サーバリックス

製造販売承認申請書添付資料

第２部（モジュール２）　CTDの概要（サマリー）

2.5.　臨床に関する概括評価

グラクソ・スミスクライン株式会社

臨床に関する概括評価の目次

頁

2.5. 臨床に関する概括評価 1

2.5.1. 製品開発の根拠 1

2.5.1.1. 緒言 1
2.5.1.1.1. 子宮頸癌による負担: 一次予防の医療上の必要性 2
2.5.1.1.1.1. 本邦における一次予防の医療上の必要性 2
2.5.1.1.1.2. 世界における一次予防の医療上の必要性 4
2.5.1.1.2. 子宮頸癌発現の主要原因としてのHPV 6
2.5.1.1.3. HPV検出法 10
2.5.1.1.4. 子宮頸癌の自然経過 11
2.5.1.1.4.1. HPV感染の病理 11
2.5.1.1.4.2. HPVの癌原性の分子機構およびパピローマ遺伝子の発現 13
2.5.1.1.5. 癌原性HPVの疫学 16
2.5.1.1.6. ウイルス学的な評価項目の予測値 25
2.5.1.1.7. ワクチン接種の根拠および臨床試験の評価項目の選択 26
2.5.1.1.8. GSK Biologicals社のHPVワクチンを早期に臨床使用可能とする必要性 28
2.5.1.1.8.1. 本邦においてGSK Biologicals社のHPVワクチンを早期に臨床使用可能とする必要性 28
2.5.1.1.8.2. 米国においてGSK Biologicals社のHPVワクチンを早期に臨床使用可能とする必要性 34

2.5.1.2. ヒトパピローマウイルスワクチン 37
2.5.1.2.1. ワクチン開発のための根拠 37
2.5.1.2.2. 薬理学的なクラス 39
2.5.1.2.3. ワクチン開発 40
2.5.1.2.4. ワクチン組成 42
2.5.1.2.5. ワクチン製造 43

2.5.1.3. 臨床開発計画 45
2.5.1.3.1. 報告済みの臨床試験 52
2.5.1.3.2. 国内外において実施中の臨床試験(2006年12月31日時点) 69
2.5.1.3.3. 海外において計画中の臨床試験(2006年12月31日時点) 69
2.5.1.3.4. 安全性データベース 71
2.5.1.3.5. 規制当局との協議 74
2.5.1.3.6. 臨床データパッケージ 77

2.5.2. 生物薬剤学に関する概括評価 80

2.5.3. 臨床薬理に関する概括評価 81

2.5.4. 有効性の概括評価 82
2.5.4.1. 臨床試験 82
2.5.4.2. 試験デザインおよび解析 85
2.5.4.2.1. 有効性評価に用いた方法 88
2.5.4.2.1.1. 細胞検体の採取方法 94
2.5.4.2.1.2. コルポスコピーおよび生検における検体採取法 94
2.5.4.2.1.3. 有効性の評価に使用する分析法 94
2.5.4.2.1.3.1. PCRによるHPV DNA検出法 94
2.5.4.2.2. 免疫反応の評価方法 95
2.5.4.2.2.1. 免疫学的評価項目の設定根拠 95
2.5.4.2.2.2. HPV-16およびHPV-18特異的な免疫学的測定法 96
2.5.4.2.2.2.1. ELISA 96
2.5.4.2.2.2.2. 中和抗体定量法 97
2.5.4.2.2.2.3. 抗HPV-16および抗HPV-18抗体競合ELISA 97
2.5.4.2.2.2.4. 各測定法(ELISA、偽ウイルス粒子中和抗体定量法および競合ELISA)の相関性 97
2.5.4.2.2.2.5. 細胞誘導免疫測定法 98
2.5.4.2.2.2.6. 子宮頸部で産生される抗体の評価 99
2.5.4.2.2.3. 本ワクチンの標的(HPV-16およびHPV-18)以外のHPV型に対する免疫測定法 100
2.5.4.2.2.3.1. ELISA (HPV-31およびHPV-45) 100
2.5.4.2.2.3.2. 中和抗体定量法 (HPV-31およびHPV-45) 100
2.5.4.2.2.4. その他のワクチン含有成分に対する免疫測定法 100
2.5.4.2.2.4.1. 抗MPL抗体 100
2.5.4.2.3. 解析方法 100
2.5.4.2.3.1. 有効性の解析方法 101
2.5.4.2.3.1.1. HPV-008試験 101
2.5.4.2.3.1.2. HPV-001試験およびHPV-007試験 102
2.5.4.2.3.1.3. HPV-032試験 103
2.5.4.2.3.1.4. 有効性の算出 103
2.5.4.2.3.2. 免疫原性の解析方法 104
2.5.4.2.4. その他の検討事項 106
2.5.4.2.5. 有効性および免疫原性の評価方法に関する結論 108
2.5.4.3. 有効性に関する成績 109
2.5.4.3.1. 有効性の成績に関する背景情報 109
2.5.4.3.2. 一般女性集団(ワクチン接種時において癌原性HPVに感染した女性を含む集団)におけるHPV-16およびHPV-18に関する評価項目に対する有効性(HPV-008試験) 112
2.5.4.3.2.1. 組織病理学的病変 112
2.5.4.3.2.2. 細胞学的異常 119
2.5.4.3.2.3. ウイルス学的評価項目 120
2.5.4.3.3. 癌原性HPVに感染していない女性集団におけるHPV-16およびHPV-18に関する評価項目に対する有効性(HPV-001/007試験) 121
2.5.4.3.3.1. 組織病理学的病変 121
2.5.4.3.3.2. 細胞学的異常 123
2.5.4.3.3.3. ウイルス学的評価項目 123

2.5.4.3.4. 本邦の一般女性集団(ワクチン接種時において癌原性HPVに感染した女性を含む集団)におけるHPV-16およびHPV-18に関する評価項目に対する有効性(HPV-032試験) 126
2.5.4.3.4.1. ウイルス学的評価項目 126
2.5.4.3.5. 一般女性集団(癌原性HPVに感染した女性を含む集団)における癌原性HPVに対する有効性(HPV-008試験) 128
2.5.4.3.5.1. 組織病理学的病変 128
2.5.4.3.5.2. 細胞学的異常 128
2.5.4.3.5.3. ウイルス学的評価項目 128
2.5.4.3.6. 癌原性HPVに感染していない女性における癌原性HPVに対する有効性(HPV-001/007試験) 131
2.5.4.3.6.1. 組織病理学的および細胞学的病変に対する有効性 131
2.5.4.3.6.2. ウイルス学的評価項目に対する有効性 132
2.5.4.3.7. 本邦の一般女性集団(癌原性HPVに感染した女性を含む集団)における癌原性HPVに対する有効性(HPV-032試験) 134
2.5.4.3.7.1. ウイルス学的評価項目に対する有効性 134
2.5.4.3.8. 癌原性HPVに感染していない女性集団を対象とした細胞学的および組織学的病変内のHPV DNAの有無を問わない臨床評価項目に対する有効性(HPV-001/007試験) 135
2.5.4.3.9. 子宮頸部病変以外(外陰部上皮内癌および膣上皮内癌)に対する有効性(HPV-008試験) 136
2.5.4.3.10. ワクチンが子宮頸部病変の治療に与える影響(HPV-008試験) 136
2.5.4.3.11. 子宮頸部へのHPV-16またはHPV-18の感染除去に関する有効性(HPV-008試験) 136
2.5.4.3.12. ワクチン接種前に一方のワクチン型(HPV-16またはHPV-18)に感染していた女性における有効性(HPV-008試験) 136
2.5.4.3.13. 有効性のまとめ 137
2.5.4.3.13.1. HPV-16およびHPV-18関連の評価項目に対する有効性 139
2.5.4.3.13.2. 癌原性HPV評価項目に対する有効性 144
2.5.4.3.13.3. その他の評価項目に対する有効性 149
2.5.4.3.13.4. 有効性に関する結論 150

2.5.4.4. ワクチンの免疫原性に関する成績 152
2.5.4.4.1. ワクチンの免疫原性の成績に関する背景情報 152
2.5.4.4.2. 自然感染 153
2.5.4.4.3. 15-25歳の女性における免疫応答(HPV-008試験) 153
2.5.4.4.4. 15-25歳の女性における抗体価の長期持続性(HPV-001/007試験) 154
2.5.4.4.5. 20-25歳の日本人女性における免疫応答(HPV-032試験) 157
2.5.4.4.6. 10-14歳の女性における免疫学的ブリッジング 158
2.5.4.4.7. 10-15歳の日本人女性における免疫応答(HPV-046試験) 160
2.5.4.4.8. 26-55歳の女性における免疫学的ブリッジング 162
2.5.4.4.9. 10-55歳の女性における免疫応答のまとめ 166

2.5.4.4.10. HPV-16/18 L1 VLP AS04ワクチンにより誘導される免疫応答の特徴 167
2.5.4.4.10.1. 細胞性免疫応答の評価 167
2.5.4.4.10.2. 交差反応および交差中和能 168
2.5.4.4.10.3. 子宮頸膣部分泌物中の抗体の評価 171
2.5.4.4.10.4. その他のワクチン成分に対する免疫反応 172
2.5.4.4.10.5. HPV-16/18 L1 VLP AS04ワクチンにより誘導される免疫応答の特徴のまとめ 174
2.5.4.4.11. HPV-16/18 L1 VLP AS04ワクチンの[redacted]製造方法の一貫性の確認(HPV-016試験) 175
2.5.4.4.12. HPV-16/18ワクチンの[redacted]製造方法と[redacted]製造方法との臨床的ブリッジング(HPV-016試験およびHPV-012試験) 175
2.5.4.5. 部分集団における有効性および免疫原性 177
2.5.4.5.1. 試験開始時に血清抗体陽性の女性における有効性および免疫原性 177
2.5.4.5.2. 試験開始時にHPV-16またはHPV-18 DNA陽性の女性における有効性および免疫原性 187
2.5.4.5.2.1. ベースライン時におけるHPV DNAの有無 187
2.5.4.5.2.2. 試験開始時にHPV DNA陽性の女性における有効性 189
2.5.4.5.2.3. 試験開始時にHPV DNA陽性の女性における免疫原性 191
2.5.4.5.3. 接種方法の変更が有効性および免疫原性に与える影響 192
2.5.4.5.3.1. 2回しか接種を受けていない被験者における有効性 192
2.5.4.5.3.2. 接種方法の変更が免疫原性に与える影響 193
2.5.4.5.4. 地域ごとの有効性および免疫原性 194
2.5.4.5.4.1. HPV-008試験における地域ごとの有効性 194
2.5.4.5.4.2. HPV-007試験における地域ごとの有効性および免疫原性 194
2.5.4.5.4.3. HPV-013試験における地域ごとの免疫原性 195
2.5.4.5.4.4. 国内外の有効性に関する臨床試験成績の比較 196
2.5.4.5.4.5. 国内外の免疫原性に関する臨床試験成績の比較 198
2.5.4.5.4.6. 本邦の若年成人女性および思春期前／思春期の女性における免疫原性に関する臨床試験成績の比較(HPV-032試験およびHPV-046試験) 202
2.5.4.5.4.7. 地域ごとの有効性および免疫原性に関する結論 203
2.5.4.5.5. 経口避妊薬が有効性および免疫原性に与える影響 204
2.5.4.5.6. 喫煙が有効性および免疫原性に与える影響 204
2.5.4.5.7. 免疫抑制状態/HIV抗体陽性が有効性および免疫原性に与える影響 205
2.5.4.5.8. 妊娠または授乳中の女性における有効性および免疫原性 205
2.5.4.5.9. 他のワクチンとの併用が有効性および免疫原性に与える影響 206
2.5.5. 安全性の概括評価 207
2.5.5.1. 安全性および副反応の評価方法 210
2.5.5.1.1. 安全性および副反応の評価項目 210
2.5.5.1.2. 被験者集団 213
2.5.5.1.3. 統計学的手法 214
2.5.5.1.3.1. 個別試験の安全性解析 215
2.5.5.1.3.2. 安全性の併合解析 215

2.5.5.2. おもな重篤でない特定および特定外有害事象 218
2.5.5.2.1. 特定局所症状 218
2.5.5.2.2. 特定全身症状 226
2.5.5.2.3. 特定外症状 246
2.5.5.3. 試験の中止に至った有害事象 252
2.5.5.4. 重篤な有害事象 254
2.5.5.4.1. 死亡 254
2.5.5.4.2. 重篤な有害事象の併合解析 257
2.5.5.4.3. 実施中の試験における重篤な有害事象 263
2.5.5.4.4. ワクチン接種との関連性が否定されなかった重篤な有害事象 265
2.5.5.4.5. 思春期前および思春期女性における重篤な有害事象 271
2.5.5.5. 慢性疾患の新たな発症 272
2.5.5.6. 自己免疫障害の新たな発症 277
2.5.5.7. 医学的に重要な状態 280
2.5.5.8. 妊娠および妊娠の転帰 284
2.5.5.8.1. すべての妊娠および妊娠の転帰 284
2.5.5.8.2. ワクチン接種前後の妊娠および妊娠の転帰 288
2.5.5.8.2.1. 自然流産に関する追加解析 293
2.5.5.8.3. 妊娠および妊娠の転帰に関する全体的な結論 297
2.5.5.9. 生化学的および血液学的パラメーターの評価 298
2.5.5.10. HPV DNA陽性および血清抗体の有無が安全性の評価に及ぼす影響 299
2.5.5.10.1. HPV DNA陽性またはHPV抗体陽性の女性被験者における安全性評価 299
2.5.5.10.2. 過去または現在のHPV関連疾患 304
2.5.5.11. 各年齢集団での本ワクチンの安全性プロファイルの人種差および民族差 306
2.5.5.12. 製造方法に関連する安全性プロファイル 307
2.5.5.13. 有害事象の予防、軽減および管理方法 308
2.5.5.14. 過量投与 309
2.5.5.15. 離脱症状および反跳現象 309
2.5.5.16. 薬物乱用 309
2.5.5.17. 製造承認後データ 309
2.5.5.17.1. 申請以降の市販後データ 309
2.5.5.18. AS04の使用経験 310
2.5.5.19. 安全性の結論 311
2.5.6. ベネフィットとリスクに関する結論 314
2.5.6.1. HPVと子宮頸癌の自然経過およびGSK Biologicals社のHPVワクチンによる予防の可能性 314
2.5.6.2. 本申請資料に提示する主要な試験およびその他の試験 316

2.5.6.3. AS04アジュバントの選択 319
2.5.6.4. HPV-16およびHPV-18に対する有効性 320
2.5.6.5. 癌原性HPVに対する有効性
(病変部位におけるHPV DNAの有無は考慮しない) 326
2.5.6.6. HPV-16およびHPV-18以外のHPVに対する有効性 327
2.5.6.7. その他の年齢層への臨床データのブリッジング 331
2.5.6.7.1. HPVへの曝露歴のない女性および思春期女性
(HPVに感染していない女性)へのワクチン接種 331
2.5.6.7.2. 26歳以上の女性(HPVの感染歴のない女性および感染歴のある
女性)へのワクチン接種 333
2.5.6.8. 安全性の評価 336
2.5.6.9. その他の側面 340
2.5.6.10. 臨床試験成績の限界 343
2.5.6.11. 結論 345
2.5.7. 参考文献 348

第 2 部の略号等一覧

略号および略称

略語（略称）	内　容
ACOG	American College of Obstetrics and Gynaecology
ADC	Adenocarcinoma（腺癌）
AE	Adverse event（有害事象）
AGC	Atypical glandular cells（異型腺細胞）
AGC-US	Atypical glandular cells of undetermined significance（意義不明異型腺細胞）
AID	Autoimmune disease（自己免疫障害）
AIS	Adenocarcinoma *in-situ*（上皮内腺癌）
$Al(OH)_3$	Aluminum hydroxide（水酸化アルミニウム）
ALT	Alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
ALU	$Al(OH)_3$, Aluminium hydroxide（水酸化アルミニウム）
ANOVA	Analysis of variance（分散分析）
AMB	Adsorbed Monobvalent Bulk（単価吸着バルク）
APC	Antigen-presenting cell（抗原提示細胞）
AR	Attack rate（発生率）
ASC	Atypical squamous cells（異型扁平上皮細胞）
ASCA	anti-saccharomyces cerevisiae antibodies（抗 saccharomyces cerevisiae 抗体）
ASC-H	Atypical squamous cells / high-grade ASC-US; does not exclude HSIL（異型扁平上皮細胞：ハイグレード扁平上皮内病変を除外できないもの）
ASC-US	Atypical squamous cells of undetermined significance（意義不明異型扁平上皮細胞）
≥ASC-US	ASC-US, LSIL, HSIL, AGC, ASC-H（意義不明異型扁平上皮細胞、ローグレード扁平上皮内病変、ハイグレード扁平上皮内病変、異型腺細胞、異型扁平上皮細胞：ハイグレード扁平上皮内病変を除外できないもの）
AS04	Adjuvant containing aluminum salts and MPL
AS04A	Adjuvant system containing aluminum hydroxide and MPL（antigen and MPL co-adsorbed onto the alum particles）
AS04C	Adjuvant system containing aluminum phosphate and MPL（antigen and MPL adsorbed separately onto the alum particles）
AS04D	Adjuvant system containing aluminum hydroxide and MPL（antigen and MPL adsorbed separately onto the alum particles）
ASR	age- standardized incidence rates（年齢標準化発症率）
AST	Aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
ATP	According to protocol（プロトコールに準拠した）
BALB/c	Bagg albino with genotype c/c（BALB/c マウス）
BLA	Biologics License Application
BUN	Blood urea nitrogen（血中尿素窒素）
[redacted]	[redacted]（[redacted]）
c-ANCA	Cytoplasmic anti-neutrophil cytoplasmic antibodies（細胞質型抗好中球細胞質抗体）
CBC	Complete Blood Count（全血球数）
CBER	Center for Biological Evaluation and Research, USA （米国生物製剤評価研究センター）
CD	Circular dichroism spectroscopy（円偏光二色性分光法）
CD40L	Cluster of Differentiation 40 Ligand（CD40 リガンド）
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CE	Capillary electrophoresis（キャピラリー電気泳動法）
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use, European Union （ヒト用医薬品委員会）
CI	Confidence Interval（信頼区間）
CIN	Cervical intraepithelial neoplasia（子宮頸部上皮内腫瘍）
CIN1	Cervical intraepithelial neoplasia grade 1（子宮頸部上皮内腫瘍グレード 1）

略号および略称（つづき）

略語（略称）	内　容
CIN1+	CIN1, CIN2, CIN3, AIS and invasive cervical cancer（子宮頸部上皮内腫瘍グレード 1、子宮頸部上皮内腫瘍グレード 2、子宮頸部上皮内腫瘍グレード 3、上皮内腺癌、浸潤性子宮頸癌）
CIN2	Cervical intraepithelial neoplasia grade 2（子宮頸部上皮内腫瘍グレード 2）
CIN2+	CIN2, CIN3, AIS and invasive cervical cancer（子宮頸部上皮内腫瘍グレード 2、子宮頸部上皮内腫瘍グレード 3、上皮内腺癌、浸潤性子宮頸癌）
CIN3	Cervical intraepithelial neoplasia grade 3（子宮頸部上皮内腫瘍グレード 3）
CIOMS	Council for International Organisations of Medical Sciences Form（医科学国際組織委員会報告様式）
CMI	Cell-mediated immunity（細胞性免疫）
CpG	Cytosine phosphate guanine（シトシン-リン酸-グアニン）
CRF	Case report form（症例報告書）
CVS	Cervico-vaginal sample（子宮頸膣部分泌物）
D	Diagnosis（診断名）
DCS	Disc centrifugation size analysis（ディスク遠心式粒度分布測定）
DDL	Delft Diagnostic Laboratory（Delft Diagnostic Laboratory 社）
[redacted]	[redacted] ion-exchange chromatography（[redacted]イオン交換クロマトグラフィー）
DEIA	DNA based Enzyme ImmunoAssay（核酸酵素免疫学的測定法）
[redacted]	[redacted] ion-exchange chromatography（[redacted]イオン交換クロマトグラフィー）
DNA	Deoxyribonucleic acid（デオキシリボ核酸）
DO_2	Dissolved oxygen（溶存酸素）
DSMB	Data Safety Monitoring Board（データ安全性モニタリング委員会）
E	Event（事象）
eCRF	electronic Case Report Form（電子症例報告書）
ED50	Estimated Dose 50（50%推定曝露量）
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid（エチレンジアミン四酢酸）
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
EL.U.	ELISA units（ELISA 単位）
EL.U./mL	ELISA units per milliliter（1mL あたりの ELISA 単位）
EMEA	European Medicines Agency（欧州医薬品審査庁）
ESMS	Electrospray mass spectroscopy（エレクトロスプレー質量分析法）
EPC	End of Production Cell Bank（高細胞齢セルバンク）
ER	Emergency Room（救急救命室）
ERC	Ethical Review Committee（倫理審査委員会）
ESFU	Extended Safety Follow Up（継続安全性追跡調査）
EU	European Union（欧州）
Ext	Extension（継続調査）
FDA	Food and Drug Administration, USA（米国食品医薬品局）
FTIR	Fourier Transform Infra-Red spectroscopy（フーリエ変換型赤外吸収スペクトル測定法）
GCP	Good Clinical Practice
GLP	Good Laboratory Practice
GMT	Geometric Mean Titer（幾何平均抗体価）
GSK	GlaxoSmithKline
[redacted]	[redacted] affinity chromatography（[redacted]親和性クロマトグラフィー）
HAV	Hepatitis A virus（A 型肝炎ウイルス）
HBV	Hepatitis B virus（B 型肝炎ウイルス）
HC II	Hybrid Capture II （HPV test） from Digene（Digene 社ハイブリッドキャプチャーII（HPV 検査））
HCP	Host Cell Protein（宿主細胞由来たん白質）

略号および略称（つづき）

略語（略称）	内　容
HD	Human dose
[redacted]	[redacted]（[redacted]）
[redacted]	[redacted]（[redacted]）
[redacted]	[redacted]（[redacted]）
HIV	Human immunodeficiency virus（ヒト免疫不全ウイルス）
HIV+	Human immunodeficiency virus +（ヒト免疫不全ウイルス陽性）
HIV-	Human immunodeficiency virus -（ヒト免疫不全ウイルス陰性）
HPV	Human papillomavirus（ヒトパピローマウイルス）
HPV-16/18 vaccine	GSK's L1 VLP AS04 vaccine containing HPV-16 and HPV-18 antigens
HPV-16/18 L1 VLP AS04	GSK's L1 VLP AS04 vaccine containing HPV-16 and HPV-18 antigens（AS04 添加 HPV-16/18 L1 VLP ワクチン）
HR	High risk（ハイリスク）
HSIL	High-grade squamous intraepithelial lesion（ハイグレード扁平上皮内病変）
HSV	Herpes simplex virus（単純ヘルペスウイルス）
IA	Interim analysis（中間解析）
IARC	International Agency for Research on Cancer
ICS	Intracellular staining（細胞内サイトカイン染色）
IDMC	Independent Data Monitoring Committee（独立データモニタリング委員会）
IFN	Interferon
IFN-γ	Interferon-gamma（インターフェロン-ガンマ）
Ig	Immunoglobulin（免疫グロブリン）
IgG	Immunoglobulin G（免疫グロブリン G）
IL	Interleukin
INDSR	Investigational New Drug Safety Report（新薬臨床試験安全性報告書）
IRB	Insititutional Review Board（治験審査委員会）
ITT	Intent-to-treat（包括解析）
L1	L1 protein（HPV 構造蛋白）
LEEP	Loop electrosurgical excisional procedure（ループ式電気円錐切除法）
LiPA	Line probe assay（線形精密分析）
LL	Lower limit（下限）
LMP	Last menstrual period（最終月経期）
LOQ	Limit of quantitation（定量限界）
LPS	Lipopolysaccharide（リポ多糖）
LR	Low risk（ローリスク）
LSIL	Low-grade squamous intraepithelial lesion（ローグレード扁平上皮内病変）
≥LSIL	LSIL, HSIL, AGC, ASC-H（ローグレード扁平上皮内病変、ハイグレード扁平上皮内病変、異型腺細胞、異型扁平上皮細胞：ハイグレード扁平上皮内病変を除外できないもの）
MAA	Marketing Authorization Application
mAb	Monoclonal antibody（モノクローナル抗体）
MCB	Master Cell Bank（マスターセルバンク）
MCP-1	Monocyte chemoattractant protein-1
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities（ICH 国際医薬用語集）
MI	MedImmune（MedImmune 社）
MIP	Macrophage inflamatory protein
MOI	Multiplicity of infection（感染多重度）
MPL	3-*O*-desacyl-4'-monophosphoryl lipid A（3-*O*-脱アシル化-4'-モノホスホリル lipid A または 3-脱アシル化-4'-モノホスホリルリピッド A）
MRI	Magnetic Resonance Imaging（磁気共鳴映像）
MS	Master Seed（マスターシード）

略号および略称（つづき）

略語（略称）	内　容
MS	Mass spectrometry（質量分析法）
MsAE	Medically Significant Adverse Event（医学的に重要な有害事象）
NCI	National Cancer Institute, USA（米国国立がん研究所）
NHIS	National Health Interview Survey
NIH	National Institutes of Health
NOAD	New Onset of Autoimmune Disease（自己免疫障害の新たな発症）
NOCD	New Onset of Chronic Disease（慢性疾患の新たな発症）
NZW rabbit	New Zealand White rabbit
OA	Observed agreement（観察された一致率）
OR	Odds Ratio（オッズ比）
p-ANCA	Perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies（核周辺型抗好中球細胞質抗体）
PAP or Pap	Papanicolaou
PATH	Program for Appropriate Technology in Health
PBMC	Peripheral Blood Mononuclear Cell（末梢血単核球）
PBL	Peripheral blood lymphocytes（末梢血リンパ球）
PCR	Polymerase chain reaction（ポリメラーゼ連鎖反応）
PDL	Population doubling level（細胞倍加数）
PERT	PCR-enhanced Reverse Transcriptase assay（高感度逆転写酵素活性試験）
PT	Preferred term（基本語）
RAST	Radioallergosorbent Test（放射性アレルゲン吸着試験）
RCC	Reverse cumulative curve（逆累積分布曲線）
RDE	Remote data entry（遠隔データ入力システム）
RNA	Ribonucleic acid（リボ核酸）
RR	Relative risk（相対リスク）
SAE	Serious adverse event（重篤な有害事象）
SAS	Statistical analysis system（統計解析システム）
SBIR	Internet-based randomization system（無作為割付けシステム）
SC	Seroconversion（血清抗体陽転）
SCC	Squamous cell carcinoma（扁平上皮細胞癌）
SCID	Severe combined immunodeficiency（重症複合免疫不全症）
SD	Standard deviation（標準偏差）
SD rat	Sprague-Dawley rat
SDS-PAGE	sodium dodecyl sulphate- polyacrylamide gel electrophoresis
SeAP	Secreted alkaline phosphatase gene（分泌型アルカリホスファターゼ遺伝子）
SEC	Size exclusion chromatography（分子ふるいクロマトグラフィー）
[redacted]	[redacted]（[redacted]）
ShF	Shake Flask（振とうフラスコ）
SI	Stimulation index（刺激指数）
SIL	Squamous intraepithelial lesion（扁平上皮内病変）
SOC	System Organ Class（器官別大分類）
SOP	Standard operating procedure（標準業務手順書）
TFF	Tangential Flow Filtration（平行流ろ過）
TLR	Toll-like receptor （Toll 様受容体）
[redacted]	[redacted] ion-exchange chromatography（[redacted]イオン交換クロマトグラフィー）
TNF-α	Tumor necrosis factor alpha（腫瘍壊死因子-α）
TVC-1	Total Vaccinated Cohort 1（総ワクチン接種コホート 1）
TVC-2	Total Vaccinated Cohort 2（総ワクチン接種コホート 2）
UF	Ultrafiltration（限外ろ過）
UK	United Kingdom（英国）
UL	Upper Limit（上限）

略号および略称（つづき）

略語（略称）	内　容
US or USA	United States or United States of America（米国）
VE	Vaccine efficacy（有効性）
VaIN	Vaginal intraepithelial neoplasia（膣上皮内癌）
VIN	Vulvar intraepithelial neoplasia（外陰部上皮内癌）
VLP	Virus-like particle（ウイルス様粒子）
VRBPAC	Vaccines and related Biological Products Advisory Committee
WCB	Working Cell Bank（ワーキングセルバンク）
WHO	World Health Organization（世界保健機関）
WS	Working Seed（ワーキングシード）

2.5. 臨床に関する概括評価

2.5.1. 製品開発の根拠

2.5.1.1. 緒言

子宮頸癌の主要原因はヒトパピローマウイルス(HPV)感染であることが明らかになっている[Munoz, 2003; Bosch, 2005]。

パピローマウイルスはヒトにおいて様々な上皮増殖性病変を引き起こす小型の 2 本鎖環状 DNA ウイルスであり、少なくとも 30 種類の HPV が性器粘膜に感染することが確認されている。HPV 感染は、性的に成熟した成人の間で広範囲に及んでおり、そのような女性すべてが HPV に感染するリスクを有している。HPV 感染の多くは一時的であり自然免疫により排除される[Moscicki, 2004; Castle, 2005a]が、癌原性 HPV の感染が持続すると子宮頸癌の発現リスクが高まることが明らかとなっている[Ho, 1998; Moscicki, 1998; Schiffman, 2005; Khan, 2005]。

癌原性 HPV としては HPV-16 および HPV-18 の 2 種類がもっとも蔓延しており、全世界の子宮頸癌の約 70%(北米では 76%)から HPV-16 または HPV-18 が検出されている[Munoz, 2004a; Smith, 2007; Clifford, 2003a]。地域によっては扁平上皮細胞癌(SCC)のさらに 20%が、HPV-16 または HPV-18 と系統学的に近縁の 7 種類のウイルスにより引き起こされている[Munoz, 2004a; Smith, 2007; Clifford, 2003a]。HPV-16 と同系統のウイルスは HPV-31、33、52、58 および 35 であり、HPV-18 と同系統のウイルスは HPV-45 および 59 である[Munoz, 2004a]。

GlaxoSmithKline Biologicals 社(GSK Biologicals 社)は、HPV-16 および HPV-18 の感染(一時感染および持続感染)および感染に起因する前駆病変(CIN1、CIN2、CIN3、細胞学的異常[意義不明異型扁平上皮細胞(ASC-US)、ローグレード扁平上皮内病変(LSIL)およびハイグレード扁平上皮内病変(HSIL)])を防御することで子宮頸癌(SCC および腺癌)を予防する HPV ワクチン(本ワクチン)を開発した。本ワクチンは HPV-16 および HPV-18 の L1 カプシド蛋白の自己会合により形成されるウイルス様粒子を基としたワクチンであり、癌原性 HPV(HPV-16 および HPV-18 ならびに同系統の HPV-31 および HPV-45)の持続感染に対しても有効性を示すことが確認された。

HPV ワクチンの有効性を評価するにあたって、ウイルス学的および臨床的評価項目を使用することは、これまでの疫学データ、ウイルス学データおよび分子データから十分に裏付けられている(2.5.1.1.6 参照)。

2.5.1.1.1. 子宮頸癌による負担: 一次予防の医療上の必要性

2.5.1.1.1.1. 本邦における一次予防の医療上の必要性

[国立がんセンター がん対策情報センター, 2007]によると、人口動態統計における 2005 年の子宮頸癌による死亡率は人口 10 万人あたり 3.8 人と報告されている。また、20-30 歳代の女性において近年増加傾向が認められており、30-34 歳および 35-39 歳の女性における子宮頸癌による死亡率は 1991 年には人口 10 万人あたりそれぞれ 0.6 人および 1.1 人であったのに対し、2005 年には人口 10 万人あたりそれぞれ 1.3 人および 2.2 人に増加している(表 2.5.1-1)。

表 2.5.1-1 本邦の 20-30 歳代の女性における子宮頸癌による死亡率
(人口 10 万人あたり: 1991-2005 年)

年	20-24 歳	25-29 歳	30-34 歳	35-39 歳
1991	0.1	0.3	0.6	1.1
1992	0.0	0.4	0.9	1.3
1993	0.0	0.3	0.5	1.1
1994	0.0	0.4	1.1	1.3
1995	0.0	0.4	1.4	1.8
1996	0.0	0.4	1.1	1.8
1997	0.0	0.5	0.9	1.8
1998	0.0	0.4	1.2	2.0
1999	0.0	0.6	1.5	2.3
2000	0.0	0.4	1.5	2.7
2001	0.0	0.4	0.8	2.4
2002	0.0	0.5	1.5	2.4
2003	0.1	0.4	1.4	2.6
2004	0.1	0.4	1.3	2.8
2005	0.1	0.5	1.3	2.2

国立がんセンター がん対策情報センター がん情報サービスより引用

また、同年代における子宮頸癌の推定罹患率についても一貫して増加傾向にあり、30-34 歳および 35-39 歳の女性における子宮頸癌の推定罹患率は 1991 年には人口 10 万人あたりそれぞれ 9.1 人および 13.5 人であったのに対し、2001 年には人口 10 万人あたりそれぞれ 15.8 人および 22.4 人に増加している(表 2.5.1-2)。

表 2.5.1-2 本邦の 20-30 歳代の女性における子宮頸癌の推定罹患率 (人口 10 万人あたり: 1991-2001 年)

年	20-24 歳	25-29 歳	30-34 歳	35-39 歳
1991	0.7	4.8	9.1	13.5
1992	0.6	5.5	11.2	12.8
1993	0.6	5.4	11.1	13.2
1994	0.5	4.8	10.9	12.8
1995	0.6	4.3	15.8	16.9
1996	0.6	4.3	14.5	16.6
1997	0.4	4.3	14.0	19.1
1998	0.5	3.3	11.8	16.7
1999	0.5	3.0	10.4	16.2
2000	0.8	5.1	13.6	19.4
2001	0.7	5.4	15.8	22.4

国立がんセンター がん対策情報センター がん情報サービスより引用

世界的にみた場合には、本邦における子宮頸癌の推定罹患率および子宮頸癌による死亡率は、一部東欧を除く他の先進国(北米など)と同様と報告されている[Ferlay, 2004](表 2.5.1-3)。

表 2.5.1-3 本邦を含む先進国における子宮頸癌の罹患率および死亡率 (GLOBOCAN 2002 より引用)

国名	罹患率 /100000 (罹患者数: 絶対数)	死亡率 / 100000 (死亡者数: 絶対数)
日本	8.0 (7772)	2.8 (3573)
米国	7.7 (13162)	2.3 (5214)
カナダ	7.7 (1502)	2.5 (581)
イギリス	8.3 (3181)	3.1 (1529)
フィンランド	4.3 (164)	1.8 (81)
フランス	9.8 (4149)	3.1 (1647)
ドイツ	10.8 (6133)	3.8 (2967)
オーストラリア	6.9 (835)	1.7 (249)

Ferlay, 2004 より引用

本邦における子宮がん検診の現状について:

本邦における子宮頸癌対策は、先進各国と同様に「子宮がん検診」が中心である。近年、若年女性、特に 30 歳代における子宮頸癌(上皮内癌を含む)発症者の増加が著しく、20 歳代で検診を実施することが重要と考えられ、2004 年より子宮がん検診の対象年齢が 30 歳以上から 20 歳以上に引き下げられた[厚生労働省, 2004a]。しかし、子宮がん検診の受診率は 2001 年度以降 14.6%(2001 年度)→14.6%(2002 年度)→15.3%(2003 年度)→13.6%(2004 年度)と、いまだに低く留まっており[厚生労働省, 2004b]、子宮頸癌対策の二次予防として十分機能していないのが現状である。

子宮頸癌は、疾患の重篤性、治療のための直接/間接的な医療費負担、さらに 20-30 歳代の女性における罹患率および死亡率の増加を考慮すると、本邦において重要視すべき疾患であ

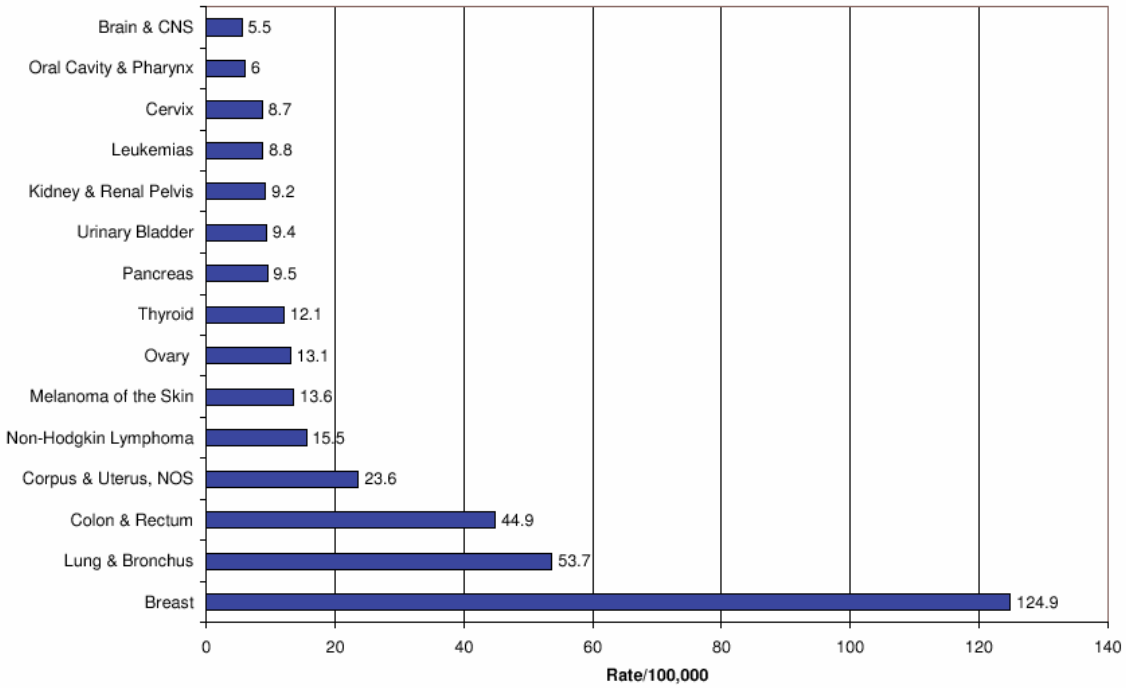
るが、前述のとおり本邦の「子宮がん検診」の受診率は低いため、早急に子宮頸癌対策を拡充させる必要がある。現時点においてもっとも効果的な子宮頸癌の一次予防と考えられるHPV ワクチンが海外で臨床使用されているが、本邦では使用できない。したがって、本邦でも早急に HPV ワクチンを臨床使用可能とすることで、子宮頸癌対策の一つの選択肢とする必要がある。

2.5.1.1.1.2. 世界における一次予防の医療上の必要性

子宮頸癌は、世界中の女性で乳癌に次いでもっとも多く発現する癌である。子宮頸癌(SCC と腺癌の両方を含む)は、毎年全世界で 493000 名を超える新規患者が発生すると推定され[Ferlay, 2004]、2002 年には 274000 名が子宮頸癌により死亡し、患者の 83%および死亡者の 234000 名は、検診の実施体制が不十分か、または検診が行われていない開発途上諸国において認められると予測されている[Ferlay, 2004]。子宮頸癌発現のリスクは、制度化された検診の普及率とおおむね相関しており、子宮頸癌発現のリスクがもっとも低い(約 1.5%以下)のは、欧州、北米、オーストラリア、ニュージーランド、および東/西アジアであった[Ferlay, 2004]。

子宮頸癌の発症率は全世界で 20 倍の変動幅が確認されている。一般に発症率がもっとも低い(100000 あたり 15 未満)地域は、北米、欧州(いくつかの東欧諸国を除く)および日本であり、ラテンアメリカ(年齢標準化発症率(ASR): 33.5/100000)、カリブ(ASR: 33.5/100000)、サハラ以南のアフリカ(ASR: 31.0/100000)、中南アジア(ASR: 26.5/100000)および東南アジア(ASR: 18.3/100000)の開発途上諸国ではより発症率が高かった。また、中国および西アジアでは、発症率は非常に低かったとの報告がある[Ferlay, 2004; Parkin, 2006]。さらに開発途上諸国では、子宮頸癌の診断者数が過小報告されている可能性があり、また、死亡例が多いことからも、子宮頸癌を減少させることは、公衆衛生上の優先事項となっている。先進国では一般に発症率は低いものの、制度化された検診の普及率が低い地域においては、子宮頸癌の重篤性は依然として重大な問題である。制度化された検診が行われる以前(1960-70 年代)の、北米、欧州およびオーストラリア/ニュージーランドにおける子宮頸癌の発症率は今日の開発途上諸国における発症率と同様であった[Parkin, 2005]。

米国では制度化された検診が行われているため、全体の発症率および死亡率は相対的に低い。しかし、検診を行う対象集団の規模が大きく、また、検診で所見が認められたときの追跡調査が広範囲に及ぶことから、子宮頸癌の検査や治療などにかかる身体的、心理的および経済的な負担は増大している。米国では、2006 年に推定 9710 名の女性が子宮頸癌と診断され、そのうち 3700 名が死亡したと報告されている[Jemal, 2006]。米国では子宮頸癌は女性でもっとも頻度の高い上位 15 の癌に含まれており、その発症率は女性 100000 人あたり 8.7 人(2002 年)である(図 2.5.1-1、[U.S. Cancer Statistics Working Group, 2005])。この発症率は、民族間で大きく異なり、ヒスパニック系アメリカ人(100000 あたり 13.1)および黒人系アメリカ人(100000 あたり 12.4)で発症率が高かった。これらのグループにおける死亡率についても発症率と同様の傾向が認められた。



U.S. Cancer Statistics Working Group, 2005 より引用

図 2.5.1-1　米国における女性のがんの発症率 (2002)

制度的な検診が実施されるようになったことで、米国における子宮頸癌の生涯での罹患率(lifetime risk)は 3-4%[Kim, 2002; Myers, 2000]から 0.85%[National Cancer Institute, 2001]に劇的に減少している。

子宮頸癌の発現に関与するリスクファクターの多くは SCC と腺癌とで類似しているが、SCC と腺癌の発症率は 1980 年代以後乖離してきた。制度的な検診が行われている先進国において腺癌が多数報告されており、米国(白人女性)、数ヵ国の欧州諸国、イスラエルおよびインドでは、相対的な年間増加率が少なくとも 5%に達した[Vizcaino, 1998]。米国では、1973 年から 1996 年にかけて腺癌の比率が 2 倍になり、リスクファクターを有する集団における腺癌の発症率が増加した[Smith, 2000]。これは、子宮頸部検診で大部分の腺癌の発症部位(発生源)である子宮頸管細胞を適切にサンプリングできていないために、検診における腺癌の検出率が低く示されたためと考えられる。HPV-16 および HPV-18 は、それぞれ腺癌の 52.1%および 39%に認められた[Castellsagué, 2006]。

一方で、検診を実施し、子宮頸部に前癌病変が認められた症例数は、子宮頸癌が認められた症例数よりはるかに多い。その結果、検診において前癌病変が検出されることが、医療サービスの費用負担を増加させ、また、女性に身体的、社会心理的および感情的な苦痛をもたらしていると考えられる。2005 年の National Health Interview Survey(NHIS)によると、米国では約 6500 万のパップスメア(子宮頸部検体採取とパパニコロー染色)が実施された[Eltoum, 2007]。米国で実施されたすべてのパップスメアのうち約 5%(300 万)に異常所見が報告され

ている[Insinga, 2004a]。また、HPV-16 および HPV-18 は、全世界および北米の HSIL のそれぞれ 52%および 56%[Clifford, 2003b]、LSIL のそれぞれ 25%および 29%[Clifford, 2005a]から検出されている。検診では前癌状態の子宮頸部病変を見逃すことがあり、米国の健康保険に加入している女性を対象とした試験では、浸潤性子宮頸癌が認められた症例の 3 分の 1 は過去 3 年のパップスメアは正常であった[Leyden, 2005]。一方で、検診により偽陽性が生じる割合は非常に高く、米国では異常検体の 51.5%が偽陽性であったと推定され、女性は不必要な不安を経験し、さらに追跡調査および場合によっては侵襲的な処置を受けることを要求され、その結果、子宮頸部への HPV 感染に起因する疾患にかかる費用は 1998 年には医療費合計で 34 億ドルであったとの報告がある[Insinga, 2004b]。また、2000 年の米国において子宮頸癌による死亡のための生産性損失は、13 億ドルであったと予測されている[Insinga, 2006]。さらに、検診の受診率は米国内でも様々である。社会人口統計学およびアクセス因子を調整した NHIS 2000 データの解析によると、過去 3 年間にパップスメアを行ったと報告しているのは、黒人女性および白人女性ではそれぞれ 84.1%および 83.4%であるのに対し、ヒスパニック系女性およびアジア人女性ではそれぞれ 77.8%および 70.8%であった[Swan, 2003]。米国において、子宮頸癌を発症した女性の半数が一度もパップスメアを行ったことがないとの報告もあり[Nuovo, 2001]、また、検診の勧告に従わず、子宮頸癌を発症する女性の大多数が健康保険に加入していないとの報告もある[Sawaya, 2003]。

その結果、米国においては制度的な検診が行われているものの、HPV ワクチン接種のような子宮頸癌に対する一次予防が強く望まれている。2006 年に、一つの HPV ワクチンが米国において Gardasil®(4 価の HPV[HPV-6、11、16 および 18]の遺伝子組換え型ワクチン、Merck & Co. Inc.)という商標で市販された。しかし、Gardasil®は子宮頸癌のリスクを有するすべての女性における適応を有してはいない。したがって、この製品の代替品(他の有益な製品特性を持つ代替品)が望まれている(2.5.1.1.8 参照)。

子宮頸癌以外にも、HPV 感染が他の肛門性器癌の原因であることを示す報告がある[Schiffman, 2003]。また、HPV-16 が頭部および首、特に口腔咽頭における癌(扁桃腺癌など)、およびいくつかの口腔癌の原因であることを示唆するデータも増加している[Gillison, 2003; Kreimer, 2004]。しかし、これらの疾患の発現率および癌原性 HPV 感染が寄与する程度は、子宮頸癌よりもかなり低い。

2.5.1.1.2. 子宮頸癌発現の主要原因としての HPV

子宮頸癌発現の主要原因は癌原性 HPV の子宮頸部への感染であることが明らかにされている。International Agency for Research on Cancer(IARC)により実施された一連のケースコントロール研究において、癌原性 HPV と子宮頸癌との間に型特異的な強い相関性が示された。子宮頸癌のほぼ 100%から HPV DNA が検出され[Bosch, 1995; Walboomers, 1999]、HPV-16、18、45 および 31 がもっとも多かった[Munoz, 2004a]。2005 年に IARC 研究グループは、HPV-16 および HPV-18 が子宮頸部で癌原性を示し、HPV-31、33、35、39、45、51、52、56、58、59 および 66 が子宮頸癌に至る可能性があると結論付けた[Cogliano, 2005]。さらに最近

明らかになった長期コホート研究において、癌原性の HPV-16 および HPV-18 の持続感染が、子宮頸癌の発現および進行のリスクを増大させることが確認された[Schiffman, 2005; Khan, 2005; Castle, 2005a]。既知の癌原性 HPV のうち HPV-16 は、子宮頸部の発癌において重要な役割を担うことから特に重要である。HPV-16 はその特有な分子機構により、免疫系によるウイルス排除を回避することを示唆する報告[Schiffman, 2005; Strickler, 2003]がある(2.5.1.1.6 参照)。

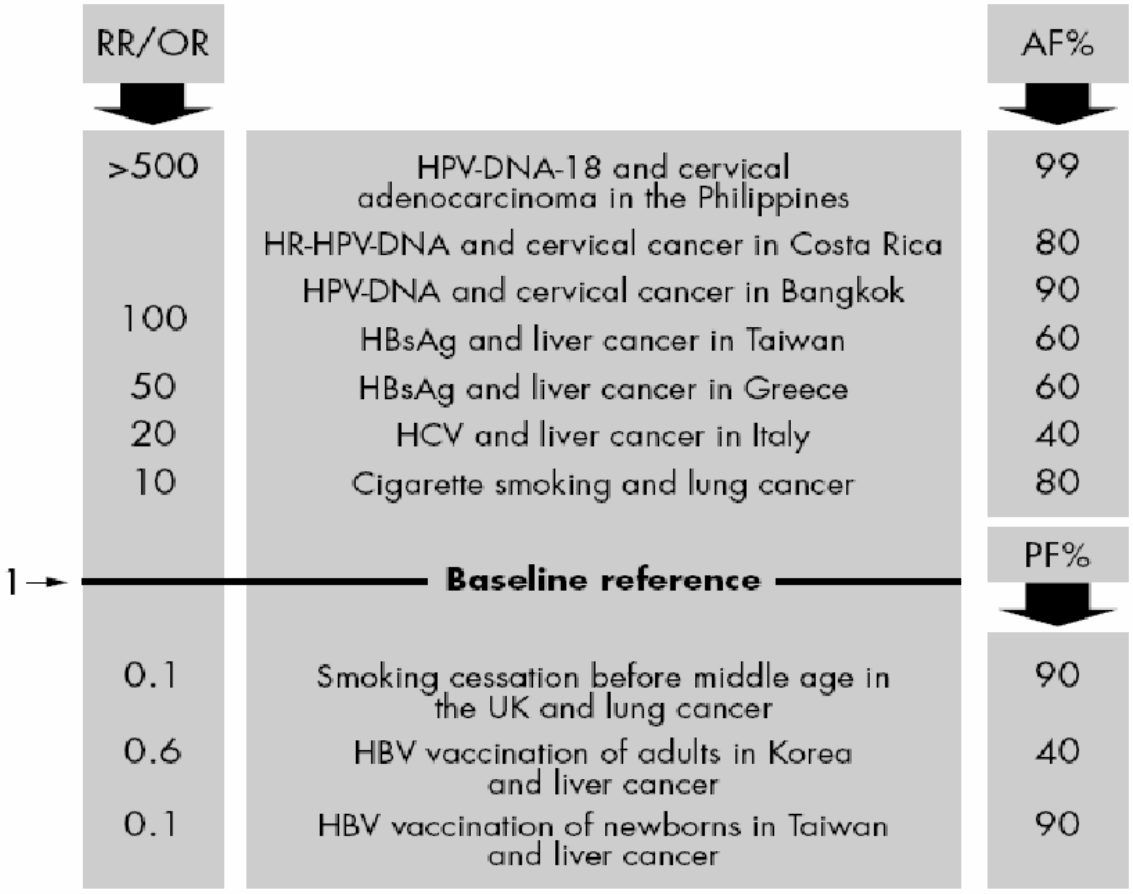
HPV DNA の配列変化(ウイルス学的な進化)により、E6、E7 および L1 蛋白のコーディング領域の DNA 配列が異なる新たな HPV 型が生み出された。HPV 型の違いとは、これら蛋白のコーディング領域における DNA 配列の相同性が 90%未満であることにより区別されている。この定義により、これまでに 130 種類の HPV 型が報告されている。

HPV 遺伝子 E6 および E7 はウイルスの強力な癌遺伝子であることが確認されている[Goodwin, 2000; Munger, 2002]。E6 および E7 の遺伝子産物は、腫瘍抑制蛋白である p53 および pRB に強く作用する。これらの蛋白(p53 および pRB)は通常、細胞周期の調節、ゲノムの正確性のモニターおよびゲノムの変異を防ぐ機能を有するシグナル伝達をコントロールしている。HPV は細胞周期のコントロールを混乱させるため多数の細胞内標的に作用し、結果として、細胞増殖、アポトーシスの減少および細胞内 DNA 損傷の進行をもたらす。

さらに、癌原性 HPV は以下の原則(Bradford Hill criteria)を満たすことが示されている。

- (癌原性 HPV の)曝露が疾患(子宮頸癌)に先行する
- 異なる条件においても曝露と疾患との強固な相関性がみられる
- 生物学的妥当性および首尾一貫性がみられる
- 曝露レベルに相関した疾患リスクがみられる

ヒトの癌と環境要因との相関性の強さ(推定値)を複数の癌において比較した結果を図 2.5.1-2 に示す。癌原性 HPV と子宮頸癌の相対リスクまたはオッズ比(RR/OR)は 100 から>500 の範囲にあり、このオッズ比(OR)は喫煙と肺癌との相関性の OR(約 10)よりも高いことが確認できる。子宮頸癌および肺癌の両方にとって、寄与割合(曝露が寄与する疾病の比率: AF%)は少なくとも 80%であった[Bosch, 2002a]。

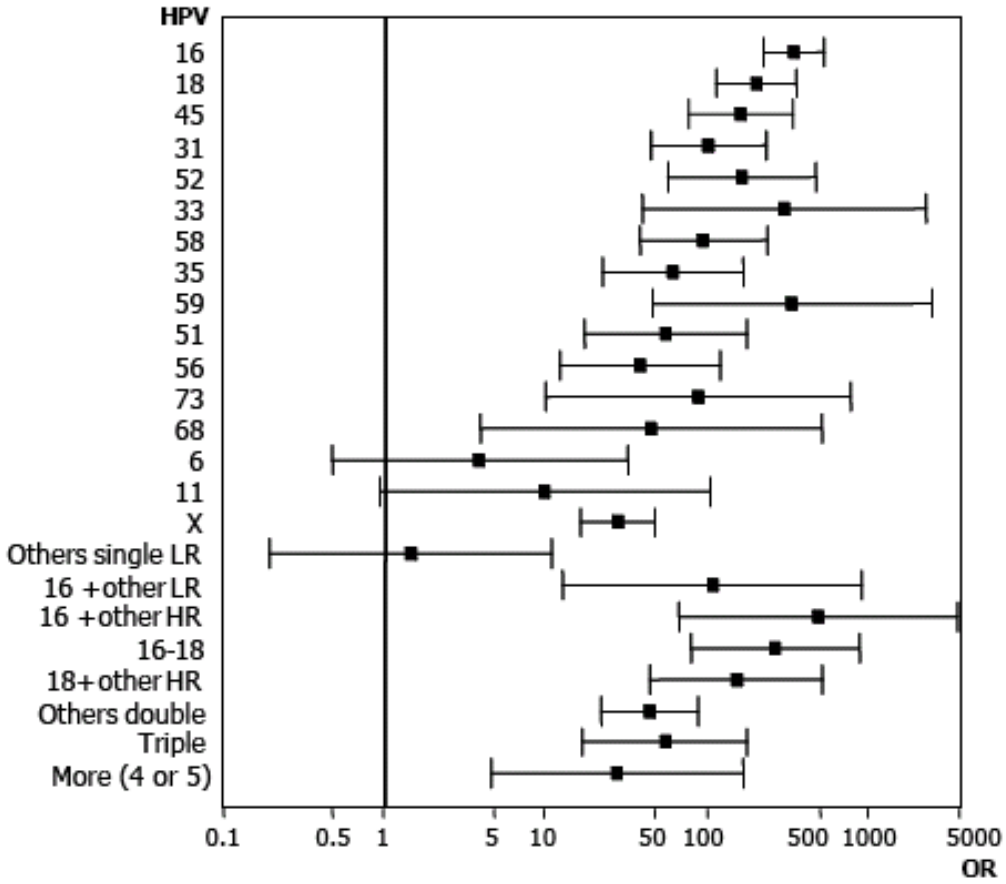


Bosch, 2002a を一部改変
RR = Relative Risk (相対危険度)
OR = Odds Ratio (オッズ比)
PF = Protection Fraction (防御割合)
AF = Attributable Fraction (寄与割合)

図 2.5.1-2　ヒトの癌とリスクファクターとの相関性の強さ(推定値)

ウイルス学的および疫学的な調査から得られた知見は、癌原性 HPV、特に HPV-16 と HPV-18 の感染に起因する子宮頸部の前癌病変および浸潤性子宮頸癌の病期を説明するのに役立つ。この結果(現在も調査継続中)は、IARC により実施された(癌原性 HPV と子宮頸癌との間に型特異的な強い関連性を示した)一連のケースコントロール研究により得られた初期の重要な証拠[Munoz, 2003]を裏付けるものである。癌原性 HPV と子宮頸癌とのオッズ比(ORs)が 50-100 倍の範囲にあるとの報告があり、個々[HPV-16 と扁平上皮細胞癌(SCC)、また HPV-18 と腺癌(ADC)など]のオッズ比は 100-900 の範囲であった。子宮頸癌における、HPV 型特異的なオッズ比および 95%CI を図 2.5.1-3 に示す[Munoz, 2003]。IARC の研究では、18 種類の HPV 型について型特異的なリスクの推定値が示され、癌原性 HPV と子宮頸癌との相関性が、ヒトの癌でこれまで観察されたもっとも強いものの一つであることが証明された。少なくとも 10 種類の癌原性 HPV またはその組合せにおいて発癌リスクに有意な差はないが、HPV-16 および HPV-18 のオッズ比(それぞれ 435 および 248)は、すべての HPV 型の中でもっとも高く(図 2.5.1-3)、子宮頸部の発癌におけるこれらの HPV 型の重要性を示している。ま

た、HPV-16 および HPV-18 は他のハイリスク HPV との重複感染でも認められており、いずれの場合においても発癌のオッズ比は 100 より大きかった(図 2.5.1-3)。これらの疫学および臨床検査データは、IARC および National Institutes of Health(NIH)が「子宮頸癌の発現過程において、性器に感染したハイリスク HPV が発癌性物質として作用する。」と結論付けるのに十分強固なデータであった[IARC, 1995; National Institute of Health, 1996]。



Munoz, 2003 より引用
OR = Odds Ratio (オッズ比)
LR = Low-risk HPV types (ローリスク型 HPV)
HR = High-risk HPV types (ハイリスク型 HPV) (癌原性 HPV)
Other single LR: HPV-54, 43, 40, 42, 44, 61, 70, 72 および CP6108

図 2.5.1-3 子宮頸癌におけるヒトパピローマウイルス型別のオッズ比および 95%信頼区間 (対数目盛)

2.5.1.1.3. HPV 検出法

型特異的なポリメラーゼ連鎖反応(PCR)に基づいた検出方法と同様に、HPV 型のパネルを用いて陽性または陰性で判定する HPV DNA 検出法が改良され、HPV の検出を一般的に行うことが可能となった。臨床で広く使用されているおもな検出法は、Hybrid Capture Ⅱ(Digene 社、米国メリーランド州 Gaithersburg)であり、13 種類の癌原性 HPV 型および 5 種類の非癌原性 HPV 型を同定するために、2 種類の異なるプローブを使用する。しかし、診断の特異性が改良されたにもかかわらず、この方法は比較的感度が低いため、それぞれの HPV 型については識別できず(癌原性型か、または非癌原性型か、単に陽性か陰性で示すのみ)、また交差反応性も認められた[Castle, 2002]。これらの理由から、自然経過を評価する試験では Hybrid Capture Ⅱは使用することができず、個々の HPV 型の誤分類が少ない別の検出法が用いられた[Franco, 2004]。

癌原性に特異的に関連する HPV 型の同定および検出力を高めるために、信頼できかつ再現性の高い型特異的 PCR が子宮頸部標本の HPV DNA の検出のために開発された。しかし、各 HPV DNA 検出法の感度にはばらつきがあり、重複感染の場合は HPV 型が誤分類される可能性がある。一般的な PCR の 3 つの主要なコンセンサスプライマーは GP5/6(その改良型 GP5+/6+)、MY09/11(その改良型 PGMY09/11)および SPF_{10} である[Jacobs, 1997; Gravitt, 2000; Kleter, 1998; Quint, 2001]。子宮頸癌症例の HPV DNA の感染は、アフリカ、南北アメリカ、アジア、および欧州の 10 ヵ国で実施されたケースコントロール研究で評価されている[Munoz, 2004a]。スペインおよびコロンビアで行われた最初の 2 つの試験ではプライマーとして MY09/11 を用いる PCR システムを使用したが、その感度は低く、これら 2 試験における癌原性 HPV DNA の検出率は全子宮頸癌症例の約 75%であった。他の試験ではプライマーとして GP5+/6+とその改良型を用いる PCR システムを使用したところ、HPV DNA の検出率が約 20%増加し、癌原性 HPV DNA の検出率は子宮頸癌症例の 95-100%であった。SPF_{10} プライマーは GP5+/6+プライマーおよび PGMY プライマー(それぞれ 150bp および 450bp)に比べ、かなり小さな DNA 断片(65bp)を標的とする。よって、SPF_{10} PCR システムでは保存された生検検体中の分解された HPV DNA を検出することができ、感度および特異性も改善された[Kleter, 1998; Quint, 2001]。コンセンサスプライマーを用いた PCR では、重複感染している場合は、単一の HPV 型に感染している場合よりも検出感度が低くなるため、これに型特異的 PCR を併用することで、検出感度を改善させることができる。SPF_{10} PCR システムは、型特異的 PCR と併用することで、現在使用可能な HPV 検出法の中でもっとも正確な結果が得られるため[van Doorn, 2002]、GSK Biologicals 社は HPV ワクチンの臨床開発では本法を使用した。GSK Biologicals 社の HPV 検出アルゴリズムは、以下を満たす。

- 子宮頸部細胞および生検の両検体から検出される HPV DNA 濃度が非常に低レベルであり、重複感染があるとしても、HPV-16 または HPV-18 の DNA が高感度で検出される。
- 子宮頸部細胞および生検の両検体から複数の HPV 型が検出される。

2.5.1.1.4. 子宮頸癌の自然経過

2.5.1.1.4.1. HPV 感染の病理

子宮頸癌発症の自然経過に関する従来の理解は、子宮頸部検診から得られていた。上皮内癌の概念は、1858 年の Virchow の研究まで遡る古い概念である。子宮頸部のサンプル採取およびパパニコロー染色を行う子宮頸部検診(パップスメア)の導入により、上皮内癌に先行する前癌病変を検出できるようになった[Papanicolaou, 1941]。

子宮頸部検診は、細胞診に使用するパップスメアまたは子宮頸管スメアの採取から始まる多段階のプロセスにより行われる。Bethesda 分類システムは現在、子宮頸部細胞診の結果判定に広く利用されている[Solomon, 2002; Bergeron, 2003; Burd, 2003](図 2.5.1-4)。現在の Bethesda 分類システムに従うと、ほとんどの異常は、扁平上皮細胞異常および腺細胞異常の 2 つのタイプに分けることができる。扁平上皮細胞異常は、異型扁平上皮細胞(ASC)、意義不明異型扁平上皮細胞(ASC-US)、ハイグレード扁平上皮内病変(HSIL)を除くことができない異型扁平上皮細胞(ASC-H)、ローグレード扁平上皮内病変(LSIL)、HSIL および扁平上皮細胞癌(SCC)を含む。腺細胞異常は、異型腺細胞(AGC)および頸管内の上皮内腺癌(AIS)を含む。細胞異常がみられた被験者は、その後コルポスコピーで検査される可能性や組織診の評価のために子宮頸部の生検を実施する可能性がある。扁平上皮内病変(SIL)の細胞学的な定義と一致している病理学的異常は、子宮頸部上皮内腫瘍(CIN)、上皮内腺癌(AIS)、および腺の病変である異型腺と呼ばれる。

かつては、これらの細胞学的および組織学的な分類により、子宮頸癌の経過におけるステージが定義され、患者の追跡調査や治療を行う必要性が判断されていた[Solomon, 2002]。細胞診および組織診は共に、ローグレードおよびハイグレードな前癌病変を診断するが、細胞診のグレードと組織診のグレード間に直接的な関連性はない。最近まで、子宮頸癌の経過は軽度の腫瘍(CIN1)からより重度の腫瘍(CIN2 または CIN3)そして最終的に浸潤性の疾患へと徐々に進行する持続的な経過であると考えられていた。重要な点として、組織診で CIN3(または CIN2)と診断され、細胞診でローグレードと診断されるケースは、ハイグレードと診断されるケースよりもかなり少なく、また、初期の浸潤性癌と診断されるケースよりもかなり少ないということである。これは、細胞診および組織診により若年女性で検出された病変が疾患経過の一部であるという見方と一致しており、ハイグレード前癌病変の増加は CIN2/3 から浸潤性癌への分子的な進展を示している。現在では癌原性 HPV 陽性 ASC-US の予後と、LSIL の予後が同様であることは明らかである。ASC-US の女性の 10-20%が CIN2 または CIN3 へと進行する可能性があり、1000 名に 1 名の女性が浸潤性子宮頸癌になると推定されている[Solomon, 2002]。

Bethesda 分類システムおよび CIN 分類システムの理論的な関係を図 2.5.1-4 で説明する。実際の関係は検体採取、観察者による変動ならびに病変の大きさおよび場所の問題により複雑である。

Bethesda System 1999	CIN System	Interpretation
Negative for intraepithelial lesions or malignancy	Normal	No abnormal cells
ASC ASC-US (atypical squamous cells of undetermined significance)		Squamous cells with abnormalities greater than those attributed to reactive changes but that do not meet the criteria for a squamous intraepithelial lesion
ASC-H (atypical squamous cells, cannot exclude HSIL)		
LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesions	CIN 1	Mildly abnormal cells; changes are almost always due to HPV
HSIL (high-grade squamous intraepithelial lesions) with features suspicious for invasion (if invasion is suspected)	CIN2/3	Moderately to severely abnormal squamous cells
Carcinoma	Invasive squamous cell carcinoma Invasive glandular cell carcinoma (adenocarcinoma)	The possibility of cancer is high enough to warrant immediate evaluation but does not mean that the patient definitely has cancer

Burd, 2003 より引用

図 2.5.1-4　Bethesda 分類システムおよび CIN 分類システム

制度的に実施されている子宮頸部検診は子宮頸部腫瘍の経過を知る上で非常に重要である。特に、検診開始時の年齢、検診の間隔、および検診で行われる細胞診/組織診の質はすべて、子宮頸部腫瘍の女性で起こる形態学的な変化の範囲および経過に影響する。子宮頸部検診では、通常、細胞学的検査が繰り返し行われている。The American College of Obstetrics and Gynaecology (ACOG)および American Cancer Society は、最初の性行為の約 3 年後、または 21 歳までに子宮頸部検診を開始することを推奨している。大部分が検診を受けたことがない集団を対象として早期検診を行った結果、検診プログラムに入ったばかりの 20 代後半の女性で CIN1 の初期の病態が認められ、これらの女性の多くは約 35 歳(中央値)で CIN2、さらに CIN3 に進行し、一般に 10 年から 20 年後に子宮頸癌を発症した[Barron, 1968]。しかし、これらの検診で病変が認められた年齢の中央値は、検診を始めた年齢および検診の間隔と関連していることが現在明らかになっている。

1990 年代初期に、細胞学的、組織学的およびウイルス学的進歩に基づき、子宮頸癌の自然経過を明らかにするために行われたいくつかの疫学的コホート研究(すなわち、コスタリカの Guanacaste コホートおよび Ludwig-McGill コホート)では、子宮頸癌の発現における癌原性 HPV の役割を評価するべく、数年間にわたり短い間隔で女性を検診する試験デザインが用いられた[Herrero, 2000; Franco, 1999]。これらのコホート研究では、性器 HPV 感染はすべての年齢の女性で非常に一般的であるが、感染率がもっとも高いのは思春期から 20 代の女性であることを示す重要な知見が得られた。さらに、これらの研究では、病変は常に HPV

感染→CIN1→CIN2→CIN3 と直線的に悪化するわけではなく、特に HPV-16 および HPV-18 の感染から直接的にハイグレードな腫瘍へ急速に進行することがあり得ることを強く示唆していた[Winer, 2005; Koutsky, 1992]。

2.5.1.1.4.2. HPV の癌原性の分子機構およびパピローマ遺伝子の発現

HPV ゲノムは、長い調節領域(Long Control Region)、初期蛋白領域(E1、E2、および E4-E8)および後期蛋白領域(L1 および L2)から成る。E6 および E7 遺伝子は強力なウイルスの癌遺伝子であることが確認されている[Bosch, 2005; Goodwin, 2000; Munger, 2002]。E2 調節機能の欠如が、CIN2+病変および悪性形質転換をもたらす E6 および E7 癌遺伝子の発現が増強されるために重要な役割を担うと考えられている[Davidson, 2002; Schwarz, 1985; el Awady, 1987; Choo, 1987; Romanczuk, 1992; McDougall, 1996]。

HPV 増殖性感染および悪性形質転換は、HPV 遺伝子発現により促進される[Agoff, 2003; Middleton, 2003; Doorbar, 2005]。他のパピローマウイルスと同様に、癌原性 HPV の増殖性感染は、一時感染から始まり、その後 4-8 週間は HPV DNA が検出されない可能性がある。HPV 感染は、HPV DNA を有する基底細胞の増殖により拡大されるが、この段階では、E6 もしくは E7 癌遺伝子または初期遺伝子が局所において発現しているだけである[Doorbar, 2005; Doorbar, 1986]。HPV の増殖期には、HPV DNA を含む十分な HPV 粒子が存在する。増殖期は、数ヵ月以上続く可能性があり、検出できる感染が排除されることによりウイルス粒子の増殖は終了する。HPV が常に完全に排除されているのか、または HPV DNA が基底上皮細胞中に潜伏感染している可能性があるのかについてはまだ確立されていない。

HPV の増殖性感染に起因する細胞学的または組織学的な異常の程度は様々である。CIN1 は通常、増殖性の HPV 感染(活動性の HPV が複製され、上皮細胞の表面にウイルス粒子が排出されている状態)と同義であると考えられている。HPV DNA は、上皮細胞の表面に大量に存在する新しいウイルス粒子中に含まれている[Tjalma, 2004]。

パピローマウイルスの癌原性は、2 つの重要な癌遺伝子 E6 および E7 によりもたらされる(図 2.5.1-5)。CIN2/3 において認められる癌原性形質転換は、大部分の細胞においてウイルス DNA の存在により E7 遺伝子が広範に発現される状態を反映している。新たなウイルス粒子の増殖は悪性形質転換に関連する持続感染の期間中は継続される。いくつかの成熟上皮細胞では E4 が継続的に発現する。E7 癌遺伝子の活性は、免疫組織化学的に検出可能な p16 細胞周期制御遺伝子の過剰発現により検出することができる。

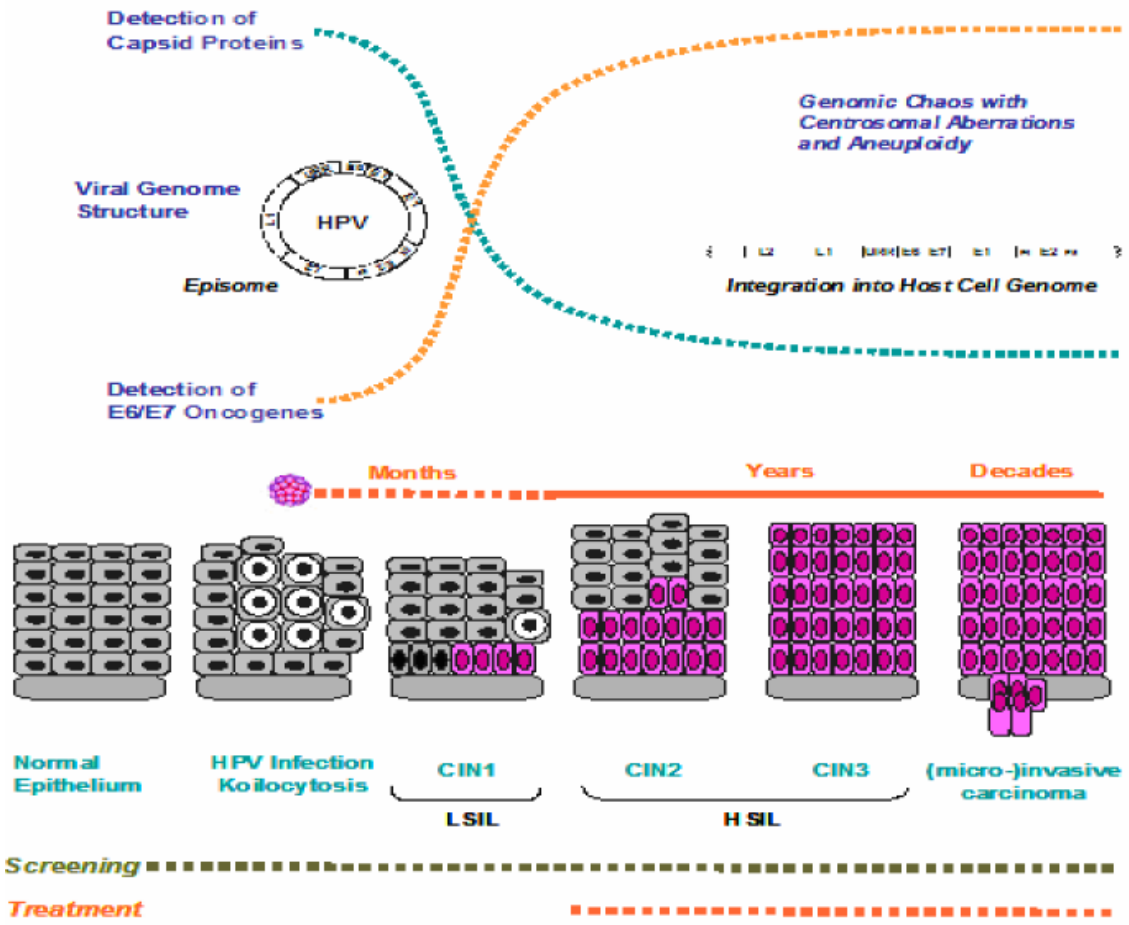


図 2.5.1-5　ウイルス学的および細胞学的/組織学的なパピローマウイルスによる腫瘍形成および癌遺伝子の発現

臨床試験で得られた病変の組織検体中のウイルス DNA および癌遺伝子活性を確認するために、潜伏感染(病変が進展する間は活動性ではない可能性がある)、パッセンジャーインフェクションまたは感染初期のウイルスを区別するための多くの検出法が開発中である。これらはいずれも臨床現場において広く使用されておらず、臨床試験で使用するための十分なバリデーションもなされていない。現在のところ、型特異的な活性を迅速に検出する最先端の方法の一つは、E4 蛋白の免疫組織化学的方法である。E4 遺伝子の発現は、少数の特定の HPV 型の E4 蛋白に対するポリクロナール抗体およびモノクローナル抗体を用いて確認される。これらの抗体は交差反応性がほとんどなく、HPV-16 および HPV-18 の E4 遺伝子の発現を検出し、これらの HPV 型と系統の異なる HPV 型を区別することができる[Doorbar, 1997]。

子宮頸部への HPV 感染の各段階における HPV 発現状況を図 2.5.1-6 に示した。各臨床病理学的な状態は、子宮頸部サンプルおよび生検組織における特定の HPV DNA 検出のパターンおよび HPV 遺伝子発現のパターンと関連している。

HPV DNA 検出および HPV 遺伝子発現の両パターンは、いずれも病変に検出された個々の HPV DNA の生物学的活性の状態を解明するために利用することができる。

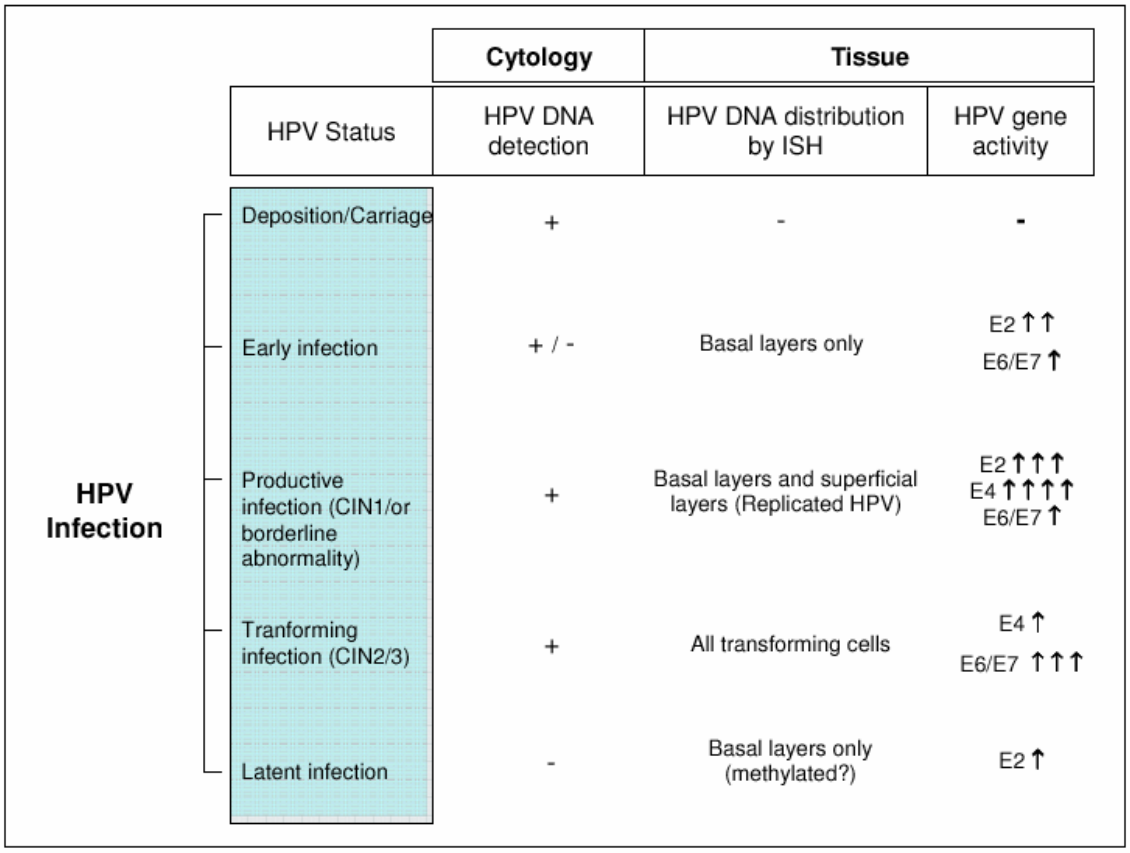


図 2.5.1-6　HPV DNA の検出および癌遺伝子の発現

2.5.1.1.5. 癌原性 HPV の疫学

感染率および発症率

肛門および性器の HPV 感染症は、もっとも一般的な性感染症であり、米国では毎年約 620 万人が新たに感染すると推定されている[Cates, 1999; Weinstock, 2004]。15-49 歳の 15%が HPV に感染しており、性的に成熟した女性の 50%以上が、性活動が行われる最初の年に HPV に感染していると報告されている[Koutsky, 1997]。

過去 10 年間に公表された米国での研究によると、調査対象集団により HPV 感染率は 14%から 90%以上に及ぶことが示されており[Revzina, 2005]、HPV 感染率がもっとも高かったのは、性感染症専門のクリニックを受診した女性および大学生であった。パップスメアのためクリニックを受診した 14-65 歳の女性 6270 名を対象とした CDC(Centers for Disease Control and Prevention)の組織横断的な試験では、癌原性 HPV の感染率が年齢層別に示され、それぞれ 14-19 歳: 35%、20-29 歳: 29%、30-39 歳: 14%、40-49 歳: 12%および 50-65 歳: 6%であった。もっとも若い年齢層(14-19 歳)では、HPV-16 および HPV-18 の感染率は、それぞれ 10%以下および 5%以下であった[Datta, 2005]。National Longitudinal Study of Adolescent Health(Wave Ⅲ)の 18-25 歳の女性 3262 名から成る集団では、尿中の癌原性 HPV の感染率は 16%、HPV-16 および/または HPV-18 の感染率は 8%であり、性的に成熟した女性においては感染率は 27%と高値であった[Manhart, 2006]。なお、尿検体については子宮頸部、外陰部または膣の HPV が混合している。2000 年に 15-25 歳の米国の若年女性 1510 名を対象として実施された試験では、子宮頸部検体における HPV の感染率は、HPV-16 が 4.5%、HPV-18 が 1.1%、HPV-16 および/または HPV-18 が 5.9%であった。3 つの年齢層(17 歳未満、17 歳以上 22 歳未満、22 歳以上)における分布は同程度であった(5.3.5.4 HPV-106 試験報告書参照)。この背景データは、HPV-001 試験に組み入れるために検診を受けた女性と一致している。現在実施中の有効性を評価する HPV-008 試験においては、米国の試験参加者のうち 15-17 歳の部分集団における HPV-16 および HPV-18 の試験開始時の感染率は、それぞれ 5.4%および 1.7%であった。

長期的な研究データは、性行動の開始後、癌原性 HPV の感染が急速に起こることを示唆している。HPV 陰性であり、性行為の経験がないと報告した大学生の女性集団では、12 ヵ月後に約 30%が HPV に感染し、5 年後までに 50%が陽性となった[Winer, 2003]。また、家族計画クリニックを受診している若年の女性(13-21 歳)を対象とした試験では、26 ヵ月の追跡調査中に 51%の被験者が癌原性 HPV に感染したことが確認された[Moscicki, 2001a]。

癌原性 HPV の感染は年齢とともに減少するが、生涯にわたり継続する。カナダ人女性を対象とした調査では、14 ヵ月(中央値)の追跡期間中における癌原性 HPV の感染率は 15-19 歳では 25%であったのに対し、45-49 歳では 7.7%に減少しており、最近行われた性的な活動が、癌原性 HPV の感染のリスクファクターであることが確認された[Sellors, 2003]。また、25-55 歳の女性における癌原性 HPV の感染率は約 5%と報告されている[Bory, 2002; Dalstein, 2003; Franco, 1999; Munoz, 2004a; Sellors, 2003]。

高齢女性では、若年女性よりも感染が持続する傾向が強く、そのため高齢女性では子宮頸癌の発現リスクが高くなる。年齢別に感染の傾向を検討する前向き研究において、HPV の

感染率は年齢と共に減少したものの、持続感染の割合については年齢と共に増加した。そのため、若年女性に比べ高齢女性では高度病変および子宮頸癌を発現するリスクが増大することが示された[Castle, 2005a]。成人女性における 12 ヵ月間の持続感染率は、複数の報告[Bory, 2002; Cuschieri, 2004; Dalstein, 2003; Saito, 1995; Sellors, 2003]から 45%と算出された。近年、子宮頸癌の発症および進行のリスク増加における、癌原性の HPV-16 および HPV-18 の持続感染の重要性が示されている[Schiffman, 2005; Khan, 2005; Castle, 2005a]。

リスクファクター

その他の HPV 感染のリスクファクターとしては、性的なパートナーの数(最近および生涯)、最初の性行為時の年齢、喫煙、経口避妊薬使用、他の性感染症、慢性的な炎症性疾患、免疫抑制状態(ヒト免疫不全ウイルス[HIV]感染を含む)および経産回数が挙げられている(表 2.5.1-4、[Koutsky, 1997; Moscicki, 2001b; Winer, 2003; Richardson, 2003; Schiffman, 2003; Baseman, 2005])。それらのリスクファクターの相対的な重要性に関する検討においては、おそらく試験対象集団の違いにより一貫性が示されなかった[Trottier, 2006a]。また、リスクファクターのプロファイルは、HPV が癌原性か非癌原性かにより異なることが確認された[Kjaer, 1997; Giuliano, 2002]。

表 2.5.1-4 横断的またはコホート研究における子宮頸部 HPV 感染の予測因子の要約

決定因子/リスクファクター	関連性の指標	関連性の強さ [a]	一貫性 [b]	HPV 型特異性 [c]
年齢	陰性、U カーブまたは J カーブ	++	++	あり、地域依存
性行動関連指標	初交年齢において陰性	+	+	あり (ハイリスク型)
	生涯のパートナーが陽性	++	++	あり (ハイリスク型)
	最近のパートナーが陽性	++	++	あり (ハイリスク型)
経口避妊薬使用	陽性(期間)	+	+/−	おそらくあり
コンドームの使用	陰性または一貫性がない	+	+/−	あり (ハイリスク型)
喫煙	陽性	+	+/−	なし
HLA 多型	可変、対立遺伝子およびハプロタイプ依存	++	+/−	あり、対立遺伝子およびハプロタイプ依存
栄養	特定のカロテノイド陰性、その他の食物または微量栄養素循環の陰性	+	+	No

a. 各試験の相対危険度またはオッズ比との関連性:
+: 軽度～中等度の関連、++: 中等度～強度の関連
b. 試験間の一貫性の程度
c. ハイリスク型/ローリスク型または個々の HPV 型(例えば HPV-16)の変化の関連性
Trottier, 2006a より引用

SIL および子宮頸癌における HPV 型の分布

本邦における HPV 型の分布

本邦の浸潤性子宮頸癌患者を対象に HPV 型の分布を調査した 14 件の研究報告(表 2.5.1-5)のメタアナリシスでは、浸潤性子宮頸癌患者の 81.6%から HPV が検出されたことが確認された。合計 1142 例の浸潤性子宮頸癌患者から検出された HPV 型のうち、HPV-16 および HPV-18 がもっとも多く認められた HPV 型であり、50%以上の浸潤性子宮頸癌患者から検出された。[Smith, 2007]。

表 2.5.1-5　本邦の浸潤性子宮頸癌患者を対象とした研究報告

筆頭著者名	文献	年	HPV DNA 検出	HPV 同定に用いた PCR プライマー	被験者数
Asato T	J Infect Dis	2004	剥離細胞	L1C1/C2	356
Fujinaga Y	J Gen Virol	1991	新鮮生検	pU-1M/pU-2R	39
Harima Y	Int J Radiat Oncol Biol Phys	2002	新鮮生検	pU-1M/pU-2R	84
Ishikawa H	Cancer	2001	新鮮生検	TS-PCR only	52
Kanao H	Cancer Lett	2004	新鮮生検	pU-1M/pU-2R	25
Kashiwabara K	Acta Pathol Japan	1992	固定生検	L1C1/C2	93
Maki H	Jpn J Cancer Res	1991	生検	L1 PCR	29
Nakagawa H	Anticancer Res	2002	剥離細胞	L1C1/C2/C3	28
Nakagawa S	Cancer	1996	新鮮生検	L1C1/C2 +C2M	146
Nawa A	Cancer	1995	新鮮および固定生検	E6C1/C2	23
Saito J	Gynecol Obstet Invest	2000	固定生検	pU-1M/pU-2R	66
Sasagawa T	Cancer Epid Biomark Prev	2001	剥離細胞	LCR-E7	84
Tsuda H	Gynecol Oncol	2003	固定生検	L1 PCR	53
Yamakawa Y	Gynecol Oncol	1994	固定生検	TS-PCR only	64
合計					1142

Smith, 2007 より引用

浸潤性子宮頸癌患者から検出された HPV 型のうち、HPV-16 および HPV-18 の次に多く認められた HPV 型は HPV-52 および HPV-58 であった。これらの分布は、韓国などのアジアの他の国で行われた研究で報告された HPV 型の分布と同様であった[Smith, 2007]。この HPV 型の分布については世界の他の地域では確認されておらず、例えば、欧州およびアフリカでは、HPV-16 および HPV-18 の次に多く認められるものは HPV-33 であり、南北アメリカでは HPV-31 である[Smith, 2007]。

また、本邦における HPV 型の分布について、HSIL が認められた日本人女性を調査した 7 件の研究報告(表 2.5.1-6)のメタアナリシス(合計 338 例)では、浸潤性子宮頸癌患者における HPV 型の分布と同様の分布が認められた。HPV-52 および HPV-58 については、中国、台湾および韓国を含む東アジアで行われた別の研究においても高頻度で検出されたと報告されている[Smith, 2007]。

表 2.5.1-6 ハイグレード子宮扁平上皮内病変(HSIL)が認められた日本人女性を調査した研究報告

筆頭著者名	文献	年	HPV DNA 検出	HPV 同定に用いた PCR プライマー	被験者数
Ichimura H	Int J Clin Oncol	2003	剥離細胞	L1 primers	31
Nagai Y	Gynecol Oncol	2000	剥離細胞	L1C1/L1C2	58
Niwa K	Oncol Rep	2003	剥離細胞	L1 primers	22
Sasagawa T	Cancer Epidemiol Biomarkers Prev	2001	剥離細胞	LCR-E7	137
Tsuda H	Gynecol Oncol	2003	固定生検	L1 PCR	26
Yoshida T	Cancer	2004	剥離細胞	L1C1/L1C2	33
Yoshikawa H	Jpn J Cancer Res	1991	生検	L1C1/L1C2	31
合計					338

Smith, 2007 より引用

さらに、Miura らの報告[Miura, 2006]によると、本邦の浸潤性子宮頸癌から検出される HPV 型は、HPV-16 が 44.8%と最も多く、次いで HPV-18(14.0%)、HPV-52(7.0%)、HPV-58(6.7%)、HPV-33(6.3%)、HPV-31(5.2%)の順と報告されている。また、高度子宮扁平上皮内病変(HSIL)から検出される HPV 型は、HPV-16 が 34.3%と最も多く、次いで HPV-52(15.0%)、HPV-58(6.7%)、HPV-51(5.3%)、HPV-18(4.7%)、HPV-31(4.4%)の順と報告されている。なお、腺扁平上皮癌から検出される HPV 型は、HPV-18 が 58.2%と最も多く、次いで HPV-16(31.3%)、HPV-68(4.5%)、HPV-52(1.5%)、HPV-58(1.5%)の順と報告されている(表 2.5.1-7 参照)。

表 2.5.1-7 本邦の子宮頸癌および子宮頸部異形成患者における HPV 型の分布([Miura, 2006]より引用)

HPV types	Normal cytology (n = 503)		LSIL (n = 377)		HSIL (n = 641)		SCC[1] (n = 917)		ADC (n = 67)		ICC (n = 984)		Prevalence ratios[2] (HSIL + ICC):LSIL
	n	%[3]	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
High-risk	319	63.4	273	72.4	524	81.7	831	90.6	65	97.0	896	91.1	**1.21 (1.12–1.31)**[4]
16/18/31/33/35/52/58	202	40.2	163	43.2	458	71.5	788	85.9	62	92.5	850	86.4	**1.86 (1.63–2.15)**
26/39/45/51/53/56/59/66/68/73/82	117	23.3	110	29.2	66	10.3	43	4.7	3	4.5	46	4.7	0.24 (0.17–0.33)
16[5]	36	7.2	52	13.8	220	34.3	420	45.8	21	31.3	441	44.8	**2.95 (2.17–4.01)**
18	20	4.0	15	4.0	30	4.7	99	10.8	39	58.2	138	14.0	**2.60 (1.39–4.92)**
52	61	12.1	42	11.1	96	15.0	68	7.4	1	1.5	69	7.0	0.91 (0.60–1.40)
58	17	3.4	22	5.8	43	6.7	65	7.1	1	1.5	66	6.7	1.15 (0.64–2.06)
33	19	3.8	7	1.9	26	4.1	62	6.8	0	0	62	6.3	**2.91 (1.17–7.34)**
31	19	3.8	15	4.0	28	4.4	51	5.6	0	0	51	5.2	1.22 (0.61–2.48)
35	30	6.0	10	2.7	15	2.3	23	2.5	0	0	23	2.3	0.88 (0.36–2.20)
51	35	7.0	37	9.8	34	5.3	10	1.1	0	0	10	1.0	0.28 (0.15–0.50)
56	24	4.8	34	9.0	18	2.8	9	1.0	0	0	9	0.9	0.19 (0.09–0.21)
68	17	3.4	7	1.9	6	0.9	4	0.4	3	4.5	7	0.7	0.43 (0.12–1.51)
59	7	1.4	12	3.2	3	0.5	6	0.7	0	0	6	0.6	0.31 (0.05–0.57)
53	23	4.6	9	2.4	4	0.6	5	0.5	0	0	5	0.5	0.23 (0.07–0.83)
Others[6]	11	2.2	11	2.9	1	0.2	9	1.0	0	0	9	0.9	0.21 (0.06–0.69)
Low-risk[7]	90	17.9	26	6.9	15	2.3	7	0.8	1	1.5	8	0.8	0.18 (0.09–0.37)
Undetermined[8]	77	15.3	48	12.7	61	9.5	64	7.0	0	0	64	6.5	0.60 (0.39–0.93)
Multiple	17	3.4	30	8.0	41	6.4	15	1.6	1	1.5	16	1.6	0.39 (0.22–0.69)

Consensus primers for the L1, E6/E7 or E7 LCR region or GP5+/GP6+ primers were employed in source articles.
1 SCC including UC.
2 Prevalence ratios and 95% CI were adjusted for study areas, materials and PCR primers.
3 Percentage among HPV positive women.
4 Bold letters indicate significantly higher risks.
5 HPV types are arranged in order of decreasing prevalence in ICC.
6 Others include HPV26, 39, 45, 66, 73 and 82.
7 Low risk types include HPV6, 11, 32, 42, 44, 54, 61, 67, 70, 71, 72, 84, 86, 90 and 91.
8 Undetermined HPV types denote that HPV types were unclassified or not determined because of weak reactions.

世界における HPV 型の分布

子宮頸癌の女性における型特異的な HPV 感染率の全世界での推定は、公表データのメタアナリシス[Clifford, 2003a; Smith, 2007]だけでなく、信頼性の高い多施設共同試験[Munoz, 2004a]からも報告されている。これらのアプローチを比較したところ、一貫した知見がみられた(図 2.5.1-7)。全世界の子宮頸癌の患者の約 70%から HPV-16 および HPV-18 が確認され、HPV-16、18、45 および 31 を合わせると、78.5-80.3%を占めていた。症例の約 90%から 7 種類のもっとも一般的な HPV 型(HPV-16、18、31、33、45、52 および 58)が確認され、同じ 7 種類の HPV 型が、各地域でもっとも頻度が高かった[Smith, 2007]。HPV-16 および 18 と関連した症例の割合は北米が最大であり(76%)(表 2.5.1-8)、欧州およびアフリカがわずかに低く(74%および 72%)、アジアおよび南/中央アメリカがもっとも低かった(69%および 65%)。また、北米において HPV-16、18、31 および 45 と関連した症例の割合は 84%であった。

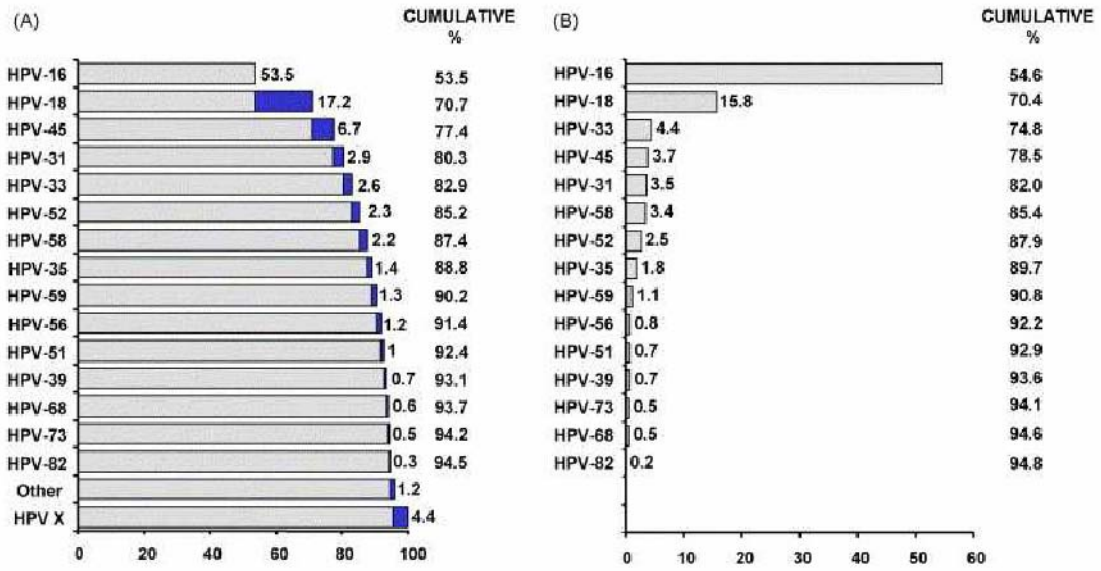
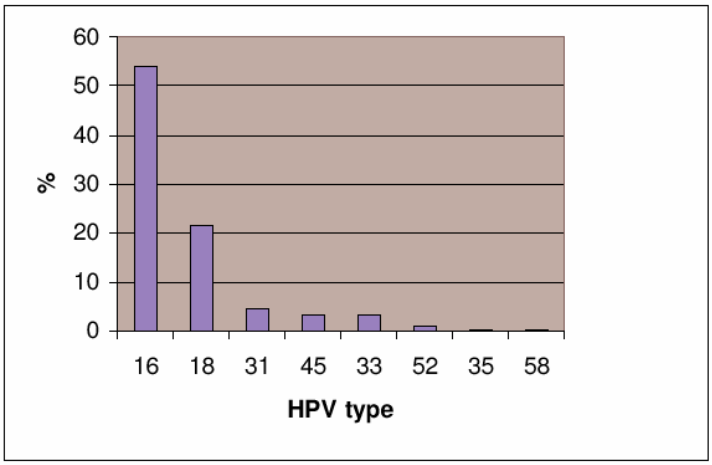


図 2.5.1-7　全世界の子宮頸癌の発症の原因となる HPV 型の分布割合:
(A) IARC による 3085 例の併合解析および(B) 約 14500 例のメタアナリシス



Smith, 2007 より引用

図 2.5.1-8　米国の浸潤性子宮頸癌の発症の原因となる HPV 型の分布割合

2006 年 1 月までに公表された 7000 例を超える HSIL が確認された症例データに基づくメタアナリシスにおいて、もっとも一般的な HPV 型は罹患率が高い順に HPV-16、31、58、18、33、52、35、51、56、45、39、66 および 6 であった[Smith, 2007]。HSIL におけるもっとも一般的な 7 種類の HPV 型は、HPV-18 が少ない点および HPV-45 が認められていない点を除き、子宮頸癌におけるもっとも検出率の高い HPV 型と類似していた。HPV-16 はすべての地域でもっとも一般的な HPV 型であり、HPV の 34%(アジア)から 52%(欧州)が HPV-16 であった(北米では 45%)。また HPV-18 は、すべての地域で一貫して 3 番目または 4 番目に多い HPV 型であり、6%(欧州)から 10%(北米)に及んでいた。

2004 年 6 月までに公表された 5910 例の LSIL が確認された症例データに基づくメタアナリシスでは、一貫した結果は得られなかった[Clifford, 2005a]。もっとも感染率が高い HPV 型は HPV-16(26%)であり、次いで HPV-31(12%)、51(11%)、53(10%)、56(10%)、52(9%)、18(9%)、66(9%)および 58(8%)であった。他の多くの HPV 型は LSIL の 5%で確認された。

また、感染する HPV 型には地域差がみられた。HPV-16 は 16%(アフリカ)から 29%(欧州)まで地域差がみられ(北米は 19%)、また、HPV-18 は 5%(南/中央アメリカ)から 12%(北米)まで地域差がみられた。ちなみに、ASC-US が認められた女性における HPV 型の分布に関するメタアナリシスは現在のところ行われていない。ASC-US/LSIL Triage study(ALTS)では、米国では 3363 例が登録されており[Castle, 2005b]、HPV 陽性女性における HPV 型の分布は、HPV-16 が 24%、HPV-18 が 8%で、各地域の LSIL でみられた分布と同程度であった。

子宮頸部異常の重症度別に HPV-16/18 および HPV-16/18/31/45 が検出された症例の割合を表 2.5.1-8 に要約する。なお、北米の割合は全世界の割合より大きい傾向がみられた。

表 2.5.1-8　子宮頸癌および子宮頸部異常が認められた症例における HPV-16/18 および HPV-16/18/31/45 が検出された症例の割合

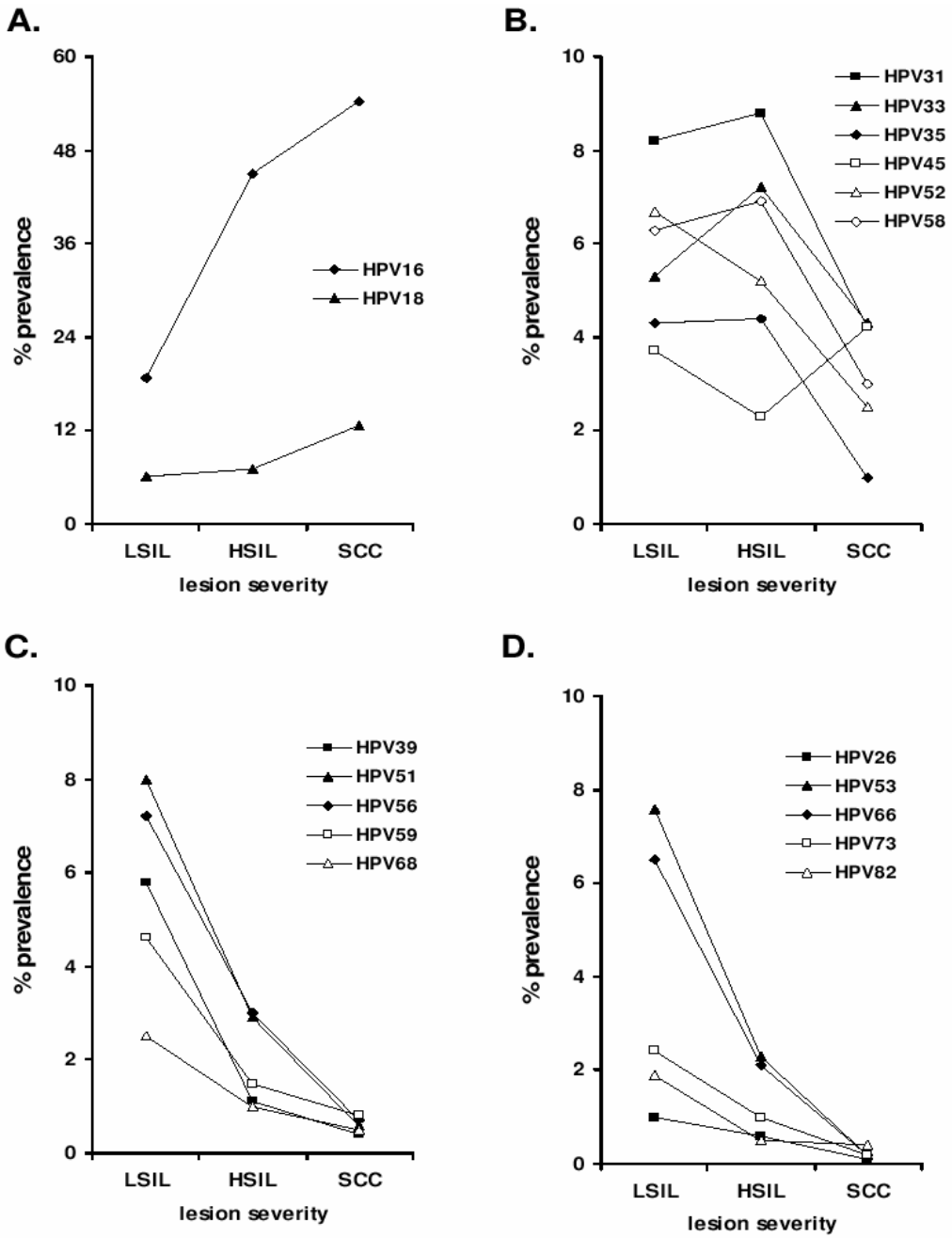
HPV 型	LSIL		HSIL		子宮頸癌	
	全世界	北米	全世界	北米	全世界	北米
HPV-16/18	25%	29%	52%	55%	70%	76%
HPV-16/18/31/45	37%	41%	63%	68%	78%	84%

Smith, 2007 より引用

11 ヵ国の一般集団から無作為に選ばれた 15000 名を超える細胞学的に正常な女性を対象とした大規模試験において認められた HPV 型は、感染率の高い順に HPV-16、42、58、31、18、56、81、35、33、45 および 52 であった[Clifford, 2003b]。HPV の分布については地域間でばらつきがみられた(上記の試験には米国の女性は含まれていない)。なお、米国の約 1501 名の女性(GSK Biologicals 社の HPV-001/007 試験のためにスクリーニングを受けた被験者)を対象とした横断的な多施設共同試験において認められた HPV 型は、感染率の高い順に HPV-16、51、53、52、66、39、31、54、56、59 および 18 であった。多くの女性(85%)は細胞学的に正常であった。

HPV 型の分布は、重症度の高い病変ほど、子宮頸癌に認められる HPV 型との類似性が高かった(図 2.5.1-9)。HPV-16、18 および 45 は HSIL よりも SCC において有意に多く認められ、また LSIL よりも SCC においてより多くみられた[Clifford, 2003b; Clifford, 2005a]。その他の癌原性 HPV はその逆であった。SCC よりも LSIL において、HPV-39、51 および 56 は 10 倍、HPV-53 および 66 は 30 倍多く確認された[Clifford, 2005a]。したがって、これらの HPV 型は、他の癌原性 HPV よりも SCC に進行する可能性は低いと思われる。これらの結果から、子宮頸部病変のない女性における HPV 型の分布は、SIL および SCC を有する女性における HPV

型の分布と異なることが示され、また、HPV-16 および HPV-18 は、他の癌原性 HPV と比べて持続感染および癌に進行するリスクが高いことが示された。



Franceschi, 2005 より引用

図 2.5.1-9　子宮頸部病変の重症度別の HPV 型の分布割合

感染期間および陰性化

HPV 感染は一般的なものであるが、これらの感染のほとんどは一時的である。複数の試験において、感染の 70-90%が 36 ヵ月以内に陰性化することが示されている[Brown, 2005; Richardson, 2003; Moscicki, 1998]。大学生の女性 175 名(平均年齢 20 歳)の型特異的な HPV 感染期間の中央値は 8 ヵ月であり、12 ヵ月目では女性の 30%が依然として感染していたが、24 ヵ月目には 9%に減少した[Ho, 1998]。HPV-16 が他のどの HPV 型よりも長期間持続感染することを示唆するデータもある[Schiffman, 2005]。特異的 HPV 型が連続的に検出される場合は、同じ HPV である可能性が高く、一時感染の繰り返しではなく、持続感染であることが示唆される。免疫抑制状態にある HIV 陽性患者において HPV の感染率が高いこと、また、高齢女性において二次的に感染率が上昇することが示されており、これらの知見から HPV が潜伏感染していることが示唆される[Strickler, 2005; Castle, 2006; Munoz, 2004b; Moscicki, 2006]。

ヒトおよび動物のパピローマウイルスが潜伏感染することは実証されているが、癌原性パピローマウイルスが子宮頸部に潜伏感染することについてはまだ実証されていない。HPV の潜伏感染とは、臨床的または組織学的な感染の証拠なしに HPV DNA が存在する状態、また、HPV E1 および E2 蛋白はコード化できるが E6 および E7 はコード化できない極めて低いレベルの HPV mRNA が存在する状態と定義されている[Maran, 1995; Abramson, 2004]。子宮頸部への癌原性 HPV の潜伏感染では、日常の細胞診または HPV DNA 検査では検出されない HPV DNA を基底上皮細胞に保持していると考えられる。しかし、感度が高い PCR を用いることでウイルスの存在を明らかにできる可能性がある。

さらなる可能性として、既存の癌原性 HPV が感染している部位および子宮頸部の CIN 部位における局所的な免疫機能障害により、癌原性 HPV が病変部にパッセンジャーインフェクションすることがある。

重複感染

近年、複数の癌原性 HPV の連続および同時感染が、細胞異常を伴う性的に成熟した若年女性で一般的であるという報告が増加傾向にある[Cuschieri, 2004; Chang, 1997; Chaturvedi, 2005]。細胞診において HSIL が確認された女性の約 40%は重複感染している[Clifford, 2003b]。また、CIN2+を含む CIN における複数の HPV 感染について同様な報告がある[Sasagawa, 2001; Munoz, 2004a; Rousseau, 2001]。これらの高頻度の重複感染は、感度が高く、同時に複数の HPV 型を検出可能な HPV DNA 検出法の使用が広がったことにより、比較的最近になってから多く報告されるようになった。HPV-008 試験の中間解析の所見では、HPV-16/18 に起因する CIN2+病変が認められた被験者 23 名のうち 11 名(48%)が、試験参加時に他の HPV 型に感染していることが確認され、また、HPV-16/18 に起因する CIN2+病変が認められた被験者 23 名のうち 14 名(61%)において、PCR で HPV-16/18 以外の HPV 型が 1 種類以上検出された(2.5.4.3.2.1 参照)。

一方、浸潤性子宮頸癌の病期について、ほとんどすべての子宮頸癌が 1 種類の HPV により進行することが確立されており、HPV-16 および HPV-18 がもっとも重要で、浸潤性子宮頸癌患者の 70%以上から検出されている[Munoz, 2004a]。他の癌原性 HPV は、HPV-16 および HPV-18 よりも癌へ進行することは少ないが、一時的な感染は一般的に起こる。しかし最終的には、浸潤性子宮頸癌においては 1 種類の癌原性 HPV が、その発現と進行に起因しているとの報告もある[Wallin, 1999]。高度の前癌病変(CIN2 および CIN3)が浸潤癌へ進展する間に、通常 1 種類の HPV 型だけが病変部に残存し、癌への進行の促進が優勢となる[Munoz, 2004a]。複数の HPV 型が病変で検出されることが多いので、HPV ワクチンの有効性の評価にあたり、どの HPV 型が前癌病変および癌の発現と進行の原因となっているのか、識別することが重要である。

2.5.1.1.6. ウイルス学的な評価項目の予測値

Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee(VRBPAC)による初期の見解[Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee, 2001]および、米国食品医薬品局(FDA)との議論に基づき、GSK Biologicals 社は主要試験である HPV-008 試験において臨床評価項目(子宮頸部の組織標本の病変部位から HPV-16 または HPV-18 が PCR により検出され[子宮頸部における HPV-16 または HPV-18 の感染が確認され]、組織病理学的に確認される CIN2+病変の予防効果)について有効性を示すことで、規制当局と合意した。

しかしながら、Committee for Medicinal Products for Human Use(CHMP)とのその後の相談、および世界保健機関(WHO)により公表された提言[Pagliusi, 2004]では、ウイルス学的な評価項目が有効性を予測する上で有用であるとの見解が示された。子宮頸部の発癌における、HPV-16 および HPV-18 特有の役割については、2005 年に公表された大規模で長期間にわたる追跡調査のコホート研究に由来している[Khan, 2005; Castle, 2005a]。これらのコホート研究では、HPV-16 または HPV-18 が 1 時点において検出された女性は、感染歴のない女性または HPV-16 および HPV-18 以外の癌原性 HPV に感染したことのある女性よりも、CIN2 または CIN3 の予測が容易であることを示した。さらにコホート研究では、癌原性 HPV の持続感染(例えば少なくとも 2 時点からの癌原性 HPV の検出)が、子宮頸癌の発現および進行のリスクを増大させることを示した[Schiffman, 2005]。進行の可能性については、他の癌原性 HPV よりも HPV-16 および HPV-18 が有意に高かった[Schiffman, 2005]。

GSK Biologicals 社が実施した系統的な文献検討から、癌原性 HPV の持続感染とベースライン時において細胞学的に正常であった女性における子宮頸部病変の発現との間に、一貫した明らかな関連性が示された。さらに、HPV-001 試験の対照群の解析から、癌原性 HPV の持続感染、特に HPV-16 および HPV-18 は、子宮頸部病変の発現と強く関連しており、常に感染が病変に先行することが改めて示された[Trottier, 2006b]。

これらのデータは、自然経過研究とワクチン研究において、評価項目が異なるとしても一貫した結果が得られ、生物学的妥当性が確認されたことを示している。これらの新しいデー

タに基づき、前癌病変の発現から子宮頸癌への進行に関する新しいモデルが示されており、形態学、疫学(子宮頸部検診の概念を含む)、型特異的な HPV 感染および分子機構のデータが組み入れられている。そのようなモデルは、有効性(VE)を評価するためにウイルス学的および臨床的な評価項目を使用することの裏付けとなり、子宮頸部の発癌の進行には癌原性 HPV の持続感染が必要であることを明らかにしている。このモデルの概要を図 2.5.1-10 に示す。

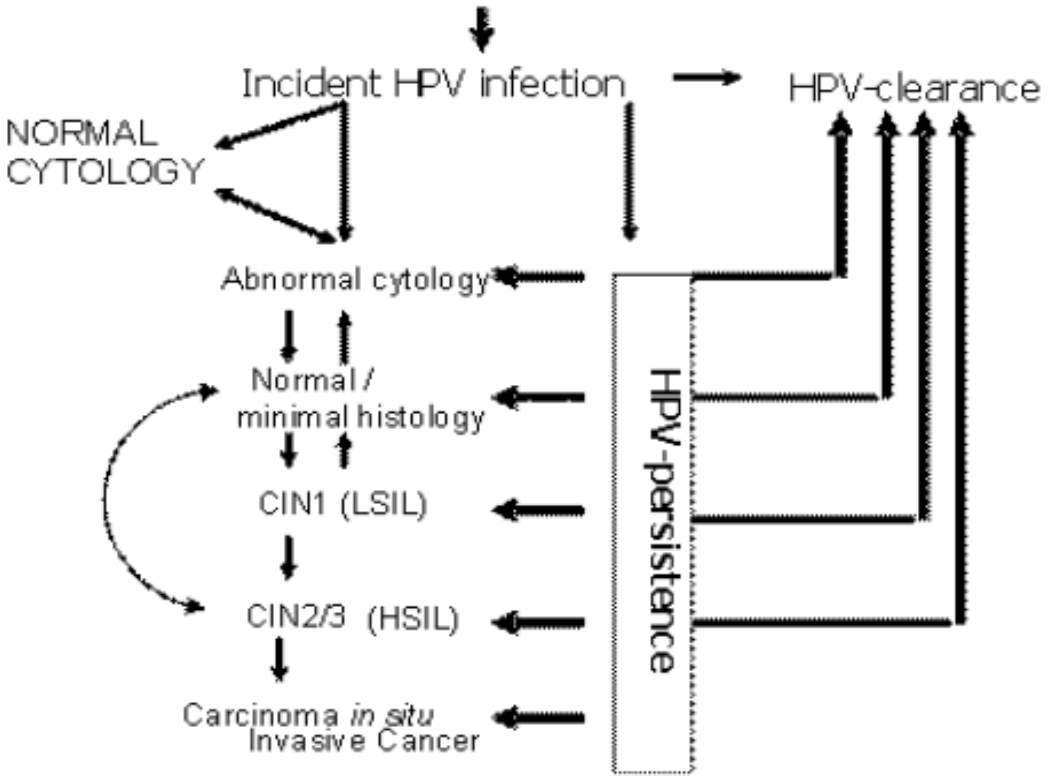


図 2.5.1-10　HPV 感染および子宮頸部の発癌の自然経過

2.5.1.1.7.　　ワクチン接種の根拠および臨床試験の評価項目の選択

GSK Biologicals 社の HPV ワクチンは、子宮頸癌を予防することを目的としている。倫理面および実施困難性から、子宮頸癌の発症を臨床試験の評価項目とすることはできない。したがって、代替評価項目を特定することが必要である。

臨床試験を計画する早期の段階で、代替評価項目を特定するために VRBPAC との専門家会議が開かれ、その時の意見を WHO が後に要約した[Pagliusi, 2004]。子宮頸部検診の実績に基づき、検診プログラムでは生検で診断された CIN2+病変の外科治療が子宮頸癌の減少に有効であることから、CIN2+病変が、HPV ワクチン研究の中で有効性を示す適切な評価項目であるとの結論となった。

子宮頸部の発癌についての理解は、子宮頸部検診から発展した形態学的な概念が中心となっている。しかし、癌原性 HPV の持続感染が、浸潤性子宮頸癌の発現の予測因子と考えられたので、WHO は HPV 感染についても今後の HPV ワクチンの臨床試験における有用な有効性評価項目と認めた[Pagliusi, 2004]。ウイルス学的評価項目についても重要な評価項目になり得ると考えられていたが、いくつかのコホート研究からの初期データ、また癌原性 HPV の病因としての役割が明らかであったにもかかわらず、評価項目としてはまだ確立されてはいなかった。2001 年の VRBPAC および FDA からの勧告以降、HPV-16/18 に起因する CIN2+の評価は主要な有効性試験である HPV-008 試験における有効性の主要評価に使用されているが、持続感染については副次評価項目となっている。

細胞学的、組織学的、そしてウイルス学的な評価項目には、それぞれ限界がある。CIN を検出するための細胞診の全体的な診断感度は高くなく(約 60%)、サンプリング方法により影響を受ける可能性がある[Fahey, 1995; Nanda, 2000]。さらに、複数の検査機関における診断の一貫性を評価する大規模な試験では、複数の国にわたる多くの試験における細胞学的および組織学的な前癌病変の診断について、常に中-低レベルの再現性しか示さなかった[Stoler, 2001; Renshaw, 2003]。病理学的な診断およびコルポスコピーによる目視検査は主観的なので、複数の視覚的な特徴を持つ複雑なイメージの解釈に変動レベルが内在した[Scott, 2002]。しかし、これらの問題は、臨床現場においては、訓練されたスタッフの使用および複数名の病理専門家による診断の合意により最小化することができるため、HPV-008 試験では病理学的な診断およびコルポスコピーによる目視検査が実施されている。さらに、前述のとおり、HPV DNA 検査法には異なる感度があり、過去のコホート研究における HPV 型の誤分類が、前癌病変の発現における癌原性 HPV のリスク評価に影響を与えていた。しかし、HPV-16/18 DNA の検出のために、型特異的な PCR および SPF_{10} PCR システムの併用は、現在利用可能な HPV 検出法の中で最高レベルの正確性を提供でき、そのため GSK Biologicals 社の HPV ワクチンの試験でも使用されている。

2001 年の VRBPAC および WHO による勧告以来、HPV-16 および HPV-18 の持続感染と子宮頸癌発現のリスクとの関係を強化した長期コホート研究から得られた重要な新しいデータが得られた(2.5.1.1.6 参照)。これらのデータより、HPV ワクチンの臨床試験におけるウイルス学的な評価項目の価値が実証され、さらに癌原性 HPV(特に HPV-16 および HPV-18)の感染、前癌病変および癌との関連性の強さについての確証が得られた。これらの得られた情報から、疫学、型特異的な HPV 感染および分子機構(形態学および子宮頸部検診の概念を含む)に関する最新のデータを踏まえ、前癌病変の発現から子宮頸癌の進行に関する新しいモデルを構築する必要がある。これは HPV ワクチンの有効性を定義するために、ウイルス学的評価項目と臨床的(細胞診/組織診)評価項目を併用することを強く裏付ける。結果として、ウイルス学的および病理学的な評価項目からのデータは、GSK Biologicals 社の HPV ワクチンの有効性を定義するために用いられている。

2.5.1.1.8. GSK Biologicals 社の HPV ワクチンを早期に臨床使用可能とする必要性

2.5.1.1.8.1. 本邦において GSK Biologicals 社の HPV ワクチンを早期に臨床使用可能とする必要性

2007 年 4 月 1 日、本邦において「がん対策基本法」が施行された。本法は、国民の疾病による死亡の最大の原因が癌である現状を踏まえ、がん対策を総合的かつ計画的に推進することを目的としている。本法の基本的施策として「がんの予防及び早期発見の推進」が掲げられており、本邦において子宮頸癌の予防は極めて重要ながん対策の一つと考えられている。

本邦における子宮頸癌の予防策としては、現時点においては二次予防である「子宮がん検診」が中心となっている。2004 年より子宮がん検診の対象年齢が 30 歳以上から 20 歳以上に引き下げられたものの、その受診率は 10%台前半と低く、期待するだけの予防効果が得られていないのが現状である。このような現状から近年、特に 30 歳代の女性における子宮頸癌の罹患率および死亡率が増加傾向にある(2.5.1.1.1 参照)。本邦においては少子化も社会的な問題であることから、これらの出産可能な年齢の女性に対する何らかの子宮頸癌予防策を講じることが急務であると考えられる。

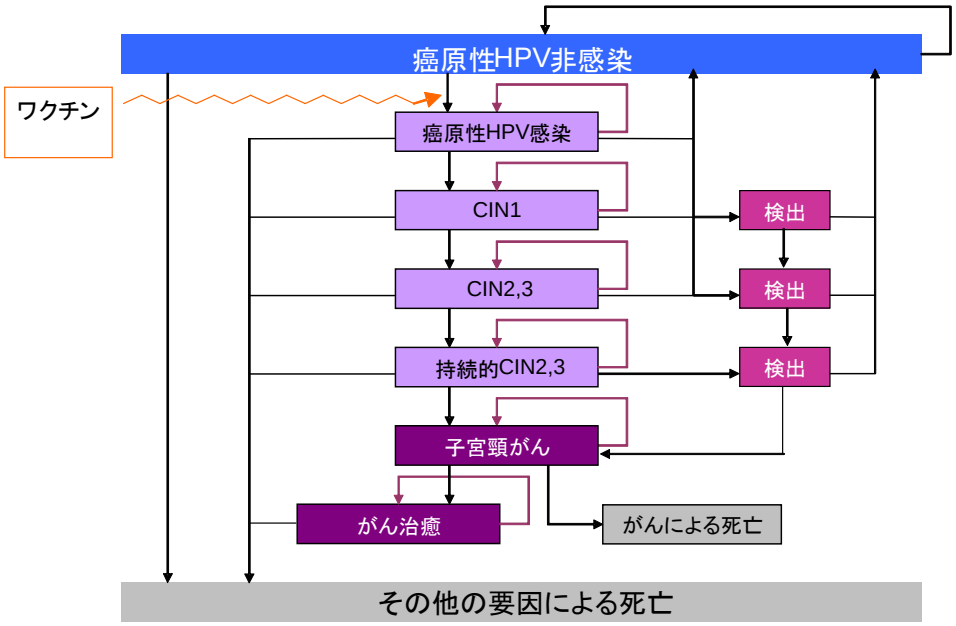
HPV ワクチンは子宮頸癌に対するもっとも効果的な一次予防と考えられるが、現時点においては本邦では臨床使用できないため、本邦においても早急に HPV ワクチンを臨床使用可能とすることで、子宮頸癌対策の一つの選択肢とする必要があると考えられる。以下に、本ワクチンの接種が本邦の子宮頸癌の罹患率および死亡率に与える影響を推計した。

本ワクチンの接種が本邦の子宮頸癌の罹患率および死亡率に与える影響

本ワクチンによる子宮頸癌の予防効果は、HPV 感染を防御することによってもたらされる。本ワクチン接種により、HPV-16 および HPV-18 の感染を大幅に減少させ、この 2 種類の HPV に起因する子宮頸部病変の発生を予防することが期待される。また、本ワクチンは HPV-16 と系統発生的に近縁の HPV-31 および HPV-52 ならびに HPV-18 と系統発生的に近縁の HPV-45 などの他の癌原性 HPV に対しても予防効果を示すことが確認されている。本ワクチンを接種した場合の臨床的有用性について、仮に本邦の 10 歳女性に集団接種した場合、10 歳の女性の生涯にわたる子宮頸癌の罹患率および死亡率を非接種時と比べて 56.0～68.6%および 56.1～68.7%減少させると推計された。したがって本ワクチンの導入により、本邦における子宮頸癌の罹患率および死亡率を低下させることが期待でき、本ワクチンは臨床的に極めて有用なものであると考えられる。

以下に試算の詳細を示す。

本ワクチンの接種が子宮頸癌の罹患率および死亡率に与える影響を推計するため、HPV 感染、子宮頸部異形成、癌、死亡という状態を確率的に推移するマルコフモデルを構築した(図 2.5.1-11)。



検出：検診によって疾病であると診断された受診者

図 2.5.1-11　子宮頸癌の予防を目的とした本ワクチン接種を評価するためのマルコフモデル

上記のマルコフモデルに国内外の文献等から抽出した変数を組み込み、本ワクチンを接種した場合と接種しなかった場合とで、生涯にわたる子宮頸癌の罹患率および死亡率がどのように変化するか推計を行った。なお、推計に当たっての変数(前提条件)は以下の通りとした。

- 本邦の子宮頸癌患者の HPV 感染率を 100%と仮定する
- 本邦の子宮頸癌患者の HPV 型について、HPV-16 および HPV-18 の検出率の合計を 58.8% (Miura らの本邦の HPV 型の報告[Miura, 2006])～71% (Clifford らの全世界の HPV 型の報告[Clifford, 2006])と仮定する
- 子宮癌検診の定期受診率を 13.6% [厚生労働省, 2004]とし、定期受診以外で、一度でも検診を受けたことがある女性の割合を 40%と仮定する
- 本ワクチンの HPV-16 または HPV-18 に対する有効率(HPV-16 または HPV-18 に起因する CIN2+に対する有効率)は 100%とする(HPV-001/007 試験および HPV-008 試験)
- 本ワクチンの HPV-16 および HPV-18 に対する予防効果は一生涯持続すると仮定する
- 本ワクチン接種の前提条件は以下の 3 通りとする。
  - 10 歳の女性すべて(579,000 人: 2006 年の推計人口[総務省, 2008])が接種した場合
  - 25 歳の女性すべて(732,000 人: 2006 年の推計人口[総務省, 2008])が接種した場合
  - 45 歳の女性すべて(763,000 人: 2006 年の推計人口[総務省, 2008])が接種した場合

以上の条件をマルコフモデルに組み込み、各年齢集団における子宮頸癌の罹患率および死亡率の推計を行った。なお、本モデルから推計される期待値の外的妥当性を検討するため、罹患率については 2005 年の患者調査[厚生労働省, 2008a]、死亡率については 2006 年の人口動態統計[厚生労働省, 2008b]との比較を行った結果、ほぼ実測値どおりにシミュレーションされたことから、モデルの外的妥当性が確認されたものと考えられる。

HPV-16 および HPV-18 の検出率の合計を 58.8%とした場合、10 歳の女性すべてに本ワクチンを接種した場合には子宮頸癌の罹患率が非接種時に比べて 56.0%減少すると推計された。また、25 歳の女性すべてに接種した場合には 44.2%の減少、45 歳の女性すべてに接種した場合には 26.6%の減少と推計された(図 2.5.1-12 および表 2.5.1-9)。

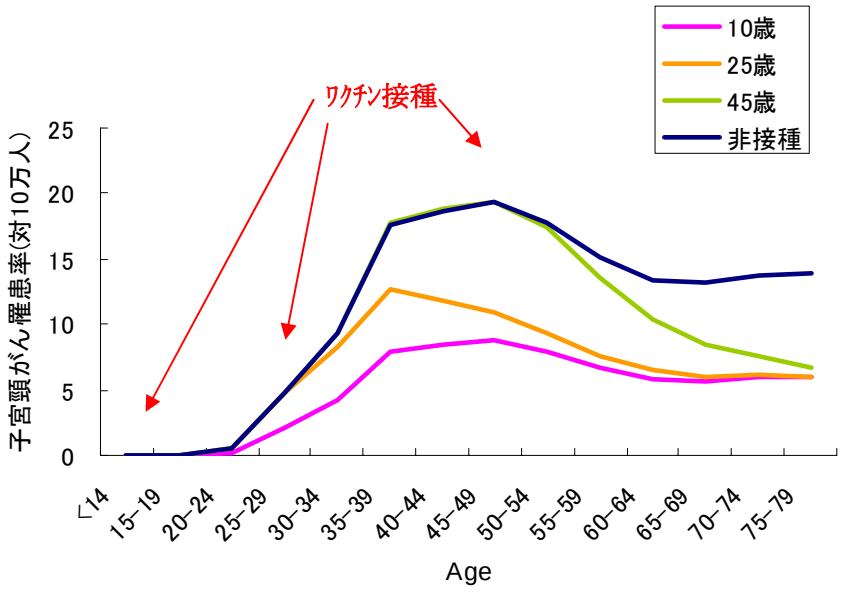


図 2.5.1-12　本ワクチンを 10 歳、25 歳または 45 歳で接種した後の、各年齢層における子宮頸癌の罹患率の推移：HPV-16 および HPV-18 の検出率の合計が 58.8%の場合

表 2.5.1-9　本ワクチンを 10 歳、25 歳または 45 歳で接種した後の、各年齢層における子宮頸癌の罹患率の変化：HPV-16 および HPV-18 の検出率の合計が 58.8%の場合

	ワクチン接種時の子宮頸癌の罹患者数	ワクチン非接種時の子宮頸癌の罹患者数	ARD	RRR
10 歳の女性すべて(579,000 人)に接種した場合	2,205	5,011	2,806	56.0%
25 歳の女性すべて(732,000 人)に接種した場合	3,526	6,314	2,788	44.2%
45 歳の女性すべて(763,000 人)に接種した場合	3,424	4,663	1,239	26.6%

ARD: attributable risk difference (絶対的リスク差)
RRR: relative risk reduction (相対リスク減少率)

また、HPV-16 および HPV-18 の検出率の合計を 71%とした場合においては、罹患率は、それぞれ 68.6%減少、54.0%減少、32.3%減少すると推計された(図 2.5.1-13 および表 2.5.1-10)。

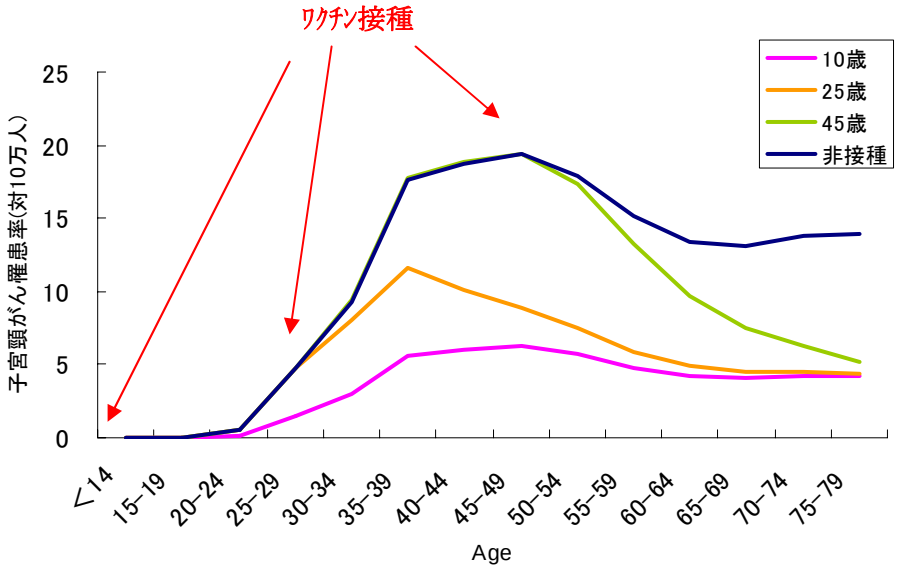


図 2.5.1-13　本ワクチンを 10 歳、25 歳または 45 歳で接種した後の、各年齢層における子宮頸癌の罹患率の推移：HPV-16 および HPV-18 の検出率の合計が 71%の場合

表 2.5.1-10　本ワクチンを 10 歳、25 歳または 45 歳で接種した後の、各年齢層における子宮頸癌の罹患率の変化：HPV-16 および HPV-18 の検出率の合計が 71%の場合

	ワクチン接種時の子宮頸癌の罹患者数	ワクチン非接種時の子宮頸癌の罹患者数	ARD	RRR
10 歳の女性すべて(579,000 人)に接種した場合	1,575	5,011	3,436	68.6%
25 歳の女性すべて(732,000 人)に接種した場合	2,905	6,314	3,409	54.0%
45 歳の女性すべて(763,000 人)に接種した場合	3,157	4,663	1,506	32.3%

ARD: attributable risk difference (絶対的リスク差)
RRR: relative risk reduction (相対リスク減少率)

同様に死亡率について推計したところ、HPV-16 および HPV-18 の検出率の合計を 58.8%とした場合、10 歳の女性すべてに本ワクチンを接種した場合には子宮頸癌の死亡率が非接種時に比べて 56.1%減少すると推計された。また、25 歳の女性すべてに接種した場合には 45.4%の減少、45 歳の女性すべてに接種した場合には 27.5%の減少と推計された(図 2.5.1-14 および表 2.5.1-11)。

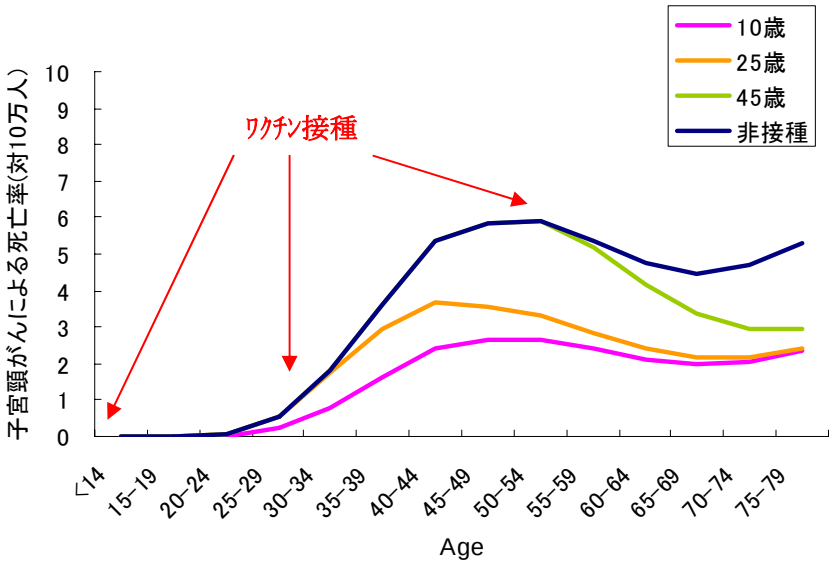


図 2.5.1-14　本ワクチンを 10 歳、25 歳または 45 歳で接種した後の、各年齢層における死亡率の推移：HPV-16 および HPV-18 の検出率の合計が 58.8%の場合

表 2.5.1-11　本ワクチンを 10 歳、25 歳または 45 歳で接種した後の、各年齢層における死亡率の変化：HPV-16 および HPV-18 の検出率の合計が 58.8%の場合

	ワクチン接種時の子宮頸癌による死亡者数	ワクチン非接種時の子宮頸癌による死亡者数	ARD	RRR
10 歳の女性すべて(579,000 人)に接種した場合	767	1,747	980	56.1%
25 歳の女性すべて(732,000 人)に接種した場合	1,204	2,207	1,003	45.4%
45 歳の女性すべて(763,000 人)に接種した場合	1,356	1,871	515	27.5%

ARD: attributable risk difference (絶対的リスク差)
RRR: relative risk reduction (相対リスク減少率)

また、HPV-16 および HPV-18 の検出率の合計を 71%とした場合においては、死亡率は、それぞれ 68.7%減少、55.5%減少、33.4%減少すると推計された(図 2.5.1-15 および表 2.5.1-12)。

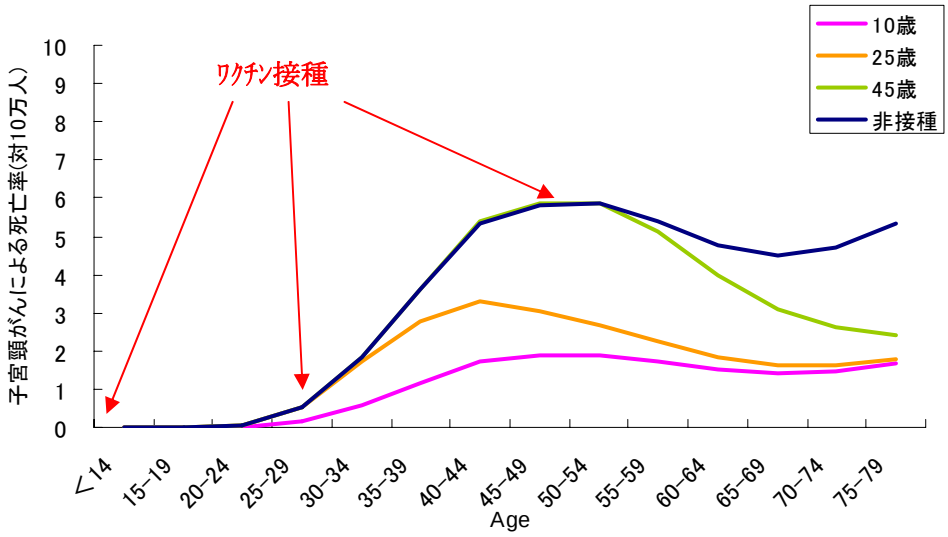


図 2.5.1-15　本ワクチンを 10 歳、25 歳または 45 歳で接種した後の、各年齢層における死亡率の推移：HPV-16 および HPV-18 の検出率の合計が 71%の場合

表 2.5.1-12　本ワクチンを 10 歳、25 歳または 45 歳で接種した後の、各年齢層における死亡率の変化：HPV-16 および HPV-18 の検出率の合計が 71%の場合

	ワクチン接種時の子宮頸癌による死亡者数	ワクチン非接種時の子宮頸癌による死亡者数	ARD	RRR
10 歳の女性すべて(579,000 人)に接種した場合	547	1,747	1,200	68.7%
25 歳の女性すべて(732,000 人)に接種した場合	981	2,207	1,226	55.5%
45 歳の女性すべて(763,000 人)に接種した場合	1,246	1,871	625	33.4%

ARD: attributable risk difference (絶対的リスク差)
RRR: relative risk reduction (相対リスク減少率)

以上のことから、マルコフモデルを用いた推計により、本邦において、10 歳以上の女性に本ワクチンを接種することで、本邦の子宮頸癌の罹患率および死亡率を大幅に減少させることが期待できると考えられる。

また、重要なエビデンスとして、本ワクチンは HPV-16 および HPV-18 だけではなく、他の癌原性 HPV(HPV-16 と系統発生的に近縁の HPV-31 および HPV-52 ならびに HPV-18 と系統発生的に近縁の HPV-45 を含む)に対しても予防効果(Cross protection 効果)を示すことが

HPV-008 試験で確認されている。この Cross protection 効果を考慮すると、上述した推計よりも更に大幅に子宮頸癌の罹患率および死亡率を減少させる可能性が期待できると考えられる。

接種すべき年齢層については、可能な限り初交前のなるべく早い年齢において本ワクチンを接種することで、罹患率および死亡率をより減少させることが可能になると考えられるが、その一方で、10 歳以上の年齢であれば、仮に 45 歳で接種した場合においても、本ワクチンを接種することにより十分な臨床的有用性がもたらされるものと考えられる。

2.5.1.1.8.2. 米国において GSK Biologicals 社の HPV ワクチンを早期に臨床使用可能とする必要性

本概要において示した臨床的およびウイルス学的な評価項目における一貫した有効性データは、ワクチン接種後 5 年以上の継続調査によりもたらされ、GSK Biologicals 社の HPV ワクチン(以下、本ワクチン)によるハイレベルな継続的防御作用に信頼を与えるものである。

GSK Biologicals 社は、子宮頸癌に対する一次予防の公衆衛生上の必要性から、本ワクチンを早期に臨床使用可能とする必要性を感じている。最近米国で、HPV 予防ワクチン(Gardasil®)が、9-26 歳の女性を対象に、HPV-6、11、16 および 18 により引き起こされる子宮頸癌および肛門性器疣贅(尖圭コンジローム)、ならびに前癌または異形成の病変(子宮頸部の上皮内腺癌、CIN1、CIN2 および CIN3、外陰部上皮内癌[VIN2 および VIN3]、膣上皮内癌[VaIN2 および VaIN3])予防の適応で承認された。HPV-6 および HPV-11 は、米国における新規肛門性器疣贅症例の約 90%に認められるが[Greer, 1995]、それらは CIN1 の約 5%にしか認められておらず[Herrero, 2005]、したがって子宮頸癌の予防に関しては、HPV-6 および HPV-11 を HPV ワクチンに含めることの臨床上のベネフィットは限られている。

米国において子宮頸癌の予防の適応で 2 番目に承認される HPV ワクチンは、ワクチンの流通を拡大させ、また、HPV ワクチン接種プログラムの普及を促進し、米国および全世界への供給量を増やし、最終目標である子宮頸癌の撲滅を達成するために有用である。

Gardasil®および本ワクチンは、共に今日までの有効性試験で、HPV-16 または HPV-18 に起因する CIN2+に対して高い有効性を示したが[Harper, 2004; Harper, 2006; Villa, 2005; Villa, 2006]、本ワクチンには AS04 アジュバントが含まれているため、液性および細胞性免疫応答がより高いことが予想される。初期の前期第Ⅱ相試験では、アルミニウムアジュバントを添加した製剤と比較し、AS04 アジュバントを添加した本ワクチンの優位性が示された[Giannini, 2006]。この本ワクチンによる免疫応答の性質から、幅広い(ワクチンの標的となる HPV 型以外の癌原性 HPV に対する)防御能力を説明することが可能となる。本ワクチンは、ワクチンの標的となる HPV 型以外の癌原性 HPV、特に HPV-45 および HPV-31 に対しても防御作用を示した。したがって、ワクチンによる防御作用を HPV-16 および HPV-18 以外の癌原性 HPV に拡張する、本ワクチンの利用可能性は、より広範囲な子宮頸癌防御作用をもたらし、それにより現時点において満たされていない unmet medical needs を満たすことが期待できる。

癌原性 HPV の感染は、26 歳以上の女性においてもよくみられており、感染は若年女性よりも成人女性で持続的であることが多く、その結果、感染した成人女性では子宮頸癌発現のリスクが増加する。Gardasil®は、9-26 歳の女性を対象として米国で承認されている。したがって、26 歳を超える女性における子宮頸癌の予防は unmet medical needs である。過去に HPV に曝露された女性が本ワクチンを接種した場合においても子宮頸癌が進行するリスクは認められておらず、55 歳までの女性で示された免疫原性および 6200 名以上の 26 歳以上の女性における安全性データがあることを考慮すると、本ワクチンによる予防的免疫付与によりこの unmet medical needs を満たすことができる。GSK Biologicals 社の HPV ワクチンは、26 歳以上の女性の集団に対しても利用可能とされるべきであり、そして、年齢が高いという理由だけで HPV ワクチン接種の対象外とすべきではない。

子宮頸部検診という二次予防もまた、子宮頸癌を予防することを証明している。検診が利用可能な国でも、これらの検診に関連した身体的、社会心理学的および感情的な負担ならびに公共医療サービスへの莫大な財政負担が生じている。さらに、検診プログラムの対象となる集団のすべての人が検診を受けることができない場合もある。したがって、検診を受けた集団においても、HPV ワクチン接種によりそれらの負担を大幅に減らすことが可能である。

2005 年 6 月に、世界的に HPV ワクチンの迅速な導入を促進するために、ゲイツ財団は主要な公衆衛生機関(WHO、IARC、ハーバード大学および Program for Appropriate Technology in Health[PATH])への 1290 万ドルの援助を表明した[WHO, 2005]。PATH は、開発途上国の体制を強化し、子宮頸癌発症および死亡を減らすため、2006 年 6 月にさらに 2780 万ドルの補助金をゲイツ財団から授与された[PATH, 2006]。この目的のために、PATH は国際機関、政府当局およびワクチン製造業者(Merck & Co. Inc.および GSK Biologicals 社)と協力していく予定である。民間および公的セクター間のパートナーシップにより、HPV ワクチン接種実施の煩雑さを克服することが可能となるであろう。

GSK Biologicals 社の HPV ワクチンは、世界的には 70%以上の子宮頸癌を、また北米では 76%の子宮頸癌を減少させる可能性がある。その結果、毎年、米国では 2590 名以上の女性および世界的には 189000 名の女性の命を救うことができ、50%以上の高度な前癌病変を予防することができると考えられる。GSK Biologicals 社の HPV ワクチンが、ワクチン対象外の HPV 型、特に HPV-45 および HPV-31 を防御する可能性があることを考慮すると、GSK Biologicals 社の HPV ワクチンは、HPV-16 および HPV-18 を防御するだけの HPV ワクチンよりも、子宮頸癌の罹患率および子宮頸癌による死亡率を、さらに低下させることが期待できる。HPV-45 および HPV-31 は、北米では 3 番目および 4 番目に頻出する HPV 型であると考えられ、世界的に HPV-16 および HPV-18 と合わせて子宮頸癌症例の 78.5%から 80.3%を占める。

したがって、米国において 2 番目の HPV ワクチン(GSK Biologicals 社の HPV ワクチン)を利用可能とすることにより、今も継続している子宮頸癌による様々な負担を軽減することに大きく貢献できるものと思われる。

2.5.1.2. ヒトパピローマウイルスワクチン

2.5.1.2.1. ワクチン開発のための根拠

HPV は、性器粘膜に軽微な損傷が生じることにより、基底上皮層の標的幹細胞に感染することが可能になると考えられる。現時点においては限られたデータしか存在しないが、特定の HPV 型に対する各個人の感受性(免疫による監視機能の決定因子の遺伝子型に依存する)は、初期の HPV 感染における重要な因子であると考えられる[Snijders, 2006]。

HPV 感染は全身性ではなく、初感染の部位に限局する。これは、新規感染に対する初期の防御機構が、先天的な免疫機能である皮膚粘膜であると思われることを示している。先天的な免疫機能は、組織の損傷を(通常は外因性とは考えられない)分子シグナルを経由して感知している。先天的な免疫機能は抗原特異的ではないが、抗原特異的な免疫獲得の活性化に関与している。

ワクチン接種の戦略立案にあたり、HPV ウイルスの自然感染は、免疫系によるウイルス排除を回避するためのいくつかのメカニズムを有するという事実を考慮することが重要である。HPV 感染細胞は、先天的な免疫記憶を回避し、免疫の活性化を遅延させることがある。

- HPV E6 および E7 は、タイプ I インターフェロンによるシグナル伝達を抑制し、複数のインターフェロン誘導遺伝子の発現を減少させる。
- HPV 蛋白の発現は、ほとんどの蛋白で非常に低く、ウイルス放出は(ウイルス抗原がすぐに検出されず、また角化細胞が溶解されない)扁平上皮細胞で行われる。
- HPV 感染により誘発される細胞死が全くないため、炎症が起こらない。そのため、樹状細胞の活性化、遊走、抗原処理および提示のための刺激が全くない。

これらの機序は、HPV 感染が長期間に及ぶ理由を説明し、また、HPV ワクチンの必要性を裏付ける。

疫学調査および自然経過調査により、獲得細胞(細胞性免疫、CMI)および液性免疫応答の両方が、HPV 感染をコントロールする役割を果たすことが裏付けられている[Ho, 1998; Schiffman, 2003]。HPV 感染の消失およびコントロールにおける細胞性免疫応答の重要性は、免疫抑制状態のヒトにおける HPV 感染[Six, 1998]、病変の発症[Minkoff, 1998]および進行[Ellerbrock, 2000]のリスクの増加によりさらに説明されている。また、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)に感染した患者は、子宮頸部上皮内腫瘍(CIN)の再発を繰り返すとの報告もある[Fruchter, 1996]。

細胞性免疫応答は、ウイルスが感染した細胞の消失のために必須であると思われ[Stanley, 2006]、免疫記憶の生成に役割を果たしている可能性がある。関与しているエフェクターの詳細はまだほとんど理解されていないが、HPV 病変の消失には CD4 T リンパ球依存応答が関与している。感染を陰性化またはコントロールする効果的な細胞性免疫応答が発現されな

ければ持続感染に至り、癌原性 HPV の場合は、高度 CIN 病変または浸潤性子宮頸癌に進行するリスクの増加を招く。

いくつかの試験では、自然感染により誘導される HPV カプシド特異的な抗体は、その後の感染を必ずしも防御しないことが示されているものの、抗体は遊離ウイルスの陰性化と再感染の予防に重要な役割を果たしている。血清抗体陽転が感染のマーカーである大部分の他のウイルス感染と異なり、抗 HPV 抗体は、HPV に自然感染した女性の 50%にしか検出されない。これは、自然感染後に誘発される抗体価が低値であるためと考えられる。相反するデータとしては、血清抗体価陽性の予測値に関する文献がある。HPV-16 に対する高い抗体価の持続が、HPV-16 および HPV-16 との系統発生学的に関連する HPV 型のその後の感染リスクの減少と関連していることが報告されたが[Ho, 1998]、一方で HPV 血清抗体価が陰性の女性に比べ、HPV 血清抗体価が陽性である女性においては CIN3/子宮頸癌のリスクが増加したとの報告もある[Viscidi, 2004; Wang, 2004; Sigstad, 2002]。抗体価が高値である場合、HPV の複数回曝露、再感染または持続感染が疑われる。

HPV の感染および病変発現の予防における、HPV L1 カプシド蛋白に対する抗体の役割は、3 種類の動物モデルシステム(イヌ口腔パピローマウイルス[Suzich, 1995]、ワタオウサギパピローマウイルス[Lin, 1992; Jansen, 1995; Breitburd, 1997]およびウシパピローマウイルス[Kirnbauer, 1996])で示されている。すべてのモデルにおいて、種特異的な L1 ウイルス様粒子(VLPs)のワクチン接種により、相同のパピローマウイルス感染およびその後の病変発現に対する防御免疫を誘導することが可能であった[Christensen, 1996]。重要なことは、イヌ口腔パピローマウイルス L1 VLPs をイヌに全身投与することで、粘膜経由のパピローマウイルス感染に対して防御反応を示したことである[Suzich, 1995]。ワクチン接種後に誘導される抗体による防御作用の明らかな役割は、複数の動物モデルにおける輸血実験で示されている[Suzich, 1995; Breitburd, 1997; Kirnbauer, 1996]。しかし、ウサギを対象とした遅延型(6-12 ヵ月)チャレンジ試験において、有意だが不完全な防御作用が示されたことから[Christensen, 1996]、液性免疫(記憶 B 細胞応答を含む)の十分なレベルの持続を強化する必要性が正当化されている。長期間の防御作用は、ワクチン接種により誘発されるピーク時の抗体価と相関することが予想される。

ヒトでの試験において、癌原性 HPV の子宮頸部感染に対する防御作用をもたらす因子として、ワクチンが誘発する血清 IgG 抗体反応が重要であることが示された。子宮頸部における感染防御メカニズムの一つの可能性として、子宮頸部粘液中への血清 IgG の濾出がある。HPV-16 VLPs の全身免疫は、粘液中に高力価の HPV-16 特異的 IgG 抗体を誘導することが示されており、それは血清から由来すると考えられた[Nardelli-Haefliger, 2003]。

GSK Biologicals 社は、HPV ワクチンのアジュバントを選択する際に上記を考慮した。$Al(OH)_3$および 3-*O*-脱アシル化-4'-モノホスホリル lipid A(MPL)を併用した AS04 アジュバン

トシステムは、先天的免疫および免疫記憶を刺激することが示されており[Giannini, 2006]、その結果、持続的かつ高度な防御作用をもたらすと考えられる。

2.5.1.2.2. 薬理学的なクラス

GSK Biologicals 社は、HPV-16 および HPV-18 により引き起こされる前駆病変(CIN1、CIN2、CIN3 および異常な細胞診[すなわち ASC-US、LSIL および HSIL])および感染(持続感染および一時感染)を防御することにより、子宮頸癌(扁平上皮癌および腺癌)を予防する HPV-16/18 予防ワクチンを開発した。本ワクチンは癌原性 HPV である HPV-16 および HPV-18、また系統発生学的に類似した HPV-31 および HPV-45 により引き起こされる一時感染および持続感染の両方に対して有効性を示した。

注目すべき疫学データとして、癌原性 HPV 型の持続感染が、浸潤性子宮頸癌のほとんどすべての症例に関与することが確認された。HPV-16 および HPV-18 は、合わせて全世界の扁平上皮子宮頸癌の 70%以上[Munoz, 2003]および腺癌の 85%[Castellsague, 2006]に関与しており、HPV-31 および HPV-45 を加えるとさらに 10%の子宮頸癌への関与が確認されている。北米では、子宮頸癌の 76%が HPV-16 および HPV-18 に関連しており、全子宮頸癌の 84%が HPV-16、HPV-18、HPV-31 および HPV-45 に関連しているとみなされている[Smith, 2007]。

本ワクチンの 1 用量には、ウイルス様粒子(VLPs)に組み込まれた 20µg の HPV-16 L1 蛋白および 20µg の HPV-18 L1 蛋白が有効成分として含まれている。これらの抗原に GSK Biologicals 社が所有権を有するアジュバントシステムである AS04D(50µg の免疫賦活剤 3-*O*-脱アシル化-4'-モノホスホリル lipid A(MPL)および 500µg のアルミニウム[水酸化アルミニウム塩($Al(OH)_3$)として]から成る)が 1 用量ごとに添加されている。抗原および MPL は、$Al(OH)_3$ 粒子上で別々に吸着される。AS04D(以後、AS04 とする)は、AS04 と称されるアジュバントグループの一つであり、末尾に文字を追加することで組成または製剤の違いを表している。今日までに複数の臨床試験(本ワクチンの試験を含む)で 33000 名以上の被験者が、AS04 アジュバントシステムを含んだワクチンまたは製剤を少なくとも 1 用量接種されている。GSK Biologicals 社により開発された AS04 を含む他の 2 種類のワクチン(B 型肝炎ワクチン[B 型肝炎ウイルス(HBV)ワクチン、Fendrix®、GSK Biologicals 社]および単純疱疹ワクチン[単純ヘルペスウイルス(HSV)ワクチン])の安全性プロファイルについては、5.3.5.4「A SUMMARY REPORT ON SAFETY DATA FROM PROPHYLACTIC STUDIES OF GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS' AS04-CONTAINING VACCINES HB-AS04C AND HSV-AS04A」に要約されている。AS04C はアルミニウムリン酸塩および MPL を含むアジュバントシステム(抗原および MPL を別々に吸着させたアルミニウム塩粒子)であり、AS04A は $Al(OH)_3$ および MPL を含むアジュバントシステム(抗原および MPL を同時に吸着させたアルミニウム塩粒子)である。アジュバント AS04C を添加した B 型肝炎ワクチンの Fendrix®は、年齢 15 歳以上の腎不全患者(血液透析前および血液透析中の患者)における B 型肝炎ウイルス(HBV)感染予防の適応で、欧州において承認されている。

2.5.1.2.3. ワクチン開発

非臨床の効力を裏付ける試験において、AS04 添加 HPV-16/18 L1 VLP ワクチンの各構成成分の重量比を検討した。用量反応性を検討した BALB/c マウスでの 3 つの免疫原性試験では、HPV-16 L1 VLP および HPV-18 L1 VLP に対して特異的な液性および細胞性免疫応答に対する $Al(OH)_3$、MPL および HPV-16/18 L1 VLP 抗原の影響を検討した。これらの試験成績から、L1 VLP 抗原、$Al(OH)_3$ および MPL の重量比を 1:25:2.5 とした AS04 添加 HPV-16/18 L1 VLP ワクチンの開発を決定した。これらの試験成績は 2.6.2、2.6.3 および 2.4 に要約した。重量比($Al(OH)_3$: MPL)が 10 : 1 となったことは、Fendrix®の臨床試験成績における最適比と一致するものである。臨床試験用の製剤としては、1 用量 0.5mL あたりアルミニウム 500µg [$Al(OH)_3$ として]および MPL 50µg のアジュバントを添加した AS04 添加 HPV-16/18 L1 VLP ワクチン(各抗原 20µg)を選択した。なお、Fendrix®も 1 用量あたりアルミニウム 500µg [$Al(OH)_3$ として]および MPL 50µg を含有している。

マウスおよびサルでの免疫原性試験において、$Al(OH)_3$ 添加または AS04 添加 HPV-16/18 L1 VLP ワクチンによって誘発される免疫応答の違いを検討した。アジュバント非添加または $Al(OH)_3$ 添加 HPV-16/18 L1 VLP ワクチンに比べて、AS04 添加 HPV-16/18 L1 VLP ワクチンは HPV-16 L1 抗原および HPV-18 L1 抗原に対する高い液性抗体反応を再現性よく誘導した[Giannini, 2006]。AS04 添加 HPV-16/18 L1 VLP ワクチンはマウスにおいてインターフェロンガンマ(IFN-γ)を指標とした細胞性免疫応答を増強した。これらの非臨床試験成績より、各 L1 抗原を 20µg、MPL を 50µg および[$Al(OH)_3$ として]アルミニウムを 500µg 含有する AS04 添加 HPV-16/18 L1 VLP ワクチンを臨床試験に使用する妥当性が示された(2.4.1 参照)。

HPV-16/18 ワクチン(HPV-16 L1 を 20µg と HPV-18 L1 を 20µg 含有する製剤)の最初の臨床評価は第 I 相試験の HPV-002 試験であり、18-30 歳の女性を対象に実施した(5.3.5.4 の HPV-002 試験報告書参照)。被験者には AS04 をアジュバントとする 3 種類のワクチン製剤のうち 1 種類を接種した(それぞれ、一価の HPV-16 ワクチン(被験者 12 名)、一価の HPV-18 ワクチン(被験者 12 名)または HPV-16 および HPV-18 の混合ワクチン(被験者 25 名))。各ワクチンは 0、1 ヵ月のスケジュールで筋肉内接種された。さらに、一価の HPV-16 群の被験者 8 名に HPV-16 ワクチンの 3 回目を 4 ヵ月目に接種した。酵素抗体免疫吸着アッセイ(ELISA)により評価した型特異的な抗体反応が各群で得られた。3 群すべてにおいて 2 回目接種後に細胞性免疫応答(リンパ球の増殖応答およびサイトカイン反応(IFN-γ およびインターロイキン 5[IL-5]))が観察された。混合製剤においては HPV-16 L1 および HPV-18 L1 の間に免疫学的な干渉は認められなかった。3 回目の HPV-16 L1 ワクチン接種を受けた全被験者で、3 回目の接種から 1 ヵ月後に血清学的免疫応答の増強が確認された。

HPV-002 試験で評価された HPV-16/18 ワクチン製剤は、防腐剤としてチメロサール(エチル水銀の誘導体)を含有していた。HPV-16 中和 V5 エピトープに認められた破壊作用のため、GSK Biologicals 社は、チメロサールを HPV-16/18 ワクチン製剤から取り除くこととした。ワ

クチン製剤からのチメロサールの除去は CHMP および FDA の勧告と一致する。両機関はチメロサールを含まない(または可能な限り含有量の低い)ワクチン開発を推奨している。

その後の臨床試験におけるワクチン接種スケジュール(0、1、6 ヵ月)は、別の抗原蛋白ワクチン(HBV ワクチン)で示された効果的なプライミングおよび免疫応答の増強作用に基づき設定された。B 型肝炎ワクチンにおける 0、1、6 ヵ月のスケジュールは、急速な免疫応答(2 回目の接種から 1 ヵ月後)を誘導し、7 ヵ月目(3 回目の接種から 1 ヵ月後)に抗体反応がピークに到達することが明らかになった。このスケジュールで接種することにより高い免疫原性が得られ、結果として防御作用が長期間持続することが示された。

本ワクチンに使用するアジュバントおよびワクチンの抗原用量は、2 つの前期第Ⅱ相臨床試験(HPV-004 試験および HPV-005 試験)を行い設定した。ワクチンは 0、1、6 ヵ月のスケジュールで筋肉内接種した。

HPV-005 試験では、3 種類の抗原量の異なる製剤(各抗原を 6μg、20μg または 60μg 含有する HPV-16/18 L1 VLP AS04 ワクチン)および各抗原を 20μg 含有する水酸化アルミニウム塩を用いた製剤(HPV-16/18 L1 VLP $Al(OH)_3$ ワクチン)を評価した。L1 120μg 群でより高頻度にみられた注射部位腫脹を除き、AS04 をアジュバントとして添加した群では特定有害事象の頻度、期間または強度、または特定外有害事象の頻度に明らかな用量反応性は認められなかった。抗原量の低下に伴う ELISA 力価の低下傾向が認められ、L1 12μg 群では、試験した他の抗原用量よりも免疫原性が低いことが示された。20μg の HPV-16 L1 および 20μg の HPV-18 L1 を含有する HPV-16/18 L1 VLP AS04 ワクチンが、ワクチンの忍容性および免疫応答の観点から適度なバランスをもつことが確認された。

本ワクチンのアジュバントとしての AS04 の選択は、HPV-004 試験の成績に基づいている。本試験では、各 L1 抗原を 20μg 含有する 3 種類のワクチン(AS04 をアジュバントとして添加したワクチン、$Al(OH)_3$ をアジュバントとして添加したワクチン、およびアジュバント非添加のワクチン)を評価した。AS04 をアジュバントとして添加したワクチンは、$Al(OH)_3$ アジュバントを添加したワクチンまたはアジュバント非添加のワクチンのどちらよりもわずかに局所の特定有害事象である注射部位疼痛が強かったが、AS04 をアジュバントとして添加したワクチンの副反応プロファイルは臨床的に容認できると考えられた。各抗原の 7 ヵ月目および 12 ヵ月目における抗体価は、$Al(OH)_3$ アジュバントを添加した群またはアジュバント非添加の群よりも、AS04 アジュバントを添加した群が有意に高かった。中和抗体反応の反応速度論的プロファイルは、ELISA 反応のプロファイルと類似していた。もっとも免疫応答が低かったのは、アジュバント非添加のワクチンを接種した群であった。本試験の結果に基づき、その後の臨床開発においては 40μg の抗原用量(各抗原あたり 20μg)で AS04 をアジュバントとして添加したワクチンを用いることとした。

本ワクチンの妥当性については、HPV-004 試験および HPV-005 試験における 4 年間の継続調査により確認されている[Giannini, 2006]。$Al(OH)_3$ または AS04 をアジュバントとする HPV-16/18 ワクチン(L1 抗原全体として 40µg)を 3 回接種した後の特異的な抗体価の持続および細胞性免疫応答が、これら 2 試験の併合解析で評価されている(2.7.3.3.4.1 および 2.7.3.4.3 参照)。これらのデータから、本ワクチンの接種は、3 回目の接種から 1 ヵ月後に測定された(HPV-16 L1 VLP および HPV-18 L1 VLP に特異的な)液性免疫応答を 1 回目のワクチン接種後最長 4 年まで持続させ、また HPV-16 L1 VLP および HPV-18 L1 VLP に特異的な細胞性免疫応答を誘発したと結論付けることができる。HPV-16 および HPV-18 に対する抗体反応は優れた強い反応であったことから、AS04 をアジュバントとして添加したワクチンを接種された被験者では、$Al(OH)_3$ をアジュバントとして添加したワクチンを接種された被験者よりも、抗体価が長期間持続すると思われる。B 細胞 Elispot 法により評価された被験者数は限られていたが、得られた結果から AS04 が HPV-16 L1 VLP 抗原および HPV-18 L1 VLP 抗原に対する記憶 B 細胞を高い頻度で誘導することが示された。

2.5.1.2.4. ワクチン組成

本ワクチンは、1 回接種量 0.5mL あたり、有効成分として HPV-16 L1 蛋白 20µg および HPV-18 L1 蛋白 20µg を含有する。L1 蛋白は、MPL 50µg および[水酸化アルミニウム塩として]アルミニウム 500µg から構成される AS04 アジュバントシステムと調合される。ワクチンには防腐剤は含まれない。

HPV-16 L1 VLP 抗原および HPV-18 L1 VLP 抗原ならびに MPL の製造、特性解析、品質管理および安定性についての詳細な情報はモジュール 2.3 に示す。

本ワクチンの組成を表 2.5.1-13 に示す(詳細はモジュール 2.3 参照)。

表 2.5.1-13 本ワクチンの組成

成分	分量 (1 回 0.5ml あたり)	配合目的
有効成分		
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	20µg	有効成分
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	20µg	有効成分
添加剤		
3-脱アシル化-4'-モノホスホリルリピッド A	50µg	免疫賦活剤
水酸化アルミニウム懸濁液（アルミニウムとして）	500µg	アジュバント
塩化ナトリウム	4.4mg (150mM)	等張化剤
リン酸二水素ナトリウム二水和物	0.624mg (8mM)	緩衝剤
注射用水	q.s. ad 0.5mL	溶剤

2.5.1.2.5. ワクチン製造

本ワクチンは、バキュロウイルス発現系を用いて、組換え DNA 技術により製造される。この発現系は GSK Biologicals 社により開発され、高純度、高収率で、蛋白の立体構造の保持に優れるなどの利点がある。本ワクチンの開発過程において、製造工程を数回にわたり最適化した。おもな最適化は、2 種類の細胞基材(バキュロウイルス貯蔵用のヨトウガ由来 [redacted] 細胞株および L1 蛋白発現用のイラクサギンウワバ由来 [redacted] 細胞株)を用いる製造工程([redacted]/[redacted] 工程)から、1 種類の細胞基材(バキュロウイルス貯蔵および L1 蛋白発現の両方に用いるイラクサギンウワバ由来 [redacted] 細胞株)を用いる工程([redacted] 工程)への変更であった(詳細はモジュール 2.3 参照)。

[redacted] 細胞の特徴的な細胞内構造体を電子顕微鏡検査法により観察した。この細胞の特徴的な構造体が観察される割合は低く、確認される細胞の 0.41%と推定される。この細胞の性質と特性を調べるために広範な試験を実施した。その細胞の特性試験の結果、この特徴的な構造体は複製機能および感染機能を有さない [redacted] 細胞系固有の低レベルなものであることがわかった。これらの試験結果に基づき、GSK Biologicals 社は、HPV-16/18 L1 VLP 抗原の製造工程における不純物除去能力は極めて高く、[redacted] 細胞株に発現する特徴的な細胞内構造体は本ワクチンの安全性には影響を与えないと結論付けた(詳細はモジュール 2.3 参照)。

抗原生産は細胞培養と精製の 2 段階で構成される。臨床開発中にその両方の製造スケールを徐々に拡大した。本ワクチンの開発中に、製造スケールの拡大を 3 回実施した。80L 培養/20L 精製から 80L 培養/80L 精製へ、最終的に実生産を目的とした 600L 培養/600L 精製へと製造スケールを拡大した。

要約すると、表 2.5.1-14 に示すように、4 種類の製造方法が開発され、これら 4 種類の製造方法により製造したロットを臨床試験に使用した。

表 2.5.1-14　本ワクチン開発における製造方法の変更

製造方法	製造方法 1	製造方法 2	製造方法 3	製造方法 4
臨床試験	HPV-001	HPV-008 HPV-009 HPV-013 HPV-012	HPV-014 HPV-016 HPV-012	HPV-015 HPV-016 HPV-032 HPV-046 計画中の試験
臨床試験相	IIb	III	III	III 以降
ロット	DV■17A2	DH■005A9 DH■006A9 DH■007A9	DH■A004A DH■A005A DH■A006A	DH■A014A DH■A016A DH■A017A AH■A005C AH■A006B AH■A007A
抗原製造方法	■/■ 80L/20L 規模*	■/■ 80L/80L 規模*	■■■■■ 80L/80L 規模*	■■■■■ 600L/600L 規模*

* 培養/精製の規模
矢印は臨床的な比較(ブリッジング)を表す

製造方法 1、2、3 および 4 の間での品質の一貫性を比較(ブリッジング)した。詳細をモジュール 2.3 に示す。要約すると、製造方法 1(■/■ 80L/20L)、製造方法 2(■/■ 80L/80L)、製造方法 3(■■■■■ 80L/80L)および製造方法 4(■■■■■ 600L/600L)の工程を用いて製造した HPV-16 L1 VLP 抗原、HPV-18 L1 VLP 抗原を評価し、これらが免疫学的および物理化学的に同程度の特性を有していることを確認した。

HPV-012 ブリッジング臨床試験において、製造方法 1 および製造方法 3 の間ならびに製造方法 2 および製造方法 3 の間で免疫学的な非劣性基準に基づき、一貫性が証明された(2.7.3.3.2.6 参照)。また、HPV-016 試験でも同様に、製造方法 3(80L/80L)と製造方法 4(600L/600L)の比較からも一貫性が証明された(2.7.3.3.2.6 参照)。

製造方法 4(600L/600L)でのロット間の一貫性については、HPV-016 試験において臨床的に確認されている(2.7.3.3.2.6 参照)。

2.5.1.3. 臨床開発計画

申請している適応症の裏付けのため、年齢 15-25 歳の思春期および若年女性を対象とした有効性および安全性試験、また、より若年および高年齢の女性を対象とした免疫学的なブリッジング試験を通して、臨床開発計画がデザインされた。

申請した本ワクチンの適応は、10 歳以上の女性を対象とした以下の前駆病変、または癌原性 HPV-16 および HPV-18 の感染を防御することによる子宮頸癌(扁平上皮細胞癌および腺癌)の予防である。

- CIN2 および CIN3
- CIN1
- 細胞学的異常(ASC-US、LSIL および HSIL)
- 持続感染
- 一時感染

本ワクチンは、HPV-16 および HPV-18 に加え系統発生学的に近縁な HPV-31 および HPV-45 等の他の癌原性 HPV の持続感染に対しても有効性を示した。

海外での臨床開発計画には、10 歳から 72 歳までの約 30000 例の健康な女性が組み入れられ、これらの女性のうち 16000 名以上に、少なくとも 1 回本ワクチンが接種された。また、本邦での臨床開発計画として、2 つの臨床試験が行われた。

図 2.5.1-16 に試験ごとの臨床開発の概要を示す。図 2.5.1-17 には、本ワクチンを少なくとも 1 回接種した年齢層ごとの臨床開発の概要を示した。海外の臨床開発計画で本ワクチンを接種した 10-14 歳の被験者は 1194 名、15-25 歳の被験者は 11591 名(15-17 歳の被験者 6316 名を含む)、26 歳以上の被験者は 3357 名であった。また、本邦での臨床試験では 10-15 歳の被験者が 100 名、20-25 歳の被験者が 519 名であった。

海外臨床開発計画で主要な第Ⅲ相臨床試験である HPV-008 試験では、総ワクチン接種コホート-1(TVC-1: Total Vaccinated Cohort-1)で HPV-16 または HPV-18 に起因する CIN2+が 23 例発生した時点で中間解析を実施することとした。米国では、IND に提出した US registration proposal および clinical development plan にて説明し、また 20■ 年 ■月に FDA 審査チームの合意を得た。本ワクチンの承認取得のため、HPV-008 試験の中間解析で子宮頸癌に対する有効性(予防効果)を検証するために用いた基準は「HPV-16 または HPV-18 に起因する CIN2+に対する有効性の推定値の 95% CI の下限が≥25%」とした。

日本人での有効性の検証を目的に実施した HPV-032 試験では、有効性に関する ATP (According to protocol)コホートで HPV-16 または HPV-18 に起因する持続感染(6 ヵ月定義)が 8 例以上発生した時点で中間解析を実施することとした。日本では 20■ 年 ■月に医薬品医療機器総合機構(以下、総合機構)に本邦での申請に関する臨床データパッケージを相談し、海外臨床データパッケージのみで承認申請し、申請後に本邦の臨床試験の結果を提出することの合意を得た。

また、本ワクチンは臨床試験実施中であるが、本申請資料は以下の点から提出可能と判断した。

- 日本人で得られた免疫原性データについて、海外臨床試験の同年齢層から得られた免疫原性の成績と同程度であることが確認されたこと。
- 日本人における本ワクチンの有効性が検証され、海外の有効性試験の成績と同程度であることが確認されたこと。
- 6.4 年までの継続調査により有効性の持続性の確認ができたこと
- 10-14 歳および 26-55 歳の年齢層での免疫ブリッジングの確認ができたこと
- ロット間の一貫性および製造規模拡大に関する免疫原性の確認ができたこと
- 10 歳以上の思春期前、思春期および成人女性に関する相当量の安全性データの蓄積があること

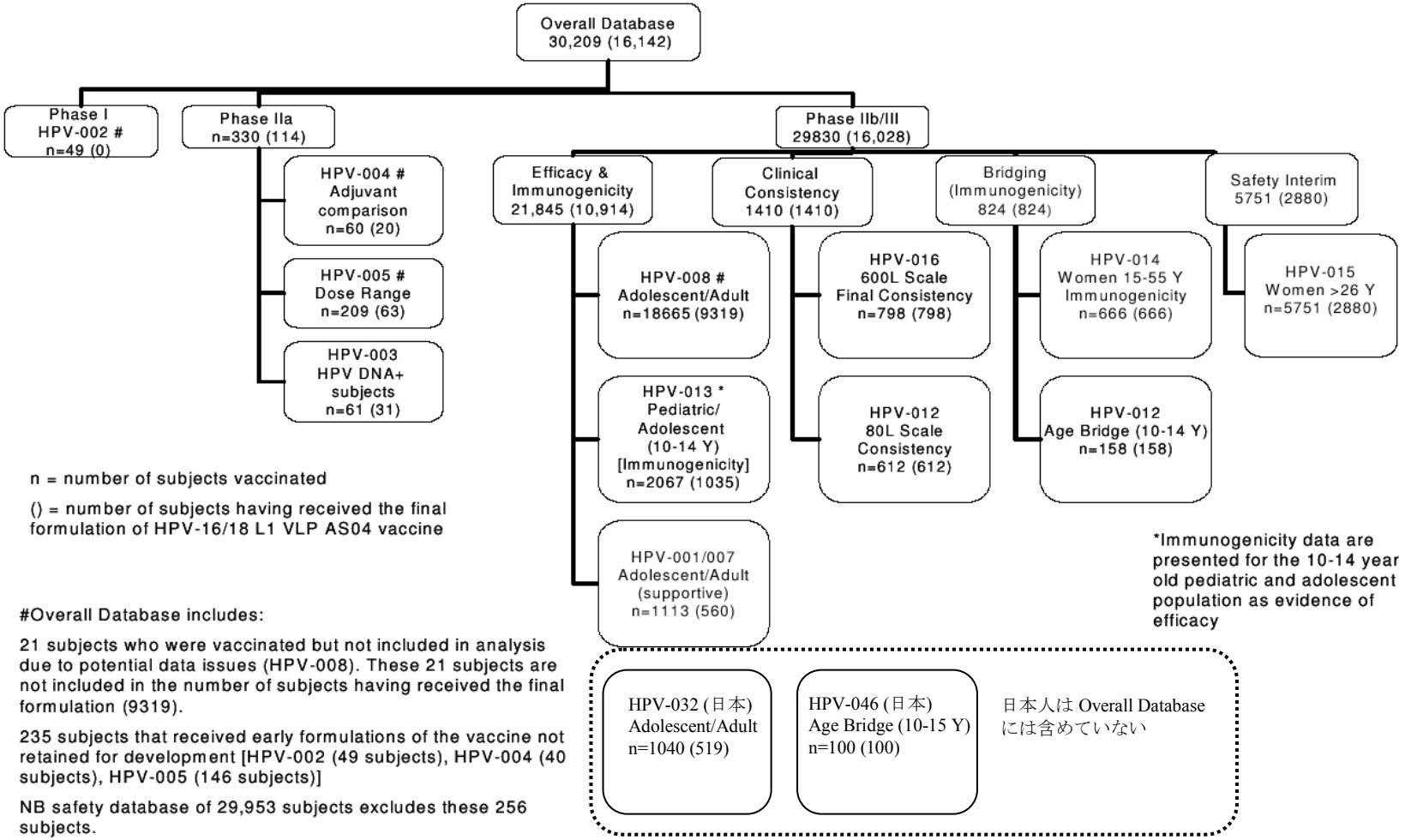
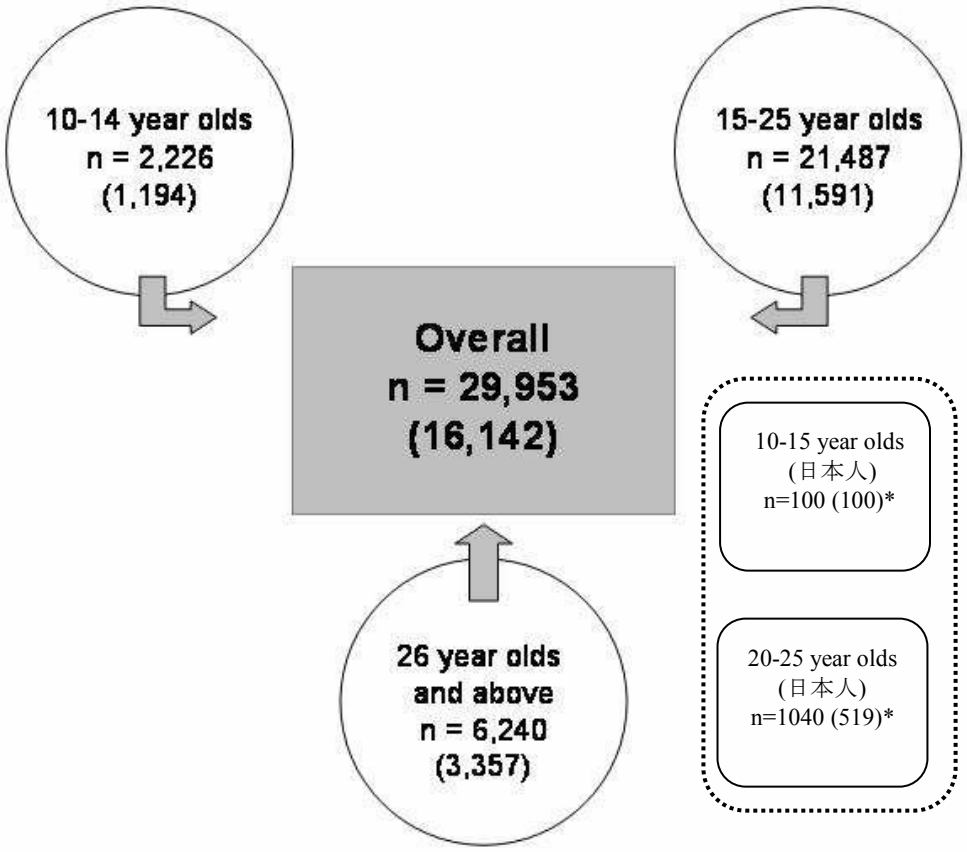


図 2.5.1-16　本申請資料に含まれている本ワクチンの臨床開発プログラムの概要



n = number of subjects in Total vaccinated cohort in GSK Biologicals studies and number of subjects enrolled in [redacted] studies
( ) = number of subjects having received the candidate HPV-16/18 vaccine
* = Japanese data are not included in Overall

図 2.5.1-17 本申請資料に含まれている本ワクチンの臨床開発プログラムに組み入れられた被験者数（年齢層ごとの内訳）

第Ⅰ相試験および前期第Ⅱ相試験で使用された本ワクチンの HPV-16 および HPV-18 の L1 VLP 抗原は当初 [redacted] で製造されており、これらの抗原を用いた初期の試験は、[redacted] の監督下で、GSK Biologicals 社との共同開発で行われた。そのため、これらの試験は本文書中においては 2 つの番号で特定されている。一方は GSK Biologicals 社が使用する番号(HPV-XXX)、他方は [redacted] が使用する番号(MI-CP-XXX)である。

本申請資料として提出したデータ(図 2.5.1-18)は、4 件の第Ⅰ相/前期第Ⅱ相試験(HPV-002 試験、HPV-003 試験、HPV-004 試験および HPV-005 試験)および 12 件の後期第Ⅱ相/第Ⅲ相試験(HPV-001 試験、HPV-007 試験、HPV-008 試験、HPV-012 試験、HPV-013 試験、HPV-013Ext 試験、HPV-014 試験、HPV-014Ext 試験、HPV-015 試験、HPV-016 試験、HPV-032 試験および HPV-046 試験)に基づいている。

本ワクチンの臨床試験計画は、第Ⅰ相試験の HPV-002 試験をはじめとして 1999 年 2 月から開始された。同年末に、第Ⅰ相/第Ⅱ相試験の HPV-003 試験、HPV DNA 陽性女性を対象とした安全性および用量設定試験である前期第Ⅱ相試験の HPV-005 試験、次いでアジュバント比較試験の HPV-004 試験が 2000 年に開始された。これらの試験成績より、L1 蛋白の含量(各 L1 蛋白[HPV-16 および HPV-18]20µg)およびアジュバント(AS04)の含量が決定された。2001 年から 2003 年の間に GSK Biologicals 社の監督下で、本ワクチンの有効性を後期第Ⅱ相臨床試験の HPV-001 試験結果に基づいて評価した。

HPV-001 試験で示された本ワクチンの有効性の結果に基づき、HPV-001 集団を対象とした有効性、免疫原性および安全性を長期継続調査する後期第Ⅱ相試験が開始された(HPV-007 試験)。GSK Biologicals 社は 2004 年に第Ⅲ相の開発(主要有効性試験の HPV-008 試験および異なる製造工程、異なる年齢層を対象として本ワクチンの安全性および免疫原性を評価する以下の 3 つの第Ⅲ相臨床試験)を開始した。

- HPV-012 試験: 10-14 歳の思春期前および思春期の女性ならびに 15-25 歳の女性
- HPV-013 試験: 10-14 歳の思春期前および思春期の女性
- HPV-014 試験: 15-55 歳の女性

HPV-012 試験、HPV-013 試験および HPV-014 試験は、試験期間の終了後、これら異なる年齢層での安全性および免疫原性を評価するため、1 回目のワクチン接種から 4 年までの継続調査試験を開始している(HPV-012 Ext 試験、HPV-013 Ext 試験および HPV-014 Ext 試験)。

本ワクチンの臨床開発は、第Ⅲ相/後期第Ⅲ相追加試験の開始により 2005 年以後も以下の試験を継続している。

- HPV-016 試験: 18-25 歳の女性を対象として 2005 年に開始した製造規模間のブリッジング(80L および 600L 製造規模)および 600L 規模の製造工程(製造方法 4)のロット間一貫性を評価する試験。
- HPV-015 試験: 26 歳以上の女性を対象として 2006 年に開始した安全性および有効性を評価する試験。本試験は実施中であるが、中間解析で得られた安全性データが本申請資料に含まれている。
- HPV-018 試験: 11-18 歳の女性を対象として 2006 年に開始した試験。本ワクチンの接種と同時に Boostrix®(沈降 Tdap ワクチン、GSK Biologicals 社)および Menactra®(髄膜炎菌血清グループ A、C、Y、および W-135 多糖類ジフテリアトキソイド結合型ワクチン、Sanofi-Pasteur 社)あるいはどちらか一方を接種。本試験のデータは、本申請資料に含まれていない。
- HPV-010 試験: 2007 年に開始した本ワクチンの免疫原性および安全性を Gardasil®と比較して評価する試験。本試験のデータは、本申請資料に含まれていない。

後期第Ⅱ相および第Ⅲ相の試験は、第Ⅲ相の HPV-009 試験(コスタリカで US National Cancer Institute(NCI)の直接的な監督下で実施中の共同研究)を除き、GSK Biologicals 社により実施された(2.5.1.3.2 参照)。

本承認申請に含まれているすべての試験は経験のある治験責任医師により、GCP およびヘルシンキ宣言に従って実施された。規制当局の承認が必要な地域においては、該当する保健当局から承認を得た。すべての試験は、倫理委員会または治験審査委員会の承認を得て実施した。監査およびモニタリングにおいて個々の試験施設で確認された GCP 上の問題は 2.5.4.2.4 で、また 5.3.5.1 の HPV-001 試験総括報告書および HPV-008 試験中間報告書において述べる。

相	試験デザイン	試験	先行試験	追跡調査	延長	進行中/延長
Ⅰ	一価ワクチン/二価ワクチンの比較	HPV-002	56 日間 n[1] = 49 (0)		54 ヵ月間 n = 7 (0)	
Ⅱa	HPV DNA 陽性の女性安全性/免疫原性	HPV-003	12 ヵ月間 n = 61 (31)			
	アジュバント添加/非添加ワクチンの比較	HPV-004	12 ヵ月間 n = 60 (20)		48 ヵ月間[2] n = 38 (12)	
	用量設定	HPV-005	12 ヵ月間 n = 209 (63)		48 ヵ月間[2] n = 35 (25)	
Ⅱb	有効性	HPV-001/007	18 ヵ月間 n = 1113 (560)	最長 27 ヵ月間[7] n = 1113 (560)	HPV-007 (24 ヵ月目時点) 60 ヵ月間[4] n = 776 (393)	HPV-007 (36 ヵ月目時点) 72 ヵ月間[4, 8] n = 699 (359)
	日本人女性における有効性	HPV-032	~18.5 ヵ月間[4, 8] n = 1040 (519)		追跡調査	
Ⅲ	有効性	HPV-008	~15 ヵ月間[4] n = 18665[6] (9319)		48 ヵ月間 [20■]	
	一貫性(80L 規模) 年齢間の比較(10-14 歳)	HPV-012	7 ヵ月間 n = 770 (770)	12 ヵ月間 n = 733 (733)	48 ヵ月間 [20■]	
	思春期前/思春期の女性安全性/免疫原性	HPV-013	7 ヵ月間 n = 2067 (1035)	12 ヵ月間 n = 2023 (1014)	18 ヵ月間 n = 1245 (626)	48 ヵ月間 [20■][3]
	年齢間の比較(15-55 歳) 安全性/免疫原性	HPV-014	7 ヵ月間 n = 666 (666)	12 ヵ月間 n = 635 (635)	18 ヵ月間 n = 524 (524)	48 ヵ月間 [20■]
	26 歳以上の女性 有効性/免疫原性/安全性	HPV-015	7 ヵ月間[5] n = 5751 (2880)		36 ヵ月間 [20■]	
	一貫性(600L 規模)	HPV-016	7 ヵ月間 n = 798 (798)		12 ヵ月間 [20■]	
	思春期前/思春期の日本人女性における安全性/免疫原性	HPV-046	7 ヵ月間[8] n = 100 (100)			

進行中の試験(HPV-009, HPV-012-Ext, HPV-013-Ext (18 ヵ月目の中間解析後), HPV-014-Ext (18 ヵ月目の中間解析後)において発現した安全性データ(重篤な有害事象)は本申請資料に含まれているがこの図には含まれていない

調査期間の長さ(日または月)は 1 回目ワクチン接種後の期間である

n : 先行試験においてワクチン接種を受けた、または追跡調査/延長試験に組み入れられた被験者数

( ) : 本ワクチン(HPV 16/18 L1 VLP AS04 ワクチン)の接種を受けた被験者数

1. : 本ワクチンにはチメロサールが含まれ、2 回接種スケジュールであった(HPV-16 ワクチン群の 7 例のみ 3 回接種を受け、延長試験に移行した)
2. : HPV-004 および HPV-005 の延長では免疫原性データのみ収集した(安全性データは収集しなかった)
3. : 本ワクチン群のみ追跡調査
4. : 1 回目ワクチン接種後の平均追跡期間。HPV-007 試験については HPV-001 試験における接種後の期間
5. : 中間解析では安全性データのみ
6. : HPV-008 試験では、データに問題がある可能性のある 21 例が組み入れられたが解析からは除外された
7. : HPV-001 試験では、2003 年 2 月 1 日より前に 18 ヵ月目の来院が終了した被験者を盲検を維持したまま追跡調査し、追跡期間は最長で 27 ヵ月間となった
8. :成績は 2007 年 9 月 26 日の承認申請以後に提出された

図 2.5.1-18 本申請資料に含まれる臨床試験(第Ⅰ相から第Ⅲ相)

2.5.1.3.1. 報告済みの臨床試験

この臨床概要で示したすべての臨床試験の一覧はモジュール 5.2 に示す。

10 歳以上の健康女性における本ワクチンの有効性、免疫原性、安全性/副反応および臨床一貫性を評価する 12 件の後期第Ⅱ相/第Ⅲ相試験が本申請資料に含まれている(表 2.5.1-15 および表 2.5.1-16)。

比較対照試験:

- HPV-001 試験: 15 歳-25 歳の女性を対象とした後期第Ⅱ相、無作為化、二重盲検比較試験。HPV-16 および HPV-18 またはどちらか一方の一時感染および持続感染、また、それらの転帰に対する本ワクチンの有効性を評価(有効性に関する追跡調査期間は最長で 1 回目ワクチン接種 27 ヵ月後であった)。対象はスクリーニング時に子宮頸部細胞診が正常であり、HPV-16 および HPV-18 の血清抗体陰性かつハイリスク HPV DNA 陰性の被験者。
- HPV-007 試験: HPV-001 試験の追跡期間を 3 年間延長した後期第Ⅱ相、盲検化、比較対照試験(全追跡調査期間は、HPV-001 試験における登録から最長 6.4 年まで)。HPV-001 試験で接種した本ワクチンの長期有効性、免疫原性および安全性を評価。
- HPV-008 試験: 15-25 歳の女性を対象とした第Ⅲ相、無作為化、二重盲検比較試験。HPV に過去に感染した、または現在感染している(スクリーニング未実施の)女性を含む一般集団を対象とし、HPV-16 または HPV-18 の感染に起因する CIN2+病変に対する本ワクチンの有効性(予防効果)を評価。
- HPV-013 試験: 10-14 歳の女性を対象とした第Ⅲ相、無作為化、二重盲検比較試験。本ワクチンの安全性および免疫原性を評価。
- HPV-013 Ext 試験: HPV-013 試験の長期安全性と免疫原性の継続調査(ワクチン接種後 48 ヵ月目まで)試験。
- HPV-015 試験: 26 歳以上の女性を対象とした後期第Ⅲ相、無作為化、二重盲検比較試験。本ワクチンの有効性、安全性および免疫原性を評価。
- HPV-032 試験: 20-25 歳の日本人女性を対象とした後期第Ⅱ相、無作為化、二重盲検比較試験。HPV に過去に感染した、または現在感染している(スクリーニング未実施の)女性を含む一般集団を対象とし、HPV-16 または HPV-18 の持続感染に対する本ワクチンの有効性を評価。

非対照臨床試験(一貫性試験を含む)

- HPV-012 試験: 10-25 歳の女性を対象とした本ワクチンの連続する 3 ロット間の免疫原性の一貫性を評価するための第Ⅲ相、無作為化、二重盲検比較試験。製造方法 3([redacted]、80L/80L 規模工程)を使用して製造した本ワクチンの製造方法 2([redacted]/[redacted] 80L/80L 工程)に対する非劣性を評価。また、本試験は 10-14 歳の年齢層および 15-25 歳年齢層の免疫学的なブリッジングを含む。

- HPV-014 試験: 15-55 歳の女性を対象とした本ワクチンの免疫原性および安全性を評価するための第Ⅲ相、オープン、年齢層別比較試験。
- HPV-014 Ext 試験: HPV-014 試験の長期安全性および免疫原性の継続調査(ワクチン接種後 48 ヵ月目まで)試験。全身性および粘膜の免疫原性を評価。
- HPV-016 試験: 18-25 歳の女性を対象とした 600L 規模(製造方法 4)で製造された本ワクチン([redacted]製剤)の 3 つの製造ロット間の一貫性を評価するための第Ⅲ相、二重盲検、無作為化試験。80L の製造規模(製造方法 3)で製造された [redacted] 製剤に対する非劣性を評価。
- HPV-046 試験: 10-15 歳の女性を対象とした本ワクチンの免疫原性および安全性を評価するための第Ⅲ相、オープン試験。

HPV-001 試験の計画中に、HPV 感染率についての情報を収集するために疫学調査(HPV-106 試験)が実施された。HPV-106 試験は、後期第Ⅱ相試験(HPV-001 試験)の参加候補者の特定および募集のためにも利用された。HPV-106 試験について要約した報告書(HPV-106 試験報告書)を 5.3.5.4 に示す。

18-30 歳の健康な女性で本ワクチンを評価した 3 件の第Ⅰ相/前期第Ⅱ相臨床試験:

- HPV-003 試験: 癌原性 HPV DNA 陽性の 18-30 歳の女性を対象とした第Ⅰ相/前期第Ⅱ相、無作為化、二重盲検比較試験。安全性および免疫原性を評価。
- HPV-004 試験: 18-30 歳の女性を対象とした前期第Ⅱ相、無作為化、二重盲検試験。HPV-16/18 L1 VLP ワクチン($Al(OH)_3$アジュバント添加、AS04 アジュバント添加、またはアジュバント非添加)の 3 製剤を評価。
- HPV-005 試験: 18-30 歳の女性を対象とした前期第Ⅱ相、無作為化、二重盲検、用量設定試験。

また、第Ⅰ相臨床試験である HPV-002 試験も同様に本申請資料に含まれている。本試験は、HPV-16/18 ワクチンの最初の臨床試験である。2.5.1.2.3 で記述したように、HPV-002 試験で評価した最初の本ワクチンは、後の製剤では取り除いたチメロサールを含んでいた。したがって、この最初のワクチン製剤は、最終的な本ワクチン製剤とは異なるため、HPV-002 試験のデータは、安全性の併合解析には含めないが、本申請資料の一部として提示する。なお、HPV-002 試験では臨床的に有意な有害事象は認められなかった。

本申請資料に含まれる臨床試験におけるデザイン上の特徴は、2.7.3.1.3.1 に要約する。有効性および免疫原性に関する後期第Ⅱ相/第Ⅲ相試験、および第Ⅰ相臨床試験/前期第Ⅱ相のおもな目的および試験デザインを、表 2.5.1-15 および表 2.5.1-16 に記述した。各表において、本ワクチンを接種された被験者の実数(N)は、総ワクチン接種コホートとして、太字フォントで表の右端の欄に示した。

表 2.5.1-15 対照試験: HPV-001, HPV-003, HPV-007, HPV-008, HPV-013, HPV-013 Ext, HPV-015 および HPV-032

試験番号 (状況)	相	国	対象集団 (年齢)	主要目的	試験デザイン	N 本ワクチン群 対照群
HPV-001 (終了)	Ⅱb	ブラジル カナダ 米国	健康女性 15-25 歳	主要目的: • ワクチン接種後 6 ヵ月目-18 ヵ月目における HPV-16 または HPV-18 の一時感染に対する有効性を評価する。 おもな副次目的: • ワクチン接種後 6 ヵ月目-18 ヵ月目および 6 ヵ月目-27 ヵ月目における HPV-16 または HPV-18 の持続感染(6 ヵ月定義)に対する有効性を評価する。 • ワクチン接種後 6 ヵ月目-18 ヵ月目および 6 ヵ月目-27 ヵ月目における HPV-16 または HPV-18 に起因する LSIL、HSIL、扁平上皮癌または腺癌に対する有効性を評価する(すべての生検検体は後に CIN 分類により再分類)。 • ワクチンの免疫原性を評価する(ELISA、中和定量法および V5/J4 モノクローナル抗体阻害試験による評価)。 • ワクチンの安全性を評価する。 注記: すべての有効性評価項目について、HPV-16、HPV-18 および他の癌原性 HPV に対する有効性を評価した。	多施設共同、無作為化、二重盲検比較試験 2 群並行群間比較: • 15-25 歳: HPV-16/18(20µg/20µg)L1 AS04([redacted]/[redacted]) • 15-25 歳: $Al(OH)_3$ (500µg) スケジュール: 0、1、6 ヵ月 試験期間(初回期): 18 ヵ月間 18 ヵ月完了例: 本ワクチン群(n) = 480; 対照群(n) = 478 試験期間(追跡期): 27 ヵ月間 21 ヵ月完了例: 本ワクチン群(n) = 403; 対照群(n) = 392 24 ヵ月完了例: 本ワクチン群(n) = 267; 対照群(n) = 247 27 ヵ月完了例: 本ワクチン群(n) = 95; 対照群(n) = 82 注記: 追跡期への組入れ時期については、本試験への組入れ日に依存しており、組入れ自体は任意であった。 定義: • 一時感染: 以前に陰性であった HPV 型が PCR により最初に検出される。一時感染は一時的であるが、持続することもある。 • 持続感染(6 ヵ月定義): 連続する 2 回の評価で子宮頸部/腟頸管標本から PCR により同じ HPV 型が検出される。 試験に組み入れる女性のスクリーニング時の状況: • HPV-16 および HPV-18 に対して血清学的に陰性 • 癌原性 HPV(HPV-16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66 および 68)の DNA 陰性 • 細胞学的に正常	 560 553

表 2.5.1-15 対照試験: HPV-001, HPV-003, HPV-007, HPV-008, HPV-013, HPV-013 Ext, HPV-015 および HPV-032 (つづき)

試験番号 (状況)	相	国	対象集団 (年齢)	主要目的	試験デザイン	N 本ワクチン群 対照群
HPV-003 (MI-CP-058) (終了)	I / II a	米国	健康女性 18-30 歳	主要目的: • $Al(OH)_3$を対照とした、ブラシで擦過した子宮頸部細胞における HPV-16 または HPV-18 DNA 陽性女性における本ワクチンの安全性を評価する。 おもな副次目的: • $Al(OH)_3$を対照とし、試験 210 日目の HPV DNA(試験参加時と同タイプが存在)陽性被験者の割合を指標として有効性を評価する。 • 試験 60 日目に HPV DNA(試験参加時と同タイプが存在)陽性被験者の割合を評価する。 • 試験 360 日目に HPV DNA(試験参加時と同タイプが存在)陽性被験者の割合を評価する。 • 1 回目接種から 360 日経過後の本ワクチンの抗体反応(ELISA による)を評価する。 • 1 回目接種から 360 日経過後の本ワクチンの中和抗体反応を評価する。 • 生化学および血液学的パラメータの評価を含む HPV DNA 陽性女性における安全性を評価する。	無作為化、二重盲検比較試験 2 群並行群間比較: • 18-30 歳: HPV-16/18(20µg/20µg)L1 AS04([redacted]/[redacted]) • 18-30 歳: $Al(OH)_3$ (500µg) スケジュール: 0、1、6 ヵ月 試験期間: 360 日 注記: Digene Hybrid Capture Test により癌原性 HPV DNA 陽性であり、子宮頸部スメアが正常または ASC-US または AGC-US を超えない被験者を対象とした。Hybrid Capture Test は、HPV タイピングができないため、ベースライン時の HPV-16 または HPV-18 DNA は後日、HC II タイピング用に修正されたバージョンにより評価した。	 31 30

表 2.5.1-15 対照試験: HPV-001, HPV-003, HPV-007, HPV-008, HPV-013, HPV-013 Ext, HPV-015 および HPV-032 (つづき)

試験番号 (状況)	相	国	対象集団 (年齢)	主要目的	試験デザイン	N 本ワクチン群 対照群
HPV-007 (終了) 報告済み 12 ヵ月目 中間解析 24 ヵ月目 中間解析 36 ヵ月目 最終解析	II b	ブラジル カナダ 米国	健康女性 (HPV-001 コホート から)	主要目的: • 過去に HPV-16 または HPV-18 の感染がなく、HPV-001 試験で本ワクチンまたは対照を 3 回接種された女性で、PCR により確認された HPV-16 または HPV-18 の一時感染に対する長期間の有効性を評価する。 おもな副次目的: • HPV-001 試験において、HPV-16 または HPV-18 の持続感染(6 ヵ月定義)を伴わなかった被験者を対象として、HPV-16 または HPV-18 の持続感染(6 ヵ月定義)に対する長期間の有効性を評価する。 • HPV-001 試験において、HPV-16 または HPV-18 の持続感染(12 ヵ月定義)を伴わなかった被験者を対象として、HPV-16 または HPV-18 の持続感染(12 ヵ月定義)に対する長期間の有効性を評価する。 • 子宮頸部組織標本の病変部位に検出された HPV-16 または HPV-18 に起因する CIN1+または CIN2+に対する長期間の有効性を評価する。 • HPV-16 または HPV-18 に起因する細胞異常(意義不明異型扁平上皮細胞(ASC-US)、ローグレード扁平上皮内病変(LSIL)、ハイグレード扁平上皮内病変(HSIL)、異型腺細胞(AGC)、HSIL を除くことができない異型扁平上皮細胞(ASC-H))に対する長期間の有効性を評価する。 その他: • 本ワクチンの長期間の免疫原性を評価する(ELISA により全被験者、被験者の一部集団は V5/J4 モノクローナル抗体阻害試験および中和定量法またはどちらか一方を使用)。 • HPV-001 試験で接種されたワクチンの安全性を評価する 注記: 癌原性 HPV に対する有効性についても、すべての調査目的の中に含めた。HPV-001/007 試験について併合解析を実施した。併合解析に用いた統計手法は、p 値を算出しなかったことを除き、HPV-007 試験の解析に用いた方法と同一であった。	先行試験(HPV-001): 多施設共同、無作為化、二重盲検比較試験 2 群並行群間比較(HPV-007): • HPV-16/18(20µg/20µg)L1 AS04([redacted]/[redacted]) • $Al(OH)_3$ (500µg) Extension 試験: ワクチン接種せず 盲検試験 中間解析 2 回完了: 12 ヵ月目および 24 ヵ月目 試験期間: 36 ヵ月間(HPV-001 の試験期間および HPV-001 試験終了後 HPV-007 試験の組入れ日までの期間を合計して)1 回目ワクチン接種後約 6 年間 12 ヵ月目中間解析完了: 本ワクチン群(n) = 367; 対照群(n) = 365 24 ヵ月目中間解析完了: 本ワクチン群(n) = 363; 対照群(n) = 349 36 ヵ月目最終解析完了: 本ワクチン群(n) = 359; 対照群(n) = 340 定義: • 子宮頸部での HPV 一時感染: ある HPV 型が以前は陰性であった被験者でその HPV 型が最初に(PCR により)検出される。通常は一時的であるが、持続することもある。 • 子宮頸部での HPV 持続感染(6 ヵ月定義): 最低 5 ヵ月間の間隔を空けた 2 回連続した評価で、その間に陰性のサンプルがなく、子宮頸部の標本中に同じ HPV 型が PCR により検出される(HPV-007 での評価を 1 回以上含める)。 • 子宮頸部での HPV 持続感染(12 ヵ月定義): 最低 10 ヵ月間の間隔を空けたすべての連続した評価で、その間に陰性のサンプルがなく、子宮頸部の標本中に同じ HPV 型が PCR により検出される(HPV-007 での評価を 1 回以上含める)。	 393 383

表 2.5.1-15　対照試験: HPV-001, HPV-003, HPV-007, HPV-008, HPV-013, HPV-013 Ext, HPV-015 および HPV-032 (つづき)

試験番号 (状況)	相	国	対象集団 (年齢)	主要目的	試験デザイン	N 本ワクチン群 対照群
HPV-008 (実施中) 報告済み イベントトリガー型 (event-triggered) 中間解析	Ⅲ	オーストラリア ベルギー ブラジル カナダ フィンランド ドイツ イタリア メキシコ フィリピン スペイン 台湾 タイ 英国 米国	健康女性 15-25 歳	主要目的: • 子宮頸部組織標本の病変部位に検出された HPV-16 または HPV-18 に起因する CIN2+に対する有効性を対照と比較し評価する。 おもな副次目的: 安全性 • ワクチンの安全性を評価する。 ウイルス学的検査 • 1 回目接種後、HPV-16 または HPV-18 の持続感染(12 ヵ月定義および 6 ヵ月定義)に対する有効性を評価する。 • 次の癌原性 HPV の持続感染(6 ヵ月定義)に対する有効性を対照と比較し評価する(HPV-16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66 および 68)。 組織病理学的検査 • 子宮頸部組織標本の病変部位に検出された HPV-16 または HPV-18 に起因する CIN1+に対する有効性を評価する。 • 子宮頸部組織標本の病変部位に検出された次の癌原性 HPV に起因する CIN2+または CIN1+に対する有効性を対照と比較し評価する(HPV-16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66 および 68)。 免疫原性 • 特定の試験施設(N≥2000、地域あたり 500 以上)からの被験者の部分集団で、ワクチンの免疫原性を、試験開始時(0 ヵ月目)の HPV-16 または HPV-18 の血清学的状態により総合的に層別化して評価する。 • 3 回目接種後の HPV-16 または HPV-18 の持続感染と、HPV-16 または HPV-18 に起因する CIN2+との免疫学的相関性について、7 ヵ月目および 24 ヵ月目の免疫原性データを用いて評価する。	無作為化、二重盲検比較試験 2 群並行群間比較: • 15-25 歳: HPV-16/18(20µg/20µg)L1 AS04(■/■) • 15-25 歳: A 型肝炎ワクチン(720ELU HAV/500µg $Al(OH)_3$) スケジュール: 0、1、6 ヵ月 完了した中間解析: TVC-1 で HPV-16 または HPV-18 に起因する CIN2+が 23 例で認められた時点で、イベントトリガー型中間解析(時間-事象発現数に基づく)を実施した。 試験期間(最終): プロトコールに準じたコホートの 36 症例の試験期間(延長期)は 48 ヵ月 完了: 20■ 年 注記: • 主要な中間解析を、0 ヵ月目の細胞診が正常または軽度異常(陰性または ASC-US もしくは LSIL)でワクチンを 1 回以上接種した被験者を含む TVC-1 コホートで実施した。主要な解析は、0 ヵ月目の DNA および対応する HPV 型が血清学的に陰性の被験者で実施した。 • 総ワクチン接種コホートの被験者は 18644 名。被験者 18729 名を登録し、うち 21 名はデータの完全性についての懸念が確認されたため除外し、64 名は被験者番号を割り当てたがワクチンを接種せずに除外した。	 9319 9325

表 2.5.1-15　対照試験: HPV-001, HPV-003, HPV-007, HPV-008, HPV-013, HPV-013 Ext, HPV-015 および HPV-032 (つづき)

試験番号 (状況)	相	国	対象集団 (年齢)	主要目的	試験デザイン	N 本ワクチン群 対照群
HPV-013 (終了)	Ⅲ	オーストラリア コロンビア チェコ共和国 フランス ドイツ ホンジュラス 韓国 ノルウェー パナマ スペイン スウェーデン 台湾	健康女性 10-14 歳	主要目的: • 本ワクチン群および対照群(Havrix®)間で、重篤な有害事象の発現を試験期間中(7 ヵ月目まで)評価する。 おもな副次目的: • 両群で、新たに発生した慢性疾患の発現および他の医学的に重大な状態を評価する。 • 両群で、局所および全身性の特定症状をワクチン接種後 7 日間(0-6 日目)評価する。 • 両群で、特定外症状をワクチン接種後 30 日間(0-29 日目)評価する。 • 事前に定めた試験施設の被験者において、0、2、7 ヵ月目の血液生化学および血液学的パラメータに対するワクチンの影響を評価する。 • 事前に定めた試験施設の被験者において、0、2、7 ヵ月目の HPV-16 または HPV-18 に対する免疫応答を評価する。 • 事前に定めた試験施設の被験者において、0、2、7 ヵ月目の MPL に対する免疫応答を評価する。 • 7 ヵ月目の HPV-16 および HPV-18 に対する免疫応答を HPV-001 試験の成人で測定した免疫応答と比較する。	多施設共同、無作為化、二重盲検比較試験* 2 群並行群間比較: • 10-14 歳: HPV-16/18(20µg/20µg)L1 AS04(■/■) • 10-14 歳: Havrix®(360EI.U.HAV/250µg Al(OH)$_3$) スケジュール: 0、1、6 ヵ月 試験期間: 7 ヵ月間 7 ヵ月目まで完了: 本ワクチン群(n) = 1017; 対照群(n) = 1010 試験期間(安全性追跡調査期): 12 ヵ月間 12 ヵ月目まで完了: 本ワクチン群(n) = 1014; 対照群(n) = 1009 試験期間(Extension): 36 ヵ月間延長して実施中(HPV-013 Ext 参照) * 本ワクチンおよび Havrix®対照の外観の相違のため、試験は、観察者盲検(すなわち、ワクチンは試験の実施に関係のない者により接種された; 被験者の評価に関係する者は盲検化を続けた)で実施した。	1035 1032

表 2.5.1-15　対照試験: HPV-001, HPV-003, HPV-007, HPV-008, HPV-013, HPV-013 Ext, HPV-015 および HPV-032 (つづき)

試験番号 (状況)	相	国	対象集団 (年齢)	主要目的	試験デザイン	N 本ワクチン群 対照群
HPV-013 Ext (実施中)	Ⅲ	コロンビア ドイツ ホンジュラス 韓国 パナマ 台湾	健康女性 (HPV-013 コホートから)	主要目的: • 長期間の本ワクチンの免疫原性を評価する。 おもな副次目的: • MPL に対する免疫応答を評価する。 • 本ワクチンの安全性を評価する。 • 18 ヵ月目の本ワクチンの免疫応答を HPV-001 試験の成人で測定した免疫応答と比較する。	先行試験(HPV-013): 無作為化、二重盲検比較試験* 2 群並行群間比較(HPV-013 Ext 試験): • HPV-16/18(20µg/20µg)L1 AS04([redacted]/[redacted]) • Havrix®(360EI.U.HAV/250µg $Al(OH)_3$) 先行試験において免疫原性を評価した部分集団の被験者全員が、本 Ext 試験への参加を依頼された。 先行試験の非盲検化後、本ワクチン接種者のみが Ext 試験に参加した。 Ext 試験: ワクチン接種せず。 * 先行試験が非盲検となるまで、盲検化して実施する。HPV-013 Ext 試験の進捗は、先行試験の非盲検化に依存することから、対照群の被験者は、18 ヵ月目または 24 ヵ月目のどちらかで HPV-013 Ext 試験を終了した。ワクチン接種者は、48 ヵ月目まで試験に参加する。 18 ヵ月目中間解析完了: 本ワクチン群(n)= 622; 対照群(n)= 619 試験期間: 36 ヵ月間延長(最終解析は 48 ヵ月目) 中間解析を 3 回計画: 18 ヵ月目、24 ヵ月目および 36 ヵ月目 注記: Ext 試験を実施した国は、先行試験(HPV-013)で免疫原性評価を実施した国であった。	 626 619

表 2.5.1-15 対照試験: HPV-001, HPV-003, HPV-007, HPV-008, HPV-013, HPV-013 Ext, HPV-015 および HPV-032 (つづき)

試験番号 (状況)	相	国	対象集団 (年齢)	主要目的	試験デザイン	N 本ワクチン群 対照群
HPV-015 (実施中)	IIIb	オーストラリア カナダ メキシコ オランダ ペルー フィリピン ポルトガル ロシア シンガポール タイ 英国 米国	健康女性 26 歳以上	主要目的: (1) HPV-16 または HPV-18(PCR による)の持続感染(6 ヵ月定義)に対する有効性、および (2) 子宮頸部組織標本の病変部位に検出された HPV-16 または HPV-18 に起因する CIN1+に対する有効性を評価する(複合評価項目)。 おもな副次目的: ウイルス学的検査 • HPV-16 または HPV-18 の持続感染(6 ヵ月定義および 12 ヵ月定義)に対する有効性を評価する。 組織病理学的検査および細胞診 • 子宮頸部組織標本の病変部位に検出された、HPV-16 または HPV-18 に起因する CIN1+または CIN2+に対する有効性を評価する。 • HPV-16 または HPV-18 に起因する細胞異常に対する有効性を評価する。 免疫原性: • 特定の試験施設からの被験者部分集団において、7、12、18、24、36 ヵ月目のワクチンの免疫原性を、開始時(0 ヵ月目)の HPV-16 または HPV-18 の血清学的状態に従って総合的に層別して評価する。 • 3 回目接種後の、HPV-16 または HPV-18 の持続感染(6 ヵ月定義および 12 ヵ月定義)と、HPV-16 または HPV-18 に起因する CIN1+との免疫学的相関性について、7 ヵ月目および 24 ヵ月目の免疫原性データを用いて評価する。 安全性: • 本ワクチンの安全性について総合的および層別(試験開始時の HPV-16 または HPV-18 の DNA 状態、試験開始時の HPV-16 または HPV-18 の血清学的状態、および HPV の既往歴で層別)して評価する。 注記: 癌原性 HPV に対する有効性についても、すべての調査目的に含めた。	二重盲検、無作為化、比較対照試験。 2 群並行群間比較: • 26 歳以上: HPV-16/18(20µg/20µg)L1 AS04([redacted]) • 26 歳以上: $Al(OH)_3$ (500µg) スケジュール: 0、1、6 ヵ月 完了した安全性中間報告 サブセットの被験者(被験者約 2000 名)が Visit 4 を完了した時点で、安全性中間解析を実施した(7 ヵ月)。中間解析に関して、特定有害事象および特定外有害事象は部分集団から報告され、重篤な有害事象および妊娠は全被験者から報告された 7 ヵ月目まで完了した部分集団群: 本ワクチン群(n) = 1003; 対照群(n) = 984 中間解析: イベントトリガー型解析で、HPV-16/18 を伴う持続感染(6 ヵ月間と定義)、および/または HPV-16/18 に関連した CIN1+が、ATP コホートで最低 23 例検出された時に実施。 試験期間: 36 ヵ月間 注記: • 0 ヵ月目および 6 ヵ月目で HPV DNA 陰性の女性を対象として、対応する HPV 型について開始時(0 ヵ月)の HPV-16 または HPV-18 の血清学的状態により総合的に層別して主要目的を第 3 回接種後に評価する。	組入れ 2880 2871

表 2.5.1-15　対照試験: HPV-001, HPV-003, HPV-007, HPV-008, HPV-013, HPV-013 Ext, HPV-015 および HPV-032 (つづき)

試験番号 (状況)	相	国	対象集団 (年齢)	主要目的	試験デザイン	N 本ワクチン群 対照群
HPV-032 (実施中)	Ⅱb	日本	日本人 健康女性 20-25 歳	主要目的 • 本ワクチンの HPV-16 または HPV-18 の持続感染(6 ヵ月定義)に対する予防効果について、HPV-16 または HPV-18 に対する血清抗体が 0 ヵ月目で陰性を示し、かつ子宮頸部における HPV-16 または HPV-18 DNA が 0 および 6 ヵ月目において PCR で陰性を示す健康な日本人成人女性(20～25 歳)を対象として対照ワクチン接種群と比較し評価する。。 おもな副次目的 • 本ワクチンの HPV-16 または HPV-18 の一時感染および持続感染(12 ヵ月定義)に対する予防効果について、対照ワクチン接種群と比較し評価する。 • 本ワクチンの HPV-16 または HPV-18 に起因する子宮頸部細胞診の結果異常及び子宮頸部上皮内腫瘍(CIN)に対する予防効果について、対照ワクチン接種群と比較し評価する。 • 本ワクチンのハイリスク型に属する以下の HPV タイプの一時感染、持続感染(6 および 12 ヵ月定義)、また、以下の HPV タイプに起因する子宮頸部細胞診の結果異常及び子宮頸部上皮内腫瘍(CIN)に対する予防効果について、対照ワクチン接種群と比較し評価する：HPV-16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66 および 68。 • 本ワクチンのの 0、6、7、12、18 および 24 ヵ月目の免疫原性について評価する。0、6 および 7 ヵ月目の免疫原性については、HPV-008 試験から得られた免疫原性の結果を参考として使用する。 • 全被験者を対象として、本ワクチン接種後の副反応について評価する。 • 全被験者を対象として、治験期間を通して（24 ヵ月目まで）本ワクチンの安全性について評価する。	多施設共同、無作為化、二重盲検比較試験 2 群並行群間比較: • 20-25 歳: HPV-16/18(20µg/20µg)L1 AS04([redacted]) • 20-25 歳: A 型肝炎ワクチン (エイムゲン®(HAV/0.5µg) スケジュール: 0、1、6 ヵ月 完了した中間解析: 中間解析Ⅰ: すべての被験者が Visit 4(7 ヵ月目)を完了した時点で、免疫原性および安全性の中間解析を実施した。 中間解析Ⅱ: イベントトリガー型解析で、HPV-16 または HPV-18 の持続感染(6 ヵ月定義)が、ATP 有効性コホートで 8 例以上検出された時に実施した。 7 ヵ月目まで完了した被験者数: 本ワクチン群(n) = 468, 対照群(n) = 474 試験期間: 24 ヵ月 完了: 20■ 年	 519 521

表 2.5.1-16 非対照試験 (一貫性試験を含む): HPV-002, HPV-004, HPV-005, HPV-012, HPV-014, HPV-14 Ext, HPV-016 および HPV-046

試験番号 (状況)	相	国	対象集団 (年齢)	主要目的	試験デザイン	N 本ワクチン群 対照群
HPV-002 (MI-CP-044) (終了)	I	米国	健康女性 18-30 歳	主要目的: • HPV-16/18 L1 AS04 ワクチンおよびその成分の安全性を評価する。HPV-16 L1 AS04 ワクチン(MEDI-503)、HPV-18 L1 AS04 ワクチン(MEDI-504)および HPV-16/18 L1 AS04 ワクチン(MEDI-517)について、製剤を評価する上で妨げとなる限定された毒性の有無を評価する。有害事象および重篤な有害事象の発現を指標とし、安全性を評価する。 おもな副次目的: • MEDI-503、MEDI-504 および MEDI-517 に対する免疫応答を ELISA および中和測定法により測定し、細胞性免疫(CMI)を IL-5 およびγインターフェロン(IFN-γ)放出およびリンパ球の増殖を測定することにより評価する。 • 上記の測定法により、MEDI-503 を 2 回接種した被験者を対象に、2 回目の接種 12 週後に MEDI-503 の 3 回目の接種を行い、MEDI-503 に対する免疫応答を評価する。 • 上記の測定法により、MEDI-503 を 3 回接種した被験者を対象に、1 回目接種後、最高 4.5 年までの長期間の免疫応答を評価する。 注記: 3 種類のワクチン製剤の安全性は血液生化学および血液学的パラメータの評価を含む。	オープン、無作為化、3 群による連続試験: • 第 1 群(18-30 歳): HPV-16(20µg)L1 AS04* • 第 2 群(18-30 歳): HPV-18(20µg)L1 AS04 • 第 3 群(18-30 歳): HPV-16/18(20µg/20µg)L1 AS04([redacted]/[redacted])† これらのワクチンはチメロサールを含んでいた。 † 7 日目の安全性データが第 1 群および第 2 群で確認されてから、HPV-16/18 群の登録を開始した。 スケジュール: 0、1 ヵ月 試験期間(全群): 56 日 試験期間(第 1 群): 140 日 試験期間(第 1 群の延長期): 約 4.5 年 * 第 1 群の被験者のうち 8 名を対象として、試験 112 日目に(チメロサールを含まない)HPV-16 ワクチンの 3 回目の接種を行った。	12 12 25
HPV-004 (MI-CP-055) (終了)	IIa	米国	健康女性 18-30 歳	主要目的: • HR-HPV DNA 陰性および HPV-16 または HPV-18 の血清抗体陰性である健康な成人女性において、MEDI-517 の 3 種類の製剤(2 種類はアジュバント添加製剤、1 種類はアジュバント非添加製剤)の抗体反応および安全性を評価する。 おもな副次目的: • 12 ヵ月目の抗体反応の動態を評価する。 • MEDI-517 への細胞性免疫応答を評価するため、IL-5 およびγ-インターフェロン(IFN-γ)放出およびリンパ球の増殖を 24 ヵ月目まで評価する。 • 48 ヵ月目までの抗体反応を評価する。	二重盲検、無作為化試験 3 群並行群間比較: • 18-30 歳: HPV-16/18(20µg/20µg)L1 AS04([redacted]/[redacted]) • 18-30 歳: HPV-16/18(20µg/20µg)L1 $Al(OH)_3$ • 18-30 歳: HPV-16/18(20µg/20µg)L1(アジュバント非添加剤) スケジュール: 0、1、6 ヵ月 試験期間(初期): 12 ヵ月間 試験期間(延長期): 4 年	20 18 22

表 2.5.1-16　非対照試験 (一貫性試験を含む): HPV-002, HPV-004, HPV-005, HPV-012, HPV-014, HPV-14 Ext, HPV-016 および HPV-046 (つづき)

試験番号 (状況)	相	国	対象集団 (年齢)	主要目的	試験デザイン	N 本ワクチン群 対照群
HPV-005 (MI-CP-057) (終了)	Ⅱa	米国	健康女性 18-30 歳	主要目的: • HPV-16 または HPV-18 の血清抗体陰性かつ HR-HPV DNA 陰性の健康な成人女性被験者を対象に、3 用量の MEDI-517 に対する免疫応答および安全性を評価する。 おもな副次目的: • 全群を対象に、免疫応答を 12 ヵ月目まで評価する。 • 7 ヵ月目および 12 ヵ月目に、子宮頸部および膣の分泌物中の抗体反応を評価する。 • AS04 または $Al(OH)_3$ のどちらかで調製されたワクチンの安全性プロファイルおよび免疫応答を評価する。 • 48 ヵ月目までの抗体反応を評価する。	二重盲検、無作為化試験. 4 群並行群間比較: • 18-30 歳: HPV-16/18(6µg/6µg)AS04 • 18-30 歳: HPV-16/18(20µg/20µg)AS04 • 18-30 歳: HPV-16/18(60µg/60µg)AS04 • 18-30 歳: HPV-16/18(20µg/20µg)$Al(OH)_3$ スケジュール: 0、1、6 ヵ月 試験期間(初期): 12 ヵ月間 試験期間(延長期): 48 ヵ月間	 60 63 59 27

表 2.5.1-16 非対照試験 (一貫性試験を含む): HPV-002, HPV-004, HPV-005, HPV-012, HPV-014, HPV-14 Ext, HPV-016 および HPV-046 (つづき)

試験番号 (状況)	相	国	対象集団 (年齢)	主要目的	試験デザイン	N 本ワクチン群 対照群
HPV-012 (終了)	Ⅲ	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	健康女性 10-25 歳	主要目的 1: • [redacted] 製造方法(80L 規模)により生産されたワクチンの異なる 3 製造ロット間で免疫原性の一貫性を評価する。一貫性が示された場合、3 ロットはプールされ、[redacted]/[redacted] 80L/80L で生産されたワクチンに対する非劣性を主要目的 2 として評価する 主要目的 2: • [redacted]/[redacted] 細胞株製造方法により生産された本ワクチンに対して、免疫原性の面から、[redacted] 製造方法(工業規模生産)により生産された本ワクチンの非劣性を評価する おもな副次目的: • 安全性および副反応を評価する • 免疫原性について、15-25 歳の年齢層(同じロット)に対する 10-14 歳の年齢層の非劣性を評価する • [redacted] 製造方法で生産された本ワクチンの免疫原性について、HPV-001 試験で使用された本ワクチン([redacted]/[redacted] 製造方法)に対する非劣性を評価する 一貫性の基準: • 3 回目接種の 1 ヵ月後に、GMT 比率の 90%CI が [0.5, 2]以内 非劣性の基準: (1) 3 回目接種の 1 ヵ月後に、[redacted]/[redacted] 産生ワクチンおよびプールした [redacted] 産生ワクチンとの血清抗体陽転率(%)の差が 10%未満 (2) 3 回目接種の 1 ヵ月後に、[redacted]/[redacted] 産生ワクチンおよびプールした [redacted] 産生ワクチンとの GMT 比率が 2 未満	無作為化、二重盲検試験* 5 群並行群間比較: • 15-25 歳: HPV-16/18(20µg/20µg)L1 AS04 ([redacted], ロット 1) • 15-25 歳: HPV-16/18(20µg/20µg)L1 AS04 ([redacted], ロット 2) • 15-25 歳: HPV-16/18(20µg/20µg)L1 AS04 ([redacted], ロット 3) • 15-25 歳: HPV-16/18(20µg/20µg)L1 AS04 ([redacted]/[redacted]) • 10-14 歳: HPV-16/18(20µg/20µg)L1 AS04 ([redacted]) スケジュール: 0、1、6 ヵ月 * 15-25 歳群は二重盲検、10-14 歳群は単盲検 試験期間(実薬期): 7 ヵ月間 7 ヵ月目完了: 15-25 歳: HPV-16/18; [redacted] L1 = 148 15-25 歳: HPV-16/18; [redacted] L2 = 149 15-25 歳: HPV-16/18; [redacted] L3 = 145 15-25 歳: HPV-16/18; [redacted]/[redacted] = 147 10-14 歳: HPV-16/18; [redacted] L1 = 153 試験期間(安全性追跡調査期): 12 ヵ月間 12 ヵ月目完了: 15-25 歳: HPV-16/18; [redacted] L1 = 147 15-25 歳: HPV-16/18; [redacted] L2 = 148 15-25 歳: HPV-16/18; [redacted] L3 = 145 15-25 歳: HPV-16/18; [redacted]/[redacted] = 144 10-14 歳: HPV-16/18; [redacted] L1 = 149 試験期間(延長期): 36 ヵ月間に延長して実施中(以下参照) • TVC の被験者 770 名。被験者 773 名を登録し、うち被験者 3 名は被験者番号を割り当てたがワクチンを接種せずに除外した。	156 156 146 154 158

表 2.5.1-16　非対照試験 (一貫性試験を含む): HPV-002, HPV-004, HPV-005, HPV-012, HPV-014, HPV-14 Ext, HPV-016 および HPV-046 (つづき)

試験番号 (状況)	相	国	対象集団 (年齢)	主要目的	試験デザイン	N 本ワクチン群 対照群
HPV-014 (終了)	Ⅲ	ドイツ ポーランド	健康女性 15-55 歳	主要目的: • 7 ヵ月目の免疫応答(血清抗体陽転率)に関して、15-25 歳の女性と 26-45 歳の女性との非劣性を評価する。 副次目的: • 7 ヵ月目の免疫応答(血清抗体陽転率)に関して、15-25 歳の女性と 46-55 歳の女性との非劣性を評価する。 • 全年齢層群において、各来院時点の本ワクチンの GMT を評価する。 • 全年齢層群において、2 ヵ月目および 7 ヵ月目に血清抗体陽転率を評価する。 • 全年齢層群において、本ワクチンの安全性および副反応を評価する。 主要目的のための非劣性基準: • 15-25 歳および 26-45 歳の血清抗体陽転率(%)の差について、両側 95%信頼区間(CI)の上限が 10%未満。 副次目的のための非劣性基準: • 15-25 歳および 46-55 歳の血清抗体陽転率(%)の差について、両側 95%信頼区間(CI)の上限が 10%未満。 注記: すべての比較検討において、15-25 歳の年齢層を対照群とした。	オープン、年齢層別試験 本ワクチンを接種した 3 群並行群間比較: • 15-25 歳: HPV-16/18(20µg/20µg)L1 AS04 ([redacted]) • 26-45 歳: HPV-16/18(20µg/20µg)L1 AS04 ([redacted]) • 46-55 歳: HPV-16/18(20µg/20µg)L1 AS04 ([redacted]) スケジュール: 0、1、6 ヵ月 試験期間(実薬期): 7 ヵ月間 7 ヵ月目完了: 15-25 歳: HPV 16/18 = 220 26-45 歳: HPV 16/18 = 221 46-55 歳: HPV 16/18 = 204 試験期間(安全性追跡調査期): 12 ヵ月間 12 ヵ月目完了: 15-25 歳: HPV 16/18 = 213 26-45 歳: HPV 16/18 = 221 46-55 歳: HPV 16/18 = 201 試験期間(延長期): 36 ヵ月間に延長して実施中(以下参照)。 • TVC の被験者 666 名。被験者 667 名を登録し、うち被験者 1 名は被験者番号を割り当てたがワクチンを接種せずに除外した。	 229 226 211

表 2.5.1-16 非対照試験 (一貫性試験を含む): HPV-002, HPV-004, HPV-005, HPV-012, HPV-014, HPV-14 Ext, HPV-016 および HPV-046 (つづき)

試験番号 (状況)	相	国	対象集団 (年齢)	主要目的	試験デザイン	N 本ワクチン群 対照群
HPV-014 Ext (実施中)	Ⅲ	ドイツ ポーランド	健康女性 (HPV-014 コホートから)	主要目的: • 全被験者における本ワクチンによる長期間の免疫原性を評価する(18、24、36、48 ヵ月目)。 副次目的: 安全性: • ワクチンの長期安全性を評価する。 免疫原性: • 本ワクチンによる免疫反応を HPV-001/007 試験における成人での反応と比較する。 18、24、36、48 ヵ月目(部分集団)に収集された子宮頸部細胞検体について以下の評価を行う。 • 抗 HPV-16 および抗 HPV-18 抗体反応を評価する。 • 子宮頸部細胞の検体および血清サンプル中の抗 HPV-16 および抗 HPV-18 抗体レベルを比較する。	先行試験(HPV-014): オープン、年齢層別試験 • 15-25 歳: HPV-16/18(20µg/20µg)L1 AS04 ([redacted]) • 26-45 歳: HPV-16/18(20µg/20µg)L1 AS04 ([redacted]) • 46-55 歳: HPV-16/18(20µg/20µg)L1 AS04 ([redacted]) Ext 試験: オープン、年齢層別 ワクチン接種せず 試験期間: 36 ヵ月間延長(48 ヵ月目に最終解析) 18 ヵ月目まで中間解析完了 15-25 歳: HPV 16/18 = 169 26-45 歳: HPV 16/18 = 175 46-55 歳: HPV 16/18 = 180 中間解析を 3 回計画: 18 ヵ月目、24 ヵ月目、36 ヵ月目 ワクチンを 3 回接種した HPV-014 の全被験者に、登録を要請した。	 169 175 180

表 2.5.1-16 非対照試験 (一貫性試験を含む): HPV-002, HPV-004, HPV-005, HPV-012, HPV-014, HPV-14 Ext, HPV-016 および HPV-046 (つづき)

試験番号 (状況)	相	国	対象集団 (年齢)	主要目的	試験デザイン	N 本ワクチン群 対照群
HPV-016 (終了)	Ⅲ	デンマーク リトアニア ポーランド	健康女性 18-25 歳	主要目的 1: • 7 ヵ月目における免疫原性について、本ワクチンの 3 つの製造ロット(600L 規模)間の一貫性を評価する。 主要目的 2: • 7 ヵ月目における免疫原性について、600L 製造規模で生産された本ワクチンの、80L 規模で生産された本ワクチンに対する非劣性を評価する。 副次目的: • 7 ヵ月目における、3 つの工業規模ワクチン生産ロット(600L 規模)間の血清抗体陽転率を評価する。 • 7 ヵ月目における、3 つの工業規模ワクチン生産ロット(600L 規模)間の GMT を評価する。 • 2 ヵ月目における、600L 製造規模で生産したワクチンの血清抗体陽転率および GMT を、80L 規模と比較して評価する。 • 各回接種後に、すべての試験ワクチンの安全性および副反応を評価する。	無作為化、二重盲検試験。 4 群並行群間比較: • 18-25 歳: HPV-16/18(20µg/20µg)L1/AS04 ([redacted], 600L L1) • 18-25 歳: HPV-16/18(20µg/20µg)L1/AS04 ([redacted], 600L L2) • 18-25 歳: HPV-16/18(20µg/20µg)L1/AS04 ([redacted], 600L L3) • 18-25 歳: HPV-16/18(20µg/20µg)L1/AS04 ([redacted], 80L) スケジュール: 0、1、6 ヵ月 試験期間(実薬期): 7 ヵ月間 7 ヵ月目まで完了 HPV-16/18; [redacted] 600L = 182 HPV-16/18; [redacted] 600L = 177 HPV-16/18; [redacted] 600L = 182 HPV-16/18; [redacted] 80L = 181 試験期間(安全性追跡調査期): 12 ヵ月間 実施中	 199 198 201 200

表 2.5.1-16　非対照試験 (一貫性試験を含む): HPV-002, HPV-004, HPV-005, HPV-012, HPV-014, HPV-14 Ext, HPV-016 および HPV-046 (つづき)

試験番号 (状況)	相	国	対象集団 (年齢)	主要目的	試験デザイン	N 本ワクチン群 対照群
HPV-046 (終了)	Ⅲ	日本	日本人 健康女性 10-15 歳	主要目的 • 7 ヵ月目の HPV-16 および HPV-18 に対する抗体反応を評価する。 • 各回の本ワクチン接種後 7 日以内(0-6 日目)に報告された特定有害事象を評価する。 副次目的: • 試験期間を通して(7 ヵ月目まで)本ワクチンの安全性を評価する。*特定有害事象は主要目的において評価するため、副次目的には含めない。	非盲検、単一群試験。 • 10-15 歳: HPV-16/18(20µg/20µg)L1/AS04 ([redacted]) スケジュール: 0、1、6 ヵ月 試験期間: 7 ヵ月間 7 ヵ月目まで完了 本ワクチン群(n) = 100	100

2.5.1.3.2. 国内外において実施中の臨床試験(2006 年 12 月 31 日時点)

2.5.1.3.1 で示した比較対照試験のうち、HPV-007 試験、HPV-008 試験、HPV-013 Ext 試験、HPV-015 試験および HPV-032 試験は実施中で、2.5.1.3.1 で示した非対照臨床試験(一貫性試験を含む)のうち、HPV-014 Ext 試験および HPV-016 試験は 2006 年 12 月 31 日現在、同様に実施中である。さらに、以下に示す試験が 2006 年 12 月 31 日時点において実施中である。

- HPV-009 試験: 第Ⅲ相、無作為化、二重盲検比較試験。HPV-16 または HPV-18 子宮頸部感染を伴う進行性の子宮頸部上皮内腫瘍(CIN)に対する本ワクチンの有効性(予防効果)を評価する。試験は、米国 NCI との協力によりコスタリカで 18-25 歳の女性を対象として実施中である。すべての被験者に本ワクチンまたは A 型肝炎ワクチン(0.5mL 用量あたり抗原 720EL.U.および[$Al(OH)_3$として]アルミニウム 500μg を含んでいる A 型肝炎ワクチン製剤)のいずれかを、0、1、6 ヵ月目のスケジュールに従い接種する。この試験の組入れは 2004 年 7 月に開始し、計 7466 名の女性を登録して 2005 年 12 月に組入れを完了した。4 年間追跡調査し、試験は 20■年に完了する予定である。この大規模試験は実施中で、中間解析の予定はない。本試験と関連した 2 件の追加試験を実施しており、その結果を本申請資料に反映している。
- HPV-011 試験: フィンランドの 10-18 歳の男性を対象とした第Ⅰ相/第Ⅱ相、無作為化、観察者盲検比較試験。本ワクチンの免疫原性および安全性を評価する。すべての被験者に本ワクチンまたは Engerix®-B 小児用製剤(B 型肝炎ワクチン、GSK Biologicals 社)のいずれかを、0、1、6 ヵ月目のスケジュールに従い接種する。合計 270 名の男性が試験に登録された。試験は実施中で、20■年に完了する予定である。
- HPV-012 Ext 試験: HPV-012 試験が終了したデンマーク、エストニアおよびフィンランドの被験者を対象とした、長期安全性および免疫原性(48 ヵ月目まで)の継続調査試験(全身および粘膜の免疫原性を評価)。2006 年 12 月 31 日時点で合計 307 名の被験者が登録されている。試験は実施中である。
- HPV-018 試験: 11-18 歳の女性を対象とした後期第Ⅲ相、オープン、無作為化、多施設共同試験。本ワクチンと Boostrix®および/または Menactra®を同時に接種(3 つのワクチンを同時に接種、または本ワクチン接種の最初の 2 回に、Menactra®と Boostrix®のどちらかを接種順を規定せず、逐次 1 ヵ月の間隔で接種)した際と、各ワクチンを単独接種した際の安全性および免疫原性を評価。この試験の組入れは、2006 年 9 月に開始され、2006 年 12 月 31 日時点で合計 531 名の被験者が登録されている。

上記以外にも各地域における承認申請を目的とした臨床試験を開始している(2.7.3.1.1.3 参照)。

2.5.1.3.3. 海外において計画中の臨床試験(2006 年 12 月 31 日時点)

Risk management plan(下記および 5.3.5.4 参照)に記載している計画中の重要な試験に加え、その他計画中の試験を以下に示す。

- HPV-010 試験: 後期第Ⅲ相、無作為化、二重盲検(観察者盲検)、比較対照試験。本ワクチンの免疫原性および安全性を Gardasil® と比較して評価。18-45 歳の 1042 名の女性を米国で登録する。被験者に本ワクチンを 0、1、6 ヵ月目または Gardasil® を 0、2、6 ヵ月目のスケジュールに従い接種し、盲検性を保つため 1 ヵ月目または 2 ヵ月目にプラセボを接種する。最終解析は 7 ヵ月目に実施し、その後 12、18 および 24 ヵ月目に追補を作成する。HPV-010 試験のプロトコールは、BB-IND-7920 シリアル No.362 として 2006 年 12 月 8 日に提出された。
- HPV-020 試験: HIV 感染集団を対象とした第Ⅰ相/第Ⅱ相、部分盲検、無作為化、比較対照試験。本ワクチンの安全性および免疫原性を評価。南アフリカの 18-25 歳の HIV 陽性(HIV+)の被験者(WHO ステージ分類 1)を計 120 名および HIV 陰性(HIV-)の被験者を計 30 名登録する。HIV 陽性の被験者には本ワクチンまたは $Al(OH)_3$ のいずれかを 0、1、6 ヵ月目のスケジュールに従い接種する。HIV 陰性の被験者には本ワクチンを 0、1、6 ヵ月目のスケジュールに従い接種する。2007 年第 3 四半期の開始を予定している。
- HPV-021 試験: 第Ⅲ相、無作為化、二重盲検比較試験。本ワクチンの免疫原性および安全性を評価。アフリカの複数の国の 10-25 歳の被験者計 999 名を登録する。被験者には 2:1 の比率で無作為に本ワクチン(666 名)または $Al(OH)_3$(333 名)のいずれかを、0、1、6 ヵ月目のスケジュールに従い接種する。2007 年第 2 四半期の開始を予定している。
- HPV-023 試験: 後期第Ⅱ相、盲検化、比較対照試験。HPV-007 試験におけるブラジル人コホートをさらに追加で 3 年間継続調査する。HPV-001 試験でワクチン接種され、その後の HPV-007 試験にブラジルから参加していた女性を登録する。HPV-023 試験は HPV-007 ブラジル人コホートを対象として、追加の 36 ヵ月間の本ワクチンの有効性、免疫原性および安全性(結果として平均追跡期間は HPV-001 試験での最初のワクチン接種から約 9 年間となる)を継続して評価する。2007 年第 2 四半期の開始を予定。
- HPV-024 試験: 本ワクチンを以前に 3 回接種された女性を対象としたオープン試験。本ワクチンの 4 回目の接種に対する免疫応答を評価する。HPV-001 試験でワクチン接種され、その後の HPV-007 試験に北米から参加していた女性を登録する。

GSK Biologicals 社は Risk management plan(5.3.5.4 参照)の一部として、現在多くの第Ⅲ相/第Ⅳ相試験を計画している。これらの試験では以下の評価を行う。

1. 本ワクチンおよび Boostrix®-IPV(dTpa-IPV ワクチン、GSK Biologicals 社[欧州で承認済])の併用接種時の評価(HPV-042 試験)。2007 年 2 月に組入れを開始。
2. ワクチン接種をしていない女性および現在、HPV-008 試験を実施中のフィンランドの 16-19 歳の女性を対象とした長期(15 年)有効性評価(前向きコホート試験)。
3. 2 つの試験(フィンランドの HPV-040 試験およびウェールズの有効性試験)に組み入れられた女性における HPV-16 および HPV-18 の感染および HPV 型の置換(type replacement)に対する本ワクチンの有効性評価。
4. HPV 感染の拡大における男性の役割および男性のワクチン接種を含むワクチン戦略のベネフィット評価(フィンランドにおける HPV-040 試験)。

5. おもに 4 つの出生コホート(スコットランドの 11-13 歳の女性計 100000 名を含む)における、本ワクチンの自己免疫障害(AID)に関する安全性評価(AID 試験)。
6. 以下から報告される、妊娠中の女性が無意識のうちにワクチンに曝露される場合の、本ワクチンの安全性評価:
   - 米国を拠点とする妊娠レジスター(米国でのワクチン承認後速やかに開始)
   - フィンランドにおける無作為化試験(HPV-040 試験)
   - スコットランドにおける観察的コホート試験(AID 試験)
   - ウェールズにおける出生コホート試験(ウェールズの有効性試験)

2.5.1.3.4. 安全性データベース

臨床的安全性の概要(2.7.4)は、海外臨床試験については HPV-001 試験、HPV-003 試験、HPV-004 試験、HPV-005 試験、HPV-007 試験(2 年目、24 ヵ月目中間解析)、HPV-008 試験(中間解析)、HPV-012 試験、HPV-013 試験、HPV-013 Ext 試験(18 ヵ月目中間解析)、HPV-014 試験、HPV-014 Ext 試験(18 ヵ月目中間解析)、HPV-015 試験(安全性中間解析)および HPV-016 試験、同様に実施中の HPV-007 試験、HPV-009 試験、HPV-012 Ext 試験、HPV-013 Ext 試験、HPV-014 Ext 試験(2006 年 9 月 30 日のデータロック時点まで)に基づき、安全性情報を詳述する。本邦の臨床試験については HPV-032 試験(中間解析 I および中間解析 II)および HPV-046 試験の成績に基づき、安全性情報を記述する。

報告された試験の中で、海外臨床試験の合計 29953 名の被験者が安全性データベースに含まれており、そのうち、16142 名は本ワクチン製剤(各 L1 蛋白質 20µg、AS04 アジュバント添加)を接種され、13811 名が対照(A 型肝炎ワクチン 720EL.U./dose[HAV720]、A 型肝炎ワクチン 360EL.U./dose[HAV360]または水酸化アルミニウム[ALU])を接種された(表 2.5.1-17)。これらの試験のデータに基づいた、治療と年齢層別の安全性と副反応の併合解析も記述した。特定有害事象および特定外有害事象の報告に加えて、試験を併合した安全性データの集積は、まれな有害事象およびワクチンに関連したまれな有害事象の発現を、対照群における有害事象と比較することを可能にする。試験を併合した安全性データの集積の妥当性については、製造工程(製造方法 2、3 および 4)間をブリッジングするだけでなく、[redacted]工程(80L/80L 規模、製造方法 3)および[redacted]工程(600L/600L 規模、製造方法 4)の異なるロットでも一貫性が示されたという事実により正当化される。集積した試験は、ワクチン接種スケジュールおよび有害事象の測定方法および収集方法について、同様な試験デザインであった。長期追跡データについては、HPV-001/007 試験(5.5 年)、HPV-008 試験(平均 15 ヵ月間追跡)、HPV-013 Ext 試験(18 ヵ月)および HPV-014 Ext 試験(18 ヵ月)を利用した。

実施中の以下の 5 試験の安全性データを、同様に本申請資料に含めた(2006 年 9 月 30 日のデータロック時点まで):

- HPV-007 試験は、36 ヵ月最終解析まで報告済みである。24 ヵ月中間解析のデータロック時点以降から 2006 年 9 月 30 日のデータロック時点までに発現した重篤な有害事象、妊娠および妊娠の転帰を本申請資料に示した。

- HPV-009 試験は、実施中であり中間解析の予定はない。したがって、治験依頼者は規制当局へ報告する必要のある重篤な有害事象(すなわち、治験責任医師によりワクチンと関連する可能性があると評価された予測できない事象)を除き、有害事象/重篤な有害事象が発現した症例の治療群の割り当て情報にアクセスすることができない。したがって、本試験の安全性データは集積した安全性解析には含めていない。しかし、盲検および非盲検の重篤な有害事象、妊娠および妊娠の転帰については本申請資料に示した。
- HPV-012 Ext 試験は、HPV-012 試験の安全性および免疫原性のオープン、長期継続調査試験である。計画された報告期間は 24 ヵ月間である。2006 年 9 月 30 日のデータロック時点までに発現した重篤な有害事象、妊娠、および妊娠の転帰については本申請資料に示した。
- HPV-013 Ext 試験は、18 ヵ月中間解析まで報告済みである。18 ヵ月中間解析のデータロック時点以降から 2006 年 9 月 30 日のデータロック時点までに発現した重篤な有害事象、妊娠および妊娠の転帰を本申請資料に示した。
- HPV-014 Ext 試験は、18 ヵ月中間解析まで報告済みである。18 ヵ月中間解析のデータロック時点以降から 2006 年 9 月 30 日のデータロック時点までに発現した重篤な有害事象、妊娠および妊娠の転帰を本申請資料に示した。

なお、本邦の臨床試験成績については本安全性データベースには含まれないが、海外臨床試験成績との比較考察を行った。

表 2.5.1-17 安全性の併合解析に含まれた被験者数
(総ワクチン接種コホート)

試験番号	合計	HPV 群	ALU 群	HAV720 群	HAV360 群
HPV-001	1113	560	553	-	-
HPV-003	61	31	30	-	-
HPV-004*	20	20	-	-	-
HPV-005*	63	63	-	-	-
HPV-007	776 †	393 †	383 †	-	-
HPV-008	18644**	9319	-	9325	-
HPV-012	770	770	-	-	-
HPV-012 (ESFU)	733 ‡	733 ‡	-	-	-
HPV-013	2067	1035	-	-	1032
HPV-013 (ESFU)	2023 ‡	1014 ‡	-	-	1009 ‡
HPV-013 (Ext)	1245 ‡	626 ‡	-	-	619 ‡
HPV-014	666	666	-	-	-
HPV-014 (ESFU)	635 ‡	635 ‡	-	-	-
HPV-014 (Ext)	524 ‡	524 ‡	-	-	-
HPV-015	5751	2880	2871	-	-
HPV-016	798	798	-	-	-
合計	29953	16142	3454	9325	1032

HPV = HPV-16/18 ワクチン群
ALU = $Al(OH)_3$ コントロール群
HAV360 = A 型肝炎ワクチン(1 回あたり A 型肝炎抗原 360EL.U.含有)コントロール群
HAV720 = A 型肝炎ワクチン(1 回あたり A 型肝炎抗原 720EL.U.含有)コントロール群
* 本ワクチンと抗原量が異なるワクチン(各 L1 蛋白が 6µg または 60µg 含有されたワクチン)が投与された群、アジュバントが $Al(OH)_3$ のワクチンが投与された群およびアジュバント非添加のワクチンが投与された群は併合解析から除外された
** HPV-008 試験では、データに関する問題が 1 施設で確認され、21 例がすべての解析(HPV-008 試験の解析および併合解析)から除外され、本表からも除かれた
† これらの被験者は HPV-001 試験でワクチン接種を受けたため、合計被験者数には含めていない
‡ これらの被験者はそれぞれの先行試験(HPV-012, 013, 014)に組み入れられた被験者であるため、合計被験者数には含めていない
- = not applicable (該当せず)
ESFU = Extended Safety Follow Up (長期安全性追跡調査: 7 ヵ月目から 12 ヵ月目)
Ext = Extension (延長試験)

2.5.1.3.5. 規制当局との協議

本邦における医薬品医療機器総合機構(総合機構)との協議

20■年▮月■日に、本邦における本ワクチンの臨床試験計画について、総合機構に対して医薬品後期第Ⅱ相試験開始前相談を行った。

相談事項は以下の3項とした。

- 本邦で承認申請する際の臨床データパッケージの妥当性
- 本邦で実施する第Ⅱ相臨床試験デザインについて
- 前臨床試験の試験項目について

本相談において、総合機構より得られたおもな助言は以下のとおりであった。

- 本邦で承認申請する際の臨床データパッケージの妥当性について

[redacted]

- 本邦で実施する第Ⅱ相臨床試験デザインについて

[redacted]

- 前臨床試験の試験項目について

[redacted]

(5.4.1.1 より抜粋)

これらの助言に基づき、本ワクチンの開発計画について再検討を行い、20■年■月■日に、総合機構に対して医薬品追加相談を行った。

相談事項は以下の2項とした。

- 日本で実施予定の臨床試験における持続感染を主要評価項目とすることの可否について
- 日本で実施予定の臨床試験デザインについて

本相談において、総合機構より得られたおもな助言は以下のとおりであった。

- 日本で実施予定の臨床試験における持続感染を主要評価項目とすることの可否について
- 日本で実施予定の臨床試験デザインについて

[redacted]

(5.4.1.2 より抜粋)

以上 2 回の対面助言の結果に基づき、HPV-16 または HPV-18 の持続感染の予防を主要評価項目とした臨床試験(HPV-032 試験: 対象年齢 20-25 歳)を計画し、その試験成績に基づき承認申請を行うこととした。また、CIN2 以上の病変に対する予防効果などを確認する目的で、長期継続調査試験を検討することとした。HPV-032 試験の治験届は 20■年■月■日に提出され、現時点(2007 年 7 月時点)において臨床試験実施中である。

しかしながら 2006 年 6 月以降、本ワクチンを含む HPV ワクチンが海外において承認されたことに伴い、本邦においても HPV ワクチンの早期臨床使用開始を求める医療上および社会的な必要性が認識されるようになった。これらの国内外における状況の変化を受け、2007 年中には得られる予定である HPV-032 試験の中間解析 I の成績(免疫原性および安全性)を、海外で実施中の HPV-008 試験および HPV-001/007 試験の成績と比較することで国内外における類似性を確認し、有効性(持続感染および CIN2 以上の病変の予防効果)についても考察することが可能になると考えた。また、本邦においても 15 歳以下の思春期前および思春期の女性を対象とし、本ワクチンの臨床使用経験を得ることが重要と考えられたことから、10-15 歳の女性を対象とした臨床試験(HPV-046 試験)を計画した。以上の検討結果および計画について、20■年■月■ 日に再度総合機構に対して医薬品追加相談を行った。

相談事項は以下の 3 項とした。

- 日本での申請における臨床データパッケージについて
- HPV-032 試験の中間解析(安全性および免疫原性)の方法について
- 10-15 歳を対象とした臨床試験(HPV-046)のデザインについて

本相談において、総合機構より得られたおもな助言は以下のとおりであった。

- 日本での申請における臨床データパッケージについて

- HPV-032 試験の中間解析(安全性および免疫原性)の方法について

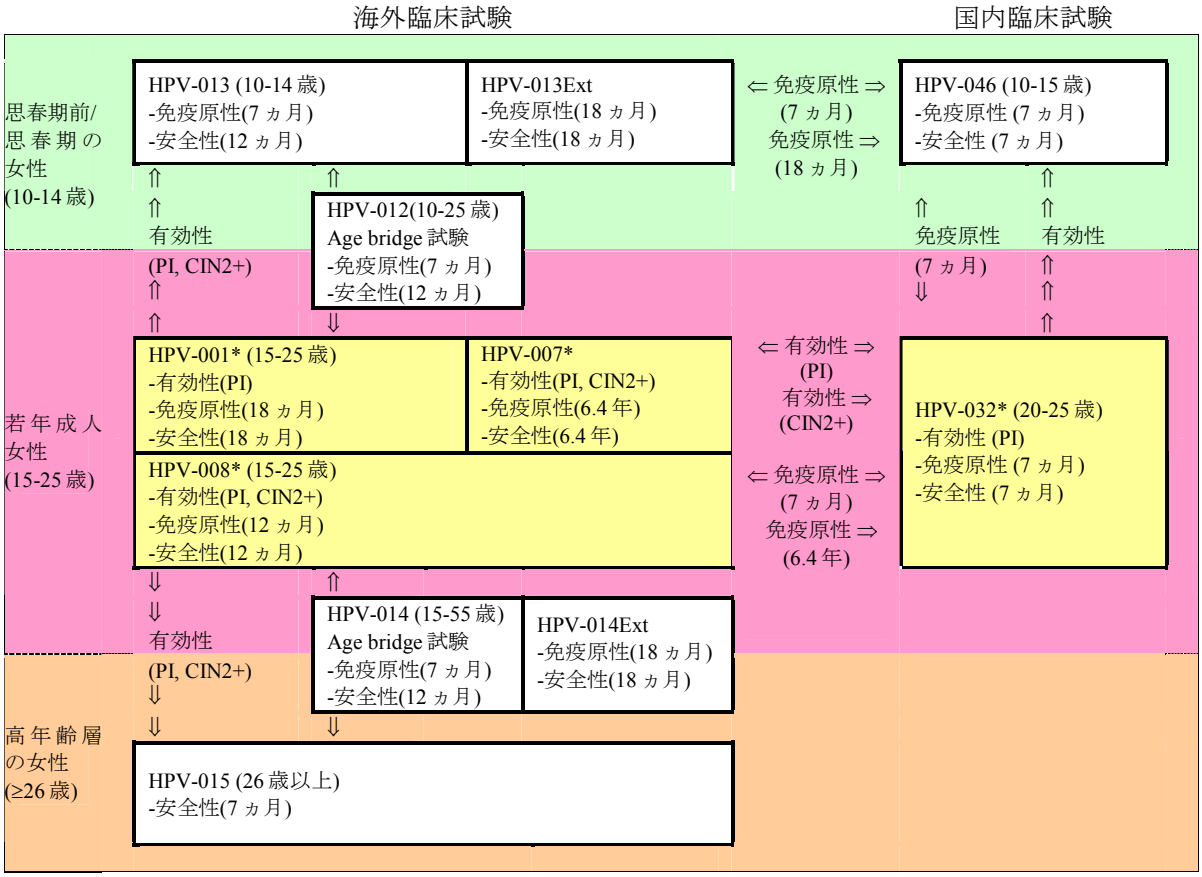
- 10-15 歳を対象とした臨床試験(HPV-046)のデザインについて

(5.4.1.3 より抜粋)

以上の対面助言の結果を受け、本邦においても HPV ワクチンの早期臨床使用開始を求める医療上および社会的な要請を鑑み、現有の海外臨床試験成績を基に早期申請を行うこととした。また、HPV-032 試験の中間解析Ⅰ(免疫原性および安全性)、中間解析Ⅱ(有効性および安全性)および最終解析の結果、ならびに HPV-046 試験の結果については、それぞれの成績が得られ次第、適切な時期に総合機構へ報告することとした。

2.5.1.3.6.　　臨床データパッケージ

図 2.5.1-19 に、臨床データパッケージに含まれる各臨床試験の対象年齢、国内臨床試験成績、海外臨床試験成績、また国内外の試験成績の類似性の確認方法および外層するデータについて示した。



HPV-002, 003, 004, 005, 016 試験は、本模式図には含めていない
*: 主たる有効性評価(持続感染、CIN に対する有効性評価)は HPV-001、007、008 および 032 試験で行われている
PI: Persistent infection (持続感染)

図 2.5.1-19　臨床データパッケージにおける類似性の検討(模式図)

臨床データパッケージに含まれる海外臨床試験のうち、本ワクチンの有効性の評価は HPV-001 試験、HPV-007 試験および HPV-008 試験で行っている。いずれの試験も子宮頸部標本の採取が可能であり、HPV 感染率がもっとも高い年齢層である 15～25 歳の思春期および若年成人女性を対象としている。HPV-001 試験ではワクチン接種前にスクリーニング検査を行い、癌原性 HPV の感染歴がない女性のみを対象とし、HPV に曝露されていない集団における評価を行っている。対照的に HPV-008 試験では HPV に曝露されていない女性および HPV に現在または過去に曝露/感染している女性を含む集団を対象とし、一般的な集団における評価を行っている。

本ワクチンの免疫原性および安全性については、低年齢層(10～14 歳)および高年齢層(26 歳以上)においても確認されている。HPV-013 試験および HPV-013Ext 試験では思春期前およ

び思春期(10～14 歳)の女性における本ワクチンの免疫原性および安全性が確認されている。また、HPV-015 試験では高年齢層(26 歳以上)の女性における本ワクチンの安全性が確認されており、有効性および免疫原性についても調査を継続している。

さらに有効性が立証されている 15～25 歳の年齢層の免疫原性データを基準に、10～14 歳の年齢層および 26-55 歳の年齢層の免疫原性と比較する Age bridge 試験が 2 試験(HPV-012 試験および HPV-014 試験)行われている。

低年齢層との Age bridge を目的とした HPV-012 試験では、すべての被験者で血清抗体陽転が確認され、また 10～14 歳の年齢群における GMT は 15～25 歳の年齢群の 2 倍以上に増加することが確認された。

高年齢層との Age bridge を目的とした HPV-014 試験では、他のワクチン(インフルエンザワクチン、肝炎ワクチンなど)と同様に年齢層が高くなるにつれて GMT が低下する傾向が認められたものの、すべての年齢群(15～25 歳、26～45 歳、46～55 歳)で得られた GMT は ELISA のカットオフ値を大きく上回っており、46～55 歳の年齢群においてもワクチン接種後の GMT は自然感染時の 9.25 倍に達した。また、すべての年齢群において血清抗体陽転率が 100%であることが確認された。以上のことから、26 歳以上の女性においても、本ワクチン接種により、予防効果が発揮される十分な抗体価が得られたと考えられた。

これらの Age bridge 試験において、低年齢層および高年齢層における十分な免疫応答が認められたことから、15～25 歳の被験者を対象として実施した HPV-001 試験、HPV-007 試験および HPV-008 試験の有効性の成績を、低年齢層および高年齢層における本ワクチンの有効性として外挿することができると考えられた。

また、本邦においては 20～25 歳の若年成人女性を対象に本ワクチンの有効性(持続感染[6ヶ月定義])、免疫原性および安全性を評価する HPV-032 試験および 10～15 歳の思春期前および思春期の女性を対象に免疫原性と安全性を評価する HPV-046 試験を実施した。

HPV-032 試験で得られた免疫原性データについて、海外臨床試験の同年齢層から得られた免疫原性の成績と同程度であることが確認された。また、本試験の主要評価項目である「持続感染(6ヵ月定義)に対する有効性」の成績が、HPV-001 試験および HPV-008 試験における「持続感染(6ヵ月定義)に対する有効性」の成績と同程度であることが確認された。このことから、HPV-007 試験および HPV-008 試験において確認された病変(CIN2+)の予防効果を、本ワクチンを本邦の女性に接種した場合における病変(CIN2+)の予防効果として外挿可能と考えられた。

HPV-046 試験で得られた低年齢層における免疫原性データについて、海外で実施した Age bridge 試験である HPV-012 試験の同年齢層から得られた免疫原性の成績と同程度であることが確認された。また、HPV-032 試験の成績との比較も行ったところ、HPV-046 試験(10～14 歳の年齢群)における GMT は、HPV-032 試験(15～25 歳の年齢群)で得られた GMT の 2 倍以上に増加することが確認された。このことから、HPV-001 試験、HPV-007 試験、HPV-008 試験および HPV-032 試験の有効性の成績を、本ワクチンを本邦の思春期および思春期前の女性に接種した場合における有効性として外挿可能と考えられた。

本申請資料に含まれるすべての試験はGCPに適合する標準手順書に従い実施された。また、すべての試験は治験実施医療機関の治験審査委員会または倫理委員会による承認のもとに行われた。インフォームド･コンセントが各被験者から得られた(被験者が未成年の場合は親または代諾者からインフォームド･コンセントを取得し、被験者本人に対しても理解度に応じた説明が行われインフォームド･アセントが得られた)。試験はヘルシンキ宣言を遵守して実施され、試験の実施に先立ち規制当局の承認が必要な国では、承認を取得した。

海外における申請および承認状況:

2007年3月に、BLA(Biologics License Application)を、FDAに提出した。

2007年9月20日にEUにおいて承認を取得した。

2009年7月8日に世界保健機関(WHO)において事前認定(pre-qualification)を取得した。

2009年7月9日時点において、世界 ■■ ヵ国で申請され、96ヵ国で承認されている。

ガイダンス文書:

本ワクチン開発プログラムおよび本申請書作成のため、以下のガイダンス文書を参考にした。

- Draft Guidance for Industry: Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials - 4/29/2005.
- Draft Guidance for Industry: How to Comply with the Pediatric Research Equity Act - 9/7/2005.
- Guidance for Industry for the Evaluation of Combination Vaccines for Preventable Diseases: Production, Testing and Clinical Studies - 4/10/1997.
- . Note for guidance on Clinical Evaluation of New Vaccines CPMP/EWP/463/97 November 1999.
- Guidance for Industry: Collection of Race and Ethnicity Data in Clinical Trials - 9/19/2005.
- Guidance for Industry: Providing Clinical Evidence of Effectiveness for Human Drugs and Biological Products - 5/15/1998

2.5.2.　生物薬剤学に関する概括評価

生物薬剤学的試験は、一般にワクチンではなく医薬品に関して実施される。したがって、HPV-16/18 L1 VLP AS04 ワクチンでは生物薬剤学的試験は実施しなかったが、臨床試験において免疫原性の評価を行った。

使用した分析法の概要を 2.7.3.1.6 に示した。妥当性および適格性の記録は第 5 部に示した。

2.5.3. 臨床薬理に関する概括評価

「Note for Guidance on Clinical Evaluation of New Vaccines(CPMP/EWP/463/97, May 19th, 1999)」において言及されているとおり、ワクチンの薬物動態特性は、推奨用量を確立するための有益な情報とはならないため、一般に注射可能なワクチンには薬物動態試験は必要とされない。

米国のガイダンスにおいても、HPV-16/18 L1 VLP AS04 ワクチンなどの予防ワクチンの認可のために、薬物動態(PK)データは要求されない。

それゆえ、GSK Biologicals 社は、HPV-16/18 L1 VLP AS04 ワクチンの臨床開発中に PK 試験は実施しなかった。

上記のガイダンスに沿って、GSK Biologicals 社は臨床薬力学的な評価を実施した。健康な被験者を登録した臨床試験から免疫応答の特徴について以下の情報を得た。

- 特異的抗体産生レベルの評価
- 抗体価の持続性
- 細胞性免疫の解析
- 用量反応相関の評価および推奨用量の根拠

すべての臨床試験において、HPV-16/18 L1 VLP AS04 ワクチンの安全性と副反応についても評価を行った。

2.5.4.　有効性の概括評価

2.5.4.1.　臨床試験

10 歳以上の女性を対象として、0、1、6 ヵ月目のスケジュールに従って接種した本ワクチンの有効性および/または免疫原性を評価した後期第Ⅱ相/第Ⅲ相臨床試験(HPV-001 試験、HPV-007 試験、HPV-008 試験[中間解析]、HPV-012 試験、HPV-013 試験、HPV-013Ext 試験[18 ヵ月目の中間解析]、HPV-014 試験、HPV-014Ext 試験[18 ヵ月目の中間解析]、HPV-015 試験、HPV-016 試験、HPV-032 試験および HPV-046 試験)の結果を示した。さらに、終了した 4 件の第Ⅰ相/前期第Ⅱ相臨床試験(HPV-002 試験、HPV-003 試験、HPV-004 試験および HPV-005 試験)の結果についても示した。これらの試験により、臨床的有効性、免疫学的非劣性および臨床的一貫性が総合的に評価された。各試験の一覧を 2.5.1.3.1(表 2.5.1-15 および表 2.5.1-16)に示す。

有効性に関する重要な試験は第Ⅲ相 HPV-008 試験であり、HPV-008 試験を補足する有効性のデータが後期第Ⅱ相 HPV-001/007 試験から得られた。HPV-016 試験は、[redacted] 600L/600L 工程(製造方法 4)を用いた実生産規模で製造されたワクチンの臨床的一貫性に関する重要な試験である。HPV-016 試験を支持する試験として、[redacted] 80L/80L 工程(製造方法 3)の臨床的一貫性に関する HPV-012 試験が行われている。これら HPV-016 試験および HPV-012 試験から、4 つの製造工程に関する臨床･免疫学的データのブリッジングが成立した。

適応症の妥当性を裏付ける有効性および/または免疫原性の評価を行った各後期第Ⅱ相/第Ⅲ相臨床試験の組入れ例数を表 2.5.4-1 に要約する。また、第Ⅰ相/第Ⅱ相試験の組入れ例数を表 2.5.4-2 に要約する。

表 2.5.4-1 本ワクチンの有効性および免疫原性を評価した試験の組入れ例数（対象年齢、実施済み後期第Ⅱ/第Ⅲ相試験）

試験	評価項目	HPV-16/18 ワクチン群の被験者数			対照群の被験者数		
		総コホート	ATP 免疫原性コホート	ATP 有効性コホート	総コホート	ATP 免疫原性コホート	ATP 有効性コホート
対象年齢: 10-14 歳							
HPV-012 試験	免疫原性	158	150	N/A	N/A	N/A	N/A
HPV-013 試験*	免疫原性	1035	675	N/A	1032	666	N/A
[HPV-013 延長試験]	免疫原性	[626]	[595]	N/A	[629]	[584]	N/A
HPV-046 試験**	免疫原性	100	99	N/A	N/A	N/A	N/A
小計		1293	924	N/A	1032	666	N/A
対象年齢: 15-25 歳							
HPV-001 試験	有効性＋免疫原性	560	384	366	553	344	355
[HPV-007 試験]	有効性＋免疫原性	[393]	[308]	[349]	[383]	[227]	[340]
HPV-008 試験*	有効性＋免疫原性	9319	1095	8135	9325	1006	8107
HPV-032 試験***	有効性＋免疫原性	519	381	501	521	347	501
HPV-012 試験	免疫原性	612	532	N/A	N/A	N/A	N/A
HPV-014 試験	免疫原性	229	224	N/A	N/A	N/A	N/A
[HPV-014 延長試験]	免疫原性	[169]	[169]	N/A	N/A	N/A	N/A
HPV-016 試験	免疫原性	798	669	N/A	N/A	N/A	N/A
小計		12037	3285	9002	10399	1697	8963
対象年齢: 26-45 歳							
HPV-014 試験	免疫原性	226	219	N/A	N/A	N/A	N/A
[HPV-014 延長試験]	免疫原性	[175]	[172]	N/A	N/A	N/A	N/A
対象年齢: 46-55 歳							
HPV-014 試験	免疫原性	211	201	N/A	N/A	N/A	N/A
[HPV-014 延長試験]	免疫原性	[180]	[176]	N/A	N/A	N/A	N/A
合計		13767	4629	9002	11431	2363	8963

* HPV-008 試験および HPV-013 試験では 被験者の一部を免疫原性の評価に使用した。
[HPV-007 試験], [HPV-013 延長試験]および[HPV-014 延長試験]はそれぞれ HPV-001 試験, HPV-013 試験および HPV-014 試験を延長した追跡試験であるが、これらの被験者数には各群の被験者の総数は含まれていない。
NA = Not applicable(該当なし); ATP = according to protocol(治験実施計画書に準拠)
**HPV-046 試験, 対象年齢: 10-15 歳
***HPV-032 試験,対象年齢: 20-25 歳

表 2.5.4-2　本ワクチンの有効性および免疫原性を評価した試験の組入れ例数（対象年齢、実施済み第Ⅰ/前期第Ⅱ相試験）

試験	HPV-16/18 ワクチンの接種を受けた被験者数			対照群の被験者数*		
	総コホート	ATP 免疫原性コホート	ATP 有効性コホート	総コホート	ATP 免疫原性コホート	ATP 有効性コホート
対象年齢: 18-30 歳						
HPV-003 試験 (MI-CP-058)	31	31	N/A	30	30	N/A
HPV-004 試験 (MI-CP-055)	20	20	N/A	40	37	N/A
HPV-005 試験 (MI-CP-057)	63	48	N/A	146	115	N/A
合計	114	99	N/A	216	182	N/A

HPV-002 (MI-CP-044)試験のデータは本表に含まれていないことに注意すること（HPV-002 試験に使用した HPV ワクチン製剤は最終の本 HPV-16/18 ワクチン製剤とは異なる）
*抗原またはアジュバントシステムを接種された被験者数は HPV-16/18 ワクチン接種被験者数とは異なる。
NA = Not applicable(該当なし); ATP = according to protocol(治験実施計画書に準拠)

2.5.4.2.　試験デザインおよび解析

臨床試験の概要を図 2.5.1-18 に示す。これらの試験の主要目的とデザインを表 2.5.1-15 および表 2.5.1-16 に示す。

HPV-008 試験、HPV-001 試験、HPV-001 試験の長期追跡調査試験である HPV-007 試験および HPV-032 試験において、ウイルス学的、細胞学的および組織学的評価項目に対する有効性を評価した。有効性を評価するためには、HPV に感染している女性(すなわち性的に成熟した女性)を対象とした追跡調査と子宮頸部の標本の採取が必要であった。したがって、有効性に関して現在までにデータが入手されている全試験(HPV-008 試験、HPV-001 試験、HPV-007 試験および HPV-032 試験)は、HPV 感染率がもっとも高い年齢範囲である思春期および若年成人女性を対象として行われたものである。26 歳以上の女性を対象とした有効性試験(HPV-015 試験)は現在実施中である。安全性データは本申請資料に記載されているが、本試験の有効性データは現時点では得られていない。本申請資料では本ワクチンの適用を 10 歳以上の女性とするために、有効性が確認されている 15-25 歳の思春期および若年成人女性の免疫原性データを基準に、10-14 歳の女性および 26-55 歳の女性の免疫原性をブリッジングするデータを示した。

GSK Biologicals 社による有効性試験は、10 歳以上の女性全体において予測される多様な HPV 感染状況を検討できるようにデザインされた。したがって、癌原性 HPV に曝露された経験のない女性(思春期早期におけるワクチン接種を意味する)、過去に曝露の経験はあるが、現在は HPV-16 または HPV-18 に感染していない女性(血清抗体陽性かつ DNA 陰性)およびワクチン接種時点において様々な HPV 型の感染が認められる(複数の HPV 型の重複感染を含む)女性および細胞学的異常が認められる女性がこれらの試験に組み入れられた。

また、試験参加時に CIN 病変を有している可能性がある女性についても、組入れおよびワクチン接種を行った。

HPV-001 試験の対象集団は、ワクチン接種の時点で HPV に感染していない、または HPV に接触する機会がまだ極めて少ない思春期前の女性、すなわちワクチン接種前に癌原性 HPV に感染していない女性を主とする公衆衛生ワクチンの接種対象を代表するものと考えられる。事実、HPV-001 試験に参加した被験者は、15-25 歳の若年女性のうちワクチン接種前のスクリーニング検査で、ハイリスク HPV に現在感染しているか感染の既往がある被験者を除外した集団となっている(表 2.5.4-3)。HPV-007 試験ではこの選択された集団を経時的かつ縦断的に追跡調査した。

第Ⅲ相 HPV-008 試験は、HPV への曝露のレベルがそれぞれ異なる思春期および若年女性からの情報を得るためにデザインされた。このため、本試験の対象集団は、癌原性 HPV 感染の既往のある女性およびワクチン接種時点で感染が認められる女性を含む、より一般的な集団を代表していると考えられる。HPV-008 試験ではコホートを広く設定し、HPV の曝露に関する除外基準はほとんど設定しなかった(表 2.5.4-3)。本試験に規定された中間解析の時

点において、HPV-16 および HPV-18 に感染していない女性における、これらのウイルスによる CIN2+および持続感染(持続期間が 6 ヵ月間または 12 ヵ月)の予防効果を、十分な検出力をもって評価することができた。なお、1 件の第Ⅰ相/前期第Ⅱ相試験(HPV-003 試験)において、18-30 歳の HPV-16 または HPV-18 の DNA 陽性の健康な成人女性における、HPV-16/18 ワクチンの安全性と免疫原性が評価されており、HPV-16 または HPV-18 の DNA 陽性者への HPV-16/18 ワクチン接種は安全であるとの結論が得られている。

本邦で実施した HPV-032 試験の対象集団についても、癌原性 HPV 感染の既往のある女性およびワクチン接種時点で感染が認められる女性を含む、一般的な集団を代表していると考えられる。HPV-032 試験においても HPV の曝露に関する除外基準はほとんど設定しなかった(表 2.5.4-3)。本試験に規定された中間解析 II の時点において、HPV-16 および HPV-18 に感染していない女性における、これらのウイルスの持続感染(持続期間が 6 ヵ月間)の予防効果を、十分な検出力をもって評価することができた。

以上のことから、HPV-001 試験、HPV-008 試験および HPV-032 試験の対象集団は、ワクチン接種時の HPV 感染の状況が異なる女性を代表しているため、低年齢の女性(10-14 歳を主とする HPV への曝露レベルが低い女性)および年長の女性(HPV への曝露/感染が現在または過去に認められる 26 歳以上の女性)における有効性を推測するための根拠となる情報が得られた。

HPV-001 試験、HPV-007 試験、HPV-008 試験および HPV-032 試験の組入れ基準は 2.7.3.1.3.4 に示した。

表 2.5.4-3 HPV-001、HPV-008 および HPV-032 試験の組入れ基準の比較

後期第Ⅱ相試験 (HPV-001 および HPV-032)および第Ⅲ試験(HPV-008)の選択基準の要約		
HPV-001: スクリーニングの来院[$]または試験組入れ時点	HPV-008: 試験組入れ時点	HPV-032: 試験組入れ時点
年齢 15- 25 歳[#]		年齢 20- 25 歳
既往歴や健康診断による以前の健康上の問題に制限されない[#]		
尿による妊娠検査で陰性#		
適切な避妊を行っているまたは妊娠の可能性がない[#]		
これまでの性的パートナー数が 6 人を超えない[#]		これまでの性的パートナー数を選択基準としない
子宮の病変評価が可能[#]	子宮頸部の病変評価が可能	子宮頸部の病変評価が可能
子宮頸部細胞診断 (Pap スメア)が適切に評価され正常である*	細胞診の診断結果, HPV-16/18 の血清抗体またはハイリスク HPV DNA の有無による組入れ基準はない	細胞診の診断結果, HPV-16/18 の血清抗体またはハイリスク HPV DNA の有無による組入れ基準はない
ELISA*による HPV-16 および HPV-18 の血清抗体が陰性		
PCR*によるハイリスク HPV DNA が陰性		
後期第Ⅱ相試験 (HPV-001 および HPV-032)および第Ⅲ試験(HPV-008)の除外基準の要約		
HPV-001	HPV-008	HPV-032
外部または内部のコンジローマの治療	子宮頸部細胞診（Pap スメア）の異常を評価するためにコルポスコピーを受けたことがある、またはそれを予定している	子宮頸部細胞診（Pap スメア）の異常を評価するためにコルポスコピーを受けたことがある、またはそれを予定している
子宮頸部の性器ヘルペスまたはそれによる外部病変		
子宮頸部細胞診（Pap スメア）異常（1 回 ASC-US と診断されその後正常とされた場合は除く）		
除去または切除術による子宮頸部の疾患の治療		

$ HPV-001 試験のスクリーニングの来院は試験組入れ 90 日以内に実施
* HPV-001 試験のスクリーニング時の選択基準
# HPV-001 試験の組入れ時の選択基準

2.5.4.2.1.　　有効性評価に用いた方法

試験デザインおよびコホート

有効性評価のため設定したコホートについては、2.7.3.1.4.1 に示した。

HPV-008 試験は、世界の複数の地域(北米、ラテンアメリカ、欧州、オーストラリアおよびアジア)で実施された、有効性に関する重要な無作為化二重盲検比較試験である。本試験では、15-25 歳の女性 18665 例を本ワクチン群または A 型肝炎ワクチン(1 回接種量 0.5mL あたり A 型肝炎ウイルス[HAV]抗原 720EL.U.および[$Al(OH)_3$として]アルミニウム 500μg を含む)群に無作為に割り付け(1：1 の比率)、0、1 および 6 ヵ月目のスケジュールに従って接種を行った。HPV-008 試験の主要目的は、HPV-16 または HPV-18 に起因する CIN2+病変(子宮頸部組織標本の病変部分の PCR 検査でウイルスを検出)に対する有効性(予防効果)を評価することであった。独立評価委員会が、総ワクチン接種コホート 1(TVC-1)において HPV-16 または HPV-18 に起因する CIN2+病変を 23 例確認した時点で、盲検下で(特定の事象発現数に基づく)イベントトリガー型中間解析が行われた。

HPV-008 試験における有効性の主要評価項目の調査期間は、中間解析時点で平均 15 ヵ月であった。中間解析対象の被験者のほとんどが 18 ヵ月目の来院を終了しており(13046 例)、24 ヵ月目の来院が終了した被験者は 4701 例、30 ヵ月目の来院が終了した被験者は 135 例であった(2.7.3.3.1.2 参照)。したがって、中間解析時点における有効性評価項目は、6 ヵ月目の時点(予定された全 3 回のワクチン接種を完了する前)に検出された感染に起因するものが多くを占めていた。

HPV-008 試験では、TVC-1(主要な解析)、プロトコールに準拠した(ATP)コホートおよび総ワクチン接種コホート 2(TVC-2)を対象として有効性の中間解析を実施した(表 2.5.4-4)。TVC-2 は組入れ時の子宮頸部細胞診で細胞学的異常が認められたすべての被験者を除外した集団とし、TVC-1 は組入れ時の子宮頸部細胞診でハイグレードの異常が認められた被験者を除外し、より広範な集団とした。これら 2 つの総ワクチン接種コホート(TVC-1 および TVC-2)の構築により、リスクが異なる HPV 感染症(細胞学的異常)の集団における有効性を推定することができた。なお、中間解析における主要な解析は TVC-1 を対象に実施した。ATP コホートを対象とした解析については、中間解析では十分な検出力が得られなかったが、最終解析では、ATP コホートについても評価を行うための検出力が得られると予想される(2.5.4.2.3.1.1 参照)。

表 2.5.4-4 HPV-008 試験の中間解析における有効性の各コホート

	コホート		
	TVC-1	TVC-2	ATP cohort for efficacy
ワクチン接種回数	1 回以上	1 回以上	3 回
治験実施計画書の遵守	該当しない	該当しない	該当
HPV DNA (本ワクチンの HPV 型)	0 ヵ月目が陰性	0 ヵ月目が陰性	0 および 6 ヵ月目が陰性
0 ヵ月目の血清抗体 (本ワクチンの HPV 型)	陰性	陰性	陰性
0 ヵ月目の細胞診	正常*または≤LSIL	正常*	正常*または≤LSIL
評価時期	ワクチン 1 回目接種 1 日後 (0 ヵ月目)	ワクチン 1 回目接種 1 日後 (0 ヵ月目)	ワクチン 3 回目接種 1 日後 (6 ヵ月目)

TVC-1: Total Vaccinated cohort for efficacy 1(総ワクチン接種コホート 1)
TVC-2: Total Vaccinated cohort for efficacy 2(総ワクチン接種コホート 2)
ATP cohort for efficacy: According-to-protocol cohort for efficacy(治験実施計画書に準拠した有効性のコホート)
* 正常には ASC-US/ Hybrid Capture Ⅱ 陰性の被験者を含む

HPV-008 試験の中間解析では、すべての有効性の評価項目の主要な解析は TVC-1 を対象に行った。そのため、中間解析の結果は、主として本コホートに基づいて記述した。

HPV-001 試験は、米国、カナダおよびブラジルで実施した二重盲検無作為化比較対照試験である。本試験では、15-25 歳の女性を HPV-16/18 ワクチン群または対照群($Al(OH)_3$)に無作為に割り付け(1：1 の比率)、0、1 および 6 ヵ月目のスケジュールに従って接種を行った。主要目的は、HPV-16 および HPV-18 の一時感染に対する有効性を評価することであった。重要な副次目的は、HPV-16 および HPV-18 または他のハイリスク HPV の持続感染(6 ヵ月定義)、これらの HPV に起因する細胞学的異常および組織病理学的病変に対する有効性を評価することであった。HPV-001 試験に参加した全症例が 18 ヵ月以上にわたり評価された。さらに、2003 年 2 月 1 日以前に 18 ヵ月目の来院を終了した被験者に対して、盲検下での追跡期間を組入れ日から起算して 9 ヵ月間延長する追加調査への参加を依頼した(試験参加期間の合計は最長 27 ヵ月間)。

HPV-007 試験は、HPV-001 試験からの継続試験であり、HPV-001 試験でワクチン接種を受けた被験者を対象とし、長期の有効性、免疫原性および安全性の評価を 3 年間延長する試験である。中間解析は 12 ヵ月目と 24 ヵ月目に予定した。試験の盲検性を維持するため、外部の統計学者に中間解析の実施を依頼した。組織病理学的な評価項目に対する有効性を判定するだけの検出力はなかったが、追跡調査期間を長くしたことにより CIN2+の症例が縦断的に集積された。これらの解析から有効性を裏付ける重要なデータが得られた。HPV-007 試験のデザインは、有効性のデータの収集方法に一貫性をもたせるため、HPV-001 試験とほぼ同じ内容とした。HPV-001 試験および HPV-007 試験を併合した記述的解析(「2.5. 臨床に関する概括評価」の中では「HPV-001/007 試験の併合解析」という)を実施し、本ワクチンの長期的な有効性の評価を行った。

すべての被験者において、HPV-001 試験の完了から HPV-007 試験の初回来院時までの間に間隔が生じた(平均 14 ヵ月、最短 7 ヵ月、最長 33 ヵ月)。全体的にみると、HPV-001 試験でのワクチンの 1 回目接種から HPV-007 試験における 24 ヵ月目来院までの評価期間は最長で 66 ヵ月間(すなわち 3 回目接種後 60 ヵ月間)であった。24 ヵ月目の中間解析では、有効性の主要な解析対象を ATP 有効性解析コホートとした。また、総ワクチン接種コホートを対象とした副次解析も実施した。

HPV-001 試験および HPV-007 試験では、細胞学的および病理学的評価項目に対する有効性は、事象の発生数が少なかったため Intent-to-treat(ITT)コホートと総ワクチン接種コホートに分けて示した。ウイルス学的評価項目(一時感染および持続感染)に対する有効性の考察は、おもに ATP コホートの評価に基づいて行った。ITT/総ワクチン接種コホートの解析結果を提示することにより、細胞学的および病理学的結果についても、事象の発生数は少ないが有益な考察を行うことができた。

HPV-032 試験は、本邦で実施した二重盲検無作為化比較対照試験である。本試験では、20-25 歳の女性を本ワクチン群または A 型肝炎ワクチン(1 回接種量 0.5mL あたり A 型肝炎ウイルス抗原 0.5μg を含む)群に無作為に割り付け(1：1 の比率)、0、1 および 6 ヵ月目のスケジュールに従って接種を行った。主要目的は、HPV-16 および HPV-18 の持続感染(6 ヵ月定義)に対する有効性を評価することであった。重要な副次目的は、HPV-16 および HPV-18 または他のハイリスク HPV の一時感染、これらの HPV に起因する細胞学的異常および組織病理学的病変に対する有効性を評価することであった。社外の統計担当者が、有効性に関する ATP コホートにおいて HPV-16 または HPV-18 の持続感染(6 ヵ月定義)を 8 例以上確認した時点で、盲検下で(特定の事象発現数に基づく)イベントトリガー型中間解析(中間解析 II)が行われた。

HPV-032 試験における有効性の主要評価項目の平均調査期間は、中間解析 II 時点で 3 回目ワクチン接種後 13.5 ヵ月であった。中間解析対象の被験者のほとんどが 18 ヵ月目の来院を終了しており(895 例)、24 ヵ月目の来院が終了した被験者は 369 例であった(2.7.3.3.1.2 参照)。また、中間解析 II 時点で PCR 検査の結果が得られた被験者は、12 ヵ月目来院時ではほぼ全員であり、18 ヵ月目来院時では 859 例、24 ヵ月目来院時では 59 例であった。

中間解析 II では、有効性の主要な解析対象を ATP 有効性解析コホートとした。また、総ワクチン接種コホートを対象とした副次解析も実施した。

PCR

HPV-001 試験、HPV-007 試験、HPV-008 試験および HPV-032 試験における有効性の評価は、子宮頸部細胞検体もしくは子宮頸膣部検体(HPV-001 試験においてのみ被験者による自己採取を行う)または生検標本を用いた最新の PCR による HPV DNA の検出に基づいて行った(本法の詳細は 2.5.4.2.1.3.1 を参照)。解析結果を正確に解釈するためには、HPV 感染の自然経過を理解することが重要である。このため、GSK Biologicals 社の臨床試験で採用された

HPV DNA 検出法(一般的な SPF_{10} を用いる LiPA 併用の PCR 実施後、HPV-16/18 型特異的 PCR を行う方法)は、予め規定した次の 3 つの基準に基づき選択された。

- 感度が高い
- 重複感染が認められる場合でも特異性が高い
- もっとも高い頻度で検出される HPV 型を判定できる

さらに、子宮頸部検体と生検標本の両方において、DNA 量が極めて少なく、重複感染が認められた場合でも、すべての子宮頸部検体と生検標本から複数の HPV 型の検出(保管された生検標本における分解された DNA の検出を含む)を可能としつつ、高い感度での HPV-16 および HPV-18 の DNA 検出を実現するため、HPV 検査のアルゴリズムを作成した。

この方法により、HPV-001 試験、HPV-007 試験、HPV-008 試験および HPV-032 試験における癌原性 HPV の一時感染および持続感染と CIN 発現との関連を詳細に評価することができた。

評価項目の定義

本申請資料で提示する有効性データには以下の定義を用いた(HPV-008 試験、HPV-007 試験および HPV-032 試験)。

- 一時感染: 特定の HPV 型に関して、以前には陰性であった被験者からその HPV 型が最初に PCR で検出された状態。一時感染は一過性の感染となるか、または持続感染となる場合がある。
- 持続感染(6 ヵ月定義): 約 6 ヵ月の期間を置いて、2 回連続で採取した子宮頸部細胞の検体から同型の HPV が検出され、2 つの陽性検体が採取された間の時点で検出結果が陰性にならない状態(PCR による)。
- 持続感染(12 ヵ月定義): 約 12 ヵ月の期間を置いて、すべての来院時点において同型の HPV が検出され、2 つの陽性検体が採取された間の時点で検出結果が陰性にならない状態(PCR による)。
- 細胞学的評価項目: 子宮頸部標本から特定の HPV 型が PCR により検出された場合、その HPV 型に起因すると定義する。
- 組織病理学的評価項目: 子宮頸部標本から特定の HPV 型が PCR により検出された場合、その HPV 型に起因すると定義する。なお、主要な解析では、生検標本から(PCR により)HPV-16 または HPV-18 の DNA が検出された場合のみ HPV-16 または HPV-18 に起因するとし、HPV-16 または HPV-18 が病変を引き起こした可能性については考慮しないこととする。病変内から複数の HPV 型が高い頻度で検出されていること、また、過去の子宮頸部検体では異なる HPV 型の感染が認められたか、あるいは病変が確認されなかった症例もあったことから、このことは重要である(下記参照)。

HPV-008 試験および HPV-032 試験では、中間解析をイベントトリガー型として行ったため、有効性の主要または副次評価項目(組織病理学的またはウイルス学的[6 ヵ月定義および 12 ヵ月定義の HPV-16 または HPV-18 の持続感染])の基準を満たすと考えられる事象に関しては、すべての臨床データおよび臨床検査データを GSK Biologicals 社と関係のない独立評価委員会が評価した。この評価は、組織病理学的評価項目に達した被験者の PCR の結果をマスクした形で、あらゆる解析に先立ち行われた。

HPV-008 試験は、GSK Biologicals 社が最初に実施した、癌原性 HPV に感染している女性(HPV に曝露された女性)およびベースライン時の細胞学的知見から試験参加時に基礎疾患として CIN を有する可能性がある女性を組み入れた有効性試験であった。事前に定めた解析計画書では、病変部から複数の HPV 型が高頻度で検出されること、また、過去の子宮頸部検体では認められなかった病変が確認されることは予想されていなかった。

HPV-16 および HPV-18 に起因する CIN2+が認められた症例 23 例を、病変部から検出された HPV 型に基づき次の 3 つに分類した。

- CIN2+に単一の HPV 型(HPV-16 または HPV-18)が検出され、過去の子宮頸部検体で HPV-16 または HPV-18 の感染が検出されている。

- CIN2+に複数の HPV 型(HPV-16 または HPV-18 を含む)が検出され、過去の子宮頸部検体で HPV-16 または HPV-18 の感染が検出されている。
- CIN2+に複数の HPV 型(HPV-16 または HPV-18 を含む)が検出され、過去の子宮頸部検体では HPV-16 または HPV-18 の感染が検出されていない。

この主要評価項目を設定した目的は、HPV-16 または HPV-18 に起因する CIN2+(組織病理学的に確認されるもの)に対する本ワクチンの有効性を対照と比較検討することである。病変部から複数の癌原性 HPV が検出される場合はその時期により評価に影響を及ぼすため、病変の原因について十分な評価を行えるよう、複数の HPV 型が存在する病変に関するアルゴリズムを設定した。このアルゴリズムの妥当性と使用方法については、GSK Biologicals 社の外部の HPV 専門家の承諾を得ている。中間解析の結果を受け、病変内に複数の HPV 型が検出されることで要因分析あるいは因果関係の評価に及ぼす影響を確認するための探索的な解析(「TVC1/HPV 型判定アルゴリズム」と呼ぶ)を計画した。この解析では、病変部から検出された HPV DNA に基づき、また病変部から 2 種類以上の HPV 型が認められた場合は直近 2 回分の連続で採取した細胞検体で検出された HPV 型に基づき、CIN2+の原因を判定した。解析には次の規則を適用した。

- 病変部から 2 種類以上の HPV 型が認められた場合は、直近 2 回連続で採取した細胞検体で検出された HPV 型を評価した。
  - 病変部および直近 2 回に採取した細胞検体のどちらか一つから検出された HPV 型により、当該病変が発生したと判断する。
  - 病変部から検出された HPV 型が前 2 回に採取した細胞検体のどちらにも認められなかった場合は、病変部から検出された HPV 型により、当該病変が発生したと判断する(最初の解析に従う)。
- 病変部から 1 種類の HPV 型しか検出されなかった場合は、その HPV 型により当該病変が発生したと判断する(最初の解析に従う)。

TVC-1/HPV 型判定アルゴリズムに基づく解析の詳細を 2.7.3.3.2.1 および 5.3.5.1 の HPV-008 試験中間報告書に記載した。

有効性試験のデザインの詳細を 2.7.3.1.3.2 に示す。細胞診の異常が認められた女性の医学的管理および細胞学的･組織学的な病変の分類についても 2.7.3.1.3.2 に記述した。HPV-001 試験、HPV-007 試験、HPV-008 試験および HPV-032 試験の有効性の解析については 2.7.3.1.5 に要約し、詳細は各総括報告書に示す。

2.5.4.2.1.1. 細胞検体の採取方法

子宮頸部細胞および子宮頸膣部分泌物の採取方法を 2.7.3.1.3.2 に示す。

HPV-001 試験では、医師が採取した子宮頸部検体(細胞診および PCR による HPV DNA 検査用)および被験者が自己採取した子宮頸膣部分泌物(PCR による HPV DNA 検査用)を収集した。この後期第Ⅱ相試験では、自己採取による標本の収集は探索的に行ったものであり、その後の有効性試験では実施していない。HPV-007 試験、HPV-008 試験および HPV-032 試験では、医師が採取した子宮頸部検体(細胞診および PCR による HPV DNA 検査用)のみを収集した。

2.5.4.2.1.2. コルポスコピーおよび生検における検体採取法

細胞学的異常および子宮頸部の病変が認められた女性の医学的管理のためのアルゴリズムは、HPV-001 試験、HPV-007 試験、HPV-008 試験および HPV-032 試験の試験実施計画書に詳述し、2.7.3.1.3.2 に要約を示した。ASC-US、AGC-US(意義不明異型腺細胞)、LSIL、HSIL、AGC(異型腺細胞)、ASC-H などの子宮頸部の細胞学的異常が認められた場合は、子宮頸部の塗抹検査を再度行うかコルポスコピー検査を実施し、適切な医学的観察を行うこととした。コルポスコピー検査では、病変が観察された場合、その組織の生検標本を採取し、組織病理学的な確認と HPV DNA 解析を行った。

2.5.4.2.1.3. 有効性の評価に使用する分析法

2.5.4.2.1.3.1. PCR による HPV DNA 検出法

2.5.1.1.3 に示したとおり、HPV DNA 検出法には過去 10-15 年間に多くの改良点がみられている。現在では、感度の高い型特異的 PCR を利用した子宮頸部および生検標本の分析により HPV ゲノムの存在を正確かつ確実に検討することが可能である。

SPF_{10}-LiPA は、複数の HPV 型の感染が認められる場合でも、子宮頸部および生検組織標本から HPV DNA 型を検出できる最新の型特異的な方法である。HPV-16/18 型特異的 PCR との組み合わせにより高い感度を保証できる SPF_{10}-LiPA は、バリデーション試験により、臨床試験での使用に適する検査法としての妥当性が裏付けられている。SPF_{10}-LiPA に続けて HPV-16/18 型特異的 PCR を行う二重の検査により HPV-16 および HPV-18 の有無を確認することから、極めて高い検査感度を得ることができた。子宮頸部および子宮頸膣部の評価およびパラフィン包埋組織(生検)標本(子宮頸膣部と子宮頸部検体を用いた PCR およびパラフィン包埋組織[生検]標本を用いた PCR)の評価に用いた PCR に関するバリデーション報告書を 5.3.5.4 に添付する。

HPV-008 試験および HPV-032 試験では、子宮頸部検体の HPV DNA 検査を GSK Biologicals 社が実施した。その他の HPV DNA 検査(HPV-008 試験および HPV-032 試験の組織病理標本ならびに HPV-001 試験および HPV-007 試験の全標本)はすべて Delft Diagnostic Laboratory 社(DDL 社)が実施した。

HPV DNA の検査では、既知の HPV 分離株のほとんどの HPV L1 遺伝子の 65 ヌクレオチド領域を増幅できる SPF_{10} プライマーを用いた。遺伝子増幅産物はマイクロタイタープレート上でハイブリダイゼーションを行うことにより検出された。HPV 陽性検体の型の判定は、LiPA により型特異的ハイブリダイゼーションプローブを用いて行った。この型判定検査では、14 種の癌原性 HPV(HPV-16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66 および 68)と、11 種の非癌原性 HPV(HPV-6、11、34、40、42、43、44、53、54、70 および 74)を検出することができる。LiPA で HPV-16 が検出されなかった場合は、HPV-16 型特異的 PCR で検体を検査した。同様に、LiPA で HPV-18 が検出されなかった場合は、HPV-18 型特異的 PCR で検体を検査した。HPV-16 型特異的 PCR では、E6/E7 遺伝子の 92 ヌクレオチド領域を増幅できるプライマーを用いた。HPV-18 型特異的 PCR では、L1 遺伝子の 126 ヌクレオチド領域を増幅できるプライマーを用いた。

なお、PCR は、病変におけるウイルスゲノムの有無を検討する目的には適しているが、ウイルス遺伝子の発現を証明することはできない。このためには、HPV RNA を標的とする PCR 定量法または型特異抗体による免疫組織化学染色法によりウイルスの状態(活発な複製状態または潜伏/パッセンジャーの状態)を検討する必要がある。

2.5.4.2.2.　免疫反応の評価方法

2.5.4.2.2.1.　免疫学的評価項目の設定根拠

本ワクチンの有効性が非常に高く、自然免疫の防御効果が不明確なため、最低有効血中抗体価(閾値)は現在まで明らかとなっていないが、十分なレベルの液性免疫を誘導することが、有効性の条件として重要であることが非臨床モデルから予測されている。

従来、HPV-16 および HPV-18 に対する中和抗体反応の評価は、ウイルスが入手できず、また *in vitro* で増殖可能な偽ウイルス粒子が存在しないために困難であったが、現在ではウイルスストック[White, 1998]または偽ウイルス粒子[Pastrana, 2004]を用いた分析法が利用可能である。しかし、処理能力が低いため大規模な臨床試験での使用には適していない。HPV-16 および HPV-18 に対する免疫応答に関して、ELISA および偽ウイルス粒子中和抗体定量法には高い相関性が認められている(2.5.4.2.2.2.4 参照)。偽ウイルス粒子中和抗体定量法では技術的な制限があることと、ELISA との相関性が証明されていることから、臨床試験における主要な免疫原性の評価は、ELISA による HPV-16 および HPV-18 特異的 IgG 抗体価に基づいて行った。

本ワクチンの 1 回、2 回または 3 回接種により誘導される免疫応答を、HPV-16 および HPV-18 抗体の血清抗体陽転率、および抗体価のレベルと分布(幾何平均抗体価[GMT]と逆累積分布曲線[RCC])に基づいて HPV の型別および年齢群別に ELISA で測定し評価した。抗 HPV-16 IgG 抗体と抗 HPV-18 IgG 抗体の濃度がそれぞれ 8EL.U./mL 以上と 7EL.U./mL 以上で

あった被験者(カットオフ値は定量限界に基づいて設定した)を ELISA による血清抗体陽性者と判定した。

ELISA と 2 種類の中和抗体定量法(偽ウイルス粒子法および競合法)との相関性に関する統計解析および詳細を 2.7.3.1.6.3 に記載した。これらの定量法の比較に関する統計報告書(HPV 定量法の相関性)を 5.3.5.4 に提示する。

特に思春期前と思春期の女性において HPV に曝露される前に本ワクチンを接種する重要性を考えると、有効性を確実に持続させるため長期間にわたり免疫をもたらすことが重要である。ワクチン接種による液性免疫応答に加えて、細胞性免疫応答も防御および免疫応答の維持に関与すると考えられる。したがって、長期間の細胞性免疫の付与に重要な働きをすることが確認されている記憶 B 細胞の誘導およびセントラル記憶 T 細胞の誘導を評価した[Lanzavecchia, 2005; Bernasconi, 2002]。T 細胞による免疫応答および記憶 B 細胞による免疫応答に関するデータは、GSK Biologicals 社の HPV4 価ワクチンの臨床試験(HPV-16/18 ワクチンを対照とした HPV-TETRA-051 試験総括報告書を 5.3.5.4 に示す)を含む数試験より引用した。

本申請資料として提出した後期第Ⅱ相/第Ⅲ相試験の免疫学的な評価項目のまとめを 2.7.3.1.6.1 に示す。

GSK Biologicals 社は、大規模な第Ⅲ相 HPV-008 試験で得られたデータに基づき、HPV-16 または HPV-18 に自然感染した女性における抗体誘導の程度を評価した。0 ヵ月目に HPV-16 または HPV-18 の血清抗体陽性であり、かつ同じ抗原の HPV DNA 陰性の被験者(すなわち HPV-16 または HPV-18 に自然感染後、HPV が消失した被験者)を対象として GMT を算出した。自然感染によるウイルス除去効果を発揮する GMT 値を決定する集団としては、この集団が適切であると思われた。

- HPV-16 血清抗体陽性かつ HPV-16 DNA 陰性の被験者における 0 ヵ月目時点の GMT は 29.8EL.U./mL であった(95%CI: 28.5, 31.0)。
- HPV-18 血清抗体陽性かつ HPV-18 DNA 陰性の被験者における 0 ヵ月目時点の GMT は 22.6EL.U./mL であった(95%CI: 21.6, 23.6)。

2.5.4.2.2.2. HPV-16 および HPV-18 特異的な免疫学的測定法

抗 HPV-16 および抗 HPV-18 抗体反応の評価に用いたおもな免疫学的測定法の概要および各測定法の簡単な説明およびカットオフ値を 2.7.3.1.6.3 に示す。

2.5.4.2.2.2.1. ELISA

主要な測定法として、本ワクチンにより誘導された抗 HPV-16 および抗 HPV-18 IgG 抗体反応を HPV-16 および HPV-18 の ELISA により評価した。2.7.3.1.6.3 に記載したとおり、3 つのバージョンの ELISA を使用した。バリデーション報告書(ELISA HPV-16 −バージョン 1 お

よび ELISA HPV-16 −バージョン 2 ならびに ELISA HPV-18 −バージョン 1 および ELISA HPV-18 −バージョン 2)を 5.3.5.4 に添付した。

2.5.4.2.2.2.2. 中和抗体定量法

RT-PCR に基づく中和反応と偽ウイルス粒子中和抗体定量法(開発プログラムの後期で使用)の 2 種類の測定法を用いて HPV-16 および HPV-18 中和抗体を評価した。

偽ウイルス粒子を用いた測定法は、米国国立がん研究所(NCI)が開発したものであり[Pastrana, 2004]、GSK Biologicals 社が HPV-007 試験における検査のために利用した。さらに、HPV-004 試験、HPV-005 試験および HPV-001 試験では、初めは従来の中和抗体定量法で検査したが、その後、偽ウイルス粒子を用いて再度検査を実施した。偽ウイルス粒子を用いる方法を選択した理由は、レポーター遺伝子の発現を指標にウイルス中和活性を調べる方法は、ウイルス粒子自身を検出する方法よりも処理能力が高く、簡易であり、複数の HPV 型(6、16、18、31、45)に対応できるということであった。

詳細は 2.7.3.1.6.3 に示した。バリデーション報告書(Cristal ID 557、Cristal ID 558、Cristal ID 592 および Cristal ID 593)を 5.3.5.4 に提示した。

2.5.4.2.2.2.3. 抗 HPV-16 および抗 HPV-18 抗体競合 ELISA

HPV-16 および HPV-18 L1 VLP に対するモノクローナル抗体の産生により、立体構造上の主要な中和エピトープである V5(HPV-16)と J4(HPV-18)が特定された。ワクチン被接種者の血清から検出された抗 V5 様抗体(抗 V5 エピトープ)と抗 J4 様抗体(抗 J4 エピトープ)を中和能のサロゲートマーカーとして用いることが可能である[Christensen, 1996]。

抗 V5 および抗 J4 エピトープに対する抗体反応を、サロゲートマーカーに対する中和抗体定量法(競合 ELISA)により行った。2.7.3.1.6.3 に記載したとおり、2 つのバージョンの定量法を用いた。当初のカットオフ値は抗 V5 抗体が 20EL.U./mL、抗 J4 抗体が 50EL.U./mL であった(バージョン 1)。次に設定したカットオフ値は抗 V5 抗体が 41EL.U./mL、抗 J4 抗体が 110EL.U./mL であった(バージョン 2)。新しい抗 V5 および抗 J4 抗体測定法の適格性に関する報告書(Cristal ID 585 および Cristal ID 586)を 5.3.5.4 に提示する。

2.5.4.2.2.2.4. 各測定法(ELISA、偽ウイルス粒子中和抗体定量法および競合 ELISA)の相関性

HPV-001 試験、HPV-004 試験、HPV-005 試験および HPV-007 試験の免疫応答に関するデータをもとに、ELISA により測定した抗 HPV-16 および抗 HPV-18 抗体の免疫応答、競合 ELISA により測定した抗 V5 および抗 J4 抗体の免疫応答および偽ウイルス粒子中和抗体定量法により測定した抗 HPV-16 および抗 HPV-18 抗体の免疫応答における相関性を評価した(2.7.3.1.6.3 参照)。

各抗原に対する免疫応答の結果を表 2.5.4-5 に示す。

表 2.5.4-5 免疫応答に関する各測定方法における定性比較

比較	見かけ上の一致率 (%)	Kappa 係数 (%)	マクネマー検定 (p 値)	ピアソンの相関係数 (R)
HPV-16				
ELISA vs PSV	96.9	92.8	0.0325	0.93
ELISA vs Anti-V5	84.6	64.7	<0.0001	0.90
Anti-V5 vs PSV	93.4	86.7	<0.0001	0.91
HPV-18				
ELISA vs PSV	95.7	90.1	<0.0001	0.93
ELISA vs Anti-J4	67.9	38.9	<0.0001	0.84
Anti-J4 vs PSV	88.1	76.1	<0.0001	0.84

PSV = pseudovirion assay(偽ウイルス粒子中和抗体定量法)
ELISA HPV-16 = カットオフ値 8EL.U./mL (GSK バージョン 2)
ELISA HPV-18 = カットオフ値 7EL.U./mL (GSK バージョン 2)
Anti-V5 = カットオフ値 41EL.U./mL
Anti-J4 = カットオフ値 110EL.U./mL
PSV HPV-16 = 40 ED_{50}
PSV HPV-18 = 40 ED_{50}

本ワクチンが誘導する免疫応答に関する主要評価において、ELISA により評価した免疫応答は、偽ウイルス粒子中和抗体定量法により評価した免疫応答と高い相関性を示したことから、ELISA の適切性が検証された。ELISA と競合 ELISA との相関性は、ELISA と偽ウイルス粒子中和抗体定量法との間に認められた相関性よりも低かった。すなわち ELISA は特異性が高く、感度は偽ウイルス粒子中和抗体定量法と同程度であり、競合 ELISA より感度が高いという結果が示された。

競合 ELISA で陽性であったすべての被験者は偽ウイルス粒子中和抗体定量法でも陽性を示したが、競合 ELISA で陰性であった被験者の一部が偽ウイルス粒子中和抗体定量法では陽性を示したことから、競合 ELISA の感度の低さが裏付けられた。

以上の ELISA(GSK バージョン 2)と他の有効な定量法との相関性を検討した結果に基づき、ELISA は本ワクチンが誘導する液性免疫応答を評価する測定法として適切であると考えられた。

2.5.4.2.2.2.5. 細胞誘導免疫測定法

記憶 B 細胞の免疫応答評価

B 細胞 Elispot 法は、特定の抗原に特異的な記憶 B 細胞の出現頻度を定量することができる。使用した B 細胞 Elispot 法は、Bernasconi[Bernasconi, 2002]が開発したプロトコールを改良したものである。本測定法では、Toll 様受容体(TLR9)をシトシン-リン酸-グアニン(CpG)で刺激することで、末梢血リンパ球(PBL)中の記憶 B 細胞を抗体産生細胞へ分化させることで抗原特異的記憶 B 細胞の出現頻度を定量する。なお、TLR9 受容体は、記憶 B 細胞上で発現するが、ナイーブ B 細胞上では発現しない。

特異的記憶 B 細胞の免疫応答の検出法に関して、現在は特異性の国際的な評価基準はないため、測定法の特異性と再現性を評価した。

詳細は 2.7.3.1.6.5 に示す。B 細胞 Elispot 法の適格性に関する報告書は 5.3.5.4 に提示する。

T 細胞性免疫の評価

HPV-16、18、31 および 45 の L1 VLP に対する *in vitro* の T 細胞性免疫は(1)リンパ球増殖法および/または(2)サイトカイン産生(ELISA による培養上清中のサイトカイン IL-5 および IFN-γ の評価)および/または(3)細胞内サイトカイン染色法による CD4 および CD8 T 細胞応答の評価(CD40L、IFN-γ、インターロイキン-2[IL-2]および腫瘍壊死因子[TNF-α]の発現)に基づいて評価した。

T 細胞性免疫は、凍結保存した末梢血単核球(PBMC)を *in vitro* において HPV L1 抗原で再刺激して評価した。

ヒトリンパ球の増殖応答は、*in vitro* で抗原刺激後に起こる細胞増殖を評価する方法である。

細胞内サイトカイン染色法(ICS 法)は、抗原特異的 T 細胞応答の定量化と特性の解析を行う評価方法である。この方法では、CD40 リガンド(CD40-L)などのマーカーを発現し、免疫に関与する IFN-γ、IL-2、TNF-α などの分子を産生する抗原特異的な CD4+および CD8+ T 細胞の発現頻度に関するデータを得ることができる。

記憶 T 細胞分画は、さまざまな病原体に対する短期防御(エフェクターおよびエフェクター記憶)および長期防御(セントラル記憶)への関与が報告されている[Lanzavecchia, 2005]。

詳細は 2.7.3.1.6.5 に示す。細胞内サイトカイン染色法とリンパ球増殖検査の適格性に関する報告書を 5.3.5.4 に添付する。

2.5.4.2.2.2.6.　　子宮頸部で産生される抗体の評価

膣分泌物からは IgA および IgG の両方が検出されるが、おもな抗体は IgG である。子宮頸部から検出される IgG の多くは血清に由来し、IgA は子宮頸部で局所的に産生されると考えられる[Beckerman, 2001; Franklin, 1999]。子宮頸部における免疫応答を評価するため、本ワクチン接種後の子宮頸膣部分泌物(CVS)中の抗 HPV-16 および抗 HPV-18 IgG 抗体を測定し、それぞれに対する血清抗体価と比較した。このため、HPV-005 試験に参加した 18-30 歳の女性の部分集団からは 0、7 および 12 ヵ月目、HPV-014Ext 試験に組み入れられた 3 つの年齢群(年齢範囲: 15-55 歳)の女性の部分集団ではワクチン接種後 18 ヵ月目に CVS を採取した。

健康成人女性にアジュバント非添加 HPV-16 VLP ワクチンを筋肉内注射したところ、CVS 中にワクチン特異的 IgG 抗体が誘導されたことが Nardelli-Haeffliger により報告されている[Nardelli-Haefliger, 2003]。CVS 中の総 IgG 量とワクチン特異的 IgG 量はどちらも排卵周期内

で変動を示した。このような抗体価の変動が起こり得る原因について検討するため、被験者ごとにワクチン特異 IgG 抗体の血清および CVS 中抗体価を同一患者の血清および CVS 中 IgG の総抗体価で補正した(HPV-16 および HPV-18 IgG 量を各検体中の総 IgG 量で割った)。

本申請資料では HPV ワクチン特異的抗体反応について記述し、また、CVS 中の抗 HPV-16 IgG 抗体と抗 HPV-18 IgG 抗体の濃度を血清中の抗体濃度と比較した結果についても記述する(2.7.3.1.6.7 および 5.3.5.4 適格性に関する報告書[Cristal ID 879 および 880]参照)。

2.5.4.2.2.3. 本ワクチンの標的(HPV-16 および HPV-18)以外の HPV 型に対する免疫測定法

2.5.4.2.2.3.1. ELISA (HPV-31 および HPV-45)

GSK Biologicals 社が開発した ELISA を用いて抗 HPV-31 および抗 HPV-45 抗体を測定した(2.7.3.1.6.4 参照)。ELISA による検査に供した検体は HPV-001 試験、HPV-007 試験および HPV-TETRA-051 試験(GSK Biologicals 社の HPV 4 価ワクチンの第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験)の被験者から採取した。最新の抗 HPV-31 および抗 HPV-45 抗体の ELISA の適格性に関する報告書(Cristal ID 555 および Cristal ID 556)を 5.3.5.4 に提示する。

2.5.4.2.2.3.2. 中和抗体定量法 (HPV-31 および HPV-45)

GSK Biologicals 社が開発した偽ウイルス粒子中和抗体定量法を用いて HPV-31 および HPV-45 に対する中和抗体価を測定した(2.7.3.1.6.4 参照)。偽ウイルス粒子中和抗体定量法に供した検体は、HPV-001 試験、HPV-007 試験および HPV-TETRA-051 試験の被験者から採取した。最新の抗 HPV-31 および抗 HPV-45 抗体の偽ウイルス粒子中和抗体定量法の適格性に関する報告書(Cristal ID 647 および Cristal ID 648)を 5.3.5.4 に提示する。

2.5.4.2.2.4. その他のワクチン含有成分に対する免疫測定法

2.5.4.2.2.4.1. 抗 MPL 抗体

GSK Biologicals 社が開発した ELISA を用いて抗 MPL 抗体を分析した(2.7.3.1.6.6 参照)。ELISA による検査に供した検体は、HPV-013 試験および HPV-013Ext 試験の被験者から 0、2、7、12-16 および 18 ヵ月目に採取した。抗 MPL 抗体の ELISA の適格性に関する報告書(Cristal ID 896)を 5.3.5.4 に添付する。

2.5.4.2.3. 解析方法

各試験において解析を実施する前に解析計画書を作成した。事前に定めた解析計画からの変更点はすべて総括報告書に記載した。一部の試験では探索的解析を追加で実施した。探索的(事後)解析では、評価項目の多重性の調整は行わなかったが、これらの解析の特徴を総括報告書に明記した。試験のコホートおよび重要な定義を含む統計手法に関する記述を 2.7.3.1.4.1 と 2.7.3.1.4.2 に示す。

ATP コホートから被験者を除外した理由については、後期第Ⅱ相/第Ⅲ相試験(HPV-001 試験、HPV-007 試験、HPV-008 試験、HPV-012 試験、HPV-013 試験、HPV-013Ext 試験、HPV-014 試験、HPV-014Ext 試験、HPV-016 試験、HPV-032 試験および HPV-046 試験)の総括報告書および 2.7.3.3.1.3 に要約した。ちなみに、各試験における総ワクチン接種コホートの免疫原性に関する解析結果は、ATP コホートの解析結果と一致していた。

2.5.4.2.3.1.　有効性の解析方法

2.5.4.2.3.1.1.　HPV-008 試験

HPV-008 試験では、TVC-1 において、HPV-16 または HPV-18 の子宮頸部感染に起因する CIN2+であると独立評価委員会が確認した事象が 23 件発生した時点で中間解析を実施した。

中間解析においては、CIN2+の発生率を 0.0027、CIN2+に対する有効性を 80%と仮定し、97.9%CI の下限が 0%を上回ることを 83%の検出力で検証できるよう定めた。

なお、米国における承認申請の条件として、有効性の点推定値の 95%CI 下限は 25%以上とすることが FDA 審査チームと合意された。

HPV-008 試験では、主要および副次評価項目について、地域別(北米、欧州、ラテンアメリカおよびアジア太平洋諸国)の解析も行った。

第 1 種過誤の調整

次の方法でα水準を調整した。

a. 主要評価項目と各副次評価項目に関して、それぞれ全体のα水準を 0.05 とした。
b. 中間解析では、O'Brien-Fleming の方法と同様の方法でα水準を調整した。
   - 組織病理学的評価項目に関する全体のα水準 0.05 を、中間解析 0.021、最終解析 0.039 として割り当てた。
   - すべての副次評価項目に関して、全体のα水準 0.05 を中間解析 0.021、最終解析 0.039 として割り当てた。
c. 中間解析では、第 1 種過誤を制御するため逐次的な方法を用いた。

HPV-008 試験の中間解析の逐次評価

中間解析における逐次法として、最初に主要な組織病理学的評価項目における有効性を評価した。この目的が達成された場合、その他の有効性の評価項目について逐次評価した。いずれかの目的が達成されなくなるまで、有効性の評価を続け、残りの評価項目に関しては記述的解析を行った。評価項目の順序については医学的なニーズと中間解析において目的達成するための検出力に基づいて決定した(表 2.5.4-6)。

表 2.5.4-6 HPV-008 試験の中間および最終解析における主要および副次目的の検出力

	1 群あたりの評価可能例数**	有効性***	事象検出率	下限	α値	検出力
中間解析*						
HPV-16/18 に起因する CIN2+	7267	80%	0.27%	0%	0.021	83%
HPV-16/18 の 6 ヵ月持続感染	7267	80%	2.50%	0%	0.021	99%
HPV-16/18 に起因する CIN1+	7267	80%	0.70%	0%	0.021	99%
HPV-16/18 の 12 ヵ月持続感染	3634	80%	1.20%	0%	0.021	99%
癌原性 HPV の 6 ヵ月持続感染	7267	30%	7.20%	0%	0.021	99%
癌原性 HPV に起因する CIN1+	7267	40%	1.40%	0%	0.021	82%
癌原性 HPV に起因する CIN2+	7267	40%	0.60%	0%	0.021	40%
最終解析						
HPV-16/18 に起因する CIN2+	5557	85%	0.55%	30%	0.039	94%
HPV-16/18 の 12 ヵ月持続感染	5557	85%	3%	50%	0.039	99%
HPV-16/18 の 6 ヵ月持続感染	5557	85%	6.25%	50%	0.039	99%
HPV-16/18 に起因する CIN1+	5557	85%	1.75%	30%	0.039	99%
癌原性 HPV の 6 ヵ月持続感染	5557	35%	18%	15%	0.039	99%
癌原性 HPV に起因する CIN1+	5557	45%	3.5%	10%	0.039	98%
癌原性 HPV に起因する CIN2+	5557	45%	1.5%	15%	0.039	62%

* 中間報告では第 1 種の過誤を制御するため逐次的な方法を用いた。評価項目の順序については医学的なニーズと中間解析において目的達成するための検出力に基づいて決定した。
**中間解析時の評価可能例数(N=7267)は HPV-16 および HPV-18 DNA 陽性の被験者が 5%、脱落率を 15%に設定した。6 ヵ月持続感染は、すべての被験者が 12 ヵ月目の来院に到達していると推測し、12 ヵ月持続感染は、半数の被験者が 18 ヵ月目の来院に到達していると推測した。最終解析時の評価可能例数(N=5557)は HPV-16 および HPV-18 DNA 陽性の被験者が 5%、脱落率を 35%に設定した。
***中間解析時の有効性の解析は総ワクチン接種コホート 1 の集団を使用するため、ワクチンの有効性は最終解析に比して常に 5%減少すると仮定した。

2.5.4.2.3.1.2. HPV-001 試験および HPV-007 試験

HPV-001 試験では、3 回の中間解析(安全性に関する 1 回の中間解析と有効性と免疫原性に関する 2 回の中間解析)を実施した(詳細は 5.3.5.1 の HPV-001 試験総括報告書を参照)。

HPV-007 試験では、追跡調査 12 ヵ月目と 24 ヵ月目に 2 回の中間解析を実施した。5.3.5.1 の HPV-007 試験の 12 ヵ月目の中間報告書と 24 ヵ月目の中間報告書に解析結果を示す。

HPV-001 試験の主要評価項目は、HPV-16 または HPV-18 の一時感染に対する有効性(予防効果)であった。主要評価項目の解析では、対照群における HPV-16 または HPV-18 の一時感染の年間発生率(AR)を 6%、有効性の予測値を 70%と仮定したときに、本ワクチン群と対照群間の差を 80%の検出力で検証する(α=0.023、片側検定)ために必要な症例数を算出した。両中間解析では、O'Brien-Fleming の調整法に従って、2 つの中間解析で α 水準を調整することとし、各中間解析では 0.005 の α 水準を用い、最終解析での α 水準を 0.046、全体の α 水準を 0.05 とした。この α 水準の調整は、主要評価項目および副次評価項目に適用した。

HPV-007 試験の主要評価項目は、HPV-16 または HPV-18 の一時感染に対するワクチンの有効性であった。対照群における年間 AR を 3.5%と仮定したときに、80%以上の検出力で 70%のワクチンの有効性を検出するために必要な症例数を算出した。両中間解析において、

0.001 のα水準(両側検定)を用い、最終解析でのα水準を 0.049(両側検定)、全体のα水準を 0.05(両側検定)とした。この α 水準の調整は、主要評価項目および副次評価項目に適用した。

HPV-001 試験および HPV-007 試験の記述的な併合解析を実施した。有効性を長期的に検証するため、HPV-001 試験と HPV-007 試験の併合解析を実施した。両試験で同じ被験者を観察し(HPV-001 試験に登録されワクチン接種を受けた被験者を HPV-007 試験で追跡調査した)、同様の試験デザインと手順を用いていることから、併合解析を行う妥当性があると考えられた。

HPV-007 試験では、喫煙と経口避妊薬の使用に関する記述的解析の結果を提示する。地域の違いによる有効性への影響に関する共変量解析を中間解析として実施した。

2.5.4.2.3.1.3.　HPV-032 試験

HPV-032 試験では、社外の統計担当者により、HPV-16 または HPV-18 の持続感染(6 ヵ月定義)が、有効性に関する ATP コホートにおいて 8 件以上に到達したことが確認された時点で中間解析 II を実施した。

中間解析 II においては、持続感染(6 ヵ月定義)の発生率を年間 2%、持続感染(6 ヵ月定義)に対する有効性を 98%と仮定し、99%CI の下限が 0%を上回ることを 80%の検出力で検証できるよう定めた。8 件以上の持続感染があれば、少なくとも 80%の検出力で持続感染に対する有効性を確認する(99%信頼下限が 0%を上回る)ことができる。

中間解析 II では、Wang-Tsiatis 境界を(Δ=0.2)を用い、検定全体の第 1 種過誤率を調整した。これらの境界は、O'Brien-Fleming 境界と Pocock 境界との間に位置する。中間解析 II ではα水準を 0.01 とし、最終解析でのα水準を 0.045、全体のα水準を 0.05 とした。このα水準の調整は、主要評価項目および副次評価項目に適用した。

2.5.4.2.3.1.4.　有効性の算出

HPV-007 試験、HPV-008 試験、HPV-001/007 試験の併合解析および HPV-032 試験において、すべての評価項目に対する有効性(VE)を条件付き正確法にて算出した。この方法は、発生率の比(本ワクチン群と対照群における事象の発生率の比)の正確な信頼区間(CI)を算出し、各群内での被験者の観察･評価期間を考慮したものである。VE は 1 から発生率の比を引いて算出した(有効性の算出方法に関する詳細は 2.7.3.1.4.1 を参照)。HPV-008 試験、HPV-007 試験および HPV-032 試験に関しては、本申請資料として提示した有効性のデータが中間解析によるものであり、追跡調査期間が被験者ごとに異なるため、この方法を採用した。HPV-008 試験では被験者のエントリー期間が約 15 ヵ月に及び、中間解析がイベントトリガー型であったため、また、HPV-007 試験では被験者の組入れ日と HPV-001 試験への組入れ日(1 回目のワクチン接種日)との間に決まった期間を設けなかったため、この方法を採用した。HPV-032 試験の中間解析もイベントトリガー型であったため、この方法を採用した。したがって、HPV-008 試験、HPV-007 試験および HPV-032 試験では、被験者の追跡調査期間が異なるた

め、解析において本ワクチン群と対照群間の不均衡の可能性を調整する必要があったが、これは予測されたことであった。この正確法では、各群における全体の追跡調査期間を考慮に入れた。

HPV-007 試験では、条件付き正確法を用いた VE の主要な解析に加えて、Cox 回帰モデルを用いた VE の検証的解析も実施した。

HPV-007 試験および HPV-001/007 試験の併合解析において、本ワクチン群と対照群の Kaplan-Meier 曲線(生存曲線)を作成し、log-rank 検定により比較した。これらの曲線は、試験のエンドポイントに達しなかった被験者の割合を経時的に示し、曲線上の段差はそれぞれ少なくとも 1 件の事象が発生したことを示す。

HPV-007 試験および HPV-001/007 試験の併合解析において、各評価項目に対する有効性の点推定値と 95%CI を算出した。さらに、HPV-007 試験および HPV-008 試験の解析では、発生率を両群間で比較するため、Fisher の正確検定により p 値を算出した。

有効性の主要な解析は、HPV-008 試験の中間解析では TVC-1、HPV-007 試験の中間解析と HPV-001/007 試験の併合解析および HPV-032 試験の中間解析 II では ATP コホートを対象に実施した。TVC-2 と ATP コホート(HPV-008 試験)または総ワクチン接種コホート(HPV-007 試験、HPV-001/007 試験の併合解析および HPV-032 試験)を対象とした有効性の補足解析も実施した。これらの追加解析を実施した目的は、有効性の理解を確実なものとすることである。

2.5.4.2.3.2.　免疫原性の解析方法

ワクチンの免疫原性に関する主要な解析は、各試験の ATP コホートを対象に実施した。一方、補足解析は総ワクチン接種コホートを対象に実施した。これら 2 通りの解析を実施した目的は、プロトコールからの逸脱および被験者の試験中止が治療と関連したものでないこと、および解析結果に選択バイアスが入っていないことを担保することである。

有効性試験(HPV-007 試験、HPV-008 試験および HPV-032 試験)において、ワクチンの標的となる HPV の重複感染(試験途中での HPV 感染)が認められる場合は、免疫応答の評価に影響を及ぼす可能性があるため、免疫原性評価対象の ATP コホートから除外することとした。

ロット間の一貫性評価

HPV-016 試験では、おもに生産規模 600L/600L の工程(実生産規模の工程)で製造した [redacted] ワクチンのロット間の一貫性を評価した。一貫性の評価対象のロットは、十分にバリデートされた製造工程と工程内管理により生産され、原料はすべて厳密な規格に適合していた。臨床的一貫性に関しては「GMT の差が 2 倍」を同等限界とした。7 ヵ月目に測定した

抗 HPV-16/18 抗体 GMT の比の両側 95%CI が 0.5, 2 の範囲内にあれば、一貫性があると結論付けられる。

異なる製造工程(製造方法)間のブリッジング

HPV-016 試験では工程 [redacted] 600L/600L(製造方法 4)に対する工程 [redacted] 80L/80L(製造方法 3)の非劣性(血清学的評価項目)の評価も行った。

評価対象の年齢群における血清抗体陽転率に関しては既存データがなく、また異なる製造工程を経てロットが生産されたため、95%という血清抗体陽転率は、症例数と検出力の算出が過大評価に基づいたものではないことを保証する上で適切な設定であると考えられた。この仮定により、HPV-016 試験で非劣性限界値を 5%と設定する妥当性が裏付けられた。HPV-016 試験において 2 つの複合的な主要目的の達成を示す検出力を 90%以上とするために、2 つの主要目的に関して β 水準をそれぞれ 6%と 4%を超えないように症例数を算出した(Bonferroni 法による β 水準の調整)。各主要目的の比較における第 1 種過誤は調整しなかった。

HPV-012 試験では工程 [redacted]/[redacted] 80L/80L(製造方法 2)に対する工程 [redacted] 80L/80L(製造方法 3)の非劣性(血清学的評価項目)の評価を行った(臨床開発における製造工程の評価については 2.5.1.2.5 と 2.7.3.1.1 を参照)。留意点として、主要な第Ⅲ相 HPV-008 試験では、工程 [redacted]/[redacted] 80L/80L(製造方法 2)によって製造されたワクチンロットを使用した。HPV-001 試験で使用した初期の 80L/20L 生産規模の工程 [redacted]/[redacted](製造方法 1)に対しても既存データのブリッジングを行った(表 2.5.1-14)。評価対象の各年齢群における血清抗体陽転率に関しては既存データがなく、また異なる製造工程を経てロットが生産されたため、95%という血清抗体陽転率は、症例数と検出力の算出が過大評価に基づいたものではないことを保証する上で適切な設定であると考えられた。

10-14 歳および 26-55 歳への免疫学的ブリッジング

15-25 歳の女性より得られた有効性データを外挿するため、ブリッジング試験として HPV-012 試験(10-14 歳の女性へのブリッジング)および HPV-014 試験(26-55 歳の女性へのブリッジング)を実施した。非劣性の判断基準を各試験実施計画書に規定した。

HPV-012 試験では、血清抗体陽転率と GMT 比の 2 つの判断基準に基づいて非劣性を評価した。臨床的非劣性の判断基準として、血清抗体陽転率では非劣性限界値を 10%とした。血清抗体陽転が認められた被験者の割合における群間差の 95%CI の上限が事前に規定した臨床的な限界の 10%を下回れば、血清抗体陽転において非劣性が示されたと結論付けた。次の非劣性の条件として、GMT 比の群間差を評価した。GMT の群間差が 2 倍未満であれば、免疫応答において非劣性が示されると判断した。したがって、7 ヵ月目時点で、幾何平均抗体価(GMT)比の両側 95%CI の上限が 2 倍未満であることが条件とした。

HPV-014 試験では、異なる年齢群における免疫応答を評価するため適切な評価項目を選択する必要があった。年齢が高くなるにつれて免疫応答(ワクチン接種に対する抗体反応を起

こす能力を含む)が低下することは十分に認識されており、この現象は「加齢に伴う免疫能低下」と形容される。26-55 歳の年齢範囲における免疫能の低下の程度は明確にされていないため、血清抗体陽転率により評価を行い、被験者の年齢による交絡の可能性を最小限に抑えることとし、血清抗体陽転率の比較に基づいて非劣性の評価を行った。臨床的非劣性の判断基準として、血清抗体陽転率における非劣性限界値を 10%とした。血清抗体陽転が認められた被験者の割合における群間差の 95%CI の上限が事前に規定した臨床的な限界の 10%を下回れば、血清抗体陽転において非劣性が示されたと結論付けることとした。

2.5.4.2.4. その他の検討事項

本ワクチンの有効性と免疫原性を評価する試験として報告した後期第Ⅱ相/第Ⅲ相試験のデザインを 2.7.3.1.3.1 に示す。これらの後期第Ⅱ相/第Ⅲ相臨床試験に組み入れた被験者の人口統計学的特性を記述し、2.7.3.3.1.1 に要約した。

対照群の選定

本申請資料に提示する有効性および免疫原性のデータが得られた後期第Ⅱ相/第Ⅲ相試験のうち、HPV-003 試験、HPV-001/007 試験、HPV-008 試験、HPV-013/013 Ext 試験および HPV-032 試験は比較対照試験であり、HPV ワクチンの臨床試験に参加した被験者の約 3 分の 2 がこれらの試験に組み入れられた。HPV-003 試験および HPV-001/007 試験では $Al(OH)_3$ をプラセボ対照として選択した。HPV-008 試験、HPV-013 試験および HPV-032 試験では、被接種者に対する安全性プロファイルが確認されており潜在的ベネフィットのある実薬対照(A 型肝炎ワクチン)を選択した(それぞれ 0.5mL 中に HAV 抗原 720EL.U と[$Al(OH)_3$ として]アルミニウム 500µg を含有する A 型肝炎ワクチン製剤、Havrix®[HAV 360EL.U/[$Al(OH)_3$ として]アルミニウム 250µg 含有の A 型肝炎ワクチン、GSK Biologicals 社]および HPV-032 試験ではエイムゲン®[液量 0.5mL 中に不活化 A 型肝炎ウイルス抗原 0.5µg 含有の A 型肝炎ワクチン、化学及血清療法研究所])。

第Ⅲ相試験のうち 2 試験(HPV-012 試験および HPV-016 試験)は一貫性試験であり、1 試験(HPV-014 試験)では年齢による層別化を行ったが、対照は置かなかった。

盲検化

HPV-003 試験、HPV-008 試験、HPV-001/007 試験、HPV-013/013 Ext 試験、HPV-016 試験および HPV-032 試験は二重盲検法により実施した。HPV-001 試験の解析、HPV-007 試験の中間解析(12 ヵ月目と 24 ヵ月目)、HPV-008 試験の中間解析(イベントトリガー型)および HPV-032 試験の中間解析 II(イベントトリガー型)は、社外の統計担当者に依頼し、盲検性維持下で実施した。

HPV-014 試験および HPV-046 試験は非盲検試験である。HPV-012 試験では、10-14 歳の被験者に対しては、接種するワクチン製剤とワクチンロットの内容に関して盲検性を維持し、

試験従事者に対しては、この被験者群に接種されたワクチン製剤の内容(ワクチンロットではない)を記載した試験実施計画書を閲覧可能とした。

無作為化

試験実施施設内で治療群を均等に割り付けるため、ブロック無作為化を実施した。しかし、HPV-012 試験ではプログラミングの問題により、被験者への治療群割付に関するエラーが発生した。詳細については総括報告書に記載する。GSK Biologicals 社は、調査を行った結果、この無作為化のエラーは、結果の妥当性に対して統計的に有意な影響を与えていないと結論付けた(5.3.5.2 HPV-012 試験総括報告書参照)。

HPV-046 試験は非対照試験とした。

選択/除外基準

後期第Ⅱ相/第Ⅲ相試験の選択/除外基準を 2.7.3.1.3.4 に示す。これらの基準は試験の目的にあわせて適切に設定された。本申請資料に報告する試験はいずれも女性被験者のみを組み入れており、年齢範囲は 10-72 歳であった。これまでに実施したすべての臨床試験では、免疫抑制または免疫不全状態(ヒト免疫不全ウイルス[HIV]感染を含む)と診断されているか、または疑われる被験者を除外した。なお、臨床試験への組入れ前に HIV 検査は実施しなかった。後期第Ⅱ相/第Ⅲ相有効性試験である HPV-001/007 試験、HPV-008 試験および HPV-032 試験では、無作為化および比較検討が十分に行われた。なお、HPV-001/007 試験および HPV-008 試験に HIV 陽性の女性が偶然組み入れられたことにより、本ワクチンの有効性を低下させるバイアスが生じたと考えられた(観察された有効性のレベルを低下させた可能性があった)。

全試験において、組み入れは妊娠の可能性のない被験者、または、妊娠の可能性がある被験者を組み入れる場合にはワクチン接種前 30 日から接種後 2 ヵ月までの期間に禁欲または有効な避妊法を用いるよう規定した。また、試験参加時点で妊娠中または授乳中の女性は除外した。

HPV-001 試験、HPV-008 試験および HPV-032 試験の組入れ基準のうち生殖器疾患の既往歴および治療歴に関する基準を表 2.5.4-3 に示す。

GCP コンプライアンス

GSK Biologicals 社は、臨床試験が実施手順に関する適切な訓練を受けた治験責任医師により実施され、適切な訓練を受けた職員により管理されたことを確認した。各臨床試験について、実施時点の GCP を考慮して試験デザインを検討した。各試験実施計画書は、倫理審査委員会(ERC)または治験審査委員会(IRB)により審査および承認された。試験手順の実施に先立ち、各被験者または被験者が同意を行う年齢に満たない場合にはその親または代諾者から同意文書への署名を取得した(これらの被験者から文書による同意を得た)。手順と結果は包括的に文書化した。全試験において、訪問によるモニタリングが各試験実施施設を対象に行われた。

GSK 社の Worldwide Regulatory Compliance グループは HPV-001 試験、HPV-007 試験、HPV-008 試験、HPV-012 試験、HPV-013 試験、HPV-014 試験、HPV-015 試験、HPV-016 試験、HPV-032 試験および HPV-046 試験の監査を実施した。監査証明書は 5.3.5.1 および 5.3.5.2 の各総括報告書の Appendix 3J に添付した。

HPV-008 試験では、データの品質保証と GCP の遵守に関する治験依頼者の定期的な監査活動において、試験の実施およびデータの完全性に関して問題となりうる事項が、中間解析の前に施設番号 [redacted](米国 [redacted])で確認された。試験データの完全性を保証するため、この問題点は現在も調査中であるが、本施設で登録された全被験者(N=21)をすべての解析から除外した(5.3.5.1 の HPV-008 試験の中間報告書参照)。なお、本施設では子宮頸部上皮内腫瘍(CIN)2+は 1 例も認められなかった。

HPV-001 試験では、GSK Biologicals 社は、最終解析終了後かつ総括報告書の作成前にブラジルの 2 ヵ所の試験実施施設において、GCP、規制関連文書および原データの記録の手順に関する遵守の問題が確認された(2.7.3.1.2 参照)。これらの問題に対処するため、また試験データの完全性を検証するため、GSK Biologicals 社はブラジルの 5 ヵ所の試験実施施設を再度モニタリングし、臨床および規制に関する試験資料の正確性と完備性の評価を行った(再度実施したモニタリングに関する詳細は 2.7.3.1.2 と 5.3.5.1 の HPV-001 試験総括報告書を参照)。ブラジルの施設におけるすべての原データの修正、施設番号 [redacted](ブラジル)のデータの除外および臨床検査値の全解析結果の再バリデーションにより、新しいデータセットによる検証的解析を実施した。検証的解析の実施に先立ち、初回解析を主要な解析と位置付けることが決定された。この検証的解析の結果は、5.3.5.1 の HPV-001 試験総括報告書の追補 1 に示す。検証的解析の結果から、GSK Biologicals 社は最初の有効性の解析に基づく結論の妥当性を確認した。したがって GSK Biologicals 社は、最初に行った有効性の解析結果(施設番号 [redacted] を含む)を主たる有効性データとして扱うことは妥当と判断し、本申請資料「臨床に関する概括評価」に示した。なお、一貫性を図るため、HPV-007 試験(HPV-001 試験の長期追跡調査)の 12 ヵ月目の中間解析のデータについても HPV-001 試験の 2 つのデータセットと併合した。検証的解析の結果は、主要な解析の結果と一致した。このため、HPV-007 試験の 24 ヵ月目の中間解析および 36 ヵ月目の最終解析では、最初の HPV-001 試験のデータセットを併合解析に用いた。

2.5.4.2.5.　　有効性および免疫原性の評価方法に関する結論

上述した各試験の有効性および免疫原性の評価方法ならびに各試験のデザインと解析計画に関する記載は、結果の評価にバイアスを与えず、また、承認申請することを可能とする適切なものであった。

2.5.4.3.　有効性に関する成績

有効性に関する HPV-001 試験、HPV-007 試験、HPV-008 試験および HPV-032 試験の主要目的、副次目的および重要な探索的目的に関する結果を 2.7.3.3.2 に要約する。これらの試験の詳細な結果(すべてのコホートにおける結果)を 5.3.5.1 の各総括報告書に示す。

2.5.4.3.1.　有効性の成績に関する背景情報

HPV-008 試験

HPV-008 試験は、北米、ラテンアメリカ、欧州、アジアおよびオーストラリアで実施した。15-25 歳の女性を対象に、HPV DNA および血清検査の結果を問わずワクチンを接種した。このため、HPV-008 試験の中間解析では、癌原性 HPV に現在感染しているか感染の既往がある女性を含むさまざまな女性(HPV に感染していない女性と感染している女性を含む一般集団)における有効性のデータが得られた。

試験参加時の除外基準に関して、HPV への曝露または感染の既往に関する基準は最低限に留めた。この結果、試験参加時の細胞診の結果が正常であった被験者の 14.7%(16845 例中 2479 例)、ローグレードの異常が認められた被験者の 71.1%(1680 例中 1194 例)が癌原性 HPV 陽性と確認された。試験参加時点において頻繁な感染(持続感染を含む)が認められた女性は CIN2+病変に進行する可能性がある。この可能性は、試験参加時に細胞診で異常が認められた女性では特に高く、ワクチン接種前に基礎疾患として子宮頸部に病変(CIN)が存在していた可能性が考えられる。このため HPV-008 試験の中間解析の解釈は複雑となり、CIN 病変の因果関係を考える上で HPV 感染の自然経過を評価する必要が生じた。

本申請資料に提示した HPV-008 試験の有効性データは、イベントトリガー型中間解析の成績である。有効性の主要評価項目の追跡調査期間の平均は 15 ヵ月であった。中間解析の時点で、各来院時点における来院被験者数にばらつきがみられ、ほとんどの被験者(13046 例)が 18 ヵ月目の来院を終了したが、24 ヵ月目の来院も終了した被験者は 4701 例、30 ヵ月目の来院を終了した被験者はわずか 135 例であった(2.7.3.3.1.2 参照)。中間解析時点で PCR 検査の結果が得られた被験者の割合は、12 ヵ月目来院時ではほぼ全員であり、18 ヵ月目来院時では約 42%であったが、24 ヵ月目来院時ではわずか 3%であった。なお、中間解析の実施時期が早期であったため、本中間解析には 6 ヵ月目以前(全 3 回のワクチン接種を完了する前まで)に認められた有効性評価項目が含まれている。

HPV-008 試験の中間解析では、TVC-1 を対象に主要な解析を有効性の全評価項目で実施した。中間解析では、HPV-16 および HPV-18 に関連する主要評価項目および副次評価項目について十分な検出力で検証するため、逐次法を適用し、第 1 種過誤の調整を行った(表 2.5.4-6、2.7.3.1.4.1 および 5.3.5.1 HPV-008 試験総括報告書を参照)。すべての癌原性 HPV が関与する副次評価項目のうち、持続感染(6 ヵ月定義)は十分な検出力で評価された。しかし、癌原性 HPV が関与する CIN1+の評価では、その他の HPV-16/18 が関与する副次評価項目に比べて検出力が低く(82%)、また、癌原性 HPV が関与する CIN2+の評価では検出力が不十分であった(40%)。まず初めに、主要な組織病理学的評価項目(HPV-16/18 に起因する CIN2+)に

対する有効性を評価した。この目的が達成された後、副次評価項目について、いずれかの目的が達成されなくなるまで、逐次評価を行った。平均調査期間が中間解析時点でわずか 15 ヵ月であり、HPV 感染症の進行においては時間が重要な因子となるため、中間解析時点で評価可能な副次評価項目の発生件数に留意する必要がある。HPV-16 および HPV-18 より検出頻度が低く、感染による CIN への進行速度が遅い HPV 型に関しては、進行度の高い病変を表す評価項目(CIN1+や CIN2+などの組織病理学的評価項目)を中間解析時点で評価することは困難であった。あらゆる癌原性 HPV に起因する CIN1+に対する有効性に関しては統計的有意性を検証できなかった。よって、あらゆる癌原性 HPV に起因する CIN2+に対する有効性に関しては評価を行わなかった。

探索的に評価する項目については、記述的解析のみ実施した。p 値を算出したが、多重検定の補正は行わなかった。

HPV-001/007 試験

HPV-001/007 試験は北米およびラテンアメリカで実施した。HPV-001 試験への組入れ前に被験者をスクリーニングし、試験参加時に細胞診結果が陰性であり、HPV-16 および HPV-18 血清抗体陰性かつ 14 種類の癌原性 HPV DNA が陰性であった被験者を適格とした。HPV-001/007 試験の解析では、癌原性 HPV の曝露を受けていないと判断された女性(「HPV に感染していない集団」)における有効性データが得られた。重要な点として、本試験は数百人の女性を対象に長期にわたり継続されたため、組織病理学的評価項目を集積することができた。これらのデータは、臨床上意義のあるものであり、ワクチン接種前に HPV に感染していない集団における HPV 感染および感染症の進行に対するワクチンのベネフィットに関する考察を可能なものとした。

24 ヵ月目の中間解析では、HPV-001 試験の開始から HPV-007 試験における 5 回目来院時(24 ヵ月目)までの追跡調査期間は平均で約 5 年であり、最長で約 5.5 年であった。36 ヵ月目の最終解析では、HPV-001 試験の開始から HPV-007 試験における 7 回目来院時(36 ヵ月目)までの追跡調査期間は平均で約 5.9 年であり、最長で約 6.4 年であった。

HPV-001 試験および HPV-007 試験における細胞学的および組織病理学的評価項目に対する有効性を、ITT コホートと総ワクチン接種コホート別に示す。ウイルス学的評価項目(一時感染と持続感染[6 ヵ月定義および 12 ヵ月定義])に対する有効性に関しては、ATP コホートを重点的に評価した。

HPV-032 試験

HPV-032 試験は、本邦で実施した。20-25 歳の女性を対象に、HPV DNA および血清検査の結果を問わずワクチンを接種した。このため、HPV-032 試験の中間解析では、癌原性 HPV に現在感染しているか感染の既往がある女性を含むさまざまな女性(HPV に感染していない女性と感染している女性を含む一般集団)における有効性のデータが得られた。

本申請資料に提示したHPV-032試験の有効性データは、イベントトリガー型中間解析の成績である。有効性の主要評価項目の追跡調査期間の平均は3回目ワクチン接種後13.5ヵ月であった。中間解析IIの時点で、各来院時点における来院被験者数にばらつきがみられ、ほとんどの被験者(895例)が18ヵ月目の来院を終了したが、24ヵ月目の来院も終了した被験者は369例であった(2.7.3.3.1.2参照)。中間解析時点でPCR検査の結果が得られた被験者は、12ヵ月目来院時ではほぼ全員であり、18ヵ月目来院時では859例、24ヵ月目来院時では59例であった。

HPV-032試験の中間解析IIでは、ATPコホートを対象に主要な解析を有効性の全評価項目で実施した。中間解析IIでは、主要評価項目について十分な検出力で検証するため、第1種過誤の調整を行った(2.7.3.1.4.1および5.3.5.1 HPV-032試験総括報告書を参照)。平均調査期間が中間解析II時点で3回目ワクチン接種後13.5ヵ月であり、HPV感染症の進行においては時間が重要な因子となるため、中間解析時点で評価可能な副次評価項目の発生件数は限られていた。

副次評価項目については、記述的解析のみ実施した。p値を算出したが、多重検定の補正は行わなかった。また、組織病理学的評価項目(CIN1+およびCIN2+)については、中間解析II実施時点で組織病理学的検査の結果が確認されなかったため、解析を実施することはできなかった。

2.5.4.3.2.　一般女性集団(ワクチン接種時において癌原性 HPV に感染した女性を含む集団)における HPV-16 および HPV-18 に関する評価項目に対する有効性(HPV-008 試験)

2.5.4.3.2.1.　組織病理学的病変

HPV-008 試験の中間解析は、解析対象の HPV 型に関して試験参加時点で HPV DNA 陰性かつ血清抗体陰性と判定された被験者において、PCR により子宮頸部病変から HPV-16 および HPV-18 の DNA 検出をともなう CIN2+が 23 件確認された時点で実施した。なお、試験参加時にローグレード(LSIL 以下)の細胞学的異常が認められた女性も含まれている可能性がある。

中間解析の実施を決定した CIN2+症例である 23 例の女性の病歴を 2.7.3.3.2.1 に要約する。これら 23 例中 14 例では、CIN2+病変部の生検標本または切除標本から複数の HPV 型が検出され、うち 3 例では、過去に採取した病変部の子宮頸部組織標本からは検出されなかった HPV-16 または HPV-18 の DNA が検出された。これら 3 例においては、病変部から別の癌原性 HPV も検出されており、病変発現の前から別の癌原性 HPV に感染していた(表 2.5.4-7)。

なお、HPV-008 試験で用いた PCR は感度が高く、HPV ワクチンに含まれない型を含む多種の癌原性および非癌原性の HPV を検出することができた。このことと、あらゆる癌原性 HPV に感染した女性を含む一般集団を組み入れる基準を設定したことにより、HPV 感染の自然経過が極めて多様な状況下での有効性を評価することとなった。このため、本試験期間中に起きた一時的な HPV 感染による HPV DNA と、過去からの持続的な HPV 感染に起因する病変から検出された HPV DNA との両方を検出する可能性があった。

23 件の事象に関して得られた全データを評価した結果、3 例(本ワクチン群の 2 例と対照群の 1 例)に関しては、試験実施計画書に規定していた HPV 型(HPV-16 および HPV-18)が病因ではないことが強く示唆された(2.7.3.3.2.1 参照)。3 例の詳細な情報を表 2.5.4-7 に示す。子宮頸部病変から検出された HPV-16 および HPV-18 の感染に起因する CIN2+が報告された本ワクチン群の 2 例は、どちらもアジアから報告された症例であり、病変部には重複感染が認められた。2 例ともすでに試験開始時の細胞診標本に HPV-58 の感染が認められていた(表 2.5.4-7 の Case 1 と Case 2 を参照)。また、2 例ともに過去に採取した細胞診標本またはその後のループ式電気円錐切除(LEEP)標本では HPV-16 および HPV-18 どちらの感染も確認されなかった。さらに、2 例ともに HPV-58 のみが検出された子宮頸部細胞検体の最後の採取日から、HPV-58 DNA および HPV-16 DNA(Case 1)または HPV-18 DNA(Case 2)が検出されたパンチ生検までの期間が短かった(それぞれ 36 日と 35 日)。対照群において、HPV-16 または HPV-18 に起因する CIN2+が確認された 21 例中、1 例も重複感染例であり、本ワクチン群の 2 例と同様の特徴が認められた(表 2.5.4-7 の Case 22 を参照)。組織病変から HPV-18 が検出されたが、過去の細胞診標本では HPV-18 は検出されておらず、試験開始時より HPV-18 以外の癌原性 HPV(HPV-16、51、52 および 54)の長期感染が認められていた。以上より、これら 3 例(本ワクチン群の 2 例と対照群の 1 例)に関しては、試験実施計画書に規定していた HPV

型(HPV-16 および HPV-18)が病因ではないと考えられた。したがって、本ワクチン群の 2 例は HPV ワクチンのブレイクスルー症例(有効性の消失例)である可能性は低いと考えられた。

組織中の HPV の E4 遺伝子の活性を確認することで、その感染が増殖性の感染(CIN1 または境界域にある異常)か、または形質転換を起こす感染(CIN2/3)かを確認できる。ウイルスの蓄積/保持、または初期感染/潜伏感染について識別するため、免疫組織化学検査による HPV E4 遺伝子発現の探索的解析を行った。前述の本ワクチン群の 2 例に関して本解析を行った結果、CIN2+病変から HPV-16 E4 蛋白または HPV-18 E4 蛋白が検出されなかったことから、これらの病変から検出された HPV-16 および HPV-18 DNA は不活性の状態にあり、病変の発生原因ではないことが示された。前述の対照群の Case 22 では、HPV-16 E4 蛋白は検出されたが、HPV-18 E4 蛋白は認められなかった。この知見は、病変および過去の細胞診検体から HPV-16 DNA が PCR により検出されていたことを裏付けるものであり、病変から検出された HPV-18 DNA が不活性の状態にあることが示された。

表 2.5.4-7　HPV-008 試験: CIN2+の病変で検出された HPV-16/18 DNA が過去に採取した子宮頸部組織標本には検出されなかった 3 例の概要

症例		0 ヵ月目	6 ヵ月目来院	6 ヵ月目来院後の生検#	12 ヵ月目来院	12 ヵ月目来院後の生検#	18 ヵ月目 来院	18 ヵ月目来院後の生検#	24 ヵ月目来院	24 ヵ月目来院後の生検#
1	HPV DNA	HPV-58	HPV-58		HPV-58	+36 日: Punch: CIN3(HPV-16/58) +113 日: LEEP: CIN3(HPV-58)	Neg.			
	血清*	Neg.								
	細胞診	LSIL	Neg.		ASC-US/HC Ⅱ pos.		Neg.		Neg.	
	HPV-16/58 に起因する CIN3: TVC-1/HPV 型判定アルゴリズムにて除外(6 ヵ月目および 12 ヵ月目で HPV-16 は検出されず、HPV-58 が病変の進行に関与したと考えられる)									
2	HPV DNA	HPV-58	Neg.		HPV-58	+35 日: Punch: CIN2(HPV-18/58)	Neg.			
	血清*	Neg.								
	細胞診	Neg.			ASC-H		Neg.			
	HPV-18/58 に起因する CIN2: TVC-1/HPV 型判定アルゴリズムにて除外 (6 ヵ月目および 12 ヵ月目では HPV-18 は検出されず、HPV-58 が病変の進行に関与したと考えられる)									
22	HPV DNA	HPV-16/51/52/54	HPV-16/51/52		HPV-16	+ 0 日: Punch: CIN3(HPV-16) +42 日: Cone: CIN3(HPV-16/18)				
	血清*	16								
	細胞診	ASC-US/HC Ⅱ pos.	ASC-US/HC Ⅱ pos.		HSIL		Neg.			
	HPV-16/18 に起因する CIN3: TVC-1/HPV 型判定アルゴリズムにて除外(6 ヵ月目および 12 ヵ月目では HPV-18 は検出されず、開始時の HPV-16 が病変の進行に関与したと考えられる)									

Neg. = negative(陰性)
Pos. = positive(陽性)
# + xx 日. = 定期来院後 xx 日後に生検を実施
* HPV-16/18 の血清抗体の結果は 0 ヵ月目

ベースライン時に HPV DNA 陰性かつ血清抗体陰性であった被験者における、HPV-16 および HPV-18(PCR による)に起因する CIN2+の発生率と有効性を表 2.5.4-8 に示す。なお、本解析では生検標本を用いた PCR によるウイルス DNA の検出の有無のみに基づいて HPV-16 および/または HPV-18 との関連性を判定した。検出された HPV-16 および HPV-18 が病変の進行に関与した可能性および病変から検出されたその他の癌原性 HPV が病変の進行に関与したかについては考慮しなかった。

主要評価項目の解析において、HPV-16 および HPV-18 が関与する CIN2+に対する有効性(VE)に統計的有意差が認められた(VE=90.4%[53.4, 99.3]、p<0.0001、本ワクチン群 2 例、対照群 21 例)。試験実施計画書に定めた症例の判定方法では、生検標本を用いた PCR によるウイルス DNA の検出の有無のみに基づいて HPV-16 および HPV-18 との関連性を判定し、検出された HPV-16 および HPV-18 が病変の進行に関与した可能性については検討しなかったため、主要評価項目の解析における有効性の推定値は本来の値より低いものと考えられた。

表 2.5.4-8　HPV-008 試験:ベースライン時に HPV DNA 陰性(PCR)かつ血清抗体陰性の被験者における HPV-16/HPV-18 に起因する CIN2+に対するワクチンの有効性(条件付正確法、TVC-1)

					被験者/年			ワクチンの有効性			
HPV 型	群	N	n	T (年)	n/T (Per 100)	LL	UL	%	LL	UL	P 値
HPV-16/18	HPV	7788	2	9613.75	0.02	0.00	0.09	90.4	53.4	99.3	<0.0001
	HAV	7838	21	9682.00	0.22	0.12	0.35	-	-	-	-
HPV-16	HPV	6701	1	8279.75	0.01	0.00	0.08	93.3	47.0	99.9	0.0005
	HAV	6717	15	8284.32	0.18	0.09	0.32	-	-	-	-
HPV-18	HPV	7221	1	8903.55	0.01	0.00	0.07	83.3	-78.8	99.9	0.1249
	HAV	7258	6	8947.82	0.07	0.02	0.16	-	-	-	-

HPV = HPV-16/18 L1 VLP/AS04 ワクチン (3 ロット) = ワクチン群
HAV = A 型肝炎ワクチン (3 ロット) = 対照群
N = 各群の被験者数
シングルタイプ:0 ヵ月目において HPV16/18 の HPV DNA 陰性かつ血清抗体陰性の被験者
混合タイプ:0 ヵ月目において少なくとも 1 つの HPV 型に対し HPV DNA 陰性かつ血清抗体陰性の被験者（該当被験者は 1 つの HPV 型に対して解析を行う）
n = 各群において少なくとも 1 件の事象が報告された被験者数、事象が報告された被験者は該当する HPV 型に対し 0 ヵ月目で HPV DNA 陰性かつ血清抗体陰性
T (年)=追跡期間の合計(最初の事象が起きた時点で打ち切り)を各群あたり年で示した。
追跡期間は 1 回目接種後の次の日から開始
n/T =少なくとも 1 件の事象が報告された被験者の割合
VE (%) =Vaccine Efficacy(ワクチンの有効性) (条件付正確法)
LL, UL = 97.9%信頼区間の下限および上限
P 値 = Fisher の両側正確検定

試験実施計画書に規定された症例の判定方法に基づく主要評価において、試験参加時にあらゆる癌原性 HPV に感染した女性を組み入れることにより評価項目の評価が複雑になること、複数の HPV 型が一つの病変から検出されること、また、過去の子宮頸部組織検体では認められなかった病変が認められることは予想されていなかった。生物学的な観点から見て本ワクチンの標的となる型(HPV-16 および HPV-18)に起因する CIN2+病変に対する有効性を

評価するため、追加解析を実施した。本試験の主要目的は、HPV-16 または HPV-18 に起因する CIN2+を評価することであったため、この解析を行う必要性があった。病変の発生とそれ以前の感染との時間的関連を考慮したアルゴリズムを用いて解析を実施した。本解析(TVC-1/HPV 型判定アルゴリズム)では、病変におけるウイルス DNA の検出の有無だけに基づいて HPV-16 および HPV-18 との関連を判断するのではなく、病変から複数の HPV 型が検出された場合には直近 2 回分の細胞診検体において検出された HPV 型も検討した。

ベースライン時に HPV DNA 陰性かつ血清抗体陰性であった TVC-1 の被験者における HPV-16 または HPV-18(PCR による)に起因する CIN2+の発生率と有効性を HPV 型判定アルゴリズムに基づいて判定した結果を表 2.5.4-9 に示す。HPV-16 または HPV-18(PCR による)に起因する CIN2+に対する有効性は 100%(74.2, 100)であった(本ワクチン群 0 例、対照群 20 例)。

表 2.5.4-9 HPV-008 試験:ベースライン時に HPV DNA 陰性(PCR)かつ血清抗体陰性の被験者における HPV-16/HPV-18 に起因する CIN2+に対するワクチンの有効性(条件付正確法、TVC-1/HPV 型判定アルゴリズム)

					被験者/年			ワクチンの有効性			
HPV 型	群	N	n	T (年)	n/T (Per 100)	LL	UL	%	LL	UL	P 値
HPV-16/18	HPV	7788	0	9614.95	0.00	0.00	0.05	100.0	74.2	100.0	<0.0001
	HAV	7838	20	9682.45	0.21	0.12	0.34	-	-	-	-
HPV-16	HPV	6701	0	8280.64	0.00	0.00	0.06	100.0	64.5	100.0	<0.0001
	HAV	6717	15	8284.32	0.18	0.09	0.32	-	-	-	-
HPV-18	HPV	7221	0	8903.86	0.00	0.00	0.05	100.0	-49.5	100.0	0.0625
	HAV	7258	5	8948.26	0.06	0.01	0.15	-	-	-	-

HPV = HPV-16/18 L1 VLP/AS04 ワクチン (3 ロット) = ワクチン群
HAV = A 型肝炎ワクチン (3 ロット) = 対照群
N = 各群の被験者数
シングルタイプ: 0 ヵ月目において HPV16/18 の HPV DNA 陰性かつ血清抗体陰性の被験者
混合タイプ: 0 ヵ月目において少なくとも 1 つの HPV 型に対し HPV DNA 陰性かつ血清抗体陰性の被験者（該当被験者は 1 つの HPV 型に対して解析を行う）
n = 各群において少なくとも 1 件の事象が報告された被験者数、事象が報告された被験者は該当する HPV 型に対し 0 ヵ月目で HPV DNA 陰性かつ血清抗体陰性
追加解析:以下の場合、当該病変中で検出された HPV 型をその病変に起因する HPV 型とする。
a) 同じ HPV 型が直近 2 回の細胞診標本のうち少なくとも 1 回検出された場合、または
b) 直近 2 回の細胞診標本で当該病変に検出された HPV 型がない場合
T (年)=追跡期間の合計(最初の事象が起きた時点で打ち切り)を各群あたり年で示した。
追跡期間は 1 回目接種後の次の日から開始
n/T =少なくとも 1 件の事象が報告された被験者の割合
VE (%) =Vaccine Efficacy(ワクチンの有効性) (条件付正確法)
LL, UL = 97.9%信頼区間の下限および上限
P 値 = Fisher の両側正確検定

主要評価項目の結果(TVC-1/HPV 型判定アルゴリズムの結果)をみると、HPV-16 単独に起因する CIN2+の発生率についても統計的有意差が認められた(100%[64.5, 100]、本ワクチン群 0 例、対照群 15 例)。また、HPV-18 単独に起因する CIN2+に対する有効性の点推定値も同じく高値であり(100% [-49.5, 100]、本ワクチン群 0 例、対照群 5 例)、HPV-16 または HPV-18

に起因する有効性の副次評価項目に関して統計的有意差が認められた(2.5.4.3.2.2 および 2.5.4.3.3.3 参照)。

対照群における CIN2+の症例の過半数は全 3 回の接種完了前に最初に検出された感染を原因とするものであったため、本ワクチン群で症例が認められなかったことから、本ワクチンの有効性の発現が早いこと、また、HPV-16 および HPV-18 の感染から組織病理学的病変までの進行が速いことが示された。

最初の血清検査結果を問わず有効性を評価するため、補足解析を実施した。なお、登録時の血清抗体陽性率は HPV-16 では 13.9%、HPV-18 では 10.6%であった。試験参加時に最初に実施した HPV-16 および/または HPV-18 に対する抗体の血清検査結果を考慮せずに評価した有効性は、HPV-16 および/または HPV-18 の血清抗体陰性例における有効性と同程度であった(表 2.5.4-10)。これらの結果から、最初の血清検査結果を問わず有効性が維持されること、またワクチン接種前に血清検査によるスクリーニングを行う必要はないことが強く示唆された。

表 2.5.4-10 HPV-008 試験:ベースライン時に HPV DNA 陰性(PCR)の被験者における HPV-16/HPV-18 に起因する CIN2+に対するワクチンの有効性(ベースライン時の血清抗体の有無を考慮しない、条件付正確法)

					被験者/年			ワクチンの有効性			
HPV 型	群	N	n	T (年)	n/T (Per 100)	LL	UL	%	LL	UL	P 値
TVC-1											
HPV-16/18	HPV	8293	2	10251.20	0.02	0.00	0.08	91.6	60.2	99.4	<0.0001
	HAV	8319	24	10286.92	0.23	0.14	0.37	-	-	-	-
HPV-16	HPV	7884	1	9722.35	0.01	0.00	0.07	94.4	56.8	99.9	<0.0001
	HAV	7954	18	9810.64	0.18	0.10	0.31	-	-	-	-
HPV-18	HPV	8141	1	10048.77	0.01	0.00	0.07	83.2	-78.9	99.9	0.1249
	HAV	8173	6	10102.50	0.06	0.02	0.14	-	-	-	-
TVC-1/HPV 型判定アルゴリズム											
HPV-16/18	HPV	8293	0	10252.40	0.00	0.00	0.04	100.0	78.0	100.0	<0.0001
	HAV	8319	23	10287.36	0.22	0.13	0.36	-	-	-	-
HPV-16	HPV	7884	0	9723.24	0.00	0.00	0.05	100.0	70.9	100.0	<0.0001
	HAV	7954	18	9810.64	0.18	0.10	0.31	-	-	-	-
HPV-18	HPV	8141	0	10049.08	0.00	0.00	0.05	100.0	-49.6	100.0	0.0625
	HAV	8173	5	10102.94	0.05	0.01	0.13	-	-	-	-

HPV = HPV-16/18 L1 VLP/AS04 ワクチン (3 ロット) = ワクチン群
HAV = A 型肝炎ワクチン (3 ロット) = 対照群
N = 各群の被験者数
シングルタイプ: 0 ヵ月目において HPV16/18 の HPV DNA 陰性かつ血清抗体陰性の被験者
混合タイプ: 0 ヵ月目において少なくとも 1 つの HPV 型に対し HPV DNA 陰性かつ血清抗体陰性の被験者（該当被験者は 1 つの HPV 型に対して解析を行う）
n = 各群において少なくとも 1 件の事象が報告された被験者数、事象が報告された被験者は該当する HPV 型に対し 0 ヵ月目で HPV DNA 陰性かつ血清抗体陰性
追加解析:以下の場合、当該病変中で検出された HPV 型をその病変に起因する HPV 型とする。
a) 同じ HPV 型が直近 2 回の細胞診標本のうち少なくとも 1 回検出された場合、または
b) 直近 2 回の細胞診標本で当該病変に検出された HPV 型がない場合
T (年)=追跡期間の合計(最初の事象が起きた時点で打ち切り)を各群あたり年で示した。
追跡期間は 1 回目接種後の次の日から開始
n/T =少なくとも 1 件の事象が報告された被験者の割合
VE (%) =Vaccine Efficacy(ワクチンの有効性) (条件付正確法)
LL, UL = 97.9%信頼区間の下限および上限
P 値 = Fisher の両側正確検定

試験実施計画書に基づく TVC-1 を対象とした解析によると、HPV-16 および/または HPV-18 が関与する CIN1+に対する有効性にも統計的有意差が認められた(VE=84.8%[55.3, 96.3]、p<0.0001、本ワクチン群 5 例、対照群 33 例)。

試験の盲検性を維持するため、中間解析時点の重複感染の可能性に関する詳細情報は入手されていない。

CIN2+と同じく、生物学的観点から見て CIN1+病変の発生原因となった可能性の高い HPV 型について検討するため、TVC-1 を対象に HPV 型判定アルゴリズムを用いた追加解析を実施した。本解析による HPV-16 および/または HPV-18 が関与する CIN1+に対する有効性は 96.1%(71.6, 100)であった(本ワクチン群 1 例、対照群 26 例)。

主要評価項目の解析の結果と同様に、HPV 型判定アルゴリズムを適用した TVC-1 においても、試験参加時の HPV-16 および HPV-18 に対する抗体の血清検査結果を問わずに評価した HPV-16 または HPV-18 に起因する CIN1+に対する有意な有効性が認められた(93.5%[70.1, 99.5])。

HPV-16 または HPV-18 に起因する CIN1+の解析では、主要評価項目の解析で評価した CIN2+症例に CIN1 症例を追加して評価したが、追加された CIN1 症例の数が極めて少数であった。CIN1 症例数が少なかった理由として、本試験で用いた細胞診とコルポスコピーのアルゴリズムの制限が多かった可能性がある。多くの国々で行われている最新の治療法に合わせて、細胞診でハイグレードの異常が認められた被験者、また、ローグレードの異常が認められ、約 6 ヵ月の間隔を置いた後に再度異常が認められた被験者のほとんどがコルポスコピーの対象とされた。細胞診でローグレードの異常が 1 回認められた段階で試験責任医師の判断によりコルポスコピーを受けた被験者は極めて少数であった。このアルゴリズムでは、病変(多数の CIN1 病変を含む)の自然退縮が考慮された。

2.5.4.3.2.2.　　細胞学的異常

HPV-16 または HPV-18 に起因する細胞学的異常に対する有効性において、ベースライン時に HPV DNA 陰性かつ血清抗体陰性の被験者(VE=82.2%[72, 89.2]、p<0.0001)およびベースライン時に HPV DNA 陰性だが血清抗体の結果は問わない被験者(VE=79.3%[69.2, 86.5]、p<0.0001)において統計的に有意な有効性が認められた(2.7.3.3.2.1 参照)。これらの結果から、本ワクチンにより一般集団における検診プログラムの負担と費用が軽減できる可能性があることが示された。

2.5.4.3.2.3. ウイルス学的評価項目

HPV-008 試験において認められた 6 ヵ月および 12 ヵ月定義の持続感染に対する有効性の結果を表 2.5.4-11 および 2.7.3.3.2.1 に示す。HPV-16 および/または HPV-18 の持続感染(6 ヵ月および 12 ヵ月定義)に対して統計的に有意な有効性が認められた。

表 2.5.4-11 HPV-008 試験: HPV-16/18 の持続感染(6 および 12 ヵ月定義)に対するワクチンの有効性 (TVC-1)

評価項目	HPV 型	ワクチンの有効性(TVC-1)					
		%	LL	UL	n(HPV 群)/n(対照群)	6 ヵ月目以前から持続感染していた事象	
						n	%
6 ヵ月	16/18	80.4	70.4	87.4	38/193	165/231	71
	16	84.1	73.5	91.1	23/144	-	-
	18	74.0	49.1	87.8	15/58	-	-
12 ヵ月	16/18	75.9	47.7	90.2	11*/46	53/57	93
	16	79.9	48.3	93.8	7/35	-	-
	18	66.2	-32.6	94.0	4/12	-	-

*HPV 群の HPV-16/18 の 12 ヵ月持続感染の 11 件は 6 ヵ月目以前(3 回目接種の完了前)に感染していた。
VE (%) =Vaccine Efficacy(ワクチンの有効性) (条件付正確法)
n = 各群の事象数
LL, UL = 97.9%信頼区間の下限および上限

有効性に関する平均調査期間は中間解析時点で約 15 ヵ月であり、18 ヵ月目と 24 ヵ月目の PCR 検査結果が得られた被験者数は少なかった(それぞれ登録症例の 42%と 3%)。この結果、6 ヵ月目以前(すなわち 3 回接種の完了前)から持続感染していた症例の割合が高くなった。

12 ヵ月定義の HPV-16/18 の持続感染症例の 93%は、3 回目のワクチン接種前から感染しており、12 ヵ月定義の HPV-16/18 の持続感染に対する防御効果が 75.9%[47.7, 90.2]であったことから、本ワクチンの有効性が 3 回のワクチン接種が完了する前に得られることが示された。TVC-1 解析対象例のうち CIN2+が確認された 23 例中 14 例が全 3 回の接種を完了する前の 6 ヵ月目時点で検出された感染を原因としていたことから、このような持続感染に対する速やかな防御効果の発現は、HPV-16 および HPV-18 に起因する CIN2+に対する高い有効性を裏付けるものとなった。

持続感染(6 ヵ月定義および 12 ヵ月定義)に関する結果は、臨床的評価項目に関する結果と一致しており、ウイルス学的評価項目が臨床的な有効性の推測に有用であることが示された。

2.5.4.3.3. 癌原性 HPV に感染していない女性集団における HPV-16 および HPV-18 に関する評価項目に対する有効性(HPV-001/007 試験)

HPV-001 試験は、北米とブラジルにおいて、15-25 歳の健康な思春期および若年成人女性の集団(スクリーニング検査を受けた女性)を対象として実施した後期第Ⅱ相試験である。HPV-001 試験では、子宮頸部細胞診の結果が陰性で、HPV-16 および HPV-18 に対する血清抗体が陰性、かつ癌原性 HPV DNA が陰性の女性を適格とした。このため、本試験の対象集団は、ワクチン接種前に癌原性 HPV に曝露された経験がほとんどあるいは全くない女性が大多数を占める集団となった。

HPV-007 試験は、HPV-001 試験の長期追跡調査試験であり、HPV-001 試験でワクチンを接種した被験者をさらに 3 年間追跡することにより長期有効性を評価した。HPV-007 試験は 36 ヵ月目の最終解析が行われており、1 回目ワクチン接種後 6.4 年まで追跡調査した結果が得られた。HPV-007 試験は、有効性データの収集方法に一貫性をもたせるため HPV-001 試験とほぼ同じデザインとし、HPV-001 試験および HPV-007 試験の併合解析が行えるようにした。試験の規模が比較的小さく、臨床的エンドポイントの発生数が少なかったため、本解析では総ワクチン接種コホートの結果を提示した。

36 ヵ月目の最終解析の詳細は 2.7.3.3.2.3 と 5.3.5.1 の HPV-007 試験の 36 ヵ月目の最終報告書に示す。

2.5.4.3.3.1. 組織病理学的病変

HPV-001 試験の事後解析(27 ヵ月まで追跡調査)では、HPV-16 DNA が検出された CIN1 病変が 3 例と HPV-16 DNA が検出された CIN2 病変が 3 例認められ、これら全例が対照群であった(2.7.3.3.2.2 参照)。このコホートでは、CIN1 または CIN2 病変に HPV-16 の HPV DNA のみが検出された。

HPV-007 試験で採取された子宮頸部生検標本では、HPV-16 または HPV-18 に起因する CIN2+に対する有効性は 100%(19.7, 100)(本ワクチン群 0 例、対照群 6 例)であり、HPV-16 または HPV-18 に起因する CIN1+に対する有効性は 100%(52.6, 100)(本ワクチン群 0 例、対照群 9 例)であった(表 2.5.4-12)。

76 ヵ月までの追跡調査結果を反映した併合解析では、HPV-16 または HPV-18 に起因する CIN2+に対する有効性は 100%(51.3, 100)(本ワクチン群 0 例、対照群 9 例)、HPV-16 または HPV-18 に起因する CIN1+に対する有効性は 100%(73.4, 100)(本ワクチン群 0 例、対照群 15 例)であった(表 2.5.4-12)。

なお、生検時に病変部から HPV-16 または HPV-18 が検出された CIN2+の全例において、過去に採取した子宮頸部組織検体からも同型の HPV が検出されており、明らかな既往感染のパターンが認められた。

結論として、ワクチン接種前に癌原性 HPV に感染していない女性において、76 ヵ月まで追跡調査を実施した結果、HPV-16 または HPV-18(病変組織から検出)に起因する CIN1+および CIN2+病変に対して 100%の有効性が認められた。

表 2.5.4-12 HPV-007 試験および HPV-001/007 試験: HPV-16/HPV-18 に起因する CIN1+および CIN2+(PCR)に対する事象発生率およびワクチンの有効性(総コホート)

						被験者/年			VE			
試験	HPV 型	群	N	n	T(年)	n/T (Per 100)	LL	UL	%	LL	UL	P 値
HPV-16 または HPV-18 に起因する CIN2+												
HPV-007	HPV-16/18	ワクチン群	358	0	975.13	0.0	0.0	0.4	100.0	19.7	100.0	0.0133
		対照群	342	6	922.22	0.7	0.2	1.4	-	-	-	-
	HPV-16	ワクチン群	358	0	975.13	0.0	0.0	0.4	100.0	-129.7	100.0	0.1161
		対照群	342	3	925.75	0.3	0.1	0.9	-	-	-	-
	HPV-18	ワクチン群	358	0	975.13	0.0	0.0	0.4	100.0	-132.3	100.0	0.1177
		対照群	345	3	936.12	0.3	0.1	0.9	-	-	-	-
HPV-001/ HPV-007 併合	HPV-16/18	ワクチン群	481	0	1660.85	0.0	0.0	0.2	100.0	51.3	100.0	
		対照群	470	9	1595.45	0.6	0.3	1.1	-	-	-	
	HPV-16	ワクチン群	481	0	1660.85	0.0	0.0	0.2	100.0	18.2	100.0	
		対照群	470	6	1598.98	0.4	0.1	0.8	-	-	-	
	HPV-18	ワクチン群	481	0	1660.85	0.0	0.0	0.2	100.0	-133.3	100.0	
		対照群	470	3	1601.05	0.2	0.0	0.5	-	-	-	
HPV-16 または HPV-18 に起因する CIN1+												
HPV-007	HPV-16/18	ワクチン群	358	0	975.13	0.0	0.0	0.4	100.0	52.6	100.0	0.0014
		対照群	339	9	913.20	1.0	0.5	1.9	-	-	-	-
	HPV-16	ワクチン群	358	0	975.13	0.0	0.0	0.4	100.0	34.8	100.0	0.0062
		対照群	339	7	916.44	0.8	0.3	1.6	-	-	-	-
	HPV-18	ワクチン群	358	0	975.13	0.0	0.0	0.4	100.0	-132.3	100.0	0.1177
		対照群	345	3	936.12	0.3	0.1	0.9	-	-	-	-
HPV-001/ HPV-007 併合	HPV-16/18	ワクチン群	481	0	1660.85	0.0	0.0	0.2	100.0	73.4	100.0	
		対照群	470	15	1585.92	0.9	0.5	1.6	-	-	-	
	HPV-16	ワクチン群	481	0	1660.85	0.0	0.0	0.2	100.0	68.6	100.0	
		対照群	470	13	1589.17	0.8	0.4	1.4	-	-	-	
	HPV-18	ワクチン群	481	0	1660.85	0.0	0.0	0.2	100.0	-132.0	100.0	
		対照群	470	3	1592.49	0.2	0.0	0.6	-	-	-	-

N = 各群の被験者数
HPV-001 試験では報告されなかった事象
n = 各群において少なくとも 1 件の事象が報告された被験者数
事象が報告された被験者は HPV-001 試験の 0 ヵ月目にハイリスク HPV DNA 陰性であった。
T(year) = 各群における最初の事象発生までの追跡調査期間の合計（年）
調査期間は HPV-007 試験では HPV-007 試験の 0 ヶ月目から開始、HPV-001/007 併合では HPV-001 試験の 0 ヵ月目から開始、HPV-001 試験終了時と HPV-007 試験開始までの期間は考慮せず。
n/T = 各群における被験者/年
LL, UL = 95%信頼区間の下限および上限
VE (%) =Vaccine Efficacy(ワクチンの有効性) (条件付正確法)
P 値 = Fisher の正確検定(HPV-001/007 試験の併合解析では算出せず)

2.5.4.3.3.2.　細胞学的異常

HPV-007 試験では、HPV-16 または HPV-18 に起因する細胞学的異常に対して統計的に有意な有効性が認められた(VE=100%[87.4, 100]、p<0.0001)。76 ヵ月までの追跡調査を反映した併合解析では、HPV-16 または HPV-18 に起因する細胞学的異常に対する有効性は 96.7%[87.3, 99.6]であった(2.7.3.3.2.3 参照)。これらの結果から、本ワクチンが癌原性 HPV に曝露される前の女性を対象とする検診にかかる負担と費用を軽減させる可能性があることが示された。

2.5.4.3.3.3.　ウイルス学的評価項目

HPV-007 試験の 36 ヵ月目の最終解析(ATP 有効性解析コホート、子宮頸部細胞検体のみ)において認められた持続感染(6 ヵ月定義および 12 ヵ月定義)に対する有効性の結果を表 2.5.4-13 に要約し、詳細は 2.7.3.3.2.3 に示す。追跡調査を数ヵ月単位ではなく数年間にわたり実施し、適切な評価を行ったことにより、特にこれらの評価項目に関する長期追跡時の有用性が明らかとなった。

HPV-007 試験の解析では、6 ヵ月定義の HPV-16 および/または HPV-18 の持続感染に対して統計的に有意な有効性が認められた(VE=100%[85.9, 100]、p<0.0001)。併合解析では、HPV-16 または HPV-18 の持続感染に対する有効性は 100%(90.0, 100)であった。

HPV-007 試験の解析では、12 ヵ月定義の HPV-16 および/または HPV-18 の持続感染に対する有効性も 100%(75.0, 100、p<0.0001)と高かった。HPV-001/007 試験の併合解析では、HPV-16 および/または HPV-18 の持続感染に対する有効性は 100%[81.8, 100]であった。

HPV-001/007 試験の併合解析では、本ワクチン群と対照群の追跡調査期間における Kaplan-Meier 曲線が示すとおり、持続感染(6 ヵ月定義)に対する有効性が持続することが確認された(図 2.5.4-1)。

全体的にみると、これらのデータから、ウイルス学的評価項目(6 ヵ月および 12 ヵ月定義の HPV-16/18 の持続感染)と臨床評価項目(CIN2+ および CIN1+)に対する有効性の結果に高い相関性が確認された。

表 2.5.4-13 HPV-007 試験および HPV-001/007 試験:HPV-16/18 に起因する持続感染(6 ヵ月および 12 ヵ月定義)に対するワクチンの有効性(ATP 有効性解析コホート、子宮頸部細胞検体のみ)

試験	HPV 型	群				被験者/年			VE			
			N	n	T(year)	n/T (Per 100)	LL	UL	%	LL	UL	P-value
持続感染(6 ヵ月定義)												
HPV-007	HPV-16/18	ワクチン群	304	0	835.76	0.0	0.0	0.4	100.0	85.9	100.0	<0.0001
		対照群	277	24	708.27	3.4	2.2	5.0	-	-	-	-
	HPV-16	ワクチン群	304	0	835.76	0.0	0.0	0.4	100.0	79.0	100.0	<0.0001
		対照群	277	17	722.75	2.4	1.4	3.8	-	-	-	-
	HPV-18	ワクチン群	304	0	835.76	0.0	0.0	0.4	100.0	59.4	100.0	0.0006
		対照群	285	10	760.84	1.3	0.6	2.4	-	-	-	-
HPV-001/ HPV-007 併合	HPV-16/18	ワクチン群	401	0	1220.16	0.0	0.0	0.3	100.0	90.0	100.0	
		対照群	372	34	1061.61	3.2	2.2	4.5	-	-	-	
	HPV-16	ワクチン群	401	0	1220.16	0.0	0.0	0.3	100.0	87.1	100.0	
		対照群	372	27	1076.09	2.5	1.7	3.7	-	-	-	
	HPV-18	ワクチン群	401	0	1220.16	0.0	0.0	0.3	100.0	60.1	100.0	
		対照群	372	10	1091.95	0.9	0.4	1.7	-	-	-	
持続感染(12 ヵ月定義)												
HPV-007	HPV-16/18	ワクチン群	304	0	835.76	0.0	0.0	0.4	100.0	75.0	100.0	<0.0001
		対照群	285	15	748.15	2.0	1.1	3.3	-	-	-	-
	HPV-16	ワクチン群	304	0	835.76	0.0	0.0	0.4	100.0	67.5	100.0	0.0001
		対照群	285	12	755.03	1.6	0.8	2.8	-	-	-	-
	HPV-18	ワクチン群	304	0	835.76	0.0	0.0	0.4	100.0	-39.7	100.0	0.0542
		対照群	285	4	770.74	0.5	0.1	1.3	-	-	-	-
HPV-001/ HPV-007 併合	HPV-16/18	ワクチン群	401	0	1220.16	0.0	0.0	0.3	100.0	81.8	100.0	
		対照群	372	20	1095.69	1.8	1.1	2.8	-	-	-	
	HPV-16	ワクチン群	401	0	1220.16	0.0	0.0	0.3	100.0	78.1	100.0	
		対照群	372	17	1102.57	1.5	0.9	2.5	-	-	-	
	HPV-18	ワクチン群	401	0	1220.16	0.0	0.0	0.3	100.0	-39.0	100.0	
		対照群	372	4	1119.27	0.4	0.1	0.9	-	-	-	

N = 各群の被験者数
HPV-007 試験では子宮頸部細胞検体のみを採取
HPV-001 試験では報告されなかった事象
n = 各群において少なくとも 1 件の事象が報告された被験者数
事象が報告された被験者は HPV-001 試験の 0 ヵ月目および 6 ヵ月目にハイリスク HPV DNA 陰性
T(year) = 各群における最初の事象発生までの追跡調査期間の合計（年）
調査期間は HPV-007 試験では HPV-007 試験の 0 ヶ月目から開始、HPV-001/007 併合では HPV-001 試験の 0 ヵ月目から開始、HPV-001 試験終了時と HPV-007 試験開始までの期間は考慮せず。
n/T = 各群における被験者/年
LL, UL = 95%信頼区間の下限および上限
VE (%) =Vaccine Efficacy(ワクチンの有効性) (条件付正確法)
P 値 = Fisher の正確検定(HPV-001/007 試験の併合解析では算出せず)

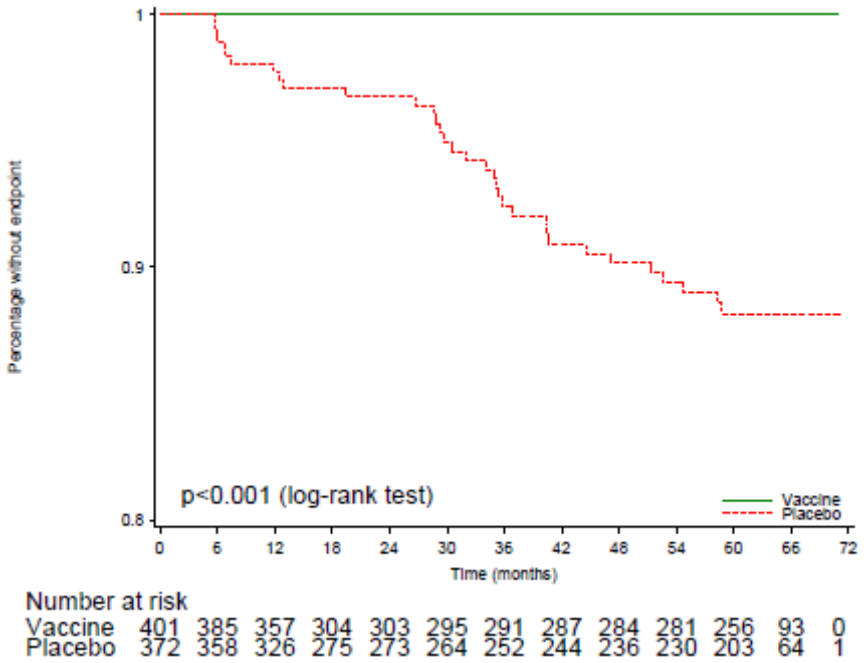


図 2.5.4-1　HPV-001/007 試験：HPV-16/HPV-18 に起因する持続感染(6 ヵ月定義)の Kaplan-Meier 曲線(ATP 有効性解析コホート、子宮頸部細胞検体のみ)

2.5.4.3.4.　本邦の一般女性集団(ワクチン接種時において癌原性 HPV に感染した女性を含む集団)における HPV-16 および HPV-18 に関する評価項目に対する有効性(HPV-032 試験)

HPV-032 試験の中間解析 II は、解析対象の HPV 型に関して試験参加時点で血清抗体陰性、かつ試験参加時点および 6 ヵ月目時点において HPV DNA 陰性と判定された被験者において、HPV-16 または HPV-18 の持続感染(6 ヵ月定義)が 8 件以上確認された時点で実施した。なお、試験参加時にローグレード(LSIL 以下)の細胞学的異常が認められた女性も含まれている可能性がある。

中間解析 II の詳細は 2.7.3.3.2.4 と 5.3.5.1 の HPV-032 試験の中間解析 II 報告書に示す。

2.5.4.3.4.1.　ウイルス学的評価項目

HPV-032 試験の中間解析 II(ATP 有効性解析コホート、子宮頸部細胞検体のみ)において認められた持続感染(6 ヵ月定義)および一時感染に対する有効性の結果を表 2.5.4-14 に要約し、詳細は 2.7.3.3.2.4 に示す。

HPV-16 または HPV-18 の持続感染(6 ヵ月定義)に対して、統計的に有意な有効性が認められた(VE=100%[20.5, 100]、p=0.0037)。

また、HPV-16 または HPV-18 の一時感染に対しても統計的に有意な有効性が認められた(VE=82.2%[46.2, 95.8]、p<0.0001)。

これらのデータから、日本人女性においても本ワクチンの高い有効性が得られることが確認された。

表 2.5.4-14 HPV-032 試験：HPV-16/18 の持続感染(6 ヵ月定義)および一時感染に対するワクチンの有効性(ATP 有効性解析コホート、子宮頸部細胞検体のみ)

試験	HPV 型	群				被験者/年			VE			
			N	n	T(year)	n/T (Per 100)	LL	UL	%	LL	UL	P 値
持続感染(6 ヵ月定義)												
HPV-032	HPV-16/18	HPV	358	0	366.79	0.00	0.00	1.44	100.0	20.5	100.0	0.0037
		HAV	367	9	363.98	2.47	0.86	5.49	-	-	-	-
	HPV-16	HPV	305	0	311.59	0.00	0.00	1.70	100.0	-44.5	100.0	0.0307
		HAV	319	6	317.36	1.89	0.48	4.93	-	-	-	-
	HPV-18	HPV	321	0	330.17	0.00	0.00	1.60	100.0	-373.6	100.0	0.2488
		HAV	321	3	322.57	0.93	0.10	3.40	-	-	-	-
一時感染												
HPV-032	HPV-16/18	HPV	403	6	399.09	1.50	0.39	3.92	82.2	46.2	95.8	<0.0001
		HAV	406	33	391.53	8.43	5.13	13.00	-	-	-	-
	HPV-16	HPV	346	4	341.94	1.17	0.20	3.68	76.5	5.0	96.5	0.0064
		HAV	353	17	341.36	4.98	2.42	9.02	-	-	-	-
	HPV-18	HPV	357	2	356.88	0.56	0.03	2.60	88.6	34.1	99.5	0.0003
		HAV	355	17	347.44	4.89	2.37	8.86	-	-	-	-

HPV = HPV-16/18 L1 VLP AS04 ワクチン
HAV = A 型肝炎ワクチン(エイムゲン)
N=各群の被験者数(持続感染(6 ヵ月定義)は 12 ヵ月以降、5 ヵ月間以上の追跡調査)
シングルタイプ:0 ヵ月目および 6 ヵ月目において、該当する HPV DNA 陰性かつ血清抗体陰性の被験者
混合タイプ:少なくとも 1 つの HPV 型に対し 0 ヵ月目および 6 ヵ月目において HPV DNA 陰性かつ 0 ヵ月目の血清抗体陰性の被験者
n = 各群において少なくとも 1 件の事象が報告された被験者数
事象が報告された被験者は該当する HPV 型に対し 0 ヵ月目および 6 ヵ月目で HPV DNA 陰性かつ血清抗体陰性
T (年)=追跡期間の合計(最初の事象が起きた時点で打ち切り)を各群あたり年で示した。追跡期間は 3 回目接種後の次の日から開始。
n/T =少なくとも 1 件の事象が報告された被験者の割合
VE (%) =Vaccine Efficacy(ワクチンの有効性) (条件付正確法)
LL, UL = 99%信頼区間の下限および上限
P 値 = Fisher の両側正確検定

2.5.4.3.5. 一般女性集団(癌原性 HPV に感染した女性を含む集団)における癌原性 HPV に対する有効性(HPV-008 試験)

2.5.4.3.5.1. 組織病理学的病変

HPV-008 試験の中間解析では、第 1 種過誤を抑えるため逐次的な方法を用いた。中間解析時点では、癌原性 HPV に起因する CIN1+および CIN2+に対する有効性を評価するための検出力は低かった(それぞれ 82%と 40%、表 2.5.4-6)。注意すべき点として、ワクチンの標的以外の癌原性 HPV に起因する病変は、HPV-16 および HPV-18 に起因する病変に比べて発生頻度が低いが、これらの型は HPV-16 および HPV-18 と同様に持続感染から病変形成、最終的に子宮頸部疾患へと進行しやすい。これらの要因により、癌原性 HPV が関与する組織病理学的評価項目に対する有効性の評価は、最低限の検出力が得られるか、不十分な結果となった。

癌原性 HPV(HR-HPV)に起因する CIN1+に対する有効性をみると、症例数は本ワクチン群 82 例に対し対照群では 97 例であり、統計的な有意差は認められなかった(VE=15.1%[-21.3, 40.7]、p=0.2929)。逐次的な方法では、癌原性 HPV に起因する CIN2+に対する有効性は算出されなかった(本ワクチン群 37 例、対照群 51 例)。病変のほとんどが 3 回接種の完了前に起きた感染によるものであることを考慮すると、より長期の追跡調査に基づき高い検出力が得られる HPV-008 試験の最終解析においては、これらの評価項目に関する確定的な結果が得られるものと考えられる。

2.5.4.3.5.2. 細胞学的異常

HPV DNA 陰性の被験者を対象とした解析の結果、癌原性 HPV に起因する細胞学的異常に対する有効性に有意差が認められた(VE=14.3%[1.1, 25.7]、p=0.0115)(本ワクチン群 494 例、対照群 576 例)。さらに、系統発生的に HPV-16 および HPV-18 と近縁の HPV-31 および HPV-45 に対する有効性はそれぞれ 33.8%([-2.1, 57.5]、p=0.0251)および 56.1%([6.2, 80.9]、p=0.0112)であった(2.7.3.3.2.1 参照)。

2.5.4.3.5.3. ウイルス学的評価項目

癌原性 HPV の持続感染(6 ヵ月定義)について、中間解析では十分な検出力をもって総合的に評価することができた。

癌原性 HPV の持続感染(6 ヵ月定義)に対して統計的に有意な有効性が認められた(VE=21.9%[10.7, 31.7])(表 2.5.4-15)。HPV-16/18 に次いで子宮頸癌の原因として世界的に検出頻度が高い 5 種類の癌原性 HPV(HPV-45、31、33、52 および 58)の持続感染に対する有効性についても表 2.5.4-15 に示す。持続感染(6 ヵ月定義)に対する有効性の評価では、統計的に有意な有効性が HPV-31(VE=36.1%[0.5, 59.5])、HPV-45(VE=59.9%[2.6, 85.2])および HPV-52(VE=31.6%[3.5, 51.9])に認められたが、近縁度が低い型である HPV-33 および HPV-58 に対しては、HPV-33(VE=36.5%[-9.9, 64.0])および HPV-58(VE=-31.4%[-132.1, 24.7])ともに統計的に有意な有効性は認められなかった(2.7.3.3.2.1 参照)。

12 ヵ月定義の癌原性 HPV の持続感染に対する有効性は統計的に有意であった(VE=38.2%[18, 53.7])(表 2.5.4-15)。HPV-16 および HPV-18 を除く癌原性 HPV の持続感染(12 ヵ月定義)に対する有効性も統計的に有意であった(VE=27.1%[0.5, 46.8])。HPV-16 および HPV-18 以外の個々の HPV 型に関しては 12 ヵ月持続感染の症例数が少なかったため、結論を導くことはできなかった(2.7.3.3.2.1 参照)。なお、中間解析を行った時点から判断すると、持続感染のほとんど(12 ヵ月定義の癌原性 HPV 感染の 93%)は 3 回接種スケジュールの完了前に生じたものであった。さらに、12 ヵ月定義の癌原性 HPV の持続感染に関する中間解析では、個々の HPV 型について評価するための十分な検出力が得られなかった(2.5.4.2.3.1.1 参照)。

中間解析を行った時点から判断すると、癌原性 HPV の持続感染のほとんど(12 ヵ月と 6 ヵ月の定義の持続感染のそれぞれ 93%と 68%)は、6 ヵ月目来院より前に感染が生じていた。したがって、中間解析で示された有効性から、ワクチン 3 回接種完了前に有効性が発現していた可能性が示された。癌原性 HPV 全体の 6 ヵ月定義の持続感染、HPV-31、HPV-45 および HPV-52 の個々の型ごとの 6 ヵ月定義の持続感染および癌原性 HPV 全体の 12 ヵ月定義の持続感染(HPV-16 および HPV-18 を含む場合および除いた場合)に対して、全体として統計的に有意な有効性が認められたことから、本ワクチンが、HPV-16/18 以外の一部の HPV 型の感染に対して交差予防を示すことが明らかとされた。

表 2.5.4-15 HPV-008 試験: 癌原性 HPV の持続感染(6 ヵ月および 12 ヵ月定義)に対するワクチンの有効性(TVC-1)

					被験者/年			VE			
HPV 型	群	N	n	T (year)	n/T (Per 100)	LL	UL	%	LL	UL	P 値
持続感染(6 ヵ月定義)											
HPV-31	HPV	6615	47	8489.22	0.55	0.38	0.77	36.1	0.5	59.5	0.0173
	HAV	6667	74	8542.18	0.87	0.65	1.13	-	-	-	-
HPV-45	HPV	6724	10	8653.48	0.12	0.05	0.23	59.9	2.6	85.2	0.0165
	HAV	6747	25	8682.75	0.29	0.17	0.45	-	-	-	-
HPV-52	HPV	6532	79	8364.67	0.94	0.72	1.22	31.6	3.5	51.9	0.0093
	HAV	6573	116	8396.99	1.38	1.10	1.71	-	-	-	-
HPV-33	HPV	6702	31	8612.80	0.36	0.23	0.54	36.5	-9.9	64.0	0.0560
	HAV	6736	49	8649.49	0.57	0.40	0.78	-	-	-	-
HPV-58	HPV	6688	43	8588.76	0.50	0.34	0.71	-31.4	-132.1	24.7	0.2515
	HAV	6734	33	8661.38	0.38	0.24	0.56	-	-	-	-
HPV-HRW	HPV	6773	505	8384.55	6.02	5.42	6.67	9.0	-5.1	21.2	0.1410
	HAV	6804	554	8374.81	6.62	5.98	7.29	-	-	-	-
HPV-HR	HPV	6773	545	8356.85	6.52	5.89	7.20	21.9	10.7	31.7	<0.0001
	HAV	6804	691	8274.78	8.35	7.63	9.11	-	-	-	-
持続感染(12 ヵ月定義)											
HPV-HRW	HPV	3611	100	5308.92	1.88	1.48	2.37	27.1	0.5	46.8	0.0174
	HAV	3632	137	5304.33	2.58	2.10	3.14	-	-	-	-
HPV-HR	HPV	3611	112	5296.75	2.11	1.68	2.62	38.2	18.0	53.7	<0.0001
	HAV	3632	180	5260.08	3.42	2.86	4.06	-	-	-	-

HPV = HPV-16/18 L1 VLP/AS04 ワクチン (3 ロット) = ワクチン群
HAV = A 型肝炎ワクチン (3 ロット) = 対照群
N = 各群の被験者数
被験者は 6 ヵ月目以降、5 ヵ月間以上の追跡調査
シングル タイプ:0 ヵ月目において該当する HPV DNA 陰性かつ血清抗体陰性の被験者
混合タイプ:0 ヵ月目において少なくとも 1 つの HPV 型に対し HPV DNA 陰性の被験者
n = 各群において少なくとも 1 件の事象が報告された被験者数
事象が報告された被験者は該当する HPV 型に対し 0 ヵ月目で HPV DNA 陰性
HPV-HRW = HPV-16 および HPV-18 以外のハイリスク(癌原性)HPV 型:HPV-31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66、68
HPV-HR = ハイリスク(癌原性)HPV 型:HPV-16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66、68
T (年)=追跡期間の合計(最初の事象が起きた時点で打ち切り)を各群あたり年で示した。追跡期間は 1 回目接種後の次の日から開始
n/T =少なくとも 1 件の事象が報告された被験者の割合
VE (%) =Vaccine Efficacy(ワクチンの有効性) (条件付正確法)
LL, UL = 97.9%信頼区間の下限および上限
P 値 = Fisher の両側正確検定

2.5.4.3.6. 癌原性 HPV に感染していない女性における癌原性 HPV に対する有効性 (HPV-001/007 試験)

2.5.4.3.6.1. 組織病理学的および細胞学的病変に対する有効性

癌原性 HPV(HPV-16 および HPV-18 を含む場合ならびに HPV-16 および HPV-18 を含まない場合)に起因する細胞学的および組織病理学的病変(≥ASC-US、CIN1+、CIN2+)に対する有効性(HPV-001/007 併合解析)を表 2.5.4-16 に示す。

これらの(1 回目ワクチン接種後 6.4 年までの)試験成績から、すべての癌原性 HPV(または HPV-16 および HPV-18 を除く癌原性 HPV)に対する(特に細胞学的な評価項目において)本ワクチンの有効性が認められた。癌原性 HPV に起因する ASC-US 以上の病変が認められた女性にコルポスコピーを受診することを勧めることは米国では標準的な診療とみなされる。したがって、これらのデータから、本ワクチン接種によりコルポスコピーの受診件数が、癌原性 HPV 未感染の女性において約 45%減少する可能性があることが示唆される。

HPV-001/007 併合解析から、癌原性 HPV(病変を PCR で確認)に起因する CIN1+および CIN2+に対する有効性は、それぞれ 57.2%(17.2, 79.0)および 70.0%(14.3, 91.4)であった(表 2.5.4-16)。

表 2.5.4-16 HPV-001/007 試験:癌原性 HPV に起因する細胞学的および組織病理学的病変に対する事象発生率ならびにワクチンの有効性(HPV-16 および HPV-18 の有無別) (総コホート)

評価項目	HPV 型	群	N	n	T (year)	VE		
						%	LL	UL
≥ASC-US	HPV-HR	ワクチン	505	76	1697.37	41.8	21.7	57.0
		プラセボ	497	116	1506.91	-	-	-
	HPV-HRW	ワクチン	505	75	1698.87	33.0	8.8	51.0
		プラセボ	497	101	1532.48	-	-	-
CIN1+	HPV-HR	ワクチン	481	14	1639.92	57.2	17.2	79.0
		プラセボ	470	31	1553.35	-	-	-
	HPV-HRW	ワクチン	481	14	1639.92	36.6	-30.7	70.2
		プラセボ	470	21	1558.78	-	-	-
CIN2+	HPV-HR	ワクチン	481	5	1649.95	70.0	14.3	91.4
		プラセボ	470	16	1583.40	-	-	-
	HPV-HRW	ワクチン	481	5	1649.95	56.3	-36.6	88.1
		プラセボ	470	11	1587.87	-	-	-

HPV-HR = ハイリスク(癌原性)HPV 型:HPV-16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66、68
HPV-HRW = HPV-16/18 以外のハイリスク(癌原性)HPV 型:HPV-31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66、68
N = 各群の被験者数、HPV-001 試験で同じ事象が報告されなかった被験者
n = 各群において少なくとも 1 件の事象が報告された被験者数
事象が報告された被験者は HPV-001 試験の 0 ヵ月目にハイリスク(癌原性)HPV DNA 陰性
T(year) = 各群における最初の事象発生までの追跡調査期間の合計（年）
調査期間は HPV-007 試験では HPV-007 試験の 0 ヶ月目から開始、HPV-001/007 併合は HPV-001 試験の 0 ヵ月目から開始、HPV-001 試験終了時と HPV-007 試験開始までの期間は考慮せず。
n/T = 各群における被験者/年
LL, UL = 95%信頼区間の下限および上限
VE (%) =Vaccine Efficacy(ワクチンの有効性) (条件付正確法)

2.5.4.3.6.2.　　ウイルス学的評価項目に対する有効性

癌原性 HPV(HPV-16 および HPV-18 を含む場合および除いた場合)の一時感染と持続感染(6ヵ月および 12 ヵ月定義)に対する有効性を 2.7.3.3.2.3 に要約する。

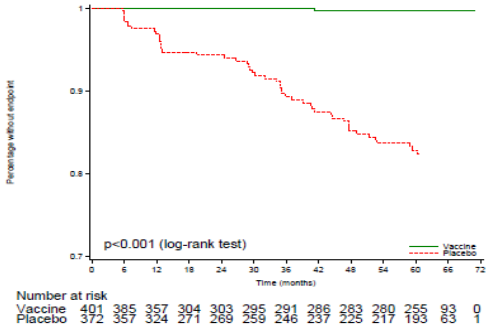
HPV-001 試験の対象としたワクチン接種前に癌原性 HPV に感染していない女性において、癌原性 HPV の一時感染を 1 回目ワクチン接種後 6.4 年にわたり追跡調査した併合解析では、検出された全 14 種類の HPV 型(HPV-16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66 および 68)の一時感染に対して有効性を示す結果が認められた(VE=25.6%[4.3, 42.2]、ATP 有効性解析コホート、子宮頸部細胞検体のみ)。

子宮頸癌の原因として多く検出される 7 種類の癌原性 HPV(HPV-16、18、41、31、33、52 および 58)に関して、HPV-16 および HPV-18 以外の癌原性 HPV に対する有効性を確認するため、各型の感染の Kaplan-Meier 曲線(HPV-001/007 試験の併合解析、総ワクチン接種コホート、子宮頸部細胞検体のみに基づく)を解析した(図 2.5.4-2)。

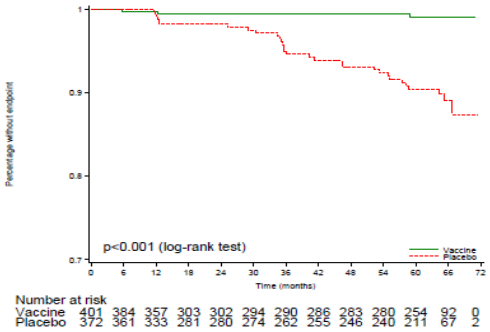
Kaplan-Meier 曲線において 3 種類のプロファイルが認められた。

- HPV-31 および HPV-45(HPV-16 および HPV-18 に類似したウイルス)に関して、最初の追跡調査と長期追跡調査の期間全体にわたり、本ワクチン群と対照群の曲線に明らかな解離が認められた。これらの HPV 型は、系統発生的にそれぞれ HPV-16、HPV-18 ともっとも近縁のウイルスである。このプロファイルから、HPV-31 および HPV-45 の一時感染に対する交差予防が長期にわたり維持されることが示唆された。
- HPV-001 試験期間中に本ワクチン群と対照群の曲線に明らかな解離が認められ、その後長期追跡調査期間中に両曲線が交わるというパターンが認められた。このパターンは HPV-52 で認められ、ワクチン接種後すぐに防御が得られ、その後遅れて HPV-52 の感染が認められたことを意味し、早期に一過性の防御効果が得られたことが示された。このため、観察期間終了までの期間全体にわたる有効性は認められず、交差予防効果の持続期間が短いことが示唆された。
- HPV-33 および HPV-58 に関しては、最初の追跡調査期間に認められた本ワクチン群と対照群の曲線が重なったことから、これらの HPV に対する有効性は得られなかった。

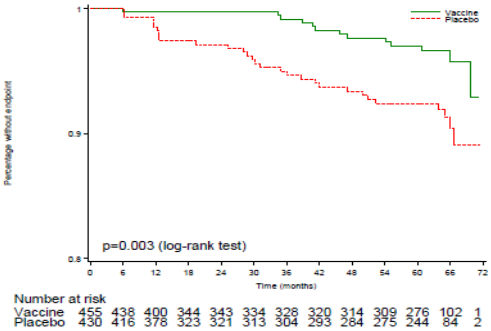
HPV-16



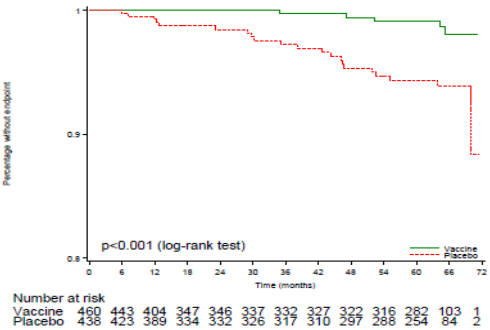
HPV-18



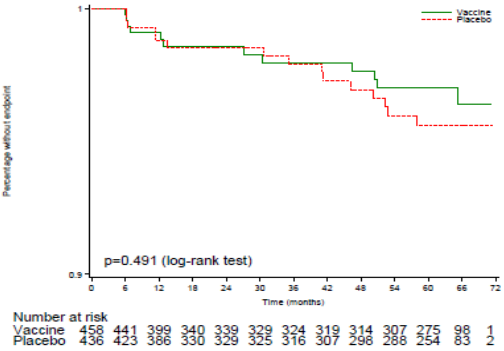
HPV-31



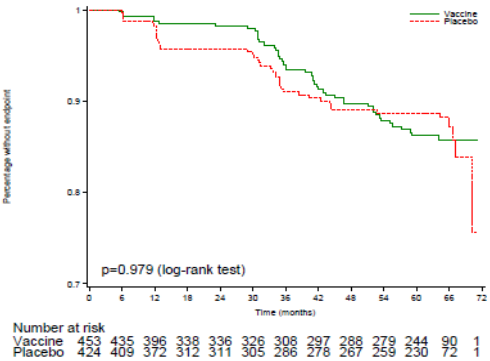
HPV-45



HPV-33



HPV-52



HPV-58

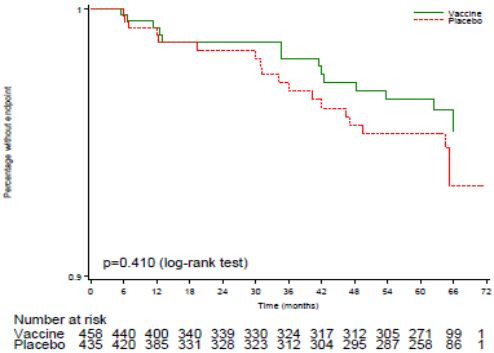


図 2.5.4-2　HPV-001/007 試験: 子宮頸部で頻出される 7 種類の癌原性 HPV の一時感染に対する Kaplan-Meier 曲線 (ATP 有効性解析コホート、子宮頸部細胞検体のみ)

2.5.4.3.7. 本邦の一般女性集団(癌原性 HPV に感染した女性を含む集団)における癌原性 HPV に対する有効性(HPV-032 試験)

2.5.4.3.7.1. ウイルス学的評価項目に対する有効性

癌原性 HPV(HPV-16 および HPV-18 を含む場合および除いた場合)の持続感染(6 ヵ月定義)および一時感染に対する有効性の結果を表 2.5.4-17 に要約し、詳細は 2.7.3.3.2.4 に示す。

HPV-032 試験の中間解析 II では、6 ヵ月定義の癌原性 HPV の持続感染に対する有効性は、HPV-16 および HPV-18 を含む場合では VE=41.9%(99%CI: -34.8～76.4, p=0.1162)であり、HPV-16 および HPV-18 を除いた場合では VE=16.5%(99%CI: -111.9～67.8, p=0.7302)であった。

また、癌原性 HPV の一時感染に対する有効性は、HPV-16 および HPV-18 を含む場合では VE=33.4%(99%CI: 2.2～55.1, p=0.0034)であり、HPV-16 および HPV-18 を除いた場合では VE=25.6%(99%CI: -12.8～51.2, p=0.0565)であった。

統計的に有意な有効性は、癌原性 HPV(HPV-16 および HPV-18 を含む)の一時感染に対してのみ確認された。中間解析 II を実施した時点における被験者の平均追跡期間が 3 回目のワクチン接種後 13.5 ヵ月と短期間であったため、発現事象数が限られていた。

表 2.5.4-17 HPV-032 試験:癌原性 HPV の持続感染(6 ヵ月定義)ならびに一時感染に対するワクチンの有効性(HPV-16 および HPV-18 の有無別、ATP 有効性解析コホート)

					被験者/年			VE			
HPV 型	群	N	n	T (year)	n/T (Per 100)	LL	UL	%	LL	UL	P-value
持続感染(6 ヵ月定義)											
HPV-HRW	HPV	390	16	389.85	4.10	1.94	7.56	16.5	-111.9	67.8	0.7302
	HAV	395	19	386.63	4.91	2.49	8.63	-	-	-	-
HPV-HR	HPV	390	16	389.85	4.10	1.94	7.56	41.9	-34.8	76.4	0.1162
	HAV	395	27	382.10	7.07	4.05	11.38	-	-	-	-
一時感染											
HPV-HRW	HPV	441	71	414.77	17.12	12.34	23.08	25.6	-12.8	51.2	0.0565
	HAV	436	93	404.42	23.00	17.32	29.88	-	-	-	-
HPV-HR	HPV	441	79	412.85	19.14	14.04	25.41	33.4	2.2	55.1	0.0034
	HAV	436	114	396.57	28.75	22.29	36.44	-	-	-	-

HPV = HPV-16/18 L1 VLP/AS04 ワクチン
HAV = A 型肝炎ワクチン(エイムゲン)
N=各群の被験者数
混合タイプ:0 ヵ月目および 6 ヵ月目において少なくとも 1 つの HPV 型に対し HPV DNA 陰性の被験者
n = 各群において少なくとも 1 件の事象が報告された被験者数
事象が報告された被験者は該当する HPV 型に対し 0 ヵ月目および 6 ヵ月目で HPV DNA 陰性
HPV-HR = ハイリスク(癌原性)HPV 型:HPV-16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66、68
HPV-HRW = HPV-16/18 以外のハイリスク(癌原性)型:HPV-31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66、68
T (年)=追跡期間の合計(最初の事象が起きた時点で打ち切り)を各群あたり年で示した。追跡期間は 3 回目接種後の次の日から開始。
n/T =少なくとも 1 件の事象が報告された被験者の割合
VE (%) =Vaccine Efficacy(ワクチンの有効性) (条件付正確法)
LL, UL = 99%信頼区間の下限および上限
P 値 = Fisher の両側正確検定

2.5.4.3.8. 癌原性 HPV に感染していない女性集団を対象とした細胞学的および組織学的病変内の HPV DNA の有無を問わない臨床評価項目に対する有効性(HPV-001/007 試験)

病変に対するワクチンの全体的なベネフィットを評価するため、総ワクチン接種コホートを対象として、細胞学的･組織病理学的に確認された病変(細胞学的異常や CIN 病変を含む)の医学的な転帰について、HPV DNA 検査結果を問わない事後解析を実施した(HPV-001/007 試験の併合解析)。有効性の点推定値は病変の重症度が高くなるにしたがって増加し、範囲は 35.4%(ASC-US 以上の病変に対する有効性 95%CI: 17.6, 49.5)-71.9%(CIN2+に対する有効性 95%CI: 20.6, 91.9)であった(表 2.5.4-18)。

細胞学的･組織病理学的病変における HPV-16 および HPV-18 の感染率の全体的な推定値を表 2.5.4-18 に示す。ただし、この HPV-16/18 を併せた推定値は、重複感染の可能性を考慮していない。LSIL および HSIL の罹患率の推定値は、公表データを引用した[Clifford, 2005a; Clifford, 2003a]。文献では ASC-US に関する比較データの報告がないため、細胞学的に異常のない女性を対象とした IARC の公表データから ASC-US の罹患率の下限を推定した[Clifford, 2005b]。ASC-US の罹患率の上限は、LSIL に関する公表データを引用した[Clifford, 2005a]。

HPV DNA の有無を問わず、すべての評価項目(ASC-US 以上および LSIL 以上、CIN1+および CIN2+)に対する有効性の推定値は統計的に有意であり、これらの評価項目に関して予測された HPV-16 および HPV-18 の感染率よりも常に高い値を示した。この結果から、ワクチン接種前に癌原性 HPV に感染していない女性において、HPV-16 および HPV-18 以外の HPV 型に対しても、有効性が得られる可能性が示された。

表 2.5.4-18 HPV-001/007 試験の併合解析: 細胞学的および組織病理学的病変に関する臨床評価項目(HPV DNA の有無を問わない)に対するワクチンの有効性(総コホート)

評価項目	ワクチン群		対照群		VE (条件付正確検定)			VE (Cox 回帰分析)			HPV-16/18 感染率の推定値*
	N	n	N	n	%	LL	UL	%	LL	UL	
≥ASC-US	505	118	497	162	35.4	17.6	49.5	36.9	20.0	50.3	20-30%
≥LSIL	505	62	497	93	39.4	15.6	56.8	40.4	17.8	56.8	25-30%
CIN1+	505	20	497	38	50.3	12.5	72.6	51.5	16.7	71.8	25-30%
CIN2+	505	5	497	17	71.9	20.6	91.9	72.0	24.0	89.7	50%

ワクチン群=HPV-16/18 L1 AS04 ワクチン
対照群=プラセボ
すべての事象=PCR 結果に関係しないすべての事象(HPV DNA 検査結果を問わない)
N=各群の被験者数
n = 各群において少なくとも 1 件の事象が報告された被験者数
事象が報告された被験者は HPV-001 試験の 0 ヵ月目でハイリスク HPV DNA 陰性
LL, UL = 95%信頼区間の下限および上限
NA = not available(該当なし)
VE (%) = Vaccine Eficacy(ワクチンの有効性)
* Clifford, 2005a; Clifford, 2003a; Clifford, 2005b

2.5.4.3.9. 子宮頸部病変以外(外陰部上皮内癌および膣上皮内癌)に対する有効性(HPV-008 試験)

HPV-008 試験の中間解析時点において、外陰部上皮内癌(VIN)と膣上皮内癌(VaIN)に関して得られたデータはごくわずかであった。中間解析時点における VIN1+または VaIN1+の解析対象例は 25 例であった。うち TVC-1 において HPV-16/18 との関連性が認められたものはわずか 2 例であり、どちらも対照群であった。なお、外陰部および膣部の組織検体の採取と分析は、系統的な方法に基づくものではなく、主として各国の治療指針に従った被験者へのサービスとして行われた(2.7.3.3.2.1 参照)。

2.5.4.3.10. ワクチンが子宮頸部病変の治療に与える影響(HPV-008 試験)

LEEP、CONE、メスまたはレーザー切除術のうち少なくとも一つの切除治療を受けた被験者を対象として子宮頸部の局所治療への影響を評価した。本ワクチン群と対照群で比較した有効性の推定値の差は-25.4%(-81.1, 12.8)であり、統計的に有意ではなかった(p=0.1468)(2.7.3.3.2.1 参照)。

HPV-008 試験の中間解析では、TVC-1 の CIN2+病変について、病変部から検出された HPV 型を問わずに比較した結果、本ワクチン群と対照群とで CIN2+病変がみられた症例数がほぼ同じであったため(それぞれ 120 例と 112 例)、解析の段階ではいかなる影響も予測することは不可能であった。中間解析時点で追跡調査期間が短かったことから、ここでも病変の発現が高頻度であった影響がみられた。しかし、試験参加後に新たに発生した病変の割合は、時間の経過と共に増加すると考えられるため、最終解析時点では、この評価項目に対するワクチン接種前から認められている感染および病変による交絡効果は減少すると想定された。

2.5.4.3.11. 子宮頸部への HPV-16 または HPV-18 の感染除去に関する有効性(HPV-008 試験)

HPV-008 試験でベースライン時に HPV DNA 陽性であった被験者における HPV-16 および/または HPV-18 の除去率は、本ワクチン群と対照群間で有意差は認められなかった(VE=-1.7%[-26.4, 18.2])。このことは本ワクチンに予防効果があることを意味し、この結果は補助的な HPV-009 試験の結果とも矛盾しなかった(HPV-009 試験の抄録を 5.3.5.4 に掲示する)。

2.5.4.3.12. ワクチン接種前に一方のワクチン型(HPV-16 または HPV-18)に感染していた女性における有効性(HPV-008 試験)

ベースライン時に HPV-16 または HPV-18 のいずれか一方の持続感染(6 ヵ月定義)が認められた被験者において、他方の HPV 型の感染に対する有効性は 60.8%(5.6, 85.5)、p=0.0110(本ワクチン群 10 例、対照群 26 例)であった(5.3.5.1 HPV-008 試験総括報告書参照)。したがって、試験参加時にすでに一方のワクチン標的の HPV 型の感染が認められていた被験者において、持続感染(6 ヵ月定義)に対する統計的に有意な有効性が認められた。有効性の信頼区間は広いが、HPV-16 または HPV-18 のいずれか一方の生殖器感染がみられた被験者に本ワクチン

を接種しても、他方の HPV 型に対する有効性には影響を及ぼさないと思われる。HPV-16 および HPV-18 の重複感染の割合は低いため、本ワクチン接種により、ほとんどの女性が HPV-16/18 感染に対する予防効果を得ることができることがこの結果から示された。

2.5.4.3.13.　有効性のまとめ

HPV の生殖器感染と子宮頸部病変(CIN2+を含む)との関連についての科学的な見解は最近の研究によって変化してきた。現在では、性行動の活発な女性では、複数の種類の癌原性 HPV が複雑なパターンの一時感染を繰り返している可能性があることが明らかになっている。検出頻度の高い 2 種類以上の HPV 型の重複感染はきわめて頻繁に認められる。癌原性 HPV の感染がみられた全女性の約半数から 2 種類以上の HPV 型が検出されると考えられる。どのグレードの CIN 病変でも複数の HPV 型の重複感染が高頻度に認められるが、子宮頸癌では一種類の HPV 型のみが検出されることが多く、重複感染がみられることは少ない。現在では、コホート試験ならびに多様なグレードの病変を対象とした横断的研究により、HPV 感染の自然経過は HPV 型ごとに異なること、HPV-16 および HPV-18 は他の癌原性 HPV に比べ一時感染の頻度が高く、持続感染のリスクおよび CIN3 や癌まで進行するリスクもはるかに高いことが明らかになっている。この情報の多くは、複数の型の性器 HPV の DNA を低量でも検出できる SPF_{10} などの新しい高感度 HPV DNA 検査を利用することにより得られた。HPV の重複感染のほとんどは一過性の経過しかとらず、CIN2+病変や癌の原因とはならないと考えられる。

GSK Biologicals 社の HPV-16/18 ワクチンに関する一連の試験は、HPV ワクチン接種が癌原性 HPV の一時感染の複雑な自然経過と CIN2+発生に及ぼす影響を初めて明らかにした試験である。

海外で実施した無作為化二重盲検比較試験 2 試験に参加した 15-25 歳の女性 19757 例および本邦で実施した無作為化二重盲検比較試験 1 試験に参加した 20-25 歳の女性 1040 例を対象に有効性の解析を実施した。HPV-008 試験は、北米、欧州、ラテンアメリカ、アジアおよびオーストラリアで実施され、18644 例の女性における有効性を評価した。HPV-008 試験ではワクチン接種前に被験者のスクリーニングを実施しておらず(一般集団を対象としたため)、HPV 感染や子宮頸部の細胞学的異常を有する症例を含む、様々なレベルで HPV に曝露された女性が登録されたことから、ワクチン接種前より CIN 病変が存在していた可能性が示唆された。

HPV-001/007 試験は北米およびラテンアメリカで実施された。試験参加時に細胞診が正常であり HPV-16 および HPV-18 に対して血清抗体陰性かつ 14 種類の癌原性 HPV DNA 陰性の被験者を適格とした。HPV-001 試験に参加した 1113 例中 776 例を長期にわたり追跡調査した(HPV-007 試験)。HPV-001/007 試験の解析により、1 回目ワクチン接種時に癌原性 HPV の感染またはそれによる疾患が合併症または既往歴として認められないと考えられる女性における有効性データが得られた。

HPV-032 試験は本邦で実施された。HPV-032 試験ではワクチン接種前に被験者のスクリーニングを実施しておらず、HPV 感染や子宮頸部の細胞学的異常を有する症例を含む、様々なレベルで HPV に曝露された女性が登録された。HPV-032 試験の解析により、本邦の一般集団における有効性データが得られた。

本申請資料で報告するデータには、HPV-008 試験のイベントトリガー型(TVC-1 において HPV-16 または HPV-18 に起因する CIN2+が 23 例認められた時点で行なう)中間解析のデータが含まれる。本中間解析では、PCR により病変部から検出された HPV 型に基づいて関連性の評価を行うこととしたが、多くの CIN2+病変(23 例中 14 例)において複数の HPV 型が検出されること、また、過去の子宮頸部細胞検体では認められなかった病変が検出されることは想定していなかった。そのため、病変部から複数の HPV 型が検出された場合、因果関係の評価において過去に採取した子宮頸部細胞検体の検査結果も考慮する追加解析(重複感染に関する解析)を実施した。この結果、HPV-16 および HPV-18 に起因する CIN2+が 20 例確認された。

HPV-008 試験の中間解析は、総ワクチン接種コホート(TVC-1 および TVC-1/HPV 型判定アルゴリズム)を対象に実施した。TVC-1 には、試験参加者のほとんど(98.9%[N=18525])が含まれる。TVC-1 の解析対象となる女性は、全例がワクチンの接種を受け、データの完全性に問題がないものとし、参加時にハイグレードの細胞学的異常が認められた女性と細胞診の結果が入手されなかった女性は除外した。有効性の解析対象は、評価する HPV 型(対応する型)の DNA 陰性かつ血清抗体陰性が確認された被験者とした。HPV-001/007 試験の併合解析では、総ワクチン接種コホートを対象として臨床評価項目の主要な解析を実施した。

本申請資料で報告する CIN2+の解析のおもな特徴を表 2.5.4-19 に示す。

表 2.5.4-19　HPV-001/007 試験および HPV-008 試験の有効性解析方法の比較

	HPV-008 中間報告 (TVC-1) N = 18525	HPV-001/007 試験の併合解析 (総コホート) N = 1113
1 回目接種後の平均追跡調査期間	15 ヵ月	6 年
コホートの定義		
ワクチン接種回数	1 回以上	1 回以上
組入れ時の HPV DNA	該当する HPV DNA 型が陰性	14 種の癌原性 HPV 型が陰性
組入れ時の HPV-16/18 血清抗体	該当する HPV 型が陰性	HPV-16 および 18 型が陰性
組入れ時の子宮頸部細胞診	正常またはローグレード(ASC-US、LSIL)	正常
治験実施計画書からの逸脱	除外しない	除外しない

HPV-008 試験の中間解析により、ワクチン接種開始後約 15 ヵ月間にわたる有効性のデータが得られ、これを基に初期の短期的な有効性データを評価した。さらに、HPV-007 試験で行った 36 ヵ月目の最終解析の長期データにより、1 回目ワクチン接種後最長 6.4 年までの有効性データが得られた。

2.5.4.3.13.1.　　HPV-16 および HPV-18 関連の評価項目に対する有効性

HPV-16 または HPV-18 に起因する CIN2+に対する有効性

HPV-008 試験および HPV-001/007 試験で認められたおもな有効性の結果を表 2.5.4-20 に要約する。HPV-008 試験の中間解析(TVC-1、重複感染による病変について TVC-1/HPV 型判定アルゴリズムを適用)では、HPV-16 または HPV-18 に起因する CIN2+に対する有効性は 100%(74.2, 100)であった(本ワクチン群 0 例、対照群 20 例。TVC-1/HPV 型判定アルゴリズム)。試験実施計画書で予め規定した TVC-1 解析の結果、HPV-16 または HPV-18 に起因する CIN2+に対する有効性に統計的な有意差(VE=90.4%[53.4, 99.3]、p<0.0001)が認められた(本ワクチン群 2 例、対照群 21 例)。本ワクチン群の 2 例はどちらもアジアで報告され、HPV-58 の重複感染が認められたが、過去の細胞診検体またはその後採取した LEEP 標本には HPV-16 または HPV-18 の感染の証拠は認められなかった。2 例ともに試験参加時に HPV-58 の感染が確認され、追跡調査期間中に再度実施した検査でも確認された。HPV-18 が関与した対照群の 1 例にも同様のパターンが認められ、病変部と過去の細胞診検体すべてから HPV-16 が検出された。留意すべき点として、組織病理検査で CIN2+が認められた 23 例のうち、6 ヵ月目(全 3 回の接種を完了する前)の時点で CIN2+の原因となった HPV 型の感染が確認された 14 例はすべて対照群であったことから、本ワクチンの有効性の発現が早いことが示された。

HPV-001/007 試験の併合解析では、HPV-16 または HPV-18 に起因する CIN2+に対する有効性がワクチン接種後 6.4 年まで維持されることが示された(VE=100%[51.3, 100.0])。

ワクチン接種前に癌原性 HPV に曝露された経験のあるコホートおよびワクチン接種前に癌原性 HPV に感染していないコホートを含むさまざまな女性のコホートにおいて、HPV-16 または HPV-18 に起因する CIN2+に対する有効性が高いことが、これらのデータから検証された。

表 2.5.4-20 HPV-008 試験および HPV-001/007 試験:HPV-16/18 に起因する CIN2+に対するワクチンの有効性

評価項目	HPV 型	ワクチン群		対照群		ワクチンの有効性		P 値*	
		n	N	n	N	%	LL	UL	
HPV-008 試験(TVC-1)									
CIN2+	16/18	2	7788	21	7838	90.4	53.4	99.3	0.0001
	16	1	6701	15	6717	93.3	47.0	99.9	0.0005
	18	1	7221	6	7258	83.3	-78.8	99.9	0.1249
HPV-008 試験 (TVC-1/HPV 型判定アルゴリズム)									
CIN2+	16/18	0	7788	20	7838	100	74.2	100	<0.0001
	16	0	6701	15	6717	100	64.5	100	<0.0001
	18	0	7221	5	7258	100	-49.5	100	0.0625
HPV-001/007 試験 36 ヵ月時点(併合– 総コホート)									
CIN2+	16/18	0	481	9	470	100.0	51.3	100.0	-
	16	0	481	6	470	100.0	18.2	100.0	-
	18	0	481	3	470	100.0	-133.3	100.0	-

ワクチン群 = HPV ワクチン
対照群: HAV = A 型肝炎ワクチン (HPV-008 試験)、$Al(OH)_3$ (HPV-001/007 試験)
N = 各群の被験者数
n = 各群において少なくとも 1 件の事象が報告された被験者数
T (年)=追跡期間の合計(最初の事象が起きた時点で打ち切り)を各群あたり年で示した。追跡期間は 1 回目接種後の次の日から開始。
VE (%) =Vaccine Efficacy(ワクチンの有効性)(条件付正確法)
LL, UL = 97.9%信頼区間の下限および上限(HPV-008 試験)
LL, UL = 95%信頼区間の下限および上限(HPV-001/007 試験)
P 値 = Fisher の両側正確検定
*HPV-001/007 試験の併合解析では P 値を算出せず
TVC-1 =Total Vaccinated cohort-1(総ワクチン接種コホート 1)

HPV-16 または HPV-18 に起因する CIN1+に対する有効性

HPV-008 試験では、HPV-16 または HPV-18 に起因する CIN1+病変に対する有効性に統計的有意差が認められ、HPV 型判定アルゴリズムを用いたときの有効性は 96.1%(71.6, 100)、解析計画書で予め規定した解析に基づく有効性は 89.2%(59.4, 98.5)であった(表 2.5.4-21)。HPV-001/007 試験の併合解析では、対象の被験者数が少なかったため、組織病理学的に確認された症例はきわめて少数であった。しかし、HPV-001/007 試験を併合した組織病理学的データでは、HPV-16 または HPV-18 に起因する CIN1+に対して高い有効性(100%[73.4, 100])が認められた。ローグレードの病変の多くは、コルポスコピーによる評価や生検を必要とし、治療を要するハイグレードの病変に進行することもあるため、ローグレードの病変に対するこのようなワクチンの有効性もさらなるベネフィットと考えられた。

表 2.5.4-21 HPV-008 試験および HPV-001/007 試験:HPV-16/18 に起因する CIN1+に対するワクチンの有効性

評価項目	HPV 型	ワクチン群		対照群		ワクチンの有効性			P 値*
		n	N	N	N	%	LL	UL	
HPV-008 試験(TVC-1)									
CIN1+	16/18	3	7788	28	7838	89.2	59.4	98.5	<0.0001
	16	2	6701	18	6717	88.9	44.6	99.2	0.0004
	18	1	7221	11	7258	90.9	22.1	99.9	0.0063
HPV-008 試験(TVC-1/HPV 型判定アルゴリズム)									
CIN1+	16/18	1	7788	26	7838	96.1	71.6	100	<0.0001
	16	1	6701	17	6717	94.1	54.3	99.9	0.0001
	18	0	7221	9	7258	100	33.8	100	0.0039
HPV-001/007 試験 36 ヶ月時点(併合– 総コホート)									
CIN1+	16/18	0	481	15	470	100	73.4	100	-
	16	0	481	13	470	100	68.6	100	-
	18	0	481	3	470	100	-132.0	100	-

ワクチン群 = HPV ワクチン
対照群: HAV = A 型肝炎ワクチン (HPV-008 試験)、$Al(OH)_3$ (HPV-001/007 試験)
N = 各群の被験者数
n = 各群において少なくとも 1 件の事象が報告された被験者数
T (年)=追跡期間の合計(最初の事象が起きた時点で打ち切り)を各群あたり年で示した。追跡期間は 1 回目接種後の次の日から開始。
VE (%) =Vaccine Efficacy(ワクチンの有効性)(条件付正確法)
LL, UL = 97.9%信頼区間の下限および上限(HPV-008 試験)
LL, UL = 95%信頼区間の下限および上限(HPV-001/007 試験)
P 値 = Fisher の両側正確検定
*HPV-001/007 試験の併合解析では P 値を算出せず
TVC-1 =Total Vaccinated cohort-1(総ワクチン接種コホート 1)

なお、HPV-008 試験の中間解析時の時点(主要な解析における平均追跡調査期間は 15 ヵ月)では、6 ヵ月目来院時に確認された感染または 6 ヵ月目より前に起きた感染に起因する病変がほとんどであったため、結果的に被験者が 3 回目のワクチン接種を完了する前のイベントが評価された。したがって、この中間解析で有効性が認められたことは、有効性の発現が早いことを示していると考えられる。

HPV-16 または HPV-18 に起因するウイルス学的･細胞学的評価項目に対する有効性を表 2.5.4-22 に要約する。

HPV-16/18 の持続感染に対する有効性

HPV-008 試験の TVC-1 において認められた HPV-16/18 の持続感染(12 ヵ月および 6 ヵ月定義)に統計的に有意な有効性が認められた(VE はそれぞれ 75.9%[47.7, 90.2]と 80.4%[70.4, 87.4])。ただし、中間解析を行った時点では、有効性の解析対象とした持続感染のほとんど(12 ヵ月定義と 6 ヵ月定義の持続感染のそれぞれ 93%と 71%)は 6 ヵ月目の来院時に感染が確認されていたため、3 回目のワクチン接種前に感染していたことになる。

HPV-001/007 試験の併合解析では、ATP 有効性解析コホートにおいて、HPV-16/18 に関するウイルス学的評価項目に対する高い有効性が認められ(12 ヵ月定義と 6 ヵ月定義の持続感

染に対する VE はそれぞれ 100%[81.8, 100]および 100%[90.0, 100])、併せて 6.4 年の追跡調査期間中、有効性が良好に維持された。また、このデータから、ウイルス学的評価項目(HPV-16/18 の持続感染)と臨床評価項目(CIN2+と CIN1+)に対する有効性の結果の間に高い相関性も確認された。

HPV-032 試験の中間解析 II では、ATP 有効性解析コホートにおいて、HPV-16/18 の持続感染(6 ヵ月定義)に対して統計的に有意な有効性が認められた(VE=100%[20.5, 100]、p=0.0037)。なお、HPV-032 試験の中間解析 II では、HPV-16 または HPV-18 の持続感染(12 ヵ月定義)が認められた被験者は 1 例(対照群)のみであったため、本ワクチンの持続感染(12 ヵ月定義)に対する有効性を検証することはできなかった。

HPV-16/18 の一時感染に対する有効性

HPV-008 試験では、HPV-16/18 の一時感染に統計的に有意な有効性が認められた(VE=72.5%[66.0, 77.9])。HPV-001/007 試験の併合解析では、一時感染に対して高い有効性が認められた(VE=95.3%[87.4, 98.7])。なお、対照群では追跡調査期間の後半においても一時感染が発生したことから、長期追跡調査期間中も HPV-16/18 への曝露が継続的に起きていたことが確認された。したがって、一時感染に対する有効性は、時間が経過しても維持されることが認められた。

また、HPV-032 試験の中間解析 II においても一時感染に対する高い有効性が認められた(VE=82.2%[46.2, 95.8])。

HPV-16 または HPV-18 に起因する細胞学的異常(ASC-US 以上)に対する有効性

HPV-008 試験では、HPV-16 または HPV-18 に起因する細胞学的異常(ASC-US 以上)に統計的に有意な有効性が認められた(VE=82.2%[72.0, 89.2])。HPV-001/007 試験の併合解析では、ASC-US 以上の細胞学的異常に対して 96.7%[87.3, 99.6]の有効性が認められた。HPV-032 試験では、ASC-US 以上の細胞学的異常に対して 83.4%(-116.2, 99.9)の有効性が認められた。しかし、中間解析 II を実施した時点における被験者の平均追跡期間が短く、発現事象数が限られていたため、統計的な有意差は得られなかった。検診で異常な結果が認められなければ、追加の評価･観察や最終的な治療を行う必要がなくなるため、細胞学的異常に対するこのようなワクチンの予防効果もさらなるベネフィットと考えられた。

表 2.5.4-22 HPV-008 試験、HPV-001/007 試験および HPV-032 試験: HPV-16/18 に起因するウイルス学的および細胞学的評価項目に対するワクチンの有効性

HPV-16/18 評価項目	HPV 群		対照群		VE		
	n	N	N	N	%	LL	UL
HPV-008 試験(TVC-1)							
HPV-16/18 一時感染	154	8134	555	8168	72.5	66.0	77.9
HPV-16/18 持続感染(6 ヵ月定義)	38	6344	193	6402	80.4	70.4	87.4
HPV-16/18 持続感染(12 ヵ月定義)	11	3386	46	3437	75.9	47.7	90.2
≥ASC-US HPV-16/18	30	7788	169	7837	82.2	72.0	89.2
HPV-001/007 試験 36 ヵ月時点 (併合– 総ワクチン接種コホート*)							
HPV-16/18 一時感染*	4	401	70	372	95.3	87.4	98.7
HPV-16/18 持続感染(6 ヵ月定義)*	0	401	34	372	100.0	90.0	100.0
HPV-16/18 持続感染(12 ヵ月定義)*	0	401	20	372	100.0	81.8	100.0
≥ASC-US HPV-16/18	2	505	54	497	96.7	87.3	99.6
HPV-032 試験 (ATP 有効性解析コホート)							
HPV-16/18 一時感染	6	403	33	406	82.2	46.2	95.8
HPV-16/18 持続感染(6 ヵ月定義)	0	358	9	367	100.0	20.5	100.0
HPV-16/18 持続感染(12 ヵ月定義)	0	37	1	23	100.0	-11807.9	100.0
≥ASC-US HPV-16/18	1	402	6	406	83.4	-116.2	99.9

対照群:HAV = A 型肝炎ワクチン (HPV-008 および HPV-032 試験)、$Al(OH)_3$ (HPV-001/007 試験)
N = 各群の被験者数
n = 各群において少なくとも 1 件の事象が報告された被験者数
追跡期間は 1 回目接種後の次の日から開始、HPV-032 試験では 3 回目接種後の次の日から開始
VE (%) = Vaccine Efficacy(ワクチンの有効性)(条件付正確検定)
LL, UL = 97.9%信頼区間の下限および上限 (HPV-008 試験)
LL, UL = 95%信頼区間の下限および上限 (HPV-007 試験)
LL, UL = 99%信頼区間の下限および上限 (HPV-032 試験)
*HPV-001/007 試験(併合解析)のウイルス学的評価は ATP 有効性解析コホートを示す
TVC-1 =Total Vaccinated cohort-1(総ワクチン接種コホート 1)

試験開始時の血清抗体の有無を問わない被験者を対象とした補足的解析

通常の医療で起こり得る状況を反映させるため、試験参加時の血清検査結果を問わず有効性を評価する補足的解析を HPV-008 試験で実施した。留意すべき点として、HPV-008 試験への登録時点で HPV-16 および HPV-18 の血清抗体陽性であった被験者の割合は、それぞれ 13.9%および 10.6%であった。試験参加時に行った HPV-16 および HPV-18 の血清検査結果を問わず有効性を評価した結果、HPV-16 または HPV-18 に起因する CIN2+(TVC-1/HPV 型判定アルゴリズム)に対する有効性は、血清抗体陰性の集団における有効性と同等であり、100%([78.0, 100]、本ワクチン群 0 例、対照群 23 例)であった。これらの結果から、試験参加時の血清検査の結果は有効性に大きく影響しないことが強く示唆された。

2.5.4.3.13.2.　　癌原性 HPV 評価項目に対する有効性

すべての癌原性 HPV 型に対する有効性

HPV-008 試験のイベントトリガー型中間解析、HPV-001 試験および HPV-007 試験の解析ならびに HPV-032 試験のイベントトリガー型中間解析では、HPV-16 または HPV-18 に対する有効性を検証する検出力は得られたが、検出頻度の低いその他の個々の HPV 型に対しては検出力が不十分であった。HPV-16 以外の癌原性 HPV は HPV-16 に比べて検出頻度が低いことに加え、HPV-16 および HPV-18 は他の癌原性 HPV に比べて感染から病変形成への進行速度が速いと考えられている。したがって、他の癌原性 HPV に起因する病変(組織病理学的評価項目)に対する有効性は、ウイルス学的評価項目に対する有効性よりも遅れて現れると考えられるため、HPV-008 試験の中間解析時点での評価は予備的なものとしてとらえられた。

HPV-008 試験では、副次評価項目である、いずれかの癌原性 HPV に起因する CIN1+に対しては統計的に有意な有効性は認められなかった。しかし、この評価項目については、HPV-008 試験の中間解析時点では、わずかな検出力しか想定していなかった。HPV-001/007 試験の併合解析では、いずれかのハイリスク HPV に起因する CIN2+および CIN1+に対する有効性は、それぞれ 65.3%(-1.9, 90.2)と 57.7%(11.0, 81.2)であった(表 2.5.4-23)。

ウイルス学的評価項目に関しては、HPV-008 試験の中間解析で十分な検出力が得られたため、組織病理学的評価項目と比較して、より確定的な結果が得られた。しかし、ここでも病変への進行を評価するには長い期間を要することが示された。いずれかのハイリスク HPV の持続感染(6 ヵ月および 12 ヵ月定義)に対して統計的に有意な有効性が認められた(VE はそれぞれ 21.9%[10.7, 31.7]と 38.2%[18.0, 53.7])。

持続感染(12 ヵ月定義)については、自然にウイルスが消退する感染と区別可能な定義として、近年使用されつつある。この点から、HPV-16 および HPV-18 以外の癌原性 HPV を原因とする 12 ヵ月定義の持続感染に対して有意な有効性が認められたことは、中間解析における重要な結果であった(27.1%[0.5, 46.8])。癌原性 HPV への感染の多くが 3 回目のワクチン接種が完了する前に起きていたことを考慮すると、本結果(有効性)は全 3 回のワクチン接種により得られる本来の長期有効性よりも低い値を示したものと考えられる。

HPV-032 試験の中間解析では、いずれかのハイリスク HPV の一時感染に対して統計的に有意な有効性が認められた(VE=33.4%[2.2, 55.1])。

いずれかの癌原性 HPV に起因する ASC-US 以上の病変に対する有効性は、HPV-008 試験では 14.3%(1.1, 25.7)であり、一方、HPV-001/007 試験では 41.8%(21.7, 57.0)であった。以上のことから両試験において、ハイリスク HPV に起因する ASC-US 以上の病変に対する有効性が検証された。HPV-008 試験において有効性の推定値が低かった理由として、中間解析時点までの追跡調査期間が短かったことと、試験参加時に頻度の高い癌原性 HPV 感染や病変が確認された女性も含めるなど試験コホートの構成がより複雑であったことが考えられる。

しかし、パパニコロー染色検査で異常が認められたときの観察･評価および治療をワクチン接種により低減できることがこれらのデータから示された。また、本邦で実施した HPV-032 試験では、いずれかの癌原性 HPV に起因する ASC-US 以上の病変に対する有効性は 43.7%(-55.8, 81.4)であった。しかし、中間解析 II を実施した時点における被験者の平均追跡期間が短く、発現事象数が限られていたため、統計的な有意差は得られなかった。

表 2.5.4-23 HPV-008 試験、HPV-001/007 試験および HPV-032 試験: ハイリスク HPV 型に対するワクチンの有効性

ハイリスク HPV 型の評価項目	HPV 群		対照群		VE		
	N	N	n	N	%	LL	UL
HPV-008 試験(TVC-1)							
ハイリスク HPV 一時感染	1867	8706	2082	8715	11.4	4.5	17.7
ハイリスク HPV 持続感染(6 ヵ月定義)	545	6773	691	6804	21.9	10.7	31.7
ハイリスク HPV 持続感染(12 ヵ月定義)	112	3611	180	3632	38.2	18.0	53.7
≥ASC-US HR	494	8333	576	8363	14.3	1.1	25.7
ハイリスク HPV CIN1+	82	8333	97	8364	15	-21.3	40.7
ハイリスク HPV CIN2+	37	8333	51	8364	27.2	-	-
HPV-001/007 試験 36 ヵ月時点 (併合 – 総コホート *)							
ハイリスク HPV 一時感染*	119	375	140	343	25.6	4.3	42.2
ハイリスク HPV 持続感染(6 ヵ月定義)*	61	375	70	343	22.5	-10.9	45.9
ハイリスク HPV 持続感染(12 ヵ月定義)*	38	375	42	343	17.7	-30.8	48.4
≥ASC-US HR	76	505	116	497	41.8	21.7	57.0
ハイリスク HPV CIN1+	14	481	31	470	57.2	17.2	79.0
ハイリスク HPV CIN2+	5	481	16	470	70.0	14.3	91.4
HPV-032 試験 ATP 有効性解析コホート							
ハイリスク HPV 一時感染	79	441	114	436	33.4	2.2	55.1
ハイリスク HPV 持続感染(6 ヵ月定義)	16	390	27	395	41.9	-34.8	76.4
ハイリスク HPV 持続感染(12 ヵ月定義)	2	39	1	23	-17.6	-35073.7	97.5
≥ASC-US HR	11	440	19	435	43.7	-55.8	81.4

対照群:HAV = A 型肝炎ワクチン (HPV-008 および HPV-032 試験)、Al(OH)3 (HPV-001/007 試験)
N = 各群の被験者数
n = 各群において少なくとも 1 件の事象が報告された被験者数
追跡期間は 1 回目接種後の次の日から開始、HPV-032 試験では 3 回目接種後の次の日から開始
VE (%) = Vaccine Efficacy(ワクチンの有効性)(条件付正確検定)
LL, UL = 97.9%信頼区間の下限および上限 (HPV-008 試験)
LL, UL = 95%信頼区間の下限および上限 (HPV-007 試験)
LL, UL = 99%信頼区間の下限および上限 (HPV-032 試験)
*HPV-001/007 試験(併合解析)のウイルス学的評価は ATP 有効性解析コホートを示す
TVC-1 =Total Vaccinated cohort-1(総ワクチン接種コホート 1)

HPV-16 および HPV-18 以外の癌原性 HPV に対する有効性

HPV-008 試験のイベントトリガー型中間解析、HPV-001/HPV-007 試験の併合解析および HPV-032 試験のイベントトリガー型中間解析では、HPV-16 および HPV-18 に対する有効性を確認する検出力は得られたが、検出頻度が比較的低いその他の個々の HPV 型に関しては十分な検出力が得られなかった。SPF_{10} PCR システムの使用により、HPV-16 および HPV-18 以外にも多種の癌原性 HPV を検出することが可能であった。子宮頸癌の原因となるウイルスで HPV-16 および HPV-18 に次いで世界的に検出頻度が高い 5 種類の癌原性 HPV(HPV-45、

31、33、52 および 58)に対する有効性の結果を、HPV-001/007 試験、HPV-008 試験および HPV-032 試験それぞれ表 2.5.4-24 に示す。

HPV-008 試験および HPV-001/007 試験において十分な検出力で有効性が評価されており、HPV-31 および HPV-45 によるウイルス学的評価項目に対する有効性の結果に一貫性が認められた(表 2.5.4-24)。ただし、これら 2 種類の HPV 型は、系統発生的にそれぞれ HPV-16、HPV-18 と近縁のウイルスであるが、検出頻度は HPV-16 および HPV-18 より低く、一部の評価項目(CIN 病変など)に関しては、症例数が少ないため有効性に関する完全な評価は行えなかった。この理由の一部として、HPV-16/18 に比べると感染から病変に進行する速度が遅く、特に HPV-008 試験の中間解析時点までの追跡調査期間がかなり短かったこと(平均で 15 ヵ月)が考えられた。本邦で実施した HPV-032 試験の中間解析 II では、これらの評価項目に対有効性を検討するだけの検出力がなかった。

HPV-16 および HPV-18 と系統発生的にあまり近縁ではないその他の癌原性 HPV(HPV-33、HPV-52、HPV-58 など)を検討したところ、有効性の結果における一貫性がみられなかった(表 2.5.4-24)。

HPV-008 試験における HPV-31 および HPV-45 の一時感染に対する有効性は、それぞれ 38.9%(22.5, 52.0)と 56.5%(35.4, 71.3)であった。HPV-001/007 試験の併合解析でも、両 HPV 型に対する有効性が確認された。一時感染に対する有効性は、HPV-31 で 53.5%(14.8, 75.6)、HPV-45 では 88.0%(60.5, 97.7)であった。

さらに、HPV-008 試験では、細胞学的異常(ASC-US 以上)に対する有意な有効性が HPV-45 に対して認められ(56.1% [6.2, 80.9])、また、HPV-31 に対しても有効性が示された(33.8% [-2.1, 57.5])。

HPV-001/007 試験および HPV-008 試験では、HPV-31 または HPV-45 が関与する CIN 病変は少なく、全体の症例数はワクチン群よりも対照群で多かった。

結論として、ウイルス学的評価項目、特に HPV-31 および HPV-45 の持続感染(6 ヵ月定義)に対する交差予防を示すと考えうる証拠が、これらのデータから明らかとされた。ウイルス学的評価項目が子宮頸部前癌病変および子宮頸癌に対する有効性の推測に有用であることが、頻繁に認められる HPV 型(HPV-16 など)で示されており、これは HPV-31 および HPV-45 に対する有効性に関する結論を支持すると考えられた。なお、これらの HPV 型に起因する細胞学的･組織病理学的病変に対する有効性を評価するためには、中間解析時点までの期間よりも長期間の追跡調査が必要と考えられる。

HPV-TETRA-051 試験(HPV-16/18 ワクチンを対照として用いた)および HPV-007 試験での免疫原性の評価項目(液性および細胞性免疫応答)の成績から、交差予防をもたらす機序の存在が生物学的にも考えられることが示唆された(2.5.4.4.8.2 と 2.7.3.3.4.2 を参照)。

表 2.5.4-24 HPV-008 試験、HPV-001/007 試験および HPV-032 試験:HPV-16/18 に次いで子宮頸癌の原因として世界的に検出頻度が高い 5 種類の癌原性 HPV(HPV-45、31、33、52 および 58)のワクチンの有効性

HPV		HPV-001 試験(ITT コホート)			HPV-001/007 試験(総コホート)			HPV-008 試験(TVC-1)			HPV-032 試験(TVC)		
型	評価項目	HPV 群	対照群	VE (LL;UL)	HPV 群	対照群	VE (LL;UL)	HPV 群	対照群	VE (LL;UL)	HPV 群	対照群	VE (LL;UL)
45	一時感染	0	8	100 (52.8;100)	5	27	82.6 (54.2;94.8)	50	115	56.5 (35.4;71.3)	0	0	-
	6 ヵ月持続感染	0	2	100 (-89.4;100)	2	6	67.8 (-79.8;96.8)	10	25	59.9 (2.6;85.2)	0	0	-
	12 ヵ月持続感染			-	0	2	100 (-415.5;100)	3	8	62.3 (-93.2;95.4)	0	0	-
	≥ASC-US	0	3	100 (-26.2;100)	1	6	84.0 (-31.7;99.7)	14	32	56.1 (6.2;80.9)	0	0	-
	CIN1+			-	0	0	-	0	5	100 (-49.2;100)			-
	CIN2+			-	0	0	-	0	1	-			-
31	一時感染	7	19	61.0 (6.6;83.7)	21	40	50.3 (13.7;72.2)	156	256	38.9 (22.5;52.0)	12	11	-8.6 (-258.0:66.5)
	6 ヵ月持続感染	2	4	50.5 (-170.2;90.9)	8	12	35.9 (-70.6;77.3)	47	74	36.1 (0.5;59.5)	4	2	-98.6 (-5104.0;83.4)
	12 ヵ月持続感染			-	6	5	-16.4 (-382.1;70.4)	15	17	10.8 (-115.2;63.6)	2	0	-
	≥ASC-US	5	7	30.0 (-121.0;77.8)	10	15	35.9 (-52.4;74.3)	50	76	33.8 (-2.1;57.5)	3	0	-
	CIN1+			-	1	2	51.5 (-830.7;99.2)	11	12	7.5 (-166.1;68.3)			-
	CIN2+			-	0	0	-	4	4	-			-
52	一時感染	11	29	61.3 (22.5;80.7)	56	64	16.8 (-21.0;42.9)	353	391	9.7 (-7.2;24.0)	37	35	-3.9 (-97.2;45.0)
	6 ヵ月持続感染	2	11	82.0 (18.8;96.0)	25	28	14.9 (-51.3;52.4)	79	116	31.6 (3.5;51.9)	10	14	31.0 (-115.4;79.4)
	12 ヵ月持続感染			-	17	14	-17.6 (-157.7;45.4)	16	30	46.5 (-12.3;75.8)	3	9	68.1 (-81.8 ;97.0)
	≥ASC-US	4	20	80.4 (42.7;93.3)	20	39	51.8 (15.3;73.3)	85	88	2.9 (-39.6;32.5)	7	10	31.3 (-171.5;84.4)
	CIN1+			-	3	8	63.8 (-50.9;93.8)	10	8	-25.7 (-340.4;62.3)			-
	CIN2+			-	1	4	75.7 (-145.5;99.5)	8	1	-			-
33	一時感染	9	9	0.5 (-150.8;60.5)	16	19	19.3 (-65.6;61.2)	123	170	27.6 (4.3;45.4)	4	6	33.6 (-322.0;91.7)
	6 ヵ月持続感染	2	2	1.3 (-600.8;86.1)	7	6	-13.1 (-307.5;67.4)	31	49	36.5 (-9.9;64.0)	2	2	0.6 (-3175.8;97.0)
	12 ヵ月持続感染			-	2	1	-94.7 (-11385.2;89.9)	6	11	45.1 (-91.8;86.5)	1	0	-
	≥ASC-US	4	7	44.0 (-91.3;83.6)	7	9	25.5 (-124.7;76.4)	39	55	28.8 (-17.5;57.4)	2	2	0.4 (-3183.9;97.0)
	CIN1+			-	3	2	-46.4 (-1652.4;83.2)	12	11	-9.7 (-220.3;61.9)			-
	CIN2+			-	2	1	-95.6 (-11437.7;89.8)	8	6	-			-

表 2.5.4-24 HPV-008 試験、HPV-001/007 試験および HPV-032 試験:HPV-16/18 に次いで子宮頸癌の原因として世界的に検出頻度が高い 5 種類の癌原性 HPV(HPV-45、31、33、52 および 58)のワクチンの有効性(つづき)

HPV		HPV-001 試験(ITT コホート)			HPV-001/007 試験(総コホート)			HPV-008 試験(TVC-1)			HPV-032 試験(TVC)		
型	評価項目	HPV 群	対照群	VE (LL;UL)	HPV 群	対照群	VE (LL;UL)	HPV 群	対照群	VE (LL;UL)	HPV 群	対照群	VE (LL;UL)
58	一時感染	9	9	-12.0 (-190.3;56.8)	19	24	24.6 (-43.7;60.9)	132	171	22.4 (-2.0;41.1)	11	23	53.0 (-23.9;84.1)
	6 ヵ月持続感染	3	2	-48.2 (-786.8;75.2)	8	8	3.6 (-194.7;68.5)	43	33	-31.4 (-132.1;24.7)	4	9	56.5 (-119.1;94.1)
	12 ヵ月持続感染			-	4	3	-29.1 (-781.3;78.2)	6	6	-1.1 (-372;78.4)	3	4	25.9 (-641.1-94.2)
	≥ASC-US	4	5	21.6 (-192;79)	11	13	18.8 (-96.5;67.1)	38	53	27.7 (-20.2;57.1)	4	10	60.9 (-88.0;94.6)
	CIN1+			-	1	3	67.8 (-301.2;99.4)	8	13	38.0 (-88;81.4)			-
	CIN2+			-	0	1	100 (-3679.0;100)	6	6	-			-

Data Source: HPV-008 中間報告書、HPV-007 最終報告書(36 ヵ月)、HPV-001 試験報告書および HPV-032 中間報告書 II

HPV 群= HPV ワクチン

対照群: HAV = A 型肝炎ワクチン(HPV-008 試験および HPV-032 試験)、Al(OH)3 (HPV-001/007 試験)

“-“ = 1 例も存在せず、HPV-001 試験および HPV-032 試験では CIN1+および CIN2+計算を実施せず、また、HPV-008 試験では有効性の逐次解析規則のため計算を実施せず

HPV-001/007 の併合解析は HPV-007 試験の HPV-001 試験の 1 回目ワクチン接種から 6.4 年間追跡の最終報告書(36 ヵ月)の結果を示す

追跡期間は 1 回目接種の次の日から開始

VE (%) = Vaccine efficacy (ワクチンの有効性)(条件付正確法) (HPV-001 での Cox 回帰を除く)

LL, UL = 97.9% 信頼区間の下限および上限 (HPV-008 試験)

LL, UL = 95% 信頼区間の下限および上限 (HPV-001 試験および HPV-001/007 試験)

LL, UL = 99% 信頼区間の下限および上限 (HPV-032 試験)

TVC-1 = Total Vaccinated Cohort-1(総ワクチン接種コホート 1)

ITT = Intention to treat

2.5.4.3.13.3. その他の評価項目に対する有効性

細胞学的および組織学的病変内の HPV DNA の有無を問わない CIN2+、CIN1+および ASC-US+に対する有効性

ベースライン時に検出された HPV 型を問わず、また被験者の病変部から検出された HPV DNA を問わず評価した ASC-US 以上、CIN1+および CIN2+に対する有効性の結果を表 2.5.4-25 に要約する。HPV-008 試験では、感染(複数の HPV 型の感染を含む)が認められた被験者およびワクチン接種前に病変が認められた被験者の割合が高かったことが中間解析に大きく影響しており、現時点では中間解析の結果に基づく結論を導くことはできなかった。病変/感染の影響が同コホートの追跡調査を継続するに従って小さくなることは十分に予測可能である。HPV-001/007 試験の併合解析のデータでは、有効性が CIN2+に対して 71.9%(20.6, 91.9)、CIN1+に対して 50.3%(12.5, 72.6)、ASC-US 以上の病変に対して 35.4%(17.6, 49.5)であったことから、この予測は強く支持される。

表 2.5.4-25 HPV-008 試験および HPV-001/007 試験: 細胞学的または病理組織学的病変内の評価項目(HPV DNA 型を問わない)に対するベースライン時の状況別ワクチンの有効性

評価項目	HPV 群		対照群		VE		
	n	N	n	N	%	LL	UL
HPV-008 試験(TVC-1)							
組入れ時ハイリスク HPV およびローリスク HPV 陰性の被験者							
HPV 型を問わない CIN2+	15	6347	24	6446	36.7	-40.4	72.8
HPV 型を問わない CIN1+	35	6347	42	6446	15.6	-46.6	51.8
HPV 型を問わない≥ASC-US	455	6347	528	6446	12.8	-1.3	24.9
組入れ時ハイリスク HPV 陰性の被験者							
HPV 型を問わない CIN2+	16	6669	29	6749	44.3	-17.7	74.9
HPV 型を問わない CIN1+	43	6669	48	6749	9.4	-50.2	45.6
HPV 型を問わない≥ASC-US	528	6669	589	6749	9.4	-4.2	21.3
HPV-001/007 試験 36 ヵ月時点 (併合 – 総コホート)							
HPV 型を問わない CIN2+	5	505	17	497	71.9	20.6	91.9
HPV 型を問わない CIN1+	20	505	38	497	50.3	12.5	72.6
HPV 型を問わない≥ASC-US	118	505	162	497	35.4	17.6	49.5

HPV 群 = HPV ワクチン群
対照群: HAV =HPV-008 試験では A 型肝炎ワクチン; HPV-001/007 試験では $Al(OH)_3$
N = 各群の被験者数
n = 各群の被験者のうち少なくとも 1 回の事象が報告された被験者数
追跡期間は 1 回目接種後の次の日から開始
VE (%) = Vaccine efficacy (ワクチンの有効性)(条件付正確法)
LL, UL = 97.9% 信頼区間の下限および上限 (HPV-008 試験)
LL, UL = 95% 信頼区間の下限および上限 (HPV-001 試験および HPV-001/007 試験)
TVC-1 = Total Vaccinated Cohort-1(総ワクチン接種コホート 1)

ワクチン接種前に一方のワクチン型(HPV-16 または HPV-18)に感染していた女性における有効性

HPV-008 試験では、試験参加時にすでに HPV-16 または HPV-18 のどちらか一方の HPV に感染していた被験者において、持続感染(6 ヵ月定義)に対して統計的に有意な有効性が認め

られた(VE=60.8%[5.6, 85.5]、p=0.0110)。したがって、HPV-16 または HPV-18 のどちらか一方の HPV 型の生殖器感染を生じた被験者に本ワクチンを接種しても、もう一方の HPV に対する有効性には影響を及ぼさないと思われる。HPV-16 および HPV-18 の重複感染の割合は低いため、本ワクチン接種により、ほとんどの女性が、HPV-16/18 感染に対する予防効果を得ることができることがこの結果から示された。

HPV-16 または HPV-18 の感染除去に関する有効性

ワクチンの組成(L1 ウイルス様粒子)と、CIN 病変部表面の子宮頸部上皮細胞上における L1 蛋白発現の程度が限られていることを考えると、GSK Biologicals 社のワクチンに治療ベネフィットはないと予測される。

試験開始時に感染が認められた HPV の除去率において、本ワクチン群と対照群間に有意差は認められなかった。HPV-16 および HPV-18 の除去における有効性は-3.8%(-42.5, 24.2)であった。逆に、本ワクチンが接種時にすでに認められた HPV-16/18 の感染を持続させたとする証拠も認められなかった。

VIN1+または VaIN1+に対する有効性

TVC-1 において HPV-16 または HPV-18 に起因する VIN1+または VaIN1+の評価項目の基準に合致した症例は、中間解析時点でわずか 2 例であった。両症例ともに対照ワクチンの接種を受けた被験者より報告された。これらの評価項目に対する防御効果の評価にはより多くの病変発現例が必要であり、最終解析時には、より多くの症例数に基づく防御効果の評価が可能になると思われる。なお、膣部および外陰部の組織検体は、細胞診で異常が認められコルポスコピーを施行した被験者においてのみ採取された。

ワクチンが子宮頸部病変の治療に与える影響

子宮頸部の局所治療(LEEP、CONE、メスまたはレーザー切除術)の減少における有効性には統計的有意差は認められなかった(VE=-25.4%[-81.1, 12.8]、p=0.1468、本ワクチン群 96 例、対照群 77 例)。TVC-1 の CIN2+病変について、病変部から検出された HPV 型を問わず全体の病変数を比較した結果、本ワクチン群と対照群とでほぼ同じであったため、中間解析時点では子宮頸部病変の治療の施行率にワクチン接種の影響が認められないことは予想したとおりの結果であった。中間解析において感染および病変が多かったことが、このような結果の原因であると考えられるが、試験参加後に発生する新しい病変の割合は、時間の経過と共に増加すると考えられるため、最終解析では子宮頸部病変の治療の施行率が減少することは予測できる。

2.5.4.3.13.4.　有効性に関する結論

結論として、各試験の対象集団(癌原性 HPV に現在感染しているか感染の既往がある一般女性およびワクチン接種前に癌原性 HPV に感染していないと考えられる女性)において、HPV-16 および HPV-18 に起因する臨床的およびウイルス学的評価項目に対する本ワクチン

の高い有効性が認められた。1 回目接種後 6.4 年まで予防効果が示されたことから、有効性が持続することも確認された。このデータから、HPV-16/18 型の持続感染の予防と CIN2+の予防との間に高い相関性も確認された。

さらに、HPV-001/007 試験および HPV-008 試験の結果から、HPV-16 および HPV-18 以外の HPV 型、特に系統発生的に HPV-16/18 と近縁の型である HPV-31 および HPV-45 の感染が防御されることを示す有力な証拠も得られた。これら 2 種類の型は、HPV-16 および HPV-18 に比べて検出頻度は低く、HPV-001/007 試験では HPV-16 および HPV-18 に対する有効性を検証することを主目的として検出力を設定したが、HPV-16 および HPV-18 に比べ検出頻度の低い HPV-31 および HPV-45 の一時感染に対する交差予防も認められ、この効果は 1 回目接種後 6.4 年まで維持された。しかし、これら 2 種類の HPV 型は、HPV-16 および HPV-18 と比べると検出頻度が低く、病変に進行する速度が遅いため、現時点では CIN1+および CIN2+に対する有効性までを証明することはできていない。一方、HPV-008 試験の中間解析の結果では、HPV-001/007 試験で得られた 6 ヵ月定義の持続感染に対する予防効果が、実際に病変の予防効果に繋がることを示す確証的なデータが得られている。持続感染のほとんどは、全 3 回の接種スケジュールが完了する前(中間解析時点)に感染が確認されたものであったことから、HPV-31 および HPV-45 の持続感染と臨床評価項目(CIN1+と CIN2+)に対する有効性の程度については、さらなる追跡調査によって結論が得られるものと考えられる。

2.5.4.4. ワクチンの免疫原性に関する成績

2.5.4.4.1. ワクチンの免疫原性の成績に関する背景情報

HPV-008 試験の中間解析では、ATP 免疫原性解析コホートを対象として免疫原性の評価を行った。このコホートを構成する被験者は、特定の試験実施施設において登録された部分集団であり、0、6、7、12、24、36 および 48 ヵ月目に採血が予定された(免疫原性評価対象の部分集団、N=2101)。この中間解析の時点で、0、6、7、12 および 24 ヵ月目に ELISA で測定した抗 HPV-16 抗体価と 0、6、7 および 12 ヵ月目に ELISA で測定した抗 HPV-18 抗体価のデータが得られた。

本申請資料に提示する HPV-007 試験のデータは、36 ヵ月目の最終解析に基づくものである。HPV-007 試験の被験者登録は、HPV-001 試験における 1 回目のワクチン接種日とは関係なく行ったため、HPV-007 試験では免疫原性の評価時期が被験者ごとに異なっていた。そのため、HPV-007 試験では実際の来院日に基づいて、HPV-001 試験の 1 回目接種日からの経過時間を約 6 ヵ月ごとに区切り、データ集計を行った。被験者の総数および HPV-007 試験の各来院時(HPV-001 試験への登録時から起算した月数)に採血を行った被験者数を表 2.5.4-26 に示す。

表 2.5.4-26 HPV-007 試験:HPV-001 試験の組入れ時期から起算した HPV-007 試験での来院時期ごとの採血を行った被験者数

		25-32 カ月*	33-38 カ月*	39-44 カ月*	45-50 カ月*	51-56 カ月*	57-62 カ月*	63-68 カ月*	69-74 カ月*	75-76 カ月*
HPV-007 来院 (時期)	N	n	n	n	n	n	n	n	n	n
ワクチン群										
Visit1 (0 ヵ月目)	393	91 (91)	217 (217)	85 (85)	0	0	0	0	0	0
Visit3 (12 ヵ月目)	372	0	3 (3)	78 (77)	236 (232)	55 (55)	0	0	0	0
Visit5 (24 ヵ月目)	363	0	0	0	2 (2)	75 (75)	223 (222)	63 (63)	0	0
Visit7 (36 ヵ月目)	359	0	0	0	0	0	3 (3)	68 (67)	222 (222)	66 (66)
プラセボ群										
Visit1 (0 ヵ月目)	383	98 (98)	212 (212)	73 (73)	0	0	0	0	0	0
Visit3 (12 ヵ月目)	369	0	3 (3)	80 (80)	234 (233)	52 (52)	0	0	0	0
Visit5 (24 ヵ月目)	351	0	0	0	3 (3)	72 (72)	213 (211)	63 (61)	0	0
Visit7 (36 ヵ月目)	340	0	0	0	0	0	3 (3)	64 (63)	214 (214)	59 (59)

Data Source:HPV-007 最終報告書(36 ヵ月時点)
*先行の有効性試験(HPV-001 試験)の開始から HPV-007 試験の 36 ヵ月時点までの総追跡期間。ワクチン接種はすべて先行の有効性試験(HPV-001)で接種
HPV-001 試験の 1 回目接種からの累積期間を月間隔で分類(例:25-32 ヶ月).
N = 被験者数の合計; n (ni) = 月間隔ごとの被験者来院数(来院時に採血が実施された被験者数)

なお、HPV-001 試験における追跡調査期間は 1 回目ワクチン接種時から起算され、来院時点ごとに一致するようにしたため、HPV-001 試験の免疫原性の結果は、登録時からの経過期間ではなく、来院時点ごとに提示した。

HPV-032 試験の中間解析 II では、ATP 免疫原性解析コホートを対象として免疫原性の評価を行った。この中間解析 II の時点で、0、6、7 および 12 ヵ月目に ELISA で測定した抗 HPV-16 抗体価および抗 HPV-18 抗体価のデータが得られた。

ワクチンにより誘導される IgG 抗体の免疫応答(ELISA で測定した抗 HPV-16 および抗 HPV-18 抗体価)を 2.7.3.3.2.6 に示す。本申請資料に示す免疫原性のデータは、ATP 免疫原性解析コホート(主要解析)に基づく。ATP コホートより得られた結果は、総ワクチン接種コホートの結果と一致した(5.3.5.1 の総括報告書参照)。注意すべき点として、HPV-16 および HPV-18 の ELISA 単位は、それぞれ独自の対照物質を置いて決定されたため、2 つの HPV 型間の直接比較を行うことはできない。

2.5.4.4.2.　自然感染

2.7.3.3.2.6 に記載したとおり、HPV-16 または HPV-18 の自然感染を起こし、自然に HPV DNA が陰性となった女性における抗体価を、進行中の HPV-008 試験のデータを用いて検討した。ワクチン接種時(0 ヵ月目)に HPV-16 または HPV-18 に対する血清抗体が陽性であり、かつ評価する抗原の DNA が陰性であった被験者(すなわち自然感染後、HPV が消失した被験者)を解析の対象とした。この集団は、自然感染に対する防御効果を発揮する GMT 値の目安を検討するのに適した集団であると考えられた。

抗 HPV-16 抗体陽性かつ HPV-16 DNA 陰性の被験者における 0 ヵ月目時点の GMT は 29.8EL.U./mL であった(95%CI: 28.5, 31.0)。抗 HPV-18 抗体陽性かつ HPV-18 DNA 陰性の被験者における 0 ヵ月目時点の GMT は 22.6EL.U./mL であった(95%CI: 21.6, 23.6)。

2.5.4.4.3.　15-25 歳の女性における免疫応答(HPV-008 試験)

HPV-008 試験の中間解析では、免疫原性の評価対象の部分集団(N=2101)を対象に ELISA を用いて抗 HPV-16 および抗 HPV-18 抗体価を測定した。抗体価が測定された時期は、0、6、7、12 および 24 ヵ月目(抗 HPV-16 抗体)と 0、6、7 および 12 ヵ月目(抗 HPV-18 抗体)であった。

7 ヵ月目の血清抗体陽性率は 99.5%と高く、12 ヵ月目の時点でも HPV-16 および HPV-18 に対する血清抗体陽性率はそれぞれ 99.8%と 100%であった。

両抗体ともに、7 ヵ月目に最大の抗体反応が認められ、GMT は抗 HPV-16 抗体が 8789.1EL.U./mL、抗 HPV-18 抗体が 4719.3EL.U./mL であった。これらの抗体価は、HPV-16 および HPV-18 の自然感染で誘導される GMT(HPV-16 に対して 29.8EL.U./mL、HPV-18 に対

して 22.6EL.U./mL)のそれぞれ 295 倍および 209 倍であった。抗体価は最大に達した後、HPV-001/007 試験で測定されたレベルと同様の推移で低下した。したがって、自然感染後、HPV が消失した被験者における抗体価、また、HPV-007 試験において測定された抗体価(2.5.4.4.4 参照)よりも高い定常状態に到達すると考えられた。

表 2.5.4-27 HPV-008 試験:抗 HPV-16 抗体および抗 HPV-18 抗体の血清抗体陽性率および GMTs(ELISA による)(ATP 免疫原性解析コホート)

抗体	群	時期	N	血清抗体陽性率				GMT		
				n S+	% S+	LL	UL	値	LL	UL
HPV-16	HPV	PRE	1095	170	15.5	13.4	17.8	5.5	5.2	5.8
		PⅡ(M6)	1085	1083	99.8	99.3	100	723.1	679.6	769.5
		PⅢ(M7)	1095	1090	99.5	98.9	99.9	8789.1	8278.6	9331.1
		PⅢ(M12)	1057	1055	99.8	99.3	100	3249.8	3059.5	3452.0
		PⅢ(M24)	36	36	100	90.3	100	1859.2	1501.2	2302.5
HPV-18	HPV	PRE	1095	102	9.3	7.7	11.2	4.2	4.0	4.4
		PⅡ(M6)	1077	1074	99.7	99.2	99.9	584.7	551.8	619.5
		PⅢ(M7)	1095	1090	99.5	98.9	99.9	4719.3	4460.9	4992.6
		PⅢ(M12)	1012	1012	100	99.6	100	1495.0	1414.5	1580.0

注)中間解析では、抗 HPV-16 抗体は 0、6、7、12 および 24 ヵ月目、抗 HPV-18 抗体は 0、6、7 および 12 ヵ月目が評価可能
GMT = geometric mean antibody titer calculated on all subjects(すべての被験者における幾何平均抗体価)
N = ワクチン接種前の結果が評価可能であった例数
n S+/% S+ = ELISA で血清抗体陽性の被験者の例数/ELISA で血清抗体陽性の被験者の割合(抗 HPV-16 抗体≥8EL.U./mL、抗 HPV-18 抗体≥7EL.U./mL)
LL/UL = 95% 信頼区間の下限および上限
PRE = Prevaccination(ワクチン接種前)
PⅡ(M6) = Post DoseⅡ (2 回目接種後)(6 ヵ月目)
PⅢ(M7) = Post DoseⅢ (3 回目接種後)(7 ヵ月目)
PⅢ(M12) = Post DoseⅢ (3 回目接種後)(12 ヵ月目)
PⅢ(M24) = Post DoseⅢ (3 回目接種後)(24 ヵ月目)

2.5.4.4.4. 15-25 歳の女性における抗体価の長期持続性(HPV-001/007 試験)

HPV-001 試験およびその長期追跡調査(HPV-007 試験)では、HPV-16/18 ワクチンによる免疫応答を 1 回目ワクチン接種後 76 ヵ月まで評価し(ELISA による)、また 2 つの異なる部分集団を設定して V5/J4 モノクローナル抗体を用いた阻害試験(競合 ELISA)と偽ウイルス粒子中和抗体定量法による評価も行った(2.7.3.3.2.6 参照)。

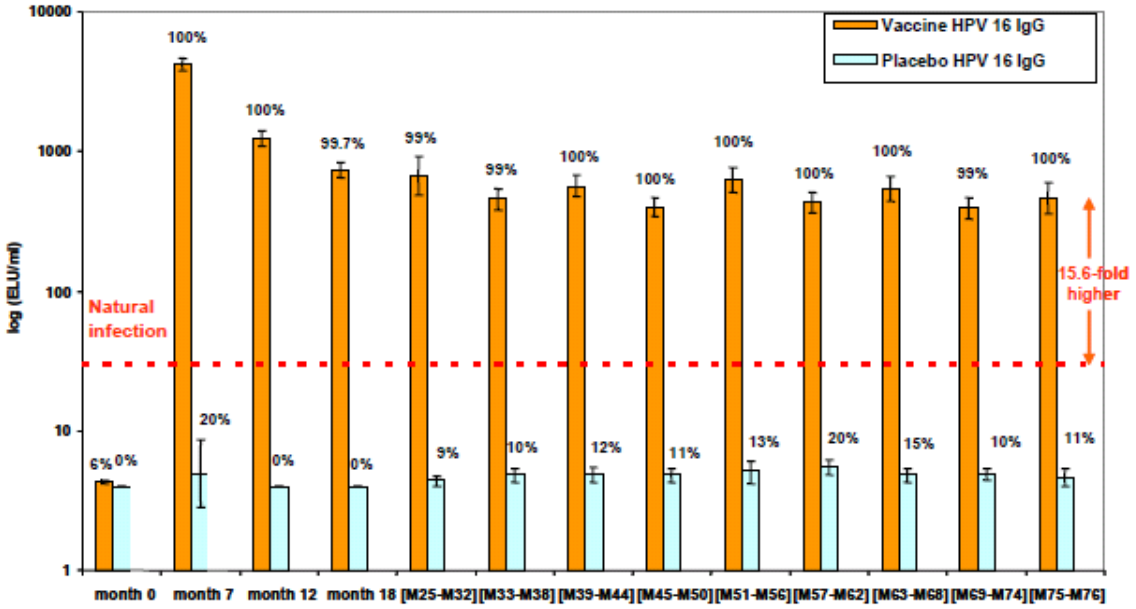
HPV-001 試験および HPV-007 試験に組み入れた被験者より、ワクチンの免疫原性の評価のため採血を行った(2.7.3.1.3.3 参照)。試験実施期間は、HPV-001 試験は最長 27 ヵ月(部分集団)であり、HPV-001 試験の終了から HPV-007 試験への組入れまでに間隔が生じた。したがって、HPV-007 試験への被験者登録は HPV-001 試験における 1 回目ワクチン接種日とは関係なく行ったため、HPV-007 試験では免疫原性評価項目の評価時期が被験者ごとに異なっていた。以上より、HPV-001 試験および HPV-007 試験を併合した免疫原性の解析は、各被験者が実際に採血した日に基づいて、1 回目ワクチン接種時からの経過期間を約 6 ヵ月ごとに区切り、データ集計を行った(詳細は表 2.5.4-26 および 2.7.3.3.2.6 を参照)。

HPV-001 試験における 1 回目ワクチン接種後 76 ヵ月まで、被接種者の 98%以上が HPV-16 および HPV-18 に対して血清抗体陽性と判定された(ELISA による)。HPV-007 試験中の抗 HPV-16 および抗 HPV-18 抗体の GMT は、HPV-001 試験の 7 ヵ月目に観察されたピークより約 1 log 低いレベルでプラトーに達し、18 ヵ月目(HPV-001 試験)から 76 ヵ月目までの間維持された(図 2.5.4-3 および図 2.5.4-4)。GMT は自然感染時の抗体価の 12 倍以上を維持した。

ATP kinetic コホートにおいて観察された HPV-16 および HPV-18 に対する抗体反応 (2.7.3.3.2.6 参照)も、図 2.5.4-3 および図 2.5.4-4 に示すパターンと同様のパターンを示した。

ELISA による結果と同じく、競合 ELISA と偽ウイルス粒子中和抗体定量法により測定した HPV-16 および HPV-18 に対する GMT も、HPV-001 試験において 1 回目ワクチン接種後の 18 ヵ月目頃にプラトーに達し、その後追跡調査期間を通して維持された(2.7.3.3.2.6 参照)。

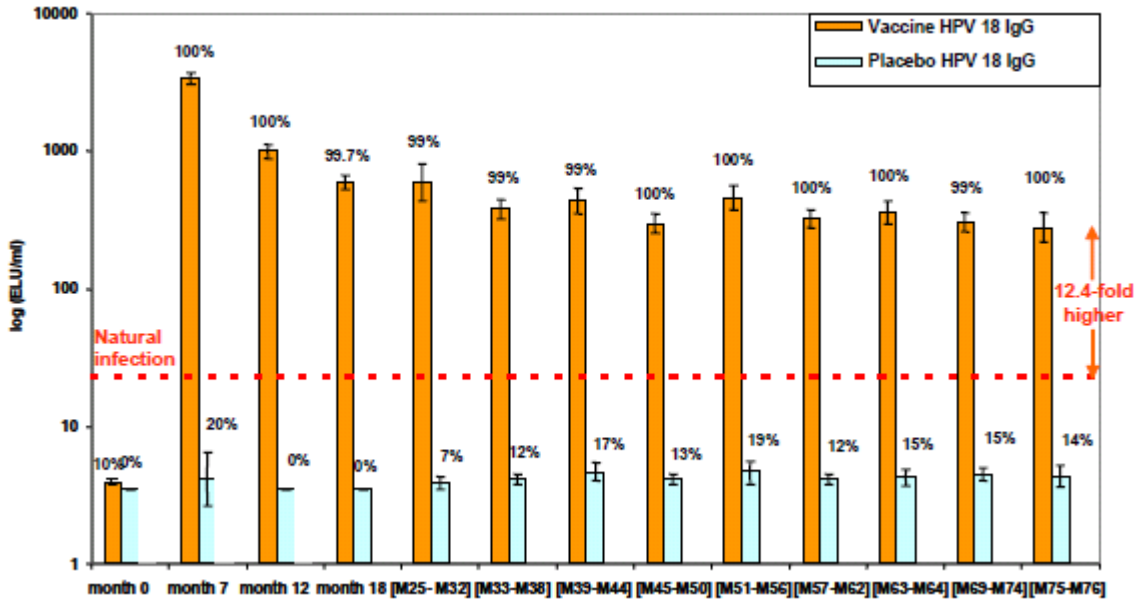
結論として、HPV-001 試験および HPV-007 試験において、本ワクチンは、極めて高い血清抗体陽転率と、1 回目ワクチン接種後 6.4 年まで持続する高い抗体価をもたらしたことから、免疫原性が高いことが明らかとされた。また、ワクチン接種により産生された中和活性を持つ抗体が、数年間にわたり維持された。



HPV-16 血清抗体陽性の被験者の割合を縦棒の上に示す。
注)自然感染後に免疫を獲得した場合の HPV-16 抗体価レベルを水平点線で示す。自然感染後の GMT は、第Ⅲ相 HPV-008 試験のベースライン時点に HPV-16 血清抗体陽性かつ HPV-16 DNA 陰性であった被験者の血清検体から算出

図 2.5.4-3　HPV-16 IgG 抗体の GMTs(95%信頼区間)および血清抗体陽性率

(ATP 免疫原性解析コホート)



HPV-18 血清抗体陽性の被験者の割合を縦棒の上に示す。
注)自然感染後に免疫を獲得した場合の HPV-18 抗体価レベルを水平点線で示す。自然感染後の GMT は、第Ⅲ相 HPV-008 試験のベースライン時点に HPV-18 血清抗体陽性かつ HPV-18 DNA 陰性であった被験者の血清検体から算出

図 2.5.4-4　HPV-18 IgG 抗体の GMTs(95%信頼区間)および血清抗体陽性率

(ATP 免疫原性解析コホート)

2.5.4.4.5. 20-25 歳の日本人女性における免疫応答(HPV-032 試験)

HPV-032 試験の中間解析 II では、ELISA を用いて抗 HPV-16 および抗 HPV-18 抗体価を測定した。抗体価が測定された時期は、0、6、7 および 12 ヵ月目であった。

7 ヵ月目の HPV-16 および HPV-18 に対する血清抗体陽性率はいずれも 100%であり、12 ヵ月目の時点でも 100%であった。

両抗体ともに、7 ヵ月目に最大の抗体反応が認められ、GMT は抗 HPV-16 抗体が 7658.1EL.U./mL、抗 HPV-18 抗体が 3619.0EL.U./mL であった。抗体価は最大に達した後、HPV-001/007 試験で測定されたレベルと同様の推移で低下した。したがって、自然感染後、HPV が消失した被験者における抗体価(2.5.4.4.4 参照)よりも高い定常状態に到達すると考えられた。

表 2.5.4-28 HPV-032 試験:抗 HPV-16 抗体および抗 HPV-18 抗体の血清抗体陽性率および GMTs(ATP 免疫原性解析コホート)

抗体	ワクチン接種前	時期	N	n S+	% S+	LL	UL	GMT	LL	UL	Min	Max
HPV-16	Total	PRE	379	56	14.8	11.4	18.8	5.4	4.9	5.8	<8.0	445.0
		PⅡ(M6)	379	379	100	99.0	100	707.4	647.4	772.9	73.0	27270.0
		PⅢ(M7)	379	379	100	99.0	100	7658.1	7079.0	8284.6	1057.0	68993.0
		PⅢ(M12)	373	373	100	99.0	100	2877.7	2623.1	3156.9	249.0	39843.0
HPV-18	Total	PRE	378	55	14.6	11.2	18.5	4.5	4.2	4.8	<7.0	573.0
		PⅡ(M6)	378	378	100	99.0	100	504.9	463.1	550.5	21.0	4956.0
		PⅢ(M7)	378	378	100	99.0	100	3911.6	3619.0	4227.8	209.0	105147.0
		PⅢ(M12)	372	372	100	99.0	100	1330.7	1210.2	1463.2	37.0	78409.0

S- = seronegative subjects prior to vaccination(ワクチン接種前の血清抗体が陰性の被験者)(HPV-16 抗体 < 8 ELU/ML、HPV-18 抗体 < 7 ELU/ML)
S+ = seropositive subjects prior to vaccination(ワクチン接種前の血清抗体が陽性の被験者)(HPV-16 抗体 ≥ 8EL.U./ML、抗 HPV-18 抗体 ≥ 7EL.U./ML)
GMT = geometric mean antibody concentration calculated on all subjects(すべての被験者における幾何平均抗体価)
N = ワクチン接種前の結果が評価可能であった例数
n/% = 例数/抗体価が指定範囲内の割合
95% CI = 95% confidence interval(95%信頼区間); LL = Lower Limit(下限), UL = Upper Limit(上限)
MIN/MAX = Minimum/Maximum(最小値/最大値)
PRE = Prevaccination(ワクチン接種前)
PⅡ(M6) = Post DoseⅡ (2 回目接種後)(6 ヵ月目)
PⅢ(M7) = Post DoseⅢ (3 回目接種後)(7 ヵ月目)
PⅢ(M12) = Post DoseⅢ (3 回目接種後)(12 ヵ月目)

2.5.4.4.6. 10-14 歳の女性における免疫学的ブリッジング

HPV の感染率は若い女性でもっとも高い。思春期の女性では子宮頸部に生物学的な変化がおこるため特に HPV に感染しやすい[Moscicki, 2005]。この時期は性的な活動が始まる時期と一致し、性的な活動は癌原性 HPV 感染の重要な要因であると考えられる。本ワクチンの効果を最大に得るためには、性的な活動を始める前にワクチン接種を受ける必要がある。10-14 歳の女性における本ワクチンの安全性と免疫原性を評価するため、GSK Biologicals 社は海外で第Ⅲ相試験 2 試験(HPV-012 試験および HPV-013 試験)を実施し、10-14 歳の被験者を計 2225 例登録した。うち 1193 例が本ワクチンの接種を受けた。HPV-012 試験では 15-25 歳の年齢範囲の被験者も組み入れたため、2 つの年齢群で免疫応答を比較することができた。

IgG は、女性生殖器における主要な免疫グロブリンであり、血清抗体が子宮頸部分泌物中に濾出することが HPV 感染に対する重要な防御機構であると考えられることは広く認識されている[Schiller, 2004]。したがって、ワクチンの非経口接種により誘導される全身免疫応答が高いほど、濾出する抗体の量が増え、結果としてより高い予防効果が期待できる(2.5.4.4.10.3 参照)。低年齢群(10-14 歳)では、強力な全身免疫応答が確認されている。HPV-012 試験では、15-25 歳と 10-14 歳の年齢群の女性で本ワクチンの免疫原性を比較した結果、7 ヵ月目の抗 HPV-16 抗体と抗 HPV-18 抗体の GMT は、10-14 歳群では 15-25 歳群の 2 倍以上に増加した(表 2.5.4-29)。

表 2.5.4-29 HPV-012 試験:10-14 歳群および 15-25 歳群におけるワクチン接種 7 ヵ月目の抗 HPV-16 抗体および抗 HPV-18 抗体の GMT 比(ATP 免疫原性解析コホート)

	群				GMT 比 [15-25 歳] / [10-14 歳]		
	[15-25 歳]		[10-14 歳]			95 %CI	
	N	GMT	N	GMT		LL	UL
HPV-16 IgG	118	7438.9	143	17272.5	0.43	0.35	0.53
HPV-18 IgG	116	3070.1	141	6863.8	0.45	0.36	0.55

それぞれの HPV 抗体がワクチン接種前に陰性であった被験者を集計
GMT = geometric mean antibody titer(幾何平均抗体価)(EL.U./mL)
N = ワクチン接種前の結果が評価可能であった例数
95%CI = 95% asymptotic confidence interval for the GMT ratio(GMT 比における 95%漸近信頼区間)(ANOVA model)、LL = Lower Limit (下限)、UL = Upper Limit (上限)

10-14 歳の年齢群における高い免疫原性を裏付ける結果が HPV-013 試験から得られた。本試験はオーストラリア、アジア、ラテンアメリカおよび欧州で実施された。試験対象の女性の人種･民族の内訳は、白人(54.9%)、アジア人(中国人、10.5%)およびヒスパニック(30.4%)であった。本試験の人種･民族の内訳は、米国における人種構成とかなり近いものであった。米国ではハイリスク HPV の感染率に人種または民族の違いによる差はほとんどみられない[Dunne, 2007; Manhart, 2006]。

ATP 免疫原性解析コホートでは、ワクチン 3 回目接種後 1 ヵ月(7 ヵ月目)までに全例が血清抗体陽性となり、3 回目接種後 12 ヵ月(18 ヵ月目)の時点でも血清抗体陽性と判定された。

GMT は全例で 7 ヵ月目にピークに達した(7 ヵ月目の抗 HPV-16 抗体は 20223.2EL.U./mL、抗 HPV-18 抗体は 8466.9EL.U./mL、18 ヵ月目には抗 HPV-16 抗体は 3901.6EL.U./mL、抗 HPV-18 抗体は 1570.8EL.U./mL に低下した[表 2.5.4-30 および表 2.5.4-31])。

表 2.5.4-30　HPV-013Ext 試験:HPV-16 IgG 抗体(ELISA)の血清抗体陽性率および GMTs(ATP 免疫原性解析コホート)

時期	N	>= 8 EL.U./mL				GMT		
				95%CI			95%CI	
		N	%	LL	UL	値	LL	UL
PRE	591	32	5.4	3.7	7.6	4.3	4.2	4.4
PⅡ(M2)	591	588	99.5	98.5	99.9	4775.8	4448.5	5127.1
PⅢ(M7)	591	591	100	99.4	100	20223.2	18923.8	21611.8
PⅢ[M12-M16]	504	502	99.6	98.6	100	4592.2	4188.3	5034.9
PⅢ(M18)	588	588	100	99.4	100	3901.6	3626.2	4198.0

12-16 ヵ月目の被験者数が 7 および 18 ヵ月目より少ない理由は延長試験の計画中で来院できなかったため
GMT = geometric mean antibody Titer calculated on all subjects(すべての被験者における幾何平均抗体価)
N = ワクチン接種前の結果が評価可能であった例数
n/% = 例数/抗体価が指定範囲内の割合
95% CI = 95% confidence interval(95%信頼区間); LL = Lower Limit(下限), UL = Upper Limit(上限)
PRE = Prevaccination(ワクチン接種前)
PⅡ(M2) = Post DoseⅡ (2 回目接種後)(2 ヵ月目)
PⅢ(M7) = Post DoseⅢ (3 回目接種後)(7 ヵ月目)
PⅢ[M12-M16] = Post DoseⅢ (3 回目接種後)(12-16 ヵ月目)
PⅢ(M18) = Post DoseⅢ (3 回目接種後)(18 ヵ月目)

表 2.5.4-31　HPV-013Ext 試験:HPV-18 IgG(ELISA)抗体の血清抗体陽性率および GMTs(ATP 免疫原性解析コホート)

時期	N	>= 7EL.U./mL				GMT		
				95%CI			95%CI	
		N	%	LL	UL	値	LL	UL
PRE	590	25	4.2	2.8	6.2	3.8	3.7	3.9
PⅡ(M2)	590	588	99.7	98.8	100	3803.8	3546.5	4079.8
PⅢ(M7)	590	590	100	99.4	100	8466.9	7888.0	9088.4
PⅢ[M12-M16]	503	502	99.8	98.9	100	1862.8	1697.1	2044.7
PⅢ(M18)	587	587	100	99.4	100	1570.8	1448.3	1703.7

12-16 ヵ月目の被験者数が 7 および 18 ヵ月目より少ない理由は延長試験の計画中で来院できなかったため
GMT = geometric mean antibody Titer calculated on all subjects(すべての被験者における幾何平均抗体価)
N = ワクチン接種前の結果が評価可能であった例数
n/% = 例数/抗体価が指定範囲内の割合
95% CI = 95% confidence interval(95%信頼区間); LL = Lower Limit(下限), UL = Upper Limit(上限)
PRE = Prevaccination(ワクチン接種前)
PⅡ(M2) = Post DoseⅡ (2 回目接種後)(2 ヵ月目)
PⅢ(M7) = Post DoseⅢ (3 回目接種後)(7 ヵ月目)
PⅢ[M12-M16] = Post DoseⅢ (3 回目接種後)(12-16 ヵ月目)
PⅢ(M18) = Post DoseⅢ (3 回目接種後)(18 ヵ月目)

HPV 感染に対する防御効果を示す抗体価の閾値は明らかになっていない。このおもな理由としては、本ワクチンは高い有効性を示すことと、自然感染しても再感染が完全には防御されないことが考えられる。しかし、有効性試験で測定された抗体価を生物学的ベンチマー

クとして用いることは可能である。10-14 歳の女性における免疫応答の特性をさらに解析するため、HPV-007 試験(有効性の長期追跡調査試験)のプラトー期に測定された抗体価、および自然感染後、HPV が消失した(特定の HPV 型に対して HPV DNA 陰性かつ血清抗体陽性の)女性で測定された抗体価をベンチマークとして、HPV-013Ext 試験における 18 ヵ月目の抗体価と比較した(2.7.3.3.2.6 参照)。自然感染後に HPV が消失し、免疫応答を得た女性において測定された抗体価は、防御効果を得るために必要な最低限の抗体価であるとみなすこともできるが、自然感染時の抗体価(すなわち自然感染後の免疫応答を表す抗体価)は、必ずしも防御効果を発揮するレベルにあるとは限らない(HPV-008 試験で自然感染後の抗体価の評価が行われた)。ただし、予防効果との相関性が特定された場合、閾値はこれら 2 つのベンチマークの間にあると予測される。

HPV-007 試験のプラトー期のベンチマークとの比較では、HPV-013Ext 試験における 10-14 歳群の 18 ヵ月目の GMT は、HPV-16 に対して 3901.6EL.U./mL(95%CI: 3626.2, 4198.0)、HPV-18 に対して 1570.8EL.U./mL(95%CI: 1448.3, 1703.7)であり、HPV-001 試験における 15-25 歳群の 18 ヵ月目の GMT(HPV-16 に対して 801.4EL.U./mL [95%CI: 706.4, 909.2]、HPV-18 に対して 480.5EL.U./mL [95%CI: 424.5, 543.8])のそれぞれ 4.8 倍と 3.2 倍であった。

自然感染した女性において測定されたベンチマークに関して、HPV-013Ext 試験において 18 ヵ月目に測定された GMT は、自然感染時の GMT よりも高かった(HPV-16 および HPV-18 の自然感染後の GMT のそれぞれ 107.5 倍および 59.3 倍であった)(5.3.5.1 の HPV-013 試験の中間報告書[18 ヵ月目]参照)。

結論として、本ワクチンは、10-14 歳の女性において、有効性が検証された年長の集団よりも高い免疫応答をもたらし、この免疫応答はワクチン接種後 18 ヵ月まで維持された。

2.5.4.4.7.　10-15 歳の日本人女性における免疫応答(HPV-046 試験)

10-15 歳の日本人女性における本ワクチンの安全性と免疫原性を評価するため、本邦において第Ⅲ相試験(HPV-046 試験)を実施し、10-15 歳の被験者を 101 例登録した。うち 100 例が本ワクチンの接種を受けた。

HPV-046 試験では、試験参加時に血清抗体陰性のすべての被験者に 7 ヵ月目で血清抗体陽転が認められ、GMT は抗 HPV-16 抗体が 19748.0EL.U./mL(95%CI: [17147.7, 22742.7])、抗 HPV-18 抗体が 8765.3EL.U./mL(95%CI: [7543.8, 10184.4])と高かった(表 2.5.4-32 および表 2.5.4-33)。この 10-15 歳の被験者における 7 ヵ月目の GMT は、20-25 歳の女性被験者が参加する HPV-032 試験(抗 HPV-16 抗体が 7441.0EL.U./mL、CI: [6854.3, 8077.8]、抗 HPV-18 抗体が 3805.4EL.U./mL、CI: [3515.6, 4119.1])で認められたものと比較し 2 倍超の高値であった。20-25 歳の女性で認められた高い予防効果(HPV-032 試験での予防効果)に基づくと、これらのデータは、思春期前の女性においても本ワクチンの高い有効性が期待できることを裏付けている。

表 2.5.4-32 HPV-046 試験:抗 HPV-16 抗体の血清抗体陽性率および GMTs(ATP 免疫原性解析コホート)

接種前の状況	時期	N	>= 8 EL.U./mL				GMT				
					95% CI			95% CI			
			n	%	LL	UL	value	LL	UL	Min	Max
合計	PRE	99	7	7.1	2.9	14.0	4.4	4.1	4.8	<8.0	39.0
	PIII(M7)	99	99	100	96.3	100	19748.0	17147.7	22742.7	2930.0	120711.0

GMT = geometric mean antibody Titer calculated on all subjects(すべての被験者における幾何平均抗体価)
N = ワクチン接種前の結果が評価可能であった例数
n/% = 例数/抗体価が指定範囲内の割合
95% CI = 95% confidence interval(95%信頼区間); LL = Lower Limit(下限), UL = Upper Limit(上限)
MIN/MAX = Minimum/Maximum(最小値/最大値)
PRE = Pre-vaccination (ワクチン接種前)
PIII(M7) = Post Dose III (3 回目接種後)(7 ヵ月目)

表 2.5.4-33 HPV-046 試験:抗 HPV-18 抗体の血清抗体陽性率および GMTs(ATP 免疫原性解析コホート)

接種前の状況	時期	N	>= 7 EL.U/ML				GMT				
					95% CI			95% CI			
			n	%	LL	UL	value	LL	UL	Min	Max
合計	PRE	98	4	4.1	1.1	10.1	3.7	3.5	3.9	<7.0	16.0
	PIII(M7)	98	98	100	96.3	100	8765.3	7543.8	10184.4	1710.0	61503.0

GMT = geometric mean antibody Titer calculated on all subjects(すべての被験者における幾何平均抗体価)
N = ワクチン接種前の結果が評価可能であった例数
n/% = 例数/抗体価が指定範囲内の割合
95% CI = 95% confidence interval(95%信頼区間); LL = Lower Limit(下限), UL = Upper Limit(上限)
MIN/MAX = Minimum/Maximum(最小値/最大値)
PRE = Pre-vaccination (ワクチン接種前)
PIII(M7) = Post Dose III (3 回目接種後)(7 ヵ月目)

2.5.4.4.8. 26-55 歳の女性における免疫学的ブリッジング

HPV 感染のピークは 25 歳以下の女性であるが、一時感染および検出頻度の高い HPV 型の感染は一生を通じて起こる(2.5.1.1.5 参照)。ワクチンの標的となる HPV-16 および HPV-18 のうち一方の HPV 型に感染した既往がある女性でも、もう一方の HPV 型に感染するリスクがある。さらに、一方の型に感染した既往があったとしても再感染を防御できない場合もある。GSK Biologicals 社が実施した試験では、評価を行ったすべての年齢群(26 歳以上)において、HPV-16 および HPV-18 両方に対する抗体が陽性であった被験者は 16%未満であったため、女性の 84%以上において年齢にかかわらずワクチン接種によるベネフィットが得られると考えられる(2.5.4.5 参照)。癌原性 HPV の感染は、年齢が高くなるに従い減少するものの比較的よく認められる。年長女性においては若年女性に比べて持続感染へ移行しやすいとの証拠もあることから、子宮頸癌を発症するリスクが高いと考えられる。

HPV-16 または HPV-18 のどちらか一方の HPV 型に女性が感染した場合でも、他方の HPV 型の感染に対する防御が得られる可能性がある。また、HPV-16 または HPV-18 以外の癌原性 HPV に対する交差予防は、この潜在的なベネフィットをさらに増加させると考えられる。年長女性へのワクチン接種により、長期にわたり子宮頸癌の予防が可能となるだけでなく、HPV 感染による疾患の経済的･精神的負担も軽減できる可能性がある。

HPV-014 試験および HPV-015 試験のベースライン時における HPV-16 および HPV-18 に対する血清抗体陽性率はおおむね年齢が高くなるに従って増加し、その範囲は 2.6(15-25 歳)-15.4%(55 歳以上)であったが、全体的には低値であった。年齢に関わらず女性の 50%以上は、HPV-16 および HPV-18 の両方に対して血清抗体陰性であった。したがって、26 歳以上の女性(北米、ラテンアメリカ、欧州、オーストラリアおよびアジア)のうち、ベースライン時に HPV 感染歴がなく、癌原性 HPV の感染リスクを有する女性が高い割合を占めた(2.5.4.5.1 参照)。

HPV-014 試験では 55 歳までの女性を対象に、本ワクチンの免疫原性を、15-25 歳、26-45 歳および 46-55 歳の異なる年齢群で評価した。

HPV-014 試験では、年齢を問わずすべての被験者が、3 回目接種後 1 ヵ月目の時点で両抗原に対して血清抗体陽転を起こした(2.7.3.3.3.2 参照)。実際、2 回目接種後の時点でも両抗原に対する血清抗体陽転率は 100%であった。さらに、血清抗体陽転を起こしただけでなく、実際に ELISA のカットオフ値をはるかに上回る抗体価が各被験者において得られた。26-55 歳の女性における GMT は、抗 HPV-16 抗体で 2566EL.U./mL 超、抗 HPV-18 抗体で 1313.0EL.U./mL 超であったことから、26 歳以上の女性においても本ワクチン接種により十分な免疫原性が得られることが確認された。他のワクチン(インフルエンザワクチン、B 型肝炎ワクチンなど)と同じく、GMT は年齢が高くなるに従って低下し、これは加齢にともなう免疫機能低下が原因であると思われる。

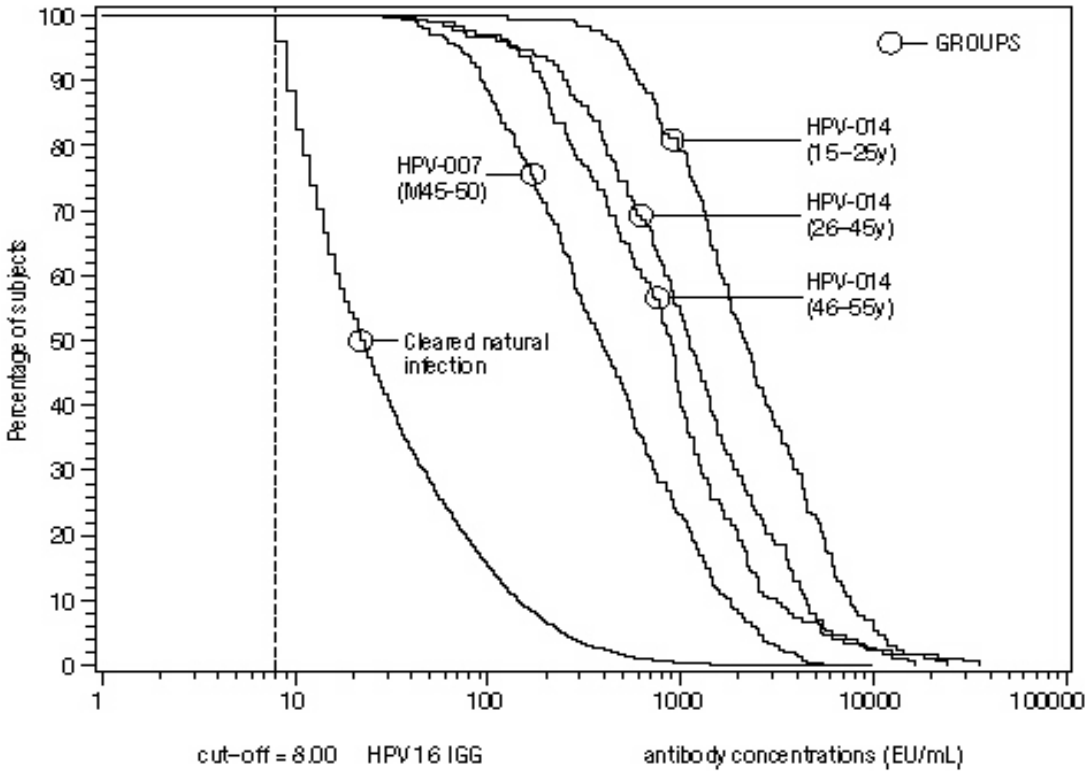
15-25 歳群と 26-45 歳群または 46-55 歳群で比較した血清抗体陽転率の差に関して、両側漸近 95%CI の上限は、事前に定めた臨床的限界の 10%を下回ったため、各年齢群の 7 ヵ月目時点の血清抗体陽転率において、非劣性が確認された(2.7.3.3.3.2 参照)。

26 歳以上の女性における免疫応答の特性をさらに検討するため、10-14 歳群の免疫応答の評価と同様の方法を用いて、HPV-014Ext 試験における 18 ヵ月目の抗体価をベンチマークとして、HPV-007 試験(有効性の長期追跡調査試験)のプラトー期に測定された抗体価、および自然感染後、HPV が消失した(HPV-16 または HPV-18 について HPV DNA 陰性かつ血清抗体陽性の)女性で測定された抗体価と比較する解析を実施した(5.3.5.2 HPV-014Ext 試験総括報告書参照)。

各年齢群における抗 HPV-16 抗体の RCC(reverse cumulative curves)は、HPV-007 試験における RCC より常に右側(すなわち防御反応を誘導する範囲)にあった(図 2.5.4-5)。

なお、18 ヵ月目の抗 HPV-18 抗体価に関して、HPV-014 試験のもっとも高い年齢群(46-55 歳)の RCC の一部は、左側に寄り、HPV-007 試験の RCC とわずかに交差している。しかし、この交差は、高い抗体価の範囲においてのみ認められたため、臨床的意義は低いと考えられる。これに関して注意すべき点として、交点にあたる約 210EL.U./mL という抗体価は、自然感染後、HPV が消失した女性で測定された GMT の 9.25 倍であり、約 210EL.U./mL の交点よりも低い抗体価を示した被験者の割合は、HPV-014 試験(46-55 歳)および HPV-007 試験で同程度であった(図 2.5.4-6)。この点を上回る抗体価においてのみ 2 曲線間に不一致が認められた。以上より、HPV-014 試験のもっとも高い年齢群(46-55 歳)においても、HPV 感染、前癌病変および癌に対する予防効果を示す抗体価が得られた。

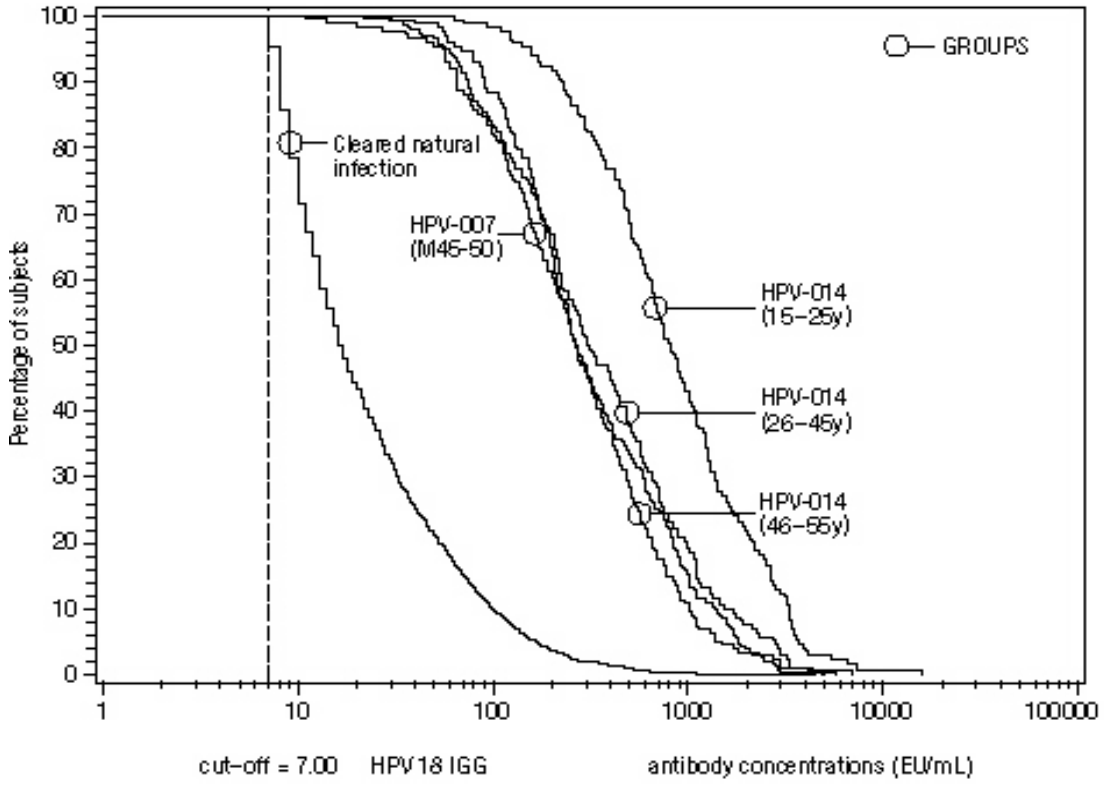
結論として、HPV-014 試験では、26 歳以上の女性における 2、7 および 18 ヵ月目の HPV-16 抗原および HPV-18 抗原に対する血清抗体陽性率は 100%であった。18 ヵ月目の両抗原に対する抗体価は、自然感染時の免疫応答よりもはるかに高かった。全被験者における抗 HPV-16 および抗 HPV-18 抗体の分布は、予防効果の持続が確認された HPV-007 試験で達成されたプラトー値をおおむね上回った。このことから、26 歳以上の被験者に認められた免疫応答は、子宮頸癌の原因となる HPV-16/18 感染を予防するのに十分であると考えられる。



Cleared natural infection = HPV-008 試験のベースライン時に HPV-16DNA 陰性かつ HPV-16 抗体陽性の被験者(すなわち自然感染後に消失した被験者)
HPV-007 (M45-50) = HPV-007 試験プラトー期(24 ヵ月時点中間解析の 45-50 ヵ月目に相当、GMTs = 397.8EL.U./mL、総コホート)
[15-25] = 15-25 歳
[26-45] = 26-45 歳
[46-55] = 46-55 歳

図 2.5.4-5　HPV-014 試験:18 ヵ月目における抗 HPV-16 抗体の逆累積分布曲線

(ATP 免疫原性解析コホート)



Cleared natural infection = HPV-008 試験のベースライン時に HPV-18DNA 陰性かつ HPV-18 抗体陽性の被験者(すなわち自然感染後に消失した被験者)
HPV-007 (M45-50) = HPV-007 試験プラトー期(24 ヵ月時点中間解析の 45-50 ヵ月目に相当、GMTs = 297.3EL.U./mL、総コホート)
[15-25] = 15-25 歳
[26-45] = 26-45 歳
[46-55] = 46-55 歳

図 2.5.4-6　HPV-014 試験:18 ヵ月目における抗 HPV-18 抗体の逆累積分布曲線

(ATP 免疫原性解析コホート)

2.5.4.4.9. 10-55 歳の女性における免疫応答のまとめ

本ワクチンは、思春期前および思春期の女性に対して、性的行動と癌原性 HPV への接触が始まる前の子宮頸癌予防として、免疫接種を行うことが重要である。HPV の感染頻度がもっとも高い年齢は 25 歳以下であるが、一時感染および検出頻度の高い HPV 型の感染は成人後、長期間にわたり発生する。25-55 歳の女性における癌原性 HPV 感染の年間発生率は約 5%である(2.5.1.1.5 参照)。HPV-014 試験および HPV-015 試験で確認されたとおり、55 歳までの女性のほとんどが HPV-16/18 に対して血清抗体陰性であった(2.5.4.5 参照)。したがって、26 歳以上の女性も癌原性 HPV 感染のリスクは引き続き高い。また、年長女性では、若年女性に比べ持続感染することが多いため、子宮頸癌発症のリスクが増大する。したがって、性的な活動が行われる前あるいはその時期にある 10 歳以上の女性にワクチン接種を行うことで、子宮頸癌に対する予防効果を得ることができると考えられる。本ワクチンの有効性と免疫原性の解析では、10-55 歳という幅広い年齢範囲を対象とした。

15 歳未満の女性を対象としたウイルス学的、細胞学的および組織病理学的評価項目に対する有効性の評価は、倫理的、法的かつ実際的な観点から実施困難であった。したがって、10-14 歳の集団への免疫学的データのブリッジングを行った。第Ⅲ相試験で利用した ELISA は、偽ウイルス中和抗体定量法との間に優れた相関性が認められたことから、本測定法の高い信頼性はこのような免疫学的データのブリッジングを支持するものとなった。

海外の 15-25 歳の女性から成る大規模な集団(HPV-008 試験の 1095 例)において、両抗原に対する血清抗体陽性率は、7 ヵ月目にはどちらも 99.5%と高く、12 ヵ月目の抗 HPV-16 および抗 HPV-18 抗体の陽性率はそれぞれ 99.8%、100%と高値を維持した。

1 回目ワクチン接種時の年齢が 15-25 歳であった海外の女性において、血清抗体陽性率が極めて高く、抗体価がワクチン接種後 76 ヵ月まで持続するという高い免疫原性が本ワクチンで確認された。ELISA による結果と同じく、競合 ELISA および偽ウイルス中和抗体定量法により測定した HPV-16 および HPV-18 に対する GMT は 3 回のワクチン接種の完了後約 12 ヵ月目からプラトーとなり(HPV-001 試験)、追跡調査期間中も維持された。これらの結果から、本ワクチンの接種後に得られる機能的な免疫応答が維持されていることが確認された。

20-25 歳の日本人女性から成る集団においても、両抗原に対する血清抗体陽性率は、7 ヵ月目にはどちらも 100%と高く、12 ヵ月目においても 100%を維持した。

本ワクチンは、海外の 10-14 歳の女性において、有効性が検証された年長女性における免疫応答を上回る強い免疫応答をもたらし、この免疫応答はワクチン接種後 18 ヵ月まで維持された。また、本邦の 10-15 歳の女性においても、有効性が検証された年長女性における免疫応答を上回る強い免疫応答をもたらした。

海外の 26 歳以上の女性では、2 ヵ月目時点までに全例(100%)が両抗原に対して血清抗体陽性を示し、7 ヵ月目と 18 ヵ月目の時点でもこの血清抗体陽性率が維持されたが、GMT は高年齢の被験者ほど低かった。46-55 歳群の RCC を見てみると、HPV-007 試験とこの年齢群で測定された免疫応答のプロファイルに差は認められず、例外として高い抗体価の部分では、抗 HPV-18 抗体に関して 46-55 歳群で若干低い傾向が認められた。しかし、18 ヵ月目の両抗原に対する抗体価は自然感染後に測定された抗体価を確実に上回っており、46-55 歳群で GMT が若干低下したことは、有効性には影響を及ぼさないと考えられる。

2.5.4.4.10.　HPV-16/18 L1 VLP AS04 ワクチンにより誘導される免疫応答の特徴

2.5.4.4.10.1.　細胞性免疫応答の評価

すべてのワクチン被接種者、特に思春期前と思春期の女性においては、免疫が長期的に持続することが重要となる。ワクチン接種により誘導される液性免疫応答に加えて、細胞性免疫応答も防御と免疫応答の維持に関与すると考えられる。このため、GSK Biologicals 社では、長期にわたる細胞性免疫の付与に重要な働きをすることが明らかとされている記憶 B 細胞およびセントラル記憶 T 細胞性免疫の誘導について評価を行った[Lanzavecchia, 2005、Bernasconi, 2002]。

B 細胞性免疫応答

3 試験において、B 細胞 Elispot 法を用いて B 細胞性免疫を評価した(HPV-004 試験、HPV-005 試験および HPV-TETRA-051 試験)(2.7.3.3.4.1 参照)。

HPV-TETRA-051 試験では、7 ヵ月目時点で、HPV-16/18 ワクチン接種例の 90%以上に HPV-16 および HPV-18 に特異的な B 細胞応答が認められた。3 回目のワクチン接種後に抗原特異的記憶 B 細胞の出現頻度が著明に増加した(5.3.5.4 HPV-TETRA-051 試験総括報告書参照)。

HPV-004 試験において HPV-16 および HPV-18 に対する記憶 B 細胞応答を評価した結果、HPV-16 および HPV-18 抗原特異的 B 細胞応答が 1 回目ワクチン接種の 2 年後まで検出されたことから、記憶 B 細胞が長期に存在することが確認された(5.3.5.4 HPV-TETRA-051 試験総括報告書参照)。

T 細胞性免疫応答

本ワクチンの臨床開発では、T 細胞性免疫をリンパ球の増殖応答とサイトカイン産生の点から評価した(ELISA による培養上清中のサイトカイン IL-5 および IFN-γ の産生量の評価および CD40L、IL-2 および TNF-α の細胞内染色法による CD4 および CD8 T 細胞の評価)(2.7.3.3.4.1 参照)。

HPV-004 試験および HPV-005 試験の併合解析により、HPV ワクチン接種後、リンパ球増殖能を示す IL-2 産生 T 細胞の出現頻度が増加し、数ヵ月間にわたり持続したことから、セ

ントラル記憶 T 細胞が HPV ワクチン接種により誘導されることが示唆された。さらに、IFN を産生する CD4 細胞および高レベルの IFN-γ が培養上清中に検出されたことから、抗ウイルス免疫の誘導が示された。ワクチン接種後に、特異的な CD8 T 細胞応答は検出されなかった(5.3.5.3 HPV-004 試験および HPV-005 試験併合報告書参照)。

HPV-TETRA-051 試験の HPV-16/18 群では、HPV-16 および HPV-18 に対する特異的 CD4 細胞応答が誘導され、3 回目のワクチン接種後の T 細胞応答は 2 回目接種後に比べ増強されなかった(5.3.5.4 HPV-TETRA-051 試験総括報告書参照)。

2.5.4.4.10.2.　交差反応および交差中和能

中和抗体による防御、またはウイルスの除去を仲介する抗体の存在により、交差予防が成立すると考えられる。HPV 感染に対する免疫応答を強化また促進する抗体および/または T 細胞応答を介する間接的機序も存在する可能性がある。

HPV L1 または L1/L2 VLP のワクチン接種により、異なる型の HPV(すなわち同じウイルス属)と交差反応を示す抗 L1 抗体を低レベルながら誘導できることが、数件の試験で ELISA または偽ウイルス粒子中和抗体定量法により確認されている[Combita, 2002; Giroglou, 2001]。HPV ウイルス中和能を有するモノクローナル抗体とポリクローナル血清に特異的に反応するいくつかの立体構造依存型エピトープを L1 の超可変領域内に検出した[Christensen, 2001; Carter, 2003; Roth, 2006; Carter, 2006]。T 細胞応答は、HPV 型特異的な立体構造エピトープではなく線形エピトープに依存しているため、交差反応性を示す T 細胞応答は HPV 型特異的反応と同程度に特異性が高い[Pinto, 2006]。

交差予防に貢献する機構をより深く理解するため、ワクチンの標的となる HPV-16 および HPV-18 以外の HPV 型に対する液性および細胞性免疫の誘導を評価する免疫原性解析を実施した。HPV-16/18 ワクチンの試験(HPV-001/007 試験)および HPV-16/18/31/45 ワクチンの試験(HPV-TETRA-051 試験)に登録された被験者の血清を、ELISA による HPV-31 および HPV-45 抗体測定および偽ウイルス中和抗体定量法により評価した。また、部分集団より採取した末梢血リンパ球を用いて、細胞内サイトカイン染色法により CD4 T 細胞応答を評価した(CD40L、IFN-γ、IL-2 および TNF-α)。

HPV-007 試験の初期のデータ(2.7.3.3.4.2 および表 2.5.4-34 に示す)から、HPV-16/18 ワクチンが HPV-31 および HPV-45 に対して高い ELISA 抗体価を誘導することが示され、7 ヵ月目時点で全被験者が両抗原に対して血清抗体陽性となった。その後、HPV-31 および HPV-45 に対する抗体価は 25-32 ヵ月目でプラトーに達し、1 回目ワクチン接種後 56 ヵ月にあたる最後の評価時点(51-56 ヵ月目)まで持続した。血清抗体陽性率は、56 ヵ月の追跡調査期間にわたり、抗 HPV-31 抗体は 69%超、抗 HPV-45 抗体は 83%超を維持した。この反応は HPV-TETRA-051 試験でも確認され(5.3.5.4 HPV-TETRA051 試験総括報告書参照)、7 ヵ月目時点の血清抗体陽性率は両型ともに 100%であり、抗 HPV-31 抗体と抗 HPV-45 抗体の GMT はそれ

ぞれ 968.8EL.U./mL と 932.4EL.U./mL であった。なお、ワクチン接種前に HPV-31/45 血清抗体陰性であった被験者において本 HPV-16/18 ワクチンが誘導した HPV-31 および HPV-45 に対する免疫応答は、ワクチン接種前に HPV-31/45 血清抗体陽性であった被験者における免疫応答と同程度であった。

HPV-007 試験および HPV-TETRA-051 試験で HPV-16/18 ワクチンの接種を受けた被験者の部分集団において、7 ヵ月目時点の HPV-31 および HPV-45 に対する抗体反応は、自然感染時に誘導された反応のそれぞれ 6.9-8.2 倍と 9.1-12.7 倍であった(HPV-008 試験でワクチン接種前に HPV-31 または HPV-45 の DNA 陰性かつ血清抗体陽性であった被験者[HPV-31 型で 156 例、HPV-45 型で 179 例]における血清中 HPV-31 および HPV-45 特異的抗体価)。

HPV-31 および HPV-45 に対する中和抗体の解析結果(表 2.5.4-35)に基づくと、7 ヵ月目のピーク反応時の抗体検出率は HPV-31 および HPV-45 に対してそれぞれわずか 47.6%と 9.5%であったことから、HPV-16/18 ワクチン接種後に誘導される抗体価が低いことが明らかとなり、HPV-31 および HPV-45 のどちらに対しても検出可能なレベルの交差反応性を示す中和抗体の誘導能は弱いことが示された。

サイトカインのデータから、HPV-16/18 ワクチンは HPV-31 および HPV-45 に対して高レベルの CD4 T 細胞応答を誘導することが認められた。CD4 細胞応答の大きさは、HPV-31 および HPV-45 VLP の直接投与により誘導される応答と同程度であった。

結論として、HPV-16/18 ワクチンが HPV-31 および HPV-45 に対して誘導する ELISA 抗体価は、自然感染時の抗体価に比べて高く、長期間にわたり維持されたが、これらの HPV に対する中和抗体価は低かった。ただし、本ワクチンは、HPV-31 および HPV-45 に対して強力な CD4 T 細胞応答も誘導した。これらの結果から、交差予防機構は、抗体によるウイルスの除去と T 細胞応答の両方が関わる複雑な機構であるとことが示唆された。

表 2.5.4-34 HPV-007 試験:HPV ワクチン群における抗 HPV-31 抗体および抗 HPV-45 抗体 (ELISA)の血清抗体陽性率および GMTs(ATP 免疫原性解析コホート)

時期	N	血清抗体陽性				GMT		
		n S+	% S+	LL	UL	値	LL	UL
抗 HPV-31 抗体(ELISA)								
PRE	34	2	5.9	0.7	19.7	32.6	28.3	37.5
PⅢ(M7)	33	33	100	89.4	100	1150.5	790.3	1674.9
PⅢ(M12)	34	32	94.1	80.3	99.3	274.6	189.2	398.7
[M25-M32]	24	20	83.3	62.6	95.3	160.1	104.2	246.1
[M33-M38]	35	28	80.0	63.1	91.6	139.0	97.7	197.6
[M39-M44]	40	35	87.5	73.2	95.8	178.3	128.0	248.4
[M45-M50]	43	38	88.4	74.9	96.1	184.4	129.0	263.4
[M51-M56]	13	9	69.2	38.6	90.9	152.9	63.9	366.1
抗 HPV-45 抗体(ELISA)								
PRE	34	3	8.8	1.9	23.7	33.0	28.9	37.6
PⅢ(M7)	33	33	100	89.4	100	1292.1	948.1	1760.9
PⅢ(M12)	34	34	100	89.7	100	336.9	240.9	471.3
[M25-M32]	24	22	91.7	73.0	99.0	209.3	136.0	322.2
[M33-M38]	35	30	85.7	69.7	95.2	180.4	120.9	269.3
[M39-M44]	40	36	90.0	76.3	97.2	195.8	140.1	273.6
[M45-M50]	43	36	83.7	69.3	93.2	168.0	112.7	250.4
[M51-M56]	13	12	92.3	64.0	99.8	143.8	84.7	244.1

GMT = geometric mean antibody concentration calculated on all subjects(すべての被験者における幾何平均抗体)
N = ワクチン接種前の結果が評価可能であった例数
n S+/% S+ =ELISA で血清抗体陽性の被験者の例数/ELISA で血清抗体陽性の被験者の割合(抗 HPV-31 抗体および抗 HPV-45 抗体≥59 EL.U./mL)
LL/UL = lower/upper limits of the 95% confidence interval(95%信頼区間の下限/上限)
PRE = Prevaccination(ワクチン接種前)
PⅢ(M7) = Post DoseⅢ (3 回目接種後)(7 ヵ月目)
PⅢ(M12) = Post DoseⅢ (3 回目接種後)(12 ヵ月目)
[M25-M32] = Post DoseⅢ (3 回目接種後)(25 ヵ月目から 32 ヵ月目)
[M33-M38] = Post DoseⅢ (3 回目接種後)(33 ヵ月目から 38 ヵ月目)
[M39-M44] = Post DoseⅢ (3 回目接種後)(39 ヵ月目から 44 ヵ月目)
[M45-M50] = Post DoseⅢ (3 回目接種後)(45 ヵ月目から 50 ヵ月目)
[M51-M56] = Post DoseⅢ (3 回目接種後)(51 ヵ月目から 56 ヵ月目)

表 2.5.4-35　HPV-007 試験:HPV ワクチン群における抗 HPV-31 中和抗体および抗 HPV-45 中和抗体(偽ウイルス粒子中和抗体定量法)の血清抗体陽性率および GMTs(ATP 免疫原性解析コホート)

時期	N	≥ 40 ED50				GMT		
				95%CI			95%CI	
		N	%	LL	UL	value	LL	UL
抗 HPV-31 中和抗体								
PRE	21	0	0.0	0.0	16.1	20.0	20.0	20.0
PⅢ(M7)	21	10	47.6	25.7	70.2	44.0	28.9	67.1
PⅢ(M12)	21	2	9.5	1.2	30.4	22.7	18.6	27.7
[M25-M32]	15	1	6.7	0.2	31.9	21.8	18.1	26.4
[M33-M38]	6	1	16.7	0.4	64.1	25.0	14.1	44.6
[M39-M44]	13	0	0.0	0.0	24.7	20.0	20.0	20.0
[M45-M50]	5	0	0.0	0.0	52.2	20.0	20.0	20.0
抗 HPV-45 中和抗体								
PRE	21	0	0.0	0.0	16.1	20.0	20.0	20.0
PⅢ(M7)	21	2	9.5	1.2	30.4	22.6	18.7	27.3
PⅢ(M12)	21	0	0.0	0.0	16.1	20.0	20.0	20.0
[M25-M32]	15	0	0.0	0.0	21.8	20.0	20.0	20.0
[M33-M38]	6	0	0.0	0.0	45.9	20.0	20.0	20.0
[M39-M44]	13	0	0.0	0.0	24.7	20.0	20.0	20.0
[M45-M50]	5	0	0.0	0.0	52.2	20.0	20.0	20.0

GMT = geometric mean antibody Titer calculated on all subjects(すべての被験者における幾何平均抗体価)
N = ワクチン接種前の結果が評価可能であった例数
n/% = 例数/抗体価が指定範囲内の割合
LL/UL = lower/upper limits of the 95% confidence interval(95%信頼区間の下限/上限)
PRE = Prevaccination(ワクチン接種前)
PⅢ(M7) = Post DoseⅢ (3 回目接種後)(7 ヵ月目)
PⅢ(M12) = Post DoseⅢ (3 回目接種後)(12 ヵ月目)
[M25-M32] = Post DoseⅢ (3 回目接種後)(25 ヵ月目から 32 ヵ月目)
[M33-M38] = Post DoseⅢ (3 回目接種後)(33 ヵ月目から 38 ヵ月目)
[M39-M44] = Post DoseⅢ (3 回目接種後)(39 ヵ月目から 44 ヵ月目)
[M45-M50] = Post DoseⅢ (3 回目接種後)(45 ヵ月目から 50 ヵ月目)

2.5.4.4.10.3.　子宮頸膣部分泌物中の抗体の評価

膣分泌物からは IgA および IgG の両方が検出され、子宮頸部から検出される IgG のほとんどは血清由来であり、IgA は子宮頸部で局所的に産生されると考えられる[Beckerman, 2001; Franklin, 1999]。

ワクチンによる血清抗体反応の誘導は、癌原性 HPV の子宮頸部感染に対する防御因子として重要であることが、非臨床およびヒトを対象とした試験により強く示唆されている。IgG は、女性生殖器における主要な免疫グロブリンであり、血清抗体が子宮頸部分泌物中に濾出することが HPV 感染に対する重要な防御機構であると考えられる。HPV-16 VLP の注射により、子宮頸部分泌物中の HPV-016 に特異的な IgG 抗体が大量に誘導されることが確認されている[Nardelli-Haefliger, 2003]。

18-30 歳の女性において HPV-16/18 ワクチンの注射後に子宮頸膣部分泌物(CVS)中の IgG 抗体が誘導されることを示す初期のデータが、HPV-005 試験で得られた(5.3.5.2 HPV-005 試

験総括報告書参照)。0、7および12ヵ月目にワクチン被接種者の部分集団(N=34)から子宮頸管分泌物を採取し、抗HPV-16 IgGと抗HPV-18 IgGおよびヒトの総IgG量をELISAにより分析した。HPVワクチン特異的抗体反応を測定し、CVS中の抗HPV-16 IgGおよび抗HPV-18 IgG抗体のレベルを血清中のレベルと比較した。血清と子宮頸管分泌物の両方から抗HPV-16 IgGおよび抗HPV-18 IgGが検出されたワクチン被接種者の割合は80-90%であった。血清抗体が検出されない例では、CVSにもHPV特異的活性は認められなかった。さらに、血清中の抗体価とCVS中の抗体価との間に相関が認められた(Pearsonの相関係数は、HPV-16およびHPV-18に関してそれぞれ7ヵ月目時点で0.94と0.69、12ヵ月目時点で0.87と0.80であった)。これらの結果から、ワクチン接種後にCVS中から検出された特異的な抗HPV L1 IgGが血清中から濾出したものである可能性を示す証拠が得られた。

第Ⅲ相HPV-014Ext試験の18ヵ月目の中間解析でも前述の知見を裏付ける結果が得られた。本試験では15-25歳、26-45歳および46-55歳の各年齢群に30例ずつ組み入れた部分集団を設定し、18ヵ月目にCVSおよび血清検体を採取した(5.3.5.2 HPV-014試験の中間報告書[18ヵ月目]参照)。

3回目のワクチン接種から1年後、全年齢群でCVS中から高レベルの抗体が検出された。

- 抗HPV-16抗体陽性率: 15-25歳、26-45歳および46-55歳群でそれぞれ85.7%、80.8%および77.3%
- 抗HPV-18抗体陽性率: 15-25歳、26-45歳および46-55歳群でそれぞれ71.4%、61.5%および68.3%

血清の免疫応答と同様に、CVS検体中から検出された抗体反応も年齢が高くなるにつれて低下した。

18ヵ月目において、血清およびCVS中で誘導されたHPV-16およびHPV-18に対する抗体反応(総IgG量で標準化)は高い相関を示した(相関係数R2はそれぞれ0.8009と0.7726)。

以上のことから、HPV-005試験およびHPV-014Ext試験の18ヵ月目の中間解析から、被験者のほとんどではCVS中に両抗原に対する抗体が検出され、ワクチン接種後18ヵ月目まで抗体が検出されることが明らかとなった。血清中と子宮頸管分泌物中のIgG量の間に認められた相関から、本ワクチンにより誘導される血中抗体が子宮頸部に濾出することが示された。

2.5.4.4.10.4.　その他のワクチン成分に対する免疫反応

グラム陰性菌由来のリポ多糖(LPS)分子は、高いアジュバント性を有することが以前より認められている。LPS分子は、繰り返しの配列を持つ長い多糖鎖と、それに結合した固有の疎水性の脂質成分(lipid A)から構成されており、液性免疫応答と細胞性免疫応答の両方に作用する[Johnson, 1987]。lipid Aは、毒性、特に強い発熱作用のため、ワクチン製剤に使用することはできないが、リポ多糖の解毒型誘導体が免疫増強添加物として開発されている(3-*O*-脱アシル化-4'-モノホスホリルlipid A[MPL])。

この MPL は、HPV-16/18 ワクチンのアジュバントである AS04 の成分であり、*Salmonella minnesota* R595 の LPS に由来している。

lipid A は、細菌細胞表面に適切に露出すると、高い免疫原性を示し、lipid A に特異的な抗体の産生を誘導する。この抗 lipid A 抗体は、正常なヒトや多種の動物の血清中で自然に発生している。一般集団におけるこれらの抗体の検出頻度は、間接溶血反応試験では 10-34%、ELISA では最高 73%である。LPS を産生するグラム陰性菌へのヒト免疫系の曝露の程度は、さまざまな集団において異なると考えられる。このように自然発生した抗 lipid A 抗体の存在は、AS04 をアジュバントして添加したワクチンの免疫応答に影響を及ぼす可能性がある。このため、本ワクチンの接種を受けた被験者における MPL に対する抗体誘導(ELISA)および lipid A に暴露されたことのある被験者におけるワクチンの免疫応答を検討することは重要である。

HPV-013 試験および HPV-013Ext 試験において、本ワクチン群の部分集団と HAV 群の抗 MPL 抗体価を測定した(5.3.5.1 HPV-013 試験総括報告書追補 2 および HPV-013 中間報告書[18 ヵ月目]参照)。試験参加時には被験者のほとんど(本ワクチン群の 95.7%、対照群の 90.8%)において、ELISA の定量限界以上(59EL.U./mL 以上)の抗 MPL 抗体価が示された。このことから、lipid A への曝露は高い頻度で起きていることが証明された。本ワクチン中にアジュバントシステムの一部として含まれる MPL もワクチン被接種者において免疫応答を誘導することは、抗 MPL 抗体の GMT が上昇したことからも明らかであった。GMT は、本ワクチン接種前の値(190.8EL.U./mL)を基準としたとき、ワクチンの 3 回目接種後の 7 ヵ月目にピークに達した(654.9EL.U./mL)。18 ヵ月目には GMT の低下がみられ(347.2EL.U./mL)、ワクチン接種前の値の 1.8 倍となった。対照群では、試験参加時の抗体価と比較したとき、ワクチン接種後のどの時点においても抗 MPL 抗体価に顕著な差は認められなかった。

本ワクチンの成分に対する免疫応答は、ワクチン接種前の抗 MPL 抗体価の影響を受けなかったことから、ワクチン接種前の抗 MPL 抗体の有無はワクチンの免疫獲得率に影響を及ぼさないことが確認された(2.7.3.3.4.4 参照)。

結論として、抗 MPL 抗体は、ワクチン接種前のほとんどの被験者(90%超)から検出された。このことは、細菌感染により自然に獲得された抗 LPS 抗体との交差反応性を表す。本ワクチンにアジュバントシステムの一部として含有される MPL は、抗 MPL 抗体の GMT を上昇させた。なお、抗 MPL 抗体の有無およびワクチン接種前の抗 MPL 抗体のレベルは、HPV-16 および HPV-18 に対する免疫応答に影響を及ぼさなかった。抗 MPL 抗体(または交差反応抗体)が、ほとんどの被験者から検出されたという事実を考えると、これらの抗体がワクチン被接種者に有害な影響を及ぼすとは予想できず、また本ワクチンの免疫応答にもいかなる影響も及ぼさないことが認められた。

2.5.4.4.10.5. HPV-16/18 L1 VLP AS04 ワクチンにより誘導される免疫応答の特徴のまとめ

本ワクチンにより誘導される免疫応答を評価するため、抗 HPV-16 および抗 HPV-18 抗体について、ELISA を用いて主要な解析を実施した。[redacted]が実施した臨床試験(HPV-004 試験および HPV-005 試験)、HPV-007 試験、HPV-013 試験、HPV-013Ext 試験、HPV-014Ext 試験および HPV-TETRA-051 試験において、ワクチンにより誘導された免疫応答の特性について、詳細に解析し、以下のような評価結果が得られた。

細胞性免疫応答の評価

7 ヵ月目時点で、本ワクチン群の 90%以上に HPV-16 および HPV-18 に特異的な B 細胞応答が認められ、3 回目のワクチン接種後に特異的記憶 B 細胞の出現頻度が著明に増加した。HPV-16 および HPV-18 に対する記憶 B 細胞の免疫応答が起こること、記憶 B 細胞が 1 回目ワクチン接種後 2 年にわたり存在することが確認された。

HPV-16 および HPV-18 の両抗原に対して特異的 CD4 T 細胞応答が誘導され、3 回目接種後に T 細胞応答は増強されなかった。ワクチン接種後に、特異的 CD8 T 細胞応答は検出されなかった。

交差反応および交差中和能

本ワクチンが HPV-31 および HPV-45 に対して誘導する ELISA 抗体価は、自然感染時の抗体価に比べて高く、長期間維持されたが、これらの HPV 型に対する中和抗体価は低かった。ただし、本ワクチンは、HPV-31 および HPV-45 に対する強力な CD4 T 細胞応答も誘導した。これらの結果から、交差予防機構は、抗体によるウイルスの除去と T 細胞応答の両方が関わる複雑な機構であることが示唆された。

子宮頸膣部分泌物(CVS)中の抗体の評価

HPV-005 試験および HPV-014Ext 試験の 18 ヵ月目のデータから、ほとんどの被験者で CVS 中より両抗原に対する抗体が検出され、ワクチン接種後 18 ヵ月まで抗体が検出されることが明らかとなった。血清中と CVS 中のそれぞれの IgG 量に認められた高い相関性は、本ワクチンにより誘導される血中抗体が子宮頸部に濾出されることを示すものであった。

その他のワクチン含有成分に対する免疫応答(抗 MPL 抗体)

HPV-013 試験および HPV-013Ext 試験において、本ワクチン群と HAV 群の抗 MPL 抗体価を測定した。ワクチン接種前の被験者のほとんど(本ワクチン群の 95.7%、対照群の 90.8%)から抗 MPL 抗体が検出された。このことから、lipid A への曝露は高い頻度で起きていることが証明された。本ワクチン中にアジュバントシステムの一部として含まれる MPL 自体も、免疫応答を誘導することが、抗 MPL 抗体の GMT が上昇したことから裏付けられた。抗 MPL 抗体の有無およびワクチン接種前の抗 MPL 抗体の抗体価は、HPV-16 および HPV-18 に対する免疫応答に影響を及ぼさなかった。

2.5.4.4.11. HPV-16/18 L1 VLP AS04 ワクチンの [redacted] 製造方法の一貫性の確認 (HPV-016 試験)

第Ⅲ相の製造工程によるロット間の一貫性について、技術的基準と製造基準に基づいた評価を行った。一貫性の評価対象のロットは、十分にバリデートされた製造工程および工程内管理により生産され、原料はすべて厳密な規格に適合している。これらの管理方法および品質について評価を行った結果、80L/80L と 600L/600L どちらの生産規模においても本ワクチンの品質に問題はなく、ロット間に差がないことが証明された(第 3 部参照)。

第Ⅲ相の HPV-016 試験では、製造方法 4(600L/600L の生産規模)のロットを接種したときの臨床的一貫性を確認した。本試験では、18-25 歳の被験者を 3 群に割り付け、各群に製造方法 4(600L/600L の生産規模)により製造された本ワクチンを 1 ロットずつ接種した。7 ヵ月目時点における各群の免疫学的一貫性が確認された(2.7.3.3.2.6 参照)。

2.5.4.4.12. HPV-16/18 ワクチンの [redacted] 製造方法と [redacted] 製造方法との臨床的ブリッジング(HPV-016 試験および HPV-012 試験)

4 つの異なる製造工程間の一貫性(ブリッジング)が多数の品質評価により証明された(第 3 部参照)。

生産規模 80L/80L の製造工程 [redacted] と生産規模 600L/600L の製造工程 [redacted] との間の臨床データのブリッジングを HPV-016 試験で行った。本試験では、18-25 歳の被験者を 3 群に割り付け、工程 [redacted] 600L/600L(製造方法 4)で製造した 3 ロットのうちいずれか 1 ロットを各群の被験者に接種し、臨床結果の一貫性を評価した。また 18-25 歳の別の群の被験者には、工程 [redacted] 80L/80L(製造方法 3)で製造した 1 ロットが接種され、前述の 3 ロットの併合群と臨床結果を比較した。7 ヵ月目に誘導された免疫応答の結果から、2 つの生産規模(600L/600L と 80L/80L)の間に、免疫学的な非劣性が確認された(2.7.3.3.2.6 参照)。

製造工程 [redacted] 80L/80L(製造方法 3)と製造工程 [redacted] 80L/80L(HPV-008 試験で用いた製造方法 2)間の直接的な臨床データのブリッジングを HPV-012 試験で行った。本試験では、15-25 歳の被験者を 3 群に割り付け、臨床結果の一貫性を評価するため、工程 [redacted] 80L/80L(製造方法 3)で製造されたロットを接種し、併合した 3 群のデータを、工程 [redacted] 80L/80L(製造方法 2)で製造されたロットが接種された 15-25 歳の被験者の 1 群と比較した。7 ヵ月目に誘導された免疫応答の結果から、2 つの製造工程の間に免疫学的な非劣性が確認された(2.7.3.3.2.6 参照)。

さらに、HPV-012 試験の副次目的は、80L/80L 規模で工程 [redacted](製造方法 3)で製造された本ワクチンが、それより前の 80L/20L 規模の工程 [redacted](HPV-001 試験で用いた製造方法 1)で製造された本ワクチンに対して、免疫学的に非劣性であることを確認することで

あった。非劣性に関する以下 2 点の判断基準を順次評価した(最初の基準で評価されなければ、2 点目の基準の評価は行わないこととした)。
(1)HPV-001 試験で使用した HPV ワクチン(製造方法 1)と工程 [redacted](製造方法 3)で製造したワクチンロット全体との比較において、3 回目接種後 1 ヵ月の時点で血清抗体陽転が認められた被験者の割合の差の信頼区間上限が、事前に規定した 10%を下回る。
(2)HPV-001 試験で使用した HPV ワクチン(製造方法 1)と工程 [redacted](製造方法 3)で製造したワクチンロット全体との比較において、3 回目接種後 1 ヵ月の時点で、GMT 比の信頼区間上限が、事前に規定した 2 を下回る。

HPV-001 試験において旧工程 [redacted]/[redacted](製造方法 1)で製造されたワクチンと、HPV-012 試験において工程 [redacted](製造方法 3)で製造されたワクチンロット全体とで比較した 7 ヵ月目時点の血清抗体陽転率の差を 2.7.3.3.2.6 にまとめた。HPV-012 試験で [redacted](製造方法 3)で製造した本ワクチンの接種を受けた被験者において誘導された免疫応答は、HPV-001 試験(有効性が確認された試験)で [redacted]/[redacted](製造方法 1)で製造した本ワクチンの接種を受けた同年齢の被験者において誘導された免疫応答と比べて非劣性であることが確認された。これらのデータから、[redacted](製造方法 3)への製造工程の変更は、すでに HPV-001 試験で検証された有効性に影響を及ぼす可能性が低いことが確認された。

2.5.4.5.　部分集団における有効性および免疫原性

2.5.4.5.1.　試験開始時に血清抗体陽性の女性における有効性および免疫原性

ベースラインにおける血清抗体陽性率

HPV-008 試験、HPV-012 試験、HPV-013 試験、HPV-014 試験、HPV-015 試験、HPV-032 試験および HPV-046 試験に参加した女性に対しては、ワクチン接種前に血清検査によるスクリーニングを行わなかったため、試験開始時に HPV-16、HPV-18 またはその両方に対する血清抗体が陽性であった女性もワクチン接種を受けたことになる。

HPV-008 試験、HPV-012 試験、HPV-013 試験(免疫原性評価対象の部分集団)、HPV-014 試験、HPV-015 試験(免疫原性評価対象の部分集団)、HPV-032 試験および HPV-046 試験の被験者を対象として評価したベースライン時の抗 HPV-16 および抗 HPV-18 抗体の血清抗体陽性率および GMT を 2.7.3.3.3.3 と表 2.5.4-36 および図 2.5.4-7 に示す。

表 2.5.4-36 および図 2.5.4-7 に示すとおり、HPV-16 および HPV-18 の血清抗体陽性率は、年齢に伴って変化した。HPV-16 および HPV-18 両方で血清抗体が陰性であった被験者の割合は、海外で実施した臨床試験では 10-14 歳では 90%超、15-25 歳では 74%超、55 歳までの女性では 65%超であり、55 歳までの女性の過半数において HPV-16、HPV-18 またはその両方に対して血清抗体陰性であり、新たに癌原性 HPV に感染するリスクがあることが確認された。また、本邦で実施した臨床試験においても、HPV-16 および HPV-18 両方で血清抗体が陰性であった被験者の割合は、10-15 歳では約 90%、20-25 歳では約 73%であり、海外における同年齢層の血清抗体陽性率とほぼ同程度であった。すべての年齢群において HPV-16 および HPV-18 の両方に対する血清抗体が陽性であった被験者は 16%未満であったことから、女性の 84%以上が年齢にかかわらずワクチン接種によるベネフィットを得られると考えられる。

表 2.5.4-36　HPV-008 試験、HPV-012 試験、HPV-013 試験、HPV-014 試験、HPV-015 試験、HPV-032 試験および HPV-046 試験:ワクチン接種前の血清抗体の有無(総ワクチン接種コホート)

血清抗体有無	HPV-008		HPV-012				HPV-013		HPV-014						HPV-015						HPV-032		HPV-046	
	[15-25] (N=18644)		[10-14] (N=158)		[15-25] (N = 612)		[10-14] (N = 1035)		[15-25] (N = 229)		[26-45] (N=226)		[46-55] (N=211)		[26-45] (N =5123)		[46-55] (N=558)		[55+] (N=68)		[20-25] (N=1040)		[10-15] (N=100)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
S+ 16&18	989	5.4	0	0.0	38	6.3	6	0.9	6	2.6	15	6.7	19	9.1	336	13.9	39	11.8	6	15.4	65	6.3	1	1
S+ 16 のみ	2089	11.4	5	3.3	65	10.9	36	5.1	23	10.1	40	17.8	45	21.5	338	14.0	44	13.3	7	17.9	115	11.2	5	5.1
S+ 18 のみ	1139	6.2	6	4.0	50	8.3	24	3.4	10	4.4	17	7.6	8	3.8	283	11.7	44	13.3	6	15.4	99	9.6	4	4
S- 16&18	14177	77.1	140	92.7	446	74.5	633	90.6	189	82.9	153	68.0	137	65.6	1457	60.4	203	61.5	20	51.3	752	72.9	89	89.9
Other†	250	-	7	-	13	-	336	-	1	-	1	-	2	-	2709	-	228	-	29	-	9	-	1	-

S+ = Seropositive(血清抗体陽性); S- = Seronegative(血清抗体陰性)

N = 被験者数

† Other には HPV-16、HPV-18 または両方の血清抗体価の結果が不明の被験者を含む。これらの被験者はベースラインの血清抗体の有無別集計には含まれていない。

HPV-013 試験では免疫原性の部分集団のデータを示す。HPV-015 試験では中間解析時点における免疫原生の部分集団のデータを示す(部分集団には米国の 374 名の被験者を含む)

[10-14] = 10-14 歳

[10-15] = 10-15 歳

[15-25] = 15-25 歳

[20-25] = 20-25 歳

[26-45] = 20-25 歳

[46-55] = 46-55 歳

[55+] = 56 歳以上

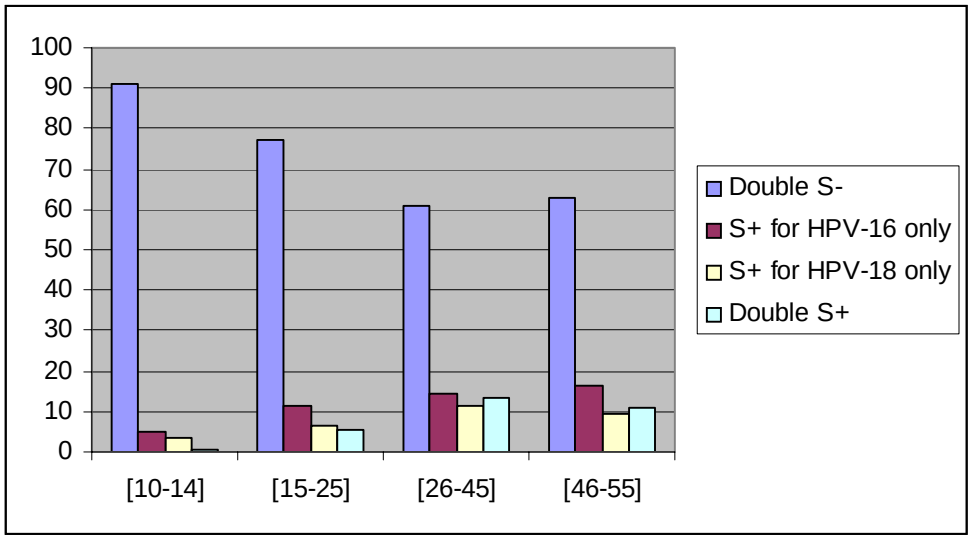


図 2.5.4-7　HPV-008 試験、HPV-012 試験、HPV-013 試験、HPV-014 および HPV-015 試験:年齢別ワクチン接種前の HPV 血清抗体別の陽性率(総ワクチン接種コホート)

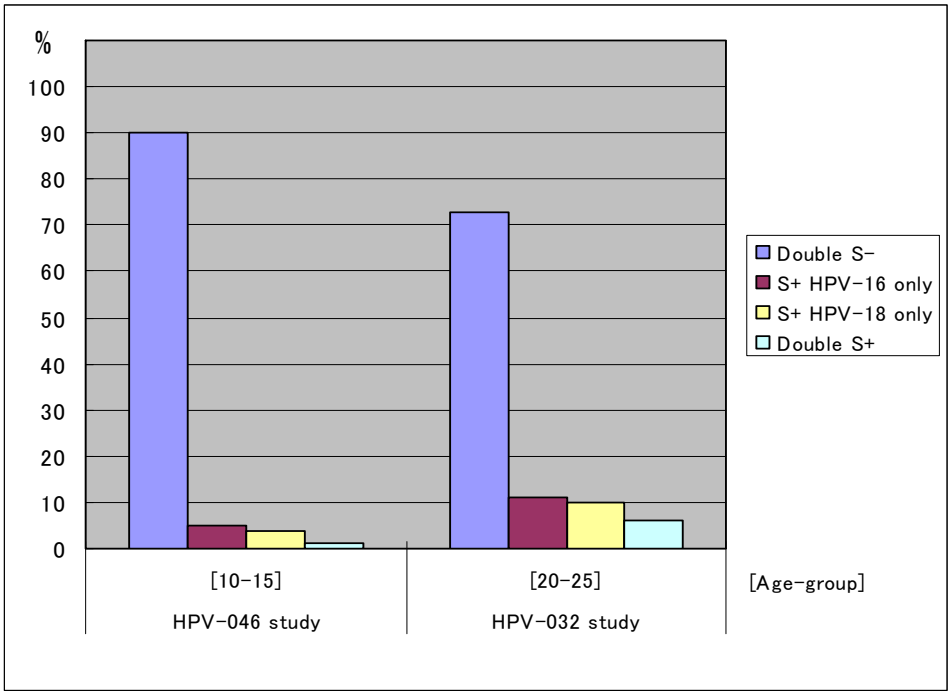


図 2.5.4-8　HPV-032 試験および HPV-046 試験:年齢別ワクチン接種前の HPV 血清抗体別の陽性率(総ワクチン接種コホート)

試験開始時に血清抗体陽性の女性における免疫原性

海外における 10-14 歳の思春期前および思春期の女性のうち、ワクチン接種前に血清抗体陽性と判定された被験者において 1 回目接種後 2 ヵ月目と 7 ヵ月目に認められた免疫応答は、血清抗体陰性と判定された被験者における免疫応答と同程度であり(2.7.3.3.3.3 参照)、18 ヵ月目まで維持された。

- 18 ヵ月目の HPV-16 に対する GMT は、試験参加時に血清抗体陰性であった被験者では 3888.8EL.U./mL(95%CI: 3605.0, 4195.0)、試験参加時に血清抗体陽性であった被験者では 4131.7EL.U./mL(95%CI: 3088.3, 5527.6)であった。
- 18 ヵ月目の HPV-18 に対する GMT は、試験参加時に血清抗体陰性であった被験者では 1539.4EL.U./mL(95%CI: 1418.8, 1670.3)、試験参加時に血清抗体陽性であった被験者では 1570.8EL.U./mL(95%CI: 1448.3, 1703.7)であった。

詳細は 5.3.5.1 の HPV-013 試験総括報告書および HPV-013Ext 試験中間報告書(18 ヵ月目)を参照のこと。

海外における 15-25 歳の思春期および成人女性における血清抗体陽性率は、ワクチン接種後のどの評価時点においても血清抗体陽性例と血清抗体陰性例とで同程度であり、高値を示した(表 2.5.4-37 および 2.7.3.3.3.3 参照)。1 回目接種後 6 ヵ月目の両抗原に対する GMT は、試験参加時に血清抗体陽性であった被験者で高く、一方 7 ヵ月目の GMT のピークは試験参加時に HPV-16 に対する血清抗体陰性であった被験者で高かったが、HPV-18 に関しては血清抗体陰性例と血清抗体陽性例間で同程度であった。7 ヵ月目以降の時点では、血清抗体陰性例と血清抗体陽性例の GMT は同程度であった。

表 2.5.4-37 HPV-008 試験:ワクチン接種前の抗体有無別の抗 HPV-16 抗体および抗 HPV-18 抗体の陽性率および GMTs(ATP 免疫原性解析コホート)

抗体	接種前の抗体の有無	時期	N	n S+	% S+	LL	UL	GMT	LL	UL
HPV-16	S-	PRE	925	0	0.0	0.0	0.4	4.0	4.0	4.0
		PⅡ(M6)	917	916	99.9	99.4	100	649.3	610.5	690.7
		PⅢ(M7)	925	921	99.6	98.9	99.9	9341.5	8760.4	9961.1
		PⅢ(M12)	895	893	99.8	99.2	100	3320.9	3108.4	3547.9
		PⅢ(M24)	31	31	100	88.8	100	1810.9	1421.6	2306.9
	S+	PRE	170	170	100	97.9	100	30.2	25.7	35.6
		PⅡ(M6)	168	167	99.4	96.7	100	1301.3	1068.6	1584.6
		PⅢ(M7)	170	169	99.4	96.8	100	6308.4	5404.0	7364.2
		PⅢ(M12)	162	162	100	97.7	100	2883.7	2489.5	3340.3
		PⅢ(M24)	5	5	100	47.8	100	2188.4	1272.6	3763.3
HPV-18	S-	PRE	993	0	0.0	0.0	0.4	3.5	3.5	3.5
		PⅡ(M6)	975	973	99.8	99.3	100	556.0	524.4	589.5
		PⅢ(M7)	993	988	99.5	98.8	99.8	4769.6	4491.2	5065.3
		PⅢ(M12)	917	917	100	99.6	100	1485.8	1401.3	1575.3
	S+	PRE	102	102	100	96.4	100	24.1	19.7	29.5
		PⅡ(M6)	102	101	99.0	94.7	100	945.9	751.7	1190.3
		PⅢ(M7)	102	102	100	96.4	100	4255.8	3658.6	4950.4
		PⅢ(M12)	95	95	100	96.2	100	1586.7	1339.0	1880.3

GMT = geometric mean antibody titer calculated on all subjects(すべての被験者における幾何平均抗体価)
N = ワクチン接種前の結果が評価可能であった例数
n S+/% S+ = ELISA で血清抗体陽性の被験者の例数/ELISA で血清抗体陽性の被験者の割合(抗 HPV-16 抗体≥8EL.U./mL、抗 HPV-18 抗体≥7EL.U./mL)
LL/UL = 95% 信頼区間の下限および上限
PRE = Prevaccination(ワクチン接種前)
PⅡ(M6) = Post DoseⅡ (2 回目接種後)(6 ヵ月目)
PⅢ(M7) = Post DoseⅢ (3 回目接種後)(7 ヵ月目)
PⅢ(M12) = Post DoseⅢ (3 回目接種後)(12 ヵ月目)
PⅢ(M24) = Post DoseⅢ (3 回目接種後)(24 ヵ月目)
HPV-008 試験の中間解析時点では HPV-18 の 24 ヵ月目のデータは得られていない。

26 歳以上の女性におけるワクチン接種後の血清抗体陽性率は、試験参加時の血清検査結果を問わず、すべての年齢群で 100%であった。抗 HPV-16 抗体に関しては、2 ヵ月目と 18 ヵ月目の GMT が、試験参加時に血清抗体陽性であった 26-45 歳の女性では血清抗体陰性であった同年齢の女性よりも高く、また、2 ヵ月目の GMT が、試験参加時に血清抗体陽性であった 46-55 歳の女性では血清抗体陰性であった同年齢の女性よりも高かった表 2.5.4-38)。抗 HPV-18 抗体に関しては、12 ヵ月目と 18 ヵ月目の GMT が、試験参加時に血清抗体陽性であった 46-55 歳女性では血清抗体陰性であった同年齢の女性よりも高かった(表 2.5.4-39)。

表 2.5.4-38　HPV-014 試験:ワクチン接種前の抗体有無別の抗 HPV-16 抗体の血清抗体陽性率および GMTs(ATP 免疫原性解析コホート)

抗体	群	接種前の抗体の有無	時期	N	n S+	% S+	LL	UL	GMT	LL	UL
HPV-16	[15-25]	S-	PRE	149	0	0.0	0.0	2.4	4.0	4.0	4.0
			PⅡ(M2)	149	149	100	97.6	100	3096.3	2756.2	3478.5
			PⅢ(M7)	148	148	100	97.5	100	8476.4	7207.7	9968.4
			PⅢ(M12)	149	149	100	97.6	100	3278.6	2761.1	3893.1
			PⅢ(M18)	149	149	100	97.6	100	2197.9	1870.5	2582.6
		S+	PRE	20	20	100	83.2	100	21.6	13.5	34.4
			PⅡ(M2)	20	20	100	83.2	100	3525.5	2396.9	5185.6
			PⅢ(M7)	20	20	100	83.2	100	7139.0	4593.1	11096.2
			PⅢ(M12)	20	20	100	83.2	100	3259.1	2088.5	5086.0
			PⅢ(M18)	20	20	100	83.2	100	2392.2	1567.8	3650.3
	[26-45]	S-	PRE	132	0	0.0	0.0	2.8	4.0	4.0	4.0
			PⅡ(M2)	132	132	100	97.2	100	1813.8	1572.5	2092.1
			PⅢ(M7)	132	132	100	97.2	100	4097.0	3400.9	4935.6
			PⅢ(M12)	132	132	100	97.2	100	1538.0	1274.8	1855.6
			PⅢ(M18)	132	132	100	97.2	100	933.3	771.4	1129.1
		S+	PRE	40	40	100	91.2	100	46.1	32.5	65.3
			PⅡ(M2)	40	40	100	91.2	100	4930.9	3276.2	7421.5
			PⅢ(M7)	40	40	100	91.2	100	3747.0	2653.9	5290.3
			PⅢ(M12)	40	40	100	91.2	100	2298.1	1578.8	3345.1
			PⅢ(M18)	40	40	100	91.2	100	1672.5	1144.7	2443.6
	[46-55]	S-	PRE	123	0	0.0	0.0	3.0	4.0	4.0	4.0
			PⅡ(M2)	123	123	100	97.0	100	1250.2	1082.0	1444.6
			PⅢ(M7)	123	123	100	97.0	100	2478.7	2080.5	2953.2
			PⅢ(M12)	123	123	100	97.0	100	908.3	767.9	1074.3
			PⅢ(M18)	123	123	100	97.0	100	578.5	486.2	688.2
		S+	PRE	51	51	100	93.0	100	27.8	21.2	36.6
			PⅡ(M2)	51	51	100	93.0	100	4163.6	3025.2	5730.4
			PⅢ(M7)	51	51	100	93.0	100	3881.3	2781.8	5415.5
			PⅢ(M12)	50	50	100	92.9	100	2281.1	1652.7	3148.6
			PⅢ(M18)	51	51	100	93.0	100	1816.5	1316.5	2506.6

[15-25] = HPV-16/18 VLP 群(15-25 歳)
[26-45] = HPV-16/18 VLP 群(26-45 歳)
[46-55] = HPV-16/18 VLP 群(46-55 歳)
GMT = geometric mean antibody titer calculated on all subjects(すべての被験者における幾何平均抗体価)
N = ワクチン接種前の結果が評価可能であった例数
n S+/% S+ = ELISA で血清抗体陽性の被験者の例数/ELISA で血清抗体陽性の被験者の割合(抗 HPV-16 抗体≥ 8EL.U./mL)
LL/UL = 95% 信頼区間の下限および上限
S- = seronegative subjects prior to vaccination(ワクチン接種前の血清抗体陰性[抗体価 < 8EL.U./mL])
PRE = Prevaccination(ワクチン接種前)
PⅡ(M2) = Post DoseⅡ (2 回目接種後)(2 ヵ月目)
PⅢ(M7) = Post DoseⅢ (3 回目接種後)(7 ヵ月目)
PⅢ(M12) = Post DoseⅢ (3 回目接種後)(12 ヵ月目)
PⅢ(M18) = Post DoseⅢ (3 回目接種後)(18 ヵ月目)

表 2.5.4-39 HPV-014 試験:ワクチン接種前の抗体有無別の抗 HPV-18 抗体の血清抗体陽性率および GMTs(ATP 免疫原性解析コホート)

抗体	群	接種前の抗体の有無	時期	N	n S+	% S+	LL	UL	GMT	LL	UL
HPV-18	[15-25]	S-	PRE	156	0	0.0	0.0	2.3	3.5	3.5	3.5
			PⅡ(M2)	156	156	100	97.7	100	2167.7	1918.4	2449.5
			PⅢ(M7)	155	155	100	97.6	100	3672.5	3177.6	4244.4
			PⅢ(M12)	156	156	100	97.7	100	1303.2	1108.6	1532.1
			PⅢ(M18)	156	156	100	97.7	100	816.0	694.1	959.3
		S+	PRE	12	12	100	73.5	100	20.5	10.6	39.6
			PⅡ(M2)	12	12	100	73.5	100	2758.2	1734.1	4387.2
			PⅢ(M7)	12	12	100	73.5	100	3402.2	1987.8	5823.1
			PⅢ(M12)	12	12	100	73.5	100	1599.3	836.6	3057.5
			PⅢ(M18)	12	12	100	73.5	100	1003.8	521.3	1933.0
	[26-45]	S-	PRE	146	0	0.0	0.0	2.5	3.5	3.5	3.5
			PⅡ(M2)	146	146	100	97.5	100	1369.2	1191.6	1573.2
			PⅢ(M7)	146	146	100	97.5	100	1759.8	1510.5	2050.3
			PⅢ(M12)	146	146	100	97.5	100	576.5	484.4	686.1
			PⅢ(M18)	146	146	100	97.5	100	328.4	275.3	391.7
		S+	PRE	25	25	100	86.3	100	18.1	13.7	23.9
			PⅡ(M2)	25	25	100	86.3	100	1640.5	1088.3	2472.8
			PⅢ(M7)	25	25	100	86.3	100	2153.3	1488.0	3116.3
			PⅢ(M12)	25	25	100	86.3	100	913.3	616.1	1354.0
			PⅢ(M18)	25	25	100	86.3	100	556.2	362.6	853.2
	[46-55]	S-	PRE	156	0	0.0	0.0	2.3	3.5	3.5	3.5
			PⅡ(M2)	156	156	100	97.7	100	937.8	822.5	1069.2
			PⅢ(M7)	156	156	100	97.7	100	1306.2	1127.5	1513.2
			PⅢ(M12)	155	155	100	97.6	100	435.0	371.2	509.7
			PⅢ(M18)	156	156	100	97.7	100	247.9	210.1	292.4
		S+	PRE	20	20	100	83.2	100	25.6	17.0	38.5
			PⅡ(M2)	20	20	100	83.2	100	1504.7	949.9	2383.6
			PⅢ(M7)	20	20	100	83.2	100	1925.1	1222.8	3030.9
			PⅢ(M12)	20	20	100	83.2	100	962.2	604.2	1532.3
			PⅢ(M18)	20	20	100	83.2	100	627.0	401.5	979.3

[15-25] = HPV-16/18 VLP 群(15-25 歳)
[26-45] = HPV-16/18 VLP 群(26-45 歳)
[46-55] = HPV-16/18 VLP 群(46-55 歳)
GMT = geometric mean antibody titer calculated on all subjects(すべての被験者における幾何平均抗体価)
N = ワクチン接種前の結果が評価可能であった例数
n S+/% S+ =ELISA で血清抗体陽性の被験者の例数/ELISA で血清抗体陽性の被験者の割合(抗 HPV-16 抗体≥ 7 EL.U./mL)
LL/UL = 95% 信頼区間の下限および上限
S- = seronegative subjects prior to vaccination(ワクチン接種前の血清抗体陰性[抗体価 < 7EL.U./mL])
PRE = Prevaccination(ワクチン接種前)
PⅡ(M2) = Post DoseⅡ (2 回目接種後)(2 ヵ月目)
PⅢ(M7) = Post DoseⅢ (3 回目接種後)(7 ヵ月目)
PⅢ(M12) = Post DoseⅢ (3 回目接種後)(12 ヵ月目)
PⅢ(M18) = Post DoseⅢ (3 回目接種後)(18 ヵ月目)

本邦における 20-25 歳の女性における血清抗体陽性率は、いずれの観察時点とも、血清抗体陽性の被験者と血清抗体陰性の被験者で同様に高かった(表 2.5.4-40 および 2.7.3.3.3.3 参照)。

抗 HPV-16 抗体の GMT については、ベースライン時に血清抗体陰性の被験者でより高値であったが、12 ヵ月目の観察時点では、ベースライン時に血清抗体陰性の被験者と血清抗体陽性の被験者の間で GMT に差は認められなかった。

表 2.5.4-40 HPV-032 試験:ワクチン接種前の抗 HPV-16 抗体および抗 HPV-18 抗体の有無別の血清抗体陽性率および GMTs(ATP 免疫原性解析コホート)

抗体	接種前の抗体の有無	時期	N	n S+	% S+	LL	UL	GMT	LL	UL	Min	Max
HPV-16	S-	PRE	323	0	0.0	0.0	1.1	4.0	4.0	4.0	<8.0	<8.0
		PⅡ (M6)	323	323	100	98.9	100	648.9	592.7	710.4	73.0	9728.0
		PⅢ (M7)	323	323	100	98.9	100	8033.3	7381.9	8742.2	1057.0	68993.0
		PⅢ (M12)	317	317	100	98.8	100	2899.3	2616.9	3212.1	249.0	39843.0
	S+	PRE	56	56	100	93.6	100	28.6	21.8	37.5	8.0	445.0
		PⅡ (M6)	56	56	100	93.6	100	1163.5	891.4	1518.6	253.0	27270.0
		PⅢ (M7)	56	56	100	93.6	100	5811.7	4738.3	7128.2	1471.0	32524.0
		PⅢ (M12)	56	56	100	93.6	100	2758.5	2221.7	3425.0	381.0	17325.0
HPV-18	S-	PRE	323	0	0.0	0.0	1.1	3.5	3.5	3.5	<7.0	<7.0
		PⅡ (M6)	323	323	100	98.9	100	486.7	443.9	533.5	21.0	4956.0
		PⅢ (M7)	323	323	100	98.9	100	4075.7	3745.0	4435.6	209.0	105147.0
		PⅢ (M12)	318	318	100	98.8	100	1352.2	1218.4	1500.6	37.0	78409.0
	S+	PRE	55	55	100	93.5	100	19.5	14.7	26.0	7.0	573.0
		PⅡ (M6)	55	55	100	93.5	100	626.9	489.2	803.3	66.0	4709.0
		PⅢ (M7)	55	55	100	93.5	100	3072.9	2541.8	3714.8	568.0	21747.0
		PⅢ (M12)	54	54	100	93.4	100	1210.8	959.0	1528.7	177.0	12387.0

S- = seronegative subjects prior to vaccination(ワクチン接種前の血清抗体が陰性の被験者)(HPV-16 抗体 < 8 ELU/ML、HPV-18 抗体 < 7 ELU/ML)
S+ = seropositive subjects prior to vaccination(ワクチン接種前の血清抗体が陽性の被験者)(HPV-16 抗体 ≥ 8EL.U./ML、抗 HPV-18 抗体 ≥ 7EL.U./ML)
GMT = geometric mean antibody concentration calculated on all subjects(すべての被験者における幾何平均抗体)
N = ワクチン接種前の結果が評価可能であった例数
n/% = 例数/抗体価が指定範囲内の割合
95% CI = 95% confidence interval(95%信頼区間); LL = Lower Limit(下限), UL = Upper Limit(上限)
MIN/MAX = Minimum/Maximum(最小値/最大値)
PRE = Prevaccination(ワクチン接種前)
PⅡ(M6) = Post DoseⅡ (2 回目接種後)(6 ヵ月目)
PⅢ(M7) = Post DoseⅢ (3 回目接種後)(7 ヵ月目)
PⅢ(M12) = Post DoseⅢ (3 回目接種後)(12 ヵ月目)

本邦の 10-15 歳の女性における血清抗体陽性率は、7 ヵ月目時点では、試験参加時に血清抗体陽性の被験者と血清抗体陰性の被験者ともに 100%であった(表 2.5.4-41 および表 2.5.4-42)。

表 2.5.4-41 HPV-046 試験:ワクチン接種前の抗 HPV-16 抗体の有無別の血清抗体陽性率および GMTs(ATP 免疫原性解析コホート)

接種前の抗体の有無	時期	N	>= 8 EL.U/ML				GMT				
					95% CI			95% CI			
			n	%	LL	UL	value	LL	UL	Min	Max
S-	PRE	92	0	0.0	0.0	3.9	4.0	4.0	4.0	<8.0	<8.0
	PIII(M7)	92	92	100	96.1	100	19513.8	16837.7	22615.3	2930.0	120711.0
S+	PRE	7	7	100	59.0	100	16.6	10.1	27.3	9.0	39.0
	PIII(M7)	7	7	100	59.0	100	23101.1	12334.5	43265.7	9804.0	58846.0

S- = seronegative subjects prior to vaccination(ワクチン接種前の血清抗体が陰性の被験者)(HPV-16 抗体 < 8 ELU/ML)
S+ = seropositive subjects prior to vaccination(ワクチン接種前の血清抗体が陽性の被験者)(HPV-16 抗体 ≥ 8EL.U./ML)
GMT = geometric mean antibody Titer calculated on all subjects(すべての被験者における幾何平均抗体価)
N = ワクチン接種前の結果が評価可能であった例数
n/% = 例数/抗体価が指定範囲内の割合
95% CI = 95% confidence interval(95%信頼区間); LL = Lower Limit(下限), UL = Upper Limit(上限)
MIN/MAX = Minimum/Maximum(最小値/最大値)
PRE = Pre-vaccination (ワクチン接種前)
PIII(M7) = Post Dose III (3 回目接種後)(7 ヵ月目)

表 2.5.4-42 HPV-046 試験:ワクチン接種前の抗 HPV-18 抗体の有無別の血清抗体陽性率および GMTs(ATP 免疫原性解析コホート)

ワクチン接種前の抗体の有無	時期	N	>= 7 EL.U/ML				GMT				
					95% CI			95% CI			
			n	%	LL	UL	value	LL	UL	Min	Max
S-	PRE	94	0	0.0	0.0	3.8	3.5	3.5	3.5	<7.0	<7.0
	PIII(M7)	94	94	100	96.2	100	8998.4	7746.7	10452.2	1710.0	61503.0
S+	PRE	4	4	100	39.8	100	12.2	8.1	18.3	9.0	16.0
	PIII(M7)	4	4	100	39.8	100	4730.3	955.7	23412.0	2506.0	21186.0

S- = seronegative subjects prior to vaccination(ワクチン接種前の血清抗体が陰性の被験者)(HPV-18 抗体 < 7 ELU/ML)
S+ = seropositive subjects prior to vaccination(ワクチン接種前の血清抗体が陽性の被験者)(HPV-18 抗体 ≥ 7 EL.U./ML)
GMT = geometric mean antibody Titer calculated on all subjects(すべての被験者における幾何平均抗体価)
N = ワクチン接種前の結果が評価可能であった例数
n/% = 例数/抗体価が指定範囲内の割合
95% CI = 95% confidence interval(95%信頼区間); LL = Lower Limit(下限), UL = Upper Limit(上限)
MIN/MAX = Minimum/Maximum(最小値/最大値)
PRE = Pre-vaccination (ワクチン接種前)
PIII(M7) = Post Dose III (3 回目接種後)(7 ヵ月目)

これらの結果から、自然感染により抗 HPV-16 および抗 HPV-18 抗体が産生された被験者においても本ワクチンへの免疫応答に大きな影響はないことが認められた。血清抗体陰性と判定された被験者全例において両抗原に対する血清抗体陽転が認められ、3 回のワクチン接種完了後 1 ヵ月目の GMT は、試験参加時の血清抗体陽性例と血清抗体陰性例とで同程度であった。したがって、本ワクチンがベースライン時の血清検査結果を問わず高い免疫原性を示すことが認められた。自然感染は必ずしも終生にわたる免疫を付与するとは限らず、一時的なものである可能性もあるため、感染が血清学的に確認された被験者においてもワクチン

接種による再感染の予防効果が得られると考えられる。また、高年齢の女性においても、その過半数は HPV-16、HPV-18 またはその両方に対して血清抗体陰性であり(図 2.5.4-7)、このような女性においては新たな感染を起こすリスクがある。

血清抗体検査の結果を問わない有効性

試験開始時の HPV-16 および HPV-18 に対する抗体の血清抗体検査結果(登録時点での血清抗体陽性率は HPV-16 が 13.9%、HPV-18 が 10.6%)を問わない集団における有効性は、HPV-16 および HPV-18 の血清抗体陰性の被験者集団における有効性と同程度であった(2.5.4.3.2.1 および 2.7.3.3.2.1 参照)。

この集団(血清抗体検査の結果を問わない集団)における HPV 型判定アルゴリズムに基づく有効性の点推定値は、HPV DNA 陰性かつ血清抗体陰性の被験者集団における有効性と同程度であった(100% [78.0, 100]対 100% [74.2, 100])。HPV-16 または HPV-18 に起因する CIN2+については、対照群で HPV-16 に起因する CIN2+が認められた症例が 3 例追加されたため、信頼区間の下限は高かった。追加された症例数は少なかったが、これらの結果から試験参加時の血清検査結果にかかわらず有効性が維持されることが強く示唆された。

2.5.4.5.2. 試験開始時に HPV-16 または HPV-18 DNA 陽性の女性における有効性および免疫原性

2.5.4.5.2.1. ベースライン時における HPV DNA の有無

HPV-008 試験、HPV-015 試験および HPV-032 試験では、ワクチン接種前に HPV DNA の有無を調べたが、適格性の判定基準とはしなかった。このため、試験参加時に HPV-16 および HPV-18 DNA 陽性であった女性もこれらの試験でワクチンの接種を受けた可能性がある。試験参加時に HPV-16 および HPV-18 DNA 陽性であった女性の割合を表 2.5.4-43、図 2.5.4-9 および図 2.5.4-10 に示す。海外で実施した 2 試験（HPV-008 試験および HPV-015 試験）では、HPV-16 および HPV-18 両方の DNA が陰性であった被験者の割合は、15-25 歳では 92.8%、26 歳以上では 95%超であった。予想したとおり、HPV DNA 陽性率は若年女性(15-25 歳群)で高値であった。また、本邦で 20-25 歳の被験者を対象として実施した HPV-032 試験では、HPV-16 と HPV-18 両方の DNA が陰性であった被験者の割合は 90.1%であり、海外試験と比較し、HPV DNA 陽性率が高かった。

表 2.5.4-43 HPV-008 試験、HPV-015 試験および HPV-032 試験:ワクチン接種前の HPV DNA の状況(総ワクチン接種コホート)

	HPV-008		HPV-015						HPV-032	
	[15-25] (N = 18644)		[26-45] (N = 5123)		[46-55] (N = 558)		[55+] (N = 68)		[20-25] (N = 1040)	
	n	%	n	%	N	%	n	%	N	%
DNA+ 16&18	98	0.5	2	0.1	1	0.5	0	0	7	0.7
DNA+ 16 のみ	906	4.9	55	3.1	5	2.3	0	0	61	5.9
DNA+ 18 のみ	335	1.8	15	0.9	2	0.9	0	0	35	3.4
DNA- 16&18	17263	92.8	1679	95.9	212	96.4	27	100	937	90.1
Other †	42	-	3372	-	338	-	41	-	0	-

Data Source:HPV-008 試験の総括報告書、HPV-015 試験の中間安全性報告書および HPV-032 試験の中間解析Ⅰ報告書

DNA+=DNA positive(DNA 陽性); DNA-=DNA negative(DNA 陰性)

† Other には HPV-16、HPV-18 および両方の血清抗体価の結果が不明の被験者を含む。これらの被験者はベースラインの DNA の有無別集計には含まれていない。HPV-015 試験の中間解析時点では、一部の集団から得られた DNA のデータで US の被験者は含まれていなかった。

N = 被験者数

n = カテゴリー別の被験者数

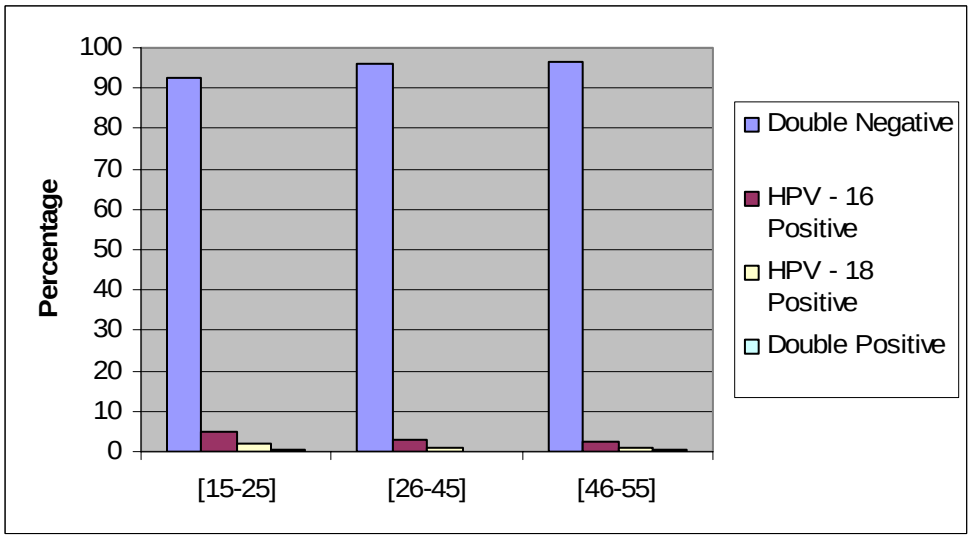
% = n/評価可能例 x 100

[15-25] = 15-25 歳

[20-25] = 20-25 歳

[26-45] = 26-45 歳

[46-55] = 46-55 歳



承認申請時において HPV-015 試験は安全性データのみ利用可能であったため、HPV-015 試験は本項では、ベースラインデータ(有効性データはない)のみ使用

図 2.5.4-9　HPV-008 試験および HPV-015 試験:ワクチン接種前における年齢別の HPV DNA の状況(総ワクチン接種コホート)

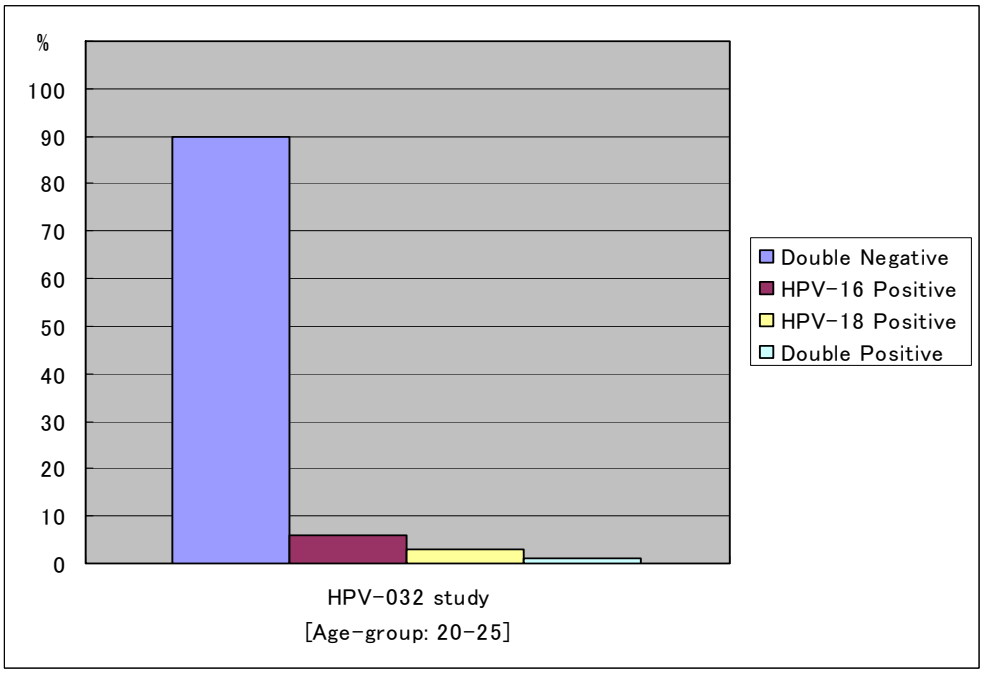


図 2.5.4-10　HPV-032 試験:ワクチン接種前における年齢別の HPV DNA の状況(総ワクチン接種コホート)

2.5.4.5.2.2.　　試験開始時に HPV DNA 陽性の女性における有効性

試験参加時に HPV-16 または HPV-18 の DNA 陽性と判定された被験者を対象に、同 HPV 型に起因する組織病理学的評価項目に対する有効性を評価することは、HPV への曝露の程度や感染の既往が異なる集団における本ワクチンの潜在的有効性を詳細に把握するためにも重要な評価項目である。

HPV-008 試験の中間解析では、探索的目的として、試験参加時に HPV-16 または HPV-18 の DNA が陽性と判定された被験者を対象に、同 HPV 型に起因する CIN に対する有効性を評価した。この結果は 2.7.3.3.3.4 および 5.3.5.1 の HPV-008 試験中間報告書に示す。なお、本試験における無作為化の時点では、ベースライン時の HPV DNA の有無は考慮に入れなかった。

TVC-1、TVC-2 における、ベースライン時に HPV DNA 陽性であった被験者に発現した HPV-16/18 に起因する CIN1+および CIN2+に対する有効性(事前にプロトコールで規定した解析計画に基づいて解析した結果)を表 2.5.4-44 に示す。

TVC-1 では、ベースライン時に HPV DNA 陽性かつ血清抗体陽性であった被験者に発現した HPV-16 または HPV-18 に起因する CIN2+の発生例数には明らかな不均衡がみられたが(本ワクチン群および対照群でそれぞれ 33 例および 18 例、VE=-74.4%[-267.7, 13.5])、同じ部分集団でも HPV-16 または HPV-18 に起因する CIN1+の発生例数では不均衡は比較的小さかった(33 例および 25 例、VE=-24.3%[-140.2, 34.6])。TVC-1 解析対象の部分集団に含まれる症例数(ベースライン時に HPV DNA 陽性であった 1157 例)は少なかったため、前述の解析で認められた群間差のいずれも統計的に有意ではなかった。

ワクチン接種時点において合併症または既往歴として認められた HPV-16 または HPV-18 に起因する病変の進行に対するワクチンの影響の有無を評価するため、ベースライン時に HPV DNA 陽性および/または血清抗体陽性であった TVC-1 の被験者を対象として追加解析を実施した。大規模な部分集団(N=4270)を用いた本解析では、HPV-16 および HPV-18 に起因する CIN2+に対する有効性は-27.5%(-114.0, 23.4)であった。細胞診が陰性であった被験者のうち HPV-16/18 DNA 陽性かつ血清抗体陽性であった被験者を対象とした追加解析(TVC-2)では群間の不均衡はみられなかった(有効性: -23.9%[-556.3, 74.9] 本ワクチン群 6 例、対照群 5 例)。

表 2.5.4-44 HPV-008 試験: HPV DNA 陽性者における HPV-16/18 に起因する組織学的病変に対するワクチンの有効性

評価項目	HPV 群		HAV 群		ワクチンの有効性			P 値
	N	N	n	N	%	LL	UL	
ベースライン時に HPV DNA 陽性および血清抗体陰性(TVC-1)								
CIN2+	292	17	279	19	16.5	-91.0	63.9	0.7311
CIN1+	292	23	279	27	20.7	-58.7	60.8	0.4628
ベースライン時に HPV DNA 陽性および血清抗体陽性(TVC-1)								
CIN2+	310	33	286	18	-74.4	-267.7	13.5	0.0778
CIN1+	310	33	286	25	-24.3	-140.2	34.6	0.4900
ベースライン時に HPV DNA 陽性(TVC-1)								
CIN2+	601	50	556	37	-25.7	-113.9	25.2	0.3158
CIN1+	601	56	556	52	0.5	-58.5	37.3	1.0000
ベースライン時に HPV DNA 陽性および/または血清抗体陰性(TVC-1)								
CIN2+	2124	50	2146	40	-27.5	-114.0	23.4	0.2874
CIN1+	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
ベースライン時に HPV DNA 陽性および血清抗体陰性(TVC-2)								
CIN2+	175	6	172	5	-23.9	-556.3	74.9	1.0000
CIN1+	175	6	172	5	-23.9	-556.3	74.9	1.0000

HPV 群 = HPV-16/18 L1 VLP/AS04 ワクチン (3 ロット) = ワクチン群
HAV 群 = A 型肝炎ワクチン(3 ロット) = 対照群
ND: 解析せず
N = 各群の被験者数
n = 各群の被験者のうち少なくとも 1 回の事象が報告された被験者数
VE (%) = Vaccine Eficacy(ワクチンの有効性)(条件付正確法)
LL, UL = 97.9%信頼区間の下限と上限
P 値 = Fisher の両側正確検定

両群における HPV DNA 陽性かつ血清抗体陽性の被験者数と、ベースライン時にローグレードの細胞学的異常が認められ、試験中に HPV-16 または HPV-18 に起因する CIN2+が発現した被験者数を表 2.5.4-45 に示す。これらの症例数は TVC-1(ベースライン時の細胞診が陰性またはローグレードの異常であった被験者)と TVC-2(ベースライン時の細胞診が陰性であった被験者)の被験者数の差から算出することができる。

表 2.5.4-45 HPV-008 試験:HPV DNA 陽性および血清抗体陽性の被験者(ベースライン時)における HPV-16/18 に起因する CIN2+

群	TVC-1 (細胞診が正常またはローグレード)		TVC-2 (細胞診が正常)		0 ヵ月目の細胞診がローグレードの被験者 (TVC-1 – TVC-2)	
	N	n	N	n	N	n (% of N)
HPV	310	33	175	6	135	27 (20%)
HAV	286	18	172	5	114	13 (11%)
合計	596	51	347	11	249	40 (16%)

HPV = HPV-16/18 L1 VLP/AS04 ワクチン (3 ロット) = ワクチン群
HAV = A 型肝炎ワクチン(3 ロット) = 対照群
N = 各群の被験者数
n = 各群の被験者のうち少なくとも 1 回の事象が報告された被験者数

HPV DNA 陽性かつ血清抗体陽性であった被験者 249 例中 40 例(16%)は、ベースライン時にローグレードの細胞学的異常(ASC-US/HC Ⅱ または LSIL)が認められ、試験中に HPV-16 ま

たは HPV-18 に起因する CIN2+と診断された。ALTS 試験で得られたデータによると[Cox, 2005]、ASC-US/HCⅡまたは LSIL を有する集団において検出頻度の高い HPV 型による CIN2+病変の発生率は 15-20%と予測される。したがって、前述の HPV DNA 陽性かつ血清抗体陽性の部分集団では、ベースライン時における検出頻度の高い HPV 型に起因する CIN2+病変の発現例数は 37-50(249 例の 15-20%)と予測された。実際に、HPV DNA 陽性かつ血清抗体陽性の部分集団において認められた CIN2+病変の数は、この予測と一致した。これらの病変のほとんどは 6 ヵ月目の来院後に発見されたが、HPV-008 試験では厳密なアルゴリズム(6 ヵ月の間隔を置いた 2 回連続の細胞診でローグレードの異常が認められればコルポスコピーおよび生検を実施することとした)を用いたため、HPV-16 および HPV-18 に起因する病変を検出できる最初のコルポスコピーは 6 ヵ月目の来院時に実施された。CIN2+の細胞学的スクリーニングの感度はわずか 50-80%であるため、CIN2+の一部は試験参加時に存在していたにもかかわらず 12 ヵ月目の来院時でようやく検出された可能性もある。したがって、この部分集団における CIN2+の多くは試験参加時にすでに存在し、本ワクチン群と対照群間の CIN2+の不均衡がすでにベースライン時から発生していたと考えられる。さらに、HPV-008 試験および HPV-009 試験のどちらにおいても、本ワクチン群と対照群間で HPV-16/18 除去率に差がみられなかったことから(2.5.4.3.11 参照)、本ワクチンは既存の HPV 感染症に悪影響を及ぼさないことが示唆された。

ローグレードの細胞学的異常が認められた被験者の内訳をみると、両群間で若干の差が認められた(本ワクチン群と対照群でそれぞれ 135 例と 114 例)。症例数が少ないことと併せて、ローグレードの細胞学的異常は将来進行してハイグレードになる可能性があることから、このわずかな差から HPV DNA 陽性かつ血清抗体陽性の集団のうち CIN2+が発現する症例数の差を説明可能であると考えられる。なお、試験参加時に細胞学的異常が認められた被験者(1458 例)のうち、CIN2+まで進行した被験者は、本ワクチン群で 57 例、対照群で 52 例であった。このことから、細胞学的異常から CIN2+へ進行した症例数全体をみると、2 群間に不均衡はないことが示唆された。

以上のことから、本ワクチンは 1 回目ワクチン接種時にすでに発現していた HPV-16 または HPV-18 に起因する組織病理学的病変に対しては防御効果を持たないことが示された。逆に信頼区間は 0 をまたいでいることから、これらの被験者において HPV-16 または HPV-18 を原因とする子宮頸部疾患が本ワクチン接種により増悪するという証拠は認められなかった。

これらの知見は、年齢を問わず性的な活動を行う女性にとって重要であり、HPV-16 または HPV-18 DNA 陽性の女性においても有害な影響はないと予想されるものであった。

2.5.4.5.2.3.　　試験開始時に HPV DNA 陽性の女性における免疫原性

HPV-003 試験では試験開始時に DNA 陽性であった女性における免疫原性のデータを評価した。HPV-003 試験は、ワクチン接種前の HCⅡ検査で HPV-16 または HPV-18 DNA 陽性と判定された 18-30 歳の健康女性を対象として実施した。これらの女性におけるパパニコロー

染色検査の結果は正常または ASC-US 以下(または AGC-US 以下)であり、コルポスコピーで CIN および SIL は認められなかった。本試験の主要目的は、子宮頸部細胞の検体から HPV-16 または HPV-18 DNA が検出された健康な成人女性に本ワクチンを接種したときの安全性を検討することであった。副次目的は、これらの女性における抗体反応を評価することであった。本試験への参加時に HPV DNA 陽性であった女性における GMT は、他の試験対象である同様の集団、すなわちワクチン接種前に血清抗体陰性かつ HPV DNA 陰性であった女性に認められた GMT とほぼ同じパターンを示した(5.3.5.1 HPV-003 試験総括報告書参照)。

年齢が 26 歳以上で試験参加時に HPV DNA 陽性であった女性における免疫原性のデータは、現時点では得られていない。

2.5.4.5.3.　接種方法の変更が有効性および免疫原性に与える影響

2.5.4.5.3.1.　2 回しか接種を受けていない被験者における有効性

本臨床開発計画では、3 回接種スケジュールの遵守率が高かったため、2 回接種後の有効性については評価が困難であった。主要な有効性試験である HPV-008 試験では、被験者のほとんど(91.6%)が全 3 回のワクチン接種を受けており、2 回しかワクチンの接種を受けていない被験者はわずか 5.3%であった。

2 回しか接種を受けていない 977 例(総ワクチン接種コホート)のうち、ベースライン時の細胞診の結果に基づき、966 例を TVC-1 として評価した。うち 616 例は試験を中止したため追跡調査情報を入手できず、69 例はベースライン時に HPV-16 および HPV-18 DNA 陽性であった。この結果、評価を行った被験者はわずか 281 例(総ワクチン接種コホートの全被験者の 1.5%)となり、被験者数とエンドポイントの発生数が極めて少なかった(HPV-16 または HPV-18 の一時感染が認められた症例数は、本ワクチン群で 2 例、対照群では 4 例であった)ため、一時感染に対する有効性に関する結論を導くことができなかった。6 ヵ月定義の持続感染についても症例数が少なかったため同様の解析を行うことができなかった。5.3.5.1 の HPV-008 試験中間報告書に本解析に関する詳細な情報を記載した。

HPV-008 試験で 2 回しか接種を受けなかった少数例の部分集団では有効性の解析による確定的な結論を出せなかったが、HPV-008 試験の TVC-1 を対象とした有効性の解析では重要な知見が得られた。本試験の中間解析はイベントトリガー型として実施した。中間解析時点で被験者の 90%以上が 12 ヵ月目の来院を終了しており、約 70%が 18 ヵ月目、約 25%が 24 ヵ月目の来院を終了していた。中間解析時点で PCR の検査結果が得られた被験者の割合は、12 ヵ月目ではほぼ全員であり、18 ヵ月目では約 42%、24 ヵ月目では 3%であった(2.7.3.3.2.1 参照)。

結果として、HPV-008 試験の中間解析の時点で、評価対象の評価項目に関連する感染のほとんどが 6 ヵ月目以前に起きており(6 ヵ月目来院時に転帰を確認)、このためワクチン接種

を完了する前に有効性が発現していたことが示された。したがって、中間解析時点で認められた確かな有効性は、その多くが早い段階での有効性の発現を示すものであった。

2.5.4.5.3.2.　　接種方法の変更が免疫原性に与える影響

本ワクチンの接種スケジュールとして、0、1 および 6 ヵ月目の 3 回接種を選択した最初の根拠は、GSK Biologicals 社の Engerix®-B の過去の成績に基づいており、また非臨床データと HPV-002 試験の臨床データも考慮された(2.5.1.2.3 および 2.7.3.4.1 参照)。

HPV-008 試験の中間解析のデータは、本ワクチンの接種スケジュールが変更可能であることを裏付けるものとなった(2.7.3.3.3.5 および 5.3.5.1 HPV-008 試験中間報告書参照)。HPV-008 試験では、1 回目接種後 30 日に 2 回目のワクチン接種を行うよう推奨されたが、実際に 2 回目の接種が行われた時期にはばらつきがあった。1 回目接種から実際の 2 回目接種までの期間を 15-45 日(0、1 および 6 ヵ月目の接種スケジュールに相当する)と 46-75 日(0、2 および 6 ヵ月目の接種スケジュールに相当する)に分け、被験者に誘導された GMT を比較する解析を実施した。いずれのスケジュールにおいても、3 回目の接種を 1 回目接種後 90-210 日の期間に行った被験者を解析の対象とした。どちらのスケジュールで本ワクチンを接種した場合も、HPV-16 および HPV-18 に対して同程度の免疫応答が誘導された(図 2.5.4-11)。

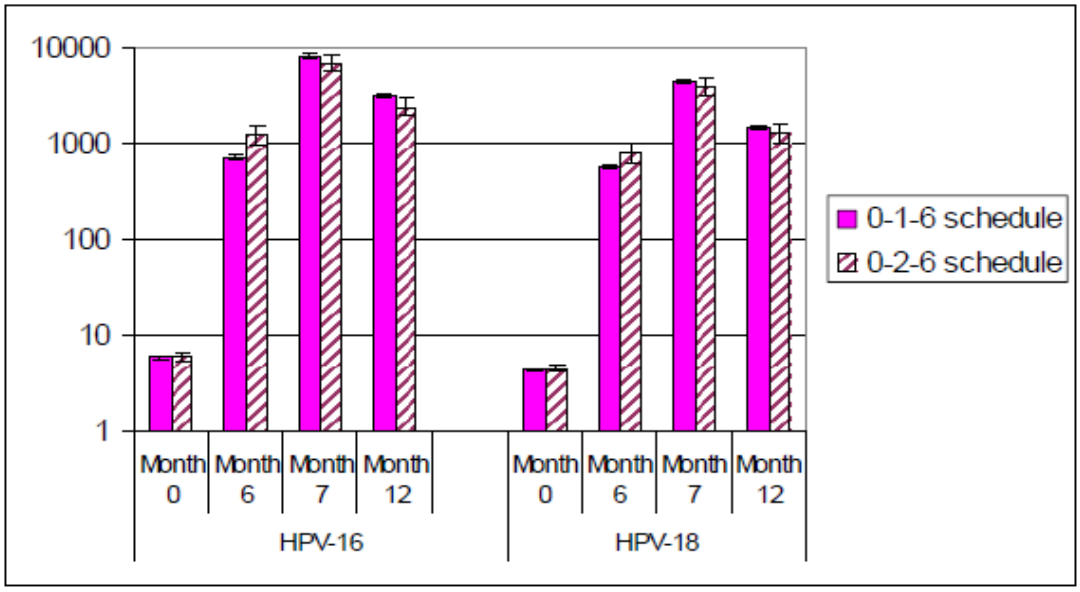


図 2.5.4-11　　HPV-008 試験:ワクチン接種スケジュール別(0、1 および 6 ヵ月目あるいは 0、2 および 6 ヵ月目)の抗 HPV-16/18 抗体の GMTs(7 ヵ月目)の比較(総ワクチン接種コホート)

2.5.4.5.4. 地域ごとの有効性および免疫原性

本ワクチンの臨床開発は、さまざまな地理的地域に位置する 35 ヵ国以上の国々における世界規模の開発として行われている。したがって、有効性のデータ(HPV-001/007 試験および HPV-008 試験)および免疫原性のデータ(HPV-001/007 試験および HPV-013 試験)は世界各国の多様な人種の女性から成るさまざまな集団から得られたものである。

本項では、これらの複数の国で実施した臨床試験における、地域ごとの有効性および免疫原性の成績の層別結果を示し、また、本邦で実施した 2 試験(HPV-032 試験および HPV-046 試験)の成績と海外で実施した臨床試験の成績とを比較検討した結果を示す。

2.5.4.5.4.1. HPV-008 試験における地域ごとの有効性

HPV-008 試験の中間解析では、試験実施計画書に事前に定めた解析として、CIN2+が発現した症例の地域別(アジア太平洋諸国、欧州、ラテンアメリカおよび北米)の有効性を解析した(2.7.3.3.3.6 および 5.3.5.1 HPV-008 試験総括報告書参照)。

HPV-16 および HPV-18 に起因する CIN2+が発現した 23 例の地域別の内訳は、アジア太平洋諸国(N=5368)7 例、欧州(N=5934)10 例、ラテンアメリカ(N=2164)1 例および北米(N=2160)5 例であった。HPV 型判定アルゴリズムによる解析の対象外であった 3 例のうち、本ワクチン群では HPV-16 または HPV-18 に起因する CIN2+の 2 例がともにアジア太平洋諸国で報告され、対照群の 1 例は欧州で報告された。中間解析時点では HPV-16 または HPV-18 に起因する組織病理学的事象(CIN2+および CIN1+)の発生数が少なかったため、地理的地域による差を評価することはできなかった(2.7.3.3.3.6 および 5.3.5.1 HPV-008 試験中間報告書参照)。

6 ヵ月定義の HPV-16 または HPV-18 の持続感染というウイルス学的評価項目に関して、次のとおり全地域で同程度の有効性が認められた: 北米(80.3%)、アジア太平洋諸国(76.1%)、欧州(80.6%)およびラテンアメリカ(83.6%)。12 ヵ月定義の持続感染でも同様の結果が認められた(5.3.5.1 HPV-008 試験中間報告書参照)。

2.5.4.5.4.2. HPV-007 試験における地域ごとの有効性および免疫原性

HPV-16 および/または HPV-18 の一時感染と持続感染に対する有効性について、地理的な(北米またはブラジル)影響を評価するため、HPV-001/007 試験の併合データに基づいた探索的解析を実施した(2.7.3.3.3.6 参照)。各地域における有効性には強い相関性が確認された。

- 一時感染: 北米で 80.9%(95%CI: 64.9, 90.4)、ブラジルでは 80.6%(95%CI: 64.1, 90.2)
- 持続感染(6 ヵ月定義): 北米で 96.9%(95%CI: 81.4, 99.9)、ブラジルでは 96.2%(95%CI: 77.0, 99.9)
- 持続感染(12 ヵ月定義): 北米で 94.6%(95%CI: 65.3, 99.9)、ブラジルでは 92.8%(95%CI: 52.1, 99.8)

HPV-001 試験および HPV-007 試験では、免疫原性を地域ごと(北米またはブラジル)に層別した(2.7.3.3.3.6 参照)。血清抗体陽性率に関しては、どの時点においても両地域で同様の高い

免疫原性が示された。しかし、7ヵ月目の抗 HPV-16 および抗 HPV-18 抗体の GMT に関しては、ブラジルの被験者の方が低かった。

ブラジルの被験者の GMT は以下のとおりであった。

- 抗 HPV-16 抗体価: 3861.6EL.U./mL(95%CI: 3352.0, 4448.7)
- 抗 HPV-18 抗体価: 3030.5EL.U./mL(95%CI: 2672.1, 3436.8)

北米の被験者の GMT は以下のとおりであった。

- 抗 HPV-16 抗体価: 4745.5EL.U./mL(95%CI: 4001.8, 5627.5)
- 抗 HPV-18 抗体価: 3947.7EL.U./mL(95%CI: 3374.8, 4617.9)

これら 2 つの地域間に認められた傾向は、HPV-007 試験の後期になるにつれ認められなくなった(2.7.3.3.3.6 参照)。

2.5.4.5.4.3.　　HPV-013 試験における地域ごとの免疫原性

HPV-013 試験では、ラテンアメリカ(コロンビア、ホンジュラス、パナマ)、欧州(ドイツ)およびアジア(韓国、台湾)の免疫原性評価対象の部分集団を対象に、HPV-16 および HPV-18 に対する抗体の測定も行った。

ワクチンの免疫原性を全体と国別に評価した。国別の免疫原性の解析結果を 5.3.5.1 の HPV-013 試験総括報告書の追補 1 に示す。要約すると、評価対象のすべての国において、7ヵ月目時点で同様の高い免疫原性が認められた。例外として、ホンジュラスでは GMT が低く、台湾では GMT が高かった。

2.5.4.5.4.4.　国内外の有効性に関する臨床試験成績の比較

本邦で実施したHPV-032試験、ならびに海外で実施したHPV-008試験およびHPV-001/007試験における、有効性に関する試験成績の要約を表2.5.4-46に示す。

HPV-032試験の主要評価項目であるHPV-16またはHPV-18の持続感染(6ヵ月定義)に対する有効性は、HPV-032試験では100%、HPV-008試験では80.4%、HPV-001/007試験では100%と、国内外の3試験すべてで高い有効率が確認された。また、HPV-16またはHPV-18の一時感染に対する有効性についても、HPV-032試験では82.2%、HPV-008試験では72.5%、HPV-001/007試験では95.3%と、国内外の3試験すべてで高い有効率が確認された。

HPV-032試験では、12ヵ月定義の持続感染、細胞学的評価項目および組織病理学的評価項目に対する本ワクチンの有効性を判定するだけの検出力がなく、また、中間解析Ⅱの実施時点において、組織病理学的評価項目の結果が確認されなかった。しかし、HPV-032試験で得られた有効性成績はHPV-008試験およびHPV-001/007試験の成績と同程度であった。

表 2.5.4-46 HPV-008 試験, HPV-001/007 試験および HPV-032 試験: HPV-16/18 に起因する評価項目に対するワクチンの有効性の要約

HPV-16/18 に起因する評価項目	HPV 群		対照群		VE		
	n	N	n	N	%	LL	UL
HPV-008 TVC-1 解析							
HPV-16/18 の一時感染	154	8134	555	8168	72.5	66.0	77.9
HPV-16/18 の持続感染 (6 ヵ月)	38	6344	193	6402	80.4	70.4	87.4
HPV-16/18 の持続感染 (12 ヵ月)	11	3386	46	3437	75.9	47.7	90.2
HPV-16/18 に起因する≥ASC-US	30	7788	169	7837	82.2	72.0	89.2
HPV-16/18 に起因する CIN1+	3	7788	28	7838	89.2	59.4	98.5
HPV-16/18 に起因する CIN2+	2	7788	21	7838	90.4	53.4	99.3
HPV-001/007 36 ヵ月時点 (総コホート*)							
HPV-16/18 の一時感染*	4	401	70	372	95.3	87.4	98.7
HPV-16/18 の持続感染 (6 ヵ月)*	0	401	34	372	100.0	90.0	100.0
HPV-16/18 の持続感染 (12 ヵ月)*	0	401	20	372	100.0	81.8	100.0
HPV-16/18 に起因する≥ASC-US	2	505	54	497	96.7	87.3	99.6
HPV-16/18 に起因する CIN1+	0	481	15	470	100	73.4	100
HPV-16/18 に起因する CIN2+	0	481	9	470	100	51.3	100
HPV-032 ATP 有効性解析コホート							
HPV-16/18 の一時感染	6	403	33	406	82.2	46.2	95.8
HPV-16/18 の持続感染 (6 ヵ月)	0	358	9	367	100.0	20.5	100.0
HPV-16/18 の持続感染 (12 ヵ月)	0	37	1	23	100.0	-11807.9	100.0
HPV-16/18 に起因する≥ASC-US	1	402	6	406	83.4	-116.2	99.9

Data Source: HPV-008 中間報告書、HPV-007 最終報告書(36 ヵ月)および HPV-032 中間報告書 II
HPV 群= HPV ワクチン
対照群: HAV = A 型肝炎ワクチン(HPV-008 試験および HPV-032 試験)、$Al(OH)_3$ (HPV-001/007 試験)
N = 各群の被験者数
n = 各群において少なくとも 1 件の事象が報告された被験者数
追跡期間は 1 回目接種後の次の日から開始、HPV-032 試験では追跡期間は 3 回目接種後の次の日から開始
VE (%) = Vaccine efficacy (ワクチンの有効性)(条件付正確法)
LL, UL = 97.9% 信頼区間の下限および上限 (HPV-008 試験)
LL, UL = 95% 信頼区間の下限および上限 (HPV-001/007 試験)
LL, UL = 99% 信頼区間の下限および上限 (HPV-032 試験)
* HPV-001/007 試験(併合)のウイルス学的評価項目は有効性の ATP 解析コホートで示した
TVC-1 = Total Vaccinated Cohort 1(総ワクチン接種コホート 1)

2.5.4.5.4.5. 国内外の免疫原性に関する臨床試験成績の比較

若年成人女性における免疫原性(HPV-032 試験および HPV-008 試験)

HPV-032 試験で得られた免疫原性データと、HPV-008 試験に組み入れられた同年齢（20-25 歳）の部分集団で得られた免疫原性データとの比較を行った(表 2.5.4-47、図 2.5.4-12 および図 2.5.4-13)。

両試験ともに、2 回目接種後(6 ヵ月目)および 3 回目接種後(7 ヵ月目)において、抗 HPV-16 抗体および抗 HPV-18 抗体の陽性率が高かった(99%以上)。また、両試験ともに GMT は 6 ヵ月目(2 回目接種後)から 7 ヵ月目(3 回目接種後)にかけて顕著に上昇した。ピーク時(7 ヵ月目時点)の抗 HPV-16 抗体の GMT は、HPV-008 試験(20-25 歳の部分集団)では 7831.9EL.U./mL(95%CI: [7190.2, 8531.0])、HPV-032 試験では 7658.1EL.U./mL(95%CI: [7079.0, 8284.6])であり、抗 HPV-18 抗体の GMT は、HPV-008 試験(20-25 歳の部分集団)では 4350.9EL.U./mL(95%CI: [4013.5, 4716.6])、HPV-032 試験では 3911.6EL.U./mL(95%CI: [3619.0, 4227.8])であり、本ワクチンの免疫原性データは、HPV-008 試験と HPV-032 試験とで同程度であった。

以上のことから、日本人女性における本ワクチンの免疫原性の成績が、外国人女性で得られた免疫原性と同程度であったことから、より長期間の免疫原性についても、外国人女性で得られた免疫原性(6.4 年まで)と同程度の免疫原性が日本人女性においても得られると考えられた。

表 2.5.4-47 HPV-008 試験(20-25 歳の部分集団)および HPV-032 試験:抗 HPV-16/18 抗体の血清抗体陽性率および GMTs(ATP 免疫原性解析コホート)

抗体	接種前の抗体の有無	時期	HPV-008 (20-25 歳の部分集団)					HPV-032 (20-25 歳)				
			N	n S+ (%)	GMT	LL	UL	N	n S+ (%)	GMT	LL	UL
HPV-16	陰性および陽性	PRE	606	116 (19.1)	5.9	5.5	6.4	379	56 (14.8)	5.4	4.9	5.8
		PⅡ (M6)	601	600 (99.8)	669.7	612.9	731.9	379	379 (100)	707.4	647.4	772.9
		PⅢ (M7)	606	602 (99.3)	7831.9	7190.2	8531.0	379	379 (100)	7658.1	7079.0	8284.6
HPV-18	陰性および陽性	PRE	606	67 (11.1)	4.4	4.1	4.6	378	55 (14.6)	4.5	4.2	4.8
		PⅡ (M6)	601	600 (99.8)	538.1	497.4	582.1	378	378 (100)	504.9	463.1	550.5
		PⅢ (M7)	606	602 (99.3)	4350.9	4013.5	4716.6	378	378 (100)	3911.6	3619.0	4227.8

Data Source: HPV-032 中間報告書 I
GMT = geometric mean antibody titer calculated on all subjects(すべての被験者における幾何平均抗体価)
N = ワクチン接種前の結果が評価可能であった例数
n S+/% S+ = ELISA で血清抗体陽性の被験者の例数/ELISA で血清抗体陽性の被験者の割合(抗 HPV-16 抗体≥ 8EL.U./mL、抗 HPV-18 抗体≥7EL.U./mL)
LL/UL = 95% 信頼区間の下限および上限
PRE = Prevaccination(ワクチン接種前)
PⅡ(M6) = Post DoseⅡ (2 回目接種後)(6 ヵ月目)
PⅢ(M7) = Post DoseⅢ (3 回目接種後)(7 ヵ月目)

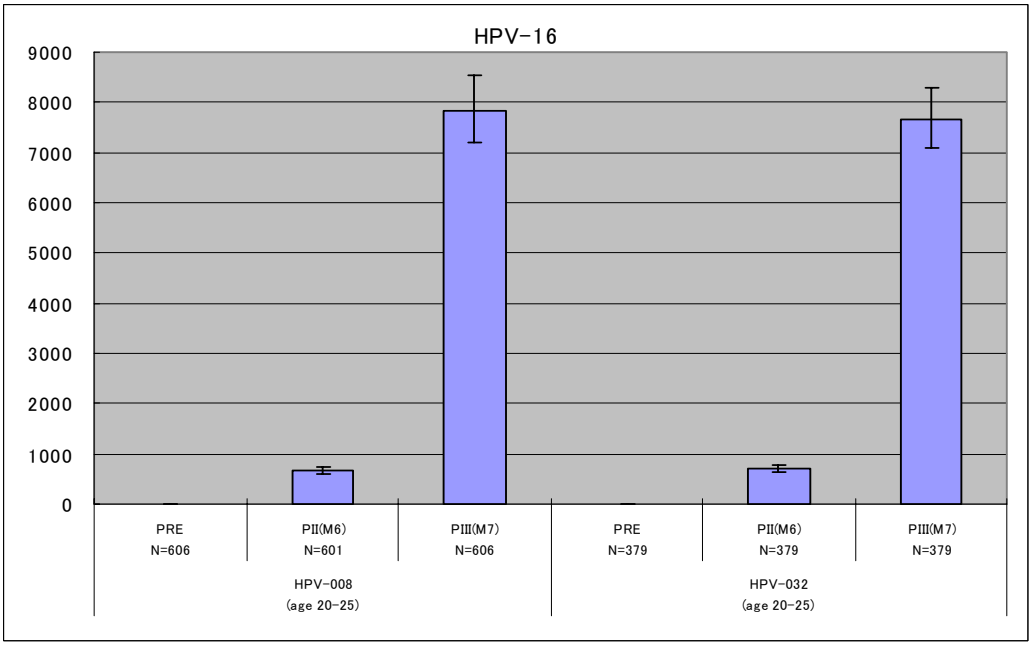


図 2.5.4-12　HPV-008 試験(20-25 歳の部分集団)および HPV-032 試験:抗 HPV-16 抗体の GMTs(ATP 免疫原性解析コホート)

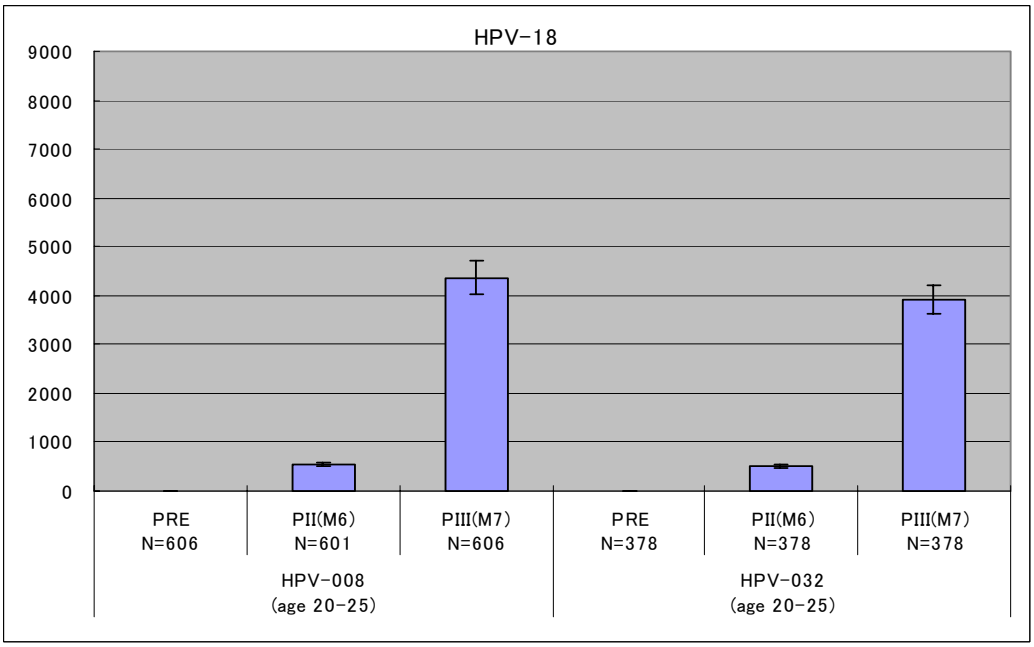


図 2.5.4-13　HPV-008 試験(20-25 歳の部分集団)および HPV-032 試験:抗 HPV-18 抗体の GMTs(ATP 免疫原性解析コホート)

思春期前／思春期の女性における免疫原性(HPV-046 試験、HPV-012 試験および HPV-013 試験)

HPV-046 試験で得られた免疫原性データと、HPV-012 試験に組み入れられた同年齢（10-14 歳）の部分集団で得られた免疫原性データおよび HPV-013 試験で得られた免疫原性データとの比較を行った(表 2.5.4-48、図 2.5.4-14 および図 2.5.4-15)ところ、各試験ともに、3 回目接種後(7 ヵ月目)において、抗 HPV-16 抗体および抗 HPV-18 抗体の陽性率が 100%となった。また、各試験ともに GMT は 7 ヵ月目(3 回目接種後)に顕著に上昇した。ピーク時(7 ヵ月目時点)の抗 HPV-16 抗体の GMT は、HPV-012 試験(10-14 歳)では 17272.5EL.U./mL(95%CI: [15117.9, 19734.1])、HPV-013 試験では 20018.1EL.U./mL(95%CI: [18799.3, 21315.9])、HPV-046 試験では 19748.0EL.U./mL(95%CI: [17147.7, 22742.7])であり、抗 HPV-18 抗体の GMT は、HPV-012 試験(10-14 歳)では 6863.8EL.U./mL(95%CI: [5976.3, 7883.0])、HPV-013 試験では 8359.4EL.U./mL(95%CI: [7820.8, 8935.1])、HPV-046 試験では 8765.3EL.U./mL(95%CI: [7543.8, 10184.4])であった。

以上のことから、思春期前／思春期の日本人女性における本ワクチンの免疫原性の成績が、思春期前／思春期の外国人女性で得られた免疫原性と同程度であったことから、より長期間の免疫原性についても、外国人女性で得られた免疫原性(18 ヵ月時点まで)と同程度の免疫原性が、日本人女性においても得られると考えられた。

表 2.5.4-48 HPV-012 試験(10-14 歳)、HPV-013 試験(10-14 歳)および HPV-046 試験(10-15 歳):抗 HPV-16/18 抗体の血清抗体陽性率および GMTs(ATP 免疫原性解析コホート)

抗体	接種前の抗体の有無	時期	HPV-012(10-14 歳)			HPV-013(10-14 歳)			HPV-046(10-15 歳)		
			N	n S+ (%)	GMT (LL;UL)	N	n S+ (%)	GMT (LL;UL)	N	n S+ (%)	GMT (LL;UL)
HPV-16	陰性および陽性	PRE	148	5 (3.4)	4.3 (4.0;4.5)	670	40 (6.0)	4.3 (4.2;4.5)	99	7 (7.1)	4.4 (4.1;4.8)
		PⅢ (M7)	148	148 (100)	17139.3 (15012.3; 19567.7)	656	656 (100)	20018.1 (18799.3; 21315.9)	99	99 (100)	19748.0 (17147.7; 22742.7)
HPV-18	陰性および陽性	PRE	147	6 (4.1)	3.6 (3.5;3.8)	668	29 (4.3)	3.8 (3.7;3.9)	98	4 (4.1)	3.7 (3.5;3.9)
		PⅢ (M7)	147	147 (100)	6762.9 (5909.5; 7739.4)	655	655 (100)	8359.4 (7820.8; 8935.1)	98	98 (100)	8765.3 (7543.8; 10184.4)

Data Source:HPV-012 試験総括報告書、HPV-013 試験総括報告書、HPV-046 試験総括報告書
GMT = geometric mean antibody titer calculated on all subjects(すべての被験者における幾何平均抗体価)
N = ワクチン接種前の結果が評価可能であった例数
n S+/% S+ = ELISA で血清抗体陽性の被験者の例数/ELISA で血清抗体陽性の被験者の割合(抗 HPV-16 抗体≥8EL.U./mL、抗 HPV-18 抗体≥7EL.U./mL)
LL/UL = 95% 信頼区間の下限および上限
PRE = Prevaccination(ワクチン接種前)
PⅢ(M7) = Post DoseⅢ(3 回目接種後)(7 ヵ月目)

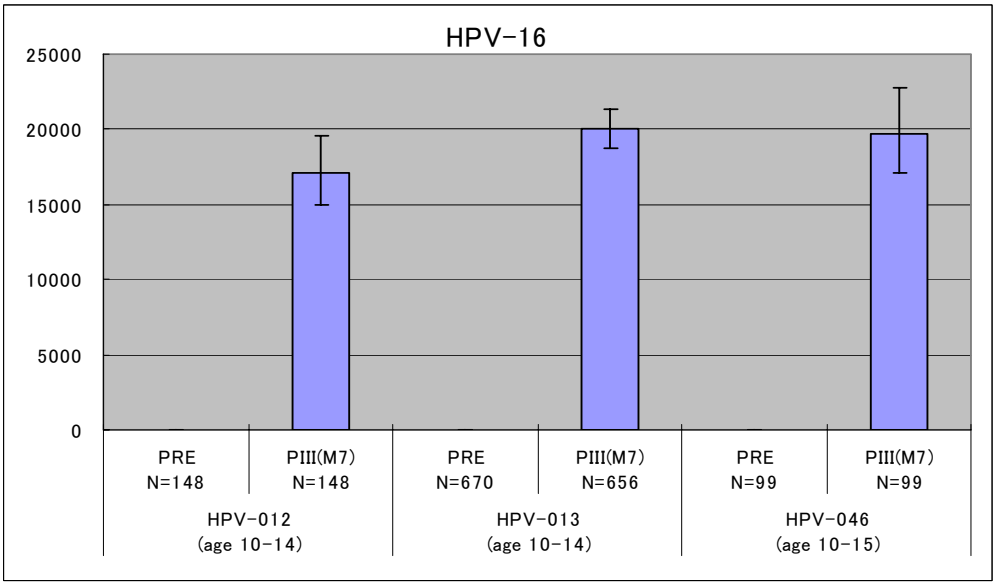


図 2.5.4-14　HPV-012 試験、HPV-013 試験および HPV-046 試験:抗 HPV-16 抗体の GMTs (ATP 免疫原性解析コホート)

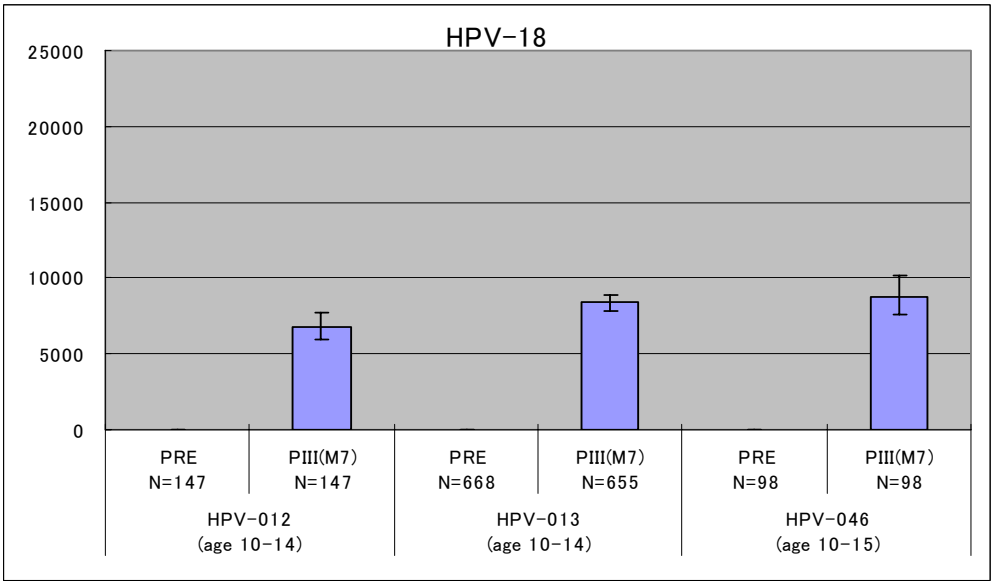


図 2.5.4-15　HPV-012 試験、HPV-013 試験および HPV-046 試験:抗 HPV-18 抗体の GMTs (ATP 免疫原性解析コホート)

2.5.4.5.4.6. 本邦の若年成人女性および思春期前／思春期の女性における免疫原性に関する臨床試験成績の比較(HPV-032 試験および HPV-046 試験)

本邦の 20-25 歳の女性を組み入れた HPV-032 試験で得られた免疫原性データと、本邦の 10～15 歳の女性を組み入れた HPV-046 試験で得られた免疫原性データとの比較を行った(表 2.5.4-49、図 2.5.4-16 および図 2.5.4-17)ところ、各試験ともに、2 回目接種後(6 ヵ月目)において、抗 HPV-16 抗体および抗 HPV-18 抗体の陽性率が 100%となった。また、各試験ともに GMT は 7 ヵ月目(3 回目接種後)に顕著に上昇した。ピーク時(7 ヵ月目時点)の抗 HPV-16 抗体の GMT は、HPV-032 試験(20-25 歳)では 7658.1EL.U./mL(95%CI: [7079.0, 8284.6])、HPV-046 試験(10-15 歳)では 19748.0EL.U./mL(95%CI: [17147.7, 22742.7])であり、抗 HPV-18 抗体の GMT は、HPV-032 試験では 3911.6EL.U./mL(95%CI: [3619.0, 4227.8])、HPV-046 試験では 8765.3EL.U./mL(95%CI: [7543.8, 10184.4])であった。以上のことから、10-15 歳の低年齢層の日本人女性では、20-25 歳の日本人女性と比べ 2 倍以上の GMT が得られた。この比較結果は、海外で実施した低年齢層との Age bridge 試験である HPV-012 試験の結果と同様であった。

表 2.5.4-49 HPV-032 試験(20-25 歳)および HPV-046 試験(10-15 歳):抗 HPV-16/18 抗体の血清抗体陽性率および GMTs (ATP 免疫原性解析コホート)

抗体	接種前の抗体の有無	時期	HPV-032(20-25 歳)					HPV-046(10-15 歳)				
			N	n S+ (%)	GMT	LL	UL	N	n S+ (%)	GMT	LL	UL
HPV-16	陰性および陽性	PRE	379	56 (14.8)	5.4	4.9	5.8	99	7 (7.1)	4.4	4.1	4.8
		PⅢ (M7)	379	379 (100)	7658.1	7079.0	8284.6	99	99 (100)	19748.0	17147.7	22742.7
HPV-18	陰性および陽性	PRE	378	55 (14.6)	4.5	4.2	4.8	98	4 (4.1)	3.7	3.5	3.9
		PⅢ (M7)	378	378 (100)	3911.6	3619.0	4227.8	98	98 (100)	8765.3	7543.8	10184.4

Data Source:HPV-032 中間解析Ⅱ報告書および HPV-046 総括報告書
GMT = geometric mean antibody titer calculated on all subjects(すべての被験者における幾何平均抗体価)
N = ワクチン接種前の結果が評価可能であった例数
n S+/% S+ = ELISA で血清抗体陽性の被験者の例数/ELISA で血清抗体陽性の被験者の割合(抗 HPV-16 抗体≥ 8EL.U./mL、抗 HPV-18 抗体≥7EL.U./mL)
LL/UL = 95% 信頼区間の下限および上限
PRE = Prevaccination(ワクチン接種前)
PⅢ(M7) = Post DoseⅢ(3 回目接種後)(7 ヵ月目)

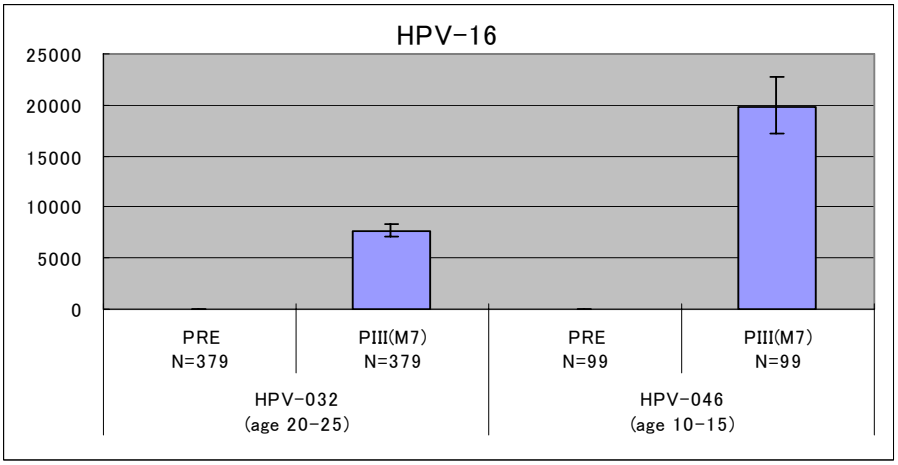


図 2.5.4-16　HPV-032 試験(20-25 歳)および HPV-046 試験(10-15 歳):抗 HPV-16 抗体の GMTs (ATP 免疫原性解析コホート)

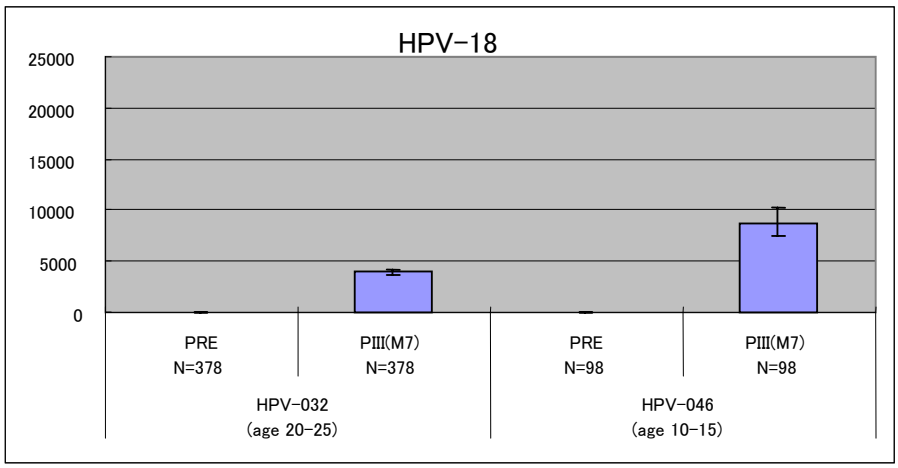


図 2.5.4-17　HPV-032 試験(20-25 歳)および HPV-046 試験(10-15 歳):抗 HPV-18 抗体の GMTs (ATP 免疫原性解析コホート)

2.5.4.5.4.7.　　地域ごとの有効性および免疫原性に関する結論

本ワクチンへの免疫応答には数ヵ国でわずかなばらつきが認められたが、有効性は各地域でおおむね同等であった。また、本ワクチンの有効性および免疫原性について、国内外の臨床試験成績の類似性が確認された。

2.5.4.5.5. 経口避妊薬が有効性および免疫原性に与える影響

数件の横断的およびプロスペクティブ研究により、長期の経口避妊薬の使用はHPV感染の危険因子として特定されているが、重要度に関するそれぞれのエビデンスには一貫性がなく、この理由として異なる集団が研究の対象とされたことが考えられる[Trottier, 2006a]。

この補因子の有効性への影響を評価するため、HPV-001試験ではHPV-16およびHPV-18の一時感染に対する有効性にホルモン避妊薬が与える影響を検討する共変量解析を行った(2.7.3.3.3.7参照)。ホルモン避妊薬の使用の有無を問わず、同程度の有効性が認められた。

HPV-007試験では、おおむね高い有効性が得られたことを考慮し(24ヵ月目の中間解析)、ホルモン避妊薬の使用に関する共変量解析は行わなかった。経口避妊薬の定期的な使用を報告した被験者数は、本ワクチン群とプラセボ群でほぼ同数であった。全体的にみると、HPV-007試験の開始から24ヵ月目まで経口避妊薬を定期的に使用した女性は、本ワクチン群で122例(31%)、プラセボ群では143例(37%)であった。一時感染と持続感染(6ヵ月および12ヵ月定義)およびCIN2+病変に対して本ワクチンが高い有効性(98.1-100%)を示したことから、結論として経口避妊薬の長期使用は有効性に影響を及ぼさないと思われる。この共変量に関する詳細なデータを5.3.5.1のHPV-007試験の中間報告書(24ヵ月目)に示す。

HPV-014試験では、経口避妊薬の使用を共変量因子としてワクチンの免疫原性を評価する探索的解析を実施した。この探索的解析の結果からは、ホルモン避妊薬の使用によるワクチンの免疫原性への影響は明らかとされなかった。これらの解析の詳細なデータを5.3.5.1のHPV-014試験総括報告書追補1に示す。

結論として、有効性および免疫原性に経口避妊薬の使用による影響はみられず、本ワクチンはホルモン避妊薬の使用の有無にかかわらず女性に接種することができる。

2.5.4.5.6. 喫煙が有効性および免疫原性に与える影響

喫煙はHPV陽性の女性における子宮頸癌への進行に関与する補因子であることが知られている。喫煙により癌原性HPVの感染期間が長くなることも明らかとされている[Giuliano, 2002]。喫煙の免疫抑制作用が発癌の機序の一つとして示唆されている。

HPV-001試験では、感染率の群間比較による有効性の解析において、現喫煙者であるか否かを含むさまざまな共変量による層別化を行った。喫煙歴を共変量としたHPV-001試験の探索的解析では、一時感染に対する有効性に喫煙が与える負の影響は確認されなかった(2.7.3.3.3.8参照)。

HPV-014試験では、組入れ時に被験者に喫煙歴の有無を質問した。本試験で組み入れられた被験者全体の30.9%が現喫煙者であり、11.0%は過去に喫煙歴があり、58.1%は非喫煙者であった。喫煙状態に基づいて本ワクチンの免疫原性を評価する探索的解析を実施した。現喫

煙者の場合は、本ワクチンの免疫原性に喫煙の影響がみられ、この証拠として、現喫煙者では非喫煙者に比べて 3 回目接種後の GMT が低値を示した。B 型肝炎ワクチンなどの他のワクチンでも同様の現象が観察されていることから、この結果は予想できるものであった。

2.5.4.5.7.　　免疫抑制状態/HIV 抗体陽性が有効性および免疫原性に与える影響

自然免疫抑制または医原性免疫抑制を生じた患者を対象とした本ワクチンの評価は行われていない。

HIV 混合感染により、HPV 感染および HPV 感染に起因する CIN の発生率が増加する[Six, 1998; Heard, 1995; Fruchter, 1996; Holcomb, 1999]。

本ワクチンに関してこれまでに実施された試験では、HIV 血清抗体陽性または HIV 感染症を除外基準としているが、HIV 感染検査をスクリーニング基準として定めた試験はない。なお、臨床開発計画に参加している国々の多くでは、一般に HIV 感染率が低い。比較対照試験では各治療群への被験者の無作為化が十分に行われており、これらの試験で HIV 陽性の女性を組み入れたことにより生じ得るバイアスは、有効性を低くする傾向に働くと考えられる。どのワクチンに関しても、免疫抑制者(免疫抑制療法を受けている人を含める)に接種した場合は期待される免疫応答が得られない可能性があるが、HIV 感染者などの免疫抑制者を本ワクチン接種の対象から除外すべきではない。

GSK Biologicals 社の HPV-16/18 ワクチンは、子宮頸癌や HIV 感染の疾病負荷が大きい途上国を含め、全世界の国々で利用可能とすることを目的として開発された。このため、GSK Biologicals 社では、HIV 陽性女性における安全性と免疫原性のデータを得るため、米国での承認後の臨床試験を行うことを予定している(5.3.5.4 Risk management plan 参照)。

2.5.4.5.8.　　妊娠または授乳中の女性における有効性および免疫原性

妊婦および授乳婦への本ワクチンの接種は正式には評価されていないため、これらの女性への本ワクチン接種により示される免疫原性に関しては具体的なデータがない。本申請資料中のどの臨床試験においても、妊娠または授乳中の女性は除外･中止基準とされている。妊娠の可能性がない(すなわち不妊手術を受けている)こと、または妊娠の可能性がある場合は、禁欲または有効な避妊法を 1 回目ワクチン接種の 30 日前から行い、ワクチン 3 回接種後 2 ヵ月間はこのような避妊措置を継続することに同意した被験者を適格とした。各回のワクチン接種前に厳密な妊娠検査を実施し、試験中に妊娠した被験者に対してはその後のワクチン接種を行わないこととした。しかし、終了した臨床試験または進行中の臨床試験の追跡調査期間中に 1737 件の妊娠とその転帰が確認されている(2006 年 9 月 30 日現在)。これら 1737 件の妊娠のうち、415 例がワクチン接種期間中に妊娠(最後の月経期がワクチン接種の 30 日前からワクチン接種の 45 日後までの期間内に当てはまる状態と定義した)を報告した。すべての臨床試験において、すべての妊娠を厳密に監視し、転帰を調査した。終了した試験における妊娠時のワクチン接種例の安全性データを 2.5.5.8 および 2.7.4.2.1.4 に示す。

授乳婦ならびに母乳を与えられた新生児への本ワクチンの影響を評価する臨床試験は行われていない。

2.5.4.5.9.　　他のワクチンとの併用が有効性および免疫原性に与える影響

本臨床開発計画では、本ワクチンと他のワクチンの併用接種はこれまで評価されていない。現在米国において本ワクチンと髄膜炎菌の血清群 A、C、Y および W-135 の多糖体にジフテリア毒素を結合させたワクチン(MCV4、Menactra®)および沈降 Tdap ワクチン(Boostrix®、米国で承認取得)との併用接種について評価が行われている(HPV-018 試験)。

欧州においても、本ワクチンと dTpa-IPV ワクチン(Boostrix®-IPV、欧州で承認取得)との併用接種について評価する試験が最近開始された(HPV-042 試験)。

2.5.5. 安全性の概括評価

本ワクチンの臨床開発プログラムの概略を表 2.5.1-15 および表 2.5.1-16 に示す。

これらの表には、海外で実施した比較対照試験(HPV-001 試験、HPV-003 試験、HPV-007 試験[36 ヵ月時の最終解析]、HPV-008 試験[中間解析]、HPV-013/HPV-013 Ext 試験[18 ヵ月時の中間解析]、HPV-015 試験[安全性の中間解析])および非対照試験(HPV-004 試験、HPV-005 試験、HPV-012HPV-014 試験、HPV-014 Ext 試験[18 ヵ月時の中間解析]および HPV-016 試験[7 ヵ月目まで終了])の概略および本邦にて実施した比較対照試験(HPV-032 試験)、非対照試験(HPV-046 試験)の概略をまとめた。海外におけるこれらの試験を併せると 29953 例に及ぶ安全性評価のデータベースが構築された(HPV-007 試験の 24 ヵ月時から 36 ヵ月までのデータは除く)。このデータベースでは、海外で実施した臨床試験において 16142 例が本ワクチンの接種を 1 回以上受け、13811 例が対照群の接種を受けていた。このデータベースに含まれている症例の内訳は次のとおりである。

- 10-14 歳: 2226 例(うち 1194 例が本ワクチン群)
  HPV-012 試験
  HPV-013/HPV-013 Ext 試験(18 ヵ月時の中間解析)
- 15-25 歳: 21487 例(うち 11591 例が本ワクチン群)
  HPV-001 試験
  HPV-003 試験
  HPV-004 試験
  HPV-005 試験
  HPV-007 試験(24 ヵ月時の中間解析)
  HPV-008 試験(中間解析)
  HPV-012 試験
  HPV-014/HPV-014 Ext 試験(18 ヵ月時の中間解析)
  HPV-016 試験
  この年齢集団 21487 例のうち、6316 例(HPV-001 試験、HPV-007 試験[24 ヵ月時の中間解析]、HPV-008 試験[中間解析]、HPV-012 試験および HPV-014/HPV-014 Ext 試験[18 ヵ月時の中間解析]の被験者)が 15-17 歳であった。
- 26 歳以上: 6240 例(うち 3357 例が本ワクチン群)
  HPV-003 試験
  HPV-004 試験
  HPV-005 試験
  HPV-014/HPV-014 Ext 試験(18 ヵ月時の中間解析)
  HPV-015 試験(安全性の中間解析)

本邦で実施した臨床試験では、1140 例に及ぶ安全性評価のデータベースが構築された。このデータベースでは、619 例が本ワクチンの接種を 1 回以上受け、521 例が HAV 対照群の

接種を受けていた。本承認申請において、本邦にて実施した試験について以下に示す。なお、これらは安全性の併合解析には含めていない。

- 10-15 歳: 100 例(100 例が本ワクチン群)
  HPV-046 試験
- 20-25 歳: 1040 例(うち 519 例が本ワクチン群)
  HPV-032 試験(中間解析Ⅱ(イベントトリガー型))

このデータベースは、多様な民族的および人種的背景を有する女性被験者で構成され、現在または過去に HPV 感染または HPV 関連疾患を経験した女性被験者も含まれた。

なお、本ワクチンの安全性および副反応については、各試験の総括報告書(5.3.5 参照)に示すとともに、2.7.4 に要約を記述した。

上述の海外で実施した試験では、計 29953 例において安全性および副反応が評価され、うち 16142 例が本ワクチン群(各 L1 蛋白を 20μg ずつ含有する AS04 アジュバント添加ワクチン)、13811 例が対照ワクチンまたはプラセボ群(A 型肝炎ウイルス抗原 720EL.U./回を含有するワクチン[HAV720]、A 型肝炎ウイルス抗原 360EL.U./回を含有するワクチン[HAV360]または水酸化アルミニウム[ALU]のいずれか)であった(表 2.5.1-7)。なお、両 A 型肝炎ワクチンには $Al(OH)_3$ が添加されていた(HAV720 および HAV360 には、[$Al(OH)_3$ として]アルミニウムがそれぞれ 500μg および 250μg 添加されている)。本項では、これらの比較対照試験および非対照試験の人口統計学的データ、副反応データおよび安全性データを接種群別(本ワクチン群または対照群)または年齢別(10-14 歳、15-25 歳および 26 歳以上)に併合集計した結果を示す。

また、本邦で実施した試験の副反応データおよび安全性データを接種群別(本ワクチン群または対照群)または年齢別(10-15 歳および 20-25 歳)に集計した結果についても示す。

長期追跡データは、HPV-001/007 試験、HPV-008HPV-013 試験、HPV-013 Ext 試験(18 ヵ月目時点)および HPV-014/HPV-014 Ext 試験(18 ヵ月目時点)の 10-14 歳の被験者(ワクチン接種後 18 ヵ月目まで)、15-25 歳の被験者(ワクチン接種後 5.5 年目まで)および 26-55 歳の被験者(ワクチン接種後 18 ヵ月目まで)について得られている。また、以下に示す実施中の 5 試験については、これまでに得られた安全性データを本申請資料中に記述したが、これらの試験ではデータ固定日の 2006 年 9 月 30 日時点で全安全性データの解析が完了していなかったため、併合解析からは除外した。

- HPV-007 試験
  本試験は 36 ヵ月時の最終解析が終了している。データ固定時点である 24 ヵ月目の中間解析以降の重篤な有害事象ならびに妊娠および妊娠の転帰については、本申請資料中にデータを記述した。

- HPV-009 試験
  この大規模臨床試験は現在も実施中であり、中間解析を実施する予定はない。規制当局への報告要件を満たす重篤な有害事象(すなわち、予測できない事象で、治験責任医師によりワクチン接種との因果関係を否定できないと判定されたもの)を除いて、治験依頼者に対する盲検性が維持された。このため、本試験は安全性の併合解析から除外した。ただし、重篤な有害事象ならびに妊娠および妊娠の転帰に関する更新情報は、未開鍵、開鍵を問わず、本申請資料中に記述した。
- HPV-012 Ext 試験
  本試験は HPV-012 試験に引き続いて安全性および免疫原性を長期間にわたり評価する非対照継続試験であり、1 回目の解析は 24 ヵ月目に実施した。本試験にて報告されたデータ固定時点の重篤な有害事象ならびに妊娠および妊娠の転帰については、本申請資料中にデータを記述した。
- HPV-013 Ext 試験
  本試験は現在も実施中であるが、18 ヵ月時の中間解析が終了している。データ固定時点である 18 ヵ月目の中間解析以降の重篤な有害事象ならびに妊娠および妊娠の転帰については、本申請資料中にデータを記述した。
- HPV-014 Ext 試験
  本試験は現在も実施中であるが、18 ヵ月時の中間解析が終了している。データ固定時点である 18 ヵ月目の中間解析以降の重篤な有害事象ならびに妊娠および妊娠の転帰については、本申請資料中にデータを記述した。

本ワクチンの組成は 2.5.1.2.4 に示した。製造方法の相違点については 2.5.1.2.5 に示した。HPV-012 試験および HPV-016 試験では、得られた臨床データに基づき、[redacted] 工程(80L/80L 規模の製造方法 3)および [redacted] 工程(600L/600L 規模の製造方法 4)の副反応および安全性についてロット間の一貫性を評価した。また、HPV-012 試験では [redacted] 工程(80L/80L 規模の製造方法 3)と [redacted]/[redacted] 工程(80L/80L 規模の製造方法 2)で製造したワクチンの安全性に関する比較データが得られ、HPV-016 試験では [redacted] 工程(600L/600L 規模の製造方法 4)および [redacted] 工程(80L/80L 規模の製造方法 3)で製造したワクチンの安全性に関する比較データが得られた。

本ワクチンの長期の有効性および免疫原性については、現在も多くの後期第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験にて臨床評価が継続中である。これらの試験はほとんどが盲検下で評価を行う比較対照試験であることから、試験の完全性を確保すべく、すべての臨床データについて個々の被験者レベルで盲検性が維持された。したがって、すべての安全性データは接種群別に(本ワクチン群と対照群とに分類して)示すが、盲検性を維持すべく、それぞれの群で報告された個々の事象および複数事象のデータは示されていない。米国では、この削除について 2006 年 5 月 1 日に開催された申請前の事前面談にて協議され規制当局と合意に至っている。なお、個々の事象の安全性情報は規制当局からの依頼に応じて提出できるよう、GSK Biologicals 社は HPV 開発プログラムの臨床成績の評価に関与していない個人で構成される組織(以下、

「ファイヤーウォールグループ」)を設立し、同組織が被験者レベルで開鍵されたデータを検討できるものとした(2.7.4.1.1.7 参照)。

申請ワクチン製剤以外の HPV-16/18 ワクチン製剤[アジュバントとして $Al(OH)_3$ を含有する HPV-16/18 ワクチン製剤またはアジュバント無添加の HPV-16/18 ワクチン製剤(HPV-004 試験)、L1 蛋白含有量の異なる HPV-16/18 ワクチン製剤(HPV-005 試験)、チメロサールを含有する HPV-16/18 ワクチン製剤(HPV-002 試験)]にて得られている安全性情報は、今回の提出資料の参考にはならないと考えられるため、安全性の併合解析からは除外する。HPV-002 試験の総括報告書を 5.3.5.4、HPV-004 試験の総括報告書を 5.3.5.2、HPV-005 試験の総括報告書を 5.3.5.2 に添付する。これらの製剤の開発はすでに中止されているが、参考になると考えられる場合は、これらの製剤の安全性データ(HPV-005 試験における中止例など)について記述する。

GSK Biologicals 社の AS04 アジュバントを添加した B 型肝炎ウイルス(HBV)ワクチンおよび AS04 アジュバントを添加した単純ヘルペスウイルス(HSV)ワクチンに関する安全性情報は参考になり得ることから(おもな理由としては、これまでに多くの被験者がこれらのワクチンを接種しているため)、本項ではこれらについて簡潔に記述する(2.5.5.18 ならびに 5.3.5.4 の「GSK Biologicals 社の AS04 添加ワクチン HBV AS04C および HSV AS04A の予防効果試験から得られた安全性データに関する概括報告書」参照)。なお、AS04 アジュバントを添加した HBV ワクチンである「Fendrix®」は、2005 年 2 月に欧州委員会より承認を取得した。

2.5.5.1. 安全性および副反応の評価方法

2.5.5.1.1. 安全性および副反応の評価項目

各試験では実施に先立ち、各被験者または必要な場合は被験者の親/法定代理人から文書による同意を取得した。また、法定年齢に達していない被験者はアセント文書に署名することとした。

安全性および副反応の評価項目のデータ収集方法ならびに因果関係の判定方法については、2.7.4.1.1.6 に詳述した。本ワクチンの安全性および副反応の評価項目については、以下に簡潔に示すデータ収集方法を用いて、妥当な評価が行われた。

GSK Biologicals 社が依頼した試験では、被験者の情報をすべて電子症例報告書(eCRF)に記録した。具体的には、各試験実施施設にて被験者に関するすべての情報(例: 病歴、人口統計学的データ、ワクチン接種の記録、有害事象および併用薬)をコンピュータシステムに入力した。各施設では原資料に基づく正確性を担保するために必要に応じてデータを修正することができた。GSK Biologicals 社の担当者はすべての新規データおよび更新データをレビューし照合したが、各治験責任医師が収集したデータを削除したり修正したりすることは一切できなかった。解析用のデータセットは個々の被験者の eCRF より作成した。

ワクチン接種を受けた被験者またはその親/法定代理人には症状日誌が交付され、特定症状(ワクチン接種後 7 日以内)および特定外症状(ワクチン接種後 30 日以内)が記録された。ただし、HPV-008 試験では、一部の被験者(N=6371 例)のみに症状日誌の記録を依頼し、各地域で 1000 例以上の被験者から症状日誌データが収集された。HPV-015 試験では、1400 例以上(N=1987)の被験者が 7 ヵ月目の来院を終了した時点で安全性中間解析を実施したため、この集団については詳細な安全性情報(特定症状および特定外症状を含む)が得られている。

このような観察方法により、ワクチン接種後に発現した徴候および症状の頻度、重症度および持続期間を客観的に評価することができた。症状日誌には、各ワクチン接種後 7 日間(0-6 日目)に認められた特定局所症状および特定全身症状を記録するものとし、被験者またはその親/法定代理人に「症状の重症度」の分類表を配布した。また、症状日誌にはその他の「特定外」徴候および症状(ワクチン接種後 30 日間)を記録するための空欄も設けた。記入済みの症状日誌は治験責任医師が被験者またはその親/法定代理人から回収した。その際、治験責任医師は被験者またはその親/法定代理人に、症状日誌記入後に発現した事象は他になかったか確認した。治験責任医師は症状日誌に記入されている情報をすべて eCRF に入力し、特定全身症状および特定外症状(局所および全身)についてはワクチン接種との因果関係を判定した。特定局所症状についてはすべて自動的にワクチン接種と関連があるものとみなした。

各回のワクチン接種後 30 日間に解熱剤(予防用および治療用)や抗生物質などの薬剤が使用された場合は、症状日誌に記録するものとした。

一部の試験(HPV-001 試験、HPV-003 試験、HPV-004 試験、HPV-005HPV-013 試験、HPV-032 試験および HPV-046 試験)では、血液生化学的検査および血液学的検査を実施するための血液検体を採取した。

HPV-007 試験、HPV-008 試験、HPV-012HPV-013 試験、HPV-013 試験 ExtHPV-014 試験、HPV-014 試験 Ext 試験、HPV-015 試験、HPV-016 試験、HPV-032 試験および HPV-046 試験では、すべての被験者について慢性疾患の新たな発症(NOCD)を検討した。NOCD については治験責任医師間で報告結果に差が生じたため、GSK Biologicals 社は安全性評価のアルゴリズムおよび事前に作成した疾患名リストを用いることとした。この疾患名リストについては、使用する前に HPV-008HPV-013 試験および HPV-015 試験の IDMC から承認を得た。さらに、報告された NOCD は GSK Biologicals 社内の医師によって評価され、自己免疫障害に該当する可能性のある事象に限定して別途作成され IDMC の承認を得た疾患名リストに従い、自己免疫障害の新たな発症(NOAD)が特定された。このリストには過敏症関連の事象、一時的な徴候および症状、ならびに厳密には自己免疫障害に由来する事象ではないと考えられるものは含めなかった。NOCD および NOAD の報告に関する詳細は 2.7.4.1.1.6、疾患名リストは 2.7.4 の付録表 1 に示した。なお、HPV-001 試験では、これらの事象は他の事象と区別されずに、安全性報告としてまとめて報告された。また、HPV-003 試験、HPV-004 試験および HPV-005 試験では、これらの事象が重篤な有害事象には該当せずかつワクチン接種から 30 日経過後に発現したものである場合は報告対象外とした。

医学的に重要な状態は、「ER 受診や迅速な診察を要する事象のうち、(1)一般的な疾患とは関連がなく、(2)診察やワクチン接種のための定期来院ではないもの。または一般的な疾患とは関連のない重篤な有害事象」との定義に従って判定され、ワクチン接種との因果関係や重症度を問わず報告された(医学的に重要な状態の報告に関する詳細については 2.7.4.1.1.6 および 2.7.4 の付録表 2 を参照)。医学的に重要な状態は、HPV-007 試験、HPV-008 試験、HPV-012HPV-013 試験、HPV-013 試験 ExtHPV-014 試験、HPV-014 試験 Ext 試験、HPV-015 試験、HPV-016 試験、HPV-032 試験および HPV-046 試験にて評価した。なお、HPV-007 試験では医学的に重要な状態のデータの収集方法が、その後に実施した試験とは若干異なっていた(eCRF に医師の診察、ER 受診または定期外来院に関する具体的な情報が記録されなかった)ため、併合解析には含めなかった。また、HPV-001 試験では、これらの事象は他の事象と区別されずに、安全性報告としてまとめて報告された。さらに、HPV-003 試験、HPV-004 試験および HPV-005 試験では、これらの事象が重篤な有害事象には該当せず、かつワクチン接種から 30 日経過後に発現したものである場合は報告対象外とした。

すべての試験において、被験者が妊娠した場合は報告し転帰を追跡することとした。

すべての試験において、重篤な有害事象が発生した場合には、試験期間を通して直ちに治験責任医師に知らせるよう被験者またはその親/法定代理人に指示した。治験責任医師(またはその代理人)が、知ってから 24 時間以内に GSK Biologicals 社に通知すべき重篤な有害事象の定義は、個々の試験の実施計画書に記述した。

大規模な第Ⅲ相有効性試験の HPV-008 試験、安全性試験の HPV-013 試験(10-14 歳が対象)および第Ⅲ相有効性試験の HPV-015 試験(26 歳以上の女性が対象)は、独立データモニタリング委員会(IDMC)の監督下で実施されている。同様に、有効性試験の HPV-009 試験はデータ安全性モニタリング委員会(DSMB)の監督下で実施されている。各委員会はそれぞれ臨床専門家と 1 名の生物統計担当者で構成されており、そのうち 1 名は両委員会に共通の委員である。これらの委員会の全般的な責務は、これらの試験に参加する被験者の倫理上および安全性上の権利を保護することである。また、これらの試験の安全性をモニタリングすることが委員会の責務の一つであり、委員会は試験の中止、継続または変更を勧告することができる。この目的を達成するため、委員は各委員会が監督する試験にて報告された以下の安全性データを評価する。

- 盲検下で集計した器官別大分類別の重篤な有害事象一覧表
- 器官別大分類別および接種群別(A/B)の重篤な有害事象の総括要約表
- 盲検下で集計した死亡例一覧表、治験責任医師に対する定期的安全性報告書および新薬臨床試験安全性報告書(INDSR)
- 盲検下で集計した重篤でない特定外有害事象の一覧表
- 妊娠の転帰
- 自己免疫障害の接種群別(A/B)一覧表

IDMC の委員は上記のデータを年 4 回以上評価し、DSMB の委員は上記のデータを年 1 回以上(登録期間中は 6 ヵ月ごとに 1 回)評価する。

上述したように、NOCD および NOAD の定義に用いた疾患名については、上記のデータに GSK Biologicals 社のアルゴリズムを採用する前に IDMC から意見を聴取した。

すべての臨床試験は、GCP および適用規制要件に準拠して実施された。また、すべての試験について試験実施計画書に対する遵守状況を確認し、eCRF に入力されたデータの完全性と正確性を検証するためのモニタリングを実施した。2.5.4.2.4 に記述したように、ブラジルで実施された後期第Ⅱ相有効性試験の HPV-001 試験では GCP 遵守に関する問題が認められたが、同試験の安全性に関する結論への影響はなかった(2.7.3.1.2 および 5.3.5.1 の HPV-001 試験の総括報告書を参照)。HPV-008 試験では、治験依頼者がデータの品質保証および GCP 遵守のために定期的に実施するモニタリングの結果、中間解析実施前に、施設番号 [redacted](米国、[redacted]、[redacted])で試験の実施およびデータの完全性に影響を及ぼす可能性のある問題が認められた。これらの問題については調査がまだ完了していなかったため、試験データの完全性を確保する上で、この施設の全症例(N=21 例)を HPV-008 試験のすべての解析と安全性の併合解析から除外した(これらの被験者の安全性データについては、2.7.3.1.2 および 5.3.5.1 の HPV-008 試験中間報告書を参照のこと)。

2.5.5.1.2. 被験者集団

各臨床試験には 10-72 歳までの幅広い年齢層の被験者が登録された。これらの試験は北米、ラテンアメリカ、欧州、アジアおよびオーストラリアで実施されたため、被験者の人種も白人、黒人、ヒスパニック系、アジア人と多様であった。これらの試験に登録された被験者は全員、病歴および診察で健康上の問題がないことが確認された。また、全 3 回のワクチン接種の前には尿を用いて妊娠検査を実施し結果が陰性であることを確認した。

HPV-001 試験、HPV-003 試験、HPV-004 試験および HPV-005 試験では、登録前に HPV のスクリーニングを実施した。HPV-001 試験、HPV-004 試験および HPV-005 試験では、HPV-16 および HPV-18 の血清抗体が陰性(ELISA による)で、ハイリスク HPV DNA が陰性、かつ細胞診の結果が正常の被験者を組み入れた。また、HPV-003 試験では、HPV-16 または HPV-18 の DNA が陽性の健康成人女性を登録した。一方、その他の試験(HPV-008 試験、HPV-012HPV-013 試験、HPV-014 試験、HPV-015 試験、HPV-016 試験、HPV-032 試験および HPV-046 試験)では、試験開始時における HPV の血清抗体の有無や HPV DNA の有無を問わず被験者を登録した。そのため、参加希望者全員を登録したこれらの 8 試験では一般集団を代表する被験者集団に対する安全性が評価された。

長期追跡調査データは、HPV-001/007 試験、HPV-008HPV-013 試験、HPV-013 Ext 試験(18 ヵ月目時点)および HPV-014/HPV-014 Ext 試験(18 ヵ月目時点)の 10-14 歳の集団(ワクチン接

種後 18 ヵ月目まで)、15-25 歳の集団(ワクチン接種後 5.5 年目まで)および 26-55 歳の集団(ワクチン接種後 18 ヵ月目まで)から得られた。

臨床データベースの規模(海外では計 29953 例、うち 16142 例が本ワクチン群、13811 例が対照群、本邦では計 1140 例、うち 619 例が本ワクチン群、521 例が HAV 対照群)および安全性の長期追跡期間は、いずれも本ワクチンの接種対象となる 10 歳以上の女性における本ワクチンの安全性を検証する上で十分であった。

2.5.5.1.3. 統計学的手法

安全性および副反応のデータ解析に用いる統計学的手法は、2.7.4.1.1.9 および本申請資料の一部として提出する試験の総括報告書にて記述する。また、事前に定めた解析計画書に対する変更事項は、個々の試験の総括報告書にて記述する。

いずれの試験においても(HPV-001 試験および HPV-007 試験を除く)、安全性および副反応の解析は総ワクチン接種コホートを対象に実施した。このコホートにはワクチン接種を 1 回以上受けたことが記録されているすべての被験者を含め、実際に接種されたワクチンに基づいて解析した。また、総ワクチン接種コホートを対象とした安全性評価を補足するものとして、ATP コホートにて収集された情報を個々の試験の総括報告書に記述した。HPV-001 試験および HPV-007 試験の安全性評価項目の主たる解析は ATP 安全性コホートを対象として実施した。また、ITT コホート(HPV-001 試験)および総コホート(HPV-007 試験)の定義とこれらのコホートから得られた成績は各試験の総括報告書にも記述した(5.3.5.1 の HPV-001 試験の総括報告書および HPV-007 試験の 24 ヵ月目中間報告書参照)。

全試験の安全性併合解析は、総ワクチン接種コホートを対象に実施した。

安全性解析対象コホートの詳細は 2.7.4.1.1.8 に記述する。

安全性併合解析に用いた HPV-001 試験の安全性データベースは総括報告書に記述されているものとは異なる。HPV-001 試験の総括報告書追補 1 に安全性併合解析で用いたデータベースについて詳細に記述する。本項に記述する安全性の解析で用いた HPV-001 試験の安全性データベースは、再モニタリングの結果認められた原資料との不一致をすべて修正した再モニタリング後のデータである。一方、HPV-001 試験の総括報告書に記述されている試験成績は、原資料に関する遵守事項または不一致が認められた 1 施設(施設番号 22)の被験者を除外したデータセットから得られたものである。このように、安全性併合解析には、報告された有害事象(有害事象)を網羅的に評価する目的で HPV-001 試験のすべての被験者(施設番号 22 の被験者を含む)から得られたデータを含めた。したがって、安全性併合解析に用いられた HPV-001 試験の安全性データベースは HPV-001 試験の総括報告書に記述されているものとは異なるが、HPV-001 試験の総括報告書追補 1 には、安全性併合解析に用いられた HPV-001 試験の全被験者のデータも含まれている。モニタリングの再実施に関する詳細について

は、2.7.3.1.2 ならびに 5.3.5.1 の HPV-001 試験の総括報告書および HPV-001 試験の総括報告書追補 1 に示す。

2.5.5.1.1 にて記述したように、HPV-008 試験については、施設番号 4923(米国、ユタ州、ソルトレークシティー)において試験の実施およびデータの完全性に影響を及ぼす可能性のある問題が認められたため、この施設の被験者 21 例を HPV-008 試験のすべての解析と安全性の併合解析から除外した。これらの被験者において、重篤な有害事象(自然流産)が 1 件と、医学的に重要な状態の発生が 4 例(悪心、レンサ球菌性咽頭炎、関節捻挫、自然流産、歯内療法、智歯抜歯)報告されたが、いずれの事象もワクチン接種との関連はないと判定された。また、治験責任医師の判定および GSK Biologicals 社の判定で、慢性疾患の新たな発症(NOCD)は検出されなかった。

2.5.5.1.3.1.　　個別試験の安全性解析

HPV-013 試験の主要評価項目は、10-14 歳の女性における重篤な有害事象の発現率であった。同試験では、重篤な有害事象の発現率の群間差(A 型肝炎ワクチン対照群[HAV 群]の発現率－本ワクチン群[HPV 群]の発現率)とその調整済み両側 95%CI を求めた。HAV 対照群における重篤な有害事象の発現率を 1%と仮定すると、本ワクチン群における重篤な有害事象の発現率が 1.5%である場合の有意差の検出力は 84%、本ワクチン群における重篤な有害事象の発現率が 2%である場合の有意差の検出力は 97%であった。その他の事象についてはすべて、95%CI が重ならなければ有意とみなした。臨床的に意味のある群間差を定義する基準は事前に定めなかった。

その他すべての試験については、HPV-012 試験および HPV-016 試験において実施した製造方法の一貫性および変更に関する安全性解析も含め、いずれの安全性評価項目も記述的手法を用いて解析した。本資料では、95%CI が重ならなければ有意とみなした。

現在実施中の有効性試験である HPV-015 試験については、1500 例以上の被験者(N=1987 例)が 7 ヵ月目の来院を終了した時点、すなわちワクチン接種完了の 30 日後に、安全性中間解析を実施した。記述的手法によるこの安全性の中間解析は、特に、26 歳以上の女性で構成される大規模集団における安全性データを提示するために実施した。

個々の試験における接種群別の安全性解析結果は、5.3.5 の各試験の総括報告書に記述する。

2.5.5.1.3.2.　　安全性の併合解析

本ワクチンの安全性プロファイルを包括的に把握するとともに、比較的発現率が低いと考えられる有害事象(ワクチンと関連のあるものを含む)を検出するため、一部の安全性および副反応の評価項目について複数の試験を併合した(2.7.4.1.1.5 参照)。

本ワクチン開発プログラムの安全性データの併合に関する妥当性は、HPV-012 試験および HPV-016 試験にて [redacted] 工程間(80L/80L 規模の製造方法 3 と 600L/600L 規模の製造方法 4)の一貫性が検証されたことと、各種製造方法間(第 2、第 3 および製造方法 4)での試験成績の外挿可能性が検証されたことにより確認されている(5.3.5.2 の HPV-012 試験の総括報告書および HPV-016 試験の総括報告書を参照)。そのため、異なる工程で製造された各ワクチンロットを用いたさまざまな試験にて得られた安全性データを併合することが可能であると考えられた。さらに、併合した試験はデザインが類似していた(ワクチン接種スケジュール、報告期間、有害事象の判定方法･収集方法が同じであった)ため、安全性データを併合することに問題はなかった。

さまざまな年齢集団を評価することによって生ずるバイアスを回避するため、データの併合は接種群別に行い(本ワクチン群、$Al(OH)_3$[ALU]群、抗原含有量 360EL.U.の Havrix®[HAV360]群および抗原含有量 720EL.U.の A 型肝炎ワクチン[HAV720]群)、年齢で層別した(10-14 歳、15-25 歳および 26 歳以上)。接種群別かつ年齢別に実施した解析は臨床的意義が大きいと考えられるため、本項ではこの解析の基づいて安全性成績を記述する。

安全性の併合解析に含まれた試験の追跡期間は試験間で異なっていた。安全性の解析項目および各解析項目の解析対象試験の一覧を表 2.5.5-1 に示す。また、同表には、解析対象となった安全性情報の評価時期(0-7 ヵ月目、7-12 ヵ月目および 12 ヵ月目以降)および各試験の中間解析/安全性追跡調査におけるデータ固定日(個々の試験のデータベースをアーカイブに格納した日)も示す。

なお、HPV-008 試験の HAV720 群には 1 回目ワクチン接種時に 25 歳を超えている被験者が 10 例(症状日誌解析対象部分集団の 1 例を含む)組み入れられた(同試験の組入れ基準は、「1 回目ワクチン接種時の年齢が 15-25 歳の女性」であった)。これらの被験者については安全性評価における有用性が低いと考えられることから、これらの被験者のデータは本項における年齢集団別の安全性集計には含めなかった。これらの被験者を含めた完全な表は、5.3.5.3 の「特定および特定外有害事象、重篤な有害事象および妊娠に関するメタアナリシス」における安全性の併合解析に記載する(2.7.3.1.2 参照)。

なお、各回のワクチン接種後における症状日誌の回収率ならびに特定局所症状および特定全身症状の報告遵守率が非常に高かったことから(95.9%以上、2.7.4.1.3.1 参照)、評価対象のデータは完全なものであったと考えられる。

また、全 3 回のワクチン接種スケジュールの遵守率は高かったことから、本ワクチンの忍容性がきわめて良好でありワクチン接種が許容可能であることが示された。この点については 2.5.5.3 にて考察するとともに、2.7.4.1.3.1 に示す。

表 2.5.5-1　安全性の併合解析: 解析の要約、評価期間、各解析に用いた試験とそのデータ固定日

試験 (データ固定日)		HPV-003	HPV-004	HPV-005	HPV-001	HPV-007 (2006 年 7 月 31 日)	HPV-008 (2006 年 9 月 30 日)	HPV-012 (ESFU 試験を含む) (2006 年 10 月 24 日)	HPV-013 (ESFU 試験を含む) および 18 ヵ月目までの Ext 試験 (2006 年 10 月 25 日)	HPV-014 (ESFU 試験を含む) および 18 ヵ月目までの Ext 試験 (2006 年 11 月 7 日)	HPV-015 (2006 年 11 月 10 日)	HPV-016 の 7 ヵ月目 (2006 年 10 月 9 日)
有害事象または症状	報告期間											
特定有害事象	0-6 日目				x		x †	x	x	x	x**	x
特定外有害事象	0-29 日目	X	x	x	x		x †	x	x	x	x**	x
慢性疾患の新たな発症、自己免疫疾患の新たな発症	合計					x	x	x	x	x	x**	x
	0-7 ヵ月目						x	x	x	x	x**	x
	7-12 ヵ月目						x	x	x	x		
	12 ヵ月目超					x	x		x	x		
医学的に重要な有害事象	合計						x	x	x	x	x	x
	0-7 ヵ月目						x	x	x	x	x	x
	7-12 ヵ月目						x	x	x	x		
	12 ヵ月目超						x		x	x		
重篤な有害事象	合計	X	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
	0-7 ヵ月目	X	x	x	x		x	x	x	x	x	x
	7-12 ヵ月目				x		x	x	x	x		
	12 ヵ月目超				x	x	x		x	x		
妊娠	合計	X	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
	ワクチン接種日前後の妊娠*				x		x	x	x	x	x	x

† = 症状日誌の部分集団について解析を実施した。
ESFU = 安全性の追跡調査(7-12 ヵ月目)
Ext 試験 =継続試験(18 ヵ月目までの中間解析)
* 最終月経期がワクチン接種 30 日前から 45 日後までの間である妊娠と定義した。
** 中間解析の実施時点で 7 ヶ月目の来院を完了していた部分集団について解析を実施した。

2.5.5.2. おもな重篤でない特定および特定外有害事象

2.5.5.2.1. 特定局所症状

海外臨床試験における特定局所症状

各回のワクチン接種後には、接種後 7 日間(0-6 日目)の特定局所症状(注射部位疼痛、注射部位紅斑および注射部位腫脹)の情報を収集した。

特定局所症状の各回の接種ごとおよび全 3 回接種後の発現率を、2.7.4.2.1.1 および 5.3.5.3 の「特定および特定外有害事象、重篤な有害事象および妊娠に関するメタアナリシス」に示す。試験実施計画書に従って、局所症状はすべてワクチン接種と関連があるものとみなした。

特定局所症状(すべての重症度およびグレード 3)の発現率については、各回の接種ごとの集計および全 3 回接種の集計(接種回数に基づく集計および接種症例数に基づく集計)を、10-14 歳の集団については表 2.5.5-2、15-25 歳の集団については表 2.5.5-3、26 歳以上の集団については表 2.5.5-4 に示す。

本ワクチン群および対照群でもっとも多く報告された症状は、全年齢集団で注射部位疼痛であり、発現率は以下のとおりであった。

- 10-14 歳の集団
  本ワクチン群 71.9%、HAV360 群 41.3%
- 15-25 歳の集団
  本ワクチン群 82.8%、ALU 群 72.9%、HAV720 群 58.9%
- 26 歳以上の集団
  本ワクチン群 66.2%、ALU 群 41.5%

注射部位疼痛のほとんどは軽度または中等度であり、各群におけるグレード 3 の注射部位疼痛の発現率は以下のとおりであった。

- 10-14 歳の集団
  本ワクチン群 4.8%、HAV360 群 0.8%
- 15-25 歳の集団
  本ワクチン群 7.5%、ALU 群 7.8%、HAV720 群 1.8%
- 26 歳以上の集団
  本ワクチン群 3.3%、ALU 群 1.1%

本ワクチン群と対照群の間にみられた注射部位疼痛の発現率の差は、ワクチン接種の遵守率や全ワクチン接種スケジュールの完了率に影響を及ぼさなかった。したがって、本ワクチンによる局所の副反応は許容可能であることが示された(副反応評価対象集団の本ワクチン群において、93.4%がワクチンを 3 回接種した[2.5.5.3 および 2.7.4.1.3.1 参照])。なお、すべての年齢集団において、本ワクチン群において注射部位疼痛の発現率がもっとも高かったのは 1 回目接種後であり、接種回数に伴う発現率の上昇傾向はみられなかった。

本ワクチン群における注射部位紅斑および注射部位腫脹の発現率は対照群に比べ高かった。また、本ワクチンの接種回数の増加に伴って以下の傾向がみられた。

- 10-14 歳の集団において、すべての重症度の注射部位腫脹の発現率が上昇した。
- 15-25 歳の集団において、すべての重症度の注射部位紅斑およびグレード 3 の注射部位紅斑ならびにすべての重症度の注射部位腫脹の発現率が上昇した。

しかし、以下に示すように、ワクチン接種期間を通して本ワクチン群におけるグレード 3 の注射部位紅斑および注射部位腫脹(50mm を超えるもの)の発現率は低かった。

- 10-14 歳の集団で注射部位紅斑 0.4%、注射部位腫脹 1.2%
- 15-25 歳の集団で注射部位紅斑 0.6%、注射部位腫脹 1.2%
- 26 歳以上の集団で注射部位紅斑 0.4%、注射部位腫脹 1.1%

本ワクチン群の中で各特定局所症状の発現率がもっとも高かった年齢集団は 15-25 歳の集団であり、次いで 10-14 歳の集団、26 歳以上の集団であった。

表 2.5.5-2 安全性の併合解析: ワクチン接種後 7 日間(0-6 日目)に報告された特定局所症状の発現率(各回の接種ごとの集計および全 3 回接種の集計) (総ワクチン接種コホート、10-14 歳の集団)

症状	グレード	HPV					HAV360				
		[10-14]					[10-14]				
					95%CI					95%CI	
		N	n	%	LL	UL	N	n	%	LL	UL
1 回目接種											
注射部位疼痛	すべて	1183	936	79.1	76.7	81.4	1027	498	48.5	45.4	51.6
	グレード 3	1183	56	4.7	3.6	6.1	1027	8	0.8	0.3	1.5
注射部位紅斑 (mm)	すべて	1183	338	28.6	26.0	31.2	1027	160	15.6	13.4	17.9
	>50	1183	5	0.4	0.1	1.0	1027	1	0.1	0.0	0.5
注射部位腫脹 (mm)	すべて	1183	259	21.9	19.6	24.4	1027	97	9.4	7.7	11.4
	>50	1183	14	1.2	0.6	2.0	1027	4	0.4	0.1	1.0
2 回目接種											
注射部位疼痛	すべて	1175	805	68.5	65.8	71.2	1021	393	38.5	35.5	41.6
	グレード 3	1175	51	4.3	3.2	5.7	1021	2	0.2	0.0	0.7
注射部位紅斑 (mm)	すべて	1175	317	27.0	24.5	29.6	1021	136	13.3	11.3	15.6
	>50	1175	4	0.3	0.1	0.9	1021	2	0.2	0.0	0.7
注射部位腫脹 (mm)	すべて	1175	270	23.0	20.6	25.5	1021	88	8.6	7.0	10.5
	>50	1175	8	0.7	0.3	1.3	1021	3	0.3	0.1	0.9
3 回目接種											
注射部位疼痛	すべて	1170	796	68.0	65.3	70.7	1011	373	36.9	33.9	40.0
	グレード 3	1170	64	5.5	4.2	6.9	1011	16	1.6	0.9	2.6
注射部位紅斑 (mm)	すべて	1170	360	30.8	28.1	33.5	1011	122	12.1	10.1	14.2
	>50	1170	6	0.5	0.2	1.1	1011	1	0.1	0.0	0.5
注射部位腫脹 (mm)	すべて	1170	347	29.7	27.1	32.4	1011	77	7.6	6.1	9.4
	>50	1170	20	1.7	1.0	2.6	1011	0	0.0	0.0	0.4
全 3 回接種後の接種回数に基づく集計											
注射部位疼痛	すべて	3528	2537	71.9	70.4	73.4	3059	1264	41.3	39.6	43.1
	グレード 3	3528	171	4.8	4.2	5.6	3059	26	0.8	0.6	1.2
注射部位紅斑 (mm)	すべて	3528	1015	28.8	27.3	30.3	3059	418	13.7	12.5	14.9
	>50	3528	15	0.4	0.2	0.7	3059	4	0.1	0.0	0.3
注射部位腫脹 (mm)	すべて	3528	876	24.8	23.4	26.3	3059	262	8.6	7.6	9.6
	>50	3528	42	1.2	0.9	1.6	3059	7	0.2	0.1	0.5
全 3 回接種後の接種症例数に基づく集計											
注射部位疼痛	すべて	1183	1035	87.5	85.5	89.3	1027	659	64.2	61.1	67.1
	グレード 3	1183	128	10.8	9.1	12.7	1027	24	2.3	1.5	3.5
注射部位紅斑 (mm)	すべて	1183	557	47.1	44.2	50.0	1027	259	25.2	22.6	28.0
	>50	1183	14	1.2	0.6	2.0	1027	2	0.2	0.0	0.7
注射部位腫脹 (mm)	すべて	1183	513	43.4	40.5	46.2	1027	178	17.3	15.1	19.8
	>50	1183	34	2.9	2.0	4.0	1027	5	0.5	0.2	1.1

HPV = HPV-16/18 ワクチン群 (HPV-012 試験、HPV-013 試験)
HAV360 = A 型肝炎ワクチン対照群 (HPV-013 試験)
各回の接種ごとおよび全 3 回接種後の接種症例数に基づく集計:
N = 1 回以上接種した症例数
n/% = 1 回以上の症状の報告例数/発現率
全 3 回接種後の接種回数に基づく集計:
N = 合計接種回数; n/% = 1 件以上の症状の報告件数/発現率
95%CI = 95%信頼区間; LL = 下限、UL = 上限
グレード 3 の注射部位疼痛: 日常生活を妨げる痛み(HPV-012 試験、HPV-013 試験)
注射部位紅斑および注射部位腫脹 >50mm = グレード 3
Data source = 安全性の併合解析

表 2.5.5-3 安全性の併合解析: ワクチン接種後 7 日間(0-6 日目)に報告された特定局所症状の発現率 (各回の接種ごとの集計および全 3 回接種の集計) (総ワクチン接種コホート、15-25 歳の集団)

症状	グレード	HPV					ALU					HAV720				
		[15-25]					[15-25]					[15-25]				
					95%CI					95%CI					95%CI	
		N	N	%	LL	UL	N	n	%	LL	UL	N	n	%	LL	UL
1 回目接種																
注射部位疼痛	すべて	5232	4638	88.6	87.8	89.5	546	432	79.1	75.5	82.5	3070	2014	65.6	63.9	67.3
	グレード 3	5232	427	8.2	7.4	8.9	546	49	9.0	6.7	11.7	3070	61	2.0	1.5	2.5
注射部位紅斑	すべて	5232	1447	27.7	26.4	28.9	546	63	11.5	9.0	14.5	3070	511	16.6	15.3	18.0
(mm)	>50	5232	11	0.2	0.1	0.4	546	1	0.2	0.0	1.0	3070	2	0.1	0.0	0.2
注射部位腫脹	すべて	5232	1194	22.8	21.7	24.0	546	56	10.3	7.8	13.1	3070	323	10.5	9.5	11.7
(mm)	>50	5232	60	1.1	0.9	1.5	546	0	0.0	0.0	0.7	3070	6	0.2	0.1	0.4
2 回目接種																
注射部位疼痛	すべて	5022	3918	78.0	76.8	79.2	521	348	66.8	62.6	70.8	2919	1587	54.4	52.5	56.2
	グレード 3	5022	301	6.0	5.4	6.7	521	31	6.0	4.1	8.3	2919	41	1.4	1.0	1.9
注射部位紅斑	すべて	5022	1519	30.2	29.0	31.5	521	60	11.5	8.9	14.6	2919	444	15.2	13.9	16.6
(mm)	>50	5022	29	0.6	0.4	0.8	521	0	0.0	0.0	0.7	2919	2	0.1	0.0	0.2
注射部位腫脹	すべて	5022	1290	25.7	24.5	26.9	521	54	10.4	7.9	13.3	2919	275	9.4	8.4	10.5
(mm)	>50	5022	56	1.1	0.8	1.4	521	0	0.0	0.0	0.7	2919	5	0.2	0.1	0.4
3 回目接種																
注射部位疼痛	すべて	4766	3875	81.3	80.2	82.4	500	362	72.4	68.3	76.3	2758	1547	56.1	54.2	58.0
	グレード 3	4766	396	8.3	7.5	9.1	500	43	8.6	6.3	11.4	2758	54	2.0	1.5	2.5
注射部位紅斑	すべて	4766	1756	36.8	35.5	38.2	500	78	15.6	12.5	19.1	2758	445	16.1	14.8	17.6
(mm)	>50	4766	52	1.1	0.8	1.4	500	0	0.0	0.0	0.7	2758	0	0.0	0.0	0.1
注射部位腫脹	すべて	4766	1594	33.4	32.1	34.8	500	60	12.0	9.3	15.2	2758	289	10.5	9.4	11.7
(mm)	>50	4766	59	1.2	0.9	1.6	500	0	0.0	0.0	0.7	2758	5	0.2	0.1	0.4
全 3 回接種後の接種回数に基づく集計																
注射部位疼痛	すべて	15020	12431	82.8	82.1	83.4	1567	1142	72.9	70.6	75.1	8747	5148	58.9	57.8	59.9
	グレード 3	15020	1124	7.5	7.1	7.9	1567	123	7.8	6.6	9.3	8747	156	1.8	1.5	2.1
注射部位紅斑	すべて	15020	4722	31.4	30.7	32.2	1567	201	12.8	11.2	14.6	8747	1400	16.0	15.2	16.8
(mm)	>50	15020	92	0.6	0.5	0.8	1567	1	0.1	0.0	0.4	8747	4	0.0	0.0	0.1
注射部位腫脹	すべて	15020	4078	27.2	26.4	27.9	1567	170	10.8	9.4	12.5	8747	887	10.1	9.5	10.8
(mm)	>50	15020	175	1.2	1.0	1.3	1567	0	0.0	0.0	0.2	8747	16	0.2	0.1	0.3
全 3 回接種後の接種症例数に基づく集計																
注射部位疼痛	すべて	5248	4868	92.8	92.0	93.4	549	479	87.2	84.2	89.9	3079	2401	78.0	76.5	79.4
	グレード 3	5248	860	16.4	15.4	17.4	549	91	16.6	13.6	20.0	3079	136	4.4	3.7	5.2
注射部位紅斑	すべて	5248	2528	48.2	46.8	49.5	549	134	24.4	20.9	28.2	3079	850	27.6	26.0	29.2
(mm)	>50	5248	82	1.6	1.2	1.9	549	1	0.2	0.0	1.0	3079	3	0.1	0.0	0.3
注射部位腫脹	すべて	5248	2321	44.2	42.9	45.6	549	117	21.3	18.0	25.0	3079	609	19.8	18.4	21.2
(mm)	>50	5248	142	2.7	2.3	3.2	549	0	0.0	0.0	0.7	3079	15	0.5	0.3	0.8

HPV-008 試験の HAV720 群の症状日誌集団には、1 回目接種時に 25 歳超の症例が 1 例誤って試験に組み入れられた (本試験の組入れ基準は 1 回目接種時に 15-25 歳の女性であった)。この症例のデータは本表には含めなかった(詳細については 2.7.4.1.2 および 5.3.5.3 の特定有害事象、特定外有害事象、重篤な有害事象および妊娠のメタアナリシスを参照のこと)
HPV = HPV-001 試験、HPV-008 試験の部分集団、HPV-012 試験、HPV-014 試験、HPV-015 試験の部分集団および HPV-016 試験
ALU = HPV-001 試験および HPV-015 試験の部分集団
HAV720 = HPV-008 試験の部分集団
各回の接種ごとおよび全 3 回接種後の接種症例数に基づく集計:
N = 1 回以上接種した症例数
n/% = 1 回以上の症状の報告例数/発現率
全 3 回接種後の接種回数に基づく集計:
N = 合計接種回数
n/% = 1 件以上の症状の報告件数/発現率
95%CI = 95%信頼区間; LL = 下限、UL = 上限
グレード 3 注射部位疼痛: 触らなくても痛い(HPV-001 試験)または日常生活を妨げる痛み (HPV-008 試験、HPV-012 試験、HPV-014 試験、HPV-015 試験、HPV-016 試験);
注射部位紅斑および注射部位腫脹 >50mm = グレード 3
Data source = 安全性の併合解析

表 2.5.5-4 安全性の併合解析: ワクチン接種後 7 日間(0-6 日目)に報告された特定局所症状の発現率 (各回の接種ごとの集計および全 3 回接種の集計) (総ワクチン接種コホート、26 歳以上の集団)

症状	グレード	HPV					ALU				
		[25+]					[25+]				
					95 %CI					95 %CI	
		N	n	%	LL	UL	N	n	%	LL	UL
1 回目接種											
注射部位疼痛	すべて	1437	1070	74.5	72.1	76.7	982	504	51.3	48.1	54.5
	グレード 3	1437	54	3.8	2.8	4.9	982	12	1.2	0.6	2.1
注射部位紅斑 (mm)	すべて	1437	358	24.9	22.7	27.2	982	115	11.7	9.8	13.9
	>50	1437	3	0.2	0.0	0.6	982	0	0.0	0.0	0.4
注射部位腫脹 (mm)	すべて	1437	301	20.9	18.9	23.1	982	82	8.4	6.7	10.3
	>50	1437	15	1.0	0.6	1.7	982	1	0.1	0.0	0.6
2 回目接種											
注射部位疼痛	すべて	1430	868	60.7	58.1	63.2	979	364	37.2	34.1	40.3
	グレード 3	1430	30	2.1	1.4	3.0	979	7	0.7	0.3	1.5
注射部位紅斑 (mm)	すべて	1430	318	22.2	20.1	24.5	979	87	8.9	7.2	10.8
	>50	1430	9	0.6	0.3	1.2	979	0	0.0	0.0	0.4
注射部位腫脹 (mm)	すべて	1430	291	20.3	18.3	22.5	979	57	5.8	4.4	7.5
	>50	1430	13	0.9	0.5	1.5	979	0	0.0	0.0	0.4
3 回目接種											
注射部位疼痛	すべて	1391	879	63.2	60.6	65.7	957	343	35.8	32.8	39.0
	グレード 3	1391	55	4.0	3.0	5.1	957	12	1.3	0.6	2.2
注射部位紅斑 (mm)	すべて	1391	340	24.4	22.2	26.8	957	74	7.7	6.1	9.6
	>50	1391	7	0.5	0.2	1.0	957	0	0.0	0.0	0.4
注射部位腫脹 (mm)	すべて	1391	330	23.7	21.5	26.0	957	58	6.1	4.6	7.8
	>50	1391	17	1.2	0.7	1.9	957	1	0.1	0.0	0.6
全 3 回接種後の接種回数に基づく集計											
注射部位疼痛	すべて	4258	2817	66.2	64.7	67.6	2918	1211	41.5	39.7	43.3
	グレード 3	4258	139	3.3	2.8	3.8	2918	31	1.1	0.7	1.5
注射部位紅斑 (mm)	すべて	4258	1016	23.9	22.6	25.2	2918	276	9.5	8.4	10.6
	>50	4258	19	0.4	0.3	0.7	2918	0	0.0	0.0	0.1
注射部位腫脹 (mm)	すべて	4258	922	21.7	20.4	22.9	2918	197	6.8	5.9	7.7
	>50	4258	45	1.1	0.8	1.4	2918	2	0.1	0.0	0.2
全 3 回接種後の接種症例数に基づく集計											
注射部位疼痛	すべて	1439	1200	83.4	81.4	85.3	984	622	63.2	60.1	66.2
	グレード 3	1439	116	8.1	6.7	9.6	984	27	2.7	1.8	4.0
注射部位紅斑 (mm)	すべて	1439	582	40.4	37.9	43.0	984	176	17.9	15.5	20.4
	>50	1439	17	1.2	0.7	1.9	984	0	0.0	0.0	0.4
注射部位腫脹 (mm)	すべて	1439	552	38.4	35.8	40.9	984	144	14.6	12.5	17.0
	>50	1439	36	2.5	1.8	3.4	984	2	0.2	0.0	0.7

HPV-008 試験の HAV720 群の症状日誌集団には、1 回目接種時に 25 歳超の症例が 1 例誤って試験に組み入れられた (本試験の組入れ基準は 1 回目接種時に 15-25 歳の女性であった)。この症例のデータは本表には含めなかった(詳細については 2.7.4.1.2 および 5.3.5.3 の特定有害事象、特定外有害事象、重篤な有害事象および妊娠のメタアナリシスを参照のこと)
HPV= HPV-16/18 ワクチン群 (HPV-014 試験、HPV-015 試験の部分集団)
ALU = $Al(OH)_3$ 対照群 (HPV-015 試験の部分集団)
各回の接種ごとおよび全 3 回接種後の接種症例数に基づく集計:
N = 1 回以上接種した症例数
n/% = 1 回以上の症状の報告例数/発現率
全 3 回接種後の接種回数に基づく集計:
N = 合計接種回数
n/% = 1 件以上の症状の報告件数/発現率
95%CI = 95%信頼区間; LL = 下限、UL = 上限
グレード 3 注射部位疼痛: 日常生活を妨げる痛み (HPV-014 試験、HPV-015 試験)
注射部位紅斑および注射部位腫脹 >50mm = グレード 3
Data source = 安全性の併合解析

本邦の臨床試験における特定局所症状

各回のワクチン接種後には、接種後 7 日間(0-6 日目)の特定局所症状(注射部位疼痛、注射部位紅斑および注射部位腫脹)の情報を収集した。

特定局所症状(すべての重症度およびグレード 3)の発現率については、各回の接種ごとの集計および全 3 回接種の集計(接種回数に基づく集計および接種症例数に基づく集計)を、10-15 歳の集団については表 2.5.5-5、20-25 歳の集団については表 2.5.5-6 に示す。

本ワクチン群および対照群でもっとも多く報告された症状は、両年齢集団で注射部位疼痛であり、発現率は以下のとおりであった。

- 10-15 歳の集団(HPV-046 試験)
  本ワクチン群 95%
- 20-25 歳の集団(HPV-032 試験)
  本ワクチン群 94.4%、HAV 群 25.8%

注射部位疼痛のほとんどは軽度または中等度であり、各群におけるグレード 3 の注射部位疼痛の発現率は以下のとおりであった。

- 10-15 歳の集団(HPV-046 試験)
  本ワクチン群 6.0%
- 20-25 歳の集団(HPV-032 試験)
  本ワクチン群 4.7%、HAV 群 0.1%

HPV-032 試験において本ワクチン群と対照群の間にみられた注射部位疼痛の発現率の差は、ワクチン接種の遵守率や全ワクチン接種スケジュールの完了率に影響を及ぼさなかった。したがって、本ワクチンによる局所の副反応は許容可能であることが示された(副反応評価対象集団の本ワクチン群において、ワクチンの 3 回接種を完了した被験者の割合は 89.2%であり、対照群における割合[90.0%]と同程度であった[2.5.5.3 および 2.7.4.1.3.1 参照])。また、HPV-046 試験においてもワクチンを 3 回とも接種した被験者の割合は 99.0%と非常に高かった。なお、いずれの年齢集団においても、本ワクチン群において注射部位疼痛の発現率がもっとも高かったのは 1 回目接種後であり、接種回数に伴う発現率の上昇傾向はみられなかった。

HPV-032 試験において、本ワクチン群における注射部位紅斑および注射部位腫脹の発現率は対照群に比べ高かった。なお、HPV-046 試験における注射部位紅斑および注射部位腫脹の発現率は、HPV-032 試験の本ワクチン群における注射部位紅斑および注射部位腫脹の発現率と同程度であった。

また、HPV-046 試験において、本ワクチン群におけるグレード 3 の注射部位紅斑および注射部位腫脹(50mm を超えるもの)の発現率は注射部位紅斑 5.7%、注射部位腫脹 5.4%であった。

なお、HPV-032 試験の中間解析 II では、盲検性が維持されているため、結果が確認されていない。

表 2.5.5-5 HPV-046 試験: ワクチン接種後 7 日間(0-6 日目)に報告された特定局所症状の発現率 (各回の接種ごとの集計および全 3 回接種の集計) (総ワクチン接種コホート)

		HPV				
					95 % CI	
症状	グレード	N	n	%	LL	UL
1 回目接種						
注射部位疼痛	すべて	100	97	97.0	91.5	99.4
	グレード 3	100	6	6.0	2.2	12.6
注射部位紅斑 (mm)	すべて	100	70	70.0	60.0	78.8
	> 50	100	3	3.0	0.6	8.5
注射部位腫脹 (mm)	すべて	100	66	66.0	55.8	75.2
	> 50	100	2	2.0	0.2	7.0
2 回目接種						
注射部位疼痛	すべて	99	93	93.9	87.3	97.7
	グレード 3	99	7	7.1	2.9	14.0
注射部位紅斑 (mm)	すべて	99	70	70.7	60.7	79.4
	> 50	99	4	4.0	1.1	10.0
注射部位腫脹 (mm)	すべて	99	65	65.7	55.4	74.9
	> 50	99	8	8.1	3.6	15.3
3 回目接種						
注射部位疼痛	すべて	99	93	93.9	87.3	97.7
	グレード 3	99	5	5.1	1.7	11.4
注射部位紅斑 (mm)	すべて	99	76	76.8	67.2	84.7
	> 50	99	10	10.1	5.0	17.8
注射部位腫脹 (mm)	すべて	99	67	67.7	57.5	76.7
	> 50	99	6	6.1	2.3	12.7
全 3 回接種後の接種回数に基づく集計						
注射部位疼痛	すべて	298	283	95.0	91.8	97.2
	グレード 3	298	18	6.0	3.6	9.4
注射部位紅斑 (mm)	すべて	298	216	72.5	67.0	77.5
	> 50	298	17	5.7	3.4	9.0
注射部位腫脹 (mm)	すべて	298	198	66.4	60.8	71.8
	> 50	298	16	5.4	3.1	8.6
全 3 回接種後の接種症例数に基づく集計						
注射部位疼痛	すべて	100	98	98.0	93.0	99.8
	グレード 3	100	13	13.0	7.1	21.2
注射部位紅斑 (mm)	すべて	100	85	85.0	76.5	91.4
	> 50	100	13	13.0	7.1	21.2
注射部位腫脹 (mm)	すべて	100	81	81.0	71.9	88.2
	> 50	100	13	13.0	7.1	21.2

HPV = HPV-16/18 L1 VLP AS04 ワクチン群
各回の接種ごとおよび全 3 回接種後の接種症例数に基づく集計:
N = 1 回以上接種した症例数; n/% = 1 回以上の症状の報告例数/発現率
全 3 回接種後の接種回数に基づく集計:
N = 合計接種回数; n/% = 1 件以上の症状の報告件数/発現率
95%CI= 95%信頼区間; LL = 下限、UL = 上限
Data source = HPV-046 試験の総括報告書

表 2.5.5-6 HPV-032 試験: ワクチン接種後 7 日間(0-6 日目)に報告された特定局所症状の発現率 (各回の接種ごとの集計および全 3 回接種の集計) (総ワクチン接種コホート)

		HPV					HAV				
					95 % CI					95 % CI	
症状	グレード	N	n	%	LL	UL	N	n	%	LL	UL
1 回目接種											
注射部位疼痛	すべて	512	497	97.1	95.2	98.4	510	137	26.9	23.1	30.9
	グレード 3	512	*39*				510	*39*			
注射部位紅斑 (mm)	すべて	512	376	73.4	69.4	77.2	510	238	46.7	42.3	51.1
	> 50	512	*17*				510	*17*			
注射部位腫脹 (mm)	すべて	512	308	60.2	55.8	64.4	510	120	23.5	19.9	27.5
	> 50	512	*13*				510	*13*			
2 回目接種											
注射部位疼痛	すべて	480	446	92.9	90.2	95.0	481	124	25.8	21.9	29.9
	グレード 3	480	*15*				481	*15*			
注射部位紅斑 (mm)	すべて	480	365	76.0	72.0	79.8	481	178	37.0	32.7	41.5
	> 50	480	*17*				481	*17*			
注射部位腫脹 (mm)	すべて	480	300	62.5	58.0	66.8	481	96	20.0	16.5	23.8
	> 50	480	*8*				481	*8*			
3 回目接種											
注射部位疼痛	すべて	460	427	92.8	90.1	95.0	464	114	24.6	20.7	28.7
	グレード 3	460	14	3.0	1.7	5.1	464	1	0.2	0.0	1.2
注射部位紅斑 (mm)	すべて	460	349	75.9	71.7	79.7	464	169	36.4	32.0	41.0
	> 50	460	*22*				464	*22*			
注射部位腫脹 (mm)	すべて	460	300	65.2	60.7	69.6	464	80	17.2	13.9	21.0
	> 50	460	*19*				464	*19*			
全 3 回接種後の接種回数に基づく集計											
注射部位疼痛	すべて	1452	1370	94.4	93.0	95.5	1455	375	25.8	23.5	28.1
	グレード 3	1452	68	4.7	3.7	5.9	1455	1	0.1	0.0	0.4
注射部位紅斑 (mm)	すべて	1452	1090	75.1	72.8	77.3	1455	585	40.2	37.7	42.8
	> 50	1452	*56*				1455	*56*			
注射部位腫脹 (mm)	すべて	1452	908	62.5	60.0	65.0	1455	296	20.3	18.3	22.5
	> 50	1452	*40*				1455	*40*			
全 3 回接種後の接種症例数に基づく集計											
注射部位疼痛	すべて	512	508	99.2	98.0	99.8	510	214	42.0	37.6	46.4
	グレード 3	512	54	10.5	8.0	13.5	510	1	0.2	0.0	1.1
注射部位紅斑 (mm)	すべて	512	455	88.9	85.8	91.5	510	287	56.3	51.8	60.6
	> 50	512	*44*				510	*44*			
注射部位腫脹 (mm)	すべて	512	401	78.3	74.5	81.8	510	165	32.4	28.3	36.6
	> 50	512	*34*				510	*34*			

HPV = HPV-16/18 L1 VLP AS04 ワクチン群
HAV = A 型肝炎ワクチン群
各回の接種ごとおよび全 3 回接種後の接種症例数に基づく集計:
N = 1 回以上接種した症例数
n/% = 1 回以上の症状の報告例数/発現率
全 3 回接種後の接種回数に基づく集計:
N = 合計接種回数
n/% = 1 件以上の症状の報告件数/発現率
95%CI= 95%信頼区間; LL = 下限、UL = 上限
n = いずれかの群のみで n 例発現した。HPV-032 試験は進行中であるため、これらの症例については盲検性が維持されている。
Data source = HPV-032 試験 中間解析 I の総括報告書

2.5.5.2.2. 特定全身症状

海外臨床試験における特定全身症状

各回のワクチン接種後には、接種後 7 日間(0-6 日目)の特定全身症状(疲労、発熱、胃腸障害[悪心、嘔吐、下痢および/または腹痛]、頭痛、発疹、関節痛、筋痛および蕁麻疹)の情報を収集した。

なお、HPV-001 試験ではそう痒症(itching (そう痒症))を特定全身症状と定め、筋痛、関節痛および蕁麻疹は収集しなかった。特定全身症状については治験責任医師がワクチン接種との因果関係の有無を判定するものとした。比較対照試験における因果関係の判定は盲検下で行った。特定全身症状の発現率については、各回の接種ごとの集計および全 3 回接種の集計の結果を、2.7.4.2.1.1 および 5.3.5.3 の「特定および特定外有害事象、重篤な有害事象および妊娠に関するメタアナリシス」に示す。

全 3 回接種後に発現した特定全身症状のうち疲労、発熱、胃腸障害、頭痛および発疹(すべての重症度の合計およびグレード 3)の発現率の集計(接種回数に基づく集計および接種症例数に基づく集計)を、10-14 歳の集団については表 2.5.5-7、15-25 歳の集団については表 2.5.5-9、26 歳以上の集団については表 2.5.5-11 に示し、全 3 回接種後に発現した他の特定全身症状である関節痛、筋痛および蕁麻疹(すべての重症度の合計およびグレード 3)の発現率の集計(接種回数に基づく集計および接種症例数に基づく集計)を、10-14 歳の集団については表 2.5.5-8、15-25 歳の集団については表 2.5.5-10、26 歳以上の集団については表 2.5.5-12 に示す。

10-14 歳の集団

10-14 歳の集団における有害事象の発現率および重症度は、本ワクチン群および HAV360 群で同程度であった。おもな特定全身症状は、疲労、頭痛および筋痛であった。

- 本ワクチン群における全 3 回接種後の疲労の発現率は、HAV360 群に比べわずかに高かった(接種回数に基づく集計では本ワクチン群 29.2%および HAV360 群 24.6%、ならびに接種症例数に基づく集計では本ワクチン群 48.6%および HAV360 群 42.3%)。
- 本ワクチン群における全 3 回接種後の頭痛の発現率は、接種回数に基づく集計では、HAV360 群に比べ高かった(本ワクチン群 28.8%および HAV360 群 25.4%)。一方、接種症例数に基づく集計では両群間に顕著な差は認められなかった(本ワクチン群 50.1%および HAV360 群 45.2%)。
- 本ワクチン群における全 3 回接種後の筋痛の発現率は、HAV360 群に比べ高かった(接種回数に基づく集計では本ワクチン群 29.2%および HAV360 群 17.1%、ならびに接種症例数に基づく集計では本ワクチン群 49.1%および HAV360 群 33.1%)。

その他の特定全身症状(発熱、蕁麻疹および胃腸障害)の発現率は本ワクチン群および HAV360 群で同程度であった(表 2.5.5-7 および表 2.5.5-8)。全 3 回接種後の関節痛の発現率は、接種症例数に基づく集計では本ワクチン群および HAV360 群で同程度であったが、接種回数に基づく集計では本ワクチン群の発現率が HAV360 群に比べわずかに高かった(本ワクチン

群 11.7%、HAV360 群 9.3%)。全 3 回接種後の発疹の発現率は、接種回数に基づく集計では本ワクチン群で HAV360 群に比べ高かったが(本ワクチン群 4.6%、HAV360 群 2.6%)、接種症例数に基づく集計では著しい群間差は認められなかった(本ワクチン群 9.6%、HAV360 群 6.7%)。

グレード 3 の特定全身症状の発現率は両群とも低かった(接種回数に基づく集計で 2.5%未満、接種症例数に基づく集計で 6.2%未満)。

接種回数の増加に伴う、臨床的に意義のある症状の増加は認められなかった。

表 2.5.5-7 安全性の併合解析: 全 3 回のワクチン接種後 7 日間(0-6 日目)に報告された特定全身症状(発熱、頭痛、疲労、胃腸障害および発疹)の発現率 (接種回数または接種症例数に基づく集計) (総ワクチン接種コホート、10-14 歳の集団)

症状	グレード	HPV					HAV360				
		[10-14]					[10-14]				
					95%CI					95%CI	
		N	n	%	LL	UL	N	n	%	LL	UL
全 3 回接種後の接種回数に基づく集計											
疲労	すべて	3529	1030	29.2	27.7	30.7	3058	753	24.6	23.1	26.2
	グレード 3	3529	55	1.6	1.2	2.0	3058	35	1.1	0.8	1.6
発熱 (°C)	すべて	3529	257	7.3	6.4	8.2	3058	208	6.8	5.9	7.8
	[39.1 - 41.1]	3529	23	0.7	0.4	1.0	3058	17	0.6	0.3	0.9
胃腸障害	すべて	3529	437	12.4	11.3	13.5	3058	347	11.3	10.2	12.5
	グレード 3	3529	38	1.1	0.8	1.5	3058	23	0.8	0.5	1.1
頭痛	すべて	3529	1017	28.8	27.3	30.3	3058	778	25.4	23.9	27.0
	グレード 3	3529	87	2.5	2.0	3.0	3058	48	1.6	1.2	2.1
発疹	すべて	3529	161	4.6	3.9	5.3	3058	80	2.6	2.1	3.2
	グレード 3	3529	11	0.3	0.2	0.6	3058	3	0.1	0.0	0.3
全 3 回接種後の接種症例数に基づく集計											
疲労	すべて	1184	576	48.6	45.8	51.5	1027	434	42.3	39.2	45.3
	グレード 3	1184	46	3.9	2.9	5.1	1027	30	2.9	2.0	4.1
発熱 (°C)	すべて	1184	210	17.7	15.6	20.0	1027	164	16.0	13.8	18.4
	[39.1 - 41.1]	1184	21	1.8	1.1	2.7	1027	14	1.4	0.7	2.3
胃腸障害	すべて	1184	301	25.4	23.0	28.0	1027	253	24.6	22.0	27.4
	グレード 3	1184	33	2.8	1.9	3.9	1027	22	2.1	1.3	3.2
頭痛	すべて	1184	593	50.1	47.2	53.0	1027	464	45.2	42.1	48.3
	グレード 3	1184	73	6.2	4.9	7.7	1027	40	3.9	2.8	5.3
発疹	すべて	1184	114	9.6	8.0	11.5	1027	69	6.7	5.3	8.4
	グレード 3	1184	10	0.8	0.4	1.5	1027	3	0.3	0.1	0.9

HPV = HPV-16/18 ワクチン群 (HPV-012 試験、HPV-013 試験)
HAV360 = A 型肝炎ワクチン対照群 (HPV-013 試験)
各回の接種ごとおよび全 3 回接種後の接種症例数に基づく集計:
N = 1 回以上接種した症例数
n/% = 1 回以上の症状の報告例数/発現率
全 3 回接種後の接種回数に基づく集計:
N = 接種回数
n/% = 1 件以上の症状の報告件数/発現率
95%CI = 95%信頼区間; LL = 下限、UL = 上限
Data source = 安全性の併合解析

表 2.5.5-8 安全性の併合解析: 全 3 回のワクチン接種後 7 日間(0-6 日目)に報告された特定全身症状(関節痛、筋痛および蕁麻疹)の発現率 (接種回数または接種症例数に基づく集計) (総ワクチン接種コホート、10-14 歳の集団)

症状	グレード	HPV [10-14]					HAV360 [10-14]				
					95%CI					95%CI	
		N	n	%	LL	UL	N	n	%	LL	UL
全 3 回接種後の接種回数に基づく集計											
関節痛	すべて	3529	414	11.7	10.7	12.8	3058	283	9.3	8.3	10.3
	グレード 3	3529	23	0.7	0.4	1.0	3058	5	0.2	0.1	0.4
筋痛	すべて	3529	1030	29.2	27.7	30.7	3058	522	17.1	15.8	18.5
	グレード 3	3529	70	2.0	1.5	2.5	3058	14	0.5	0.3	0.8
蕁麻疹	すべて	3529	87	2.5	2.0	3.0	3058	65	2.1	1.6	2.7
	グレード 3	3529	9	0.3	0.1	0.5	3058	6	0.2	0.1	0.4
全 3 回接種後の接種症例数に基づく集計											
関節痛	すべて	1184	290	24.5	22.1	27.0	1027	204	19.9	17.5	22.4
	グレード 3	1184	22	1.9	1.2	2.8	1027	5	0.5	0.2	1.1
筋痛	すべて	1184	581	49.1	46.2	52.0	1027	340	33.1	30.2	36.1
	グレード 3	1184	59	5.0	3.8	6.4	1027	13	1.3	0.7	2.2
蕁麻疹	すべて	1184	74	6.3	4.9	7.8	1027	55	5.4	4.1	6.9
	グレード 3	1184	9	0.8	0.3	1.4	1027	6	0.6	0.2	1.3

HPV = HPV-16/18 ワクチン群 (HPV-012 試験、HPV-013 試験)
HAV360 = A 型肝炎ワクチン対照群 (HPV-013 試験)
各回の接種ごとおよび全 3 回接種後の接種症例数に基づく集計:
N = 1 回以上接種した症例数
n/% =1 回以上の症状の報告例数/発現率
全 3 回接種後の/接種回数に基づく集計:
N = 合計接種回数
n/% = 1 件以上の症状の報告件数/発現率
95%CI = 95%信頼区間; LL = 下限、UL = 上限
Data source = 安全性の併合解析

15-25 歳の集団

15-25 歳の集団における有害事象の発現率および重症度は、本ワクチン群、ALU 群および HAV720 群で同程度であった。おもな特定全身症状は、疲労、頭痛および筋痛であった。

- 本ワクチン群における全 3 回接種後の疲労の発現率は、接種回数に基づく集計では、ALU 群に比べ高かったものの HAV720 群との間ではほとんど差が認められなかった(本ワクチン群 37.0%、ALU 群 31.7%および HAV720 群 35.3%)。一方、接種症例数に基づく集計では、これらの接種群間に顕著な差は認められなかった(本ワクチン群 56.4%、ALU 群 53.6%および HAV720 群 53.7%)。
- 本ワクチン群における全 3 回接種後の頭痛の発現率は、接種回数に基づく集計では、ALU 群に比べ低かったものの HAV720 群との間ではほとんど差が認められなかった(本ワクチン群 31.9%、ALU 群 36.5%および HAV720 群 30.8%)。一方、接種症例数に基づく集計では、これらの接種群間で顕著な差は認められなかった(接種症例数に基づく集計本ワクチン群 54.2%、ALU 群 61.4%および HAV720 群 51.3%)。

- 本ワクチン群における全3回接種後の筋痛の発現率は、HAV720群に比べ高かった(接種回数に基づく集計では本ワクチン群31.5%およびHAV720群26.5%、ならびに接種症例数に基づく集計では本ワクチン群49.2%およびHAV720群44.9%)。

その他の特定全身症状(発熱、発疹、蕁麻疹および胃腸障害)の発現率は、本ワクチン群、ALU群およびHAV720群のいずれにおいても同程度であった(表2.5.5-7および表2.5.5-8)。本ワクチン群における全3回接種後の関節痛の発現率(接種回数に基づく集計)は、HAV720群に比べわずかに高かった(本ワクチン群10.1%およびHAV720群8.6%)。
グレード3の特定全身症状の発現率はすべての群で低かった(全3回のワクチン接種[接種回数に基づく集計]: 2.1%未満、全 3 回のワクチン接種[接種症例数に基づく集計]: 5.3%未満)。

接種回数の増加に伴う、臨床的に意義のある症状の増加は認められなかった。

そう痒症(itching (そう痒症))はHPV-001試験のみで報告された。この特定症状に関する詳細は2.7.4.2.1.1項および5.3.5.1のHPV-001試験の総括報告書にて記述する。そう痒症(itching (そう痒症))の発現率は15-25歳の集団において高かったが、本ワクチン群とALU群にはほとんど差が認められなかった。

- 本ワクチン群における接種回数に基づく発現率は11.1%(95%CI: 9.6, 12.7)、接種症例数に基づく発現率は24.5%(95%CI: 21.0, 28.3)。
- ALU群における接種回数に基づく発現率は9.8%(95%CI: 8.3, 11.4)、接種症例数に基づく発現率は20.2%(95%CI: 16.9, 23.8)。
- グレード3のそう痒症(itching (そう痒症))の発現率は低かった。
- 本ワクチン群における接種回数に基づく発現率は0.1%(95%CI: 0.0, 0.5)、接種症例数に基づく発現率は0.4%(95%CI: 0.0, 1.3)。
- ALU群における接種回数に基づく発現率は0.3%(95%CI: 0.1, 0.7)、接種症例数に基づく発現率は0.5%(95%CI: 0.1, 1.6)。

表 2.5.5-9 安全性の併合解析: 全 3 回のワクチン接種後 7 日間(0-6 日目)に報告された特定全身症状(発熱、頭痛、疲労、胃腸障害および発疹)の発現率 (接種回数または接種症例数に基づく集計) (総ワクチン接種コホート、15-25 歳集団)

症状	グレード	HPV					ALU					HAV720				
		[15-25]					[15-25]					[15-25]				
					95%CI					95%CI					95%CI	
		N	n	%	LL	UL	N	n	%	LL	UL	N	n	%	LL	UL
全 3 回接種後の接種回数に基づく集計																
疲労	すべて	15015	5551	37.0	36.2	37.7	1565	496	31.7	29.4	34.1	8748	3090	35.3	34.3	36.3
	グレード 3	15015	252	1.7	1.5	1.9	1565	32	2.0	1.4	2.9	8748	113	1.3	1.1	1.6
発熱 (°C)	すべて	15015	724	4.8	4.5	5.2	1565	86	5.5	4.4	6.7	8748	400	4.6	4.1	5.0
	[39.1 - 41.1]	15015	19	0.1	0.1	0.2	1565	7	0.4	0.2	0.9	8748	10	0.1	0.1	0.2
胃腸障害	すべて	15015	2149	14.3	13.8	14.9	1565	249	15.9	14.1	17.8	8748	1222	14.0	13.2	14.7
	グレード 3	15015	102	0.7	0.6	0.8	1565	8	0.5	0.2	1.0	8748	62	0.7	0.5	0.9
頭痛	すべて	15015	4794	31.9	31.2	32.7	1565	571	36.5	34.1	38.9	8748	2692	30.8	29.8	31.8
	グレード 3	15015	247	1.6	1.4	1.9	1565	33	2.1	1.5	2.9	8748	119	1.4	1.1	1.6
発疹	すべて	15015	614	4.1	3.8	4.4	1565	66	4.2	3.3	5.3	8748	315	3.6	3.2	4.0
	グレード 3	15015	12	0.1	0.0	0.1	1565	0	0.0	0.0	0.2	8748	5	0.1	0.0	0.1
全 3 回接種後の接種症例数に基づく集計																
疲労	すべて	5248	2960	56.4	55.0	57.7	549	294	53.6	49.3	57.8	3079	1652	53.7	51.9	55.4
	グレード 3	5248	219	4.2	3.6	4.7	549	27	4.9	3.3	7.1	3079	99	3.2	2.6	3.9
発熱 (°C)	すべて	5248	613	11.7	10.8	12.6	549	74	13.5	10.7	16.6	3079	337	10.9	9.9	12.1
	[39.1 - 41.1]	5248	19	0.4	0.2	0.6	549	7	1.3	0.5	2.6	3079	10	0.3	0.2	0.6
胃腸障害	すべて	5248	1490	28.4	27.2	29.6	549	180	32.8	28.9	36.9	3079	840	27.3	25.7	28.9
	グレード 3	5248	97	1.8	1.5	2.3	549	8	1.5	0.6	2.9	3079	61	2.0	1.5	2.5
頭痛	すべて	5248	2842	54.2	52.8	55.5	549	337	61.4	57.2	65.5	3079	1578	51.3	49.5	53.0
	グレード 3	5248	221	4.2	3.7	4.8	549	29	5.3	3.6	7.5	3079	108	3.5	2.9	4.2
発疹	すべて	5248	506	9.6	8.9	10.5	549	55	10.0	7.6	12.8	3079	258	8.4	7.4	9.4
	グレード 3	5248	12	0.2	0.1	0.4	549	0	0.0	0.0	0.7	3079	5	0.2	0.1	0.4

HPV-008 試験の HAV720 群の症状日誌集団には、1 回目接種時に 25 歳超の症例が 1 例誤って試験に組み入れられた (本試験の組入れ基準は 1 回目接種時に 15-25 歳の女性であった)。この症例のデータは本表には含めなかった(詳細については 2.7.4.1.2 および 5.3.5.3 の特定有害事象、特定外有害事象、重篤な有害事象および妊娠のメタアナリシスを参照のこと)。

HPV = HPV-16/18 ワクチン群 (HPV-001 試験、HPV-008 試験の部分集団、HPV-012 試験、HPV-014 試験および HPV-016 試験)

ALU = $Al(OH)_3$ 対照群 (HPV-001 試験および HPV-015 試験の部分集団)

HAV720 = A 型肝炎ワクチン対照群 (HPV-008 試験の部分集団)

各回の接種ごとおよび全 3 回接種後の接種症例数に基づく集計:

N = 1 回以上接種した症例数

n/% = 1 回以上の症状の報告例数/発現率

全 3 回接種後の接種回数に基づく集計:

N = 合計接種回数

n/% = 1 件以上の症状の報告件数/発現率

95%CI = 95%信頼区間; LL = 下限、UL = 上限

Data source = 安全性の併合解析

表 2.5.5-10 安全性の併合解析: 全 3 回のワクチン接種後 7 日間(0-6 日目)に報告された特定全身症状(関節痛、筋痛および蕁麻疹)の発現率 (接種回数または接種症例数に基づく集計) (総ワクチン接種コホート、15-25 歳集団)

症状	グレード	HPV					HAV720				
		[15-25]					[15-25]				
					95%CI					95%CI	
		N	n	%	LL	UL	N	n	%	LL	UL
全 3 回接種後の接種回数に基づく集計											
関節痛	すべて	13435	1355	10.1	9.6	10.6	8748	751	8.6	8.0	9.2
	グレード 3	13435	45	0.3	0.2	0.4	8748	26	0.3	0.2	0.4
筋痛	すべて	13435	4230	31.5	30.7	32.3	8748	2321	26.5	25.6	27.5
	グレード 3	13435	206	1.5	1.3	1.8	8748	52	0.6	0.4	0.8
蕁麻疹	すべて	13435	478	3.6	3.3	3.9	8748	323	3.7	3.3	4.1
	グレード 3	13435	30	0.2	0.2	0.3	8748	31	0.4	0.2	0.5
全 3 回接種後の接種症例数に基づく集計											
関節痛	すべて	4697	932	19.8	18.7	21.0	3079	551	17.9	16.6	19.3
	グレード 3	4697	43	0.9	0.7	1.2	3079	23	0.7	0.5	1.1
筋痛	すべて	4697	2309	49.2	47.7	50.6	3079	1382	44.9	43.1	46.7
	グレード 3	4697	186	4.0	3.4	4.6	3079	47	1.5	1.1	2.0
蕁麻疹	すべて	4697	359	7.6	6.9	8.4	3079	244	7.9	7.0	8.9
	グレード 3	4697	29	0.6	0.4	0.9	3079	30	1.0	0.7	1.4

HPV-008 試験の HAV720 群の症状日誌集団には、1 回目接種時に 25 歳超の症例が 1 例誤って試験に組み入れられた (本試験の組入れ基準は 1 回目接種時に 15-25 歳の女性であった)。この症例のデータは本表には含めなかった(詳細については 2.7.4.1.2 および 5.3.5.3 の特定有害事象、特定外有害事象、重篤な有害事象および妊娠のメタアナリシスを参照のこと)。
HPV = HPV-16/18 ワクチン群 (HPV-008 試験の部分集団、HPV-012 試験、HPV-014 試験および HPV-016 試験)
HAV720 = A 型肝炎ワクチン対照群 (HPV-008 試験の部分集団)
各回の接種ごとおよび全 3 回接種後の接種症例数に基づく集計:
N = 1 回以上接種した症例数
n/% = 1 回以上の症状の報告例数/発現率
全 3 回接種後の接種回数に基づく集計:
N = 合計接種回数
n/% = 1 件以上の症状の報告件数/発現率
95%CI = 95%信頼区間; LL = 下限、UL = 上限
Data source = 安全性の併合解析

26 歳以上の集団

26 歳以上の集団における有害事象の発現率および重症度は、本ワクチン群および ALU 対照群で同程度であった。おもな特定全身症状は、疲労、頭痛および筋痛であった。

- 本ワクチン群における全 3 回接種後の疲労の発現率は、ALU 群に比べ高かった(接種回数に基づく集計では本ワクチン群 22.6%および ALU 群 18.0%、ならびに接種症例数に基づく集計では本ワクチン群 39.8%および ALU 群 33.6%)。
- 本ワクチン群における全 3 回接種後の頭痛の発現率は、ALU 群と同程度であった(接種回数に基づく集計では本ワクチン群 21.6%および ALU 群 20.2%、ならびに接種症例数に基づく集計では本ワクチン群 40.2%および ALU 群 39.7%)。

- 本ワクチン群における全 3 回接種後の筋痛の発現率は、ALU 群に比べ高かった(接種回数に基づく集計では本ワクチン群 16.7%および ALU 群 9.9%、ならびに接種症例数に基づく集計では本ワクチン群 32.0%および ALU 群 21.1%)。

発熱、発疹、蕁麻疹および胃腸障害、ならびにこの年齢集団においては関節痛についても、本ワクチン群と ALU 群との間に発現率の差は認められなかった。

全体として、26 歳以上の集団において報告された特定全身症状のほとんどが軽度から中等度の事象であった。また、グレード 3 の特定全身症状の発現率は、全 3 回接種後の接種回数に基づく集計および接種症例数に基づく集計でそれぞれ 0.9%未満および 2.4%未満であった。

また、接種回数の増加に伴う、臨床的に意義のある症状の増加は認められなかった。

表 2.5.5-11 安全性の併合解析: 全 3 回のワクチン接種後 7 日間(0-6 日目)に報告された特定全身症状(発熱、頭痛、疲労、胃腸障害および発疹)の発現率 (接種回数または接種症例数に基づく集計) (総ワクチン接種コホート、26 歳以上の集団)

症状	グレード	HPV					ALU				
		[25+]					[25+]				
					95%CI					95%CI	
		N	n	%	LL	UL	N	n	%	LL	UL
全 3 回接種後の接種回数に基づく集計											
疲労	すべて	4258	964	22.6	21.4	23.9	2916	525	18.0	16.6	19.4
	グレード 3	4258	33	0.8	0.5	1.1	2916	22	0.8	0.5	1.1
発熱 (°C)	すべて	4258	192	4.5	3.9	5.2	2916	149	5.1	4.3	6.0
	[39.1 - 41.1]	4258	7	0.2	0.1	0.3	2916	3	0.1	0.0	0.3
胃腸障害	すべて	4258	357	8.4	7.6	9.3	2916	273	9.4	8.3	10.5
	グレード 3	4258	17	0.4	0.2	0.6	2916	25	0.9	0.6	1.3
頭痛	すべて	4258	919	21.6	20.4	22.8	2916	590	20.2	18.8	21.7
	グレード 3	4258	38	0.9	0.6	1.2	2916	20	0.7	0.4	1.1
発疹	すべて	4258	99	2.3	1.9	2.8	2916	55	1.9	1.4	2.4
	グレード 3	4258	1	0.0	0.0	0.1	2916	2	0.1	0.0	0.2
全 3 回接種後の接種症例数に基づく集計											
疲労	すべて	1439	573	39.8	37.3	42.4	984	331	33.6	30.7	36.7
	グレード 3	1439	29	2.0	1.4	2.9	984	19	1.9	1.2	3.0
発熱 (°C)	すべて	1439	162	11.3	9.7	13.0	984	115	11.7	9.7	13.9
	[39.1 - 41.1]	1439	7	0.5	0.2	1.0	984	3	0.3	0.1	0.9
胃腸障害	すべて	1439	269	18.7	16.7	20.8	984	204	20.7	18.2	23.4
	グレード 3	1439	17	1.2	0.7	1.9	984	24	2.4	1.6	3.6
頭痛	すべて	1439	579	40.2	37.7	42.8	984	391	39.7	36.7	42.9
	グレード 3	1439	35	2.4	1.7	3.4	984	19	1.9	1.2	3.0
発疹	すべて	1439	87	6.0	4.9	7.4	984	44	4.5	3.3	6.0
	グレード 3	1439	1	0.1	0.0	0.4	984	2	0.2	0.0	0.7

HPV-008 試験の HAV720 群の症状日誌集団には、1 回目接種時に 25 歳超の症例が 1 例誤って試験に組み入れられた (本試験の組入れ基準は 1 回目接種時に 15-25 歳の女性であった)。この症例のデータは本表には含めなかった(詳細については 2.7.4.1.2 および 5.3.5.3 の特定有害事象、特定外有害事象、重篤な有害事象および妊娠のメタアナリシスを参照のこと)。

HPV = HPV-16/18 ワクチン群 (HPV-014 試験、HPV-015 試験の部分集団)

ALU = $Al(OH)_3$ 対照群 (HPV-015 試験の部分集団)

各回の接種ごとおよび全 3 回接種後の接種症例数に基づく集計:

N = 1 回以上接種した症例数

n/% = 1 回以上の症状の報告例数/発現率

全 3 回接種後の接種回数に基づく集計:

N = 合計接種回数

n/% = 1 件以上の症状の報告件数/発現率

95%CI = 95%信頼区間; LL = 下限、UL = 上限

Data source = 安全性の併合解析

表 2.5.5-12 全 3 回のワクチン接種後 7 日間(0-6 日目)に報告された特定全身症状(関節痛、筋痛および蕁麻疹)の発現率 (接種回数または接種症例数に基づく集計) (安全性の併合解析、総ワクチン接種コホート、26 歳以上の集団)

症状	グレード	HPV					ALU				
		[25+]					[25+]				
					95%CI					95%CI	
		N	n	%	LL	UL	N	n	%	LL	UL
全 3 回接種後の接種回数に基づく集計											
関節痛	すべて	4258	395	9.3	8.4	10.2	2916	222	7.6	6.7	8.6
	グレード 3	4258	14	0.3	0.2	0.6	2916	6	0.2	0.1	0.4
筋痛	すべて	4258	711	16.7	15.6	17.9	2916	289	9.9	8.8	11.1
	グレード 3	4258	24	0.6	0.4	0.8	2916	7	0.2	0.1	0.5
蕁麻疹	すべて	4258	91	2.1	1.7	2.6	2916	76	2.6	2.1	3.3
	グレード 3	4258	8	0.2	0.1	0.4	2916	9	0.3	0.1	0.6
全 3 回接種後の接種症例数に基づく集計											
関節痛	すべて	1439	281	19.5	17.5	21.7	984	157	16.0	13.7	18.4
	グレード 3	1439	13	0.9	0.5	1.5	984	5	0.5	0.2	1.2
筋痛	すべて	1439	460	32.0	29.6	34.4	984	209	21.2	18.7	23.9
	グレード 3	1439	22	1.5	1.0	2.3	984	7	0.7	0.3	1.5
蕁麻疹	すべて	1439	74	5.1	4.1	6.4	984	58	5.9	4.5	7.6
	グレード 3	1439	7	0.5	0.2	1.0	984	7	0.7	0.3	1.5

HPV-008 試験の HAV720 群の症状日誌集団には、1 回目接種時に 25 歳超の症例が 1 例誤って試験に組み入れられた (本試験の組入れ基準は 1 回目接種時に 15-25 歳の女性であった)。この症例のデータは本表には含めなかった(詳細については 2.7.4.1.2 および 5.3.5.3 の特定有害事象、特定外有害事象、重篤な有害事象および妊娠のメタアナリシスを参照のこと)。
HPV = HPV-16/18 ワクチン群 (HPV-014 試験、HPV-015 試験の部分集団)
ALU = $Al(OH)_3$ 対照群 (HPV-015 試験の部分集団)
各回の接種ごとおよび全 3 回接種後の接種症例数に基づく集計:
N = 1 回以上接種した症例数
n/% = 1 回以上の症状の報告例数/発現率
全 3 回接種後の接種回数に基づく集計:
N = 合計接種回数
n/% = 1 件以上の症状の報告件数/発現率
95%CI = 95%信頼区間; LL = 下限、UL = 上限
Data source = 安全性の併合解析

海外臨床試験におけるワクチン接種後に報告された特定全身症状についての年齢別の比較

本ワクチン群における症状の報告件数およびグレード 3 の症状の報告件数は、全 3 回のワクチン接種(接種回数に基づく集計)で 26 歳以上の集団がもっとも低かったが、例外として発熱については 15-25 歳の集団がもっとも低かった(表 2.5.5-7、表 2.5.5-8、表 2.5.5-9、表 2.5.5-10、表 2.5.5-11 および表 2.5.5-12)。また、特定全身症状の発現率の接種症例数に基づく集計においても同様の傾向がみられた。

本ワクチン接種後の特定全身症状の発現率は、すべての年齢集団において特定局所症状よりも低かった。すべての年齢集団(接種症例数に基づく集計および接種回数に基づく集計)で報告されたおもな特定全身症状は疲労、頭痛および筋痛であった。また、本ワクチン接種後の発熱、発疹および蕁麻疹の発現率は、すべての年齢集団で低かった。胃腸障害の発現率はこれらの症状に比べ高かった。

接種回数に基づく集計では、本ワクチン群における疲労の発現率は 15-25 歳の集団(37.0%)でもっとも高く、10-14 歳の集団では 29.2%、26 歳以上の集団では 22.6%であった。接種回数に基づく集計におけるグレード 3 の疲労の発現率は、10-14 歳の集団および 15-25 歳の集団でそれぞれ 1.6%、1.7%であり、26 歳以上の集団(0.8%)に比べ高かった。また、接種症例数に基づく集計でも、接種回数に基づく集計と同様の結果が認められた。

接種回数に基づく集計では、本ワクチン群における頭痛の発現率は 15-25 歳の集団(31.9%)でもっとも高く、10-14 歳の集団では 28.8%、26 歳以上の集団では 21.6%であった。接種回数に基づく集計では、グレード 3 の頭痛の発現率は 10-14 歳の集団(2.5%)でもっとも高く、15-25 歳の集団では 1.6%、26 歳以上の集団では 0.9%であった。また、接種症例数に基づく集計でも、接種回数に基づく集計と同様の結果が認められた。

以下に示すように、本ワクチン群における関節痛の発現率は、すべての年齢集団において対照群に比べやや高かった。

- 本ワクチン群(接種回数に基づく集計): 10-14 歳の集団 11.7%、15-25 歳の集団 10.1%、26 歳以上の集団 9.3%
- 対照群(接種回数に基づく集計): HAV360 群 9.3%、HAV720 群 8.6%、ALU 群 7.6%

以下に示すように、グレード 3 の関節痛の発現率は全体的に低く、すべての年齢集団において本ワクチン群と対照群の発現率に差は認められなかった。

- 本ワクチン群(接種回数に基づく集計): 10-14 歳の集団 0.7%、15-25 歳の集団 0.3%、26 歳以上の集団 0.3%
- 対照群(接種回数に基づく集計): HAV360 群 0.2%、HAV720 群 0.3%、ALU 群 0.2%

接種回数に基づく集計では、本ワクチン群の 10-14 歳の集団におけるグレード 3 の関節痛の発現率は、HAV360 群の 10-14 歳の集団に比べ高かった(それぞれ 0.7%および 0.2%)。接種症例数に基づく集計でも接種回数に基づく集計と同様の傾向が認められたが、例外として、本ワクチン群の 10-14 歳の集団におけるグレード 3 の関節痛の発現率(接種症例数に基づく集計)は、本ワクチン群の 15-25 歳の集団および 26 歳以上の集団に比べ高かった(それぞれ 1.9%、0.9%および 0.9%)。

接種回数に基づく集計では、本ワクチン群における筋痛の発現率はすべての年齢集団において対照群に比べやや高かった。

- 本ワクチン群(接種回数に基づく集計): 10-14 歳の集団 29.2%、15-25 歳の集団 31.5%、26 歳以上の集団 16.7%
- 対照群(接種回数に基づく集計): HAV360 群 17.1%、HAV720 群 26.5%、ALU 群 9.9%

また、グレード 3 の筋痛の発現率も本ワクチン群で高かった。

- 本ワクチン群(接種回数に基づく集計): 10-14 歳の集団 2.0%、15-25 歳の集団 1.5%、26 歳以上の集団 0.6%
- 対照群(接種回数に基づく集計): HAV360 群 0.5%、HAV720 群 0.6%、ALU 群 0.2%

接種症例数に基づく筋痛の発現率の集計でも、接種回数に基づく集計と同様の結果が認められた。

関節痛および筋痛の発現率に関するさらなる解析を実施した結果、これらの症状の持続期間は短かった。また、関節痛/筋痛に伴う全身性疾患を示唆する他の随伴症状は発現せず、欠勤/欠席率は高くなかった。HPV-008 試験の症状日誌解析対象部分集団では、関節痛による欠勤/欠席率は本ワクチン群で 0.6%であり HAV720 群では 0.3%であった。また、筋痛による欠勤/欠席率は本ワクチン群で 0.8%であり HAV720 群では 0.5%であった(2.7.4.2.1.1 参照)。

本邦の臨床試験における特定全身症状

各回のワクチン接種後には、接種後 7 日間(0-6 日目)の特定全身症状(疲労、発熱、胃腸障害[悪心、嘔吐、下痢および/または腹痛]、頭痛、関節痛、筋痛、蕁麻疹および発疹)の情報を収集した。

全 3 回接種後に発現した特定全身症状のうち疲労、発熱、胃腸障害、頭痛、関節痛、筋痛、蕁麻疹および発疹(すべての重症度の合計およびグレード 3)の発現率の集計(接種回数に基づく集計および接種症例数に基づく集計)を、10-15 歳の集団(HPV-046 試験)については表 2.5.5-13、20-25 歳の集団(HPV-032 試験)については表 2.5.5-14 に示す。

10-15 歳の集団(HPV-046 試験)

各回接種後および全 3 回接種後 7 日間(0-6 日目)に報告された疲労、発熱、胃腸障害、頭痛、関節痛、筋痛、蕁麻疹および発疹の発現率(接種回数および接種症例数に基づく集計)を表 2.5.5-13 に示す。

全体的に、ワクチン接種後における特定全身症状の発現率は局所症状の発現率に比べて低かった。全 3 回接種後の特定全身症状の接種症例数および接種回数に基づく集計では、疲労、頭痛、筋痛の報告が多かった。

- 疲労の発現率は、全 3 回接種後の接種回数および接種症例数に基づく集計の結果、22.5%および 40.0%であった。
- 頭痛の発現率は、全 3 回接種後の接種回数および接種症例数に基づく集計の結果、15.8%および 33.0%であった。
- 筋痛の発現率は、全 3 回接種後の接種回数および接種症例数に基づく集計の結果、13.1%および 26.0%であった。

全 3 回接種後のグレード 3 の特定全身症状の発現は少なかった。(接種回数に基づく集計では 0.3%以下、接種症例数に基づく集計では 1.0%以下)。

なお、接種回数の増加に伴う症状の増加は認められなかった。

表 2.5.5-13 HPV-046 試験: ワクチン接種後 7 日間(0-6 日目)に報告された特定全身症状の発現率 (各回の接種ごとの集計および全 3 回接種の集計) (総ワクチン接種コホート)

		HPV				
					95 % CI	
症状	グレード	N	n	%	LL	UL
1 回目接種						
関節痛	すべて	100	8	8.0	3.5	15.2
	関連あり	100	6	6.0	2.2	12.6
	グレード 3	100	0	0.0	0.0	3.6
	関連あり*グレード 3	100	0	0.0	0.0	3.6
疲労	すべて	100	28	28.0	19.5	37.9
	関連あり	100	25	25.0	16.9	34.7
	グレード 3	100	0	0.0	0.0	3.6
	関連あり*グレード 3	100	0	0.0	0.0	3.6
発熱 (腋窩) (°C)	すべて	100	5	5.0	1.6	11.3
	関連あり	100	2	2.0	0.2	7.0
	[38.6 – 39.1[	100	0	0.0	0.0	3.6
	関連あり*[38.6 – 39.1[	100	0	0.0	0.0	3.6
胃腸障害	すべて	100	10	10.0	4.9	17.6
	関連あり	100	10	10.0	4.9	17.6
	グレード 3	100	0	0.0	0.0	3.6
	関連あり*グレード 3	100	0	0.0	0.0	3.6
頭痛	すべて	100	16	16.0	9.4	24.7
	関連あり	100	12	12.0	6.4	20.0
	グレード 3	100	0	0.0	0.0	3.6
	関連あり*グレード 3	100	0	0.0	0.0	3.6
筋痛	すべて	100	15	15.0	8.6	23.5
	関連あり	100	15	15.0	8.6	23.5
	グレード 3	100	0	0.0	0.0	3.6
	関連あり*グレード 3	100	0	0.0	0.0	3.6
発疹	すべて	100	4	4.0	1.1	9.9
	関連あり	100	4	4.0	1.1	9.9
	グレード 3	100	0	0.0	0.0	3.6
	関連あり*グレード 3	100	0	0.0	0.0	3.6
蕁麻疹	すべて	100	1	1.0	0.0	5.4
	関連あり	100	1	1.0	0.0	5.4
	グレード 3	100	0	0.0	0.0	3.6
	関連あり*グレード 3	100	0	0.0	0.0	3.6
2 回目接種						
関節痛	すべて	99	1	1.0	0.0	5.5
	関連あり	99	1	1.0	0.0	5.5
	グレード 3	99	0	0.0	0.0	3.7
	関連あり*グレード 3	99	0	0.0	0.0	3.7
疲労	すべて	99	21	21.2	13.6	30.6
	関連あり	99	20	20.2	12.8	29.5
	グレード 3	99	1	1.0	0.0	5.5
	関連あり*グレード 3	99	0	0.0	0.0	3.7
発熱 (腋窩) (°C)	すべて	99	0	0.0	0.0	3.7
	関連あり	99	0	0.0	0.0	3.7
	[38.6 - 39.1[	99	0	0.0	0.0	3.7
	関連あり*[38.6 - 39.1[	99	0	0.0	0.0	3.7
胃腸障害	すべて	99	6	6.1	2.3	12.7
	関連あり	99	6	6.1	2.3	12.7
	グレード 3	99	0	0.0	0.0	3.7
	関連あり*グレード 3	99	0	0.0	0.0	3.7

表 2.5.5-13 HPV-046 試験: ワクチン接種後 7 日間(0-6 日目)に報告された特定全身症状の発現率 (各回の接種ごとの集計および全 3 回接種の集計) (総ワクチン接種コホート)(つづき)

		HPV				
					95 % CI	
症状	グレード	N	n	%	LL	UL
頭痛	すべて	99	15	15.2	8.7	23.8
	関連あり	99	14	14.1	8.0	22.6
	グレード 3	99	1	1.0	0.0	5.5
	関連あり*グレード 3	99	1	1.0	0.0	5.5
筋痛	すべて	99	12	12.1	6.4	20.2
	関連あり	99	12	12.1	6.4	20.2
	グレード 3	99	0	0.0	0.0	3.7
	関連あり*グレード 3	99	0	0.0	0.0	3.7
発疹	すべて	99	1	1.0	0.0	5.5
	関連あり	99	1	1.0	0.0	5.5
	グレード 3	99	0	0.0	0.0	3.7
	関連あり*グレード 3	99	0	0.0	0.0	3.7
蕁麻疹	すべて	99	3	3.0	0.6	8.6
	関連あり	99	2	2.0	0.2	7.1
	グレード 3	99	1	1.0	0.0	5.5
	関連あり*グレード 3	99	0	0.0	0.0	3.7
3 回目接種						
関節痛	すべて	99	8	8.1	3.6	15.3
	関連あり	99	6	6.1	2.3	12.7
	グレード 3	99	0	0.0	0.0	3.7
	関連あり*グレード 3	99	0	0.0	0.0	3.7
疲労	すべて	99	18	18.2	11.1	27.2
	関連あり	99	18	18.2	11.1	27.2
	グレード 3	99	0	0.0	0.0	3.7
	関連あり*グレード 3	99	0	0.0	0.0	3.7
発熱 (腋窩) (°C)	すべて	99	5	5.1	1.7	11.4
	関連あり	99	4	4.0	1.1	10.0
	[38.6 - 39.1[	99	0	0.0	0.0	3.7
	関連あり*[38.6 - 39.1[	99	0	0.0	0.0	3.7
胃腸障害	すべて	99	6	6.1	2.3	12.7
	関連あり	99	5	5.1	1.7	11.4
	グレード 3	99	0	0.0	0.0	3.7
	関連あり*グレード 3	99	0	0.0	0.0	3.7
頭痛	すべて	99	16	16.2	9.5	24.9
	関連あり	99	16	16.2	9.5	24.9
	グレード 3	99	0	0.0	0.0	3.7
	関連あり*グレード 3	99	0	0.0	0.0	3.7
筋痛	すべて	99	12	12.1	6.4	20.2
	関連あり	99	11	11.1	5.7	19.0
	グレード 3	99	0	0.0	0.0	3.7
	関連あり*グレード 3	99	0	0.0	0.0	3.7
発疹	すべて	99	0	0.0	0.0	3.7
	関連あり	99	0	0.0	0.0	3.7
	グレード 3	99	0	0.0	0.0	3.7
	関連あり*グレード 3	99	0	0.0	0.0	3.7
蕁麻疹	すべて	99	1	1.0	0.0	5.5
	関連あり	99	1	1.0	0.0	5.5
	グレード 3	99	0	0.0	0.0	3.7
	関連あり*グレード 3	99	0	0.0	0.0	3.7

表 2.5.5-13 HPV-046 試験: ワクチン接種後 7 日間(0-6 日目)に報告された特定全身症状の発現率 (各回の接種ごとの集計および全 3 回接種の集計) (総ワクチン接種コホート)(つづき)

		HPV				
					95 % CI	
症状	グレード	N	n	%	LL	UL
全 3 回接種後の接種回数に基づく集計						
関節痛	すべて	298	17	5.7	3.4	9.0
	関連あり	298	13	4.4	2.3	7.3
	グレード 3	298	0	0.0	0.0	1.2
	関連あり*グレード 3	298	0	0.0	0.0	1.2
疲労	すべて	298	67	22.5	17.9	27.7
	関連あり	298	63	21.1	16.6	26.2
	グレード 3	298	1	0.3	0.0	1.9
	関連あり*グレード 3	298	0	0.0	0.0	1.2
発熱 (腋窩) (°C)	すべて	298	10	3.4	1.6	6.1
	関連あり	298	6	2.0	0.7	4.3
	[38.6 - 39.1[	298	0	0.0	0.0	1.2
	関連あり*[38.6 - 39.1[	298	0	0.0	0.0	1.2
胃腸障害	すべて	298	22	7.4	4.7	11.0
	関連あり	298	21	7.0	4.4	10.6
	グレード 3	298	0	0.0	0.0	1.2
	関連あり*グレード 3	298	0	0.0	0.0	1.2
頭痛	すべて	298	47	15.8	11.8	20.4
	関連あり	298	42	14.1	10.4	18.6
	グレード 3	298	1	0.3	0.0	1.9
	関連あり*グレード 3	298	1	0.3	0.0	1.9
筋痛	すべて	298	39	13.1	9.5	17.5
	関連あり	298	38	12.8	9.2	17.1
	グレード 3	298	0	0.0	0.0	1.2
	関連あり*グレード 3	298	0	0.0	0.0	1.2
発疹	すべて	298	5	1.7	0.5	3.9
	関連あり	298	5	1.7	0.5	3.9
	グレード 3	298	0	0.0	0.0	1.2
	関連あり*グレード 3	298	0	0.0	0.0	1.2
蕁麻疹	すべて	298	5	1.7	0.5	3.9
	関連あり	298	4	1.3	0.4	3.4
	グレード 3	298	1	0.3	0.0	1.9
	関連あり*グレード 3	298	0	0.0	0.0	1.2
全 3 回接種後の接種症例数に基づく集計						
関節痛	すべて	100	15	15.0	8.6	23.5
	関連あり	100	11	11.0	5.6	18.8
	グレード 3	100	0	0.0	0.0	3.6
	関連あり*グレード 3	100	0	0.0	0.0	3.6
疲労	すべて	100	40	40.0	30.3	50.3
	関連あり	100	37	37.0	27.6	47.2
	グレード 3	100	1	1.0	0.0	5.4
	関連あり*グレード 3	100	0	0.0	0.0	3.6
発熱 (腋窩) (°C)	すべて	100	10	10.0	4.9	17.6
	関連あり	100	6	6.0	2.2	12.6
	[38.6 - 39.1[	100	0	0.0	0.0	3.6
	関連あり*[38.6 - 39.1[	100	0	0.0	0.0	3.6
胃腸障害	すべて	100	17	17.0	10.2	25.8
	関連あり	100	16	16.0	9.4	24.7
	グレード 3	100	0	0.0	0.0	3.6
	関連あり*グレード 3	100	0	0.0	0.0	3.6

表 2.5.5-13 HPV-046 試験: ワクチン接種後 7 日間(0-6 日目)に報告された特定全身症状の発現率 (各回の接種ごとの集計および全 3 回接種の集計) (総ワクチン接種コホート)(つづき)

		HPV				
					95 % CI	
症状	グレード	N	n	%	LL	UL
頭痛	すべて	100	33	33.0	23.9	43.1
	関連あり	100	31	31.0	22.1	41.0
	グレード 3	100	1	1.0	0.0	5.4
	関連あり*グレード 3	100	1	1.0	0.0	5.4
筋痛	すべて	100	26	26.0	17.7	35.7
	関連あり	100	25	25.0	16.9	34.7
	グレード 3	100	0	0.0	0.0	3.6
	関連あり*グレード 3	100	0	0.0	0.0	3.6
発疹	すべて	100	5	5.0	1.6	11.3
	関連あり	100	5	5.0	1.6	11.3
	グレード 3	100	0	0.0	0.0	3.6
	関連あり*グレード 3	100	0	0.0	0.0	3.6
蕁麻疹	すべて	100	3	3.0	0.6	8.5
	関連あり	100	2	2.0	0.2	7.0
	グレード 3	100	1	1.0	0.0	5.4
	関連あり*グレード 3	100	0	0.0	0.0	3.6

HPV = HPV-16/18 L1 VLP AS04 ワクチン
各回の接種ごとおよび全 3 回接種後の接種症例数に基づく集計: N = 1 回以上接種した症例数、n/% = 1 回以上の症状の報告例数/発現率
全 3 回接種後の接種回数に基づく集計: N = 合計接種回数、n/% = 1 件以上の症状の報告件数/発現率
95%CI= 95%信頼区間; LL = 下限、UL = 上限
Data source = HPV-046 試験の総括報告書

20-25 歳の集団(HPV-032 試験)

各回接種後および全 3 回接種後 7 日間(0-6 日目)に報告された疲労、発熱、胃腸障害、頭痛、関節痛、筋痛、蕁麻疹および発疹の発現率(接種回数および接種症例数に基づく集計)を表 2.5.5-14 に示す。

20-25 歳の集団における有害事象の発現率および重症度は、本ワクチン群および HAV 群で同程度であった。おもな特定全身症状は、疲労、筋痛および頭痛であった。

- 疲労の発現率は、全 3 回接種後の接種回数および接種症例数に基づく集計の結果、本ワクチン群でそれぞれ 46.8%および 66.6%であり HAV 群(それぞれ 36.0%および 58.7%)よりも高かった。
- 筋痛の発現率は、全 3 回接種後の接種回数および接種症例数に基づく集計の結果、本ワクチン群でそれぞれ 33.7%および 51.2%であり HAV 群(それぞれ 11.1%および 25.0%)よりも高かった。
- 頭痛の発現率は、全 3 回接種後の接種回数および接種症例数に基づく集計の結果、本ワクチン群でそれぞれ 27.3%および 48.8%であり、HAV 群(それぞれ 23.9%および 43.4%)と同程度であった。

全 3 回接種後のグレード 3 の特定全身症状の発現率は両群ともに低かった(接種回数に基づく集計では 1.8%以下、接種症例数に基づく集計では 4.5%以下)。

いずれの接種群でも、疲労、頭痛、胃腸障害、筋痛、発疹および蕁麻疹の発現率は、2 回目または 3 回目の接種後に比べ 1 回目接種後で高かった。接種回数の増加に伴う症状の増加は認められなかった。

表 2.5.5-14 HPV-032 試験: ワクチン接種後 7 日間(0-6 日目)に報告された特定全身症状の発現率 (各回の接種ごとの集計および全 3 回接種の集計) (総ワクチン接種コホート)

		HPV					HAV				
					95 % CI					95 % CI	
症状	グレード	N	n	%	LL	UL	N	n	%	LL	UL
1 回目接種											
関節痛	すべて	512	62	12.1	9.4	15.3	511	36	7.0	5.0	9.6
	関連あり	512	56	10.9	8.4	14.0	511	30	5.9	4.0	8.3
	グレード 3	512	*4*				511	*4*			
	関連あり*グレード 3	512	*3*				511	*3*			
疲労	すべて	512	269	52.5	48.1	56.9	511	224	43.8	39.5	48.3
	関連あり	512	242	47.3	42.9	51.7	511	185	36.2	32.0	40.5
	グレード 3	512	12	2.3	1.2	4.1	511	6	1.2	0.4	2.5
	関連あり*グレード 3	512	10	2.0	0.9	3.6	511	4	0.8	0.2	2.0
発熱/(腋窩) (°C)	すべて	512	14	2.7	1.5	4.5	511	17	3.3	1.9	5.3
	[37.5 - 38.1[	512	11	2.1	1.1	3.8	511	12	2.3	1.2	4.1
	[38.1 - 39.1[	512	2	0.4	0.0	1.4	511	5	1.0	0.3	2.3
	[39.1 - 41.1[	512	*1*				511	*1*			
	関連あり	512	9	1.8	0.8	3.3	511	13	2.5	1.4	4.3
	関連あり*[39.1 - 41.1[	512	0	0.0	0.0	0.7	511	0	0.0	0.0	0.7
胃腸障害	すべて	512	103	20.1	16.7	23.9	511	108	21.1	17.7	24.9
	関連あり	512	79	15.4	12.4	18.9	511	78	15.3	12.3	18.7
	グレード 3	512	4	0.8	0.2	2.0	511	9	1.8	0.8	3.3
	関連あり*グレード 3	512	4	0.8	0.2	2.0	511	5	1.0	0.3	2.3
頭痛	すべて	512	162	31.6	27.6	35.9	511	159	31.1	27.1	35.3
	関連あり	512	125	24.4	20.8	28.4	511	130	25.4	21.7	29.4
	グレード 3	512	5	1.0	0.3	2.3	511	4	0.8	0.2	2.0
	関連あり*グレード 3	512	4	0.8	0.2	2.0	511	3	0.6	0.1	1.7
筋痛	すべて	512	204	39.8	35.6	44.2	511	78	15.3	12.3	18.7
	関連あり	512	198	38.7	34.4	43.0	511	70	13.7	10.8	17.0
	グレード 3	512	6	1.2	0.4	2.5	511	1	0.2	0.0	1.1
	関連あり*グレード 3	512	6	1.2	0.4	2.5	511	1	0.2	0.0	1.1
発疹	すべて	512	16	3.1	1.8	5.0	511	15	2.9	1.7	4.8
	関連あり	512	14	2.7	1.5	4.5	511	14	2.7	1.5	4.6
	グレード 3	512	0	0.0	0.0	0.7	511	0	0.0	0.0	0.7
	関連あり*グレード 3	512	0	0.0	0.0	0.7	511	0	0.0	0.0	0.7
蕁麻疹	すべて	512	9	1.8	0.8	3.3	511	11	2.2	1.1	3.8
	関連あり	512	8	1.6	0.7	3.1	511	9	1.8	0.8	3.3
	グレード 3	512	1	0.2	0.0	1.1	511	2	0.4	0.0	1.4
	関連あり*グレード 3	512	1	0.2	0.0	1.1	511	2	0.4	0.0	1.4
2 回目接種											
関節痛	すべて	480	61	12.7	9.9	16.0	481	19	4.0	2.4	6.1
	関連あり	480	57	11.9	9.1	15.1	481	12	2.5	1.3	4.3
	グレード 3	480	*1*				481	*1*			
	関連あり*グレード 3	480	*1*				481	*1*			
疲労	すべて	480	200	41.7	37.2	46.2	481	156	32.4	28.3	36.8
	関連あり	480	178	37.1	32.7	41.6	481	121	25.2	21.3	29.3
	グレード 3	480	8	1.7	0.7	3.3	481	2	0.4	0.1	1.5
	関連あり*グレード 3	480	8	1.7	0.7	3.3	481	1	0.2	0.0	1.2

表 2.5.5-14 HPV-032 試験: ワクチン接種後 7 日間(0-6 日目)に報告された特定全身症状の発現率 (各回の接種ごとの集計および全 3 回接種の集計) (総ワクチン接種コホート)(つづき)

		HPV					HAV				
					95 % CI					95 % CI	
症状	グレード	N	n	%	LL	UL	N	n	%	LL	UL
発熱/(腋窩) (°C)	すべて	480	15	3.1	1.8	5.1	481	4	0.8	0.2	2.1
	[37.5 - 38.1[	480	14	2.9	1.6	4.8	481	4	0.8	0.2	2.1
	[38.1 - 39.1[	480	*1*				481	*1*			
	[39.1 - 41.1[	480	*1*				481	*1*			
	関連あり	480	13	2.7	1.4	4.6	481	2	0.4	0.1	1.5
	関連あり*[39.1 - 41.1[	480	*1*				481	*1*			
胃腸障害	すべて	480	74	15.4	12.3	19.0	481	73	15.2	12.1	18.7
	関連あり	480	56	11.7	8.9	14.9	481	55	11.4	8.7	14.6
	グレード 3	480	2	0.4	0.1	1.5	481	2	0.4	0.1	1.5
	関連あり*グレード 3	480	2	0.4	0.1	1.5	481	2	0.4	0.1	1.5
頭痛	すべて	480	129	26.9	23.0	31.1	481	98	20.4	16.9	24.3
	関連あり	480	97	20.2	16.7	24.1	481	75	15.6	12.5	19.1
	グレード 3	480	5	1.0	0.3	2.4	481	5	1.0	0.3	2.4
	関連あり*グレード 3	480	4	0.8	0.2	2.1	481	2	0.4	0.1	1.5
筋痛	すべて	480	145	30.2	26.1	34.5	481	40	8.3	6.0	11.2
	関連あり	480	138	28.8	24.7	33.0	481	30	6.2	4.2	8.8
	グレード 3	480	*2*				481	*2*			
	関連あり*グレード 3	480	*2*				481	*2*			
発疹	すべて	480	13	2.7	1.4	4.6	481	7	1.5	0.6	3.0
	関連あり	480	13	2.7	1.4	4.6	481	6	1.2	0.5	2.7
	グレード 3	480	*1*				481	*1*			
	関連あり*グレード 3	480	*1*				481	*1*			
蕁麻疹	すべて	480	4	0.8	0.2	2.1	481	5	1.0	0.3	2.4
	関連あり	480	4	0.8	0.2	2.1	481	4	0.8	0.2	2.1
	グレード 3	480	*3*				481	*3*			
	関連あり*グレード 3	480	*3*				481	*3*			
3 回目接種											
関節痛	すべて	460	54	11.7	8.9	15.0	464	23	5.0	3.2	7.3
	関連あり	460	53	11.5	8.8	14.8	464	19	4.1	2.5	6.3
	グレード 3	460	4	0.9	0.2	2.2	464	1	0.2	0.0	1.2
	関連あり*グレード 3	460	4	0.9	0.2	2.2	464	1	0.2	0.0	1.2
疲労	すべて	460	210	45.7	41.0	50.3	464	144	31.0	26.8	35.5
	関連あり	460	180	39.1	34.6	43.8	464	114	24.6	20.7	28.7
	グレード 3	460	6	1.3	0.5	2.8	464	3	0.6	0.1	1.9
	関連あり*グレード 3	460	6	1.3	0.5	2.8	464	3	0.6	0.1	1.9
発熱/(腋窩) (°C)	すべて	460	15	3.3	1.8	5.3	464	9	1.9	0.9	3.7
	[37.5 - 38.1[	460	10	2.2	1.0	4.0	464	8	1.7	0.7	3.4
	[38.1 - 39.1[	460	8	1.7	0.8	3.4	464	1	0.2	0.0	1.2
	[39.1 - 41.1[	460	*2*				464	*2*			
	関連あり	460	8	1.7	0.8	3.4	464	5	1.1	0.4	2.5
	関連あり*[39.1 - 41.1[	460	0	0.0	0.0	0.8	464	0	0.0	0.0	0.8
胃腸障害	すべて	460	67	14.6	11.5	18.1	464	54	11.6	8.9	14.9
	関連あり	460	48	10.4	7.8	13.6	464	39	8.4	6.0	11.3
	グレード 3	460	2	0.4	0.1	1.6	464	1	0.2	0.0	1.2
	関連あり*グレード 3	460	1	0.2	0.0	1.2	464	1	0.2	0.0	1.2
頭痛	すべて	460	106	23.0	19.3	27.2	464	91	19.6	16.1	23.5
	関連あり	460	78	17.0	13.6	20.7	464	62	13.4	10.4	16.8
	グレード 3	460	3	0.7	0.1	1.9	464	2	0.4	0.1	1.5
	関連あり*グレード 3	460	2	0.4	0.1	1.6	464	2	0.4	0.1	1.5

表 2.5.5-14　HPV-032 試験: ワクチン接種後 7 日間(0-6 日目)に報告された特定全身症状の発現率 (各回の接種ごとの集計および全 3 回接種の集計) (総ワクチン接種コホート)(つづき)

		HPV					HAV				
					95 % CI					95 % CI	
症状	グレード	N	n	%	LL	UL	N	n	%	LL	UL
筋痛	すべて	460	140	30.4	26.3	34.9	464	44	9.5	7.0	12.5
	関連あり	460	133	28.9	24.8	33.3	464	37	8.0	5.7	10.8
	グレード 3	460	*6*				464	*6*			
	関連あり*グレード 3	460	*6*				464	*6*			
発疹	すべて	460	12	2.6	1.4	4.5	464	3	0.6	0.1	1.9
	関連あり	460	11	2.4	1.2	4.2	464	3	0.6	0.1	1.9
	グレード 3	460	*1*				464	*1*			
	関連あり*グレード 3	460	*1*				464	*1*			
蕁麻疹	すべて	460	7	1.5	0.6	3.1	464	8	1.7	0.7	3.4
	関連あり	460	5	1.1	0.4	2.5	464	6	1.3	0.5	2.8
	グレード 3	460	2	0.4	0.1	1.6	464	2	0.4	0.1	1.5
	関連あり*グレード 3	460	1	0.2	0.0	1.2	464	2	0.4	0.1	1.5
全 3 回接種後の接種回数に基づく集計											
関節痛	すべて	1452	177	12.2	10.6	14.0	1456	78	5.4	4.3	6.6
	関連あり	1452	166	11.4	9.8	13.2	1456	61	4.2	3.2	5.3
	グレード 3	1452	9	0.6	0.3	1.2	1456	1	0.1	0.0	0.4
	関連あり*グレード 3	1452	8	0.6	0.2	1.1	1456	1	0.1	0.0	0.4
疲労	すべて	1452	679	46.8	44.2	49.4	1456	524	36.0	33.5	38.5
	関連あり	1452	600	41.3	38.8	43.9	1456	420	28.8	26.5	31.2
	グレード 3	1452	26	1.8	1.2	2.6	1456	11	0.8	0.4	1.3
	関連あり*グレード 3	1452	24	1.7	1.1	2.4	1456	8	0.5	0.2	1.1
発熱/(腋窩) (°C)	すべて	1452	44	3.0	2.2	4.0	1456	30	2.1	1.4	2.9
	[37.5 - 38.1[	1452	35	2.4	1.7	3.3	1456	24	1.6	1.1	2.4
	[38.1 - 39.1[	1452	11	0.8	0.4	1.4	1456	6	0.4	0.2	0.9
	[39.1 - 41.1[	1452	3	0.2	0.0	0.6	1456	1	0.1	0.0	0.4
	関連あり	1452	30	2.1	1.4	2.9	1456	20	1.4	0.8	2.1
	関連あり*[39.1 - 41.1[	1452	*1*				1456	*1*			
胃腸障害	すべて	1452	244	16.8	14.9	18.8	1456	235	16.1	14.3	18.1
	関連あり	1452	183	12.6	10.9	14.4	1456	172	11.8	10.2	13.6
	グレード 3	1452	8	0.6	0.2	1.1	1456	12	0.8	0.4	1.4
	関連あり*グレード 3	1452	7	0.5	0.2	1.0	1456	8	0.5	0.2	1.1
頭痛	すべて	1452	397	27.3	25.1	29.7	1456	348	23.9	21.7	26.2
	関連あり	1452	300	20.7	18.6	22.8	1456	267	18.3	16.4	20.4
	グレード 3	1452	13	0.9	0.5	1.5	1456	11	0.8	0.4	1.3
	関連あり*グレード 3	1452	10	0.7	0.3	1.3	1456	7	0.5	0.2	1.0
筋痛	すべて	1452	489	33.7	31.2	36.2	1456	162	11.1	9.6	12.9
	関連あり	1452	469	32.3	29.9	34.8	1456	137	9.4	8.0	11.0
	グレード 3	1452	14	1.0	0.5	1.6	1456	1	0.1	0.0	0.4
	関連あり*グレード 3	1452	14	1.0	0.5	1.6	1456	1	0.1	0.0	0.4
発疹	すべて	1452	41	2.8	2.0	3.8	1456	25	1.7	1.1	2.5
	関連あり	1452	38	2.6	1.9	3.6	1456	23	1.6	1.0	2.4
	グレード 3	1452	1	0.1	0.0	0.4	1456	1	0.1	0.0	0.4
	関連あり*グレード 3	1452	1	0.1	0.0	0.4	1456	1	0.1	0.0	0.4
蕁麻疹	すべて	1452	20	1.4	0.8	2.1	1456	24	1.6	1.1	2.4
	関連あり	1452	17	1.2	0.7	1.9	1456	19	1.3	0.8	2.0
	グレード 3	1452	3	0.2	0.0	0.6	1456	7	0.5	0.2	1.0
	関連あり*グレード 3	1452	2	0.1	0.0	0.5	1456	7	0.5	0.2	1.0

表 2.5.5-14 HPV-032 試験: ワクチン接種後 7 日間(0-6 日目)に報告された特定全身症状の発現率 (各回の接種ごとの集計および全 3 回接種の集計) (総ワクチン接種コホート)(つづき)

		HPV					HAV				
					95 % CI					95 % CI	
症状	グレード	N	n	%	LL	UL	N	n	%	LL	UL
全 3 回接種後の接種症例数に基づく集計											
関節痛	すべて	512	123	24.0	20.4	28.0	511	61	11.9	9.3	15.1
	関連あり	512	113	22.1	18.6	25.9	511	48	9.4	7.0	12.3
	グレード 3	512	8	1.6	0.7	3.1	511	1	0.2	0.0	1.1
	関連あり*グレード 3	512	7	1.4	0.6	2.8	511	1	0.2	0.0	1.1
疲労	すべて	512	341	66.6	62.3	70.7	511	300	58.7	54.3	63.0
	関連あり	512	316	61.7	57.4	65.9	511	254	49.7	45.3	54.1
	グレード 3	512	23	4.5	2.9	6.7	511	10	2.0	0.9	3.6
	関連あり*グレード 3	512	21	4.1	2.6	6.2	511	7	1.4	0.6	2.8
発熱/(腋窩) (°C)	すべて	512	41	8.0	5.8	10.7	511	28	5.5	3.7	7.8
	[37.5 - 38.1[	512	32	6.3	4.3	8.7	511	23	4.5	2.9	6.7
	[38.1 - 39.1[	512	11	2.1	1.1	3.8	511	6	1.2	0.4	2.5
	[39.1 - 41.1[	512	3	0.6	0.1	1.7	511	1	0.2	0.0	1.1
	関連あり	512	28	5.5	3.7	7.8	511	19	3.7	2.3	5.7
	関連あり*[39.1 - 41.1[	512	*1*				511	*1*			
胃腸障害	すべて	512	172	33.6	29.5	37.9	511	167	32.7	28.6	36.9
	関連あり	512	135	26.4	22.6	30.4	511	124	24.3	20.6	28.2
	グレード 3	512	8	1.6	0.7	3.1	511	12	2.3	1.2	4.1
	関連あり*グレード 3	512	7	1.4	0.6	2.8	511	8	1.6	0.7	3.1
頭痛	すべて	512	250	48.8	44.4	53.3	511	222	43.4	39.1	47.9
	関連あり	512	201	39.3	35.0	43.6	511	181	35.4	31.3	39.7
	グレード 3	512	12	2.3	1.2	4.1	511	11	2.2	1.1	3.8
	関連あり*グレード 3	512	10	2.0	0.9	3.6	511	7	1.4	0.6	2.8
筋痛	すべて	512	262	51.2	46.7	55.6	511	128	25.0	21.3	29.0
	関連あり	512	252	49.2	44.8	53.6	511	109	21.3	17.9	25.1
	グレード 3	512	12	2.3	1.2	4.1	511	1	0.2	0.0	1.1
	関連あり*グレード 3	512	12	2.3	1.2	4.1	511	1	0.2	0.0	1.1
発疹	すべて	512	33	6.4	4.5	8.9	511	24	4.7	3.0	6.9
	関連あり	512	30	5.9	4.0	8.3	511	22	4.3	2.7	6.4
	グレード 3	512	1	0.2	0.0	1.1	511	1	0.2	0.0	1.1
	関連あり*グレード 3	512	1	0.2	0.0	1.1	511	1	0.2	0.0	1.1
蕁麻疹	すべて	512	16	3.1	1.8	5.0	511	20	3.9	2.4	6.0
	関連あり	512	14	2.7	1.5	4.5	511	17	3.3	1.9	5.3
	グレード 3	512	3	0.6	0.1	1.7	511	6	1.2	0.4	2.5
	関連あり*グレード 3	512	2	0.4	0.0	1.4	511	6	1.2	0.4	2.5

HPV = HPV-16/18 L1 VLP AS04 ワクチン群
HAV = A 型肝炎ワクチン群
各回の接種ごとおよび全 3 回接種後の接種症例数に基づく集計:N = 1 回以上接種した症例数、n/% = 1 回以上の症状の報告例数/発現率
全 3 回接種後の接種回数に基づく集計:N = 合計接種回数、n/% = 1 件以上の症状の報告件数/発現率
95%CI= 95%信頼区間; LL = 下限、UL = 上限
関連あり*グレード 3 = ワクチン接種と関連ありと判定されたグレード 3 の 特定症状
n = いずれかの群のみで n 例発現した。 HPV-032 試験は進行中であるため、これらの症例については盲検性が維持されている。
Data source = HPV-032 試験 中間解析 I の総括報告書

本邦の臨床試験においてワクチン接種後に報告された特定全身症状についての年齢別の比較

本ワクチン群における特定全身症状の報告件数は、全 3 回接種後の接種回数に基づく集計で、10-15 歳の集団に比べ 20-25 歳の集団の方が高かったが、発熱および蕁麻疹については 20-25 歳の集団の方がやや低かった(表 2.5.5-13 および表 2.5.5-14)。また、特定全身症状の発現率の接種症例数に基づく集計においても同様の傾向がみられた。

10-15 歳の集団および 20-25 歳の集団のいずれにおいても、本ワクチン接種後の特定全身症状の発現率は、特定局所症状の発現率よりも低かった。各年齢集団(接種症例数に基づく集計および接種回数に基づく集計)において報告されたおもな特定全身症状は疲労、筋痛および頭痛であった。また、各年齢集団において、本ワクチン接種後の発熱、発疹および蕁麻疹の発現率は低かった。胃腸障害の発現率はこれらの症状に比べ高かった。

接種回数に基づく集計では、本ワクチン群における疲労の発現率は 20-25 歳の集団で高く(46.8%)、10-15 歳の集団では 22.5%であった。接種回数に基づく集計におけるグレード 3 の疲労の発現率は、20-25 歳の集団では 1.8%、10-15 歳の集団では 0.3%であった。また、接種症例数に基づく集計でも、接種回数に基づく集計と同様の結果が認められた。

接種回数に基づく集計では、本ワクチン群における筋痛の発現率は 20-25 歳の集団で高く(33.7%)、10-15 歳の集団では 13.1%であった。接種回数に基づく集計におけるグレード 3 の筋痛の発現率は、20-25 歳の集団では 1.0%、10-15 歳の集団では 0%であった。また、接種症例数に基づく集計でも、接種回数に基づく集計と同様の結果が認められた。

接種回数に基づく集計では、本ワクチン群における頭痛の発現率は 20-25 歳の集団で高く(27.3%)、10-15 歳の集団では 15.8%であった。接種回数に基づく集計では、グレード 3 の頭痛の発現率は 20-25 歳の集団では 0.9%、10-15 歳の集団では 0.3%であった。また、接種症例数に基づく集計でも、接種回数に基づく集計と同様の結果が認められた。

2.5.5.2.3.　　特定外症状

海外の臨床試験における特定外症状

本項では、HPV-001 試験、HPV-003 試験、HPV-004 試験、HPV-005 試験、HPV-008 試験、HPV-012HPV-013 試験、HPV-014 試験、HPV-015 試験および HPV-016 試験にて報告されたワクチン接種後 30 日以内(0-29 日目)の特定外症状を、接種群別および年齢集団別に集計した結果を示す。

特定外有害事象に関する詳細は、2.7.4.2.1.1 および 5.3.5.3 の「特定および特定外有害事象、重篤な有害事象および妊娠に関するメタアナリシス」に示した。

全体として、本ワクチン群および対照群の特定外有害事象の発現率に差は認められなかった。

- 10-14 歳の集団
  本ワクチン群における発現率は 37.0%(95%CI: 34.2%, 39.8%)
  HAV360 対照群における発現率は 41.4%(95%CI: 38.4%, 44.5%)
- 15-25 歳の集団
  本ワクチン群における発現率は 41.2%(95%CI: 39.9%, 42.5%)
  ALU 対照群における発現率は 50.9%(95%CI: 46.8%, 55.1%)
  HAV720 対照群における発現率は 43.6%(95%CI: 41.8%, 45.3%)
- 26 歳以上の集団
  本ワクチン群における発現率は 31.9%(95%CI: 29.5%, 34.4%)
  ALU 対照群における発現率は 38.3%(95%CI: 35.3%, 41.5%)

本ワクチン群における特定外症状の発現率(発現率が 1%以上の事象)を表 2.5.5-15 に示す。おもな特定外症状は次の 10 種類であった。頭痛、鼻咽頭炎、インフルエンザ、咽喉頭疼痛、浮動性めまい、上気道感染、月経困難症、クラミジア感染、咽頭炎および咳嗽。特定外有害事象の発現率は、おおむね本ワクチン群および対照群で同程度であった(注射部位反応などの一部の症状については、対照群に比べ本ワクチン群で発現率が高く、その他の症状については年齢との関連性が認められた)。

なお、本ワクチン群および HAV720 群におけるクラミジア感染の発現率が高かったのは、HPV-008 試験において試験実施計画書に基づいて年 1 回、性感染症のスクリーニングを実施したためであると考えられる。

以下に示すように、グレード 3 の特定外症状の発現率は低く(すべての年齢集団において、本ワクチン群、対照群ともに 6.9%以下)、本ワクチン群と対照群との間に差は認められなかった。

- 10-14 歳の集団
  本ワクチン群における発現率は 4.7%(95%CI: 3.6%, 6.1%)
  HAV360 対照群における発現率は 5.1%(95%CI: 3.9%, 6.7%)
- 15-25 歳の集団
  本ワクチン群における発現率は 6.5%(95%CI: 5.9%, 7.2%)
  ALU 対照群における発現率は 6.0%(95%CI: 4.2%, 8.3%)
  HAV720 対照群における発現率は 6.9%(95%CI: 6.0%, 7.8%)
- 26 歳以上の集団
  本ワクチン群における発現率は 4.3%(95%CI: 3.3%, 5.4%)
  ALU 対照群における発現率は 6.4%(95%CI: 4.9%, 8.1%)

本ワクチン群におけるグレード 3 の特定外症状の発現率は非常に低く 0.6%(インフルエンザ)以下で、本ワクチン群と対照群との間に差は認められなかった。

以上をまとめると、特定外症状の発現率は低く、すべての症状およびグレード 3 の症状とも、本ワクチン群の各年齢集団と対照群の各年齢集団との間で差は認められなかった。

表 2.5.5-15 安全性の併合解析: ワクチン接種後 30 日以内(0-29 日目)に HPV 群の 1%以上の被験者において報告された特定外症状の発現率(MedDRA の PT 別の集計) (総ワクチン接種コホート)

	HPV N = 8130		ALU N = 1567		HAV360 N = 1032		HAV720 N = 3187	
PT (CODE)	n	%	n	%	n	%	n	%
頭痛 (10019211)	425	5.2	139	8.9	34	3.3	241	7.6
鼻咽頭炎 (10028810)	268	3.3	46	2.9	61	5.9	109	3.4
インフルエンザ (10022000)	223	2.7	21	1.3	13	1.3	177	5.6
咽喉頭疼痛 (10034844)	209	2.6	29	1.9	23	2.2	86	2.7
浮動性めまい (10013573)	173	2.1	30	1.9	15	1.5	83	2.6
上気道感染 (10046306)	165	2.0	32	2.0	69	6.7	43	1.4
月経困難症 (10013935)	147	1.8	32	2.0	20	1.9	74	2.3
婦人科クラミジア感染 (10053028)	132	1.6	0	0	0	0	140	4.4
咽頭炎 (10034835)	121	1.5	18	1.1	23	2.2	56	1.8
咳嗽 (10011224)	115	1.4	20	1.3	15	1.5	50	1.6
注射部位内出血 (10022052)	99	1.2	11	0.7	7	0.7	57	1.8
膣感染 (10046914)	99	1.2	12	0.8	1	0.1	70	2.2
注射部位そう痒感 (10022093)	97	1.2	3	0.2	6	0.6	17	0.5
背部痛 (10003988)	95	1.2	36	2.3	7	0.7	40	1.3
尿路感染 (10046571)	82	1.0	14	0.9	3	0.3	46	1.4

HPV = HPV-16/18 ワクチン群 (HPV-001 試験、HPV-003 試験、HPV-004 試験、HPV-005 試験、HPV-008 試験の症状日誌集団、HPV-012 試験、HPV-013 試験、HPV-014 試験、HPV-015 試験の中間解析における安全性解析対象集団および HPV-016 試験; 10 歳以上)
ALU = $Al(OH)_3$ 対照群 (HPV-001 試験、HPV-003 試験および HPV-015 試験の中間解析における安全性解析対象集団; 15 歳以上)
HAV360 = A 型肝炎ワクチン対照群 (HPV-013 試験; 10-14 歳)
HAV720 = A 型肝炎ワクチン対照群 (HPV-008 試験の中間解析における安全性解析対象集団; 15-25 歳)
1 件以上の症状 = 症状を 1 件以上経験した (MedDRA PT は問わない)
N = 1 回以上接種した症例数
n/% = 症状の報告例数/発現率
Data source = 安全性の併合解析

本邦の臨床試験における特定外症状

本項では、HPV-032 試験および HPV-046 試験にて報告されたワクチン接種後 30 日以内(0-29 日目)の特定外症状を、試験ごと(年齢集団別)に接種群別に集計した結果を示す。(表 2.5.5-16 および表 2.5.5-17)

特定外有害事象に関する詳細は、2.7.4.2.3.1.3 に示した。

HPV-032 試験および HPV-046 試験における、本ワクチン群および対照群の特定外有害事象の発現率は以下のとおりであった。

- 10-15 歳の集団(HPV-046 試験)
  本ワクチン群における発現率は 63.0%(95%CI: 52.8%, 72.4%)
- 20-25 歳の集団(HPV-032 試験)
  本ワクチン群における発現率は 31.4%(95%CI: 29.0%, 33.8%)
  HAV 対照群における発現率は 24.9%(95%CI: 22.7%, 27.1%)

本ワクチン群における特定外症状の発現率(発現率が 1%以上の事象)を表 2.5.5-16 および表 2.5.5-17 に示す。

20-25 歳の集団(HPV-032 試験)におけるおもな特定外症状は、鼻咽頭炎、注射部位そう痒症、注射部位熱感であった。ほとんどの特定外有害事象の発現率は、各接種群で同程度であったが、注射部位反応などの一部の症状は HAV 群に比べ本ワクチン群で多く報告された。

10-15 歳の集団(HPV-046 試験)におけるおもな特定外症状は、鼻咽頭炎、注射部位そう痒症、注射部位熱感、腹痛、月経困難症であった。

腹痛および月経困難症については 10-15 歳の集団に多く発現する傾向が認められた。

以下に示すように、グレード 3 の特定外症状の発現率は低く、本ワクチン群と対照群との間に差は認められなかった。

- 10-15 歳の集団(HPV-046 試験)
  本ワクチン群における発現率は 2.7%(95%CI: 1.2%, 5.2%)
- 20-25 歳の集団(HPV-032 試験)
  本ワクチン群における発現率は 2.0%(95%CI: 1.3%, 2.8%)
  HAV 対照群における発現率は 1.8%(95%CI: 1.1%, 2.6%)

HPV-032 試験において、本ワクチン群のグレード 3 の特定外症状の発現率は低く、いずれの事象も 0.9%(鼻咽頭炎)以下であった。また、グレード 3 の特定外症状の発現率に群間差は認められなかった。

以上をまとめると、特定外症状の発現率は低く、また、HPV-032 試験では、すべての症状およびグレード 3 の症状とも、本ワクチン群の各年齢集団と対照群との間で差は認められなかった。

表 2.5.5-16 HPV-032 試験: ワクチン接種後 30 日以内(0-29 日目)に HPV 群の 1%以上の被験者において報告された特定外症状の発現率(MedDRA の PT 別の集計) (総ワクチン接種コホート)

	HPV N = 519				HAV N = 521			
			95% CI				95% CI	
PT (CODE)	n	%	LL	UL	n	%	LL	UL
鼻咽頭炎 (10028810)	110	21.2	17.8	25.0	91	17.5	14.3	21.0
注射部位そう痒感(10022093)	83	16.0	12.9	19.4	15	2.9	1.6	4.7
注射部位熱感 (10022112)	69	13.3	10.5	16.5	6	1.2	0.4	2.5
頭痛 (10019211)	19	3.7	2.2	5.7	27	5.2	3.4	7.5
注射部位硬結 (10022075)	*16*				*16*			
咽喉頭疼痛 (10034844)	12	2.3	1.2	4.0	17	3.3	1.9	5.2
下痢 (10012735)	9	1.7	0.8	3.3	8	1.5	0.7	3.0
胃不快感 (10042101)	7	1.3	0.5	2.8	4	0.8	0.2	2.0
浮動性めまい (10013573)	7	1.3	0.5	2.8	6	1.2	0.4	2.5
便秘 (10010774)	6	1.2	0.4	2.5	9	1.7	0.8	3.3
注射部位出血 (10022067)	6	1.2	0.4	2.5	3	0.6	0.1	1.7
膣カンジダ症(10046898)	6	1.2	0.4	2.5	12	2.3	1.2	4.0
月経困難症 (10013935)	6	1.2	0.4	2.5	15	2.9	1.6	4.7
不正子宮出血 (10027514)	6	1.2	0.4	2.5	1	0.2	0.0	1.1
上腹部痛 (10000087)	5	1.0	0.3	2.2	7	1.3	0.5	2.7
口内炎 (10042128)	5	1.0	0.3	2.2	7	1.3	0.5	2.7
注射部位不快感 (10054266)	5	1.0	0.3	2.2	4	0.8	0.2	2.0
咳嗽 (10011224)	5	1.0	0.3	2.2	4	0.8	0.2	2.0
そう痒症 (10037087)	5	1.0	0.3	2.2	4	0.8	0.2	2.0

HPV = HPV-16/18 L1 VLP AS04 ワクチン群, HAV = A 型肝炎ワクチン群
1 件以上の症状 = 症状を 1 件以上経験した (MedDRA PT は問わない)
N = 1 回以上接種した症例数
n/% = 症状の報告例数/発現率
95% CI= 95%信頼区間; LL = 下限、UL = 上限
n = いずれかの群のみで n 例発現した。HPV-032 試験は進行中であるため、これらの症例については盲検性が維持されている。
Data source = HPV-032 試験 中間解析 I の総括報告書

表 2.5.5-17　HPV-046 試験: ワクチン接種後 30 日以内(0-29 日目)に HPV 群の 1%以上の被験者において報告された特定外症状の発現率(MedDRA の PT 別の集計) (総ワクチン接種コホート)

	HPV N = 100			
			95% CI	
PT (CODE)	n	%	LL	UL
鼻咽頭炎 (10028810)	18	18.0	11.0	26.9
注射部位そう痒感(10022093)	16	16.0	9.4	24.7
注射部位熱感 (10022112)	9	9.0	4.2	16.4
腹痛 (10000081)	6	6.0	2.2	12.6
月経困難症 (10013935)	6	6.0	2.2	12.6
注射部位腫瘤 (10022081)	4	4.0	1.1	9.9
胃腸炎 (10017888)	3	3.0	0.6	8.5
関節痛 (10003239)	3	3.0	0.6	8.5
頭痛 (10019211)	3	3.0	0.6	8.5
下痢 (10012735)	2	2.0	0.2	7.0
歯痛 (10044055)	2	2.0	0.2	7.0
注射部位紅斑 (10022061)	2	2.0	0.2	7.0
注射部位出血 (10022067)	2	2.0	0.2	7.0
注射部位発疹 (10022094)	2	2.0	0.2	7.0
咽頭扁桃炎 (10049140)	2	2.0	0.2	7.0
上気道感染 (10046306)	2	2.0	0.2	7.0
喘息 (10003553)	2	2.0	0.2	7.0
湿疹 (10014184)	2	2.0	0.2	7.0
紅色汗疹 (10019343)	2	2.0	0.2	7.0
耳痛 (10014020)	1	1.0	0.0	5.4
大腸炎 (10009887)	1	1.0	0.0	5.4
便秘 (10010774)	1	1.0	0.0	5.4
嘔吐 (10047700)	1	1.0	0.0	5.4
無力症 (10003549)	1	1.0	0.0	5.4
注射部位硬結 (10022075)	1	1.0	0.0	5.4
注射部位疼痛 (10022086)	1	1.0	0.0	5.4
注射部位反応 (10022095)	1	1.0	0.0	5.4
注射部位腫脹 (10053425)	1	1.0	0.0	5.4
季節性アレルギー(10048908)	1	1.0	0.0	5.4
気管支炎 (10006451)	1	1.0	0.0	5.4
インフルエンザ (10022000)	1	1.0	0.0	5.4
百日咳 (10034738)	1	1.0	0.0	5.4
咽頭炎 (10034835)	1	1.0	0.0	5.4
足部白癬 (10043873)	1	1.0	0.0	5.4
扁桃炎 (10044008)	1	1.0	0.0	5.4
挫傷 (10050584)	1	1.0	0.0	5.4
異物による損傷 (10017051)	1	1.0	0.0	5.4
手骨折 (10019114)	1	1.0	0.0	5.4
外傷性血腫 (10044522)	1	1.0	0.0	5.4
食欲不振 (10002646)	1	1.0	0.0	5.4
鼡径部痛 (10018735)	1	1.0	0.0	5.4
筋痙縮 (10028334)	1	1.0	0.0	5.4
筋骨格硬直 (10052904)	1	1.0	0.0	5.4
筋痛 (10028411)	1	1.0	0.0	5.4
四肢痛 (10033425)	1	1.0	0.0	5.4
感覚鈍麻 (10020937)	1	1.0	0.0	5.4
傾眠 (10041349)	1	1.0	0.0	5.4
咳嗽 (10011224)	1	1.0	0.0	5.4
鼻出血 (10015090)	1	1.0	0.0	5.4

表 2.5.5-17 HPV-046 試験: ワクチン接種後 30 日以内(0-29 日目)に HPV 群の 1%以上の被験者において報告された特定外症状の発現率(MedDRA の PT 別の集計) (総ワクチン接種コホート) (つづき)

	HPV N = 100			
			95% CI	
PT (CODE)	n	%	LL	UL
咽喉頭疼痛 (10034844)	1	1.0	0.0	5.4
鼻漏 (10039101)	1	1.0	0.0	5.4
上気道の炎症 (10049590)	1	1.0	0.0	5.4
光線性皮膚症 (10051246)	1	1.0	0.0	5.4
発疹 (10037844)	1	1.0	0.0	5.4

HPV = HPV-16/18 L1 VLP AS04 ワクチン
1 件以上の症状 = 症状を 1 件以上経験した (MedDRA PT は問わない)
N = 1 回以上接種した症例数
n/% = 症状の報告例数/発現率
95% CI= 95%信頼区間; LL = 下限、UL = 上限
Data source = HPV-046 試験の総括報告書

2.5.5.3. 試験の中止に至った有害事象

海外の臨床試験における試験の中止に至った有害事象

本資料において報告する後期第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験では、被験者の試験継続率はすべての試験で高く、本ワクチン群のほとんどが試験を継続した(計 29953 例中 28560 例[95.3%]が試験終了時あるいは中間解析実施時点まで試験を継続した)。本ワクチン群と対照群との間で試験中止率に差はみられなかった(2.7.3.3.1.2 参照)。

有害事象(重篤な有害事象または重篤でない有害事象)による中止率は、本ワクチン群(0.21%、34 例)、対照群(0.15%、21 例)とも同程度であった。中止理由も本ワクチン群および対照群において同様であった。おもな中止理由は、消息不明(本ワクチン群 2.3%、対照群 1.9%)、有害事象以外の理由による同意撤回(各群 1.3%)および試験実施地域からの転居(本ワクチン群 0.7%、対照群 0.5%)であった(2.7.3.3.1.2 および 2.7.4.2.1.4 参照)。

HPV-16/18 臨床開発プログラム全体(総ワクチン接種コホート: N=29953 例)で、死亡に至った事象が 5 件認められた(全死亡例の詳細については 2.5.5.4.1 および 2.7.4.2.1.2 参照)。これらはすべて HPV-008 試験において報告された事象であり、いずれも治験責任医師によりワクチン接種との関連はないと判定された。これらのうち 2 例が自動車事故によるもの(被験者番号 16505 および 01899)、1 例が殺人によるもの(被験者番号 08746)であった。残りの 2 例については以下に述べる。

- 被験者番号 06726(HPV-008 試験): 骨肉腫と診断され、骨肉腫の合併症のため死亡。
- 被験者番号 18876(HPV-008 試験): 糖尿病性ケトアシドーシスと診断され、自宅にて死亡。剖検は実施されなかった。

これらの死亡例は未開鍵であるが、これらの死亡例からは安全性に関する懸念事項は認められていない。さらに、HPV-008HPV-013 試験および HPV-015 試験の被験者の安全性を監督

している独立データモニタリング委員会(IDMC)から、これらの死亡例に関する安全性上の問題は指摘されていない。

さらに以下の 10 例がその他の重篤な有害事象により試験を中止した。

- 本ワクチン群の 4 例: 自然流産(2 例)、多発性硬化症および椎間板突出(いずれも治験責任医師によりワクチン接種とは関連がないと判定された)
- HAV 群の 1 例: 神経性無食欲症(治験責任医師によりワクチン接種とは関連がないと判定された)
- 未開鍵症例の 5 例: 子宮脱、乳癌第 I 期(左乳房)、腎膿瘍、中等度の皮膚感染および自動車事故による多発外傷(治験責任医師によりワクチン接種とは関連がないと判定された)

その他の重篤でない有害事象による試験中止例は計 40 例で、うち 27 例が本ワクチン群(0.16%)、8 例が ALU 群(0.23%)、2 例が HAV360 群(0.19%)、3 例が HAV720 群であった(0.03%)。

これら 40 例のうち、開鍵された症例は次の 18 例であった。

- 本ワクチン群の 13 例: 頻脈、注射部位疼痛(2 例)、悪心、切迫流産、口周囲の発疹、疲労、膀胱炎、乳房の良性新生物、リンパ節症、丹毒、反応性関節炎および帯状疱疹。頻脈、悪心および注射部位疼痛(1 例)は、治験責任医師によりワクチン接種と関連があると判定された。
- Havrix®(1 回接種量 0.5mL あたり 360EL.U.の HAV 抗原と 250µg のアルミニウム[$Al(OH)_3$として]を含有するワクチン)群の 2 例: 注射部位疼痛および両膝の関節腫脹
- ALU 群の 3 例: 精神障害、浮動性めまい、ならびに疲労および片頭痛の併発

その他の 22 例は未開鍵の症例である。

- うつ病または情動障害(2 例)、失神、肺結核、関節痛(3 例)、上腹部痛および倦怠感、気管支肺炎、腟分泌物(2 例)、疲労、背部痙攣、蕁麻疹、頭痛、右上肢の感覚鈍麻、胃腸炎、顔面痛、そう痒症、悪心、卵巣嚢胞、ならびに子宮内膜症

さらに 2 例の中止例が HPV-005 試験の HPV-16/18 ワクチンの 120µg 製剤群において認められており、これらの 2 例で中止に至った事象は注射部位紅斑および疲労であった(いずれも治験責任医師によりワクチン接種と関連があると判定された)。

以上をまとめると、試験中止に至った有害事象/重篤な有害事象の発現頻度は低く、ほとんどの事象は治験責任医師によりワクチン接種との関連性はないと判定された(2.7.4.2.1.4 参照)。

本邦の臨床試験における試験の中止に至った有害事象

本資料において報告する、本邦で実施した臨床試験、HPV-032 および HPV-046 試験では、被験者の試験継続率はいずれの試験でも高く、本ワクチン群のほとんどが試験を継続した。HPV-046 試験では 100 例中 100 例[100%]が試験終了時まで試験を継続した。
HPV-032 試験では中間解析Ⅱ時点で計 519 例中 460 例[88.6%]が試験を継続し、本ワクチン群と対照群との間で試験中止率に差はみられなかった(2.7.3.3.1.2 参照)。

HPV-032 試験における有害事象(重篤な有害事象または重篤でない有害事象)による中止率を以下に示す。

- HPV-032 試験の中間解析Ⅱ実施時点における、重篤な有害事象による中止例は 1 例であり、1 回目ワクチン接種 40 日後に階段から転落し、頭蓋骨骨折および脳挫傷と診断された症例であった。治験責任医師により本事象は「ワクチン接種との関連なし」と判定された(本症例は未開鍵の症例である)。
- HPV-032 試験の中間解析Ⅱ実施時点における、重篤でない有害事象による中止率は本ワクチン群 0.8%、対照群 0.2%であり、両群ともに中止率は低かった。重篤でない有害事象による中止例は 5 例であり、中止に至った有害事象の内訳は蕁麻疹(3 例)、皮膚描記症の悪化(1 例)および胃腸症状(1 例)であった。これら 5 例は未開鍵の症例である。

HPV-046 試験においては、重篤な有害事象および重篤でない有害事象により試験を中止した症例はなかった。

2.5.5.4. 重篤な有害事象

2.5.5.4.1. 死亡

海外臨床試験における死亡

HPV-001 試験、HPV-003 試験、HPV-004 試験、HPV-005 試験、HPV-007 試験(24 ヵ月時の中間解析)、HPV-012HPV-013 試験、HPV-013 試験 Ext 試験(18 ヵ月時の中間解析)、HPV-014HPV-014 試験 Ext 試験(18 ヵ月時の中間解析)および HPV-015 試験(安全性中間解析)では、死亡に至った事象は報告されなかった。

HPV-008 試験では、データ固定日の 2006 年 9 月 30 日までに死亡が 5 例報告された。これらの死亡例は治験責任医師により治験ワクチンとは関連がないと判定されたことから、未開鍵のままである(中間解析時点においては、規制当局から報告を求められない限り、これらの重篤な有害事象報告は盲検性が維持された)。

以下には、これらの死亡例のうち 2 例について概略を記述する。残り 3 例のうち、2 例は自動車事故、1 例は殺人によるものであった。詳細は 2.7.4.2.1.2 および CIOMS に記述し、症例の叙述の全文は 5.3.5.1 の HPV-008 試験中間報告書に示す。

- HPV-008 試験(SUBJECT 06726)

18 歳の被験者。20■ 年 10 月 12 日(盲検下での 3 回目のワクチン接種の 6 ヵ月後)、右大腿部に浮腫が発現。抗炎症剤を投与するも効果なし。20■ 年 10 月 25 日、生検により骨肉腫が明らかとなった。また、骨盤および胸部へのリンパ節転移がそれぞれ CT スキャンおよび単純 X 線検査により確認された。20■ 年 11 月、化学療法開始。腫瘍に対する治療効果が認められ、翌年* 4 月に手術が予定された。20■ 年 9 月 10 日、骨肉腫の合併症により死亡した。剖検は実施されなかった。

- HPV-008 試験(SUBJECT 18876)
  糖尿病の家族歴(母方)を有する 25 歳の被験者。20■ 年 6 月 15 日(盲検下での 1 回目のワクチン接種の 15 日後)、インスリン依存性糖尿病と診断された。盲検下でのワクチン接種は 1 回しか受けなかった。20■ 年 11 月 1 日(盲検下での 1 回目のワクチン接種の 6 ヵ月後)、倦怠感が生じ、呼吸困難を来した。被験者は入院し、糖尿病性ケトアシドーシスと診断された。20■ 年 11 月 5 日、被験者の親族が医師の助言に反して被験者を帰宅させた。20■ 年 11 月 7 日、被験者は自宅にて死亡した。剖検は実施されなかった。

現在実施中の試験(HPV-007 試験[24 ヵ月時の中間解析実施後]、HPV-012 ExtHPV-013 試験 Ext 試験[18 ヵ月時の中間解析実施後]、HPV-014 Ext 試験[18 ヵ月時の中間解析実施後]および HPV-009 試験)からはデータ固定日の 2006 年 9 月 30 日までに 7 例の死亡例が認められており、すべて死亡例が HPV-009 試験にて報告された。7 例の死亡例のうち 1 例(被験者番号 389954 におけるクローン病)が治験責任医師によりワクチン接種と関連があるかもしれないと判定されたが、その他の死亡例はすべて治験責任医師によりワクチン接種とは関連がないと判定された。開鍵により本ワクチン群であることが判明したクローン病による死亡例を除いて、いずれの症例も接種された接種群の盲検性が維持された。

これら 7 例の死亡例のうち、2 例は自動車事故によるもの(HPV-009 試験の被験者番号 317629 および 211712)、3 例は自殺によるもの(HPV-009 試験の被験者番号 312860、141567 および 393049)であった。残り 2 例については以下に示す。

- HPV-009 試験(SUBJECT 237484): 23 歳の女性被験者。20■ 年 8 月 25 日(1 回目接種の約 8 ヵ月後)、耳痛および再発性の腟感染･尿路感染に伴う発熱が特に午後に集中して発現した。その後、皮膚に斑状皮疹が発現したため来院した。20■ 年 9 月 28 日、検査のため入院。関連検査項目の検査値は次のとおりであった。CD4 数: 139/mm^3、ヒト免疫不全ウイルス量: 167823 コピー/mL、抗 HIV 抗体価: 33.17、C-反応性蛋白: 108mg/dL。診断名は後天性免疫不全症候群であった。20■ 年 9 月 30 日、皮膚生検により局面期のカポジ肉腫が認められた。20■ 年 10 月 3 日、抗レトロウイルス療法(estavudine、ラミブジンおよびエファビレンツ)が開始された。20■ 年 10 月 6 日、HIV 感染－分類 3、HIV 消耗症候群、カポジ肉腫およびニューモシスティスジロヴェシ肺炎との診断が下され、退院。カポジ肉腫に対し、ブレオマイシンによる治療が行われた。後天性免疫不全症候群の治療が継続的に行われ、20■ 年 11 月 30 日にウエスト周囲径増加が認められた。
  翌年*1 月 19 日、HIV 感染-分類 3、カポジ肉腫および腹水と診断され、2 度目の入院。腹水に加えて右側胸水も来しており、いずれも乳び性であった。入院中に腹水および胸

* 新薬承認情報提供時に置き換え

水に対するドレナージが行われた。腹部断層撮影では中等度の肝腫大とおもに胃間膜への腹膜脂肪浸潤、胸部断層撮影では肺門や縦隔に所見がない胸水が認められ、肺実質に腫瘤病変や硬化病変は認められなかった。20■年2月8日、診断的腹腔鏡検査が実施され、壁側腹膜、骨盤腹膜および肝腹膜の組織検体が採取された。20■年2月17日、退院。同日、抗レトロウイルス療法により十分な効果が得られたことが報告された。ブレオマイシンの投与と胃腸の経過観察が継続的に行われた。20■年3月3日、後天性免疫不全症候群、カポジ肉腫、腹水、乳び胸症、急性腎不全および栄養障害と診断され、3度目の入院。20■年4月21日、被験者死亡。剖検は実施されなかった。死因は、多臓器不全、カポジ肉腫および後天性免疫不全症候群と報告された。

- HPV-009試験(SUBJECT 389954): 25歳の女性被験者。20■年9月17日および20■年11月1日に、それぞれ1回目および2回目の本ワクチンの左腕三角筋内注射による接種が行われた。20■年12月15日(2回目のワクチン接種44日後)、便秘を来したため医師の診察を受けた。その後の翌年*1月、症状が便秘から頻発性の下痢(1日平均6回)に変化したため、再度医師の診察を受けたところ、腹部腫瘤/骨盤腔内腫瘤が認められたため、近医を紹介された。近医からはさらに国立病院を紹介され、その翌年*3月1日に国立病院にて試験開腹術、腹腔液細胞診および両側性巨大奇形腫の摘出が行われた。貧血、白血球減少症、C-反応性蛋白増加および血沈亢進が認められたため、骨髄穿刺と生検を実施したところ、細胞充実性の増加と単球様細胞核をもつ未分化細胞が認められた。20■年3月10日、骨髄穿刺および生検の結果、細胞充実性の増加、単球様細胞核をもつ未分化細胞および巨赤芽球増加が認められ、続いて実施されたフローサイトメトリーでは血液学的悪性疾患でないことが確認された。20■年3月14日、腟前庭部に糞便物質の排出が認められ、女性生殖器瘻と診断された。20■年3月16日、結腸内視鏡検査の結果、重度の活動期クローン病が疑われた。20■年3月20日、腹部断層撮影の結果はクローン病と一致し、横行結腸拡張、左結腸曲および左結腸の虚脱、著しい壁厚減少、腸間膜のリンパ節症、腹部から右腸骨窩にかけての脂肪増加および偽腫瘤が認められた。被験者は救急救命室に搬送され、手術が行われた(手術施行日は20■年4月26日頃)。執刀医の報告によると、不明確な腫瘤が存在していたために切除と再吻合が困難であった。術後、被験者は敗血症を来し、20■年4月28日に死亡した。ワクチン接種前とワクチン接種後2度の来院時(20■年9月17日、20■年11月1日および翌年*10月17日)に採取された検体の細胞質型抗好中球細胞質抗体(c-ANCA)、核周辺型抗好中球細胞質抗体(p-ANCA)および抗 *saccharomyces cerevisiae* 抗体(ASCA)の検査結果はすべて陰性であった。そのため、クローン病がワクチン接種前に存在していたかどうかを判断することは不可能であった。検査の感度が約50%とすれば、これらの検査結果が陰性であったからといってクローン病との診断が無効になるわけではない。以上のことを踏まえて医学モニター、IRBおよびDSMBと協議した結果、本症例はワクチン接種と関連しているかもしれないものとして報告することとした。

これらの死亡例は、SUBJECT 389954以外は未開鍵であるが、これらの有害事象に関する記述からは安全性に関する懸念事項は認められていない。さらに、HPV-009試験における被

* 新薬承認情報提供時に置き換え

験者の安全性を監視しているDSMBからも、これらの死亡例に関して安全性上の懸念は指摘されなかった。

子が死亡に至った妊娠の転帰

子が死亡に至った妊娠の転帰に関しては、HPV-001試験において新生児死亡が2件(1例における双生児の早産)、HPV-007試験において子宮内胎児死亡が1件、HPV-008試験の10例において子宮内胎児死亡が2件、新生児死亡が7件および乳児死亡が2件、ならびに現在実施中のHPV-009試験の3例において新生児死亡が4件報告された(2.5.5.8および2.7.4.2.1.4参照)。

本邦で実施した臨床試験における死亡

HPV-032試験(イベントトリガー型中間解析Ⅱ実施時まで)およびHPV-046試験では、死亡に至った事象は報告されなかった。

2.5.5.4.2.　　重篤な有害事象の併合解析

海外臨床試験における重篤な有害事象

HPV-001試験、HPV-003試験、HPV-004試験、HPV-005試験、HPV-007試験(24ヵ月時の中間解析)、HPV-008試験(中間解析)、HPV-012HPV-013試験、HPV-013試験Ext試験(18ヵ月時の中間解析)、HPV-014HPV-014試験Ext試験(18ヵ月時の中間解析)、HPV-015試験(安全性中間解析)およびHPV-016試験において報告された重篤な有害事象について、安全性併合解析を実施した。これらの試験においてワクチン接種を受けた計29953例のうち、882例から追跡期間中に1件以上の重篤な有害事象が報告された(表2.5.5-18)。データ固定日は個々の総括報告書と同日であり(表 2.5.5-1)、試験ごとに異なる。各試験のデータについては、別添の試験の総括報告書にて記述した。

重篤な有害事象の発現率はいずれの追跡期間(0-7ヵ月目まで、7-12ヵ月目までおよび12ヵ月目以降)についても接種群間で同程度であったが、例外として12ヵ月目以降ではALU群の発現率が高かった(表2.5.5-19)。これは、追跡期間がもっとも長い(ワクチン接種後5.5年目まで)HPV-007試験において、対照群の重篤な有害事象の発現率が本ワクチン群に比べ高かったことによる影響である可能性が高い。

いずれの重篤な有害事象についても、5.3.5.3に記述した症例の叙述(CIOMS副作用報告書)にすべての情報を記述する。

表 2.5.5-18 安全性の併合解析: 重篤な有害事象の要約 (総ワクチン接種コホート)

	接種群				合計
	HPV N = 16142 D = 45988	ALU N = 3454 D = 9217	HAV360 N = 1032 D = 3068	HAV720 N = 9325 D = 26956	N = 29953 D = 85229
重篤な有害事象の発現例数	459	75	25	323	882
重篤な有害事象が発現した接種の数	472	78	25	335	910
重篤な有害事象の発現件数(MedDRA PT 分類)*	533	84	28	372	1017
重篤な有害事象の報告件数	542	86	28	372	1028

HPV = HPV-001/007 試験、HPV-003 試験、HPV-004 試験、HPV-005 試験、HPV-008 試験、HPV-012 試験、HPV-013 試験、HPV-013Ext 試験、HPV-014 試験、HPV-014Ext 試験、HPV-015 試験および HPV-016 試験;
ALU = HPV-001/007 試験、HPV-003 試験および HPV-015 試験; HAV360 = HPV-013 試験; HAV720 = HPV-008 試験
* ある症例において接種後に発現した複数の症状が同一の PT に分類された場合は 1 回のみカウントした。
N = 症例数
D = 接種回数
Data source = 安全性の併合解析

表 2.5.5-19 安全性の併合解析: 重篤な有害事象が報告された症例の割合 (総ワクチン接種コホート)

報告期間	HPV					ALU					HAV360					HAV720			
	N	n	%	95%CI			n	%	95%CI			n	%	95%CI		n	%	95%CI	
				LL	UL				LL					LL	UL			LL	UL
0-7 ヵ月目*	16142	204	1.3	1.1	1.4	3454	35	1.0	0.7	13	1032	13	1.3	0.7	2.1	127	1.4	1.1	1.6
7-12 ヵ月目**	12350	107	0.9	0.7	1.0	553	4	0.7	0.2	1.8	1032	10	1.0	0.5	1.8	96	1.0	0.8	1.3
12 ヵ月目超***	11580	179	1.5	1.3	1.8	553	39	7.1	5.1	9.5	1032	2	0.2	0.0	0.7	116	1.2	1.0	1.5

*HPV = HPV-001 試験、HPV-003 試験、HPV-004 試験、HPV-005 試験、HPV-008 試験、HPV-012 試験、HPV-013 試験、HPV-014 試験、HPV-015 試験および HPV-016 試験; ALU = HPV-001 試験、HPV-003 試験および HPV-015 試験; HAV360 = HPV-013 試験; HAV720 = HPV-008 試験;
**HPV = HPV-001 試験、HPV-003 試験、HPV-004 試験、HPV-005 試験、HPV-008 試験、HPV-012 試験、HPV-013 試験 および HPV-014 試験; ALU = HPV-001 試験; HAV360 = HPV-013 試験; HAV720 = HPV-008 試験;
***HPV = HPV-001/007 試験、HPV-008 試験、HPV-013 Ext 試験、HPV-014Ext 試験; ALU = HPV-001/007; HAV360 = HPV-013Ext 試験; HAV720 = HPV-008 試験
N = 1 回以上接種した症例数
n/% = 1 回以上の症状の報告例数/発現率
95%CI = 95%信頼区間
LL = 下限、UL = 上限
Data source = 安全性の併合解析

MedDRA の器官別大分類に基づいて分類した重篤な有害事象の発現率を表 2.5.5-20 に示す。重篤な有害事象が 1 件以上認められた被験者の割合は、本ワクチン群(2.8%[95%CI: 2.6, 3.1])と ALU 群および HAV360 群(それぞれ、2.2%[95%CI: 1.7, 2.7]および 2.4%[95%CI: 1.6, 3.6])で同程度であり、本ワクチン群における発現率は HAV720 群(3.5%[95%CI: 3.1, 3.9])に比べ低かった。全体として、おもな重篤な有害事象の器官別大分類(SOC)は、感染症および寄生虫症(10021881)ならびに妊娠、産褥および周産期の状態(10036585)であった(表 2.5.5-20)。

表 2.5.5-20 安全性の併合解析: 試験期間中に重篤な有害事象が報告された症例の割合 (SOC 別) (総ワクチン接種コホート)

	HPV N = 16142				ALU N = 3454 [25+]				HAV360 N = 1032 [10-14]				HAV720 N = 9325 [15-25]			
			95%CI				95%CI				95%CI				95%CI	
SOC (CODE)	n	%	LL	UL	n	%	LL	UL	n	%	LL	UL	n	%	LL	UL
合計	459	2.8	2.6	3.1	75	2.2	1.7	2.7	25	2.4	1.6	3.6	323	3.5	3.1	3.9
血液およびリンパ系障害 (10005329)	4	0.0	0.0	0.1	2	0.1	0.0	0.2	1	0.1	0.0	0.5	1	0.0	0.0	0.1
心臓障害 (10007541)	7	0.0	0.0	0.1	0	0.0	0.0	0.1	0	0.0	0.0	0.4	2	0.0	0.0	0.1
先天性、家族性および遺伝性障害 (10010331)	1	0.0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0.1	0	0.0	0.0	0.4	2	0.0	0.0	0.1
耳および迷路障害 (10013993)	2	0.0	0.0	0.0	2	0.1	0.0	0.2	0	0.0	0.0	0.4	2	0.0	0.0	0.1
内分泌障害 (10014698)	2	0.0	0.0	0.0	1	0.0	0.0	0.2	1	0.1	0.0	0.5	1	0.0	0.0	0.1
眼障害 (10015919)	1	0.0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0.1	0	0.0	0.0	0.4	1	0.0	0.0	0.1
胃腸障害 (10017947)	41	0.3	0.2	0.3	4	0.1	0.0	0.3	2	0.2	0.0	0.7	20	0.2	0.1	0.3
全身障害および投与局所様態 (10018065)	4	0.0	0.0	0.1	0	0.0	0.0	0.1	1	0.1	0.0	0.5	1	0.0	0.0	0.1
肝胆道系障害 (10019805)	11	0.1	0.0	0.1	4	0.1	0.0	0.3	0	0.0	0.0	0.4	11	0.1	0.1	0.2
免疫系障害 (10021428)	4	0.0	0.0	0.1	3	0.1	0.0	0.3	0	0.0	0.0	0.4	4	0.0	0.0	0.1
感染症および寄生虫症 (10021881)	135	0.8	0.7	1.0	12	0.3	0.2	0.6	9	0.9	0.4	1.6	106	1.1	0.9	1.4
傷害、中毒および処置合併症 (10022117)	49	0.3	0.2	0.4	2	0.1	0.0	0.2	1	0.1	0.0	0.5	48	0.5	0.4	0.7
臨床検査 (10022891)	0	0.0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0.1	1	0.1	0.0	0.5	1	0.0	0.0	0.1
代謝および栄養障害 (10027433)	4	0.0	0.0	0.1	1	0.0	0.0	0.2	0	0.0	0.0	0.4	4	0.0	0.0	0.1
筋骨格系および結合組織障害 (10028395)	11	0.1	0.0	0.1	2	0.1	0.0	0.2	1	0.1	0.0	0.5	2	0.0	0.0	0.1
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) (10029104)	10	0.1	0.0	0.1	3	0.1	0.0	0.3	0	0.0	0.0	0.4	12	0.1	0.1	0.2
神経系障害 (10029205)	26	0.2	0.1	0.2	0	0.0	0.0	0.1	2	0.2	0.0	0.7	8	0.1	0.0	0.2
妊娠、産褥および周産期の状態 (10036585)	92	0.6	0.5	0.7	28	0.8	0.5	1.2	0	0.0	0.0	0.4	61	0.7	0.5	0.8
精神障害 (10037175)	26	0.2	0.1	0.2	6	0.2	0.1	0.4	4	0.4	0.1	1.0	18	0.2	0.1	0.3
腎および尿路障害 (10038359)	5	0.0	0.0	0.1	1	0.0	0.0	0.2	0	0.0	0.0	0.4	2	0.0	0.0	0.1
生殖系および乳房障害 (10038604)	25	0.2	0.1	0.2	3	0.1	0.0	0.3	3	0.3	0.1	0.8	15	0.2	0.1	0.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (10038738)	10	0.1	0.0	0.1	3	0.1	0.0	0.3	1	0.1	0.0	0.5	11	0.1	0.1	0.2
皮膚および皮下組織障害 (10040785)	4	0.0	0.0	0.1	0	0.0	0.0	0.1	0	0.0	0.0	0.4	4	0.0	0.0	0.1
外科および内科処置 (10042613)	7	0.0	0.0	0.1	5	0.1	0.0	0.3	0	0.0	0.0	0.4	4	0.0	0.0	0.1
血管障害 (10047065)	7	0.0	0.0	0.1	0	0.0	0.0	0.1	0	0.0	0.0	0.4	5	0.1	0.0	0.1

HPV = HPV-16/18 ワクチン群 (HPV-001/007 試験、HPV-003 試験、HPV-004 試験、HPV-005 試験、HPV-008 試験、HPV-012 試験、HPV-013 試験、HPV-014 試験、HPV-015 試験および HPV-016 試験)
ALU = $Al(OH)_3$対照群 (HPV-001/007 試験、HPV-003 試験および HPV-015 試験)
HAV360 = 1 回接種あたり 360EL.U.の A 型肝炎抗原を含有する A 型肝炎ワクチン対照群(HPV-013 試験)
HAV720 = 1 回接種あたり 720EL.U.の A 型肝炎抗原を含有する A 型肝炎ワクチン対照群(HPV-008 試験)
合計 = 症状を 1 件以上経験した (MedDRA PT は問わない)
N = 1 回以上接種した症例数
n/% = 症状の報告例数/発現率
95%CI = 95%信頼区間; LL = 下限、UL = 上限;
Data source = 安全性の併合解析

重篤な有害事象が認められた被験者の割合(本ワクチン群における発現率が 0.1%以上の事象)を表 2.5.5-21 に示す。全体として、おもな重篤な有害事象は自然流産(MedDRA コード:

10000234)であった。しかし、自然流産の発現率は本ワクチン群、対照群とも同程度であった。妊娠および妊娠の転帰に関する詳細は 2.5.5.8 にて記述する。

表 2.5.5-21 安全性の併合解析: 試験期間中に HPV 群で 0.1%以上の被験者において報告された重篤な有害事象の発現率(SOC および PT 別) (総ワクチン接種コホート)

SOC (CODE)	PT (CODE)	HPV N = 16142				ALU N = 3454				HAV360 N = 1032				HAV720 N = 9325			
				95%CI				95%CI				95%CI				95%CI	
		n	%	LL	UL	n	%	LL	UL	n	%	LL	UL	n	%	LL	UL
合計		459	2.8	2.6	3.1	75	2.2	1.7	2.7	25	2.4	1.6	3.6	323	3.5	3.1	3.9
感染症および寄生虫症 (10021881)	虫垂炎 (10003011)	25	0.2	0.1	0.2	4	0.1	0	0.3	5	0.5	0.2	1.1	23	0.2	0.2	0.4
	腎盂腎炎 (10037596)	11	0.1	0	0.1	2	0.1	0	0.2	0	0	0	0.4	5	0.1	0	0.1
	急性腎盂腎炎 (10037597)	12	0.1	0	0.1	0	0	0	0.1	0	0	0	0.4	5	0.1	0	0.1
妊娠、産褥および周産期の状態 (10036585)	自然流産 (10000234)	34	0.2	0.1	0.3	14	0.4	0.2	0.7	0	0	0	0.4	25	0.3	0.2	0.4
	完全自然流産 (10061616)	14	0.1	0	0.1	1	0	0	0.2	0	0	0	0.4	6	0.1	0	0.1
	不全自然流産 (10061617)	23	0.1	0.1	0.2	2	0.1	0	0.2	0	0	0	0.4	12	0.1	0.1	0.2
精神障害 (10037175)	うつ病 (10012378)	16	0.1	0.1	0.2	2	0.1	0	0.2	0	0	0	0.4	12	0.1	0.1	0.2
生殖系および乳房障害 (10038604)	卵巣嚢胞 (10033132)	10	0.1	0	0.1	0	0	0	0.1	1	0.1	0	0.5	4	0	0	0.1

HPV = HPV-16/18 ワクチン群 (HPV-001 試験、HPV-003 試験、HPV-004 試験、HPV-005 試験、HPV-007 試験、HPV-008 試験、HPV-012 試験、HPV-013 試験、HPV-014 試験、HPV-015 試験および HPV-016 試験の 10 歳以上の被験者)
ALU = $Al(OH)_3$ 対照群 (HPV-001 試験、HPV-003 試験、HPV-007 試験および HPV-015 試験の 15 歳以上の被験者)
HAV360 = A 型肝炎ワクチン対照群 (HPV-013 試験の 10-14 歳の被験者)
HAV720 = A 型肝炎ワクチン対照群 (HPV-008 試験の 15-25 歳の被験者)
合計 = 症状を 1 件以上経験した (MedDRA PT は問わない)
N = 1 回以上接種した症例数
n/% = 症状の報告例数/発現率
95%CI = 95%信頼区間; LL = 下限、UL = 上限
Data source = 安全性の併合解析

重篤な有害事象の発現率および追跡期間別発現率(0-7 ヵ月目まで、7-12 ヵ月目までおよび 12 ヵ月目以降)の詳細は、2.7.4.2.1.3 に示した。

各接種群において報告された重篤な有害事象の発現件数を年齢集団別(10-14 歳、15-25 歳および 26 歳以上)に表 2.5.5-22 にまとめる。重篤な有害事象の年齢集団別発現率は、本ワクチン群および対照群で同程度であったが、15-25 歳の集団では ALU 群のほうが高かった。

追跡調査期間は併合解析の対象となった試験ごとに異なっていたため、重篤な有害事象の評価はワクチン接種後の期間を考慮して実施した(2.7.4.2.1.3 参照)。まず、重篤な有害事象の評価対象期間を、1 回目接種日(Day0)から 3 回目接種後 30 日目(すなわち、ワクチン接種後 0-7 ヵ月目)として解析した。その結果、本ワクチン群と 3 つの対照群との間で重篤な有害事象の発現率に差は認められなかった。

- 本ワクチン群における重篤な有害事象の発現例数: 16142 例中 204 例(1.3%[95%CI: 1.1%, 1.4%])
- ALU 群における重篤な有害事象の発現例数: 3454 例中 35 例(1.0%[95%CI: 0.7%, 1.4%])
- HAV360 群における重篤な有害事象の発現例数: 1032 例中 13 例(1.3%[95%CI: 0.7%, 2.1%])
- HAV720 群における重篤な有害事象の発現例数: 9325 例中 127 例(1.4%[95%CI: 1.1%, 1.6%])

次に実施した 7-12 ヵ月目までに報告された重篤な有害事象についての解析では、本ワクチン群と 3 つの対照群との間で重篤な有害事象の発現率に差は認められなかった。

- 本ワクチン群における重篤な有害事象の発現例数: 12350 例中 107 例(0.9%[95%CI: 0.7%, 1.0%])
- ALU 群における重篤な有害事象の発現例数: 553 例中 4 例(0.7%[95%CI: 0.2%, 1.8%])
- HAV360 群における重篤な有害事象の発現例数: 1032 例中 10 例(1.0%[95%CI: 0.5%, 1.8%])
- HAV720 群における重篤な有害事象の発現例数: 9325 例中 96 例(1.0%[95%CI: 0.8%, 1.3%])

3 番目に実施した 12 ヵ月目以降の重篤な有害事象についての解析では、本ワクチン群と HAV720 群との間で重篤な有害事象の発現率に差は認められなかった。しかしながら、本ワクチン群および HAV720 群の発現率は HAV360 群に比べ高く、ALU 群に比べ本ワクチン群、HAV360 群および HAV720 群の発現率は低かった。

- 本ワクチン群における重篤な有害事象の発現例数: 11580 例中 179 例(1.5%[95%CI: 1.3%, 1.8%])
- ALU 群における重篤な有害事象の発現例数: 553 例中 39 例(7.1%[95%CI: 5.1%, 9.5%])
- HAV360 群における重篤な有害事象の発現例数: 1032 例中 2 例(0.2%[95%CI: 0.0%, 0.7%])
- HAV720 群における重篤な有害事象の発現例数: 9325 例中 116 例(1.2%[95%CI: 1.0%, 1.5%])

表 2.5.5-22　安全性の併合解析: 重篤な有害事象の要約 (総ワクチン接種コホート)

	接種群									
	HPV			ALU		HAV360	HAV720*	合計		
	[10-14] N = 1194 D = 3545	[15-25] N = 11591 D = 33530	[25+] N = 3357 D = 8913	[15-25] N = 581 D = 1681	[25+] N = 2873 D = 7536	[10-14] N = 1032 D = 3068	[15-25] N = 9315 D = 26929	[10-14] N = 2226 D = 6613	[15-25] N = 21487 D = 62140	[25+] N = 6240 D = 16476
重篤な有害事象の発現例数	27	395	37	49	26	25	322	52	766	64
重篤な有害事象が発現した接種の数	30	405	37	52	26	25	334	55	791	64
重篤な有害事象の発現件数(MedDRA PT 分類)*	39	454	40	54	30	28	371	67	879	71
重篤な有害事象の発現件数	39	463	40	56	30	28	371	67	890	71

HPV-008 試験の HAV720 群には、1 回目接種時に 25 歳超の症例が 10 例誤って試験に組み入れられた (本試験の組入れ基準は 1 回目接種時に 15-25 歳の女性であった)。この症例のデータは本表には含めなかった(詳細については 2.7.4.1.2 および 5.3.5.3 の特定有害事象、特定外有害事象、重篤な有害事象および妊娠のメタアナリシスを参照のこと)。

HPV = HPV-001 試験、HPV-003 試験、HPV-004 試験、HPV-005 試験、HPV-007 試験、HPV-008 試験、HPV-012 試験、HPV-013 試験、HPV-014 試験、HPV-015 試験および HPV-016 試験; ALU = HPV-001 試験、HPV-003 試験、HPV-007 試験および HPV-015 試験; HAV360 = HPV-013 試験; HAV720 = HPV-008 試験

[10-14] = (10-14 歳); [15-25] = (15-25 歳); [25+] = (25 歳超)

* ある症例において接種後に発現した症状が同一の PT に分類された場合は 1 回のみカウントした。

N = 症例数

D = 接種回数

Data source = 安全性の併合解析

2.5.5.4.3. 実施中の試験における重篤な有害事象

海外で実施中の試験における重篤な有害事象

本申請資料中に提示する安全性データにはデータ固定時点で実施中であった 5 試験(HPV-007 試験[24 ヵ月目中間解析実施時のデータ固定後]、HPV-009 試験、HPV-012 ExtHPV-013 試験 Ext 試験[18 ヵ月目中間解析実施時のデータ固定後]および HPV-014 Ext 試験[18 ヵ月目中間解析実施時のデータ固定後])にて報告された事象が含まれているが、これらの試験は安全性の併合解析からは除外した(2.7.4.2.1.3 および 5.3.5.3 の「OCEANS データベースの安全性データ」参照)。

これら 5 試験においてデータ固定日の 2006 年 9 月 30 日までに報告されている重篤な有害事象についてはすべて症例の叙述(CIOMS Suspect Adverse Reaction Report)に全情報を記述する。これらの叙述は、現在実施中の HPV-007 試験、HPV-012 ExtHPV-013 試験 Ext 試験および HPV-014 Ext 試験については 5.3.5.3 の「OCEANS データベースの安全性データ」の安全性データの補足に示し、同じく現在実施中の HPV-009 試験については 5.3.5.4 の「HPV-009 試験中間安全性データ」に示すとともに、2.7.4.2.1.3 に要約する。

HPV-009 試験は、コスタリカで実施している米国国立がん研究所(NCI)との共同試験であり、DSMB の監督下にある。同試験において得られた安全性データは DSMB が定期的にレビューしている。

HPV-009 試験については中間解析を予定していないため、報告された重篤な有害事象を未開鍵のまま本提出資料中に提示する。ただし、予測できない事象で、かつ治験責任医師によりワクチン接種との因果関係を否定できないと判定されたものについては、規制当局への報告のために開鍵し新薬臨床試験安全性報告書(INDSR)を作成して CBER に提出されている。重要な特記事項として、HPV-009 試験では、治験総括医師によって「最終月経期(LMP)がワクチン接種後 60 日以内であった被験者における異常な妊娠の転帰はワクチンとの因果関係を否定できないものとみなす」というルールが定められた(2.5.5.8.2 参照)。

HPV-009 試験では、データ固定日の 2006 年 9 月 30 日までに計 7466 例中 384 例(5.14%)に 1 件以上の重篤な有害事象が認められた(計 472 件)。もっとも多く報告された重篤な有害事象の SOC は妊娠、産褥および周産期の状態(246 件)であり、次いで感染症および寄生虫症(67 件)が多かった。これらの重篤な有害事象のうち 85 件が治験責任医師によりワクチン接種と関連があると判定された(2.5.5.4.4 参照)。同試験の実施中においてデータ固定日までに報告された死亡例は 4 例(HAV 群における新生児死亡 3 件および本ワクチン群におけるクローン病と診断された 1 例(この症例の詳細については 2.5.5.4.1 参照))であった。ワクチン接種と関連があると判定された重篤な有害事象のほとんどは消失した。

HPV-012 Ext 試験では、15 歳の女性において発現した心停止 1 例(1 件)が重篤な有害事象として報告された。本事象は回復し、治験責任医師によりワクチン接種とは関連がないと判定された。

HPV-013 Ext 試験では、11 件の重篤な有害事象が報告されており、これらについては未開鍵である。いずれの事象も治験責任医師によりワクチン接種とは関連がないと判定され、すべての事象について回復が報告されている。

- 16 歳の 1 例における卵巣類皮嚢胞腫
- 15 歳および 14 歳の 2 例における腹痛
- 14 歳の 1 例における便秘
- 15 歳の 1 例における眼窩周囲蜂巣炎
- 16 歳の 1 例における頭蓋底骨折
- 15 歳の 1 例における脾破裂
- 16 歳の 1 例における子宮平滑筋腫
- 15 歳の 1 例における意識消失
- 16 歳の 1 例における自殺企図
- 14 歳の 1 例における卵巣嚢胞

データ固定日の 2006 年 9 月 30 日現在、現在実施中の試験においてその他の重篤な有害事象は報告されていない。

本邦で実施中の試験における重篤な有害事象

本申請資料中に提示する、本邦における安全性データには HPV-046 試験(終了)および現在実施中の HPV-032 試験(中間解析Ⅱ実施時点まで)にて報告された事象が含まれている。なお、これらの試験は安全性の併合解析には含まれていない。

HPV-032 試験では、中間解析Ⅱ実施時点までにおいて計 1040 例中 31 例(3.0%)に 1 件以上の重篤な有害事象が認められた(計 37 件)。もっとも多く報告された重篤な有害事象の SOC は「妊娠、産褥および周産期の状態」(10 件)であり、次いで「傷害、中毒および処置合併症」(7 件)、「感染症および寄生虫症」(7 件)が多く報告された。

中間解析Ⅱ実施時点において、以下の重篤な有害事象が治験責任医師によりワクチン接種と関連ありと判定された。

- 症例番号 3498(25 歳): 2 回目の HPV ワクチン接種 15 日後に自然流産が認められた症例。2 回目ワクチン接種前の妊娠検査の結果は陰性であった。被験者は妊娠 5 週 4 日と診断されており、その 5 日後に自然流産となった。治験責任医師により本事象は「ワクチン接種との関連あり」と判定され、本症例は開鍵された)。

中間解析Ⅱ実施時点において、死亡例は報告されなかった。

なお、HPV-046 試験では重篤な有害事象は報告されなかった。

2.5.5.4.4.　　ワクチン接種との関連性が否定されなかった重篤な有害事象

海外臨床試験におけるワクチン接種との関連性が否定されなかった重篤な有害事象

現在実施中であるすべての試験を含む臨床開発プログラム全体において、データ固定日の 2006 年 9 月 30 日までに、治験責任医師によりワクチン接種との因果関係を否定できないと判定された重篤な有害事象は 103 例(121 件)報告された。これらのうち、60 件が本ワクチン群、54 件が対照群(HAV 群 48 件、ALU 群 6 件)で、残り 7 件については被験者の割付け接種内容を開鍵していない(表 2.5.5-23)。なお、重篤かつ予測不能と判断された事象については、規制当局へ報告するために開鍵された。

これらの重篤な有害事象のうち 76 例(85 件)は HPV-009 試験において報告されたものである。この試験では治験総括医師が、「最終月経期(LMP)がワクチン接種後 60 日以内であった被験者における異常な妊娠の転帰はワクチン接種との因果関係を否定できないものとみなす」というルールを定めたため、因果関係を否定できない有害事象の報告が多かった(2.5.5.8 参照)。

因果関係を否定できない重篤な有害事象のうち妊娠の転帰を除く事象について、2.7.4.2.1.3 にて叙述を簡潔に記述する。重篤な有害事象については症例の叙述に完全な情報を記述し(CIOMS 副作用報告書)、個々の試験の総括報告書に添付した。ただし、HPV-009 試験については 5.3.5.4 の安全性報告書に記載した。

自己免疫障害と考えられる事象は 5 件報告された(視神経炎、血小板減少症、結節性紅斑、炎症性腸疾患および反応性関節炎)。これらの事象については 2.5.5.6 に記述する。

HPV-008HPV-013 試験および HPV-015 試験を監督する IDMC と HPV-009 試験を監督する DSMB はこれらの試験において得られた安全性情報を定期的にレビューしているが、これらの試験の実施に関して変更の必要性は勧告されていない。

表 2.5.5-23　治験責任医師によりワクチン接種との因果関係を否定できないと判定された重篤な有害事象(データ固定日: 2006 年 9 月 30 日)

HPV-16/18 ワクチン			HAV ワクチン†			ALU			Blinded		
試験	被験者番号	重篤な有害事象	試験	被験者番号	重篤な有害事象	試験	被験者番号	重篤な有害事象	試験	被験者番号	重篤な有害事象
HPV-005	429013	子宮内膜症, 自然流産	HPV-013	4283	薬疹トランスアミナーゼ上昇	HPV-015	3	好中球減少症	HPV-015*	02324	胃腸炎
HPV-014	704	視神経炎	HPV-008	4598	稽留流産	HPV-015	08885	自然流産	HPV-008*	19506	下痢, 発熱
HPV-015	02371	胃腸炎, 反応性関節炎	HPV-008	76168	自然流産	HPV-015	10209	前庭神経炎	HPV-008*	13147	頭痛, 発熱
HPV-008	76139	自然流産	HPV-008	11126	アナフィラキシー反応	HPV-015	00720	完全自然流産	HPV-009£	248701	前期破水
HPV-008	5993	てんかん	HPV-008	76058	口唇裂	HPV-015	04484	アナフィラキシー反応	HPV-009£	248701	早産児
HPV-008	1520	大発作痙攣	HPV-008	10876	乾癬	HPV-015	07140	不完全自然流産	-	-	-
HPV-008	7847	A 型肝炎	HPV-008	13904	先天性手奇形	-	-	-	-	-	-
HPV-008	13828	片頭痛	HPV-009	451886	感染性流産	-	-	-	-	-	-
HPV-008	71903	スティーブンス・ジョンソン症候群, アナフィラキシーショック	HPV-009	138259	稽留流産	-	-	-	-	-	-
HPV-008	71903	皮膚障害	HPV-009	148946	稽留流産	-	-	-	-	-	-
HPV-008	71903	ヘノッホ・シェーンライン紫斑病, 炎症性腸疾患	HPV-009	355542	稽留流産	-	-	-	-	-	-
HPV-008	71903	下痢	HPV-009	327664	自然流産	-	-	-	-	-	-
HPV-008	6603	血小板減少症	HPV-009	448477	自然流産	-	-	-	-	-	-
HPV-008	5520	結節性紅斑	HPV-009	109055	完全自然流産	-	-	-	-	-	-
HPV-009	342997	稽留流産	HPV-009	137179	完全自然流産	-	-	-	-	-	-

表 2.5.5-23　治験責任医師によりワクチン接種との因果関係を否定できないと判定された重篤な有害事象(データ固定日: 2006 年 9 月 30 日)(つづき)

HPV-16/18 ワクチン			HAV ワクチン†			ALU			Blinded		
試験	被験者番号	重篤な有害事象	試験	被験者番号	重篤な有害事象	試験	被験者番号	重篤な有害事象	試験	被験者番号	重篤な有害事象
HPV-009	429612	自然流産	HPV-009	196848	完全自然流産	-	-	-	-	-	-
HPV-009	102294	完全自然流産	HPV-009	237923	完全自然流産	-	-	-	-	-	-
HPV-009	117447	完全自然流産	HPV-009	195522	不完全自然流産	-	-	-	-	-	-
HPV-009	208224	完全自然流産	HPV-009	351571	不完全自然流産	-	-	-	-	-	-
HPV-009	261627	完全自然流産	HPV-009	464969	不完全自然流産	-	-	-	-	-	-
HPV-009	266936	完全自然流産	HPV-009	477424	不完全自然流産	-	-	-	-	-	-
HPV-009	158295	不完全自然流産	HPV-009	162830	アナフィラキシー反応	-	-	-	-	-	-
HPV-009	201249	不完全自然流産	HPV-009	423863	アナフィラキシー反応	-	-	-	-	-	-
HPV-009	333661	不完全自然流産	HPV-009	376871	アペール症候群	-	-	-	-	-	-
HPV-009	363169	不完全自然流産	HPV-009	466376	虫垂炎	-	-	-	-	-	-
HPV-009	371999	不完全自然流産	HPV-009	195555	薬疹	-	-	-			

表 2.5.5-23　治験責任医師によりワクチン接種との因果関係を否定できないと判定された重篤な有害事象(データ固定日: 2006 年 9 月 30 日)(つづき)

HPV-16/18 ワクチン			HAV ワクチン†			ALU			Blinded		
試験	被験者番号	重篤な有害事象	試験	被験者番号	重篤な有害事象	試験	被験者番号	重篤な有害事象	試験	被験者番号	重篤な有害事象
HPV-009	402141	不完全自然流産	HPV-009	459671	偽陣痛, 子宮内胎児死亡	-	-	-	-	-	-
HPV-009	464329	不完全自然流産	HPV-009	204646	妊娠悪阻	-	-	-	-	-	-
HPV-009	470056	不完全自然流産	HPV-009	113061	回転性めまい	-	-	-	-	-	-
HPV-009	472317	不完全自然流産	HPV-009	193654	先天性腸管奇形	-	-	-	-	-	-
HPV-009	485625	不完全自然流産	HPV-009	258274	子癇前症	-	-	-	-	-	-
HPV-009	319812	バセドウ病	HPV-009	258274	早産児	-	-	-	-	-	-
HPV-009	282866	血管迷走神経性失神	HPV-009	391766	無脳症	-	-	-	-	-	-
HPV-009	232524	不正子宮出血	HPV-009	150747	早産	-	-	-	-	-	-
HPV-009	162021	完全自然流産	HPV-009	150747	早産児	-	-	-	-	-	-
HPV-009	453237	完全自然流産	HPV-009	455688	早産児	-	-	-	-	-	-
HPV-009	372642	切迫流産	HPV-009	455688	早産児	-	-	-	-	-	-
HPV-009	482497	不完全自然流産	HPV-009	455688	早産児	-	-	-	-	-	-
HPV-009	389954	クローン病	HPV-009	462282	完全自然流産	-	-	-	-	-	-
HPV-009	464510	稽留流産	HPV-009	113207	早産児	-	-	-	-	-	-

表 2.5.5-23　治験責任医師によりワクチン接種との因果関係を否定できないと判定された重篤な有害事象(データ固定日: 2006 年 9 月 30 日)(つづき)

HPV-16/18 ワクチン			HAV ワクチン†			ALU			Blinded		
試験	被験者番号	重篤な有害事象	試験	被験者番号	重篤な有害事象	試験	被験者番号	重篤な有害事象	試験	被験者番号	重篤な有害事象
HPV-009	158295	弯足	HPV-009	490261	完全自然流産	-	-	-	-	-	-
HPV-009	426080	喉頭軟化症	HPV-009	412603	完全自然流産	-	-	-	-	-	-
HPV-009	184991	稽留流産	HPV-009	248071	完全自然流産	-	-	-	-	-	-
HPV-009	230487	不完全自然流産	HPV-009	457275	分娩開始切迫	-	-	-	-	-	-
HPV-009	261931	完全自然流産	HPV-009	363596	不完全自然流産	-	-	-	-	-	-
HPV-009	118055	不完全自然流産, 切迫流産	HPV-009	115670	不完全自然流産	-	-	-	-	-	-
HPV-009	385398	不完全自然流産	HPV-009	418250	完全自然流産	-	-	-	-	-	-
HPV-009	406415	完全自然流産				-	-	-	-	-	-
HPV-009	466994	不完全自然流産	-	-	-	-	-	-	-	-	-
HPV-009	274834	切迫流産, 分娩開始切迫	-	-	-	-	-	-	-	-	-
HPV-009	309125	不完全自然流産	-	-	-	-	-	-	-	-	-

表 2.5.5-23　治験責任医師によりワクチン接種との因果関係を否定できないと判定された重篤な有害事象(データ固定日: 2006 年 9 月 30 日)(つづき)

HPV-16/18 ワクチン			HAV ワクチン†			ALU			Blinded		
試験	被験者番号	重篤な有害事象	試験	被験者番号	重篤な有害事象	試験	被験者番号	重篤な有害事象	試験	被験者番号	重篤な有害事象
HPV-009	426721	良性胞状奇胎	-	-	-	-	-	-	-	-	-
HPV-009	443461	不完全自然流産	-	-	-	-	-	-	-	-	-
HPV-009	441436	不完全自然流産	-	-	-	-	-	-	-	-	-

HPV-16/18 ワクチン群: HPV-001 試験、HPV-003 試験、HPV-004 試験、HPV-005 試験、HPV-007 試験、HPV-008 試験、HPV-009 試験、HPV-012 試験、HPV-012Ext 試験、HPV-013 試験、HPV-013Ext 試験、HPV-014 試験、HPV-014Ext 試験、HPV-015 試験および HPV-016 試験
HAV ワクチン群: HPV-008 試験、HPV-009 試験、HPV-013 試験、HPV-013Ext 試験 († HAV720 ワクチンは HPV-008 試験および HPV-009 試験で使用した。HAV360 ワクチンは HPV-013 試験で使用した)
ALU 群: HPV-001 試験、HPV-007 試験、HPV-015 試験
盲検性が維持されている試験: HPV-001 試験、HPV-007 試験、HPV-008 試験、HPV-009 試験、HPV-015 試験および HPV-016 試験
* 重篤な有害事象は盲検性が維持されている。報告された症状は開発時中核安全性情報に記載されている。
£ 2006 年 9 月 30 日時点で盲検性が維持されている。

本邦の臨床試験におけるワクチン接種との関連性が否定されなかった重篤な有害事象

HPV-032 試験において、中間解析 II 実施時点までに、治験責任医師によりワクチン接種との因果関係を否定できないと判定された重篤な有害事象として自然流産が 1 件(被験者番号. 3498)報告された。本症例は規制当局への報告のために開鍵され、本ワクチンを接種したことが明らかとなっている。

本症例については 2.7.4.2.3.3.2.にて叙述を簡潔に記述する。重篤な有害事象については症例の叙述に完全な情報を記述し(CIOMS 副作用報告書)、HPV-032 試験の総括報告書に添付した。(5.3.5.1.8 参照)

なお、HPV-046 試験では、重篤な有害事象は報告されなかった。

2.5.5.4.5. 思春期前および思春期女性における重篤な有害事象

本ワクチンは若年集団への適応が提案されているため、本ワクチンの安全性を検証する必要性を考慮して、HPV-013 試験では 10-14 歳の女性被験者における重篤な有害事象の発現率が主要目的として評価された。本試験には 2067 例が登録され、HPV-16/18 ワクチン(本ワクチン群 1035 例)または A 型肝炎対照ワクチン(HAV 群 1032 例)を 1 回以上接種した。

0-7 ヵ月目までの追跡期間中に、重篤な有害事象は 24 例報告され、うち 11 例が本ワクチン群、13 例が HAV 群であった。重篤な有害事象の発現率は両群とも同程度であり、両群における発現率の差は 0.20%(95%CI: -0.78, 1.20)であった。

0-18 ヵ月目までの追跡期間中に、重篤な有害事象は 51 例報告され、うち 26 例(2.5%)が本ワクチン群、25 例(2.4%)が HAV 群であった。重篤な有害事象の発現率の群間差は-0.09%(95%CI: -1.47, 1.29)であった。

全体的に、重篤な有害事象の発現率は、発現率、PT 別発現率のいずれの点においても、本ワクチン群および HAV 群で同程度であった。

本邦で実施した HPV-046 試験では、10-15 歳の女性被験者 101 例が登録され、100 例が本ワクチンを 1 回以上接種したが、試験期間を通じて(0-7 ヵ月目まで)、重篤な有害事象の報告はなかった。

若年集団を対象とした安全性解析については、2.7.4.2.1.3 ならびに 5.3.5.1 の HPV-013 試験の総括報告書、HPV-013 試験の中間報告書(18 ヵ月目時点)および 5.3.5.2 の HPV-046 試験の総括報告書に示した(5.3.5.2.8.参照)。

2.5.5.5. 慢性疾患の新たな発症

海外臨床試験における慢性疾患の新たな発症

本ワクチンの開発プログラムでは、慢性疾患の新たな発症(NOCD)に分類された事象(自己免疫障害を含む)に着目して評価を行った。NOCD の解析は 2 通り実施した。治験責任医師は、電子症例報告書(eCRF)に入力された有害事象の中から、NOCD(例: 自己免疫障害、喘息、インスリン依存性糖尿病および過敏症ならびにこれらの疾患の特徴的徴候および症状など)に該当すると考えられる事象を特定した。NOCD は試験期間を通して報告することとした。このようにして報告された事象は、「治験責任医師の判定に基づく解析」として解析された。さらに、すべての有害事象は、GSK Biologicals 社が MedDRA コードに基づいて事前に定義して HPV-008HPV-013 試験および HPV-015 試験を監督している IDMC の承認を得た慢性疾患のリストと比較された(2.7.4.1.1.6 および 2.7.4 の付録表 1 参照)。NOCD は GSK Biologicals 社内の医師によって特定された後、「GSK Biologicals 社の判定に基づく解析」が実施された。

安全性の併合解析の対象となった試験では、実施期間および追跡期間がそれぞれに異なっていたため、NOCD の併合解析では 3 つの追跡期間(ワクチン接種後 0-7 ヵ月目、ワクチン接種後 7-12 ヵ月目および 12 ヵ月目以降)について検討した。

HPV-001 試験、HPV-003 試験、HPV-004 試験および HPV-005 試験では NOCD の収集は行わなかった。

追跡期間別に分類した NOCD の発現率を表 2.5.5-24 に示し、追跡期間ごとに年齢集団別の NOCD の発現率を表 2.5.5-25 に示す。各事象を MedDRA 用語で分類し年齢集団別および接種群別にまとめた一覧表は、5.3.5.3 の「特定および特定外有害事象、重篤な有害事象および妊娠に関するメタアナリシス」に示した。

ワクチン接種後 0-7 ヵ月目の NOCD の評価において本ワクチン群の発現率(1.2%)は、対照群(ALU 群 1%、HAV360 群 2.1%、HAV720 群 0.9%)に比べ低いかあるいは同程度であった。これ以降の期間(7-12 ヵ月目および 12 ヵ月目以降)における NOCD の発現率は、0-7 ヵ月目の期間に比べ低く、すべての接種群で同程度であった。

0-7 ヵ月目の NOCD の評価における 10-14 歳の集団の発現率は、15-25 歳の集団および 26 歳以上の集団に比べ高かった(表 2.5.5-25)。しかし、すべての年齢集団において、本ワクチン群と対照群との間に差は認められなかった。

- 10-14 歳: 本ワクチン群 2.4%、HAV360 群 2.1%
- 15-25 歳: 本ワクチン群 1.1%、HAV720 群 0.9%
- 26 歳以上: 本ワクチン群 0.8%、ALU 群 1.0%

12 ヵ月目以降の NOCD の評価では、26 歳以上の集団の ALU 群での発現率が 15-25 歳の集団の本ワクチン群に比べ高かった(それぞれ 1.1%および 0.3%)。この期間中に報告された事

象のほとんどは追跡期間の長い HPV-007 試験(ワクチン接種後 5.5 年目まで追跡)において認められたことから、遅発性の慢性疾患が検出された可能性がある。この試験におけるワクチン接種後 2-5 年目の NOCD の発現率は、本ワクチン群および対照群で同程度あり、すべての群において低かった。発現例数は本ワクチン群で 5 例(1.3%)、ALU 群で 6 例(1.6%)であった(2.7.4.2.1.4 および 5.3.5.1 の HPV-007 試験中間報告書[24 ヵ月目時点]参照)。

すべての追跡期間で報告されたおもな NOCD は喘息、蕁麻疹および過敏症であった。それぞれの発現率は本ワクチン群および対照群で同程度であった(表 2.5.5-26)。

以上の結果をまとめると、対照群との比較において、年齢集団間で NOCD の発現率に明らかな差は認められなかった。

これらのデータを解析した結果、安全性上の問題は認められなかった。一般集団における NOCD および自己免疫障害の発現率はきわめて低いため、本臨床開発プログラムにおいてこれらの事象を検討することには限界がある。そのため、これらの事象については現在実施中の試験および今後の市販後業務においてさらに評価することとする(5.3.5.4「Risk Management Plan」参照)。

表 2.5.5-24 安全性の併合解析: NOCD の報告期間別の発現率 (総ワクチン接種コホート)

報告期間	HPV N = 13591				ALU N = 984				HAV360 N = 1032				HAV720 N = 9325			
			95%CI				95%CI				95%CI				95%CI	
	n	%	LL	UL	n	%	LL	UL	n	%	LL	UL	n	%	LL	UL
0-7 ヵ月目*	159	1.2	1.0	1.4	10	1.0	0.5	1.9	22	2.1	1.3	3.2	87	0.9	0.7	1.1
7-12 ヵ月目**	46	0.4	0.3	0.5	NA	NA	NA	NA	6	0.6	0.2	1.3	37	0.4	0.3	0.5
12 ヵ月目超***	44	0.4	0.3	0.5	6	1.1	0.4	2.3	3	0.3	0.1	0.8	33	0.4	0.2	0.5

*HPV = HPV-008 試験、HPV-012 試験、HPV-013 試験、HPV-014 試験、HPV-015 試験の部分集団および HPV-016 試験; ALU = HPV-015 試験の部分集団; HAV360 = HPV-013 試験; HAV720 = HPV-008 試験
**HPV = HPV-007 試験、HPV-008 試験、HPV-012 試験、HPV-013 試験および HPV-014 試験; ALU = NA: 該当データなし(集計時点で HPV-015 試験のデータなし); HAV360 = HPV-013 試験; HAV720 = HPV-008 試験
***HPV = HPV-007 試験、HPV-008 試験、HPV-013Ext 試験および HPV-014Ext 試験; ALU = HPV-007 試験; HAV360 = HPV-013Ext 試験; HAV720 = HPV-008 試験
NA = 該当データなし
% = 症状が 1 回以上報告された被験者の割合
95%CI = 95%信頼区間; LL = 下限、UL = 上限
Data source = 安全性の併合解析

表 2.5.5-25 安全性の併合解析: NOCD の報告期間別および年齢別の発現率 (総ワクチン接種コホート)

報告期間	HPV												ALU				HAV360				HAV720			
	[10-14] N = 1194				[15-25] N = 10948				[25+] N = 1449				See Notes N = 984				[10-14] N = 1032				[15-25] N = 9315			
			95%CI				95%CI				95%CI				95%CI				95%CI				95%CI	
	n	%	LL	UL	n	%	LL	UL	n	%	LL	UL	n	%	LL	UL	n	%	LL	UL	n	%	LL	UL
0-7 ヵ月目*	29	2.4	1.6	3.5	119	1.1	0.9	1.3	11	0.8	0.4	1.4	10	1.0	0.5	1.9	22	2.1	1.3	3.2	87	0.9	0.7	1.2
7-12 ヵ月目**	3	0.3	0.1	0.7	43	0.4	0.3	0.6	0	0.0	0.0	0.8	NA	NA	NA	NA	6	0.6	0.2	1.3	37	0.4	0.3	0.5
12 ヵ月目超***	7	0.7	0.3	1.4	34	0.3	0.2	0.5	3	0.7	0.1	2.0	6	1.1	0.4	2.3	3	0.3	0.1	0.8	33	0.4	0.2	0.5

HPV-008 試験の HAV720 群には、1 回目接種時に 25 歳超の症例が 10 例誤って試験に組み入れられた (本試験の組入れ基準は 1 回目接種時に 15-25 歳の女性であった)。この症例のデータは本表には含めなかった(詳細については 2.7.4.1.2 および 5.3.5.3 の特定有害事象、特定外有害事象、重篤な有害事象および妊娠のメタアナリシスを参照のこと)。

*HPV = HPV-008 試験、HPV-012 試験、HPV-013 試験、HPV-014 試験、HPV-015 試験の部分集団および HPV-016 試験の 10 歳以上の被験者

ALU = HPV-015 試験の部分集団(25 歳超); HAV360 = HPV-013 試験の 10-14 歳の被験者; HAV720 = HPV-008 試験部分集団(15-25 歳)

**HPV = HPV-008 試験、HPV-012 試験、HPV-013 試験および HPV-014 試験の 10-55 歳の被験者; ALU = 該当データなし(解析時点で HPV-015 試験のデータが得られていない); HAV360 = HPV-013 試験の 10-14 歳の被験者; HPV-008 試験の部分集団(15-25 歳)

***HPV = HPV-007 試験、HPV-008 試験、HPV-013Ext 試験および HPV-014Ext 試験の 10-55 歳の被験者; ALU = HPV-001 試験にてワクチンを接種した女性(組入れ時に 15-25 歳)を組み入れた HPV-007 試験; HAV360 = HPV-013Ext 試験の 10-14 歳の被験者; HAV720 = HPV-008 試験の部分集団(15-25 歳)

[10-14] = 10-14 歳; [15-25] = 15-25 歳; [25+] = 26 歳以上

% = 症状が 1 回以上報告された被験者の割合

95%CI = 95%信頼区間; LL = 下限、UL = 上限

Data source = 安全性の併合解析

表 2.5.5-26 安全性の併合解析: NOCD(過敏症、喘息および 蕁麻疹)の報告期間別の発現率 (総ワクチン接種コホート)

報告期間	MedDRA PT (CODE)	HPV N = 13591				ALU N = 984				HAV360 N = 1032				HAV720 N = 9325			
				95%CI				95%CI				95%CI				95%CI	
		n	%	LL	UL	n	%	LL	UL	n	%	LL	UL	n	%	LL	UL
0-7 ヵ月目*	過敏症 (10020751)	24	0.2	0.1	0.3	1	0.1	0.0	0.6	3	0.3	0.1	0.8	19	0.2	0.1	0.3
	喘息 (10003553)	19	0.1	0.1	0.2	0	0.0	0.0	0.4	3	0.3	0.1	0.8	6	0.1	0.0	0.1
	蕁麻疹 (10046735)	29	0.2	0.1	0.3	3	0.3	0.1	0.9	1	0.1	0.0	0.5	13	0.1	0.1	0.2
7-12 ヵ月目**	過敏症 (10020751)	4	0.0	0.0	0.1	NA	NA	NA	NA	0	0.0	0.0	0.4	2	0.0	0.0	0.1
	喘息 (10003553)	7	0.1	0.0	0.1	NA	NA	NA	NA	1	0.1	0.0	0.5	6	0.1	0.0	0.1
	蕁麻疹 (10046735)	2	0.0	0.0	0.1	NA	NA	NA	NA	1	0.1	0.0	0.5	2	0.0	0.0	0.1
12 ヵ月目超***	過敏症 (10020751)		*5*				*5*				*5*				*5*		
	喘息 (10003553)	8	0.1	0.0	0.1	1	0.2	0.0	1.0	1	0.1	0.0	0.5	8	0.1	0.0	0.2
	蕁麻疹 (10046735)	3	0.0	0.0	0.1	0	0.0	0.0	0.7	0	0.0	0.0	0.4	2	0.0	0.0	0.1

*HPV = HPV-008 試験、HPV-012 試験、HPV-013 試験、HPV-014 試験、HPV-015 試験の部分集団および HPV-016 試験; ALU = HPV-015 試験の部分集団; HAV360 = HPV-013 試験; HAV720 = HPV-008 試験;
**HPV = HPV-008 試験、HPV-012 試験、HPV-013 試験 および HPV-014 試験; ALU = NA = 該当データなし (解析時点で HPV-015 試験のデータが得られていない); HAV360 = HPV-013 試験; HAV720 = HPV-008 試験
***HPV = HPV-007 試験、HPV-008 試験、HPV-013Ext 試験および HPV-014Ext 試験; ALU = HPV-001 試験にてワクチンを接種した女性(組入れ時に 15-25 歳)を組み入れた HPV-007 試験; HAV360 = HPV-013 試験; HAV720 = HPV-008 試験
NA = 該当データなし
n = いずれかの群のみで n 例発現した。HPV-007 試験、HPV-008 試験および HPV-015 試験は実施中であるため、これらの症例については盲検性が維持されている。
% = 症状が 1 回以上報告された被験者の割合
95%CI = 95%信頼区間; LL = 下限、UL = 上限
Data source = 安全性の併合解析

本邦の臨床試験における慢性疾患の新たな発症

本邦で実施した HPV-032 試験および HPV-046 試験においても同様に、慢性疾患の新たな発症(NOCD)に分類された事象(自己免疫障害を含む)に着目して評価を行った。なお、本邦の臨床試験では、すべての有害事象は GSK Biologicals 社が MedDRA コードに基づいて事前に定義した慢性疾患のリストを用いて比較した。(2.7.4.1.1.6 および 2.7.4 の付録表 16 および 17 参照)。

HPV-032 試験において中間解析Ⅱ実施時点までに報告された NOCD の発現率および各事象を MedDRA 用語で分類し接種群別にまとめた一覧表を表 2.5.5-27 に示す。

中間解析Ⅱ実施時点までの NOCD の評価において本ワクチン群の発現率(0.8%)は、対照群(HAV 群 0.6%)と比べ同程度であった。

中間解析 II 実施時点までに報告されたおもな NOCD は蕁麻疹および喘息であった。これらの事象の発現率は低く、本ワクチン群および対照群で同程度であった。(表 2.5.5-27)。

なお、HPV-046 試験では、試験期間を通じ NOCD と判定された事象はなかった。

これらのデータを解析した結果、安全性に関する問題は認められなかった。

表 2.5.5-27 HPV-032 試験期間中に報告された NOCD(GSK 判定)の MedDRA SOC および PT 別の発現率 (総ワクチン接種コホート)

		HPV N = 519				HAV N = 521			
				95% CI				95% CI	
SOC (CODE)	PT (CODE)	n	%	LL	UL	n	%	LL	UL
1 件以上の NOCD が報告された被験者数		4	0.8	0.2	2.0	3	0.6	0.1	1.7
筋骨格系および結合組織障害 (10028395)	関節リウマチ (10039073)	*1*				*1*			
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (10038738)	アレルギー性肉芽腫性血管炎 (10048594)	*1*				*1*			
	喘息 (10003553)	*2*				*2*			
皮膚および皮下組織障害 (10040785)	蕁麻疹 (10046735)	1	0.2	0.0	1.1	3	0.6	0.1	1.7

HPV = HPV-16/18 L1 VLP AS04 ワクチン群
HAV = A 型肝炎ワクチン群 (エイムゲン)
1 件以上報告された NOCD = MedDRA PT は問わず 1 件以上報告された NOCD
N = 1 回以上接種した症例数
n/% = NOCD の報告例数/発現率
95% CI= 95%信頼区間; LL = 下限、UL = 上限
n = いずれかの群のみで n 例発現した。HPV-032 試験は進行中であるため、これらの症例については盲検性が維持されている。
Data source = HPV-032 試験の中間解析 II の総括報告書

2.5.5.6. 自己免疫障害の新たな発症

海外臨床試験における自己免疫障害の新たな発症

自己免疫障害の新たな発症(NOAD)の発現率を評価するため、自己免疫障害に該当する可能性のある事象に限定したリストを別途作成し、IDMC の承認を得た。このリストには、過敏症関連の事象や一時的な徴候および症状、ならびに厳密には自己免疫障害に由来する事象ではないと考えられるものは含めなかった。GSK Biologicals 社内の医師は、このリストと判定アルゴリズムに基づいて、NOCD と判定された有害事象を盲検下でレビューし、自己免疫障害の可能性のあるものを NOAD に分類した(NOCD および NOAD の報告に関する詳細については、2.7.4.1.1.6 参照)。

NOAD の発現率を追跡期間別および年齢集団別に分類して表 2.5.5-28 に示す。全体的に NOAD の発現率は低く、いずれの追跡期間でも明らかな群間差は認められなかった。

全体として、いずれの接種群においても特定の事象(すなわち、予測不可能な事象、または傾向)が多く発現することはなかった(2.7.4.2.1.4 参照)。おもな事象は甲状腺障害に関連するものであり、若年女性における甲状腺障害の罹患率から予測可能であった。いずれの追跡調査期間においても甲状腺障害の発現率に群間差は認められなかった。

なお、自己免疫障害に関するこれらの試験データベースは、HPV-008HPV-013 試験および HPV-015 試験を監督している独立データモニタリング委員会(IDMC)ならびに HPV-009 試験を監督しているデータ安全性モニタリング委員会(DSMB)がそれぞれのデータベースを非盲検下(すなわち、接種群を A 群および B 群と示し、実際の割付け接種内容は伏せた状態)で定期的にレビューしているが、これらの委員会から NOAD の発現に関する懸念事項は指摘されていない。

結果的に、NOAD データの解析では本ワクチン接種後に NOAD のリスクの増大は認められなかった。この解析は 24932 例を対象に実施したが、一般集団における自己免疫障害の発現率はきわめて低いため、本臨床開発プログラムにおいてこれらの発生事象を検討することには限界がある。そのため、NOAD については現在実施中の臨床開発プログラムおよび承認後においてさらに検討する予定である(5.3.5.4「Risk Management Plan」参照)。

自己免疫障害に関しては、GSK Biologicals 社が開発した他の 2 種類の AS04 アジュバント添加ワクチン(HBV ワクチンおよび HSV ワクチン)の開発プログラムにて得られたデータに基づく評価も実施している。本検討の結果は、5.3.5.4「GSK Biologicals 社の AS04 添加ワクチン HBV AS04C および HSV AS04A の予防試験から得られた安全性データに関する概括報告書」に示した。本報告書では本ワクチンのデータは記載されていないが、本ワクチンに用いられているアジュバントシステム(AS04)について考察している。特定外有害事象または重篤な有害事象として報告された自己免疫障害の発現率は、AS04 添加ワクチン群および対照

群で同程度であった。ただし、これらのプログラムでは自己免疫障害の発症をおもにレトロスペクティブな方法で評価しており、本ワクチン開発プログラムで用いた評価方法とは異なっていた。

表 2.5.5-28　安全性の併合解析: NOAD の報告期間別および年齢別の発現率 (TVC コホート)

報告期間	HPV															ALU					HAV360					HAV720				
	[10-14]					[15-25]					[25+]					See Notes*					[10-14]					[15-25]				
				95%CI					95%CI					95%CI					95%CI					95%CI					95%CI	
	N	n	%	LL	UL	N	n	%	LL	UL	N	n	%	LL	UL	N	n	%	LL	UL	N	n	%	LL	UL	N	n	%	LL	UL
0-7 ヵ月目*	1194	1	0.1	0.0	0.5	10948	22	0.2	0.1	0.3	1449	3	0.2	0.0	0.6	984	2	0.2	0.0	0.7	1032	3	0.3	0.1	0.8	9315	12	0.1	0.1	0.2
7-12 ヵ月目**	1194	0	0.0	0.0	0.3	10150	12	0.1	0.1	0.2	446	0	0.0	0.0	0.8	NA	NA	NA	NA	NA	1032	1	0.1	0.0	0.5	9315	10	0.1	0.1	0.2
12 ヵ月目超***	1036	3	0.3	0.1	0.8	10098	11	0.1	0.1	0.2	446	0	0.0	0.0	0.8	553	4	0.7	0.2	1.8	1032	2	0.2	0.0	0.7	9315	4	0.0	0.0	0.1

HPV-008 試験の HAV720 群には、1 回目接種時に 25 歳超の症例が 10 例誤って試験に組み入れられた (本試験の組入れ基準は 1 回目接種時に 15-25 歳の女性であった)。この症例のデータは本表には含めなかった(詳細については 2.7.4.1.2 および 5.3.5.3 の特定有害事象、特定外有害事象、重篤な有害事象および妊娠のメタアナリシスを参照のこと)。

*HPV = HPV-008 試験、HPV-012 試験、HPV-013 試験、HPV-014 試験、HPV-015 試験の部分集団および HPV-016 試験(10 歳以上); ALU = HPV-015 試験の部分集団(25 歳超); HAV360 = HPV-013 試験(10-14 歳); HAV720 = HPV-008 試験の部分集団(15-25 歳)

**HPV = HPV-008 試験、HPV-012 試験、HPV-013 試験および HPV-014 試験(10-55 歳); ALU = NA: 該当データなし(解析時点で HPV-015 試験のデータが得られていない); HAV360 = HPV-013 試験(10-14 歳); HPV-008 試験の部分集団(15-25 歳)

***HPV = HPV-007 試験、HPV-008、HPV-013Ext 試験および HPV-014Ext 試験(10-55 歳); ALU = HPV-001 試験にてワクチンを接種した女性を組み入れた HPV-007 試験 (HPV-001 試験の組入れ時に 15-25 歳); HAV360 = HPV-013Ext 試験(10-14 歳); HAV720 = HPV-008 試験の部分集団(15-25 歳)

[10-14] = 10-14 歳; [15-25] = 15-25 歳; [25+] = 26 歳以上

% = 症状が 1 回以上報告された被験者の割合

95%CI = 95%信頼区間; LL = 下限、UL = 上限

Data source = 安全性の併合解析

本邦の臨床試験における自己免疫障害の新たな発症

HPV-032 試験において NOCD と判定された事象 8 件のうち、2 件が NOAD と判定された。NOAD と判定された事象は関節リウマチおよびアレルギー性肉芽腫性血管炎であり、治験責任医師によりワクチン接種との因果関係は否定された(NOCD および NOAD の報告に関する詳細については、2.7.4.1.1.6 参照)。

HPV-046 試験において、NOAD と判定された事象はなかった。

2.5.5.7. 医学的に重要な状態

海外臨床試験における医学的に重要な状態

医学的に重要な有害事象は、「(1)一般的な疾患とは関連がないか、(2)診察やワクチン接種のための定期来院ではないもの、あるいは一般的な疾患とは関連のない重篤な有害事象」と定義した。一般的な疾患とは、上気道感染、副鼻腔炎、咽頭炎、胃腸炎、尿路感染、子宮頸部および膣の真菌感染、月経障害ならびに損傷を指す。

医学的に重要な状態の併合解析では 3 つの報告期間(ワクチン接種後 0-7 ヵ月目、ワクチン接種後 7-12 ヵ月目およびワクチン接種後 12 ヵ月目以降)について検討した。

0-7 ヵ月目までの期間中における医学的に重要な状態の発現率は、本ワクチン群で 13.5%であったのに対し、対照群では 14.5%(ALU 群)、21.6%(HAV360 群)および 13.7%(HAV720 群)であり(表 2.5.5-29)、本ワクチン群とそれぞれの対照群との間に明らかな差は認められなかった(ただし、HAV360 群における発現率は、本ワクチン群、ALU 群および HAV720 群に比べ高かった)。

12 ヵ月目以降における医学的に重要な状態の発現率については、本ワクチン群(5.0%)と HAV360 群(2.6%)との間に差が認められたが、HAV720 群(5.5%)との間には差は認められなかった。なお、本併合解析では 10-14 歳の集団(HAV360 対照群)における医学的に重要な状態の割合が 15-25 歳の集団の割合に比べかなり低かった。無作為化、比較対照試験である HPV-013 Ext 試験(18 ヵ月目時点)における全追跡期間(0-18 ヵ月目まで)における医学的に重要な状態の検討では、接種群間の差は認められなかった(本ワクチン群 23.3%、HAV360 群 24.8%)。詳細については 5.3.5.1 の HPV-013 試験中間報告書[18 ヵ月目時点]に示す。

表 2.5.5-29 安全性の併合解析: ワクチン接種後に発現した医学的に重要な有害事象の報告期間別の発現率 (総ワクチン接種コホート)

報告期間	HPV					ALU					HAV360					HAV720				
				95%CI					95%CI					95%CI					95%CI	
	N	n	%	LL	UL	N	n	%	LL	UL	N	n	%	LL	UL	N	n	%	LL	UL
0-7 ヵ月目*	13591	1829	13.5	12.9	14.0	984	143	14.5	12.4	16.9	1032	223	21.6	19.1	24.2	9325	1273	13.7	13.0	14.4
7-12 ヵ月目**	11790	584	5.0	4.6	5.4	NA	NA	NA	NA	NA	1032	35	3.4	2.4	4.7	9325	502	5.4	4.9	5.9
12 ヵ月目超***	11020	550	5.0	4.6	5.4	NA	NA	NA	NA	NA	1032	27	2.6	1.7	3.8	9325	511	5.5	5.0	6.0

HPV-008 試験の HAV720 群には、1 回目接種時に 25 歳超の症例が 10 例誤って試験に組み入れられた (本試験の組入れ基準は 1 回目接種時に 15-25 歳の女性であった)。この症例のデータは本表には含めなかった(詳細については 2.7.4.1.2 および 5.3.5.3 の特定有害事象、特定外有害事象、重篤な有害事象および妊娠のメタアナリシスを参照のこと)。

*HPV = HPV-008 試験、HPV-012 試験、HPV-013 試験、HPV-014 試験、HPV-015 試験の部分集団および HPV-016 試験; ALU = HPV-015 試験の部分集団; HAV360 = HPV-013 試験; HAV720 = HPV-008 試験の部分集団

**HPV = HPV-008 試験、HPV-012 試験、HPV-013 試験および HPV-014 試験; ALU = NA = 該当データなし(解析時点で HPV-015 試験のデータが得られていない); HAV360 = HPV-013 試験; HAV720 = HPV-008 試験の部分集団

***HPV = HPV-008 試験、HPV-013 および HPV-014 試験; ALU = NA = 該当データなし(解析時点で HPV-015 試験のデータが得られていない); HAV360 = HPV-013 試験; HAV720 = HPV-008 試験の部分集団

NA = 該当データなし

% = 症状が 1 回以上報告された被験者の割合

95%CI = 95%信頼区間; LL = 下限、UL = 上限

Data source = 安全性の併合解析

すべての追跡期間において、MedDRA の SOC および PT で分類した医学的に重要な状態の発現率に群間差は認められなかった。MedDRA の SOC および PT、追跡期間ならびに年齢集団別に分類した医学的に重要な状態の発現率を 5.3.5.3 の「特定および特定外有害事象、重篤な有害事象および妊娠に関するメタアナリシス」に示す。もっとも多く報告された医学的に重要な有害事象は婦人科クラミジア感染であった。本ワクチン群における 0-7 ヵ月目のクラミジア感染の発現率(3.6%[95%CI: 3.2%, 3.9%])は、HAV720 群(4.4%[95%CI: 4.0%, 4.8%])に比べ低かった。7-12 ヵ月目および 12 ヵ月目以降のクラミジア感染の発現率は、本ワクチン群の 15-25 歳の集団および HAV720 群の 15-25 歳の集団で同程度であった。このような事象の発現率が高くなった要因としては、HPV-008 試験においてトラコーマクラミジアおよび淋菌の検査が定期的に実施されたことが考えられる。

医学的に重要な有害事象として報告された流産(すなわち、自然流産、不全流産および流産)は、重篤な有害事象としても報告された(2.5.5.8 参照)。

以上のことから、各年齢集団の医学的に重要な状態の発現率において、臨床的に意義のある群間差は生じないと考えられた。

表 2.5.5-30　安全性の併合解析: ワクチン接種後に発現した医学的に重要な有害事象の報告期間別および年齢別の発現率 (総ワクチン接種コホート)

報告期間	HPV															ALU					HAV360					HAV720				
	[10-14]					[15-25]					[25+]					[25+]					[10-14]					[15-25]				
				95%CI					95%CI					95%CI					95%CI					95%CI					95%CI	
	N	n	%	LL	UL	N	n	%	LL	UL	N	n	%	LL	UL	N	n	%	LL	UL	N	n	%	LL	UL	N	n	%	LL	UL
0-7 ヵ月目*	1194	210	17.6	15.5	19.9	10948	1440	13.2	12.5	13.8	1449	179	12.4	10.7	14.2	984	143	14.5	12.4	16.9	1032	223	21.6	19.1	24.2	9315	1270	13.6	12.9	14.3
7-12 ヵ月目**	1194	36	3.0	2.1	4.1	10150	544	5.4	4.9	5.8	446	4	0.9	0.2	2.3	NA	NA	NA	NA	NA	1032	35	3.4	2.4	4.7	9315	502	5.4	4.9	5.9
12 ヵ月目超***	1036	53	5.1	3.9	6.6	9538	486	5.1	4.7	5.6	446	11	2.5	1.2	4.4	NA	NA	NA	NA	NA	1032	27	2.6	1.7	3.8	9315	511	5.5	5.0	6.0

HPV-008 試験の HAV720 群には、1 回目接種時に 25 歳超の症例が 10 例誤って試験に組み入れられた (本試験の組入れ基準は 1 回目接種時に 15-25 歳の女性であった)。この症例のデータは本表には含めなかった(詳細については 2.7.4.1.2 および 5.3.5.3 の特定有害事象、特定外有害事象、重篤な有害事象および妊娠のメタアナリシスを参照のこと)。

*HPV = HPV-008 試験、HPV-012 試験、HPV-013 試験、HPV-014 試験、HPV-015 試験の部分集団 および HPV-016 試験; ALU = HPV-015 試験の部分集団; HAV360 = HPV-013 試験; HAV720 = HPV-008 試験の部分集団

**HPV = HPV-008 試験、HPV-012 試験、HPV-013 試験および HPV-014 試験; ALU = NA = 該当データなし(解析時点で HPV-015 試験のデータが得られていない); HAV360 = HPV-013 試験; HAV720 = HPV-008 試験の部分集団

***HPV = HPV-008 試験、HPV-013 試験および HPV-014 試験; ALU = NA = 該当データなし(解析時点で HPV-015 試験のデータが得られていない); HAV360 = HPV-013 試験; HAV720 = HPV-008 試験の部分集団

NA = 該当データなし

[10-14] = 10-14 歳; [15-25] = 15-25 歳; [25+] = 26 歳以上

% = 症状が 1 回以上報告された被験者の割合

95%CI = 95%信頼区間; LL = 下限、UL = 上限

Data source = 安全性の併合解析

本邦の臨床試験における医学的に重要な状態

HPV-032 試験において、医学的に重要な有害事象の解析は中間解析Ⅱ実施までの期間について実施した。中間解析Ⅱ実施時点までにおいて、195 例の被験者が少なくとも 1 件の医学的に重要な有害事象を報告した。うち 93 例(17.9%)が HPV 群であり、102 例(19.6%)が HAV 群であった(表 2.5.5-31)。個々の事象の発現は少なく、発現率は本ワクチン群および HAV 群で同程度であった。

HPV-046 試験において、試験期間中(0-7 ヶ月目まで)に医学的に重要な有害事象は 18 例で報告された(18.0%)(表 2.5.5-31)。

表 2.5.5-31 HPV-032 試験および HPV-046 試験: 医学的に重要な有害事象の年齢別の発現率(総ワクチン接種コホート)

HPV										HAV				
HPV-046[10-15]					HPV-032[20-25]					HPV-032[20-25]				
			95%CI					95%CI					95%CI	
N	n	%	LL	UL	N	n	%	LL	UL	N	n	%	LL	UL
100	18	18.0	11.0	26.9	519	93	17.9	14.7	21.5	521	102	19.6	16.3	23.2

Data source = HPV-032 試験の中間解析 II の総括報告書 および HPV-046 試験の総括報告書

本邦においても、各年齢集団の医学的に重要な状態の発現率において、臨床的に意義のある群間差は生じないと考えられた。

2.5.5.8. 妊娠および妊娠の転帰

妊娠および妊娠の転帰の解析では、ワクチンによる器官形成や胎児発生への影響のみを検出できるよう、すべての妊娠を対象とする解析とワクチン接種日前後の妊娠のみを対象とする解析の 2 通りの解析を実施した。これらの解析の定義は次のとおりである。

1. すべての妊娠を対象とする解析: 受胎日を問わず、報告されたすべての妊娠が解析対象となる。
2. ワクチン接種日前後の妊娠のみを対象とする解析: 最終月経期(LMP)とワクチン接種日を考慮する解析であり、最終月経期がワクチン接種 30 日前から 45 日後までの間である妊娠が解析対象となる。

妊娠および妊娠の転帰の解析に関する詳細は、2.7.4.2.1.4 および 5.3.5.3 の「特定および特定外有害事象、重篤な有害事象および妊娠に関するメタアナリシス」に記述する。

2.5.5.8.1. すべての妊娠および妊娠の転帰

海外臨床試験におけるすべての妊娠および妊娠の転帰

安全性の併合解析の対象試験において、2006 年 9 月 30 日までに計 1737 件の妊娠が報告された(表 2.5.5-32)。妊娠および妊娠の転帰のほとんどは 15-25 歳の集団において報告された。この年齢集団は、現在実施中の最大規模の臨床試験である HPV-008 試験において 18500 例を超える被験者が登録されている集団である。

これら 1737 件の妊娠のうち、503 件(29%)が妊娠継続中であり、769 件(44.3%)が正常児を出産し、210 件(12.1%)が選択的妊娠中絶に至り、155 件(8.9%)が自然流産に至った。この解析で明らかとなった自然流産の発現率(8.9%)は、一般集団における自然流産の発現率に比べ低かった。米国では、月経停止から 1 週間以上経過したすべての妊娠に占める自然流産の割合は 13%と報告されており[Goldhaber, 1991]、妊娠期間全体における自然流産の発現率は 13-16%と報告されている[Ventura, 2000]。流産の発現率は、妊娠のごく初期の段階での流産がどの程度検出されるかによって変わってくる。「初期」の流産は妊娠 14 日以内のものと定義される場合があるが、この時期は次の月経周期とも近く、誤って月経出血と判断される可能性がある。

また、6 件が死産であり、うち 5 件は未開鍵の症例(本ワクチン群または A 型肝炎ワクチン[HAV720]対照群のいずれか)で発生した。

妊娠の転帰を群間で比較したところ、本ワクチン群と対照群との間に大きな差は認められなかった(表 2.5.5-32)。異常児(先天異常を含む)の発現率は、本ワクチン群で 0.7%であり、水酸化アルミニウムプラセボ群である ALU 群(2.3%)および HAV720 群(1.2%)に比べ低かった。なお、HAV360 群では異常児(先天異常を含む)は報告されなかった。

ただし、これらの妊娠の転帰の発生例数は非常に少数であり、接種群間の差は偶発的に生じた可能性もあるため、これらの結果については慎重に解釈する必要がある。

表 2.5.5-32 安全性の併合解析: 妊娠件数および妊娠の転帰(総ワクチン接種コホート)**

転帰	HPV N = 870		ALU N = 172		HAV360 N = 9		HAV720 N = 686		合計 N = 1737	
	Value or n	%	Value or n	%	Value or n	%	Value or n	%	Value or n	%
妊娠継続中	241	27.7	24	14.0	5	55.6	233	34.0	503	29.0
正常児	399	45.9	104	60.5	2	22.2	264	38.5	769	44.3
早産児	16	1.8	3	1.7	1	11.1	17	2.5	37	2.1
異常児	6	0.7	4	2.3	0	0.0	8	1.2	18	1.0
選択的妊娠中絶	103	11.8	13	7.6	1	11.1	93	13.6	210	12.1
治療的流産	1	0.1	0	0.0	0	0.0	2	0.3	3	0.2
子宮外妊娠	6	0.7	1	0.6	0	0.0	3	0.4	10	0.6
自然流産	81	9.3	22	12.8	0	0.0	52	7.6	155	8.9
死産	*	*	1	0.6	0	0.0	*	*	6	0.3
追跡不能	11	1.3	0	0.0	0	0.0	13	1.9	24	1.4
該当せず	1	0.1	0	0.0	0	0.0	1	0.1	2	0.1

HPV = HPV-16/18 ワクチン群 (HPV-001 試験、HPV-003 試験、HPV-004 試験、HPV-005 試験、HPV-007 試験、HPV-008 試験、HPV-012 試験、HPV-013 試験、HPV-014 試験、HPV-015 試験、HPV-016 試験)
ALU = $Al(OH)_3$ 対照群 (HPV-001 試験、HPV-003 試験、HPV-007 試験の 24 ヵ月目 中間解析, HPV-015 試験)
HAV360 = 1 回接種あたり 360EL.U.の A 型肝炎抗原を含有する A 型肝炎ワクチン対照群(HPV-013 試験)
HAV720 = 1 回接種あたり 720EL.U.の A 型肝炎抗原を含有する A 型肝炎ワクチン対照群(HPV-008 試験)
N = 妊娠件数
n = 妊娠の転帰の件数
Value = パラメーターの数値
% = 転帰の件数 / 転帰が入手できた妊娠の総数 x 100
自然流産には稽留流産を含めた。
該当せず: (例:あざ、絨毛性腫瘍)
* = HPV-007 試験、HPV-008 試験および HPV-015 試験は実施中であるため、治験責任医師に対して接種群の盲検性が維持されている。
** = 双子を妊娠した場合は 1 件とカウントした。
Data source = 安全性の併合解析

転帰が異常児と報告された症例を表 2.5.5-33 に示す。転帰が異常児と報告された 18 例(本ワクチン群 6 例、ALU 群 4 例、HAV720 群 8 例)では、特定の事象の大幅な増加は認められなかった。新生児死亡は 9 例において 11 件報告され、うち 5 件は治験責任医師により早産児が明らかな原因であると判定された。他の 3 件は、新生児呼吸窮迫症候群(2 件)および頭蓋内出血(1 件)による死亡であり、早産児にみられる典型的な状態による死亡であった。残り 3 件の新生児死亡は、嚥下性肺炎、羊水過少または腹壁破裂を伴う先天性嚢胞性腎疾患によるものであった。

表 2.5.5-33 異常児の内訳

症例 ID	性別	年齢	事象名
B0254979C*£	女	新生児	新生児死亡, 早産児, 双胎間輸血症候群
B0254979D*£			新生児死亡, 早産児, 双胎間輸血症候群
B0265093B	女	新生児	先天性内反尖足
A0506536B	女	4 日	心室中隔欠損症, 卵円孔開存, 動脈管開存症
A0573003B	女	新生児	心雑音, 難聴
B0337332B	男	新生児	先天性足奇形
B0402771B	男	新生児	心房粗動
B0406847B	女	新生児	髄膜脊髄瘤, 水頭症
B0382131B*£	男	新生児	早産児、500 グラム未満 – 死亡
B0382131C*£			早産児、500 グラム未満 – 死亡
B0406628A£	不明	胎児	多嚢胞腎, 無羊水 – 死亡
B0399429B	女	新生児	先天性手変形
B0429442B£	男	72 日	嚥下性肺炎 – 死亡
B0377576B£	女	新生児	呼吸窮迫症候群, 新生児死亡
B0406005B£	男	新生児	腹壁破裂 – 死亡
B0402586B£	男	新生児	頭蓋内出血 – 死亡
B0380242B	男	新生児	新生児口唇裂
B0387698B£	男	新生児	早産児 –死亡
B0387883B£	男	6 日	新生児呼吸窮迫症候群 – 死亡
B0427474A ‡ £	不明	新生児	新生児死亡, 早産児

* 双子; £ 死亡例

‡ 2006 年 9 月 30 日のデータ固定日後に報告された事象(報告日：2006 年 10 月 8 日)

本邦の臨床試験における妊娠および妊娠の転帰

HPV-032 試験(20-25 歳)において、中間解析 II 実施時点までに計 72 件(本ワクチン群: 36 件、対照群: 36 件)の妊娠が 68 例の被験者から報告された(表 2.5.5-34)。

これら 72 件の妊娠のうち 27 件(37.5%)が選択的妊娠中絶に至り、23 件(31.9%)が正常児を出産し、8 件(11.1%)が自然流産(稽留流産を含む)に至った。中間解析 II 実施時点で、14 件(19.4%)の妊娠について追跡調査が進行中である。死産および転帰が異常児(先天異常を含む)と報告された症例はなかった。

なお、HPV-046 試験において妊娠の報告はなかった。

表 2.5.5-34 HPV-032 試験: 妊娠の報告件数および妊娠の転帰 (総ワクチン接種コホート)

	HPV N = 36		HAV N = 36		合計 N = 72	
転帰	n	%	n	%	n	%
選択的妊娠中絶	12	33.3	15	41.7	27	37.5
正常児	10	27.8	13	36.1	23	31.9
妊娠継続	9	25.0	5	13.9	14	19.4
自然流産*	5	13.9	3	8.3	8	11.1

HPV = HPV-16/18 L1 VLP AS04 ワクチン群
HAV = A 型肝炎ワクチン群 (エイムゲン)
N = 妊娠件数
n = 妊娠の転帰の件数
% = 転帰の件数 / 転帰が入手できた妊娠の総数 x 100
*自然流産には稽留流産を含めた。
Data source = HPV-032 試験の中間解析 II の総括報告書

2.5.5.8.2. ワクチン接種前後の妊娠および妊娠の転帰

海外臨床試験におけるワクチン接種前後の妊娠および妊娠の転帰についての探索的解析が、LMP がワクチン接種の 30 日前から 45 日後までの間にみられた症例を対象として実施された。なお、これらの妊娠は、(同意取得過程において)最後のワクチン接種の 2 ヵ月後までは妊娠しないよう十分に指導し、各回のワクチン接種前に妊娠検査を行っていたにもかかわらず発生したものである。

ワクチン接種日前後の妊娠は計 415 例報告された。併合解析の安全性データベースを用いた補足解析の結果を表 2.5.5-35 に示す。

選択的妊娠中絶の発生頻度がやや高かった(本ワクチン群 17.6%、ALU 群 17.2%、HAV360 群 0%および HAV720 群 14.3%)ことを除けば、その他の転帰の発生頻度は表 2.5.5-32 に示したすべての妊娠の転帰の解析結果と同程度であった。ほとんどの被験者は正常児を出産した(解析時において妊娠例の 9.4%が妊娠継続中であった)。選択的妊娠中絶を除いて、次に発現率が高かった事象は自然流産であり、被験者全体で 8.9%(すべての妊娠の転帰の解析結果と同程度)であり、接種群別では本ワクチン群が 11%、HAV720 群が 5.7%、ALU 群が 13.8%であった。異常児に至った妊娠は非常に少なく、本ワクチン群で 2 例、HAV720 群で 5 例であった。対照群である ALU 群および A 型肝炎ワクチン(HAV360)群では異常児の報告はなかった。これらの転帰の発生例数は少数であるため、やはり慎重な解釈が必要である。

表 2.5.5-35 安全性の併合解析: ワクチン接種前後の妊娠の報告件数および妊娠の転帰 (総ワクチン接種コホート)

転帰	HPV N = 210		ALU N = 29		HAV360 N = 1		HAV720 N = 175		合計 N = 415	
	Value or n	%	Value or n	%	Value or n	%	Value or n	%	Value or n	%
妊娠継続中	21	10.0	9	31.0	0	0.0	9	5.1	39	9.4
正常児	115	54.8	10	34.5	0	0.0	113	64.6	238	57.3
早産児	7	3.3	1	3.4	1	100	4	2.3	13	3.1
異常児	2	1.0	0	0.0	0	0.0	5	2.9	7	1.7
選択的妊娠中絶	37	17.6	5	17.2	0	0.0	25	14.3	67	16.1
治療的流産	*	*	0	0.0	0	0.0	*	*	1	0.2
子宮外妊娠	2	1.0	0	0.0	0	0.0	1	0.6	3	0.7
自然流産	23	11.0	4	13.8	0	0.0	10	5.7	37	8.9
死産	*	*	0	0.0	0	0.0	*	*	1	0.2
追跡不能	2	1.0	0	0.0	0	0.0	7	4.0	9	2.2
該当せず	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

HPV = HPV-16/18 ワクチン群 (HPV-001 試験、HPV-003 試験、HPV-004 試験、HPV-005 試験、HPV-007 試験、HPV-008 試験の中間解析、HPV-012 試験、HPV-013 試験、HPV-014 試験、HPV-015 試験の安全性の中間解析、HPV-016 試験(10 歳以上)
ALU = $Al(OH)_3$ 対照群 (HPV-001 試験、HPV-003 試験、HPV-015 試験の安全性の中間解析(15 歳以上)
HAV360 = 1 回接種あたり 360EL.U.の A 型肝炎抗原を含有する A 型肝炎ワクチン対照群 (HPV-013 試験:10-14 歳)
HAV720 = 1 回接種あたり 720EL.U.の A 型肝炎抗原を含有する A 型肝炎ワクチン対照群 (HPV-008 試験の中間解析:15-25 歳)
N = 妊娠件数
n = 妊娠の転帰の件数
Value = パラメーターの数値
% = 転帰の件数 / 転帰が入手できた妊娠の総数 x 100
ワクチン接種前後の妊娠: 最終月経期がワクチン接種の 30 日前から 45 日後までの間である妊娠 (最終月経期が不明の被験者は含まれない)
自然流産には稽留流産を含めた。
該当せず: (例:あざ、絨毛性腫瘍)
* = HPV-007 試験、HPV-008 試験および HPV-015 試験は実施中であるため、治験責任医師に対して接種群の盲検性が維持されている。
Data source = 安全性の併合解析

試験間で人口統計学的特性に群間差があったため、妊娠の転帰の併合解析に影響が生じた可能性がある。併合解析には最大規模の臨床試験である HPV-008 試験の結果が強く反映されており、妊娠のほとんどは 15-25 歳の集団ならびに本ワクチン群および HAV720 群にて報告された。HPV-008 試験において報告された妊娠の転帰を表 2.5.5-36 に個別に示す。妊娠の転帰の発生頻度に関しては、いずれの転帰についても本ワクチン群と対照群に大きな差は認められなかった。異常児に至った妊娠は少なく、本ワクチン群で 4 例および対照群で 8 例であった。自然流産の発現率は全体で 8.7%であり、自然流産に至った症例数は本ワクチン群で 66 例(9.9%)、対照群で 51 例(7.4%)であった。

HPV-008 試験において報告されたワクチン接種日前後の妊娠(ワクチン接種の 30 日前から 45 日後までの間に LMP がみられた症例)についての探索的な解析結果を表 2.5.5-37 に示した。理論的には、妊娠症例数はすべての接種群で均等に分布すると予測されると考えられるが、

実際には接種群間でわずかな相違が認められた(妊娠症例数: 本ワクチン群 189 例、HAV720 群 175 例)。妊娠症例数についてのこのような群間の相違は、無作為化の過程で妊娠中の女性を除外したために、偶発的に生じた可能性がある。

HPV-008 試験の総コホートにおける選択的妊娠中絶の発生頻度は両群で同程度であった(本ワクチン群 13.1%および HAV 群 13.6%(表 2.5.5-36)。一方、ワクチン接種日前後の妊娠だけに限定して解析した場合では、本ワクチン群における選択的妊娠中絶の発生頻度が HAV 群に比べ高く、相違が認められた(それぞれ、18.0%および 14.3%(表 2.5.5-37))。被験者は接種群を知り得なかったことから、このような結果は偶発的に認められたと考えられた。この結果から、探索的な補足解析の結果は慎重に解釈すべきであることが示唆された。

表 2.5.5-36 HPV-008 試験: 妊娠の報告件数および妊娠の転帰 (総ワクチン接種コホート)

		HPV N = 665		HAV N = 685		合計 N = 1350	
項目	パラメーターまたはカテゴリー	Value or n	%	Value or n	%	Value or n	%
転帰	正常児	270	40.6	264	38.5	534	39.6
	早産児	15	2.3	17	2.5	32	2.4
	異常児	4	0.6	8	1.2	12	0.9
	選択的妊娠中絶	87	13.1	93	13.6	180	13.3
	治療的流産	1	0.2	2	0.3	3	0.2
	子宮外妊娠	6	0.9	3	0.4	9	0.7
	自然流産	66	9.9	51	7.4	117	8.7
	死産		*4*		*4*	4	0.3
	追跡不能	10	1.5	13	1.9	23	1.7
	該当せず	1	0.2	1	0.1	2	0.1
	妊娠継続中	201	30.2	233	34.0	434	32.1

HPV = HPV-16/18 ワクチン群 (15-25 歳)
HAV720 = 1 回接種あたり 720EL.U.の A 型肝炎抗原を含有する A 型肝炎ワクチン対照群 (15-25 歳)
N = 妊娠件数
n = 妊娠の転帰件数
Value = パラメーターの数値
% = 転帰の件数/転帰が入手できた妊娠の総数 x 100
n = いずれかの群のみで n 例発現した。HPV-008 試験は実施中であるため、治験責任医師に対して接種群の盲検性が維持されている。
自然流産には稽留流産を含めた。
該当せず(例:あざ、絨毛性腫瘍)
Data source = HPV-008 試験の中間解析の総括報告書

表 2.5.5-37 に示したように、HPV-008 試験では、本ワクチン群の異常児の発現件数が 1 件(0.5%)であり HAV720 群の 5 件(2.9%)に比べ少なかった。このように、HPV-008 試験では妊娠の転帰の発生頻度に接種群間の相違がみられた。また、このような相違は自然流産の発現率でも認められており、本ワクチン群(21 件、11.1%)では HAV720 群(10 件、5.7%)に比べ多かった。

なお、HPV-008 試験の本ワクチン群における自然流産の発現率は、HPV ワクチン接種前 30 日以内に LMP がみられた集団で 10.9%、HPV ワクチン接種後に LMP がみられた集団で

11.4%および本ワクチン群全体で 11.1%であり各集団間に差は認められなかった(表 2.5.5-44)。HPV-008 試験の妊娠の転帰に関する補足解析では、事象の発生例数が限られていたため、結論を導くことはできなかった。なお、自然流産の併合解析では、両集団における自然流産の発現率は ALU 対照群よりも低かった。さらに、これらの発現率は自然流産に関する米国の疫学研究において報告されているもの(13-16%)よりも低かった[Goldhaber, 1991; Ventura, 2000]。

表 2.5.5-37 HPV-008 試験: ワクチン接種前後の妊娠の報告件数および発現率ならびに転帰 (総ワクチン接種コホート)

		HPV N = 189		HAV720 N = 175		合計 N = 364	
項目	パラメーターまたはカテゴリー	Value or n	%	Value or n	%	Value or n	%
	妊娠継続中	13	6.9	9	5.1	22	6.0
転帰	正常児	108	57.1	113	64.6	221	60.7
	早産児	7	3.7	4	2.3	11	3.0
	異常児	1	0.5	5	2.9	6	1.6
	選択的妊娠中絶	34	18.0	25	14.3	59	16.2
	治療的流産		*1*		*1*	1	0.3
	子宮外妊娠	2	1.1	1	0.6	3	0.8
	自然流産	21	11.1	10	5.7	31	8.5
	死産		*1*		*1*	1	0.3
	追跡不能	2	1.1	7	4.0	9	2.5
	該当せず	0	0.0	0	0.0	0	0.0

HPV = HPV-16/18 ワクチン群 (15-25 歳)
HAV720 = 1 回接種あたり 720EL.U.の A 型肝炎抗原を含有する A 型肝炎ワクチン対照群 (15-25 歳)
N = 妊娠件数
n = 妊娠の転帰の件数
Value = パラメーターの数値
% = 転帰の件数 / 転帰が入手できた妊娠の総数 x 100
n = いずれかの群のみで n 例発現した。HPV-008 試験は実施中であるため盲検性が維持された。
ワクチン接種前後の妊娠: 最終月経期がワクチン接種の 30 日前から 45 日後までの間にみられた症例 (最終月経期が不明の被験者は含まれない)
自然流産には稽留流産を含めた。
該当せず (例:あざ、絨毛性腫瘍)
Data source = HPV-008 試験の中間解析の総括報告書

しかしながら、HPV-008 試験で認められた接種群間の相違についてさらに検討するため、現在実施中の HPV-009 試験にて報告された自然流産の評価を行った。HPV-009 試験では、治験総括医師が「ワクチン接種後 60 日以内に LMP がみられた被験者における異常な妊娠の転帰はワクチン接種との因果関係を否定できないものとみなす」というルールを定めた。そのため、これらの症例では規制当局へ安全性報告を行うために盲検を解除した。結果的に、この試験において報告されたワクチン接種日前後 60 日以内の妊娠の異常転帰に関するすべてデータで盲検が解除された。しかしながら、治験依頼者に対しては盲検性が維持されているため、GSK Biologicals 社は接種群ごとの総妊娠例数を把握していない。よって、本承認申請資料には症例数だけを提示し、各妊娠の転帰の発生頻度は接種群別に分類せずに提示する。

さらに、HPV-008 試験および HPV-009 試験の両試験について、以下に示す解析を実施した。

- 各回の接種あたりの自然流産の発現率の群間比較
- 自然流産発生時の妊娠週齢ごとの自然流産の発現率の群間比較
- 自然流産発生時の妊娠週齢平均値および中央値の群間比較
- ワクチン接種前 30 日以内に LMP がみられた被験者およびワクチン接種後 45 日以内に LMP がみられた被験者における自然流産の発現率の群間比較

実施中の HPV-009 試験で開鍵された症例における妊娠の転帰

HPV-009 試験において報告された妊娠および妊娠の転帰は、暗号化された状態で治験依頼者の安全性データベースに入力されている。HPV-009 試験の登録被験者 7466 例中、2006 年 9 月 30 日までに 1009 例から妊娠が報告された。これらのうち、459 例が妊娠継続中で、383 例(38.0%)が正常児を出産し、124 例(12.3%)が自然流産または稽留流産に至った(表 2.5.5-38)。

表 2.5.5-38 HPV-009 試験: 妊娠の報告件数および発現率ならびに妊娠の転帰(総コホート)

妊娠の転帰	合計 N = 1009	
	Value or n	%
妊娠継続中	459	45.5
正常児	383	38.0
早産児	2	0.2
異常児	35	3.5
選択的妊娠中絶	0	0.0
治療的流産	0	0.0
子宮外妊娠	2	0.2
自然流産	124	12.3
死産	2	0.2
追跡不能	0	0.0
該当せず	2	0.2

N = 妊娠件数
n = 妊娠の転帰の件数
Value = パラメーターの数値
% = 転帰の件数 / 転帰が入手できた妊娠の総数 x 100
HPV-009 試験では異常児の取扱いが他の試験とは異なっており、児に関する重篤な有害事象を報告する場合の転帰は異常児として報告することになっていた。
自然流産には稽留流産を含めた。
該当せず(例:あざ、絨毛性腫瘍)
Data source = Oceans データベースの Safety sheet

HPV-009 試験では、子/胎児において報告された重篤な有害事象はすべて妊娠の転帰を「異常児」と判定することとしたため(総報告例数 35 例)、「異常児」の発現率が高くなったものと考えられる。これらの報告例には、早産児が報告された 10 例および一過性の感染/黄疸が報告された 19 例が含まれている。これらの症例のほとんどは未開鍵である。

HPV-009 試験において得られた開鍵後のデータは、HPV-008 試験にて用いたワクチン接種日前後の妊娠の解析で用いた期間の定義(ワクチン接種の 30 日前から 45 日後に LMP が認め

られる)に基づいて解析した。前述のとおり、ワクチン接種日前後の妊娠とその転帰(自然流産を除く)の報告例数は、被験者の割付け接種内容を伏せたまま提示する。したがって、群間比較が行えるのは自然流産の絶対報告例数だけであって、すべての妊娠に占める自然流産の発現率についての群間比較は行えない。この期間中における自然流産の発生例数は本ワクチン群で 22 例、HAV 群で 16 例であり、この試験では絶対発生例数にわずかな差が生じていたことが明らかとなった。しかし、各群の母数(総妊娠例数)が不明であるため、HPV-008 試験の補足解析において自然流産の発現率に 2 倍の群間差が認められたことに対する裏付けにはならない。

2.5.5.8.2.1. 自然流産に関する追加解析

ワクチン接種ごとの比較

HPV-008 試験および HPV-009 試験において報告された各回接種あたりの自然流産発生例数の分布を表 2.5.5-39 に示した。表中に示された数値は非常に小さかったが、HPV-008 試験において認められた本ワクチン群と HAV 群との差は 1 回目接種後および 3 回目接種後でより顕著であった。一方、HPV-009 試験では 2 回目接種後でのみ差が認められ、1 回目接種後および 3 回目接種後については差がみられなかった。これらの記述的解析は、自然流産で認められた群間差が偶然認められた可能性を示唆しているものと考えられる。

表 2.5.5-39 HPV-008 試験および HPV-009 試験: 各回の接種別の自然流産の報告件数

接種	HPV-008*		HPV-009	
	HPV	HAV720	HPV	HAV720
1 回目接種	7	2	4	5
2 回目接種	5	4	9	3
3 回目接種	9	4	9	8
合計	21	10	22	16

HPV = HPV-16/18 ワクチン群
HAV720 = 1 回接種あたり 720EL.U.の A 型肝炎抗原を含有する A 型肝炎ワクチン対照群

妊娠週齢別の自然流産の比較

HPV-008 試験および HPV-009 試験において報告された自然流産の発生例数の分布を自然流産発生時の妊娠週齢別に表 2.5.5-40 に示す。各試験における妊娠週齢ごとの自然流産発生例数の分布は、各群において報告された自然流産の総報告例数にほぼ比例している。したがって、HPV-008 試験で本ワクチン群と HAV 群との間に認められた自然流産の発現率の差は、特定の妊娠週齢において生じたものではないと考えられる。HPV-009 試験の開鍵済み症例の分布でも同様の結果が認められた。

表 2.5.5-40 HPV-008 試験および HPV-009 試験: 妊娠週齢別の自然流産の報告件数

妊娠週齢	HPV-008*		HPV-009	
	HPV	HAV720	HPV	HAV720
8 週まで	8	3	14	11
9-12 週	6	4	6	3
13-20 週	6	1	2	2
合計	20	8	22	16

* 3 例において自然流産日が不明であった (内訳は HPV-18/18 ワクチン群が 1 例および HAV 群が 2 例)。
HPV = HPV-16/18 ワクチン群
HAV720 = 1 回接種あたり 720EL.U.の A 型肝炎抗原を含有する A 型肝炎ワクチン対照群

流産発現時の妊娠週齢

HPV-008 試験および HPV-009 試験における流産発生時の妊娠週齢を接種群別に表 2.5.5-41 に示す。両試験を比較したところ、ワクチンの接種が自然流産発生時の妊娠週齢に影響を与えたことを示すような傾向や一貫性は認められなかった。

表 2.5.5-41 HPV-008 試験および HPV-009 試験: 自然流産時の妊娠週齢の平均値、中央値および範囲

妊娠週齢	HPV-008*		HPV-009	
	HPV	HAV720	HPV	HAV720
N	20	8	22	16
平均値(週)	10	12	9	9
中央値(週)	9	12	9	8
範囲(週)	4-18	6-20	4-17	4-16

* 3 例において自然流産日が不明であった (内訳は HPV-18/18 ワクチン群が 1 例および HAV 群が 2 例)。
HPV = HPV-16/18 ワクチン群
HAV720 = 1 回接種あたり 720EL.U.の A 型肝炎抗原を含有する A 型肝炎ワクチン対照

さらに、上述したパラメーター(各回ワクチン接種および妊娠週齢)による相乗作用の可能性が検討された。自然流産発生時の妊娠週齢に関する各回の接種ごとおよび接種群ごとの集計結果を、HPV-008 試験については表 2.5.5-42 に、HPV-009 試験については表 2.5.5-43 に示す。両試験の本ワクチン群と対照群を比較したところ、各回のワクチン接種と自然流産との関連性を示すような一貫性や傾向は認められなかった。すなわち、いずれかのワクチン接種後に自然流産が顕著に発生するといったことはなかった。また、妊娠週齢別に見た自然流産発生例数の分布および自然流産発生時の妊娠週齢について検討した結果、HPV-008 試験、HPV-009 試験のいずれにおいても、接種群と関連のある傾向は示唆されなかった。

表 2.5.5-42 HPV-008 試験: 各回の接種別の自然流産の報告件数と自然流産発生時の妊娠週齢

妊娠週齢/接種	8 週まで		9-12 週		13-20 週		合計	
	HPV	HAV	HPV	HAV	HPV	HAV	HPV	HAV
1 回目接種	3	1	2	1	1	0	6	2
2 回目接種	2	1	1	1	2	1	5	3
3 回目接種	3	1	3	2	3	0	9	3
合計	8	3	6	4	6	1	20	8

*3 例においてデータが得られなかった(自然流産日が不明)。

表 2.5.5-43 HPV-009 試験: 各回の接種別の自然流産の報告件数と自然流産発生時の妊娠週齢

妊娠週齢/接種	0.1-8 週		9-12 週		13-20 週		合計	
	HPV	HAV	HPV	HAV	HPV	HAV	HPV	HAV
1 回目接種	4	3	0	1	0	1	4	5
2 回目接種	6	2	2	1	1	0	9	3
3 回目接種	4	6	4	1	1	1	9	8
合計	14	11	6	3	2	2	22	16

ワクチン接種前 30 日以内に LMP がみられた被験者とワクチン接種後 45 日以内に LMP がみられた被験者における自然流産

HPV-008 試験および HPV-009 試験におけるワクチン接種前後の自然流産の発現率および発現例数を、ワクチン接種前 30 日以内に LMP がみられた被験者とワクチン接種後 45 日以内に LMP がみられた被験者に層別して解析した結果を表 2.5.5-44 に示す。

表 2.5.5-44 HPV-008 試験および HPV-009 試験: ワクチン接種前後の妊娠における自然流産の報告件数(ワクチン接種時期別)

最終月経期	ワクチン接種時期											
	-30 日～-1 日				0 日～+45 日				合計			
	HPV N = 101		HAV720 N = 81		HPV N = 88		HAV720 N = 94		HPV N = 189		HAV720 N = 175	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
HPV-008	11	10.9	3	3.7	10	11.4	7	7.4	21	11.1	10	5.7
	HPV		HAV720		HPV		HAV720		HPV		HAV720	
HPV-009	10	-	5	-	12	-	11	-	22	-	16	-

HPV = HPV-16/18 ワクチン群
HAV720 = 1 回接種あたり 720EL.U.の A 型肝炎抗原を含有する A 型肝炎ワクチン対照群
N = 妊娠件数
n = 自然流産の報告件数
Value = パラメーターの数値
% = 転帰の件数 / 転帰が入手できた妊娠の総数 x 100

記述統計量の比較の結果、HPV-008 試験で両群間に認められた相違は接種前 30 日以内に LMP がみられた被験者(すなわち、-30 から-1 日目までの期間)にかなり集中していた。

HPV-009 試験でも、-30 から-1 日目までの期間で群間差が認められ、0 から 45 日目までの期間では群間差は認められなかった。しかし、1 回目のワクチン接種から 2 回目のワクチン接種までの間に LMP がみられた被験者が多い。したがって、これらの被験者では「1 回目のワクチン接種後に LMP がみられた集団」または「2 回目のワクチン接種前に LMP がみられた集団」の 2 通りの分類が可能である。そこで、GSK Biologicals 社は保守的なアプローチとしてこれらの被験者を 2 回目のワクチン接種前に LMP がみられた集団に分類することとした。HPV-008 試験において LMP が 1 回目のワクチン接種から 2 回目のワクチン接種までの間にあった被験者は 2 例であり、各接種群で 1 例ずつみられたため、この分類法を選択したことによる評価への影響は生じなかった。一方、HPV-009 試験では、LMP が 1 回目のワクチン接種から 2 回目のワクチン接種までの間にあった被験者は 4 例であり、4 例とも本ワクチン群であった。これらの被験者を仮に 1 回目のワクチン接種後に LMP がみられた集団に分類していたとすると、LMP がワクチン接種前 30 日以内であった集団では群間差がなかったということになる(表 2.5.5-45)。このように被験者を 1 回目のワクチン接種後に LMP がみられた集団に分類した場合では HPV-008 試験において認められた差がさらに大きくなる一方で HPV-009 試験では差が打ち消されてしまうことから、1 回目のワクチン接種から 2 回目のワクチン接種までの期間内で被験者を分類するという方法はやや恣意的であると考えられ、ワクチン接種の前後の妊娠例における自然流産報告例に明確な傾向は見出せなかった。

表 2.5.5-45 HPV-008 試験および HPV-009 試験: 最終月経期が 1 回目のワクチン接種から 2 回目のワクチン接種までの間にあった被験者における流産の報告件数(ワクチン接種時期別)

最終月経期	ワクチン接種時期											
	-30 日～-1 日				0 日～+45 日				合計			
	HPV N = 101		HAV720 N = 81		HPV N = 88		HAV720 N = 94		HPV N = 189		HAV720 N = 175	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
HPV-008	10	9.9	2	2.5	11	12.4	8	8.4	21	11.1	10	5.7
HPV-009	6	-	5	-	16	-	11	-	22	-	16	-

HPV = HPV-16/18 ワクチン群
HAV720 = 1 回接種あたり 720EL.U.の A 型肝炎抗原を含有する A 型肝炎ワクチン対照群
N = 妊娠件数
n = 自然流産の報告件数
Value = パラメーターの数値
% = 転帰の件数 / 転帰が入手できた妊娠の総数 x 100

また、HPV-008 試験の本ワクチン群では、ワクチン接種前に LMP がみられた集団の自然流産の発現率はワクチン接種後に LMP がみられた集団やワクチン接種前後に LMP がみられた集団全体に比べ高くなかった。事実、ワクチン接種前に LMP がみられた集団における自然流産の発現率は 10.9%(表 2.5.5-44)、ワクチン接種後に LMP がみられた集団における自然流産の発現率は 11.4%(表 2.5.5-44)、そして HPV-008 試験の本ワクチン群全体における自然流産の発現率は 11.1%(表 2.5.5-37)であった。HPV-009 試験については、現時点で各群の妊娠例数が不明であるため、同様の解析を実施することはできなかった。

本邦の臨床試験におけるワクチン接種前後の妊娠および妊娠の転帰

本邦においても、ワクチン接種前後の妊娠および妊娠の転帰について、海外同様に集計した。

ワクチン接種日前後の妊娠は計 19 例報告された(表 2.5.5-46)。

ほとんどの被験者は正常児を出産し、異常児(先天異常を含む)を出産した被験者はなかった。

なお、HPV-046 試験において妊娠の報告はなかった。

表 2.5.5-46 HPV-032 試験: ワクチン接種前後の妊娠の報告件数および妊娠の転帰 (総ワクチン接種コホート)

	HPV N = 7		HAV N = 12		合計 N = 19	
転帰	n	%	n	%	n	%
選択的妊娠中絶	3	42.9	6	50.0	9	47.4
正常児	3	42.9	5	41.7	8	42.1
自然流産*	1	14.3	1	8.3	2	10.5

HPV = HPV-16/18 L1 VLP AS04 ワクチン群
HAV = A 型肝炎ワクチン群 (エイムゲン)
N = 妊娠件数
n = 妊娠の転帰の件数
% = 転帰の件数 / 転帰が入手できた妊娠の総数 x 100
ワクチン接種前後の妊娠: 最終月経期がワクチン接種の 30 日前から 45 日後までの間である妊娠 (最終月経期が不明の被験者は含まれない)
*自然流産には稽留流産を含めた。
Data source = HPV-032 試験の中間解析 II の総括報告書

2.5.5.8.3. 妊娠および妊娠の転帰に関する全体的な結論

海外の臨床試験における妊娠および妊娠の転帰の評価において、おもな妊娠の転帰は頻度順に、正常児、選択的妊娠中絶および自然流産であった。特定の転帰(例: 正常児、先天異常、早産児、選択的妊娠中絶または自然流産)の発現率は、併合解析および大規模な主要試験である HPV-008 試験のいずれにおいても各群で同程度であった。「異常児」(先天異常を含む)については、本ワクチン群での発現率が対照群に比べ低かったが、発生例数がごく少数であったため、結論を導くことはできなかった。併合解析における自然流産の発現率は、すべての接種群(水酸化アルミニウムプラセボ対照群含む)で同程度であり、これらは米国の疫学研究において報告されている一般集団の自然流産の発現率(13-16%)に比べ低かった[Goldhaber, 1991; Ventura, 2000]。また、HPV-008 試験のすべての妊娠例を対象に実施した解析でも、転帰に関して同様の傾向が認められた。

HPV-008 試験でワクチン接種の 30 日前から 45 日後までの間に最終月経期がみられた被験者を対象として実施した探索的な補足解析では、異常児の発現率が対照群で高く、選択的妊娠中絶および自然流産の発現率が本ワクチン群で高くなる傾向がみられた。しかし、この解

析は妊娠の状態に基づいて無作為化した集団を対象としたものではないことや、これらの集団における症例数が少数であったことに留意する必要がある。さらに自然流産例についての探索的な補足解析では、自然流産の発現率は本ワクチン群で-30 日目から-1 日目に LMP がみられた被験者および本ワクチン群で 0 日目から 45 日目に LMP がみられた被験者で同程度であった(それぞれ、10.9%および 11.4%)。この発現率は、併合解析のプラセボ群における同期間中の発現率(13.8%)と同程度であり、さらに、前述したように、米国の一般集団における自然流産の発現率より低いか、推定幅の下限値に近かった。さらに HPV-008 試験のデータと現在実施中の HPV-009 試験のデータの比較では、自然流産の発現率の差について、ワクチン接種前後の妊娠や自然流産発生時の妊娠週齢に関する一貫性のある傾向を見出すことはできなかった。これらに加えて、妊娠の転帰に関する前臨床試験成績、自己免疫の機序に関する仮説についての専門家の意見と考察からは、自然流産を引き起こすようなメカニズムについての裏付けは得られなかった。

妊娠の転帰は、2 つの安全性モニタリング委員会(HPV-008 試験を監督する GSK Biologicals 社の IDMC および現在実施中の HPV-009 試験を監督する NCI の DSMB)によって独自に評価された。なお、現在実施中の試験の継続に関する懸念は指摘されていない。妊娠の転帰については、今後も記述的データが探索的に評価されることになっている。

本邦で実施した臨床試験に関して、HPV-046 試験では妊娠の報告はなかった。また、HPV-032 試験では、妊娠および妊娠の転帰の評価において、妊娠の転帰は頻度順に、選択的妊娠中絶、正常児、妊娠継続中および自然流産の順であった。異常児(先天異常を含む)の発現はなかった。

最後に、妊娠の転帰について正式な検討が行われていない新規のワクチンについては、現在実施中の試験および製造販売後調査で妊娠関連の事象を慎重に監視する必要があると認識している。これらの計画については「Risk Management Plan」(5.3.5.4 参照)に詳細を示す。

2.5.5.9. 生化学的および血液学的パラメーターの評価

臨床安全性データベースには、海外で実施した HPV-001 試験および HPV-013 試験における 1500 例を超える被験者の血液生化学的データおよび血液学的データが含まれている。本邦で実施した HPV-032 試験および HPV-046 試験においても、1140 例の被験者の血液生化学的データおよび血液学的データの評価を行った。これらの被験者のほとんどが全 3 回のワクチン接種を受けた。本ワクチン群における血液生化学的および血液学的プロファイルは、対照群における血液生化学的および血液学的プロファイルと類似していた。GSK Biologicals 社内の医師がこれらの臨床検査データを評価した結果、医学的に関連があると考えられる基準値からの逸脱は検出されなかった(2.7.4.3 参照)。全体として、HPV ワクチンの臨床試験で本ワクチンの接種を受けた被験者において、著しい血液生化学的および血液学的検査値の異常は認められなかった。

2.5.5.10. HPV DNA 陽性および血清抗体の有無が安全性の評価に及ぼす影響

第Ⅱ相試験とは対照的に、第Ⅲ相試験では HPV DNA の有無や血清抗体の有無を問わず女性被験者を登録し、有効性試験である HPV-008 試験および HPV-015 試験ではベースライン時における HPV DNA の有無および血清抗体の有無を調べた。これらの試験にはワクチン接種前の段階で HPV DNA 陽性および/または HPV 血清抗体陽性であった被験者が含まれているため、これらのサブコホートを対象として安全性および副反応プロファイルを検討した。また、HPV-015 試験に登録された被験者の一部(コホートの約 15%)は、HPV 感染または HPV 関連疾患の病歴を有する女性被験者(すなわち、HPV による子宮頸部疾患の病歴または治療歴、またはベースライン時の細胞診異常[2.7.4.5.1.1 参照])であった。

本項では、ワクチン接種前に HPV 感染または HPV 関連疾患を来していた女性における本ワクチンの副反応および安全性について記述した。詳細な情報は 2.7.4.5.1.1 および 5.3.5.1 の HPV-008 試験中間報告書および HPV-015 試験中間安全性報告書に記述する。

HPV-008 試験ではワクチン接種前に HPV DNA 陽性および/または HPV 血清抗体陽性であった被験者における本ワクチンの有効性について解析を実施した。この解析結果は 2.5.4.5.1 および 2.5.4.5.2 ならびに 2.7.3.3.3.3 および 2.7.3.3.3.4 に示す。

また、別の第Ⅲ相試験(HPV-012 試験)では登録時の血清抗体の有無を問わず被験者を登録し、ベースライン時に HPV-16 型または HPV-18 型のいずれかが陽性であった被験者における安全性と副反応について検討した。この解析の結果は 5.3.5.2 の HPV-012 試験の総括報告書に示す。

さらに、米国において、登録時に HPV DNA 陽性であった 18-30 歳の健康女性 61 例を対象に前期第Ⅱ相試験(HPV-003 試験)を実施した。本試験では、試験開始時にハイブリッドキャプチャーHPV 遺伝子検査(Hybrid CaptureⅡ)の結果がハイリスク型 HPV DNA 陽性であること、および/または PCR 法による検査の結果が HPV-16 DNA 陽性または HPV-18 DNA 陽性であること、ならびに子宮頸部細胞診の結果が正常であるか ASC-US または AGC-US 以上の細胞診異常が認められないことを組入れの条件とした。この試験における安全性の結果は、5.3.5.1 の HPV-003 試験の総括報告書および HPV-003 試験の総括報告書追補 1 に示す。

2.5.5.10.1. HPV DNA 陽性または HPV 抗体陽性の女性被験者における安全性評価

有効性試験である HPV-008 試験では、18644 例の 15-25 歳の被験者が総ワクチン接種コホートに含まれた。

HPV-16 の DNA および抗体の有無は次のとおりであった。

- HPV DNA 陰性かつ血清抗体陰性の被験者: 80.9%
- HPV DNA 陰性かつ血清抗体陽性の被験者: 13.9%
- HPV DNA 陽性かつ血清抗体陰性の被験者: 2.5%

- HPV DNA 陽性かつ血清抗体陽性の被験者: 2.8%

HPV-18 の DNA および抗体の有無は次のとおりであった。

- HPV DNA 陰性かつ血清抗体陰性の被験者: 87.2%
- HPV DNA 陰性かつ血清抗体陽性の被験者: 10.5
- HPV DNA 陽性かつ血清抗体陰性の被験者: 1.3%
- HPV DNA 陽性かつ血清抗体陽性の被験者: 1%

HPV 血清抗体の有無および HPV DNA の有無で分類した特定局所症状の発現率を表 2.5.5-47 および 2.7.4.5.1.1 に示す。HPV DNA 陽性の集団ならびに HPV DNA 陽性および/または HPV 血清抗体陽性の集団における局所副反応プロファイルは、総ワクチン接種コホートにおける局所副反応プロファイルと類似していた。

表 2.5.5-47 HPV-008 試験: 症状日誌の部分集団において全 3 回のワクチン接種後 7 日間 (0-6 日目)に報告された特定局所症状の血清抗体の有無別および HPV DNA の有無別の発現率(接種回数に基づく集計) (総ワクチン接種コホート)

		HPV					HAV720				
					95 %CI					95 %CI	
症状	グレード	N	n	%	LL	UL	N	n	%	LL	UL
全集団											
注射部位疼痛	すべて	8692	6967	80.2	79.3	81.0	8750	5150	58.9	57.8	59.9
	グレード 3	8692	635	7.3	6.8	7.9	8750	156	1.8	1.5	2.1
注射部位紅斑	すべて	8692	2445	28.1	27.2	29.1	8750	1401	16.0	15.2	16.8
(mm)	> 50	8692	39	0.4	0.3	0.6	8750	4	0.0	0.0	0.1
注射部位腫脹	すべて	8692	2209	25.4	24.5	26.3	8750	887	10.1	9.5	10.8
(mm)	> 50	8692	87	1.0	0.8	1.2	8750	16	0.2	0.1	0.3
HPV-16/18 DNA 陰性かつ血清抗体陰性											
注射部位疼痛	すべて	6272	5066	80.8	79.8	81.7	6328	3794	60.0	58.7	61.2
	グレード 3	6272	435	6.9	6.3	7.6	6328	104	1.6	1.3	2.0
注射部位紅斑	すべて	6272	1832	29.2	28.1	30.4	6328	1050	16.6	15.7	17.5
(mm)	> 50	6272	27	0.4	0.3	0.6	6328	3	0.0	0.0	0.1
注射部位腫脹	すべて	6272	1645	26.2	25.1	27.3	6328	654	10.3	9.6	11.1
(mm)	> 50	6272	66	1.1	0.8	1.3	6328	10	0.2	0.1	0.3
HPV-16/18 DNA 陽性(血清抗体の有無は不問)											
注射部位疼痛	すべて	653	545	83.5	80.4	86.2	587	348	59.3	55.2	63.3
	グレード 3	653	58	8.9	6.8	11.3	587	13	2.2	1.2	3.8
注射部位紅斑	すべて	653	169	25.9	22.6	29.4	587	89	15.2	12.4	18.3
(mm)	> 50	653	5	0.8	0.2	1.8	587	1	0.2	0.0	0.9
注射部位腫脹	すべて	653	153	23.4	20.2	26.9	587	43	7.3	5.4	9.7
(mm)	> 50	653	9	1.4	0.6	2.6	587	1	0.2	0.0	0.9
HPV-16/18 DNA 陽性または血清抗体陽性											
注射部位疼痛	すべて	2323	1828	78.7	77.0	80.3	2326	1309	56.3	54.2	58.3
	グレード 3	2323	189	8.1	7.1	9.3	2326	51	2.2	1.6	2.9
注射部位紅斑	すべて	2323	595	25.6	23.8	27.4	2326	334	14.4	13.0	15.9
(mm)	> 50	2323	12	0.5	0.3	0.9	2326	1	0.0	0.0	0.2
注射部位腫脹	すべて	2323	546	23.5	21.8	25.3	2326	221	9.5	8.3	10.8
(mm)	> 50	2323	21	0.9	0.6	1.4	2326	5	0.2	0.1	0.5

HPV = HPV-16/18 ワクチン群 (HPV-008 試験の部分集団; 15-25 歳の女性)
HAV720 = 1 回接種あたり 720EL.U.の A 型肝炎抗原を含有する A 型肝炎ワクチン対照群 (HPV-008 試験の部分集団; 15-25 歳の女性)
N = 接種回数
n/% = 1 件以上の症状の報告件数/発現率
95%CI = 95%信頼区間, LL = 下限、UL = 上限
Data source = HPV-008 の中間解析の総括報告書

HPV 血清抗体の有無および HPV DNA の有無で分類した特定全身症状の発現率を表 2.5.5-48 および 2.7.4.5.1.1 に示す。もっとも多く報告された特定全身症状は、登録時の HPV DNA の有無や血清抗体の有無を問わず、頭痛、疲労および筋痛であった。HPV DNA 陽性の集団ならびに HPV DNA 陽性および/または HPV 血清抗体陽性の集団における全身副反応プロファイルは、総ワクチン接種コホートにおける全身副反応プロファイルと類似していた。

表 2.5.5-48 HPV-008 試験: ワクチン接種後 7 日間(0-6 日目)に報告された特定全身症状の血清抗体の有無別および HPV DNA の有無別の発現率 (接種回数に基づく集計) (総ワクチン接種コホート)

		HPV					HAV720				
					95 %CI					95 %CI	
症状	グレード	N	n	%	LL	UL	N	n	%	LL	UL
全集団											
疲労	すべて	8687	3372	38.8	37.8	39.9	8751	3090	35.3	34.3	36.3
	グレード 3	8687	143	1.6	1.4	1.9	8751	113	1.3	1.1	1.6
頭痛	すべて	8687	2858	32.9	31.9	33.9	8751	2694	30.8	29.8	31.8
	グレード 3	8687	148	1.7	1.4	2.0	8751	119	1.4	1.1	1.6
筋痛	すべて	8687	2979	34.3	33.3	35.3	8751	2321	26.5	25.6	27.5
	グレード 3	8687	154	1.8	1.5	2.1	8751	52	0.6	0.4	0.8
HPV-16/18 DNA 陰性かつ血清抗体陰性											
疲労	すべて	6268	2520	40.2	39.0	41.4	6328	2291	36.2	35.0	37.4
	グレード 3	6268	90	1.4	1.2	1.8	6328	75	1.2	0.9	1.5
頭痛	すべて	6268	2092	33.4	32.2	34.6	6328	1942	30.7	29.6	31.8
	グレード 3	6268	103	1.6	1.3	2.0	6328	84	1.3	1.1	1.6
筋痛	すべて	6268	2232	35.6	34.4	36.8	6328	1724	27.2	26.1	28.4
	グレード 3	6268	100	1.6	1.3	1.9	6328	32	0.5	0.3	0.7
HPV-16/18 DNA 陽性(血清抗体の有無は不問)											
疲労	すべて	2322	824	35.5	33.5	37.5	2327	761	32.7	30.8	34.7
	グレード 3	2322	50	2.2	1.6	2.8	2327	37	1.6	1.1	2.2
頭痛	すべて	2322	733	31.6	29.7	33.5	2327	716	30.8	28.9	32.7
	グレード 3	2322	39	1.7	1.2	2.3	2327	33	1.4	1.0	2.0
筋痛	すべて	2322	721	31.1	29.2	33.0	2327	575	24.7	23.0	26.5
	グレード 3	2322	51	2.2	1.6	2.9	2327	20	0.9	0.5	1.3
HPV-16/18 DNA 陽性または血清抗体陽性											
疲労	すべて	651	251	38.6	34.8	42.4	588	213	36.2	32.3	40.3
	グレード 3	651	12	1.8	1.0	3.2	588	9	1.5	0.7	2.9
頭痛	すべて	651	229	35.2	31.5	39.0	588	190	32.3	28.5	36.3
	グレード 3	651	6	0.9	0.3	2.0	588	10	1.7	0.8	3.1
筋痛	すべて	651	221	33.9	30.3	37.7	588	145	24.7	21.2	28.4
	グレード 3	651	16	2.5	1.4	4.0	588	4	0.7	0.2	1.7

HPV = HPV-16/18 ワクチン群 (HPV-008 試験の部分集団; 15-25 歳の女性)
HAV720 = 1 回接種あたり 720EL.U.の A 型肝炎抗原を含有する A 型肝炎ワクチン対照群 (HPV-008 試験の部分集団; 15-25 歳の女性)
N = 接種回数
n/% = 1 件以上の症状の報告件数/発現率
95%CI = 95%信頼区間, LL = 下限、UL = 上限
Data source = HPV-008 の中間解析の総括報告書

各種のコホートにおける特定外症状の発現率を表 2.5.5-49 および 2.7.4.5.1.1 に示す。全体的に、HPV DNA 陽性の集団ならびに HPV DNA 陽性および/または HPV 血清抗体陽性の集団における特定外症状の発現率は、安全性の併合解析対象集団における特定外症状の発現率と同程度であった(2.5.5.2.3 参照)。

HPV DNA 陽性の集団あるいは HPV DNA 陽性または HPV 血清抗体陽性の集団との比較では、特定外症状の MedDRA 用語別の発現率は同程度であったが、HPV DNA 陽性の集団なら

びに HPV DNA 陽性または HPV 血清抗体陽性の集団におけるクラミジア感染の発現率は本ワクチン群、対照群ともに高かった。これは、HPV 感染者または HPV 感染歴を有するコホートでは他の性感染症に対するリスクもおそらく高くなるためであると考えられる。

表 2.5.5-49 HPV-008 試験: 症状日誌の部分集団においてワクチン接種後 30 日以内(0-29 日目)に報告された特定外症状の血清抗体の有無別および HPV DNA の有無別の発現率 (総ワクチン接種コホート)

	HPV					HAV720				
	N	n	%	95%CI		N	n	%	95%CI	
				LL	UL				LL	UL
TVC										
症状あり	3184	1354	42.5	40.8	44.3	3187	1389	43.6	41.9	45.3
血清抗体陰性および DNA 陰性のワクチン接種コホート										
症状あり	2289	965	42.2	40.1	44.2	2289	991	43.3	41.3	45.4
DNA 陽性(血清抗体の有無は不問)のワクチン接種コホート										
症状あり	243	120	49.4	42.9	55.8	222	106	47.7	41.0	54.5
血清抗体陽性または DNA 陽性のワクチン接種コホート										
症状あり	854	375	43.9	40.5	47.3	858	383	44.6	41.3	48.0

HPV = GR2**HPV-16/18 L1/AS04 Lot 1/GR6**HPV-16/18 L1/AS04 Lot 2/GR5**HPV-16/18 L1/AS04 Lot 3
HAV = GR3**A 型肝炎ワクチン Lot 1/GR4**A 型肝炎ワクチン Lot 2/GR1**A 型肝炎ワクチン Lot 3
N = 1 回以上接種した症例数
n/% = 1 回以上の症状の報告例数/発現率
95%CI = 95%信頼区間; LL = 下限、UL = 上限

同様に、HPV DNA 陽性の集団ならびに HPV 血清抗体陽性または HPV DNA 陽性の集団における医学的に重要な状態の発現率は、本ワクチン群、対照群とも HPV DNA 陰性かつ HPV 血清抗体陰性である集団に比べ高かった。これはおもにクラミジア感染の発現率が高かったためであった(2.7.4.5.1.1 参照)。

NOCD の発現率は、HPV 感染の状態で層別した 3 集団間で同程度であった。

HPV DNA 陽性集団あるいは HPV DNA 陽性集団または HPV 血清抗体陽性集団における自然流産および早産児の発現率は、本ワクチン群、対照群とも、HPV DNA 陰性集団かつ HPV 血清抗体陰性集団に比べ高かった。本ワクチン群の自然流産の発現率はすべての集団で対照群に比べやや高かった(2.7.4.5.1.1 参照)。妊娠および妊娠の転帰に関する詳細な考察については 2.5.5.8 に示す。

- 本ワクチン群(HPV-008 試験):
  - ワクチン接種日前後における自然流産の発現率: HPV DNA 陰性かつ HPV 血清抗体陰性の集団で 9.9%、HPV DNA 陽性集団で 13.6%、HPV DNA 陽性または HPV 血清抗体陽性の集団で 13.8%
  - 自然流産の発現率: HPV DNA 陰性かつ HPV 血清抗体陰性の集団で 8.0%、HPV DNA 陽性集団で 15.4%、HPV DNA 陽性または HPV 血清抗体陽性の集団で 13.7%

    - 早産児の発現率: HPV DNA 陰性かつ HPV 血清抗体陰性の集団で 1.6%、HPV DNA 陽性集団で 4.6%、HPV DNA 陽性または HPV 血清抗体陽性の集団で 3.2%
- HAV720 群(HPV-008 試験):
    - ワクチン接種日前後における自然流産の発現率: HPV DNA 陰性かつ HPV 血清抗体陰性の集団で 7.2%、HPV DNA 陽性集団で 12.8%、HPV DNA 陽性または HPV 血清抗体陽性の集団で 10.8%
    - 自然流産の発現率: HPV DNA 陰性かつ HPV 血清抗体陰性の集団で 7.0%、HPV DNA 陽性集団で 13.1%、HPV DNA 陽性または HPV 血清抗体陽性の集団で 11.8%
    - 早産児の発現率: HPV DNA 陰性かつ HPV 血清抗体陰性の集団で 1.7%、HPV DNA 陽性集団で 3.1%、HPV DNA 陽性または HPV 血清抗体陽性の集団で 4.2%

以上の結果より、登録時の HPV DNA の有無や血清抗体の有無は本ワクチンの副反応プロファイルに対して影響を及ぼさないとの結論が得られた。本ワクチン群における全般的な安全性プロファイルはすべての層別集団で同様であった。これらの層別の集団間で比較した結果、特定外症状、NOCD および医学的に重要な状態の発現率に差はみられなかったが、例外として、HPV DNA 陽性および/または血清抗体陽性の集団におけるクラミジア感染の発現率は、両ワクチン群とも HPV-16/18 DNA 陰性かつ血清抗体陰性集団に比べ高かった。また、HPV-16/18 DNA 陽性および/または血清抗体陽性の集団における自然流産および早産児の発現率は、両ワクチン群とも HPV-16/18 DNA 陰性かつ血清抗体陰性集団に比べ高かった。よって、副反応および忍容性の観点から、本ワクチンは HPV DNA の有無や血清抗体の有無に関係なく接種することが可能である。

2.5.5.10.2. 過去または現在の HPV 関連疾患

有効性試験の HPV-015 試験では、26 歳以上の女性被験者計 5751 例を本ワクチン群または ALU 群のいずれかに無作為に割り付けた。これらの被験者を(1)年齢(26-35 歳集団および 36-45 歳集団がそれぞれ約 45%で大多数を占め、46 歳以上の集団が約 10%)と(2)HPV 既往歴(各年齢集団において HPV 感染歴/治療歴を有する被験者はわずか 15%程度であった)で層別した。

本項には、HPV-015 試験において所定の時点で 4 回目の来院(7 ヵ月目)を終了したすべての被験者(登録時に HPV 感染または HPV 感染症の病歴で層別した 1987 例)を対象に実施した中間安全性解析のデータを提示する。なお、以下のいずれかを満たす被験者を「HPV 既往歴を有するこのサブコホート(全体の 15%)」とした。

- HPV 関連疾患の病歴または治療歴で、次のいずれかに該当するもの。(1)パップスメアで 2 回以上連続して(約 2-3 年間にわたって)異常が認められたことがある、または(2)コルポスコピーで異常が認められたことがある、または(3)子宮頸部の生検/治療を受けたことがある。パップスメアで異常が 1 回しか認められておらず、コルポスコピーや外科的処置を必要としなかった場合は、HPV 感染歴/治療歴とはみなさなかった。

- ベースライン時(0ヵ月目)の細胞診で認められた異常(ASC-US以上)。ASC-US以上の異常とは、「ASC-US/ハイブリッドキャプチャーHPV遺伝子検査(Hybrid CaptureⅡ)でハイリスクHPV陽性、ASC-H、LSIL、HSIL、AGCまたは浸潤性悪性腫瘍」と定義した。

サブコホートと総ワクチン接種コホートにおけるHPVワクチンの副反応プロファイルの比較を、表2.5.5-50および2.7.4.5.1.1に示す。もっとも多く報告された局所症状は注射部位疼痛であり、これは総ワクチン接種コホートに比べサブコホートである「現在または過去にHPV関連疾患の病歴を有する集団」で多く報告された。また、「現在または過去にHPV関連疾患の病歴を有する集団」では総ワクチン接種コホートに比べ、注射部位紅斑の発現率が高かった。その他の特定症状の発現率は両コホートで同程度であった。グレード3の注射部位紅斑および注射部位腫脹が認められた接種の割合は低く、1.3%未満であった。

表 2.5.5-50 HPV-015試験および 安全性の併合解析: 全3回のワクチン接種後に報告された特定症状のHPV感染歴/治療歴別の発現率

		HPV群 安全性の併合解析 – 全集団					HPV群 HPV-015試験 – HPV感染歴/治療歴を有する集団				
					95 %CI					95 %CI	
症状	グレード	N	n	%	LL	UL	N	n	%	LL	UL
特定局所症状											
注射部位疼痛	すべて	22806	17785	78.0	77.4	78.5	451	353	78.3	74.2	82.0
	グレード3	22806	1434	6.3	6.0	6.6	451	28	6.2	4.2	8.8
注射部位紅斑 (mm)	すべて	22806	6753	29.6	29.0	30.2	451	124	27.5	23.4	31.9
	> 50	22806	126	0.6	0.5	0.7	451	4	0.9	0.2	2.3
注射部位腫脹 (mm)	すべて	22806	5876	25.8	25.2	26.3	451	104	23.1	19.2	27.2
	> 50	22806	262	1.1	1.0	1.3	451	6	1.3	0.5	2.9
特定全身症状 (TVC)											
関節痛	すべて	21222	2164	10.2	9.8	10.6	451	57	12.6	9.7	16.1
	グレード3	21222	82	0.4	0.3	0.5	451	3	0.7	0.1	1.9
疲労	すべて	22802	7545	33.1	32.5	33.7	451	104	23.1	19.2	27.2
	グレード3	22802	340	1.5	1.3	1.7	451	5	1.1	0.4	2.6
頭痛	すべて	22802	6730	29.5	28.9	30.1	451	114	25.3	21.3	29.6
	グレード3	22802	372	1.6	1.5	1.8	451	7	1.6	0.6	3.2
筋痛	すべて	21222	5971	28.1	27.5	28.7	451	83	18.4	14.9	22.3
	グレード3	21222	300	1.4	1.3	1.6	451	2	0.4	0.1	1.6

HPV = HPV-16/18ワクチン群
N = 接種回数
n/% = 1件以上の症状の報告件数/発現率
95%CI = 95%信頼区間; LL = 下限、UL = 上限
Data source = HPV-015試験の安全性の中間解析 および 安全性の併合解析

以上をまとめると、副反応および忍容性についての本ワクチンの安全性プロファイルは、HPV感染症の病歴を有する集団と試験対象集団全体との間で同程度であった。よって、本ワクチンはHPV感染またはHPV感染症の病歴に関係なく接種することができると結論付けられる。

2.5.5.11.　各年齢集団での本ワクチンの安全性プロファイルの人種差および民族差

HPV-008HPV-013 試験および HPV-015 試験において、本 HPV-16/18 L1 VLP AS04 ワクチンの安全性プロファイルの人種差および民族差を検討した。これらの試験は、すべての年齢集団(10 歳以上)の女性を対象に北米、ラテンアメリカ、オーストラリア、アジアおよび欧州で実施した国際共同、無作為化、大規模比較対照試験であることから、本ワクチンの臨床開発プログラムを代表する試験として選択された。

なお、これらの試験は副反応/安全性プロファイルに対する人種差および民族差の影響を評価するためにデザインされたものではないため、データの解釈には限界があった。

全体的に、本ワクチン接種後の有害事象の発現率における民族差は比較的小さかった(2.7.4.5.1.3 参照)。また、プラセボ(HPV-015 試験)または実薬対照ワクチン(HPV-008 試験および HPV-013 試験)の接種後でも同程度の人種差がみられた。さらに、ある民族集団では、試験間でも有害事象の発現率がいくらか異なっていた。

したがって、HPV-16/18 L1 VLP AS04 ワクチンの接種後に認められた有害事象の発現頻度の差が、民族の内因性要因の違いを反映して認められた可能性は低いと結論できる。

また、本ワクチンの国内外における安全性プロファイルを評価した。本邦における 10-15 歳の年齢層を対象とした HPV-046 試験と海外において同年齢層(10-14 歳)を対象とした HPV-012 試験および HPV-013 試験との比較、および本邦における 20-25 歳の年齢層を対象とした HPV-032 試験と海外において同年齢層を対象とした HPV-008 試験との比較を行った。

国内外の臨床試験成績の比較では、本ワクチン接種後の特定全身症状の発現率は国内外で同程度であったが、特定局所症状および特定外症状については、国内臨床試験において発現率が高くなる傾向がみられた。

特定局所症状の発現率については、本邦で実施した HPV-032 試験(20-25 歳)における発現率(発現件数合計/接種回数合計)は注射部位疼痛が 94.4%(1370/1452)、注射部位発赤が 75.1%(1090/1452)、注射部位腫脹が 62.5%(908/1452)であり、HPV-046 試験(10-15 歳)ではそれぞれ 95.0%(283/298)、72.5%(216/298)、66.4%(198/298)であった。これに対して海外で実施した HPV-008 試験(15-25 歳)における発現率(発現件数合計/接種回数合計)は注射部位疼痛が 80.2%(6967/8692)、注射部位発赤が 28.1%(2445/8692)、注射部位腫脹が 25.4%(2209/8692)であり、HPV-012 試験(10-14 歳)ではそれぞれ 83.6%(387/463)、35.6%(165/463)、33.5%(155/463)、HPV-013 試験(10-14 歳)ではそれぞれ 70.1%(2150/3065)、27.7%(850/3065)、23.5%(721/3065)であった。

また、特定外症状の発現率については、HPV-032 試験における発現率(発現件数合計/接種回数合計)は 31.4%(464/1479)であり、HPV-046 試験では 32.9%(98/298)であった。これに対して HPV-008 試験における発現率(発現件数合計/接種回数合計)は 21.6%(1954/9038)であり、HPV-012 試験では 16.5%(77/466)、HPV-013 試験では 17.4%(535/3076)であった。

しかしながら、これらの特定局所症状および特定外症状の発現率の差は、ワクチン接種の遵守率や全ワクチン接種スケジュールの完了率には影響を及ぼさなかったことから、本ワクチン接種後の特定局所症状および特定外症状は許容可能であることが示された。

2.5.5.12. 製造方法に関連する安全性プロファイル

バキュロウイルス発現系および[redacted]昆虫細胞を用いる製造方法は、品質の面から製造に適していると考えられる。これは新たなワクチン製造技術であるため、GSK Biologicals 社は本ワクチンの安全性プロファイルを詳細に検討した(2.7.4.5.9.2 参照)。前臨床評価である反復投与毒性試験では、全身毒性に関する一貫した徴候は認められず本ワクチンおよび AS04 の忍容性が高いことが示された。注射部位の炎症は局所にとどまり、組織学的所見により消失が確認された(2.4 参照)。生化学的および血液学的評価項目の臨床成績からは(2.7.4.3 参照)、毒性は確認されず、本ワクチン接種と医学的に関連のある顕著な異常値は認められなかった。

本ワクチンが昆虫細胞を用いたものであることを考慮し、本ワクチンがアレルギー反応を引き起こす可能性について検討した。HPV-001 試験、HPV-012HPV-013 試験および HPV-014 試験の全被験者の病歴を検索し、節足動物咬傷アレルギー(蚊、ブヨ、蜂、スズメバチなど)または Arachnida(クモ綱)アレルギー(ダニなど)の病歴を有する被験者を特定して、これらの被験者においてワクチン接種後の有害事象を調査した(HPV-012HPV-013 試験および HPV-014 試験における本ワクチン群の計 22 例ならびに HPV-001 試験の未開鍵症例 2 例)。その結果、ワクチン接種当日に発疹、蕁麻疹およびアナフィラキシー反応などのアレルギー関連事象を報告した被験者は認められず、アレルギーに関連する安全性上の懸念は認められなかった。本ワクチン群の 1 例においてアナフィラキシー反応が報告されたが(HPV-008 試験の被験者番号 71903、詳細については 2.7.4.2.1.3 参照)、この事象は本ワクチンよりも造影剤投与の方が時間的に近い関係にあった。

HPV-012 試験では、[redacted]の 80L/80L 製造方法(製造方法 3)で製造された 3 ロットのロット間の一貫性を評価した。主要目的である免疫原性については 2.7.3.1.1.2 に、これらの製造ロットの副反応プロファイルについては 2.7.4.5.9.2 に記述した。

また、HPV-012 試験では、[redacted]の 80L/80L 製造方法(製造方法 3)で製造された HPV-16/18 ワクチンと [redacted]/[redacted] の 80L/80L 製造方法(製造方法 2)で製造された HPV-16/18 ワクチンを比較した。主要目的である免疫原性については 2.7.3.1.6 に、これらの製造方法の副反応プロファイルについては 2.7.4.5.9.2 に記述した。

HPV-016 試験では、[redacted]の 600L/600L 製造方法(製造方法 4)で製造された 3 ロットのロット間の一貫性を評価した。主要目的である免疫原性については 2.7.3.1.6 に、これらの製造ロットの副反応プロファイルについては 2.7.4.5.9.2 に記述した。

さらに、HPV-016 試験では、[redacted] の 80L/80L 製造方法(製造方法 3)で製造された HPV-16/18 ワクチンと [redacted] の 600L/600L 製造方法(製造方法 4)で製造された HPV-16/18 ワクチン(製造方法 4)を比較した。主要目的である免疫原性については 2.7.3.1.6 に、これらの製造方法の副反応プロファイルについては 2.7.4.5.9.2 に記述した。

HPV-012 試験および HPV-016 試験の主要評価項目は、それぞれ [redacted] の 80L/80L ワクチンの 3 ロットおよび [redacted] の 600L/600L ワクチンの 3 ロットについてロット間で免疫原性を比較することであったが、それぞれの試験では 3 ロットの副反応プロファイルが同様であることも示された。また、本ワクチンの副反応プロファイルは製造方法間で類似していた(3 ロット間の比較および製造方法間の比較において、副反応評価項目の 95%CI はすべて重なっていた)。

2.5.5.13. 有害事象の予防、軽減および管理方法

GSK Biologicals 社が依頼したすべての試験において、使用された医薬品(解熱剤など)を記録した。HPV-008 試験(症状日誌解析対象集団)および HPV-013 試験において使用された医薬品について、以下に簡潔に記述する。これらの比較対照試験のコホートは、2 つの年齢集団(10-14 歳の集団および 15-25 歳の集団)を代表する集団である。なお、これらの試験の被験者に対しては、鎮痛剤や解熱剤を予防的に使用することはできるだけ避けるよう指導した。詳細については 5.3.5.1 の HPV-008 試験中間報告書および HPV-013 試験の総括報告書に示す。

HPV-008 試験で医薬品を使用した症例数および割合は、各接種群で同程度であった(本ワクチン群 62.6%、HAV 対照群 62.8%)。また、ワクチン接種後に併用薬を使用した割合は両群で同程度であった(本ワクチン群 33.8%、HAV 対照群 34.2%)。同試験の症状日誌解析対象部分集団では、ワクチン反応による諸症状を予防する目的で解熱剤を使用した被験者は、本ワクチン群では 5 例(0.2%)のみ、HAV 対照群では 3 例(0.1%)のみであった。なお、同試験においてグレード 3 の発熱(39.0°C 超)が報告された割合は、本ワクチン群ではわずか 0.2%、HAV 対照群ではわずか 0.1%であった。

HPV-013 試験でワクチン接種後に併用薬を投与した被験者の割合は、両群で同程度であった(本ワクチン群 18.7%、HAV 群 18.1%)。ワクチンの副反応による諸症状を予防する目的で解熱剤が投与された被験者は 3 例のみ(本ワクチン群の 2 例および HAV 群の 1 例)であった。なお、同試験において発熱が報告された接種の割合は、本ワクチン群で約 7.8%、HAV360 ワクチン接種群で 6.8%であった。

本邦で実施した HPV-032 試験および HPV-046 試験において使用された医薬品について、以下に簡潔に記述する。これらの試験のコホートは、本邦における 2 つの年齢集団(10-15 歳の集団および 20-25 歳の集団)を代表する集団である。なお、これらの試験の被験者に対しては、鎮痛剤や解熱剤を予防的に使用することについて特に制限は設けなかった。

HPV-032 試験で医薬品を使用した被験者数および割合は両群で同程度であった(本ワクチン群 60.1%および HAV 対照群 63.1%)また、ワクチン接種後に併用薬が使用された接種の割合も、両群で同程度であった(本ワクチン群 33.3%および HAV 対照群 35.2%)。ワクチン反応による諸症状を予防する目的で解熱剤を使用した被験者は、両群ともに存在しなかった。なお、本試験において発熱が報告された接種の割合は、本ワクチン群で約 3.0%、HAV ワクチン群で 2.1%、グレード 3 の発熱(39.0°C 超)が報告された接種の割合は、本ワクチン群で 0.2%、HAV 対照群で 0.1%であった。

HPV-046 試験では、医薬品が投与された被験者数および割合は 52.0%であった。また、ワクチン接種後に併用薬が使用された接種の割合は 24.5％であった。なお、本試験においてワクチン接種の後に発熱が報告された割合は 3.4%であり、グレード 3 の発熱(39.0°C 超)の報告はなかった。

以上をまとめると、医薬品を使用した症例数および割合は、いずれの接種群でも同程度であった。ワクチン反応による諸症状を予防する目的で解熱剤が使用されたケースは少数であり、本ワクチン群と対照群との間に有害事象の予防、軽減または治療を目的とした医薬品の併用についての差は認められなかった。全 3 回のワクチン接種率は高かったことから、併用薬の推奨は不要と判断した。

2.5.5.14. 過量投与

未検討。

2.5.5.15. 離脱症状および反跳現象

該当せず。

2.5.5.16. 薬物乱用

未検討。

2.5.5.17. 製造承認後データ

5.3.5.4 の「Risk Management Plan」および計画中の製造販売後臨床試験の概略を参照のこと。

2.5.5.17.1. 申請以降の市販後データ

本ワクチンは 2007 年 5 月 18 日にオーストラリアにおいて Cervarix™という商品名で初めて承認されて以来、現在 90 ヵ国以上で承認されている。オーストラリアでの販売開始以降 2008 年 11 月 17 日までに本ワクチンは世界において累積 3,842,926 回接種分を出荷しており、市販後における使用患者数を累積出荷数から推定すると、本ワクチンは 3 回接種用のワクチンであるため最小で 1,280,975 人、最大で 3,842,926 人に使用されたものと推測される。ただ

し、本ワクチンは販売開始からの期間が短いため、販売開始後長期間経過したワクチンに比べ、出荷数と正確な患者数が必ずしも一致しない可能性が考えられる。

本ワクチンの申請(2007 年 9 月 26 日)以降、中核安全性情報(CSI)が 1 回改訂された(2008 年 3 月)。以下に改訂の概要および改訂内容を示す(下線部：追記・変更、取り消し線：削除)。なお、最新の CSI を含む企業中核データシート(Version Number ■、20■ 年■月 ■■ 日)は 1.6.2 に示した。

＜Warnings and Precautions(接種上の注意)の項の改訂＞
HPV-007 試験の結果に基づき、効果持続期間を 5.5 年から 6.4 年に延長した。また、効果持続期間の記載については CSI から non-CSI に変更した。

接種上の注意 予防効果の持続期間は<u>完全には</u>確立されていない。予防効果は、初回接種から~~少なくとも 5.5 年~~ <u>6.4 年</u>まで持続することが観察されており、予防持続期間を確認するための長期試験が進行中である。

＜Use and Handling(取扱い上の注意)の項の改訂＞
多回接種用のバイアル(2 回接種分)の追加に伴い、多回接種用のバイアルを使用する際の注意を追記した。

取扱い上の注意 <u>多回接種用のバイアルを使用する際には、滅菌済みの針およびシリンジを用いて 0.5ml ずつ取り出し、異物の混入を避けるよう注意すること。</u>

申請以降、上述の CSI の変更以外に安全性確保のための規制上の措置は講じられていない。

2.5.5.18. AS04 の使用経験

本ワクチンの他に、GSK Biologicals 社が開発した予防用ワクチンの B 型肝炎ウイルス(HBV)ワクチンおよび単純ヘルペスウイルス(HSV)ワクチンでは AS04 アジュバントが添加されている。2005 年 2 月には、15 歳以上の透析前患者および透析患者に対する免疫賦活のためのアジュバント添加 B 型肝炎ウイルスワクチン(Fendrix®)の販売が欧州委員会により承認された。

HBV ワクチンおよび HSV ワクチンの開発プログラムにおいて、計 26368 例の男女被験者が AS04 をベースとしたワクチン(16353 例)または対照ワクチン(10015 例、対照ワクチンとして Engerix-B ワクチン、MPL 無添加アルミニウム塩、アルミニウム無添加 MPL、Havrix®、生理食塩液のいずれか)を接種した。

安全性データは、すでに完了した 40 件および現在実施中の 3 件の臨床試験から得られている。これらの試験において、AS04 添加ワクチンは対照ワクチンに比べ一過性の局所症状

が誘発されやすいことが実証された。しかし、AS04 添加ワクチン製剤で報告されたすべての特定外有害事象および重篤な有害事象をレビューした結果、これらのワクチンに関連する安全性上の問題や免疫賦活剤としての AS04 アジュバントの使用に関連する安全性上の問題は認められなかった。特定外有害事象または重篤な有害事象として報告された自己免疫障害の発現率は、AS04 添加ワクチン接種群および対照群で同程度であった。

上述の各試験において、本ワクチン以外の 2 種類の AS04 添加ワクチンの副反応および安全性プロファイルは良好であり臨床的に忍容可能と考えられた。また、AS04 アジュバントの添加は、従来のアルミニウム添加ワクチンに比べ、これらのワクチンの安全性プロファイルに臨床的に意義のある影響は及ぼさないと考えられた。

両ワクチンの臨床試験において認められた特定有害事象、特定外有害事象および重篤な有害事象の解析に基づく安全性プロファイルは別添の報告書にて示す(5.3.5.4「GSK Biologicals 社の AS04 添加ワクチン HB AS04C および HSV AS04 の予防効果試験から得られた安全性データに関する概括報告」参照)。

2.5.5.19. 安全性の結論

現時点で、各 L1 蛋白を 20µg 含有する AS04 アジュバント添加 HPV-16/18 ワクチンの海外における安全性データベースには、本ワクチンの接種を 1 回以上受けた 16000 例を超える女性被験者のデータが含まれている。これらの被験者のうち、1194 例が 10-14 歳の集団、11591 例が 15-25 歳の集団(うち 6316 例が 15-17 歳)、3357 例が 26 歳以上の集団(最高年齢 72 歳)である。本ワクチンの総接種数は 45000 回以上である。本邦における安全性データベースには、本ワクチンの接種を 1 回以上受けた 619 例の女性被験者のデータが含まれている。これらの被験者のうち、100 例が 10-15 歳の集団、519 例が 20-25 歳の集団である。これらの被験者のデータからなる本安全性データベースは、10 歳以上の各種の年齢集団における AS04 添加 HPV-16/18 ワクチンの安全性および副反応を評価する上で十分な規模であると考えられる。

これら 3 つの年齢集団において本ワクチン接種後に報告されたおもな特定症状は注射部位反応(注射部位疼痛、注射部位紅斑および注射部位腫脹)であり、発現率はいずれも本ワクチン群の方が対照群に比べ高かった。特定全身症状では、おもな症状は頭痛、疲労および筋痛であり、本ワクチン群における筋痛の発現率は対照群に比べやや高かった。接種回数に伴う発現率の上昇傾向はみられなかった。報告された特定局所症状および特定全身症状のほとんどは軽度から中等度であった。

ワクチンの全回接種率は本ワクチン群および対照群で高かったことから、本ワクチン接種後における特定症状の発現率の上昇がワクチンの全 3 回の接種率や試験中止率に有意な影響を及ぼさないことが示された。

特定外有害事象、慢性疾患の新たな発症、自己免疫障害の新たな発症および医学的に重要な有害事象の発現率が上昇する傾向は認められず、いずれの発現率も本ワクチン群および対照群で同程度であった。また、重篤な有害事象の発現率も本ワクチン群および対照群で同程度であった。有害事象による試験中止率は低く、両群で同程度であった。

承認前における妊娠および妊娠の転帰の評価において、海外におけるおもな転帰は頻度順に、正常児、選択的妊娠中絶および自然流産であり、本邦におけるおもな転帰は頻度順に、選択的妊娠中絶、正常児および自然流産であった。

特定の転帰(例: 正常児、先天異常、早産児、選択的妊娠中絶または自然流産)の発現率は、併合解析および大規模な主要試験である HPV-008 試験のいずれにおいても各群で同程度であった。

「異常児」(先天異常を含む)については、本ワクチン群での発現率が対照群に比べ低かったが、発生例数がごく少数であったため、結論を導くことはできなかった。

併合解析における自然流産の発現率は、すべての接種群(水酸化アルミニウムプラセボ対照群含む)で同程度であり、これらは米国の疫学研究において報告されている一般集団の自然流産発現率(13-16%)に比べ低かった[Goldhaber, 1991; Ventura, 2000]。

また、HPV-008 試験のすべての妊娠例を対象に実施した解析でも、転帰に関して同様の傾向が認められた。

HPV-008 試験においてワクチン接種の 30 日前から 45 日後までの間に最終月経期がみられた被験者を対象とする探索的な補足解析では、対照群で異常児の発現率が高く、本ワクチン群で選択的妊娠中絶および自然流産の発現率が高い傾向が認められた。しかし、この解析は妊娠の有無で無作為化した集団を対象としたものではなく、妊娠例が少なかったことに留意する必要がある。さらに、自然流産例を対象とする探索的な補足解析において、-30 日目から-1 日目の期間中に LMP がみられた本ワクチン群と 0 日目から 45 日目の期間中に LMP がみられた本ワクチン群を比較したところ、自然流産の発現率に差はみられなかった(それぞれ、10.9%および 11.4%)。また、本ワクチン群における自然流産の発現率は、併合解析のプラセボ群における当該期間中の発現率(13.8%)と比べても差がなく、また、前述したように、米国の一般集団における自然流産の発現率の推定値と比べても低値または下限値に近い値であった。さらに HPV-008 試験のデータと現在実施中の HPV-009 試験のデータを比較した場合では、自然流産の発現率における差をワクチン接種日前後の妊娠や自然流産発生時の妊娠週齢と関連づけて、一貫性のある傾向を見出すことはできなかった。これらに加えて、妊娠の転帰に関する前臨床試験成績、自己免疫の機序に関する仮説についての専門家の意見と考察からは、自然流産を引き起こすようなメカニズムについての裏付けは得られなかった。

妊娠の転帰は、2 つの安全性モニタリング委員会(HPV-008、HPV-013 および HPV-015 試験を監督する GSK Biologicals 社の IDMC および現在実施中の HPV-009 試験を監督する NCI の DSMB)によって独自に評価された。現在までに、実施中の試験の継続に関する懸念は指摘されていない。また、今後も記述データが探索的に評価されることになっている。

ベースライン時の血清抗体の有無、HPV DNA の有無、ならびに現在または過去における HPV 関連疾患の有無は、特定症状の発現率に影響を及ぼさなかった。よって、HPV 感染歴を有する女性に対する本ワクチンの副反応および忍容性のプロファイルは、全女性集団と同様であると考えられることから、そのような女性に対しても本ワクチンを接種することが可能であると結論付けることができる。

HPV-008HPV-013 試験および HPV-015 試験を監督する IDMC と HPV-009 試験を監督する DSMB は、これらの試験において得られた安全性情報を定期的にレビューしているが、現在実施中のこれらの試験の実施に関する変更の勧告は出されていない。

10 歳以上のさまざまな年齢集団を対象に実施した国際共同、大規模、無作為化、比較対照試験である HPV-008HPV-013 試験および HPV-015 試験において、本ワクチンの安全性プロファイルの人種差および民族差が評価された。全体として有害事象の発現率にはわずかな人種差が認められたが、これらの差が特定の民族の内因性要因を反映している可能性は低く、本ワクチンの忍容性プロファイルに民族差は生じないと考えられる。

本ワクチンに用いられているアジュバントシステムの安全性の裏付けとして、本承認申請資料中に、GSK Biologicals 社が開発した本ワクチン以外の 2 種類の AS04 添加ワクチン(血液透析患者に用いられる B 型肝炎ウイルスワクチン[Fendrix®、欧州で承認取得済み]および単純ヘルペスウイルスワクチン)のデータを提示した。これら 2 種類の AS04 添加ワクチンの副反応および安全性プロファイルは良好であり臨床的に忍容可能と考えられた。

HPV-016 試験([redacted]で製造した 600L のロットと 80L のロットの比較)および HPV-012 試験([redacted]で製造したワクチンと [redacted]で製造した 80L ワクチンの比較)において、製造方法間およびロット間の安全性の相違について検討した。これらの製造方法の副反応および安全性のプロファイルに有意差は認められなかった。また、同じ製造方法で製造されたワクチンの安全性プロファイルは、ロット間で同等であった。

以上のことから、海外では 2006 年 9 月 30 日までに 16142 例の被験者が本ワクチンを接種し(うち 1194 例が 10-14 歳、6316 例が 15-17 歳、3357 例が 26 歳以上)。また、本邦では 619 例の被験者が本ワクチンを接種した(うち 100 例が 10-15 歳、519 例が 20-25 歳)。これらの被験者からなる臨床データベースは、ワクチン接種の対象となる 10 歳以上の女性における本ワクチンの安全性および副反応を評価する上で十分な規模であると考えられる。臨床試験で検討した安全性の評価項目の成績からは、対象集団全体およびさまざまな年齢集団において、本ワクチンの安全性上の懸念は認められなかった。本ワクチンは、現在または過去に HPV 感染歴を有する女性に対しても、HPV 関連疾患の既往または治療歴を有する女性に対しても、安全に接種することができる。結論として、本ワクチンの副反応および安全性のプロファイルは、良好かつ臨床的に許容可能であり、一般的に使用されている他の既承認ワクチンと比べて劣らないと考えられた。

2.5.6. ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1. HPV と子宮頸癌の自然経過および GSK Biologicals 社の HPV ワクチンによる予防の可能性

子宮頸癌の発症には癌原性 HPV の感染が不可欠である[Munoz, 2003; Bosch, 2005; Walboomers, 1999; Cogliano, 2005]。事実、癌原性 HPV の持続感染がすべての子宮頸癌の発症原因となっている。したがって、癌原性 HPV の持続感染および前癌病変の予防に有効なワクチンにより、浸潤性子宮頸癌の発症が予防できるものと大いに期待されている。

世界では毎年およそ 50 万人が子宮頸癌を新たに発症し、27 万 4 千人以上が子宮頸癌により死亡している[Ferlay, 2004]。北米では、HPV-16 および HPV-18 の感染に対する長期予防効果を有するワクチンを長期間にわたり高率で接種することにより、子宮頸癌、HSIL および LSIL に伴う負担をそれぞれ 76%、55%および 29%軽減できると考えられている[Smith, 2007]。また、本ワクチンが HPV-31 および HPV-45 の感染にも予防効果を示せば、北米における子宮頸癌、HSIL および LSIL をそれぞれ 84%、68%および 41%予防できると考えられている[Smith, 2007]。また、本邦では毎年およそ 7500 人が子宮頸癌を新たに発症し、およそ 2500 人が子宮頸癌により死亡している[国立がんセンター がん対策情報センター, 2007]。本邦においても、仮に 10 歳女性に集団接種した場合、これら 10 歳の女性の生涯にわたる子宮頸癌の罹患率および死亡率を非接種時と比べて 56.0～68.6%および 56.1～68.7%減少させると考えられる(2.5.1.1.8.1 参照)。

通常、癌原性 HPV への曝露は性行動が始まってから最初の数年間に起こる[Moscicki, 2001a; Winer 2003]。そのため、性行動が開始される前に HPV 感染予防ワクチンを接種することで、ワクチンの公衆衛生上の最大のベネフィットが得られる。また、HPV ワクチン接種は、思春期を対象として成功裡に実施されている現在のワクチン接種プログラムに組み入れることが可能である。癌原性 HPV への曝露は年齢とともに減少するが、性的行動期の女性では生涯を通して感染が起こりうる[Bory, 2002; Dalstein, 2003; Franco, 1999; Munoz, 2004a; Sellors, 2003; Grainge, 2005]。したがって、性的行動期を通して HPV 感染および HPV 関連疾患のリスクが継続するため、本ワクチンを接種した女性は成人後も継続的にベネフィットを受けることができる。

本邦における子宮頸癌の予防策としては、現時点においては二次予防である「子宮がん検診」が中心となっている。2004 年より子宮がん検診の対象年齢が 30 歳以上から 20 歳以上に引き下げられたものの、その受診率は 10%台前半と低く、期待するだけの予防効果が得られていないのが現状である。このような現状から近年、特に 30 歳代の女性における子宮頸癌の罹患率および死亡率が増加傾向にある(2.5.1.1.1 参照)。また、米国では、検診が比較的広く利用されているにもかかわらず、2006 年には年間 40 万人に CIN 病変が発生し[Insinga, 2004b]、9710 人が浸潤性子宮頸癌と診断され、3700 人が死亡していると推定されている[Jemal, 2006]。さらに、米国では子宮頸癌を発症した女性の半数がパップスメアを受けたことがなかった[Nuovo, 2001]。

このようなことから、現在の子宮頸部検診に、一次予防の効果が期待できるワクチン接種を組み込む必要があると考えられる。ワクチン接種の恩恵が完全に得られるようになるまでには何年もかかるが、子宮頸癌の発症を最小限に抑えるべく、ワクチン接種プログラムを可能な限り早期に開始すべきである。ただし、本ワクチンの有効性はすべての癌原性 HPV に対して確認されているわけではないので、保健当局と医療関係者は検診とワクチン接種を併行して実施すべきものと認識する必要がある。したがって、本ワクチンを接種した場合も、現行の子宮頸部検診への参加を継続するよう促すことが望まれる。

現在のところ、浸潤性子宮頸癌の発症を防ぐ手立てはない。浸潤性子宮頸癌の予防を評価する臨床試験は、実施に年数を要するばかりでなく非倫理的であると思われる。そのため、次の 2 つの理由で有効性の代替評価項目を用いる必要がある。(1)悪性腫瘍は発症までに時間がかかり、癌を評価項目とする場合は非常に大規模な長期試験を行わなければならない、(2)最新の医療では前癌病変は直ちに治療すべきであるとされている。Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee(VRBPAC)(2001 年 11 月)と世界保健機関(WHO)[Pagliusi, 2004]は、HPV ワクチンの予防効果の臨床評価と承認申請においてウイルス学的評価項目および臨床的評価項目を用いることを提案しており、第Ⅲ相臨床試験においては一般的な臨床的評価項目として HPV に起因する CIN2/3 を用いることを提案している。しかしながら、癌原性 HPV に持続感染した女性では、子宮頸部の前癌病変および子宮頸癌に進行するリスクが高いとの報告が多数ある[Wallin, 1999; Ylitalo, 2000; Liaw, 1999; Nobbenhuis, 1999; Schlecht, 2001; Kjaer, 2002; Schiffman, 2003]ことから、特定の HPV の持続感染(6-12 ヵ月の間隔で 2 回以上連続して同型の HPV が検出される状態と定義)も臨床的に意義のある評価項目と考えられる[Lowy, 2003]。また、癌原性 HPV の持続感染により浸潤性子宮頸癌の発症が予測できることから、今後実施されるワクチンの有効性試験では HPV の持続感染が有用な評価項目となり得ることを WHO も認めている[Pagliusi, 2004]。その後 GSK 社は、HPV 持続感染の、本ワクチンの有効性評価におけるサロゲートエンドポイントとしての頑健性を確認するため、すでに公表された論文報告から、HPV の持続感染と CIN2+および HSIL+との相関性に関するメタアナリシスを行った[Koshiol, 2008]。その結果、HPV の持続感染と CIN2/3/HSIL+との相関性が確認され、95%CI の下限も 1 を上回っていたことから、HPV の持続感染が CIN2/3/HSIL+発現と強く相関することが確認された。以上のことから、HPV の持続感染が本ワクチンの有効性評価におけるサロゲートエンドポイントとして有用な指標になり得ると考えられる。

FDA および欧州の CHMP は、有効性の主要な評価項目として組織病理学的評価項目(CIN2+)を用いることを推奨している。また、副次評価項目として 12 ヵ月定義の HPV の持続感染が推奨されている。これらの評価項目は、これまで GSK Biologicals 社が実施した有効性試験で評価されており、本申請資料において重要な評価項目である。VRBPAC と WHO による最初の推奨以来、癌原性 HPV の持続感染と子宮頸癌のリスクの関連を裏付ける新たな知見が長期コホート試験により数多く報告されている。組織学的評価項目およびウイルス学的評価項目を評価したすべての HPV ワクチンの臨床試験で認められた一連の有効性のエ

ビデンス(GSK Biologicals 社の HPV ワクチン以外のワクチンを用いて実施した試験にて認められたエビデンスを含む)から、両ワクチンが CIN2/3 と持続感染に対して高い有効性を示すことが明らかになった[Harper, 2004; Harper, 2006; Villa, 2005; Villa, 2006]。これらのデータは、総じて経過観察試験におけるさまざまな評価項目と生物学的妥当性の成績に一貫性があることを示している。これらの新たなデータを基礎とし、特定の HPV 型の感染と分子機構(形態学的および子宮頸部細胞のスクリーニングを含む)に関する過去および最近の疫学データを盛り込んだ新たなモデルが、前癌病変の発生から子宮頸癌の発症に関する新しい統合モデルとして確立されつつある(2.5.1.1.6 項参照)。このようなモデルは、有効性の評価にウイルス学的評価項目と臨床的評価項目の両方を用いることを支持し、HPV ワクチンの試験においてウイルス学的評価項目が臨床効果の予測に有用であることを示している。

概括評価の項では有効性の試験成績として、ワクチン接種後 6.4 年に及ぶ追跡調査にて得られた組織病理学的評価項目の成績に加え、ウイルス学的および細胞学的評価項目の成績を示した。これらのデータによって、本ワクチンがすべての評価項目に対して高い有効性を示し、その有効性が長期間持続することが示された。

2.5.6.2. 本申請資料に提示する主要な試験およびその他の試験

本申請資料では、GSK Biologicals 社は本ワクチンを評価した 7 件の第Ⅱ/Ⅲ相比較対照試験と 5 件の第Ⅱ/Ⅲ相の非対照試験または一貫性試験のデータを提出した。これらの試験では、海外臨床試験での 16142 例および本邦の臨床試験での 1140 例の女性被験者に GSK Biologicals 社の HPV ワクチンを 0、1 および 6 ヵ月目に接種するスケジュールで接種し、本ワクチンの臨床的有効性、免疫原性、製造方法間およびロット間の一貫性ならびに安全性に関するデータが得られた。

主要な有効性データは海外において実施した第Ⅲ相の HPV-008 試験にて得られた。米国において GSK Biologicals 社は、IND に関する FDA との協議を踏まえ子宮頸癌の適応症で承認を取得するための臨床的評価項目として組織病理学的評価項目である HPV-16 または HPV-18 に起因する CIN2+を評価することを提案した。その結果、米国における本ワクチンの承認申請では HPV-008 試験の中間解析結果を主たる根拠資料として位置付け、本ワクチンの子宮頸癌に対する予防効果の判断基準を「HPV-16 または HPV-18 に起因する CIN2+に対する有効性の点推定値の 95%CI 下限値が 25%以上」とすることが FDA の審査チームと合意(2005 年 7 月)された。

HPV-008 試験の中間解析は、有効性に統計的な有意差を見出しかつ臨床的に意義ある評価を行うために、総ワクチン接種コホートにおいて HPV-16 または HPV-18 の感染に起因する CIN2+が 23 件認められた時点で実施することとした。また、最終解析は、ATP 有効性解析コホートにおいて HPV-16 または HPV-18 の感染に起因する CIN2+が 36 件認められた時点で実施することとした。

HPV-008 試験では、最初に主要評価項目である組織病理学的評価項目に対する有効性を評価した。この目的が達成された場合は、その他の有効性の評価項目について逐次評価を行った。中間解析において十分な検出力が得られた場合に解析する重要な副次評価項目は評価順に次のとおりである。

- 6 ヵ月定義の HPV-16/18 の持続感染
- 子宮頸部の HPV-16 または HPV-18 感染に起因する CIN1+
- 12 ヵ月定義の HPV-16/18 の持続感染
- 6 ヵ月定義の癌原性 HPV の持続感染

なお、副次評価項目のうち、子宮頸部の癌原性 HPV 感染に起因する CIN1+および CIN2+の評価については、中間解析の時点では検出力が低かった。HPV-16 および HPV-18 以外の癌原性 HPV は HPV-16/18 に比し、検出頻度が低く、持続感染から病変形成および最終的な子宮頸部疾患への進行速度も遅いことから、HPV-16 および HPV-18 に対する有効性が中間解析で確認されたことは特に有意義であった。

本申請資料では、HPV-001 試験および HPV-001 試験のコホートを長期間にわたり追跡調査する HPV-007 試験にて得られた有効性のデータも示した。概括評価の項では、最初の試験(HPV-001 試験)の結果、HPV-007 試験の 3 年目の最終解析結果およびワクチンの 1 回目接種から 6.4 年に及ぶ全追跡調査期間の有効性の併合解析結果を示した。さらに、両試験では長期データに加えて、持続感染から病変までの進行が遅く感染率が低い癌原性 HPV に対する有効性についての評価結果も得られた。

また、本申請資料では、本邦で実施した HPV-032 試験にて得られた有効性のデータも示した。概括評価の項では中間解析 II の結果を示した。この中間解析 II は、有効性に関する ATP コホートにおいて HPV-16 または HPV-18 の持続感染(6 ヵ月定義)が 8 例以上で認められた時点で実施した。

現在までにデータが得られた有効性に関する海外臨床試験(HPV-001 試験、HPV-007 試験、HPV-008 試験は、15-25 歳の思春期および若年成人女性を対象に実施され、有効性に関する本邦の臨床試験(HPV-032 試験)は、20-25 歳の若年成人女性を対象に実施された。評価項目の評価(下腹部の検査および必要に応じてコルポスコピーの実施)という点では、この年齢層を対象とした有効性試験は実施可能であり、この年齢層の女性で HPV の感染率がもっとも高いことから、試験を行う年齢層としても適切であった。有効性試験は、10 歳以上の女性で構成される次のようなさまざまな集団を対象として、次のような多様な HPV の曝露レベルを反映できるようにデザインされた。

- 癌原性 HPV に曝露された経験のない女性(性行動を開始する前の女性を指す)
- 曝露の経験はあるが HPV-16 または HPV-18 の感染が除去されている女性(血清抗体陽性かつ HPV DNA 陰性)
- ワクチン接種時に 1 種類以上の HPV 型に感染し細胞学的異常および子宮頸部上皮内腫瘍が認められる女性

HPV-001 試験では、ワクチン接種前にスクリーニング検査を行い、癌原性 HPV の感染歴がない女性のみを組み入れたため、本試験の対象集団は HPV の曝露を受けていないまたは HPV への曝露の証拠が認められない思春期前の女性で構成される公衆衛生ワクチン接種の対象集団(すなわち HPV に感染していない集団)を代表するものとなった。対照的に、HPV-008 試験および HPV-032 試験は HPV への曝露レベルがさまざまに異なる一般的な集団に関する情報を得るためにデザインされた。そのため、この試験では HPV に感染していない(曝露を受けた経験のない)女性と感染したことのある(現在または過去に曝露/感染)女性(すなわち、一般的な集団)を含む幅広い女性コホートが形成された。

このように、本ワクチンの有効性試験では、全体として幅広い女性の集団にワクチンが接種されたことから、有効性に関して得られた情報を若い年齢層および高い年齢層に外挿することが可能であった。

HPV-012 試験と HPV-014 試験では、15-25 歳より若い年齢層および高い年齢層における本ワクチンへの反応の特性を明らかにするために、それぞれ 10-14 歳の女性と 26-55 歳の女性を対象として本ワクチン接種後に誘導される免疫応答を評価するデザインが用いられた。これらの年齢層における抗体反応は、HPV-001/007 試験で有効性を評価した年齢層(15-25 歳の女性)と比較された。また、これら 2 つの年齢層における本ワクチンの安全性は以下の試験に基づいて評価した。

- 10-14 歳の年齢層については、2226 例の女性を対象とした 2 試験(HPV-012 試験および HPV-013 試験)ならびに HPV-013 試験の長期追跡調査(HPV-013 Ext 試験の中間解析では 18 ヵ月間までの追跡調査データを集計)
- 26 歳以上の年齢層については、6240 例の女性を対象とした 2 試験(HPV-014 試験および HPV-015 試験[安全性の中間解析])
- HPV への曝露歴を有するまたは曝露中の女性については、HPV への曝露レベルが多様な一般集団(現在または過去に HPV 感染あるいは HPV 関連疾患が認められる女性を含む)における有効性と安全性のデータが得られた HPV-008 試験

また、本邦で実施した HPV-046 試験は、10-15 歳の日本人女性を対象として本ワクチン接種後に誘導される免疫応答を評価するデザインとした。

海外における本ワクチンの臨床開発プログラム全体では、10 歳以上のあらゆる年齢の女性 29953 例から成る大規模な安全性データベースが構築された。本ワクチンの安全性データは、すべての年齢層における安全性および副反応の評価、ならびに発現頻度の低い有害事象の特定を容易にするために接種群、年齢ごとに併合された。

- 10-14 歳: 2226 例の女性
- 15-25 歳: 21487 例の女性 (この年齢層には 15-17 歳の女性 6316 例が含まれる。)
- 26 歳以上: 6240 例の女性

また、本邦における本ワクチンの臨床試験では、1140 例の日本人女性に及ぶ安全性評価のデータベースが構築された。なお、本データは安全性の併合解析には含めていない。

- 10-15 歳: 100 例の日本人女性
- 20-25 歳: 1040 例の日本人女性

本ワクチンの臨床開発プログラムでは、実施中の主たる試験に関する 2006 年 9 月 30 日のデータ固定ポイントまでの安全性データ(SAE、妊娠および妊娠の転帰)が、盲検下で入手された(一部の事象については盲検解除後の情報を入手)。このため、本申請資料では、本ワクチンに関して入手した安全性データの包括的な概要を示した。

また、HPV-16/18 血清抗体陽性例および HPV DNA 陽性例といった特定の部分集団における本ワクチンのプロファイルを明らかにし一般集団に対するワクチンの影響を評価するために、これらの部分集団に対する有効性、免疫原性および安全性データも併せて示した。

2.5.6.3. AS04 アジュバントの選択

本ワクチンのアジュバントは、前臨床評価ならびに HPV-004 試験および HPV-005 試験における臨床評価(2.7.3.4.3 参照)に基づいて選択した。これらの試験における副反応および免疫学的評価項目の成績を勘案した結果、その後の HPV-16/18 L1 VLP ワクチンの開発では AS04 40µg(1 抗原あたり 20µg)を添加したワクチンを用いることが妥当であると考えられた。

HPV-16 および HPV-18L1 VLP に AS04 を添加したワクチンでは、アルミニウム塩を添加したワクチンに比べ大きな免疫学的ベネフィットが認められた。HPV-004 試験および HPV-005 試験の併合解析の結果、AS04 を添加したワクチンは、ワクチン接種完了から 1 ヵ月後(7 ヵ月目)の時点で、有意に高い血清反応と機能抗体(偽ウイルス粒子中和抗体およびエピトープの立体構造を認識する中和抗体)を誘導した。長期追跡調査に基づく解析では、AS04 添加ワクチン群における 1 回目のワクチン接種後 4 年間の血清反応(中和抗体価を含む)は、常に $Al(OH)_3$ 添加ワクチン群に比べ高く維持された[Giannini, 2006]。また、HPV-007 試験でも、抗 HPV-16 抗体および抗 HPV-18 抗体の抗体価(血清および機能抗体)がワクチン接種完了後約 18 ヵ月でプラトーに達しワクチン接種後 76 ヵ月まで持続したことから、有効性が(1 回目のワクチン接種の 6.4 年後まで)持続することが確認され、AS04 添加ワクチンが免疫応答を長期間誘導することを示すさらなるエビデンスが得られた。ワクチン接種後に持続的に血清抗体が誘導されることは、長寿命形質細胞が誘導されることや抗原特異的記憶 B 細胞が誘導されることを示している。これに関連して、記憶 B 細胞応答を起こすために不可欠な L1 特異的サイトカイン産生 CD4 T 細胞(IFN-γ、TNF-α、IL-10 など)が HPV L1 VLP ワクチンによって誘導されることが示された[Evans, 2001; Pinto, 2003; Pinto, 2005]。AS04 添加ワクチン 3 回接種後 1 ヵ月目の記憶 B 細胞の出現頻度は、$Al(OH)_3$ 添加ワクチンに比べかなり高かった[Giannini, 2006]。これらの結果は、AS04 添加ワクチン接種後 4 年まで、HPV-16 および HPV-18 に対する血清抗体反応のプラトー値がより高値を示したこととも一致する結果であった。自然感染または非特異的なポリクローナル活性化(微生物産物またはバイスタンダーT 細胞のヘルプ)による免疫の増強の結果、記憶 B 細胞が絶えず抗体産生細胞を再誘導するこ

とにより、血清抗体のレベルは何十年にもわたり持続し得る。また、B 型肝炎予防接種で確認されているように、記憶 B 細胞があることによって HPV 曝露に対して即座に抗体産生細胞数を増やすことができる[Dentico, 2002、Seto, 2002]。AS04 をアジュバントとして添加した本ワクチンは高水準の記憶 B 細胞を誘導するため、本ワクチンは、一次免疫から長期間経過しても、自然感染またはブースター免疫に対し、必要に応じて確実な反応を誘導するものと予想される。

HPV は子宮頸部上皮の基底層に感染するため、有効な防御免疫を誘導するためには、感染部位である生殖器に抗 HPV 抗体が局在する必要がある。生殖器にもっとも多く存在する IgG の大部分は、血清抗体が濾出したものと考えられるため、血清中の抗体量が多いほど子宮頸管検体中の抗体価が上昇すると予測される。HPV-005 試験と HPV-014 Ext 試験のデータから、ほとんどの被験者の頸膣管検体中から抗 HPV-16 および抗 HPV-18 IgG 抗体が検出され、この頸膣管検体中の抗体価と血清中の抗体価に強い相関が認められた。このことから、本ワクチンの筋肉内接種により誘導される血中抗体が子宮頸部に濾出することが示された。AS04 添加ワクチンが、アジュバントとしてアルミニウムを添加した類似のワクチンの接種または自然感染の場合に比べ、高いレベルの抗 HPV-16 抗体および抗 HPV-18 抗体を誘導したことから判断すると、これらの抗体が感染除去またはウイルス量減少において即座に一次防御の働きをすると考えられる[Giannini, 2006]。

要約すると、AS04 をアジュバントとして添加した本ワクチンの免疫学的プロファイルにより、HPV の自然感染は子宮頸部の IgG 抗体により中和され、ワクチンにより誘導された免疫はさらに増強するものと予想される。本ワクチンの免疫応答には持続性があり、長期に及ぶ効果が期待できることから、HPV の感染および疾患の予防において大きな臨床的ベネフィットがもたらされるものと考えられる。

2.5.6.4. HPV-16 および HPV-18 に対する有効性

概括評価の項で考察した GSK Biologicals 社がこれまでに実施した臨床試験では、有効性およびワクチンが誘導する免疫応答の評価において適切な方法が用いられた。HPV-001 試験、HPV-007 試験、HPV-008 試験および HPV-032 試験において、有効性は感度と特異性が高く(重複感染が認められる場合でも高い)、性器で検出頻度の高い HPV 型(14 種類の癌原性と 11 種類のローリスク)を判別できる PCR 法を用いて検出された、子宮頸部細胞検体および生検検体(いずれも医療従事者が採取した)中の HPV DNA 型に基づいて評価された。この方法により、HPV の一時感染および癌原性 HPV の持続感染と CIN 病変の形成との間の連続的な関連を詳細に評価することができた。

子宮頸癌の発症には癌原性 HPV の感染が不可欠である[Munoz, 2003; Bosch, 2005; Walboomers, 1999]。浸潤性癌の段階では、ほぼすべての子宮頸癌が単一の HPV 型によって発生することが明らかになっており、HPV-16 および HPV-18 は世界的に子宮頸部癌の原因

の 70%以上を占めるもっとも重要な HPV である[Munoz, 2004a]。しかし、一時感染や前癌病変の発生の段階では、HPV の自然経過はきわめて複雑である。

最近の研究では、性的行動期にある女性がさまざまな癌原性 HPV に感染しており感染のパターンが複雑であることが明らかになっている。2 種類以上の HPV 型に重複感染することは珍しくなく、癌原性 HPV が検出された全女性のうち、およそ 50%から 2 種類以上の HPV 型が検出される。どのグレードの CIN 病変でも複数の型の重複感染が認められるが、病変の重症度が高くなるに従い複数の型の重複感染は減少することから、子宮頸癌のほとんどは単一の HPV 型により発生すると考えられる。また、コホート研究および横断的研究の結果、各 HPV 型の自然経過はそれぞれに異なり、HPV-16 および HPV-18 は感染頻度の高い HPV であるばかりでなく、CIN3 や癌に進行するリスクが特に高い HPV であるとのエビデンスが示されている[Franceschi, 2005]。

GSK Biologicals 社が実施した本ワクチンの有効性試験では、HPV-16 および HPV-18 だけでなく、HPV-16 および HPV-18 以外の 12 種類の癌原性 HPV に関してもデータを収集したことから、HPV ワクチンの接種が癌原性 HPV 感染の自然経過や CIN2+予防に及ぼす影響を評価することが可能であった。

3 件の二重盲検、無作為化、対照、有効性試験において、15-25 歳の女性 20797 例に対する有効性が評価された。

HPV-008 試験は、北米、欧州、ラテンアメリカ、アジアおよびオーストラリアで実施され、18644 例の女性を対象に有効性または安全性が評価された。HPV-008 試験ではワクチン接種前に被験者のスクリーニングを実施しなかったことから、性器における HPV 感染歴を有する症例や子宮頸部に細胞学的異常が認められる症例を含め、HPV の曝露レベルがさまざまに異なる女性が登録された。このため、ワクチン接種前から CIN 病変が存在していた可能性が示唆された(1 回目のワクチン接種前に HPV に感染していない[曝露された経験のない]女性および感染歴を有する[現在または過去に曝露/感染が認められる]女性を含む「一般集団」)。

HPV-001 試験および HPV-007 試験は北米とラテンアメリカで実施された。HPV-001 試験には 1113 例が参加し、そのうち 776 例を対象に長期追跡調査を実施した(HPV-007 試験)。本試験には、ワクチン接種前の細胞診結果が正常であり、HPV-16 および HPV-18 に対する血清抗体が陰性で 14 種類のハイリスク HPV DNA が陰性の被験者を組み入れた。そのため、HPV-001/007 試験の解析では、1 回目のワクチン接種時に癌原性の HPV 感染またはそれによる疾患がないと推定される女性に対する有効性のデータが得られた。

HPV-032 試験は、本邦で 1040 例の日本人女性を対象として実施された。HPV-032 試験ではワクチン接種前に被験者のスクリーニングを実施しなかったことから、性器における HPV 感染歴を有する症例や子宮頸部に細胞学的異常が認められる症例を含め、HPV の曝露レベ

ルがさまざまに異なる日本人女性が登録された。このため、ワクチン接種前から CIN 病変が存在していた可能性が示唆された(1 回目のワクチン接種前に HPV に感染していない[曝露された経験のない]女性および感染歴を有する[現在または過去に曝露/感染が認められる]女性を含む「一般集団」)。

HPV-16 または HPV-18 に関連するエンドポイントに対する有効性の要約を表 2.5.6-1 に示す。

HPV-008 試験で計画された有効性の中間解析は、CIN2+病変において HPV-16 または HPV-18 が検出(PCR 法)された症例数が 23 例に達したと独立評価委員会が判断した時点で実施した。

事前に定めた解析計画書では、病変部位から複数の HPV 型が高頻度で検出されることと、過去の子宮頸部検体では検出されていない HPV 型が検出されることは想定していなかった。HPV-008 試験は、GSK Biologicals 社が試験参加時に癌原性 HPV に感染していた女性を含む広範な女性集団を対象として HPV ワクチンを評価した最初の試験である。本試験で着目すべき点は以下のとおりである:

- CIN2+病変が認められた 23 例中 14 例(61%)から複数の HPV 型が検出された(PCR 法)
- 23 例中 11 例(48%)は試験参加時に HPV に感染

試験実施計画書に基づく解析では、HPV-16 または HPV-18 に起因する CIN2+に対する有効性は 90.4%(53.4, 99.3、p<0.0001)であった(本ワクチン群 2 例、対照群 21 例)。

なお、事前に定めた解析計画書では「PCR 法により生検検体からウイルス DNA が検出されたか否か」のみに基づいて HPV-16 または HPV-18 との関連が判定されることになっており、HPV-16 および HPV-18 が病変を引き起こした可能性の有無は考慮していなかった。このことは、病変部位にて他の癌原性 HPV が多数検出され、他の型の HPV に長期間感染している症例が数例認められたことから、有効性評価において重要であると考えられた。

これらの事実を踏まえた解析を行うべく、事前に定めた試験実施計画書に基づく解析を行った後で HPV 型判定アルゴリズムを作成した。このアルゴリズムでは、病変部位から検出された HPV 型に加え、過去の子宮頸部細胞検体から検出された HPV 型(PCR 法による)も考慮した。病変部位から検出された HPV 型が、過去 2 回の細胞診検体において検出されていない場合は、病変部位から検出された HPV 型が当該病変の原因であると判定された。このアルゴリズムに基づいて、生物学的にみて病変を引き起こした可能性がもっとも高い HPV 型と、一時的に病変部位から検出された HPV 型が区別された。

主要解析で評価された 23 例のうち 3 例では、過去の子宮頸部細胞の検体では HPV-16 および HPV-18 は検出されなかったものの、CIN2+病変からは複数の HPV 型が検出され、HPV-16 または HPV-18 が病変の原因と判定された。しかし、これらの症例のうち本ワクチン群の 2 例では過去の細胞診検体またはその後採取した LEEP 検体(1 例のみ)からは HPV-16

または HPV-18 は検出されていなかったが、組織検体には HPV-58 との重複感染が認められた。両症例では試験参加時にも HPV-58 の感染が検出されており、追跡調査期間中も繰り返し検出された。残りの対照群の 1 例では、過去の細胞診検体で HPV-18 は検出されなかったものの試験開始時より HPV-18 以外の癌原性 HPV(HPV-16、51、52 および 54)が検出されていた。その患者の組織病変検体からは、過去の細胞診でも検出されていた HPV-16 が検出され、新たに HPV-18 も検出された。

これらの 3 例において病変部位から検出された他の HPV 型は、いずれも過去の子宮頸部の細胞診検体からも繰り返し検出されていた(本ワクチン群の 2 例では HPV-58、対照群の 1 例では HPV-16 が検出された)。さらに次のような結果が得られた。

a. 他の HPV 型は試験参加時に検出され、HPV-16 および HPV-18 の HPV は過去の細胞診検体では検出されていなかった。
b. 直近の細胞診検体(関連性のある HPV-16 および HPV-18 の HPV が検出されなかった)の採取と生検までの間隔がきわめて短かった(42 日以内)。
c. 免疫組織化学的手法を用いて HPV E4 遺伝子の発現を評価した結果、病変部位から HPV-16 および HPV-18 の E4 蛋白が検出されなかったことから、病変部位にて検出された DNA が不活性であり病変の発生には関与していないことが示された。

これらの所見から、病変部位にて検出された他の HPV 型が病変を引き起こした可能性がきわめて高いと結論された。この結果、上記の 3 例とこれに類似した CIN1+の 1 例(対照群)は、HPV 型判定アルゴリズムに基づいて組織病理学的評価項目の解析から除外された。

HPV 型判定アルゴリズムをデータセット全体に適用した結果、HPV-16 または HPV-18 に起因する CIN2+に対する有効性に統計的な有意差が認められた(VE=100%[74.24, 100]、p<0.001)、本ワクチン群 0 例、対照群 20 例)。また、HPV-16 または HPV-18 に起因する CIN1+病変に対しても統計的に有意な有効性が確認され、HPV 型判定アルゴリズムに基づく TVC-1 の解析の結果、有効性は 96.1%(71.6, 100)であった。

HPV の病理および疫学に関する専門家と詳細な検討を行った結果、GSK Biologicals 社は HPV 型判定アルゴリズムを適用した本解析の結果が、HPV-16 または HPV-18 に起因する CIN1+および CIN2+病変に対する有効性をもっとも正確に反映しているものと考えた。

HPV-001/007 試験の併合解析では、被験者数が少なかったため、組織病理学的検体を採取した症例数が少なかった。しかし、前述と同様のデータが得られ、HPV-16 または HPV-18 に起因する CIN2+病変、ならびに HPV-16 または HPV-18 に起因する CIN1+病変に対する 100%の有効性がワクチン接種の 6.4 年後まで維持された(それぞれ、VE=100%[51.3, 100.0]、本ワクチン群 0 例および対照群 9 例、ならびに VE=100%[73.4, 100]、本ワクチン群 0 例および対照群 15 例)。本ワクチンによるローグレード病変の予防効果は、前癌病変の形成を防ぐ

とともに経過観察措置や治療の必要性を低減させる可能性があるため、さらなるベネフィットと考えられた(表 2.5.6-1)。

HPV-032 試験の中間解析 II 実施時点では、組織病理学的検査の結果が確認されなかったため、組織病理学的評価項目に対する有効性を検証することはできなかった。

HPV-008 試験では、HPV-16 および HPV-18 の持続感染(12 ヵ月定義および 6 ヵ月定義)において統計的に有意な有効性が認められた(それぞれ、VE=75.9%[47.7, 90.2]、VE=80.4%[70.4, 87.4])。本解析における持続感染症例のほとんど(12 ヵ月定義および 6 ヵ月定義の持続感染のそれぞれ 93%および 71%)で 6 ヵ月目に持続感染が確認されたことから、全 3 回のワクチン接種を完了する前に感染が生じていたことになる。本中間解析の成績の大部分はワクチン接種完了前に有効性が発現したことを示しており、中間解析を実施した時点から考えると、中間解析時点で認められた有効性は持続感染に対する実際の有効性よりも低く推定されていると考えられる。また、ワクチン接種から 6.4 年に及ぶ追跡調査結果を示す HPV-001/007 試験の併合解析では、ウイルス学的評価項目(12 ヵ月定義の持続感染(VE=100%[81.8, 100])および 6 ヵ月定義の持続感染(VE=100%[90.0, 100]))に対する高い有効性が認められ、ワクチンの有効性が追跡調査期間を通して持続されることが示された。本邦で実施した HPV-032 試験においても、HPV-16 および HPV-18 の持続感染(6 ヵ月定義)に対する統計的に有意な有効性が認められた(VE=100%[20.5, 100])。なお、HPV-032 試験の中間解析 II では、HPV-16 または HPV-18 の持続感染(12 ヵ月定義)が認められた被験者は 1 例(対照群)のみであったため、本ワクチンの持続感染(12 ヵ月定義)に対する有効性を検証することはできなかった。

持続感染(6 ヵ月定義と 12 ヵ月定義)の成績は臨床的評価項目に関する成績と一致していたことから、ウイルス学的評価項目の成績から臨床的なベネフィットを予測し得ることが確認された。

HPV-008 試験では、HPV-16 または HPV-18 に起因する細胞学的異常(ASC-US 以上)に対して統計的に有意な有効性が認められた(VE=82.2%[72.0, 89.2])。また、HPV-001/007 試験の併合解析でも、ASC-US 以上の細胞学的異常に対して 96.7%(87.3, 99.6)の有効性が認められた。HPV-032 試験の中間解析 II では、ASC-US 以上の細胞学的異常に対して 83.4%(-116.2, 99.9)の有効性が認められたものの、99%CI の下限が 0%を下回ったため、統計的な有意差は得られなかった。本ワクチンによる細胞診異常の予防効果によって、検診で細胞診異常と判定されて経過観察措置や治療を行うことが減ると期待されるため、この点も本ワクチンのベネフィットであると考えられる。

表 2.5.6-1 HPV-008 試験、HPV-001/007 試験および HPV-032 試験:HPV-16/18 に起因する本ワクチンの有効性の要約

HPV-16/18 に関連する評価項目	HPV 群		対照群		VE		
	n	N	n	N	%	LL	UL
HPV-008 TVC-1/HPV 型判定アルゴリズム							
HPV-16/18 に起因する CIN1+	1	7788	26	7838	96.1	71.6	100
HPV-16/18 に起因する CIN2+	0	7788	20	7838	100	74.2	100
HPV-008 TVC-1 解析							
HPV-16/18 の一時感染	154	8134	555	8168	72.5	66.0	77.9
HPV-16/18 の 持続感染 (6 ヵ月)	38	6344	193	6402	80.4	70.4	87.4
HPV-16/18 の持続感染 (12 ヵ月)	11	3386	46	3437	75.9	47.7	90.2
HPV-16/18 に起因する ≥ASC-US	30	7788	169	7837	82.2	72.0	89.2
HPV-16/18 に起因する CIN1+	3	7788	28	7838	89.2	59.4	98.5
HPV-16/18 に起因する CIN2+	2	7788	21	7838	90.4	53.4	99.3
HPV-001/007 36 ヵ月時点 (併合 – 総コホート*) 解析							
HPV-16/18 の一時感染*	4	401	70	372	95.3	87.4	98.7
HPV-16/18 の持続感染 (6 ヵ月)*	0	401	34	372	100	90.0	100
HPV-16/18 の持続感染 (12 ヵ月)*	0	401	20	372	100	81.8	100
HPV-16/18 に起因する≥ASC-US	2	505	54	497	96.7	87.3	99.6
HPV-16/18 に起因する CIN1+	0	481	15	470	100	73.4	100
HPV-16/18 に起因する CIN2+	0	481	9	470	100	51.3	100
HPV-032 中間解析 II (ATP 有効性解析コホート)							
HPV-16/18 の一時感染	6	403	33	406	82.2	46.2	95.8
HPV-16/18 の持続感染 (6 ヵ月)	0	358	9	367	100.0	20.5	100.0
HPV-16/18 の持続感染 (12 ヵ月)	0	37	1	23	100.0	-11807.9	100.0
HPV-16/18 に起因する ≥ASC-US	1	402	6	406	83.4	-116.2	99.9

HPV 群= HPV ワクチン
対照群: HAV = A 型肝炎ワクチン(HPV-008 試験および HPV-032 試験)、$Al(OH)_3$ (HPV-001/007 試験)
N = 各群の被験者数
n = 各群において少なくとも 1 件の事象が報告された被験者数
追跡期間は 1 回目接種後の次の日から開始、HPV-032 試験では追跡期間は 3 回目接種後の次の日から開始
VE (%) = Vaccine efficacy (ワクチンの有効性)(条件付正確法)
LL, UL = 97.9% 信頼区間の下限および上限 (HPV-008 試験)
LL, UL = 95% 信頼区間の下限および上限 (HPV-001/007 試験)
LL, UL = 99% 信頼区間の下限および上限 (HPV-032 試験)
* HPV-001/007 試験(併合)のウイルス学的評価項目は有効性の ATP 解析コホートで示した
TVC-1 = Total Vaccinated Cohort 1(総ワクチン接種コホート 1)

HPV-008 試験の中間解析時点で評価した組織病理学的および細胞学的データを含む有効性の評価項目では、感染および病変のほとんどが全 3 回の接種を完了する前にあたる 6 ヵ月目に認められたことから、有効性の発現が早いことが示された。

HPV-008 試験では、通常の医療現場で起こり得る状況を反映させるため、試験開始時の血清抗体の有無を考慮せずに有効性を評価する補足解析を実施した。なお、HPV-008 試験開始時の血清抗体陽性率は HPV-16 および HPV-18 でそれぞれ 13.9%と 10.6%であった。試験参加時における HPV-16 および HPV-18 の血清抗体の有無を考慮せずに有効性を評価した結果、HPV-16 または HPV-18 に起因する CIN2+に対する有効性は、血清抗体陰性症例における効果と同程度であった(VE=100%[78.0, 100]、TVC-1 コホート、HPV 型判定アルゴリズム)。こ

れらの結果から、試験開始時における血清抗体の有無は有効性に影響しないことが強く示唆された。

これらの試験の全データから一般的な患者集団において本ワクチンの予防効果が高いことが示された。また、HPV-008 試験の中間解析では全 3 回の接種の前に癌原性 HPV への曝露のほとんどが検出されたにもかかわらず、ワクチン接種前に HPV に曝露された症例に対しても、ワクチン接種前に HPV 曝露歴のない症例と同様の有効性が認められた。本ワクチンの臨床的およびウイルス学的評価項目に対する本ワクチンの有効性は、6.4 年に及ぶ全追跡期間を通して持続した。

さらに、臨床的評価項目とウイルス学的評価項目を評価した HPV-001/007 試験および HPV-008 試験で得られた有効性の成績から、ウイルス学的評価項目から臨床的なベネフィットを予測できることが示された。

2.5.6.5. 癌原性 HPV に対する有効性(病変部位における HPV DNA の有無は考慮しない)

全世界の子宮頸癌の約 70%は HPV-16 または HPV-18 が原因で発症しており、本邦では子宮頸癌の約 60%が、また、北米では、子宮頸癌の 76%がこれら 2 つの HPV により発症すると推定されている。また、その他の子宮頸癌のほとんどは HPV-16 および HPV-18 以外の癌原性 HPV(HPV-31、HPV-33、HPV-35、HPV-39、HPV-45、HPV-51、HPV-52、HPV-56、HPV-58、HPV-59、HPV-66 および HPV-68)が原因で発症している。癌原性 HPV のうち HPV-45 および HPV-31 は、北米では 3 番目および 4 番目に多い HPV 型であり、子宮頸癌の原因の約 10%を占め、北米では HPV-16、18、45 または 31 を原因とする子宮頸癌は全体の 84%を占める(すなわち、HPV-16、18、45 または 31 を原因とする子宮頸癌の割合は世界的には 78-80%となる)。また、HPV-31 は本邦においても 5 番目に多い HPV 型であり、子宮頸癌の原因の約 5%を占めていると報告されている[Miura, 2006]。

GSK Biologicals 社の HPV ワクチン開発プログラムでは、HPV-16 および HPV-18 以外の癌原性 HPV を多数検出できる SPF_{10} PCR システムを使用した。その結果、子宮頸部に感染するその他の 12 種類の癌原性 HPV(HPV-31、HPV-33、HPV-35、HPV-39、HPV-45、HPV-51、HPV-52、HPV-56、HPV-58、HPV-59、HPV-66 および HPV-68)が検出可能となり、子宮頸癌に関与するほぼすべての癌原性 HPV に対する有効性を検討することができた。なお、これらの 12 種類の癌原性 HPV のうち、HPV-45 および HPV-31 は L1 蛋白の系統分類上、それぞれ HPV-18 および HPV-16 と近縁のウイルスである。

本ワクチンのベネフィットを詳細に検討し、さまざまな癌原性 HPV に対する感染予防についてさらなる評価を行うために、第Ⅱb/Ⅲ相有効性試験である HPV-001/007 試験および HPV-008 試験のデータを解析した。

HPV-001/007 試験および HPV-008 試験では、対象とした被験者集団が異なり、最新の中間解析時点における追跡期間も異なることから、これら 2 試験で認められた成績を個別または

総合的に評価した。その結果、癌原性 HPV に起因する感染や病変形成に対するワクチンの効果には高水準の一貫性が認められた。なお、HPV-16 および HPV-18 以外の HPV 型は感染率が非常に低いことから、HPV-16 および HPV-18 以外の癌原性 HPV に対する有効性について十分な検出力を確保する試験をデザインすることは困難であった。また、HPV-16 および HPV-18 以外の癌原性 HPV は感染率が低いということや、HPV-16 および HPV-18 では他の癌原性 HPV よりも感染から病変形成までの時間が短いという知見が得られていることを勘案すると、他の癌原性 HPV に起因して発生する病変に対する有効性は、HPV-16 または HPV-18 に起因するウイルス学的評価項目に対する有効性よりも遅れて顕在化するものと予想される。そのため、HPV-008 試験の中間解析時における組織病理学的評価は予備的なものになることが予想された。したがって、たとえ持続感染に対しては統計的に有意な効果が認められとしても、いずれかの癌原性 HPV に起因する組織病理学的評価項目(CIN1+および CIN2+)に関して統計的に有意な効果が認められないことは十分に起こり得る。HPV-008 試験の中間解析では、HPV-16 および HPV-18 を含む 14 種のいずれかの癌原性 HPV の持続感染(6 ヵ月定義および 12 ヵ月定義)に対して統計的に有意な有効性が認められた(それぞれ、VE=21.9%[10.7, 31.7]および 38.2% [18.0, 53.7])。TVC-1 に接種回数が 3 回に満たない症例が含まれていることを考慮すると、中間解析で認められたこのような有効性は注目に値するものと考えられた。

これらの結果は、長期追跡調査が 6.4 年にも及ぶ HPV-001/007 試験の成績を裏付けるものとなった。いずれかの癌原性 HPV に起因する CIN2+および CIN1+に対する有効性は、それぞれ 70.0%(14.3, 91.4)および 57.2%(17.2, 79.0)であった。事実、これらの試験では、病変部位の HPV DNA の有無を考慮しない CIN2+および CIN1+の評価において十分な有効性が認められた(それぞれ 71.9%[20.6, 91.9]および 50.3%[12.5, 72.6])。さらに、HPV-001/007 試験の併合解析において、HPV-16 および HPV-18 を含む 14 種類のいずれかの癌原性 HPV の持続感染(6 ヵ月定義)に対する有効性は 22.5%(-10.9, 45.9)であった。

HPV-008 試験において、細胞学的評価項目として評価したいずれかの癌原性 HPV に起因する ASC-US 以上の細胞診異常に対する有効性は 14.3%(1.1, 25.7)であり、HPV-001/007 試験の併合解析では 41.8%(21.7, 57.0)であった。これらの試験における成績の違いは、追跡調査期間の違い、HPV-008 試験では全 3 回のワクチン接種が完了する前に認められた感染によって多くの病変が形成されたのに対し HPV-001/007 試験では多くの感染が全 3 回のワクチン接種が完了後に認められたこと、および HPV-008 試験では試験開始時に癌原性 HPV の感染歴または病変を有する症例も組み入れたためにより複雑なコホートが構成されたことを反映しているものと考えられた。

2.5.6.6. HPV-16 および HPV-18 以外の HPV に対する有効性

癌原性 HPV(子宮頸癌の原因のほぼすべてを占める 14 種類の HPV 型)に関連する評価項目のデータ全体をみると、経過観察および治療の必要性の低減という公衆衛生上重要なベネフィットが得られる可能性が示された。また、すべての癌原性 HPV に対する有効性を評価し

た結果、HPV-16 および HPV-18 以外の HPV 型に対しても有効性が認められたが、子宮頸癌における癌原性 HPV の重要性は型ごとに異なるため、ワクチンの効果についてより詳細に理解するためには、個々の癌原性に対する有効性を検討することも重要である。

HPV-16 および HPV-18 以外の特定の癌原性 HPV に対する有効性を詳細に解析した結果、HPV-18 および HPV-16 と系統発生的にそれぞれ近縁の HPV-45 および HPV-31 に対して一貫した有効性が認められた。興味深いことにこれら 2 種類の HPV 型は、北米では子宮頸癌の原因として HPV-16 および HPV-18 に次いで多く検出されている癌原性 HPV である。GSK Biologicals 社の HPV ワクチン開発プログラムで実施した HPV-001 試験、HPV-001/007 試験(HPV-007 試験の 36 ヵ月目の最終解析との併合解析)、HPV-008 試験(中間解析)および HPV-032 試験(中間解析 II)において、これら 2 種類の癌原性 HPV に対して認められた有効性の要約を表 2.5.6-2 に示す。試験間の一貫性を確保すべく、HPV-001 試験の ITT コホート、HPV-001/007 試験の総ワクチン接種コホート、HPV-008 試験の TVC-1 および HPV-032 試験の総ワクチン接種コホート(TVC)の成績を示した。

HPV-45 と HPV-31 に対する有効性は、HPV-001/007 試験の 12 ヵ月目の中間解析にて初めて認められた[Harper, 2006]。その後の HPV-001/007 試験の 36 ヵ月目の最終解析(全体の追跡調査期間は 6.4 年)でも、両型の一時感染に対する有効性があるとの結論が得られ、HPV-31 に対する有効性は 50.3%(13.7, 72.2)、HPV-45 に対する有効性は 82.6%(54.2, 94.8)であった(2.5.4.3.6.2 参照)。本試験の対象集団において、HPV-45 および 31 の一時感染に対する有効性は 1 回目のワクチン接種の 6.4 年後まで持続した。一方、対照群ではこの 6.4 年の追跡調査期間を通して一時感染の症例が増加したことから、HPV への曝露が絶えず発生していたことが明らかとなった。HPV-008 試験の中間解析でもこれらの結果を裏付ける結果が得られ、一時感染に対する予防に加え、HPV-31 の持続感染(6 ヵ月定義)に対して 36.1%(0.5, 59.5)、HPV-45 の持続感染(6 ヵ月定義)に対して 59.9%(2.6, 85.2)の予防効果が認められた。また、HPV-001/007 試験では HPV-31 と HPV-45 の一時感染に対する予防効果が認められ、さらに HPV-008 試験ではより臨床的な意義の大きい持続感染に対する予防効果も認められた。HPV-008 試験の中間解析では、検出力不足のために各癌原性 HPV の持続感染(12 ヵ月定義)に対する予防効果を十分に検討できなかったが、この中間解析における重要な結果として、HPV-16 および HPV-18 以外の癌原性 HPV の持続感染(12 ヵ月定義)に対して有意な有効性が認められた(VE=27.1%[0.5, 46.8]、探索的評価項目)。癌原性 HPV の感染のほとんどが全 3 回のワクチン接種を完了する前に認められたことを考慮すると、この結果は全 3 回接種後に長期間にわたり得られる予防効果よりもおそらく低く推定されていると考えられる。

さらに、HPV-008 試験におけるすべての細胞学的異常(ASC-US 以上)の評価では、HPV-45 に対する有意な有効性が認められ(56.1%[6.2, 80.9])、HPV-31 でも十分に有効性が認められた(33.8%[-2.1, 57.5])。これらの結果は HPV-001/007 試験の併合解析のデータと完全に整合していた。

HPV-032 試験では、HPV-31 および HPV-45 に関するこれらの評価項目に対する有効性を評価するだけの検出力がなかった。

表 2.5.6-2 HPV-008 試験、HPV-001 試験、HPV-001/007 試験および HPV-032 試験: HPV-31 および HPV-45 に起因する本ワクチンの有効性の要約(北米において HPV-16 および HPV-18 の次に多く認められる 2 種類の HPV 型)

HPV		HPV-001 (ITT コホート)			HPV-001/007 (総コホート)			HPV-008 (TVC-1)			HPV-032 (TVC)		
型	評価項目	HPV 群	対照群	VE (LL;UL)	HPV 群	対照群	VE (LL;UL)	HPV 群	対照群	VE (LL;UL)	HPV 群	対照群	VE (LL;UL)
45	一時感染	0	8	100 (52.8;100)	5	27	82.6 (54.2;94.8)	50	115	56.5 (35.4;71.3)	0	0	-
	6 ヵ月持続感染	0	2	100 (-89.4;100)	2	6	67.8 (-79.8;96.8)	10	25	59.9 (2.6;85.2)	0	0	-
	12 ヵ月持続感染			-	0	2	100 (-415.5;100)	3	8	62.3 (-93.2;95.4)	0	0	-
	≥ASC-US	0	3	100 (-26.2;100)	1	6	84.0 (-31.7;99.7)	14	32	56.1 (6.2;80.9)	0	0	-
	CIN1+			-	0	0	-	0	5	100 (-49.2;100)			-
	CIN2+			-	0	0	-	0	1				-
31	一時感染	7	19	61.0 (6.6;83.7)	21	40	50.3 (13.7;72.2)	156	256	38.9 (22.5;52.0)	12	11	-8.6 (-258.0:66.5)
	6 ヵ月持続感染	2	4	50.5 (-170.2;90.9)	8	12	35.9 (-70.6;77.3)	47	74	36.1 (0.5;59.5)	4	2	-98.6 (-5104.0;83.4)
	12 ヵ月持続感染			-	6	5	-16.4 (-382.1;70.4)	15	17	10.8 (-115.2;63.6)	2	0	-
	≥ASC-US	5	7	30.0 (-121.0;77.8)	10	15	35.9 (-52.4;74.3)	50	76	33.8 (-2.1;57.5)	3	0	-
	CIN1+			-	1	2	51.5 (-830.7;99.2)	11	12	7.5 (-166.1;68.3)			-
	CIN2+			-	0	0	-	4	4				-

HPV 群= HPV ワクチン
対照群: HAV = A 型肝炎ワクチン(HPV-008 試験および HPV-032 試験)、$Al(OH)_3$ (HPV-001/007 試験)
"-" = 1 例も存在せず、HPV-001 試験および HPV-032 試験では CIN1+および CIN2+計算を実施せず、また、HPV-008 試験では有効性の逐次解析規則のため計算を実施せず
HPV-001/007 の併合解析は HPV-007 試験の HPV-001 試験の 1 回目ワクチン接種から 6.4 年間追跡の最終報告書(36 ヵ月)の結果を示す
追跡期間は 1 回目接種の次の日から開始
VE (%) = Vaccine efficacy (ワクチンの有効性) (条件付正確法) (HPV-001 での Cox 回帰を除く)
LL, UL = 97.9% 信頼区間の下限および上限 (HPV-008 試験)
LL, UL = 95% 信頼区間の下限および上限 (HPV-001 試験および HPV-001/007 試験)
LL, UL = 99% 信頼区間の下限および上限 (HPV-032 試験)
TVC-1 = Total Vaccinated Cohort 1(総ワクチン接種コホート 1)
Data Source: HPV-008 中間報告書、HPV-007 最終報告書(36 ヵ月)、HPV-001 試験報告書および HPV-032 中間報告書 II

HPV-16 および HPV-18 以外の癌原性 HPV は HPV-16 および HPV-18 に比べて感染率が低く、疾患の進行が遅いことを考慮すると、HPV-008 試験の早期の中間解析でウイルス学的評価項目における有効性が検証されたことは注目に値する。さらに、持続感染のほとんどが全 3 回のワクチン接種が完了する前に認められたことから、有効性が早期に認められることが示された。これに関連して、HPV-008 試験の ATP 有効性コホートを対象とした中間解析で得られた結果は、この解析が 3 回のワクチン接種スケジュールを完了した被験者を対象に、

3 回目接種の翌日から評価のための追跡調査を開始したことを考慮すると、有益であると考えられた。ATP 有効性コホートを対象として実施した中間解析では、HPV-45 の感染例数が少なかったため結果を十分に評価することはできなかったが、HPV-31 に関連する評価項目については比較的症例数が多かった。HPV-31 の持続感染(6 ヵ月定義)に対する有効性の点推定値は、ATP 有効性コホートにおいて 58.2%([5.6, 83.0]、本ワクチン群 12 例、対照群 29 例)であり、TVC-1 を対象として算出した点推定値(36.1%[0.5, 59.5])よりも高かった(詳細は 5.3.5.1 の HPV-008 試験の中間報告書を参照)。

HPV-008 試験の成績は、ワクチン接種前に HPV 感染または細胞診異常(CIN の存在を示す)が認められた症例を含む被験者集団から得られたものである。本試験では追跡調査を長期にわたり実施することで、ワクチン接種の全体的なベネフィットがさらに明らかになると思われる。

交差予防の機序は現時点では明確になっていないが、中和抗体または抗体によるウイルスの除去によって直接的に予防される可能性、または HPV 感染に対する自然応答を強化また促進する抗体または T 細胞応答によって間接的に予防される可能性がある。

HPV-45 および HPV-31 に対する交差予防の効果をより詳細に検討するため、ワクチンがこれら 2 種類の HPV 型に対して誘導する免疫応答を、液性免疫応答および細胞性免疫応答の観点で評価した。

本ワクチンは、ワクチン抗原が誘導する免疫応答と同様の動態を示し HPV-31 および HPV-45 にも結合能(ELISA で測定)を有する交差反応抗体を誘導した。抗体価は 7 ヵ月目時点で最高値を示した後、25-32 ヵ月目でプラトーに達し、1 回目のワクチン接種後 56 ヵ月にあたる 51-56 ヵ月目まで高水準の抗体価が持続した。さらに、免疫応答がピークに達した 7 ヵ月目における抗体価は、HPV-31 および HPV-45 の自然感染時に誘導された抗体価のそれぞれ 6.9-8.2 倍および 9.1-12.7 倍であった。しかし、HPV-31 および HPV-45 に対する交差中和抗体価は低かった。本ワクチンは、HPV-31 と HPV-45 に特異的な CD4 T 細胞応答および記憶 B 細胞も誘導した。これらの結果から、交差予防の機序が複合的であることが示唆され、抗体を介する免疫応答と T 細胞の活性化の両方が関与していると推察された。

結論として、これらの有効性試験成績から HPV-16 および HPV-18 以外の HPV 型に対する予防効果が示され、GSK Biologicals 社の HPV ワクチンに付加的な公衆衛生上のベネフィットがあることが示された。特に、HPV-45 および HPV-31 に対しては、1 回目接種から 5.5 年に及ぶ追跡調査期間において予防効果が示され、本ワクチンによって付加的なベネフィットが期待できることが示された。HPV-008 試験で示された持続感染に対する効果は、感染率の高い HPV(HPV-16 など)により発症する子宮頸部前癌病変および子宮頸癌に対する有効性を予測できる代替評価項目であるため、とりわけ重要であると考えられる。癌原性 HPV の生物学的特徴および HPV-008 試験の中間解析の時期を考慮すると、ウイルス学的および臨床

的評価項目に関するイベントは今後の追跡調査でも引き続き発生し、これまでに得られた結果がさらに裏付けられるものと予想される。

子宮頸癌は、重篤かつ生命を脅かす疾患とされていることから、GSK Biologicals 社の HPV ワクチンが HPV-16 および HPV-18 以外の癌原性 HPV(全体ならびに HPV-31 および HPV-45)に対しても有効性を示すことは、本ワクチン製剤の組成に基づいてもたらされる液性免疫応答と細胞性免疫応答の複合的な相互作用によるベネフィットであると考えられる。このような有効性に関するベネフィットは、海外で市販されている HPV ワクチンである Gardasil®には認められていないベネフィットである。なお、本邦では子宮頸癌、HSIL および LSIL のそれぞれ 64%、43%および 22%が、癌原性の HPV-16、18 および 31 の感染により発生している。北米では子宮頸癌、HSIL および LSIL のそれぞれ 84%、68%および 41%が、癌原性の HPV-16、18、45 および 31 の感染により発生している。

2.5.6.7. その他の年齢層への臨床データのブリッジング

2.5.6.7.1. HPV への曝露歴のない女性および思春期女性(HPV に感染していない女性)へのワクチン接種

HPV の感染率は、性行動を開始した若い女性でもっとも高い。思春期女性では子宮頸部に生物学的変化が生じることから若い女性は特に HPV に感染しやすい。また、この時期は癌原性 HPV への感染の重要な要因であると考えられる性行動が始まる時期でもある。HPV 感染が性行動の開始直後から起こることは、米国の 14-19 歳の女性で癌原性 HPV の感染率が高いことからも明らかになっている。このように、この年齢層についての生物学的知見および疫学的知見は、HPV に曝露される前にワクチンを接種する必要性があることを裏付けている。10-14 歳の年齢層を含む若い女性に早期にワクチンを接種し感染を予防することは、癌原性 HPV の感染予防、さらには子宮頸癌の予防をもたらす合理的な対策であると、GSK Biologicals 社は考えている。

15 歳未満の女性を対象としたウイルス学的、細胞学的および組織病理学的評価項目に対する有効性の評価は、倫理的側面、法的側面および実施面から実施できなかった。したがって、GSK Biologicals 社は、有効性がすでに確立されている 15-25 歳の集団のデータを 10-14 歳の集団へブリッジングすべく、免疫学的評価項目を検討する試験(HPV-012 試験)を実施した。また、本邦で実施した HPV-032 試験において確立された 20-25 歳の日本人女性における有効性データを 10-15 歳の日本人女性の集団へブリッジングすべく、免疫学的評価項目を検討する試験(HPV-046 試験)を実施した。

免疫原性

HPV-012 試験では、10-14 歳群と 15-25 歳群の間に免疫学的な非劣性が確認された。10-14 歳群において本ワクチンにより誘導される抗体の抗体価は、他のワクチンと同様に、15-25 歳群に比べて高いと予想された。そして、実際に 10-14 歳群の両抗原に対する GMT は 15-25 歳群に比べて有意に高く(2 倍超)、予想通りの結果が得られた。また、本邦で実施した HPV-

046 試験では、10-15 歳の日本人女性において本ワクチンにより誘導された両抗原に対する GMT が、海外の HPV-012 試験で確認された 10-14 歳群における GMT と同程度であり、また、本邦の HPV-032 試験で確認された 20-25 歳の日本人女性における GMT と比べて 2 倍超の高値であることが確認された。

オーストラリア、アジア、ラテンアメリカおよび欧州において多様な人種･民族の 10-14 歳の女性 2067 例を対象に実施した大規模試験(HPV-013 試験)では、10-14 歳群に認められた高い免疫原性を裏付ける結果が得られた。HPV-001 試験の 18 ヵ月目に 15-25 歳の被験者が示した血清学的反応(抗体価の低下とプラトー期の始まりの間の変曲点)と比較すると、ワクチンが 10-14 歳群に誘導した HPV-16 および HPV-18 に対する GMT は、15-25 歳の GMT のそれぞれ 4.8 倍および 3.2 倍であった。したがって、10-14 歳の女性における抗体価は、有効性が示された他試験の被験者対象集団でみられた抗体価を大きく上回ることが示された。

前述したように、10-14 歳の被験者を対象に有効性を直接検証することは不可能であった。しかし、試験開始時に癌原性 HPV の感染および子宮頸部病変が認められない被験者を組み入れた HPV-001/007 試験のコホートにおける試験成績の考察から、思春期女性における有効性を推察することができた。なお、HPV-001/007 試験では、この集団において GSK Biologicals 社の HPV ワクチンが、追跡調査期間を通して統計的に有意な有効性を示すことが確認されている。また、本邦で実施した HPV-046 の結果から、本邦の 10-15 歳の女性における本ワクチンの免疫原性は、海外の 10-14 歳の女性における免疫原性と同程度であり、また、本邦の 20-25 歳の女性における免疫原性よりも高いことが確認された。以上のことから、本邦の思春期女性においても、本ワクチンの有効性が期待できると考えられた。

安全性

HPV-012 試験および HPV-013 試験から成る 10-14 歳の大規模な安全性データベースも、この年齢層の女性へのワクチン接種を支持するものとなった。さらに、これより高い年齢層の女性の試験データ(15-17 歳の被験者 6316 例のデータも含まれる)もこの安全性データベースに追加された。その結果、低年齢層集団では特定局所症状がもっとも多く報告されたが、全 3 回のワクチン接種スケジュールの遵守状況はきわめて良好であった。また、本邦の 10-15 歳を対象とした HPV-046 試験の安全性データも、本邦におけるこの年齢層の女性へのワクチン接種を支持するものとなった。

結論

本ワクチンは海外の 10-14 歳の女性に強力な免疫応答を誘導することが確認されている。本邦で実施した 10-15 歳の女性を対象とした試験においても、強力な免疫応答が確認され、その免疫応答は、有効性が示された集団での測定結果を上回っていた。性行動を開始する前の若い女性に対する本ワクチンの接種は、若い女性に不可欠な長期にわたる持続的な予防効果をもたらすことから、この年齢層において強力な免疫応答が誘導されたことは特に重要であると考えられる。また、本ワクチンの免疫応答がワクチン接種から 18 ヵ月(現在までの最

長追跡調査期間)以上にわたって持続した点も重要である。有効性が低年齢層集団においても長期にわたり持続することは、ワクチン接種前に癌原性 HPV に感染していない集団を組み入れた HPV-001/007 試験のデータから推察することができる。なお、10-15 歳の女性では有効性の持続期間が重要であると考えられるが、HPV-007 試験では 6.4 年に及ぶ優れた長期有効性が確認されている。

2.5.6.7.2. 26 歳以上の女性(HPV の感染歴のない女性および感染歴のある女性)へのワクチン接種

疫学データによると、HPV 感染率は若年女性でもっとも高く、年齢が高くなるに従い減少し、25-55 歳の女性における癌原性 HPV の年間感染率は約 5%である[Bory, 2002; Dalstein, 2003; Franco, 1999; Munoz, 2004b; Sellors, 2003]。HPV-16 はもっとも検出頻度の高い HPV 型であるが、26 歳以上で HPV-16 および HPV-18 のどちらにも曝露された経験のない女性もいる。実際に、HPV-015 試験のベースライン時のデータでは、26 歳以上の女性の HPV-16 および HPV-18 に対する血清抗体陽性率は 16%未満にすぎず、HPV-16 および HPV-18 の HPV DNA 陽性率は 1%未満である。しかし、性行動を行う女性では HPV 感染のリスクが継続している。また、年齢が高くなるに従い HPV の持続感染のリスクが高くなるため[Castle, 2005a]、ハイグレード病変や子宮頸癌を発症するリスクも高くなる。このように、成人女性において癌原性 HPV の感染のリスクが継続することと感染が持続することは、この年齢の女性において予防の medical needs があることを示しており、結果的に成人女性に対するワクチン接種が妥当であることを示している。さらに、成人女性へのワクチン接種は、長期にわたり子宮頸癌の予防効果をもたらすばかりでなく、子宮頸部検診ならびに細胞学的異常や組織学的異常の経過観察および治療といったような HPV 感染に起因する疾患による経済的負担および精神的負担を軽減するものと期待される。

本申請では、ワクチンを 26 歳以上の女性にも適用するために、この年齢層に関する重要な 2 つの側面について評価した。(1)26-55 歳の女性における免疫原性、および現在または過去に HPV への曝露/感染が認められる女性における有効性、(2)全集団における安全性、および HPV 感染歴/HPV による疾患の既往歴を有する被験者の部分集団における安全性

50 歳までの女性を対象として安全性および免疫原性を評価する試験を実施すれば、26 歳以上の女性にも本ワクチンを適用できるかもしれないとの FDA 審査チームの見解も踏まえ、GSK Biologicals 社は 15-55 歳の健康な女性被験者を対象に、年齢別の安全性および免疫学的なブリッジングを検討する試験を実施した(HPV-014 試験)。

免疫原性

HPV-014 試験では、本ワクチンが 26 歳以上の女性に対して免疫原性を有することが示された。また、すべての被験者で血清抗体陽転が確認された。他のワクチン(インフルエンザワクチン、肝炎ワクチンなど)と同様に、被験者の年齢が高くなるに従い抗体価が低くなる傾向がみられたが、これはおもに加齢に伴う免疫能低下と関連している可能性が高い。

HPV-16 または HPV-18 に対する有効抗体価の下限値は決定されていないが(このおもな理由として、本ワクチンが高い有効性を示すことと、自然感染では完全な防御を誘導できないことがある)、有効性試験の結果を、免疫学的ブリッジング試験における抗体価分布のベンチマークとして用いた。26 歳以上の女性における免疫応答の特性をさらに解析するため、HPV-014 Ext 試験における 18 ヵ月目の血清学的データを HPV-007 試験のプラトー期に測定された抗体価と比較した。HPV-007 試験のプラトー期(18 ヵ月目ごろにプラトーに達する)では有効性が持続することが確認され、生体防御が成立すると思われる抗体レベルについての情報が得られている。また、自然感染の除去に成功した女性(特定の HPV 型に対して HPV DNA 陰性かつ血清抗体陽性; HPV-008 試験)において測定された抗体価との比較も行った。感染防御と抗体価の関係が最終的に明確になるとすれば、感染防御が成立する抗体価はこれら 2 つのベンチマークの間にあるものと予測される。HPV-014 Ext 試験で認められた両抗原の逆累積分布曲線は 18 ヵ月目に両ベンチマークを上回ったが、例外として 46-55 歳では抗 HPV-18 抗体価の範囲が HPV-007 試験のプラトー期に比べてわずかに低かった。しかし、ワクチン接種後の抗体価は自然感染時の 9.25 倍に達していた。このことから、26 歳以上の被験者で認められた免疫応答は、子宮頸癌の原因となる HPV-16 および HPV-18 の感染を予防するのに十分であると考えられた。

この年齢層では全被験者で両抗原に対する血清抗体陽転が確認され、試験開始時に血清抗体陽性の被験者と血清抗体陰性の被験者において全 3 回のワクチン接種終了後 1 ヵ月目の GMT が同程度であった。これらの成績より、ワクチン接種前の血清抗体の有無は免疫応答に影響を及ぼさないことが確認された。

さらに、HPV-014 Ext 試験で頸膣管検体中の抗 HPV-16 抗体および抗 HPV-18 抗体を測定した結果、対象となるすべての年齢層(15-55 歳の女性)で血清抗体価と頸膣管検体中抗体価に高い相関が認められ、ほとんどの被験者の頸膣管検体中より両抗原に対する抗体が検出された。これらの結果から、血中の抗体が子宮頸部に濾出することが示唆された。

HPV への現在または過去に曝露または感染が認められる女性における有効性

2006 年に米国で開催された Gardasil®の VRBPAC 会議では、現在または過去に HPV への曝露または感染が認められる(すなわち HPV DNA 陽性かつ血清抗体陽性の)女性における疾患の進行に関して、理論的リスクが FDA より提起された。また、米国では本ワクチンの申請前に行われた GSK Biologicals 社との協議において(VRBPAC より前に実施された)、FDA の審査チームから、年齢が 26 歳以上で HPV DNA 陽性かつ血清抗体陽性の女性の部分集団に関する理解を深める必要性があるとの見解が示された。GSK Biologicals 社は、この部分集団における有効性を詳細に検討すべく、HPV-008 試験にてベースライン時の HPV DNA および血清抗体が陽性であった被験者における有効性を詳細に検討し成績を本申請資料に記載した。また、6200 例を超える 26 歳以上の女性を対象とする安全性の併合解析から得られた安全性情報も併せて記載した。

HPV-008 試験は、HPV に対して多様な曝露レベルを呈する一般集団(現在または過去に曝露または感染が認められる女性を含む)における有効性を評価するためにデザインされ、現在または過去に HPV の感染歴または HPV 関連疾患を有する被験者も試験に組み入れられたことから、本試験のデータは特に有用である。本試験では、HPV-16 または HPV-18 DNA 陽性の女性を対象に、HPV-16 および HPV-18 の血清抗体の有無別の補助解析を実施することができた。このデータから、ワクチン接種前における血清抗体の有無は有効性に影響を及ぼさないことが示された(TVC-1 コホートに HPV 型判定アルゴリズムを適用して、ベースライン時の HPV-16 および HPV-18 の血清抗体の有無を考慮せずに解析した結果、本ワクチンの有効性は 100%[78.0, 100]であった)。ワクチン接種前に HPV-16 DNA または HPV-18 DNA が陽性の被験者では、ワクチン接種時に認められた HPV-16 または HPV-18 に起因する組織病理学的病変に対する予防効果は認められなかった。逆に、これらの被験者において HPV-16 および HPV-18 を原因とする子宮頸部疾患が増悪するという証拠は認められなかった。この知見により本ワクチンの予防的性質がさらに裏付けられた。さらに、試験参加時に HPV-16 または HPV-18 のいずれか一方に感染していた場合にも、もう一方の HPV-16 または HPV-18 に対する有効性が確認された。

安全性

26 歳以上(72 歳まで)の女性 6240 例(うち 3357 例が少なくとも 1 回本ワクチンの接種を受けた)を対象とする安全性の併合解析を実施した結果、この年齢層において本ワクチンの接種に伴う安全性の問題は認められなかった。さらに、本ワクチンは、現在または過去に HPV への曝露が認められる女性や、HPV 関連疾患があり治療中または未治療の女性に接種しても安全性の問題は認められなかった。

結論

女性において、癌原性 HPV への感染は生涯を通じて比較的高い頻度で発生し、成人女性における HPV 感染は若年女性に比べて持続性の経過をたどる傾向があるため、HPV に感染した成人女性は子宮頸癌を発症するリスクが高い。HPV-008 試験、HPV-014 試験および HPV-014 Ext 試験のデータを併合した結果、HPV への曝露の程度がさまざまに異なる女性から成る一般集団において本ワクチンの有効性が確認され、26-55 歳の女性において本ワクチンの免疫原性が確認された。また、試験開始前に HPV に曝露されていた女性において、疾患進行のリスクを示すデータは認められなかった。さらに、26 歳以上の 6240 例の女性についての安全性データから、本ワクチンがこの集団においてもおおむね安全であり忍容性も良好であることが明らかとなった。現在、26 歳以上の女性においては HPV 感染、HPV 感染による病変および子宮頸癌の予防に関する medical needs が満たされていないが、GSK Biologicals 社は本ワクチンの予防接種によってこの medical needs が満たされるものと考えている。したがって、55 歳までの女性において示されている免疫原性の成績および 6200 例を超える 26 歳以上の女性から得られた安全性の成績に基づいて、GSK Biologicals 社の HPV ワクチンが 26 歳以上の部分集団で使用できるようになることが望まれる(ただし、年齢による

接種制限は不要)。また、現在、26 歳以上の女性では medical needs が満たされておらず、常に新たな感染および感染に起因する疾患のリスクに曝されているため、このような女性においても本ワクチンの接種が必要である。

2.5.6.8. 安全性の評価

アジュバント AS04(0.5mL 中に MPL 50µg と[水酸化アルミニウムとして]アルミニウム 500µg を含有)を添加した本ワクチンの安全性は、非臨床試験および臨床開発プログラムにおいて広範に検討された。

非臨床試験

マウス、サル、ウサギおよびラットの動物モデルを用いて実施した非臨床試験において、本ワクチンの安全性プロファイルが十分に明らかにされた。ワクチン接種の対象となる集団の特徴を考慮し、本ワクチンでは毒性の評価として生殖発生毒性試験を実施した。全体として本ワクチンに全身毒性の徴候は認められなかった。結果的に一過性の局所作用だけが認められ、回復することが示された。また、これらの毒性は、ワクチン製剤の作用によって集まった炎症細胞により発現することが予測されるものであった。注射部位の反応は、ワクチン抗原に対して免疫応答が誘導され、アジュバントにより免疫応答が増強されていることを示すものである。これらの試験により、本ワクチンがヒトに対して HPV 感染および感染に起因する疾患を予防する目的で利用できることが示された。

安全性データベース

現在までに、本ワクチンに関する大規模な安全性データベースが構築されている。本データベースに含まれる海外の女性被験者のうち 16142 例が 1 回以上ワクチンの接種を受けており、うち 1194 例が 10-14 歳、11591 例が 15-25 歳(うち 6316 例が 15-17 歳)、3357 例が 26 歳以上(72 歳以下)であった。また、本邦の女性被験者のうち 619 例が 1 回以上ワクチンの接種を受けており、うち 100 例が 10-15 歳、519 例が 20-25 歳であった。本ワクチンの総接種回数は 45000 回を超えた。追跡調査の期間は試験によって異なり、10-14 歳と 26 歳以上の被験者集団については、1 回目ワクチン接種後 18 ヵ月目までの安全性データが得られ(それぞれ HPV-013 Ext 試験の 18 ヵ月目と HPV-014 Ext 試験の 18 ヵ月目)、15-25 歳の被験者では 1 回目ワクチン接種の 6.4 年後までのデータが得られている(HPV-001/007 試験)。

特定および特定外症状、医学的に重要な有害事象ならびに重篤な有害事象

海外で評価を行った 3 つの年齢層において、本ワクチン群での発現頻度が対照群に比べ高かったものは、局所の特定症状(注射部位疼痛、注射部位紅斑および注射部位腫脹)、ならびに全身の特定症状として報告された筋痛であった。しかし、接種回数が増えても臨床的に意義のある症状の増加は認められず、報告された特定の局所および全身症状のほとんどは軽度から中等度であり、ほとんどがワクチン接種後 3-4 日以内に消失した。概して予防薬や治療薬の使用の増加は認められず、全 3 回のワクチン接種のコンプライアンスへの影響も認められなかった。有害事象による中止率は低く、各群で同程度であった。特定症状の発現率は本

ワクチン接種後に増加したが、本ワクチンの 3 回接種の忍容性または許容可能性には影響しないと結論付けられた。

また、本邦で実施した HPV-032 試験において、本ワクチン群での発現頻度が対照群に比べ高かったものは、局所の特定症状(注射部位疼痛、注射部位紅斑および注射部位腫脹)、ならびに全身の特定症状として報告された疲労、関節痛および筋痛であった。しかし、接種回数が増えても臨床的に意義のある症状の増加は認められず、報告された特定の局所および全身症状のほとんどは軽度から中等度であり、ほとんどがワクチン接種後 3-4 日以内に消失した。

海外において、ワクチン接種後 30 日以内に発現した特定外事象、医学的に重要な事象(第Ⅲ相試験でワクチン接種後から試験終了まで評価した)および重篤な有害事象(ワクチン接種後から安全性の追跡調査期間を通して評価した)については、どの年齢層においても本ワクチン群と対照群間で差は認められなかった。また、本邦で実施した HPV-032 試験において、ワクチン接種後 30 日以内に発現した特定外事象、医学的に重要な事象および試験の中止に至った有害事象については、本ワクチン群と対照群間で差は認められなかった。

慢性疾患および自己免疫障害の新たな発症

自己免疫に関連する事象についての CBER の要求事項を満たすために、慢性疾患の新たな発症と、特に自己免疫障害の新たな発症について評価した。慢性疾患の新たな発症は治験責任医師によって報告され、GSK Biologicals 社内の医師が盲検下で、事前に定めた慢性疾患を示唆する症状や病態のリスト(MedDRA コードを使用)で構成されるアルゴリズムに基づいて、安全性データを評価した。海外において、新たな慢性疾患または自己免疫障害の発症頻度は低く、本ワクチン群と対照群で同程度であり、ある事象だけが多く報告されることもなかった。本解析は約 25000 例の被験者を対象としているが、一般集団での自己免疫障害の頻度が低いため、本臨床開発プログラムでの評価には限界があった。したがって、これらについては進行中の臨床開発プログラムおよび承認後に計画している研究において、さらに評価していく予定である。また、本邦で実施した HPV-032 試験においても、新たな慢性疾患または自己免疫障害の発症頻度は低く、本ワクチン群と対照群で同程度であり、ある事象だけが多く報告されることもなかった。

妊娠および妊娠の転帰

非臨床試験では、妊娠の転帰に関する潜在的リスクは示されなかった。CD ラット(Sprague-Dawley 系)にヒト用量の 5 分の 1(HPV-16 L1 蛋白と HPV-18 L1 蛋白各 4μg)の抗原を接種する生殖試験の結果、本ワクチンによる受胎能への影響または胎児への影響を示す証拠は認められなかった。また、上記の抗原用量にて有意な抗体反応が誘導された(妊娠中と出生後の期間を含む)。交配前 30 日の雌ラットへの本ワクチン接種は、発情周期、交尾行動および受胎能に影響を及ぼさなかった。妊娠ラットとその胎児から得た血清学的データから、妊娠中に抗 HPV-16 抗体および抗 HPV-18 抗体が経胎盤的に母動物から胎児に移行することが示唆された。しかし、妊婦を対象とした適切かつ十分な比較対照試験は行われていない。

本ワクチンの開発では、妊婦を対象とする特別な試験は実施していない。また、すべての臨床試験において、被験者には最後のワクチン接種の 2 ヵ月後まで避妊を継続することが指導された。また、各回のワクチン接種前には妊娠検査を実施し、妊娠が認められた場合は接種を中止した。海外の妊娠および妊娠の転帰に関する調査では、頻度順に正常児出産、選択的妊娠中絶および自然流産が多く発生し、本邦の HPV-032 試験では、頻度順に選択的妊娠中絶、正常児出産および自然流産が多く発生した。また、海外において特定の転帰(正常児出産、異常児出産[先天異常を含む]、早産、選択的妊娠中絶または自然流産)が報告された被験者の割合は、併合解析と主要な大規模試験(HPV-008 試験)の両方において接種群間で同程度であった。本邦の HPV-032 試験においても特定の転帰が報告された被験者の割合は両群間で同程度であった。海外において、本ワクチン群では異常児出産(先天異常を含む)の報告頻度が対照群より低かったが、報告数がきわめて少なかったため、いかなる結論も導くことはできなかった。本邦では異常児出産(先天異常を含む)の報告はなかった。海外試験の併合解析における自然流産全体の報告頻度は、各治療群(水酸化アルミニウムのプラセボ対照を含む)で同程度であり、米国の疫学調査で報告された一般女性における自然流産の発現率の範囲(13-16%)の下限に近かった[Goldhaber, 1991; Ventura, 2000]。HPV-008 試験の妊娠に関する総合的な解析でも同様の結果が認められた。

HPV-008 試験において、ワクチン接種の 30 日前から 45 日後までの間に最後の月経がみられた女性を対象として探索的な補助解析を実施した。その結果、異常出産に至った妊娠の割合には相違点がみられ、異常児出産の頻度は対照群で高く、選択的妊娠中絶および自然流産の頻度は本ワクチン群で高かった。ただし、解析対象の部分集団は妊娠の状態に関する無作為化を行っておらず、これらの部分集団における異常出産例数は少なかった。自然流産の症例に関してさらなる探索的な補助解析を行った結果、本ワクチン群で認められた自然流産の頻度は、妊娠した時期がワクチン接種の 30 日前～1 日前の被験者(10.9%)と接種後 0～45 日の被験者(11.4%)との比較でほぼ同程度であった。これらの頻度は、併合解析のプラセボ群で同時期に妊娠した被験者における頻度と同程度であり、前述した米国の一般女性における自然流産の発現率の範囲の下限付近またはそれ以下であった。さらに、HPV-008 試験と進行中の HPV-009 試験のデータを比較した結果、ワクチン接種前後に発生した自然流産の頻度の相違点を、接種または流産発生時の胎児の在胎齢と関連づける一貫したパターンは確認できなかった。妊娠の転帰に関する前臨床試験成績、自己免疫の機序に関する仮説についての専門家の意見と考察からは、自然流産を引き起こすようなメカニズムについての裏付けは得られなかった。

妊娠については、2 つの安全性モニタリング委員会(HPV-008 試験、HPV-013 試験および HPV-015 試験を監督する IDMC と HPV-009 試験を監督する DSMB)が独立した評価を行った。DSMB が現在までに実施した追加解析では、自然流産とワクチンについて一貫性のある関連性は認められていない。本委員会は、上記の相違が偶発的に認められた可能性を否定できな

かったため、妊娠初期の転帰の疫学研究についての専門家と協議の上、さらに詳細な解析を実施するよう要請した。

GSK Biologicals 社は、進行中の試験を継続しても問題ないとの連絡を受けているが、記述的データの追加について検討中である。

本ワクチンの臨床開発において、妊娠の転帰に関する正式な試験は実施されていない。さらに、妊娠の転帰に関するデータは限られており、各部分集団のわずかな妊娠例について探索的解析が実施されている。現時点では、妊婦への本ワクチン接種を推奨するだけの十分なデータが得られていないと考えられる。GSK Biologicals 社は、ワクチン接種を妊娠終了後まで延期することを推奨する。妊娠の転帰に関する正式な試験が行われていない新規のワクチンでは、進行中の試験および承認後の調査で妊娠関連の事象を厳密にモニタリングする必要性があることを GSK Biologicals 社は認識している。このため、GSK Biologicals 社では、米国において妊娠の転帰に関するプロスペクティブな情報を収集すべく、本ワクチン接種を受けた妊婦の登録体制を整備する計画である。地域集団ベースの無作為化比較対照試験および第Ⅳ相試験からも妊娠の転帰に関するデータが得られる予定である。これらの計画の詳細を Risk Management Plan に記す(5.3.5.4 参照)。

IDMC と DSMB による HPV 開発プログラムの概括評価

10-14 歳(HPV-013 試験)、15-25 歳(HPV-008 試験、HPV-009 試験)および 26 歳以上(HPV-015 試験)の女性を対象とした第Ⅲ相試験では、独立データモニタリング委員会がワクチンの安全性データを評価している。IDMC は HPV-008 試験、HPV-013 試験および HPV-015 試験を評価しており、DSMB は HPV-009 試験を評価している。両委員会は、これらの臨床試験で得られた安全性情報を定期的に評価しているが、自己免疫障害およびその他の安全性の転帰に関する懸念事項を指摘していない。IDMC と DSMB は、妊娠の転帰に前述のような相違点があったことは認識しているが、監督下にある進行中の試験の実施についてはいかなる変更も勧告していない。

部分集団における安全性(ベースライン時の血清抗体、HPV DNA の有無または現在または過去の HPV 感染の有無)

ベースライン時に HPV DNA 陽性であった 15-25 歳の女性における有効性を評価した結果、本ワクチンはワクチン接種時に認められた HPV-16 または HPV-18 の感染に起因する組織病理学的病変に対しては予防効果を示さなかった。逆に、これらの被験者において、HPV-16 または HPV-18 に起因する子宮頸部疾患が増悪することを示すエビデンスも認められなかった。なお、本ワクチンは子宮頸癌を予防する目的で使用されるものであり、治療薬としての適応を取得することは考えていない。

ベースライン時の血清抗体の有無、HPV DNA の有無または、現在または過去の HPV 関連疾患の有無は特定症状の発現率に影響を及ぼさなかった。また、HPV への曝露歴を有する

女性においても一般集団と同様の副反応および忍容性プロファイルが認められたことから、本ワクチンはこのような症例にも接種可能であると結論できる。

AS04 を含有するその他のワクチンの使用経験

AS04 をアジュバントとして添加したワクチンの使用経験は多く、33000 例を超える被験者が AS04 を含有するワクチンまたは製剤の接種を 1 回以上受けた。HPV-16/18 のワクチン接種を受けた被験者数に加えて、16000 例を超える被験者が、アジュバントとして AS04 を添加した GSK Biologicals 社のその他の予防ワクチン(アジュバントを添加した B 型肝炎ワクチン[Fendrix®、欧州で承認取得]と HSV ワクチン)を接種している。AS04 を添加したこれら 2 種類のワクチンの副反応および安全性プロファイルは良好で、臨床的に許容できるものであったため、本ワクチンへの AS04 添加の妥当性が裏付けられた。また、抗 Lipid A 抗体(グラム陰性菌リポ多糖の毒性部分[MPL は細菌リポ多糖に由来している])が、検査を実施した被験者の 73%に検出されている。さらに、GSK Biologicals 社の試験では、ワクチン接種前に被験者の 95%以上において、抗 MPL 抗体が血清抗体陽性であった(5.3.5.1 の HPV-013 試験の中間報告書[18 ヵ月目])。これらの結果から、一般集団において MPL との免疫学的交差反応を示す抗原が高頻度に検出されることが示された。

結論

臨床開発計画のデータに基づいて、思春期前、思春期、若年成人および成熟した女性を含む試験対象の全年齢層に対する本ワクチンの安全性が検証された。GSK Biologicals 社が提示する Risk Management Plan には、まれな事象(自己免疫障害)に関する本ワクチンの安全性のさらなる評価と、本ワクチンの安全性に関して得られていない情報の補足(男性、HIV 感染女性および妊娠時に誤ってワクチン接種を受けた女性における本ワクチンの安全性プロファイルのさらなる評価を含む)を目的とした多数の試験の概要が記載されている。

2.5.6.9. その他の側面

現在利用可能な子宮頸癌の予防的治療と GSK Biologicals 社の HPV ワクチンとの関連

最近まで、子宮頸癌の予防は、子宮頸部検診によるパパニコロー染色検査が中心となって行われてきた。このような検診は、幅広く実施されれば、子宮頸癌の発症率を大きく低下させることが認められており、米国では検診制度の導入以降、子宮頸癌のリスクは 3-4%[Kim, 2002; Myers, 2000]から 0.85%[National Cancer Institute, 2001]にまで劇的に減少している。本邦においても「子宮がん検診」が制度化されているものの、その受診率が低く、期待するだけの予防効果が得られていないのが現状である。

現在行われている検診と有効な HPV ワクチンの導入の大きな違いとしては、ワクチンの予防的側面が挙げられる。子宮頸部検診では HPV の持続感染による長期的な影響を評価して重症化を予防するのに対し、HPV ワクチン接種では検出頻度の高い HPV の持続感染をすべて予防できる。また、米国では多額の費用を費やして検診が行われているにもかかわらず、2006 年には 9710 人の女性が浸潤性子宮頸癌を発症し 3700 人が死亡すると予測されている

[Jemal, 2006]ことにも着目する必要がある。この予想は検診制度の 3 つの限界に基づいて算出されている。

1. 米国では子宮頸部検診を利用できない女性が多数存在する[Swan, 2003]。
2. 定期的な子宮頸部検診の対象となる女性の中には、このようなサービスを受けようとしない女性が多い[Leyden, 2005]。
3. 米国では腺癌由来の子宮頸癌の割合は 1973 年から 1996 年までに 2 倍に増加している[Smith, 2000]。この原因として、子宮頸部検診では、多くの腺癌では発症部位の子宮頸管細胞を適切に採取できる可能性が低いために、この検診で腺癌を発見することが難しいと考えられる。

したがって、米国のように検診制度が確立されている本邦においても、有効な HPV ワクチンの接種を広く導入することにより、子宮頸癌に伴う医療負担を軽減できるものと予測される。

さらに、細胞診による検診は、感度が高くなく[Nanda, 2000]、再現性が低く、診断が難しい場合も多々あるため[Stoler, 2001]、偽陽性と診断されることがあり、多くの女性に不安を与えることがある。また、検診制度が整備されている先進国では、検診により細胞学的異常が見つかると多大な負担が発生し、治療を含む管理には莫大な費用がかかる。HPV ワクチン接種によりこれらの病変の発生率が低下すれば、検診の結果行われる経過観察の負担も軽減できる。ただし、本ワクチンの有効性はすべての癌原性 HPV に対して確認されているわけではないので、保健当局と医療関係者は検診とワクチン接種を併行して実施すべきものと認識する必要がある。ワクチン接種と検診制度の組み合わせにより子宮頸癌の相乗的な予防効果が期待される。

現在、本ワクチンは Cervarix™ という製品名で、欧州を含む世界 89 ヵ国で承認され、使用されている。また、海外では本ワクチン以外にも HPV ワクチンが承認され、使用されている。Gardasil®は、HPV-16 および HPV-18 の VLP に HPV-6 および HPV-11 の VLP を追加した 4 価のワクチンである。HPV-6 と HPV-11 は、癌原性の低い HPV であり、性器疣贅と一部のローグレードの子宮頸部細胞診異常の原因となるが、これらが子宮頸癌に進行する可能性は低い。このワクチンは、9-26 歳の女性を対象に HPV-6、11、16 および HPV-18 を原因とする子宮頸癌、性器疣贅(尖圭コンジローム)および前癌病変/異形成病変(子宮頸部上皮内腺癌、CIN1、CIN2 および CIN3、VIN2 および VIN3 ならびに VaIN2 および VaIN3)の予防を適応として承認を取得している。

本ワクチンを含む HPV ワクチンが世界各国で子宮頸癌の予防を目的として幅広く使用されれば、ワクチンの流通と HPV 免疫接種プログラムの普及の促進を図ることができ、世界各国での供給量を増やし、最終目標である子宮頸癌の完全な撲滅の達成に貢献できると考えられる。

また、HPV-16 および HPV-18 以外の癌原性 HPV にも予防効果を示す HPV ワクチンが利用できるようになれば、子宮頸癌をより広範に予防できるようになり、unmet medical needs を解決できる。さらに、疫学データによると、より広範に感染を防御することによって、子宮頸部病変と細胞診異常の発生率を大幅に低下させることが可能であり、これにより一般女性に公衆衛生上のベネフィットをもたらすことができる。子宮頸癌は現在もなお重篤かつ生命を脅かす疾患である。それゆえ、HPV-16 および HPV-18 以外の癌原性 HPV に関連するウイルス学的評価項目および細胞学的評価項目(すべての癌原性 HPV についての総合的評価、HPV-31 および HPV-45 についての型別の評価)に対する GSK Biologicals 社の HPV ワクチンの有効性や、その有効性によって HPV-16 および HPV-18 以外の癌原性 HPV に起因する子宮頸癌に対しても本ワクチンの予防効果が推察されることを勘案すると、本ワクチンの有効性は優れているものと考えられる。

女性では、26 歳以上も含めて、癌原性 HPV の感染リスクは生涯を通じて高い。また、成人女性では、若年女性に比べ感染が持続する傾向があるため、子宮頸癌発症のリスクが高い。本ワクチンの海外の臨床試験において、55 歳までの女性に免疫原性が示された(HPV-16 または HPV-18 に起因する評価項目に対して予防が確認されたレベルの抗体価が示された)ことと、6200 例を超える 26 歳以上の女性の安全性データベースが構築されたことを考慮すると、26 歳以上の女性における子宮頸癌予防という medical needs は、本ワクチンによって解決できるものと考えられる。したがって、本ワクチンは、26 歳以上の部分集団でも使用できるようにすべきである(年齢による接種制限は不要)。

GSK Biologicals 社の HPV ワクチンの製造方法と臨床的一貫性に関する側面

本ワクチンの開発では、4 つの HPV-16 L1/HPV-18 L1 抗原の製造方法で製造したワクチン製剤を用いた。4 つの製造方法間の一貫性、各製造方法のロット間の一貫性は、HPV-16 L1/HPV-18 L1 抗原および関連誘導体の物理化学的および免疫学的特性に基づいて評価された。その結果、抗原バルクと最終製剤の品質データの分析により、製造方法 1、2、3 および 4 で製造された各 HPV-16/18 ワクチンの物理化学的および免疫学的特性が同等であることが示された。また、各製造方法に従って製造された HPV ワクチンのロット間でも品質は同程度であり、安定性プロファイルも類似していた。

HPV-016 試験では、600L/600L の規模の製造方法 [redacted](製造方法 4)で製造した 3 つのロットの HPV ワクチンに関して、免疫原性の一貫性が検証され、安全性データについても一貫性が認められた。また、HPV-012 試験では 80L/80L の規模の製造方法 [redacted](製造方法 3)で製造した 3 ロットの HPV ワクチンに関して、ロット間での一貫性が認められた。

HPV-016 試験では、600L/600L 規模の製造方法 [redacted](製造方法 4)で製造したワクチンが、80L/80L 規模の製造方法 [redacted](製造方法 3)で製造したワクチンに対して非劣性であることが検証され(7 ヵ月目の血清抗体陽転率と GMT 比に基づいて検証した)、臨床データがブリッジングされた。また、HPV-012 試験では、15-25 歳の被験者における免疫学的な

非劣性の検証に基づき、製造方法 [redacted] 80L/80L(製造方法 3)と製造方法 [redacted] 80L/80L(製造方法 2)間の臨床データが直接的にブリッジングされた。また、本試験では副次目的として、工程 [redacted] 80L/80L(製造方法 3)と前工程 [redacted] 80L/20L(製造方法 1)間での過去のデータのブリッジングを HPV-001 試験のデータを用いて行った。

臨床的および免疫学的なブリッジング試験の結果から、製造方法の変更は、海外の HPV-001/007 試験(製造方法 1)と HPV-008 試験(製造方法 2)のワクチンで確認されている有効性に影響を及ぼさないと考えられた。これらの結果により、承認申請中の「製造方法 4 で製造する HPV ワクチン」の臨床開発プログラムで得られたデータの意義が確立された（なお、本邦の HPV-032 試験および HPV-046 試験のワクチンは製造方法 4 で製造された）。

GSK Biologicals 社は、CBER との事前協議を踏まえ、[redacted] 細胞株の細胞内構造体の有無を検討した。その結果、細胞内構造体は低レベルであり [redacted] 細胞系に固有の特徴を示した。また、増殖性や感染性がないことが検査で明らかになった。これらの追加検査を実施した上で、GSK Biologicals 社は細胞特性の解析データおよび HPV-16/18 L1 VLP 抗原の製造方法における粒子除去能が高いことを根拠として、[redacted] 細胞株の細胞内構造体が HPV ワクチンの安全性に影響を及ぼさないものと判断した。蛋白発現系に関する公表文献[Bircher, 2005; Steen, 2004]によると、この細胞発現法がアレルギー反応を誘導する可能性を示すエビデンスはない。昆虫刺咬アレルギーのおもな原因は、昆虫の唾液腺や毛に含まれる蛋白質の溶出である。このような極微量な蛋白質は、Trichoplusia ni(鱗翅目)などの非刺咬性の昆虫の卵に由来する生産系には存在しないと考えられるが、GSK Biologicals 社は、昆虫刺咬または昆虫との接触により感作を引き起こした被験者を対象に、ワクチン接種によるアレルギー反応の誘発の有無を評価した。その結果、ワクチン接種当日に発疹、蕁麻疹、アナフィラキシー反応などのアレルギー関連の事象は 1 例も報告されなかった。

2.5.6.10. 臨床試験成績の限界

HPV-008 試験の中間解析では、主要目的(HPV-16 または HPV-18 に起因する CIN2+の予防)の評価において十分な検出力が得られた。しかし、本試験のデザインでは、中間解析にて GSK Biologicals 社の HPV ワクチンの効果を特徴づける目的の一部を評価するための十分な検出力が得られなかった。そのため、中間解析時にいずれかの癌原性 HPV に起因する CIN1+および CIN2+に対する有効性は評価できなかった。HPV-16 以外の癌原性 HPV は HPV-16 に比べて検出頻度が低いことに加え、HPV-16 および HPV-18 以外の癌原性 HPV は両型に比べて感染から病変形成への進行速度が遅いことを考慮すると、他の癌原性 HPV に起因する組織病理学的評価項目に対する有効性の評価には長い追跡調査期間が必要と考えられる。このため、HPV-008 試験の中間解析時点では、癌原性 HPV に起因する CIN1+および CIN2+に対する有効性は予備的な評価しかできないものと考えられる。しかし、いずれかの癌原性 HPV の持続感染(6 ヵ月定義および 12 ヵ月定義)に対する有効性は統計的に有意であった(それぞれ、VE=21.9%[10.7, 31.7]、VE=38.2%[18.0, 53.7]であった)。したがって、ウイルス学的評価項目(持続感染など)から臨床的な有効性が予測し得ることや全ワクチン接種コホ

ートで有効性が確認された事実を考慮すると、持続感染に関するこれらの結果にはきわめて重要な意義があると考えられる。なお、HPV-008 試験の今後の追跡調査では、主要目的および副次目的に関する追加データに加えて、長期間のデータも得られる予定である。

本申請資料で提示する海外の安全性データベースは計 29953 例の被験者で構成され、そのうち 16142 例が本ワクチンの接種を受けた。また、本邦で実施した 2 試験(HPV-032 試験および HPV-046 試験)では、計 1140 例から安全性データが得られ、そのうち 619 例が本ワクチンの接種を受けた。初期の試験では女性のみを対象としたため、承認前の最新の安全性データベースでは性別が重大な限界となっている。しかし、女性の集団については、年齢幅の広い女性(全体の年齢層は 10-72 歳)から成る信頼性の高い安全性データベースが構築された。本申請資料で報告する試験は、北米、ラテンアメリカ、欧州、アジア(本邦を含む)およびオーストラリアで実施されたため、多様な民族を含む多様な人種を代表する集団(白人、ヒスパニック、黒人およびアジア人[日本人を含む])が形成された。

臨床安全性データベースは大規模であるが、承認前に実施した臨床試験において頻度の低い事象が検出されない可能性もある。本ワクチンの臨床開発では慢性疾患の新たな発症率および自己免疫障害の新たな発症率を評価した。本申請資料に示したように、本ワクチン接種後の慢性疾患または自己免疫障害の発症頻度は対照群に比べ増加していなかった。しかし、このような疾患の発現頻度はきわめて低いため(発症率は 10 万人あたり 1-50 人程度)、臨床開発プログラムでは検出できなかった可能性がある。このため、現在海外で第Ⅳ相試験を実施中であり、自己免疫障害の詳細な評価を行い、本ワクチンの安全性について新たなエビデンスを示す方針である。

本臨床開発プログラムでは、特別な部分集団におけるデータは示されていない(5.3.5.4 の「Risk Management Plan」参照)。

- HIV 陽性の女性を対象とした本ワクチンの直接的な評価は行われていない。GSK Biologicals 社では、承認後の試験で HIV 陽性女性における安全性と免疫原性を評価する計画である。
- 臨床試験では、本ワクチンの接種が妊娠関連の事象および妊娠の転帰に及ぼす影響については、限られたデータしか得られていない。妊娠の転帰に関する正式な評価を行っていない他のワクチンと同じく、本ワクチンでも進行中の試験および承認後の調査で妊娠とその転帰の追跡調査を引き続き行っている。
- 本ワクチンの試験では、授乳中の女性は除外された。このため、現時点では授乳中の女性への本ワクチンの接種を支持する臨床データは得られていない。
- 海外において本ワクチンと併用される可能性のある他のワクチンとの併用接種に関する臨床データが収集されつつある。
- GSK Biologicals 社の本ワクチンの申請適応症は、女性を対象としたワクチン接種による子宮頸癌の予防である。しかし、GSK Biologicals 社は、女性へのウイルス感染を抑制する手段として、男性へのワクチン接種も検討する価値があると考えている。現在 GSK

Biologicals 社は、男性における HPV ワクチン接種の安全性と免疫原性を評価する臨床試験を実施中である(HPV-011 試験、5.3.5.4 参照)。この第Ⅰ/Ⅱ相比較対照試験は、270 例の 10-18 歳の健康男性を対象として進行中である。本試験への被験者の組入れは終了しており、今後、試験成績が明らかになる予定である。アジュバントとして MPL が添加されている組換え抗原のワクチン、例えば単純ヘルペスワクチン(14-17 歳を対象とした HSV-023 試験)や B 型肝炎ワクチン(11-15 歳を対象とした HBV-MPL-028 試験)の思春期男性への使用経験からは、男性被験者における安全性についての懸念はないものと予想される。さらに、AS04 のベネフィット(アルミニウムアジュバントとの比較)は、HBV-MPL(Fendrix®)の臨床開発プログラムに登録された男性および女性被験者にて確立されている。HPV-011 試験において思春期男性に臨床的に許容できる安全性と免疫原性のプロファイルが確認された場合は、本ワクチン接種の有効性を検証するため、女性だけでなく男性も対象とした大規模な第Ⅲ/Ⅳ相試験(HPV-040 試験)を開始する計画である。また、HPV-040 試験により、男性についての重要な安全性データが追加されることになり、すでに女性によって構築されている大規模な安全性データベースがさらに充実することになる。

2.5.6.11. 結論

HPV-16 および HPV-18 VLP を含有する本ワクチンは、HPV-16 および HPV-18 に起因する前駆病変および感染(CIN1、2 および 3、細胞学的異常[ASC-US、LSIL および HSIL]ならびに持続感染および一時感染)を防御することによる子宮頸癌(扁平上皮癌および腺癌)の予防を目的として使用されるワクチンである。本ワクチンは本邦の 10 歳以上の女性にとって公衆衛生上の大きなベネフィットをもたらすものと考えられる。

本ワクチンの臨床試験において、HPV-16 または HPV-18 に起因する CIN2+ならびに HPV-16 または HPV-18 の持続感染(6 および 12 ヵ月定義)に対する予防効果が確認された。また、HPV-16 または HPV-18 に起因する細胞異常(ASC-US 以上の病変)、HPV-16 または HPV-18 に起因する CIN1+に対する予防効果も確認された。これらすべての評価項目について、本ワクチンの有効性が 1 回目ワクチン接種後 6.4 年まで持続することが確認された。

GSK Biologicals 社では本ワクチンの有効性を、4 件の無作為化、二重盲検、比較対照試験(HPV-001/007 試験、HPV-008 試験および HPV-032 試験)にて検討した。

HPV-008 試験の中間解析において、一般集団を代表する TVC-1 を対象として HPV 型判定アルゴリズムに基づく解析を実施した結果、HPV-16 または HPV-18 に起因する CIN2+に対する有効性は 100%(74.24, 100)であった。本解析では有効性の点推定値の 95%CI 下限が 25%以上であったことから、本ワクチンが子宮頸癌に対して有効であることが示された。

HPV-001/007 試験では、6.4 年間に及ぶ追跡調査に基づく有効性成績が報告された。興味深い点として、追跡調査期間中に抗体価の GMT はプラトーに達し、追跡調査期間の 18 ヵ月

目から 76 ヵ月目において抗体価の大幅な低下は認められなかった。これらのデータから、1 回目のワクチン接種後少なくとも 6.4 年間にわたり予防効果が持続することが示された。

HPV-032 試験の中間解析 II では、日本人女性における有効性が確認された。HPV-16 または HPV-18 の持続感染に対する有効性は 100%(20.5, 100)であり、HPV-008 試験および HPV-001/007 試験における有効性(それぞれ 80.4%[70.4, 87.4]および 100%[90.0, 100])と同程度であることが確認された。

海外で実施した HPV-16 および HPV-18 ならびにその他の癌原性 HPV に起因する細胞診異常(ASC-US 以上)の解析では、特に注目に値する結果が得られた。これらの評価項目に対して有意な有効性が確認されたことは、ワクチン接種が子宮頸癌検診に及ぼす影響を評価する上で特に重要である。全女性に検診が実施されている先進国では、検診で検出された細胞学的異常に伴う負担とそれに関連する費用は非常に大きい。本ワクチンによって、このような病変の発生率を低下させることができれば、子宮頸癌と前駆病変の予防に加え、さらなるベネフィットが期待できる。しかし、本ワクチンに含まれる癌原性 HPV 抗原は 2 種類であるため、子宮頸癌の一部が予防されるにすぎない。したがって、ワクチンを接種した女性も検診を継続する必要があり、ワクチン接種と検診制度を組み合わせることにより相乗的な子宮頸癌予防効果が期待される。

数理モデルを用いて、先進国で検診制度と本ワクチン接種を並行して実施した場合の臨床効果を検討した結果、本ワクチンの接種が前癌病変、浸潤性子宮頸癌および子宮頸癌による死亡に伴う負担を大幅に軽減する可能性が示された。さらに、生活の質および生存期間を評価したところ、ワクチン接種は検診のみを行う場合よりも費用効果が高いことが確認された。

本ワクチンは、臨床試験の対象となった 10 歳以上の女性(26 歳以上の女性を含む)において強力な免疫応答を誘導することが確認されている。ブースター免疫の必要性についてはまだ不明であるが、有効性と免疫原性が 1 回目ワクチン接種の 6.4 年後まで維持されたこと、GSK Biologicals 社の他のワクチンでの成績および数理モデルを用いた解析結果を勘案すると、両抗原に対する抗体が 10 年以上持続することは十分に推測できる。臨床的な有効性が確認された年齢層(15-25 歳)における免疫学的データを他の年齢層とブリッジングすることにより、本ワクチンを 10 歳以上と 26 歳以上に適用することについての妥当性が裏付けられた。

本ワクチンは良好な安全性プロファイルを有しており、現時点までにおいて安全性に問題は認められていない。また、安全性、有効性および免疫原性についての長期継続調査が進行中である。

GSK Biologicals 社の HPV ワクチンを本邦において集団接種した場合、本ワクチンは HPV-16 または HPV-18 に起因する病変の発生を予防し、HPV-16 および HPV-18 の伝染を大幅に減少させることが期待される。また、GSK Biologicals 社の HPV ワクチンは、HPV-31 や HPV-45 などの他の癌原性 HPV に起因する病変に対しても予防効果を示す可能性がある。長

期的には、10 歳の女性の生涯にわたる子宮頸癌の罹患率および死亡率を非接種時と比べて約 1/2 から 1/3 に減少させるベネフィットが得られる可能性がある。以上のことから、HPV-16 および HPV-18VLP を用いた GSK Biologicals 社のワクチンは、子宮頸癌の予防に大いに貢献するものと考えられる。

子宮頸癌は、本邦においても比較的発症頻度の高い癌の一種である。子宮頸癌のおもな原因である HPV は、海外と同様に、本邦においても性行動がみられるすべての女性に感染のリスクがある。現在のところ、本邦における唯一の子宮頸癌の予防手段は子宮がん検診である。しかしながら、検診の受診率は低く、期待されるほどの効果が得られているとは考えがたい。したがって、本邦においても HPV 感染の防御による子宮頸癌の予防は重要な Unmet Medical Need であると考えられる。本ワクチンは HPV-16 および HPV-18 に対する感染防御により子宮頸癌を予防できることが確認されており、日本人を含むあらゆる人種および年齢層における安全性および忍容性も確認されている。したがって、海外にてすでに使用されている本ワクチンは、本邦においても Unmet Medical Need の解決をもたらし、より現実的な子宮頸癌の予防手段となり得ると考えられる。

2.5.7. 参考文献

2.5.7.1. Regulatory guidance documents

Draft Guidance for Industry: Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials - 4/29/2005.

Draft Guidance for Industry: How to Comply with the Pediatric Research Equity Act - 9/7/2005.

Guidance for Industry for the Evaluation of Combination Vaccines for Preventable Diseases: Production, Testing and Clinical Studies - 4/10/1997.

Note for guidance on Clinical Evaluation of New Vaccines CPMP/EWP/463/97 November 1999.

Guidance for Industry: Collection of Race and Ethnicity Data in Clinical Trials - 9/19/2005.

Guidance for Industry: Providing Clinical Evidence of Effectiveness for Human Drugs and Biological Products - 5/15/1998.

2.5.7.2. Published Literature

Abramson AL, Nouri M, Mullooly V, et al. Latent Human Papillomavirus infection is comparable in the larynx and trachea. *J Med Virol.* 2004;72(3):473-7.

Agoff SN, Lin P, Morihara J, et al. p16(INK4a) expression correlates with degree of cervical neoplasia: a comparison with Ki-67 expression and detection of high-risk HPV types. *Mod Pathol.* 2003;16(7):665-73.

American Cancer Society. Cancer Facts and Figures, 2005. Link: http://www.cancer.org/downloads/STT/CAFF2005f4PWSecured.pdf. *American Cancer Society.* 2005.

Barron BA, Richart RM. A statistical model of the natural history of cervical carcinoma based on a prospective study of 557 cases. *J Natl Cancer Inst.* 1968;41(6):1343-53.

Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol.* 2005;32 Suppl 1:S16-S24.

Beckerman KP, Dudley DJ. *Chapter 4: Reproduction and the Immune System. In Parslow TG, Stites DP, Terr AI, et al. 548-67.* 10th ed. USA: McGraw-Hill:Lange Medical Immunology; 2001.

Bergeron C. The 2001 Bethesda system. *Salud Publica Mex.* 2003;45 Suppl:S340-4.

Bernasconi NL, Traggiai E, Lanzavecchia A. Maintenance of serological memory by polyclonal activation of human memory B cells. *Science.* 2002;298(5601):2199-202.

Bircher AJ. Systemic immediate allergic reactions to arthropod stings and bites. *Dermatology.* 2005;210(2):119-27.

Bory JP, Cucherousset J, Lorenzato M, et al. Recurrent human papillomavirus infection detected with the hybrid capture II assay selects women with normal cervical smears at risk for developing high grade cervical lesions: a longitudinal study of 3,091 women. *Int J Cancer.* 2002;102(5):519-25.

Bosch FX, Iftner T. The Aetiology of Cervical Cancer. Published by NHS Cancer Screening Programmes, UK. *Sheffield.* 2005:1-80.

Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol.* 2002a;55(4):244-65.

Bosch FX, Manos MM, Munoz N, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *J Natl Cancer Inst.* 1995;87(11):796-802.

Breitburd F, Salmon J and Orth G. The rabbit viral skin papillomas and carcinomas: a model for the immunogenetics of HPV-associated carcinogenesis. *Clin Dermatol.* 1997;15(2):237-47.

Brown DR, Shew ML, Qadadri B, et al. A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women. *J Infect Dis.* 2005;191(2):182-92.

Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev.* 2003;16(1):1-17.

Carter JJ, Wipf GC, Benki SF, et al. Identification of a human papillomavirus type 16-specific epitope on the C-terminal arm of the major capsid protein L1. *J Virol.* 2003;77(21):11625-32.

Carter JJ, Wipf GC, Madeleine MM, et al. Identification of human papillomavirus type 16 L1 surface loops required for neutralization by human sera. *J Virol.* 2006;80(10):4664-72.

Castellsague X, Díaz M, de Sanjosé S, et al. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(5):303-15.

Castle PE, Jeronimo J, Schiffman M, et al. Age-related changes of the cervix influence human papillomavirus type distribution. *Cancer Res.* 2006;66(2):1218-24.

Castle PE, Lorincz AT, Mielzynska-Lohnas I, et al. Results of human papillomavirus DNA testing with the hybrid capture 2 assay are reproducible. *J Clin Microbiol.* 2002;40(3):1088-90.

Castle PE, Schiffman M, Herrero R, et al. A prospective study of age trends in cervical human papillomavirus acquisition and persistence in Guanacaste, Costa Rica. *J Infect Dis.* 2005a;191(11):1808-16.

Castle PE, Solomon D, Schiffman M, et al. Human papillomavirus type 16 infections and 2-year absolute risk of cervical precancer in women with equivocal or mild cytologic abnormalities. *J Natl Cancer Inst.* 2005b;97(14):1066-71.

Cates W. Estimates of the incidence and prevalence of sexually transmitted diseases in the United States. American Social Health Association Panel. *Sex Transm Dis.* 1999;26(4 Suppl):S2-7.

Chang DY, Chen RJ, Lee SC, et al. Prevalence of single and multiple infection with human papillomaviruses in various grades of cervical neoplasia. *J Med Microbiol.* 1997;46(1):54-60.

Chaturvedi AK, Myers L, Hammons AF, et al. Prevalence and clustering patterns of human papillomavirus genotypes in multiple infections. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(10):2439-45.

Choo KB, Pan CC, Han SH. Integration of human papillomavirus type 16 into cellular DNA of cervical carcinoma: preferential deletion of the E2 gene and invariable retention of the long control region and the E6/E7 open reading frames. *Virology.* 1987;161:259-61.

Christensen ND, Cladel NM, Reed CA, et al. Hybrid papillomavirus L1 molecules assemble into virus-like particles that reconstitute conformational epitopes and induce neutralizing antibodies to distinct HPV types. *Virology.* 2001;291(2):324-34.

Christensen ND, Dillner J, Eklund C, et al. Surface conformational and linear epitopes on HPV-16 and HPV-18 L1 virus-like particles as defined by monoclonal antibodies. *Virology.* 1996;223(1):174-84.

Clifford GM, Gallus S, Herrero R, et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet.* 2005b;366(9490):991-8.

Clifford GM, Rana RK, Franceschi S, et al. Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: comparison by geographic region and with cervical cancer. *Cancer Epidemiol, Biomarkers Prev.* 2005a;14(5):1157-64.

Clifford GM, Smith JS, Aguado T, et al. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2003b;89:101-5.

Clifford GM, Smith JS, Plummer M, et al. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2003a;88(1):63-73.

Cogliano V, Baan R, Straif K, et al. Carcinogenicity of human papillomaviruses. *Lancet Oncol.* 2005;6(4):204.

Combita AL, Touze A, Bousarghin L, et al. Identification of two cross-neutralizing linear epitopes within the L1 major capsid protein of human papillomaviruses. *J Virol.* 2002;76(13):6480-6.

Cox JT. Management of women with cervical cytology interpreted as ASC-US or as ASC-H. *Clin Obstet Gynecol.* 2005;48(1):160-77.

Cuschieri KS, Cubie HA, Whitley MW, et al. Multiple high risk HPV infections are common in cervical neoplasia and young women in a cervical screening population. *J Clin Pathol.* 2004;57(1):68-72.

Dalstein V, Riethmuller D, Prétet JL, et al. Persistence and load of high-risk HPV are predictors for development of high-grade cervical lesions: a longitudinal French cohort study. *Int J Cancer.* 2003;106(3):396-403.

Datta SD, Koutsky L, Douglas J, et al. Sentinel Surveillance for Human Papillomavirus among Women in the United States, 2003-2004. *ISSTDR.* 2005:Abstract MO-306.

Davidson EJ, Kitchener HC, Stern PL. The use of vaccines in the prevention and treatment of cervical cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2002;14(3):193-200.

Dentico P, Crovari P, Lai PL, et al. Anamnestic response to administration of purified non-adsorbed hepatitis B surface antigen in healthy responders to hepatitis B vaccine with long-term non-protective antibody titres. *Vaccine.* 2002;20(31-32):3725-30.

Doorbar J, Campbell D, Grand RJ, et al. Identification of the human papilloma virus-1a E4 gene products. *EMBO J.* 1986;5(2):355-62.

Doorbar J, Foo C, Coleman N, et al. Characterization of events during the late stages of HPV16 infection in vivo using high-affinity synthetic Fabs to E4. *Virology.* 1997;238(1):40-52.

Doorbar J. The papillomavirus life cycle. *J Clin Virol.* 2005;32 Suppl 1:S7-15.

Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA.* 2007;297(8):813-9.

el Awady MK, Kaplan JB, O'Brien SJ, et al. Molecular analysis of integrated human papillomavirus 16 sequences in the cervical cancer cell line SiHa. *Virology.* 1987;159(2):389-98.

Ellerbrock TV, Chiasson MA, Bush TJ, et al. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women. *JAMA.* 2000;283(8):1031-37.

Eltoum IA, Roberson J. Impact of HPV testing, HPV vaccine development, and changing screening frequency on national Pap test volume: projections from the National Health Interview Survey (NHIS). *Cancer.* 2007;111(1):34-40.

Evans TG, Bonnez W, Rose RC, et al. A phase 1 study of a recombinant viruslike particle vaccine against human papillomavirus type 11 in healthy adult volunteers. *J Infect Dis.* 2001;183(10):1485-93.

Fahey MT, Irwig L, Macaskill P. Meta-analysis of Pap test accuracy. *Am J Epidemiol.* 1995;141(7):680-9.

Ferlay J, Bray F, Pisani P, et al. GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. Link: http://www-dep.iarc.fr/. *IARC Cancer Base No. 5. version 2.0. 2004. Lyon. IARCPress.* 2004.

Franceschi S, Clifford GM. Re: A study of the impact of adding HPV types to cervical cancer screening and triage tests. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(12):938-41.

Franco EL, Correa P, Santella RM, et al. Role and limitations of epidemiology in establishing a causal association. *Semin Cancer Biol.* 2004;14(6):413-26.

Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, et al. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J Infect Dis.* 1999;180(5):1415-23.

Franklin RD, Kutteh WH. Characterization of immunoglobulins and cytokines in human cervical mucus: influence of exogenous and endogenous hormones. *J Reprod Immunol.* 1999;42(2):93-106.

Fruchter RG, Maiman M, Sedlis A, et al. Multiple recurrences of cervical intraepithelial neoplasia in women with the human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol.* 1996;87(3):338-44.

Giannini SL, Hanon E, Moris P, et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. *Vaccine.* 2006;24(33-34):5937-49.

Gillison ML, Shah KV. Chapter 9: Role of mucosal human papillomavirus in nongenital cancers. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003;(31):57-65.

Giroglou T, Sapp M, Lane C, et al. Immunological analyses of human papillomavirus capsids. *Vaccine.* 2001;19(13-14):1783-93.

Giuliano AR, Papenfuss M, Abrahamsen M, et al. Differences in factors associated with oncogenic and nononcogenic human papillomavirus infection at the United States-Mexico border. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002;11(9):930-4.

Goldhaber MK, Fireman BH. The fetal life table revisited: spontaneous abortion rates in three Kaiser Permanente cohorts. *Epidemiology.* 1991;2(1):33-9.

Goodwin EC, DiMaio D. Repression of human papillomavirus oncogenes in HeLa cervical carcinoma cells causes the orderly reactivation of dormant tumor suppressor pathways. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000;97(23):12513-8.

Grainge MJ, Seth R, Guo L, et al. Cervical human papillomavirus screening among older women. *Emerg Infect Dis.* 2005;11(11):1680-5.

Gravitt PE, Peyton CL, Alessi TQ, et al. Improved amplification of genital human papillomaviruses. *J Clin Microbiol.* 2000;38(1):357-61.

Greer CE, Wheeler CM, Ladner MB, et al. Human papillomavirus (HPV) type distribution and serological response to HPV type 6 virus-like particles in patients with genital warts. *J Clin Microbiol.* 1995;33(8):2058-63.

Harper DM, Franco EL, Wheeler C, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;364(9447):1757-65.

Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet.* 2006;367(9518):1247-55.

Heard I, Bergeron C, Jeannel D, et al. Papanicolaou smears in human immunodeficiency virus-seropositive women during follow-up. *Obstet Gynecol.* 1995;86(5):749-53.

Herrero R, Castle PE, Schiffman M, et al. Epidemiologic profile of type-specific human papillomavirus infection and cervical neoplasia in Guanacaste, Costa Rica. *J Infect Dis.* 2005;191(11):1796-807.

Herrero R, Hildesheim A, Bratti C, et al. Population-based study of human papillomavirus infection and cervical neoplasia in rural Costa Rica. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(6):464-74.

Ho GY, Bierman R, Beardsley L, et al. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med.* 1998;338(7):423-8.

Holcomb K, Abulafia O, Matthews RP, et al. The significance of ASCUS cytology in HIV-positive women. *Gynecol Oncol.* 1999;75(1):118-21.

IARC. Epidemiology of Infection: Human Papillomaviruses. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 1995;64:58-66.

Insinga RP, Glass AG, Rush BB. Diagnoses and outcomes in cervical cancer screening: A population-based study. *Am J Obstet Gynecol.* 2004a;191(1):105-13.

Insinga RP, Glass AG, Rush BB. The health care costs of cervical human papillomavirus--related disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2004b;191(1):114-20.

Insinga RP. Annual productivity costs due to cervical cancer mortality in the United States. *Womens Health Issues.* 2006;16(5):236-42.

Jacobs MV, Snijders PJ, van den Brule AJ, et al. A general primer GP5+/GP6(+)-mediated PCR-enzyme immunoassay method for rapid detection of 14 high-risk and 6 low-risk human papillomavirus genotypes in cervical scrapings. *J Clin Microbiol.* 1997;35(3):791-5.

Jansen KU, Rosolowsky M, Schultz LD, et al. Vaccination with yeast-expressed cottontail rabbit papillomavirus (CRPV) virus-like particles protects rabbits from CRPV-induced papilloma formation. *Vaccine.* 1995;13(16):1509-14.

Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin.* 2006;56(2):106-30.

Johnson AG, Tomai M, Solem L, et al. Characterization of a nontoxic monophosphoryl lipid A. *Rev Infect Dis.* 1987;9 suppl 5:S512-6.

Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer.* 2005;97(14):1072-9.

Kim JJ, Wright TC and Goldie SJ. Cost-effectiveness of alternative triage strategies for atypical squamous cells of undetermined significance. *JAMA.* 2002;287(18):2382-90.

Kirnbauer R, Chandrachud LM, O'Neil BW, et al. Virus-like particles of bovine papillomavirus type 4 in prophylactic and therapeutic immunization. *Virology.* 1996;219(1):37-44.

Kjaer SK, van den Brule AJ, Bock JE, et al. Determinants for genital human papillomavirus (HPV) infection in 1000 randomly chosen young Danish women with normal Pap smear: are there different risk profiles for oncogenic and nononcogenic HPV types?. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1997;6(10):799-805.

Kjaer SK, van den Brule AJ, Paull G, et al. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women:population based prospective follow up study. *BMJ.* 2002;325(7364):572.

Kleter B, van Doorn LJ, ter Schegget J, et al. Novel short-fragment PCR assay for highly sensitive broad-spectrum detection of anogenital human papillomaviruses. *Am J Pathol.* 1998;153(6):1731-9.

Koshiol J, Lindsay L, Pimenta JM, et al. Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 2008;168(2):123-37.

Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med.* 1997;102(5A):3-8.

Koutsky LA, Holmes KK, Critchlow CW, et al. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. *N Eng J Med.* 1992;327(18):1272-8.

Kreimer AR, Alberg AJ, Daniel R, et al. Oral human papillomavirus infection in adults is associated with sexual behavior and HIV serostatus. *J Infect Dis.* 2004;189(4):686-98.

Lanzavecchia A, Sallusto F. Understanding the generation and function of memory T cell subsets. *Curr Opin Immunol.* 2005;17(3):326-32.

Leyden WA, Manos MM, Geiger AM, et al. Cervical cancer in women with comprehensive health care access: attributable factors in the screening process. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(9):675-83.

Liaw KL, Glass AG, Manos MM, et al. Detection of human papillomavirus DNA in cytologically normal women and subsequent cervical squamous intraepithelial lesions. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(11):954-60.

Lin YL, Borenstein LA, Selvakumar R, et al. Effective vaccination against papilloma development by immunization with L1 or L2 structural protein of cottontail rabbit papillomavirus. *Virology.* 1992;187(2):612-9.

Lowy DR, Frazer IH. Chapter 16: Prophylactic human papillomavirus vaccines. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003;(31):111-6.

Manhart LE, Holmes KK, Koutsky LA, et al. Human papillomavirus infection among sexually active young women in the United States: Implications for developing a vaccination strategy. *Sex Transm Dis.* 2006;33(8):502-8.

Maran A, Amella CA, Di Lorenzo TP, et al. Human papillomavirus type 11 transcripts are present at low abundance in latently infected respiratory tissues. *Virology.* 1995;212(2):285-94.

McDougall JK. HPV immortalisation and transformation. *Papillomavirus Reviews: Current Research on Papillomaviruses.* 1996:47-53.

Middleton K, Peh W, Southern S, et al. Organization of human papillomavirus productive cycle during neoplastic progression provides a basis for selection of diagnostic markers. *J Virol.* 2003;77(19):10186-201.

Minkoff H, Feldman J, DeHovitz J, et al. A longitudinal study of human papillomavirus carriage in human immunodeficiency virus-infected and human immunodeficiency virus-uninfected women. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;178(5):982-6.

Miura S, Matsumoto K, Oki A, et al. Do we need a different strategy for HPV screening and vaccination in East Asia?. *Int J Cancer.* 2006;119:2713-5.

Moscicki AB, Hills N, Shiboski S, et al. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *JAMA.* 2001b;285 (23):2995-3002.

Moscicki AB, Ma Y, Holland C, et al. Cervical ectopy in adolescent girls with and without human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis.* 2001a;183(6):865-70.

Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, et al. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine.* 2006;24 Suppl 3:S42-51.

Moscicki AB, Shiboski S, Broering J, et al. The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. *J Pediatr.* 1998;132(2):277-84.

Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, et al. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet.* 2004;364(9446):1678-83.

Moscicki AB. Impact of HPV infection in adolescent populations. *J Adolesc Health.* 2005;37(6 Suppl):S3-9.

Munger K, Howley PM. Human papillomavirus immortalization and transformation functions. *Virus Res.* 2002;89(2):213-28.

Munoz N, Bosch FX, Castellsague X, et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer.* 2004a;111(2):278-85.

Munoz N, Bosch X, de Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003;348(6):518-27.

Munoz N, Méndez F, Posso H, et al. Incidence, duration, and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results. *J Infect Dis.* 2004b;190(12):2077-87.

Myers ER, McCrory DC, Nanda K, et al. Mathematical model for the natural history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis. *Am J Epidemiol.* 2000;151(12):1158-71.

Nanda K, McCrory DC, Myers ER, et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2000;132(10):810-9.

Nardelli-Haefliger D, Wirthner D, Schiller JT, et al. Specific antibody levels at the cervix during the menstrual cycle of women vaccinated with human papillomavirus 16 virus-like particles. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(15):1128-37.

National Cancer Institute. SEER - Cancer Statistics Review, 1973-1998. 2001. Link: http://seer.cancer.gov/csr/1973_1998/index.html. *SEER.* 2001.

National Institute of Health. Cervical Cancer. *NIH Consens Statement.* 1996;14(1):1-38.

Nobbenhuis MA, Walboomers JM, Helmerhorst TJ, et al. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study. *Lancet.* 1999;354(9172):20-5.

Nuovo J, Melnikow J, Howell LP. New tests for cervical cancer screening. *Am Fam Physician.* 2001;64(5):780-6.

Pagliusi SR, Teresa Aguado M. Efficacy and other milestones for human papillomavirusvVaccine introduction. *Vaccine.* 2004;23(5):569-78.

Papanicolaou GN, Traut HF. The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. *Am J Obstet Gyn.* 1941;42(2):193-206.

Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55(2):74-108.

Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine.* 2006;24 Suppl 3:S11-25.

Pastrana DV, Buck CB, Pang YY, et al. Reactivity of human sera in a sensitive, high-throughput pseudovirus-based papillomavirus neutralization assay for HPV 16 and HPV 18. *Virology.* 2004;321(2):205-16.

PATH 2006. PATH to pave the way for cervical cancer vaccines in the developing world. http://www.path.org/news/pr060606-cervical_cancer_vaccine.php. *PATH Press release.* 2006.

Pinto LA, Castle PE, Roden RB, et al. HPV-16 L1 VLP vaccine elicits a broad-spectrum of cytokine responses in whole blood. *Vaccine.* 2005;23(27):3555-64.

Pinto LA, Edwards J, Castle PE, et al. Cellular immune responses to human papillomavirus (HPV)-16 L1 in healthy volunteers immunized with recombinant HPV-16 L1 virus-like particles. *J Infect Dis.* 2003;188(2):327-38.

Pinto LA, Viscidi R, Harro CD, et al. Cellular immune responses to HPV-18, -31, and -53 in healthy volunteers immunized with recombinant HPV-16 L1 virus-like particles. *Virology.* 2006;353(2):451-62.

Quint WG, Scholte G, van Doorn LJ, et al. Comparative analysis of human papillomavirus infections in cervical scrapes and biopsy specimens by general SPF10 PCR and HPV genotyping. *J Pathol.* 2001;194(1):51-8.

Renshaw AA, Davey DD, Birdsong GG, et al. Precision in gynecologic cytologic interpretation: a study from the College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Cervicovaginal Cytology. *Arch Pathol Lab Med.* 2003;127(11):1413-20.

Revzina NV, Diclemente RJ. Prevalence and incidence of human papillomavirus infection in women in the USA: a systematic review. *Int J STD AIDS.* 2005;16(8):528-37.

Richardson H, Kelsall G, Tellier P, et al. The natural history of type-specific human papillomavirus infections in female university students. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003;12(6):485-90.

Romanczuk H, Howley PM. Disruption of either the E1 or the E2 regulatory gene of human papillomavirus type 16 increases viral immortalization capacity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1992;89(7):3159-63.

Roth SD, Sapp M, Streeck RE, et al. Characterization of neutralizing epitopes within the major capsid protein of human papillomavirus type 33. *Virol J.* 2006;3:83.

Rousseau MC, Pereira JS, Prado JC, et al. Cervical coinfection with human papillomavirus (HPV) types as a predictor of acquisition and persistence of HPV infection. *J Infect Dis.* 2001;184(12):1508-17.

Saito J, Sumiyoshi M, Nakatani H, et al. Dysplasia and HPV infection initially detected by DNA analysis in cytomorphologically normal cervical smears. *Int J Gynaecol Obstet.* 1995;51(1):43-8.

Sasagawa T, Basha W, Yamazaki H, et al. High-risk and multiple human papillomavirus infections associated with cervical abnormalities in Japanese women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001;10(1):45-52.

Sawaya GF, McConnell KJ, Kulasingam SL, et al. Risk of cervical cancer associated with extending the interval between cervical-cancer screenings. *N Engl J Med.* 2003;349(16):1501-9.

Schiffman M, Herrero R, Desalle R, et al. The carcinogenicity of human papillomavirus types reflects viral evolution. *Virology.* 2005;337(1):76-84.

Schiffman M, Kjaer SK. Chapter 2: Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003;(31):14-9.

Schiller JT, Davies P. Delivering on the promise: HPV vaccines and cervical cancer. *Nat Rev Microbiol.* 2004;2(4):343-7.

Schlecht NF, Kulaga S, Robitaille J, et al. Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. *JAMA.* 2001;286(24):3106-14.

Schwarz E, Freese UK, Gissmann L, et al. Structure and transcription of human papillomavirus sequences in cervical carcinoma cells. *Nature.* 1985;314(6006):111-4.

Scott DR, Hagmar B, Maddox P, et al. Use of human papillomavirus DNA testing to compare equivocal cervical cytologic interpretations in the United States, Scandinavia, and the United Kingdom. *Cancer.* 2002;96(1):14-20.

Sellors JW, Karwalajtys TL, Kaczorowski J, et al. Incidence, clearance and predictors of human papillomavirus infection in women. *CMAJ.* 2003;168(4):421-5.

Seto D, West DJ, Ioli VA. Persistence of antibody and immunologic memory in children immunized with hepatitis B vaccine at birth. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21(8):793-5.

Sigstad E, Lie A, Luostarinen T, et al. A prospective study of the relationship between prediagnostic human papillomavirus seropositivity and HPV DNA in subsequent cervical carcinomas. *Br J Cancer.* 2002;87(2):175-80.

Six C, Heard I, Bergeron C, et al. Comparative prevalence, incidence and short-term prognosis of cervical squamous intraepithelial lesions amongst HIV-positive and HIV-negative women. *AIDS.* 1998;12(9):1047-56.

Smith HO, Tiffany MF, Qualls CR, et al. The rising incidence of adenocarcinoma relative to squamous cell carcinoma of the uterine cervix in the United States--a 24-year population-based study. *Gynecol Oncol.* 2000;78(2):97-105.

Smith JS, Lindsay L, Hoots B, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer.* 2007;121(3):621-32.

Snijders PJ, Steenbergen RD, Heideman DA, et al. HPV-mediated cervical carcinogenesis: concepts and clinical implications. *J Pathol.* 2006;208(2):152-64.

Solomon D, Davey D, Kurman R, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA.* 2002;287(16):2114-9.

Stanley M. Immune responses to human papillomavirus. *Vaccine.* 2006;24(1):S1/16-22.

Steen CJ, Carbonaro PA, Schwartz RA. Arthropods in dermatology. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50(6):819-42.

Stoler MH, Schiffman M. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations. realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *JAMA.* 2001;285(11):1500-5.

Strickler HD, Burk RD, Fazzari M, et al. Natural history and possible reactivation of human papillomavirus in human immunodeficiency virus-positive women. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(8):577-86.

Strickler HD, Palefsky JM, Shah KV, et al. Human papillomavirus type 16 and immune status in human immunodeficiency virus-seropositive women. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(14):1062-71.

Suzich JA, Ghim SJ, Palmer-Hill FJ, et al. Systemic immunization with papillomavirus L1 protein completely prevents the development of viral mucosal papillomas. *Proc Natl. Acad. Sci USA.* 1995;92(25):11553-7.

Swan J, Breen N, Coates RJ, et al. Progress in cancer screening practices in the United States: results from the 2000 National Health Interview Survey. *Cancer.* 2003;97(6):1528-40.

Tjalma WA, Arbyn M, Paavonen J, et al. Prophylactic human papillomavirus vaccines: the beginning of the end of cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2004;14(5):751-61.

Trottier H, Franco EL. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine.* 2006a;24 Suppl 1:S1-15.

Trottier H, Mahmud S, Costa MC, et al. Human papillomavirus infections with multiple types and risk of cervical neoplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006b;15(7):1274-80.

U.S. Cancer Statistics Working Group. United States Cancer Statistics: 1999–2002. Available at: http://www.cdc.gov/cancer/npcr/uscs. *Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention and National Cancer Institute.* 2005.

Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee. Open Session, Wednesday November 28, (Transcript). 2001

van Doorn LJ, Quint W, Kleter B, et al. Genotyping of human papillomavirus in liquid cytology cervical specimens by the PGMY line blot assay and the SPF(10) line probe assay. *J Clin Microbiol.* 2002;40(3):979-83.

Ventura SJ, Mosher WD, Curtin SC, et al. *Vital Health Statistics. Trends in pregnancies and pregnancy rates by outcome: Estimates for the United States, 1976-96. Available at*

http://www.cdc.gov/nchs/data/series/sr_21/sr21_056.pdf. 21(56) ed. Atlanta, GA:National Center for Health Statistics; 2000.

Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer.* 2006;95(11):1459-66.

Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol.* 2005;6(5):271-8.

Viscidi RP, Schiffman M, Hildesheim A, et al. Seroreactivity to human papillomavirus (HPV) types 16, 18 or 31 and risk of subsequent HPV infection: results from a population-based study in Costa Rica. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004;13(2):324-7.

Vizcaino AP, Moreno V, Bosch FX, et al. International trends in the incidence of cervical cancer: I. Adenocarcinoma and adenosquamous cell carcinomas. *Int J Cancer.* 1998;75(4):536-45.

Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999;189(1):12-9.

Wallin KL, Wiklund F, Angström T, et al. Type-specific persistence of human papillomavirus DNA before the development of invasive cervical cancer. *N Engl J Med.* 1999;341(22):1633-8.

Wang SS, Schiffman M, Herrero R, et al. Determinants of human papillomavirus 16 serological conversion and persistence in a population-based cohort of 10,000 women in Costa Rica. *British J Cancer.* 2004;91:1269-74.

Weinstock H, Berman S, Cates W. Sexually transmitted diseases among American youth: incidence and prevalence estimates, 2000. *Perspect Sex Reprod Health.* 2004;36(1):6-10.

White WI, Wilson SD, Bonnez W, et al. In vitro infection and type-restricted antibody-mediated neutralization of authentic human papillomavirus type 16. *J Virol.* 1998;72(2):959-64.

WHO 2005. New Initiative to Speed Development and Introduction of Vaccines to Protect against Cervical Cancer. Available at http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2005/pr26/en/index.html. *WHO.* 2005.

Winer RL, Kiviat NB, Hughes JP, et al. Development and duration of human papillomavirus lesions, after initial infection. *J Infect Dis.* 2005;191(5):731-8.

Winer RL, Lee SK, Hughes JP, et al. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol.* 2003;157(3):218-26.

Ylitalo N, Josefsson A, Melbye M, et al. A prospective study showing long-term infection with human papillomavirus 16 before the development of cervical carcinoma in situ. *Cancer Res.* 2000;60(21):6027-32.

厚生労働省. 2005 年患者調査. 1. 上巻 65 表 総患者数, 性・年齢階級×疾病分類別. URL available from: http://wwwdbtk.mhlw.go.jp/toukei/data/150/2005/toukeihyou/0005645/t0125155/J0065_001.html [accessed on 17th April 2008]. . 2008a:.

厚生労働省. 2006 年人口動態統計. 1C 上巻 死亡 第 5.25 表 悪性新生物の主な部位別にみた性・年齢・年次別死亡率(人口 10 万対)URL available from: http://wwwdbtk.mhlw.go.jp/toukei/data/010/2006/toukeihyou/0006067/t0134572/MC250000_006.html [accessed on 17th April 2008]. . 2008b:.

厚生労働省. 平成 16 年 4 月 27 日付厚生労働省老健局老人保健課長通知(老老発第 0427001 号)「がん予防重点健康教育及びがん検診実施のための指針」の一部改正について http://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/04/s0427-2.html. *厚生労働省*. 2004a:.

厚生労働省. 平成 16 年度地域保健・老人保健事業報告の概況 http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/c-hoken/04/index.html. *厚生労働省*. 2004b:.

国立がんセンター がん対策情報センター.「人口動態統計によるがん死亡データ(1958 年~2005 年), 地域がん登録全国推計によるがん罹患データ(1975 年~2001 年)」 http://ganjoho.ncc.go.jp/professional/statistics/statistics.html. *国立がんセンター がん対策情報センター*. 2007.

総務省. 2006 年人口推計年報 URL available from: http://www.stat.go.jp/english/data/jinsui/2006np/index.htm [assessed on 18th March 2008]. . 2008:.