

## 再審査報告書

令和 7 年 12 月 11 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 ① 子宮頸癌（扁平上皮癌及び腺癌）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）） ② 外陰上皮内腫瘍（VIN）1、2 及び 3 並びに膣上皮内腫瘍（VaIN）1、2 及び 3 ③ 肛門癌（扁平上皮癌）及びその前駆病変（肛門上皮内腫瘍（AIN）1、2 及 び 3） ④ 尖圭コンジローマ
承 認 の 用 法 ・ 用 量	9 歳以上の者 <sup>*</sup> 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 ヶ月後、3 回目は 6 ヶ月後に同様の用法で接種する。
承 認 年 月 日	①②④ 平成 23 年 7 月 1 日 ③ 令和 2 年 12 月 25 日
再 審 査 期 間	①、②、④（女性） 8 年 ③、④（男性） 4 年
承 認 条 件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
備 考	※ 初回承認時の用法・用量は効能・効果①、②及び④に対し「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 ヶ月後、3 回目は 6 ヶ月後に 同様の用法で接種する。」であった。今回の再審査対象は「肛門癌（扁平上皮癌）及びその 前駆病変（肛門上皮内腫瘍（AIN）1、2 及び 3）」並びに男性の「尖圭コンジローマ」の効 能・効果及び用法・用量である。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の今回の再審査対象の効能・効果及び用法・用量について、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）。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画の今回の再審査対象の効能・効果、用法・用量については、製造販売後における安全性等に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

## 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」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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"> <li>・過敏症反応（アナフィラキシー、気管支痙攣、蕁麻疹等）</li> <li>・転倒を伴う血管迷走神経反射による失神</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ギラン・バレー症候群</li> <li>・血小板減少性紫斑病</li> <li>・急性散在性脳脊髄炎（ADEM）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・「多様な症状」</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・一般使用成績調査（男性）</li> </ul>	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・医療従事者向け資材（適正接種の手引き）の作成と提供</li> <li>・被接種者向け資材の作成と提供</li> </ul>

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す一般使用成績調査が実施された。

表 3 一般使用成績調査の概要

一般使用成績調査（男性に対する調査）	
目的	男性被接種者に対する製造販売後の使用実態下において、詳細な有害事象情報を収集するとともにその発現割合を算出し、本剤接種と有害事象（特に、持続期間を問わない「多様な症状」に含まれる症状）との時間的関連性及びそれらに影響を与え得る被接種者の背景情報について評価する。
安全性に関する検討事項	「多様な症状」（本調査では、持続期間を問わず「多様な症状」に含まれる症状 <sup>a)</sup> を対象とする）
有効性に関する検討事項	該当なし
調査方法	中央登録方式
対象者	今回の承認日以降に調査対象施設にて本剤を初回接種された 9 歳以上の男性で、本調査への参加に同意が得られた者
実施期間	登録期間：令和 2 年 12 月から令和 5 年 6 月まで 調査期間：令和 2 年 12 月から令和 6 年 6 月まで
目標症例数	本剤が接種された可能な限りすべての男性
観察期間	1 回目の本剤接種日（1 日目）から最終接種日の 2 カ月後まで
実施施設数	195 施設
収集症例数	677 例
安全性解析対象症例数	677 例
有効性解析対象症例数	該当なし

a) 別添で示す「多様な症状」に含まれる症状の PT 定義に該当する事象

## 3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4 及び表 5 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4 医療従事者向け資材の作成と提供の概要

医療従事者向け資材（適正接種の手引き）の作成と提供	
目的	本剤の安全性・適正使用の包括的な情報とともに、過敏症反応（アナフィラキシー、気管支痙攣、蕁麻疹等）に対する処置情報、転倒を伴う血管迷走神経反射による失神に対する予防措置情報、「多様な症状」に関する診療・処置に関する注意等情報をあわせて記載し、重要な情報が適切に提供されるようにするため。
安全性検討事項	<ul style="list-style-type: none"> <li>・過敏症反応（アナフィラキシー、気管支痙攣、蕁麻疹等）</li> <li>・転倒を伴う血管迷走神経反射による失神</li> <li>・「多様な症状」</li> </ul>
具体的な方法	適正接種の手引きの作成及び納入医療機関への配布
実施期間	令和 2 年 12 月～継続中

表 5 被接種者向け資材の作成と提供の概要

被接種者向け資材の作成と提供	
目的	被接種者に対して転倒を伴う失神による二次被害のリスクと具体的な回避方法に関する情報を提供することで、転倒を防止する措置が適切に実施されるようにするため。また、被接種者に対して「多様な症状」に関する情報を提供することで、発現時に適切な診療・処置が受けられるようにするため。
安全性検討事項	<ul style="list-style-type: none"> <li>・転倒を伴う血管迷走神経反射による失神</li> <li>・「多様な症状」</li> </ul>
具体的な方法	被接種者向け資材の作成と提供及び納入医療機関への配布
実施期間	令和 2 年 12 月～継続中

#### 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ている。

##### 4.1 安全性検討事項

男性を対象とした一般使用成績調査の安全性解析対象症例 677 例における副反応<sup>1)</sup> 発現割合は 8.71% (59/677 例) であり、承認時までの試験<sup>2)</sup> の副反応発現割合 61.0% (399/654 例) と比較して高くなる傾向は認められなかった。重篤な副反応として失神が 1 例報告され、転帰は回復であった。主な副反応（発現割合 1%以上）はワクチン接種部位疼痛 41 例（6.06%）及び倦怠感 7 例（1.03%）であり、いずれも「接種上の注意」で既に注意喚起を行っている。「接種上の注意」から予測できない副反応の発現症例数は 8 例（1.18%）であり、胸痛が 2 例、帯状疱疹、鼻炎、リンパ節痛、痛風、動悸、関節炎及び胸部不快感が各 1 例であった。転帰は、痛風の未回復 1 例以外はいずれも軽快又は回復であった。

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク及び重要な不足情報に関連する副反応について、一般使用成績調査における発現状況は表 6 のとおりであった。

<sup>1)</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。本剤との因果関係が不明確であり否定できないものも含まれる。  
<sup>2)</sup> 国内第Ⅲ相試験（122 試験、200 試験）の併合。

表6 一般使用成績調査における副反応の発現状況

安全性解析対象症例数	677		
	総数	重篤	非重篤
安全性検討事項	発現症例数 (発現割合 (%))	発現症例数 (発現割合 (%))	発現症例数 (発現割合 (%))
重要な特定されたリスク			
過敏症反応（アナフィラキシー、気管支痙攣、蕁麻疹等）	0 (0)	0 (0)	0 (0)
転倒を伴う血管迷走神経反射による失神 <sup>a)</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)
重要な潜在的リスク			
ギラン・バレー症候群	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血小板減少性紫斑病	0 (0)	0 (0)	0 (0)
急性散在性脳脊髄炎（ADEM）	0 (0)	0 (0)	0 (0)
重要な不足情報			
「多様な症状」 <sup>b)</sup>	51 (7.53)	1 (0.15)	50 (7.39)

MedDRA/J version (27.0)

a) 失神1例が認められたものの、転倒を伴うものではなかったため、表中の数字には含まれない。

b) 持続期間を問わない、別添「多様な症状」に含まれる症状のPT定義に該当する事象。1カ月以上持続した症例は非重篤2例であった。

重要な特定されたリスクである過敏症反応（アナフィラキシー、気管支痙攣、蕁麻疹等）及び転倒を伴う血管迷走神経反射による失神、並びに重要な潜在的リスクであるギラン・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（ADEM）に該当する副反応は認められなかった。

重要な不足情報である「多様な症状」に該当する副反応（持続期間を問わない、別添「多様な症状」に含まれる症状のPT定義に該当する事象）の発現は51例（7.53%）であり、失神の1例以外はすべて非重篤であった。また、転帰はいずれも回復又は軽快であった。主な事象（発現割合1%以上）は、ワクチン接種部位疼痛41例（6.06%）及び倦怠感7例（1.03%）であった。なお、「多様な症状」に該当する副反応のうち、持続期間が1カ月（30日）以上であったのは2例であり、1例は筋力低下、注射部位疼痛及びワクチン接種部位疼痛を発現した症例、1例はワクチン接種部位疼痛を発現した症例であった。いずれの事象も非重篤で、転帰は回復又は軽快であり、両症例とも就学や就労への影響はなかった。

一般使用成績調査で収集された副反応は、これまでの女性を対象とした調査で収集された副反応と同様であり、承認時の副反応発現状況と比べ、発現頻度及び重篤度について臨床上の懸念となる事項はなかった。

以上より、「接種上の注意」から予測できない事象については集積数が少ないこと、その他の事象についても集積状況に特段懸念は認められていないことから、現時点では新たな対応は不要と判断し、今後も情報収集に努めることとした。

#### 4.2 副反応及び感染症

再審査期間中に収集した副反応は1,423例2,956件であった。感染症報告はなかった。また、本剤はコンビネーション製品であるが、本剤の機械器具部分に係る不具合・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、男性における副反応は70例118件であった。男性における主な事象は男性以外における主な事象と同様であり、副反応発現状況に特段の傾向は認めら

れなかったことから、男性における新たな安全性の懸念は認められていないと考える。

再審査期間中に収集した性別を問わない副反応のうち、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 773 例 1,320 件であり、主な副反応（重篤 5 件以上）は表 7 のとおりであった。これらのうち、主な重篤な事象（重篤 10 例以上）は、意識消失 26 例、痙攣発作 22 例及び免疫反応 15 例であった。これらの副反応については、既に「接種上の注意」で注意喚起を行っている血管迷走神経反射に関連すると考えられる事象、あるいは評価のための情報が不十分であるため本剤との因果関係が不明な事象であり、発現状況に関する特定の傾向が認められないこと等から、現時点で「接種上の注意」への追記等の対応は行わず、今後も情報収集に努めることとする。

また、転帰死亡の副反応は 3 例 3 件であり、内訳は死亡、免疫反応及び人工流産各 1 例で、これらはいずれも「接種上の注意」から予測できない事象であった。男性において転帰死亡症例はなかった。いずれの症例も情報不足のため本剤との因果関係の特定は困難であったことから、現時点で「接種上の注意」への追記等の対応は行わず、今後も情報収集に努めることとする。

表 7 「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	733	1,320	198	319	591	1,001
代謝および栄養障害						
食欲減退	23	24	6	6	17	18
神経系障害						
意識消失	30	31	26	27	4	4
痙攣発作	25	25	22	22	3	3
末梢性ニューロパチー	6	6	6	6	0	0
免疫性ニューロパチー	5	5	5	5	0	0
筋骨格系および結合組織障害						
背部痛	25	29	6	6	20	23
傷害、中毒および処置合併症						
免疫反応	51	53	15	16	36	37
ワクチン接種後症候群	8	8	5	5	3	3
社会環境						
寝たきり	9	9	7	7	2	2
車椅子使用者	7	7	7	7	0	0

MedDRA/J version (27.1)

#### 4.3 その他の安全性情報

本剤の安全性に関する主な国内及び海外の疫学研究を確認したが、追加で検討が必要となるような新たな安全性の懸念は特定されなかった。

#### 5. 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ている。

今回の再審査対象の効能・効果、用法・用量について、有効性に関する調査・試験は実施していない。なお、再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した有効性に関する外国措置報告及び研究報告はなかったこと等から、本剤の有効性に関して特段の問題はないと考える。

## 6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明している。

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、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に機構に報告した外国の措置報告は1件であった（表8）。研究報告はなかった。情報入手時点で添付文書改訂の可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8 措置報告の概要

措置報告	フランス当局におけるワクチン接種後のモニタリングに関する注意喚起（令和5年12月）
研究報告	該当なし

## 7. ヒトパピローマウイルスワクチンの予防接種の状況について

ヒトパピローマウイルス（以下、「HPV」）ワクチンについては、平成25年4月に女性を対象に「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、HPVワクチン接種との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、平成25年6月より定期接種の積極的な勧奨は差し控えられていた。本剤の今回の再審査の対象である製造販売承認事項一部変更承認時点（令和2年12月25日）でも同じ状況であった。その後、HPVワクチンの安全性及び有効性に関する最新のエビデンス、HPVワクチン接種後に疼痛等の症状のあった被接種者への支援体制やHPVワクチンに関する情報提供の体制等を踏まえ、令和3年11月の第72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、令和3年度第22回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会において、「HPVワクチンの定期接種の積極的な勧奨を差し控えている状態を終了させることが妥当」とされ、また、令和4年4月よりキャッチアップ接種が開始された。なお、HPVワクチンの定期接種の対象は、女性のみとなっている（再審査申請時点）。

## 8. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果や申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本剤の承認条件である医薬品リスク管理計画の今回の再審査対象の効能・効果、用法・用量については、製造販売後における安全性等に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上

(別添)

表 「多様な症状」に含まれる症状の PT 定義

症状 <sup>a)</sup>	PT
<b>疼痛及び感覚（光・音・におい）の障害</b>	
関節痛及び他の部位の疼痛 <sup>b)</sup>	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、靭帯痛、リンパ節痛、咬筋痛、粘膜疼痛、筋骨格系胸痛、筋骨格痛、筋膜疼痛症候群、頸部痛、神経筋痛、非心臓性胸痛、食道痛、口腔内痛、口腔咽頭痛、疼痛、四肢痛、顎痛、皮膚疼痛、痛覚閾値低下、呼吸時疼痛、逆説疼痛、発作性激痛症、膝蓋大腿関節痛症候群、骨盤帯痛、骨盤痛、眼窩周囲痛、胸膜痛、肺痛、穿刺部位疼痛、神経根痛、脊椎痛、腱痛、ワクチン接種部位関節痛、ワクチン接種部位疼痛、内臓痛、頭痛、関節痛、尾骨痛、片頭痛、筋肉痛、神経痛、異痛症、夜間痛、軟骨痛、肋間筋肉痛、緊張性頭痛、三叉神経痛、血管性頭痛、線維筋痛、腹性片頭痛、肋間神経痛、頸動脈圧痛、発作後頭痛、群発頭痛、頸原性頭痛、後頭神経痛、労作性頭痛、雷鳴頭痛、慢性発作性片側頭痛、好酸球増加・筋痛症候群、片麻痺性片頭痛、前兆を伴う片頭痛、副鼻腔炎に伴う頭痛、眼筋麻痺性片頭痛、脳底動脈型片頭痛、網膜性片頭痛、前兆を伴わない片頭痛、片頭痛発作重積、前庭性片頭痛、新規発症持続性連日性頭痛
頭痛	頭痛
しびれ感	感覚鈍麻
感覚鈍麻	感覚鈍麻
光に対する過敏	羞明
音に対する過敏	聴覚過敏
においに対する過敏	嗅覚錯誤
<b>自律神経症状等</b>	
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
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

症状 <sup>a)</sup>	PT
月経異常	月経障害
<b>認知機能障害</b>	
記銘力の低下	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
<b>運動障害</b>	
身体が自分の意思に反して動く／振戦	ジスキネジア、振戦
けいれん	痙攣発作
歩行障害	歩行障害
杖や車いすが必要になった	歩行補助用具使用者、車椅子使用者
起立障害	起立障害
突然力が抜ける	無力症
手や足に力が入らない	筋力低下
握力の低下	握力低下
麻痺	麻痺
脱力発作	カタプレキシー

MedDRA/J version (27.1)

a) 祖父江班研究<sup>3)</sup>ではこれらの症状が3カ月以上持続し、就学・就労に影響がある症例が調査対象とされた。

b) 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。

※「多様な症状」に関連する事象名の定義付けにあたっては、国内のHPVワクチンにおける「多様な症状」に関する先行研究である祖父江班研究及び名古屋スタディ<sup>4)</sup>に記載された症状名に完全一致するPTを選択した。完全一致するPTが存在しない場合には、下層語 (Lowest Level Terms ; LLT) の情報を参照し、最も適した医学用語を選択した。また、祖父江班研究では症状持続期間3カ月以上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可能な限り多く収集するために、祖父江班研究よりも保守的な基準設定とし、症状持続期間を1カ月以上とした。

<sup>3)</sup> 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 (研究代表者: 祖父江友孝) .1.青少年における「疼痛又は運動障害を中心とする多様な症状」の受療状況に関する全国疫学調査: II.分担研究報告: 平成28年度 総括・分担研究報告書.

<sup>4)</sup> Papillomavirus Res 2018; 5: 96-103