

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	サーバリックス
有 効 成 分 名	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（イラクサギンウロバ細胞由来）
申 請 者 名	グラクソ・スミスクライン株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	ヒトパピローマウイルス（HPV）16 型及び 18 型感染に起因する子宮頸癌（扁平上皮細胞癌、腺癌）及びその前駆病変（子宮頸部上皮内腫瘍（CIN）2 及び 3）の予防
承 認 の 用 法 ・ 用 量	10 歳以上の女性に、通常、1 回 0.5 mL を 0、1、6 カ月後に 3 回、上腕の三角筋部に筋肉内接種する。
承 認 年 月 日	平成 21 年 10 月 16 日
再 審 査 期 間	8 年
承 認 条 件	なし
備 考	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

サーバリックス（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	本剤の接種を受けた女性を対象に、本剤の使用実態下での安全性に関する問題点、疑問点の有無を把握すること。
調査方法	中央登録方式
対象者	初めて本剤の接種を受けた女性
実施期間	2010年8月～2013年3月
目標例数	1,000例
観察期間	0、1、6カ月後の各回の本剤接種後30日間（0～29日後）
実施施設数	257施設
収集例数	1,202例
安全性解析対象例数	1,193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

HPV-032 試験 ^{*1} で本剤が接種された日本人女性における HPV-16/18 に起因する子宮頸部上皮内腫瘍（CIN）の長期追跡調査	
目的	HPV-032 試験 ^{*1} において HPV-16 又は HPV-18 に対する血清抗体（Enzyme-linked immunosorbent assay（以下、「ELISA」）法による）が 0 カ月目で陰性を示し、かつ当該 HPV の DNA（ポリメラーゼ連鎖反応法（以下、「PCR 法」）による）が 0 及び 6 カ月目で陰性を示した健康な日本人成人女性（初回ワクチン接種時年齢が 20～25 歳）を対象に、当該ヒトパピローマウイルス（以下、「HPV」）に起因する CIN1+（CIN1、CIN2、CIN3、上皮内腺癌及び浸潤性子宮頸癌：組織診で診断）に対する本剤の予防効果を評価する。
試験デザイン	非盲検、多施設共同、長期追跡調査試験
対象者	HPV-032 試験において初回ワクチン接種時年齢が 20～25 歳で少なくとも 1 回以上ワクチン接種した日本人女性
実施期間	製造販売後臨床試験実施期間：2009 年 10 月～2011 年 2 月 治験期間を含む期間：2009 年 6 月～2011 年 2 月 本剤承認日（2009 年 10 月 16 日）以降、治験を製造販売後臨床試験に読み替え実施
用法・用量	（本剤群） 本試験では本剤を接種していない。 HPV-032 試験期間中に 0、1、6 カ月目に本剤が接種された。 （対照群） 本試験では対照ワクチンを接種していない。 HPV-032 試験期間中に 0、1、6 カ月目に 3 回対照ワクチンとして、国内で市販されている A 型肝炎ワクチン（以下、「HAV」）が接種された。
観察期間	被験者ごとに約 12 カ月間
予定例数	予定例数の設定なし。 HPV-032 試験に組み入れられ、少なくとも 1 回ワクチン接種を受けた 1,040 例の被験者のうち、本試験への参加に関心を示し、治験責任（分担）医師（又は代理人）か

	らの連絡が可能な適格被験者全例に対し、本試験への参加を依頼した。
評価項目	有効性：本剤の標的とする癌原性 HPV 感染を併発した、低グレード及びそれ以上の子宮頸部病変（組織診で診断） 安全性：有害事象 ¹
登録例数	752 例
安全性解析対象例数	752 例
有効性解析対象例数	723 例
備考	*1：20～25 歳の日本人健康女性を対象に本剤の有効性、免疫原性及び安全性を評価した第Ⅱ相二重盲検比較試験

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

安全性解析対象例（1,193 例）における副反応²の発現割合は、58.93%（703/1,193 例）であり、承認時までの試験における発現割合（98.87%（612/619 例））と比較して高くなる傾向はなかった。

重篤な副反応は、2 例 2 件（感覚鈍麻、流産各 1 件）に認められた。感覚鈍麻については、添付文書で既に注意喚起している。流産については、報告医から自然流産と考えるのが妥当と報告されている。

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、そう痒症及び疼痛（承認時の発現割合はそれぞれ 0%、0.16% 及び 0%）であったが、いずれも非重篤であり、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	1,070（89.69%）
注射部位腫脹	387（32.44%）
注射部位紅斑	126（10.56%）
筋肉痛	97（8.13%）
倦怠感	56（4.69%）
頭痛	51（4.27%）
疲労	36（3.02%）
発熱	28（2.35%）
そう痒症	27（2.26%）
関節痛	18（1.51%）
注射部位硬結	21（1.76%）
注射部位そう痒感	18（1.51%）
疼痛	14（1.17%）

MedDRA/J version (20.0)

*：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。

¹ 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。

² 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。

4.2. 製造販売後臨床試験

組み入れられた 752 例（本剤群 375 例、HAV 群 377 例）全例が安全性解析対象とされた。

重篤な有害事象は、本剤群で 11 例 14 件、HAV 群で 16 例 17 件報告され、主な事象は、本剤群で稽留流産、胎盤早期剥離（各 2 例）、HAV 群で稽留流産（3 例）、胎児ジストレス症候群（2 例）であった。死亡は認められておらず、いずれも治験責任医師等によりワクチン接種との因果関係は否定されている。承認時までには得られている本試験のベース試験である HPV-032 試験の結果と比較して、重篤な有害事象等の安全性の結果に明らかな差は認められなかった。

妊娠は、本剤群で 37 例 37 件、HAV 群で 41 例 41 件報告された。転帰は正常児 58 例（本剤群 28 例、HAV 群 30 例）、人工妊娠中絶 7 例（本剤群 4 例、HAV 群 3 例）、自然流産 7 例（本剤群 3 例、HAV 群 4 例）、死産 1 例（本剤群 1 例）、児の先天異常 1 例（HAV 群 1 例）、子宮外妊娠 1 例（HAV 群 1 例）、追跡不能 2 例（HAV 群 2 例）、妊娠継続中 1 例（本剤群 1 例）であった。自然流産 7 例、死産、先天異常及び子宮外妊娠各 1 例については、重篤な有害事象としても報告されたが、いずれも治験責任医師等によりワクチン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、1,908 例 7,460 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 1,223 例 2,509 件、及び 1,515 例 4,951 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³副反応は 3,945 例 14,464 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（200 例以上）は、意識消失 503 例 514 件、及び痙攣発作 228 例 244 件であった。また、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のうち、主な事象（500 例以上）は、倦怠感 787 例 827 件、疼痛 641 例 684 件、蒼白 557 例 569 件、及び意識消失 503 例 514 件であった。

上記のうち、意識消失及び蒼白については、承認時より失神関連事象（血管迷走神経反射を含む）として添付文書において注意喚起している。また、意識消失については、多くの症例で接種後 30 分以内に発現していること、及び本剤接種後に認められる血管迷走神経反応として失神が発現し、失神により転倒し負傷する可能性があることから、2010 年 2 月に「重要な基本的注意」に接種後 30 分程度の観察を行うことが望ましい旨を追記し、注意喚起の資材を配布している。倦怠感及び痙攣発作については、類似の事象である疲労及び痙攣をそれぞれ添付文書において注意喚起している。また、本剤接種直後に痙攣発作を「失神」、「血管迷走神経反射」又は「意識消失」と同時に認めた症例については、「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。」と記載して注意喚起している。

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たことについては、

³ 添付文書の「警告」、「重要な基本的注意」、「相互作用」、「副作用」等に記載されていないもの、あるいは、記載されていてもその性質又は症状の程度、特異性等が記載内容と一致しないものを指す。

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20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	3,945	14,464	1,515	4,951	3,528	9,513
心臓障害	187	221	90	107	105	114
チアノーゼ	63	63	51	51	12	12
耳および迷路障害	145	184	45	57	103	127
聴覚過敏	58	58	21	21	37	37
眼障害	373	523	142	182	258	341
羞明	128	128	42	42	86	86
視力障害	91	92	44	44	47	48
注視麻痺	24	25	23	24	1	1
胃腸障害	218	283	67	90	163	193
便秘	54	54	27	27	27	27
一般・全身障害および投与部位の状態	1,940	3,019	361	607	1,707	2,412
歩行障害	238	246	84	85	158	161
倦怠感	787	827	177	177	612	650
疼痛	641	684	169	177	475	507
歩行不能	38	38	36	36	2	2
注射による四肢の運動低下	253	263	25	27	229	236
傷害、中毒および処置合併症	591	687	128	140	479	547
転倒	395	398	20	20	375	378
ワクチン接種後症候群	169	169	100	100	69	69
代謝および栄養障害	178	198	42	47	141	151
食欲減退	135	137	24	24	111	113
筋骨格系および結合組織障害	879	1,473	317	465	668	1,008
関節炎	88	88	63	63	25	25
背部痛	171	178	47	49	125	129
筋力低下	344	380	112	121	237	259
筋骨格痛	100	102	22	23	78	79
若年性特発性関節炎	25	25	25	25	0	0
神経系障害	1,420	3,615	1,079	2,210	684	1,405
意識変容状態	54	54	54	54	0	0
自律神経失調	68	68	22	22	46	46
意識レベルの低下	184	187	184	187	0	0
注意力障害	78	80	23	24	55	56
ジスキネジア	128	132	59	59	71	73
脳症	23	23	23	23	0	0
てんかん	33	33	33	33	0	0
意識消失	503	514	503	514	0	0
記憶障害	186	194	56	57	130	137
精神的機能障害	84	88	84	88	0	0
運動障害	100	101	48	48	52	53
末梢性ニューロパチー	54	54	36	36	18	18
麻痺	23	23	23	23	0	0
痙攣発作	228	244	228	244	0	0
感覚障害	96	96	61	61	35	35
傾眠	127	132	20	20	107	112
強直性痙攣	33	34	33	34	0	0
振戦	166	180	45	45	124	135
間代性痙攣	28	28	27	27	1	1

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
認知障害	128	128	81	81	47	47
起立不耐性	142	142	56	56	86	86
複合性局所疼痛症候群	45	46	24	24	22	22
脳低灌流	22	22	22	22	0	0
精神障害	526	1,013	199	327	400	686
錯覚	62	64	42	43	20	21
睡眠障害	176	176	94	94	82	82
生殖系および乳房障害	452	592	131	155	344	437
月経困難症	107	111	35	35	72	76
月経障害	68	69	23	23	45	46
不規則月経	174	176	39	39	135	137
不正子宮出血	31	35	24	28	7	7
呼吸器、胸郭および縦隔障害	481	650	118	146	391	504
喘息	31	31	20	20	11	11
過換気	119	121	37	37	82	84

MedDRA/J version (20.0)

5. 海外長期フォローアップ試験及び自己免疫疾患等の発現状況について

本剤の承認審査時に、実施中又は実施予定であった海外長期フォローアップ試験、及び議論となっていた自己免疫疾患等の発現状況について、申請者は以下のように説明した。

長期追跡試験はすべて完了しており、以下のとおり、本剤の長期の安全性及び有効性が確認されている（表5）。

表5 長期フォローアップ試験の概要

試験名	実施国・地域	対象	症例数	フォローアップ期間（初回接種後）	有効性の結果	安全性の結果
HPV-007	ブラジル、カナダ、米国	15～25歳の女性	本剤群：393例 プラセボ群：383例	ベース試験：27カ月間（最長） 延長試験：6年間	長期追跡期間中、HPV-16/18の偶発的感染、持続的感染、細胞学的異常及び病理組織学的病変に対する本剤の有効性はプラセボと比較して統計学的に有意であった。	NOCD、NOAD、医学的に重要な有害事象、重篤な有害事象、妊娠転帰について評価し、安全性に関する懸念は認められなかった。
HPV-012 EXT M48	デンマーク、エストニア、フィンランド、ギリシャ、オランダ、ロシア	10～25歳の女性	283例	ベース試験：12カ月間 長期フォローアップ試験：48カ月間	抗 HPV-16 及び抗 HPV-18 抗体の血清陽性率及び GMT は初回接種後 48 カ月まで維持されており、血清陽性率は 100% であった。免疫反応は、15～25 歳時接種群と比較して、10～14 歳時接種群で高かった。	NOCD、NOAD、医学的に重要な有害事象、重篤な有害事象、妊娠転帰について評価し、安全性に関する懸念は認められなかった。
HPV-023 EXT 001	ブラジル	15～25歳の女性	本剤群：224例 プラセボ群：213例	ベース試験：最長 27 カ月間 延長試験（HPV-008 試験）：6年間 長期フォローアップ試験：9年間	HPV-16/18の偶発的感染に対する持続的な有効性が認められた。HPV-001、007 及び 023 試験の併合解析により初回接種から 9.4 年後までのすべてのハイリスク HPV 型が関与する細胞学的異常及び CIN1 以上の病変に対する有効性が認められた。	NOCD、NOAD、医学的に重要な有害事象、重篤な有害事象、妊娠転帰について評価し、安全性に関する懸念は認められなかった。
HPV-025 EXT 013	台湾、ドイツ、ホンジュラス、パナマ、コロンビア	10～14歳の女性	557例	ベース試験：12カ月間 延長試験：48カ月間 長期フォローアップ試験：9年間	ベースライン時に血清陰性であった ATP コホートの被験者初回接種から 10 年後の、抗 HPV-16 及び抗 HPV-18 抗体の血清陽性率は 100% であり、抗 HPV-16 及び抗	有害事象、重篤な有害事象、妊娠転帰について評価し、安全性に関する懸念は認められなかった。

試験名	実施国・地域	対象	症例数	フォローアップ期間（初回接種後）	有効性の結果	安全性の結果
				アップ試験：10年間	HPV-18 の GMT 値はそれぞれ 1589.9 ELU/mL [95% CI : 1459.8, 1731.6] 及び 597.2 ELU/mL [95%CI: 541.7, 658.5] であった。	
HPV-040	フィンランド	12～15 歳の男女	A 群 ^{*1} : 女性 6,468 例 男性 2,735 例 B 群 ^{*2} : 女性 7,367 例 男性 4,882 例 C 群 ^{*3} : 女性 6,884 例 男性 4,040 例	定期接種から 6 年間	主要目的である HPV-16/18 の性器感染に対する間接的有効性（集団免疫）は認められなかったが、本剤接種例における高い有効性が認められた。 HPV-16/18 に加え HPV-31/33/45 による口腔咽頭感染に対する有効性が示唆された。	NOAD、重篤な有害事象、妊娠転帰について評価した。 NOAD の発現率に治療群間及び男女間で偏りは認められず、安全性に関する懸念は認められなかった。
HPV-052 EXT 008	オーストラリア、ベネチア、ブラジル、カナダ、フィンランド、ドイツ、イタリア、フィリピン、スペイン、台湾、タイ、英国、米国	15～25 歳の女性 ^{*4}	2,003 例	ベース試験：15 カ月間 延長試験：48 カ月間 長期フォローアップ試験：ベース試験の最終来院日の 1 年後から 4 年間	4 年間のフォローアップ期間に細胞診で HPV DNA 陽性と判定された被験者は 41.2% であった。被験者の 91.0% で細胞診の結果は正常であったが、38.2% がコルポスコピー検査を受け、9.3% が治療を受けた。	有害事象、重篤な有害事象について評価し、安全性に関する懸念は認められなかった。
HPV-055 EXT 008	ブラジル、台湾、タイ	26 歳以上の女性 ^{*5}	1,239 例	ベース試験：15 カ月間 延長試験：48 カ月間 長期フォローアップ試験：本試験の初回接種後 12 カ月間	有効性の評価は行っていない。	医学的に重要な有害事象、重篤な有害事象、妊娠転帰について評価し、安全性に関する懸念は認められなかった。
HPV-057 EXT 008	カナダ、米国	18 歳以上の女性 ^{*6}	344 例	ベース試験：15 カ月 延長試験：48 カ月間 長期フォローアップ試験：本試験の初回接種後 12 カ月間	有効性の評価は行っていない。	医学的に重要な有害事象、有害事象、重篤な有害事象について評価し、安全性に関する懸念は認められなかった。
HPV-060 EXT 014	ドイツ、ポーランド	15～55 歳の女性	470 例	ベース試験：12 カ月間 延長試験：48 カ月間 長期フォローアップ試験：10 年間	初回接種後から 10 年後全年齢層で抗体が維持されており、抗 HPV-16 及び抗 HPV-18 抗体の血清陽性率はそれぞれ 96.3% 以上、及び 83.8% 以上であった。抗 HPV-16 抗体価及び抗 HPV-18 抗体価は、ワクチン接種時の年齢の上昇に伴い低下した。GMT は全年齢層では本剤の臨床試験（HPV-008）で得られた自然感染後の抗体価を上回っていた。15～25 歳では、接種後 10 年後、抗 HPV-16 の GMT は明らかにプラトーレベル（418.3 EU/mL）を上回る値を維持していたが、抗 HPV-18 の GMT はプラトーレベル（242.6 EU/mL）と同程度であった。26～45 歳及び 46～55 歳では、HPV-16/18 に対する GMT 値は自然感染後の抗体価	重篤な有害事象について評価し、安全性に関する懸念は認められなかった。

試験名	実施国・地域	対象	症例数	フォローアップ期間（初回接種後）	有効性の結果	安全性の結果
					のプラトーレベルと同程度以下であった。	

NOCD : New Onset of Chronic Disease (試験の全期間中に発現した慢性疾患の新たな発症)、NOAD : New Onset of Autoimmune Disease (試験の全期間中に発現した自己免疫疾患の新たな発症)、CIN : 子宮頸部上皮内腫瘍、ATP : According to Protocol、CI : 信頼区間、GMT : 幾何平均力価

*1 : 90%の男女に本剤、10%の男女に B 型肝炎ワクチンを接種

*2 : 90%の女性に本剤、10%の女性及びすべての男性に B 型肝炎ワクチンを接種

*3 : B 型肝炎ワクチンを接種

*4 : 本剤の HPV-16/HPV-18 持続感染に起因する子宮頸癌の予防効果を検討する海外第Ⅲ相試験（以下、「HPV-008 試験」）の最終来院時（第 10 来院日、48 カ月目）に子宮頸部細胞診の結果陰性かつハイリスク型 HPV 陽性、又は妊娠のいずれかであった被験者

*5 : HPV-008 試験で A 型肝炎ワクチン（実薬対照）の接種を受けたブラジル人、台湾人及びタイ人女性

*6 : HPV-008 試験で A 型肝炎ワクチン（実薬対照）の接種を受けた米国人及びカナダ人女性

自己免疫疾患等の発現状況について、現時点で得られている検討結果を以下に示す。表 6 のとおり、本剤接種後の自己免疫疾患等のリスク増加については明確な因果関係を示す報告はなく、これまでに得られている臨床試験、製造販売後臨床試験及び製造販売後自発報告データから、本剤接種と自己免疫疾患との間に新たな安全性上の懸念は認められていないと考える。

表6 自己免疫疾患等の発現状況に関する検討結果

解析・研究等	検討結果
本剤の比較対照試験の併合解析	本剤の臨床試験のうち、比較対照試験を用いた併合解析（本剤接種群：27,353例、対照ワクチン接種群：20,504例）を実施した結果、いずれかのワクチン接種後1年以内に1つ以上の免疫介在性疾患と思われる疾患が認められるRRは0.90（CI：0.59, 1.37）であった。
後ろ向きデータベース・コホート観察研究	後ろ向きデータベース・コホート観察研究（EPI-HPV-040試験）の結果、本剤の初回接種を1年以内に受けた9～25歳女性において自己免疫疾患のリスクが増加するというエビデンスは示されなかった。また、女性コホートにおいて、主要評価項目（試験開始日から1年間に確認された自己免疫疾患の新規発症）に統計学的に有意な増加は認められなかった。しかしながら、確証例のみを用いた場合、女性コホートで、自己免疫性甲状腺炎の有意なリスク増加及びI型糖尿病の有意なリスク減少の可能性が認められ、全症例においても、自己免疫性甲状腺炎を除き、女性コホートで同様の結果が認められた。自己免疫性甲状腺炎については、全症例で、IRRに有意差は認められなかった。症例定義及びSCCS解析を用いた感度分析では、女性コホートにおいて、ワクチン接種群と非接種群間でIRRに有意差は認められなかった。
ANSMが実施した疫学的安全性サーベイランス研究	本剤接種と甲状腺炎との間に有意な関連性（調整HR：2.43、95%CI：1.27, 4.66）が認められ、HPVワクチン接種後（調整HR：4.0、95%CI：1.84, 8.69）及び本剤接種後（調整HR：8.14、95%CI：1.70, 38.92）にギラン・バレー症候群のリスク増加の可能性が認められた。当該結果を受けて、EPI-HPV-069試験を製造販売後安全性試験として実施した。
EPI-HPV-069試験（製造販売後安全性試験）	本剤接種後の自己免疫性甲状腺炎、ギラン・バレー症候群及び炎症性腸疾患のリスクについて評価を実施した結果、本剤接種後に甲状腺炎（自己免疫性甲状腺炎を含む）のリスク増加が示唆されたが、これまでに得られている疫学的及び機序的エビデンスは、本剤と自己免疫性甲状腺炎の因果関係を結論付けるには不十分であり、ANSMの疫学的研究結果についてはエビデンスとしては限定的であると考えられた。また、本剤接種後のギラン・バレー症候群のリスク増加の可能性も認められたが（OR=11.14、95%CI：2.01, 61.92）、ギラン・バレー症候群の発現割合、発現時期等を考慮すると、確実にリスクを定量化することは困難と考えられた。炎症性腸疾患については、解析結果により、本剤接種後に発症リスク増加が認められないことが確認された。
ANSMによる疫学的安全性サーベイランス研究の補足解析	HPVワクチンであるガーダシル又は本剤の接種を受けた若年女性における甲状腺炎（自己免疫性及び非自己免疫性を含む）の絶対数及びRRを、接種を受けなかった若年女性と比較・推定するために実施した補足解析及び感度分析の結果、本剤と自己免疫性甲状腺炎との間に有意な関連性は認められなかった。したがって、本剤接種と甲状腺炎のリスク増加に関連性はないと結論付けられた。
EPI-HPV-069試験の再解析	自己免疫性甲状腺炎について、EPI-HPV-069試験の再解析として、訂正されたANSMの試験成績を含むメタアナリシスを実施した結果、ORは低値であったものの、わずかな甲状腺炎のリスク増加を示す可能性が認められたが（主解析での95%CIの上限は約1.76、OR推定値は約1.46）、ANSMの試験では、ワクチン接種群と非接種群の例数に不均衡が認められること、及び他の試験に比べて甲状腺炎の発現率が高いことに留意する必要があり、評価は困難と考えられた。
Public Health Englandが実施したSCCS解析	2008年9月に予防接種スケジュールにHPVワクチンが導入されて以降、英国で、HPVワクチン接種後にギラン・バレー症候群のリスクが増大したというエビデンスは得られていない。
製造販売後自発報告	本剤販売開始以降、2019年11月17日までに、免疫介在性障害と思われる症例723例（10万接種あたり0.81例）の自発報告が集積されており、ギラン・バレー症候群54例（10万接種あたり0.06例）、自己免疫性甲状腺炎17例（10万接種あたり0.02例）、橋本脳症2例（10万接種あたり0.002例）が報告されているが、これらの症例を検討した結果、新たな安全性上の懸念は認められておらず、本剤接種後の自己免疫性甲状腺炎のリスク増加も示唆されていない。 また、定量的シグナル検出手法を用いた解析の結果、免疫関与が疑われる疾患のうち、本剤と関連がある事象の報告頻度は、社内データベース上の他のワクチンでの報告頻度と比較して高い傾向は認められなかった。

RR：相対リスク、CI：信頼区間、IRR：発生率比、HR：ハザード比、OR：オッズ比、SCCS：Self-Controlled Case Series（自己対照ケースシリーズ）、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）、確証例：事前に規定された診断コードへの該当性、症状、臨床検査値、処方薬等に基づき自己免疫疾患と判定された症例

6. 海外製造販売後の安全性情報について

本剤の海外製造販売後の安全性情報について、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2007年5月18日から2019年11月17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7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」34.10件、「神経系障害」20.09件、及び「筋骨格系および結合組織障害」8.34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」98.71% (611/619例)、「筋骨格系および結合組織障害」49.60% (307/619例)、及び「神経系障害」38.45% (238/619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 8.57件、発熱 4.73件、及び注射部位腫脹 3.32件、「神経系障害」では頭痛 5.45件、浮動性めまい 3.43件、及び失神 1.31件、「筋骨格系および結合組織障害」では筋肉痛 1.82件、四肢痛 1.43件、及び関節痛 1.33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7 本剤の製造販売後副反応（2007年5月18日から2019年11月17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 (%)
感染症および寄生虫症	323	0.37	2.1	1,152	1.30	1.4
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)	79	0.09	0.5	132	0.15	0.2
血液およびリンパ系障害	147	0.17	1.0	480	0.54	0.6
免疫系障害	244	0.28	1.6	493	0.56	0.6
内分泌障害	37	0.04	0.2	78	0.09	0.1
代謝および栄養障害	141	0.16	0.9	489	0.55	0.6
精神障害	647	0.73	4.3	1948	2.20	2.3
神経系障害	6,261	7.08	41.4	17,775	20.09	21.0
眼障害	418	0.47	2.8	1,268	1.43	1.5
耳および迷路障害	164	0.19	1.1	557	0.63	0.7
心臓障害	313	0.35	2.1	684	0.77	0.8
血管障害	288	0.33	1.9	1,740	1.97	2.1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	402	0.45	2.7	1,850	2.09	2.2
胃腸障害	761	0.86	5.0	7,136	8.06	8.4
肝胆道系障害	42	0.05	0.3	80	0.09	0.1
皮膚および皮下組織障害	495	0.56	3.3	4,884	5.52	5.8
筋骨格系および結合組織障害	1,265	1.43	8.4	7,382	8.34	8.7
腎および尿路障害	113	0.13	0.7	264	0.30	0.3
妊娠、産褥および周産期の状態	74	0.08	0.5	195	0.22	0.2
生殖系および乳房障害	307	0.35	2.0	1,484	1.68	1.8
先天性、家族性および遺伝性障害	44	0.05	0.3	49	0.06	0.1
一般・全身障害および投与部位の状態	2,014	2.28	13.3	30,178	34.10	35.7
臨床検査	195	0.22	1.3	1,175	1.33	1.4
傷害、中毒および処置合併症	284	0.32	1.9	2,670	3.02	3.2
外科および内科処置	16	0.02	0.1	42	0.05	0.0
社会環境	46	0.05	0.3	127	0.14	0.2
製品の問題	0	0.00	0.0	139	0.16	0.2
合計	15,120	17.09	100.0	84,451	95.44	100.0

MedDRA/J version (22.1)

*：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で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。

製造販売後の自発報告データに基づく本剤接種後の自己免疫疾患に関する検討については5項に記載しているとおり、現時点で新たな安全性上の懸念は認められていない。また、本剤を含むHPVワクチンについて、WHO、米国、欧州等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、安全性について明らかな懸念は示されていない（別添3項参照）。最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER、調査単位期間：2018年11月18日～2019年11月17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。

7. 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。

7.1. 製造販売後臨床試験

組み入れられた752例のうち、HPV-032試験において有効性解析対象から除外されていた24例、

組入れ基準に抵触した 3 例、治験実施計画書で禁止されているワクチンの接種を受けた 2 例を除外した 723 例（本剤群 363 例、HAV 群 360 例）が有効性解析対象であった。

主要評価項目は、HPV-16 又は HPV-18 に起因する CIN1+に対する予防効果であった。有効性の結果は表 8 のとおりであり、認められた CIN1+はいずれも HAV 群であった。

表 8 HPV-16 又は HPV-18 に起因する CIN1+に対する有効性

投与群	N	n	T	Vaccine Efficacy (VE)	
				%	95%信頼区間
本剤群	332	0	273.69	100	-3.7, 100
HAV 群	335	5	260.18		

N：解析対象例数（HPV-16 又は HPV-18 に対する血清抗体（ELISA 法による）が 0 カ月目で陰性を示し、かつ当該 HPV の DNA（PCR 法による）が 0 及び 6 カ月目で陰性を示した被験者）、n：CIN1+が認められた例数、T：総追跡調査期間（年）

$$VE (\%) = (1 - (n1/T1) / (n2/T2)) \times 100$$

n1：本剤群において CIN1+が認められた例数、T1：本剤群の総追跡調査期間、n2：HAV 群において CIN1+が認められた例数、T2：HAV 群の総追跡調査期間

8. 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。

再審査期間中において、国内において緊急安全性情報の配布や製品回収等の措置の実施はなかった。外国の措置報告は 4 件、研究報告は 1 件であった。措置報告及び研究報告は表 9 に示すとおりであった。

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 9 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① 英国における特定バッチの回収（平成 21 年 10 月、11 月） ② ドミニカ共和国における特定バッチの回収（平成 23 年 9 月） ③ インドにおける特定バッチの回収（平成 23 年 12 月） ④ 臨床試験の一部の解析で、本剤が 2 回接種された女性における自然流産のリスク上昇が認められた旨の各国規制当局への連絡（平成 25 年 10 月、平成 26 年 5 月）
研究報告	① HPV ワクチンの接種を受けた女兒に発現した神経学的症状の原因について調査した結果、末梢交感神経反応の異常で説明付けられると考えられた（平成 26 年 10 月）。
備考	

申請者は、以上の本剤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 7.1 項）、副反応・感染症自発報告（4.3 項）、PBRER の調査結果（6 項）、研究報告（8 項）、諸外国における措置（8 項）等を踏まえ、以下のように結論している。

本剤承認時の適応並びに用法・用量における本剤の安全性及び有効性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、更なるリスク最小化活動や添付文書の変更等は不要と考える。

9. 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、本剤が 2009 年 10 月に、ガーダシル水性懸濁筋注シリン

ジが 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。

10. 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、本剤が 2009 年 10 月並びにガーダシル水性懸濁筋注シリンジ（以下、「ガーダシル」）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 10）。

表 10 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（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、2020 年 9 月 3 日現在、113 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（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、ガーダシルに新たな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。

スウェーデンにおいて、同国の人口統計及び健康に関する登録データを用いて行われた研究によると、子宮頸癌の累積発生率は、HPVワクチン接種群で10万人当たり47例、非接種者群で10万人当たり94例であり、年齢調整後の発生率比は0.51（95%信頼区間：0.32, 0.82）であり、HPVワクチン接種により浸潤性子宮頸癌の発生リスクが低下することが示された（N Engl J Med. 2020; 383: 1340-8）。また、フィンランドにおいて、同国における癌登録機関（Finnish Cancer Registry）のデータを用いて行われた研究によると、HPV関連浸潤癌の発生率は、HPVワクチン非接種群で10万観察人年あたり6.4例であったのに対しHPVワクチン接種群で発生はなく、HPVワクチンの有効性は100%であった。（Int J Cancer 2018; 142: 2186-7）。

また、スコットランドにおいて、子宮頸癌検診の結果から、HPVワクチン接種によって、子宮頸部の前癌病変の発生率が低下することが報告されており（Br J Cancer. 2014; 111: 1824-30、Br J Cancer. 2016; 114: 582-9）子宮頸癌に対する本剤の高い有効性を裏付けるものと考えている。また、HPVワクチンの臨床試験の被験者において、3回接種から7年～12年経過後においてもHPVワクチンに含まれるHPV型に対する抗体価が維持されていることが示されている（J Infect Dis. 2019; 219: 582-89）。

本邦においても、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報告されている（J Infect Dis. 2019; 219: 382-90、Vaccine. 2018; 36: 7913-5等）。

以上のように、HPVワクチンを導入した本邦を含む複数の国や地域において、本剤、4価ワクチン及び9価ワクチンの有効性が評価されており、申請者はこれらの国内外の情報は承認内容を支持するものであり、HPVワクチンの接種がHPV関連癌を予防する有効性は確立していると考えている。

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. 本剤における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、現時点で、本剤について新たな安全性上の懸念は認められていない（再審査報告書 5項及び6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 11）。

表 11 公的機関による HPV ワクチンの安全性に係る議論

組織名 (国名)	議論等
WHO	<ul style="list-style-type: none"> 2017 年 5 月にポジション・ペーパーにおいて、子宮頸癌が世界的な公衆衛生上の問題であるとの認識を示した上で、「HPV ワクチンを国家予防接種制度に含めるべきである」との見解を表明している。また、本剤、4 価ワクチン、9 価ワクチンいずれの HPV ワクチンについても「安全性、有効性及び有用性の優れたプロファイルを示す」と結論付けている。 GACVS は、HPV ワクチンの安全性に関するデータを定期的に評価しており、2017 年、「最後のレビュー以来、依然として 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痛みや運動機能障害を含む多様な症状との間の因果関係を示唆するエビデンスは存在しない」とした上で、「継続的な根拠のない主張がワクチン接種率に対し明らかにネガティブな影響を与えており、これが重大な害悪を生じさせる可能性がある」との懸念を表明している。
CDC 及び FDA (米国)	<ul style="list-style-type: none"> CDC 及び FDA は、HPV ワクチンの臨床試験結果や VAERS で収集された有害事象データ等を検討し、HPV ワクチンには有効性及び安全性に基づく有用性が認められる旨の見解を繰り返し表明している。 2014 年、CDC は、HPV ワクチンの安全性について、大規模な試験・研究結果等に基づき、安全性に関する深刻な懸念は存在しない旨の見解を表明している。
TGA (オーストラリア)	<ul style="list-style-type: none"> 2013～2014 年、HPV ワクチン接種後の複合性局所疼痛症候群の少数の報告に基づき評価を行い、オーストラリア及び全世界のデータを考慮した上で、HPV ワクチン接種後の複合性局所疼痛症候群は非常に稀な事象であると結論付けている。但し、オーストラリアでは、ワクチン接種後の本事実の過小診断及び/又は過少報告が認められる場合があるため、引き続きこの問題を監視することとしている。
EMA (欧州)	<ul style="list-style-type: none"> 2016 年、HPV ワクチンと複合性局所疼痛症候群や体位性起立性頻脈症候群との因果関係等について公表された研究、臨床試験データ、及び患者や医療専門家による副反応と疑われる症状の報告、並びに加盟国から提供されたデータを対象として検討し、その結論として、「因果関係を裏付けるエビデンスがないことを確認した」旨を述べるとともに、HPV ワクチンによって「ヨーロッパで毎年 20,000 例を超える死亡原因となっている子宮頸癌及び HPV により引き起こされるその他の癌や病状の多くの予防が見込まれる。それゆえ、HPV ワクチンのメリットは、引き続き、判明している副反応を凌駕する」等の見解を表明している。
DHMA (デンマーク)	<ul style="list-style-type: none"> 2013 年に報告されたガーダシルの有害事象の検討において、比較的短期間で重篤な副反応の発現件数が増加していることが示され、有害事象には、体位性起立性頻脈症候群又はそれを示唆する報告が含まれていた。DHMA は、そのレビュー結果に基づき、HPV ワクチンに対する新たに特定された副反応の可能性として体位性起立性頻脈症候群を調査するよう、EMA に要請した。なお、デンマークや国際的な研究によってワクチンの有効性が確立されていることから、ワクチンのベネフィットは可能性のあるリスクを引き続き上回っていると評価している。 欧州委員会は、DHMA からの要請に従い、2015 年 7 月に EMA に対し、HPV ワクチンと複合性局所疼痛症候群及び/又は複合性局所疼痛症候群との因果関係のエビデンスが認められるかについて意見を求めた。EMA は、入手可能なすべての情報を考慮した上で、得られているエビデンスは HPV ワクチン接種と複合性局所疼痛症候群及び/又は体位性起立性頻脈症候群との因果関係を支持していないと結論付け、HPV ワクチンのリスク・ベネフィットが良好なままであることを確認している。
MHRA (英国)	<ul style="list-style-type: none"> 2010 年及び 2012 年、本剤の発売後 2 年間及び 4 年間における安全性データをそれぞれ検討し、本剤のリスク・ベネフィットバランスは良好に保たれていると結論付けている。 2012 年、当時の 600 万接種を超えるデータ等に基づき、「副反応が疑われる報告の大部分は、既に製品情報に記載されている副作用、ワクチンではなく注射処置（すなわち、「心因性」の性質のもの）、又はワクチンを接種された集団（思春期の女性）において一般的に発現する事象、のいずれかに関連している」、「2012 年 7 月 31 日までの、4 年間の HPV ワクチン接種プログラムにおいて、本剤が定期接種されている期間の安全性情報は、本剤のベネフィットはリスクを上回っているという前回の結論を裏付けている」との見解を表明している。
ANSM (フランス)	<ul style="list-style-type: none"> HPV ワクチンの有効性及び安全性について検討し、HPV ワクチンには有効性及び安全性に基づく有用性が認められると結論付けている。 2014 年 7 月より、HPV ワクチン接種と自己免疫疾患との関連性を検討するために観察研究を実施した結果、注目した 14 種類の疾患に関して慢性炎症性腸疾患及びギラン・バレー症候群を除いて関連性は認められなかった。なお、慢性炎症性腸疾患については、統計的には有意な関連性が認められたが、本疾患の稀な発生率を考慮すると、本結果のみで HPV ワクチン接種によりリスクが増加したと判断することはできないとしており、ギラン・バレー症候群については、発生率は稀であるが、本剤の接種上の注意にも記載しており、既知のリスクである。 2015 年、HPV ワクチンと自己免疫疾患との因果関係について、HPV ワクチンの接種が自己免疫疾患の

組織名 (国名)	議論等
	<p>全体的な発症リスクを増加させないことが示されたこと等を指摘した上で、「特定の HPV ウイルス型による感染との戦いの中で、継続的に行う必要のある Pap スメア検査と共に、子宮頸癌の予防手段となる」、「フランス及び欧州当局は、これらのワクチンに対して、市販されて以来、慎重な監視を行っているが、これらのワクチンのリスク・ベネフィットバランスに疑問を投げかける要素は示されていない」、「公衆衛生の観点から期待される本ワクチンのベネフィットは、同ワクチンにより女子が晒されるリスクを大きく上回る」との見解を表明している。</p>
STIKO (ドイツ)	<ul style="list-style-type: none"> ・ HPV ワクチンの有効性及び安全性について検討し、HPV ワクチンには有効性及び安全性に基づく有用性が認められると結論付けている。 ・ 2009 年、2 種の HPV ワクチンに関して、VARES に報告された重篤症例の評価において、予防接種との因果関係が認められていないことや、ワクチン接種により引き起こされた可能性のある疾患について観察された発生率が、自然発生率の範囲内にあるとの文献に言及した上で、「2 種類の HPV ワクチンは、破傷風、ジフテリア又は B 型肝炎ワクチンのように、長年にわたり使用されているワクチンと同等の安全性を有している。子宮頸癌の予防という利点の効果が初めて得られるまでには長期間かかるとしても、予防接種率が上昇すれば、短期的には治療を要する子宮頸部前癌状態の減少がドイツ国内で期待される。これは、特に子供を望む若年女性にとっては有益な展開になると思われる。すでに予防接種を開始していたり、開始したいと考えている女兒や若年女性が、矛盾した情報や誤った情報によって、接種を中止したり接種開始をやめるようなことになってはならない。」との見解を表明している。

WHO : World Health Organization (世界保健機構)、GACVS : Global Advisory Committee on Vaccine Safety (ワクチンの安全性に関する諮問委員会)、CDC : Centers for Disease Control and Prevention (米国疾病対策センター)、FDA : Food and Drug Administration (米国食品医薬品局)、VAERS : Vaccine Adverse Event Reporting System (ワクチン副反応報告制度)、TGA : Therapeutic Goods Administration (オーストラリア医療製品管理局)、DHMA : Danish Health and Medicines Agency (デンマーク医薬品庁)、EMA : European Medicines Agency (欧州医薬品庁)、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)、STIKO : Ständigen Impfkommision (ドイツ予防接種常任委員会)

3.3. HPV ワクチンの安全性に係る国内外の学会等の評価について

国内外の多くの学会等によって HPV ワクチンの安全性等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学会等はない (表 12)。

表 12 国内外の学会等による HPV ワクチンの安全性に係る議論

学会名	議論等
FIGO	<ul style="list-style-type: none"> 2013 年、HPV ワクチンについて臨床試験や市販後安全性監視の結果等に関する検討を行い、安全性に関する声明を発表している。同声明において、「ヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチンは多くの国で使用されており、これまでに世界で 1 億 7500 万本以上が販売された」、「2 価及び 4 価のワクチンについてはすべての無作為臨床試験において、優れた安全性プロファイルが証明されている」、「WHO の GACVS は HPV の予防接種に関する入手可能なあらゆる情報を検討したうえで、現在市販されているワクチンはいずれも安全であるとの結論に至った」、等と述べた上で、「入手可能なすべてのデータを確認したうえで、FIGO の婦人科癌委員会及び子宮頸癌予防分科会は適切な対象集団に HPV ワクチンの接種が継続されることを支持する」と結論付けている。
ASCO	<ul style="list-style-type: none"> HPV ワクチンについて、臨床試験や市販後安全性監視の結果等に関する検討を行い、2016 年に、現在利用可能な 3 種類のワクチンすべてを、少女及び若年女性に推奨する旨の声明を発表している。 2017 年、HPV ワクチンに関する世界各国のガイドラインや文献・データ等を検討・評価した上で、ガイドラインを策定し、ターゲットとする女児に対する HPV ワクチンの接種を強く推奨した上で、HPV ワクチンが 1 次予防として最適な戦略であり、子宮頸癌に対してワクチン接種に代わるその他の予防戦略は存在しない旨、及び安全性については HPV ワクチンと神経疾患や自己免疫疾患等に HPV ワクチンが寄与しているエビデンスは認められないとの国際パピローマウイルス学会の結論を支持する旨の見解等を表明している。
日本産科婦人学会	<ul style="list-style-type: none"> 2009 年 10 月の本剤の製造販売承認以降、繰り返し声明を発表し、HPV ワクチンの有効性及び安全性に基づく有用性について、見解を表明している。 2018 年 6 月、「HPV ワクチンをめぐる議論に関する声明」を発表し、国内外において、数多くの研究がなされ、ワクチンの有効性と安全性を示す科学的なエビデンスが、数多く示されてきたことに言及し、積極的接種勧奨の再開を求めている。
日本小児科学会	<ul style="list-style-type: none"> 2013 年 7 月及び 2014 年 10 月に、HPV ワクチンの有効性及び安全性に基づく有用性について見解を表明している。 2014 年 10 月、同年 2 月 26 日に開催された厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会第 8 回副反応検討部会で、それまでの HPV ワクチンに関する議論の概要がまとめられたことについて、いずれも極めて重要な点であり、これを支持する旨、及び日本の将来の子宮頸癌発症のリスクを減らすために、1 年間にわたる議論の中からまとめられた概要（提言及び注意点）に十分配慮しながら、被接種者が安心して接種できる医療体制を構築した上で、HPV ワクチンの積極的接種勧奨を再開することを要望する旨の見解を表明している。 2016 年 10 月、推奨する予防接種スケジュールを改訂し、HPV ワクチンについて、2013 年 6 月より、積極的接種勧奨が中止されているが、HPV ワクチンの有害事象の実態把握と解析、接種後に生じた症状に対する報告体制と診療・相談体制の確立、健康被害を受けた被接種者に対する救済等の対策が講じられたことを受けて、積極的接種を推奨する旨を明記している。
予防接種推進専門協議会	<ul style="list-style-type: none"> 2016 年 4 月、本邦 17 の関連学術団体が共同声明を発表し、国外における確固たる有効性が示されてきたこと、及び HPV ワクチンの有害事象に関する国内外で再調査の結果を踏まえ、これ以上の本ワクチンの積極的接種勧奨の中止は、国内の女性が実質的にワクチンによる癌予防という恩恵をうけられないことになり、極めて憂慮すべき事態と考える旨の見解を表明している。

FIGO : International Federation of Gynecology and Obstetrics (国際産科婦人連合)、WHO : World Health Organization (世界保健機構)、GACVS : Global Advisory Committee on Vaccine Safety (ワクチンの安全性に関する諮問委員会)、ASCO : American Society of Clinical Oncology (米国臨床腫瘍学会)

申請者は、MEDLINE/PubMed、Embase、Searchlight 等において検索式を設定し、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（「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）」(平成 25 年 6 月 14 日付け健発 0614 第 1 号)) 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。

「多様な症状」に関しては、2016 年 1 月に実施された全国疫学調査（(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）、以下、「全国疫学調査」）において検討された「疼痛又は運動障害を中心とする多様な症状」の調査対象症例が参考になると考えるものの、医学的に確立された診断定義がないこと等から、本剤と「多様な症状」の因果関係について、製造販売後の安全性情報に基づき結論付けることは困難であった。一方、「多様な症状」について、以下に示すとおり、本剤以外の要因も挙げられると考える。2007 年 6 月に実施された国民生活基礎調査（<https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00450061&tstat=000001031016&cycle=7&tclass1=000001031017&tclass2=000001031024&tclass3=000001031025&tclass4=000001027300>（最終確認日：2020 年 9 月 8 日））では、10～19 歳の女性において、疼痛や感覚障害、運動障害、自律神経症状、認知機能障害等の症状が比較的多く発現しているとの結果が示されており、2016 年 1 月に実施された全国疫学調査では、12～18 歳の女性において、10 万人あたり 20.4 人の割合で、3 カ月以上持続する疼痛や感覚障害、運動障害、自律神経症状、認知機能障害等の症状が発現していることが明らかとなっている。これらの結果から、上記の症状を含むいわゆる「多様な症状」が、本剤の接種対象となる年齢層の女性にある一定の割合で認められることが分かる。

身体の器官や組織に異常がある場合（器質的疾患）だけではなく、心身の反応によっても、様々な症状が発現し、慢性化することがあり、こうした症状の存在は、これまで心身医学、精神医学、疼痛医学の観点からも認められ、診断や治療についての研究等が重ねられてきている。心理社会的因子によって発現する様々な症状は、「心身症」や「機能性身体症候群（FSS）」などと総称されるが、実際の臨床現場においては、「身体表現性障害（身体症状症、疼痛を主とするために疼痛性障害と診断されているものを含む）」、「転換性障害（変換症）」、「複合性局所疼痛症候群（CRPS）」、「線維筋痛症」、「頭痛」、「過敏性腸症候群」、「慢性疲労症候群」、「過換気症候群（いわゆる過呼吸等）」、「うつ病」、「不安障害」、「摂食障害」、「発達障害」、「適応障害」等、様々な診断名で診療されており、ある疾患・症状に複数の診断名がつけられることもある。

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・安全対策調査会では、これらを総称して、「心身の反応（機能性身体症状）」とされていると考えるが、2017 年 7 月に開催された副反応検討部会において、HPV ワクチン非接種者に「多様な症状」が発現した実例が複数例紹介され、「多様な症状」が HPV ワクチン接種とは無関係に発現するものであることが確認されている。

また、国内外における多くの本剤の臨床試験、疫学研究調査等からも、本剤と「多様な症状」の因果関係を示す結果は得られていない（表 13）。

表 13 「多様な症状」に係る国内外の本剤の臨床試験及び疫学調査の結果

臨床試験/疫学調査	方法及び結果
13 の海外臨床試験の併合解析	本剤の海外臨床試験 13 試験における有害事象データ及びこれらのデータの併合解析により安全性が検討及び評価された。このうち、「多様な症状」に関連すると考えられるものとして、①ワクチン接種後 30 日間に発現した有害事象 (特定外症状)、②全試験期間中に発現した重篤な有害事象、③NOCD 及び NOAD、④全試験期間中に発現したその他の医学的に重要な状態等について評価が行われた。下記のとおり、①～④のいずれにおいても本剤接種群の発現率は対照群の発現率と同程度であった。なお、②～④は、全試験期間中に発現したものが対象とされ、ワクチン接種後数年間にわたる事象が検討及び評価された。 ①「多様な症状」の一症状と考えられる頭痛、咽喉頭疼痛、浮動性めまい、月経困難症、背部痛等が認められたが、併合解析の結果、本剤接種群の発現率は、いずれも対照群 (アルミニウム・アジュバント接種群、A 型肝炎ワクチン接種群) の発現率と同程度であった。 ②本剤接種群の発現率が 2.8%であったのに対し、対照群の発現率は 2.2%～3.5%と同程度であった。 ③NOCD について、本剤接種群の発現率は対照群の発現率と同程度であった。また、NOAD も同様であり、本剤接種群の発現率は対照群の発現率と同程度であった。 ④本剤接種群の発現率は対照群の発現率と同程度であった。
国内臨床試験の解析	本邦における本剤承認前に実施された複数の国内臨床試験において、①ワクチン接種後 30 日間の有害事象、②全試験期間中の重篤な有害事象、③NOCD、④全試験期間中のその他の医学的に重要な状態等についての検討及び評価が行われた結果、③NOCD について、HPV-032 試験において本剤接種群の発現率が 0.8%、対照群の発現率が 0.6%であった。
42 の臨床試験の併合解析	本剤承認後、Angelo らにより、42 の本剤の臨床試験の併合解析が行われた。同併合解析は、本剤接種群 31,173 例、対照群 24,241 例、Coad 群 (HPV ワクチンと三種混合ワクチン等他ワクチンとの併用接種群) 2,166 例の比較検討という大規模なものでかつ、本剤接種群の平均試験期間が 39 カ月、対照群の平均試験期間が 42 カ月という長期間の安全性を評価したものである。 併合解析の結果は、①特定外症状、②重篤な有害事象、③潜在的な免疫介在性疾患、④その他の医学的に重要な状態のいずれにおいても、本剤接種群の発現率は対照群の発現率と同程度であった。
MHRA の複合性局所疼痛症候群等に関する疫学研究	2008 年 9 月から 2012 年 7 月までの約 4 年間における、英国の副反応報告制度で報告された本剤接種による副反応が疑われるすべての症例 (6,213 例 14,300 件) について、包括的な評価が実施された。その結果、複合性局所疼痛症候群、慢性疲労症候群、筋痛性脳脊髄炎、脳炎等について、本剤との因果関係を示すエビデンスは認められなかった。
Donegan らの慢性疲労症候群に関する疫学研究	英国の副反応報告制度と臨床診療研究データリンクが保有する大規模データベースを用いて慢性疲労症候群の発生率を検討した結果、本剤承認後における慢性疲労症候群の罹患率の有意な上昇等は確認されなかった。
Willame らの自己免疫疾患に関する疫学研究	英国の副反応報告制度と臨床診療研究データリンクが保有する大規模データベースを用いて、本剤接種者 64,964 例の接種後 1 年間のデータと本剤承認前の女性 (対照群) 64,973 例の 1 年間のデータを比較検討した結果、神経炎や眼科の自己免疫疾患については本剤接種群における発現例はなく、その他の自己免疫疾患についても、本剤接種による自己免疫疾患の罹患率の有意な上昇は認められなかった。
Skufca らのフィンランド安全性疫学研究	2013 年 11 月から 2016 年 12 月の間に 11 歳から 15 歳であった女性 240,605 人 (うち本剤接種者は 134,615 人) を対象に、フィンランドの全病院から集積した全個人データに基づき、本剤と多数の疾患・症状との因果関係を検討した結果、慢性疲労症候群や複合性局所疼痛症候群、急性散在性脳炎、急性散在性脳脊髄炎、歩行・運動の異常、協調運動障害、倦怠感・疲労、麻痺を含む 38 疾患・症状について、本剤による発現リスクの有意な上昇は認められなかった。
名古屋市による子宮頸がん予防接種調査	2015 年 8 月 12 日時点で名古屋市に住所のある中学 3 年生から大学 3 年生相当の年齢の女性 71,177 人を対象に、HPV ワクチン接種者と非接種者における疼痛、感覚の障害、運動障害、自律神経症状及び認知機能の障害等を含む 24 の症状の発現リスクを検討した唯一の国内大規模疫学調査 (回答者は 30,793 人) を行った結果、疼痛、感覚の障害、運動障害、自律神経症状及び認知機能の障害等を含む 24 の症状すべてについて、HPV ワクチン接種群が、HPV ワクチン非接種群と比較して、発現しやすい等の結果は示されなかった。

MHRA : Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (英国医薬品・医療製品規制庁)、NOAD : New Onset of Autoimmune Disease (試験の全期間中に発現した自己免疫疾患の新たな発症)、NOCD : New Onset of Chronic Disease (試験の全期間中に発現した慢性疾患の新たな発症)

以上より、国内で HPV ワクチン接種後に発生しているいわゆる「多様な症状」に関しては、国内外における多くの臨床試験、疫学研究調査、製造販売後の報告等からは、本剤接種との因果関係を示唆する情報は得られておらず、現時点までに得られている情報から本剤接種と「多様な症状」との因果関係は明確ではないと考える。

4. 本邦における HPV ワクチンの臨床的意義について

本邦における本剤を含む HPV ワクチンの臨床的意義について、申請者は以下のように説明している。本剤に関する最新の情報を踏まえると、引き続き本剤のベネフィットはリスクを上回っており、本剤

の製造販売継続に影響はないと考える。また、本剤を含む HPV ワクチンの有効性及び安全性についても、国内外の評価機関や学会・団体、専門家により繰返し検討され、有効性及び安全性に基づく有用性が評価されている。

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と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（最終確認日：2020 年 9 月 8 日））。欧米では若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、若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手術が必要になり、将来の育児が望めない、排尿障害、下肢の重いリンパ浮腫、直腸腫瘍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¹、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ふ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可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

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ける「多様な症状」に係る議論を踏まえ、身体症状症、線維筋痛症、変換症／転換性障害、慢性疲労症候群、体位性起立性頻脈症候群、複合性局所疼痛症候群、疼痛、運動障害及び機能的身体障害の 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