

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患者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研究分担者、研究協力者らの共同作業および厚生労働省健康局予防接種室の支援を得て構築してきた。令和 2（2020）年 2 月 17 日より患者登録を開始し、令和 2 年度には患者登録を継続した。令和 3（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 HPV ワクチン接種年は 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ことがアンケートから理解された。

今後も継続して患者の長期的な臨床症状や患者への社会的なニーズを把握することによって、患者らへの支援等政策を作るうえでの資料となると考えられた。

令和元（2019）年 12 月 WHO は Immunization Stress-Related Response (ISRR)に関するマニュアルを発行したが、HPV の有害事象としてかかわるところは大であり、ワクチンをより安全に実施し、上記の障害の発症予防のためになると考え、WHO の了解を得て日本語版発行のための翻訳作業に取り掛かった。

これらの研究の実施および継続は、HPV ワクチンのみならずワクチン全般に通じる、今後の安全なワクチンの実施に向けて行政施策上参考となる資料になっていくものと考えられた。

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

研究協力者

祖父江 友孝 大阪大学医学系研究科 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 こころの健康センター 所長

牛田 享宏 愛知医科大学 痛みセンター 教授

尾張 慶子 愛知医科大学 痛みセンター 助教

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

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

井上 永介 昭和大学 統括研究推進センター 教授

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、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。これらを把握することによって、患者らへの支援等政策を作る上での資料となること、HPV ワクチンのみならずワクチン全般について今後の安全なワクチンの実施に向けて行政施策上参考となる資料となることを主な目的としている。

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～令和 3（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、記述疫学を重視した方法とする。

令和元（2019）年 12 月 WHO は Immunization Stress-Related Response（ISRR）に関するマニュアルを発行したが、HPV の有害事象としてかかわるところは大であり、ワクチンをより安全に実施し、各種の障害の発症予防のためになると考え、WHO の了解を得て日本語版発行のための翻訳作業に取り掛かった。

【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）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情報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

研究分担者は委託会社より、定期的にお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り、その状況を研究代表者は適宜報告を受け遂行した。

(2) お問い合わせの対応

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研究分担者は常時行い、研究代表者は適宜その報告を受けた。

(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。この件については、研究分担者と研究代表者は密に連絡を取り合い、協力して対応にあたった。

(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。

ISRR の翻訳については、翻訳作業の大筋を終え、最終確認の段階となった。

D. 考察

本年度（令和2年度）は、令和2（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。令和3（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。

今後も継続して患者の長期的な臨床症状や患者への社会的なニーズを把握することによって、患者らへの支援等政策を作るうえでの資料となると考えられた。

Immunization Stress-Related Response (ISRR) に関する WHO マニュアルの翻訳作業に取り掛かった。

これらの研究の実施および継続は、HPV ワクチンのみならずワクチン全般に通じる、今後の安全なワクチンの実施に向けて行政施策上参考となる資料になっていくものと考えられる。

F. 健康危険情報

現時点でなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

岡部信彦：ワクチンの安全性にかかわる WHO の取り組みー予防接種ストレス関連反応 (ISRR) という概念ー産婦人科の実際 70(3):281-284, 2021.

2. 学会発表

なし

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