

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）
（総括・分担）研究報告書

HPVワクチンの安全性に関する研究

研究分担者 齊藤和幸 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

研究要旨

HPV ワクチンの安全性を評価するため、本年度は、アンケート調査項目と研究対象者の最終決定を行い、研究実施計画書とアンケート調査票を改定後、ウェブアンケートシステムの構築、ならびに研究ウェブサイトを作成させた。令和2年2月より研究案内パンフレットを対象者に配布することで患者登録を開始した。令和2年3月31日時点で、3症例の有効なデータを収集した。

A. 研究目的

ヒトパピローマウイルス（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。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）、2011年7月に4価のHPVワクチン（ガーダシル）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、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。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。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。

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。また、本分担研究では研究計画書の作成やアンケート調査システムの構築を含む研究実施体制構築を目的とする。

B. 研究方法

主任研究者、分担研究者、研究協力者、厚生労

働省等と綿密に連携し、研究実施計画書を作成し、倫理審査委員会の実施許可を平成30年度中に得る。研究実施計画の概要を以下に示す。

研究デザイン：後方視ならびに前方視的コホート研究。

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

研究対象者：以下の1)かつ2)にあてはまる患者を対象とする。

- 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

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。

作成された研究実施計画に基づき、患者さんから直接アンケートを収集し謝金を支払うことができる、ウェブアンケートシステムを構築する。ウェブアンケート調査票では、前回疫学調査（祖父江班）の調査項目を基本として構築した以下の項目を調査する。

- ・患者背景
- ・接種ワクチン名、接種年月日
- ・接種後に生じた症状に関する情報
- ・治療に関する情報
- ・入院に関する情報
- ・日常生活、就学就労の困難に関する情報
- ・医療や社会的支援に対する希望など

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が送付される。研究参加同意者は、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。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する。

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。

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。

令和元年度よりアンケート結果を収集するための運用体制を確立し、令和2年度末までにデータを蓄積、解析を行う予定である。

C. 研究結果

(1) 前回疫学調査のアンケート項目/結果を踏まえたアンケート調査票項目の決定

令和元年7月12日の班会議にて、前回疫学調査のアンケート項目/結果を踏まえ、アンケート調査項目と研究対象者の選定基準の最終確認、研究協力機関についての討議を行った。その結果、前年度作成したアンケート調査票のドラフトを改訂し、アンケート調査票内の質問項目を決定した。作成したアンケート調査票を研究計画書に反映し、令和元年10月に倫理審査委員会の承認を経て固定した。

(2) 研究対象者の選定基準作成

厚労省と複数回交渉を重ね、PMDA、リサーチセンター、地区町村などに研究協力依頼を行い、研究対象者の選定基準についての話し合いを重ねた。度重なる交渉にもかかわらず、リサーチセンターより研究の協力を得る事ができなかった“予防接種健康被害者福祉相談事業（保健福祉相談事業）の対象で健康管理支援手当の支給決定を受けた者及び受給者”を、研究対象者より除外した。そのため、研究計画書の改訂にもなうシステム変更等の追加の作業が必要となった。

(3) ウェブアンケートシステム・研究ウェブサイトの構築

ウェブアンケート調査会社（株式会社 社会情報サービス SSRI）にアンケートシステムの構築委託を行い、同社と連携して本年度初めよりウェブアンケートシステム

の構築を開始した。上述の10月以降の研究計画変更などを踏まえ、委託会社との隔週の会議を行いながら、ウェブアンケートシステムの修正、構築を継続して行った。令和元年12月、委託会社より国立成育医療研究センターへウェブアンケートシステムが納品された。当院におけるシステムの検証作業を令和2年1月に終え、令和2年2月17日より稼働を開始した。

(4) 研究案内パンフレットの作成と配布

研究班、厚生労働省、関係団体、デザイナーとで協議を重ね、本研究を案内するパンフレットのデザインを令和元年10月に確定した。パンフレットには、研究対象者により異なるURL（予防接種法における救済認定者用、PMDA法における救済認定者用など）を用意した。パンフレットは11月に印刷が完了、成育医療センターへ納品され、令和2年1月に成育医療センターから厚労省へ届けられた。厚労省を介してPMDAや市区町村に引き渡され、令和2年2月17日から研究対象者に該当する者へ配布が開始された。

(5) 研究ウェブサイトの作成

委託会社との交渉を重ね、令和元年10月に研究説明用のウェブサイトを完成させた。ウェブサイトには、研究の概要、詳細、同意説明書を埋め込み、上述のパンフレットを受け取った研究対象者が、パンフレット上のURLを読み込むことでアクセスできるように設定した。ウェブシステム上、どの種類のURLよりアクセスがあったかを追跡できるように設定し、救済認定者数とアクセス数をモニターすることで、不正ななりすましを予防する策をとることとした。

ウェブサイトは、ウェブアンケートシステムの稼働開始とあわせて、令和2年2月17日にオープンした。

(6) 令和2年3月31日時点での患者登録状況

委託会社より、定期的に患者登録状況など現状の報告を受けている。令和2年3月31日時点で、アンケートアクセスは7件あり、問い合わせは1件あった。7件のアクセスのうち、3件は同意を撤回した。残る4件は、PMDAよりパンフレットを受け取った患者症例2件、自治体よりパンフレット受け取った患者症例2件であった。4症例のうち、1例は未記入部分があるため、

最終的に3例の有効回答を得た。

(7) 問い合わせの対応

研究対象者からの本研究に関する問い合わせや、委託会社から謝礼金を支払う際の本人確認などに関する問い合わせの対応を常時行っている。

D. 考察

本年度は、アンケート調査項目と研究対象者の最終決定を行い、研究実施計画書とアンケート調査票の改定、倫理審査委員会の実施許可を再度取得した。平成31年度初めより開始していたウェブアンケートシステムの構築、ならびに研究ウェブサイト令和元年度中に完成させ、令和2年2月より研究案内パンフレットを対象者に配布することで患者登録を開始した。令和2年3月31日時点で、3症例の有効なデータを収集した。今後の課題としては、協力医療機関での患者のリクルートの是非、対象患者に“なりすまし”た者の不正なウェブシステムへのアクセス・登録の予防などの課題が残されており、引き続き手当てが必要である。

E. 結論

HPVワクチンの安全に関する研究の患者登録、データ蓄積を開始できた。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

特記すべきことなし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

特記すべきことなし。