

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
HPVワクチンの安全性に関する研究

平成30年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 岡部 信彦

令和元(2019)年 5月

目 次

| | | |
|--|------------|----|
| I . 総括研究報告 | | |
| HPVワクチンの安全性に関する研究 | ----- | 1 |
| 岡部 信彦 | | |
| (資料1) HPVワクチンの安全性に関する研究 | 実施計画書 | |
| (資料2) HPVワクチンの安全性に関する研究 | の説明(同意書) | |
| (資料3) HPVワクチンの安全性に関する研究 | 初回アンケート調査票 | |
| (資料4) HPV調査登録呼びかけパンフレット | | |
| II . 分担研究報告 | | |
| 1 . HPVワクチンの安全性に関する研究 | ----- | 57 |
| 齊藤 和幸 | | |
| 2 . HPVワクチン接種後の有害事象を呈する患者の発現様式と症状の推移に 関する脳神経医学の面からの解析 | ----- | 61 |
| 池田 修一 | | |
| III . 研究成果の刊行に関する一覧表 | ----- | 63 |

HPVワクチンの安全性に関する研究

研究代表者 岡部信彦 川崎市健康安全研究所 所長

研究要旨

ヒトパピローマウイルス（HPV）の一部は、子宮頸がんや尖圭コンジローマ、疣贅などの原因となる。わが国は2009.9.にサーバリクス®、2011.7にガーダシル®が承認され、2010.11「子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業」、2013.4.より定期接種A類として、広くHPVワクチン（以下ワクチン）接種が行われるようになった。しかし接種後に「広範な疼痛や運動障害を中心とする多様な症状」が生じた患者が報告され、2013.6.積極的な接種勧奨が差し控えられ、厚生科学審議会予防接種副反応検討部会においてこれまでに審議が行われている。その間、2015-2017年度厚生科学研究「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「症例フォローアップ調査」では、ワクチン接種後に多様な症状を生じた患者51名について平均9.1か月における日常生活、症状の変化等についての解析が行われたが、長期的な経過は明らかになっていない。

本研究ではワクチン接種後に有害事象が生じ医療機関受診歴のある者のうち同意を得た者を対象とし、患者個人から臨床情報を入手する縦断的 Web アンケート調査によってワクチン接種後に有害事象を発生した患者における長期的な症状経過や予後を把握することを目的とする。平成30年度（2018年度）には、祖父江班が作成した調査項目を再検討し、医療機関 base ではなく患者本人が入力することが可能かつ予後調査に重要と考えられる変数を同定し、固定された調査項目に基づいて web 入力システムの構築を行った。厚生労働省、PMDA と協働して患者個人に直接研究参加への依頼を行えるよう協議を行った。2019年度には、参加の同意を得られた患者個人によって web 入力された情報を集計する予定である。

また、HPV ワクチン接種後の有害事象を呈する患者の発現様式と症状の推移に関して、脳神経医学の面からの解析をして、その成因を明らかにする目的で2013年7月～2018年10月までにHPV ワクチン接種後の有害事象疑いで信州大学病院を受診した女性患者の年度毎の数と症状を分析した。HPV ワクチン接種後の有害事象を的確に把握するための生物学的マーカーの検索にも着手した。

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
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

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
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
三崎 貴子 川崎市健康安全研究所 企画調整担当部長

A. 研究目的

ヒトパピローマウイルス（HPV）の一部は、子宮頸がんや尖圭コンジローマ、疣贅などの原因となる。わが国は 2009.9. にサーバリクス®、2011.7 にガーダシル®が承認され、2010.11 「子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業」、2013.4. より定期接種 A 類として、広く HPV ワクチン（以下ワクチン）接種が行われるようになった。しかし接種後に「広範な疼痛や運動障害を中心とする多様な症状」が生じた患者が報告され、2013.6. 積極的な接種勧奨が差し控えられ、厚生科学審議会予防接種副反応検討部会においてこれまでに審議が行われている。その間、2015-2017 年度厚生科学研究「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「症例フォローアップ調査」では、ワクチン接種後に多様な症状を生じた患者 51 名について平均 9.1 か月における日常生活、症状の変化等についての解析が行われたが、長期的な経過は明らかになっていない。

本研究ではワクチン接種後に有害事象が生じ医療機関受診歴のある者のうち同意を得た者を対象とし、患者個人から臨床情報を入手する縦断的 Web アンケート調査によってワクチン接種後に有害事象が発生した患者における長期的な症状経過や予後を把握し、また患者ニーズを把握することを主な目的とする。

また、研究分担者池田は、HPV ワクチン接種後の有害事象を呈する患者の発現様式と症状の推移に関して、その成因を明らかにする目的で信州大学病院を受診した当該女性患者について脳神経医学の面からの解析を行い、加えて HPV ワクチン接種後の有害事象を的確に把握するための生物学的マーカーの検索を行う。

B. 研究方法

1 .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（岡部、斉藤、池田）

【研究の目的】HPV ワクチン接種後に疼痛や運動障害等一定の臨床症状を生じた患者における長期的な症状経過や患者ニーズを明らかにすること。

【研究デザイン】後方視的 + 前方視的コホート研究

【対象患者】HPV ワクチン接種後に有害事象が生じた患者であって医療機関受診歴のある者（平成 29 年度までに祖父江班フォローアップ調査に登録した者も含む）のうち同意を得た者を対象とする。

なお、症状が継続している者を基本的な対象とするが、既に回復している者についても簡素な調査票によりできるだけ状況を把握することとする。

【方法】患者個人から臨床情報を入手する縦断的 Web アンケート調査

基本的には患者本人から研究班が直接収集する事とするが、患者本人からの情報収集が不可能な場合には親権者等からの代理回答も可能とする。また、今回の調査では祖父江班における調査で行われた医療機関の関与を必須とはしていないが、患者本人への説明同意の際には以下について文書で説明し、同意を取得する。

現在通院している医療機関名の記載を求め、必要に応じて問い合わせを行う場合があること

研究への参加の有無及び回答内容は救済認定の継続には無関係であること

患者への説明同意については下記の手順に基づいて実施する。

厚労省及び関係機関等の協力を得て、研究対象者に対し連絡し、参加希望がある場合には研究班への登録を依頼する。

研究班から患者本人に対して研究協力依頼を行う及び同意取得しメールアドレスを提供していただいた後、研究登録案内のメールメールアドレスに配信し正式登録する。

構造化されたアンケート調査は登録したメールアドレスに紐付け、定期的に web アンケート調査システムを使用して送付し回答を得る。定められた期間内に回答を得られなかった場合は再度回答を促すメールでの連絡を web アンケート調査シ

ステム経由で行う。

収集されたデータは匿名化した上で解析し、結果を集計する。

【調査項目】祖父江班の現行の調査項目を基本として、より入力と解析が簡便になるよう調査項目の一部分と調査回数について再検討を行う。また、謝金に関しては患者負担の程度に見合った額になるよう金額について再検討し、事務処理の簡素化を目的に電子マネーや Amazon 商品券等の現金振込以外の方法についても検討する。

【倫理面への配慮】

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。

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。

川崎市健康安全研究所倫理審査委員会承認：
H.31.2.4 (30-3)

国立成育医療センター倫理審査委員会承認：
H31.3.22 (2129)

2 .HPV ワクチン接種後の有害事象を呈する患者の発現様式と症状の推移に関する
脳神経医学の面からの解析（池田）

HPV ワクチン接種後の有害事象を呈する患者の発現様式と症状の推移に関して、脳神経医学の面からの解析をして、その成因を明らかにすることを目的として、2013年7月～2018年10月までに HPV ワクチン接種後の有害事象の疑いで信州大学病院を受診した女性患者の年度毎の数と症状を分析した。HPV ワクチン接種後の有害事象を的確に把握するための生物学的マーカーの検索にも着手した。

【倫理面への配慮】

信州大学医学部倫理委員会承認：No.4128,4150

C. 研究結果

1. HPV ワクチン接種後に生じた症状の経過と二

ーズを探索する縦断的観察研究（岡部、斉藤、池田）

（1）研究実施計画の作成

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た（資料1）。

概要は以下の通り。

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（延長の可能性あり）

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、予算事業における救済認定者214名：平成30年4月末時点。但し、PMDA法における救済認定者と予算事業における救済認定者は重複）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。

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、このウェブサイトへ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
- ・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

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。

資料2はアンケート調査同意書、資料3は調査票、資料4は研究参加登録の呼びかけのためのパンフレットである。いずれも本報告書作成時点で未完であり、細部修正の可能性がある。

(2) ウェブアンケートシステムの構築

研究実施計画作成後、(株)SSRIの協力を得、ウェブアンケートシステムの構築を行った。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ことが可能であり、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方式とした。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(株)SSRIがウェブシステムにアクセスすることでデータ収集を行い、定期的にデータセンターに送付する方式をとることとした。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。

(3) その他 2018年度は、WHO 予防接種の安全性に関する国際顧問委員会(GACVS)に岡部は委員として委員会に出席、また研究協力者・三崎と

WHO 西太平洋地域(WPR)における予防接種で予防できる感染症に関する専門家会議(TAG Meeting)に出席し(岡部はWHOより招聘)世界およびWPRにおける当該ワクチン接種状況及び効果と安全性について情報収集し、また各国の担当者、専門家と情報交換した。

また、研究代表者岡部は、HPV ワクチンの安全性に関する班会議の立ち上げと、それぞれの分野の専門家を訪問または招請し情報収集した他、本研究への参加を依頼し、患者らの情報を集計した後の多要因を含めた総合的な解析を行う体制を構築した。

2 .HPV ワクチン接種後の有害事象を呈する患者の発現様式と症状の推移に関する脳神経医学の面からの解析(池田)

(1) 過去5年3ヶ月間に受診した総患者数は195名であり、年度毎では2013年度44名、2014年度40名、2015年度47名、2016年度33名、2017年度25名、2018年度6名であった。HPV ワクチン接種の積極的勧奨が中止されて5年半が経過しており、有害事象を訴える患者数は減少していると推測される。

(2)有害事象の主な症状は高度な全身倦怠感、酷い頭痛、四肢・体幹の疼痛、四肢の運動麻痺、知覚過敏、手足の振るえ、学習障害、睡眠異常、月経異常であるが、最近2年間で受診した患者の主症状は全身倦怠感と酷い頭痛が多かった。

(3)平成31年3月9~15日までデンマーク・ドイツを訪問し、3月11、12日はデンマーク・コペンハーゲンでMehlsen 医師と有害事象の内容について、デンマークの患者と日本の患者のデータを見ながら意見交換を行った。デンマークのMehlsen 医師の診療施設では、英国、フランス、スウェーデン等のヨーロッパ各国の患者を診察しており、これらを含めて、HPV ワクチン接種後の有害事象の発現様式は、民族・国家の違いを超えて類似していることが判明した。さらに我々は海外の専門研究施設の助言を受け、自律神経受容体に対する自己抗体をELIZA法で検出する方法の開発に着手し

た。その一環として3月13日にドイツ・ベルリンにある CellTrend GmbH 研究所を訪問し、ELIZA 法に精通している Haerald Heidecke 博士と意見交換を行った。

D. 考察

・平成31年度(2019年度)からのアンケート調査開始に向け、研究実施計画書の作成、倫理審査委員会の実施許可取得、ウェブアンケートシステムの構築、実施体制整備といった研究実施に係る基盤構築を行った。平成31年度(2019年度)より実際にデータ収集を開始するが、研究参加者への公知等解決すべき課題・未解決点はまだ多くあり、引き続き円滑な研究実施に向けた手当て、調整を行っていく必要がある。

・HPVワクチン接種後の有害事象と言われている病態については、これらの症状発現と同ワクチン接種との直接的な因果関係は証明されていない。しかし同症状を呈する患者の発現様式と症状の推移からすると、両者の因果関係が疑われるものもあると考えられる。こうした患者の症状発現機序は自律神経障害、複合性局所疼痛症候群(CRPS)、高次脳機能障害の三者の組み合わせで説明ができるものもあると思われる。これらの障害を引き起こす分子機序とその指標となる生物学的マーカーの検索が重要である。

E. 結論

・HPVワクチンの安全に関する研究を実施するための研究実施基盤を構築できた。

・HPVワクチン接種後の有害事象を呈する患者の

発現様式と症状の推移に関して、脳神経医学の面からの解析をした。その結果、最近2年間は同症状を訴えて受診する患者が減少しており、また主訴となる症状も変化していることが判明した。HPVワクチン接種後に見られた有害事象を引き起こす可能性のある分子機序とその指標となる生物学的マーカーの検索が重要である。

F. 健康危険情報

現時点でなし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Ikeda S, Hineno A, Ozawa K, Kinoshita T. Review; Suspected adverse effects after human papillomavirus vaccination: a temporal relationship. Immunol Res, 66:723-725, 2018.

2) 池田修一. 子宮頸がんワクチン接種後の副反応：わが国の現状. 昭和学会雑誌, 78(4):303-314, 2018.

2. 学会発表

1) Ikeda S. Suspected adverse effects after human papillomavirus vaccination: a temporal relationship. 11th International Congress on Autoimmunity, 16-20 May, 2018. Lisbon (Portugal)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

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、研究実施計画を作成し、倫理審査委員会の実施許可を得た。患者さんから直接アンケート結果を収集することを可能とするウェブアンケートシステムを構築した。関係省庁等と連携して調査案内を送付する手順、アンケート運用の手順、データ解析の手順、謝金支払いの手順等研究運用に関連するフローを整備し、平成 31 年度よりアンケート調査を開始するための基盤構築を行った。

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 ヶ月であり、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。

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し、平成 31 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する。

C. 研究結果

(1) 研究実施計画の作成

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た。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（延長の可能性あり）

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、予算事業における救済認定者 214 名：平成 30 年 4 月末時点。但し、PMDA 法における救済認定者と予算事業における救済認定者は重複）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。

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、このウェブサイトへ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

- ・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

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。

(2) ウェブアンケートシステムの構築

研究実施計画作成後、(株)SSRI の協力を得、ウェブアンケートシステムの構築を行った。

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ことが可能であり、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方式とした。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(株)SSRI がウェブシステムにアクセスすることでデータ収集を行い、定期的にデータセンターに送付する方式をとることとした。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。

D. 考察

平成 31 年度からのアンケート調査開始に向け、研究実施計画書の作成、倫理審査委員会の実施許可取得、ウェブアンケートシステムの構築、実施体制整備といった研究実施に係る基盤構築を行った。平成 31 年度より実際にデータ収集を開始するが、研究参加者への公知等解決すべき課題は多く、次年度以降引き続き円滑な研究実施に向けた手当てを行っていく必要がある。

E. 結論

HPV ワクチンの安全に関する研究を実施するための研究実施基盤を構築できた。

特記すべきことなし。

F. 健康危険情報
なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況
特記すべきことなし。

G. 研究発表

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
HPVワクチンの安全性に関する研究
分担研究報告書（平成 30 年度）

（分担課題名）HPVワクチン接種後の有害事象を呈する患者の発現様式と症状の推移に関する
脳神経医学の面からの解析

研究分担者 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

研究要旨

HPVワクチン接種後の有害事象を呈する患者の発現様式と症状の推移に関して、脳神経医学の面からの解析をした。主症状は高度な全身倦怠感、酷い頭痛、四肢・体幹の疼痛、四肢の運動麻痺、知覚過敏、手足の振るえ、学習障害、睡眠異常、月経異常である。過去5年3ヶ月間に信州大学医学部附属病院を受診した総患者数は195名であり、年度毎では2013年度44名、2014年度40名、2015年度47名、2016年度33名、2017年度25名、2018年度6名であり、最近は有害事象を訴える患者数は減少している

A. 研究目的

HPV ワクチン接種後の有害事象を呈する患者の発現様式と症状の推移に関して、脳神経医学の面からの解析をして、その成因を明らかにする。

B. 研究方法

2013年7月～2018年10月までにHPVワクチン接種後の有害事象疑いで信州大学病院を受診した女性患者の年度毎の数と症状を分析した。HPVワクチン接種後の有害事象を的確に把握するための生物学的マーカーの検索にも着手した。

（倫理面への配慮）

信州大学医学部倫理委員会の承認を得ている
(No.4128,4150)

C. 研究結果

- (1) 過去5年3ヶ月間に受診した総患者数は195名であり、年度毎では2013年度44名、2014年度40名、2015年度47名、2016年度33名、2017年度25名、2018年度6名であった。HPVワクチン接種の積極的勧奨が中止されて5年半が経っており、有害事象を訴える患者数は減少していると推測される。
- (2) 有害事象の主な症状は高度な全身倦怠感、酷い頭痛、四肢・体幹の疼痛、四肢の運動麻痺、知

覚過敏、手足の振るえ、学習障害、睡眠異常、月経異常であるが、最近2年間で受診した患者の主症状は全身倦怠感と酷い頭痛が多かった。

- (3) 平成31年3月9～15日までデンマーク・ドイツを訪問し、3月11、12日はデンマーク・コペンハーゲンでMehlsen医師と有害事象の内容について、デンマークの患者と日本の患者のデータを見ながら意見交換を行った。デンマークのMehlsen医師の診療施設では、英国、フランス、スウェーデン等のヨーロッパ各国の患者を診察しており、これらを含めて、HPVワクチン接種後の有害事象の発現様式は、民族・国家の違いを超えて類似していることが判明した。さらに我々は海外の専門研究施設の助言を受け、自律神経受容体に対する自己抗体をELIZA法で検出する方法の開発に着手した。その一環として3月13日にドイツ・ベルリンにあるCellTrend GmbH研究所を訪問し、ELIZA法に精通しているHaerald Heidecke博士と意見交換を行った。

D. 考察

HPV ワクチン接種後の有害事象と言われている病態については、これらの症状発現と同ワクチン接種との直接的な因果関係は証明されていない。しかし同症状を呈する患者の発現様式と症状の推移からすると、両者の因果関係が疑われるものも

あると考えられる。こうした患者の症状発現機序は自律神経障害、複合性局所疼痛症候群（CRPS）、高次脳機能障害の三者の組み合わせで説明ができるものもあると思われる。これらの障害を引き起こす分子機序とその指標となる生物学的マーカーの検索が重要である。

E. 結論

HPV ワクチン接種後の有害事象を呈する患者の発現様式と症状の推移に関して、脳神経医学の面からの解析をした。その結果、最近2年間は同症状を訴えて受診する患者が減少しており、また主訴となる症状も変化していることが判明した。HPV ワクチン接種後に見られた有害事象を引き起こす可能性のある分子機序とその指標となる生物学的マーカーの検索が重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Ikeda S, Hineno A, Ozawa K, Kinoshita T. Review; Suspected adverse effects after human papillomavirus

vaccination: a temporal relationship. Immunol Res, 66:723-725, 2018.

2) 池田修一. 子宮頸がんワクチン接種後の副反応: わが国の現状. 昭和学士会雑誌, 78(4):303-314, 2018.

2. 学会発表

1) Ikeda S. Suspected adverse effects after human papillomavirus vaccination: a temporal relationship. 11th International Congress on Autoimmunity, 16-20 May, 2018. Lisbon (Portugal)

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|--|---|-------------|-------|---------|-------|
| Ikeda S, Hineno A, Ozawa K, Kinoshita T. | Review; Suspected adverse effects after human papillomavirus vaccination: a temporal relationship. | Immunol Res | 66 | 723-725 | 2018 |
| <u>池田修一</u> | 子宮頸がんワクチン接種後 の副反応：わが国の現状. | 昭和学士会雑誌 | 78(4) | 303-314 | 2018. |
| | | | | | |

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
HPVワクチンの安全性に関する研究

平成30年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 岡部 信彦

令和元(2019)年 5月

目 次

| | | |
|--|------------|----|
| I . 総括研究報告 | | |
| HPVワクチンの安全性に関する研究 | ----- | 1 |
| 岡部 信彦 | | |
| (資料1) HPVワクチンの安全性に関する研究 | 実施計画書 | |
| (資料2) HPVワクチンの安全性に関する研究 | の説明(同意書) | |
| (資料3) HPVワクチンの安全性に関する研究 | 初回アンケート調査票 | |
| (資料4) HPV調査登録呼びかけパンフレット | | |
| II . 分担研究報告 | | |
| 1 . HPVワクチンの安全性に関する研究 | ----- | 57 |
| 齊藤 和幸 | | |
| 2 . HPVワクチン接種後の有害事象を呈する患者の発現様式と症状の推移に 関する脳神経医学の面からの解析 | ----- | 61 |
| 池田 修一 | | |
| III . 研究成果の刊行に関する一覧表 | ----- | 63 |

HPVワクチンの安全性に関する研究

研究代表者 岡部信彦 川崎市健康安全研究所 所長

研究要旨

ヒトパピローマウイルス（HPV）の一部は、子宮頸がんや尖圭コンジローマ、疣贅などの原因となる。わが国は2009.9.にサーバリクス®、2011.7にガーダシル®が承認され、2010.11「子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業」、2013.4.より定期接種A類として、広くHPVワクチン（以下ワクチン）接種が行われるようになった。しかし接種後に「広範な疼痛や運動障害を中心とする多様な症状」が生じた患者が報告され、2013.6.積極的な接種勧奨が差し控えられ、厚生科学審議会予防接種副反応検討部会においてこれまでに審議が行われている。その間、2015-2017年度厚生科学研究「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「症例フォローアップ調査」では、ワクチン接種後に多様な症状を生じた患者51名について平均9.1か月における日常生活、症状の変化等についての解析が行われたが、長期的な経過は明らかになっていない。

本研究ではワクチン接種後に有害事象が生じ医療機関受診歴のある者のうち同意を得た者を対象とし、患者個人から臨床情報を入手する縦断的 Web アンケート調査によってワクチン接種後に有害事象を発生した患者における長期的な症状経過や予後を把握することを目的とする。平成30年度（2018年度）には、祖父江班が作成した調査項目を再検討し、医療機関 base ではなく患者本人が入力することが可能かつ予後調査に重要と考えられる変数を同定し、固定された調査項目に基づいて web 入力システムの構築を行った。厚生労働省、PMDA と協働して患者個人に直接研究参加への依頼を行えるよう協議を行った。2019年度には、参加の同意を得られた患者個人によって web 入力された情報を集計する予定である。

また、HPV ワクチン接種後の有害事象を呈する患者の発現様式と症状の推移に関して、脳神経医学の面からの解析をして、その成因を明らかにする目的で2013年7月～2018年10月までにHPV ワクチン接種後の有害事象疑いで信州大学病院を受診した女性患者の年度毎の数と症状を分析した。HPV ワクチン接種後の有害事象を的確に把握するための生物学的マーカーの検索にも着手した。

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
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

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
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
三崎 貴子 川崎市健康安全研究所 企画調整担当部長

A. 研究目的

ヒトパピローマウイルス（HPV）の一部は、子宮頸がんや尖圭コンジローマ、疣贅などの原因となる。わが国は 2009.9. にサーバリクス®、2011.7 にガーダシル®が承認され、2010.11 「子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業」、2013.4. より定期接種 A 類として、広く HPV ワクチン（以下ワクチン）接種が行われるようになった。しかし接種後に「広範な疼痛や運動障害を中心とする多様な症状」が生じた患者が報告され、2013.6. 積極的な接種勧奨が差し控えられ、厚生科学審議会予防接種副反応検討部会においてこれまでに審議が行われている。その間、2015-2017 年度厚生科学研究「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「症例フォローアップ調査」では、ワクチン接種後に多様な症状を生じた患者 51 名について平均 9.1 か月における日常生活、症状の変化等についての解析が行われたが、長期的な経過は明らかになっていない。

本研究ではワクチン接種後に有害事象が生じ医療機関受診歴のある者のうち同意を得た者を対象とし、患者個人から臨床情報を入手する縦断的 Web アンケート調査によってワクチン接種後に有害事象が発生した患者における長期的な症状経過や予後を把握し、また患者ニーズを把握することを主な目的とする。

また、研究分担者池田は、HPV ワクチン接種後の有害事象を呈する患者の発現様式と症状の推移に関して、その成因を明らかにする目的で信州大学病院を受診した当該女性患者について脳神経医学の面からの解析を行い、加えて HPV ワクチン接種後の有害事象を的確に把握するための生物学的マーカーの検索を行う。

B. 研究方法

1 .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（岡部、斉藤、池田）

【研究の目的】HPV ワクチン接種後に疼痛や運動障害等一定の臨床症状を生じた患者における長期的な症状経過や患者ニーズを明らかにすること。

【研究デザイン】後方視的 + 前方視的コホート研究

【対象患者】HPV ワクチン接種後に有害事象が生じた患者であって医療機関受診歴のある者（平成 29 年度までに祖父江班フォローアップ調査に登録した者も含む）のうち同意を得た者を対象とする。

なお、症状が継続している者を基本的な対象とするが、既に回復している者についても簡素な調査票によりできるだけ状況を把握することとする。

【方法】患者個人から臨床情報を入手する縦断的 Web アンケート調査

基本的には患者本人から研究班が直接収集する事とするが、患者本人からの情報収集が不可能な場合には親権者等からの代理回答も可能とする。また、今回の調査では祖父江班における調査で行われた医療機関の関与を必須とはしていないが、患者本人への説明同意の際には以下について文書で説明し、同意を取得する。

現在通院している医療機関名の記載を求め、必要に応じて問い合わせを行う場合があること

研究への参加の有無及び回答内容は救済認定の継続には無関係であること

患者への説明同意については下記の手順に基づいて実施する。

厚労省及び関係機関等の協力を得て、研究対象者に対し連絡し、参加希望がある場合には研究班への登録を依頼する。

研究班から患者本人に対して研究協力依頼を行う及び同意取得しメールアドレスを提供していただいた後、研究登録案内のメールメールアドレスに配信し正式登録する。

構造化されたアンケート調査は登録したメールアドレスに紐付け、定期的に web アンケート調査システムを使用して送付し回答を得る。定められた期間内に回答を得られなかった場合は再度回答を促すメールでの連絡を web アンケート調査シ

ステム経由で行う。

収集されたデータは匿名化した上で解析し、結果を集計する。

【調査項目】祖父江班の現行の調査項目を基本として、より入力と解析が簡便になるよう調査項目の一部分と調査回数について再検討を行う。また、謝金に関しては患者負担の程度に見合った額になるよう金額について再検討し、事務処理の簡素化を目的に電子マネーや Amazon 商品券等の現金振込以外の方法についても検討する。

【倫理面への配慮】

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。

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。

川崎市健康安全研究所倫理審査委員会承認：
H.31.2.4 (30-3)

国立成育医療センター倫理審査委員会承認：
H31.3.22 (2129)

2 .HPV ワクチン接種後の有害事象を呈する患者の発現様式と症状の推移に関する
脳神経医学の面からの解析（池田）

HPV ワクチン接種後の有害事象を呈する患者の発現様式と症状の推移に関して、脳神経医学の面からの解析をして、その成因を明らかにすることを目的として、2013年7月～2018年10月までに HPV ワクチン接種後の有害事象の疑いで信州大学病院を受診した女性患者の年度毎の数と症状を分析した。HPV ワクチン接種後の有害事象を的確に把握するための生物学的マーカーの検索にも着手した。

【倫理面への配慮】

信州大学医学部倫理委員会承認：No.4128,4150

C. 研究結果

1. HPV ワクチン接種後に生じた症状の経過と二

ーズを探索する縦断的観察研究（岡部、斉藤、池田）

（1）研究実施計画の作成

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た（資料1）。

概要は以下の通り。

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（延長の可能性あり）

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、予算事業における救済認定者214名：平成30年4月末時点。但し、PMDA法における救済認定者と予算事業における救済認定者は重複）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。

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、このウェブサイトへ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
- ・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

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。

資料2はアンケート調査同意書、資料3は調査票、資料4は研究参加登録の呼びかけのためのパンフレットである。いずれも本報告書作成時点で未完であり、細部修正の可能性がある。

(2) ウェブアンケートシステムの構築

研究実施計画作成後、(株)SSRIの協力を得、ウェブアンケートシステムの構築を行った。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ことが可能であり、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方式とした。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(株)SSRIがウェブシステムにアクセスすることでデータ収集を行い、定期的にデータセンターに送付する方式をとることとした。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。

(3) その他 2018年度は、WHO 予防接種の安全性に関する国際顧問委員会(GACVS)に岡部は委員として委員会に出席、また研究協力者・三崎と

WHO 西太平洋地域(WPR)における予防接種で予防できる感染症に関する専門家会議(TAG Meeting)に出席し(岡部はWHOより招聘)世界およびWPRにおける当該ワクチン接種状況及び効果と安全性について情報収集し、また各国の担当者、専門家と情報交換した。

また、研究代表者岡部は、HPV ワクチンの安全性に関する班会議の立ち上げと、それぞれの分野の専門家を訪問または招請し情報収集した他、本研究への参加を依頼し、患者らの情報を集計した後の多要因を含めた総合的な解析を行う体制を構築した。

2 .HPV ワクチン接種後の有害事象を呈する患者の発現様式と症状の推移に関する脳神経医学の面からの解析(池田)

(1) 過去5年3ヶ月間に受診した総患者数は195名であり、年度毎では2013年度44名、2014年度40名、2015年度47名、2016年度33名、2017年度25名、2018年度6名であった。HPV ワクチン接種の積極的勧奨が中止されて5年半が経過しており、有害事象を訴える患者数は減少していると推測される。

(2)有害事象の主な症状は高度な全身倦怠感、酷い頭痛、四肢・体幹の疼痛、四肢の運動麻痺、知覚過敏、手足の振るえ、学習障害、睡眠異常、月経異常であるが、最近2年間で受診した患者の主症状は全身倦怠感と酷い頭痛が多かった。

(3)平成31年3月9~15日までデンマーク・ドイツを訪問し、3月11、12日はデンマーク・コペンハーゲンでMehlsen 医師と有害事象の内容について、デンマークの患者と日本の患者のデータを見ながら意見交換を行った。デンマークのMehlsen 医師の診療施設では、英国、フランス、スウェーデン等のヨーロッパ各国の患者を診察しており、これらを含めて、HPV ワクチン接種後の有害事象の発現様式は、民族・国家の違いを超えて類似していることが判明した。さらに我々は海外の専門研究施設の助言を受け、自律神経受容体に対する自己抗体をELIZA法で検出する方法の開発に着手し

た。その一環として3月13日にドイツ・ベルリンにある CellTrend GmbH 研究所を訪問し、ELIZA 法に精通している Haerald Heidecke 博士と意見交換を行った。

D. 考察

・平成31年度(2019年度)からのアンケート調査開始に向け、研究実施計画書の作成、倫理審査委員会の実施許可取得、ウェブアンケートシステムの構築、実施体制整備といった研究実施に係る基盤構築を行った。平成31年度(2019年度)より実際にデータ収集を開始するが、研究参加者への公知等解決すべき課題・未解決点はまだ多くあり、引き続き円滑な研究実施に向けた手当て、調整を行っていく必要がある。

・HPV ワクチン接種後の有害事象と言われている病態については、これらの症状発現と同ワクチン接種との直接的な因果関係は証明されていない。しかし同症状を呈する患者の発現様式と症状の推移からすると、両者の因果関係が疑われるものもあると考えられる。こうした患者の症状発現機序は自律神経障害、複合性局所疼痛症候群(CRPS)、高次脳機能障害の三者の組み合わせで説明ができるものもあると思われる。これらの障害を引き起こす分子機序とその指標となる生物学的マーカーの検索が重要である。

E. 結論

・HPV ワクチンの安全に関する研究を実施するための研究実施基盤を構築できた。

・HPV ワクチン接種後の有害事象を呈する患者の

発現様式と症状の推移に関して、脳神経医学の面からの解析をした。その結果、最近2年間は同症状を訴えて受診する患者が減少しており、また主訴となる症状も変化していることが判明した。HPV ワクチン接種後に見られた有害事象を引き起こす可能性のある分子機序とその指標となる生物学的マーカーの検索が重要である。

F. 健康危険情報

現時点でなし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Ikeda S, Hineno A, Ozawa K, Kinoshita T. Review; Suspected adverse effects after human papillomavirus vaccination: a temporal relationship. Immunol Res, 66:723-725, 2018.

2) 池田修一. 子宮頸がんワクチン接種後の副反応：わが国の現状. 昭和学会雑誌, 78(4):303-314, 2018.

2. 学会発表

1) Ikeda S. Suspected adverse effects after human papillomavirus vaccination: a temporal relationship. 11th International Congress on Autoimmunity, 16-20 May, 2018. Lisbon (Portugal)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

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、研究実施計画を作成し、倫理審査委員会の実施許可を得た。患者さんから直接アンケート結果を収集することを可能とするウェブアンケートシステムを構築した。関係省庁等と連携して調査案内を送付する手順、アンケート運用の手順、データ解析の手順、謝金支払いの手順等研究運用に関連するフローを整備し、平成 31 年度よりアンケート調査を開始するための基盤構築を行った。

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 ヶ月であり、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。

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し、平成 31 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する。

C. 研究結果

(1) 研究実施計画の作成

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た。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（延長の可能性あり）

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、予算事業における救済認定者 214 名：平成 30 年 4 月末時点。但し、PMDA 法における救済認定者と予算事業における救済認定者は重複）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。

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、このウェブサイトへ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

- ・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

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。

(2) ウェブアンケートシステムの構築

研究実施計画作成後、(株)SSRI の協力を得、ウェブアンケートシステムの構築を行った。

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ことが可能であり、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方式とした。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(株)SSRI がウェブシステムにアクセスすることでデータ収集を行い、定期的にデータセンターに送付する方式をとることとした。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。

D. 考察

平成 31 年度からのアンケート調査開始に向け、研究実施計画書の作成、倫理審査委員会の実施許可取得、ウェブアンケートシステムの構築、実施体制整備といった研究実施に係る基盤構築を行った。平成 31 年度より実際にデータ収集を開始するが、研究参加者への公知等解決すべき課題は多く、次年度以降引き続き円滑な研究実施に向けた手当てを行っていく必要がある。

E. 結論

HPV ワクチンの安全に関する研究を実施するための研究実施基盤を構築できた。

特記すべきことなし。

F. 健康危険情報
なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況
特記すべきことなし。

G. 研究発表

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
HPVワクチンの安全性に関する研究
分担研究報告書（平成 30 年度）

（分担課題名）HPVワクチン接種後の有害事象を呈する患者の発現様式と症状の推移に関する
脳神経医学の面からの解析

研究分担者 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

研究要旨

HPVワクチン接種後の有害事象を呈する患者の発現様式と症状の推移に関して、脳神経医学の面からの解析をした。主症状は高度な全身倦怠感、酷い頭痛、四肢・体幹の疼痛、四肢の運動麻痺、知覚過敏、手足の振るえ、学習障害、睡眠異常、月経異常である。過去5年3ヶ月間に信州大学医学部附属病院を受診した総患者数は195名であり、年度毎では2013年度44名、2014年度40名、2015年度47名、2016年度33名、2017年度25名、2018年度6名であり、最近では有害事象を訴える患者数は減少している

A. 研究目的

HPV ワクチン接種後の有害事象を呈する患者の発現様式と症状の推移に関して、脳神経医学の面からの解析をして、その成因を明らかにする。

B. 研究方法

2013年7月～2018年10月までにHPVワクチン接種後の有害事象疑いで信州大学病院を受診した女性患者の年度毎の数と症状を分析した。HPVワクチン接種後の有害事象を的確に把握するための生物学的マーカーの検索にも着手した。

（倫理面への配慮）

信州大学医学部倫理委員会の承認を得ている
(No.4128,4150)

C. 研究結果

- (1) 過去5年3ヶ月間に受診した総患者数は195名であり、年度毎では2013年度44名、2014年度40名、2015年度47名、2016年度33名、2017年度25名、2018年度6名であった。HPVワクチン接種の積極的勧奨が中止されて5年半が経っており、有害事象を訴える患者数は減少していると推測される。
- (2) 有害事象の主な症状は高度な全身倦怠感、酷い頭痛、四肢・体幹の疼痛、四肢の運動麻痺、知

覚過敏、手足の振るえ、学習障害、睡眠異常、月経異常であるが、最近2年間で受診した患者の主症状は全身倦怠感と酷い頭痛が多かった。

- (3) 平成31年3月9～15日までデンマーク・ドイツを訪問し、3月11、12日はデンマーク・コペンハーゲンでMehlsen医師と有害事象の内容について、デンマークの患者と日本の患者のデータを見ながら意見交換を行った。デンマークのMehlsen医師の診療施設では、英国、フランス、スウェーデン等のヨーロッパ各国の患者を診察しており、これらを含めて、HPVワクチン接種後の有害事象の発現様式は、民族・国家の違いを超えて類似していることが判明した。さらに我々は海外の専門研究施設の助言を受け、自律神経受容体に対する自己抗体をELIZA法で検出する方法の開発に着手した。その一環として3月13日にドイツ・ベルリンにあるCellTrend GmbH研究所を訪問し、ELIZA法に精通しているHaerald Heidecke博士と意見交換を行った。

D. 考察

HPV ワクチン接種後の有害事象と言われている病態については、これらの症状発現と同ワクチン接種との直接的な因果関係は証明されていない。しかし同症状を呈する患者の発現様式と症状の推移からすると、両者の因果関係が疑われるものも

あると考えられる。こうした患者の症状発現機序は自律神経障害、複合性局所疼痛症候群（CRPS）、高次脳機能障害の三者の組み合わせで説明ができるものもあると思われる。これらの障害を引き起こす分子機序とその指標となる生物学的マーカーの検索が重要である。

E. 結論

HPV ワクチン接種後の有害事象を呈する患者の発現様式と症状の推移に関して、脳神経医学の面からの解析をした。その結果、最近2年間は同症状を訴えて受診する患者が減少しており、また主訴となる症状も変化していることが判明した。HPV ワクチン接種後に見られた有害事象を引き起こす可能性のある分子機序とその指標となる生物学的マーカーの検索が重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Ikeda S, Hineno A, Ozawa K, Kinoshita T. Review; Suspected adverse effects after human papillomavirus

vaccination: a temporal relationship. Immunol Res, 66:723-725, 2018.

2) 池田修一. 子宮頸がんワクチン接種後の副反応: わが国の現状. 昭和学士会雑誌, 78(4):303-314, 2018.

2. 学会発表

1) Ikeda S. Suspected adverse effects after human papillomavirus vaccination: a temporal relationship. 11th International Congress on Autoimmunity, 16-20 May, 2018. Lisbon (Portugal)

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|--|--|-------------|-------|---------|-------|
| Ikeda S, Hineno A, Ozawa K, Kinoshita T. | Review; Suspected adverse effects after human papillomavirus vaccination: a temporal relationship. | Immunol Res | 66 | 723-725 | 2018 |
| 池田修一 | 子宮頸がんワクチン接種後の副反応：わが国の現状. | 昭和学士会雑誌 | 78(4) | 303-314 | 2018. |
| | | | | | |

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
HPVワクチンの安全性に関する研究

平成30年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 岡部 信彦

令和元(2019)年 5月

目 次

| | | |
|--|------------|----|
| I . 総括研究報告 | | |
| HPVワクチンの安全性に関する研究 | ----- | 1 |
| 岡部 信彦 | | |
| (資料1) HPVワクチンの安全性に関する研究 | 実施計画書 | |
| (資料2) HPVワクチンの安全性に関する研究 | の説明(同意書) | |
| (資料3) HPVワクチンの安全性に関する研究 | 初回アンケート調査票 | |
| (資料4) HPV調査登録呼びかけパンフレット | | |
| II . 分担研究報告 | | |
| 1 . HPVワクチンの安全性に関する研究 | ----- | 57 |
| 齊藤 和幸 | | |
| 2 . HPVワクチン接種後の有害事象を呈する患者の発現様式と症状の推移に 関する脳神経医学の面からの解析 | ----- | 61 |
| 池田 修一 | | |
| III . 研究成果の刊行に関する一覧表 | ----- | 63 |

HPVワクチンの安全性に関する研究

研究代表者 岡部信彦 川崎市健康安全研究所 所長

研究要旨

ヒトパピローマウイルス（HPV）の一部は、子宮頸がんや尖圭コンジローマ、疣贅などの原因となる。わが国は2009.9.にサーバリクス®、2011.7にガーダシル®が承認され、2010.11「子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業」、2013.4.より定期接種A類として、広くHPVワクチン（以下ワクチン）接種が行われるようになった。しかし接種後に「広範な疼痛や運動障害を中心とする多様な症状」が生じた患者が報告され、2013.6.積極的な接種勧奨が差し控えられ、厚生科学審議会予防接種副反応検討部会においてこれまでに審議が行われている。その間、2015-2017年度厚生科学研究「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「症例フォローアップ調査」では、ワクチン接種後に多様な症状を生じた患者51名について平均9.1か月における日常生活、症状の変化等についての解析が行われたが、長期的な経過は明らかになっていない。

本研究ではワクチン接種後に有害事象が生じ医療機関受診歴のある者のうち同意を得た者を対象とし、患者個人から臨床情報を入手する縦断的 Web アンケート調査によってワクチン接種後に有害事象を発生した患者における長期的な症状経過や予後を把握することを目的とする。平成30年度（2018年度）には、祖父江班が作成した調査項目を再検討し、医療機関 base ではなく患者本人が入力することが可能かつ予後調査に重要と考えられる変数を同定し、固定された調査項目に基づいて web 入力システムの構築を行った。厚生労働省、PMDA と協働して患者個人に直接研究参加への依頼を行えるよう協議を行った。2019年度には、参加の同意を得られた患者個人によって web 入力された情報を集計する予定である。

また、HPV ワクチン接種後の有害事象を呈する患者の発現様式と症状の推移に関して、脳神経医学の面からの解析をして、その成因を明らかにする目的で2013年7月～2018年10月までにHPV ワクチン接種後の有害事象疑いで信州大学病院を受診した女性患者の年度毎の数と症状を分析した。HPV ワクチン接種後の有害事象を的確に把握するための生物学的マーカーの検索にも着手した。

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
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

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
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
三崎 貴子 川崎市健康安全研究所 企画調整担当部長

A. 研究目的

ヒトパピローマウイルス（HPV）の一部は、子宮頸がんや尖圭コンジローマ、疣贅などの原因となる。わが国は 2009.9. にサーバリクス®、2011.7 にガーダシル®が承認され、2010.11 「子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業」、2013.4. より定期接種 A 類として、広く HPV ワクチン（以下ワクチン）接種が行われるようになった。しかし接種後に「広範な疼痛や運動障害を中心とする多様な症状」が生じた患者が報告され、2013.6. 積極的な接種勧奨が差し控えられ、厚生科学審議会予防接種副反応検討部会においてこれまでに審議が行われている。その間、2015-2017 年度厚生科学研究「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「症例フォローアップ調査」では、ワクチン接種後に多様な症状を生じた患者 51 名について平均 9.1 か月における日常生活、症状の変化等についての解析が行われたが、長期的な経過は明らかになっていない。

本研究ではワクチン接種後に有害事象が生じ医療機関受診歴のある者のうち同意を得た者を対象とし、患者個人から臨床情報を入手する縦断的 Web アンケート調査によってワクチン接種後に有害事象が発生した患者における長期的な症状経過や予後を把握し、また患者ニーズを把握することを主な目的とする。

また、研究分担者池田は、HPV ワクチン接種後の有害事象を呈する患者の発現様式と症状の推移に関して、その成因を明らかにする目的で信州大学病院を受診した当該女性患者について脳神経医学の面からの解析を行い、加えて HPV ワクチン接種後の有害事象を的確に把握するための生物学的マーカーの検索を行う。

B. 研究方法

1 .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（岡部、斉藤、池田）

【研究の目的】HPV ワクチン接種後に疼痛や運動障害等一定の臨床症状を生じた患者における長期的な症状経過や患者ニーズを明らかにすること。

【研究デザイン】後方視的 + 前方視的コホート研究

【対象患者】HPV ワクチン接種後に有害事象が生じた患者であって医療機関受診歴のある者（平成 29 年度までに祖父江班フォローアップ調査に登録した者も含む）のうち同意を得た者を対象とする。

なお、症状が継続している者を基本的な対象とするが、既に回復している者についても簡素な調査票によりできるだけ状況を把握することとする。

【方法】患者個人から臨床情報を入手する縦断的 Web アンケート調査

基本的には患者本人から研究班が直接収集する事とするが、患者本人からの情報収集が不可能な場合には親権者等からの代理回答も可能とする。また、今回の調査では祖父江班における調査で行われた医療機関の関与を必須とはしていないが、患者本人への説明同意の際には以下について文書で説明し、同意を取得する。

現在通院している医療機関名の記載を求め、必要に応じて問い合わせを行う場合があること

研究への参加の有無及び回答内容は救済認定の継続には無関係であること

患者への説明同意については下記の手順に基づいて実施する。

厚労省及び関係機関等の協力を得て、研究対象者に対し連絡し、参加希望がある場合には研究班への登録を依頼する。

研究班から患者本人に対して研究協力依頼を行う及び同意取得しメールアドレスを提供していただいた後、研究登録案内のメールメールアドレスに配信し正式登録する。

構造化されたアンケート調査は登録したメールアドレスに紐付け、定期的に web アンケート調査システムを使用して送付し回答を得る。定められた期間内に回答を得られなかった場合は再度回答を促すメールでの連絡を web アンケート調査シ

ステム経由で行う。

収集されたデータは匿名化した上で解析し、結果を集計する。

【調査項目】祖父江班の現行の調査項目を基本として、より入力と解析が簡便になるよう調査項目の一部分と調査回数について再検討を行う。また、謝金に関しては患者負担の程度に見合った額になるよう金額について再検討し、事務処理の簡素化を目的に電子マネーや Amazon 商品券等の現金振込以外の方法についても検討する。

【倫理面への配慮】

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。

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。

川崎市健康安全研究所倫理審査委員会承認：
H.31.2.4 (30-3)

国立成育医療センター倫理審査委員会承認：
H31.3.22 (2129)

2 .HPV ワクチン接種後の有害事象を呈する患者の発現様式と症状の推移に関する
脳神経医学の面からの解析（池田）

HPV ワクチン接種後の有害事象を呈する患者の発現様式と症状の推移に関して、脳神経医学の面からの解析をして、その成因を明らかにすることを目的として、2013年7月～2018年10月までに HPV ワクチン接種後の有害事象の疑いで信州大学病院を受診した女性患者の年度毎の数と症状を分析した。HPV ワクチン接種後の有害事象を的確に把握するための生物学的マーカーの検索にも着手した。

【倫理面への配慮】

信州大学医学部倫理委員会承認：No.4128,4150

C. 研究結果

1. HPV ワクチン接種後に生じた症状の経過と二

ーズを探索する縦断的観察研究（岡部、斉藤、池田）

（1）研究実施計画の作成

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た（資料1）。

概要は以下の通り。

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（延長の可能性あり）

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、予算事業における救済認定者214名：平成30年4月末時点。但し、PMDA法における救済認定者と予算事業における救済認定者は重複）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。

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、このウェブサイトへ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
- ・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

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。

資料2はアンケート調査同意書、資料3は調査票、資料4は研究参加登録の呼びかけのためのパンフレットである。いずれも本報告書作成時点で未完であり、細部修正の可能性がある。

(2) ウェブアンケートシステムの構築

研究実施計画作成後、(株)SSRIの協力を得、ウェブアンケートシステムの構築を行った。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ことが可能であり、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方式とした。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(株)SSRIがウェブシステムにアクセスすることでデータ収集を行い、定期的にデータセンターに送付する方式をとることとした。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。

(3) その他 2018年度は、WHO 予防接種の安全性に関する国際顧問委員会(GACVS)に岡部は委員として委員会に出席、また研究協力者・三崎と

WHO 西太平洋地域(WPR)における予防接種で予防できる感染症に関する専門家会議(TAG Meeting)に出席し(岡部はWHOより招聘)世界およびWPRにおける当該ワクチン接種状況及び効果と安全性について情報収集し、また各国の担当者、専門家と情報交換した。

また、研究代表者岡部は、HPV ワクチンの安全性に関する班会議の立ち上げと、それぞれの分野の専門家を訪問または招請し情報収集した他、本研究への参加を依頼し、患者らの情報を集計した後の多要因を含めた総合的な解析を行う体制を構築した。

2 .HPV ワクチン接種後の有害事象を呈する患者の発現様式と症状の推移に関する脳神経医学の面からの解析(池田)

(1) 過去5年3ヶ月間に受診した総患者数は195名であり、年度毎では2013年度44名、2014年度40名、2015年度47名、2016年度33名、2017年度25名、2018年度6名であった。HPV ワクチン接種の積極的勧奨が中止されて5年半が経過しており、有害事象を訴える患者数は減少していると推測される。

(2)有害事象の主な症状は高度な全身倦怠感、酷い頭痛、四肢・体幹の疼痛、四肢の運動麻痺、知覚過敏、手足の振るえ、学習障害、睡眠異常、月経異常であるが、最近2年間で受診した患者の主症状は全身倦怠感と酷い頭痛が多かった。

(3)平成31年3月9~15日までデンマーク・ドイツを訪問し、3月11、12日はデンマーク・コペンハーゲンでMehlsen 医師と有害事象の内容について、デンマークの患者と日本の患者のデータを見ながら意見交換を行った。デンマークのMehlsen 医師の診療施設では、英国、フランス、スウェーデン等のヨーロッパ各国の患者を診察しており、これらを含めて、HPV ワクチン接種後の有害事象の発現様式は、民族・国家の違いを超えて類似していることが判明した。さらに我々は海外の専門研究施設の助言を受け、自律神経受容体に対する自己抗体をELIZA法で検出する方法の開発に着手し

た。その一環として3月13日にドイツ・ベルリンにある CellTrend GmbH 研究所を訪問し、ELIZA 法に精通している Haerald Heidecke 博士と意見交換を行った。

D. 考察

・平成31年度(2019年度)からのアンケート調査開始に向け、研究実施計画書の作成、倫理審査委員会の実施許可取得、ウェブアンケートシステムの構築、実施体制整備といった研究実施に係る基盤構築を行った。平成31年度(2019年度)より実際にデータ収集を開始するが、研究参加者への公知等解決すべき課題・未解決点はまだ多くあり、引き続き円滑な研究実施に向けた手当て、調整を行っていく必要がある。

・HPVワクチン接種後の有害事象と言われている病態については、これらの症状発現と同ワクチン接種との直接的な因果関係は証明されていない。しかし同症状を呈する患者の発現様式と症状の推移からすると、両者の因果関係が疑われるものもあると考えられる。こうした患者の症状発現機序は自律神経障害、複合性局所疼痛症候群(CRPS)、高次脳機能障害の三者の組み合わせで説明ができるものもあると思われる。これらの障害を引き起こす分子機序とその指標となる生物学的マーカーの検索が重要である。

E. 結論

・HPVワクチンの安全に関する研究を実施するための研究実施基盤を構築できた。

・HPVワクチン接種後の有害事象を呈する患者の

発現様式と症状の推移に関して、脳神経医学の面からの解析をした。その結果、最近2年間は同症状を訴えて受診する患者が減少しており、また主訴となる症状も変化していることが判明した。HPVワクチン接種後に見られた有害事象を引き起こす可能性のある分子機序とその指標となる生物学的マーカーの検索が重要である。

F. 健康危険情報

現時点でなし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Ikeda S, Hineno A, Ozawa K, Kinoshita T. Review; Suspected adverse effects after human papillomavirus vaccination: a temporal relationship. *Immunol Res*, 66:723-725, 2018.

2) 池田修一. 子宮頸がんワクチン接種後の副反応：わが国の現状. *昭和学会雑誌*, 78(4):303-314, 2018.

2. 学会発表

1) Ikeda S. Suspected adverse effects after human papillomavirus vaccination: a temporal relationship. 11th International Congress on Autoimmunity, 16-20 May, 2018. Lisbon (Portugal)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

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、研究実施計画を作成し、倫理審査委員会の実施許可を得た。患者さんから直接アンケート結果を収集することを可能とするウェブアンケートシステムを構築した。関係省庁等と連携して調査案内を送付する手順、アンケート運用の手順、データ解析の手順、謝金支払いの手順等研究運用に関連するフローを整備し、平成 31 年度よりアンケート調査を開始するための基盤構築を行った。

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 ヶ月であり、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。

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し、平成 31 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する。

C. 研究結果

(1) 研究実施計画の作成

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た。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（延長の可能性あり）

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、予算事業における救済認定者 214 名：平成 30 年 4 月末時点。但し、PMDA 法における救済認定者と予算事業における救済認定者は重複）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。

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、このウェブサイトへ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

- ・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

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。

(2) ウェブアンケートシステムの構築

研究実施計画作成後、(株)SSRI の協力を得、ウェブアンケートシステムの構築を行った。

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ことが可能であり、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方式とした。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(株)SSRI がウェブシステムにアクセスすることでデータ収集を行い、定期的にデータセンターに送付する方式をとることとした。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。

D. 考察

平成 31 年度からのアンケート調査開始に向け、研究実施計画書の作成、倫理審査委員会の実施許可取得、ウェブアンケートシステムの構築、実施体制整備といった研究実施に係る基盤構築を行った。平成 31 年度より実際にデータ収集を開始するが、研究参加者への公知等解決すべき課題は多く、次年度以降引き続き円滑な研究実施に向けた手当てを行っていく必要がある。

E. 結論

HPV ワクチンの安全に関する研究を実施するための研究実施基盤を構築できた。

特記すべきことなし。

F. 健康危険情報
なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況
特記すべきことなし。

G. 研究発表

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
HPVワクチンの安全性に関する研究
分担研究報告書（平成 30 年度）

（分担課題名）HPVワクチン接種後の有害事象を呈する患者の発現様式と症状の推移に関する
脳神経医学の面からの解析

研究分担者 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

研究要旨

HPVワクチン接種後の有害事象を呈する患者の発現様式と症状の推移に関して、脳神経医学の面からの解析をした。主症状は高度な全身倦怠感、酷い頭痛、四肢・体幹の疼痛、四肢の運動麻痺、知覚過敏、手足の振るえ、学習障害、睡眠異常、月経異常である。過去5年3ヶ月間に信州大学医学部附属病院を受診した総患者数は195名であり、年度毎では2013年度44名、2014年度40名、2015年度47名、2016年度33名、2017年度25名、2018年度6名であり、最近は有害事象を訴える患者数は減少している

A. 研究目的

HPV ワクチン接種後の有害事象を呈する患者の発現様式と症状の推移に関して、脳神経医学の面からの解析をして、その成因を明らかにする。

B. 研究方法

2013年7月～2018年10月までにHPVワクチン接種後の有害事象疑いで信州大学病院を受診した女性患者の年度毎の数と症状を分析した。HPVワクチン接種後の有害事象を的確に把握するための生物学的マーカーの検索にも着手した。

（倫理面への配慮）

信州大学医学部倫理委員会の承認を得ている
(No.4128,4150)

C. 研究結果

- (1) 過去5年3ヶ月間に受診した総患者数は195名であり、年度毎では2013年度44名、2014年度40名、2015年度47名、2016年度33名、2017年度25名、2018年度6名であった。HPVワクチン接種の積極的勧奨が中止されて5年半が経っており、有害事象を訴える患者数は減少していると推測される。
- (2) 有害事象の主な症状は高度な全身倦怠感、酷い頭痛、四肢・体幹の疼痛、四肢の運動麻痺、知

覚過敏、手足の振るえ、学習障害、睡眠異常、月経異常であるが、最近2年間で受診した患者の主症状は全身倦怠感と酷い頭痛が多かった。

- (3) 平成31年3月9～15日までデンマーク・ドイツを訪問し、3月11、12日はデンマーク・コペンハーゲンでMehlsen医師と有害事象の内容について、デンマークの患者と日本の患者のデータを見ながら意見交換を行った。デンマークのMehlsen医師の診療施設では、英国、フランス、スウェーデン等のヨーロッパ各国の患者を診察しており、これらを含めて、HPVワクチン接種後の有害事象の発現様式は、民族・国家の違いを超えて類似していることが判明した。さらに我々は海外の専門研究施設の助言を受け、自律神経受容体に対する自己抗体をELIZA法で検出する方法の開発に着手した。その一環として3月13日にドイツ・ベルリンにあるCellTrend GmbH研究所を訪問し、ELIZA法に精通しているHaerald Heidecke博士と意見交換を行った。

D. 考察

HPV ワクチン接種後の有害事象と言われている病態については、これらの症状発現と同ワクチン接種との直接的な因果関係は証明されていない。しかし同症状を呈する患者の発現様式と症状の推移からすると、両者の因果関係が疑われるものも

あると考えられる。こうした患者の症状発現機序は自律神経障害、複合性局所疼痛症候群（CRPS）、高次脳機能障害の三者の組み合わせで説明ができるものもあると思われる。これらの障害を引き起こす分子機序とその指標となる生物学的マーカーの検索が重要である。

E. 結論

HPV ワクチン接種後の有害事象を呈する患者の発現様式と症状の推移に関して、脳神経医学の面からの解析をした。その結果、最近2年間は同症状を訴えて受診する患者が減少しており、また主訴となる症状も変化していることが判明した。HPV ワクチン接種後に見られた有害事象を引き起こす可能性のある分子機序とその指標となる生物学的マーカーの検索が重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Ikeda S, Hineno A, Ozawa K, Kinoshita T. Review; Suspected adverse effects after human papillomavirus

vaccination: a temporal relationship. Immunol Res, 66:723-725, 2018.

2) 池田修一. 子宮頸がんワクチン接種後の副反応: わが国の現状. 昭和学士会雑誌, 78(4):303-314, 2018.

2. 学会発表

1) Ikeda S. Suspected adverse effects after human papillomavirus vaccination: a temporal relationship. 11th International Congress on Autoimmunity, 16-20 May, 2018. Lisbon (Portugal)

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|--|--|-------------|-------|---------|-------|
| Ikeda S, Hineno A, Ozawa K, Kinoshita T. | Review; Suspected adverse effects after human papillomavirus vaccination: a temporal relationship. | Immunol Res | 66 | 723-725 | 2018 |
| 池田修一 | 子宮頸がんワクチン接種後の副反応：わが国の現状. | 昭和学士会雑誌 | 78(4) | 303-314 | 2018. |
| | | | | | |

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 1.00)

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

2019年2月4日 川崎市健康安全研究所 倫理審査委員会承認 (ver 1.0)

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 | 2018年11月27日 | 第1回班会議後改訂 調査項目変更の反映 |

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..... | 4 |
| 1.2.8. 業務委託施設..... | 5 |
| 2. 背景..... | 5 |
| 3. 目的..... | 5 |
| 4. 研究方法..... | 5 |
| 4.1. 研究デザイン..... | 5 |
| 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..... | 7 |
| 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..... | 8 |
| 9.1. 保管方法..... | 8 |
| 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..... | 9 |
| 13．研究対象者等に経済的負担又は謝礼がある場合 | 9 |
| 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 | 10 |
| 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

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

未定（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、予算事業における救済認定者 214 名：平成 30 年 4 月末時点。但し、PMDA 法における救済認定者と予算事業における救済認定者は重複）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、予防接種リサーチセンター）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
3. 予防接種健康被害者保健福祉相談事業（保健福祉相談事業）のうち健康管理支援事業の対象者（健康管理支援手当の支給決定を受けた者及び受給者）
公益財団法人予防接種リサーチセンター（保健福祉センター）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、研究説明ウェブサイトアクセスし、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。

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 斎藤和幸）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。

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。

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。

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” の受領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/0000161352.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)

HPV ワクチン（子宮頸がん^{けい}予防接種）接種後に、
症状があり治療や療養^{りょうよう}をされておられる方へ

HPV ワクチン接種後に生じた症状の経過と ニーズ^{たんさく}を探索する縦断的^{じゅうだんてき}観察研究 (略称：HPV ワクチンの安全性に関する研究) の説明

- 内容をお読みいただき十分にご理解いただいた上で、この研究に参加するかどうかをご自身の意思によってお決めください。
- 内容についてわからないことや心配なことがありましたら、遠慮^{えんりよ}なく下記までご質問ください。
- この研究へ参加の同意を頂いた後でも、いつでも自由にやめることができます。
- また、参加されなくても、今後の診療^{きゅうざい}や救済に関する手続きなどあなたに不利益になることはありません。研究への参加の有無及び回答内容は、研究の目的以外に使用されることはありません。

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

全般に関するお問い合わせ
国立成育医療研究センター 臨床研究センター内
HPV ワクチンの安全性に関する研究班
担当者 齋藤和幸
E-mail: hpv@ncchd.go.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 11 月 28 日 | 初版作成 |

| | |
|------------------------------------|---|
| あなたの症状について..... | 3 |
| この研究の目的と意義..... | 3 |
| この研究の方法..... | 3 |
| 研究の対象者..... | 3 |
| 研究調査項目..... | 3 |
| 研究調査方法..... | 4 |
| データの収集..... | 4 |
| この研究への参加予定期間..... | 4 |
| 研究に参加する予定の患者さんの数..... | 4 |
| 対象患者さんのリクルート方法..... | 4 |
| 同意の方法..... | 4 |
| 予想される臨床上の利益および不利益/リスクなどについて..... | 5 |
| 予想される利益..... | 5 |
| 予想される不利益/リスクなど..... | 5 |
| 自由意思による参加について..... | 5 |
| 同意撤回（取りやめ）の自由について..... | 5 |
| 参加した患者さんのプライバシー保護について..... | 5 |
| 研究に関する情報公開の方法..... | 5 |
| 患者さんに費用負担について..... | 6 |
| この研究にかかる費用の拠出元（出どころ）..... | 6 |
| 情報の保管および廃棄（捨てること）の方法..... | 6 |
| 利益相反（りえきそうはん）..... | 6 |
| この研究の実施体制と連絡先（相談窓口）..... | 6 |
| 研究責任者..... | 6 |
| 研究事務局..... | 6 |
| 研究を実施する医療機関など..... | 6 |
| 研究の業務を委託（依頼）する施設..... | 7 |
| この研究に関する情報についてお聞きになりたい場合の相談窓口..... | 7 |

あなたの症状について

子宮頸がんは、ヒトパピローマウイルス（HPV）の一種に感染することにより引き起こされます。日本では、その対策として、2009 年 9 月に子宮頸がんを予防する目的のワクチン（HPV ワクチン）サーバリクス[®]が、2011 年 7 月にガーダシル[®]が承認され、2010 年 11 月より広く接種が行われるようになりました。しかしその後、HPV ワクチン接種後に「広範な疼痛（痛み）や運動障害を中心とする多様な症状」が出現した方々が報告され、大きな問題となりました。

この多様な症状に関しては、いままでにいくつかの調査研究が行われております。そのうち、厚生労働省の研究事業である「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」では、症状のある 51 人の患者さんに関して詳細な調査を行い、多くの方々が様々な症状に苦しんでいることが明らかになりました。また、「就学・就労（学校や仕事の）状況」や「本人の自覚する病気の状態」の変化についても解析されましたが、調査期間が短かったため長期的な症状や生活状況の経過、症状に対する治療はいまだにわかっていません。また、症状が長引くことによる生活状況の変化によってどのような生活上の困難あるか、就学や就労などの社会活動に対してどのような支援が必要になるかも調査することが大切と考えています。

この研究の目的と意義

この研究では、HPV ワクチン接種後にいろいろな症状を生じた方の症状が長い間にどのように変化し、現在はどうなっているか、ならびにそれらの症状により、症状のある方々は日常生活や就学、就労（学業や仕事）をするうえでどのように困っておられるか、などの情報を継続的に調査することを目的としています。このような研究を行うことで、あなたや同じ症状に悩んでいる方が、将来的によりよい社会的支援を考えられるのではないかと期待しています。

この研究の方法

研究の対象者

今回研究に参加していただくのは、日本国内で HPV ワクチン接種を受けた後に何らかの症状が生じた方（以下、「患者さん」といいます）を対象としています。基本的には患者さん自身から同意を得られた場合に研究に参加していただきますが、患者さん本人からの情報収集が不可能な場合には、ご両親などの親権者から研究参加の同意を得られれば、研究へ参加していただくことができます。

研究調査項目

この研究では、ウェブアンケート調査によって以下の項目を継続的に調査します。

- 患者さんの連絡先（電子メール/email/メールアドレス）
- 患者さんの生年月日
- 患者さんの以前の主な病気
- 接種したワクチンの名前と接種した年月日
- ワクチン接種後に生じた症状の種類（選択形式）、時期、程度など
- 現在の症状と程度
- 治療に関する情報（内容、期間など）
- 入院に関する情報（回数、期間など）

- 日常生活、就労/就学（仕事や学校で勉強するうえでの）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

研究調査方法

研究調査のためのアンケートは、研究参加に同意をされた患者さん（もしくは、患者さん自身が回答不能な場合は、ご両親などの親権者の方）に、登録したメールアドレス宛にウェブアンケートシステムへアクセスできる URL リンクをお送りします。患者さん、（もしくは、親権者の方）は、スマートフォン、携帯電話、パソコンなどを使って、ウェブアンケートシステムにアクセスし、質問項目に回答していただきます。初回調査から 3~6 ヶ月毎に、ウェブアンケート URL をメールアドレスにお送りしますので、患者様（もしくは親権者の方）は、定期的にアンケートに答えていただくこととなります。

データの収集

ウェブアンケートシステム上で収集した情報は、研究者がウェブシステムにアクセスしてデータ収集を行います。抽出される情報には、個人を特定できる情報は含まれません。

この研究への参加予定期間

この研究は西暦 2019 年 3 月から 2021 年 3 月 31 日にかけて行います。患者さんには、同意を頂いた時点で研究に参加していただきます。研究に参加していただく期間は、研究の終了日を予定していますが、研究期間を延長する場合があります。

研究に参加する予定の患者さんの数

研究に参加される方が多いほどよりよい情報が得られますので、可能な限り多くの患者さんに登録していただくことを期待しています。以前の研究の結果から予測すると、研究期間中に 100 人ほどがこの研究に参加していただけると予想しています。

対象患者さんのリクルート方法

以下の救済認定患者さん^{きゅうさい}にたいして、研究の参加をお願いするパンフレットを郵送します。

1. 予防接種法における救済認定者（国または市区町村より送付）
2. 医薬品医療機器総合機構^{きき}*（PMDA）法における救済認定者（PMDA より送付）
3. 予防接種健康被害者保健福祉相談事業^{ふくし}のうち、健康管理支援事業の対象者（予防接種リサーチセンター（保健福祉センター）より送付）

また、厚生労働省委託^{いたく}（依頼）の研究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される方に対しても、研究参加説明パンフレットを送付します。

* 医薬品医療機器総合機構（PMDA）とは、ワクチンや医薬品/医療機器などによる健康被害を扱う独立行政法人のことです。

同意の方法

この研究に興味のある方は、研究参加説明パンフレットに記された URL（<https://XXXXXXXX>）もしくは二次元バーコードを使って、研究ウェブサイトへアクセスし、研究ならびに研究参加についての詳しい説明を読んでいただきます。研究に参加を希望される方は、研究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、この研究への参加に同意していただきます。

予想される臨床上の利益および不利益/リスクなどについて

予想される利益

この研究に参加することによる、治療上の利益は特にありません。
また、アンケート回答の謝礼として、初回時 4000 円、2 回目以降 2000 円を指定された口座に振り込ませていただきます。

予想される不利益/リスクなど

ウェブアンケートで入力いただいた情報が外部に流出する可能性が考えられます。ただし、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とっておりますので、個人情報^{ぼうご}が流出するリスクはほとんどないと考えております。
また、アンケートに答えることにより、緊張感や不安感が一時的に大きくなる可能性があるかもしれませんが、全体の症状の経過や治療には影響しないと思われま

自由意思による参加について

この研究に参加されるか、もしくはされないかは、患者さんの自由な意思で決めてください。たとえ研究への参加をお断りになっても、その後の治療や社会的支援などに何ら不利益を受けることはありません。

同意撤回^{てっかい}（取りやめ）の自由について

一度この研究に参加することに同意した後でも、いつでも自由に研究への参加をとりやめることができます。その場合でも、患者さんは何ら不利益を受けることはありません。

参加した患者さんのプライバシー保護について

ウェブアンケートで収集された患者さんと特定できない状態のデータは、研究責任者の監督のもと、解析用コンピューターに厳重に管理・保管されます。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ません。

研究に関する情報公開の方法

この研究により得られた結果は、研究に参加いただいた患者さんの情報を個人が特定されないようにまとめた形で、会議での発表や学術雑誌^{がくしゅつ}に載せるなどによって公表される予定です。患者さんのお名前などの個人情報を特定できる情報が公開されることはありません。また、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せていただく予定です。この研究では、研究で収集した臨床情報をこの研究以外の目的で使用はしません。

患者さんに費用負担について

この研究において、患者さんがウェブアンケートに回答する際に生じる通信料は、患者さんの負担とさせていただきます。

この研究にかかる費用の拠出元（出どころ）

この研究の実施に必要な費用は、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ます。

情報の保管および廃棄（捨てること）の方法

この研究に参加している間、患者さんのデータは、個人がわからないよう匿名化したデータ（コード化したデータ）として保管されます。これらのデータは、定められた期間保管し、保管期間を過ぎた場合、サーバー並びに解析用のパソコンから情報を消去することによって廃棄します。

利益相反（りえきそうはん）

研究グループが公な資金以外に、企業などからの資金提供を受けている場合に、企業に有利な結果しか公表されないのではないかなどといった疑問が生じることがあり、これを利益相反（患者さんの利益と研究グループや企業などの利益が相反している状態）と呼びます。この研究にかかわる利益相反は存在しません。

この研究の実施体制と連絡先（相談窓口）

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

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

研究を実施する医療機関など

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

研究の業務を委託^{いたく}（依頼）する施設
未定（ウェブ入力システム構築並びの保守管理）

この研究に関する情報についてお聞きになりたい場合の相談窓口

あなたがこの研究に関してさらに情報が欲しい場合、または研究参加中に患者さんに
なんらかの問題が発生した場合に、下記までご連絡ください。

国立成育医療研究センター 臨床研究センター内
HPV ワクチンの安全性に関する研究班
担当 斎藤和幸
E-mail: hpv@ncchd.go.jp

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^{たんさく}
縦断的観察研究（略称：HPV ワクチンの安全性に関する研究）：
初回アンケート調査票

0. はじめに

- (1) このアンケートは、基本的には、症状でお困りの方ご本人（以下、“本人”と記載させていただきます）に答えていただくものです。けれども、内容によっては答えるのが難しい項目があるかもしれませんので、保護者の方に確認しながら回答しても構いません。
- (2) アンケートは、以下に示す大きな項目 7 項目で構成されています。
 1. アンケートに関わる基本情報
 2. ワクチン接種前の健康状況
 3. ワクチン接種状況
 4. ワクチン接種後に現れた症状の詳細
 5. 治療について
 6. 入院について
 7. 日常生活、就学・就労(学校・仕事)への影響について
 8. 医療や社会的支援について
- (3) 上記 7 項目すべてを回答するのにかかる時間は、およそ 15 分程度です。一度に回答しきれない場合は、休憩しながら回答しても構いません。
- (4) アンケートをすべて回答していただいた方には、謝礼として 4000 円を差し上げますので、アンケート終了後に、お支払いの手続きに移ります。
- (5) このアンケートの結果は、個人が特定されないように情報をまとめて、学会などで公表され、調査協力施設や関連する行政などで、同じくワクチン接種後の症状でお困りの方々に向けた支援を検討する大切な資料となる予定です。是非、最後までご協力ください。

注：緑字は、アンケートの動作仕様の為、実際のアンケート画面には表示されません。

1. アンケートを回答する前に、以下、あてはまるものを選んでください。

(1) 回答年月日（自動的に選択）

西暦____年__月____日

記号の意味

○：ラジオボタン（択一選択）

☐：チェックボックス（複数選択可）

(2) このアンケートに回答するのは、（○本人 ○本人以外）です。

（本人以外を選んだ場合のみ）本人との関係を以下より選んでください。

○父母 ○祖父母 ○その他（Free text:記載必須）

(3) このアンケートをどのようにして知りましたか？

国または市区町村からの案内書（パンフレット）

医薬品医療機器総合機構（PMDA）からの案内書

予防接種リサーチセンター（予防接種健康被害者保健福祉相談センター）からの案内書

医療機関（病院、クリニックなど）からの案内書

その他（Free Text:記載必須）

(4) 現在、HPV ワクチン接種後の健康被害のために、以下のいずれかの救済（きゅうさい）の給付を受けていますか？

○はい ○いいえ

（”はい”を選んだ場合）受けている救済給付の種類を以下より選んでください。

（複数選択可）

予防接種法における救済給付（市区町村より救済給付を受けている）

医薬品医療機器総合機構（PMDA）法による救済給付（PMDA より救済給付を受けている）

予防接種健康被害者保健福祉相談事業の健康管理支援事業による救済給付（予防接種リサーチセンターより健康管理支援手当の支払いを受けている）

（上記（4）で”いいえ”を選んだ場合）あてはまるものを選んで下さい。

○どの救済給付を受けているかわからない

○どの救済給付も受けていない

○その他（Free Text:記載必須）

(5) あなた（本人が回答の場合）/症状でお困りの方（本人以外が回答の場合）の生年月日を入力してください。

西暦 ____ 年 ____ 月 ____ 日

2. まず、はじめに、HPV ワクチンを接種する前の、健康状況についてお伺いします。

(1) ワクチン接種前に、持病（慢性的にかかっている病気、もしくは治療中の病気）はありましたか？

なかった あった

（“あった”を選んだ場合のみ）その病気は、以下のどれにあてはまりますか？

（複数選択可）

血液の病気（白血病、血小板減少症など）

免疫（めんえき）の病気（例：全身性エリテマトーデス（SLE）、皮膚（ひふ）筋炎など）

内分泌（ないぶんぴつ）または代謝の病気（例：甲状腺ホルモンの異常、糖尿病など）

心臓・血管の病気（例：生まれつきの心臓の異常など）

肺・呼吸器の病気（例：喘息（ぜんそく）、肺分画症（はいぶんかくしょう）など）

消化器の病気（例：過敏性（かびんせい）腸症候群、潰瘍性（かいようせい）大腸炎など）

骨・筋肉の病気（例：筋ジストロフィーなど）

神経の病気（例：てんかん、発達障害、自律神経失調症など）

精神・こころの病気（例：うつ病、睡眠障害、統合失調症（とうごうしっちょうしょう）、パニック障害、摂食（せっしょく）障害/拒食症/過食症など）

眼の病気（例：白内障（はくないしょう）・緑内障（りょくないしょう）など）

耳の病気（例：難聴、中耳炎、メニエール病など）

腎臓・泌尿（ひにょう）器・生殖器の病気（例：ネフローゼ、子宮筋腫（しきゅうきんしゅ）など）

皮膚の病気（例：アトピー性皮膚炎など）

その他（自由記載）

(2) 1 回目の HPV ワクチン接種前（さかのぼって2年の間）に、医療機関（病院またはクリニックなど）を受診したことはありますか？

受診したことはない 受診したことがある

（上記で “受診したことがある” を選んだ場合のみ、以下の下位構造の質問項目（ 、 ）を表示）

上記の受診は、どのような症状でしたか？ 差し支えなければ、わかる範囲で下記より選んで下さい。（複数選択可）

消化器、肝臓などの症状

（例：腹痛、下痢、消化不良、胃液の逆流など胃・腸・肝臓などおなかの中の臓器の症状、おしりからの出血など）

筋肉、骨、関節などの症状

（例：テニス肘（ひじ）、ランナー膝（ひざ）、関節の痛み、関節の脱臼（だっきゅう、関節が外れること）・亜脱臼（不完全な脱臼）など）

失神、転倒

けが

その他（自由記載）

答えたくない

ワクチン接種前 2 年間に、何らかの症状で医療機関を受診したが、“症状の原因はわからない”もしくは、何らかの検査を受けて異常は見つかったが“症状や検査異常の原因がわからない”と医師から言われたことはありますか？以下よりあてはまるものを選んで下さい。

なかった

何らかの症状があったが、検査しても原因はわからなかった

検査して何らかの異常が見つかったが、原因はわからなかった

(3) HPV ワクチン接種以前に、学校や仕事の妨げ（例えば、遅刻、早退、欠席、医務室での休息など）、もしくは、日常生活の妨げ（日中横になって休む必要がある、もしくは、家での暮らしに助けが要るなど）となるような症状が 1 ヶ月以上 続く経験はありましたか？

なかった あった

（あった場合のみ）その経験はいつ頃から、どれぐらいの期間（合計で） ありましたか？

西暦 _____ 年 _____ 月頃から 総期間 _____ ヶ月程度

(4) HPV ワクチン接種以前の、睡眠に関する生活状況についてお伺いします。あなたの睡眠パターンであてはまるものをすべて選んで下さい。（複数選択可）

就寝するのはたいてい深夜過ぎ（夜中 0 時以降）

寝つきが悪い（入眠障害）

途中で何度も目が覚める（中途覚醒）

起床時間が遅い/昼頃起きる

睡眠時間が長い/一度眠ると半日以上（12 時間以上）寝ている

睡眠時間が短い（平日の平均が 6 時間以下）

日中に眠気があり、寝てしまうことが多いもしくは、仮眠が必要

緊張やストレスがかかると、突然眠ってしまう（睡眠発作）

HPV ワクチン Web アンケート（初回）
調査票第 0.9 版 2018 年 11 月 3 日作成

その他（Free text:自由記載）

3 . HPV ワクチン接種の状況についてお伺いします。

(1) 接種した HPV ワクチン名を選んでください。

- サーバリックス ガーダシル わからない

(2) HPV ワクチンを接種した日を選択してください。接種日がわからない場合は、おおよその時期（～年～月頃）を入力してください。

1 回目接種：西暦____年__月__日

2 回目接種：○ 接種していない ○ 接種した（西暦____年__月__日・接種日不明）

3 回目接種：○ 接種していない ○ 接種した（西暦____年__月__日・接種日不明）

(3) HPV ワクチンを接種した後に出現した症状に対する診断名についてお聞きします。診察した医師より告げられた診断名が以下にある場合、あてはまるものを選択してください（複数選択可）。

全身性エリトマトーデス（SLE）

若年性関節リウマチ（JRA）

ベーチェット病

てんかん

多発性硬化症（たはつせいこうかしょう）/MS

ギランバレー症候群、多発性ニューロパチー

重症筋無力症（じゅうしょうきんむりょくしょう）

片頭痛/慢性頭痛

慢性複合性局所疼痛（まんせいふくごうせいきょくしょとうつう）症候群/CRPS

自己免疫性脳炎/脳症・急性散在性脳脊髄炎（きゅうせいさんざいせいのうせきずいえん）/ADEM（アデム）

キアリ奇形

頸椎症（けいついしょう）

腰椎椎間板（ようついついかんばん）ヘルニア

線維筋痛症（せんいきんつうしょう）

起立性調節障害（きりつせいちょうせつしょうがい）・起立性低血圧・体位性頻脈（たいいせいひんみやく）症候群/POTS（ポツツ）・神経調節性失神

慢性疲労症候群

うつ病/うつ症状

統合失調症（とうごうしっちょうしょう）・一過性精神病

その他（自由記載 診断名1）（自由記載 診断名2）（自由記載 診断名3）

4 . HPV ワクチン接種後に出現した症状の詳細についてお伺いします。

(1) HPV ワクチン接種後から今までにどのような症状が生じましたか？当てはまる症状の種類を以下よりすべて選択してください。

感覚や運動（痛みなど異常な感覚、目・耳などの感覚器や体の動き）に関する症状
自律神経系（気分や体調、睡眠など）に関する症状
認知機能（記憶、思考、理解、計算、学習、言語、判断などの力）に関する症状
その他の症状

該当する項目のみ、以下の質問がブラウザ上で展開される。

< 感覚・運動に関する症状の質問項目 >

HPV ワクチン接種後から今までに経験した感覚・運動に関する症状をすべて選択してください。

感覚に関する症状

感覚に関する症状はなかった（排他的質問項目として edit check）

手足の痛み： 膝 うで（肘（ひじ）より下） 肩・うで（肘より上） 太もも ふくらはぎ・足

背中・腰の痛み、あばら骨（肋骨）あたりの痛み

頭痛

その他の部位の痛み（部位：自由記載）

感覚のにぶさ： 頭 顔 肩・うで・手 胸・腹 背中・腰・おしり 太もも～足 その他の部位（部位：自由記載）

しびれ感など異常な感覚： 頭 顔 肩・うで・手 胸・腹 背中・腰・おしり 太もも～足 その他の部位（部位：自由記載）

感覚過敏： 音 光 におい その他（自由記載）

視覚の異常（目がみえにくい、見え方の異常など）

運動に関する症状

運動に関する症状はなかった（排他的質問項目として edit check）

手足のふるえ

手足が勝手に動く

手足が動かさにくい/力が入らない（麻痺（まひ）など）

立ち上がれない/歩けない

けいれん（意識を失って手足を動かす）

その他感覚や運動に関する症状：（自由記載欄 3 つ）

（上記ありの場合：症状毎に下位構造の下記質問項目を表示）

上で選んだ _____ の症状（痛み、頭痛、感覚のにぶさ、しびれ感、感覚過敏、視覚の異常、手足のふるえ、手足が勝手に動く、手足が動かしにくい/力が入りにくい、立ち上がれない/歩けない、けいれん、その他感覚や運動に関する症状の自由記載欄記入項目から、上記で選択された症状が _____ に入る）について、以下の内容を教えてください。

- 症状が出現した時期：西暦 _____ 年 _____ 月頃（不明 も選択できるように）
- 症状が一番つらかった時期：西暦 _____ 年 _____ 月頃（不明 も選択できるように）
- 一番つらかった時期の症状の程度を 1 から 10 の数字で：（1：症状が最も軽い ~ 10：最も重い）（スクロールで数字を選択）
- 症状がなくなった時期：西暦 _____ 年 _____ 月頃（今も症状が続いている が選択できるように）
- （今も症状が続いている を選んだ場合のみ表示）今の症状の程度を 1 から 10 の数字で：（1：症状が最も軽い ~ 10：最も重い）（スクロールで数字を選択）
- これまでそれらの症状は良くなったり悪くなったりを繰り返しましたか？
 はい いいえ

<自律神経系に関する症状の質問項目>

HPV ワクチン接種後から今までに経験した自律神経系（気分や体調、睡眠など）に関する症状をすべて選択してください。

自律神経系に関する症状はなかった（排他的質問項目として edit check）

めまい・立ちくらみ

失神

過呼吸・息苦しさ

耳鳴り

冷や汗・手汗がでる

手足の先が冷たくなる

発熱・微熱・低体温

嘔吐（おうと）・吐く（はく）・吐き気

下痢・便秘

腹痛

食欲低下

食べ過ぎてしまう

月経 / 生理異常（多すぎる / 少なすぎる月経血、月経不順、強い生理痛など）

疲れやすい

倦怠感

就寝するのはたいてい深夜過ぎ（夜中 0 時以降）
寝つきが悪い（入眠障害）
途中で何度も目が覚める（中途覚醒）
起床時間が遅い/昼頃起きる
睡眠時間が長い/一度眠ると半日以上（12 時間以上）寝ている
睡眠時間が短い（平日の平均が 6 時間以下）
日中に眠気があり、寝てしまうことが多いもしくは、仮眠が必要
緊張やストレスがかかると、突然眠ってしまう（睡眠発作）
その他自律神経に関する症状：（自由記載欄 3 つ）

（上記ありの場合：症状毎に下位構造の下記質問項目を表示）

上で選んだ の症状（めまい・立ちくらみ、失神、過呼吸・息苦しさ、耳鳴り、冷や汗・手汗、手足の先が冷たくなる、発熱・微熱・低体温、嘔吐・吐き気、下痢・便秘、腹痛、食欲低下、食べ過ぎてしまう、月経/生理異常、疲れやすい、倦怠感、睡眠障害、その他自律神経に関する症状の自由記載欄記入項目から、上記で選択された症状が に入る）について、以下の内容を教えてください。

- 症状が出現した時期：西暦 年 月頃（不明 も選択できるように）
- 症状が一番つらかった時期：西暦 年 月頃（不明 も選択できるように）
- 一番つらかった時期の症状の程度を 1 から 10 の数字で：（1：症状が最も軽い ~ 10：最も重い）（スクロールで数字を選択）
- 症状がなくなった時期：西暦 年 月頃（今も症状が続いている が選択できるように）
- （今も症状が続いている を選んだ場合のみ表示）今の症状の程度を 1 から 10 の数字で：（1：症状が最も軽い ~ 10：最も重い）（スクロールで数字を選択）
- これまでそれらの症状は良くなったり悪くなったりを繰り返しましたか？
 はい いいえ

< 認知機能に関する症状 >

HPV ワクチン接種後からいままでに経験した認知機能（記憶、思考、理解、計算、学習、言語、判断などの力）に関する症状を すべて選択 してください。

意欲・集中力が低下した
読み書き・暗算力・理解力が低下した
記憶力が低下した・物忘れがひどくなった
その他認知機能に関する症状：（自由記載欄 3 つ）

（上記ありの場合：症状毎に下位構造の下記質問項目を表示）

上で選んだ の症状（意欲・集中力が低下した、読み書き・暗算力が低下した、記憶力が低下した・物忘れがひどくなった、その他認知機能に関する症状自由記載欄記入項目から、上記で選択された症状が に入る）について、以下の内容を教えてください。

- 症状が出現した時期：西暦 年 月頃（不明 も選択できるように）
- 症状が一番つらかった時期：西暦 年 月頃（不明 も選択できるように）
- 一番つらかった時期の症状の程度を 1 から 10 の数字で：（1：症状が最も軽い ~ 10：最も重い）（スクロールで数字を選択）
- 症状がなくなった時期：西暦 年 月頃（今も症状が続いている が選択できるように）
- （今も症状が続いている を選んだ場合のみ表示）今の症状の程度を 1 から 10 の数字で：（1：症状が最も軽い ~ 10：最も重い）（スクロールで数字を選択）
- これまでそれらの症状は良くなったり悪くなったりを繰り返しましたか？
 はい いいえ

5. 治療についてお伺いします。

(1) HPV ワクチン接種後に生じた症状に対して、今までに何らかの治療を受けましたか。

治療を受けた 治療を受けていない

（上記ありの場合：下位構造の下記質問項目を表示）

今まで受けた治療をわかる範囲ですべて選択してください。また、治療したおよその期間や回数を入力して下さい。

内服薬（飲み薬）

痛み止め（カロナール・バファリン・ロキソニン・リリカ・ノイロトロピンなど）約 _____ ヶ月間
免疫を抑える薬/免疫抑制剤（ステロイド薬・イムランなど）約 _____ ヶ月間
アレルギーを抑える薬（アレグラなど）約 _____ ヶ月間
ビタミン剤（メチコバルなど）約 _____ ヶ月間
その他（Free text：自由記載 _____）約 _____ ヶ月間

注射薬

痛み止め（アセリオ、アクテムランなど）約 _____ ヶ月間
免疫を調整する薬（ステロイドパルス、免疫グロブリンなど）約 _____ ヶ月間
その他（Free text： _____）

外用薬（皮膚に直接貼る、塗るなどの薬）

冷湿布・温湿布 約 _____ ヶ月間
その他（Free text：自由記載 _____）

その他の治療

心理療法（カウンセリング）約 _____ ヶ月間
運動療法（リハビリテーション）約 _____ ヶ月間
血液浄化療法（免疫吸着療法、血漿交換療法、血液透析など）約 _____ ヶ月間
硬膜外酸素注入療法（酸素パッチ）、自己血注入療法（自己血パッチ）約 _____ 回
B スポット療法 約 _____ 回
その他（Free text：自由記載 _____）

今まで受けた治療の中で効果があると感じた治療はありましたか？

あり なし

（上記ありの場合：下位構造の下記質問項目を表示）

- i. もっとも効果があると感じた治療をひとつ選択してください。
（ _____ で選択した項目が表示され、一項目のみ選択できる画面イメージ）

6. 入院についてお伺いします。

(1) HPV ワクチン接種後に生じた症状によって、いままでに入院して検査や治療を受けたことがありますか？

○ない ○1 回入院した ○2～4 回入院した ○5～9 回入院した ○10 回以上入院した
(上記ない 以外の場合：下位構造の下記質問項目を表示)

i. いままでに入院していた期間を合計するとおよそ何ヶ月ですか？
約_____ヶ月（1 ヶ月未満から 50 ヶ月以上までを選択可能）

ii. 入院のきっかけとなった症状のうち、最もつらかった症状を **3 つまで** 選択してください

感覚に関する症状

痛み
頭痛
感覚のにぶさ
しびれ感、異常な感覚
感覚過敏
視覚の異常

発熱・微熱・低体温
嘔吐・吐く・吐き気
下痢・便秘
腹痛
食欲低下
食べ過ぎてしまう
月経/生理異常

運動に関する症状

手足のふるえ
手足が勝手に動く
手足が動かしにくい/力が入りにくい
立ち上がれない/歩けない
けいれん（意識を失って手足を動かす）

疲れやすい
倦怠感
睡眠障害

認知機能に関する症状

意欲・集中力が低下した
読み書き・暗算力が低下した
記憶力が低下した・物忘れがひどくなった

自律神経に関する症状

めまい・立ちくらみ
失神
過呼吸・息苦しさ
耳鳴り
冷や汗、手汗がでる
手足の先が冷たくなる

その他の症状

(Free text: 自由記載)
(Free text: 自由記載)
(Free text: 自由記載)

iii. 最後に入院したのはいつ頃ですか？ 西暦_____年_____月ごろ

7. 日常生活、就学/就労への影響についてお伺いします。

(1) HPV ワクチン接種後に生じた症状が原因で、ワクチン接種後から今までの間に、1ヶ月以上にわたり、学校や仕事に支障（遅刻、早退、欠席、医務室などで過ごす）がでたことがありましたか？

- なかった あった

（上記あった の場合：下位構造の下記質問項目を表示）

その支障はいつ頃から始まりましたか？およその時期を入力してください。

西暦 _____ 年 _____ 月頃から （不明 も入力できるように）

その支障が最もひどかった時期はいつ頃ですか？およその時期を入力してください。

西暦 _____ 年 _____ 月頃 （不明 も入力できるように）

支障が最もひどかった時期のあなたの状況について、最もあてはまるものを一つ選んでください。

- 症状を感じる時はあったが、学校や職場では、症状発症前と同程度の活動もしくは仕事を続けることができた。
- 症状の為、学校や職場に遅刻、早退する、もしくは、医務室などで過ごすことがあったが、学校や職場を欠席/欠勤するほどではなかった。
- 症状の為、学校を欠席もしくは職場を欠勤して家で休むことがあったが、学校や職場を辞めることはなかった。
- 症状の為、発症前に通っていた学校や職場に通うことができなくなり退学/退職し、自宅で過ごしていた。自宅で、自分の身の回りのことはできていた。
- 症状の為、発症前に通っていた学校や職場に通うことができなくなり退学/退職し、自宅で過ごしていた。自宅では、自分の身の回りのことにも、介助が必要であった。

支障が最もひどかった時期について、学校や仕事に支障（遅刻、早退、欠席、医務室などで過ごすなど）を生じていた頻度はどれぐらいでしたか？最もあてはまるものを一つ選んでください。

- 月に 1 ~ 5 日以下（およそ月に数日）
- 月 6 日以上 10 日以下（およそ月に数日以上だが、月の平日の半分には満たない程度）
- 月 11 日以上 20 日以下（およそ月の平日の半分以上だが、毎日ではない頻度）
- 月 21 日以上（平日ほぼ毎日）

上記 で答えた、就学就労に対する支障はいつ頃におさまりましたか? およその時期を入力してください。

西暦 _____ 年 _____ 月頃 （現在も継続している も入力できるように）

あなたの**現在の状態**として、最もあてはまるものを一つ選んでください。

- ：症状を感じることはない。
- ：症状を感じる時はあるが、学校や職場では、症状発症前と同程度の活動もしくは仕事を続けることができる。
- ：症状の為、学校や職場に遅刻、早退する、もしくは、医務室などで過ごすことがあるが、学校や職場を欠席/欠勤することはない。
- ：症状の為、学校を欠席もしくは職場を欠勤して家で休むことはあるが、学校や職場を辞めるほどではない。
- ：症状の為、就学や就労は難しく、自宅で過ごしている。自宅で、自分の身の回りのことはできている。
- ：症状の為、就学や就労は難しく、自宅で過ごしている。自宅では、自分の身の回りのことにも、介助が必要である。

8. HPV ワクチン接種後に生じた症状に悩まれている/いた方への医療や社会的支援の必要性についてお伺いします。

- (1) 今まで、いくつの医療機関にかかりましたか？下より選んで下さい。（同じ病院の違う科は、1つと数えてください。）：1 から 15 以上の選択肢から選ぶ（スクロールダウン）。
- (2) HPV ワクチン接種後に生じた症状のために、あなたが現在かかっている病院・クリニックはありますか？
差しさわりがなければお答えください
 ある ない 答えたくない
- (3) あなたが病院、クリニックなどの医療機関での診療やカウンセリングなどを受ける際に、必要だと感じている支援があれば教えてください。（自由記載）
- (4) あなたが学校に通う、または、勉強をするなど学業に関する活動を行う際に、必要だと感じている支援があれば教えてください。（自由記載）
- (5) あなたが就職活動を行う、または、仕事を続ける上で必要だと感じている支援があれば教えてください。（自由記載）
- (6) どのような相談窓口があれば、利用してみたいですか？（自由記載）

ご回答いただきありがとうございました。

この後、謝礼をお支払いさせていただく手続きを説明させていただきます。

2 回目以降アンケート調査票

0. はじめに

- (1) このアンケートは、基本的には、症状でお困りの方ご本人（以下、“本人”と記載させていただきます）に答えていただくものです。けれども、内容によっては答えるのが難しい項目があるかもしれませんので、保護者の方に確認しながら回答しても構いません。
- (2) アンケートは、以下に示す大きな項目 6 項目で構成されています。
 1. アンケートに関わる基本情報
 2. ワクチン接種後に現れた症状の詳細
 3. 治療について
 4. 入院について
 5. 日常生活、就学・就労（学校・仕事）への影響について
 6. 医療や社会的支援について
- (3) 上記 6 項目すべてを回答するのにかかる時間は、およそ 10 分程度です。一度に回答しきれない場合は、休憩しながら回答しても構いません。
- (4) アンケートをすべて回答していただいた方には、謝礼として 2000 円を差し上げますので、アンケート終了後に、お支払いの手続きに移ります。
- (5) このアンケートの結果は、個人が特定されないように情報をまとめて、学会などで公表され、調査協力施設や関連する行政などで、同じくワクチン接種後の症状でお困りの方々に向けた支援を検討する大切な資料となる予定です。是非、最後までご協力ください。

1. アンケートを回答する前に、以下、あてはまるものを選んでください。

(1) 回答年月日（自動的に選択）

西暦 _____ 年 ____ 月 _____ 日

記号の意味

○：ラジオボタン（択一選択）

☐：チェックボックス（複数選択可）

(2) このアンケートの回答するのは、（○本人 ○本人以外）です。

（代理人を選んだ場合のみ）本人との関係を以下より選んでください。

○父母 ○祖父母 ○その他（Free text: 記載必須）

2. 前回アンケート回答後から現在までの間の「HPV ワクチン接種後に生じた症状」の経過についてお伺いします。

(1) 前回アンケート回答後から現在までの間に、どのような「HPV ワクチン接種後に生じた症状（ここでは、通常の風邪や怪我（けが）などは除く）」を経験しましたか？当てはまる症状の種類を以下よりすべて選択してください。

- 感覚や運動（痛みなどの異常な感覚、目・耳などの感覚器やからだの動き）に関する症状
- 自律神経系（気分や体調、睡眠など）に関する症状
- 認知機能（記憶、思考、理解、計算、学習、言語、判断などの力）に関する症状
- その他の症状

該当する項目のみ、以下の質問がブラウザ上で展開される。

< 感覚・運動に関する症状の質問項目 >

前回アンケート回答後から現在までに経験した感覚・運動に関する症状をすべて選択してください。

感覚に関する症状

感覚に関する症状はなかった（排他的質問項目として edit check）

手足の痛み： 膝 うで（肘（ひじ）より下） 肩・うで（肘より上） 太もも ふくらはぎ・足

背中（痛み、あばら骨（肋骨）あたりの痛み）

頭痛

その他の部位の痛み（部位：自由記載）

感覚のにぶさ： 頭 顔 肩・うで・手 胸・腹 背中・腰・おしり 太もも～足 その他の部位（部位：自由記載）

しびれ感など異常な感覚： 頭 顔 肩・うで・手 胸・腹 背中・腰・おしり 太もも～足 その他の部位（部位：自由記載）

感覚過敏： 音 光 におい その他（自由記載）

視覚の異常（目がみえにくい、見え方の異常など）

運動に関する症状

運動に関する症状はなかった（排他的質問項目として edit check）

手足のふるえ

手足が勝手に動く

手足が動かみにくい/力が入らない（麻痺など）

立ち上がれない/歩けない

けいれん（意識を失って手足を動かす）

その他感覚や運動に関する症状：（自由記載欄 3 つ）

（上記ありの場合：症状毎に下位構造の下記質問項目を表示）

上で選んだ _____ の症状（痛み、頭痛、感覚のにぶさ、しびれ感、感覚過敏、視覚の異常、手足のふるえ、手足が勝手に動く、手足が動かしにくい/力が入らない、立ち上がれない/歩けない、けいれん、その他感覚や運動に関する症状の自由記載欄記入項目から、上記で選択された症状が _____ に入る）について、以下の内容を教えてください。

- 症状が出現した時期：西暦 _____ 年 _____ 月頃（不明、前回アンケート時から継続も選択できるように）
- 前回アンケート回答後から現在までで症状が一番つらかった時期：西暦 _____ 年 _____ 月頃（不明も選択できるように）
- 前回アンケート回答後から現在までの間で一番つらかった時期の症状の程度を 1 から 10 の数字で：（1：症状が最も軽い ~ 10：最も重い）（スクロールで数字を選択）
- 症状がなくなった時期：西暦 _____ 年 _____ 月頃（今も症状が続いているが選択できるように）
- （今も症状が続いているを選んだ場合のみ表示）今の症状の程度を 1 から 10 の数字で：（1：症状が最も軽い ~ 10：最も重い）（スクロールで数字を選択）
- 前回アンケート回答後から現在までの間に、症状は良くなったり悪くなったりしましたか？
 はい いいえ

<自律神経系に関する症状の質問項目>

前回アンケート回答後から現在までに経験した自律神経系に関する症状（気分や体調、睡眠）をすべて選択してください。

自律神経系に関する症状はなかった（排他的質問項目として edit check）

めまい・立ちくらみ

失神

過呼吸・息苦しさ

耳鳴り

冷や汗・手汗がでる

手足の先が冷たくなる

発熱・微熱・低体温

嘔吐（おうと）・吐く（はく）・吐き気

下痢・便秘

腹痛

食欲低下

食べ過ぎてしまう

月経 / 生理異常（多すぎる / 少なすぎる月経血、月経不順、強い生理痛など）

疲れやすい

倦怠感

寝つきが悪い（入眠障害）

深夜（夜中 0 時以降）まで眠くならず、一度眠ると昼頃まで起きられない

途中で何度も目が覚める（中途覚醒）

半日以上（12 時間以上）寝ている

日中に眠気があり、寝てしまうことが多い

緊張やストレスがかかると、突然眠ってしまう（睡眠発作）

その他自律神経に関する症状：（自由記載欄 3 つ）

（上記ありの場合：症状毎に下位構造の下記質問項目を表示）

上で選んだ の症状（めまい・立ちくらみ、失神、過呼吸・息苦しさ、耳鳴り、冷や汗・手汗、手足の先が冷たくなる、発熱・微熱・低体温、嘔吐・吐き気、下痢・便秘、腹痛、食欲低下、食べ過ぎてしまう、月経/生理異常、疲れやすい、倦怠感、睡眠障害、その他自律神経に関する症状の自由記載欄記入項目から、上記で選択された症状が に入る）について、以下の内容を教えてください。

- 症状が出現した時期：西暦 年 月頃（不明、前回アンケート時から継続 も選択できるように）
- 前回アンケート回答後から現在までで症状が一番つらかった時期：西暦 年 月頃（不明 も選択できるように）
- 前回アンケート回答後から現在までで一番つらかった時期の症状の程度を 1 から 10 の数字で：（1：症状が最も軽い ~ 10：最も重い）（スクロールで数字を選択）
- 症状がなくなった時期：西暦 年 月頃（今も症状が続いている が選択できるように）
- （今も症状が続いている を選んだ場合のみ表示）今の症状の程度を 1 から 10 の数字で：（1：症状が最も軽い ~ 10：最も重い）（スクロールで数字を選択）
- 前回アンケート回答後から現在までの間に、症状は良くなったり悪くなったりしましたか？
 はい いいえ

< 認知機能に関する症状 >

前回アンケート回答後から現在までに経験した認知機能に関する症状（記憶、思考、理解、計算、学習、言語、判断などの力）を すべて選択 してください。

意欲・集中力が低下した

読み書き・暗算力・理解力が低下した
記憶力が低下した・物忘れがひどくなった
その他認知機能に関する症状：（自由記載欄 3 つ）

（上記ありの場合：症状毎に下位構造の下記質問項目を表示）

上で選んだ _____ の症状（意欲・集中力が低下した、読み書き・暗算力が低下した、記憶力が低下した・物忘れがひどくなった、その他認知機能に関する症状自由記載欄記入項目から、上記で選択された症状が _____ に入る）について、以下の内容を教えてください。

- 症状が出現した時期：西暦 _____ 年 _____ 月頃（不明、前回アンケート時から継続も選択できるように）
- 前回アンケート回答後から現在までで症状が一番つらかった時期：西暦 _____ 年 _____ 月頃（不明も選択できるように）
- 前回アンケート回答後から現在までで一番つらかった時期の症状の程度を 1 から 10 の数字で：（1：症状が最も軽い ~ 10：最も重い）（スクロールで数字を選択）
- 症状がなくなった時期：西暦 _____ 年 _____ 月頃（今も症状が続いているが選択できるように）
- （今も症状が続いているを選んだ場合のみ表示）今の症状の程度を 1 から 10 の数字で：（1：症状が最も軽い ~ 10：最も重い）（スクロールで数字を選択）
- 前回アンケート回答後から現在までの間に、症状は良くなったり悪くなったりしましたか？
 はい いいえ

3. 治療についてお伺いします。

(1) HPV ワクチン接種後に生じた症状に対して、前回アンケート回答後から現在までに何らかの治療を受けましたか。

治療を受けた 治療を受けていない

（上記ありの場合：下位構造の下記質問項目を表示）

前回アンケート回答後から現在までに受けた治療をわかる範囲ですべて選択してください。また、治療したおよその期間や回数を入力して下さい。

内服薬（飲み薬）

痛み止め（カロナール・パファリン・ロキソニン・リリカ・ノイロトロピンなど）約____ヶ月間
免疫を抑える薬/免疫抑制剤（ステロイド薬・イムランなど）約____ヶ月間
アレルギーを抑える薬（アレグラなど）約____ヶ月間
ビタミン剤（メチコバルなど）約____ヶ月間
その他（Free text：自由記載）約____ヶ月間

注射薬

痛み止め（アセリオ、アクテムランなど）約____ヶ月間
免疫を調整する薬（ステロイドパルス、免疫グロブリンなど）約____ヶ月間
その他（Free text：）

外用薬（皮膚に直接貼る、塗るなどの薬）

冷湿布・温湿布 約____ヶ月間
その他（Free text：自由記載）

その他の治療

心理療法（カウンセリング）約____ヶ月間
運動療法（リハビリテーション）約____ヶ月間
血液浄化療法（免疫吸着療法、血漿交換療法、血液透析など）約____ヶ月間
硬膜外酸素注入療法（酸素パッチ）、自己血注入療法（自己血パッチ）約____回
B スポット療法 約____回
その他（Free text：自由記載）

上記治療の中で効果があると感じた治療はありましたか？

あり なし

（上記ありの場合：下位構造の下記質問項目を表示）

- i. 上記治療の中でもっとも効果があると感じた治療をひとつ選択してください。
（ で選択した項目が表示され、一項目のみ選択できる画面イメージ）

4. 入院についてお伺いします。

(1) HPV ワクチン接種後に生じた症状によって、前回アンケート回答後から現在までに入院して検査や治療を受けたことがありますか？

○ない ○1 回入院した ○2～4 回入院した ○5～9 回入院した ○10 回以上入院した

（上記ない以外の場合：下位構造の下記質問項目を表示）

i. 前回アンケート回答後から現在までに入院していた期間を合計するとおよそ何ヶ月ですか？

約_____ヶ月（1 ヶ月未満から 50 ヶ月以上までを選択可能）

ii. 上記の入院のきっかけとなった症状のうち、最もつらかった症状を3 つまで選択してください。

感覚に関する症状

痛み

発熱・微熱・低体温

頭痛

嘔吐・吐く・吐き気

感覚のにぶさ

下痢・便秘

しびれ感、異常な感覚

腹痛

感覚過敏

食欲低下

視覚の異常

食べ過ぎてしまう

運動に関する症状

手足のふるえ

月経/生理異常

手足が勝手に動く

疲れやすい

手足が動かしにくい/力が入りにくい

倦怠感

立ち上がれない/歩けない

睡眠障害

けいれん（意識を失って手足を動かす）

認知機能に関する症状

自律神経に関する症状

めまい・立ちくらみ

意欲・集中力が低下した

失神

読み書き・暗算力が低下した

過呼吸・息苦しさ

記憶力が低下した・物忘れがひどくなった

耳鳴り

その他の症状

（Free text: 自由記載）

冷や汗、手汗がでる

（Free text: 自由記載）

手足の先が冷たくなる

（Free text: 自由記載）

iii. 前回アンケート回答後から現在まで最後に入院したのはいつ頃ですか？

西暦_____年_____月ごろ

5. 日常生活、就学/就労への影響についてお伺いします。

(1) HPV ワクチン接種後に生じた症状が原因で、前回アンケート回答後から現在までに、1ヶ月以上にわたり学校や仕事に支障（遅刻、早退、欠席、医務室などで過ごす）がでたことがありましたか？

- なかった あった

（上記あった の場合：下位構造の下記質問項目を表示）

その支障はいつ頃から始まりましたか？およその時期を入力してください。

西暦 _____ 年 _____ 月頃から （不明 も入力できるように）

前回アンケート回答後から現在までの間にその支障が最もひどかった時期はいつ頃ですか？およその時期を入力してください。

西暦 _____ 年 _____ 月頃 （不明 も入力できるように）

前回アンケート回答後から現在までの間で支障が最もひどかった時期のあなたの状況について、最もあてはまるものを一つ選んでください。

- 症状を感じる時はあったが、学校や職場では、症状発症前と同程度の活動もしくは仕事を続けることができた。
- 症状の為、学校や職場に遅刻、早退する、もしくは、医務室などで過ごすことがあったが、学校や職場を欠席/欠勤するほどではなかった。
- 症状の為、学校を欠席もしくは職場を欠勤して家で休むことがあったが、学校や職場を辞めることはなかった。
- 症状の為、発症前に通っていた学校や職場に通うことができなくなり退学/退職し、自宅で過ごしていた。自宅で、自分の身の回りのことはできていた。
- 症状の為、発症前に通っていた学校や職場に通うことができなくなり退学/退職し、自宅で過ごしていた。自宅では、自分の身の回りのことにも、介助が必要であった。

前回アンケート回答後から現在までの間で支障が最もひどかった時期について、学校や仕事に支障（遅刻、早退、欠席、医務室などで過ごすなど）を生じていた頻度はどれくらいでしたか？最もあてはまるものを一つ選んでください。

- 月に 1 ~ 5 日以下（およそ月に数日）
- 月 6 日以上 10 日以下（およそ月に数日以上だが、月の平日の半分には満たない程度）
- 月 11 日以上 20 日以下（およそ月の平日の半分以上だが、毎日ではない頻度）
- 月 21 日以上（平日ほぼ毎日）

上記 で答えた、就学就労に対する支障はいつ頃におさまりましたか? およその時期を入力してください。

西暦 _____ 年 _____ 月頃 （現在も継続しているも入力できるように）

あなたの**現在の状態**として、最もあてはまるものを一つ選んでください。

- ：症状を感じることはない。
- ：症状を感じる時はあるが、学校や職場では、症状発症前と同程度の活動もしくは仕事を続けることができる。
- ：症状の為、学校や職場に遅刻、早退する、もしくは、医務室などで過ごすことがあるが、学校や職場を欠席/欠勤することはない。
- ：症状の為、学校を欠席もしくは職場を欠勤して家で休むことはあるが、学校や職場を辞めるほどではない。
- ：症状の為、就学や就労は難しく、自宅で過ごしている。自宅で、自分の身の回りのことはできている。
- ：症状の為、就学や就労は難しく、自宅で過ごしている。自宅では、自分の身の回りのことにも、介助が必要である。

6. HPV ワクチン接種後に生じた症状に悩まれている/いた方への医療や社会的支援の必要性についてお伺いします。

(1) 前回アンケート回答後から現在までにいくつの医療機関にかかりましたか？下より選んで下さい。（同じ病院の違う科は、1つと数えてください。）：1 から 15 以上の選択肢から選ぶ（スクロールダウン）。

(2) HPV ワクチン接種後に生じた症状のために、あなたが現在かかっている医療機関（病院、クリニックなど）はありますか？差しさわりがなければお答えください

- ある ない 答えたくない

（上記（2）で あるの場合：下位構造の下記質問項目を表示）

i. あなたが現在かかっている医療機関であてはまるものを選択してください。（複数選択可）

ヒトパピローマウイルス感染症の予防接種後に生じた症状の診療に係る協力医療機関（診療科は問わない）（厚労省 HP の協力医療機関リストへのリンクをつける https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou28/medical_institution/dl/kyoyroku.pdf）

上記協力医療機関のリストに含まれない大学病院

上記協力医療機関のリストに含まれない大学病院以外の病院

しんりょうじょ
診療所（ 医院、 クリニックなど）

その他（Free text: 自由記載）

(3) あなたが病院、クリニックなどの医療機関での診療やカウンセリングなどを受ける際に、必要だと感じている支援があれば教えてください。（自由記載）

(4) あなたが学校に通う、または、勉強をするなど学業に関する活動を行う際に、必要だと感じている支援があれば教えてください。（自由記載）

(5) あなたが就職活動を行う、または、仕事を続ける上で必要だと感じている支援があれば教えてください。（自由記載）

(6) どのような相談窓口があれば、利用してみたいですか？（自由記載）

ご回答いただきありがとうございました。

この後、謝礼をお支払いさせていただき手続きを説明させていただきます。

HPVワクチンを接種後に体の不調でお悩みの方へ
あなたの症状を
お聞かせください。

HPVワクチンを接種したあとに
生じた症状により、長い間、苦しんでいる方々...
そのような状況を詳しく教えていただきたいと考えています。
アンケート調査への皆さまのご協力をお願いします。

アンケート対象の方

日本国内でHPVワクチン接種を受けた後に何らかの症状が生じた方が対象です。

アンケート内容

HPVワクチン接種後に生じた様々な症状が、長期的にどのように変化したか、また、それらの症状における現在の状況、日常生活、学校や仕事で困っていることなどを継続的に伺いさせていただきます。

アンケート方法

アンケート方法は、インターネット(パソコン・スマートフォンなど)を通じて、アンケートの項目に答えていただく形で行います。

参加方法

参加を希望される方、この研究を詳しく知りたい方は、下記URL、研究ホームページから、概要・参加に関する説明をご覧ください。

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]

HPVワクチンの安全性に関する研究

研究代表者 岡部信彦 川崎市健康安全研究所所長

URL: <http://XXXXXXXXXXXXXX>

QRコード

* 詳しくは、このチラシ裏面をご覧ください。

HPVワクチン接種後に生じた症状に苦しむ方に対する、
現状の把握や、必要な支援の検討のため重要な研究ですので、
参加についてご検討いただきますようお願いいたします。



わが国で、HPVワクチン(子宮頸がん予防ワクチン)接種後に、痛み、けいれん、めまい、手足が動かしくい、記憶力の低下、光過敏などの様々な症状がみられるとの報告があります。

そのため、厚生労働科学研究事業におきまして、「HPVワクチンの安全性に関する研究」を実施することになりました。この研究は、HPVワクチン接種後に生じた様々な症状に苦しむ方々に対する医療的もしくは社会的な支援の充実を図るため、厚生労働省の支援の一環として実施しています。

この研究の目的と意義

HPVワクチン接種後に生じた様々な症状が、長い間にどのように変化したか、現在はどのようにになっているか、また、それらの症状により、症状のある方々は日常生活や就学、就労をする上でどのように困っているか、などの情報を継続的に調査することを目的としています。このような研究を行うことで、あなたや同じ症状に悩んでいる方にむけた、より良い社会的支援を考えるきっかけになることを期待しています。

この研究の方法・対象の方

今回研究に参加していただくのは、日本国内でHPVワクチンを接種した後に何らかの症状が生じた方(以下、「患者さん」といいます)を対象としています。基本的には患者さん自身から同意を得られた場合に研究に参加していただけますが、場合によっては、ご両親などから研究参加の同意を得られれば、研究へ参加していただけます。

研究参加のご判断は、患者さんの自由な意思で決めることができます。また、この研究へ参加の同意をいただいた後でも、理由に関係なく、いつでもやめることができます。なお、研究への参加をお断りになっても、治療や社会的支援などに何ら不利益を受けることはありません。

研究調査項目

- * 連絡先(電子メール/emailアドレス)
- * 生年月日/以前の主な病気
- * 接種したワクチンの名前と接種した年月日
- * ワクチン接種後に生じた症状の種類、時期、程度、現在の状態など
- * 治療/入院に関する情報
- * 日常生活、就労/就学困難に関する情報(時期、程度など)
- * 医療や社会的支援に対する希望など

参加方法

研究に興味のある方は、研究について詳細に説明するホームページ(<https://XXXXXXXX>)または、二次元バーコードより研究ホームページにアクセスし、研究の概要並びに研究参加に関する文書による説明を閲覧していただけます。

研究に参加を希望される方は、研究ホームページにある研究参加同意ボタンをクリックすることによって、研究への研究参加同意をしていただけます。



研究の参加予定期間

この研究は2019年3月から2021年3月31日にかけて行います。患者さんには、同意を頂いた時点で研究に参加していただけます。研究に参加していただく期間は、研究の終了日を予定していますが、研究期間を延長する場合があります。

研究参加募集について

以下の救済認定患者さんに対して、研究の参加をお願いするパンフレットを郵送しています。

1. 予防接種法における救済認定者(国または市区町村より送付)
2. 医薬品医療機器総合機構*(PMDA)法における救済認定者(PMDAより送付)
3. 国の予防接種健康被害者保健福祉相談事業のうち、健康管理支援事業の対象者(予防接種リサーチセンター〈健康福祉センター〉より送付)

また、厚生労働省委託の研究班並びに協力医療機関等の協力を得て、研究への参加を希望される方に対しても、研究参加説明パンフレットを送付いたします。

* 医薬品医療機器総合機構(PMDA)とは、ワクチンや医薬品/医療機器などによる健康被害を扱う独立行政法人のことです。

研究に関する情報管理など

- * 研究により得られた結果は、患者さんの個人が特定されないように情報をまとめ、学会発表などによって公表される予定です。
- * 結果は、調査協力施設や近隣の行政に提供し、今後の医療や行政の資料として活用させていただきます。
- * 研究で収集した臨床情報はこの研究以外の目的では使用はしません。患者さんのデータは匿名化し、研究機関のコンピューターにおいて厳重に保管されます。これらのデータは、定められた期間保管し、保管期間を過ぎた際に、コンピューターから情報を廃棄します。
- * 研究への参加の有無及び回答内容は、研究の目的以外に使用されることはありません。

費用について

- * この研究に参加することによる、臨床上の利益は特にありません。
- * 研究に参加していただくことで、アンケート初回答時に4,000円、アンケート2回目以降には2,000円をお支払いします。
- * この研究において、患者さんがウェブアンケートに回答する際に生じる通信料は、患者さんの負担とさせていただきます。

研究ホームページなどで、内容を十分にご理解いただいた上で、研究に参加するかどうかをご自身の意思によってお決めください。

内容についてわからないことや心配なことがありましたら、遠慮なく下記までご質問ください。

全般に関するお問い合わせ

国立成育医療研究センター 臨床研究センター内
HPVワクチンの安全性に関する研究班 担当 斉藤和幸
〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1
Tel. 03-3416-0181(代表) E-mail: hpv@ncchd.go.jp

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
HPVワクチンの安全性に関する研究

平成30年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 岡部 信彦

令和元(2019)年 5月

目 次

| | | |
|--|------------|----|
| I . 総括研究報告 | | |
| H P Vワクチンの安全性に関する研究 | ----- | 1 |
| 岡部 信彦 | | |
| (資料1) HPVワクチンの安全性に関する研究 | 実施計画書 | |
| (資料2) HPVワクチンの安全性に関する研究 | の説明(同意書) | |
| (資料3) HPVワクチンの安全性に関する研究 | 初回アンケート調査票 | |
| (資料4) HPV調査登録呼びかけパンフレット | | |
| II . 分担研究報告 | | |
| 1 . H P Vワクチンの安全性に関する研究 | ----- | 57 |
| 斉藤 和幸 | | |
| 2 . H P Vワクチン接種後の有害事象を呈する患者の発現様式と症状の推移に 関する脳神経医学の面からの解析 | ----- | 61 |
| 池田 修一 | | |
| III . 研究成果の刊行に関する一覧表 | ----- | 63 |

HPVワクチンの安全性に関する研究

研究代表者 岡部信彦 川崎市健康安全研究所 所長

研究要旨

ヒトパピローマウイルス（HPV）の一部は、子宮頸がんや尖圭コンジローマ、疣贅などの原因となる。わが国は2009.9.にサーバリクス®、2011.7にガーダシル®が承認され、2010.11「子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業」、2013.4.より定期接種A類として、広くHPVワクチン（以下ワクチン）接種が行われるようになった。しかし接種後に「広範な疼痛や運動障害を中心とする多様な症状」が生じた患者が報告され、2013.6.積極的な接種勧奨が差し控えられ、厚生科学審議会予防接種副反応検討部会においてこれまでに審議が行われている。その間、2015-2017年度厚生科学研究「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「症例フォローアップ調査」では、ワクチン接種後に多様な症状を生じた患者51名について平均9.1か月における日常生活、症状の変化等についての解析が行われたが、長期的な経過は明らかになっていない。

本研究ではワクチン接種後に有害事象が生じ医療機関受診歴のある者のうち同意を得た者を対象とし、患者個人から臨床情報を入手する縦断的 Web アンケート調査によってワクチン接種後に有害事象を発生した患者における長期的な症状経過や予後を把握することを目的とする。平成30年度（2018年度）には、祖父江班が作成した調査項目を再検討し、医療機関 base ではなく患者本人が入力することが可能かつ予後調査に重要と考えられる変数を同定し、固定された調査項目に基づいて web 入力システムの構築を行った。厚生労働省、PMDA と協働して患者個人に直接研究参加への依頼を行えるよう協議を行った。2019年度には、参加の同意を得られた患者個人によって web 入力された情報を集計する予定である。

また、HPV ワクチン接種後の有害事象を呈する患者の発現様式と症状の推移に関して、脳神経医学の面からの解析をして、その成因を明らかにする目的で2013年7月～2018年10月までにHPV ワクチン接種後の有害事象疑いで信州大学病院を受診した女性患者の年度毎の数と症状を分析した。HPV ワクチン接種後の有害事象を的確に把握するための生物学的マーカーの検索にも着手した。

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
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

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
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
三崎 貴子 川崎市健康安全研究所 企画調整担当部長

A. 研究目的

ヒトパピローマウイルス（HPV）の一部は、子宮頸がんや尖圭コンジローマ、疣贅などの原因となる。わが国は 2009.9. にサーバリクス®、2011.7 にガーダシル®が承認され、2010.11 「子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業」、2013.4. より定期接種 A 類として、広く HPV ワクチン（以下ワクチン）接種が行われるようになった。しかし接種後に「広範な疼痛や運動障害を中心とする多様な症状」が生じた患者が報告され、2013.6. 積極的な接種勧奨が差し控えられ、厚生科学審議会予防接種副反応検討部会においてこれまでに審議が行われている。その間、2015-2017 年度厚生科学研究「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「症例フォローアップ調査」では、ワクチン接種後に多様な症状を生じた患者 51 名について平均 9.1 か月における日常生活、症状の変化等についての解析が行われたが、長期的な経過は明らかになっていない。

本研究ではワクチン接種後に有害事象が生じ医療機関受診歴のある者のうち同意を得た者を対象とし、患者個人から臨床情報を入手する縦断的 Web アンケート調査によってワクチン接種後に有害事象が発生した患者における長期的な症状経過や予後を把握し、また患者ニーズを把握することを主な目的とする。

また、研究分担者池田は、HPV ワクチン接種後の有害事象を呈する患者の発現様式と症状の推移に関して、その成因を明らかにする目的で信州大学病院を受診した当該女性患者について脳神経医学の面からの解析を行い、加えて HPV ワクチン接種後の有害事象を的確に把握するための生物学的マーカーの検索を行う。

B. 研究方法

1 .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（岡部、斉藤、池田）

【研究の目的】HPV ワクチン接種後に疼痛や運動障害等一定の臨床症状を生じた患者における長期的な症状経過や患者ニーズを明らかにすること。

【研究デザイン】後方視的 + 前方視的コホート研究

【対象患者】HPV ワクチン接種後に有害事象が生じた患者であって医療機関受診歴のある者（平成 29 年度までに祖父江班フォローアップ調査に登録した者も含む）のうち同意を得た者を対象とする。

なお、症状が継続している者を基本的な対象とするが、既に回復している者についても簡素な調査票によりできるだけ状況を把握することとする。

【方法】患者個人から臨床情報を入手する縦断的 Web アンケート調査

基本的には患者本人から研究班が直接収集する事とするが、患者本人からの情報収集が不可能な場合には親権者等からの代理回答も可能とする。また、今回の調査では祖父江班における調査で行われた医療機関の関与を必須とはしていないが、患者本人への説明同意の際には以下について文書で説明し、同意を取得する。

現在通院している医療機関名の記載を求め、必要に応じて問い合わせを行う場合があること

研究への参加の有無及び回答内容は救済認定の継続には無関係であること

患者への説明同意については下記の手順に基づいて実施する。

厚労省及び関係機関等の協力を得て、研究対象者に対し連絡し、参加希望がある場合には研究班への登録を依頼する。

研究班から患者本人に対して研究協力依頼を行う及び同意取得しメールアドレスを提供していただいた後、研究登録案内のメールメールアドレスに配信し正式登録する。

構造化されたアンケート調査は登録したメールアドレスに紐付け、定期的に web アンケート調査システムを使用して送付し回答を得る。定められた期間内に回答を得られなかった場合は再度回答を促すメールでの連絡を web アンケート調査シ

ステム経由で行う。

収集されたデータは匿名化した上で解析し、結果を集計する。

【調査項目】祖父江班の現行の調査項目を基本として、より入力と解析が簡便になるよう調査項目の一部分と調査回数について再検討を行う。また、謝金に関しては患者負担の程度に見合った額になるよう金額について再検討し、事務処理の簡素化を目的に電子マネーや Amazon 商品券等の現金振込以外の方法についても検討する。

【倫理面への配慮】

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。

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。

川崎市健康安全研究所倫理審査委員会承認：
H.31.2.4 (30-3)

国立成育医療センター倫理審査委員会承認：
H31.3.22 (2129)

2 .HPV ワクチン接種後の有害事象を呈する患者の発現様式と症状の推移に関する
脳神経医学の面からの解析（池田）

HPV ワクチン接種後の有害事象を呈する患者の発現様式と症状の推移に関して、脳神経医学の面からの解析をして、その成因を明らかにすることを目的として、2013年7月～2018年10月までに HPV ワクチン接種後の有害事象の疑いで信州大学病院を受診した女性患者の年度毎の数と症状を分析した。HPV ワクチン接種後の有害事象を的確に把握するための生物学的マーカーの検索にも着手した。

【倫理面への配慮】

信州大学医学部倫理委員会承認：No.4128,4150

C. 研究結果

1. HPV ワクチン接種後に生じた症状の経過と二

ーズを探索する縦断的観察研究（岡部、斉藤、池田）

（1）研究実施計画の作成

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た（資料1）。

概要は以下の通り。

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（延長の可能性あり）

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、予算事業における救済認定者214名：平成30年4月末時点。但し、PMDA法における救済認定者と予算事業における救済認定者は重複）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。

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、このウェブサイトへ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
- ・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

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。

資料2はアンケート調査同意書、資料3は調査票、資料4は研究参加登録の呼びかけのためのパンフレットである。いずれも本報告書作成時点で未完であり、細部修正の可能性がある。

(2) ウェブアンケートシステムの構築

研究実施計画作成後、(株)SSRIの協力を得、ウェブアンケートシステムの構築を行った。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ことが可能であり、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方式とした。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(株)SSRIがウェブシステムにアクセスすることでデータ収集を行い、定期的にデータセンターに送付する方式をとることとした。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。

(3) その他 2018年度は、WHO 予防接種の安全性に関する国際顧問委員会(GACVS)に岡部は委員として委員会に出席、また研究協力者・三崎と

WHO 西太平洋地域(WPR)における予防接種で予防できる感染症に関する専門家会議(TAG Meeting)に出席し(岡部はWHOより招聘)世界およびWPRにおける当該ワクチン接種状況及び効果と安全性について情報収集し、また各国の担当者、専門家と情報交換した。

また、研究代表者岡部は、HPV ワクチンの安全性に関する班会議の立ち上げと、それぞれの分野の専門家を訪問または招請し情報収集した他、本研究への参加を依頼し、患者らの情報を集計した後の多要因を含めた総合的な解析を行う体制を構築した。

2 .HPV ワクチン接種後の有害事象を呈する患者の発現様式と症状の推移に関する脳神経医学の面からの解析(池田)

(1) 過去5年3ヶ月間に受診した総患者数は195名であり、年度毎では2013年度44名、2014年度40名、2015年度47名、2016年度33名、2017年度25名、2018年度6名であった。HPV ワクチン接種の積極的勧奨が中止されて5年半が経過しており、有害事象を訴える患者数は減少していると推測される。

(2)有害事象の主な症状は高度な全身倦怠感、酷い頭痛、四肢・体幹の疼痛、四肢の運動麻痺、知覚過敏、手足の振るえ、学習障害、睡眠異常、月経異常であるが、最近2年間で受診した患者の主症状は全身倦怠感と酷い頭痛が多かった。

(3)平成31年3月9~15日までデンマーク・ドイツを訪問し、3月11、12日はデンマーク・コペンハーゲンでMehlsen 医師と有害事象の内容について、デンマークの患者と日本の患者のデータを見ながら意見交換を行った。デンマークのMehlsen 医師の診療施設では、英国、フランス、スウェーデン等のヨーロッパ各国の患者を診察しており、これらを含めて、HPV ワクチン接種後の有害事象の発現様式は、民族・国家の違いを超えて類似していることが判明した。さらに我々は海外の専門研究施設の助言を受け、自律神経受容体に対する自己抗体をELIZA法で検出する方法の開発に着手し

た。その一環として3月13日にドイツ・ベルリンにある CellTrend GmbH 研究所を訪問し、ELIZA 法に精通している Haerald Heidecke 博士と意見交換を行った。

D. 考察

・平成31年度(2019年度)からのアンケート調査開始に向け、研究実施計画書の作成、倫理審査委員会の実施許可取得、ウェブアンケートシステムの構築、実施体制整備といった研究実施に係る基盤構築を行った。平成31年度(2019年度)より実際にデータ収集を開始するが、研究参加者への公知等解決すべき課題・未解決点はまだ多くあり、引き続き円滑な研究実施に向けた手当て、調整を行っていく必要がある。

・HPV ワクチン接種後の有害事象と言われている病態については、これらの症状発現と同ワクチン接種との直接的な因果関係は証明されていない。しかし同症状を呈する患者の発現様式と症状の推移からすると、両者の因果関係が疑われるものもあると考えられる。こうした患者の症状発現機序は自律神経障害、複合性局所疼痛症候群(CRPS)、高次脳機能障害の三者の組み合わせで説明ができるものもあると思われる。これらの障害を引き起こす分子機序とその指標となる生物学的マーカーの検索が重要である。

E. 結論

・HPV ワクチンの安全に関する研究を実施するための研究実施基盤を構築できた。

・HPV ワクチン接種後の有害事象を呈する患者の

発現様式と症状の推移に関して、脳神経医学の面からの解析をした。その結果、最近2年間は同症状を訴えて受診する患者が減少しており、また主訴となる症状も変化していることが判明した。HPV ワクチン接種後に見られた有害事象を引き起こす可能性のある分子機序とその指標となる生物学的マーカーの検索が重要である。

F. 健康危険情報

現時点でなし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Ikeda S, Hineno A, Ozawa K, Kinoshita T. Review; Suspected adverse effects after human papillomavirus vaccination: a temporal relationship. *Immunol Res*, 66:723-725, 2018.

2) 池田修一. 子宮頸がんワクチン接種後の副反応：わが国の現状. *昭和学会雑誌*, 78(4):303-314, 2018.

2. 学会発表

1) Ikeda S. Suspected adverse effects after human papillomavirus vaccination: a temporal relationship. 11th International Congress on Autoimmunity, 16-20 May, 2018. Lisbon (Portugal)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

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、研究実施計画を作成し、倫理審査委員会の実施許可を得た。患者さんから直接アンケート結果を収集することを可能とするウェブアンケートシステムを構築した。関係省庁等と連携して調査案内を送付する手順、アンケート運用の手順、データ解析の手順、謝金支払いの手順等研究運用に関連するフローを整備し、平成 31 年度よりアンケート調査を開始するための基盤構築を行った。

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 ヶ月であり、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。

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し、平成 31 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する。

C. 研究結果

(1) 研究実施計画の作成

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た。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（延長の可能性あり）

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、予算事業における救済認定者 214 名：平成 30 年 4 月末時点。但し、PMDA 法における救済認定者と予算事業における救済認定者は重複）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。

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、このウェブサイトへ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

- ・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

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。

(2) ウェブアンケートシステムの構築

研究実施計画作成後、(株)SSRI の協力を得、ウェブアンケートシステムの構築を行った。

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ことが可能であり、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方式とした。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(株)SSRI がウェブシステムにアクセスすることでデータ収集を行い、定期的にデータセンターに送付する方式をとることとした。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。

D. 考察

平成 31 年度からのアンケート調査開始に向け、研究実施計画書の作成、倫理審査委員会の実施許可取得、ウェブアンケートシステムの構築、実施体制整備といった研究実施に係る基盤構築を行った。平成 31 年度より実際にデータ収集を開始するが、研究参加者への公知等解決すべき課題は多く、次年度以降引き続き円滑な研究実施に向けた手当てを行っていく必要がある。

E. 結論

HPV ワクチンの安全に関する研究を実施するための研究実施基盤を構築できた。

特記すべきことなし。

F. 健康危険情報
なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況
特記すべきことなし。

G. 研究発表

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
HPVワクチンの安全性に関する研究
分担研究報告書（平成 30 年度）

（分担課題名）HPVワクチン接種後の有害事象を呈する患者の発現様式と症状の推移に関する
脳神経医学の面からの解析

研究分担者 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

研究要旨

HPVワクチン接種後の有害事象を呈する患者の発現様式と症状の推移に関して、脳神経医学の面からの解析をした。主症状は高度な全身倦怠感、酷い頭痛、四肢・体幹の疼痛、四肢の運動麻痺、知覚過敏、手足の振るえ、学習障害、睡眠異常、月経異常である。過去5年3ヶ月間に信州大学医学部附属病院を受診した総患者数は195名であり、年度毎では2013年度44名、2014年度40名、2015年度47名、2016年度33名、2017年度25名、2018年度6名であり、最近は有害事象を訴える患者数は減少している

A. 研究目的

HPV ワクチン接種後の有害事象を呈する患者の発現様式と症状の推移に関して、脳神経医学の面からの解析をして、その成因を明らかにする。

B. 研究方法

2013年7月～2018年10月までにHPVワクチン接種後の有害事象疑いで信州大学病院を受診した女性患者の年度毎の数と症状を分析した。HPVワクチン接種後の有害事象を的確に把握するための生物学的マーカーの検索にも着手した。

（倫理面への配慮）

信州大学医学部倫理委員会の承認を得ている
(No.4128,4150)

C. 研究結果

- (1) 過去5年3ヶ月間に受診した総患者数は195名であり、年度毎では2013年度44名、2014年度40名、2015年度47名、2016年度33名、2017年度25名、2018年度6名であった。HPVワクチン接種の積極的勧奨が中止されて5年半が経ており、有害事象を訴える患者数は減少していると推測される。
- (2) 有害事象の主な症状は高度な全身倦怠感、酷い頭痛、四肢・体幹の疼痛、四肢の運動麻痺、知

覚過敏、手足の振るえ、学習障害、睡眠異常、月経異常であるが、最近2年間で受診した患者の主症状は全身倦怠感と酷い頭痛が多かった。

- (3) 平成31年3月9～15日までデンマーク・ドイツを訪問し、3月11、12日はデンマーク・コペンハーゲンでMehlsen医師と有害事象の内容について、デンマークの患者と日本の患者のデータを見ながら意見交換を行った。デンマークのMehlsen医師の診療施設では、英国、フランス、スウェーデン等のヨーロッパ各国の患者を診察しており、これらを含めて、HPVワクチン接種後の有害事象の発現様式は、民族・国家の違いを超えて類似していることが判明した。さらに我々は海外の専門研究施設の助言を受け、自律神経受容体に対する自己抗体をELIZA法で検出する方法の開発に着手した。その一環として3月13日にドイツ・ベルリンにあるCellTrend GmbH研究所を訪問し、ELIZA法に精通しているHaerald Heidecke博士と意見交換を行った。

D. 考察

HPV ワクチン接種後の有害事象と言われている病態については、これらの症状発現と同ワクチン接種との直接的な因果関係は証明されていない。しかし同症状を呈する患者の発現様式と症状の推移からすると、両者の因果関係が疑われるものも

あると考えられる。こうした患者の症状発現機序は自律神経障害、複合性局所疼痛症候群（CRPS）、高次脳機能障害の三者の組み合わせで説明ができるものもあると思われる。これらの障害を引き起こす分子機序とその指標となる生物学的マーカーの検索が重要である。

E. 結論

HPV ワクチン接種後の有害事象を呈する患者の発現様式と症状の推移に関して、脳神経医学の面からの解析をした。その結果、最近2年間は同症状を訴えて受診する患者が減少しており、また主訴となる症状も変化していることが判明した。HPV ワクチン接種後に見られた有害事象を引き起こす可能性のある分子機序とその指標となる生物学的マーカーの検索が重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Ikeda S, Hineno A, Ozawa K, Kinoshita T. Review; Suspected adverse effects after human papillomavirus

vaccination: a temporal relationship. Immunol Res, 66:723-725, 2018.

2) 池田修一. 子宮頸がんワクチン接種後の副反応: わが国の現状. 昭和学士会雑誌, 78(4):303-314, 2018.

2. 学会発表

1) Ikeda S. Suspected adverse effects after human papillomavirus vaccination: a temporal relationship. 11th International Congress on Autoimmunity, 16-20 May, 2018. Lisbon (Portugal)

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|--|---|-------------|-------|---------|-------|
| Ikeda S, Hineno A, Ozawa K, Kinoshita T. | Review; Suspected adverse effects after human papillomavirus vaccination: a temporal relationship. | Immunol Res | 66 | 723-725 | 2018 |
| <u>池田修一</u> | 子宮頸がんワクチン接種後 の副反応：わが国の現状. | 昭和学士会雑誌 | 78(4) | 303-314 | 2018. |
| | | | | | |

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
HPVワクチンの安全性に関する研究

平成30年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 岡部 信彦

令和元(2019)年 5月

目 次

| | | |
|--|------------|----|
| I . 総括研究報告 | | |
| HPVワクチンの安全性に関する研究 | ----- | 1 |
| 岡部 信彦 | | |
| (資料1) HPVワクチンの安全性に関する研究 | 実施計画書 | |
| (資料2) HPVワクチンの安全性に関する研究 | の説明(同意書) | |
| (資料3) HPVワクチンの安全性に関する研究 | 初回アンケート調査票 | |
| (資料4) HPV調査登録呼びかけパンフレット | | |
| II . 分担研究報告 | | |
| 1 . HPVワクチンの安全性に関する研究 | ----- | 57 |
| 齊藤 和幸 | | |
| 2 . HPVワクチン接種後の有害事象を呈する患者の発現様式と症状の推移に 関する脳神経医学の面からの解析 | ----- | 61 |
| 池田 修一 | | |
| III . 研究成果の刊行に関する一覧表 | ----- | 63 |

HPVワクチンの安全性に関する研究

研究代表者 岡部信彦 川崎市健康安全研究所 所長

研究要旨

ヒトパピローマウイルス（HPV）の一部は、子宮頸がんや尖圭コンジローマ、疣贅などの原因となる。わが国は2009.9.にサーバリクス®、2011.7にガーダシル®が承認され、2010.11「子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業」、2013.4.より定期接種A類として、広くHPVワクチン（以下ワクチン）接種が行われるようになった。しかし接種後に「広範な疼痛や運動障害を中心とする多様な症状」が生じた患者が報告され、2013.6.積極的な接種勧奨が差し控えられ、厚生科学審議会予防接種副反応検討部会においてこれまでに審議が行われている。その間、2015-2017年度厚生科学研究「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「症例フォローアップ調査」では、ワクチン接種後に多様な症状を生じた患者51名について平均9.1か月における日常生活、症状の変化等についての解析が行われたが、長期的な経過は明らかになっていない。

本研究ではワクチン接種後に有害事象が生じ医療機関受診歴のある者のうち同意を得た者を対象とし、患者個人から臨床情報を入手する縦断的 Web アンケート調査によってワクチン接種後に有害事象を発生した患者における長期的な症状経過や予後を把握することを目的とする。平成30年度（2018年度）には、祖父江班が作成した調査項目を再検討し、医療機関 base ではなく患者本人が入力することが可能かつ予後調査に重要と考えられる変数を同定し、固定された調査項目に基づいて web 入力システムの構築を行った。厚生労働省、PMDA と協働して患者個人に直接研究参加への依頼を行えるよう協議を行った。2019年度には、参加の同意を得られた患者個人によって web 入力された情報を集計する予定である。

また、HPV ワクチン接種後の有害事象を呈する患者の発現様式と症状の推移に関して、脳神経医学の面からの解析をして、その成因を明らかにする目的で2013年7月～2018年10月までにHPV ワクチン接種後の有害事象疑いで信州大学病院を受診した女性患者の年度毎の数と症状を分析した。HPV ワクチン接種後の有害事象を的確に把握するための生物学的マーカーの検索にも着手した。

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
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

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
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
三崎 貴子 川崎市健康安全研究所 企画調整担当部長

A. 研究目的

ヒトパピローマウイルス（HPV）の一部は、子宮頸がんや尖圭コンジローマ、疣贅などの原因となる。わが国は 2009.9. にサーバリクス®、2011.7 にガーダシル®が承認され、2010.11 「子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業」、2013.4. より定期接種 A 類として、広く HPV ワクチン（以下ワクチン）接種が行われるようになった。しかし接種後に「広範な疼痛や運動障害を中心とする多様な症状」が生じた患者が報告され、2013.6. 積極的な接種勧奨が差し控えられ、厚生科学審議会予防接種副反応検討部会においてこれまでに審議が行われている。その間、2015-2017 年度厚生科学研究「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「症例フォローアップ調査」では、ワクチン接種後に多様な症状を生じた患者 51 名について平均 9.1 か月における日常生活、症状の変化等についての解析が行われたが、長期的な経過は明らかになっていない。

本研究ではワクチン接種後に有害事象が生じ医療機関受診歴のある者のうち同意を得た者を対象とし、患者個人から臨床情報を入手する縦断的 Web アンケート調査によってワクチン接種後に有害事象が発生した患者における長期的な症状経過や予後を把握し、また患者ニーズを把握することを主な目的とする。

また、研究分担者池田は、HPV ワクチン接種後の有害事象を呈する患者の発現様式と症状の推移に関して、その成因を明らかにする目的で信州大学病院を受診した当該女性患者について脳神経医学の面からの解析を行い、加えて HPV ワクチン接種後の有害事象を的確に把握するための生物学的マーカーの検索を行う。

B. 研究方法

1 .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（岡部、斉藤、池田）

【研究の目的】HPV ワクチン接種後に疼痛や運動障害等一定の臨床症状を生じた患者における長期的な症状経過や患者ニーズを明らかにすること。

【研究デザイン】後方視的 + 前方視的コホート研究

【対象患者】HPV ワクチン接種後に有害事象が生じた患者であって医療機関受診歴のある者（平成 29 年度までに祖父江班フォローアップ調査に登録した者も含む）のうち同意を得た者を対象とする。

なお、症状が継続している者を基本的な対象とするが、既に回復している者についても簡素な調査票によりできるだけ状況を把握することとする。

【方法】患者個人から臨床情報を入手する縦断的 Web アンケート調査

基本的には患者本人から研究班が直接収集する事とするが、患者本人からの情報収集が不可能な場合には親権者等からの代理回答も可能とする。また、今回の調査では祖父江班における調査で行われた医療機関の関与を必須とはしていないが、患者本人への説明同意の際には以下について文書で説明し、同意を取得する。

現在通院している医療機関名の記載を求め、必要に応じて問い合わせを行う場合があること

研究への参加の有無及び回答内容は救済認定の継続には無関係であること

患者への説明同意については下記の手順に基づいて実施する。

厚労省及び関係機関等の協力を得て、研究対象者に対し連絡し、参加希望がある場合には研究班への登録を依頼する。

研究班から患者本人に対して研究協力依頼を行う及び同意取得しメールアドレスを提供していただいた後、研究登録案内のメールメールアドレスに配信し正式登録する。

構造化されたアンケート調査は登録したメールアドレスに紐付け、定期的に web アンケート調査システムを使用して送付し回答を得る。定められた期間内に回答を得られなかった場合は再度回答を促すメールでの連絡を web アンケート調査シ

ステム経由で行う。

収集されたデータは匿名化した上で解析し、結果を集計する。

【調査項目】祖父江班の現行の調査項目を基本として、より入力と解析が簡便になるよう調査項目の一部分と調査回数について再検討を行う。また、謝金に関しては患者負担の程度に見合った額になるよう金額について再検討し、事務処理の簡素化を目的に電子マネーや Amazon 商品券等の現金振込以外の方法についても検討する。

【倫理面への配慮】

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。

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。

川崎市健康安全研究所倫理審査委員会承認：
H.31.2.4 (30-3)

国立成育医療センター倫理審査委員会承認：
H31.3.22 (2129)

2 .HPV ワクチン接種後の有害事象を呈する患者の発現様式と症状の推移に関する
脳神経医学の面からの解析（池田）

HPV ワクチン接種後の有害事象を呈する患者の発現様式と症状の推移に関して、脳神経医学の面からの解析をして、その成因を明らかにすることを目的として、2013年7月～2018年10月までに HPV ワクチン接種後の有害事象の疑いで信州大学病院を受診した女性患者の年度毎の数と症状を分析した。HPV ワクチン接種後の有害事象を的確に把握するための生物学的マーカーの検索にも着手した。

【倫理面への配慮】

信州大学医学部倫理委員会承認：No.4128,4150

C. 研究結果

1. HPV ワクチン接種後に生じた症状の経過と二

ーズを探索する縦断的観察研究（岡部、斉藤、池田）

（1）研究実施計画の作成

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た（資料1）。

概要は以下の通り。

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（延長の可能性あり）

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、予算事業における救済認定者214名：平成30年4月末時点。但し、PMDA法における救済認定者と予算事業における救済認定者は重複）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。

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、このウェブサイトへ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
- ・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

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。

資料2はアンケート調査同意書、資料3は調査票、資料4は研究参加登録の呼びかけのためのパンフレットである。いずれも本報告書作成時点で未完であり、細部修正の可能性がある。

(2) ウェブアンケートシステムの構築

研究実施計画作成後、(株)SSRIの協力を得、ウェブアンケートシステムの構築を行った。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ことが可能であり、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方式とした。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(株)SSRIがウェブシステムにアクセスすることでデータ収集を行い、定期的にデータセンターに送付する方式をとることとした。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。

(3) その他 2018年度は、WHO 予防接種の安全性に関する国際顧問委員会(GACVS)に岡部は委員として委員会に出席、また研究協力者・三崎と

WHO 西太平洋地域(WPR)における予防接種で予防できる感染症に関する専門家会議(TAG Meeting)に出席し(岡部はWHOより招聘)世界およびWPRにおける当該ワクチン接種状況及び効果と安全性について情報収集し、また各国の担当者、専門家と情報交換した。

また、研究代表者岡部は、HPV ワクチンの安全性に関する班会議の立ち上げと、それぞれの分野の専門家を訪問または招請し情報収集した他、本研究への参加を依頼し、患者らの情報を集計した後の多要因を含めた総合的な解析を行う体制を構築した。

2 .HPV ワクチン接種後の有害事象を呈する患者の発現様式と症状の推移に関する脳神経医学の面からの解析(池田)

(1) 過去5年3ヶ月間に受診した総患者数は195名であり、年度毎では2013年度44名、2014年度40名、2015年度47名、2016年度33名、2017年度25名、2018年度6名であった。HPV ワクチン接種の積極的勧奨が中止されて5年半が経過しており、有害事象を訴える患者数は減少していると推測される。

(2)有害事象の主な症状は高度な全身倦怠感、酷い頭痛、四肢・体幹の疼痛、四肢の運動麻痺、知覚過敏、手足の振るえ、学習障害、睡眠異常、月経異常であるが、最近2年間で受診した患者の主症状は全身倦怠感と酷い頭痛が多かった。

(3)平成31年3月9~15日までデンマーク・ドイツを訪問し、3月11、12日はデンマーク・コペンハーゲンでMehlsen 医師と有害事象の内容について、デンマークの患者と日本の患者のデータを見ながら意見交換を行った。デンマークのMehlsen 医師の診療施設では、英国、フランス、スウェーデン等のヨーロッパ各国の患者を診察しており、これらを含めて、HPV ワクチン接種後の有害事象の発現様式は、民族・国家の違いを超えて類似していることが判明した。さらに我々は海外の専門研究施設の助言を受け、自律神経受容体に対する自己抗体をELIZA法で検出する方法の開発に着手し

た。その一環として3月13日にドイツ・ベルリンにある CellTrend GmbH 研究所を訪問し、ELIZA 法に精通している Haerald Heidecke 博士と意見交換を行った。

D. 考察

・平成31年度(2019年度)からのアンケート調査開始に向け、研究実施計画書の作成、倫理審査委員会の実施許可取得、ウェブアンケートシステムの構築、実施体制整備といった研究実施に係る基盤構築を行った。平成31年度(2019年度)より実際にデータ収集を開始するが、研究参加者への公知等解決すべき課題・未解決点はまだ多くあり、引き続き円滑な研究実施に向けた手当て、調整を行っていく必要がある。

・HPVワクチン接種後の有害事象と言われている病態については、これらの症状発現と同ワクチン接種との直接的な因果関係は証明されていない。しかし同症状を呈する患者の発現様式と症状の推移からすると、両者の因果関係が疑われるものもあると考えられる。こうした患者の症状発現機序は自律神経障害、複合性局所疼痛症候群(CRPS)、高次脳機能障害の三者の組み合わせで説明ができるものもあると思われる。これらの障害を引き起こす分子機序とその指標となる生物学的マーカーの検索が重要である。

E. 結論

・HPVワクチンの安全に関する研究を実施するための研究実施基盤を構築できた。

・HPVワクチン接種後の有害事象を呈する患者の

発現様式と症状の推移に関して、脳神経医学の面からの解析をした。その結果、最近2年間は同症状を訴えて受診する患者が減少しており、また主訴となる症状も変化していることが判明した。HPVワクチン接種後に見られた有害事象を引き起こす可能性のある分子機序とその指標となる生物学的マーカーの検索が重要である。

F. 健康危険情報

現時点でなし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Ikeda S, Hineno A, Ozawa K, Kinoshita T. Review; Suspected adverse effects after human papillomavirus vaccination: a temporal relationship. Immunol Res, 66:723-725, 2018.

2) 池田修一. 子宮頸がんワクチン接種後の副反応：わが国の現状. 昭和学会雑誌, 78(4):303-314, 2018.

2. 学会発表

1) Ikeda S. Suspected adverse effects after human papillomavirus vaccination: a temporal relationship. 11th International Congress on Autoimmunity, 16-20 May, 2018. Lisbon (Portugal)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

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、研究実施計画を作成し、倫理審査委員会の実施許可を得た。患者さんから直接アンケート結果を収集することを可能とするウェブアンケートシステムを構築した。関係省庁等と連携して調査案内を送付する手順、アンケート運用の手順、データ解析の手順、謝金支払いの手順等研究運用に関連するフローを整備し、平成 31 年度よりアンケート調査を開始するための基盤構築を行った。

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 ヶ月であり、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。

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し、平成 31 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する。

C. 研究結果

(1) 研究実施計画の作成

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た。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（延長の可能性あり）

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、予算事業における救済認定者 214 名：平成 30 年 4 月末時点。但し、PMDA 法における救済認定者と予算事業における救済認定者は重複）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。

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、このウェブサイトへ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

- ・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

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。

(2) ウェブアンケートシステムの構築

研究実施計画作成後、(株)SSRI の協力を得、ウェブアンケートシステムの構築を行った。

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ことが可能であり、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方式とした。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(株)SSRI がウェブシステムにアクセスすることでデータ収集を行い、定期的にデータセンターに送付する方式をとることとした。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。

D. 考察

平成 31 年度からのアンケート調査開始に向け、研究実施計画書の作成、倫理審査委員会の実施許可取得、ウェブアンケートシステムの構築、実施体制整備といった研究実施に係る基盤構築を行った。平成 31 年度より実際にデータ収集を開始するが、研究参加者への公知等解決すべき課題は多く、次年度以降引き続き円滑な研究実施に向けた手当てを行っていく必要がある。

E. 結論

HPV ワクチンの安全に関する研究を実施するための研究実施基盤を構築できた。

特記すべきことなし。

F. 健康危険情報
なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況
特記すべきことなし。

G. 研究発表

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
HPVワクチンの安全性に関する研究
分担研究報告書（平成 30 年度）

（分担課題名）HPVワクチン接種後の有害事象を呈する患者の発現様式と症状の推移に関する
脳神経医学の面からの解析

研究分担者 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

研究要旨

HPVワクチン接種後の有害事象を呈する患者の発現様式と症状の推移に関して、脳神経医学の面からの解析をした。主症状は高度な全身倦怠感、酷い頭痛、四肢・体幹の疼痛、四肢の運動麻痺、知覚過敏、手足の振るえ、学習障害、睡眠異常、月経異常である。過去5年3ヶ月間に信州大学医学部附属病院を受診した総患者数は195名であり、年度毎では2013年度44名、2014年度40名、2015年度47名、2016年度33名、2017年度25名、2018年度6名であり、最近は有害事象を訴える患者数は減少している

A. 研究目的

HPV ワクチン接種後の有害事象を呈する患者の発現様式と症状の推移に関して、脳神経医学の面からの解析をして、その成因を明らかにする。

B. 研究方法

2013年7月～2018年10月までにHPVワクチン接種後の有害事象疑いで信州大学病院を受診した女性患者の年度毎の数と症状を分析した。HPVワクチン接種後の有害事象を的確に把握するための生物学的マーカーの検索にも着手した。

（倫理面への配慮）

信州大学医学部倫理委員会の承認を得ている
(No.4128,4150)

C. 研究結果

- (1) 過去5年3ヶ月間に受診した総患者数は195名であり、年度毎では2013年度44名、2014年度40名、2015年度47名、2016年度33名、2017年度25名、2018年度6名であった。HPVワクチン接種の積極的勧奨が中止されて5年半が経っており、有害事象を訴える患者数は減少していると推測される。
- (2) 有害事象の主な症状は高度な全身倦怠感、酷い頭痛、四肢・体幹の疼痛、四肢の運動麻痺、知

覚過敏、手足の振るえ、学習障害、睡眠異常、月経異常であるが、最近2年間で受診した患者の主症状は全身倦怠感と酷い頭痛が多かった。

- (3) 平成31年3月9～15日までデンマーク・ドイツを訪問し、3月11、12日はデンマーク・コペンハーゲンでMehlsen医師と有害事象の内容について、デンマークの患者と日本の患者のデータを見ながら意見交換を行った。デンマークのMehlsen医師の診療施設では、英国、フランス、スウェーデン等のヨーロッパ各国の患者を診察しており、これらを含めて、HPVワクチン接種後の有害事象の発現様式は、民族・国家の違いを超えて類似していることが判明した。さらに我々は海外の専門研究施設の助言を受け、自律神経受容体に対する自己抗体をELIZA法で検出する方法の開発に着手した。その一環として3月13日にドイツ・ベルリンにあるCellTrend GmbH研究所を訪問し、ELIZA法に精通しているHaerald Heidecke博士と意見交換を行った。

D. 考察

HPV ワクチン接種後の有害事象と言われている病態については、これらの症状発現と同ワクチン接種との直接的な因果関係は証明されていない。しかし同症状を呈する患者の発現様式と症状の推移からすると、両者の因果関係が疑われるものも

あると考えられる。こうした患者の症状発現機序は自律神経障害、複合性局所疼痛症候群（CRPS）、高次脳機能障害の三者の組み合わせで説明ができるものもあると思われる。これらの障害を引き起こす分子機序とその指標となる生物学的マーカーの検索が重要である。

E. 結論

HPV ワクチン接種後の有害事象を呈する患者の発現様式と症状の推移に関して、脳神経医学の面からの解析をした。その結果、最近2年間は同症状を訴えて受診する患者が減少しており、また主訴となる症状も変化していることが判明した。HPV ワクチン接種後に見られた有害事象を引き起こす可能性のある分子機序とその指標となる生物学的マーカーの検索が重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Ikeda S, Hineno A, Ozawa K, Kinoshita T. Review; Suspected adverse effects after human papillomavirus

vaccination: a temporal relationship. Immunol Res, 66:723-725, 2018.

2) 池田修一. 子宮頸がんワクチン接種後の副反応: わが国の現状. 昭和学士会雑誌, 78(4):303-314, 2018.

2. 学会発表

1) Ikeda S. Suspected adverse effects after human papillomavirus vaccination: a temporal relationship. 11th International Congress on Autoimmunity, 16-20 May, 2018. Lisbon (Portugal)

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|--|---|-------------|-------|---------|-------|
| Ikeda S, Hineno A, Ozawa K, Kinoshita T. | Review; Suspected adverse effects after human papillomavirus vaccination: a temporal relationship. | Immunol Res | 66 | 723-725 | 2018 |
| <u>池田修一</u> | 子宮頸がんワクチン接種後 の副反応：わが国の現状. | 昭和学士会雑誌 | 78(4) | 303-314 | 2018. |
| | | | | | |

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
HPVワクチンの安全性に関する研究

平成30年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 岡部 信彦

令和元(2019)年 5月

目 次

| | | |
|--|------------|----|
| I . 総括研究報告 | | |
| HPVワクチンの安全性に関する研究 | ----- | 1 |
| 岡部 信彦 | | |
| (資料1) HPVワクチンの安全性に関する研究 | 実施計画書 | |
| (資料2) HPVワクチンの安全性に関する研究 | の説明(同意書) | |
| (資料3) HPVワクチンの安全性に関する研究 | 初回アンケート調査票 | |
| (資料4) HPV調査登録呼びかけパンフレット | | |
| II . 分担研究報告 | | |
| 1 . HPVワクチンの安全性に関する研究 | ----- | 57 |
| 齊藤 和幸 | | |
| 2 . HPVワクチン接種後の有害事象を呈する患者の発現様式と症状の推移に 関する脳神経医学の面からの解析 | ----- | 61 |
| 池田 修一 | | |
| III . 研究成果の刊行に関する一覧表 | ----- | 63 |

HPVワクチンの安全性に関する研究

研究代表者 岡部信彦 川崎市健康安全研究所 所長

研究要旨

ヒトパピローマウイルス（HPV）の一部は、子宮頸がんや尖圭コンジローマ、疣贅などの原因となる。わが国は2009.9.にサーバリクス®、2011.7にガーダシル®が承認され、2010.11「子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業」、2013.4.より定期接種A類として、広くHPVワクチン（以下ワクチン）接種が行われるようになった。しかし接種後に「広範な疼痛や運動障害を中心とする多様な症状」が生じた患者が報告され、2013.6.積極的な接種勧奨が差し控えられ、厚生科学審議会予防接種副反応検討部会においてこれまでに審議が行われている。その間、2015-2017年度厚生科学研究「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「症例フォローアップ調査」では、ワクチン接種後に多様な症状を生じた患者51名について平均9.1か月における日常生活、症状の変化等についての解析が行われたが、長期的な経過は明らかになっていない。

本研究ではワクチン接種後に有害事象が生じ医療機関受診歴のある者のうち同意を得た者を対象とし、患者個人から臨床情報を入手する縦断的 Web アンケート調査によってワクチン接種後に有害事象を発生した患者における長期的な症状経過や予後を把握することを目的とする。平成30年度（2018年度）には、祖父江班が作成した調査項目を再検討し、医療機関 base ではなく患者本人が入力することが可能かつ予後調査に重要と考えられる変数を同定し、固定された調査項目に基づいて web 入力システムの構築を行った。厚生労働省、PMDA と協働して患者個人に直接研究参加への依頼を行えるよう協議を行った。2019年度には、参加の同意を得られた患者個人によって web 入力された情報を集計する予定である。

また、HPV ワクチン接種後の有害事象を呈する患者の発現様式と症状の推移に関して、脳神経医学の面からの解析をして、その成因を明らかにする目的で2013年7月～2018年10月までにHPV ワクチン接種後の有害事象疑いで信州大学病院を受診した女性患者の年度毎の数と症状を分析した。HPV ワクチン接種後の有害事象を的確に把握するための生物学的マーカーの検索にも着手した。

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
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

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
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
三崎 貴子 川崎市健康安全研究所 企画調整担当部長

A. 研究目的

ヒトパピローマウイルス（HPV）の一部は、子宮頸がんや尖圭コンジローマ、疣贅などの原因となる。わが国は 2009.9. にサーバリクス®、2011.7 にガーダシル®が承認され、2010.11 「子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業」、2013.4. より定期接種 A 類として、広く HPV ワクチン（以下ワクチン）接種が行われるようになった。しかし接種後に「広範な疼痛や運動障害を中心とする多様な症状」が生じた患者が報告され、2013.6. 積極的な接種勧奨が差し控えられ、厚生科学審議会予防接種副反応検討部会においてこれまでに審議が行われている。その間、2015-2017 年度厚生科学研究「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「症例フォローアップ調査」では、ワクチン接種後に多様な症状を生じた患者 51 名について平均 9.1 か月における日常生活、症状の変化等についての解析が行われたが、長期的な経過は明らかになっていない。

本研究ではワクチン接種後に有害事象が生じ医療機関受診歴のある者のうち同意を得た者を対象とし、患者個人から臨床情報を入手する縦断的 Web アンケート調査によってワクチン接種後に有害事象が発生した患者における長期的な症状経過や予後を把握し、また患者ニーズを把握することを主な目的とする。

また、研究分担者池田は、HPV ワクチン接種後の有害事象を呈する患者の発現様式と症状の推移に関して、その成因を明らかにする目的で信州大学病院を受診した当該女性患者について脳神経医学の面からの解析を行い、加えて HPV ワクチン接種後の有害事象を的確に把握するための生物学的マーカーの検索を行う。

B. 研究方法

1 .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（岡部、斉藤、池田）

【研究の目的】HPV ワクチン接種後に疼痛や運動障害等一定の臨床症状を生じた患者における長期的な症状経過や患者ニーズを明らかにすること。

【研究デザイン】後方視的 + 前方視的コホート研究

【対象患者】HPV ワクチン接種後に有害事象が生じた患者であって医療機関受診歴のある者（平成 29 年度までに祖父江班フォローアップ調査に登録した者も含む）のうち同意を得た者を対象とする。

なお、症状が継続している者を基本的な対象とするが、既に回復している者についても簡素な調査票によりできるだけ状況を把握することとする。

【方法】患者個人から臨床情報を入手する縦断的 Web アンケート調査

基本的には患者本人から研究班が直接収集する事とするが、患者本人からの情報収集が不可能な場合には親権者等からの代理回答も可能とする。また、今回の調査では祖父江班における調査で行われた医療機関の関与を必須とはしていないが、患者本人への説明同意の際には以下について文書で説明し、同意を取得する。

現在通院している医療機関名の記載を求め、必要に応じて問い合わせを行う場合があること

研究への参加の有無及び回答内容は救済認定の継続には無関係であること

患者への説明同意については下記の手順に基づいて実施する。

厚労省及び関係機関等の協力を得て、研究対象者に対し連絡し、参加希望がある場合には研究班への登録を依頼する。

研究班から患者本人に対して研究協力依頼を行う及び同意取得しメールアドレスを提供していただいた後、研究登録案内のメールメールアドレスに配信し正式登録する。

構造化されたアンケート調査は登録したメールアドレスに紐付け、定期的に web アンケート調査システムを使用して送付し回答を得る。定められた期間内に回答を得られなかった場合は再度回答を促すメールでの連絡を web アンケート調査シ

ステム経由で行う。

収集されたデータは匿名化した上で解析し、結果を集計する。

【調査項目】祖父江班の現行の調査項目を基本として、より入力と解析が簡便になるよう調査項目の一部分と調査回数について再検討を行う。また、謝金に関しては患者負担の程度に見合った額になるよう金額について再検討し、事務処理の簡素化を目的に電子マネーや Amazon 商品券等の現金振込以外の方法についても検討する。

【倫理面への配慮】

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。

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。

川崎市健康安全研究所倫理審査委員会承認：
H.31.2.4 (30-3)

国立成育医療センター倫理審査委員会承認：
H31.3.22 (2129)

2 .HPV ワクチン接種後の有害事象を呈する患者の発現様式と症状の推移に関する
脳神経医学の面からの解析（池田）

HPV ワクチン接種後の有害事象を呈する患者の発現様式と症状の推移に関して、脳神経医学の面からの解析をして、その成因を明らかにすることを目的として、2013年7月～2018年10月までに HPV ワクチン接種後の有害事象の疑いで信州大学病院を受診した女性患者の年度毎の数と症状を分析した。HPV ワクチン接種後の有害事象を的確に把握するための生物学的マーカーの検索にも着手した。

【倫理面への配慮】

信州大学医学部倫理委員会承認：No.4128,4150

C. 研究結果

1. HPV ワクチン接種後に生じた症状の経過と二

ーズを探索する縦断的観察研究（岡部、斉藤、池田）

（1）研究実施計画の作成

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た（資料1）。

概要は以下の通り。

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（延長の可能性あり）

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、予算事業における救済認定者214名：平成30年4月末時点。但し、PMDA法における救済認定者と予算事業における救済認定者は重複）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。

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、このウェブサイトへ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
- ・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

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。

資料2はアンケート調査同意書、資料3は調査票、資料4は研究参加登録の呼びかけのためのパンフレットである。いずれも本報告書作成時点で未完であり、細部修正の可能性がある。

(2) ウェブアンケートシステムの構築

研究実施計画作成後、(株)SSRIの協力を得、ウェブアンケートシステムの構築を行った。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ことが可能であり、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方式とした。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(株)SSRIがウェブシステムにアクセスすることでデータ収集を行い、定期的にデータセンターに送付する方式をとることとした。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。

(3) その他 2018年度は、WHO 予防接種の安全性に関する国際顧問委員会(GACVS)に岡部は委員として委員会に出席、また研究協力者・三崎と

WHO 西太平洋地域(WPR)における予防接種で予防できる感染症に関する専門家会議(TAG Meeting)に出席し(岡部はWHOより招聘)世界およびWPRにおける当該ワクチン接種状況及び効果と安全性について情報収集し、また各国の担当者、専門家と情報交換した。

また、研究代表者岡部は、HPV ワクチンの安全性に関する班会議の立ち上げと、それぞれの分野の専門家を訪問または招請し情報収集した他、本研究への参加を依頼し、患者らの情報を集計した後の多要因を含めた総合的な解析を行う体制を構築した。

2 .HPV ワクチン接種後の有害事象を呈する患者の発現様式と症状の推移に関する脳神経医学の面からの解析(池田)

(1) 過去5年3ヶ月間に受診した総患者数は195名であり、年度毎では2013年度44名、2014年度40名、2015年度47名、2016年度33名、2017年度25名、2018年度6名であった。HPV ワクチン接種の積極的勧奨が中止されて5年半が経過しており、有害事象を訴える患者数は減少していると推測される。

(2)有害事象の主な症状は高度な全身倦怠感、酷い頭痛、四肢・体幹の疼痛、四肢の運動麻痺、知覚過敏、手足の振るえ、学習障害、睡眠異常、月経異常であるが、最近2年間で受診した患者の主症状は全身倦怠感と酷い頭痛が多かった。

(3)平成31年3月9~15日までデンマーク・ドイツを訪問し、3月11、12日はデンマーク・コペンハーゲンでMehlsen 医師と有害事象の内容について、デンマークの患者と日本の患者のデータを見ながら意見交換を行った。デンマークのMehlsen 医師の診療施設では、英国、フランス、スウェーデン等のヨーロッパ各国の患者を診察しており、これらを含めて、HPV ワクチン接種後の有害事象の発現様式は、民族・国家の違いを超えて類似していることが判明した。さらに我々は海外の専門研究施設の助言を受け、自律神経受容体に対する自己抗体をELIZA法で検出する方法の開発に着手し

た。その一環として3月13日にドイツ・ベルリンにある CellTrend GmbH 研究所を訪問し、ELIZA 法に精通している Haerald Heidecke 博士と意見交換を行った。

D. 考察

・平成31年度(2019年度)からのアンケート調査開始に向け、研究実施計画書の作成、倫理審査委員会の実施許可取得、ウェブアンケートシステムの構築、実施体制整備といった研究実施に係る基盤構築を行った。平成31年度(2019年度)より実際にデータ収集を開始するが、研究参加者への公知等解決すべき課題・未解決点はまだ多くあり、引き続き円滑な研究実施に向けた手当て、調整を行っていく必要がある。

・HPVワクチン接種後の有害事象と言われている病態については、これらの症状発現と同ワクチン接種との直接的な因果関係は証明されていない。しかし同症状を呈する患者の発現様式と症状の推移からすると、両者の因果関係が疑われるものもあると考えられる。こうした患者の症状発現機序は自律神経障害、複合性局所疼痛症候群(CRPS)、高次脳機能障害の三者の組み合わせで説明ができるものもあると思われる。これらの障害を引き起こす分子機序とその指標となる生物学的マーカーの検索が重要である。

E. 結論

・HPVワクチンの安全に関する研究を実施するための研究実施基盤を構築できた。

・HPVワクチン接種後の有害事象を呈する患者の

発現様式と症状の推移に関して、脳神経医学の面からの解析をした。その結果、最近2年間は同症状を訴えて受診する患者が減少しており、また主訴となる症状も変化していることが判明した。HPVワクチン接種後に見られた有害事象を引き起こす可能性のある分子機序とその指標となる生物学的マーカーの検索が重要である。

F. 健康危険情報

現時点でなし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Ikeda S, Hineno A, Ozawa K, Kinoshita T. Review; Suspected adverse effects after human papillomavirus vaccination: a temporal relationship. *Immunol Res*, 66:723-725, 2018.

2) 池田修一. 子宮頸がんワクチン接種後の副反応：わが国の現状. *昭和学会雑誌*, 78(4):303-314, 2018.

2. 学会発表

1) Ikeda S. Suspected adverse effects after human papillomavirus vaccination: a temporal relationship. 11th International Congress on Autoimmunity, 16-20 May, 2018. Lisbon (Portugal)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

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、研究実施計画を作成し、倫理審査委員会の実施許可を得た。患者さんから直接アンケート結果を収集することを可能とするウェブアンケートシステムを構築した。関係省庁等と連携して調査案内を送付する手順、アンケート運用の手順、データ解析の手順、謝金支払いの手順等研究運用に関連するフローを整備し、平成 31 年度よりアンケート調査を開始するための基盤構築を行った。

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 ヶ月であり、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。

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し、平成 31 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する。

C. 研究結果

(1) 研究実施計画の作成

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た。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（延長の可能性あり）

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、予算事業における救済認定者 214 名：平成 30 年 4 月末時点。但し、PMDA 法における救済認定者と予算事業における救済認定者は重複）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。

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、このウェブサイトへ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

- ・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

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。

(2) ウェブアンケートシステムの構築

研究実施計画作成後、(株)SSRI の協力を得、ウェブアンケートシステムの構築を行った。

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ことが可能であり、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方式とした。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(株)SSRI がウェブシステムにアクセスすることでデータ収集を行い、定期的にデータセンターに送付する方式をとることとした。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。

D. 考察

平成 31 年度からのアンケート調査開始に向け、研究実施計画書の作成、倫理審査委員会の実施許可取得、ウェブアンケートシステムの構築、実施体制整備といった研究実施に係る基盤構築を行った。平成 31 年度より実際にデータ収集を開始するが、研究参加者への公知等解決すべき課題は多く、次年度以降引き続き円滑な研究実施に向けた手当てを行っていく必要がある。

E. 結論

HPV ワクチンの安全に関する研究を実施するための研究実施基盤を構築できた。

特記すべきことなし。

F. 健康危険情報
なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況
特記すべきことなし。

G. 研究発表

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
HPVワクチンの安全性に関する研究
分担研究報告書（平成 30 年度）

（分担課題名）HPVワクチン接種後の有害事象を呈する患者の発現様式と症状の推移に関する
脳神経医学の面からの解析

研究分担者 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

研究要旨

HPVワクチン接種後の有害事象を呈する患者の発現様式と症状の推移に関して、脳神経医学の面からの解析をした。主症状は高度な全身倦怠感、酷い頭痛、四肢・体幹の疼痛、四肢の運動麻痺、知覚過敏、手足の振るえ、学習障害、睡眠異常、月経異常である。過去5年3ヶ月間に信州大学医学部附属病院を受診した総患者数は195名であり、年度毎では2013年度44名、2014年度40名、2015年度47名、2016年度33名、2017年度25名、2018年度6名であり、最近は有害事象を訴える患者数は減少している

A. 研究目的

HPV ワクチン接種後の有害事象を呈する患者の発現様式と症状の推移に関して、脳神経医学の面からの解析をして、その成因を明らかにする。

B. 研究方法

2013年7月～2018年10月までにHPVワクチン接種後の有害事象疑いで信州大学病院を受診した女性患者の年度毎の数と症状を分析した。HPVワクチン接種後の有害事象を的確に把握するための生物学的マーカーの検索にも着手した。

（倫理面への配慮）

信州大学医学部倫理委員会の承認を得ている
(No.4128,4150)

C. 研究結果

- (1) 過去5年3ヶ月間に受診した総患者数は195名であり、年度毎では2013年度44名、2014年度40名、2015年度47名、2016年度33名、2017年度25名、2018年度6名であった。HPVワクチン接種の積極的勧奨が中止されて5年半が経っており、有害事象を訴える患者数は減少していると推測される。
- (2) 有害事象の主な症状は高度な全身倦怠感、酷い頭痛、四肢・体幹の疼痛、四肢の運動麻痺、知

覚過敏、手足の振るえ、学習障害、睡眠異常、月経異常であるが、最近2年間で受診した患者の主症状は全身倦怠感と酷い頭痛が多かった。

- (3) 平成31年3月9～15日までデンマーク・ドイツを訪問し、3月11、12日はデンマーク・コペンハーゲンでMehlsen医師と有害事象の内容について、デンマークの患者と日本の患者のデータを見ながら意見交換を行った。デンマークのMehlsen医師の診療施設では、英国、フランス、スウェーデン等のヨーロッパ各国の患者を診察しており、これらを含めて、HPVワクチン接種後の有害事象の発現様式は、民族・国家の違いを超えて類似していることが判明した。さらに我々は海外の専門研究施設の助言を受け、自律神経受容体に対する自己抗体をELIZA法で検出する方法の開発に着手した。その一環として3月13日にドイツ・ベルリンにあるCellTrend GmbH研究所を訪問し、ELIZA法に精通しているHaerald Heidecke博士と意見交換を行った。

D. 考察

HPV ワクチン接種後の有害事象と言われている病態については、これらの症状発現と同ワクチン接種との直接的な因果関係は証明されていない。しかし同症状を呈する患者の発現様式と症状の推移からすると、両者の因果関係が疑われるものも

あると考えられる。こうした患者の症状発現機序は自律神経障害、複合性局所疼痛症候群（CRPS）、高次脳機能障害の三者の組み合わせで説明ができるものもあると思われる。これらの障害を引き起こす分子機序とその指標となる生物学的マーカーの検索が重要である。

E. 結論

HPV ワクチン接種後の有害事象を呈する患者の発現様式と症状の推移に関して、脳神経医学の面からの解析をした。その結果、最近2年間は同症状を訴えて受診する患者が減少しており、また主訴となる症状も変化していることが判明した。HPV ワクチン接種後に見られた有害事象を引き起こす可能性のある分子機序とその指標となる生物学的マーカーの検索が重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Ikeda S, Hineno A, Ozawa K, Kinoshita T. Review; Suspected adverse effects after human papillomavirus

vaccination: a temporal relationship. Immunol Res, 66:723-725, 2018.

2) 池田修一. 子宮頸がんワクチン接種後の副反応: わが国の現状. 昭和学士会雑誌, 78(4):303-314, 2018.

2. 学会発表

1) Ikeda S. Suspected adverse effects after human papillomavirus vaccination: a temporal relationship. 11th International Congress on Autoimmunity, 16-20 May, 2018. Lisbon (Portugal)

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|--|---|-------------|-------|---------|-------|
| Ikeda S, Hineno A, Ozawa K, Kinoshita T. | Review; Suspected adverse effects after human papillomavirus vaccination: a temporal relationship. | Immunol Res | 66 | 723-725 | 2018 |
| <u>池田修一</u> | 子宮頸がんワクチン接種後 の副反応：わが国の現状. | 昭和学士会雑誌 | 78(4) | 303-314 | 2018. |
| | | | | | |

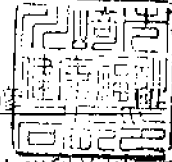
令和元年 5月 15日

厚生労働大臣
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
(国立保健医療科学院長)

機関名 川崎市健康福祉局

所属研究機関長 職名 局長

氏名 北 篤彦



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

2. 研究課題名 HPVワクチンの安全性に関する研究 (H30-新興行政-指定-003)

3. 研究者名 (所属部局・職名) 川崎市健康安全研究所 所長

(氏名・フリガナ) 岡部 信彦 (オカベ ノブヒコ)

4. 倫理審査の状況

| | 該当性の有無 | | 左記で該当がある場合のみ記入 (※1) | | |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|------------|--------------------------|
| | 有 | 無 | 審査済み | 審査した機関 | 未審査 (※2) |
| ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 遺伝子治療等臨床研究に関する指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | 川崎市健康安全研究所 | <input type="checkbox"/> |
| 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:) | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 委生前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

| | |
|-------------|---|
| 研究倫理教育の受講状況 | 受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/> |
|-------------|---|

6. 利益相反の管理

| | |
|--------------------------|---|
| 当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:) |
| 当研究機関におけるCOI委員会設置の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:) |
| 当研究に係るCOIについての報告・審査の有無 | 有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (無の場合はその理由: 非該当のため) |
| 当研究に係るCOIについての指導・管理の有無 | 有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:) |

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和元年 5月 22日

厚生労働大臣
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
(国立保健医療科学院長)

機関名 国立成育医療研究センター

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 五十嵐 隆 印

次の職員の平成 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 厚生労働行政推進調査事業
- 研究課題名 HPVワクチンの安全性に関する研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 臨床研究センター センター長
(氏名・フリガナ) 斉藤 和幸 (サイトウ カズユキ)

4. 倫理審査の状況

| | 該当性の有無 | | 左記で該当がある場合のみ記入 (※1) | | |
|-------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|--------------------------|--------|--------------------------|
| | 有 | 無 | 審査済み | 審査した機関 | 未審査 (※2) |
| ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 遺伝子治療等臨床研究に関する指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3) | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:) | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

| | |
|-------------|---|
| 研究倫理教育の受講状況 | 受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/> |
|-------------|---|

6. 利益相反の管理

| | |
|--------------------------|---|
| 当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:) |
| 当研究機関におけるCOI委員会設置の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:) |
| 当研究に係るCOIについての報告・審査の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:) |
| 当研究に係るCOIについての指導・管理の有無 | 有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:) |

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 4月 4日

厚生労働大臣
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
(国立保健医療科学院長)

機関名 国立大学法人信州大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 濱田 州博 印

次の職員の平成30年度厚生労働行政推進調査事業補助金の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
- 研究課題名 HPVワクチンの安全性に関する研究 (H30-新興行政-指定-003)
- 研究者名 (所属部局・職名) 信州大学医学部附属病院・特任教授
(氏名・フリガナ) 池田 修一・イケダ シュウイチ

4. 倫理審査の状況

| | 該当性の有無 | | 左記で該当がある場合のみ記入(※1) | | |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------|-------------------------------------|
| | 有 | 無 | 審査済み | 審査した機関 | 未審査(※2) |
| ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | 信州大学 | <input type="checkbox"/> |
| 遺伝子治療等臨床研究に関する指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(※3) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input checked="" type="checkbox"/> |
| 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:) | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

分担研究者所属機関において、該当性有の倫理審査については審査済みであるが、当該研究課題の共同研究としての審査は未審査である。その理由として、1月末に内容が固まり、2月に研究代表者所属研究機関で倫理審査を受けて承認されたが、その後、委員会からの指摘等による研究内容の確認を研究班内で行う等調整に時間がかかり、分担機関における審査を年度内に行うことができなかった。

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

| | |
|-------------|---|
| 研究倫理教育の受講状況 | 受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/> |
|-------------|---|

6. 利益相反の管理

| | |
|--------------------------|---|
| 当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:) |
| 当研究機関におけるCOI委員会設置の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:) |
| 当研究に係るCOIについての報告・審査の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:) |
| 当研究に係るCOIについての指導・管理の有無 | 有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:) |

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。