

## 2) 初回単回投与試験

### 被験者背景

施設名	初回接種株	接種予定株
旭川医療センター	ベトナム株	インドネシア株
金沢医療センター	インドネシア株	ベトナム株
熊本医療センター	インドネシア株	ベトナム株
九州医療センター	ベトナム株	ベトナム株

各施設 50 名

### 年齢分布

	女性		男性	
	人数	割合	人数	割合
29 歳以下	43	37.7%	25	29.1%
30 歳代	28	24.6%	22	25.6%
40 歳代	34	29.8%	25	29.1%
50 歳代	9	7.9%	14	16.3%
60 歳以上	0	0.0%	0	0.0%
合計	114	100.0%	86	100.0%

女性 114 57.0% 平均年齢 35.5 歳

### 被験者の合併症

	人数	(割合)
治療中の疾患あり	30	15.0%
高血圧	10	5.0%
脂質異常症	8	4.0%
糖尿病	2	1.0%
その他	16	8.0%
喘息	0	0.0%

男性 86 43.0% 平均年齢 38.2 歳

### 有効性評価

接種前の採血（凍結保存）のみで、中和抗体価未測定のため、未評価。

### 安全性評価

#### 1 回目接種後の副反応

	人数	(割合)
発赤（赤み）	59	29.5%
腫脹（腫れ）	30	15.0%
硬結（しこり）	31	15.5%
疼痛（痛み）	130	65.0%
熱感（熱い）	25	12.5%
かゆみ	24	12.0%
頭痛（頭が痛い）	20	10.0%
倦怠感（だるい）	14	7.0%
鼻水（はなみず）	10	5.0%
関節痛	3	1.5%

生理痛	1	0.5%
咳	2	1.0%
腹痛（生理痛）	1	0.5%
点状の発赤疹（両前腕内側）	1	0.5%
37.5℃以上	1	0.5%
発熱	1	0.5%

### 一回目接種後の有害事象

	人数	(割合)
帯状疱疹	1	0.5%
左腕筋力低下	1	0.5%
倦怠感	1	0.5%
蕁麻疹	1	0.5%
咽頭痛	1	0.5%
右上腕筋肉痛	1	0.5%
関節痛	1	0.5%

重篤な有害事象報告ならびに副反応報告（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」の別表に準拠）として研究者間で共有した症例 該当症例なし

200 名（ベトナム株 100 名、インドネシア株 100 名）を対象に 1 回接種したが、安全性で特段の問題は検出されていない。

### 3) 安全性確認試験

#### 被験者背景

【ベトナム株-ベトナム株】

旭川医療センター：98名

仙台医療センター：5名

名古屋医療センター：156名

九州医療センター：90名

【インドネシア株-インドネシア株】

北海道医療センター：179名

東京医療センター：123名

金沢医療センター：118名

熊本医療センター：162名

(インドネシア株 582名、ベトナム株 349名)

女性 635 68.2% 平均年齢 34.1歳

男性 296 31.8% 平均年齢 39.4歳

	女性		男性	
	人数	割合	人数	割合
29歳以下	305	48.0%	80	27.0%
30歳代	138	21.7%	66	22.3%
40歳代	107	16.9%	84	28.4%
50歳代	82	12.9%	57	19.3%
60歳以上	3	0.5%	9	3.0%
合計	635	100.0%	296	100.0%

2回目は7名が接種していない。

#### 安全性評価

##### 1回目接種後の副反応

	人数	割合
発赤 (赤み)	183	19.7%
腫脹 (腫れ)	102	11.0%
硬結 (しこり)	102	11.0%
疼痛 (痛み)	572	61.4%
熱感 (熱い)	104	11.2%
かゆみ	100	10.7%
頭痛 (頭が痛い)	91	9.8%
倦怠感 (だるい)	146	15.7%
鼻水 (はなみず)	85	9.1%
のどの痛み	1	0.1%
皮下出血 (注射部位)	1	0.1%
かぜ	2	0.2%
注射部位の青アザ	3	0.3%
湿性咳嗽	1	0.1%
めまい	1	0.1%
関節痛	1	0.1%
戦慄	1	0.1%
嘔吐	2	0.2%
くしゃみ	1	0.1%

咳	2	0.2%
咽頭痛	6	0.6%
悪寒	5	0.5%
嘔気	2	0.2%
腹痛	2	0.2%
掻痒感 (手背、前腕を主)	1	0.1%
咳嗽	2	0.2%
インフルエンザ A 型	1	0.1%
下痢	4	0.4%

##### 1回目接種後の有害事象

	人数	割合
突発性難聴	1	0.1%
左頸部リンパ節腫脹	1	0.1%
口内炎	1	0.1%
咽頭痛	4	0.4%
咳嗽	2	0.2%
腹痛	1	0.1%
右耳難聴 (低音域)	1	0.1%
左腕全体の疼痛	1	0.1%
右半身しびれ	1	0.1%
左腕のだるさ	1	0.1%
発熱	3	0.3%
青あざ	1	0.1%
内出血	3	0.3%
動悸	1	0.1%
嘔吐	2	0.2%
くしゃみ	1	0.1%
肩があげにくい	1	0.1%
下痢	1	0.1%
感冒	3	0.3%
嘔気	3	0.3%
関節痛	3	0.3%
ウイルス性腸炎	1	0.1%
インフルエンザ A	1	0.1%
右) 上腕のだるさ	1	0.1%
紫斑	2	0.2%
咽頭炎	1	0.1%
ふらつき	1	0.1%
インフルエンザ A 型	1	0.1%
感冒性胃腸炎	1	0.1%
感冒性腸炎	1	0.1%
風邪症状	1	0.1%
関節痛・筋肉痛	1	0.1%
左腕全体のだるさ	1	0.1%
肩こり	1	0.1%

手のしびれ	1	0.1%
末梢神経障害	1	0.1%
悪寒	1	0.1%
湿疹（顔面）	1	0.1%
咳	1	0.1%
頭痛	2	0.2%

重篤な有害事象報告ならびに副反応報告（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」の別表に準拠）として研究者間で共有した症例の概要

#### 症例1【39℃以上の発熱】

51歳女性。17時にワクチン接種。23時から頭痛、倦怠感、悪寒出現。2時間後に体温測定したところ、39.7℃の発現を認めた。その後、朝6時頃再度測定したところ、38.5℃に低下。頭痛、倦怠感は持続。膝ががくがくして力が抜けた感じを覚える。同日9時に外来受診の際には、37.4℃に下がり、インフルエンザ検査は陰性。頭痛のため10時、15時にコロナールを内服。同日（接種翌日）夜22時には36.7℃に回復。

#### 症例2【39℃以上の発熱】

32歳男性。16時半にワクチン接種。ワクチン接種当日、喉に痛みを感じたが、発熱無く接種。ワクチン接種翌日午後発熱し22時には39.1℃まで上昇。ワクチン接種2日後、咽頭痛（+）、咳嗽（+）のため季節性インフルエンザウイルス感染を疑い医療機関を受診。簡易検査にてインフルエンザウイルス感染（-）だが、急性咽頭炎の診断にて、ケンタン錠60mg3錠分3、5日間、トラネキサム酸錠250mg3錠分3、5日間、フロモックス錠100mg3錠分3、5日間、フラベリック錠20mg3錠分3、5日間、ザイザル錠5mg1錠就寝前、5日間、ファモスタジン錠20mg1錠就寝前、5日間が

処方され服用開始。ワクチン接種3日後朝5時には40.1℃を呈し、インフルエンザウイルス感染を疑い、再度医療機関受診するも、簡易検査にてインフルエンザウイルス（-）。ワクチン接種4日後には解熱傾向となり最高は37.8℃。咽頭痛・咳嗽は継続していた。ワクチン接種6日後発熱（-）、処方薬服用終了するも、咽頭痛・咳嗽は継続している。ワクチン接種9日後には咽頭痛及び咳嗽は改善した。

#### 症例3【39℃以上の発熱】

38歳女性。18時にワクチン接種。翌朝より発熱あり、12時には39.2℃まで上昇。特に医療機関を受診せず、朝より手持ちの葛根湯を3包分3で服用開始。特にクーリングはせず、21時には37.3℃まで解熱した。ワクチン接種2日後朝、解熱していた為葛根湯の服用は中止した。

#### 症例4【39℃以上の発熱】

26歳男性。15時にワクチン接種。ワクチン接種翌日15時、微熱（37.0℃）、咽頭痛、頸部リンパ節腫脹・圧痛、示指関節痛にて当院受診。インフルエンザ簡易検査にて陰性。ワクチン接種2日後8時、発熱（39.5℃）にて当院再診。インフルエンザ簡易検査にて陰性。コロナール400mgを2回/日内服。ワクチン接種3日後8時には37.2℃に解熱し症状回復。

#### 症例5【39℃以上の発熱】

45歳女性。15時にワクチン接種。ワクチン接種2日後3時より悪寒、頭痛、関節痛、下半身の関節痛・筋肉痛、腹痛があり、7時に発熱（39.2℃）し近医を受診。インフルエンザ簡易検査陰性。コロナール3回/日、フロモックス3回/日処方あり内服。ワクチン接種3日後再度受診。腹部エコー・腹部CTにて腎盂腎炎・腎膿瘍疑い、腎結石ありとの診断を受ける。発熱はワクチン接種2日後のみであった。ワクチン接種3日後19時には症状軽快。腹痛のみワクチン接種9日後に軽快。

#### 症例6【重篤な有害事象】子宮筋腫

44歳女性。2011年1月に子宮筋腫の診断を受けていた。2012年1月と2月に本ワクチンを接種されたが、本ワクチン2回目接種5日目に予定された子宮筋腫手術目的で入院。ワクチン接種7日目に予定された子宮筋腫摘出術を受けた。術後発熱（38.3℃）にてパンスポリン点滴を施行。手術1日後37.3℃、手術2日後発熱なくパンスポリン点滴中止。手術11日後（ワクチン2回目接種18日後）に退院。

本事象とワクチン接種との因果関係は否定されている。

#### 症例7【その他の神経障害】末梢神経障害

55歳女性。14時45分に1回目ワクチン接種。ワクチン接種翌日受診。接種後に頭痛 発熱37℃台。（接種前体温35.8℃）季節性インフルエンザ検査全て陰性 悪心 嘔吐 脱力などはない。ワクチン接種3日後再診 ワクチン接種2日後午

後から頭重感ありも軽快している、微熱（ワクチン接種 1 日後 37.2℃、2 日後 36.8℃、3 日後 36.3℃）のみ 解熱鎮痛剤処方（ボルタレン錠）。ワクチン接種 25 日後別の診療科を受診。接種 4 日後より 顔全体、四肢（両手足）にしびれ感と痛み、全身に倦怠感出現。甲状腺機能が気になり受診したが正常範囲。ワクチン接種 28 日後に脳神経内科を受診。接種 4 日後からの顔と四肢のしびれで、四肢の指先が主体で日によって強いときと弱いときがあるという症状だが、神経内科的他覚的所見（-）。頸椎 X 線写真で異常は認めないため、リボトリール 1 日 0.5mg 1 回 処方された。

ワクチン接種 35 日後脳神経内科再診 投薬により少ししびれ感と痛み改善 リボトリール 1 日 1mg 分 2 に増量、メチコバールを 1 日 3,000 μg 分 3 で追加処方 経過観察中。未回復。

#### 安全性評価

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」の別表に準拠した報告として 5 例の 39℃以上の発熱、1 例の末梢神経障害が報告されている。異種株連続接種試験、初回単回投与試験の発現頻度、過去の安全性試験などとの比較が必要であり、初回単回投与試験に第 2 回接種終了後に検討をする予定としている。なお、重篤な有害事象報告の 1 例は明確に因果関係は否定されており、因果関係の否定できない重篤な有害事象はない。

#### D. 結論

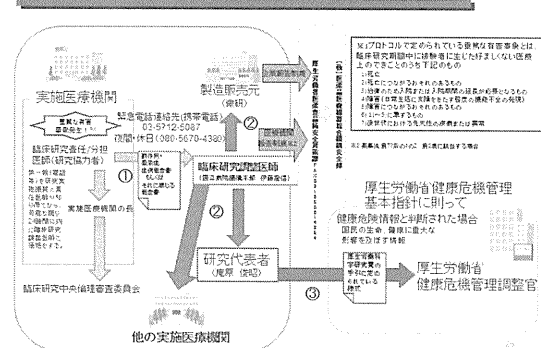
2008 年、2010 年に実施した「沈降新型インフルエンザワクチンのブースター効果に関する臨床試験」、「沈降インフルエンザワクチン H5N1 新規株による免疫原性・交叉免疫性を含めた追加接種効果に関する研究」で示唆された初期接種時と異なる株を接種することによって接種株と異なる株に対しても交叉免疫性を認め、異種株追加接種によるパンデミック対応の可能性、ならびに 1 回接種後、半年して同種あるいは異株を接種した場合の、免疫原性、交叉免疫性を検討し、初期接種の 1 回化による基礎免疫誘導効果（事前接種量の少量化）の可能性を探索することを目的に 1) ベトナム株 (Clade1)、インドネシア株 (Clade2.1) を 3 週間間隔で接種する異

種株連続接種試験、初回接種を 1 回、半年の期間において 2 回目接種し、単回接種での基礎免疫付与効果ならびに 2 回目接種株を同種と異種の組み合わせにすることで、投与量の減量化と基礎免疫付与効果の時間を検討する初回接種単回投与試験、ならびに安全性確認試験を実施中である（2012 年 10 月まで）。異種株連続試験では残念ながら、幅広い交叉免疫性を誘導できなかった。初回接種単回投与試験、ならびに安全性確認試験における安全性評価では安全性確認試験で 39℃以上の発熱がみられているが、現時点では因果関係を否定できない重篤な有害事象は発現していない（接種者総数 1,231 名）。

#### E. 健康危険情報

下記の図に基づき対応したが、重篤な有害事象（入院）は明らかに因果関係がないと判断し、健康危機管理官へは報告していない。

#### 重篤な有害事象報告の流れ



#### F. 研究発表

#### G. 参考文献

- 1) 伊藤澄信 ワクチン治験における有害事象判定。ワクチンの市場動向と開発・製造実務集 P235-251（株技術情報協会 2012 東京）

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

未登録

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

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\_VI hetero-sequence and single priming

1.2 版：作成日 2012 年 3 月 12 日

本文中の情報は、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（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 (臨床研究計画書番号：H5N1_VI hetero-sequence and single priming)
臨床研究の目的	1) 異種株連続接種試験 1 回目接種と 2 回目接種で、違う株を接種した場合の基礎免疫性誘導効果並びに交叉免疫性を確認し、パンデミック株製造前でもパンデミック株に対して免疫原性が発現する可能性を探索する。 2) 初回接種単回投与試験 1 回接種後、半年して同種株あるいは異種株を接種後、交叉免疫性を確認することで 1 回接種による基礎免疫誘導効果（事前接種量の少量化）の可能性を探索する。
臨床研究デザイン	非盲検試験
対 象	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。 【選択基準】 1) H5N1 を対象とするワクチン未接種者 2) 接種後 5 年間の追跡調査を許諾する者 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 【除外基準】 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る者 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（以上、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、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 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  【接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）】 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、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 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) 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 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) 気管支喘息等の呼吸器系疾患を有する者 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
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 30µg 含有し、振り混ぜるとき、均等に白濁する液剤
用法・用量	1) 異種株連続接種試験：沈降インフルエンザワクチン（H5N1株） 0日目にベトナム株15µg、21日目にインドネシア株15µgを筋肉内接種（計2回） 2) 初回接種単回投与試験：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 15µgを筋肉内接種（0、180日目に計2回接種）（但し1回目と2回目は同じ株

	の場合と異なる株の場合がある)。
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。 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） 2) 他のワクチン 但し初回接種単回投与試験の被験者は以下の期間は併用可とする。 ・生ワクチン：初回接種後7日後から2回目接種予定日（初回接種日から180日±14日）の28日前まで ・不活化ワクチン：初回接種後7日後から2回目接種予定日（初回接種日から180日±14日）の14日前まで 3) 治験薬
接種延期基準	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。 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
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：「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)
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：1回目接種日から起算して、2回目接種前、事後観察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	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 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。 3) H5N1型インフルエンザ流行時の発症率等調査 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。
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、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。 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。 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
目標被験者数	異種株連続接種試験 100名、初回接種単回投与試験 200名(50名 x4群)、計 300名
実施予定期間	2011年12月～2012年10月





【臨床研究スケジュール】

1. 異種株連続接種試験 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		抗体価測定			パンデミック後調査
経過日 (Day) *1		0	1~7   8~		21	22~28   29~		42			H5N1型インフルエンザ大流行後
許容範囲(日)		-			±7			2回目接種 21日後+7日			
		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		○			
	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)		○	○	△		○	○	△	△	

2. 初回接種単回投与試験 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		抗体価測定			パンデミック後調査
経過日 (Day) *1		0	1~7   8~		180	181~187   188~		201			H5N1型インフルエンザ大流行後
許容範囲(日)		-			±14			2回目接種 21日後+7日			
		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		○			
	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

\*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.....	5
1.1 参考：予防接種に関する Q&A 集 2011 より抜粋.....	5
2. 臨床研究の目的.....	7
2.1 評価項目.....	7
2.1.1 免疫原性評価.....	7
2.1.2 安全性評価.....	7
2.1.3 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.....	8
3. 臨床研究デザイン.....	8
3.1 臨床研究デザイン.....	8
4. 臨床研究実施期間.....	9
5. 対象.....	9
5.1 選択基準.....	9
5.2 除外基準.....	10
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）.....	10
6. 被験者に対する説明と同意の取得.....	11
6.1 説明文書及び同意文書の作成.....	11
6.2 説明文書及び同意文書の改訂.....	11
6.3 同意取得の時期と方法.....	11
6.3.1 登録時.....	11
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.....	12
7.2 ワクチンの使用上の注意.....	12
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.....	13
8.3 治験薬.....	13
9. 観察・評価項目.....	13
9.1 臨床研究実施手順.....	13
9.1.1 異種株連続接種試験 実施手順.....	13
9.1.1.1 Visit①（被験者の組み入れ・抗体価測定・ワクチン接種・登録）.....	14
9.1.1.2 Visit②（ワクチン接種）.....	14
9.1.1.3 Visit③（抗体価測定）.....	15
9.1.2 初回接種単回投与試験 実施手順.....	15
9.1.2.1 Visit①（被験者の組み入れ・抗体価測定・ワクチン接種・登録）.....	15

9.1.2.2	Visit②（抗体価測定・ワクチン接種）	16
9.1.2.3	Visit③（抗体価測定）	16
9.2	調査項目	16
9.2.1	被験者背景	16
9.2.2	本ワクチンの接種状況	16
9.2.3	安全性評価項目のための調査項目	16
9.2.3.1	診察・腋下体温測定時期	16
9.2.3.2	健康観察日誌	16
9.2.4	免疫原性評価項目のための調査項目	17
9.2.5	有害事象の評価及び記録	17
10.	有害事象	18
10.1	有害事象、副反応の定義	18
10.2	有害事象発生時の処置	18
10.3	ワクチンとの因果関係	18
10.4	有害事象判定	19
10.5	有害事象の重症度分類	19
10.5.1	局所反応（接種部位）の有害事象の重症度分類	19
10.5.2	全身性反応の有害事象の重症度分類	19
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	21
10.6	重篤な有害事象	22
10.6.1	重篤な有害事象の定義	22
10.6.2	重篤な有害事象発生時の対応	22
11.	ワクチンの接種延期基準及び被験者の中止基準	22
11.1	ワクチンの接種延期基準	22
11.2	被験者の中止基準	23
11.2.1	中止手順	23
11.2.1.1	被験者への対応	23
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	23
12.	臨床研究の倫理的及び科学的実施	23
12.1	ヘルシンキ宣言の遵守	23
12.2	倫理委員会	24
12.2.1	審査	24
12.2.2	新しい情報の提供	24
12.3	被験者の人権保護	24
13.	臨床研究計画書の承認・遵守及び変更	24
13.1	臨床研究計画書の承認	24
13.2	臨床研究計画書の遵守	24
13.3	臨床研究計画書の変更	24
14.	臨床研究の終了又は中止及び中断	25

14.1 臨床研究の終了.....	25
14.2 臨床研究全体の中止又は中断.....	25
14.2.1 臨床研究全体の中止又は中断基準.....	25
14.2.2 実施医療機関での中止又は中断.....	25
15. 症例報告書の作成.....	25
16. 統計解析.....	25
16.1 解析上のデータの取り扱い.....	25
16.2 解析対象集団.....	26
16.2.1 安全性解析対象集団.....	26
16.2.2 免疫原性解析対象集団.....	26
16.3 データの区分.....	26
16.3.1 安全性.....	26
16.3.2 免疫原性.....	26
16.4 有意水準.....	26
16.5 解析項目.....	26
16.5.1 被験者背景.....	26
16.5.2 安全性.....	27
16.5.2.1 有害事象.....	27
16.5.2.2 生理学的検査.....	27
16.5.3 免疫原性.....	27
16.5.3.1 免疫原性の解析.....	27
16.5.3.2 主要評価項目.....	27
16.5.3.3 副次評価項目.....	27
16.6 統計解析計画書.....	27
17. 記録等の取り扱い.....	28
17.1 記録等の保存.....	28
17.2 各被験者の中和抗体価について.....	28
18. 金銭の支払い及び健康被害への対応.....	28
18.1 金銭の支払い.....	28
18.2 健康被害補償.....	28
19. 公表に関する取り決め.....	28
20. 利益相反の審議結果について.....	28
21. 実施体制.....	29
21.1 実施医療機関.....	29
21.2 代表研究者.....	29
21.3 臨床研究調整医師.....	29
21.4 臨床研究調整事務局.....	29
21.5 データセンター.....	30
21.6 中和抗体価測定機関.....	30

21.7 検体輸送機関.....	31
21.8 臨床研究保険.....	31
22. その他.....	31
H5N1 型インフルエンザ予防接種後副反応報告書 .....	32

## 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新型インフルエンザワクチン（H5N1）（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。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。本ワクチンは初期 2 回目接種時の局所反応は 1 回目接種時のものより弱い傾向があったが、2 年後の追加接種時あるいは半年後の青海株 3 回目接種時は 1 回目接種時とほぼ同様の程度に戻っており、接種回数と接種間隔が及ぼす副反応への影響も検討する必要がある。

### 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ず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 ニセンキュウ」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

本臨床研究では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	*

2.1.3 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。個人情報の保護の観点から、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。

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 「化血研」	
投与群	異種株連続接種試験 <sup>※1</sup>	初回接種単回投与試験 <sup>※2</sup>
実施医療機関	国立病院機構 三重病院	国立病院機構 旭川医療センター
	国立病院機構 東京医療センター	国立病院機構 金沢医療センター
	国立病院機構 名古屋医療センター	国立病院機構 熊本医療センター
		国立病院機構 九州医療センター
目標被験者数	100 例	200 例（各施設 50 例）
用法・用量	ワクチン 0.5mL（HA 含量として 15μg）を上腕三角筋に 2 回筋肉内接種する。（0、21 日目に接種）	ワクチン 0.5mL（HA 含量として 15μg）を上腕三角筋に 2 回筋肉内接種する。（0、180 日目に接種）

※1 異種株連続接種試験：三重病院…25 例

東京医療センター…40 例

名古屋医療センター…35 例

※2 初回接種単回投与試験：旭川医療センター…<sup>1</sup>回目接種ベトナム株-<sup>2</sup>日目接種インドネシア株

金沢医療センター…<sup>1</sup>回目接種インドネシア株-<sup>2</sup>日目接種インドネシア株

熊本医療センター…<sup>1</sup>回目接種インドネシア株-<sup>2</sup>日目接種ベトナム株

九州医療センター…<sup>1</sup>回目接種ベトナム株-<sup>2</sup>日目接種ベトナム株

#### 【設定根拠】

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

2011 年 12 月～ 2012 年 10 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

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。

#### 【選択基準】

以下に該当する者

- 1) H5N1 を対象とするワクチン未接種者
- 2) 接種後 5 年間の追跡調査を許諾する者
- 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

#### 【設定根拠】

- 1) 免疫原性・交叉免疫性・安全性を検証するため。

- 2) 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ため。
- 3) 「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

- 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（以上、接種日より計算）に不活化ワクチン・トキシノ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、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
- 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

### 【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、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
  - 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) 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
  - 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) 気管支喘息等の呼吸器系疾患を有する者
  - 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
- \*なお、1 ヶ月は 28 日として計算するものとする。

### 【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