

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
協力医療機関等を受診している者を対象とした調査研究

実施計画書（プロトコル）

第1版	2015年10月3日
第2版	2015年10月12日
第3版	2015年10月21日
第4版	2016年7月20日

1. 研究の概要

子宮頸がん予防ワクチン（HPV ワクチン）については、接種後に広範な慢性の疼痛などの症状がみられたことから、平成 25 年 6 月以降、定期接種の積極的な勧奨を差し控えられている。これらの症状は、経過が長期にわたること、症状も多様であることから、全体像の把握が困難になっている。一部の症例は、回復するが、回復に到る経過や受けている治療も様々である。

これらの症状の背景・経過・治療などの点で予後改善に関連する因子を検討することが、診療体制の充実のための対策には必要であり、症状を呈している本人から調査することが望ましい。更に、医療機関に集積されている診療情報を収集し、合わせて分析することが重要である。

今般、厚生労働省は指定研究班「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）を設置した。今般の症例追跡研究はその安全性研究の一環として実施されるものである。本人記載の症状の状況の把握とともに、受療状況等の診療情報を収集し、患者の予後因子となり得るものを同定、解析する事を目標としている。

2. 背景

子宮頸がん予防ワクチン（HPV ワクチン）については、平成 21 年から国内での販売が開始され、平成 22 年 11 月から予算事業によるワクチン接種が行われ、平成 25 年 4 月には予防接種法に基づく定期接種に位置づけられ広く接種が行われるようになった。しかし、HPV ワクチン接種後に広範な慢性の疼痛などの症状がみられたことから、平成 25 年 6 月以降、国民に適切に情報提供できるまでの間、定期接種の積極的な勧奨を差し控えられている。

このような状況の中で、日本において、副反応の問題を解決することが喫緊の課題となっている。

これらの症状は、経過が長期にわたること、症状も多様であることから、全体像の把握が困難になっている。一部の症例は、回復するが、回復に到る経過や受けている治療も様々である。

これらの症状の経過を把握し、背景・経過・治療などの点で予後改善に関連する因子を検討することが必要であり、症状を呈している本人から調査することが望ましい。更に、医療機関に集積されている診療情報を収集し、合わせて分析することが重要である。

今般、厚生労働省は指定研究班「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)を設置した。本研究課題は、厚生労働省の依頼を受けて、当該研究班の安全性研究の一環として実施するものである。HPV ワクチン接種後の症状における予後因子を調査するためには、回復例等における経過の把握が必要であり、今後、予防や、治療法等の開発に対しても重要な基礎情報となりうるという点でも重要な意義が存在する。

3. 研究対象

A. 研究対象施設

協力医療機関等

- 各都道府県からの依頼をうけ HPV ワクチン接種後の多様な症状に関して集学的な診療を行っている医療機関（以下「協力医療機関」とする。施設名は別紙参照）
- 協力医療機関と同様に積極的に HPV ワクチン接種後の症状を呈する受診者を診療している医療機関

研究連携施設

- 協力医療機関等と連携して HPV 接種後の症状を呈する受診者を診療している医療機関で本研究の調査に協力する施設

B. 研究対象者組入・除外基準

【組入基準】

(以下の①—③を満たす症例) 過去に HPV ワクチンの接種歴がある。

- ① 過去に HPV ワクチンの接種歴がある。
- ② HPV ワクチンの接種以降に、以下のいずれかの症状の 1 つ以上が発生している(※1)。
 - (ア) 疼痛(感覚の障害を含む)
 - (イ) 運動機能障害
 - (ウ) 自律神経失調様症状
 - (エ) 認知機能障害
 - (オ) (ア)―(エ)以外の神経又は運動機能障害
- ③ ②の症状のため協力医療機関等を現在受診中の症例(連携医療機関に受診中で、定期的に協力医療機関を受診しているものも含む)

(注) 年齢制限はなし

(※1) 症状の具体例

疼痛（感覚の障害を含む）

痛み：関節痛、筋肉痛、腰痛、頭痛、腹痛、全身の痛みなど

しびれ感：四肢、顔面、体幹など

その他：アロディニア、原因不明の感覚脱失など

運動機能障害

麻痺、脱力、けいれん、振戦、ジストニア、ジスキネジアなど

自律神経失調様症状

めまい、倦怠感、失神、冷汗、微熱、立ち眩み、耳鳴り、吐気、嘔吐など

認知機能障害

記憶力低下、学習能力の低下、集中困難など

【除外基準】

組入基準②の症状が、外傷（HPV ワクチン接種に起因するものを除く）、薬物中毒、器質的疾患（悪性腫瘍等）による事が明らかな場合

C. 予定症例数

最大約 300 例を想定

予定症例数の設定根拠：HPV ワクチン接種後の副反応疑いの報告例に対して実施した追跡調査によれば、発症日・転帰が明らかであったもののうち、最終転帰の報告において症状が続いていた者が 186 例（平成 26 年 11 月までに報告。平成 27 年 9 月 17 日開催の厚生労働省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/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資料より）と報告されている。その後さらに医療機関や医薬品製造販売業社から、平成 28 年 4 月までに約 400 例の副反応報告がなされている。これらの報告数には当然ながら回復例も含まれているため、定期接種の積極的勧奨が差し控えられて 3 年以上経過している現時点での未回復例は多くても約 300 例程度と見込まれる。

4. 調査実施手順（1 次調査における研究協力支援金の支払い手順を含む）

- 質問紙票および自記式調査票への回答による追跡調査の実施手順を以下に示す。

[資料 9. および 資料 10.：質問紙票（初回用、継続（2 回目以降）用_入院、継続（2 回目以降）用_外来通院）、回答票（初回用、継続（2 回目以降）用_入院、継続（2 回目以降）用_外来通院）]

【協力医療機関等および研究連携施設に対して】

- ①. 厚生労働省より発出された依頼文書とともに研究班よりの依頼文および参加の可否に関する意思確認を行なう。（巻末：資料 2. 【窓口医師】参加の可否回答書）
- ②. 参加意思が表明された医療機関に対して、症例登録および回答票のデータ入力作業を行い、データ管理を担当する窓口医師の登録を依頼する。（巻末：資料 3. 【窓口医師】連

絡票（アンケート）

- ③. 各当該医療機関の倫理審査委員会（通称：IRB）にて本研究への参加協力に関する承認が必要であるため、大阪大学における承認通知および申請書類を送付し、各機関窓口担当者の支援を行なう。具体的には、書類送付およびIRBにおけるコンサルテーションの内容への助言など。（巻末：資料 4-12）
- ④. 倫理審査委員会における承認の得られた機関に対して、機関識別番号（「都道府県番号+連番」により事務局にて承認順に付与する）とフォローアップリスト（A および B）の作成フォーマットを送付する。（巻末：資料 11-12 【FW_OR】フォローアップリスト A、【FW_DI】フォローアップリスト B）
- ⑤. 対象症例（研究参加予定者）に対して、研究参加に際してのインフォームドコンセント（未成年の場合、インフォームドアセント）および書面による同意を取得し、当該医療機関にて研究期間終了後5年後までに保管していただく。調査実施の準備体制を整備する。
- ⑥. 研究参加者の確認のため、各機関から定期的にフォローアップリスト B の更新情報を収集する。

【研究参加者に対して（当該医療機関窓口担当の医師により実施）】

- ①. 研究概要の説明・資料提供：主治医もしくは担当医
- ②. 同意書の取得：所定の様式を用いて書面による同意を取得する。同意書は当該医療機関にて保管をお願いする。未成年者においては、代諾者である保護者から書面による同意を取得するとともに、未成年の本人に対しても口頭で説明した上で書面上のアセントを取得する。（巻末：資料 7a-7e（患者 IC, IA 様式 a.-e.））
- ③. 調査協力支援金支払い申請のための事前登録手続き：研究参加者本人または保護者に、様式 f. 調査協力支援金支払申請書（巻末：資料 8）を返信用封筒とともに渡して、必要事項を記入の上、研究班事務局宛に直接、送付してもらうよう指示をお願いする。
- ④. 診察時に調査票の記入要領を説明し、該当書類の配布をお願いする。
- ⑤. 研究参加者（患者）への回答の依頼：

初回登録用回答票：「初回登録用質問票」を読みながら、「初回登録用回答票」に記入する。記入が終わったら、主治医または担当医に内容の確認を依頼する。主治医または担当医は、回答内容を確認した後、署名をして、研究班事務局まで月単位でまとめて事務局宛に送付する。

調査協力支援金の支払請求：研究参加者は、あらかじめ「調査協力支援金支払申請書」に必要事項を記入し、事務局宛に直接送付する。支援金交付は、事務局（大阪大学）の財務担当係にて、データ管理作業と独立して行なわれる。支払いの根拠書類として、毎月提出される回答票原本が必要となるため、記入済みの回答票は3ヵ月以内に必ず事務局まで送付するものとする。

継続（2回目以降）用回答票：1ヵ月に1回まで「継続（2回目以降）用回答票」を提出するよう指示をお願いする。回答票の内容は、主治医または担当医による確認、署名したのちに、クラウドデータサーバーを利用した REDCap 臨床情報収集システムにログインして、データの登録（入力）をお願いする。*データの入力件

数（1件あたり約1000円程度）に応じて、担当医の銀行口座振り込みにて謝金をお支払いする。根拠書類として毎月提出される回答票原本を必要とする。

【臨床情報データベースの構築】

研究班事務局に設置のデータセンター（大阪大学）では、REDCap 臨床情報収集システムを利用して、該当症状を呈する症例ごとの臨床情報データベース（個人票データベース）を構築し、匿名化情報による症例フォローアップデータの管理を行なう。具体的には、すべての研究参加者に対して排他的な個人識別番号を付与することにより、個人票の管理・分析を行い、データの妥当性を確認するための定期的なフォローアップリストの更新を行なう。

5. 調査票に基づき基礎的情報（各対象医療機関の受診者数、症状の内容、症状の軽快率、受療状況等）について集計・解析する。平成28年度末時点で、中間解析を実施する。

6. 詳細検討調査

1次調査の中間解析結果から示唆される症状の軽快状況等を踏まえて、症状の軽快に関連する因子について検討を行なう。なお、詳細検討調査に関しては、分担研究班会議における協議に基づき対象者を選択し、改めて同意の確認（同意確認書の取得）を行なって実施する。

詳細検討調査の実施の手順は以下のとおり。

- ① 研究班において、一次調査参加者の中から20-30例程度の症例を抽出する。
- ② 特に重篤な症状を呈する入院例や、長期間にわたる日常生活への影響が認められた症例について、当該医療機関への問い合わせを行い、同意確認が得られた症例について、調査内容を協議した上で詳細検討項目および調査方法について個別に検討を行なう。
- ③ ②の検討内容に基づいて、診療録等による臨床情報を入手し、症状経過についての評価・検討を行なう。
- ④ 倫理指針に則り、個人情報の取扱いには十分配慮の上で実施するものとする。

7. インフォームドコンセント（アセント）の手続き

研究対象者本人（未成年の場合は保護者）に、1次調査の概要（質問紙票による調査であること、調査項目についての説明、参加同意および拒否の自由、個人情報の取扱い、研究費および研究成果について、etc.）及び詳細検討調査（診療情報の閲覧による検討）について口頭および書面による説明を行ない、同意の得られた後に、調査を実施する。

説明文書の内容

- ① 研究の名称及び当該研究の実施について研究機関の長の許可を受けている旨
- ② 研究機関の名称及び研究責任者の氏名（他の研究機関と共同して研究を実施する場合には、共同研究機関の名称及び共同研究機関の研究責任者の氏名を含む。）

- ③ 研究の目的及び意義
- ④ 研究の方法（研究対象者から取得された試料・情報の利用目的を含む。）及び期間
- ⑤ 研究対象者として選定された理由
- ⑥ 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
- ⑦ 研究が実施又は継続されることに同意した場合であっても随時これを撤回できる旨（研究対象者等からの撤回の内容に従った措置を講じることが困難となる場合があるときは、その旨及びその理由）
- ⑧ 研究が実施又は継続されることに同意しないこと又は同意を撤回することによって研究対象者等が不利益な取扱いを受けない旨
- ⑨ 研究に関する情報公開の方法
- ⑩ 研究対象者等の求めに応じて、他の研究対象者等の個人情報等の保護及び当該研究の独創性の確保に支障がない範囲内で研究計画書及び研究の方法に関する資料を入手又は閲覧できる旨並びにその入手又は閲覧の方法
- ⑪ 個人情報等の取扱い（匿名化する場合にはその方法を含む。）
- ⑫ 試料・情報の保管及び廃棄の方法
- ⑬ 研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況
- ⑭ 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応
- ⑮ 研究対象者等に経済的負担又は謝礼がある場合には、その旨及びその内容
 なお、以下の事項については、説明文書に含めない。理由については、各項に付記する。
- ⑯ 通常の診療を超える医療行為を伴う研究の場合には、他の治療方法等に関する事項（理由：本研究は観察研究であり、介入を伴わないため）
- ⑰ 通常の診療を超える医療行為を伴う研究の場合には、研究対象者への研究実施後における医療の提供に関する対応（理由：本研究は観察研究であり、介入を伴わないため）
- ⑱ 研究の実施に伴い、研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性がある場合には、研究対象者に係る研究結果（偶発的所見を含む。）の取扱い（理由：本研究では通常の医療行為を越える検査等を伴わず、遺伝的特徴等に関する重要な所見が得られる可能性がないため）
- ⑲ 侵襲を伴う研究の場合には、当該研究によって生じた健康被害に対する補償の有無及びその内容（理由：本研究は観察研究であり、侵襲を伴わないため）
- ⑳ 研究対象者から取得された試料・情報について、研究対象者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供する可能性がある場合には、その旨と同意を受ける時点において想定される内容（理由：2次利用を予定していないため）
- ㉑ 侵襲（軽微な侵襲を除く。）を伴う研究であって介入を行うもの場合には、研究対象者の秘密が保全されることを前提として、モニタリングに従事する者及び監査に従事する者並びに倫理審査委員会が、必要な範囲内において当該研究対象者に関する試料・情報を閲覧する旨（理由：侵襲を伴わないため）

*詳細検討調査の対象として選択された研究参加者からは、改めて同意（詳細検討調査同意確認書）を得た上で、協力医療機関から、診療録等の問診記録、診察所見、検査所見、各種治療の記録に関する診療情報を収集する。

8. データ管理

(ア) データセンターの設置

① データセンターを大阪大学大学院医学系研究科環境医学教室内に設置する。

(イ) 個人情報の扱い

- ・事務局では、臨床データ管理と支払い事務を分離し、基本的に研究対象者の個人情報は扱わない。
- ・研究対象者の調査票は、封書に密封した上で研究機関から事務局にレターパックを用いて送付し、当該研究機関及び支援金支払業務担当者以外、個人情報を取扱いことのないようにする。
- ・大阪大学データセンターに収集されたデータはすべて個人情報が削除されたデータのみを扱い、排他的個人識別番号（ID）にて管理する。ID番号と個人情報の対応表は当該医療機関内にて厳重に保管され、大阪大学データセンターにおいては連結可能匿名化のための対応表を置く。これは、詳細検討調査を実施するために必要であり、またデータの整合性・妥当性を検討する際に、症例に遡って確認する必要があることを想定に入れた措置であり、対応表の保管についてはネットワークに結合されない状態で、施錠された部屋に設置された専用のデータサーバー上で保管する。

(ウ) 保管期間

- ・研究参加者名簿については、研究終了後速やかに廃棄する。ただし、研究費監査のために、経理担当において監査終了（研究終了後おおよそ2年間）を保管期間とする。
- ・臨床情報データベース（匿名化データ）については、研究終了後5年間とし、保管期間経過後は直ちに廃棄するものとする。

9. 解析

個人票データの各変数についての集計を行い、記述疫学的な解析を行なう。

10. 統計学的考察

主に記述疫学的な集計値の算出と、データの妥当性についての検討および関連要因についての分析も行なう。随時、統計値による検定および評価を行なう。

11. 研究組織

(ア) 研究代表者 祖父江友孝

(イ) データセンター 大阪大学大学院医学系研究科環境医学講座 管理者：喜多村祐里

(ウ) 詳細検討実施統括者 柴田政彦

(工) 事務局 大阪大学大学院医学系研究科環境医学講座内

業務：協力支援金支払い手続きおよび各研究連携施設・協力医療機関窓口への謝金支払

12. 研究費

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）国庫補助金（H27-新興行政-指定-004）

「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（大阪大学大学院医学系研究科教授）

分担研究（ワーキング）

「ヒトパピローマウィルス（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者を対象とした調査研究（呼称：症例フォローアップ調査）」

13. 謝金

（ア）調査票は初回登録用、2回目以降の継続用（入院無し／有りの区別あり）の3種となっているが、初回登録用は1回のみ、継続用は追跡期間終了までの毎月1回ごとに回答を依頼する。初回登録用への回答に対しては1万円、2回目以降の継続用への回答に対しては1回あたり7000円（1ヵ月1回まで）を該当個人名義の銀行口座振り込みにて支払う。当該医療機関による診療を受けている期間を支給期間とする。

（イ）さらに当該医療機関の窓口担当医師に対して、研究協力に際しての倫理委員会承認の手続きならびに同意取得、参加者名簿の保管、回答票の回収および入力などの医師業務以外の作業対価として、回答票1件当たり約1000円～500円を本人名義の銀行口座宛に振り込みにて支払う*。

※ 厚生労働省発健第1219002号「感染症予防事業費等国庫負担（補助）金交付要綱」の通則（1ヶ月の上限を4100円と定める）に基づき、大阪大学規定を鑑みて、1ヵ月単位で支払うものとする。

例）4件までは1件当たり1000円

上記を越える5件目以降については1件当たり500円

14. 研究倫理審査

（ア）大阪大学医学部附属病院の倫理審査委員会にて承認を得る。

（イ）協力医療機関等の研究連携施設においても倫理審査委員会の承認を得る。

15. 研究機関の長への報告内容及び方法

各研究機関の研究責任者は、研究機関の長に対し、年1回及び研究終了時に、研究の進捗状況について報告する。

16. 研究結果の公表

厚生労働科学研究費研究報告書により報告する。

研究対象者が特定されないよう配慮した上で、学術会議や学術誌上の論文として成果を公表

する。

17. 研究対象者及びその関係者からの相談等への対応

臨床症状に関する相談窓口として、下記の研究分担者が対応する。研究窓口の連絡先については、説明文書に記載し、研究対象者に対して周知する。

相談窓口：疼痛医学寄付口座教授 柴田政彦

18. 研究実施期間

倫理審査承認日から 2018 年 3 月までとする

19. 添付資料

研究連携施設の登録（協力医療機関）

資料 1 ・ 指定協力医療機関リスト（H28 年 6 月 15 日更新）（厚労省ホームページにて随時更新予定）

資料 2 ・ 協力医療機関等および研究連携施設による参加の可否に関する回答 [参加可否回答書.doc]

資料 3 ・ 症例登録およびデータ入力担当者連絡票 [窓口担当医師連絡票（アンケート）.doc]

IRB 関係：各当該医療機関の倫理審査委員会における承認手続き時に参考となるもの

資料 4 ・ 変更承認済み通知書 IRB 改訂版_osaka .pdf（予定）

資料 5 ・ IRB_2 変更申請書（研究計画書）.doc

資料 6 ・ IRB_2p 実施計画書（プロトコル）改訂版.doc

資料 7 ・ 患者インフォームドコンセント（アセント）用書式

- a. 【患者_説明】説明文書
- b. 【患者_同意書】同意書
- c. 【患者_同意撤回】同意撤回書
- d. 【患者_詳細検討同意確認】詳細検討調査（旧二次調査）同意確認書
- e. 【患者_てびき】参加のてびき

調査協力支援金支払申請用の提出書類

資料 8 ・ f. 調査協力支援金支払申請書（振込依頼書）＊初回のみ【患者が提出するもの】

患者に記入を依頼するもの

資料 9 ・ H2807 改訂版質問票【FW_Q0-Q2】（ページ 1～3）

資料 10 ・ H2807 改訂版回答票【FW_A0-A2】（シート 1～3）

【追加資料】新旧対比表（症例 FW）.doc

窓口担当医師に依頼するもの

資料 11 ・ 【FW_OR】フォローアップリスト A^{*1}：

各施設（機関識別番号を所持^{*2}）における機関内連番表

※1 個人情報付き：各施設内にて厳重管理（事務局へ提出するものではありません）

※2 「機関識別番号」は IRB 承認書をお送りいただいてから事務局より通知

資料 12 ・ 【FW_DI】フォローアップリスト B：

上記のリスト A より個人情報を消去（匿名化）したもの、事務局での進捗管理に使用

約半年ごとの更新

その他

資料13・調査の概要（参考）