神奈川県におけるヒトパピローマウイルス（HPV）ワクチン接種状況に関する研究

研究代表者: 勝田友博

聖マリアンナ医科大学小児科学教室　准教授

臨床研究実施予定期間　2022年6月1日〜2027年3月31日

作成日：Ver1 2022年5月17日

**1. 研究の実施体制**

（1）日本小児科学会神奈川県地方会　神奈川県ヒトパピローマウイルスワクチン接種推進WG

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 区分 | 氏名 | 所属機関 | 診療科 | 職名 | 連絡先 |
| 実施責任者 | 勝田友博 | 聖マリアンナ医科大学 | 小児科 | 准教授 | 044-977-8111 |
| 分担者 | 伊藤秀一 | 横浜市立大学 | 大学院医学研究科　発生成育小児医療学 | 主任教授 | 045-787-2669 |
| 分担者 | 清水直樹 | 聖マリアンナ医科大学 | 小児科 | 主任教授 | 044-977-8111 |
| 分担者 | 清水博之 | 藤沢市民病院 | 臨床検査科  感染対策室 | 診療科部長  室長 | 0466-25-3111 |
| 分担者 | 西村謙一 | 横浜市立大学 | 大学院医学研究科　発生成育小児医療学 | 助教 | 045-787-2800 |
| 分担者 | 中村幸嗣 | 聖マリアンナ医科大学 | 小児科 | 講師 | 044-977-8111 |

**2. 研究の目的及び意義**

　国内においては、2013年6月以降、約9年間継続されていたHuman papillomavirus (HPV) ワクチンに対する積極的接種勧奨の差し控えが2022年3月末で終了し、国内におけるHPVワクチン接種率が上昇することが期待されている。一方で、安定した接種率を維持するためには、実際のHPVワクチン接種状況を継続的に調査するとともに、その結果を被接種者および保護者に迅速に提供し、安心して接種ができる環境を維持することが重要である。

本研究は、神奈川県におけるHPVワクチン接種状況を継続調査することを主たる目的としている。接種状況の経時的変化を専用のデータベースを用いて即時可視化を行うことにより、被接種者および保護者が安心して接種を受けられる環境を提供することも可能となる。日本小児科学会神奈川県地方会感染症小委員会および神奈川県産科婦人科医会は、本研究を円滑に進めるために、2022年1月31日、神奈川県HPVワクチン接種推進 Working Group (WG) を発足した。本研究は，神奈川県におけるHPVワクチン接種状況が継続的に評価できるだけでなく，被接種者および保護者がHPVワクチン接種を受け入れ判断をする際の非常に重要な情報となる。

**3. 研究の方法及び期間**

（1） 研究期間

2022年6月1日から2027年3月31日。

（2）研究の方法

1）研究のデザイン: 観察研究（一部後方視的研究を含む）

研究期間中における神奈川県におけるHPVワクチン接種状況を前方視的、または一部後方視的に評価

する。

2）研究のアウトライン

①神奈川県においてHPVワクチン接種業務を担当している全ての医療施設に対し、各学会ホームページ・地方会、メーリングリスト等を用いて本研究の実施を周知し、自院でHPVワクチンを接種した場合、原則として全例を速やかに専用のデータベースへ入力することを依頼する。ただし、入力に際しては研究協力施設毎に専用のアカウントが提供され、自施設以外の個別の入力内容は閲覧できない。**研究協力施設一覧を別紙１に示す。**

②研究協力施設は、被接種者および保護者に対し、日本小児科学会神奈川県地方会感染症小委員会　　および神奈川県産科婦人科医会により立案された本研究が自施設で行われていること、匿名化された情報が学会を通じて公開される可能性があることを自施設のホームページや院内掲示等により伝えるとともに、情報を公開することを拒否する機会を常に提供する。

③接種担当医は、被接種者から直接同意取得が可能な場合は本人およびその保護者からインフォームド・コンセントを行った後に、過去に接種が完了しており同意取得が困難な場合はオプトアウト方式により、被接種者が参加拒否をしていないことを確認した後に、研究項目を専用のデータベースに入力する。オプトアウトの導入が適切でない施設においては、電話等を用いて直接承諾を得ることを原則とする。

④収集されたデータベースを用いて、神奈川県におけるHPVワクチン接種状況を解析する。

⑤本研究で得られた情報は匿名化された後にデータベース化され、迅速にグラフ化などの可視化がなされ、日本小児科学会神奈川県地方会ホームページ等で公開される。また今後、他の都道府県で同様の研究が開始された場合は、その比較などを目的として二次利用される可能性がある。

⑥HPVワクチンによる有害事象が疑われた場合は、回答を得た接種担当医を通じて長期予後と後遺症に関する追加入力依頼を行う。追加入力は、電子診療録または必要に応じて電話等による保護者へのインタビューにより得られた情報を用いて行う。

（3）データベース作成項目

1）接種時入力項目

①被接種者基礎情報

被接種者背景：年齢、性別、生年月、居住地（医療圏）、アレルギーの有無、基礎疾患の有無（有の場合は具体的に）、過去のワクチン接種時における有害事象（HPVワクチンおよびその他のワクチンを含む）、免疫不全の有無

②接種状況

接種日、接種ワクチン（HPV2, HPV4, HPV9）、接種回数、接種部位、接種類型（定期、任意）、

同時接種ワクチンの有無、接種希望理由、接種直後の状況

2）接種後入力項目

　本研究においては、積極的な接種後有害事象追加調査は行わないが、後日、被接種者が有害事象を理由に来院された際は、接種担当医に対してその内容の追記を依頼する。その際、高次医療機関への紹介状況も確認する。

（4）研究の終了、中止、中断

①研究の終了

　終了時には、実施責任医師は速やかに研究終了報告書を実施責任者の所属施設長である聖マリアンナ医科大学学長北川博昭先生に提出する。

②研究の中止、中断

　実施責任者医師は、以下の事項に該当する場合は研究実施継続の可否を検討する。何らかの理由で研究継続が不可能と判断した場合には、検査の継続を速やかに中止し、中止・脱落の日付・時期、理由、経過を診療録に明記し、実施責任者の所属施設長である聖マリアンナ医科大学学長北川博昭先生に速やかに報告する。

1) 本研究の結果に影響するような重大な逸脱が認められた場合。

2) 被接種者のリクルートが困難となり、研究継続が困難であると判断された場合。

3) 神奈川県医師会倫理委員会により実施計画等の変更の指示があり、これを受入れることが困難と判

断された場合。

4）神奈川県医師会倫理委員会により、中止の勧告あるいは指示があった場合。

**4. 研究対象者の選定方針**

（1） 目標登録数および設定根拠

神奈川県におけるHPVワクチン接種状況は予想困難であるが、2021年時点におけるHPVワクチン定期接種適応年齢（キャッチアップ接種を含む）である12−24歳の女性人口は557,050人であることから、最終的にはその10%弱を占める50,000人を目標とする。HPV4は男性接種も可能であるが、目標登録数設定に際しては、無料接種体制が整備されている女性人口を用いた。

（2）研究対象者

2018年1月1日以降、研究協力施設においてHPVワクチンを接種した神奈川県内在住の被接種者全例を対象とする。研究協力施設の選定は、日本小児科学会神奈川県地方会、神奈川県産科婦人科医会、神奈川県内科医学会(予定)、神奈川県医師会（予定）を通して、神奈川県でHPVワクチンの接種を行なっている施設に参加を依頼する。倫理審査申請時点では、研究協力施設は未確定であり、倫理審査後、参加承諾を得られた段階で別紙1を改訂し、遅滞なく倫理委員会に報告する。

　事情により過去の接種者における後方視的な調査が困難な場合は、調査参加時点から前方視的な入力のみ参加可能な施設であっても参加を容認する。

　実際の接種内容に関しては、年齢、性別、HPVワクチンの種類（HPV2:サーバリックス®︎ or HPV4:ガーダシル®︎ or HPV9:シルガード®︎9）、接種種別（定期or任意）等を問わない。

**除外基準**：以下のいずれかに抵触する被接種者は本研究に組み入れない。

1）種々の事情により、接種経過の把握が困難な場合。

2）被接種者または保護者が情報共有を拒否した場合。

3）その他、実施責任医師が被験者として不適当と判断した場合。

**5. 研究の科学的合理性の根拠**

　被接種者および保護者がHPVワクチン接種の受け入れ判断をする際、実際の接種状況が可視化され、容易かつ継続的に確認できる体制を維持することは非常に重要であり、一方でHPVワクチンの接種状況を調査することは侵襲を伴わないことから、本研究は科学的合理性がある。

**6.インフォームド・コンセントを受ける手続等**

　本研究は人体から取得された試料を用いず、各施設で特定の個人を識別できることとなる記述等の全部を取り除いた匿名化された情報を用いて行われる。また、研究対象には既に接種が完了している被接種者および保護者も含まれている。加えて、本研究で得られる情報は非常に重要度が高く公共性も高いため、可能な限り迅速に公開されることによる社会的利益が非常に高い。以上より、今後、新たに接種をする際に同意取得が可能な場合は被接種者およびその保護者からインフォームド・コンセントを受けることを基本とするが、それが困難である場合はオプトアウトによる対応を容認する。その際、研究協力施設は、ホームページや施設内の掲示物などを用いて、本研究が日本小児科学会神奈川県地方会感染症小委員会および、神奈川県産科婦人科医会の主導で行われている研究であることを明示するとともに、被接種者および保護者が研究に関する質問や参加拒否等を容易に行うことができるように、各研究協力施設の連絡先などを必ず明示する。ただし、オプトアウトの導入が適切でない施設においては、接種担当医による直接または電話等による承諾取得を原則とする。一方で、全ての既接種者に対する承諾取得は接種担当医の著しい業務負担となり、調査参加施設の減少および重大な選択バイアスのリスクとなることが予想されるため、参加施設に対して可能な限りの後方視的な調査への協力を丁寧に依頼する。HPVワクチン自体に対する接種同意は、本研究への参加同意取得と別に、通常通り取得する必要がある。

　研究協力施設からの同意は、本研究のデータベースに入力をすることを持って承諾を得られたものとする。掲載を希望しない施設を除き、参加登録施設一覧を日本小児科学会神奈川県地方会ホームページに掲載する。

**7. 個人情報等の取扱い**

（1）本研究はヘルシンキ宣言（2013年改訂）「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」「ニュールンベルグ綱領」「個人情報保護法」を遵守して実施する。

（2）人権への配慮（プライバシーの保護）

　研究実施に係る生データ類を取扱う際は、被験者の秘密保護に十分配慮する。研究の結果はデータベース入力の時点で既に匿名化された情報とされている。研究の目的以外に、研究で得られた被験者のデータを使用しない。本研究への参加は保護者と本人の自由意思に基づくものであり、参加されない場合でも病院での診療、治療に不利益を被ることは一切ない。また、一度参加に同意した後でも、データが集計される前であれば各施設の責任者に自由に撤回を申し出ることができることとする。

**8. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益、これらの総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策**

本試験自体は、HPVワクチン接種状況を確認する観察研究であり、研究対象者に生じる有害事象の発生は想定されない。ただし、別記の通り個人情報の管理に関しては最大限の配慮を行う。

**9.試料・情報(研究に用いられる情報に係る資料を含む。)の保管及び廃棄の方法**

　HPVワクチン接種担当医よりWeb（WGで作成した専用登録サイト）を介して提供された接種情報は、各施設で特定の個人を識別できることとなる記述等の全部を取り除いた匿名化された情報として提供され、聖マリアンナ医科大学准教授、勝田友博により管理者施設内のパソコンにて保存される。データファイルはパスワードロックを行い、管理者施設内の外部ネットワークが遮断されたパソコンに保存する。日本小児科学会神奈川県地方会事務局は同様の方法で写しを保管する。研究協力施設の責任者（小児科部長等）は鍵付きのキャビネットに対応表を保持するが、研究代表者、分担者、情報管理者および日本小児科学会神奈川県地方会は研究に用いられる情報の対応表を保有しない。保管期間は倫理委員会承認日から2032年3月31日までとし、その後、データ入力電子ファイルは復元できない形で破棄する。

**10. 研究機関の長への報告内容及び方法**

（1）研究の進行状況に関する報告

　研究終了時には、実施責任医師は速やかに研究終了報告書を実施責任者の所属施設長である聖マリアンナ医科大学学長北川博昭先生に提出する。

（2）実施計画書からの逸脱の報告

　実施責任医師は、研究実施計画書からの逸脱があった場合は、逸脱事項をその理由とともに全て記録し、実施責任者の所属施設長である聖マリアンナ医科大学学長北川博昭先生に報告する。

**11. 研究の資金源その他の研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益その他の研究者等の研究に係る利益相反に関する状況**

　実施責任医師または研究分担医師における利益相反はない。

**12. 研究に関する情報公開の方法**

（1）本研究結果は、日本小児科学会神奈川県地方会ホームページ、メディア対応、学会等で公開される予定である。

①インターネット上で公開

　　公開範囲：医療従事者に限定せず、全国民

　　公開場所：日本小児科学会神奈川県地方会ホームページ

②メディア対応，学会・講演等での報告

**13. 研究により得られた結果等の取扱い**

匿名化された情報とされた後に、国内外における学会（日本小児科学会、日本小児感染症学会、等）での発表、論文化（雑誌名：Pediatrics International、等）を予定している。

　上記を用いて、神奈川県における実際のHPVワクチン接種状況を継続的に公開し、接種受け入れ判断の一助として活用する。

**14. 研究対象者等及びその関係者が研究に係る相談を行うことができる体制及び相談窓口**

　前述の各研究協力施設の連絡先にて対応する。

**15. 代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける場合**

　未成年者の意思確認については、HPVワクチンの標準的な接種開始は中学１年生（最低接種年齢は2価ワクチン：10歳以上、4価・9価ワクチン：9歳以上）であることから、原則として同意書への本人および保護者からの署名を求めるものとする。

　高校生相当年齢においては被接種者・保護者用の共通説明文書を用い、原則として同意書への本人および保護者からの署名を求めるものとする。従って高校3年生相当年齢までは当日、保護者の付き添いがない場合は本研究には原則、参加できない。ただし、事前相談等により明らかに保護者の同意が得られており、同意書に保護者の署名がなされている場合は、保護者が不在であっても研究への参加は可能とする。大学１年生相当年齢以降においては、原則本人からの同意のみで研究への参加を容認する。

**16. インフォームド・アセントを得る場合には、第9の規定による手続**

　未成年者の意思確認については、原則として同意書への本人および保護者からの署名を求めるものとするが、その際、中学生以下には専用のアセントでの代用を容認する。

**17. 第8の8の規定による研究を実施しようとする場合には、同規定に掲げる要件の全てを満たしていることについて判断する方法**

　本研究には該当しない。

**18. 研究対象者等に経済的負担又は謝礼がある場合には、その旨及びその内容**

　本研究への参加に際し、被接種者への費用負担または謝礼は発生しない。

**19. 侵襲を伴う研究の場合には、重篤な有害事象が発生した際の対応**

（１）有害事象発生時の被験者への対応

　本試験自体は、HPVワクチン接種状況を確認する観察研究であり、有害事象の発生は想定されない。HPVワクチン接種は添付文書で許容された範囲内での医療行為である。

**20. 侵襲を伴う研究の場合には、当該研究によって生じた健康被害に対する補償の有無及びその内容**

　侵襲を伴う研究ではない。

**21. 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**

通常の診療を超える医療行為は伴わない。

**22. 研究に関する業務の一部を委託する場合には、当該業務内容及び委託先の監督方法**

本研究に使用される解析ソフトは株式会社エバーメディカに依頼する。

<http://www.evermedica.com/greeting.html>

委託先の監督は、実施責任者により定期的になされる。具体的には、情報管理状況を直接確認することにより監督する。

**23. 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で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がある場合には、**

**その旨と同意を受ける時点において想定される内容**

　Web（登録サイト）で入力された情報は今後、他の都道府県で同様の研究が開始された場合は、匿名化が維持されたまま、その比較などを目的として二次利用される可能性がある。

**24. 第 14 の規定によるモニタリング及び監査を実施する場合には、 その実施体制及び実施手順**

データの記録、集計および研究の適正な実施、研究結果の保存状況の定期的な確認は、聖マリアンナ医科大学小児科准教授、宮本雄策先生に依頼する。