

# ガーダシル水性懸濁筋注・同水性懸濁筋注シリンジ に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はMSD株式会社にあります。当該製品の適正使用の利用目的以外の営業目的に本資料を利用することはできません。

MSD株式会社

Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. (以下、米国本社) は、日本において、GARDASIL<sup>®1</sup>又は GARDASIL<sup>®</sup>の製造方法に関する以下の特許を保有若しくは特許出願中である。

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

目次

	頁
図一覧.....	2
1 起原又は発見の経緯.....	3
2 開発の経緯（海外）.....	3
3 開発の経緯（日本）.....	5

図一覧

	頁
図1.5: 1 開発の経緯図.....	10

## 1 起原又は発見の経緯

ヒトパピローマウイルス（HPV）はパルボウイルス科に属する DNA ウイルスであり、宿主細胞を形質転換する能力を持つ腫瘍ウイルスである。1983年に zur Hausen らによって子宮頸癌組織に HPV16型ゲノムが高率に存在することが報告されたことから、子宮頸癌の原因ウイルスとして急速に注目された。その後、HPV に関して多くの疫学研究や分子レベルの基礎研究が行われ、HPV が子宮頸癌や一部の外陰癌、陰癌、肛門癌、口咽頭癌の原因ウイルスであることが明らかになった。HPV は現在では100以上の型が知られているが、そのうち約40の HPV 型が性器に感染し、尖圭コンジローマや再発性呼吸器乳頭腫症から HPV6型及び11型等が検出される。HPV6型や11型は前述の癌をほとんど誘発しないため低リスク型と分類され、発癌性があるとされている HPV16型、18型、31型、33型、35型、52型及び58型等は高リスク型として分類されている。これらの知見を臨床に応用する形として、世界中で HPV-DNA 検査の癌検診への導入や HPV ワクチンの開発が進められている。

## 2 開発の経緯（海外）

V501は、Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.（以下、米国本社）が開発・製造した HPV ウイルス感染及び HPV に起因する関連疾患の予防を目的とした HPV 6型、11型、16型及び18型の L1カプシドたん白質のウイルス様粒子（VLP）を含む4価ワクチンである。各 HPV 型の L1遺伝子をそれぞれ宿主酵母の組換え型 *Saccharomyces cerevisiae* に導入し、L1カプシドたん白質をそれぞれ産生させる。産生された L1カプシドたん白質は自己集合し VLP を形成する。化学的・物理的技法により、酵母細胞を溶菌後、VLP を回収、精製する。

V501の薬理試験及び毒性試験は、米国本社で19■■年～20■■年に実施された。

### 薬理試験

アフリカミドリザル、チンパンジー及びアカゲザルを用いた5つの非 GLP 試験にて薬力学的作用の評価を行った。

いずれの動物種においても、V501あるいは HPV 6型、11型、16型又は18型の1価のワクチン成分の筋肉内投与により、ワクチン中の各 HPV VLP 型に対する抗体が産生され、確実に免疫応答反応が誘導された。これらの試験により、このワクチンに含まれる抗原に対する免疫応答反応を増強させるのにアルミニウムアジュバントが必要であることも示された。抗体のアイソタイプとしては、測定可能な量の IgA 及び IgG1が検出され、T<sub>H</sub>2系の免疫応答を誘導していることが示された。

V501は予想される免疫応答反応以外の影響を示さなかったため、副次的薬力学的試験、安全性薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験は実施しなかった。V501の各 VLP 及びアルミニウムアジュバントの薬物動態試験は実施しなかった。これは、ワクチンの薬物動態試験は通常必要では

ないという、EMA のガイドラインに従ったものである。

### 毒性試験

マウス及びラットを用いた単回投与毒性試験、マウスを用いた反復投与毒性試験、ウサギを用いた局所刺激性試験及びラットを用いた生殖発生毒性試験（免疫原性試験を含む）からなる5種類の GLP 試験を実施し、安全性評価を行った。これらの試験により、V501の広範な安全性を評価した。これら5試験すべてにおいて、本ワクチンは良好な忍容性を示し、投与に関連した影響も予想された免疫応答反応のみであった。

以上の非臨床試験の結果は、本ワクチンのヒトへの投与を支持するものであった。

V501の臨床試験は1999年11月より開始され、最初に HPV11型、16型及び18型のそれぞれ1価ワクチンにおいて安全性及び免疫原性を確認する試験が実施された。その後、4つの海外臨床試験成績 [005試験、007試験、013試験（011試験及び012試験を含む）並びに015試験] から、16～26歳の女性に対する V501に含まれる HPV 型（6型、11型、16型及び18型）の感染予防及びこれらの型の HPV に関連する疾患予防効果が確認された[資料5.3.5.1.15: P005]、[資料5.3.5.1.1: P007]、[資料5.3.5.1.3: P011]、[資料5.3.5.1.4: P012]、[資料5.3.5.1.5: P013V1]、[資料5.3.5.1.7: P015V1]、[資料5.3.5.1.8: P015V2]、[資料5.3.5.1.35: P013]、[資料5.3.5.1.36: P015]。さらに、9～15歳の女性に対する V501の免疫原性が16～26歳の女性の免疫原性と同程度であることが海外臨床試験成績（016試験及び018試験）において確認され、若年女性においても成人女性と同様の有効性を示すことが期待されている（[資料5.3.5.1.10: P016V1]、[資料5.3.5.1.11: P016V2]、[資料5.3.5.1.12: P018V1]）。また、24～45歳の女性被験者を対象に実施した海外臨床試験（019試験）においても、16～26歳の女性を対象とした臨床試験結果と同様の有効性が示された（[資料5.3.5.1.42: P019V1]、[資料5.3.5.1.43: P019]）。V501の安全性を評価した8試験 [007試験、011試験、012試験、013試験、015試験、016試験、018試験及び019試験（011試験及び012試験はいずれも013試験のサブスタディ）] の成績から、9～45歳の女性に対する V501の忍容性は全般的に良好であることが確認された。開発の経緯図を[図1.5: 1]に示す。

これらの試験結果等より、V501は米国食品医薬品局（FDA）により、2006年6月に、9～26歳の女性における HPV6型、11型、16型及び18型に起因する子宮頸部、外陰及び膣の癌、前癌又は異形成病変、並びに尖圭コンジローマ等の疾患予防に対して承認され、2010年11月時点で米国及び欧州を含む130以上の国又は地域で承認されている。2011年4月現在、米国及び欧州では以下の疾患予防に対して承認されている（2011年4月版米国添付文書及び2010年8月 EU 諸国における添付文書より引用）。

### 米国添付文書

#### 女性

9～26歳の女性に対して、ワクチンに含まれる HPV 型によって引き起こされる下記疾患の予防:



- HPV 16型及び18型による子宮頸癌、外陰癌、膣癌及び肛門癌
- HPV 6型及び11型による尖圭コンジローマ

及び HPV 6型、11型、16型及び18型による下記前癌又は異形成病変の予防：

- 子宮頸部上皮内腫瘍（CIN）グレード2/3及び子宮頸部上皮内腺癌（AIS）
- 子宮頸部上皮内腫瘍（CIN）グレード1
- 外陰上皮内腫瘍（VIN）グレード2及びグレード3
- 膣上皮内腫瘍（VaIN）グレード2及びグレード3
- 肛門上皮内腫瘍（AIN）グレード1、グレード2及びグレード3

### 男性

9～26歳の男性に対して、ワクチンに含まれる HPV 型によって引き起こされる下記疾患の予防：

- HPV 16型及び18型による肛門癌
- HPV 6型及び11型による尖圭コンジローマ

及び HPV 6型、11型、16型及び18型による下記前癌又は異形成病変の予防：

- 肛門上皮内腫瘍（AIN）グレード1、グレード2及びグレード3

### EU 諸国における添付文書（バイアル及びシリンジ用）

本剤は、9歳から接種可能な予防ワクチンである：

- 子宮頸部、外陰部及び膣の前癌病変及び癌原性 HPV の型に起因する子宮頸癌
- 特定の HPV 型に起因した尖圭コンジローマ

## 3 開発の経緯（日本）

日本における V501の臨床試験開始に先立ち、20██年██月██日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、総合機構）との治験相談（医薬品第 I 相試験開始前相談）を行った。本相談では、主に、血清抗体価を主要評価項目としたブリッジング試験を日本で実施することにより、海外臨床試験を利用した臨床データパッケージを構築し、製造販売承認申請（以下、承認申請）を行うことの妥当性について総合機構の見解を確認した。その結果、総合機構より、「血清抗体価の上昇と HPV 感染に対する防御効果の関係が示されていない現状において、血清抗体価が類似していることをもって、国内における本剤の有効性を海外臨床試験成績から主張することは困難である」との見解が示された。その見解を踏まえ、国内において実施した18～26歳の女性を対象とする027試験では、主要評価項目に HPV 感染に対する防御効果（HPV6型、11型、16型及び18型の持続感染並びに HPV6型、11型、16型及び18型に関連する生殖器疾患の発生率）を追加して、有効性を評価した。

また、20██年██月██日には、9～17歳の若年女性を対象とした国内臨床試験である028試験のデザインについて総合機構との治験相談（医薬品追加相談）を行った。その結果、「028試験において

血清抗体価を評価項目とする点については、9歳以上という若年者層において子宮頸部のHPV感染や異形成病変、子宮頸癌に対する有効性を臨床試験で確認することは現実的に困難であることに異論はなく、現実的に実施可能なデザインとして血清抗体価を評価項目とすることは致し方ない。また、目標症例数については、実施可能性を考慮しつつ、若年女性における有効性について何らかの説明が可能となり、かつできる限り安全性が確認できる症例数を設定することを勧める。一方、できる限り本剤を接種する被験者数を多くする目的で、実薬群のみのオープン試験とすることは否定しない」との見解も示された。これらの総合機構の助言を踏まえて検討した結果、免疫原性及び安全性を科学的に確認する上でプラセボ群の設定は必要との考えに至り、実薬群及びプラセボ群の2群における比較試験を実施した（[図1.5: 1]参照）。

これらの試験の概要を以下に示す。

#### 027試験

本試験は、18～26歳女性の日本人女性を対象として、V501又はプラセボの筋肉内接種における臨床的予防効果（HPV感染予防又はHPV感染後に発生する生殖器疾患の発生予防）、免疫原性（抗体価の上昇）及び安全性を検討する多施設共同二重盲検比較試験である。有効性及び免疫原性の主要目的は、1) V501に含まれるHPV型（6型、11型、16型及び18型）の持続感染又はHPVに起因する生殖器疾患（子宮頸部、膣又は外陰上皮内腫瘍又はこれらの部分に関する癌、上皮内腺癌及び尖圭コンジローマ）の発生率をV501群とプラセボ群で比較すること、2) V501を3回接種完了後1ヵ月の時点でワクチンに含まれるHPV型の血清抗体価をV501群とプラセボ群で比較することである。本試験は20██年██月から被験者の組入れが開始され、20██年██月にデータを固定して終了した。

027試験の結果、有効性主要評価項目であるHPV6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染並びに生殖器疾患の予防効果において、V501群のプラセボ群に対する優越性が検証された。また、V501群の3回接種終了後1ヵ月時点のHPV6型、11型、16型及び18型に対する免疫反応はプラセボ群と比べ有意に高く、これらのHPV型に対する免疫原性が確認され、V501の3回接種の忍容性についても、全般的に良好であることが示された。

#### 028試験

本試験は、9～17歳の日本人女性を対象として、V501又はプラセボの筋肉内接種における免疫原性、安全性及び忍容性を検討する多施設共同プラセボ対照二重盲検群間比較試験である。免疫原性の主要目的は、V501を3回接種完了後1ヵ月の時点でワクチンに含まれるHPV型の血清抗体価をV501群とプラセボ群で比較することである。本試験は、治験薬3回接種後1ヵ月時点までの免疫原性、安全性及び忍容性を評価したI期（二重盲検下：来院1～来院5）並びに治験薬3回接種後24ヵ月間の免疫原性の持続性を評価したII期（非盲検下：来院6以降）から構成されており、20██年██月から被験者の組入れが開始され、I期（来院5まで）のデータを20██年██月に固定し、V501群の被験者のみが継続するII期のデータを20██年██月に固定して終了した。

028試験の結果、V501の3回接種後1ヵ月のHPV6型、11型、16型及び18型に対する抗体価の幾何

平均及び抗体陽転率はプラセボ群と比べ有意に高い値を示し、これらの HPV 型に対する強い免疫原性が得られた。また、9～17歳の女性被験者に V501を3回接種した際の HPV6型、11型、16型及び18型に対する免疫原性は18～26歳女性における V501の免疫原性と比較して少なくとも同程度であることが確認された。さらに、V501の3回接種の忍容性は、全般的に良好であることが示された。

#### 日本における本ワクチンの意義及び医療上の重要性

V501は癌の1次予防（前癌病変の予防）を行うという重要な意義を持つワクチンである。厚生労働省と文部科学省が策定した平成16年度の「第3次対がん10か年総合戦略」において、10年後のがん研究・がん医療の姿（目標）として、子宮頸癌の罹患率及び死亡率を減少させることが挙げられている。このことから明らかなように、日本においても子宮頸癌の罹患率及び死亡率の減少は重要な課題である。その戦略目標として「感染症に起因するがん予防対策の充実」とあるが、V501はその感染予防対策の1つの手段になりうると考えられる。また、子宮頸癌と比較すると外陰癌及び陰癌はまれな疾患ではあるが、予防法は確立されておらず、その進行期によっては予後不良の疾患である。一方、海外においては、男性を対象として V501の HPV に関連する疾患に対しての有効性を検討する臨床試験が実施されている。

#### 日本における本ワクチンの開発の経緯

前述のように、申請者は V501の早期開発並びに臨床応用は日本の保健衛生上、極めて有益であると考え、20■■年■■月に国内における臨床試験を開始した。その後、早期の承認申請を目指して、20■■年■■月■■日に総合機構と、臨床データパッケージに関する治験相談（医薬品追加相談）を行った。その結果、総合機構からは「国内臨床試験実施中ではあるが、海外臨床試験成績をもって申請することを否定するものではない」との見解を得た。

この見解を踏まえて、20■■年■■月■■日に海外臨床試験成績のみで承認申請を行い、2つの国内臨床試験（027試験及び028試験）については最終成績がまとまり次第提出することとしていた。しかしながら、027試験において、有効性解析対象集団の固定に関して、追加解析等の要否に関する検討に時間を要したため、20■■年■■月に027試験が終了するまでに承認申請後約■■■■が経過した。その結果、国内臨床試験成績の追加に加え、その間に進捗した海外大規模臨床試験成績の更新及び品質に関する変更管理等の既提出申請資料の大幅な改訂が必要となったため、申請者は新旧対照表を用いた既提出資料の差換えを行なうことより、新たな申請資料として再整備することが申請資料の質を確保する上でも望ましいと判断した。また、20■■年の承認申請当時は紙媒体の CTD のみを正本として提出したが、今般の申請傾向に則り、eCTD を正本とした承認申請を行うことが本剤のより早期の承認につながるとの結論に至った。このような背景から、20■■年■■月に製造販売承認申請を取り下げて、同月に改めて eCTD を正本とした製造販売承認申請を行うこととした。

#### 027試験における有効性解析対象集団の固定及び追加解析の検討に関する経緯

027試験では、血清抗体価測定用検体及び HPV DNA PCR 用検体を専用の検体チューブに採取

したが、当該検体チューブに貼付する検体ラベルには、割付番号（Allocation No；以下、AN）、施設番号及び来院番号等があらかじめ印字されており、被験者識別番号（Baseline No；以下、BN）と検体採取日（以下、Date）は治験実施施設にて手書きで記載することが規定されていた。

一方、027試験開始当初（20■■年■月）に、一部の治験実施施設で来院1（Day 1）における検体ラベル上の属性情報が修正された。申請者は、当該修正が確認された直後に、各治験実施施設に対する検体ラベルの取扱いに関する説明、モニタリングによる検体ラベル取扱いの確認等、再発防止策を徹底し、その後の検体の取扱いは改善された。

そこで申請者は、最終的な有効性の主要解析対象集団（Per Protocol Efficacy；以下、PPE）の固定並びに当該PPEでの試験成績の頑健性を確認するための追加解析の要否について検討を行なった。

027試験においては、国内試験で通常行われている検体取扱い手順と同様、検体はBNとAN間の整合性の確認及びDateの確認が治験実施施設で行われた後、国内の検査センターが治験実施施設から検体を回収して米国の検査センターに検体を送付した。なお、国内検査センターにおいても、検体の属性情報の照合確認により属性情報の整合性を確認していた。このように、検体ラベル上の属性情報は、治験実施施設の担当者が手書きで記載したBNとDateによって被験者と検体を同定できるため、検体ラベルの記載修正等があった検体においても、その属性が確認できると申請者は判断した。加えて、申請者は20■■年■月に米国の検査センターを訪問し、検査センター内における検体の取扱いに関して、各担当者との面談を通じて、日本から送付された各検体及び検体の属性情報の管理プロセスに関する詳細な調査検討を行った。その結果、日本から送付された各検体及び検体の属性情報の管理は、米国の検査センターにて適切に行われており、検体管理システムの検体情報履歴から、すべての検体の属性がトレースできることを確認した。

以上のように、検体ラベルの記載修正等が行われた全検体について被験者を特定できたため、試験開始前に規定した治験実施計画書からの重要な逸脱例を除いた集団のみをPPEとした。同時に、2つの解析集団（①検体ラベルの記載修正があった被験者をPPEから除外した集団、②検体ラベルの記載修正等のあった被験者及び記載修正等が多く報告された3つの治験実施施設で組み入れられたすべての被験者をPPEから除外した集団）を使用した感度分析を行い、最終的なPPEでの試験成績の頑健性を確認することとした。

その後、申請者は20■■年■月に027試験のデータを固定し、開鍵を実施した。その結果、本剤の日本人女性に対する有効性、免疫原性及び安全性が検証され、感度分析の結果、PPEでの試験成績の頑健性が確認された。

以上のように、027試験及び028試験の結果より、本剤の日本人女性における有効性、免疫原性、安全性が確認されたことから、これらの国内臨床試験の最終成績をもって本申請を行うこととした。

日本における効能・効果（案）及び用法・用量（案）

日本における効能・効果（案）及び用法・用量（案）は、以下のように予定している。

**【効能・効果（案）】**

本剤は、ヒトパピローマウイルスによる子宮頸部、外陰及び膣の癌、前癌又は異形成病変、尖圭コンジローマ及びヒトパピローマウイルス感染に対する予防ワクチンである。

下記疾患の予防

1. ヒトパピローマウイルス16型及び18型による子宮頸癌、外陰癌、膣癌
2. ヒトパピローマウイルス6型及び11型による尖圭コンジローマ

ヒトパピローマウイルス6型、11型、16型及び18型の感染予防及びこれらによる下記前癌又は異形成病変の予防

1. 子宮頸部上皮内腫瘍（CIN） グレード2及びグレード3並びに子宮頸部上皮内腺癌（AIS）
2. 子宮頸部上皮内腫瘍（CIN） グレード1
3. 外陰上皮内腫瘍（VIN） グレード2及びグレード3
4. 膣上皮内腫瘍（VaIN） グレード2及びグレード3
5. 外陰上皮内腫瘍（VIN） グレード1並びに膣上皮内腫瘍（VaIN） グレード1

**【用法・用量（案）】**

9歳以上の女性に、1回0.5 mL を合計3回、筋肉内に注射する。通常、2回目は初回接種の2ヵ月後、3回目は6ヵ月後に同様の用法で接種する。

ガーダシル

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

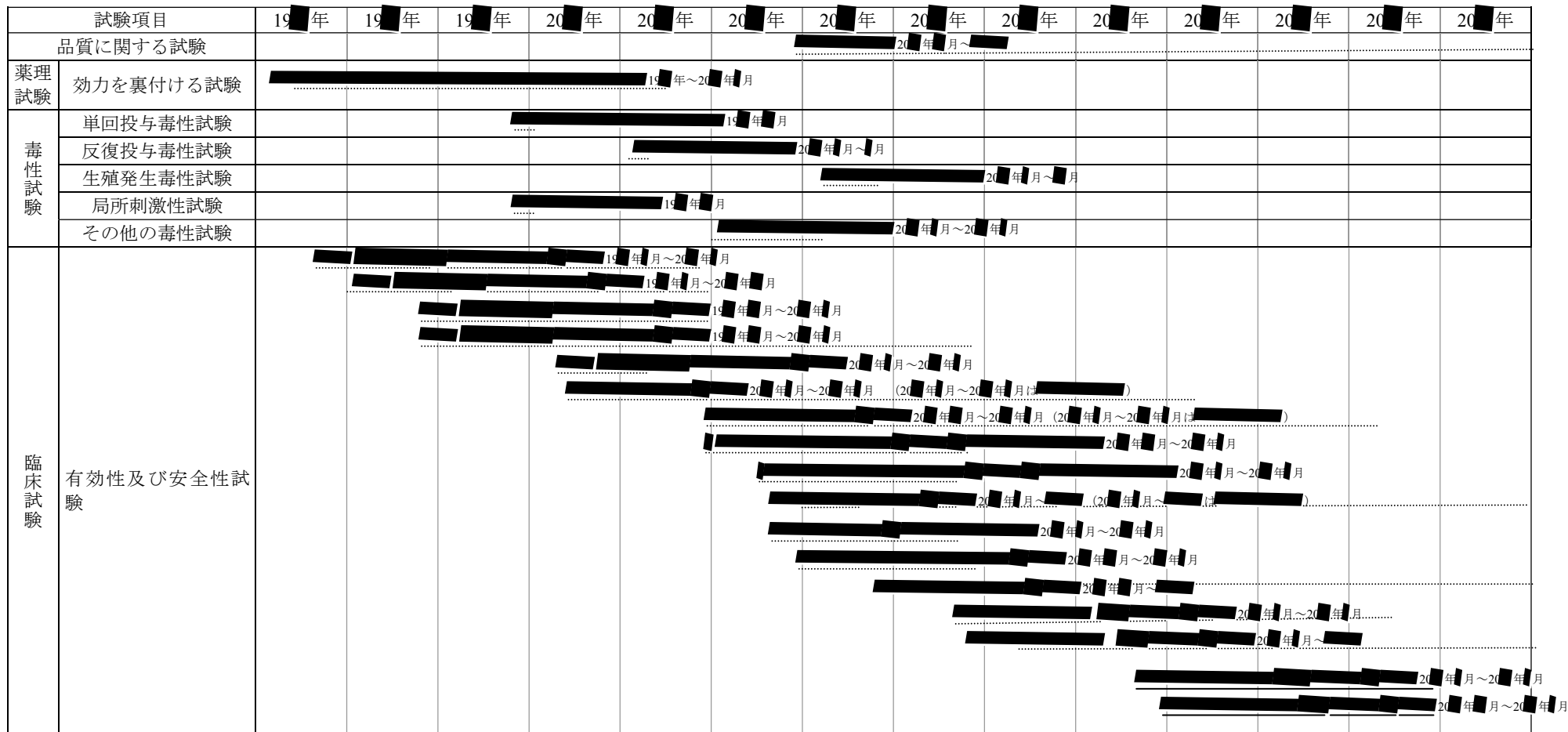


図1.5: 1 開発の経緯図

—— : 日本で実施      ..... : 海外で実施

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

目次

	頁
表一覧.....	2
1 主要国の使用状況.....	3

表一覧

	頁
表1.6: 1 主要国におけるV501の使用状況 .....	4
表1.6: 2 米国添付文書 .....	8
表1.6: 3 EU諸国における添付文書（バイアル用） .....	18
表1.6: 4 EU諸国における添付文書（シリンジ用） .....	22



## 1 主要国の使用状況

V501はヒトパピローマウイルス (Human Papillomavirus : HPV) によって引き起こされる癌、異形成病変、尖圭コンジローマ及び感染の予防を目的とするワクチンであり、2010年11月現在、米国及び EU を含む世界130以上の国又は地域で承認されている。

主要国における効能・効果及び用法・用量等の使用状況を[表1.6: 1]に示す。また、代表的な添付文書として、米国添付文書及びEU諸国における添付文書（バイアル用及びシリンジ用の2種類）の概要（和訳）を[表1.6: 2]、 [表1.6: 3]及び [表1.6: 4]に示すとともに、それぞれの添付文書の原文を添付した（[1.6.2.1]、 [1.6.2.2]及び [1.6.2.3]）。なお、EU諸国は中央審査方式により承認され、各国の添付文書の内容は同様である。

表1.6: 1 主要国における V501の使用状況 (その1)

国名	販売名	承認年月日 <sup>†</sup>	剤型・含量	効能・効果	用法・用量
米国	GARDASIL <sup>®</sup>	2006年6月8日	<p>1回用バイアル及びプレフィルドシリンジ</p> <p>0.5 mL 中の含有量                      6型：20 µg<sup>‡</sup>                      11型：40 µg<sup>‡</sup>                      16型：40 µg<sup>‡</sup>                      18型：20 µg<sup>‡</sup></p> <p><sup>‡</sup>：組換えHPVカプシドL1たん白質(酵母由来)として</p>	<p><u>女性</u>                      9～26歳の女性に対して、ワクチンに含まれるHPV型によって引き起こされる下記疾患の予防：                      ・ HPV 16型及び18型による子宮頸癌、外陰癌、腫瘍及び肛門癌                      ・ HPV 6型及び11型による尖圭コンジローマ                      及び HPV 6型、11型、16型及び18型による下記前癌又は異形成病変の予防：                      ・ 子宮頸部上皮内腫瘍 (CIN) グレード2/3及び子宮頸部上皮内腺癌 (AIS)                      ・ 子宮頸部上皮内腫瘍 (CIN) グレード1                      ・ 外陰上皮内腫瘍 (VIN) グレード2及びグレード3                      ・ 膣上皮内腫瘍 (VaIN) グレード2及びグレード3                      ・ 肛門上皮内腫瘍 (AIN) グレード1、グレード2及びグレード3</p> <p><u>男性</u>                      9～26歳の男性に対して、ワクチンに含まれるHPV型によって引き起こされる下記疾患の予防：                      ・ HPV 16型及び18型による肛門癌                      ・ HPV 6型及び11型による尖圭コンジローマ                      及び HPV 6型、11型、16型及び18型による下記前癌又は異形成病変の予防：                      ・ 肛門上皮内腫瘍 (AIN) グレード1、グレード2及びグレード3</p> <p><u>本剤の使用及び有効性に関する限界</u>                      本ワクチン接種は子宮頸癌スクリーニングに代わりうるものではないことを、医師は被接種者及び保護者に伝えること。本剤を接種した女性は、診断の基準に従い子宮頸癌スクリーニングを継続して受ける必要がある。</p> <p>肛門癌スクリーニングを受けるように医師に指示されている人は、本剤の接種後も継続してこれを受ける必要がある。</p>	<p><u>用量</u>                      本剤は1回0.5 mLを0、2ヵ月及び6ヵ月の合計3回、筋肉内に注射する。</p> <p><u>接種方法</u>                      筋肉内注射のみ。                      上腕三角筋又は大腿四頭筋に本剤を筋肉内注射する。</p>

表1.6: 1 主要国における V501の使用状況 (その2)

国名	販売名	承認年月日†	剤型・含量	効能・効果	用法・用量
米国 (続き)				<p>過去に性交渉を介してワクチンに含まれる及び含まれないHPV型に感染したことがある場合、その型に起因する疾患に対する本剤の予防効果は示されていない。</p> <p>本剤は、既存の性器周辺部病変、子宮頸癌、外陰癌、陰癌、肛門癌、子宮頸部上皮内腫瘍、外陰上皮内腫瘍、膣上皮内腫瘍及び肛門上皮内腫瘍の治療に使用することを意図するものではない。</p> <p>ワクチンに含まれないHPV型に起因する疾患に対する本剤の予防効果は示されていない。</p> <p>すべての外陰癌、陰癌及び肛門癌がHPVに起因しているわけではない。また、本剤はHPV 16型及び18型によって引き起こされた外陰癌、陰癌及び肛門癌に対してのみ予防効果を示す。</p> <p>本剤は、HPVに起因しない性器周辺部病変の予防効果はない。</p> <p>本剤の接種はワクチン被接種者全員に予防効果を示すものではない。</p> <p>27歳以上の女性におけるHPVに起因する子宮頸部上皮内腫瘍 (CIN) グレード2及びグレード3又は重症度の高い病変 (AIS 又は子宮頸癌) に対する本剤の予防効果は示されていない。</p>	

表1.6: 1 主要国における V501の使用状況 (その3)

国名	販売名	承認年月日 <sup>†</sup>	剤型・含量	効能・効果	用法・用量
英国、ドイツ、フランス (EUとして承認)	GARDASIL <sup>®</sup> 及びSILGARD <sup>®</sup>	2006年9月20日	1回用バイアル及びプレフィルドシリンジ  0.5 mL中の含有量 6型: 20 µg <sup>‡</sup> 11型: 40 µg <sup>‡</sup> 16型: 40 µg <sup>‡</sup> 18型: 20 µg <sup>‡</sup>  <sup>‡</sup> : 組換えHPVカプシドL1たん白質 (酵母由来)として	本剤は、9歳から接種可能な予防ワクチンである: <ul style="list-style-type: none"> <li>性器周辺部 (子宮頸部、外陰部及び陰) の前癌病変及び癌原性 HPV の型に起因する子宮頸癌</li> <li>特定の HPV 型に起因した尖圭コンジローマ</li> </ul>	本剤は1回0.5 mLを0、2及び6カ月の3回のスケジュールに従い接種する。  接種スケジュールの変更が必要な場合は、2回目接種は初回接種から少なくとも1ヵ月以上、3回目接種は2回目接種から少なくとも3ヵ月以上間隔を置いて接種すること。1年以内に3回の接種を終了すること。  追加接種の必要性は確立していない。  小児等への接種: 9歳未満の小児に対する本剤の使用経験はない。  本剤は筋肉内に注射すること。接種部位は、上腕三角筋又は大腿四頭筋とする。  本剤は血管内に接種してはならない。皮下及び皮内接種はいずれも検討していないので、推奨されない。  本剤の初回接種を受けた者には、3回の接種を完了することを推奨する。
カナダ	GARDASIL <sup>®</sup>	2006年7月10日	1回用バイアル及びプレフィルドシリンジ  0.5 mL中の含有量 6型: 20 µg <sup>‡</sup> 11型: 40 µg <sup>‡</sup> 16型: 40 µg <sup>‡</sup> 18型: 20 µg <sup>‡</sup>  <sup>‡</sup> : 組換えHPVカプシドL1たん白質 (酵母由来)として	本剤は、9~26歳の女性に対する、ヒトパピローマウイルス (HPV) 6型、11型、16型及び18型による感染、及びそれらの HPV 型に関連した下記疾患の予防ワクチンである。 <ul style="list-style-type: none"> <li>子宮頸癌</li> <li>外陰癌、陰癌</li> <li>尖圭コンジローマ</li> <li>子宮頸部上皮内腺癌 (AIS)</li> <li>子宮頸部上皮内腫瘍 (CIN) グレード2及びグレード3</li> <li>外陰上皮内腫瘍 (VIN) グレード2及びグレード3</li> <li>陰上皮内腫瘍 (VaIN) グレード2及びグレード3</li> <li>子宮頸部上皮内腫瘍 (CIN) グレード1</li> </ul> 本剤は、9~26歳の男性に対する HPV6型、11型、16型及び18型による感染及び HPV 6型及び11型によって引き起こされる尖圭コンジローマの予防ワクチンである。  9歳未満の小児及び27歳以上の成人に対する本剤の安全性及び有効性は示されていない。	本剤は以下のスケジュールに従い、1回0.5 mLを合計3回、筋肉内に注射する。 初回接種: 任意の日 2回目接種: 初回接種2ヵ月後 3回目接種: 初回接種6ヵ月後  被接種者は0、2及び6カ月のワクチン接種スケジュールに従うことを推奨する。推奨接種スケジュールから逸脱した場合は、2回目接種は初回接種から少なくとも1ヵ月以上、3回目接種は2回目接種から少なくとも3ヵ月以上間隔を置いて接種すること。1年以内に3回の接種を終了すること。  <u>接種方法</u> 上腕三角筋又は大腿四頭筋に本剤を筋肉内注射する。  本剤は血管内に接種してはならない。皮下及び皮内接種は検討していないので、推奨されない。

表1.6: 1 主要国における V501の使用状況 (その4)

国名	販売名	承認年月日 <sup>†</sup>	剤型・含量	効能・効果	用法・用量
オーストラリア	GARDASIL <sup>®</sup>	2006年6月16日	1回用バイアル及びプレフィルドシリンジ  0.5 mL 中の含有量 6型: 20 µg <sup>‡</sup> 11型: 40 µg <sup>‡</sup> 16型: 40 µg <sup>‡</sup> 18型: 20 µg <sup>‡</sup>  <sup>‡</sup> : 組換え HPV カプシド L1たん白質 (酵母由来) として	本剤は、9～45歳 <sup>§</sup> の女性に対する、ヒトパピローマウイルス (HPV) 6型、11型、16型及び18型 (ワクチンに含まれる HPV 型) による子宮頸部、外陰及び陰の癌、前癌又は異形成病変、並びに尖圭コンジローマ及び感染の予防ワクチンである。  本剤は、9～15歳の男性に対するヒトパピローマウイルス (HPV) 6型、11型、16型及び18型 (ワクチンに含まれる HPV 型) による感染の予防ワクチンである。  <sup>§</sup> : 16～26歳の女性において確認された有効性が、16歳未満の集団においても有効かを、免疫原性試験を実施して確認している。	本剤は9～15歳の男女及び16～45歳の女性に接種することを推奨する (「効能・効果」参照)。 <u>用量</u> 本剤は以下のスケジュールに従い、1回0.5 mL を合計3回、筋肉内に注射する。 初回接種: 任意の日 2回目接種: 初回接種2ヵ月後 3回目接種: 初回接種6ヵ月後  被接種者は0、2及び6ヵ月のワクチン接種スケジュールに従うことを推奨する。ただし、臨床試験では3回の接種を1年以内に受けた被験者において有効性が認められていることから、接種スケジュールの変更が必要な場合は、2回目接種は初回接種から少なくとも1ヵ月以上、3回目接種は2回目接種から少なくとも3ヵ月以上間隔を置いて接種すること。 <u>接種方法</u> 上腕三角筋又は大腿四頭筋に本剤を筋肉内接種する。  本剤は血管内に接種してはならない。皮下及び皮内接種は検討していないので、推奨されない。
ブラジル	Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant vaccine <sup>®</sup>	2006年8月28日	1回用バイアル及びプレフィルドシリンジ  0.5 mL 中の含有量 6型: 20 µg <sup>‡</sup> 11型: 40 µg <sup>‡</sup> 16型: 40 µg <sup>‡</sup> 18型: 20 µg <sup>‡</sup>  <sup>‡</sup> : 組換え HPV カプシド L1たん白質 (酵母由来) として	本剤は、その標的のヒトパピローマウイルス (HPV) 型による癌、前癌又は異形成病変、尖圭コンジローマ及び感染の予防ワクチンである。 本剤は HPV 16型及び18型による下記疾患を予防する。 ● 子宮頸癌 ● 子宮頸部上皮内腺癌 (AIS) ● 子宮頸部上皮内腫瘍 (CIN) グレード2及びグレード3 ● 外陰癌、陰癌 ● 外陰上皮内腫瘍 (VIN) グレード2及びグレード3 ● 陰上皮内腫瘍 (VaIN) グレード2及びグレード3 本剤は HPV 6型、11型、16型及び18型による下記疾患を予防する。 ● 子宮頸部上皮内腫瘍 (CIN) グレード1 ● 尖圭コンジローマ ● グレード1の VIN 及びグレード1の VaIN ● HPV の感染	本剤は9～26歳の女性に接種することを推奨する。  <u>用量</u> 本剤は以下のスケジュールに従い、1回0.5 mL を合計3回、筋肉内に注射する。 初回接種: 任意の日 2回目接種: 初回接種2ヵ月後 3回目接種: 初回接種6ヵ月後  被接種者は0、2及び6ヵ月のワクチン接種スケジュールに従うことを推奨する。ただし、臨床試験では3回の接種を1年以内に受けた被験者において有効性が認められていることから、接種スケジュールの変更が必要な場合は、2回目接種は初回接種から少なくとも1ヵ月以上、3回目接種は2回目接種から少なくとも3ヵ月以上間隔を置いて接種すること。 <u>接種方法</u> 上腕三角筋又は大腿四頭筋に本剤を筋肉内接種する。  本剤は血管内に接種してはならない。皮下及び皮内接種は検討していないので、推奨されない。

<sup>†</sup>承認年月日として、初回承認の年月日を記載した。

表1.6: 2 米国添付文書（その1）

国名	米国
販売名	GARDASIL®
会社名	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.
剤型・含量	1回用バイアル及びプレフィルドシリンジ  各用量0.5 mL 中の含有量： 6型：20 µg† 11型：40 µg† 16型：40 µg† 18型：20 µg†  † 組換え HPV カプシド L1たん白質（酵母由来）として
効能・効果	<u>女性</u> 9～26歳の女性に対して、ワクチンに含まれる HPV 型によって引き起こされる下記疾患の予防： <ul style="list-style-type: none"> <li>● HPV 16型及び18型による子宮頸癌、外陰癌、陰癌及び肛門癌</li> <li>● HPV 6型及び11型による尖圭コンジローマ</li> </ul> 及び HPV 6型、11型、16型及び18型による下記前癌又は異形成病変の予防： <ul style="list-style-type: none"> <li>● 子宮頸部上皮内腫瘍（CIN）グレード2/3及び子宮頸部上皮内腺癌（AIS）</li> <li>● 子宮頸部上皮内腫瘍（CIN）グレード1</li> <li>● 外陰上皮内腫瘍（VIN）グレード2及びグレード3</li> <li>● 陰上皮内腫瘍（VaIN）グレード2及びグレード3</li> <li>● 肛門上皮内腫瘍（AIN）グレード1、グレード2及びグレード3</li> </ul> <u>男性</u> 9～26歳の男性に対して、ワクチンに含まれる HPV 型によって引き起こされる下記疾患の予防： <ul style="list-style-type: none"> <li>● HPV 16型及び18型による肛門癌</li> <li>● HPV 6型及び11型による尖圭コンジローマ</li> </ul> 及び HPV 6型、11型、16型及び18型による下記前癌又は異形成病変の予防： <ul style="list-style-type: none"> <li>● 肛門上皮内腫瘍（AIN）グレード1、グレード2及びグレード3</li> </ul> <u>本剤の使用及び有効性に関する限界</u> 本ワクチン接種は子宮頸癌スクリーニングに代わりうるものではないことを、医師は被接種者及び保護者に伝えること。本剤を接種した女性は、診断の基準に従い子宮頸癌スクリーニングを継続して受ける必要がある（添付文書原文の17項「被接種者に伝えるべき情報」参照）。  肛門癌スクリーニングを受けるように医師に指示されている人は、本剤の接種後も継続してこれを受ける必要がある（添付文書原文の17項「被接種者に伝えるべき情報」参照）。  過去に性交渉を介してワクチンに含まれる及び含まれない HPV 型に感染したことがある場合、その型に起因する疾患に対する本剤の予防効果は示されていない（添付文書原文の14.4項、14.5項「臨床試験」参照）。  本剤は、既存の性器周辺部病変、子宮頸癌、外陰癌、陰癌、肛門癌、子宮頸部上皮内腫瘍、外陰上皮内腫瘍、陰上皮内腫瘍及び肛門上皮内腫瘍の治療に使用することを意図するものではない。  ワクチンに含まれない HPV 型に起因する疾患に対する本剤の予防効果は示されていない（添付文書原文の14.4項、14.5項「臨床試験」参照）。  すべての外陰癌、陰癌及び肛門癌が HPV に起因しているわけではない。また、本剤は HPV 16型及び18型によって引き起こされた外陰癌、陰癌及び肛門癌に対してのみ予防効果を示す。  本剤は、HPV に起因しない性器周辺部病変の予防効果はない。  本剤の接種はワクチン被接種者全員に予防効果を示すものではない。  27歳以上の女性における HPV に起因する子宮頸部上皮内腫瘍（CIN）グレード2及びグレード3又は重症度の高い病変（AIS 又は子宮頸癌）に対する本剤の予防効果は示されていない。

表1.6: 2 米国添付文書（その2）

国名	米国
<p>用法・用量</p>	<p><u>用量</u> 本剤は1回0.5 mLを0、2ヵ月及び6ヵ月の合計3回、筋肉内に注射する（添付文書原文の14.8項「臨床試験」参照）。</p> <p><u>接種方法</u> 筋肉内注射のみ。</p> <p>使用前に十分に振り混ぜること。懸濁状態を維持するため、振り混ぜた後、速やかに投与すること。本剤は希釈したり他のワクチン製剤と混合したりしてはならない。本剤は振り混ぜた後、白濁する液剤である。本剤接種前には異物及び着色がないかを肉眼で確認すること。異物の混入又は着色が認められた場合は使用しないこと。</p> <p>上腕三角筋又は大腿四頭筋に本剤を筋肉内注射する。</p> <p>本剤接種後に失神が報告されており、転倒により怪我をする可能性があることから、本剤接種後15分は被接種者の状態を観察することを推奨する（添付文書原文の5.1項「警告及び接種上の注意」参照）。</p> <p><u>1回用バイアルの使用</u> 1回用バイアル中のワクチン0.5 mLを注射針及び注射筒を用いて吸引し、速やかに使用する。</p> <p><u>プレフィルドシリンジの使用</u> 針は同封されていない。使用前に十分に振り混ぜること。シリンジに完全に固定されるまで針を時計回りにねじって取り付ける。標準手順に従い全量を投与する。</p>
<p>剤形及び含量</p>	<p>本剤は筋肉内注射用の懸濁液剤であり、1回量の0.5 mL入りバイアル又はプレフィルドシリンジの形で供給される（成分の一覧は添付文書原文の11項「組成・性状」参照）。</p>
<p>禁忌</p>	<p><u>過敏症症状</u> 本剤の成分である酵母に重度のアレルギー反応を呈する者又は本剤の接種後に過敏症の症状を呈したことがある者（添付文書原文の11項「組成・性状」参照）。</p>
<p>警告及び接種上の注意</p>	<p><u>失神</u> 本剤接種により被接種者に失神が生じる可能性があり、転倒により怪我をする場合もあることから、本剤接種後15分間は被接種者の状態を観察することを推奨する。本剤接種後に、ときに強直性間代性運動やその他痙攣様運動を伴う失神も報告されている。失神が強直性間代性運動を伴う場合は一過性で、一般的に仰臥位又はトレンドレンプルグ体位の維持により脳灌流を回復することにより軽快する。</p> <p><u>アレルギー反応への対処</u> 接種後のアナフィラキシー反応に対して、直ちに適切な処置が取れるようにしておくこと。</p>

表1.6: 2 米国添付文書（その3）

国名	米国																																																				
副作用	<p><b>副作用の全般的要約</b> 本剤接種後に、頭痛、発熱、悪心及び浮動性めまい並びに局所注射部位反応（疼痛、腫脹、紅斑、そう痒感及び内出血）が認められた。 本剤接種後に、ときに強直性間代性運動やその他痙攣様運動を伴う失神も報告されている。転倒により怪我をする場合もあることから、本剤接種後15分間は被接種者の状態を観察することを推奨する（添付文書原文の5.1項「警告及び接種上の注意」参照）。 本剤接種後のアナフィラキシー反応が報告されている。</p> <p><b>臨床試験経験</b> 臨床試験は広範囲かつ様々な状況下で実施されたため、本剤の臨床試験で認められた副作用の発現率を、他のワクチン製剤の臨床試験の結果と直接比較することはできない。また、実際の臨床現場における発現率を反映していない可能性がある。</p> <p><b>9～45歳の女性被験者及び9～26歳の男性被験者における臨床試験</b> 7つの臨床試験 [うち5試験はアルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩（AAHS）対照、1試験は生理食塩水プラセボ対照、1試験は非対照] において、組入れ当日、その約2ヵ月及び6ヵ月後に18,083例の被験者に本剤、AAHS 又は生理食塩水プラセボを接種し、本剤、AAHS 又は生理食塩水プラセボの各接種後14日間、ワクチン日誌を用いた調査による安全性の評価を行った。ワクチン日誌を用いた調査によって追跡評価された組入れ時点で9～45歳の被験者は、GARDASIL 群で10,088例、AAHS 対照群又は生理食塩水プラセボ群で7,995例であった。副作用のため試験を中止した被験者は少数であった（0.2%）。安全性解析対象集団に含まれた9～26歳の女性被験者の人種の内訳は、白人62.3%、ヒスパニック（黒人及び白人）17.6%、アジア人6.8%、その他6.7%、黒人6.4%、アメリカ先住民0.3%であった。安全性解析対象集団に含まれた24～45歳の女性被験者の人種の内訳は、白人20.6%、ヒスパニック（黒人及び白人）43.2%、アジア人31.2%、その他0.2%、黒人4.8%、アメリカ先住民0.1%であった。安全性解析対象集団に含まれた男性被験者の人種の内訳は、白人42.0%、ヒスパニック（黒人及び白人）19.7%、アジア人11.0%、その他11.2%、黒人15.9%、アメリカ先住民0.1%であった。</p> <p><b>9～26歳の女性被験者によく認められた注射部位の副作用</b> 本剤を接種した女性被験者において、注射部位の副作用のうち、1.0%以上に発現し、かつ発現率が AAHS 対照群又は生理食塩水プラセボ群よりも高いものを表1に示す。</p> <p style="text-align: center;">表1 9～26歳の女性被験者における注射部位の副作用<sup>†</sup></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用 (ワクチン接種後1～5日目)</th> <th>GARDASIL 群 (N = 5088) 発現率 (%)</th> <th>AAHS<sup>‡</sup>対照群 (N = 3470) 発現率 (%)</th> <th>生理食塩水 プラセボ群 (N = 320) 発現率 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>注射部位</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>疼痛</td> <td>83.9</td> <td>75.4</td> <td>48.6</td> </tr> <tr> <td>腫脹</td> <td>25.4</td> <td>15.8</td> <td>7.3</td> </tr> <tr> <td>紅斑</td> <td>24.7</td> <td>18.4</td> <td>12.1</td> </tr> <tr> <td>そう痒感</td> <td>3.2</td> <td>2.8</td> <td>0.6</td> </tr> <tr> <td>内出血</td> <td>2.8</td> <td>3.2</td> <td>1.6</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>†</sup> GARDASIL の接種を受けた被験者において、1.0%以上に発現し、かつ発現率が AAHS 対照群又はプラセボ接種群よりも高い注射部位の副作用 <sup>‡</sup> アルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩</p> <p><b>9～26歳の男性被験者によく認められた注射部位の副作用</b> 本剤を接種した男性被験者において、注射部位の副作用のうち、1.0%以上に発現し、かつ発現率が AAHS 対照群又は生理食塩水プラセボ群よりも高いものを表2に示す。</p> <p style="text-align: center;">表2 9～26歳の男性被験者における注射部位の副作用<sup>†</sup></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用 (ワクチン接種後1～5日目)</th> <th>GARDASIL 群 (N = 3093) 発現率 (%)</th> <th>AAHS<sup>‡</sup>対照群 (N = 2029) 発現率 (%)</th> <th>生理食塩水 プラセボ群 (N = 274) 発現率 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>注射部位</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>疼痛</td> <td>61.4</td> <td>50.8</td> <td>41.6</td> </tr> <tr> <td>紅斑</td> <td>16.7</td> <td>14.1</td> <td>14.5</td> </tr> <tr> <td>腫脹</td> <td>13.9</td> <td>9.6</td> <td>8.2</td> </tr> <tr> <td>血腫</td> <td>1.0</td> <td>0.3</td> <td>3.3</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>†</sup> GARDASIL の接種を受けた被験者において、1.0%以上に発現し、かつ発現率が AAHS 対照群又はプラセボ接種群よりも高い注射部位の副作用 <sup>‡</sup> アルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩</p>	副作用 (ワクチン接種後1～5日目)	GARDASIL 群 (N = 5088) 発現率 (%)	AAHS <sup>‡</sup> 対照群 (N = 3470) 発現率 (%)	生理食塩水 プラセボ群 (N = 320) 発現率 (%)	注射部位				疼痛	83.9	75.4	48.6	腫脹	25.4	15.8	7.3	紅斑	24.7	18.4	12.1	そう痒感	3.2	2.8	0.6	内出血	2.8	3.2	1.6	副作用 (ワクチン接種後1～5日目)	GARDASIL 群 (N = 3093) 発現率 (%)	AAHS <sup>‡</sup> 対照群 (N = 2029) 発現率 (%)	生理食塩水 プラセボ群 (N = 274) 発現率 (%)	注射部位				疼痛	61.4	50.8	41.6	紅斑	16.7	14.1	14.5	腫脹	13.9	9.6	8.2	血腫	1.0	0.3	3.3
副作用 (ワクチン接種後1～5日目)	GARDASIL 群 (N = 5088) 発現率 (%)	AAHS <sup>‡</sup> 対照群 (N = 3470) 発現率 (%)	生理食塩水 プラセボ群 (N = 320) 発現率 (%)																																																		
注射部位																																																					
疼痛	83.9	75.4	48.6																																																		
腫脹	25.4	15.8	7.3																																																		
紅斑	24.7	18.4	12.1																																																		
そう痒感	3.2	2.8	0.6																																																		
内出血	2.8	3.2	1.6																																																		
副作用 (ワクチン接種後1～5日目)	GARDASIL 群 (N = 3093) 発現率 (%)	AAHS <sup>‡</sup> 対照群 (N = 2029) 発現率 (%)	生理食塩水 プラセボ群 (N = 274) 発現率 (%)																																																		
注射部位																																																					
疼痛	61.4	50.8	41.6																																																		
紅斑	16.7	14.1	14.5																																																		
腫脹	13.9	9.6	8.2																																																		
血腫	1.0	0.3	3.3																																																		



表1.6: 2 米国添付文書（その4）

国名	米国									
副作用 (続き)	9～26歳の女性被験者における接種ごとの注射部位の副作用の評価 女性被験者における接種ごとの注射部位の副作用の解析を表3に示す。注射部位の副作用を報告した女性被験者のうち、94.3%にみられた注射部位の副作用は軽度又は中等度であった。									
	表3 9～26歳の女性被験者における注射部位の副作用の接種後評価 (ワクチン接種後1～5日目)									
		GARDASIL 群 発現率 (%)			AAHS <sup>†</sup> 対照群 発現率 (%)			生理食塩水 プラセボ群 発現率 (%)		
		1回目 接種後 N <sup>‡</sup> =	2回目 接種後 N =	3回目 接種後 N =	1回目 接種後 N =	2回目 接種後 N =	3回目 接種後 N =	1回目 接種後 N =	2回目 接種後 N =	3回目 接種後 N =
	副作用	5011	4924	4818	3410	3351	3295	315	301	300
	疼痛	63.4	60.7	62.7	57.0	47.8	49.6	33.7	20.3	27.3
	軽度/中等度	62.5	59.7	61.2	56.6	47.3	48.9	33.3	20.3	27.0
	重度	0.9	1.0	1.5	0.4	0.5	0.6	0.3	0.0	0.3
	腫脹 <sup>§</sup>	10.2	12.8	15.1	8.2	7.5	7.6	4.4	3.0	3.3
	軽度/中等度	9.6	11.9	14.2	8.1	7.2	7.3	4.4	3.0	3.3
重度	0.6	0.8	0.9	0.2	0.2	0.2	0.0	0.0	0.0	
紅斑 <sup>§</sup>	9.2	12.1	14.7	9.8	8.4	8.9	7.3	5.3	5.7	
軽度/中等度	9.0	11.7	14.3	9.5	8.4	8.8	7.3	5.3	5.7	
重度	0.2	0.3	0.4	0.3	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	
<sup>†</sup> アルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩 <sup>‡</sup> 追跡を行った被験者数 <sup>§</sup> 腫脹及び紅斑の程度は、大きさ（インチ）によって評価：軽度：0～≤1、中等度：>1～≤2、重度：>2										
9～26歳の男性被験者における接種ごとの注射部位の副作用の評価 男性被験者における接種ごとの注射部位の副作用の解析を表4に示す。 注射部位の副作用を報告した男性被験者のうち、96.4%にみられた注射部位の副作用は軽度又は中等度と判定された。										
表4 9～26歳の男性被験者における注射部位の副作用の接種後評価 (ワクチン接種後1～5日目)										
	GARDASIL 群 発現率 (%)			AAHS <sup>†</sup> 対照群 発現率 (%)			生理食塩水 プラセボ群 発現率 (%)			
	1回目 接種後 N <sup>‡</sup> =	2回目 接種後 N =	3回目 接種後 N =	1回目 接種後 N =	2回目 接種後 N =	3回目 接種後 N =	1回目 接種後 N =	2回目 接種後 N =	3回目 接種後 N =	
副作用	3003	2898	2826	1950	1854	1799	269	263	259	
疼痛	44.7	36.9	34.4	38.4	28.2	25.8	27.5	20.5	16.2	
軽度/中等度	44.5	36.4	34.1	37.9	28.2	25.5	27.5	20.2	16.2	
重度	0.2	0.5	0.3	0.4	0.1	0.3	0.0	0.4	0.0	
腫脹 <sup>§</sup>	5.6	6.6	7.7	5.6	4.5	4.1	4.8	1.5	3.5	
軽度/中等度	5.3	6.2	7.1	5.4	4.5	4.0	4.8	1.5	3.1	
重度	0.2	0.3	0.5	0.2	0.0	0.1	0.0	0.0	0.4	
紅斑 <sup>§</sup>	7.2	8.0	8.7	8.3	6.3	5.7	7.1	5.7	5.0	
軽度/中等度	6.8	7.7	8.3	8.0	6.2	5.6	7.1	5.7	5.0	
重度	0.3	0.2	0.3	0.2	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	
<sup>†</sup> アルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩 <sup>‡</sup> 追跡を行った被験者数 <sup>§</sup> 腫脹及び紅斑の程度は、大きさ（インチ）によって評価：軽度：0～≤1、中等度：>1～≤2、重度：>2										
9～26歳の女性被験者においてよく認められた注射部位以外の副作用 いずれの接種群においても、最も多く認められた注射部位以外の副作用は頭痛であった（GARDASIL 群 = 28.2%、AAHS 対照群又は生理食塩水プラセボ群 = 28.4%）。次に多く認められた注射部位以外の副作用は発熱であった（GARDASIL 群 = 13.0%、AAHS 対照群又は生理食塩水プラセボ群 = 11.2%）。 本剤を接種した女性被験者において、1.0%以上に発現し、かつ発現率が AAHS 対照群又は生理食塩水プラセボ群と同じかプラセボ群よりも高かった、注射部位以外の副作用を表5に示す。										

表1.6: 2 米国添付文書 (その5)

国名	米国		
副作用 (続き)	表5 9～26歳の女性被験者によく認められた注射部位以外の副作用 (GARDASIL 群≧対照群) †		
	副作用 (ワクチン接種後1～15日目)	GARDASIL 群 (N = 5088) 発現率 (%)	AAHS <sup>‡</sup> 対照群又は 生理食塩水プラセボ群 (N = 3790) 発現率 (%)
	発熱	13.0	11.2
	悪心	6.7	6.5
	浮動性めまい	4.0	3.7
	下痢	3.6	3.5
	嘔吐	2.4	1.9
	咳嗽	2.0	1.5
	歯痛	1.5	1.4
	上気道感染	1.5	1.5
	倦怠感	1.4	1.2
	関節痛	1.2	0.9
	不眠症	1.2	0.9
	鼻閉	1.1	0.9
	† GARDASIL の接種を受けた被験者において、10%以上に発現し、かつ発現率が AAHS 対照群又はプラセボ接種群よりも高い注射部位以外の副作用		
	‡ アルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩		
	9～26歳の男性被験者においてよく認められた注射部位以外の副作用		
	いずれの接種群においても、最も多く認められた注射部位以外の副作用は頭痛であった (GARDASIL 群 = 12.3%、AAHS 対照群又は生理食塩水プラセボ群 = 11.2%)。次に多く認められた注射部位以外の副作用は発熱であった (GARDASIL 群 = 8.3%、AAHS 対照群又は生理食塩水プラセボ群 = 6.5%)。		
	本剤を接種した男性被験者において、1.0%以上に発現し、かつ発現率が AAHS 対照群又は生理食塩水プラセボ群と同じかプラセボ群よりも高かった注射部位以外の副作用を表6に示す。		
	表6 9～26歳の男性被験者によく認められた注射部位以外の副作用 (GARDASIL 群≧対照群) †		
	副作用 (ワクチン接種後1～15日目)	GARDASIL 群 (N = 3093) 発現率 (%)	AAHS <sup>‡</sup> 対照群又は 生理食塩水プラセボ群 (N = 2303) 発現率 (%)
	頭痛	12.3	11.2
	発熱	8.3	6.5
	口腔咽頭痛	2.8	2.1
	下痢	2.7	2.2
	鼻咽頭炎	2.6	2.6
	悪心	2.0	1.0
	上気道感染	1.5	1.0
	上腹部痛	1.4	1.4
	筋肉痛	1.3	0.7
	浮動性めまい	1.2	0.9
	嘔吐	1.0	0.8
	† GARDASIL の接種を受けた被験者において、10%以上に発現し、かつ発現率が AAHS 対照群又はプラセボ接種群よりも高い注射部位以外の副作用		
	‡ アルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩		

表1.6: 2 米国添付文書 (その6)

国名	米国																																		
副作用 (続き)	<p>9~26歳の女性被験者における接種ごとの発熱の評価 女性被験者における接種ごとの発熱の解析を表7に示す。</p> <p>表7 9~26歳の女性被験者における接種後の発熱の評価 (ワクチン接種後1~5日目)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">GARDASIL 群 発現率 (%)</th> <th colspan="3">AAHS<sup>†</sup>対照群又は 生理食塩水プラセボ群 発現率 (%)</th> </tr> <tr> <th>1回目 接種後 N<sup>‡</sup> = 4945</th> <th>2回目 接種後 N = 4804</th> <th>3回目 接種後 N = 4671</th> <th>1回目 接種後 N = 3681</th> <th>2回目 接種後 N = 3564</th> <th>3回目 接種後 N = 3467</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>体温 (F)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>100以上102未満</td> <td>3.7</td> <td>4.1</td> <td>4.4</td> <td>3.1</td> <td>3.8</td> <td>3.6</td> </tr> <tr> <td>102以上</td> <td>0.3</td> <td>0.5</td> <td>0.5</td> <td>0.2</td> <td>0.4</td> <td>0.5</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>†</sup> アルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩 <sup>‡</sup> 追跡を行った被験者数</p>		GARDASIL 群 発現率 (%)			AAHS <sup>†</sup> 対照群又は 生理食塩水プラセボ群 発現率 (%)			1回目 接種後 N <sup>‡</sup> = 4945	2回目 接種後 N = 4804	3回目 接種後 N = 4671	1回目 接種後 N = 3681	2回目 接種後 N = 3564	3回目 接種後 N = 3467	体温 (F)							100以上102未満	3.7	4.1	4.4	3.1	3.8	3.6	102以上	0.3	0.5	0.5	0.2	0.4	0.5
			GARDASIL 群 発現率 (%)			AAHS <sup>†</sup> 対照群又は 生理食塩水プラセボ群 発現率 (%)																													
		1回目 接種後 N <sup>‡</sup> = 4945	2回目 接種後 N = 4804	3回目 接種後 N = 4671	1回目 接種後 N = 3681	2回目 接種後 N = 3564	3回目 接種後 N = 3467																												
	体温 (F)																																		
	100以上102未満	3.7	4.1	4.4	3.1	3.8	3.6																												
	102以上	0.3	0.5	0.5	0.2	0.4	0.5																												
	<p>9~26歳の男性被験者における接種ごとの発熱の評価 男性被験者における接種ごとの発熱の解析を表8に示す。</p> <p>表8 9~26歳の男性被験者における接種後の発熱の評価 (ワクチン接種後1~5日目)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">GARDASIL 群 発現率 (%)</th> <th colspan="3">AAHS<sup>†</sup>対照群又は 生理食塩水プラセボ群 発現率 (%)</th> </tr> <tr> <th>1回目 接種後 N<sup>‡</sup> = 2972</th> <th>2回目 接種後 N = 2849</th> <th>3回目 接種後 N = 2792</th> <th>1回目 接種後 N = 2194</th> <th>2回目 接種後 N = 2079</th> <th>3回目 接種後 N = 2046</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>体温 (F)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>100以上102未満</td> <td>2.4</td> <td>2.5</td> <td>2.3</td> <td>2.1</td> <td>2.3</td> <td>1.6</td> </tr> <tr> <td>102以上</td> <td>0.6</td> <td>0.5</td> <td>0.5</td> <td>0.5</td> <td>0.3</td> <td>0.3</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>†</sup> アルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩 <sup>‡</sup> 追跡を行った被験者数</p>		GARDASIL 群 発現率 (%)			AAHS <sup>†</sup> 対照群又は 生理食塩水プラセボ群 発現率 (%)			1回目 接種後 N <sup>‡</sup> = 2972	2回目 接種後 N = 2849	3回目 接種後 N = 2792	1回目 接種後 N = 2194	2回目 接種後 N = 2079	3回目 接種後 N = 2046	体温 (F)							100以上102未満	2.4	2.5	2.3	2.1	2.3	1.6	102以上	0.6	0.5	0.5	0.5	0.3	0.3
			GARDASIL 群 発現率 (%)			AAHS <sup>†</sup> 対照群又は 生理食塩水プラセボ群 発現率 (%)																													
		1回目 接種後 N <sup>‡</sup> = 2972	2回目 接種後 N = 2849	3回目 接種後 N = 2792	1回目 接種後 N = 2194	2回目 接種後 N = 2079	3回目 接種後 N = 2046																												
	体温 (F)																																		
100以上102未満	2.4	2.5	2.3	2.1	2.3	1.6																													
102以上	0.6	0.5	0.5	0.5	0.3	0.3																													
<p>全試験対象集団における重篤な副作用</p> <p>本剤の全臨床試験において、GARDASIL 群又はプラセボ群の被験者計29,323例中 (9~45歳の女性及び9~26歳の男性被験者；GARDASIL 群：15,706例、AAHS 対照群：13,023例、生理食塩水プラセボ群：594例)、計258例 [GARDASIL 群：128例 (0.8%)、プラセボ群：130例 (1.0%)] が、注射部位以外の重篤な副作用を報告した。</p> <p>全試験対象集団 (29,323例) のうち、0.04%の被験者に因果関係ありと判定された注射部位以外の重篤な副作用が発現した。発現頻度が高かった重篤な副作用 (因果関係は問わない) を以下に示す (GARDASIL 群、AAHS 対照群、生理食塩水プラセボ群又は3群の合計のいずれかで4件以上)。</p> <table border="0"> <tr> <td>頭痛</td> <td>[GARDASIL 群：0.02% (3件)、AAHS 対照群：0.02% (2件)]</td> </tr> <tr> <td>胃腸炎</td> <td>[GARDASIL 群：0.02% (3件)、AAHS 対照群：0.02% (2件)]</td> </tr> <tr> <td>虫垂炎</td> <td>[GARDASIL 群：0.03% (5件)、AAHS 対照群：0.01% (1件)]</td> </tr> <tr> <td>骨髄内炎症性疾患</td> <td>[GARDASIL 群：0.02% (3件)、AAHS 対照群：0.03% (4件)]</td> </tr> <tr> <td>尿路感染</td> <td>[GARDASIL 群：0.01% (2件)、AAHS 対照群：0.02% (2件)]</td> </tr> <tr> <td>肺炎</td> <td>[GARDASIL 群：0.01% (2件)、AAHS 対照群：0.02% (2件)]</td> </tr> <tr> <td>腎盂腎炎</td> <td>[GARDASIL 群：0.01% (2件)、AAHS 対照群：0.02% (3件)]</td> </tr> <tr> <td>肺塞栓症</td> <td>[GARDASIL 群：0.01% (2件)、AAHS 対照群：0.02% (2件)]</td> </tr> </table> <p>気管支痙攣1件 (GARDASIL 群：0.006%、AAHS 対照群又は生理食塩水プラセボ群：0.0%) 及び喘息2件 (GARDASIL 群：0.01%、AAHS 対照群又は生理食塩水プラセボ群：0.0%) がいずれかのワクチン接種来院後に発現した重篤な副作用として報告された。</p> <p>さらに、臨床試験において本剤接種を受けた1例に2件の重篤な注射部位の副作用が報告された (注射部位疼痛及び注射部位関節運動障害)。</p>	頭痛	[GARDASIL 群：0.02% (3件)、AAHS 対照群：0.02% (2件)]	胃腸炎	[GARDASIL 群：0.02% (3件)、AAHS 対照群：0.02% (2件)]	虫垂炎	[GARDASIL 群：0.03% (5件)、AAHS 対照群：0.01% (1件)]	骨髄内炎症性疾患	[GARDASIL 群：0.02% (3件)、AAHS 対照群：0.03% (4件)]	尿路感染	[GARDASIL 群：0.01% (2件)、AAHS 対照群：0.02% (2件)]	肺炎	[GARDASIL 群：0.01% (2件)、AAHS 対照群：0.02% (2件)]	腎盂腎炎	[GARDASIL 群：0.01% (2件)、AAHS 対照群：0.02% (3件)]	肺塞栓症	[GARDASIL 群：0.01% (2件)、AAHS 対照群：0.02% (2件)]																			
頭痛	[GARDASIL 群：0.02% (3件)、AAHS 対照群：0.02% (2件)]																																		
胃腸炎	[GARDASIL 群：0.02% (3件)、AAHS 対照群：0.02% (2件)]																																		
虫垂炎	[GARDASIL 群：0.03% (5件)、AAHS 対照群：0.01% (1件)]																																		
骨髄内炎症性疾患	[GARDASIL 群：0.02% (3件)、AAHS 対照群：0.03% (4件)]																																		
尿路感染	[GARDASIL 群：0.01% (2件)、AAHS 対照群：0.02% (2件)]																																		
肺炎	[GARDASIL 群：0.01% (2件)、AAHS 対照群：0.02% (2件)]																																		
腎盂腎炎	[GARDASIL 群：0.01% (2件)、AAHS 対照群：0.02% (3件)]																																		
肺塞栓症	[GARDASIL 群：0.01% (2件)、AAHS 対照群：0.02% (2件)]																																		

表1.6: 2 米国添付文書（その7）

国名	米国																																																																	
副作用 (続き)	<p><b>全試験対象集団における死亡</b> 全臨床試験を通して、29,323例中（9～45歳の女性及び9～26歳の男性被験者；GARDASIL 群：15,706例、AAHS 対照群：13,023例、生理食塩水プラセボ群：594例）、40件〔GARDASIL 群：21例（0.1%）、プラセボ群：19例（0.1%）〕の死亡が報告された。報告された事象は、健康な思春期・成人集団で予起こりうる事象と一致しており、最も多い死因は自動車事故（GARDASIL 群：5例、AAHS 対照群：4例）、次いで過量投与／自殺（GARDASIL 群：2例、AAHS 対照群：6例）、銃創（GARDASIL 群：1例、AAHS 対照群：3例）、肺塞栓症／深部静脈血栓症（GARDASIL 群：1例、AAHS 対照群：1例）であった。さらに、GARDASIL 群では敗血症2例、膀胱癌1例、不整脈1例、肺結核1例、甲状腺機能亢進症1例、術後肺塞栓症及び急性腎不全1例、外傷性脳損傷及び心停止1例、全身性エリテマトーデス1例、脳血管発作1例、乳癌1例、並びに上咽頭癌1例、AAHS 対照群では窒息1例、急性リンパ性白血病1例、化学物質中毒1例及び心筋虚血1例、生理食塩水プラセボ群では髄芽腫1例が認められた。</p> <p><b>9～26歳の女性被験者における自己免疫系疾患</b> 9～26歳の女性被験者を対象とした臨床試験において、追跡期間中に認められた新たな医学的事象について評価した。GARDASIL、AAHS 又は生理食塩水プラセボの接種を受け、自己免疫系疾患を示唆する新たな医学的事象が認められた被験者数を表9に示す。本集団には、本剤、AAHS 又は生理食塩水プラセボの接種を1回以上受け、安全性データが得られたすべての女性被験者が含まれる。</p> <p>表9 9～26歳の女性被験者において、GARDASIL の臨床試験組入れ後、自己免疫系疾患を示唆する医学的事象を報告した被験者数（因果関係は問わない）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">自己免疫系疾患</th> <th>GARDASIL 群 (N=10706)</th> <th>AAHS<sup>†</sup>対照群又は 生理食塩水プラセボ群 (N = 9412)</th> </tr> <tr> <th>n (%)</th> <th>n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>関節痛／関節炎／関節障害<sup>‡</sup></td> <td>120 (1.1)</td> <td>98 (1.0)</td> </tr> <tr> <td>自己免疫性甲状腺炎</td> <td>4 (0.0)</td> <td>1 (0.0)</td> </tr> <tr> <td>セリアック病</td> <td>10 (0.1)</td> <td>6 (0.1)</td> </tr> <tr> <td>インスリン依存性糖尿病</td> <td>2 (0.0)</td> <td>2 (0.0)</td> </tr> <tr> <td>結節性紅斑</td> <td>2 (0.0)</td> <td>4 (0.0)</td> </tr> <tr> <td>甲状腺機能亢進症<sup>§</sup></td> <td>27 (0.3)</td> <td>21 (0.2)</td> </tr> <tr> <td>甲状腺機能低下症<sup>  </sup></td> <td>35 (0.3)</td> <td>38 (0.4)</td> </tr> <tr> <td>炎症性腸疾患<sup>¶</sup></td> <td>7 (0.1)</td> <td>10 (0.1)</td> </tr> <tr> <td>多発性硬化症</td> <td>2 (0.0)</td> <td>4 (0.0)</td> </tr> <tr> <td>腎炎<sup>#</sup></td> <td>2 (0.0)</td> <td>5 (0.1)</td> </tr> <tr> <td>視神経炎</td> <td>2 (0.0)</td> <td>0 (0.0)</td> </tr> <tr> <td>色素沈着障害<sup>††</sup></td> <td>4 (0.0)</td> <td>3 (0.0)</td> </tr> <tr> <td>乾癬<sup>**</sup></td> <td>13 (0.1)</td> <td>15 (0.2)</td> </tr> <tr> <td>レイノー現象</td> <td>3 (0.0)</td> <td>4 (0.0)</td> </tr> <tr> <td>関節リウマチ<sup>§§</sup></td> <td>6 (0.1)</td> <td>2 (0.0)</td> </tr> <tr> <td>強皮症／モルフェア</td> <td>2 (0.0)</td> <td>1 (0.0)</td> </tr> <tr> <td>スティーブンス・ジョンソン症候群</td> <td>1 (0.0)</td> <td>0 (0.0)</td> </tr> <tr> <td>全身性エリテマトーデス</td> <td>1 (0.0)</td> <td>3 (0.0)</td> </tr> <tr> <td>ブドウ膜炎</td> <td>3 (0.0)</td> <td>1 (0.0)</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>245 (2.3)</td> <td>218 (2.3)</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>†</sup> アルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩  <sup>‡</sup> 関節痛／関節炎／関節障害には次の事象を含む：関節痛、関節炎、反応性関節炎及び関節症  <sup>§</sup> 甲状腺機能亢進症には次の事象を含む：バセドウ病、甲状腺腫、中毒性結節性甲状腺腫及び甲状腺機能亢進症  <sup>  </sup> 甲状腺機能低下症には次の事象を含む：甲状腺機能低下症及び甲状腺炎  <sup>¶</sup> 炎症性腸疾患には次の事象を含む：潰瘍性大腸炎、クローン病及び炎症性腸疾患  <sup>#</sup> 腎炎には次の事象を含む：腎炎、微少病変糸球体腎炎及び増殖性糸球体腎炎  <sup>††</sup> 色素沈着障害には次の事象を含む：色素沈着障害、皮膚色素脱失及び尋常性白斑  <sup>**</sup> 乾癬には次の事象を含む：乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性関節症  <sup>§§</sup> 関節リウマチには若年性関節リウマチを含む。関節リウマチにカウントされた1例の女性被験者は、第130日に有害事象として関節リウマチを報告した。  N = 組み入れられた被験者数  n = 特定の新たな医学的事象を報告した被験者数  注：1例の被験者に2件以上の新たな医学的事象がみられた場合、当該被験者は同一カテゴリー内では1回のみカウントされた。異なる項目においては、その被験者は複数のカテゴリーに含まれる。</p>	自己免疫系疾患	GARDASIL 群 (N=10706)	AAHS <sup>†</sup> 対照群又は 生理食塩水プラセボ群 (N = 9412)	n (%)	n (%)	関節痛／関節炎／関節障害 <sup>‡</sup>	120 (1.1)	98 (1.0)	自己免疫性甲状腺炎	4 (0.0)	1 (0.0)	セリアック病	10 (0.1)	6 (0.1)	インスリン依存性糖尿病	2 (0.0)	2 (0.0)	結節性紅斑	2 (0.0)	4 (0.0)	甲状腺機能亢進症 <sup>§</sup>	27 (0.3)	21 (0.2)	甲状腺機能低下症 <sup>  </sup>	35 (0.3)	38 (0.4)	炎症性腸疾患 <sup>¶</sup>	7 (0.1)	10 (0.1)	多発性硬化症	2 (0.0)	4 (0.0)	腎炎 <sup>#</sup>	2 (0.0)	5 (0.1)	視神経炎	2 (0.0)	0 (0.0)	色素沈着障害 <sup>††</sup>	4 (0.0)	3 (0.0)	乾癬 <sup>**</sup>	13 (0.1)	15 (0.2)	レイノー現象	3 (0.0)	4 (0.0)	関節リウマチ <sup>§§</sup>	6 (0.1)	2 (0.0)	強皮症／モルフェア	2 (0.0)	1 (0.0)	スティーブンス・ジョンソン症候群	1 (0.0)	0 (0.0)	全身性エリテマトーデス	1 (0.0)	3 (0.0)	ブドウ膜炎	3 (0.0)	1 (0.0)	合計	245 (2.3)	218 (2.3)
自己免疫系疾患	GARDASIL 群 (N=10706)		AAHS <sup>†</sup> 対照群又は 生理食塩水プラセボ群 (N = 9412)																																																															
	n (%)	n (%)																																																																
関節痛／関節炎／関節障害 <sup>‡</sup>	120 (1.1)	98 (1.0)																																																																
自己免疫性甲状腺炎	4 (0.0)	1 (0.0)																																																																
セリアック病	10 (0.1)	6 (0.1)																																																																
インスリン依存性糖尿病	2 (0.0)	2 (0.0)																																																																
結節性紅斑	2 (0.0)	4 (0.0)																																																																
甲状腺機能亢進症 <sup>§</sup>	27 (0.3)	21 (0.2)																																																																
甲状腺機能低下症 <sup>  </sup>	35 (0.3)	38 (0.4)																																																																
炎症性腸疾患 <sup>¶</sup>	7 (0.1)	10 (0.1)																																																																
多発性硬化症	2 (0.0)	4 (0.0)																																																																
腎炎 <sup>#</sup>	2 (0.0)	5 (0.1)																																																																
視神経炎	2 (0.0)	0 (0.0)																																																																
色素沈着障害 <sup>††</sup>	4 (0.0)	3 (0.0)																																																																
乾癬 <sup>**</sup>	13 (0.1)	15 (0.2)																																																																
レイノー現象	3 (0.0)	4 (0.0)																																																																
関節リウマチ <sup>§§</sup>	6 (0.1)	2 (0.0)																																																																
強皮症／モルフェア	2 (0.0)	1 (0.0)																																																																
スティーブンス・ジョンソン症候群	1 (0.0)	0 (0.0)																																																																
全身性エリテマトーデス	1 (0.0)	3 (0.0)																																																																
ブドウ膜炎	3 (0.0)	1 (0.0)																																																																
合計	245 (2.3)	218 (2.3)																																																																

表1.6: 2 米国添付文書（その8）

国名	米国																																															
副作用 (続き)	<p>9～26歳の男性被験者における自己免疫系疾患</p> <p>9～26歳の男性被験者を対象とした臨床試験において、追跡期間中に認められた新たな医学的事象について評価した。GARDASIL、AAHS 又は生理食塩水プラセボの接種を受け、自己免疫系疾患を示唆する新たな医学的事象が認められた被験者数を表10に示す。本集団には、本剤、AAHS 又は生理食塩水プラセボの接種を1回以上受け、安全性データが得られたすべての男性被験者が含まれる。</p> <p>表10 9～26歳の男性被験者において、GARDASIL の臨床試験組入れ後、自己免疫系疾患を示唆する医学的事象を報告した被験者数（因果関係は問わない）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">自己免疫系疾患</th> <th>GARDASIL 群 (N = 3093)</th> <th>AAHS<sup>†</sup>対照群又は 生理食塩水プラセボ群 (N = 2303)</th> </tr> <tr> <th>n (%)</th> <th>n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>円形脱毛症</td> <td>2 (0.1)</td> <td>0 (0.0)</td> </tr> <tr> <td>強直性脊椎炎</td> <td>1 (0.0)</td> <td>2 (0.1)</td> </tr> <tr> <td>関節痛／関節炎／反応性関節炎</td> <td>30 (1.0)</td> <td>17 (0.7)</td> </tr> <tr> <td>自己免疫性血小板減少症</td> <td>1 (0.0)</td> <td>0 (0.0)</td> </tr> <tr> <td>1型糖尿病</td> <td>3 (0.1)</td> <td>2 (0.1)</td> </tr> <tr> <td>甲状腺機能亢進症</td> <td>0 (0.0)</td> <td>1 (0.0)</td> </tr> <tr> <td>甲状腺機能低下症<sup>‡</sup></td> <td>3 (0.1)</td> <td>0 (0.0)</td> </tr> <tr> <td>炎症性腸疾患<sup>§</sup></td> <td>1 (0.0)</td> <td>2 (0.1)</td> </tr> <tr> <td>心筋炎</td> <td>1 (0.0)</td> <td>1 (0.0)</td> </tr> <tr> <td>蛋白尿</td> <td>1 (0.0)</td> <td>0 (0.0)</td> </tr> <tr> <td>乾癬</td> <td>0 (0.0)</td> <td>4 (0.2)</td> </tr> <tr> <td>皮膚色素脱失</td> <td>1 (0.0)</td> <td>0 (0.0)</td> </tr> <tr> <td>尋常性白斑</td> <td>2 (0.1)</td> <td>5 (0.2)</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>46 (1.5)</td> <td>34 (1.5)</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>†</sup> アルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩  <sup>‡</sup> 甲状腺機能低下症には次の事象を含む：甲状腺機能低下症及び自己免疫性甲状腺炎  <sup>§</sup> 炎症性腸疾患には次の事象を含む：潰瘍性大腸炎及びクローン病  N = 組み入れられた被験者数  n = 特定の新たな医学的事象を報告した被験者数  注：1例の被験者に2件以上の新たな医学的事象がみられた場合、当該被験者は同一カテゴリー内では1回のみカウントされた。異なる項目においては、その被験者は複数のカテゴリーに含まれる。</p> <p>16～23歳の女性被験者における RECOMBIVAX HB (B 型肝炎ワクチン [組換え型]) と併用した際の安全性  AAHS 対照試験において、1,871例の女性被験者（平均年齢：20.4歳）を対象に RECOMBIVAX HB<sup>®1</sup> [B 型肝炎ワクチン (組換え型)] と併用接種した際の本剤の安全性を評価した（添付文書原文の14.9項「臨床試験」参照）。本試験における被験者の人種の内訳は、白人61.6%、その他23.8%、黒人11.9%、ヒスパニック（黒人及び白人）1.6%、アジア人0.8%、ネイティブアメリカン0.3%であった。ワクチン併用接種群における注射部位及び注射部位以外の副作用の発現率は、本剤又は B 型肝炎ワクチン（組換え型）単独接種群と同程度であった。</p> <p><u>Menactra</u> [髄膜炎菌 (A、C、Y、W-135群) 多糖体ジフテリアトキソイド結合型ワクチン] 及び <u>Adacel</u> [破傷風トキソイド・減弱ジフテリアトキソイド・無細胞百日咳ワクチン (Tdap)] を併用接種した際の安全性  男女1,040例の被験者（平均年齢：12.6歳）を対象に実施された無作為化試験において、Menactra [髄膜炎菌 (A、C、Y、W-135群) 多糖体ジフテリアトキソイド結合型ワクチン] 及び Adacel [破傷風トキソイド・減弱ジフテリアトキソイド・無細胞百日咳ワクチン (Tdap)] を併用接種した際の本剤の安全性を評価した（添付文書原文の14.10項「臨床試験」参照）。本試験の被験者の人種内訳は、白人77.7%、複合人種1.4%、黒人12.3%、ヒスパニック（黒人及び白人）6.8%、アジア人1.2%、ネイティブアメリカン0.4%、インド人0.2%であった。  本剤を Menactra 及び Adacel と併用接種した際、非併用接種（1カ月の間隔を置いて接種）時と比較して、本剤注射部位における腫脹の発現率が高かった（併用接種時10.9%、非併用接種時6.9%）。有害事象としての注射部位腫脹の大部分は、軽度又は中等度であった。</p> <p><small>1 Registered trademark of Merck Sharp &amp; Dohme Corp., a subsidiary of Merck &amp; Co., Inc.  Copyright © 2006, 2009, 2010 Merck Sharp &amp; Dohme Corp., a subsidiary of Merck &amp; Co., Inc.</small></p> <p>27～45歳の女性被験者における安全性  27～45歳の女性被験者での副作用のプロファイルは、9～26歳の女性被験者のプロファイルと類似していた。</p>	自己免疫系疾患	GARDASIL 群 (N = 3093)	AAHS <sup>†</sup> 対照群又は 生理食塩水プラセボ群 (N = 2303)	n (%)	n (%)	円形脱毛症	2 (0.1)	0 (0.0)	強直性脊椎炎	1 (0.0)	2 (0.1)	関節痛／関節炎／反応性関節炎	30 (1.0)	17 (0.7)	自己免疫性血小板減少症	1 (0.0)	0 (0.0)	1型糖尿病	3 (0.1)	2 (0.1)	甲状腺機能亢進症	0 (0.0)	1 (0.0)	甲状腺機能低下症 <sup>‡</sup>	3 (0.1)	0 (0.0)	炎症性腸疾患 <sup>§</sup>	1 (0.0)	2 (0.1)	心筋炎	1 (0.0)	1 (0.0)	蛋白尿	1 (0.0)	0 (0.0)	乾癬	0 (0.0)	4 (0.2)	皮膚色素脱失	1 (0.0)	0 (0.0)	尋常性白斑	2 (0.1)	5 (0.2)	合計	46 (1.5)	34 (1.5)
自己免疫系疾患	GARDASIL 群 (N = 3093)		AAHS <sup>†</sup> 対照群又は 生理食塩水プラセボ群 (N = 2303)																																													
	n (%)	n (%)																																														
円形脱毛症	2 (0.1)	0 (0.0)																																														
強直性脊椎炎	1 (0.0)	2 (0.1)																																														
関節痛／関節炎／反応性関節炎	30 (1.0)	17 (0.7)																																														
自己免疫性血小板減少症	1 (0.0)	0 (0.0)																																														
1型糖尿病	3 (0.1)	2 (0.1)																																														
甲状腺機能亢進症	0 (0.0)	1 (0.0)																																														
甲状腺機能低下症 <sup>‡</sup>	3 (0.1)	0 (0.0)																																														
炎症性腸疾患 <sup>§</sup>	1 (0.0)	2 (0.1)																																														
心筋炎	1 (0.0)	1 (0.0)																																														
蛋白尿	1 (0.0)	0 (0.0)																																														
乾癬	0 (0.0)	4 (0.2)																																														
皮膚色素脱失	1 (0.0)	0 (0.0)																																														
尋常性白斑	2 (0.1)	5 (0.2)																																														
合計	46 (1.5)	34 (1.5)																																														

表1.6: 2 米国添付文書（その9）

国名	米国
副作用 (続き)	<p><b>市販後の使用経験</b> 本剤製造販売承認取得後に、自発報告された有害事象を以下に示す。これらの有害事象は母集団のサイズが不明であり、自発的に報告されたものであるため、正確な頻度の予測及びワクチン接種との因果関係の判定はできない。</p> <p>血液およびリンパ系障害：自己免疫性溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、リンパ節症 呼吸器、胸郭および縦隔障害：肺塞栓症 胃腸障害：悪心、膵炎、嘔吐 全身障害および投与局所様態：無力症、悪寒、死亡、疲労、倦怠感 免疫系障害：自己免疫性疾患、過敏症反応（アナフィラキシー反応、アナフィラキシー様反応、気管支痙攣、蕁麻疹等） 筋骨格系および結合組織障害：関節痛、筋肉痛 神経系障害：急性散在性脳脊髄炎、浮動性めまい、ギラン・バレー症候群、頭痛、運動ニューロン疾患、麻痺、発作、失神（強直性間代性運動やその他痙攣様運動を伴う失神及び転倒による怪我の事例も報告されている）、横断性脊髄炎 感染症および寄生虫症：蜂巣炎 血管障害：深部静脈血栓症</p>
薬物相互作用	<p><b>RECOMBIVAX HB との併用</b> 臨床試験において、本剤は RECOMBIVAX HP [B 型肝炎ワクチン（組換え型）] との同時接種（接種部位は異なる）が可能であることが示されている（添付文書原文の14.9項「臨床試験」参照）。その他のワクチン製剤との併用は検討されていない。</p> <p><b>Menactra 及び Adacel との併用</b> 臨床試験において、本剤は Menactra [髄膜炎菌（A、C、Y、W-135群）多糖体ジフテリアトキソイド結合型ワクチン] 及び Adacel [破傷風トキソイド・減弱ジフテリアトキソイド・無細胞百日咳ワクチン（Tdap）] との併用接種が可能であることが示されている（添付文書原文の14.10項「臨床試験」参照）。</p> <p><b>ホルモン避妊薬との併用</b> 16～26歳の女性被験者を対象とした臨床試験において、7ヵ月目以後の追跡を受けた被験者13,912例（GARDASIL 群6,952例、AAHS 対照群又は生理食塩水プラセボ群6,960例）、計33,859人年（これら被験者の臨床試験における総追跡期間の65.8%）がホルモン避妊薬を使用した。24～45歳の女性被験者を対象とした臨床試験において、7ヵ月目以降の追跡を受けた被験者1,357例（GARDASIL 群690例、AAHS 対照群667例）、計3,400人年（これら被験者の臨床試験における総追跡期間の31.5%）がホルモン避妊薬を使用した。試験参加者におけるホルモン避妊薬の使用の有無は、per-protocol immunogenicity（PPI）対象集団でのワクチンの有効性を低下させるものではなかった。</p> <p><b>全身性の免疫抑制剤との併用</b> 放射線療法、代謝拮抗剤、アルキル化剤、細胞毒性剤及びコルチコステロイド（生理学的投与量を超える使用）を含む免疫抑制剤の使用は、ワクチンの免疫応答を低下させる可能性がある（添付文書原文の8.6項「特別な患者集団への投与」参照）。</p>
妊娠	<p><b>薬剤胎児危険度分類：B</b> 雌ラットに、ヒトにおける推奨用量に相当する用量を投与した生殖発生毒性試験では、本剤に起因する受胎能障害及び胎児毒性は認められなかった。ただし、妊婦を対象とし、適切な対照群を用いた臨床試験は実施していない。非臨床生殖発生毒性試験での結果は必ずしもヒトにおける反応を予測するとは限らないため、妊娠中の接種は、その必要性が明らかである場合にのみ行うこと。</p> <p>胚一胎児及び離乳前後の発達に及ぼす本剤の影響をラットを用いて評価した。1つの群には妊娠前2回、器官形成期（妊娠6日目）及び授乳7日目に接種した。もう1つの群には器官形成期（妊娠6日目）及び授乳7日目のみ、妊娠ラットに接種した。0.5 mL/ラット/回（総たん白質120 µg、ヒトにおける推奨用量に相当する）を筋肉内接種した。交尾、生殖能、妊娠、分娩、授乳、胚一胎児及び離乳前後の発達に有害な影響は認められなかった。本試験において、ワクチンに関連した胎児奇形及びその他催奇形性は認められなかった。さらに、子の世代における発達の徴候及び行動、生殖活動並びに受胎能へのワクチンに関連した影響も認められなかった。</p> <p><b>臨床試験</b> 臨床試験では、各ワクチン接種前に尿妊娠検査を行った。本剤の3回接種完了前に妊娠が判明した場合には、出産後まで残りの接種を延期することとした。</p> <p>27歳以上の女性に対する本剤の適応はない。しかし、16～45歳の女性被験者における安全性データが得られており、3,819例の女性（GARDASIL 群：1,894例、AAHS 対照群又は生理食塩水プラセボ群：1,925例）が1件以上の妊娠を報告した。</p>

表1.6: 2 米国添付文書（その10）

国名	米国
<p>妊娠 (続き)</p>	<p>転帰が判明した全妊娠件数（人工妊娠中絶を除く）に対する、自然流産、後期胎児死亡及び先天異常の合計件数で定義された妊娠の好ましくない転帰の割合は、GARDASIL 群で22.6%（446/1,973例）、AAHS 対照群又は生理食塩水プラセボ群で23.1%（460/1,994例）であった。</p> <p>妊娠中に重篤な副作用を発現した被験者は、GARDASIL 群で55例（2.9%）、AAHS 対照群又は生理食塩水プラセボ群で65例（3.4%）であった。最もよく報告された事象は、帝王切開をもたらし得る状態（陣痛異常、胎位異常、児頭骨盤不適合など）、早期陣痛（切迫流産、早期破水など）、及び妊娠に関連する医学的事象（子癇前症、妊娠悪阻など）であった。これらの事象を発現した妊婦の割合は、接種群間で同程度であった。</p> <p>GARDASIL 群の妊娠例45例及び AAHS 対照群又は生理食塩水プラセボ群の妊娠例34例の胎児に先天異常が認められた。</p> <p>推定受胎日が GARDASIL 又は AAHS 対照群又は生理食塩水プラセボ接種の30日以内又は30日を超えた場合の妊娠を評価するため、サブグループ解析を実施した。推定受胎日が接種より30日以内の妊娠では、GARDASIL 群で5例の先天異常が認められたのに対し、AAHS 対照群又は生理食塩水プラセボ群では1例であった。これらの先天異常は、幽門狭窄、先天性巨大結腸、先天性水腎症、股関節形成不全及び内反足であった。一方、推定受胎日が接種より30日を超えた妊娠では、GARDASIL 群で40例、AAHS 対照群又は生理食塩水プラセボ群で33例の先天異常が認められた。</p> <p><u>本剤の妊娠登録</u> Merck Sharp &amp; Dohme Corp, a subsidiary of Merck &amp; Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.は本剤の接種を受けた妊婦の胎児の転帰をモニターするため、妊娠登録を継続している。被接種者及び医師には、妊娠中に本剤の接種を受けた場合、(800) 986-8999へ電話報告するよう求める。</p>
<p>授乳婦</p>	<p><u>16～45歳の女性</u> 本剤がヒト乳汁中へ移行するかは不明である。多くの薬剤がヒト乳汁中へ移行することから、本剤を授乳婦に接種する場合には慎重に接種すること。</p> <p>関連する第Ⅲ相試験期間中に、計1,133例の女性被験者に本剤又は AAHS 又は生理食塩水プラセボの接種を行った（GARDASIL 群582例、AAHS 対照群又は生理食塩水プラセボ群551例）。</p> <p>全体で、GARDASIL 群27例（4.6%）及び AAHS 又は生理食塩水プラセボ群13例（2.4%）の乳児に重篤な副作用が発現した（%はそれぞれ GARDASIL 群、AAHS 対照群又は生理食塩水プラセボ群の接種期間に授乳した全被験者に対する割合を示す）。</p> <p>臨床試験の事後解析評価において、母親が接種を受けてから30日以内に急性呼吸器疾患を発症した授乳中の乳児数は、母親が GARDASIL の接種を受けた乳児（7例）の方が、母親が AAHS の接種を受けた乳児（2例）よりも多かった。これらの試験では、授乳婦及びその乳児におけるその他の副作用の発現率は接種群間で同程度であった。</p>
<p>小児への投与</p>	<p>9歳未満の小児に対する安全性及び有効性は確立していない。</p>
<p>高齢者への投与</p>	<p>65歳以上の高齢者における安全性及び有効性は確立していない。</p>
<p>特別な患者集団への使用</p>	<p>免疫障害のある被接種者では、本剤に対する免疫応答が低下する可能性がある（添付文書原文の7.4項「薬物相互作用」参照）。</p>
<p>過量投与</p>	<p>本剤の推奨用量を超えた用量で接種したとの報告がある。 全般的に、過量投与に伴う有害事象プロファイルは、本剤の推奨用量を単回投与した場合と同様であった。</p>
<p>改訂日</p>	<p>2011年4月</p>

表1.6: 3 EU 諸国における添付文書（バイアル用）（その1）

国名	EU 諸国
販売名	GARDASIL <sup>®</sup> 及び SILGARD <sup>®</sup>
会社名	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.
剤型・含量	<p>1回用量0.5 mL中の含有量：</p> <p>ヒトパピローマウイルス<sup>†</sup>6型のL1たん白質<sup>‡,§</sup>：20 µg                      ヒトパピローマウイルス<sup>†</sup>11型のL1たん白質<sup>‡,§</sup>：40 µg                      ヒトパピローマウイルス<sup>†</sup>16型のL1たん白質<sup>‡,§</sup>：40 µg                      ヒトパピローマウイルス<sup>†</sup>18型のL1たん白質<sup>‡,§</sup>：20 µg</p> <p><sup>†</sup>：ヒトパピローマウイルス＝HPV  <sup>‡</sup>：遺伝子組換えによる酵母由来 [<i>Saccharomyces cerevisiae</i>, CANADE 3C-5 (1895株)] のL1たん白質のウイルス様粒子 (VLP) として  <sup>§</sup>：非晶質のアルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩のアジュバントに吸着 (Al：225 µg)</p> <p>全添加剤の一覧は添付文書原文の6.1項を参照。</p>
効能・効果	<p>本剤は、9歳から接種可能な予防ワクチンである：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>性器周辺部（子宮頸部、外陰部及び陰）の前癌病変及び癌原性 HPV の型に起因する子宮頸癌</li> <li>特定の HPV 型に起因した尖圭コンジローマ</li> </ul> <p>本効能・効果の根拠データは、添付文書原文の4.4項及び5.1項の「重要な情報」を参照。</p>
用法・用量	<p>本剤は1回0.5 mLを0、2及び6ヵ月の3回のスケジュールに従い接種する。</p> <p>接種スケジュールの変更が必要な場合は、2回目接種は初回接種から少なくとも1ヵ月以上、3回目接種は2回目接種から少なくとも3ヵ月以上間隔を置いて接種すること。1年以内に3回の接種を終了すること。</p> <p>追加接種の必要性は確立していない。</p> <p>小児等への接種：9歳未満の小児に対する本剤の使用経験はない（添付文書原文の5.1項参照）。</p> <p>本剤は筋肉内に注射すること。接種部位は、上腕三角筋又は大腿四頭筋とする。</p> <p>本剤は血管内に接種してはならない。皮下及び皮内接種はいずれも検討していないので、推奨されない（添付文書原文の6.6項参照）。</p> <p>本剤の初回接種を受けた者には、3回の接種を完了することを推奨する（添付文書原文の4.4項参照）。</p>
取扱い及び廃棄に関する特記事項	<p>本剤は供給時の状態で使用し、希釈又は溶解する必要はない。全推奨量を投与すること。</p> <p><u>使用前に十分に振り混ぜること。</u>懸濁状態を維持するため、振り混ぜた後、速やかに投与すること。</p> <p>本剤接種前には異物及び着色がないかを肉眼で確認すること。異物の混入又は着色が認められた場合は廃棄すること。</p> <p><u>1回用バイアルの使用</u>                      1回用バイアル中のワクチン0.5 mLを保存剤、防腐剤及び洗浄剤を含まない滅菌済み注射針及び注射筒を用いて吸引する。一度針を刺したバイアルのワクチンは速やかに使用し、バイアルは廃棄すること。</p> <p><u>廃棄</u>                      すべての未使用製剤及び使用済み容器は、地域ごとの規制に従い廃棄すること。</p>
禁忌	<p>本剤の成分に過敏症症状を呈する者。</p> <p>本剤の接種後、本剤の成分に過敏症症状を呈した者には、その後の本剤の接種を行ってはならない。</p> <p>重度の急性熱性疾患を有する被接種者への接種は延期すること。ただし、軽度の上気道感染又は軽度の発熱といった軽度の感染の場合は、予防接種の禁忌事項ではない。</p>



表1.6: 3 EU 諸国における添付文書（バイアル用）（その2）

国名	EU 諸国
接種上の特記事項及び注意	<p>個々の女性に対しワクチン接種を決定する際は、ワクチン接種上の有益性及び既 HPV 感染者に対する危険性について考慮しなければならない。</p> <p>すべての注射用ワクチンと同様に、接種後のアナフィラキシー反応に対して、直ちに適切な処置が取れるよう準備をしておくこと。</p> <p>すべてのワクチンと同様に、接種後、特に思春期及び若年成人期の被接種者において失神を起こす可能性がある。本剤接種後、ときに転倒を伴う失神も報告されている（添付文書原文の4.8項参照）。そのため本剤接種後約15分間は被接種者の状態を観察すること。</p> <p>すべてのワクチンと同様に、本剤の接種はワクチン被接種者全員に予防効果を示すものではない。</p> <p>本剤は HPV 6型、11型、16型及び18型に起因した疾患のみを予防し、特定の関連 HPV 型によって引き起こされた疾患に対する予防効果は限定的であることから、性感染症への適切な予防は継続して行うこと（添付文書原文の5.1項参照）。</p> <p>本剤は予防の目的にのみ使用する。既に生じた HPV 感染又は既に発症した臨床疾患に対しての効果はない。本剤の治療効果は示されていない。よって、子宮頸癌、高度子宮頸部異形成病変、高度外陰異形成病変、高度陰茎異形成病変及び尖圭コンジローマの治療の適応はない。またその他の HPV に起因した病変の進行の抑制も意図していない。</p> <p>本剤は、接種時に既にワクチンに含まれる HPV 型に感染している場合、当該 HPV 型関連病変に対する予防効果はない（添付文書原文の5.1項参照）。</p> <p>成人女性への本剤使用に当たっては、感染している HPV 型が地域ごとに異なることを考慮に入れること。成人女性（24～45歳）を対象とした臨床試験では、ベースライン時の HPV 感染状態を考慮しない被験者集団において、2.2年間の追跡後に有意な予防効果は示されなかった（添付文書原文の5.1項参照）。27～45歳の女性に対する接種の判断は、過去の HPV 感染のリスクと接種によるベネフィットを考慮に入れること。</p> <p>本剤接種は子宮頸癌スクリーニングの代わりになるものではない。すべてのワクチンが100%有効ではなく、本剤はすべての HPV 型及び既存の HPV 感染に対する防御効果はないことから、定期的な子宮頸癌スクリーニングは非常に重要であり、地域の勧告に従うこと。</p> <p>免疫応答不全患者への使用経験はない。強力な免疫抑制療法の使用、遺伝的欠陥、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染、あるいはその他原因のいずれにおいても、免疫応答不全患者は本剤への反応を示さない可能性がある。</p> <p>筋肉内接種により出血が伴う可能性があるため、血小板減少症又は何らかの血液凝固障害を有する患者への本剤の接種は注意が必要である。</p> <p>本剤の予防効果の期間は現在不明である。3回接種終了後4.5年にわたる長期予防効果が認められている。より長期での追跡試験を現在実施中である（添付文書原文の5.1項参照）。</p> <p>本剤と他の HPV ワクチン製剤との互換性を裏付ける安全性、免疫原性及び有効性データはない。</p>
妊娠及び授乳	<p>妊婦を対象とした試験は実施していない。臨床試験において、3,819例の女性被験者（GARDASIL 群：1,894例、プラセボ群：1,925例）が少なくとも1件の妊娠を報告した。異常の種類及び妊娠の好ましくない転帰の割合は、GARDASIL の接種を受けた被験者及びプラセボの接種を受けた被験者間で有意な差はみられなかった。</p> <p>非臨床試験では、妊娠、胚－胎児の発達、出産、及び生後の発育に対する直接的又は間接的な毒性は認められなかった（添付文書原文の5.3項参照）。</p> <p>妊娠中の本剤接種に関して安全性に問題を示すデータはなかった。ただし、これらのデータは妊婦への本剤接種を推奨するには不十分であるため、ワクチン接種は出産後まで延期すること。</p> <p>臨床試験のワクチン接種期間中に GARDASIL 又はプラセボの接種を受けた授乳婦及びその乳児に認められた有害事象の発現率は、GARDASIL 群及びプラセボ群において同程度であった。また、ワクチンの免疫原性は、授乳婦及び非授乳婦において同程度であった。</p> <p>したがって、授乳婦への本剤接種は可能である。</p>

表1.6.3 EU 諸国における添付文書（バイアル用）（その3）

国名	EU 諸国
小児への使用	「用法・用量」に記載
高齢者への使用	該当なし
特別な患者集団への使用	免疫応答不全患者は本剤への反応を示さない可能性がある。 血小板減少症又は何らかの血液凝固障害を有する患者への本剤の接種は注意が必要である。
他の薬剤との相互作用及びその他の相互作用	すべての臨床試験において、初回接種前6ヵ月間に免疫グロブリン又は血液製剤を投与された者は除外した。  <u>他のワクチン製剤との併用</u> B型肝炎ワクチン（遺伝子組換え）と本剤の同時接種（接種部位は異なる）では、HPV型の免疫応答に影響はなかった。セロプロテクション率〔セロプロテクションレベル（HB抗体価>10 mIU/mL）に達した被験者の割合〕への影響もなかった（同時接種群96.5%、B型肝炎ワクチン単独接種群97.5%）。HBs抗体の幾何平均抗体価は同時接種では低かったが、臨床的意義は不明である。  ジフテリア（d）及び破傷風（T）に、百日せき（無細胞、成分）（ap）又は不活化ポリオワクチン（IPV）を加えた混合ワクチン（dTap、dT-IPV、dTap-IPV ワクチン）と本剤の併用は可能である。これらのワクチンの各成分の血清抗体反応への有意な影響はない。ただし、併用接種群では HPV に対する血清抗体価の幾何平均が低下する傾向がみられた。この所見の臨床的意義は不明である。これは本剤の初回接種時に dTap-IPV ワクチンを同時接種した臨床試験結果に基づく（添付文書原文の4.8項参照）。  他のワクチン製剤との併用は検討されていない。  <u>ホルモン避妊薬との併用</u> 臨床試験において、GARDASIL の接種を受けた16～26歳の女性被験者の57.5%及び24～45歳の女性被験者の31.2%がワクチン接種期間中にホルモン避妊薬を使用した。ホルモン避妊薬の使用は GARDASIL の免疫応答に影響を与えないと考えられる。
副作用	6つの臨床試験（うち5試験はプラセボ対照）において、組入れ当日、その約2ヵ月及び6ヵ月後に被験者に GARDASIL 又はプラセボを接種した。有害事象のため試験を中止した被験者は少数であった（0.2%）。5つの試験では、全被験者を対象に、また1試験では事前に規定した一部の被験者集団において、GARDASIL 又はプラセボの各接種後14日間の調査を目的としたワクチン日誌を用いて安全性を評価した。ワクチン日誌を用いた調査によってモニターされた被験者は、GARDASIL の接種を受けた8,068例（組入れ時点の年齢が9～45歳の女性：6,996例、9～15歳の男性：1,072例）及びプラセボの接種を受けた5,966例であった。  本剤を接種した被験者において、1.0%以上に発現し、かつ発現率がプラセボ接種群よりも高い副作用を以下に示す。それらの事象を以下のように分類した。  〔非常によくみられる事象（ $\geq 1/10$ ）、よくみられる事象（ $\geq 1/100$ 、 $< 1/10$ ）、余りみられない事象（ $\geq 1/1000$ 、 $< 1/100$ ）、まれな事象（ $\geq 1/10000$ 、 $< 1/1000$ ）、非常にまれな事象（ $< 1/10000$ ）（単独報告を含む）。〕  筋骨格系および結合組織障害： よくみられる事象：四肢痛  全身障害および投与局所様態： 非常によくみられる事象：発熱 非常によくみられる事象：注射部位の紅斑、疼痛、腫脹 よくみられる事象：注射部位の出血、そう痒症  臨床試験において、治験担当医師にワクチン又はプラセボとの因果関係ありと判定された副作用の発現率は1%未満であった。  呼吸器、胸部および縦隔障害： 非常にまれな事象：気管支痙攣  皮膚および皮下組織障害： まれな事象：蕁麻疹 本事象は GARDASIL 群で9件（0.07%）、アジュバント含有プラセボ群で16件（0.14%）報告された。  臨床試験では、安全性解析対象集団の被験者が最長4年の追跡期間中に認められた新たな医学的事象を報告した。GARDASIL の接種を受けた13,686例及びプラセボの接種を受けた11,588例の被験者のうち、非特異性関節炎／関節障害が38件（GARDASIL 群24件、プラセボ群14件）報告された。

表1.6: 3 EU 諸国における添付文書（バイアル用）（その4）

国名	EU 諸国
副作用 (続き)	<p>市販後の使用経験</p> <p>本剤の市販後、上記以外の有害事象の自発報告がされている。</p> <p>これらの有害事象は母集団のサイズが不明であり、自発的に報告されたものであるため、正確な頻度の予測及びワクチン接種との因果関係は判定できない。</p> <p>血液およびリンパ系障害：特発性血小板減少性紫斑病、リンパ節症</p> <p>免疫系障害：アナフィラキシー反応及びアナフィラキシー様反応を含む過敏症症状</p> <p>神経系障害：ギラン・バレー症候群、浮動性めまい、頭痛、失神（強直性間代性の動きを伴う事例も報告されている）</p> <p>胃腸障害：悪心、嘔吐</p> <p>筋骨格系および結合組織障害：関節痛、筋痛</p> <p>全身障害および投与局所様態：無力症、悪寒、疲労、倦怠感</p>
過量投与	<p>本剤の推奨用量を超えた用量で接種したとの報告がある。</p> <p>全般的に、過量投与に伴う有害事象プロファイルは、本剤の推奨用量を単回投与した場合と同様であった。</p>
改訂日	2010年8月

表1.6: 4 EU 諸国における添付文書（シリンジ用）（その1）

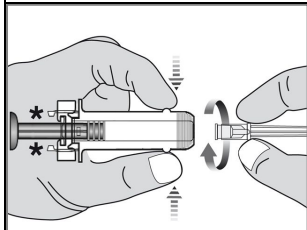
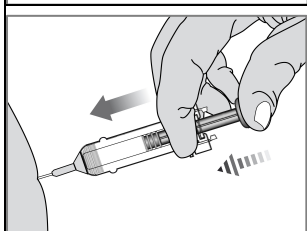
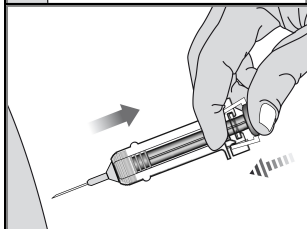
国名	EU 諸国
販売名	GARDASIL®及び SILGARD®
会社名	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.
剤型・含量	バイアル用（表1.6: 3）と同様
効能・効果	バイアル用（表1.6: 3）と同様
用法・用量	バイアル用（表1.6: 3）と同様
取扱い及び廃棄に関する特記事項	<p>●本剤はすぐに筋肉内への接種が可能なプレフィルドシリンジであり、上腕三角筋に接種することが望ましい。</p> <p>●長さの異なる針が2本同封されている場合は、被接種者の体の大きさ及び体重に合わせて筋肉内接種に適切な長さの針を選ぶこと。</p> <p>●本剤接種前には異物及び着色がないかを肉眼で確認すること。異物の混入又は着色が認められた場合は廃棄すること。すべての未使用及び使用済み容器は、地域ごとの規制に従い廃棄すること。</p> <p><u>誤刺防止（安全）装置付きプレフィルドシリンジの使用</u></p> <p>誤刺防止（安全）装置はプラスチックの円筒（針ガード）であり、使用前は注射筒をカバーしている。針ガードは、注射後に針をガードし、針穿刺による損傷を防止する。注射が完了し、プランジャー（押子）が完全に押し込まれた時点で、プランジャー（押子）が作動クリップとかみ合う。プランジャー（押子）を放すことにより、プラスチックの円筒が速やかに移動し、針を保護する。針が同封されていない場合は、針ガードが完全に針を保護できるよう25 mm 以内の長さの針を使用すること。</p> <p>注意：針ガードが針を事前に保護するのを防ぐため、注射が完了する前には装置上の作動クリップ（1つ目の図に*で示す）に触れないこと。</p> <p>注意：シリンジ内の空気泡は、注射の前にすべて取り除くこと。剥離可能ラベルはワクチン注射後、誤刺防止装置が針をカバーした後にのみ剥離できる。</p>
	<p>使用前に十分に振り混ぜること。シリンジキャップと針キャップを取り外す。針をシリンジに確実に固定するため、両側にあるプラスチックの突起物を押しながら、注射筒に針を時計回りにねじって取り付ける。</p>
	<p>針のカバーを外す。プランジャー（押子）をゆっくりと最後まで押し込み、<u>全量</u>を注射する。注意：プランジャー（押子）は放さないこと。</p>
	<p>プランジャー（押子）を押したまま、シリンジを被接種者から抜く。</p>

表1.6: 4 EU 諸国における添付文書（シリンジ用）（その2）

国名	EU 諸国	
取扱い及び廃棄に関する特記事項 （続き）		プランジャー（押子）をゆっくりと放すと、針ガードが速やかに針全体を保護するまで移動する。
		剥離可能ラベルを剥がすため、色のついたタブが見えるまでプランジャー（押子）を回し、必要に応じプランジャー（押子）を回し、タブを引っ張る。
	<u>誤刺防止（安全）装置なしプレフィルドシリンジの使用</u> 使用前に十分に振り混ぜること。シリンジに完全に固定されるまで針を時計回りにねじって取り付ける。標準手順に従い全量を投与する。	
禁忌	バイアル用（表1.6: 3）と同様	
接種上の特記事項及び注意	バイアル用（表1.6: 3）と同様	
妊娠及び授乳	バイアル用（表1.6: 3）と同様	
小児への使用	バイアル用（表1.6: 3）と同様	
高齢者への使用	バイアル用（表1.6: 3）と同様	
特別な患者集団への使用	バイアル用（表1.6: 3）と同様	
他の薬剤との相互作用及びその他の相互作用	バイアル用（表1.6: 3）と同様	
副作用	バイアル用（表1.6: 3）と同様	
過量投与	バイアル用（表1.6: 3）と同様	
改訂日	2010年8月	

**HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION**

These highlights do not include all the information needed to use GARDASIL safely and effectively. See full prescribing information for GARDASIL.

**GARDASIL**

[Human Papillomavirus Quadrivalent (Types 6, 11, 16, and 18) Vaccine, Recombinant]

Suspension for intramuscular injection

Initial U.S. Approval: 2006

**RECENT MAJOR CHANGES**

Indications and Usage (1)	
Girls and Women (1.1)	12/2010
Boys and Men (1.2)	12/2010
Limitations of GARDASIL Use and Effectiveness (1.3)	04/2011

**INDICATIONS AND USAGE**

GARDASIL is a vaccine indicated in girls and women 9 through 26 years of age for the prevention of the following diseases caused by Human Papillomavirus (HPV) types included in the vaccine:

- Cervical, vulvar, vaginal, and anal cancer caused by HPV types 16 and 18
- Genital warts (condyloma acuminata) caused by HPV types 6 and 11

And the following precancerous or dysplastic lesions caused by HPV types 6, 11, 16, and 18:

- Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) grade 2/3 and Cervical adenocarcinoma *in situ* (AIS)
- Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) grade 1
- Vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) grade 2 and grade 3
- Vaginal intraepithelial neoplasia (VaIN) grade 2 and grade 3
- Anal intraepithelial neoplasia (AIN) grades 1, 2, and 3

GARDASIL is indicated in boys and men 9 through 26 years of age for the prevention of the following diseases caused by HPV types included in the vaccine:

- Anal cancer caused by HPV types 16 and 18
- Genital warts (condyloma acuminata) caused by HPV types 6 and 11

And the following precancerous or dysplastic lesions caused by HPV types 6, 11, 16, and 18:

- Anal intraepithelial neoplasia (AIN) grades 1, 2, and 3. (1)

Limitations of GARDASIL Use and Effectiveness:

- GARDASIL does not eliminate the necessity for women to continue to undergo recommended cervical cancer screening. (1.3) (17)
- Recipients of GARDASIL should not discontinue anal cancer screening if it has been recommended by a health care provider. (1.3) (17)
- GARDASIL has not been demonstrated to provide protection against disease from vaccine and non-vaccine HPV types to which a person has previously been exposed through sexual activity. (1.3) (14.4) (14.5)
- GARDASIL is not intended to be used for treatment of active external genital lesions; cervical, vulvar, vaginal, and anal cancers; CIN; VIN; VaIN, or AIN. (1.3)
- GARDASIL has not been demonstrated to protect against diseases due to HPV types not contained in the vaccine. (1.3) (14.4) (14.5)

- Not all vulvar, vaginal, and anal cancers are caused by HPV, and GARDASIL protects only against those vulvar, vaginal, and anal cancers caused by HPV 16 and 18. (1.3)
- GARDASIL does not protect against genital diseases not caused by HPV. (1.3)
- Vaccination with GARDASIL may not result in protection in all vaccine recipients. (1.3)
- GARDASIL has not been demonstrated to prevent HPV-related CIN 2/3 or worse in women older than 26 years of age. (14.7)

**DOSAGE AND ADMINISTRATION**

0.5-mL suspension for intramuscular injection at the following schedule: 0, 2 months, 6 months. (2.1)

**DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**

- 0.5-mL suspension for injection as a single-dose vial and prefilled syringe. (3) (11)

**CONTRAINDICATIONS**

- Hypersensitivity, including severe allergic reactions to yeast (a vaccine component), or after a previous dose of GARDASIL. (4) (11)

**WARNINGS AND PRECAUTIONS**

- Because vaccinees may develop syncope, sometimes resulting in falling with injury, observation for 15 minutes after administration is recommended. Syncope, sometimes associated with tonic-clonic movements and other seizure-like activity, has been reported following vaccination with GARDASIL. When syncope is associated with tonic-clonic movements, the activity is usually transient and typically responds to restoring cerebral perfusion by maintaining a supine or Trendelenburg position. (5.1)

**ADVERSE REACTIONS**

The most common adverse reaction was headache. Common adverse reactions (frequency of at least 1.0% and greater than AAHS control or saline placebo) are fever, nausea, dizziness; and injection-site pain, swelling, erythema, pruritus, and bruising. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., at 1-877-888-4231 or VAERS at 1-800-822-7967 or [www.vaers.hhs.gov](http://www.vaers.hhs.gov).

**DRUG INTERACTIONS**

GARDASIL may be administered concomitantly with RECOMBIVAX HB (7.1) or with Menactra and Adacel. (7.2)

**USE IN SPECIFIC POPULATIONS**

Safety and effectiveness of GARDASIL have not been established in the following populations:

- Pregnant women. Physicians are encouraged to register pregnant women exposed to GARDASIL by calling 1-800-986-8999 so that Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., can monitor maternal and fetal outcomes. (8.1)
- Children below the age of 9 years. (8.4)
- Immunocompromised individuals. Response to GARDASIL may be diminished. (8.6)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 04/2011

**FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS\*****1 INDICATIONS AND USAGE**

- 1.1 Girls and Women
- 1.2 Boys and Men
- 1.3 Limitations of GARDASIL Use and Effectiveness

**2 DOSAGE AND ADMINISTRATION**

- 2.1 Dosage
- 2.2 Method of Administration

**3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS****4 CONTRAINDICATIONS****5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**

- 5.1 Syncope
- 5.2 Managing Allergic Reactions

**6 ADVERSE REACTIONS**

- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Postmarketing Experience

**7 DRUG INTERACTIONS**

- 7.1 Use with RECOMBIVAX HB
- 7.2 Use with Menactra and Adacel

- 7.3 Use with Hormonal Contraceptives
- 7.4 Use with Systemic Immunosuppressive Medications

**8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**

- 8.1 Pregnancy
- 8.3 Nursing Mothers
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Immunocompromised Individuals

**10 OVERDOSAGE****11 DESCRIPTION****12 CLINICAL PHARMACOLOGY**

- 12.1 Mechanism of Action

**13 NONCLINICAL TOXICOLOGY**

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

**14 CLINICAL STUDIES**

- 14.1 Prophylactic Efficacy – HPV Types 6, 11, 16, and 18 in Girls and Women 16 Through 26 Years of Age
- 14.2 Prophylactic Efficacy – HPV Types 6, 11, 16, and 18 in Boys and Men 16 Through 26 Years of Age

- 14.3 Prophylactic Efficacy – Anal Disease Caused by HPV Types 6, 11, 16, and 18 in Boys and Men 16 Through 26 Years of Age in the MSM Sub-study
- 14.4 Population Impact in Girls and Women 16 Through 26 Years of Age
- 14.5 Population Impact in Boys and Men 16 Through 26 Years of Age
- 14.6 Overall Population Impact
- 14.7 Studies in Women 27 Through 45 Years of Age
- 14.8 Immunogenicity
- 14.9 Studies with RECOMBIVAX HB [hepatitis B vaccine (recombinant)]
- 14.10 Studies with Menactra [Meningococcal (Groups A, C, Y and W-135) Polysaccharide Diphtheria Toxoid Conjugate Vaccine] and Adacel [Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine Adsorbed (Tdap)]

**16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING****17 PATIENT COUNSELING INFORMATION**

\*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

**FULL PRESCRIBING INFORMATION****1 INDICATIONS AND USAGE****1.1 Girls and Women**

GARDASIL®<sup>1</sup> is a vaccine indicated in girls and women 9 through 26 years of age for the prevention of the following diseases caused by Human Papillomavirus (HPV) types included in the vaccine:

- Cervical, vulvar, vaginal, and anal cancer caused by HPV types 16 and 18
- Genital warts (condyloma acuminata) caused by HPV types 6 and 11

And the following precancerous or dysplastic lesions caused by HPV types 6, 11, 16, and 18:

- Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) grade 2/3 and Cervical adenocarcinoma *in situ* (AIS)
- Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) grade 1
- Vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) grade 2 and grade 3
- Vaginal intraepithelial neoplasia (VaIN) grade 2 and grade 3
- Anal intraepithelial neoplasia (AIN) grades 1, 2, and 3

**1.2 Boys and Men**

GARDASIL is indicated in boys and men 9 through 26 years of age for the prevention of the following diseases caused by HPV types included in the vaccine:

- Anal cancer caused by HPV types 16 and 18
- Genital warts (condyloma acuminata) caused by HPV types 6 and 11

And the following precancerous or dysplastic lesions caused by HPV types 6, 11, 16, and 18:

- Anal intraepithelial neoplasia (AIN) grades 1, 2, and 3

**1.3 Limitations of GARDASIL Use and Effectiveness**

The health care provider should inform the patient, parent, or guardian that vaccination does not eliminate the necessity for women to continue to undergo recommended cervical cancer screening. Women who receive GARDASIL should continue to undergo cervical cancer screening per standard of care. [See Patient Counseling Information (17).]

Recipients of GARDASIL should not discontinue anal cancer screening if it has been recommended by a health care provider. [See Patient Counseling Information (17).]

GARDASIL has not been demonstrated to provide protection against disease from vaccine and non-vaccine HPV types to which a person has previously been exposed through sexual activity. [See Clinical Studies (14.4, 14.5).]

GARDASIL is not intended to be used for treatment of active external genital lesions; cervical, vulvar, vaginal, and anal cancers; CIN; VIN; VaIN; or AIN.

GARDASIL has not been demonstrated to protect against diseases due to HPV types not contained in the vaccine. [See Clinical Studies (14.4, 14.5).]

GARDASIL®

[Human Papillomavirus Quadrivalent (Types 6, 11, 16, and 18) Vaccine, Recombinant]

9883616

Not all vulvar, vaginal, and anal cancers are caused by HPV, and GARDASIL protects only against those vulvar, vaginal, and anal cancers caused by HPV 16 and 18.

GARDASIL does not protect against genital diseases not caused by HPV.

Vaccination with GARDASIL may not result in protection in all vaccine recipients.

GARDASIL has not been demonstrated to prevent HPV-related CIN 2/3 or worse in women older than 26 years of age. [See *Clinical Studies (14.7).*]

## **2 DOSAGE AND ADMINISTRATION**

### **2.1 Dosage**

GARDASIL should be administered intramuscularly as a 0.5-mL dose at the following schedule: 0, 2 months, 6 months. [See *Clinical Studies (14.8).*]

### **2.2 Method of Administration**

For intramuscular use only.

Shake well before use. Thorough agitation immediately before administration is necessary to maintain suspension of the vaccine. GARDASIL should not be diluted or mixed with other vaccines. After thorough agitation, GARDASIL is a white, cloudy liquid. Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration. Do not use the product if particulates are present or if it appears discolored.

GARDASIL should be administered intramuscularly in the deltoid region of the upper arm or in the higher anterolateral area of the thigh.

Syncope has been reported following vaccination with GARDASIL and may result in falling with injury; observation for 15 minutes after administration is recommended. [See *Warnings and Precautions (5.1).*]

#### *Single-Dose Vial Use*

Withdraw the 0.5-mL dose of vaccine from the single-dose vial using a sterile needle and syringe and use promptly.

#### *Prefilled Syringe Use*

This package does not contain a needle. Shake well before use. Attach the needle by twisting in a clockwise direction until the needle fits securely on the syringe. Administer the entire dose as per standard protocol.

## **3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**

GARDASIL is a suspension for intramuscular administration available in 0.5-mL single dose vials and prefilled syringes. See *Description (11)* for the complete listing of ingredients.

## **4 CONTRAINDICATIONS**

Hypersensitivity, including severe allergic reactions to yeast (a vaccine component), or after a previous dose of GARDASIL. [See *Description (11).*]

## **5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**

### **5.1 Syncope**

Because vaccinees may develop syncope, sometimes resulting in falling with injury, observation for 15 minutes after administration is recommended. Syncope, sometimes associated with tonic-clonic movements and other seizure-like activity, has been reported following vaccination with GARDASIL. When syncope is associated with tonic-clonic movements, the activity is usually transient and typically responds to restoring cerebral perfusion by maintaining a supine or Trendelenburg position.

### **5.2 Managing Allergic Reactions**

Appropriate medical treatment and supervision must be readily available in case of anaphylactic reactions following the administration of GARDASIL.



## 6 ADVERSE REACTIONS

### *Overall Summary of Adverse Reactions*

Headache, fever, nausea, and dizziness; and local injection site reactions (pain, swelling, erythema, pruritus, and bruising) occurred after administration with GARDASIL.

Syncope, sometimes associated with tonic-clonic movements and other seizure-like activity, has been reported following vaccination with GARDASIL and may result in falling with injury; observation for 15 minutes after administration is recommended. [See *Warnings and Precautions (5.1).*]

Anaphylaxis has been reported following vaccination with GARDASIL.

### 6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a vaccine cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another vaccine and may not reflect the rates observed in practice.

#### *Studies in Girls and Women (9 Through 45 Years of Age) and Boys and Men (9 Through 26 Years of Age)*

In 7 clinical trials (5 Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate [AAHS]-controlled, 1 saline placebo-controlled, and 1 uncontrolled), 18,083 individuals were administered GARDASIL or AAHS control or saline placebo on the day of enrollment, and approximately 2 and 6 months thereafter, and safety was evaluated using vaccination report cards (VRC)-aided surveillance for 14 days after each injection of GARDASIL or AAHS control or saline placebo in these individuals. The individuals who were monitored using VRC-aided surveillance included 10,088 individuals 9 through 45 years of age at enrollment who received GARDASIL and 7,995 individuals who received AAHS control or saline placebo. Few individuals (0.2%) discontinued due to adverse reactions. The race distribution of the 9- through 26-year-old girls and women in the safety population was as follows: 62.3% White; 17.6% Hispanic (Black and White); 6.8% Asian; 6.7% Other; 6.4% Black; and 0.3% American Indian. The race distribution of the 24- through 45-year-old women in the safety population of Study 6 was as follows: 20.6% White; 43.2% Hispanic (Black and White); 0.2% Other; 4.8% Black; 31.2% Asian; and 0.1% American Indian. The race distribution of the 9- through 26-year-old boys and men in the safety population was as follows: 42.0% White; 19.7% Hispanic (Black and White); 11.0% Asian; 11.2% Other; 15.9% Black; and 0.1% American Indian.

#### *Common Injection-Site Adverse Reactions in Girls and Women 9 Through 26 Years of Age*

The injection site adverse reactions that were observed among recipients of GARDASIL at a frequency of at least 1.0% and also at a greater frequency than that observed among AAHS control or saline placebo recipients are shown in Table 1.

**Table 1**  
**Injection-Site Adverse Reactions in Girls and Women 9 Through 26 Years of Age\***

<b>Adverse Reaction</b> (1 to 5 Days Postvaccination)	<b>GARDASIL</b> (N = 5088) %	<b>AAHS Control**</b> (N = 3470) %	<b>Saline Placebo</b> (N = 320) %
<i>Injection Site</i>			
Pain	83.9	75.4	48.6
Swelling	25.4	15.8	7.3
Erythema	24.7	18.4	12.1
Pruritus	3.2	2.8	0.6
Bruising	2.8	3.2	1.6

\*The injection-site adverse reactions that were observed among recipients of GARDASIL were at a frequency of at least 1.0% and also at a greater frequency than that observed among AAHS control or saline placebo recipients.

\*\*AAHS Control = Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate

#### *Common Injection-Site Adverse Reactions in Boys and Men 9 Through 26 Years of Age*

The injection site adverse reactions that were observed among recipients of GARDASIL at a frequency of at least 1.0% and also at a greater frequency than that observed among AAHS control or saline placebo recipients are shown in Table 2.

**Table 2**  
**Injection-Site Adverse Reactions in Boys and Men 9 Through 26 Years of Age\***

<b>Adverse Reaction</b> (1 to 5 Days Postvaccination)	<b>GARDASIL</b> (N = 3093) %	<b>AAHS Control **</b> (N = 2029) %	<b>Saline Placebo</b> (N = 274) %
<i>Injection Site</i>			
Pain	61.4	50.8	41.6
Erythema	16.7	14.1	14.5
Swelling	13.9	9.6	8.2
Hematoma	1.0	0.3	3.3

\*The injection-site adverse reactions that were observed among recipients of GARDASIL were at a frequency of at least 1.0% and also at a greater frequency than that observed among AAHS control or saline placebo recipients.

\*\*AAHS Control = Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate

*Evaluation of Injection-Site Adverse Reactions by Dose in Girls and Women 9 Through 26 Years of Age*

An analysis of injection-site adverse reactions in girls and women by dose is shown in Table 3. Of those girls and women who reported an injection-site reaction, 94.3% judged their injection-site adverse reaction to be mild or moderate in intensity.

**Table 3**  
**Postdose Evaluation of Injection-Site Adverse Reactions in Girls and Women 9 Through 26 Years of Age (1 to 5 Days Postvaccination)**

<b>Adverse Reaction</b>	<b>GARDASIL</b> (% occurrence)			<b>AAHS Control*</b> (% occurrence)			<b>Saline Placebo</b> (% occurrence)		
	Post-dose 1 N** = 5011	Post-dose 2 N = 4924	Post-dose 3 N = 4818	Post-dose 1 N = 3410	Post-dose 2 N = 3351	Post-dose 3 N = 3295	Post-dose 1 N = 315	Post-dose 2 N = 301	Post-dose 3 N = 300
<b>Pain</b>	63.4	60.7	62.7	57.0	47.8	49.6	33.7	20.3	27.3
Mild/Moderate	62.5	59.7	61.2	56.6	47.3	48.9	33.3	20.3	27.0
Severe	0.9	1.0	1.5	0.4	0.5	0.6	0.3	0.0	0.3
<b>Swelling***</b>	10.2	12.8	15.1	8.2	7.5	7.6	4.4	3.0	3.3
Mild/Moderate	9.6	11.9	14.2	8.1	7.2	7.3	4.4	3.0	3.3
Severe	0.6	0.8	0.9	0.2	0.2	0.2	0.0	0.0	0.0
<b>Erythema***</b>	9.2	12.1	14.7	9.8	8.4	8.9	7.3	5.3	5.7
Mild/Moderate	9.0	11.7	14.3	9.5	8.4	8.8	7.3	5.3	5.7
Severe	0.2	0.3	0.4	0.3	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0

\*AAHS Control = Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate

\*\*N = Number of individuals with follow-up

\*\*\*Intensity of swelling and erythema was measured by size (inches): Mild = 0 to ≤1; Moderate = >1 to ≤2; Severe = >2.

*Evaluation of Injection-Site Adverse Reactions by Dose in Boys and Men 9 Through 26 Years of Age*

An analysis of injection-site adverse reactions in boys and men by dose is shown in Table 4. Of those boys and men who reported an injection-site reaction, 96.4% judged their injection-site adverse reaction to be mild or moderate in intensity.

**Table 4**  
**Postdose Evaluation of Injection-Site Adverse Reactions in Boys and Men 9 Through 26 Years of Age (1 to 5 Days Postvaccination)**

Adverse Reaction	GARDASIL (% occurrence)			AAHS Control* (% occurrence)			Saline Placebo (% occurrence)		
	Post-dose 1 N** = 3003	Post-dose 2 N = 2898	Post-dose 3 N = 2826	Post-dose 1 N = 1950	Post-dose 2 N = 1854	Post-dose 3 N = 1799	Post-dose 1 N = 269	Post-dose 2 N = 263	Post-dose 3 N = 259
<b>Pain</b>	44.7	36.9	34.4	38.4	28.2	25.8	27.5	20.5	16.2
Mild/Moderate	44.5	36.4	34.1	37.9	28.2	25.5	27.5	20.2	16.2
Severe	0.2	0.5	0.3	0.4	0.1	0.3	0.0	0.4	0.0
<b>Swelling***</b>	5.6	6.6	7.7	5.6	4.5	4.1	4.8	1.5	3.5
Mild/Moderate	5.3	6.2	7.1	5.4	4.5	4.0	4.8	1.5	3.1
Severe	0.2	0.3	0.5	0.2	0.0	0.1	0.0	0.0	0.4
<b>Erythema***</b>	7.2	8.0	8.7	8.3	6.3	5.7	7.1	5.7	5.0
Mild/Moderate	6.8	7.7	8.3	8.0	6.2	5.6	7.1	5.7	5.0
Severe	0.3	0.2	0.3	0.2	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0

\*AAHS Control = Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate

\*\*N = Number of individuals with follow-up

\*\*\*Intensity of swelling and erythema was measured by size (inches): Mild = 0 to ≤1; Moderate = >1 to ≤2; Severe = >2.

#### *Common Systemic Adverse Reactions in Girls and Women 9 Through 26 Years of Age*

Headache was the most commonly reported systemic adverse reaction in both treatment groups (GARDASIL = 28.2% and AAHS control or saline placebo = 28.4%). Fever was the next most commonly reported systemic adverse reaction in both treatment groups (GARDASIL = 13.0% and AAHS control or saline placebo = 11.2%).

Adverse reactions that were observed among recipients of GARDASIL, at a frequency of greater than or equal to 1.0% where the incidence in the GARDASIL group was greater than or equal to the incidence in the AAHS control or saline placebo group, are shown in Table 5.

**Table 5**  
**Common Systemic Adverse Reactions in Girls and Women 9 Through 26 Years of Age (GARDASIL ≥Control)\***

Adverse Reactions (1 to 15 Days Postvaccination)	GARDASIL (N = 5088) %	AAHS Control** or Saline Placebo (N = 3790) %
Pyrexia	13.0	11.2
Nausea	6.7	6.5
Dizziness	4.0	3.7
Diarrhea	3.6	3.5
Vomiting	2.4	1.9
Cough	2.0	1.5
Toothache	1.5	1.4
Upper respiratory tract infection	1.5	1.5
Malaise	1.4	1.2
Arthralgia	1.2	0.9
Insomnia	1.2	0.9
Nasal congestion	1.1	0.9

\*The adverse reactions in this table are those that were observed among recipients of GARDASIL at a frequency of at least 1.0% and greater than or equal to those observed among AAHS control or saline placebo recipients.

\*\*AAHS Control = Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate

#### *Common Systemic Adverse Reactions in Boys and Men 9 Through 26 Years of Age*

Headache was the most commonly reported systemic adverse reaction in both treatment groups (GARDASIL = 12.3% and AAHS control or saline placebo = 11.2%). Fever was the next most commonly

reported systemic adverse reaction in both treatment groups (GARDASIL = 8.3% and AAHS control or saline placebo = 6.5%).

Adverse reactions that were observed among recipients of GARDASIL, at a frequency of greater than or equal to 1.0% where the incidence in the group that received GARDASIL was greater than or equal to the incidence in the AAHS control or saline placebo group, are shown in Table 6.

**Table 6**  
**Common Systemic Adverse Reactions in Boys and Men 9 Through 26 Years of Age**  
**(GARDASIL ≥Control)\***

Adverse Reactions (1 to 15 Days Postvaccination)	GARDASIL	AAHS Control** or Saline
	(N = 3093) %	Placebo (N = 2303) %
Headache	12.3	11.2
Pyrexia	8.3	6.5
Oropharyngeal pain	2.8	2.1
Diarrhea	2.7	2.2
Nasopharyngitis	2.6	2.6
Nausea	2.0	1.0
Upper respiratory tract infection	1.5	1.0
Abdominal pain upper	1.4	1.4
Myalgia	1.3	0.7
Dizziness	1.2	0.9
Vomiting	1.0	0.8

\*The adverse reactions in this table are those that were observed among recipients of GARDASIL at a frequency of at least 1.0% and greater than or equal to those observed among AAHS control or saline placebo recipients.

\*\*AAHS Control = Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate

#### *Evaluation of Fever by Dose in Girls and Women 9 Through 26 Years of Age*

An analysis of fever in girls and women by dose is shown in Table 7.

**Table 7**  
**Postdose Evaluation of Fever in Girls and Women 9 Through 26 Years of Age**  
**(1 to 5 Days Postvaccination)**

Temperature (°F)	GARDASIL (% occurrence)			AAHS Control* or Saline Placebo (% occurrence)		
	Postdose 1 N** = 4945	Postdose 2 N = 4804	Postdose 3 N = 4671	Postdose 1 N = 3681	Postdose 2 N = 3564	Postdose 3 N = 3467
≥100 to <102	3.7	4.1	4.4	3.1	3.8	3.6
≥102	0.3	0.5	0.5	0.2	0.4	0.5

\*AAHS Control = Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate

\*\*N = Number of individuals with follow-up

#### *Evaluation of Fever by Dose in Boys and Men 9 Through 26 Years of Age*

An analysis of fever in boys and men by dose is shown in Table 8.

**Table 8**  
**Postdose Evaluation of Fever in Boys and Men 9 Through 26 Years of Age**  
**(1 to 5 Days Postvaccination)**

Temperature (°F)	GARDASIL (% occurrence)			AAHS Control* or Saline Placebo (% occurrence)		
	Postdose 1 N** = 2972	Postdose 2 N = 2849	Postdose 3 N = 2792	Postdose 1 N = 2194	Postdose 2 N = 2079	Postdose 3 N = 2046
≥100 to <102	2.4	2.5	2.3	2.1	2.2	1.6
≥102	0.6	0.5	0.5	0.5	0.3	0.3

\*AAHS Control = Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate

\*\*N = Number of individuals with follow-up

*Serious Adverse Reactions in the Entire Study Population*

Across the clinical studies, 258 individuals (GARDASIL N = 128 or 0.8%; placebo N = 130 or 1.0%) out of 29,323 (GARDASIL N = 15,706; AAHS control N = 13,023; or saline placebo N = 594) individuals (9- through 45-year-old girls and women; and 9- through 26-year-old boys and men) reported a serious systemic adverse reaction.

Of the entire study population (29,323 individuals), 0.04% of the reported serious systemic adverse reactions were judged to be vaccine related by the study investigator. The most frequently (frequency of 4 cases or greater with either GARDASIL, AAHS control, saline placebo, or the total of all three) reported serious systemic adverse reactions, regardless of causality, were:

Headache [0.02% GARDASIL (3 cases) vs. 0.02% AAHS control (2 cases)],  
Gastroenteritis [0.02% GARDASIL (3 cases) vs. 0.02% AAHS control (2 cases)],  
Appendicitis [0.03% GARDASIL (5 cases) vs. 0.01% AAHS control (1 case)],  
Pelvic inflammatory disease [0.02% GARDASIL (3 cases) vs. 0.03% AAHS control (4 cases)],  
Urinary tract infection [0.01% GARDASIL (2 cases) vs. 0.02% AAHS control (2 cases)],  
Pneumonia [0.01% GARDASIL (2 cases) vs. 0.02% AAHS control (2 cases)],  
Pyelonephritis [0.01% GARDASIL (2 cases) vs. 0.02% AAHS control (3 cases)],  
Pulmonary embolism [0.01% GARDASIL (2 cases) vs. 0.02% AAHS control (2 cases)].

One case (0.006% GARDASIL; 0.0% AAHS control or saline placebo) of bronchospasm; and 2 cases (0.01% GARDASIL; 0.0% AAHS control or saline placebo) of asthma were reported as serious systemic adverse reactions that occurred following any vaccination visit.

In addition, there was 1 individual in the clinical trials, in the group that received GARDASIL, who reported two injection-site serious adverse reactions (injection-site pain and injection-site joint movement impairment).

*Deaths in the Entire Study Population*

Across the clinical studies, 40 deaths (GARDASIL N = 21 or 0.1%; placebo N = 19 or 0.1%) were reported in 29,323 (GARDASIL N = 15,706; AAHS control N = 13,023, saline placebo N = 594) individuals (9- through 45-year-old girls and women; and 9- through 26-year-old boys and men). The events reported were consistent with events expected in healthy adolescent and adult populations. The most common cause of death was motor vehicle accident (5 individuals who received GARDASIL and 4 individuals who received AAHS control), followed by drug overdose/suicide (2 individuals who received GARDASIL and 6 individuals who received AAHS control), gun shot wound (1 individual who received GARDASIL and 3 individuals who received AAHS control), and pulmonary embolus/deep vein thrombosis (1 individual who received GARDASIL and 1 individual who received AAHS control). In addition, there were 2 cases of sepsis, 1 case of pancreatic cancer, 1 case of arrhythmia, 1 case of pulmonary tuberculosis, 1 case of hyperthyroidism, 1 case of post-operative pulmonary embolism and acute renal failure, 1 case of traumatic brain injury/cardiac arrest, 1 case of systemic lupus erythematosus, 1 case of cerebrovascular accident, 1 case of breast cancer, and 1 case of nasopharyngeal cancer in the group that received GARDASIL; 1 case of asphyxia, 1 case of acute lymphocytic leukemia, 1 case of chemical poisoning, and 1 case of myocardial ischemia in the AAHS control group; and 1 case of medulloblastoma in the saline placebo group.

*Systemic Autoimmune Disorders in Girls and Women 9 Through 26 Years of Age*

In the clinical studies, 9- through 26-year-old girls and women were evaluated for new medical conditions that occurred over the course of follow-up. New medical conditions potentially indicative of a systemic autoimmune disorder seen in the group that received GARDASIL or AAHS control or saline placebo are shown in Table 9. This population includes all girls and women who received at least one dose of GARDASIL or AAHS control or saline placebo, and had safety data available.

**Table 9**  
**Summary of Girls and Women 9 Through 26 Years of Age Who Reported an Incident Condition Potentially Indicative of a Systemic Autoimmune Disorder After Enrollment in Clinical Trials of GARDASIL, Regardless of Causality**

Conditions	GARDASIL (N = 10,706)	AAHS Control* or Saline Placebo (N = 9412)
	n (%)	n (%)
Arthralgia/Arthritis/Arthropathy**	120 (1.1)	98 (1.0)
Autoimmune Thyroiditis	4 (0.0)	1 (0.0)
Celiac Disease	10 (0.1)	6 (0.1)
Diabetes Mellitus Insulin-dependent	2 (0.0)	2 (0.0)
Erythema Nodosum	2 (0.0)	4 (0.0)
Hyperthyroidism***	27 (0.3)	21 (0.2)
Hypothyroidism†	35 (0.3)	38 (0.4)
Inflammatory Bowel Disease‡	7 (0.1)	10 (0.1)
Multiple Sclerosis	2 (0.0)	4 (0.0)
Nephritis¶	2 (0.0)	5 (0.1)
Optic Neuritis	2 (0.0)	0 (0.0)
Pigmentation Disorder§	4 (0.0)	3 (0.0)
Psoriasis#	13 (0.1)	15 (0.2)
Raynaud's Phenomenon	3 (0.0)	4 (0.0)
Rheumatoid Arthritis††	6 (0.1)	2 (0.0)
Scleroderma/Morphea	2 (0.0)	1 (0.0)
Stevens-Johnson Syndrome	1 (0.0)	0 (0.0)
Systemic Lupus Erythematosus	1 (0.0)	3 (0.0)
Uveitis	3 (0.0)	1 (0.0)
<b>All Conditions</b>	<b>245 (2.3)</b>	<b>218 (2.3)</b>

\*AAHS Control = Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate

\*\*Arthralgia/Arthritis/Arthropathy includes the following terms: Arthralgia, Arthritis, Arthritis reactive, and Arthropathy

\*\*\*Hyperthyroidism includes the following terms: Basedow's disease, Goiter, Toxic nodular goiter, and Hyperthyroidism

†Hypothyroidism includes the following terms: Hypothyroidism and thyroiditis

‡Inflammatory bowel disease includes the following terms: Colitis ulcerative, Crohn's disease, and Inflammatory bowel disease

¶Nephritis includes the following terms: Nephritis, Glomerulonephritis minimal lesion, Glomerulonephritis proliferative

§Pigmentation disorder includes the following terms: Pigmentation disorder, Skin depigmentation, and Vitiligo

#Psoriasis includes the following terms: Psoriasis, Pustular psoriasis, and Psoriatic arthropathy

††Rheumatoid arthritis includes juvenile rheumatoid arthritis. One woman counted in the rheumatoid arthritis group reported rheumatoid arthritis as an adverse experience at Day 130.

N = Number of individuals enrolled

n = Number of individuals with specific new Medical Conditions

NOTE: Although an individual may have had two or more new Medical Conditions, the individual is counted only once within a category. The same individual may appear in different categories.

### *Systemic Autoimmune Disorders in Boys and Men 9 Through 26 Years of Age*

In the clinical studies, 9- through 26-year-old boys and men were evaluated for new medical conditions that occurred over the course of follow-up. New medical conditions potentially indicative of a systemic autoimmune disorder seen in the group that received GARDASIL or AAHS control or saline placebo are shown in Table 10. This population includes all boys and men who received at least one dose of GARDASIL or AAHS control or saline placebo, and had safety data available.

**Table 10**  
**Summary of Boys and Men 9 Through 26 Years of Age Who Reported an Incident Condition Potentially Indicative of a Systemic Autoimmune Disorder After Enrollment in Clinical Trials of GARDASIL, Regardless of Causality**

Conditions	GARDASIL (N = 3093)	AAHS Control* or Saline Placebo (N = 2303)
	n (%)	n (%)
Alopecia Areata	2 (0.1)	0 (0.0)
Ankylosing Spondylitis	1 (0.0)	2 (0.1)
Arthralgia/Arthritis/Reactive Arthritis	30 (1.0)	17 (0.7)
Autoimmune Thrombocytopenia	1 (0.0)	0 (0.0)
Diabetes Mellitus Type 1	3 (0.1)	2 (0.1)
Hyperthyroidism	0 (0.0)	1 (0.0)
Hypothyroidism**	3 (0.1)	0 (0.0)
Inflammatory Bowel Disease***	1 (0.0)	2 (0.1)
Myocarditis	1 (0.0)	1 (0.0)
Proteinuria	1 (0.0)	0 (0.0)
Psoriasis	0 (0.0)	4 (0.2)
Skin Depigmentation	1 (0.0)	0 (0.0)
Vitiligo	2 (0.1)	5 (0.2)
<b>All Conditions</b>	<b>46 (1.5)</b>	<b>34 (1.5)</b>

\*AAHS Control = Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate

\*\*Hypothyroidism includes the following terms: Hypothyroidism and Autoimmune thyroiditis

\*\*\*Inflammatory bowel disease includes the following terms: Colitis ulcerative and Crohn's disease

N = Number of individuals who received at least one dose of either vaccine or placebo

n = Number of individuals with specific new Medical Conditions

NOTE: Although an individual may have had two or more new Medical Conditions, the individual is counted only once within a category. The same individual may appear in different categories.

#### *Safety in Concomitant Use with RECOMBIVAX HB [hepatitis B vaccine (recombinant)] in Girls and Women 16 Through 23 Years of Age*

The safety of GARDASIL when administered concomitantly with RECOMBIVAX HB<sup>®1</sup> [hepatitis B vaccine (recombinant)] was evaluated in an AAHS-controlled study of 1871 girls and women with a mean age of 20.4 years [see *Clinical Studies (14.9)*]. The race distribution of the study individuals was as follows: 61.6% White; 23.8% Other; 11.9% Black; 1.6% Hispanic (Black and White); 0.8% Asian; and 0.3% American Indian. The rates of systemic and injection-site adverse reactions were similar among girls and women who received concomitant vaccination as compared with those who received GARDASIL or RECOMBIVAX HB [hepatitis B vaccine (recombinant)].

#### *Safety in Concomitant Use with Menactra [Meningococcal (Groups A, C, Y and W-135) Polysaccharide Diphtheria Toxoid Conjugate Vaccine] and Adacel [Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine Adsorbed (Tdap)]*

The safety of GARDASIL when administered concomitantly with Menactra [Meningococcal (Groups A, C, Y and W-135) Polysaccharide Diphtheria Toxoid Conjugate Vaccine] and Adacel [Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine Adsorbed (Tdap)] was evaluated in a randomized study of 1040 boys and girls with a mean age of 12.6 years [see *Clinical Studies (14.10)*]. The race distribution of the study subjects was as follows: 77.7% White; 1.4% Multi-racial; 12.3% Black; 6.8% Hispanic (Black and White); 1.2% Asian; 0.4% American Indian, and 0.2% Indian.

There was an increase in injection-site swelling reported at the injection site for GARDASIL (concomitant = 10.9%, non-concomitant = 6.9%) when GARDASIL was administered concomitantly with Menactra and Adacel as compared to non-concomitant (separated by 1 month) vaccination. The majority of injection-site swelling adverse experiences were reported as being mild to moderate in intensity.

#### *Safety in Women 27 Through 45 Years of Age*

The adverse reaction profile in women 27 through 45 years of age was comparable to the profile seen in girls and women 9 through 26 years of age.

## 6.2 Postmarketing Experience

The following adverse events have been spontaneously reported during post-approval use of GARDASIL. Because these events were reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not possible to reliably estimate their frequency or to establish a causal relationship to vaccine exposure.

Blood and lymphatic system disorders: Autoimmune hemolytic anemia, idiopathic thrombocytopenic purpura, lymphadenopathy.

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: Pulmonary embolus.

Gastrointestinal disorders: Nausea, pancreatitis, vomiting.

General disorders and administration site conditions: Asthenia, chills, death, fatigue, malaise.

Immune system disorders: Autoimmune diseases, hypersensitivity reactions including anaphylactic/anaphylactoid reactions, bronchospasm, and urticaria.

Musculoskeletal and connective tissue disorders: Arthralgia, myalgia.

Nervous system disorders: Acute disseminated encephalomyelitis, dizziness, Guillain-Barré syndrome, headache, motor neuron disease, paralysis, seizures, syncope (including syncope associated with tonic-clonic movements and other seizure-like activity) sometimes resulting in falling with injury, transverse myelitis.

Infections and infestations: cellulitis.

Vascular disorders: Deep venous thrombosis.

## 7 DRUG INTERACTIONS

### 7.1 Use with RECOMBIVAX HB

Results from clinical studies indicate that GARDASIL may be administered concomitantly (at a separate injection site) with RECOMBIVAX HB [hepatitis B vaccine (recombinant)] [see *Clinical Studies (14.9)*].

### 7.2 Use with Menactra and Adacel

Results from clinical studies indicate that GARDASIL may be administered concomitantly (at a separate injection site) with Menactra [Meningococcal (Groups A, C, Y and W-135) Polysaccharide Diphtheria Toxoid Conjugate Vaccine] and Adacel [Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine Adsorbed (Tdap)] [see *Clinical Studies (14.10)*].

### 7.3 Use with Hormonal Contraceptives

In clinical studies of 16- through 26-year-old women, 13,912 (GARDASIL N = 6952; AAHS control or saline placebo N = 6960) who had post-Month 7 follow-up used hormonal contraceptives for a total of 33,859 person-years (65.8% of the total follow-up time in the studies).

In one clinical study of 24- through 45-year-old women, 1357 (GARDASIL N = 690; AAHS control N = 667) who had post-Month 7 follow-up used hormonal contraceptives for a total of 3400 person-years (31.5% of the total follow-up time in the study). Use of hormonal contraceptives or lack of use of hormonal contraceptives among study participants did not impair the immune response in the per protocol immunogenicity (PPI) population.

### 7.4 Use with Systemic Immunosuppressive Medications

Immunosuppressive therapies, including irradiation, antimetabolites, alkylating agents, cytotoxic drugs, and corticosteroids (used in greater than physiologic doses), may reduce the immune responses to vaccines [see *Use in Specific Populations (8.6)*].



## 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

### 8.1 Pregnancy

#### *Pregnancy Category B:*

Reproduction studies have been performed in female rats at doses equivalent to the recommended human dose and have revealed no evidence of impaired female fertility or harm to the fetus due to GARDASIL. There are, however, no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Because animal reproduction studies are not always predictive of human responses, GARDASIL should be used during pregnancy only if clearly needed.

An evaluation of the effect of GARDASIL on embryo-fetal, pre- and postweaning development was conducted using rats. One group of rats was administered GARDASIL twice prior to gestation, during the period of organogenesis (gestation Day 6) and on lactation Day 7. A second group of pregnant rats was administered GARDASIL during the period of organogenesis (gestation Day 6) and on lactation Day 7 only. GARDASIL was administered at 0.5 mL/rat/occasion (120 mcg total protein which is equivalent to the recommended human dose) by intramuscular injection. No adverse effects on mating, fertility, pregnancy, parturition, lactation, embryo-fetal or pre- and postweaning development were observed. There were no vaccine-related fetal malformations or other evidence of teratogenesis noted in this study. In addition, there were no treatment-related effects on developmental signs, behavior, reproductive performance, or fertility of the offspring.

#### *Clinical Studies in Humans*

In clinical studies, women underwent urine pregnancy testing prior to administration of each dose of GARDASIL. Women who were found to be pregnant before completion of a 3-dose regimen of GARDASIL were instructed to defer completion of their vaccination regimen until resolution of the pregnancy.

GARDASIL is not indicated for women 27 years of age or older. However, safety data in women 16 through 45 years of age was collected, and 3819 women (GARDASIL N = 1894 vs. AAHS control or saline placebo N = 1925) reported at least 1 pregnancy each.

The overall proportions of pregnancies that resulted in an adverse outcome, defined as the combined numbers of spontaneous abortion, late fetal death, and congenital anomaly cases out of the total number of pregnancy outcomes for which an outcome was known (and excluding elective terminations), were 22.6% (446/1973) in women who received GARDASIL and 23.1% (460/1994) in women who received AAHS control or saline placebo.

Overall, 55 and 65 women in the group that received GARDASIL or AAHS control or saline placebo, respectively (2.9% and 3.4% of all women who reported a pregnancy in the respective vaccination groups), experienced a serious adverse reaction during pregnancy. The most common events reported were conditions that can result in Caesarean section (e.g., failure of labor, malpresentation, cephalopelvic disproportion), premature onset of labor (e.g., threatened abortions, premature rupture of membranes), and pregnancy-related medical problems (e.g., pre-eclampsia, hyperemesis). The proportions of pregnant women who experienced such events were comparable between the groups receiving GARDASIL and AAHS control or saline placebo.

There were 45 cases of congenital anomaly in pregnancies that occurred in women who received GARDASIL and 34 cases of congenital anomaly in pregnancies that occurred in women who received AAHS control or saline placebo.

Further sub-analyses were conducted to evaluate pregnancies with estimated onset within 30 days or more than 30 days from administration of a dose of GARDASIL or AAHS control or saline placebo. For pregnancies with estimated onset within 30 days of vaccination, 5 cases of congenital anomaly were observed in the group that received GARDASIL compared to 1 case of congenital anomaly in the group that received AAHS control or saline placebo. The congenital anomalies seen in pregnancies with estimated onset within 30 days of vaccination included pyloric stenosis, congenital megacolon, congenital hydronephrosis, hip dysplasia, and club foot. Conversely, in pregnancies with onset more than 30 days following vaccination, 40 cases of congenital anomaly were observed in the group that received

## GARDASIL<sup>®</sup>

[Human Papillomavirus Quadrivalent (Types 6, 11, 16, and 18) Vaccine, Recombinant]

9883616

GARDASIL compared with 33 cases of congenital anomaly in the group that received AAHS control or saline placebo.

### *Pregnancy Registry for GARDASIL*

Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., maintains a Pregnancy Registry to monitor fetal outcomes of pregnant women exposed to GARDASIL. Patients and health care providers are encouraged to report any exposure to GARDASIL during pregnancy by calling (800) 986-8999.

### **8.3 Nursing Mothers**

#### *Women 16 Through 45 Years of Age*

It is not known whether GARDASIL is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when GARDASIL is administered to a nursing woman.

GARDASIL or AAHS control were given to a total of 1133 women (vaccine N = 582, AAHS control N = 551) during the relevant Phase III clinical studies.

Overall, 27 and 13 infants of women who received GARDASIL or AAHS control, respectively (representing 4.6% and 2.4% of the total number of women who were breast-feeding during the period in which they received GARDASIL or AAHS control, respectively), experienced a serious adverse reaction.

In a post-hoc analysis of clinical studies, a higher number of breast-feeding infants (n = 7) whose mothers received GARDASIL had acute respiratory illnesses within 30 days post vaccination of the mother as compared to infants (n = 2) whose mothers received AAHS control.

### **8.4 Pediatric Use**

Safety and effectiveness have not been established in pediatric patients below 9 years of age.

### **8.5 Geriatric Use**

The safety and effectiveness of GARDASIL have not been evaluated in a geriatric population, defined as individuals aged 65 years and over.

### **8.6 Immunocompromised Individuals**

The immunologic response to GARDASIL may be diminished in immunocompromised individuals [see *Drug Interactions (7.4)*].

## **10 OVERDOSAGE**

There have been reports of administration of higher than recommended doses of GARDASIL.

In general, the adverse event profile reported with overdose was comparable to recommended single doses of GARDASIL.

## **11 DESCRIPTION**

GARDASIL, Human Papillomavirus Quadrivalent (Types 6, 11, 16, and 18) Vaccine, Recombinant, is a non-infectious recombinant quadrivalent vaccine prepared from the purified virus-like particles (VLPs) of the major capsid (L1) protein of HPV Types 6, 11, 16, and 18. The L1 proteins are produced by separate fermentations in recombinant *Saccharomyces cerevisiae* and self-assembled into VLPs. The fermentation process involves growth of *S. cerevisiae* on chemically-defined fermentation media which include vitamins, amino acids, mineral salts, and carbohydrates. The VLPs are released from the yeast cells by cell disruption and purified by a series of chemical and physical methods. The purified VLPs are adsorbed on preformed aluminum-containing adjuvant (Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate). The quadrivalent HPV VLP vaccine is a sterile liquid suspension that is prepared by combining the adsorbed VLPs of each HPV type and additional amounts of the aluminum-containing adjuvant and the final purification buffer.

GARDASIL is a sterile suspension for intramuscular administration. Each 0.5-mL dose contains approximately 20 mcg of HPV 6 L1 protein, 40 mcg of HPV 11 L1 protein, 40 mcg of HPV 16 L1 protein, and 20 mcg of HPV 18 L1 protein.

## GARDASIL<sup>®</sup>

[Human Papillomavirus Quadrivalent (Types 6, 11, 16, and 18) Vaccine, Recombinant]

9883616

Each 0.5-mL dose of the vaccine contains approximately 225 mcg of aluminum (as Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate adjuvant), 9.56 mg of sodium chloride, 0.78 mg of L-histidine, 50 mcg of polysorbate 80, 35 mcg of sodium borate, <7 mcg yeast protein/dose, and water for injection. The product does not contain a preservative or antibiotics.

After thorough agitation, GARDASIL is a white, cloudy liquid.

## 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

### 12.1 Mechanism of Action

HPV only infects human beings. Animal studies with analogous animal papillomaviruses suggest that the efficacy of L1 VLP vaccines may involve the development of humoral immune responses. Human beings develop a humoral immune response to the vaccine, although the exact mechanism of protection is unknown.

## 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

### 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

GARDASIL has not been evaluated for the potential to cause carcinogenicity or genotoxicity.

GARDASIL administered to female rats at a dose of 120 mcg total protein, which is equivalent to the recommended human dose, had no effects on mating performance, fertility, or embryonic/fetal survival.

The effect of GARDASIL on male fertility has been studied in male rats at an intramuscular dose of 0.5 mL/rat/occasion (120 mcg total protein which is equivalent to the recommended human dose). One group of male rats was administered GARDASIL once, 3 days prior to cohabitation, and a second group of male rats was administered GARDASIL three times, at 6 weeks, 3 weeks, and 3 days prior to cohabitation. There were no treatment-related effects on reproductive performance including fertility, sperm count, and sperm motility. There were no treatment-related gross or histomorphologic and weight changes on the testes.

## 14 CLINICAL STUDIES

CIN 2/3 and AIS are the immediate and necessary precursors of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix, respectively. Their detection and removal has been shown to prevent cancer; thus, they serve as surrogate markers for prevention of cervical cancer. In the clinical studies in girls and women aged 16 through 26 years, cases of CIN 2/3 and AIS were the efficacy endpoints to assess prevention of cervical cancer. In addition, cases of VIN 2/3 and VaIN 2/3 were the efficacy endpoints to assess prevention of HPV-related vulvar and vaginal cancers, and observations of external genital lesions were the efficacy endpoints for the prevention of genital warts.

In clinical studies in boys and men aged 16 through 26 years, efficacy was evaluated using the following endpoints: external genital warts and penile/perineal/perianal intraepithelial neoplasia (PIN) grades 1/2/3 or penile/perineal/perianal cancer. In addition, cases of AIN grades 1/2/3 and anal cancer made up the composite efficacy endpoint used to assess prevention of HPV-related anal cancer.

Anal HPV infection, AIN, and anal cancer were not endpoints in the studies conducted in women. The similarity of HPV-related anal disease in men and women supports bridging the indication of prevention of AIN and anal cancer to women.

Efficacy was assessed in 6 AAHS-controlled, double-blind, randomized Phase II and III clinical studies. The first Phase II study evaluated the HPV 16 component of GARDASIL (Study 1, N = 2391 16-through 26-year-old girls and women) and the second evaluated all components of GARDASIL (Study 2, N = 551 16- through 26-year-old girls and women). Two Phase III studies evaluated GARDASIL in 5442 (Study 3) and 12,157 (Study 4) 16- through 26-year-old girls and women. A third Phase III study, Study 5, evaluated GARDASIL in 4055 16- through 26-year-old boys and men, including a subset of 598 (GARDASIL = 299; placebo = 299) men who self-identified as having sex with men (MSM population). A fourth Phase III study, Study 6, evaluated GARDASIL in 3817 24- through 45-year-old women. Together, these six studies evaluated 28,413 individuals (20,541 girls and women 16 through 26 years of age at

enrollment with a mean age of 20.0 years, 4055 boys and men 16 through 26 years of age at enrollment with a mean age of 20.5 years, and 3817 women 24 through 45 years of age at enrollment with a mean age of 34.3 years). The race distribution of the 16- through 26-year-old girls and women in the clinical trials was as follows: 70.4% White; 12.2% Hispanic (Black and White); 8.8% Other; 4.6% Black; 3.8% Asian; and 0.2% American Indian. The race distribution of the 16- through 26-year-old boys and men in the clinical trials was as follows: 35.2% White; 20.5% Hispanic (Black and White); 14.4% Other; 19.8% Black; 10.0% Asian; and 0.1% American Indian. The race distribution of the 24- through 45-year-old women in the clinical trials was as follows: 20.6% White; 43.2% Hispanic (Black and White); 0.2% Other; 4.8% Black; 31.2% Asian; and 0.1% American Indian.

The median duration of follow-up was 4.0, 3.0, 3.0, 3.0, 2.3, and 4.0 years for Study 1, Study 2, Study 3, Study 4, Study 5, and Study 6, respectively. Individuals received vaccine or AAHS control on the day of enrollment and 2 and 6 months thereafter. Efficacy was analyzed for each study individually and for all studies in girls and women combined according to a prospective clinical plan.

Overall, 73% of 16- through 26-year-old girls and women, 67% of 24- through 45-year-old women, and 83% of 16- through 26-year-old boys and men were naïve (i.e., PCR [Polymerase Chain Reaction] negative and seronegative for all 4 vaccine HPV types) to all 4 vaccine HPV types at enrollment.

A total of 27% of 16- through 26-year-old girls and women, 33% of 24- through 45-year-old women, and 17% of 16- through 26-year-old boys and men had evidence of prior exposure to or ongoing infection with at least 1 of the 4 vaccine HPV types. Among these individuals, 74% of 16- through 26-year-old girls and women, 71% of 24- through 45-year-old women, and 78% of 16- through 26-year-old boys and men had evidence of prior exposure to or ongoing infection with only 1 of the 4 vaccine HPV types and were naïve (PCR negative and seronegative) to the remaining 3 types.

In 24- through 45-year-old individuals, 0.4% had been exposed to all 4 vaccine HPV types.

In individuals who were naïve (PCR negative and seronegative) to all 4 vaccine HPV types, CIN, genital warts, VIN, VaIN, PIN, and persistent infection caused by any of the 4 vaccine HPV types were counted as endpoints.

Among individuals who were positive (PCR positive and/or seropositive) for a vaccine HPV type at Day 1, endpoints related to that type were not included in the analyses of prophylactic efficacy. Endpoints related to the remaining types for which the individual was naïve (PCR negative and seronegative) were counted.

For example, in individuals who were HPV 18 positive (PCR positive and/or seropositive) at Day 1, lesions caused by HPV 18 were not counted in the prophylactic efficacy evaluations. Lesions caused by HPV 6, 11, and 16 were included in the prophylactic efficacy evaluations. The same approach was used for the other types.

#### **14.1 Prophylactic Efficacy – HPV Types 6, 11, 16, and 18 in Girls and Women 16 Through 26 Years of Age**

GARDASIL was administered without prescreening for presence of HPV infection and the efficacy trials allowed enrollment of girls and women regardless of baseline HPV status (i.e., PCR status or serostatus). Girls and women with current or prior HPV infection with an HPV type contained in the vaccine were not eligible for prophylactic efficacy evaluations for that type.

The primary analyses of efficacy with respect to HPV types 6, 11, 16, and 18 were conducted in the per-protocol efficacy (PPE) population, consisting of girls and women who received all 3 vaccinations within 1 year of enrollment, did not have major deviations from the study protocol, and were naïve (PCR negative in cervicovaginal specimens and seronegative) to the relevant HPV type(s) (Types 6, 11, 16, and 18) prior to dose 1 and through 1 month Postdose 3 (Month 7). Efficacy was measured starting after the Month 7 visit.

GARDASIL was efficacious in reducing the incidence of CIN (any grade including CIN 2/3); AIS; genital warts; VIN (any grade); and VaIN (any grade) related to vaccine HPV types 6, 11, 16, or 18 in those who were PCR negative and seronegative at baseline (Table 11).

In addition, girls and women who were already infected with 1 or more vaccine-related HPV types prior to vaccination were protected from precancerous cervical lesions and external genital lesions caused by the other vaccine HPV types.

**Table 11**  
**Analysis of Efficacy of GARDASIL in the PPE\* Population\*\* of 16- Through 26-Year-Old Girls and Women for Vaccine HPV Types**

Population	GARDASIL		AAHS Control		% Efficacy (95% CI)
	N	Number of cases	N	Number of cases	
<b>HPV 16- or 18-related CIN 2/3 or AIS</b>					
Study 1***	755	0	750	12	100.0 (65.1, 100.0)
Study 2	231	0	230	1	100.0 (-3744.9, 100.0)
Study 3	2201	0	2222	36	100.0 (89.2, 100.0)
Study 4	5306	2	5262	63	96.9 (88.2, 99.6)
Combined Protocols†	8493	2	8464	112	98.2 (93.5, 99.8)
<b>HPV 16-related CIN 2/3 or AIS</b>					
Combined Protocols†	7402	2	7205	93	97.9 (92.3, 99.8)
<b>HPV 18-related CIN 2/3 or AIS</b>					
Combined Protocols†	7382	0	7316	29	100.0 (86.6, 100.0)
<b>HPV 16- or 18-related VIN 2/3</b>					
Study 2	231	0	230	0	Not calculated
Study 3	2219	0	2239	6	100.0 (14.4, 100.0)
Study 4	5322	0	5275	4	100.0 (-50.3, 100.0)
Combined Protocols†	7772	0	7744	10	100.0 (55.5, 100.0)
<b>HPV 16- or 18-related VaIN 2/3</b>					
Study 2	231	0	230	0	Not calculated
Study 3	2219	0	2239	5	100.0 (-10.1, 100.0)
Study 4	5322	0	5275	4	100.0 (-50.3, 100.0)
Combined Protocols†	7772	0	7744	9	100.0 (49.5, 100.0)
<b>HPV 6-, 11-, 16-, or 18-related CIN (CIN 1, CIN 2/3) or AIS</b>					
Study 2	235	0	233	3	100.0 (-138.4, 100.0)
Study 3	2241	0	2258	77	100.0 (95.1, 100.0)
Study 4	5388	9	5374	145	93.8 (88.0, 97.2)
Combined Protocols†	7864	9	7865	225	96.0 (92.3, 98.2)
<b>HPV 6-, 11-, 16-, or 18-related Genital Warts</b>					
Study 2	235	0	233	3	100.0 (-139.5, 100.0)
Study 3	2261	0	2279	58	100.0 (93.5, 100.0)
Study 4	5404	2	5390	132	98.5 (94.5, 99.8)
Combined Protocols†	7900	2	7902	193	99.0 (96.2, 99.9)
<b>HPV 6- and 11-related Genital Warts</b>					
Combined Protocols†	6932	2	6856	189	99.0 (96.2, 99.9)

\*The PPE population consisted of individuals who received all 3 vaccinations within 1 year of enrollment, did not have major deviations from the study protocol, and were naïve (PCR negative and seronegative) to the relevant HPV type(s) (Types 6, 11, 16, and 18) prior to dose 1 and through 1 month postdose 3 (Month 7).

\*\*See Table 14 for analysis of vaccine impact in the general population.

\*\*\*Evaluated only the HPV 16 L1 VLP vaccine component of GARDASIL

†Analyses of the combined trials were prospectively planned and included the use of similar study entry criteria.

N = Number of individuals with at least 1 follow-up visit after Month 7

CI = Confidence Interval

Note 1: Point estimates and confidence intervals are adjusted for person-time of follow-up.

Note 2: The first analysis in the table (i.e., HPV 16- or 18-related CIN 2/3, AIS or worse) was the primary endpoint of the vaccine development plan.

**Note 3: Table 11 does not include cases due to non-vaccine HPV types.**

AAHS Control = Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate

Prophylactic efficacy against overall cervical and genital disease related to HPV 6, 11, 16, and 18 in an extension phase of Study 2, that included data through Month 60, was noted to be 100% (95% CI: 12.3%, 100.0%) among girls and women in the per protocol population naïve to the relevant HPV types.

GARDASIL was efficacious against HPV disease caused by HPV types 6, 11, 16, and 18 in girls and women who were naïve for those specific HPV types at baseline.

### 14.2 Prophylactic Efficacy – HPV Types 6, 11, 16, and 18 in Boys and Men 16 Through 26 Years of Age

The primary analyses of efficacy were conducted in the per-protocol efficacy (PPE) population. This population consisted of boys and men who received all 3 vaccinations within 1 year of enrollment, did not have major deviations from the study protocol, and were naïve (PCR negative and seronegative) to the relevant HPV type(s) (Types 6, 11, 16, and 18) prior to dose 1 and through 1 month postdose 3 (Month 7). Efficacy was measured starting after the Month 7 visit.

GARDASIL was efficacious in reducing the incidence of genital warts related to vaccine HPV types 6 and 11 in those boys and men who were PCR negative and seronegative at baseline (Table 12). Efficacy against penile/perineal/perianal intraepithelial neoplasia (PIN) grades 1/2/3 or penile/perineal/perianal cancer was not demonstrated as the number of cases was too limited to reach statistical significance.

**Table 12**  
**Analysis of Efficacy of GARDASIL in the PPE\* Population of 16- Through 26-Year-Old Boys and Men for Vaccine HPV Types**

Endpoint	GARDASIL		AAHS Control		% Efficacy (95% CI)
	N**	Number of cases	N	Number of cases	
<b>External Genital Lesions HPV 6-, 11-, 16-, or 18- related</b>					
External Genital Lesions	1394	3	1404	32	90.6 (70.1, 98.2)
Condyloma	1394	3	1404	28	89.3 (65.3, 97.9)
PIN 1/2/3	1394	0	1404	4	100.0 (-52.1, 100.0)

\*The PPE population consisted of individuals who received all 3 vaccinations within 1 year of enrollment, did not have major deviations from the study protocol, and were naïve (PCR negative and seronegative) to the relevant HPV type(s) (Types 6, 11, 16, and 18) prior to dose 1 and through 1 month postdose 3 (Month 7).

\*\*N = Number of individuals with at least 1 follow-up visit after Month 7

CI = Confidence Interval

AAHS Control = Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate

### 14.3 Prophylactic Efficacy – Anal Disease Caused by HPV Types 6, 11, 16, and 18 in Boys and Men 16 Through 26 Years of Age in the MSM Sub-study

A sub-study of Study 5 evaluated the efficacy of GARDASIL against anal disease (anal intraepithelial neoplasia and anal cancer) in a population of 598 MSM. The primary analyses of efficacy were conducted in the per-protocol efficacy (PPE) population of Study 5.

GARDASIL was efficacious in reducing the incidence of anal intraepithelial neoplasia (AIN) grades 1 (both condyloma and non-acuminata), 2, and 3 related to vaccine HPV types 6, 11, 16, and 18 in those boys and men who were PCR negative and seronegative at baseline (Table 13).

**Table 13**  
**Analysis of Efficacy of GARDASIL for Anal Disease in the PPE\* Population of 16- Through 26-Year-Old Boys and Men in the MSM Sub-study for Vaccine HPV Types**

HPV 6-, 11-, 16-, or 18- related Endpoint	GARDASIL		AAHS Control		% Efficacy (95% CI)
	N**	Number of cases	N	Number of cases	
AIN 1/2/3	194	5	208	24	77.5 (39.6, 93.3)
AIN 2/3	194	3	208	13	74.9 (8.8, 95.4)
AIN 1	194	4	208	16	73.0 (16.3, 93.4)
Condyloma Acuminatum	194	0	208	6	100.0 (8.2, 100.0)
Non-acuminata	194	4	208	11	60.4 (-33.5, 90.8)

\*The PPE population consisted of individuals who received all 3 vaccinations within 1 year of enrollment, did not have major deviations from the study protocol, and were naïve (PCR negative and seronegative) to the relevant HPV type(s) (Types 6, 11, 16, and 18) prior to dose 1 and through 1 month postdose 3 (month 7).

\*\*N = Number of individuals with at least 1 follow-up visit after Month 7

CI = Confidence Interval

AAHS Control = Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate

#### 14.4 Population Impact in Girls and Women 16 Through 26 Years of Age

##### *Effectiveness of GARDASIL in Prevention of HPV Types 6-, 11-, 16-, or 18-Related Genital Disease in Girls and Women 16 Through 26 Years of Age, Regardless of Current or Prior Exposure to Vaccine HPV Types*

The clinical trials included girls and women regardless of current or prior exposure to vaccine HPV types, and additional analyses were conducted to evaluate the impact of GARDASIL with respect to HPV 6-, 11-, 16-, and 18-related cervical and genital disease in these girls and women. Here, analyses included events arising among girls and women regardless of baseline PCR status and serostatus, including HPV infections that were present at the start of vaccination as well as events that arose from infections that were acquired after the start of vaccination.

The impact of GARDASIL in girls and women regardless of current or prior exposure to a vaccine HPV type is shown in Table 14. Impact was measured starting 1 month Postdose 1. Prophylactic efficacy denotes the vaccine's efficacy in girls and women who are naïve (PCR negative and seronegative) to the relevant HPV types at Day 1. Vaccine impact in girls and women who were positive for vaccine HPV infection, as well as vaccine impact among girls and women regardless of baseline vaccine HPV PCR status and serostatus are also presented. The majority of CIN and genital warts, VIN, and VaIN related to a vaccine HPV type detected in the group that received GARDASIL occurred as a consequence of HPV infection with the relevant HPV type that was already present at Day 1.

There was no clear evidence of protection from disease caused by HPV types for which girls and women were PCR positive regardless of serostatus at baseline.

**Table 14**  
**Effectiveness of GARDASIL in Prevention of HPV 6, 11, 16, or 18-Related Genital Disease in Girls and Women 16 Through 26 Years of Age, Regardless of Current or Prior Exposure to Vaccine HPV Types**

Endpoint	Analysis	GARDASIL or HPV 16 L1 VLP Vaccine		AAHS Control		% Reduction (95% CI)
		N	Cases	N	Cases	
HPV 16- or 18-related CIN 2/3 or AIS	Prophylactic Efficacy*	9346	4	9407	155	97.4 (93.3, 99.3)
	HPV 16 and/or HPV 18 Positive at Day 1**	2870	142	2898	148***	--†
	Girls and Women Regardless of Current or Prior Exposure to HPV 16 or 18‡	9836	146	9904	303	51.8 (41.1, 60.7)
HPV 16- or 18-related VIN 2/3 or VaIN 2/3	Prophylactic Efficacy*	8642	1	8673	34	97.0 (82.4, 99.9)
	HPV 16 and/or HPV 18 Positive at Day 1**	1880	8	1876	4	--†
	Girls and Women Regardless of Current or Prior Exposure to HPV 16 or 18‡	8955	9	8968	38	76.3 (50.0, 89.9)
HPV 6-, 11-, 16-, 18-related CIN (CIN 1, CIN 2/3) or AIS	Prophylactic Efficacy*	8630	16	8680	309	94.8 (91.5, 97.1)
	HPV 6, HPV 11, HPV 16, and/or HPV 18 Positive at Day 1**	2466	186#	2437	213#	--†
	Girls and Women Regardless of Current or Prior Exposure to Vaccine HPV Types‡	8819	202	8854	522	61.5 (54.6, 67.4)
HPV 6-, 11-, 16-, or 18-related Genital Warts	Prophylactic Efficacy*	8761	10	8792	252	96.0 (92.6, 98.1)
	HPV 6, HPV 11, HPV 16, and/or HPV 18 Positive at Day 1**	2501	51§	2475	55§	--†
	Girls and Women Regardless of Current or Prior Exposure to Vaccine HPV Types‡	8955	61	8968	307	80.3 (73.9, 85.3)
HPV 6- or 11-related Genital Warts	Prophylactic Efficacy*	7769	9	7792	246	96.4 (93.0, 98.4)
	HPV 6 and/or HPV 11 Positive at Day 1**	1186	51	1176	54	--†
	Girls and Women Regardless of Current or Prior Exposure to Vaccine HPV Types‡	8955	60	8968	300	80.1 (73.7, 85.2)

\*Includes all individuals who received at least 1 vaccination and who were HPV-naïve (i.e., seronegative and PCR negative) at Day 1 to the vaccine HPV type being analyzed. Case counting started at 1 month postdose 1.

\*\*Includes all individuals who received at least 1 vaccination and who were HPV positive or had unknown HPV status at Day 1, to at least one vaccine HPV type. Case counting started at Day 1.

\*\*\*Out of the 148 AAHS control cases of 16/18 CIN 2/3, 2 women were missing serology or PCR results for Day 1.

†There is no expected efficacy since GARDASIL has not been demonstrated to provide protection against disease from vaccine HPV types to which a person has previously been exposed through sexual activity.

‡Includes all individuals who received at least 1 vaccination (regardless of baseline HPV status at Day 1). Case counting started at 1 month postdose 1.

#Includes 2 AAHS control women with missing serology/PCR data at Day 1.

§Includes 1 woman with missing serology/PCR data at Day 1.

CI = Confidence Interval

N = Number of individuals who have at least one follow-up visit after Day 1

Note 1: The 16- and 18-related CIN 2/3 or AIS composite endpoint included data from studies 1, 2, 3, and 4. All other endpoints only included data from studies 2, 3, and 4.

Note 2: Positive status at Day 1 denotes PCR positive and/or seropositive for the respective type at Day 1.

**Note 3: Table 14 does not include disease due to non-vaccine HPV types.**

AAHS Control = Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate

*Effectiveness of GARDASIL in Prevention of Any HPV Type Related Genital Disease in Girls and Women 16 Through 26 Years of Age, Regardless of Current or Prior Infection with Vaccine or Non-Vaccine HPV Types*

The impact of GARDASIL against the overall burden of dysplastic or papillomatous cervical, vulvar, and vaginal disease regardless of HPV detection, results from a combination of prophylactic efficacy against vaccine HPV types, disease contribution from vaccine HPV types present at time of vaccination, the disease contribution from HPV types not contained in the vaccine, and disease in which HPV was not detected.

Additional efficacy analyses were conducted in 2 populations: (1) a generally HPV-naïve population (negative to 14 common HPV types and had a Pap test that was negative for SIL [Squamous Intraepithelial Lesion] at Day 1), approximating a population of sexually-naïve girls and women and (2)



the general study population of girls and women regardless of baseline HPV status, some of whom had HPV-related disease at Day 1.

Among generally HPV-naïve girls and women and among all girls and women in the study population (including girls and women with HPV infection at Day 1), GARDASIL reduced the overall incidence of CIN 2/3 or AIS; of VIN 2/3 or VaIN 2/3; of CIN (any grade) or AIS; and of Genital Warts (Table 15). These reductions were primarily due to reductions in lesions caused by HPV types 6, 11, 16, and 18 in girls and women naïve (seronegative and PCR negative) for the specific relevant vaccine HPV type. Infected girls and women may already have CIN 2/3 or AIS at Day 1 and some will develop CIN 2/3 or AIS during follow-up, either related to a vaccine or non-vaccine HPV type present at the time of vaccination or related to a non-vaccine HPV type not present at the time of vaccination.

**Table 15**  
**Effectiveness of GARDASIL in Prevention of Any HPV Type Related Genital Disease in Girls and Women 16 Through 26 Years of Age, Regardless of Current or Prior Infection with Vaccine or Non-Vaccine HPV Types**

Endpoints Caused by Vaccine or Non-vaccine HPV Types	Analysis	GARDASIL		AAHS Control		% Reduction (95% CI)
		N	Cases	N	Cases	
CIN 2/3 or AIS	Prophylactic Efficacy*	4616	77	4680	136	42.7 (23.7, 57.3)
	Girls and Women Regardless of Current or Prior Exposure to Vaccine or Non-Vaccine HPV Types**	8559	421	8592	516	18.4 (7.0, 28.4)
VIN 2/3 and VaIN 2/3	Prophylactic Efficacy*	4688	7	4735	31	77.1 (47.1, 91.5)
	Girls and Women Regardless of Current or Prior Exposure to Vaccine or Non-Vaccine HPV Types**	8688	30	8701	61	50.7 (22.5, 69.3)
CIN (Any Grade) or AIS	Prophylactic Efficacy*	4616	272	4680	390	29.7 (17.7, 40.0)
	Girls and Women Regardless of Current or Prior Exposure to Vaccine or Non-Vaccine HPV Types**	8559	967	8592	1189	19.1 (11.9, 25.8)
Genital Warts	Prophylactic Efficacy*	4688	29	4735	169	82.8 (74.3, 88.8)
	Girls and Women Regardless of Current or Prior Exposure to Vaccine or Non-Vaccine HPV Types**	8688	132	8701	350	62.5 (54.0, 69.5)

\*Includes all individuals who received at least 1 vaccination and who had a Pap test that was negative for SIL [Squamous Intraepithelial Lesion] at Day 1 and were naïve to 14 common HPV types at Day 1. Case counting started at 1 month postdose 1.

\*\*Includes all individuals who received at least 1 vaccination (regardless of baseline HPV status or Pap test result at Day 1). Case counting started at 1 month postdose 1.

CI = Confidence Interval

AAHS Control = Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate

#### 14.5 Population Impact in Boys and Men 16 Through 26 Years of Age

*Effectiveness of GARDASIL in Prevention of HPV Types 6-, 11-, 16-, or 18-Related Anogenital Disease in Boys and Men 16 Through 26 Years of Age, Regardless of Current or Prior Exposure to Vaccine HPV Types*

Study 5 included boys and men regardless of current or prior exposure to vaccine HPV types, and additional analyses were conducted to evaluate the impact of GARDASIL with respect to HPV 6-, 11-, 16-, and 18-related anogenital disease in these boys and men. Here, analyses included events arising among boys and men regardless of baseline PCR status and serostatus, including HPV infections that

GARDASIL®

[Human Papillomavirus Quadrivalent (Types 6, 11, 16, and 18) Vaccine, Recombinant]

9883616

were present at the start of vaccination as well as events that arose from infections that were acquired after the start of vaccination.

The impact of GARDASIL in boys and men regardless of current or prior exposure to a vaccine HPV type is shown in Table 16. Impact was measured starting at Day 1. Prophylactic efficacy denotes the vaccine's efficacy in boys and men who are naïve (PCR negative and seronegative) to the relevant HPV types at Day 1. Vaccine impact in boys and men who were positive for vaccine HPV infection, as well as vaccine impact among boys and men regardless of baseline vaccine HPV PCR status and serostatus are also presented. The majority of anogenital disease related to a vaccine HPV type detected in the group that received GARDASIL occurred as a consequence of HPV infection with the relevant HPV type that was already present at Day 1.

There was no clear evidence of protection from disease caused by HPV types for which boys and men were PCR positive regardless of serostatus at baseline.

**Table 16**  
**Effectiveness of GARDASIL in Prevention of HPV Types 6-, 11-, 16-, or 18-Related Anogenital Disease in Boys and Men 16 Through 26 Years of Age, Regardless of Current or Prior Exposure to Vaccine HPV Types**

Endpoint	Analysis	GARDASIL		AAHS Control		% Reduction (95% CI)
		N	Cases	N	Cases	
External Genital Lesions	Prophylactic Efficacy*	1775	13	1770	54	76.3 (56.0, 88.1)
	HPV 6, HPV 11, HPV 16, and/or HPV 18 Positive at Day 1**	460	14	453	26	--***
	Boys and Men Regardless of Current or Prior Exposure to Vaccine or Non-Vaccine HPV Types†	1943	27	1937	80	66.7 (48.0, 79.3)
Condyloma	Prophylactic Efficacy*	1775	10	1770	49	80.0 (59.9, 90.9)
	HPV 6, HPV 11, HPV 16, and/or HPV 18 Positive at Day 1**	460	14	453	25	--***
	Boys and Men Regardless of Current or Prior Exposure to Vaccine or Non-Vaccine HPV Types†	1943	24	1937	74	68.1 (48.8, 80.7)
PIN 1/2/3	Prophylactic Efficacy*	1775	4	1770	5	20.7 (-268.4, 84.3)
	HPV 6, HPV 11, HPV 16, and/or HPV 18 Positive at Day 1**	460	2	453	1	--***
	Boys and Men Regardless of Current or Prior Exposure to Vaccine or Non-Vaccine HPV Types†	1943	6	1937	6	0.3 (-272.8, 73.4)
AIN 1/2/3	Prophylactic Efficacy*	259	9	261	39	76.9 (51.4, 90.1)
	HPV 6, HPV 11, HPV 16, and/or HPV 18 Positive at Day 1**	103	29	116	38	--***
	Boys and Men Regardless of Current or Prior Exposure to Vaccine or Non-Vaccine HPV Types†	275	38	276	77	50.3 (25.7, 67.2)
AIN 2/3	Prophylactic Efficacy*	259	7	261	19	62.5 (6.9, 86.7)
	HPV 6, HPV 11, HPV 16, and/or HPV 18 Positive at Day 1**	103	11	116	20	--***
	Boys and Men Regardless of Current or Prior Exposure to Vaccine or Non-Vaccine HPV Types†	275	18	276	39	54.2 (18.0, 75.3)

\*Includes all individuals who received at least 1 vaccination and who were HPV-naïve (i.e., seronegative and PCR negative) at Day 1 to the vaccine HPV type being analyzed. Case counting started at Day 1.

\*\*Includes all individuals who received at least 1 vaccination and who were HPV positive or had unknown HPV status at Day 1, to at least one vaccine HPV type. Case counting started at Day 1.

\*\*\*There is no expected efficacy since GARDASIL has not been demonstrated to provide protection against disease from vaccine HPV types to which a person has previously been exposed through sexual activity.

†Includes all individuals who received at least 1 vaccination. Case counting started at Day 1.

CI = Confidence Interval

AAHS Control = Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate

**Effectiveness of GARDASIL in Prevention of Any HPV Type Related Anogenital Disease in Boys and Men 16 Through 26 Years of Age, Regardless of Current or Prior Infection with Vaccine or Non-Vaccine HPV Types**

The impact of GARDASIL against the overall burden of dysplastic or papillomatous anogenital disease regardless of HPV detection, results from a combination of prophylactic efficacy against vaccine HPV types, disease contribution from vaccine HPV types present at time of vaccination, the disease contribution from HPV types not contained in the vaccine, and disease in which HPV was not detected.

Additional efficacy analyses from Study 5 were conducted in 2 populations: (1) a generally HPV-naïve population that consisted of boys and men who are seronegative and PCR negative to HPV 6, 11, 16,

and 18 and PCR negative to HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 and 59 at Day 1, approximating a population of sexually-naïve boys and men and (2) the general study population of boys and men regardless of baseline HPV status, some of whom had HPV-related disease at Day 1.

Among generally HPV-naïve boys and men and among all boys and men in Study 5 (including boys and men with HPV infection at Day 1), GARDASIL reduced the overall incidence of anogenital disease (Table 17). These reductions were primarily due to reductions in lesions caused by HPV types 6, 11, 16, and 18 in boys and men naïve (seronegative and PCR negative) for the specific relevant vaccine HPV type. Infected boys and men may already have anogenital disease at Day 1 and some will develop anogenital disease during follow-up, either related to a vaccine or non-vaccine HPV type present at the time of vaccination or related to a non-vaccine HPV type not present at the time of vaccination.

**Table 17**  
**Effectiveness of GARDASIL in Prevention of Any HPV Type Related Anogenital Disease in Boys and Men 16 Through 26 Years of Age, Regardless of Current or Prior Infection with Vaccine or Non-Vaccine HPV Types**

Endpoint	Analysis	GARDASIL		AAHS Control		% Reduction (95% CI)
		N	Cases	N	Cases	
External Genital Lesions	Prophylactic Efficacy*	1275	7	1270	37	81.5 (58.0, 93.0)
	Boys and Men Regardless of Current or Prior Exposure to Vaccine or Non-Vaccine HPV Types**	1943	38	1937	92	59.3 (40.0, 72.9)
Condyloma	Prophylactic Efficacy*	1275	5	1270	33	85.2 (61.8, 95.5)
	Boys and Men Regardless of Current or Prior Exposure to Vaccine or Non-Vaccine HPV Types**	1943	33	1937	85	61.8 (42.3, 75.3)
PIN 1/2/3	Prophylactic Efficacy*	1275	2	1270	4	50.7 (-244.3, 95.5)
	Boys and Men Regardless of Current or Prior Exposure to Vaccine or Non-Vaccine HPV Types**	1943	8	1937	7	-13.9 (-269.0, 63.9)
AIN 1/2/3	Prophylactic Efficacy*	129	12	126	28	54.9 (8.4, 79.1)
	Boys and Men Regardless of Current or Prior Exposure to Vaccine or Non-Vaccine HPV Types**	275	74	276	103	25.7 (-1.1, 45.6)
AIN 2/3	Prophylactic Efficacy*	129	8	126	18	52.5 (-14.8, 82.1)
	Boys and Men Regardless of Current or Prior Exposure to Vaccine or Non-Vaccine HPV Types**	275	44	276	59	24.3 (-13.8, 50.0)

\*Includes all individuals who received at least 1 vaccination and who were seronegative and PCR negative at enrollment to HPV 6, 11, 16 and 18, and PCR negative at enrollment to HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 and 59. Case counting started at Day 1.

\*\*Includes all individuals who received at least 1 vaccination. Case counting started at Day 1.

CI = Confidence Interval

AAHS Control = Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate

## 14.6 Overall Population Impact

The subject characteristics (e.g. lifetime sex partners, geographic distribution of the subjects) influence the HPV prevalence of the population and therefore the population benefit can vary widely.

The overall efficacy of GARDASIL will vary with the baseline prevalence of HPV infection and disease, the incidence of infections against which GARDASIL has shown protection, and those infections against which GARDASIL has not been shown to protect.

The efficacy of GARDASIL for HPV types not included in the vaccine (i.e., cross-protective efficacy) is a component of the overall impact of the vaccine on rates of disease caused by HPV. Cross-protective

efficacy was not demonstrated against disease caused by non-vaccine HPV types in the combined database of the Study 3 and Study 4 trials.

GARDASIL does not protect against genital disease not related to HPV. One woman who received GARDASIL in Study 3 developed an external genital well-differentiated squamous cell carcinoma at Month 24. No HPV DNA was detected in the lesion or in any other samples taken throughout the study.

In 18,150 girls and women enrolled in Study 2, Study 3, and Study 4, GARDASIL reduced definitive cervical therapy procedures by 23.9% (95% CI: 15.2%, 31.7%).

#### 14.7 Studies in Women 27 Through 45 Years of Age

Study 6 evaluated efficacy in 3253 women 27 through 45 years of age based on a combined endpoint of HPV 6-, 11-, 16- or 18-related persistent infection, genital warts, vulvar and vaginal dysplastic lesions of any grade, CIN of any grade, AIS, and cervical cancer. These women were randomized 1:1 to receive either GARDASIL or AAHS control. The efficacy for the combined endpoint was driven primarily by prevention of persistent infection. There was no statistically significant efficacy demonstrated for CIN 2/3, AIS, or cervical cancer. In post hoc analyses conducted to assess the impact of GARDASIL on the individual components of the combined endpoint, the results in the population of women naïve to the relevant HPV type at baseline were as follows: prevention of HPV 6-, 11-, 16- or 18-related persistent infection (80.5% [95% CI: 68.3, 88.6]), prevention of HPV 6-, 11-, 16- or 18-related CIN (any grade) (85.8% [95% CI: 52.4, 97.3]), and prevention of HPV 6-, 11-, 16- or 18-related genital warts (87.6% [95% CI: 7.3, 99.7]).

Efficacy for disease endpoints was diminished in a population impact assessment of women who were vaccinated regardless of baseline HPV status (full analysis set). In the full analysis set (FAS), efficacy was not demonstrated for the following endpoints: prevention of HPV 16- and 18-related CIN 2/3, AIS, or cervical cancer and prevention of HPV 6- and 11-related condyloma. No efficacy was demonstrated against CIN 2/3, AIS, or cervical cancer in the general population irrespective of HPV type (FAS any type analysis).

#### 14.8 Immunogenicity

##### *Assays to Measure Immune Response*

The minimum anti-HPV titer that confers protective efficacy has not been determined.

Because there were few disease cases in individuals naïve (PCR negative and seronegative) to vaccine HPV types at baseline in the group that received GARDASIL, it has not been possible to establish minimum anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, and anti-HPV 18 antibody levels that protect against clinical disease caused by HPV 6, 11, 16, and/or 18.

The immunogenicity of GARDASIL was assessed in 23,951 9- through 45-year-old girls and women (GARDASIL N = 12,634; AAHS control or saline placebo N = 11,317) and 5417 9- through 26-year-old boys and men (GARDASIL N = 3109; AAHS control or saline placebo N = 2308).

Type-specific immunoassays with type-specific standards were used to assess immunogenicity to each vaccine HPV type. These assays measured antibodies against neutralizing epitopes for each HPV type. The scales for these assays are unique to each HPV type; thus, comparisons across types and to other assays are not appropriate.

##### *Immune Response to GARDASIL*

The primary immunogenicity analyses were conducted in a per-protocol immunogenicity (PPI) population. This population consisted of individuals who were seronegative and PCR negative to the relevant HPV type(s) at enrollment, remained HPV PCR negative to the relevant HPV type(s) through 1 month postdose 3 (Month 7), received all 3 vaccinations, and did not deviate from the study protocol in ways that could interfere with the effects of the vaccine.

Immunogenicity was measured by (1) the percentage of individuals who were seropositive for antibodies against the relevant vaccine HPV type, and (2) the Geometric Mean Titer (GMT).

In clinical studies in 16- through 26-year-old girls and women, 99.8%, 99.8%, 99.8%, and 99.4% who received GARDASIL became anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, and anti-HPV 18 seropositive, respectively, by 1 month postdose 3 across all age groups tested.

In clinical studies in 27- through 45-year-old women, 98.2%, 97.9%, 98.6%, and 97.1% who received GARDASIL became anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, and anti-HPV 18 seropositive, respectively, by 1 month postdose 3 across all age groups tested.

In clinical studies in 16- through 26-year-old boys and men, 98.9%, 99.2%, 98.8%, and 97.4% who received GARDASIL became anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, and anti-HPV 18 seropositive, respectively, by 1 month postdose 3 across all age groups tested.

Across all populations, anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, and anti-HPV 18 GMTs peaked at Month 7 (Table 18 and Table 19). GMTs declined through Month 24 and then stabilized through Month 36 at levels above baseline. Tables 20 and 21 display the persistence of anti-HPV cLIA geometric mean titers by gender and age group. The duration of immunity following a complete schedule of immunization with GARDASIL has not been established.

**Table 18**  
**Summary of Month 7 Anti-HPV cLIA Geometric Mean Titers in the PPI\* Population of Girls and Women**

Population	N**	n***	% Seropositive (95% CI)	GMT (95% CI) mMU <sup>†</sup> /mL
<b>Anti-HPV 6</b>				
9- through 15-year-old girls	1122	917	99.9 (99.4, 100.0)	929.2 (874.6, 987.3)
16- through 26-year-old girls and women	9859	3329	99.8 (99.6, 99.9)	545.0 (530.1, 560.4)
27- through 34-year-old women	667	439	98.4 (96.7, 99.4)	435.6 (393.4, 482.4)
35- through 45-year-old women	957	644	98.1 (96.8, 99.0)	397.3 (365.2, 432.2)
<b>Anti-HPV 11</b>				
9- through 15-year-old girls	1122	917	99.9 (99.4, 100.0)	1304.6 (1224.7, 1389.7)
16- through 26-year-old girls and women	9859	3353	99.8 (99.5, 99.9)	748.9 (726.0, 772.6)
27- through 34-year-old women	667	439	98.2 (96.4, 99.2)	577.9 (523.8, 637.5)
35- through 45-year-old women	957	644	97.7 (96.2, 98.7)	512.8 (472.9, 556.1)
<b>Anti-HPV 16</b>				
9- through 15-year-old girls	1122	915	99.9 (99.4, 100.0)	4918.5 (4556.6, 5309.1)
16- through 26-year-old girls and women	9859	3249	99.8 (99.6, 100.0)	2409.2 (2309.0, 2513.8)
27- through 34-year-old women	667	435	99.3 (98.0, 99.9)	2342.5 (2119.1, 2589.6)
35- through 45-year-old women	957	657	98.2 (96.8, 99.1)	2129.5 (1962.7, 2310.5)
<b>Anti-HPV 18</b>				
9- through 15-year-old girls	1122	922	99.8 (99.2, 100.0)	1042.6 (967.6, 1123.3)
16- through 26-year-old girls and women	9859	3566	99.4 (99.1, 99.7)	475.2 (458.8, 492.1)
27- through 34-year-old women	667	501	98.0 (96.4, 99.0)	385.8 (347.6, 428.1)
35- through 45-year-old women	957	722	96.4 (94.8, 97.6)	324.6 (297.6, 354.0)

\*The PPI population consisted of individuals who received all 3 vaccinations within pre-defined day ranges, did not have major deviations from the study protocol, met predefined criteria for the interval between the Month 6 and Month 7 visit, and were naïve (PCR negative and seronegative) to the relevant HPV type(s) (types 6, 11, 16, and 18) prior to dose 1 and through 1 month Postdose 3 (Month 7).

\*\*Number of individuals randomized to the respective vaccination group who received at least 1 injection.

\*\*\*Number of individuals contributing to the analysis.

cLIA = Competitive Luminex Immunoassay

CI = Confidence Interval

GMT = Geometric Mean Titers

<sup>†</sup>mMU = milli-Merck Units

Table 19

## Summary of Month 7 Anti-HPV cLIA Geometric Mean Titers in the PPI\* Population of Boys and Men

Population	N**	n***	% Seropositive (95% CI)	GMT (95% CI) mMU <sup>†</sup> /mL
<b>Anti-HPV 6</b>				
9- through 15-year-old boys	1072	884	99.9 (99.4, 100.0)	1037.5 (963.5, 1117.3)
16- through 26-year-old boys and men	2026	1093	98.9 (98.1, 99.4)	447.8 (418.9, 478.6)
<b>Anti-HPV 11</b>				
9- through 15-year-old boys	1072	885	99.9 (99.4, 100.0)	1386.8 (1298.5, 1481.0)
16- through 26-year-old boys and men	2026	1093	99.2 (98.4, 99.6)	624.3 (588.4, 662.3)
<b>Anti-HPV 16</b>				
9- through 15-year-old boys	1072	882	99.8 (99.2, 100.0)	6056.5 (5601.3, 6548.7)
16- through 26-year-old boys and men	2026	1136	98.8 (97.9, 99.3)	2403.3 (2243.4, 2574.6)
<b>Anti-HPV 18</b>				
9- through 15-year-old boys	1072	887	99.8 (99.2, 100)	1357.4 (1249.4, 1474.7)
16- through 26-year-old boys and men	2026	1175	97.4 (96.3, 98.2)	402.6 (374.6, 432.7)

\*The PPI population consisted of individuals who received all 3 vaccinations within pre-defined day ranges, did not have major deviations from the study protocol, met predefined criteria for the interval between the Month 6 and Month 7 visit, and were naïve (PCR negative and seronegative) to the relevant HPV type(s) (types 6, 11, 16, and 18) prior to dose 1 and through 1 month Postdose 3 (Month 7).

\*\*Number of individuals randomized to the respective vaccination group who received at least 1 injection.

\*\*\*Number of individuals contributing to the analysis.

cLIA = Competitive Luminex Immunoassay

CI = Confidence Interval

GMT = Geometric Mean Titers

<sup>†</sup>mMU = milli-Merck Units

**Table 20**  
**Persistence of Anti-HPV cLIA Geometric Mean Titers in 9- Through 45-Year-Old Girls and Women**

Assay (cLIA)/ Time Point	9- to 15-Year-Old Girls (N* = 1122)		16- to 26-Year-Old Girls and Women (N* = 9859)		27- to 34-Year-Old Women (N* = 667)		35- to 45-Year-Old Women (N* = 957)	
	n**	GMT (95% CI) mMU***/mL	n**	GMT (95% CI) mMU***/mL	n**	GMT (95% CI) mMU***/mL	n**	GMT (95% CI) mMU***/mL
<b>Anti-HPV 6</b>								
Month 07	917	929.2 (874.6, 987.3)	3329	545.0 (530.1, 560.4)	439	435.6 (393.4, 482.4)	644	397.3 (365.2, 432.2)
Month 24	214	156.1 (135.6, 179.6)	2788	109.1 (105.2, 113.1)	421	70.7 (63.8, 78.5)	628	69.3 (63.7, 75.4)
Month 36 <sup>†</sup>	356	129.4 (115.6, 144.8)	-	-	399	79.5 (72.0, 87.7)	618	81.1 (75.0, 87.8)
Month 48 <sup>‡</sup>	-	-	2514	73.8 (70.9, 76.8)	391	58.8 (52.9, 65.3)	616	62.0 (57.0, 67.5)
<b>Anti-HPV 11</b>								
Month 07	917	1304.6 (1224.7, 1389.7)	3353	748.9 (726.0, 772.6)	439	577.9 (523.8, 637.5)	644	512.8 (472.9, 556.1)
Month 24	214	218.0 (188.3, 252.4)	2817	137.1 (132.1, 142.3)	421	79.3 (71.5, 87.8)	628	73.4 (67.4, 79.8)
Month 36 <sup>†</sup>	356	148.0 (131.1, 167.1)	-	-	399	81.8 (74.3, 90.1)	618	77.4 (71.6, 83.6)
Month 48 <sup>‡</sup>	-	-	2538	89.4 (85.9, 93.1)	391	67.4 (60.9, 74.7)	616	62.7 (57.8, 68.0)
<b>Anti-HPV 16</b>								
Month 07	915	4918.5 (4556.6, 5309.1)	3249	2409.2 (2309.0, 2513.8)	435	2342.5 (2119.1, 2589.6)	657	2129.5 (1962.7, 2310.5)
Month 24	211	944.2 (804.4, 1108.3)	2721	442.6 (425.0, 460.9)	416	285.9 (254.4, 321.2)	642	271.4 (247.1, 298.1)
Month 36 <sup>†</sup>	353	642.2 (562.8, 732.8)	-	-	399	291.5 (262.5, 323.8)	631	276.7 (254.5, 300.8)
Month 48 <sup>‡</sup>	-	-	2474	326.2 (311.8, 341.3)	394	211.8 (189.5, 236.8)	628	192.8 (176.5, 210.6)
<b>Anti-HPV 18</b>								
Month 07	922	1042.6 (967.6, 1123.3)	3566	475.2 (458.8, 492.1)	501	385.8 (347.6, 428.1)	722	324.6 (297.6, 354.0)
Month 24	214	137.7 (114.8, 165.1)	3002	50.8 (48.2, 53.5)	478	31.8 (28.1, 36.0)	705	26.0 (23.5, 28.8)
Month 36 <sup>†</sup>	357	87.0 (74.8, 101.2)	-	-	453	32.1 (28.5, 36.3)	689	27.0 (24.5, 29.8)
Month 48 <sup>‡</sup>	-	-	2710	33.2 (31.5, 35.0)	444	25.2 (22.3, 28.5)	688	21.2 (19.2, 23.4)

\*N = Number of individuals randomized in the respective group who received at least 1 injection.

\*\*n = Number of individuals in the indicated immunogenicity population.

\*\*\*mMU = milli-Merck Units

<sup>†</sup>Month 37 for 9- to 15-year-old girls. No serology samples were collected at this time point for 16- to 26-year-old girls and women.

<sup>‡</sup>Month 48/End-of-study visits for 16- to 26-year-old girls and women were generally scheduled earlier than Month 48. Mean visit timing was Month 44. The studies in 9- to 15-year-old girls were planned to end prior to 48 months and therefore no serology samples were collected.

cLIA = Competitive Luminex Immunoassay

CI = Confidence Interval

GMT = Geometric Mean Titers



**Table 21**  
**Persistence of Anti-HPV cLIA Geometric Mean Titers in 9- Through 26-Year-Old Boys and Men**

Assay (cLIA)/ Time Point	9- to 15-Year-Old Boys (N* = 1072)		16- to 26-Year-Old Boys and Men (N* = 2026)	
	n**	GMT (95% CI) mMU***/mL	n**	GMT (95% CI) mMU***/mL
<b>Anti-HPV 6</b>				
Month 07	884	1037.5 (963.5, 1117.3)	1094	447.2 (418.4, 477.9)
Month 24	323	134.1 (119.5, 150.5)	907	80.3 (74.9, 86.0)
Month 36 <sup>†</sup>	342	126.6 (111.9, 143.2)	654	72.4 (68.0, 77.2)
Month 48 <sup>‡</sup>	-	-	-	-
<b>Anti-HPV 11</b>				
Month 07	885	1386.8 (1298.5, 1481.0)	1094	624.5 (588.6, 662.5)
Month 24	324	188.5 (168.4, 211.1)	907	94.6 (88.4, 101.2)
Month 36 <sup>†</sup>	342	148.8 (131.1, 169.0)	654	80.3 (75.7, 85.2)
Month 48 <sup>‡</sup>	-	-	-	-
<b>Anti-HPV 16</b>				
Month 07	882	6056.5 (5601.4, 6548.6)	1137	2401.5 (2241.8, 2572.6)
Month 24	322	938.2 (825.0, 1067.0)	938	347.7 (322.5, 374.9)
Month 36 <sup>†</sup>	341	708.8 (613.9, 818.3)	672	306.7 (287.5, 327.1)
Month 48 <sup>‡</sup>	-	-	-	-
<b>Anti-HPV 18</b>				
Month 07	887	1357.4 (1249.4, 1474.7)	1176	402.6 (374.6, 432.6)
Month 24	324	131.9 (112.1, 155.3)	967	38.7 (35.2, 42.5)
Month 36 <sup>†</sup>	343	113.0 (94.7, 135.0)	690	33.4 (30.9, 36.1)
Month 48 <sup>‡</sup>	-	-	-	-

\*N = Number of individuals randomized in the respective group who received at least 1 injection.

\*\*n = Number of individuals in the indicated immunogenicity population.

\*\*\*mMU = milli-Merck Units

<sup>†</sup>Month 36 time point for 16- to 26-year-old boys and men; Month 37 for 9- to 15-year-old boys.

<sup>‡</sup>The studies in 9- to 15-year-old boys and girls and 16- to 26-year-old boys and men were planned to end prior to 48 months and therefore no serology samples were collected.

cLIA = Competitive Luminex Immunoassay

CI = Confidence Interval

GMT = Geometric Mean Titers

Tables 18 and 19 display the Month 7 immunogenicity data for girls and women and boys and men. Anti-HPV responses 1 month postdose 3 among 9- through 15-year-old adolescent girls were non-inferior to anti-HPV responses in 16- through 26-year-old girls and women in the combined database of immunogenicity studies for GARDASIL. Anti-HPV responses 1 month postdose 3 among 9- through 15-year-old adolescent boys were non-inferior to anti-HPV responses in 16- through 26-year-old boys and men in Study 5.

On the basis of this immunogenicity bridging, the efficacy of GARDASIL in 9- through 15-year-old adolescent girls and boys is inferred.

#### *GMT Response to Variation in Dosing Regimen in 18- Through 26-Year-Old Women*

Girls and women evaluated in the PPE population of clinical studies received all 3 vaccinations within 1 year of enrollment. An analysis of immune response data suggests that flexibility of  $\pm 1$  month for Dose

GARDASIL<sup>®</sup>

[Human Papillomavirus Quadrivalent (Types 6, 11, 16, and 18) Vaccine, Recombinant]

9883616

2 (i.e., Month 1 to Month 3 in the vaccination regimen) and flexibility of  $\pm 2$  months for Dose 3 (i.e., Month 4 to Month 8 in the vaccination regimen) do not impact the immune responses to GARDASIL.

#### *Duration of the Immune Response to GARDASIL*

The duration of immunity following a complete schedule of immunization with GARDASIL has not been established. The peak anti-HPV GMTs for HPV types 6, 11, 16, and 18 occurred at Month 7. Anti-HPV GMTs for HPV types 6, 11, 16, and 18 were similar between measurements at Month 24 and Month 60 in Study 2.

### **14.9 Studies with RECOMBIVAX HB [hepatitis B vaccine (recombinant)]**

The safety and immunogenicity of co-administration of GARDASIL with RECOMBIVAX HB [hepatitis B vaccine (recombinant)] (same visit, injections at separate sites) were evaluated in a randomized, double-blind, study of 1871 women aged 16 through 24 years at enrollment. The race distribution of the girls and women in the clinical trial was as follows: 61.6% White; 1.6% Hispanic (Black and White); 23.8% Other; 11.9% Black; 0.8% Asian; and 0.3% American Indian.

Subjects either received GARDASIL and RECOMBIVAX HB (n = 466), GARDASIL and RECOMBIVAX HB-matched placebo (n = 468), RECOMBIVAX HB and GARDASIL-matched placebo (n = 467) or RECOMBIVAX-matched placebo and GARDASIL-matched placebo (n = 470) at Day 1, Month 2 and Month 6. Immunogenicity was assessed for all vaccines 1 month post completion of the vaccination series.

Concomitant administration of GARDASIL with RECOMBIVAX HB [hepatitis B vaccine (recombinant)] did not interfere with the antibody response to any of the vaccine antigens when GARDASIL was given concomitantly with RECOMBIVAX HB or separately.

### **14.10 Studies with Menactra [Meningococcal (Groups A, C, Y and W-135) Polysaccharide Diphtheria Toxoid Conjugate Vaccine] and Adacel [Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine Adsorbed (Tdap)]**

The safety and immunogenicity of co-administration of GARDASIL with Menactra [Meningococcal (Groups A, C, Y and W-135) Polysaccharide Diphtheria Toxoid Conjugate Vaccine] and Adacel [Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine Adsorbed (Tdap)] (same visit, injections at separate sites) were evaluated in an open-labeled, randomized, controlled study of 1040 boys and girls 11 through 17 years of age at enrollment. The race distribution of the subjects in the clinical trial was as follows: 77.7% White; 6.8% Hispanic (Black and White); 1.4% Multi-racial; 12.3% Black; 1.2% Asian; 0.2% Indian; and 0.4% American Indian.

One group received GARDASIL in one limb and both Menactra and Adacel, as separate injections, in the opposite limb concomitantly on Day 1 (n = 517). The second group received the first dose of GARDASIL on Day 1 in one limb then Menactra and Adacel, as separate injections, at Month 1 in the opposite limb (n = 523). Subjects in both vaccination groups received the second dose of GARDASIL at Month 2 and the third dose at Month 6. Immunogenicity was assessed for all vaccines 1 month post completion of the vaccination series (1 dose for Menactra and Adacel and 3 doses for GARDASIL).

Concomitant administration of GARDASIL with Menactra [Meningococcal (Groups A, C, Y and W-135) Polysaccharide Diphtheria Toxoid Conjugate Vaccine] and Adacel [Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine Adsorbed (Tdap)] did not interfere with the antibody response to any of the vaccine antigens when GARDASIL was given concomitantly with Menactra and Adacel or separately.

## **16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING**

All presentations for GARDASIL contain a suspension of 120 mcg L1 protein from HPV types 6, 11, 16, and 18 in a 0.5-mL dose. GARDASIL is supplied in vials and syringes.

Carton of one 0.5-mL single-dose vial. **NDC 0006-4045-00.**

Carton of ten 0.5-mL single-dose vials. **NDC 0006-4045-41.**

Carton of six 0.5-mL single-dose prefilled Luer Lock syringes with tip caps. **NDC 0006-4109-09.**

Store refrigerated at 2 to 8°C (36 to 46°F). Do not freeze. Protect from light.

GARDASIL®

[Human Papillomavirus Quadrivalent (Types 6, 11, 16, and 18) Vaccine, Recombinant]

9883616

GARDASIL should be administered as soon as possible after being removed from refrigeration.

GARDASIL can be out of refrigeration (at temperatures at or below 25°C/77°F), for a total time of not more than 72 hours.

## 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

[See FDA-Approved Patient Labeling.]

Inform the patient, parent, or guardian:

- Vaccination does not eliminate the necessity for women to continue to undergo recommended cervical cancer screening. Women who receive GARDASIL should continue to undergo cervical cancer screening per standard of care.
  - Recipients of GARDASIL should not discontinue anal cancer screening if it has been recommended by a health care provider.
  - GARDASIL has not been demonstrated to provide protection against disease from vaccine and non-vaccine HPV types to which a person has previously been exposed through sexual activity.
  - Since syncope has been reported following vaccination sometimes resulting in falling with injury, observation for 15 minutes after administration is recommended.
  - Vaccine information is required to be given with each vaccination to the patient, parent, or guardian.
  - Information regarding benefits and risks associated with vaccination.
  - GARDASIL is not recommended for use in pregnant women.
  - Importance of completing the immunization series unless contraindicated.
  - Report any adverse reactions to their health care provider.
- 

Manuf. and Dist. by: Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of  
 **MERCK & CO., INC.**, Whitehouse Station, NJ 08889, USA

Printed in USA  
9883616

---

<sup>1</sup> Registered trademark of Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of **Merck & Co., Inc.**  
Copyright © 2006, 2009, 2010, 2011 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of **Merck & Co., Inc.**  
All rights reserved

## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Gardasil, suspension for injection.  
Human Papillomavirus Vaccine [Types 6, 11, 16, 18] (Recombinant, adsorbed).

## 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

1 dose (0.5 ml) contains approximately:

Human Papillomavirus <sup>1</sup> Type 6 L1 protein <sup>2,3</sup>	20 micrograms
Human Papillomavirus <sup>1</sup> Type 11 L1 protein <sup>2,3</sup>	40 micrograms
Human Papillomavirus <sup>1</sup> Type 16 L1 protein <sup>2,3</sup>	40 micrograms
Human Papillomavirus <sup>1</sup> Type 18 L1 protein <sup>2,3</sup>	20 micrograms.

<sup>1</sup>Human Papillomavirus = HPV.

<sup>2</sup>L1 protein in the form of virus-like particles produced in yeast cells (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Strain 1895)) by recombinant DNA technology.

<sup>3</sup>adsorbed on amorphous aluminium hydroxyphosphate sulphate adjuvant (225 micrograms Al).

For a full list of excipients, see section 6.1.

## 3. PHARMACEUTICAL FORM

Suspension for injection.

Prior to agitation, Gardasil may appear as a clear liquid with a white precipitate. After thorough agitation, it is a white, cloudy liquid.

## 4. CLINICAL PARTICULARS

### 4.1 Therapeutic indications

Gardasil is a vaccine for use from the age of 9 years for the prevention of:

- premalignant genital lesions (cervical, vulvar and vaginal) and cervical cancer causally related to certain oncogenic Human Papillomavirus (HPV) types
- external genital warts (condyloma acuminata) causally related to specific HPV types.

See sections 4.4 and 5.1 for important information on the data that support this indication.

The use of Gardasil should be in accordance with official recommendations.

### 4.2 Posology and method of administration

The primary vaccination series consists of 3 separate 0.5 ml doses administered according to the following schedule: 0, 2, 6 months.

If an alternate vaccination schedule is necessary, the second dose should be administered at least one month after the first dose and the third dose should be administered at least 3 months after the second dose. All three doses should be given within a 1-year period.

The need for a booster dose has not been established.

Paediatric population: There is no experience with the use of Gardasil in children below 9 years of age (see section 5.1).

The vaccine should be administered by intramuscular injection. The preferred site is the deltoid area of the upper arm or in the higher anterolateral area of the thigh.

Gardasil must not be injected intravascularly. Neither subcutaneous nor intradermal administration has been studied. These methods of administration are not recommended (see section 6.6).

It is recommended that individuals who receive a first dose of Gardasil complete the 3-dose vaccination course with Gardasil (see section 4.4).

### **4.3 Contraindications**

Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients.

Individuals who develop symptoms indicative of hypersensitivity after receiving a dose of Gardasil should not receive further doses of Gardasil.

Administration of Gardasil should be postponed in individuals suffering from an acute severe febrile illness. However, the presence of a minor infection, such as a mild upper respiratory tract infection or low-grade fever, is not a contraindication for immunisation.

### **4.4 Special warnings and precautions for use**

The decision to vaccinate an individual woman should take into account her risk for previous HPV exposure and her potential benefit from vaccination.

As with all injectable vaccines, appropriate medical treatment should always be readily available in case of rare anaphylactic reactions following the administration of the vaccine.

Syncope (fainting) may follow any vaccination, especially in adolescents and young adults. Syncope, sometimes associated with falling, has occurred after vaccination with Gardasil (See section 4.8). Therefore, vaccinees should be carefully observed for approximately 15 minutes after administration of Gardasil.

As with any vaccine, vaccination with Gardasil may not result in protection in all vaccine recipients.

Gardasil will only protect against diseases that are caused by HPV types 6, 11, 16 and 18 and to a limited extent against diseases caused by certain related HPV types (See section 5.1). Therefore, appropriate precautions against sexually transmitted diseases should continue to be used.

Gardasil is for prophylactic use only and has no effect on active HPV infections or established clinical disease. Gardasil has not been shown to have a therapeutic effect. The vaccine is therefore not indicated for treatment of cervical cancer, high-grade cervical, vulvar and vaginal dysplastic lesions or genital warts. It is also not intended to prevent progression of other established HPV-related lesions.

Gardasil does not prevent lesions due to a vaccine HPV type in women infected with that HPV type at the time of vaccination (see section 5.1).

The use of Gardasil in adult women should take into consideration the variability of HPV type prevalence in different geographical areas.

Vaccination is not a substitute for routine cervical screening. Since no vaccine is 100% effective and Gardasil will not provide protection against every HPV type, or against existing HPV infections, routine cervical screening remains critically important and should follow local recommendations. There are no data on the use of Gardasil in individuals with impaired immune responsiveness.

Individuals with impaired immune responsiveness, whether due to the use of potent immunosuppressive therapy, a genetic defect, Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection, or other causes, may not respond to the vaccine.

This vaccine should be given with caution to individuals with thrombocytopaenia or any coagulation disorder because bleeding may occur following an intramuscular administration in these individuals.

The duration of protection is currently unknown. Sustained protective efficacy has been observed for 4.5 years after completion of the 3-dose series. Longer term follow-up studies are ongoing (see section 5.1).

There are no safety, immunogenicity or efficacy data to support interchangeability of Gardasil with other HPV vaccines.

#### **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

In all clinical trials, individuals who had received immunoglobulin or blood-derived products during the 6 months prior to the first vaccine dose were excluded.

##### *Use with other vaccines*

Administration of Gardasil at the same time (but, for injected vaccines, at a different injection site) as hepatitis B (recombinant) vaccine did not interfere with the immune response to the HPV types. The seroprotection rates (proportion of individuals reaching seroprotective level anti-HBs  $\geq 10$  mIU/ml) were unaffected (96.5% for concomitant vaccination and 97.5% for hepatitis B vaccine only). Anti-HBs geometric mean antibody titres were lower on co-administration, but the clinical significance of this observation is not known.

Gardasil may be administered concomitantly with a combined booster vaccine containing diphtheria (d) and tetanus (T) with either pertussis [acellular, component] (ap) and/or poliomyelitis [inactivated] (IPV) (dTap, dT-IPV, dTap-IPV vaccines) with no significant interference with antibody response to any of the components of either vaccine. However, a trend of lower anti-HPV GMTs was observed in the concomitant group. The clinical significance of this observation is not known. This is based on the results from a clinical trial in which a combined dTap-IPV vaccine was administered concomitantly with the first dose of Gardasil. (see section 4.8).

The concomitant administration of Gardasil with vaccines other than the ones above has not been studied.

##### *Use with hormonal contraceptives*

In clinical studies, 57.5% of women aged 16 to 26 years and 31.2% of women aged 24 to 45 years who received Gardasil used hormonal contraceptives during the vaccination period. Use of hormonal contraceptives did not appear to affect the immune response to Gardasil.

#### **4.6 Pregnancy and lactation**

Specific studies of the vaccine in pregnant women were not conducted. During the clinical development program, 3,819 women (vaccine = 1,894 vs. placebo = 1,925) reported at least one pregnancy. There were no significant differences in types of anomalies or proportion of pregnancies with an adverse outcome in Gardasil and placebo treated individuals.

Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, embryonal/foetal development, parturition or postnatal development (see section 5.3).

The data on Gardasil administered during pregnancy did not indicate any safety signal. However, these

data are insufficient to recommend use of Gardasil during pregnancy. Vaccination should, therefore, be postponed until completion of pregnancy.

In breastfeeding mothers given Gardasil or placebo during the vaccination period of the clinical trials the rates of adverse reactions in the mother and the breastfed infant were comparable between the vaccination and the placebo groups. In addition, vaccine immunogenicity was comparable among breastfeeding mothers and women who did not breastfeed during the vaccine administration.

Therefore Gardasil can be given to breastfeeding women.

#### **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed.

#### **4.8 Undesirable effects**

In 6 clinical trials (5 placebo-controlled), individuals were administered Gardasil or placebo on the day of enrollment and approximately 2 and 6 months thereafter. Few individuals (0.2%) discontinued due to adverse reactions. Safety was evaluated in either the entire study population (5 studies) or in a predefined subset (one study) of the study population using vaccination report card (VRC)-aided surveillance for 14 days after each injection of Gardasil or placebo. The individuals who were monitored using VRC-aided surveillance included 8,068 individuals (6,996 females 9 to 45 years of age and 1,072 males 9 to 15 years of age at enrollment) who received Gardasil and 5,966 individuals who received placebo.

The following vaccine-related adverse reactions were observed among recipients of Gardasil at a frequency of at least 1.0% and also at a greater frequency than observed among placebo recipients. They are ranked under headings of frequency using the following convention:

[Very Common ( $\geq 1/10$ ); Common ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Uncommon ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ); Rare ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ); Very Rare ( $< 1/10,000$ ), including isolated reports]

##### *Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders:*

Common: pain in extremity.

##### *General disorders and administration site conditions:*

Very common: pyrexia.

Very common: at the injection site: erythema, pain, swelling.

Common: at the injection site: bruising, pruritus.

In addition, in clinical trials adverse reactions that were judged to be vaccine- or placebo-related by the study investigator were observed at frequencies lower than 1%:

##### *Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:*

Very rare: bronchospasm.

##### *Skin and subcutaneous tissue disorder:*

Rare: urticaria.

Nine cases (0.07%) of urticaria were reported in the Gardasil group and 16 cases (0.14%) were seen in the adjuvant-containing placebo group.

In the clinical studies, individuals in the Safety Population reported any new medical conditions during the follow-up of up to 4 years. Among 13,688 individuals who received Gardasil and 11,588 individuals who received placebo, there were 38 cases of non-specific arthritis/arthropathy reported, 24 in the Gardasil group and 14 in the placebo group.

In a clinical trial of 843 healthy adolescent males and females 11-17 years of age, administration of the first dose of Gardasil concomitantly with a combined diphtheria, tetanus, pertussis [acellular, component] and poliomyelitis [inactivated] booster vaccine showed that there was more injection-site swelling and headache reported following concomitant administration. The differences observed were < 10% and in the majority of subjects, the adverse events were reported as mild to moderate in intensity.

#### *Post Marketing Experience*

*Post Marketing adverse events have been spontaneously reported for Gardasil and are not listed above.*

Because these events were reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not possible to reliably estimate their frequency or to establish, for all events, a causal relationship to vaccine exposure.

*Blood and lymphatic system disorders:* idiopathic thrombocytopenic purpura, lymphadenopathy.

*Immune system disorders:* hypersensitivity reactions including anaphylactic/anaphylactoid reactions.

*Nervous system disorders:* Guillain-Barré syndrome, dizziness, headache, syncope sometimes accompanied by tonic-clonic movements.

*Gastrointestinal disorders:* nausea, vomiting.

*Musculoskeletal and connective tissue disorders:* arthralgia, myalgia.

*General disorders and administration site conditions:* asthenia, chills, fatigue, malaise.

## **4.9 Overdose**

There have been reports of administration of higher than recommended doses of Gardasil.

In general, the adverse event profile reported with overdose was comparable to recommended single doses of Gardasil.

## **5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

### **5.1 Pharmacodynamic properties**

Pharmacotherapeutic group: Viral Vaccine, ATC code: J07BM01

#### *Mechanism of Action*

Gardasil is an adjuvanted non-infectious recombinant quadrivalent vaccine prepared from the highly purified virus-like particles (VLPs) of the major capsid L1 protein of HPV types 6, 11, 16 and 18. The VLPs contain no viral DNA, they cannot infect cells, reproduce or cause disease. HPV only infects humans, but animal studies with analogous papillomaviruses suggest that the efficacy of L1 VLP vaccines is mediated by the development of a humoral immune response.

HPV 16 and HPV 18 are estimated to be responsible for approximately 70% of cervical cancers; 80% of adenocarcinoma in situ (AIS); 45-70% of high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN 2/3); 25% of low grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN 1); approximately 70% of HPV related high-grade vulvar (VIN 2/3) and vaginal (VaIN 2/3) intraepithelial neoplasia. HPV 6 and 11 are responsible



for approximately 90% of genital warts and 10% of low grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN 1). CIN 3 and AIS have been accepted as immediate precursors of invasive cervical cancer.

The term "pre-malignant genital lesions" in section 4.1 corresponds to high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN 2/3), high-grade vulvar intraepithelial neoplasia (VIN 2/3) and high-grade vaginal intraepithelial neoplasia (VaIN 2/3).

The indication is based on the demonstration of efficacy of Gardasil in females 16 to 45 years of age and on the demonstration of immunogenicity of Gardasil in 9- to 15-year old children and adolescents.

### *Clinical Studies*

#### **Efficacy in women 16 through 26 years**

The efficacy of Gardasil in 16- through 26- year-old women was assessed in 4 placebo-controlled, double-blind, randomized Phase II and III clinical studies including a total of 20,541 women, who were enrolled and vaccinated without pre-screening for the presence of HPV infection.

The primary efficacy endpoints included HPV 6-, 11-, 16-, or 18-related vulvar and vaginal lesions (genital warts, VIN, VaIN) and CIN of any grade and cervical cancers (Protocol 013, FUTURE I), HPV 16- or 18-related CIN 2/3 and AIS and cervical cancers (Protocol 015, FUTURE II), HPV 6-, 11-, 16-, or 18-related persistent infection and disease (Protocol 007), and HPV 16-related persistent infection (Protocol 005).

Efficacy results are presented for the combined analysis of study protocols. The efficacy for HPV 16/18 related CIN 2/3 or AIS is based on data from protocols 005 (16-related endpoints only), 007, 013, and 015. The efficacy for all other endpoints is based on protocols 007, 013, and 015. The median duration of follow-up for these studies was 4.0, 3.0, 3.0, and 3.0 years for Protocol 005, Protocol 007, Protocol 013, and Protocol 015, respectively. The median duration of follow-up for the combined protocols (005, 007, 013, and 015) was 3.6 years. Results of individual studies support the results from the combined analysis. Gardasil was efficacious against HPV disease caused by each of the four vaccine HPV types. At end of study, individuals enrolled in the two Phase-III studies (Protocol-013 and Protocol-015), were followed for up to 4 years (median 3.7 years).

Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) Grade 2/3 (moderate to high-grade dysplasia) and adenocarcinoma in situ (AIS) were used in the clinical trials as a surrogate marker for cervical cancer.

#### **Efficacy in women naïve to the relevant vaccine HPV type(s)**

The primary analyses of efficacy, with respect to vaccine HPV types (HPV 6, 11, 16, and 18), were conducted in the per-protocol efficacy (PPE) population (i.e. all 3 vaccinations within 1 year of enrollment, no major protocol deviations and naïve to the relevant HPV type(s) prior to dose 1 and through 1 month Postdose 3 (Month 7)). Efficacy was measured starting after the Month 7 visit. Overall, 73% of women were naïve (PCR negative and seronegative) to all 4 HPV types at enrollment.

The efficacy results for relevant endpoints analysed at 2 years post-enrollment and at end of study (median duration of follow-up = 3.6 years) in the per-protocol population are presented in the Table 1.

In a supplemental analysis, the efficacy of Gardasil was evaluated against HPV 16/18-related CIN 3 and AIS.

**Table 1: Analysis of efficacy of Gardasil against high grade cervical lesions in the PPE population**

	Gardasil	Placebo	% Efficacy at 2 years (95% CI)	Gardasil	Placebo	% Efficacy*** at end of study (95% CI)
	Number of cases	Number of cases		Number of cases	Number of cases	
	Number of individuals*	Number of individuals*		Number of individuals*	Number of individuals*	
<b>HPV 16/18-related CIN 2/3 or AIS</b>	0 8487	53 8460	100.0 (92.9, 100.0)	2** 8493	112 8464	98.2 (93.5, 99.8)
<b>HPV 16/18-related CIN 3</b>	0 8487	29 8460	100 (86.5, 100.0)	2** 8493	64 8464	96.9 (88.4, 99.6)
<b>HPV 16/18-related AIS</b>	0 8487	6 8460	100 (14.8, 100.0)	0 8493	7 8464	100 (30.6, 100.0)

\*Number of individuals with at least one follow-up visit after Month 7

\*\*Based on virologic evidence, the first CIN 3 case in a patient chronically infected with HPV 52 is likely to be causally related to HPV 52. In only 1 of 11 specimens HPV 16 was found (at Month 32.5) and was not detected in tissue excised during LEEP (Loop Electro-Excision Procedure). In the second CIN 3 case observed in a patient infected with HPV 51 at Day 1 (in 2 of 9 specimens); HPV 16 was detected at a Month 51 biopsy (in 1 of 9 specimens) and HPV 56 was detected in 3 of 9 specimens at Month 52 in tissue excised during LEEP.

\*\*\*Patients were followed for up to 4 years (median 3.6 years)

Note: Point estimates and confidence intervals are adjusted for person-time of follow-up.

At end of study and in the combined protocols, the efficacy of Gardasil against HPV 6-, 11-, 16-, 18-related CIN 1 was 95.9 % (95% CI: 91.4, 98.4) the efficacy of Gardasil against HPV 6-, 11-, 16-, 18-related CIN (1, 2, 3) or AIS was 96.0% (95% CI: 92.3, 98.2) the efficacy of Gardasil against HPV 6-, 11-, 16-, 18-related VIN2/3 and VaIN 2/3 was 100% (95% CI: 67.2, 100) and 100% (95% CI: 55.4, 100) respectively the efficacy of Gardasil against HPV 6-, 11-, 16-, 18-related genital warts was 99.0% (95% CI: 96.2, 99.9).

In Protocol 012 the efficacy of Gardasil against the 6 month definition of persistent infection [samples positive on two or more consecutive visits 6 months apart ( $\pm 1$  month) or longer] related to HPV 16 was 98.7 % (95% CI: 95.1, 99.8) and 100.0% (95% CI: 93.2, 100.0) for HPV 18 respectively, after a follow-up of up to 4 years (mean of 3.6 years). For the 12 month definition of persistent infection, efficacy against HPV 16 was 100.0 % (95% CI: 93.9, 100.0) and 100.0 % (95% CI: 79.9, 100.0) for HPV 18 respectively.

Efficacy in women with evidence of HPV 6, 11, 16, or 18 infection or disease at day 1

There was no evidence of protection from disease caused by vaccine HPV types for which women were PCR positive at day 1. Women who were already infected with one or more vaccine-related HPV types prior to vaccination were protected from clinical disease caused by the remaining vaccine HPV types.

Efficacy in women with and without prior infection or disease due to HPV 6, 11, 16, or 18

The modified intention to treat (ITT) population included women regardless of baseline HPV status at Day 1, who received at least one vaccination and in whom case counting started at 1 month Postdose 1. This population approximates to the general population of women with respect to prevalence of HPV infection or disease at enrollment. The results are summarised in Table 2.

**Table 2: Efficacy of Gardasil in high grade cervical lesions in the modified ITT-population including women regardless of baseline HPV status**

	Gardasil	Placebo	% Efficacy** at 2 years (95% CI)	Gardasil	Placebo	% Efficacy** at end of study (95% CI)
	Number of cases	Number of cases		Number of cases	Number of cases	
	Number of individuals*	Number of individuals*		Number of individuals*	Number of individuals*	
<b>HPV 16- or HPV 18-related CIN 2/3 or AIS</b>	122	201	39.0 (23.3, 51.7)	146	303	51.8 (41.1, 60.7)
	9831	9896		9836	9904	
<b>HPV 16/18-related CIN 3</b>	83	127	34.3 (12.7, 50.8)	103	191	46.0 (31.0, 57.9)
	9831	9896		9836	9904	
<b>HPV 16/18-related AIS</b>	5	11	54.3 (<0, 87.6)	6	15	60.0 (<0, 87.3)
	9831	9896		9836	9904	

\*Number of individuals with at least one follow-up visit after 30 days after Day 1

\*\*Percent efficacy is calculated from the combined protocols. The efficacy for HPV 16/18 related CIN 2/3 or AIS is based on data from protocols 005 (16-related endpoints only), 007, 013, and 015. Patients were followed for up to 4 years (median 3.6 years).

Note: point estimates and confidence intervals are adjusted for person-time of follow-up.

Efficacy against HPV 6-, 11-, 16-, 18-related VIN 2/3 was 73.3% (95% CI: 40.3, 89.4), against HPV 6-, 11-, 16-, 18-related VaIN 2/3 was 85.7% (95% CI: 37.6, 98.4), and against HPV 6-, 11-, 16-, 18-related genital warts was 80.3% (95% CI: 73.9, 85.3) in the combined protocols at end of study.

Overall 12% of the combined study population had an abnormal Pap test suggestive of CIN at Day 1. Among women with an abnormal Pap test at Day 1 who were naïve to the relevant vaccine HPV types at Day 1, efficacy of the vaccine remained high. Among women with an abnormal Pap test at Day 1 who were already infected with the relevant vaccine HPV types at Day 1, no vaccine efficacy was observed.

#### Protection Against the Overall Burden of Cervical HPV disease in 16- Through 26-Year-Old Women

The impact of Gardasil against the overall risk for cervical, HPV disease (i.e., disease caused by any HPV type) was evaluated starting 30 days after the first dose in 17,599 individuals enrolled in the two phase III efficacy trials (Protocols 013 and 015). Among women who were naïve to 14 common HPV types and had a negative Pap test at Day 1, administration of Gardasil reduced the incidence of CIN 2/3 or AIS caused by vaccine- or non-vaccine HPV types by 42.7% (95% CI: 23.7, 57.3) and of genital warts by 82.8% (95% CI: 74.3, 88.8) at end of study.

In the modified ITT population, the benefit of the vaccine with respect to the overall incidence of CIN 2/3 or AIS (caused by any HPV type) and of genital warts was much lower, with a reduction of 18.4% (95% CI: 7.0, 28.4) and 62.5% (95% CI: 54.0, 69.5), respectively, as Gardasil does not impact the course of infections or disease that are present at vaccination onset.

#### Impact on Definitive Cervical Therapy Procedures

The impact of Gardasil on rates of Definitive Cervical Therapy Procedures regardless of causal HPV types was evaluated in 18,150 individuals enrolled in Protocol 007, Protocols 013 and 015. In the HPV naïve population (naïve to 14 common HPV types and had a negative Pap test at Day 1), Gardasil reduced the proportion of women who experienced a definitive cervical therapy procedure (Loop Electro-Excision Procedure or Cold-Knife Conization) by 41.9% (95% CI: 27.7, 53.5) at end of study. In the ITT population the corresponding reduction was 23.9% (95% CI: 15.2, 31.7).

#### Cross-protective efficacy

The efficacy of Gardasil against CIN (any grade) and CIN 2/3 or AIS caused by 10 non-vaccine HPV types (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) structurally related to HPV 16 or HPV 18 was evaluated in the combined Phase III efficacy database (N = 17,599) after a median follow-up of 3.7 years (at end of study). Efficacy against disease endpoints caused by pre-specified combinations of non-vaccine HPV types was measured. The studies were not powered to assess efficacy against disease caused by individual HPV types.

The primary analysis was done in type-specific populations that required women to be negative for the type being analyzed, but who could be positive for other HPV types (96% of the overall population). The primary time point analysis after 3 years did not reach statistical significance for all pre-specified endpoints. The final end-of-study results for the combined incidence of CIN 2/3 or AIS in this population after a median follow-up of 3.7 years are shown in Table 3. For composite endpoints, statistically significant efficacy against disease was demonstrated against HPV types phylogenetically related to HPV 16 (primarily HPV 31) whereas no statistically significant efficacy was observed for HPV types phylogenetically related to HPV 18 (including HPV 45). For the 10 individual HPV types, statistical significance was only reached for HPV 31.

**Table 3: Results for CIN 2/3 or AIS in Type-Specific HPV-Naïve Individuals<sup>†</sup> (end of study results)**

Naïve to ≥ 1 HPV Type				
Composite Endpoint	Gardasil	Placebo	% Efficacy	95% CI
	cases	cases		
(HPV 31/45) <sup>‡</sup>	34	60	43.2%	12.1, 63.9
(HPV 31/33/45/52/58) <sup>§</sup>	111	150	25.8%	4.6, 42.5
10 non-vaccine HPV Types <sup>  </sup>	162	211	23.0%	5.1, 37.7
HPV-16 related types (A9 species)	111	157	29.1%	9.1, 44.9
HPV 31	23	52	55.6%	26.2, 74.1 <sup>†</sup>
HPV 33	29	36	19.1%	<0, 52.1 <sup>†</sup>
HPV 35	13	15	13.0%	<0, 61.9 <sup>†</sup>
HPV 52	44	52	14.7%	<0, 44.2 <sup>†</sup>
HPV 58	24	35	31.5%	<0, 61.0 <sup>†</sup>
HPV-18 related types (A7 species)	34	46	25.9%	<0, 53.9
HPV 39	15	24	37.5%	<0, 69.5 <sup>†</sup>
HPV 45	11	11	0.0%	<0, 60.7 <sup>†</sup>
HPV 59	9	15	39.9%	<0, 76.8 <sup>†</sup>
A5 species (HPV 51)	34	41	16.3%	<0, 48.5 <sup>†</sup>
A6 species (HPV 56)	34	30	-13.7%	<0, 32.5 <sup>†</sup>

<sup>†</sup> The studies were not powered to assess efficacy against disease caused by individual HPV types.

<sup>‡</sup> Efficacy was based on reductions in HPV 31-related CIN 2/3 or AIS

<sup>§</sup> Efficacy was based on reductions in HPV 31-, 33-, 52-, and 58-related CIN 2/3 or AIS

<sup>||</sup> Includes assay-identified non-vaccine HPV types 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, and 59.

### **Efficacy in women 24 through 45 years**

The efficacy of Gardasil in 24- through 45-year-old women was assessed in 1 placebo-controlled, double-blind, randomized Phase III clinical study (Protocol 019, FUTURE III) including a total of 3,817 women, who were enrolled and vaccinated without pre-screening for the presence of HPV infection.

The primary efficacy endpoints included the combined incidence of HPV 6-, 11-, 16- or 18-related and the combined incidence of HPV 16- or HPV 18-related persistent infection (6 month definition), genital warts, vulvar and vaginal lesions, CIN of any grade, AIS, and cervical cancers. The median duration of follow-up for this study was 4.0 years.

### Efficacy in women naïve to the relevant vaccine HPV type(s)

The primary analyses of efficacy were conducted in the per-protocol efficacy (PPE) population (i.e. all 3 vaccinations within 1 year of enrollment, no major protocol deviations and naïve to the relevant HPV type(s) prior to dose 1 and through 1 month Postdose 3 (Month 7)). Efficacy was measured starting after the Month 7 visit. Overall, 67% of individuals were naïve (PCR negative and seronegative) to all 4 HPV types at enrollment.

The efficacy of Gardasil against the combined incidence of HPV 6-, 11-, 16-, or 18-related persistent infection, genital warts, vulvar and vaginal lesions, CIN of any grade, AIS, and cervical cancers was 88.7% (95% CI: 78.1, 94.8).

The efficacy of Gardasil against the combined incidence of HPV 16- or 18-related persistent infection, genital warts, vulvar and vaginal lesions, CIN of any grade, AIS, and cervical cancers was 84.7% (95% CI: 67.5, 93.7).

### Efficacy in women with and without prior infection or disease due to HPV 6, 11, 16, or 18

The Full Analysis Set population (also known as the ITT population) included women regardless of baseline HPV status at Day 1, who received at least one vaccination and in whom case counting started at Day 1. This population approximates to the general population of women with respect to prevalence of HPV infection or disease at enrollment.

The efficacy of Gardasil against the combined incidence of HPV 6-, 11-, 16-, or 18-related persistent infection, genital warts, vulvar and vaginal lesions, CIN of any grade, AIS, and cervical cancers was 47.2% (95% CI: 33.5, 58.2).

The efficacy of Gardasil against the combined incidence of HPV 16- or 18-related persistent infection, genital warts, vulvar and vaginal lesions, CIN of any grade, AIS, and cervical cancers was 41.6% (95% CI: 24.3, 55.2).

### Efficacy in women (16 to 45 years) with evidence of a prior infection with a vaccine HPV type (seropositive) that was no longer detectable at vaccination onset (PCR negative)

In post hoc analyses of individuals (who received at least one vaccination) with evidence of a prior infection with a vaccine HPV type (seropositive) no longer detectable (PCR negative) at vaccination onset, the efficacy of Gardasil to prevent conditions due to the recurrence of the same HPV type was 100% (95% CI: 62.8, 100.0; 0 vs. 12 cases [n = 2572 from pooled studies in young women]) against HPV 6-, 11-, 16-, and 18-related CIN 2/3, VIN 2/3, VaIN 2/3, and genital warts in women 16 to 26 years. Efficacy was 68.2% (95% CI: 17.9, 89.5; 6 vs. 20 cases [n= 832 from studies in young and adult women combined]) against HPV 16- and 18-related persistent infection in women 16 to 45 years.

### *Immunogenicity*

#### Assays to Measure Immune Response

No minimum antibody level associated with protection has been identified for HPV vaccines.

The immunogenicity of Gardasil was assessed in 20,132 (Gardasil n = 10,723; placebo n = 9,409) girls and women 9 to 26 years of age, 1,346 (Gardasil n = 1,071; placebo n = 275) boys 9 to 15 years of age and 3,819 women 24 to 45 years of age (Gardasil n = 1,911, placebo n = 1,908).

Type-specific immunoassays, competitive Luminex-based immunoassay (cLIA), with type-specific standards were used to assess immunogenicity to each vaccine type. This assay measures antibodies against a single neutralizing epitope for each individual HPV type.

Immune Responses to Gardasil at 1 month post dose 3

In the clinical studies in women 16 to 26 years of age, 99.8%, 99.8%, 99.8%, and 99.5% of individuals who received Gardasil became anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, and anti-HPV 18-seropositive, respectively, by 1 month Postdose 3. In the clinical study in women 24 to 45 years, 98.4%, 98.1%, 98.8%, and 97.4% of individuals who received Gardasil became anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, and anti-HPV 18 seropositive, respectively, by 1 month Postdose 3. Gardasil induced high anti-HPV Geometric Mean Titres (GMTs) 1 month Postdose 3 in all age groups tested.

As expected for women 24 to 45 years of age (Protocol 019), the observed antibody titres were lower than that seen in women 16 to 26 years.

Anti-HPV levels in placebo individuals who had cleared an HPV infection (seropositive and PCR negative) were substantially lower than those induced by the vaccine. Furthermore, anti-HPV levels (GMTs) in vaccinated individuals remained at or above serostatus cut-off during the long-term follow-up of the phase III studies (see below under *Persistence of Immune Response of Gardasil in Clinical Studies*).

Bridging the Efficacy of Gardasil from Young Adult Women to Young Adolescents

A clinical study (Protocol 016) compared the immunogenicity of Gardasil in 10- to 15-year-old boys and girls to those in 16- to 23-year old adolescent and young women. In the vaccine group, 99.1 to 100% became seropositive to all vaccine serotypes by 1 month Postdose 3.

Table 4 compares the 1 month Postdose 3 anti-HPV 6, 11, 16, and 18 GMTs in 9- to 15-year-old boys and girls with those in 16- to 26-year old young women.

**Table 4: Immunogenicity bridging between 9- to 15-year-old male and female individuals and 16- to 26-year-old adult women (per-protocol population) based on titres as measured by cLIA**

	9- to 15-Year-Old Males (Protocols 016 and 018)		9- to 15-Year-Old Females (Protocols 016 and 018)		16- to 26-Year-Old Females (Protocols 013 and 015)	
	n	GMT (95% CI)	n	GMT (95% CI)	n	GMT (95% CI)
HPV 6	883	1038 (975, 1106)	915	929 (874, 987)	2631	543 (526, 560)
HPV 11	884	1387 (1299, 1481)	915	1303 (1223, 1388)	2655	762 (735, 789)
HPV 16	881	6053 (5599, 6543)	913	4909 (4548, 5300)	2570	2294 (2185, 2408)
HPV 18	886	1356 (1253, 1469)	920	1040 (965, 1120)	2796	462 (444, 480)

GMT- Geometric mean titre in mMU/ml (mMU = milli-Merck units)

Anti-HPV responses at Month 7 among 9- to 15-year-old girls and boys were non-inferior to anti-HPV responses in 16- to 26-year-old young women for whom efficacy was established in the phase III studies. Immunogenicity was related to age and Month 7 anti-HPV levels were significantly higher in younger individuals below 12 years of age than in those above that age.

On the basis of this immunogenicity bridging, the efficacy of Gardasil in 9- to 15-year-old girls is inferred.

Immunogenicity and safety of Gardasil have been demonstrated in 9- to 15-year-old boys. Protective efficacy has not been evaluated in males.

Persistence of Immune Response of Gardasil in Clinical Studies

In women 16-26 years of age, the longest follow-up of immunogenicity was in Protocol 007 where peak anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, and anti-HPV 18 GMTs were observed at Month 7. The GMTs declined through Month 24 and then stabilized until at least Month 60. The exact duration of immunity following a 3-dose series has not been established.

In phase III studies in women 16 through 26 years, at end of study, 90%, 95%, 98% and 60% of individuals who received Gardasil in the per-protocol immunogenicity population were anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 and anti HPV 18 seropositive in the cLIA, respectively.

In the Phase III study in women 24 through 45 years, after a median follow-up of 4.0 years, 91.5 %, 92.0 %, 97.4 % and 47.9 % of individuals who received Gardasil in the per-protocol immunogenicity population were anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 and anti-HPV 18 seropositive in the cLIA, respectively.

In the longer term follow-up in women 16 to 45 years, individuals who were seronegative for anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, and anti-HPV 18 in the cLIA, at end of study, were still protected against clinical disease.

#### Evidence of Anamnestic (Immune Memory) Response

Evidence of an anamnestic response was seen in vaccinated women who were seropositive to relevant HPV type(s) prior to vaccination. In addition, a subset of vaccinated women who received a challenge dose of Gardasil 5 years after the onset of vaccination, exhibited a rapid and strong anamnestic response that exceeded the anti-HPV GMTs observed 1 month Postdose 3.

### **5.2 Pharmacokinetic properties**

Evaluation of pharmacokinetic studies is not required for vaccines.

### **5.3 Preclinical safety data**

Single-dose and repeated-dose toxicity and local tolerance studies revealed no special hazards to humans.

Gardasil induced specific antibody responses against HPV types 6, 11, 16, and 18 in pregnant rats, following one or multiple intramuscular injections. Antibodies against all four HPV types were transferred to the offspring during gestation and possibly during lactation. There were no treatment-related effects on developmental signs, behaviour, reproductive performance, or fertility of the offspring.

## **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1 List of excipients**

Sodium chloride  
L-histidine  
Polysorbate 80  
Sodium borate  
Water for injections

For adjuvant, see section 2.

### **6.2 Incompatibilities**

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

### **6.3 Shelf life**

3 years.

#### **6.4 Special precautions for storage**

Store in a refrigerator (2°C - 8°C).

Do not freeze. Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.

#### **6.5 Nature and contents of container**

0.5 ml suspension in a vial (Type 1 glass) with stopper (FluroTec-coated or Teflon-coated chlorobutyl elastomer) and flip-off plastic cap (aluminium crimp band) in a pack size of 1, 10 or 20.

Not all pack sizes are marketed.

#### **6.6 Special precautions for disposal and other handling**

The vaccine should be used as supplied; no dilution or reconstitution is necessary. The full recommended dose of the vaccine should be used.

Shake well before use. Thorough agitation immediately before administration is necessary to maintain suspension of the vaccine.

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discolouration prior to administration. Discard the product if particulates are present or if it appears discoloured.

##### *Single-dose Vial Use*

Withdraw the 0.5 ml dose of vaccine from the single-dose vial using a sterile needle and syringe free of preservatives, antiseptics, and detergents. Once the single-dose vial has been penetrated, the withdrawn vaccine should be used promptly, and the vial must be discarded.

##### Disposal

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

### **7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Sanofi Pasteur MSD SNC, 8 rue Jonas Salk, F-69007 Lyon, France

### **8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/06/357/001

EU/1/06/357/002

EU/1/06/357/018

### **9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION**

20th September 2006

### **10. DATE OF REVISION OF THE TEXT**

Detailed information on this product is available on the website of the European Medicines Agency  
<http://www.ema.europa.eu>





## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Gardasil, suspension for injection in a pre-filled syringe.  
Human Papillomavirus Vaccine [Types 6, 11, 16, 18] (Recombinant, adsorbed).

## 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

1 dose (0.5 ml) contains approximately:

Human Papillomavirus <sup>1</sup> Type 6 L1 protein <sup>2,3</sup>	20 micrograms
Human Papillomavirus <sup>1</sup> Type 11 L1 protein <sup>2,3</sup>	40 micrograms
Human Papillomavirus <sup>1</sup> Type 16 L1 protein <sup>2,3</sup>	40 micrograms
Human Papillomavirus <sup>1</sup> Type 18 L1 protein <sup>2,3</sup>	20 micrograms.

<sup>1</sup>Human Papillomavirus = HPV.

<sup>2</sup>L1 protein in the form of virus-like particles produced in yeast cells (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Strain 1895)) by recombinant DNA technology.

<sup>3</sup>adsorbed on amorphous aluminium hydroxyphosphate sulphate adjuvant (225 micrograms Al).

For a full list of excipients, see section 6.1.

## 3. PHARMACEUTICAL FORM

Suspension for injection in a pre-filled syringe.

Prior to agitation, Gardasil may appear as a clear liquid with a white precipitate. After thorough agitation, it is a white, cloudy liquid.

## 4. CLINICAL PARTICULARS

### 4.1 Therapeutic indications

Gardasil is a vaccine for use from the age of 9 years for the prevention of:

- premalignant genital lesions (cervical, vulvar and vaginal) and cervical cancer causally related to certain oncogenic Human Papillomavirus (HPV) types
- external genital warts (condyloma acuminata) causally related to specific HPV types.

See sections 4.4 and 5.1 for important information on the data that support this indication.

The use of Gardasil should be in accordance with official recommendations.

### 4.2 Posology and method of administration

The primary vaccination series consists of 3 separate 0.5 ml doses administered according to the following schedule: 0, 2, 6 months.

If an alternate vaccination schedule is necessary, the second dose should be administered at least one month after the first dose and the third dose should be administered at least 3 months after the second dose. All three doses should be given within a 1-year period.

The need for a booster dose has not been established.

Paediatric population: There is no experience with the use of Gardasil in children below 9 years of age (see section 5.1).

The vaccine should be administered by intramuscular injection. The preferred site is the deltoid area of the upper arm or in the higher anterolateral area of the thigh.

Gardasil must not be injected intravascularly. Neither subcutaneous nor intradermal administration has been studied. These methods of administration are not recommended (see section 6.6).

It is recommended that individuals who receive a first dose of Gardasil complete the 3-dose vaccination course with Gardasil (see section 4.4).

### **4.3 Contraindications**

Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients.

Individuals who develop symptoms indicative of hypersensitivity after receiving a dose of Gardasil should not receive further doses of Gardasil.

Administration of Gardasil should be postponed in individuals suffering from an acute severe febrile illness. However, the presence of a minor infection, such as a mild upper respiratory tract infection or low-grade fever, is not a contraindication for immunisation.

### **4.4 Special warnings and precautions for use**

The decision to vaccinate an individual woman should take into account her risk for previous HPV exposure and her potential benefit from vaccination.

As with all injectable vaccines, appropriate medical treatment should always be readily available in case of rare anaphylactic reactions following the administration of the vaccine.

Syncope (fainting) may follow any vaccination, especially in adolescents and young adults. Syncope, sometimes associated with falling, has occurred after vaccination with Gardasil (See section 4.8). Therefore, vaccinees should be carefully observed for approximately 15 minutes after administration of Gardasil.

As with any vaccine, vaccination with Gardasil may not result in protection in all vaccine recipients.

Gardasil will only protect against diseases that are caused by HPV types 6, 11, 16 and 18 and to a limited extent against diseases caused by certain related HPV types (See section 5.1). Therefore, appropriate precautions against sexually transmitted diseases should continue to be used.

Gardasil is for prophylactic use only and has no effect on active HPV infections or established clinical disease. Gardasil has not been shown to have a therapeutic effect. The vaccine is therefore not indicated for treatment of cervical cancer, high-grade cervical, vulvar and vaginal dysplastic lesions or genital warts. It is also not intended to prevent progression of other established HPV-related lesions.

Gardasil does not prevent lesions due to a vaccine HPV type in women infected with that HPV type at the time of vaccination (see section 5.1).

The use of Gardasil in adult women should take into consideration the variability of HPV type prevalence in different geographical areas.

Vaccination is not a substitute for routine cervical screening. Since no vaccine is 100% effective and Gardasil will not provide protection against every HPV type, or against existing HPV infections, routine cervical screening remains critically important and should follow local recommendations.

There are no data on the use of Gardasil in individuals with impaired immune responsiveness. Individuals with impaired immune responsiveness, whether due to the use of potent immunosuppressive therapy, a genetic defect, Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection, or other causes, may not respond to the vaccine.

This vaccine should be given with caution to individuals with thrombocytopenia or any coagulation disorder because bleeding may occur following an intramuscular administration in these individuals.

The duration of protection is currently unknown. Sustained protective efficacy has been observed for 4.5 years after completion of the 3-dose series. Longer term follow-up studies are ongoing (see section 5.1).

There are no safety, immunogenicity or efficacy data to support interchangeability of Gardasil with other HPV vaccines.

#### **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

In all clinical trials, individuals who had received immunoglobulin or blood-derived products during the 6 months prior to the first vaccine dose were excluded.

##### *Use with other vaccines*

Administration of Gardasil at the same time (but, for injected vaccines, at a different injection site) as hepatitis B (recombinant) vaccine did not interfere with the immune response to the HPV types. The seroprotection rates (proportion of individuals reaching seroprotective level anti-HBs  $\geq 10$  mIU/ml) were unaffected (96.5% for concomitant vaccination and 97.5% for hepatitis B vaccine only). Anti-HBs geometric mean antibody titres were lower on co-administration, but the clinical significance of this observation is not known.

Gardasil may be administered concomitantly with a combined booster vaccine containing diphtheria (d) and tetanus (T) with either pertussis [acellular, component] (ap) and/or poliomyelitis [inactivated] (IPV) (dTap, dT-IPV, dTap-IPV vaccines) with no significant interference with antibody response to any of the components of either vaccine. However, a trend of lower anti-HPV GMTs was observed in the concomitant group. The clinical significance of this observation is not known. This is based on the results from a clinical trial in which a combined dTap-IPV vaccine was administered concomitantly with the first dose of Gardasil. (see section 4.8).

The concomitant administration of Gardasil with vaccines other than the ones above has not been studied.

##### *Use with hormonal contraceptives*

In clinical studies, 57.5% of women aged 16 to 26 years and 31.2% of women aged 24 to 45 years who received Gardasil used hormonal contraceptives during the vaccination period. Use of hormonal contraceptives did not appear to affect the immune response to Gardasil.

#### **4.6 Pregnancy and lactation**

Specific studies of the vaccine in pregnant women were not conducted. During the clinical development program, 3,819 women (vaccine = 1,894 vs. placebo = 1,925) reported at least one pregnancy. There were no significant differences in types of anomalies or proportion of pregnancies with an adverse outcome in Gardasil and placebo treated individuals.

Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, embryonal/foetal development, parturition or postnatal development (see section 5.3).

The data on Gardasil administered during pregnancy did not indicate any safety signal. However, these data are insufficient to recommend use of Gardasil during pregnancy. Vaccination should, therefore, be postponed until completion of pregnancy.

In breastfeeding mothers given Gardasil or placebo during the vaccination period of the clinical trials the rates of adverse reactions in the mother and the breastfed infant were comparable between the vaccination and the placebo groups. In addition, vaccine immunogenicity was comparable among breastfeeding mothers and women who did not breastfeed during the vaccine administration.

Therefore Gardasil can be given to breastfeeding women.

#### **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed.

#### **4.8 Undesirable effects**

In 6 clinical trials (5 placebo-controlled), individuals were administered Gardasil or placebo on the day of enrollment and approximately 2 and 6 months thereafter. Few individuals (0.2%) discontinued due to adverse reactions. Safety was evaluated in either the entire study population (5 studies) or in a predefined subset (one study) of the study population using vaccination report card (VRC)-aided surveillance for 14 days after each injection of Gardasil or placebo. The individuals who were monitored using VRC-aided surveillance included 8,068 individuals (6,996 females 9 to 45 years of age and 1,072 males 9 to 15 years of age at enrollment) who received Gardasil and 5,966 individuals who received placebo.

The following vaccine-related adverse reactions were observed among recipients of Gardasil at a frequency of at least 1.0% and also at a greater frequency than observed among placebo recipients. They are ranked under headings of frequency using the following convention:

[Very Common ( $\geq 1/10$ ); Common ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Uncommon ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ); Rare ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ); Very Rare ( $< 1/10,000$ ), including isolated reports]

##### *Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders:*

Common: pain in extremity.

##### *General disorders and administration site conditions:*

Very common: pyrexia.

Very common: at the injection site: erythema, pain, swelling.

Common: at the injection site: bruising, pruritus.

In addition, in clinical trials adverse reactions that were judged to be vaccine- or placebo-related by the study investigator were observed at frequencies lower than 1%:

##### *Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:*

Very rare: bronchospasm.

##### *Skin and subcutaneous tissue disorder:*

Rare: urticaria.

Nine cases (0.07%) of urticaria were reported in the Gardasil group and 16 cases (0.14%) were seen in the adjuvant-containing placebo group.

In the clinical studies, individuals in the Safety Population reported any new medical conditions during the follow-up of up to 4 years. Among 13,686 individuals who received Gardasil and 11,588 individuals who received placebo, there were 38 cases of non-specific arthritis/arthropathy reported, 24 in the Gardasil group and 14 in the placebo group.

In a clinical trial of 843 healthy adolescent males and females 11-17 years of age, administration of the first dose of Gardasil concomitantly with a combined diphtheria, tetanus, pertussis [acellular, component] and poliomyelitis [inactivated] booster vaccine showed that there was more injection-site swelling and headache reported following concomitant administration. The differences observed were < 10% and in the majority of subjects, the adverse events were reported as mild to moderate in intensity.

#### *Post Marketing Experience*

*Post Marketing adverse events have been spontaneously reported for Gardasil and are not listed above.*

Because these events were reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not possible to reliably estimate their frequency or to establish, for all events, a causal relationship to vaccine exposure.

*Blood and lymphatic system disorders:* idiopathic thrombocytopenic purpura, lymphadenopathy.

*Immune system disorders:* hypersensitivity reactions including anaphylactic/anaphylactoid reactions.

*Nervous system disorders:* Guillain-Barré syndrome, dizziness, headache, syncope sometimes accompanied by tonic-clonic movements.

*Gastrointestinal disorders:* nausea, vomiting.

*Musculoskeletal and connective tissue disorders:* arthralgia, myalgia.

*General disorders and administration site conditions:* asthenia, chills, fatigue, malaise.

## **4.9 Overdose**

There have been reports of administration of higher than recommended doses of Gardasil.

In general, the adverse event profile reported with overdose was comparable to recommended single doses of Gardasil.

## **5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

### **5.1 Pharmacodynamic properties**

Pharmacotherapeutic group: Viral Vaccine, ATC code: J07BM01

#### *Mechanism of Action*

Gardasil is an adjuvanted non-infectious recombinant quadrivalent vaccine prepared from the highly purified virus-like particles (VLPs) of the major capsid L1 protein of HPV types 6, 11, 16 and 18. The VLPs contain no viral DNA, they cannot infect cells, reproduce or cause disease. HPV only infects humans, but animal studies with analogous papillomaviruses suggest that the efficacy of L1 VLP vaccines is mediated by the development of a humoral immune response.

HPV 16 and HPV 18 are estimated to be responsible for approximately 70% of cervical cancers; 80% of adenocarcinoma in situ (AIS); 45-70% of high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN 2/3); 25% of low grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN 1); approximately 70% of HPV related high-grade vulvar (VIN 2/3) and vaginal (VaIN 2/3) intraepithelial neoplasia. HPV 6 and 11 are responsible

for approximately 90% of genital warts and 10% of low grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN 1). CIN 3 and AIS have been accepted as immediate precursors of invasive cervical cancer.

The term "pre-malignant genital lesions" in section 4.1 corresponds to high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN 2/3), high-grade vulvar intraepithelial neoplasia (VIN 2/3) and high-grade vaginal intraepithelial neoplasia (VaIN 2/3).

The indication is based on the demonstration of efficacy of Gardasil in females 16 to 45 years of age and on the demonstration of immunogenicity of Gardasil in 9- to 15-year old children and adolescents.

### *Clinical Studies*

#### **Efficacy in women 16 through 26 years**

The efficacy of Gardasil in 16- through 26- year-old women was assessed in 4 placebo-controlled, double-blind, randomized Phase II and III clinical studies including a total of 20,541 women, who were enrolled and vaccinated without pre-screening for the presence of HPV infection.

The primary efficacy endpoints included HPV 6-, 11-, 16-, or 18-related vulvar and vaginal lesions (genital warts, VIN, VaIN) and CIN of any grade and cervical cancers (Protocol 013, FUTURE I), HPV 16- or 18-related CIN 2/3 and AIS and cervical cancers (Protocol 015, FUTURE II), HPV 6-, 11-, 16-, or 18-related persistent infection and disease (Protocol 007), and HPV 16-related persistent infection (Protocol 005).

Efficacy results are presented for the combined analysis of study protocols. The efficacy for HPV 16/18 related CIN 2/3 or AIS is based on data from protocols 005 (16-related endpoints only), 007, 013, and 015. The efficacy for all other endpoints is based on protocols 007, 013, and 015. The median duration of follow-up for these studies was 4.0, 3.0, 3.0, and 3.0 years for Protocol 005, Protocol 007, Protocol 013, and Protocol 015, respectively. The median duration of follow-up for the combined protocols (005, 007, 013, and 015) was 3.6 years. Results of individual studies support the results from the combined analysis. Gardasil was efficacious against HPV disease caused by each of the four vaccine HPV types. At end of study, individuals enrolled in the two Phase-III studies (Protocol-013 and Protocol-015), were followed for up to 4 years (median 3.7 years).

Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) Grade 2/3 (moderate to high-grade dysplasia) and adenocarcinoma in situ (AIS) were used in the clinical trials as a surrogate marker for cervical cancer.

#### **Efficacy in women naïve to the relevant vaccine HPV type(s)**

The primary analyses of efficacy, with respect to vaccine HPV types (HPV 6, 11, 16, and 18), were conducted in the per-protocol efficacy (PPE) population (i.e. all 3 vaccinations within 1 year of enrollment, no major protocol deviations and naïve to the relevant HPV type(s) prior to dose 1 and through 1 month Postdose 3 (Month 7)). Efficacy was measured starting after the Month 7 visit. Overall, 73% of women were naïve (PCR negative and seronegative) to all 4 HPV types at enrollment.

The efficacy results for relevant endpoints analysed at 2 years post-enrollment and at end of study (median duration of follow-up = 3.6 years) in the per-protocol population are presented in the Table 1.

In a supplemental analysis, the efficacy of Gardasil was evaluated against HPV 16/18-related CIN 3 and AIS.

**Table 1: Analysis of efficacy of Gardasil against high grade cervical lesions in the PPE population**

	Gardasil	Placebo	% Efficacy at 2 years (95% CI)	Gardasil	Placebo	% Efficacy*** at end of study (95% CI)
	Number of cases	Number of cases		Number of cases	Number of cases	
	Number of individuals*	Number of individuals*		Number of individuals*	Number of individuals*	
<b>HPV 16/18-related CIN 2/3 or AIS</b>	0 8487	53 8460	100.0 (92.9, 100.0)	2** 8493	112 8464	98.2 (93.5, 99.8)
<b>HPV 16/18-related CIN 3</b>	0 8487	29 8460	100 (86.5, 100.0)	2** 8493	64 8464	96.9 (88.4, 99.6)
<b>HPV 16/18-related AIS</b>	0 8487	6 8460	100 (14.8, 100.0)	0 8493	7 8464	100 (30.6, 100.0)

\*Number of individuals with at least one follow-up visit after Month 7

\*\*Based on virologic evidence, the first CIN 3 case in a patient chronically infected with HPV 52 is likely to be causally related to HPV 52. In only 1 of 11 specimens HPV 16 was found (at Month 32.5) and was not detected in tissue excised during LEEP (Loop Electro-Excision Procedure). In the second CIN 3 case observed in a patient infected with HPV 51 at Day 1 (in 2 of 9 specimens); HPV 16 was detected at a Month 51 biopsy (in 1 of 9 specimens) and HPV 56 was detected in 3 of 9 specimens at Month 52 in tissue excised during LEEP.

\*\*\*Patients were followed for up to 4 years (median 3.6 years)

Note: Point estimates and confidence intervals are adjusted for person-time of follow-up.

At end of study and in the combined protocols, the efficacy of Gardasil against HPV 6-, 11-, 16-, 18-related CIN 1 was 95.9 % (95% CI: 91.4, 98.4) the efficacy of Gardasil against HPV 6-, 11-, 16-, 18-related CIN (1, 2, 3) or AIS was 96.0% (95% CI: 92.3, 98.2) the efficacy of Gardasil against HPV 6-, 11-, 16-, 18-related VIN2/3 and VaIN 2/3 was 100% (95% CI: 67.2, 100) and 100% (95% CI: 55.4, 100) respectively the efficacy of Gardasil against HPV 6-, 11-, 16-, 18-related genital warts was 99.0% (95% CI: 96.2, 99.9).

In Protocol 012 the efficacy of Gardasil against the 6 month definition of persistent infection [samples positive on two or more consecutive visits 6 months apart ( $\pm 1$  month) or longer] related to HPV 16 was 98.7 % (95% CI: 95.1, 99.8) and 100.0% (95% CI: 93.2, 100.0) for HPV 18 respectively, after a follow-up of up to 4 years (mean of 3.6 years). For the 12 month definition of persistent infection, efficacy against HPV 16 was 100.0 % (95% CI: 93.9, 100.0) and 100.0 % (95% CI: 79.9, 100.0) for HPV 18 respectively.

Efficacy in women with evidence of HPV 6, 11, 16, or 18 infection or disease at day 1

There was no evidence of protection from disease caused by vaccine HPV types for which women were PCR positive at day 1. Women who were already infected with one or more vaccine-related HPV types prior to vaccination were protected from clinical disease caused by the remaining vaccine HPV types.

Efficacy in women with and without prior infection or disease due to HPV 6, 11, 16, or 18

The modified intention to treat (ITT) population included women regardless of baseline HPV status at Day 1, who received at least one vaccination and in whom case counting started at 1 month Postdose 1. This population approximates to the general population of women with respect to prevalence of HPV infection or disease at enrollment. The results are summarised in Table 2.



**Table 2: Efficacy of Gardasil in high grade cervical lesions in the modified ITT-population including women regardless of baseline HPV status**

	Gardasil	Placebo	% Efficacy** at 2 years (95% CI)	Gardasil	Placebo	% Efficacy** at end of study (95% CI)
	Number of cases	Number of cases		Number of cases	Number of cases	
	Number of individuals*	Number of individuals*		Number of individuals*	Number of individuals*	
<b>HPV 16- or HPV 18-related CIN 2/3 or AIS</b>	122	201	39.0 (23.3, 51.7)	146	303	51.8 (41.1, 60.7)
	9831	9896		9836	9904	
<b>HPV 16/18-related CIN 3</b>	83	127	34.3 (12.7, 50.8)	103	191	46.0 (31.0, 57.9)
	9831	9896		9836	9904	
<b>HPV 16/18-related AIS</b>	5	11	54.3 (<0, 87.6)	6	15	60.0 (<0, 87.3)
	9831	9896		9836	9904	

\*Number of individuals with at least one follow-up visit after 30 days after Day 1

\*\*Percent efficacy is calculated from the combined protocols. The efficacy for HPV 16/18 related CIN 2/3 or AIS is based on data from protocols 005 (16-related endpoints only), 007, 013, and 015. Patients were followed for up to 4 years (median 3.6 years).

Note: point estimates and confidence intervals are adjusted for person-time of follow-up.

Efficacy against HPV 6-, 11-, 16-, 18-related VIN 2/3 was 73.3% (95% CI: 40.3, 89.4), against HPV 6-, 11-, 16-, 18-related VaIN 2/3 was 85.7% (95% CI: 37.6, 98.4), and against HPV 6-, 11-, 16-, 18-related genital warts was 80.3% (95% CI: 73.9, 85.3) in the combined protocols at end of study.

Overall 12% of the combined study population had an abnormal Pap test suggestive of CIN at Day 1. Among women with an abnormal Pap test at Day 1 who were naïve to the relevant vaccine HPV types at Day 1, efficacy of the vaccine remained high. Among women with an abnormal Pap test at Day 1 who were already infected with the relevant vaccine HPV types at Day 1, no vaccine efficacy was observed.

#### Protection Against the Overall Burden of Cervical HPV disease in 16- Through 26-Year-Old Women

The impact of Gardasil against the overall risk for cervical, HPV disease (i.e., disease caused by any HPV type) was evaluated starting 30 days after the first dose in 17,599 individuals enrolled in the two phase III efficacy trials (Protocols 013 and 015). Among women who were naïve to 14 common HPV types and had a negative Pap test at Day 1, administration of Gardasil reduced the incidence of CIN 2/3 or AIS caused by vaccine- or non-vaccine HPV types by 42.7% (95% CI: 23.7, 57.3) and of genital warts by 82.8% (95% CI: 74.3, 88.8) at end of study.

In the modified ITT population, the benefit of the vaccine with respect to the overall incidence of CIN 2/3 or AIS (caused by any HPV type) and of genital warts was much lower, with a reduction of 18.4% (95% CI: 7.0, 28.4) and 62.5% (95% CI: 54.0, 69.5), respectively, as Gardasil does not impact the course of infections or disease that are present at vaccination onset.

#### Impact on Definitive Cervical Therapy Procedures

The impact of Gardasil on rates of Definitive Cervical Therapy Procedures regardless of causal HPV types was evaluated in 18,150 individuals enrolled in Protocol 007, Protocols 013 and 015. In the HPV naïve population (naïve to 14 common HPV types and had a negative Pap test at Day 1), Gardasil reduced the proportion of women who experienced a definitive cervical therapy procedure (Loop Electro-Excision Procedure or Cold-Knife Conization) by 41.9% (95% CI: 27.7, 53.5) at end of study. In the ITT population the corresponding reduction was 23.9% (95% CI: 15.2, 31.7).

#### Cross-protective efficacy

The efficacy of Gardasil against CIN (any grade) and CIN 2/3 or AIS caused by 10 non-vaccine HPV types (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) structurally related to HPV 16 or HPV 18 was evaluated in the combined Phase III efficacy database (N = 17,599) after a median follow-up of 3.7 years (at end of study). Efficacy against disease endpoints caused by pre-specified combinations of non-vaccine HPV types was measured. The studies were not powered to assess efficacy against disease caused by individual HPV types.

The primary analysis was done in type-specific populations that required women to be negative for the type being analyzed, but who could be positive for other HPV types (96% of the overall population). The primary time point analysis after 3 years did not reach statistical significance for all pre-specified endpoints. The final end-of-study results for the combined incidence of CIN 2/3 or AIS in this population after a median follow-up of 3.7 years are shown in Table 3. For composite endpoints, statistically significant efficacy against disease was demonstrated against HPV types phylogenetically related to HPV 16 (primarily HPV 31) whereas no statistically significant efficacy was observed for HPV types phylogenetically related to HPV 18 (including HPV 45). For the 10 individual HPV types, statistical significance was only reached for HPV 31.

**Table 3: Results for CIN 2/3 or AIS in Type-Specific HPV-Naïve Individuals<sup>†</sup> (end of study results)**

Naïve to ≥ 1 HPV Type				
Composite Endpoint	Gardasil	Placebo	% Efficacy	95% CI
	cases	cases		
(HPV 31/45) <sup>‡</sup>	34	60	43.2%	12.1, 63.9
(HPV 31/33/45/52/58) <sup>§</sup>	111	150	25.8%	4.6, 42.5
10 non-vaccine HPV Types <sup>  </sup>	162	211	23.0%	5.1, 37.7
HPV-16 related types (A9 species)	111	157	29.1%	9.1, 44.9
HPV 31	23	52	55.6%	26.2, 74.1 <sup>†</sup>
HPV 33	29	36	19.1%	<0, 52.1 <sup>†</sup>
HPV 35	13	15	13.0%	<0, 61.9 <sup>†</sup>
HPV 52	44	52	14.7%	<0, 44.2 <sup>†</sup>
HPV 58	24	35	31.5%	<0, 61.0 <sup>†</sup>
HPV-18 related types (A7 species)	34	46	25.9%	<0, 53.9
HPV 39	15	24	37.5%	<0, 69.5 <sup>†</sup>
HPV 45	11	11	0.0%	<0, 60.7 <sup>†</sup>
HPV 59	9	15	39.9%	<0, 76.8 <sup>†</sup>
A5 species (HPV 51)	34	41	16.3%	<0, 48.5 <sup>†</sup>
A6 species (HPV 56)	34	30	-13.7%	<0, 32.5 <sup>†</sup>

<sup>†</sup> The studies were not powered to assess efficacy against disease caused by individual HPV types.

<sup>‡</sup> Efficacy was based on reductions in HPV 31-related CIN 2/3 or AIS

<sup>§</sup> Efficacy was based on reductions in HPV 31-, 33-, 52-, and 58-related CIN 2/3 or AIS

<sup>||</sup> Includes assay-identified non-vaccine HPV types 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, and 59.

### **Efficacy in women 24 through 45 years**

The efficacy of Gardasil in 24- through 45-year-old women was assessed in 1 placebo-controlled, double-blind, randomized Phase III clinical study (Protocol 019, FUTURE III) including a total of 3,817 women, who were enrolled and vaccinated without pre-screening for the presence of HPV infection.

The primary efficacy endpoints included the combined incidence of HPV 6-, 11-, 16- or 18-related and the combined incidence of HPV 16- or HPV 18-related persistent infection (6 month definition), genital warts, vulvar and vaginal lesions, CIN of any grade, AIS, and cervical cancers. The median duration of follow-up for this study was 4.0 years.

### Efficacy in women naïve to the relevant vaccine HPV type(s)

The primary analyses of efficacy were conducted in the per-protocol efficacy (PPE) population (i.e. all 3 vaccinations within 1 year of enrollment, no major protocol deviations and naïve to the relevant HPV type(s) prior to dose 1 and through 1 month Postdose 3 (Month 7)). Efficacy was measured starting after the Month 7 visit. Overall, 67% of individuals were naïve (PCR negative and seronegative) to all 4 HPV types at enrollment.

The efficacy of Gardasil against the combined incidence of HPV 6-, 11-, 16-, or 18-related persistent infection, genital warts, vulvar and vaginal lesions, CIN of any grade, AIS, and cervical cancers was 88.7% (95% CI: 78.1, 94.8).

The efficacy of Gardasil against the combined incidence of HPV 16- or 18-related persistent infection, genital warts, vulvar and vaginal lesions, CIN of any grade, AIS, and cervical cancers was 84.7% (95% CI: 67.5, 93.7).

### Efficacy in women with and without prior infection or disease due to HPV 6, 11, 16, or 18

The Full Analysis Set population (also known as the ITT population) included women regardless of baseline HPV status at Day 1, who received at least one vaccination and in whom case counting started at Day 1. This population approximates to the general population of women with respect to prevalence of HPV infection or disease at enrollment.

The efficacy of Gardasil against the combined incidence of HPV 6-, 11-, 16-, or 18-related persistent infection, genital warts, vulvar and vaginal lesions, CIN of any grade, AIS, and cervical cancers was 47.2% (95% CI: 33.5, 58.2).

The efficacy of Gardasil against the combined incidence of HPV 16- or 18-related persistent infection, genital warts, vulvar and vaginal lesions, CIN of any grade, AIS, and cervical cancers was 41.6% (95% CI: 24.3, 55.2).

### Efficacy in women (16 to 45 years) with evidence of a prior infection with a vaccine HPV type (seropositive) that was no longer detectable at vaccination onset (PCR negative)

In post hoc analyses of individuals (who received at least one vaccination) with evidence of a prior infection with a vaccine HPV type (seropositive) no longer detectable (PCR negative) at vaccination onset, the efficacy of Gardasil to prevent conditions due to the recurrence of the same HPV type was 100% (95% CI: 62.8, 100.0; 0 vs. 12 cases [n = 2572 from pooled studies in young women]) against HPV 6-, 11-, 16-, and 18-related CIN 2/3, VIN 2/3, VaIN 2/3, and genital warts in women 16 to 26 years. Efficacy was 68.2% (95% CI: 17.9, 89.5; 6 vs. 20 cases [n= 832 from studies in young and adult women combined]) against HPV 16- and 18-related persistent infection in women 16 to 45 years.

### *Immunogenicity*

#### Assays to Measure Immune Response

No minimum antibody level associated with protection has been identified for HPV vaccines.

The immunogenicity of Gardasil was assessed in 20,132 (Gardasil n = 10,723; placebo n = 9,409) girls and women 9 to 26 years of age, 1,346 (Gardasil n = 1,071; placebo n = 275) boys 9 to 15 years of age and 3,819 women 24 to 45 years of age (Gardasil n = 1,911, placebo n = 1,908).

Type-specific immunoassays, competitive Luminex-based immunoassay (cLIA), with type-specific standards were used to assess immunogenicity to each vaccine type. This assay measures antibodies against a single neutralizing epitope for each individual HPV type.

### Immune Responses to Gardasil at 1 month post dose 3

In the clinical studies in women 16 to 26 years of age, 99.8%, 99.8%, 99.8%, and 99.5% of individuals who received Gardasil became anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, and anti-HPV 18-seropositive, respectively, by 1 month Postdose 3. In the clinical study in women 24 to 45 years, 98.4%, 98.1%, 98.8%, and 97.4% of individuals who received Gardasil became anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, and anti-HPV 18 seropositive, respectively, by 1 month Postdose 3. Gardasil induced high anti-HPV Geometric Mean Titres (GMTs) 1 month Postdose 3 in all age groups tested.

As expected for women 24 to 45 years of age (Protocol 019), the observed antibody titres were lower than that seen in women 16 to 26 years.

Anti-HPV levels in placebo individuals who had cleared an HPV infection (seropositive and PCR negative) were substantially lower than those induced by the vaccine. Furthermore, anti-HPV levels (GMTs) in vaccinated individuals remained at or above serostatus cut-off during the long-term follow-up of the phase III studies (see below under *Persistence of Immune Response of Gardasil in Clinical Studies*).

### Bridging the Efficacy of Gardasil from Young Adult Women to Young Adolescents

A clinical study (Protocol 016) compared the immunogenicity of Gardasil in 10- to 15-year-old boys and girls to those in 16- to 23-year old adolescent and young women. In the vaccine group, 99.1 to 100% became seropositive to all vaccine serotypes by 1 month Postdose 3.

Table 4 compares the 1 month Postdose 3 anti-HPV 6, 11, 16, and 18 GMTs in 9- to 15-year-old boys and girls with those in 16- to 26-year old young women.

**Table 4: Immunogenicity bridging between 9- to 15-year-old male and female individuals and 16- to 26-year-old adult women (per-protocol population) based on titres as measured by cLIA**

	9- to 15-Year-Old Males (Protocols 016 and 018)		9- to 15-Year-Old Females (Protocols 016 and 018)		16- to 26-Year-Old Females (Protocols 013 and 015)	
	n	GMT (95% CI)	n	GMT (95% CI)	n	GMT (95% CI)
HPV 6	883	1038 (975, 1106)	915	929 (874, 987)	2631	543 (526, 560)
HPV 11	884	1387 (1299, 1481)	915	1303 (1223, 1388)	2655	762 (735, 789)
HPV 16	881	6053 (5599, 6543)	913	4909 (4548, 5300)	2570	2294 (2185, 2408)
HPV 18	886	1356 (1253, 1469)	920	1040 (965, 1120)	2796	462 (444, 480)

GMT- Geometric mean titre in mMU/ml (mMU = milli-Merck units)

Anti-HPV responses at Month 7 among 9- to 15-year-old girls and boys were non-inferior to anti-HPV responses in 16- to 26-year-old young women for whom efficacy was established in the phase III studies. Immunogenicity was related to age and Month 7 anti-HPV levels were significantly higher in younger individuals below 12 years of age than in those above that age.

On the basis of this immunogenicity bridging, the efficacy of Gardasil in 9- to 15-year-old girls is inferred.

Immunogenicity and safety of Gardasil have been demonstrated in 9- to 15-year-old boys. Protective efficacy has not been evaluated in males.

### Persistence of Immune Response of Gardasil in Clinical Studies

In women 16-26 years of age, the longest follow-up of immunogenicity was in Protocol 007 where peak anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, and anti-HPV 18 GMTs were observed at Month 7. The GMTs declined through Month 24 and then stabilized until at least Month 60. The exact duration of immunity following a 3-dose series has not been established.

In phase III studies in women 16 through 26 years, at end of study, 90%, 95%, 98% and 60% of individuals who received Gardasil in the per-protocol immunogenicity population were anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 and anti HPV 18 seropositive in the cLIA, respectively.

In the Phase III study in women 24 through 45 years, after a median follow-up of 4.0 years, 91.5 %, 92.0 %, 97.4 % and 47.9 % of individuals who received Gardasil in the per-protocol immunogenicity population were anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 and anti-HPV 18 seropositive in the cLIA, respectively.

In the longer term follow-up in women 16 to 45 years, individuals who were seronegative for anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, and anti-HPV 18 in the cLIA, at end of study, were still protected against clinical disease.

#### Evidence of Anamnestic (Immune Memory) Response

Evidence of an anamnestic response was seen in vaccinated women who were seropositive to relevant HPV type(s) prior to vaccination. In addition, a subset of vaccinated women who received a challenge dose of Gardasil 5 years after the onset of vaccination, exhibited a rapid and strong anamnestic response that exceeded the anti-HPV GMTs observed 1 month Postdose 3.

### **5.2 Pharmacokinetic properties**

Evaluation of pharmacokinetic studies is not required for vaccines.

### **5.3 Preclinical safety data**

Single-dose and repeated-dose toxicity and local tolerance studies revealed no special hazards to humans.

Gardasil induced specific antibody responses against HPV types 6, 11, 16, and 18 in pregnant rats, following one or multiple intramuscular injections. Antibodies against all four HPV types were transferred to the offspring during gestation and possibly during lactation. There were no treatment-related effects on developmental signs, behaviour, reproductive performance, or fertility of the offspring.

## **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1 List of excipients**

Sodium chloride  
L-histidine  
Polysorbate 80  
Sodium borate  
Water for injections

For adjuvant, see section 2.

### **6.2 Incompatibilities**

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

### **6.3 Shelf life**

3 years.

#### 6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C - 8°C).

Do not freeze. Keep the pre-filled syringe in the outer carton in order to protect from light.

#### 6.5 Nature and contents of container

0.5 ml suspension in a pre-filled syringe (Type 1 glass) with plunger stopper (siliconized FluroTec-coated bromobutyl elastomer or non-coated chlorobutyl elastomer) and tip cap (bromobutyl) with needle guard (safety) device, without needle or with one or two needle(s) - pack size of 1, 10 or 20.

0.5 ml suspension in a pre-filled syringe (Type 1 glass) with plunger stopper (siliconized FluroTec-coated bromobutyl elastomer or non-coated chlorobutyl elastomer) and tip cap (bromobutyl) without needle guard (safety) device without needle or with one or two needle(s) - pack size of 1, 10 or 20.

Not all pack sizes are marketed.

#### 6.6 Special precautions for disposal and other handling

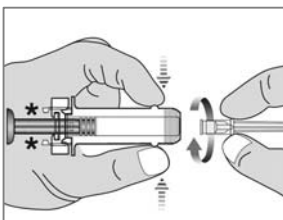
- Gardasil is available in a pre-filled syringe ready to use for intramuscular injection (IM), preferably in the deltoid area of the upper arm.
- If 2 needles of different lengths are provided in the pack, choose the appropriate needle to ensure an IM administration depending on your patient's size and weight.
- Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration. Discard the product if particulates are present or if it appears discoloured. Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

#### Using the pre-filled syringe with needle guard (safety) device

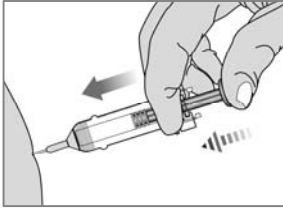
The needle guard (safety) device consists of a plastic cylinder (needle guard) that, before the dose is given, covers the syringe barrel. The needle guard covers the needle after injection to prevent needle stick injury. When the injection is completed and the plunger is fully depressed, the plunger will engage the activation clips. Upon release of the plunger, the plastic cylinder will rapidly move to cover the needle. If no needle is available in the pack, use a needle not exceeding 25 mm in length to allow the needle guard to cover the needle completely.

**Warning:** Prior to completion of the injection, avoid contact with the activation clips (as indicated by asterisks \* in the first illustration) on the device to keep from prematurely covering the needle with the needle guard.

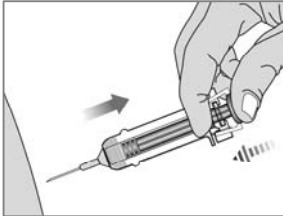
**Note:** Ensure that the air bubbles are removed from the syringe before injection. The labels can only be removed after vaccine injection and when the needle guard covers the needle.



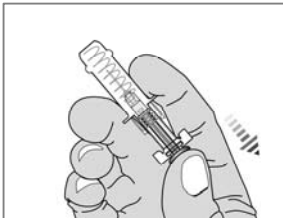
**Shake well before use.** Remove the syringe tip cap and the needle cap. Screw the needle onto the syringe barrel in a clockwise direction while pressing in the 2 plastic beads to lock the needle securely onto the syringe.



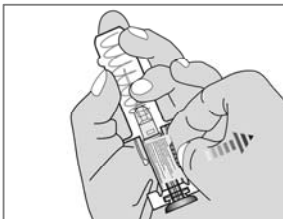
Remove the needle shield. Inject the **full dose** by slowly pushing the plunger forward until it cannot be pushed further. Note: Do not release the pressure on the plunger.



While maintaining pressure on the plunger, remove the syringe from the patient.



Release the plunger slowly. The needle guard will rapidly move to cover the needle.



To remove the detachable labels, rotate the plunger until the coloured tab becomes visible. Pull on the coloured tab while continuing to rotate the plunger as needed.

### **Using the pre-filled syringe without needle guard (safety) device**

Shake well before use. Attach the needle by twisting in a clockwise direction until the needle fits securely on the syringe. Administer the entire dose as per standard protocol.

## **7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Sanofi Pasteur MSD SNC, 8 rue Jonas Salk, F-69007 Lyon, France

## **8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/06/357/003  
EU/1/06/357/004  
EU/1/06/357/005  
EU/1/06/357/006  
EU/1/06/357/007  
EU/1/06/357/008  
EU/1/06/357/009  
EU/1/06/357/010  
EU/1/06/357/011  
EU/1/06/357/012  
EU/1/06/357/013  
EU/1/06/357/014

EU/1/06/357/015  
EU/1/06/357/016  
EU/1/06/357/017  
EU/1/06/357/019  
EU/1/06/357/020  
EU/1/06/357/021

**9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION**

20th September 2006

**10. DATE OF REVISION OF THE TEXT**

Detailed information on this product is available on the website of the European Medicines Agency  
<http://www.ema.europa.eu>



申請品目であるV501及びその同種同効品としてサーバリックス®を[表1.7: 1]に示す。

表1.7: 1 同種同効品一覧表 (その1)

一般的名称	組換え沈降4価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン (酵母由来)	組換え沈降2価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン (イラクサギンウワバ細胞由来)																																												
販売名	ガーダシル®水性懸濁筋注、ガーダシル®水性懸濁筋注シリンジ	サーバリックス®																																												
会社名	MSD 株式会社	グラクソ・スミスクライン株式会社																																												
承認年月日	—	2009年10月16日																																												
規制区分	—	生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品 (注意—医師等の処方せんにより使用すること)																																												
剤型	バイアル、シリンジ	懸濁性注射剤																																												
組成・性状	<p>組成： 本剤は、0.5 mL 中に下記の成分・分量を含有する。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">成分</th> <th>分量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="5">有効成分</td> <td>ヒトパピローマウイルス6型 L1たん白質ウイルス様粒子</td> <td>20 µg</td> </tr> <tr> <td>ヒトパピローマウイルス11型 L1たん白質ウイルス様粒子</td> <td>40 µg</td> </tr> <tr> <td>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</td> <td>40 µg</td> </tr> <tr> <td>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</td> <td>20 µg</td> </tr> <tr> <td>添加物</td> <td>アルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩 (アルミニウムとして)</td> <td>225 µg</td> </tr> <tr> <td></td> <td>塩化ナトリウム (安定剤)</td> <td>9.56 mg</td> </tr> <tr> <td></td> <td>L-ヒスチジン塩酸塩水和物 (緩衝剤)</td> <td>1.05 mg</td> </tr> <tr> <td></td> <td>ポリソルベート80 (安定剤)</td> <td>50 µg</td> </tr> <tr> <td></td> <td>ホウ砂 (緩衝剤)</td> <td>35 µg</td> </tr> </tbody> </table> <p>性状： 振り混ぜるとき、均等に白濁する。 pH：5.7～6.7 浸透圧比 (生理食塩液に対する比)：約2</p>	成分		分量	有効成分	ヒトパピローマウイルス6型 L1たん白質ウイルス様粒子	20 µg	ヒトパピローマウイルス11型 L1たん白質ウイルス様粒子	40 µg	ヒトパピローマウイルス16型 L1たん白質ウイルス様粒子	40 µg	ヒトパピローマウイルス18型 L1たん白質ウイルス様粒子	20 µg	添加物	アルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩 (アルミニウムとして)	225 µg		塩化ナトリウム (安定剤)	9.56 mg		L-ヒスチジン塩酸塩水和物 (緩衝剤)	1.05 mg		ポリソルベート80 (安定剤)	50 µg		ホウ砂 (緩衝剤)	35 µg	<p>組成： 本剤は、0.5 mL 中に下記の成分・分量を含有する。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">成分</th> <th>分量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">有効成分</td> <td>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</td> <td>20 µg</td> </tr> <tr> <td>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</td> <td>20 µg</td> </tr> <tr> <td>添加物</td> <td>3-脱アシル化-4'-モノホスホリルリピッド A</td> <td>50 µg</td> </tr> <tr> <td></td> <td>水酸化アルミニウム懸濁液 (アルミニウムとして)</td> <td>500 µg</td> </tr> <tr> <td></td> <td>塩化ナトリウム (等張化剤)、リン酸二水素ナトリウム (緩衝剤)、pH 調節剤</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>性状： 本品は振り混ぜるとき白濁し、放置するとき白色の沈殿物と無色の上澄液に分離する。 pH：6.0～7.0 浸透圧比 (生理食塩液に対する比)：約1.0</p>	成分		分量	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	20 µg	ヒトパピローマウイルス18型 L1たん白質ウイルス様粒子	20 µg	添加物	3-脱アシル化-4'-モノホスホリルリピッド A	50 µg		水酸化アルミニウム懸濁液 (アルミニウムとして)	500 µg		塩化ナトリウム (等張化剤)、リン酸二水素ナトリウム (緩衝剤)、pH 調節剤	
成分		分量																																												
有効成分	ヒトパピローマウイルス6型 L1たん白質ウイルス様粒子	20 µg																																												
	ヒトパピローマウイルス11型 L1たん白質ウイルス様粒子	40 µg																																												
	ヒトパピローマウイルス16型 L1たん白質ウイルス様粒子	40 µg																																												
	ヒトパピローマウイルス18型 L1たん白質ウイルス様粒子	20 µg																																												
	添加物	アルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩 (アルミニウムとして)	225 µg																																											
	塩化ナトリウム (安定剤)	9.56 mg																																												
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物 (緩衝剤)	1.05 mg																																												
	ポリソルベート80 (安定剤)	50 µg																																												
	ホウ砂 (緩衝剤)	35 µg																																												
成分		分量																																												
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	20 µg																																												
	ヒトパピローマウイルス18型 L1たん白質ウイルス様粒子	20 µg																																												
	添加物	3-脱アシル化-4'-モノホスホリルリピッド A	50 µg																																											
	水酸化アルミニウム懸濁液 (アルミニウムとして)	500 µg																																												
	塩化ナトリウム (等張化剤)、リン酸二水素ナトリウム (緩衝剤)、pH 調節剤																																													
効能・効果	<p>ヒトパピローマウイルス6、11、16及び18型の感染に起因する以下の疾患の予防</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>子宮頸癌 (扁平上皮細胞癌及び腺癌) 及びその前駆病変 [子宮頸部上皮内腫瘍 (CIN) 1、2及び3並びに上皮内腺癌 (AIS)]</li> <li>外陰上皮内腫瘍 (VIN) 1、2及び3並びに陰上皮内腫瘍 (VaIN) 1、2及び3</li> <li>尖圭コンジローマ</li> </ul> <p>&lt;効能・効果に関連する接種上の注意&gt; (1) HPV6型、11型、16型及び18型以外の HPV 感染に起因する子宮頸癌又はその前駆病変等の予防効果は確認されていない。</p>	<p>ヒトパピローマウイルス (HPV) 16型及び18型感染に起因する子宮頸癌 (扁平上皮細胞癌、腺癌) 及びその前駆病変 [子宮頸部上皮内腫瘍 (CIN) 2及び3] の予防</p> <p>&lt;効能・効果に関連する接種上の注意&gt; (1) HPV-16型及び18型以外の癌原性 HPV 感染に起因する子宮頸癌及びその前駆病変の予防効果は確認されていない。 (2) 接種時に感染が成立している HPV の排除及び既に生じている HPV 関連の病変の進行予防効果は期待できない。</p>																																												

表1.7: 1 同種同効品一覧表 (その2)

<p>一般的名称</p>	<p>組換え沈降4価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン (酵母由来)</p>	<p>組換え沈降2価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン (イラクサギンウワバ細胞由来)</p>
<p>効能・効果 (続き)</p>	<p>(2) 接種時に感染が成立している HPV の排除及び既に生じている HPV 関連の病変の進行予防効果は期待できない。 (3) 本剤の接種は定期的な子宮頸癌検診の代わりとなるものではない。本剤接種に加え、子宮頸癌検診の受診や HPV への曝露、性感染症に対し注意することが重要である。 (4) 本剤の予防効果の持続期間は確立していない。</p>	<p>(3) 本剤の接種は定期的な子宮頸癌検診の代わりとなるものではない。本剤接種に加え、子宮頸癌検診の受診や HPV への曝露、性感染症に対し注意することが重要である。 (4) 本剤の予防効果の持続期間は確立していない。</p>
<p>用法・用量</p>	<p>9歳以上の女性に、1回0.5 mL を合計3回、筋肉内に注射する。通常、2回目は初回接種の2ヵ月後、3回目は6ヵ月後に同様の用法で接種する。</p> <p>&lt;用法・用量に関連する接種上の注意&gt; 1. 接種間隔 1年以内に3回の接種を終了することが望ましい。なお、本剤の2回目及び3回目の接種が初回接種の2ヵ月後及び6ヵ月後にできない場合、2回目接種は初回接種から少なくとも1ヵ月以上、3回目接種は2回目接種から少なくとも3ヵ月以上間隔を置いて実施すること。 2. 他のワクチン製剤との接種間隔 生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔を置いて本剤を接種すること。ただし、医師が必要と認めた場合には、同時に接種することができる (なお、本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない)。</p>	<p>10歳以上の女性に、通常、1回0.5 mL を0、1、6ヵ月後に3回、上腕の三角筋部に筋肉内接種する。</p> <p>&lt;用法・用量に関連する接種上の注意&gt; 他のワクチン製剤との接種間隔： 生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔を置いて本剤を接種すること。</p>
<p>接種不相当者 (予防接種を受けることが適当でない者)</p>	<p>被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。 (1) 明らかな発熱を呈している者 (2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者 (3) 本剤の成分に対して過敏症を呈したことがある者 (4) 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者</p>	<p>被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。 (1) 明らかな発熱を呈している者 (2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者 (3) 本剤の成分に対して過敏症を呈したことがある者 (4) 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者</p>
<p>接種上の注意</p>	<p>1. 接種要注意者 (接種の判断を行うに際し、注意を要する者) 被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判定を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応及び有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。</p>	<p>1. 接種要注意者 (接種の判断を行うに際し、注意を要する者) 被接種者が以下に該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判定を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。</p>

表1.7: 1 同種同効薬一覧（その3）

一般的名称	組換え沈降4価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（酵母由来）	組換え沈降2価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（イラクサギンウワバ細胞由来）
接種上の注意（続き）	<p>(1) 血小板減少症や凝固障害を有する者 〔本剤接種後に出血があらわれるおそれがある。〕</p> <p>(2) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者</p> <p>(3) 予防接種で接種後 2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者</p> <p>(4) 過去に痙攣の既往のある者</p> <p>(5) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者〔免疫抑制療法、遺伝的欠損、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染あるいは他の要因のいずれかによる免疫応答障害を有する被接種者は、能動免疫に対する抗体産生反応が低下することがある（「相互作用」の項参照）。また、HIV 感染患者に対する本剤の安全性、免疫原性及び有用性は十分に評価されていない。〕</p> <p>(6) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への接種」の項参照〕</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤は「予防接種実施規則」及び「定期の予防接種実施要領」に準拠して使用すること。</p> <p>(2) 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。</p> <p>(3) 被接種者又はその保護者に、接種部位を清潔に保つよう指導すること。また、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、痙攣等の異常な症状を呈した場合は、速やかに医師へ連絡するよう指導すること。</p> <p>(4) ワクチン接種直後又は接種後に注射による心因性反応を含む血管迷走神経反射として失神があらわれることがある。失神による転倒を避けるため、接種後30分程度は座らせるなどした上で被接種者の状態を観察することが望ましい。〔「副反応」の項参照〕</p> <p>(5) 本剤と他の HPV ワクチンの互換性に関する安全性、免疫原性、有効性のデータはない。</p>	<p>(1) 血小板減少症や凝固障害を有する者〔本剤接種後に出血があらわれるおそれがある。〕</p> <p>(2) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者</p> <p>(3) 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者</p> <p>(4) 過去に痙攣の既往のある者</p> <p>(5) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者</p> <p>(6) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への接種」の項参照〕</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤は、「予防接種実施規則」及び「定期の予防接種実施要領」を参照して使用すること。</p> <p>(2) 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。</p> <p>(3) 被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、痙攣等の異常な症状を呈した場合には、速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。</p> <p>(4) ワクチン接種直後又は接種後に注射による心因性反応を含む血管迷走神経反射として失神があらわれることがある。失神による転倒を避けるため、接種後30分程度は座らせるなどした上で被接種者の状態を観察することが望ましい。</p>

表1.7: 1 同種同効薬一覧 (その4)

<p>一般的名称</p>	<p>組換え沈降4価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン (酵母由来)</p>	<p>組換え沈降2価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン (イラクサギンウワバ細胞由来)</p>												
<p>接種上の注意 (続き)</p>	<p>3. 相互作用 〔併用注意〕 (併用に注意すること)</p> <table border="1" data-bbox="456 658 909 1140"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>免疫抑制剤 コルチコステロイド 代謝拮抗剤 アルキル化剤 細胞毒性剤</td> <td>抗体産生反応が低下する可能性がある。</td> <td>本剤は、被接種者に抗原を接種し、抗体を産生させることを目的としている。免疫抑制剤等により、免疫機能が低下することから、これらの薬剤との併用では、十分な免疫応答が得られないおそれがある。</td> </tr> </tbody> </table> <p>4. 副反応 国内臨床試験 本剤接種後5日間に注射部位にて特定された症状の副反応は、562例中479例 (85.2%) に認められ、主なものは疼痛465例 (82.7%)、紅斑180例 (32.0%)、腫脹159例 (28.3%)、そう痒感36例 (6.4%)、出血10例 (1.8%)、不快感9例 (1.6%) であった。また、本剤接種後15日間に、全身性の副反応は562例中75例 (13.3%) に認められ、主なものは発熱32例 (5.7%)、頭痛21例 (3.7%) であった。臨床検査値異常変動は、561例中4例 (0.7%) に認められ、白血球数増加560例中2例 (0.4%) 等であった。</p>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	免疫抑制剤 コルチコステロイド 代謝拮抗剤 アルキル化剤 細胞毒性剤	抗体産生反応が低下する可能性がある。	本剤は、被接種者に抗原を接種し、抗体を産生させることを目的としている。免疫抑制剤等により、免疫機能が低下することから、これらの薬剤との併用では、十分な免疫応答が得られないおそれがある。	<p>(5) 本剤シリンジのキャップ及びブランジャーには天然ゴム (ラテックス) が含まれている。ラテックス過敏症のある被接種者においては、アレルギー反応があらわれる可能性があるため十分注意すること。</p> <p>3. 相互作用 併用注意 (併用に注意すること)</p> <table border="1" data-bbox="951 658 1404 954"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>免疫抑制剤</td> <td>本剤を接種しても十分な抗体産生が得られない可能性がある。</td> <td>免疫抑制剤の投与を受けている者は免疫機能が低下しているため本剤の効果が十分得られないおそれがある。</td> </tr> </tbody> </table> <p>4. 副反応 国内臨床試験において、本剤接種後7日間に症状調査日記に記載のある612例のうち、局所 (注射部位) の特定した症状の副反応は、疼痛606例 (99.0%)、発赤540例 (88.2%)、腫脹482例 (78.8%) であった。また、全身性の特定した症状の副反応は、疲労353例 (57.7%)、筋痛277例 (45.3%)、頭痛232例 (37.9%)、胃腸症状 (悪心、嘔吐、下痢、腹痛等) 151例 (24.7%)、関節痛124例 (20.3%)、発疹35例 (5.7%)、発熱34例 (5.6%)、蕁麻疹16例 (2.6%) であった。</p>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	免疫抑制剤	本剤を接種しても十分な抗体産生が得られない可能性がある。	免疫抑制剤の投与を受けている者は免疫機能が低下しているため本剤の効果が十分得られないおそれがある。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子												
免疫抑制剤 コルチコステロイド 代謝拮抗剤 アルキル化剤 細胞毒性剤	抗体産生反応が低下する可能性がある。	本剤は、被接種者に抗原を接種し、抗体を産生させることを目的としている。免疫抑制剤等により、免疫機能が低下することから、これらの薬剤との併用では、十分な免疫応答が得られないおそれがある。												
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子												
免疫抑制剤	本剤を接種しても十分な抗体産生が得られない可能性がある。	免疫抑制剤の投与を受けている者は免疫機能が低下しているため本剤の効果が十分得られないおそれがある。												

表1.7: 1 同種同効薬一覧 (その5)

一般的名称	組換え沈降4価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン (酵母由来)	組換え沈降2価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン (イラクサギンウワバ細胞由来)
接種上の注意 (続き)	<p>外国臨床試験 外国の6臨床試験 (5プラセボ対照) において、被験者は組入れ日及び2ヵ月後、6ヵ月後に本剤又はプラセボを接種された。1試験を除くすべての試験において、各接種後14日間のワクチン日誌の調査を用いて安全性を評価した。ワクチン日誌の調査には、9～45歳の女性被験者6,995人が参加した。本剤接種後5日間に注射部位にて特定された主な症状の副反応は疼痛 (81.5%)、腫脹 (23.5%)、紅斑 (21.9%)、血腫 (2.9%) 及びそう痒感 (2.7%) であった。また、本剤接種後15日間に認められた主な全身性の副反応は、頭痛 (20.5%)、発熱 (10.1%)、悪心 (3.7%)、浮動性めまい (2.9%) 及び四肢痛 (1.5%) であった。</p> <p>(1) 重大な副反応 次のような副反応があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合は、適切な処置を行うこと。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 過敏症反応 (アナフィラキシー反応 (頻度不明)、アナフィラキシー様反応 (頻度不明)、気管支痙攣 (頻度不明)、蕁麻疹 (頻度不明) 等)</li> <li>2) ギラン・バレー症候群 (頻度不明)</li> <li>3) 血小板減少性紫斑病 (頻度不明)</li> <li>4) 急性散在性脳脊髄炎 (頻度不明)</li> </ol>	<p>海外臨床試験において、本剤接種後7日間に症状調査日記に記載のある症例のうち、局所 (注射部位) の特定した症状の副反応は7870例中、疼痛7103例 (90.3%)、発赤3667例 (46.6%)、腫脹3386例 (43.0%) であった。また、全身性の特定した症状の副反応は、疲労、頭痛、胃腸症状 (悪心、嘔吐、下痢、腹痛等)、発熱、発疹で7871例中それぞれ2826例 (35.9%)、2341例 (29.7%)、1111例 (14.1%)、556例 (7.1%)、434例 (5.5%)、筋痛、関節痛、蕁麻疹で7320例中それぞれ2563例 (35.0%)、985例 (13.5%)、226例 (3.1%) であった。 局所の上記症状は大部分が軽度から中等度で、3回の本剤接種スケジュール遵守率へ影響はなかった。また全身性の上記症状は接種回数の増加に伴う発現率の上昇はみられなかった。(承認時)</p> <p>(1) 重大な副反応 ショック、アナフィラキシー様症状 (頻度不明<sup>註1)</sup>) : ショック又はアナフィラキシー様症状を含むアレルギー反応、血管浮腫があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</p>

表1.7: 1 同種同効薬一覧 (その6)

一般的名称	組換え沈降4価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン (酵母由来)					組換え沈降2価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン (イラクサギンウワバ細胞由来)																																																																																				
接種上の注意 (続き)	<p>(2) その他の副反応</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>種類/頻度</th> <th>10%以上</th> <th>1~10%未満</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明<sup>†</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全身症状</td> <td></td> <td>発熱</td> <td></td> <td>無力症、悪寒、疲労、倦怠感</td> </tr> <tr> <td>局所症状 (注射部位)</td> <td>疼痛、紅斑、腫脹</td> <td>そう痒感、出血、不快感</td> <td>硬結</td> <td>血腫</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td></td> <td>頭痛</td> <td></td> <td>失神 (強直間代運動を伴うことがある)、浮動性めまい</td> </tr> <tr> <td>筋・骨格系</td> <td></td> <td></td> <td>四肢痛、筋骨格硬直</td> <td>関節痛、筋肉痛</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td></td> <td></td> <td>下痢、腹痛</td> <td>嘔吐、悪心</td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>リンパ節症</td> </tr> <tr> <td>感染症</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>蜂巣炎</td> </tr> <tr> <td>臨床検査</td> <td></td> <td></td> <td>白血球数増加</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>†</sup> 自発報告及び外国臨床試験でのみ認められた副反応</p>					種類/頻度	10%以上	1~10%未満	1%未満	頻度不明 <sup>†</sup>	全身症状		発熱		無力症、悪寒、疲労、倦怠感	局所症状 (注射部位)	疼痛、紅斑、腫脹	そう痒感、出血、不快感	硬結	血腫	精神神経系		頭痛		失神 (強直間代運動を伴うことがある)、浮動性めまい	筋・骨格系			四肢痛、筋骨格硬直	関節痛、筋肉痛	消化器			下痢、腹痛	嘔吐、悪心	血液				リンパ節症	感染症				蜂巣炎	臨床検査			白血球数増加		<p>(2) その他の副反応</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>10%以上</th> <th>1~10%未満</th> <th>0.1~1%未満</th> <th>頻度不明<sup>注1)</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症</td> <td>痒疹</td> <td>発疹、蕁麻疹</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>局所症状 (注射部位)</td> <td>疼痛、発赤、腫脹</td> <td>硬結</td> <td>知覚異常</td> <td></td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>胃腸症状 (悪心、嘔吐、下痢、腹痛等)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>筋骨格</td> <td>筋痛、関節痛</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>頭痛</td> <td>めまい</td> <td></td> <td>失神・血管迷走神経反応<sup>注2) 注3)</sup></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>疲労</td> <td>発熱 (38 C以上を含む)、上気道感染</td> <td></td> <td>リンパ節症</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1) 自発報告又は海外のみで認められている副反応については頻度不明とした。 注2) 血管迷走神経反応としてふらふら感、冷や汗、血圧低下又は悪寒等の症状が発現する。 注3) 失神・血管迷走神経反応は強直間代性運動を伴うことがある。</p>						10%以上	1~10%未満	0.1~1%未満	頻度不明 <sup>注1)</sup>	過敏症	痒疹	発疹、蕁麻疹			局所症状 (注射部位)	疼痛、発赤、腫脹	硬結	知覚異常		消化器	胃腸症状 (悪心、嘔吐、下痢、腹痛等)				筋骨格	筋痛、関節痛				精神神経系	頭痛	めまい		失神・血管迷走神経反応 <sup>注2) 注3)</sup>	その他	疲労	発熱 (38 C以上を含む)、上気道感染		リンパ節症
種類/頻度	10%以上	1~10%未満	1%未満	頻度不明 <sup>†</sup>																																																																																						
全身症状		発熱		無力症、悪寒、疲労、倦怠感																																																																																						
局所症状 (注射部位)	疼痛、紅斑、腫脹	そう痒感、出血、不快感	硬結	血腫																																																																																						
精神神経系		頭痛		失神 (強直間代運動を伴うことがある)、浮動性めまい																																																																																						
筋・骨格系			四肢痛、筋骨格硬直	関節痛、筋肉痛																																																																																						
消化器			下痢、腹痛	嘔吐、悪心																																																																																						
血液				リンパ節症																																																																																						
感染症				蜂巣炎																																																																																						
臨床検査			白血球数増加																																																																																							
	10%以上	1~10%未満	0.1~1%未満	頻度不明 <sup>注1)</sup>																																																																																						
過敏症	痒疹	発疹、蕁麻疹																																																																																								
局所症状 (注射部位)	疼痛、発赤、腫脹	硬結	知覚異常																																																																																							
消化器	胃腸症状 (悪心、嘔吐、下痢、腹痛等)																																																																																									
筋骨格	筋痛、関節痛																																																																																									
精神神経系	頭痛	めまい		失神・血管迷走神経反応 <sup>注2) 注3)</sup>																																																																																						
その他	疲労	発熱 (38 C以上を含む)、上気道感染		リンパ節症																																																																																						
	<p>5. 高齢者への接種 高齢者に対する有効性及び安全性は確立していない。</p>					<p>5. 高齢者への接種 高齢者に対する有効性及び安全性は確立していない。</p>																																																																																				
	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種 (1) 妊娠している婦人には接種を避けること。予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。〔妊娠中の接種に関する安全性は確立していない。〕 (2) 本剤及び本剤に対する抗体がヒト乳汁中へ移行するかは不明である。授乳婦には予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。</p>					<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への接種は妊娠終了まで延期することが望ましい。〔妊娠中の接種に関する有効性及び安全性は確立していない。〕 (2) 授乳中の接種に関する安全性は確立していないので、授乳婦には予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。〔ラットにおいて、抗 HPV-16抗体あるいは抗 HPV-18抗体が乳汁中へ移行することが報告されている。〕</p>																																																																																				
	<p>7. 小児等への接種 9歳未満の小児に対する有効性及び安全性は確立していない。</p>					<p>7. 小児等への接種 10歳未満の小児に対する有効性及び安全性は確立していない (使用経験がない)。</p>																																																																																				

表1.7: 1 同種同効薬一覧（その7）

一般的名称	組換え沈降4価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（酵母由来）	組換え沈降2価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（イラクサギンウワバ細胞由来）
	<p>8. 接種時の注意 ＜バイアル・シリンジ共通＞</p> <p>(1) 接種時： 1) 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。本剤は筋肉内へ投与すること。皮下注射又は静脈注射はしないこと。 2) 本剤は供給時の状態で使用し、希釈又は溶解する必要はない。0.5 mLを投与すること。 3) 使用前に十分に振り混ぜること。懸濁状態を維持するため、振り混ぜた後、速やかに投与すること。</p> <p>(2) 接種部位： 1) 接種部位は、通常、上腕三角筋又は大腿四頭筋とし、アルコールで消毒した後、接種する。 2) 組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。  <ul style="list-style-type: none"> <li>● 神経走行部位を避けること。</li> <li>● 注射針を刺入したとき、激痛の訴えや血液の逆流がみられた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。</li> </ul> </p>	<p>8. 接種時の注意</p> <p>(1) 接種経路 本剤は筋肉内注射のみに使用し、皮下注射又は静脈内注射はしないこと。</p> <p>(2) 接種時 本剤を他の薬剤と混合した場合の影響は検討していないので、他の薬剤とは混合しないこと。</p> <p>(3) 接種部位 接種部位はアルコールで消毒する。なお、同一接種部位に反復して接種することは避けること。</p>
添付文書作成日	—	2011年2月改訂（第3版）
備考	申請品目	

20XX年XX月作成

ウイルスワクチン類  
ガーダシル<sup>®</sup>水性懸濁筋注

日本標準商品分類番号

GARDASIL<sup>®</sup> Aqueous Suspension for  
Intramuscular Injection

承認番号	
薬価収載	適用外
販売開始	

生物学的製剤基準

組換え沈降4価ヒトパピローマウイルス様粒子  
ワクチン（酵母由来）

貯法：遮光、2～8°C、凍結を避けること  
（「取扱い上の注意」の項参照）

有効期間：3年

最終有効年月日：外箱に表示

**【接種不適合者（予防接種を受けることが適当でない者）】**  
被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。

- (1) 明らかな発熱を呈している者
- (2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- (3) 本剤の成分に対して過敏症を呈したことがある者
- (4) 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

- 子宮頸癌（扁平上皮細胞癌及び腺癌）及びその前駆病変（子宮頸部上皮内腫瘍（CIN）1、2及び3並びに上皮内腺癌（AIS））
- 外陰上皮内腫瘍（VIN）1、2及び3並びに陰上皮内腫瘍（VaIN）1、2及び3
- 尖圭コンジローマ

**【製法の概要及び組成・性状】**

**1. 製法の概要**

本剤は、高度に精製した4価の組換えヒトパピローマウイルス（HPV）6、11、16及び18型 L1たん白質ウイルス様粒子（VLP）からなる無菌の懸濁液である。L1たん白質は遺伝子組換え技術から得られた酵母（*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5、菌株1895）を培養して製造され、自己集合により VLP を構築する。各型の VLP は精製後、アルミニウムを含有するアジュバント（非晶質のアルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩）に吸着させ、緩衝液と混合、製剤化して本剤とする。また本剤は製造工程で、ウシの乳由来成分（D-ガラクトース及びカザミノ酸）を使用している。

**2. 組成**

本剤は、0.5mL 中に下記の成分・分量を含有する。

	成分	分量
有効成分	ヒトパピローマウイルス6型 L1たん白質ウイルス様粒子	20µg
	ヒトパピローマウイルス11型 L1たん白質ウイルス様粒子	40µg
	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	40µg
	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
添加物	アルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩（アルミニウムとして）	225µg
	塩化ナトリウム（安定剤）	9.56mg
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物（緩衝剤）	1.05mg
	ポリソルベート80（安定剤）	50µg
	ホウ砂（緩衝剤）	35µg

**3. 性状**

振り混ぜるとき、均等に白濁する。

pH：5.7～6.7

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約2

**【効能・効果】**

ヒトパピローマウイルス6、11、16及び18型の感染に起因する以下の疾患の予防

**<効能・効果に関連する接種上の注意>**

- (1) HPV6、11、16及び18型以外の HPV 感染に起因する子宮頸癌又はその前駆病変等の予防効果は確認されていない。
- (2) 接種時に感染が成立している HPV の排除及び既に生じている HPV 関連の病変の進行予防効果は期待できない。
- (3) 本剤の接種は定期的な子宮頸癌検診の代わりとなるものではない。本剤接種に加え、子宮頸癌検診の受診や HPV への曝露、性感染症に対し注意することが重要である。
- (4) 本剤の予防効果の持続期間は確立していない。

**【用法・用量】**

9歳以上の女性に、1回0.5mL を合計3回、筋肉内に注射する。通常、2回目は初回接種の2ヵ月後、3回目は6ヵ月後に同様の用法で接種する。

**<用法・用量に関連する接種上の注意>**

1. 接種間隔  
1年以内に3回の接種を終了することが望ましい。なお、本剤の2回目及び3回目の接種が初回接種の2ヵ月後及び6ヵ月後にできない場合、2回目接種は初回接種から少なくとも1ヵ月以上、3回目接種は2回目接種から少なくとも3ヵ月以上間隔を置いて実施すること。
2. 他のワクチン製剤との接種間隔  
生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔を置いて本剤を接種すること。ただし、医師が必要と認めた場合には、同時に接種することができる（なお、本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない）。

**【接種上の注意】**

1. 接種要注者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）  
被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判定を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応及び有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。



- (1) 血小板減少症や凝固障害を有する者〔本剤接種後に出血があらわれるおそれがある。〕
- (2) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
- (3) 予防接種で接種後 2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
- (4) 過去に痙攣の既往のある者
- (5) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者〔免疫抑制療法、遺伝的欠損、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染あるいは他の要因のいずれかによる免疫応答障害を有する被接種者は、能動免疫に対する抗体産生反応が低下することがある（「相互作用」の項参照）。また、HIV 感染者に対する本剤の安全性、免疫原性及び有効性は十分に評価されていない。〕
- (6) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への接種」の項参照〕

**2. 重要な基本的注意**

- (1) 本剤は「予防接種実施規則」及び「定期の予防接種実施要領」に準拠して使用すること。
- (2) 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。
- (3) 被接種者又はその保護者に、接種部位を清潔に保つよう指導すること。また、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、痙攣等の異常な症状を呈した場合は、速やかに医師へ連絡するよう指導すること。
- (4) ワクチン接種直後又は接種後に注射による心因性反応を含む血管迷走神経反射として失神があらわれることがある。失神による転倒を避けるため、接種後30分程度は座らせるなどした上で被接種者の状態を観察することが望ましい。〔「副反応」の項参照〕
- (5) 本剤と他の HPV ワクチンの互換性に関する安全性、免疫原性、有効性のデータはない。

**3. 相互作用**

〔併用注意〕（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
免疫抑制剤 コルチコステロイド 代謝拮抗剤 アルキル化剤 細胞毒性剤	抗体産生反応が低下する可能性がある。	本剤は、被接種者に抗原を接種し、抗体を産生させることを目的としている。免疫抑制剤等により、免疫機能が低下することから、これらの薬剤との併用では、十分な免疫応答が得られないおそれがある。

**4. 副反応**

**国内臨床試験**

本剤接種後5日間に注射部位にて特定された症状の副反応は、562例中479例（85.2%）に認められ、主なものは疼痛465例（82.7%）、紅斑180例（32.0%）、腫脹159例（28.3%）、そう痒感36例（6.4%）、出血10例（1.8%）、不快感9例（1.6%）であった。また、本剤接種後15日間に、全身性の副反応は562例中75例（13.3%）に認められ、主なものは発熱32例（5.7%）、頭痛21例（3.7%）であった。臨床検査値異常変動は、561例中4例（0.7%）に認められ、白血球数増加560例中2例（0.4%）等であった。

**外国臨床試験**

外国の6臨床試験（5プラセボ対照）において、被験者は組入れ日及び2ヵ月後、6ヵ月後に本剤又はプラセボを接種された。1試験を除くすべての試験において、各接種後14日間のワクチン日誌の調査を用いて安全性を評価した。ワクチン日誌の調査には、9～45歳の女性被験者6,995人が参加した。本剤接種後5日間に注射部位にて特定された主な症状の副反応は疼痛（81.5%）、腫脹（23.5%）、紅斑（21.9%）、血腫（2.9%）及びそう痒感（2.7%）であった。また、本剤接種後15日間に認められた主な全身性の副反応は頭痛（20.5%）、発熱（10.1%）、悪心（3.7%）、浮動性めまい（2.9%）及び四肢痛（1.5%）であった。

**(1) 重大な副反応**

次のような副反応があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合は、適切な処置を行うこと。

- 1) 過敏症反応（アナフィラキシー反応（頻度不明）、アナフィラキシー様反応（頻度不明）、気管支痙攣（頻度不明）、蕁麻疹（頻度不明）等）
- 2) ギラン・バレー症候群（頻度不明）
- 3) 血小板減少性紫斑病（頻度不明）
- 4) 急性散在性脳脊髄炎（頻度不明）

**(2) その他の副反応**

種類／頻度	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明 <sup>†</sup>
全身症状		発熱		無力症、悪寒、疲労、倦怠感
局所症状（注射部位）	疼痛、紅斑、腫脹	そう痒感、出血、不快感	硬結	血腫
精神神経系		頭痛		失神（強直間代運動を伴うことがある）、浮動性めまい

筋・骨格系			四肢痛、筋骨格硬直	関節痛、筋肉痛
消化器			下痢、腹痛	嘔吐、悪心
血液				リンパ節症
感染症				蜂巣炎
臨床検査			白血球数増加	

<sup>†</sup>自発報告及び外国臨床試験でのみ認められた副反応

5. 高齢者への接種

高齢者に対する有効性及び安全性は確立していない。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種

(1) 妊娠している婦人には接種を避けること。予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。〔妊娠中の接種に関する安全性は確立していない。〕

(2) 本剤及び本剤に対する抗体がヒト乳汁中へ移行するかは不明である。授乳婦には予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。

7. 小児等への接種

9歳未満の小児に対する有効性及び安全性は確立していない。

8. 接種時の注意

(1) 接種時：

- 1) 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。本剤は筋肉内へ投与すること。皮下注射又は静脈注射はしないこと。
- 2) 本剤は供給時の状態で使用し、希釈又は溶解する必要はない。0.5 mLを投与すること。
- 3) 使用前に十分に振り混ぜること。懸濁状態を維持するため、振り混ぜた後、速やかに投与すること。

(2) 接種部位：

- 1) 接種部位は、通常、上腕三角筋又は大腿四頭筋とし、アルコールで消毒した後、接種する。
- 2) 組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。
  - ・ 神経走行部位を避けること。
  - ・ 注射針を刺入したとき、激痛の訴えや血液の逆流がみられた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

【臨床成績】

〈有効性〉

臨床試験（国内試験成績）<sup>1)</sup>

18～26歳の女性1,021例を対象としたプラセボ対照二重盲検群間比較試験（027試験）を行い、本剤の有効性を評価した。本試験のフォローアップ期間の中央値は2.5年であった。

HPV 6、11、16及び18型に対する有効性の主要評価については、1年以内に本剤接種を3回とも受け、治験実施計画

書から重大な逸脱がなく、また該当する各 HPV 型に対して、初回接種前から3回目接種の1ヵ月後（7ヵ月時）にわたり、未感染の状態を維持した被験者を対象として、Per-Protocol Efficacy（PPE）解析が行われた。有効性の評価は7ヵ月時の来院の後から実施された。

予防効果（国内試験成績）<sup>1)</sup>

主要評価項目である HPV 6、11、16及び18型に関連した持続感染又は生殖器疾患（子宮頸部、膣又は外陰上皮内腫瘍又はこれらに関連した癌、上皮内腺癌及び尖圭コンジローマ）の発生率低下に本剤は有効であった（表1）。

表1 各 HPV 型に関連した持続感染又は生殖器疾患に対する予防効果<sup>注1)</sup>（国内試験成績）

評価項目	本剤			プラセボ			予防効果(%) (95%CI)
	被験者数	発生例数	観察人年	被験者数	発生例数	観察人年	
HPV 6、11、16及び18型関連							
持続感染及び生殖器疾患	419	3	776.4	422	24	769.1	87.6 (59.2, 97.6)
持続感染	418	3	752.3	422	23	737.2	87.2 (57.7, 97.5)
生殖器疾患	419	0	780.8	422	5	789.6	100.0 (-10.4, 100.0)
HPV 16及び18型関連							
持続感染及び生殖器疾患	415	1	771.9	417	18	763.8	94.5 (65.2, 99.9)
持続感染	414	1	746.3	416	18	731.7	94.6 (65.5, 99.9)
HPV 6及び11型関連							
持続感染及び生殖器疾患	400	2	743.0	376	7	698.5	73.1 (-41.1, 97.3)
持続感染	399	2	718.4	376	6	671.0	68.9 (-74.1, 96.9)

注1) 予防効果 = (1 - (本剤群のイベント発生数/本剤群の追跡期間) / (プラセボ群のイベント発生数/プラセボ群の追跡期間)) × 100 (%)

臨床試験（外国試験成績）<sup>2)</sup>

第Ⅲ相試験として、無作為化プラセボ対照二重盲検試験である FUTURE（Females United To Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease）Ⅰ、Ⅱ及びⅢ試験を行い、5,442例（FUTURE Ⅰ）及び12,157例（FUTURE Ⅱ）の16～26歳、並びに3,817例（FUTURE Ⅲ）の24～45歳の女性において有効性を評価した。各試験のフォローアップ期間の中央値は FUTURE Ⅰ、FUTURE Ⅱ及び FUTURE Ⅲにおいて、それぞれ3.0、3.0及び4.0年であった。

HPV 6、11、16及び18型に対する有効性の主要評価については、1年以内に本剤接種を3回とも受け、治験実施計画書から重大な逸脱がなく、また該当する各 HPV 型に対して、初回接種前から3回目接種の1ヵ月後（7ヵ月時）にわたり、未感染の状態を維持した被験者を対象として、Per-Protocol Efficacy（PPE）解析が行われた。有効性の評価は7ヵ月時の来院の後から実施された。

予防効果（外国試験成績）<sup>2)</sup>

16～24歳の女性を対象とした FUTURE Ⅰ試験の主要評価項目である HPV 6、11、16及び18型に関連した CIN 1/2、

非浸潤子宮頸癌（CIN 3及びAIS）並びに、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、陰癌及び尖圭コンジローマの発生率低下に、本剤は有効であった。（表2）

16～26歳の女性を対象とした FUTURE II 試験の主要評価項目である HPV 16及び18型に関連した CIN 2/3及びAISの発生率低下に、本剤は有効であった。また、HPV 6、11、16及び18型に関連した CIN 1/2、非浸潤子宮頸癌（CIN 3及びAIS）並びに、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、陰癌及び尖圭コンジローマの発生率低下に対しても、本剤は有効であった。（表3）

24～45歳の女性を対象とした FUTURE III 試験の主要評価項目である HPV 6、11、16及び18型に関連した持続感染、CIN 1/2、非浸潤子宮頸癌（CIN 3及びAIS）並びに、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、陰癌及び尖圭コンジローマの発生率低下に、本剤は有効であった。（表4）

表2 各 HPV 型に関連した CIN 1/2/3、AIS、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、陰癌及び尖圭コンジローマに対する予防効果<sup>注2)</sup>（FUTURE I 試験）

評価項目	本剤			プラセボ			予防効果(%) (95%CI)
	被験者数	発生例数	観察人年	被験者数	発生例数	観察人年	
HPV 6、11、16及び18型関連							
CIN 1/2/3又はAIS	2241	0	6575.4	2258	77	6548.4	100.0 (95.1, 100.0)
VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、陰癌又は尖圭コンジローマ	2261	0	6820.4	2279	74	6776.5	100.0 (94.9, 100.0)
CIN 1	2241	0	6575.4	2258	57	6553.8	100.0 (93.3, 100.0)
CIN 2/3	2241	0	6575.4	2258	39	6574.6	100.0 (90.1, 100.0)
VIN 1	2261	0	6820.4	2279	4	6862.7	100.0 (-52.4, 100.0)
VIN 2/3	2261	0	6820.4	2279	7	6859.5	100.0 (30.2, 100.0)
VaIN 1	2261	0	6820.4	2279	8	6859.4	100.0 (41.1, 100.0)
VaIN 2/3	2261	0	6820.4	2279	6	6863.8	100.0 (14.5, 100.0)
尖圭コンジローマ	2261	0	6820.4	2279	58	6798.9	100.0 (93.5, 100.0)

注2) 表1脚注参照

表3 各 HPV 型に関連した CIN 2/3、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、陰癌又は尖圭コンジローマに対する予防効果<sup>注3)</sup>（FUTURE II 試験）

評価項目	本剤			プラセボ			予防効果(%) (95%CI)
	被験者数	発生例数	観察人年	被験者数	発生例数	観察人年	
HPV 16及び18型関連							
CIN 2/3又はAIS	5306	2	15657.3	5262	63	15479.3	96.9 (88.2, 99.6)
HPV 6、11、16及び18型関連							

CIN 1/2/3又はAIS	5388	9	15881.1	5374	145	15744.0	93.8 (88.0, 97.2)
VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、陰癌又は尖圭コンジローマ	5404	2	16219.2	5390	150	16026.1	98.7 (95.2, 99.8)
CIN 1	5388	7	15881.3	5374	111	15752.5	93.7 (86.7, 97.5)
CIN 2/3	5388	2	15888.4	5374	70	15783.1	97.2 (89.4, 99.7)
VIN 1	5404	0	16222.5	5390	12	16178.4	100.0 (64.1, 100.0)
VIN 2/3	5404	0	16222.5	5390	6	16187.4	100.0 (15.3, 100.0)
VaIN 1	5404	0	16222.5	5390	4	16190.4	100.0 (-51.2, 100.0)
VaIN 2/3	5404	0	16222.5	5390	4	16189.8	100.0 (-51.2, 100.0)
尖圭コンジローマ	5404	2	16219.2	5390	132	16050.5	98.5 (94.5, 99.8)

注3) 表1脚注参照

表4 各 HPV 型に関連した持続感染、CIN 1/2/3、AIS、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、陰癌及び尖圭コンジローマに対する予防効果<sup>注4)</sup>（FUTURE III 試験）

評価項目	本剤			プラセボ			予防効果(%) (95%CI)
	被験者数	発生例数	観察人年	被験者数	発生例数	観察人年	
HPV 6、11、16及び18型関連							
持続感染、CIN 1/2/3、AIS 又は VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、陰癌又は尖圭コンジローマ	1601	10	5273.7	1599	86	5136.5	88.7 (78.1, 94.8)
CIN 1/2/3又はAIS	1581	1	5049.9	1584	17	5050.5	94.1 (62.5, 99.9)
CIN 2/3又はAIS	1581	1	5049.9	1584	6	5056.9	83.3 (-37.6, 99.6)
持続感染	1581	9	5021.0	1586	85	4938.3	89.6 (79.3, 95.4)
VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、陰癌又は尖圭コンジローマ	1600	0	5284.0	1599	7	5267.3	100.0 (30.8, 100.0)
尖圭コンジローマ	1600	0	5284.0	1599	7	5267.3	100.0 (30.8, 100.0)

注4) 表1脚注参照

〈免疫原性〉

抗体価と長期間にわたる本剤含有 HPV 型に関連する感染、病変及び疾患の予防効果との相関性については現時点では明確ではない。

免疫応答

18～26歳の女性における免疫原性（国内試験成績）<sup>1)</sup>

18～26歳の女性973例（本剤接種群488例、プラセボ接種群485例）のうち3回目接種の1ヵ月後まで当該 HPV 型に未感染の状態を維持した被験者を対象として、免疫原性を評価した（027試験）。

3回目接種の1ヵ月後までの HPV 6、11、16及び18型の抗体陽転率は、それぞれ99.7%、100.0%、100.0%、99.5%であった。HPV 抗体価の幾何平均（GMT）は、それぞれ390.8 [mMU/mL]、579.8 [mMU/mL]、2396.4 [mMU/mL]、369.0 [mMU/mL] であった。

**9～17歳の女性における免疫原性（国内試験成績）<sup>3)</sup>**

9～17歳の女性107例（本剤接種群82例、プラセボ接種群25例）のうち接種開始時に当該 HPV 型血清抗体陰性であった被験者を対象として、免疫原性を評価した（028試験）。3回目接種の1ヵ月後までの HPV 6、11、16及び18型の抗体陽転率は、それぞれ97.5%、98.8%、98.8%、98.8%であった。GMT は、それぞれ674.5 [mMU/mL]、944.5 [mMU/mL]、4275.4 [mMU/mL]、829.2 [mMU/mL] であった。

また、9～17歳の女性における GMT は、18～26歳の女性における GMT と少なくとも同程度であった。

**免疫反応の持続性（国内試験成績）<sup>1), 3)</sup>**

本剤は18～26歳及び9～17歳の女性において7ヵ月時に HPV 6、11、16及び18型に対する GMT がピークに達し、以後18ヵ月時まで減少し、30ヵ月時にベースラインより高いレベルで安定した。

027試験終了時において HPV 6、11、16及び18型の抗体陽転率は、それぞれ91.8%、97.5%、99.1%、59.3%と HPV 18型では低下したが、HPV 18型による感染及び関連疾患に対しても予防効果を示した。

**免疫応答**

**9～45歳の女性における免疫原性（外国試験成績）<sup>4)</sup>**

9～45歳の女性23,951例（本剤接種群12,634例、プラセボ接種群11,317例）のうち3回目接種の1ヵ月後まで当該 HPV 型に未感染の状態を維持した被験者を対象として、免疫原性を評価した。ただし、9～15歳は接種開始時に当該 HPV 型血清抗体陰性であった被験者を対象とした。9～45歳の女性における3回目接種の1ヵ月後までの HPV 6、11、16及び18型の抗体陽転率は、96.4～99.9%であった。GMT は接種年齢とともに漸減した。これは予測の範囲内であり、通常、ワクチンに対する免疫応答は接種年齢とともに漸減する。年齢に伴う GMT の低下に関わらず、本剤は予防効果を維持した。

**成人女性に対する効果の思春期女性へのブリッジング（外国試験成績）**

10～15歳及び16～23歳の女性における HPV 6、11、16及び18型の免疫原性を比較する試験を実施した。3回目接種の1ヵ月後までの HPV 6、11、16及び18型の抗体陽転率はいずれにおいても99.1～100%であった。10～15歳の女性の GMT は16～23歳の女性の GMT を明らかに上回った。<sup>5)</sup>

統合した免疫原性のデータベースにおいても、同様の結果が得られた。<sup>6)</sup>

以上より、9～15歳の女性における本剤の有効性は、16～26歳の女性で認められた本剤の有効性と同程度であることが示唆された。

**免疫反応の持続性（外国試験成績）**

16～26歳の女性を対象にした臨床試験（007試験）では、HPV 6、11、16及び18型の GMT は7ヵ月時で最も高かった。その後、24ヵ月時まで GMT は低下し、以降は少なくとも60ヵ月時まで安定していた。<sup>7)</sup>

9～45歳の女性を対象にした臨床試験（019試験）において、HPV 6、11、16及び18型の抗体陽転率は7ヵ月時で最も高く、その後減少した。48ヵ月時において、陽転率は9～15歳の女性で最も高く、35～45歳の女性で最も低かった。

また、HPV 18型の抗体陽転率の減少は HPV 6、11及び16型の抗体陽転率の減少より大きかったが、本剤の有効性は高かった。

**妊娠に対する影響**

(1) 外国の臨床試験において、3回接種の完了前に妊娠が判明した場合は、出産後まで残りの接種を延期した。このような非標準的（所定の用法・用量に準拠しない）投与でも、3回投与後の HPV6、11、16及び18型に対する免疫応答は、通常の0、2及び6ヵ月時の接種を受けた女性と同様であった。

(2) 妊娠中の婦人を対象に、対照群を設けて適切に実施された試験はない。しかし、外国の第Ⅲ相臨床試験において、少なくとも1回の妊娠を報告した婦人は3,819人（本剤接種群1,894人、プラセボ接種群1,925人）であった。妊娠の転帰が判明している婦人（人工妊娠中絶を除く）のうち、自然流産、後期胎児死亡又は先天異常であった妊娠の割合は、本剤接種群では22.6%（446/1,973件）、プラセボ接種群では23.1%（460/1,994件）であった。

さらに、推定受胎日が本剤又はプラセボ接種の30日以内と30日を超えた場合に分けて妊娠を評価するため、サブ解析を実施した。推定受胎日が接種後30日以内の妊娠では、本剤接種群において5例の先天異常が認められたのに対し、プラセボ接種群では1例であった。一方、推定受胎日が接種より30日を超えた妊娠では、本剤接種群において40例の先天異常が認められたのに対し、プラセボ接種群では33例に認められた。観察された先天異常の種類は、接種と妊娠の時間的關係にかかわらず、16～45歳までの女性に一般的に認められるものと一致した。

以上より、本剤が受胎能、妊娠及び出生の転帰に有害な影響を及ぼす根拠はない。

**【薬効薬理】**

本剤はヒトパピローマウイルスの L1たん白質からなるウイルス様粒子（VLP）を含有する。この VLP は野生型ウイルス粒子に類似したたん白質であるが、ウイルス由来の DNA を含まないため、細胞への感染能及び増殖能はない。このたん白質は HPV に関連した疾病の原因にはならない。HPV はヒトにのみ感染するが、ヒト以外の動物のパピローマウイルスを用いた試験により、VLP ワクチンは液性免疫を惹起することにより、その効果を発揮すると考えられる。

**【取扱い上の注意】**

**1. 接種前**

- (1) 誤って凍結させたものは品質が変化しているおそれがあるので、使用してはならない。
- (2) 使用前には必ず、異常な混濁、着色、異物の混入その

他の異常がないかを確認すること。本剤は振り混ぜた後、白濁した液剤である。異物や着色が認められた場合には、破棄すること。

- (3) 冷蔵庫から取り出し室温になってから使用すること。
- (4) 冷蔵庫から取り出した後は速やかに使用すること。冷蔵庫から取り出し（25度以下）、72時間以上放置してはならない。

## 2. 接種時

一度針を刺したものは、速やかに使用すること。

## 【包装】

バイアル0.5mL：1本

## 【主要文献】

- 1) 国内第Ⅱ相臨床試験[027試験]（社内資料）
- 2) 海外第Ⅲ相臨床試験[013, 015, 019試験]（社内資料）
- 3) 国内第Ⅱ相臨床試験[028試験]（社内資料）
- 4) 海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験[007, 013, 015, 016, 018, 019試験]（社内資料）
- 5) Block SL et al.: Pediatrics, 118(5): 2135, 2006
- 6) Giuliano AR et al.: J Infect Dis, 196(8): 1153, 2007
- 7) Olsson SE et al.: Vaccine, 25: 4931, 2007
- 8) 海外第Ⅲ相臨床試験[013, 015試験]（社内資料）

## 【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

MSD株式会社 MSDカスタマーサポートセンター  
東京都千代田区九段北1-13-12

医療関係者の方：フリーダイヤル0120-024-961

<受付時間>9:00～18:00（土日祝日・当社休日を除く）

製造販売元

**MSD株式会社**

東京都千代田区九段北1-13-12



20XX年XX月作成

ウイルスワクチン類  
**ガーダシル®** 水性懸濁筋注シリンジ

日本標準商品分類番号

GARDASIL® Aqueous Suspension for  
 Intramuscular Injection Syringe

承認番号	
薬価収載	適用外
販売開始	

貯法：遮光、2～8°C、凍結を避けること  
 （「取扱い上の注意」の項参照）

有効期間：3年

最終有効年月日：外箱に表示

生物学的製剤基準  
 組換え沈降4価ヒトパピローマウイルス様粒子  
 ワクチン（酵母由来）

**【接種不適合者（予防接種を受けることが適当でない者）】**  
 被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、  
 接種を行ってはならない。

- (1) 明らかな発熱を呈している者
- (2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- (3) 本剤の成分に対して過敏症を呈したことがある者
- (4) 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

- 子宮頸癌（扁平上皮細胞癌及び腺癌）及びその前駆病変（子宮頸部上皮内腫瘍（CIN）1、2及び3並びに上皮内腺癌（AIS））
- 外陰上皮内腫瘍（VIN）1、2及び3並びに陰上皮内腫瘍（VaIN）1、2及び3
- 尖圭コンジローマ

**【製法の概要及び組成・性状】**

**1. 製法の概要**

本剤は、高度に精製した4価の組換えヒトパピローマウイルス（HPV）6、11、16及び18型 L1たん白質ウイルス様粒子（VLP）からなる無菌の懸濁液である。L1たん白質は遺伝子組換え技術から得られた酵母（*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5、菌株1895）を培養して製造され、自己集合により VLP を構築する。各型の VLP は精製後、アルミニウムを含有するアジュバント（非晶質のアルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩）に吸着させ、緩衝液と混合、製剤化して本剤とする。また本剤は製造工程で、ウシの乳由来成分（D-ガラクトース及びカザミノ酸）を使用している。

**2. 組成**

本剤は、0.5mL 中に下記の成分・分量を含有する。

	成分	分量
有効成分	ヒトパピローマウイルス6型 L1たん白質ウイルス様粒子	20µg
	ヒトパピローマウイルス11型 L1たん白質ウイルス様粒子	40µg
	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	40µg
	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
添加物	アルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩（アルミニウムとして）	225µg
	塩化ナトリウム（安定剤）	9.56mg
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物（緩衝剤）	1.05mg
	ポリソルベート80（安定剤）	50µg
	ホウ砂（緩衝剤）	35µg

**3. 性状**

振り混ぜるとき、均等に白濁する。

pH：5.7～6.7

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約2

**【効能・効果】**

ヒトパピローマウイルス6、11、16及び18型の感染に起因する以下の疾患の予防

**<効能・効果に関連する接種上の注意>**

- (1) HPV6、11、16及び18型以外の HPV 感染に起因する子宮頸癌又はその前駆病変等の予防効果は確認されていない。
- (2) 接種時に感染が成立している HPV の排除及び既に生じている HPV 関連の病変の進行予防効果は期待できない。
- (3) 本剤の接種は定期的な子宮頸癌検診の代わりとなるものではない。本剤接種に加え、子宮頸癌検診の受診や HPV への曝露、性感染症に対し注意することが重要である。
- (4) 本剤の予防効果の持続期間は確立していない。

**【用法・用量】**

9歳以上の女性に、1回0.5mL を合計3回、筋肉内に注射する。通常、2回目は初回接種の2ヵ月後、3回目は6ヵ月後に同様の用法で接種する。

**<用法・用量に関連する接種上の注意>**

1. 接種間隔  
 1年以内に3回の接種を終了することが望ましい。なお、本剤の2回目及び3回目の接種が初回接種の2ヵ月後及び6ヵ月後にできない場合、2回目接種は初回接種から少なくとも1ヵ月以上、3回目接種は2回目接種から少なくとも3ヵ月以上間隔を置いて実施すること。
2. 他のワクチン製剤との接種間隔  
 生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔を置いて本剤を接種すること。ただし、医師が必要と認めた場合には、同時に接種することができる（なお、本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない）。

**【接種上の注意】**

1. 接種要注者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）  
 被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判定を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応及び有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。

- (1) 血小板減少症や凝固障害を有する者〔本剤接種後に出血があらわれるおそれがある。〕
- (2) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
- (3) 予防接種で接種後 2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
- (4) 過去に痙攣の既往のある者
- (5) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者〔免疫抑制療法、遺伝的欠損、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染あるいは他の要因のいずれかによる免疫応答障害を有する被接種者は、能動免疫に対する抗体産生反応が低下することがある（「相互作用」の項参照）。また、HIV 感染者に対する本剤の安全性、免疫原性及び有効性は十分に評価されていない。〕
- (6) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への接種」の項参照〕

**2. 重要な基本的注意**

- (1) 本剤は「予防接種実施規則」及び「定期の予防接種実施要領」に準拠して使用すること。
- (2) 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。
- (3) 被接種者又はその保護者に、接種部位を清潔に保つよう指導すること。また、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、痙攣等の異常な症状を呈した場合は、速やかに医師へ連絡するよう指導すること。
- (4) ワクチン接種直後又は接種後に注射による心因性反応を含む血管迷走神経反射として失神があらわれることがある。失神による転倒を避けるため、接種後30分程度は座らせるなどした上で被接種者の状態を観察することが望ましい。〔「副反応」の項参照〕
- (5) 本剤と他の HPV ワクチンの互換性に関する安全性、免疫原性、有効性のデータはない。

**3. 相互作用**

〔併用注意〕（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
免疫抑制剤 コルチコステロイド 代謝拮抗剤 アルキル化剤 細胞毒性剤	抗体産生反応が低下する可能性がある。	本剤は、被接種者に抗原を接種し、抗体を産生させることを目的としている。免疫抑制剤等により、免疫機能が低下することから、これらの薬剤との併用では、十分な免疫応答が得られないおそれがある。

**4. 副反応**

**国内臨床試験**

本剤接種後5日間に注射部位にて特定された症状の副反応は、562例中479例（85.2%）に認められ、主なものは疼痛465例（82.7%）、紅斑180例（32.0%）、腫脹159例（28.3%）、そう痒感36例（6.4%）、出血10例（1.8%）、不快感9例（1.6%）であった。また、本剤接種後15日間に、全身性の副反応は562例中75例（13.3%）に認められ、主なものは発熱32例（5.7%）、頭痛21例（3.7%）であった。臨床検査値異常変動は、561例中4例（0.7%）に認められ、白血球数増加560例中2例（0.4%）等であった。

**外国臨床試験**

外国の6臨床試験（5プラセボ対照）において、被験者は組入れ日及び2ヵ月後、6ヵ月後に本剤又はプラセボを接種された。1試験を除くすべての試験において、各接種後14日間のワクチン日誌の調査を用いて安全性を評価した。ワクチン日誌の調査には、9～45歳の女性被験者6,995人が参加した。本剤接種後5日間に注射部位にて特定された主な症状の副反応は疼痛（81.5%）、腫脹（23.5%）、紅斑（21.9%）、血腫（2.9%）及びそう痒感（2.7%）であった。また、本剤接種後15日間に認められた主な全身性の副反応は頭痛（20.5%）、発熱（10.1%）、悪心（3.7%）、浮動性めまい（2.9%）及び四肢痛（1.5%）であった。

**(1) 重大な副反応**

次のような副反応があらわれることがあるので、接種後は観察を十分にを行い、異常が認められた場合は、適切な処置を行うこと。

- 1) 過敏症反応（アナフィラキシー反応（頻度不明）、アナフィラキシー様反応（頻度不明）、気管支痙攣（頻度不明）、蕁麻疹（頻度不明）等）
- 2) ギラン・バレー症候群（頻度不明）
- 3) 血小板減少性紫斑病（頻度不明）
- 4) 急性散在性脳脊髄炎（頻度不明）

**(2) その他の副反応**

種類／頻度	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明 <sup>†</sup>
全身症状		発熱		無力症、悪寒、疲労、倦怠感
局所症状（注射部位）	疼痛、紅斑、腫脹	そう痒感、出血、不快感	硬結	血腫
精神神経系		頭痛		失神（強直間代運動を伴うことがある）、浮動性めまい

筋・骨格系			四肢痛、筋骨格硬直	関節痛、筋肉痛
消化器			下痢、腹痛	嘔吐、悪心
血液				リンパ節症
感染症				蜂巣炎
臨床検査			白血球数増加	

↑自発報告及び外国臨床試験でのみ認められた副反応

5. 高齢者への接種

高齢者に対する有効性及び安全性は確立していない。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種

(1) 妊娠している婦人には接種を避けること。予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。〔妊娠中の接種に関する安全性は確立していない。〕

(2) 本剤及び本剤に対する抗体がヒト乳汁中へ移行するかは不明である。授乳婦には予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。

7. 小児等への接種

9歳未満の小児に対する有効性及び安全性は確立していない。

8. 接種時の注意

(1) 接種時：

- 1) 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。本剤は筋肉内へ投与すること。皮下注射又は静脈注射はしないこと。
- 2) 本剤は供給時の状態で使用し、希釈又は溶解する必要はない。0.5 mLを投与すること。
- 3) 使用前に十分に振り混ぜること。懸濁状態を維持するため、振り混ぜた後、速やかに投与すること。

(2) 接種部位：

- 1) 接種部位は、通常、上腕三角筋又は大腿四頭筋とし、アルコールで消毒した後、接種する。
- 2) 組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。
  - ・ 神経走行部位を避けること。
  - ・ 注射針を刺入したとき、激痛の訴えや血液の逆流がみられた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

【臨床成績】

〈有効性〉

臨床試験（国内試験成績）<sup>1)</sup>

18～26歳の女性1,021例を対象としたプラセボ対照二重盲検群間比較試験（027試験）を行い、本剤の有効性を評価した。本試験のフォローアップ期間の中央値は2.5年であった。

HPV 6、11、16及び18型に対する有効性の主要評価については、1年以内に本剤接種を3回とも受け、治験実施計画

書から重大な逸脱がなく、また該当する各 HPV 型に対して、初回接種前から3回目接種の1ヵ月後（7ヵ月時）にわたり、未感染の状態を維持した被験者を対象として、Per-Protocol Efficacy（PPE）解析が行われた。有効性の評価は7ヵ月時の来院の後から実施された。

予防効果（国内試験成績）<sup>1)</sup>

主要評価項目である HPV 6、11、16及び18型に関連した持続感染又は生殖器疾患（子宮頸部、膣又は外陰上皮内腫瘍又はこれらに関連した癌、上皮内腺癌及び尖圭コンジローマ）の発生率低下に本剤は有効であった（表1）。

表1 各 HPV 型に関連した持続感染又は生殖器疾患に対する予防効果<sup>注1)</sup>（国内試験成績）

評価項目	本剤			プラセボ			予防効果(%) (95%CI)
	被験者数	発生例数	観察人年	被験者数	発生例数	観察人年	
HPV 6、11、16及び18型関連							
持続感染及び生殖器疾患	419	3	776.4	422	24	769.1	87.6 (59.2, 97.6)
持続感染	418	3	752.3	422	23	737.2	87.2 (57.7, 97.5)
生殖器疾患	419	0	780.8	422	5	789.6	100.0 (-10.4, 100.0)
HPV 16及び18型関連							
持続感染及び生殖器疾患	415	1	771.9	417	18	763.8	94.5 (65.2, 99.9)
持続感染	414	1	746.3	416	18	731.7	94.6 (65.5, 99.9)
HPV 6及び11型関連							
持続感染及び生殖器疾患	400	2	743.0	376	7	698.5	73.1 (-41.1, 97.3)
持続感染	399	2	718.4	376	6	671.0	68.9 (-74.1, 96.9)

注1) 予防効果 = (1 - (本剤群のイベント発生数/本剤群の追跡期間) / (プラセボ群のイベント発生数/プラセボ群の追跡期間)) × 100 (%)

臨床試験（外国試験成績）<sup>2)</sup>

第Ⅲ相試験として、無作為化プラセボ対照二重盲検試験である FUTURE（Females United To Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease）Ⅰ、Ⅱ及びⅢ試験を行い、5,442例（FUTURE Ⅰ）及び12,157例（FUTURE Ⅱ）の16～26歳、並びに3,817例（FUTURE Ⅲ）の24～45歳の女性において有効性を評価した。各試験のフォローアップ期間の中央値は FUTURE Ⅰ、FUTURE Ⅱ及び FUTURE Ⅲにおいて、それぞれ3.0、3.0及び4.0年であった。

HPV 6、11、16及び18型に対する有効性の主要評価については、1年以内に本剤接種を3回とも受け、治験実施計画書から重大な逸脱がなく、また該当する各 HPV 型に対して、初回接種前から3回目接種の1ヵ月後（7ヵ月時）にわたり、未感染の状態を維持した被験者を対象として、Per-Protocol Efficacy（PPE）解析が行われた。有効性の評価は7ヵ月時の来院の後から実施された。

予防効果（外国試験成績）<sup>2)</sup>

16～24歳の女性を対象とした FUTURE Ⅰ試験の主要評価項目である HPV 6、11、16及び18型に関連した CIN 1/2、



非浸潤子宮頸癌（CIN 3及びAIS）並びに、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、膣癌及び尖圭コンジローマの発生率低下に、本剤は有効であった。（表2）

16～26歳の女性を対象とした FUTURE II 試験の主要評価項目である HPV 16及び18型に関連した CIN 2/3及びAISの発生率低下に、本剤は有効であった。また、HPV 6、11、16及び18型に関連した CIN 1/2、非浸潤子宮頸癌（CIN 3及びAIS）並びに、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、膣癌及び尖圭コンジローマの発生率低下に対しても、本剤は有効であった。（表3）

24～45歳の女性を対象とした FUTURE III 試験の主要評価項目である HPV 6、11、16及び18型に関連した持続感染、CIN 1/2、非浸潤子宮頸癌（CIN 3及びAIS）並びに、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、膣癌及び尖圭コンジローマの発生率低下に、本剤は有効であった。（表4）

表2 各 HPV 型に関連した CIN 1/2/3、AIS、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、膣癌及び尖圭コンジローマに対する予防効果<sup>注2)</sup> (FUTURE I 試験)

評価項目	本剤			プラセボ			予防効果(%) (95%CI)
	被験者数	発生例数	観察人年	被験者数	発生例数	観察人年	
HPV 6、11、16及び18型関連							
CIN 1/2/3又はAIS	2241	0	6575.4	2258	77	6548.4	100.0 (95.1, 100.0)
VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、膣癌又は尖圭コンジローマ	2261	0	6820.4	2279	74	6776.5	100.0 (94.9, 100.0)
CIN 1	2241	0	6575.4	2258	57	6553.8	100.0 (93.3, 100.0)
CIN 2/3	2241	0	6575.4	2258	39	6574.6	100.0 (90.1, 100.0)
VIN 1	2261	0	6820.4	2279	4	6862.7	100.0 (-52.4, 100.0)
VIN 2/3	2261	0	6820.4	2279	7	6859.5	100.0 (30.2, 100.0)
VaIN 1	2261	0	6820.4	2279	8	6859.4	100.0 (41.1, 100.0)
VaIN 2/3	2261	0	6820.4	2279	6	6863.8	100.0 (14.5, 100.0)
尖圭コンジローマ	2261	0	6820.4	2279	58	6798.9	100.0 (93.5, 100.0)

注2) 表1脚注参照

表3 各 HPV 型に関連した CIN 2/3、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、膣癌又は尖圭コンジローマに対する予防効果<sup>注3)</sup> (FUTURE II 試験)

評価項目	本剤			プラセボ			予防効果(%) (95%CI)
	被験者数	発生例数	観察人年	被験者数	発生例数	観察人年	
HPV 16及び18型関連							
CIN 2/3又はAIS	5306	2	15657.3	5262	63	15479.3	96.9 (88.2, 99.6)
HPV 6、11、16及び18型関連							

CIN 1/2/3又はAIS	5388	9	15881.1	5374	145	15744.0	93.8 (88.0, 97.2)
VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、膣癌又は尖圭コンジローマ	5404	2	16219.2	5390	150	16026.1	98.7 (95.2, 99.8)
CIN 1	5388	7	15881.3	5374	111	15752.5	93.7 (86.7, 97.5)
CIN 2/3	5388	2	15888.4	5374	70	15783.1	97.2 (89.4, 99.7)
VIN 1	5404	0	16222.5	5390	12	16178.4	100.0 (64.1, 100.0)
VIN 2/3	5404	0	16222.5	5390	6	16187.4	100.0 (15.3, 100.0)
VaIN 1	5404	0	16222.5	5390	4	16190.4	100.0 (-51.2, 100.0)
VaIN 2/3	5404	0	16222.5	5390	4	16189.8	100.0 (-51.2, 100.0)
尖圭コンジローマ	5404	2	16219.2	5390	132	16050.5	98.5 (94.5, 99.8)

注3) 表1脚注参照

表4 各 HPV 型に関連した持続感染、CIN 1/2/3、AIS、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、膣癌及び尖圭コンジローマに対する予防効果<sup>注4)</sup> (FUTURE III 試験)

評価項目	本剤			プラセボ			予防効果(%) (95%CI)
	被験者数	発生例数	観察人年	被験者数	発生例数	観察人年	
HPV 6、11、16及び18型関連							
持続感染、CIN 1/2/3、AIS 又は VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、膣癌又は尖圭コンジローマ	1601	10	5273.7	1599	86	5136.5	88.7 (78.1, 94.8)
CIN 1/2/3又はAIS	1581	1	5049.9	1584	17	5050.5	94.1 (62.5, 99.9)
CIN 2/3又はAIS	1581	1	5049.9	1584	6	5056.9	83.3 (-37.6, 99.6)
持続感染	1581	9	5021.0	1586	85	4938.3	89.6 (79.3, 95.4)
VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、膣癌又は尖圭コンジローマ	1600	0	5284.0	1599	7	5267.3	100.0 (30.8, 100.0)
尖圭コンジローマ	1600	0	5284.0	1599	7	5267.3	100.0 (30.8, 100.0)

注4) 表1脚注参照

#### 〈免疫原性〉

抗体価と長期間にわたる本剤含有 HPV 型に関連する感染、病変及び疾患の予防効果との相関性については現時点では明確ではない。

#### 免疫応答

18～26歳の女性における免疫原性（国内試験成績）<sup>1)</sup>

18～26歳の女性973例（本剤接種群488例、プラセボ接種群485例）のうち3回目接種の1ヵ月後まで当該 HPV 型に未感染の状態を維持した被験者を対象として、免疫原性を評価した（027試験）。

3回目接種の1ヵ月後までの HPV 6、11、16及び18型の抗体陽転率は、それぞれ99.7%、100.0%、100.0%、99.5%であった。HPV 抗体価の幾何平均（GMT）は、それぞれ390.8 [mMU/mL]、579.8 [mMU/mL]、2396.4 [mMU/mL]、369.0 [mMU/mL] であった。

**9～17歳の女性における免疫原性（国内試験成績）<sup>3)</sup>**

9～17歳の女性107例（本剤接種群82例、プラセボ接種群25例）のうち接種開始時に当該 HPV 型血清抗体陰性であった被験者を対象として、免疫原性を評価した（028試験）。3回目接種の1ヵ月後までの HPV 6、11、16及び18型の抗体陽転率は、それぞれ97.5%、98.8%、98.8%、98.8%であった。GMT は、それぞれ674.5 [mMU/mL]、944.5 [mMU/mL]、4275.4 [mMU/mL]、829.2 [mMU/mL] であった。

また、9～17歳の女性における GMT は、18～26歳の女性における GMT と少なくとも同程度であった。

**免疫反応の持続性（国内試験成績）<sup>1), 3)</sup>**

本剤は18～26歳及び9～17歳の女性において7ヵ月時に HPV 6、11、16及び18型に対する GMT がピークに達し、以後18ヵ月時まで減少し、30ヵ月時にベースラインより高いレベルで安定した。

027試験終了時において HPV 6、11、16及び18型の抗体陽転率は、それぞれ91.8%、97.5%、99.1%、59.3%と HPV 18型では低下したが、HPV 18型による感染及び関連疾患に対しても予防効果を示した。

**免疫応答**

**9～45歳の女性における免疫原性（外国試験成績）<sup>4)</sup>**

9～45歳の女性23,951例（本剤接種群12,634例、プラセボ接種群11,317例）のうち3回目接種の1ヵ月後まで当該 HPV 型に未感染の状態を維持した被験者を対象として、免疫原性を評価した。ただし、9～15歳は接種開始時に当該 HPV 型血清抗体陰性であった被験者を対象とした。9～45歳の女性における3回目接種の1ヵ月後までの HPV 6、11、16及び18型の抗体陽転率は、96.4～99.9%であった。GMT は接種年齢とともに漸減した。これは予測の範囲内であり、通常、ワクチンに対する免疫応答は接種年齢とともに漸減する。年齢に伴う GMT の低下に関わらず、本剤は予防効果を維持した。

**成人女性に対する効果の思春期女性へのブリッジング（外国試験成績）**

10～15歳及び16～23歳の女性における HPV 6、11、16及び18型の免疫原性を比較する試験を実施した。3回目接種の1ヵ月後までの HPV 6、11、16及び18型の抗体陽転率はいずれにおいても99.1～100%であった。10～15歳の女性の GMT は16～23歳の女性の GMT を明らかに上回った。<sup>5)</sup>

統合した免疫原性のデータベースにおいても、同様の結果が得られた。<sup>6)</sup>

以上より、9～15歳の女性における本剤の有効性は、16～26歳の女性で認められた本剤の有効性と同程度であることが示唆された。

**免疫反応の持続性（外国試験成績）**

16～26歳の女性を対象にした臨床試験（007試験）では、HPV 6、11、16及び18型の GMT は7ヵ月時で最も高かった。その後、24ヵ月時まで GMT は低下し、以降は少なくとも60ヵ月時まで安定していた。<sup>7)</sup>

9～45歳の女性を対象にした臨床試験（019試験）において、HPV 6、11、16及び18型の抗体陽転率は7ヵ月時で最も高く、その後減少した。48ヵ月時において、陽転率は9～15歳の女性で最も高く、35～45歳の女性で最も低かった。

また、HPV 18型の抗体陽転率の減少は HPV 6、11及び16型の抗体陽転率の減少より大きかったが、本剤の有効性は高かった。

**妊娠に対する影響**

(1) 外国の臨床試験において、3回接種の完了前に妊娠が判明した場合は、出産後まで残りの接種を延期した。このような非標準的（所定の用法・用量に準拠しない）投与でも、3回投与後の HPV6、11、16及び18型に対する免疫応答は、通常の0、2及び6ヵ月時の接種を受けた女性と同様であった。

(2) 妊娠中の婦人を対象に、対照群を設けて適切に実施された試験はない。しかし、外国の第Ⅲ相臨床試験において、少なくとも1回の妊娠を報告した婦人は3,819人（本剤接種群1,894人、プラセボ接種群1,925人）であった。妊娠の転帰が判明している婦人（人工妊娠中絶を除く）のうち、自然流産、後期胎児死亡又は先天異常であった妊娠の割合は、本剤接種群では22.6%（446/1,973件）、プラセボ接種群では23.1%（460/1,994件）であった。

さらに、推定受胎日が本剤又はプラセボ接種の30日以内と30日を超えた場合に分けて妊娠を評価するため、サブ解析を実施した。推定受胎日が接種後30日以内の妊娠では、本剤接種群において5例の先天異常が認められたのに対し、プラセボ接種群では1例であった。一方、推定受胎日が接種より30日を超えた妊娠では、本剤接種群において40例の先天異常が認められたのに対し、プラセボ接種群では33例に認められた。観察された先天異常の種類は、接種と妊娠の時間的關係にかかわらず、16～45歳までの女性に一般的に認められるものと一致した。

以上より、本剤が受胎能、妊娠及び出生の転帰に有害な影響を及ぼす根拠はない。

**【薬効薬理】**

本剤はヒトパピローマウイルスの L1たん白質からなるウイルス様粒子（VLP）を含有する。この VLP は野生型ウイルス粒子に類似したたん白質であるが、ウイルス由来の DNA を含まないため、細胞への感染能及び増殖能はない。このたん白質は HPV に関連した疾病の原因にはならない。HPV はヒトにのみ感染するが、ヒト以外の動物のパピローマウイルスを用いた試験により、VLP ワクチンは液性免疫を惹起することにより、その効果を発揮すると考えられる。

**【取扱い上の注意】**

**1. 接種前**

- (1) 誤って凍結させたものは品質が変化しているおそれがあるので、使用してはならない。
- (2) 使用前には必ず、異常な混濁、着色、異物の混入その

他の異常がないかを確認すること。本剤は振り混ぜた後、白濁した液剤である。異物や着色が認められた場合には、破棄すること。

- (3) 冷蔵庫から取り出し室温になってから使用すること。
- (4) 冷蔵庫から取り出した後は速やかに使用すること。冷蔵庫から取り出し（25度以下）、72時間以上放置してはならない。

## 2. 接種時

使用前に十分に振り混ぜること。針を時計回りにシリンジに完全に差し込み、用法・用量に従い全量を投与する。

## 【包装】

シリンジ0.5mL：1本

## 【主要文献】

- 1) 国内第Ⅱ相臨床試験[027試験]（社内資料）
- 2) 海外第Ⅲ相臨床試験[013, 015, 019試験]（社内資料）
- 3) 国内第Ⅱ相臨床試験[028試験]（社内資料）
- 4) 海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験[007, 013, 015, 016, 018, 019試験]（社内資料）
- 5) Block SL et al.: Pediatrics, 118(5): 2135, 2006
- 6) Giuliano AR et al.: J Infect Dis, 196(8): 1153, 2007
- 7) Olsson SE et al.: Vaccine, 25: 4931, 2007
- 8) 海外第Ⅲ相臨床試験[013, 015試験]（社内資料）

## 【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

MSD株式会社 MSDカスタマーサポートセンター  
東京都千代田区九段北1-13-12

医療関係者の方：フリーダイヤル0120-024-961

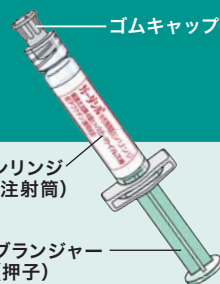
<受付時間>9:00～18:00（土日祝日・当社休日を除く）

製造販売元

**MSD株式会社**

東京都千代田区九段北1-13-12

# ガーダシル®水性懸濁筋注シリンジの 使用方法



## 本剤は筋注用です

**ガーダシル®** 水性懸濁筋注シリンジ  
組換え沈降4価ヒトパピローマウイルス様  
粒子ワクチン(酵母由来)

### 1 冷蔵庫から取り出し、室温に戻してから速やかに使用します。

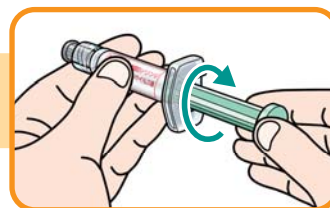
- 誤って凍結させたものは品質が変化しているおそれがあるので使用しないでください。
- ワクチン名、製造番号、最終有効年月日を確認してください。
- 最終有効年月日が過ぎたものは使用しないでください。

### 2 予防接種(筋注用)の注射針を用意します。

- 注射針は添付されていません。
- 筋肉内接種には23G~25Gの注射針が推奨されます。27Gより細いものは懸濁液が通らない可能性があるためお勧めできません。
- 被接種者の年齢や体型を考慮し、注射針は筋肉内に十分達する長さのものを選んでください。

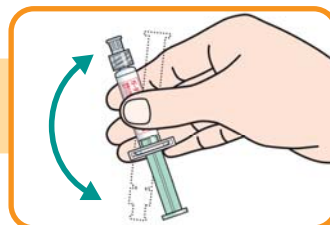
### 3 包装箱からシリンジを取り出し、 プランジャー(押子)が緩んでいないか確認します。

- 緩んでいる場合には、プランジャーを時計回りに回転し、しっかり固定させてください。
- 緩んでいる場合でも、本品の品質に問題はありません。



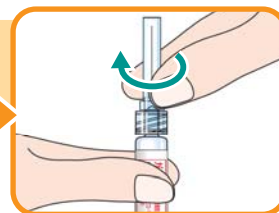
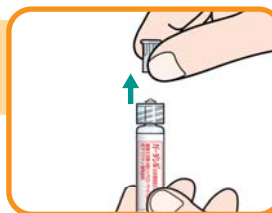
### 4 異常がないかを確認してから、 振り混ぜて均一にします。

- 異常な混濁、着色、異物の混入などが認められた場合は使用しないでください。



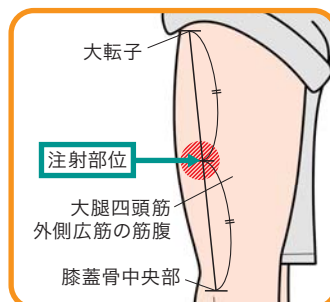
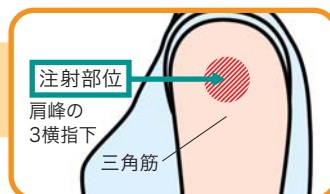
### 5 用意した注射針を時計回りに差し込み、 しっかり固定します。

- シリンジ本体を持って、先端部にあるゴムキャップを外し、注射針を差し込んでください。



### 6 注射針キャップを外し、全量を筋肉内注射します。

- シリンジ内の気泡を除去する場合には、注射液を減じないように注意してください。
- 皮膚面に垂直に針を刺し、上腕三角筋または大腿四頭筋に筋肉内注射してください。
- 三角筋または四頭筋に針が十分達するように刺入してください。
- 静脈内または皮下には接種しないでください。



### 7 使い終わったら、医療廃棄物として適切に廃棄します。

- シリンジ及び注射針は、医療廃棄物扱いです。

## 目次

	頁
2 効能・効果（案）及びその設定根拠 .....	2
2.1 効能・効果（案） .....	2
2.2 効能・効果（案）の設定根拠 .....	2
3 用法・用量（案）及びその設定根拠 .....	4
3.1 用法・用量（案） .....	4
3.2 用法・用量（案）の設定根拠 .....	4
4 接種上の注意（案）及びその設定根拠 .....	12
4.1 接種上の注意（案）及びその設定根拠（バイアル） .....	12

## 2 効能・効果（案）及びその設定根拠

### 2.1 効能・効果（案）

ヒトパピローマウイルス6、11、16及び18型の感染に起因する以下の疾患の予防

- 子宮頸癌（扁平上皮細胞癌及び腺癌）及びその前駆病変（子宮頸部上皮内腫瘍（CIN）1、2及び3並びに上皮内腺癌（AIS））
- 外陰上皮内腫瘍（VIN）1、2及び3並びに膣上皮内腫瘍（VaIN）1、2及び3
- 尖圭コンジローマ

### 2.2 効能・効果（案）の設定根拠

本剤の効能・効果（案）は海外及び国内の臨床試験成績に基づいて設定した。

海外における V501の有効性は、第Ⅱ相及び第Ⅲ相無作為化プラセボ対照二重盲検試験の4試験（005試験、007試験、013試験及び015試験）で評価された。第Ⅱ相試験では V501に含まれる HPV 16型に対する有効性が005試験（女性2,391例）において評価され、V501に含まれる HPV すべての型に対する有効性は007試験（女性551例）で評価された。第Ⅲ相試験では、2つの試験が FUTURE（Females United To Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease）試験として実施され、013試験（FUTURE I）において女性5,442例、015試験（FUTURE II）において女性12,157例で有効性が評価された。

4試験（005試験、007試験、013試験及び015試験）の合計で、組入れ時に16～26歳であった20,541例の女性を対象に有効性を評価した。治験開始時の血清検査、PCR 検査に関係なく、1回以上のワクチン接種を受け、初回接種後1ヵ月後以降に来院があった集団（一般集団に近似した集団）において、各試験の追跡期間の中央値は、005試験、007試験、013試験及び015試験でそれぞれ4.0、3.0、3.0及び3.0年であった。被験者は Day1、Month 2及び Month 6に治験薬を投与された。いずれの試験においてもスクリーニング期がなかったため、組入れ前に既に HPV に感染していた被験者も含まれた。組入れ時に4種類の HPV 型のいずれにも感染していない被験者は全体の73%であり、これらの非感染者は V501に含まれる4種類の HPV 型すべての感染及び関連する病変発生のリスクを有していた。

組入れ1年以内にV501の3回接種をすべて受け、治験実施計画書から大きな逸脱がなく、評価項目に関連するHPVの型に対して初回接種前から3回目接種の1ヵ月後（Month 7）まで未感染状態であった被験者において、子宮頸部又は性器周辺部病変に対する予防効果及びその95%信頼区間（95% CI）は以下のとおりであった[表1.8: 1]。



表1.8: 1 子宮頸部又は性器周辺部病変に対する予防効果及びその95%信頼区間

疾患	予防効果 (95%信頼区間)
HPV 16型及び18型に関連した CIN グレード2及び3並びに AIS	98.2% (93.5%, 99.8%) **
HPV 16型に関連した CIN グレード2及び3並びに AIS	97.9% (92.3%, 99.8%) **
HPV 18型に関連した CIN グレード2及び3並びに AIS	100.0% (86.6%, 100%) *
HPV 16型及び18型に関連した VIN グレード2及び3	100.0% (55.5%, 100%) *
HPV 16型及び18型に関連した VaIN グレード2及び3	100.0% (49.5%, 100%) *
HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN グレード1、2、3及び AIS	96.0% (92.3%, 98.2%) *
HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した 性器周辺部病変（尖圭コンジローマ、VIN、VaIN、外陰癌、膣癌）	99.1% (96.8%, 99.9%) *
HPV 6型及び11型に関連した 尖圭コンジローマ	99.0% (96.2%, 99.9%) *
* 3試験（007試験、013試験及び015試験）の併合解析データ ** 4試験（005試験、007試験、013試験及び015試験）の併合解析データ HPV = ヒトパピローマウイルス、CIN = 子宮頸部上皮内腫瘍、AIS = 子宮頸部上皮内腺癌、VIN = 外陰上皮内腫瘍、 VaIN = 膣上皮内腫瘍	

子宮頸部上皮内腫瘍グレード2、3及び子宮頸部上皮内腺癌は、それぞれ子宮頸部の浸潤性扁平上皮細胞癌及び浸潤性腺癌の前駆病変である。これらの前癌病変を検出し、除去する二次予防の処置を実施することが重要であることから、子宮頸部上皮内腫瘍グレード2、3及び子宮頸部上皮内腺癌が、HPV ワクチンによる子宮頸癌の予防を証明するのに適切なエンドポイントである。同様に、外陰上皮内腫瘍グレード2、3及び膣上皮内腫瘍グレード2、3は、HPV に関連する外陰癌、膣癌の前駆病変であり、HPV ワクチンによる外陰癌、膣癌の予防を証明するのに最適なエンドポイントである。

以上より、海外において、V501の接種は、HPV 16型及び18型による子宮頸癌、外陰癌、膣癌、HPV 6型及び11型による尖圭コンジローマ、HPV 6型、11型、16型及び18型による子宮頸部上皮内腫瘍グレード1、2、3、子宮頸部上皮内腺癌、外陰上皮内腫瘍グレード1、2、3並びに膣上皮内腫瘍グレード1、2、3に対し、発生をほぼ完全に抑制（96%～100%）し、本剤の予防効果が示された。また、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変について評価した007試験において、V501の接種により95.8%（95%信頼区間：83.8%, 99.5%）の高い感染予防効果が初回接種の60ヵ月後（Month 60）のフォローアップ時においても認められ

た。

一方、日本では、18～26歳の女性を対象として1,021例を組み入れた第Ⅱ相無作為化プラセボ対照二重盲検試験（027試験）において、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染及び生殖器疾患（子宮頸部、膣又は外陰上皮内腫瘍又はこれらに関連した癌、上皮内腺癌及び尖圭コンジローマ）に関する複合イベントの発生率を評価した。組入れ1年以内にV501の3回接種をすべて受け、治験実施計画書から大きな逸脱がなく、評価項目に関連するHPVの型に対して初回接種前から3回接種の1ヵ月後（Month 7）まで未感染（HPV DNA PCR 陰性）であり、かつ初回接種前に血清抗体反応陰性であった被験者集団（PPE 解析対象集団）において、複合イベントの発生率はV501群（n=419）で0.4/100人年、プラセボ群（n=422）で3.1/100人年であり、複合イベントに対するV501の予防効果は87.6%（95% CI: 59.2%, 97.6%）であった。この027試験の予防効果は、海外007試験において認められたHPV 6型、11型、16型又は18型に関連した持続感染及び生殖器疾患（子宮頸部、膣又は外陰上皮内腫瘍又はこれらに関連した癌、上皮内腺癌及び尖圭コンジローマ）に対する予防効果と大きな差はなく類似していた。また、評価項目に関連するHPVの型に対して初回接種前からMonth 7まで未感染（HPV DNA PCR 陰性）であり、かつ初回接種前に血清抗体反応陰性であった027試験の被験者集団（PPI 解析対象集団）において、Month 7の各HPV型（6型、11型、16型及び18型）に対する血清抗体価の幾何平均はV501群においてHPV 6型が390.8 mMU/mL、HPV 11型が579.8 mMU/mL、HPV 16型が2396.4 mMU/mL及びHPV 18型が369.0 mMU/mLであり、プラセボ群と比べ有意に高い値を示した（いずれもP<0.001）。この027試験で示されたV501の免疫原性は、海外臨床試験（012試験）のMonth 7における各HPV型（6型、11型、16型及び18型）の免疫原性と大きな差はなかった。

これらのことより、日本人女性においても、海外女性と同様にV501の有効性が期待できることから、日本においてV501の効能・効果を海外と同様に設定することは妥当と考えた。

### 3 用法・用量（案）及びその設定根拠

#### 3.1 用法・用量（案）

9歳以上の女性に、1回0.5mLを合計3回、筋肉内に注射する。通常、2回目は初回接種の2ヵ月後、3回目は6ヵ月後に同様の用法で接種する。

#### 3.2 用法・用量（案）の設定根拠

海外007試験において、16～23歳の健康な女性を対象にV501の用量漸増及び用量反応試験を3つの用量（HPV 6型/11型/16型/18型L1 capsidたん白質 = 20/40/40/20 µg、40/40/40/40 µg、80/80/40/80 µg）で実施した。免疫原性に関する中間解析の結果 [表1.8: 2、図1.8: 1、図1.8: 2]、4価HPV（6型、11型、16型及び18型）L1 VLPワクチンはいずれの用量でも3回目接種後に高い抗HPV抗体価の幾何平均を誘導することが示された。ワクチンに含まれる4価のいずれの抗HPV応答についても用量依存性は見られなかった。このように、免疫原性において用量間の差は認められな



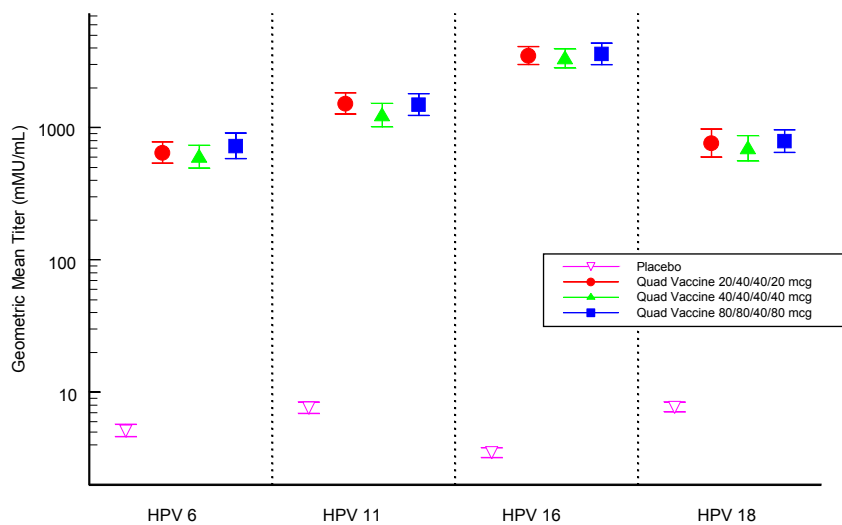
った。一方、4価HPVワクチンのいずれの用量においても第Ⅲ相試験で用いるのに問題となるような安全性プロファイルは認められなかったが、用量に依存して注射部位及び発熱関連の非重篤な有害事象の発現率が緩やかに増加した。注射部位の有害事象の発現率は、20/40/40/20 µg群、40/40/40/40 µg群及び80/80/40/80 µg群においてそれぞれ82.3%、85.9%及び89.5%であり、「発熱」の有害事象の発現率は、それぞれ8.5%、10.5%及び11.9%であった。以上の中間解析の結果より、第Ⅲ相試験で用いる用量としてHPV 6型/11型/16型/18型L1カプシドたん白質=20/40/40/20 µgが選択された。

表1.8: 2 3回目接種後（Month 7）の cRIA データを有する解析対象被験者<sup>†</sup>における  
抗 HPV 血清抗体価（cRIA 法）による予備的免疫原性解析結果

—抗体価の幾何平均と95%信頼区間（Day 1、Month 2及び Month 6にワクチン接種）（007試験）

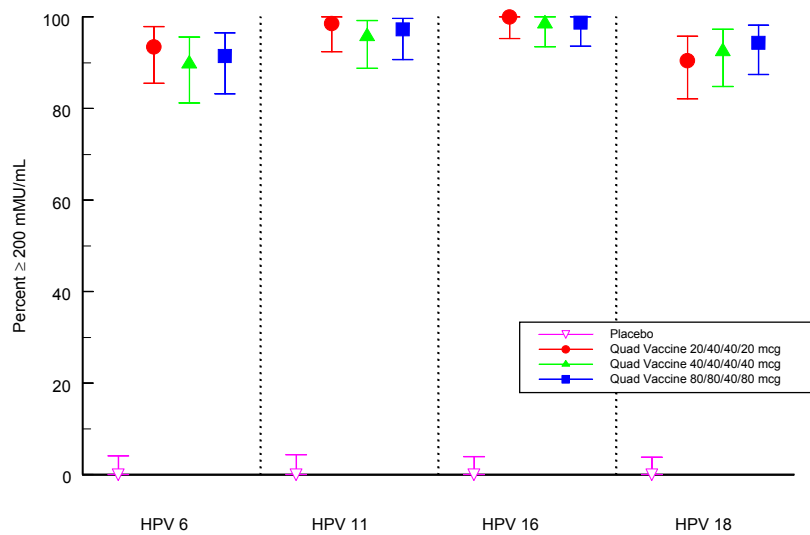
治療群		cRIA 法			
		抗 HPV 6型	抗 HPV 11型	抗 HPV 16型	抗 HPV 18型
プラセボ (N=113)	n	88	84	92	94
	GMT	5.1	7.6	3.5	7.7
	95% CI	(4.6, 5.7)	(6.9, 8.4)	(3.2, 3.8)	(7.1, 8.4)
4価 HPV（6型、11型、16型及び18型）L1 VLP ワクチン 20/40/40/20 µg (N=106)	n	77	71	76	84
	GMT	646.5	1518.3	3494.4	763.3
	95% CI	(538.4, 776.2)	(1262.0, 1826.5)	(2995.7, 4076.0)	(597.1, 975.7)
4価 HPV（6型、11型、16型及び18型）L1 VLP ワクチン 40/40/40/40 µg (N=107)	n	80	75	83	82
	GMT	601.6	1240.7	3330.4	696.2
	95% CI	(493.5, 733.5)	(1013.1, 1519.4)	(2820.7, 3932.2)	(559.6, 866.1)
4価 HPV（6型、11型、16型及び18型）L1 VLP ワクチン 80/80/40/80 µg (N=113)	n	82	75	85	89
	GMT	726.2	1492.3	3601.0	788.5
	95% CI	(580.1, 909.0)	(1236.6, 1800.9)	(2981.6, 4349.2)	(648.1, 959.3)

<sup>†</sup> 抗 HPV 6型及び11型については、Day 1において HPV 6型かつ11型に対する血清抗体陰性かつ PCR 陰性の被験者を対象とした。抗 HPV 16型については、Day 1において HPV 16型に対する血清抗体陰性かつ PCR 陰性の被験者を対象とした。抗 HPV 18型については、Day 1において HPV 18型に対する血清抗体陰性かつ PCR 陰性の被験者を対象とした。すべて Month 7において当該 HPV 型に対する抗 HPV 抗体価データを有する被験者を対象とした。  
抗 HPV 6型、11型、16型及び18型 cRIA について、血清抗体陰性とは抗 HPV 6型、11型、16型及び18型抗体価がそれぞれ8、13、6及び13 mMU/mL 未満の場合と定義した。GMT の計算に当たっては、血清抗体陰性被験者の血清抗体価をそれぞれ4、6.5、3及び6.5 mMU/mL とした。  
N = 3回目の治験薬接種を受けた被験者数、n = 解析対象者数。  
GMT = 抗体価の幾何平均、cRIA = 競合的ラジオイムノアッセイ、HPV = ヒトパピローマウイルス、VLP = ウィルス様粒子。



HPV = ヒトパピローマウイルス、cRIA = 競合的ラジオイムノアッセイ

図1.8: 1 3回目接種後（Month 7）の抗 HPV cRIA 抗体価の幾何平均（mMU/mL）及び95%信頼区間（007試験）



HPV = ヒトパピローマウイルス、cRIA = 競合的ラジオイムノアッセイ

図1.8: 2 3回目接種後（Month 7）の抗 HPV cRIA 抗体価が200 mMU/mL 以上の被験者の割合（%）及び95%信頼区間（007試験）

また007試験に先立ち、1価のワクチンとして、HPV 11型については001試験、HPV 16型については002試験において、用量の検討が行われた。

以下の001試験の結果のとおり、HPV 11型については用量20 µg、50 µg、100 µgのHPV 11型L1 VLPワクチン接種によりいずれの用量でも十分な免疫原性が得られた：(1) 3回目接種4週後（Month 7）のHPV 11型血清抗体価（RIA法）が200 mMU/mL以上に達した被験者の割合に関する1つ目の免疫原性の主要解析の結果 [表1.8: 3]、この評価項目に関しては、用量20 µg、50 µg及び100 µgのHPV 11型L1 VLPワクチン接種により、十分なHPV 11型抗体反応が誘導された [それぞれ86.7%、92.3%及び100%、95% CIの下限（それぞれ59.5%、64.0%及び80.5%）>50%。つまり、統計的有意差をもって血清抗体反応率が事前に規定した許容基準（50%）を上回り、許容範囲との結論になる。]。

(2) 3回目接種4週後（Month 7）の中和抗体反応陽性の被験者の割合に関する2つ目の免疫原性の主要解析の結果 [表1.8: 4]、この評価項目に関しては、HPV 11型 VLPワクチンは4用量のすべてにおいて、十分なHPV 11型血清抗体反応を誘導した [それぞれ100%、73.3%、84.6%及び100%、95% CIの下限（それぞれ39.8%、44.9%、54.6%及び80.5%）>30%。つまり、統計的有意差をもって応答率が事前に規定した許容基準（30%）を上回り、許容範囲との結論になる。]。

また、002試験の結果、HPV 16型については用量40、80 µgのHPV 16型L1 VLPワクチン接種によりいずれの用量でも十分なHPV 16型血清抗体反応が誘導された。3回目接種4週後までにHPV 16型血清抗体価（RIA法）が20 mMU/mL以上に達した被験者の割合に関する免疫原性の主要解析の結果 [表1.8: 5]、40及び80 µgのHPV 16型L1 VLPワクチンは、3回目接種4週後までに免疫応答をもたらす（十分な割合の被験者に20 mMU/mL以上のHPV 16型血清抗体価を誘導する）という有意な証拠が認められた [いずれも100%、95% CIの下限（それぞれ90.0%及び83.2%）>50%。つまり、統計的有意差をもって血清抗体反応率が事前に規定した許容基準（50%）を上回り、許容範囲との結論になる。]。

さらに、001試験では副次目的の1つとして、HPV 11型L1 VLPワクチン（又はプラセボ）の4回目接種後のHPV 11型血清抗体反応について検討した。4回目接種による免疫学的影響を調べるため、4回接種を受けた被験者集団及び3回のみ接種を受けた被験者集団について、最終接種4週間後のHPV 11型血清抗体価の幾何平均（RIA法）（及びその95% CI）を算出した。Per protocol解析対象集団における接種群別（ワクチンの各用量群又はプラセボ群）の解析結果を表1.8: 6に示す。予想されたとおり、解析を行ったすべてのワクチン用量群において、HPV 11型血清抗体反応は3回目接種後に比べて4回目接種後で高かった。全般に、初回接種12ヵ月後に4回目の接種を受けた被験者における初回接種18ヵ月後、24ヵ月後及び36ヵ月後での血清反応は3回接種のみの被験者に比べて高めに推移した（HPV 11型L1 VLPワクチン10 µg群の被験者には4回目接種の対象とならず、解析に含まれていない）。しかしながら、4回接種を受けた被験者と3回接種を受けた被験者間における抗体価の幾何平均の差は、各用量群において、初回接種36ヵ月後までに縮小した。

表1.8: 3 3回目接種4週後 (Month 7) の HPV 11型血清抗体価 (RIA 法) が  
200 mMU/mL 以上に達した被験者の割合を事前に規定した基準で評価した統計解析結果

— (Day 1、Month 2及びMonth 6) 接種 (Per-Protocol 解析対象集団) (001試験)

接種群	n	Month 7の HPV 11型血清抗体 価 (RIA 法) が200 mMU/mL 以上の被験者の割合	95% CI <sup>†</sup> (%)	P 値 <sup>†</sup>	結論 <sup>†</sup>
プラセボ群 (N=28)	11	0.0% (0/11)	(0.0, 28.5)	1.000	事前に規定した 基準を満たさない
HPV 11型 L1 VLP ワクチン 10 µg 群 (N=28)	4	75.0% (3/4)	(19.4, 99.4)	0.313	事前に規定した 基準を満たさない
HPV 11型 L1 VLP ワクチン 20 µg 群 (N=28)	15	86.7% (13/15)	(59.5, 98.3)	0.004	事前に規定した 基準を満たす
HPV 11型 L1 VLP ワクチン 50 µg 群 (N=28)	13	92.3% (12/13)	(64.0, 99.8)	0.002	事前に規定した 基準を満たす
HPV 11型 L1 VLP ワクチン 100 µg 群 (N=28)	17	100% (17/17)	(80.5, 100.0)	<0.001	事前に規定した 基準を満たす

<sup>†</sup> 95% CI の下限>50%は、反応率が事前に定めた基準 (50%) より統計的に有意に高いことを意味し、「被験者に十分な免疫応答をもたらす」との結論を支持するものである。P<0.025 (片側) は、反応率が統計的に50%よりも高いことに対応する。  
N=接種を受けた被験者数、n=解析対象被験者数、RIA=ラジオイムノアッセイ、HPV=ヒトパピローマウイルス、VLP=ウイルス様粒子、mMU=milli Merck units、CI=信頼区間

表1.8: 4 3回目接種4週後 (Month 7) に HPV 11型中和抗体が認められた  
被験者の割合を事前に規定した基準で評価した統計解析の結果

— (Day 1、Month 2及びMonth 6) 接種 (Per-Protocol 解析対象集団) (001試験)

接種群	n	Month 7に HPV 11型中和抗体 が認められた被験者の割合	95% CI <sup>†</sup> (%)	P 値 <sup>†</sup>	結論 <sup>†</sup>
プラセボ群 (N=28)	11	0.0% (0/11)	(0.0, 28.5)	1.000	事前に規定した 基準を満たさない
HPV 11型 L1 VLP ワクチン 10 µg 群 (N=28)	4	100% (4/4)	(39.8, 100.0)	0.008	事前に規定した 基準を満たす
HPV 11型 L1 VLP ワクチン 20 µg 群 (N=28)	15	73.3% (11/15)	(44.9, 92.2)	0.001	事前に規定した 基準を満たす
HPV 11型 L1 VLP ワクチン 50 µg 群 (N=28)	13	84.6% (11/13)	(54.6, 98.1)	<0.001	事前に規定した 基準を満たす
HPV 11型 L1 VLP ワクチン 100 µg 群 (N=28)	17	100% (17/17)	(80.5, 100.0)	<0.001	事前に規定した 基準を満たす

<sup>†</sup> 95% CI の下限>30%は、反応率が事前に定めた基準 (30%) より統計的に有意に高いことを意味し、「十分な被験者に免疫応答をもたらす」との結論を支持するものである。P<0.025 (片側) は、反応率が統計的に30%よりも高いことに対応する。  
N=接種を受けた被験者数、n=解析対象被験者数、HPV=ヒトパピローマウイルス、VLP=ウイルス様粒子、CI=信頼区間

表1.8: 5      Month 7（3回目接種4週後）の HPV 16型血清抗体価（RIA 法）が  
20 mMU/mL 以上に達した被験者の割合を事前に規定した基準及び比較した統計解析結果  
（Per-Protocol 解析対象集団）（002試験）

接種群	n	Month 7の HPV 16型血清抗体価（RIA 法）が20 mMU/mL 以上の被験者の割合	95% CI <sup>†</sup> (%)	P 値 <sup>†</sup>	結論 <sup>†</sup>
プラセボ群 (N=27) <sup>‡</sup>	23	0% (0/23)	(0, 14.8)	1.000	N/A
HPV 16型 L1 VLP ワクチン 10/40 µg 群 (N=13) <sup>‡ §</sup>	8	100% (8/8)	(63.1, 100)	-- <sup>  </sup>	N/A
HPV 16型 L1 VLP ワクチン 40 µg 群 (N=45) <sup>‡</sup>	35	100% (35/35)	(90.0, 100)	<0.001	事前に規定した基準を満たす
HPV 16型 L1 VLP ワクチン 80 µg 群 (N=24) <sup>‡</sup>	20	100% (20/20)	(83.2, 100)	<0.001	事前に規定した基準を満たす

<sup>†</sup>95% CI の下限>50%は P<0.025（片側）に対応し、「十分な被験者に免疫応答をもたらす」との結論を支持するものである。  
<sup>‡</sup>Day 1、Month 2、Month 6に、ワクチン接種を受けた。  
<sup>§</sup>試験早期にマウスにおいて10 µg 接種で免疫原性の低下が認められたため、当初10 µg 用量群に割り付けられていた被験者は、続いて40 µg の接種を受けた。当初10 µg 用量群に割り付けた被験者13例のうち、2例は10 µg の HPV 16型 L1 VLP ワクチン2回接種と40 µg HPV 16型 L1 VLP ワクチン1回接種を受け、他の11例は10 µg HPV 16型 L1 VLP ワクチン1回接種と40 µg HPV 16型 L1 VLP ワクチン2回接種を受けた。  
<sup>||</sup>HPV 16型 L1 VLP 10/40 µg 群に関しては統計的検定を実施しなかった。  
N=接種を受けた被験者数、n=解析対象被験者数、RIA=ラジオイムノアッセイ、HPV=ヒトパピローマウイルス、VLP=ウイルス様粒子、N/A=該当なし、mMU=milli Merck units

表1.8: 6 試験開始時に血清反応陰性であった被験者におけるワクチン又はプラセボの4回目接種の有無による HPV 11型血清抗体価（RIA 法）の視覚的比較（Month 36を完了した被験者のみ）－（Day 1、Month 2及び Month 6）接種及び（Day 1、Month 2、Month 6及び Month12）接種の比較（Per-Protocol 解析対象集団）（001試験）

接種群	初回接種後の時点	3回接種を受けた被験者			4回接種を受けた被験者		
		n	GMT (mMU/mL)	95% 信頼区間	n	GMT (mMU/mL)	95% 信頼区間
プラセボ	Month 7 (3回目接種後)	4	<10.0	NA <sup>‡</sup>	5	<10.0	NA <sup>‡</sup>
	Month 12 (3回目接種後) †	4	<10.0	NA <sup>‡</sup>	5	<10.0	NA <sup>‡</sup>
	Month 13 (4回目接種後) †	-- <sup>§</sup>	-- <sup>§</sup>	-- <sup>§</sup>	4	<10.0	NA <sup>‡</sup>
	Month 18 (4回目接種後) †	1	<10.0	NA <sup>‡</sup>	4	<10.0	NA <sup>‡</sup>
	Month 24 (4回目接種後) †	4	<10.0	NA <sup>‡</sup>	5	<10.0	NA <sup>‡</sup>
	Month 36 (4回目接種後) †	4	<10.0	NA <sup>‡</sup>	5	<10.0	NA <sup>‡</sup>
HPV 11型 L1 VLP ワクチン 20 µg 群	Month 7 (3回目接種後)	5	406.6	NA <sup>‡</sup>	7	797.7	(316.6, 2009.7)
	Month 12 (3回目接種後) †	5	229.2	NA <sup>‡</sup>	7	276.8	(108.0, 709.6)
	Month 13 (4回目接種後) †	-- <sup>§</sup>	-- <sup>§</sup>	-- <sup>§</sup>	5	1435.0	NA <sup>‡</sup>
	Month 18 (4回目接種後) †	4	131.3	NA <sup>‡</sup>	2	217.5	NA <sup>‡</sup>
	Month 24 (4回目接種後) †	5	84.2	NA <sup>‡</sup>	7	214.1	(124.0, 369.9)
	Month 36 (4回目接種後) †	5	92.4	NA <sup>‡</sup>	7	172.5	(101.1, 294.4)
HPV 11型 L1 VLP ワクチン 50 µg 群	Month 7 (3回目接種後)	3	411.7	NA <sup>‡</sup>	6	481.5	(237.7, 975.2)
	Month 12 (3回目接種後) †	3	266.1	NA <sup>‡</sup>	6	266.4	(113.4, 625.6)
	Month 13 (4回目接種後) †	-- <sup>§</sup>	-- <sup>§</sup>	-- <sup>§</sup>	6	1417.0	(738.2, 2719.9)
	Month 18 (4回目接種後) †	2	220.1	NA <sup>‡</sup>	5	437.3	NA <sup>‡</sup>
	Month 24 (4回目接種後) †	3	98.1	NA <sup>‡</sup>	6	188.1	(109.1, 324.1)
	Month 36 (4回目接種後) †	3	86.9	NA <sup>‡</sup>	6	136.9	(73.2, 256.3)
HPV 11型 L1 VLP ワクチン 100 µg 群	Month 7 (3回目接種後)	3	1113.1	NA <sup>‡</sup>	11	1246.1	(764.0, 2032.5)
	Month 12 (3回目接種後) †	3	663.9	NA <sup>‡</sup>	11	459.7	(293.4, 720.2)
	Month 13 (4回目接種後) †	-- <sup>§</sup>	-- <sup>§</sup>	-- <sup>§</sup>	10	2626.8	(1732.0, 3984.3)
	Month 18 (4回目接種後) †	3	419.6	NA <sup>‡</sup>	11	850.0	(607.1, 1190.1)
	Month 24 (4回目接種後) †	3	239.0	NA <sup>‡</sup>	11	349.4	(254.6, 479.5)
	Month 36 (4回目接種後) †	3	242.2	NA <sup>‡</sup>	11	259.1	(178.3, 376.5)

† 4回目の接種を受けなかった被験者に対しては3回目接種後となる。  
‡ N/A = 該当なし、被験者数が5例以下のため、信頼区間は算出されなかった。  
§ 4回目の接種を受けなかった被験者では Month 13における血清抗体価測定（RIA 法）を実施しなかった。  
HPV = ヒトパピローマウイルス、VLP = ウィルス様粒子、mMU = milli Merck units、GMT = 抗体価の幾何平均、  
RIA = ラジオイムノアッセイ、

このように、001試験、002試験及び007試験結果より、V501の用法・用量として1回0.5 mL（HPV 6型/11型/16型/18型 L1カプシドたん白質=20/40/40/20 µg）を3回、筋肉内に注射し、2回目は初回接種2ヵ月後、3回目は初回接種6ヵ月後に同様の用法で接種する第Ⅲ相臨床試験が実施され、V501の有効性、免疫原性及び安全性が確認された。

さらに、同様の用法・用量を用いて24～45歳の女性（3,819例）を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（019試験）が実施され、24歳以上の女性における有効性が検討された。その結果、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染並びに子宮頸癌又は性器周辺部病変に対して、88.7%（95%

信頼区間：78.1%、94.8%）の高い感染予防効果が認められた[表1.8: 7]。

表1.8: 7 持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変に対する予防効果及びその95%信頼区間  
(019試験)

疾患	予防効果（95%信頼区間）
HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染並びに子宮頸癌又は性器周辺部病変（尖圭コンジローマ、VIN、VaIN、外陰癌、膣癌、CIN 1/2/3及びAIS)	88.7%（78.1%、94.8%）
HPV 16型及び18型に関連した持続感染並びに子宮頸癌又は性器周辺部病変（尖圭コンジローマ、VIN、VaIN、外陰癌、膣癌、CIN 1/2/3及びAIS)	84.7%（67.5%、93.7%）
HPV 6型及び11型に関連した持続感染並びに子宮頸癌又は性器周辺部病変（尖圭コンジローマ、VIN、VaIN、外陰癌、膣癌、CIN 1/2/3及びAIS)	94.8%（79.9%、99.4%）
HPV = ヒトパピローマウイルス、CIN = 子宮頸部上皮内腫瘍、AIS = 子宮頸部上皮内腺癌、VIN = 外陰上皮内腫瘍、VaIN = 膣上皮内腫瘍	

一方、9～15歳の外国人女性については、若年者からの性器検体採取や性的行動の考察は難しく、HPV感染や子宮頸部異形成病変、子宮頸癌に対する有効性を臨床試験で確認することは現実的には困難である。そのため血清抗体価を評価項目とした免疫原性試験を実施し、V501の有効性を検討した。海外016試験において、10～15歳の女性におけるHPV 6型、11型、16型及び18型血清抗体反応を、16～23歳の思春期女性及び成人期初期女性と比較した。V501を接種された被験者のうち、3回目接種の1ヵ月後までにHPV 6型、11型、16型及び18型血清抗体反応陽性となった被験者は、99.1%～100%であった。10～15歳の女性におけるHPV血清抗体反応はいずれも、16～23歳の思春期女性及び成人期初期女性で認められた反応を上回った。

また、海外のV501の免疫原性試験を統合したデータベースにおいても016試験結果と同様に、9～15歳の女性における3回目接種1ヵ月後のHPV血清抗体反応は16～26歳の思春期女性及び成人期初期女性で認められた反応を上回っていた。これらの海外免疫原性試験より、9～15歳の女性におけるV501の有効性は、16～26歳の思春期女性及び成人期初期女性で認められた本剤の有効性と、同程度であることが推測された。

日本では、18～26歳の女性を対象として、海外の第Ⅲ相臨床試験と同様の用法・用量を接種した第Ⅱ相無作為化プラセボ対照二重盲検試験（027試験）において、海外臨床試験（007試験）で認められたHPV 6型、11型、16型又は18型に関連した持続感染及び生殖器疾患（子宮頸部、膣又は外陰上皮内腫瘍又はこれらに関連した癌、上皮内腺癌及び尖圭コンジローマ）に対する予防効果と同様の効果が確認された。免疫原性についても、海外臨床試験（012試験）のMonth 7における各HPV型（6型、11型、16型及び18型）の免疫原性と大きな差はなかった。これらのことより、

18歳以上の日本人女性において、海外女性と同様の用法・用量を設定することは妥当であると考えた。

一方、9～17歳の日本人女性を対象として107例を組み入れた028試験において、9～17歳の女性における HPV 6型、11型、16型及び18型血清抗体反応を評価し、18～26歳女性に V501を接種した027試験の血清抗体価と比較した。028試験において、V501群の Month 7の血清抗体価の幾何平均はそれぞれ、HPV 6型が674.5 mMU/mL、HPV 11型が944.5 mMU/mL、HPV 16型が4275.4 mMU/mL及び HPV18型が829.2 mMU/mL であり、027試験の結果と比較して少なくとも同程度であることが確認された。また、028試験と海外臨床試験（016試験及び018試験）の Month 7における年齢別（9～12歳、13～15歳）血清抗体価の幾何平均の比較において、HPV 6型、11型、16型及び18型のいずれの型についても、本治験と海外臨床試験間で大きな違いはみられなかった。これらのことから、日本においても海外と同様に、9～17歳の女性における V501の有効性は18～26歳の女性で認められた本剤の有効性と同程度であることが推測され、9～17歳の日本人女性においても、18歳以上の女性と同様の用法・用量を設定することは妥当と考えられた。

以上より、9歳以上の日本人女性に対する V501の用法・用量を海外と同様に設定した。

#### 4 接種上の注意（案）及びその設定根拠

##### 4.1 接種上の注意（案）及びその設定根拠（バイアル）

接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。

- (1) 明らかな発熱を呈している者
- (2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- (3) 本剤の成分に対して過敏症を呈したことがある者
- (4) 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

（設定根拠）

(1)～(4) 国内における既承認の HPV ワクチン（以下、既承認類薬）及びその他のワクチンの添付文書の記載を参考に記載した。

<用法・用量に関連する接種上の注意>

##### 1. 接種間隔

1年以内に3回の接種を終了することが望ましい。なお、本剤の2回目及び3回目の接種が初回接種の2ヵ月後及び6ヵ月後にできない場合、2回目接種は初回接種から少なくとも1ヵ月以上、3回目接種は2回目接種から少なくとも3ヵ月以上間隔を置いて実施すること。

##### 2. 他のワクチン製剤との接種間隔



生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔を置いて本剤を接種すること。ただし、医師が必要と認めた場合には、同時に接種することができる（なお、本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない）。

（設定根拠）

1. 国内第Ⅱ相臨床試験及び海外第Ⅲ相臨床試験の統計解析計画書において、1年以内に3回の接種を終了することを規定していることに基づき記載した。また、接種間隔について、ヨーロッパ諸国添付文書を基に記載した。
2. 予防接種ガイドライン、「定期の予防接種の実施について」（平成17年健発第0127005号）の別添である「定期の予防接種実施要領」（以下、定期の予防接種実施要領）より他ワクチンとの接種間隔について記載した。また、国内における既承認類薬及びその他のワクチンの添付文書の記載を参考に記載した。

接種上の注意

1. 接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判定を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応及び有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。

- (1) 血小板減少症や凝固障害を有する者〔本剤接種後に出血があらわれるおそれがある。〕
- (2) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
- (3) 予防接種で接種後 2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
- (4) 過去に痙攣の既往のある者
- (5) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者〔免疫抑制療法、遺伝的欠損、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染あるいは他の要因のいずれかによる免疫応答障害を有する被接種者は、能動免疫に対する抗体産生反応が低下することがある（「相互作用」の項参照）。また、HIV 感染患者に対する本剤の安全性、免疫原性及び有効性は十分に評価されていない。〕
- (6) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への接種」の項参照〕

（設定根拠）

- (1)～(6) 国内における既承認類薬及びその他のワクチンの添付文書の記載を参考に記載した。

## 2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は「予防接種実施規則」及び「定期の予防接種実施要領」に準拠して使用すること。
- (2) 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。

- (3) 被接種者又はその保護者に、接種部位を清潔に保つよう指導すること。また、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、痙攣等の異常な症状を呈した場合は、速やかに医師へ連絡するよう指導すること。
- (4) ワクチン接種直後又は接種後に注射による心因性反応を含む血管迷走神経反射として失神があらわれることがある。失神による転倒を避けるため、接種後30分程度は座らせるなどした上で被接種者の状態を観察することが望ましい。〔「副反応」の項参照〕
- (5) 本剤と他の HPV ワクチンの互換性に関する安全性、免疫原性、有効性のデータはない。

（設定根拠）

(1)について、本剤は「予防接種法」の下で定期接種されるワクチンではないが、その接種については「予防接種実施規則」及び「定期の予防接種実施要領」に準拠して実施されることが望ましいため記載した。

(2)、(3)について、予防接種ガイドライン、定期の予防接種実施要領に規定されている項目を基に記載した。

(4)、(5)について、米国添付文書、ヨーロッパ諸国添付文書及び国内における既承認類薬並びにその他のワクチンの添付文書の記載を参考に記載した。

### 3. 相互作用

〔併用注意〕（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
免疫抑制剤 コルチコステロイド 代謝拮抗剤 アルキル化剤 細胞毒性剤	抗体産生反応が低下する可能性がある。	本剤は、被接種者に抗原を接種し、抗体を産生させることを目的としている。免疫抑制剤等により、免疫機能が低下することから、これらの薬剤との併用では、十分な免疫応答が得られないおそれがある。

（設定根拠）

免疫抑制剤等により、免疫機能が低下する。V501と全身性免疫抑制剤の併用では十分な免疫応答が得られないおそれがあることから、併用注意として記載した。

### 4. 副反応

#### 国内臨床試験

本剤接種後5日間に注射部位にて特定された症状の副反応は、562例中479例（85.2%）に認められ、主なものは疼痛465例（82.7%）、紅斑180例（32.0%）、腫脹159例（28.3%）、そう痒感36例（6.4%）、出血10例（1.8%）、不快感9例（1.6%）であった。また、本剤接種後15日間に、全身性の副反応は562例中75例（13.3%）に認められ、主なものは発熱32例（5.7%）、頭痛21例（3.7%）であった。臨床検査値異常変動は、561例中4例（0.7%）に認められ、白血球数増加560例中2例（0.4%）等であった。

外国臨床試験

外国の6臨床試験（5プラセボ対照）において、被験者は組入れ日及び2ヵ月後、6ヵ月後に本剤又はプラセボを接種された。1試験を除くすべての試験において、各接種後14日間のワクチン日誌の調査を用いて安全性を評価した。ワクチン日誌の調査には、9～45歳の女性被験者6,995人が参加した。本剤接種後5日間に注射部位にて特定された主な症状の副反応は疼痛（81.5%）、腫脹（23.5%）、紅斑（21.9%）、血腫（2.9%）、そう痒感（2.7%）であった。また、本剤接種後15日間に認められた主な全身性の副反応は頭痛（20.5%）、発熱（10.1%）、悪心（3.7%）、浮動性めまい（2.9%）及び四肢痛（1.5%）であった。

(1) 重大な副反応

次のような副反応があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合は、適切な処置を行うこと。

- 1) 過敏症反応（アナフィラキシー反応（頻度不明）、アナフィラキシー様反応（頻度不明）、気管支痙攣（頻度不明）、蕁麻疹（頻度不明）等）
- 2) ギラン・バレー症候群（頻度不明）
- 3) 血小板減少性紫斑病（頻度不明）
- 4) 急性散在性脳脊髄炎（頻度不明）

(2) その他の副反応

種類／頻度	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明 <sup>†</sup>
全身症状		発熱		無力症、悪寒、疲労、倦怠感
局所症状 （注射部位）	疼痛、紅斑、腫脹	そう痒感、出血、不快感	硬結	血腫
精神神経系		頭痛		失神（強直間代運動を伴うことがある）、浮動性めまい
筋・骨格系			四肢痛、筋骨格硬直	関節痛、筋肉痛
消化器			下痢、腹痛	嘔吐、悪心
血液				リンパ節症
感染症				蜂巣炎
臨床検査			白血球数増加	

<sup>†</sup> 自発報告及び外国臨床試験でのみ認められた副反応

(設定根拠)

日本で実施した2つの第Ⅱ相試験（027試験、028試験）、海外の臨床試験及び市販後自発報告に基づいて設定した。国内臨床試験の項は、日本で実施した2つの第Ⅱ相試験（027試験、028試験）の併合解析の結果を基に、2例以上の被験者において認められ、プラセボ群より多く認められた副反応を MedDRA ver12.1を用いて記載した。

重大な副反応の項は米国添付文書、国内における既承認類薬及びその他のワクチンの添付文書の記載を参考に記載した。

その他の副反応は、日本は臨床試験成績に基づき、海外は臨床試験成績及び自発報告に基づき設定した。

#### 5. 高齢者への接種

高齢者に対する有効性及び安全性は確立していない。

（設定根拠）

国内外の臨床試験において、V501を接種した被験者は9～45歳を対象としたデータであり、高齢者に関する有効性及び安全性については確立していないことから注意喚起のため記載した。

#### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種

- (1) 妊娠している婦人には接種を避けること。予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。〔妊娠中の接種に関する安全性は確立していない。〕
- (2) 本剤及び本剤に対する抗体がヒト乳汁中へ移行するかは不明である。授乳婦には予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。

（設定根拠）

V501が妊婦、授乳婦へ投与される可能性が高いことから一層の注意喚起が必要と判断し、「ワクチン類等の接種（使用）上の注意記載要領について（平成11年医薬発第21号）」を参考に、米国添付文書を基に記載した。

#### 7. 小児等への接種

9歳未満の小児に対する有効性及び安全性は確立していない。

（設定根拠）

V501の対象患者は9～45歳であり、9歳未満の小児に関する有効性及び安全性は確立していないことから注意喚起のため記載した。

#### 8. 接種時の注意（バイアル・シリンジ共通）

##### (1) 接種時：

- 1) 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。本剤は筋肉内へ投与すること。皮下注射又は静脈注射はしないこと。
- 2) 本剤は供給時の状態で使用し、希釈又は溶解する必要はない。0.5 mLを投与すること。
- 3) 使用前に十分に振り混ぜること。懸濁状態を維持するため、振り混ぜた後、速やかに投与すること。

##### (2) 接種部位：

- 1) 接種部位は、通常、上腕三角筋又は大腿四頭筋とし、アルコールで消毒した後、接種する。

- 2) 組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。
- ・神経走行部位を避けること。
  - ・注射針を刺入したとき、激痛の訴えや血液の逆流がみられた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

（設定根拠）

(1) 接種時

1)～3)について、米国添付文書、ヨーロッパ諸国添付文書に基づき、国内における既承認類薬及びその他のワクチンの添付文書の記載を参考に記載した。

(2) 接種部位

- 1) 米国添付文書、ヨーロッパ諸国添付文書、国内027試験プロトコルを基に記載した。
- 2) 国内の注射剤の添付文書における標準的な記載であり、V501も合わせて記載した。また、国内における既承認類薬及びその他のワクチンの添付文書の記載を参考に記載した。

ガーダシル

1.9 一般的名称に係る文書

## 1 生物学的製剤基準名

組換え沈降4価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（酵母由来）

化学名・別名	—																																				
構造式	なし																																				
効能・効果	ヒトパピローマウイルス6、11、16及び18型の感染に起因する以下の疾患の予防 <ul style="list-style-type: none"> <li>子宮頸癌（扁平上皮細胞癌及び腺癌）及びその前駆病変（子宮頸部上皮内腫瘍（CIN）1、2及び3並びに上皮内腺癌（AIS））</li> <li>外陰上皮内腫瘍（VIN）1、2及び3並びに膣上皮内腫瘍（VaIN）1、2及び3</li> <li>尖圭コンジローマ</li> </ul>																																				
用法・用量	9歳以上の女性に、1回0.5 mL を合計3回、筋肉内に注射する。通常、2回目は初回接種の2ヵ月後、3回目は6ヵ月後に同様の用法で接種する。																																				
劇薬等の指定																																					
市販名及び有効成分・分量	原薬：ヒトパピローマウイルス（6型、11型、16型及び18型）のL1たん白質からなるウイルス様粒子を精製して1価精製バルクを製造し、アルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩のアジュバントに吸着させた1価吸着バルク。 製剤：ガーダシル®水性懸濁筋注、ガーダシル®水性懸濁筋注シリンジ 4種類（6型、11型、16型及び18型）の1価吸着バルクから製造した無菌の懸濁液であり、単回投与のバイアル又はシリンジに充てんされた 0.5 mL 容量の注射剤。いずれの製剤にも0.5 mL 容量当たり、ヒトパピローマウイルス6型 L1たん白質ウイルス様粒子20 µg、ヒトパピローマウイルス11型 L1たん白質ウイルス様粒子40 µg、ヒトパピローマウイルス16型 L1たん白質ウイルス様粒子40 µg、ヒトパピローマウイルス18型 L1たん白質ウイルス様粒子20 µg を含む。																																				
毒性	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">急性</th> <th>投与経路</th> <th>投与量* (µL/body)</th> <th>LD<sub>50</sub> (µL/body)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>マウス</td> <td>♂♀</td> <td>筋肉内</td> <td>100</td> <td>♂：&gt;100、♀：&gt;100</td> </tr> <tr> <td>ラット</td> <td>♂♀</td> <td>筋肉内</td> <td>200</td> <td>♂：&gt;200、♀：&gt;200</td> </tr> </tbody> </table> <p>*: 1mL 中に、ヒトパピローマウイルス6型 L1たん白質ウイルス様粒子を160 µg、ヒトパピローマウイルス11型 L1たん白質ウイルス様粒子を160 µg、ヒトパピローマウイルス16型 L1たん白質ウイルス様粒子を80 µg、ヒトパピローマウイルス18型 L1たん白質ウイルス様粒子を160 µg それぞれ含む製剤</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">亜急性</th> <th>投与期間</th> <th>投与経路</th> <th>投与量* (µL/body/回)</th> <th>無毒性量 (µL/body/回)</th> <th>主な所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>動物種</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>マウス</td> <td>♂♀</td> <td>3回 (4週間隔)</td> <td>筋肉内</td> <td>100</td> <td>≥100</td> <td>腸骨リンパ節の腫大、腸骨リンパ節及び鼠径部リンパ節の過形成</td> </tr> </tbody> </table> <p>*: 1mL 中に、ヒトパピローマウイルス6型 L1たん白質ウイルス様粒子を160 µg、ヒトパピローマウイルス11型 L1たん白質ウイルス様粒子を160 µg、ヒトパピローマウイルス16型 L1たん白質ウイルス様粒子を80 µg、ヒトパピローマウイルス18型 L1たん白質ウイルス様粒子を160 µg それぞれ含む製剤</p> <p>慢性 3回接種のワクチンであるため該当資料なし。</p>	急性		投与経路	投与量* (µL/body)	LD <sub>50</sub> (µL/body)	マウス	♂♀	筋肉内	100	♂：>100、♀：>100	ラット	♂♀	筋肉内	200	♂：>200、♀：>200	亜急性		投与期間	投与経路	投与量* (µL/body/回)	無毒性量 (µL/body/回)	主な所見	動物種							マウス	♂♀	3回 (4週間隔)	筋肉内	100	≥100	腸骨リンパ節の腫大、腸骨リンパ節及び鼠径部リンパ節の過形成
急性		投与経路	投与量* (µL/body)	LD <sub>50</sub> (µL/body)																																	
マウス	♂♀	筋肉内	100	♂：>100、♀：>100																																	
ラット	♂♀	筋肉内	200	♂：>200、♀：>200																																	
亜急性		投与期間	投与経路	投与量* (µL/body/回)	無毒性量 (µL/body/回)	主な所見																															
動物種																																					
マウス	♂♀	3回 (4週間隔)	筋肉内	100	≥100	腸骨リンパ節の腫大、腸骨リンパ節及び鼠径部リンパ節の過形成																															
副作用	国内臨床試験において、本剤接種後5日間に注射部位にて特定された症状の副反応は、562例中479例（85.2%）に認められ、主なものは疼痛465例（82.7%）、紅斑180例（32.0%）、腫脹159例（28.3%）、そう痒感36例（6.4%）、出血10例（1.8%）、不快感9例（1.6%）であった。また、本剤接種後15日間に、全身性の副反応は562例中75例（13.3%）に認められ、主なものは発熱32例（5.7%）、頭痛21例（3.7%）であった。臨床検査値異常変動は、561例中4例（0.7%）に認められ、白血球数増加560例中2例（0.4%）等であった。																																				
会社	MSD 株式会社 製剤：輸入、製造																																				

別紙様式 1

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定審査資料のまとめ

一般名：	組換え沈降4価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（酵母由来）
販売名：	ガーダシル水性懸濁筋注、ガーダシル水性懸濁筋注シリンジ
申請者：	MSD 株式会社
効能・効果：	ヒトパピローマウイルス 6、11、16 及び 18 型の感染に起因する以下の疾患の予防 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 子宮頸癌（扁平上皮細胞癌及び腺癌）及びその前駆病変（子宮頸部上皮内腫瘍（CIN）1、2 及び 3 並びに上皮内腺癌（AIS））</li> <li>・ 外陰上皮内腫瘍（VIN）1、2 及び 3 並びに膣上皮内腫瘍（VaIN）1、2 及び 3</li> <li>・ 尖圭コンジローマ</li> </ul>
用法・用量：	9 歳以上の女性に、1 回 0.5 mL を合計 3 回、筋肉内に注射する。通常、2 回目は初回接種の 2 ヶ月後、3 回目は 6 ヶ月後に同様の用法で接種する。
生物由来原料又は材料の使用の有無 <sup>注1)</sup>	<input checked="" type="checkbox"/> 使用 <sup>注2)</sup> <input type="checkbox"/> 不使用
指定の案*	<input type="checkbox"/> 該当せず・ <input type="checkbox"/> 生物由来製品・ <input type="checkbox"/> 特定生物由来製品
備考欄*	

注1) 動物由来原料基準（1）において細菌又はウイルスの感染リスクが否定されていることが科学的に公知のものとされるものは除く。反芻動物においては、脂肪酸、グリセリン、脂肪酸エステル、アミノ酸、合成オリゴペプチドその他反芻動物由来原料基準（1）に規定する高温及びアルカリ処理により製造するものを除く。

注2) 生物由来原料又は材料を使用している場合には、詳細を別紙様式2に記載する。

\* 事務局記入欄



別紙様式 2

使用した生物由来原料又は材料の名称 <sup>注1)</sup> 、 <sup>注2)</sup>	カザミノ酸, ウシ乳汁由来
使用した生物由来原料又は材料の分類	<input type="checkbox"/> 人血液由来成分、 <input type="checkbox"/> 人細胞組織、 <input type="checkbox"/> 人尿由来成分 <input type="checkbox"/> 人由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの） <input checked="" type="checkbox"/> 反芻動物由来成分、 <input type="checkbox"/> 動物細胞組織、 <input type="checkbox"/> 動物由来成分 <input type="checkbox"/> その他（ ）
生物由来原料又は材料の使用目的	<input type="checkbox"/> 製剤有効成分、 <input type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input type="checkbox"/> 培地添加物 <input type="checkbox"/> その他の製造原料又は材料（ ）、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物 <input checked="" type="checkbox"/> その他（精製工程で使用する ██████████ ██████████ (██████████) の製造工程において、培養培地の成分として使用)
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容 <sup>注3)</sup>	反芻動物由来原料基準 (3) : ウシ乳汁
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理などの内容 <sup>注4)</sup>	ヒト消費用飲用乳と同様の方法で得たオーストラリア及びニュージーランド産の健康なウシ乳汁から製造する。カザミノ酸は生物由来原料基準（平成 15 年 5 月 20 日付け厚生労働省告示第 210 号）に適合するものである。
製造工程の概要（フローチャート） <sup>注5)</sup> 、 <sup>注6)</sup> （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	本剤は、ヒトパピローマウイルス（6 型、11 型、16 型及び 18 型）の L1 たん白質からなるウイルス様粒子を精製して 1 価精製バルクを製造し、アルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩のアジュバントに吸着させた 1 価吸着バルクを混合し製造する。詳細に関しては別紙のとおり。
ウイルスクリアランス試験結果の概要 <sup>注7)</sup>	宿主細胞に酵母を用いていることから、ウイルスクリアランス試験は実施していない。

注1) 複数の生物由来原料又は材料を使用している場合、別紙様式2は当該原料又は材料毎に作成する。

注2) 動物種、使用部位も記載する。

注3) 合致する告示・通知等がある場合は引用する。

注4) 生物由来原料又は材料の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。

注5) 滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料又は材料を使用している場合には本欄は共通となるので、「○○（共通となる原料又は材料名）と同じ」と記載してもよい。

注6) 生物由来原料又は材料の製造工程については、記載する必要はない。

注7) ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料又は材料の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

別紙様式 2

使用した生物由来原料又は材料の名称 <sup>注1)</sup> 、 <sup>注2)</sup>	D-ガラクトース、ウシ乳汁由来
使用した生物由来原料又は材料の分類	<input type="checkbox"/> 人血液由来成分、 <input type="checkbox"/> 人細胞組織、 <input type="checkbox"/> 人尿由来成分 <input type="checkbox"/> 人由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの） <input checked="" type="checkbox"/> 反芻動物由来成分、 <input type="checkbox"/> 動物細胞組織、 <input type="checkbox"/> 動物由来成分 <input type="checkbox"/> その他（ ）
生物由来原料又は材料の使用目的	<input type="checkbox"/> 製剤有効成分、 <input type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input checked="" type="checkbox"/> 培地添加物 <input type="checkbox"/> その他の製造原料又は材料（ ）、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物 <input type="checkbox"/> その他（ ）
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容 <sup>注3)</sup>	反芻動物由来原料基準（3）：ウシ乳汁
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理などの内容 <sup>注4)</sup>	<p>培養培地に使用する D-ガラクトースは米国産のウシ乳汁から製造する。ウシ乳汁はヒトの消費用飲用乳と同様の方法で、健康なウシから得たものである。D-ガラクトースの製造に他の反芻動物由来の原料は使用していない。</p> <p>D-ガラクトースは、生物由来原料基準（平成 15 年 5 月 20 日付け厚生労働省告示第 210 号）に適合するものである。</p>
製造工程の概要（フローチャート） <sup>注5)</sup> 、 <sup>注6)</sup> （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	本剤は、ヒトパピローマウイルス（6 型、11 型、16 型及び 18 型）の L1 たん白質からなるウイルス様粒子を精製して 1 価精製バルクを製造し、アルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩のアジュバントに吸着させた 1 価吸着バルクを混合し製造する。詳細に関しては別紙のとおり。
ウイルスクリアランス試験結果の概要 <sup>注7)</sup>	宿主細胞に酵母を用いていることから、ウイルスクリアランス試験は実施していない。

注1) 複数の生物由来原料又は材料を使用している場合、別紙様式2は当該原料又は材料毎に作成する。

注2) 動物種、使用部位も記載する。

注3) 合致する告示・通知等がある場合は引用する。

注4) 生物由来原料又は材料の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。

注5) 滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料又は材料を使用している場合には本欄は共通となるので、「○○（共通となる原料又は材料名）と同じ」と記載してもよい。

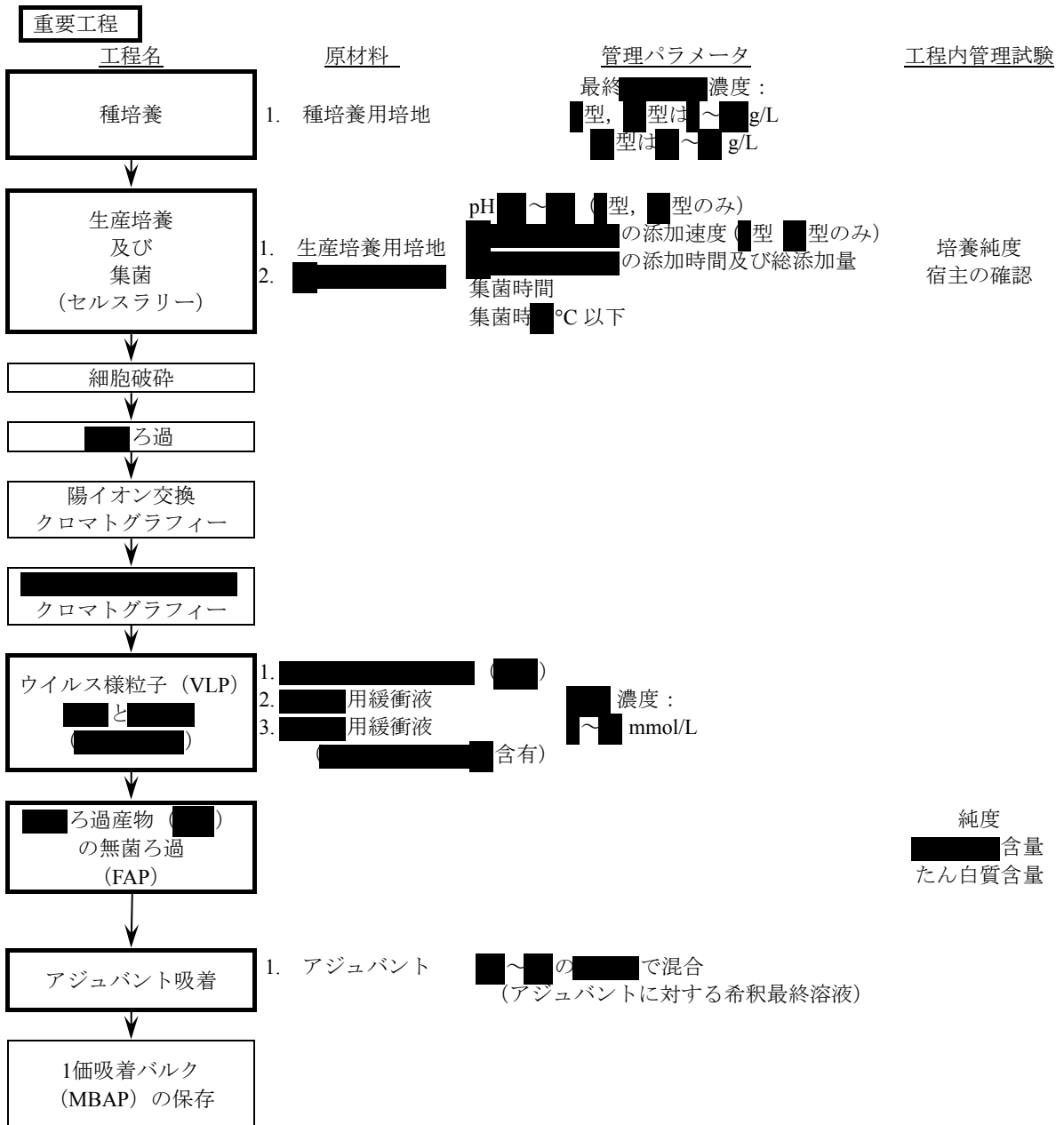
注6) 生物由来原料又は材料の製造工程については、記載する必要はない。

注7) ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料又は材料の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

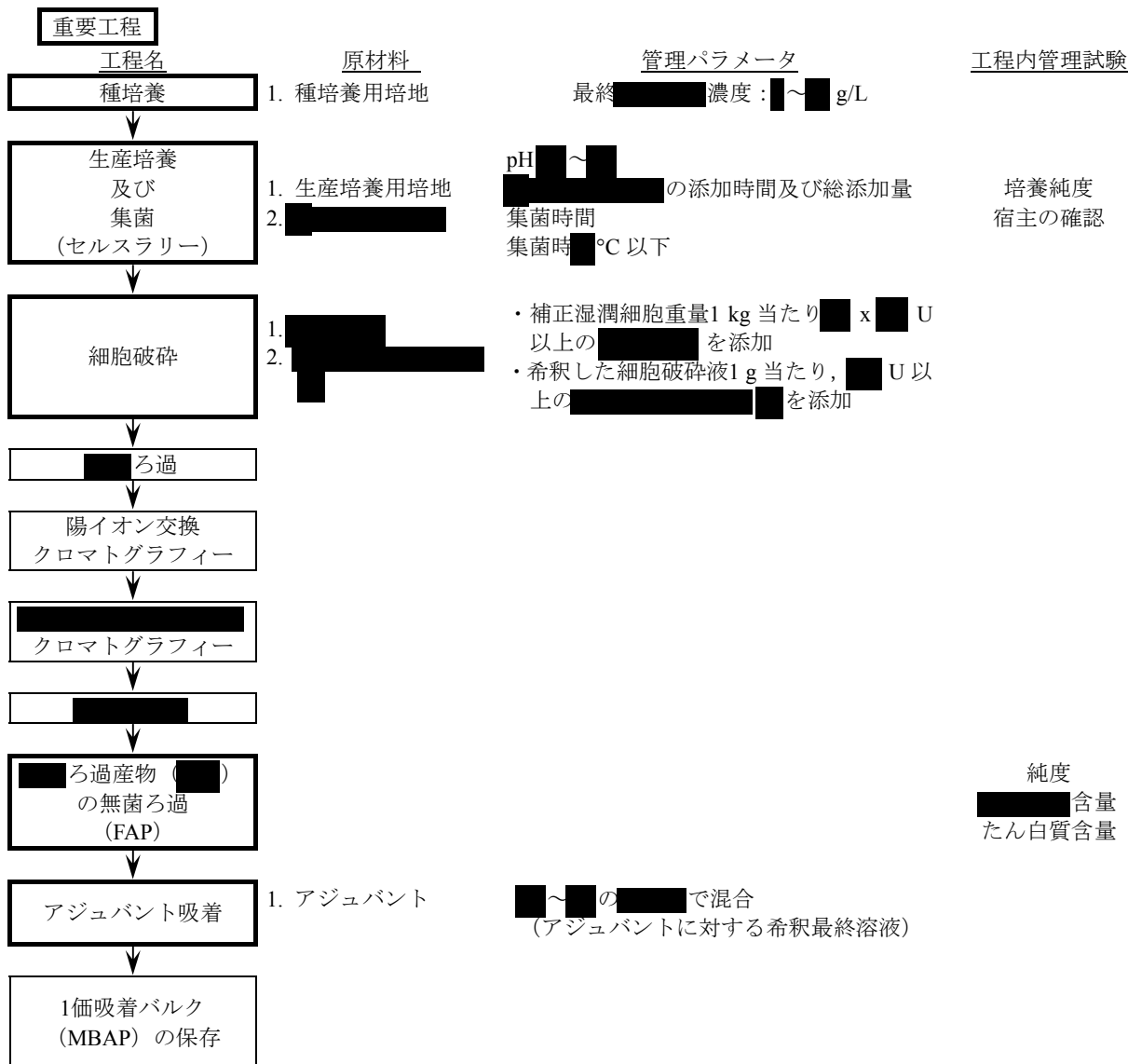
別紙様式2

使用した生物由来原料又は材料の名称 <sup>注1)</sup> 、 <sup>注2)</sup>	ペプトン、ウシ乳汁由来 ただし、20██年██月以降はウシ乳汁由来から植物由来に変更
使用した生物由来原料又は材料の分類	<input type="checkbox"/> 人血液由来成分、 <input type="checkbox"/> 人細胞組織、 <input type="checkbox"/> 人尿由来成分 <input type="checkbox"/> 人由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの） <input checked="" type="checkbox"/> 反芻動物由来成分、 <input type="checkbox"/> 動物細胞組織、 <input type="checkbox"/> 動物由来成分 <input type="checkbox"/> その他（　　）
生物由来原料又は材料の使用目的	<input type="checkbox"/> 製剤有効成分、 <input type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input type="checkbox"/> 培地添加物 <input type="checkbox"/> その他の製造原料又は材料（　　）、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物 <input checked="" type="checkbox"/> その他（宿主株及び起源となるシードの開発、プレマスターシード、マスターシード及びワーキングシードの確立、並びに培養工程で培地成分として███（███、███、███、███及び███）を使用する。███はこれらの███製造時の培養培地成分として使用する）
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容 <sup>注3)</sup>	反芻動物由来原料基準（3）：ウシ乳汁
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理などの内容 <sup>注4)</sup>	ヒト消費用飲用乳と同様の方法で得たニュージーランド産の健康なウシ乳汁から製造する。ペプトンは生物由来原料基準（平成15年5月20日付け厚生労働省告示第210号）に適合するものである。
製造工程の概要（フローチャート） <sup>注5)</sup> 、 <sup>注6)</sup> （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	本剤は、ヒトパピローマウイルス（6型、11型、16型及び18型）のL1たん白質からなるウイルス様粒子を精製して1価精製バルクを製造し、アルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩のアジュバントに吸着させた1価吸着バルクを混合し製造する。詳細に関しては別紙のとおり。
ウイルスクリアランス試験結果の概要 <sup>注7)</sup>	宿主細胞に酵母を用いていることから、ウイルスクリアランス試験は実施していない。

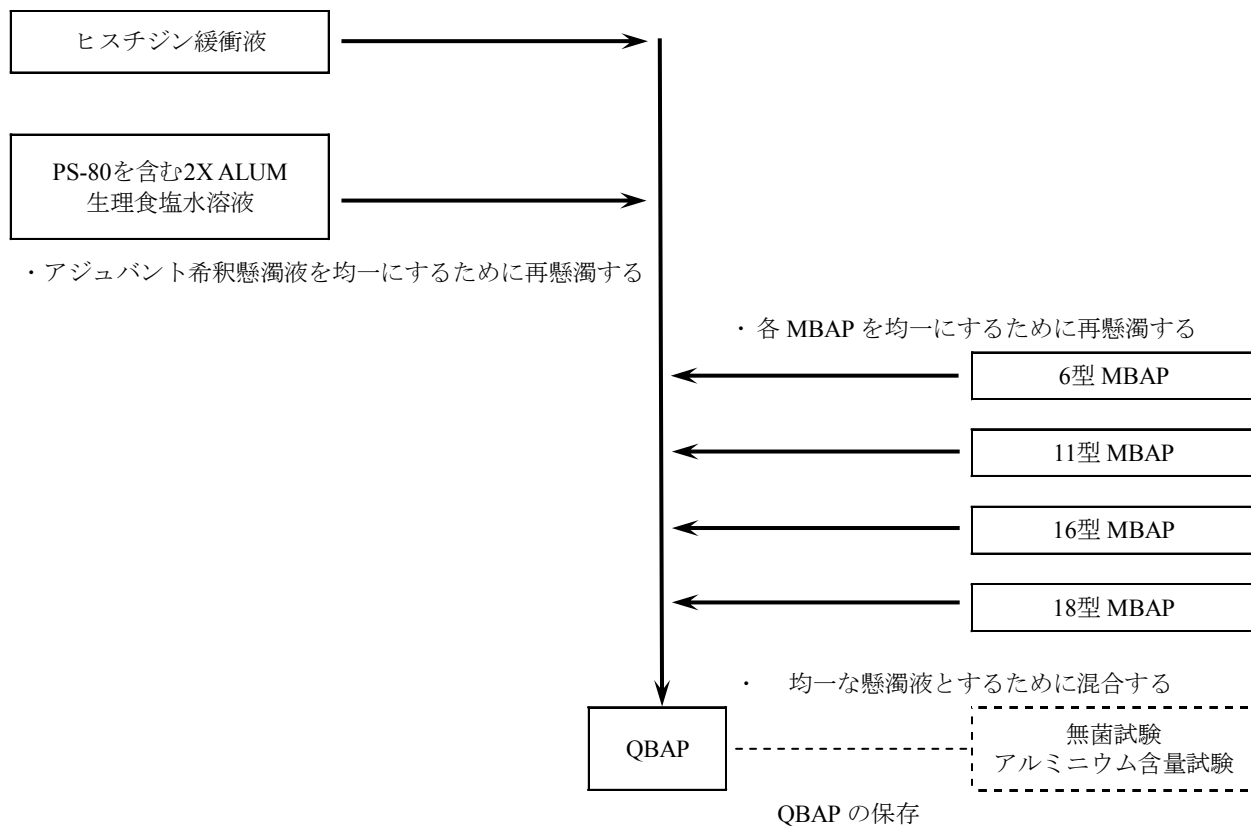
- 注1) 複数の生物由来原料又は材料を使用している場合、別紙様式2は当該原料又は材料毎に作成する。
- 注2) 動物種、使用部位も記載する。
- 注3) 合致する告示・通知等がある場合は引用する。
- 注4) 生物由来原料又は材料の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。
- 注5) 滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料又は材料を使用している場合には本欄は共通となるので、「○○（共通となる原料又は材料名）と同じ」と記載してもよい。
- 注6) 生物由来原料又は材料の製造工程については、記載する必要はない。
- 注7) ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料又は材料の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。



型, 型, 型の製造工程のフロー図

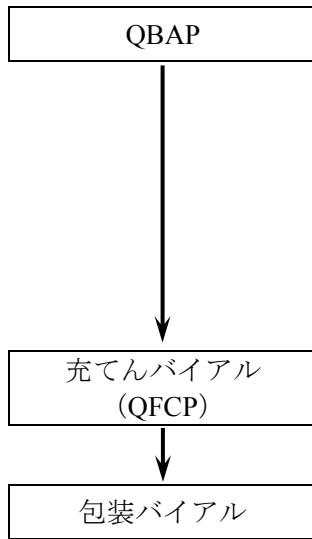


型の製造工程のフロー図



MBAP : 1 価吸着バルク  
 PS-80 : ポリソルベート80  
 QBAP : 最終バルク

製剤処方化工程のフロー図



#### QBAP 再懸濁

- ・ QBAP を攪拌及び再循環して均一性を保つ

#### バイアル充てん

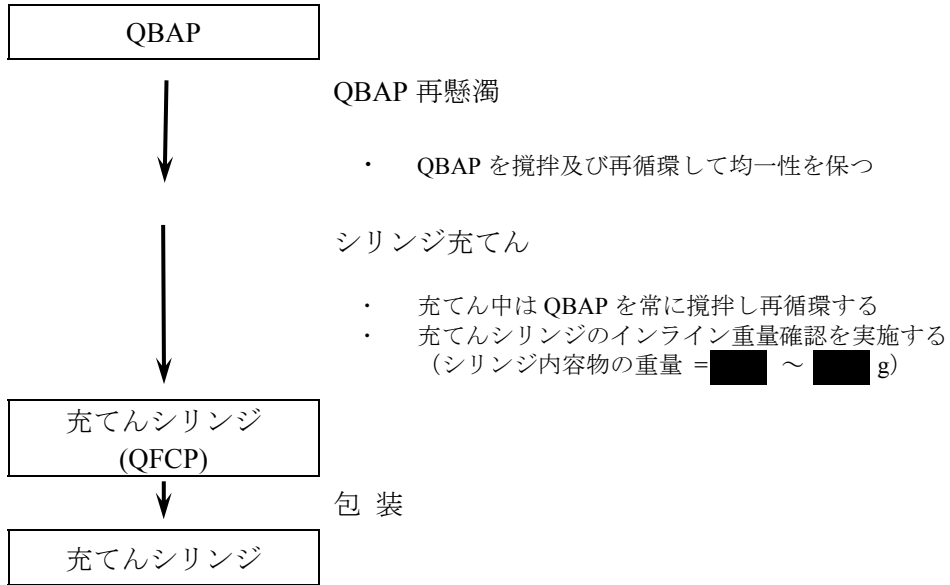
- ・ 充てん中は QBAP を常に攪拌し再循環する
- ・ 充てんバイアルのインライン重量確認を実施する  
(バイアル内容物の最低重量 = ■■■ g)

#### 包装

QBAP : 最終バルク

QFCP : 4 価小分製品

バイアル充てん工程のフロー図



QBAP : 最終バルク  
 QFCP : 4 価小分製品

シリンジ充てん工程のフロー図



### 3 第3部（モジュール3）：品質に関する文書

#### 3.2 データ又は報告書

##### 3.2.S Drug Substance

###### 3.2.S.1 General Information

###### 3.2.S.1.1 Nomenclature

###### 3.2.S.1.2 Structure

###### 3.2.S.1.3 General Properties

###### 3.2.S.2 Manufacture

###### 3.2.S.2.1 Manufacturer

###### 3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Process and Process Controls

###### 3.2.S.2.3 Control of Materials

###### 3.2.S.2.4 Controls of Critical Steps and Intermediates

###### 3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation

###### 3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development

###### 3.2.S.3 Characterization

###### 3.2.S.3.1 Elucidation of Structure and Other Characteristics

###### 3.2.S.3.2 Impurities

###### 3.2.S.4 Control of Drug Substance

###### 3.2.S.4.1 Specification

###### 3.2.S.4.2 Analytical Procedures

###### 3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures

###### 3.2.S.4.4 Batch Analyses

###### 3.2.S.4.5 Justification of Specification

###### 3.2.S.5 Reference Standards or Materials

###### 3.2.S.6 Container Closure System

###### 3.2.S.7 Stability

###### 3.2.S.7.1 Stability Summary and Conclusions

###### 3.2.S.7.2 Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment

###### 3.2.S.7.3 Stability Data

### 3.2.P Drug Product

#### 3.2.P.1 Description and Composition of the Drug Product

#### 3.2.P.2 Pharmaceutical Development

##### 3.2.P.2.1 Components of the Drug Product

##### 3.2.P.2.2 Drug Product

##### 3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development

##### 3.2.P.2.4 Container Closure System

##### 3.2.P.2.5 Microbiological Attributes

##### 3.2.P.2.6 Compatibility

#### 3.2.P.3 Manufacture

##### 3.2.P.3.1 Manufacturer

##### 3.2.P.3.2 Batch Formula

##### 3.2.P.3.3 Description of Manufacturing Process and Process Controls

##### 3.2.P.3.4 Controls of Critical Steps and Intermediates

##### 3.2.P.3.5 Process Validation and/or Evaluation

#### 3.2.P.4 Control of Excipients

##### 3.2.P.4.1 Specifications

##### 3.2.P.4.2 Analytical Procedures

##### 3.2.P.4.3 Validation of Analytical Procedures

##### 3.2.P.4.4 Justification of Specifications

##### 3.2.P.4.5 Excipients of Human or Animal Origin

##### 3.2.P.4.6 Novel Excipients

#### 3.2.P.5 Control of Drug Product

##### 3.2.P.5.1 Specification

##### 3.2.P.5.2 Analytical Procedures

##### 3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures

##### 3.2.P.5.4 Batch Analyses

##### 3.2.P.5.5 Characterization of Impurities

##### 3.2.P.5.6 Justification of Specification

#### 3.2.P.6 Reference Standards or Materials

3.2.P.7 Container Closure System

3.2.P.8 Stability

3.2.P.8.1 Stability Summary and Conclusion

3.2.P.8.2 Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment

3.2.P.8.3 Stability Data

3.2.A Appendix

3.2.A.1 Facilities and Equipment

3.2.A.2 Adventitious Agents Safety Evaluation

3.2.A.3 Excipients

3.2.R Regional Information

3.3 参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料3.3: 1]	Structures of bovine and human papillomaviruses: analysis by cryoelectron microscopy and three-dimensional image reconstruction.	Baker TS, Newcomb WW, Olson NH, Cowsert LM, Olson C, Brown JC.	Biophys J 1991; 60: 1445-56.
[資料3.3: 2]	Structure of small virus-like particles assembled from the L1 protein of human papillomavirus 16.	Chen XS, Garcea RL, Goldberg I, Casini G, Harrison SC.	Mol Cell 2000; 5: 557-67.
[資料3.3: 3]	EMBO J 2002; 21(18): 4754-62.	Modis Y, Trus BL, Harrison SC.	Atomic model of the papillomavirus capsid.
[資料3.3: 4]	Monoclonal antibodies to HPV-6 L1 virus-like particles identify conformational and linear neutralizing epitopes on HPV-11 in addition to type-specific epitopes on HPV-6.	Christensen ND, Reed CA, Cladel NM, Hall K, Leiserowitz GS.	Virology 1996; 224: 477-86.
[資料3.3: 5]	HPV11 mutant virus-like particles elicit immune responses that neutralize virus and delineate a novel neutralizing domain.	Ludmerer SW, McClements WL, Wang X-M, Ling JC, Jansen KU, Christensen ND.	Virology 2000; 266: 237-45.
[資料3.3: 6]	Characterization of a major neutralizing epitope on human papillomavirus type 16 L1.	White WI, Wilson SD, Palmer-Hill FJ, Woods RM, Ghim S-J, Hewitt LA, et al.	J Virol 1999; 73(6): 4882-9.
[資料3.3: 7]	Virus-like particles of bovine papillomavirus type 4 in prophylactic and therapeutic immunization.	Kirnbaauer R, Chandrachud LM, O'neil BW, Wagner ER, Grindlay GJ, Armstrong A, et al.	Virology 1996; 219: 37-44.
[資料3.3: 8]	Immunization with viruslike particles from cottontail rabbit papillomavirus (CRPV) can protect against experimental CRPV infection.	Breitburd F, Kirnbaauer R, Hubbert NL, Nonnenmacher B, Trin-Dinh-Desmarquet C, Orth G, et al.	J Virol 1995; 69(6): 3959-63.

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料3.3: 9]	Immunization with viruslike particles induces long-term protection of rabbits against challenge with cottontail rabbit papillomavirus.	Christensen ND, Reed CA, Cladel NM, Han R, Kreider JW.	J Virol 1996; 70(2): 960-5.
[資料3.3: 10]	Systemic immunization with papillomavirus L1 protein completely prevents the development of viral mucosal papillomas.	Suzich JA, Ghim S-J, Palmer-Hill FJ, White WI, Tamura JK, Bell JA, et al.	Proc Natl Acad Sci USA 1995; 92: 11553-7.
[資料3.3: 11]	Neutralization of human papillomavirus (HPV) pseudovirions: a novel and efficient approach to detect and characterize HPV neutralizing antibodies.	Yeager MD, Aste-Amezaga M, Brown DR, Martin MM, Shah MJ, Cook JC, et al.	Virology 2000; 278: 570-7.
[資料3.3: 12]	A monoclonal antibody against intact human papillomavirus type 16 capsids blocks the serological reactivity of most human sera.	Wang Z, Christensen N, Schiller JT, Dillner J.	J Gen Virol 1997; 78: 2209-15.
[資料3.3: 13]	Mapping of human serum-reactive epitopes in virus-like particles of human papillomavirus types 16 and 11.	Wang X, Wang Z, Christensen ND, Dillner J.	Virology 2003; 311: 213-21.
[資料3.3: 14]	Expression of genes in yeast using the ADCl promoter.	Ammerer G.	Methods Enzymol 1983; 101: 192-201.
[資料3.3: 15]	Transformation of yeast by a replicating hybrid plasmid.	Beggs JD.	Nature 1978; 275: 104-9.
[資料3.3: 16]	Circular DNA plasmids of yeast.	Broach JR, Volkert FC.	In: Broach JR, Pringle JR, Jones EW, editors. The molecular and cellular biology of the yeast <i>saccharomyces</i> : genome dynamics, protein synthesis, and energetics. Volume 1. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1991: 297-331.
[資料3.3: 17]	Human papillomavirus types 6 and 11 DNA sequences in genital and laryngeal papillomas and in some cervical cancers.	Gissmann L, Wolnik L, Ikenberg H, Koldovsky U, Schnurch HG, zur Hausen H.	Proc Natl Acad Sci USA 1983; 80: 560-3.
[資料3.3: 18]	Analysis of human papillomavirus types in exophytic condylomata acuminata by hybrid capture and southern blot techniques.	Brown DR, Bryan JT, Cramer H, Fife KH.	J Clin Microbiol 1993; 31(10): 2667-73.
[資料3.3: 19]	Sequence determination of human papillomavirus type 6a and assembly of virus-like particles in <i>saccharomyces cerevisiae</i> .	Hofmann KJ, Cook JC, Joyce JG, Brown DR, Schultz LD, George HA, et al.	Virology 1995; 209: 506-18.
[資料3.3: 20]	DNA sequence and genome organization of genital human papillomavirus type 6b.	Schwarz E, Dürst M, Demankowski C, Lattermann O, Zech R, Wolfspurger E, et al.	EMBO J 1983; 2(12): 2341-8.
[資料3.3: 21]	Expression of the major capsid protein of human papillomavirus type 11 in <i>saccharomyces cerevisiae</i> .	Neeper MP, Hofmann KJ, Jansen KU.	Gene 1996; 180: 1-6.

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料3.3: 22]	Sequence conservation within the major capsid protein of human papillomavirus (HPV) type 18 and formation of HPV-18 virus-like particles in <i>saccharomyces cerevisiae</i> .	Hofmann KJ, Neep MP, Markus HZ, Brown DR, Müller M, Jansen KU.	J Gen Virol 1996; 77: 465-8.
[資料3.3: 23]	Human papillomavirus type 16 DNA sequence.	Seedorf K, Krämmer G, Dürst M, Suhai S, Röwekamp WG.	Virology 1985; 145: 181-5.
[資料3.3: 24]	Efficient self-assembly of human papillomavirus type 16 L1 and L1-L2 into virus-like particles.	Kirnbauer R, Taub J, Greenstone H, Roden R, Dürst M, Gissmann L, et al.	J Virol 1993; 67(12): 6929-36.
[資料3.3: 25]	Sequence variation in the capsid protein genes of human papillomavirus type 16.	Pushko P, Sasagawa T, Cuzick J, Crawford L.	J Gen Virol 1994; 75: 911-6.
[資料3.3: 26]	Characterization of a cell line (SW756) derived from a human squamous carcinoma of the uterine cervix.	Freedman RS, Bowen JM, Leibovitz A, Pathak S, Siciliano MJ, Gallager HS, et al.	In Vitro 1982; 18(8): 719-26.
[資料3.3: 27]	Regulated overproduction of the GAL4 gene product greatly increases expression from galactose-inducible promoters on multi-copy expression vectors in yeast.	Schultz LD, Hofmann KJ, Mylin LM, Montgomery DL, Ellis RW, Hopper JE.	Gene 1987; 61: 123-33.
[資料3.3: 28]	Inheritance of the 2µm DNA plasmid from <i>saccharomyces</i> .	Livingston DM.	Genetics 1977; 86: 73-84.
[資料3.3: 29]	Replication and recombination functions associated with the yeast plasmid, 2µ circle.	Broach JR, Hicks JB.	Cell 1980; 21: 501-8.
[資料3.3: 30]	Zymogenetics: EPO Patent Application No. 88117834.7, Publication No. 0-314-096-B1.	-	-
[資料3.3: 31]	High-frequency transformation of yeast: autonomous replication of hybrid DNA molecules.	Struhl K, Stinchcomb DT, Scherer S, Davis RW.	Proc Natl Acad Sci USA 1979; 76(3): 1035-9.
[資料3.3: 32]	Transformation of intact yeast cells treated with alkali cations.	Ito H, Fukuda Y, Murata K, Kimura A.	J Bacteriol 1983; 153(1): 163-8.
[資料3.3: 33]	Protease B of <i>saccharomyces cerevisiae</i> : isolation and regulation of the PRB1 structural gene.	Moehle CM, Aynardi MW, Kolodny MR, Park FJ, Jones EW.	Genetics 1987; 115: 255-63.
[資料3.3: 34]	Vectors for high-level, inducible expression of cloned genes in yeast.	Broach JR, Li Y-Y, Chen Wu L-C, Jayaram M.	In: M.Inouye, editors. Experimental Manipulation of Gene Expression. New York, London: Academic Press; 1983. p.83-117.
[資料3.3: 35]	Yeast transformation.	Rose MD.	In: Winston F, Hieter P, editors. Methods in Yeast Genetics: A Laboratory Course Manual. Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1990. p.119-21.

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料3.3: 36]	MRL Technical Report: Confirmation of DNA sequences for HPV master seeds and end-of-production cells for quadrivalent HPV vaccine, ■■■■-20■■■.	-	社内資料
[資料3.3: 37]	Saccharomyces cerevisiae mutants that make mannoproteins with a truncated carbohydrate outer chain.	Ballou L, Cohen RE, Ballou CE.	J Biol Chem 1980; 255(12): 5986-91.
[資料3.3: 38]	Construction of high copy yeast vectors using 2- $\mu$ circle sequences.	Broach JR.	Methods Enzymol 1983; 101: 307-25.
[資料3.3: 39]	The presence of a defective LEU2 gene on 2 $\mu$ DNA recombinant plasmids of saccharomyces cerevisiae is responsible for curing and high copy number.	Erhart E, Hollenberg CP.	J Bacteriol 1983; 156(2): 625-35.
[資料3.3: 40]	MRL Technical Report: Investigation of an incident of atypical proteolytic clipping in HPV VLP vaccine lots, 20■■■.	-	社内資料
[資料3.3: 41]	N <sup>o</sup> -terminal acetylation of eukaryotic proteins.	Polevoda B, Sherman F.	J Biol Chem 2000; 275(47): 36479-82.
[資料3.3: 42]	Protein deamidation.	Robinson NE.	Proc Natl Acad Sci USA 2002; 99(8): 5283-8.
[資料3.3: 43]	Low levels of asparagine deamidation can have a dramatic effect on aggregation of amyloidogenic peptides: Implications for the study of amyloid formation.	Nilsson MR, Driscoll M, Raleigh DP.	Protein Sci 2002; 11: 342-9.
[資料3.3: 44]	Deamidation and isoaspartate formation in proteins: unwanted alterations or surreptitious signals?	Reissner KJ, Aswad DW.	Cell Mol Life Sci 2003; 60: 1281-95.
[資料3.3: 45]	Deamidations in recombinant human phenylalanine hydroxylase: Identification of labile asparagine residues and functional characterization of ASN→ASP mutant forms.	Carvalho RN, Solstad T, Bjørge E, Barroso JF, Flatmark T.	J Biol Chem 2003; 278(17): 15142-52.
[資料3.3: 46]	Analysis of isoaspartate in a recombinant monoclonal antibody and its charge isoforms.	Zhang W, Czupryn MJ.	J Pharm Biomed Anal 2003; 30: 1479-90.
[資料3.3: 47]	Quantitative disassembly and reassembly of human papillomavirus type 11 viruslike particles in vitro.	McCarthy MP, White WI, Palmer-Hill F, Koenig S, Suzich JA.	J Virol 1998; 72(1): 32-41.
[資料3.3: 48]	Papillomavirus assembly requires trimerization of the major capsid protein by disulfides between two highly conserved cysteines.	Sapp M, Fligge C, Petzak I, Harris JR, Streeck RE.	J Virol 1998; 72(7): 6186-9.
[資料3.3: 49]	Dihydroorotase from escherichia coli: sulfhydryl group-metal ion interactions.	Washabaugh MW, Collins KD.	J Biol Chem 1986; 261(13): 5920-9.
[資料3.3: 50]	Rates of thiol-disulfide interchange reactions between mono- and dithiols and ellman's reagent.	Whitesides GM, Lilburn JE, Szajewski RP.	J Org Chem 1977; 42(2): 332-8.
[資料3.3: 51]	Structure-Reactivity Correlations for the Thiol-Disulfide Interchange Reaction.	Wilson JM, Bayer RJ, Hupe DJ.	J Am Chem Soc 1977; 99(24): 7922-6.

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料3.3: 52]	A spectrophotometric method for studying the rates of reaction of disulfides with protein thiol groups applied to bovine serum albumin.	Wilson JM, Wu D, Motiu-DeGrood R, Hupe DJ.	J Am Chem Soc 1980; 102(1): 359-63.
[資料3.3: 53]	Ellman's Reagent: 5,5'-Dithiobis(2-nitrobenzoic acid)-a reexamination.	Riddles PW, Blakeley RL, Zerner B.	Anal Biochem 1979; 94: 75-81.
[資料3.3: 54]	A large scale test of computational protein design: folding and stability of nine completely redesigned globular proteins.	Dantas G, Kuhlman B, Callender D, Wong M, Baker D.	J Mol Biol 2003; 332: 449-60.
[資料3.3: 55]	Human recombinant resistin protein displays a tendency to aggregate by forming intermolecular disulfide linkages.	Aruna B, Ghosh S, Singh AK, Mande SC, Srinivas V, Chauhan R, et al.	Biochemistry 2003; 42: 10554-9.
[資料3.3: 56]	Dictionary of protein secondary structure: pattern recognition of hydrogen-bonded and geometrical features.	Kabsch W, Sander C.	Biopolymers 1983; 22: 2577-637.
[資料3.3: 57]	Estimation of the number of $\alpha$ -helical and $\beta$ -strand segments in proteins using circular dichroism spectroscopy.	Sreerama N, Venyaminov SY, Woody RW.	Protein Sci 1999; 8: 370-80.
[資料3.3: 58]	Protein secondary structure from fourier transform infrared and/or circular dichroism spectra.	Pribi $\acute{c}$ R, van Stokkum IHM, Chapman D, Haris PI, Bloemendal M.	Anal Biochem 1993; 214: 366-78.
[資料3.3: 59]	Automatic amide I frequency selection for rapid quantification of protein secondary structure from Fourier transform infrared spectra of proteins.	Hering JA, Innocent PR, Haris PI.	Proteomics 2002; 2: 839-49.
[資料3.3: 60]	Conformational origin of the aggregation of recombinant human factor VIII.	Grillo AO, Edwards K-LT, Kashi RS, Shipley KM, Hu L, Besman MJ, et al.	Biochemistry 2001; 40: 586-95.
[資料3.3: 61]	Thermal unfolding of ribonuclease A in phosphate at neutral pH: deviations from the two-state model.	Steele SD, Pancoska P, Benight AS, Keiderling TA.	Protein Sci 2001; 10: 970-8.
[資料3.3: 62]	Human papillomavirus type 11 (HPV-11) neutralizing antibodies in the serum and genital mucosal secretions of African green monkeys immunized with HPV-11 virus-like particles expressed in yeast.	Lowe RS, Brown DR, Bryan JT, Cook JC, George HA, Hofmann KJ, et al.	J Infect Dis 1997; 176: 1141-5.
[資料3.3: 63]	Assembled baculovirus-expressed human papillomavirus type 11 L1 capsid protein virus-like particles are recognized by neutralizing monoclonal antibodies and induce high titres of neutralizing antibodies.	Christensen ND, H $\ddot{o}$ pfl R, DiAngelo SL, Cladel NM, Patrick SD, Welsh PA, et al.	J Gen Virol 1994; 75: 2271-6.
[資料3.3: 64]	Human papillomavirus (HPV) type 11 recombinant virus-like particles induce the formation of neutralizing antibodies and detect HPV-specific antibodies in human sera.	Rose RC, Reichman RC, Bonnez W.	J Gen Virol 1994; 75: 2075-9.
[資料3.3: 65]	Detection of human serum antibodies that neutralize infectious human papillomavirus type 11 virions.	Christensen ND, Kreider JW, Shah KV, Rando RF.	J Gen Virol 1992; 73: 1261-7.



添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料3.3: 66]	NHPV16 VLP vaccine induces human antibodies that neutralize divergent variants of HPV16.	Pastrana DV, Vass WC, Lowy DR, Schiller JT.	Virology 2001; 279: 361-9.
[資料3.3: 67]	Hybrid papillomavirus L1 molecules assemble into virus-like particles that reconstitute conformational epitopes and induce neutralizing antibodies to distinct HPV types.	Christensen ND, Cladel NM, Reed CA, Budgeon LR, Embers ME, Skulsky DM, et al.	Virology 2001; 291: 324-34.
[資料3.3: 68]	Chimeric papillomavirus-like particles expressing a foreign epitope on capsid surface loops.	Slupetzky K, Shafti-Keramat S, Lenz P, Brandt S, Grassauer A, Sara M, et al.	J Gen Virol 2001; 82: 2799-804.
[資料3.3: 69]	Immunological analyses of human papillomavirus capsids.	Giroglou T, Sapp M, Lane C, Fligge C, Christensen ND, Streeck RE, et al.	Vaccine 2001; 19: 1783-93.
[資料3.3: 70]	Human papillomavirus types 6 and 11 have antigenically distinct strongly immunogenic conformationally dependent neutralizing epitopes.	Christensen ND, Kirnbauer R, Schiller JT, Ghim S-J, Schlegel R, Jenson AB, et al.	Virology 1994; 205: 329-35.
[資料3.3: 71]	Surface conformational and linear epitopes on HPV-16 and HPV-18 L1 virus-like particles as defined by monoclonal antibodies.	Christensen ND, Dillner J, Eklund C, Carter JJ, Wipf GC, Reed CA, et al.	Virology 1996; 223: 174-84.
[資料3.3: 72]	Measurements of the true affinity constant in solution of antigen-antibody complexes by enzyme-linked immunosorbent assay.	Friguet B, Chaffotte AF, Djavadi-Ohanian L, Goldberg ME.	J Immunol Methods 1985; 77: 305-19.
[資料3.3: 73]	Monoclonal antibody-mediated neutralization of infectious human papillomavirus type 11.	Christensen ND, Kreider JW, Cladel NM, Patrick SD, Welsh PA.	J Virol 1990; 64(11): 5678-81.
[資料3.3: 74]	Characterization of a human papillomavirus type 16 variant-dependent neutralizing epitope.	Roden RBS, Armstrong A, Haderer P, Christensen ND, Hubbert NL, Lowy DR, et al.	J Virol 1997; 71(8): 6247-52.
[資料3.3: 75]	The current state of two-dimensional electrophoresis with immobilized pH gradients.	Görg A, Obermaier C, Boguth G, Harder A, Scheibe B, Wildgruber R, et al.	Electrophoresis 2000; 21: 1037-53.
[資料3.3: 76]	Two-dimensional gel electrophoresis: recent advances in sample preparation, detection and quantitation.	Lilley KS, Razzaq A, Dupree P.	Curr Opin Chem Biol 2001; 6: 46-50.
[資料3.3: 77]	Reactions of cyanate with functional groups of proteins. III. Reactions with amino and carboxyl groups.	Stark GR.	Biochemistry 1965; 4(6): 1030-6.
[資料3.3: 78]	Reactions of cyanate with functional groups of proteins. IV. Inertness of aliphatic hydroxyl groups. Formation of carbamyl- and acylhydantoins.	Stark GR.	Biochemistry 1965; 4(11): 2363-7.
[資料3.3: 79]	Carbamylation of proteins in 2-D electrophoresis-myth or reality?	McCarthy J, Hopwood F, Oxley D, Laver M, Castagna A, Righetti PG, et al.	J Proteome Res 2003; 2(3): 239-42.



添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料3.3: 80]	Papillomavirus capsid protein expression in escherichia coli: purification and assembly of HPV11 and HPV16 L1.	Chen XS, Casini G, Harrison SC, Garcea RL.	J Mol Biol 2001; 307: 173-82.
[資料3.3: 81]	Mutant canine oral papillomavirus L1 capsid proteins which form virus-like particles but lack native conformational epitopes.	Chen Y, Ghim S-J, Jenson AB, Schlegel R.	J Gen Virol 1998; 79: 2137-46.
[資料3.3: 82]	Human papillomavirus type 11 recombinant L1 capsomeres induce virus-neutralizing antibodies.	Rose RC, White WI, Li M, Suzich JA, Lane C, Garcea RL.	J Virol 1998; 72(7): 6151-4.
[資料3.3: 83]	Oral immunogenicity of human papillomavirus-like particles expressed in potato.	Warzecha H, Mason HS, Lane C, Tryggvesson A, Rybicki E, Williamson A-L, et al.	J Virol 2003; 77(16): 8702-11.
[資料3.3: 84]	Pharmacologist's Review.	-	SYNAGIS <sup>®</sup> Pharmacology and Toxicology Summary from FDA. Available from: <a href="http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicalApplications/ucm113388.pdf">http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicalApplications/ucm113388.pdf</a>
[資料3.3: 85]	Long-term toxicity/carcinogenicity study of L-histidine monohydrochloride in F344 rats.	Ikezaki S, Nishikawa A, Furukawa F, Enami T, Mitsui M, Tanakamaru Z, et al.	Food Chem Toxicol. 1996.34(8):687-91.
[資料3.3: 86]	Memo to quality operations and clinical research; Boron in Vaccines.	Cragin DW.	社内資料
[資料3.3: 87]	Inorganic boron health effects in humans: An aid to risk assessment and clinical judgment.	Culver BD, Hubbard SA.	J Trace Elem Exp Med. 1996; 9: 175-84.
[資料3.3: 88]	Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc.	Food and Nutrition Board (FNB), Institute of Medicine (IOM).	The National Academies Press. [Internet][cited 2011 Feb 25]. Available from: <a href="http://www.nap.edu/openbook.php?record_id=10026&amp;page=510">http://www.nap.edu/openbook.php?record_id=10026&amp;page=510</a>
[資料3.3: 89]	Report : ホウ砂及びホウ素化合物の非臨床毒性試験.	-	社内資料
[資料3.3: 90]	Toxicological review of boron and compounds (CAS No. 7440-42-8). In support of summary information on the integrated risk information system (IRIS).	United States Environmental Protection Agency.	US EPA 635/04/052. Available from: <a href="http://www.epa.gov/iris">www.epa.gov/iris</a>

ガーダシル

1.12 添付資料一覧

1.12.1 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料3.3: 91]	Boron and compounds (CASRN 7440-42-8).	United States Environmental Protection Agency.	IRIS, US EPA. [Internet][updated 2011 Jan 11; cited 2011 Feb 25].Available from: <a href="http://www.epa.gov/iris/subst/0410.htm">http://www.epa.gov/iris/subst/0410.htm</a>

1.12.1 添付資料一覧

#### 4 第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

##### 4.2 試験報告書

###### 4.2.1 薬理試験

###### 4.2.1.1 効力を裏付ける試験

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料 4.2.1.1.1: PD001]	MRL Nonclinical Report: Monovalent HPV 16 L1 VLP: Immunogenicity in Rhesus Macaques. PD001	Merck Research Laboratories.	評価資料
[資料 4.2.1.1.2: PD002]	MRL Nonclinical Report: Monovalent HPV 16 L1 VLP: Immunogenicity Study in Chimpanzees: Merck Aluminum Adjuvant (MAA) versus no adjuvant. PD002	Merck Research Laboratories.	評価資料
[資料 4.2.1.1.3: PD003]	MRL Nonclinical Report: Monovalent 18 L1 VLP: Immunogenicity in African Green Monkeys. PD003	Merck Research Laboratories.	評価資料
[資料 4.2.1.1.4: PD004]	MRL Nonclinical Report: Monovalent HPV 6, 11, 16 or 18 and Quadrivalent HPV 6, 11, 16 and 18 L1 VLP Vaccines: Immunogenicity in African Green Monkeys. PD004	Merck Research Laboratories.	評価資料
[資料 4.2.1.1.5: PD005]	Kinetics and isotype profile of antibody responses in rhesus macaques induced following vaccination with HPV 6, 11, 16, and 18 L1-virus-like particles formulated with or without Merck aluminum adjuvant.	Ruiz W, McClements WL, Jansen KU, Esser MT.	評価資料

###### 4.2.1.2 副次的薬理試験

該当資料なし

###### 4.2.1.3 安全性薬理試験

該当資料なし

###### 4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし

###### 4.2.2 薬物動態試験

該当資料なし

###### 4.2.3 毒性試験

###### 4.2.3.1 単回投与毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料 4.2.3.1.1: TT # [redacted]-2667, TT # [redacted]-2668]	MRL Nonclinical Report: L-931225-003W: Acute intramuscular toxicity studies in mice and rats. TT # [redacted]-2667 and TT # [redacted]-2668	Merck Research Laboratories.	評価資料

4.2.3.2 反復投与毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.3.2.1: TT#0260]	MRL Nonclinical Report: L-931225: Ten-week subacute intramuscular toxicity study in mice. TT # -026-0	Merck Research Laboratories.	評価資料

4.2.3.3 遺伝毒性試験

該当資料なし

4.2.3.4 がん原性試験

該当資料なし

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

該当資料なし（資料4.2.3.5.2.1 参照）

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.3.5.2.1: TT#7030]	MRL Nonclinical Report: L-000931225: Intramuscular developmental toxicity and immunogenicity study in rats with postweaning evaluation. TT # -703-0	Merck Research Laboratories.	評価資料

4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

該当資料なし（資料4.2.3.5.2.1 参照）

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

該当資料なし

4.2.3.6 局所刺激性試験

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.3.6.1: TT#2669]	MRL Nonclinical Report: L-931225-001S; L 931225-002U; L-931225-003W; L-931225-004Y; Acute intramuscular irritation study in rabbits. TT # -2669	Merck Research Laboratories.	評価資料

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.1 抗原性試験

該当資料なし

ガーダシル

1.12 添付資料一覧

1.12.1 添付資料一覧

4.2.3.7.2 免疫毒性試験

該当資料なし

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

該当資料なし

4.2.3.7.4 依存性試験

該当資料なし

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

該当資料なし

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

該当資料なし

4.2.3.7.7 その他の試験

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.3.7.7.1: TT#7066]	MRL Nonclinical Report: L-931225: Exploratory intramuscular immunogenicity study in nonpregnant female rats. TT #706-6	Merck Research Laboratories.	評価資料
[資料4.2.3.7.7.2: TT#7036]	MRL Nonclinical Report: L-000931225: Exploratory intramuscular immunogenicity study in nonpregnant female rats. TT #703-6	Merck Research Laboratories.	評価資料

4.3 参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料4.3: 1]	Note for guidance on preclinical pharmacological and toxicological testing of vaccines, CPMP/SWP/465/95. 1997 Dec 17.	The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Committee for Proprietary Medicinal Products.	-
[資料4.3: 2]	WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines. Adopted by the 54th meeting of the WHO Expert Committee on Biological Standardization; 2003 Nov 17-21.	World Health Organization.	-
[資料4.3: 3]	Antibody, cytokine and cytotoxic T lymphocyte responses in chimpanzees immunized with human papillomavirus virus-like particles.	Palker TJ, Monteiro JM, Martin MM, Kakareka C, Smith JF, Cook JC, et al.	Vaccine 2001; 19: 3733-43.
[資料4.3: 4]	Simultaneous quantitation of antibodies to neutralizing epitopes on virus-like particles for human papillomavirus types 6, 11, 16 and 18 by multiplexed luminex assay.	Opalka D, Lachman CE, MacMullen SA, Jansen KU, Smith JF, Chirmule N, et al.	Clin Diagn Lab Immunol 2003; 10(1): 108-15.
[資料4.3: 5]	Human papillomavirus type 11 neutralization in the athymic mouse xenograft system: correlation with virus-like particle IgG concentration.	Bryan JT, Jansen KU, Lowe RS, Fife KH, McClowry T, Glass D, et al.	J Med Virol 1997; 53: 185-8.
[資料4.3: 6]	Neutralization of human papillomavirus type 11 (HPV-11) by serum from women vaccinated with yeast-derived HPV-11 L1 virus-like particles: correlation with competitive radioimmunoassay titer.	Brown DR, Bryan JT, Schroeder JM, Robinson TS, Fife KH, Wheeler CM, et al.	J Infect Dis 2001; 184: 1183-6.
[資料4.3: 7]	Presence and expression of human papillomavirus sequences in human cervical carcinoma cell lines.	Yee C, Krishnan-Hewlett I, Baker CC, Schlegel R, Howley PM.	Am J Pathol 1985; 119: 361-6.
[資料4.3: 8]	Human papillomavirus type 11 (HPV-11) neutralizing antibodies in the serum and genital mucosal secretions of African green monkeys immunized with HPV-11 virus-like particles expressed in yeast.	Lowe RS, Brown DR, Bryan JT, Cook JC, George HA, Hofmann KJ, et al.	J Infect Dis 1997; 176: 1141-5.
[資料4.3: 9]	Aluminum salts in vaccines - US Perspective.	Baylor NW, Egan W, Richman P.	Vaccine 2002; 20: S18-S23.



添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料4.3: 21]	Vaccination with yeast-expressed cottontail rabbit papillomavirus (CRPV) virus-like particles protects rabbits from CRPV-induced papilloma formation.	Jansen KU, Rosolowsky M, Schultz LD, Markus HZ, Cook JC, Donnelly JJ, et al.	Vaccine 1995; 13(16): 1509-14.
[資料4.3: 22]	Systemic immunization with papillomavirus L1 protein completely prevents the development of viral mucosal papillomas.	Suzich JA, Ghim S-J, Palmer-Hill FJ, White WI, Tamura JK, Bell JA, et al.	Proc Natl Acad Sci USA 1995; 92: 11553-7.



## 5 第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

### 5.2 全臨床試験一覧表

表5.2 全臨床試験一覧表

### 5.3 臨床試験報告書

#### 5.3.1 生物薬剤学試験報告書

該当資料なし

#### 5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

該当資料なし

#### 5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

該当資料なし

#### 5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

該当資料なし

#### 5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

##### 5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料 5.3.5.1.1: P007]	MRL Clinical Study Report: A Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study of Quadrivalent HPV Virus-Like Particle (VLP) Vaccine in 16- to 23-Year-Old Women (Protocol 007).	Merck Research Laboratories.	評価資料
[資料 5.3.5.1.2: R2047]	MRL Clinical Study Report: Quadrivalent HPV (Types 6, 11, 16, 18) L1 VLP Vaccine: A Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study of Quadrivalent HPV Virus-Like Particle (VLP) Vaccine in 16- to 23-Year-Old Women (Protocol 007-10).	Merck Research Laboratories.	参考資料
[資料 5.3.5.1.3: P011]	MRL Clinical Study Report: Immunogenicity and Safety of Quadrivalent HPV (Types 6, 11, 16, 18) L1 Virus-Like Particle (VLP) Vaccine in 16- to 23-Year -Old Women When Administered Alone or Concomitantly With Hepatitis B Vaccine (Recombinant) - the F.U.T.U.R.E. I Study (Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease) (Protocol 011).	Merck Research Laboratories.	評価資料
[資料 5.3.5.1.4: P012]	MRL Clinical Study Report: Immunogenicity and Safety of Quadrivalent HPV (Types 6, 11, 16, 18) L1 Virus-Like Particle (VLP) Vaccine in 16- to 23-Year-Old Women With an Immunogenicity Bridge Between the HPV 16 Component of the Quadrivalent Vaccine and the Monovalent HPV 16 Vaccine Pilot Manufacturing Material - The F.U.T.U.R.E. I Study (Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease) (Protocol 012).	Merck Research Laboratories.	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料 5.3.5.1.5: P013V1]	MRL Clinical Study Report: A Study to Evaluate the Efficacy of Quadrivalent HPV (Types 6, 11, 16, and 18) L1 Virus-Like Particle (VLP) Vaccine in Reducing the Incidence of HPV 6-, 11-, 16-, and 18-Related CIN, AIS, and Cervical Cancer, and HPV 6-, 11-, 16-, and 18-Related External Genital Warts, VIN, VaIN, Vulvar Cancer, and Vaginal Cancer in 16- to 23-Year-Old Women - the F.U.T.U.R.E. I Study (Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease) (Protocol 013).	Merck Research Laboratories.	評価資料
[資料 5.3.5.1.6: R2048]	MRL Clinical Study Report: Quadrivalent HPV (Types 6, 11, 16, 18) L1 VLP Vaccine: A Safety and Efficacy Study of Quadrivalent HPV (Types 6, 11, 16, and 18) L1 Virus-Like Particles (VLP) Vaccine in the Reduction of HPV 6-, 11-, 16-, 18-Related CIN, AIS, Cervical Cancer, External Genital Warts, VIN, VaIN, and Vulvar and Vaginal Cancer in 16- to 23-Year Old Women - The F.U.T.U.R.E. I Study (Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease) (Protocol 013-10).	Merck Research Laboratories.	評価資料
[資料 5.3.5.1.7: P015V1]	MRL Clinical Study Report: A Randomized, Worldwide, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Investigate the Safety, Immunogenicity, and Efficacy on the Incidence of HPV 16-/18-Related CIN 2/3 or Worse of the Quadrivalent HPV (Types 6, 11, 16, 18) L1 Virus-Like Particle (VLP) Vaccine in 16- to 23-Year Old Women- the F.U.T.U.R.E. II Study (Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease) (Protocol 015).	Merck Research Laboratories.	評価資料
[資料 5.3.5.1.8: P015V2]	MRL Clinical Study Report: A Randomized, Worldwide, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Investigate the Safety, Immunogenicity, and Efficacy on the Incidence of HPV 16-/18-Related CIN 2/3 or Worse of the Quadrivalent HPV (Types 6, 11, 16, 18) L1 Virus-Like Particle (VLP) Vaccine in 16- to 23-Year-Old Women-The FUTURE II Study (Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease) (Protocol 015).	Merck Research Laboratories.	評価資料
[資料 5.3.5.1.9: R2049]	MRL Clinical Study Report: Quadrivalent HPV (Types 6, 11, 16, 18) L1 VLP Vaccine: A Randomized, Worldwide, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Investigate the Safety, Immunogenicity, and Efficacy on the Incidence or HPV 16/18-related CIN 2/3 or Worse of the Quadrivalent HPV (Types 6, 11, 16, 18) L1 Virus-Like Particle (VLP) Vaccine in 16- to 23-Year-Old Women -- The FUTURE II Study (Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease) (Protocol 015-10).	Merck Research Laboratories.	評価資料
[資料 5.3.5.1.10: P016V1]	MRL Clinical Study Report: A Study to Demonstrate Immunogenicity and Tolerability of the Quadrivalent HPV (Types 6, 11, 16, 18) L1 Virus-Like Particle (VLP) Vaccine in Preadolescents and Adolescents, and to Determine End-Expiry Specifications for the Vaccine (Protocol 016).	Merck Research Laboratories.	評価資料
[資料 5.3.5.1.11: P016V2]	MRL Clinical Study Report: A Study to Demonstrate Immunogenicity and Tolerability of the Quadrivalent HPV (Types 6, 11, 16, 18) L1 Virus-Like Particle (VLP) Vaccine in Preadolescents and Adolescents, and to Determine End-Expiry Specifications for the Vaccine (Protocol 016).	Merck Research Laboratories.	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料5.3.5.1.12: P018V1]	MRL Clinical Study Report: A Safety and Immunogenicity Study of Quadrivalent HPV (Types 6, 11, 16, 18) L1 Virus-Like Particle (VLP) Vaccine in Preadolescents and Adolescents (Protocol 018).	Merck Research Laboratories.	評価資料
[資料5.3.5.1.13: R2]	MRL Clinical Study Report: Quadrivalent HPV (Types 6, 11, 16, 18) L1 VLP Vaccine: A Safety and Immunogenicity Study of Quadrivalent HPV (Types 6, 11, 16, 18) L1 Virus-Like Particle (VLP) Vaccine in Preadolescents and Adolescents: Month 12 Safety Report (Protocol 018).	Merck Research Laboratories.	評価資料
[資料5.3.5.1.14: R2050]	MRL Clinical Study Report: Quadrivalent HPV (Types 6, 11, 16, 18) L1 VLP Vaccine: A Safety and Immunogenicity Study of Quadrivalent HPV (Types 6, 11, 16, 18) L1 Virus-Like Particle (VLP) Vaccine in Preadolescents and Adolescents: Report of Safety Through Month 24 of Follow-up (Protocol 018).	Merck Research Laboratories.	評価資料
[資料5.3.5.1.15: P005]	MRL Clinical Study Report: Study of Pilot Manufacturing Lot of HPV 16 Virus-Like Particle (VLP) Vaccine in the Prevention of HPV 16 Infection in 16- to 23-Year-Old Females (Protocol 005).	Merck Research Laboratories.	評価資料
[資料5.3.5.1.16: P001]	MRL Clinical Study Report: The Safety/Tolerability and Immunogenicity of Research Lot HPV 11 Virus-Like Particle (VLP) Vaccine in College Age Women (Protocol 001).	Merck Research Laboratories.	参考資料
[資料5.3.5.1.17: P002]	MRL Clinical Study Report: Safety/Tolerability and Immunogenicity of a Research Lot of HPV 16 Virus-Like Particle (VLP) Vaccine in College-Age Women (Protocol 002).	Merck Research Laboratories.	参考資料
[資料5.3.5.1.18: P004]	MRL Clinical Study Report: A Study of the Immunogenicity of Pilot Manufacturing Material of HPV 16 Virus-Like Particle (VLP) Vaccine in 18- to 25-Year-Old Women (Protocol 004).	Merck Research Laboratories.	参考資料
[資料5.3.5.1.19: P006]	MRL Clinical Study Report: A Study of the Safety/Tolerability and Immunogenicity of HPV 18 Virus-Like Particle (VLP) Monovalent Vaccine in 16- to 23-Year-Old Women (Protocol 006).	Merck Research Laboratories.	参考資料
[資料5.3.5.1.20: R753]	MRL Clinical Study Report (Synopsis): A Study of the Safety/Tolerability and Immunogenicity of HPV 18 Virus-Like Particle (VLP) Monovalent Vaccine in 16- to 23-Year-Old Women: Safety/Tolerability and Immunogenicity (Protocol 006).	Merck Research Laboratories.	参考資料
[資料5.3.5.1.21: R1027]	MRL Clinical Study Report (Synopsis): A Study of the Immunogenicity of Pilot Manufacturing Material of HPV 16 Virus-Like Particle (VLP) Vaccine in 18- to 25-Year-Old Women: Safety/Tolerability and Immunogenicity (Protocol 004).	Merck Research Laboratories.	参考資料
[資料5.3.5.1.22: R1047]	MRL Clinical Study Report (Synopsis): Safety/Tolerability and Immunogenicity of a Research Lot of HPV 16 Virus-Like Particle (VLP) Vaccine in College-Age Women: Prophylaxis (Protocol 002).	Merck Research Laboratories.	参考資料
[資料5.3.5.1.23: R1141]	MRL Clinical Study Report (Synopsis): A Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study of Quadrivalent HPV Virus-Like Particle (VLP) Vaccine in 16- to 23-Year-Old Women: Prevention of HPV 6, 11, 16, 18 Infection (Protocol 007).	Merck Research Laboratories.	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料5.3.5.1.24: R1164]	MRL Clinical Study Report (Synopsis): Study of Pilot Manufacturing Lot of HPV 16 Virus-Like Particle (VLP) Vaccine in the Prevention of HPV 16 Infection in 16- to 23-Year-Old Females: Prevention of HPV 16 Infection (Protocol 005).	Merck Research Laboratories.	参考資料
[資料5.3.5.1.25: R1195]	MRL Clinical Study Report (Synopsis): A Study to Demonstrate Immunogenicity and Tolerability of the Quadrivalent HPV (Types 6, 11, 16, 18) L1 Virus-Like Particle (VLP) Vaccine in Preadolescents and Adolescents, and to Determine End-Expiry Specifications for the Vaccine: Infection and Related Disease (Protocol 016).	Merck Research Laboratories.	参考資料
[資料5.3.5.1.26: R1210]	MRL Clinical Study Report (Synopsis): A Study to Demonstrate Immunogenicity and Tolerability of the Quadrivalent HPV (Types 6, 11, 16, 18) L1 Virus-Like Particle (VLP) Vaccine in Preadolescents and Adolescents, and to Determine End-Expiry Specifications for the Vaccine: cervixcancer; exgenlesion (Protocol 016).	Merck Research Laboratories.	参考資料
[資料5.3.5.1.27: R1234]	MRL Clinical Study Report (Synopsis): A Safety and Immunogenicity Study of Quadrivalent HPV (Types 6, 11, 16, 18) L1 Virus-Like Particle (VLP) Vaccine in Preadolescents and Adolescents: cervixcancer; exgenlesion (Protocol 018).	Merck Research Laboratories.	参考資料
[資料5.3.5.1.28: R1243]	MRL Clinical Study Report (Synopsis): Immunogenicity and Safety of Quadrivalent HPV (Types 6, 11, 16, 18) L1 Virus-Like Particle (VLP) Vaccine in 16- to 23-Year-Old Women When Administered Alone or Concomitantly With Hepatitis B Vaccine (Recombinant) - the F.U.T.U.R.E. I Study (Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease): cervixcancer; exgenlesion (Protocol 011).	Merck Research Laboratories.	参考資料
[資料5.3.5.1.29: R1272]	MRL Clinical Study Report (Synopsis): Immunogenicity and Safety of Quadrivalent HPV (Types 6, 11, 16, 18) L1 Virus-Like Particle (VLP) Vaccine in 16- to 23-Year-Old Women With an Immunogenicity Bridge Between the HPV 16 Component of the Quadrivalent Vaccine and the Monovalent HPV 16 Vaccine Pilot Manufacturing Material - The F.U.T.U.R.E. I Study (Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease): cervixcancer; exgenlesion (Protocol 012).	Merck Research Laboratories.	参考資料
[資料5.3.5.1.30: R1273]	MRL Clinical Study Report (Synopsis): A Randomized, Worldwide, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Investigate the Safety, Immunogenicity, and Efficacy on the Incidence of HPV 16-/18-Related CIN 2/3 or Worse of the Quadrivalent HPV (Types 6, 11, 16, 18) L1 Virus-Like Particle (VLP) Vaccine in 16- to 23-Year Old Women - the F.U.T.U.R.E. II Study (Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease): cervixcancer; exgenlesion (Protocol 015).	Merck Research Laboratories.	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料5.3.5.1.31: R1345]	MRL Clinical Study Report (Synopsis): A Randomized, Worldwide, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Investigate the Safety, Immunogenicity, and Efficacy on the Incidence of HPV 16-/18-Related CIN 2/3 or Worse of the Quadrivalent HPV (Types 6, 11, 16, 18) L1 Virus-Like Particle (VLP) Vaccine in 16- to 23-Year-Old Women - The FUTURE II Study (Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease): cervixcancer; exgenlesion (Protocol 015).	Merck Research Laboratories.	参考資料
[資料5.3.5.1.32: R1441]	MRL Statistical Report: Analysis of the Efficacy of Merck's HPV L1 VLP Vaccine in the reduction of HPV 16-and 18-Related Cervical Intraepithelial Neoplasia Grades 2 and 3 (CIN 2/3) and HPV 16- and 18-Related Cervical Carcinoma in Young Women (Protocols 005, 007, 013, and 015).	Merck Research Laboratories.	参考資料
[資料5.3.5.1.33: R1443]	MRL Clinical Study Report (Synopsis): A Study to Evaluate the Efficacy of Quadrivalent HPV (Types 6, 11, 16, and 18) L1 Virus-Like Particle (VLP) Vaccine in Reducing the Incidence of HPV 6-, 11-, 16-, and 18-Related CIN, AIS, and Cervical Cancer, and HPV 6-, 11-, 16-, and 18-Related External Genital Warts, VIN, VaIN, Vulvar Cancer, and Vaginal Cancer in 16- to 23-Year-Old Women - the F.U.T.U.R.E. I Study (Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease): cervixcancer; exgenlesion (Protocol 013).	Merck Research Laboratories.	参考資料
[資料5.3.5.1.34: R1464]	MRL Clinical Study Report: Quadrivalent HPV (Types 6, 11, 16, 18) L1 VLP Vaccine: A Safety and Immunogenicity Study of Quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) L1 Virus-Like Particle (VLP) Vaccine in Preadolescents and Adolescents: Month 12 Safety Report (Protocol 018).	Merck Research Laboratories.	参考資料
[資料5.3.5.1.35: P013]	MRL Clinical Study Report: A Study to Evaluate the Efficacy of Quadrivalent HPV (Types 6, 11, 16, and 18) L1 Virus-Like Particles (VLP) Vaccine in Reducing the Incidence of HPV 6-, 11-, 16-, and 18-Related CIN, AIS, and Cervical Cancer, and HPV 6-, 11-, 16-, and 18-Related External Genital Warts, VIN, VaIN, Vulvar Cancer, and Vaginal Cancer in 16- to 23-year-old Women – the F.U.T.U.R.E. I study (Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease) (Protocol 013).	Merck Research Laboratories.	評価資料
[資料5.3.5.1.36: P015]	MRL Clinical Study Report: A Randomized, Worldwide, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Investigate the Safety, Immunogenicity, and Efficacy on the Incidence of HPV 16-/18-Related CIN 2/3 or Worse of the Quadrivalent HPV (Types 6, 11, 16, 18) L1 Virus-Like Particle (VLP) Vaccine in 16 – to 23-Year old women – the FUTURE II Study (Females United to unilaterally reduce endo/ectocervical disease) (Protocol 015).	Merck Research Laboratories.	評価資料
[資料5.3.5.1.37: P027]	治験総括報告書: V501: V501 第Ⅱ相二重盲検比較試験 -18～26歳女性- (Protocol 027).	萬有製薬株式会社	評価資料
[資料5.3.5.1.38: P028]	治験総括報告書: V501: V501 第Ⅱ相二重盲検比較試験 -9～17歳女性- (Protocol 028).	萬有製薬株式会社	評価資料



添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料5.3.5.1.39: R2153]	Special Report: Updated Analyses of the Efficacy of Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine in the Reduction of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grades 2 and 3 (CIN 2/3) and Cervical Carcinoma in Young Women. (Protocols 005, 007, 013, and 015).	Merck Research Laboratories.	参考資料
[資料5.3.5.1.40: 018_M30]	MRL Clinical Study Report: Quadrivalent HPV (Types 6, 11, 16, 18) L1 VLP Vaccine: A Safety and Immunogenicity Study of Quadrivalent HPV (Types 6, 11, 16, 18) L1 Virus-Like Particle (VLP) Vaccine in Preadolescents and Adolescents; Month 30 Clinical Report. (Protocol 018).	Merck Research Laboratories.	参考資料
[資料5.3.5.1.41: 018_M37]	MRL Clinical Study Report: Quadrivalent HPV (Types 6, 11, 16, 18) L1 VLP Vaccine: A Safety and Immunogenicity Study of Quadrivalent HPV (Types 6, 11, 16, 18) L1 Virus-Like Particle (VLP) Vaccine in Preadolescents and Adolescents; Month 37 Clinical Report. (Protocol 018).	Merck Research Laboratories.	参考資料
[資料5.3.5.1.42: P019V1]	MRL Clinical Study Report: Safety, Immunogenicity, and Efficacy of GARDASIL™ (Human Papillomavirus [Types 6, 11, 16, 18] Recombinant Vaccine) in Mid-Adult Women -The FUTURE III (Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ecto Cervical Cancer) Study. (Protocol 019. V1).	Merck Research Laboratories.	評価資料
[資料5.3.5.1.43: P019]	MRL Clinical Study Report: Safety, Immunogenicity, and Efficacy of GARDASIL™ (Human Papillomavirus [Types 6, 11, 16, 18] Recombinant Vaccine) in Mid-Adult Women -The FUTURE III (Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ecto Cervical Cancer) Study. (Protocol 019).	Merck Research Laboratories.	評価資料

5.3.5.2 非対照試験報告書

該当資料なし

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料5.3.5.3.1: CTD2.7.3 (子宮頸癌) 付録]	CTD2.7.3 (子宮頸癌) 付録 2.7.3A 海外初回申請－子宮頸癌 (有効性) 2.7.3B 海外初回申請－子宮頸癌 (免疫原性) 2.7.3C 海外適応拡大申請－子宮頸癌 (有効性) 2.7.3D 海外適応拡大申請－子宮頸癌 (免疫原性)	Merck Research Laboratories.	評価資料
[資料5.3.5.3.2: CTD2.7.3 (性器周辺部病変) 付録]	CTD2.7.3 (性器周辺部病変) 付録 2.7.3F 海外初回申請－性器周辺部病変 (有効性) 2.7.3H 海外適応拡大申請－性器周辺部病変 (有効性)	Merck Research Laboratories.	評価資料
[資料5.3.5.3.3: CTD2.7.4 (安全性) 付録]	CTD2.7.4 (安全性) 付録 2.7.4A 海外初回申請－安全性 2.7.4B 海外適応拡大申請－安全性 2.7.4D 臨床的安全性－海外臨床試験情報更新版	Merck Research Laboratories.	評価資料
[資料5.3.5.3.4: RW3277]	MRL Report: Statistical Documentation.	Merck Research Laboratories.	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料 5.3.5.3.5: RW3278]	MRL Report: Integrated Summary of Efficacy.	Merck Research Laboratories.	参考資料
[資料 5.3.5.3.6: RW3276]	MRL Report: Integrated Summary of Immunogenicity.	Merck Research Laboratories.	参考資料
[資料 5.3.5.3.7: R1]	MRL Statistical Report: Analysis of the Efficacy of Merck's HPV L1 VLP Vaccine in the Reduction of HPV 16- and 18-Related Cervical Intraepithelial Neoplasia Grades 2 and 3 (CIN 2/3) and HPV 16- and 18-Related Cervical Carcinoma in Young Women (Protocols 005, 007, 013, and 015).	Merck Research Laboratories.	参考資料
[資料 5.3.5.3.8: R2051]	MRL Clinical Study Report: Updated and Additional Analyses of the Efficacy of GARDASIL™ in the Reduction of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grades 2 and 3 (CIN 2/3) and Cervical Carcinoma in Young Women (Protocols 005, 007, 013, and 015).	Merck Research Laboratories.	参考資料
[資料 5.3.5.3.9: R2052]	MRL Statistical Report: Impact of Human Papillomavirus Vaccine [Types 6, 11, 16, 18] (Recombinant, adsorbed) on the Incidence of Cervical or External Genital Disease Related to HPV Types Not Included in the Vaccine in Young Women (Evaluation of Cross-Protection and HPV Type Replacement) (Protocols 013 and 015).	Merck Research Laboratories.	評価資料
[資料 5.3.5.3.10: R2053]	MRL Statistical Report: Update of the Integrated Summary of Efficacy of Merck's Quadrivalent HPV (Types 6, 11, 16, 18) L1 VLP Vaccine.	Merck Research Laboratories.	参考資料
[資料 5.3.5.3.11: R2155]	Statistical Report: Update of the Integrated Summary of Efficacy of Merck's Quadrivalent HPV (Types 6, 11, 16, 18) L1 VLP Vaccine.	Merck Research Laboratories.	参考資料

5.3.5.4 その他の試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料 5.3.5.4.1: R3]	MRL Report: Integrated Summary of Pathology Panel Performance.	Merck Research Laboratories.	参考資料
[資料 5.3.5.4.2: R4]	Pharmacovigilance Plan.	Merck Research Laboratories.	参考資料
[資料 5.3.5.4.3: R5]	MRL Report: Evaluation of Congenital Anomalies and Other Medical Conditions in Pregnancy Outcomes of Subjects Enrolled in the Clinical Development Program for GARDASIL™ (Quadrivalent HPV [Types 6, 11, 16, 18] L1 VLP Vaccine).	Merck Research Laboratories.	参考資料
[資料 5.3.5.4.4: R6]	MRL Clinical Study Report: HPV Protocol 007 Interim Analysis Report.	Merck Research Laboratories.	参考資料
[資料 5.3.5.4.5: R7]	MRL Statistical Report: Comparison of Frozen Biopsy PCR-Based In Situ Localization Assay and Biopsy Block (Thin Section) PCR-based In Situ Localization Assay.	Merck Research Laboratories.	参考資料
[資料 5.3.5.4.6: R591]	MRL Clinical Study Report: HPV Protocol 007 Interim Analysis Report.	Merck Research Laboratories.	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料 5.3.5.4.7: R1407]	MRL Report: Evaluation of Congenital Anomalies and Other Medical Conditions in Pregnancy Outcomes of Subjects Enrolled in the Clinical Development Program for GARDASIL™ (Quadrivalent HPV [Types 6, 11, 16, 18] L1 VLP Vaccine).	Merck Research Laboratories.	参考資料
[資料 5.3.5.4.8: R1448]	MRL Report: Integrated Summary of Pathology Panel Performance.	Merck Research Laboratories.	参考資料
[資料 5.3.5.4.9: R2046]	MRL Clinical Study Protocol: Quadrivalent HPV (Types 6, 11, 16, 18) L1 VLP Vaccine: A Randomized, Worldwide, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Investigate the Safety, Immunogenicity, and Efficacy on the Incidence of HPV 16-/18-Related CIN 2/3 or Worse of GARDASIL™ (Human Papillomavirus [Types 6, 11, 16, 18] Recombinant Vaccine) in 16- to 23-Year-Old Women. The FUTURE II Study (Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease) (Protocol 015-10).	Merck Research Laboratories.	参考資料

### 5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料 5.3.6.1: PSUR#1]	Periodic Safety Update Report #1 (2006 Jun 1～ 2006 Nov 30)	Merck Research Laboratories.	参考資料
[資料 5.3.6.2: PSUR#2]	Periodic Safety Update Report #2 (2006 Dec 1～2007 May 31)	Merck Research Laboratories.	参考資料
[資料 5.3.6.3: PSUR#7]	Periodic Safety Update Report #7 (2009 Jun 1～ 2009 Nov 30)	Merck Research Laboratories.	参考資料
[資料 5.3.6.4: PSUR#8]	Periodic Safety Update Report #8 (2009 Dec 1～ 2010 May 31)	Merck Research Laboratories.	参考資料
[資料 5.3.6.5: PSUR#9]	Periodic Safety Update Report #9 (2010 Jun 1～ 2010 Nov 30)	Merck Research Laboratories.	参考資料

### 5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

## 5.4 参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 1]	Detection of genital human papillomavirus and associated cytological abnormalities among college women.	Kotloff KL, Wasserman SS, Russ K, Shapiro S, Daniel R, Brown W, et al.	Sex Transm Dis 1998; 25(5): 243-50.
[資料5.4: 2]	Epidemiology of genital human papillomavirus infection.	Koutsky L.	Am J Med 1997; 102(5A): 3-8
[資料5.4: 3]	Cancer Facts and Figures 2005.	American Cancer Society.	Atlanta: American Cancer Society; 2005.
[資料5.4: 4]	Diagnostic and therapeutic technology assessment (DATTA).	editorial	JAMA 1993; 270(24): 2975-81.
[資料5.4: 5]	Human papillomavirus vaccines for cervical cancer.	Murakami M, Gurski KJ, Steller MA.	J Immunother 1999; 22(3): 212-8.



添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 6]	Effect of organized screening on the risk of cervical cancer. Evaluation of screening activity in Iceland, 1964-1991.	Sigurdsson K.	Int J Cancer 1993; 54: 563-70.
[資料5.4: 7]	Evaluation of abnormal cervical cytology.	Cox JT.	Clin Lab Med 2000; 20(2): 303-43.
[資料5.4: 8]	Preventing cervical cancer.	Cain JM, Howett MK.	Science 2000; 288: 1753-4.
[資料5.4: 9]	Diagnoses and outcomes in cervical cancer screening: a population-based study.	Insinga RP, Glass AG, Rush BB.	Am J Obstet Gynecol 2004; 191: 105-13.
[資料5.4: 10]	Cervix uteri (all ages). 2001.	-	<a href="http://www-dep.iarc.fr/cgi-bin/exe/globosx1.exe?dtype=0&amp;select=0&amp;value=12&amp;sex=1">http://www-dep.iarc.fr/cgi-bin/exe/globosx1.exe?dtype=0&amp;select=0&amp;value=12&amp;sex=1</a> (accessed 2003 Nov 14).
[資料5.4: 11]	Costs of colposcopy services and their impact on the incidence and mortality rate of cervical cancer in Canada.	Benedet JL, Bertrand MA, Maticic JM, Garner D.	Journal of Lower Genital Tract Disease 2005; 9(3): 160-6.
[資料5.4: 12]	Prevalence and genotyping of HPV in cervical cancer among Australian women.	Chen S, O'Sullivan H, Tabrizi SN, Fairley CK, Quinn MA, Garland SM.	Int J Gynaecol Obstet 1999; 67: 163-8.
[資料5.4: 13]	Changing rates of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma of the cervix in England.	Sasieni P, Adams J.	Lancet 2001; 357: 1490-3.
[資料5.4: 14]	Cervical screening in England and Wales: an update.	Mohan S, Ind T.	Curr Opin Obstet Gynecol 2004; 16: 491-6.
[資料5.4: 15]	Epidemiology, diagnosis and treatment of vulvar intraepithelial neoplasia.	Joura EA.	Curr Opin Obstet Gynecol 2002; 14: 39-43.
[資料5.4: 16]	Second primary cancers after cervical intraepithelial neoplasia III and invasive cervical cancer in Southeast England.	Evans HS, Newnham A, Hodgson SV, Moller H.	Gynecol Oncol 2003; 90: 131-6.
[資料5.4: 17]	Clinical features and risk of recurrence among patients with vaginal intraepithelial neoplasia.	Dodge JA, Eltabbakh GH, Mount SL, Walker RP, Morgan A.	Gynecol Oncol 2001; 83: 363-9.
[資料5.4: 18]	IARC working group on the evaluation of carcinogenic risks to humans: human papillomaviruses.	Bernard H-U, Bosch FX, Campo MS, Cuzick J, Gissmann L, Koutsky LA, et al.	IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans; 1995 Jun 6-13; Lyon, France; 1995: 64: 1-86.
[資料5.4: 19]	Human papillomavirus infection and survival in oral squamous cell cancer: a population-based study.	Schwartz SR, Yueh B, McDougall JK, Daling JR, Schwartz SM.	Otolaryngol Head Neck Surg 2001; 125(1): 1-9.
[資料5.4: 20]	Role of human papillomavirus in penile cancer, penile intraepithelial squamous cell neoplasias and in genital warts.	Gross G, Pfister H.	Med Microbiol Immunol 2004; 193: 35-44.

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 21]	History of genital warts in 10,838 women 20 to 29 years of age from the general population: risk factors and association with Papanicolaou smear history.	Munk C, Svare EI, Poll P, Bock JE, Krüger Kjaer S.	Sex Transm Dis 1997; 24(10): 567-72.
[資料5.4: 22]	A prospective study of the psychological impact on patients of first diagnosis of human papillomavirus.	Conaglen HM, Hughes R, Conaglen JV, Morgan J.	Int J STD AIDS 2001; 12: 651-8.
[資料5.4: 23]	An international survey of patients with genital warts: perceptions regarding treatment and impact on lifestyle.	Maw RD, Reitano M, Roy M.	Int J STD AIDS 1998; 9: 571-8.
[資料5.4: 24]	European course on HPV associated pathology: guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of anogenital warts.	von Krogh G, Lacey CJN, Gross G, Barrasso R, Schneider A.	Sex Transm Inf 2000; 76: 162-8.
[資料5.4: 25]	The health and economic burden of genital warts in a set of private health plans in the United States.	Insinga RP, Dasbach EJ, Myers ER.	Clin Infect Dis 2003; 36: 1397-403.
[資料5.4: 26]	Recurrent respiratory papillomatosis of the larynx: current diagnosis and treatment.	Derkey CS, Darrow DH.	Otolaryngol Clin North Am 2000; 33(5): 1127-41.
[資料5.4: 27]	Recurrent respiratory papillomatosis of the larynx: current diagnosis and treatment.	Derkey CS, Darrow DH.	Otolaryngol Clin North Am 2000; 33(5): 1127-41.
[資料5.4: 28]	Anal squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus-positive men and women.	Palefsky JM.	Semin Oncol 2000; 27(4): 471-9.
[資料5.4: 29]	Human papillomavirus genotype 16 vaccines for cervical cancer prophylaxis and treatment.	Cornelison TL.	Curr Opin Oncol 2000; 12: 466-73.
[資料5.4: 30]	Human papillomaviruses and associated malignancies.	Alani RM, Münger K.	J Clin Oncol 1998; 16: 330-7.
[資料5.4: 31]	Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer.	Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al.	N Engl J Med 2003; 348(6): 518-27.
[資料5.4: 32]	Classification of papillomaviruses.	de Villiers E-M, Fauquet C, Broker TR, Bernard H-U, zur Hausen H.	Virology 2004; 324: 17-27.
[資料5.4: 33]	IARC working group on the evaluation of carcinogenic risks to humans: human papillomaviruses.	Bernard H-U, Bosch FX, Campo MS, Cuzick J, Gissmann L, Koutsky LA, et al.	IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans; 1995 Jun 6-13; Lyon, France; 1995; 64: 1-86.
[資料5.4: 34]	Role of human papillomavirus in penile cancer, penile intraepithelial squamous cell neoplasias and in genital warts.	Gross G, Pfister H.	Med Microbiol Immunol 2004; 193: 35-44.

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 35]	Identifying women with cervical neoplasia: Using human papillomavirus DNA testing for equivocal papnicolaou results.	Manos MM, Kinney WK, Hurley LB, Sherman ME, Shieh-Ngai J, Kurman RJ, et al.	JAMA 1999; 281(17): 1605-10.
[資料5.4: 36]	Effect of human papillomavirus vaccines on vulvar, vaginal, and anal intraepithelial lesions and vulvar cancer.	Hampl M, Sarajuuri H, Wentzensen N, Bender HG, Kueppers V.	Obstet Gynecol 2006; 108(6): 1361-8.
[資料5.4: 37]	Studies of cancer in humans.	Bernard H-U, Bosch FX, Campo MS, Cuzick J, Gissmann L, Koutsky LA, et al.	IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans; 1995 Jun 6-13; Lyon, France; 1995: 64: 87-130.
[資料5.4: 38]	Neutralization of human papillomavirus type 11 (HPV-11) by serum from women vaccinated with yeast-derived HPV-11 L1 virus-like particles: correlation with competitive radioimmunoassay titer.	Brown DR, Bryan JT, Schroeder JM, Robinson TS, Fife KH, Wheeler CM, et al.	J Infect Dis 2001; 184: 1183-6.
[資料5.4: 39]	Chapter 12: Prophylactic HPV vaccines: Underlying mechanisms.	Stanley M, Lowy DR, Frazer I, et al.	Vaccine 2006; 24S3: 106-13.
[資料5.4: 40]	Human papillomavirus vaccines.	Stanley, M.	Current Opinion In Molecular Therapeutics 2002; 4(1): 15-22.
[資料5.4: 41]	Immunization with viruslike particles from cottontail rabbit papillomavirus (CRPV) can protect against experimental CRPV infection.	Breitburd F, Kirnbauer R, Hubbert NL, Nonnemacher B, Trinh-Dinh-Desmarquet C, Orth G, et al.	J Virol 1995; 69(6): 3959-63.
[資料5.4: 42]	Vaccination with yeast-expressed cottontail rabbit papillomavirus (CRPV) virus-like particles protects rabbits from CRPV-induced papilloma formation.	Jansen KU, Rosolowsky M, Schultz LD, Markus HZ, Cook JC, Donnelly JJ, et al.	Vaccine 1995; 13(16): 1509-14.
[資料5.4: 43]	Systemic immunization with papillomavirus L1 protein completely prevents the development of viral mucosal papillomas.	Suzich JA, Ghim S-J, Palmer-Hill FJ, White WI, Tamura JK, Bell JA, et al.	Proc Natl Acad Sci USA 1995; 92: 11553-7
[資料5.4: 44]	Technical information for policy-makers and health professionals; 2007.	World Health Organization.	-
[資料5.4: 45]	Human papillomavirus type 11 (HPV-11) neutralizing antibodies in the serum and genital mucosal secretions of African green monkeys immunized with HPV-11 virus-like particles expressed in yeast.	Lowe RS, Brown DR, Bryan JT, Cook JC, George HA, Hofmann KJ, et al.	J Infect Dis 1997; 176: 1141-5.
[資料5.4: 46]	Mucosal Immune System of the Human Genital Tract.	Mestecky J, Fultz PN.	J Infectious Dis 1999; 179 Suppl 3: S470-4.
[資料5.4: 47]	Induction of mucosal immune responses in the human genital tract.	Mestecky J, Russell MW.	FEMS Immunology and Medical Microbiology 2000; 27: 351-5.

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 48]	Cellular Immuno Responses to Human Papillomavirus (HPV)-16 L1 in Healthy Volunteers Immunized with Recombinant HPV-16 L1 Virus-Like Particles.	Pinto LA, Edwards J, Castle PE, Harro CD, Lowy DR, Schiller JT, et al.	J Infectious Dis 2003; 188: 327-38.
[資料5.4: 49]	Sexual behaviour in Britain: early heterosexual experience.	Wellings K, Nanchahal K, Macdowall W, McManus S, Erens B, Mercer CH, et al.	Lancet 2001; 358: 1843-50.
[資料5.4: 50]	Centers for Disease Control and Prevention. Surveillance Summaries: Youth Risk Behavior Surveillance-United States, 2003.	-	MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2004; 53(SS-2):1-96.
[資料5.4: 51]	Canadian youth, sexual health and HIV/AIDS study.	Boyce W, Doherty M, Fortin C, MacKinnon D.	Council of ministers of education, Canada; 2003.
[資料5.4: 52]	Prevalence and risk factors of genital human papillomavirus (HPV) infections in healthy males: a study on Finnish conscripts.	Hippeläinen M, Syrjänen S, Hippeläinen M, Koskela H, Pulkkinen J, Saarikoski S, et al.	Sex Transm Dis 1993; 20(6): 321-8.
[資料5.4: 53]	Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners.	Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV, de Sanjosé S, et al.	N Engl J Med 2002; 346(15): 1105-12.
[資料5.4: 54]	Concordance of specific human papillomavirus types in sex partners is more prevalent than would be expected by chance and is associated with increased viral loads.	Bleeker MCG, Hogewoning CJA, Berkhof J, Voorhorst FJ, Hesselink AT, van Diemen PM, et al.	Clin Infect Dis 2005; 41: 612-20.
[資料5.4: 55]	Clinical efficacy of rubella vaccine.	Greaves WL, Orenstein WA, Hinman AR, Nersesian WS.	Ped Infect Dis 1983; 2(4): 284-6.
[資料5.4: 56]	Rubella Vaccine.	Plotkin SA, Reef S.	Vaccines 2004: 707-43.
[資料5.4: 57]	Carcinoma of the cervix uteri.	Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Creasman WT, Heintz APM, et al.	International Journal of Gynecology and Obstetrics 2003; 83 Suppl 1: 41-78.
[資料5.4: 58]	Treatment for cervical intraepithelial neoplasia and risk of preterm delivery.	Sadler L, Saftlas A, Wang W, Exeter M, Whittaker J, McCowan L.	JAMA 2004; 291(17): 2100-6.
[資料5.4: 59]	Usefulness of human papillomavirus testing in the follow-up of patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia after conization.	Chao A, Lin C-T, Hsueh S, Chou H-H, Chang T-C, Chen M-Y, et al.	Am J Obstet Gynecol 2004; 190: 1046-51.
[資料5.4: 60]	The health care costs of cervical human papillomavirus-related disease.	Insinga RP, Glass AG, Rush BB.	Am J Obstet Gynecol 2004; 191: 114-20.
[資料5.4: 61]	The health and economic burden of genital warts in a set of private health plans in the United States.	Insinga RP, Dasbach EJ, Myers ER.	Clin Infect Dis 2003; 36: 1397-403.

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 62]	Summary minutes vaccines and related biological products advisory committee. Meeting #88; 2001 Nov 28-29; Bethesda, Maryland.	Food and Drug Administration Center for Biologics Evaluation and Research.	-
[資料5.4: 63]	Efficacy and other milestones for HPV vaccine introduction: report from a WHO consultation.	Pagliusi SR, Aguado MT.	-
[資料5.4: 64]	A prospective study of human papillomavirus (HPV) type 16 DNA detection by polymerase chain reaction and its association with acquisition and persistence of other HPV types.	Liaw K-L, Hildesheim A, Burk RD, Gravitt P, Wacholder S, Manos MM, et al.	J Infect Dis 2001; 183:8-15.
[資料5.4: 65]	Concurrent and sequential acquisition of different genital human papillomavirus types.	Thomas KK, Hughes JP, Kuypers JM, Kiviat NB, Lee S-K, Adam DE, et al.	J Infect Dis 2000; 182: 1097-102.
[資料5.4: 66]	MRL Special Report: Quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) L1 VLP vaccine development program: assessment of the sensitivity of Pap test triage algorithm in Protocols 005 and 007. 2000.	-	社内資料
[資料5.4: 67]	Memo to Chodakewitz J, Bain R, Hostelley L, Brill-Edwards P, Keyser J from Sadow D: Summary of changes to the HPV protocol 007 pathology panel standard operating procedures. 2000.	Sadow D.	-
[資料5.4: 68]	MRL Report: MRL Pathology Panel Process and Standard Operating Procedures Report: A study to evaluate the efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle (VLP) vaccine in reducing the incidence of HPV 6/11-, 16-, and 18-related CIN, and HPV 16 and 18-related AIS and cervical cancer, and HPV 6/11-, 16-, and 18-related external genital warts, VIN and VaIN, and HPV 16 and 18-related vulvar and vaginal cancer in 16- to 23-year-old women-the F.U.T.U.R.E. I study (females united to unilaterally reduce endo/ectocervical disease) (protocol 013 and substudies protocols 011 and 012). 2000.	-	社内資料
[資料5.4: 69]	MRL Report: MRL Pathology Panel Process and Standard Operating Procedures II Report: HPV 16 vaccine (V501) proof of principle study (protocol 005). 2000.	-	社内資料

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 70]	MRL Report: MRL pathology panel process and standard operating procedures: A randomized, worldwide, placebo-controlled, double-blind study to investigate the safety, immunogenicity, and efficacy on the incidence of HPV 16/18-related CIN 2/3 or worse of the quadrivalent HPV (Types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle (VLP) vaccine in 16- to 23-year-old women - the F.U.T.U.R.E. II study (females united to unilaterally reduce endo/ectocervical disease) (Protocol 015). 20[redacted]	-	社内資料
[資料5.4: 71]	MRL Report: HPV pathology panel validation plan : EPO 8014.013. 20[redacted]	-	社内資料
[資料5.4: 72]	MRL Clinical Study Report (Synopsis): The Safety/Tolerability and Immunogenicity of Research Lot HPV 11 Virus-Like Particle (VLP) Vaccine in College Age Women (Protocol 001).	-	社内資料
[資料5.4: 73]	MRL Report: A Study to Evaluate the Efficacy of GARDASIL™ (Human Papillomavirus [Types 6, 11, 16, 18] Recombinant Vaccine) in Reducing the Incidence of HPV 6-, 11-, 16-, and 18-Related CIN, AIS, and Cervical Cancer, and HPV 6-, 11-, 16-, and 18-Related External Genital Warts, VIN, VaIN, Vulvar Cancer, and Vaginal Cancer in 16- to 23-Year-Old Women - the F.U.T.U.R.E. I Study (Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease) (Protocol 013-10). 20[redacted]	-	社内資料
[資料5.4: 74]	MRL Statistical Analysis Plan: Analysis of the Cross-Protection Efficacy of Merck's HPV (Types 6, 11, 16 and 18) L1 VLP Vaccine in the Reduction of HPV 31-, 33-, 45-, 52-, and 58-Related Cervical or External Genital Disease in Young Women (Studies 013, 015). 20[redacted]	-	社内資料
[資料5.4: 75]	Summary minutes vaccines and related biological products advisory committee. Meeting #88; 20[redacted]; Bethesda, Maryland.	Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research	-
[資料5.4: 76]	Scientific advice: quadrivalent HPV vaccine: quadrivalent (HPV 6,11,16,18) human papilloma virus vaccine, Procedure No. EMEA/H/SA/450/1/20[redacted]/II.	The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products.	-



添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 77]	WHO Guidelines to Assure the Quality, Safety, and Efficacy of Recombinant Human Papillomavirus Virus-Like Particle Vaccines; 2006	World Health Organization.	-
[資料5.4: 78]	Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide.	Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al.	J Pathol. 1999; 189: 12-9.
[資料5.4: 79]	患者調査（全国編）；1996, 1999, 2002.	厚生労働省大臣官房統計情報部.	-
[資料5.4: 80]	ICD-10三桁分類別がん死亡(2005年).	財団法人がん研究振興財団	がんの統計'07 2007: 52-8.
[資料5.4: 81]	平成17年度地域保健・老人保健事業報告の概況; 2007 Mar 16.	厚生労働省大臣官房統計情報部.	-
[資料5.4: 82]	Prognostic factors of vulvar cancer.	Sago N, Nakao Y, Iwasaka T.	Jpn J Cancer Chemother 2006; 33(13): 1991-7.
[資料5.4: 83]	女性器癌-概論-, 自然史, 疫学, 統計. 子宮頸癌・子宮体癌・卵巣癌の診断と治療ー最近の研究動向ー.	牛嶋公生, 嘉村敏治.	日本臨床増刊号; 2004: 856: 9-16.
[資料5.4: 84]	婦人科腫瘍委員会, 本邦における外陰癌の臨床統計調査報告.	杉森 甫, 工藤隆一.	日産婦会誌 1995; 47(7): 685-93.
[資料5.4: 85]	子宮頸癌・外陰癌.	落合和徳.	日本臨床腫瘍学会編. 臨床腫瘍学 3rd ed. 癌と化学療法社. p.790-810.
[資料5.4: 86]	がんのリスクファクターとしてのウイルス.	中尾佳史, 横山正俊, 岩坂剛.	産科と婦人科 2004; 71(5): 583-91.
[資料5.4: 87]	Assessment of current International Federation of Gynecology and Obstetrics staging of vulvar carcinoma relative to prognostic factors for survival. A Gynecologic Oncology Group study.	Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, Yordan E, Berek JS, Jahshan A, et al.	Am J Obst Gynecol.1991; 164: 997-1004.
[資料5.4: 88]	Carcinoma in situ of the vagina.	Benedet JL, Sanders BH.	Am J Obstet Gynecol 1984; 148: 695-700.
[資料5.4: 89]	Vaginal intraepithelial neoplasia (VAIN) following hysterectomy in patients treated for carcinoma in situ of the cervix.	Kalogirou D, Antoniou G, Karakitsos P, Botsis D, Papadimitriou A, Giannikos L.	Eur J Gynaecol. 1997; 188-91.
[資料5.4: 90]	Carcinoma of the vagina following cervical cancer.	Kanbour AI, Klionsky B, Murphy AI.	Cancer. 1974; 34: 1838-41.
[資料5.4: 91]	Vaginal intraepithelial neoplasia: biologic aspects and management.	Lenahan PM, Meffe F, Lickrish GM.	Obstet Gynecol 1986; 68: 333-337.
[資料5.4: 92]	A review of lower genital intraepithelial neoplasia and the use of topical 5-fluorouracil.	Sillman FH, Sedlis A and Boyce JG.	Obstet Gynecol Surv 1985; 40(4): 190-220.
[資料5.4: 93]	Prognostic Factors of Vaginal Cancer.	Fujimura M.	Jpn J Cancer Chemother 2006; 33(13): 1998-2001.
[資料5.4: 94]	尖圭コンジローマ.	八杉利治.	産科と婦人科 2005; 72(7): 871-5.
[資料5.4: 95]	Association of multiple human papillomavirus types with vulvar neoplasias.	Nagano H, Yoshikawa H, Kawana T, Yokota H, Taketani Y, Igarashi H, et al.	J Obstet Gynaecol Res 1996; 22(1): 1-8.

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 96]	20██年██月██日対面助言（医薬品第I相試験開始前相談：薬機審長発第1218001号）議事録	-	-
[資料5.4: 97]	20██年██月██日対面助言（医薬品追加相談：薬機審長発第0601001号）議事録	-	-
[資料5.4: 98]	20██年██月██日対面助言（医薬品追加相談：薬機審長発第1212002号）議事録	-	-
[資料5.4: 99]	Note for guidance on preclinical pharmacological and toxicological testing of vaccines, CPMP/SWP/463/97. 1999 May 19.	The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Committee for Proprietary Medicinal Products.	-
[資料5.4: 100]	Memo to Barr E, Tamms G from Gause C, Railkar R: Additional analyses for V501 CTD. 20██, ██████	Gause C, Railkar R	社内資料
[資料5.4: 101]	Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study.	Woodman CBJ, Collins S, Winter H, Bailey A, Ellis J, Prior P, et al.	Lancet 2001; 357: 1831-6.
[資料5.4: 102]	Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students.	Winer RL, Lee S-K, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA.	Am J Epidemiol 2003; 157(3): 218-26.
[資料5.4: 103]	2001 consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities.	Wright TC, Jr., Cox JT, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ.	JAMA 2002; 287(16): 2120-9.
[資料5.4: 104]	Algorithms from the consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities; 2002.	Wright TC, Jr., Cox T, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ.	-
[資料5.4: 105]	Vaccination with yeast-expressed cottontail rabbit papillomavirus (CRPV) virus-like particles protects rabbits from CRPV-induced papilloma formation.	Jansen KU, Rosolowsky M, Schultz LD, Markus HZ, Cook JC, Donnelly JJ, et al.	Vaccine 1995; 13(16): 1509-14.
[資料5.4: 106]	Systemic immunization with papillomavirus L1 protein completely prevents the development of viral mucosal papillomas.	Suzich JA, Ghim S-J, Palmer-Hill FJ, White WI, Tamura JK, Bell JA, et al.	Proc Natl Acad Sci U S A 1995; 92: 11553-7.
[資料5.4: 107]	Human papillomavirus type 11 (HPV-11) neutralizing antibodies in the serum and genital mucosal secretions of African green monkeys immunized with HPV-11 virus-like particles expressed in yeast.	Lowe RS, Brown DR, Bryan JT, Cook JC, George HA, Hofmann KJ, et al.	J Infect Dis 1997; 176: 1141-5.
[資料5.4: 108]	Antibody levels and protection after hepatitis B vaccination: results of a 15-year follow-up.	McMahon BJ, Bruden DL, Petersen KM, Bulkow LR, Parkinson AJ, Nainan O, et al.	Ann Intern Med 2005; 142(5): 333-41, W-47-W-48.
[資料5.4: 109]	18-year follow-up study of a prospective randomized trial of hepatitis B vaccinations without booster doses in children.	Yuen M-F, Lim W-L, Chan AO-O, Wong DK-H, Sum SS-M, Lai C-L.	Clin Gastroenterol Hepatol 2004; 2: 941-5.



添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 110]	Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students.	Winer RL, Lee S-K, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA.	Am J Epidemiol 2003; 157(3): 218-26.
[資料5.4: 111]	Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study.	Woodman CBJ, Collins S, Winter H, Bailey A, Ellis J, Prior P, et al.	Lancet 2001; 357: 1831-6.
[資料5.4: 112]	Algorithms from the consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities; 2002.	Wright TC, Jr., Cox T, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ.	-
[資料5.4: 113]	Vaccination with yeast-expressed cottontail rabbit papillomavirus (CRPV) virus-like particles protects rabbits from CRPV-induced papilloma formation.	Jansen KU, Rosolowsky M, Schultz LD, Markus HZ, Cook JC, Donnelly JJ, et al.	Vaccine 1995;13(16):1509-14.
[資料5.4: 114]	Systemic immunization with papillomavirus L1 protein completely prevents the development of viral mucosal papillomas.	Suzich JA, Ghim S-J, Palmer-Hill FJ, White WI, Tamura JK, Bell JA, et al.	Proc Natl Acad Sci USA 1995; 92: 11553-7.
[資料5.4: 115]	婦人科腫瘍委員会報告.	稲葉憲之.	日産婦誌 2007; 59(3): 901-82.
[資料5.4: 116]	婦人科腫瘍委員会第36回治療年報.	植木實.	日産婦誌 2001; 53(7): 1136-69.
[資料5.4: 117]	Recent progress in epidemiologic research of utrine cancer.	Mori M, Sagae S.	Jpn J cancer Chemother 2001; 28(2): 174-8.
[資料5.4: 118]	Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis.	de Sanjosé, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, et al.	Lancet Infect Dis 2007; 7: 453-9.
[資料5.4: 119]	Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the international agency for research on cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis.	Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Muñoz N, Snijders PJF, Vaccarella S, et al.	Lancet 2005; 366: 991-8.
[資料5.4: 120]	Estimating the population prevalence of HPV.	Weller SC, Stanberry LR.	JAMA 2007; 297(8): 876-8.
[資料5.4: 121]	Do we need a different strategy for HPV screening and vaccination in East Asia?	Miura S, Matsumoto K, Oki A, Satoh T, Tsunoda H, Yasugi T, et al.	Int J Cancer 2006; 119: 2713-5.
[資料5.4: 122]	The evaluation of human papillomavirus DNA testing in primary screening for cervical lesions in a large Japanese population.	Inoue M, Sakaguchi J, Sasagawa T, Tango M.	Int J Gynecol Cancer. 2006; 16: 1007-13.
[資料5.4: 123]	Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: A meta-analysis update.	Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer r, et al.	Int J Cancer. 2007; 121: 621-32.
[資料5.4: 124]	Incidence of early loss of pregnancy.	Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE, et al.	N Engl J Med 1988; 319(4): 189-94.

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 125]	A prospective study of early pregnancy loss.	Ellish NJ, Saboda K, O'Connor J, Nasca PC, Stanek EJ, Boyle C.	Hum Reprod 1996; 11(2): 406-12.
[資料5.4: 126]	Incidence of early loss of pregnancy.	Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE, et al.	N Engl J Med 1988; 319(4): 189-94.
[資料5.4: 127]	A prospective study of early pregnancy loss.	Ellish NJ, Saboda K, O'Connor J, Nasca PC, Stanek EJ, Boyle C.	Hum Reprod 1996; 11(2): 406-12.
[資料5.4: 128]	MRL Report: Medium WAES Adverse Experience Reports: Serious adverse experiences, infant serious adverse experiences, pregnancies, and lactation (Protocol 007-10 extension) (extension visit only - through 20███, 20███).	-	社内資料
[資料5.4: 129]	HPV感染と子宮頸がんー子宮頸がん検診に HPV-DNA 検査の導入ー.	井上正樹.	産婦人科治療 2006; 93(6): 628-32.
[資料5.4: 130]	子宮頸部円錐切除術の妊娠・分娩への影響.	小倉久男, 山本泰弘, 川村良.	産婦人科治療 2007; 94(3): 256-60.
[資料5.4: 131]	Pregnancy outcome after cervical cone excision: a case-control study.	Sjøborg KD, Vistad I, Myhr SS, Svenningsen R, Herzog C, Kloster-Jensen A, et al.	Acta Obstetrica et Gynecologica 2007; 86: 423-28.
[資料5.4: 132]	Epidemiology of genital human papillomavirus infection.	Koutsky L.	Am J Med 1997; 102(5A): 3-8.
[資料5.4: 133]	Detection of genital human papillomavirus and associated cytological abnormalities among college women.	Kotloff KL, Wasserman SS, Russ K, Shapiro S, Daniel R, Brown W, et al.	Sex Transm Dis 1998; 25(5): 243-50.
[資料5.4: 134]	Cancer Facts & Figures 2005.	American Cancer Society.	Atlanta: American Cancer Society; 2005.
[資料5.4: 135]	Effect of organized screening on the risk of cervical cancer: evaluation of screening activity in Iceland, 1964-1991.	Sigurdsson K.	Int J Cancer 1993; 54: 563-70
[資料5.4: 136]	Human papillomavirus vaccines for cervical cancer.	Murakami M, Gurski KJ, Steller MA.	J Immunother 1999; 22(3): 212-8.
[資料5.4: 137]	Preventing cervical cancer.	Cain JM, Howett MK.	Science 2000; 288: 1753-4.
[資料5.4: 138]	Evaluation of abnormal cervical cytology.	Cox JT.	Clin Lab Med 2000; 20(2): 303-43.
[資料5.4: 139]	Diagnoses and outcomes in cervical cancer screening: a population-based study.	Insinga RP, Glass AG, Rush BB.	Am J Obstet Gynecol 2004; 191: 105-13.
[資料5.4: 140]	Concordance of specific human papillomavirus types in sex partners is more prevalent than would be expected by chance and is associated with increased viral loads.	Bleeker MCG, Hogewoning CJA, Berkhof J, Voorhorst FJ, Hesselink AT, van Diemen PM, et al.	Clin Infect Dis 2005; 41: 612-20.
[資料5.4: 141]	Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners.	Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV, de Sanjosé S, et al.	N Engl J Med 2002; 346(15): 1105-12.

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 142]	Sexual behaviour in Britain: early heterosexual experience.	Wellings K, Nanchahal K, Macdowall W, McManus S, Erens B, Mercer CH, et al.	Lancet 2001; 358: 1843-50.
[資料5.4: 143]	Surveillance Summaries: Youth Risk Behavior Surveillance-United States, 2003.	Centers for Disease Control and Prevention.	MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2004; 53(SS-2): 1-96.
[資料5.4: 144]	Canadian youth, sexual health and HIV/AIDS study.	Boyce W, Doherty M, Fortin C, MacKinnon D.	Council of ministers of education, Canada; 2003.
[資料5.4: 145]	Diagnostic and therapeutic technology assessment (DATTA).	editorial	JAMA 1993; 270(24): 2975-81.
[資料5.4: 146]	Studies of cancer in humans.	Bernard H-U, Bosch FX, Campo MS, Cuzick J, Gissmann L, Koutsky LA, et al.	IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans; 1995 Jun 6-13; Lyon, France; 1995; 64: 87-130.
[資料5.4: 147]	An international survey of patients with genital warts: perceptions regarding treatment and impact on lifestyle.	Maw RD, Reitano M, Roy M.	Int J STD AIDS 1998; 9: 571-8.
[資料5.4: 148]	A prospective study of the psychological impact on patients of first diagnosis of human papillomavirus.	Conaglen HM, Hughes R, Conaglen JV, Morgan J.	Int J STD AIDS 2001; 12: 651-8.
[資料5.4: 149]	Detection of adenocarcinoma in situ of the cervix in papanicolaou tests: comparison of diagnostic accuracy with other high-grade lesions.	Renshaw AA, Mody DR, Lozano RL, Volk EE, Walsh MK, Davey DD, et al.	Arch Pathol Lab Med 2004; 128: 153-7.
[資料5.4: 150]	Cancer facts & figures 2003.	American Cancer Society.	Atlanta: American Cancer Society; 2003.
[資料5.4: 151]	Genital HPV infection - CDC fact sheet. 2004 May.	Centers for Disease Control and Prevention, Division of STD Prevention.	<a href="http://www.cdc.gov/std/HPV/STDFact-HPV.htm">http://www.cdc.gov/std/HPV/STDFact-HPV.htm</a> (accessed 2005 Oct 14).
[資料5.4: 152]	Independent determinants of inaccuracy of colposcopically directed punch biopsy of the cervix.	Costa S, De Nuzzo M, Rubino A, Rambelli V, Marinelli M, Santini D, et al.	Gynecol Oncol 2003; 90: 57-63.
[資料5.4: 153]	Natural history of dysplasia of the uterine cervix.	Holowaty P, Miller AB, Rohan T, To T.	J Natl Cancer Inst 1999; 91(3): 252-8.
[資料5.4: 154]	Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review.	Östör AG.	Int J Gynecol Pathol 1993; 12(2): 186-92.
[資料5.4: 155]	The role of human papillomavirus in cervical adenocarcinoma carcinogenesis.	Andersson S, Rylander E, Larsson B, Strand A, Silfversvärd C, Wilander E.	Eur J Cancer 2001; 37: 246-50.
[資料5.4: 156]	Comparison of human papillomavirus genotypes, sexual, and reproductive risk factors of cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma: northeastern United States.	Altekruze SF, Lacey JV, Jr., Brinton LA, Gravitt PE, Silverberg SG, Barnes WA, Jr., et al.	Am J Obstet Gynecol 2003; 188(3): 657-63.

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 157]	Types of human papillomavirus revealed in cervical adenocarcinomas after DNA sequencing.	Andersson S, Rylander E, Larson B, Sigurdardóttir S, Backlund I, Sällström J, et al.	Oncol Rep 2003; 10: 175-9.
[資料5.4: 158]	Symposium Part II: special types of adenocarcinoma of the uterine cervix.	Hart WR.	Int J Gynecol Pathol 2002; 21(4): 327-46.
[資料5.4: 159]	Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance.	The ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group.	Am J Obstet Gynecol 2003; 188(6): 1383-92.
[資料5.4: 160]	MRL Report: HPV pathology panel validation plan EPO 8014.013. 20███	-	社内資料
[資料5.4: 161]	MRL Report: Pathology Panel Validation Plan Quarterly Monitoring Report: results of 3Q20███-4Q20███ issued: 1Q20███ (No.5). 20███	-	社内資料
[資料5.4: 162]	MRL Report: Pathology Panel Validation Plan Quarterly Monitoring Report: results of 4Q20███-1Q20███ issued: 2Q20███ (No.2). 20███	-	社内資料
[資料5.4: 163]	MRL Report: Pathology Panel Validation Plan Quarterly Monitoring Report: results of 1Q20███-2Q20███ issued: 3Q20███ (No.3). 20███	-	社内資料
[資料5.4: 164]	MRL Report: Pathology Panel Validation Plan Quarterly Monitoring Report: results of 2Q20███-3Q20███ issued: 4Q20███ (No.4). 20███	-	社内資料
[資料5.4: 165]	MRL Report: Pathology Panel Validation Plan Quarterly Monitoring Report: amendment to the 1st pathology panel validation plan quarterly report: results of 3Q20███-4Q20███ issued: 1Q20███. 20███	-	社内資料
[資料5.4: 166]	MRL Report: Pathology Panel Validation Plan Quarterly Monitoring Report: results of 3Q20███-4Q20███ issued: 1Q20███ (No.1). 20███	-	社内資料
[資料5.4: 167]	MRL Report: Pathology Panel Validation Plan Quarterly Monitoring Report: results of 4Q20███-1Q20███ issued: 2Q20███ (No.6). 20███	-	社内資料
[資料5.4: 168]	MRL Report: Pathology Panel Validation Plan Quarterly Monitoring Report: results of 1Q20███-2Q20███ issued: 3Q20███ (No.7). 20███	-	社内資料
[資料5.4: 169]	Concurrent and sequential acquisition of different genital human papillomavirus types.	Thomas KK, Hughes JP, Kuypers JM, Kiviat NB, Lee S-K, Adam DE, et al.	J Infect Dis 2000; 182: 1097-102.
[資料5.4: 170]	Liquid-based cytology and conventional cervical smears: a comparison study in an Asian screening population.	Cheung ANY, Szeto EF, Leung BSY, Khoo U-S, Ng AWY.	Cancer Cytopathol 2003; 99(6): 331-5.

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 171]	Performance of ThinPrep liquid-based cervical cytology in comparison with conventionally prepared Papanicolaou smears: a quantitative survey.	Abulafia O, Pezzullo JC, Sherer DM.	Gynecol Oncol 2003; 90: 137-44.
[資料5.4: 172]	Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL triage study.	Stoler MH, Schiffman M.	JAMA 2001; 285(11): 1500-5.
[資料5.4: 173]	Memo to Chodakewitz J, Bain R, Hostelley L, Brill-Edwards P, Keyser J from Sadow D: Summary of changes to the HPV Protocol 007 pathology panel standard operating procedures. 20[REDACTED].	Sadow D.	社内資料
[資料5.4: 174]	MRL Report: Pathology Panel Process and Standard Operating Procedures Report: A study to evaluate the efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle (VLP) vaccine in reducing the incidence of HPV 6/11-, 16-, and 18-related CIN, and HPV 16 and 18-related AIS and cervical cancer, and HPV 6/11-, 16-, and 18-related external genital warts, VIN and VaIN, and HPV 16 and 18-related vulvar and vaginal cancer in 16- to 23-year-old women—the F.U.T.U.R.E. I study (females united to unilaterally reduce endo/ectocervical disease) (Protocol 013 and substudies Protocols 011 and 012). 20[REDACTED].	-	社内資料
[資料5.4: 175]	MRL Report: Pathology Panel Process and Standard Operating Procedures II Report: HPV 16 vaccine (V501) proof of principle study (Protocol 005). 20[REDACTED].	-	社内資料
[資料5.4: 176]	MRL Report: pathology panel process and standard operating procedures Report: A randomized, worldwide, placebo-controlled, double-blind study to investigate the safety, immunogenicity, and efficacy on the incidence of HPV 16/18-related CIN 2/3 or worse of the quadrivalent HPV (Types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle (VLP) vaccine in 16- to 23-year-old women—the F.U.T.U.R.E. II study (females united to unilaterally reduce endo/ectocervical disease) (Protocol 015). 20[REDACTED].	-	社内資料

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 177]	Human papillomavirus genotype as a predictor of persistence and development of high-grade lesions in women with minor cervical abnormalities.	Londesborough P, Ho L, Terry G, Cuzick J, Wheeler C, Singer A.	Int J Cancer 1996; 69: 364-8.
[資料5.4: 178]	Type-specific persistence of human papillomavirus DNA before the development of invasive cervical cancer.	Wallin K-L, Wiklund F, Ångström T, Bergman F, Stendahl U, Wadell G, et al.	N Engl J Med 1999; 341(22): 1633-8.
[資料5.4: 179]	A prospective study of human papillomavirus (HPV) type 16 DNA detection by polymerase chain reaction and its association with acquisition and persistence of other HPV types.	Liaw K-L, Hildesheim A, Burk RD, Gravitt P, Wacholder S, Manos MM, et al.	J Infect Dis 2001; 183: 8-15.
[資料5.4: 180]	MRL Report: Statistical Data Analysis Plan: Efficacy of Merck's HPV L1 VLP vaccine in the reduction of HPV 16- and 18-related cervical intraepithelial neoplasia grades 2 and 3 (CIN 2/3) and HPV 16- and 18-related cervical carcinoma in young women (Studies 005, 007, 013, and 015). 2000.	-	社内資料
[資料5.4: 181]	Evaluation of human papillomavirus testing in primary screening for cervical abnormalities: comparison of sensitivity, specificity, and frequency of referral.	Kulasingam SL, Hughes JP, Kiviat NB, Mao C, Weiss NS, Kuypers JM, et al.	JAMA 2002; 288(14): 1749-57.
[資料5.4: 182]	Sexual behaviour and smoking as determinants of cervical HPV infection and of CIN3 among those infected: a case-control study nested within the Manchester cohort.	Deacon JM, Evans CD, Yule R, Desai M, Binns W, Taylor C, et al.	Br J Cancer 2000; 83(11): 1565-72.
[資料5.4: 183]	Utility of liquid-based cytology for cervical carcinoma screening.	Hutchinson ML, Zahniser DJ, Sherman ME, Herrero R, Alfaro M, Bratti MC, et al.	Cancer Cytopathol 1999; 87: 48-55.
[資料5.4: 184]	Risk factors for incident and recurrent condylomata acuminata among women: a population based study.	Habel LA, Van Den Eeden SK, Sherman KJ, McKnight B, Stergachis A, Daling JR.	Sex Transm Dis 1998; 25(6): 285-92.
[資料5.4: 185]	Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesions development in young females.	Moscicki A-B, Hills N, Shiboski S, Powell K, Jay N, Hanson E, et al.	JAMA 2001; 285(23): 2995-3002.
[資料5.4: 186]	The epidemiology of cervical carcinogenesis.	Schiffman MH, Brinton LA.	Cancer 1995; 76(10 Suppl): 1888-901.
[資料5.4: 187]	Specific antibody levels at the cervix during the menstrual cycle of women vaccinated with human papillomavirus 16 virus-like particles.	Nardelli-Haeffliger D, Wirthner D, Schiller JT, Lowy DR, Hildesheim A, Ponci F, et al.	J Natl Cancer Inst 2003; 95(15): 1128-37.



添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 188]	Immune evasion in human papillomavirus-associated cervical cancer.	Tindle RW.	Nat Rev Cancer 2002; 2(1): 59-65.
[資料5.4: 189]	Prevention of cervical cancer through papillomavirus vaccination.	Frazer IH.	Nature 2004; 4: 46-54.
[資料5.4: 190]	Comparison of human papillomavirus types 16, 18, and 6 capsid antibody responses following incident infection.	Carter JJ, Koutsky LA, Hughes JP, Lee SK, Kuypers J, Kiviat N, et al.	J Infect Dis 2000; 181: 1911-9.
[資料5.4: 191]	Human papillomavirus and HIV coinfection and the risk of neoplasias of the lower genital tract: a review of recent developments.	Ferenczy A, Coutlée F, Franco E, Hankins C.	CMAJ 2003; 169(5): 431-4.
[資料5.4: 192]	Ano-genital neoplasia in renal transplant patients.	Sillman FH, Sentovich S, Shaffer D.	Ann Transplant 1997; 2(4): 59-66.
[資料5.4: 193]	Genital HPV infections in children and adolescents.	Moscicki A-B.	Obstet Gynecol Clin North Am 1996; 23(3): 675-97.
[資料5.4: 194]	High incidence of cervical human papillomavirus infection in women during their first sexual relationship.	Collins S, Mazloomzadeh S, Winter H, Blomfield P, Bailey A, Young LS, et al.	Br J Obstet Gynaecol 2002; 109: 96-8.
[資料5.4: 195]	Transition of Merck's HPV vaccine clinical trials from the anti-HPV cRIAs to the anti-HPV cLIAs. 20	-	社内資料
[資料5.4: 196]	Letter to Goodman J from Brill-Edwards P: BB-IND 9030: Human papillomavirus quadrivalent (types 6, 11, 16 and 18: S. cerevisiae) L1 capsid virus-like particle vaccine with alum. 20	Brill-Edwards P.	社内資料
[資料5.4: 197]	Response to CBER questions from Protocol 016 that let to use of the non-aluminum placebo in Protocol 018.	-	社内資料
[資料5.4: 198]	Memo to Barr E from Golm G: Additional analyses for V501 CTD - timing of HPV 18 cases. 20	Golm G.	社内資料
[資料5.4: 199]	Interim guidelines for management of abnormal cervical cytology.	Kurman RJ, Henson DE, Herbst AL, Noller KL, Schiffman MH, for the 1992 National Cancer Institute Workshop.	JAMA 1994; 271(23): 1866-9.
[資料5.4: 200]	Contemporary theories of cervical carcinogenesis: the virus, the host, and the stem cell.	Crum CP.	Mod Pathol 2000; 13(3): 243-51.
[資料5.4: 201]	Human papillomavirus genotype as a predictor of persistence and development of high-grade lesions in women with minor cervical abnormalities.	Londesborough P, Ho L, Terry G, Cuzick J, Wheeler C, Singer A.	Int J Cancer 1996; 69: 364-8.

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 202]	Type-specific persistence of human papillomavirus DNA before the development of invasive cervical cancer.	Wallin K-L, Wiklund F, Ångström T, Bergman F, Stendahl U, Wadell G, et al.	N Engl J Med 1999; 341(22): 1633-8.
[資料5.4: 203]	Independent determinants of inaccuracy of colposcopically directed punch biopsy of the cervix.	Costa S, De Nuzzo M, Rubino A, Rambelli V, Marinelli M, Santini D, et al.	Gynecol Oncol 2003; 90: 57-63.
[資料5.4: 204]	Evaluation of human papillomavirus testing in primary screening for cervical abnormalities: comparison of sensitivity, specificity, and frequency of referral.	Kulasingam SL, Hughes JP, Kiviat NB, Mao C, Weiss NS, Kuypers JM, et al.	JAMA 2002; 288(14): 1749-57.
[資料5.4: 205]	MRL Report: MRL Statistical Data Analysis Plan: Efficacy of Merck's HPV L1 VLP vaccine in the reduction of HPV 16- and 18-related cervical intraepithelial neoplasia grades 2 and 3 (CIN 2/3) and HPV 16- and 18-related cervical carcinoma in young women (Studies 005, 007, 013, and 015). 2000.	-	社内資料
[資料5.4: 206]	Survival plots of time-to-event outcomes in clinical trials: good practice and pitfalls.	Pocock SJ, Clayton TC, Altman DG.	Lancet 2002; 359: 1686-9.
[資料5.4: 207]	Utility of liquid-based cytology for cervical carcinoma screening.	Hutchinson ML, Zahniser DJ, Sherman ME, Herrero R, Alfaro M, Bratti MC, et al.	Cancer Cytopathol 1999; 87: 48-55.
[資料5.4: 208]	Sexual behaviour and smoking as determinants of cervical HPV infection and of CIN3 among those infected: a case-control study nested within the Manchester cohort.	Deacon JM, Evans CD, Yule R, Desai M, Binns W, Taylor C, et al.	Br J Cancer 2000; 83(11): 1565-72.
[資料5.4: 209]	Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females.	Moscicki A-B, Hills N, Shiboski S, Powell K, Jay N, Hanson E, et al.	JAMA 2001; 285(23): 2995-3002.
[資料5.4: 210]	Risk factors for incident and recurrent condylomata acuminata among women: a population-based study.	Habel LA, Van Den Eeden SK, Sherman KJ, McKnight B, Stergachis A, Daling JR.	Sex Transm Dis 1998; 25(6): 285-92.
[資料5.4: 211]	Transition of Merck's HPV vaccine clinical trials from the anti-HPV cRIAs to the anti-HPV cLIAs. 2000.	-	社内資料
[資料5.4: 212]	Giacoletti K. Memo to Barr E, Tamms G, Lupinacci L, Chan I from Giacoletti K: Additional protocol 007-010 analysis for V501 sBLA CTD. 2000.	Giacoletti K	社内資料
[資料5.4: 213]	Genital warts and their treatment.	Beutner KR, Wiley DJ, Douglas JM, Tyring SK, Fife K, Trofatter K, et al.	Clin Infect Dis 1999; 28 Suppl 1: S37-56.



添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 214]	External genital warts: report of the American Medical Association consensus conference.	Beutner KR, Reitano MV, Richwald GA, Wiley DJ, and the AMA Expert Panel on External Genital Warts.	Clin Infect Dis 1998; 27: 796-806.
[資料5.4: 215]	History of genital warts in 10,838 women 20 to 29 years of age from the general population: risk factors and association with Papanicolaou smear history.	Munk C, Svare EI, Poll P, Bock JE, Krüger Kjaer S.	Sex Transm Dis 1997; 24(10): 567-72.
[資料5.4: 216]	Sexually transmitted infections quarterly report: anogenital warts and HSV infection in England and Wales.	PHLS Communicable Disease Surveillance Centre.	CDR Weekly 2001; 11(35). <a href="http://www.hpa.org.uk/cdr/PDFfiles/2001/cdr3501.pdf">http://www.hpa.org.uk/cdr/PDFfiles/2001/cdr3501.pdf</a> (accessed 2004 Feb 20)
[資料5.4: 217]	European course on HPV associated pathology: guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of anogenital warts.	von Krogh G, Lacey CJN, Gross G, Barrasso R, Schneider A.	Sex Transm Inf 2000; 76: 162-8.
[資料5.4: 218]	Molecular events in uterine cervical cancer.	Southern SA, Herrington CS.	Sex Transm Inf 1998; 74: 101-9.
[資料5.4: 219]	Vulvar cancer.	Canavan TP, Cohen D.	Am Fam Physician 2002; 66(7): 1269-74.
[資料5.4: 220]	Carcinoma of the vulva.	Beller U, Maisonneuve P, Benedet JL, Heintz APM, Ngan HYS, Pecorelli S, et al.	International Journal of Gynecology and Obstetrics 2003; 83 Suppl 1: 7-26.
[資料5.4: 221]	The role of human papillomaviruses in anogenital cancers.	Melbye M, Frisch M.	Semin Cancer Biol 1998; 8: 307-13.
[資料5.4: 222]	Recent advances in the pathology of the vulva.	Fox H, Wells M.	Histopathology 2003; 42: 209-16.
[資料5.4: 223]	Cofactors with human papillomavirus in a population-based study of vulvar cancer.	Madeleine MM, Daling JR, Carter JJ, Wipf GC, Schwartz SM, McKnight B, et al.	J Natl Cancer Inst 1997; 89: 1516-23.
[資料5.4: 224]	Vulval intraepithelial neoplasia: current perspectives.	Jones RW.	Eur J Gynaec Oncol 2001; XXII(6): 393-402.
[資料5.4: 225]	Epidemiology, diagnosis and treatment of vulvar intraepithelial neoplasia.	Joura EA.	Curr Opin Obstet Gynecol 2002; 14: 39-43.
[資料5.4: 226]	Carcinoma of the vulva in young women.	Messing MJ, Gallup DG.	Obstet Gynecol 1995; 86(1): 51-4.
[資料5.4: 227]	Annual report to the nation on the status of cancer (1973 through 1998), featuring cancers with recent increasing trends.	Howe HL, Wingo PA, Thun MJ, Ries LAG, Rosenberg HM, Feigal EG, et al.	J Natl Cancer Inst 2001; 93(11): 824-42.
[資料5.4: 228]	Vulvar squamous cell carcinoma in young women: a clinicopathologic study of 21 cases.	Al-Ghamdi A, Freedman D, Miller D, Poh C, Rosin M, Zhang L, et al.	Gynecol Oncol 2002; 84: 94-101.
[資料5.4: 229]	Intraepithelial and invasive squamous cell neoplasia of the vulva: trends in incidence, recurrence, and survival rate in Norway.	Iversen T, Tretli S.	Obstet Gynecol 1998; 91(6): 969-72.

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 230]	Primary carcinoma of the vagina: factors influencing the age at diagnosis. The Radiumhemmet series 1956-96.	Hellman K, Silfverswärd C, Nilsson B, Hellström AC, Frankendal B, Pettersson F.	Int J Gynecol Cancer 2004; 14: 491-501.
[資料5.4: 231]	Carcinoma of the vagina.	Beller U, Maisonneuve P, Benedet JL, Heintz APM, Ngan HYS, Pecorelli S, et al.	International Journal of Gynecology and Obstetrics 2003; 83 Suppl 1: 27-39.
[資料5.4: 232]	Second primary cancers after cervical intraepithelial neoplasia III and invasive cervical cancer in Southeast England.	Evans HS, Newnham A, Hodgson SV, Møller H.	Gynecol Oncol 2003; 90: 131-6.
[資料5.4: 233]	A population-based study of squamous cell vaginal cancer: HPV and cofactors.	Daling JR, Madeleine MM, Schwartz SM, Shera KA, Carter JJ, McKnight B, et al.	Gynecol Oncol 2002; 84: 263-70.
[資料5.4: 234]	Clinical features and risk recurrence among patients with vaginal intraepithelial neoplasia.	Dodge JA, Eltabbakh GH, Mount SL, Walker RP, Morgan A.	Gynecol Oncol 2001; 83: 363-9.
[資料5.4: 235]	Genital warts and their treatment.	Beutner KR, Wiley DJ, Douglas JM, Tyring SK, Fife K, Trofatter K, et al.	Clin Infect Dis 1999; 28 Suppl 1:S37-S56.
[資料5.4: 236]	External genital warts: report of the American Medical Association consensus conference.	Beutner KR, Reitano MV, Richwald GA, Wiley DJ, and the AMA Expert Panel on External Genital Warts.	Clin Infect Dis 1998; 27: 796-806.
[資料5.4: 237]	Sexually transmitted infections quarterly report: anogenital warts and HSV infection in England and Wales.	PHLS Communicable Disease Surveillance Centre.	CDR Weekly 2001; 11(35).
[資料5.4: 238]	Molecular events in uterine cervical cancer.	Southern SA, Herrington CS.	Sex Transm Inf 1998; 74: 101-9.
[資料5.4: 239]	Vulvar cancer.	Canavan TP, Cohen D.	Am Fam Physician 2002; 66(7): 1269-74.
[資料5.4: 240]	Carcinoma of the vulva.	Beller U, Maisonneuve P, Benedet JL, Heintz APM, Ngan HYS, Pecorelli S, et al.	International Journal of Gynecology and Obstetrics 2003; 83 Suppl 1: 7-26.
[資料5.4: 241]	Recent advances in the pathology of the vulva.	Fox H, Wells M.	Histopathology 2003; 42: 209-16.
[資料5.4: 242]	Cofactors with human papillomavirus in a population-based study of vulvar cancer.	Madeleine MM, Daling JR, Carter JJ, Wipf GC, Schwartz SM, McKnight B, et al.	J Natl Cancer Inst 1997; 89: 1516-23.
[資料5.4: 243]	The role of human papillomaviruses in anogenital cancers.	Melbye M, Frisch M.	Semin Cancer Biol 1998; 8: 307-13.
[資料5.4: 244]	Vulval intraepithelial neoplasia: current perspectives.	Jones RW.	Eur J Gynaec Oncol 2001; XXII(6): 393-402.
[資料5.4: 245]	Carcinoma of the vulva in young women.	Messing MJ, Gallup DG.	Obstet Gynecol 1995; 86(1): 51-4.
[資料5.4: 246]	Annual report to the nation on the status of cancer (1973 through 1998), featuring cancers with recent increasing trends.	Howe HL, Wingo PA, Thun MJ, Ries LAG, Rosenberg HM, Feigal EG, et al.	J Natl Cancer Inst 2001; 93(11): 824-42.

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 247]	Vulvar squamous cell carcinoma in young women: a clinicopathologic study of 21 cases.	Al-Ghamdi A, Freedman D, Miller D, Poh C, Rosin M, Zhang L, et al.	Gynecol Oncol 2002; 84: 94-101.
[資料5.4: 248]	Intraepithelial and invasive squamous cell neoplasia of the vulva: trends in incidence, recurrence, and survival rate in Norway.	Iversen T, Tretli S.	Obstet Gynecol 1998; 91(6): 969-72.
[資料5.4: 249]	Risk of anogenital cancer after diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia: a prospective population-based study.	Edgren G, Sparén P.	Lancet Oncol 2007; 8: 311-6.
[資料5.4: 250]	Trends in the incidence of invasive and in situ vulvar carcinoma.	Judson PL, Habermann EB, Baxter NN, Durham SB, Virnig BA.	Obstet Gynecol 2006; 107(5): 1018-22.
[資料5.4: 251]	Contemporary experience with the management of vulval intraepithelial neoplasia in Northern Ireland.	Zawislak AA, Price JH, Dobbs SP, McClelland HR, McCluggage WG.	Int J Gynecol Cancer 2006;16:780-5.
[資料5.4: 252]	Evaluation of different treatment modalities for vulvar intraepithelial neoplasia (VIN): CO <sub>2</sub> laser vaporization, photodynamic therapy, excision and vulvectomy.	Hillemanns P, Wang X, Staehle S, Michels W, Dannecker C.	Gynecol Oncol 2006; 100: 271-5.
[資料5.4: 253]	Primary carcinoma of the vagina: factors influencing the age at diagnosis. The Radiumhemmet series 1956-96.	Hellman K, Silfversvärd C, Nilsson B, Hellström AC, Frankendal B, Pettersson F.	Int J Gynecol Cancer 2004; 14: 491-501.
[資料5.4: 254]	Carcinoma of the vagina.	Beller U, Maisonneuve P, Benedet JL, Heintz APM, Ngan HYS, Pecorelli S, et al.	International Journal of Gynecology and Obstetrics 2003; 83 Suppl 1: 17-39.
[資料5.4: 255]	A population-based study of squamous cell vaginal cancer: HPV and cofactors.	Daling JR, Madeleine MM, Schwartz SM, Shera KA, Carter JJ, McKnight B, et al.	Gynecol Oncol 2002; 84: 263-70.
[資料5.4: 256]	MRL Report: MRL Pathology Panel Validation Plan Quarterly Monitoring Report: results of 3Q2011-4Q2011 issued:1Q2012 (No.5). 2012.	-	社内資料
[資料5.4: 257]	MRL Report: MRL Pathology Panel Validation Plan Quarterly Monitoring Report: results of 4Q2011-1Q2012 issued: 2Q2012 (No.2). 2012.	-	社内資料
[資料5.4: 258]	MRL Report: MRL Pathology Panel Validation Plan Quarterly Monitoring Report: results of 1Q2012-2Q2012 issued: 3Q2012 (No.3). 2012.	-	社内資料
[資料5.4: 259]	MRL Report: MRL Pathology Panel Validation Plan Quarterly Monitoring Report: results of 2Q2012-3Q2012 issued: 4Q2012 (No.4). 2012.	-	社内資料

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 260]	MRL Report: MRL Pathology Panel Validation Plan Quarterly Monitoring Report: results of 3Q20■■-4Q20■■ issued: 1Q20■■, 2Q■■.	-	社内資料
[資料5.4: 261]	MRL Report: MRL Pathology Panel Validation Plan Quarterly Monitoring Report: results of 3Q20■■-4Q20■■ issued: 1Q20■■ (No.1), 2Q■■.	-	社内資料
[資料5.4: 262]	MRL report: Pathology Panel Validation Plan Quarterly Monitoring Report: results of 4Q20■■-1Q20■■ issued: 2Q20■■ (No.6), 2Q■■.	-	社内資料
[資料5.4: 263]	MRL Report: MRL Pathology Panel Validation Plan Quarterly Monitoring Report: results of 1Q20■■-2Q20■■ issued: 3Q20■■ (No.7), 2Q■■.	-	社内資料
[資料5.4: 264]	MRL Report: Medium WAES Adverse Experience Reports: Serious adverse experiences in ongoing studies Protocols 011, 012, and 015. 20■■.	-	社内資料
[資料5.4: 265]	MRL Report: Medium WAES Adverse Experience Reports: Serious adverse experiences in ongoing studies Protocols 019 and 020. 20■■.	-	社内資料
[資料5.4: 266]	Professionals & researchers.	-	Quick references and fact sheets: birth defects.
[資料5.4: 267]	Early pregnancy loss.	Scott JR. In: Scott JR, Di Saia PJ, Hammond CB, Spellacy WN, editors.	Danforth's obstetrics and gynecology. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p.143-53.
[資料5.4: 268]	Time of implantation of the conceptus and loss of pregnancy.	Wilcox AJ, Baird DD, Weinberg CR.	N Engl J Med 1999; 340(23): 1796-9.
[資料5.4: 269]	Conception, early pregnancy loss, and time to clinical pregnancy: a population-based prospective study.	Wang X, Chen C, Wang L, Chen D, Guang W, French J.	Fertil Steril 2003; 79(3): 577-84.
[資料5.4: 270]	The management of late fetal death: a guide to comprehensive care.	Fox R, Pillai M, Porter H, Gill G.	Br J Obstet Gynaecol 1997; 104: 4-10.
[資料5.4: 271]	Professionals & researchers.	-	Quick reference and fact sheets: stillbirth.
[資料5.4: 272]	No cry at birth: global estimates of intrapartum stillbirths and intrapartum-related neonatal deaths.	Lawn J, Shibuya K, Stein C.	Bull World Health Organ 2005; 83(6): 409-17, A-N.
[資料5.4: 273]	Professionals & researchers.	-	Quick references and fact sheets : birth defects.
[資料5.4: 274]	Early pregnancy loss.	Scott JR. In: Scott JR, Di Saia PJ, Hammond CB, Spellacy WN, editors.	Danforth's obstetrics and gynecology. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p.143-53.
[資料5.4: 275]	Time of implantation of the conceptus and loss of pregnancy.	Wilcox AJ, Baird DD, Weinberg CR.	N Engl J Med 1999;340(23):1796-9.
[資料5.4: 276]	Conception, early pregnancy loss, and time to clinical pregnancy: a population-based prospective study.	Wang X, Chen C, Wang L, Chen D, Guang W, French J.	Fertil Steril 2003; 79(3):577-84.

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 277]	The management of late fetal death: a guide to comprehensive care.	Fox R, Pillai M, Porter H, Gill G.	Br J Obstet Gynaecol 1997;104:4-10.
[資料5.4: 278]	Professionals & researchers.	-	Quick reference and fact sheets: stillbirth.
[資料5.4: 279]	No cry at birth: global estimates of intrapartum stillbirths and intrapartum-related neonatal deaths.	Lawn J, Shibuya K, Stein C.	Bull World Health Organ 2005;83(6):409-17, A-N.
[資料5.4: 280]	Costs of colposcopy services and their impact on the incidence and mortality rate of cervical cancer in Canada.	Benedet JL, Bertrand MA, Maticic JM, Garner D.	Journal of Lower Genital Tract Disease 2005; 9(3): 160-6.
[資料5.4: 281]	Prevalence and genotyping of HPV in cervical cancer among Australian women.	Chen S, O'Sullivan H, Tabrizi SN, Fairley CK, Quinn MA, Garland SM.	Int J Gynaecol Obstet 1999; 67: 163-8.
[資料5.4: 282]	Cervix uteri (all ages); 2001.	-	<a href="http://www-dep.iarc.fr/cgi-bin/exe/globosx1.exe?type=0&amp;select=0&amp;value=12&amp;sex=1">http://www-dep.iarc.fr/cgi-bin/exe/globosx1.exe?type=0&amp;select=0&amp;value=12&amp;sex=1</a> (accessed 2003 Nov 14).
[資料5.4: 283]	Changing rates of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma of the cervix in England.	Sasieni P, Adams J.	Lancet 2001; 357: 1490-3.
[資料5.4: 284]	Cervical screening in England and Wales: an update.	Mohan S, Ind T.	Curr Opin Obstet Gynecol 2004; 16: 491-6.
[資料5.4: 285]	Human papillomavirus infection and survival in oral squamous cell cancer: a population-based study.	Schwartz SR, Yueh B, McDougall JK, Daling JR, Schwartz SM.	Otolaryngol Head Neck Surg 2001; 125(1): 1-9.
[資料5.4: 286]	Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer.	Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al.	N Engl J Med 2003; 348(6): 518-27.
[資料5.4: 287]	Prevalence and risk factors of genital human papillomavirus (HPV) infections in healthy males: a study on Finnish conscripts.	Hippeläinen M, Syrjänen S, Hippeläinen M, Koskela H, Pulkkinen J, Saarikoski S, et al.	Sex Transm Dis 1993; 20(6): 321-8.
[資料5.4: 288]	Clinical efficacy of rubella vaccine.	Greaves WL, Orenstein WA, Hinman AR, Nersesian WS.	Ped Infect Dis 1983; 2(4): 284-6.
[資料5.4: 289]	Rubella Vaccine.	Plotkin SA, Reef S.	Vaccines 2004: 707-43.
[資料5.4: 290]	MRL Report: Quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) L1 VLP vaccine development program: assessment of the sensitivity of Pap test triage algorithm in Protocol 005 and Protocol 007. 2007. [redacted]	-	社内資料
[資料5.4: 291]	Maddox P, et al. Human papillomavirus testing in primary cervical screening.	Cuzick J, Szarewski A, Terry G, Ho L, Hanby A, Maddox P, et al.	Lancet 1995; 345: 1533-6.
[資料5.4: 292]	Cross sectional study of conventional cervical smear, monolayer cytology, and human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening.	Coste J, Cochand-Priollet B, de Cremoux P, Le Galès C, Cartier I, Molinié V, et al.	BMJ 2003; 326(733): 1-5.

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 293]	HPV DNA testing in cervical cancer screening: results from women in high-risk province of Costa Rica.	Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Sherman ME, Bratti M, Wacholder S, et al.	JAMA 2000; 283(1): 87-93.
[資料5.4: 294]	Exact estimates for a rate ratio.	Martin DO, Austin H.	Epidemiology 1996; 7(1): 29-33.
[資料5.4: 295]	Thermal artifacts and inter-gynecologist variation of laser cone biopsies of the cervix.	Helkjaer PE, Schultz H, Eriksen PS, Rath J, Thomsen CF.	Obstet Gynecol 1993; 82(3): 435-9.
[資料5.4: 296]	ASCUS-LSIL triage study: design, methods, and characteristics of trial participants.	Schiffman M, Adriansa ME.	Acta Cytol 2000; 44(5): 726-42.
[資料5.4: 297]	HPV 16 and cigarette smoking as risk factors for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia.	Ho GYF, Kadish AS, Burk RD, Basu J, Palan PR, Mikhail M.	Int J Cancer 1998; 78: 281-5.
[資料5.4: 298]	Development and duration of human papillomavirus lesions, after initial infection.	Winer RL, Kiviat NB, Hughes JP, Adam DE, Lee S-K, Kuypers JM, et al.	J Infect Dis 2005; 191: 731-8.
[資料5.4: 299]	Human papillomavirus (HPV) type distribution and serological response to HPV type 6 virus-like particles in patients with genital warts.	Greer CE, Wheeler CM, Ladner MB, Beutner K, Coyne MY, Liang H, et al.	J Clin Microbiol 1995; 33(8): 2058-63.
[資料5.4: 300]	Detection of multiple human papillomavirus types in condylomata acuminata lesions from otherwise healthy and immunosuppressed patients.	Brown DR, Schroeder JM, Bryan JT, Stoler MH, Fife KH.	J Clin Microbiol 1999; 37(10): 3316-22.
[資料5.4: 301]	High Agreement But Low Kappa: II. Resolving The Paradoxes.	Cicchetti DV, Feinstein AR.	J Clin Epidemiol 1990; 43(6): 551-8.
[資料5.4: 302]	An Introduction to the Bootstrap.	Efron B, Tibshirani RJ.	New York: Chapman & Hall; 1993: 184-7.
[資料5.4: 303]	Better Bootstrap Confidence Intervals.	Efron B.	J Am Stat Assoc 1987; 82(397): 171-85.
[資料5.4: 304]	Bootstrap Confidence Intervals: When, Which, What? A Practical Guide for Medical Statisticians.	Carpenter J, Bithell J.	Stat Med 2000; 19: 1141-64.
[資料5.4: 305]	Memo to Sattler C from Harman A: Source documentation for family history of congenital anomalies. 20███	Harman A.	社内資料
[資料5.4: 306]	SOP: V501 - GARDASIL™: Guidelines for the estimation of date of conception for the purpose of determining proximity to study vaccination. 20███	-	社内資料
[資料5.4: 307]	Curriculum Vitae: Michael Lawrence Cunningham, M.D., Ph.D.	-	-
[資料5.4: 308]	Causes of Human Anomalies: An Overview and Historical Perspective.	Stevenson RE.	In: Stevenson RE, Hall JG, Goodman RM, editors. Human Malformations and Related Abnormalities. Volume 1. Oxford: Oxford University Press; 1993:3.



添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 309]	Davis's Laboratory and Diagnostic Test Handbook.	Jaffe MS, McVan BF.	Davis's Laboratory and Diagnostic Test Handbook. Philadelphia: F.A. Davis Company; 1997: 630-1,1382.
[資料5.4: 310]	Assessing fluid and electrolyte status in the newborn.	Lorenz JM.	Clinical Chemistry 1997; 43(1): 205-10.
[資料5.4: 311]	Eurocat. (A1) - (cases and prevalence per 10,000 births) for All Full Member Registries from 1999-2003.	-	<a href="http://www.biomedicalweb.biz/eurocat/results1.cgi">http://www.biomedicalweb.biz/eurocat/results1.cgi</a> (accessed 2005 Aug 25)
[資料5.4: 312]	Eurocat. (A1) - (cases and prevalence per 10,000 births) for All Associate Member Registries from 1999-2003.	-	<a href="http://www.biomedicalweb.biz/eurocat/results1.cgi">http://www.biomedicalweb.biz/eurocat/results1.cgi</a> (accessed 2005 Aug 25)
[資料5.4: 313]	Annual report 2004 data for 2002, programme: Sweden 2002.	International Centre for Birth Defects of The International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems.	<a href="http://www.icbd.org/document/AR2004/sweden.htm">http://www.icbd.org/document/AR2004/sweden.htm</a> (accessed 2005 Aug 25)
[資料5.4: 314]	Eurocat. (A6) - Sweden cases and prevalence per 10,000 births for the following anomalies: All anomalies from 1999-2003.	-	<a href="http://www.biomedicalweb.biz/eurocat/results3.cgi">http://www.biomedicalweb.biz/eurocat/results3.cgi</a> (accessed 2005 Aug 25)
[資料5.4: 315]	Annual report 2004 data for 2002, programme: Norway 2002.	International Centre for Birth Defects of The International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems.	<a href="http://www.icbd.org/document/AR2004/norway.htm">http://www.icbd.org/document/AR2004/norway.htm</a> (accessed 2005 Aug 25)
[資料5.4: 316]	Eurocat. (A6) - Norway cases and prevalence per 10,000 births for the following anomalies: All anomalies from 1999-2003.	-	<a href="http://www.biomedicalweb.biz/eurocat/results3.cgi">http://www.biomedicalweb.biz/eurocat/results3.cgi</a> (accessed 2005 Aug 25)
[資料5.4: 317]	Eurocat. (A6) - Finland cases and prevalence per 10,000 births for the following anomalies: All anomalies from 1999-2003.	-	<a href="http://www.biomedicalweb.biz/eurocat/results3.cgi">http://www.biomedicalweb.biz/eurocat/results3.cgi</a> (accessed 2005 Aug 25)
[資料5.4: 318]	California Birth Defects Monitoring Program. Discoveries and data: specific conditions.	-	<a href="http://www.cbdmp.org/ddc_conditions.htm">http://www.cbdmp.org/ddc_conditions.htm</a> (accessed 2005 Oct 13)
[資料5.4: 319]	Birth defects surveillance data from selected states, 1997-2001.	National Birth Defects Prevention Network, Centers for Disease Control and Prevention.	Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2004; 70: 677-771.
[資料5.4: 320]	Reviewer guidance evaluating the risks of drug exposure in human pregnancies. 2005 Apr.	U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)	-

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 321]	Developmental dysplasia of the hip: a new approach to incidence.	Bialik V, Bialik GM, Blazer S, Sujov P, Wiener F, Berant M	Pediatrics 1999; 103(1): 93-9.
[資料5.4: 322]	Surgery for congenital dislocation of the hip in the UK as a measure of outcome of screening.	Godward S, Dezateux C.	Lancet 1998; 351: 1149-52.
[資料5.4: 323]	Late diagnosis of congenital dislocation of the hip and presence of a screening programme: South Australian population-based study.	Chan A, Cundy PJ, Foster BK, Keane RJ, Byron-Scott R.	Lancet 1999; 354: 1514-7.
[資料5.4: 324]	Ankyloglossia: assessment, incidence, and effect of frenuloplasty on the breastfeeding dyad.	Ballard JL, Auer CE, Khoury JC.	Pediatrics 2002; 110(5): 1-6.
[資料5.4: 325]	Ankyloglossia: incidence and associated feeding difficulties.	Messner AH, Lalakea ML, Aby J, Macmahon J, Bair E.	Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000; 126: 36-9.
[資料5.4: 326]	Clinical relevance and implications of antenatal hydronephrosis.	Dudley JA, Haworth JM, McGraw ME, Frank JD, Tizard EJ.	Arch Dis Child 1997; 76: F31-4.
[資料5.4: 327]	Antenatal ultrasonography to detect fetal renal abnormalities: a prospective screening programme.	Livera LN, Brookfield DSK, Egginton JA, Hawnaur JM.	BMJ 1989; 298: 1421-3.
[資料5.4: 328]	Hirschsprung's Disease: A cause of chronic constipation in children.	Worman S, Ganiats TG.	American Family Physician 1995; 51(2): 487-94.
[資料5.4: 329]	Hereditary disorders in the Eastern Mediterranean region.	Hamamy H, Alwan A.	Bull World Health Organ 1994; 72(1): 145-54.
[資料5.4: 330]	Age-specific variation in aneuploidy incidence among biochemical screening programs.	Sokol AI, Kramer RL, Yaron Y, O'Brien JE, Muller F, Johnson MP, et al.	Am J Obstet Gynecol 1998; 179(4): 971-3.
[資料5.4: 331]	High Incidence of Down's Syndrome in infants of diabetic mothers.	Narchi H, Kulaylat N.	Arch Dis Child 1997; 77: 242-4.
[資料5.4: 332]	Continuing medical education the 137th Scientific Meeting of the Chinese Taipei Pediatric Association Continuing Medical Education: congenital anomalies in Taiwan-Down syndrome in Taiwan.	Lin S-J.	Acta Paediatr Sinica 1994; 35: 28-31 (translated abstract).
[資料5.4: 333]	Down syndrome prevention program in a population with an older maternal age.	Shohat M, Legum C, Romem Y, Borochowitz Z, Bach G, Goldman B.	Obstet Gynecol 1995; 85(3): 368-73.
[資料5.4: 334]	Report of final natality statistics, 1996.	Ventura SJ, Martin JA, Curtin SC, Mathews TJ, Centers for Disease Control and Prevention/National Center for Health Statistics.	Mon Vital Stat Rep 1998; 46(11 Suppl): 1-100.
[資料5.4: 335]	Congenital clubfoot.	Cummings RJ, Davidson RS, Armstrong PF, Lehman WB.	J Bone Joint Surg Am 2002; 84-A(2): 290-308.



添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 336]	The epidemiology of infantile hypertrophic pyloric stenosis in New York State, 1983 to 1990.	Applegate MS, Druschel CM.	Arch Pediatr Adolesc Med 1995; 149(10): 1123.
[資料5.4: 337]	Lesions of the stomach.	Dudgeon DL.	In: Ashcraft KW, Holder TM, editors. Pediatric Surgery. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1993. p.289-304.
[資料5.4: 338]	The epidemiology of infantile hypertrophic pyloric stenosis in Sweden in 1987-96.	Hedbäck G, Abrahamsson K, Husberg B, Granholm T, Odén A.	Arch Dis Child 2001; 85: 379-81.
[資料5.4: 339]	Incidence of congenital heart disease: II. prenatal incidence.	Hoffman JIE.	Pediatric Cardiology 1995; 16(4): 155-65.
[資料5.4: 340]	Congenital heart disease: incidence and inheritance.	Hoffman JIE.	Pediatr Clin North Am 1990; 37(1): 25-43.
[資料5.4: 341]	The incidence of congenital heart disease.	Hoffman JIE, Kaplan S.	J Am Coll Cardiol 2002; 39(12): 1890-900.
[資料5.4: 342]	Incidence of congenital heart disease: I. postnatal incidence.	Hoffman JIE.	Pediatric Cardiology 1995; 16(3): 103-13.
[資料5.4: 343]	Teratology, genetics, and recurrence risks.	Ferencz C, Boughman JA.	Cardiol Clin 1993; 11(4): 557-67.
[資料5.4: 344]	Incidence of cleft lip, cleft palate, and cleft lip and palate among races: a review.	Vanderas AP.	Cleft Palate J 1987; 24(3): 216-25.
[資料5.4: 345]	The multidisciplinary treatment of cleft lip and palate in China.	Guanghe W, Lian M.	Chin Med J 1997; 110(2): 83-5.
[資料5.4: 346]	Associated malformations in infants with cleft lip and palate: a prospective, population-based study.	Milerad J, Larson O, Hagberg C, Ideberg M	Pediatrics 1997; 100(2): 180-6.
[資料5.4: 347]	Organisation of cleft lip and palate services-results of a questionnaire.	Pigott RW.	Br J Plast Surg 1992; 45: 385-7.
[資料5.4: 348]	Secundum atrial septal defect: routine surgical treatment is not of proven benefit.	Ward C.	Br Heart J 1994; 71: 219-23.
[資料5.4: 349]	The natural history of ventricular septal defects.	Turner SW, Hunter S, Wyllie JP.	Arch Dis Child 1999; 81: 413-6.
[資料5.4: 350]	Inguinal hernia in preterm infants ( $\leq 32$ -week gestation).	Kumar VHS, Clive J, Rosenkrantz TS, Bourque MD, Hussain N.	Pediatr Surg Int 2002; 18: 147-52.
[資料5.4: 351]	Prognostic factors in childhood inguinal hernia at Wesley Guild Hospital, Ilesa, Nigeria.	Adesunkanmi ARK, Adejuyigbe O, Agbakwuru EA.	East Afr Med J 1999; 76: 144-7.
[資料5.4: 352]	ICH harmonised tripartite guideline: detection of toxicity to reproduction for medicinal products, S5A. 1993 Jun 24.	International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use.	-

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 353]	General Recommendations on Immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the American Academy of Family Physicians (AAFP).	Atkinson WL, Pickering LK, Schwartz B, Weniger BG, Iskander JK, Watson JC.	Morbidity and Mortality Weekly Report 2002; 51(RR-2): 1-35.
[資料5.4: 354]	Acetabular remodelling after reduction in developmental dysplasia of the hip.	Ok I.	J Orthop Surg 2004; 12(1): 1-3.
[資料5.4: 355]	Mechanobiological predictions of growth front morphology in developmental hip dysplasia.	Shefelbine SJ, Carter DR.	J Orthop Res 2004; 22: 346-52.
[資料5.4: 356]	Auditing hip ultrasound screening of infants at increased risk of developmental dysplasia of the hip.	Lowry CA, Donoghue VB, Murphy JF.	Arch Dis Child 2005; 90: 579-81.
[資料5.4: 357]	Congenital talipes equinovarus (clubfoot): a disorder of the foot but not the hand.	Miedzybrodzka Z.	J Anat 2003; 202: 37-42.
[資料5.4: 358]	Professionals & researchers.	-	Quick references and fact sheets: clubfoot and other foot deformities.
[資料5.4: 359]	Talipes equinovarus and maternal smoking: a population-based case-control study in Washington state.	Skelly AC, Holt VL, Mosca VS, Alderman BW.	Teratology 2002; 66: 91-100.
[資料5.4: 360]	Joint Laxity and the risk of clubfoot.	Olshan AF, Schroeder JC, Alderman BW, Mosca VS.	Birth Defects Research 2003; 67(Part A): 585-90.
[資料5.4: 361]	Infantile hypertrophic pyloric stenosis after pertussis prophylaxis with erythromycin: a case review and cohort study.	Honein MA, Paulozzi LJ, Himelright IM, Lee B, Cragan JD, Patterson L, et al.	Lancet 1999; 354: 2101-5.
[資料5.4: 362]	Infantile hypertrophic pyloric stenosis.	Hernanz-Schulman M.	Radiology 2003; 227(2): 319-31.
[資料5.4: 363]	Incidence of infantile hypertrophic pyloric stenosis.	Grant GA, McAleer JJA.	Lancet 1984: 1177.
[資料5.4: 364]	Maternal and infant use of erythromycin and other macrolide antibiotics as risk factors for infantile hypertrophic pyloric stenosis.	Mahon BE, Rosenman MB, Kleiman MB.	J Pediatr 2001; 139(3): 380-4.
[資料5.4: 365]	Office treatment of congenital ankyloglossia.	Naimer SA, Biton A, Vardy D, Zvulunov A.	Med Sci Monit 2003; 9(10): CR432-5.
[資料5.4: 366]	Ankyloglossia: a morphofunctional investigation in children.	Ruffoli R, Giambelluca MA, Scavuzzo MC, Bonfigli D, Cristofani R, Gabriele M, et al.	Oral Dis 2005; 11: 170-4.
[資料5.4: 367]	Neonatal lethality of LGR5 null mice is associated with ankyloglossia and gastrointestinal distension.	Morita H, Mazerbourg S, Bouley DM, Luo C-W, Kawamura K, Kuwabara Y, et al.	Mol Cell Biol 2004; 24(22): 9736-43.
[資料5.4: 368]	Newborn tongue-tie: prevalence and effect on breast-feeding.	Ricke LA, Baker NJ, Madlon-Kay DJ, DeFor TA.	J Am Board Fam Pract 2005; 18(1): 1-7.
[資料5.4: 369]	Development of the head and neck.	Larsen WJ. In: Strauss M, editors.	Human Embryology. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone; 1997. p.369-71.

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 370]	Craniofacial expression of human and murine TBX22 correlates with the cleft palate and ankyloglossia phenotype observed in CPX patients.	Braybrook C, Lisgo S, Doudney K, Henderson D, Marcano ACB, Strachan T, et al.	Hum Mol Genet 2002; 11(22): 2793-804.
[資料5.4: 371]	Isolation and developmental expression analysis of Tbx22, the mouse homolog of the human x-linked cleft palate gene.	Bush JO, Lan Y, Maltby KM, Jiang R.	Dev Dyn 2002; 225: 322-6.
[資料5.4: 372]	Expression of mouse Tbx22 supports its role in palatogenesis and glossogenesis.	Herr A, Meunier D, Müller I, Rump A, Fundele R, Ropers H-H, et al.	Dev Dyn 2003; 226: 579-86.
[資料5.4: 373]	Comparative teratogenicity of Di-n-butyltin diacetate with n-butyltin trichloride in rats.	Noda T, Yamano T, Shimizu M, Saitoh M, Nakamura T, Yamada A, et al.	Arch Environ Contam Toxicol 1992; 23: 216-22.
[資料5.4: 374]	Teratogenicity of di-n-butyltin dichloride in rats.	Ema M, Itami T, Kawasaki H.	Toxicology Letters 1991; 58: 347-56.
[資料5.4: 375]	Congenital oral anomalies in argentinian children [Abstract].	Sedano HO.	Community Dent Oral Epidemiol 1975; 3(2): 61.
[資料5.4: 376]	Clinical orodental abnormalities in Mexican children [Abstract].	Sedano HO, Carreon Freyre I, Garza de la Garza ML, Gomar Franco CM, Grimaldo Hernandez C, Hernandez Montoya ME, et al.	Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1989; 68(3): 300.
[資料5.4: 377]	Postnatal management of antenatal hydronephrosis.	Woodward M, Frank D.	BJU International 2002; 89: 149-56.
[資料5.4: 378]	Prenatal Intervention for Urinary Obstruction and Myelomeningocele.	Swana HS, Sutherland RS, Baskin L.	International Braz J Urol 2004; 30(1): 40-8.
[資料5.4: 379]	Id2 haploinsufficiency in mice leads to congenital hydronephrosis resembling that in humans.	Aoki Y, Mori S, Kitajima K, Yokoyama O, Kanamaru H, Okada K, et al.	Genes to Cells 2004; 9: 1287-96.
[資料5.4: 380]	Effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) on fetal mouse urinary tract epithelium in vitro.	Bryant PL, Reid LM, Schmid JE, Buckalew AR, Abbott BD.	Toxicology 2001; 162: 23-34.
[資料5.4: 381]	Teratogenic effect of ketamine and cocaine in CF-1 mice.	Abdel-Rahman MS, Ismail EE.	Teratology 2000; 61: 291-6.
[資料5.4: 382]	Congenital Anomalies in Mice Induced by Etretinate.	Kubota Y, Shimotake T, Iwai N.	Eur J Pediatr Surg 2000; 10: 248-51.
[資料5.4: 383]	The neural crest: basic biology and clinical relationships in the craniofacial and enteric nervous systems.	Farlie PG, McKeown SJ, Newgreen DF.	Birth Defects Research 2004; 72(Part C): 173-89.
[資料5.4: 384]	Studying the genetics of Hirschsprung's disease: unraveling an oligogenetic disorder.	Brooks AS, Oostra BA, Hofstra RMW.	Clin Genet 2004; 67: 6-14.
[資料5.4: 385]	A common sex-dependent mutation in a RET enhancer underlies Hirschsprung disease risk.	Emison ES, McCallion AS, Kashuk CS, Bush RT, Grice E, Lin S, et al.	Nature 2005; 434: 857-63.

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 386]	Down syndrome.	Hunter AGW. Down Syndrome. In: Cassidy SB, Allanson JE, editors.	Management of Genetic Syndromes. 2nd ed. Hoboken: Wiley-Liss; 2005. p.191-210.
[資料5.4: 387]	Congenital heart disease in patients with Down's syndrome: anatomic and genetic aspects.	Marino B.	Biomed & Pharmacother 1993; 47: 197-200.
[資料5.4: 388]	Anomalies in Down syndrome individuals in a large population-based registry.	Torfs CP, Christianson RE.	Am J Med Genet 1998; 77: 431-8.
[資料5.4: 389]	Response to letter by Martínez-Frías and Bermejo: major congenital malformations in Down syndrome [letter to the editor].	Källén B.	Am J Med Genet 1997; 73: 92.
[資料5.4: 390]	Health supervision for children with down syndrome.	American academy of academy of pediatrics. Committee on Genetics.	Pediatrics 2001; 107(2): 442-9.
[資料5.4: 391]	Post-marketing evaluation of the short term safety of COMVAX®.	Davis RL, Black S, Shinefield H, Mahoney L, Zavitkovsky A, Lewis E, et al.	Vaccine 2004; 22: 536-43.
[資料5.4: 392]	WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines.	World Health Organization.	Adopted by the 54th Meeting of the WHO Expert Committee on Biological Standardization; 2003 Nov 17-21.
[資料5.4: 393]	Guidance for industry: considerations for reproductive toxicity studies for preventive vaccines for infectious disease indications: draft guidance; 2000 Aug.	Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research.	-
[資料5.4: 394]	Epidemiology of genital human papillomavirus infection.	Koutsky LA, Galloway DA, Holmes KK.	Epidemiol Rev 1988; 10: 122-63.
[資料5.4: 395]	Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women.	Ho GYF, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD.	N Engl J Med 1998; 338(7): 423-8.
[資料5.4: 396]	Natural history of cervical neoplasia: defining progression and its consequence.	Pinto AP, Crum CP.	Clin Obstet Gynecol 2000; 43(2): 352-62.
[資料5.4: 397]	Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide.	Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer A, Shah KV, et al.	J Pathol 1999; 189: 12-9.
[資料5.4: 398]	Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study.	Nobbenhuis MAE, Walboomers JMM, Helmerhorst TJM, Rozendaal L, Remmink AJ, Risse EKJ, et al.	Lancet 1999; 354: 20-5.
[資料5.4: 399]	Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia.	Ho GYF, Burk RD, Klein S, Kadish AS, Chang CJ, Palan P, et al.	J Natl Cancer Inst 1995; 87(18): 1365-71.

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 400]	The presence of persistent high-risk HPV genotypes in dysplastic cervical lesions is associated with progressive disease: natural history up to 36 months.	Remmink AJ, Walboomers JMM, Helmerhorst TJM, Voorhorst FJ, Rozendaal L, Risse EKJ, et al.	Int J Cancer 1995; 61: 306-11.
[資料5.4: 401]	Consensus statement: National Institutes of Health Consensus Development Conference statement on cervical cancer.	Consensus Development Panel.	Gynecol Oncol 1997; 66: 351-61.
[資料5.4: 402]	American cancer society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer.	Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, Moscicki A-B, Smith RA, Eyre HJ, et al.	CA Cancer J Clin 2002; 52: 342-62.
[資料5.4: 403]	Papanicolaou test use among reproductive-age women at high risk for cervical cancer: analyses of the 1995 National Survey of Family Growth.	Hewitt M, Devesa S, Breen N.	Am J Public Health 2002; 92(4): 666-9.
[資料5.4: 404]	Policy analysis of cervical cancer screening strategies in low-resource settings: clinical benefits and cost-effectiveness.	Goldie SJ, Kuhn L, Denny L, Pollack A, Wright TC.	JAMA 2001; 285(24): 3107-15.
[資料5.4: 405]	Primary vaginal cancer.	Goodman A.	Surg Oncol Clin N Am 1998; 7(2): 347-61.
[資料5.4: 406]	Incidence of anal cancer in California: increased incidence among men in San Francisco, 1973-1999.	Cress RD, Holly EA.	Prev Med 2003; 36: 555-60.
[資料5.4: 407]	Pathogenesis and treatment of juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis.	Green GE, Bauman NM, Smith RJH.	Otolaryngol Clin North Am 2000; 33(1): 187-207.
[資料5.4: 408]	Human papillomavirus in cervical cancer.	Bosch FX, de Sanjosé S.	Curr Oncol Rep 2002; 4: 175-83.
[資料5.4: 409]	High-risk human papillomavirus is sexually transmitted: evidence from a follow-up study of virgins starting sexual activity (intercourse).	Kjaer SK, Chackerian B, van den Brule AJC, Svare EI, Paull G, Walboomers JMM, et al.	Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2001; 10: 101-6.
[資料5.4: 410]	The natural history of type-specific human papillomavirus infections in female university students.	Richardson H, Kelsall G, Tellier P, Voyer H, Abrahamowicz M, Ferenczy A, et al.	Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2003; 12: 485-90.
[資料5.4: 411]	Prevalence and risk factors for anal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and high-risk HIV-negative women.	Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Da Costa M, Greenblatt RM.	J Infect Dis 2001; 183: 383-91.
[資料5.4: 412]	Continuing medical ignorance: modern myths in the management of genital warts.	Birley HDL.	Int J STD AIDS 2001; 12: 71-4.
[資料5.4: 413]	Cervical coinfection with human papillomavirus (HPV) types and possible implications for the prevention of cervical cancer by HPV vaccines.	Méndez F, Muñoz N, Posso H, Molano M, Moreno V, van den Brule AJC, et al.	JID 2005; 192: 1158-65.

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 414]	Postmarketing evaluation of the safety and effectiveness of varicella vaccine.	Black S, Shinefield H, Ray P, Lewis E, Hansen J, Schwalbe J, et al.	Pediatr Infect Dis J 1999; 18(12): 1041-6.
[資料5.4: 415]	A post-licensure evaluation of the safety of inactivated hepatitis A vaccine (VAQTA <sup>®</sup> , Merck) in children and adults.	Black S, Shinefield H, Hansen J, Lewis E, Su L, Coplan P.	Vaccine 2004; 22: 766-72.
[資料5.4: 416]	The role of human papillomavirus in cervical adenocarcinoma carcinogenesis.	Anderson S, Rylander E, Larsson B, Strand A, Silfversvard C, Wilander E.	Eur J Cancer 2001; 37: 246-50.
[資料5.4: 417]	High incidence of cervical human papillomavirus infection in women during their first sexual relationship.	Collins S, Mazloomzadeh S, Winter H, Blomfield P, Bailey A, Young LS, et al.	Br J Obstet Gynaecol 2002; 109: 96-8.
[資料5.4: 418]	Memo to Jansen K from Mogg R: Concordance of the current PCR assay using <sup>32</sup> P as a read-out with the new multiplex PCR assay for HPV-11 and 18 infection classification. 20███	Mogg R.	社内資料
[資料5.4: 419]	Symposium Part II: special types of adenocarcinoma of the uterine cervix.	Hart WR.	Int J Gynecol Pathol 2002; 21(4): 327-46.
[資料5.4: 420]	Types of human papillomavirus revealed in cervical adenocarcinomas after DNA sequencing.	Andersson S, Rylander E, Larson B, Sigurdardóttir S, Backlund I, Sällström J, et al.	Oncol Rep 2003; 10: 175-9.
[資料5.4: 421]	Memo to Jansen K from Mogg R: Concordance of the current PCR assay using <sup>32</sup> P as a read-out with the new multiplex PCR assay for HPV-6 and 16 infection classification. 20███	Mogg R.	社内資料
[資料5.4: 422]	Comparison of human papillomavirus genotypes, sexual, and reproductive risk factors of cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma: northeastern United States.	Altekruse SF, Lacey JV, Jr., Brinton LA, Gravitt PE, Silverberg SG, Barnes WA, Jr., et al.	Am J Obstet Gynecol 2003; 188(3): 657-63.
[資料5.4: 423]	Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance.	The ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group.	Am J Obstet Gynecol 2003; 188(6): 1383-92.
[資料5.4: 424]	Detection of adenocarcinoma in situ of the cervix in papanicolaou tests: comparison of diagnostic accuracy with other high-grade lesions.	Renshaw AA, Mody DR, Lozano RL, Volk EE, Walsh MK, Davey DD, et al.	Arch Pathol Lab Med 2004; 128: 153-7.
[資料5.4: 425]	Food and Drug Administration Center for Biologics Evaluation and Research, Meeting #88 NN2HIBM. Summary minutes, vaccines and related biological products advisory committee.	-	-



添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 426]	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.	Villa LL, Costa RLR, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, et al.	Lancet Oncol 2005; 6: 271-8.
[資料5.4: 427]	Exact estimates for a rate ratio.	Martin DO, Austin H.	Epidemiology 1996; 7(1): 29-33.
[資料5.4: 428]	Approximately optimal one-parameter boundaries for group sequential trials.	Wang SK, Tsiatis AA.	Biometrics 1987; 43: 193-9.
[資料5.4: 429]	MRL SOP: V501 - GARDASIL™; Guidelines for the estimation of date of conception for the purpose of determining proximity to study vaccination. 2006.	-	社内資料
[資料5.4: 430]	Cancer Facts & Figures 2006.	American Cancer Society.	Atlanta: American Cancer Society; 2006.
[資料5.4: 431]	Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial.	Mao C, Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Wiley DJ, et al.	Obstet Gynecol 2006; 107(1): 18-27.
[資料5.4: 432]	Oncogenic human papillomavirus infection and cervical lesions in aboriginal women of Nunavut, Canada.	Healey SM, Aronson KJ, Mao Y, Schlecht NF, Mery LS, Ferenczy A, et al.	Sex Transm Dis 2001; 28(12): 694-700.
[資料5.4: 433]	Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study.	Nobbenhuis MAE, Walboomers JMM, Helmerhorst TJM, Rozendaal L, Remmink AJ, Risse EKJ, et al.	Lancet 1999; 354: 20-5.
[資料5.4: 434]	Epidemiology of genital human papillomavirus infection.	Koutsky LA, Galloway DA, Holmes KK.	Epidemiol Rev 1988; 10: 122-63.
[資料5.4: 435]	Genital HPV infections in children and adolescents.	Moscicki A-B.	Obstet Gynecol Clin North Am 1996; 23(3): 675-97.
[資料5.4: 436]	MRL Statistical Data Analysis Plan: A Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study of Quadrivalent HPV Virus-Like Particle (VLP) Vaccine in 16- to 23-Year-Old Women (Study 007).	-	社内資料
[資料5.4: 437]	MRL Statistical Data Analysis Plan: A Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study of Quadrivalent HPV Virus-Like Particle (VLP) Vaccine in 16- to 23-Year Old Women (Study 007 Amendment No. 1).	-	社内資料
[資料5.4: 438]	Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine [abstract].	Villa LL, for the Protocol 007 Investigators.	12th International Congress on Infectious Diseases; 2006 Jun 15-18; Lisbon, Portugal. 2006.

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 439]	Efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine through up to 5 years of follow-up [abstract].	Villa LL, Costa RLR, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, et al.	EUROGIN 2006 6th International Multidisciplinary Congress; 2006 Apr 23-26; Paris, France. 2006.
[資料5.4: 440]	Maintenance of B-cell memory by long-lived cells generated from proliferating precursors [letter].	Schittek B, Rajewsky K.	Nature 1990; 346: 749-51.
[資料5.4: 441]	MRL Report: Medium WAES Adverse Experience Reports: serious adverse experiences (protocol 018) allocation numbers: 71910 and 70834. 20██.	-	社内資料
[資料5.4: 442]	MRL SOP: Subject pregnancy reporting and follow up HPV vaccine clinical program. 20██.	-	社内資料
[資料5.4: 443]	MRL Report: A Safety and Immunogenicity Study of GARDASIL™ (Human Papillomavirus [Types 6, 11, 16, 18] Recombinant Vaccine) in Preadolescents and Adolescents (Protocol 018-05). 20██.	-	社内資料
[資料5.4: 444]	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.	Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, et al.	Lancet 2006; 367: 1247-55.
[資料5.4: 445]	MRL Periodic Safety Update Report: Quadrivalent human papillomaviurs (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine. 20██.	-	社内資料
[資料5.4: 446]	Letter to Investigators involved in clinical trials of GARDASIL® from Barr E: GARDASIL™ Protocols 007, 013, 015, 016, and 018. 20██.	Barr E.	社内資料
[資料5.4: 447]	ACM slides: Seropositive and PCR Positive Tables (Protocol 013).	-	社内資料
[資料5.4: 448]	MRL Statistical Data Analysis Plan: A Study to Evaluate the Efficacy of Quadrivalent HPV (Types 6, 11, 16, and 18) L1 Virus-Like Particle (VLP) Vaccine in Reducing the Incidence of HPV 6/11-, 16-, and 18-Related CIN, and HPV 16-, and 18-Related AIS and Cervical Cancer, and HPV 6/11-, 16-, and 18-Related External Genital Warts, VIN and VaIN, and HPV 16- and 18-Related Vulvar and Vaginal Cancer in 16- to 23-Year-Old Women - the F.U.T.U.R.E. I Study (Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease) (Study 013). 20██.	-	社内資料



添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 449]	Letter to Barr E from Modlin JF: The Data Safety Monitoring Board meeting (██████████, 20██████) to review safety report for Merck HPV Vaccine Phase III protocols 011, 012, 015, the unblinded safety report for protocol 019, and the Interim Efficacy Analysis Report for Protocols 005, 007, 013, and 015.	Modlin JF.	社内資料
[資料5.4: 450]	Meeting Minutes: Merck research laboratories HPV vaccine program (Protocols 011, 012, 015, 019, and 020): Data and safety monitoring board meeting. 20██████████.	-	社内資料
[資料5.4: 451]	MRL Statistical Data Analysis Plan: A Randomized, Worldwide, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Investigate the Safety, Immunogenicity, and Efficacy on the Incidence of HPV 16/18-Related CIN 2/3 or Worse of the Quadrivalent HPV (Types 6, 11, 16, 18) L1 Virus-Like Particle (VLP) Vaccine in 16- to 23-Year-Old Women - The FUTURE II Study (Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease) (Study 015). 20██████████.	-	社内資料
[資料5.4: 452]	MRL Report: Medium WAES Adverse Experience Reports: serious adverse experiences in ongoing studies (Protocols 019, 020, and 023) from 20██████████ through 20██████████. 20██████████.	-	社内資料
[資料5.4: 453]	MRL Report: Medium WAES Adverse Experience Reports: medium WAES for 013CR (Protocols 011 and 012). 20██████████.	-	社内資料
[資料5.4: 454]	MRL Report: Medium WAES Adverse Experience Reports: medium WAES for 015CR (Protocols 015). 20██████████.	-	社内資料
[資料5.4: 455]	Update: Guillain-Barré Syndrome among recipients of Menactra <sup>®</sup> meningococcal conjugate vaccine – United States, ██████████ 20██████████ - ██████████ 20██████████.	Centers for Disease Control and Prevention.	MMWR 2006; 55(41): 1120-4.
[資料5.4: 456]	Developing an HPV vaccine to prevent cervical cancer and genital warts.	Bryan JT.	Vaccine 2007; 25: 3001-6.
[資料5.4: 457]	Giacoletti K. Memo to Barr E, Tamms G, Lupinacci L, Chan I from Giacoletti K: Additional analyses of HPV 6- or 11-related Condyloma for V501 sBLA CTD. 20██████████.	Giacoletti K	社内資料

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 458]	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.	Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A, et al.	Lancet 2004; 364: 1757-65.
[資料5.4: 459]	1958-2009年 全国がん死亡数・死亡率（子宮頸癌データのみ抜粋）。	人口動態統計（厚生労働省大臣官房統計情報部）。	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～2009年）. [Internet]2010 Oct 20. Available from: <a href="http://ganjoho.ncc.go.jp/professional/statistics/statistics.html">http://ganjoho.ncc.go.jp/professional/statistics/statistics.html</a>
[資料5.4: 460]	患者調査（平成20年）；（新生物データのみを抜粋）。	厚生労働省 統計企画調整室.	政府統計の総合窓口（e-Stat）.平成20年患者調査 上巻第64表; 2008.[Internet] [cited 2010 Mar 13]. Available from: <a href="http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001060228">http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001060228</a>
[資料5.4: 461]	地域がん登録全国推計によるがん罹患データ（1975年～2004年）；全国年齢階級別推定罹患数，部位，性，診断年別（子宮頸癌データのみ抜粋）。	地域がん登録全国推計値.	国立がんセンターがん対策情報センター. 地域がん登録全国推計によるがん罹患データ（1975年～2005年）. [Internet]2009 Dec 16. [cited 2010 Mar 13]. Available from: <a href="http://ganjoho.ncc.go.jp/professional/statistics/statistics.html">http://ganjoho.ncc.go.jp/professional/statistics/statistics.html</a>
[資料5.4: 462]	Rapid decline in presentations of genital warts after the implementation of a national quadrivalent human papillomavirus vaccination program for young women.	Fairley CK, Hocking JS, Gurrin LC, Chen MY, Donovan B, Bradshaw CS.	Sex Transm Infect 2009; 0: 1-4.
[資料5.4: 463]	ICD-10三桁分類別がん死亡(2008年・2009年).	財団法人がん研究振興財団.	がんの統計'10 2010: 50-7.
[資料5.4: 464]	Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies.	Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP.	Emerging Infectious Diseases 2007; 13(1): 28-41.
[資料5.4: 465]	Mathematical models for predicting the epidemiologic and economic impact of vaccination against human papillomavirus infection and disease.	Dasbach EJ, Elbasha EH, Insinga RP.	Epidemiol Rev. 2006; 28: 88-100.
[資料5.4: 466]	Reductions in Human Papillomavirus - Disease Resource Use and Costs with Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, and 18) Recombinant Vaccination: The FUTURE Study Economic Evaluation.	Insinga RP, Dasbach EJ, Allen SE, Carides GW, Myers ER.	Value Health 2008; 11(7): 1022-32.

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 467]	Cost-effectiveness analysis of the introduction of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in France.	Bergeron C, Largeton N, McAllister R, Mathevet P, Remy V.	Int J Technol Assess Health Care 2008; 24(1): 10-19.
[資料5.4: 468]	Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination in the United States.	Chesson HW, Ekwueme DU, Saraiya M, Markowitz LE.	Emerging Infectious Diseases 2008; 14(2): 244-51.
[資料5.4: 469]	Estimated health and economic impact of quadrivalent HPV types 6,11,16,18 vaccine in Japan using a transmission dynamic model.	Singhal PK, Yamabe K, Dasbach EJ, Elbasha EH, Kamae I, Yoshikawa H.	26th International Papillomavirus Conference & Clinical and Public Health Workshops. [Internet][cited 2010 Jun 02]. Available from: <a href="http://hpv2010.org/main/index.php?option=com_conference&amp;view=presentation&amp;id=1125&amp;conference=1&amp;Itemid=100">http://hpv2010.org/main/index.php?option=com_conference&amp;view=presentation&amp;id=1125&amp;conference=1&amp;Itemid=100</a>
[資料5.4: 470]	Ectopic pregnancy.	Chen P.	Medline Plus. [Internet]2008 Feb 5. [cited 2010 Jan 18]. Available from: <a href="http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000895.htm">http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000895.htm</a>
[資料5.4: 471]	Sacral dimple.	Mayo Clinic staff.	MayoClinic.com.[Internet]2008 May 5. [cited 2010 Jan 18]. Available from: <a href="http://www.mayoclinic.com/health/sacral-dimple/DS00753/METHOD=print">http://www.mayoclinic.com/health/sacral-dimple/DS00753/METHOD=print</a>
[資料5.4: 472]	Hypospadias.	Gatti JM, Kirsch AJ, Snyder HM 3rd.	eMedicine. [Internet]2009 Sep 25. [cited 2010 Jan 17]. Available from: <a href="http://emedicine.medscape.com/article/1015227-print">http://emedicine.medscape.com/article/1015227-print</a>
[資料5.4: 473]	Umbilical cord abnormalities.	-	March of Dimes.[Internet]2008 Feb. [cited 2010 Jan 18]. Available from: <a href="http://www.marchofdimes.com/printableArticles/14332_4546.asp">http://www.marchofdimes.com/printableArticles/14332_4546.asp</a>
[資料5.4: 474]	Comparison of the immunogenicity and safety of CERVARIX and GARDASIL human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years.	Einstein MH, Baron M, Levin MJ, Chatterjee A, Edwards RP, Zepp F, et al.	Human Vaccines; 2009 ; 5: 705-19.

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 475]	Bacterial vaginosis in pregnancy: current findings and future directions.	Nelson DB, Macones G.	Epidemiol Rev. 2002 ;24: 102-8. [cited 2010 Jan 15]. Available from: <a href="http://epirev.oxfordjournals.org/cgi/content/extract/24/2/102">http://epirev.oxfordjournals.org/cgi/content/extract/24/2/102</a>
[資料5.4: 476]	Pregnancy, asthma.	Little M, Sinert RH.	eMedicine. [Internet]2009 Jun 30. [cited 2010 Jan 17]. Available from: <a href="http://emedicine.medscape.com/article/796274-print">http://emedicine.medscape.com/article/796274-print</a>
[資料5.4: 477]	Hydrocephalus fact sheet.	National Institutes of Health.	National Institute of Neurological Disorders and Stroke. [Internet]2010 Mar 3. [cited 2010 Jan 17]. Available from: <a href="http://www.ninds.nih.gov/disorders/hydrocephalus/detail_hydrocephalus.htm?css=print">http://www.ninds.nih.gov/disorders/hydrocephalus/detail_hydrocephalus.htm?css=print</a>
[資料5.4: 478]	Total anomalous pulmonary venous return.	Schumacher KR.	Medline Plus. [Internet]2009 Dec 21. [cited 2010 Jan 18]. Available from: <a href="http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/print/ency/article/001115.htm">http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/print/ency/article/001115.htm</a>
[資料5.4: 479]	Congenital heart defects.	March of Dimes Foundation.	March of Dimes. [Internet]2008 May. [cited 2010 Jan 15]. Available from: <a href="http://www.marchofdimes.com/printableArticles/4439_1212.asp">http://www.marchofdimes.com/printableArticles/4439_1212.asp</a>
[資料5.4: 480]	Pulmonary valve stenosis.	Cowles RA.	Medline Plus. [Internet]2008 May 15. [cited 2010 Jan 18]. Available from: <a href="http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/print/ency/article/001096.htm">http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/print/ency/article/001096.htm</a>
[資料5.4: 481]	NINDS hydranencephaly information page.	National Institutes of Health.	National Institutes of Neurological disorders and stroke. [Internet]2007 Feb 13. [cited 2010 Jan 15]. Available from: <a href="http://www.ninds.nih.gov/disorders/hydranencephaly/hydranencephaly.htm?css=print">http://www.ninds.nih.gov/disorders/hydranencephaly/hydranencephaly.htm?css=print</a>

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 482]	Mechanisms of ring chromosome formation in II cases of human ring chromosome 21.	McGinniss MJ, Kazazian HH Jr, Stetten G, Petersen MB, Boman H, Engel E, et al.	Am. J. Hum. Genet. 1992; 50:15-28. [cited 2010 Jan 17]. Available from: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1682523/pdf/ajhg00072-0019.pdf">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1682523/pdf/ajhg00072-0019.pdf</a>
[資料5.4: 483]	Cleft lip and cleft palate.	-	March of Dimes Foundation. [Internet]2007 Feb. [cited 2010 Jan 15]. Available from: <a href="http://www.marchofdimes.com/printableArticles/4439_1210.asp">http://www.marchofdimes.com/printableArticles/4439_1210.asp</a>
[資料5.4: 484]	Congenital cardiovascular defects.	-	American Heart Association. [Internet] [cited 2010 Jan 18]. Available from: <a href="http://www.americanheart.org/print-presenter.jhtml?identifier=4565">http://www.americanheart.org/print-presenter.jhtml?identifier=4565</a>
[資料5.4: 485]	Early Pregnancy Loss.	Scott JR.	Danforth's Obstetrics and Gynecology. Scott JR, Di Saia PJ, Hammond CB, Spellacy WN, eds. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999:143-53.
[資料5.4: 486]	Autoimmune diseases.	Davidson A, Diamond B.	N Engl J Med 2001; 345(5): 340-50.
[資料5.4: 487]	Worldwide prevalence of juvenile arthritis-why does it vary so much?	Manners PJ, Bower C.	J Rheumatol 2002; 29:1520-30.
[資料5.4: 488]	Juvenile rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota 1960-1993. Is the epidemiology changing?	Peterson LS, Mason T, Nelson AM, O'Fallon WM, Gabriel SE.	Arthritis Rheum 1996;39(8):1385-90.
[資料5.4: 489]	Thyroid dysfunction in rheumatoid arthritis: a controlled prospective survey.	Shiroky JB, Cohen M, Ballachey ML, et al.	Ann Rheum Dis 1993; 52(6): 454-456.
[資料5.4: 490]	Epidemiological and clinical aspects relating to the variability of rheumatoid arthritis.	Abdel-Nasser AM, Rasker JJ, Valkenburg HA.	Semin Arthritis Rheum 1997;27(2): 123-40.
[資料5.4: 491]	Human papilloma virus immunization in adolescent and young adults: a cohort study to illustrate what events might be mistaken for adverse reactions.	Siegrist C-A, Lewis EM, Eskola J, Evans SJW, Black SB.	Pediatr Infect Dis J 2007; 26(11):979-84.
[資料5.4: 492]	Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty-year period.	Doran MF, Pond GR, Crowson CS, O'Fallon WM, Gabriel SE.	Arthritis Rheum 2002; 46(3):625-31.

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 493]	Faintness and syncope.	-	In: Ropper AH, Brown RH. Adams and Victor's Principles of Neurology, 8th edition. McGraw-Hill Inc. 2005: Chapt 18. 322-32.
[資料5.4: 494]	Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984.	Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT.	Epilepsia. 1993; 34(3): 453-68.
[資料5.4: 495]	Early pregnancy failure-current management concepts.	Creinin MD, Schwartz JL, Guido RS, Pymar HC.	Obstet Gynecol Surv 2001;56(2):105-13.
[資料5.4: 496]	Anaphylaxis: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data.	Rüggeberg JU, Gold MS, Bayas JM, Blum MD, Bonhoeffer J, Friedlander S, et al.	Vaccine. 2007 ;25(31):5675-84.
[資料5.4: 497]	Syncope after immunization.	Braun MM, Patriarca PA, Ellenberg SS.	Arch Pediatr Adolesc Med. 1997; 151: 255-9.
[資料5.4: 498]	Evaluating adverse events after vaccination in the Medicare population.	Burwen DR, La Voie L, Braun MM, Houck P, Ball R.	Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2007;16(7):753-61.
[資料5.4: 499]	MMR2 immunization at 4 to 5 years and 10 to 12 years of age: a comparison of adverse clinical events after immunization in the Vaccine Safety Datalink project.	Davis RL, Marcuse E, Black S, Shinefield H, Givens B, Schwalbe J, et al.	Pediatrics. 1997;100(5):767-71.
[資料5.4: 500]	Early thimerosal exposure and neuropsychological outcomes at 7 to 10 years.	Thompson WW, Price C, Goodson B, Shay DK, Benson P, Hinrichsen VL, et al.	N Engl J Med. 2007;357(13):1281-92.
[資料5.4: 501]	Autoimmune diseases.	Davidson A, Diamond B.	N Engl J Med. 2001; 345(5): 340-350.

## 4 第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

### 4.2 試験報告書

#### 4.2.1 薬理試験

##### 4.2.1.2 副次的薬理試験

##### 4.2.1.3 安全性薬理試験

##### 4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

#### 4.2.2 薬物動態試験

#### 4.2.3 毒性試験

##### 4.2.3.3 遺伝毒性試験

##### 4.2.3.4 がん原性試験

##### 4.2.3.5 生殖発生毒性試験

###### 4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

該当資料なし（資料4.2.3.5.2.1 参照）

###### 4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

該当資料なし（資料4.2.3.5.2.1 参照）

###### 4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

##### 4.2.3.7 その他の毒性試験

###### 4.2.3.7.1 抗原性試験

###### 4.2.3.7.2 免疫毒性試験

###### 4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

###### 4.2.3.7.4 依存性試験

###### 4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

###### 4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

## 5 第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

### 5.3 臨床試験報告書

#### 5.3.1 生物薬剤学試験報告書

#### 5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

#### 5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

#### 5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

#### 5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

##### 5.3.5.2 非対照試験報告書