サーバリックス
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グラクソ・スミスクライン株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

グラクソ・スミスクライン株式会社

第 1 部の略号等一覧

略号および略称

略語（略称）	内　容
ACIP	Advisory committee on immunization practices
AE	Adverse event（有害事象）
AIS	Adenocarcinoma *in situ*（上皮内腺癌）
$Al(OH)_3$	Aluminum hydroxide（水酸化アルミニウム）
ALU	$Al(OH)_3$, Aluminium hydroxide（水酸化アルミニウム）
ASC	Atypical squamous cells（異型扁平上皮細胞）
ASC-H	Atypical squamous cells / high-grade ASC-US; does not exclude HSIL（異型扁平上皮細胞：ハイグレード扁平上皮内病変を除外できないもの）
ASC-US	Atypical squamous cells of undetermined significance（意義不明異型扁平上皮細胞）
≥ASC-US	ASC-US, LSIL, HSIL, AGC, ASC-H（意義不明異型扁平上皮細胞、ローグレード扁平上皮内病変、ハイグレード扁平上皮内病変、異型腺細胞、異型扁平上皮細胞：ハイグレード扁平上皮内病変を除外できないもの）
AS04	Adjuvant containing aluminum salts and MPL
ATP	According to protocol（プロトコールに準拠した）
BLA	Biologics License Application
CI	Confidence Interval（信頼区間）
CIN	Cervical intraepithelial neoplasia（子宮頸部上皮内腫瘍）
CIN1	Cervical intraepithelial neoplasia grade 1（子宮頸部上皮内腫瘍グレード 1）
CIN1+	CIN1, CIN2, CIN3, AIS and invasive cervical cancer（子宮頸部上皮内腫瘍グレード 1、子宮頸部上皮内腫瘍グレード 2、子宮頸部上皮内腫瘍グレード 3、上皮内腺癌、浸潤性子宮頸癌）
CIN2	Cervical intraepithelial neoplasia grade 2（子宮頸部上皮内腫瘍グレード 2）
CIN2+	CIN2, CIN3, AIS and invasive cervical cancer（子宮頸部上皮内腫瘍グレード 2、子宮頸部上皮内腫瘍グレード 3、上皮内腺癌、浸潤性子宮頸癌）
CIN3	Cervical intraepithelial neoplasia grade 3（子宮頸部上皮内腫瘍グレード 3）
DNA	Deoxyribonucleic acid（デオキシリボ核酸）
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
EL.U.	ELISA units（ELISA 単位）
EL.U./mL	ELISA units per milliliter（1mL あたりの ELISA 単位）
EMEA	European Medicines Agency（欧州医薬品審査庁）
Ext	Extension（継続調査）
FDA	Food and Drug Administration, USA（米国食品医薬品局）
GMT	Geometric Mean Titer（幾何平均抗体価）
GSK	GlaxoSmithKline
HAV	Hepatitis A virus（A 型肝炎ウイルス）
HIV	Human immunodeficiency virus（ヒト免疫不全ウイルス）
HPV	Human papillomavirus（ヒトパピローマウイルス）
HSIL	High-grade squamous intraepithelial lesion（ハイグレード扁平上皮内病変）
IFN-γ	Interferon-gamma（インターフェロン-ガンマ）
IgG	Immunoglobulin G（免疫グロブリン G）
IL	Interleukin（インターロイキン）
L1	L1 protein（HPV 構造蛋白）
LEEP	Loop electrosurgical excisional procedure（ループ式電気円錐切除法）
LL	Lower limit（下限）
LSIL	Low-grade squamous intraepithelial lesion（ローグレード扁平上皮内病変）
MAA	Marketing Authorization Application
MPL	3-*O*-desacyl-4'-monophosphoryl lipid A（3-*O*-脱アシル化-4'-モノホスホリル lipid A または 3-脱アシル化-4'-モノホスホリルリピッド A）
NOAD	New Onset of Autoimmune Disease（自己免疫障害の新たな発症）

略号および略称（つづき）

略語（略称）	内　容
PAP	Papanicolaou
PCR	Polymerase chain reaction（ポリメラーゼ連鎖反応）
SAE	Serious adverse event（重篤な有害事象）
SCC	Squamous cell carcinoma（扁平上皮細胞癌）
TVC	Total Vaccinated Cohort （総ワクチン接種コホート）
UL	Upper limit（上限）
VE	Vaccine efficacy（有効性）
VLP	Virus-like particle（ウイルス様粒子）
WHO	World Health Organization（世界保健機関）

1.4. 特許状況

[redacted]

1.5.　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1.　本ワクチン開発の背景

1.5.1.1.　子宮頸癌とヒトパピローマウイルス

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

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

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

1.5.1.2.　子宮頸癌対策としての HPV ワクチンの必要性

1.5.1.2.1.　本邦における HPV ワクチンの必要性

[国立がんセンター がん対策情報センター, 2007]によると、人口動態統計における 2005 年の子宮頸癌による死亡率は人口 10 万人あたり 3.8 人と報告されている。また、20-30 歳代の女性において近年増加傾向が認められており、30-34 歳および 35-39 歳の女性における子宮頸癌による死亡率は 1991 年には人口 10 万人あたりそれぞれ 0.6 人および 1.1 人であったのに対し、2005 年には人口 10 万人あたりそれぞれ 1.3 人および 2.2 人に増加している（表 1.5-1）。

表 1.5-1 本邦の 20-30 歳代の女性における子宮頸癌による死亡率
(人口 10 万人あたり: 1991-2005 年)

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

[国立がんセンター がん対策情報センター, 2007]

また、同年代における子宮頸癌の推定罹患率についても一貫して増加傾向にあり、30-34 歳および 35-39 歳の女性における子宮頸癌の推定罹患率は 1991 年には人口 10 万人あたりそれぞれ 9.1 人および 13.5 人であったのに対し、2001 年には人口 10 万人あたりそれぞれ 15.8 人および 22.4 人に増加している（表 1.5-2）。

表 1.5-2 本邦の 20-30 歳代の女性における子宮頸癌の推定罹患率
(人口 10 万人あたり: 1991-2001 年)

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

[国立がんセンター がん対策情報センター, 2007]

世界的にみた場合には、本邦における子宮頸癌の推定罹患率および子宮頸癌による死亡率は、一部東欧を除く他の先進国（北米など）と同様と報告されている[Ferlay, 2004]（表 1.5-3）。

表 1.5-3 本邦を含む先進国における子宮頸癌の罹患率および死亡率 (GLOBOCAN 2002 より引用)

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

Ferlay, 2004 より引用

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

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

HPV ワクチンは子宮頸癌に対するもっとも効果的な一次予防と考えられるが、現時点においては本邦では臨床使用できないため、本邦においても早急に HPV ワクチンを臨床使用可能とすることで、子宮頸癌対策の一つの選択肢とする必要があると考えられる。

1.5.1.2.2. 世界における HPV ワクチンの必要性

子宮頸癌は、世界中の女性で乳癌に次いでもっとも多く発現する癌である。子宮頸癌（SCC と腺癌の両方を含む）は、毎年全世界で 493,000 名を超える新規患者が発生すると推定されており、2002 年には 274,000 名の死亡が報告されたと推定されている[Ferlay, 2004]

米国では、子宮頸癌の二次予防である癌検診が制度化されているため、全体の発症率および死亡率は相対的に低い。しかし、検診を行う対象集団の規模が大きく、また、検診で所見が認められたときの追跡調査が広範囲に及ぶことから、子宮頸癌の検査や治療などにかかる身体的、心理的および経済的な負担は増大している。このため、HPV ワクチン接種のような子宮頸癌に対する一次予防が強く望まれている。2006 年には、一つの HPV ワクチンが米国において Gardasil®（4 価の HPV［HPV-6、11、16 および 18］の遺伝子組換え型ワクチン、Merck & Co., Inc.）という商標で市販された。ACIP（Advisory committee on immunization practices）により、11-12 歳の女性に対し HPV ワクチンの定期接種が推奨され、13-26 歳の女性に対してはキャッチアップとしてのワクチン接種が推奨されている（http://www.cdc.gov/vaccines/recs/schedules/default.htm）。

欧州においても、子宮頸癌の対策の中心は細胞診による癌検診であるが、近年、加盟国の一部で子宮頸癌の一次予防としての HPV ワクチン接種が推奨されている[Koulova, 2008]。

GlaxoSmithKline Biologicals（GSK Biologicals）社は、HPV ワクチンである Cervarix（本邦の製造販売承認申請における販売名：サーバリックス）（1.5.2.1 参照）を 2006 年 3 月に欧州医薬品審査庁（EMEA）に、2007 年 3 月に米国食品医薬品局（FDA）にそれぞれ申請し、欧州においては 2007 年 9 月に承認を取得している（1.5.2.2 参照）。

本ワクチンの欧州での適応は、15-25 歳の女性を対象とした有効性の評価結果および 10-25 歳の女性を対象とした免疫原性の評価結果に基づいている。

また、15-55 歳の女性を対象とした免疫原性の評価（HPV-014 試験）において、本ワクチンが接種された全ての被験者において、3 回目接種後（7 ヵ月目）の時点で、HPV-16 抗原および HPV-18 抗原に対する血清抗体陽転が示された。26 歳以上の女性では GMT の低下が認められたが、これら全ての被験者で、試験期間を通して（18 ヵ月目時点まで）HPV-16 抗原および HPV-18 抗原に対する血清抗体陽転が維持され、その抗体価は自然感染で得られる抗体価を大きく上回った。

これらの結果に基づき、本ワクチンは世界 45 ヵ国以上において、26 歳以上の女性に対する適応も取得している。

1.5.2. GSK Biologicals 社による HPV ワクチンの開発

1.5.2.1. GSK Biologicals 社の HPV ワクチン

GSK Biologicals 社は、[redacted]との連携の下、HPV ワクチン（サーバリックス）を開発した。本ワクチンは、1 回接種量 0.5mL 中に有効成分として、ウイルス様粒子（VLP）を形成した HPV-16 L1 蛋白 20μg および HPV-18 L1 蛋白 20μg を含有する。これらの抗原には、1 回接種量 0.5mL あたり水酸化アルミニウム（アルミニウムとして 500μg）および 3-脱アシル化-4'-モノホスホリルリピッド A（MPL）50μg からなる AS04 アジュバントシステムが添加されている（モジュール 2.3.P 参照）。MPL はグラム陰性菌 *Salmonella minnesota* R595 株のリポ多糖の解毒型誘導体であり、免疫賦活剤として添加されている。本邦においては、MPL および水酸化アルミニウムは新規添加剤に該当する。

本ワクチンの組成は、非臨床試験データ（モジュール 2.4 およびモジュール 2.6 参照）および臨床試験データ（モジュール 2.5 およびモジュール 2.7 参照）に基づき決定された。

1.5.2.2. 海外における本ワクチンの申請および承認状況（2009 年 7 月 9 日時点）

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

2007 年 9 月 20 日に欧州において承認を取得した。

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

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

1.5.3. 開発の経緯

1.5.3.1. 非臨床試験（モジュール 2.4 および 2.6）

非臨床試験として、品質、薬理、薬物動態および毒性に関する検討が行われた。

マウス、サル、ウサギおよびラットを用いて実施した薬理、薬物動態および毒性試験成績より、本ワクチンが動物モデルにおいて強力かつ持続的な特異的免疫応答を誘導することおよび安全性が高いことが示された。本ワクチンは全身毒性を示さなかった。炎症細胞の動員を誘導する製剤に予想された限局的で一過性の影響が認められたが、回復性を示した。投与部位の反応は、ワクチン抗原に対して免疫応答が起こり、アジュバントによって増強されたことを示すものであった。これらの試験により、HPV 感染およびその臨床的な転帰に対する予防ワクチンとして、本ワクチンのヒトへの使用が支持される。

1.5.3.2. 臨床試験（モジュール 2.5 および 2.7）

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

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

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

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

海外での臨床開発計画には、10 歳から 72 歳までの約 30,000 例の健康な女性が組み入れられ、これらの女性のうち 16,000 名以上に、少なくとも 1 回本ワクチンが接種された。また、本邦での臨床開発計画として、2 つの臨床試験が行われた。

図 1.5-1 に試験ごとの臨床開発の概要を示す。海外の臨床開発計画で本ワクチンを接種した 10-14 歳の被験者は 1,194 名、15-25 歳の被験者は 11,591 名（15-17 歳の被験者 6,316 名を含む）、26 歳以上の被験者は 3,357 名であった。また、本邦での臨床試験では 10-15 歳の被験者が 100 名、20-25 歳の被験者が 519 名であった。

海外臨床開発計画で主要な第Ⅲ相臨床試験である HPV-008 試験では、総ワクチン接種コホート-1（TVC-1: Total Vaccinated Cohort-1）で HPV-16 または HPV-18 に起因する CIN2+が

23 例発生した時点で中間解析を実施することとした。米国では、IND に提出した US registration proposal および clinical development plan にて説明し、また 20[redacted] 年 [redacted] 月に FDA 審査チームの合意を得た。本ワクチンの承認取得のため、HPV-008 試験の中間解析で子宮頸癌に対する有効性(予防効果)を検証するために用いた基準は「HPV-16 または HPV-18 に起因する CIN2+に対する有効性の推定値の 95% CI の下限が≥25%」とした。

日本人での有効性の検証を目的に実施した HPV-032 試験では、有効性に関する ATP（According to protocol）コホートで HPV-16 または HPV-18 に起因する持続感染（6 ヵ月定義）が 8 例以上発生した時点で中間解析を実施することとした。日本では 20[redacted] 年 [redacted] 月に医薬品医療機器総合機構（以下、総合機構）に本邦での申請に関する臨床データパッケージを相談し、海外臨床データパッケージのみで承認申請し、申請後に本邦の臨床試験の結果を提出することの合意を得た（1.5.4 参照）。

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

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

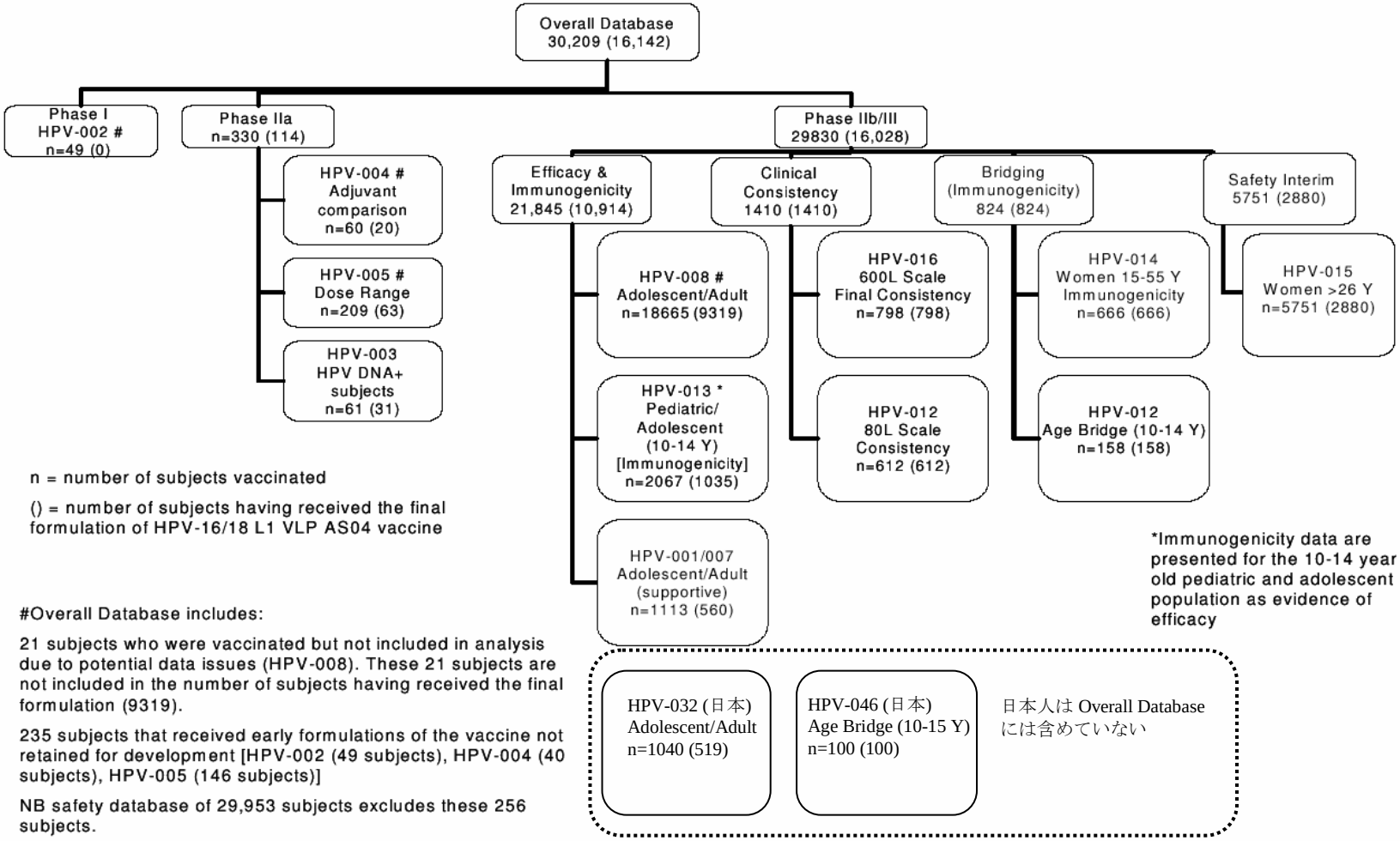


図 1.5-1　本申請資料に含まれている本ワクチンの臨床開発プログラムの概要

第Ⅰ相試験および前期第Ⅱ相試験で使用された本ワクチンの HPV-16 および HPV-18 の L1 VLP 抗原は当初 [redacted] で製造されており、これらの抗原を用いた初期の試験は、[redacted] の監督下で、GSK Biologicals 社との共同開発で行われた

本申請資料として提出したデータ（図 1.5-2）は、4 件の第Ⅰ相／前期第Ⅱ相試験（HPV-002 試験、HPV-003 試験、HPV-004 試験および HPV-005 試験）および 12 件の後期第Ⅱ相／第Ⅲ相試験（HPV-001 試験、HPV-007 試験、HPV-008 試験、HPV-012 試験、HPV-013 試験、HPV-013 Ext 試験、HPV-014 試験、HPV-014 Ext 試験、HPV-015 試験、HPV-016 試験、HPV-032 試験および HPV-046 試験）に基づいている。

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

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

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

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

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

- HPV-016 試験：18-25 歳の女性を対象として 2005 年に開始した製造規模間のブリッジング（80L および 600L 製造規模）および 600L 規模の製造工程（製造方法 4）のロット間一貫性を評価する試験。

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

また、本邦において以下の 2 試験が開始された。

- HPV-032 試験：20-25 歳の日本人女性を対象として 2006 年に開始した本ワクチンの有効性、免疫原性および安全性を確認する後期第Ⅱ相試験。
- HPV-046 試験：10-15 歳の思春期前および思春期の日本人女性を対象として 2007 年に開始した本ワクチンの免疫原性および安全性を確認する第Ⅲ相試験。

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

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

調査期間の長さ(日または月)は 1 回目ワクチン接種後の期間である

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

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

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

図 1.5-2 本申請資料に含まれる臨床試験(第Ⅰ相から第Ⅲ相)

1.5.3.3. 本ワクチンの開発の経緯図

本ワクチンの開発の経緯図を図 1.5-3 に示す。

試験項目		国内	海外
品質に関する試験 [1]			○
薬理 (ワクチン)	効力を裏付ける試験 [2]		○
	安全性薬理試験		○
薬理 (MPL)	効力を裏付ける試験 [2]		○
	安全性薬理試験		○
ADME(MPL)			○
毒性 (ワクチン)	反復投与毒性試験		○
	生殖発生毒性試験		○
毒性 (MPL)	単回投与毒性試験		○
	反復投与毒性試験		○
	遺伝毒性試験		○
	生殖発生毒性試験		○
臨床試験	HPV-002 試験		○
	HPV-003 試験		○
	HPV-004 試験		○
	HPV-005 試験		○
	HPV-001 試験		○
	HPV-007 試験		○
	HPV-008 試験 [1]		○
	HPV-012 試験		○
	HPV-013 試験		○
	HPV-013Ext 試験 [1]		○
	HPV-014 試験		○
	HPV-014Ext 試験 [1]		○
	HPV-015 試験 [1]		○
	HPV-016 試験		○
	HPV-032 試験 3	○	
	HPV-046 試験	○	

1. 2008 年 12 月時点で試験継続中（品質に関しては、20[redacted] 年 [redacted] 月報告および安定性試験継続中）
2. 20[redacted] 年 [redacted] 月報告　　3. 2009 年 2 月試験終了、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日最終解析総括報告書提出

図 1.5-3　開発の経緯図

1.5.4. 本邦における承認申請経緯および妥当性

1.5.4.1. 本邦における医薬品医療機器総合機構（総合機構）との協議

本邦においては、これまでに総合機構に対して、3回の対面助言を実施した。

本邦における本ワクチンの臨床試験計画について、総合機構に対して、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品後期第Ⅱ相試験開始前相談（5.4.1.1参照）を、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品追加相談（5.4.1.2参照）を行い、対面助言の結果に基づき、HPV-16またはHPV-18の持続感染の予防を主要評価項目とした臨床試験（HPV-032試験：対象年齢20-25歳）を計画し、その試験成績に基づき承認申請を行うこととした。また、CIN2以上の病変に対する予防効果などを確認する目的で、長期継続調査試験を検討することとした。HPV-032試験の治験届は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に提出され、現時点（2007年7月時点）において臨床試験実施中である。

しかしながら2006年6月以降、本ワクチンを含むHPVワクチンが海外において承認されたことに伴い、本邦においてもHPVワクチンの早期臨床使用開始を求める医療上および社会的な必要性が認識されるようになった。これらの国内外における状況の変化を受け、2007年中には得られる予定であるHPV-032試験の中間解析Ⅰの成績（免疫原性および安全性）を、海外で実施中のHPV-008試験およびHPV-001/007試験の成績と比較することで国内外における類似性を確認し、有効性（持続感染およびCIN2以上の病変の予防効果）についても考察することが可能になると考えた。また、本邦においても15歳以下の思春期前および思春期の女性を対象とし、本ワクチンの臨床使用経験を得ることが重要と考えられたことから、10-15歳の女性を対象とした臨床試験（HPV-046試験）を計画した。以上の検討結果および計画について、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に再度総合機構に対して医薬品追加相談を行った（5.4.1.3参照）。

相談事項は以下の3項とした。

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

本相談において、総合機構より得られたおもな助言は以下のとおりであった。

- 日本での申請における臨床データパッケージについて

[redacted]

- HPV-032 試験の中間解析（安全性および免疫原性）の方法について

[redacted]

- 10-15 歳を対象とした臨床試験（HPV-046）のデザインについて

[redacted]

（5.4.1.3 より抜粋）

1.5.4.2. 本邦における承認申請における妥当性

海外の臨床試験成績から、本ワクチンの有効性および安全性が確認されていること、および 20■年■月 ■ 日の対面助言の結果を受け、本邦においても HPV ワクチンの早期臨床使用開始を求める医療上および社会的な要請を鑑み、現有の海外臨床試験成績を基に早期申請を行うこととした。また、HPV-032 試験の中間解析 I （免疫原性および安全性）、中間解析 II （有効性および安全性）および最終解析の結果、ならびに HPV-046 試験の結果については、それぞれの成績が得られ次第、適切な時期に総合機構へ報告することとした。

1.5.5.　申請区分

本剤（サーバリックス）を、新有効成分含有医薬品として、以下の効能・効果および用法・用量にて製造販売承認申請する。なお、本剤は 1.5.5.1 に記載のとおり、キット製品として申請する。

効能・効果

本剤は癌原性ヒトパピローマウイルス（HPV）16 型及び 18 型による以下の前駆病変及び感染を防ぎ、子宮頸癌（扁平上皮細胞癌、腺癌）を予防する。

- 子宮頸部上皮内腫瘍（CIN）2 及び 3
- 子宮頸部上皮内腫瘍（CIN）1
- 細胞学的異常（意義不明異型扁平上皮細胞（ASC-US）、軽度扁平上皮内病変（LSIL）及び高度扁平上皮内病変（HSIL））
- 持続感染
- 一時感染

本剤は HPV-16 型及び 18 型に加え、系統発生学的に近縁な HPV-31 型及び 45 型等の他の癌原性 HPV 型による持続感染に対しても効果が認められる。

用法・用量

本剤は 10 歳以上の女性に、通常、1 回 0.5mL 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。

1.5.5.1.　キット製品としての申請

本剤は、あらかじめ専用の注射筒（シリンジ）に単回投与量（1 回接種量）の薬液があらかじめ充てんされた注射剤である（注射針［ニードル］が同梱される）。以下に示す製剤の特徴から、昭和 61 年 3 月 12 日付薬審 2 第 98 号厚生省薬務局審査第一課長、厚生省薬務局審査第二課長、厚生省薬務局生物製剤課長通知「注射剤に溶解液等を組み合わせたキット製品等の取扱いについて」に基づき、「キット製品」として申請を行うものである。

製剤の特徴

- 薬液を注射筒に移し変える必要がなく、細菌汚染や異物混入の危険性が軽減される。
- あらかじめ単回投与量の薬液が充てんされていることから、
  - －　簡便に確実な接種が可能であり、治療の質の向上が期待できる。
  - －　過量接種の危険性がなく、調剤時の過誤の危険性が軽減される。
  - －　医療関係者において、迅速な対応が可能である。
- 本剤の形態から、取り違いの起こる可能性が低い。

1.5.6. 参考文献

Bosch FX, Iftner T. The Aetiology of Cervical Cancer. Published by NHS Cancer Screening Programmes, UK. *Sheffield.* 2005:1-80.

Castle PE, Schiffman M, Herrero R, et al. A prospective study of age trends in cervical human papillomavirus acquisition and persistence in Guanacaste, Costa Rica. *J Infect Dis.* 2005a;191(11):1808-16.

Clifford GM, Smith JS, Plummer M, et al. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2003a;88(1):63-73.

Ferlay J, Bray F, Pisani P, et al. GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. Link: http://www-dep.iarc.fr/. *IARC Cancer Base No. 5. version 2.0. 2004. Lyon. IARCPress.* 2004.

Ho GY, Bierman R, Beardsley L, et al. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med.* 1998;338(7):423-8.

Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer.* 2005;97(14):1072-9.

Koulova A, Tsui J, Irwin K, et al. Country recommendations on the inclusion of HPV vaccines in national immunization programmes among high-income countries, June 2006-January 2008. *Vaccine.* 2008;26:6529-41.

Moscicki AB, Shiboski S, Broering J, et al. The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. *J Pediatr.* 1998;132(2):277-84.

Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, et al. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet.* 2004;364(9446):1678-83.

Munoz N, Bosch FX, Castellsague X, et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer.* 2004a;111(2):278-85.

Munoz N, Bosch X, de Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003;348(6):518-27.

Schiffman M, Herrero R, Desalle R, et al. The carcinogenicity of human papillomavirus types reflects viral evolution. *Virology.* 2005;337(1):76-84.

Smith JS, Lindsay L, Hoots B, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer.* 2007;121(3):621-32.

WHO and UNFPA. Preparing for the introduction of HPV vaccines: policy and programme guidance for countries. *WHO and UNFPA*. 2006.

WHO. Report of the Consultation on Human Papillomavirus Vaccines, Geneva, April. http//:whqlibdoc.who.int/hq/2005/WHO_IVB_05.16.pdf. *WHO*. 2005.

厚生労働省. 平成 16 年 4 月 27 日付厚生労働省老健局老人保健課長通知(老老発第 0427001 号)「がん予防重点健康教育及びがん検診実施のための指針」の一部改正について http://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/04/s0427-2.html. *厚生労働省*. 2004a.

厚生労働省. 平成 16 年度地域保健・老人保健事業報告の概況 http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/c-hoken/04/index.html. *厚生労働省*. 2004b.

国立がんセンター がん対策情報センター.「人口動態統計によるがん死亡データ(1958 年~2005 年), 地域がん登録全国推計によるがん罹患データ(1975 年~2001 年)」 http://ganjoho.ncc.go.jp/professional/statistics/statistics.html. *国立がんセンター がん対策情報センター*. 2007.

1.6. 外国における使用状況等に関する資料

本剤は、子宮頸癌（扁平上皮細胞癌、腺癌）の予防ワクチンとして、世界[redacted]ヵ国で申請され、オーストラリア（2007年5月18日承認）および欧州（2007年9月20日承認）など96ヵ国で承認されている（2009年7月9日現在）。米国（2007年3月29日申請）は承認申請中である（2009年7月9日現在）。また、2009年7月8日に世界保健機関（WHO）において事前認定（pre-qualification）を取得している。

外国の添付文書として、オーストラリアの添付文書の原文および和訳を1.6.1に、企業中核データシート（CCDS）の原文を1.6.2に示す。

本剤に免疫賦活剤として添加されている3-脱アシル化-4'-モノホスホリルリピッドA（MPL）は、GlaxoSmithKline Biologicals（GSK Biologicals）社のB型肝炎ワクチンFendrix®にも本剤と同量［1回接種量（0.5mL）あたり50μg］添加されている。Fendrix®は年齢15歳以上の腎不全患者（血液透析前および血液透析中の患者）におけるB型肝炎ウイルス感染予防の適応で、欧州において承認されている。

また、本剤にアジュバントとして添加されている水酸化アルミニウムは、外国において、GSK Biologicals社のワクチンを含む数多くの種類のワクチンに含有されており、それらの製品は承認され市販されている（モジュール2.3.A.3.1.2.参照）。

1.6.1. オーストラリア添付文書の原文および和訳

CERVARIX® PRODUCT INFORMATION

Human Papillomavirus Vaccine Types 16 and 18
(Recombinant, AS04 adjuvanted)

DESCRIPTION

CERVARIX contains recombinant C-terminally truncated L1 proteins from human papillomavirus (HPV) type-16 and type-18 each assembled as virus-like particles (VLPs).. The HPV-16 and HPV-18 L1 antigens are prepared by recombinant DNA technology using a Baculovirus expression system in *Trichoplusnia ni* cells.

HPV-16 and HPV-18 L1 antigens in CERVARIX are adjuvanted with AS04. This AS04 adjuvant system comprises aluminium hydroxide ($Al(OH)_3$) and 3-*O*-desacyl-4'-monophosphoryl lipid A (MPL). The MPL within AS04 enhances the initiation of the immune response through the activation of innate immunity, leading to an improved cellular and humoral adaptive immune response.

Each 0.5ml dose of CERVARIX contains 20 micrograms each of HPV-16 L1 and HPV-18 L1 proteins, 0.5 milligrams of $Al(OH)_3$ and 50 micrograms of MPL. CERVARIX also contains sodium chloride (NaCl) 4.4 mg, sodium phosphate - monobasic ($NaH_2PO_4.2\ H_2O$) 624 micrograms and water for injection as excipients. CERVARIX does not contain a preservative.

PHARMACOLOGY

Epidemiological evidence confirms that persistent infection with oncogenic (high-risk) HPV types is the primary cause of cervical cancer and most precursor lesions. Persistent infection with at least one oncogenic HPV type is a necessary causal factor for pre-cancerous high-grade cervical epithelial abnormalities, for example, cervical intraepithelial neoplasia (CIN).

Of the several known oncogenic HPV types, HPV types-16 and -18 are the two most prevalent; worldwide, they are responsible for approximately 70% of invasive cervical cancers and approximately 50% of CIN grades 2 or 3.

Depending on the geographical region, a further 20% of invasive cervical cancer may be caused by seven HPV-16 or HPV-18 phylogenetically-related types that have similar biological properties. The phylogenetically-related types to HPV-16 are HPV-31, -33, -52, -58, -35, and the related types to HPV-18 are HPV-45 and -59.

Mechanism of action

CERVARIX is a recombinant vaccine prepared from VLPs of the major L1 protein of HPV types 16 and 18. Since VLPs contain no viral DNA, they cannot infect cells or reproduce. Animal studies suggest that the efficacy of VLPs is largely mediated by the development of a humoral immune response and cell-mediated immunity.

Transudation of anti-HPV IgG antibodies from the serum to the cervical mucosa is thought to be the primary mechanism of protection against persistent oncogenic HPV infection, the necessary cause of cervical cancer.

CERVARIX is adjuvanted with AS04. In clinical trials CERVARIX adjuvanted with AS04 compared to the same antigens adjuvanted with aluminium hydroxide alone showed:

- significantly higher antibody titres at least 2 fold higher (at all time points analysed up to 4 years after first dose);
- significantly higher functional antibody titres (analysed up to 4 years after first dose);
- B cell memory frequency approximately 2 fold higher (at all time points analysed up to 2 years after first dose).

CLINICAL STUDIES

Vaccine Efficacy

The efficacy of CERVARIX is being assessed in 2 controlled, double-blind, randomised Phase II and III clinical studies (HPV-001/007 and HPV-008) that included a total of 19,778 women aged 15 to 25 years. Both of these studies are ongoing.

Clinical trial HPV-001/007 is an ongoing study conducted in North America and Latin America. Study entry criteria were: negative for oncogenic HPV DNA (HPV-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 and 68) in cervical samples, seronegative for HPV-16 and HPV-18 antibodies and normal cytology. These characteristics are representative of a population unlikely to have been exposed to oncogenic HPV types prior to vaccination ("oncogenic HPV-naive").

Clinical trial HPV-008 is an on-going study conducted in North America, Latin America, Europe, Asia Pacific and Australia. Pre-vaccination samples were collected for oncogenic HPV DNA (HPV-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 and 68) testing and serum testing for HPV-16 and HPV-18 antibodies. Women were vaccinated regardless of baseline cytology and HPV status. These characteristics are representative of a "general population" including women exposed to HPV infection prior to vaccination.

Subjects initially infected with a particular HPV type were not eligible for the efficacy assessment of that type.

The primary endpoints in study HPV-001/007 are incident HPV-16 and/or HPV-18 infections.

The primary endpoint in study HPV-008 is HPV-16 or HPV-18 related CIN2+.

In both studies the following endpoints were evaluated:

- CIN2+ (cervical intraepithelial neoplasia grade 2 and higher grade lesions)
- CIN1+ (cervical intraepithelial neoplasia grade 1 and higher grade lesions)
- Cytological abnormalities including atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US), low grade squamous intraepithelial lesions (LSIL), high grade squamous intraepithelial lesions (HSIL) and ASC-US of suspected high grade (ASC-H).
- 12 month persistent infection (i.e. at least 2 positive specimens for the same HPV type over approximately a 12-month interval but no negative sample in between)
- 6 month persistent infection (i.e. at least 2 positive specimens for the same HPV type over approximately a 6-month interval but no negative sample in between).

Efficacy against HPV-16/18 in the "oncogenic HPV-naïve" population (Study HPV-001/007)

Efficacy results in the "oncogenic HPV-naïve population" (seronegative by ELISA and HPV DNA negative by PCR in cervical samples at baseline) for virological, cytological and histological endpoints in study HPV-007 (Total Cohort i.e. women who received at least one vaccine dose) through 4.5 years following the first vaccine dose are presented in the tables 1 and 2 below.

Table 1 Vaccine efficacy against incident infection associated with HPV-16 and/or HPV-18 (by PCR, cervical samples) (ATP cohort)

Event type	Group	N	n	% (95% CI)	P-value
Incident infection	CERVARIX	310	1	96.9 (81.3; 99.9)	<0.001
	Placebo	277	28	-	

N = Number of subjects in specific cohort

n = number of cases

Table 2 Vaccine efficacy against persistent infection (by PCR, cervical samples) (ATP cohort), cytological abnormalities (≥ASC-US), and histological endpoints (CIN1+ and CIN2+) associated with HPV-16 and/or HPV-18 (Total cohort)

Event type	Group	N	n	% (95% CI)	P-value
Persistent infection (6-month)*	CERVARIX	311	1	94.3 (63.2; 99.9)	<0.001
	Placebo	287	16	-	
Persistent infection (12-month)*	CERVARIX	311	0	100 (33.6; 100)	0.006
	Placebo	295	7	-	
≥ASC-US**	CERVARIX	357	0	100 (77.6; 100)	<0.001
	Placebo	324	17	-	
CIN1+**	CERVARIX	358	0	100 (<0; 100)	0.236
	Placebo	339	2	-	
CIN2+**	CERVARIX	358	0	100 (<0; 100)	0.238
	Placebo	342	2	-	

*ATP cohort = All women in HPV-007 who received three doses of CERVARIX or placebo in HPV-001, and who were negative for high-risk HPV DNA and seronegative for HPV-16 and HPV-18 at month 0, and negative for HPV-16 and HPV-18 DNA at month 6.

** Total cohort = All women who had received at least one dose of CERVARIX or placebo in HPV-001, and

who had any data available for outcome measurement in HPV-007.

N = Number of subjects in specific cohort

n = number of cases

High efficacy of CERVARIX was maintained for up to 53 months after dose one. With presumed ongoing exposure to HPV infections as observed in the control group, there is no evidence of waning protection in vaccinated women.

In summary, sustained efficacy of the vaccine was demonstrated against HPV-16 and/or HPV-18 persistent infections, as well as against cytological abnormalities and histopathological lesions.

Efficacy against HPV-16/18 in the "general population" including women with current or prior oncogenic HPV infection (Interim analysis of Study HPV-008)

A total of 22% of subjects included in the analysis had abnormal low grade cytology and/or evidence of infection with an oncogenic HPV type at baseline.

The efficacy results which follow are taken from the interim analysis available to date. Efficacy results in the "general population" for histological endpoints in the interim analysis of study HPV-008 (Total Vaccinated Cohort i.e. women who received at least one vaccine dose) are presented in Tables 3, 4 and 5 below.

The planned interim efficacy analysis was triggered when an independent endpoint committee validated a requisite number of events of CIN2+, associated with HPV-16 or HPV-18 in the lesion as detected by PCR. In the pre-specified primary endpoint analysis, the observed vaccine efficacy (VE) against CIN2+ associated with HPV-16 or HPV-18 was statistically significant (VE = 90.4% [53.4%; 99.3], p<0.0001), i.e. 2 cases in the vaccine group versus 21 cases in the control group (see Table 3).

Table 3 Summary of Vaccine Efficacy against CIN2+ associated with HPV-16 or HPV-18 in HPV DNA negative and seronegative subjects at baseline (Total vaccinated cohort*; Pre-specified primary endpoint analysis) – Interim Analysis**

Event Type	Group	N	n	% (97.9% CI*)	P-value
CIN2+	CERVARIX	7788	2	90.4 (53.4; 99.3)	<0.0001
	HAV**	7838	21	-	

*97.9% CI based on Type I error allocated for the interim analysis.

**HAV = Hepatitis A vaccine control group

***Total vaccinated cohort for efficacy included all vaccinated subjects (who received at least one dose) for whom data concerning efficacy endpoint measures were available and who had a normal or low-grade cytology (normal or Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance [ASC-US] or low-grade squamous intraepithelial lesions [LSIL]) at month 0. In addition, subjects were to be HPV DNA negative and seronegative at month 0 for the corresponding HPV type in the analysis.

N = Number of subjects in specific cohort

n = number of cases

Further investigation identified that several of the CIN2+ cases had multiple oncogenic types in the lesion. In 3 of the CIN2+ cases (the 2 cases in the vaccine group and 1 in the control group), another oncogenic HPV type was found in the lesion simultaneously with HPV-16 or HPV-18. In order to distinguish between the HPV type(s) most likely to be responsible for a lesion, from the HPV type(s) only temporally associated, a clinical case assignment was applied. The clinical case assignment considered the HPV types detected by PCR in preceding cytologic samples, in addition to types detected in the lesion. The 2 cases of CIN2+ in the vaccine group showed a co-infection with HPV-58 without evidence of HPV-16 or HPV-18 in any preceding cytology sample or in subsequent LEEP specimens. In both of these cases, infection with HPV-58 was detected at study entry and repeatedly detected during the follow-up period. This additional analysis confirmed that neither HPV-16 or HPV-18 was present in the samples and therefore not the cause of the lesion in the 2 vaccine cases. These 2 cases of CIN2+ were thus excluded from the analysis of vaccine efficacy. The one case in the control group showed a similar pattern, and was also removed from the analysis (see Tables 4 and 5).

Table 4 Summary of Vaccine Efficacy against CIN2+ associated with HPV-16 or HPV-18 in HPV DNA negative and seronegative subjects at baseline (Total vaccinated cohort*; Clinical Case Assignment) – Interim Analysis**

Event Type	Group	N	n	% (97.9% CI*)	P-value
CIN2+	CERVARIX	7788	0	100 (74.2; 100)	<0.0001
	HAV**	7838	20	-	

*97.9% CI based on Type I error allocated for the interim analysis.

**HAV = Hepatitis A vaccine control group

***Total vaccinated cohort for efficacy included all vaccinated subjects (who received at least one dose) for whom data concerning efficacy endpoint measures were available and who had a normal or low-grade cytology (normal or Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance [ASC-US] or low-grade squamous intraepithelial lesions [LSIL]) at month 0. In addition, subjects were to be HPV DNA negative and seronegative at month 0 for the corresponding HPV type in the analysis.

N = Number of subjects in specific cohort

n = number of cases

Table 5 Summary of Vaccine Efficacy against CIN2+ associated with HPV-16/18 in HPV DNA negative subjects at baseline (regardless of initial serostatus) (Total vaccinated cohort, with and without Clinical Case Assignment) – Interim Analysis

Event type	Group	N	n	% (97.9% CI*)	P-value
CIN2+* **	CERVARIX	8293	2	91.6 (60.2; 99.4)	<0.0001
	HAV**	8319	24	-	
CIN2+** **	CERVARIX	8293	0	100 (78.0; 100)	<0.0001
	HAV**	8319	23	-	

*97.9% CI based on Type I error allocated for the interim analysis.

**HAV = Hepatitis A vaccine control group

N = Number of subjects in specific cohort

n = number of cases

*** = Total Vaccinated cohort without Clinical Case Assignment

**** = Total Vaccinated cohort with Clinical Case Assignment

Since the majority of CIN2+ cases in the control group (14/20) resulted from infections which were initially acquired between the first and the third dose, the absence of cases in the vaccine group reflects the onset of a vaccine effect prior to completion of the full vaccination course (Tables 4 & 5).

Table 6 Vaccine efficacy against persistent infection (by PCR, cervical samples), cytological (≥ASC-US) and histological (CIN1+) endpoints associated with HPV-16 and/or HPV-18 in HPV DNA negative and seronegative subjects at baseline – Interim Analysis (Total vaccinated cohort)

Event type	Group	N	n	% (97.9% CI*)	P-value
Persistent infection (6-month)	CERVARIX	6344	38	80.4 (70.4; 87.4)	<0.0001
	HAV***	6402	193	-	-
Persistent infection (12-month)	CERVARIX	3386	11	75.9 (47.7; 90.2)	<0.0001
	HAV	3437	46	-	-
≥ASCUS	CERVARIX	7788	30	82.2 (72.0; 89.2)	<0.0001
	HAV	7837	169	-	-
CIN1+**	CERVARIX	7788	1	96.1 (71.6; 100)	<0.0001
	HAV	7838	26	-	-

*97.9% CI based on Type I error allocated for the interim analysis.

** In 1 additional case of CIN1 (in the control group), an oncogenic HPV type was found in the lesion simultaneously with HPV-16 or HPV-18. Based on a case allocation considering that the HPV type causing the lesion must be detected both in the lesion and in at least one of the two immediately preceding cervical samples, this case was excluded from the analysis of vaccine efficacy.

***HAV = Hepatitis A vaccine control group

N = Number of subjects in specific cohort

n = number of cases

In 51% of the ASC-US cases and 93% of the persistent infection cases by a 12 month definition, the onset of infection was before completion of the full vaccination course.

Efficacy against infection by oncogenic HPV types other than HPV-16 and HPV-18

HPV-16 and HPV-18 are not responsible for all cervical cancers. Other oncogenic HPV types can also cause cervical cancer. Of these, HPV-45 and HPV-31 are the next most prevalent types worldwide. Study HPV-008 assessed persistent infection with the following oncogenic HPV types by PCR; HPV-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 and 68 as a secondary endpoint. Recent studies have shown strong association between persistent infection with oncogenic HPV and high grade abnormalities (CIN 2 / CIN 3).

In the "general population" (the interim analysis of study HPV-008), CERVARIX has shown some efficacy against persistent infection caused by oncogenic HPV types other than HPV-16 and HPV-18. The confidence intervals that follow are 97.9% CI associated with the multiple statistical analyses. Vaccine efficacy against persistent infection (6-month definition) was 36.1% (CI: 0.5; 59.5) for HPV type 31, 59.9% (CI: 2.6; 85.2) for HPV type 45 and 31.6 % (CI: 3.5; 51.9) for HPV-52, which supports cross-protection against these types. Vaccine efficacy against persistent infection (6-month definition) for all 12 oncogenic HPV types combined excluding HPV-16 and HPV-18 was not statistically significant (9.0%; [CI: -5.1; 21.2]).

Table 7: Summary of Vaccine Efficacy against persistent infection (6-month definition) for oncogenic types other than HPV-16 or HPV-18 in HPV DNA negative and seronegative subjects at baseline (Total vaccinated cohort) – interim analysis.

Vaccine Efficacy	
Type*	**Persistent infection (6 months)**
HPV-45	59.9% [CI: 2.6%;85.2%]
HPV-31	36.1% [CI:0.5%;59.5%]
HPV-33	36.5% [CI: <0%; 64.0%]
HPV-52	31.6% [CI: 3.5%;51.9%]
HPV-58	-31.4% [CI: <0%;24.7%]
HPV-HRW**	9.0% [CI: <0%;21.2%]

*The data are presented for the 5 next most prevalent types after HPV-16 and HPV-18 in their decreasing order of prevalence in cervical cancer (with 6.7 % of Cervical Cancer attributed to HPV-45, 2.9 % to HPV-31, 2.6 % to HPV-33; 2.3 % to HPV-52 and 2.2 % to HPV-58)
**HPV-HRW= High-risk (oncogenic) HPV types without HPV-16 or HPV-18: HPV-31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 and 68
CI = 97.9% confidence interval

Furthermore, in the interim analysis of study HPV-008, vaccine efficacy against persistent infection (12-month definition) for all oncogenic HPV types excluding HPV-16 and HPV-18 was 27.1% (CI: 0.5; 46.8). In the majority (92%) of the cases the onset of infection was before completion of the vaccination course. A trend towards higher efficacy was observed in women who received the full vaccination course before being infected (65.1%, CI: <0.0; 92.3).

Immunogenicity

The antibody response to HPV-16 and HPV-18 was measured using a type specific ELISA which was shown to correlate with neutralisation assays (including pseudovirion based assay developed by the US National Cancer Institute). Due to the high efficacy of the vaccine, it has not been possible to establish minimum anti-HPV-16 and anti-HPV-18 antibody levels that protect against clinical disease caused by HPV-16 and/or 18.

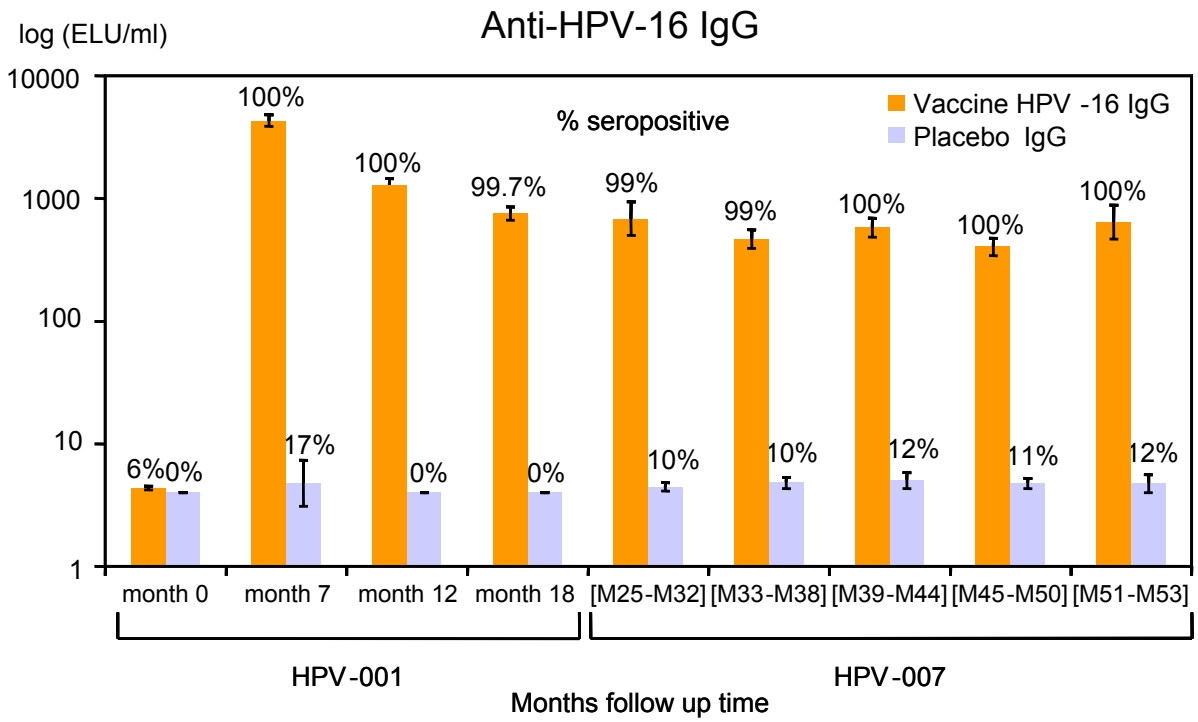
The immunogenicity induced by three doses of CERVARIX has been evaluated in 5,303 female subjects from 10 to 55 years of age.

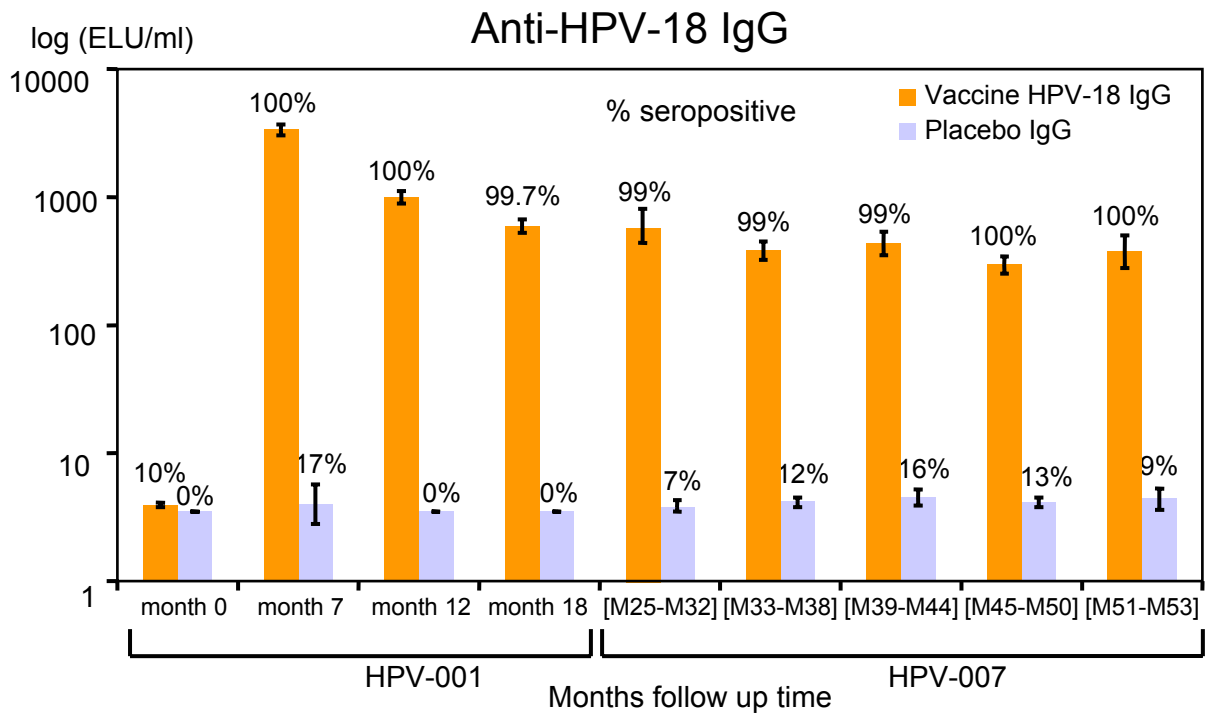
In clinical trials, 99.9% of initially seronegative subjects had seroconverted to both HPV type 16 and 18 one month after the third dose. Vaccine-induced IgG Geometric Mean Titres (GMT) were well above titres observed in women previously infected but who cleared HPV infection (natural infection). Initially seropositive and seronegative subjects reached similar titres after vaccination.

Immunogenicity in women aged 15 to 25 years

The immune response against HPV-16 and HPV-18 was evaluated up to 53 months post dose 1, in study HPV-001/007 in women aged 15 to 25 years at the time of vaccination. Results are presented in Figure 1 below:

Figure 1 Persistence of Anti-HPV-16 and Anti-HPV-18 Antibodies (Binding ELISA) (According To Protocol Cohort for Immunogenicity)





Vaccine-induced IgG Geometric Mean Titres (GMT) for both HPV-16 and HPV-18 peaked at month 7 and then declined to reach a plateau from month 18 up to end of the follow-up (month 53). At the end of the follow-up period, GMTs for both HPV 16 and 18 were still at least 14-fold higher than titres observed in women previously infected but who cleared HPV infection (natural infection). Nevertheless, natural infection antibody levels may not consistently protect against subsequent infections.

In the interim analysis of study HPV-008 ("general population"), immunogenicity at month 7 was similar to the response observed in study HPV-001/007 ("HPV-naive population").

Bridging the efficacy of CERVARIX demonstrated in 15 to 25 year olds to other age groups

In two clinical trials performed in girls and adolescents aged 10 to 14 years, all subjects seroconverted to both HPV type 16 and 18 after the third dose (at month 7) with GMTs at least 2-fold higher compared to women aged 15 to 25 years.

In a clinical study performed in women aged 26 to 55 years, after vaccination, 100% of initially seronegative subjects had seroconverted to both HPV-16 and HPV-18 antigens in all age groups (at month 7) and remained seropositive up to month 18. As observed with other vaccines, the immune response elicited by the vaccine decreases with increasing age. This is not unexpected since this reflects the senescence of the immune system. Furthermore, GMTs remained in the same range or higher as those observed in the

plateau phase of the long term follow up in the efficacy study HPV-001/007 in women aged 15-25 years.

On the basis of immunogenicity data observed in females aged 10 to 14 years and aged 26 to 45 years, the efficacy of Cervarix is inferred from 10 to 45 years.

Immunogenicity in seropositive women
The vaccination of women who were initially seropositive for HPV-16 or HPV-18 or both types has shown that the presence of anti-HPV-16 and/or anti-HPV-18 antibodies from natural infection does not affect the immune response to the HPV-16/18 vaccine.

Immunogenicity in males
To date, the vaccine has not been evaluated in males.

INDICATIONS

CERVARIX is indicated in females from 10 to 45 years of age for the prevention of cervical cancer by protecting against incident and persistent infections, cytological abnormalities including atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US) and cervical intraepithelial neoplasia (CIN), CIN 1 and pre-cancerous lesions (CIN 2 and CIN 3) caused by human papillomavirus types 16 and 18. Immunogenicity studies have been conducted in females aged 10 to 14 years and 26 to 45 years to link efficacy in females aged 15 to 25 years to other populations.

CONTRAINDICATIONS

CERVARIX should not be administered to subjects with known hypersensitivity to any component of the vaccine (*See Description)*.

PRECAUTIONS

As with other vaccines, the administration of CERVARIX should be postponed in subjects suffering from acute severe febrile illness. However, the presence of a minor infection, such as a cold, should not result in the deferral of vaccination.

It is good clinical practice to precede vaccination by a review of the medical history (especially with regard to previous vaccination and possible occurrence of undesirable events) and a clinical examination.

As with all injectable vaccines, appropriate medical treatment and supervision should

always be readily available in case of a rare anaphylactic event following the administration of the vaccine.

As for other vaccines administered intramuscularly, CERVARIX should be given with caution to individuals with thrombocytopenia or any coagulation disorder since bleeding may occur following an intramuscular administration to these subjects.

CERVARIX should under no circumstances be administered intravascularly or intradermally.

No data are available on subcutaneous administration of CERVARIX.

As with any vaccine, a protective immune response may not be elicited in all vaccinees.

CERVARIX is a prophylactic vaccine. CERVARIX is not intended to be a treatment for persistent infection or for HPV-related lesions present at the time of vaccination. CERVARIX is not intended to prevent progression of established HPV-related lesions present at the time of vaccination.

HPV-16 and HPV-18 are not responsible for all cervical cancers (*see Clinical Studies).* Other oncogenic HPV types can also cause cervical cancer. HPV infections and related clinical outcomes due to these other oncogenic types may not be prevented by vaccination.

Vaccination is primary prevention and is not a substitute for regular cytological screening (secondary prevention) or for precautions against exposure to HPV and sexually transmitted diseases.

There are no data on the use of CERVARIX in subjects with impaired immune responsiveness such as HIV infected patients or patients receiving immunosuppressive treatment. For these individuals an adequate immune response may not be elicited.

Duration of protection has not been established. Limited data support protective efficacy for 4.5 years after the first dose. Long-term studies are ongoing to establish the duration of protection.

Effects on Fertility

Fertility was not affected in female rats given double the clinical dose of CERVARIX by intramuscular administration 30 days prior to mating.

Use in Pregnancy (Category B2)

Specific studies of the vaccine in pregnant women were not conducted. Pregnancy testing was performed prior to each vaccine administration and vaccination was discontinued in case of a positive pregnancy test. In all clinical trials, subjects were instructed to take precautions to avoid pregnancy until 2 months after the last vaccination. During prelicensure clinical development, a total of 1,737 pregnancies (n = 870 for CERVARIX) were reported. The proportions of pregnant subjects who experienced specific outcomes (e.g., normal infant, abnormal infants including congenital anomalies, premature birth, and spontaneous abortion), were similar between treatment groups. Sub-analyses were conducted to describe pregnancy outcomes in 415 women (n = 210 for CERVARIX) who had their last menstrual period within 30 days prior to, or 45 days after a vaccine dose. The majority of subjects gave birth to normal infants (9.4% of pregnancies were ongoing at the time of the analysis). Apart from elective procedures, spontaneous abortion was next in frequency, reported in a total of 8.9% of subjects: 11% for CERVARIX, 5.7% for Hepatitis A Vaccine control, and 13.8% for placebo. The background rate of spontaneous abortion in individuals who are known to be pregnant has been reported to be 13-16%. These data are insufficient to recommend use of CERVARIX during pregnancy. Vaccination should therefore be postponed until after pregnancy.

The effect of CERVARIX on embryo-foetal, peri-natal and post-natal survival and development has not been prospectively evaluated in clinical trials.

No adverse effects on embryofetal development, parturition or postnatal development were observed in pregnant rats that received double the clinical dose of vaccine on 4 occasions during gestation.

Use in Lactation

CERVARIX should only be used during breast-feeding when the possible advantages outweigh the possible risks.

The effect on breastfed infants of the administration of CERVARIX to their mothers has not been evaluated in clinical studies.

Serological data suggest a transfer of anti-HPV-16 and anti-HPV-18 antibodies via the milk during the lactation period in rats. However, it is unknown whether vaccine-induced antibodies are excreted in human breast milk.

Genotoxicity

The genotoxic potential of CERVARIX has not been investigated. The adjuvant substance MPL has been tested for genotoxicity in a series of *in vitro* assays (bacterial mutation and

chromosomal aberration) and an *in vivo* rat micronucleus test. Under the condition of these assays, MPL did not cause genetic damage.

Carcinogenicity
The carcinogenic potential of CERVARIX has not been investigated.

Ability to perform tasks that require judgement, motor or cognitive skills
No studies on the effects on the ability to drive or use machines have been performed.

Interactions

Use with other vaccines
There are no data on concomitant administration of CERVARIX with hepatitis B vaccine, varicella vaccine and dTpa vaccine. If CERVARIX is to be given at the same time as another injectable vaccine, the vaccines should always be administered at different injection sites.

Use with hormonal contraceptive
In clinical studies, approximately 60% of women who received CERVARIX used hormonal contraceptives. There is no evidence that the use of hormonal contraceptives has an impact on the efficacy of CERVARIX.

Use with systemic immunosuppressive medications
As with other vaccines it may be expected that in patients receiving immunosuppressive treatment, an adequate response may not be elicited.

ADVERSE REACTIONS

In total approximately 45,000 doses of CERVARIX were administered to approximately 16,000 subjects aged 10 – 68 years. These subjects were followed to assess the safety of the vaccine.

Adverse reactions occurring after vaccination during these studies were reported. The most common reaction observed after vaccine administration was injection site pain which occurred after 78% of all doses. The majority of these reactions were of mild to moderate severity and were not long lasting.

The following table summarises data from seven pivotal studies for solicited local and general symptoms reported during a 7-day follow-up period after vaccination.

Table 8 Pooled safety analysis: Incidence of solicited local and general symptoms reporting during the 7-day (Days 0-6) post-vaccination period following all doses (Total vaccinated cohort)

		CERVARIX		ALU		HAV360		HAV720	
Symptom	**Type**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
Solicited local symptoms									
Pain	All	22806	78.0	4485	52.5	3059	41.3	8750	58.9
	Grade 3	22806	6.3	4485	3.4	3059	0.8	8750	1.8
Redness (mm)	All	22806	29.6	4485	10.6	3059	13.7	8750	16.0
	>50	22806	0.6	4485	0.0	3059	0.1	8750	0.0
Swelling (mm)	All	22806	25.8	4485	8.2	3059	8.6	8750	10.1
	>50	22806	1.1	4485	0.0	3059	0.2	8750	0.2
Solicited general symptoms									
Fatigue	All	22802	33.1	4481	22.8	3058	24.6	8751	35.3
	Grade 3	22802	1.5	4481	1.2	3058	1.1	8751	1.3
Gastrointestinal symptoms	All	22802	12.9	4481	11.6	3058	11.3	8751	14.0
	Grade 3	22802	0.7	4481	0.7	3058	0.8	8751	0.7
Headache	All	22802	29.5	4481	25.9	3058	25.4	8751	30.8
	Grade 3	22802	1.6	4481	1.2	3058	1.6	8751	1.4
Arthralgia	All	21222	10.2	2916	7.6	3058	9.3	8751	8.6
	Grade 3	21222	0.4	2916	0.2	3058	0.2	8751	0.3
Myalgia	All	21222	28.1	2916	9.9	3058	17.1	8751	26.5
	Grade 3	21222	1.4	2916	0.2	3058	0.5	8751	0.6
Fever (Axillary)	All	22802	5.1	4481	5.2	3058	6.8	8751	4.6

(°C)	>39°C	22802	0.2	4481	0.2	3058	0.6	8751	0.1
Rash	All	22802	3.8	4481	2.7	3058	2.6	8751	3.6
	Grade 3	22802	0.1	4481	0.0	3058	0.1	8751	0.1

CERVARIX group (Studies HPV-001, 008 subset, -012, -013, -014, -015 subset and -016: girls and women 10 years and above)

ALU = $Al(OH)_3$ control group (Studies HPV-001 and -015 subset; adolescent girls and women 15 years and above)

HAV360 = Hepatitis A control group containing 360 EU hepatitis A antigen per dose (Study HPV-013; girls 10-14 years of age)

HAV720 = Hepatitis A control group containing 720 EU hepatitis A antigen per dose (Study HPV-008 subset; adolescent girls and women 15-25 years of age)

N=number of documented doses

% = percentage of doses followed by at least one type of symptom

Grade 3 Pain: Spontaneously painful (HPV-001) or Pain that prevents normal activity (HPV-008, HPV-012, HPV-013, HPV-014, HPV-015 and HPV-016)

Other events

Other adverse reactions considered as being at least possibly related to vaccination have been categorised by frequency.

Frequencies are reported as:
Very common (≥1/10)
Common (≥1/100 to <1/10)
Uncommon (≥1/1,000 to ≤1/100)
Rare (≥1/10,000 to, ≤1/1,000)

Infections and infestations:
Uncommon: upper respiratory tract infection

Nervous system disorders:
Very common: headache
Uncommon: dizziness

Gastrointestinal disorders:
Common: gastrointestinal including nausea, vomiting, diarrhoea and abdominal pain

Skin and subcutaneous tissue disorders:
Common: itching/pruritus, rash, urticaria

Musculoskeletal and connective tissue and bone disorders:
Very common: myalgia
Common: arthralgia

General disorders and administration site conditions:
Very common: injection site reactions including pain, redness, swelling; fatigue
Common: fever (≥38°C)
Uncommon: other injection site reactions such as induration, local paraesthesia

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Dosage

The primary vaccination course consists of three doses.

The recommended vaccination schedule is 0, 1, 6 months. If flexibility in the vaccination schedule is necessary, the second dose can be administered between 1 month and 2.5 months after the first dose.

The necessity for a booster dose has yet to be established *(see "Clinical Studies")*.

Method of administration

CERVARIX is for intramuscular injection in the deltoid region *(see "Precautions", "Drug Interactions")*.

The content of the syringe/vial should be inspected visually both before and after shaking for any foreign particulate matter and/or abnormal physical appearance prior to administration.

In the event of either being observed, discard the vaccine.

The vaccine should be well shaken before use.

CERVARIX syringe or vials are for single use in a single patient only. Any unused product of waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

Overdosage

No case of overdose has been reported. In the event of overdosage, please contact the Poisons Information Centre on 13 11 26.

STORAGE

CERVARIX must be stored at +2°C to +8°C. DO NOT FREEZE, discard if vaccine has been frozen. The vaccine should be stored in the original package in order to protect from light.

In case of temporary storage of the vaccine outside refrigerator, experimental data have shown that the vaccine is stable when stored at temperatures up to 37°C for 1 week. These data are not recommendations for storage.

The shelf life of CERVARIX is three (3) years from the date of manufacture at temperatures of +2°C to +8°C. The expiry date of the vaccine is indicated on the label and packaging.

PRESENTATIONS

CERVARIX is presented as a turbid white suspension. Upon storage, a fine white deposit with a clear colourless supernatant can be observed. This does not constitute a sign of deterioration.

CERVARIX is presented as

- 0.5 ml of suspension in a pre-filled syringe (type I glass) with a plunger stopper (rubber butyl) with or without needles in pack sizes of 1 and 10, or
- 0.5 ml of suspension in vial (type I glass) with a stopper (rubber butyl) in pack sizes of 1, 10 and 100.

Not all pack sizes may be marketed.

MANUFACTURER:

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut, 89
1330 Rixensart
Belgium

DISTRIBUTED IN AUSTRALIA BY:

GlaxoSmithKline Australia Pty Ltd
1061 Mountain Highway
Boronia VIC 3155

This document was approved by the Therapeutic Goods Administration on 16 May 2007.

Issue Number: 1

®CERVARIX is a registered trademark of the GlaxoSmithKline group of companies

CERVARIX®製品情報

ヒトパピローマウイルス 16 型および 18 型ワクチン
（遺伝子組換え、AS04 アジュバント）

性状

CERVARIX は、それぞれ会合してウイルス様粒子（VLP）を形成するヒトパピローマウイルス（HPV）16 型および 18 型の組換え C 末端切断 L1 蛋白を含有する。HPV-16 型および HPV-18 型 L1 型抗原は、イラクサギンウワバ細胞内のバキュロウイルス発現系を用い、組換え DNA 技術により製造する。

CERVARIX の HPV-16 型および HPV-18 型 L1 抗原には AS04 アジュバントシステムが添加される。この AS04 アジュバントシステムは、水酸化アルミニウム（$Al(OH)_3$）と 3-脱アシル化-4'-モノホスホリルリピッド A（MPL）からなる。AS04 中の MPL は、自然免疫を活性化させ免疫応答開始を促し、結果的に細胞性および液性免疫応答を高める。

CERVARIX は 1 回接種量 0.5mL 中に HPV-16 型 L1 蛋白 20μg、HPV-18 型 L1 蛋白 20μg、$Al(OH)_3$ 0.5mg、MPL 50μg を含有する。添加剤として、塩化ナトリウム（NaCl）4.4mg、リン酸二水素ナトリウム（$NaH_2PO_4 \cdot 2\,H_2O$）624μg および注射用水を含む。保存剤は無添加である。

薬効薬理

疫学データから、癌原性（ハイリスク）HPV 型の持続感染が、子宮頸癌および前駆病変の主要原因であることが確認されている。少なくとも 1 つの癌原性 HPV 型に持続感染することが前癌状態のハイグレード子宮頸部上皮異常、たとえば子宮頸部上皮内腫瘍（CIN）の発症に必要な要因である。

複数の癌原性 HPV 型が知られているが、その中でも HPV-16 型および HPV-18 型の 2 型が最も頻度が高い、また、全世界の浸潤性子宮頸癌の約 70%、CIN グレード 2 または 3 の約 50%で認められている。

地域によっても異なるが、浸潤性子宮頸癌のさらに 20%が、HPV-16 または HPV-18 と系統発生的に関連があり生物学的な特性が似ている 7 つの型に起因している。系統発生的に HPV-16 と関連があるのは HPV-31、HPV-33、HPV-52、HPV-58 および HPV-35 であり、HPV-18 と関連があるのは HPV-45 および HPV-59 である。

作用機序

CERVARIX は、HPV-16 型および HPV-18 型の主要 L1 蛋白の VLP から製造する遺伝子組換えワクチンである。VLP はウイルス DNA を含有しないため、細胞への感染や複製は起こらない。動物での試験により、VLP の有効性には液性免疫応答の発現および細胞性免疫の成立が大きく関与すると示唆される。

血清から頸管粘膜への HPV IgG 抗体の滲出が、癌原性 HPV 型による持続感染（子宮頸癌の発症に必要な要因）防御の主要な機序と考えられる。

CERVARIX は AS04 アジュバント複合体を添加して製剤化する。臨床試験で AS04 アジュバントを添加した CERVARIX と水酸化アルミニウムアジュバントを単独に添加した同一抗原と比較したところ、次のような結果が得られた。

- 抗体価が 2 倍以上と有意に高かった（初回接種から 4 年後までの全解析時点）。
- 機能性抗体価が有意に高かった（初回接種から 4 年後までの解析）。
- 記憶 B 細胞の誘導頻度が約 2 倍であった（初回接種から 2 年後までの全解析時点）。

臨床試験成績

ワクチンの有効性

CERVARIX の有効性は 2 件の二重盲検、無作為化、第Ⅱ相および第Ⅲ相、比較対照試験（HPV-001/007 および HPV-008）で評価されており、年齢 15～25 歳の女性合計 19,778 例を組み入れている。両試験とも現在実施中である。

HPV-001/007 試験は、北米およびラテンアメリカで実施中の臨床試験である。選択基準は、子宮頸部標本で癌原性 HPV DNA（HPV-16、-18、-31、-33、-35、-39、-45、-51、-52、-56、-58、-59、-66、-68）が陰性、HPV-16 および HPV-18 の血清抗体が陰性、細胞診が正常とした。これらの集団の特性は、ワクチン接種前に癌原性 HPV 型に感染した可能性が低い集団（「癌原性 HPV 未感染者」）を示すものである。

HPV-008 試験は北米、ラテンアメリカ、欧州、アジアおよびオーストラリアで実施中の臨床試験である。ワクチン接種前に子宮頸部標本を採取して、癌原性 HPV の DNA（HPV-16、-18、-31、-33、-35、-39、-45、-51、-52、-56、-58、-59、-66、-68）の有無を調べ、また血清中の抗 HPV-16 抗体および抗 HPV-18 抗体を検査した。ベースライン時の細胞診所見および HPV の状況を問わずにワクチンを接種した。これらの集団の特性は、ワクチン接種前にすでに HPV に感染した経験のある女性を含む「一般集団」を示すものである。

なお、すでに特定の HPV 型に感染していた被験者は、当該 HPV 型に対する有効性評価の対象からは除外された。

HPV-001/007 試験の主要評価項目は HPV-16 および/または HPV-18 の一時感染である。また HPV-008 試験の主要評価項目は HPV-16 または HPV-18 に起因する CIN2+である。

下記の評価項目については、両試験で評価した。

- CIN2+（子宮頸部上皮内腫瘍グレード 2 以上の病変）
- CIN1+（子宮頸部上皮内腫瘍グレード 1 以上の病変）
- 細胞学的異常（意義不明型異型扁平上皮細胞［ASC-US］、軽度子宮扁平上皮内病変［LSIL］、高度子宮扁平上皮内病変［HSIL］および高度が疑われる ASC-US［ASC-H］）
- 12 ヵ月間の持続感染（約 12 ヵ月間に少なくとも 2 標本が同型の HPV について陽性で、その間の標本で陰性結果がない）
- 6 ヵ月間の持続感染（約 6 ヵ月間に少なくとも 2 標本が同型の HPV について陽性で、その間の標本で陰性結果がない）

「癌原性 HPV 未感染」集団における HPV-16/18 に対する有効性（HPV-001/007 試験）

HPV-007 試験の「癌原性 HPV 未感染集団」（ベースライン時の子宮頸部標本が ELISA で血清抗体陰性かつ PCR により HPV DNA が陰性）における、1 回目ワクチン接種から 4.5 年間のウイルス学的、細胞学的および組織学的評価項目に対する有効性の結果（総コホート集団、1 回以上のワクチン接種を受けた女性）を表 1 および表 2 に示す。

表 1 HPV-16 および/または HPV-18 による一時感染（子宮頸部標本の PCR）に対するワクチンの有効性（ATP コホート）

イベント	群	N	n	% (95% CI)	P 値
一時感染	CERVARIX	310	1	96.9 (81.3; 99.9)	<0.001
	プラセボ	277	28	-	

N = 特定のコホートでの被験者数

n = 例数

表 2 HPV-16 および/または HPV-18 による持続感染（子宮頸部標本の PCR）（ATP コホート）、細胞学的異常（ASC-US 以上）および組織学的評価項目（CIN1+および CIN2+）に対するワクチンの有効性（総コホート）

イベント	群	N	n	% (95% CI)	P 値
持続感染(6 ヵ月)*	CERVARIX	311	1	94.3 (63.2; 99.9)	<0.001
	プラセボ	287	16	-	
持続感染(12 ヵ月)*	CERVARIX	311	0	100 (33.6; 100)	0.006
	プラセボ	295	7	-	
≥ASC-US**	CERVARIX	357	0	100 (77.6; 100)	<0.001
	プラセボ	324	17	-	
CIN1+**	CERVARIX	358	0	100 (<0; 100)	0.236
	プラセボ	339	2	-	
CIN2+**	CERVARIX	358	0	100 (<0; 100)	0.238
	プラセボ	342	2	-	

*ATP コホート = HPV-001 試験で CERVARIX あるいはプラセボの 3 回の接種を完了し、0 ヵ月目のハイリスク型の HPV DNA が陰性および HPV-16 および HPV-18 の血清抗体が陰性かつ 6 ヵ月目の HPV-16 および HPV-18 DNA が陰性であった HPV-007 試験の全ての女性

** 総コホート = HPV-001 試験で少なくとも 1 回以上の CERVARIX あるいはプラセボの接種を受け、HPV-007 試験で評価可能なデータが得られている全ての女性

N = 特定のコホートでの被験者数

n = 例数

CERVARIX は 1 回目接種から 53 ヵ月後まで高い有効性を維持していた。対照群でみられた HPV 感染の曝露状態が継続していると仮定して、ワクチンを接種した女性では予防効果が低下することはなかった。

以上のように、HPV-16 および/または HPV-18 の持続感染、細胞学的異常および組織病理学的病変に対しても、本ワクチンの持続的な有効性が確認された。

試験参加前または現在に癌原性 HPV に感染している女性を含む「一般集団」における HPV-16/18 に対する有効性（HPV-008 試験の中間解析）

解析対象例の 22%は、ベースライン時に軽度の細胞診異常および/または癌原性 HPV 型の感染が確認されていた。

以下は有効性の中間解析でこれまでに得られた結果である。HPV-008 試験の中間解析で、「一般集団」での組織学的評価項目に対する有効性の結果（総ワクチン接種コホート、1 回以上のワクチン接種を受けた女性）を表 3、表 4 および表 5 に示す。

PCR による検査により HPV-16 または HPV-18 に起因する病変が CIN2+であった症例が、独立エンドポイント委員会により必要例数に達したと判断されたときに、計画された有効性の中間解析を行った。事前に規定された主要評価項目の解析において、HPV-16 または HPV-18 に起因する CIN2+はワクチン接種群で 2 例に対し対照群では 21 例で統計的に有意なワクチンの有効性（VE）が得られた（VE＝90.4%［53.4%～99.3%］、p＜0.0001）（表 3）。

表 3　ベースライン時に HPV DNA 陰性かつ血清抗体陰性の被験者における HPV-16 または HPV-18 に起因する CIN2+に対するワクチンの有効性のまとめ（総ワクチン接種コホート*；事前に規定した主要評価項目の解析）—中間解析**

イベント	群	N	n	% (97.9% CI*)	P 値
CIN2+	CERVARIX	7788	2	90.4 (53.4; 99.3)	<0.0001
	HAV**	7838	21	-	

*97.9% CI は中間解析での第一種の過誤を考慮した.

**HAV = 対照 A 型肝炎ワクチン

***総ワクチン接種コホートはワクチンを 1 回以上接種した被験者のうち、有効性の評価が可能で、0 ヵ月目に細胞診が正常または軽度異常(意義不明異型扁平上皮細胞（ASC-US）または軽度扁平上皮内病変（LSIL）)、分析対象の HPV 型に関し HPV DNA 陰性かつ血清抗体陰性であった被験者

N = 特定のコホートでの被験者数

n = 例数

なお、病変内を詳細に調査したところ、CIN2+症例の数例で複数の癌原性 HPV 型が検出された。すなわち CIN2+3 例（ワクチン接種群 2 例および対照群 1 例）では HPV-16 または HPV-18 に加え、他の癌原性 HPV 型のひとつが同時に病変内に検出された。病変の原因である可能性がもっとも高い HPV 型と、単に一時的に存在している HPV 型とを区別するため HPV 型判定アルゴリズムを適用した。この判定では病変内に検出された HPV 型と前回の細胞診の標本から PCR で検出された HPV 型を検討した。その結果、ワクチン接種群の 2 例は前回の細胞診の標本あるいはその後の LEEP 標本でも HPV-16 あるいは HPV-18 は検出されなかったが HPV-58 の重複感染が認められていた。2 例のいずれの症例も試験参加時点で HPV-58 の感染が検出されており、追跡調査期間中にも繰り返し検出されていた。この追加解析によって標本中には HPV-16 あるいは HPV-18 が存在しないことが確認され、ワクチン接種群の 2 例は HPV-16 または HPV-18 が病変の原因でないことが判明した。したがって 2 例の CIN2+症例はワクチンの有効性解析対象から除外することとした。対照群の 1 例でも同様なパターンが示されたため解析対象から除外された（表 4 および表 5）。

表 4　ベースライン時に HPV DNA 陰性かつ血清抗体陰性の被験者における HPV-16 または HPV-18 に起因する CIN2+に対するワクチンの有効性のまとめ（総ワクチン接種コホート*；HPV 型判定アルゴリズム）—中間解析**

イベント	群	N	n	% (97.9% CI*)	P 値
CIN2+	CERVARIX	7788	0	100 (74.2; 100)	<0.0001
	HAV**	7838	20	-	

*97.9% CI は中間解析での第一種の過誤を考慮した.

**HAV = 対照 A 型肝炎ワクチン

***総ワクチン接種コホートはワクチンを 1 回以上接種した被験者のうち、有効性の評価が可能で、0 ヵ月目に細胞診が正常または軽度異常(意義不明異型扁平上皮細胞（ASC-US）または軽度扁平上皮内病変（LSIL）)、分析対象の HPV 型に関し HPV DNA 陰性かつ血清抗体陰性であった被験者

N = 特定のコホートでの被験者数

n = 例数

表 5　ベースライン時に HPV DNA 陰性の被験者（開始時の血清抗体の状態に関係しない）における HPV-16/18 に起因する CIN2+に対するワクチンの有効性のまとめ（総ワクチン接種コホート*；HPV 型判定アルゴリズムの適用の有無別）—中間解析**

イベント	群	N	n	% (97.9% CI*)	P 値
CIN2+***	CERVARIX	8293	2	91.6 (60.2; 99.4)	<0.0001
	HAV**	8319	24	-	
CIN2+****	CERVARIX	8293	0	100 (78.0; 100)	<0.0001
	HAV**	8319	23	-	

*97.9% CI は中間解析での第一種の過誤を考慮した.

**HAV = 対照 A 型肝炎ワクチン

N = 特定のコホートでの被験者数

n = 例数

*** = HPV 型判定アルゴリズムを適用しない総ワクチン接種コホート

**** = HPV 型判定アルゴリズムを適用する総ワクチン接種コホート

対照群における CIN2+症例の大部分（20 例中 14 例）は、1 回目接種から 3 回目接種の間で初回の感染を認めており、ワクチン接種群ではそのような症例がなかったことは、全てのワクチン接種が完了する前には、本ワクチンの有効性が発現していたことを表している（表 4 および表 5）。

表 6　ベースライン時に HPV DNA 陰性かつ血清抗体陰性の被験者における HPV-16 および/または HPV-18 による持続感染（子宮頸部標本の PCR による）、細胞学的異常（ASC-US 以上）および組織学的評価項目（CIN1+）に対するワクチンの有効性－中間解析（総ワクチン接種コホート）

イベント	群	N	n	% (97.9% CI*)	P 値
持続感染(6 ヵ月)	CERVARIX	6344	38	80.4 (70.4; 87.4)	<0.0001
	HAV***	6402	193	-	-

持続感染（12ヵ月)	CERVARIX	3386	11	75.9 (47.7; 90.2)	<0.0001
	HAV	3437	46	-	-
≥ASCUS	CERVARIX	7788	30	82.2 (72.0; 89.2)	<0.0001
	HAV	7837	169	-	-
CIN1+**	CERVARIX	7788	1	96.1 (71.6; 100)	<0.0001
	HAV	7838	26	-	-

*97.9% CI は中間解析での第一種の過誤を考慮した.

**対照群で CIN 1 と判定された 1 例において、病変中に HPV-16 または HPV-18 と他の癌原性 HPV が検出された。直近の２つの子宮頸部標本のうち少なくとも１つの標本と病変から検出された HPV の型が、その病変の原因の HPV と考えるアルゴリズムに基づき、この症例はワクチンの有効性の解析から除外された。

***HAV = 対照 A 型肝炎ワクチン

N = 特定のコホートでの被験者数

n = 例数

ASC-US の症例のうち 51%および 12 ヵ月定義による持続感染の症例の 93%は初回感染の時期が全てのワクチン接種を完了する前であった。

HPV-16 および HPV-18 以外の癌原性 HPV 型感染に対する有効性

HPV-16 型および HPV-18 型が子宮頸癌の原因のすべてではない。他の癌原性 HPV 型も子宮頸癌の原因となりうる。世界中で子宮頸癌の原因となる頻度が HPV-16 および HPV-18 に次いで高いのは HPV-45 および HPV-31 である。したがって、HPV-008 試験では副次的評価項目として、HPV-16、-18、-31、-33、-35、-39、-45、-51、-52、-56、-58、-59、-66、-68 型に起因する持続感染を PCR を用いて評価した。最近の研究では癌原性 HPV に起因する持続感染とハイグレード異常（CIN2/CIN3）との間に強い相関が認められている。

一般集団（HPV-008 試験の中間解析）では、CERVARIX は HPV-16 および HPV-18 以外の癌原性 HPV 型に起因する持続感染に対しても一部で有効性を示している。以下の統計解析における信頼区間 CI は 97.9%を示す。持続感染（6 ヵ月定義）に対するワクチンの有効性は、HPV-31 型で 36.1%（CI：0.5～59.5）、HPV-45 型で 59.9%（CI：2.6～85.2）、HPV-52 型で 31.6%（CI：3.5～51.9）でこれらの HPV 型に対する交差予防効果が存在することを裏付けている。HPV-16 および HPV-18 を除く 12 個すべての癌原性 HPV 型に起因する持続感染（6 ヵ月定義）に対するワクチンの有効性は、統計学的に有意ではなかった（9.0%、CI：-5.1～21.2）。

表 7　ベースライン時に HPV DNA 陰性かつ血清抗体陰性の被験者における HPV-16 または HPV-18 以外の癌原性 HPV 型に起因する持続感染（6 ヵ月定義）に対するワクチンの有効性のまとめ（総ワクチン接種コホート）―中間解析

有効性	
HPV 型*	**持続感染（6 ヵ月定義）**
HPV-45	59.9% [CI: 2.6%;85.2%]
HPV-31	36.1% [CI:0.5%;59.5%]
HPV-33	36.5% [CI: <0%; 64.0%]
HPV-52	31.6% [CI: 3.5%;51.9%]
HPV-58	-31.4% [CI: <0%;24.7%]
HPV-HRW**	9.0% [CI: <0%;21.2%]

*データは子宮頸癌の原因となる頻度が HPV-16 および HPV-18 に次いで高い 5 種類を頻度が高い順に表す (子宮頸癌の頻度:HPV-45 は 6.7 % , HPV-31 は 2.9 %, HPV-33 は 2.6 %, HPV-52 は 2.3 % , HPV-58 は 2.2 %).
**HPV-HRW= HPV-16 あるいは HPV-18 以外のハイリスク型（癌原性） HPV 型: HPV-31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 および 68
CI = 97.9% 信頼区間

さらに HPV-008 試験の中間解析において、HPV-16 および HPV-18 を除いた他のすべての癌原性 HPV 型に起因する持続感染（12 ヵ月定義）に対して、ワクチンの有効性は 27.1%（CI：0.5～46.8）であった。感染例の大部分（92%）は、初回感染の時期が全てのワクチン接種が完了する前であった。なお、感染前に全てのワクチン接種が完了した女性では有効性が高くなる傾向がみられた（65.1%、CI：＜0.0～92.3）。

免疫原性

中和アッセイ（米国国立癌研究所が開発した擬似ウイルス粒子法を含む）との強い相関が証明されている型特異的 ELISA を用いて HPV-16 および HPV-18 に対する抗体反応を測定した。ワクチンの有効性が高いために HPV-16 および/または HPV-18 に起因する臨床的な疾患を防御するために必要な最低限の抗 HPV-16 抗体および抗 HPV-18 抗体のレベルを決めることはできていない。

これまでに CERVARIX を 3 回接種したことにより誘導された免疫原性を 10～55 歳の女性 5,303 例で評価した。

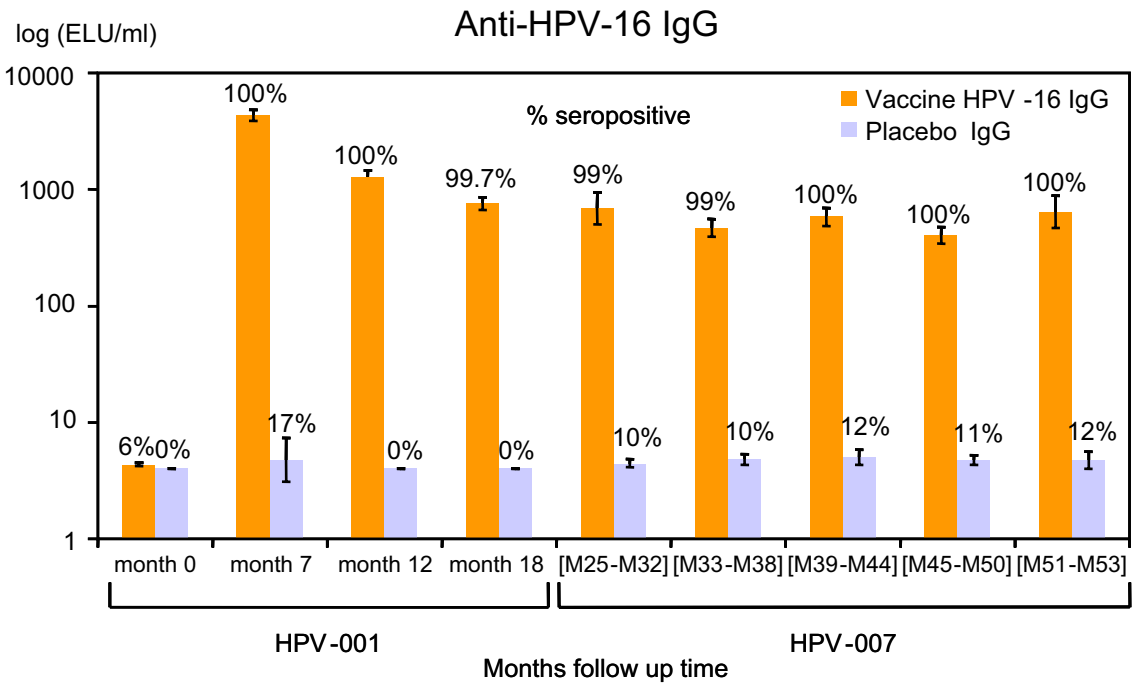
臨床試験では、試験開始時には血清抗体が陰性であった 99.9%の症例で、3 回目接種 1 ヵ月後に HPV-16 および HPV-18 に関する血清抗体の陽転が確認された。ワクチンによって誘導される IgG 幾何平均抗体価（GMT）は、過去に感染したものの HPV 感染がない（自然感染）女性での抗体価を十分に上回っていた。試験開始時に血清抗体が陽性であった症例あるいは血清抗体が陰性であった症例のいずれもワクチン接種

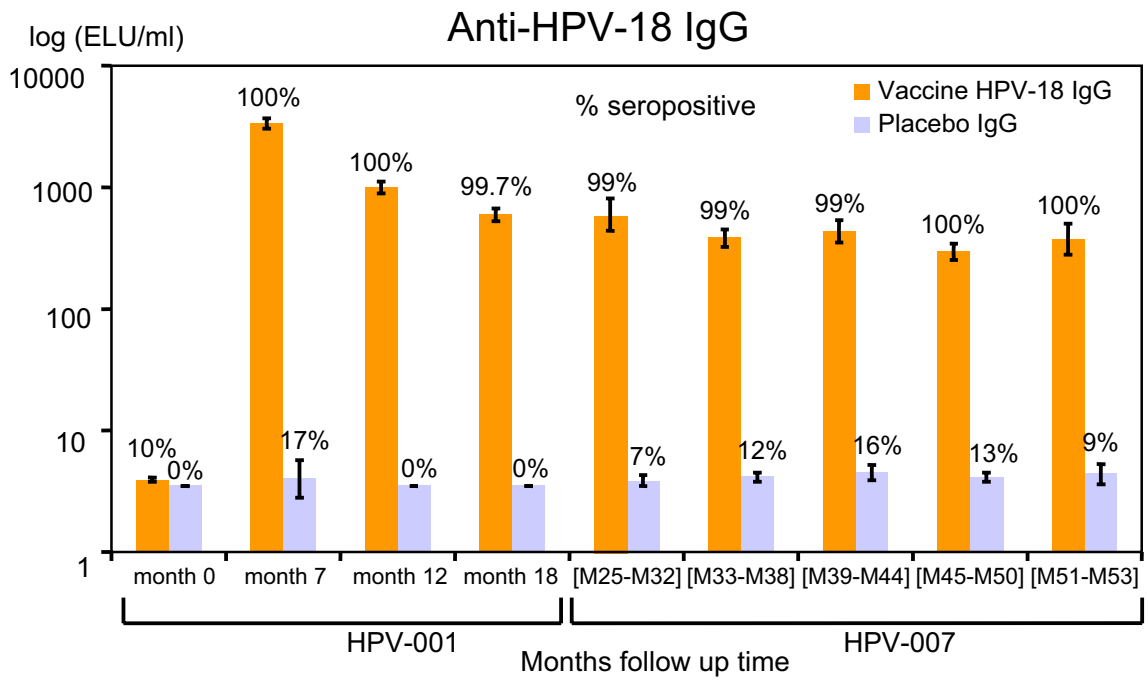
後には同程度の抗体価に達していた。

年齢 15～25 歳の女性における免疫原性

HPV-001/007 試験においてワクチン接種時に年齢 15～25 歳であった女性の HPV-16 および HPV-18 に対する免疫応答を 1 回目接種から 53 ヵ月後まで評価した。結果を図 1 に示す。

図 1　　抗 HPV-16 抗体および抗 HPV-18 抗体の持続性（binding ELISA）（プロトコールに準拠した免疫原性コホート）





ワクチンによって誘導された HPV-16 および HPV-18 の双方に対する IgG 幾何平均抗体価（GMT）は 7 ヵ月目にピークに達し、以後は 18 ヵ月目からプラトーに達し追跡調査の終了時点（53 ヵ月後）まで維持された。追跡調査終了時においても、HPV-16 および HPV-18 の双方に対する GMT は、過去に感染したものの HPV 感染がない（自然感染）女性の抗体価に対して 14 倍以上であった。なお、自然感染による抗体のレベルでは次の感染が常に防御されるとは限らない。

HPV-008 試験（「一般集団」）の中間解析おける 7 ヵ月後の免疫原性は HPV-001/007 試験（「HPV 未感染集団」）で得られた反応と類似していた。

CERVARIX の有効性の年齢 15～25 歳から他の年齢群へのブリッジング

年齢 10～14 歳の女児および思春期女性を対象とした 2 件の臨床試験で全例において 3 回目接種後（7 ヵ月目）に HPV-16 および HPV-18 の双方に対する血清抗体の陽転が確認され、また GMT は 15～25 歳群の 2 倍以上を示した。

年齢 26～55 歳の女性を対象とした臨床試験では、ワクチン接種後（7 ヵ月目）にすべての年齢層で開始時に血清抗体が陰性であった症例の 100%において HPV-16 および HPV-18 の双方の抗原に対して血清抗体の陽転が確認され、18 ヵ月後まで血清抗体の陽性状態が維持されていた。他のワクチンと同様にワクチンにより誘導される免疫応答は加齢に伴い低下する。これは免疫系の老化を反映しているもので予想外のできごとではない。GMT の値は年齢 15～25 歳の女性を対象とした HPV-001/007 試験（有効性の長期追跡）の GMT プラトー期の値と同じ範囲あるいはそれより高い範囲に位置していた。

10～14歳および26～45歳の免疫原性データから、CERVARIXは10～45歳の女性で有効と推測された。

血清抗体陽性の女性における免疫原性

試験開始時に HPV-16 および/または HPV-18 について、血清抗体が陽性であった女性にワクチンを接種した結果、自然感染によって惹起された抗 HPV-16 抗体および/または抗 HPV-18 抗体が存在していても、HPV-16/18 ワクチンに対する免疫応答には影響がないことが示されている。

男性における免疫原性

これまでのところ、本ワクチンについて男性では評価を実施していない。

適応症

CERVARIX の適応症は、年齢 10～45 歳の女性における子宮頸癌の予防であり、ヒトパピローマイウルス 16 型および 18 型による一時感染、持続感染、意義不明異型扁平上皮細胞（ASC-US）などの細胞学的異常、子宮頸部上皮内腫瘍（CIN：CIN1 および前癌病変（CIN2 および CIN3））の防御によって効果を得る。10～14 歳および 26～45 歳の年齢層の女性を対象として免疫原性試験が実施されており、15～25 歳におけるワクチンの有効性にも外挿される。

接種不適当者

CERVARIX の成分に対し過敏症の既往がある者には接種しないこと（*「性状」の項参照*）。

接種上の注意

他のワクチンと同様、急性で重度な発熱性疾患に罹患している者では接種を延期すること。ただし、感冒などの軽度な感染であれば、ワクチン接種を延期する必要はない。

ワクチン接種前に被接種者の病歴（特にワクチン接種歴および好ましくない事象発現の可能性）について評価し、臨床検査を実施することが望ましい。

あらゆる注射ワクチンと同様、ワクチン接種後にまれにアナフィラキシー症状が認められる場合があるので、被接種者を十分観察の上、適切な治療ができるように準備しておくこと。

他の筋肉内注射ワクチンと同様、血小板減少症や凝固障害のある者では、筋肉内接種後に出血が発現する可能性があるので、慎重に接種すること。

CERVARIX は血管内あるいは皮内には接種しないこと。

CERVARIX の皮下接種に関するデータはない。

あらゆるワクチンと同様、すべての被接種者で防御免疫応答が得られるとは限らない。

CERVARIX は予防ワクチンであり、ワクチン接種時にすでに存在している持続感染または HPV 関連病変を治療するためのものではない。また、ワクチン接種時点ですでに存在している HPV 関連病変の進行を防止するためのものでもない。

HPV-16 型および HPV-18 型が子宮頸癌の原因のすべてではない（*「臨床試験成績」*の項参照）。他の癌原性 HPV 型も子宮頸癌の原因となりうる。これら他の癌原性 HPV 型に起因する HPV 感染および臨床経過は、本ワクチンの接種によって予防できない可能性がある。

ワクチン接種は一次予防であり、定期的な細胞診による子宮頸癌検診（二次予防）または HPV への曝露および性行為感染症の予防策の代わりにはならない。

HIV 感染者や免疫抑制療法を受けている者など免疫抑制状態にある者に対する本ワクチンの接種データはない。このような者では十分な免疫応答が得られない可能性がある。

予防効果の持続期間は確立していない。限られたデータであるが、初回接種から 4.5 年間の予防効果が確認されている。予防効果の持続期間を確認するための長期試験が進行中である。

受胎能に対する影響

交配 30 日前に臨床用量の 2 倍の CERVARIX を雌ラットに筋肉内接種しても、受胎能に影響はなかった。

妊婦への接種（カテゴリーB2）

妊婦を対象とした試験は実施していない。各ワクチン接種前に妊娠検査を実施し、陽性の場合はワクチン接種を中止した。全臨床試験において、ワクチンの最終接種から 2 ヵ月間は妊娠を回避する措置を講じるように被験者に指示した。承認前の臨床開発中に 1,737 例の妊娠が報告された（CERVARIX 群 870 例）。特定の転帰（例：正常児、異常児［先天異常、早産、自然流産を含む］）に至った妊娠例の割合は、各接種群間で類似していた。最終月経がワクチン接種前 30 日以内、または接種後 45 日以内であった被験者 415 例（CERVARIX 群 210 例）における妊娠の転帰を検討するためサブアナリシスを実施した。被験者の大半は正常児を分娩した（解析の時点で 9.4%が妊娠継続中）。人工妊娠中絶を除くと、自然流産が正常児分娩に次ぐ頻度であり、被験者の合計 8.9%（CERVARIX 群 11%、A 型肝炎ワクチン対照群 5.7%、プラセボ群 13.8%）から報告された。妊娠例における自然流産の自然発生率は 13～16%と報告されている。妊娠中の CERVARIX 使用を推奨するには十分なデータがない。したがって、妊娠終了までワクチン接種は延期するべきである。

胚・胎児期、周産期、出産後の生存および発育に対する CERVARIX の影響を前向きに評価した臨床試験はない。

妊娠中に臨床用量の 2 倍の CERVARIX を 4 回接種したラットにおいて、胚・胎児の発生、分娩または出生後の発育に有害な影響は認められなかった。

授乳婦への接種

授乳婦には、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。

CERVARIX を母親に接種した際の授乳児への影響について評価した臨床試験はない。

ラットの授乳期に抗 HPV-16 抗体および抗 HPV-18 抗体が母乳を介して移行することが血清学的データにより示されている。ただし、ワクチン接種により誘導された抗体がヒトの母乳中に分泌されるかどうかは不明である。

遺伝毒性

CERVARIX の遺伝毒性については検討していない。アジュバント成分の MPL については、一連の *in vitro* 試験（細菌を用いた変異原性試験および染色体異常試験）および *in vivo* ラット小核試験により遺伝毒性を検討した。その結果、これらの試験条件下で MPL は遺伝毒性を示さなかった。

癌原性

CERVARIX の癌原性については検討していない。

判断力、運動能または認知能を要する作業に対する影響

自動車の運転や機械の操作能に対する影響について検討する試験は実施していない。

薬物相互作用

他のワクチンとの同時接種

CERVARIX と B 型肝炎ワクチン、水痘ワクチン、dTpa ワクチンとの同時接種に関するデータはない。CERVARIX を他の注射ワクチンと同時に接種する場合は、別の部位に接種すること。

ホルモン避妊薬との併用

臨床試験では、CERVARIX の接種を受けた女性の約 60%がホルモン避妊薬を使用していた。ホルモン避妊薬の使用が CERVARIX の有効性に影響を及ぼすエビデンスは認められていない。

全身性の免疫抑制剤との併用

他のワクチンと同様、免疫抑制療法を受けている者では十分な免疫応答が得られない可能性がある。

副反応

年齢 10～68 歳の約 16,000 例の被験者に、CERVARIX は延べ約 45,000 回接種された。これらの被験者について本ワクチンの安全性を評価した。

臨床試験中にワクチン接種後に発現した副反応が報告された。ワクチン接種後に発現した副反応でもっとも頻度が高いのは注射部位の疼痛で、これは接種全体の 78%で認められた。大部分は軽度または中等度の反応であり、症状が長時間持続することはなかった。

主要な 7 つの臨床試験でワクチン接種後 7 日間に報告された特定の局所症状および全身症状を次の表にまとめて示す。

表 8　安全性の併合解析：ワクチン接種後 7 日以内（0～6 日目）における特定の局所症状および全身症状の総接種回数を分母としての発現率（総ワクチン接種コホート）

		CERVARIX		ALU		HAV360		HAV720	
症状	項目	N	%	N	%	N	%	N	%
特定の局所症状									
疼痛	All	22806	78.0	4485	52.5	3059	41.3	8750	58.9
	Grade 3	22806	6.3	4485	3.4	3059	0.8	8750	1.8
発赤 (mm)	All	22806	29.6	4485	10.6	3059	13.7	8750	16.0
	>50	22806	0.6	4485	0.0	3059	0.1	8750	0.0
腫脹 (mm)	All	22806	25.8	4485	8.2	3059	8.6	8750	10.1
	>50	22806	1.1	4485	0.0	3059	0.2	8750	0.2
特定の全身症状									
疲労	All	22802	33.1	4481	22.8	3058	24.6	8751	35.3
	Grade 3	22802	1.5	4481	1.2	3058	1.1	8751	1.3
胃腸症状	All	22802	12.9	4481	11.6	3058	11.3	8751	14.0
	Grade 3	22802	0.7	4481	0.7	3058	0.8	8751	0.7
頭痛	All	22802	29.5	4481	25.9	3058	25.4	8751	30.8
	Grade 3	22802	1.6	4481	1.2	3058	1.6	8751	1.4

関節痛	All	21222	10.2	2916	7.6	3058	9.3	8751	8.6
	Grade 3	21222	0.4	2916	0.2	3058	0.2	8751	0.3
筋痛	All	21222	28.1	2916	9.9	3058	17.1	8751	26.5
	Grade 3	21222	1.4	2916	0.2	3058	0.5	8751	0.6
発熱(腋下)(°C)	All	22802	5.1	4481	5.2	3058	6.8	8751	4.6
	>39°C	22802	0.2	4481	0.2	3058	0.6	8751	0.1
発疹	All	22802	3.8	4481	2.7	3058	2.6	8751	3.6
	Grade 3	22802	0.1	4481	0.0	3058	0.1	8751	0.1

CERVARIX 群 (HPV-001 試験, 008 試験の一部, -012, -013, -014, -015 の一部 および -016 試験: 10 歳以上の女児および女性)

ALU = 対照 $Al(OH)_3$ (HPV-001 試験 および-015 試験の一部; 15 歳以上の思春期女性および成人女性)

HAV360 = 対照 A 型肝炎ワクチン、1 用量中に 360 EU HAV 抗原を含む (HPV-013 試験; 10-14 歳の女児)

HAV720 =対照 A 型肝炎ワクチン、1 用量中に 720 EU HAV 抗原を含む(HPV-008 試験の一部; 15-25 歳の思春期女性および成人女性)

N=接種記録のある接種数

% = 少なくとも 1 つ以上の症状についての総接種回数を分母とした発現率

疼痛 Grade 3： 自発的な疼痛 (HPV-001) あるいは正常な行動を妨げる疼痛 (HPV-008, HPV-012, HPV-013, HPV-014, HPV-015 および HPV-016)

その他の事象

ワクチン接種と関連する可能性があると判断された他の副反応を、頻度で分類した。

発現頻度分類：

Very common（10%以上）

Common（1%～10%未満）

Uncommon（0.1%～1%未満）

Rare（0.01%～0.1%未満）

感染症および寄生虫症：

Uncommon：上気道感染

神経系障害：
Very common：頭痛
Uncommon：浮動性めまい

胃腸障害：
Common：悪心、嘔吐、下痢および腹痛などの胃腸障害

皮膚および皮下組織障害：
Common：そう痒/そう痒症、発疹、蕁麻疹

筋骨格系および結合組織障害ならびに骨障害：
Very common：筋痛
Common：関節痛

全身障害および投与局所様態：
Very common：疼痛、発赤、腫脹などの接種部位の反応、疲労
Common：発熱（38℃以上）
Uncommon：硬結、局所的な知覚異常などの接種部位の反応

用法および用量

用量

本ワクチンの接種は 3 回の接種で完了する。

ワクチンは 0、1、6 ヵ月の間隔で接種するのが望ましい。ワクチン接種間隔を変更する場合は、2 回目の接種を 1 回目の接種から 1～2.5 ヵ月の間で調整することができる。

追加接種の必要性は確認されていない（*「臨床試験成績」の項参照*）。

接種方法

CERVARIX は三角筋部に筋肉内接種する（*「接種上の注意」*、*「薬物相互作用」*の項参照）。

注射器／バイアルを振り混ぜる前後に中身を目視検査し、粒子状の異物や異常な外観がないか確認してから接種する。

異物があるか外観が異常な場合は廃棄する。

ワクチンは使用前によく振り混ぜること。

CERVARIX の注射器またはバイアルは被接種者 1 例に対し 1 回の使用のみとする。未使用のワクチンの

廃棄は、地域の規則に従って行うこと。

過量接種

これまでに過量接種の報告はない。過量接種した場合は、Poisons Information Centre（13 11 26）に連絡されたい。

保存

CERVARIX は 2～8℃で冷蔵保存する。凍結させないこと。ワクチンが凍結した場合は廃棄する。光をあてないように、包装された状態のまま保存する。

冷蔵庫から一時的に出しておく場合、実験データによると 37℃までの温度で 1 週間保存してもワクチンは安定している。ただし、このデータの条件は保存に望ましいものではない。

CERVARIX の有効期間は、2～8℃で冷蔵保存して製造日から 3 年間である。有効期限はラベルおよび包装に記載されている。

外観・剤形・包装・含量

CERVARIX は混濁した白色懸濁液である。保存時には細かい白色の沈殿物と無色透明の上澄みに分かれることがあるが、劣化しているわけではない。

下記の 2 種の供給形態がある。

- 0.5mL 懸濁液充填済みのプランジャーストッパー（ゴムブチル）付き注射器（I 型ガラス）、針あり／針なし、1 本入りおよび 10 本入り
- 0.5mL 懸濁液入りのストッパー（ゴムブチル）付きバイアル（I 型ガラス）、1 本入り、10 本入りおよび 100 本入り

すべてのサイズのパックが市販されているとは限らない。

製造：

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut, 89
1330 Rixensart
Belgium

オーストラリア国内販売：

GlaxoSmithKline Australia Pty Ltd
1061 Mountain Highway
Boronia VIC 3155

本文書は、オーストラリア医療用品局より 2007 年 5 月 16 日に承認を受けた。

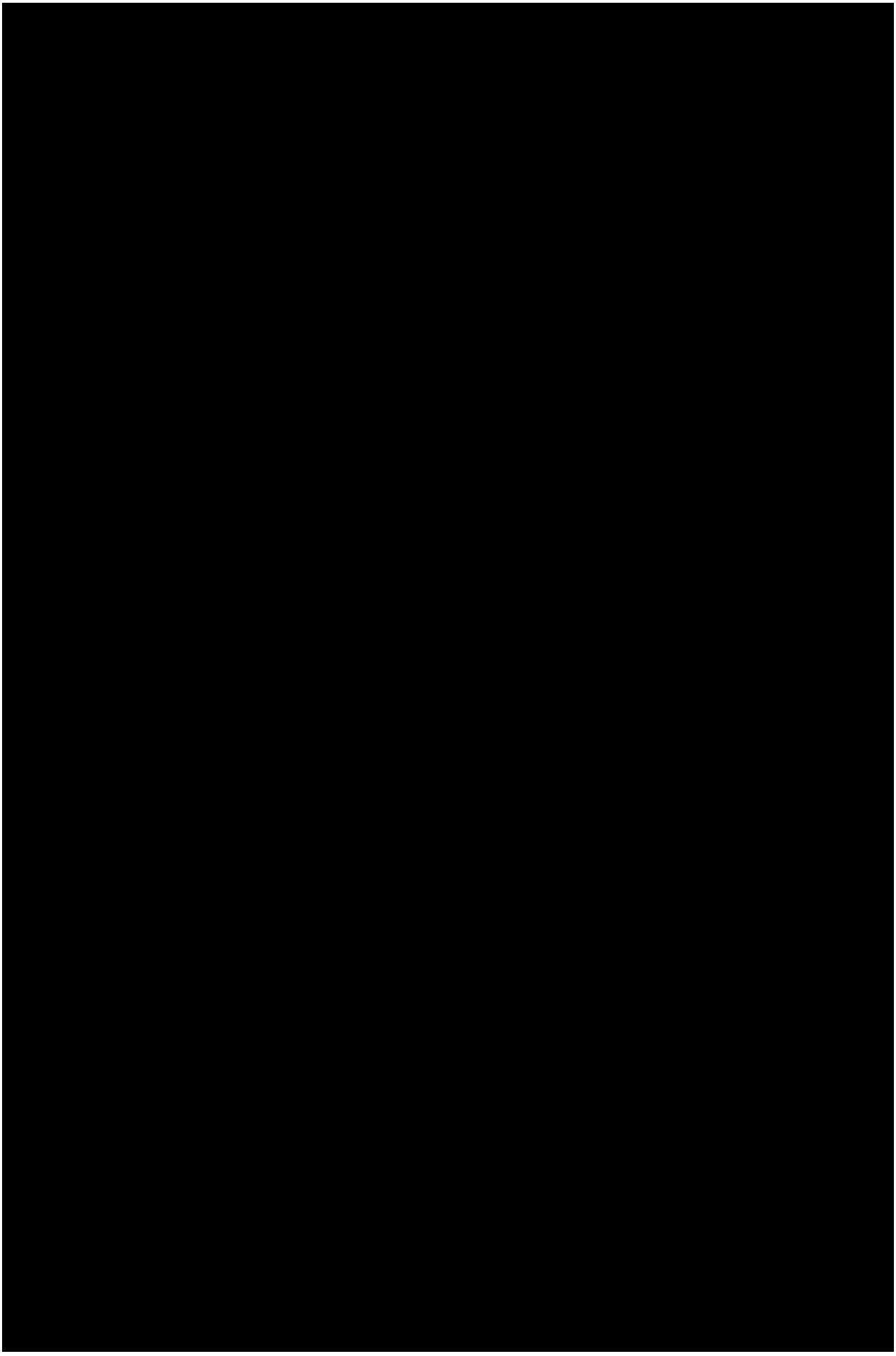
第 1 号

®CERVARIX は GlaxoSmithKline グループ会社の登録商標である。

1.6.2. 企業中核データシート

GLOBAL DATASHEET

Human Papillomavirus vaccine Types 16 and 18 (Recombinant, AS04 adjuvanted)



1.7.　同種同効品一覧表

本邦において、同種同効品として、承認されているものはない（2009 年 8 月 5 日現在）。

1.8.　添付文書（案）

1.8.1.　添付文書（案）

＊ 添付文書（案）は審査段階のものであり、
最新の添付文書を参照すること。

＊新薬承認情報提供時に記載

年　　月作成（第 1 版）

日本標準商品分類番号
876313

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）

ウイルスワクチン類

サーバリックス®

Cervarix®

生物学的製剤基準
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）

貯　　法：遮光し、凍結を避けて、2～8℃で保存
有効期間：3 年
最終有効年月日：外箱に表示
注　　意：「取扱い上の注意」の項参照

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2007 年 5 月

【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

【製法の概要及び組成・性状】
1.製法の概要
本剤は HPV-16 型及び 18 型の組換え L1 カプシドたん白質抗原を含有する。L1 たん白質は、型別に組換えバキュロウイルス発現系を用い、無血清培地を使用して製造する。イラクサギンウワバ由来細胞内で L1 をコードする組換えバキュロウイルスが増殖すると、細胞質中に L1 たん白質が発現する。細胞を破壊して L1 たん白質を遊離させ、一連のクロマトグラフィー及びろ過によって精製する。精製工程の最後に、L1 たん白質は会合してウイルス様粒子（VLP）を形成する。次いで、精製された非感染性の VLP を水酸化アルミニウムに吸着させる。AS04 アジュバント複合体はグラム陰性菌 *Salmonella minnesota* R595 株のリポ多糖の非毒性型誘導体である 3-脱アシル化-4'-モノホスホリルリピッド A（MPL）と水酸化アルミニウムからなる。本剤は各 HPV 型の吸着 VLP を AS04 アジュバント複合体及び賦形剤と配合して調製する。また本剤は製造工程で、ウシの乳由来成分（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 16 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 18 型 L1 たん白質ウイルス様粒子	20μg
添加物	3-脱アシル化-4'-モノホスホリルリピッド A	50μg
	水酸化アルミニウム懸濁液（アルミニウムとして）	500μg
	塩化ナトリウム（等張化剤）、リン酸二水素ナトリウム（等張化剤）、pH 調節剤	

3.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（生理食塩水に対する比）：約 1.0

【効能・効果】
ヒトパピローマウイルス（HPV）16 型及び 18 型感染に起因する子宮頸癌（扁平上皮細胞癌、腺癌）及びその前駆病変（子宮頸部上皮内腫瘍（CIN）2 及び 3）の予防

効能・効果に関連する接種上の注意
(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)既に生じている HPV 関連の病変の進行予防に対する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】
10 歳以上の女性に、通常、1 回 0.5mL 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。

用法・用量に関連する接種上の注意
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。

【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断を慎重に行い、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。
(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
(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
(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」を参照して使用すること。
(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。特に過去のワクチン接種による副反応の発現について確認すること。
(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。
(4)ワクチン接種によって、まれにアナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、接種に際しては、必ず救急処置のとれる準備をしておくこと。
(5)HIV 感染や免疫抑制療法を受けている等、免疫抑制状態にある者では、十分な免疫応答が得られない可能性があることに留意すること。

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	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。

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。
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。
局所の特定した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。また全身性の特定した症状は接種スケジュールで発現率の上昇はみられなかった。（承認時）

(1)重大な副反応

アナフィラキシー様症状（頻度不明[注 1)]）：アナフィラキシー様症状（血管浮腫等）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。

(2)その他の副反応

	10%以上	1～10%未満	0.1～1%未満	頻度不明[注 1)]
過敏症	瘙痒	発疹､蕁麻疹		
局所症状（注射部位）	疼痛、発赤、腫脹		知覚異常	硬結
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
その他	疲労	発熱(38℃以上を含む)		上気道感染

注 1）海外のみで認められている副反応、国内臨床試験で認められているが盲検性が維持されているため頻度が算出できない副反応については頻度不明とした。

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。

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 抗体が乳汁中に移行することが報告されている。］

7.小児等への接種

低出生体重児、新生児、乳児、幼児及び 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）。

8.接種時の注意

(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。
(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。
(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。

【臨床成績】

1.予防効果

＜国内臨床成績＞

(1)20～25 歳の女性 1040 例を対象とした二重盲検比較試験(HPV-032 試験)において、有効性を対照(不活化 A 型肝炎ワクチン)と比較した。中間解析(持続感染(6 ヵ月定義)が 8 例以上発生)時点の主要評価項目解析で HPV-16 又は HPV-18 の持続感染(6 ヵ月定義)は、本剤群で 0 例に対して、対照群は 9 例であり、統計学的に有意な有効性(VE)が得られた(VE＝100%(99%CI:20.5%, 100%)、p=0.0037,両側 Fisher 直接確率検定)。持続感染に対する有効性を表-1 に示した。

表-1 持続感染[注 1)]に対する有効性
（プロトコールに準拠したコホート）

HPV-16/18 に起因するエンドポイント	本剤		対照		有効率 (%) (99% CI)
	被験者数	発生例数	被験者数	発生例数	
持続感染 (6 ヵ月定義)	358	0	367	9	100 (20.5, 100)

注 1）持続感染の 6 ヵ月定義は最低 5 ヵ月間に少なくとも 2 検体で同型の HPV が陽性と定義

＜海外臨床成績＞

(1)15～25 歳の女性 18665 例を対象とした二重盲検比較試験(HPV-008 試験)において、有効性を対照(HAV：不活化A型肝炎ワクチン)と比較した。中間解析(CIN2+が 23 例発生)時点の主要評価項目解析で HPV-16 又は HPV-18 に起因する CIN2+(CINグレード 2 以上)は、本剤群で 2 例に対して、対照群は 21 例であり、統計的に有意な有効性(VE)が得られた(VE＝90.4%(97.9%CI:53.4%, 99.3%)、p＜0.0001,両側Fisher直接確率検定)。なお、数例では子宮頸部に事前に検出されていない型を含む、新たな複数の癌原性HPVが病変部位に検出された。そのため病変の原因である可能性が最も高い型と、単に一時的に存在している型とを区別するためHPV型判定アルゴリズムを適用した。このアルゴリズムを適用し病変部位に検出されたHPVの型及びPCR検査で検出されたHPVの型を検討し、

HPV-16/18 以外が病変形成に深く関与していると考えられる CIN2 の 3 例(本剤群 2 例、対照群 1 例)を除外した。アルゴリズム適用後の組織病変に対する有効性を表-2 に示した。また、持続感染に対する有効性を表-3 に示した。[1)]

表−2 組織病変に対する有効性（総ワクチン接種コホート[注1, 2)]/HPV型判定アルゴリズム）

HPV-16/18 に起因するエンドポイント	本剤		対照		有効率 (%) (97.9%CI)
	被験者数	発生例数	被験者数	発生例数	
CIN2+	7788	0	7838	20	100 (74.2, 100)

注 1）ワクチン接種前にスクリーニングを実施していない、過去に癌原性 HPV の感染歴がない、もしくは過去又は現在に癌原性 HPV に曝露(感染)している一般集団

注 2）ワクチンを 1 回以上接種した被験者のうち、有効性の評価が可能で、0 ヵ月目に細胞診が正常又は軽度異常(ASC-US 又は LSIL)、HPV DNA 陰性かつ血清抗体陰性であった被験者

表−3 持続感染[注1)]に対する有効性（総ワクチン接種コホート）

HPV-16/18 に起因するエンドポイント	本剤		対照		有効率 (%) (97.9%CI)
	被験者数	発生例数[注2)]	被験者数	発生例数	
持続感染 (6 ヵ月定義)	6344	38	6402	193	80.4 (70.4, 87.4)
持続感染 (12 ヵ月定義)	3386	11	3437	46	75.9 (47.7, 90.2)

注 1）持続感染の 6 ヵ月定義は最低 5 ヵ月間に少なくとも 2 検体で同型の HPV が陽性、12 ヵ月定義は最低 10 ヵ月間に少なくとも 2 検体で同型の HPV が陽性と定義

注 2）本剤群の持続感染(6 ヵ月定義)例のうち 29 例及び持続感染(12 ヵ月定義)の 11 例は初回感染が 3 回目のワクチン接種完了前にみられた。

(2)15～25 歳の女性 1113 例を対象とした二重盲検比較試験(HPV-001 試験)において、有効性をプラセボと比較した。また、HPV-001 試験で 3 回のワクチン接種を完了した 776 例を継続して追跡調査試験(HPV-007 試験)に登録し、本剤の長期有効性を評価した。HPV-001 及びHPV-007 試験を併合解析した組織病変に対する有効性を表-4 に示した[2)]。現在までに 1 回目接種後、最長 6.4 年間(平均追跡期間 5.9 年)までの予防効果が持続することが確認されている。

表−4 組織病変に対する有効性（総コホート[注1)]）

HPV-16/18 に起因するエンドポイント	本剤		プラセボ		有効率 (%) (95%CI)
	被験者数	発生例数	被験者数	発生例数	
CIN2+	481	0	470	9	100 (51.3, 100)

注 1）癌原性 HPV に感染歴のない未感染集団

2.免疫原性

抗体価と長期間にわたる感染の予防効果及び子宮頸癌とその前駆病変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。

＜国内臨床成績＞

(1)HPV-032 試験において、試験開始時に血清抗体陰性であった被験者の 3 回目接種 1 ヵ月後の幾何平均抗体価(GMT)は、抗 HPV-16 抗体が 8033.3 EL.U/mL（95% CI: 7381.9-8742.2）及び抗 HPV-18 抗体が 4075.7 EL.U/mL（95% CI: 3745.0-4435.6）であった。

(2)10～15 歳の女性を対象とした臨床試験(HPV-046 試験)において、試験開始時に血清抗体陰性であった被験者の 3 回目接種 1 ヵ月後の GMT は、抗 HPV-16 抗体が 19513.8 EL.U/mL（95% CI: 16837.7-22615.3）及び抗 HPV-18 抗体が 8998.4 EL.U/mL（95% CI: 7746.7-10452.2）であり、GMT は 20～25 歳の日本人女性(HPV-032 試験)の 2 倍以上を示した。なお、本試験では有効性の評価は実施されていない。

＜海外臨床成績＞

(1)HPV-008 試験において、試験開始時に血清抗体陰性であった被験者の 3 回目接種 1 ヵ月後の GMT は、抗 HPV-16 抗体が 9341.5 EL.U/mL（95% CI: 8760.4-9961.1）及び抗 HPV-18 抗体が 4769.6 EL.U/mL（95% CI: 4491.2-5065.3）であった。

(2)HPV-001 及び HPV-007 試験において、HPV-16 及び HPV-18 に対する GMT は 1 回目の接種から 7 ヵ月目にピークに達し、以後 18 ヵ月目からはプラトーに達し 76 ヵ月目まで維持された。また、HPV-16 及び HPV-18 のいずれも、GMT は自然感染による抗体価の 11 倍以上であった。

(3)15～55 歳の女性を対象とした臨床試験(HPV-014 試験)において、試験開始時に血清抗体陰性であった被験者では年齢に関係なく、1 回目の接種から 18 ヵ月目の HPV-16 及び HPV-18 に対する GMT は HPV-001 及び HPV-007 試験のプラトー期の GMT と同じ範囲にあった。なお、本試験において有効性の評価は実施されていない。

【薬効薬理】

癌原性HPVは子宮頸癌（扁平上皮細胞癌及び腺癌）の発症に関連しており、HPV-16 及びHPV-18 がもっとも多い型で、世界的には次いでウイルスの型が近縁のHPV-45 及びHPV-31 が多い。HPV-16 及びHPV-18 が子宮頸癌の約 70%、HPV-16, 18, 31 及び 45 を合わせて子宮頸癌の 78.5～80.3%[3),4)]に関連している。子宮頸癌及びその前癌病変に進行する危険性は、HPV の持続的な感染により増加すると考えられている。

本剤は、HPV-16 型及び HPV-18 型の主要カプシド L1 たん白質で構成されるウイルス様粒子（VLP）を精製した非感染性の組換えワクチンである。本剤投与により L1 VLP に対する液性免疫及び細胞性免疫を惹起され有効性を示すことが、動物モデルを用いた試験より示唆されている。

本剤の作用メカニズムとしては、本剤により誘導された血清中抗 HPV IgG 抗体が子宮頸部粘膜に滲出し、子宮頸癌の主要原因である癌原性 HPV の持続的な感染を予防していると考えられている。

【取扱い上の注意】

1.接種前

保存中において、無色澄明な液に白色の細かな沈殿物が認められる場合がある。これは、品質の変化によるものではないので、使用に差し支えないが、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.接種時

(1)接種時において、振り混ぜの前後で異物の混入、その他異常を認めたものは使用せず、廃棄すること。

(2)使用前によく振り混ぜること。

(3)接種後、残液がある場合でも残液はすみやかに処分すること。

【包　装】

シリンジ 0.5mL：1 本

[25 ゲージの注射針が同梱されている。]

【主要文献】

1) Paavonen,J., et al.：Lancet, **369**, 2161-2170 (2007)
2) Harper,D., et al.：Gynecol Oncol, **109**, 158-159 (2008)
3) Smith,J.S, et al.：Int J Cancer, **121**, 621-632 (2007)
4) Muñoz,N., et al.：Int J Cancer, **111**, 278-285 (2004)

【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社
〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15

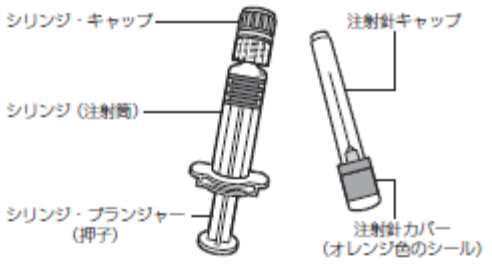
カスタマー・ケア・センター
TEL：0120-561-007(9:00～18:00/土日祝日及び当社休業日を除く)
FAX：0120-561-047(24 時間受付)

グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15
http://www.glaxosmithkline.co.jp

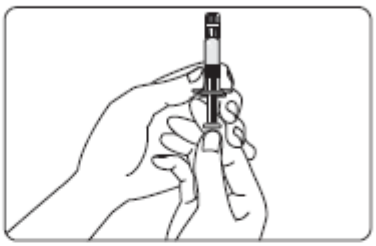
®商標登録

サーバリックス®の使用方法

本剤は筋注用です

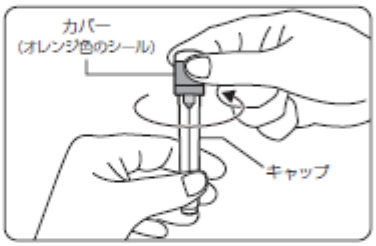


❶ シリンジ（注射筒）を取り出し、振り混ぜて接種液を均一にします。



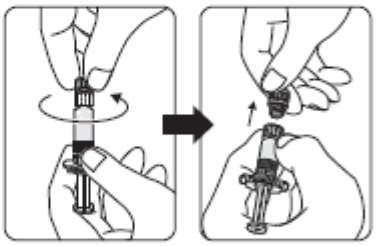
・細かい白色沈殿物と無色透明な上澄み液がみられることがありますが、これは正常な状態です。
・接種液を振り混ぜる際に、接種液内に異物の混入などの異常がないか確認してください。
・接種前には、必ず接種液を振り混ぜて均一にしてください。

❷ 注射針カバーを外します。



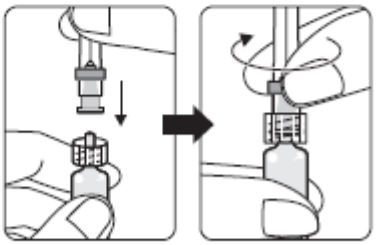
・注射針キャップを持ち、オレンジ色のシール部分をねじりながら外します。

❸ シリンジのキャップを外します。



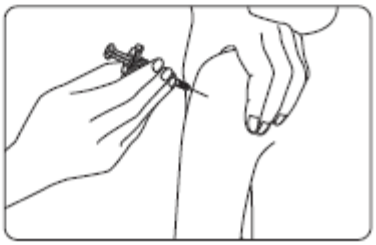
・**シリンジ本体を持ち**、最上部にあるキャップを**時計と反対回りに**ねじって外します。
［プランジャー（押子）を持たないでください。］

❹ シリンジに注射針をねじりながら取り付けます。



・注射針を、時計回りにねじりながらシリンジにしっかりと固定します。

❺ 本剤を筋肉内接種します。



・注射針キャップを**垂直に引き抜いて外し**、本剤を筋肉内接種します。
・静脈内接種または皮内接種しないでください。

※接種が終わったら、シリンジと注射針は医療廃棄物として廃棄してください。

1.8.2.　効能･効果およびその設定根拠

1.8.2.1.　効能･効果

ヒトパピローマウイルス(HPV)16 型及び 18 型感染に起因する子宮頸癌(扁平上皮細胞癌、腺癌)及びその前駆病変(子宮頸部上皮内腫瘍(CIN)2 及び 3)の予防

効能･効果に関連する接種上の注意
(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)既に生じた HPV 関連の病変の進行予防に対する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。

1.8.2.2. 設定根拠

1.8.2.2.1. 予防効果

本ワクチンの有効性は本邦で実施された第 II 相、二重無作為化、比較対照試験(HPV-032 試験)、海外で実施された第Ⅱ相、二重盲検、無作為化、比較対照試験(HPV-001/007 試験)および第Ⅲ相、二重盲検、無作為化、比較対照試験(HPV-008 試験)の 3 試験で評価し、これらの試験には合計 20818 例の年齢 15-25 歳の思春期および若年成人女性が組み入れられた(2.7.3.1.3.2 参照)。

- HPV-032 試験

HPV-032 試験は、第 II 相、二重盲検、無作為化、比較対照試験で、年齢 20-25 歳の健康女性 1040 例に対して本ワクチンまたは本ワクチンまたはエイムゲン®(液量 0.5mL 中に不活化 A 型肝炎ウイルス抗原 0.5μg を含有する製剤)を 0、1、6 ヵ月目のスケジュールに従い投与した。

本試験の被験者は HPV 感染または細胞診の所見を問わずに試験に組み入れられた。したがって、対象症例には過去に HPV の曝露がない症例あるいは過去または開始時に曝露(感染)している症例が混在しており、これらの集団は典型的な一般集団と考えられる。

主要解析は、解析する HPV 型について、ベースライン時に HPV DNA 陰性および血清抗体陰性、かつ 6 ヵ月目時点に HPV DNA 陰性の被験者を対象に実施した。本試験はウイルス学的評価(持続感染)を主要評価とし、有効性の中間解析はこれら被験者の中から少なくとも 8 例において、子宮頸部検体への HPV-16 または HPV-18 の持続感染(6 ヵ月定義: PCR により判定)が確認された時点で社外の統計担当者が実施した。HPV-032 試験の平均追跡調査期間は、有効性の中間解析(中間解析 II)の時点で 1 回目ワクチン接種後 18.5 ヵ月であった。

ベースライン時において解析対象の HPV 型の HPV DNA 陰性および血清抗体陰性、かつ 6 ヵ月目時点に HPV DNA 陰性の被験者における、HPV-16 または HPV-18 の持続感染(6 ヵ月定義)の発生率およびそれに対する有効性を表 1.8.2-1 に示す。HPV-16 または HPV-18 型の持続感染(6 ヵ月定義)に対する有効性は持続感染の発生数が本ワクチン群で 0 例、対照群で 9 例で統計的に有意な有効性が得られた(VE=100%[99%CI: 20.5%], 100.0%; p=0.0037)。

表 1.8.2-1 HPV-16/18 の持続感染(6 ヵ月定義)および一時感染に対するワクチンの有効性 (ATP 有効性解析コホート)

HPV-032 試験	本ワクチン群		対照群		有効率 (%) (99%CI)
	被験者数	発生例数	被験者数	発生例数	
HPV-16/18 の持続感染 (6 ヵ月定義)	358	0	367	9	100 (20.5, 100.0)

[2.7.3 の表 2.7.3.3-51 を修飾]

- HPV-008 試験

HPV-008 試験は第Ⅲ相、二重盲検、無作為化、比較対照試験で、年齢 15-25 歳の健康女性 18665 例に対して本ワクチンまたは対照ワクチン(不活化 A 型肝炎ワクチン、0.5mL 中に

HAV 抗原 720EL.U.および $Al(OH)_3$ 500µg を含有、GSK Biologicals 社製)を 0、1 および 6 ヵ月のスケジュールで投与した(2.7.3.1.3.2 参照)。

本ワクチン接種群の被験者のうち、54.9%は白人、31.6%はアジア/中国系、7.1%はヒスパニック系、3.6%は黒人であった。人口統計学的特性は本ワクチン群と対照群で類似していた(5.3.5.1.1 参照)。

ベースライン時は SPF_{10} PCR を用いて子宮頸部からの採取標本から 14 種の癌原性 HPV(HPV-16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66、68)および 11 種の非癌原性 HPV の DNA の有無を検査した。子宮頸部の細胞および組織の検査では HPV-16 または HPV-18 の DNA が非常にわずかなレベルまたは複数種の HPV が重複している状態でも、HPV 検査の検出力を確保する高い精度が必要となる。そのため本試験では採取標本から各 HPV の DNA を検知できる精度および型特異性に優れている SPF_{10} PCR を利用し、かつ重複感染下での精度維持のために、HPV-16 および HPV-18 に関して特異的な PCR 検査も併用することとした。

また、子宮頸部における細胞学的検査および抗 HPV-16 および HPV-18 抗体に関する血清学的検査もベースライン時に実施した。

本試験の被験者は HPV 感染または細胞診の所見を問わずに試験に組み入れられた。したがって、対象症例には過去に HPV の曝露がない症例あるいは過去または開始時に曝露(感染)している症例が混在しており、これらの集団は典型的な一般集団と考えられる。これら組み入れられた集団のベースライン時での癌原性 HPV の感染率は、ベースライン時の細胞診の結果が正常であった症例の 15%(16845 例中 2479 例)および細胞診の結果がローグレードの異常であった症例の 71%(1680 例中 1194 例)であった(2.7.3.1.3.2 および 2.7.3.3.2.1 参照)。

中間解析は独立評価委員会が子宮頸部の組織病変の PCR 検査の結果から、HPV-16 または HPV-18 に起因する子宮頸部上皮内腫瘍(CIN)2+の例数が基準例数に達したと判断した時点に中間解析が行われた。

事前に計画された主要評価項目の解析では、HPV-16 または HPV-18 に起因する CIN2+は、本ワクチン接種群で 2 例に対して対照群では 21 例であり、統計的に有意な有効性が得られた(VE=90.4%[53.4%, 99.3%]、$p<0.0001$)。

なお、数例では子宮頸部の病変部位に事前に検出されていない型を含む新たな複数の癌原性 HPV が検出された。そのため病変の原因である可能性がもっとも高い型と、単に一時的に存在した型とを区別するため、HPV 型判定アルゴリズムを適用した。

このアルゴリズムを適用して、病変部位に検出された HPV の型および PCR 検査で検出された HPV の型を検討し、HPV-16/18 以外が病変形成に深く関与していると考えられた 3 例(本ワクチン群 2 例、対照群 1 例)を解析から除外した。

アルゴリズムを適用した後の組織病理学的な評価の結果を表 1.8.2-2 に示す(2.7.3.3.2.1.1 および 5.3.5.1.1 参照)。

表 1.8.2-2 一般集団における HPV-16/18 に起因する組織病変に対するワクチンの有効性 (総ワクチン接種コホート*/HPV 型判定アルゴリズム)

HPV-008 試験	本ワクチン群		対照群		有効率(%) (97.9%CI)
	被験者数	発生例数	被験者数	発生例数	
HPV-16/18 に起因する CIN2+	7788	0	7838	20	100 (74.2, 100)
HPV-16/18 に起因する CIN1+	7788	1	7838	26	96.1 (71.6, 100)

[2.7.3 の表 2.7.3.3-8、表 2.7.3.3-12 を修飾]
* ワクチンを 1 回以上接種した被験者のうち、有効性の評価が可能で、0 ヵ月目に細胞診が正常又は軽度異常(ASC-US 又は LSIL)、HPV DNA 陰性かつ血清抗体陰性であった被験者[2.7.3.1.4.1 を参照]

対照群の CIN2+症例の大部分(20 例中 14 例)では、1 回目接種以降から 3 回目接種前に HPV-16/18 の感染が認められた。したがって、本ワクチンは 3 回目を接種する前の早期から有効性を示すものと推測された。(2.7.3.3.2.1.1 参照)。

ウイルス学的評価(持続感染)に対する有効性を表 1.8.2-3 に示した。持続感染の 6 ヵ月定義は最低 5 ヵ月間に少なくとも 2 標本で同型の HPV が陽性、12 ヵ月定義は最低 10 ヵ月間に少なくとも 2 標本で同型の HPV が陽性と定義した(2.7.3.1.4.1.2 参照)。中間解析での持続感染(12 ヵ月定義)例のうち 93%、持続感染(6 ヵ月定義)例のうち 71%の症例では、最初に感染が検出されたのが 1 回目ワクチン接種から 6 ヵ月目の時点(3 回目接種の前)であった (2.7.3.3.2.1.1 参照)。

表 1.8.2-3 HPV-16/18 の持続感染に対するワクチンの有効性(総ワクチン接種コホート)

HPV-008 試験	本ワクチン群		対照群		有効率(%) (97.9%CI)
	被験者数	発生例数 [1]	被験者数	発生例数	
HPV-16/18 の持続感染 (6 ヵ月定義)	6344	38	6402	193	80.4 (70.4, 87.4)
HPV-16/18 の持続感染 (12 ヵ月定義)	3386	11	3437	46	75.9 (47.7, 90.2)

[2.7.3 の表 2.7.3.3-13、表 2.7.3.3-14 を修飾]
1. 本ワクチン群の持続感染(6 ヵ月定義)例のうち 29 例及び持続感染(12 ヵ月定義)の 11 例は初回感染が 3 回目のワクチン接種完了前にみられた。[5.3.5.1.1, 7.3.1 項および 7.3.3 項を参照]

HPV-16/18 に起因する細胞学的異常(ASC-US 以上)に対する有効性の評価では、HPV-16/18 に起因する細胞学的異常に対して統計的に有意な有効性が得られた(VE=82.2%(97.9%CI: 72.0, 89.2)(2.7.3.3.2.1.1.6 参照)。

- HPV-001/007 試験

年齢 15-25 歳の思春期および若年成人女性 1113 例を対象とした二重盲検、無作為化、比較対照試験(HPV-001 試験)において、HPV-16 および HPV-18 の一時感染および持続感染に対する有効性をプラセボと比較した。選択基準は子宮頸部の採取標本で癌原性 HPV(HPV-16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66、68)DNA が陰性であること、かつ HPV-16/18 血清抗体が陰性および細胞診の結果が正常であることと規定した。これらの基準

を設定したことにより、本試験では試験参加時または過去に癌原性 HPV に曝露(感染)されていない集団に対して有効性の評価をおこなった。

HPV-001 試験は 3 回のワクチン接種を完了した 776 例の被験者を継続して追跡調査試験(HPV-007 試験)に登録し、本ワクチンの長期有効性、免疫原性および安全性を評価した。この試験は現在までに 6.4 年間までの追跡を完了している(2.7.3.1.3.2 および 2.7.3.3.2.3 参照)。

HPV-001 試験および HPV-007 試験を併合した組織病変に対する有効性を表 1.8.2-4 に示した。

表 1.8.2-4　癌原性 HPV に感染歴のない未感染集団における HPV-16/18 に起因する組織病変に対するワクチンの有効性(総コホート)

HPV-001 試験および HPV-007 試験	本ワクチン群		プラセボ群		有効率(%) (95%CI)
	被験者数	発生例数	被験者数	発生例数	
HPV-16/18 に起因する CIN2+	481	0	470	9	100 (51.3, 100)
HPV-16/18 に起因する CIN1+	481	0	470	15	100 (73.4, 100)

[2.7.3 の表 2.7.3.3-41、表 2.7.3.3-42 を修飾]

ウイルス学的評価に対する有効性に関しては、持続感染の 6 ヵ月定義および 12 ヵ月定義(HPV-001 試験および HPV-007 試験)の結果を表 1.8.2-5 に示した(2.7.3.3.2.3.1.2 および 2.7.3.3.2.3.1.3 参照)。

表 1.8.2-5　HPV-16/18 の持続感染に対するワクチンの有効性(ATP コホート)

HPV-001 試験および HPV-007 試験	本ワクチン群		プラセボ群		有効率(%) (95%CI)
	被験者数	発生例数	被験者数	発生例数	
HPV-16/18 の持続感染 (6 ヵ月定義)	401	0	372	34	100 (90.0, 100)
HPV-16/18 の持続感染 (12 ヵ月定義)	401	0	372	20	100 (81.8, 100)

[2.7.3 の表 2.7.3.3-38、表 2.7.3.3-39 を修飾]

HPV-001 試験および HPV-007 試験での HPV-16/18 に起因する細胞学的異常(ASC-US 以上)に対する有効性は 96.7%(95%CI: 87.3, 99.6)であった(2.7.3.3.2.3.1.4 参照)。

1.8.2.2.2.　他の癌原性 HPV 感染に対する予防効果

臨床試験では組織病理学的な評価およびウイルス学的な評価に結果の類似性がみられた。

HPV-008 試験で 14 種の癌原性 HPV 型に起因する持続感染(6 ヵ月定義)に対する有効性(複合型あるいは型別の解析)を評価した。その結果、すべての癌原性 HPV の型を複合した解析で持続感染(6 ヵ月定義)に対する有効性は統計学的に有意であった。(21.9%、p<0.0001)。

さらに子宮頸癌の原因となる頻度が HPV-16 および 18 に次ぐ HPV 型について有効性を検討したところ、有効性は HPV-31(HPV-16 に近縁)で 36.1%(97.9%CI: 0.5, 59.5)、HPV-45(HPV-18 に近縁)で 59.9%(97.9%CI: 2.6, 85.2)であった(2.7.3.3.2.1.2.4 参照)。

また、持続感染(12 ヵ月定義)に対する有効性はすべての癌原性 HPV を複合した解析で統計学的に有意(38.2%(97.9%CI: 18.0, 53.7))であり、一方 HPV-16 および HPV-18 を除く癌原性 HPV による持続感染(12 ヵ月定義)に対する有効性は 27.1%(97.9%CI: 0.5, 46.8)であった。

なお、感染例の大部分の症例(92%)は、感染の開始時期が 3 回目のワクチン接種前であった(2.7.3.3.2.1.2.3 参照)。

上記 HPV-008 試験のウイルス学的評価に対する有効性は、HPV-001/HPV-007 試験(最大で 5.5 年間の追跡)でのウイルス学的、細胞および組織病変に対する有効性と同様の結果であった。HPV-001/HPV-007 試験のいずれかの癌原性 HPV に起因する CIN1+または CIN2+に対しての有効性は CIN1+で 57.7%(95%CI:11.0, 81.2)、CIN2+で 65.3%(95%CI:-1.9, 90.2)である(2.7.3.3.2.3.2.5 参照)。

1.8.2.2.3. 免疫原性

中和アッセイ法(偽ウイルス粒子定量法を含む)と高い相関性が示されている型特異的なELISAを用いて、HPV-16およびHPV-18に対する抗体反応を測定した。なお、それぞれのHPV間での抗体価の比較について、測定法のスケールがそれぞれのHPVに特有であり比較することは適切でないことに注意する(2.7.3.1.6.3参照)。

- 本邦での臨床試験

10-15歳を対象としたHPV-046試験ではベースライン時の血清抗体が陰性であった症例のうち、1回目のワクチン接種7ヵ月後には100%の症例が抗HPV-16および抗HPV-18抗体の血清抗体が陽性となった(5.3.5.2.8参照)。3回目接種1ヵ月後の幾何平均抗体価(GMT)を表1.8.2-6に示した。

表 1.8.2-6 試験開始時に血清抗体陰性であった被験者における抗HPV-16 GMTおよび抗HPV-18 GMTの要約(ATP免疫原性解析コホート)

HPV-046試験 抗体	本ワクチン群	
	N	GMT EL.U./mL (95%CI)
抗HPV-16	92	19513.8 (16837.7, 22615.3)
抗HPV-18	94	8998.4 (7746.7, 10452.2)

N = 試験開始時の検査結果が得られた被験者数
[2.7.3の表2.7.3.3-91、表2.7.3.3-92を修飾]

20-25歳を対象としたHPV-032試験ではベースライン時の血清抗体が陰性であった症例のうち、1回目のワクチン接種7ヵ月後には100%の症例が抗HPV-16および抗HPV-18抗体の血清抗体が陽性となった(5.3.5.1.8参照)。3回目接種1ヵ月後の幾何平均抗体価(GMT)を表1.8.2-7に示した。

表 1.8.2-7 試験開始時に血清抗体陰性であった被験者における抗HPV-16 GMTおよび抗HPV-18 GMTの要約(ATP免疫原性解析コホート)

HPV-032試験 抗体	本ワクチン群		対照群	
	N	GMT EL.U./mL (95%CI)	N	GMT EL.U./mL (95%CI)
抗HPV-16	323	8033.3 (7381.9, 8742.2)	304	4.1 (4.0, 4.2)
抗HPV-18	323	4075.7 (3745.0, 4435.6)	299	3.6 (3.6, 3.7)

N = 試験開始時の検査結果が得られた被験者数
[5.3.5.1.8 Interim Report IIのTable 43、Table 44を修飾]

- 海外での臨床試験

15-25歳を対象としたHPV-008試験ではベースライン時の血清抗体が陰性であった症例のうち、1回目のワクチン接種7ヵ月後には99.5%の症例が抗HPV-16および抗HPV-18抗体の血清抗体が陽性となった(5.3.5.1.1参照)。この集計に関しては2回目接種の90-210日後に3回目接種が実施された症例を対象とした(2.7.3.3.3.5.2参照)。3回目接種1ヵ月後の幾何平均抗体価(GMT)を表1.8.2-8に示した。

表 1.8.2-8　試験開始時に血清抗体陰性であった被験者における抗 HPV-16 GMT および抗 HPV-18 GMT の要約(ATP コホート)

HPV-008 試験抗体	本ワクチン群		対照群	
	N	GMT EL.U./mL (95%CI)	N	GMT EL.U./mL (95%CI)
抗 HPV-16	925	9341.5 (8760.4, 9961.1)	855	4.3 (4.2, 4.5)
抗 HPV-18	993	4769.6 (4491.2, 5065.3)	891	3.8 (3.7, 3.9)

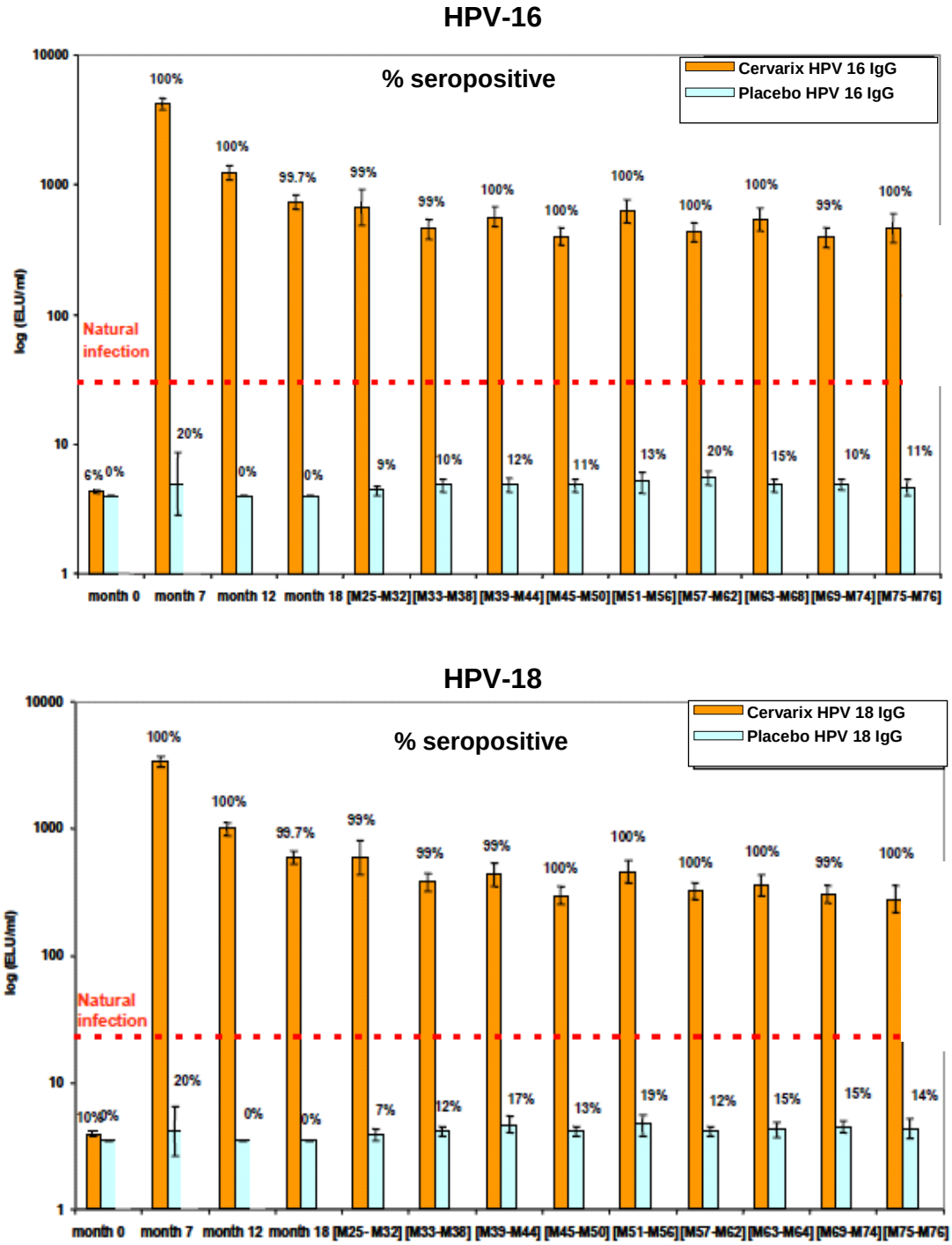
N = 試験開始時の検査結果が得られた被験者数
[5.3.5.1.1 の Table 111、Table 112 を修飾]

今までのところ、明確な抗体価と予防効果との相関性は示されていない。

HPV-008 試験の症例において自然感染で産生された抗体価の評価を実施した。症例は組み入れ前には HPV 感染が排除されていた症例とし、自然感染によって免疫応答が惹起された被験者(試験参加時に HPV DNA が陰性で HPV-16/18 の血清抗体が陽性であった被験者)を生物学的に意義のあるベンチマークとして用いて評価をおこなった(図 1.8.2-1 の自然感染の線を参照)。その結果、自然感染に起因する抗 HPV-16 抗体の GMT は 29.8EL.U./mL であり、抗 HPV-18 抗体の GMT は 22.6EL.U./mL であった。しかし自然感染に起因する抗体価の水準では、以後の感染に常に防御効果を発揮できるとは限らないと思われた(2.7.3.3.3.3.1 および 2.7.3.3.2.5.1 参照)。

- 免疫応答の持続期間

HPV-001 試験および HPV-007 試験では、年齢が 15-25 歳の思春期および若年成人女性を対象に HPV-16 および HPV-18 に対する免疫応答を 1 回目の接種から 64 ヵ月後まで評価した(図 1.8.2-1)。



[2.7.3 の図 2.7.3.5-2、図 2.7.3.5-3 を修飾]

図 1.8.2-1　抗 HPV-16 抗体および抗 HPV-18 抗体の持続性(ELISA) (ATP 免疫原性解析コホート)

HPV-16 および HPV-18 に対する GMT は 7 ヵ月目にピークに達し、以後 18 ヵ月目からはプラトーに達し 76 ヵ月目まで維持された。また、HPV-16 および HPV-18 のいずれも GMT は自然感染の抗体価の 11 倍以上であった。

1.8.2.2.4.　　本ワクチンの標的以外の HPV 型に対する免疫応答

HPV-004 試験および HPV-005 試験にて HPV-16 および HPV-18 以外の HPV 型に対する免疫応答の評価をおこなった。液性免疫(ELISA)と細胞性免疫(B 細胞 Elispot)のいずれも評価した試験では、本ワクチンを 0、1 および 6 ヵ月のスケジュールで接種した 69 例が含まれている。本ワクチン 3 回目接種後にはすべての被験者で抗 HPV-31 抗体および抗 HPV-45 抗体は陽性であった。また、7 ヵ月目の GMT は抗 HPV-31 抗体で 968.8EL.U./mL(95%CI: 760.4, 1234.3)、抗 HPV-45 抗体で 932.4EL.U./mL(95%CI: 759.6, 1144.5)であった。7 ヵ月目(3 回目接種 1 ヵ月後)には 90%の被験者で HPV-31 および HPV-45 の B 細胞による免疫応答が検出でき、さらに特異的な記憶 B 細胞応答の顕著な増加がみられた。これらの免疫原性の結果は HPV-16 および HPV-18 以外の癌原性 HPV(特に HPV-16/18 と系統発生的に関連のあるタイプ)の持続感染に対しての有効性と整合していた(2.7.3.3.4.1 および 2.7.3.3.4.2 参照)。

1.8.2.2.5.　安全性

1.8.2.2.5.1.　臨床試験でのデータ

臨床試験は様々な条件下で実施されるため、特定の臨床試験中で観察された有害事象の発現率を他の臨床試験での発現率と直接比較することは好ましくない。また臨床試験の発現率が実診療での発現率を直接反映するとは限らない。したがって他のワクチンと同様に本ワクチンが広く診療の場に使用された場合には、臨床試験では認められなかった新たな有害事象が発現する可能性は否定できない。

本ワクチンの安全性は、本邦で実施した比較対照試験および非対照試験の 1140 例および申請時点の海外臨床開発プログラムの比較対照試験および非対照試験を併合集計した 29953 例を安全性評価の対象とした。対象例のうち本邦での臨床試験では 100 例(年齢 10-15 歳)および 519 例(年齢 20-25 歳)に本ワクチンが少なくとも 1 回接種され、521 例に対照ワクチン(A 型肝炎ワクチンが接種された。また海外臨床試験では 16142 例(年齢 10-72 歳)に本ワクチンが少なくとも 1 回接種され、13811 例に対照ワクチン(年齢 15-25 歳は A 型肝炎ワクチン 720EL.U.[HAV 720]、年齢 10-14 歳は A 型肝炎ワクチン 360EL.U.[HAV 360])またはプラセボ(年齢 15-72 歳は $Al(OH)_3$)が接種された。

海外臨床試験は北米、ラテンアメリカ、欧州、アジアおよびオーストラリアで実施され、人種･民族的に多様な集団が対象であった。また、本ワクチンを接種した被験者は大部分が白人(59.4%)で、次いでアジア系(24.0%)、ヒスパニック系(11.3%)、黒人(3.0%)およびその他(2.2%)の順であった。本邦の臨床試験はすべて日本人が対象であった。

- 用量別の局所および全身の特定症状

本邦で実施した臨床試験での有害事象のうち、ワクチン接種後 7 日間に報告された局所(注射部位)の特定症状(注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位腫脹)および全身の特定症状(疲労、発熱、胃腸障害、頭痛、発疹、関節痛、筋痛、蕁麻疹)を表 1.8.2-9 に示した。HPV-032 試験では局所の特定症状は対照群に比べて、本ワクチン群で頻度が高い傾向がみられたが大部分は軽度から中等度の症状で、3 回のワクチン接種の遵守率への影響は認められなかった。また、全身性の特定症状において接種回数の増加に伴う発現率の上昇は認められなかった。また HPV-046 試験の結果は HPV-032 試験の本ワクチン群に類似していた。

表 1.8.2-9　接種回数別の本ワクチン接種後 7 日間に報告された局所または全身の特定症状 (総ワクチン接種コホート)

	HPV-032 試験								HPV-046 試験			
	本ワクチン群				HAV 群							
接種回数	1	2	3	All	1	2	3	All	1	2	3	All
局所												
疼痛	97.1	92.9	92.8	94.4	26.9	25.8	24.6	25.8	97.0	93.9	93.9	95.0
発赤	73.4	76.0	75.9	75.1	46.7	37.0	36.4	40.2	70.0	70.7	76.8	72.5
腫脹	60.2	62.5	65.2	62.5	23.5	20.0	17.2	20.3	66.0	65.7	67.7	66.4
全身												
疲労	52.5	41.7	45.7	46.8	43.8	32.4	31.0	36.0	28.0	21.2	18.2	22.5
発熱	2.7	3.1	3.3	3.0	3.3	0.8	1.9	2.1	5.0	0.0	5.1	3.4
胃腸症状 [1]	20.1	15.4	14.6	16.8	21.1	15.2	11.6	16.1	10.0	6.1	6.1	7.4
頭痛	31.6	26.9	23.0	27.3	31.1	20.4	19.6	23.9	16.0	15.2	16.2	15.8
発疹	3.1	2.7	2.6	2.8	2.9	1.5	0.6	1.7	4.0	1.0	0.0	1.7
その他全身												
関節痛	12.1	12.7	11.7	12.2	7.0	4.0	5.0	5.4	8.0	1.0	8.1	5.7
筋痛	39.8	30.2	30.4	33.7	15.3	8.3	9.5	11.1	15.0	12.1	12.1	13.1
蕁麻疹	1.8	0.8	1.5	1.4	2.2	1.0	1.7	1.6	1.0	3.0	1.0	1.7

1 = 悪心、嘔吐、下痢、腹痛を含む
HAV 群 = A 型肝炎ワクチン(対照)群
[2.7.4 の 表 2.7.4.2-70、表 2.7.4.2-71、表 2.7.4.2-72、表 2.7.4.2-73 を修飾]

海外臨床試験での有害事象のうち、ワクチン接種後 7 日間に報告された局所(注射部位)の特定症状(注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位腫脹)および全身の特定症状(疲労、発熱、胃腸障害、頭痛、発疹、関節痛、筋痛、蕁麻疹)を表 1.8.2-10 に示した。局所の特定症状は対照群に比べて、本ワクチン群で頻度が高い傾向がみられたが大部分は軽度から中等度の症状で、3 回のワクチン接種の遵守率への影響は認められなかった。また、全身性の特定症状において接種回数の増加に伴う発現率の上昇は認められなかった。

表 1.8.2-10　接種回数別の本ワクチン接種後 7 日間に報告された局所または全身の特定症状(総ワクチン接種コホート)

	本ワクチン群				HAV 720 群				HAV 360 群				プラセボ群			
接種回数	1	2	3	All	1	2	3	All	1	2	3	All	1	2	3	All
局所																
疼痛	84.6	73.3	75.7	78.0	65.6	54.4	56.1	58.9	48.5	38.5	36.9	41.3	61.3	47.5	48.4	52.5
発赤	27.3	28.2	33.5	29.6	16.6	15.2	16.2	16.0	15.6	13.3	12.1	13.7	11.6	9.8	10.4	10.6
腫脹	22.3	24.3	31.0	25.8	10.5	9.4	10.5	10.1	9.4	8.6	7.6	8.6	9.0	7.4	8.1	8.2
全身																
疲労	38.0	29.1	31.9	33.1	42.5	31.1	31.8	35.3	30.5	22.4	20.9	24.6	28.5	20.0	19.6	22.8
発熱	5.3	4.5	5.6	5.1	5.5	4.4	3.7	4.6	6.0	6.3	8.1	6.8	5.1	4.7	5.9	5.2
胃腸症状 [1]	16.7	10.8	11.0	12.9	19.2	11.1	11.2	14.0	13.9	10.9	9.2	11.3	16.8	9.9	8.0	11.6
頭痛	34.8	26.4	27.1	29.5	37.9	26.9	27.0	30.8	32.2	23.4	20.6	25.4	32.3	23.6	21.5	25.9
発疹	4.0	3.5	4.0	3.8	5.0	3.1	2.5	3.6	3.5	2.4	2.0	2.6	3.5	2.6	2.0	2.7
その他全身																
関節痛	11.6	8.9	10.1	10.2	11.5	6.7	7.3	8.6	11.5	8.5	7.7	9.3	10.1	6.5	6.2	7.6
筋痛	33.1	24.2	26.9	28.1	33.6	21.5	24.0	26.5	21.1	15.4	14.7	17.1	13.3	8.9	7.4	9.9
蕁麻疹	3.8	2.6	2.8	3.1	4.9	3.2	2.9	3.7	2.6	2.2	1.6	2.1	3.4	2.2	2.2	2.6

1 = 悪心、嘔吐、下痢、腹痛を含む
HAV 720 群 = A 型肝炎ワクチン(対照)群(720EL.U. of antigen and 500 mcg $Al[OH]_3$).
HAV 360 群 = A 型肝炎ワクチン(対照)群(360EL.U. of antigen and 250 mcg of $Al[OH]_3$).
プラセボ群 = $Al(OH)_3$ 対照群 (500 mcg $Al[OH]_3$).

本邦および海外臨床試験で年齢別(10-14 歳、15-25 歳、26 歳以上)の比較では、低年齢層でワクチン接種後の抗体価が高い結果が得られているが、年齢層別に局所および全身性の特定症状で発現率には臨床的に意味のある差はみられなかった。また、本ワクチンの 2 回目および 3 回目接種時には注射部位紅斑および注射部位腫脹の発現率がわずかに高かったが、逆に注射部位疼痛の発現率に関しては低値であった。

- 特定外の症状

本邦の臨床試験の有害事象のうちワクチン接種後 30 日以内に報告された上記の特定症状以外の症状(特定外症状)を表 1.8.2-11 および表 1.8.2-12 に示した。

表 1.8.2-11　本ワクチン接種後 30 日以内(0-29 日目)に特定外の症状を報告した被験者の割合(本ワクチン群で発現率 1%以上) (HPV-032 試験: 総ワクチン接種コホート)

	HPV-032 試験	
	本ワクチン群	HAV 群
	%	%
	N = 519	N = 521
鼻咽頭炎	21.2	17.5
注射部位そう痒感	16.0	2.9
注射部位熱感	13.3	1.2
頭痛	3.7	5.2
注射部位硬結	*16*	*16*
咽喉頭疼痛	2.3	3.3
下痢	1.7	1.5
胃不快感	1.3	0.8
浮動性めまい	1.3	1.2
便秘	1.2	1.7
注射部位出血	1.2	0.6
膣カンジダ症	1.2	2.3
月経困難症	1.2	2.9
不正子宮出血	1.2	0.2
上腹部痛	1.0	1.3
口内炎	1.0	1.3
注射部位不快感	1.0	0.8
咳嗽	1.0	0.8
そう痒症	1.0	0.8

N = 症状調査日記に記載のある被験者数
HAV = A 型肝炎ワクチン(対照)群
[2.7.4 の 表 2.7.4.2-74 を修飾]

表 1.8.2-12　本ワクチン接種後 30 日以内(0-29 日目)に特定外の症状を報告した被験者の割合(本ワクチン群で発現率 1%以上) (HPV-046 試験: 総ワクチン接種コホート)

	本ワクチン群 (N = 100) %
鼻咽頭炎	18.0
注射部位そう痒感	16.0
注射部位熱感	9.0
腹痛	6.0
月経困難症	6.0
注射部位腫瘤	4.0
胃腸炎	3.0
関節痛	3.0
頭痛	3.0
下痢	2.0
歯痛	2.0
注射部位紅斑	2.0
注射部位出血	2.0
注射部位発疹	2.0
咽頭扁桃炎	2.0
上気道感染	2.0
喘息	2.0
湿疹	2.0
紅色汗疹	2.0
耳痛	1.0
大腸炎	1.0
便秘	1.0
嘔吐	1.0
無力症	1.0
注射部位硬結	1.0
注射部位疼痛	1.0
注射部位反応	1.0
注射部位腫脹	1.0
季節性アレルギー	1.0
気管支炎	1.0
インフルエンザ	1.0
百日咳	1.0
咽頭炎	1.0
足部白癬	1.0
扁桃炎	1.0
挫傷	1.0
異物による損傷	1.0
手骨折	1.0
外傷性血腫	1.0
食欲不振	1.0
単径部痛	1.0
筋痙縮	1.0
筋骨格硬直	1.0
筋痛	1.0
四肢痛	1.0
感覚鈍麻	1.0
傾眠	1.0
咳嗽	1.0
鼻出血	1.0
咽喉頭疼痛	1.0
鼻漏	1.0
上気道の炎症	1.0
光線性皮膚症	1.0
発疹	1.0

N = 症状調査日記に記載のある被験者数, [2.7.4 の 表 2.7.4.2-75 を修飾]

海外臨床試験の有害事象のうちワクチン接種後 30 日以内に報告された特定症状以外の症状(特定外症状)を表 1.8.2-13 に示した。

表 1.8.2-13　本ワクチン接種後 30 日以内(0-29 日目)に特定外の症状を報告した被験者の割合(本ワクチン群で発現率 1%以上かつプラセボ群よりも発現頻度が高値) (総ワクチン接種コホート)

	本ワクチン群	HAV 720 群	HAV 360 群	プラセボ群
	%	%	%	%
	N = 8130	N = 3187	N = 1032	N = 1567
鼻咽頭炎	3.3	3.4	5.9	2.9
インフルエンザ	2.7	5.6	1.3	1.3
咽喉頭疼痛	2.6	2.7	2.2	1.9
浮動性めまい	2.1	2.6	1.5	1.9
上気道感染	2.0	1.4	6.7	2.0
クラミジア感染	1.6	4.4	0	0
咽頭炎	1.5	1.8	2.2	1.1
咳嗽	1.4	1.6	1.5	1.3
注射部位内出血	1.2	1.8	0.7	0.7
注射部位瘙痒感	1.2	0.5	0.6	0.2
膣感染	1.2	2.2	0.1	0.8
尿路感染	1.0	1.4	0.3	0.9

N = 症状調査日記に記載のある被験者数
HAV 720 群 = A 型肝炎ワクチン(対照)群 (720EL.U. of antigen and 500 mcg $Al[OH]_3$).
HAV 360 群 = A 型肝炎ワクチン(対照)群 (360EL.U. of antigen and 250 mcg of $Al[OH]_3$).
プラセボ群 = $Al(OH)_3$ control group (500 mcg $Al[OH]_3$).

- 重篤な有害事象

本邦の臨床試験

重篤な有害事象は HPV-032 試験で 31 例(3.0%)に少なくとも 1 件の重篤な有害事象が報告された。治験担当医師から報告された重篤な有害事象(因果関係を問わない)はそれぞれ本ワクチン群で 519 例中 16 例(3.1%)、HAV 群で 521 例中 15 例(2.9%)であり、重篤な有害事象の頻度で本ワクチン群と対照群に差はみられなかった。また、HPV-046 試験では重篤な有害事象の報告はなかった。

海外の臨床試験

重篤な有害事象は 29953 例の安全性のデータベースのうち 882 例(2.9%)に少なくとも 1 件の重篤な有害事象が報告された。治験担当医師から報告された重篤な有害事象(因果関係を問わない)はそれぞれ本ワクチン群で 16142 例中 459 例(2.8%)、HAV 720 群で 9325 例中 323 例(3.5%)、HAV 360 群で 1032 例中 25 例(2.4%)、プラセボ群で 3454 例中 75 例(2.2%)であり、重篤な有害事象の頻度で本ワクチン群と対照群に差はみられなかった。

- 自己免疫障害の新たな発症(NOAD: New onset autoimmune diseases)

本邦の臨床試験

HPV-032 試験において NOCD と判定された事象 8 件のうち、2 件が NOAD と判定された。NOAD と判定された事象は関節リウマチおよびアレルギー性肉芽腫性血管炎であり、治験責任医師によりワクチン接種との因果関係は否定された(NOCD および NOAD の報告に関する詳細については、2.7.4.1.1.6 参照)。

HPV-046 試験において、NOCD および NOAD と判定された事象はなかった。

海外の臨床試験

自己免疫障害を示唆する新規症状について安全性データベースを調査した。本ワクチン接種群の NOAD 発現率(ワクチン接種後 5.5 年間で 0.4%)は低く、これは対照群の頻度と同程度であった。なお、NOAD 調査を規定した大規模比較対照臨床試験(HPV-008 試験)の中間解析時点において、NOAD の発現率は本ワクチン群および対照群のいずれも 0.3%で、件数は本ワクチン群で 9319 例 31 件、対照群で 9325 例 26 件であった。

1.8.3.　用法･用量およびその設定根拠

1.8.3.1.　用法･用量

10 歳以上の女性に、通常、1 回 0.5mL 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。

用法･用量に関連する接種上の注意 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。

1.8.3.2.　用法･用量の設定根拠

1.8.3.2.1.　接種回数の設定

本ワクチンの接種回数は、第 I 相 HPV-002 試験の 18-30 歳の健康な女性におけるデータを基に予備的に選択している。本試験では、49 例の被験者に AS04 をアジュバントとする HPV-16 一価ワクチン(20µg)(N=12)、AS04 をアジュバントとする HPV-18 一価ワクチン(20µg)(N=12)または AS04 をアジュバントとする本ワクチン(20µg/20µg)(N=25)のいずれかを接種した。HPV-002 試験における治験ワクチンは、112 日目に HPV-16 ワクチンの 3 回目接種を受けた HPV-16 群の 8 例を除き、2 回接種スケジュール(0 日目、28 日目)で接種した。

HPV-002 試験では、本ワクチンの成分である HPV-16 と HPV-18 の間に干渉作用は認められなかった。ワクチン 2 回接種後の各抗原に対する GMT は、56 日目で本ワクチン群(HPV-16 が 568.6IU/mL、HPV-18 が 487.7IU/mL)と一価ワクチン群(HPV-16 群: HPV-16 が 386.7IU/mL; HPV-18 群: HPV-18 が 245.6IU/mL)とで同程度となった。112 日目に HPV-16 ワクチンの 3 回目接種を受けた HPV-16 群の 8 例のデータによると、HPV-16 ワクチンの 3 回目接種で HPV-16 の成分に対する免疫応答が増強することが示された。このブースター（追加接種）効果は 3 回目接種後 7 日(119 日目)で認められ、140 日目までに GMT が 53 倍増加した。HPV-16 ワクチンの 3 回目接種では、1 回目および 2 回目接種と比較し、もっとも確実な免疫応答が誘導された(GMT は、3 回目接種後 1 ヵ月で 8833.3IU/mL、2 回目接種後 1 ヵ月で 512IU/mL)。同様のパターンは、細胞性免疫応答(リンパ球の増殖応答、IFN-γ分泌および IL-5 分泌)を評価した際にも認められた。これらの細胞性免疫応答でも、細胞性免疫応答のパラメータに 3 回目接種によるブースター効果が示された。(2.7.3.4.1 および 5.3.5.4.1 参照)。

1.8.3.3.　用量の設定

本ワクチンの接種量は、2.6.2 および 2.4 記載の非臨床免疫原性試験の結果と前期第 II 相 HPV-005 試験の結果を基に選択した。HPV-005 試験は、無作為化、二重盲検、多施設共同試験であり、AS04 をアジュバントとして添加した HPV-16/18 ワクチンの 3 用量(12µg、40µg または 120µg)と水酸化アルミニウムをアジュバントとする HPV-16/18 ワクチン(40µg)とを比較した。いずれの治験ワクチンも、試験参加時に HPV-16 および HPV-18 の血清抗体陰性、癌原性 HPV DNA 陰性、かつパップスメア検査で正常と判定された健康な成人女性被験者に 0、

1、6 ヵ月目の接種スケジュールで接種した。合計 210 例の被験者を無作為に割り付けた(AS04 12µg 群 60 例、AS04 40µg 群 64 例、AS04 120µg 群 59 例、アルミニウム 40µg 群 27 例)。

免疫原性の主要評価項目は、AS04 アジュバント群における 7 ヵ月目の HPV-16 および HPV-18 に対する血清抗体価(ELISA で測定)であった。予定した接種をすべて受けた被験者において、平均抗体価(log_{10})は HPV-16 および HPV-18 ともに AS04 120µg 群でもっとも高かった。平均抗体価(log_{10})は HPV-16 では AS04 40µg 群が AS04 12µg 群と比較し高かったが、HPV-18 型では差が認められなかった。探索的な比較の 95%信頼区間からは、HPV-16 に対する平均 ELISA 抗体価(log_{10})が AS04 120µg 群で AS04 12µg 群と比較し高くなる傾向が示された。HPV-16 および HPV-18 に対する中和抗体価でも同じ傾向が認められた。本ワクチンを接種したところ、HPV-16 および HPV-18 の抗原に対する特異的な細胞性免疫応答が大幅に増強された。細胞性免疫応答に対する用量反応性については AS04 群内で一貫性はなく、明確に用量反応性が認められることもなかったが、用量減量に伴い ELISA 抗体価が低下する傾向が認められたことから、AS04 12µg 群は他のアジュバント添加ワクチン群と比較し免疫原性が低いと考えられた。このような点を考慮し、AS04 120µg での高い反応性も踏まえると、AS04 をアジュバントとして添加した本ワクチン 40µg(HPV-16 VLP 20µg、HPV-18 VLP 20µg)を以後の臨床試験で使用することが支持された(表 1.8.3-1)
(5.3.5.2.2 参照)。

表 1.8.3-1 HPV-005 (MI-CP-057)試験: 7 ヵ月目時点における抗 HPV-16 抗体価および抗 HPV-18 抗体価(ELISA) (ATP 免疫原性解析コホート)

抗体	群	N	GMT	Log_{10}(平均)	LL	UL
HPV-16	AS04 12µg	51	3655.7	3.6	3.4	3.7
	AS04 40µg	47	5248.2	3.7	3.6	3.8
	AS04 120µg	42	5944.5	3.8	3.6	3.9
HPV-18	AS04 12µg	51	3402.6	3.5	3.4	3.7
	AS04 40µg	47	3443.4	3.5	3.4	3.7
	AS04 120µg	42	4228.5	3.6	3.5	3.7

HPV-005 (MI-CP-057)試験報告書より引用
AS04 12µg = HPV-16/18 L1 AS04 (6µg/6µg)ワクチン
AS04 40µg = HPV-16/18 L1 AS04 (20µg/20µg)ワクチン
AS04 120µg = HPV-16/18 L1 AS04 (60µg/60µg)ワクチン
平均の算出にあたり、抗体価が最小測定濃度未満の場合は「1」とした
N = 結果が得られた被験者数
LL/UL = 95%信頼区間の下限/上限 (Log_{10} 平均)

1.8.3.4. 年齢別の本ワクチンの有効性

- 年齢 10-15 歳の女児における本ワクチンの免疫原性

3 試験の第Ⅲ相試験において本邦では年齢 10-15 歳の女児 100 例および海外では年齢 10-14 歳の女児 1193 例に本ワクチンを接種し免疫原性を評価した(2.7.3.3.3.1 参照)。
HPV-046 試験は非盲検試験で 100 例の被験者で免疫原性を評価した。その結果、試験参加時に血清抗体が陰性であったすべての被験者において本ワクチン接種後に HPV-16 および HPV-18 抗原に対して血清抗体の陽転が確認された。試験参加時に血清抗体陰性であった被験者におけるワクチン 3 回接種後 1 ヶ月目(7 ヵ月目)の抗 HPV-16 抗体および抗 HPV-18 抗体の GMT を表 1.8.3-2 に示す。

表 1.8.3-2 試験開始時に血清抗体陰性の 10-15 歳の被験者における GMTs(ATP 免疫原性コホート)

HPV-046 試験	N	抗 HPV-16 抗体 GMT EL.U./mL (95%CI)	N	抗 HPV-18 抗体 GMT EL.U./mL (95%CI)
		7 ヵ月目		7 ヵ月目
10-15 歳	92	19513.8 (16837.7, 22615.3)	94	8998.4 (7746.7, 10452.2)

N = ワクチン接種前の結果が評価可能であった例数
[2.7.3 の表 2.7.3.3-91 および表 2.7.3.3-92 を修飾]

HPV-013 試験は二重盲検、無作為化、比較対照試験で、本ワクチンを 1035 例および対照ワクチンの A 型肝炎ワクチンを 1032 例に接種し一部の被験者で免疫原性を評価した。その結果、試験参加時に血清抗体が陰性であったすべての被験者において本ワクチン接種後に HPV-16 および HPV-18 抗原に対して血清抗体の陽転が確認された。試験参加時に血清抗体陰性であった被験者における抗 HPV-16 抗体および抗 HPV-18 抗体の GMT を表 1.8.3-3 に示す。

表 1.8.3-3 試験開始時に血清抗体陰性の 10-14 歳の被験者における GMTs(ATP 免疫原性コホート)

HPV-013 試験接種群	N	抗 HPV-16 抗体 GMT EL.U./mL (95%CI)		N	抗 HPV-18 抗体 GMT EL.U./mL (95%CI)	
		7 ヵ月目	18 ヵ月目		7 ヵ月目	18 ヵ月目
10-14 歳	556-619	19882.0 (18626.7, 21221.9)	3888.8 (3605.0, 4195.0)	562-628	8262.0 (7725.0, 8836.2)	1539.4 (1418.8, 1670.3)

N = ワクチン接種前の結果が評価可能であった例数
[2.7.3 の表 2.7.3.3-88 を修飾]

HPV-012 試験では本ワクチンの免疫原性を年齢 10-14 歳と 15-25 歳の女性で比較した(表 1.8.3-4)。その結果、年齢 10-14 歳の免疫応答(血清抗体の陽転率)は HPV-16 および HPV-18 のいずれの抗原に対しても 100%であり、15-25 歳での免疫応答に劣るものではなかった (5.3.5.2.3 参照)。また、10-14 歳の抗 HPV-16/18 抗体の GMT は 15-25 歳の 2 倍以上の値を示していた。

表 1.8.3-4 試験開始時に血清抗体陰性の 10-14 歳の被験者と 15-25 歳の被験者(併合データ)における GMTs の比較(ATP 免疫原性コホート)

HPV-012 試験 抗体	10-14 歳		15-25 歳	
	N	GMT EL.U./mL (95%CI)	N	GMT EL.U./mL (95%CI)
抗 HPV-16	143	17272.5 (15117.9, 19734.1)	359	7292.9 (6623.7, 8029.7)
抗 HPV-18	141	6863.8 (5976.3, 7883.0)	364	3318.8 (3023.1, 3643.5)

N = ワクチン接種前の結果が評価可能であった例数
[5.3.5.2.3 の Table 28、Table 29 を修飾]

したがって、これらの免疫原性の結果から、本ワクチンは年齢 10-15 歳の女児においても有効と考えられた。

- 26 歳以上の女性における本ワクチンの免疫原性

第Ⅲ相、非盲検、多施設共同試験(HPV-014 試験)では、被験者(年齢 15-55 歳)を年齢別に 3 群に層別して本ワクチンの免疫原性を比較した(N=667)。試験参加時に血清抗体が陰性であった被験者の 100%で年齢に関係なくワクチン接種後に HPV-16 抗原および HPV-18 抗原に対する血清抗体の陽転が確認された。試験参加時に血清抗体陰性であった被験者における抗 HPV-16 抗体および抗 HPV-18 抗体の GMT を表 1.8.3-5 に示す。

表 1.8.3-5 試験開始時に血清抗体陰性の 10-14 歳の被験者、15-25 歳の被験者および 26-45 歳の被験者における GMTs(ATP 免疫原性コホート)

HPV-014 試験 接種群	N	抗 HPV-16 抗体 GMT EL.U./mL (95%CI)		N	抗 HPV-18 抗体 GMT EL.U./mL (95%CI)	
		7 ヵ月目	18 ヵ月目		7 ヵ月目	18 ヵ月目
15-25 歳	149-191	7908.4 (6874.0, 9098.5)	2197.9 (1870.5, 2582.6)	156-202	3499.3 (3098.7, 3951.6)	816.0 (694.1, 959.3)
26-45 歳	132-164	4029.2 (3402.7, 4771.0)	933.3 (771.4, 1129.1)	146-185	1837.3 (1602.1, 2107.0)	328.4 (275.3, 391.7)
46-55 歳	123-136	2566.8 (2181.2, 3020.6)	578.5 (486.2, 688.2)	156-172	1313.0 (1145.6, 1504.9)	247.9 (210.1, 292.4)

N = ワクチン接種前の結果が評価可能であった例数
[7 ヵ月目の結果については HPV-014-Month 7 Ext 試験報告書, Jan 2006, Table 21 および Table22 を修飾]
[18 ヵ月目の結果については 2.7.3 の表 2.7.3.3-89 を修飾]

ワクチン接種に対する免疫応答が年齢に伴って低下することは加齢に伴う正常な免疫機能の低下を反映していると考えられるが、HPV-014 試験の 18 ヵ月目の抗体価は HPV-007 試験における持続的な効果が示された時期の値を上回っていた(2.7.3.3.3.2 参照)。したがってこれらの免疫原性データから本ワクチンは 26 歳以上の女性においても有効であると考えられた。抗 HPV-16 抗体および抗 HPV-18 抗体の値を図 1.8.3-1 および図 1.8.3-2 に示す(2.7.3.3.3.2 参照)。

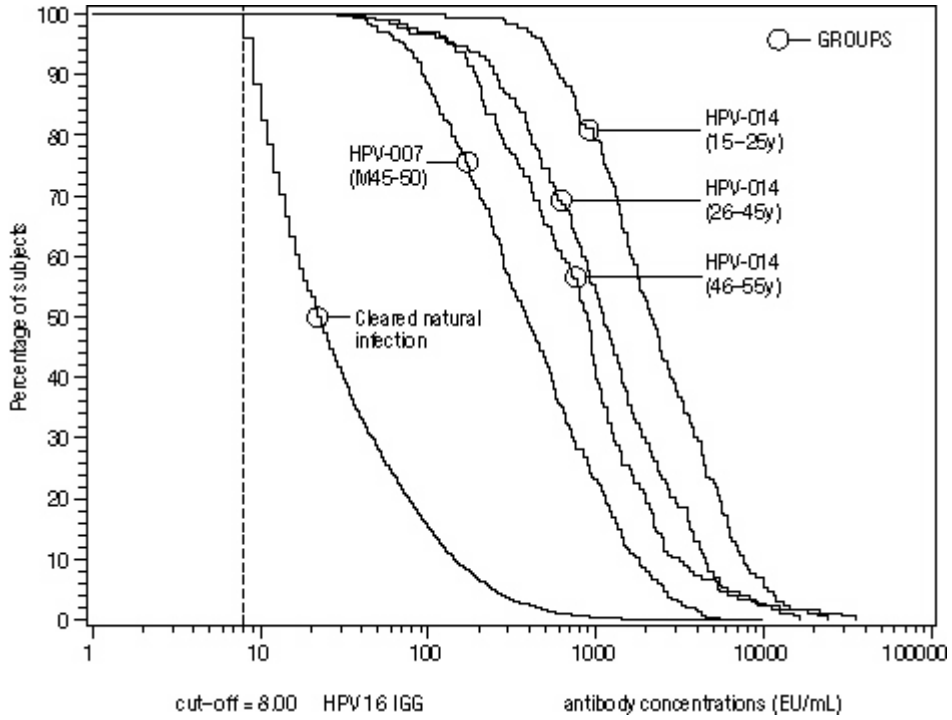


図 1.8.3-1　18 ヵ月目における 15-25 歳、26-45 歳および 46-55 歳の被験者の抗 HPV-16 抗体の逆累積分布曲線

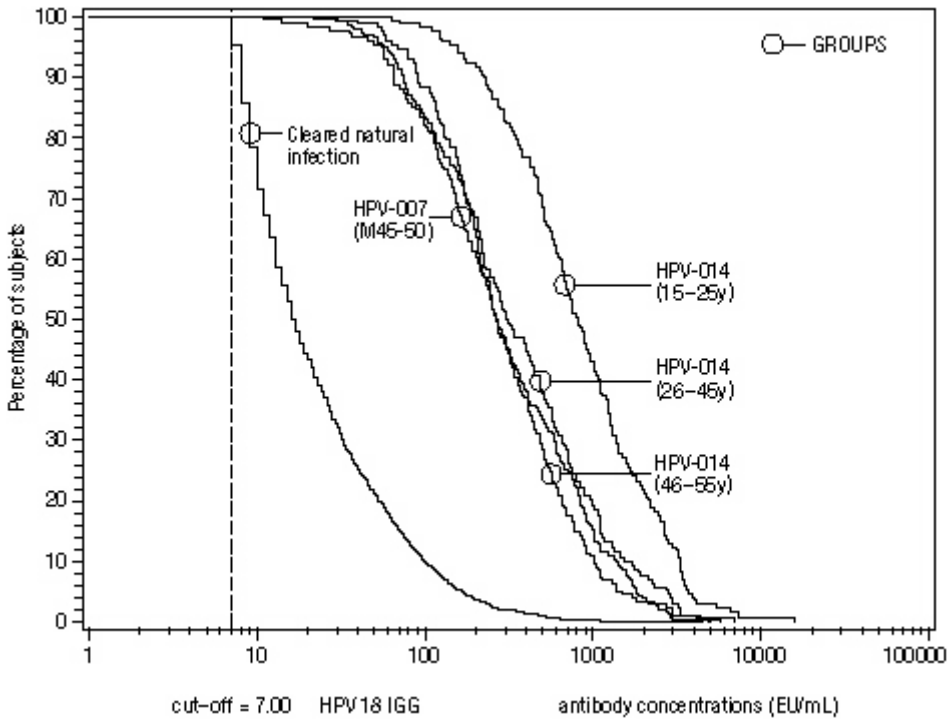


図 1.8.3-2　18 ヵ月目における 15-25 歳、26-45 歳および 46-55 歳の被験者の抗 HPV-18 抗体の逆累積分布曲線

1.8.3.5. 接種スケジュールがワクチンの免疫原性および有効性に及ぼす影響

1.8.3.5.1. 2 回接種時の有効性

臨床開発プログラムにおいて 3 回接種スケジュールの遵守率が非常に高かったため、2 回接種後の有効性を評価することは困難であった。HPV-008 試験でワクチン接種を 1 回のみ(3%)または 2 回のみ(5.2%)受けた被験者数および割合を表 1.8.3-6 に示した。

表 1.8.3-6 HPV-008 試験: ワクチン接種を受けた被験者数および割合(総ワクチン接種コホート)

	HPV 群 (N = 9319)		HAV 群 (N = 9325)		合計 (N=18644)	
ワクチン接種を受けた合計回数	n	%	N	%	n	%
1	295	3.2	266	2.9	561	3.0
2	490	5.3	487	5.2	977	5.2
3	8534	91.6	8572	91.9	17106	91.8
Any	9319	100	9325	100	18644	100

HPV-008 中間報告書を参照
HPV 群 = HPV-16/18 L1 VLP/AS04 ワクチン(3 ロット) = 本ワクチン群
HAV 群 = A 型肝炎ワクチン(3 ロット) = 対照群
N = 該当コホートにおける各群の被験者数
n/% = 合計接種回数ごとの被験者数/割合
Any = 少なくとも 1 回のワクチン接種を受けた被験者数/割合

有効性はワクチン接種を 2 回のみ受けた 977 例(総ワクチン接種コホート)で評価し、うち 966 例は試験参加時に細胞診が正常、あるいは ASC-US または LSIL 以下と診断されたため、TVC-1 への組入れ適格と判定された。これらのうち、616 例は脱落例のため追跡調査情報が得られておらず、69 例はベースライン時で HPV-16 または HPV-18 の DNA 陽性または血清抗体陽性であった。その結果、本ワクチンまたは対照ワクチンの接種を 2 回のみ受けた被験者 977 例のうち、281 例のみ(つまり、総ワクチン接種コホートの被験者全体の 1.5%)を評価したものの、症例数および評価項目の数が非常に少ない(本ワクチン群の 2 例および対照群の 4 例に HPV-16 または HPV-18 の一時感染が発生した)ために結論に達しなかった。(5.3.5.1.1 参照)。

したがってワクチン接種を 2 回のみ受けた被験者数が少なかったため、中間解析の時点で HPV-16 または HPV-18 の持続感染(6 ヵ月定義)の解析を実施するにはデータが不十分であった。

HPV-008 試験でワクチン接種を 2 回のみ受けたごく少数の被験者における有効性の解析は結論に達しなかったものの、HPV-008 試験の有効性解析から重要な観察所見がいくつか得られている。事象発現数に基づくイベントトリガー型中間解析の時点において、90%超の被験者が 12 ヵ月目の来院を完了(3 回目ワクチン接種後 6 ヵ月以上追跡調査していることに相当)しており、約 70%が 18 ヵ月目の来院を完了(3 回目ワクチン接種後 12 ヵ月以上追跡調査していることに相当)し、約 25%が 24 ヵ月目の来院を完了していた(表 1.8.3-7)。

表 1.8.3-7　HPV-008 試験: Visit ごとの来院被験者数(総ワクチン接種コホート)

		HPV 群	HAV 群	合計
Study visit	Timing	N	N	N
VISIT 1	0 ヵ月目	9319	9325	18644
VISIT 2	1 ヵ月目	9105	9117	18222
VISIT 3	6 ヵ月目	8776	8800	17576
VISIT 4	7 ヵ月目	8661	8662	17323
VISIT 5	12 ヵ月目	8445	8454	16899
VISIT 6	18 ヵ月目	6566	6480	13046
VISIT 7	24 ヵ月目	2349	2352	4701
VISIT 8	30 ヵ月目	66	69	135
VISIT 9	36 ヵ月目	-	-	-
VISIT 10	48 ヵ月目	-	-	-*

HPV-008 中間報告書を参照
HPV 群 = HPV-16/18 ワクチン群
HAV 群 = A 型肝炎ワクチン群
N = 被験者数
*Visit 7 で早期中止に至った 1 例が、責任医師により Visit 10 として報告された

その結果、HPV-008 試験で評価した一部の解析では、これらの評価項目は 6 ヵ月目より前に発生した(6 ヵ月目の来院時に検出された)感染に起因するものであり、ワクチン 3 回接種完了前に有効性が認められることを示している。特に、HPV-16 または HPV-18 の持続感染(12 ヵ月定義)では、このことがあてはまる。したがって、確認された実質的な有効性から、有効性が早期に発現したことが示唆された(2.7.3.3.3.5.1 参照)。

1.8.3.5.2.　　接種時期のずれが免疫原性に及ぼす影響

本ワクチンに 0、1、6 ヵ月目の 3 回接種スケジュールを選択した当初の根拠は、これまでの Engerix-B の使用経験であった。

HPV-008 試験では、2 回目接種は 1 回目ワクチン接種後 30 日と規定されているものの、実際には様々な日数で 2 回目の接種が実施された。したがって、1 回目ワクチン接種後 15-45 日で 2 回目ワクチン接種を受けた被験者(0、1、6 ヵ月目の接種スケジュールに相当)と 1 回目ワクチン接種後 46-75 日で 2 回目ワクチン接種を受けた被験者(0、2、6 ヵ月目の接種スケジュールに相当)で GMT を比較するための解析を実施した。いずれかの接種スケジュールの解析に組み入れるためには、2 回目ワクチン接種後 90-210 日で 3 回目ワクチン接種を受けなければならないこととした。HPV-16 または HPV-18 に対する免疫応答はこれらのいずれの接種スケジュールを用いた場合でも本ワクチンの接種を受けた被験者では差が認められず、本ワクチンの接種スケジュールが適宜変更可能なものであることが裏付けられた (2.7.3.3.3.5.2 参照)。

1.8.4. 接種上の注意（案）およびその設定根拠

接種上の注意（案）	設定根拠
	本剤の接種上の注意の設定にあたっては、CCSI（企業中核安全性情報）、予防接種法施行規則、予防接種実施規則および定期の予防接種実施要領を参考に設定した。
【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	予防接種法施行規則に基づき設定した。
効能・効果に関連する接種上の注意	
(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。	(1)HPV-16 型および 18 型以外の HPV 型による感染および病変に対する注意を記載した。
(2)既に生じている HPV 関連の病変の進行予防に対する効果は期待できない。	(2)接種時に既に存在している病変に対する注意を記載した。
(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。	(3)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ことから設定した。
(4)本剤の予防効果の持続期間は確立していない。	(4)本剤の予防効果持続期間について記載した。
用法・用量に関連する接種上の注意	
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。	定期の予防接種実施要領に基づき設定した。

接種上の注意（案）	設定根拠
【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断を慎重に行い、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。	接種適否の判断を慎重に行うことが重要である者について記載した。
(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。］	(1)血小板減少症や凝固障害を有する者では、本剤接種後に出血があらわれるおそれがあるため設定した。
(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 (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	(2)～(5) 定期の予防接種実施要領に基づき設定した。
(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］	(6)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ため設定した。
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」を参照して使用すること。 (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。特に過去のワクチン接種による副反応の発現について確認すること。 (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。	(1)～(3) 予防接種前の一般的注意を予防接種実施規則および定期の予防接種実施要領に基づき設定した。

<table>
<tr><th>接種上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>(4)ワクチン接種によって、まれにアナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、接種に際しては、必ず救急処置のとれる準備をしておくこと。</td><td>(4)他の注射用ワクチンと同様、アナフィラキシーの発現に注意することが重要であることから設定した。</td></tr>
<tr><td>(5)HIV 感染や免疫抑制療法を受けている等、免疫抑制状態にある者では、十分な免疫応答が得られない可能性があることに留意すること。</td><td>(5)免疫抑制状態にある者では、十分な抗体産生が得られない可能性があるため設定した。</td></tr>
<tr><td>3.相互作用
併用注意（併用に注意すること）
<table><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><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></table></td><td>免疫抑制剤の投与を受けている者では、十分な抗体産生が得られない可能性があるため設定した。</td></tr>
<tr><td>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。
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</td><td>本剤の国内臨床試験成績および海外臨床試験成績における主な副反応を記載した。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>接種上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>
7320 例中それぞれ 2563 例（35.0%）、985 例（13.5%）、226 例（3.1%）であった。
局所の特定した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。また全身性の特定した症状は接種スケジュールで発現率の上昇はみられなかった。（承認時）

(1)重大な副反応
アナフィラキシー様症状（頻度不明注 1)）：アナフィラキシー様症状（血管浮腫等）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。

(2)その他の副反応
<table>
<tr><th></th><th>10%以上</th><th>1～10%
未満</th><th>0.1～1%
未満</th><th>頻度
不明注 1)</th></tr>
<tr><td>過敏症</td><td>瘙痒</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></td><td>知覚異常</td><td>硬結</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></td><td></td><td>めまい</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>疲労</td><td>発熱（38℃以上を含む）</td><td></td><td>上気道感染</td></tr>
</table>
注 1）海外のみで認められている副反応、国内臨床試験で認められているが盲検性が維持されているため頻度が算出できない副反応については頻度不明とした。

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。
</td><td>
海外および本邦における本剤の臨床試験成績に基づき副反応を記載した。なお、頻度については本邦における臨床成績に基づき記載した。

海外および本邦における本剤の臨床試験成績に基づき副反応を記載した。なお、頻度については本邦における臨床成績に基づき記載した。

高齢者を対象とした臨床試験は実施しておらず、使用経験が少ないことから設定した。
</td></tr>
</table>

接種上の注意（案）	設定根拠
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。］	(1)妊婦を対象とした臨床試験は実施していないことから設定した。
(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 抗体が乳汁中に移行することが報告されている。］	(2)ラットにおいて、乳汁中への抗体の移行が報告されていることから設定した。
7.小児等への接種	
低出生体重児、新生児、乳児、幼児及び 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）。	低出生体重児、新生児、乳児、幼児および 10 歳未満の小児における使用経験がないことから設定した。
8.接種時の注意	
(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。	(1)本剤は筋肉内注射で使用するため設定した。
(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。	(2)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ため設定した。
(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。	(3)定期の予防接種実施要領に基づき設定した。

1.9.　一般的名称に係る文書

本剤は、生物学的製剤基準収載予定品目であり、一般的名称に係る文書はない。

なお、生物学的製剤基準における予定基準名は、「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）」である。

1.10. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	該当せず
構造式	該当せず
効能・効果	ヒトパピローマウイルス（HPV）16 型及び 18 型感染に起因する子宮頸癌（扁平上皮細胞癌、腺癌）及びその前駆病変（子宮頸部上皮内腫瘍（CIN）2 及び 3）の予防
用法・用量	10 歳以上の女性に、通常、1 回 0.5mL 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。
劇薬等の指定※	、劇薬、処方せん医薬品
市販名及び有効成分・分量	市販名：サーバリックス 原体：ヒトパピローマウイルス 16 型 L1 たん白質ウイルス用粒子（HPV-16 L1 VLP）およびヒトパピローマウイルス 18 型 L1 たん白質ウイルス用粒子（HPV-18 L1 VLP） 製剤：1 シリンジ中に HPV-16 L1 VLP および HPV-18 L1 VLP を、それぞれ 20μg 含有する懸濁性注射剤

毒性

単回投与　概略の致死量（μg）　筋肉内
ウサギ　>120

反復投与

動物種	投与回数	投与経路	投与量（μg）	無毒性量	主な所見
ラット	4 回（1, 15, 29, 57 日）	筋肉内	8 (0.1mL)	求めず	投与部位の可逆的な亜急性炎症、筋線維壊死、限局性出血 膝窩リンパ節の炎症反応
ウサギ	4 回（1, 15, 29, 43 日または 57 日）	筋肉内	4 (0.05mL), 40 (0.5mL), 120 (0.5mL)	求めず	好中球およびフィブリノーゲンの高値 投与部位の可逆的な筋線維の限局性変性、壊死または再生、亜急性炎症、出血

（続く）

※新薬承認情報提供時に追記

副作用

［海外臨床試験］
本剤接種後 7 日間に症状調査日記に記載された有害事象のうち、局所(注射部位)の特定症状(疼痛、発赤、腫脹)及び全身の特定症状(疲労、発熱、胃腸症状、頭痛、発疹、関節痛、筋痛、蕁麻疹)を表 1 に、本剤接種後 30 日以内に症状調査日記に記載された有害事象のうち上記以外の症状（特定外の症状）を表 2 に示した。

表 1　接種回数別の本剤接種後 7 日間に報告された局所又は全身の特定症状(総ワクチン接種コホート)

接種回数		1 回目	2 回目	3 回目
局所の特定症状	N	7852	7627	7327
	疼痛	84.6%	73.3%	75.7%
	発赤	27.3%	28.2%	33.5%
	腫脹	22.3%	24.3%	31.0%
全身の特定症状	N	7854	7623	7325
	疲労	38.0%	29.1%	31.9%
	発熱	5.3%	4.5%	5.6%
	胃腸症状 [1]	16.7%	10.8%	11.0%
	頭痛	34.8%	26.4%	27.1%
	発疹	4.0%	3.5%	4.0%
	N	7307	7102	6813
	関節痛	11.6%	8.9%	10.1%
	筋痛	33.1%	24.2%	26.9%
	蕁麻疹	3.8%	2.6%	2.8%

1: 悪心、嘔吐、下痢、腹痛を含む

N: 症状調査日記に記載のある被験者数

表 2　本剤接種後 30 日以内(0～29 日目)に自発的に報告された特定外の症状
(本剤群で発現率 1%以上かつプラセボより高頻度)(総ワクチン接種コホート)

特定外の症状	N=8130
鼻咽頭炎	3.3%
インフルエンザ	2.7%
咽喉頭疼痛	2.6%
浮動性めまい	2.1%
上気道感染	2.0%
クラミジア感染	1.6%
咽頭炎	1.5%
咳嗽	1.4%
注射部位内出血	1.2%
注射部位瘙痒感	1.2%
膣感染	1.2%
尿路感染	1.0%

N: 症状調査日記に記載のある被験者数

会社	グラクソ・スミスクライン株式会社、製剤：輸入

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:	組換え沈降パピローマウイルスワクチン （[redacted] 細胞由来）
販売名:	サーバリックス
申請者:	グラクソ・スミスクライン株式会社
効能・効果:	子宮頸癌（扁平上皮細胞癌、腺癌）の予防
用法・用量:	本剤は 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。
生物由来原料又は材料の使用の有無	☒使用 ☐不使用
指定の案＊	☐該当せず・☐生物由来製品・☐特定生物由来製品
備考欄＊	

＊ 事務局記入欄

別紙様式2

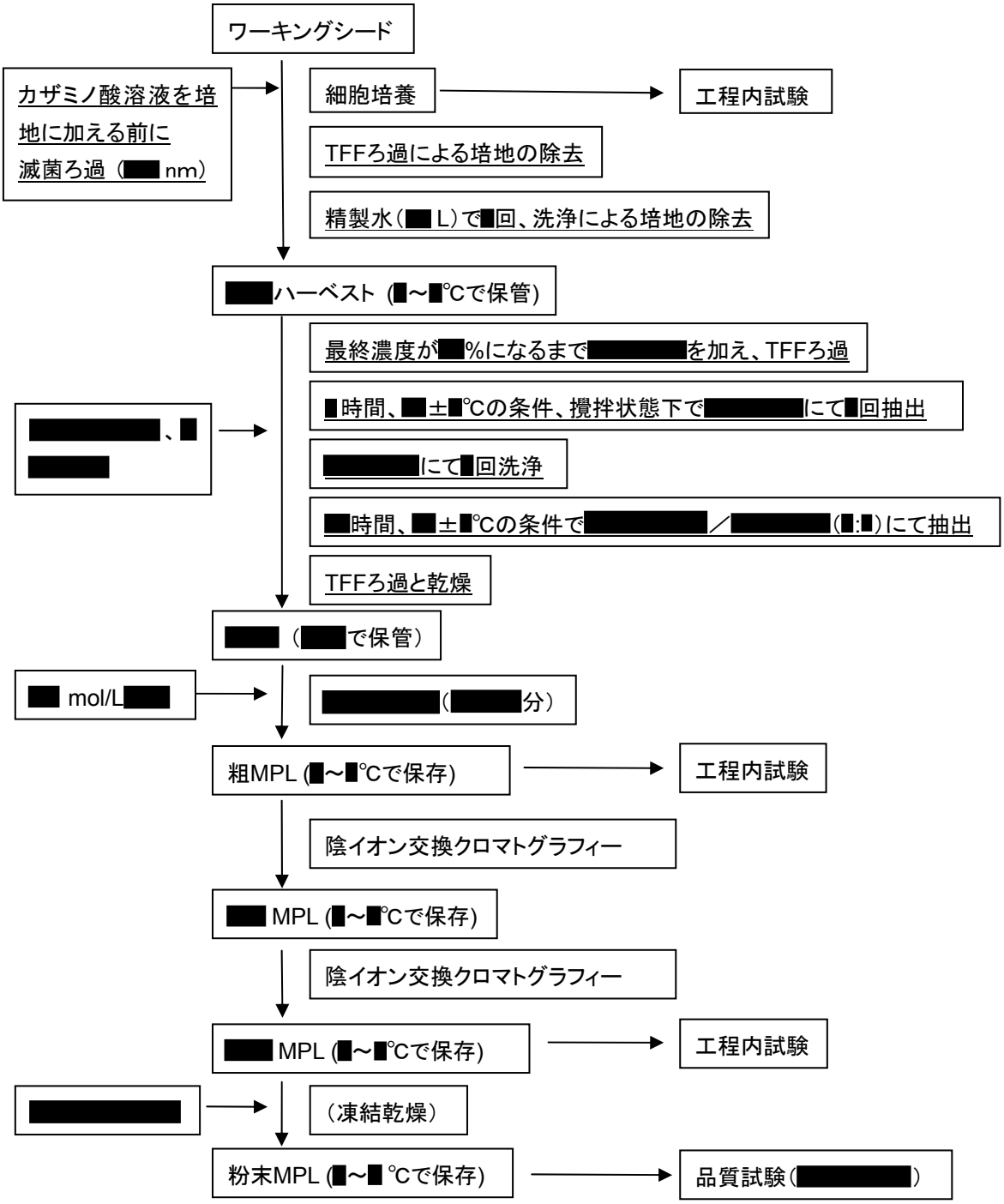
使用した生物由来原料又は材料の名称	カゼイン酸加水分解物(ウシ、乳)
使用した生物由来原料又は材料の分類	□人血液由来成分、 □人細胞組織、□人尿由来成分、□人由来成分(血液、細胞組織又は尿を除くもの)、□反芻動物由来成分、□動物細胞組織 、☒動物由来成分、□その他(　　)
生物由来原料又は材料の使用目的	□製剤有効成分、□宿主細胞、☒培地添加物、□その他の製造原料又は材料(　　)、□製剤添加物、□その他(　　)
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容	カゼイン加水分解物(カザミノ酸)の原料はニュージーランド及びオーストラリア産の健康なウシの乳である。本カザミノ酸の起源は、欧州医薬品委員会の Note for guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via humans and veterinary medicinal products (EMEA/CPMP/410/01 rev-2-Oct2003)に準拠している。
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等の内容	・カザミノ酸溶液をM-9不完全培地に加える前に[redacted] μm のフィルターによりろ過滅菌している。 ・培地(カザミノ酸を含む)は MPL 製造工程で精製水による洗浄により除去される。また、有機溶媒([redacted]、[redacted])による抽出で不活性化される。 ・また、製剤の MPL 液体バルクの製造工程においても[redacted] μmのセルロースアセテートフィルターによりろ過滅菌されている。
製造工程の概要(フローチャート) (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)	別添 1 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	ウイルスクリアランス試験は実施していない。

別紙様式2

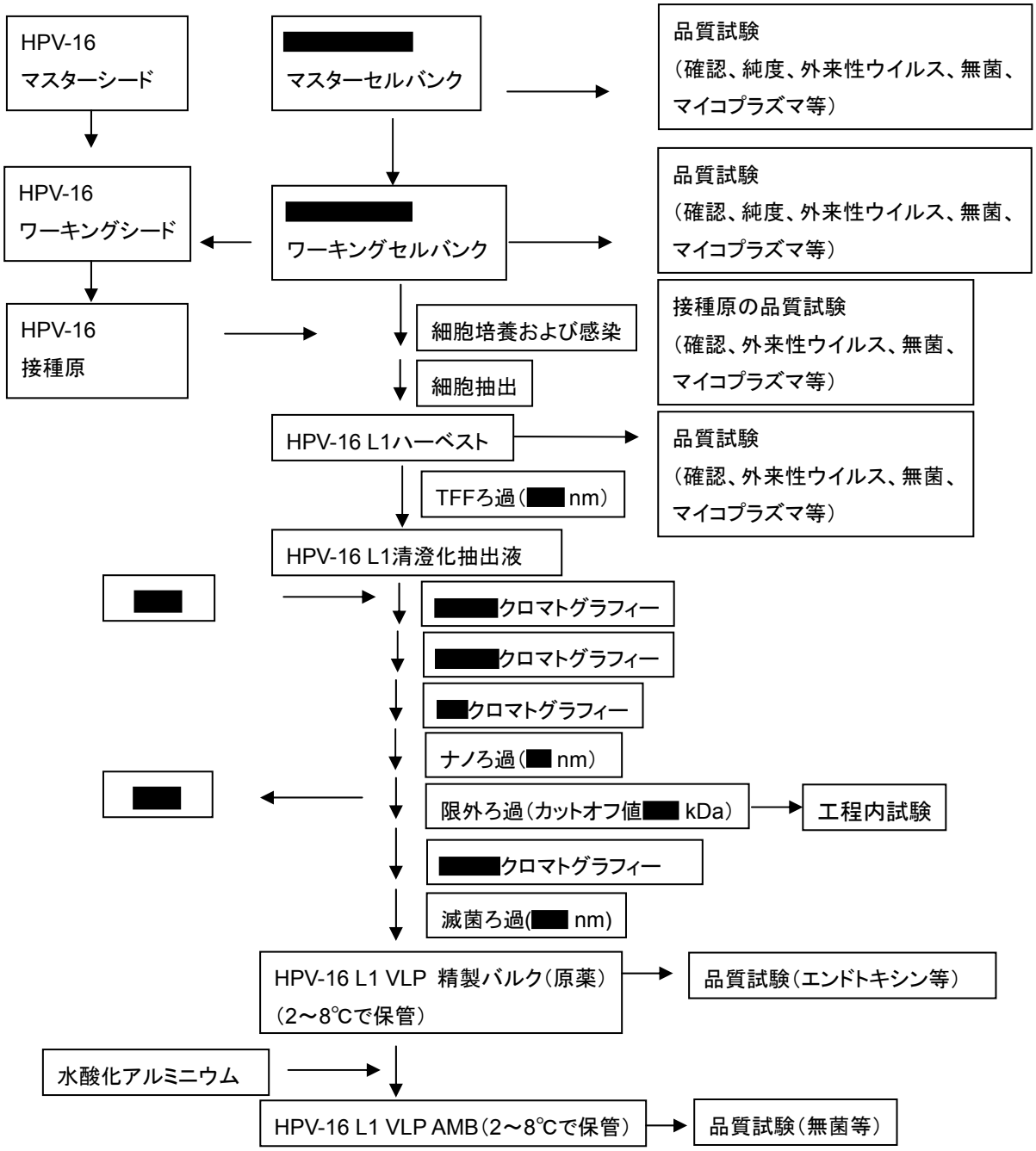
使用した生物由来原料又は材料の名称	[redacted] 細胞（イラクサギンウワバ由来）
使用した生物由来原料又は材料の分類	□人血液由来成分、 □人細胞組織、□人尿由来成分、□人由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、☒動物細胞組織 、□動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料又は材料の使用目的	□製剤有効成分、☒宿主細胞、□培地添加物、□その他の製造原料又は材料（　　）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容	[redacted] 細胞はイラクサギンウワバ属の[redacted]（[redacted]）の卵に由来する。最初の単離株から 2 度のクローニングを経て 19[redacted] 年に BTI-TN-5B1-4 細胞株が、その後 20[redacted] 年に [redacted] 細胞株が樹立された。この細胞株を何回にも渡って継代した後、無血清培地で浮遊培養できるようになった。マスター、ワーキング、高細胞齢セルバンクを確立した。本細胞について、広範囲に生物学的性質および特性解析を実施しており、すべてのセルバンクは品質試験を行い管理されている。
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等の内容	マスター、ワーキングおよび高細胞齢セルバンクにつき品質試験として、無菌試験、外来性ウイルス等否定試験およびレトロウイルス否定試験を実施している。
製造工程の概要（フローチャート） （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）	別添 1 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別添 2 参照

別添1　製造フローチャート

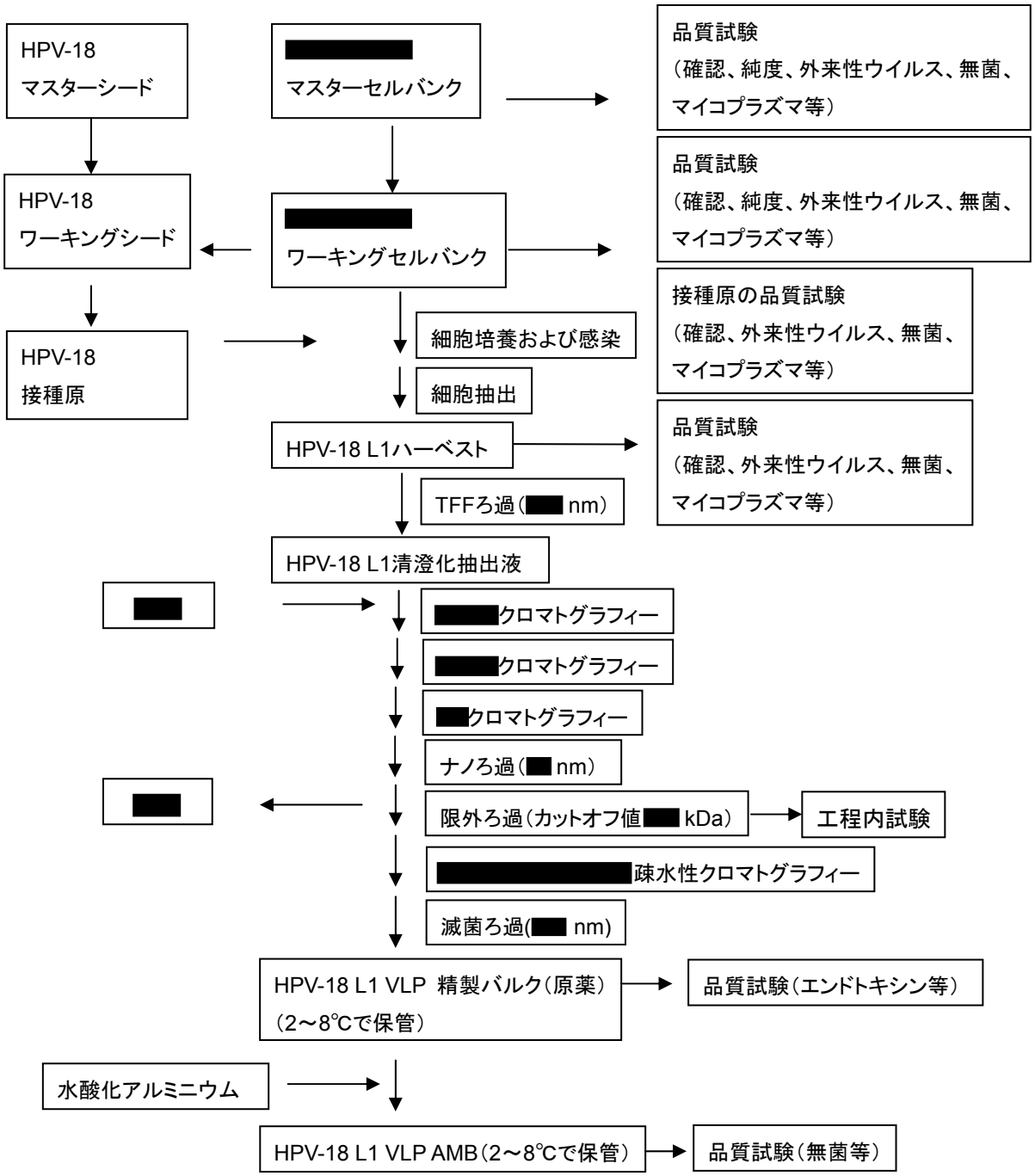
3-脱アシル化-4'-モノホスホリルリピッド A（MPL）



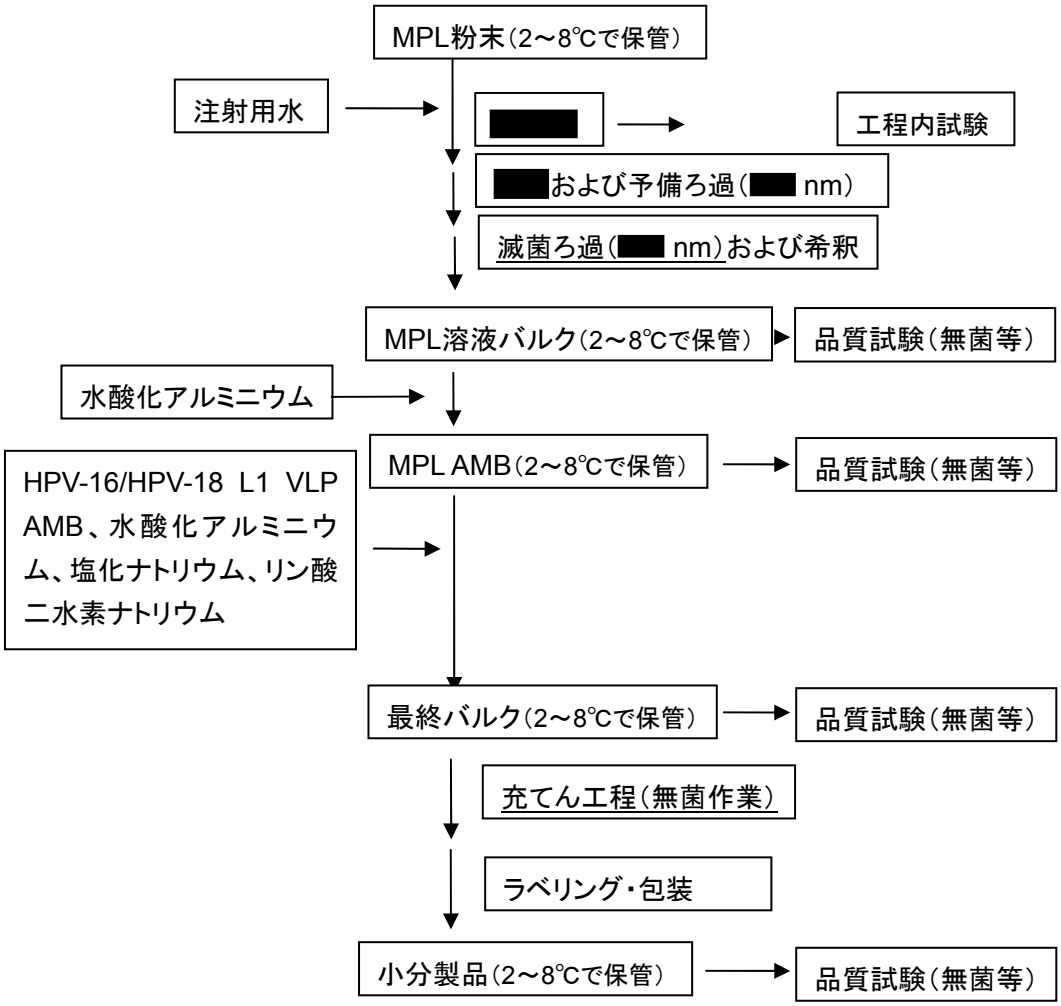
原薬（HPV-16 L1 VLP 抗原）



原薬（HPV-18 L1 VLP 抗原）



製剤（サーバリックス、注射剤）



別添 2　[redacted] 細胞（イラクサギンウワバ由来）におけるウイルスクリアランス試験結果の概要

製品の製造工程でのウイルスクリアランス試験を実施している。

- 哺乳類細胞および昆虫細胞ならびに数種類の動物モデルを用いた外来性ウイルスに対する *in vitro* および *in vivo* 試験を含む [redacted] セルバンクならびに HPV-16 および HPV-18 バキュロウイルスシードの品質管理試験において、細胞変性効果または感染性を認めなかった。また、レトロウイルスも認められなかった。
- [redacted] セルバンクの昆虫ウイルスについて広範囲にわたり一般的試験（細胞培養による試験および[redacted] 存在下での *in vivo* 標識試験）ならびに特異的試験（(RT)-PCR スクリーニング）を実施し、昆虫ウイルス、アルボウイルスおよびレトロウイルスの検出を認めなかった。
- ナノろ過工程を含む製造工程のウイルス除去能力をバキュロウイルスなど 6 種類のウイルスを用いて確認した。その結果、[redacted] 細胞に迷入している可能性のあるウイルスは抗原の精製工程でほぼ完全に除去される。

1.12. 添付資料一覧

1.12.1. 添付資料一覧

資料番号の末尾に「/ref」が付記されている場合は「参考資料」を意味する。同一資料を複数の項目で引用する場合には、添付資料番号欄にその他引用する資料番号を全て併記し、実際に資料を添付する資料番号に下線を付している。

また、添付資料はすべて社内資料を用いているため、著者欄は削除した。

第3部（品質に関する文書）

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
3	Quality, Cervarix	20■年■月報告（試験継続中）	GSK Biologicals	海外	社内資料	評価資料

第4部（非臨床試験報告書）

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.1.1.1/ref	Evaluation of the immune properties of the AS04 adjuvant system	20■年■月報告	GSK Biologicals	海外	社内資料	参考資料
4.2.1.1.2	HPV-16/18 L1 AS04 vaccine IMMUNOGENICITY REPORT: EVALUATION OF HPV-16/18 L1 FORMULATED WITH A DOSE RANGE OF $AL(OH)_3$ IN PRESENCE OF MPL IN BALB/c MICE (PIMS20■0134)	20■年■月報告	GSK Biologicals	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.3	HPV-16/18 L1 AS04 vaccine IMMUNOGENICITY REPORT: EVALUATION OF HPV-16/18 L1 FORMULATED WITH A DOSE RANGE OF MPL IN PRESENCE OF $AL(OH)_3$ IN BALB/c MICE (PIMS20■0755)	20■年■月報告	GSK Biologicals	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.4	HPV-16/18 L1 AS04 vaccine IMMUNOGENICITY REPORT: EVALUATION OF A DOSE RANGE OF HPV-16/18 L1 FORMULATED WITH AS04 IN BALB/c MICE (PIMS20■0028)	20■年■月報告	GSK Biologicals	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.5	HPV-16/18 L1 AS04 vaccine IMMUNOGENICITY REPORT: EVALUATION OF HPV-16/18 L1 FORMULATED WITH AS04 OR WITH $AL(OH)_3$ ALONE IN BALB/c MICE (PIMS20■0026)	20■年■月報告	GSK Biologicals	海外	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.1.1.6	HPV-16/18 L1 AS04 vaccine IMMUNOGENICITY REPORT: EVALUATION OF PLAIN, $AL(OH)_3$ AND AS04 FORMULATED HPV-16/18 L1 IN BALB/c MICE (PIMS20■0365)	20■年▮月報告	GSK Biologicals	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.7	HPV-16/18 L1 AS04 vaccine IMMUNOGENICITY REPORT: EVALUATION OF PLAIN, $AL(OH)_3$ AND AS04 FORMULATED HPV-16/18 L1 IN BALB/c MICE - B CELL MEMORY (PIMS20■0422)	20■年▮月報告	GSK Biologicals	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.8	HPV-16/18 L1 AS04 vaccine IMMUNOGENICITY REPORT: EVALUATION OF PLAIN, $AL(OH)_3$ AND AS04 FORMULATED HPV-16/18 L1 IN BALB/c MICE - PERSISTENCE (PIMS20■0183)	20■年▮月報告	GSK Biologicals	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.9	HPV-16/18 L1 AS04 vaccine IMMUNOGENICITY REPORT: EVALUATION OF $AL(OH)_3$ AND AS04 FORMULATED HPV-16/18 L1 IN RHESUS MONKEYS (PIMS20■0121)	20■年▮月報告	GSK Biologicals	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.10/ref	Evaluation of the immune properties of the MPL immunostimulant	20■年▮月報告	GSK Biologicals	海外	社内資料	参考資料
4.2.1.3.1	HPV pro/AS04D PROPHYLACTIC HUMAN PAPILLOMA VIRUS TYPE 16 AND TYPE 18 CANDIDATE VACCINE ADJUVANTED WITH AS04D CARDIOVASCULAR AND RESPIRATORY EVALUATION IN THE ANAESTHETISED RAT	20■年▮月報告	■	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3.2	MPL: Cardiovascular and Respiratory Effects in the Anaesthetised Dog Following Intravenous Administration	19■年■月報告	■	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2.1	MEDI-517/SBAS4: AN INTRAMUSCULAR IMMUNOTOXICITY STUDY IN NEW ZEALAND WHITE RABBITS	20■年■月報告	■	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2.2	MEDI-517/SBAS4: AN INTRAMUSCULAR IMMUNOTOXICITY STUDY IN NEW ZEALAND WHITE RABBITS	20■年■月報告	■	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2.3	HPV pro/AS04D prophylactic Human Papilloma virus type 16 and type 18 candidate vaccine adjuvanted with AS04D (HPV pro 16/18/AS04D) - Single and repeated dose (4 times) toxicity study in rabbits by intramuscular route	20■年▮月報告	■	海外	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.3.2.4	HPV-16/18 L1 AS04 Human Papilloma virus candidate vaccine - Repeated Dose (4 Times) Toxicity Study in Rabbits by Intramuscular Route	20■年■月報告	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2.5	HPV-16/18 L1 AS04 Human Papilloma virus candidate vaccine - Repeated Dose (4 Times) Toxicity Study in Rats by Intramuscular Route	20■年■月報告	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.5.1.1	HPVpro/AS04D PROPHYLACTIC HUMAN PAPILLOMA VIRUS TYPE 16 AND TYPE 18 CANDIDATE VACCINE ADJUVANTED WITH AS04D: STUDY OF EFFECTS ON PRE- AND POST-NATAL DEVELOPMENT IN CD RATS BY INTRAMUSCULAR ADMINISTRATION (INCLUDING PRE-MATING IMMUNISATION PHASE)	20■年■月報告	[redacted]	海外	社内資料	評価資料

第5部（臨床試験報告書）						
添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
5.3.5.1.1 (HPV-008)	A phase III, double-blind, randomized, controlled, multi-centre study to evaluate the efficacy of GlaxoSmithKline Biologicals' HPV-16/18 VLP AS04 vaccine compared to hepatitis A vaccine as control in prevention of persistent HPV-16 or HPV-18 cervical infection and cervical neoplasia, administered intramuscularly according to a 0, 1, 6 month schedule in healthy females 15-25 years of age	2004年5月 ～実施中	GSK Biologicals	海外	社内資料	評価資料
5.3.5.1.2 (HPV-013)	A Phase III, double-blind, randomized, controlled study to evaluate the safety and immunogenicity of GlaxoSmithKline Biologicals' HPV-16/18 L1/AS04 vaccine administered intramuscularly according to a 0, 1, 6 month schedule in healthy female subjects aged 10-14 years	2004年6月 ～2006年1月	GSK Biologicals	海外	社内資料	評価資料
5.3.5.1.3 (HPV-013 Ext)	A long-term, open follow-up of the immunogenicity and safety of GlaxoSmithKline Biologicals' HPV-16/18 L1 AS04 vaccine in healthy female subjects vaccinated in study HPV-013	2005年10月 ～実施中	GSK Biologicals	海外	社内資料	評価資料
5.3.5.1.4 (HPV-001)	A double-blind, placebo-controlled, randomised, pilot phase IIB study of the efficacy of an human papillomavirus (HPV) HPV-16/18 L1/AS04 vaccine in the prevention of HPV-16 and/or HPV-18 cervical infection in healthy adolescent and young adult women in North America and Brazil	2001年1月 ～2003年4月	GSK Biologicals	海外	社内資料	評価資料
5.3.5.1.5 (HPV-007)	A phase IIb, blinded, multi-centre, long-term follow-up study of the efficacy of candidate HPV-16/18 L1/AS04 vaccine in the prevention of HPV-16 and/or HPV-18 cervical infection in adolescent and young adult women in North America and Brazil vaccinated in primary study 580299/001	2003年11月 ～2007年8月	GSK Biologicals	海外	社内資料	評価資料
5.3.5.1.6 (HPV-003)	A Phase I/II Study to evaluate the safety and immunogenicity of MEDI-517, a virus-like particle vaccine against human papillomavirus (HPV) types 16 and 18, in healthy adult female volunteers who are HPV-16 or HPV-18 DNA positive	1999年11月 ～2001年6月	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
5.3.5.1.7 (HPV-015)	A phase III, double-blind, randomized, controlled study to evaluate the safety, immunogenicity and efficacy of GlaxoSmithKline Biologicals' HPV-16/18 L1 VLP AS04 vaccine administered intramuscularly according to a three-dose schedule (0, 1, 6 month) in healthy adult female subjects aged 26 years and above	2006年2月 ～実施中	GSK Biologicals	海外	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
5.3.5.1.8 (HPV-032)	A double-blind (observer-blind), randomized, controlled, phase II study to assess the efficacy, immunogenicity and safety of GlaxoSmithKline Biologicals' HPV-16/18 L1 VLP AS04 vaccine administered intramuscularly according to a 0, 1, 6-month schedule in healthy Japanese female subjects aged 20-25 years	2006年4月 ～2009年2月	グラクソ・スミスクライン株式会社	国内	社内資料	評価資料
5.3.5.2.1 (HPV-004)	A phase II Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Immunogenicity of MEDI-517, a Virus-Like Particle Vaccine Against Human Papillomavirs Types 16 and 18, When Formulated With Aluminum Hydroxide, SBAS4, or Without Adjuvant, in Healthy Adult Female Volunteers	2000年10月 ～2005年1月	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
5.3.5.2.2 (HPV-005)	A Phase II Double-Blind, Randomized, Dose-Comparison Study to Evaluate the Safety and Immunogenicity of MEDI-517, a Virus-like Particle Vaccine Against Human Papillomavirus Types 16 and 18, in Healthy Adult Female Volunteers	1999年10月 ～2004年9月	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
5.3.5.2.3 (HPV-012)	A phase III, double-blind, randomized study to assess the consistency of the immunogenicity of three consecutive production lots of GlaxoSmithKline Biologicals' HPV-16/18 L1/AS04 vaccine administered intramuscularly according to a 0, 1, 6-month schedule in healthy female subjects aged 10 ? 25 years and to demonstrate non-inferiority of the candidate HPV vaccine manufactured using different production processes	2004年9月 ～2005年12月	GSK Biologicals	海外	社内資料	評価資料
5.3.5.2.4/ref (HPV-012 Ext)	A phase III, double-blind, randomized study to assess the consistency of the immunogenicity of three consecutive production lots of GlaxoSmithKline Biologicals' HPV-16/18 VLP/AS04 vaccine administered intramuscularly according to a 0, 1, 6 month schedule in healthy female subjects aged 10?25 years and to demonstrate non-inferiority of the candidate HPV vaccine manufactured using different production processes	20[redacted]年[redacted]月承認 (Protocol)	GSK Biologicals	海外	社内資料	参考資料 (Protocol)
5.3.5.2.5 (HPV-014)	A phase III, open, age-stratified study to assess the immunogenicity and safety of GlaxoSmithKline Biologicals' HPV-16/18 L1/AS04 vaccine administered intramuscularly according to a three-dose schedule (0, 1, 6 month) in healthy female subjects aged 15 - 55 years	2004年10月 ～2006年1月	GSK Biologicals	海外	社内資料	評価資料
5.3.5.2.6 (HPV-014 Ext)	A long-term, open, age-stratified follow-up of the immunogenicity and safety of GlaxoSmithKline Biologicals' HPV-16/18 L1 AS04 vaccine in healthy female subjects vaccinated in Study HPV-014	2006年4月 ～実施中	GSK Biologicals	海外	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
5.3.5.2.7 (HPV-016)	A phase III, double-blind, randomized study to assess the consistency of the immunogenicity of three production lots of GlaxoSmithKline Biologicals' HPV-16/18 L1/AS04 vaccine administered intramuscularly according to a 0, 1, 6-month schedule in healthy female subjects aged 18 ? 25 years and to demonstrate non-inferiority of the candidate HPV vaccine manufactured at 600L scale compared with a lower (80L) manufacturing scale	2005年10月 ～実施中	GSK Biologicals	海外	社内資料	評価資料
5.3.5.2.8 (HPV-046)	A phase III, open study to assess the immunogenicity and safety of GlaxoSmithKline Biologicals' HPV-16/18 L1 VLP AS04 vaccine administered intramuscularly according to a 3-dose schedule (0, 1, 6-month) in healthy Japanese female subjects aged 10-15 years	2007年7月 ～2008年3月	グラクソ・スミスクライン株式会社	国内	社内資料	評価資料
5.3.5.3.1 (HPV-004/005)	Pooled Evaluation of the Immune Responses in Healthy Adult Female Volunteers from Two Double-Blind, Randomized Phase II Studies, HPV-004 (MI-CP055) and HPV-005 (MI-CP057), of HPV-16/18 Vaccine against Human Papillomavirus (HPV) Types 16 and 18, when formulated With Aluminium Hydroxide or AS04	1999年10月 ～2005年1月	GSK Biologicals	海外	社内資料	評価資料
5.3.5.3.2	Pooled Safety Analysis #2	—	GSK Biologicals	海外	社内資料	評価資料
5.3.5.3.3	OCEANS Safety Output to Data Lock Point of September 30, 2006	—	GSK Biologicals	海外	社内資料	評価資料
5.3.5.4.1 (HPV-002)	A Phase I Study of the Safety and Immunogenicity of MEDI-517, a Vaccine Against Human Papillomavirus Types 16 and 18, in Healthy Adult Female Volunteers	1999年2月 ～2003年8月	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
5.3.5.4.2/ref (HPV-TETRA-051)	A phase I/II, double-blind, randomized, controlled, dose-range study to assess the safety and immunogenicity of an HPV-16/18/31/45 L1 AS04 vaccine when administered intramuscularly according to a 3-dose schedule (0, 1, 6-month) in healthy adult females (18?25 years of age)	2005年3月 ～2006年3月	GSK Biologicals	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.4.3/ref (SERO-HPV-106)	A multicenter, epidemiology study to evaluate the prevalence of human papillomavirus (HPV) infections in adolescent and adult females in North America and Brazil	2000年7月 ～2000年12月	GSK Biologicals	海外	社内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
5.3.5.4.4/ref (HPV-009)	Appendix2: Serious Adverse Events/Pregnancy	―	GSK Biologicals	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.4.5/ref (HPV-011)	A phase I/II, observer-blind, randomized, controlled study to assess the immunogenicity and safety of GlaxoSmithKline Biologicals' HPV-16/18 L1/AS04 vaccine administered intramuscularly according to a 0, 1, 6 month schedule in healthy male subjects aged 10-18 years	20■年▮月承認 (Protocol)	GSK Biologicals	海外	社内資料	参考資料 (Protocol)
5.3.5.4.6/ref (HPV-018)	A phase IIIb, randomized, open, multicentre study to evaluate the safety and immunogenicity of GlaxoSmithKline Biologicals' HPV-16/18 L1/AS04 vaccine co-administered intramuscularly with GlaxoSmithKline Biologicals' Boostrix? vaccine and/or Sanofi-Aventis' Menactra? vaccine according to different dose schedule combinations as compared to the administration of HPV vaccine, Boostrix or Menactra alone in healthy female subjects aged 11-18 years	20■年▮月承認 (Protocol)	GSK Biologicals	海外	社内資料	参考資料 (Protocol)
5.3.5.4.7/ref (HPV-031)	A phase IIIb, double-blind, randomized, controlled study to evaluate the immunogenicity and safety of GlaxoSmithKline Biologicals' HPV-16/18 L1 VLP/AS04 vaccine administered intramuscularly according to a 0, 1, 6 months schedule in healthy Indian female subjects aged 18-35 years	20■年▮月承認 (Protocol)	GSK Biologicals	海外	社内資料	参考資料 (Protocol)
5.3.5.4.8/ref (HPV-032)	HPV-16/18 L1 VLP/AS04ワクチンの子宮頸部におけるHPV-16/18感染予防に対する臨床評価 －20～25歳の日本人健康女性に対する有効性、免疫原性、安全性 評価のための第Ⅱ相二重盲検比較試験－ ＜探索的試験＞	2006年4月 ～実施中	グラクソ・スミスクライン株式会社	国内	社内資料	参考資料 (Protocol)
5.3.5.4.9/ref (HPV-033)	A phase III, double-blind, randomized, controlled study to evaluate the immunogenicity and safety of GlaxoSmithKline Biologicals' HPV-16/18 VLP/AS04 vaccine administered intramuscularly according to a 0, 1, 6 month schedule in healthy female subjects aged 10 - 14 years	20■年▮月承認 (Protocol)	GSK Biologicals	海外	社内資料	参考資料 (Protocol)
5.3.5.4.10/ref (HPV-035)	A phase IIIb, double-blind, randomized, controlled study to evaluate the immunogenicity and safety of GlaxoSmithKline Biologicals' HPV-16/18 L1 VLP AS04 vaccine, administered intramuscularly according to a 0, 1, 6 month schedule in healthy female subjects aged 18 - 35 years	20■年■月承認 (Protocol)	GSK Biologicals	海外	社内資料	参考資料 (Protocol)
5.3.5.4.11/ref (HPV-036)	A phase IIIb, double-blind, randomized, controlled study to evaluate the immunogenicity and safety of GlaxoSmithKline Biologicals' HPV-16/18 L1 VLP AS04 vaccine administered intramuscularly, according to a 0, 1, 6 month schedule, in healthy female subjects from Malaysia aged 18 to 35 years	20■年■月承認 (Protocol)	GSK Biologicals	海外	社内資料	参考資料 (Protocol)

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
5.3.5.4.12/ref	PERFORMANCE CHARACTERISTICS AND VALIDATION for anti-HPV-16 (L1 PROTEIN) ELISA (CRISTAL test ID 216)	20■年■月発行	GSK Biologicals	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.4.13/ref	PERFORMANCE CHARACTERISTICS AND VALIDATION for anti-HPV18 (L1 PROTEIN) ELISA (CRISTAL test ID 217)	20■年■月発行	GSK Biologicals	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.4.14/ref	PERFORMANCE CHARACTERISTICS AND VALIDATION for anti-HPV-16 (L1 PROTEIN) ELISA (CRISTAL test ID 528)	20■年■月発行	GSK Biologicals	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.4.15/ref	PERFORMANCE CHARACTERISTICS AND VALIDATION for anti-HPV18 (L1 PROTEIN) ELISA (CRISTAL test ID 529)	20■年■月発行	GSK Biologicals	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.4.16/ref	PERFORMANCE CHARACTERISTICS AND VALIDATION for anti-HPV-31 (L1 PROTEIN) ELISA (CRISTAL test ID 555)	20■年■月発行	GSK Biologicals	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.4.17/ref	PERFORMANCE CHARACTERISTICS AND VALIDATION for anti-HPV-45 (L1 PROTEIN) ELISA (CRISTAL test ID 556)	20■年■月発行	GSK Biologicals	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.4.18/ref	PERFORMANCE CHARACTERISTICS AND VALIDATION for detection of Human neutralizing antibodies to HPV-16 qualification data (CRISTAL test ID 557)	20■年■月発行	GSK Biologicals	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.4.19/ref	PERFORMANCE CHARACTERISTICS AND VALIDATION for detection of Human neutralizing antibodies to HPV-18 qualification data (CRISTAL test ID 558)	20■年■月発行	GSK Biologicals	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.4.20/ref	PERFORMANCE CHARACTERISTICS AND QUALIFICATION For Quantitation by inhibition ELISA of the immune response against V5 neutralizing epitopes of HPV-16 (Cristal test ID 585)	20■年■月発行	GSK Biologicals	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.4.21/ref	PERFORMANCE CHARACTERISTICS AND QUALIFICATION For Quantitation by inhibition ELISA of the immune response against J4 neutralizing epitopes of HPV-18 (Cristal test ID 586)	20■年■月発行	GSK Biologicals	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.4.22/ref	PERFORMANCE CHARACTERISTICS AND QUALIFICATION For Quantification by inhibition ELISA of the immune response against neutralizing epitopes of HPV-31 (Cristal test ID 588)	20■年■月発行	GSK Biologicals	海外	社内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
5.3.5.4.23/ref	PERFORMANCE CHARACTERISTICS AND QUALIFICATION For Quantification by inhibition ELISA of the immune response against neutralizing epitopes of HPV-31 (Cristal test ID 589)	20■年■月発行	GSK Biologicals	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.4.24/ref	HPV16 and HPV18 pseudoneutralisation assays (CRISTAL test ID: 592 & 593)	—	GSK Biologicals	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.4.25/ref	PERFORMANCE CHARACTERISTICS AND VALIDATION For anti-HPV-31 pseudoneutralization assay (CRISTAL test ID 647)	20■年■月発行	GSK Biologicals	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.4.26/ref	PERFORMANCE CHARACTERISTICS AND VALIDATION For anti-HPV-45 pseudoneutralization assay (CRISTAL test ID 648)	20■年■月発行	GSK Biologicals	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.4.27/ref	PERFORMANCE CHARACTERISTICS AND QUALIFICATION DATA For the quantification by ELISA of human anti-HPV-16 and HPV-18 (L1 protein) IgG in cervicovaginal secretions (CRISTAL ID 879 and 880)	20■年■月発行	GSK Biologicals	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.4.28/ref	PERFORMANCE CHARACTERISTICS AND QUALIFICATION For the Quantitation by ELISA of the immune response against MPL (Cristal test ID 896)	20■年■月発行	GSK Biologicals	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.4.29/ref	PERFORMANCE CHARACTERISTICS AND VALIDATION HPV genotyping by Multiplex Type Specific PCR 1/2 and LiPA on cervical specimens (swabs/scrapes and biopsies)	20■年■月発行	GSK Biologicals	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.4.30/ref	PERFORMANCE CHARACTERISTICS AND VALIDATION for HPV detection and genotyping by SPF_{10} PCR DEIA/LiPA assay and Type-specific PCR for HPV-16 and HPV-18 on cervical and cervico-vaginal specimens	20■年■月発行	GSK Biologicals	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.4.31/ref	PERFORMANCE CHARACTERISTICS AND VALIDATION HPV detection and genotyping on formalinfixed, paraffin-embedded biopsy specimens by SPF_{10} PCR DEIA/LiPA and Typespecific PCRs/DEIA assays	20■年■月発行	GSK Biologicals	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.4.32/ref	Characterisation of possible immune response against Monophosphoryl lipid A ($MPL^{®}$)	20■年■月報告	GSK Biologicals	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.4.33/ref	Qualification Report HPV IntraCellular Cytokine Staining assay	20■年■月報告	GSK Biologicals	海外	社内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
5.3.5.4.34/ref	Qualification Report HPV B Cell Elispot	20■年■月報告	GSK Biologicals	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.4.35/ref	Qualification Report HPV lymphoproliferative assay	20■年■月報告	GSK Biologicals	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.4.36/ref	Statistical Report Correlations between HPV laboratory assays	20■年■月報告	GSK Biologicals	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.4.37/ref	A SUMMARY REPORT ON SAFETY DATA FROM PROPHYLACTIC STUDIES OF GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS' AS04-CONTAINING VACCINES HB-AS04C AND HSV-AS04A	20■年■月報告	GSK Biologicals	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.4.38/ref	Neutralization Assay for Detection	20■年■月承認 (Protocol draft)	■■■■■■■■	海外	社内資料	参考資料 (Protocol draft)
5.3.5.4.39/ref	RISK MANAGEMENT PLAN	20■年■月報告	GSK Biologicals	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.4.40/ref	HPV-16/18 L1 VLP AS04ワクチンの臨床評価 －10～15歳の日本人健康女性における免疫原性、安全性評価のための第Ⅲ相非対照、非盲検試験－ ＜検証的試験＞	2007年7月 ～2008年3月	グラクソ・スミスクライン株式会社	国内	社内資料	参考資料 (Protocol)

1.12.2. 提出すべき資料がない項目一覧

4.2.1.2	副次的薬理試験
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験
4.2.2	薬物動態
4.2.3.1	単回投与毒性試験
4.2.3.3	遺伝毒性試験
4.2.3.4	がん原性試験
4.2.3.5.2	胚・胎児発生に関する試験
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
4.2.3.5.4	新生児を用いた試験
4.2.3.6	局所刺激性試験
4.2.3.7	その他の毒性試験
4.3	参考文献
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
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書