

2019年 10月 18日

地方厚生局長 殿

研究責任医師（多施設共同研究として実施する場合は、研究代表医師） 氏 名 山田 太郎  
住 所 東京都新宿区〇〇1-1-1

印

下記のとおり、特定臨床研究を実施したいので、臨床研究法第5条第1項の規定により実施計画を提出します。

## 記

## 1 特定臨床研究の実施体制に関する事項及び特定臨床研究を行う施設の構造設備に関する事項

## (1) 研究の名称

研究名称	高齢者における高用量インフルエンザワクチンと標準用量インフルエンザワクチンの免疫原性及び安全性の探索試験
Scientific Title (Acronym)	Exploratory study of immunogenicity and safety of high-dose influenza vaccine and standard-dose influenza vaccine in the elderly
平易な研究名称	高齢者における高用量インフルエンザワクチンと標準用量インフルエンザワクチンの免疫原性及び安全性の探索試験
Public Title (Acronym)	Exploratory study of immunogenicity and safety of high-dose influenza vaccine and standard-dose influenza vaccine in the elderly

## (2) 研究責任医師（多施設共同研究の場合は、研究代表医師）に関する事項等

研究責任医師（多施設共同研究の場合は、研究代表医師）の連絡先 Contact for Scientific Queries	氏名	山田 太郎
	Name	Taro Yamada
	e-Rad番号	12345678
	所属機関（実施医療機関）	AB 大学病院
	Affiliation	AB University hospital
	所属部署	腎臓内科
	所属機関の郵便番号	160-XXXX
	所属機関の住所	東京都新宿区〇〇1-1-1
	Address	1-1-1 XXX Shinjuku-ku, Tokyo
	電話番号	03-XXXX-XXXX
研究に関する問い合わせ先 Contact for Public Queries	電子メールアドレス	yamada.taro@ab-u.ac.jp
	担当者氏名	佐藤 二郎
	Name	Jiro.Sato
	担当者所属機関	AB 大学病院
	Affiliation	AB University hospital
	担当者所属部署	腎臓内科
	担当者所属機関の郵便番号	160-XXXX
	担当者所属機関の住所	東京都新宿区〇〇1-1-1
	Address	1-1-1 XXX Shinjuku-ku, Tokyo
	電話番号	03-XXXX-XXXX
	FAX番号	03-XXXX-XXXX
	電子メールアドレス	sato.jiro@ab-u.ac.jp

研究責任医師（多施設共同研究の場合は、研究代表医師）の所属する実施医療機関の管理者の氏名	伊藤 史郎	
当該特定臨床研究に対する管理者の許可の有無	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
認定臨床研究審査委員会の承認日（当該研究の実施が承認された日）		
救急医療に必要な施設又は設備	自施設に当該研究に必要な救急医療が整備されている	

（３）研究責任医師以外の臨床研究に従事する者に関する事項

データマネジメント担当機関		株式会社△△
データマネジメント担当責任者	氏名	小川 新
	e-Rad番号	
	所属	データサイエンス部
	役職	部長

※複数該当がある場合は、上記の項目を複写して記載すること

モニタリング担当機関		株式会社△△
モニタリング担当責任者	氏名	影山 重
	e-Rad番号	
	所属	事業推進部
	役職	部長

※複数該当がある場合は、上記の項目を複写して記載すること

監査担当機関		株式会社△△
監査担当責任者	氏名	藤原 明
	e-Rad番号	
	所属	監査室
	役職	—

※複数該当がある場合は、上記の項目を複写して記載すること

統計解析担当機関		株式会社△△
統計解析担当責任者	氏名	酒井 良
	e-Rad番号	
	所属	データサイエンス部
	役職	次長

研究・開発計画支援担当機関		
研究・開発計画支援担当者	氏名	
	e-Rad番号	
	所属	
	役職	

調整・管理実務担当機関	
-------------	--

調整・管理 実務担当者	氏名	
	e-Rad番号	
	所属	
	役職	

研究代表医 師・研究責 任医師以外 の研究を総 括する者	氏名		
	Name		
	e-Rad番号		
	所属		
	Affiliation		
	役職		
	Secondary Sponsorの該当性	<input type="checkbox"/> 該当	<input type="checkbox"/> 非該当

※複数該当がある場合は、上記の項目を複写して記載すること

(4) 多施設共同研究における研究責任医師に関する事項等

多施設共同研究機関の該当の有無	<input checked="" type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
-----------------	--	-----------------------------

研究責任医師 の連絡先	氏名	鈴木 一郎	
	Name	Ichiro Suzuki	
	e-Rad番号	34567890	
	所属機関（実施医療機関）	CD病院	
	Affiliation	CD hospital	
	所属部署	内科	
	所属機関の郵便番号	103-XXXX	
	所属機関の住所	東京都中央区〇〇1-1-1	
	電話番号	03-XXXX-XXXX	
電子メールアドレス	suzuki.ichiro@cd-hosp.co.jp		
研究に関する 問い合わせ先	担当者氏名	田中 五郎	
	担当者所属機関	CD病院	
	担当者所属部署	内科	
	担当者所属機関の郵便番号	103-XXXX	
	担当者所属機関の住所	東京都中央区〇〇1-1-1	
	電話番号	03-XXXX-XXXX	
	FAX番号	03-XXXX-XXXX	
	電子メールアドレス	tanaka.goro@cd-hosp.co.jp	
研究責任医師の所属する実施医療機関の管理者の氏名		吉田 三郎	
当該特定臨床研究に対する管理者の許可の有無		<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
認定臨床研究審査委員会の承認日（当該研究責任医師の研究実施について記載された実施計画が委員会に承認された日）			
救急医療に必要な施設又は設備		自施設に当該研究で必要な救急医療が整備されている	

※複数該当がある場合は、上記の項目を複写して記載すること

## 2 特定臨床研究の目的及び内容並びにこれに用いる医薬品等の概要

### (1) 特定臨床研究の目的及び内容

研究の目的	有効性が示されているインフルエンザワクチンではあるが、日本で使用可能なものは高齢者も含めて標準用量（各HA抗原15 $\mu$ g）の4価不活化ワクチンのみである。そこで本研究では、日本で市販されているインフルエンザHAワクチンについて、標準投与量に対し、高用量（各HA抗原30 $\mu$ g及び60 $\mu$ g）を投与した時の高齢者に対する免疫原性と安全性を探索的に検討することを目的に計画した。	
試験のフェーズ	4	
Phase	4	
症例登録開始予定日	2020年4月1日	
第1症例登録日		
実施期間	2020年4月1日～2021年4月1日	
実施予定被験者数	84例	
試験の種類	介入研究	
Study Type	Interventional	
試験デザイン	非盲検、無作為化、多施設共同介入研究	
Study Design	Open (masking not used), parallel groups study	
プラセボの有無	<input type="checkbox"/> あり	<input checked="" type="checkbox"/> なし
盲検の有無	<input type="checkbox"/> あり	<input checked="" type="checkbox"/> なし
無作為化の有無	<input checked="" type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
保険外併用療養の有無	<input type="checkbox"/> あり	<input checked="" type="checkbox"/> なし
臨床研究を実施する国(日本以外)	日本	
Countries of Recruitment	Japan	
研究対象者の 適格基準 Key Inclusion & Exclusion Criteria	主たる選択基準	(1) 同意取得時の年齢が65歳以上の者 (2) 研究責任（分担）医師が、病歴、診察及び臨床的判断の結果より、本研究に適格な健康高齢者と判断した者 (3) 文書による同意が得られ、研究参加中の遵守事項を守り、本研究実施計画書に定められた診察、検査を受け、症状などの申告ができると研究責任（分担）医師が判断した者
	Inclusion Criteria	(1) Those who are 65 years of age or older when obtaining informed consent (2) The investigator who is judged as a healthy elderly person eligible for this study based on the results of medical history, medical examination and clinical judgment (3) Person who have obtained written consent, have adhered to the matters to be observed during study period, have undergone the examinations requirement of the study, and are able to communicate well with investigator
	主たる除外基準	(1) 治験薬投与前180日以内に季節性インフルエンザHAワクチン投与を受けた者 (2) 治験薬投与前180日以内にインフルエンザに罹患した者 (3) 治験薬投与前28日以内に弱毒生ワクチン、又は7日以内に不活化ワクチン・トキソイドの投与を受けた者 (4) 治験薬投与前に、以下の薬剤等による治療を受けた者 1) 治験薬投与前28日以内



		a) インターフェロン製剤 b) 免疫系に影響を及ぼす薬剤（例：免疫抑制剤） c) 全身性又は吸入副腎皮質ステロイド剤 d) G-CSF及び M-CSF 2) 治験薬投与前84日以内 a) ヒトガンマグロブリン製剤 b) 血液製剤 c) 輸血（成分輸血を含む） 3) 治験薬投与前180日以内 a) ヒトガンマグロブリン製剤の大量療法 (≥200 mg/kg)
	Exclusion Criteria	(1) Those who received seasonal influenza HA vaccine within 180 days prior to study drug administration (2) Those who suffered from influenza within 180 days prior to study drug administration (3) Persons who received live attenuated vaccine within 28 days before study drug administration, or inactivated vaccine / toxoid within 7 days (4) Those who received treatment with the following drugs before administration of study drug 1) Within 28 days before study drug administration a) Interferon preparation b) Drugs that affect the immune system (eg immunosuppressants) c) Systemic or inhaled corticosteroids d) G-CSF and M-CSF 2) Within 84 days before study drug administration a) Human gamma globulin preparation b) Blood products c) Blood transfusion (including component transfusion) 3) Within 180 days before study drug administration a) High-dose therapy for human gamma globulin preparations (≥200 mg / kg)
	年齢下限	65才以上
	Age Minimum	65≤
	年齢上限	上限なし
	Age Maximum	Not applicable
	性別	男性・女性
	Gender	Both
中止基準		1) 研究対象者より中止の申し出があった場合 2) 研究対象者より治療の変更・中止の申し出があった場合 3) 有害事象が認められ、研究継続が好ましくないと判断された場合 4) 選択基準から逸脱、又は除外基準に抵触することが判明した場合 5) 研究対象者が来院しなくなった場合 6) 研究対象者が妊娠していることが判明した場合 7) その他、研究責任（分担）医師が不適当と判断した場合
対象疾患名		該当せず

Health Condition(s) or Problem(s) Studied	Not applicable	
対象疾患コード / Code		
対象疾患キーワード		
Keyword		
介入の有無	<input checked="" type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
介入の内容	<p>研究責任（分担）医師は、対象患者に以下の通り投与する</p> <p>A群：研究薬0.5 mL（各HA抗原15 <math>\mu</math>g）をDay 1に1回皮下投与する。</p> <p>B群：研究薬0.5 mL（各HA抗原15 <math>\mu</math>g）をDay 1に1回目の皮下投与をし、Day 29に、2回目の皮下投与をする。</p> <p>C群：研究薬2.0 mL（各HA抗原60 <math>\mu</math>g）をDay 1に2箇所に分けて1回皮下投与する</p>	
Intervention(s)	<p>The investigator administers to the study subject as follows</p> <p>Group A: Study drug 0.5 mL (each HA antigen 15 <math>\mu</math>g) is administered subcutaneously on Day 1.</p> <p>Group B: Study drugs 0.5 mL (15 <math>\mu</math>g of each HA antigen) will be administered subcutaneously on Day 1 for the first time, and on Day 29 for the second time.</p> <p>Group C: 2.0 mL of research drug (60 <math>\mu</math>g of each HA antigen) is administered subcutaneously in two locations on Day 1</p>	
介入コード / Code		
介入キーワード		
Keyword		
主たる評価項目	<p>Visit 2 (Day 1 1回目投与前)、Visit 4 (Day 57) のA型 (H1N1株、H3N2株) 及びB型 (山形系統株、ビクトリア系統株) の各インフルエンザウイルスに対する血清の赤血球凝集抑制 (以下、HI) 抗体価を測定し、免疫原性評価の基準※を満たしているか評価する。</p> <p>※免疫原性の評価の基準としては、EMA (欧州医薬品庁) が示した以下の高齢者 (年齢が60歳より大きい) に対する季節性インフルエンザワクチンの基準を参考とする。</p>	
Primary Outcome(s)	<p>Evaluate the serum hemagglutination-inhibiting (HI) antibody titers against influenza viruses of type A (H1N1 and H3N2) and type B (Yamagata and Victoria strains) in Visit 2 (before Day 1 initial administration) and Visit 4 (Day 57), in whether it meets the criteria for immunogenicity *.</p> <p>* As a reference for the evaluation of immunogenicity, we refer to the following seasonal influenza vaccine standards for the elderly (age older than 60 years) indicated by the EMA (European Pharmaceutical Agency).</p>	
副次的な評価項目	<p>Visit 3 (Day 29)、Visit 4 (Day 57) のA型 (H1N1株、H3N2株) 及びB型 (山形系統株、ビクトリア系統株) の各インフルエンザウイルスに対する血清HI抗体価、GMT変化率、HI抗体保有率</p>	
Secondary Outcome(s)	<p>Assess to serum HI antibody titer, GMT change rate, and HI antibody retention rate for each influenza virus on Visit 3 (Day 29) and Visit 4 (Day 57) type A (H1N1, H3N2) and type B (Yamagata strain, Victoria</p>	

	strain)
--	---------

(2) 特定臨床研究に用いる医薬品等の概要

医薬品、医療機器、再生医療等製品の別			<input checked="" type="checkbox"/> 医薬品	<input type="checkbox"/> 医療機器	<input type="checkbox"/> 再生医療等製品
医薬品医療機器等法における未承認、 適応外、承認内の別			<input type="checkbox"/> 未承認	<input checked="" type="checkbox"/> 適応外	<input type="checkbox"/> 承認内
一般 名 称 等	医薬品	一般名称（国内外で 未承認の場合は開発 コードを記載すること）	インフルエンザHAワクチン		
		販売名（海外製品の 場合は国名も記載す ること）	Kusuri <sup>®</sup> Vial		
		承認番号	XXXXXXXXYYZZZZZZZZ		
	医療機器	類別			
		一般的名称			
		承認・認証・届出番号			
	再生医療等 製品	類別			
		一般的名称			
		承認番号			
	被験薬等提供者		名称	〇×製薬株式会社	
所在地			東京都中央区2-2-2		

3 特定臨床研究の実施状況の確認に関する事項

(1) 監査の実施予定

監査の実施予定の有無	<input checked="" type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
------------	--	-----------------------------

(2) 特定臨床研究の進捗状況

特定臨床研究の 進捗状況	進捗状況	開始前
	Recruitment Status	
	主たる評価項目に係 る研究結果	
	Summary Results (Primary Outcome Results)	

4 特定臨床研究の対象者に健康被害が生じた場合の補償及び医療の提供に関する事項

特定臨床研究の対象者への補償 の有無		<input checked="" type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
補償 の内容	保険への加入の有無	<input checked="" type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
	保険の補償内容	補償金（死亡、障害1級、2級）	
	保険以外の補償の内容	なし	

5 特定臨床研究に用いる医薬品等の製造販売をし、又はしようとする医薬品等製造販売業者及びその特殊関係者の当該特定臨床研究に対する関与に関する事項等

(1) 特定臨床研究に用いる医薬品等の医薬品等製造販売業者等からの研究資金等の提供等

特定臨床研究に用いる医薬品等の製造販売をし、又はしようとする医薬品等製造販売業者等の名称	○×製薬株式会社	
研究資金等の提供の有無	<input checked="" type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
研究資金等の提供組織名称	○×製薬株式会社	
Source of Monetary Support/ Secondary Sponsor	Marubatsu Pharma	
Secondary Sponsorの該当性	<input type="checkbox"/> 該当	<input checked="" type="checkbox"/> 非該当
研究資金等の提供に係る契約締結の有無	<input checked="" type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
契約締結日		
物品提供の有無	<input checked="" type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
物品提供の内容	1包装（0.5mL 2バイアル）を120包装	
役務提供の有無	<input type="checkbox"/> あり	<input checked="" type="checkbox"/> なし
役務提供の内容		

※複数該当がある場合は、上記の項目を複写して記載すること

(2) 特定臨床研究に用いる医薬品等の医薬品等製造販売業者等以外からの研究資金等の提供

研究資金等の提供の有無	<input type="checkbox"/> あり	<input checked="" type="checkbox"/> なし
研究資金等の提供組織名称		
Source of Monetary Support		
Secondary Sponsorの該当性	<input type="checkbox"/> 該当	<input type="checkbox"/> 非該当

※複数該当がある場合は、上記の項目を複写して記載すること

6 審査意見業務を行う認定臨床研究審査委員会の名称等

当該特定臨床研究について審査意見業務を行う認定臨床研究審査委員会の名称	***大学認定臨床研究審査委員会委員会
Name of Certified Review Board	The university of ***, Certified Review Board
上記委員会の認定番号	CRB123456789
住所	東京都新宿区〇〇1-2-3
Address	1-2-3 XXX Shinjuku-ku, Tokyo
電話番号	03-XXXX-XXXX
電子メールアドレス	CRB*****@mail.box.jp
審査受付番号（上記委員会が当該臨床研究に発行した受付番号）	
当該特定臨床研究に対する審査結果	

7 その他の事項

(1) 特定臨床研究の対象者等への説明及び同意に関する事項

特定臨床研究の対象者等への説明及び同意の内容	別紙のとおり
------------------------	--------

(2) 他の臨床研究登録機関への登録

他の臨床研究登録機関発行の研究番号	
他の臨床研究登録機関の名称	
Issuing Authority	

(3) 特定臨床研究を実施するに当たって留意すべき事項

備考	国際共同研究	<input type="checkbox"/> 該当する	<input checked="" type="checkbox"/> 該当しない
	遺伝子治療等臨床研究に関する指針（平成27年厚生労働省告示第344号）の対象となる臨床研究	<input type="checkbox"/> 該当する	<input checked="" type="checkbox"/> 該当しない
	遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（平成15年法律第97号）の対象となる薬物を用いる臨床研究	<input type="checkbox"/> 該当する	<input checked="" type="checkbox"/> 該当しない
	生物由来製品に指定が見込まれる薬物を用いる臨床研究	<input checked="" type="checkbox"/> 該当する	<input type="checkbox"/> 該当しない

(4) 全体を通しての補足事項等

その他1	
その他2	
その他3	

(留意事項)

- 1 用紙の大きさは、A4とすること。
- 2 提出は、正本1通とすること。
- 3 1の「e-Rad番号」、2(1)の「対象疾患コード」、「対象疾患キーワード」、「介入コード」、「介入キーワード」については、任意記載とする。
- 4 1(1)「Scientific Title (Acronym)」の欄には、Scientific Titleの後に、( )でその略称を記載すること。「Public Title (Acronym)」の欄も同様とする。  
5 1(3)の研究責任医師以外の臨床研究に従事する者に関する事項の「氏名」の欄には、所属における担当部門の長ではなく、当該特定臨床研究における担当責任者を記載すること。
- 6 1(3)「研究代表医師・研究責任医師以外の研究を総括する者」、5(1)「研究資金等の提供組織名称」、5(2)「研究資金等の提供組織名称」については、個別の研究毎にSecondary Sponsorの該当性を判断し、記入すること。Secondary Sponsorは、Primary Sponsor（研究責任医師）が負う研究の実施に係る責務のうち、研究の立案や研究資金の調達に係る責務について、Primary Sponsor（研究責任医師）と共同してその責務を負う者とする。
- 7 2(1)の「第1症例登録日」については、空欄で提出すること。ただし、第1症例登録後遅滞なく、法第6条第1項の規定による実施計画の変更を行うこと。
- 8 2(2)の「一般名称等」については、医薬品、医療機器又は再生医療等製品のうち該当する項目にのみ記載すること。
- 9 3(2)の「主たる評価項目に係る研究結果」については、空欄で提出すること。ただし、臨床研究法施行規則第24条第2項の主要評価項目報告書を作成後遅滞なく、法第6条第1項の規定による実施計画の変更を行うこと。
- 10 7(1)の「特定臨床研究の対象者等への説明及び同意の内容」の欄には、その記載事項の全てを記載する事ができないときには、同欄に「別紙のとおり。」と記載し、別紙を添付すること。

---

【特定臨床研究】

## 研究計画書

# ＜高齢者における高用量インフルエンザワクチンと標準用量インフルエンザワクチンの免疫原性及び安全性の探索試験＞

○研究代表機関・研究代表医師

代表機関：AB 大学病院

研究代表医師：内科 教授 山田 太郎

共同研究機関・研究責任医師

共同研究機関：CD 大学病院

研究責任医師：内科 部長 鈴木 一郎

版数：第 1.0 版

作成年月日：2019 年 10 月 18 日

---

## 目次

1. 臨床研究の概要.....	6
1.1 【概要】 .....	6
1.2 【概略図（フロー図）】 .....	9
1.3 【研究スケジュール】 .....	10
2. 略号、用語一覧.....	11
3. 研究の実施体制.....	12
3.1 研究代表医師.....	12
3.2 共同機関の研究責任医師.....	12
3.3 業務委託.....	12
3.3.1 モニタリング責任者.....	12
3.3.2 監査責任者.....	13
3.3.3 データマネジメント責任者.....	13
3.3.4 統計解析責任者.....	13
4. 研究の背景と実施の目的及び意義.....	14
4.1 背景.....	14
4.2 研究の目的及び意義.....	14
5. 使用する医薬品.....	15
5.1.1 医薬品の概要.....	15
5.1.2 予測される副反応.....	15
5.1.3 その他の副反応.....	16
5.2 併用禁止.....	16
5.2.1 併用禁止薬剤.....	16
6. 研究対象者の選定方針.....	18
6.1 適格性基準.....	18
6.1.1 選択基準.....	18
6.1.2 除外基準.....	18
6.2 目標症例数.....	19
7. 研究の方法及び期間.....	20
7.1 研究のデザイン.....	20
7.2 研究の方法.....	20
7.2.1 研究実施期間.....	20
7.2.2 研究対象者の研究参加予定期間.....	20
7.2.3 研究対象候補者の選出.....	20
7.2.4 説明と同意.....	20
7.2.5 適格性確認.....	21

---

7.2.6	症例登録.....	21
7.2.7	盲検化・割付方法.....	21
7.2.8	登録期間及び研究参加期間の終了後の対応.....	21
7.3	科学的合理性の根拠.....	21
7.3.1	研究デザインの選択根拠・妥当性.....	21
7.3.2	盲検化しない場合または困難な場合はその理由.....	21
7.3.3	対照群の選択根拠・妥当性.....	21
7.3.4	介入の実施期間の根拠・妥当性.....	21
7.3.5	主要評価項目のデータ収集方法の根拠・妥当性.....	21
7.3.6	介入実施前及び終了後の観察期間の根拠・妥当性.....	21
8.	研究薬の入手・保管・廃棄方法.....	22
8.1.1	入手方法.....	22
8.1.2	包装及び表示.....	22
8.1.3	保管及び管理.....	22
8.1.4	廃棄及び返却.....	22
9.	研究対象者への説明と同意の取得.....	23
9.1	説明文書及び同意文書の作成.....	23
9.2	説明事項.....	23
9.3	研究対象者に同意を得る方法.....	23
9.4	代諾者から同意を受ける場合.....	24
9.5	研究対象者及びその関係者からの相談等への対応.....	24
9.6	研究対象者の意思に影響を与える情報が得られた場合.....	24
9.7	同意撤回時の対応.....	24
9.8	説明文書・同意文書の改訂.....	25
10.	評価項目.....	26
10.1	主要評価項目.....	26
10.2	副次評価項目.....	26
10.3	安全性評価項目.....	27
11.	有害事象・疾病（副反応）等.....	28
11.1	定義.....	28
11.1.1	有害事象.....	28
11.1.2	疾病（副反応）等.....	28
11.1.3	重篤な有害事象・疾病（副反応）等.....	28
11.1.4	予測できない重篤な有害事象・疾病（副反応）等.....	28
11.2	研究との因果関係の判断方法.....	28
11.3	予測性の判断方法.....	29
11.4	有害事象の記録.....	29



---

11.5 疾病（副反応）等の報告.....	29
11.6 有害事象発現時の研究対象者の観察.....	30
12. 観察及び検査項目.....	31
12.1 研究対象者背景.....	31
12.2 研究薬投与状況.....	31
12.3 内科的診察.....	31
12.4 ワクチン接種部位の局所反応、全身反応.....	32
12.5 生理学的検査.....	32
12.6 その他特殊評価.....	32
12.7 試料の採取及び測定.....	33
12.8 中止時（最終観察時）.....	33
13. 統計学的事項.....	34
13.1 研究対象者の取扱い.....	34
13.1.1 研究対象者の定義.....	34
13.1.2 解析対象集団の定義.....	34
13.2 データベース及び症例の固定.....	34
13.3 解析方法.....	34
13.4 中間集計.....	36
13.5 統計解析計画の変更.....	36
14. 試料・記録（データを含む）の取扱い及び保管に関する事項.....	37
14.1 データの収集.....	37
14.2 症例報告書作成（EDC システムの入力）及び保管管理.....	37
14.3 記録の保管.....	37
14.4 記録の保管期間・場所.....	38
14.5 試料・記録の廃棄方法.....	38
14.6 他機関への試料・記録の提供.....	38
14.7 記録、試料の授受に関する記録.....	38
15. 品質管理及び品質保証に関する事項.....	39
15.1 原資料.....	39
15.2 原資料等の直接閲覧.....	39
15.3 データマネジメント.....	39
15.4 モニタリング.....	39
15.5 監査.....	39
16. 倫理.....	40
16.1 法令・指針の遵守.....	40
16.2 研究対象者の人権保護.....	40
16.2.1 個人情報の取り扱い.....	40

---

16.2.2 匿名化の方法.....	40
16.3 安全性・不利益への配慮.....	41
16.3.1 研究対象者に生じる利益.....	41
16.3.2 研究対象者に生じる負担及び予測されるリスク.....	41
16.3.3 遺伝子的特徴に関する研究結果の取扱い.....	41
16.4 認定臨床研究審査委員会.....	41
17. 金銭の支払い及び健康被害補償.....	42
17.1 研究対象者の費用負担.....	42
17.2 健康被害補償.....	42
17.3 賠償.....	42
18. 法令に基づく報告及び共有に関する取り決め.....	43
18.1 研究計画書の遵守及び変更.....	43
18.1.1 研究計画書の遵守.....	43
18.1.2 研究計画書の変更・改訂.....	43
18.2 定期報告事項及び時期.....	43
18.3 不適合報告.....	43
18.4 厚生労働大臣への報告.....	43
18.5 公表に関する取決め.....	44
18.5.1 研究計画の登録.....	44
18.5.2 研究結果の公表.....	44
18.5.3 研究対象者に対する開示.....	44
19. 中止と終了.....	45
19.1 研究対象者の参加中止.....	45
19.2 研究全体の中止・中断.....	45
19.3 研究の終了.....	46
19.4 研究終了後の対応.....	46
20. 利益相反に関する事項.....	47
20.1 資金提供者.....	47
20.2 利益相反の管理.....	47
20.3 知的財産権.....	47
21. 参考資料及び文献.....	48

# 1. 臨床研究の概要

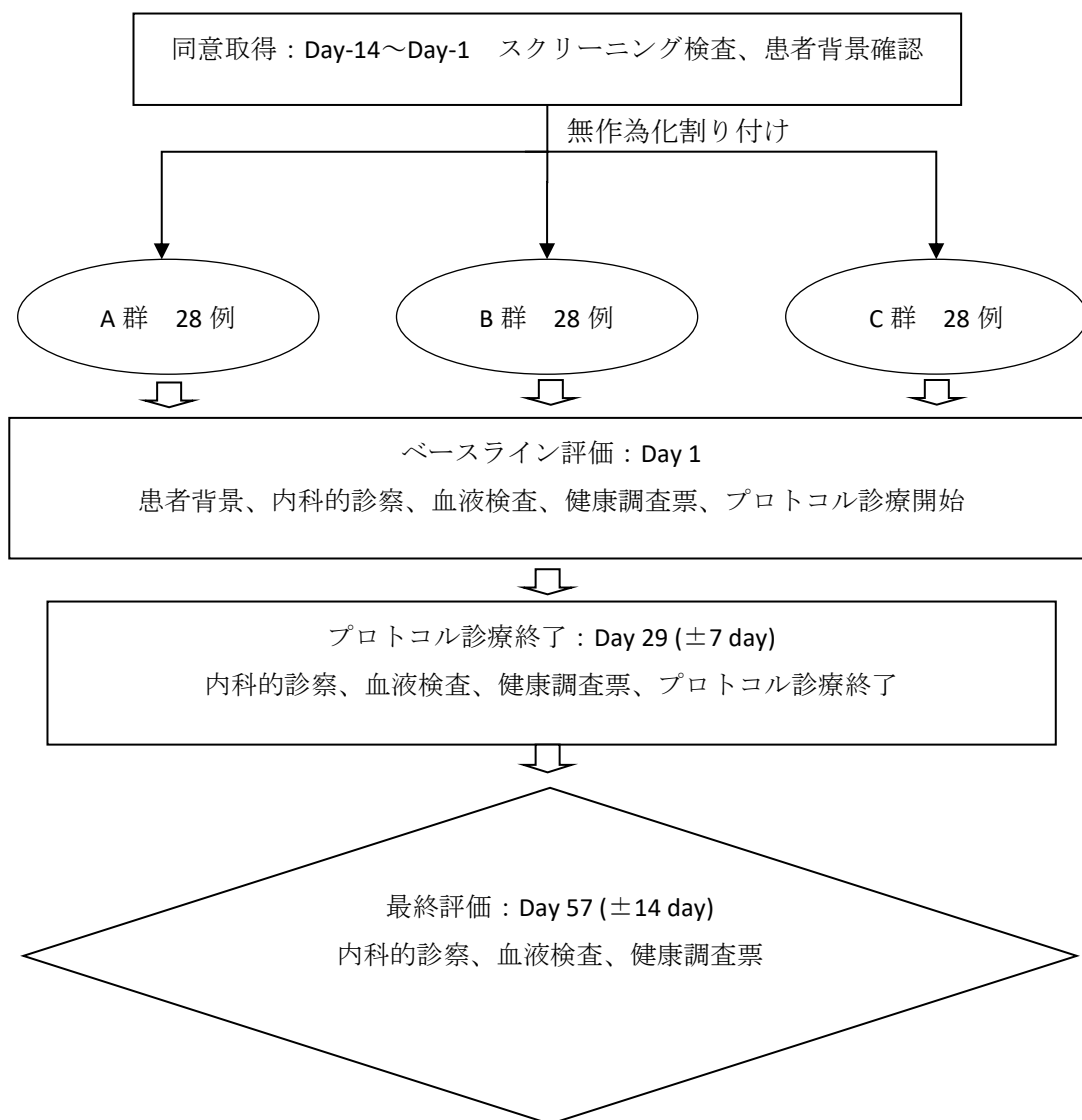
## 1.1 【概要】

研究課題名	高齢者における高用量インフルエンザワクチンと標準用量インフルエンザワクチンの免疫原性及び安全性の探索試験
研究の目的	高齢者（65 歳以上）を対象として、日本で市販されている季節インフルエンザ HA ワクチンの標準投与用量と高用量投与の免疫原性及び安全性を非盲検無作為化法により検討する。
研究のデザイン	非盲検、無作為化、多施設共同介入研究
研究薬	季節インフルエンザ HA ワクチン
評価項目	<p><u>主要評価項目</u>：</p> <p>【観察・検査項目】</p> <p>Visit 2（1 回目投与前）、Visit 4（Day 57）の A 型（H1N1 株、H3N2 株）及び B 型（山形系統株、ビクトリア系統株）の各インフルエンザウイルスに対する血清の赤血球凝集抑制（以下、HI）抗体価を測定し、免疫原性評価の基準※を満たしているか評価する。</p> <p>※：免疫原性の評価の基準としては、EMA（欧州医薬品庁）が示した以下の高齢者（年齢が 60 歳より大きい）に対する季節性インフルエンザワクチンの基準を参考とする。</p> <p>投与群について、以下の血清学的評価をする必要がある。</p> <p>以下の評価(1)~(3)の少なくとも一つは条件を満たすこと。</p> <p>(1)抗体陽転率が 30%より大きい</p> <p>(2)GMT 変化率が 2.0 倍より大きい</p> <p>(3)抗体保有率が 60%より大きい</p> <p>【検査項目の定義】</p> <p>・抗体陽転率 各ウイルス株に対する HI 抗体価の抗体陽転率（抗体価が「1 回目投与前に 1:10 未満かつ投与後に 1:40 以上」又は「1 回目投与前に 1:10 以上かつ変化率が 4 倍以上」）</p> <p>・GMT 変化率 各ウイルス株に対する HI 抗体価の幾何平均抗体価変化率（1 回目投与前値からの投与後幾何平均抗体価の増加率）</p> <p>・抗体保有率 各ウイルス株に対する HI 抗体保有率（抗体価が 1:40 以上の被験者の割合）</p> <p><u>副次評価項目</u>：</p> <p>・Visit 3（Day 29）、Visit 4（Day 57）の A 型（H1N1 株、H3N2 株）及び B 型（山形系統株、ビクトリア系統株）の各インフルエンザウイルスに対する血清 HI 抗体価、GMT 変化率、HI 抗体保有率</p> <p><u>安全性の評価項目</u>：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ワクチン接種部位の局所反応</li> <li>・全身反応（発熱、リンパ腫脹）</li> <li>・その他有害事象</li> </ul>

対象	<p><u>対象患者</u>：本研究実施計画書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高齢者を対象とする。</p>
	<p><u>選択基準</u>：以下の基準に該当する患者を、本研究に組み入れる。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 同意取得時の年齢が 65 歳以上の者</li> <li>(2) 研究責任（分担）医師が、病歴、診察及び臨床的判断の結果より、本研究に適格な健康高齢者と判断した者</li> <li>(3) 文書による同意が得られ、研究参加中の遵守事項を守り、本研究実施計画書に定められた診察、検査を受け、症状などの申告ができると研究責任（分担）医師が判断した者</li> </ol>
	<p><u>除外基準</u>：以下の基準のいずれかに該当する患者は、本研究に組み入れない。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 研究薬投与前 180 日以内に季節性インフルエンザ HA ワクチン投与を受けた者</li> <li>(2) 研究薬投与前 180 日以内にインフルエンザに罹患した者</li> <li>(3) 研究薬投与前 28 日以内に弱毒生ワクチン、又は 7 日以内に不活化ワクチン・トキソイドの投与を受けた者</li> <li>(4) 研究薬投与前に、以下の薬剤等による治療を受けた者 <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 研究薬投与前 28 日以内 <ol style="list-style-type: none"> <li>a) インターフェロン製剤</li> <li>b) 免疫系に影響を及ぼす薬剤（例：免疫抑制剤）</li> <li>c) 全身性又は吸入副腎皮質ステロイド剤</li> <li>d) G-CSF 及び M-CSF</li> </ol> </li> <li>2) 研究薬投与前 84 日以内 <ol style="list-style-type: none"> <li>a) ヒトガンマグロブリン製剤</li> <li>b) 血液製剤</li> <li>c) 輸血（成分輸血を含む）</li> </ol> </li> <li>3) 研究薬投与前 180 日以内 <ol style="list-style-type: none"> <li>a) ヒトガンマグロブリン製剤の大量療法(≥200 mg/kg)</li> </ol> </li> </ol> </li> <li>(5) 食物や医薬品（ワクチンを含む）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者</li> <li>(6) 季節性インフルエンザ HA ワクチン又は鶏卵、鶏肉、その他鶏由来のものに対して過敏症を有する者</li> <li>(7) 過去の予防投与（季節性インフルエンザ HA ワクチン及びその他ワクチン）で投与後 2 日以内に 39.0℃以上の発熱のみられた者又は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</li> <li>(8) けいれんの既往のある者（小児期の熱性けいれんの既往は除く）</li> <li>(9) 気管支喘息の現病歴のある者</li> <li>(10) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者（3 親等以内）に先天性免疫不全症の者がいる者</li> <li>(11) 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</li> <li>(12) コントロール不良の心臓・血管系、血液系、肝臓、腎臓、消化器、泌尿器又は内分泌代謝系疾患を有しており、研究参加あるいは研究結果に影響を与える可能性がある者</li> <li>(13) 間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器系疾患を有する者</li> </ol>

	<p>(14) 研究薬投与前 4 か月以内に他の試験薬（治験及び臨床研究等）の投与を受けた者。</p> <p>(15) その他、研究責任（分担）医師が本研究の被験者として不適当と判断した者</p>
研究方法	<p>以下の通り投与する</p> <p>A 群：研究薬 0.5 mL（各 HA 抗原 15 <math>\mu</math>g）を Day 1 に 1 回皮下投与する。</p> <p>B 群：研究薬 0.5 mL（各 HA 抗原 15 <math>\mu</math>g）を Day 1 に 1 回目の皮下投与をし、Day 29 に、2 回目の皮下投与をする。</p> <p>C 群：研究薬 2.0 mL（各 HA 抗原 60 <math>\mu</math>g）を Day 1 に 2 箇所に分けて 1 回皮下投与する</p>
目標症例数	合計 84 例（A 群 28 例、B 群 28 例、C 群 28 例）
研究実施期間	jRCT 登録～2021 年 4 月 1 日
登録期間	jRCT 登録～2021 年 1 月 6 日
参加期間	同意から最終来院まで 57 日～85 日
併用禁止	<p><u>併用禁止薬剤</u>：研究期間中は、以下の薬剤の併用を禁止する。</p> <p>(1) 本研究薬以外のインフルエンザワクチン</p> <p>(2) 弱毒生ワクチン、不活化ワクチン、トキソイド</p> <p>(3) ヒトガンマグロブリン製剤</p> <p>(4) 他の試験薬（治験、臨床研究等）</p> <p><u>併用禁止療法</u>：研究期間中は、以下の療法を禁止する。</p> <p>(5) 併用禁止療法はない。</p> <p><u>併用必須薬剤</u>：研究期間中は、以下の薬剤の併用を必須する。</p> <p>(6) 併用必須薬剤はない。</p> <p><u>併用必須療法</u>：研究期間中は、以下の療法を必須とする。</p> <p>(7) 併用必須療法はない。</p> <p><u>併用制限薬剤</u>：研究期間中は、以下の薬剤の併用を制限する。</p> <p>(8) 併用制限薬剤はない。</p> <p><u>併用制限療法</u>：研究期間中は、以下の療法の併用を制限する。</p> <p>(9) 併用制限療法はない。</p>
研究組織	<p>○研究代表医師・代表機関</p> <p>AB 大学病院 内科 教授 山田 太郎</p> <p>代表機関の研究に関する問い合わせ先</p> <p>AB 大学病院 内科 佐藤 二郎</p> <p>データマネジメント担当機関</p> <p>株式会社△△ データサイエンス部 部長 赤木 太郎</p> <p>モニタリング担当機関</p> <p>株式会社△△ 事業推進部 部長 青山 次郎</p> <p>監査担当機関</p> <p>株式会社△△ 監査室 黄原 一</p> <p>統計解析担当機関</p> <p>株式会社△△ 統計解析部 部長 黒田 了</p> <p>共同研究機関の研究責任医師</p> <p>CD 病院 内科 鈴木 一郎</p> <p>共同研究機関の研究に関する問い合わせ先</p> <p>CD 病院 内科 吉田 三郎</p>

## 1.2 【概略図（フロー図）】



### 1.3 【研究スケジュール】

表 1-1 研究スケジュール（A 群、C 群）

観察検査項目	スクリーニング期間	投与期間							中止時
	Day -14 ~ Day -1	Day 1			Day 29 (22~36)			Day 57 (43~71)	
		前	1	後		29			
	Visit 1	登録/Visit 2	Visit 3			Visit 4			
同意取得	●								
研究対象者背景	●	●							
無作為化		●							
研究薬投与			●						
内科的診察	●	●		●		●		●	
ワクチン接種部位の局所反応		●		●		●		●	
全身反応 (発熱、リンパ腫脹)		●		●		●		●	
生理学的検査（腋窩体温）		●		●		●		●	
血清 HI 抗体価		●				●		●	
健康調査票			←→					●	
併用薬・併用療法の確認	←→								
有害事象	←→								

表 1-2 研究スケジュール（B 群）

観察検査項目	スクリーニング期間	投与期間							中止時
	Day -14 ~ Day -1	Day 1			Day 29 (22~36)			Day 57 (43~71)	
		前	1	後	前	29	後		
		Visit 1	登録/Visit 2			Visit 3			
同意取得	●								
研究対象者背景	●	●							
無作為化		●							
研究薬投与			●			●			
内科的診察	●	●		●	●		●	●	●
ワクチン接種部位の局所反応		●		●	●		●	●	●
全身反応 (発熱、リンパ腫脹)		●		●	●		●	●	●
生理学的検査（腋窩体温）		●		●	●		●	●	●
血清 HI 抗体価		●			●			●	●
健康調査票			←→				←→		●
併用薬・併用療法の確認	←→								→
有害事象	←→								→

## 2. 略号、用語一覧

略号	英名	和名
Al-P	Alkaline Phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine transaminase	アラニンアミノ基転移酵素
AST	Aspartate transaminase	アスパラギン酸アミノ基転移酵素
EDC	Electronic Data Capture	電子的データ収集システム
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
G-CSF	Granulocyte-colony stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
GMT	Geometric mean antibody titer	幾何平均抗体価
HA	Hemagglutinin	ヘムアグルチニン
jRCT	japan registry of clinical trials	臨床試験登録データベース
LOCF	Last Observation Carried Forward	単一補完法の一つ
M-CSF	Macrophage colony-stimulating Factor	マクロファージコロニー刺激因子
MRI	Magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
PPS	per protocol set	研究計画書に適合した対象集団
PT	preferred term	基本語
SOC	System organ class	器官別大分類
SP	Safety Population	安全性評価対象集団



---

### 3. 研究の実施体制

本研究は以下の組織により実施、運営される。

#### 3.1 研究代表医師

【所属機関名・所属・役職・氏名】

AB 大学病院 内科 教授 山田 太郎

【連絡・問い合わせ先】

機関名：AB 大学病院 内科

住所：東京都新宿区〇〇1-1-1

電話：03-XXXX-XXXX

【役割及び責任】

所属実施医療機関における本研究に係る業務を統括する。また、本研究を実施する全ての実施医療機関の研究責任医師を代表し、研究全体が適正に実施されるように業務受託機関を指示・監督する。

#### 3.2 共同機関の研究責任医師

【所属機関名・所属・役職・氏名】

CD 病院 内科 部長 鈴木 一郎

【連絡・問い合わせ先】

住所：東京都中央区〇〇1-1-1

TEL：03-XXXX-XXXX

【役割及び責任】

本研究の実施に際し、所属実施医療機関における本研究に係る業務を統括する。

#### 3.3 業務委託

研究代表医師は、以下の各業務を業務受託機関に委託する。また、委託を受けた者が遵守すべき事項について、委託内容を確認する。研究代表医師は、業務受託機関に対し、業務進捗及び結果に関する報告書の提出を義務付け、業務内容を逐次把握すると共に、問題が認められた場合は、業務内容の改善を指示する。

- (1) モニタリング
- (2) 監査
- (3) データマネジメント
- (4) 統計解析

##### 3.3.1 モニタリング責任者

【所属機関名・所属・役職・氏名】

株式会社△△ 事業推進部 部長 青山 次郎

【連絡・問い合わせ先】

住所：東京都新宿区▲▲1-1-1

---

TEL : 03-XXXX-XXXX

【役割及び責任】

別途定めるモニタリング手順書に従ってモニタリングを実施し、本研究が研究実施計画書、業務手順書、適応される規制要件に従って実施、記録及び報告されていることを確認する。

3.3.2 監査責任者

【所属機関名・所属・役職・氏名】

株式会社△△ 監査室 黄原 一

【連絡・問い合わせ先】

住所：東京都新宿区▲▲1-1-1

TEL : 03-XXXX-XXXX

【役割及び責任】

別途定める監査手順書に従って監査を実施し、本研究が研究計画書、業務手順書、適応される規制要件に従って実施、記録及び報告されていることを、本研究の関係者から独立した立場で検証する。

3.3.3 データマネジメント責任者

【所属機関名・所属・役職・氏名】

株式会社△△ データサイエンス部 部長 赤木 太郎

【連絡・問い合わせ先】

住所：東京都新宿区▲▲1-1-1

TEL : 03-XXXX-XXXX

【役割及び責任】

別途定めるデータマネジメント計画書に従い、データマネジメント業務を行う。

3.3.4 統計解析責任者

【所属機関名・所属・役職・氏名】

株式会社△△ 統計解析部 部長 黒田 了

【連絡・問い合わせ先】

住所：東京都新宿区▲▲1-1-1

TEL : 03-XXXX-XXXX

【役割及び責任】

別途定める解析計画書に従い、解析業務を行う。

---

## 4. 研究の背景と実施の目的及び意義

### 4.1 背景

インフルエンザは、オルソミクソウイルス科に属するインフルエンザウイルスを病原とする呼吸器感染症である。通常の急性上気道炎に比べ全身症状が強く出やすいことを特徴としている。季節性インフルエンザには、A 型、B 型、C 型の 3 種類があり、A 型あるいは B 型が世界中で繰り返し流行している。この流行の原因は、ウイルス表面に存在する HA たんぱく質の抗原性が毎年少しずつ変化するために、ヒトが持っているインフルエンザ特異抗体が抗原性のずれたウイルスを完全に中和できないからである。

インフルエンザ HA ワクチンは、生物学的製剤でありインフルエンザを予防するワクチンである。あらかじめインフルエンザ HA ワクチンを接種することにより、A 型及び B 型インフルエンザウイルスに対する抗体が産生されると、感染した A 型あるいは B 型インフルエンザウイルスの増殖が抑制されてインフルエンザの発症の阻止あるいは臨床症状が軽減される。

しかしながら、インフルエンザワクチン接種によって誘導される抗体価は個人によって差があり、特に高齢者の場合には若年者と比較して抗体産生性・獲得性に様々な問題点があるといわれている<sup>1)</sup>。高齢者におけるインフルエンザワクチン接種に対する有効性の低下は、抗体反応が主にワクチン特異的抗体の量の減少によるものであることが示唆されている<sup>2)</sup>。

米国での研究では、65 歳以上高齢者への高用量 3 価不活化インフルエンザワクチンを接種することで、標準量同ワクチン接種に比べ、インフルエンザ様疾患の予防効果が高く、抗体反応の誘導は有意に高いことが示されており<sup>3)</sup>、すでに 2015 年より、高齢者（65 歳以上）用の単回接種高用量インフルエンザ HA ワクチンとして発売されている<sup>4)</sup>。

### 4.2 研究の目的及び意義

有効性が示されているインフルエンザワクチンではあるが、日本で使用可能なものは高齢者も含めて標準用量（各 HA 抗原 15  $\mu$ g）の 4 価不活化ワクチンのみである。そこで本研究では、日本で市販されているインフルエンザ HA ワクチンについて、標準投与量に対し、高用量（各 HA 抗原 30  $\mu$ g 及び 60  $\mu$ g）を投与した時の高齢者に対する免疫原性と安全性を探索的に検討することを目的に計画した。

## 5. 使用する医薬品

### 5.1.1 医薬品の概要

研究薬名（一般名）	インフルエンザ HA ワクチン
製造元	〇×製薬株式会社
剤形	澄明又はわずかに白濁した液剤
成分・含量	本剤は、0.5 mL 中に次の成分・分量を含有する。 有効成分:インフルエンザウイルス（A 型・B 型）の HA 画分 1 株当たり 15 $\mu$ g 以上（HA 含量（相当値）） 添加剤:リン酸水素ナトリウム水和物、リン酸二水素ナトリウム 0.27 mg、塩化ナトリウム
貯法	遮光して、10℃以下に凍結を避けて保存
効能・効果	インフルエンザの予防
用法・用量	13 歳以上のものについては、0.5 mL を皮下に、1 回又は およそ 1～4 週間の間隔をおいて 2 回注射する。
副反応	詳細は「 <u>5.1.2 項 予測される副反応</u> 」「5.1.3 その他の副反応」参照。
本研究での研究薬の入手方法	〇×製薬株式会社より無償提供

### 5.1.2 予測される副反応

研究薬であるインフルエンザ HA ワクチンの最新の添付文書に記載されている重大な副反応及びその他の副反応を示す。また、研究実施中は常に最新の添付文書を使用して判断を行うこととする。

#### 5.1.2.1 重大な副反応

次の副反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

##### 5.1.2.1.1 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等があらわれることがある。

##### 5.1.2.1.2 急性散在性脳脊髄炎（ADEM）（頻度不明）

通常、接種後数日から 2 週間以内に発熱、頭痛、けいれん、運動障害、意識障害等があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI 等で診断し、適切な処置を行うこと。

##### 5.1.2.1.3 脳炎・脳症、脊髄炎、視神経炎（頻度不明）

異常が認められた場合には、MRI 等で診断し、適切な処置を行うこと。

##### 5.1.2.1.4 ギラン・バレー症候群（頻度不明）

四肢遠位から始まる弛緩性麻痺、腱反射の減弱ないし消失等の症状があらわれることがある。

#### 5.1.2.1.5 けいれん（熱性けいれんを含む）（頻度不明）

#### 5.1.2.1.6 肝機能障害、黄疸（頻度不明）

AST、ALT、 $\gamma$ -GTP、Al-P の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

#### 5.1.2.1.7 喘息発作（頻度不明）

#### 5.1.2.1.8 血小板減少性紫斑病、血小板減少（頻度不明）

紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等が認められた場合には、血液検査等を実施すること。

#### 5.1.2.1.9 血管炎（IgA 血管炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、白血球破碎性血管炎等）（頻度不明）

#### 5.1.2.1.10 間質性肺炎（頻度不明）

発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状に注意し、異常が認められた場合には、胸部 X 線等の検査を実施すること。

#### 5.1.2.1.11 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、急性汎発性発疹性膿疱症（頻度不明）

#### 5.1.2.1.12 ネフローゼ症候群（頻度不明）

### 5.1.3 その他の副反応

研究薬の最新の添付文書に記載されているその他の副反応は以下に示す。

〈全ての被接種者〉

	頻度不明
過敏症	発疹、蕁麻疹、湿疹、紅斑、多形紅斑、そう痒、血管浮腫
局所症状 （注射部位）	発赤、腫脹、硬結、熱感、疼痛、しびれ感、小水疱、蜂巣炎
精神神経系	頭痛、一過性の意識消失、めまい、顔面神経麻痺等の麻痺、末梢性ニューロパチー、失神・血管迷走神経反応、しびれ感、振戦
消化器	嘔吐・嘔気、腹痛、下痢、食欲減退
筋・骨格系	関節痛、筋肉痛、筋力低下
その他	発熱、悪寒、倦怠感、リンパ節腫脹、咳嗽、動悸、ぶどう膜炎

## 5.2 併用禁止

研究期間中は、以下の薬剤の併用を禁止する。

### 5.2.1 併用禁止薬剤

(1) 本研究薬以外のインフルエンザワクチン

- 
- (2) 弱毒生ワクチン，不活化ワクチン，トキソイド
  - (3) ヒトガンマグロブリン製剤
  - (4) 他の試験薬（治験、臨床研究等）

**【設定根拠】**

(1)~(4)安全性、免疫原性の評価への影響を除くために設定した。

---

## 6. 研究対象者の選定方針

### 6.1 適格性基準

#### 6.1.1 選択基準

以下の基準を全て満たす患者を対象とする。

- (1) 同意取得時の年齢が 65 歳以上の者
- (2) 研究責任（分担）医師が、病歴、診察及び臨床的判断の結果より、本研究に適格な健康高齢者と判断した者
- (3) 文書による同意が得られ、研究参加中の遵守事項を守り、本研究実施計画書に定められた診察、検査を受け、症状などの申告ができると研究責任（分担）医師が判断した者

#### 【設定根拠】

- (1) 試験デザインを考慮して設定した。
- (2) 有効性の評価への影響を考慮し設定した。
- (3) 倫理的配慮から設定した。

#### 6.1.2 除外基準

以下のうち一つでも該当する患者は、対象として除外する。

- (1) 研究薬投与前 180 日以内に季節性インフルエンザ HA ワクチン投与を受けた者
- (2) 研究薬投与前 180 日以内にインフルエンザに罹患した者
- (3) 研究薬投与前 28 日以内に弱毒生ワクチン、又は 7 日以内に不活化ワクチン・トキソイドの投与を受けた者
- (4) 研究薬投与前に、以下の薬剤等による治療を受けた者
  - 1) 研究薬投与前 28 日以内
    - 1) インターフェロン製剤
    - 2) 免疫系に影響を及ぼす薬剤（例：免疫抑制剤）
    - 3) 全身性又は吸入副腎皮質ステロイド剤
    - 4) G-CSF 及び M-CSF
  - 2) 研究薬投与前 84 日以内
    - a) ヒトガンマグロブリン製剤
    - 5) 血液製剤
    - 6) 輸血（成分輸血を含む）
  - 3) 研究薬投与前 180 日以内
    - a) ヒトガンマグロブリン製剤の大量療法( $\geq 200$  mg/kg)
- (5) 食物や医薬品（ワクチンを含む）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者
- (6) 季節性インフルエンザ HA ワクチン又は鶏卵、鶏肉、その他鶏由来のものに対して過敏症を有する者

- 
- (7) 過去の予防投与（季節性インフルエンザ HA ワクチン及びその他ワクチン）で投与後 2 日以内に 39.0℃以上の発熱のみられた者又は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
  - (8) けいれんの既往のある者（小児期の熱性けいれんの既往は除く）
  - (9) 気管支喘息の現病歴のある者
  - (10) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者（3 親等以内）に先天性免疫不全症の者がいる者
  - (11) 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
  - (12) コントロール不良の心臓・血管系、血液系、肝臓、腎臓、消化器、泌尿器又は内分泌代謝系疾患を有しており、研究参加あるいは研究結果に影響を与える可能性がある者
  - (13) 間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器系疾患を有する者
  - (14) 研究薬投与前 4 か月以内に他の試験薬（治験及び臨床研究等）の投与を受けた者
  - (15) その他、研究責任（分担）医師が本研究の被験者として不適当と判断した者

**【設定根拠】**

- (1),(2)免疫原性を正しく評価できない可能性があるため設定した。
- (3),(6)~(8),(10),(12)予防接種要注意者を除外するために設定した。
- (4)有効性及び安全性の評価に影響を与える可能性があるために設定した。
- (5)~(15)安全性を考慮し設定した。

## 6.2 目標症例数

合計 84 例 （A 群 28 例、B 群 28 例、C 群 28 例）

**【設定根拠】**

日本人高齢者における高用量インフルエンザワクチンと標準用量インフルエンザワクチン接種後の安全性と抗体価の応答を探索的に検討するために妥当と考えられる被験者数を設定した。類似薬の臨床成績より高齢者に高用量を投与した場合の抗体陽転率は A(H1N1)で 48.6%、A(H3N2)で 69.1%、B で 41.8%であったことから、抗体陽転率を 50%程度となると仮定した。仮定した抗体陽転率の信頼区間の下限が評価基準である 30%を超えるような症例数として、25 例を算出。治療の中止や脱落が 10%程度発生することを見込んで各群 28 例、合計 84 例を目標症例数とした。



## 7. 研究の方法及び期間

### 7.1 研究のデザイン

非盲検、無作為化、多施設共同介入研究

#### 【設定根拠】

日本人高齢者における高用量インフルエンザワクチンの接種後の安全性と抗体価の応答を検討するため、添付文書で規定されている標準用量インフルエンザワクチン（各 HA 抗原 15  $\mu$ g）の 1 回接種、同 4 週間間隔の 2 回接種（各 HA 抗原 30  $\mu$ g）、及び 4 倍量 1 回接種（各 HA 抗原 60  $\mu$ g）の 3 群に分けて研究を実施することとした。

本剤はすでに承認を受けており、本試験の目的が標準用量に対する高用量投与時の免疫原性の探索的な検討であることからプラセボ群は不要と判断した。また、盲検試験として実施する場合、各群ともプラセボ投与を含む投与回数が増え、倫理的ではないこと、並びに本研究の評価項目である免疫原性（抗体価）は、非盲検下でも客観的に評価可能であることを踏まえて、オープンラベル試験で実施することとした。

### 7.2 研究の方法

各群の研究対象者に投与する研究薬は以下の通りとする。

A 群：研究薬 0.5 mL（各 HA 抗原 15  $\mu$ g）を Day 1 に 1 回皮下投与する。

B 群：研究薬 0.5 mL（各 HA 抗原 15  $\mu$ g）を Day 1 に 1 回目の皮下投与をし、Day 29 に、2 回目の皮下投与をする。

C 群：研究薬 2.0 mL（各 HA 抗原 60  $\mu$ g）を Day 1 に 2 箇所に分けて 1 回皮下投与する

#### 7.2.1 研究実施期間

研究全体の実施予定期間：jRCT 登録～2021 年 4 月 1 日

登録予定期間：jRCT 登録～2021 年 1 月 6 日

#### 7.2.2 研究対象者の研究参加予定期間

研究参加期間は、同意取得日から最終観察日までとする。同意から最終来院まで 51 日～78 日とする。研究を中止した場合は、「19 項 中止と終了」に従う。

#### 7.2.3 研究対象候補者の選出

研究責任（分担）医師は、患者の健康状態、症状、年齢、性別、同意能力、他の試験（治験、臨床研究等）への参加の有無等を考慮し、研究の対象とすることの適否を慎重に検討する。

#### 7.2.4 説明と同意

研究責任（分担）医師は、「説明文書」を用いて本研究の対象候補の患者に対して本研究の説明を行い、「同意文書」を用いて調査に対する自由意思による同意を患者本人から取得する。

---

### 7.2.5 適格性確認

研究責任（分担）医師は、規定のスクリーニング検査を実施し、選択基準及び除外基準に基づき、研究対象者の適格性を確認する。なお、研究に従事する者は、文書同意を取得した研究対象者について研究対象者スクリーニング名簿等に記載する。

### 7.2.6 症例登録

研究に従事する者は、患者の適格性を確認後に、固有の番号（研究対象者識別コード）を割り当てる。EDC システムに登録をもって登録完了とする。

### 7.2.7 盲検化・割付方法

研究対象者の背景因子を揃えるため、無作為化割り付けにより研究対象者を各群に 1 : 1 で振り分ける。無作為化は EDC システムで行う。割付結果は登録を行うと EDC システム上で薬剤番号（投与群）が付与される。

### 7.2.8 登録期間及び研究参加期間の終了後の対応

登録期間及び研究参加期間が終了した後は、研究対象者の病状を観察しながらもっとも適切と考える医療を提供する。

## 7.3 科学的合理性の根拠

### 7.3.1 研究デザインの選択根拠・妥当性

7.1 研究のデザイン参照

### 7.3.2 盲検化しない場合または困難な場合はその理由

7.1 研究のデザイン参照

### 7.3.3 対照群の選択根拠・妥当性

4 研究の背景と実施の目的及び意義参照

### 7.3.4 介入の実施期間の根拠・妥当性

投与間隔について、インフルエンザ HA ワクチンの使用上の注意では、「2 回接種を行う場合の接種間隔は免疫効果を考慮すると 4 週間おくことが望ましい」とされていることから投与間隔を 4 週間とした。

### 7.3.5 主要評価項目のデータ収集方法の根拠・妥当性

10 評価項目の設定根拠参照

### 7.3.6 介入実施前及び終了後の観察期間の根拠・妥当性

インフルエンザ HA ワクチンを 3 週間隔で 2 回接種した場合、接種 1 か月後に被接種者の 77%が有効予防水準に達する。接種後 3 か月で有効抗体水準が 78.8%であるが、5 か月では 50.8%と減少する。効果の持続は、流行ウイルスとワクチンに含まれているウイルスの抗原型が一致した時において 3 か月続くことが明らかになっている。基礎免疫を持っている場合は、ワクチン接種群における有効な抗体水準は、3 か月を過ぎても維持されているが、基礎免疫のない場合には、効果の持続期間が 1 か月近く短縮される<sup>9)</sup>。これらの結果から、後観察期間を有効予防水準に達する期間と同じ投与後 4 週間後と設定した。

---

## 8. 研究薬の入手・保管・廃棄方法

### 8.1.1 入手方法

研究薬は、○×製薬より無償提供を受ける。

### 8.1.2 包装及び表示

#### (1) 包装形態

研究薬は承認薬であり、○×製薬が製造販売している Kusuri<sup>®</sup> Vial を研究用に、各実施医療機関に無償提供する。Kusuri<sup>®</sup> Vial は瓶入 1.0 mL 2 本/箱で包装されており、外箱に図 8-1 のラベルシールを貼付して提供する。

#### (5) ラベル表示

研究用
一般名：インフルエンザ HA ワクチン
製造者：○×製薬
貯法：遮光して、10℃以下に凍結を避けて保存
使用期限：20XX/XX
製造番号：XXXXXX

図 8-1

### 8.1.3 保管及び管理

○×製薬から実施医療機関に提供された研究薬は、研究薬管理者が管理する。管理の手順については「研究薬管理手順書」に従う。

### 8.1.4 廃棄及び返却

研究実施期間中に研究薬の破損や汚染、その他の不備等により研究薬を使用しない場合、もしくは、研究薬投与期間の終了後は、研究薬管理表に廃棄するバイアル数、製造番号、使用期限、廃棄の理由、廃棄後の在庫数と共に記録する。廃棄の際は、各実施医療機関の規定に従って、医療用廃棄物として廃棄する。

---

## 9. 研究対象者への説明と同意の取得

### 9.1 説明文書及び同意文書の作成

研究責任医師は説明文書・同意文書を作成し、認定臨床研究審査委員会の承認を得る。また、必要な場合には速やかに説明文書・同意文書を改訂し、認定臨床研究審査委員会の承認を得る。

### 9.2 説明事項

説明文書・同意文書には、少なくとも以下の事項を含むものとする。

- (1) 実施する特定臨床研究の名称、当該特定臨床研究の実施について実施医療機関の管理者の承認を受けている旨及び厚生労働大臣に実施計画を提出している旨
- (2) 実施医療機関の名称並びに研究責任医師の氏名及び職名（特定臨床研究を多施設共同研究として実施する場合にあっては、研究代表医師の氏名及び職名並びに他の実施医療機関の名称並びに当該実施医療機関の研究責任医師の氏名及び職名を含む。）
- (3) 特定臨床研究の対象者として選定された理由
- (4) 特定臨床研究の実施により予期される利益及び不利益
- (5) 特定臨床研究への参加を拒否することは任意である旨
- (6) 同意の撤回に関する事項
- (7) 特定臨床研究への参加を拒否すること又は同意を撤回することにより不利益な取扱いを受けない旨
- (8) 特定臨床研究に関する情報公開の方法
- (9) 特定臨床研究の対象者又はその代諾者（以下「特定臨床研究の対象者等」という。）の求めに応じて、研究計画書その他の特定臨床研究の実施に関する資料を入手又は閲覧できる旨及びその入手又は閲覧の方法
- (10) 特定臨床研究の対象者の個人情報の保護に関する事項
- (11) 試料等の保管及び廃棄の方法
- (12) 特定臨床研究に対する臨床研究法第二十一条第一項各号に規定する関与に関する状況
- (13) 苦情及び問合せへの対応に関する体制
- (14) 特定臨床研究の実施に係る費用に関する事項
- (15) 他の治療法の有無及び内容並びに他の治療法により予期される利益及び不利益との比較
- (16) 特定臨床研究の実施による健康被害に対する補償及び医療の提供に関する事項
- (17) 特定臨床研究の審査意見業務を行う認定臨床研究審査委員会における審査事項その他当該特定臨床研究に係る認定臨床研究審査委員会に関する事項
- (18) その他特定臨床研究の実施に関し必要な事項

### 9.3 研究対象者に同意を得る方法

研究責任（分担）医師は、認定臨床研究審査委員会の許可を得た説明文書を用いて研究対象者本人にわかりやすく説明し、研究参加について自由意思による同意を文書で得る。同意

---

を得る際には、研究対象者に研究に参加するか否かを判断するのに十分な時間と質問する機会を与え、質問に十分に答える。研究参加への同意には、本研究に関するモニタリング、監査、認定臨床研究審査委員会及び規制当局による調査の際に研究対象者の医療記録が直接閲覧されることへの同意も含むことを説明する。

説明した研究責任（分担）医師及び同意した研究対象者は、同意文書に署名し、各自日付を記入する。

同意取得後、研究責任（分担）医師は同意文書の原本を保管し、説明文書及び同意文書の写しを研究対象者に交付する。

研究に従事する者は、説明文書及び同意文書の写しを研究対象者に渡したことを文書（同意文書の原本、診療録など）に記録する。

#### 9.4 代諾者から同意を受ける場合

本研究では該当しない。

#### 9.5 研究対象者及びその関係者からの相談等への対応

研究責任医師は、研究対象者及びその関係者からの本研究に係る相談窓口を設置し、連絡方法を説明文書に記載する。

研究に従事する者は、研究対象者及びその関係者から受けた全ての質問に対し、速やかに回答し詳細を説明する。（ただし、研究対象者及びその関係者の人権、もしくは研究に従事する者及びその関係者の権利利益の保護のため非公開とすることが必要な内容として、認定臨床研究審査委員会の意見をを受けて実施医療機関の管理者が許可したものについては、この限りでない。）

#### 9.6 研究対象者の意思に影響を与える情報が得られた場合

研究責任（分担）医師は、研究実施期間中に研究薬の添付文書改訂などにより研究対象者の研究参加への意思に影響を与える可能性のある情報を入手した場合、当該情報を速やかに研究対象者に説明し、研究に継続して参加するか否かについて研究対象者の意思を確認する。また研究責任（分担）医師は、確認した研究対象者の意思の内容とともに、説明日、説明者、説明内容及び意思を確認した日を診療録などの文書に記録する。また、必要に応じて研究責任医師は説明文書及び同意文書を改訂し、研究代表医師に提出するとともに実施医療機関の管理者に報告し、認定臨床研究審査委員会の承認を得る。すでに研究に参加している研究対象者がいる場合、改訂された説明文書及び同意文書を用いて、同様の手順にて研究継続への文書による同意を取得し、説明文書及び同意文書の写しを研究対象者に交付する。

研究責任（分担）医師は、説明文書及び同意文書の写しを研究対象者に渡したことを文書（同意文書の原本、診療録など）に記録する。

#### 9.7 同意撤回時の対応

研究責任（分担）医師は、研究対象者からの研究参加の同意撤回があった場合研究対象者と相談し、同意撤回に係る理由を確認するとともに、同意撤回後に規定する診察、検査などについて説明する。その後、研究対象者の同意撤回を可能な限り文書により取得する。

---

同意撤回があった研究対象者のデータについては、データの利用について研究対象者から許可が得られなかった場合は全て解析対象から除外する。

## 9.8 説明文書・同意文書の改訂

- (1) 研究対象者の同意に関連し得る新たな重要な情報が得られた場合には、研究責任医師は速やかに当該情報に基づき説明文書・同意文書を改訂し、研究審査委員会の承認を得る。また、研究責任（分担）医師は、すでに研究に参加している研究対象者に対して、当該情報を速やかに伝え、研究への参加継続について、研究対象者の意思を確認する。
- (2) 説明文書・同意文書を改訂後、研究責任（分担）医師は速やかに研究実施期間中の研究対象者に対して改訂した説明文書・同意文書を用いて改めて説明し、研究への参加の継続について研究対象者からの自由意思による同意を文書により得なければならない。

## 10. 評価項目

以下の項目について観察・検査を行う。なお、解析の方法並びに実施時期は「13 項 統計学的事項」を参照。

### 10.1 主要評価項目

#### 【観察・検査項目】

Visit 2 (Day 1 1 回目投与前)、Visit 4 (Day 57) の A 型 (H1N1 株、H3N2 株) 及び B 型 (山形系統株、ビクトリア系統株) の各インフルエンザウイルスに対する血清の赤血球凝集抑制 (以下、HI) 抗体価を測定し、免疫原性評価の基準※を満たしているか評価する。

※ 免疫原性の評価の基準としては、EMA (欧州医薬品庁) が示した以下の高齢者 (年齢が 60 歳より大きい) に対する季節性インフルエンザワクチンの基準<sup>9)</sup>を参考とする。

研究対象者について、以下の血清学的評価をする必要がある。

以下の評価(1)~(3)の少なくとも一つは条件を満たすこと。

- (1) 抗体陽転率が 30%より大きい
- (2) GMT 変化率が 2.0 倍より大きい
- (3) 抗体保有率が 60%より大きい

#### 【検査項目の定義】

- 抗体陽転率  
各ウイルス株に対する HI 抗体価の抗体陽転率 (抗体価が「1 回目投与前に 1:10 未満かつ投与後に 1:40 以上」又は「1 回目投与前に 1:10 以上かつ変化率が 4 倍以上」)
- GMT 変化率  
各ウイルス株に対する HI 抗体価の幾何平均抗体価変化率 (1 回目投与前値からの投与後幾何平均抗体価の増加率)
- 抗体保有率  
各ウイルス株に対する HI 抗体保有率 (抗体価が 1:40 以上の被験者の割合)

#### 【観察・検査時期】

- Visit 2 (Day 1 1 回目投与前)、Visit 4 (Day 57)

#### 【設定根拠】

血清 HI 抗体価は、インフルエンザウイルスに対する免疫原性の評価方法として、最も一般的であることから設定した。

### 10.2 副次評価項目

#### 【観察・検査項目】

- Visit 3 (Day 29)、Visit 4 (Day 57) の A 型 (H1N1 株、H3N2 株) 及び B 型 (山形系統株、ビクトリア系統株) の各インフルエンザウイルスに対する血清 HI 抗体価、GMT 変化率、HI 抗体保有率

【観察・検査時期】

- A 群、C 群：Visit 2 (Day 1 1 回目投与前)、Visit 3 (Day 29)、Visit 4 (Day 57)
- B 群：Visit 2 (Day 1 1 回目投与前)、Visit 3 (Day 29 2 回目投与前)、Visit 4 (Day 57)

【設定根拠】

各インフルエンザウイルスに対する HI 抗体陽転率、GMT 変化率、HI 抗体保有率の各項目を網羅的に評価するために設定した。

### 10.3 安全性評価項目

【観察・検査項目】

- ワクチン接種部位の局所反応
- 全身反応 (発熱、リンパ腫脹)
- その他有害事象

【観察・検査時期】

- A 群、C 群：Visit 2 (Day 1 1 回目投与後) ～Visit 3 (Day 29)
- B 群：Visit 2 (Day 1 1 回目投与後) ～Visit 3 (Day 29 2 回目投与前)、Visit 3 (Day 29 2 回目投与後) ～Visit 4 (Day 57)

【有害事象】

- 研究責任 (分担) 医師は、研究薬投与後に確認された有害事象を評価する。  
当該有害事象名、発現日・転帰日、重篤度、重症度 (軽度、中等度、高度)、転帰、本研究との因果関係 (関連あり、関連なし) 及び経過を EDC システムに入力する。

【観察・検査時期】

- 投与開始後から研究終了または中止時まで  
※発現した有害事象は、症状の消失、あるいは研究薬投与前の状態に回復するまで追跡調査する。追跡調査を不必要と判断し追跡調査を打切った場合、又は何らかの理由で追跡調査が実施できなかった場合は、その理由を症例報告書に記入する。

【設定根拠】

添付文書よりインフルエンザワクチン接種後に予想される主な有害事象、並びにその他の有害事象を観察し、高用量インフルエンザワクチンと標準用量インフルエンザワクチンの安全性を評価するために設定した。



---

## 11.有害事象・疾病（副反応）等

### 11.1 定義

#### 11.1.1 有害事象

有害事象とは、本研究との因果関係の有無を問わず、研究対象者に生じた全ての好ましくない又は意図しない傷病若しくはその徴候（臨床検査値の異常を含む）をいう。経過中に因果関係が変わる可能性があるため、本研究では有害事象として収集する。

#### 11.1.2 疾病（副反応）等

疾病（副反応）等とは、本研究の実施に起因するものと疑われる有害事象とする。

#### 11.1.3 重篤な有害事象・疾病（副反応）等

下記のいずれかに該当する場合、重篤な有害事象・疾病（副反応）等として取り扱う。

- (1) 死に至るもの
- (2) 生命を脅かすもの
- (3) 治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- (4) 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- (5) 子孫に先天異常を来すもの

#### 11.1.4 予測できない重篤な有害事象・疾病（副反応）等

重篤な有害事象・疾病（副反応）等のうち、研究計画書、インフォームド・コンセントの説明文書等において記載されていないもの又は記載されていてもその性質若しくは重症度が記載内容と一致しないものとする。

### 11.2 研究との因果関係の判断方法

全ての有害事象と研究との因果関係を、研究代表医師、研究責任（分担）医師が判断する。判断には介入治療開始との時間的關係だけでなく、基礎疾患の経過、合併症、併用薬、研究手順、事故及びその他の外的因子などに起因することも考慮して判断する。因果関係は以下の基準に従って判断し、記録する。

- (1) 因果関係あり又は否定できない：当該臨床研究又は介入治療によって発現することが既知・未知に関わらず、以下に従って判断する。
  - ・ 研究又は介入治療に起因することが合理的である、または合理的な可能性がある
  - ・ 研究との間に時間的關係がある
  - ・ 他の原因が示せず、研究との因果関係が否定できない
- (2) 因果関係無し：次の基準に従って判断する。
  - ・ 研究又は介入治療に起因することが合理的でない
  - ・ 時間的關係が示せない
  - ・ その他の原因が示せる

### 11.3 予測性の判断方法

有害事象の予測性は、添付文書及びインタビューフォームに基づいて判断する。

### 11.4 有害事象の記録

研究責任（分担）医師は、有害事象が発現した場合、研究対象者に対して速やかに適切な処置を行う。また、当該有害事象名、発現日・転帰日、重篤度、重症度（軽度、中等度、高度）、転帰、本研究との因果関係（関連あり、関連なし）及び経過を記録する。

### 11.5 疾病（副反応）等の報告

研究責任医師は、表 11-1 に該当する重篤な疾病（副反応）等が発生した場合、当該機関の医療機関の管理者に報告するとともに、研究代表医師に通知する。研究代表医師は、研究責任（分担）医師らの協力を得て報告書を作成し、全ての研究責任医師に情報共有し、必要に応じて注意喚起等の対応を行う。各研究責任医師は、情報共有された疾病（副反応）等の発生について、それぞれの実施医療機関の管理者に報告するとともに、必要に応じて対応策を講じる。

研究代表医師は、疾病（副反応）等の重篤性及び予測性に応じて、報告期限までに、認定臨床研究審査委員会及び厚生労働大臣に報告する。

また、本研究の実施に起因するものと疑われる疾病（副反応）等の発生（表 11-1 の報告対象の疾病（副反応）等を除いたもの）については、認定臨床研究審査委員会の定期報告時に報告する。

疾病（副反応）等の重篤の分類	予測性	委員会 報告期限	厚労大臣 報告期限
1. 死亡	できない	7 日	7 日
2. 死亡につながるおそれ	できる	15 日	—
1. 治療のための入院又は入院期間の延長	できない	15 日	15 日
2. 障害	できる	—	—
3. 障害につながるおそれ	で き る	—	—
4. 1～3 ならびに死亡・死亡につながるおそれに準じて重篤			
5. 後世代における先天性の疾病（副反応）等または異常			

表 11-1 重篤な疾病（副反応）等の報告期限

認定臨床研究審査委員会への報告は、統一書式の使用等の規定の方法を行う。

厚生労働大臣への報告は、所定の方法により、医薬品医療機器総合機構に送付する。[臨床研究法に基づく疾病等報告（<https://www.pmda.go.jp/safety/reports/hcp/clinical-trial-act/0002.html>）]

---

## 11.6 有害事象発現時の研究対象者の観察

研究責任（分担）医師は、研究薬投与開始後、有害事象（臨床検査値の異常変動を含む）が認められた場合は最善の処置・治療を行う。有害事象等の発現のため、研究の継続が困難と判断した場合は、研究を中止しその後の経過を観察する。なお、研究終了・中止時に研究薬との因果関係が否定できない有害事象が未回復の場合は、消失またはベースラインの状態に回復するまで可能な限り観察を継続する。ただし、研究責任（分担）医師が本研究の影響は消失しており、研究対象者の安全性は十分確保され、それ以上の追跡調査は必要ないと判断した場合はこの限りではない。

---

## 12. 観察及び検査項目

本研究における調査、観察及び評価項目並びに来院スケジュールは以下の通りとする。

Visit 2 から Visit 4 までを研究薬投与期間と定義する。また、Visit 3 から Visit 4 の各来院時の許容範囲は、基準来院日の前後 2 週間とする。研究を中止する際には、研究対象者の同意を得た上で、可能な限り Visit 4 に規定されている調査、観察及び検査を実施する。なお、Visit 1 の測定に関しては、登録前 4 週間以内に測定した検査値がある場合は、その直近の検査値を用いてもよい。調査・観察・検査及び投与スケジュールは表 1-1 研究スケジュール（表 1-1、表 1-2）を参照する。調査結果は原資料に記録するとともに、EDC システムに入力する。

### 12.1 研究対象者背景

以下の項目について観察・検査を行う。

#### 【観察・検査項目】

- 同意取得  
文書による同意取得日
- 研究対象者情報  
症例番号、登録日、研究対象者識別コード、生年月日、身長、体重、性別、人種、アレルギー、既往歴（同意取得前 5 年間）、合併症、ワクチン接種歴（薬剤名、接種日）、その他の治療歴（薬剤名・療法名、治療終了日）

#### 【観察・検査時期】

- Visit 1（Day-14～Day-1）、Visit 2（Day 1 1 回目投与前）

### 12.2 研究薬投与状況

以下の項目について調査を行う。

#### 【観察・検査項目】

- 投与日、投与量

#### 【観察・検査時期】

- A 群、C 群：Visit 2（投与後）
- B 群：Visit 2（投与後）、Visit 3（投与後）

### 12.3 内科的診察

以下の項目について観察・検査を行う。

#### 【観察・検査項目】

- 問診（有害事象の確認など）、視診、聴打診、触診

#### 【観察・検査時期】

- A 群、C 群：Visit 1（Day-14～Day-1）、Visit 2（Day 1 1 回目投与前、投与後）、Visit 3（Day 29）、Visit 4（Day 57）
- B 群：Visit 1（Day-14～Day-1）、Visit 2（Day 1 1 回目投与前、投与後）、Visit 3（Day 29 2 回目投与前、投与後）、Visit 4（Day 57）

【設定根拠】  
安全性評価のための調査項目。

## 12.4 ワクチン接種部位の局所反応、全身反応

以下の項目について観察・検査を行う。

【観察・検査項目】

- ・ ワクチン接種部位の局所反応
- ・ 全身反応（発熱、リンパ腫脹等）、その他の有害事象

【観察・検査時期】

- ・ A 群、C 群：Visit 2（Day 1 1 回目投与前、投与後）、Visit 3（Day 29）、Visit 4（Day 57）
- ・ B 群：Visit 2（Day 1 1 回目投与前、投与後）、Visit 3（Day 29 2 回目投与前、投与後）、Visit 4（Day 57）

【設定根拠】  
安全性評価のための調査項目。

## 12.5 生理学的検査

以下の項目について観察・検査を行う。

【観察・検査項目】

- ・ 腋窩体温

【観察・検査時期】

- ・ A 群、C 群：Visit 2（Day 1 1 回目投与前、投与後）、Visit 3（Day 29）、Visit 4（Day 57）
- ・ B 群：Visit 2（Day 1 1 回目投与前、投与後）、Visit 3（Day 29 2 回目投与前、投与後）、Visit 4（Day 57）

【設定根拠】  
安全性評価のための調査項目。

## 12.6 その他特殊評価

(1) 血清 HI 抗体価

【観察・検査項目】

- ・ A 型（H1N1 株、H3N2 株）及び B 型（山形系統株、ビクトリア系統株）インフルエンザウイルスに対する血清 HI 抗体価

【観察・検査時期】

- ・ A 群、C 群：Visit 2（Day 1 1 回目投与前）、Visit 3（Day 29）、Visit 4（Day 57）
- ・ B 群：Visit 2（Day 1 1 回目投与前）、Visit 3（Day 29 2 回目投与前）、Visit 4（Day 57）

【設定根拠】  
主要評価及び副次評価のための調査項目。

(6) 健康調査票

(7) 研究責任（分担）医師は、研究対象者に健康調査票の記入方法を説明の上、記入を依頼する。研究責任（分担）医師は、被験者が記載する健康調査票を含めて医学的判断により有害事象の判定を行う。

なお、投与部位反応、自覚所見、他覚所見等の記載がある場合で、「有害事象なし」と判定した場合はその理由を診療録等の原資料に記録する。

【観察・検査項目】

研究薬を皮下投与された研究対象者は次の自覚症状を健康調査票に記録する

- ・ 局所反応  
注射部位の疼痛、腫脹、硬結、掻痒感、水疱、熱感、発赤、その他注射部位に認められた局所反応の有害事象
- ・ 全身反応  
アレルギー反応／過敏症、けいれん、発疹、蕁麻疹、掻痒感（投与部位以外）、悪寒、頭痛、倦怠感、一時的な意識消失、めまい、リンパ節腫脹、嘔吐、下痢、その他
- ・ 腋窩体温  
食直後、外出先からの帰宅直後、入浴直後を避けて測定し、健康調査票に記録する。

【観察・検査時期】

- ・ A 群、C 群：Visit 2（Day 1 1 回目投与後）～Visit 3（Day 29）
- ・ B 群：Visit 2（Day 1 1 回目投与後）～Visit 3（Day 29 2 回目投与前）、Visit 3（Day 29 2 回目投与後）～Visit 4

【設定根拠】

安全性評価のための調査項目。

## 12.7 試料の採取及び測定

本研究に参加する研究対象者から採取される血液は表 12-1 採血量のとおりである。ただし、院内検査については医療機関により採取量が異なることがある。

表 12-1 採血量

検査項目	採血量	回数	総量
血清 HI 抗体価測定用	4mL	3 回	12mL

## 12.8 中止時（最終観察時）

以下の項目について調査する。

【観察・検査項目】

- ・ 中止理由、最終観察日

【観察・検査時期】

- ・ 最終観察時または中止時

---

## 13.統計学的事項

統計解析の詳細については、最初の患者が登録される前に別途作成する「統計解析計画書」に記載する。

### 13.1 研究対象者の取扱い

#### 13.1.1 研究対象者の定義

研究対象者の分類は、データベース固定前までに以下の基準に従い決定する。なお、必要に応じて医学専門家と協議の上で決定する。

(1) 登録例

選択基準及び除外基準を確認し登録をした研究対象者

(8) 未投与例

登録後に研究薬が投与されなかった研究対象者

(9) 不適格例

主要な登録基準（選択基準、除外基準）を満たしていないことが判明した研究対象者

(10) 研究実施計画書逸脱例

誤投与、併用療法違反等、研究開始後に研究実施計画書からの逸脱が生じ、主要評価項目の結果に重大な影響を与え得る研究対象者

(11) 早期中止例

研究実施計画書で計画されている投与期間より早期に中止し、主要評価項目の結果に重大な影響を与え得る研究対象者

#### 13.1.2 解析対象集団の定義

(1) 有効性の最大解析対象集団（以下、FAS）

登録例のうち不適格例、未投与例、有効性評価項目について研究薬投与開始後のデータがない症例を除いた研究対象者集団

(2) 研究実施計画に適合した対象集団（以下、PPS：Per Protocol Set）

FAS から研究実施計画書逸脱例、早期中止例を除いた研究対象者集団

(3) 安全性評価対象集団（以下、SP：Safety Population）

登録例から未投与例を除いた研究対象者集団

### 13.2 データベース及び症例の固定

データベース及び症例の固定は、データベース固定前に定めた症例の取り扱い規定に従い固定する。

### 13.3 解析方法

有効性の解析は FAS 及び PPS に対して実施し、FAS における解析を主とする。安全性の解析は SP に対して実施する。

(1) 研究対象者背景

---

連続データは評価項目ごとに要約統計量（例数、平均値、標準偏差、最小値、25 パーセンタイル、中央値、75 パーセンタイル、最大値）を算出する。カテゴリカルデータは、評価項目、区分ごとに例数及び解析対象集団（有効性及び安全性）に対する割合を算出する。

(12) 有効性評価：主要評価

投与群ごとに Visit 2（Day 1 1 回目投与前）、Visit 4（Day 57）の A 型（H1N1 株、H3N2 株）及び B 型（山形系統株、ビクトリア系統株）の各インフルエンザウイルスに対する抗体陽転率、GMT 変化率および抗体保有率を算出し、免疫原性評価の基準を満たしているか評価を行う。FAS における解析を行う場合には、Visit 4（Day 57）における血清 HI 抗体価が欠測の研究対象者は LOCF（Last Observation Carried Forward）により補完する。

(13) 有効性評価：副次評価

a) 抗体陽転率

研究薬投与後の血清 HI 抗体価の抗体陽転率を投与群ごとに算出し、さらに両側 95%信頼区間を算出する。

7) GMT 及び GMT 変化率

各 Visit の HI 抗体の GMT を投与群ごとに算出し、さらに GMT 変化率及びその両側 95%信頼区間を算出する。

8) 抗体保有率

研究薬投与後の血清 HI 抗体価の抗体保有率を投与群ごとに算出し、さらに両側 95%信頼区間を算出する。

(14) 安全性評価

a) 有害事象

有害事象（自覚症状、他覚所見、生理学的検査、臨床検査）を安全性に関するデータとする。有害事象の読み替えには、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用い、器官分類には MedDRA の system organ class（SOC: 器官別大分類）を、有害事象名には preferred term（PT: 基本語）を用いる。有害事象・疾病（副反応）等について SOC、PT 別に発現頻度と発現率を集計する。臨床検査値について症例毎の推移を示す。生理学的検査（腋窩体温、座位脈拍数、座位血圧）及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査）については、投与群別に異常変動の有無を検討する。検査時期毎に異常変動件数の発生率に関してリスク比とその両側 95%信頼区間を算出する。

9) ワクチン接種部位の局所反応および全身反応（発熱、リンパ腫脹）

投与群ごとにワクチン接種部位の局所反応および全身反応（発熱、リンパ腫脹）の発現頻度と発現率およびその両側 95%信頼区間を算出する。

(15) 測定限界未満の値の取り扱い

測定値が限界値未満の場合、測定限界値の値を 2 で割った計算値を解析に使用する。



---

その他の欠測値についてはデータベース固定前に定めた症例取り扱い規定に従い対応する。

## 13.4 中間集計

本研究では中間解析は計画していない。

## 13.5 統計解析計画の変更

統計解析計画書において、研究計画書に記載された計画を変更する場合、その変更理由、変更が研究結果や全体に及ぼす影響、その影響の倫理的及び科学的妥当性について、研究代表医師及び、研究責任医師で慎重に検討を行う。検討の結果、変更が妥当であると判断された場合、主要評価項目及びその解析に関するあらゆる主要な変更及び変更の概要について、研究計画書に明記し、改訂を行う。統計解析計画書には、当該変更の妥当性に関する検討の方法・内容・結果に関して記録する。

変更後の統計解析計画書及び改訂後の研究計画書は、認定臨床研究審査委員会の審査を受け、意見を聴いてから変更に至る。変更に関する詳細は、総括報告書においても説明する。

---

## 14. 試料・記録（データを含む）の取扱い及び保管に関する事項

### 14.1 データの収集

本研究では EDC システムを用いて、本研究に必要な事項を記録する。研究責任医師及び実施医療機関の管理者は、症例報告書及びその他のすべての報告書のデータが正確かつ完全であり、以下の要件を満たしていることを保証する。

- (1) Attributable：帰属（責任）の所在が明確である
- (16) Legible：判読・理解できる
- (17) Contemporaneous：同時である
- (18) Original：原本である
- (19) Accurate：正確である

### 14.2 症例報告書作成（EDC システムの入力）及び保管管理

研究代表医師は、記入手順及び記入上の注意事項等を説明した「症例報告書記入の手引き」を作成する。症例報告書を作成する者は、その「症例報告書記入の手引き」に従い EDC システムに入力を行う。（以下、症例報告書作成：EDC システムの入力）

研究責任（分担）医師または研究協力者は、本研究に登録された全ての研究対象者を対象として、研究完了まで研究の進捗にあわせて随時 EDC システムの入力を行う。

なお、EDC システムの入力時には、研究対象者の個人情報とは関係のない番号（研究対象者識別コード）を割り振り、データと個人が特定できるように対応表を作成するが、その対応表は提供せず実施医療機関で保管し、研究対象者が特定可能となるような情報を含まないこととする。

### 14.3 記録の保管

研究責任医師は、本研究が終了した日から 5 年間、本研究に関する記録を以下の書類とともに保管する。

- (1) 研究対象者識別コードリスト、研究計画書、実施計画、研究対象者に対する説明及びその同意に係る文書、総括報告書その他の臨床研究法、施行規則の規定により研究責任医師が作成した文書又はその写し
- (20) 認定臨床研究審査委員会から受け取った審査意見業務に係る文書
- (21) モニタリング及び監査に関する文書
- (22) 原資料等
- (23) 本研究の実施に係る契約書（法第 32 条の規定により締結した契約に係るものを除く。）
- (24) 本研究に用いる医薬品等の概要を記載した文書及び作成又は入手した記録
- (25) その他、本研究を実施するために必要な文書

---

#### 14.4 記録の保管期間・場所

研究責任医師及び研究分担者は、「14.3 項 記録の保管」に規定する記録を研究の終了（中止）について報告された日から5年間、実施医療機関内の鍵付き保管庫にて適切に保管する。

当該資料を外部業者等に委託し保管する場合は、必要時に随時資料が確認できるよう、また、規定の保管期間中は適切な条件下にて管理されるよう、契約書等にて取り決めを行うこととする。

#### 14.5 試料・記録の廃棄方法

本研究に係る試料・情報等を廃棄する場合は個人情報の取扱いに十分注意する。血液検体などの試料は、必要な検査を行った後、院内の手順に従って適切に廃棄し、長期間の保管は行わない。紙媒体はシュレッダーにかけ廃棄する。電子記録媒体は読み取れない状態で廃棄、パソコン内のファイルは再現できない形で完全に削除する。

#### 14.6 他機関への試料・記録の提供

本研究では該当なし。

#### 14.7 記録、試料の授受に関する記録

本研究では該当なし。

---

## 15. 品質管理及び品質保証に関する事項

研究代表医師は、研究の実施及びその記録の信頼性を確保し、これを保証するためにモニタリング及び監査を実施する。研究代表医師は、モニタリング及び監査に係る業務を業務受託機関に委託する。

研究責任医師及び実施医療機関は、モニタリング及び監査に協力する。

### 15.1 原資料

本研究における原資料は、診療録、検査記録、同意書、薬剤処方に関する記録、その他本研究に付随する記録類等とする。

原資料中に該当する記載がなく、症例報告書に研究に従事する者により直接記載されている場合は、症例報告書の記載内容を原データとみなす。

### 15.2 原資料等の直接閲覧

研究責任医師及び実施医療機関の管理者は、本研究に関するモニタリング及び監査並びに認定臨床研究審査委員会及び規制当局による調査を受け入れ、その際には本研究に関する原資料等の全ての資料を閲覧に供することを保証する。

### 15.3 データマネジメント

本研究のデータクリーニングからデータ固定までの一連の手順並びに品質管理の手法は、別途作成する「データマネジメント手順書／計画書」の定めに従い実施する。

### 15.4 モニタリング

本研究のモニタリングは、業務受託機関へモニタリング業務を委託し、別途定める「モニタリング手順書」に従ってモニタリングを実施する。また、研究責任医師及び実施医療機関は、モニタリング担当者の求めに応じ、研究対象者のすべての研究関連記録を直接閲覧に供しなければならない。

モニタリング担当者は、本研究が臨床研究法、関連通知及び本研究計画書を遵守して実施されていることを確認する。

### 15.5 監査

監査担当者は、モニタリングとは独立して書面及び実地に調査を行い、研究の実施及びその記録の信頼性を確保し、これを保証する。

研究責任医師及び実施医療機関は、監査担当者の求めに応じ研究対象者のすべての研究関連記録を直接閲覧に供しなければならない。

監査の実施体制及び実施手順については、別途「監査手順書」に定める。

---

## 16.倫理

### 16.1 法令・指針の遵守

本研究は、製薬企業からの資金の提供を受けて行われる臨床研究のため、臨床研究法（平成 29 年法律第 16 号）における特定臨床研究に該当する。そのため、ヘルシンキ宣言に規定された倫理的原則、臨床研究法、関連通知並びに本研究計画書を遵守して実施する。

研究計画書と実施計画を含む、法で定められた資料は、認定臨床研究審査委員会での審議と承認を受ける。その後、各実施医療機関の研究責任医師がそれぞれの実施医療機関の管理者の許可を得て、jRCT への登録を完了してから研究を開始する。これらの資料等に変更がある場合も、同様の手順を踏んでから変更事項を施行する。各研究責任医師は、自己の実施医療機関において、自身を含む全ての研究関係者が研究倫理及びその他の必要な知識・技術に関する教育研修を完了し、さらに研究実施期間中も継続して教育研修を受けることを保証する。

### 16.2 研究対象者の人権保護

#### 16.2.1 個人情報の取り扱い

本研究に従事する者（外部関係者も含む）は、研究対象者の個人情報等の保護について適用される「個人情報の保護に関する法律」（平成 27 年 9 月 9 日法律第 65 号公布）及び関連通知を遵守する。また、本研究に従事する者は、偽りその他不正の手段により個人情報を取得してはならず、研究対象者の個人情報及びプライバシー保護に最大限の努力を払い、本研究を行う上で知り得た個人情報を正当な理由なく漏らしてはならない（関係者がその職を退いた後も同様とする）。

また、本研究に従事する者は、あらかじめ研究対象者から同意を受けている範囲を超えて、研究の実施に伴って取得された個人情報を取り扱ってはならない。

研究代表医師は、個人情報を取扱うに当たっては、その利用の目的をできる限り特定し、利用目的の達成に必要な範囲内において、個人情報を正確かつ最新の内容に保たなければならない。また、個人情報の漏えい、滅失又は毀損の防止その他の個人情報の適切な管理のために必要な措置を講じ、当該措置の方法を具体的に実施規定として定める。

#### 16.2.2 匿名化の方法

本研究の実施により得られた研究対象者に関する情報は、研究に従事する者が登録時に新たに付与する固有の番号（研究対象者識別コード）によって識別することとし、その際特定の個人の識別に繋がる情報を用いない。

研究責任医師は、研究対象者の氏名と研究対象者識別コードの対応表を作成し、実施医療機関内の施錠可能な場所で適切に保管する。

---

## 16.3 安全性・不利益への配慮

### 16.3.1 研究対象者に生じる利益

本研究に参加することにより、通常のインフルエンザワクチン接種よりも詳細な診察や検査、注射後の追跡検査を行うことで、より綿密な診察を受けることができる。また、将来的には本研究の結果にもとづき、日本における高用量インフルエンザワクチンの研究や開発が進むことが期待される。

### 16.3.2 研究対象者に生じる負担及び予測されるリスク

本研究に参加することにより、通常より採血量が多くなることが予測される。

研究薬の投与により、「5.1.2 予測される副反応」に示す副反応が発生する可能性がある。また、高用量投与群では、注射部位が通常の1か所から2か所に増える。また、高用量を投与することによって、予期されない疾病（副反応）等が発生する可能性がある。2回投与群（B群）では、通常の1回から2回に投与回数が増える。副反応の発生が認められた場合は、研究に従事する者は適切な処置を行うと共に、最善の治療を尽くす。研究代表医師は、安全性に関する情報を収集し、必要に応じて研究計画書を改訂する等の適切な対応を行う。

### 16.3.3 遺伝子的特徴に関する研究結果の取扱い

本研究では、研究対象者の遺伝子学的特徴から得られるような検査・解析は実施しないため、該当しない。

## 16.4 認定臨床研究審査委員会

本研究は、以下の認定臨床研究審査委員会において審査意見業務を受ける。やむを得ない場合を除き、原則として研究実施期間全体を通して、審査意見業務を受ける委員会は変更しない。

名称：XXXXXXXX

認定番号：CRBXXXXXXXX

所在地：XX 県 XX 市 XX1-2-3

連絡先：XX-XXX-XXXX

電子メールアドレス：XXXXXX@crb.co.jp

---

## 17. 金銭の支払い及び健康被害補償

### 17.1 研究対象者の費用負担

研究薬の接種、研究目的で実施された診察及び検査については、研究対象者負担は発生しない。研究対象者の負担を軽減するため、来院1回につき負担軽減費（3,000 円相当）を提供することができる。

### 17.2 健康被害補償

本研究に起因して研究対象者に何らかの健康被害が発生した場合、研究責任（分担）医師は、保険診療内で治療その他必要な措置を講ずる。また、研究対象者から健康被害への対応を求められた場合、すみやかに研究代表医師に連絡する。治療は原則として通常の保険診療と同様に研究対象者の健康保険を用いて治療を行う。その際の医療費の自己負担分の支払い、休業補償、差額ベッド料金の補填などの金銭的な補償は行わない。また、本研究で発生した副反応による疾病のうち、入院を要するもの、障害（日常生活が著しく制限される程度以上のもの）、又は死亡に該当する重篤な健康被害がもたらされた場合の補償に備え、保険に加入する。

### 17.3 賠償

研究代表医師は、臨床研究に起因する健康被害について、本研究中に健康被害による賠償責任が生じた場合の履行措置として、また本研究計画に起因する健康被害（死亡、後遺障害1級又は2級）による賠償への備えとして、臨床研究保険に加入する。

---

## 18.法令に基づく報告及び共有に関する取り決め

### 18.1 研究計画書の遵守及び変更

#### 18.1.1 研究計画書の遵守

研究責任（分担）医師は、研究対象者の緊急の危険を回避するためその他医療上やむを得ない理由以外を除いて、研究計画書を遵守して本研究を実施する。

#### 18.1.2 研究計画書の変更・改訂

研究代表医師は、本研究開始後に、研究計画書や説明文書・同意文書の変更・改訂を行う場合、あらかじめ変更・改訂の内容を認定臨床研究審査委員会に報告し承認を得た上で、各研究責任医師に通知する。研究責任医師は、実施医療機関の管理者にその旨を報告し、実施医療機関の管理者の許可を得るまでは、変更した研究計画による研究の実施及び変更した内容の説明は行わない。

### 18.2 定期報告事項及び時期

研究代表医師は、原則として、実施計画を厚生労働大臣に提出した日から起算して1年ごとに、本研究の実施状況（以下の事項）について実施医療機関の管理者に報告した上で、認定臨床研究審査委員会に報告する。

- (1) 本研究に参加した研究対象者数
- (26) 本研究に係る疾病（副反応）等の発生状況及びその後の経過
- (27) 本研究に係る不適合の発生状況及びその後の対応
- (28) 本研究の安全性及び科学的妥当性についての評価
- (29) 本研究に対する利益相反管理に関する事項

### 18.3 不適合報告

研究責任医師は、本研究が臨床研究法（施行規則及び関連通知を含む）又は研究計画書に適合していない状態（以下、不適合）であると知った時は、速やかに実施医療機関の管理者及び研究代表医師に報告する。研究分担医師が不適合であると知った時は、速やかに研究責任医師に報告する。

研究代表医師は、不適合のうち特に重大なものが判明した場合には、速やかに認定臨床研究審査委員会に報告するとともに、他の共同研究機関の研究責任医師に情報提供する。また、再発防止策を講じ各研究責任医師に周知し、再発防止の徹底を図る。

### 18.4 厚生労働大臣への報告

研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会が意見を述べた日から起算して1ヵ月以内に、本研究の実施状況（以下の事項）について、厚生労働大臣に報告する。

- (1) 実施計画に記載されている認定臨床研究審査委員会の名称
- (30) 認定臨床研究審査委員会による本研究の継続の適否
- (31) 本研究に参加した研究対象者数



---

## 18.5 公表に関する取決め

### 18.5.1 研究計画の登録

研究代表医師は、本研究実施計画を厚生労働大臣に届出した後、厚生労働省が構築した臨床試験登録データベース jRCT（Japan Registry of Clinical Trials）に本研究の実施計画を登録し、公表する。登録情報は、研究の進捗状況に応じて適宜更新する。

### 18.5.2 研究結果の公表

研究責任医師は、臨床研究法及び関連通知で定められた期間内に、主要評価項目報告書、総括報告書及びその概要を作成し、実施医療機関の管理者に提出するとともに、主要評価項目報告書又は総括報告書の概要を公表する。

研究責任医師は研究が終了した場合は、遅延なく、研究対象者及びその関係者の人権並びに研究に従事する者及びその関係者の権利利益の保護のために必要な措置を講じ、研究代表者と合意の上で当該研究の結果を医学雑誌又は学会等で公表する。公表の際には研究対象者の秘密を保全する。

### 18.5.3 研究対象者に対する開示

実施医療機関の管理者は、研究対象者より研究対象者等に係る個人情報について開示を求められた場合は、速やかに対応する。

---

## 19.中止と終了

### 19.1 研究対象者の参加中止

研究対象者が下記の項目に該当する場合、研究責任（分担）医師は速やかに当該研究対象者への研究を中止し、研究対象者に対して適切な対応を行う。また、中止時点で認められた異常を追跡調査するとともに、研究対象者の協力が得られる限り、規定する診察、検査を実施して研究対象者の安全確保に努める。なお中止時に行う検査については、全ての検査を行う必要はなく、研究対象者の自由意思に基づき実施する。

研究対象者が研究実施期間中に来院しなくなった場合、研究に従事する者は可能な限り電話等で研究対象者と連絡を取り来院を要請する。その際、研究対象者の来院が困難な場合は、口頭で健康状態の確認を行う。有害事象が発現した場合、「11 項 有害事象」に従う。各研究対象者の中止日及び中止理由を EDC システムに入力する。なお中止日は、研究責任（分担）医師が研究を中止すると判断した日とする。

- (1) 研究対象者より本研究の変更・中止の申し出があった場合
- (32) 有害事象または副反応が認められ、研究継続が好ましくないと判断された場合
- (33) 死亡または死亡につながる恐れのある疾病（副反応）等が発現した場合
- (34) 合併症の増悪の場合
- (35) 選択基準から逸脱、又は除外基準に抵触することが判明した場合
- (36) 研究対象者が来院しなくなった場合
- (37) その他、研究責任（分担）医師が不相当と判断した場合

#### 【設定根拠】

- (1)~(2)：倫理的配慮の観点から設定した。
- (3)~(4)：安全性の観点から設定した。
- (5)(7)：有効性及び安全性の観点から設定した。
- (6)：研究継続が困難になると判断したために設定した。

### 19.2 研究全体の中止・中断

研究代表医師は、次に掲げる状況等が発生した場合には、研究全体の中止・中断を検討し、中止・中断を決定した場合はその理由とともに各研究責任医師に速やかに文書で通知する。また、認定臨床研究審査委員会および厚生労働大臣に研究全体を中止・中断する旨を規定の様式にて届ける。

研究責任医師は、実施医療機関の管理者及び参加中の研究対象者に速やかにその旨を通知し、研究対象者に対しては安全性を確認するための検査や適切な処置を実施する。

- (1) 研究の倫理的妥当性もしくは科学的合理性を損なう事実、又は損なう恐れのある情報であり研究の継続に影響を与えられと考えるものを得た場合。
- (38) 研究の実施の適正性もしくは研究結果の信頼を損なう事実、もしくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合。

---

(39) 当該研究により、期待される利益よりも予測されるリスクが高いと判断される場合又は当該研究により十分な成果が得られた、もしくは十分な成果が得られないと考えられる情報を得た場合。

(40) 研究薬の品質、安全性、有効性に関する重大な情報が得られ、その情報により研究全体を継続出来ないと判断された時。

なお、実施医療機関（研究に従事する者を含む）が臨床研究法、本研究計画書又は契約書に重大な違反を犯したことが判明した場合、又は適正な研究の実施ができなくなった場合、当該実施医療機関は研究代表医師から研究の中止・中断を求められることがある。

また、実施医療機関で生じた以下の事由等により中止・中断した場合は、研究責任医師は参加中の研究対象者に速やかにその旨を通知し、研究対象者の安全性を確認するための検査や適切な処置を実施する。

(1) 認定臨床研究審査委員会により、中止の勧告あるいは指示があった場合

(41) 認定臨床研究審査委員会により、研究計画等の変更の指示があり、これを受け入れることが困難と判断された場合

### 19.3 研究の終了

以下の事項が全て完了した時点を研究終了とする。

(1) 研究への研究対象者の登録終了と観察期間の終了

(42) 主要評価項目報告書、総括報告書、総括報告書の概要の作成

(43) 主要評価項目報告書の厚生労働大臣への提出

(44) 総括報告書の概要、研究計画書、統計解析計画書の厚生労働大臣への提出

(45) 主要評価項目報告書、総括報告書、総括報告書の概要の各実施医療機関の管理者への提出

(46) jRCT への研究結果の概要の登録

(47) 研究結果を公表した旨を各実施医療機関の管理者へ報告

### 19.4 研究終了後の対応

本研究が終了した後は、研究対象者の病状を観察しながらもっとも適切と考える医療を提供する。

---

## 20.利益相反に関する事項

### 20.1 資金提供者

本研究は、○×製薬株式会社から本研究の実施に必要な資金及び研究薬の提供を受けて実施する特定臨床研究である。○×製薬株式会社は、研究薬の情報の提供には関与するが、研究の管理・運営、データマネジメント、統計解析及び監査の実施には直接関与しない。

### 20.2 利益相反の管理

研究代表医師は、本研究の実施に先立ち、全ての実施医療機関の研究責任（分担）医師を対象として、関連する企業との利益相反の有無について調査を行い、利益相反管理基準及び利益相反管理計画を作成する。これらの資料を認定臨床研究審査委員会に提出し、審査、承認を得るほか、本研究実施期間を通じて継続的に利益相反の確認を行い、適切に管理する。

### 20.3 知的財産権

本研究から特許権、またそれを基として経済的利益が生じる可能性があるが、その権利は研究を実施する実施医療機関の研究に従事する者や研究対象者になく、○×製薬株式会社に帰属する。

---

## 21. 参考資料及び文献

- 1) Gross PA, Quinnan GV, Rodstein M et al. Association of influenza immunization with reduction in mortality in an elderly population Arch. Intern. Med., 148, 562-565, 1988.
- 2) Sanae Sasaki, Meghan Sullivan, Carlos F. Narvaez, Tyson H. Holmes, David Furman, Nai-Ying Zheng, et al. Limited efficacy of inactivated influenza vaccine in elderly individuals is associated with decreased production of vaccine-specific antibodies. J Clin Invest. Aug;121(8):3109-3119, 2011
- 3) Carlos A DiazGranados, Andrew J Dunning, Murray Kimmel, Daniel Kirby, John Treanor, Avi Collins, et al. Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. N Engl J Med. Aug 14; 371(7): 635-645, 2014.
- 4) Fluzone, Fluzone High-Dose and Fluzone Intradermal [homepage on the Internet]. Indianapolis: FDA gov; 2003 [updated 2019 May 07; cited 2019 Aug 13]. Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/fluzone-fluzone-high-dose-and-fluzone-intradermal> : Fluzone, Fluzone High-Dose and Fluzone Intradermal
- 5) 根路銘国昭：国立予防衛生研究所学友会編：ワクチンハンドブック 1994：130-141
- 6) Note for guidance on harmonization of requirements for influenza vaccines 12 March 1997 CPMP/BWP/214/96

## 患者さんへ

「高齢者における高用量インフルエンザワクチンと標準用量  
インフルエンザワクチンの免疫原性及び安全性の探索試験」  
への参加について

この冊子は、上記標題の臨床研究について説明したものです。この説明文書をよくお読みになって、この研究にご参加いただけるかどうか、ご検討ください。

版番号：1 版  
作成日：2019 年 10 月 18 日

# 目次

1. 臨床研究について .....	11
2. 臨床研究への参加同意と撤回について .....	12
3. 使用する薬剤（研究薬）について .....	13
4. 研究の目的について .....	14
5. 予想される利益および不利益について .....	14
5.1. 予想される利益について .....	14
5.2. 予想される不利益について .....	14
5.3. 予想される副反応 .....	15
6. 研究の方法について .....	16
6.1. 研究の実施・参加期間及び参加される患者さんの人数 .....	16
6.2. 対象候補患者さんの選出 .....	16
6.3. 説明と同意 .....	16
6.4. 適格性確認 .....	16
(1) 参加できる基準 .....	16
(2) 参加できない基準 .....	17
6.5. 登録 .....	18
6.6. 本研究の実施方法 .....	19
6.7. スケジュール .....	20
6.8. 調査・観察・検査項目 .....	21
6.9. 併用薬・併用療法の制限 .....	24
7. あなたに守っていただきたいこと .....	24
8. 健康被害が発生した場合について .....	26
9. 研究に関する新たな情報が得られた場合について .....	26
10. 研究を中止する場合について .....	26
11. 費用負担について .....	28
11.1. ご負担いただく費用について .....	28
11.2. 負担軽減費のお支払いについて .....	28
12. 試料・記録・情報について .....	28
12.1. 研究に関する情報の公開について .....	28
12.1. 研究に関する試料・情報・記録の閲覧について .....	28
12.2. 個人情報の保護について .....	29
12.3. 試料・記録・情報の取扱いについて .....	29
13. 利益相反・研究の資金源について .....	30
14. 知的財産権の帰属について .....	30
15. 研究に関する窓口 .....	31

15.1.	この研究の実施体制について .....	31
15.2.	研究に関するお問い合わせ先・連絡先 .....	32
15.3.	ご意見、苦情に関する相談窓口 .....	32



## 1. 臨床研究について

それぞれの病気の診断方法や治療（又は予防）方法は、長い期間をかけて進歩・発展してきて現在の方法になっています。また、より効果的で安全な治療又は予防方法を患者さんにお届けするためには、これからも医療の進歩・発展は重要なことです。このような診断や治療（又は予防）方法の進歩・発展のためには多くの研究が必要ですが、その中には健康な人や患者さんを対象に実施しなければならないものがあります。これを「臨床研究<sup>りんしょうけんきゅう</sup>」といいます。臨床研究は患者さんのご理解とご協力によって成り立つものです。

臨床研究を実施するにあたっては、患者さんの人権や安全への配慮が最も大切です。この研究の実施については、国から認定を受けた認定臨床研究審査委員会<sup>にんていりんしょうけんきゅうしんさいいんかい</sup>で厳密な審査を受け、承認を受けています。また、この研究は、本院の病院長の許可を受け、厚生労働大臣に実施計画を提出して実施するものです。

なお、この研究は、製薬会社などが行う新薬の安全性・有効性を調べ、厚生労働省の承認を得るための臨床試験<sup>ちけん</sup>、いわゆる「治験」ではありません。

### 【認定臨床研究審査委員会について】

この臨床研究の実施については、国から認定を受けた認定臨床研究審査委員会で、研究計画が倫理的、科学的に適切なものであるかどうか審査され、承認を受けています。

名 称：〇〇大学認定臨床研究審査委員会

設置者：

所在地：

電話番号：

## 2. 臨床研究への参加同意と撤回について

この研究についての説明をお聞きになり、内容を十分にご理解いただいた上で、あなたの自由な意思でこの研究に参加するかどうかをお決めください。ご参加いただける場合は、同意文書にご署名のうえ、研究担当医師にお渡しください。また、あなたがこの研究への参加に同意した場合であっても、いつでも研究への参加をとりやめることができます。

研究への参加を途中でとりやめた場合でも、今後あなたに受けて頂く治療又は予防に関して、不利益が生じることはありません。この研究に参加しない場合でも、最善の治療や予防（通常のインフルエンザワクチン接種を含む）を行います。

研究への参加を途中で取りやめた場合、同意を撤回された後もこの研究で得たあなたの情報等を使うことについてあなたの同意が得られない場合は、全ての情報等は廃棄いたします。



### 3. 使用する薬剤（研究薬）について

インフルエンザは、インフルエンザウイルスを病原とする呼吸器感染症で、通常の“かぜ”に比べ全身症状が強く出やすいことを特徴としています。

インフルエンザは、A 型あるいは B 型が世界中で繰り返し流行しており、この流行の原因は、ウイルス表面にあるたんぱく質が毎年少しずつ変化するため、ヒトが持っているインフルエンザに対する免疫ではウイルスを完全に除去できないからです。

インフルエンザワクチンは、インフルエンザを予防するワクチンです。あらかじめこのワクチンを接種することにより、インフルエンザウイルスに対する抗体が産生され、感染したインフルエンザウイルスの増殖が抑制されてインフルエンザの発症の阻止あるいはその症状が軽減されます。

しかしながら、インフルエンザワクチン接種による反応には個人差があり、特に高齢者の場合には若年者と比較して抗体産生性の能力に問題があるといわれています。

米国での研究では、65 歳以上の高齢者へ高用量インフルエンザワクチンを接種することで、標準量のワクチン接種に比べ、インフルエンザ様疾患の予防効果が高く、抗体反応の誘導は有意に高いことが示されており、2015 年より、高齢者（65 歳以上）用の高用量インフルエンザワクチンが発売されています。

このように、有効性が示されているインフルエンザワクチンではありますが、日本で使用可能なものは高齢者も含めて標準用量のワクチンのみとなっています。

## 4. 研究の目的について

この研究では、日本で市販されているインフルエンザワクチンについて、標準投与量（4 種類の HA 抗原、各  $15\mu\text{g}$  を含有）に対し、高用量（各 HA 抗原  $30\mu\text{g}$  または、 $60\mu\text{g}$ ）を投与<sup>※</sup>した時の高齢者に対する免疫原性と安全性を検討します。

※本研究は標準用量群（1 群）と、高用量群（2 群）を比較する、3 群比較試験となります。各群における投与量、投与方法については『6.6 本研究の実施方法』を御参照ください。

## 5. 予想される利益および不利益について

### 5.1. 予想される利益について

本研究に参加することにより、通常のインフルエンザワクチン接種よりも詳細な診察や検査、注射後の追跡検査を行うことで、より綿密な診察を受けることができます。また、将来的には本研究の結果にもとづき、日本における高用量インフルエンザワクチンの研究や開発が進むことが期待されます。

### 5.2. 予想される不利益について

この研究に参加することにより、以下のような不利益がおこる可能性があります。研究担当医師は、あなたの健康状態を常を確認し、あなたへの負担が最小限となるよう心がけて研究を行います。

- (1) 通常の診療時に比べ、採血量が、約  $12\text{mL}$ （約  $3\text{mL}/1\text{回}\times 4\text{回}$ ）多くなります。
- (2) 一般のインフルエンザワクチン接種と同様に、後述の『5.3 予想される副反応』に示すようなことが起こる可能性があります。
- (3) 多くの方において、通常の診療時に比べ、来院回数、病院の滞在時間、検査回数が増えます。2 回投与群（『6.6 本研究の実施方法』 参照）

では、通常の 1 回から 2 回に投与回数が増えます。

- (4) 高用量投与群（C 群）では、ワクチン注射部位が通常の 1 か所から 2 か所に増えます。

### 5.3.予想される副反応

この研究で使われる研究薬は、一般のインフルエンザワクチンと同じものです。これまでの研究/市販後の調査から、一般のインフルエンザワクチンの標準投与量では、接種した場所が赤くはれたり、痛みが数日続いたりすることがあります（発赤、腫脹、疼痛など）。また、一時的に発熱したり、吐き気や頭痛を覚えることもあります（発熱、悪寒、頭痛、倦怠感、嘔吐など）。さらに、まれに全身にかゆみのある発疹が出るがあります（発疹、じんましん、発赤、掻痒感など）。接種した場所のはれや痛みなどは、接種を受けられた方の 10～20% に起こりますが、2～3日で消失します。発熱、吐き気や頭痛は、接種を受けられた方の 5～10%にみられ、2～3日で消失します。

接種量が多く、接種箇所も 2 か所となる高用量投与群（C 群）では、これら副反応の頻度や程度がより高く発生する可能性があります。

その他にも、知られていない副反応が起こる可能性もあります。研究期間中、副反応などあなたに良くない症状が現れていないか注意深く観察していきます。あなたに良くない症状が現れた場合は適切な治療を行いますので、いつもと違うと感じる事がありましたらすぐに研究担当医師へお伝えください。

## 6. 研究の方法について

### 6.1.研究の実施・参加期間及び参加される患者さんの人数

この研究への参加予定期間は、同意をいただいた日から約2～3ヵ月間です。

この研究は、厚生労働省による本研究の公表日から2021年4月1日まで実施されます。（募集期間：2021年1月6日まで）

この研究では、日本国内の2つの医療機関で計84名の患者さんに、ご参加いただく予定です。

### 6.2.対象候補患者さんの選出

研究担当医師が、日常診療の情報に基づき対象候補となる患者さんを選出します。

### 6.3.説明と同意

研究担当医師等が、この説明文書を用いて対象候補の患者さんに対してこの研究の説明を行い、同意文書を用いて調査に対する自由意思による同意を患者さん本人から取得します。

### 6.4.適格性確認

研究担当医師が、この研究の調査に対する同意を得られた患者さんに対して、この研究に参加することに対しての適格性を、後述の『6.7 スケジュール』及び『6.8 調査・観察・検査項目』に示すような検査や調査によって確認します。なお、この研究に参加いただけるのは、以下の条件に当てはまる方（もしくは患者さん）です。

#### （1）参加できる基準

- ① 同意取得時の年齢が65歳以上の方
- ② 研究担当医師が、病歴、診察及び臨床的判断の結果より、本研究に適格な健康高齢者と判断した方
- ③ 文書による同意が得られ、研究参加中の遵守事項を守ることができる

研究担当医師が判断した方

## (2) 参加できない基準

以下のいずれかに当てはまる場合は、この研究に参加いただけないことがありますので、ご了承ください。

- ① 研究薬投与前 180 日以内に季節性インフルエンザワクチン投与を受けた方
- ② 研究薬投与前 180 日以内にインフルエンザにかかった方
- ③ 研究薬投与前 28 日以内に<sup>じゃくどくなま</sup>弱毒生ワクチン、又は 7 日以内に<sup>ふかつか</sup>不活化ワクチン・トキソイドの投与を受けた方
- ④ 研究薬投与前に、以下の薬剤等による治療を受けた方
  - 1) 研究薬投与前 28 日以内に、以下の薬剤等による治療を受けた方
    - i. インターフェロン製剤
    - ii. 免疫系に影響を及ぼす薬剤（例：<sup>めんえきよくせいざい</sup>免疫抑制剤）
    - iii. 全身性又は<sup>きゅうにゅうふくじんひしつ</sup>吸入副腎皮質ステロイド剤
    - iv. <sup>ジー シーエスエフ</sup>G-CSF 及び <sup>エム シーエスエフ</sup>M-CSF
  - 2) 研究薬投与前 84 日以内に、以下の薬剤等による治療を受けた方
    - i. ヒトガンマグロブリン製剤
    - ii. 血液製剤
    - iii. 輸血（成分輸血を含む）
  - 3) 研究薬投与前 180 日以内に、以下の薬剤等による治療を受けた方
    - i. ヒトガンマグロブリン製剤の大量療法 ( $\geq 200$  mg/kg)
- ⑤ 食物や医薬品（ワクチンを含む）等によって、過去にアナフィラキシー（\*）をおこしたことがある方
 

\*：複数の臓器に、全身性に、皮膚や粘膜の症状以外に次のような症状がでます。（息苦しさ、のどの詰まり、腹痛、嘔吐や下痢等）また、血圧が下がり、意識を失うなど、命に関わる場合もあります。
- ⑥ 季節性インフルエンザワクチン又は鶏卵、鶏肉、その他鶏由来のものに対して過敏症を有する方

- ⑦ 過去のワクチン投与で投与後 2 日以内に 39.0℃以上の発熱のみられた者又は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方
- ⑧ けいれんの既往のある方（小児期の熱性けいれんの既往は除く）
- ⑨ 気管支喘息の現病歴のある方
- ⑩ 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者（3 親等以内）に  
せんてんせいめんえきふぜんしょう  
 先天性免疫不全症の者がいる方
- ⑪ ギラン・バレー症候群\*や急性散在性脳脊髄炎\*\*の既往のある方  
きゅうせいさんざいせいのうせきすいえん  
 \*：食あたりやインフルエンザなどの後、免疫システムに不具合が生じて、1～3 週間後に、両手足に力が入らなくなり、急速に麻痺が全身に広がり、重症になると人工呼吸器が必要になったり、死に至ることもある自己(じこ)免疫(めんえき)疾患(しかん)です。）  
 \*\*：ウイルス感染後やワクチン接種後に生じるアレルギー性の脳脊髄炎です。
- ⑫ コントロール（管理）不良の心臓・血管系、血液系、肝臓、腎臓、消化器、泌尿器又は内分泌代謝系疾患を有しており、研究参加あるいは研究結果に影響を与える可能性がある方
- ⑬ 間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器系疾患を有する方
- ⑭ 研究薬投与前 4 か月以内に他の試験薬（治験及び臨床研究等）の投与を受けた方
- ⑮ その他、研究担当医師が本研究の被験者として不適当と判断した方

この他、あなたの治療歴や現在の病状、服薬中のお薬などを研究担当医師が確認し、この研究への参加が可能かを総合的に判断します。

## 6.5.登録

研究担当医師は、患者さんの適格性を確認後に、この研究にあなたの登録を行います。

どの群になるかは、機械によって無作為に選ばれるため、あなたも担当医師も選ぶことができません。それぞれの群に選ばれる確率は一定（3 分の 1）です。



個人情報保護するため、患者さんごとに番号（識別番号）を割り当てて、情報を取り扱う際にはこの番号を用い、個人が特定できる情報は使用しません。あなたとこの識別番号とを結びつけるため対応表を作成します。この対応表は院内で保管し、院外へ持ち出す事はありません。個人情報の保護については、後述の『12.2 個人情報の保護について』も併せて御確認ください。

## 6.6. 本研究の実施方法

研究担当医師が各群の患者さんに以下の研究薬投与を行います。

A 群：研究薬 0.5 mL（各 HA 抗原 15  $\mu$ g）を来院 2 回目に 1 回皮下投与させていただきます。

B 群：研究薬 0.5 mL（各 HA 抗原 15  $\mu$ g）を来院 2 回目に 1 回目の皮下投与させていただきます。その後、来院 3 回目に 2 回目の皮下投与させていただきます。

C 群：研究薬 2.0 mL（各 HA 抗原 60  $\mu$ g）を来院 2 回目に 2 箇所に分けて 1 回皮下投与させていただきます。

## 6.7.スケジュール

この研究で収集する情報と収集時期を下記の表に示します。

### A 群、C 群のスケジュール

観察検査項目	試験開始時	投与期間							中止時
	事前来院 (投与 14 日前～ 投与前日)※	1 日目			29 日目 (22～36 日目) ※			57 日目 (43～71 日目) ※	
		前	投 与	後	前	投与/ 検査	後		
	来院 1 回目	登録/ 来院 2 回目			来院 3 回目			来院 4 回目	
同意取得	●								
研究対象者背景	●	●							
研究薬投与			●						
内科的診察	●	●		●		●		●	
ワクチン接種部位の 局所反応		●		●		●		●	
全身反応 (発熱、リンパ腫脹)		●		●		●		●	
生理学的検査 (腋窩体温)		●		●		●		●	
血清 HI 抗体価		●				●		●	
健康調査票				↔				●	
併用薬・併用療法の 確認	←							→	
有害事象	←							→	

※：(かっこ)内は許容範囲

## B 群のスケジュール

観察検査項目	試験開始時	投与期間						中止時	
	事前来院 (投与 14 日前～ 投与前日)※	1 日目			29 日目 (22～36 日目)※				57 日目 (43～71 日目)※
		前	投 与	後	前	投与/ 検査	後		
	来院 1 回目	登録/ 来院 2 回目			来院 3 回目				来院 4 回目
同意取得	●								
研究対象者背景	●	●							
研究薬投与			●			●			
内科的診察	●	●		●	●		●	●	
ワクチン接種部位の 局所反応		●		●	●		●	●	
全身反応 (発熱、リンパ腫脹)		●		●	●		●	●	
生理学的検査 (腋窩体温)		●		●	●		●	●	
血清 HI 抗体価		●			●			●	
健康調査票				↔			↔	●	
併用薬・併用療法の 確認	←							→	
有害事象	←							→	

※：(かっこ)内は許容範囲

## 6.8.調査・観察・検査項目

## (1) 研究対象者の背景情報

来院 1 回目、来院 2 回目（投与前）に、以下の調査項目を研究対象者の背景情報として調査します。

- ・ 文書同意取得日、生年月日、身長、体重、性別、人種
- ・ アレルギー

- ・ 既往歴（同意取得前 5 年間）
- ・ 合併症の有無と詳細
- ・ ワクチン接種歴（薬剤名、接種日）
- ・ その他の治療歴（薬剤名・療法名、治療終了日）

（2） 研究薬投与後の状況確認

A 群、C 群：来院 2 回目（投与後）

B 群：来院 2 回目（投与後）、来院 3 回目（投与後）

に、以下の検査項目を測定します。

- ・ 投与日、投与量

（3） 内科的診察

A 群、C 群：来院 1 回目、来院 2 回目（投与前、投与後）、来院 3 回目、  
来院 4 回目

B 群：来院 1 回目、来院 2 回目（投与前、投与後）、来院 3 回目（投与前、  
投与後）、来院 4 回目

に、以下の検査項目を測定します。

- ・ 問診（有害事象の確認など）、視診、聴打診、触診

（4） ワクチン接種部位の局所反応、全身反応検査

A 群、C 群：来院 2 回目（投与前、投与後）、来院 3 回目、来院 4 回目

B 群：来院 2 回目（投与前、投与後）、来院 3 回目（投与前、投与後）、来  
院 4 回目

に、以下の検査項目を測定します。

- ・ ワクチン接種部位の局所反応
- ・ 全身反応（発熱、リンパ腫脹等）、その他の有害事象

（5） 生理学的検査

A 群、C 群：来院 2 回目（投与前、投与後）、来院 3 回目、来院 4 回目

B 群：来院 2 回目（投与前、投与後）、来院 3 回目（投与前、投与後）、来院 4 回目

に、以下の検査項目を測定します。

- ・ 腋窩体温

#### （6） 血清 HI 抗体価検査

A 群、C 群：来院 2 回目（投与前）、来院 3 回目、来院 4 回目

B 群：来院 2 回目（投与前）、来院 3 回目（投与前）、来院 4 回目

に、以下の検査項目を測定します。

- ・ A 型（H1N1 株、H3N2 株）及び B 型（山形系統株、ビクトリア系統株）インフルエンザウイルスに対する血清 HI 抗体価

#### （7） 健康調査票

自覚症状等を確認するために「健康調査票」をお渡しします。

A 群、C 群：来院 2 回目～来院 3 回目

B 群：来院 2 回目～来院 3 回目（投与前）、来院 3 回目（投与後）～来院 4 回目

の期間、研究薬を皮下投与された研究対象者は次の自覚症状や<sup>えきか</sup>腋窩（わきの下の）体温を健康調査票に毎日忘れずにご記入ください。

健康調査票は、

A 群、C 群：来院 3 回目

B 群：来院 3 回目（投与前）、来院 4 回目

に、必ず担当医にお渡しください。

- ・ 局所反応

注射部位の疼痛（痛み）、腫脹（腫れ）、硬結（しこり）、<sup>そうようかん</sup>掻痒感（かゆみ）、水疱（水ぶくれ）、熱感、発赤、その他の注射部位に認められた有害事象

- ・ 全身反応

アレルギー反応／過敏症、けいれん、発疹、<sup>じんましん</sup>蕁麻疹、掻痒感（投与部位

以外)、悪寒（さむけ）、頭痛、倦怠感、一時的な意識消失、めまい、リンパ節腫<sup>しゅちよう</sup>脹（首、太ももの付け根や腋の下の腫れ）、嘔吐、下痢、その他

- 腋窩<sup>えきか</sup>体温（わきの下の体温）

食直後（食後 30 分程度）、外出先からの帰宅直後、入浴直後を避けて測定し、健康調査票に記録してください。

## 6.9.併用薬・併用療法の制限

研究期間中は以下の項目について

### （1） 併用治療薬剤、併用療法

研究期間中に、研究薬以外の薬剤を使用した場合は、薬剤名、1 日投与量、併用薬投与開始日、併用薬投与終了日を確認します。

また、研究薬投与期間中に評価に影響を及ぼすと考えられる併用療法を実施した場合には、治療法名、実施期間を確認します。

### （2） 有害事象、副反応

研究期間中は、有害事象や副反応の有無を確認します。

### （3） 併用禁止薬剤、併用禁止療法

研究期間中は、以下については実施することができません。

- ① この研究薬以外のインフルエンザワクチン
- ② 弱毒生ワクチン、不活化ワクチン、トキシイド
- ③ ヒトガンマグロブリン製剤
- ④ 他の試験薬（治験、臨床研究等）

## 7. あなたに守っていただきたいこと

研究期間中は研究担当医師の指示に従い、以下の項目を守ってください。

(1) 来院スケジュールについて

決められた来院日に来院してください。万が一都合が悪くなって来院出来ない場合は事前にご連絡ください。

(2) 研究中に禁止されている薬や治療について

『6.9 併用薬・併用療法の制限』にある、薬および治療は研究薬の効果や安全性に影響を及ぼす可能性があります。研究参加期間中は、ご自身の判断で使用しないようしてください。また、他の診療科や病院で処方された薬は、必ず使用前に担当医師または相談窓口にご連絡ください。

(3) 症状の悪化や新たな症状の出現について

いつもと違う症状があればすぐに研究担当医師へお伝えください。

(4) 他科や他院での受診について

研究期間中に他の医師の診察や他の医療機関を受診される場合は、この研究に参加している旨をお伝えください。また、お薬が追加、変更した場合には、研究担当医師にご連絡ください。

(5) 連絡先の変更について

引越などで住所や電話などの連絡先が変更になる場合は、必ず担当医師にお知らせください。

## 8. 健康被害が発生した場合について

研究参加中にあなたに健康被害が生じた場合、担当医師が責任をもって治療を行います。必要な場合は専門の医師に紹介なども行います。他の病院を受診した場合は、その旨を連絡してください。治療にはあなたの健康保険を使用しますので、自己負担分は原則あなたの負担になります。ただし、この研究が原因と考えられる健康被害が生じた場合は、健康被害の程度に応じて、研究代表医師が加入する臨床研究保険の補償を受けることができます。補償給付金は、〈補償対象の条件〉の場合の、医療費、医療手当、補償金です。なお、次の条件に該当する場合は補償の対象にはなりません。

- (1) 研究との因果関係がない健康被害
- (2) 試験薬が効かなかった場合
- (3) あなたに過失がある場合
- (4) 医療機関や担当医師など、第三者に法的責任がある場合

あなたが補償を希望する場合、または補償対象かなど相談したい場合は、担当医師または問い合わせ窓口（『15 研究に関する窓口』）に申し出てください。なお、補償を受けるに当たって、あなたの氏名、住所、健康被害の状況、銀行の口座番号及びご本人確認証明書類などをお知らせいただく必要がありますが、補償の支払い目的以外に利用されることはありません。

## 9. 研究に関する新たな情報が得られた場合について

研究期間中に、あなたの安全性や研究への参加の意思に影響を与えるような新たな情報が得られた場合には、すみやかにお伝えします。続けてこの研究に参加されるかどうかは、あなたの自由意思でお決めください。

## 10. 研究を中止する場合について

あなたがこの研究へ参加されても、以下のいずれかに該当する場合は、あなたの研究への参加を中止します。



あなたの意思に反して中止せざるをえない場合もありますが、あらかじめご了承ください。中止後も研究担当医師が最善の治療又は予防を提供します。

- (1) 研究対象者より本研究の変更・中止の申し出があった場合
- (2) 有害事象または副反応が認められ、研究継続が好ましくないと判断された場合
- (3) 死亡または死亡につながる恐れのある疾病等が発現した場合
- (4) 原疾患の増悪の場合
- (5) 選択基準から逸脱、又は除外基準に抵触することが判明した場合
- (6) 研究対象者が来院しなくなった場合
- (7) その他、研究担当医師が不適当と判断した場合

## 11. 費用負担について

### 11.1. ご負担いただく費用について

この研究で使用する研究薬は、この薬剤を販売している製薬会社から無償で提供されます。また、あなたがこの研究に参加している期間中、研究目的で実施される検査にかかる費用は、あなたに請求されることはありません。よって、この研究に参加のため、あなたにご負担いただく費用は、一切ございません。

### 11.2. 負担軽減費のお支払いについて

この研究に参加すると通常よりも来院の回数や検査の数が増える可能性があるため、研究に参加していただいている間に 1 回の来院につき 3,000 円を負担軽減費としてお渡しいたします。負担軽減費は QUO カードにて支払われます。

## 12. 試料・記録・情報について

### 12.1. 研究に関する情報の公開について

この研究の実施計画、進捗状況は、厚生労働省のデータベースである jRCT（以下に Web サイトの URL をお示します）に登録されていますので、誰でも、何時でも閲覧することができます。このデータベースは、臨床研究の計画だけでなく、臨床研究終了後の結果についても公表されます。なお、公表される内容にあなたや、他の患者さんの個人情報は一切含まれません。

<臨床研究実施計画・研究概要公開システム>

jRCT（Japan Registry of Clinical Trials）：<https://jrct.niph.go.jp/>

### 12.1. 研究に関する試料・情報・記録の閲覧について

この研究に関して、研究計画や関係する情報をお知りになりたい場合は、他の

患者さんの個人情報や研究全体に支障となること以外はお知らせすることができます。研究全体の成果につきましては、ご希望があればお知らせいたします。いずれの場合も研究担当医師（『15 研究に関する窓口』）をご参照ください）にお申し出ください。

また、この研究のために行った検査のうち、あなたの診療に直接関係するものは、通常の診療と同様に検査結果を研究担当医師がご説明します。

その他の診療に直接関係がない検査結果はお知らせいたしません。ご希望がありましたらご説明いたしますので、研究担当医師にお申し出ください。

## 12.2. 個人情報の保護について

この研究が正しく行われているかどうかを調べるため、研究の関係者（業務を受託している会社、病院の研究スタッフ、認定臨床研究審査委員会、厚生労働省の担当者）があなたの医療記録を直接見る場合がありますが、守秘義務、個人情報保護法に基づき実施するため、あなたのプライバシーにかかわる情報（住所・氏名・電話番号など）が外部に漏れる心配はありません。また、報告書などでその情報があなたであると特定されることはありません。

この研究の結果が学会や医学雑誌に発表されることがあります。その場合でも、あなたの個人情報が公表されることはありません。

なお、同意文書にご署名された場合は、上記の内容にも同意したことになりますので、同意される場合にはこの点も含めてお考えください。

## 12.3. 試料・記録・情報の取扱いについて

### （1） 試料の保管と廃棄の方法

血液検体などの試料は、研究で必要な検査を行った後、院内の手順に従って適切に廃棄しますので、長期間の保管は行いません。

### （2） 記録・情報の保管、廃棄

この研究で得られた記録や情報は、病院内で最低でも研究終了後 5 年間保管

します。記録、情報を廃棄する際には、個人情報外部に漏れないよう十分に配慮して廃棄します。なお、同意撤回された患者さんの情報は同意撤回後すぐに廃棄します。

### (3) 他の医療機関との記録・情報の共有について

この研究は外部の医療機関と共同で行いますので、あなたのデータを外部の医療機関と共有します。ただし、個人と研究用 ID を照合する対応表は、あなたが受診している医療機関のみが保有するので、外部の医療機関があなた個人を特定することはできません。

### (4) 他の研究への記録・情報の利用について

この研究で得られた記録や情報は、この研究以外では使用しません。

## 13. 利益相反・研究の資金源について

利益相反とは、外部との経済的な利害関係等によって、研究データの改ざん、特定企業の優遇など研究が公正かつ適切に行われていないと第三者から懸念されかねない事態のことを指します。

この研究は、〇×製薬株式会社より資金提供を受けておりますが、〇×製薬株式会社の利益を優先させて、あなたの治療又は病気の予防方針を変更したり、研究の公正さを損なうことはありません。この研究を行う研究担当医師は、この研究の実施に先立ち、個人の収益等、この研究の利益相反に関する状況について本病院の長に報告し、透明性を確保しています。また、この研究を行うことについては、本病院等の認定臨床研究審査委員会に申請し、倫理的に問題がなく、公正な研究を行うことができると判断を受けたうえで実施しています。

## 14. 知的財産権の帰属について

この研究から成果が得られ、特許権などの知的財産を生み出す可能性があります。その場合の知的財産権は患者さんには帰属しません。

## 15. 研究に関する窓口

### 15.1. この研究の実施体制について

この研究は AB 大学病院 内科で行います。

#### 【実施研究機関】

AB 大学病院

住所：東京都新宿区〇〇1-1-1

電話：03- XXXX-XXXX

#### 【研究責任医師】

氏名：山田 太郎

職名：教授

部署：AB 大学病院 内科

#### 【共同研究機関】

CD 病院

住所：東京都中央区〇〇1-1-1

電話：03-XXXX-XXXX

#### 【共同研究機関の研究責任医師】

氏名：鈴木 一郎

職名：部長

部署：CD 病院 内科

## 15.2. 研究に関するお問い合わせ先・連絡先

この研究について、何か聞きたいことや分からないこと、心配なことがありましたら、遠慮なく以下の担当者へご連絡ください。

**【研究担当医師】**

氏名：佐藤 二郎

職名：准教授

部署：AB 大学病院 内科

住所：東京都新宿区〇〇1-1-1

電話：03-XXXX-XXXX

**【研究協力者】**

氏名：加藤 花子

職名：研究コーディネーター

部署：臨床研究センター

住所：東京都新宿区〇〇1-1-1

電話：03-XXXX-XXXX

## 15.3. ご意見、苦情に関する相談窓口

AB 大学病院では、患者さんとそのご家族を対象とした相談窓口を設置しております。（診療・臨床研究の内容に関するものは除く）

住所：東京都新宿区〇〇1-1-1

電話：03-XXXX-XXXX

受付時間：月～金 9：00～17：00（病院の指定する休日除く）

夜間・休日連絡先：03-XXXX-XXXX

患者さん保存用

# 同意文書

AB 大学病院

内科長 山田 太郎 殿

私は、高齢者における高用量インフルエンザワクチンと標準用量インフルエンザワクチンの免疫原性及び安全性の比較試験について、説明文書を受け取り、その内容について十分な説明を受けました。この研究の内容を十分に理解しましたので、今回の研究に参加することに同意いたします。なお、いつでもこの研究への参加を取りやめることができることも確認いたしました。

## 【患者さんの署名欄】

同意日：            年            月            日    氏名（署名）： \_\_\_\_\_

## 【研究担当医師の署名欄】

説明日：            年            月            日    医師署名： \_\_\_\_\_

医療機関保存用

# 同意文書

AB 大学病院

内科長 山田 太郎 殿

私は、高齢者における高用量インフルエンザワクチンと標準用量インフルエンザワクチンの免疫原性及び安全性の比較試験について、説明文書を受け取り、その内容について十分な説明を受けました。この研究の内容を十分に理解しましたので、今回の研究に参加することに同意いたします。なお、いつでもこの研究への参加を取りやめることができることも確認いたしました。

## 【患者さんの署名欄】

同意日：            年            月            日    氏名（署名）： \_\_\_\_\_

## 【研究担当医師の署名欄】

説明日：            年            月            日    医師署名： \_\_\_\_\_



西暦2019年11月1日

## 研究分担医師リスト

## 認定臨床研究審査委員会

AB大学認定臨床研究審査委員会 委員長 殿

## 研究責任医師

(医療機関名) AB大学病院

(所属・職名) 内科・教授

(氏名) 山田 太郎

下記の臨床研究において、下に示す者に研究分担医師として臨床研究業務を分担したく提出いたします。

## 記

実施計画番号*1 (jRCT番号)	
研究名称	高齢者における高用量インフルエンザワクチンと標準用量インフルエンザワクチンの免疫原性及び安全性の探索試験

## 研究分担医師の氏名、所属部署又は職名及び分担業務の内容

氏名	所属部署又は職名	分担業務の内容
佐藤 二郎	内科 准教授	■臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )

\*1：新規審査依頼時は記載不要。

注) 本書式は、研究責任医師が作成し、認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。多施設共同研究の場合は、実施医療機関ごとに研究責任医師が作成した本書式を研究代表医師が取りまとめて認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。

西暦2019年11月1日

## 研究分担医師リスト

## 認定臨床研究審査委員会

AB大学認定臨床研究審査委員会 委員長 殿

## 研究責任医師

(医療機関名) CD病院

(所属・職名) 内科・部長

(氏名) 鈴木 一郎

下記の臨床研究において、下に示す者に研究分担医師として臨床研究業務を分担したく提出いたします。

## 記

実施計画番号*1 (jRCT番号)	
研究名称	高齢者における高用量インフルエンザワクチンと標準用量インフルエンザワクチンの免疫原性及び安全性の探索試験

## 研究分担医師の氏名、所属部署又は職名及び分担業務の内容

氏名	所属部署又は職名	分担業務の内容
田中 五郎	内科	■臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )

\*1：新規審査依頼時は記載不要。

注)本書式は、研究責任医師が作成し、認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。多施設共同研究の場合は、実施医療機関ごとに研究責任医師が作成した本書式を研究代表医師が取りまとめて認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。

---

# ＜高齢者における高用量インフルエンザワクチンと標準用量インフルエンザワクチンの免疫原性及び安全性の探索試験＞

## 疾病等の対応に関する手順書

研究代表医師  
AB 大学病院 内科 教授  
山田 太郎

版数：第 1 版  
作成年月日：2019 年 10 月 18 日

---

## 目次

1. 用語の定義.....	3
1.1 疾病等.....	3
1.2 感染症（必要に応じて） .....	3
2. 目的.....	3
3. 適応範囲.....	3
4. 責務.....	3
4.1 研究代表医師.....	3
4.2 研究責任医師.....	3
4.3 本研究に従事する者.....	4
5. 疾病等の対応に関する手順.....	4
5.1 実施医療機関の管理者及び認定臨床研究審査委員会への報告 .....	4
5.1.1 随時報告.....	4
5.1.2 定期報告.....	5
5.2 疾病等発生後の対応.....	5
5.2.1 研究対象者の観察期間.....	5
5.2.2 中止、その他の必要な措置.....	5
5.3 研究に従事する者への情報提供.....	5
5.4 研究終了後の対応.....	5
6. 記録の保存.....	6
7. 手順書の制定及び改訂.....	6

---

## 1. 用語の定義

### 1.1 疾病等

疾病等とは有害事象のうち、特定臨床研究の実施に起因するものと疑われる疾病、障害若しくは死亡又は感染症（臨床検査値の異常や諸症状を含む）とする。

### 1.2 感染症（必要に応じて）

感染症とは、生物由来製品において、生物由来の原料又は材料から、当該医薬品等への病原体の混入が疑われる場合等を指す。また、HBV、HCV、HIV 等のウイルスマーカーの陽性化についても、感染症報告の対象となる。

## 2. 目的

本手順書は、「高リン血症を呈する血液透析患者を対象としたクエン酸第二鉄水和物錠による慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常と腎性貧血治療に及ぼす効果の探索的研究」（以下、本研究）において、本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等が発生した時の対応に関する手順を定めることを目的とする。

## 3. 適応範囲

本手順書は、臨床研究法（平成 29 年法律第 16 号）に基づき実施する本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等が発生した時の対応に関する業務に適応する。

## 4. 責務

### 4.1 研究代表医師

- (1) 本手順書を作成する。
- (2) 本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等が発生した場合は、定められた期限内に実施医療機関の管理者及び認定臨床研究審査委員会へ報告を行う。
- (3) 本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等が発生した場合は、本研究の中止又はその他の必要な措置を講じなければならない。
- (4) 本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等が発生した場合は、各研究責任医師に周知する。

### 4.2 研究責任医師

- (1) 本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等が発生した場合は、定められた期限内に実施医療機関の管理者へ報告を行う。
- (2) 本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等に関する情報を、速やかに研究代表医師に報告する。

### 4.3 本研究に従事する者

本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等に関する情報を、速やかに研究責任医師に報告する。

## 5. 疾病等の対応に関する手順

### 5.1 実施医療機関の管理者及び認定臨床研究審査委員会への報告

#### 5.1.1 随時報告

研究代表医師は、疾病等のうち、以下の(1)～(5)に該当するものが発生した場合、「臨床研究法の統一書式について」(平成31年3月28日厚生労働省医政局研究開発振興課長事務連絡)の「統一書式8」(以下、統一書式)及び、臨床研究法施行規則の施行等について(平成30年2月28日医政経発0228第1号厚生労働省医政局経済課長／医政研発0228第1号同研究開発振興課長通知)の「別紙様式2-1」を作成し、それぞれに定める期間内に実施医療機関の管理者に報告した上で、認定臨床研究審査委員会及び厚生労働大臣に報告する(中止届を提出した場合であっても、本研究が終了するまで、疾病等報告を行う)。また、各研究責任医師も同様に実施医療機関の管理者に報告する。

- (1) 死亡または死亡につながるおそれ
- (2) 治療のために医療機関への入院または入院期間の延長が必要となるもの
- (3) 障害または障害につながるおそれ
- (4) (1)～(3)に準じて重篤
- (5) 後世代における先天性の疾病または異常

なお、疾病等の発生の要因等が明らかではない場合であっても、規定する期間内にそれまでに判明している範囲で第1報として報告を行い、その後、速やかに詳細な要因等について続報として報告を行う。(当該続報については必ずしも同項各号に定める期間内でなくてもよい)。

表 5-1 疾病等の報告内容及び期限

	有害事象の種類	因果関係	予測性	委員会 報告期限	厚労大臣 報告期限
①	1 死亡または死亡につながるおそれ	あり	できない	7 日	7 日
			できる	15 日	
		なし			
②	2 治療のための入院又は入院期間の延長	あり	できない	15 日	15 日

	3 障害・障害につながるおそれ		できる		
	4 1～3に準じて重篤	なし			
	5 後世代における先天性の疾病等または異常				

### 5.1.2 定期報告

研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会への定期報告時（原則として、実施計画を厚生労働大臣に提出した日から起算して1年ごとに、当該期間満了後2月以内）に、「統一書式」を作成し、本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等の発生（『5.1.1 随時報告』で報告した内容を除く）及びその後の経過について報告を行う。なお、「疾病等の発生状況及びその後の経過」は、既に報告及び審査されているものも含め、本研究全体としての疾病等の発生状況を要約して簡潔に記載する。

## 5.2 疾病等発生後の対応

### 5.2.1 研究対象者の観察期間

研究責任（分担）医師は、疾病等発生後、可能な限り疾病等が回復または軽快するまで経過を観察する。ただし、医学的根拠に基づき研究対象者が回復しない（疾病等が消失しない）と考えられる場合、研究対象者に説明を行った上で研究としての観察を終了する。（ただし、当該症状に対する治療は可能な限り継続する。）

### 5.2.2 中止、その他の必要な措置

研究代表医師は、本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等が発生した場合は、本研究の中止又はその他の必要な措置を講じる。

## 5.3 研究に従事する者への情報提供

研究責任医師は、本研究に従事する者に本手順書の遵守を図るとともに、疾病等の情報を本研究に従事する者に、適宜情報提供を行う。

また、疾病等が発生した場合は、再発防止策を講じ、研究分担医師や本研究に従事する者に周知するとともに、再発防止の徹底を図る。

## 5.4 研究終了後の対応

研究代表医師は、全てのデータ収集後、総括報告書にて疾病等の発生状況を実施医療機関の管理者及び認定臨床研究審査委員会に報告する。

---

## 6. 記録の保存

研究責任医師及び研究に従事する者は、疾病等の対応に関する記録を本研究が終了した日から5年間、適切に保管する。保管期間が経過した後は、個人情報の取扱いに十分注意し、紙媒体はシュレッダーにかけ廃棄、電子記録媒体は読み取れない状態で廃棄、パソコン内のファイルは再現できない形で完全に削除する。

## 7. 手順書の制定及び改訂

本手順書は研究代表医師が制定する。なお、本手順書に規定の無い事項は、研究代表医師の判断により取り決めを行うものとする。また、本手順の改訂を行う際は、改訂理由を記録する。

版数	作成日	改訂理由
第1版	2019年10月18日	新規作成

以上



# ＜高齢者における高用量インフルエンザワクチンと標準用量インフルエンザワクチンの免疫原性及び安全性の探索試験＞

## モニタリング手順書

研究代表医師  
AB 大学病院 内科 教授  
山田 太郎

版数：第 1 版

作成年月日：2019 年 10 月 18 日

## 目次

1. 目的.....	4
2. 適応範囲.....	4
3. モニタリング実施体制.....	4
3.1 研究代表医師.....	4
3.2 モニタリング業務受託機関.....	4
4. 責務.....	4
4.1 研究代表医師.....	4
4.2 モニタリング業務受託機関.....	5
4.2.1 プロジェクトリーダー（以下、△△ PL）.....	5
4.2.2 モニタリング担当者.....	5
5. モニタリング担当者の要件及び指名.....	5
5.1 モニタリング担当者の要件.....	5
5.2 モニタリング担当者の指名.....	5
6. モニタリングの実施.....	6
7. モニタリング手順.....	6
7.1 実施医療機関及び研究責任医師の要件調査.....	6
7.2 認定臨床研究審査委員会による審査結果の確認.....	6
7.3 実施医療機関との契約.....	6
7.4 安全性情報.....	6
7.5 直接閲覧.....	7
7.5.1 直接閲覧実施時期.....	7
7.5.2 原資料.....	7
7.5.3 原資料と照合する内容.....	7
7.5.4 原資料と EDC システム入力内容の照合（SDV）.....	7
7.6 研究の中止・終了時の対応.....	8
7.7 研究代表医師への報告.....	8
7.8 秘密の保全.....	8
8. モニタリング報告書及びモニタリング記録.....	8
8.1 モニタリング報告書.....	8
8.1.1 モニタリング報告書の作成.....	8
8.1.2 モニタリング報告書の記載内容.....	9
9. 記録の保管.....	9
10. 品質管理.....	9

11. 手順書の制定及び改訂 .....	9
----------------------	---

様式1：モニタリング担当者 指名書

様式2：モニタリング報告書

## 1. 目的

本手順書は、研究代表医師が、業務受託機関である株式会社△△（以下、△△）に委託した研究「高齢者における高用量インフルエンザワクチンと標準用量インフルエンザワクチンの免疫原性及び安全性の探索試験」（以下、本研究）のモニタリング業務に関し、モニタリング実施体制と研究代表医師及び△△が遵守すべきモニタリング実施手順を定めることを目的とする。△△は本手順書を作成し、研究代表医師の承認を得る。

## 2. 適応範囲

本手順書は、以下に示す研究が「ヘルシンキ宣言」の精神に基づき、「臨床研究法（平成 29 年法律第 16 号厚生労働省）」（以下、臨床研究法）、研究計画書を遵守していることを確認するために行うモニタリング業務を対象とする。

- 研究課題名：高齢者における高用量インフルエンザワクチンと標準用量インフルエンザワクチンの免疫原性及び安全性の探索試験
- 研究デザイン：非盲検、無作為化、多施設共同介入研究

## 3. モニタリング実施体制

### 3.1 研究代表医師

AB 大学病院

内科 教授

山田 太郎

### 3.2 モニタリング業務受託機関

株式会社△△

## 4. 責務

### 4.1 研究代表医師

- (1) 本研究の実施並びに臨床データの報告が、臨床研究法及び研究計画書を遵守していることを保証するため、モニタリング業務を監督する。
- (2) モニタリング担当者が指名されていることを確認する。
- (3) 本手順書を承認する。
- (4) 研究期間中、モニタリング状況を把握し、本手順書に定めるところにより適切にモニタリングが行われるよう、必要な指導、管理、監督を行う。
- (5) モニタリング報告書及びモニタリング記録の確認を行う。

## 4.2 モニタリング業務受託機関

### 4.2.1 プロジェクトリーダー（以下、△△ PL）

- (1) モニタリング業務全般を統括し、モニタリング担当者の指揮、監督を行う。
- (2) モニタリング報告書及びモニタリング記録の内容を確認し、承認を行う。また、今後のアクションを指示する。
- (3) 実施医療機関及び研究責任医師の研究実施の適否について判定を行う。
- (4) モニタリング計画を立案する。
- (5) 重大な不適合等への対応を研究代表医師と協議する。
- (6) 研究代表医師にモニタリング業務の進捗状況及び必要な情報を報告する。

### 4.2.2 モニタリング担当者

- (1) 本手順書に従いモニタリング業務を行う。
- (2) モニタリング報告書及びモニタリング記録を作成し、△△ PL に提出する。
- (3) 実施医療機関、研究責任医師の要件確認を実施し、結果を△△ PL に報告する。
- (4) 研究責任医師及び実施医療機関に、研究に関する最新の情報及び資料を提供する。
- (5) EDC システムへの入力内容と原資料の照合（以下、SDV）を実施し、これらが正確で完全なデータであることが検証できることを確認する。
- (6) 本研究の適切な実施に影響を及ぼすような事項、及び不適合を確認した場合は、当該事項を研究責任医師に伝え、再発防止のための適切な措置を講ずる。
- (7) モニタリングの際に得た機密情報及び個人情報を外部に漏らさない。

## 5. モニタリング担当者の要件及び指名

### 5.1 モニタリング担当者の要件

モニタリング担当者の要件は、以下の通りである。

- (1) 適切に訓練され、研究を十分にモニタリングするために必要な科学的及び臨床的知識を有する。
- (2) 臨床研究法、研究計画書、同意書及び同意説明文書、研究薬及び本手順書等の本研究を実施する上での必要な内容を熟知している。

### 5.2 モニタリング担当者の指名

- (1) 研究代表医師は、モニタリング担当者が指名されていることを確認する。
- (2) △△事業推進部長は、モニタリング担当者候補の履歴書、教育履歴等により、『5.1 モニタリング担当者の要件』の要件を満たすことを確認した上で、本研究のモニタリング担当者として指名する『モニタリング担当者指名書（様式1）』。

## 6. モニタリングの実施

モニタリング担当者は、本研究の実施状況に応じて、実施医療機関を訪問、もしくは E-mail、電話、FAX 等によりモニタリングを実施する。モニタリングの結果、不適合又はその他の問題が確認された場合、モニタリング担当者はその旨を研究責任医師に伝え、再発を防止するための適切な措置を講じる。また、研究代表医師は、これらの情報を他の実施医療機関の研究責任医師にも報告する。

## 7. モニタリング手順

### 7.1 実施医療機関及び研究責任医師の要件調査

- (1) モニタリング担当者は、実施医療機関、研究責任医師の要件調査を行い、本研究を適切に実施し得る要件を満たし、十分なスタッフ及び設備を有していることを確認する。
- (2) モニタリング担当者は、選定記録及び要件確認書を△△ PL に提出する。
- (3) △△ PL は、選定記録及び要件確認書に基づき本研究の実施の適否を判定する。
- (4) △△ PL は、選定記録及び要件確認書に基づく選定結果を研究代表医師に報告する。

### 7.2 認定臨床研究審査委員会による審査結果の確認

- (1) モニタリング担当者は、審査終了後に研究代表医師より下記の文書を入手し、内容を確認する。
  - 1) 認定臨床研究審査委員会の認定証の写し
  - 2) 審査結果に基づく実施医療機関の管理者の許可（ある場合）
- (2) モニタリング担当者は、本研究に関する全ての審査（研究計画書及び同意説明文書の変更等）の審査結果通知書と実施医療機関の管理者の許可（ある場合）の写しを研究代表医師より入手する。

### 7.3 実施医療機関との契約

モニタリング担当者は、契約書に必要事項が記載されていることを確認し、原則として実施医療機関、研究代表者、株式会社△△との三者契約を締結する。なお、契約書の締結をもって、研究に関する金銭の支払いについても合意を得たものとする。

### 7.4 安全性情報

- (1) モニタリング担当者は、モニタリング中に疾病等の発生に関する情報を入手した場合、研究責任医師等に詳細を確認すると共に EDC システムへの入力を依頼する。

- (2) モニタリング担当者は、疾病等の発生を知った場合は、研究責任医師に「医薬品疾病等報告書（統一書式 8）」の作成を依頼し、研究代表医師へ速やかに報告するよう要請する。また、要請した内容をモニタリング報告書に記載する。

## 7.5 直接閲覧

### 7.5.1 直接閲覧実施時期

直接閲覧の実施時期は、以下のとおりとする。

- (1) 研究終了後

### 7.5.2 原資料

以下に示すものを原資料として取扱う。

- (1) 診療録
- (2) 臨床検査記録
- (3) 同意書
- (4) 薬剤処方に関する記録
- (5) その他、上記資料に付随する記録等

### 7.5.3 原資料と照合する内容

原資料と照合する項目は、以下のとおりとする。

- (1) 同意取得日
- (2) 選択基準・除外基準
- (3) 背景情報
- (4) 有効性の評価
- (5) 安全性の評価

### 7.5.4 原資料と EDC システム入力内容の照合（SDV）

- (1) モニタリング担当者は、直接閲覧の実施について実施医療機関と調整し、申し込みを行う。
- (2) モニタリング担当者は、SDV を行い、SDV により原資料と EDC 入力内容に矛盾あるいは不明瞭な個所が判明した場合には、研究責任（分担）医師に確認する。
- (3) モニタリング担当者は、確認の結果 EDC システムへの入力内容の修正が必要となった場合には、研究責任（分担）医師に修正を依頼する。また、原資料と EDC システム入力内容の間に不整合が認められた場合には、理由をモニタリング報告書に記載する。

- (4) モニタリング担当者は、直接閲覧実施当日に解決できなかった問題点を、後日研究責任（分担）医師に確認し、必要に応じて EDC システム入力内容の修正を依頼し、修正結果を確認する。
- (5) △△ PL は、SDV の結果及びモニタリングにより得られた情報等により、SDV 計画の変更が必要と考えられた場合は、研究代表医師と協議の上、SDV 実施対象症例の追加等の変更を行い、研究代表医師の了承を得る。

## 7.6 研究の中止・終了時の対応

- (1) モニタリング担当者は、研究代表医師より研究全体を中止する旨の通知を受けた場合は、速やかに研究責任医師に通知する。
- (2) モニタリング担当者は、研究が終了又は中止した際は、実施医療機関の全症例の必要な検査及び調査を行うように、研究責任（分担）医師に要請する。

## 7.7 研究代表医師への報告

△△ PL は、モニタリングにより入手した情報について研究代表医師へ報告を行う。また、研究代表医師は報告内容を確認し、モニタリングの改善事項等必要な事項を指示する。

## 7.8 秘密の保全

- (1) モニタリング担当者は、モニタリング業務に関して得た機密情報及び個人情報等を外部に漏えいしない。モニタリング業務に従事しなくなった後も同様とする。漏えいしたことが発覚した場合は、速やかに△△ PL に報告する。
- (2) △△ PL は、機密情報及び個人情報等の漏えいが発覚した場合、その事実を研究代表医師に報告し、対応を協議する。

## 8. モニタリング報告書及びモニタリング記録

### 8.1 モニタリング報告書

#### 8.1.1 モニタリング報告書の作成

- (1) モニタリング担当者は、モニタリングを実施した際は、モニタリング報告書を作成し、14 日以内に△△ PL に提出する。
- (2) △△ PL は、報告書の内容を確認し承認する。また、必要な追記・修正及び今後のアクションを指示する。
- (3) △△ PL は、上記(2)で発生した指示事項について、対応が完了するまでフォローする。



- (4) △△ PL は、モニタリング報告書の写しを研究代表医師へ提出し、研究代表医師の確認を得る。また、モニタリング担当者は同様の内容を研究責任医師に報告する。

#### 8.1.2 モニタリング報告書の記載内容

- (1) 「モニタリング報告書（様式2）」には、以下の内容を含むものとする。
- (2) モニタリング担当者の氏名（同行者の氏名）
- (3) モニタリング実施日時及びモニタリング報告書作成日
- (4) モニタリングの方法
- (5) 実施場所
- (6) モニタリング実施対象者
- (7) 提供及び入手した資料
- (8) モニタリングの概要（重要な発見事項／事実、不適格及び不遵守、結論、講じられた若しくは講じられる予定の措置、モニタリング担当者の見解）

### 9. 記録の保管

△△ PL は、モニタリングに関する記録を研究の終了（中止）について報告された日から5年を経過した日までの期間、「資料の保管に関する SOP」に従って適切に保管する。保管期間が経過した後は、研究代表医師に返還する。△△資料保管責任者は、資料の保管が「資料の保管に関する SOP」を遵守して行われていることを点検する。

### 10. 品質管理

モニタリング担当者は、モニタリングに関する記録について自己点検を行う。

### 11. 手順書の制定及び改訂

本手順書は△△が作成し、研究代表医師の承認を得て制定する。なお、本手順書に規定の無い事項は、△△、研究代表医師が別途協議の上、取り決めるものとする。

本手順の改訂は、△△が研究代表医師の承認を得て実施し、改訂理由を記録する。

版数	作成日	改訂理由
第1版	2019年10月18日	新規作成

以上

様式 1

西暦 20XX 年 XX 月 XX 日

## モニタリング担当者 指名書

株式会社△△  
事業推進部

\_\_\_\_\_  
殿

株式会社△△  
事業推進部長

\_\_\_\_\_  
印

貴殿を下記の研究におけるモニタリング担当者に指名します。

研究課題名：高齢者における高用量インフルエンザワクチンと標準用量インフルエンザワクチンの免疫原性及び安全性の探索試験

以上

# モニタリング報告書

研究の名称	高齢者における高用量インフルエンザワクチンと標準用量インフルエンザワクチンの免疫原性及び安全性の探索試験		
モニタリング 担当者氏名	印	作成日	20    /    /
実施日時	20    /    /    (    ) :    ~    :	方 法	<input type="checkbox"/> 訪問 <input type="checkbox"/> その他 (    )
実施場所			
実施対象者	<input type="checkbox"/> 研究責任医師 <input type="checkbox"/> 研究分担医師 <input type="checkbox"/> 研究協力者 <input type="checkbox"/> 認定臨床研究審査委員会事務局 <input type="checkbox"/> その他		
施設側同席者	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり :		
同行者	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり :		

△△ PL 確認日	/    / 氏名 :                      印	指示事項: <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり
--------------	---------------------------------------	---

提供資料	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり :
入手資料	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり :
モニタリングの概要※	

特記事項
<input type="checkbox"/> なし

※重要な発見事項／事実，逸脱及び不遵守，結論，講じられた若しくは講じられる予定の措置，モニタリング担当者の見解を記載する。

様式A 利益相反管理基準

日付	令和1年11月1日
所属機関	AB大学病院
立場	研究代表医師
氏名	山田太郎
利用基準	■推奨基準

研究課題： 高齢者における高用量インフルエンザワクチンと標準用量インフルエンザワクチンの免疫原性及び安全性の探索試験

基準 1	<p>研究責任医師は、次に掲げる事項について、研究計画書及び説明文書に記載し、研究結果の公表時に開示すること。研究責任医師以外の者が研究成果を公表する場合も、同様に開示すること。</p> <p>① 規則第21条第 1 項第 1 号に規定する関与（研究に対する関与）として、次に掲げる関与が有る場合には、その内容</p> <p>ア 医薬品等製造販売業者（臨床研究における医薬品等を製造販売し、又はしようとする医薬品等製造販売業者以外の医薬品等製造販売業者を含む。）又はその特殊関係者（以下「製薬企業等」という。）からの当該臨床研究に対する研究資金等の提供</p> <p>イ 製薬企業等からの当該臨床研究に使用する物品（医薬品、医療機器、機材、試料等）、施設等の無償又は相当程度に安価での提供・貸与</p> <p>ウ 製薬企業等からの当該臨床研究に係る役務（データの生成・固定・解析に関与する業務（データ入力、データ管理、効果安全性評価委員会への参画、モニタリング、統計・解析等）、研究計画書作成、発表資料作成協力（論文作成協力、予稿作成、報告書作成等）、被験者リクルート、監査等）の無償又は相当程度に安価での提供</p> <p>ただし、当該臨床研究に用いる医薬品等を製造販売し、若しくはしようとする医薬品等製造販売業者又はその特殊関係者（以下「対象薬剤製薬企業等」という。）からの被験者リクルート、データ管理、効果安全性評価委員会への参画、モニタリング、統計・解析又は監査に関する役務（以下「特定役務」という。）については、相当程度に安価ではない有償での提供を含む。</p> <p>エ 製薬企業等に在籍している者及び過去 2 年間在籍していた者の当該臨床研究への従事</p> <p>② 規則第21条第 1 項第 2 号に規定する関与（研究者等個人に対する関与）として、次に掲げる関与（利益相反の申告年度及びその前年度における関与に限る。）がある場合には、その内容</p> <p>ア 研究責任医師、研究分担医師、統計解析担当責任者及び研究計画書に記載されている者であって、当該臨床研究を実施することによって利益を得ることが明白な者（以下「利益相反申告者」という。）に対する対象薬剤製薬企業等からの年間合計200万円を超える寄附金（実質的に使途を決定し得るものに限り、間接経費を含む受入総額をいう。以下同じ。）</p> <p>イ 利益相反申告者の対象薬剤製薬企業等が提供する寄附講座への所属</p> <p>ウ 利益相反申告者又は利益相反申告者と生計を同じにする配偶者及びその一親等の親族（親・子）（以下「利益相反申告者等」という。）に対する対象薬剤製薬企業等からの年間合計100万円以上の個人的利益（給与・講演・原稿執筆・コンサルティング・知的所有権・贈答・接遇等による収入をいう。以下同じ。）</p> <p>エ 利益相反申告者等の対象薬剤製薬企業等の役員（株式会社の代表取締役・取締役、合同会社の代表者等代表権限を有する者及び監査役をいう。以下同じ。）への就任。</p> <p>オ 利益相反申告者等における対象薬剤製薬企業等の一定数以上の株式（公開株式にあっては 5 %以上、未公開株式にあっては 1 株以上、新株予約権にあっては 1 個以上）の保有又は対象薬剤製薬企業等への出資</p> <p>カ その他の利益相反申告者等に対する対象薬剤製薬企業等の関与</p> <p>例えば、親講座として対象薬剤製薬企業等の寄附講座の受入れをしている場合や、利益相反申告者等が本研究に関する知的財産権に関与している場合等をいう。</p>
基準 2	<p>本研究について、対象薬剤製薬企業等から研究資金等の提供を受ける場合は、法第32条に基づき必要な契約を締結すること。</p>
基準 3	<p>研究責任医師（多施設共同研究にあっては、研究代表医師をいう。以下基準 3 において同じ。）は、研究開始後、新たに本研究に関与（基準 1 ①の関与をいう。）する企業が生じた場合には、利益相反管理計画（様式 E）を再度作成し、認定臨床研究審査委員会の意見を聴くこと。また、利益相反申告者は、対象薬剤製薬企業等からの関与（基準 1 ②の関与をいう。）に変更があった場合には、研究者利益相反自己申告書（様式 C）を再度作成し、医療機関の管理者又は所属機関の長の確認を受けること。その際、当該確認の結果、申告内容が基準 4 ～基準 8 に該当する場合には、研究責任医師は、利益相反管理計画（様式 E）を再度作成し、認定臨床研究審査委員会の意見を聴くこと。</p> <p>また、定期報告の際に最新の状況を適切に報告すること。</p>
基準 4	<p>利益相反の申告年度及びその前年度において、以下のいずれかに該当する者は、原則として、研究責任医師にならないこと。</p> <p>① 対象薬剤製薬企業等の寄附講座に所属し、かつ当該対象薬剤製薬企業等が抛出した資金で給与を得ている。</p> <p>② 対象薬剤製薬企業等から、年間合計250万円以上の個人的利益を得ている。</p> <p>③ 対象薬剤製薬企業等の役員に就任している。</p> <p>④ 対象薬剤製薬企業等の一定数以上の株式（公開株式にあっては 5 %以上、未公開株式にあっては 1 株以上、新株予約権にあっては 1 個以上）を保有している。</p> <p>⑤ 臨床研究に用いる医薬品等（医薬品等製造販売業者が製造販売し、又はしようとするものに限る。）に関する知的財産権に関与している。</p>
基準 5	<p>基準 4 の①～⑤の要件に該当する者が研究責任医師となる場合には、研究期間中に監査を受けること。ただし、この場合であってもデータ管理、効果安全性評価委員会への参画、モニタリング及び統計・解析に関与する業務には従事しないこと。</p>
基準 6	<p>研究責任医師は、生計を同じにする自身の配偶者及びその一親等の親族（親・子）が、基準 4 の②～⑤のいずれかに該当する場合、データ管理、効果安全性評価委員会への参画、モニタリング及び統計・解析に関与する業務には従事しないこと。</p>
基準 7	<p>研究分担医師は、基準 4 の①～⑤のいずれかに該当する場合、データ管理、効果安全性評価委員会への参画、モニタリング及び統計・解析に関与する業務には従事しないこと。</p>
基準 8	<p>研究責任医師は、対象薬剤製薬企業等に在籍している者及び過去 2 年間在籍していた者が研究に従事する場合、原則としてこれらの者に被験者のリクルート、データ管理、効果安全性評価委員会への参画、モニタリング及び統計・解析に関与する業務には従事させないこと。</p> <p>ただし、必要がある場合には、データ管理又は統計・解析に関与する業務には従事させて差し支えないが、その場合、研究期間中に監査を受けること。</p>





様式E 利益相反管理計画

研究課題： 高齢者における高用量インフルエンザワクチンと標準用量インフルエンザワクチンの免疫原性及び安全性の探索試験

日付	令和1年11月1日
所属機関	CD病院
立場	研究責任医師
氏名	鈴木一郎

【特記事項(任意)】（様式Bより）

【特記事項(任意)】

立場	氏名
研究責任医師	鈴木一郎
研究分担医師	田中五郎

立場	氏名

本研究に関する製薬企業等についての利益相反管理計画（研究に対する関与）

※研究代表医師が認定委員会に提出する際に記載すること。

本研究に関与する製薬企業等の名称	利益相反の内容			COI管理計画	研究計画書への COI記載※	説明文書での COI開示※
○×製薬株式会社	研究資金等を提供(Q2)	研究費の受入形態	共同研究(臨床研究)	基準 1 に従い研究計画書及び説明文書に記載し、研究結果の公表時に開示する。基準2に従い法第32条に基づき必要な契約を締結する。	記載	記載
		受入方法	直接			
		受入金額	10,000,000 円			
		契約締結状況	法32条に基づき必要な契約は締結準備中			
	物品、施設等の提供・貸与(Q3)	物品、施設等の内容	Kusuri® Vial（インフルエンザHAワクチン）	基準 1 に従い研究計画書及び説明文書に記載し、研究結果の公表時に開示する。	記載	記載





# ＜高齢者における高用量インフルエンザワクチンと標準用量インフルエンザワクチンの免疫原性及び安全性の探索試験＞

## 監査手順書

研究代表医師  
AB 大学病院 内科 教授  
山田 太郎

版数：第 1 版  
作成年月日：2019 年 10 月 18 日

## 目次

1. 目的 .....	2
2. 適応範囲 .....	2
3. 監査実施体制 .....	2
3.1 研究代表医師 .....	2
3.2 監査業務受託機関.....	2
4. 責務 .....	2
4.1 研究代表医師 .....	2
4.2 監査担当者 .....	2
5. 監査担当者の指名.....	3
6. 監査実施時期 .....	3
7. 監査手順 .....	3
7.1 監査計画書の作成.....	3
7.2 監査の準備 .....	3
7.3 監査の実施 .....	3
7.4 監査結果の検討 .....	4
7.5 監査報告書の作成及び提出.....	4
7.6 回答書の受領 .....	4
8. 守秘義務 .....	4
9. 記録の保管 .....	4
10. 手順書の制定及び改訂.....	5

様式 1：監査担当者指名書

様式 2：監査計画書

様式 3：監査報告書

様式 4：監査報告書に対する回答書

様式 5：回答確認書

## 1. 目的

本手順書は、研究代表医師が、業務受託機関である株式会社△△（以下、△△）に委託した研究「高齢者における高用量インフルエンザワクチンと標準用量インフルエンザワクチンの免疫原性及び安全性の探索試験」（以下、本研究）の監査業務に関し、監査実施体制、研究代表医師及び△△監査担当者が遵守すべき監査実施手順を定めることを目的とする。△△監査担当者は、本手順書を作成し、研究代表医師の承認を得る。

## 2. 適応範囲

本手順書は、以下に示す研究が「ヘルシンキ宣言」の精神に基づき、「臨床研究法（平成29年法律第16号厚生労働省）」（以下、臨床研究法）、研究計画書及び当該研究に係る手順書を遵守していることを保証するために、実施医療機関に対する監査業務を対象とする。

- 研究の名称：高齢者における高用量インフルエンザワクチンと標準用量インフルエンザワクチンの免疫原性及び安全性の探索試験
- 研究デザイン：非盲検、無作為化、多施設共同介入研究

## 3. 監査実施体制

### 3.1 研究代表医師

AB 大学病院  
内科 教授  
山田 太郎

### 3.2 監査業務受託機関

株式会社△△

## 4. 責務

### 4.1 研究代表医師

- (1) 本研究の実施並びに研究データの報告が、臨床研究法及び研究計画書を遵守していることを評価するための監査業務を監督する。
- (2) 研究の社会的及び学術的な意義、研究対象者への負担並びに予測されるリスク及び利益等を踏まえ、質や透明性の確保等の観点から総合的に評価し、監査手順書及び監査計画書を承認する。
- (3) 監査業務及び監査担当者の指名が△△に委託されていることを確認する。
- (4) 監査業務状況を把握し、本手順書に定めるところにより適切に監査業務が行われるよう、△△監査担当者への必要な指導・管理を行う。
- (5) 監査報告書の確認を行う。

### 4.2 監査担当者

- (1) 監査計画書を作成する。
- (2) 実施医療機関において書面（原資料及び必須文書の直接閲覧）及び実地（研究責任医師及び研究分担医師へのヒアリング）に調査を行い、本研究が臨床研究法、研究計画書、本研究に係る手順書を遵守して実施されていることを評価する。
- (3) 被監査実施医療機関の研究責任医師に監査結果（研究代表医師に写し）を報告する。

## 5. 監査担当者の指名

- (1) 研究代表医師は、監査担当者の指名について、△△に委託されていることを確認する。
- (2) △△代表取締役は、以下に示す要件を満たすことを確認した上で監査担当者を指名する「監査担当者指名書（様式1）」。
- なお、監査担当者は、当該監査の対象となる研究において、研究の実施及びモニタリングに関与するものであってはならない。
  - 1) 臨床研究法、研究計画書、本研究に係る手順等に精通していること
  - 2) 監査の結果を総合的・全体的見地から評価できること
  - 3) 研究に関する問題点を把握し、問題点の分析、対処について適切に判断できること
  - 4) 監査に関する検討、評価の結果について、適切な意見表明及び的確な助言、勧告等ができること
  - 5) 公正の立場を保持できること

## 6. 監査実施時期

原則として、研究終了後に監査を実施するものとする。その後、監査担当者が必要と判断した場合は、研究代表医師と協議の上、監査を実施する。

## 7. 監査手順

### 7.1 監査計画書の作成

- (1) 監査担当者は、監査の実施に先立ち、「監査計画書（様式2）」を作成し、研究代表医師に提出する。  
監査計画書には次の事項を記載する。
  - 1) 監査対象研究に係る事項(研究課題名、研究計画書番号等)
  - 2) 監査担当予定者
  - 3) 監査の範囲（監査対象項目、監査対象資料を含む）
  - 4) 監査実施時期
  - 5) 被監査実施医療機関
- (2) 研究代表医師は、研究の社会的及び学術的な意義、研究対象者への負担並びに予測されるリスク及び利益等を踏まえ、質や透明性の確保等の観点から総合的に評価し、監査計画書を承認する。

### 7.2 監査の準備

監査担当者は、監査の実施に先立ち実施医療機関の研究に係る手順書を入手（閲覧でも可）し、当該実施医療機関における研究実施体制及び監査受入れ手順について確認し、監査の申し込みを行う。

### 7.3 監査の実施

監査担当者は、監査計画書に基づき、実施医療機関において書面（原資料及び必須文書の直接閲覧）及び実地（研究責任医師及び研究分担医師へのヒアリング）に監査を実施する。監査対象資料は次のものとする。（詳細は監査計画書に定める）

- (1) 認定臨床研究審査委員会の記録（認定証等）
- (2) 本研究に関する厚生労働大臣への届け出及びデータベースの記録による公表
- (3) 研究業務に関する委受託契約書
- (4) 研究機関の管理者への報告に関する記録
- (5) 利益相反の管理に関する記録

- (6) 同意の取得に関する記録
- (7) 診療録、臨床検査等
- (8) 疾病等、不適合等に関する報告体制
- (9) 記録の保管に関する資料

## 7.4 監査結果の検討

監査担当者は、監査で発見した事項及び確認した事項を取りまとめて評価し、問題点、必要な措置等を検討する。

## 7.5 監査報告書の作成及び提出

- (1) 監査担当者は、監査にて発見又は確認した事項に基づき「監査報告書（様式 3）」を作成し、記名押印又は署名の上、被監査実施医療機関の研究責任医師及び実施医療機関の管理者に提出する。また、研究代表医師に監査報告書の写しを提出し、研究代表医師の確認を得る。

監査報告書には次の事項を記載する。

- 1) 当該報告書の作成日
  - 2) 監査報告書番号
  - 3) 被監査研究機関名
  - 4) 監査の対象
  - 5) 監査実施日
  - 6) 監査の基準文書
  - 7) 監査実施者
  - 8) 監査結果（必要な場合改善案も含む）
- (2) 監査担当者は、対応策の検討を要すると判断した事項がある場合は、研究責任医師に「監査報告書に対する回答書（様式 4）」の 14 日以内の提出を要請する。

## 7.6 回答書の受領

- (1) 監査担当者は、監査報告書に対する回答書を研究責任医師より受領し、指摘した問題事項について適切な改善措置が実施され、当該問題事項等が改善されたことを確認する。
- (2) 監査担当者は、問題事項が改善されたと判断した後、「回答確認書（様式 5）」を作成し、当該実施医療機関の研究責任医師及び実施医療機関の管理者に提出する。また、研究代表医師に回答確認書の写しを提出し、研究代表医師の確認を得る。

## 8. 守秘義務

監査担当者は、臨床研究法第 10 条の規定により、監査の際に得た研究対象者の個人情報等その業務上知り得た情報を正当な理由なく漏らしてはならない。監査業務に従事しなくなった後も同様とする。

## 9. 記録の保管

監査担当者は、監査に関する記録を研究の終了（中止）について報告された日から 5 年間「資料の保管に関する SOP」に従って適切に保管する。保管期間が経過した後は、研究代表医師へ返還する。△△資料保管責任者は、資料の保管が「資料の保管に関する SOP」を遵守して行われていることを点検する。

## 10. 手順書の制定及び改訂

本手順書は、△△監査担当者が作成し、研究代表医師の承認を得て制定する。なお、本手順書に規定の無い事項は、△△監査担当者、研究代表医師が別途協議の上、取り決めるものとする。

本手順の改訂は、△△監査担当者が研究代表医師の承認を得て実施し、改訂理由を記録する。

版数	作成日	改訂理由
第1版	2019年10月18日	新規作成

年 月 日

## 監査担当者指名書

株式会社△△

代表取締役 \_\_\_\_\_ 印

下記の者を、「高齢者における高用量インフルエンザワクチンと標準用量インフルエンザワクチンの免疫原性及び安全性の探索試験」の監査担当者として指名いたします。

### 記

株式会社△△

(所属)

(氏名) \_\_\_\_\_

指名理由：上記の者は、次の要件を満たしており、当該研究の監査担当者として適任であると判断した。

- (1) 臨床研究法、研究計画書及び本研究に係る手順等に精通していること
- (2) 監査の結果を総合的・全体的見地から評価できること
- (3) 研究に関する問題点を把握し、問題点の分析、対処について適切に判断できること
- (4) 監査に関する検討、評価の結果について、適切な意見表明及び的確な助言、勧告等ができること
- (5) 公正の立場を保持できること

以上

年 月 日

# 監査計画書

研究代表医師

\_\_\_\_\_ 殿

株式会社△△  
監査担当者

\_\_\_\_\_ 印

研究の名称	高齢者における高用量インフルエンザワクチンと標準用量インフルエンザワクチンの免疫原性及び安全性の探索試験
監査担当予定者	
被監査 実施医療機関	

監査の範囲（監査対象項目/資料等）	監査実施時期	備考

以上



年 月 日

# 監査報告書

研究責任医師

\_\_\_\_\_ 殿

実施医療機関の管理者

\_\_\_\_\_ 殿

株式会社△△  
監査担当者

\_\_\_\_\_ 印

研究の名称	高齢者における高用量インフルエンザワクチンと標準用量インフルエンザワクチンの免疫原性及び安全性の探索試験
監査報告書番号	

被監査実施医療機関名	
監査対象 (範囲、資料、事項)	
監 査 実 施 日	
監査の基準文書	臨床研究法、研究計画書、手順書等
監査実施者	
監査結果 (改善案等を含む)	
添 付 資 料	
備 考	

以上

年 月 日

# 監査報告書に対する回答書

株式会社△ △  
監査担当者

\_\_\_\_\_  
殿

研究責任医師

\_\_\_\_\_  
印

研究の名称	高齢者における高用量インフルエンザワクチンと標準用量インフルエンザワクチンの免疫原性及び安全性の探索試験
被監査実施医療機関名	
監査報告書番号	

指摘事項	回 答 [指摘事項に対する措置内容、実施時期]

以上

様式 5  
年 月 日

## 回答確認書

研究責任医師

\_\_\_\_\_  
殿

実施医療機関の管理者

\_\_\_\_\_  
殿

株式会社△ △  
監査担当者

\_\_\_\_\_  
印

研究の名称	高齢者における高用量インフルエンザワクチンと標準用量インフルエンザワクチンの免疫原性及び安全性の探索試験
被監査 実施医療機関名	
監査報告書番号	

指摘事項	回 答 [指摘事項に対する措置内容、実施時期]	確認事項

以上

医薬品等の概要

<研究薬の概要>

研究薬名（一般名）	Kusuri <sup>®</sup> Vial（インフルエンザ HA ワクチン）
製造元	〇×製薬株式会社
剤形	澄明又はわずかに白濁した液剤
成分・含量	<p>本剤は、0.5 mL 中に次の成分・分量を含有する。</p> <p>有効成分:インフルエンザウイルス（A 型・B 型）の HA 画分 1 株当たり 15 <math>\mu</math>g 以上（HA 含量（相当値））</p> <p>添加剤:リン酸水素ナトリウム水和物、リン酸二水素ナトリウム 0.27 mg、塩化ナトリウム</p>
貯法	凍結を避け、10°C以下で保存
効能・効果	インフルエンザの予防
用法・用量	<p>6 ヶ月以上 3 歳未満のものには 0.25mL を皮下に、3 歳以上 13 歳未満のものには 0.5mL を皮下におよそ 2 ～ 4 週間の間隔をおいて 2 回注射する。13 歳以上のものについては、0.5mL を皮下に、1 回又はおよそ 1 ～ 4 週間の間隔をおいて 2 回注射する。</p> <p>【用法及び用量に関連する注意】</p> <p>接種間隔 2 回接種を行う場合の接種間隔は、免疫効果を考慮すると 4 週間おくことが望ましい。</p> <p>【他のワクチン製剤との接種間隔】</p> <p>生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27 日以上、また他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6 日以上間隔をおいて本剤を接種すること。ただし、医師が必要と認めた場合には、同時に接種することができる。〔使用上の注意 適用上の注意（ア）③参照〕</p>

副反応	<p>次の副反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</p> <p>【重大な副反応】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ショック、アナフィラキシー（頻度不明） 蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等があらわれることがある。</li> <li>2. 急性散在性脳脊髄炎（ADEM）（頻度不明） 通常、接種後数日から2週間以内に発熱、頭痛、けいれん、運動障害、意識障害等があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。</li> <li>3. 脳炎・脳症、脊髄炎、視神経炎（頻度不明） 異常が認められた場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。</li> <li>4. ギラン・バレー症候群（頻度不明） 四肢遠位から始まる弛緩性麻痺、腱反射の減弱ないし消失等の症状があらわれることがある。</li> <li>5. けいれん（熱性けいれんを含む）（頻度不明）</li> <li>6. 肝機能障害、黄疸（頻度不明） AST、ALT、<math>\gamma</math>-GTP、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。</li> <li>7. 喘息発作（頻度不明）</li> <li>8. 血小板減少性紫斑病、血小板減少（頻度不明） 紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等が認められた場合には、血液検査等を実施すること。</li> <li>9. 血管炎（IgA血管炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、白血球破碎性血管炎等）（頻度不明）</li> <li>10. 間質性肺炎（頻度不明） 発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状に注意し、異常が認められた場合には、胸部X線等の検査を実施すること。</li> <li>11. 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、急性汎発性発疹性膿疱症（頻度不明）</li> <li>12. ネフローゼ症候群（頻度不明）</li> </ol> <p>【その他の副反応】〈 全ての被接種者〉</p> <table border="1"> <tr> <td></td><td>頻度不明</td></tr> <tr> <td>過敏症</td><td>発疹、蕁麻疹、湿疹、紅斑、多形紅斑、</td></tr> </table>		頻度不明	過敏症	発疹、蕁麻疹、湿疹、紅斑、多形紅斑、
	頻度不明				
過敏症	発疹、蕁麻疹、湿疹、紅斑、多形紅斑、				

	局所症状 (注射部位)	発赤、腫脹、硬結、熱感、疼痛、しびれ感、小水疱、蜂巣炎	
	精神神経系	頭痛、一過性の意識消失、めまい、顔面神経麻痺等の麻痺、末梢性ニューロパチー、失神・血管迷走神経反応、しびれ感、振戦	
	消化器	嘔吐・嘔気、腹痛、下痢、食欲減退	
	筋・骨格系	関節痛、筋肉痛、筋力低下	
	その他	発熱、悪寒、倦怠感、リンパ節腫脹、咳嗽、	
	〈6 カ月以上 3 歳未満の小児〉		
		5%以上	0.1～5%未満
	局所症状 (注射部位)	紅斑、腫脹、硬結、熱感、	—
	呼吸器	—	鼻漏
	消化器	—	下痢
	皮膚	—	湿疹
	その他	—	発熱
	〈3 歳以上 13 歳未満の小児〉		
		5%以上	0.1～5%未満
	局所症状 (注射部位)	紅斑、疼痛、腫脹、そう痒感、熱感、硬結	—
	呼吸器	鼻漏	咳嗽
	その他	—	発熱、倦怠感
使用上の注意	<b>【重要な基本的注意】</b> 1. 本剤は、「予防接種実施規則」及び「定期接種実施要領」に準拠して使用すること。 2. 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。 3. 被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、け		

	<p>いれん等の異常な症状を呈した場合には、速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。</p> <p><b>【特定の背景を有する者に関する注意】</b></p> <p>接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>被接種者が次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、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、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。 <ul style="list-style-type: none"> <li>(ア) 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〔使用上の注意 特定の背景を有する者に関する注意 2、3 参照〕</li> <li>(イ) 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</li> <li>(ウ) 過去にけいれんの既往のある者</li> <li>(エ) 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</li> <li>(オ) 間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器系疾患を有する者</li> <li>(カ) 本剤の成分又は鶏卵、鶏肉、その他鶏由来のものに対してアレルギーを呈するおそれのある者</li> </ul> </li> <li>腎機能障害を有する者 接種要注意者である。〔使用上の注意 特定の背景を有する者に関する注意. 1 (ア) 参照〕</li> <li>肝機能障害を有する者 接種要注意者である。〔使用上の注意 特定の背景を有する者に関する注意. 1 (ア) 参照〕</li> <li>妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には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。なお、小規模ながら、接種により先天異常の発生率は自然発生率より高くないとする報告がある<sup>1)、2)</sup>。</li> <li>小児等 低出生体重児、新生児及び 6 か月未満の乳児を対象とし</li> </ol>
--	---

	<p>た有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。</p> <p>6. 高齢者</p> <p>接種に当たっては、予診等を十分に行い、被接種者の健康状態を観察すること。一般に生理機能が低下している。</p> <p>【適用上の注意】</p> <p>1. 薬剤接種時の注意</p> <p>(ア) 接種時</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>① 接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたデイスポーザブル品を用い、被接種者ごとに取り換えること。</li> <li>② 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こと。</li> <li>③ 本剤を他のワクチンと混合して接種しないこと。〔用法・用量 他のワクチン製剤との接種間隔 参照〕</li> <li>④ 容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒した後、注射針をさし込み、所要量を注射器内に吸引する。この操作に当たっては雑菌が迷入しないよう注意する。また、栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用しないこと。</li> <li>⑤ 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。</li> <li>⑥ 本剤は添加剤としてチメロサル（保存剤）を含有していないので、1 度注射針をさし込むと容器内の無菌性が保持できなくなる。所要量を吸引後、残液がある場合でも速やかに残液は処分すること。</li> </ul> <p>(イ) 接種部位</p> <p>接種部位は、通常、上腕伸側とし、アルコールで消毒する。なお、同一接種部位に反復して接種しないこと。</p>
--	--

#### 主要文献

- 1) Heinonen OP, et al. : Birth Defects and Drugs in Pregnancy1977 : 314-321
- 2) 山口晃史 ほか：感染症学雑誌 2010 ; 84 (4) : 449-453



西暦2020年1月20日

## 技術専門員評価書

認定臨床研究審査委員会

技術専門員

下記の臨床研究について以下のとおり評価しました。

記

実施計画番号 <sup>*1</sup> (jRCT番号)	
研究名称	高齢者における高用量インフルエンザワクチンと標準インフルエンザワクチンの免疫原性及び安全性の探索試験
技術専門員の 専門分野	<input type="checkbox"/> 対象疾患領域（疾患領域名：_____） <input type="checkbox"/> 臨床薬理学（ <input type="checkbox"/> 毒性学 <input type="checkbox"/> 薬力学・薬物動態学 <input type="checkbox"/> その他；_____） <input checked="" type="checkbox"/> 生物統計家 <input type="checkbox"/> 医療機器（ <input type="checkbox"/> 臨床工学 <input type="checkbox"/> 材料工学 <input type="checkbox"/> その他；_____） <input type="checkbox"/> 再生医療 <input type="checkbox"/> その他；_____
評価の内容	例数設計に用いた信頼係数の記述がありませんでした。95%の場合は、例数に問題はないと思います。

\*1：新規審査依頼時は記載不要。

注）本書式は技術専門員が作成し、認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。

西暦2020年1月31日

## 技術専門員評価書

認定臨床研究審査委員会

技術専門員

下記の臨床研究について以下のとおり評価しました。

## 記

実施計画番号*1 (jRCT番号)	
研究名称	高齢者における高用量インフルエンザワクチンと標準インフルエンザワクチンの免疫原性及び安全性の探索試験
技術専門員の 専門分野	■対象疾患領域（疾患領域名： <u>内科</u> ） <input type="checkbox"/> 臨床薬理学（ <input type="checkbox"/> 毒性学 <input type="checkbox"/> 薬力学・薬物動態学 <input type="checkbox"/> その他； <u>                    </u> ） <input type="checkbox"/> 生物統計家 <input type="checkbox"/> 医療機器（ <input type="checkbox"/> 臨床工学 <input type="checkbox"/> 材料工学 <input type="checkbox"/> その他； <u>                    </u> ） <input type="checkbox"/> 再生医療 <input type="checkbox"/> その他； <u>                    </u>
評価の内容	ワクチン接種回数について、2回接種させることは既に行われていることから、2回接種群を設定した意図が分からなかった。 また、参考とするアメリカで実施された先行研究では、インフルエンザ罹患率や死亡率など、コストパフォーマンスの面が書かれていなかった。今回の研究を実施するにあたり、重要なデータであることから、その内容について記述されたい。

\*1：新規審査依頼時は記載不要。

注）本書式は技術専門員が作成し、認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。

西暦 2020年 1月 21日

## 技術専門員評価書

臨床研究審査委員会

委員長 殿

技術専門員

(所属)

(氏名)

下記の臨床研究について以下のとおり評価しました。

## 記

実施計画番号 <sup>※1</sup> (JRCT番号)	
研究名称	高齢者における高用量インフルエンザワクチンと標準用量インフルエンザワクチンの免疫原性及び安全性の探索試験
技術専門員の 専門分野	<input checked="" type="checkbox"/> 対象疾患領域 (疾患領域名: 感染症学) <input type="checkbox"/> 臨床薬理学 (口毒性学 口薬力学・薬物動態学 口その他; _____) <input type="checkbox"/> 生物統計家 <input type="checkbox"/> 医療機器 (口臨床工学 口材料工学 口その他; _____) <input type="checkbox"/> 再生医療 <input type="checkbox"/> その他; _____
評価の内容	<p>本研究は高齢者に対する高用量インフルエンザワクチンの免疫原性と安全性を検討する臨床研究である。</p> <p>65 歳以上の高齢者は季節性インフルエンザによる入院および死亡のリスクが他の年齢層に比べて高い。高齢者は、若い健康人に比べて免疫システムが弱く、ワクチンを接種したとしても免疫応答が低いため、ワクチンの有効性が低下することが一因として考えられている。そのため、高齢者に対しては、免疫原性が高いワクチン（アジュバントワクチン、全粒子ワクチンなど）の開発や接種法の工夫（高用量、複数接種、鼻腔噴霧など）が求められていた。このような状況の中、本研究は、既存の我が国のワクチンの高用量で日本の高齢者の免疫原性と安全性を検証する研究である。</p> <p>まず、最初に、本研究の「計画書」ならびに「説明文書」に関し、矛盾する記載について述べる。研究計画書や説明文書では、「B 群：研究薬 0.5 mL（各 HA 抗原 15 <math>\mu</math>g）を Day 1 に 1 回目の皮下投与をし、Day 29 に、2 回目の皮下投与をする。」とあるが、「計画書」の14ページの「設定根拠」では、「同 4 週間間隔の 2 回接種（各 HA 抗原 30 <math>\mu</math>g）」、さらにページ、「説明文書」14ページにも、「各30および60で高齢者の免疫原性と安全性を探索的にみたい」とある。趣旨から考えると、B群は「研究薬 1.0 mL（各 HA 抗原 30 <math>\mu</math>g）を Day 1 に 1 回目の皮下投与をし、Day 29 に、2 回目の皮下投与をする。」の誤記載と推測されるが、この点を研究者側に確認をする必要がある。また、この通りであれば、誤解を招かないように文書を修正していただきたい。</p> <p>次に、本研究の注意すべき点について述べる。本研究では既存のワクチンを接種す</p>

ることとなっているが、接種時期がインフルエンザの流行期か非流行期かどうかで、免疫原性が異なることが想定される。すなわち、流行期であれば、健康な高齢者はインフルエンザに暴露する機会もあり、免疫応答に違いが出る可能性がある。また、インフルエンザワクチンは前年度の罹患や毎年接種することで免疫原性が異なってくる。前年度のインフルエンザの罹患歴やこれまでのインフルエンザワクチンの接種状況が本研究では勘案されていない問題点が指摘される。

続いて、計画書や説明文書に明記されていない被検者の利益・不利益について述べる。利益としては、季節性インフルエンザの流行期に併せ本試験を開始した被検者では、インフルエンザによる被害（発症や入院など）が抑制できるかもしれない（ただし、免疫原性と発症との関係は別の試験が必要である）ことも想定できる。ただし、既存のインフルエンザワクチンは、保存期間は1年未満である。また、インフルエンザワクチンは、毎年その年の流行を予測して製造される。いつの年度のワクチン使用するのか、研究計画書や説明文書に記載する必要がある。

不利益としては、前年度の流行株のワクチンを本試験でシーズンオフに接種した場合、インフルエンザシーズン前に再度、その年の流行株を予測した通常の季節性インフルエンザワクチン接種の必要性を被験者に説明する必要がある。また、インフルエンザワクチンのような不活化ワクチンの接種後1週間は、他のワクチンの接種ができないため、高齢者に必要な「肺炎球菌ワクチン」や「带状疱疹ワクチン」の接種時期をずらす必要があり、また、想定外の「麻疹」や「破傷風」曝露後の緊急ワクチンやトキシドの接種が必要になった際には、医師による慎重な判断が必要となる。

本試験の目的の一つに増量投与の際の安全性の検討がある。既存のワクチンだが、一度に1～2mLの薬液投与の副作用については未知な部分が多い。今回の試験では、インフルエンザのHA成分を多く接種できるとする期待はあるが、同様に、他の添加物も通常量より多く接種される。米国で承認された高齢者用の高用量インフルエンザワクチンは、日本と同じ鶏卵を利用したワクチンであるが、通常の接種量（0.5mL）でHA量を4倍に高めたものであるため、日本のものとは接種液量や添加物の割合が異なる点に注意が必要である。本試験では当然ながら製造過程に使用される卵成分や不活化に用いられる物質の含有量もわずかながらも多くなると予想される。ワクチンに含まれるこれらの量はごくわずかであるが、2～4倍量に対する反応は不明である。アナフラキシー反応がないことを確認するため、接種後はしばらく、被験者は病院内にとどまっていただく、さらに、被験者による「健康調査票」だけでなく、研究者側より積極的に副作用を聴取、特に接種した翌日の局所症状や所見の観察は、十分に慎重に行う必要があると思われる。また、これらの添加物や製造過程での混入物に関する記載が計画書や説明書に全くなく、被験者に対するデメリットが十分記載されていないと思われる。

まとめると、高齢者に高用量を用いたインフルエンザワクチンの免疫原性や安全性の探索研究は、薬剤の過量投与を行う事を加味して考えても、本研究の危険性は高くないと考えられるが、接種時期が統一されていないこと、単年度の試験のみであると、から免疫原性に違いが出やすいため、判断は慎重である必要がある。米国ではすでに高齢者用のインフルエンザワクチンが承認され、高齢者に対する免疫原性やインフルエンザの有用性も報告されている。日本で既存のワクチンの高用量使用を推進すれば、安価で簡便に高齢者のワクチン対策ができる反面、大量にワクチンを消費しワクチンの安定供給に不安が生じる面もある。日本では高齢者に既存のワクチンを増量して接種するというのではなく、高用量を接種すると免疫原性が高くなるという日本人のデータを明らかにすることで、国内で生産・安定供給可能な高齢者用の新しい高用量ワクチン開発につなげる探索試験である目的をしっかりとっていただければ、本研究の意義は大きい。

\*1：新規審査依頼時は記載不要。

注）本書式は技術専門員が作成し、認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。

西暦 2020年 1月 21日

## 技術専門員評価書

認定臨床研究審査委員会

臨床研究審査委員会 委員長 殿

技術専門員

(所属)

(氏名)

下記の臨床研究について以下のとおり評価しました。

## 記

実施計画番号*1 (JRCT番号)	
研究名称	高齢者における高用量インフルエンザワクチンと標準用量インフルエンザワクチンの免疫原性及び安全性の探索試験
技術専門員の 専門分野	<input type="checkbox"/> 対象疾患領域（疾患領域名：_____） <input type="checkbox"/> 臨床薬理学（ <input type="checkbox"/> 毒性学 <input type="checkbox"/> 薬力学・薬物動態学 <input type="checkbox"/> その他；_____） <input checked="" type="checkbox"/> 生物統計家 <input type="checkbox"/> 医療機器（ <input type="checkbox"/> 臨床工学 <input type="checkbox"/> 材料工学 <input type="checkbox"/> その他；_____） <input type="checkbox"/> 再生医療 <input type="checkbox"/> その他；_____
評価の内容	<p>高齢者を対象としたインフルエンザワクチンの探索的臨床試験であり、米国ですでに使用されている高用量ワクチンが日本人でも有効かを評価する社会的意義の高い研究と考えられます。しかしながら、研究デザインと統計解析について懸念があります。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ランダム化比較試験であり、かつ研究目的に「標準投与量に対し、高用量を投与した時の高齢者に対する免疫原性と安全性を探索」とありますが、目標症例数設計と統計解析では群比較が考慮されていません。米国の研究（参考文献3）などをもとに、これら事項を考慮した研究計画としてください。</li> <li>・選択基準に「病歴、診察及び臨床的判断の結果より、本研究に適格な健康高齢者と判断」とあります。客観性に欠けるので、具体的に条件を記述してください。</li> <li>・無作為化の具体的方法を記載してください。（完全無作為化、層別無作為化など）</li> <li>・主要評価項目の解析方法があいまいです。少なくとも、解析手法と結果の判断基準を記載する必要があります。また、欠測値補完にLOCFとありますが、データ固定前に症例検討会を開くなどして、その妥当性を十分検討することが望まれます。</li> <li>・各安全性評価項目の解析および集計は、群別に行うことを記載してください。</li> <li>・13.5統計解析計画の変更において、研究責任医師だけで検討するのは客観性に欠けますので、統計解析責任者等を含めた会議を設けて検討するようにしてください。</li> </ul>

\*1：新規審査依頼時は記載不要。

注）本書式は技術専門員が作成し、認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。

西暦 2020 年 2 月 5 日

## 技術専門員評価書

認定臨床研究審査委員会

殿

技術専門員

(所属)

(氏名)

下記の臨床研究について以下のとおり評価しました。

記

実施計画番号*1 (JRCT 番号)	
研究名称	高齢者における高用量インフルエンザワクチンと標準用量インフルエンザワクチンの免疫原性及び安全性の探索試験
技術専門員の 専門分野	<input type="checkbox"/> 対象疾患領域（疾患領域名：_____） <input type="checkbox"/> 臨床薬理学（ <input type="checkbox"/> 毒性学 <input type="checkbox"/> 薬力学・薬物動態学 <input type="checkbox"/> その他；_____） <input checked="" type="checkbox"/> 生物統計家 <input type="checkbox"/> 医療機器（ <input type="checkbox"/> 臨床工学 <input type="checkbox"/> 材料工学 <input type="checkbox"/> その他；_____） <input type="checkbox"/> 再生医療 <input type="checkbox"/> その他；_____
研究の妥当性	<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし
評価の内容	<p>臨床研究の特徴</p> <p>インフルエンザワクチンを、標準投与群の A 群と、主に小児で実施されている 2 回投与の B 群、標準投与量の 4 倍を投与する C 群の 3 群でランダム化する、非盲検無作為化比較試験である。</p> <p>注意すべき点</p> <p>無作為化比較試験は仮説を検証する試験であるにも関わらず、探索試験と記載されている。</p> <p>B 群をアームの一つとする妥当性が記載されていない。3 群比較とする根拠が不十分である。</p> <p>記載されているサンプルサイズの設定方法は、主に単アームの第 2 相試験で用いられている方法で、ランダム化比較試験のサンプルサイズ設定方法ではない。この方法では群間の有意差は検定できない。仮説に基づいた試験結果の仮定の数で（各群 28 例中何例が有効であったか）計算シミュレートしてみれば、有意差が検出できないことは明白である。そのような結果シミュレートを計画書に記載するようにすれば、この種のミスは防げる。</p> <p>主要評価項目の評価において、介入成功の記載方法の用語の使用方法に疑問がある。「条件を満たすこと」の主語がない。個々の対象症例における介入成功のことと推測されるので、それを明記すること。</p> <p>目標症例数の設定根拠のところでは、単純に抗体陽転率と記載されているが、本試験の主要評価項目は 3 項目からなる複合エンドポイントである。ここの「抗体陽転率」が 3 項目からなる複合エンドポイントと同一のものであるかの記載がない。またその場合、3 項目それぞれの数値があれば、それを記載すること。</p>

	<p>選択基準の(2)健康高齢者と判断する基準を、臓器機能の数値データなどを用いて具体的に示すべきである。</p> <p>除外基準のうち(9), (12), (13)は、上記の選択基準の(2)を満たしていれば選ばれないはずの者であるので、記載の必要はない。</p> <p>スクリーニング検査および投与後の血液検査の内容の記載がない。</p> <p>有害事象の評価方法の記載がない。</p> <p>類似薬の高用量投与のデータは、文献引用などとして出典を明らかにする必要がある。また、その場合の有害事象頻度についても記載する必要がある。</p>
	本研究を実施することについて考えられるメリット・デメリット
	<p>ワクチンの高用量投与により、抗体価上昇率が向上すれば新たな感染予防法として期待が出来る可能性がある。一方で、有害事象が増加する危惧がある。</p>
	<p>総評</p> <p>無作為化比較試験とする根拠は十分に示されておらず、3群比較とする妥当性もあるとは言い難い。サンプルサイズの設定も不適切である。単アームの研究にするなど試験デザインを見直すか、無作為化比較試験にこだわるのであれば、仮説設定の明確化とより多くの数値根拠を示すこと、サンプルサイズの再計算が必要である。</p>

\*1：新規審査依頼時は記載不要。

注) 本書式は技術専門員が作成し、認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。

西暦 2020 年 2 月 5 日

## 技術専門員評価書

認定臨床研究審査委員会

殿

技術専門員

(所属)

(氏名)

下記の臨床研究について以下のとおり評価しました。

## 記

実施計画番号*1 (JRCT 番号)	
研究名称	高齢者における高用量インフルエンザワクチンと標準用量インフルエンザワクチンの免疫原性及び安全性の探索試験
技術専門員の 専門分野	<input checked="" type="checkbox"/> 対象疾患領域（疾患領域名：感染症内科） <input type="checkbox"/> 臨床薬理学（ <input type="checkbox"/> 毒性学 <input type="checkbox"/> 薬力学・薬物動態学 <input type="checkbox"/> その他；_____） <input type="checkbox"/> 生物統計家 <input type="checkbox"/> 医療機器（ <input type="checkbox"/> 臨床工学 <input type="checkbox"/> 材料工学 <input type="checkbox"/> その他；_____） <input type="checkbox"/> 再生医療 <input type="checkbox"/> その他；_____
研究の妥当性	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
評価の内容	<p>臨床研究の特徴</p> <p>これまでの研究で、高齢者では健常成人に比べて、インフルエンザワクチン接種における抗体産生能が低下していることが報告されている。この研究は、インフルエンザワクチン高用量と低用量接種との効果の比較をする研究である。米国での 2015 年より開始となった高齢者対象高用量インフルエンザワクチンの、日本人での有効性を確認することができると思われる。</p> <p>注意すべき点</p> <p>1. ベース（接種前）抗体価の背景調査内容が不足している。 5 年間のインフルエンザ罹患状況、ワクチンの接種歴で、ベースとなる抗体価のばらつきが予想される。上記を、背景調査に組み入れ、かつベース抗体価が一定以上高い症例の除外を行う必要がある。また、シーズンにより、流行株がわかっているの で、5 年以内の発症した者は、組み入れに適切でない。除外項目の 180 日以内の罹患 者は、日数の設定が短いと思われる。</p> <p>2. 3 群の定義が適切でない。 A 群：通常量単回、B 群：時間をわけて（1 か月間隔）通常量 2 回、ブースター効 果をみる群、C 群：4 倍量単回 2 か所接種となっている。 ・C 群の 2 か所接種について、2ml という溶液量の多さから疼痛に配慮されたものか もしれないが、説明と、接種部位についての説明がなく、体内で全く離れた場所であ ると、免疫原性に影響がでる可能性が否定できない。2 か所の部位指定があるのが 望ましい。 ・A 群と B 群の比較において、初回接種時の抗体価の変化が、群間でばらついた場合</p>



	<p>には、ブースター2回目接種の意義について比較出来ない。どの程度のばらつきまでなら、B群のA群に対する比較解析が可能かを示しておくのがよいと思われる。</p> <p>3. 研究時期について 季節性インフルエンザの流行時期を外す設定が望ましい。</p> <p>4. 民族による感受性の違い 群間バイアスを減らすために、インフルエンザ暴露状況が、ほぼ同様の集団コロニーを対象にするのが望ましく、対象者を日本人に限定したほうがよいと思われる。</p> <p>5. サンプルサイズの妥当性 高用量接種時の抗体陽性率が50%になるように1群25例に設定したという説明の根拠論文を示してもらいたい。3)のN E J Mでは、31989例が対象となっている。</p> <p>6. 軽微な副反応の評価 局所の発赤等の軽微な副反応について、自己観察で接種後2日目など観察日を厳格に設定することが望ましい。免疫原性を評価するのは、抗体価だけでなく、副反応でも評価可能な部分があると思われる。副反応は、特定の抗原に対する、個人の免疫応答能を反映している。</p>
	本研究を実施することについて考えられるメリット・デメリット
	<p>メリット：高齢者ではインフルエンザワクチン通常量では免疫原性が得られにくいといった課題があるので、高用量でワクチン効果が得られやすいものに改善される可能性がある。</p> <p>デメリット：65歳以上が多い超高齢社会で、高用量ワクチンが推奨され、必要抗原量が多くなれば、ワクチン費用をあげる可能性がある。抗体獲得率と、ワクチン未接種罹患治療費との費用対効果の研究が必要となる。</p>
	総評
	研究内容には妥当性があり、実施について問題ないと判断する。注意すべき点で記載した群の定義について、単回か複数回かの時間軸に関する研究と、通常量と高用量のドーズ研究は、研究を別々に分けて行うことが望ましいと考える。

\*1：新規審査依頼時は記載不要。

注）本書式は技術専門員が作成し、認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。

西暦 2019年 12月 5日

## 技術専門員評価書

認定臨床研究審査委員会

殿

技術専門員

(所属)

(氏名)

下記の臨床研究について以下のとおり評価しました。

記

実施計画番号*1 (JRCT番号)	
研究名称	高齢者における高用量インフルエンザワクチンと標準用量インフルエンザワクチンの免疫原性及び安全性の探索 試験
技術専門員の 専門分野	<input type="checkbox"/> 対象疾患領域（疾患領域名：_____） <input type="checkbox"/> 臨床薬理学（ <input type="checkbox"/> 毒性学 <input type="checkbox"/> 薬力学・薬物動態学 <input type="checkbox"/> その他；_____） <input checked="" type="checkbox"/> 生物統計家 <input type="checkbox"/> 医療機器（ <input type="checkbox"/> 臨床工学 <input type="checkbox"/> 材料工学 <input type="checkbox"/> その他；_____） <input type="checkbox"/> 再生医療 <input type="checkbox"/> その他；_____
評価の内容	<p>本研究は、高齢者を対象としたインフルエンザワクチンの探索的臨床試験であり、米国ですでに使用されている高用量ワクチンが日本人でも有効かを評価する社会的意義の高い研究と考えられます。しかしながら、研究デザインと統計解析について、以下のとおり懸念があります。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ランダム化が行われ、かつ、目的に「標準投与量に対し、高用量を投与した時の高齢者に対する免疫原性と安全性を探索」とあります。ですが、目標症例数と統計解析ではランダム化を行ったことが考慮されておらず、研究の結果として言えることに大きな制限が入ります。これを考慮した比較等を検討してください。</li> <li>・選択基準に「病歴、診察及び臨床的判断の結果より、本研究に適格な健康高齢者と判断」とあります。客観性に欠けるので、具体的に記述してください。</li> <li>・無作為化の具体的方法を記載してください。（完全無作為化、層別無作為化など）</li> <li>・主要評価項目の解析方法があいまいです。少なくとも、手法と結果の判断基準を記載する必要があります。また、欠測値補完にLOCFとありますが、データ固定前に症例検討会を開くなどして、その妥当性を十分検討することが望めます。</li> <li>・各安全性評価項目の解析および集計は、群別に行うことを記載してください。</li> </ul>

\*1：新規審査依頼時は記載不要。

注）本書式は技術専門員が作成し、認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。

西暦2019年12月7日

## 技術専門員評価書

認定臨床研究審査委員会

殿

技術専門員

(所属)

(氏名)

下記の臨床研究について以下のとおり評価しました。

記

実施計画番号*1 (JRGT番号)	
研究名称	高齢者における高用量インフルエンザワクチンと標準用量インフルエンザワクチンの免疫原性及び安全性の探索試験
技術専門員の 専門分野	<input checked="" type="checkbox"/> 対象疾患領域（疾患領域名： 感染症学） <input type="checkbox"/> 臨床薬理学（ <input type="checkbox"/> 毒性学 <input type="checkbox"/> 薬力学・薬物動態学 <input type="checkbox"/> その他； _____） <input type="checkbox"/> 生物統計家 <input type="checkbox"/> 医療機器（ <input type="checkbox"/> 臨床工学 <input type="checkbox"/> 材料工学 <input type="checkbox"/> その他； _____） <input type="checkbox"/> 再生医療 <input type="checkbox"/> その他； _____
評価の内容	<p>本研究は、65歳以上の高齢者を対象として高用量インフルエンザワクチンの免疫原性及び安全性を標準用量インフルエンザワクチンと比較するものです。</p> <p>抗体反応の低い高齢者に対して、既存のインフルエンザワクチンを高用量で用いる点は、実現可能でかつ理にかなった研究と言えます。また海外での臨床試験の結果を踏まえると、その効果が期待できます。</p> <p>本研究では3群に分けられていますが、B群は15<math>\mu</math>gをday1とday29の2回に分けて投与するのに対し（計30<math>\mu</math>g）、C群は60<math>\mu</math>gをday1のみに投与しています。免疫原性や安全性を比較するという点では、day1のみに投与するのかday1とday29の2回に分けるのか統一した方が良いのではないかと考えます。</p> <p>高用量投与群（C群）においては標準用量の4倍量を投与することから有害事象の発現には十分な注意を払う必要があります。投与日を含め3日間受診し観察することとなっていますが、有害事象はいつでも起きることから健康被害が発生した場合にどのようにすれば良いか明示しておくことが望まれます。患者への説明文書の“8. 健康被害が発生した場合について”の項には、“担当医師が責任を持って治療を行います。・・・他の病院を受診した場合は、その旨を連絡して下さい”と記載されており、健康被害が発生した場合に相談窓口に問い合わせたら良いのか、患者の自己判断にて（他の医療機関を含めて）医療機関を受ける必要があるのかが不明瞭であり、被験者の視点でよりわかりやすい記載が望まれます。</p> <p>この研究により高齢者に対する高用量投与が高い免疫原性を示し、有害事象が標準量投与と変わらないということが明らかになれば非常に大きなインパクトとなると考えます。</p>

\*1：新規審査依頼時は記載不要。

注）本書式は技術専門員が作成し、認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。

西暦 2019 年 12 月 25 日

## 技術専門員評価書

認定臨床研究審査委員会

技術専門員

(所属)

(氏名)

下記の臨床研究について以下のとおり評価しました。

## 記

実施計画番号 <sup>*1</sup> (JRCT番号)	
研究名称	高齢者における高用量インフルエンザワクチンと標準用量インフルエンザワクチンの免疫原性及び安全性の探索試験
技術専門員の 専門分野	<input checked="" type="checkbox"/> 対象疾患領域（疾患領域名： <u>小児科学</u> ） <input type="checkbox"/> 臨床薬理学（ <input type="checkbox"/> 毒性学 <input type="checkbox"/> 薬力学・薬物動態学 <input type="checkbox"/> その他； <u>                    </u> ） <input type="checkbox"/> 生物統計家 <input type="checkbox"/> 医療機器（ <input type="checkbox"/> 臨床工学 <input type="checkbox"/> 材料工学 <input type="checkbox"/> その他； <u>                    </u> ） <input type="checkbox"/> 再生医療 <input type="checkbox"/> その他； <u>                    </u>
評価の内容	<p>高齢者における高用量インフルエンザワクチンが、従来の標準用量インフルエンザワクチンと比べて、インフルエンザ様疾患の予防効果が高く、抗体反応の誘導が有意に高い、という点での優位性を示せるかどうかを明らかにする点に本研究を行う意義と特徴がある。</p> <p>注意すべき点としては、患者の適格性を治療前に十分に検討する必要がある。また高用量インフルエンザワクチンに割り付けられた患者では、B 群ではワクチン接種回数が 2 回となり、C 群では 1 回のワクチン接種量が多くなるため、患者の状態に応じて術者の裁量で適切に対処する必要がある。C 群では研究薬 2ml を 2 箇所に分けて皮下投与するが、狂犬病ワクチンでは 1ml を 1 回量として暴露前免疫では計 3 回、暴露後免疫では計 6 回接種するので、手技的には問題ないと思われる。</p> <p>メリット：高用量インフルエンザワクチン接種を行うことが出来れば、高齢者の QOL および予後の改善に繋がる可能性がある。</p> <p>デメリット：従来の標準用量インフルエンザワクチン群に割り付けられても、現在行われている標準的治療を受けられるため大きなデメリットはないと考える。</p>

	<p>高齢者におけるインフルエンザ感染症に対する 治療は、臨床上、重要な課題となっており、最適なインフルエンザワクチン接種方法を構築する目的で行われる研究であり、学術的価値は高い。また従来の治療に比べて良好な免疫を獲得することが出来れば、QOL の改善に繋がる可能性もあり臨床的にも有意義な研究であると判断する。</p>
--	--

\*1：新規審査依頼時は記載不要。

注）本書式は技術専門員が作成し、認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。

西暦 2020年 2月 12日

## 技術専門員評価書

認定臨床研究審査委員会

殿

技術専門員

(所属)

(氏名)

下記の臨床研究について以下のとおり評価しました。

## 記

実施計画番号 <sup>*1</sup> (JRCT番号)	
研究名称	高齢者における高用量インフルエンザワクチンと標準用量インフルエンザワクチンの免疫原性及び安全性の探索試験
技術専門員の 専門分野	<input type="checkbox"/> 対象疾患領域（疾患領域名：_____） <input checked="" type="checkbox"/> 臨床薬理学（ <input type="checkbox"/> 毒性学 <input type="checkbox"/> 薬力学・薬物動態学 <input type="checkbox"/> その他；_____） <input type="checkbox"/> 生物統計家 <input type="checkbox"/> 医療機器（ <input type="checkbox"/> 臨床工学 <input type="checkbox"/> 材料工学 <input type="checkbox"/> その他；_____） <input type="checkbox"/> 再生医療 <input type="checkbox"/> その他；_____
評価の内容	<p>おおむねよく練られた研究計画であると思います。2点、計画に際して、試験実施の進行や成果に問題とならないか危惧されるところがありますので、下記に該当部分を記載します。</p> <p>1. 研究実施期間</p> <p>実施期間は、登録から21年4月1日となっています。インフルエンザが流行する期間に重なる可能性があります。これによって、エントリー者のドロップアウトや効果判定の複雑化が想定されます。特に、インフルエンザに試験期間中に、雇った被験者とそうでなかった被験者とでは、検査値などに群内、群間で影響が出るのではないかと考えられます。</p> <p>インフルエンザは、年間通して発症するリスクはありますが、高発症時期を外して試験を実施するなど、試験の運用について、検討されていますでしょうか。</p> <p>2. 試験群（3群）</p> <p>試験には、3群設けられており、標準投与群（15<math>\mu</math>g）と高用量投与群（30<math>\mu</math>g, 60<math>\mu</math>g）とされており、同意説明文書などから、標準投与群（15<math>\mu</math>g）vs 高用量投与群（30<math>\mu</math>g, 60<math>\mu</math>g）と読み取れる説明がなされています。しかし、医薬品等の概要などから読み取れるように、標準投与（15<math>\mu</math>g）だけでなく、高用量投与（30<math>\mu</math>g、2回に分けて）は、既知の治療法であります。したがって、この両者については、治療成績に関する知見はすでに得られていると推察されます。したがって比較対象群として、標準投与（15<math>\mu</math>g）と、高用量投与（30<math>\mu</math>g、2回に分けて）を設けることを否定しないが、試験の評価の第一としては、高用量投与群（60<math>\mu</math>g）vs 他の2群となるように考えられます。すなわち、1回の接種で高用量（60<math>\mu</math>g）を投与しても、安全で、他よりも効果があ</p>

	<p>るのかどうか。</p> <p>試験計画及び同意文書への説明において、それぞれに設定している投与群の位置づけと、何と度どう比較するのかを再度検討いただいた方が良いように思われます。</p>
--	--

\*1：新規審査依頼時は記載不要。

注）本書式は技術専門員が作成し、認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。

西暦 2020年 2月 14日

## 技術専門員評価書

認定臨床研究審査委員会

殿

技術専門員

(所属)

(氏名)

下記の臨床研究について以下のとおり評価しました。

記

実施計画番号*1 (jRCT番号)	
研究名称	高齢者における高用量インフルエンザワクチンと標準用量インフルエンザワクチンの免疫原性及び安全性の探索試験
技術専門員の 専門分野	■対象疾患領域 (疾患領域名: <u>感染症</u> ) <input type="checkbox"/> 臨床薬理学 ( <input type="checkbox"/> 毒性学 <input type="checkbox"/> 薬力学・薬物動態学 <input type="checkbox"/> その他; <u>                    </u> ) <input type="checkbox"/> 生物統計家 <input type="checkbox"/> 医療機器 ( <input type="checkbox"/> 臨床工学 <input type="checkbox"/> 材料工学 <input type="checkbox"/> その他; <u>                    </u> ) <input type="checkbox"/> 再生医療 <input type="checkbox"/> その他; <u>                    </u>
評価の内容	<p>本試験は非盲検、無作為化、多施設共同研究であり、高齢者のインフルエンザウイルス感染症の予防において極めて有益な研究と考えます。一方、本試験において最も懸念されるのは、高齢者への高用量投与における安全性だと思います。使用予定のインフルエンザHAワクチンにおいて、4倍量投与した場合の安全性に関する既存の基礎的・臨床的データはないのでしょうか。あるのであれば研究計画書等に記載して頂きたいです。また米国で既に使用されている高用量ワクチンの具体的な用量を記載いただいた方が良いと思います。</p> <p>疾病等対応手順書の3ページ目、2. 目的の研究題目が明らかに異なります。修正お願いします。</p>

\*1: 新規審査依頼時は記載不要。

注) 本書式は技術専門員が作成し、認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。