

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
最終報告書

2024年5月10日
MSD 株式会社

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	6
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	6
2.2 被接種者の登録	7
2.2.1 システムを利用した登録	7
2.2.2 紙の登録票を利用した登録	7
2.3 有害事象の収集	7
2.4 被接種者と有害事象情報の紐付け	8
2.5 「多様な症状」発現時の転帰フォローアップの協力依頼	8
2.5.1 「多様な症状」発現症例に対する転帰フォローアップの依頼	8
2.5.2 転帰フォローアップの追加の協力依頼	8
3 実施報告	8
3.1 被接種者の登録結果	9
3.2 「多様な症状」の集積結果	11
3.2.1 「多様な症状」の定義	11
3.2.2 「多様な症状」の定義に該当する副作用集積結果	12
3.3 「多様な症状」発現症例	16
3.4 「多様な症状」の発現割合	17
4 注射部位反応に関する副作用	18
5 包括的安全性情報	20
5.1 副作用	20
5.1.1 副作用発現状況	20
5.1.2 器官別大分類（SOC）別副作用発現状況	21
5.1.3 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	21
5.1.3.1 重要な特定されたリスク	22
5.1.3.1.1 過敏症反応（アナフィラキシー、気管支痙攣、蕁麻疹等）	22
5.1.3.1.2 転倒を伴う血管迷走神経反射による失神	22
5.1.3.2 重要な潜在的リスク	23
5.1.3.2.1 ギラン・バレー症候群	23
5.1.3.2.2 血小板減少性紫斑病	23
5.1.3.2.3 急性散在性脳脊髄炎（ADEM）	23
5.1.3.3 重要な不足情報	23
5.1.4 重篤な副作用	25
5.1.5 未知の副作用	25

5.1.5.1	未知で重篤な副作用	25
5.1.5.2	未知の副作用に関する見解	25
5.2	感染症情報	25
5.3	研究報告	25
5.4	措置報告	25
6	考察	26
7	結語	29
8	別紙	29

【販売名】 シルガード®9水性懸濁筋注シリンジ
【一般の名称】 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
【登録期間】 2021年2月24日～2023年3月31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。

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があるものをいう。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。

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。

- 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。
- 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。
- 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。

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

2013年4月から2価/4価の HPV ワクチンは定期の予防接種ワクチンとなり積極的な接種勧奨の対象となった。しかし、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、2013年6月から2価/4価の HPV ワクチンは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。「多様な症状」について、臨床現場では一般に「身体症状症」、「変換症／転換性障害（機能的神経症状症）」、「線維筋痛症」、「慢性疲労症候群」、「起立性調節障害」、「複合性局所疼痛症候群」等の診断名で治療が行われているとされているものの (<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000901222.pdf>)、医学的に確立された症例定義は存在せず、症状の持続期間や就学・就労への影響といった重症度の定義は各研究によって異なっている。

その後、厚生労働省により様々な調査が行われ、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（以下、副反応検討部会）においてその結果を議論されたが、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、積極的な勧奨の差し控えは継続されることとなった。

HPV ワクチン接種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。

本剤の初回承認時の医薬品医療機器総合機構による審査報告（1）において、HPV ワクチンの安全性については、特に国内では製造販売開始以降、HPV ワクチン接種後に一定割合の「多様な症状」の発生が報告されており、それぞれの症状と HPV ワクチンに関連する文献の内容を確認したが、HPV ワクチン接種が「多様な症状」の発生リスクを増大させるというエビデンスは認められなかったとされた。また、HPV ワクチンによるベネフィットについては、国際的に十分に確立されており、本邦においても同様に認められること、リスクについては、HPV ワクチンが「多様な症状」の発生リスクを増大させると言える状況ではないことから、本邦においても海外と同様に、HPV ワクチンの臨床的意義は認められると記載されている

(https://www.pmda.go.jp/drugs/2020/P20200602001/170050000_30200AMX00746_A100_2.pdf)。

本邦においては、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「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の全国疫学調査（以下、祖父江班研究）」（研究代表者：祖父江 友孝）及び「名古屋市が実施した子宮頸がん予防接種調査（以下、名古屋スタディ）」が実施されている。祖父江班研究では、症状が3ヵ月以上持続し、かつそれにより就学・就労に影響等があることを「多様な症状」の症例基準としており、HPV ワクチン接種歴のない女子（「接種歴不明」の有訴症例も「接種歴なし」の有訴症例として扱った場合）でも「多様な症状」は一定数発現しており、その有訴率は46.2例/10万例だった。

2014年以降、HPV ワクチン接種との関連性についての疑問が欧州連合（EU）で指摘され、欧州医薬品庁（EMA）では「複合性局所疼痛症候群 Complex regional pain syndrome（CRPS）」「体位性起立性頻脈症候群 Postural orthostatic tachycardia syndrome（POTS）」に関して検討が行われた。こ

れらは臨床所見に関する医学的合意が広く得られていることから、「多様な症状」に代わる疾患として選択された。2015年11月にEMAは、CRPS及びPOTSについて本剤の集積症例情報も含むレビューを行った結果、ワクチンを接種した若年女性集団におけるこれらの事象の発症割合が、過少報告の可能性を考慮したとしても、10～19歳の一般集団で予測される割合と異なるというエビデンスはなく、「HPVワクチンにより引き起こされたことを裏付けるエビデンスはなかった」と結論づけた。これを受け、欧州医薬品庁ヒト用医薬品委員会（CHMP）は、これまでに得られている情報からCRPS及びPOTSがHPVワクチンによって引き起こされることを裏付けるエビデンスはないということに合意した。CHMP及びPRACは、HPVワクチン（2価/4価/9価のHPVワクチン）のベネフィット・リスクバランスが依然として良好であることを確認し、販売承認の維持を推奨している。

このような検討も踏まえ、本剤の審査過程では認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断されていた。

一方で、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年間に於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、可能な限り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に対して本活動の目的、内容を説明し、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

被接種者がスマートフォン等により、被接種者用システムの「ワクチン Q ダイアリー」に被接種者情報（氏名、生年月日、連絡先等）を登録、続いて接種前確認事項等を入力し、その後、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 株式会社が見ることができない仕様とし、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 株式会社へ FAX 送信することにより登録した。

なお、本活動と同時期に実施した本剤の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

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、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。

2.5 「多様な症状」発現時の転帰フォローアップの協力依頼

2.5.1 「多様な症状」発現症例に対する転帰フォローアップの依頼

MR を介して接種医あるいは治療医に対し「多様な症状」発現症例の転帰フォローアップへの協力依頼を行った。「多様な症状」に関する情報収集にあたっては、「多様な症状」に特化した専用の質問票を用いて行い、必要な検査や症例への聞き取りが未実施だった場合には、フォローアップの過程で追加の情報収集の依頼を行った。転帰フォローアップへの協力依頼は、原則として転帰が回復又は治療が必要なくなるまで1ヵ月ごとに実施した。

2.5.2 転帰フォローアップの追加の協力依頼

2.5.1 で記載したフォローアップの協力依頼に加え追加の協力依頼として、2023年6月9日時点のデータにおいて本活動で登録された被接種者に発現した「多様な症状」の追跡状況が「フォローアップ中」となっていた症例に対し、可能な限り情報を収集するために転帰調査の再徹底を図った。

MSD 株式会社安全管理責任者から接種医あるいは治療医宛てに「有害事象の転帰確認へのご協力をお願い」文書を配布し、転帰確認をお願いする背景の説明と転帰確認への協力依頼を改めて行った。システム登録されている症例の場合、システムの稼働が終了する2023年8月末までに被接種者の連絡先情報（電話番号、第二連絡先、住所、e-mail アドレス）の閲覧・確認を行い、連絡先情報を活用した転帰確認への協力依頼を行った。

3 実施報告

2022年9月30日時点のデータを用いた中間報告において、総出荷本数あたりの登録率は79.4%、「多様な症状」は30例36件で、「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。また、HPV 感染症予防接種の積極的接種勧奨の再開に伴う医療機関での接種環境の改善に加え、2023年4月から本剤も定期的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ことから、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とし、販売開始から 2 年を超過した 2023年3月31日で本活動における登録を終了した。

2023年3月31日までの登録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 被接種者の登録結果

表1 被接種者登録結果（2023年3月31日時点の登録データにて集計）

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（%）
232,507	17歳未満	4,956	合計47,971	119,761	51.5
	17歳以上	41,247			
	不明	1,768			

[†]：システム及び紙の登録票により登録された有効な接種記録の合計数（システム登録において接種日等の接種後情報が欠落している登録データは無効として扱った）

本活動の登録期間（2021年2月24日～2023年3月31日）における登録期間内総出荷本数に対する接種登録率は51.5%であった。本活動における中間報告（2022年9月30日時点）の接種登録率の79.4%と比較すると低い登録率となった。しかしながら、後述の通り、本剤の定期接種化に備え購入が進んだものと考えられる2023年3月の出荷数量の大幅な増加が要因であり、2023年2月時点でのデータより、登録状況に問題はないと考える。2023年2月時点での接種登録率を表2に示す。2023年2月28日時点における総出荷本数に対する接種登録率は80.9%であった。

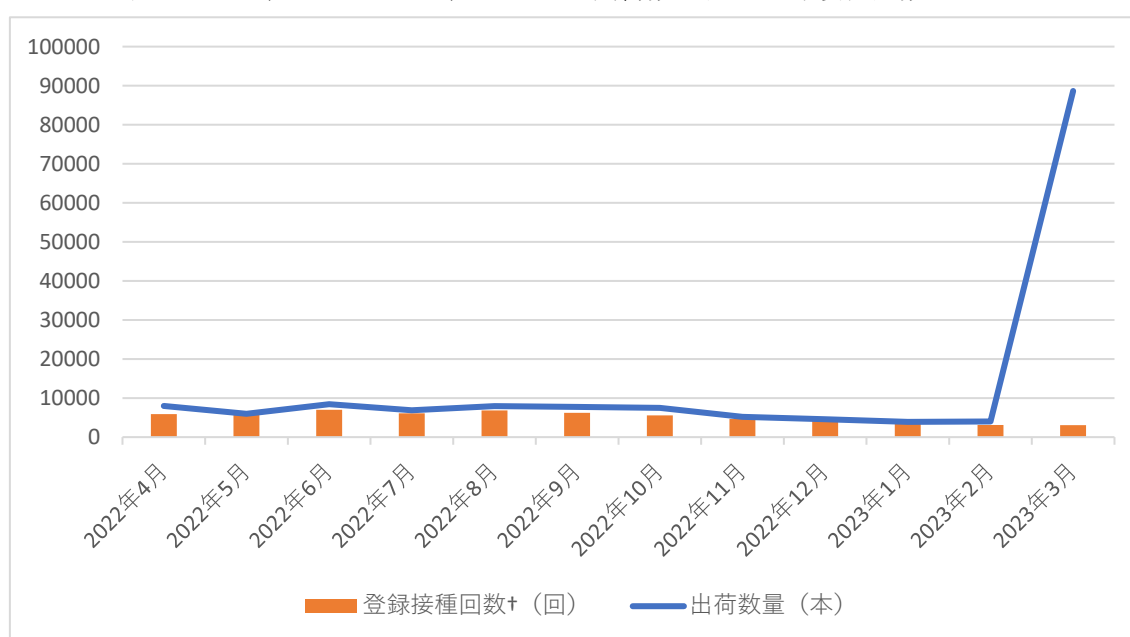
表2 被接種者登録結果（2023年2月28日時点の登録データにて集計）

総出荷本数 A（本）	登録接種回数 [†] B（回）	総出荷本数に対する接種登録率 B/A（%）
143,867	116,380	80.9

[†]：システム及び紙の登録票により登録された有効な接種記録の合計数（システム登録において接種日等の接種後情報が欠落している登録データは無効として扱った）

2022年4月から2023年3月までの直近1年間の月ごとの出荷数量及び登録接種回数を図1に示す。

図1 2022年4月から2023年3月までの出荷数量及び登録接種回数



[†]：システム登録もしくは紙登録票による FAX 登録のうち、接種した年月が判明している接種回を集計し各月の接種回数と扱った。

2022年4月から2023年3月の登録接種回数に大きな変動はなく、毎月同様のペースで接種が行われていた。一方、出荷数量に関しては、2022年4月から2023年2月までは大きな変動は見受けられず、一定の出荷数量を維持していたが、それまでの月あたりの平均出荷数量に比べ2023年3月は13.9倍に増加していた。

本剤は、2023年4月より「ヒトパピローマウイルス感染症」のワクチンとして予防接種法（昭和23年法律第68号）第5条第1項の規定による予防接種（以下、「定期接種」）に規定されており、医療機関においては本剤の定期接種化に備え、定期接種開始直前の2023年3月から本剤の購入を行ったと考えられる。

2023年2月28日時点での総出荷本数に対する接種登録率は80.9%であった。医薬品卸から医療機関

への流通過程において、一般的に総出荷本数の4～5%が流通在庫として存在していると考えられる。また、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10～15%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、接種登録率は80.9%であるものの、接種を受けた被接種者の94.9～99.9%が登録されていたと考えられる。流通過程の在庫を加味し、医療機関の保管分を10%及び15%とした場合に算出されるそれぞれの推定接種登録率を表3に示す。

表3 流通過程在庫及び医療機関保管分を加味した推定接種登録率

流通過程在庫分	医療機関保管分	推定接種登録率
4%	10%の場合	94.9%
4%	15%の場合	99.9%

以上、流通過程における在庫本数を考慮し、より実態に即した数字で計算すると、推定接種登録率は94.9～99.9%になり、概ね全接種が登録集積されていると考えられる。

3.2 「多様な症状」の集積結果

本活動（登録期間：2021年2月24日～2023年3月31日）で登録された被接種者に発現した副作用のうち、2023年6月9日までに収集した情報に基づき、MedDRA/J ver.26.0を用いて集計した。

3.2.1 「多様な症状」の定義

2価/4価のHPVワクチンの接種後に発現し、広い範囲に広がる痛み、手足の動かしにくさ、不随意運動などを主な症状とする、いわゆる「多様な症状」に対し医学的に確立された症例定義が存在しないことから、臨床現場では一般に「身体症状症」、「変換症／転換性障害（機能的神経症状症）」、「線維筋痛症」、「慢性疲労症候群」、「起立性調節障害」、「複合性局所疼痛症候群」等の診断名で治療が行われているとされている（<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000901222.pdf>）。

そのため、本邦における本剤の初回承認時の審査時に、祖父江班研究及び名古屋スタディを参考にして本活動において対象とする「多様な症状」の定義付けを行った。具体的には、祖父江班研究及び名古屋スタディで対象とした症状名に完全一致するPTを選択し、これらのPTを本活動で対象とする「多様な症状」に含まれる症状のPT定義とした。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。「多様な症状」に含まれる症状のPT定義を別紙の表11に示した。このように、本活動における「多様な症状」の定義は祖父江班研究及び名古屋スタディに記載された症状名を全て網羅しており、これらの先行研究における「多様な症状」定義よりも幅広く設定されている。

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、「多様な症状」に含まれる症状のPT定義に該当した事象のうち、1ヵ月以上症状が持続しているものを対象とした。

要約すると、本活動においては、直近の接種から発生までの時間にかかわらず、以下の2つの条件に合致する副作用を「多様な症状」として扱った。

- ① 「多様な症状」に含まれる症状の PT 定義に該当する副作用
- ② 持続期間が1ヵ月（30日）以上の副作用（就学・就労への影響を問わない）

3.2.2 「多様な症状」の定義に該当する副作用集積結果

報告された副作用のうち「多様な症状」の検索条件に合致した副作用として、59例78件が報告された（表4参照）。同一症例に発現した同一 PT 事象について、表4では1件と集計し、表5では1件とはせず、発現日ごとに複数行に分けて記載した。

78件のうち57件では直近の接種から事象発現までの期間に関する情報が得られていたが、21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 4 報告された「多様な症状」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
	ジスキネジア	0	1	1
	頭痛	0	3	3
	感覚鈍麻	0	9	9
	片頭痛	0	1	1
	異痛症	0	1	1
胃腸障害	腹痛	0	1	1
	上腹部痛	0	1	1
	下痢	0	1	1
	悪心	0	3	3
	嘔吐	0	1	1
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	0	3	3
	筋力低下	0	1	1
	筋肉痛	0	2	2
	四肢痛	0	3	3
一般・全身障害および投与部位の状態	顔面痛	0	1	1
	疲労	0	1	1
	注射部位疼痛	0	2	2
	倦怠感	1	5	6
	疼痛	0	2	2
	発熱	0	3	3
	ワクチン接種部位疼痛	1	29	30
計		2	76	78

表5 「多様な症状」発現症例一覧（2023年6月9日時点のデータにて集計）

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 [§]	重篤性（重篤性分類 ）	追跡状況
1	40歳	女性	1	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	ワクチン接種部位疼痛	1ヵ月以上	回復 [¶]	非重篤	調査完了
3	21歳	女性	22	ワクチン接種部位疼痛	1ヵ月以上	軽快	非重篤	調査終了 [¶]
4	28歳	女性	13	ワクチン接種部位疼痛	6ヵ月以上	軽快	重篤（障害）	調査終了 [¶]
5	15歳	女性	1	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
6	23歳	女性	1	ワクチン接種部位疼痛	1ヵ月以上	回復	非重篤	調査完了
7	37歳	女性	1	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	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	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	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	ワクチン接種部位疼痛	1ヵ月以上	不明	非重篤	調査終了 [¶]
12	29歳	女性	1	ワクチン接種部位疼痛	6ヵ月以上	回復	非重篤	調査完了
13	26歳	女性	1	ワクチン接種部位疼痛	1ヵ月以上	回復	非重篤	調査完了
14	33歳	女性	1	ワクチン接種部位疼痛	1ヵ月以上	回復	非重篤	調査完了
15	30歳	女性	1	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
16	22歳	女性	1	ワクチン接種部位疼痛	1ヵ月以上	回復	非重篤	調査完了
17	21歳	女性	24	ワクチン接種部位疼痛	1ヵ月以上	軽快	非重篤	調査終了 [¶]
			24	四肢痛	1ヵ月以上	軽快	非重篤	調査終了 [¶]
			24	顔面痛	1ヵ月以上	軽快	非重篤	調査終了 [¶]
18	15歳	女性	21	ワクチン接種部位疼痛	1ヵ月以上	回復	非重篤	調査完了
19	39歳	女性	1	ワクチン接種部位疼痛	1ヵ月以上	回復	非重篤	調査完了
20	40歳	女性	1	ワクチン接種部位疼痛	1ヵ月以上	回復	非重篤	調査完了
21	19歳	女性	1	ワクチン接種部位疼痛	1ヵ月以上	回復	非重篤	調査完了
22	24歳	女性	1	ワクチン接種部位疼痛	1ヵ月以上	回復	非重篤	調査完了
23	22歳	女性	1	ワクチン接種部位疼痛	1ヵ月以上	回復	非重篤	調査完了
24	27歳	女性	1	ワクチン接種部位疼痛	1ヵ月以上	回復	非重篤	調査完了
25	32歳	女性	1	ワクチン接種部位疼痛	1ヵ月以上	回復	非重篤	調査完了
26	21歳	女性	1	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	ワクチン接種部位疼痛	1ヵ月以上	回復	非重篤	調査完了
27	16歳	女性	1	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	37歳	女性	1	感覚鈍麻	1ヵ月以上	回復	非重篤	調査完了
29	40歳	女性	1	感覚鈍麻	6ヵ月以上	回復	非重篤	調査完了
30	不明	女性	17	感覚鈍麻	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 [§]	重篤性（重篤性分類 ）	追跡状況
31	54歳	女性	1	感覚鈍麻	6ヵ月以上	軽快、通院なし [#]	非重篤	調査完了
			9	感覚鈍麻	6ヵ月以上	軽快、通院なし [#]	非重篤	調査完了
32	41歳	女性	18	感覚鈍麻	3ヵ月以上	回復 [#]	非重篤	調査完了
33	44歳	女性	9	感覚鈍麻	1ヵ月以上	軽快	非重篤	調査終了 [¶]
34	16歳	女性	5	感覚鈍麻	1ヵ月以上	回復	非重篤	調査完了
			4	筋力低下	3ヵ月以上	回復 [#]	非重篤	調査完了
			5	筋力低下	3ヵ月以上	回復 [#]	非重篤	調査完了
35	28歳	女性	2	感覚鈍麻	6ヵ月以上	軽快、通院なし	非重篤	調査完了
36	43歳	女性	17	四肢痛	1ヵ月以上	回復	非重篤	調査完了
37	19歳	女性	2	筋肉痛	1ヵ月以上	軽快、通院なし	非重篤	調査完了
38	25歳	女性	1	発熱	6ヵ月以上	軽快	非重篤	調査終了 [¶]
39	28歳	女性	38	上腹部痛	6ヵ月以上	軽快	非重篤	調査終了 [¶]
40	15歳	女性	2	頭痛	1ヵ月以上	回復	非重篤	調査完了
			2	悪心	1ヵ月以上	回復	非重篤	調査完了
			2	嘔吐	1ヵ月以上	回復	非重篤	調査完了
			2	片頭痛	1ヵ月以上	回復	非重篤	調査完了
41	15歳	女性	8	発熱	6ヵ月以上	軽快	非重篤	調査終了 [¶]
			8	悪心	6ヵ月以上	軽快	非重篤	調査終了 [¶]
			8	倦怠感	6ヵ月以上	軽快	重篤（その他）	調査終了 [¶]
42	20歳	女性	不明	倦怠感	1ヵ月以上	回復	非重篤	調査完了
			24	関節痛	1ヵ月以上	回復	非重篤	調査完了
			27	悪心	1ヵ月以上	回復	非重篤	調査完了
			27	下痢	1ヵ月以上	回復	非重篤	調査完了
43	13歳	女性	2	ジスキネジア	1ヵ月以上	軽快、通院なし	非重篤	調査完了
44	36歳	女性	8	頭痛	6ヵ月以上	回復 [#]	非重篤	調査完了
45	14歳	女性	1	頭痛	1ヵ月以上	回復	非重篤	調査完了
46	19歳	女性	2	疼痛	1ヵ月以上	回復 [#]	非重篤	調査完了
47	30歳	女性	1	注射部位疼痛	6ヵ月以上	軽快、通院なし	非重篤	調査完了
48	不明	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
			不明	関節痛	1ヵ月以上	不明	非重篤	調査終了 [¶]
			不明	疼痛	1ヵ月以上	不明	非重篤	調査終了 [¶]
49	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
50	29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
51	27歳	女性	不明	感覚鈍麻	1ヵ月以上	回復	非重篤	調査完了
			不明	倦怠感	3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 [§]	重篤性（重篤性分類 ）	追跡状況
52	44歳	女性	不明	異痛症	6ヵ月以上	軽快、通院なし	非重篤	調査完了
53	14歳	女性	不明	腹痛	6ヵ月以上	回復 [#]	非重篤	調査完了
54	17歳	女性	不明	注意力障害	3ヵ月以上	回復	非重篤	調査完了
			不明	倦怠感	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
55	35歳	女性	不明	四肢痛	1ヵ月以上	回復	非重篤	調査完了
56	30歳代	女性	不明	注射部位疼痛	1ヵ月以上	軽快、通院なし [#]	非重篤	調査完了
			不明	倦怠感	1ヵ月以上	軽快、通院なし [#]	非重篤	調査完了
57	22歳	女性	不明	筋肉痛	1ヵ月以上	回復	非重篤	調査完了
58	37歳	女性	不明	関節痛	3ヵ月以上	回復	非重篤	調査完了
			不明	浮動性めまい	3ヵ月以上	回復	非重篤	調査完了
			不明	倦怠感	3ヵ月以上	回復	非重篤	調査完了
59	25歳	女性	不明	発熱	6ヵ月以上	軽快、通院なし	非重篤	調査完了

†：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。

‡：「症状の持続期間」はデータロック日までに得られた情報（転帰や症例経過等）に基づき算出した。初回情報入手時に情報が得られなかった場合には再調査にて情報入手することとしており、1ヵ月ごとに医師に転帰の確認を依頼している。なお「未回復」又は「軽快（通院なし以外）」は企業が最新の情報を入手した時点においても症状が持続していると仮定し、保守的に持続期間を算出している。

§：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。

||：重篤性分類の記載は以下のとおりである。

障害：永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの、その他：その他の医学的に重要な状態

¶：回復したこと又は治療不要となったことを確認する前に追加情報を入手できる見込みがなくなった場合、やむを得ず2023年10月までに得られた情報をもって調査終了とした（調査終了に至った理由は3.3項を参照）。

#：2023年10月時点の情報に基づき記載した。

3.3 「多様な症状」発現症例

「多様な症状」の検索条件に合致した副作用は59例78件だった。全て女性で、年齢層別では10代：13例、20代：23例、30代：12例、40代：8例、50代：1例、不明：2例だった。3件以上報告されたPTは、ワクチン接種部位疼痛（30件）、感覚鈍麻（9件）、倦怠感（6件）、頭痛、悪心、関節痛、四肢痛、発熱（各3件）だった。重篤は2件（PT：倦怠感、ワクチン接種部位疼痛）で、76件は非重篤だった。

78件のうち45件が直近の接種から14日以内の発現、12件が15日以降に発現していた。残りの21件は直近の接種から事象発現までの情報が不足していた。持続期間に関しては、1ヵ月以上：49件、3ヵ月以上：12件、6ヵ月以上：17件だった。転帰が“回復”又は“軽快、通院なし”だった事象は64件だった。

就学・就労への影響の有無を確認した結果、「多様な症状」により影響ありと報告された症例は3例だった。該当する3例の症例情報を以下に記載する。

- ・PT：ワクチン接種部位疼痛（表5の No.14）

被接種者は33歳女性。非重篤で持続期間は1ヵ月以上だった。医師に有害事象の就学・就労への影響の有無を確認した結果、影響ありとの回答だったが、転帰は回復している。

- ・PT：ワクチン接種部位疼痛（表5の No.16）

被接種者は22歳女性。接種後から接種部位の疼痛（軽め）が2ヵ月続いたとの医師のコメントあり。有害事象の就学・就労への影響の有無を確認した結果、影響ありとの回答だったが、転帰は回復している。

- ・PT：発熱、悪心、倦怠感（表5の No.41）

被接種者は15歳女性。倦怠感は重篤、発熱及び悪心は非重篤で、いずれも持続期間は6ヵ月以上だった。いずれも転帰は軽快している。

なお、体調を崩した際、吐き気や倦怠感が続くことが度々あったとの報告があり、被接種者の合併症として倦怠感と疲労感がある。発熱は軽快したが、治療不要に至っていることが確認できていないことから、他の事象と同様に持続期間を6ヵ月以上と記載した。

59例の追跡状況は、調査完了が50例、回復したこと又は治療不要となったことを確認する前に追加情報を入手できる見込みがなくなったため、やむを得ず調査終了とした症例は9例だった。調査終了に至った理由は以下の通りである。

- ・表5_No.3：有害事象に関する臨床情報は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ことから、接種医がその後の再調査協力は難しいと判断したため。
- ・表5_No.4：すでに接種医が施設を退職しており、別の担当医がその後の再調査協力は難しいと判断したため。
- ・表5_No.11：被接種者が来院しておらず、また、接種医の判断により電話等によるフォローアップも行えないことから、接種医が再調査は不可と判断したため。
- ・表5_No.17：被接種者は接種医療機関に来院しておらず（被接種者は元々定期的に通院していない）、医療機関から被接種者に電話連絡することは困難だった。当該被接種者が協力医療機関の外来に受診中であることは確認できたが、担当医が不明であり追加情報を入手すること

は難しいと接種医が判断したため。

- ・表5_No.33：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ため。
- ・表5_No.38：被接種者が来院しておらず、また電話もつながらないことから、接種医がこれ以上のコンタクトは難しく再調査は不可と判断したため。
- ・表5_No.39：接種医が体調不良により長期間休診の状態ですぐ復帰見込みが立たず、別の担当医がその後の再調査協力は難しいと判断したため。
- ・表5_No.41：被接種者は通院されている患者ではなく、連絡もつながらないため接種医が再調査不可と判断したため。
- ・表5_No.48：被接種者への聞き取り時点では運動をしていないので運動後の痛みの有無は不明であるものの、報告された症状に関連する通院・服薬はしていないことを接種医が被接種者に確認していたが、これ以上の情報は持ち合わせていないことから接種医がその後の再調査協力は難しいと判断したため（ワクチン接種部位疼痛の転帰調査は完了している）。

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（47,971 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、10 万例あたりの発現例数は 123.0 例（「多様な症状」発現例数／登録された全被接種者数＝59 例／47,971 例）であった。

本活動における「多様な症状」に含まれる症状の PT 定義は、祖父江班研究及び名古屋スタディにおける「多様な症状」の定義よりも幅広く設定し、祖父江班研究では 3 ヶ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、本活動では 1 ヶ月以上症状が持続しているものを対象とした。PT 定義及び持続期間の両方の観点から、祖父江班研究及び名古屋スタディに比べ、本活動では保守的な症例検索を行っている。

なお、祖父江班研究では、「多様な症状」を発現した症例を特定するために 2 つのステップで調査を行っている。一次調査では調査対象症例基準（年齢、症状、持続期間、就学・就労への影響）に該当した症例を選別し、二次調査では調査対象症例基準に該当した症例の「多様な症状」の臨床疫学像の調査を行っている。一次調査と二次調査の結果を合わせて医学的評価を行い、「多様な症状」を有する症例として特定している。「多様な症状」発現症例の選定ステップにおいて祖父江班研究と本活動には違いがあり、本活動では、祖父江班研究で行った医学的評価は行わず、副作用名（PT）と持続期間の定義に該当する被接種者を「多様な症状」発現症例として扱っている。また、祖父江班研究と本活動においては、対象とする症例の年齢層や情報収集を行った時期や期間も異なっている。このような違いがあるものの、祖父江班研究での症例定義に近い条件（症状が 3 ヶ月以上持続し、就学・就労に影響がある症例）で検索した場合、該当する症例は 1 例で、その発現割合は 2.1 例／10 万例となり、祖父江班研究における期間有訴率（46.2 例／10 万例）より低い結果となった。

4 注射部位反応に関する副作用

本剤の接種部位は、通常、上腕の三角筋部とし、当該部位への接種が困難な場合は、大腿前外側部への接種を考慮することとしている。このことから接種部位に関する情報及び接種部位ごとの安全性情報について確認した。

本活動で登録された被接種者に発現した副作用のうち、2023年6月9日までに収集した情報に基づき、MedDRA PT に“接種部位”、“注射部位”及び“投与部位”を含む事象を注射部位反応とし、その集積状況を確認した。

注射部位に関連した副作用の累計は738例1188件であった。主な副作用は、ワクチン接種部位疼痛（672件）、ワクチン接種部位腫脹（234件）、ワクチン接種部位そう痒感（85件）及びワクチン接種部位紅斑（83件）で、いずれも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。このうち重篤な副作用は1例1件で、副作用名は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6に示した。

表6 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	672
	ワクチン接種部位腫脹	234
	ワクチン接種部位そう痒感	85
	ワクチン接種部位紅斑	83
	ワクチン接種部位熱感	48
	ワクチン接種部位硬結	25
	注射部位疼痛	8
	ワクチン接種部位知覚低下	6
	ワクチン接種部位出血	5
	ワクチン接種部位内出血	5
	ワクチン接種部位不快感	4
	注射部位知覚低下	3
	ワクチン接種部位斑	2
	ワクチン接種部位リンパ節腫脹	1
	ワクチン接種部位運動障害	1
	ワクチン接種部位炎症	1
	ワクチン接種部位瘢痕	1
	注射部位紅斑	1
	注射部位内出血	1
	投与部位ざ瘡	1

注射部位に関連した副作用が発現した症例において、接種部位は、左大腿部への接種が1例、左中臀部への接種が1例で、他の736例は上腕への接種であった。左大腿部への接種例及び左中臀部への接種例に発現した事象名はいずれもワクチン接種部位疼痛で非重篤であった。本剤の電子添文において接種部位に関する注意喚起は以下のとおり、記載している。

電子添文中の項	記載文
6.用法及び用量	9歳以上の女性に、1回0.5mL を合計3回、筋肉内に注射する。通常、2回目は初回接種の2ヵ月後、3回目は6ヵ月後に同様の用法で接種する。9歳以上15歳未満の女性は、初回接種から6～12ヵ月の間隔を置いた合計2回の接種とすることができる。
14.1.2 接種部位	(2) 接種部位は、通常、上腕の三角筋部とし、当該部位への接種が困難な場合は、大腿前外側部への接種を考慮すること。臀部には接種しないこと。

臀部には接種しないように注意喚起を行っているが、中臀部に接種しワクチン接種部位疼痛が発現した症例が確認されたことから、中臀部への接種経緯や副作用に関し症例情報を調査した。1回目及び2回目の接種時は上腕に接種したが、3回目接種時に前回の接種後に手が痛くてあがらな

かったとの訴えが被接種者からあったこと及び被接種者が痛みに弱いという印象を接種医がもっていたことから、医師の判断により左臀部への接種が実施された。ワクチン接種部位疼痛は、3回目の接種当日に発現し、2日後に回復している。なお、本症例は上腕への2回目接種後にワクチン接種部位の疼痛が発現し、その症状が1ヵ月以上持続したことが報告されており、本活動における「多様な症状」の発現症例に該当する（表5の No.20）。

5 包括的安全性情報

本剤の包括的安全性情報として、本活動への登録の有無に関わらず、最新の安全性定期報告に該当する第5回安全性定期報告（調査単位期間：2022年6月10日～2023年6月9日）中の“別紙（5）副作用等の発現状況”の情報を引用して、以下に記載する。

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。

5.1 副作用

MedDRA/J ver.26.0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に属する場合、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

5.1.1 副作用発現状況

初回承認時から本調査単位期間終了（2023年6月9日）までに1,537例2,736件の有害事象を収集し、そのうち1,335例2,420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。

5.1.2 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7に示した。報告数が多かった器官別大分類は、一般・全身障害および投与部位の状態、胃腸障害、感染症および寄生虫症だった。

表7 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	110	4.55
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）	3	0.12
血液およびリンパ系障害	17	0.70
免疫系障害	7	0.29
内分泌障害	1	0.04
代謝および栄養障害	7	0.29
精神障害	20	0.83
神経系障害	265	10.95
眼障害	11	0.45
耳および迷路障害	3	0.12
心臓障害	4	0.17
血管障害	15	0.62
呼吸器、胸郭および縦隔障害	41	1.69
胃腸障害	111	4.59
肝胆道系障害	3	0.12
皮膚および皮下組織障害	92	3.80
筋骨格系および結合組織障害	86	3.55
腎および尿路障害	5	0.21
妊娠、産褥および周産期の状態	1	0.04
生殖系および乳房障害	38	1.57
一般・全身障害および投与部位の状態	1,537	63.51
臨床検査	10	0.41
傷害、中毒および処置合併症	28	1.16
外科および内科処置	3	0.12
社会環境	2	0.08
総計	2,420	-

5.1.3 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8に示した。

表8 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」

初回承認時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。

5.1.3.1 重要な特定されたリスク

5.1.3.1.1 過敏症反応（アナフィラキシー、気管支痙攣、蕁麻疹等）

初回承認時から本調査単位期間終了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37例38件であり、重篤な副作用は2例2件であった。重篤な副作用の内訳は、アナフィラキシーショック及びアナフィラキシー様反応が各1例1件であり、転帰はいずれも不明であった。事象名はそれぞれアナフィラキシーショック、アナフィラキシー様反応と報告されたものの、いずれもブライトン分類のレベル1に該当する典型的なアナフィラキシーの報告ではなく、1例は血管迷走神経反射と考えられる症例であった。

5.1.3.1.2 転倒を伴う血管迷走神経反射による失神

初回承認時から本調査単位期間終了までに収集した血管迷走神経反射による失神に該当する副作用は60例65件であり、重篤な副作用は32例32件であった。本調査単位期間に転倒により外傷に至った症例が1例報告され、初回承認時からの累計で2例となった。収集した副作用の一覧を表9に示した。

表9 副作用一覧（血管迷走神経反射）

事象名（PT）	累計（件数）
失神寸前の状態	34
失神	22
意識消失	5
意識レベルの低下	2
意識変容状態	1
ショック	1

5.1.3.2 重要な潜在的リスク

5.1.3.2.1 ギラン・バレー症候群

初回承認時から本調査単位期間終了までに収集したギラン・バレー症候群に該当する副作用は重篤1例1件であった。原疾患／合併症にアレルギー性鼻炎及びアトピー性皮膚炎を有する15歳女性であり、本剤接種13日後にギラン・バレー症候群が発現した。採血及び磁気共鳴画像（MRI）に異常はなく、徒手筋力テスト（MMT）は1であり、転帰は回復であった。

5.1.3.2.2 血小板減少性紫斑病

初回承認時から本調査単位期間終了までに収集した血小板減少性紫斑病に関連する副作用はなかった。

5.1.3.2.3 急性散在性脳脊髄炎（ADEM）

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

5.1.3.3 重要な不足情報

本活動の登録対象となった被接種者に発現し、「多様な症状」の検索条件に合致した副作用は3.2項に記載した。

症状の持続期間を問わない「多様な症状」に含まれる症状のPT定義に該当する副作用に関しては、本活動への登録の有無に関わらず、初回承認時から本調査単位期間終了までに収集した副作用を対象にして集計した。

症状の持続期間を問わない「多様な症状」に含まれる症状のPT定義に該当する副作用は、997例1,308件であり、重篤は35例44件であった。初回承認時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10に示す。

表10 症状の持続期間を問わない「多様な症状」に含まれる症状のPT定義
に該当する副作用一覧（初回承認時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	0	1	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	18	0	0	0	0	0	14	0	0	4	18
体位性めまい	未知	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
ジスキネジア	未知	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
頭痛	既知	115	0	1	0	1	2	97	4	0	12	113
感覚鈍麻	既知	33	1	1	1	0	3	21	4	0	6	30

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
片頭痛	未知	3	0	0	0	0	0	2	0	0	1	3
前兆を伴う片頭痛	未知	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
神経痛	未知	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
麻痺	未知	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
痙攣発作	未知	4	4	0	0	0	4	0	0	0	0	0
失神	既知	22	21	1	0	0	22	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	3	0	0	0	0	0	1	0	1	1	3
耳鳴	未知	2	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2
末梢冷感	未知	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
過換気	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	11	0	0	0	0	0	5	1	0	5	11
下腹部痛	既知	2	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2
上腹部痛	既知	7	0	0	0	0	0	4	1	0	2	7
便秘	未知	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
下痢	既知	16	2	0	0	0	2	12	0	0	2	14
悪心	既知	51	0	0	0	0	0	46	1	0	4	51
嘔吐	既知	9	0	0	0	1	1	5	0	0	3	8
冷汗	未知	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
湿疹	未知	7	0	0	0	0	0	4	0	0	3	7
皮膚疼痛	既知	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
関節痛	既知	12	0	0	0	0	0	5	1	1	5	12
背部痛	未知	8	0	0	0	0	0	6	0	0	2	8
筋力低下	既知	7	1	0	0	0	1	4	1	0	1	6
筋骨格痛	既知	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
筋肉痛	既知	14	0	0	0	0	0	9	2	0	3	14
頸部痛	未知	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
四肢痛	既知	20	0	0	0	0	0	11	1	1	7	20
月経障害	未知	2	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2
無力症	既知	6	0	0	0	0	0	5	0	1	0	6
胸痛	未知	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
顔面痛	未知	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
疲労	既知	5	0	0	0	0	0	5	0	0	0	5
歩行障害	未知	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
注射部位疼痛	既知	8	0	0	0	0	0	5	1	0	2	8
倦怠感	既知	43	0	1	0	0	1	32	1	0	9	42
疼痛	既知	35	0	0	0	1	1	20	2	0	12	34
発熱	既知	115	0	1	0	0	1	86	11	0	18	114
腋窩痛	未知	4	0	0	0	0	0	4	0	0	0	4
ワクチン接種部位疼痛	既知	697	0	1	1	0	2	655	17	7	25	695
車椅子使用者	未知	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0

5.1.4 重篤な副作用

初回承認時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79例99件であった。

5.1.5 未知の副作用

5.1.5.1 未知で重篤な副作用

初回承認時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は49例56件であった。

5.1.5.2 未知の副作用に関する見解

初回承認時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424例560件であった。初回承認時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（10件以上）は COVID-19が39例39件、上咽頭炎23例23件、免疫反応18例18件、体調不良16例16件、注射による四肢の運動低下15例15件、咳嗽13例13件、異常感及び有害事象が各12例12件、関節可動域低下及び腫脹が各11例11件、月経中間期出血10例10件であった。

初回承認時から本調査単位期間終了までに収集した未知の副作用を検討した結果、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た。

5.2 感染症情報

初回承認時から本調査単位期間終了までに感染症情報の収集はなかった。

5.3 研究報告

初回承認時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。

5.4 措置報告

初回承認時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。

6 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（2021 年 2 月 24 日）から実施し、本活動の登録期間を 2023 年 3 月 31 日に終了した。

登録された被接種者数は 47,971 人、登録接種回数は 119,761 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 51.5%だった。2022 年 9 月 30 日時点の接種登録率の 79.4%と比較すると低い登録率となり、これは本剤が 2023 年 4 月より 2 価/4 価ワクチンに加えて定期接種ワクチンの対象になることをうけ、4 月以降の接種に備え、医療機関で定期接種開始直前の 2023 年 3 月に本剤の購入を行い、2023 年 3 月に 1 ヶ月あたりの出荷数量が大幅に増加したことによると考えられる。本剤発売以降、2023 年 2 月まで本剤の出荷数量に大きな変動は見受けられず、一定数の出荷数量を維持していたことから、2023 年 2 月 28 日時点の各情報を用いて登録率を算出した場合、登録接種回数は 116,380 回、総出荷本数 143,867 本、登録率は 80.9%だった。

医薬品卸から医療機関への流通過程において、一般的に総出荷本数の 4~5%が流通在庫として存在していると考えられる。また、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 10~15%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ていたと考えられる。

「多様な症状」発現症例のうち、やむを得ず調査終了とした事例が 9 例あるものの、本活動の登録期間を通じて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も強化されたと考えている。

本活動の集計に用いた「多様な症状」の PT 定義は、祖父江班研究及び名古屋スタディに記載された症状名を全て網羅した定義にしていることから、祖父江班研究及び名古屋スタディにおける「多様な症状」定義よりも幅広く設定した。また、症状の持続期間については、祖父江班研究における 3 ヶ月以上症状（就学・就労に影響あり）が持続しているという基準に対し、本活動では 1 ヶ月以上症状（就学・就労への影響の有無を問わない）が持続しているものと設定し、「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した。したがって、PT 定義及び持続期間の両方の観点から、祖父江班研究及び名古屋スタディに比べ、本活動では保守的な症例検索を行っており、本活動における「多様な症状」の発現割合が高くなることが想定された。

本活動で登録された被接種者に発現した副作用のうち、2023 年 6 月 9 日までに収集した情報に基づき、「多様な症状」の定義に該当した副作用は 59 例 78 件であった。重篤な副作用はワクチン接種部位疼痛及び倦怠感各 1 件で、76 件は非重篤だった。「多様な症状」を発現した 59 例 78 件

に関し検討した結果、新たな安全性の懸念は認められなかった。

祖父江班研究では、症状が3ヵ月以上持続し、かつそれにより就学・就労に影響等があることを「多様な症状」の症例基準としていた。HPV ワクチン接種歴のない女子（「接種歴不明」の有訴症例も「接種歴なし」の有訴症例として扱った場合）における「多様な症状」の期間有訴率（6ヵ月間）は46.2例/10万例であった。祖父江班研究では、「多様な症状」を発現した症例を特定するために2つのステップで調査を行っている。一次調査では調査対象症例基準（年齢、症状、持続期間、就学・就労への影響）に該当した症例を選別し、二次調査では調査対象症例基準に該当した症例の「多様な症状」の臨床疫学像の調査を行っている。一次調査と二次調査の結果を合わせて医学的評価を行い、「多様な症状」発現症例を特定している。本活動では、祖父江班研究で行った医学的評価は行わず、副作用名（PT）と持続期間の定義に該当する被接種者を「多様な症状」発現症例として扱っており、「多様な症状」発現症例の選定ステップにおいて祖父江班研究と本活動には違いがある。また、祖父江班研究と本活動においては、対象とする症例の年齢層や情報収集を行った時期や期間も異なっている。

このような違いがあるものの、祖父江班研究での症例定義に沿った重症例（症状が3ヵ月以上持続し、就学・就労に影響があるような症例）の条件で検索した場合、該当する症例は1例で、その発現割合は2.1例/10万例となり、祖父江班研究における期間有訴率（46.2例/10万例）より低い結果となった。

なお、本活動の集計において、転帰が「未回復」又は「軽快（通院なし以外）」の場合は、企業が最新の情報を入手した時点においても症状が持続していると仮定して持続期間を算出しており、持続期間の算出に関しても保守的に行っている。

本活動で登録された被接種者に発現した副作用のうち、2023年6月9日までに収集した情報に基づき、注射部位反応に関する副作用の累計は738例1,188件、このうち重篤な副作用は1例1件でワクチン接種部位疼痛であった。最多の注射部位反応に関する副作用はワクチン接種部位疼痛（672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。注射部位に関連した副作用発現症例における接種部位は、左大腿部接種が1例、左中臀部接種が1例で、他の736例は上腕への接種であった。左大腿部への接種例及び左中臀部への接種例に発現した事象名はいずれもワクチン接種部位疼痛で非重篤であった。

包括的安全性情報として、本活動への登録の有無に関わらず、2023年6月9日までに収集した副作用を対象にして集計を行った。初回承認時から本調査単位期間終了までに収集した副作用の累計は1,335例2,420件、重篤な副作用は79例99件、未知で重篤な副作用は49例56件であった。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。本活動における「多様な症状」の収集についても、既報の祖父江班研究及び名古屋スタディの結果から想定される範囲内の結果であり、新たな安全性情報は得られなかった。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、新たな安全性の懸念は認められず、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た。

1 項で記載したとおり、「多様な症状」に代わる疾患として CRPS 及び POTS について検討を行った EMA は、安全性データベースを用いた検討にあたり、症例特定のために症例検索と症例の医学的評価といった2つのステップで実施している。症例検索の際には、特定の疾患名だけでなく、診断がついていない可能性がある症例も検出できるようにするため、疾患の診断基準を参考にして症状の組合せで検索できるような条件設定を行った。この条件設定を用いて症例検索を行った後、症例の医学的評価を行い、疾患の診断基準の該非判定を含む医学的評価を実施して最終的な症例特定に至っている。EMA でのレビューにおいては、症例疾患に基づく症例検索や医学的評価を行っているため、本活動における幅広く「多様な症状」発現症例を収集し検討する手法と異なり、対象症例をより詳細に選別して絞り込まれる結果になっている。レビューを行った EMA は、ワクチンを接種した若年女性集団におけるこれらの事象の発症割合が、過少報告の可能性を考慮したとしても、10～19 歳の一般集団で予測される割合と異なるというエビデンスはなく、「HPV ワクチンにより引き起こされたことを裏付けるエビデンスはなかった」と結論づけた。

上述の通り、概ね全接種が登録集積されていると考えられ、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達成されたと考えられる。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たと考えられる。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。

2023 年 4 月 1 日から本剤は定期接種ワクチンの対象になっており、定期接種制度の下、現在の医療現場では以下のような安全監視が強化されている。

- ・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：本剤も含めた HPV ワクチン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

医療現場では、このような状況にあることから、今後は通常のワクチンにおける安全性監視活動を実施していくこととする。

7 結語

本活動を販売開始（2021年2月24日）から実施し、登録期間は2023年3月31日に終了した。登録期間を通じて、全接種情報に関し登録集積される結果となった。この期間までに集積された「多様な症状」の選択条件に合致した副作用は59例78件であった。接種登録率や「多様な症状」発現症例のこれまでの追跡状況より、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するという本活動の目的は十分に達成されたと考える。その上で「多様な症状」発現症例を検討した結果、新たな安全性の懸念は認められなかった。本邦での製造販売後における集積状況は、海外で確立された安全性プロファイルと一致している。

8 別紙

本活動における「多様な症状」に含まれる症状のPT定義（MedDRA PT）を表11に示す。これらに該当する副作用（MedDRA PT）で1ヵ月（30日）以上持続したものを「多様な症状」と定義した。

表 11 「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、単径部痛、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、靱帯痛、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	カタブレキシー

[†] 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へは 2021 年 11 月 26 日に差し控へ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へられている状況下、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最終報告書の 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 年間にお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、可能な限り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最終報告書の 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"> 本活動を販売開始（2021 年 2 月 24 日）から実施し、登録期間を 2023 年 3 月 31 日に終了した。登録された被接種者数は 47,971 人、登録接種回数は 119,761 回であった。本剤の総出荷本数から算出される推定接種率から概ね全接種が登録集積されていると考えられた。 本活動で登録された被接種者に発現した副作用のうち、「多様な症状」の定義に該当した副作用は 59 例 78 件であった。3 件以上報告された PT は、ワクチン接種部位疼痛（30 件）、感覚鈍麻（9 件）、倦怠感（6 件）、頭痛、悪心、関節痛、四肢痛、発熱（各 3 件）だった。重篤は 2 件（PT: 倦怠感、ワクチン接種部位疼痛）で、76 件は非重篤だった。「多様な症状」を発現した 59 例 78 件に関し検討した結果、新たな安全性の懸念は認められなかった。 「多様な症状」発現症例のうち、やむを得ず調査終了とした事例が 9 例あるものの、本活動の登録期間を通じて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も強化されたと考えている。 <p>詳細は全例登録による強化安全監視活動最終報告書の 3 項及び 6 項参照。</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結果、本活動で登録された被接種者に発現した副作用のうち、「多様な症状」の定義に該当した副作用にお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</p>

<p>最終報告書に基づく今後の「多様な症状」に対する活動に関する企業見解</p>	<p>められなかった。したがって、本剤のベネフィットリスクプロファイルに変更なく良好である。</p> <p>上述の通り、概ね全接種が登録集積されていると考えられ、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達成されたと考えられる。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たと考えられる。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。</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接種ワクチンの対象となっており、定期接種制度の下、医療現場における安全監視が強化されている。</p> <p>定期接種制度の下、医療現場における安全監視が強化されていることから、企業として今後は通常のワクチンにおける安全性監視活動を実施していくこととする。</p> <p>詳細は全例登録による強化安全監視活動最終報告書の 6 項及び 7 項参照。</p>
--	--

2024 年 6 月 18 日

MSD 株式会社