

- 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あるいは電話等で確認

- 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) 必要に応じて診察（来院時）
- 4) 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：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

健康観察日誌は visit③あるいは 2 回目接種 28 日以降に郵送で回収する。ただし、Visit③で 2 回目ワクチン接種 28 日目以前に日誌を回収した場合、ワクチン接種後 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 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（Day0）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 | 1 | 2 | 3 | 4 |
|-------------|--------------------------------|-------------------------------------|---|---|
| 有害事象名 | | | | |
| 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 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、個人情報情報を削除した上で、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。
- 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。

16.3 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。

16.4 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。

16.6 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。
なお、症例報告書は、代表研究者が一括して管理することとする。

18. 健康被害への対応

18.1 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 実施医療機関および研究責任者

独立行政法人国立病院機構旭川医療センター 藤内 智
独立行政法人国立病院機構北海道医療センター 網島 優
独立行政法人国立病院機構仙台医療センター 三木 祐
独立行政法人国立病院機構東京医療センター 樫山 幸彦
独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター 堀部 敬三
独立行政法人国立病院機構九州医療センター 岸原 康浩
独立行政法人国立病院機構熊本医療センター 清川 哲志
独立行政法人国立病院機構金沢医療センター 池田 清延

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 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。

H5N1 型インフルエンザ予防接種後副反応報告書

| | | | | | | | | | |
|--|--------------------------------------|--|------------|------------|-------------|-------|----------------|------------------------------------|-----------------------------------|
| 患者 (被接種者) | イニシャル | | 性別 | 1 男 2 女 | 年齢 | 歳 月 | 妊娠 | <input type="checkbox"/> 無 (妊娠) | <input type="checkbox"/> 有 (週) |
| | 住所 | 都道 府県 | | | | | | 区市 町村 | |
| 報告者 (作成者) | 氏名 (名称) | 1 接種者 2 主治医 3 本人又は保護者 4 その他() | | | | | | | |
| | 施設名 | | | | | | | | |
| | 住所 | 都道 府県 | | | | 区市 町村 | | | |
| 接種場所 | 施設名 | | | 住所 | | | | | |
| 接種の状況 | 接種日 | 平成 年 月 日 | | | 午前・午後 | | 時 | 分 | |
| | ワクチン (本剤) | 製造所名 | 化学血清療法研究所 | | ロット番号 | | | | |
| | | 接種部位 | 筋肉内 | | 接種側 | | 右・左 | | |
| | | 接種量 | 0.5 mL | | 接種回数* | | 1回目・2回目 | | |
| | 同時接種 | ①なし 2あり(ワクチン名:) | | | | | | | |
| | ワクチン (同時接種) | 製造所名 | | | ロット番号 | | | | |
| | | 接種経路 | 皮下・筋肉内・その他 | | 接種側 | | 右・左 | | |
| | | 接種量 | mL | | | | | | |
| 接種前の体温 | 度 | 分 | 家族歴 | | | | | | |
| 予診票での留意点(アレルギー・基礎疾患・発育・最近1ヵ月以内のワクチン接種や病気等) | | | | | | | | | |
| 1. あり () 2. なし () | | | | | | | | | |
| 副反応の概要 | 副反応名 | | | | 副反応報告基準の番号 | | | | |
| | 発生時刻 | 平成 年 月 日 | | | 午前・午後 | | 時 | 分 | |
| | 本剤との 因果関係 | 1 関連有り 2 関連無し 3 不明 | | | 他疾患等の可能性の有無 | | 1 有 () 2 無 | | |
| | 概要(症状・徴候・臨床経過・診断・検査) | | | | | | | | |
| 副反応の重篤度 | 1 重篤→ | 1 死亡 2 障害 3 死亡につながるおそれ 4 障害につながるおそれ 5 治療のために入院又は入院期間の延長 (病院名 ; 医師名) 平成 年 月 日入院/平成 年 月 日退院 6 上記1~5に準じて重篤 7 後世代における先天性の疾病又は異常 | | | | | | | |
| | 2 非重篤 | | | | | | | | |
| 副反応の転帰 | 転帰日 | 平成 年 月 日 | | | | | | | |
| | 1 回復 2 軽快 3 未回復 4 後遺症(症状) 5 死亡 6 不明 | | | | | | | | |
| 報告回数 | 1 第1報 2 第2報 3 第3報以後 | | | | | | | | |

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）

説明文書・同意文書

この文書は、「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）」について、正しく理解していただいた上で、この臨床研究に参加いただけるかどうかを決めていただくための説明文書です。

【目次】

| | |
|---------------------------------------|----|
| 1. はじめに..... | 2 |
| 2. 臨床研究の目的..... | 4 |
| 3. ワクチンについて..... | 6 |
| 4. あなたの臨床研究への参加予定期間..... | 7 |
| 5. 予定される参加人数..... | 7 |
| 6. 臨床研究の方法..... | 7 |
| 7. 臨床研究に参加することによる利益と不利益..... | 11 |
| 8. 健康被害が発生した場合の補償について..... | 14 |
| 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..... | 14 |
| 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..... | 14 |
| 11. ワクチンの新しい情報提供について..... | 15 |
| 12. 臨床研究への参加を中止する条件または理由..... | 15 |
| 13. 臨床研究の記録、カルテなどの調査..... | 15 |
| 14. 記録の保存について..... | 15 |
| 15. 他の病院との連絡..... | 16 |
| 16. 本臨床研究にかかわる費用について..... | 16 |
| 17. あなたに守っていただきたい事項..... | 16 |
| 18. 将来、H5N1型インフルエンザが流行した場合について..... | 17 |
| 19. 臨床研究を実施するための費用について..... | 17 |
| 20. 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..... | 17 |
| 21. 問い合わせ先..... | 18 |

1. はじめに

2007年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、ベトナム株という株を用いて開発されました。

その後、世界各地のインフルエンザ(H5N1)の流行状況に応じ、備蓄するワクチンとして、インドネシア株、^{あんき}安徽株、^{ちんはい}青海株が製造されました。

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デルになるワクチンであるのと同時に、流行前にインフルエンザ(H5N1)に対する基礎免疫をつけ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ます。(プレパンデミックワクチンについては2.4)をご参照ください)

過去の研究の結果から、これまでに製造された株では、^{き そめんえきゆうどうこうか}基礎免疫誘導効果^{*1}について確認されています。また、追加接種した場合の^{こうさめんえきせい}交叉免疫性^{*2}についても確認されています。

^{*1}基礎免疫誘導効果:初回の免疫反応時に免疫の記憶を誘導する効果です。

^{*2}交叉免疫性:あるワクチンによって誘導された免疫が、異なる株に対しても免疫性を示すことです。

1) インフルエンザとは？

インフルエンザとは、インフルエンザウイルスが体内に入ることにより、高い熱や咳などの症状がみられる病気です。風邪に似た症状ですが、風邪ではありません。

インフルエンザウイルスにはたくさんの種類があり、また、インフルエンザウイルスには、ウイルスの表面にあるたん白質が少しずつ変化しやすいという性質があります。同じ種類のウイルスでも表面にあるたん白質が変わると、過去にインフルエンザに感染したり、ワクチンを接種して免疫(抵抗力)を獲得したとしても、インフルエンザに感染することがあります。そのため、すでに広く使われている通常の季節性のインフルエンザHAワクチンは、その年に流行しそうなウイルスを用いて作られています。

通常ヒトに流行しているのは、インフルエンザ(H1N1、H3N2、B型)です。

2) 鳥インフルエンザとは？

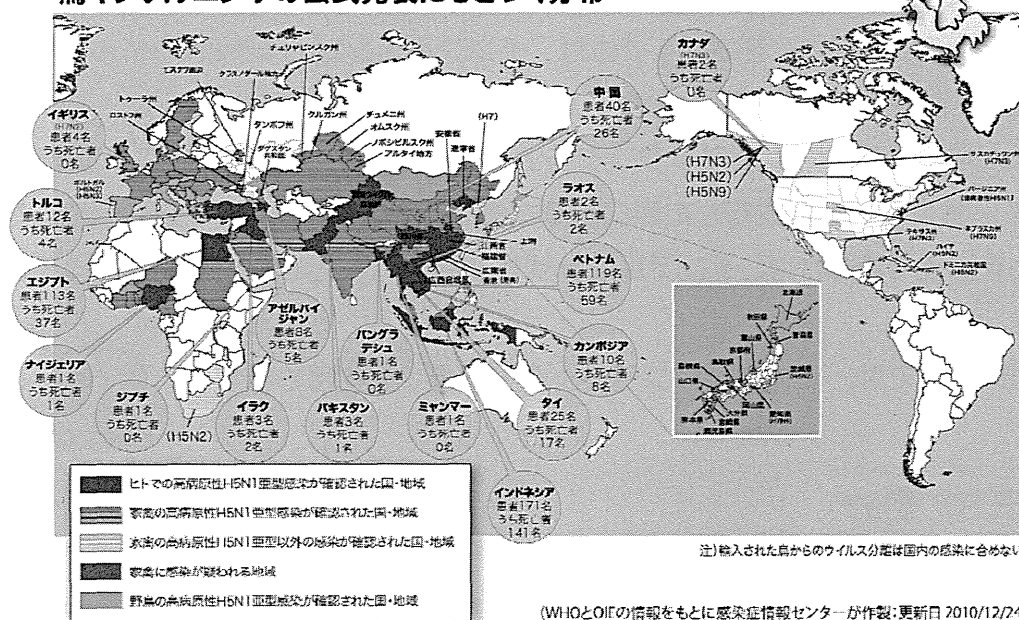
インフルエンザウイルスには、季節性のインフルエンザウイルス以外にも、たくさんの種類があります。

近年、特に鳥インフルエンザウイルスが注目されています。この鳥インフルエンザウイルスは、ヒトに感染する季節性のインフルエンザウイルスとは違い、鳥類に感染するインフルエンザウイルスです。特にニワトリや七面鳥などに感染すると、病原性を発揮するようになります。多くの鳥インフルエンザウイルスは、軽い呼吸器症状と下痢を引き起こす程度で、鳥が死んでしまうほどの強い病原性のウイルスではありませんが、非常にまれに全身の臓器でウイルスが増殖し、^{たそうきふぜん}多臓器不全^{*}1などを引き起こし、100%に近い確率で鳥を殺す力を持った高病原性の鳥インフルエンザウイルス(H5型やH7型)が出現しています。

^{*}1 多臓器不全：連鎖的に、複数の重要な臓器（腎臓、肝臓、心臓、消化器、呼吸器等）が障害された致命的状態をいいます。

一般に、鳥インフルエンザウイルスはヒトには感染しないといわれていましたが、近年、鳥インフルエンザウイルスがヒトにも感染する事例が報告されるようになりました。1997年に香港で、高病原性の鳥インフルエンザウイルス(H5N1)に感染しているニワトリからヒトに感染し、入院し治療を受けた18名中6名が肺炎の合併症により死亡したのをはじめとし、WHOによる報告では、2003年～2011年8月2日現在、世界15カ国でインフルエンザ(H5N1)の感染確定症例数が563人、そのうち死亡例数330人となっています。これまでに、日本においてヒトでの発症はありません。

鳥インフルエンザの公式発表にもとづく分布 (2003年10月以降)



* 国立感染症研究所感染症情報センターのホームページより引用

3) 予防接種とは？

子どもに接種する麻疹（はしか）や百日せきのような感染症の原因となるウイルスや細菌、または菌が作りだす毒素の力を弱めて予防接種液（ワクチン）をつくり、これを体に接種して、その病気に対する免疫を作ることを予防接種といいます。多くの人はインフルエンザ（H5N1）に対する免疫を持っていないため、いつ発生するか分からないパンデミックに備え、インフルエンザ（H5N1）に対する予防接種ができるようにワクチンが備蓄されています。

4) パンデミックワクチンとプレパンデミックワクチンについて

インフルエンザ（H5N1）ウイルスは、全く新しいウイルスであるため、通常接種されている季節性のインフルエンザHAワクチンでは効果が期待できず、「パンデミックワクチン〈インフルエンザ（H5N1）用のワクチン〉」を接種する必要があります。

しかし、「パンデミックワクチン」は、インフルエンザ（H5N1）ウイルスが発生してからでないと製造することができません。

そこで、インフルエンザ（H5N1）ウイルスが大流行を起こす以前の段階、つまり「鳥からヒト感染」の患者または鳥から分離されたウイルスを基に製造されるワクチンを「プレパンデミックワクチン」として接種し、インフルエンザ（H5N1）ウイルスに対し少しでも基礎免疫（抵抗力）をつけておけば、インフルエンザ（H5N1）ウイルスに感染しても重症化を防止できるのではないかと期待されています。

しかしながら、「プレパンデミックワクチン」を接種したからといって、必ずしも、インフルエンザ（H5N1）が流行した際に感染が予防できるか、また、本当に感染した場合に重症化を防止できるかは、インフルエンザ（H5N1）が発症していない現時点では分かりません。

今回の臨床研究では、このプレパンデミックワクチンを接種します。



2. 臨床研究の目的

H5N1 ワクチンは、頻繁に変異を繰り返すウイルスに対するワクチンであるため、流行したインフルエンザ（H5N1）ウイルスの型に適合するワクチンを製造し続けなくて