

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、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、アンケート調査項目と研究対象者の最終決定を行い、2020年2月17日よりアンケート調査を開始した。2021年3月31日時点で41件の有効回答を得て、要約値による結果のまとめを行った。研究対象者の臨床経過、治療、入院の状況、社会的支援のニーズが把握された。

協力研究者

小林 徹 国立成育医療研究センター 臨床研究センター データサイエンス部門 部門長

竹原 健二 国立成育医療研究センター 政策科学研究部 室長

諫山 玲名 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 研究員

大塚 美耶子 国立成育医療研究センター 政策科学研究部 研究員

山本 依志子 国立成育医療研究センター 政策科学研究部 研究員

A. 研究目的

ヒトパピローマウイルス（HPV）の16型18型を主としたハイリスク型は、子宮頸がんの原因となることがわかっており、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した。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した。

B. 研究方法

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～2021 年 03 月 31 日まで

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した。事前の情報から、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：2018 年 4 月末時点。）であるとした。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目標とした。

ウェブアンケート調査票では、前回疫学調査（祖父江班）の調査項目を基本として構築した以下の項目を調査した。

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

調査に先立ち、研究参加同意者には、登録したメールアドレス宛にウェブアンケートに接続する URL を送付した。研究参加同意者には、このウェブサイトへ接続し、アンケートに回答してもらった。初回調査から 6 ヶ月程度毎に再度ウェブアンケートへのリンクをメールアドレスに送付することによって追跡調査を継続する計画を立てた。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た。

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を示した。

(倫理面への配慮)

研究計画については国立成育医療研究センターの倫理委員会の承認を受けて実施した。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報告することとした。

C. 研究結果

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

2019年7月12日の班会議にて、前回疫学調査のアンケート項目/結果を踏まえ、アンケート調査項目と研究対象者の選定基準の最終確認、研究協力機関についての討議を行い、アンケート調査票内の質問項目を決定した。作成したアンケート調査票を研究計画書に反映し、2019年10月に倫理審査委員会の承認を経て固定した。

(2) 研究対象者の選定基準作成

厚生労働省と複数回交渉を重ね、PMDA、リサーチセンター、地区町村などに研究協力依頼を行い、研究対象者の選定基準についての話し合いを重ねた。度重なる交渉を行ったものの、リサーチセンターより研究の協力を得るには至らなかった。そのため、“予防接種健康被害者福祉相談事業（保健福祉相談事業）の対象で健康管理支援手当

の支給決定を受けた者及び受給者”を、研究対象者より除外した。この研究計画の改訂にともなって、システム変更等の追加の作業が必要となった。

(3) ウェブアンケートシステム・研究ウェブサイト構築

ウェブアンケート調査会社（株式会社社会情報サービス SSRI）にアンケートシステムの構築委託を行い、2019年度初めよりウェブアンケートシステムの構築を開始した。上述の10月以降の研究計画変更などを踏まえ、委託会社との隔週の会議を行いながら、ウェブアンケートシステムの修正、構築を継続して行った。2019年12月、委託会社より国立成育医療研究センターへウェブアンケートシステムが納品された。当院におけるシステムの検証作業を2020年1月に終え、同年2月17日より稼働を開始した。

(4) 研究案内パンフレットの作成と配布

研究班、厚生労働省、関係団体、デザイナーとで協議を重ね、本研究を案内するパンフレットのデザインを2019年10月に確定した。パンフレットには、研究対象者のリクルート元により異なるURL（予防接種法における救済認定者用、PMDA法における救済認定者用など）を用意した。パンフレットは11月に印刷が完了、成育医療センターへ納品され、2020年1月に成育医療センターから厚労省へ届けられた。厚労省を介してPMDAや市区町村に引き渡され、2020年2月17日から研究対象者に該当する者へ配布が開始された。

(5) 研究ウェブサイトの作成

委託会社との交渉を重ね、2019年10月に研究説明用のウェブサイトを完成させた。ウェブサイトには、研究の概要、詳細、同意説明書を埋め込み、上述のパンフレットを受け取った研究対象者が、パンフレット上のURLを読み込むことでアクセスできるように設定した。ウェブシステム上、どの種類のURLよりアクセスがあったかを追跡できるように設定し、救済認定者数とアクセス数をモニターすることで、不正ななりすましを予防する策をとることとした。ウェブサイトは、ウェブアンケートシステムの稼働開始とあわせて、2020年2月17日にオープンした。

(6) 問い合わせの対応

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

(7) アンケートシステムにおける問題対応

委託会社のサーバが令和2年10月20日にマルウェアに攻撃された。Webアンケートは令和2年10月22日から本研究のアンケートサイトで収集した個人情報の流出がなかったことを確認した。サーバが修正されるまでの令和2年11月10日までアンケートは一時中断された。その間、アンケート協力者に対し、二報の現状報告を委託会社経由でメールで行った。

また、委託会社が行ったシステムアップデートの際に、アンケートサイトの仕様に影響を与えるメンテナンスとなっており、その結果、特定の条件でセキュリティに懸

念が生じたが、令和3年1月21日には委託会社内で対応され問題は解消された。令和3年2月12日に最終報告を受けた時点で影響は確認されていない。

(8) 2021年3月31日時点での患者登録状況

委託会社より、定期的に患者登録状況など現状の報告を受けており、2021年3月31日時点で、個人情報まで登録された有効回答数は41件であった。

(9) アンケート結果のまとめ

解析対象は41件、回答者は全員20代で回答者の接種年は2011年に多かった。半数以上が接種後から2ヶ月以内に初発症状を発現しており、その後多岐にわたる治療を受けており、複数回の入院、長期にわたる治療を受けている症例も認められた。有症状時、日常生活に支障があったと答えた人は、41人中40人であった。診療を受ける際、就学・就業の際に周囲の病気に対する理解や費用に関する支援、学校や社会に関わるための支援策を必要としていた。

D. 考察

2018年度には、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。

2019年度は、アンケート調査項目と研究対象者の最終決定を行い、研究実施計画書とアンケート調査票の改定、倫理審査委員会の実施許可を再度取得した。2019年度初めより開始していたウェブアンケートシステムの構築、ならびに研究ウェブサイトを令和元年度中に完成させ、2020年2月17

日より研究案内パンフレットを対象者に配布し、Web アンケートの稼働から患者登録を開始した。

2020年度は、2020年2月17日から開始されたアンケート運用に関して、研究対象者や委託会社からの問い合わせ対応、アンケートシステムのサイバー攻撃やセキュリティ懸念などの問題に対応を行った。2021年3月31日までの有効回答が41件あり、要約値による結果のまとめを行った。研究対象者の臨床経過、治療、入院の状況、社会的支援のニーズが把握された。

今後の課題としては、想定された研究対象者に対して回答が少なかったこと、回答された研究対象者への追加調査の回答割合が10%以下と回答率が低かったことが挙げられる。

E. 結論

HPV ワクチンの安全性に関する研究を実施するために、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、実施体制整備を行い、2020年2月から患者登録、データ蓄積を開始できた。最終的には41名による有効回答から要約値によるまとめを行い、研究対象者の臨床経過、治療、入院の状況、社会的支援のニーズが把握された。

F. 研究発表

特記すべきことなし

G. 知的財産権の出願・登録状況

特記すべきことなし。