

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
(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)

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

平成26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 庵原 俊昭

平成27(2015)年 3月

目 次

I . 総括研究報告	
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 -----	1
庵原 俊昭	
II . 分担研究報告	
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 -----	7
伊藤 澄信	
III . 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	117
IV . 研究成果の刊行物・別刷 -----	119

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
（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業））

総括研究報告書

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

研究代表者 庵原俊昭 独立行政法人国立病院機構三重病院 院長

研究分担者 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

研究要旨

2007 年秋に承認された沈降インフルエンザワクチン H5N1（H5N1 ワクチン）は、ベトナム株（クレード 1）を用いて開発された。その後世界各地の H5N1 亜型の流行状況から、国家備蓄ワクチンとしてベトナム株に加えて、インドネシア株（クレード 2.1）、アンフィ株（クレード 2.3）、チンハイ株（クレード 2.2）を用いて製造されてきた。今までの成果では、株が異なっても 3 週間隔で 2 回接種すれば、効果的な基礎免疫は誘導されること、基礎免疫終了後 6 ヶ月以上あけて 1 回追加接種すると、効果的な追加免疫と幅広い交叉免疫が誘導されること、6 ヶ月間隔で 2 回接種すれば、基礎免疫だけではなく幅広い交叉免疫も誘導されることが示されている。

2012 年度には H5N1 亜型の流行状況からクレード 2.2 であるが、チンハイ株と抗原性が異なるエジプト株を用いて H5N1 ワクチンが製造された。本研究では、1) 新たに製造されたエジプト株の免疫原性を確認すること、2) 初期 2 回接種間隔を 60 日、90 日、180 日としたときの免疫原性と交叉免疫性を検討し、至適接種間隔を検討すること、3) エジプト株の安全性を確認すること、を目的とした。

目的 1) では 50 名を対象に 3 週間隔で 2 回接種すると、エジプト株に対する免疫原性が確認された。目的 2) では 90 名（各群 30 名）にワクチンを接種した。90 日、180 日間隔接種では、3 週間隔群に比べエジプト株に対する高い抗体価の誘導と幅広い交叉免疫が認められた。目的 3) では、「新型インフルエンザ等対策ガイドライン」の「予防接種に関するガイドライン」に基づき、トリインフルエンザ A(H5N1) ウイルスを扱う研究者、トリインフルエンザ発生時に防疫業務等に従事する者、医療従事者、積極的疫学調査に従事する者、指定公共機関等で国民生活及び国民経済の安定に寄与する業務に従事する者を対象に、1 回目 436 名、2 回目 411 名に接種した。副反応報告率は他の株の初回接種時と同等であった。

以上の結果から、沈降インフルエンザワクチン（H5N1）株は 1 回の接種で基礎免疫が誘導されること、90 日以上接種間隔ならば効果的な交叉免疫が誘導されること、安全性の面ではエジプト株沈降インフルエンザワクチンは特段問題がないことが示唆された。

A. 研究目的

2007 年秋に承認された、不活化全粒子ウイルスにアルミニウムをアジュバントとして加えた沈降インフルエンザワクチン H5N1 (H5N1 ワクチン) は、ベトナム株 (クレード 1) を用いて開発された。その後世界各地の H5N 亜型の流行状況から、国家備蓄ワクチンとしてベトナム株に加えて、インドネシア株 (クレード 2.1) アンフィ株 (クレード 2.3) チンハイ株 (クレード 2.2) を用いて製造された。今までの成果では、株が異なっても 3 週間隔で 2 回接種すれば、効果的な基礎免疫は誘導されること、基礎免疫終了後 6 ヶ月以上あけて追加接種すると、効果的な追加免疫と幅広い交叉免疫が誘導されること、6 ヶ月間隔で 2 回接種すれば、基礎免疫だけではなく幅広い交叉免疫も誘導される可能性があることが示された。

2012 年度に国家備蓄ワクチンとして製造されたエジプト株 (クレード 2.2) は、チンハイ株と同じクレードであるが、免疫原性が異なっていた。本研究では、1) 新たに製造されたエジプト株の免疫原性を確認すること、2) 初期 2 回接種間隔を 60 日、90 日、180 日としたときの免疫原性と交叉免疫性を検討し、至適接種間隔を検討すること、3) エジプト株の安全性を確認すること、を目的とした。

B. 研究方法

(1) エジプト株免疫原性確認試験

H5N1 ワクチンの接種歴がない健常成人 50 名を対象に、3 週間隔で 2 回接種した。初回接種前と 2 回目接種 3 週後に採血し、エジプト株、ベトナム株、インドネシア株、アンフィ株に対する中和抗体価を測定した。また、将来のトリにおける H5N1 ウイルスの変異、および H5N1 由来株のパンデミックに備え、採取した血清を保存した。

(2) 初期 2 回至適接種間隔検討試験

接種間隔を 60 日、90 日、180 日とし、各グループ 30 名の計 90 名の健常者を対象に、エジプト株ワクチンを 2 回接種した。初回接種前、2 回目接種 3 週後に採血し、エジプト株に加えて、ベトナム株、インドネシア株、アンフィ株の中和抗体価を測定した。本研究でも、将来のパンデミック等に備え、採取した血清を保存した。

(3) 安全性確認試験

「新型インフルエンザ等対策ガイドライン」の「予防接種に関するガイドライン」に基づき、トリインフルエンザ A(H5N1) ウイルスを扱う研究者、トリインフルエンザ発生時に防疫業務等に従事する者、医療従事者、積極的疫学調査に従事する者、指定公共機関等で国民生活及び国民経済の安定に寄与する業務に従事する者 436 名を対象に、3 週間隔で 2 回接種し、各回接種後の発赤、腫脹、疼痛などの局所反応 (観察期間 1 週間)、発熱、全身倦怠感などの全身反応 (観察期間 1 週間)、脳炎、ギランバレー症候群などの重大な副反応 (観察期間 4 週間) の出現率を調査した。なお、エジプト株免疫原性試験、初期 2 回至適接種間隔検討試験に参加した人も、安全性確認試験と同様の方法で安全性を確認した。

(倫理)

本試験では薬事法承認外の投与方法による研究が含まれているため、臨床研究に関する倫理指針に従い、補償保険を購入して実施した。十分な安全性を確保するためもあり、ワクチン接種は原則として救急対応が可能な病院内で実施した。また、地域による影響を除外するために多施設 (国立病院機構東京医療センター、国立病院機構三重病院、国立病院機構京都医療センター、国立病院機構九州医療センター) で行った。

C. 研究結果

(1) エジプト株免疫原性確認試験

接種前に対する2回目接種後の中和抗体の幾何平均抗体価(GMT)増加倍率は、ホモのエジプト株に対しては16.7倍であったが、ベトナム株、インドネシア株、アンフィ株に対しては、それぞれ2.5倍、1.5倍、1.6倍と低率であった。

(2) 初期2回至適接種間隔検討試験

初期2回接種間隔を60日、90日、180日とした場合、すべての被験者にエジプト株に対する抗体価の上昇を認めた(エジプト株に対するGMT上昇率; 60日: 23.2倍、90日: 34.3倍、180日: 52.9倍)。各株に対する2回目接種後の抗体価は、接種間隔が長くなるほど上昇し、90日、180日間隔接種では、エジプト株に対する高い抗体価に加え、幅広い交叉免疫性が認められた(ベトナム株、インドネシア株、エジプト株、アンフィ株におけるGMT増加率は、それぞれ90日間隔では4.0倍、2.8倍、34.3倍、3.2倍であり、180日間隔では5.2倍、3.4倍、52.9倍、5.2倍)。

(3) 安全性確認試験

今までの研究では、用いる株が替わってもH5N1 ワクチンの安全性は替わらないとされている。今回行った安全性確認試験における発熱率、全身反応、局所反応の出現率は、1回目接種ではそれぞれ1%、9%、43%であり、2回目接種では1%、5%、34%であった。

2回目の接種間隔が60日、90日、180日に拡大しても、2回目接種後の全身反応はそれぞれ7%、3%、7%(3週間隔5%)、局所反応はそれぞれ50%、30%、40%(3週間隔34%)と、接種間隔による副反応出現率は同等であった。

D. 考察

3週間隔でH5N1 ワクチンを初回接種した

ときの免疫原性の特徴は、株が異なっても接種した株に対する抗体価は高く上昇するが、他のクレードの株に対する抗体価の上昇が低い欠点があった。このため、パンデミック時には、パンデミックを起こした株またはパンデミックを起こした株との抗原性が近い株で接種することが求められている。

一方、初回接種後6ヶ月以上あけて追加接種すると、初回接種や追加接種時に用いた株以外のクレードの異なる株に対しても幅広い、高い抗体価が誘導される(交叉免疫性)。この結果を受け、H5N1 亜型が新型インフルエンザウイルスとして出現するリスクが高いならば、指定公共機関等で国民生活及び国民経済の安定に寄与する業務に従事する者に前もって初回接種をしておき、H5N1 亜型のパンデミック時に備蓄しているプレパンデミックワクチンを1回接種する方法は、効果的である。

今回、この接種方式に賛同する436名を対象に安全性試験を行った。今回の安全性試験は、皮下接種よりも局所反応の出現率が低い筋肉注射で接種を行ったが、予測される副反応出現率は今までの結果と同等であった。この結果は、株が替わっても製造方法が同じならば副反応が増加しないことを示している。

今回の研究では、2回の接種間隔を3週間隔に加えて、60日、90日、180日間隔でも行ったが、全身および局所の副反応出現率は3週間隔で行ったときと同等であった。この結果は、2回の接種間隔が空いても安全性の面では問題がないことを示唆している。

平成23年度・24年度に行った「沈降インフルエンザワクチン H5N1 を用いる対応(異種株連続接種によるパンデミック想定株を含む幅広い交叉免疫性の獲得、1回接種による基礎免疫誘導効果)の研究」では、ベトナム株とインドネシア株を用い、4種

類の組み合わせで3週間隔および6ヶ月間隔でワクチン接種を行った。この結果では、3週間隔でベトナム株とインドネシア株を接種しても、ベトナム株に対する抗体しか誘導しなかったが、インドネシア株を最初に接種し、6ヶ月後にベトナム株またはインドネシア株を接種したところ、両群ともに幅広い交叉免疫性が認められた。この結果は、ある間隔をあけて2回接種することで幅広い抗体が誘導されること、基礎免疫を誘導する抗原性は、ベトナム株よりもインドネシア株の方が優れていることを示している。パンデミック当初はH5N1ワクチンの不足が心配されているので、この接種方法(2回の接種間隔を6ヶ月に広げる)は国民にとって有益な方法である。また、この結果は、本邦が開発した沈降インフルエンザワクチンH5N1は1回の接種で基礎免疫を誘導することを示唆している。

今回の研究では、同じ株を用い、どのくらいの間隔をあけて接種すれば、交叉免疫が誘導できるかの検討を行った。今回の検討結果では、6ヶ月よりも短い90日以上接種間隔をあけて2回目を接種すれば交叉免疫が誘導されることが明らかになった。この結果は、H5N1亜型によるパンデミック時には、取り急ぎプレパンデミックワクチンの1回目接種を行い、パンデミックワクチンが国内パンデミックに間に合えば、2回目をパンデミックワクチンで接種するなどの素早い対応をとることにより、発症リスクが軽減されることを示唆している。なお、今回の検討では、接種間隔をあけた方が、幅広い交叉免疫と高いGMTが誘導されていた。2回の接種で効果的な免疫を誘導するためには、2回の接種間隔を広げた方が適切であると推察された。

E. 結論

エジプト株は他の株と同等の免疫原性と安全性が認められた。初回2回至適接種間隔検討試験では、90日以上の間隔で2回接

種すれば効果的な交叉免疫が認められ、更に、2回の接種間隔をあけた方が効果的な交叉免疫が誘導されることが示された。

F. 健康危険情報

特記することはない。

G. 研究発表

(論文)

1) 庵原俊昭：インフルエンザワクチン - 最近の動向 - . 岡部信彦 監修、田辺正樹、大曲貴夫 編集、医療機関における新型インフルエンザ等対策：ミニマム・エッセンシャルズ . Pp93 - 106、南山堂、東京

2) 矢野拓弥、赤地重宏、前田千里、山寺基子、松野由香里、永井佑樹、楠原 一、小林章人、小林隆司、福田美和、奈良谷性子、中川由美子、高橋裕明、山内昭則、天野秀臣、西中隆道、原 有希、植嶋一宗、中山 治、庵原俊昭：介護老人保健施設内で発生したAH3型インフルエンザウイルスの性状、2014年8月 - 三重県 . 病原微生物検出情報 , 掲載日 2014/09/19

3) 庵原俊昭：インフルエンザワクチンの現状と今後 . 医薬ジャーナル 50:2417-2423, 2014

4) Kumagai T, Nakayama T, Okuno Y, Kase T, Nishimura N, Ozaki T, Miyata A, Suzuki E, Okafuji T, Okafuji T, Ochiai H, Nagata N, Tsutsumi H, Okamatsu M, Sakoda Y, Kida H, Ihara T: Humoral immune response to influenza A(H1N1)pdm2009 in patients with natural infection and in vaccine recipients in the 2009 pandemic. *Viral Immunity* 27:368-374, 2014

5) 庵原俊昭：H5N1 プレパンデミックワクチンの臨床試験総括 . 化学療法の領域 30:2223-2230, 2014

(学会発表)

- 1) 庵原俊昭: インフルエンザへのワクチン接種戦略. 第 88 回日本感染症学会学術講演会 2014.6.18-20 福岡
- 2) 庵原俊昭: インフルエンザワクチンにおけるアナフィラキシーの現状・課題・展望. 第 41 回日本毒性学会学術集会 2014.7.2-7.4 神戸
- 3) 庵原俊昭: インフルエンザワクチンによるアナフィラキシー発症メカニズムの検討. 第 28 回インフルエンザ研究者交流の会シンポジウム 2014.7.4-7.6 鳥取
- 4) 長尾みづほ、藤澤隆夫、菅 秀、庵原俊昭: 2012/13 シーズンにおけるインフルエンザワクチン接種後アナフィラキシーの原因調査. 第 117 回日本小児科学会 2014.4.11-13 名古屋
- 5) 難波菜穂子、縦山幸彦、菅 秀、島津 章、岸原康浩、滝本久美子、山本由紀、小田垣孝雄、廣瀬千賀子、小嶋 薫、清水祐子、伊藤澄信、庵原俊昭: 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. 第 68 回国立病院総合医学会 2014.11.14-15 横浜

- 6) 中村晴奈、菅 秀、長尾みづほ、庵原俊昭: インフルエンザワクチン接種時における血清サイトカイン動態の解析. 第 18 回日本ワクチン学会学術集会 2014.12.6-7 福岡

H. 知的財産権の出願・登録状況

- 1) H5N1 型インフルエンザワクチン及び感染防御キット
国際公開番号 WO2012/164928A1
(2012/12/6 公開)
基礎出願番号 特願 2011-120221
発明者 伊藤澄信、庵原俊昭
出願人 財団法人ヒューマンサイエンス振興財団
ワクチン接種株以外の H5N1 型インフルエンザウイルス感染を充分予防することができる H5N1 型インフルエンザワクチンを提供する。

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)

研究分担報告書

**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**

研究分担者 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

研究要旨

2007年秋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(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、国家備蓄ワクチンとしてベトナム株に加えて、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(Clade2.2)を用いて製造されてきた。H5N1ワクチンは新型インフルエンザが発生した際にパンデミックワクチンを製造するための一つの製造方法であるとともに、基礎免疫効果による重篤化予防も期待されている。2008年以降実施された3つの研究班により、健康成人を対象に延べ7,442名に接種され、いずれの株を用いても基礎免疫効果は誘導される、初期2回接種後、半年以上して追加接種すると他の株に対する交叉免疫性がみられる、同種株の初期2回の接種間隔について、3週間よりも6か月にした方が抗体価が高く上昇し、かつ交叉免疫性が出現すること、初期接種が1回では不十分である可能性があること、異種株の接種の順番によって免疫原性が異なることなどが明らかになった。2010年にチンハイ株を接種された被験者の保存血清を2012年に流行したエジプト株とのHI抗体価を感染症研究所で測定したところ、同じClade2.2であっても、株によっては期待された防御抗体は得られていない。本研究ではまず、1)新たに製造が開始されたエジプト株を承認治験と同様に抗体価の測定を行い免疫原性を確認すること、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を検討し、至適接種間隔に関わる基礎データを得るために2013年度に計140名(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各群30名)の健康成人に接種し、接種前、2回接種21日後の血清を採取した。その結果、初期2回接種間隔を60日、90日、180日とした場合、全ての被験者にエジプト株に対する抗体価上昇を認めたが、90日、180日間隔接種での2回目接種後のエジプト株に対する抗体価の上昇は、3週間隔接種と比べて有意に高い抗体価の上昇を認めた。60日、90日、180日の接種間隔に加えて、エジプト株免疫原性確認試験の3週間の接種間隔と併せてエジプト株以外の株への交叉免疫性を検討した結果、90日、180日の接種間隔では全ての測定株への交叉免疫性を認めた。

初期2回接種間隔が3週間隔で2回接種では、接種株に対しては免疫効果を誘導できるが、異なる株に対しては免疫効果を誘導されなかった。初期2回接種間隔を延長した方が、2回目接種後の接種株に対する抗体価が上昇し、幅広い交叉免疫性が誘導される。このことは初期2回接種至適間隔を更に延長することにより、交叉免疫性をより高く誘導できる可能性が考えられる。

本臨床研究では、沈降インフルエンザワクチン(H5N1株)の安全性は特段の問題はないことが示された。

研究協力者

樫山 幸彦 独立行政法人国立病院機構東京医療センター 循環器科医長・治験管理室長

菅 秀 独立行政法人国立病院機構三重病院 臨床研究部長

島津 章 独立行政法人国立病院機構京都医療センター 臨床研究センター長

岸原 康浩 独立行政法人国立病院機構九州医療センター 総合診療科・科長

濱川 菜穂子 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主査

A . 研究目的

2007 年秋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 (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、国家備蓄ワクチンとしてベトナム株に加えて、インドネシア株 (Clade2.1)、アンフィ株 (Clade2.3)、チンハイ株 (Clade2.2) を用いて製造されてきた。H5N1 ワクチンは新型インフルエンザが発生した際にパンデミックワクチンを製造するための一つの製造方法であるとともに、発生後、有効性が期待される場合、まず特定接種対象者に接種す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る。2008 年、2010 年、2011-12 年に実施した「沈降新型インフルエンザワクチンのブースター効果に関する臨床試験」、「沈降インフルエンザワクチン H5N1 新規株による免疫原性・交叉免疫性を含めた追加接種効果に関する研究」、「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 (異種株連続接種によるパンデミック想定株を含む幅広い交叉免疫性の獲得、1 回接種による基礎免疫誘導効果) の研究」で健康成人を対象に延べ 7,442 名に接種され、いずれの株を用いても基礎免疫効果は誘導される、初期 2 回接種後、半年以上して追加接種すると他の株に対する交叉免疫性がみられる、同種株の初期 2 回の接種間隔について、3 週間よりも 6 か月にした方が抗体価が高く上昇し、かつ交叉免疫性が出現することがわかっている。初期接種が 1 回では不十分である可能性があること、異種株の接種の順番によって免疫原性が異なることなどが明らかになってきた。2010 年にチンハイ株を接種された被験者の保存血清を 2012 年に流行したエジプト株との HI 抗体価を測定したところ、同じ Clade2.2 であっても、株によっては期待された防御抗体は得られていない。本研究ではまず、1) 新たに製造が開始されたエジプト株を承認治験と同様に抗体価の測定を行い免疫原性を確認すること、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を検討し、至適接種間隔に関わる基礎データを得る、3) 安全性データの蓄積のために、新たに 1,000 名の健康人に接種すると同時に、H5N1 インフルエンザが流行した場合にワクチンの有効性を判断するためのコホートを形成する。

B . 研究方法

本研究では、平成 24 年度に製造し、製剤化した H5N1 ワクチンのエジプト株を用い、過去に H5N1

ワクチン接種していない者を対象とする。なお、エジプト株についてはヒトに対する接種経験はない。

エジプト株免疫原性確認試験は、健常者 50 名を対象とし 3 週間隔で 2 回接種する。初回接種前と 2 回目接種 3 週後に採血を行い、接種株であるエジプト株に対する中和抗体価を測定する。また、将来、野生のトリにおける H5N1 の流行株の変異あるいはパンデミック発現時に流行株などを用いた抗体価の測定を行うためにあらかじめ被験者の同意のもとに保存する。なお、承認治験ならびに 2008 年 H5N1 ワクチン研究で 1 回接種 21 日後 (2 回目接種前) の中和抗体価を測定しているが、EMA の基準を満たすほど抗体価の上昇がないことは確認済みであるので本試験では検討しない。

初期 2 回至適接種間隔検討試験は、接種間隔を 60 日、90 日、180 日として各グループ 30 名の計 90 名の健常者を対象として実施する。初回接種前と 2 回目接種 3 週後に採血を行い、接種株であるエジプト株の中和抗体価を測定する。なお、他の株に対する交叉免疫性も検討するために、被験者の同意を得て血清を保存する。エジプト株免疫原性確認試験の結果をコントロールとして、幾何平均抗体価増加倍率を検討し、至適接種間隔の検討を行う。

本ワクチンは筋肉内接種あるいは皮下接種として承認されており、免疫原性に差はないが、局所反応は筋肉内接種の方が少ないため、2008 年ならびに 2010 年、2011-12 年の H5N1 ワクチン研究と同様、筋肉内接種で実施する。2008 年 H5N1 ワクチン研究ではインドネシア株とアンフィ株それぞれ約 3,000 人、2011-12 年研究ではベトナム株 438 人、インドネシア株 582 人、計 1020 人の安全性データが集積されている。エジプト株については接種経験がないので 1,000 人を対象に安全性のデータの集積を行う。安全性確認試験については各接種後の発赤、腫脹、疼痛などの局所反応 (観察期間 1 週間)、発熱、全身倦怠感などの全身反応 (観察期間 1 週間)、ショック、ギラン・バレー症候群などの重大な副反応 (観察期間 4 週間) の出現率を調査する。また、仮に一定期間内にパンデミックが発現した場合には、感染防御あるいは重症化阻止を中心とした有効性の検討が行えるように接種時に同意を取得する。安全性確認試験においては「新型インフルエンザ等対策ガイドライン」の「予防接種に関するガイドライン」に記載のある対象者の範囲内で幅広く被験者を募集するために 2 か年にわたって被験者を募集す

る。

本試験の実施に当たっては薬事法承認外の投与方法となる試験も含まれるが、臨床研究に関する倫理指針に従い、補償保険を購入して実施する。十全な安全性を確保するためもあり、ワクチン接種は原則として救急対応の可能とするため、臨床研究に関する倫理指針の定める倫理審査が実施できる病院内での接種を原則とする。また、地域による影響を除外するために多施設で行い、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の3群も合わせた140名をランダム化して実施する。

安全性試験については25、26年度合わせて1,000人を目標に実施する。

各試験の目的の概略

1) エジプト株免疫原性確認試験：

平成24年度に製造し、製剤化した阪大微生物病研究会製のエジプト株(Clade2.2)は、ヒトにおける免疫原性の確認がされていないので、ワクチン接種前と製造販売承認された用法・用量に従って、3週間隔で2回筋肉内接種3週後の免疫原性および安全性を確認する。

2) 初期2回至適接種間隔検討試験：

初期2回接種間隔を60日、90日、180日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。

3) 安全性確認試験：

エジプト株の安全性を検証するとともに将来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。本研究では「新型インフルエンザ等対策ガイドライン」(平成25年6月26日新型インフルエンザ等及び鳥インフルエンザ等に関する関係省庁対策会議)の「予防接種に関するガイドライン」に基づき、鳥インフルエンザA(H5N1)ウイルスを扱う研究者、鳥インフルエンザ発生時に防疫業務等に従事する者、医療従事者、積極的疫学調査に従事する者、指定公共機関等で国民生活及び国民経済の安定に寄与する業務に従事する者等を接種対象者とし、問題点を検討する。

上記3試験に共通の実施計画概要

対象被験者

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) H5N1を対象とする20歳以上のワクチン未接種者
- 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 30 µg 含有し、振り混ぜるとき、均等に白濁する液剤

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、鉄剤を除く造血剤、副腎皮質ホルモン剤(外用剤を除く)
- 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
- 3) 治験薬

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：「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)

評価項目のうち共通部分：

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。

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。

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、ワクチン接種後 7 日目まで、毎日腋下体温を測定し、測定時間と腋下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；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。
- 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

安全性評価についてはワクチン接種 (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。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)。なお、安全性情報における判断の誤差を最小にするため、調査期間における被験者の入院はすべて重篤な有害事象として報告を求めた。

研究実施期間：

2013 年 9 月～2014 年 12 月

個別試験毎に異なる計画書概要

1) エジプト株免疫原性確認試験

用法・用量：

沈降インフルエンザワクチン（H5N1 株）0 日目
および 21 日目にエジプト株 15 μg を筋肉内接種
（計 2 回）

評価項目：

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
安全性評価項目ならびに H5N1 型インフルエンザ
流行時の発症率等調査は共通事項に記載済み

実施医療機関：

- 国立病院機構東京医療センター
- 国立病院機構三重病院
- 国立病院機構京都医療センター
- 国立病院九州医療センター

目標症例数：50 名

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）					

：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。

2) 初期2回至適接種間隔検討試験

用法・用量：

初期2回接種間隔を60日、90日、180日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。

評価項目：

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
安全性評価項目ならびにH5N1型インフルエンザ流行時の発症率等調査は共通事項に記載済み

実施医療機関：

- 国立病院機構東京医療センター
- 国立病院機構三重病院
- 国立病院機構京都医療センター
- 国立病院九州医療センター

目標症例数：接種間隔60日、90日、180日の各群30名づつ、計90名

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。

3)安全性確認試験

用法・用量

沈降インフルエンザワクチン（H5N1 株） エジプト株を 0、21 日目に筋肉内接種（計 2 回、1 回接種量 15 µg）

評価項目：

安全性評価項目ならびに H5N1 型インフルエンザ流行時の発症率等調査は共通事項に記載済み

実施医療機関：

- 国立病院機構東京医療センター
- 国立病院機構三重病院
- 国立病院機構京都医療センター
- 国立病院九州医療センター

目標症例数：1,000 名（2 年間）

安全性確認試験 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	安全性調査終了	パンデミック後調査
経過日 (Day) *1	0	1~7 8~	21	22~28 29~	49	
許容範囲(日)	-		±7			H5N1型インフルエンザ大流行後
	前 接種 後		前 接種 後			
医療機関	文書同意取得	*2				郵送・電話にて罹患を確認
	診察		*3		*5	
	体温測定					
	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回目接種 28日後まで記載	

：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。

*5：診察が困難な場合は、郵送で健康観察日誌を回収する。

【結果】

1) エジプト株免疫原性確認試験

試験期間 平成 25 年 9 月～平成 26 年 12 月
 ワクチン接種は平成 25 年 11 月中に終了し、
 抗体価用採血も 12 月までに終了した。

2) 初期 2 回至適接種間隔検討試験

試験期間 平成 25 年 9 月～平成 26 年 12 月
 ワクチン接種は平成 25 年 9 月に開始した。
 エジプト株免疫原性確認試験と初期 2 回至適接種
 間隔検討試験は添付文書の用法・用量と接種間隔
 が異なるだけであるため、エジプト株免疫原性確
 認試験を 1 群として全体 140 名の被験者を免疫原
 性確認試験 50 名、初期 2 回至適接種間隔検討試
 験 60 日群 30 名、90 日群 30 名、180 日群 30 名の
 4 群に無作為に群分けを行った。そのため、被験
 者背景は両試験の合計として記載した。

被験者背景

1 回目接種被験者数					
	3 週 間 後	60 日 後	90 日 後	180 日 後	計
東京医療センター	10	10	10	10	40
京都医療センター	10	10	10	10	40
九州医療センター	10	10	10	10	40
三重病院	20	0	0	0	20
計	50	30	30	30	140

年齢分布

	女性		男性	
	人数	割合	人数	割合
29 歳以下	32	39.5%	24	40.7%
30 歳代	22	27.2%	15	25.4%
40 歳代	19	23.5%	12	20.3%
50 歳代	8	9.9%	8	13.6%
60 歳以上	0	0.0%	0	0.0%
合計	81	100.0%	59	100.0%
女性	81	57.9%	平均 年齢	35.0 歳
男性	59	42.1%	平均 年齢	34.9 歳

被験者の合併症

	人数	(割合)
治療中疾患あり	16	11.4%
高血圧	4	2.9%
脂質異常症	2	1.4%
糖尿病	3	2.1%
喘息などの呼吸器 疾患	1	0.7%
その他	12	8.6%
その他の疾患数は 13 (1 人に 2 件以上の合併もあり)		

気管支喘息がある人 1

同意取得後ワクチン未接種者数 4

同意取得後に被験者自身が臨床研究参加を撤回 3
 除外基準に抵触することが判明 1

2 回目ワクチン未接種者数

該当なし

2 回目抗体価採血未実施者数

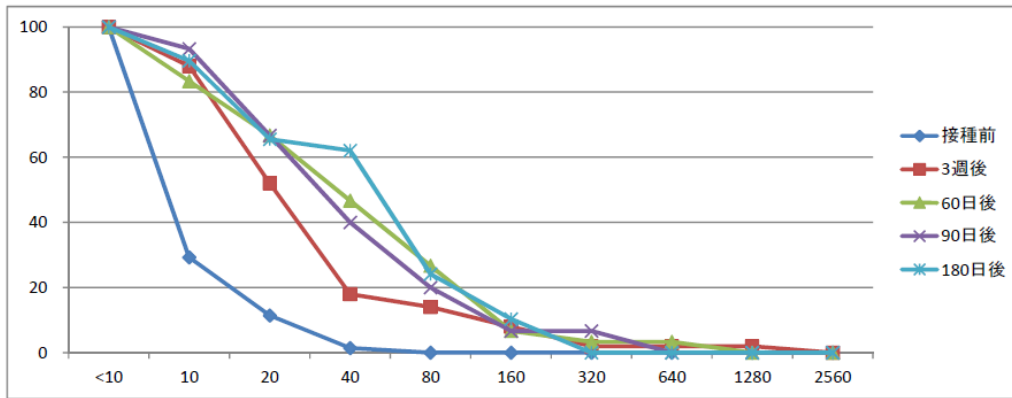
異動の為、抗体価採血ができなかった。 1

併用禁止薬使用のための逸脱 2

有効性評価

H5N1型インフルエンザウイルスに対する中和抗体価の頻度分布と逆累積度数分布図
エジプト株接種

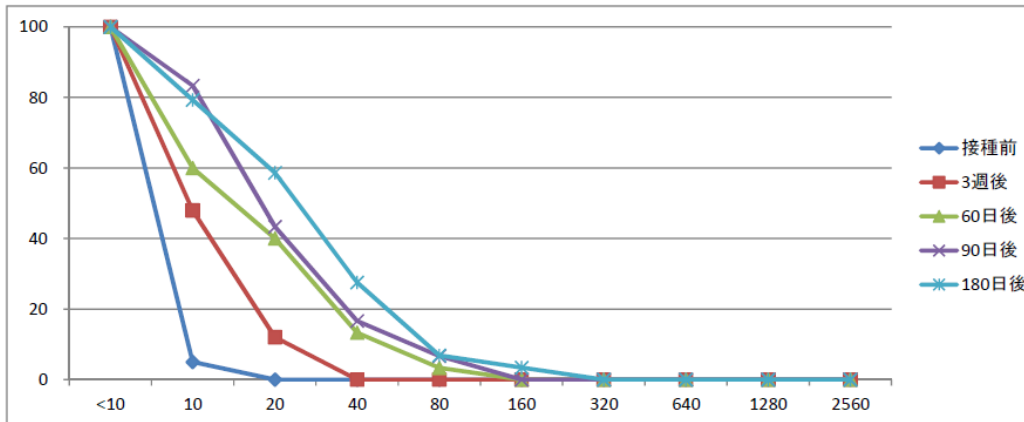
項目	回数	例数	抗体価														
			<10	10	20	40	80	160	320	640	1280	2560					
NT抗体価	接種前	140	99	25	14	2											
	3週後	50	6	18	17	2	3	3	0	0	1						
	60日後	30	5	5	6	6	6	1	0	0	1						
	90日後	30	2	8	8	6	4	0	2								
	180日後	29	3	7	1	11	4	3									
				抗体価 ¹⁾													
NT抗体価	接種前		<10 (0.70)	10 (1.00)	20 (1.30)	40 (1.60)	80 (1.90)	160 (2.20)	320 (2.51)	640 (2.81)	1280 (3.11)	2560					
	3週後		100	29	11	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	60日後		100	88	52	18	14	8	2	2	2	0	0	0	0	0	0
	90日後		100	83	67	47	27	7	3	3	0	0	0	0	0	0	0
	180日後		100	93	67	40	20	7	7	0	0	0	0	0	0	0	0
	ベトナム株			100	90	66	62	24	10	0	0	0	0	0	0	0	0



幾何平均抗体価倍 ²⁾	3週後	2.5	(1.9 3.4)	()内は95%信頼区間の上下端
60日後	3.9	(2.7 5.6)		
90日後	4.0	(2.8 5.8)		
180日後	5.2	(3.6 7.6)		

エジプト株接種

項目	回数	例数	抗体価													
			<10	10	20	40	80	160	320	640	1280	2560				
NT抗体価	接種前	140	133	7												
	3週後	50	26	18	6											
	60日後	30	12	6	8	3	1									
	90日後	30	5	12	8	3	2									
	180日後	29	6	6	9	6	1	1								
				抗体価 ¹⁾												
NT抗体価	接種前		<10 (0.70)	10 (1.00)	20 (1.30)	40 (1.60)	80 (1.90)	160 (2.20)	320 (2.51)	640 (2.81)	1280 (3.11)	2560				
	3週後		100	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	60日後		100	48	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	90日後		100	60	40	13	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	180日後		100	83	43	17	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	インドネシア株			100	79	59	28	7	3	0	0	0	0	0	0	0



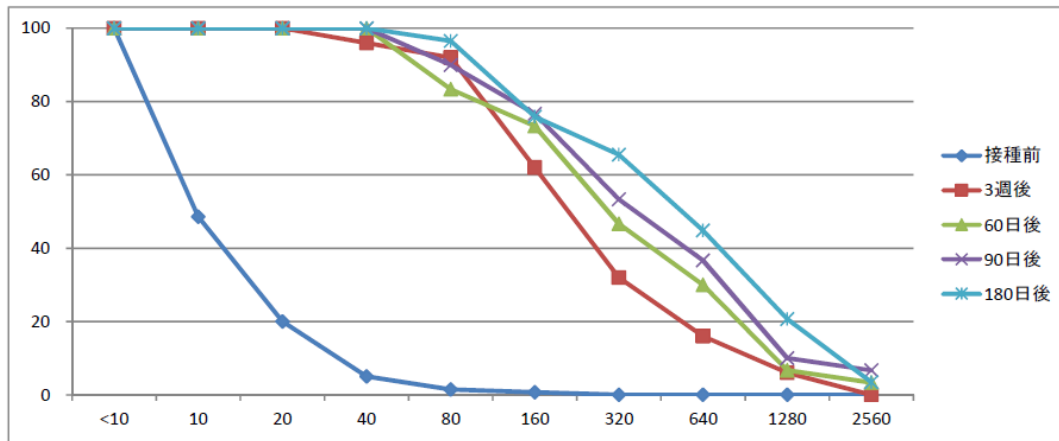
幾何平均抗体価倍 ²⁾	3週後	1.5	(1.3 1.7)	()内は95%信頼区間の上下端
60日後	2.2	(1.6 2.9)		
90日後	2.8	(2.1 3.6)		
180日後	3.4	(2.4 4.8)		

エジプト株接種

1): ()内は対数変換値(Log10)

項目	回数	例数	抗体価												
			<10	10	20	40	80	160	320	640	1280	2560			
NT抗体価	接種前	140	72	40	21	5	1	1							
	3週後	50			2	2	15	15	8	5	3				
	60日後	30				5	3	8	5	7	1	1			
	90日後	30				3	4	7	5	8	1	2			
	180日後	29				1	6	3	6	7	5	1			
			抗体価 ¹⁾												
			<10	10	20	40	80	160	320	640	1280	2560			
			(0.70)	(1.00)	(1.30)	(1.60)	(1.90)	(2.20)	(2.51)	(2.81)	(3.11)				
NT抗体価	接種前		100	49	20	5	1	1	0	0	0	0	0		
	3週後		100	100	100	96	92	62	32	16	6	0	0		
	60日後		100	100	100	100	83	73	47	30	7	3	0		
	90日後		100	100	100	100	90	77	53	37	10	7	0		
	180日後		100	100	100	100	97	76	66	45	21	3	0		

エジプト株



幾何平均抗体価倍率

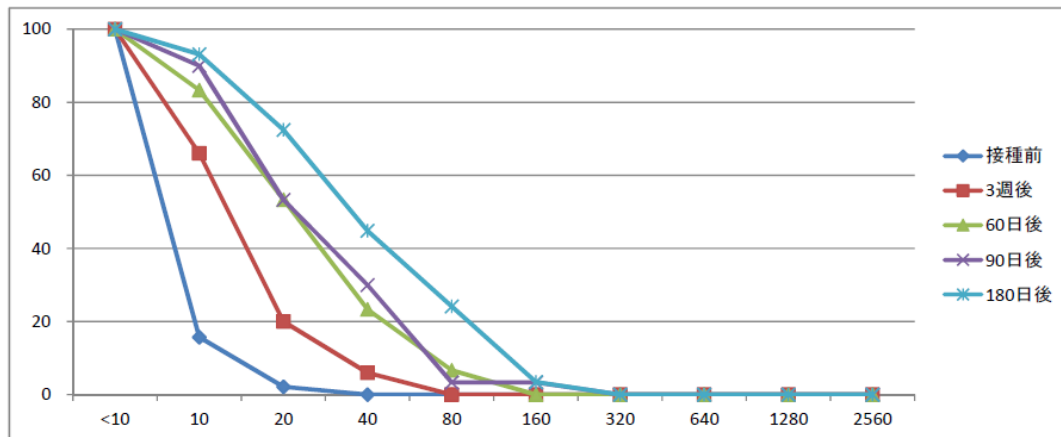
3週後	16.7	(12.4 22.4)	()内は95%信頼区間の上下端
60日後	23.2	(14.5 37.0)	
90日後	34.3	(21.4 55.0)	
180日後	52.9	(35.3 79.2)	

H5N1型インフルエンザウイルスに対する中和抗体価の頻度分布と逆累積度数分布図
エジプト株接種

1): ()内は対数変換値(Log10)

項目	回数	例数	抗体価											
			<10	10	20	40	80	160	320	640	1280	2560		
NT抗体価	接種前	140	118	19	3									
	3週後	50	17	23	7	3								
	60日後	30	5	9	9	5	2							
	90日後	30	3	11	7	8	0	1						
	180日後	29	2	6	8	6	6	1						
			抗体価 ¹⁾											
			<10	10	20	40	80	160	320	640	1280	2560		
			(0.70)	(1.00)	(1.30)	(1.60)	(1.90)	(2.20)	(2.51)	(2.81)	(3.11)			
NT抗体価	接種前		100	16	2	0	0	0	0	0	0	0	0	
	3週後		100	66	20	6	0	0	0	0	0	0	0	
	60日後		100	83	53	23	7	0	0	0	0	0	0	
	90日後		100	90	53	30	3	3	0	0	0	0	0	
	180日後		100	93	72	45	24	3	3	0	0	0	0	

アンフィ株



幾何平均抗体価倍率

3週後	1.6	(1.4 2.0)	()内は95%信頼区間の上下端
60日後	3.0	(2.3 4.1)	
90日後	3.2	(2.4 4.5)	
180日後	5.2	(3.7 7.4)	

幾何平均抗体価 (GMT) 増加倍率

	症例数	ベトナム クレード 1.0	インドネシア クレード 2.1	エジプト クレード 2.2	アンフィ クレード 2.3
3 週後	50	2.5 (1.9-3.4)	1.5 (1.3-1.7)	16.7 (12.4-22.4)	1.6 (1.4-2.0)
6 0 日後	30	3.9 (2.7-5.6)	2.2 (1.6-2.9)	23.2 (14.5-37.0)	3 (2.3-4.1)
9 0 日後	30	4 (2.8-5.8)	2.8 (2.1-3.6)	34.3 (21.4-55.0)	3.2 (2.4-4.5)
1 8 0 日後	29	5.2 (3.6-7.6)	3.4 (2.4-4.8)	52.9 (35.3-79.2)	5.2 (3.7-7.4)

1) エジプト株免疫原性確認試験

3 週間隔の初期 2 回接種により、接種株であるエジプト株に対しての有意な抗体価上昇を認めた。

2) 初期 2 回至適接種間隔検討試験

初期 2 回接種間隔を 60 日、90 日、180 日とした場合、全ての被験者にエジプト株に対する抗体価上昇を認めた。90 日、180 日間隔接種での 2 回目接種後のエジプト株に対する抗体価の上昇は、3 週間隔接種と比べて有意に高い抗体価の上昇を認めた。60 日、90 日、180 日の接種間隔に加えて、エジプト株免疫原性確認試験の 3 週間の接種間隔と併せてエジプト株以外の株への交叉免疫性を検討した結果、90 日、180 日の接種間隔では全ての測定株への交叉免疫性を認めた。

初期 2 回接種間隔が 3 週間隔で 2 回接種では、接種株に対しては免疫効果を誘導できるが、異なる株に対しては免疫効果を誘導されなかった。

初期 2 回接種間隔を延長した方が、2 回目接種後の接種株に対する抗体価が上昇し、幅広い交叉免疫性が誘導される。このことは初期 2 回接種至適間隔を更に延長することにより、交叉免疫性をより高く誘導できる可能性が考えられる。

本臨床研究では、沈降インフルエンザワクチン (H5N1 株) の安全性は特段の問題はないことが示された。

安全性評価

【1回目接種後】 接種者総数 140名

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	36 (25.7%)	軽度 9、中等度 19、重度 8
腫脹(腫れ)10069620/ワクチン接種部位腫脹/Vaccination site swelling	25 (17.9%)	軽度 6、中等度 14、重度 5
硬結(しこり)10065117/ワクチン接種部位硬結/Vaccination site induration	17 (12.1%)	軽度 5、中等度 12
疼痛(痛み)10068879/ワクチン接種部位疼痛/Vaccination site pain	79 (56.4%)	軽度 70、中等度 9
熱感(熱い)10069624/ワクチン接種部位熱感/Vaccination site warmth	20 (14.3%)	中等度 20
かゆみ 10068881/ワクチン接種部位そう痒感/Vaccination site pruritus	14 (10.0%)	中等度 13、高度 1

担当医が因果関係なしと判断した事象

疼痛(痛み)10068879/ワクチン接種部位疼痛/Vaccination site pain	2 (1.4%)	軽度 2
かゆみ 10068881/ワクチン接種部位そう痒感/Vaccination site pruritus	1 (0.7%)	中等度 1

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	1 (0.7%)	Grade1 1
頭痛(頭が痛い) 10019211/頭痛/Headache	8 (5.7%)	軽度 5、中等度 3
倦怠感(だるい) 10025482/倦怠感/Malaise	22 (15.7%)	軽度 18、中等度 3
鼻水(はなみず) 10039101/鼻漏/Rhinorrhoea	7 (5.0%)	軽度 4、中等度 2、高度 1

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	0 (0%)	
頭痛(頭が痛い) 10019211/頭痛/Headache	2 (1.4%)	軽度 2
倦怠感(だるい) 10025482/倦怠感/Malaise	2 (1.4%)	軽度 1、中等度 1
鼻水(はなみず) 10039101/鼻漏/Rhinorrhoea	7 (5.0%)	軽度 6、中等度 1

【2回目接種後】ワクチン接種部位副反応 2回目接種者 140名

担当医が因果関係ありと判定	3週間後	60日後	90日後	180日後	計
発赤(赤み) 10059079/ワクチン 接種部位紅斑/Vaccination site erythema	10 (軽5) (中3) (高2)	2 (軽1) (中1)	3 (軽2) (中1)	3 (中2) (高1)	18 (12.9%)
腫脹(腫れ) 10069620/ワクチン 接種部位腫脹/Vaccination site swelling	4 (軽1) (中1) (高2)	2 (軽2)	0	3 (中3)	9 (6.4%)
硬結(しこり) 10065117/ワクチン 接種部位硬結/Vaccination site induration	5 (軽1) (中3) (高1)	3 (軽1) (中2)	0	2 (中2)	10 (7.1%)
疼痛(痛み) 10068879/ワクチン 接種部位疼痛/Vaccination site pain	22 (軽21) (中1)	10 (軽10)	7 (軽5) (中2)	12 (軽10) (中2)	51 (36.4%)
熱感(熱い) 10069624/ワクチン 接種部位熱感/Vaccination site warmth	1 (中1)	0	2(中2)	4 (中4)	7 (5.0%)
かゆみ 10068881/ワクチン接種 部位そう痒感/Vaccination site pruritus	4 (中4)	1 (中1)	2(中2)	2(中2)	9 (6.4%)

因果関係なしと判定した事象はなし。 ()内は重症度の内訳 軽：軽度、中：中等度、高：高度

【2回目接種後】全身反応 2回目接種者 140名

担当医が因果関係ありと判断	3週間後	60日後	90日後	180日後	計
発熱(37.5以上) 10037660/発熱/Pyrexia	0	1 (Grade1 1)	0	0	1 (0.7%)
頭痛(頭が痛い) 10019211/頭痛/Headache	5 (軽4) (中1)	0	1(軽1)	0	6 (4.3%)
倦怠感(だるい) 10025482/倦怠感/Malaise	4 (軽3) (中1)	2 (軽1) (高1)	0	2(軽2)	8 (5.7%)
鼻水(はなみず) 10039101/鼻漏/Rhinorrhoea	4 (軽3) (中1)	1(軽1)	0	0	5 (3.6%)

担当医が因果関係なしと判断	3週間後	60日後	90日後	180日後	計
倦怠感(だるい) 10025482/倦怠感/Malaise	3 (軽2) (中1)	0	0	0	3 (2.1%)
鼻水(はなみず) 10039101/鼻漏/Rhinorrhoea	3 (軽2) (中1)	0	0	0	3 (2.1%)

()内は重症度の内訳 軽：軽度、中：中等度、高：高度

【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）
 因果関係あり

SOC	grade1	grade2	grade3	grade4
10007541/心臓障害/Cardiac disorders	10003119/不整脈/Arrhythmia			
10015919/眼障害/Eye disorders	10000173/眼の異常感/Abnormal sensation in eye			
10018065/一般・全身障害および投与部位の状態/General disorders and administration site conditions	10069484/ワクチン接種部位内出血/Vaccination site bruising			
10018065/一般・全身障害および投与部位の状態/General disorders and administration site conditions	10016334/熱感/Feeling hot、 10008531/悪寒/Chills			
10028395/筋骨格系および結合組織障害/Musculoskeletal and connective tissue disorders	10003239/関節痛/Arthralgia	10003239/関節痛/Arthralgia、 10028836/頸部痛/Neck pain		
10038738/呼吸器、胸郭および縦隔障害/Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		10003553/喘息/Asthma		

因果関係なし

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	10025482/倦怠感/Malaise（3件）、 10069484/ワクチン接種部位内出血/Vaccination site bruising			
10021881/感染症および寄生虫症/Infections and infestations	10040753/副鼻腔炎/Sinusitis			
10028395/筋骨格系および結合組織障害/Musculoskeletal and connective tissue disorders	10028411/筋肉痛/Myalgia	10028391/筋骨格痛/Musculoskeletal pain		
10029205/神経系障害/Nervous system disorders	10019211/頭痛/Headache			
10038738/呼吸器、胸郭および縦隔障害/Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10039101/鼻漏/Rhinorrhoea（2件）、 10068319/口腔咽頭痛/Oropharyngeal pain	10003553/喘息/Asthma、10049590/上気道の炎症/Upper respiratory tract inflammation（2件）、10068319/口腔咽頭痛/Oropharyngeal pain		

因果関係なしの倦怠感、鼻漏、上気道の炎症以外はすべて1事象

【2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）
 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	10016334/熱感/Feeling hot	10008531/悪寒/Chills		
10028395/筋骨格系および結合組織障害 /Musculoskeletal and connective tissue disorders	10028836/頸部痛/Neck pain	10003239/関節痛/Arthralgia		

因果関係なし

SOC	grade1	grade2	grade3	grade4
10005329/血液およびリンパ系障害/Blood and lymphatic system disorders	10025197/リンパ節症/Lymphadenopathy			
10015919/眼障害/Eye disorders		10010744/アレルギー性結膜炎/Conjunctivitis allergic		
10017947/胃腸障害/Gastrointestinal disorders		10042128/口内炎/Stomatitis		
10021881/感染症および寄生虫症/Infections and infestations	10012742/感染性下痢/Diarrhoea infectious	10011781/膀胱炎/Cystitis、10022000/インフルエンザ/Influenza		
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		

因果関係あり・不明、因果関係なしそれぞれ1事象

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。

接種部位の熱感、鈍痛 2例
 接種部位鈍痛 1例

【2回目接種後】

[3週間群] 熱感軽度 1例

接種後30分以内に発現した有害事象

【1回目接種後】

熱感軽度 1例

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	13	31.0%	28	7.1%
30歳代	11	26.2%	40	10.1%
40歳代	8	19.0%	130	33.0%
50歳代	9	21.4%	164	41.6%
60歳以上	1	2.4%	32	8.1%
合計	42	100.0%	394	100.0%
女性	42	9.6%	平均年齢	38.6歳
男性	394	90.4%	平均年齢	48.0歳

被験者の合併症

	人数	(割合)
合併症あり	123	28.2%
高血圧	66	15.1%
脂質異常症	36	8.1%
糖尿病	10	2.3%
喘息などの呼吸器疾患	18	4.2%
その他	74	17.0%

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

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

【1回目接種後】

一部発赤約3cm 1例

少し熱感を感じた。局所症状なし。 1例

【2回目接種後】

軽度疼痛 2例

注射部痛 軽度(自制内) 2例

本試験の接種対象者は「新型インフルエンザ等対策ガイドライン」(平成25年6月26日新型インフルエンザ等及び鳥インフルエンザ等に関する関係省庁対策会議)の「予防接種に関するガイドライン」に基づき、鳥インフルエンザ A(H5N1) ウイルスを扱う研究者、鳥インフルエンザ発生時に防疫業務等に従事する者、医療従事者、積極的疫学調査に従事する者、指定公共機関等で国民生活及び国民経済の安定に寄与する業務に従事する者等であり、東京都、京都府、福岡県、三重県を接種地として関連諸団体に情報提供し被験者を募集したが、残念ながら、目標とした被験者数に到達しなかった。なお、指定公共機関等の役職員が79.8%であった。

厚生労働省から供与されたエジプト株ワクチンの使用期限が2014年4月15日であったため4月10日が最終接種日となっている。

【1回目接種後】

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	58 (13.3%)	軽度 37、中等度 17、高度 4
腫脹(腫れ)10069620/ワクチン接種部位腫脹/Vaccination site swelling	20 (4.6%)	軽度 3、中等度 13、高度 4
硬結(しこり)10065117/ワクチン接種部位硬結/Vaccination site induration	15 (3.4%)	軽度 4、中等度 11
疼痛(痛み)10068879/ワクチン接種部位疼痛/Vaccination site pain	169 (38.7%)	軽度 163、中等度 6
熱感(熱い)10069624/ワクチン接種部位熱感/Vaccination site warmth	16 (3.7%)	中等度 16
かゆみ 10068881/ワクチン接種部位そう痒感/Vaccination site pruritus	11 (2.5%)	中等度 11

担当医が因果関係なしと判断した事象
なし

全身反応

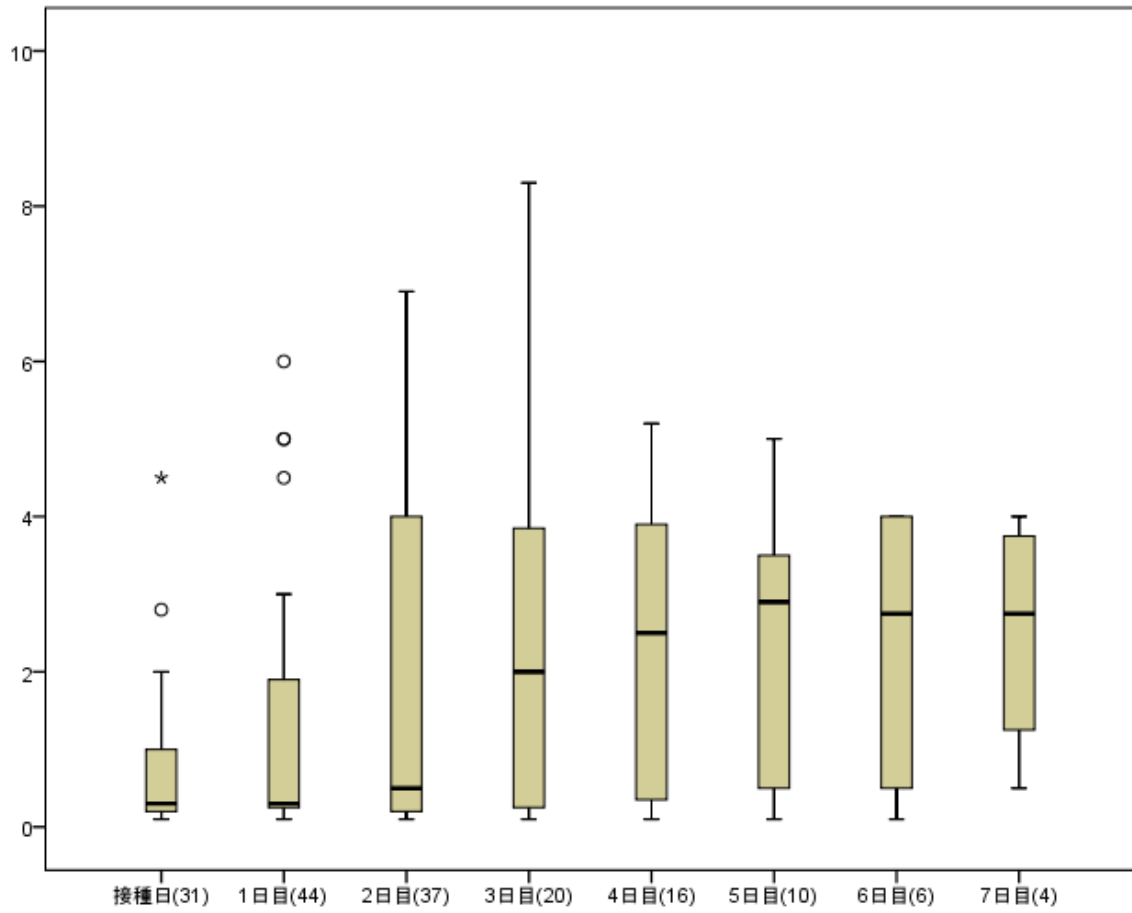
担当医が因果関係ありと判定した事象

発熱(37.5 以上) 10037660/発熱/Pyrexia	4 (0.9%)	Grade 1 2、Grade2 2
頭痛(頭が痛い) 10019211/頭痛/Headache	16 (3.7%)	軽度 13、中等度 1、高度 2
倦怠感(だるい) 10025482/倦怠感/Malaise	24 (7.7%)	軽度 24、中等度 7、高度 1
鼻水(はなみず) 10039101/鼻漏/Rhinorrhoea	16 (3.7%)	軽度 13、中等度 3

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	3 (0.7%)	Grade 1 3
頭痛(頭が痛い) 10019211/頭痛/Headache	1 (0.2%)	中等度 1
倦怠感(だるい) 10025482/倦怠感/Malaise	3 (0.7%)	軽度 3
鼻水(はなみず) 10039101/鼻漏/Rhinorrhoea	6 (1.4%)	軽度 3、中等度 3

発赤の程度の推移 (括弧内は接種者 436 名のうち発現者数)
 (長径 cm)



1回目接種 副反応の程度別発現数の推移（接種者436名中）

		接種部位反応							全身性副反応			
		接種部位反応	発赤	腫脹	硬結	疼痛	熱感	かゆみ	体調変化	頭痛	倦怠感	鼻水
接種日	計	134	31	9	7	111	7	1	20	4	17	4
	軽度		27	2	2	108				4	16	4
	中等度		4	6	5	3	7	1			1	
	高度			1								
1回目	計	179	44	17	12	149	11	6	35	11	25	10
	軽度		33	3	3	144				7	19	8
	中等度		10	11	9	5	11	6		3	5	2
	高度		1	3						1	1	
2回目	計	130	37	14	9	109	6	7	25	8	15	11
	軽度		22	3	3	103				5	14	11
	中等度		11	8	6	6	6	7		2	1	
	高度		4	3						1		
3回目	計	91	20	7	7	75	3	5	20	5	10	11
	軽度		9	1	3	72				4	9	10
	中等度		8	5	4	3	3	5		1	1	1
	高度		3	1								
4回目	計	50	16	7	4	34	1	4	13	2	4	9
	軽度		7	2		33				1	4	9
	中等度		8	5	4	1	1	4		1		
	高度		1									
5回目	計	30	10	6	4	20	1	2	8	3	3	5
	軽度		3	1	2	19				2	3	3
	中等度		7	5	2	1	1	2		1		2
	高度											
6回目	計	21	6	4	4	15	0	1	7	2	2	5
	軽度		2		3	15				2	2	4
	中等度		4	4	1			1				1
	高度											
7回目	計	16	4	3	3	8	0	2	5	1	1	4
	軽度		1	1	2	8				1	1	3
	中等度		3	2	1			2				1
	高度											

【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
 因果関係あり

SOC	grade1	grade2	grade3	grade4
10015919/眼障害/Eye disorders	10047571/視力障害 /Visual impairment			
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、 10068879/ワクチン接種部位疼痛/Vaccination site pain (2件)、 10069484/ワクチン接種部位内出血 /Vaccination site bruising			
10028395/筋骨格系および結合組織障害 /Musculoskeletal and connective tissue disorders	10028411/筋肉痛 /Myalgia (3件)、 10003239/関節痛 /Arthralgia			
10029205/神経系障害 /Nervous system disorders	10019211/頭痛 /Headache			
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件)	10068319/口腔咽頭痛/Oropharyngeal pain		
10040785/皮膚および皮下組織障害/Skin and subcutaneous tissue disorders	10037844/発疹/Rash	10037858/全身性発疹/Rash generalised		

因果関係なし

SOC	grade1	grade2	grade3	grade4
10017947/胃腸障害 /Gastrointestinal disorders	10000081/腹痛 /Abdominal pain、 10012735/下痢 /Diarrhoea (2件)、 10042128/口内炎 /Stomatitis			
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、10025482/ 倦怠感/Malaise	10037660/発熱 /Pyrexia (2件)		
10021881/感染症および寄生虫症/Infections and infestations		10022000/インフルエンザ/Influenza、 10046306/上気道感染/Upper respiratory tract infection、 10040753/副鼻腔炎/Sinusitis		
10029205/神経系障害 /Nervous system disorders	10019211/頭痛 /Headache	10019211/頭痛 /Headache		
10038738/呼吸器、胸郭および縦隔障害/Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10039101/鼻漏 /Rhinorrhoea、 10068319/口腔咽頭痛 /Oropharyngeal pain	10068319/口腔咽頭痛/Oropharyngeal pain、10011224/咳嗽 /Cough (2件)		
10040785/皮膚および皮下組織障害/Skin and subcutaneous tissue disorders	10046735/蕁麻疹 /Urticaria	10012431/皮膚炎 /Dermatitis		

因果関係あり・不明のワクチン接種部位疼痛、筋肉痛、口腔咽頭痛(grade1)、因果関係なしの下痢、発熱(grade2)、咳嗽以外はすべて1事象

【2回目接種後】

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	31 (7.5%)
腫脹(腫れ)10069620/ワクチン接種部位腫脹/Vaccination site swelling	13 (3.2%)
硬結(しこり)10065117/ワクチン接種部位硬結/Vaccination site induration	12 (2.9%)
疼痛(痛み)10068879/ワクチン接種部位疼痛/Vaccination site pain	123 (29.9%)
熱感(熱い)10069624/ワクチン接種部位熱感/Vaccination site warmth	11 (207%)
かゆみ 10068881/ワクチン接種部位そう痒感/Vaccination site pruritus	5 (1.2%)

接種者 416 名のうち、5 名の被験者の日誌が回収できなかったため、割合は 411 名を母数として計算。

軽度 18、中等度 11、高度 2

軽度 5、中等度 6、高度 2

軽度 4、中等度 8

軽度 115、中等度 8

中等度 11

中等度 5

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 (0.7%)
頭痛(頭が痛い) 10019211/頭痛/Headache	5 (1.2%)
倦怠感(だるい) 10025482/倦怠感/Malaise	15 (3.6%)
鼻水(はなみず) 10039101/鼻漏/Rhinorrhoea	7 (1.7%)

Grade 1 3

軽度 3、中等度 2

軽度 10、中等度 4、高度 1

軽度 4、中等度 2、高度 1

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 (0.5%)
頭痛(頭が痛い) 10019211/頭痛/Headache	4 (1.0%)
倦怠感(だるい) 10025482/倦怠感/Malaise	6 (1.5%)
鼻水(はなみず) 10039101/鼻漏/Rhinorrhoea	7 (1.7%)

Grade 2 2

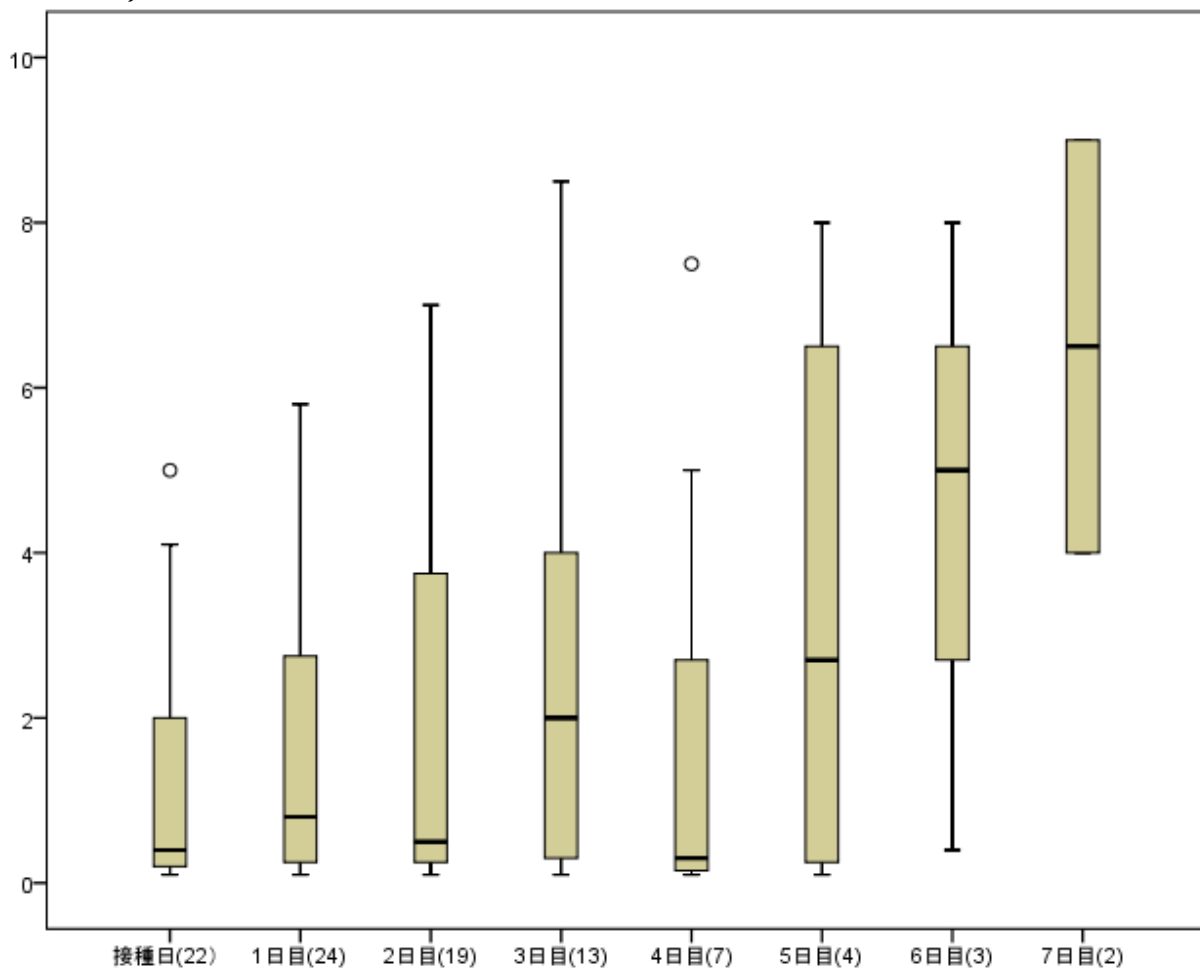
軽度 2、中等度 2

軽度 5、中等度 1

軽度 5、中等度 1、高度 1

発赤の程度の推移 (括弧内は接種者 416 名のうち日誌の回収できた 411 名の中での発現者数)

(長径 cm)



2回目接種 副反応の程度別発現数の推移

		接種部位反応							全身性副反応			
		接種部位反応	発赤	腫脹	硬結	疼痛	熱感	かゆみ	体調	頭痛	倦怠感	鼻水
接種日	計	105	22	6	4	92	7	4	16	2	12	4
	軽度		15	2	1	85				2	11	4
	中等度		7	4	3	7	7	4			1	
	高度											
1回目	計	115	24	10	12	103	4	3	19	4	13	5
	軽度		16	5	6	96				4	11	4
	中等度		7	4	6	7	4	3			2	1
	高度		1	1								
2回目	計	76	19	6	8	62	3	2	14	2	7	8
	軽度		10	3	2	60				1	4	6
	中等度		7	2	6	2	3	2		1	2	1
	高度		2	1							1	1
3回目	計	32	13	4	2	23	1	1	10	3	4	4
	軽度		6	2		23				1	3	3
	中等度		6	2	2		1	1		2	1	1
	高度		1									
4回目	計	12	7	2	1	6	0	1	7	1	3	5
	軽度		5	1		6				1	2	4
	中等度		1	1	1			1			1	1
	高度		1									
5回目	計	5	4	1	1	2	0	0	7	1	2	6
	軽度		2			2				1	2	6
	中等度		1	1	1							
	高度		1									
6回目	計	5	3	1	1	2	1	0	6	1	3	6
	軽度		1			2				1	2	4
	中等度		1	1	1		1	0			1	1
	高度		1									1
7回目	計	3	2	1	1	2	0	0	6	1	2	6
	軽度					2					1	4
	中等度		1	1	1					1	1	2
	高度		1									

【2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 416名

因果関係あり・不明

SOC	grade1	grade2	grade3	grade4
10029205/神経系障害 /Nervous system disorders	10040026/感覚障害 /Sensory disturbance			
10038738/呼吸器、胸郭および縦隔障害/Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10039101/鼻漏 /Rhinorrhoea			
10040785/皮膚および皮下組織障害/Skin and subcutaneous tissue disorders	10037087/そう痒症 /Pruritus			

因果関係なし

SOC	grade1	grade2	grade3	grade4
10028395/筋骨格系および結合組織障害 /Musculoskeletal and connective tissue disorders	10024891/腰痛/Low back pain			
10021881/感染症および寄生虫症/Infections and infestations		10019974/帯状疱疹 /Herpes zoster、 10017918/ウイルス性胃腸炎 /Gastroenteritis viral		
10038738/呼吸器、胸郭および縦隔障害/Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10011224/咳嗽/Cough			

因果関係あり・不明、因果関係なしそれぞれ1事象

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	不明

症例の詳細

症例1【じんましん】

58歳男性。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。転帰は回復。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回目接種者416名のうち日誌の回収は411名に留まったが、日誌未回収の5名を含めて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。

D. 結論

2007 年秋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(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、国家備蓄ワクチンとしてベトナム株に加えて、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(Clade2.2)を用いて製造されてきた。H5N1 ワクチンは新型インフルエンザが発生した際にパンデミックワクチンを製造するための一つの製造方法であるとともに、基礎免疫効果による重篤化予防も期待されている。2008 年以降実施された 3 つの研究班により、健康成人を対象に延べ 7,442 名に接種され、いずれの株を用いても基礎免疫効果は誘導される、初期 2 回接種後、半年以上して追加接種すると他の株に対する交叉免疫性がみられる、同種株の初期 2 回の接種間隔について、3 週間よりも 6 か月にした方が抗体価が高く上昇し、かつ交叉免疫性が出現すること、初期接種が 1 回では不十分である可能性があること、異種株の接種の順番によって免疫原性が異なることなどが明らかになった。2010 年にチンハイ株を接種された被験者の保存血清を 2012 年に流行したエジプト株との HI 抗体価を感染症研究所で測定したところ、同じ Clade2.2 であっても、株によっては期待された防御抗体は得られていない。本研究ではまず、1) 新たに製造が開始されたエジプト株を承認治験と同様に抗体価の測定を行い免疫原性を確認すること、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を検討し、至適接種間隔に関わる基礎データを得るために 2013 年度に計 140 名(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各群 30 名)の健康成人に接種し、接種前、2 回接種 21 日後の血清を採取した。その結果、初期 2 回接種間隔を 60 日、90 日、180 日とした場合、全ての被験者にエジプト株に対する抗体価上昇を認めたが、90 日、180 日間隔接種での 2 回目接種後のエジプト株に対する抗体価の上昇は、3 週間隔接種と比べて有意に高い抗体価の上昇を認めた。60 日、90 日、180 日の接種間隔に加えて、エジプト株免疫原性確認試験の 3 週間の接種間隔と併せてエジプト株以外の株への交叉免疫性を検討した結果、90 日、180 日の接種間隔では全ての測定株への交叉免疫性を認めた。

初期 2 回接種間隔が 3 週間隔で 2 回接種では、接種株に対しては免疫効果を誘導できるが、異なる株に対しては免疫効果を誘導されなかった。初期 2 回接種間隔を延長した方が、2 回目接種後の接種株に対する抗体価が上昇し、幅広い交叉免疫

性が誘導される。このことは初期 2 回接種至適間隔を更に延長することにより、交叉免疫性をより高く誘導できる可能性が考えられる。

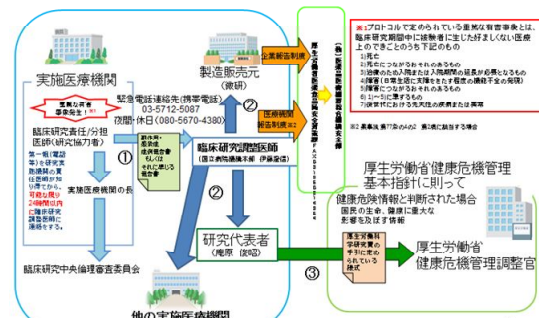
本臨床研究では、沈降インフルエンザワクチン(H5N1 株)の安全性は特段の問題はないことが示された。

安全性確認試験では「新型インフルエンザ等対策ガイドライン」(平成 25 年 6 月 26 日新型インフルエンザ等及び鳥インフルエンザ等に関する関係省庁対策会議)の「予防接種に関するガイドライン」に基づき、鳥インフルエンザ A(H5N1) ウイルスを扱う研究者、鳥インフルエンザ発生時に防疫業務等に従事する者、医療従事者、積極的疫学調査に従事する者、指定公共機関等で国民生活及び国民経済の安定に寄与する業務に従事する者等 436 名を対象に 1 回目接種、416 名に 2 回目を接種した。安全性確認試験を含め 3 つの試験における安全性評価では安全性確認試験でじんましん 1 例の報告があるが、重篤な有害事象は発現されなかった。

E. 健康危険情報

下記の図に基づき対応したが、重篤な有害事象(入院)は明らかに因果関係がないと判断し、健康危機管理官へは報告していない。

重篤な有害事象報告の流れ



F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

- 1) H5N1 型インフルエンザワクチン及び感染防御キット
国際公開番号 W02012/164928A1 (2012/12/6 公開)
基礎出願番号 特願 2011-120221
発明者 伊藤澄信、庵原俊昭

出願人 財団法人ヒューマンサイエンス振
興財団

ワクチン接種株以外のH5N1型インフルエンザ
ウイルス感染を充分予防することができる
H5N1型インフルエンザワクチンを提供する。

**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。

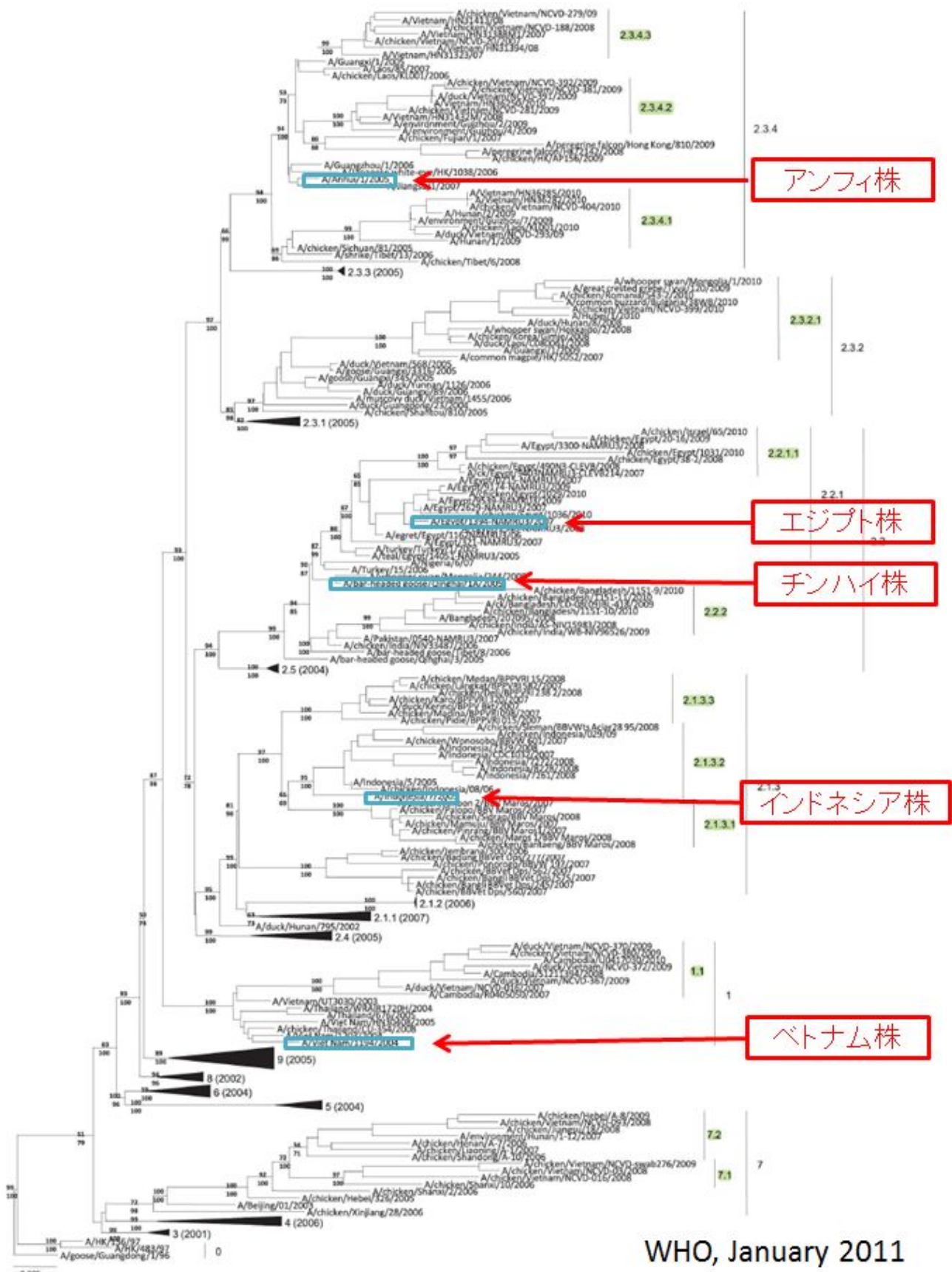
したがって、臨床研究に参加する被験者から同意を取得する場合を除き、臨床研究責任医師の事前の同意なしに、本臨床研究と関係のない第三者に情報を開示することはできません。

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

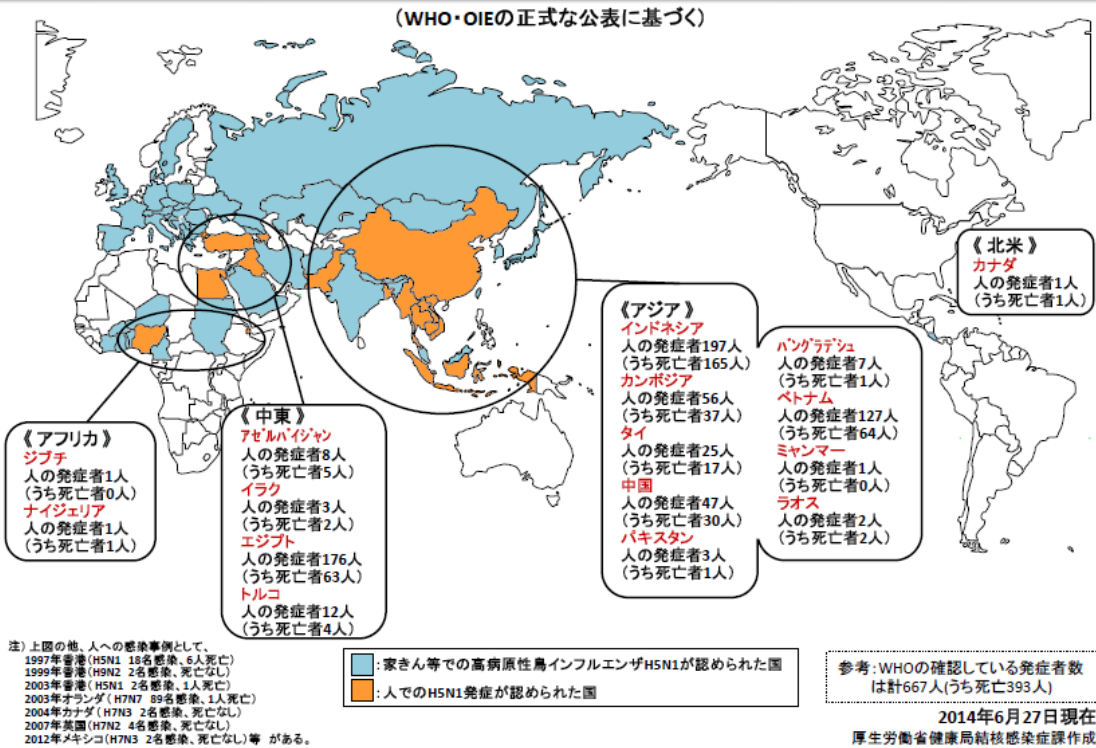
9.1.2.2 Visit (ワクチン接種)	16
9.2 調査項目	17
9.2.1 被験者背景	17
9.2.2 本ワクチンの接種状況	17
9.2.3 安全性評価項目のための調査項目	17
9.2.3.1 診察・腋窩体温測定時期	17
9.2.3.2 健康観察日誌	17
9.2.4 免疫原性評価項目のための調査項目	18
9.2.5 有害事象の評価及び記録	18
10. 有害事象	19
10.1 有害事象、副反応の定義	19
10.2 有害事象発生時の処置	19
10.3 ワクチンとの因果関係	19
10.4 有害事象判定	20
10.5 有害事象の重症度分類	20
10.5.1 局所反応(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・トキシ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 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

重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤を再投与した場合

再投与した薬剤名 (販売名/一般名)	用法・用量	再投与期間 (西暦年/月/日)	再投与後の有害事象の発現
		/ / ~ □ / / □投与中	□無 □有 []
		/ / ~ □ / / □投与中	□無 □有 []
		/ / ~ □ / / □投与中	□無 □有 []

7. 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 []

8. 重篤な有害事象発現に関連する必要と思われる臨床検査結果

(検査伝票(写)等を別紙として添付してもよいが、被験者が特定される恐れのある情報については塗り潰すこと。)

検査項目	単位	基準範囲		検査値			
		下限	上限	西暦年/月/日	西暦年/月/日	西暦年/月/日	西暦年/月/日
				/ /	/ /	/ /	/ /

上記臨床検査以外の結果 (心電図、X線写真等を別紙として添付してもよいが、被験者が特定される恐れのある情報については塗り潰すこと。)

--

様式 1

経過：重篤な有害事象発現までの詳細な時間経過、重篤な有害事象に対する処置、転帰及び関連情報を含む症 例の概要を記載する。

西暦年/月/日	内 容
/ /	
/ /	
/ /	
/ /	
/ /	
/ /	
/ /	
/ /	
/ /	
/ /	
/ /	
/ /	
/ /	
/ /	
/ /	
/ /	
/ /	
/ /	
/ /	
/ /	
/ /	
/ /	
/ /	
/ /	
/ /	

コメント：試験薬との因果関係の判断根拠、並びに、重篤な有害事象の診断、重篤性、投与薬剤間の相互作用等について記載する。

死亡例の場合

剖検の有無： <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有	剖検の有の場合、剖検で確定した死因：	剖検の無の場合、推定又は確定した死因：
---	--------------------	---------------------

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	
----	--

**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
（安全性確認試験）**

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 safety

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。

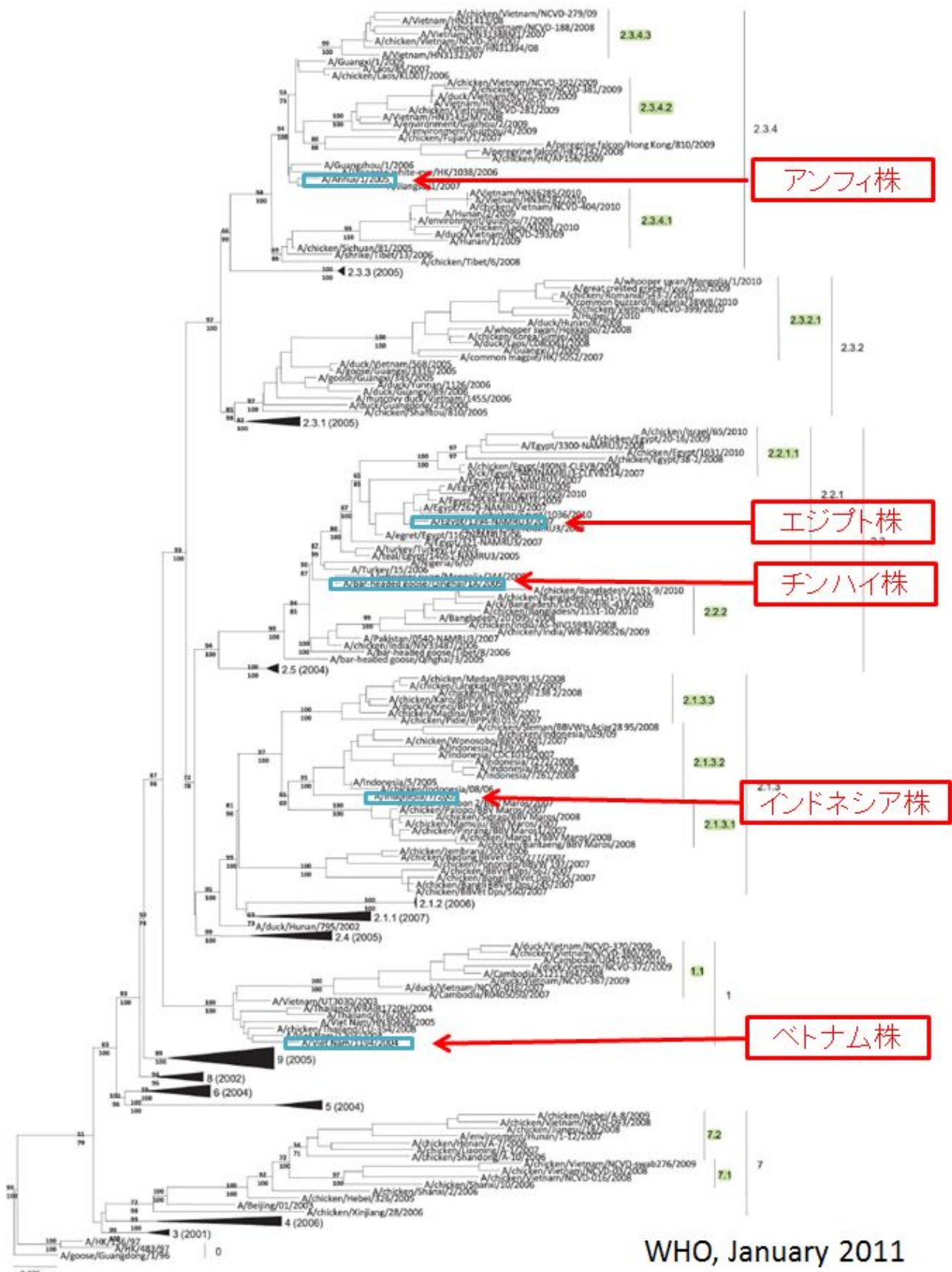
したがって、臨床研究に参加する被験者から同意を取得する場合を除き、臨床研究責任医師の事前の同意なしに、本臨床研究と関係のない第三者に情報を開示することはできません。

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（安全性確認試験） （臨床研究計画書番号：H5N1_Egypt safety）
臨床研究の目的	安全性確認試験 2010 年に流行した Egypt 株をもとに製造された沈降インフルエンザワクチン（H5N1 株）の安全性を検証するとともに将来 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。
臨床研究デザイン	非盲検試験
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 ヶ月以内（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 ヶ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 ヶ月以内（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
ワクチン	沈降インフルエンザワクチン H5N1 「ピケン」 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	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15µg）
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、鉄剤を除く造血剤、副腎皮質ホルモン剤（外用剤を除く） 2) 他のワクチン 3) 治験薬

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> <ol style="list-style-type: none"> 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
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> <ol style="list-style-type: none"> 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：「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）
2 回目接種をしなかった場合の観察	1 回目接種日から起算して、2 回目接種前に相当する期間に規定されている観察を実施する。
評価項目	<ol style="list-style-type: none"> 1) 安全性評価項目 ワクチン接種（Day0）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。 2) 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。
健康観察日誌	<ol style="list-style-type: none"> 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： <ol style="list-style-type: none"> 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 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、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。 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
目標被験者数	1,000 名
実施予定期間	2013 年 9 月～ 2014 年 12 月

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】

安全性確認試験 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	安全性調査終了	パンデミック後調査
経過日 (Day) ^{*1}		0	1~7 8~	21	22~28 29~	49	H5N1型インフルエンザ大流行後
許容範囲(日)		-		±7			
		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	*5	
	体温測定						
	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回目接種 28日後まで記載	

：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。

*5：診察が困難な場合は、郵送で健康観察日誌を回収する。

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 安全性評価	7
2.1.2 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	9
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 接種対象者募集にあたっての手順	11
6.2 説明文書及び同意文書の作成	11
6.3 説明文書及び同意文書の改訂	11
6.4 同意取得の時期と方法	11
6.4.1 登録時	11
6.4.2 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	11
6.4.3 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	13
9. 観察・評価項目	14
9.1 臨床研究実施手順	14
9.1.1 安全性確認試験 実施手順	14
9.1.1.1 Visit（被験者の組み入れ・ワクチン接種・登録）	14
9.1.1.2 Visit（ワクチン接種）	15
9.1.1.3 Visit あるいは電話等で確認	15
9.2 調査項目	15
9.2.1 被験者背景	15

9.2.2	本ワクチンの接種状況	15
9.2.3	安全性評価項目のための調査項目	15
9.2.3.1	診察・腋窩体温測定時期	15
9.2.3.2	健康観察日誌	16
9.2.4	有害事象の評価及び記録	16
10.	有害事象	17
10.1	有害事象、副反応の定義	17
10.2	有害事象発生時の処置	17
10.3	ワクチンとの因果関係	17
10.4	有害事象判定	18
10.5	有害事象の重症度分類	18
10.5.1	局所反応（接種部位）の有害事象の重症度分類	18
10.5.2	全身性反応の有害事象の重症度分類	18
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	20
10.6	重篤な有害事象	21
10.6.1	重篤な有害事象の定義	21
10.6.2	重篤な有害事象発生時の対応	21
11.	ワクチンの接種延期基準及び被験者の中止基準	22
11.1	ワクチンの接種延期基準	22
11.2	被験者の中止基準	22
11.2.1	中止手順	22
11.2.1.1	被験者への対応	22
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	23
12.	臨床研究の倫理的及び科学的実施	23
12.1	ヘルシンキ宣言の遵守	23
12.2	倫理委員会	23
12.2.1	審査	23
12.2.2	新しい情報の提供	23
12.3	被験者の人権保護	23
13.	臨床研究計画書の承認・遵守及び変更	23
13.1	臨床研究計画書の承認	23
13.2	臨床研究計画書の遵守	24
13.3	臨床研究計画書の変更	24
14.	臨床研究の終了又は中止及び中断	24
14.1	臨床研究の終了	24
14.2	臨床研究全体の中止又は中断	24
14.2.1	臨床研究全体の中止又は中断基準	24
14.2.2	実施医療機関での中止又は中断	24
15.	症例報告書の作成	25

16. 統計解析	25
16.1 解析上のデータの取り扱い	25
16.2 解析対象集団	25
16.2.1 安全性解析対象集団	25
16.3 データの区分	25
16.3.1 安全性	25
16.4 有意水準	25
16.5 解析項目	25
16.5.1 被験者背景	25
16.5.2 安全性	26
16.5.2.1 有害事象	26
16.5.2.2 生理学的検査	26
16.6 統計解析計画書	26
17. 記録等の取り扱い	26
17.1 記録等の保存	26
18. 健康被害への対応	26
18.1 健康被害補償	26
19. 公表に関する取り決め	26
20. 利益相反の審議結果について	26
21. 実施体制	27
21.1 実施医療機関および研究責任者	27
21.2 代表研究者	27
21.3 臨床研究調整医師	27
21.4 臨床研究調整事務局	27
21.5 データセンター	27
21.6 臨床研究保険	28
22.その他	28
H5N1 型インフルエンザ予防接種後副反応報告書	29
重篤な有害事象に関する報告書 書式	30

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反応を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。

■: 家きん等での高病原性鳥インフルエンザ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667人(うち死亡393人)

2014年6月27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、ほとんど消失しました。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きますので、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

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る。2008 年には検疫所・医療従事者等を、2010 年にはワクチン製造業者等を、2011 年

には環境省職員等を接種対象者として安全性の検討が行われた。本研究では「新型インフルエンザ等対策ガイドライン」(平成 25 年 6 月 26 日新型インフルエンザ等及び鳥インフルエンザ等に関する関係省庁対策会議)の「予防接種に関するガイドライン」に基づき、鳥インフルエンザ A(H5N1) ウイルスを扱う研究者、鳥インフルエンザ発生時に防疫業務等に従事する者、医療従事者、積極的疫学調査に従事する者、指定公共機関等で国民生活及び国民経済の安定に寄与する業務に従事する者等を接種対象者とし、新たに備蓄されたエジプト株を接種し安全性を確認することを目的とする。

なお、本プロトコールによる安全性確認試験とは別に、エジプト株の免疫原性ならびに 1 回接種と 2 回接種の至適接種間隔の最適化についての新たな知見を得ることを目的とした臨床試験が実施される予定である。

2.1 評価項目

2.1.1 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	*

2.1.2 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臨床研究として実施する。

表 3-1 臨床研究デザイン

臨床研究方法	非盲検試験	
ワクチン	沈降インフルエンザワクチン H5N1 「ビケン」	
実施医療機関	国立病院機構東京医療センター	国立病院機構三重病院
	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
目標被験者数	1,000 名	
用法・用量	ワクチン 0.5mL (HA 含量として 15μg) を上腕三角筋に 2 回筋肉内接種する。(0、21 日目に接種)	

【設定根拠】

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被験者数として設定した。

用法・用量：承認された用法・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) 安全性を検証するため。
- 2) 個人情報保護の観点から、医師法の記録保存期間に準拠して設定した。
- 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ヶ月以内(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ヶ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ヶ月以内(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

【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 接種対象者募集にあたっての手順

国立病院機構本部あるいは研究実施医療機関のホームページなどにポスターなどを掲示することにより接種対象者を募集する。

6.2 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。

6.3 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。

6.4 同意取得の時期と方法

6.4.1 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。

6.4.2 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。

6.4.3 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られた場合は、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（Day0）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】

安全性の評価に影響を与えることが予想されることから設定した。

8.2 他のワクチン

他のワクチンの接種は禁止する。

【設定根拠】

安全性の評価に影響を与えることが予想されることから設定した。

8.3 治験薬

治験薬の投与は禁止する。

【設定根拠】

開発中の治験薬は、安全性が確立していないため設定した。

9. 観察・評価項目

9.1 臨床研究実施手順

9.1.1 安全性確認試験 実施手順

本臨床研究は以下の手順で行う。

安全性確認試験 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	安全性調査終了	パンデミック後調査
経過日 (Day) *1	0	1~7	18~21	22~28	29~49	H5N1型インフルエンザ大流行後
許容範囲(日)	-		±7			
	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	*5	
	体温測定					
	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回目接種 28日後まで記載	

：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。

*5：診察が困難な場合は、郵送で健康観察日誌を回収する。

9.1.1.1 Visit (被験者の組み入れ・ワクチン接種・登録)

- 1) 臨床研究責任/分担医師は予め臨床研究について説明し同意を得る。(「6.3.1 登録時」参照)
- 2) 被験者背景の確認
- 3) 腋窩体温測定
- 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。

- 8) 組み入れた被験者を登録する。

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 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、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：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
- 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

3) 健康観察日誌の回収

健康観察日誌は visit あるいは 2 回目接種 28 日以降に郵送で回収する。ただし、Visit 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 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	-
癢痒感（接種部位以外）	軽度又は限局性の搔痒	激しい又は広範囲の搔痒	激しい又は広範囲の搔痒であり日常生活に支障あり	-
悪寒	軽度	中等度 来院・治療を要する	高度又は持続的	-
頭痛	日常感じる頭痛より軽度の頭痛の増強 薬剤治療を要さない	中等度の頭痛 薬剤治療を要する又は、日常生活の一部に困難が生じる	高度の頭痛、日常生活に支障あり	活動不能 / 動作不能
倦怠感	日常感じる疲労より軽度の疲労の増強 薬剤治療を要さない	中等度の疲労 薬剤治療を要する又は、日常生活の一部に困難を生じる	高度の疲労、日常生活に支障あり	活動不能 / 動作不能
鼻汁	日常より鼻汁はあるが、薬剤治療を要さない	中等度の鼻汁 薬剤治療を要する又は、日常生活の一部に困難が生じる	高度の鼻汁、日常生活に支障あり	-
一時的な意識消失	-	-	あり	生命を脅かす
めまい	頭位変換又は眼振時のみ；機能障害はない	機能障害はあるが、日常生活に支障がない	日常生活に支障あり	活動不能 / 動作不能
リンパ節腫脹	軽度	中等度 来院・治療を要する	高度又は持続的	-
嘔吐	24 時間に 1 エピソード	24 時間に 2-5 エピソードの嘔吐；24 時間以内の静脈内輸液を要する	24 時間に 6 エピソード以上の嘔吐；24 時間以上の静脈内輸液又は TPN*を要する	生命を脅かす
下痢	5 回以下 / 日の排便回数増加	6-8 回 / 日の排便回数増加	9 回以上 / 日の排便回数増加	生命を脅かす

*：完全静脈栄養法（Total Parenteral Nutrition）

表 10-5-2-2 有害事象の重症度の基準

程度	基準
Grade 1	軽度の有害事象 軽度又は治療を要さない又は症状がない画像所見異常 / 検査値異常
Grade 2	中等度の有害事象 最低限の治療 / 局所治療 / 非侵襲的治療を要する
Grade 3	高度の有害事象 入院*や侵襲的治療 / IVR† / 輸血 / 治療的内視鏡 / 手術などを要する顕著な症状を有する
Grade 4	生命を脅かす、又は活動不能 / 動作不能となる有害事象 急性で生命を脅かすもの代謝性 / 心血管系の合併症など。集中治療や緊急処置（緊急 IVR / 治療的内視鏡 / 手術など）を要する。

*:「入院」とは、医療機関に一泊以上 (over stay) することであり、外来での点滴治療が長引いた場合は含まない。また、救急外来での治療行為自体は原則的に入院とはみなさない。ただし、被験者が救急外来で長時間を過ごした場合には、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、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。
- 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

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 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 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									

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
/ / ~ □ / / □ 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 <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)： / / (被疑薬投与開始時の妊娠の有無： <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有： 週 <input type="checkbox"/> 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		/ /	<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
		/ /	<input type="checkbox"/> 持続 <input type="checkbox"/> 治癒(/ /) <input type="checkbox"/> 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
	/ / ~ / /		<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 []
	/ / ~ / /		<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 []
	/ / ~ / /		<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 []

備考	
----	--

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
庵原俊昭	インフルエンザワクチン - 最近の動向 -	岡部信彦監修、田辺正樹、大曲貴夫 編集	医療機関における新型インフルエンザ等対策：ミニマム・エッセンシャルズ	南山堂	東京	2014	93-106

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
矢野拓弥、赤地重宏、前田千里、山寺基子、松野由香里、永井佑樹、楠原一、小林章人、小林隆司、福田美和、奈良谷性子、中川由美子、高橋裕明、山内昭則、天野秀臣、西中隆道、原 有希、植嶋一宗、中山 治、庵原俊昭	介護老人保健施設内で発生したAH3型インフルエンザウイルスの性状、2014年8月 - 三重県	病原微生物検出情報	vol.35(11)	272	2014
庵原俊昭	H5N1プレパンデミックワクチンの臨床試験総括	化学療法の領域	Vol.30(12)	2223-2330	2014