

2022(令和4)年11月11日

組換え沈降9価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン (9価HPVワクチン)の定期接種化に伴う副反応疑い報告に係る取扱いについて

1. 9価HPVワクチンの定期接種化の経緯
2. 9価HPVワクチンの定期接種化に伴う副反応疑い報告に係る取扱いについて

1. 9価HPVワクチンの定期接種化の経緯
2. 9価HPVワクチンの定期接種化に伴う副反応疑い報告に係る取扱いについて

9 価HPVワクチンの定期接種化について

- 平成22年11月 子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業開始。
- 平成25年4月 2 価・4 価HPVワクチンの定期接種開始。
- 令和2年7月 9 価HPVワクチンの製造販売が承認。
- 令和2年8月 第16回ワクチン評価に関する小委員会において、下記の方針が了承。
・9 価HPVワクチンを定期接種で使用する事の是非に関する検討。
・国立感染症研究所への9 価HPVワクチンに関するファクトシートの作成依頼。
- 令和3年1月 国立感染症研究所より、「9 価ヒトパピローマウイルス（HPV）ワクチン ファクトシート」が提出。
- 令和3年4月 第17回ワクチン評価に関する小委員会において、下記について議論。
・9 価HPVワクチンの概要（MSD株式会社）
・9 価ヒトパピローマウイルス（HPV）ワクチン ファクトシートについて（多屋委員、池田委員）
・9 価HPVワクチンの定期接種化に向けて検討を要する論点の整理。
- 令和4年3月 第18回ワクチン評価に関する小委員会において、ファクトシートに基づいて議論が行われ、定期接種として用いることになった場合に検討を要する論点について、引き続き議論していくこととなった。
- 令和4年8月 第19回ワクチン評価に関する小委員会において、対象者の年齢、接種回数、ワクチンの種類の切り替えについて議論され、9 価定期接種化は技術的な問題はないと結論付けられた。
- 令和4年10月 基本方針部会において、9 価の定期接種化に向けて具体的な議論が行われた。

9価HPVワクチンの定期接種化に関する基本方針部会の議論のまとめ

第50回 厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会 予防接種基本方針部会（令和4年11月8日）

(1) 9価HPVワクチンの定期接種開始時期について

- 令和5年度から9価HPVワクチンの安定的な供給が可能であることから、令和5年4月から定期接種を開始する。

(2) 接種方法・標準的な接種期間について

- 9価HPVワクチンの添付文書における用法・用量、用法・用量に関連する接種上の注意（接種間隔）の記載が4価HPVワクチンと同様であることから、（予防接種実施規則において、）4価HPVワクチンと同様の取扱いとする。

(3) 2価または4価HPVワクチンとの交接種について

- 同じ種類のHPVワクチンで接種を完了することを原則とするが、交接種における安全性と免疫原性が一定程度明らかになっていることや海外での交接種に関する取扱いを踏まえ、すでに2価あるいは4価HPVワクチンを用いて定期接種の一部を終了した者が残りの接種を行う場合には、適切な情報提供に基づき、医師と被接種者等がよく相談した上で、9価HPVワクチンを選択しても差し支えないこととする。

(4) キャッチアップ接種における取扱いについて

- 同じ種類のHPVワクチンで接種を完了することを原則とするが、すでに2価あるいは4価HPVワクチンを用いてキャッチアップ接種の一部を終了した者が残りの接種を行う場合には、適切な情報提供に基づき、医師と被接種者等がよく相談した上で、9価HPVワクチンを選択しても差し支えないこととする。

(5) 2回接種について

- MSD社によると、製造販売承認に向けて申請中である。承認が下りた際は、基本方針部会において速やかに定期接種への導入に向けた議論を行う予定である。

1. 9価HPVワクチンの定期接種化の経緯
2. 9価HPVワクチンの定期接種化に伴う副反応疑い報告に係る取扱いについて

予防接種法における副反応疑い報告制度について

- 制度の趣旨

副反応疑い報告制度は、予防接種後に生じる種々の身体的反応や副反応等について情報を収集し、ワクチンの安全性について管理・検討を行うことで、広く国民に情報を提供すること及び今後の予防接種行政の推進に資することを目的としている。

- 報告の義務【予防接種法第12条 1項】

「病院若しくは診療所の開設者又は医師は、定期の予防接種等を受けた者が、当該定期の予防接種等を受けたことによるものと疑われる症状として厚生労働省令で定めるものを呈していることを知ったときは、その旨を厚生労働省令で定めるところにより厚生労働大臣に報告しなければならない。」

- 報告の要件

病院若しくは診療所の開設者又は医師が予防接種法施行規則第5条に規定する症状を診断した場合



9価HPVワクチンを予防接種法の対象として追加するにあたり、副反応疑い報告に係る取扱いについて、御審議頂きたい。

<参考> 副反応疑い報告制度における報告

- 予防接種後に生じた事象に関する情報を適切に収集し、評価を行うため、ワクチンに関する情報、接種時の状況、発生した症状の概要及び転帰等について、報告するよう定めている。

報告対象

予防接種法・医薬品医療機器等法において、副反応を疑う場合の報告基準が定められている。

予防接種法に基づく報告の対象

予防接種を受けたことによるものと疑われる症状のうち、

- 予防接種ごとに、副反応として起こりうる典型的な症状（対象疾病・症状・接種後の期間を国が規定）
- 医師が予防接種との関連性が高いと認める症状であって、入院治療を要するものや、死亡・障害に至るおそれのあるもの

報告事項

- 予防接種法上の定期接種・任意接種の別：
- 患者情報：氏名又はイニシャル、性別、接種時年齢、住所、生年月日
- 報告者情報：氏名、医療機関名、電話番号、住所
- 接種場所：医療機関名、住所
- ワクチン情報：ワクチンの種類、ロット番号、製造販売業者、接種回数
- 接種の状況：接種日、出生体重、接種前の体温、家族歴、予診票での留意点
- 症状の概要：症状、発生日時、本剤との因果関係、他要因の可能性の有無、概要（症状・徴候・臨床経過・診断・検査等）
- 症状の程度：1 重い（1.死亡、2.障害、3.死亡につながるおそれ、4.障害につながるおそれ、5.入院、6.上記1～5に準じて重い、7.後世代における先天性の疾病又は異常）
2 重くない
- 症状の転帰：回復、軽快、未回復、後遺症、死亡、不明
- 報告者意見
- 報告回数

(別紙様式1)

報告先：(独)医薬品医療機器総合機構
 新型コロナウイルスワクチン専用FAX番号：0120-011-126
 その他ワクチン用FAX番号：0120-176-146

予防接種後副反応疑い報告書

予防接種法上の定期接種・臨時接種、任意接種の別		<input type="checkbox"/> 定期接種・臨時接種		<input type="checkbox"/> 任意接種	
患者 (被接種者)	氏名又はイニシャル(姓・名) <small>(空欄・臨時の場合は氏名、任意の場合はイニシャルを記載)</small>	コガネ	性別	1 男 2 女	接種時年齢
	住所	都道府県	市区町村	生年月日	T H S R 年 月 日生
報告者	氏名	1 接種者(医師) 2 接種者(医師以外) 3 主治医 4 その他()			
	医療機関名	電話番号			
接種場所	医療機関名				
	住所				
ワクチン	ワクチンの種類 <small>(②～④は、同時接種したものを記載)</small>	ロット番号	製造販売業者名	接種回数	
	①			① 第 期(回目)	
	②			② 第 期(回目)	
	③			③ 第 期(回目)	
	④			④ 第 期(回目)	
接種の状況	接種日	平成・令和 年 月 日	午前・午後 時 分	出生体重	グラム <small>(患者が乳幼児の場合に記載)</small>
	接種前の体温	度 分	家族歴		
症状の概要	予診票での留意点(基礎疾患、アレルギー、最近1ヶ月以内のワクチン接種や病気、服薬中の薬、過去の副作用歴、発育状況等)				
	1 有 <input type="checkbox"/> 2 無 <input type="checkbox"/>				
	症状	定期接種・臨時接種の場合で状況の報告基準に該当する場合は、ワクチンごとに該当する症状に○をしてください。急性散在性神経軸索腫瘍、ギラン・バレー症候群、血栓症(血栓性血栓症を含む。)(血小板減少症を伴うものに限る。)、心筋炎又は心膜炎に該当する場合は、各調査票を記入のうえ、提出してください。			
	発生日時	平成・令和 年 月 日 午前・午後 時 分			
	本剤との因果関係	1 関連あり 2 関連なし 3 評価不能		他要因(他の疾患等)の可能性の有無	1 有 <input type="checkbox"/> 2 無 <input type="checkbox"/>
概要(症状・徴候・臨床経過・診断・検査等)					
症状の程度	○製造販売業者への情報提供：1 有 2 無				
	1 重い	1 死亡 2 障害 3 死亡につながるおそれ 4 障害につながるおそれ 5 入院(病院名： 医師名：) 平成・令和 年 月 日入院 / 平成・令和 年 月 日退院			
2 重くない 6 上記1～5に準じて重い 7 後世代における先天性の疾病又は異常					
症状の転帰	転帰日	平成・令和 年 月 日			
1 回復 2 軽快 3 未回復 4 後遺症(症状：) 5 死亡 6 不明					
報告者意見					
報告回数	1 第1報 2 第2報 3 第3報以後				

ヒトパピローマウイルス感染症に係る予防接種における副反応疑い報告基準

- ヒトパピローマウイルス感染症に係る予防接種については、次の表の症状が、接種から当該期間内に確認された場合に副反応疑い報告を行うこととなっている。

症状	期間
アナフィラキシー	4時間
急性散在性脳脊髄炎	28日
ギラン・バレ症候群	28日
血管迷走神経反射（失神を伴うもの）	30分
血小板減少性紫斑病	28日
疼痛又は運動障害を中心とする多様な症状	—
その他医師が予防接種との関連性が高いと認める症状であって、入院治療を必要とするもの、死亡、身体の機能の障害に至るもの又は死亡若しくは身体の機能の障害に至るおそれのあるもの	—

組換え沈降9価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（9価HPVワクチン）の添付文書における、副反応に関する記載について

- 9価HPVワクチンの添付文書において、重大な副反応として挙げられているのは、「過敏症反応（(アナフィラキシー(頻度不明)、気管支痙攣(頻度不明)、蕁麻疹(頻度不明)等)」、「ギラン・バレー症候群(頻度不明)」、「血小板減少性紫斑病(頻度不明)」、「急性散在性脳脊髄炎(ADEM)(頻度不明)」であり、4価HPVワクチンと同じものとなっている。

組換え沈降9価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン(酵母由来) 添付文書 (抄)

4. 副反応

国際共同試験（001試験、16～26歳女性、ガーダシル®水性懸濁筋注シリンジ（以下、ガーダシル）対照）承認時

注射部位の副反応は、本剤接種後5日間に7,071例中6,414例（90.7%）に認められ、主なものは疼痛6,356例（89.9%）、腫脹2,830例（40.0%）、紅斑2,407例（34.0%）、そう痒感388例（5.5%）、内出血137例（1.9%）、腫瘍90例（1.3%）、出血69例（1.0%）であった。また、ガーダシル接種後5日間に7,078例中6,012例（84.9%）に認められ、主なものは疼痛5,910例（83.5%）、腫脹2,035例（28.8%）、紅斑1,810例（25.6%）、そう痒感282例（4.0%）、内出血134例（1.9%）であった。全身性の副反応は、本剤接種後15日間に7,071例中2,090例（29.6%）に認められ、主なものは頭痛1,033例（14.6%）、発熱357例（5.0%）、悪心312例（4.4%）、浮動性めまい211例（3.0%）、疲労166例（2.3%）、下痢87例（1.2%）、口腔咽頭痛73例（1.0%）、筋肉痛69例（1.0%）であった。

日本人においては、注射部位の副反応は、本剤接種後5日間に127例中104例（81.9%）に認められ、主なものは疼痛104例（81.9%）、腫脹57例（44.9%）、紅斑51例（40.2%）、そう痒感12例（9.4%）、出血5例（3.9%）、腫瘍4例（3.1%）、熱感2例（1.6%）、知覚消失2例（1.6%）であった。また、ガーダシル接種後5日間に127例中101例（79.5%）に認められ、主なものは疼痛100例（78.7%）、腫脹53例（41.7%）、紅斑48例（37.8%）、そう痒感14例（11.0%）、熱感4例（3.1%）、不快感3例（2.4%）、内出血2例（1.6%）であった。全身性の副反応は、本剤接種後15日間に127例中15例（11.8%）に認められ、主なものは頭痛5例（3.9%）、発熱4例（3.1%）、悪心3例（2.4%）であった。

国内試験（008試験、9～15歳女性）承認時

注射部位の副反応は、本剤接種後5日間に100例中95例（95.0%）に認められ、主なものは疼痛93例（93.0%）、腫脹42例（42.0%）、紅斑33例（33.0%）、そう痒感4例（4.0%）、出血3例（3.0%）、熱感3例（3.0%）であった。また、全身性の副反応は、本剤接種後15日間に100例中14例（14.0%）に認められ、主なものは発熱3例（3.0%）、頭痛2例（2.0%）、悪心2例（2.0%）、感覚鈍麻2例（2.0%）、腹痛2例（2.0%）であった。

(1) 重大な副反応[†]

- 1) 過敏症反応（アナフィラキシー（頻度不明[†]）、気管支痙攣（頻度不明[†]）、蕁麻疹（頻度不明[†]）等）：接種後は観察を十分にを行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 2) ギラン・バレー症候群（頻度不明[†]）：四肢遠位から始まる弛緩性麻痺、腱反射の減弱ないし消失等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 3) 血小板減少性紫斑病（頻度不明[†]）：紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等の異常が認められた場合には、血液検査等を実施し、適切な処置を行うこと。
- 4) 急性散在性脳脊髄炎（ADEM）（頻度不明[†]）：接種後数日から2週間程度で発熱、頭痛、痙攣、運動障害、意識障害等があらわれることがある。本症が疑われる場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。

[†]本剤又はガーダシルの自発報告で認められた副反応

(2) その他の副反応

	10% 以上	1～10% 未満	1% 未満	頻度不明 [*]
全身症状		発熱		無力症、悪寒、疲労、倦怠感
局所症状（注射部位）	疼痛、腫脹、紅斑	そう痒感、出血、熱感、腫瘍、知覚消失		内出血、血腫、硬結
精神神経系		頭痛、感覚鈍麻		失神（強直間代運動を伴うことがある）、浮動性めまい
筋・骨格系			四肢痛	関節痛、筋肉痛
消化器		悪心	腹痛、下痢	嘔吐
血液				リンパ節症
感染症				蜂巣炎、インフルエンザ
呼吸器、胸部及び縦隔障害				口腔咽頭痛

^{*}国際共同試験、外国臨床試験、本剤又はガーダシルの自発報告で認められた副反応

<参考> 2価・4価HPVワクチンの添付文書における、副反応に関する記載

組換え沈降 2価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン(イラクサギンウワバ細胞由来) 添付文書 (抄)

※4. 副反応

国内臨床試験において、本剤接種後7日間に症状調査日記に記載のある612例のうち、局所(注射部位)の特定した症状の副反応は、疼痛606例(99.0%)、発赤540例(88.2%)、腫脹482例(78.8%)であった。また、全身性の特定した症状の副反応は、疲労353例(57.7%)、筋痛277例(45.3%)、頭痛232例(37.9%)、胃腸症状(悪心、嘔吐、下痢、腹痛等)151例(24.7%)、関節痛124例(20.3%)、発疹35例(5.7%)、発熱34例(5.6%)、蕁麻疹16例(2.6%)であった。

海外臨床試験において、本剤接種後7日間に症状調査日記に記載のある症例のうち、局所(注射部位)の特定した症状の副反応は7870例中、疼痛7103例(90.3%)、発赤3667例(46.6%)、腫脹3386例(43.0%)であった。また、全身性の特定した症状の副反応は、疲労、頭痛、胃腸症状(悪心、嘔吐、下痢、腹痛等)、発熱、発疹で7871例中それぞれ2826例(35.9%)、2341例(29.7%)、1111例(14.1%)、556例(7.1%)、434例(5.5%)、筋痛、関節痛、蕁麻疹で7320例中それぞれ2563例(35.0%)、985例(13.5%)、226例(3.1%)であった。

局所の上記症状は大部分が軽度から中等度で、3回の本剤接種スケジュール遵守率へ影響はなかった。また全身性の上記症状は接種回数の増加に伴う発現率の上昇はみられなかった。(承認時)

(1) 重大な副反応

- 1) **ショック、アナフィラキシー**(頻度不明^{注1)}): ショック又はアナフィラキシーを含むアレルギー反応、血管性浮腫があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 2) **急性散在性脳脊髄炎(ADEM)**(頻度不明^{注1)}): 急性散在性脳脊髄炎(ADEM)があらわれることがある。通常、接種後数日から2週間程度で発熱、頭痛、痙攣、運動障害、意識障害等があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。
- 3) **ギラン・バレー症候群**(頻度不明^{注1)}): ギラン・バレー症候群があらわれることがあるので、四肢遠位から始まる弛緩性麻痺、腱反射の減弱ないし消失等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

(2) その他の副反応

	10%以上	1~10%未満	0.1~1%未満	頻度不明 ^{注1)}
過敏症	痒痒	発疹、蕁麻疹		
局所症状(注射部位)	疼痛、発赤、腫脹	硬結	知覚異常	
消化器	胃腸症状(悪心、嘔吐、下痢、腹痛等)			
筋骨格	筋痛、関節痛			四肢痛
精神神経系	頭痛	めまい	感覚鈍麻(しびれ感)	失神・血管迷走神経反応 ^{注2)}
肝臓				AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等
眼				ぶどう膜炎、角膜炎
その他	疲労	発熱(38℃以上を含む)、上気道感染	全身脱力	リンパ節症

注1) 自発報告又は海外のみで認められている副反応については頻度不明とした。

注2) 血管迷走神経反応としてふらふら感、冷や汗、血圧低下、悪寒、気分不良、耳鳴り、徐脈、頻脈等の症状が発現する。

注3) 失神・血管迷走神経反応は強直間代性運動を伴うことがある。

組換え沈降 4価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン(酵母由来) 添付文書 (抄)

11. 副反応

次の副反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副反応

- * 11.1.1 過敏症反応(アナフィラキシー(頻度不明)、気管支痙攣(頻度不明)、蕁麻疹(0.4%)等)
- * 11.1.2 ギラン・バレー症候群(頻度不明)
四肢遠位から始まる弛緩性麻痺、腱反射の減弱ないし消失等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- * 11.1.3 血小板減少性紫斑病(頻度不明)
紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等の異常が認められた場合には、血液検査等を実施し、適切な処置を行うこと。
- * 11.1.4 急性散在性脳脊髄炎(ADEM)(頻度不明)
接種後数日から2週間程度で発熱、頭痛、痙攣、運動障害、意識障害等があらわれることがある。本症が疑われる場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。

* 11.2 その他の副反応

	10%以上	1~10%未満	0.1~1%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症				蜂巣炎
血液及びリンパ系障害				リンパ節症
* 神経系障害		頭痛	浮動性めまい、感覚鈍麻、傾眠	失神(強直間代運動を伴うことがある)
* 耳及び迷路障害			回転性めまい	
胃腸障害			下痢、腹痛、悪心	
	10%以上	1~10%未満	0.1~1%未満	頻度不明
* 筋骨格系及び結合組織障害			四肢痛、筋骨格硬直、四肢不快感	関節痛、筋肉痛
* 一般・全身障害及び投与部位の状態	注射部位疼痛(67.8%)、注射部位紅斑、注射部位腫脹	注射部位痒感、発熱	注射部位硬結、注射部位不快感、注射部位内出血、注射部位変色、注射部位知覚低下、注射部位熱感、倦怠感	注射部位血腫、無力症、悪寒、疲労
臨床検査				白血球数増加

*注) 発現頻度は国内臨床試験(027試験、028試験、122試験及び200試験)に基づき算出した。

<参考> 副反応疑い報告基準の設定の考え方について

出典：予防接種部会（平成25年1月23日）「副反応報告基準作業班からの報告」

● 基本的な考え方

- 想定される副反応をできるだけ統一的に類型化し、接種後症状が発生するまでの期間と合わせて例示した上で、これに該当するものについて、必ず報告を求める。
- 例示したものの以外のものであっても、予防接種による副反応と疑われるものについて、幅広く報告を求める。
- 副反応報告の状況を踏まえ、報告基準については適切かつ継続的に見直しを行う。

● 重篤な症状について

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下「薬機法」という。）に基づく添付文書において、「重大な副反応」として記載されている症状については、重篤でありかつワクチンと一定程度の科学的関連性が疑われるものと考えられることから、副反応の報告基準に類型化して定める必要がある。

● 重篤とはいえない症状について

- 薬機法に基づく添付文書において、「重大な副反応」と記載されていない症状であっても、重篤になる可能性のある症状については、報告基準に類型化して定める必要がある。
- 重篤とはいえない症状（発熱、発疹、局所の異常腫脹等）については、重篤な副反応の報告を効率的に収集し、迅速かつ適切な措置に繋げるために、報告基準に具体的に類型化して定める必要性はない。

● 副反応の報告基準に定めない症状（その他の症状）についての考え方

副反応の報告基準に類型化して定めたもの以外の症状についても

- ① 入院を要する場合や
- ② 死亡又は永続的な機能不全に陥る又は陥るおそれがある場合

であって、予防接種を受けたことによるものと疑われる症状として医師が判断したものについては、「その他の反応」として報告を求める必要がある。

● 副反応の報告基準に定める、接種後症状が発生するまでの期間の設定について

- 副反応の報告を効率的に収集し、迅速かつ適切な措置に繋げるために、好発時期に合わせて設定するという考え方を基本として、若干の余裕を持たせて定めるべきである。
- 十分なエビデンスの集積がない症状については、医学的に想定される発生機序から好発時期を推測し、上記と同様の考え方のもと、定めるべきである。

9価HPVワクチンの安全性に関する、厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会予防接種基本方針部会ワクチン評価に関する小委員会における議論のまとめ（令和4年9月20日）

- 9価HPVワクチンの安全性については、予防接種基本方針部会ワクチン評価に関する小委員会において、9価HPVワクチンの安全性は一定程度明らかになっていること、4価と比較し接種部位の症状の発現は多いが、全身症状は同程度であることが取りまとめられた。

➤ 接種部位の症状

9価HPVワクチンに関する臨床試験結果では、ワクチン接種後に何らかの接種部位の症状が見られた者の割合は72-95%で、痛みが最も報告頻度が高く（55-93%）、腫れ（9-49%）、紅斑（9-42%）が続いた。4価と比較した試験において、9価の被接種者における接種部位の症状発現は多かった。

米国における9価承認後の有害事象報告（VAERS）において、ワクチン接種後の接種部位の痛みは有害事象中4.5%、紅斑が4.4%であった。米国のワクチンの安全性を評価する制度（VSD）において、接種部位の症状に関する報告数は想定範囲内であった。

➤ 全身症状

9価HPVワクチンの全身症状に関する臨床試験結果では、9価の被接種者のうち、全身症状が見られた者の割合は35-60%で、研究者によりHPVワクチン接種と関連のある全身症状と判断された者の割合は14-31%であった。報告頻度が高かった症状は頭痛（2-20%）、発熱（2-9%）、嘔気（1-4%）、めまい（1-3%）、疲労感（0-3%）であった。研究者が重篤と判断した症状（致死的、重篤な後遺症、入院例など）は0-3%であり、ワクチンに関連していると判断された症例は0-0.3%であった。9価と4価の安全性を比較した臨床試験のメタアナリシスでは、9価の被接種者では4価の被接種者と比較して、頭痛、めまい、疲労感、発熱、消化器症状の頻度がそれぞれ、1.07倍（95%CI 0.99-1.15）、1.09倍（0.93-1.27）、1.09倍（0.91-1.3）、1.18倍（1.03-1.36）、1.24倍（1.09-1.45）であった。9-15歳女兒と16-26歳女性における安全性の比較試験において、被接種者における全身症状の内容と頻度は9価と4価で同様であった。

➤ 自己免疫性疾患を示唆する症状

4価HPVワクチンの被接種者と同程度であり、症状の内容も同様であった。報告頻度が高かったのは、関節痛と甲状腺異常（いずれも1-2%）で、その他の症状は0.1%未満であった。

➤ 複合性局所疼痛症候群（CRPS）と体位性頻脈症候群（POTS）

9価HPVワクチンと複合性局所疼痛症候群（CRPS）と体位性頻脈症候群（POTS）との関連は示唆されなかった。

<参考> 定期接種化の是非について検討を要する論点⑤「ワクチンの安全性」

第18回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会予防接種基本方針部会 ワクチン評価に関する小委員会（2022(令和4)年3月4日）資料1より

- 9価HPVワクチンの安全性について、一定程度明らかになっていると考えられるか。
- 2価・4価HPVワクチンと比較し、特に留意すべき点はあるか。

9価HPVワクチンの安全性の評価（ファクトシートより）

接種部位の症状（p.44）

（9価HPVワクチンに関する臨床試験結果（複数の研究結果のまとめ））

- ワクチン接種後に何らかの接種部位の症状が見られた者の割合は72-95%で、痛みが最も報告頻度が高く（55-93%）、腫れ（9-49%）、紅斑（9-42%）が続いた。
- 4価HPVワクチンと比較した試験において、9価HPVワクチン被接種者における接種部位の症状発現は多かった。
（ファクトシート文献90, 106,108,113）

（米国における9価HPVワクチン承認後の有害事象報告）

- 米国における9価HPVワクチン承認後の有害事象報告（VAERS）において、ワクチン接種後の接種部位の痛みは有害事象中4.5%、紅斑が4.4%であった。米国のワクチンの安全性を評価する制度（VSD）において、接種部位の症状に関する報告数は想定範囲内であった。
（ファクトシート文献116,117）

全身症状（p.45~46）

（9価HPVワクチンの全身症状に関する臨床試験結果（複数の研究結果のまとめ））

- 9価HPVワクチン被接種者のうち、全身症状が見られた者の割合は35-60%で、研究者によりHPVワクチン接種と関連のある全身症状と判断された者の割合は14-31%であった。報告頻度が高かった症状は頭痛（2-20%）、発熱（2-9%）、嘔気（1-4%）、めまい（1-3%）、疲労感（0-3%）であった。研究者が重篤と判断した症状（致命的、重篤な後遺症、入院例など）は0-3%であり、ワクチンに関連していると判断された症例は0-0.3%であった。
（ファクトシート文献90,94,95,106-113）

（9価HPVワクチンと4価HPVワクチンの安全性を比較した臨床試験のメタアナリシス（複数の研究結果のまとめ））

- 9価HPVワクチン被接種者では4価HPVワクチン被接種者に比較して、頭痛、めまい、疲労感、発熱、消化器症状の頻度がそれぞれ、1.07倍（95%CI 0.99-1.15）、1.09倍（0.93-1.27）、1.09倍（0.91-1.3）、1.18倍（1.03-1.36）、1.24倍（1.09-1.45）であった。
（ファクトシート文献90,106,113,114,118）
- 9-15歳女兒と16-26歳女性における安全性の比較試験において、全身症状の内容と頻度は9価HPVワクチン被接種者と4価HPVワクチン被接種者で同様であった。
- 自己免疫性疾患を示唆する症状は4価HPVワクチン被接種者と同程度に認められ、症状の内容も2つのワクチンで同様であった。報告頻度が高かったのは、関節痛、甲状腺の異常（いずれも1-2%）で、その他の症状は0.1%未満であった。
- 9価HPVワクチンと複合性局所疼痛症候群（CRPS）と体位性頻脈症候群（POTS）との関連は示唆されなかった。（ファクトシート文献106）

9 価HPVワクチンの定期接種化に伴う副反応に係る取扱について

● 添付文書の記載および審議会での議論について

- ・ 9 価HPVワクチンの添付文書において、重大な副反応として挙げられている症状は、4 価HPVワクチンと同じものであり、いずれも現状の報告基準に入っている。
- ・ 9 価HPVワクチンの安全性は一定程度明らかになっており、また、4 価と比較し接種部位の症状の発現は多いが、全身症状は同程度である。



○ 副反応疑い報告基準の設定について

令和5年4月から9 価HPVワクチンを予防接種法の対象として追加するあたり、添付文書の記載および審議会での議論等を踏まえ、引き続き、これまでと同様の副反応疑い報告基準として扱っていくことでよいか。

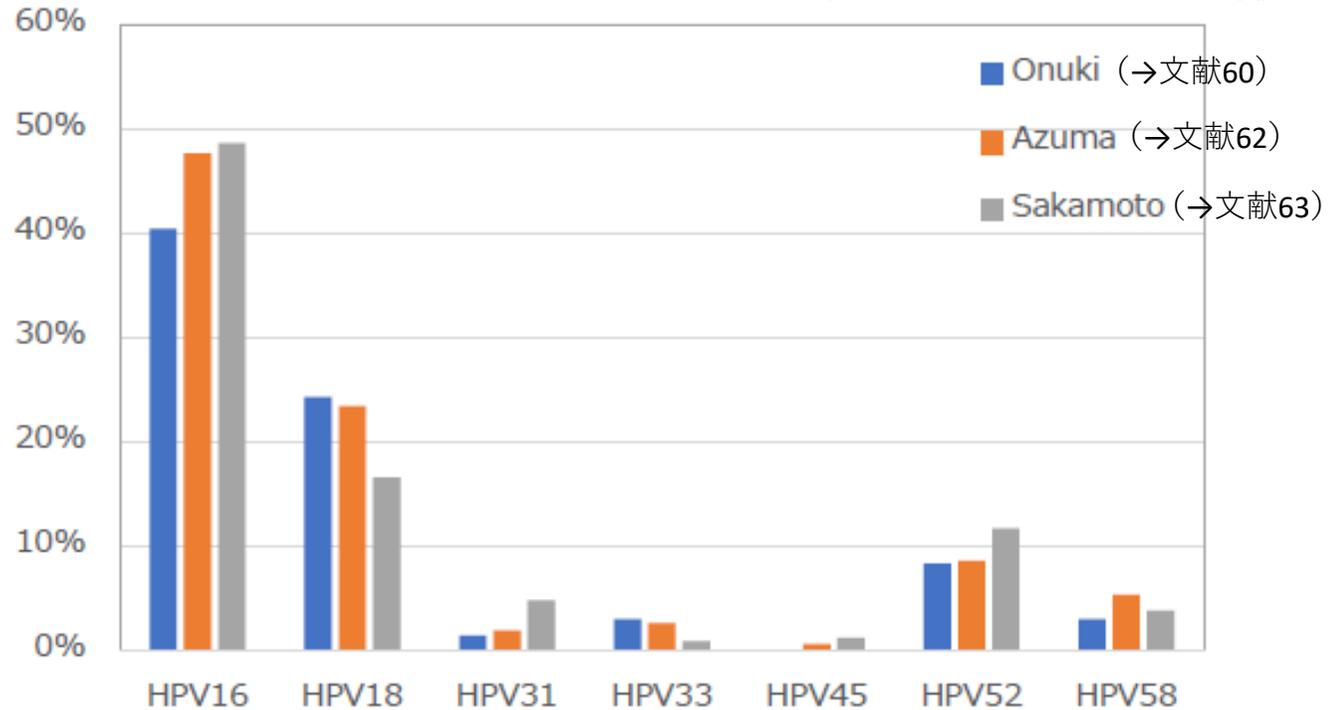
參考資料

(参考) HPVワクチンに含まれるウイルス様粒子の遺伝子型

日本人女性の子宮頸がんにおけるHPV 遺伝子型の分布

(9価HPVファクトシート図18より一部改変)

- 日本人女性の子宮頸がんにおけるHPV遺伝子型の分布は、2価・4価HPVワクチンの標的であるHPV16,18型の割合を合計すると、64.9% (文献60) , 71.2% (文献62) , 65.4% (文献63) であった。9価HPVワクチンの標的であるHPV16,18,31,33,45,52,58型の割合を合計すると、81.0% (文献60) , 90.7% (文献62) , 88.3% (文献63) であった。
(9価HPVワクチンファクトシート 文献60, 62, 63)



尖圭コンジローマ (※)

HPV6

HPV11

2価ワクチン

4価ワクチン

64.9~71.2%

9価ワクチン

81.0~90.7%

※ HPV6、11型は、尖圭コンジローマの主な原因となる遺伝子型である。