

厚生労働行政推進調査事業補助金

(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)

HPVワクチン接種後に生じた症状の経過と
ニーズを探索する縦断的観察研究
(略称：HPV ワクチンの安全性に関する研究)
実施計画書 (version 1.11)

研究責任者

岡部 信彦

川崎市健康安全研究所

〒210-0821 神奈川県川崎市川崎区殿町3-25-13

川崎生命科学・環境研究センター (LiSE) 2階

電話 044-276-8250

FAX 044-288-2044

E-mail okabe-n@city.kawasaki.jp

研究事務局

谷口 晃子

川崎市健康安全研究所

〒210-0821 神奈川県川崎市川崎区殿町3-25-13

川崎生命科学・環境研究センター (LiSE) 2階 企画調整

電話 044-276-8250

FAX 044-288-2044

E-mail taniguchi-sh@city.kawasaki.jp

作成・改訂履歴

版番号	作成/改訂日	改訂理由 / 内容
0.9	2018年8月25日	初版作成
0.91	2018年11月4日	研究計画修正、研究組織修正
1.00	2019年1月20日	第1回班会議後改訂 調査項目変更の反映
1.01		研究協力者2名(竹原・山本)の追加
1.1	2019年7月11日	調査協力施設の変更
1.11	2019年7月31日	厚労省の助言(調査協力施設関連の記述)の反映

目次

1. 概要.....	4
1.1. 研究の名称.....	4
1.2. 研究実施体制.....	4
1.2.1. 研究責任者.....	4
1.2.2. 研究事務局.....	4
1.2.3. 試験統計担当者.....	4
1.2.4. データマネジメント担当部門.....	4
1.2.5. 研究分担者.....	4
1.2.6. 研究協力者.....	4
1.2.7. 研究実施機関.....	5
1.2.8. 業務委託施設.....	5
2. 背景.....	5
3. 目的.....	5
4. 研究方法.....	6
4.1. 研究デザイン.....	6
4.2. 研究期間.....	6
4.3. 研究対象者.....	6
4.4. 目標登録者数.....	6
4.5. 対象者のリクルート方法.....	6
4.6. 調査方法.....	7
4.6.1. 調査項目.....	7
4.6.2. データ収集方法.....	7
5. 統計解析.....	7
5.1. 解析方法.....	7
5.2. 中間解析.....	8
6. 倫理的事項.....	8
6.1. 遵守すべき諸規則.....	8
6.2. 実施医療機関における実施許可の取得.....	8
7. 同意取得.....	8
8. 情報の管理.....	8
9. 試料・情報の保管及び廃棄の方法.....	9
9.1. 保管方法.....	9
9.2. 保管期間と廃棄の方法.....	9
9.3. 情報の利用.....	9
10. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益.....	9
11. 本研究にともなう侵襲（軽微な侵襲を除く）の有無について.....	9

12．研究の資金源等、利益相反等.....	10
13．研究対象者等に経済的負担又は謝礼がある場合	10
14．研究に関する情報公開の方法.....	10
15．収集されたデータと成果の帰属	10
17．承認等を受けていない医薬品又は医療機器の使用等	10
18．遺伝的特徴等に関する取り扱い.....	10
19．モニタリング及び監査について	10
20．参考文献	11
21．添付書類	11

1. 概要

1.1. 研究の名称

HPV ワクチン接種後に生じた症状の経過とニーズを探索する縦断的観察研究
(略称：HPV ワクチンの安全性に関する研究)

1.2. 研究実施体制

1.2.1. 研究責任者

岡部 信彦

川崎市健康安全研究所 所長

〒210-0821 神奈川県川崎市川崎区殿町 3 - 25 - 13 川崎生命科学・環境研究センター (LiSE) 2 階

Tel : 044-276-8250 E-mail : okabe-n@city.kawasaki.jp

1.2.2. 研究事務局

谷口 晃子 川崎市健康安全研究所 企画調整

〒210-0821 神奈川県川崎市川崎区殿町 3 - 25 - 13 川崎生命科学・環境研究センター (LiSE) 2 階

Tel : 044-276-8250 E-mail : taniguchi-sh@city.kawasaki.jp

1.2.3. 試験統計担当者

井上 永介 聖マリアンナ医科大学 医学教育文化部門 医学情報学 教授

臨床研究データセンター センター長

〒216 - 8511 神奈川県川崎市宮前区菅生 2 - 16 - 1

Tel : 044-977-8111 E-mail : eisuke.inoue@marianna-u.ac.jp

1.2.4. データマネジメント担当部門

国立成育医療研究センター 臨床研究センター データ管理部 データ管理室

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2 - 10 - 1

Tel : 03-3416-0181 Fax : 03-3417-0571 E-mail : dcc@ncchd.go.jp

1.2.5. 研究分担者

斉藤和幸 国立成育医療研究センター 臨床研究センター センター長

池田修一 信州大学医学部附属病院難病診療センター 特任教授

1.2.6. 研究協力者

祖父江 友孝 大阪大学大学院医学系研究科 社会医学講座環境医学 教授

喜多村 祐里 大阪大学大学院医学系研究科 社会医学講座環境医学 准教授

牛田 享宏 愛知医科大学 学際的痛みセンター センター長

尾張 慶子 愛知医科大学 学際的痛みセンター 助教

日根野 晃代 信州大学医学部附属病院 脳神経内科・難病診療センター 講師

三崎 貴子 川崎市健康安全研究所 企画調整担当部長

小林 徹 国立成育医療研究センター 臨床研究センター 企画運営部 部長

竹原健二 国立成育医療研究センター 政策科学研究部 室長

山本依志子 国立成育医療研究センター 政策科学研究部

1.2.7. 研究実施機関

川崎市健康安全研究所、国立成育医療研究センター、聖マリアンナ医科大学、信州大学、大阪大学、愛知医科大学

1.2.8. 業務委託施設

株式会社 社会情報サービス（ウェブ入力システム構築並びの保守管理）

2. 背景

ヒトパピロームウイルス（HPV）の一部は、がんや尖圭コンジローマ、疣贅などの原因となる。公衆衛生上最大の問題点は16型18型を主としたHPV感染が子宮頸がんを発症することにある[1,2]。わが国におけるHPV感染症対策として、2009年9月に2価のHPVワクチン（サーバリクスR）、2011年7月に4価HPVワクチン（ガーダシルR）が承認され、2010年11月より「子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業」として広く接種が行われるようになり、2013年4月よりHPVワクチンは定期接種（A類）となった。

しかし、HPVワクチン接種後に「広範な疼痛や運動障害を中心とする多様な症状」を有する患者が報告されたことから[3,4]、2013年6月以降積極的な接種勧奨が差し控えられ、ワクチンの取扱いについては、予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会において継続して審議が行われている。その後、複数の調査研究が行われてきた。主なものとして2015-2017年に、厚生労働科学研究費補助金新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業「子宮頸がんワクチンの有効性と安全性の評価に関する疫学研究」（研究代表者：祖父江友孝）の一課題である「症例フォローアップ調査」（HPVワクチンに係る診療体制における協力医療機関等を受診している方を対象とした調査研究）が行われた。その調査によると、全国のHPVワクチン接種後の症状に係る診療に携わる病院を対象にアンケートを行い、HPVワクチン接種後に多様な症状を生じた患者の有無を尋ねた結果、「HPVワクチン接種後に生じた」とされる症状と同様の多様な症状の有訴率は、12～18歳女子全体では人口10万人あたり40.3人、HPVワクチン接種歴がない12～18歳女子では人口10万人あたり20.4人と推計された[4,5]。さらに、有症状患者51名について「就学・就労状況」や「本人の自覚する病気の状態」の変化パターンについての追加解析が行われた[6]。しかし、観察期間は平均9.1ヵ月であり、長期的な臨床症状や生活状況の経過は未だ明らかになっていないため、有症状者に対してどのような社会的支援体制を整備すべきか検討できていない。

3. 目的

本研究では、HPVワクチン接種後に症状を生じた患者における、長期的な症状経過や予後、それらの症状による患者の日常生活における不具合の程度、医療的・社会的ニーズを縦断的に調査することを目的とする。

4. 研究方法

4.1. 研究デザイン

後方視ならびに前方視的コホート研究。

4.2. 研究期間

機関の長による研究実施許可日～西暦 2021 年 03 月 31 日迄

4.3. 研究対象者

以下の 1) かつ 2) にあてはまるものが対象

- 1) 日本国内で HPV ワクチン接種を受けた後に健康上の不具合が生じた者
- 2) 患者自身、もしくは患者本人からの情報収集が不可能な場合には親権者から、研究参加の同意を得られた者

4.4. 目標登録者数

本研究は探索的な疫学研究であるため研究参加者が多いほどより精度が高い情報が得られるため、可能な限り多くの患者登録を目指す。法に基づく救済制度で認定を受けた者は延べ 326 名（予防接種法における救済認定者 24 名、PMDA 法における救済認定者 302 名：平成 30 年 4 月末時点）である。前回の祖父江班における大規模疫学調査の解析対象者は 51 名であった。これらの事前情報を踏まえ、研究期間中に 100 症例程度を本研究に登録する事を見込んでいる。

4.5. 対象者のリクルート方法

以下の救済認定患者に対し文書で研究参加を案内する研究案内文書（パンフレット）を郵送する。研究案内文書の送付は、各組織（国、市区町村、PMDA）より対象者に送られる。各組織は、認定通知書、または支給決定通知書を救済認定患者に送付する際に、パンフレットを同封することにより、研究対象者のもとに案内文書を届ける。

参加を依頼する救済認定患者の種類とパンフレットを送付する組織

1. 予防接種法における救済認定がなされ医療費、医療手当、障害年金又は障害児養育年金の支給を受けている者
国又は市区町村より送付
2. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構法における医療費、医療手当、障害年金又は障害児養育年金の支給決定を受けた者及び障害年金又は障害児養育年金の受給者
PMDA より送付

また、厚生労働科研祖父江班ならびに協力医療機関等の協力を得て、研究への参加を希望する研究対象者に対しても、パンフレットを配布する。

研究対象者は、パンフレットに記載された URL もしくは二次元バーコードを使って、研究説明ウエ

ブサイトにアクセスし、研究ならびに研究参加に関する詳細な説明を閲覧する。

研究対象者（患者自身が回答不能な場合は、親権者）が研究参加を希望する場合、研究説明ウェブサイトにある研究参加同意ボタンをクリックし、メールアドレスを登録することによって、本研究への研究参加同意を取得する。

4.6. 調査方法

4.6.1. 調査項目

本研究では、祖父江班の調査項目を基本として構築したデータ構造に基づき、ウェブアンケート調査により定期的に調査する。調査に先立ち、研究参加同意者には、登録したメールアドレス宛にウェブアンケートに接続する URL が送付され、研究参加者は、このウェブサイトに接続することでアンケートに回答する。ウェブアンケート調査票には以下の項目を記載する。

- ・ 患者背景（生年月日、既往歴など）
- ・ 接種ワクチン名、接種年月日
- ・ ワクチン接種後に生じた症状に関する情報（症状の種類、時期、程度、現在の状況など）
- ・ 治療に関する情報（治療内容、期間など）
- ・ 入院に関する情報（回数、期間など）
- ・ 日常生活、就学就労の困難に関する情報（時期、程度など）
- ・ 医療や社会的支援に対する希望など

4.6.2. データ収集方法

ウェブシステム上で研究参加の同意を得た研究対象者自身が、ウェブアンケートシステムにアクセスして質問項目に回答することで、データはシステム上に蓄積される。定められた期間内に研究参加者より回答を得られなかった場合は、再度回答を促す連絡が、ウェブアンケート調査システム経由でメールアドレスに送付する。初回調査から、3～6ヶ月程度毎に再度ウェブアンケートへのリンクをメールアドレスに送付することによって追跡調査を継続し、初回と同様に臨床情報を収集する。ウェブアンケートシステム上で収集した個人識別可能情報が含まれない臨床情報は、ウェブ入力システムの構築・管理委託先である委託業者が定期的にウェブシステムにアクセスすることでデータ収集を行う。

5. 統計解析

5.1. 解析方法

本研究にて得られた臨床情報は、統計学的な検定は実施せずに要約値（割合、平均値、中央値、最頻値、四分位範囲、最大値最小値）を示す。また、調査対象者の属性によるサブグループ解析を実施する。集計は以下の項目について実施する。

- ・ 背景要因（年齢、既往歴）
- ・ ワクチン接種前の状況（就労・就学、睡眠等）
- ・ 接種ワクチン名
- ・ ワクチン接種後に生じた症状の種類・程度、摂取から症状発現までの時間、現在の状況

- ・ ワクチン接種後に生じた症状に関する治療内容と治療期間
- ・ ワクチン接種後に生じた症状に関する入院回数と入院期間
- ・ 日常生活および就学就労に影響があった期間と程度
- ・ 医療や社会的支援に対する希望

5.2. 中間解析

本試験に探索的な疫学研究であるため、中間解析を実施しない。

6. 倫理的事項

6.1. 遵守すべき諸規則

本試験に関係するすべての研究者は「ヘルシンキ宣言」ならびに「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に則り研究を実施する。

6.2. 実施医療機関における実施許可の取得

本研究実施前及び研究実施期間中を通じて、各研究実施施設にて開催される倫理審査委員会において、本研究の実施、継続等について倫理的、科学的及び医学的妥当性の観点から承認を得て行うものとする。研究責任者及び各研究実施施設の研究責任医師は、研究実施計画書、CRF 見本、説明文書・同意書など審査の対象となる文書を倫理審査委員会に提出する。

7. 同意取得

研究への参加に先立ち、患者に対して、研究案内文書（パンフレット）ならびにウェブサイトにて研究ならびに研究参加の詳細を説明する。同時に研究参加は患者本人の自由意思で決定でき、研究に参加しないことによって不利益を受けることがないこと、一旦同意した場合でも、いつでも同意を撤回することができること、同意を撤回した場合も不利益を受けることはないなどを説明する。そのうえで研究参加への協力が得られる場合は、患者自身もしくは患者本人からの情報収集が不可能な場合には親権者が、ウェブ入力画面の研究参加同意ボタンをクリックし、メールアドレスを登録することで研究参加への同意を取得する。

8. 情報の管理

ウェブ入力システム上で収集したすべての臨床データは、研究分担者（国立成育医療研究センターセンター長 齊藤和幸）が個人情報分担管理者となり、厳重に管理する。

ウェブ入力システム上で収集した臨床データは、個人識別可能情報を含んでおらず、公表の際には、統計解析などの処理を施して個人を特定できない状態で公表する。

9. 試料・情報の保管及び廃棄の方法

9.1. 保管方法

本研究においてウェブ入力システム上で収集した同意取得情報ならびに臨床情報はウェブ入力システムの構築・管理委託先である委託業者のサーバーにて厳重に管理される。試験統計担当者は解析に際し、委託業者よりパスワードにて厳重にロックされた DVD もしくは USB にて収集した臨床情報を CSV ファイルにて入手し、解析用デスクトップ PC にコピーする。解析用デスクトップ PC にコピー後、送付に用いたメディア (DVD もしくは USB) は物理的に破壊する。ファイルは全てパスワードをかけて第三者がアクセスできないような処置を施したうえ、研究責任者の監督のもと厳重に保管される。解析用 PC は、容易に持ち運びできない状態とする。

9.2. 保管期間と廃棄の方法

本研究で取り扱う情報の保管期間は研究終了後の 5 年間もしくは、研究結果の最終公表日から 3 年が経過したいずれか遅い日までの期間 (以下、「保管期間」) までとする。保管期間を過ぎた際に、サーバー並びに解析用デスクトップ PC から情報を消去することによって臨床情報を廃棄する。なお、研究参加者が同意を撤回した場合、その患者のデータはサーバー並びに解析用デスクトップ PC から消去される。

9.3. 情報の利用

本研究で収集した情報は研究責任者および個人情報分担管理者が上記 9.2 に示した方法で厳重に管理をする。その情報にアクセスする権利は研究責任者と共同研究者に加え、研究責任者が指名した者のみとし、研究グループ以外の第三者には提供しない。

10. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益

本研究の参加による治療上の利益はないが、研究対象者は臨床情報の入力対価として初回時 4000 円、2 回目以降 2000 円を得る。予想されるリスクとして臨床情報の外部流出があげられるが、個人識別可能情報を収集せず、情報流出に関して現在使用されている最高レベルの暗号化通信を用い、情報を管理するサーバーには最大限の防護策を講じることから、情報の外部流出のリスクはほとんど存在しないと考えられる。また、アンケート回答により、緊張感や不安感が一時的に大きくなるかもしれないが、全体の症状の経過や治療には影響しないと考えられる。アンケートに要するおおよその時間は、初回 40 分、2 回目以降は 20 分程度である。

11. 本研究にともなう侵襲 (軽微な侵襲を除く) の有無について

対象者本人が入力するウェブアンケートであるため、本研究にともなう侵襲はない。

12. 研究の資金源等、利益相反等

本研究の実施に要する費用はすべて研究責任者が研究代表者を務める厚生労働科学研究費を用いて実施される。ただし、ウェブアンケートの記入に要する通信費などは本研究の費用には含めず、従来通り、研究参加者自身の負担とする。また、研究者等の研究に係る利益相反は存在しない。

13. 研究対象者等に経済的負担又は謝礼がある場合

本研究において、研究参加者がウェブアンケートに回答する際に生じる通信料は、研究参加者の負担とする。本研究の参加によって、研究対象者は臨床情報の入力対価として初回時 4000 円、2 回目以降 2000 円を指定された口座への振り込みにて得る。

14. 研究に関する情報公開の方法

本研究により得られた研究の成果は、個人が特定されないように統計処理を行ったうえで、学会発表および学術論文などによって公表され、調査協力施設や関連する行政機関などで、今後の医療や行政の資料として活用される予定。研究に参加者それぞれに対して、個別に結果の通知は行わない。

15. 収集されたデータと成果の帰属

本研究では、研究責任者および共同研究者はすべて著者になる資格を持つものとする。著者順および責任著者については、各論文の執筆もしくは解析を開始する段階で、研究責任者および共同研究者で協議をして決定する。

16. 将来の研究のために用いられる試料・情報について

本研究では、研究で収集した臨床情報を本研究以外の目的で使用しない。

17. 承認等を受けていない医薬品又は医療機器の使用等

本研究では、承認等を受けていない医薬品又は医療機器は使用しない。

18. 遺伝的特徴等に関する取り扱い

本研究では遺伝的特徴に関する情報は取り扱わない。

19. モニタリング及び監査について

本研究ではモニタリングおよび監査の実施はおこなわない。

20 . 参考文献

1. Stanley, M., Prevention strategies against the human papillomavirus: the effectiveness of vaccination. *Gynecol Oncol*. 2007 Nov;107(2 Suppl 1):S19-23.
2. Matsumoto K, Yoshikawa H. Human papillomavirus infection and the risk of cervical cancer in Japan. *J Obstet Gynaecol Res*. 2013 Jan;39(1):7-17.
3. 平成 25 年度第 6 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、平成 25 年度第 7 回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同開催）第二部 議事録. Available from: <https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000091994.html>
4. 福島 若葉, 原 めぐみ, 柴田 政彦, 喜多村 祐里, 祖父江 友孝. HPV ワクチン接種後に生じた症状に関する諸問題 青少年における「疼痛又は運動障害を中心とする多様な症状」の受療状況に関する全国疫学調査(会議録). *PAIN RESEARCH*, 2017. **32**(2): p. 93.
5. 祖父江友孝他. 全国疫学調査「青少年における “疼痛又は運動障害を中心とする多様な症状” の受療状況に関する全国疫学調査」(追加分析結果). Available from <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000147016.pdf>
6. 喜多村 祐里, 柴田 政彦, 宇川 義一, 平田 幸一, 岡 明, 宮本 信也, 原 めぐみ, 福島 若葉, 楠 進, 桑原 聡, 玉腰 暁子, 若井 建志, 祖父江友孝. 厚生労働行政推進調査事業費補助金 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業「子宮頸がんワクチンの有効性と安全性の評価に関する疫学研究」(H27-新興行政-指定-004)ヒトパピローマウイルス(HPV) ワクチンに係る診療体制における協力機関などを受診している者を対象とした調査研究(症例フォローアップ調査). Available from <https://mhlw-grants.niph.go.jp/>

21 . 添付書類

1. 説明同意文書見本
2. CRF 見本
3. 研究案内文書(パンフレット)