抵触することが判明した場合</li> <li>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)</li> </ol>
2回目接種をしなかった場合の観察	<ol style="list-style-type: none"> <li>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回目接種前に相当する期間に規定されている観察を実施する。</li> </ol>
評価項目	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 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。</li> <li>2) H5N1型インフルエンザ流行時の発症率等調査 将来 H5N1型インフルエンザが流行した場合、発症率等に基づき有効性を検討する。</li> </ol>
健康観察日誌	<ol style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>2) 観察項目: <ol style="list-style-type: none"> <li>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℃未満に低下した日付と腋下体温を記録する。</li> <li>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。</li> <li>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</li> </ol> </li> </ol>
目標被験者数	1,000 名
実施予定期間	2011 年 12 月～ 2012 年 10 月

H5N1 インフルエンザウイルス 系統樹



## 【臨床研究スケジュール】

### 安全性確認試験 スケジュール

Visit		①		②		③		
		1回目接種	事後観察	2回目接種	事後観察	安全性調査終了		パンデミック後調査
経過日 (Day) *1		0	1~7 8~	21	22~28 29~	49		H5N1型インフルエンザ大流行後
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						郵送・電話にて 罹患を確認
	診察	○ ○*3		○ ○*3		△*5		
	体温測定	○		○				
	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)		○ ○ △	○ ○ △		2回目接種 28日後まで記 載		

○：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。

\*4：1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。

\*5：診察が困難な場合は、郵送で健康観察日誌を回収する。

## 目次

1. 沈降インフルエンザワクチンの開発経緯.....	4
1.1 参考：予防接種に関する Q&A 集 2011 より抜粋.....	4
2. 臨床研究の目的.....	6
2.1 評価項目.....	6
2.1.1 安全性評価.....	6
2.1.2 H5N1 型インフルエンザパンデミック後に実施する有効性検討のためのコホート形成.....	7
3. 臨床研究デザイン.....	7
3.1 臨床研究デザイン.....	7
4. 臨床研究実施期間.....	8
5. 対象.....	8
5.1 選択基準.....	8
5.2 除外基準.....	9
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）.....	9
6. 被験者に対する説明と同意の取得.....	10
6.1 説明文書及び同意文書の作成.....	10
6.2 説明文書及び同意文書の改訂.....	10
6.3 同意取得の時期と方法.....	10
6.3.1 登録時.....	10
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.....	11
6.3.3 説明文書及び同意文書の改訂時.....	11
7. ワクチン.....	11
7.1 ワクチン.....	11
7.2 ワクチンの使用上の注意.....	11
7.3 ワクチンの管理.....	12
8. 併用禁止薬剤及び療法.....	12
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）.....	12
8.2 他のワクチン.....	12
8.3 治験薬.....	12
9. 観察・評価項目.....	13
9.1 臨床研究実施手順.....	13
9.1.1 安全性確認試験 実施手順.....	13
9.1.1.1 Visit①（被験者の組み入れ・ワクチン接種・登録）.....	13
9.1.1.2 Visit②（ワクチン接種）.....	14
9.1.1.3 Visit③あるいは電話等で確認.....	14
9.2 調査項目.....	14
9.2.1 被験者背景.....	14
9.2.2 本ワクチンの接種状況.....	14

9.2.3	安全性評価項目のための調査項目	14
9.2.3.1	診察・腋下体温測定時期	14
9.2.3.2	健康観察日誌	15
9.2.4	有害事象の評価及び記録	15
10.	有害事象	15
10.1	有害事象、副反応の定義	15
10.2	有害事象発生時の処置	16
10.3	ワクチンとの因果関係	16
10.4	有害事象判定	17
10.5	有害事象の重症度分類	17
10.5.1	局所反応（接種部位）の有害事象の重症度分類	17
10.5.2	全身性反応の有害事象の重症度分類	17
10.5.3	H5N1型インフルエンザ予防接種後副反応に関する報告	19
10.6	重篤な有害事象	20
10.6.1	重篤な有害事象の定義	20
10.6.2	重篤な有害事象発生時の対応	20
11.	ワクチンの接種延期基準及び被験者の中止基準	21
11.1	ワクチンの接種延期基準	21
11.2	被験者の中止基準	21
11.2.1	中止手順	21
11.2.1.1	被験者への対応	21
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	22
12.	臨床研究の倫理的及び科学的実施	22
12.1	ヘルシンキ宣言の遵守	22
12.2	倫理委員会	22
12.2.1	審査	22
12.2.2	新しい情報の提供	22
12.3	被験者の人権保護	22
13.	臨床研究計画書の承認・遵守及び変更	22
13.1	臨床研究計画書の承認	22
13.2	臨床研究計画書の遵守	23
13.3	臨床研究計画書の変更	23
14.	臨床研究の終了又は中止及び中断	23
14.1	臨床研究の終了	23
14.2	臨床研究全体の中止又は中断	23
14.2.1	臨床研究全体の中止又は中断基準	23
14.2.2	実施医療機関での中止又は中断	23
15.	症例報告書の作成	24
16.	統計解析	24

16.1 解析上のデータの取り扱い.....	24
16.2 解析対象集団.....	24
16.2.1 安全性解析対象集団.....	24
16.3 データの区分.....	24
16.3.1 安全性.....	24
16.4 有意水準.....	24
16.5 解析項目.....	24
16.5.1 被験者背景.....	24
16.5.2 安全性.....	25
16.5.2.1 有害事象.....	25
16.5.2.2 生理学的検査.....	25
16.6 統計解析計画書.....	25
17. 記録等の取り扱い.....	25
17.1 記録等の保存.....	25
18. 健康被害への対応.....	25
18.1 健康被害補償.....	25
19. 公表に関する取り決め.....	25
20. 利益相反の審議結果について.....	25
21. 実施体制.....	26
21.1 実施医療機関.....	26
21.2 代表研究者.....	26
21.3 臨床研究調整医師.....	26
21.4 臨床研究調整事務局.....	26
21.5 データセンター.....	26
21.6 臨床研究保険.....	27
22.その他.....	27
H5N1 型インフルエンザ予防接種後副反応報告書.....	28
重篤な有害事象に関する報告書 書式.....	29



## 1. 沈降インフルエンザワクチンの開発経緯

2007年秋に承認された阪大微生物病研究会と北里研究所(現:北里第一三共ワクチン株式会社)の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プロトタイ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されている(事前接種)。2008年のH5N1ワクチン研究ではベトナム株既接種者にインドネシア株を接種した場合の幾何平均抗体価上昇倍率はベトナム株、インドネシア株、安徽株がそれぞれ23.1、36.7、35.8倍、安徽株を接種した場合は7.6、6.6、12.0倍であった。また、0.1%の確率で発生する重篤な副作用を95%捕捉するための安全性の研究として安徽株を2,835名、インドネシア株を2,726名に接種したが、ワクチン接種後30日までの入院症例は8例で、うち因果関係が否定できないもの2例(発熱後の事象)のみであった。2010年のH5N1ワクチン研究ではインドネシア株既接種者に青海株を接種した場合の倍率はベトナム株、インドネシア株、安徽株、青海株それぞれ6.9、26.7、29.4、18.1倍、安徽株既接種者に対してはそれぞれ3.8、13.6、20.3、9.2倍であり、程度に差を認めたが既接種株、追加接種株以外にも幅広く交叉免疫性を認めた。さらに2010年H5N1ワクチン研究では青海株を初期2回接種半年後に青海株を追加接種した場合には初期2回接種後には青海株にしか抗体価の上昇がみられなかった(6.8倍)が前述の4株に対してそれぞれ3.3、9.3、6.3、9.1倍と交叉免疫性が認められた。このことから初期接種時に異なる株を接種した場合に広い交叉免疫性が得られる可能性や、初期接種1回、半年後に1回という組み合わせで広くかつ、高い抗体価上昇が得られる可能性があり、このことはパンデミック株がなくてもプレパンデミック株の組み合わせでパンデミック対応ができる可能性を示唆している。2011年に前述2社と同様の製造方法の化学及血清療法研究所の沈降インフルエンザワクチン(H5N1株)が製造販売承認された。

### 1.1 参考：予防接種に関するQ&A集 2011より抜粋

#### 1. パンデミックインフルエンザについて

新型インフルエンザの流行(パンデミック:汎流行)とは、大正7(1918)年に大流行したスペイン型インフルエンザ、昭和32(1957)年に大流行したアジア型インフルエンザ、昭和43(1968)年に発生した香港型インフルエンザなどのようにヒトにとって未知のインフルエンザウイルスあるいはウイルスの再来によって地球規模の大流行を起こすことをいいます。パンデミックの際には国内だけでも死者が少なくとも3~4万人に達する可能性があると考えられています。平成9(1997)年に香港で鳥インフルエンザ(A/H5N1亜型)ウイルスによるヒト患者の発生が初めて確認されました。また近年、鳥インフルエンザ(A/H5N1亜型)の拡大そしてその流行の中からヒト感染例が増加し、パンデミックインフルエンザ発生への危機がさらに高まったことから、各国で様々な対策が取られ始めました。

平成13/14(2001/2002)シーズン、英国、イスラエル、エジプトなどでヒトから分離されていたA/H1N2亜型(H1N1亜型とH3N2亜型が組換えを生じたもの)が、平成14(2002)年わが国でも初めて分離されました。この(新型)ウイルスは、ほどなく消失しました。平成15~16(2003~2004)年頃から韓国、カンボジア、中国、インドネシア、タイ、ベトナム、ラオス等、東南アジア地域を中心にトリの間でA/H5N1亜型の流行が認められ、わが国でも山口県、大分県、京都府でニワトリあるいはチャボのA/H5N1感染事例が発生しました。その後もトリの間でのA/H5N1の流行は拡大しつづけています。世界では感染したトリなどとの濃厚接触を中心にしたヒトのA/H5N1感染発症事例が出現しており、平成15(2003)年にはベトナムで3名、中国で1名(4名とも死亡)であった患者数が、平成23(2011)年8月2日現在、WHOへ報告されたヒトのA/H5N1亜型感染発症確定例数は、世界15カ国で563名、この内330名が死亡しています。

平成23(2011)年は8月2日現在、エジプト(31名発症死亡者12)とインドネシア(7名発症死亡者5)と

カンボジア（7名発症死亡者7）とバングラデシュ（2名発症死亡者0）で計47名が発症し、うち24名が死亡しています。

インドネシア、ベトナムなどにおいて、ヒトからヒトへの感染伝播が起こっていると考えられた事例がありましたが、家族内での極めて限定的な感染で、その後の拡大は見られていません。また、ウイルス学的にもこれらはヒト型への遺伝子の変異はなかったとされています。わが国では、京都で発生したA/H5N1感染事例に際して、不十分な防護により処分にたざさわった人の間に少数ながら感染例が確認されましたが、発症例は認められていません。平成17（2005）年、茨城県でニワトリのA/H5N2感染事例が発生しましたが、対応が早期に実施されたことによって終息しました。茨城県の事例でも、ヒトでのA/H5N2の抗体陽性者がいたことが明らかになっていますが、発症者はありませんでした。平成21（2009）年には愛知県においてウズラの間で高病原性鳥インフルエンザA/H7N6の発生がみられましたが、殺処分によって終息し、ヒトでの発生はありませんでした。

平成15（2003）年10月以降、平成23（2011）年3月末までにわが国で確認された鳥インフルエンザの感染確認地域は、以下に挙げる通りです。

- 1) 家禽の高病原性H5N1亜型感染が確認された地域：鹿児島県、宮崎県、山口県、島根県、岡山県、京都府、奈良県、千葉県
- 2) 家禽の高病原性H5N1亜型感染と高病原性H5N1亜型以外(H7N6亜型)の感染が確認された地域：愛知県
- 3) 家禽の高病原性H5N1亜型以外(H5N2亜型)の感染が確認された地域：茨城県
- 4) 家禽以外の鳥類（動物園・学校などの飼育鳥）の感染が確認された地域：大分県、富山県
- 5) 野鳥の高病原性H5N1亜型感染が確認された地域：鹿児島県、宮崎県、大分県、熊本県、長崎県、山口県、島根県、鳥取県、徳島県、兵庫県、愛知県、栃木県、福島県、秋田県、青森県、北海道

以上の地域で感染事例が発生しましたが、これも対応が早期に実施されたことによって終息し、これまでわが国でヒトの発症例はありません。

平成21（2009）年春、新しいインフルエンザウイルスが発生拡大し、WHOはこの流行をパンデミックと捉えました。詳しくは、前項（インフルエンザ）に記載していますが、これまでヒトの間で流行していなかった亜型によるパンデミックではなく、新しいA/H1N1亜型のインフルエンザウイルス（A/H1N1pdm）によるパンデミックの発生でした。このウイルスに対するワクチンは、国内外で製造が行われ、国内では、初年度は季節性インフルエンザワクチンとは別に、A型インフルエンザHAワクチン（H1N1株）：いわゆる新型インフルエンザワクチンとして製造が行われました。従来の季節性インフルエンザワクチンと同様の製造方法を用いて製造が行われていますので、これについては前項（インフルエンザ）に記載をしました。

平成22/23（2010/11）シーズンから、平成21（2009）年に発生したパンデミックインフルエンザウイルスA/H1N1pdmは季節性インフルエンザワクチンに含まれて製造され、平成23/24（2011/12）シーズンも同様となっています。

今般のパンデミックインフルエンザ（A/H1N1）については、平成22（2010）年3月31日に、最初の流行は沈静化したとの発表がなされましたが、その後も、再流行の可能性は続いていることなどを踏まえ、厚生労働省は引き続き、重症患者増加の可能性等を踏まえた医療体制の構築や、感染予防の呼びかけ等に努めるとともに、パンデミックインフルエンザ（A/H1N1）ワクチン接種事業やサーベイランスを継続して実施し、その流行状況等を注視しています。

パンデミックインフルエンザ（A/H1N1）の昨シーズン平成22/23（2010/11）シーズンの流行状況については、12月半ばに流行入りした後、1月末には流行のピークを迎え、第22週に定点あたり報告数が1.0未満となりました。平成22/23（2010/2011）シーズンの流行状況を注視してきたところ、死亡や重症患者は、平成21/22（2009/2010）シーズンに比べて高い年齢層に移ってきているほか、パンデミックインフルエンザ（A/H1N1）のウイルスに加え、A香港型やB型のウイルスも検出されているなど、パンデミックインフルエンザ（A/H1N1）が発生する前の季節性インフルエンザと似た流行状況になりました。

このような状況を踏まえて、感染症法第44条の2第3項の規定に基づき、平成21（2009）年のパンデミックインフルエンザ（A/H1N1）については、通常の季節性インフルエンザとして取り扱い、その対策も通常のインフルエンザ対策に移行されました。また、平成23（2011）年4月1日以降、その名称については、「インフルエンザ（H1N1エイチイチエヌイチ）2009ニセンキョウ」となりました。

## 2. 沈降インフルエンザワクチン（H5N1株）（いわゆるプレパンデミックワクチン）

国産の沈降インフルエンザワクチン（H5N1株）（いわゆるプレパンデミックワクチン）は、WHOで推奨され、また厚生労働省より指定された高病原性鳥インフルエンザウイルス株A/H5N1を、リバースジェネティクス法によって既存弱毒インフルエンザウイルス株と遺伝子組み換えを行い、これによって得られた弱毒ウイルス株を原材料として、それを発育鶏卵の尿膜腔内に抗菌薬等とともに接種して培養し、増殖したウイルスを含む尿膜腔液を採取します。これをゾーナル遠心機を用いてショ糖密度勾配遠心法により精製濃縮し、ホルマリンにより不活化した後、免疫原性を高めるために免疫補助剤（アジュバント）として水酸化アルミニウムゲルを加えて吸着させて不溶性とし、有効成分であるウイルスのHA含量が規定量となるように、リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液で希釈調製した液剤（全粒子型インフルエンザワクチン）です。これをプレパンデミックワクチン（あるいはプロトタイプワクチン）といいます。鳥インフルエンザA/H5N1が遺伝子変異などによりヒト型に置き換わり、パンデミック株になった時（あるいはなりそうな時）、そのウイルス株を上記のような方法でワクチン候補株として、製造することが計画されています。これがパンデミックワクチンになります。

## 2. 臨床研究の目的

2008年から2010年にかけて、国家検定済みのH5N1ワクチンを用いた臨床研究により阪大微生物研究所のH5N1ワクチンのはのべ3,489名、北里研究所のH5N1ワクチンは3,043名の安全性データベースがあるが、2011年にわが国で3番目に承認された化学及血清療法研究所の沈降インフルエンザワクチン（H5N1株）の安全性データについては製造販売承認申請時の治験のデータに限られるため、広く国民に接種する前に、安全性データの収集が重要である。2008年には検疫所、医療従事者等を対象、2010年にはワクチン製造業者などを対象として安全性の検討がされたが、本研究では化学及血清療法研究所の沈降インフルエンザワクチン（H5N1株）のベトナム株（Clade1）とインドネシア株（Clade2.1）を高病原性トリインフルエンザに接する可能性のある者、医療機関従事者を対象にそれぞれ500名程度接種し、ワクチン接種の安全性を確認することを目的とする。

なお、本プロトコールとは別に、過去の研究の組み合わせで最も抗体価が上昇したベトナム株とインドネシア株を用い、初期接種時に別々の株を接種した場合の交叉免疫性を含む免疫原性および安全性、単回初期接種半年後に同種ならびに異種株を接種することによる初期接種量の減量化の可能性と接種間隔の最適化についての新たな知見を得ることを目的とした臨床試験も実施される予定である。

### 2.1 評価項目

#### 2.1.1 安全性評価

ワクチン接種（Day 0）後から事後観察日あるいはワクチン最終接種日から28日目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。なお、事後観察日が2回目接種28日以前であった場合でも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。2011年3月31日に季節性インフルエンザに移行したA/H1N1pdmを対象とした「新型インフルエンザ予防接種後副反応報告書」の別表を参考として用いる。入院等の1) 重篤な有害事象、2) 副反応基準による報告、3) その他に分けて収集する（10.有害事象を参照）。なお、1)と2)の安全性情報については研究者間で共有する（データ入力用WEB上）。

#### 【設定根拠】

旧「新型インフルエンザ予防接種後副反応報告書」の別表に規定された副反応を参考にワクチン接種28日後までの副反応を収集する。この副反応報告基準は、現行の子宮頸がん予防ワクチン、ヒブワクチン、小児用肺炎球菌の副反応報告基準とほぼ同様である（新型インフルエンザの基準のけいれんが子宮頸がん等では熱性けいれんと無熱性けいれんに分れているのと、新型インフルエンザの基準では肝機能異常（28日）がある点のみ異なる）。本臨床研究では成人を対象とするため、2009年に「新型インフルエンザ」予防接種時に用いられた副反応報告基準を準用した。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、ワクチン接種後7日目までの安全性情報は健康観察日誌で毎日収集する。

参考： 旧「新型インフルエンザ予防接種後副反応報告基準」

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℃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
(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	*

**2.1.2 H5N1 型インフルエンザパンデミック後に実施する有効性検討のためのコホート形成**  
H5N1 型インフルエンザ流行時の発症率等調査。将来 H5N1 型インフルエンザが流行した場合、発症率等に基づき有効性を検討する。

**【設定根拠】**

将来 H5N1 型インフルエンザのパンデミックが発生した際に、今回の接種対象者を追跡し H5N1 型インフルエンザ様症状の発現率を検討することによりプレパンデミックワクチンの有効性を検討するコホート形成を行う。H5N1 型インフルエンザパンデミック後に H5N1 型インフルエンザ様症状が発現したかを郵便・電話などで確認する。個人情報保護の観点から、医師法の診療情報の保存期間である記録後 5 年間を参考に、ワクチン接種後 5 年以内に H5N1 型インフルエンザのパンデミックが発現した場合、被験者に連絡をとる。このことについては同意説明文書に記載する。

**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「化血研」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。