

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「化血研」
製造販売元	一般財団法人 化学及血清療法研究所

成 分		分 量
有効成分	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)	HA 含量 (相当値) 30 μ g
等張化剤	塩化ナトリウム	8.3mg
緩衝剤	リン酸水素ナトリウム水和物 リン酸二水素カリウム	2.1mg 0.3mg
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	チメロサール	0.001w/v%
安定剤	ホルマリン (ホルムアルデヒド換算)	0.0025w/v%以下

製剤の性状：本剤は不溶性で、振り混ぜるとき均等に白濁する液剤である。

pH: 6.8~8.0

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：1.0~1.2

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られた場合は、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

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

【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 異種株連続接種試験 実施手順

表 9-1-1 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}								
	診察	○	○ ^{*3}		○	○ ^{*3}		○	郵送・電話にて罹患を確認	
	体温測定	○			○					
	採血 (抗体価測定)	○						○		
	ワクチン接種		○		○					
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。

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）

- 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（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) 診察
- 4) ワクチン接種前調査用紙を用いながら、2)～3)を実施し、ワクチン接種が可能であると判断した場合、被験者にワクチンを接種する。
- 4) 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。
- 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。

9.1.1.3 Visit③（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) 5年以内に H5N1 型インフルエンザが流行した場合、電話・郵便などで連絡することを確認する。

【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。

9.1.2 初回接種単回投与試験 実施手順

表 9-1-2 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		
許容範囲(日)		-		±14		2回目接種 21日後+7日	H5N1型インフルエンザ大流行後	
		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

*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。

9.1.2.1 Visit①（被験者の組み入れ・抗体価測定・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（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) 診察
- 4) ワクチン接種前調査用紙を用いながら、2)～3)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。
- 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。

9.1.2.3 Visit③（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) 5年以内に H5N1 型インフルエンザが流行した場合、電話・郵便などで連絡することを確認する。

【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 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
異種株連続接種試験対象者 Visit①（ワクチン接種前）、Visit③
初回接種単回投与試験対象者 Visit①（ワクチン接種前）
Visit②（ワクチン接種前）、Visit③
- 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、約 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 重篤な有害事象の定義」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、副反応の定義

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。ワクチンの場合は接種した外来物質に対する免疫反応を期待するため、免疫付与以外の好ましくない反応もみられることが多く、これを副反応と呼ぶことが多い。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の有害事象を副反応とする。

- 1) 関連あり
- 2) 関連なし
- 3) 不明

【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。)

3) 不明：情報が不足していて判断ができない場合。「因果関係不明」は、因果関係が否定できない＝関連ありと判断するべきとされる (治験中に得られる安全性情報の取扱いについて、平成7年3月20日 薬審第227号)。

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。本臨床研究では治験に準じ、観察期間内に発現した有害事象をすべて捕捉する。

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	
痒痒感	—	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日以上以上の持続
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日以上以上の治療を要する	—
癢痒感（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 H5N1 型インフルエンザ予防接種後副反応に関する報告

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「H5N1 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（ファックスあるいはメール）を行う。臨床研究調整医師は、個人情報削除した上で、研究用 WEB 上にアップロードし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、代表研究者に報告する。

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「H5N1 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 重篤な有害事象

10.6.1 重篤な有害事象の定義

重篤な有害事象とは、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 重篤な有害事象発生時の対応

- 1) 重篤な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、「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係る臨床研究等において発生した重篤な有害事象及び不具合等に関する手順書」が定める様式により、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) 実施医療機関の長は、該当する倫理審査委員会へ報告する。
- 5) 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、及び代表研究者に報告する。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。
- 6) 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。
- 7) 臨床研究責任／分担医師は発現した重篤な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適当と判断した者

【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、予防接種不適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回目接種前と事後観察前に相当する期間に可能な限り観察・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ー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 分布あるいは β 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国立病院機構本部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

【異種株連続接種試験】

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 東京医療センター
独立行政法人国立病院機構 名古屋医療センター

【初回接種単回投与試験】

独立行政法人国立病院機構 旭川医療センター
独立行政法人国立病院機構 金沢医療センター
独立行政法人国立病院機構 熊本医療センター
独立行政法人国立病院機構 九州医療センター

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

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

一般財団法人 阪大微生物病研究会

〒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

北里第一三共ワクチン株式会社
〒364-0026
埼玉県北本市荒井 6 丁目 111 番地
TEL : 048-593-3941 FAX : 048-593-3903

[役割]
・中和抗体価の測定

21.7 検体輸送機関

株式会社セルート
〒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

三井住友海上火災保険株式会社

22. その他

本臨床研究は、平成 23 年度厚生労働科学研究費補助金新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業により実施する。