別添３

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）研究報告書（令和５年度）

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

HPV ワクチン接種後に多様な症状を呈し、救済認定を受けた患者のフォローアップを行う Web アンケート調査を継続した。新規リクルートと追跡調査により 7 名、7 件の有効回答を得た。回答者は全員 20 代で客観的な症状について回答した 5 名全員が未だ感覚障害、運動障害、自律神経症状、認知機能障害のいずれか、もしくは複数の症状を持続して経験しており、うち 1 名が治療を継続しており、検査入院を行っていた。また、生活の支障や困難について回答した 2 名のうち 1 名は 1 ヶ月以上生活に支障を感じていた。そのため、治療のための金銭的な補助、検査の保険適用など医療体制や治療法の確立を訴えていた。

HPV ワクチン接種後に何らかの症状を呈して全国の協力医療機関を受診した患者数のサーベイランスも継続して実施した。2023 年 4 月に 9 価ワクチンも公費助成の対象となったが、継続受診患者数、新規受診患者数ともに著明な増加は認めず、その速報値は HPV ワクチン接種を積極的に呼びかける政策的判断を妨げる事象は起こらなかったことを意味すると考えられる。

本研究の体制構築や調査結果は、今後新規のワクチンが導入される際の有害事象発生時にも有益な情報をもたらすものと考えられる。

研究分担者
斉藤　和幸　国立研究開発法人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
竹原　健二　国立研究開発法人国立成育医療研究センター研究所 政策科学研究部　部長

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　大阪市健康局　健康推進部　大阪市健康局医務官兼こころの健康センター　所長
牛田　享宏　愛知医科大学　学際的痛みセンター　疼痛緩和外科　いたみセンター　教授
尾張　慶子　愛知医科大学　学際的痛みセンター　疼痛緩和外科　いたみセンター　助教
日根野　晃代　信州大学医学部付属病院　脳神経内科･難病診療センター　講師
小林　徹　国立研究開発法人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
山本　依志子　国立研究開発法人国立成育医療研究センター　政策科学研究部 政策開発研究室
井上　永介　昭和大学 統括研究推進センター　教授
三﨑　貴子　川崎市健康安全研究所　企画調整担当部長
（肩書は研究実施時のもの）

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のHPV感染は子宮頸がんを発症させることが知られており、HPVワクチンがその発症を6〜9割予防できるとの大規模研究からのエビデンスが示されている。わが国においては2013年4月よりHPVワクチンは定期接種(A類)となったが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月以降は積極的な接種勧奨が差し控えられた。その後、2015-2017年度「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)の中でHPVワクチン接種後に多様な症状が生じた患者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解析が行われた。また2018-2020年度研究「HPVワクチンの安全性に関する研究」(研究代表者:岡部信彦)では、2020年2月からWeb調査を実施し、HPVワクチン接種後に多様な症状が生じた患者41名の現在までの症状経過や、必要とされている社会的なニーズが把握された。しかし長期的な臨床症状や生活状況の経過や社会的なニーズの経時的な変化は明らかにされておらず、さらなる縦断的な調査が求められていた。

さらに、2021年11月に開催された厚生科学審議会の決定を経て、2022年4月からHPVワクチンの積極的接種勧奨が再開され、2023年4月からは9価ワクチンも公費助成されることとなった。それによりワクチン接種後の多様な症状を呈する患者が増加することがあれば、それを早期に把握し適切な支援等に繋げていく必要があり、そのための全国規模のサーベイランスの継続が必要であるとされた。

そこで今年度は、縦断的なWeb調査と、積極的勧奨に伴う患者の動向を把握するためのサーベイランスを継続することとした。それらの調査により、①患者の長期的な症状の経過やそれに伴う社会的ニーズの変遷などを把握すること、②積極的勧奨に伴う患者を早期に把握し、今後の臨床症状の詳細についての調査につなげていくこと、③収集したデータを報告、医療従事者と相互にフィードバックすることを通してワクチン接種後に症状を呈した患者の支援についての政策提言を検討すること、を目的とした。

B. 研究方法

1. 前方視的コホート研究

【研究対象】

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

法に基づく救済制度で認定を受けた者は延べ400名程度、2020年に本コホート研究に参加した対象者41名については、参加協力の継続をあらためて依頼を行った。都道府県とPMDAには新規認定患者へのフライヤー配布を依頼している。

【方法】

患者個人が回答するWebアンケート調査

2018-2020年に実施された前研究班において構築されているWebアンケートシステムを修正したものを用いて調査を実施した。

【調査項目】

- 患者背景(年齢、既往歴)
- ワクチン接種前の状況(就労・就学、睡眠等)
- 接種ワクチン名
- ワクチン接種後に生じた症状の種類、一番ひどかった時期と程度、現在の状況
- ワクチン接種後に生じた症状に関する治療内容
- ワクチン接種後に生じた症状に関する入院回数と入院に至った症状
- 日常生活および就学就労に影響があった期間と程度
- 医療や社会的支援に対する希望(自由記述)

また、謝金に関しては個人情報を管理する委託業者が銀行振り込み作業も代行している。

2. サーベイランス

【研究対象】

HPVワクチン接種後、何らかの症状を訴えて協力医療機関を受診したもの

【方法】

Google Form を用いて協力医療機関に 1 ヶ月に 1 回、毎月月初に前月の患者の受診動向を回答してもらう。

【調査項目】

- 受診患者数(新規・継続)
- 延べ受診患者数
- 紹介患者数
- 副反応疑い申請患者数
- 新規受診患者のワクチン接種後から発症までの期間

(倫理面への配慮)

前方視的コホート研究の研究計画については川崎健康安全研究所、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いる。ウェブ入力システム上で収集した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。

サーベイランスの実施については国立成育医療研究センターの倫理委員会において、協力医療機関などを含めた中央一括審査の承認を受けている。サーベイランスで収集する情報は各協力医療機関の患者数などの集計値であり、個人情報は含んでいない。

C．研究結果

1．前方視的コホート研究

(1) Web アンケート運用の総括

研究分担者からアンケート運用について報告を受け、連携して運用を行った。研究分担者が委託会社より進捗状況を得たことにつき、報告を受けながら連携して運用に当たった。また、厚生労働省の担当官と協議の上、回答依頼の頻度、新規リクルートの方法、集計方法を決定した。

(2) アンケート結果のまとめ

今年度は新規回答がなく、追跡調査の有効回答を 7 名から計 7 件を得た。回答者は全員 20 代で客観的な症状について回答した 5 名全員が未だ感覚障害、運動障害、自律神経症状、認知機能障害のいずれか、もしくは複数の症状を持続して経験しており、うち 1 名が治療を継続しており、検査入院を行っていた。また、生活の支障や困難について回答した 2 名のうち 1 名は 1 ヶ月以上生活に支障を感じており、治療のための金銭的な補助、検査の保険適用など治療体制や治療法の確立を訴えていた。

2．サーベイランス研究

(1) サーベイランス実施の総括

厚生労働省の担当官と協議を行い、協力医療機関からの問い合わせや依頼等に関する対応を行った。

(2) サーベイランス結果

厚生労働省の担当官との打ち合わせなどを踏まえ、サーベイランスを運用した。得られた速報値は厚生労働省の担当官、ブロック拠点病院に適宜報告を行い、また月に一回東北ブロック、九州ブロックなどのブロック会議でも報告を行い、全国およびそれぞれの地域での患者数の結果を共有した。2023 年度に毎月全国の協力医療機関から報告された患者数は、新規受診患者数は 4 人から 20 人、合計受診患者数としておおよそ 30 人から 50 人程度で推移しており、2023 年 4 月から 9 価ワクチンが公費助成となった後も新規・継続受診者数については著明な増加は認められなかった。これらの速報値については、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でも報告し、委員からの質疑への対応をおこなった。

D．考察

本年度は、前研究班に引き続き Web アンケート調査を運用し、7 件の有効回答を得た。継続して回

答が得られた患者数は少ないが、持続的に多様な症状を認めている状況ではあったが、７名のうち、治療を継続している患者は３名であり、生活の中で症状と共存している状況も示唆された。今年度の回答者においては、社会的なニーズとして症状による学業、就職への諦めと、それに伴う積極的な治療への支援、治癒につながる対策への訴えが特徴的かと思われた。

今年度は新規のワクチン接種後の有害事象による救済認定者からの回答は得られなかったが、積極的勧奨が再開されてから、HPV ワクチン接種数が伸び悩む中、本 Web アンケートで患者の臨床症状や社会的なニーズを把握していくこと、およびそうした情報を収集する基盤を維持することは、HPV ワクチンへの不安を払拭していく役割も持たせられることができるのではないかと考えられる。

一方でサーベイランスの実施により、HPV ワクチンの積極的勧奨再開、9 価ワクチンの公費助成に伴う多様な症状を呈する患者の増加は認められなかった。このような患者数の迅速な把握は患者に対する支援を提供していく上でも有益な情報であり、こういった体制構築は今後の新規のワクチン導入後における有害事象発生時などにも参考になるものと考えられる

E．結論

HPV ワクチンの安全に関する研究の患者の追跡データ蓄積を行い、７件の有効回答から要約値によるまとめを行った。
また、HPV ワクチン接種後に症状を呈した患者数のサーベイランスを実施し、その速報値は政策判断に有用であった。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

１.論文発表

・岡部信彦、奥山舞、多屋馨子、中島一敏、三﨑貴子：予防接種ストレス関連反応（WHOマニュアル完訳）
https://apps.who.int/iris/handle/10665/330277　2022.6

・岡部信彦：HPVワクチン積極的感染再開に思う 臨床婦人科産科　76(8):718-724, 2022.

２．学会発表

特記すべきことなし。

H．知的財産権の出願・登録状況

１．特許取得

特記すべきことなし。

２．実用新案登録

特記すべきことなし。

３．その他

特記すべきことなし。