

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、HPV ワクチン接種後に健康上の不具合を生じた方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、2020年2月17日より開始した患者登録を継続した。2021年3月31日時点で41件の有効回答を得られ、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、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。

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

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3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す。法に基づく救済制度で認定を受けた者は延べ 326 名（予防接種法における救済認定者 24 名、PMDA 法における救済認定者 302 名：平成 30 年 4 月末時点。）である。前回の祖父江班における大規模疫学調査の解析対象者は 51 名であった。これらの事前情報を踏まえ、研究期間中に 100 症例程度を本研究に登録する事を見込んでいる。

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

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

調査に先立ち、研究参加同意者には、登録したメールアドレス宛にウェブアンケートに接続する URL が送付される。研究参加同意者は、このウェブサイトへ接続することでアンケートに回答する。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。作成された研究実施計画に基づき、患者さんから直接アンケートを収集し謝金を支払うことができる、ウェブアンケートシステムを構築する。

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す。

（倫理面への配慮）

研究計画については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。

C. 研究結果

(1) 委託会社との連携と Web アンケート運営

委託会社より、定期的に問い合わせ状況や患者登録状況など現状の報告を受け、連携して運営にあたった。

(2) 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。

(3) 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おらず、今後はさらに委託会社との連携を強化しセキュリティの懸念を払拭することとした。

(4) 令和3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、令和3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。

(5) アンケート結果のまとめ

解析対象は41件となり、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

本年度は、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。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ワクチンの安全に関する研究の患者登録、データ蓄積を行い、41名による有効回答から要約値によるまとめを行った。

F. 健康危険情報

統括研究報告書にまとめて記入。

G. 研究発表

特記すべきことなし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

特記すべきことなし。