

## 再審査報告書

令和2年10月19日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ガーダシル水性懸濁筋注シリンジ
有 効 成 分 名	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）
申 請 者 名	MSD 株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	ヒトパピローマウイルス6、11、16及び18型の感染に起因する以下の疾患の予防 ・子宮頸癌（扁平上皮細胞癌及び腺癌）及びその前駆病変（子宮頸部上皮内腫瘍（CIN）1、2及び3並びに上皮内腺癌（AIS）） ・外陰上皮内腫瘍（VIN）1、2及び3並びに腭上皮内腫瘍（VaIN）1、2及び3 ・尖圭コンジローマ
承 認 の 用 法 ・ 用 量	9歳以上の女性に、1回0.5 mL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。
承 認 年 月 日	平成23年7月1日
再 審 査 期 間	8年
承 認 条 件	なし
備 考	バイアル製剤であるガーダシル水性懸濁筋注は、平成25年10月15日に承認整理の届出を行った。 なお、本製品は、コンビネーション製品である。

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（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第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。（別紙参照）

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ガーダシル水性懸濁筋注シリンジ（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	日常診療下において本剤の安全性に関する情報の検出又は確認を行う
調査方法	中央登録方式
対象者	本剤の効能・効果を目的として、用法・用量に従って本剤の接種を新規に開始する症例、かつ3回目の接種後の有害事象 <sup>1</sup> の確認が可能であると期待される症例
実施期間	平成24年5月から平成31年3月
目標例数	1,000例（3,000回接種）
観察期間	1回目、2回目及び3回目の本剤接種日（1日目）より15日目まで
実施施設数	377施設
収集例数	1,295例
安全性解析対象例数	1,273例
備考	

表 2 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 2 製造販売後臨床試験の概要

16～26歳の日本人女性を対象とした本剤の安全性及びワクチン接種後のHPV 6型、11型、16型及び18型に関連した子宮頸部上皮内腫瘍（CIN）2/3、子宮頸部上皮内腺癌（AIS）、子宮頸癌の発生率を評価する非盲検、記述的、第IV相試験	
目的	本剤を接種した日本人健康女性におけるHPV 6型、11型、16型又は18型に関連したCIN 2/3、AIS及び子宮頸癌の発生率を検討する
試験デザイン	多施設共同、非盲検、単群試験
対象者	16～26歳の日本人健康女性
実施期間	平成23年10月から平成28年11月
用法・用量	本剤0.5 mLを1日目、2カ月及び6カ月目に筋肉内接種
観察期間	本剤初回接種後4年間
予定例数	1,000例
評価項目	有効性： HPV 6型、11型、16型又は18型に関連するCIN 2/3、AIS及び子宮頸癌の発生率 安全性： 全試験期間中に発現した試験薬に関連した重篤な有害事象（重篤な副反応）、死亡、新たな医学的事象、及び各試験薬接種の1日目から15日目までに発現した有害事象、重篤な有害事象
登録例数	1,030例
安全性解析対象例数	1,029例
有効性解析対象例数	967例
備考	

<sup>1</sup> 有害事象：因果関係の有無を問わず、ワクチン接種後に発生したすべての好ましくない事象のこと。

### 3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

### 4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

#### 4.1 使用成績調査

安全性解析対象症例（1,273 例）における副反応<sup>2</sup>の発現割合は 21.68%（276/1,273 例）であり、承認時までの国内臨床試験における発現割合 87.37%（491/562 例）と比較して高くなる傾向はなかった。

重篤な副反応は認められなかった。

主な副反応の発現割合は表 3 のとおりであり、承認時までの試験における発現割合と比較して高い傾向であった副反応は、倦怠感（承認時の発現割合は 1.25%）であったが、すべて非重篤で転帰は軽快又は回復であり、添付文書で既に注意喚起している。

以上より、使用成績調査の結果から、新たに注意喚起を要する事項はないと考える。

表 3 使用成績調査における主な副反応の発現割合\*（1%以上）

副反応	件数（発現割合）
注射部位疼痛	231（18.15%）
注射部位腫脹	59（4.63%）
注射部位紅斑	32（2.51%）
倦怠感	32（2.51%）
注射部位そう痒感	31（2.44%）
注射部位不快感	25（1.96%）
頭痛	20（1.57%）

MedDRA/J version (22.0)

\*：件数を例数で除した割合。複数の副反応を発現する症例もあるため、件数が例数より大きくなる場合もある。

#### 4.2 製造販売後臨床試験

本剤を 1 回以上接種された 1,030 例のうち、追跡不能であった 1 例を除いた 1,029 例が安全性解析対象集団とされた。重篤な有害事象は 8 例 8 件（人工流産 4 例、自然流産 1 例、扁桃周囲炎 1 例、くも膜下出血 1 例、胎位異常 1 例）報告されたが、治験責任医師等によりすべて本剤接種との因果関係は否定されている。本試験では、くも膜下出血による死亡が 1 例認められた。本被験者は、本剤 3 回目接種 128 日目にくも膜下出血を発現し、発現 15 日目に死亡したが、治験責任医師等により本剤接種との因果関係は否定されている。

承認時までの国内臨床試験より発現率が高かった事象について、非重篤の事象で未回復の症例はなかった。

妊娠は、156 例 180 件報告された。全妊娠件数 180 件のうち転帰が確認された 168 件中 140 件

<sup>2</sup> 副反応：ワクチン接種に伴う免疫の付与以外の好ましくない反応のこと。因果関係が不明確であり否定できないものも含まれる。

が出産、28 件が流産又は死産であった。出産 140 件のうち、134 件の新生児は正常、6 件の新生児に異常が認められた。流産及び新生児に認められた異常について、治験責任医師等によりすべて本剤接種との因果関係は否定されている。

以上より、製造販売後臨床試験の結果から、本剤承認時の安全性プロファイルに影響を及ぼす新たな事項は認められなかった。

### 4.3 副反応及び感染症

再審査期間中に収集した重篤な副反応は 383 例 1,989 件であり、再審査申請時の添付文書の「接種上の注意」から予測できる及び予測できない重篤な副反応はそれぞれ 223 例 746 件、328 例 1,244 件であった。感染症報告はなかった。

再審査期間中に収集した副反応のうち、再審査申請時の添付文書の「接種上の注意」から予測できない副反応は 994 例 2,989 件であり、主な副反応は表 4 のとおりであった。

これらのうち、主な重篤な事象（20 件以上）は、痙攣発作 75 件、末梢性ニューロパチー 48 件、睡眠障害 41 件、歩行障害 31 件、記憶障害、精神的機能障害、認知障害及び起立不耐性が各 28 件、ジスキネジア 21 件、過換気及び不規則月経が各 20 件であった。

これらの副反応については、入院の有無、直近の接種から発現までの期間、症状の持続時間、転帰、既往歴/合併症、併用薬等の情報を踏まえて検討したが、接種後 1 日以内に認められた痙攣発作の多くが血管迷走神経反射に伴い発現したと考えられたことを除いては、発生状況に特定の傾向はなく、本剤接種との関連を示す十分な根拠はないことから（別添 3.4 項参照）、現時点での対応は不要と考える。

以上より、再審査期間中に収集した副反応について検討した結果、現時点では、「接種上の注意」から予測できない重篤な副反応は、本剤接種との因果関係が明らかではないことから、「接種上の注意」への追記は行わず、今後も同様の事象の発現等について情報収集に努めることとした。

なお、本剤接種後に、因果関係が否定できない持続的な疼痛等が報告されていることについては、異常が認められた場合には、神経学的・免疫学的な鑑別診断を含めた適切な診療が可能な医療機関を受診させるなどの対応を行うことも併せて、添付文書の重要な基本的注意において注意喚起している（別添 3 項参照）。

表 4 「接種上の注意」から予測できない主な副反応（重篤な副反応が 5 件以上）

副反応等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	995	3,100	329	1,280	808	1,820
感染症および寄生虫症	70	79	24	27	48	52
脳炎	10	10	10	10	0	0
代謝および栄養障害	33	40	15	16	20	24
食欲減退	25	25	9	9	16	16
精神障害	142	286	77	137	91	149
錯覚	22	22	18	18	4	4
不眠症	16	17	6	7	10	10
登校拒否	15	16	10	10	6	6
睡眠障害	64	66	41	41	24	25
神経系障害	364	940	234	565	208	375
意識変容状態	7	7	6	6	1	1
自律神経失調	28	28	15	15	13	13

副反応等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
意識レベルの低下	6	6	5	5	1	1
注意力障害	23	23	8	8	15	15
体位性めまい	28	29	10	10	19	19
ジスキネジア	43	44	21	21	23	23
脳症	8	8	8	8	0	0
てんかん	12	12	12	12	0	0
片麻痺	4	5	4	5	0	0
過眠症	22	22	11	11	11	11
意識消失	19	19	16	16	3	3
記憶障害	59	61	28	30	31	31
精神的機能障害	31	34	28	31	3	3
運動障害	17	18	5	6	12	12
ナルコレプシー	5	5	5	5	0	0
末梢性ニューロパチー	69	69	48	48	21	21
麻痺	7	7	7	7	0	0
嗅覚錯誤	16	17	9	9	8	8
痙攣発作	75	79	75	79	0	0
感覚障害	24	25	16	17	8	8
傾眠	34	36	10	10	24	26
振戦	55	61	18	19	41	42
起立障害	11	12	7	7	4	5
認知障害	41	42	28	28	14	14
運動機能障害	7	7	6	6	1	1
起立不耐性	60	61	28	29	32	32
複合性局所疼痛症候群	17	17	7	7	10	10
自己免疫性脳症	6	6	6	6	0	0
眼障害	94	141	37	49	67	92
羞明	26	27	14	14	12	13
視力障害	21	23	12	13	10	10
耳および迷路障害	58	77	23	30	41	47
聴覚過敏	13	13	7	7	6	6
耳鳴	27	27	7	7	20	20
回転性めまい	13	13	5	5	8	8
心臓障害	41	53	22	27	21	26
動悸	22	22	13	13	9	9
血管障害	95	108	36	40	64	68
低血圧	19	19	5	5	14	14
起立性低血圧	22	22	10	10	12	12
末梢冷感	21	22	9	9	13	13
ショック	7	7	7	7	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	113	162	42	55	84	107
呼吸困難	36	40	13	15	24	25
過換気	44	44	21	21	23	23
胃腸障害	53	77	20	24	40	53
便秘	20	20	8	8	12	12
皮膚および皮下組織障害	159	213	33	39	134	174
多汗症	21	21	7	7	14	14
光線過敏性反応	21	21	14	14	7	7
筋骨格系および結合組織障害	124	159	51	62	81	97
関節炎	15	15	8	8	7	7
筋痙縮	22	25	10	11	12	14
線維筋痛	12	12	9	9	3	3
生殖系および乳房障害	170	216	42	52	134	164
月経困難症	37	41	13	13	25	28
月経障害	25	25	10	10	15	15

副反応等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
不規則月経	58	60	20	20	38	40
一般・全身障害および投与部位の状態	248	327	60	79	202	248
胸痛	21	22	8	8	14	14
冷感	13	13	5	5	8	8
歩行障害	65	69	31	33	36	36
歩行不能	7	8	5	6	2	2
傷害、中毒および処置合併症	52	58	13	18	39	40
ワクチン接種後症候群	9	9	6	6	3	3
社会環境	14	16	10	12	4	4
車椅子使用者	6	6	5	5	1	1

MedDRA/J version (23.0)

## 5. 海外製造販売後の安全性情報及び長期フォローアップ試験の安全性評価について

本剤の海外製造販売後の安全性情報及び長期フォローアップ試験の安全性評価について、申請者は以下のように説明した。

本剤が世界で初めて販売された2006年6月1日から2020年5月31日までに報告された本剤接種後に生じた副反応及び重篤な副反応の器官別大分類別の総数、10万接種あたりの推定発生件数並びに重篤な副反応又は全副反応に対する割合を表5に示す。

器官別大分類において、10万接種あたりの推定発生件数で多く認められたのは「一般・全身障害および投与部位の状態」5.3件、「神経系障害」4.7件及び「胃腸障害」1.7件であり、承認時までの国内臨床試験において多く認められた「一般・全身障害および投与部位の状態」86.65% (487/562例)、「神経系障害」4.63% (26/562例) 及び「胃腸障害」1.60% (9/562例) と明らかに異なる傾向は認められなかった。

また、上記に示した各器官別大分類において、多く認められた副反応（基本語）は、「一般・全身障害および投与部位の状態」では注射部位疼痛1.1件、発熱0.6件、及び疲労0.4件、「神経系障害」では頭痛1.1件、浮動性めまい0.9件、及び失神0.7件、「胃腸障害」では悪心0.7件、嘔吐0.4件、及び腹痛0.2件であり、いずれも既に添付文書において注意喚起している。

表5 本剤の製造販売後副反応（2006年6月1日から2020年5月31日まで）

SOC (器官別大分類)	重篤			全体		
	件数	10万接種 あたりの 推定発生 件数	全重篤症 例に占め る割合 (%)	件数	10万接種 あたりの 推定発生 件数	全症例に 占める割 合 (%)
血液およびリンパ系障害	185	0.06	1.30	451	0.1	0.79
心臓障害	244	0.08	1.72	430	0.1	0.75
先天性、家族性および遺伝性障害	28	0.01	0.20	51	0.0	0.09
耳および迷路障害	143	0.05	1.01	500	0.2	0.87
内分泌障害	37	0.01	0.26	59	0.0	0.10
眼障害	402	0.13	2.83	1,092	0.3	1.90
胃腸障害	1,133	0.36	7.99	5,313	1.7	9.27
一般・全身障害および投与部位の状態	2,128	0.67	15.00	16,869	5.3	29.43
肝胆道系障害	28	0.01	0.20	44	0.0	0.08
免疫系障害	281	0.09	1.98	531	0.2	0.93
感染症および寄生虫症	397	0.12	2.80	844	0.3	1.47
傷害、中毒および処置合併症	188	0.06	1.33	1,169	0.4	2.04
臨床検査	236	0.07	1.66	647	0.2	1.13
代謝および栄養障害	146	0.05	1.03	344	0.1	0.60
筋骨格系および結合組織障害	1,354	0.43	9.55	4,222	1.3	7.37
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)	70	0.02	0.49	145	0.0	0.25
神経系障害*	4,549	1.43	32.07	14,931	4.7	26.05
妊娠、産褥および周産期の状態	34	0.01	0.24	49	0.0	0.09
製品の問題	1	0.00	0.01	12	0.0	0.02
精神障害	614	0.19	4.33	1,405	0.4	2.45
腎および尿路障害	103	0.03	0.73	183	0.1	0.32
生殖系および乳房障害	211	0.07	1.49	669	0.2	1.17
呼吸器、胸郭および縦隔障害	562	0.18	3.96	1,515	0.5	2.64
皮膚および皮下組織障害	709	0.22	5.00	4,576	1.4	7.98
社会環境	68	0.02	0.48	104	0.0	0.18
外科および内科処置	57	0.02	0.40	86	0.0	0.15
血管障害	275	0.09	1.94	1,082	0.3	1.89
合計 (症例数)	14,183	4.46	100.00	57,323	18.0	100.00

MedDRA/J version (23.0)

\*：自発報告に基づく。自発報告と非自発的な情報源からの報告の副反応の発現傾向に明らかな差異は認められていない。

また、最新の定期的安全性最新報告（PSUR、調査単位期間：2019年6月1日～2020年5月31日）においても、当該調査単位期間中に実施した臨床試験、自発報告、及び文献から、新たな安全性シグナルは検出されていない。

本剤の長期フォローアップ試験と安全性評価について、表6に示す。長期フォローアップ試験の安全性評価から、新たな懸念は認められなかった。

表 6 本剤の長期フォローアップ試験の概略

試験名	実施国・地域	対象	症例数	用法・用量	フォローアップ期間	安全性評価項目
V501-015-21	デンマーク、アイスランド、ノルウェー、スウェーデン	16～23歳の女性	EVG: 2,750例 CVG: 2,097例	本剤 0.5 mL を 3 回筋肉内に接種	ベース試験: 48 カ月 長期フォローアップ試験: ベース試験終了後 10 年	北欧での国家保険登録システムを用いた病歴、5 年時及び 10 年時の採血に関連した重篤な有害事象
V501-018-11	コロンビア、デンマーク、メキシコ、ノルウェー、ポルトガル、スペイン、台湾、タイ、英国、米国	9～15歳の女性及び男性	EVG: 女性 614 例 男性 565 例 CVG: 女性 262 例 男性 220 例	本剤 0.5 mL を 3 回筋肉内に接種	ベース試験: 18 カ月 延長試験: ベース試験開始から 37 カ月 長期フォローアップ試験: ベース試験開始から 126 カ月	因果関係のある重篤な有害事象、死亡、妊娠及び児に関連した事象
V501-019-21	コロンビア	24～45歳の女性	EVG: 685 例 CVG: 651 例	本剤 0.5 mL を 3 回筋肉内に接種	ベース試験: 48 カ月 長期フォローアップ試験: ベース試験開始から 10 年	因果関係のある重篤な有害事象、死亡、新たな医学的事象、妊娠及び児に関連した事象
V501-020-21	オーストラリア、ブラジル、カナダ、コスタリカ、フィンランド、ドイツ、メキシコ、オランダ、ノルウェー、ペルー、フィリピン、南アフリカ、スペイン、スウェーデン、台湾、米国	16～26歳の男性	EVG: 936 例 CVG: 867 例	本剤 0.5 mL を 3 回筋肉内に接種	ベース試験: 36 カ月 長期フォローアップ試験: ベース試験開始から 10 年	因果関係のある重篤な有害事象、死亡、新たな医学的事象

EVG: ベース試験でガーダシル接種群 (Early Vaccination Group)、CVG: ベース試験でプラセボ接種群 (Catch-up Vaccination Group)

\*: 年齢は、ベース試験組入れ時の年齢

## 6. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

### 6.1 製造販売後臨床試験

組み入れられた 1,030 例のうち、併用薬違反 15 例、試験薬 3 回接種未満 11 例、1 年以内の 3 回接種未完了 3 例、HPV 6/11 型、16 型又は 18 型の血清抗体反応陽性それぞれ 48、48、22 例、Month 7 の来院の許容範囲外 12 例を除外した 910～971 例 (HPV 型ごとに例数は異なる) が有効性解析対象であった。

主要評価項目は、HPV 6 型、11 型、16 型及び 18 型に関連した CIN 2/3、AIS 及び子宮頸癌の発生率であった。有効性の結果は、HPV 6 型、11 型、16 型及び 18 型に関連した CIN2/3、AIS 及び子宮頸癌のイベントは認められず、発生率 (/100 人年) は 0.0 (95%信頼区間: 0.0, 0.1) であった。

## 7. 措置報告及び研究報告

本剤の措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の措置は実施していない。

再審査期間中に機構に報告した措置報告はなく、研究報告は 2 件であった。研究報告は表 7 に示すとおりであり、情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 7 研究報告の概要

研究報告	①HPV ワクチン接種後に中枢神経症状を呈した症例の免疫マーカーを含む一部の髄液検査値が有意に高値であったとの報告（平成 26 年 9 月） ②HPV ワクチンの接種を受けた少女において観察された神経学的症状は、異常な末梢性交感神経反応によって説明可能であるとの報告（平成 26 年 10 月）
備考	

申請者は、以上の再審査期間における使用成績調査（4.1 項）、製造販売後臨床試験（4.2 項及び 6.1 項）、副作用・感染症自発報告（4.3 項）、PSUR 等の調査結果（5 項）、研究報告（7 項）等を踏まえ、以下のように結論している。

本剤の安全性及び有効性に関して検討及び対応を行った結果、更なる安全確保措置が必要と考えられる新たな事項はなかった。また、製造販売後臨床試験の結果、承認事項に影響を及ぼすような新たな知見は得られなかった。したがって、用法及び用量、効能又は効果を変更する必要はなく、使用上の注意に新たな注意喚起の追加等の対応を行う必要はないと考える。

## 8. HPV ワクチンの臨床的な意義について

HPV ワクチンについては、本邦では、サーバリックスが 2009 年 10 月に、本剤が 2011 年 7 月にそれぞれ承認され、2013 年 4 月に「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」）に規定された。その後、因果関係が否定できない持続的な疼痛等が報告されたことから、2013 年 6 月より定期接種の積極的な勧奨は差し控えられ、現在に至っている。当該状況を踏まえた上での、HPV ワクチンの臨床的な意義については別添に記載した。

## 9. 機構の評価

機構は、以上の本剤の製造販売後の安全性情報及び別添の「HPV ワクチンの臨床的な位置付けについて」で考察した内容を踏まえ、本剤承認時の安全性及び有効性を踏まえた本剤のリスク・ベネフィットの判断に影響を及ぼす新たな事項は認められていないと考える。したがって、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上

## HPV ワクチンの臨床的な位置付けについて

## 1. 本邦における HPV ワクチンを取り巻く現状について

HPV ワクチンについて、本邦では、サーバリックスが 2009 年 10 月及びガーダシル水性懸濁筋注シリンジ（以下、「本剤」）が 2011 年 7 月にそれぞれ承認され、2013 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」）に規定された。その後、因果関係が否定できない持続的な疼痛等が報告されたことから、2013 年 6 月より定期接種の積極的な勧奨は差し控えられ、現在に至っている。定期接種の積極的な勧奨を差し控えた後に、通常の予防接種法及び医薬品医療機器等法（昭和 35 年法律第 145 号）に基づく副反応疑い報告及び健康被害救済等の対応に加えて、HPV ワクチン接種後に生じた症状に対する報告体制と診療・相談体制が整備され、健康被害を受けた HPV ワクチン接種者に対する救済等の対策が講じられた（表 8）。

表 8 本邦における定期接種規定後の「多様な症状」\*への対応

年月	本邦での対応
2013 年 4 月	・ HPV ワクチンが「ヒトパピローマウイルス感染症」のワクチンとして定期接種に規定
2013 年 6 月	・ 定期接種の積極的な勧奨の差し控え
2014 年 10 月	・ HPV ワクチン接種後の症状に係る追跡調査が開始
2015 年 9 月	・ 協力医療機関等の連携による診療体制が整備 ・ 予防接種後に症状が生じた方に対する相談窓口が設置
2015 年 12 月	・ 定期接種における救済制度の基本的な考え方である「厳密な医学的な因果関係までは必要とせず、接種後の症状が予防接種によって起こることを否定できない場合も救済の対象とする。」を踏まえ、HPV ワクチンが定期接種として規定される前のワクチン接種者も、定期接種と同等の救済を行うことが決定

\*：平成 26 年度第 7 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において議論された HPV ワクチン接種後に来した広範な疼痛又は運動障害

当該対策が講じられたことを受け、2016 年 4 月に、日本小児科学会、日本産科婦人科学会等の 17 団体の連名により、HPV ワクチンの積極的な接種を推奨する見解が示された（「ヒトパピローマウイルス（HPV）ワクチン（子宮頸がん予防ワクチン）接種推進に向けた関連学術団体の見解」（[http://vaccine-kyogikai.umin.jp/pdf/20160418\\_HPV-vaccine-opinion.pdf](http://vaccine-kyogikai.umin.jp/pdf/20160418_HPV-vaccine-opinion.pdf)（最終確認日：2020 年 9 月 8 日））。厚生科学審議会 予防接種・ワクチン分科会 副反応検討部会及び薬事・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）では、2013 年 5 月より HPV ワクチンの安全性について 20 回以上の議論が行われており、HPV ワクチン非接種者においても「多様な症状」を呈するものが一定数存在することや、HPV ワクチンと「多様な症状」の因果関係を示した質の高いエビデンスは存在しないとの見解を示しつつも、定期接種の勧奨再開に係る議論は継続中である（3.4 参照）。

海外においては、2018 年 11 月 21 日現在、107 の国及び地域において、子宮頸癌等に対する公衆衛生上の対策として HPV ワクチンを定期接種又はそれに類する国策としての接種が行われている。また、WHO のワクチンの安全性に関する諮問委員会は、これまでに複数の声明によって、HPV ワクチンを国の予防接種事業として推奨すること、及び当該推奨を変更するような安全性上の懸念は認められていないことを述べており（[https://www.who.int/vaccine\\_safety/committee/GACVS\\_HPV\\_statement\\_17Dec2015.pdf](https://www.who.int/vaccine_safety/committee/GACVS_HPV_statement_17Dec2015.pdf)（最終確認日：2020 年 9 月 8 日））、2018 年 5 月に WHO の局長名で提示された子宮頸癌の排除に向けた

行動要請 (Call to action) においても、HPV ワクチンの接種と子宮頸癌の検診を併用することで子宮頸癌の撲滅は可能であり、全世界で子宮頸癌撲滅のための協調的な行動を開始するように求めている。

なお、本剤に新たに 5 種類の HPV 型を追加した 9 価の HPV ワクチンであるシルガード 9 水性懸濁筋注シリンジが、海外では 80 以上の国又は地域において承認されており (2019 年 10 月現在)、本邦では 2020 年 7 月に承認されている。

## 2. HPV ワクチンの有効性について

通常の子宮頸癌検診においては、AIS、CIN3 及び自然消退せず遷延する CIN2 を認めた場合は、子宮頸癌に進行する前に、子宮頸部円錐切除術による切除等の治療介入が行われる。同様に臨床試験においても、定められた検査時に CIN2/3 又は AIS が検出された場合に、治療介入を行わず癌の浸潤が起こるまで放置することは倫理的に問題があるため、円錐切除等の治療介入が行われる。したがって、子宮頸癌の発生を臨床試験で検出することは被験者保護の観点から不可能であり、子宮頸癌の発症予防効果を臨床試験において直接評価することは困難である。一方、HPV ワクチンが世界で初めて導入されたのは 2006 年であり、初期から HPV ワクチンを導入した国・地域においては、臨床現場で使用された実績として、有効性に関する情報が蓄積されている。これらの HPV ワクチンの有効性に関する情報について、申請者は以下のように説明している。

本邦に先行して HPV ワクチンを導入したフィンランドにおける 2018 年の報告によると、HPV 関連浸潤癌の発生は、HPV ワクチン接種群で 0/65,656 例、非接種群で 10/124,245 例 (子宮頸癌 8 例、中咽頭癌 1 例、外陰癌 1 例) であり、ワクチン接種により HPV 関連癌が予防されることが示唆された。一方で、HPV 非関連癌の発生率は両群の間で同程度であった (Int J Cancer 2018; 142: 2186-7)。また、最新の報告では、スウェーデンにおいて、同国の全国人口統計及び癌登録等のレジストリーを用いた調査の結果、4 価ワクチン接種によって浸潤性子宮頸癌のリスクが低下することが示された (N Engl J Med. 2020; 383: 1340-8)。

子宮頸癌は、HPV 感染後、通常は 10~30 年後に発症するため、HPV ワクチン接種による子宮頸癌の発生率への影響を見るためには一定の期間が必要である。このため、子宮頸癌の発生率を直接的に確認した報告は、現時点ではフィンランド及びスウェーデンのみであるが、HPV ワクチン接種によって、HPV ワクチンに含まれる HPV 型の子宮頸部の感染率及び子宮頸部の前癌病変の発生率が低下することが多く報告されている (Am J Public Health. 2016; 106: 2211-8、Cancer Causes Control 2015; 26: 1105-16 等)。外陰及び膣の疾患については、デンマークにおいて HPV ワクチン導入により、外陰及び膣の前癌病変の減少が報告されている (Gynecol Oncol. 2020; 157: 664-70、Gynecol Oncol. S0090-8258: 31927-2)。

本邦においても、海外と同様に HPV ワクチンに含まれる HPV 型の子宮頸部の感染率の低下、及び前癌病変の発生率の低下については複数報告されている (J Infect Dis. 2019; 219: 382-90、Cancer Sci. 2019; 110: 3811-20 等)。なお、本邦において、外陰上皮内腫瘍及び癌、膣上皮内腫瘍及び癌、並びに尖圭コンジローマの発生率を経時的に評価している報告は現時点ではない。

以上のように、本邦を含む各国において、2 価ワクチン、本剤及び 9 価ワクチンの有効性が評価されており、申請者は既承認の HPV ワクチンについては HPV 関連癌を予防する有効性は十分に確立されたものであると考えている。

## 3. HPV ワクチンの安全性について

HPV ワクチンが世界で初めて導入された 2006 年以降、初期から HPV ワクチンを導入した国・地域に

おいては、有効性と同様、安全性に関する情報も蓄積されている。また、本剤の長期フォローアップ試験の安全性の情報も得られている。これらの HPV ワクチンの安全性に関する情報について、申請者は以下のように説明している。

### **3.1. 本剤の製造販売後の安全性情報及び長期フォローアップ試験の安全性評価について**

本剤の製造販売後の安全性情報及び長期フォローアップ試験の安全性評価から、本剤は接種後 10～10 数年にわたり概して安全であり、新たな懸念は認められていない（再審査報告書 5 項参照）。

### **3.2. HPV ワクチンの安全性に係る世界の公的な機関の判断について**

WHO、米国、欧州等の多くの公的な機関によって HPV ワクチンの安全性が議論されているが、安全性について大きな懸念を示している機関はない（表 9）。最も慎重な対応を行っているのは Danish Health Agency（以下、「DHA」）であるが、DHA の報告書においてもベネフィットがリスクを上回ると判断されている。

表9 公的機関によるHPVワクチンの安全性情報に係る議論

組織名 (国名)	結論	議論等
WHO	<ul style="list-style-type: none"> <li>安全性について懸念は認められない。</li> </ul>	<p>GACVSによる報告は以下のとおり。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ギラン・バレー症候群は、デンマーク、英国、米国から得られた安全性情報及び文献レビュー等を元に検討し、シグナルとして評価する一方でそれぞれの結果に相違があることが判明した。最終的には、2017年英国で実施された大規模なSelf-controlled case-series研究において、ギラン・バレー症候群のリスクは上昇しないことが示された。</li> <li>複合性局所疼痛症候群及び体位性起立性頻脈症候群は、特にデンマーク及び日本から、HPVワクチン接種と関連のある症例報告として引き続き提示されているものの、現時点で得られている情報を検討した結果、HPVワクチンと複合性局所疼痛症候群、体位性起立性頻脈症候群又は疼痛及び運動機能障害を含む「多様な症状」との因果関係を示唆する根拠は認められないと結論づけた。</li> </ul>
CDC及びFDA (米国)	<ul style="list-style-type: none"> <li>失神に伴う転倒及び外傷の予防に注意喚起が必要。</li> <li>失神関連の事象以外に有意なリスク上昇は認められない。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>2006年6月から2014年3月までにVAERSに報告された4価HPVワクチン接種後の事象に関する分析を報告しており(JAMA 2009; 302: 750-7, MMWR 2013; 62: 591-5, MMWR 2014; 63: 620-4)、92%は非重篤に分類され、主に報告された有害事象は、失神、浮動性めまい、悪心、頭痛、発熱及び注射部位反応であった。頻度は低いが発症が報告されていることから、FDAは失神に伴う転倒及び外傷の予防に関する情報を含めるよう医師向けガイダンスを変更した。</li> <li>2006年8月～2009年10月の期間に本剤を接種した9～26歳の女性において、ギラン・バレー症候群、脳卒中、静脈血栓塞栓症、虫垂炎、痙攣発作、失神、アレルギー反応及びアナフィラキシー等について、それぞれの事象のヒストリカルな背景発生率等と比較した評価が行われ、評価した事象で有意なリスク上昇は認められなかった。ただし、静脈血栓塞栓症については有意ではないもののリスク上昇が見られたため追加の調査が必要とされた(Vaccine 2011; 29: 8279-84)。その後、2008～2011年に9～26歳においてself-controlled case studyが実施され、本剤を接種後の静脈血栓塞栓症について評価が行われた結果、リスク上昇は認められなかった(Vaccine 2016; 34: 167-71)。</li> </ul>
ACIP (米国)	<ul style="list-style-type: none"> <li>自己免疫疾患、神経障害、卵巣機能不全、及び複合性局所疼痛症候群についてHPVワクチンとの因果関係は認められない。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>自己免疫疾患、神経障害について評価を行っており、4つの疫学研究(BMJ 2013; 347: f5906, JAMA 2014; 312: 187-8, J Intern Med 2012; 271: 193-203, J Intern Med 2014; 275: 398-409)に基づき因果関係はないと判断した。また、卵巣機能不全、複合性局所疼痛症候群についても評価しており、HPVワクチンとの因果関係はなく、VAERSでの安全性シグナルは検出されていないと判断した。</li> </ul>
TGA (オーストラリア)	<ul style="list-style-type: none"> <li>ワクチン接種後に発症した神経系疾患について、発症頻度は自然に発症する頻度より高いとは言えない</li> <li>安全性の懸念はない。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>有害事象データベースを用いて毎年ワクチンの予防接種後の有害事象についての報告書をまとめている。</li> <li>2010年6月24日にTGAのホームページに掲載された4価ワクチンの安全性情報では、2010年6月17日までに4価ワクチン接種後に報告された安全性情報がまとめられ、4価ワクチン接種後に発症した神経系疾患について検討の結果、発症頻度は自然に発症する頻度より高いとは言えないと判断した。2013年5月に、2013年2月までの報告に基づいた安全性情報に更新され、4価ワクチンの有害事象プロファイルは2010年の報告と同様で、新たな安全性の懸念は同定されなかったとした。2015年5月に、2013年1月～12月に報告された定期接種対象者(男性・女性)における4つの有害事象(アナフィラキシー、アレルギー反応、意識消失(失神又は痙攣発作)、救急外来への受診又は入院が必要な症状)の調査では安全性の懸念は同定されなかったとする結果(Enhanced school-based surveillance of acute adverse events following immunisation with human papillomavirus vaccine in males and females, 2013)も記載され、4価ワクチンの有害事象プロファイルは2013年の報告と同様であり、新たな安全性の懸念を同定していないと判断した。</li> </ul>
EMA (欧州)	<ul style="list-style-type: none"> <li>複合性局所疼痛症候群又は体位性起立性頻脈症候群を引き起こすことを裏付けるエビデンスはない。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>デンマークで報告された有害事象の増加をきっかけに、複合性局所疼痛症候群及び体位性起立性頻脈症候群について詳細な科学的評価を実施し、2015年11月にHPVワクチンが複合性局所疼痛症候群又は体位性起立性頻脈症候群を引き起こすことを裏付けるエビデンスがないことを確認した(EMA/788882/2015)。</li> </ul>
DHA (デンマーク)	<ul style="list-style-type: none"> <li>体位性起立性頻脈症候群とHPVワクチンの関連性は不明であるものの、ワクチンのベネフィットがリスクを上回る。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>2010年3月に発行されたDHAのAnnual pharmacovigilance report 2009では、2009年1～12月の報告に基づいた安全性情報により4価ワクチンに新たな安全性の懸念は同定されていない。</li> </ul>

組織名 (国名)	結論	議論等
	<ul style="list-style-type: none"> <li>HPV ワクチンの安全性については引き続き綿密に観察していく。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>2014年6月に発行されたDHAのAnnual pharmacovigilance report 2013では、2009年1月～2012年12月までのすべての報告が評価され、以前の報告と同様新たな安全性の懸念は同定されなかったが、2013年1月～9月9日の期間に重篤な有害事象の報告数において、4価ワクチン導入後の最初の4年間に報告された以上に急激な上昇が認められた(80件)としている。4件の体位性起立性頻脈症候群の報告があったため、DHAがEMAにHPVワクチンと関連の可能性のある有害事象として報告し、調査を依頼した。この時点でDHAは体位性起立性頻脈症候群とHPVワクチンの関連性は不明であり、ワクチンのベネフィットがリスクを上回ると結論づけている。2015年5月に発行されたDHAのAnnual pharmacovigilance report 2014では、体位性起立性頻脈症候群はHPVワクチンと関連がある可能性がある事象として、引き続きモニタリングを行っていくとされた。なお、2015年DHAが日本及びノルウェーを訪問し、HPVワクチン後の副反応が疑われる事象の経験について、専門家と意見交換したことも記載されている。HPVワクチンの安全性については引き続き綿密に観察していくとされている。</li> </ul>
MHRA (英国)	<ul style="list-style-type: none"> <li>ギラン・バレー症候群、脳炎、ベル麻痺(第7脳神経麻痺、顔面神経麻痺)、複合性局所疼痛症候群、慢性疲労症候群/ウイルス感染後疲労について因果関係は認められない。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>2価HPVワクチン接種後にみられた副反応は、既知の事象であり、ギラン・バレー症候群、脳炎、ベル麻痺(第7脳神経麻痺、顔面神経麻痺)、複合性局所疼痛症候群、慢性疲労症候群/ウイルス感染後疲労についてはさらに解析を実施し、2価HPVワクチンとの因果関係を示すエビデンスはなく、2価HPVワクチンのリスク・ベネフィットは良好であると結論付けている。また、2013年の疲労症候群に関する調査では、2価HPVワクチン接種後の疲労症候群の発現頻度は背景発現率と同様で、ワクチン接種により疲労症候群の発現リスクを上昇させるというエビデンスは示されなかったと報告している(Vaccine 2013; 31: 4961-7)。</li> </ul>
ANSM 及び CNAMTS (フランス)	<ul style="list-style-type: none"> <li>ギラン・バレー症候群のリスクに追加調査が必要。</li> <li>ギラン・バレー症候群以外の疾患の発現リスクはない。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>接種群と非接種群における14の自己免疫疾患の発現頻度が比較され、ギラン・バレー症候群を除き、検討されたすべての疾患で発現リスクの上昇は認められなかった。ギラン・バレー症候群の発現リスク上昇は10万人接種あたり1～2例の増加であり、さらなる調査が必要であると結論づけられている(Vaccine. 2017; 35 4761-8)。</li> </ul>

FDA : Food and Drug Administration (米国食品医薬品局)、GACVS : Global Advisory Committee on Vaccine Safety (ワクチンの安全性に関する諮問委員会)、VAERS : Vaccine Adverse Event Reporting System (ワクチン副反応報告制度)、ACIP : Advisory Committee on Immunization Practices (米国予防接種諮問委員会)、TGA : Therapeutic Goods Administration (オーストラリア医療製品管理局)、MHRA : Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (英国医薬品・医療製品規制庁)、ANSM : L'Agence nationale de securite du medicament et des produits de sante (フランス医薬品・保健製品安全庁)、CNAMTS : La Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (フランス全国被用者医療保険金庫)

### 3.3. HPV ワクチンの安全性に係る民間組織等の評価について

民間非営利組織コクラン等の民間組織等が安全性について繰り返し評価を行っている。申請者は、MEDLINE/PubMedにおいて「HPV」を、医中誌において「HPV」及び「子宮頸がん」をキーワードとし、HPV ワクチンの有効性及び安全性に係る主要な論文を定期的に確認しており、本剤の安全性について、重篤な有害事象を増大させるリスクの報告は認められていない。これらの論文による「多様な症状」の評価については、3.4項で述べる。

### 3.4. HPV ワクチンによる「多様な症状」について

機構は、「ワクチンとの因果関係を否定できない持続的な疼痛等がヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン接種後に特異的に見られたこと」を理由として、2013年6月から2020年9月現在に至るまで、本剤を含むHPVワクチンの定期接種の積極的な勧奨が差し控えられている(平成25年6月14日健発0614第1号「ヒトパピローマウイルス感染症の定期接種の対応について(勧告)」)状況を踏まえ、国内で発生しているいわゆる「多様な症状」とHPVワクチンとの関連性について申請者の考えを説明するよう申請者に求め、申請者は以下の旨を説明している。

本邦では、HPVワクチン接種後に広範な疼痛又は運動障害等のいわゆる「多様な症状」を来した症例の報告が相次いだことをきっかけに、HPVワクチンの定期接種の積極的な勧奨が差し控えられている。

この「多様な症状」については、副反応検討部会において、表 10 のように議論されている。

表 10 副反応検討部会による「多様な症状」に係る主な議論

審議	議論
第 7 回審議 (2014 年 1 月)	・ 既知の自己免疫疾患等ではない症例で広範な疼痛又は運動障害が生じるメカニズムとして、①神経学的疾患、②中毒、③免疫反応、④機能的な身体症状が考えられるが、①から③では説明できず、④機能的な身体症状であると考えられる。
第 15 回審議 (2015 年 9 月)	・ 副反応疑い報告の追跡調査結果の検討を行い、「多様な症状」を機能的な身体症状であるとする従来の整理を変えるに至る新たな医学的知見はない。 ・ 「一部の臨床医が器質性病態に関する仮説を主張しているのも事実であるが、一般的に仮説だけでは科学的とは言えず、どのような科学的知見が蓄積されるかについてフォローが必要」との意見が委員よりあったことを踏まえ、ワクチンを接種していない者における類似の症状の発生状況等を検討するため、疫学的観点からの研究の実施を検討することが必要。
第 23 回審議 (2016 年 12 月)	・ HPV ワクチン接種歴のない者においても、HPV ワクチン接種後に報告されている症状と同様の「多様な症状」を呈する者が一定数存在することが報告された（厚生労働行政推進調査事業費補助金 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 平成 28 年度 総括・分担研究報告書）。
第 28 回審議 (2017 年 7 月)	・ HPV ワクチン接種歴のない者における、HPV ワクチン接種後に報告されているのと同様な「多様な症状」の経過や治療の状況について、4 人の専門家から報告がなされ、この中で紹介された症例の診断名は、「身体症状症」、「変換症／転換性障害（機能的な神経症状症）」、「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」等であった。
第 31 回審議 (2017 年 11 月)	・ 第 28 回審議において紹介された臨床現場において様々な診断名で対応されている症状が、当部会で整理している「機能的な身体症状」と同一のものであると考えられる。

申請者は、副反応検討部会での議論及び整理に従い、いわゆる「多様な症状」とは機能的な身体症状であり、このような症状は HPV ワクチン接種歴にかかわらず発現しうるものであり、一般には「身体症状症」、「変換症／転換性障害（機能的な神経症状症）」、「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認識している。各診断名、及び症状を表 11 に示した。

表 11 「多様な症状」と考えられる診断名及び症状

診断名	症状
身体症状症	・ 苦痛を伴う日常生活に支障を生じる、持続的な身体症状が存在するが、その身体症状に関する明確な規定はない。 ・ その身体症状又はそれに関連する健康上の懸念に対して過剰で持続する思考、感情及び行動が伴うことを特徴とする。 ・ 下位項目として、身体症状症、病氣不安症、変換症／転換性障害（機能的な神経症状症）、他の医学的疾患に影響する心理的要因、作為症／虚偽性障害、他の特定される身体症状症及び関連症、特定不能の身体症状症及び関連症が含まれる。
変換症／転換性障害	・ 随意運動や感覚機能等、神経系に関連した症状があり、著しい苦痛や社会生活等での障害を起こす。運動症状には、脱力、麻痺、振戦又はジストニア運動のような異常な運動、歩行障害、及び異常な肢位が含まれ、感覚症状には、皮膚感覚、視覚又は聴覚の変化・減弱・欠如が含まれる。 ・ 明らかな意識の障害又は喪失を伴う全般化したてんかん発作に類似の症状や、失神又は昏睡に似ている無反応のエピソードを認めることもある。また、その症状は既知の神経学的疾患によって説明されないことが診断に求められる。 ・ 変換症は小児期後期から成人期早期にかけて発症する傾向があるが、どの年齢でも起こり得、女性により多くみられるとされる。
線維筋痛症	・ 原因不明の全身の疼痛を主症状とし、不眠、うつ病等の精神神経症状、過敏性腸症候群、逆流性食道炎、過活動性膀胱等の自律神経系の症状を副症状とする。
慢性疲労症候群	・ 持続的で、重度の、健全な生活が送れなくなるほどの疲労を特徴とする。患者は 6 カ月以上持続又は再発を繰り返す疲労に加えて、筋肉痛、腫脹を伴わない関節痛、頭痛、咽頭痛、睡眠障害、思考力・集中力低下等、多彩な症状を訴える。
体位性起立性頻脈症候群	・ 3 カ月以上続く慢性起立性不耐性及び起立性低血圧のない過剰な姿勢性頻脈と様々に表現される病態である（Circulation. 2013; 127: 2336-42, Heart Rhythm. 2015; 12: e41-63）。どの年齢層でも体位性起立性頻脈症候群を発症しうるが、患者の大半（75～80%）は 15～50 歳の女性である。
複合性局所疼痛症候群	・ 灼熱痛及び感覚、運動及び自律神経系の異常を特徴とする慢性疾患である。複合性局所疼痛症候群に最もよくみられる症状は激しい痛み、腫脹、腕や脚の皮膚の温度や色の変化であるが、他にも頭痛、全身の疲労、脚の冷感、四肢痛、脱力等の症状を認める（Pain. 2010; 150: 268-74）。

提示した病名の発症と HPV ワクチンについて関連性を検討したが、HPV ワクチン接種によって「多

様な症状」が発生するリスクの増大は認められていない。HPV ワクチンの安全性は臨床試験及び製造販売後の使用における安全性データを製造販売業者のみならず、複数の公的機関、国際機関及び民間非営利組織コクラン等の民間組織等が繰り返し評価をしており、現時点で「多様な症状」と HPV ワクチンとの因果関係を示すエビデンスは得られていない (Cochrane Database Syst Rev. 2018: CD009069)。また、これらの複数機関の評価では「多様な症状」の診断として用いられている慢性疲労症候群、起立性調節障害、複合性局所疼痛症候群に特に焦点を当てた解析も行われたが、いずれにおいても HPV ワクチンとの因果関係は認められていない。本邦においても名古屋市が行った調査により、24 の「多様な症状」と HPV ワクチンとの間に因果関係がないことが示唆されている (Papillomavirus Res. 2018; 5: 96-103)。これらの科学的かつ一貫した知見に基づき、申請者はいわゆる「多様な症状」と HPV ワクチンとの間に因果関係はないと考えている。

#### 4. 本邦における HPV ワクチンの臨床的意義について

本邦における HPV ワクチンの意義について、申請者は以下のように説明している。

本剤の国内の製造販売後の安全性に関しては、本邦で承認された 2011 年 7 月 1 日以降 2020 年 5 月 31 日までに収集した副反応については、2012 年 2 月及び 7 月に適正使用情報として失神による転倒防止のお知らせを提供し、2013 年 6 月に「注射部位に局限しない激しい疼痛等の症状」に関する注意喚起を添付文書に追記する等、既に添付文書を通して必要な安全確保措置は実施されており、安全性プロファイルは良好に維持されていると考える。また、海外で集積された市販後の安全性情報に関しても、国内添付文書において注意喚起されている「失神」「過敏症反応」「ギラン・バレー症候群」「血小板減少性紫斑病」及び「急性散在性脳脊髄炎」については、安全性検討事項として EU-RMP から記載が削除された又は EU-RMP に記載されたことがない。さらに、最新の PSUR (調査単位期間: 2019 年 6 月 1 日～2020 年 5 月 31 日) において、新たな安全性上の懸念も認められず、本剤の安全性プロファイルは引き続き良好に維持されていると考える。

また「多様な症状」については、HPV ワクチンの積極的な接種勧奨が一時差し控えられている間、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で議論が重ねられてきた。これらの症状は副反応検討部会において「機能性身体症状」と結論づけられ、全国疫学調査 (厚生労働行政推進調査事業費補助金 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 平成 28 年度 総括・分担研究報告書) の中でも、HPV ワクチン接種歴の有無に関わらず、これらの症状を有する者が一定数存在したことが明らかになっている。また、国内外の調査、研究を合わせても、現在までに HPV ワクチン接種とこれら「多様な症状」との間に因果関係を示すエビデンスは得られていない。

一方、各国の公的機関だけでなく、民間機関及び学術機関もシルガード 9 及び本剤の有効性を評価しており、申請者としても、これらの HPV ワクチンの有効性は十分に確立したものであると考えている。

以上、国内外における製造販売後の安全性、各国の公的、民間及び学術機関による有効性の評価等、総合的に評価し、本剤のリスク・ベネフィットバランスは良好に維持されていると考える。

#### 5. 申請者の説明を踏まえた機構の見解について

本邦における HPV ワクチンの臨床的意義について、機構は、以下のように考える。

近年、本邦において、人口 10 万人あたりの子宮頸癌罹患率は 16.4 人、子宮頸癌死亡率は 4.4 人と報告されており、毎年約 1 万人が子宮頸癌に罹患し、約 3,000 人が死亡している。また、特に 20～30 歳代の

女性で増加しており、2005～2015年の10年間で子宮頸癌の年齢調整死亡率は9.6%上昇しており、他の主要な5大癌（胃癌、大腸癌、肺癌、肝臓癌及び乳癌）の死亡率が低下又は横ばいになっているのに対し、子宮頸癌だけは今後も上昇していく傾向が示されている（[https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr\\_release/2016/1221/20161221\\_02.pdf](https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2016/1221/20161221_02.pdf)（最終確認日：2020年9月8日））。欧米では幼い子どものいる若い母親の死亡につながる癌であることからマザーキラーと呼ばれる。日本でも近年の子宮頸癌の若年化と出産年齢の高年齢化に伴い、妊娠年齢と子宮頸癌発症の年齢のピークが重なる傾向にあり、妊娠・出産を控えた20～30歳代の若年層に罹患者が増えており、妊婦健診で子宮頸癌が発見され妊娠継続を終了し直ちに子宮頸癌に対する治療を受けるか難しい決断をせざるを得ないケースや、幼い子どものいる女性に子宮頸癌が発見されるケースも少なくない（子宮頸癌治療ガイドライン2017年版 第7章 妊娠合併子宮頸癌の治療 金原出版、京府医大誌2014; 123: 299-307）。少子高齢化の日本では、これら特に若い女性の子宮頸癌抑圧は喫緊の課題である。

子宮頸癌抑圧のためには、早期発見のための子宮頸癌検診は重要であるが、早期発見され子宮頸部円錐切除により子宮が温存できても、その後の妊娠における早産のリスクが上がる、子宮頸管が閉塞する等の術後後遺症を伴い、将来の妊娠・出産に影響が出る可能性がある。また、進行例では骨盤内全摘出術が必要になり、将来の挙児が望めない、排尿障害、下肢の重いリンパ浮腫、直腸膣ろう等の術後後遺症に悩まされる、転移・再発の不安に怯えながら生活する等、QOLは大きく低下する（子宮頸癌治療ガイドライン2017年版 金原出版）。本邦では、子宮頸部細胞診による検診が行われているものの、検診率は非常に低く、子宮頸癌の罹患数・死亡率はともに増加傾向である（Expert Rev Vaccines. 2019; 18: 323-5）。

一方で、子宮頸癌のほぼ100%からHPVが検出される（Vaccine 2012; 30S: F12-23）ことから、子宮頸癌はHPV感染が原因であるものがほとんどとされ、子宮頸癌の一次予防のためにHPVワクチンを接種し、HPV感染を予防することは重要である（Human papillomavirus (HPV) and Cervical Cancer Fact Sheet updated in January 2019）。したがって、子宮頸癌抑圧のためには、子宮頸癌検診のみでは不十分であり、検診と合わせてワクチン接種によりHPV感染そのものを予防することが必要である。

HPVワクチンの有効性については、2項のとおり、HPVワクチンが導入された国において、子宮頸癌の発生リスク、HPV感染率及びHPV関連疾病の減少が報告されている。国内でもHPV感染率及びHPV関連疾病の減少が報告されている。

HPVワクチンの安全性については、3項のとおり、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いる。機構において、それぞれの症状とHPVワクチンに関連する文献の検索を行った結果、PubMedでのべ173報、医中誌でのべ116報の文献が検出された。当該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。

近年、予防接種法及び医薬品医療機器等法（昭和35年法律第145号）に基づく副反応疑い報告及び健康被害救済等の対応に加えて、HPVワクチン接種後に生じた症状に対する報告体制と診療・相談体制が整備され、健康被害を受けたHPVワクチン接種者に対する救済等の対策が講じられている。

以上より、機構は、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考える。また、HPVワクチン接種時に、HPVワクチンを接種するメリット（予防効果）と併せて、接種後の「多様な症状」の発生が報告されていること、及び「多様な症状」が発生した

場合の診療体制等が整備されていること等の正確な情報を提供した上で、接種対象者が接種の要否を適切に判断できるような環境整備を引き続き行うことが必要と考える。

以上

---

表 11 に示した「多様な症状」と考えられる 6 つの診断名に、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で検討された疼痛、運動障害及び機能的身体障害を加えた 9 つの診断名を検索対象とし、各診断名に関連する検索語と HPV ワクチンに関する検索語を用いて、PubMed 及び医中誌を検索した（最終検索日：2020 年 9 月 8 日）。提示した文献数はそれぞれの診断名で検索された文献数の合計であり、一部の文献は重複して計上されている。各診断名及び HPV ワクチンに関連する検索語を以下に示す。

①身体症状症：somatic symptom disorder/身体症状症、②変換症／転換性障害：conversion disorder/変換症、functional neurological symptom disorder/機能的神経症状症、転換性障害、③線維筋痛症：fibromyalgia/線維筋痛症、④慢性疲労症候群：CFS/chronic fatigue syndrome/慢性疲労症候群、fatigue/疲労、ME/myalgic encephalomyelitis、筋痛性脳脊髄炎、⑤体位性起立性頻脈症候群：POTS/postural tachycardia syndrome/体位性起立性頻脈症候群、⑥複合性局所疼痛症候群：CRPS/complex regional pain syndrome/複合性局所疼痛症候群、⑦疼痛：pain/疼痛、⑧運動障害：motor disorder/運動障害、⑨機能的身体障害：FSS/functional somatic syndrome/機能的身体症状  
HPV ワクチン：HPV vaccine/HPV ワクチン/human papillomavirus vaccine、ヒトパピローマウイルス、papillomavirus vaccine/パピローマウイルスワクチン、cervarix/サーバリックス、gardasil/ガーダシル、silgard/シルガード