ガーダシル®水性懸濁筋注シリンジ
に係る医薬品リスク管理計画書

MSD株式会社

（別紙様式 2）

ガーダシル®水性懸濁筋注シリンジに係る医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	ガーダシル®水性懸濁筋注シリンジ	有効成分	ヒトパピローマウイルス6型、11型、16型及び18型 L1たん白質ウイルス様粒子
製造販売業者	MSD 株式会社	薬効分類	876313
提出年月日		令和7年9月11日	

1.1. 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】
過敏症反応（アナフィラキシー、気管支痙攣、蕁麻疹等）	ギラン・バレー症候群
	血小板減少性紫斑病
転倒を伴う血管迷走神経反射による失神	急性散在性脳脊髄炎（ADEM）
	【重要な不足情報】
	「多様な症状」
1.2. 有効性に関する検討事項	
なし	

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
なし
3. 有効性に関する調査･試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
医療従事者向け資材（適正接種の手引き）の作成と提供
被接種者向け資材の作成と提供

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

（別紙様式1）

医薬品リスク管理計画書

会社名：MSD 株式会社

品目の概要			
承認年月日	2011年7月1日	薬効分類	876313
再審査期間	効能又は効果①、②、④（女性）：8年（2019年6月30日まで） 効能又は効果③、④（男性）：4年	承認番号	22300AMX00601000
国際誕生日	2006年6月1日		
販売名	ガーダシル®水性懸濁筋注シリンジ		
有効成分	ヒトパピローマウイルス　6型、11型、16型及び18型 L1たん白質ウイルス様粒子		
含量及び剤形	1シリンジ（0.5 mL）中に下記の成分を含有する。 ヒトパピローマウイルス　6型 L1たん白質ウイルス様粒子 20 μg ヒトパピローマウイルス11型 L1たん白質ウイルス様粒子 40 μg ヒトパピローマウイルス16型 L1たん白質ウイルス様粒子 40 μg ヒトパピローマウイルス18型 L1たん白質ウイルス様粒子 20 μg		
用法及び用量	9歳以上の者に、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。		
効能又は効果	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並びに腟上皮内腫瘍（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。		

08THJJ

備　　考	• 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「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））の予防」、「外陰上皮内腫瘍（VIN）1、2及び3並びに腟上皮内腫瘍（VaIN）1、2及び3の予防」並びに「尖圭コンジローマの予防（女性）」の効能又は効果について再審査期間を終了した。 • 令和2年12月25日に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「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）の予防」並びに「尖圭コンジローマの予防（男性）」の効能又は効果を追加する承認事項一部変更承認を取得した。

変更の履歴	
前回提出日：	令和6年11月28日
変更内容の概要：	1. 「1.1 安全性検討事項」重要な不足情報「多様な症状」の医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由より一般使用成績調査（男性）に関する記載の削除 2. 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」追加の医薬品安全性監視活動より一般使用成績調査（男性）に関する記載の削除 3. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」一般使用成績調査（男性）の実施状況及び報告書の作成予定日の変更 4. 添付資料：医療従事者向け資材（ガーダシル®適正接種の手引き）の変更 5. 添付資料：被接種者向け資材［ガーダシル®を接種された方（保護者の方）へ］の変更
変更理由：	1~3. 一般使用成績調査（男性）終了のため 4及び5. 電子添文改訂（2025年1月）に伴う更新及び記載整備

1　医薬品リスク管理計画の概要

1.1　安全性検討事項

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）

重要な特定されたリスクとした理由：

女性を対象とした国内外臨床試験（027、028、007、013、015、016及び018試験の安全性解析対象11,145例）において、本剤との因果関係があると判断された過敏症反応に関連する有害事象として、過敏症（6例）、気管支痙攣（1例）及び蕁麻疹（11例）が報告されている。男性を対象とした国内外臨床試験（122、200、020、016V1及び018試験の安全性解析対象3,656例）において、本剤との因果関係があると判断された過敏症反応に関連する有害事象として、蕁麻疹（1例）が報告されている。製造販売後において過敏症反応に関連する重篤な症例として、1型過敏症（3例）、アナフィラキシー反応（196例）、アナフィラキシーショック（46例）、アナフィラキシー様反応（5例）、血管浮腫（79例）、気管支痙攣（34例）、蕁麻疹（347例）［推定総接種数：約320百万回接種、データロック：2020年5月31日］が報告されている。

また、発現後に速やかな処置がなされない場合、重篤な転帰をたどる可能性があることから重要な特定されたリスクとして設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

通常の安全性監視活動を通じて情報を収集し、製造販売後における過敏症反応（アナフィラキシー、気管支痙攣、蕁麻疹等）の発現状況を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「接種不適当者」「特定の背景を有する者に関する注意」「重大な副反応」の項への記載、及び「ワクチン接種を受ける人へのガイド」への記載を行い、注意喚起する。
- 追加のリスク最小化活動
  1. 医療従事者向け資材（適正接種の手引き）の作成と提供

【選択理由】

過敏症反応（アナフィラキシー、気管支痙攣、蕁麻疹等）に関する情報を医療従事者に提供し、安全性に配慮しながら使用するよう注意を促すとともに、過敏症反応（アナフィラキシー、気管支痙攣、蕁麻疹等）について適切な処置情報を提供することで、重篤化のリスクが低下すると考えるため。

転倒を伴う血管迷走神経反射による失神	
	重要な特定されたリスクとした理由： 女性を対象とした国内外臨床試験（027、028、007、013、015、016及び018試験の安全性解析対象11,145例）において、本剤との因果関係があると判断された失神に関連する有害事象として、失神（7例）及び失神寸前の状態（3例）が報告されている。男性を対象とした国内外臨床試験（122、200、020、016V1及び018試験の安全性解析対象3,656例）において、本剤との因果関係があると判断された失神に関連する有害事象は認められなかった。ワクチン接種直後又は接種後に注射による心因性反応を含む血管迷走神経反射として失神があらわれることが知られており、製造販売後において転倒を伴う失神（419例）［推定総接種数：約320百万回接種、データロック：2020年5月31日］が報告されている。 また、失神が転倒を伴う場合は結果的に重篤な障害に至るおそれがあることから、重要な特定されたリスクとして設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 通常の安全性監視活動を通じて情報を収集し、製造販売後における接種後の失神及び転倒を伴う失神の発現状況を把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」「その他の副反応」の項への記載、及び「ワクチン接種を受ける人へのガイド」への記載を行い、注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動 1. 医療従事者向け資材（適正接種の手引き）の作成と提供 2. 被接種者向け資材の作成と提供 【選択理由】 医療従事者、被接種者それぞれに向けた各資材を作成し、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。

重要な潜在的リスク	
ギラン・バレー症候群	
	重要な潜在的リスクとした理由： 女性を対象とした国内外臨床試験（027、028、007、013、015、016及び018試験の安全性解析対象11,145例）及び男性を対象とした国内外臨床試験（122、200、020、016V1及び018試験の安全性解析対象3,656例）において、ギラン・バレー症候群又はミラー・フィッシャー症候群の報告は認められていない。一方、ギラン・バレー症候群の原因は明らかになっていないものの、一般的に免疫を介して発症すると考えられている。 また、本剤とギラン・バレー症候群との因果関係は明確でないが、製造販売後において重篤な症例として、ギラン・バレー症候群（219例）及びミラー・フィッシャー症候群（8例）［推定総接種数：約320百万回接種、データロック：2020年5月31日］が報告されていることから、重要な潜在的リスクとして設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 通常の安全性監視活動を通じて情報を収集し、製造販売後におけるギラン・バレー症候群の発現状況を把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重大な副反応」の項への記載、及び「ワクチン接種を受ける人へのガイド」への記載を行い、注意喚起する。 【選択理由】 医療従事者に電子添文を介して情報提供し、安全性に配慮しながら使用するよう注意を促すことが重要と考えたため。なお、製造販売後の医薬品安全性監視活動において何らかのシグナルが検出された時点で、更なる電子添文の改訂等、必要な措置の検討を行う。
血小板減少性紫斑病	
	重要な潜在的リスクとした理由： 女性を対象とした国内外臨床試験（027、028、007、013、015、016及び018試験の安全性解析対象11,145例）及び男性を対象とした国内外臨床試験（122、200、020、016V1及び018試験の安全性解析対象3,656例）において、血小板減少性紫斑病の報告は認められていない。一方、血小板減少性紫斑病の原因は明らかになっていないものの、一般的に免疫を介して発症すると考えられている。 また、本剤と血小板減少性紫斑病との因果関係は明確でないが、製造販売後において

	重篤な症例（12例）［推定総接種数：約320百万回接種、データロック：2020年5月31日］が報告されていることから、重要な潜在的リスクとして設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 通常の安全性監視活動を通じて情報を収集し、製造販売後における血小板減少性紫斑病の発現状況を把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重大な副反応」の項への記載、及び「ワクチン接種を受ける人へのガイド」への記載を行い、注意喚起する。 【選択理由】 医療従事者に電子添文を介して情報提供し、安全性に配慮しながら使用するよう注意を促すことが重要と考えたため。なお、製造販売後の医薬品安全性監視活動において何らかのシグナルが検出された時点で、更なる電子添文の改訂等、必要な措置の検討を行う。
急性散在性脳脊髄炎（ADEM）	
	重要な潜在的リスクとした理由： 女性を対象とした国内外臨床試験（027、028、007、013、015、016及び018試験の安全性解析対象11,145例）及び男性を対象とした国内外臨床試験（122、200、020、016V1及び018試験の安全性解析対象3,656例）において、急性散在性脳脊髄炎（ADEM）の報告は認められていない。一方、急性散在性脳脊髄炎（ADEM）の原因は明らかになっていないものの、一般的に免疫を介して発症すると考えられている。 また、本剤と急性散在性脳脊髄炎（ADEM）との因果関係は明確でないが、製造販売後において重篤な症例（65例）［推定総接種数：約320百万回接種、データロック：2020年5月31日］が報告されていることから、重要な潜在的リスクとして設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 通常の安全性監視活動を通じて情報を収集し、製造販売後における急性散在性脳脊髄炎（ADEM）の発現状況を把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重大な副反応」の項への記載、及

	び「ワクチン接種を受ける人へのガイド」への記載を行い、注意喚起する。 【選択理由】 医療従事者に電子添文を介して情報提供し、安全性に配慮しながら使用するよう注意を促すことが重要と考えたため。なお、製造販売後の医薬品安全性監視活動において何らかのシグナルが検出された時点で、更なる電子添文の改訂等、必要な措置の検討を行う。

重要な不足情報	
「多様な症状」	
	重要な不足情報とした理由： 本剤を含む HPV ワクチンの接種後に「多様な症状」を発現した症例が日本人女性において認められている。HPV ワクチン接種後の「多様な症状」については、以下のとおり、厚生労働省から医療従事者に情報が提供されている（「医療従事者の方へ　～HPV ワクチンの接種に関する情報をまとめています～」）。 “HPV ワクチン接種直後から、あるいは遅れて、広い範囲に広がる痛みや、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が現れたことが副反応疑い報告により報告されています。この症状のメカニズムとして、①神経学的疾患、②中毒、③免疫反応、④機能性身体症状が考えられましたが、①②③では説明できず、④機能性身体症状であると考えられています。「HPV ワクチン接種後の局所の疼痛や不安などが機能性身体症状を惹起したきっかけになったことは否定できないが、接種後1ヶ月以上経過してから発症している症例は、接種との因果関係を疑う根拠に乏しい」と評価されています。HPV ワクチン接種歴のない方においても、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」を有する方が一定数存在したことが明らかとなっています。” また、男性を対象とした国内外臨床試験（122、200、020、016V1及び018試験の安全性解析対象3,656例）並びに海外長期フォローアップ試験（020-21及び018-11試験の安全性解析対象2,478例）からは、日本人男性における本剤接種後の「多様な症状」の発現について、十分な情報は得られていない。 以上を踏まえ、日本人男性においても本剤接種と時間的に関連した「多様な症状」が報告される可能性があると考えるため、重要な不足情報として設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集し、製造販売後における「多様な症状」を疑う症例の発現状況を把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」の項に、「発生機序は不明であるが、ワクチン接種後に、注射部位に限局しない激しい疼痛（筋肉痛、関節痛、皮膚の痛み等）、しびれ、脱力等があらわれ、長期間症状が持続する例が報告されているため、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。」と記載して注意喚起する。

	• 追加のリスク最小化活動 1. 医療従事者向け資材（適正接種の手引き）の作成と提供 2. 被接種者向け資材の作成と提供 【選択理由】 医療従事者、被接種者それぞれに向けた各資材を作成し、「多様な症状」及び症状が発現した場合の対応について情報提供することで、適切な診療・処置が実施されるようにするため。

1.2　有効性に関する検討事項

なし

2　医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告、文献・学会情報、外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討
追加の医薬品安全性監視活動
なし

3　有効性に関する調査・試験の計画の概要

なし

4　リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文及びワクチン接種を受ける人へのガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材（適正接種の手引き）の作成と提供	
	【安全性検討事項】 • 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 • 「多様な症状」 【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。 【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 【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 資材配布状況、製品納入数量と、各安全性検討事項の発生状況の推移を確認する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合は、資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告提出時
被接種者向け資材の作成と提供	
	【安全性検討事項】 • 転倒を伴う血管迷走神経反射による失神 • 「多様な症状」 【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。 【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

	【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 　資材配布状況、製品納入数量と、外傷に至る転倒を伴う失神及び「多様な症状」の発生状況の推移を確認する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合は、資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告提出時

5　医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1　医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報、外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	**節目となる症例数／目標症例数**	**節目となる予定の時期**	**実施状況**	**報告書の作成予定日**
市販直後調査（男性）	なし	効能又は効果の追加承認から6ヵ月後	終了	作成済み（2021年8月提出）
一般使用成績調査（男性）	本剤が接種された可能な限りすべての男性	・安全性定期報告時 ・最終報告書作成時	終了	作成済み（2025年3月提出）

5.2　有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
なし				

5.3　リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文及びワクチン接種を受ける人へのガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	**節目となる予定の時期**	**実施状況**
市販直後調査による情報提供（男性）	効能又は効果の追加承認から6ヵ月後	終了
医療従事者向け資材（適正接種の手引き）の作成と提供	安全性定期報告時	実施中
被接種者向け資材の作成と提供	安全性定期報告時	実施中