

シルガード[®]9水性懸濁筋注シリンジ
全例登録による強化安全監視活動
中間報告書
(データカットオフ日：2022年9月30日)

目次

	頁
1 全例登録による強化安全監視活動の実施経緯及びその目的.....	5
2 全例登録による強化安全監視活動の実施方法.....	5
2.1 医療機関への納入前に実施する活動内容の事前説明、及び協力依頼.....	5
2.2 被接種者の登録.....	6
2.2.1 システムを利用した登録.....	6
2.2.2 紙の登録票を利用した登録.....	6
2.3 有害事象の収集方法.....	6
2.4 被接種者と有害事象情報の紐付け.....	6
3 実施報告.....	7
3.1 被接種者登録状況.....	7
3.2 「多様な症状」集積状況.....	7
3.2.1 「多様な症状」の定義.....	7
3.2.2 「多様な症状」に該当する副作用集積結果.....	7
3.3 「多様な症状」発現症例の把握状況.....	8
3.4 「多様な症状」の発現割合.....	11
4 包括的安全性情報.....	11
4.1 副作用.....	11
4.1.1 副作用発現状況.....	11
4.1.2 器官別大分類（SOC）別副作用発現状況.....	11
4.1.3 医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項に該当する副作用.....	12
4.1.3.1 重要な特定されたリスク.....	13
4.1.3.1.1 過敏症反応（アナフィラキシー、気管支痙攣、蕁麻疹等）.....	13
4.1.3.1.2 転倒を伴う血管迷走神経反射による失神.....	13
4.1.3.2 重要な潜在的リスク.....	14
4.1.3.2.1 ギラン・バレー症候群.....	14
4.1.3.2.2 血小板減少性紫斑病.....	14
4.1.3.2.3 急性散在性脳脊髄炎（ADEM）.....	14
4.1.3.3 重要な不足情報.....	14
4.1.4 重篤な副作用.....	16
4.1.5 未知の副作用.....	16
4.1.5.1 未知で重篤な副作用.....	16
4.1.5.2 未知の副作用に関する見解.....	16
4.2 感染症情報.....	17
4.3 研究報告.....	17

4.4	措置報告.....	17
4.5	注射部位反応に関する副作用.....	17
5	考察.....	18
6	結語.....	21
7	別紙.....	22

【販売名】 シルガード®9水性懸濁筋注シリンジ
【一般的名称】 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）
【承認（許可）番号】 30200AMX00746000
【承認（許可）年月日】 2020年7月21日
【薬効分類】 876313 ウイルスワクチン類
【販売開始年月日】 2021年2月24日
【実施期間】 販売開始後少なくとも2年間（本報告書のデータカットオフ日：2022年9月30日）

ワクチン接種後の好ましくない徴候、症状又は疾病等の表記には、「有害事象」、「副作用」、「副反応」及び「副反応疑い」等が状況に応じて使用されているが、本報告書における安全性情報は規制当局への報告を行うことを主な目的として収集したものの集積であり、製造販売業者から規制当局への報告であることを考慮し、ICHE2Dガイドラインに基づき「副作用」及び「有害事象」といった用語を用いることとする。ただし、個別には「副作用」として報告を行う症状であっても、症例を集積した検討においてはワクチンとの因果関係がないと評価される症状等が含まれる可能性がある。

以下に、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）、予防接種法、電子添文等におけるワクチン接種後の好ましくない徴候、症状又は疾病等の表記方法を参考として記載する。

- ワクチン類等の電子添文では「副作用」を「副反応」と読み替えることが通知されている。
- 予防接種法の規定では医師等が接種後に一定の症状を呈していることを知った場合に、予防接種後「副反応疑い」報告を行うことが規定されている。
- 薬機法では、製造販売業者は「副作用」を報告することとなっている。
- 製造販売業者等による適切な副作用等報告を確保するため ICH で合意した、副作用等報告に関する用語の定義と緊急報告のための基準が示されたガイドライン（E2D ガイドライン）では、「有害事象」と「副作用」を以下のとおり定義している。

有害事象：有害事象とは、医薬品が投与された患者に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事であり、必ずしも当該医薬品の投与との因果関係があるもののみを指すわけではない。すなわち、有害事象とは、医薬品の使用と時間的に関連のある、あらゆる好ましくない、意図しない徴候（例えば、臨床検査値の異常）、症状又は疾病のことであり、当該医薬品との因果関係の有無は問わない。

副作用：各地域の規制、行政指導及び慣例によって確立されているように、副作用とは医薬品に対する有害で意図しない反応をいう。「医薬品に対する反応」とは、医薬品と有害事象との間に、少なくとも合理的な因果関係の可能性のあるものをいう。有害事象とは異なり、副作用とは、医薬品と事象の発生との因果関係が疑われるという事実を特徴とする。有害事象が自発的に報告された場合は、たとえ因果関係について不明又は明確に述べられていなくても、規制当局への報告目的からすれば、副作用の定義を満たすことになる。

1 全例登録による強化安全監視活動の実施経緯及びその目的

2価/4価の HPV ワクチンの接種後に、広い範囲に広がる痛み、手足の動かしにくさ、不随意運動などを中心とする「多様な症状」を発現した症例が報告されたことから、2価/4価の HPV ワクチンは2013年6月より定期接種ワクチンであるものの積極的な接種勧奨が差し控えられた。その後、厚生労働省により様々な調査が行われ、副反応検討部会においてその結果を議論されたが、積極的な勧奨の差し控えは2021年11月26日に差し控えを終了する旨の厚生労働省健康局長通知が発出されるまで、継続されることとなった。

HPV ワクチンの積極的な勧奨が差し控えられている状況下、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）（販売名：シルガード®9水性懸濁筋注シリンジ、以下、本剤）は2020年7月21日に承認された。2価/4価の HPV ワクチンにおいては様々な症状を発現した症例が複数の医療機関を受診した結果、医療機関から報告された副作用情報を特定の接種者に紐づけて適切に把握、追跡することが困難な状況があったことから、本剤の審査時の検討において（https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_12438.html）、副作用情報を入手した際にその症例を特定し紐づけできるようにするため、承認後の一定期間は接種された全例を把握することが可能となる方策を検討すべきであると判断され、本剤の承認条件である医薬品リスク管理計画書（以下、RMP）にて、全例登録による強化安全監視活動（以下、本活動）の実施が規定された。

このような経緯から、本活動はすべての被接種者を登録し既往歴を含む背景情報を入力可能なシステムを構築することにより、少なくとも販売開始後2年間における本剤の被接種者全例を把握し、この全例登録システムにより、本剤接種と時間的に関連して「多様な症状」が発現し副作用疑いとして報告された症例を特定し、その症例を追跡することで本剤の被接種者集団全体における「多様な症状」の発現状況を把握することを目的として実施した。

言い換えると、本活動は、全被接種者を登録することで、「多様な症状」と考えられる有害事象を発現した症例を特定し、回復又は治療不要となるまで追跡して情報収集できる体制を整え、被接種者集団全体における「多様な症状」の発現状況について確実に把握、理解しようとするものである。

2 全例登録による強化安全監視活動の実施方法

以下、2.1～2.3の手順により、被接種者の登録及び有害事象の観察を行った。

2.1 医療機関への納入前に実施する活動内容の事前説明、及び協力依頼

納入が予定される医療機関の接種医等に対して本活動の目的、内容等を説明し、本活動の主旨に理解を得た上で、個人情報登録に関する同意取得について被接種者に事前説明が必要であることに合意を得た。また有害事象の発現時には MSD 株式会社へ速やかに報告を行うことに加え、原則として回復又は治療が必要なくなる状態になったことが確認できるまで、接種医等から被接種者と連絡を取ることを依頼した（2.3 項参照）。

2.2 被接種者の登録

2.2.1 システムを利用した登録

被接種者用システムの「ワクチン Q ダイアリー」に被接種者がスマートフォン等により、被接種者情報（氏名、生年月日、連絡先等）を登録後に接種前確認事項等を入力し、接種医とシステム上の連携を行うことにより、接種医が被接種者の登録・入力情報を閲覧可能とした。接種医は被接種者により入力された情報を確認して接種を行い、接種後には接種日時、接種部位等の情報を入力した。この登録作業を接種ごとに行った。

なお、被接種者の個人情報については、システムの利用規約及び同意説明書に規定し、被接種者の同意を取得した上で利用することとした。また、被接種者情報のうち個人情報に該当する情報については MSD 株式会社が閲覧できない仕様とし、個人情報の取扱いに関する問題は発生しなかった。

2.2.2 紙の登録票を利用した登録

システムを利用した登録ができない場合は、接種医が紙媒体の登録票に、被接種者のイニシャル、生年月日、予診票記載事項等を記入して、MSD 株式会社に FAX 送信することにより登録した。

なお、一般使用成績調査又は有害事象報告により入手した症例が、全例登録の登録症例と一致しなかった場合には、未登録症例として紙登録と同様の手続きを行い、集計上は紙登録例として取り扱った。

2.3 有害事象の収集方法

MSD 株式会社から接種医に対して、本剤を医療機関へ納入する前の説明として以下の依頼を行った。

- ・ 本剤の各接種時に接種医は、有害な症状や病状がみられた際には連絡するよう被接種者に依頼する。
- ・ 接種医等は1回目接種後以降、随時、有害事象発現の有無を確認する。
- ・ 接種医等は有害事象を確認した場合、速やかに MSD 株式会社へ報告（自発報告）する。

なお、有害事象の報告には2.2.1におけるシステム、又は2.2.2における紙の登録票は使用せず、通常の安全性監視活動として GVP 省令に基づく製造販売後安全管理業務手順書に従い情報収集を行った。また、収集した有害事象情報は全例登録システムを用いた管理は行わず、別途他の医薬品と共通利用している既存の安全管理システムにて管理を行った。

2.4 被接種者と有害事象情報の紐付け

収集したすべての有害事象情報を確認し、被接種者情報（イニシャル、生年月日等）、本剤接種日、医療機関名及び登録 ID 等の情報を用いて被接種者を同定し、被接種者の登録 ID と有害事象

の管理番号を紐づけし、集計を行った。

3 実施報告

2022年9月30日までに収集されたデータを用いた本活動の実施状況の概要を以下に示す。

3.1 被接種者登録状況

表 1 被接種者登録状況

総出荷本数 A (本)	全被接種者数			登録接種回数 B (回)	総出荷本数に対する 接種登録率 B/A (%)
118,635	17歳未満	4,612	合計41,566	94,178	79.4
	17歳以上	35,591			
	不明	1,363			

(2022年9月30日時点のデータにて集計)

登録開始から約1年7ヵ月間における総出荷本数に対する接種登録率は79.4%であった。一般的に、医療機関では接種に備えて一定数のワクチンを保管しており、経験的に総出荷本数の10%程度が医療機関での保管分に相当すると想定される。このような状況も考慮すると接種を受けた被接種者の大部分が登録され、把握できていたと考えられる。

3.2 「多様な症状」集積状況

「多様な症状」について、MedDRA/J ver.25.0を用いて集計した。なお、1症例で複数の同一 PT の事象を発現した場合、1件として集計した。

3.2.1 「多様な症状」の定義

企業が定義した「多様な症状」に関連する事象名（以下、「多様な症状」の PT 定義）を別紙の表 9 に示した。「多様な症状」の PT 定義に含まれる症状のうち、1ヵ月（30日）以上持続したものを本活動における「多様な症状」と定義した。

定義付けにあたっては、国内の HPV ワクチンにおける「多様な症状」に関する先行研究である祖父江班研究及び名古屋スタディに記載された症状名に完全一致する PT を選択した。完全一致する PT が存在しない場合には、下層語 (Lowest Level Terms; LLT) の情報を参照し、最も適した医学用語を選択した。また、祖父江班研究では3ヵ月以上症状が持続しているという基準が設定されているが、「多様な症状」に関連すると考えられる症状を呈した症例情報をできるだけ広く収集するために、祖父江班研究よりも保守的な基準設定として、1ヵ月以上症状が持続しているものとした。

3.2.2 「多様な症状」に該当する副作用集積結果

企業が定義した「多様な症状」の選択条件に合致した副作用として、30例36件が報告された (2022

年9月30日までの集積情報に基づく「多様な症状」の評価については、4.1.3.3参照)。36件のうち25件では本剤との時間的関連性に関する十分な情報が得られていたが、11件においては直近の接種から事象発現までの期間や転帰に関する情報が不足していた(表3参照)。

表2 企業が定義した「多様な症状」の選択条件に合致した副作用一覧

SOC	PT	重篤	非重篤	合計
神経系障害	注意力障害	0	1	1
	浮動性めまい	0	1	1
	感覚鈍麻	0	7	7
	異痛症	0	1	1
胃腸障害	上腹部痛	0	1	1
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	0	1	1
	筋肉痛	0	1	1
	四肢痛	0	3	3
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	0	1	1
	注射部位疼痛	0	1	1
	倦怠感	0	3	3
	発熱	0	1	1
	ワクチン接種部位疼痛	2	12	14
計		2	34	36

(2022年9月30日時点のデータにて集計)

3.3 「多様な症状」発現症例の把握状況

「多様な症状」を発現した症例30例の追跡状況は、調査完了が13例、フォローアップ中が15例、フォローアップができない調査不可の症例は2例だった。調査不可に至った症例のうち、1例は有害事象に関する臨床情報は自発報告の中で既に報告しておりこれ以上の臨床情報は持ち合わせていないと担当医師から申告を受けたケース(女性、21歳、PT: ワクチン接種部位疼痛)であり、もう1例はスマートフォン等の利用可能な端末を所有していないため紙の登録票を用いて登録をされた症例で、フォローアップ実施時には国内に滞在していないため連絡がつかず、フォローアップが実施できない状況に至ったケース(女性、44歳、PT: 感覚鈍麻)であった。36件のうち25件では直近の接種から事象発現までの期間に関する十分な情報が得られており、20件が直近の接種から14日以内の発現、5件が15日以降に発現していた。残りの11件は時間的関連性に関する本剤接種後の主要な情報が不足していた。重篤症例、及び転帰回復もしくは軽快(通院なし)の症例について最終的に就学・就労への影響がなかったか確認した結果、影響ありと報告された症例はなかった。

表3 企業が定義した「多様な症状」の選択条件に合致した副作用発現症例一覧

No	年齢	性別	直近の接種から発生までの日数 (接種当日を含む)	症状名 (PT名)	症状の 持続期間	転帰内容*	重篤度 (重篤性分類)	追跡状況
1	40歳	女性	1日	ワクチン接種部位疼痛	1ヵ月以上	回復	非重篤	調査完了
2	32歳	女性	6日	ワクチン接種部位疼痛	6ヵ月以上	不明	非重篤	フォローアップ中
3	21歳	女性	22日	ワクチン接種部位疼痛	1ヵ月以上	軽快	非重篤	調査不可
4	28歳	女性	13日	ワクチン接種部位疼痛	6ヵ月以上	軽快	重篤 (障害**)	フォローアップ中
5	15歳	女性	1日	ワクチン接種部位疼痛	6ヵ月以上	軽快、通院なし	非重篤	調査完了
6	23歳	女性	1日	ワクチン接種部位疼痛	1ヵ月以上	回復	非重篤	フォローアップ中
7	37歳	女性	1日	ワクチン接種部位疼痛	1ヵ月以上	回復	非重篤	調査完了
8	26歳	女性	1日	ワクチン接種部位疼痛	3ヵ月以上	軽快、通院なし	非重篤	調査完了
9	42歳	女性	1日	ワクチン接種部位疼痛	1ヵ月以上	回復	非重篤	調査完了
10	26歳	女性	1日	ワクチン接種部位疼痛	1ヵ月以上	回復	非重篤	調査完了
11	27歳	女性	1日	ワクチン接種部位疼痛	1ヵ月以上	未回復	非重篤	フォローアップ中
12	不明	女性	1日	ワクチン接種部位疼痛	3ヵ月以上	未回復	重篤 (障害**)	フォローアップ中
13	26歳	女性	1日	ワクチン接種部位疼痛	1ヵ月以上	回復	非重篤	フォローアップ中
14	37歳	女性	1日	感覚鈍麻	1ヵ月以上	回復	非重篤	調査完了
15	40歳	女性	1日	感覚鈍麻	3ヵ月以上	軽快	非重篤	フォローアップ中
16	不明	女性	17日	感覚鈍麻	1ヵ月以上	回復	非重篤	調査完了
17	54歳	女性	1日	感覚鈍麻	3ヵ月以上	軽快	非重篤	フォローアップ中
18	41歳	女性	18日	感覚鈍麻	3ヵ月以上	未回復	非重篤	フォローアップ中
19	44歳	女性	9日	感覚鈍麻	1ヵ月以上	軽快	非重篤	調査不可
20	19歳	女性	1日	感覚鈍麻	1ヵ月以上	未回復	非重篤	フォローアップ中
		女性	1日	四肢痛	1ヵ月以上	未回復	非重篤	フォローアップ中
21	43歳	女性	17日	四肢痛	1ヵ月以上	回復	非重篤	調査完了
22	19歳	女性	2日	筋肉痛	1ヵ月以上	軽快、通院なし	非重篤	調査完了
23	28歳	女性	38日	上腹部痛	1ヵ月以上	軽快	非重篤	フォローアップ中
24	25歳	女性	1日	発熱	6ヵ月以上	軽快	非重篤	フォローアップ中
25	44歳	女性	不明**	異痛症	6ヵ月以上	軽快	非重篤	フォローアップ中
26	17歳	女性	不明**	倦怠感	3ヵ月以上	回復	非重篤	調査完了
			不明**	注意力障害	3ヵ月以上	回復	非重篤	調査完了
			不明**	疲労	3ヵ月以上	回復	非重篤	調査完了
27	22歳	女性	不明**	ワクチン接種部位疼痛	1ヵ月以上	回復	非重篤	調査完了
28	35歳	女性	不明**	四肢痛	1ヵ月以上	回復	非重篤	調査完了

No	年齢	性別	直近の接種から発生までの日数 (接種当日を含む)	症状名 (PT名)	症状の 持続期間	転帰内容*	重篤度 (重篤性分類)	追跡状況
29	30歳代	女性	不明**	倦怠感	3ヵ月以上	未回復	非重篤	フォローアップ中
			不明**	注射部位疼痛	3ヵ月以上	未回復	非重篤	フォローアップ中
30	37歳	女性	不明**	関節痛	3ヵ月以上	未回復	非重篤	フォローアップ中
			不明**	倦怠感	3ヵ月以上	未回復	非重篤	フォローアップ中
			不明**	浮動性めまい	3ヵ月以上	未回復	非重篤	フォローアップ中

*：治療不要となり医療機関への通院が終了している症例は、通院なしと記載した。

**：本剤接種後に発現したが、発現日が報告されていない場合には直近の接種から事象発現までの期間を計算できないため「不明」とした。これらの接種後に発現した事象は、時間的に本剤接種との因果関係を適切に評価できない。

***：重篤性分類の障害は“永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの”を指す。

(2022年9月30日時点のデータにて集計)

3.4 「多様な症状」の発現割合

本活動において登録された全被接種者数(41,566例)を用いて、企業が定義した「多様な症状」の発現割合を算出した場合、「多様な症状」発現例数 / 「登録された全被接種者数」=30例 / 41,566例となり、10万例あたりの発現例数は72.2例であった。

4 包括的安全性情報

本活動期間中の本剤の包括的安全性情報として、2022年9月30日時点のデータを用いて記載する。

なお、本剤の安全性情報は、副反応検討部会において定期的に検討されており、これまで特段の懸念事項は挙げられていない。

4.1 副作用

MedDRA/J ver.25.0を用いて集計した。なお、1症例で複数の同一PTの事象を発現した場合、1件として集計した。また1症例で複数の事象を発現し、その事象が別々のSOCに属す場合、SOCごとに症例数又は件数をカウントした。

副作用の重篤性は医療関係者の意見及び薬機法施行規則第228条の20に基づいて判定し、以下のいずれかに該当する場合は重篤と評価した。いずれにも該当しないものは非重篤として取り扱った。

- (1) 副作用(不具合)・感染症・有害事象により死に至るもの
- (2) 生命を脅かすもの
- (3) 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- (4) 入院又は入院期間の延長が必要なもの
- (5) 先天異常/出生異常
- (6) 報告者により(1)~(5)に掲げる症例に準じて重篤である症例
- (7) (1)~(6)に該当しないが企業が重篤と判断した症例

4.1.1 副作用発現状況

承認から本調査単位期間終了までに795例1488件の有害事象を収集し、そのうち683例1325件が副作用だった。

なお、これらは日米EU医薬品規制調和国際会議(ICH)のE2D合意事項を参考に、医薬品医療機器総合機構への報告対象であるか否かを判断できる情報が不足している事象等を除いた数である。

4.1.2 器官別大分類(SOC)別副作用発現状況

収集した副作用情報について、器官別大分類による集計を表4に示した。

表 4 器官別大分類（SOC）別副作用発現状況

器官別大分類（SOC）	累計 （件数）	構成比 （%）
感染症および寄生虫症	83	6.26%
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	0.08%
血液およびリンパ系障害	7	0.53%
免疫系障害	5	0.38%
代謝および栄養障害	5	0.38%
精神障害	13	0.98%
神経系障害	136	10.26%
眼障害	4	0.3%
耳および迷路障害	2	0.15%
心臓障害	3	0.23%
血管障害	9	0.68%
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17	1.28%
胃腸障害	72	5.43%
肝胆道系障害	2	0.15%
皮膚および皮下組織障害	56	4.23%
筋骨格系および結合組織障害	47	3.55%
腎および尿路障害	2	0.15%
妊娠、産褥および周産期の状態	1	0.08%
生殖系および乳房障害	27	2.04%
一般・全身障害および投与部位の状態	825	62.26%
臨床検査	2	0.15%
傷害、中毒および処置合併症	5	0.38%
外科および内科処置	1	0.08%
件数総計	1325	-

4.1.3 医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項に該当する副作用

本剤の RMP において設定されている安全性検討事項を表5に示した。

表5 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・ 過敏症反応（アナフィラキシー、気管支痙攣、蕁麻疹等） ・ 転倒を伴う血管迷走神経反射による失神 	<ul style="list-style-type: none"> ・ ギラン・バレー症候群 ・ 血小板減少性紫斑病 ・ 急性散在性脳脊髄炎（ADEM） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 「多様な症状」

承認から本調査単位期間終了までに収集された安全性情報のうち、これらの安全性検討事項についての情報を以下に記載する。

4.1.3.1 重要な特定されたリスク

4.1.3.1.1 過敏症反応（アナフィラキシー、気管支痙攣、蕁麻疹等）

承認から本調査単位期間までに収集された過敏症反応（アナフィラキシー、気管支痙攣、蕁麻疹等）に該当する副作用は15例15件であった。いずれも蕁麻疹であり、重篤な副作用はなかった。

4.1.3.1.2 転倒を伴う血管迷走神経反射による失神

承認から本調査単位期間までに収集された血管迷走神経反射による失神に該当する副作用は27例30件であり、重篤な副作用は11例11件であった。重篤な副作用の内訳は、失神5例5件、意識消失3例3件、意識レベルの低下2例2件、ショック1例1件であり、転帰はいずれも回復であった。副反応において転倒により二次被害に至った症例はなかった。転倒を伴う血管迷走神経反射による失神に該当する副作用を表6に示した。

表6 血管迷走神経反射による失神に該当する副作用

事象名 (PT)	累計(件数)
意識レベルの低下	2
意識消失	3
失神寸前の状態	19
失神	6
ショック	1

4.1.3.2 重要な潜在的リスク

4.1.3.2.1 ギラン・バレー症候群

承認から本調査単位期間終了までに収集されたギラン・バレー症候群に関連する副作用はなかった。

4.1.3.2.2 血小板減少性紫斑病

承認から本調査単位期間終了までに収集された血小板減少性紫斑病に関連する副作用はなかった。

4.1.3.2.3 急性散在性脳脊髄炎 (ADEM)

承認から本調査単位期間終了までに収集された急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) に関連する副作用はなかった。

4.1.3.3 重要な不足情報

承認から本調査単位期間終了までに収集され、別紙の表9に示した「多様な症状」の PT 定義のうち症状が1ヵ月 (30日) 以上持続したものを「多様な症状」と定義し、集積検討を行った (集積結果は3.2.2及び3.3参照)。

1ヵ月 (30日) 以上持続した「多様な症状」の報告は30例36件であった。30例36件のうち、重篤な症例は2例2件で、いずれもワクチン接種部位疼痛であった。1例の転帰は軽快であり、報告者より「筋肉注射時に、筋体ではなく、筋区画間への接種となってしまったことも原因の可能性あり」とのコメントを入手している。残りの1例は入手している臨床情報が少なく、転帰が未回復であることからフォローアップ中である。34件は非重篤で、このうち電子添文の「接種上の注意」から予測できない副作用は、異痛症及び注意力障害の各1例1件であったが、異痛症は軽快し、注意力障害は回復している。なお、「多様な症状」に該当する副作用が3ヵ月以上継続した症例は13例18件で、ワクチン接種部位疼痛5件、感覚鈍麻3件、倦怠感3件、異痛症、関節痛、注意力障害、発熱、疲労、注射部位疼痛及び浮動性めまいが各1件であった。これらの転帰は、回復3件、軽快7件、未回復及び不明が8件 (ワクチン接種部位疼痛及び倦怠感が各2件、感覚鈍麻、関節痛、注射部位疼痛及び浮動性めまいが各1件) であった。

承認から本調査単位期間終了までに収集し、「多様な症状」の PT 定義に含まれ、症状の持続期間を問わない副作用は480例668件であった。承認から本調査単位期間終了までに収集した副作用の一覧を表7に示す。

このうち未知の副作用として23例25件が該当し、背部痛4件、食欲減退及び湿疹が各3件、振戦及び腋窩痛が各2件、リンパ節痛、注意力障害、片頭痛、麻痺、痙攣発作、異痛症、知的能力障害、眼痛、耳鳴、末梢冷感、頸部痛が各1件で、重篤な副作用は、麻痺、痙攣発作及び知的能力障害の各1例1件であった。転帰が不明となっている知的能力障害は重篤な副作用であるが、本症例は消

費者からの情報であり HPV ワクチンとして報告されたものの製品名が不明であり、本剤との関連性を評価できず、医療機関名等の情報が得られていないことから追跡できなかった。転帰が未回復、不明又は未記載のその他の症例については継続して情報の収集を行っている。なお、このうち症状が1ヵ月（30日）以上持続している事象（注意力障害及び異痛症）については企業が定義した「多様な症状」に該当する副作用として表3に示した。

表7 症状の持続期間を問わない「多様な症状」の PT 定義に含まれる副作用一覧
(承認から本調査単位期間終了までの累積)

事象 (PT)	既知 未知	総数	重篤					非重篤				
			回復	軽快	未回復	不明	合計	回復	軽快	未回復	不明	合計
リンパ節痛	未知	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
食欲減退	未知	3	0	0	0	0	0	2	0	1	0	3
注意力障害	未知	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
浮動性めまい	既知	6	0	0	0	0	0	2	0	1	3	6
頭痛	既知	67	0	0	0	0	0	54	3	0	10	67
感覚鈍麻	既知	15	1	0	0	0	1	9	3	2	0	14
片頭痛	未知	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
麻痺	未知	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
痙攣発作	未知	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
失神	既知	6	6	0	0	0	6	0	0	0	0	0
振戦	未知	2	0	0	0	0	0	1	0	0	1	2
異痛症	未知	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
知的能力障害	未知	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
眼痛	未知	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
耳鳴	未知	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
末梢冷感	未知	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
口腔咽頭痛	既知	4	0	0	0	0	0	3	0	0	1	4
腹痛	既知	9	0	0	0	0	0	4	1	0	4	9
下腹部痛	既知	2	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2
上腹部痛	既知	5	0	0	0	0	0	3	1	0	1	5
下痢	既知	8	2	0	0	0	2	4	0	0	2	6
悪心	既知	34	0	0	0	0	0	27	0	1	6	34
嘔吐	既知	5	0	0	0	0	0	3	0	0	2	5
湿疹	未知	3	0	0	0	0	0	1	0	0	2	3
皮膚疼痛	既知	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1

事象 (PT)	既知 未知	総数	重篤					非重篤				
			回復	軽快	未回復	不明	合計	回復	軽快	未回復	不明	合計
関節痛	既知	7	0	0	0	0	0	3	1	1	2	7
背部痛	未知	4	0	0	0	0	0	4	0	0	0	4
筋力低下	既知	5	1	0	0	0	1	4	0	0	0	4
筋肉痛	既知	6	0	0	0	0	0	3	2	0	1	6
頸部痛	未知	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
四肢痛	既知	11	0	0	0	0	0	7	0	1	3	11
無力症	既知	3	0	0	0	0	0	3	0	0	0	3
疲労	既知	2	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2
注射部位疼痛	既知	2	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2
倦怠感	既知	34	0	0	0	0	0	22	1	3	8	34
疼痛	既知	31	0	0	0	0	0	28	1	0	2	31
発熱	既知	64	0	0	0	0	0	52	5	0	8	64
腋窩痛	未知	2	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2
ワクチン接種部位疼痛	既知	316	0	1	1	0	2	293	10	2	18	314

承認から本調査単位期間終了までに入手した安全性情報に基づき「多様な症状」を検討した結果、本剤接種との関連性を示す根拠の集積はなく、新たな安全性の懸念は認められなかったことから、電子添文改訂等の追加の安全対策は不要と判断し、今後も同様の情報を収集し、安全性の確保に努めることとした。

4.1.4 重篤な副作用

承認から本調査単位期間終了までに収集した重篤な副作用の累計は36例43件であった。

4.1.5 未知の副作用

4.1.5.1 未知で重篤な副作用

承認から本調査単位期間終了までに収集した未知で重篤な副作用の累計は25例29件であった。

4.1.5.2 未知の副作用に関する見解

承認から本調査単位期間終了までに収集した未知の副作用の累計は252例344件であった。

承認から本調査単位期間終了までに収集した主な未知の副作用は COVID-19 53例、体調不良16例、上咽頭炎12例及び腫脹12例、であった。

特に問題となる事項は認められなかった。

4.2 感染症情報

承認から本調査単位期間終了までに本剤の使用によると疑われる感染症情報の収集はなかった。

4.3 研究報告

承認から本調査単位期間終了までに研究報告の対象となる情報の収集はなかった。

4.4 措置報告

承認から本調査単位期間終了までに総合機構に報告した措置報告はなかった。

4.5 注射部位反応に関する副作用

注射部位反応に関する事象として、MedDRA PT に“接種部位”、“注射部位”及び“投与部位”といった用語を含む事象名の集積状況を確認した。

承認から本調査単位期間終了までに収集された注射部位に関連した副作用の累計は364例618件であり、接種部位は全て上腕であった（大腿部への接種例はなかった）。このうち重篤な副作用は2例2件（いずれも PT：ワクチン接種部位疼痛）であった。注射部位に関連した副作用を表8に示した。

主な副作用は、ワクチン接種部位疼痛（316件）、ワクチン接種部位腫脹（141件）、ワクチン接種部位紅斑（47件）及びワクチン接種部位そう痒感（43件）で、いずれも電子添文の「接種上の注意」に記載し注意喚起を行っている既知の副作用であった。

表8 注射部位に関連した副作用

器官別大分類 (SOC)	事象名 (PT)	件数
感染症および寄生虫症	ワクチン接種部位膿瘍	1
一般・全身障害および投与部位の状態	ワクチン接種部位疼痛	316
	ワクチン接種部位腫脹	141
	ワクチン接種部位紅斑	47
	ワクチン接種部位そう痒感	43
	ワクチン接種部位熱感	27
	ワクチン接種部位硬結	13
	ワクチン接種部位知覚低下	6
	ワクチン接種部位出血	4
	ワクチン接種部位不快感	4
	ワクチン接種部位反応	3
	注射部位知覚低下	3
	注射部位疼痛	2
	ワクチン接種部位内出血	2
	注射部位紅斑	1
	ワクチン接種部位炎症	1
	ワクチン接種部位癬痕	1
	ワクチン接種部位斑	1
	ワクチン接種部位運動障害	1
投与部位ざ瘡	1	

5 考察

本剤の RMP で追加の医薬品安全性監視活動として規定している本活動を販売開始から約 1 年 7 ヶ月間（2021 年 2 月 24 日～2022 年 9 月 30 日）実施した。

2022 年 9 月 30 日までに登録された被接種者数は 41,566 人、登録接種回数は 94,178 回であった。総出荷本数あたりの登録数を確認した結果、登録率は 79.4%であった。各医療機関では今後の接種に向け、一定数のワクチンが保管されており、これは経験的に 10%程度存在すると考えられる。こういった状態も考慮すると接種を受けた被接種者の大部分の把握ができていたと考えられた。

2022 年 9 月 30 日までに集積された「多様な症状」（別紙の企業が定義した MedDRA PT に一致し、持続期間が 1 ヶ月（30 日）以上の副作用）の累計は 30 例 36 件であった。重篤な副作用はワクチン接種部位疼痛の 2 件であった。「多様な症状」を発現した 30 例 36 件に関し検討した結果、本剤接種との関連性を示す根拠の集積はなく、新たな安全性の懸念は認められなかった。

フォローアップ不可の事例が 2 例あるものの、全体的に有害事象情報の報告が徹底され、フォローアップ依頼に対して医師の協力も得られた。これは納入にあたり、あらかじめ接種医等に対して「多様な症状」に関する注意喚起及び被接種者に「多様な症状」が発現した際のフォローアップの徹底を依頼したのみならず、実際に接種医等による副作用発生時のフォローアップの重要性への理解及び協力が得られたことで達成できたと考えられた。また、接種医等による被接種者

への事前説明等により、本剤接種前の段階から、「多様な症状」発現時に備えた各医療機関における被接種者との連絡体制の強化につながったのではないかと考えられる。

本活動にて登録された全被接種者数（41,566 例）を用いた企業が定義した「多様な症状」の発現割合は 30 例／41,566 例となり、10 万例あたりの発現例数は 72.2 例であった。国内の HPV ワクチンにおける「多様な症状」に関する先行研究として祖父江班研究及び名古屋スタディが存在し、本剤の医薬品安全性監視活動として実施している一般使用成績調査の症例数設計の際に、これら先行研究で得られたデータを参考として用いている。一般使用成績調査の設計にあたり、祖父江班研究における有訴率 46.2 例／10 万人を用い、名古屋スタディにて算出された勉学、勉学以外の活動、就職・就業に影響した割合数%～20%を加味すると、一般使用成績調査で 5,000 例を収集した場合、重症度にかかわらず「多様な症状」を呈する症例が、計算上少なくとも 10 例～数十例収集されると考えた。本活動では 1 ヶ月以上持続する「多様な症状」を収集し、その発現割合は 30 例／41,566 例だったので、重症度に関わらない「多様な症状」を呈する症例数として祖父江班研究及び名古屋スタディから予測される発現割合（80 例～／4 万例）を超えるものではなかった。

販売開始から約 1 年 7 ヶ月間（2021 年 2 月 24 日～2022 年 9 月 30 日）実施した本活動の実施状況及び「多様な症状」集積状況に加え、2022 年 9 月 30 日までの本剤の包括的安全性情報について評価した。

本剤承認から 2022 年 9 月 30 日までの期間における副作用の累計は 683 例 1325 件、重篤な副作用は 36 例 43 件、未知で重篤な副作用は 25 例 29 件であった。注射部位に関連した副作用の累計は 364 例 618 件、このうち重篤な副作用は 2 例 2 件（いずれも PT：ワクチン接種部位疼痛）であった。最多の注射部位の副作用はワクチン接種部位疼痛（316 件）で「電子添文」に記載し注意喚起を行っている既知の副作用であった。感染症情報の収集、並びに研究報告及び措置報告はなかった。また、有効性を否定する情報も得られていない。これらのことから、今までに確立された本剤の良好なベネフィットリスクプロファイルが再確認された。「多様な症状」に関しては、本剤接種との関連性を示す根拠は十分集積しておらず、現時点で電子添文改訂等の追加の安全対策は不要と判断し、今後も同様の情報を収集し、安全性の確保に努めることとした。

現時点までの本活動の実施状況に鑑みると、被接種者登録率は 79.4%で、有害事象の自発報告及び「多様な症状」発現時のフォローアップの実施も徹底されている結果となった。すべての被接種者の登録により本剤の被接種者全例を把握し、本剤接種と時間的に関連して「多様な症状」を発現し副作用疑いとして報告された症例を特定し、その症例のフォローアップをより確実に実施するという本活動の目的は、現時点では達成されていると考えられる。これには本活動実施に合意し、多大な負担にもかかわらず、被接種者への事前説明や登録作業・自発報告の徹底及びフォローアップの徹底に尽力した医師の協力が大きく寄与していると考えられる。被接種者においても、被接種者情報の登録や各接種回の情報入力に対し多大な協力が得られた。

一方、本剤を除く 2 価/4 価の HPV ワクチンの予防接種は定期接種（A 類疾病）に位置づけられているものの、本剤の承認時においては積極的接種勧奨が差し控えられている状況にあった。し

かし、2021年11月から積極的勧奨再開の対象になり、関連通知 (<https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/000858774.pdf>) も発出された。2021年11月12日の厚生労働省の審議会（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・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会の合同開催、以下、副反応検討部会）での積極的接種勧奨再開に向けた議論において、HPVワクチンの有効性や安全性に関する主要なエビデンスが示され、ワクチンの安全性についての特段の懸念は認められず、今後も新たなエビデンスを収集しつつ、安全性の評価を行っていくこととなった (<https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/000911549.pdf>)。その後、2022年10月7日の副反応検討部会にて積極的勧奨再開後のHPVワクチンの副反応疑いの報告頻度は積極的勧奨再開以前の期間に比べ特段高いということはないという結論に至り、積極的勧奨再開の取扱いを維持することとなった。また、その安全性において重大な懸念は認められないことから、今後の評価スケジュールを概ね1ヵ月に1回の頻度から通常3ヵ月に1回に変更されることになった (https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_28744.html)。

また、この間、任意接種である本剤の安全性についても、同様に副反応検討部会で評価され、重大な懸念は認められていない。本剤については、これまでも副反応疑い報告基準の一つとして「疼痛又は運動障害を中心とする多様な症状」が設定されているが、今般、2022年11月8日の予防接種基本方針部会及び2022年11月18日の予防接種分科会において2023年4月から2価/4価のHPVワクチンに加えて定期接種ワクチンとされる方針となり、その際の副反応報告基準について2022年11月11日の副反応検討部会において検討したところ、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を用いていくことが決定している (<https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/001011370.pdf>)。

また近年、予防接種ストレス関連反応が提唱され (<https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000962339.pdf>)、本剤承認以降もワクチン接種によるストレスに伴って生じる症状に関する理解が進んできている。さらに、「多様な症状」に対する専門的な診療体制の整備や全国的な体制強化が行われた。

このような状況下にあつて、2価/4価のHPVワクチンの定期接種にあたり、現在の医療現場では以下のような安全監視に関するスキームが適用されている状況にある。

- ・適正使用の推進：HPVワクチンや接種後に生じた症状の診療に関する情報提供及び適正使用の徹底化
- ・症例の把握：自治体による接種記録の保持、HPVワクチンの接種対象者等に対する必要な情報提供と聞き取り（HPVワクチン予診票、母子健康手帳、健康保険証、住民票、運転免許証、マイナンバーカードなど）の徹底
- ・症例の追跡、報告：医療機関や医師会等の連携、地域連携による相談支援体制や医療体制の確保、及び予防接種副反応疑い報告の徹底 (<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000901221.pdf>)
- ・副作用集積、検討：2価/4価のHPVワクチン（並びに本剤）の副反応検討部会等での継続的な検討及び検討資料の公開による情報発信

このような2価/4価のHPVワクチンの安全監視に関するスキームは、既に各医療機関関係者の安全監視に関する意識変化につながっている。すなわちこれは、任意接種である本剤の接種においても、自治体による接種記録の保持を除き、十分な安全監視スキームが実装されている状況と考えられる。

6 結語

2022年9月30日までに登録された被接種者数は41,566例、総出荷本数あたりの登録率は79.4%であった。この期間までに集積された本活動において企業が定義した「多様な症状」は30例36件であった。現時点での登録率や「多様な症状」発現症例の追跡状況より、現時点で本活動の目的は十分に達成されていると考える。その上で「多様な症状」発現症例を検討した結果、本剤接種との関連性を示す根拠の集積はなく、新たな安全性の懸念は認められなかった。

7 別紙

企業が定義した「多様な症状」の PT 定義 (MedDRA PT) を表 9 に示す。これらに該当する症状 (MedDRA PT) で 1 ヶ月 (30 日) 以上持続したものを「多様な症状」と定義した。

表9 「多様な症状」のPT定義 (MedDRA PT)

症状 [‡]	MedDRA PT
疼痛及び感覚（光・音・におい）の障害	
関節痛及び他の部位の疼痛 [§]	腹痛、下腹部痛、上腹部痛、投与部位関節痛、投与部位疼痛、増幅筋骨格痛症候群、適用部位関節痛、適用部位疼痛、腋窩痛、背部痛、骨痛、突出痛、乳房痛、中枢痛症候群、胸痛、慢性特発性疼痛症候群、複合性局所疼痛症候群、眼痛、顔面痛、側腹部痛、消化器痛、巣径部痛、成長痛、炎症性疼痛、注射部位関節痛、注射部位疼痛、虚血性四肢痛、喉頭痛、靭帯痛、リンパ節痛、咬筋痛、粘膜疼痛、筋骨格系胸痛、筋骨格痛、筋膜疼痛症候群、頸部痛、神経筋痛、非心臓性胸痛、食道痛、口腔内痛、口腔咽頭痛、疼痛、四肢痛、顎痛、皮膚疼痛、痛覚閾値低下、呼吸時疼痛、逆説疼痛、発作性激痛症、膝蓋大腿関節痛症候群、骨盤帯痛、骨盤痛、眼窩周囲痛、胸膜痛、肺痛、穿刺部位疼痛、神経根痛、脊椎痛、腱痛、ワクチン接種部位関節痛、ワクチン接種部位疼痛、内臓痛、頭痛、関節痛、尾骨痛、片頭痛、筋肉痛、神経痛、異痛症、夜間痛、軟骨痛、肋間筋肉痛、緊張性頭痛、三叉神経痛、血管性頭痛、線維筋痛、腹性片頭痛、肋間神経痛、頸動脈圧痛、発作後頭痛、群発頭痛、頸原性頭痛、後頭神経痛、労作性頭痛、雷鳴頭痛、慢性発作性片側頭痛、好酸球増加・筋痛症候群、片麻痺性片頭痛、前兆を伴う片頭痛、副鼻腔炎に伴う頭痛、眼筋麻痺性片頭痛、脳底動脈型片頭痛、網膜性片頭痛、前兆を伴わない片頭痛、片頭痛発作重積、前庭性片頭痛、新規発症持続性連日性頭痛
頭痛	頭痛
しびれ感	感覚鈍麻
感覚鈍麻	感覚鈍麻
光に対する過敏	羞明
音に対する過敏	聴覚過敏
においに対する過敏	嗅覚錯誤
自律神経症状等	
倦怠感	倦怠感
疲労感	疲労
すぐ疲れる	運動耐性低下
失神	失神
視野の異常	視力障害
視力が急に低下した	一過性失明
めまい・立ちくらみ	浮動性めまい、体位性めまい
四肢の冷感	末梢冷感
冷汗	冷汗
手汗	多汗症
耳鳴り	耳鳴
嘔気／嘔吐	悪心、嘔吐
下痢	下痢
便秘	便秘
体温の異常（平熱より高い／平熱より低い）	体温異常、体温上昇、体温低下、発熱
睡眠障害（昼夜逆転を含む）	睡眠障害
異常に長く寝てしまう	身体疾患による睡眠障害、過眠症型 身体疾患による睡眠障害、不眠症型 身体疾患による睡眠障害、混合型
食欲低下、過食	食欲減退、過食

症状 [‡]	MedDRA PT
食欲の増減に見合わない体重の増減	体重異常、体重減少、体重増加、体重変動
皮膚が荒れてきた（湿疹、イボなど）	皮膚乾燥、湿疹、皮膚乳頭腫
過呼吸	過換気
月経異常	月経障害
認知機能障害	
記憶力の低下	記憶障害
集中力の低下	注意力障害
簡単な計算ができなくなった	知的能力障害
簡単な漢字が思い出せなくなった	知的能力障害
学習能力の低下	学習障害者
運動障害	
身体が自分の意思に反して動く／振戦	ジスキネジア、振戦
けいれん	痙攣発作
歩行障害	歩行障害
杖や車いすが必要になった	歩行補助用具使用者、車椅子使用者
起立障害	起立障害
突然力が抜ける	無力症
手や足に力が入らない	筋力低下
握力の低下	握力低下
麻痺	麻痺
脱力発作	カタプレキシー

[‡] 祖父江班研究ではこれらの症状が3ヵ月以上持続し、就学・就労に影響がある症例が調査対象とされた。

[§] 祖父江班研究では、腰痛／背部痛、腹痛、全身の痛み、その他の部位の痛みが対象とされた。

^{||} 本リスト作成時のMedDRA/J ver. 23.0を用いて記載した。

シルガード®9 水性懸濁筋注シリンジ
全例登録による強化安全監視活動
企業見解書

<p>「全例登録による強化安全監視活動」を行うことになった経緯</p>	<p>2 価/4 価の HPV ワクチンの接種後に、広い範囲に広がる痛み、手足の動かしにくさ、不随意運動などを中心とする「多様な症状」を発現した症例が報告されたことから、2 価/4 価の HPV ワクチンは 2013 年 6 月より定期接種ワクチンであるものの積極的な接種勧奨が差し控えられた。その後、厚生労働省により様々な調査が行われ、副反応検討部会においてその結果を議論されたが、積極的な勧奨の差し控えは 2021 年 11 月 26 日に差し控えを終了する旨の厚生労働省健康局長通知が発出されるまで、継続されることとなった。</p> <p>HPV ワクチンの積極的な勧奨が差し控えられている状況下、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）（販売名：シルガード®9 水性懸濁筋注シリンジ、以下、本剤）は 2020 年 7 月 21 日に承認された。2 価/4 価の HPV ワクチンにおいては様々な症状を発現した症例が複数の医療機関を受診した結果、医療機関から報告された副作用情報を特定の被接種者に紐づけて適切に把握、追跡することが困難な状況があったことから、本剤の審査時の検討において（https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_12438.html）、副作用情報を入手した際に、その症例を特定し紐付けできるようにするため、承認後の一定期間は接種された全例を把握することが可能となる方策を検討すべきであると判断され、本剤の承認条件である医薬品リスク管理計画書にて、全例登録による強化安全監視活動（以下、本活動）の実施が規定された。</p> <p>詳細は全例登録による強化安全監視活動中間報告書の 1 項参照。</p>
<p>「全例登録による強化安全監視活動」の目的</p>	<ul style="list-style-type: none"> • すべての被接種者を登録し既往歴を含む背景情報を入力可能なシステムを構築することにより、少なくとも販売開始後 2 年間に於ける本剤の被接種者全例を把握する。この全例登録システムにより、本剤接種と時間的に関連して「多様な症状」を発現し副反応疑いとして報告された症例を特定し、その症例を追跡することで本剤の被接種者集団全体における「多様な症状」の発現状況を把握する。 • 全被接種者を登録することで、「多様な症状」に関連すると考えられる有害事象を発現した症例についてシステム登録情報と紐付け、回復又は治療不要となるまで追跡して情報収集できる体制を整える。 <p>詳細は全例登録による強化安全監視活動中間報告書の 1 項参照。</p>
<p>「全例登録による強化安全監視活動」の結果及び考察</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 本剤の医薬品リスク管理計画書で追加の医薬品安全性監視活動として規定している本活動を販売開始から約 1 年 7 ヶ月間（2021 年 2 月 24 日～2022 年 9 月 30 日）実施した。2022 年 9 月 30 日までに登録された被接種者数は 41,566 例、登録接種回数は 94,178 回、総出荷本数あたりの登録率は 79.4%であった。 • この期間までに集積された本活動において企業が定義した「多様な症状」は 30 例 36 件で、主な事象名（PT）はワクチン接種部位疼痛 14 件、感覚鈍麻 7 件、倦怠感及び四肢痛が各 3 件で、これらは既知の事象だった。重篤な副作用はワクチン接種部位疼痛の 2 件だった。「多様な症状」を発現した 30 例 36 件に関し検討した結果、本剤接種との関連性を示す根拠の集積はなく、新たな安全性の懸念は認められなかった。 • フォローアップ不可の事例が 2 例あるものの、現時点での登録率や「多様な症状」発現症例の追跡状況より、本活動の目的である「多様な症状」を発現した症例を特定し、その症例を追跡するという目的は概ね達成された。これは、接種医等による副作用発生時のフォローアップの重要性への理解及び協力が得られたことによると考える。この後も医療機関に対する本剤接種に関する適正使用推進等の啓発活動により、副作用発生時のフォローアップは行われると考える。 • 2 価/4 価の HPV ワクチンの予防接種の積極的接種勧奨の差し控えが開始されて以降、HPV ワクチンの有効性や安全性に関する評価や「多様な症状」の発症機序及びその対応などの検討が副反応検討部会を中心に行われてきた結果、HPV ワクチンの予防接種時における注意喚起の重要性や「多様な症状」をはじめとする有害事象発現時の対応方法の理解が深まった。 • 2 価/4 価の HPV ワクチンは、2022 年 4 月から積極的接種勧奨が再開となり（https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/000858774.pdf）、再開するにあたり（https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/000911549.pdf）、接種後に生じた症状の診療

	<p>に係る協力医療機関の診療実態の継続的な把握や体制強化を行っていくことや都道府県や地域の医療機関等の関係機関の連携を強化し地域の支援体制を充実させていくことが決定され、HPV ワクチン接種に関連する医療環境整備が構築されている。</p> <ul style="list-style-type: none"> 2022年11月11日の審議では、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にあたり、副反応疑い報告基準として設定されている「疼痛又は運動障害を中心とする多様な症状」をこれまでと同様に扱っていくことが決まり (https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/001011370.pdf)、引き続き注目して収集されることから、「多様な症状」に対する一層の理解が深まっていくと考えられる。 <p>詳細は全例登録による強化安全監視活動中間報告書の3項及び5項参照。</p>
<p>中間報告書に基づく今後の本活動に関する企業見解</p>	<p>本活動により適切に接種の登録を行い、「多様な症状」を発現した症例の把握を行ったところ、販売開始から約1年7ヵ月間（2021年2月24日～2022年9月30日）に収集した「多様な症状」について本剤接種との関連性を示す根拠の集積はなく、新たな安全性の懸念は認められなかった。</p> <p>HPV 感染症予防接種の積極的接種勧奨の再開に伴う接種環境の改善に加え、2023年4月からは本剤も定期の予防接種ワクチンとなることにより、医療現場における安全監視が強化される。</p> <p>このような状況から、今後は通常のワクチンにおける安全性監視活動を実施することで問題ないと考え、販売開始から2年経過した2023年2月23日までのデータを基に改めて本活動の実施状況を確認し、その上で「多様な症状」の集積状況から新たな懸念が認められない場合には、本活動における全例登録は2023年3月を目途に終了する。ただし、全例登録の終了後も一定期間は接種医によるシステムの参照を可能とし、登録症例の特定、追跡の一助とする。</p> <p>また、企業としては引き続き医療機関に対する本剤接種に関する適正使用推進、症例把握、追跡の徹底といった啓発活動を行う。</p> <p>副作用は、これまで同様に自発報告にて収集する。副作用が報告された全ての症例のうち、「多様な症状」に関連すると考えられる症状を発現した症例情報は、転帰回復又は治療不要となるまで追跡して収集する。</p> <p>詳細は全例登録による強化安全監視活動中間報告書の5項及び6項参照。</p>

2022年11月30日
MSD 株式会社