

3) 安全性確認試験

被験者背景

| | 計 |
|----------|-----|
| 東京医療センター | 251 |
| 京都医療センター | 53 |
| 九州医療センター | 112 |
| 三重病院 | 20 |
| 計 | 436 |

年齢分布

| | 女性 | | 男性 | |
|-------|-----|--------|------|--------|
| | 人数 | 割合 | 人数 | 割合 |
| 29歳以下 | 12 | 29.3% | 28 | 7.1% |
| 30歳代 | 11 | 26.8% | 40 | 10.1% |
| 40歳代 | 8 | 19.5% | 130 | 32.9% |
| 50歳代 | 9 | 22.0% | 164 | 41.5% |
| 60歳以上 | 1 | 2.4% | 33 | 8.4% |
| 合計 | 41 | 100.0% | 395 | 100.0% |
| 女性 | 41 | 9.4% | 平均年齢 | 39.0歳 |
| 男性 | 395 | 90.6% | 平均年齢 | 48.1歳 |

被験者の合併症

(未確定データ)

接種者 436 名のうち、データが固定した 423 名の集計結果

| | 人数 | (割合) |
|------------|-----|-------|
| 合併症あり | 121 | 28.0% |
| 高血圧 | 63 | 14.6% |
| 脂質異常症 | 36 | 8.3% |
| 糖尿病 | 10 | 2.3% |
| 喘息などの呼吸器疾患 | 18 | 4.2% |
| その他 | 70 | 16.2% |

その他の疾患数は 83 (1 人に 2 件以上の合併もあり)

1 回目接種者 436 名

2 回目接種者 416 名

同意取得後ワクチン未接種者数

該当なし

2 回目ワクチン未接種者数 20

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。

接種後 30 分以内に発現した有害事象

(未確定データ)

接種者 436 名のうち、データが固定した 423 名の集計結果

【1 回目接種後】

一部発赤約 3 cm 1 例

少し熱感を感じた。局所症状なし。 1 例

【1回目接種後】

(未確定データ)

接種者 436 名のうち、データが固定した 313 名の集計結果

ワクチン接種部位副反応

担当医が因果関係ありと判定した事象

| | | |
|--|-------------|--------------|
| 発赤 (赤み) 10059079/ワクチン接種部位紅斑/Vaccination site erythema | 41 (13.1%) | |
| 腫脹 (腫れ) 10069620/ワクチン接種部位腫脹/Vaccination site swelling | 10 (3.2%) | |
| 硬結 (しこり) 10065117/ワクチン接種部位硬結/Vaccination site induration | 8 (2.6%) | |
| 疼痛 (痛み) 10068879/ワクチン接種部位疼痛/Vaccination site pain | 117 (37.4%) | 軽度 116、中等度 1 |
| 熱感 (熱い) 10069624/ワクチン接種部位熱感/Vaccination site warmth | 8 (2.6%) | 軽度 8 |
| かゆみ 10068881/ワクチン接種部位そう痒感/Vaccination site pruritus | 6 (1.9%) | 中等度 6 |

担当医が因果関係なしと判断した事象
なし

全身反応

担当医が因果関係ありと判定した事象

| | | |
|-----------------------------------|-----------|-----------------|
| 発熱 (37.5℃以上) 10037660/発熱/Pyrexia | 3 (1.0%) | |
| 頭痛 (頭が痛い) 10019211/頭痛/Headache | 11 (3.5%) | 軽度 9、中等度 1、高度 1 |
| 倦怠感 (だるい) 10025482/倦怠感/Malaise | 24 (7.7%) | 軽度 19、中等度 5 |
| 鼻水 (はなみず) 10039101/鼻漏/Rhinorrhoea | 12 (3.8%) | |

担当医が因果関係なしと判断した事象

| | | |
|-----------------------------------|----------|------------|
| 発熱 (37.5℃以上) 10037660/発熱/Pyrexia | 2 (0.6%) | |
| 頭痛 (頭が痛い) 10019211/頭痛/Headache | 0 (0%) | |
| 倦怠感 (だるい) 10025482/倦怠感/Malaise | 2 (0.6%) | 軽度 2 |
| 鼻水 (はなみず) 10039101/鼻漏/Rhinorrhoea | 3 (1.0%) | 軽度 1、中等度 2 |

【1回目接種後】 有害事象として別記された安全性情報（一部、健康観察日誌情報と重複）
 担当医による因果関係別、重症度別（PTで表示）
 接種者436名のうち、データが固定した313名の集計結果
 因果関係あり

| SOC | Grade1 | Grade2 | Grade3 | Grade4 |
|---|---|---|--------|--------|
| 10018065/一般・全身障害 および投与部位の状態 /General disorders and administration site conditions | 10008531/悪寒/Chills (1 例) 10022086/注射部位疼痛 /Injection site pain (1 例) | | | |
| 10028395/筋骨格系およ び結合組織障害 /Musculoskeletal and connective tissue disorders | 10028411/筋肉痛/Myalgia (1例) | | | |
| 10038738/呼吸器、胸郭お よび縦隔障害 /Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 10068319/口腔咽頭痛 /Oropharyngeal pain (3 例) | 10068319/口腔咽頭痛 /Oropharyngeal pain (1例) | | |
| 10040785/皮膚および皮 下組織障害/Skin and subcutaneous tissue disorders | | 10037858/全身性皮疹 /Rash generalised (1 例) | | |

因果関係なし

| SOC | Grade1 | Grade2 | Grade3 | Grade4 |
|---|---|---|--------|--------|
| 10017947/胃腸障害 /Gastrointestinal disorders | 10000081/腹痛/Abdominal pain (1例) | | | |
| 10018065/一般・全身障害 および投与部位の状態 /General disorders and administration site conditions | 10037660/発熱/Pyrexia (1 例) | | | |
| 10021881/感染症および 寄生虫症/Infections and infestations | 10063409/ダニ皮膚炎 /Acarodermatitis (1例) | 10040753/副鼻腔炎 /Sinusitis (1例) | | |
| 10029205/神経系障害 /Nervous system disorders | 10019211/頭痛/Headache (1例) | | | |
| 10038738/呼吸器、胸郭お よび縦隔障害 /Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 10039101/鼻漏 /Rhinorrhoea (1例) | 10068319/口腔咽頭痛 /Oropharyngeal pain (1例) | | |

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

| 症例番号 区分 | 事象名 | 年齢 性別 | 発症 日 | 因果 関係 |
|----------------|-----------|-----------|---------|----------|
| 1 副反応 報告 | じんまし ん | 58歳 男性 | 接種 日 | |

症例の詳細

症例1【じんましん】

58歳女性。14時に左上腕にワクチン接種。帰宅
 後に手、接種2日後朝に背中、接種5日後に右腕
 に発疹あり。接種6日後朝8時に症状消失。回復。

ワクチン接種6か月前より、皮膚に発疹・かゆみ
 が間欠的に出現していた。

2回目接種後の安全性についてはデータ収集が十
 分でないため、集計していないが、本報告時点
 では重篤な有害事象および副反応報告に該当する
 報告はない。

沈降インフルエンザワクチン（H5N1 株）の新規株の有効性、安全性
ならびに至適接種間隔ならびに異種株に対する交叉免疫性の検討
（免疫原性確認および初期 2 回至適間隔検討試験）

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_Egypt interval

1.0 版：作成日 2013 年 9 月 6 日

1.1 版：作成日 2013 年 9 月 25 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。

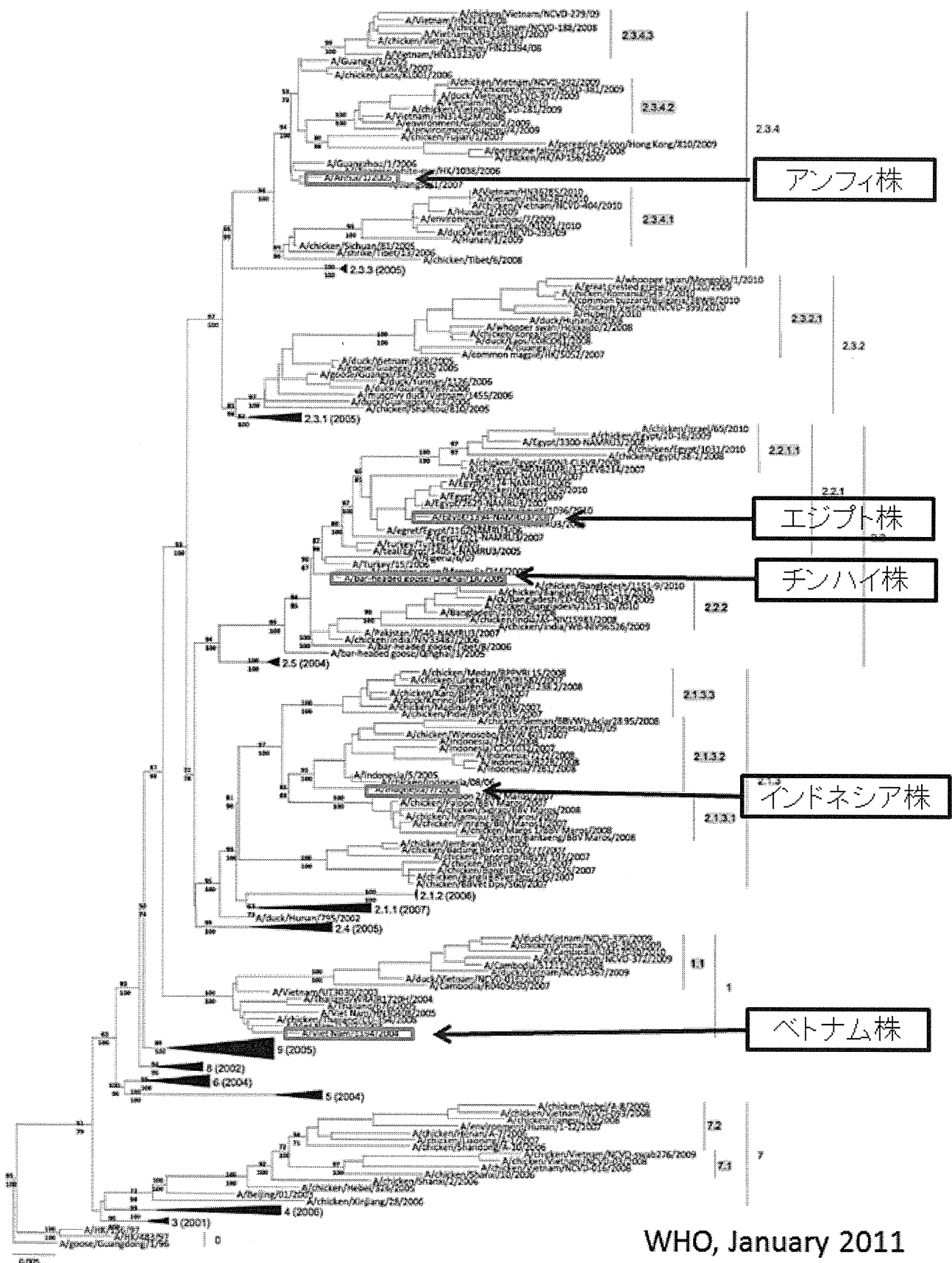
したがって、臨床研究に参加する被験者から同意を取得する場合を除き、臨床研究責任医師の事前の同意なしに、本臨床研究と関係のない第三者に情報を開示することはできません。

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 株) の新規株の有効性、安全性ならびに至適接種間隔ならびに異種株に対する交叉免疫性の検討 (免疫原性確認および至適間隔検討試験) (臨床研究計画書番号: H5N1_Egypt interval) |
| 臨床研究の目的 | 1) エジプト株免疫原性確認試験 2012 年から備蓄されているエジプト株の抗体価を測定し、免疫原性を確認すること。 2) 初期 2 回至適接種間隔検討試験 初期 2 回接種間隔を 2 か月、3 か月、6 か月とした場合の基礎免疫誘導効果を検討し、至適接種間隔に関わる基礎データを得ること。 |
| 臨床研究デザイン | 多施設共同無作為化比較試験 |
| 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) 20 歳以上の 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 か月以内 (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 か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 か月以内 (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、ホスホマイシンナトリウム、ゲンタマイシン硫酸塩、ミノサイクリン塩酸塩、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) 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) 間質性肺炎、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 「ビケン」 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/Egypt/N03072/2010 (H5N1) (IDCDC-RG 29) を HA 含量(相当値)として 30 μ g 含有し、振り混ぜるとき、均等に白濁する液剤 |
| 用法・用量 | 1) エジプト株免疫原性確認試験: 沈降インフルエンザワクチン (H5N1 株) エジプト株を (0、21 日目) 筋肉内接種 (計 2 回、1 回接種量 15 μ g) 2) 初期 2 回至適接種間隔検討試験: 沈降インフルエンザワクチン (H5N1 株) エジプト株を 0 日および 60、90、180 日目のいずれかに 2 回目を筋肉内接種 (計 2 回、1 回接種量 15 μ 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。 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、 |

| | |
|------------------|--|
| | <p>鉄剤を除く造血剤、副腎皮質ホルモン剤（外用剤を除く）</p> <p>2) 他のワクチン 但し初期2回至適間隔検討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回目接種予定日の14日前まで</p> <p>3) 治験薬</p> |
| 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> <p>1) 明らかな発熱（37.5℃以上）を呈している者</p> <p>2) 重篤な急性疾患に罹患している者</p> <p>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</p> |
| 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> <p>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</p> <p>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</p> <p>3) 除外基準に抵触することが判明した場合</p> <p>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)</p> |
| 2回目接種をしなかった場合の観察 | <p>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。</p> |
| 評価項目 | <p>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</p> <p>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。</p> <p>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。</p> |
| 健康観察日誌 | <p>1) 観察期間：各ワクチン接種日からワクチン接種後最長28日目まで</p> <p>2) 観察項目：</p> <p>a) 腋窩体温；被験者は、ワクチン接種後7日目まで、毎日腋窩体温を測定し、測定時間と腋窩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℃以上）が認められた場合には腋窩体温測定を継続し、37.5℃未満に低下した日付と腋窩体温を記録する。</p> <p>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。</p> <p>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</p> |
| 目標被験者数 | <p>エジプト株免疫原性確認試験50名、初期2回至適接種間隔検討試験90名(30名x3群)、計140名</p> |
| 実施予定期間 | <p>2013年9月～2014年12月</p> |

H5N1 インフルエンザウイルス 系統樹



WHO, January 2011

【臨床研究スケジュール】

1. エジプト株免疫原性確認試験 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 | 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 (腋窩体温測定、有害事象観察) | | ○ | ○ | △ | ○ | ○ | | △ |

2. 初期2回至適接種間隔検討試験 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~ | 60 or 90 or 180 | 61~67 or 91~97 or 181~187 | 68~ or 98~ or 188~ | 81 or 111 or 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 | | | | | | |
| | 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 (腋窩体温測定、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..... | 4 |
| 1.1 参考：予防接種に関する Q&A 集 2012 より抜粋 | 5 |
| 2. 臨床研究の目的..... | 6 |
| 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 | 12 |
| 6.3.3 説明文書及び同意文書の改訂時 | 12 |
| 7. ワクチン..... | 12 |
| 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..... | 13 |
| 8. 併用禁止薬剤及び療法..... | 13 |
| 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） | 13 |
| 8.2 他のワクチン..... | 13 |
| 8.3 治験薬..... | 14 |
| 9. 観察・評価項目..... | 14 |
| 9.1 臨床研究実施手順..... | 14 |
| 9.1.1 エジプト株免疫原性確認試験 実施手順..... | 14 |
| 9.1.1.1 Visit①（被験者の組み入れ・登録・抗体価測定・ワクチン接種） | 14 |
| 9.1.1.2 Visit②（ワクチン接種） | 15 |
| 9.1.1.3 Visit③（抗体価測定） | 15 |
| 9.1.2 初期 2 回至適接種間隔検討試験 実施手順..... | 16 |
| 9.1.2.1 Visit①（被験者の組み入れ・登録・抗体価測定・ワクチン接種） | 16 |

| | |
|-----------------------------------|----|
| 9.1.2.2 Visit②（ワクチン接種） | 16 |
| 9.2 調査項目 | 17 |
| 9.2.1 被験者背景 | 17 |
| 9.2.2 本ワクチンの接種状況 | 17 |
| 9.2.3 安全性評価項目のための調査項目 | 17 |
| 9.2.3.1 診察・腋窩体温測定時期 | 17 |
| 9.2.3.2 健康観察日誌 | 18 |
| 9.2.4 免疫原性評価項目のための調査項目 | 18 |
| 9.2.5 有害事象の評価及び記録 | 18 |
| 10. 有害事象 | 19 |
| 10.1 有害事象、副反応の定義 | 19 |
| 10.2 有害事象発生時の処置 | 19 |
| 10.3 ワクチンとの因果関係 | 19 |
| 10.4 有害事象判定 | 20 |
| 10.5 有害事象の重症度分類 | 20 |
| 10.5.1 局所反応（接種部位）の有害事象の重症度分類 | 20 |
| 10.5.2 全身性反応の有害事象の重症度分類 | 20 |
| 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 | 22 |
| 10.6 重篤有害事象 | 23 |
| 10.6.1 重篤有害事象の定義 | 23 |
| 10.6.2 重篤有害事象発生時の対応 | 23 |
| 11. ワクチンの接種延期基準及び被験者の中止基準 | 24 |
| 11.1 ワクチンの接種延期基準 | 24 |
| 11.2 被験者の中止基準 | 24 |
| 11.2.1 中止手順 | 24 |
| 12. 臨床研究の倫理的及び科学的実施 | 25 |
| 12.1 ヘルシンキ宣言の遵守 | 25 |
| 12.2 倫理委員会 | 25 |
| 12.2.1 審査 | 25 |
| 12.2.2 新しい情報の提供 | 25 |
| 12.3 被験者の人権保護 | 25 |
| 13. 臨床研究計画書の承認・遵守及び変更 | 25 |
| 13.1 臨床研究計画書の承認 | 25 |
| 13.2 臨床研究計画書の遵守 | 26 |
| 13.3 臨床研究計画書の変更 | 26 |
| 14. 臨床研究の終了又は中止及び中断 | 26 |
| 14.1 臨床研究の終了 | 26 |
| 14.2 臨床研究全体の中止又は中断 | 26 |
| 14.2.1 臨床研究全体の中止又は中断基準 | 26 |

| | |
|-------------------------------|----|
| 14. 2. 2 実施医療機関での中止又は中断..... | 26 |
| 15. 症例報告書の作成..... | 27 |
| 16. 統計解析..... | 27 |
| 16.1 解析上のデータの取り扱い..... | 27 |
| 16.2 解析対象集団..... | 27 |
| 16. 2. 1 安全性解析対象集団..... | 27 |
| 16. 2. 2 免疫原性解析対象集団..... | 27 |
| 16.3 データの区分..... | 28 |
| 16. 3. 1 安全性..... | 28 |
| 16. 3. 2 免疫原性..... | 28 |
| 16.4 有意水準..... | 28 |
| 16.5 解析項目..... | 28 |
| 16. 5. 1 被験者背景..... | 28 |
| 16. 5. 2 安全性..... | 28 |
| 16. 5. 3 免疫原性..... | 28 |
| 16.6 統計解析計画書..... | 29 |
| 17. 記録等の取り扱い..... | 29 |
| 18. 金銭の支払い及び健康被害への対応..... | 29 |
| 18.1 金銭の支払い..... | 29 |
| 18.2 健康被害補償..... | 30 |
| 19. 公表に関する取り決め..... | 30 |
| 20. 利益相反の審議結果について..... | 30 |
| 21. 実施体制..... | 30 |
| 21.1 実施医療機関および研究責任者..... | 30 |
| 21.2 代表研究者..... | 30 |
| 21.3 臨床研究調整医師..... | 30 |
| 21.4 臨床研究調整事務局..... | 31 |
| 21.5 データセンター..... | 31 |
| 21.6 中和抗体価測定機関..... | 31 |
| 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 |
| 重篤な有害事象に関する報告書 書式..... | 33 |

1. 沈降インフルエンザワクチンの開発経緯

2007年10月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」という。）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、新型インフルエンザのパンデミックが発生する前の段階で、パンデミックを引き起こす可能性のあるウイルスを基に製造されるプレパンデミックワクチンとして、インドネシア株（clade2.1）、アンフィ株（clade2.3）、チンハイ株（clade2.2）、エジプト株（clade 2.2）が製造・備蓄されている。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中和抗体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、アンフィ株がそれぞれ23.1、36.7、35.8倍、アンフィ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アンフィ株を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チンハイ株を接種した場合の倍率はベトナム株、インドネシア株、アンフィ株、チンハイ株それぞれ6.9、26.7、29.4、18.1倍、アンフィ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ワクチン研究ではチンハイ株を初期2回接種半年後にチンハイ株を追加接種した場合には初期2回接種後にはチンハイ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が考慮され、2011-12年のH5N1ワクチン研究でベトナム株に引き続いて3週後にインドネシア株を接種したが残念ながら、幅広い交叉免疫性を誘導することはできなかった。ベトナム株とインドネシア株を初期接種1回、半年後に1回という4種類の組み合わせで基礎免疫誘導効果、交叉免疫性に違いがあり、株（clade）による違いや接種間隔による違いがあることが示唆されている。なお、チンハイ株を接種した被験者の保存血清を用い同じClade2.2のエジプト株に対するHI試験を国立感染症研究所で実施しているが、一定の交叉免疫性を認めている。しかしながら、2011年ならびに2012年の発生患者数はエジプトが最多であることもあり、2012年にはエジプト株も備蓄されている。2010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）、2013年3月にデンカ生研の沈降インフルエンザワクチン（H5N1株）、さらに2013年6月バクスター・武田薬品工業の細胞培養インフルエンザワクチン（H5N1株）が製造販売承認された。

鳥インフルエンザ(H5N1)発生国及び人での確定症例(2003年11月以降)

(WHO・OIEの正式な公表に基づく)



注) 上記の他、人への感染事例として、
 1997年香港(H5N1 18名感染、6人死亡)
 1999年香港(H5N2 2名感染、死亡なし)
 2003年香港(H5N1 2名感染、1人死亡)
 2003年オランダ(H7N7 89名感染、1人死亡)
 2004年カナダ(H7N3 2名感染、死亡なし)
 2007年英国(H7N2 4名感染、死亡なし)
 2012年メキシコ(H7N3 2名感染、死亡なし)等がある。

■ : 家さん等でのH5N1が認められた国
 ■ : 人でのH5N1発症が認められた国

参考: WHOの確認している発症者数は計633人(うち死亡377人)

2013年7月4日現在
 厚生労働省健康局結核感染症課作成

1.1 参考：予防接種に関するQ&A集 2012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24(2012)年7月6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607名、この内358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。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たもので、これについては前項 (インフルエンザ) に記載しました。

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として製造され、平成 23/24 (2011/12) および平成 24/25(2012/13) シーズンも同様となっています。

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、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した。

なお、インフルエンザによる入院患者の数および臨床情報を捕捉することにより、インフルエンザによる入院患者の発生動向や重症化の傾向を把握する目的で、感染症法施行規則の一部を改正する省令(平成 23 年厚生労働省令 (第 97 号) が平成 23 (2011) 年 7 月 29 日に公布され、平成 23 (2011) 年 9 月 4 日をもってインフルエンザ重症サーベイランスを廃止し、平成 23 (2011) 年 9 月 5 日からインフルエンザ入院サーベイランスが開始されることになりました。

このサーベイランスは、従来のインフルエンザ定点からのインフルエンザの患者報告に加えて、基幹定点医療機関からインフルエンザによる入院患者を毎週報告してもらうもので、厚生労働省の HP に報告されています

(平成 24(2012)年 8 月現在

URL:http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekaku-kansenshou/infuleenza/。

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

本研究では 1) 新たに製造が開始されたエジプト株接種前後の被験者の抗体価を測定し、既存のワクチン株と比較し、基礎免疫誘導効果を確認する (エジプト株免疫原性確認試験)、2) 初期 2 回接種間隔を 2 か月、3 か月、6 か月とした場合の基礎免疫誘導効果ならびに交叉免疫性を検討し、至適接種間隔に関わる基礎データを得ること (初期 2 回至適接種間隔検討試験) を目的とする。

なお、2008年から2012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(インドネシア株及びチンハイ株)はのべ3,489名、北里研究所のH5N1ワクチン(アンフィ株)は3,043名、化学及血清療法研究所のH5N1ワクチン(ベトナム株およびインドネシア株)は1,320名の安全性データベースがあるが、2012年から備蓄しているエジプト株については安全性データがないため、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り、本プロトコールによる免疫原性確認および初期2回至適間隔検討試験とは別に、安全性確認試験が実施される予定である。

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℃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、沈降インフルエンザワクチン H5N1「ビケン」のワクチンを用いる多施設共同無作為化比較試験として実施する。

表 3-1 臨床研究デザイン

| | | |
|----------------|--|--|
| 臨床研究方法 | 多施設共同無作為化比較試験 | |
| ワクチン | 沈降インフルエンザワクチン H5N1 「ビケン」 | |
| 投与群 | エジプト株免疫原性確認試験 | 初期 2 回至適接種間隔検討試験 |
| 実施医療機関 (予定) | 国立病院機構東京医療センター | 国立病院機構東京医療センター |
| | 国立病院機構三重病院 | 国立病院機構三重病院 |
| | 国立病院機構京都医療センター | 国立病院機構京都医療センター |
| | 国立病院機構九州医療センター | 国立病院機構九州医療センター |
| 目標被験者数 | 50 名 | 90 名 (各群 30 名) |
| 用法・用量 | ワクチン 0.5mL (HA 含量として 15 μ g) 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 15 μ g) を上腕三角筋に 2 回筋肉内接種する。(0 日と 60、90 あるいは 180 日目のいずれかに接種) |

【設定根拠】

試験デザイン：平成 23-24 年度研究は被験薬配送負担ならびに接種間違い等を回避する目的で施設ごとに接種株を固定するブロック割り付けを実施したが、接種株ならびに接種間隔による相違が認められた。本研究では臨床研究実施施設による相違の可能性をなくすことを目的として、エジプト株免疫原性確認試験および初期 2 回至適接種間隔検討試験を合わせた形で、WEB による無作為割り付け（エジプト株免疫原性確認試験を 1 群（50 名）、初期 2 回至適接種間隔検討試験の接種間隔を 3 群で合計 4 群）とした。

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

2013 年 9 月～ 2014 年 12 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

【選択基準】

- 1) 20 歳以上の 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 か月以内（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・トキシソイドの投与を受けた者
- 7) 本臨床研究開始前 3 か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 か月以内（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、ホスホマイシンナトリウム、