

**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

1.2 版：作成日 2014 年 7 月 18 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。

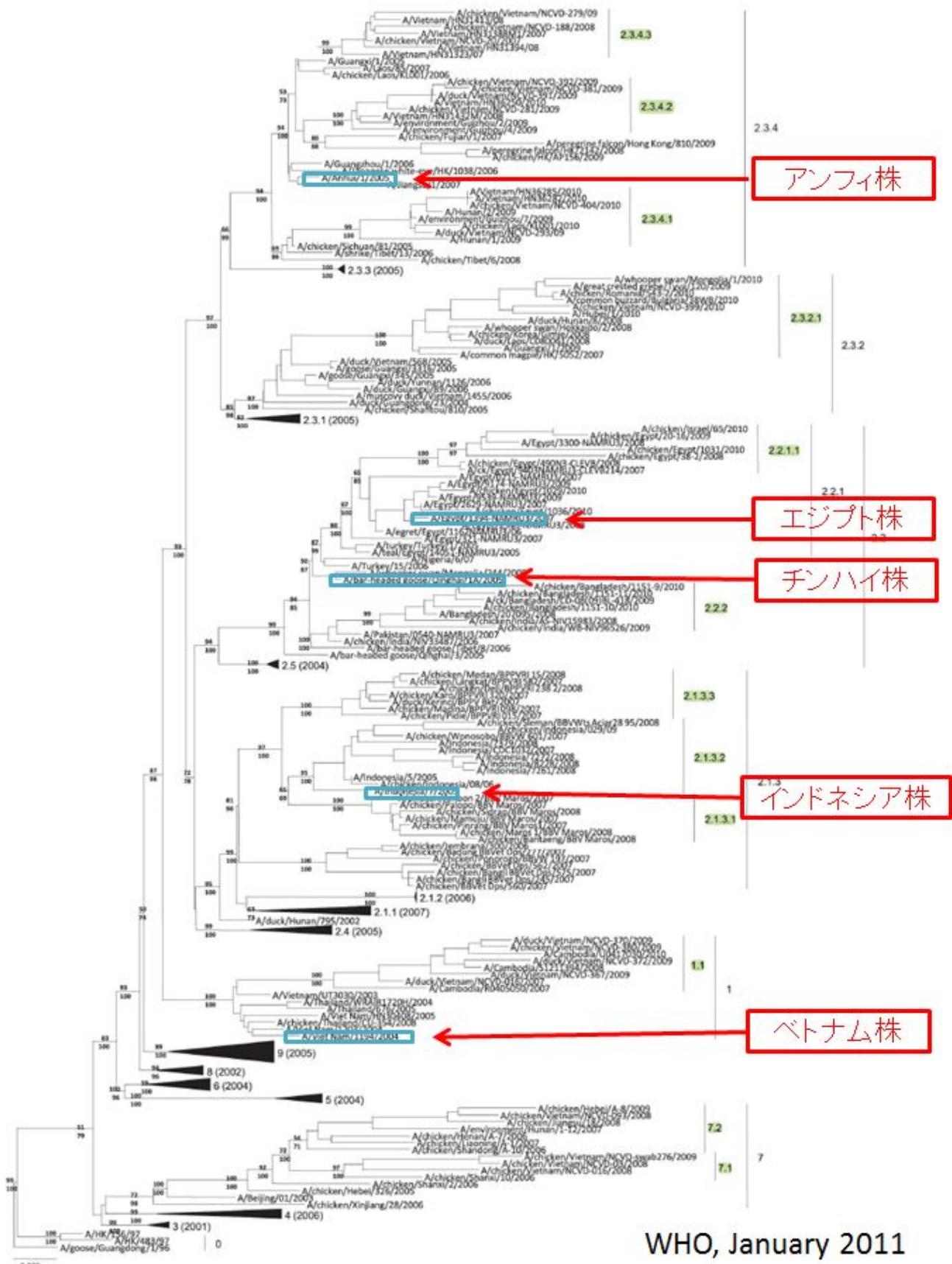
したがって、臨床研究に参加する被験者から同意を取得する場合を除き、臨床研究責任医師の事前の同意なしに、本臨床研究と関係のない第三者に情報を開示することはできません。

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 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、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 「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 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) 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 µg） 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 µg）
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相当と判断した者</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



【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					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 (Visit) 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 Visit で回収する。

2回目接種時の健康観察日誌は Visit 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 Visit（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 Visit（ワクチン接種）	15
9.1.1.3 Visit（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 Visit（被験者の組み入れ・登録・抗体価測定・ワクチン接種）	16

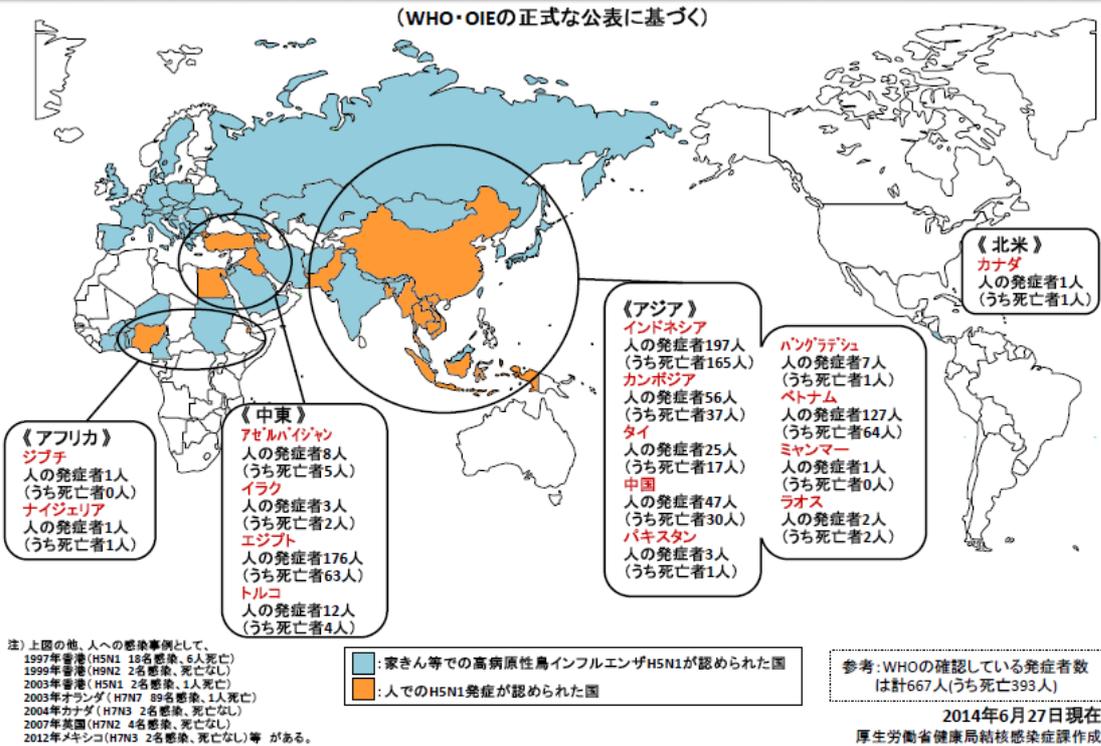
9.1.2.2 Visit (ワクチン接種)	16
9.2 調査項目	17
9.2.1 被験者背景	17
9.2.2 本ワクチンの接種状況	17
9.2.3 安全性評価項目のための調査項目	17
9.2.3.1 診察・腋窩体温測定時期	17
9.2.3.2 健康観察日誌	17
9.2.4 免疫原性評価項目のための調査項目	18
9.2.5 有害事象の評価及び記録	18
10. 有害事象	19
10.1 有害事象、副反応の定義	19
10.2 有害事象発生時の処置	19
10.3 ワクチンとの因果関係	19
10.4 有害事象判定	20
10.5 有害事象の重症度分類	20
10.5.1 局所反応(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	21
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 重篤な有害事象	23
10.6.1 重篤な有害事象の定義	23
10.6.2 重篤な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	26
13.1 臨床研究計画書の承認	26
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	31
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	32
H5N1 型インフルエンザ予防接種後副反応報告書	33
重篤な有害事象に関する報告書 書式	34

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)



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、鳥根県、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、鳥根県、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	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、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

【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しう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

7.1 ワクチン

一般名	沈降インフルエンザワクチン（H5N1 株）(エジプト株)
販売名	沈降インフルエンザワクチン H5N1 「ビケン」
製造販売元	一般財団法人 阪大微生物病研究会

	成 分	分 量
有効成分	不活化インフルエンザウイルス A/Egypt/N03072/2010 (H5N1) (IDCDC-RG 29)	HA 含量(相当値)30 µg
等張化剤	塩化ナトリウム	8.0mg
緩衝剤	リン酸二水素カリウム リン酸水素ナトリウム水和物	0.4mg 2.5mg
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	チメロサル	0.008 mg
安定剤	ホルマリン（ホルムアルデヒド換算）	0.0138 mg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 ± 0.2

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た場合は、別のワクチン在庫を依頼する。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

他のワクチンの接種は禁止する。

但し初期2回至適接種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（初回接種日から60、90あるいは180日±14日（割り付けられた群による））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60、90あるいは180日±14日（割り付けられた群による））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（季節性インフルエンザワクチンが接種可能になるように配慮した）。

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 エジプト株免疫原性確認試験 実施手順

表 9-1-1 エジプト株免疫原性確認試験 スケジュール

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	前	接種後	前	接種後	前	接種後	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 (Visit) 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 Visit で回収する。

2回目接種時の健康観察日誌は Visit 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 Visit (被験者の組み入れ・登録・抗体価測定・ワクチン接種)

- 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) 被験者の登録
- 4) WEB上で割り付け
- 5) 腋窩体温測定
- 6) 診察
- 7) ワクチン接種前調査用紙等を用いながら、2)~6)を確認し、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。

- 8) 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。
- 9) 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。

9.1.1.2 Visit（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) 腋窩体温測定
- 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、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。

9.1.1.3 Visit（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、実施医療機関から電話・郵便などで連絡することを確認する。匿名化対応表は実施医療機関で 5 年間保存する。

【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 初期2回至適接種間隔検討試験 実施手順

表 9-1-2 初期2回至適接種間隔検討試験 スケジュール

Visit									
		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								
自宅	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 (Visit) 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 Visit で回収する。

2回目接種時の健康観察日誌は Visit 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 Visit (被験者の組み入れ・登録・抗体価測定・ワクチン接種)

- 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) 被験者の登録
- 4) WEB上で割り付け
- 5) 腋窩体温測定
- 6) 診察
- 7) ワクチン接種前調査用紙を用いながら、2)~6)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。
- 8) 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。
- 9) 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。

9.1.2.2 Visit (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) 腋窩体温測定
- 4) 診察
- 5) ワクチン接種前調査用紙等を用いながら、2) ~ 4) を確認し、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。
- 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。

9.1.2.3 Visit (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、実施医療機関から電話・郵便などで連絡することを確認する。匿名化対応表は実施医療機関で 5 年間保存する。

【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・腋窩体温測定時期

- 1) 診察：各ワクチン接種前後、抗体価測定時
- 2) 腋窩体温測定：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) 腋窩体温；被験者は、各ワクチン接種後 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。
- b) 接種部位反応；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 visit（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 visit（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

エジプト株免疫原性確認試験 Visit（ワクチン接種前）、Visit

初期 2 回至適接種間隔検討試験 Visit（ワクチン接種前）、Visit

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、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

ラベルに必要な事項を記載し、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	24 時間に 6 エピソード以上の嘔吐；24 時間以	生命を脅かす

		の静脈内輸液を要する	上の静脈内輸液又は TPN*を要する	
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 の副反応報告基準に基づく臨床症状について、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關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、数か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、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) 臨床研究調整医師は臨床研究に参与するすべての臨床研究責任医師、ワクチン製造販売元、代表研究者及び該当する倫理審査委員会に報告する。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。
- 5) 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。
- 6) 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。ただし、接種後の抗体価測定については、可

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

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」) 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」) 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)

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)

FAS 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 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。

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。なお、厚生労働省の求めに応じて、残余血清の一部は国立感染症研究所で新たに発生した H5N1 株などとの交叉免疫性が検討されることがある。

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金から助成される。

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平成25年6月19日開催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平成25年7月5日開催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

【エジプト株免疫原性確認試験】

独立行政法人国立病院機構東京医療センター 縦山幸彦
独立行政法人国立病院機構京都医療センター 島津 章
独立行政法人国立病院機構三重病院 菅 秀
独立行政法人国立病院機構九州医療センター 岸原 康浩

【初期2回至適接種間隔検討試験】

独立行政法人国立病院機構東京医療センター 縦山幸彦
独立行政法人国立病院機構京都医療センター 島津 章
独立行政法人国立病院機構三重病院 菅 秀
独立行政法人国立病院機構九州医療センター 岸原 康浩

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：〒152-8621 東京都目黒区東が丘2-5-21

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：〒152-8621 東京都目黒区東が丘2-5-21

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：〒152-8621 東京都目黒区東が丘2-5-21

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

【エジプト株・ベトナム株・インドネシア株・アンフィ株】

一般財団法人 化学及血清療法研究所

〒869-1298 熊本県菊池市旭志川辺 1314 番地 1

TEL:0968-37-3100 FAX:0968-37-3616

[役割]

・中和抗体価の測定

21.7 検体輸送機関

日本通運株式会社 東京航空支店

〒108-0022 東京都港区海岸 3 丁目 18 番-1

TEL：03-5445-3690

[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 25 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	無 (妊娠)	有 (過)	
	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	阪大微生物病研究会			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 評価不能			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									

重篤な有害事象に関する報告書 書式

書式 1

西暦 年 月 日

重篤な有害事象に関する報告書 (第 報)

〈中央倫理審査委員会委員長一院長〉

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 委員長 殿

独立行政法人国立病院機構
〇 〇 病院 院長
(押 印 省 略)

当施設で実施している臨床研究において、以下のとおり重篤と判断される有害事象を認めたので報告致します。

〈院長一研究責任者〉

独立行政法人国立病院機構
〇 〇 病院 院長

研究責任者： _____ 印

下記の臨床研究において、以下のとおり重篤と判断される有害事象を認めたので通知致します。

記

研究種別	<input type="checkbox"/> EBM推進のための大規模臨床研究 <input type="checkbox"/> 指定研究 <input type="checkbox"/> 本部主導臨床試験 <input type="checkbox"/> その他		
被験薬の化学名 又は識別記号		臨床研究 実施計画書番号	
臨床研究課題名			
被験者匿名化ID			

重篤な有害事象に関する情報

有害事象名(診断名) 治験薬に対する予測の可能性**	発現日 (西暦年/月/日)	重篤と判断した理由 (複数選択可)	有害事象の転帰 転帰日(西暦年/月/日)
<input type="checkbox"/> 既知 <input type="checkbox"/> 未知	/ /	<input type="checkbox"/> 死亡 <input type="checkbox"/> 死亡のおそれ <input type="checkbox"/> 入院又は入院期間の延長 <input type="checkbox"/> 障害 <input type="checkbox"/> 障害のおそれ <input type="checkbox"/> 上記に準じて重篤 <input type="checkbox"/> 先天異常	(/ /) <input type="checkbox"/> 回復 <input type="checkbox"/> 軽快 <input type="checkbox"/> 未回復 <input type="checkbox"/> 後遺症あり <input type="checkbox"/> 死亡 <input type="checkbox"/> 不明

** : 試験薬概要書の記載に基づいて判断する。記載内容と性質や重症度が一致する場合は「既知」に該当する。
記載されていてもその性質や重症度が記載内容と一致しない場合(急性腎不全に対する「間質性腎炎」、肝炎に対する「劇症肝炎」等)は「未知」に該当する。

試験薬に関する情報

投与期間 (西暦年/月/日)	有害事象との 因果関係	事象発現後の措置 変更後の用法・用量
/ / ~ <input type="checkbox"/> / / <input type="checkbox"/> 投与中	<input type="checkbox"/> 否定できない <input type="checkbox"/> 否定できる <input type="checkbox"/> 不明	<input type="checkbox"/> 中止 <input type="checkbox"/> 変更せず <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> 該当せず <input type="checkbox"/> 減量 <input type="checkbox"/> 増量 変更後の用法・用量

添付資料	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり (添付資料枚数 : 枚)
------	--

注)・本書式は研究責任者が作成をし、所属施設の院長に提出する。
・院長は、本書式を中央倫理審査委員会へ提出する。

様式 1

重篤な有害事象発現者の情報

重篤な有害事象発現者の区分 <input type="checkbox"/> 被験者 <input type="checkbox"/> 胎児 <input type="checkbox"/> 出生児	体重: kg	生年月日 (西暦年/月/日):	被験者の体質: 過敏症素因
	身長: cm	/ / (胎児週齢 週)	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 ()
	性別: <input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	重篤な有害事象発現前の月経日 (西暦年/月/日): / /	
		(胎児に重篤な有害事象が発現した時点の妊娠期間: 週)	

重篤な有害事象に関連すると思われる発現時の原疾患、合併症、既往歴、並びに過去の処置 (外科処置、放射線療法、輸血等)

	疾患名	発症時期 (西暦年/月/日)	報告時の状態 (西暦年/月/日)
原疾患・合併症・既往歴		/ /	<input type="checkbox"/> 持続 <input type="checkbox"/> 治癒 (/ /) <input type="checkbox"/> 不明
		/ /	<input type="checkbox"/> 持続 <input type="checkbox"/> 治癒 (/ /) <input type="checkbox"/> 不明
		/ /	<input type="checkbox"/> 持続 <input type="checkbox"/> 治癒 (/ /) <input type="checkbox"/> 不明
		/ /	<input type="checkbox"/> 持続 <input type="checkbox"/> 治癒 (/ /) <input type="checkbox"/> 不明
		/ /	<input type="checkbox"/> 持続 <input type="checkbox"/> 治癒 (/ /) <input type="checkbox"/> 不明
		/ /	<input type="checkbox"/> 持続 <input type="checkbox"/> 治癒 (/ /) <input type="checkbox"/> 不明
		/ /	<input type="checkbox"/> 持続 <input type="checkbox"/> 治癒 (/ /) <input type="checkbox"/> 不明
	外科処置、放射線療法、輸血等	開始時期 (西暦年/月/日)	報告時の状態 (西暦年/月/日)
		/ /	<input type="checkbox"/> 持続 <input type="checkbox"/> 治癒 (/ /) <input type="checkbox"/> 不明
		/ /	<input type="checkbox"/> 持続 <input type="checkbox"/> 治癒 (/ /) <input type="checkbox"/> 不明
		/ /	<input type="checkbox"/> 持続 <input type="checkbox"/> 治癒 (/ /) <input type="checkbox"/> 不明

重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤

(重篤な有害事象に対する治療薬を除く。)

薬剤名: 販売名/一般名	用法・用量	投与期間 (西暦年/月/日)	使用理由	因果関係	事象発現後の措置 変更後の用法・用量
	剤型・経路 用法・用量	/ / ~ <input type="checkbox"/> / / <input type="checkbox"/> 投与中		<input type="checkbox"/> 否定できない <input type="checkbox"/> 否定できる <input type="checkbox"/> 不明	<input type="checkbox"/> 中止 <input type="checkbox"/> 変更せず <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> 該当せず <input type="checkbox"/> 減量 <input type="checkbox"/> 増量 変更後の用法・用量
	剤型・経路 用法・用量	/ / ~ <input type="checkbox"/> / / <input type="checkbox"/> 投与中		<input type="checkbox"/> 否定できない <input type="checkbox"/> 否定できる <input type="checkbox"/> 不明	<input type="checkbox"/> 中止 <input type="checkbox"/> 変更せず <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> 該当せず <input type="checkbox"/> 減量 <input type="checkbox"/> 増量 変更後の用法・用量
	剤型・経路 用法・用量	/ / ~ <input type="checkbox"/> / / <input type="checkbox"/> 投与中		<input type="checkbox"/> 否定できない <input type="checkbox"/> 否定できる <input type="checkbox"/> 不明	<input type="checkbox"/> 中止 <input type="checkbox"/> 変更せず <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> 該当せず <input type="checkbox"/> 減量 <input type="checkbox"/> 増量 変更後の用法・用量
	剤型・経路 用法・用量	/ / ~ <input type="checkbox"/> / / <input type="checkbox"/> 投与中		<input type="checkbox"/> 否定できない <input type="checkbox"/> 否定できる <input type="checkbox"/> 不明	<input type="checkbox"/> 中止 <input type="checkbox"/> 変更せず <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> 該当せず <input type="checkbox"/> 減量 <input type="checkbox"/> 増量 変更後の用法・用量

様式 1

出生児、胎児のみに重篤な有害事象が発現した場合の被験者（親）の情報

被験者識別コード：	体重： kg 身長： cm	生年月日(西暦年/月/日)： / /	被験者の体質：過敏症素因 □無 □有 ()
性別： □男 □女	重篤な有害事象発現前の月経日(西暦年/月/日)： / / (被疑薬投与開始時の妊娠の有無： □無 □有： 週 □不明)		

重篤な有害事象に関連すると思われる発現時の原疾患、合併症、既往歴、並びに過去の処置
(外科処置、放射線療法、輸血等)

	疾患名	発症時期 (西暦年/月/日)	報告時の状態 (西暦年/月/日)
原疾患・合併症・既往歴		/ /	□持続 □治癒(/ /) □不明
		/ /	□持続 □治癒(/ /) □不明
		/ /	□持続 □治癒(/ /) □不明
		/ /	□持続 □治癒(/ /) □不明
		/ /	□持続 □治癒(/ /) □不明
		/ /	□持続 □治癒(/ /) □不明
	外科処置、放射線療法、輸血等	開始時期 (西暦年/月/日)	報告時の状態 (西暦年/月/日)
		/ /	□持続 □治癒(/ /) □不明
		/ /	□持続 □治癒(/ /) □不明
		/ /	□持続 □治癒(/ /) □不明
		/ /	□持続 □治癒(/ /) □不明

重篤な有害事象を評価する上で重要と思われる過去の薬剤治療歴

薬剤名 (販売名/一般名)	投与期間 (西暦年/月/日)	使用理由	副作用の発現
	/ / ~ / /		□無 □有 []
	/ / ~ / /		□無 □有 []
	/ / ~ / /		□無 □有 []

備考	
----	--