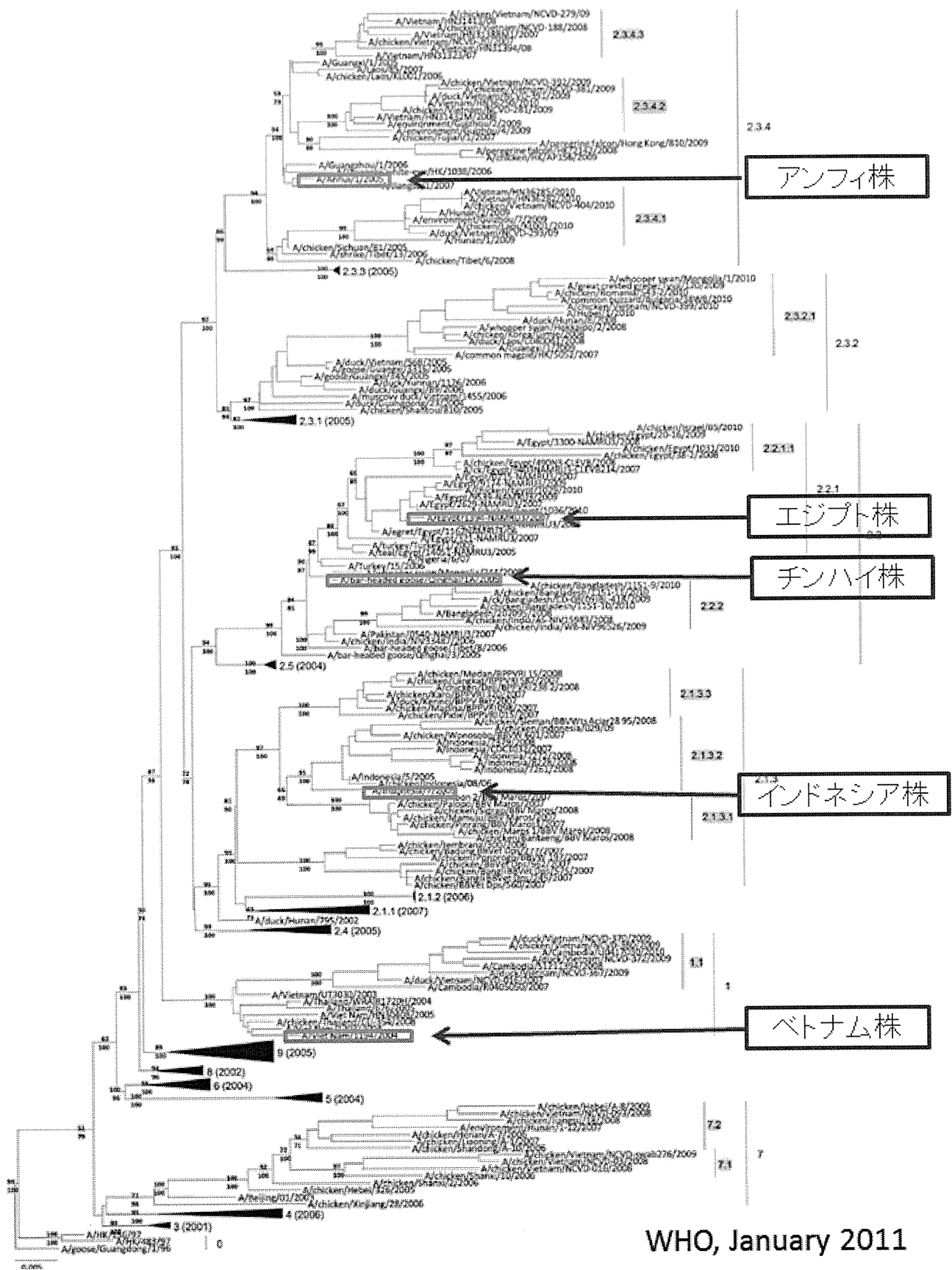


	<p>鉄剤を除く造血剤、副腎皮質ホルモン剤（外用剤を除く）</p> <p>2) 他のワクチン 但し初期2回至適間隔検討試験の被験者は以下の期間は併用可とする。 ・生ワクチン：初回接種後7日後から2回目接種予定日の28日前まで ・不活化ワクチン：初回接種後7日後から2回目接種予定日の14日前まで</p> <p>3) 治験薬</p>
接種延期基準	<p>ワクチン接種日に以下のいずれかに該当する被験者は、接種を延期する。但し、接種延期基準に該当しなくなった場合、接種を行うことを可とする。</p> <p>1) 明らかな発熱（37.5℃以上）を呈している者</p> <p>2) 重篤な急性疾患に罹患している者</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



【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						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		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						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 (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	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)

(WHO・DIEの正式な公表に基づく)



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が、家族内での極めて限定的な感染で、その後の拡大は見られていません。また、ウイルス学的にもこれらはヒト型への遺伝子の変異はなかったとされています。

わが国では、京都で発生したA/H5N1 感染事例に際して、不十分な防護により処分にたざざわった人の間に少数ながら感染例が確認されましたが、発症例は認められていません。平成17(2005)年、茨城県でニワトリのA/H5N2 感染事例が発生しましたが、対応が早期に実施されたことによって終息しました。茨城県の事例でも、ヒトでのA/H5N2 の抗体陽性者がいたことが明らかになっていますが、発症者はありませんでした。平成21(2009)年には愛知県においてウズラの間で高病原性鳥インフルエンザA/H7N6 の発生がみられましたが、殺処分によって終息し、ヒトでの発生はありませんでした。

平成15(2003)年10月以降、平成23(2011)年3月末までにわが国で確認された鳥インフルエンザの感染確

認地域は、以下に挙げる通りです。

- 1) 家禽の高病原性 H5N1 亜型感染が確認された地域：鹿児島県、宮崎県、山口県、島根県、岡山県、京都府、奈良県、千葉県
- 2) 家禽の高病原性 H5N1 亜型感染と高病原性 H5N1 亜型以外(H7N6 亜型) の感染が確認された地域：愛知県
- 3) 家禽の高病原性 H5N1 亜型以外 (H5N2 亜型) の感染が確認された地域：茨城県
- 4) 家禽以外の鳥類 (動物園・学校などの飼育鳥) の感染が確認された地域：大分県、富山県
- 5) 野鳥の高病原性 H5N1 亜型感染が確認された地域：鹿児島県、宮崎県、大分県、熊本県、長崎県、山口県、島根県、鳥取県、徳島県、兵庫県、愛知県、栃木県、福島県、秋田県、青森県、北海道

以上の地域で感染事例が発生しましたが、これも対応が早期に実施されたことによって終息し、これまでわが国でヒトの発症例はありません。

平成 21 (2009) 年春、新しいインフルエンザウイルスが発生拡大し、WHO はこの流行をパンデミックと捉えました。詳しくは、前項 (インフルエンザ) に記載していますが、これまでヒトの間で流行していなかった亜型によるパンデミックではなく、新しい A/H1N1 亜型のインフルエンザウイルス (A/H1N1pdm) によるパンデミックの発生でした。このウイルスに対するワクチンは、国内外で製造が行われ、国内では、初年度は季節性インフルエンザワクチンとは別に、A 型インフルエンザ HA ワクチン (H1N1 株) : いわゆる新型インフルエンザワクチンとして製造が行われました。従来の季節性インフルエンザワクチンと同様の製造方法を用いて製造が行われていまずので、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。個人情報の保護の観点から、医師法の診療情報の保存期間である記録後 5 年間を参考に、ワクチン接種後 5 年以内に H5N1 型インフルエンザのパンデミックが発現した場合、被験者に連絡をとる。このことについては同意説明文書に記載する。

3. 臨床研究デザイン

3.1 臨床研究デザイン

本臨床研究は、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する新たな重要な情報を入手した場合など、説明文書及び同意文書を改訂する必要があると認めた時には、すみやかに説明文書及び同意文書の改訂を行い、該当する倫理審査委員会の承認を得る。

6.3 同意取得の時期と方法

6.3.1 登録時

臨床研究参加前（ワクチン接種前 7 日から接種直前まで）に下記の手順により、被験者の同意を文書により入手する。

- 1) 臨床研究責任／分担医師は、臨床研究へ参加可能と考えられる被験者に対し、説明文書及び同意文書を用いて十分に説明を行う。また、必要な場合、臨床研究協力者も補足的な説明を行う。
- 2) 臨床研究責任／分担医師は、同意を得る前に被験者が質問する機会と、臨床研究に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与える。
- 3) 臨床研究責任／分担医師又は臨床研究協力者は、被験者からのすべての質問事項に対して、被験者が満足するような回答を示す。
- 4) 被験者が臨床研究に参加することを同意した場合、説明を行った臨床研究責任／分担医

師、臨床研究協力者（補足説明を行った場合）及び被験者は同意文書に記名捺印又は署名し、日付を記入する。

- 5) 臨床研究責任／分担医師は、被験者が臨床研究に参加する前に、同意文書の写し及び説明文書を被験者に手渡す。また、実施医療機関において同意文書の原本を保存する。
- 6) 登録は WBDC（Web-based Data Capture）システムを利用する。

6.3.2 被験者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合

臨床研究参加の継続に関して、被験者の意思に影響を与える可能性のある情報（免疫原性、安全性に関する情報等）が得られた場合、臨床研究責任／分担医師は、当該情報を被験者に伝え、臨床研究に継続して参加するか否かについて、被験者の意思を確認し、その旨を確認した日付とともに文書にて記録する。

6.3.3 説明文書及び同意文書の改訂時

説明文書及び同意文書を改訂した場合、臨床研究責任／分担医師は、改訂内容について当該情報を伝え、臨床研究に継続して参加するか否かについての意思を確認するとともに、改訂された説明文書及び同意文書を用いて説明し被験者の同意を取得する。

7. ワクチン

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 μ g
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	チメロサール	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			
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 (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・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 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) 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 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、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		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。

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)

- 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 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) 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 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、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