

第16回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、平成27年度第6回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同開催）

資料一覧

- 資料1 乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン（MR）の副反応報告状況
- 資料2 乾燥弱毒生麻しんワクチンの副反応報告状況
- 資料3 乾燥弱毒生風しんワクチンの副反応報告状況
- 資料4 乾燥弱毒生おたふくかぜワクチンの副反応報告状況
- 資料5 乾燥弱毒生水痘ワクチンの副反応報告状況
- 資料6 乾燥組織培養不活化A型肝炎ワクチンの副反応報告状況
- 資料7 23価肺炎球菌ワクチンの副反応報告状況
- 資料8 23価肺炎球菌ワクチン定期接種導入後の副反応報告の状況
- 資料9 インフルエンザワクチンの副反応報告状況
- 資料10 HPV ワクチンの有効性及び安全性に関する疫学研究の概要
- 資料11 青少年における「疼痛又は運動障害を中心とする多様な症状」の受療状況に関する全国疫学調査

参考 各ワクチンの添付文書（委員のみ配布）

## HPV ワクチンの有効性及び安全性に関する疫学研究の概要

### 1. 研究事業名

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事業

### 2. 研究課題名

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

### 3. 研究予定期間

平成27年7月7日から 3年計画 (現在1年目)

### 4. 研究者

○主任研究者 祖父江友孝 大阪大学大学院医学系研究科社会医学講座教授

○分担研究者 12名 (平成27年度)

(疫学・公衆衛生、神経内科学、小児科学、疼痛医学、がん領域等、  
関連する診療科の専門家により構成)

### 5. 研究計画の概要

HPV ワクチンについては、国内における安全性及び有効性についての疫学評価が乏しいことから、複数の専門家によって構成される共同研究により以下の研究を行う。

- 「疼痛並びに運動障害を中心とした多様な症状」の発現頻度並びに関連因子を明らかにすることを目的とした記述疫学研究
- HPV ワクチン接種後の「疼痛並びに運動障害を中心とした多様な症状」に関する追跡研究
- 子宮頸がん検診受診者における HPV ワクチンの有効性に関する疫学研究

# 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 研究者一覧

(平成27年度実績)

## 主任研究者

- ・ 祖父江 友孝 大阪大学大学院医学系研究科教授 (がん疫学・公衆衛生)

## 分担研究者

- ・ 垣添 忠生 日本対がん協会会長
- ・ 福島 若葉 大阪市立大学大学院医学研究科教授 (疫学・公衆衛生)
- ・ 原 めぐみ 佐賀大学医学部講師 (疫学・公衆衛生)
- ・ 柴田 政彦 大阪大学大学院医学系研究科教授 (疼痛医学)
- ・ 榎本 隆之 新潟大学医学部教授 (産婦人科)
- ・ 上田 豊 大阪大学大学院医学系研究科助教 (産婦人科)
- ・ 宇川 義一 福島県立医科大学教授 (神経内科学)
- ・ 平田 幸一 獨協医科大学医学部教授 (神経内科)
- ・ 岡 明 東京大学医学部教授 (小児科)
- ・ 宮本 信也 筑波大学人間系教授 (発達行動小児科学)
- ・ 喜多村 祐里 大阪大学大学院医学系研究科准教授 (疫学・精神保健)

# 青少年における「疼痛又は運動障害を中心とする 多様な症状」の受療状況に関する全国疫学調査

---

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」班

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

- 
- 医薬品の安全性評価(副反応の評価)の一般的な考え方について
  - HPVワクチン接種後の副反応の評価における課題について
  - 全国疫学調査のデザインについて

## 医薬品の安全性評価：一般的な考え方

➤ 製造販売承認を得るまで：第I, II, III相試験 (Phase I, II, III trial)

対象者数が少ないため、

- 非常にまれな有害事象は発生しない？
- 発生したとしても、因果性までは評価できない



➤ 市販後：医薬品安全性監視 → シグナルの検出 (detection)

検出されたシグナル → 疫学手法による評価 (assessment)

- コホート研究
- 症例・対照研究
- Self-controlled method など

## 疫学研究デザインと「結果の質」(エビデンスレベル)

1) 記述疫学

2) 生態学的研究

3) 横断(断面)研究

- 比較群あり
- 個人単位の調査
- 要因 → 結果 に時間軸あり

4) 分析疫学

症例・対照研究

コホート研究

介入研究

- 〔 非無作為化比較試験
- 〔 無作為化比較試験(RCT)

観察研究

市販後の  
医薬品安全性監視で  
検出された”signal”を評価  
(signal assessment)

実験研究

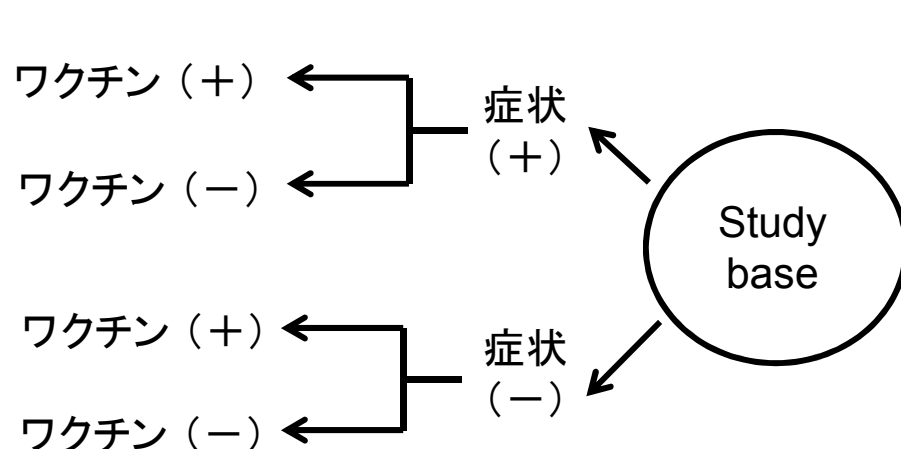
低

エビデンス  
レベル (※)

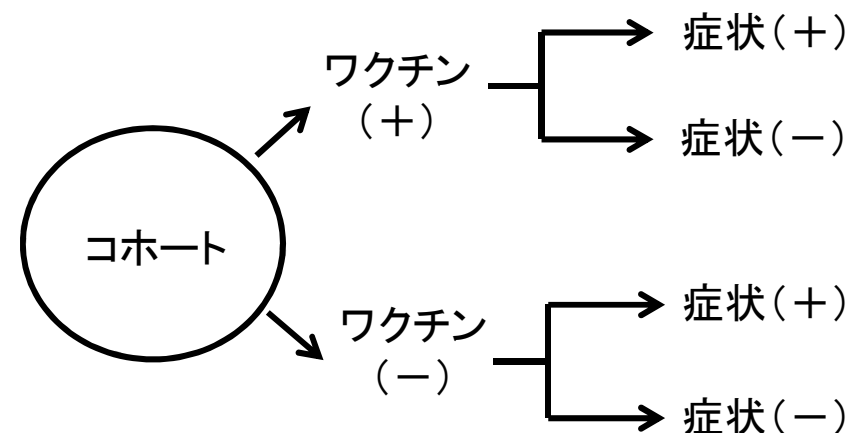
高

(※) デザイン上の判断

## 症例・対照研究 (case-control study)



## コホート研究 (cohort study)

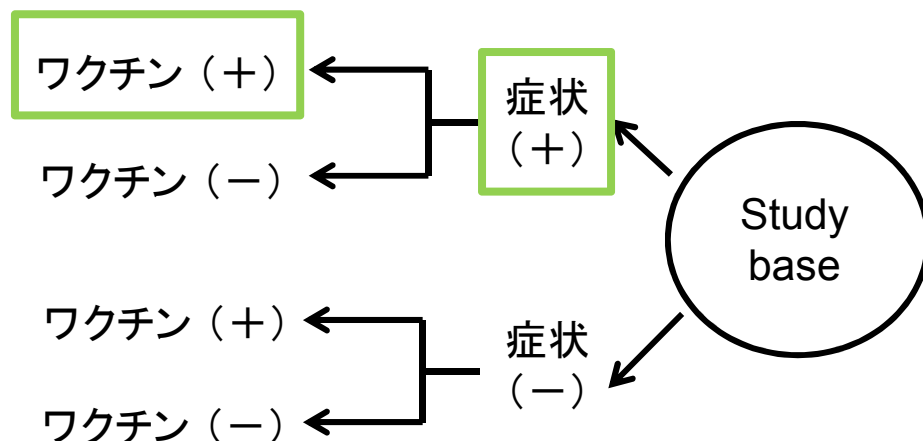


## HPVワクチン接種と「多様な症状」の関連:分析疫学研究における難関 (1)

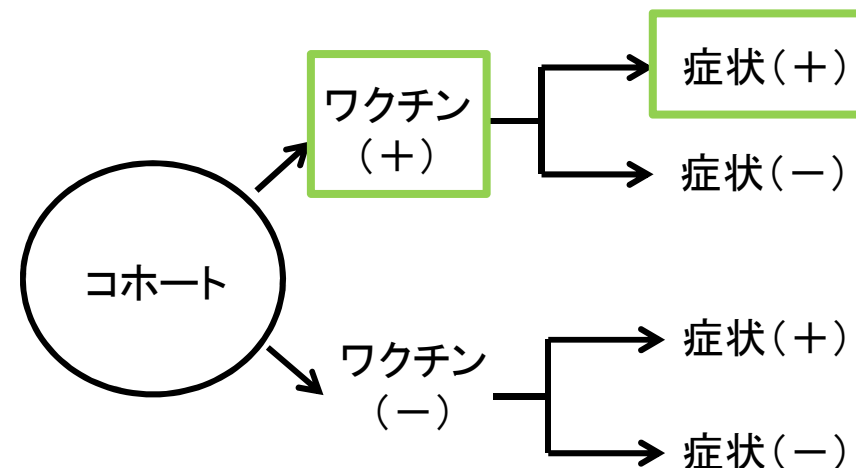
- 諸外国における“signal assessment”：既存のデータベースを利用するのが一般的  
(例：「医療情報」と「ワクチン接種歴」のデータベースを個人識別番号で連結)
  - ➔ わが国には、相当するデータベースなし
- データベースが利用可能でも、「多様な症状」は特定困難  
既知の疾患ではないため、「医療情報」のデータベース上でコード化されていない



## 症例・対照研究 (case-control study)



## コホート研究 (cohort study)



## HPVワクチン接種と「多様な症状」の関連:分析疫学研究における難関 (2)

“Signal assessment” のための疫学研究を立ち上げ、**多様な症状を「前向きに」把握**  
(prospective case-control study, prospective cohort study)



当該症状は既知の疾患概念ではない

→ **症状を、偏りなく (=接種・非接種にかかわらず) 特定することができるのか??**

## 記述疫学については、十分な知見が得られているか？

### 1) 記述疫学

2) 生態学的研究

3) 横断(断面)研究

4) 分析疫学

症例・対照研究

コホート研究

介入研究

{ 非無作為化比較試験  
無作為化比較試験(RCT)

症状の自然発生率(あるいはそれに代わる指標)

→ ???

基礎的な知見が欠落

分析疫学の前段階として確認すべきこと

HPVワクチン「非接種」で同様の症状を呈する者は  
一定数存在するのか？

「難病の全国疫学調査」の  
手法を応用し  
全国規模で検証



## 青少年における「疼痛又は運動障害を中心とする多様な症状」の 受療状況に関する全国疫学調査

### ➤ 2016年1月開始

### ➤ 一次調査：患者数推計（期間有病率, period prevalence）

#### ■ 調査対象（約19,000科）

##### • 全国の病院における11診療科

小児科、神経内科、麻酔科、産婦人科、整形外科、消化器内科、総合診療科、リウマチ科、  
脳神経外科、心療内科、精神科

##### • 特別階層として下記病院（73施設）

厚労省指定「HPV感染症の予防接種後に生じた症状の診療に係る協力医療機関」

##### • 抽出率

200床以上の病院、大学病院、特別階層病院：100%（全数）

200床未満の病院：50%（抽出）

#### ■ 「調査対象症例基準」を満たす患者が、過去6カ月間（2015.7.1～12.31）に受診したか？

➔ はがきで回答依頼（受診「あり」の場合は、性・年齢別患者数も）

## 青少年における「疼痛又は運動障害を中心とする多様な症状」の 受療状況に関する全国疫学調査

### 調査対象症例基準

- ① 年齢：12～18歳
- ② 以下の症状\*が少なくとも1つ以上ある
  - 疼痛および感覚(光・音・におい)の障害
    - 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
  - 運動障害
    - 起立障害、歩行障害、振戦、握力の低下、けいれん、麻痺、脱力など
  - 自律神経症状
    - めまい、倦怠感、失神、冷汗、微熱、立ち眩み、耳鳴り、吐気、嘔吐、下痢など
  - 認知機能障害
    - 記銘力低下、学習能力の低下、集中困難など
- ③ ②の症状が、3ヵ月以上\*持続している
- ④ ②及び③のため、通学・就労に影響がある\*

(\* 具体例や目安など、補足事項については調査書式上で別途記載)

## 青少年における「疼痛又は運動障害を中心とする多様な症状」の 受療状況に関する全国疫学調査

---

### ➤ 二次調査:臨床疫学像の把握

- 一次調査で「患者あり」と回答した診療科に、個人票送付
- 臨床疫学特性の情報収集(含:HPVワクチン接種歴)

## 本調査で得られる知見

---

### ➤ 一次調査

- 12～18歳で、「多様な症状」が3ヵ月以上続いており、通学・就労に影響がある全国の推計患者数(性・年齢別の期間有病率)

### ➤ 二次調査

- 「多様な症状」の臨床疫学特性(含:HPVワクチン接種歴)を全国規模で把握
- 一次調査の結果とあわせて、  
「症状あり、HPVワクチン接種歴なし」の全国患者数を推計

自然発生の変換指標 → 安全性の議論の基礎データ