

審議結果報告書

平成 23 年 6 月 3 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ガーダシル水性懸濁筋注、同水性懸濁筋注シリンジ
[一 般 名] 組換え沈降4価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（酵母由来）
[申 請 者] MSD株式会社
[申請年月日] 平成22年7月16日

[審 議 結 果]

平成 23 年 5 月 30 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は8年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

審査報告書

平成 23 年 5 月 20 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ガーダシル水性懸濁筋注、同水性懸濁筋注シリンジ
- [一 般 名] 組換え沈降 4 価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン (酵母由来)
- [申 請 者 名] MSD 株式会社
- [申請年月日] 平成 22 年 7 月 16 日
- [剤型・含量] 1 バイアル又は 1 シリンジ中に有効成分としてヒトパピローマウイルス 6、11、16 及び 18 型 L1 たん白質ウイルス様粒子をそれぞれ 20、40、40 及び 20 μ g/0.5mL 含有する注射剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
- [特 記 事 項] なし
生物学的製剤基準 (案) 「組換え沈降 4 価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン (酵母由来)」が提出されている。
- [審査担当部] 生物系審査第二部

審査結果

平成 23 年 5 月 20 日

[販 売 名] ガーダシル水性懸濁筋注、同水性懸濁筋注シリンジ
[一 般 名] 組換え沈降 4 価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン (酵母由来)
[申 請 者 名] MSD 株式会社
[申請年月日] 平成 22 年 7 月 16 日

[審査結果]

提出された資料から、ヒトパピローマウイルス 6、11、16 及び 18 型の感染に起因する子宮頸癌 (扁平上皮細胞癌及び腺癌) 及びその前駆病変 (子宮頸部上皮内腫瘍及び上皮内腺癌)、外陰上皮内腫瘍、膣上皮内腫瘍並びに尖圭コンジローマの予防に対する本剤の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断した。なお、本剤の対象疾患から検出される HPV 型の分布は国内外で異なる傾向も否定できないことから、安全性情報を収集する使用成績調査に加え、本邦における前駆病変等の発症予防を確認するための製造販売後臨床試験の実施が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

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

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

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

審査報告 (1)

平成 23 年 4 月 21 日

I. 申請品目

- [販 売 名] ガーダシル水性懸濁筋注、同水性懸濁筋注シリンジ
[一 般 名] 組換え沈降 4 価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン (酵母由来) (仮)
[申 請 者] MSD 株式会社
[申請年月日] 平成 22 年 7 月 16 日
[剤型・含量] 1 バイアル又は 1 シリンジ中に有効成分としてヒトパピローマウイルス 6、11、16 及び 18 型 L1 たん白質ウイルス様粒子をそれぞれ 20、40、40 及び 20µg/0.5mL 含有する注射剤

[申請時効能・効果]

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

下記疾患の予防

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

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

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

[申請時用法・用量]

9 歳以上 26 歳以下の女性に、1 回 0.5mL を合計 3 回、筋肉内に注射する。通常、2 回目は初回接種の 2 ヶ月後、3 回目は 6 ヶ月後に同様の用法で接種する。なお、1 年以内に 3 回の接種を終了すること。

[特記事項] なし

生物学的製剤基準 (案)「組換え沈降 4 価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン (酵母由来) (仮)」が提出されている。

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、以下のようであった。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料

子宮頸癌は、世界中の女性で乳癌に次いで多く発症する癌であり（*GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10.*）、その主要原因はヒトパピローマウイルス（HPV）感染であるとされている（*N Engl J Med.*, 348:518-527, 2003、*The Aetiology of Cervical Cancer. Published by NHS Cancer Screening Programmes*, 1-80, 2005）。HPV はパピローマウイルス科に属する約 8k 塩基対の 2 本鎖環状 DNA ウイルスであり、種特異性及び組織特異性の高いことが知られている。HPV は、カプシドを構成する主要なたんぱく質である L1 たん白質をコードする塩基配列により分類され、これまでに 100 種類以上の遺伝子型が報告されている。約 40 種類の型が性行為等により性器粘膜の基底細胞に感染することが報告されており、感染の多くは一時的なものであるが、長期にわたり持続感染した場合にはその一部で異形成が生じ、高リスク型の HPV に感染していた場合には、さらにその一部で子宮頸癌が引き起こされると考えられている。現在、15 種類の HPV が高リスク型 HPV として知られ、そのうち HPV16 及び 18 型の 2 種類が高頻度で検出されており、全世界の子宮頸癌組織の約 70% から HPV16 又は 18 型の検出が報告されている（*Int J Cancer*, 121:621-632, 2007）。また、良性の尖圭コンジローマ等を引き起こす低リスク型の HPV として HPV6 及び 11 型が知られており、本邦でも尖圭コンジローマから高い割合で検出されたと報告されている（*産科と婦人科*, 7:821-827, 2005）。

本邦の人口動態統計における 2009 年の子宮頸癌による死亡数は 2,519 人であり、死亡率は女性の人口 10 万人あたり 3.9 人となる（平成 21 年度人口動態統計（厚生労働省大臣官房統計情報部編））。本邦における子宮頸癌患者及び子宮頸部異形成患者の型を問わない HPV 感染率は海外の報告と同様ほぼ 100% とされ、Miura らの報告によれば、検出される HPV 型は、子宮頸癌では HPV16、18、52、58 型の順、また、高度子宮扁平上皮内病変（HSIL）では、HPV16、52、58、51 型の順とされている（*Int J Cancer*, 119:2713-2715, 2006）。子宮頸癌における HPV16 又は 18 型の検出割合は、本邦では 58.8% や 67.1% との報告がある（*Int J Cancer*, 119:2713-2715, 2006、*Cancer Sci*, 100:1312-1316, 2009）。

子宮頸癌と診断された場合、国内外を問わず基本的に子宮摘出術や放射線療法などの根治的な治療が行われ、子宮の温存が困難な状況となる場合が多く、子宮頸癌の予防策強化の必要性が指摘されている。本邦において、HPV16 及び 18 型の抗原を含む組換え沈降 2 価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（販売名：サーバリックス®）が 2009 年 10 月に承認され、子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業により接種推進の取り組みが行われているところである。一方、子宮頸癌の予防策の一環として、子宮がん検診が従来より行われ

ているが、その受診率は約 19%（厚生労働省、平成 19 年度地域保健・老人保健事業報告の概況）と報告されており、一層の受診推進が期待されるところである。

ガーダシル水性懸濁筋注・ガーダシル水性懸濁筋注シリンジ（以下、本剤）は、Merck Sharp & Dohme 社（以下、米国メルク社）が、HPV に起因する疾患の予防を目的に開発した HPV ワクチンである。1 回接種量 0.5mL 中、有効成分としてウイルス様粒子（VLP）を形成した HPV L1 カプシドたん白質を HPV6、18 型は 20 μ g、HPV11、16 型は 40 μ g、それぞれ含有し、免疫補助剤として、アルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩が添加されている。

本剤は、2006 年に米国で承認され、2010 年 11 月時点で欧州を含む 130 ヶ国以上で承認されている。本邦においては、2006 年 6 月以降、海外での HPV ワクチン承認に伴い、2006 年 10 月 23 日付で日本産科婦人科学会より「子宮頸癌（HPV）ワクチンの早期承認に関する要望書」が提出されるなど子宮頸癌予防策の一つとして HPV ワクチンの臨床使用を求める医療上及び社会的関心が高まり、厚生労働省から申請者に、本剤の審査を迅速かつ適正に進めるため、国内臨床試験の実施中に製造販売承認申請を行い、国内臨床試験成績については結果が得られ次第提出するよう指導がなされた。これを受け、国内第Ⅱ相臨床試験（027 試験）終了前の 2007 年 11 月に製造販売承認申請され、027 試験成績は総括報告書がまとめられ次第提出することとされていた。しかし、027 試験において、検体チューブに貼付される検体ラベル（割付番号、検体種類、施設番号及び来院番号等印字済み）の取り違えが組入れ症例 1,021 例中 224 例に及ぶことが判明した。最終的に、治験実施施設で検体ラベルに手書きで修正された割付番号及び被験者識別番号等から、被験者と検体を適切に照合可能であることが申請者により確認されたものの、ラベル取り違え検体数、確認が可能であることの検討及び上記症例を解析対象集団に含めることの是非に関する申請者の方針が二転三転し、027 試験のデータ固定が遅れたため、解析終了まで申請から約 2 年半の時間を要することとなった。その結果、国内臨床試験成績の提出に加え、海外臨床試験成績の更新等、申請資料の全面見直しが必要となったため、一度製造販売承認申請を取下げ、新たな申請資料を構築して、2010 年 7 月 16 日に再度製造販売承認申請が行われた。

なお、2010 年 10 月 27 日付で日本性感染症学会より「子宮頸がん予防 4 価 HPV ワクチンに関する早期承認の要望書」が提出されている。また、2011 年 4 月現在、急速な需要の増大に対応できず、サーバリックス[®]が供給不足となっている（2011 年 3 月 7 日付事務連絡「子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業の円滑な実施について」）。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

本剤は、有効成分である酵母で発現させた HPV6、11、16 及び 18 型の主要カプシド L1 遺伝子組換えたん白質（以下、L1 たん白質）からなる VLP を、免疫補助剤であるアルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩に吸着させたワクチンである。

(1) 原薬

1) 製造方法

① シードの調製及び管理

国内既承認の遺伝子組換え沈降 B 型肝炎ワクチン、ヘプタバックス-II の製造に用いられる酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) [] に組換えたん白質の生産性向上及び工程管理簡素化を目的とした遺伝子改変を行い、[] 株が樹立された。HPV6、11、16 又は 18 型 L1 たん白質をコードする塩基配列（表 2-1）と酵母発現ベクター [] から構築された L1 たん白質発現プラスミドが、[] 株に型別に導入され、L1 たん白質産生能（L1 たん白質産生量（ μg ）/[] たん白質量（mg））を指標に選別されたそれぞれの型別 1 コロニーが培養され、さらに L1 たん白質産生能を指標に選別された型別 1 コロニー（シード源）を培養したものがプレマスターシードとされた。プレマスターシードを培養したものがマスターシード（MS）とされ、MS を約 [] L の培養液で培養し、[] w/v% の [] 溶液約 [] kg を添加し、滅菌 [] kg 約 [] 袋に分注したものがワーキングシード（WS）とされた。

MS、WS 及び [] L スケールの原薬製造における培養終了時まで培養した酵母細胞（以下、[] L 培養終了時細胞）は、表 2-2 の試験項目に適合し、シードストックの適格性及び培養期間中の安定性が確認されている。

表 2-1 L1 たん白質をコードする塩基配列の由来

塩基配列の由来	
HPV 6L1	HPV6 型陽性大外陰部尖圭コンジローマ標本から単離
HPV11L1	HPV6L1 及び HPV11L1 の塩基配列 ^{a)} をもとに化学合成
HPV16L1	HPV16 型陽性子宮頸癌組織から樹立された [] 細胞から単離
HPV18L1	HPV18 型陽性 [] 細胞株から単離

a) 塩基配列が近似し酵母でよく発現する HPV6L1 の塩基配列のうち、HPV11L1 特異的なアミノ酸領域の塩基配列が置換された

表 2-2 MS、WS 及び培養終了時酵母細胞の特性解析項目及び WS の製造更新時管理項目

試験項目	特性解析項目			管理項目
	MS	WS	■ L培養終了時細胞	WS
培養純度 (■ 種寒天培地でのコロニー観察)	○	○	○	○
菌種の確認 (■ のガスクロマトグラフィー)	○	○	○	—
宿主の確認 (■ 法)	○	○	○	○
宿主の確認 (■ 法)	○	○	○	—
L1 たん白質発現プラスミドの制限酵素マッピング	○	○	○	—
塩基配列 (■ たん白質コード領域及び■ ・■ 領域)	○	—	○	—
L1 たん白質産生能 (ELISA 法)	○	○	—	—
生菌数	○	○	—	○
L1 たん白質発現プラスミドの宿主内コピー数	○	○	○	—

MS 及び WS は■ °C以下で凍結保存される。MS の更新は予定されていない。WS は消費頻度に合わせて枯渇する■ ヶ月前に MS から更新され、HPV■ 及び■ 型は約■ ~■ 年毎、HPV■ 及び■ 型は約■ ~■ 年毎に更新予定であり、表 2-2 の管理項目に適合することが確認される。なお、保存開始約■ 年後の MS から調製した WS が表 2-2 の管理項目に適合すること、保存開始約■ 年後の WS から培養した最終生産培養液が工程内管理試験（「表 2-3」参照）に適合することが確認されている。

② 製造方法並びに重要工程・重要中間体及びプロセス・バリデーション

HPV6、11、16 又は 18 型の各原薬の製造工程、重要工程、重要中間体及び工程内管理試験は表 2-3 のとおりである。

表 2-3 原薬の製造工程概略

工程		中間体	工程内管理試験
培養	種培養 ■ Lスケール：■ kg の WS 播種し培養 ■ L、■ ±°C、■ ~■ 時間 ■ Lスケール：■ kg の WS 播種し培養 ■ L、■ ±°C、■ ~■ 時間	最終生産培養液	培養純度試験（直接平板法、増菌法）、宿主の確認試験（レプリカ平板法）
	生産培養 培養 ■ 又は■ Lスケール ■ ±°C、 ■ ~■ 日間		
↓	集菌 ■ ろ過（分画分子量■）	セルスラリー（保存条件：■ °C以下、■ ヶ月以内）	
↓	細胞破碎 ^{a)} ■ (■) 添加 ■ × U/kg 以上 細胞破碎 ■ psi、■ 回 HPV■ 型 ■ (■) 添加 (900U/g 以上)	■ 処理溶解物	
↓	精製 ■ ろ過（孔径■ µm の■） ■ 陽イオン交換 ■) クロマトグラフィー ■ 溶出物 ■) ■) クロマトグラフィー ■ 溶出物 ■)	■ ろ過通過液 ■) ■ 溶出物 ■) ■ 溶出物 ■)	

工程	中間体	工程内管理試験
↓ VLP (HPV、型) の (HPV、型) ↓	HPV、型 HPV、型 添加 (最終濃度 ~ mmol/L) ろ過 (分画分子量) ろ過 (分画分子量)、ろ過 (孔径 μm) ろ過及びろ過 (ともに分画分子量)	HPV、型 : フィルター通過、回目透 析ろ過液 ろ過産物
無菌ろ過	無菌ろ過 (孔径 μm) 希釈 (たん白質濃度 μg/mL)	最終溶液 (FAP) 希釈最終溶液 (DFAP) (保 存条件: ±°C、日 以内)
アジュバント吸着	~ の で非晶質のアルミニウ ムヒドロキシホスフェイト硫酸塩を混合	原薬 (MBAP)

純度試験^{b)} (SDS-PAGE)、
 含量試験^{c)} (SDS-PAGE)、たん白質
 含量試験

網掛け：重要工程及び重要中間体
 a) HPV 型 重要工程とされた
 b) 総たん白質に対する L1 たん白質の割合
 c) 総たん白質に対する たん白質 の割合

HPV 各型の原薬の各製造工程において、パイロットスケール及び実生産スケールで製造された中間体又は原薬について、表 2-4 に示した項目を指標とした検討が行われ、各工程が適切に管理され、恒常的な製造が可能であることが確認された。

表 2-4 原薬製造工程におけるプロセス・バリデーション/プロセス評価

工程	評価項目
種培養	温度、通気速度、攪拌速度、圧力、培養時間、最終濃度
生産培養	温度、攪拌速度、溶存酸素、pH ^{a)} 、培養開始時の濃度、二酸化炭素、添加 (開始時間、量、速度プロファイル)、添加 (開始時間、量、速度 ^{a) b)} 、添加開始からの培養時間、添加後及び培養終了時の乾燥細胞重量、FAP の収量 ^{c)}
集菌	ろ液重量、緩衝液重量、温度、最終ヘマトクリット、細胞懸濁液の収量
細胞破碎	ホモジナイズ圧、細胞破碎率、含量 ^{d)} 、含量 ^{d)} 、FAP の RNA 含量 ^{d)}
精製	ろ過 (循環流速、膜表面透過速度、細胞懸濁液濃度)、陽イオン交換クロマトグラフィー (カラム添加量、通過量、洗浄液の濃度及び塩濃度 ^{b)} 、のたん白質純度及び収量 ^{c)} 、クロマトグラフィー (カラム添加量、洗浄液の濃度 ^{b)} 及び濃度 ^{b)} 、溶出液の濃度 ^{d)} 、のたん白質純度及び収量 ^{c)} 、FAP の ^{d)} 及び ^{d)}
VLP ^{b)}	濃度、濃度、VLP、ろ液量、VLP、含量、たん白質の回収率、緩衝液中の濃度、FAP、濃度、濃度、たん白質濃度)、MBAP (インビトロ相対力価、pH、凝固点降下、吸着の完全性)
の ^{d)}	ろ液量、緩衝液中の濃度、たん白質の回収率、FAP 濃度、濃度、たん白質濃度)、MBAP (pH、凝固点降下、吸着の完全性)
無菌ろ過	送液中のバイオバーデン、たん白質の回収率、FAP の無菌性
アジュバント吸着	DFAP/アジュバント、攪拌速度、MBAP (たん白質濃度、アルミニウム濃度、無菌性、インビトロ相対力価 ^{d)})

a) HPV 型では検討されていない項目
 b) HPV 型では検討されていない項目
 c) 重量あたりのたん白質含量
 d) HPV 型のみで検討された項目

③ ヒト又は動物由来の原材料の管理

原薬の製造工程において、D-ガラクトース（米国産ウシ乳汁由来）及びカザミノ酸（オーストラリア又はニュージーランド産ウシ乳汁由来）が使用されており、生物由来原料基準に適合することが確認されている。

これらは健康な動物に由来し、D-ガラクトースは、乳糖を加熱処理（95±5℃、15 分以上）して製造され、製造工程で使用する前には加熱処理（123±2℃、32 分以上）が行われる。カザミノ酸は、供給元において強酸性・加熱処理（pH 1 以下、121℃、6 時間以上）及び乾燥処理（82～88℃、16～48 時間）が行われる。

④ 製造工程の開発の経緯

原薬の開発段階における主な変更点を表 2-5 に示す。製造方法 D において製造された原薬から調整した製剤を用いて国内臨床試験及び海外主要臨床試験が実施され、製造方法 D から実生産スケールである製造方法 E 及び F へはスケールのみが変更された。

また、アジュバント吸着前の L1 VLP を含む最終溶液（FAP）における工程内管理試験成績及び特性解析データ並びに原薬の規格試験成績を、製造方法の異なるロット間で比較した結果、これらの変更は原薬の品質に特段の影響を及ぼすものではないと判断された。

表 2-5 原薬の各製造方法における主な変更点及び用途

	製造方法 A	製造方法 B	製造方法 C	製造方法 D	製造方法 E (実生産)	製造方法 F (実生産)
	研究	最終開発 (FDP)		最終製造 (FMP1)		最終製造 (FMP2)
培養工程	宿主酵母株： ■（HPV11 型）又は■ (HPV16 型)	宿主酵母株：■		←		←
	スケール： ■L	スケール：■L (HPV■型) 又 は■L (HPV■、■型)		スケール：■L		スケール： ■L
	研究	初期開発 (IDP)	最終開発 (FDP)	最終製造 (FMP1)	最終製造 (FMP2)	
細胞破碎 工程	■添加	←	■処理追加 (HPV■型)	←	約■倍にスケールアップ	
精製工程	■クロマトグ ラフイー■回	■クロマトグ ラフイー追加	■クロマトグ ラフイー■回 (HPV■型)	■クロマトグ ラフイー■回 (HPV■、■型)		
VLP■ 工程	工程なし	←	VLP■工 程追加 (HPV■、 ■型)	←		
原薬から調 製した製剤	HPV11 型又は 16 型 1 価ワ クチン	HPV16 型 1 価 ワクチン	4 価 及 び HPV18 型 1 価 ワクチン	4 価ワクチン	4 価ワクチン	4 価ワクチン
製剤の用途 (臨床試験)	001 ^{a)} 、002 ^{a)}	004 ^{a)} 、005、012	006 ^{a)} 、007	007、013 (011、 012)、015、016、 018、027、028		

a) 参考資料

2) 特性解析

製造方法 D (表 2-5) で製造された HPV 各型の FAP について、物理的・化学的性質として、L1 たん白質一次構造 (質量分析 () MS) によるペプチドマッピング、脱アミド化、SDS-PAGE による () 含量)、L1 たん白質の翻訳後修飾及び粒子会合 (遊離チオール基含量、高速サイズ排除クロマトグラフィーによる () 含量)、L1 たん白質の高次構造 (円偏光二色性スペクトル、フーリエ変換型赤外吸収スペクトル、示差走査熱量測定) 及び VLP 構造 (透過型電子顕微鏡像、動的光散乱) が検討された結果、HPV 各型 VLP の構造、粒子径及び粒子径分布は野生型 HPV 粒子に類似し、複数ロット間で VLP の均一性が確認された。

また、免疫学的性質として、HPV 各型の FAP については、VLP エピトープの構造及び抗原性 (複数の抗 HPV モノクローナル抗体を用いた () 法による抗原性及びエピトープマッピング、競合 ELISA による 50% 反応阻害濃度 (IC₅₀)、解離定数 (K_d) が評価され、HPV 各型の原薬については、マウスを用いた力価 (ED₅₀; 50% の匹数の血清抗体価が閾値を上回る推定投与量 (µg)) 及び ELISA 法によるインビトロ相対力価 (以下 IVRP、常用標準物質に対する相対力価 (U/mL)) が評価され、抗原性を有することが確認された。

3) 不純物

たん白質不純物を評価するための純度試験の結果、FAP 各 4 ロットの純度は HPV6 型で () % 以上、11 型で () % 以上、16 型で () % 以上、18 型で () % 以上であった。HPV18 型のたん白質不純物のうち、約 () % が目的物質由来不純物である L1 たん白質分解物であり、約 () % が酵母由来たん白質であった。目的物質分解の要因と考えられる酵母由来たん白質分解酵素の除去効率を検討した結果、陽イオン交換クロマトグラフィー溶出物 () に含まれる酵素活性は、FAP では () % 以下まで除去されることが確認された。

たん白質以外の製造工程由来不純物として、酵母由来の DNA、RNA、脂質及び炭水化物並びに製造工程で添加される ()、()、()、()、()、() 及び () の残留量が、HPV 各型について評価された。FAP における DNA 及び RNA は、HPV6、11 及び 16 型では定量限界 (() pg/mL) 未満及び () ng/mL 以下、HPV18 型では () pg/mL 以下及び () µg/mL 以下であった。 () における脂質及び FAP における炭水化物は全ての型で定量限界 (それぞれ () µg/mL 及び () µg/mL) 未満であった。FAP における HPV ()、() 及び () 型の () も定量限界 (() nmol/L) 未満であった。 ()、()、() 及び () HPV () 型 () は、全て定量限界 (それぞれ () µg/mL () mU/mL () µmol/L、() U/mL) 未満まで、 () は () µmol/L 以下、 () は () として () µg/mL 以下まで除去されることが確認された。

4) 規格及び試験方法

原薬の規格及び試験方法として、確認試験 (IVRP 試験を準用し HPV 型特異的 VLP の存

在の有無の確認)、pH 試験、エンドトキシン試験、無菌試験、アルミニウム含量試験及び IVRP 試験が設定されている。

5) 標準物質

① 一次標準物質

製造方法 D (表 2-5) で製造された HPV 各型 1 ロットの FAP が、一次標準物質として、IVRP 試験に用いる常用標準物質の校正に用いられる。現行一次標準物質の特性解析として、L1 たん白質一次構造 (質量分析 (MS) によるペプチドマッピング、脱アミド化)、L1 たん白質の翻訳後修飾及び粒子会合 (遊離チオール基含量、高速サイズ排除クロマトグラフィーによる含量)、L1 たん白質の高次構造 (円偏光二色性スペクトル、フーリエ変換型赤外吸収スペクトル、示差走査熱量測定) 及び VLP 構造 (透過型電子顕微鏡像、動的光散乱) が実施されている。また、規格及び試験方法として、純度試験、含量試験、IVRP 試験及びたん白質含量試験が設定されている。なお、一次標準物質である各型 1 ロットの FAP から調製された製剤の HPV6、11、16 及び 18 型の力価として、それぞれ U/mL が規定され、IVRP 試験に用いられている。一次標準物質は、 $^{\circ}\text{C}$ で凍結保存され、更新の予定はない。現時点で保存開始約 年間の安定性が確認され、年毎に動的光散乱、含量及びたん白質含量の各試験に適合することが確認される。

② 常用標準物質

製造方法 D で製造された原薬から実生産スケールで製剤化された 4 価小分製品が、現行の常用標準物質として、IVRP 試験に用いられる。常用標準物質の規格及び試験方法として、HPV 型特異的 VLP の確認試験、pH、エンドトキシン試験、無菌試験、IVRP 試験及びアルミニウム含量試験が設定されている。力価については、一次標準物質を標準溶液、常用標準物質を試験検体として、IVRP 試験を行い、一次標準物質に対する HPV 型別の相対力価平均値を算出するとされている。また、常用標準物質の更新時には、一次標準物質を標準溶液に、更新前常用標準物質をコントロール、更新後常用標準物質を試験検体として IVRP 試験を行い、評価基準 (検量線の傾き、二乗平均平方根誤差、追加変動性、平行性及び相対標準偏差) に適合することを確認し、HPV 型別の相対力価平均値を求め、新たな常用標準物質の力価とする。常用標準物質は、 $2\sim 8^{\circ}\text{C}$ で保存され、現時点で カ月の安定性が確認され、カ月毎に IVRP 試験による力価に統計学的に有意な変化が認められないことが確認される。なお、現行の標準物質について、カ月までの安定性が確認されることとされている。

6) 安定性

表 2-6 に示すロット及び試験期間において、長期保存試験 ($5\pm 3^{\circ}\text{C}$) 及び加速試験 (25

±2°C) が実施された。

表 2-6 原薬の安定性試験に使用されたロット

		製造方法 D		製造方法 E (実生産)		製造方法 F (実生産)	
		ロット数	試験実施期間	ロット数	試験実施期間	ロット数	試験実施期間
長期保存試験	HPV 6 型	1 ロット	42 カ月	3 ロット	48 カ月 (36 カ月まで提出)	2 ロット	36 カ月 (12 カ月まで提出)
	HPV11 型	1 ロット		3 ロット		2 ロット	
	HPV16 型	1 ロット		3 ロット		2 ロット	
	HPV18 型	3 ロット		3 ロット		2 ロット	
加速試験	HPV 6 型	1 ロット	12 カ月	1 ロット	12 カ月	1 ロット	9 カ月
	HPV11 型	1 ロット		1 ロット		1 ロット	12 カ月
	HPV16 型	1 ロット		1 ロット		1 ロット	
	HPV18 型	1 ロット		1 ロット		1 ロット	

長期保存試験では、性状、pH 試験、アルミニウムアジュバントへの吸着の完全性試験、IVRP 試験及び██████含量試験が実施され、加えて製造方法 D のロットではマウスを用いた力価試験、エンドトキシン試験及び無菌試験が、製造方法 E のロットでは無菌試験が実施された。経時的な変化として、製造方法 D のロットでは██████含量のわずかな低下が認められたが、IVRP に低下傾向は認められなかった。製造方法 E と F のロットに明確な品質上の変化は認められなかった。

なお、製造方法 F の 1 ロット、12 カ月までの成績が追加提出され、いずれの HPV 型も規格に適合していることが確認されている。

加速試験では、長期保存試験と同一の試験が実施され、加えて製造方法 E のロットでは無菌試験が実施された。経時的な変化として、██████含量のわずかな低下が認められた。

以上の結果から、原薬の保存条件は ±██°C、有効期間は██ カ月と設定された。

(2) 製剤

1) 製剤処方

本剤は、1 回接種量 (0.5mL) 中に有効成分として HPV6、11、16 及び 18 型 L1 たん白質をそれぞれ 20、40、40 及び 20µg、アジュバントとして非晶質のアルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩 (アルミニウムとして 225 µg) を含有する懸濁性注射剤である。他に、安定化剤として塩化ナトリウムを 9.56mg 及びポリソルベート 80 を 50 µg 並びに緩衝剤として L-塩酸ヒスチジンを 1.05mg 及びホウ砂を 35µg 含有する。ガーダシル水性懸濁筋注ではバイアルに、ガーダシル水性懸濁筋注シリンジではシリンジに 0.5mL が充てんされる。

2) 製造方法

① 製造方法

██████にて、██████ mol/L の塩化ナトリウムを含む ███████ mmol/L のヒスチジン緩衝液及び ███████ mg/L のポリソルベート 80 を含むアルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩 ███████ mg/L のアルミニウムを含む) を、それぞれ最終バルクの ███████ vol% ずつ予め混合し、HPV6、11、16 及び

6) 安定性

表 2-7 に示すロットにおいて、長期保存試験 (5±3℃、42 ヶ月保存)、加速試験 (25±2℃、12 ヶ月保存) 及び光安定性試験 (総照度 120 万 lx・hr 以上及び総近紫外放射エネルギー 200W・h/m² 以上) が実施された。

表 2-7 製剤の安定性試験に使用されたロット

	バイアル			シリンジ		
原薬の製造方法	製造方法 D (表 2-5)					
製剤の製造方法	パイロット		実生産	パイロット		実生産
栓 ^{a)}	A	B	A	C	D	C
長期保存試験	3 ロット	4 ロット	3 ロット	3 ロット	3 ロット	3 ロット
加速試験	3 ロット	3 ロット	1 ロット	1 ロット	3 ロット	1 ロット
光安定性試験	—	1 ロット	—	—	—	—

A : [] バイアル栓 : [] で [] バイアル栓、
 C : [] シリンジプランジャー栓 : [] シリンジプランジャー栓
 a) 異なる栓においても製造工程は同一

長期保存試験では、性状、pH 試験、吸着の完全性試験、IVRP 試験及び無菌試験が実施され、加えてバイアル製剤ではエンドトキシン試験及びバイアル確認試験 (パイロットスケールのみ) が、シリンジ製剤では注射針通過試験及び採取容量試験 (パイロット及び実生産スケール) 並びにエンドトキシン試験 (パイロットスケールのみ) が実施された。現時点で 42 ヶ月まで (バイアル及びシリンジの実生産スケールのうちそれぞれ 2 ロットは 36 ヶ月まで) の成績が提出され、栓 B を使用したバイアル製剤のパイロットスケール 1 ロットで、24 ヶ月時点の無菌試験が不適合となったが、当該ロットの別検体が用いられた 36 ヶ月時点では適合だったこと、当該ロット製造に用いた中間体及びその中間体を用いた他ロット製剤で実施された約 50 回の無菌試験結果に問題が認められなかった。また、同一の容器・施栓系を用いた他の 25 ロットの製剤においても不適合事例がなかったことから、本不適合結果は 24 ヶ月時点で無菌試験に用いた検体のみの異常に起因し、容器・施栓系や製造工程等の問題を示すものではないとされている。その他の測定項目については、明確な品質の変化は認められなかった。

なお、製造方法 E (「表 2-5」参照) で製造された原薬を実生産スケールで製剤化したバイアル製剤 3 ロット (36 ヶ月まで) 及びシリンジ製剤 2 ロット (36 ヶ月まで) 並びに製造方法 F で製造された原薬を実生産スケールで製剤化したバイアル製剤 3 ロット (それぞれ 36、24 及び 12 ヶ月まで) の成績が追加提出され、いずれのロットも規格に適合していることが確認されている。

加速試験では、長期保存試験と同一の試験が実施され、加えてバイアル製剤及びシリンジ製剤のパイロットスケールロットではエンドトキシン試験が実施された。いずれの測定項目についても明確な品質の変化は認められなかった。光安定性試験では、HPV [] 型の IVRP 試験で [] %以上の低下が認められた。

以上の結果から、本剤の有効期間は、遮光して 2~8℃で保存するとき 36 ヶ月と設定され

た。

<審査の概略>

現時点において、承認の可否あるいは非臨床試験・臨床試験成績の評価に影響を及ぼすような重大な品質上の問題はないと考えられるが、本剤の製造工程の詳細が適切に示されておらず確認中の事項があるため、審査の概略については、審査報告(2)にまとめて記載する。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本剤の効力を裏付ける試験として、ラボスケールで調製した HPV6、11、16 及び 18 型 L1 VLP を含む被験液（以下、4 価被験液）並びに HPV6、11、16 又は 18 型 L1 VLP をそれぞれ含む被験液（以下、HPV6、11、16 又は 18 型 1 価被験液）を用いて、免疫原性試験が実施された。

(1) 効力を裏付ける試験

1) アカゲザルを用いた免疫原性試験（4.2.1.1.1 : PD001 試験）

アカゲザル（雄 2 匹及び雌 1 匹/群）に、アジュバント（アルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩、アルミニウム含量として 225µg/body）添加又は非添加の HPV16 型 1 価被験液（L1 たん白質量として 2µg/body）0.5mL が、0、8 及び 24 週に 3 回筋肉内投与され、0、2、4、8、10、24、26、28 及び 52 週の抗 HPV16 型 L1 VLP 特異的血清抗体価（HPV16 型抗体価、以降、数字は型別に変更する）が、中和エピトープを認識するモノクローナル抗体に対する競合的ラジオイムノアッセイ（cRIA）法により測定された。投与 2 週後の HPV16 型抗体価の幾何平均（HPV16 型 GMT、以降、数字は型別に変更する）の各回投与前値に対する比（以下、変化倍率）は、アジュバント添加群では、18 倍（投与 1 回）、122 倍（投与 2 回）及び 17 倍（投与 3 回）に、アジュバント非添加群で、1.7 倍（投与 1 回）、38 倍（投与 2 回）及び 34 倍（投与 3 回）と、アジュバント添加の有無に関わらず、初回投与による抗体産生の誘導と 2 回の追加投与による抗体価上昇の増強（プライム・ブースト反応）を示した。また、アジュバント添加群の GMT は、各回投与 2 週後及び 3 回投与 28 週後のいずれの時点においても、非添加群の 9.3~20 倍の高値を示した。

抗体価の持続性については、アジュバント添加の有無に関わらず、HPV16 型 GMT は 3 回投与 2 週後にピークを示し、3 回投与 28 週後では、ピークの 1/10~1/16 に低下したが、少なくとも 3 回目投与前と同程度の値は維持していた。

2) チンパンジーを用いた免疫原性試験 (4.2.1.1.2 : PD002 試験)

チンパンジー (雌 4 匹/アジュバント添加群、雌 2 匹/非添加群) に、アジュバント (アルミニウム含量として 225 μ g/body) 添加又は非添加の HPV16 型 1 価被験液 (L1 たん白質量として 10 μ g/body) 0.5mL が、0、8 及び 24 週に 3 回筋肉内投与された。0、4、8、12、16、21、24、28、32、36、40、44、48 及び 52 週の HPV16 型抗体価が cRIA 法により測定された。アジュバント非添加群の 1 匹を除いた全ての個体で HPV16 型抗体産生が確認され、個体差はあるものの、個体別の HPV16 型抗体価は、アジュバント非添加群に比べて添加群で高値を示す傾向が認められた。

3) アフリカミドリザルを用いた免疫原性試験 (4.2.1.1.3 : PD003 試験)

アフリカミドリザル (雌 4 匹/群) に、アジュバント (アルミニウム含量として 225 μ g/body) 添加 HPV18 型 1 価被験液 (L1 たん白質量として 2 μ g/body) 0.5mL が、0、8 及び 24 週に 3 回筋肉内投与された。0、2、8、10、12、24 及び 26 週の HPV18 型抗体価が、中和モノクローナル抗体に対する競合的 ELISA (cEIA) 法により測定され、投与 2 週後の HPV18 型 GMT の変化倍率は、107 倍 (投与 1 回)、88 倍 (投与 2 回) 及び 29 倍 (投与 3 回) となり、プライム・ブースト反応が認められた。

4) アフリカミドリザルを用いた免疫原性試験 (4.2.1.1.4 : PD004 試験)

アフリカミドリザル (雌雄 6~8 匹/群) に、アジュバント (アルミニウム含量として 225 μ g/body) 添加 4 価被験液 (L1 たん白質量として HPV6、11、16 及び 18 型各 2 μ g/body) 0.5mL 又はアジュバント添加 HPV6、11、16 又は 18 型 1 価被験液 (それぞれ、L1 たん白質量として 2 μ g/body) 0.5mL が、0、8 及び 24 週に 3 回筋肉内投与された。0、8、10、24、26 及び 52 週 (52 週は HPV11 及び 16 型抗体価のみ測定) に、HPV6 及び 18 型抗体価が cEIA 法により、並びに HPV11 及び 16 型抗体価が cRIA 法により測定された。2 回又は 3 回投与 2 週後の GMT の変化倍率は、表 3-1 のとおりであった。HPV 各型 GMT は、4 価被験液群で 1 価被験液群よりも低い傾向を示したが、3 回投与前後においては、HPV 各型 GMT の 95% 信頼区間はほぼ重複していたことから、これらの差が本剤の薬効薬理作用に対して明確な影響を与える可能性は低いと判断された。

表 3-1 4 価被験液又は 1 価被験液投与後の HPV 各型に対する免疫応答

測定時期	指標	1 価被験液群				4 価被験液群			
		6 型	11 型	16 型	18 型	6 型	11 型	16 型	18 型
2 回投与 2 週 後 (10 週)	GMT (mMU/mL)	299,282	83,869	63,862	102,175	55,049	6,867	20,462	116,662
	変化倍率	137.2	108.6	95.6	35.5	114.2	40.6	68.9	31.4
3 回投与 2 週 後 (26 週)	GMT (mMU/mL)	513,821	63,412	137,141	148,063	146,992	20,199	41,313	40,230
	変化倍率	91.9	84.9	48.9	96.8	80.2	63.1	26.0	23.9
2 回投与 6 週 後 (14 週)	疑似ウイルス感 染阻害能 (%) ^{a)}	70~94	92~100	90~104	99~100	—	—	—	—

— : 測定せず

a) 各群で最大又は最小の疑似ウイルス感染阻害能を示した個体の値を示した

また、2 回目投与 6 週後 (14 週) に採血された各 1 価被験液群 (雌雄 5 匹/群) の血清の中和活性が、HPV 各型疑似ウイルス (レポーター遺伝子: β -ラクタマーゼ) 及び C33A 細胞 (HPV 陰性子宮頸癌細胞株) を用いた *in vitro* レポーターアッセイ法により評価された。その結果、全 HPV 型で疑似ウイルス感染阻害能が確認され、HPV 各型 L1 VLP 投与により、それぞれの HPV 型に対する中和抗体の産生誘導が惹起されることが示された (表 3-1)。

本試験において、3 回目投与当日に HPV11 型 1 価被験液投与群の 1 匹の死亡が確認され、剖検の結果、腹膜炎を伴う急性かつ重篤な消化管拡張が認められた。しかしながら、アフリカミドリザルでは、当該所見は一定の頻度で認められ、不規則な摂食に伴い発生すると考えられており、時には採血や被験液投与等の前の絶食に関連するとされていることから、被験液に起因するものではないと判断された。

5) アカゲザルを用いた免疫原性試験 (4.2.1.1.5 : PD005 試験)

アカゲザル (雌 1 匹雄 4 匹/アジュバント添加群、雄 5 匹/非添加群) に、PD004 試験と同一の用法・用量で被験液が投与された。0、2、4、8、10、12、16、20、24、26、28 及び 52 週の HPV 各型抗体価が、中和モノクローナル抗体に対する競合的イムノアッセイ (cLIA) 法により測定された。投与 2 週後の HPV 各型 GMT の変化倍率は表 3-2 のとおりであり、アジュバント添加の有無に関わらず、プライム・ブースト反応が認められた。また、アジュバント添加群の HPV 各型 GMT の変化倍率は、非添加群に比べて、各回投与 2 週後と同様に 3 回投与 28 週後においても、4.3~20 倍であった。

表 3-2 被験液投与後の HPV 各型に対する免疫応答

測定時期	指標	アジュバント非添加群				アジュバント添加群			
		6 型	11 型	16 型	18 型	6 型	11 型	16 型	18 型
1 回投与 2 週後 (2 週)	GMT (mMU/mL)	32	34	49	12	104	99	259	39
	変化倍率	1.9	1.8	4.1	1.5	5.8	4.3	21.6	4.9
2 回投与 2 週後 (10 週)	GMT (mMU/mL)	168	164	805	104	1,674	3,853	17,233	7,351
	変化倍率	5.8	5.3	14.4	9.5	13.8	22.5	37.0	60.3
3 回投与 2 週後 (26 週)	GMT (mMU/mL)	309	361	3,702	892	7,035	6,654	17,871	5,978
	変化倍率	5.4	5.2	23.1	38.8	19.9	16.0	6.3	13.2

また、HPV 各型に対する免疫グロブリンのクラス又はサブクラス別の抗体価が非競合的 LIA 法により測定され、ヒトの生殖器粘膜における免疫反応に重要とされる総 IgG 及び IgA が検出され、これらの GMT は 3 回投与 2 週後及び 28 週後においてアジュバント添加群で非添加群に比べ高値を示した。

(2) 安全性薬理試験

安全性薬理試験は、毒性試験成績並びに数千人規模の国内外臨床試験及び海外製造販売後の約 [] ドースの安全性データにおいて、心血管系、呼吸器系及び中枢神経系に対して懸念される影響が認められなかったことから実施されなかった。

<機構における審査の概略>

機構は、HPV の感染機序を踏まえ、本剤投与により誘導される血清中の HPV 各型抗体価を評価することの臨床的意義について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

HPV11 型で免疫されたウサギ血清及び HPV11 型ウイルスと共培養したヒト包皮を胸腺欠損マウスモデルに移植し、包皮中の HPV 感染を確認したところ、ウサギ血清中の抗 HPV11 型 IgG 抗体濃度とウサギ血清による HPV11 型の中和能が相関することが示されている (*J Med Virol*, 53: 185-188, 1997)。また、HPV11 型 L1 VLP を投与したアフリカミドリザルでは、血清及び生殖器分泌物中で HPV11 型 IgG 抗体が誘導され、これらの抗体価には正の相関関係が認められている (*J Infect Dis*, 176:1141-1145, 1997)。なお、ヒトの生殖器粘膜においては、分泌型 IgA に比べて IgG がより多く存在し、生殖器分泌物中に認められる IgG の多くは、血清中 IgG が移行したものとされており (*J Infect Dis*, 179:S470-474, 1999、*FEMS Immunol Med Microbiol*, 27:351-355, 2000)、生殖器に漏出した血清中 IgG が、HPV 感染防御において重要な役割を果たすと考えられている (*Vaccine*, S3:106-113, 2006)。

以上より、本剤投与により産生された血清中の HPV 各型抗体が、HPV の初期感染部位である生殖器粘膜に移行することにより、HPV 感染に対する防御作用をもたらすと考えられることから、血清中の HPV 各型抗体価を評価することは妥当と考える。

機構は、本剤投与により血清中に中和能を有する HPV 各型抗体の産生が誘導され、生殖器粘膜への移行が期待できることは理解したが、これら血清抗体価と HPV 感染防御との関

連については現時点で明らかとは言えないため、本剤の有効性について、臨床試験成績を踏まえて判断する必要があると考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

該当する試験は実施されていない。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本剤の毒性試験として、表 3-3 に示す製剤を用いて、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験及び局所刺激性試験が実施された。

表 3-3 毒性試験に用いられた製剤及びアジュバント

	HPV6/11/16/18 型 L1 含量 (µg/mL)	アルミニウム含量 ^{a)} (µg/mL)
A 剤 ^{b)}	40/80/80/40	450
B 剤	80/80/80/80	450
C 剤	160/80/160/80	675
D 剤	160/160/80/160	788
アジュバント A	—	450
アジュバント B	—	900

a) アジュバントとしては、非晶質のアルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩を含有

b) 申請製剤

(1) 単回投与毒性試験 (4.2.3.1.1 : TT-2667 試験、TT-2668 試験)

CD-1 マウス (雌雄、各 5 匹/群) に D 剤 0.1mL、Sparague Dawley ラット (雌雄、各 5 匹/群) に D 剤 0.2mL が筋肉内投与され、14 日間の観察期間中、いずれの群においても死亡例はなく、概略の致死量は、マウスで 0.1mL 超 (予定臨床用量の約 520 倍以上)、ラットでは 0.2mL 超 (予定臨床用量の約 140 倍以上) と考えられた。また、一般状態及び体重について、投与による影響は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験 (4.2.3.2.1 : TT-0260 試験)

BALB/c マウス (雌雄、各 15 匹/群) に D 剤 0.1mL (予定臨床用量の約 630 倍以上) 又はアジュバント B 0.1mL が、左右大腿四頭筋に 0.05mL ずつ筋肉内投与 (4 週間隔、3 回) された。いずれの群においても死亡例はなく、一般状態、体重増加量、摂餌量、血液学的検査、血液生化学検査及び臓器重量についても、投与による影響は認められなかった。

D 剤群において、投与部位に軽度又は中等度の炎症が認められたものの、死亡例や投与に関連する全身性の変化は認められず、忍容性は良好と判断された。また、アジュバント群と比較した場合、D 剤投与に起因する投与部位における炎症の増加は軽微であり、D 剤群で認められた炎症反応の大部分はアジュバントに起因するものと推察された。

(3) 遺伝毒性試験

該当する試験は実施されていない。

(4) がん原性試験

該当する試験は実施されていない。

(5) 生殖発生毒性試験 (4.2.3.5.2.1 : TI 7030 試験)

ラットにおいて、受胎能及び着床までの初期胚発生、胚・胎児発生、出生前後の発生及び母体の機能に関する試験が実施された。

表 3-4 に示すように、Sprague Dawley ラット（雌、65 匹/群）に A 剤 0.5mL（予定臨床用量の約 270 倍以上）、リン酸緩衝生理食塩液 0.5mL 又はアジュバント A 0.5mL が左右大腿四頭筋に 0.25mL ずつ投与された。なお、ラットにおける本剤の免疫原性は探索的免疫原性試験により確認されている。

表 3-4 生殖発生毒性試験の投与群

投与群	投与	投与時期			
		交配の 5 週間前	交配の 2 週間前	妊娠 6 日目	授乳 7 日目
ワクチン群 1	A 剤	—	—	○	○
ワクチン群 2	A 剤	○	○	○	○
対照群 1	リン酸緩衝生理食塩液	○	○	○	○
対照群 2	アジュバント A		○	○	○

母動物について、試験期間中の一般状態、平均体重増加量及び摂餌量並びに剖検時の肉眼的観察において変化は認められず、妊娠後の着床胚死亡率、着床数及び生存胎児数にも、投与に関連する影響は認められなかった。

本試験においては、胎盤移行又は授乳による移行のいずれか明確でないものの、HPV6、11、16 及び 18 型 L1 VLP に対する特異的抗体が出生児で生後 77 日まで検出された。しかし、対照群と比較した場合、胎児における生存率、雌雄比、平均体重、胎盤形態、外貌、内臓及び骨格観察並びに出生児における離乳後までの生存率、一般状態及び平均体重において差は認められなかった。また、出生児の発育（膈開口又は包皮分離の時期）、行動（受動的回避学習能、記憶能、聴覚性驚愕馴化及びオープンフィールド自発運動）、生殖能及び受胎能における影響も認められなかった。

(6) 局所刺激性試験 (4.2.3.6.1 : TI 2669 試験)

ニュージーランド白色ウサギ（雌雄、各 8 匹/群）に、A 剤、B 剤、C 剤、D 剤又はアジュバント B 0.5mL/site（予定臨床用量の約 20 倍以上）が仙棘筋の 5 か所に単回筋肉内投与され、投与後 4、7 及び 14 日目に体重測定、投与後 4 及び 14 日目に肉眼的検査及び病理組織学的検査が行われた。その結果、観察期間中に死亡例はなく、投与に関連する一般状態及び体重への影響は認められなかった。肉眼的検査では、全ての群において、投与部位の筋

肉における軽度の限局性亜急性炎症、限局性出血、限局性壊死及び再生が認められ、投与部位の筋肉を包む筋膜に隣接した皮下深部では、軽度の限局的な亜急性炎症が認められたが、これらの所見は A～D 剤群とアジュバント群で類似しており、A～D 剤とアジュバントの局所刺激性はほぼ同等と判断された。

<機構における審査の概略>

機構は、単回投与毒性試験及び反復投与毒性試験において投与された D 剤の HPV 各型の配合比率が、申請製剤と異なる（「表 3-3」参照）ことから、当該試験により本剤の急性毒性及び慢性毒性が評価可能と考えた理由を説明するよう求めた。

申請者は、単回投与毒性試験及び反復投与毒性試験において、HPV 各型に対してヒトとの体重換算比にして 100 倍を超える高い安全域が認められたことから、毒性試験における投与量と本剤の予定臨床用量の間の HPV 各型配合比率の差異（2～4 倍）は十分に小さいものと考えられ、当該試験による本剤の毒性評価は妥当であると回答し、機構はこれを了承した。

4. 臨床に関する資料

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 4-1 に示す 11 の臨床試験成績が提出された。また、参考資料として、表 4-1 に示す 5 つの臨床試験成績が提出された。

表 4-1 臨床試験の概要

相	試験	デザイン	主要目的	対象	登録例数	期間
評価資料（国内臨床試験）						
II	027	無作為化二重盲検	有効性、免疫原性、安全性	18～26 歳の健康女性	本剤群 ^{d)} : 509 例 プラセボ (225) 群 ^{e)} : 512 例	30 ヶ月
II	028	無作為化二重盲検	免疫原性、安全性	9～17 歳の健康女性	本剤群 ^{d)} : 82 例 プラセボ (225) 群 ^{e)} : 25 例	7 ヶ月、L 剤群のみ 30 ヶ月まで追跡
評価資料（海外臨床試験）						
II a	005	無作為化二重盲検	有効性(HPV16 型の持続感染予防効果)、安全性	16～23 歳の健康女性	16 型 1 価群 ^{d)} : 1,204 例 プラセボ (225) 群 ^{e)} : 1,205 例	48 ヶ月
II b	007	無作為化二重盲検 (パート A ^{e)} 、パート B)	用量設定 (免疫原性)、安全性	16～23 歳の健康女性	L 剤群 ^{d)} : 277 例 M 剤群 ^{d)} : 274 例 H 剤群 ^{d)} : 280 例 プラセボ (225) 群 ^{e)} : 135 例 プラセボ (450) 群 ^{e)} : 140 例	36 ヶ月
III	011 ^{a)}	無作為化二重盲検	B 型肝炎ワクチンとの併用接種時の免疫原性及び安全性	16～23 歳の健康女性	本剤 ^{d)} +B 肝群 ^{f)} : 468 例 本剤 ^{d)} +B 肝プラセボ群 ^{f)} : 471 例 プラセボ (225) 群 ^{e)} +B 肝群 ^{f)} : 467 例 プラセボ (225) 群 ^{e)} +B 肝プラセボ群 ^{f)} : 471 例	3 回接種 (6 ヶ月) 後 14 日間、013 試験として 48 ヶ月
III	012 ^{a)}	無作為化二重盲検	16 型 1 価ワクチンとの免疫原性比較、安全性	16～23 歳の健康女性	本剤群 ^{d)} : 1,784 例 16 型 1 価群 ^{d)} : 304 例 プラセボ (225) 群 ^{e)} : 1,794 例	3 回接種 (6 ヶ月) 後 14 日間、013 試験として 48 ヶ月
III	013 ^{a)}	無作為化二重盲検	有効性、安全性	16～23 歳の健康女性	本剤群 ^{d)} : 2,723 例 16 型 1 価群 ^{d)} : 304 例 プラセボ (225) 群 ^{e)} : 2,732 例	48 ヶ月
III	015	無作為化二重盲検	ロット間の免疫原性の一貫性、安全性、有効性	16～23 歳の健康女性	本剤群 ^{d)} : 6,087 例 プラセボ (225) 群 ^{e)} : 6,080 例	48 ヶ月
III	016 -V1	無作為化二重盲検	10～15 歳の男女と 16～23 歳の女性の免疫原性比較、安全性	10～23 歳の健康男女	本剤群 ^{d)} : 10～15 歳の女性 506 例 10～15 歳の男性 510 例 16～23 歳の女性 513 例	7 ヶ月、10～15 歳のみ 12 ヶ月まで追跡
III	016 -V2	無作為化二重盲検	低用量製剤接種における免疫原性、安全性	10～23 歳の健康女性	本剤群 ^{d)} : 1,019 例 20%用量群 ^{g)} : 504 例 40%用量群 ^{g)} : 514 例 60%用量群 ^{g)} : 508 例	7 ヶ月、10～15 歳のみ 12 ヶ月まで追跡
III	018	無作為化二重盲検	安全性	9～15 歳の健康男女	本剤群 ^{d)} : 1,184 例 プラセボ (0) 群 ^{e)} : 597 例	37 ヶ月
III	019	無作為化二重盲検	有効性、安全性	24～45 歳の健康女性	本剤群 ^{d)} : 1,911 例 プラセボ (225) 群 ^{e)} : 1,908 例	48 ヶ月
参考資料（海外臨床試験）						
I	001	無作為化二重盲検 ^{e)}	11 型 1 価ワクチンの免疫原性及び安全性	18～25 歳の健康女性	11 型 1 価 (10µg/0.5mL) 群 ^{h)} : 28 例 11 型 1 価 (20µg/0.5mL) 群 ^{h)} : 28 例 11 型 1 価 (50µg/0.5mL) 群 ^{h)} : 28 例 11 型 1 価 (100µg/0.5mL) 群 ^{h)} : 28 例 プラセボ (225) 群 ^{e)} : 28 例	36 ヶ月
I	002	無作為化二重盲検 ^{e)}	16 型 1 価ワクチンの免疫原性及び安全性	18～25 歳の健康女性	16 型 1 価 (10/40 ⁱ⁾ µg/0.5mL) 群 ^{h)} : 13 例 16 型 1 価 (40µg/0.5mL) 群 ^{h)} : 45 例	36 ヶ月

相	試験	デザイン	主要目的	対象	登録例数	期間
					16型1価(80µg/0.5mL)群 ^{b)} : 24例 プラセボ(225)群 ^{c)} : 27例	
II a	006	無作為化二重盲検 ^{e)}	18型1価ワクチンの免疫原性及び安全性	16~23歳の健康女性	18型1価(80µg/0.5mL)群 ^{b)} : 27例 プラセボ(450)群 ^{c)} : 13例	3回接種(6ヵ月)後14日間
I	004	無作為化二重盲検 ^{e)}	16型1価ワクチンの免疫原性及び安全性	18~25歳の健康女性	16型1価(10µg/0.5mL)群 ^{b)} : 112例 16型1価(20µg/0.5mL)群 ^{b)} : 105例 16型1価(40µg/0.5mL)群 ^{b)} : 104例 16型1価(80µg/0.5mL)群 ^{b)} : 107例 プラセボ(225)群 ^{c)} : 52例	24ヵ月
II b	007-10 ^{b)}	無作為化二重盲検	長期の有効性、免疫原性及び安全性	007試験の被験者	本剤群 ^{j)} : 114例 プラセボ(225)及び(450)群 ^{k)} : 127例	61ヵ月

- a) 011及び012試験は013試験の一部として実施された
b) 007延長試験
c) 被験者及び治験実施機関関係者に対して割付内容が盲検化された
d) 接種量0.5mL中のHPV6/11/16/18型L1たん白質及びアルミニウムアジュバントの量は以下のとおり。
本剤又はL剤：20/40/40/20µg及び225µg、M剤：40/40/40/40µg及び225µg、H剤：80/80/40/80µg及び395µg、
16型1価：0/0/40/0µg及び225µg
e) 接種量0.5mL中のアルミニウムアジュバントの量は以下のとおり。プラセボ(225)：225µg、プラセボ(450)：
450µg、プラセボ(0)：アルミニウムアジュバント非含有
f) B肝：組換え沈降B型肝炎ウイルス抗原を10µg/mL及びアルミニウムアジュバントを500µg/mL含有、B肝プラ
セボ：アルミニウムアジュバントを402µg/mL含有、0.5mL(20歳未満)又は1.0mL(20歳以上)を接種
g) 接種量0.5mL中のHPV6/11/16/18型L1たん白質及びアルミニウムアジュバントの量は以下のとおり。20%用量：
4/8/8/4µg及び225µg、40%用量：8/16/16/8µg及び225µg、60%用量：12/24/24/12µg及び225µg
h) 接種量0.5mL中にアルミニウムアジュバントを225µg含有、18型1価は450µg含有
i) マウスにおいて免疫の低下が認められたため、途中から増量
j) 007試験のL剤群の被験者にL剤を1回追加接種(60ヵ月)
k) 007試験のプラセボ群の被験者にL剤を3回追加接種(60、62、66ヵ月)

以下に評価資料のうち、主な試験(国内臨床試験2試験、海外臨床試験3試験)の概要を示す。

(1) 国内第II相臨床試験(5.3.5.1.37：027試験、実施期間2006年6月～2009年9月)

18～26歳の健康女性を対象(目標被験者数：1,000例、各群500例)に、アルミニウムアジュバント(以下、AAHS、225µg/0.5mL)を対照(プラセボ群)として、AAHS(225µg/0.5mL)添加HPV6、11、16及び18型(20/40/40/20µg/0.5mL)4価ワクチン(本剤、用量設定試験においてはL剤(「(3)海外第II相臨床試験」の項参照))群の有効性、免疫原性及び安全性を検討することを目的とした多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験が、国内14施設にて実施された。

用法・用量は、本剤又はプラセボを0、2、6ヵ月の計3回、0.5mLを筋肉内接種することとされた。

本試験には1,021例(本剤群509例、プラセボ群512例)が組み入れられ、GCP不適合であった48例及び治験薬接種後の安全性データがない25例を除く948例(本剤群480例、プラセボ群468例)が安全性解析対象集団とされた。また、組み入れられた1,021例のうちGCP実地調査により不適合となった48例(「Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 2. GCP実地調査結果に対する機構の判断」の項参照)及び初回接種後の全来院データ欠落による42例を除く931例(本剤群467例、プラセボ群464例)がMITT(Modified Intention To Treat)-3とされ、そのうち初回接種時のHPV6、11、16又は18型に対する血清抗体反応陽性又はHPV-DNAのPCR検査陽性による41例を

除く 890 例（本剤群 444 例、プラセボ群 446 例）が MITT-2 とされ、さらに 3 回接種未完了等による 34 例を除く 856 例（本剤群 425 例、プラセボ群 431 例）が MITT-1 とされた。そのうち治験薬取扱い手順違反等による 15 例を除く 841 例（本剤群 419 例、プラセボ群 422 例）が PPE（Per Protocol Efficacy）とされ、有効性の主要な解析対象とされた。また、組み入れられた 1,021 例のうち 3 回接種未完了等による 206 例を除く 815 例（本剤群 405 例、プラセボ群 410 例）が PPI（Per Protocol Immunogenicity）とされ、免疫原性の解析対象とされた。各解析対象集団の定義を表 4-2 に示す。

表 4-2 解析対象集団の定義^{a)}の要約

解析対象集団	定義
PPE	本剤の評価に影響する治験実施計画書からの重要な逸脱がなく、治験薬 3 回接種を 1 年以内に適切な用量及び製剤で完了し、初回接種日に血清抗体反応陰性 ^{b)} 、初回接種日から 7 ヶ月まで PCR 検査陰性 ^{c)} 及び 3 回接種後 1 ヶ月以降に 1 回以上の来院データがある被験者 ^{d)}
MITT-1	治験薬 3 回接種を完了し、初回接種日に血清抗体反応陰性 ^{b)} 、初回接種日から 7 ヶ月まで PCR 検査陰性 ^{c)} 及び 3 回接種後 1 ヶ月以降に 1 回以上の来院データがある被験者
MITT-2	1 回以上の治験薬接種を受け、初回接種日に血清抗体反応陰性 ^{b)} 、PCR 検査陰性 ^{c)} 及び初回接種後 1 ヶ月以降に 1 回以上の来院データがある被験者
MITT-3	1 回以上の治験薬接種を受け、初回接種 1 ヶ月後以降に 1 回以上の来院データがある被験者
PPI ^{e)}	本剤の評価に影響する治験実施計画書からの重要な逸脱がなく、治験薬 3 回接種を適切な用量、製剤及び日数の範囲内に完了し、初回接種日に血清抗体反応陰性 ^{b)} 及び初回接種日から 7 ヶ月まで PCR 検査陰性 ^{c)} の被験者 ^{f)}

- a) 007、013 及び 015 試験でも同様に定義された。有効性及び免疫原性は、HPV6 及び 11 型、16 型並びに 18 型の 3 つに分けて評価されたため、血清抗体反応陰性及び PCR 検査陰性の判定も分けて実施された。
b) HPV6、11、16 及び 18 型に対する抗 HPV Competitive Luminex Immunoassay (cLIA) 血清抗体価がそれぞれ 20、16、20 及び 24 milli merck units (mMU) /mL 未満
c) スワブ及び生検
d) 実際には、3 回接種後 1 ヶ月のスワブ検体が許容範囲内に得られていない被験者も除外された。
e) 028 試験では、本剤の評価に影響する治験実施計画書からの重要な逸脱がなく、治験薬 3 回接種を適切な用量、製剤及び日数の範囲内に完了し、初回接種日に血清抗体反応陰性^{b)}及び 3 回接種後 1 ヶ月の血清検体が許容範囲内に得られている被験者が対象とされた。
f) 実際には、3 回接種後 1 ヶ月の血清検体が許容範囲内に得られていない被験者も除外された。

有効性の主要評価項目は、治験薬 3 回接種終了後の HPV6、11、16 若しくは 18 型の持続感染*又は HPV6、11、16 若しくは 18 型に関連する生殖器疾患（子宮頸部、膣、外陰の上皮内腫瘍*若しくはこれらの部分に関する癌、子宮頸部上皮内腺癌（Adenocarcinoma in situ、以下 AIS）又は尖圭コンジローマのいずれか）の発生（複合イベントの発生）とされ、免疫原性の主要評価項目は、治験薬 3 回接種終了後 1 ヶ月（初回接種 7 ヶ月後）における HPV6、11、16 及び 18 各型の血清抗体価とされた。

なお、*の詳細は以下のとおりである。

持続感染： 少なくとも 4 ヶ月の間隔をあけて、同一の HPV 型に 2 回以上 PCR 検査陽性又は PCR 検査陽性で HPV 関連の病変と診断され、その直近の検査でも同一の HPV 型に PCR 検査陽性

上皮内腫瘍： 子宮頸部上皮内腫瘍として、全てのグレードの Cervical intraepithelial neoplasia (CIN)、膣上皮内腫瘍として全てのグレードの Vaginal intraepithelial neoplasia (VaIN) 及び外陰上皮内腫瘍として全てのグレードの Vulvar intraepithelial neoplasia (VIN)

有効性及び免疫原性のいずれの主要評価項目においても本剤群とプラセボ群で有意差を示すこととされた。なお、本試験は、複合イベントの発生が 17 例以上に確認された時点で

データを固定し開鍵を実施することとされた（一部の治験実施施設で血清抗体価測定用検体及び HPV-DNA PCR 検査用検体を採取する検体チューブに治験実施施設に貼付される検体ラベルの取り違えが発生し、その確認作業等に時間を要したためにデータ固定が遅れ、解析時点における複合イベントの発生は 28 例となった。その後、GCP 不適合の 48 例が除外された結果、複合イベントの発生は 27 例となった。）。予防効果は $[1 - (\text{本剤群の複合イベント発生数/本剤群の追跡期間}) / (\text{プラセボ群の複合イベント発生数/プラセボ群の追跡期間})] \times 100 (\%)$ とされた。有効性及び免疫原性の主要評価項目の結果を表 4-3 及び 4-4 に示す。

表 4-3 HPV6、11、16 又は 18 型に関連した複合イベントに対する予防効果 (PPE 集団)

本剤群				プラセボ群				予防効果 (%)	95% 信頼区間
N	n	追跡期間 (人年)	発生率 (/100 人年)	N	n	追跡期間 (人年)	発生率 (/100 人年)		
419	3	776.4	0.4	422	24	769.1	3.1	87.6	[59.2, 97.6]

N : 解析対象例数、n : イベント発生例数

複合イベントに対する予防効果の 95%信頼区間の下限は 0 を上回っており、有意差が認められた。なお、MITT-1、MITT-2、MITT-3 について、HPV6、11、16 及び 18 型に関連した複合イベントに対する予防効果は、それぞれ 87.5% (95%信頼区間 : 59.0, 97.6) 、92.4% (76.0, 98.5) 、59.8% (36.1, 75.4) であった。

表 4-4 3 回接種後 1 ヶ月における HPV6、11、16 又は 18 各型に対する血清抗体価 (PPI 集団)

HPV 型	本剤群			プラセボ群			群間比較 p 値 ^{a)}
	N	GMT	95%信頼区間	N	GMT	95%信頼区間	
6	386	390.8	[357.7, 426.9]	365	4.4	[4.1, 4.6]	<0.001
11	386	579.8	[538.1, 624.8]	365	4.2	[4.1, 4.3]	<0.001
16	357	2,396.4	[2,201.3, 2,608.8]	365	5.7	[5.6, 5.9]	<0.001
18	389	369.0	[335.9, 405.4]	386	5.2	[5.1, 5.3]	<0.001

N : 解析対象例数

GMT : cLIA 法による血清抗体価の幾何平均 (mMU/mL) .測定値が定量限界未満であった場合は定量限界値の 1/2 の値として取り扱うこととされた (HPV 各型の定量限界値は、6 型 : 7、11 型 : 8、16 型 : 11、18 型 : 10)

a) Wilcoxon の順位和検定

HPV6、11、16 及び 18 型のいずれの血清抗体価についても、本剤群とプラセボ群で有意差が認められた。

また、副次評価項目である評価項目別の HPV6、11、16 及び 18 型に関連した複合イベントに対する予防効果を表 4-5 に示す。

表 4-5 評価項目別の HPV6、11、16 又は 18 型に関連した複合イベントに対する予防効果 (PPE 集団)

評価項目	本剤群				プラセボ群				予防効果(%)	95%信頼区間
	N	n	追跡期間 (人年)	発生率 (/100人年)	N	n	追跡期間 (人年)	発生率 (/100人年)		
持続感染	418	3	752.3	0.4	422	23	737.2	3.1	87.2	[57.7, 97.5]
生殖器疾患	419	0	780.8	0.0	422	5	789.6	0.6	100	[-10.4, 100]
CIN1	419	0	757.1	0.0	421	4	758.7	0.5	100	[-51.8, 100]
CIN2	419	0	757.1	0.0	421	1	758.2	0.1	100	[-3805.6, 100]
性器周辺部病変 ^{a)}	419	0	775.7	0.0	422	0	784.4	0.0	—	—

N : 解析対象例数、n : イベント発生例数

a) VIN1/2/3、VaIN1/2/3、尖圭コンジローマ、外陰癌又は陰癌と診断され、HPV6、11、16 又は 18 型のいずれかに PCR 検査陽性

安全性について、各治験薬接種後 15 日目までの全ての有害事象発現率は本剤群で 90.2% (433/480 例)、プラセボ群で 84.0% (393/468 例) であった。いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象と副反応を表 4-6 に示す。

表 4-6 いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象及び副反応 (安全性解析対象集団)

		本剤群 (N=480)				プラセボ群 (N=468)			
		有害事象		副反応		有害事象		副反応	
		n	%	n	%	n	%	n	%
注射部位 ^{a)}	紅斑	145	30.2	145	30.2	99	21.2	99	21.2
	疼痛	396	82.5	396	82.5	315	67.3	315	67.3
	そう痒感	24	5.0	24	5.0	11	2.4	11	2.4
	腫脹	122	25.4	122	25.4	57	12.2	57	12.2
注射部位以外 ^{b)}	発熱	39	8.1	28	5.8	28	6.0	18	3.8
	鼻咽頭炎	52	10.8	0	0	52	11.1	1	0.2
	頭痛	62	12.9	19	4.0	50	10.7	12	2.6
	月経困難症	16	3.3	1	0.2	28	6.0	0	0

N : 解析対象例数、n : 発現例数

a) 各治験薬接種日～接種後 5 日目、b) 各治験薬接種日～接種後 15 日目に発現した事象及び症状

本試験を通じて、死亡例は認められず、重篤な有害事象は本剤群で 38/480 例 (7.9%)、プラセボ群で 64/468 例 (13.7%) 認められたが、そのうち子宮頸部上皮異形成²が本剤群 20 例、プラセボ群 46 例に認められた。いずれの重篤な有害事象も治験薬との因果関係は否定された。また、本剤群の 1 例 1 件が重篤でない有害事象 (発熱) により試験中止に至った。

72 例の被験者に 76 件の妊娠³ (本剤群 40 件、プラセボ群 36 件) が認められ、そのうち出産は本剤群 23 件、プラセボ群 18 件、選択的妊娠中絶は本剤群 6 件、プラセボ群 10 件、自然流産は本剤群 5 件、プラセボ群 3 件、転帰不明が本剤群 6 件、プラセボ群 5 件であった。また、出生児の異常は、プラセボ群 1 件 (胎児腹水・胸水) であった。

なお、GCP 不適合とされた 48 例については、死亡例及び接種中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は、各治験薬接種後 15 日目までは認められず、治験終了

²日本では、海外と異なり治療に入院を伴うことにより重篤な有害事象として収集された。

³多胎妊娠は 1 件としてカウントされた。

までに本剤群で 3 例 3 件（子宮頸部上皮異形成 2 件、子宮内膜症 1 件）、プラセボ群 4 例 4 件（子宮頸部上皮異形成 2 件、増殖性糸球体腎炎、卵巣新生物各 1 件）が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

(2) 国内第Ⅱ相臨床試験（5.3.5.1.38：028 試験、実施期間 2006 年 12 月～2009 年 9 月）

9～17 歳の健康女性を対象（目標被験者数：100 例、本剤群 75 例、プラセボ群 25 例）とし、AAHS（225µg/0.5mL）を対照（プラセボ群）として本剤群の免疫原性及び安全性を検討することを目的とした多施設共同無作為化並行群間比較試験が、国内 8 施設にて実施された。本試験は、治験薬 3 回接種後 1 ヶ月の時点までの免疫原性及び安全性を評価するⅠ期（二重盲検）と、3 回接種後 2 年間の免疫原性の持続性を評価するⅡ期（非盲検）から構成された。

用法・用量は、本剤又はプラセボを 0、2、6 ヶ月の計 3 回、0.5mL を筋肉内接種することとされた。

本試験には 107 例（本剤群 82 例、プラセボ群 25 例）が組み入れられ、安全性解析対象集団とされた。そのうち HPV6 型の血清抗体反応が陽性であった 2 例を除く 105 例（本剤群 80 例、プラセボ群 25 例）が免疫原性の解析対象集団 PPI（「表 4-2」参照）とされた。免疫原性の主要評価項目はⅠ期における 3 回接種後 1 ヶ月の時点での血清抗体価とされ、全ての HPV 型について本剤群とプラセボ群で有意差を示すこととされた。結果を表 4-7 に示す。

表 4-7 3 回接種後 1 ヶ月の HPV6、11、16 又は 18 型に対する血清抗体価（PPI 集団）

HPV 型	本剤群			プラセボ群			p 値 ^{a)}
	N	GMT	95%信頼区間	N	GMT	95%信頼区間	
6	80	674.5	[528.6, 860.8]	25	5.1	[3.0, 8.4]	<0.001
11	80	944.5	[755.3, 1,181.0]	25	5.1	[3.1, 8.5]	<0.001
16	82	4,275.4	[3,375.4, 5,415.4]	25	7.4	[4.0, 13.5]	<0.001
18	82	829.2	[642.3, 1,070.5]	25	6.3	[3.9, 10.1]	<0.001

N： 解析対象例数

GMT： cLIA 法による血清抗体価の幾何平均 (mMU/mL)。測定値が定量限界未満であった場合は定量限界値の 1/2 の値として取り扱うこととされた（HPV 各型の定量限界値は、6 型：7、11 型：8、16 型：11、18 型：10）

a) Wilcoxon の順位和検定

HPV6、11、16 及び 18 型のいずれの血清抗体価についても、本剤群とプラセボ群で有意差が認められた。

また、Ⅱ期における 3 回接種後 1 年（18 ヶ月）及び 2 年（30 ヶ月）の血清抗体価の結果を表 4-8 に示す。

表 4-8 3 回接種後 1 年及び 2 年の HPV6、11、16 又は 18 型に対する血清抗体価 (PPI 集団)

HPV 型	本剤群 (3 回接種後 1 年)			本剤群 (3 回接種後 2 年)		
	N	GMT	95%信頼区間	N	GMT	95%信頼区間
6	80	196.5	[162.1, 238.2]	79	155.2	[126.2, 190.9]
11	80	264.0	[219.4, 317.7]	80	198.2	[160.9, 244.2]
16	82	990.4	[820.5, 1,195.4]	82	617.1	[491.7, 774.5]
18	82	149.2	[117.2, 189.9]	82	90.0	[68.8, 117.8]

N : 解析対象例数、GMT : cLIA 法による血清抗体価の幾何平均 (mMU/mL)

安全性について、各治験薬接種後 15 日までの全ての有害事象発現率は本剤群で 92.7% (76/82 例)、プラセボ群で 88.0% (22/25 例) であった。いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象と副反応を表 4-9 に示す。

表 4-9 いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象及び副反応 (安全性解析対象集団)

		本剤群 (N=82)				プラセボ群 (N=25)			
		有害事象		副作用		有害事象		副作用	
		N	%	n	%	n	%	n	%
注射部位 ^{a)}	紅斑	35	42.7	35	42.7	5	20.0	5	20.0
	疼痛	69	84.1	69	84.1	19	76.0	19	76.0
	掻痒感	12	14.6	12	14.6	1	4.0	1	4.0
	腫脹	38	46.3	37	45.1	4	16.0	4	16.0
注射部位以外 ^{b)}	腹痛	6	7.3	1	1.2	2	8.0	0	0
	鼻咽頭炎	9	11.0	0	0	5	20.0	0	0
	頭痛	9	11.0	2	2.4	1	4.0	0	0
	上気道の炎症	4	4.9	0	0	2	8.0	0	0

N : 解析対象例数、n : 発現例数

a) 各治験薬接種日～接種後 5 日目、b) 各治験薬接種日～接種後 15 日目に発現した事象及び症状

本試験を通じて死亡例は認められず、重篤な有害事象は本剤群で 2 例 2 件 (気管支炎 1 件、先天性斜視 1 件) 報告されたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。有害事象により本試験を中止した被験者はなく、妊娠の報告もなかった。

(3) 海外第Ⅱ相臨床試験 (5.3.5.1.1、5.3.5.1.23 : 007 試験、実施期間 20 年 月～20 年 月)

16～23 歳の健康女性を対象として、AAHS を対照 (プラセボ群) とした多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験が、海外 23 施設にて実施された。なお、本試験は本剤の安全性を検討するためのパート A と、本剤の適切な用量を選択するためのパート B から構成され、パート A では、被験者及び治験実施機関の関係者のみに対して割付が盲検化された。

パート A において本剤の安全性が受け入れ可能であった場合にはパート B に進むこととされた。なお、パート B において、約 50%の被験者の 3 回接種後 1 ヶ月の血清抗体価 (cRIA 法) の結果が得られた時点で、第Ⅲ相試験に用いる用量を選択するための免疫原性評価 (中間解析) が計画された。

HPV6、11、16 及び 18 型 4 価ワクチン群として、L 剤、M 剤及び H 剤の 3 用量群が設定され、AAHS 含有プラセボ群として 2 用量群が設定された。本試験に用いた治験薬の組成並びに各群におけるパート A 及びパート B の目標被験者数を表 4-10 に示す。用法・用量は、L 剤、M 剤若しくは H 剤又はプラセボ (AAHS225 μ g 又は 450 μ g) を 0、2、6 カ月の計 3 回、0.5mL を筋肉内接種することとされた。

表 4-10 治験薬組成並びにパート A 及びパート B における目標被験者

群	HPV6/11/16/18 型 L1	アルミニウム アジュバント	目標被験者数	
			パート A	パート B
L 剤群	20/40/40/20 μ g/0.5mL	225 μ g/0.5mL	10 例	250 例
M 剤群	40/40/40/40 μ g/0.5mL	225 μ g/0.5mL	10 例	250 例
H 剤群	80/80/40/80 μ g/0.5mL	395 μ g/0.5mL	10 例	250 例
プラセボ (225) 群	—	225 μ g/0.5mL	10 例	125 例
プラセボ (450) 群	—	450 μ g/0.5mL	5 例	125 例

本試験のパート B には 1,103 例 (L 剤群 276 例、M 剤群 272 例、H 剤群 280 例、プラセボ (225) 群 135 例、プラセボ (450) 群 140 例、以下同順) が組み入れられ、追跡不能等による 11 例を除く 1,092 例 (272 例、269 例、277 例、134 例、140 例) が安全性解析対象集団とされた。なお、パート A では、治験依頼者側担当者に対して割付内容が盲検化されていないため、安全性解析対象集団にパート A の被験者は含まれていない。

パート A では、忍容性の確認が目的とされ、安全性について特段の問題は認められず、パート B に進むことは許容できると判断された。

パート B では、組み入れられた 1,103 例のうち、治験薬接種時期の逸脱等による 222 例を除く 881 例 (225 例、225 例、215 例、108 例、108 例) が cRIA 法の PPI (「表 4-2」参照) とされ、治験薬接種時期の逸脱等並びに M 剤群及び H 剤群の 656 例を除く 447 例 (L 剤群 229 例、プラセボ (225) 群 109 例、プラセボ (450) 群 109 例) が cLIA 法の PPI とされた。3 回筋肉内接種により HPV 各型に対する十分な抗体反応が得られる用量の特定及び忍容性の確認が主要な目的とされ、3 回接種後 1 カ月の HPV 各型に対する血清抗体価 (cRIA 法) が 200mMU/mL 以上となった被験者の割合が免疫原性の主要評価項目とされていた。しかし、中間解析の結果に基づき第 III 相試験に用いる用量として L 剤が選択され (<審査の概略> 「(8) 用法・用量について 1) 用量及び接種回数を選択について」参照)、適切な用量を特定するという目的は中間解析により達成されたこと、また、抗体価の測定法として cRIA 法を新たに開発された cLIA 法に変更したことにより、cRIA 法に基づく当初の免疫原性の評価を実施しないこととしたという理由により、パート B の主要な目的は変更されないうまま、免疫原性の主要評価項目は最終的に削除された。当初の免疫原性の主要評価項目とされた 3 回接種 1 カ月時点での cRIA 法による免疫原性の測定結果及び cLIA 法での測定結果を以下に示す。なお、cLIA 法の測定はプラセボ群及び中間解析により選択された L 剤群で実施された。

表 4-11 3 回接種後 1 ヶ月の HPV6、11、16 又は 18 型に対する cRIA 法による免疫原性 (PPI 集団)

指標	HPV 型	L 剤群				M 剤群				H 剤群			
		N	n	%	95%信頼区間	N	n	%	95%信頼区間	N	n	%	95%信頼区間
≥200 mMU/mL ^{a)}	6	204	185	90.7	[85.8, 94.3]	199	180	90.5	[85.5, 94.2]	199	190	95.5	[91.6, 97.9]
	11	205	202	98.5	[95.8, 99.7]	199	196	98.5	[95.7, 99.7]	202	200	99.0	[96.5, 99.9]
	16	187	186	99.5	[97.1, 100]	181	180	99.4	[97.0, 100]	181	180	99.4	[97.0, 100]
	18	205	184	89.8	[84.8, 93.5]	188	172	91.5	[86.5, 95.1]	188	179	95.2	[91.1, 97.8]
GMT	HPV 型	N	GMT	95%信頼区間	N	GMT	95%信頼区間	N	GMT	95%信頼区間			
	6	204	500.2	[442.8, 564.9]	199	588.0	[516.0, 670.0]	199	732.9	[653.4, 822.0]			
	11	205	1,555.0	[1,381.8, 1,749.8]	199	1,423.7	[1,271.8, 1,593.8]	202	1,765.4	[1,583.7, 1,968.1]			
	16	187	3,316.6	[2,934.2, 3,748.9]	181	3,014.7	[2,678.3, 3,393.5]	181	3,293.3	[2,879.6, 3,766.3]			
	18	205	810.8	[696.8, 943.6]	188	766.8	[667.6, 880.8]	188	971.5	[846.7, 1,114.7]			

N : 解析対象例数、n : 200mMU/mL 以上となった被験者の数、GMT : cRIA 法による血清抗体価の幾何平均 (mMU/mL)

a) 200mMU/mL 以上となった被験者の割合

表 4-12 接種前及び 3 回接種後 1 ヶ月における HPV6、11、16 又は 18 型に対する cLIA 法による血清抗体価 (PPI 集団)

HPV 型	測定時期	L 剤群			プラセボ併合群		
		N	GMT	95%信頼区間	N	GMT	95%信頼区間
6	接種前	208	4.5	[4.3, 4.7]	198	4.4	[4.2, 4.6]
	3 回目接種後 1 ヶ月	208	582.2	[527.2, 642.8]	198	4.6	[4.3, 4.8]
11	接種前	208	4.1	[4.0, 4.2]	198	4.1	[4.0, 4.2]
	3 回目接種後 1 ヶ月	208	696.5	[617.8, 785.2]	198	4.1	[4.0, 4.2]
16	接種前	194	6.1	[6.0, 6.2]	185	6.2	[6.1, 6.4]
	3 回目接種後 1 ヶ月	194	3,892.3	[3,324.2, 4,557.6]	185	6.5	[6.2, 6.9]
18	接種前	219	4.2	[4.1, 4.4]	209	4.7	[4.4, 4.9]
	3 回目接種後 1 ヶ月	219	801.2	[693.8, 925.4]	209	4.6	[4.3, 5.0]

N : 解析対象例数、GMT : cLIA 法による血清抗体価の幾何平均 (mMU/mL)

本試験のパート B の安全性について、各治験薬接種後 15 日目までに発現した全ての有害事象発現率は、L 剤群 91.9% (250/272 例)、M 剤群 93.3% (251/269 例)、H 剤群 95.7% (265/277 例)、プラセボ (225) 群 86.6% (116/134 例)、プラセボ (450) 群 90.0% (126/140 例) であった。いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象及び副反応を表 4-13 及び表 4-14 に示す。

表 4-13 いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

		L 剤群 (N=272)		M 剤群 (N=269)		H 剤群 (N=277)		プラセボ (225) 群 (N=134)		プラセボ (450) 群 (N=140)	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
注射 部位 a)	紅斑	72	26.8	58	21.6	75	27.1	26	19.4	30	21.4
	疼痛	232	85.3	238	88.5	251	90.6	98	73.1	111	79.3
	腫脹	76	27.9	72	26.8	89	32.1	20	14.9	29	20.7
注射 部位 以外 b)	腹痛	13	4.8	14	5.2	14	5.1	5	3.7	9	6.4
	上腹部痛	8	2.9	16	5.9	8	2.9	6	4.5	3	2.1
	悪心	18	6.6	23	8.6	21	7.6	11	8.2	9	6.4
	疲労	15	5.5	8	3.0	11	4.0	9	6.7	8	5.7
	発熱	30	11.0	37	13.8	41	14.8	13	9.7	16	11.4
	インフルエンザ	13	4.8	17	6.3	15	5.4	7	5.2	9	6.4
	鼻咽頭炎	20	7.4	22	8.2	19	6.9	17	12.7	9	6.4
	背部痛	11	4.0	10	3.7	8	2.9	9	6.7	1	0.7
	四肢痛	8	2.9	6	2.2	4	1.4	7	5.2	8	5.7
	頭痛	110	40.4	98	36.4	112	40.4	48	35.8	54	38.6
	月経困難症	9	3.3	8	3.0	13	4.7	15	11.2	5	3.6
咽喉頭疼痛	19	7.0	9	3.3	15	5.4	10	7.5	9	6.4	

N：解析対象例数、n：発現例数

a) 各治験薬接種日～接種後 5 日目、b) 各治験薬接種日～接種後 15 日目に発現した事象及び症状

表 4-14 いずれかの群で 5%以上に認められた副反応（安全性解析対象集団）

		L 剤群 (N=272)		M 剤群 (N=269)		H 剤群 (N=277)		プラセボ (225) 群 (N=134)		プラセボ (450) 群 (N=140)	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
注射 部位 a)	紅斑	72	26.8	58	21.6	75	27.1	26	19.4	30	21.4
	疼痛	232	85.3	238	88.5	251	90.6	98	73.1	111	79.3
	腫脹	76	27.9	72	26.8	89	32.1	20	14.9	29	20.7
注射 部位 以外 b)	腹痛	6	2.2	1	0.4	7	2.5	1	0.7	1	0.7
	上腹部痛	2	0.7	2	0.7	3	1.1	0	0	2	1.4
	悪心	12	4.4	8	3.0	9	3.2	4	3.0	3	2.1
	疲労	9	3.3	4	1.5	6	2.2	4	3.0	1	0.7
	発熱	20	7.4	29	10.8	29	10.5	8	6.0	11	7.9
	インフルエンザ	0	0	4	1.5	2	0.7	2	1.5	1	0.7
	鼻咽頭炎	2	0.7	3	1.1	1	0.4	2	1.5	1	0.7
	背部痛	2	0.7	1	0.4	1	0.4	2	1.5	1	0.7
	四肢痛	3	1.1	2	0.7	2	0.7	2	1.5	3	2.1
	頭痛	65	23.9	54	20.1	70	25.3	30	22.4	19	13.6
	月経困難症	0	0	0	0	1	0.4	2	1.5	1	0.7
咽喉頭疼痛	2	0.7	2	0.7	0	0	1	0.7	2	1.4	

N：解析対象例数、n：発現例数

a) 各治験薬接種日～接種後 5 日目、b) 各治験薬接種日～接種後 15 日目に発現した事象及び症状

本試験期間中に、L 剤群で死亡が 1 例（膵癌）認められ、他に重篤な有害事象が 6 例 6 件（L 剤群：腎臓痛、うつ病各 1 件、H 剤群：腎盂腎炎、うつ病各 1 件、プラセボ（450）群：腎感染、虫垂炎各 1 件）報告されたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。また、

死亡例を除いて、重篤でない有害事象により、M 剤群 2 例（注射部位腫脹 1 例、注射部位紅斑及び注射部位疼痛 1 例）、プラセボ（450）群 1 例（感覚減退）が試験中止に至った。

18 例の被験者に 18 件の妊娠⁴（L 剤群 5 件、M 剤群 3 件、H 剤群 6 件、プラセボ（225）群 2 件、プラセボ（450）群 2 件、以下同順）が認められ、そのうち出産 7 件（3 件、1 件、0 件、2 件、1 件）、選択的妊娠中絶 5 件（0 件、1 件、3 件、0 件、1 件）、自然流産 2 件（L 剤群、H 剤群各 1 件）、人工流産 1 件（L 剤群）、転帰不明 3 件（M 剤群 1 件、H 剤群 2 件）であった。また、出生児の異常は L 剤群で 1 件（双胎の早産児、呼吸窮迫症候群）であった。

(4) 海外第Ⅲ相臨床試験（5.3.5.1.5、5.3.5.1.6、5.3.5.1.33、5.3.5.1.35：013 試験、実施期間 20 年 月～20 年 月（開鍵後も追跡データを収集し、20 年 月に試験完了））

16～23 歳の健康女性を対象（目標被験者数：5,700 例、本剤群及びプラセボ群各 2,700 例、HPV16 型 1 価ワクチン群 300 例）に AAHS（225µg/0.5mL）を対照（プラセボ群）とした多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験が海外 62 施設で実施された。本試験は B 型肝炎ワクチンとの同時接種の影響を評価する 011 試験及び本剤とパイロットスケールで製造された HPV16 型 1 価ワクチンの HPV16 型血清抗体反応の類似性を評価する 012 試験から構成された（「表 4-1」参照）。各被験者は、本剤、AAHS（225µg/0.5mL）添加 HPV16 型 1 価（40µg/0.5mL）ワクチン（以下、HPV16 型 1 価ワクチン）又はプラセボを 0、2、6 ヶ月の計 3 回、0.5mL を筋肉内接種することとされ、一部の被験者については組換え沈降 B 型肝炎ワクチン（B 型肝炎抗原 10µg/mL 及び AAHS 500µg/mL）又はプラセボ（AAHS 402µg/mL）0.5mL（20 歳未満）又は 1.0mL（20 歳以上）を同時に筋肉内接種することとされた（表 4-15）。

表 4-15 目標被験者数

本剤、HPV16 型 1 価ワクチン又はプラセボ	併用接種ワクチン	目標被験者数		
		011 試験	012 試験	013 試験
本剤	B 肝ワクチン	450 例	—	2,700 例
本剤	プラセボ	450 例	—	
本剤	—	—	1,800 例	
プラセボ	B 肝ワクチン	450 例	—	2,700 例
プラセボ	プラセボ	450 例	—	
プラセボ	—	—	1,800 例	
HPV16 型 1 価ワクチン	—	—	300 例	300 例

本試験には 5,746 例（本剤群 2,717 例、プラセボ群 2,725 例、HPV16 型 1 価ワクチン群 304 例）が組み入れられ、そのうち追跡不能等による 102 例を除く 5,644 例（本剤群 2,673 例、プラセボ群 2,672 例、HPV16 型 1 価ワクチン群 299 例）が安全性解析対象とされた。また、本剤群及びプラセボ群に組み入れられた 5,442 例が MITT-3 とされ、初回接種日のスワブ検体又はその結果がなかった等による 92 例を除く 5,350 例（本剤群 2,666 例、プラセボ群 2,684 例）が MITT-2、2 回接種後 1 ヶ月のスワブ検体又はその結果がなかった等による 283 例を

⁴多胎児妊娠は 1 件としてカウントされた。

除く 5,067 例（本剤群 2,537 例、プラセボ群 2,530 例）が MITT-4、さらに 3 回接種後 1 ヶ月のスワブ検体又はその結果がなかった等による 136 例を除く 4,931 例（本剤群 2,464 例、プラセボ群 2,467 例）が MITT-1 とされた（2 回以上の治験薬接種を受け、初回接種日に血清抗体反応陰性、初回接種日から 3 ヶ月まで PCR 検査陰性の被験者が MITT-4 とされた。なお、MITT-1、2、3 の定義は「表 4-2」参照。）。そのうち 3 回接種後 1 ヶ月のスワブ検体採取日が許容範囲外等による 357 例を除く 4,574 例（本剤群 2,279 例、プラセボ群 2,295 例）が有効性の主要な解析対象 PPE（「表 4-2」参照）とされた。

有効性の主要評価項目は、HPV6、11、16 又は 18 型に関連する子宮頸部病変（子宮頸部上皮内腫瘍(全てのグレードの CIN)、子宮頸部上皮内腺癌又は子宮頸癌)の発生及び HPV6、11、16 又は 18 型に関連する性器周辺部病変（尖圭コンジローマ、外陰上皮内腫瘍、膣上皮内腫瘍、外陰癌又は膣癌）の発生の 2 項目とされた。なお、子宮頸部病変と性器周辺部病変の発生がいずれも 38 例以上認められた時点でデータを固定し開鍵を実施することとされた。予防効果は $[1 - ((\text{本剤群のイベント発生数} / \text{本剤群の追跡期間}) / (\text{プラセボ群のイベント発生数} / \text{プラセボ群の追跡期間})) \times 100 (\%)]$ とされた。2 つの主要評価項目の結果を表 4-16 に示す。HPV6、11、16 又は 18 型関連の子宮頸部病変及び性器周辺部病変の発症予防効果の 97.5%信頼区間の下限は、ともに事前に設定された 20%を上回っており、有意差が認められた。また、長期追跡期間（1 回接種後の期間の中央値：約 3.7 年）を含む最終解析時点の HPV6、11、16 又は 18 型関連の子宮頸部病変及び性器周辺部病変の発症予防効果も同様の結果であった。

なお、MITT-1、MITT-2、MITT-3、MITT-4 について、HPV6、11、16 又は 18 型関連の子宮頸部病変及び性器周辺部病変の発症予防効果は、それぞれ 100% (95%信頼区間:90.1, 100) 及び 100% (91.1, 100) 、96.5% (86.7, 99.6) 及び 94.9% (84.4, 99.0) 、42.9% (21.9, 58.6) 及び 67.8% (49.3, 80.1) 並びに 98.1% (89.1, 100) 及び 100% (92.8, 100) であった。

表 4-16 HPV6、11、16 又は 18 型に関連した子宮頸部病変及び性器周辺部病変の発症予防効果 (PPE 集団)

評価項目	本剤群				プラセボ群				予防効果 (%)	97.5% 信頼区間 ^{o)}
	N	n	追跡期間 (人年)	発生率 (/100 人年)	N	n	追跡期間 (人年)	発生率 (/100 人年)		
子宮頸部病変 ^{a)}	2,240	0	3,779.8	0.0	2,258	37	3,787.4	1.0	100	[87.4, 100]
性器周辺部病変 ^{b)}	2,261	0	3,865.2	0.0	2,279	40	3,868.4	1.0	100	[88.4, 100]

N：解析対象例数、n：イベント発生例数

a) CIN1/2/3、AIS 又は子宮頸癌と診断され、HPV6、11、16 又は 18 型のいずれかに PCR 検査陽性

b) VIN1/2/3、VaIN1/2/3、尖圭コンジローマ、外陰癌又は膣癌と診断され、HPV6、11、16 又は 18 型のいずれかに PCR 検査陽性

c) 主要評価項目として 2 項目が設定されたため、有意水準（両側）は 0.025 とされた

安全性について、各治験薬接種後 15 日目までの全ての有害事象発現率は、本剤群 92.7% (2,479/2,673 例) 、プラセボ群 88.9% (2,375/2,672 例) 、HPV16 型 1 価ワクチン群 93.0% (278/299 例) であった。いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象及び副反応を表 4-17 に示す。

表 4-17 いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象及び副反応（安全性解析対象集団）

		本剤群 (N=2,673)				プラセボ群 (N=2,672)				HPV16 型 1 価ワクチン群 (N=299)			
		有害事象		副反応		有害事象		副反応		有害事象		副反応	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
注射 部位 a)	紅斑	659	24.7	658	24.6	450	16.8	449	16.8	84	28.1	84	28.1
	疼痛	2,281	85.3	2,281	85.3	2,014	75.4	2,014	75.4	242	80.9	242	80.9
	腫脹	694	26.0	694	26.0	413	15.5	413	15.5	70	23.4	70	23.4
注射 部位 以外 b)	悪心	210	7.9	139	5.2	174	6.5	115	4.3	23	7.7	17	5.7
	発熱	436	16.3	361	13.5	348	13.0	272	10.2	33	11.0	24	8.0
	インフルエンザ	124	4.6	30	1.1	113	4.2	40	1.5	18	6.0	6	2.0
	鼻咽頭炎	185	6.9	61	2.3	166	6.2	53	2.0	22	7.4	6	2.0
	浮動性めまい	123	4.6	91	3.4	114	4.3	83	3.1	18	6.0	18	6.0
	頭痛	803	30.0	624	23.3	767	28.7	580	21.7	103	34.4	85	28.4

N：解析対象例数、n：発現例数

a) 各治験薬接種日～接種後 5 日目、b) 各治験薬接種日～接種後 15 日目に発現した事象及び症状

追跡期間も含めた全試験期間中に、死亡が本剤群で 2 例（頭部損傷、自殺が各 1 例）、プラセボ群で 2 例（深部静脈血栓症・肺塞栓症・急性呼吸窮迫症候群・腎不全の併発、交通事故が各 1 例）認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は本剤群 49/2,713 例（1.8%）、プラセボ群 45/2,724（1.7%）、HPV16 型 1 価ワクチン群 4/304（1.3%）に認められた。また、死亡例を除いて、重篤な有害事象によりプラセボ群の 1 例（失神）並びに重篤でない有害事象により本剤群 2 例（口唇腫脹 1 例、下痢・悪心・嘔吐 1 例）及びプラセボ群 5 例（注射部位疼痛、注射部位反応、帯状疱疹、アレルギー性浮腫、湿疹各 1 例）が試験中止に至った。

1,131 例の被験者に 1,310 件の妊娠⁵（本剤群 632 件、プラセボ群 612 件、HPV16 型 1 価ワクチン群 66 件）が認められ、そのうち出産は本剤群 444 件、プラセボ群 427 件、HPV16 型 1 価ワクチン群 45 件、選択的妊娠中絶は本剤群 51 件、プラセボ群 55 件、HPV16 型 1 価ワクチン群 9 件、自然流産は本剤群 120 件、プラセボ群 122 件、HPV16 型 1 価ワクチン群 12 件、胎児死亡は本剤群 3 件、プラセボ群 5 件、転帰不明が本剤群 21 件、プラセボ群 10 件、HPV16 型 1 価ワクチン群 3 件であった。また、出生児の異常は本剤群 30 件、プラセボ群 31 件、HPV16 型 1 価ワクチン群 3 件であった。

(5) 海外第Ⅲ相臨床試験（5.3.5.1.7、5.3.5.1.8、5.3.5.1.9、5.3.5.1.30、5.3.5.1.31、5.3.5.1.36：015 試験、実施期間 20 年 月～20 年 月（開鍵後も追跡データを収集し、20 年 月に試験完了））

16～23 歳の健康女性を対象（目標被験者数：11,500 例、各群 5,750 例）に AAHS（225µg/0.5mL）を対照（プラセボ群）とした多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験が海外 90 施設で実施された。各被験者は、本剤又はプラセボを 0、2、6 カ月の計 3 回、0.5mL を筋肉内接種することとされた。

⁵多胎児妊娠は 1 件としてカウントされた。

有効性の主要評価項目は、HPV16 又は 18 型に関連する子宮頸部病変（子宮頸部上皮内腫瘍（CIN2/3）、子宮頸部上皮内腺癌又は子宮頸癌）の発生とされ、当該イベントの発生が 19 例以上観察された時点で中間解析を行うこととされ、29 例以上の複合イベントが観察された時点で最終解析が行われることとされた。中間解析に伴う有意水準の調整には Wang-Tsatis の境界（ $\Delta=0.2$ 、*Biometrics*, 43: 193-199, 1987）が用いられ、中間解析及び最終解析の有意水準（両側）は 0.0204 及び 0.0411 とされた。中間解析については、20 年 月 日をデータカットオフ日とし、20 年 月 日にデータが固定された。

本試験には 12,157 例（本剤群 6,082 例、プラセボ群 6,075 例）が組み入れられ、そのうち追跡不能等による 107 例を除く 12,050 例（本剤群 6,019 例、プラセボ群 6,031 例）が安全性解析対象とされた。また、組み入れられた 12,157 例が MITT-3（「表 4-2」参照）とされ、初回接種日のスワブ検体又はその結果がなかった等による 274 例を除く 11,883 例（本剤群 5,940 例、プラセボ群 5,943 例）が MITT-2 とされ、さらに 3 回接種後 1 ヶ月のスワブ検体又はその結果がなかった等による 491 例を除く 11,392 例（本剤群 5,682 例、プラセボ群 5,710 例）が MITT-1 とされた。そのうち 3 回接種後 1 ヶ月のスワブ検体採取日が許容範囲外等による 555 例を除く 10,837 例（本剤群 5,424 例、プラセボ群 5,413 例）が有効性の主要な解析対象 PPE（「表 4-2」参照）とされた。

有効性の主要評価項目である HPV16 又は 18 型に関連する子宮頸部病変の発症予防効果は $[(1 - (\text{本剤群のイベント発生数} / \text{本剤群の追跡期間})) / (\text{プラセボ群のイベント発生数} / \text{プラセボ群の追跡期間})] \times 100 (\%)$]とされた。結果を表 4-18 に示す。

表 4-18 HPV16 又は 18 型関連の子宮頸部病変^{a)} の発症予防効果（PPE 集団：中間解析）

本剤群				プラセボ群				予防効果 (%)	97.96% 信頼区間 ^{b)}
N	n	追跡期間 (人年)	発生率 (/100 人年)	N	n	追跡期間 (人年)	発生率 (/100 人年)		
5,301	0	7,435.1	0	5,258	21	7,385.5	0.3	100	[75.8, 100]

N：解析対象例数、n：イベント発生例数

a) CIN2/3、AIS 又は子宮頸癌と診断され、HPV16 又は 18 型のいずれかに PCR 検査陽性

b) 中間解析における有意水準（両側）は 0.0204

中間解析の結果、予防効果の 97.96%信頼区間の下限は 0 を上回っており、有意差が認められた。また、中間解析後は、有効性の主要解析のための追加データを収集するために、被験者の追跡が行われた。長期追跡期間（1 回目接種後の期間の中央値：約 3.7 年）を含めた HPV16 又は 18 型に関連する子宮頸部病変の発症予防効果も同様の結果であった。

なお、MITT-1、MITT-2、MITT-3 について、HPV16 又は 18 型に関連する子宮頸部病変の発症予防効果は、中間解析においてそれぞれ 100%（95%信頼区間：82.6, 100）、97.2%（83.4, 99.9）、39.2%（16.9, 55.8）であった。

安全性解析対象集団のうち、NSAE（Non-serious adverse experience）サブスタディに参加した被験者から構成される詳細な安全性解析対象集団における各治験薬接種後 15 日目までの全ての有害事象発現率は、本剤群 91.3%（409/448 例）、プラセボ群 88.4%（395/447 例）

であった。そのうち、いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象及び副反応を表 4-19 に示す。

表 4-19 いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象及び副反応（詳細な安全性解析対象集団）

		本剤群 (N=448)				プラセボ群 (N=447)			
		有害事象		副作用		有害事象		副作用	
		n	%	n	%	n	%	n	%
注射部位 a)	紅斑	137	30.6	137	30.6	117	26.2	117	26.2
	疼痛	372	83.0	372	83.0	339	75.8	339	75.8
	腫脹	95	21.2	95	21.2	75	16.8	75	16.8
注射部位以外 b)	悪心	38	8.5	20	4.5	31	6.9	20	4.5
	疲労	16	3.6	13	2.9	27	6.0	22	4.9
	鼻咽頭炎	43	9.6	5	1.1	31	6.9	4	0.9
	背部痛	13	2.9	2	0.4	24	5.4	4	0.9
	頭痛	111	24.8	79	17.6	112	25.1	84	18.8
	月経困難症	20	4.5	1	0.2	24	5.4	3	0.7
	咽喉頭疼痛	25	5.6	1	0.2	29	6.5	2	0.4

N：解析対象例数、n：発現例数

a) 各治験薬接種日～接種後 5 日目、b) 各治験薬接種日～接種後 15 日目に発現した事象及び症状

追跡期間も含めた全試験期間中に、死亡が本剤群で 7 例（交通事故が 3 例、肺炎・敗血症の併発、痙攣・過量投与⁶、深部静脈血栓症・肺塞栓症の併発、感染性血栓症・心筋炎・胚血性ショックの併発が各 1 例）、プラセボ群で 5 例（自殺が 2 例、交通事故が 2 例、仮死⁷が 1 例）認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は本剤群 46/6,019 例（0.8%）、プラセボ群 56/6,031（0.9%）に認められた。また、死亡例を除いて、重篤な有害事象によりプラセボ群の 1 例（過敏症）並びに重篤でない有害事象により本剤群 5 例（蕁麻疹 1 例、浮動性めまい・注射部位腫脹・注射部位紅斑 1 例、気管支刺激、手根管症候群、発疹各 1 例）及びプラセボ群 3 例 4 件（発熱 2 件、インフルエンザ、湿疹各 1 件）が試験中止に至った。

2,217 例の被験者に 2,615 件の妊娠⁸（本剤群 1,284 件、プラセボ群 1,331 件）が認められ、そのうち出産は本剤群 908 件、プラセボ群 903 件、選択的妊娠中絶は本剤群 115 件、プラセボ群 130 件、自然流産は本剤群 217 件、プラセボ群 241 件、胎児死亡は本剤群 14 件、プラセボ群 9 件、転帰不明が本剤群 45 件、プラセボ群 58 件であった。また、出生児の異常は本剤群 52 件、プラセボ群 30 件であった。

<審査の概略>

(1) 臨床試験の実施に関する申請者の姿勢について

本申請において評価資料とされた臨床試験において、以下に示す問題が認められた。

- 1) 027 試験（「Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断」参照）

⁶ 薬物の過剰摂取

⁷ 死因は不明であるが、窒息又は第 2 度熱傷による死亡と推測された。

⁸ 多胎児妊娠は 1 件としてカウントされた。

- 治験薬の投与記録及び保管・管理記録の問題から、承認申請後に 48 症例が削除された。
 - 検体に貼付するラベルの取り違えが 224 例に発生した他、除外基準の取扱い、治験薬の管理等にも問題が見られた。
- 2) 007 試験（「(8) 用法・用量について 1) 用量及び接種回数の選択について」参照）
- 用量設定を行うための免疫原性の主要評価項目が試験途中で削除された。
 - 中間解析後、血清抗体価の測定方法変更時に、3 用量のうち 1 用量（L 剤群）及びプラセボ群のみで変更後の測定方法を用いて測定することとされた。
- 3) 013 試験（「(4) 有効性について 2) 子宮頸部病変に対する有効性について」参照）
- 子宮頸部病変のイベント発生数が計画より 1 例少ない 37 例の時点で開鍵された

申請者は、これらの問題点について、以下のように説明している。027 試験の問題は、申請者から治験実施施設に対する説明や治験実施施設での問題を把握後のモニターの対応が十分でなかったことから生じており、社内体制を改善し再発防止に努めたいと考えている。007 試験では、約 50%の被験者が 3 回接種した後の免疫原性に関する結果が得られた時点で、中間解析を実施して第Ⅲ相試験の用量を決定し、臨床試験実施計画を変更したが、中間解析に基づく L 剤群の選択を支持する免疫原性の結果が最終解析でも得られている。013 試験については、子宮頸癌の予防ワクチンを少しでも早く利用可能とすることが重要と考え、治験実施計画書の変更等も実施することなく盲検解除を行った。013 試験では、治験終了時点においても、子宮頸部病変のイベントはプラセボ群のみで発生し、本剤群では発生しなかった。

機構は、それぞれの問題点が評価に与える影響は各項で記載するが、承認の可否への影響については以下のように考える。問題を引き起こした原因は申請者が本剤の開発を急いだことなどにあったと考えられ、本来の計画に沿った臨床試験が実施されなかったことについて申請者の説明は科学的な面から正当化できるものではない。また、以上の問題点は、臨床試験成績の評価や解釈に重大な影響を及ぼしうるものであり、臨床試験において有効性及び安全性に関する情報を適切に取得することに対する申請者の姿勢や取り組みが十分であったとは言い難いと考ええる。しかし、本申請においては、問題はあるものの上記の臨床試験の結果に加えて、発症予防効果が検討された 015 試験等の成績、本剤の豊富な海外臨床使用実績から得られた情報、さらに製造販売後に国内で発症予防効果が検討される予定であること等を総合的に勘案し、申請者の姿勢に問題はあるものの、現時点で承認を不可とし、臨床開発の実施を再度求める必要ではないと考ええる。しかしながら、申請者の適切な臨床試験の計画及び計画に基づいた実施体制を根本的に見直し、同様の事象が再発しないように社内体制を整備する必要があると考ええる。

以上の機構の判断については、専門協議も踏まえて最終的に判断したい。

(2) HPV 型の選択について

申請者は、本剤の製剤処方に含める HPV 型として HPV6、11、16 及び 18 型を選択した理由について、HPV による疾患を引き起こす主な HPV 型として、子宮頸癌では HPV16 及び 18 型、外陰癌及び陰癌では HPV16 型、尖圭コンジローマでは HPV6 及び 11 型が知られており、HPV6、11、16 及び 18 型を標的とすることにより、HPV による疾患の発生を軽減できると考え、本剤の開発を行ったと説明している。

機構は、申請効能・効果に含まれる各疾患について、国内外における本剤含有 HPV 型によるカバー率を説明するよう求め、申請者は以下のように説明した。

WHO/ICO Information Centre の発表 (*Human Papillomavirus and Related Cancers Summary Report Update: JAPAN, September 15, 2010、同 Update: WORLD, February 19, 2010*) によると、国内外の子宮頸部病変、外陰部病変及び陰部病変の HPV 型の分布は以下のとおりである。

子宮頸癌、高度異形成病変 (high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL)、CIN2/3 又は AIS) 及び軽度異形成病変 (low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) 又は CIN1) から HPV6、11、16 又は 18 型が検出された症例の割合は表 4-20 のとおりである。HPV16 又は 18 型が検出された症例の割合について、世界に比べて日本では若干低い傾向が認められたものの、HPV16 及び 18 型が主要な高リスク型 HPV である点は共通していた。なお、日本人における子宮頸癌からの HPV16 又は 18 型の検出割合は 64.9%との文献報告もある (*Cancer Sci, 100:1312-1316, 2009*)。

表 4-20 子宮頸部病変で検出された HPV の型別割合

HPV 型	子宮頸癌				高度異形成病変 ^{a)}				軽度異形成病変 ^{b)}			
	日本		世界 ^{c)}		日本		世界 ^{c)}		日本		世界 ^{c)}	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
6	827	0.2	14,650	0.5	357	0.6	8,206	2.0	405	0.7	8,439	5.2
11	715	0.4	13,930	0.3	357	0.3	8,043	1.2	260	0.0	7,684	2.6
16	1,550	36.1	22,826	54.4	494	33.8	14,901	44.1	565	10.1	14,762	18.5
18	1,550	11.2	22,514	16.5	494	4.0	14,014	7.0	565	5.3	14,150	5.8

N：検査された人数、%：該当する HPV 型が検出された割合

a) HSIL、CIN2/3 又は AIS、b) LSIL 又は CIN1、c) 日本を含む世界

外陰癌において、HPV16 及び 18 型は、日本ではそれぞれ 14.3%及び 4.8%、世界ではそれぞれ 32.2%及び 3.9%の症例で検出されており、共に HPV16 型が検出された症例の割合が最も大きかった。陰癌において、HPV16 及び 18 型は、日本ではそれぞれ 37.5%及び 6.3%、世界ではそれぞれ 52.9%及び 4.7%の症例で検出されており、共に HPV16 型が検出された症例の割合が最も大きかった。尖圭コンジローマについては、日本における外陰の尖圭コンジローマにおいて HPV が検出された症例の割合は 98%であり、そのうち 64%が HPV6 型、26%が HPV11 型の単独感染であったと報告されている (*産科と婦人科, 7:871-875, 2005*)。また、海外においても尖圭コンジローマの 90%超が HPV6 及び 11 型によって引き起こされると報告されている (*Sex Transm. Inf., 74:101-109, 1998*)。

以上、子宮頸部病変、外陰癌及び陰癌における HPV16 及び 18 型のカバー率は世界に比

べて日本で低かったものの、子宮頸癌から HPV16 型次いで 18 型が多く検出され、主要な HPV 型であること、その他の癌から HPV16 型が最も多く検出されることは国内外で共通であった。また、尖圭コンジローマから HPV6 又は 11 型が検出された症例の割合は国内外でほぼ同等であった。

機構は、子宮頸癌、外陰癌、膣癌及び尖圭コンジローマ等の発症への HPV 関与の割合は大きく、本邦で本剤含有 HPV 型が各疾患で検出される割合を踏まえ、海外同様、HPV6、11、16 及び 18 型の抗原が含まれることにより、特に子宮頸癌の予防という観点では本邦においても一定の臨床的意義は認められると判断した。

(3) 臨床データパッケージ及び審査方針について

申請者は、臨床データパッケージの構成について以下のように説明している。

有効性は、海外 005、007、013 及び 015 試験の 4 臨床試験で評価する。HPV6、11、16 又は 18 型に関連する CIN1/2/3、AIS 及び子宮頸癌（以下、子宮頸部病変）の発症予防効果は 4 つの臨床試験の併合解析又は 013 及び 015 試験から、HPV6、11、16 又は 18 型に関連する尖圭コンジローマ、VIN1/2/3、VaIN1/2/3、外陰癌及び膣癌（以下、性器周辺部病変）の発症予防効果は 005 試験を除く 3 つの臨床試験の併合解析又は 013 及び 015 試験から説明する。

本邦では、18～26 歳の女性被験者を対象とした 027 試験において、主要評価項目である HPV6、11、16 又は 18 型に関連する複合イベント（持続感染又は生殖器疾患（子宮頸部病変及び性器周辺部病変））の発症予防効果及び免疫原性を確認し、さらに 027 試験と海外 007 試験の複合イベントの発症予防効果に類似性が認められれば、持続感染と個々の病変又は疾患の関連性を文献及び海外臨床試験成績等より考察した上で、海外臨床試験における HPV6、11、16 又は 18 型に関連する CIN1/2/3、AIS、子宮頸癌、尖圭コンジローマ、VIN1/2/3、VaIN1/2/3、外陰癌及び膣癌それぞれの発症予防効果に関する成績を日本人に外挿することが可能と考えた。なお、027 試験成績では、主要評価項目を構成する HPV6、11、16 又は 18 型に関連する持続感染または生殖器疾患が発生した 27 例のうち、本剤群では 3/3 例、プラセボ群では 23/24 例に持続感染が認められ、生殖器疾患の発生はプラセボ群の 5 例のみであったことから、027 試験の副次評価項目であった持続感染についても、海外臨床試験との比較を行った。一方、性行為開始前と考えられる 9～17 歳の女性被験者を対象とした 028 試験では、HPV 感染予防効果又は子宮頸部異形成や子宮頸癌の発症予防効果を臨床試験で確認することは困難であったことから、本剤の免疫原性を確認し、027 試験及び海外臨床試験成績（016 又は 018 試験）と比較することとした。

機構は、本剤の審査方針について以下のように考える。

「(4) 有効性について 1) 有効性の評価項目について」に後述するように、持続感染から癌までの複数の指標を複合して評価することは適切ではないと考え、申請効能・効果に含まれる各疾患の発症予防効果を各々以下のとおり評価する方針とした。

- HPV 感染から子宮頸癌発症までの期間及び発症頻度を考慮すると、臨床試験において本剤の子宮頸癌そのものの発症予防効果を検証することは困難であり、一定の割合で子宮頸癌に移行し、切除が子宮頸癌の進展及び浸潤の減少に有効とされている CIN2/3 及び AIS (*J Low Genit Tract Dis*, 11:223-239, 2007) を子宮頸癌発症の代替指標として用いることは理解できると考える。なお、CIN1 も CIN3 に進展することが知られており (*Acta Obst Gynaec Jpn*, 58:1739-1744, 2006) 、CIN2 以上を主として評価するが CIN1 以上についても併せて検討を行うこととした。したがって、CIN、AIS 及び子宮頸癌の複合イベント発生が主要評価項目として検討された 013 及び 015 試験における CIN1 又は 2 以上の病変の成績をもって、子宮頸癌及びその前駆病変に対する本剤の発症予防効果を検討する。
- 膣癌及び VaIN 並びに外陰癌及び VIN に関しては、発症頻度が低い疾患であり、一つの臨床試験によってこれら疾患の予防効果の評価が困難であることは一定程度理解できるが、異なる臨床試験を併合して評価することには限界がある。したがって、007、013 及び 015 試験の併合解析結果を参考にしつつ、大規模臨床試験である 013 及び 015 試験における VIN、VaIN、膣癌又は外陰癌それぞれの成績も踏まえて、これら疾患に対する本剤の発症予防効果を検討する。なお、VIN 及び VaIN がそれぞれ膣癌及び外陰癌の前駆病変である可能性はあるが、現時点で病変の進行に関する明確なエビデンスが得られている訳ではないことに留意して評価する。
- 尖圭コンジローマのみの発症が主要評価項目とされた臨床試験はないが、個別臨床試験の尖圭コンジローマのみに対する評価結果から、発症予防効果を検討する。
- 性交前の若年女性における子宮腔部等の検体採取は倫理的に困難であり、発症予防効果の評価が実施できないため、若年女性における有効性の検討は、本剤接種による発症予防効果が示された他の年齢層と同様の免疫原性が得られることを評価する。
- 本邦における有効性について、持続感染は HPV の感染予防効果を検討するための指標となりうるものであり、国内外の人種差に関する考察に持続感染を利用すること自体は否定するものではないことから、027 試験及び各疾患の発症予防効果に加え持続感染も評価した海外臨床試験 (007 及び 012 試験) における持続感染の成績から、海外臨床試験成績の利用可能性を検討した上で、各疾患の発症予防効果を検討した海外臨床試験成績を利用して評価する。

また、安全性については、提出された国内及び海外臨床試験並びに海外製造販売後の安全性情報を広く評価する方針とした。

以上の審査方針の妥当性については、専門協議も踏まえて最終的に判断したい。

(4) 有効性について

1) 有効性の評価項目について

申請者は、013 及び 015 試験では、性器周辺部病変として、外陰癌及び膣癌並びにその前駆病変に加え、尖圭コンジローマを複合し、また 027 及び 007 試験では、性器周辺部病変に加え持続感染及び子宮頸部病変を複合し、各々の発生を有効性の評価項目と設定したことの妥当性について、以下のように説明した。

HPV 感染の大部分は無症状で自然治癒するが、一部の女性では持続感染し、前駆病変を引き起こし、高リスク型 HPV による感染の場合にはさらに癌へと進行することが示唆されている。低リスク型の HPV6 又は 11 型による感染は尖圭コンジローマの主因となる。この発症機序は多くの HPV 感染に関連のある生殖器疾患の発症に共通しており、検出頻度の高い HPV6、11、16 及び 18 型の感染を本剤により予防することは、その後の生殖器疾患発生を包括的に予防すると考えられる。したがって、HPV6、11、16 及び 18 型の感染及びこれらの HPV 型による生殖器疾患全体を包括的に評価することは可能であると考えた。

機構は、以下のように考える。申請者が定義した持続感染（「<提出された資料の概略> (1) 国内第Ⅱ相臨床試験」の項参照）と子宮頸癌、外陰癌及び膣癌の発症の関連性を有する可能性があることは理解するものの、現段階では持続感染の予防をすることで疾患の発症が予防されるという明確なエビデンスまでは得られていないことから、これら疾患の予防と持続感染の予防との臨床的位置付けを同じとみなして評価することは適切でない。また、尖圭コンジローマは良性疾患であるのに対して、子宮頸癌、外陰癌、膣癌及びその前駆病変は死に至る可能性もある疾患であり、各々の疾患がもたらす罹患患者への臨床的な影響は同一でない。それにもかかわらず、病変部位や治療法、予後の異なる持続感染、尖圭コンジローマ、子宮頸部病変、外陰癌及び VIN 並びに膣癌及び VaIN を全て又はその中の一部を複合し、複合イベントの発症予防効果に基づき、複合評価項目を構成する各疾患又は病変に対する有効性が示されたと判断することは適切とはいえない。以上を考慮し、子宮頸癌、外陰癌及び膣癌並びにその前駆病変に加え、持続感染や尖圭コンジローマを同様に扱い、位置付けの異なるものを複合して又は包括的に評価することは適切でないと判断し、「(3) 臨床データパッケージ及び審査方針について」に記載した審査方針により、審査を進めることとした。

2) 子宮頸部病変に対する有効性について

015 試験における主要評価項目である HPV16 又は 18 型に関連する CIN2/3、AIS 又は子宮頸癌の発症予防効果及びその 97.96%信頼区間は 100%[75.8, 100]であり、013 試験における主要評価項目のひとつである、HPV6、11、16 又は 18 型に関連する CIN1/2/3、AIS 又は子宮頸癌の発症予防効果及びその 97.5%信頼区間は 100%[87.4, 100]であった。いずれの試験でも本剤群でイベントの発生は認められなかった。また、015 試験において、HPV16 又は 18 型に関連した CIN2 の発症予防効果及びその 95%信頼区間は 100%[72.3, 100]であり、

HPV16 又は 18 型に関連した CIN3 又は AIS に対する発症予防効果及びその 95%信頼区間は 100%[74.2, 100]であった。以上の結果から、機構は、本剤の HPV6、11、16 又は 18 型に関連する子宮頸癌及びその前駆病変 (CIN1/2/3 及び AIS) に対する有効性は認められると判断した。

なお、013 試験は、子宮頸部病変の発生が計画より 1 例少ない 37 例の時点で開鍵されていた。申請者は、併合解析された 005、007 及び 015 試験では子宮頸部病変のイベント数がすでに目標に達していたこと、013 試験実施時には子宮頸癌を予防するワクチンはなく、本剤の早期開発が望まれていたことが理由であると説明した。機構は、試験実施計画に沿った試験が実施されなかったことは適切ではなく、013 試験が、本剤の有効性、安全性を評価する主要な臨床試験の一つであることを考慮すると、臨床開発計画を再度行わなければならない状況にもつながる可能性があったと考えるが、上述の結果を踏まえ、子宮頸部病変に対する本剤の有効性を評価することは可能と考えた。

3) 性器周辺部病変に対する有効性について

申請者は、013 及び 015 試験で主要な解析とされた中間報告での解析結果 (表 4-21) を踏まえ、VIN、VaIN 及び尖圭コンジローマの発症予防効果について、以下のように説明した。VIN 及び VaIN の各疾患は発症割合が低いため、個々の臨床試験では十分な検出力はないが、発症の大部分はプラセボ群で認められており、本剤が有効である可能性が示唆された。また、007、013 及び 015 試験の併合解析結果では、HPV6、11、16 又は 18 型に関連する VIN1、VaIN1、VIN2/3、VaIN2/3 それぞれの発症予防効果とその 95%信頼区間は、順に 100%[74.1, 100]、100%[64.0, 100]、100%[67.2, 100]、100%[55.4, 100]であり、HPV16 又は 18 型に関連した VIN2/3、VaIN2/3 の発症予防効果及びその 95%信頼区間は、それぞれ 100%[55.5, 100]、100%[49.5, 100]であった。尖圭コンジローマについては、主要な HPV 型である HPV6 又は 11 型に関連する尖圭コンジローマの発症予防効果とその 95%信頼区間は 013 試験で 100% [93.5, 100]、015 試験では 98.5%[94.4, 99.8]であった。

表 4-21 HPV6、11、16 又は 18 に関連した性器周辺部病変の発症予防効果 (013 及び 015 試験、PPE 集団：中間報告)

試験	評価項目	本剤群				プラセボ群				予防効果 (%)	95% 信頼区間
		N	n	追跡期間 (人年)	発生率 (/100 人年)	N	n	追跡期間 (人年)	発生率 (/100 人年)		
013	尖圭コンジローマ、VIN1 又は VaIN1	2,261	0	3,865.2	0.0	2,279	34	3,870.7	0.9	100	[88.5, 100]
	VIN2/3 又は VaIN2/3	2,261	0	3,865.2	0.0	2,279	7	3,887.5	0.2	100	[30.2, 100]
015	尖圭コンジローマ、VIN1 又は VaIN1	5,401	1	7,545.8	0.0	5,387	65	7,514.6	0.9	98.5	[91.2, 100]
	VIN2/3 又は VaIN2/3	5,401	0	7,547.1	0.0	5,387	6	7,535.4	0.1	100	[15.2, 100]

N：解析対象例数、n：イベント発生例数

機構は、以下のように考える。尖圭コンジローマ、VIN 及び VaIN を複合して評価した結果から各疾患又は病変の予防効果を評価することは適切でなく、また、VIN や VaIN はイベント数が少なく、中間報告の結果のみで有効性を評価することは難しいが、013 試験及び 015 試験において、VIN2/3 又は VaIN2/3 の発症はプラセボ群にのみ認められた（それぞれ 7 例及び 6 例）こと、並びに尖圭コンジローマの発症予防効果は示唆されていることに加え、007、013 及び 015 試験の併合解析結果も踏まえ、HPV6、11、16 又は 18 型に関連した VIN、VaIN 及び尖圭コンジローマに対する発症予防効果を否定するものではなく、一定の発症予防効果は期待できると考えられる。さらに 013 及び 015 試験の被験者を約 4 年間フォローアップした成績の解析結果（「6）長期の有効性について」の項参照）もこの判断を支持することを確認した。しかし、外陰癌及び陰癌については、約 4 年間フォローアップした成績（「6）長期の有効性について 表 4-25」参照）においても外陰癌及び陰癌の発生は本剤群及びプラセボ群いずれにも認められず、発症予防効果が評価できないこと、VIN 及び VaIN と外陰癌及び陰癌発症の関連が明確になっていないことから、発症予防効果を現時点では判断することは困難と考える。

4) 若年女性における有効性について

016 試験（V1）では、10～15 歳の女性及び男性並びに 16～23 歳の女性について、本剤 3 回接種後 1 ヶ月の免疫原性が比較検討され、10～15 歳と 16～23 歳の女性において、各 HPV 型に対する血清抗体価の幾何平均（GMT）は表 4-22 のとおりであり、10～15 歳の女性の GMT は 16～23 歳の女性の GMT に比べて高い値を示していた。

表 4-22 3 回接種後 1 ヶ月の HPV6、11、16 又は 18 型に対する血清抗体価（016 試験（V1）、PPI 集団）

HPV 型	A 群（10～15 歳の女性）		B 群（16～23 歳の女性）		GMT 比 [95%信頼区間]
	N	GMT (mMU/ML)	N	GMT (mMU/ML)	
6	426	960.0	320	574.9	1.67 [1.46, 1.91]
11	426	1,224.8	320	705.9	1.74 [1.50, 2.00]
16	427	4,713.3	306	2,548.0	1.85 [1.55, 2.21]
18	429	918.4	340	452.9	2.03 [1.72, 2.39]

N：解析対象例数、GMT：cLIA 法による血清抗体価の幾何平均、GMT 比：A 群 GMT/B 群 GMT

また、9～15 歳の男女が組み入れられた 018 試験において、本剤群の 3 回接種後 1 ヶ月の GMT はそれぞれ、HPV6 型：807.7mMU/mL、HPV11 型：1184.7mMU/mL、HPV16 型：4513.0mMU/mL 及び HPV18 型：1073.8mMU/mL であり、016 試験（V1）の 10～15 歳女性の結果と同様であった。

なお、9～17 歳の日本人女性を対象とした 028 試験において、本剤 3 回接種後 1 ヶ月の GMT はそれぞれ、HPV6 型：674.5mMU/mL、HPV11 型：944.5mMU/mL、HPV16 型：4275.4mMU/mL 及び HPV18 型：829.2mMU/mL であり、18～26 歳の日本人女性を対象とした 027 試験における本剤 3 回接種後 1 ヶ月の GMT、HPV6 型：390.8mMU/mL、HPV11 型：579.8mMU/mL、HPV16 型：2,396.4mMU/mL 及び HPV18 型：369.0mMU/mL よりも高かった。

また、027 及び 028 試験と 016 試験 (V1) における GMT に大きな違いは認められなかった。

機構は、血清抗体価と発症予防効果との相関は現時点では明確でないと考えているが、免疫原性の試験成績からは、若年女性においても、本剤に含有される HPV 型に関連した子宮頸癌等に対し一定の発症予防効果は期待できると考えられること、若年女性においては検体採取が困難で発症予防効果が検討できない一方で、本剤を性行為開始前に接種することは HPV 感染及び発症予防の観点から重要であることに鑑み、若年女性を本剤の接種対象とすることは可能と考える。なお、抗体価の持続期間や予防効果が期待される閾値等に関し、現時点で十分な情報が得られているとは言えないことから、追加接種の要否も含め、引き続き情報収集が必要であると考えている。

5) 日本人における有効性について

027 及び海外 007 試験における HPV6、11、16 又は 18 型に関連する持続感染、013 試験の一部の被験者を対象とした 012 試験において事後的に評価された HPV16 又は 18 型に関連する持続感染の予防効果は表 4-23 のとおりであった。

表 4-23 HPV6、11、16 又は 18 型に関連した持続感染の予防効果 (007、012、027 試験、PPE 集団)

試験	HPV 型の持続感染	本剤群			プラセボ群			予防効果 (%)	95%信頼区間
		N	n	観察人年	N	n	観察人年		
07	6、11、16、18	235	1	566.5	233	24	536.9	96.1	[75.8, 99.9]
	16、18	231	1	558.8	230	19	536.2	94.9	[68.2, 99.9]
	16	199	0	484.1	198	15	465.3	100	[73.2, 100]
	18	224	1	541.5	224	6	535.7	83.5	[-35.9, 99.6]
	6、11	214	0	517.3	209	9	497.8	100	[51.2, 100]
	6	214	0	517.3	209	7	501.3	100	[32.8, 100]
012	11	214	0	517.3	209	3	503.3	100	[-135.5, 100]
	16、18	1,438	2	4,211.2	1,451	180	3,969.5	99.0	[96.2, 99.9]
	16	1,262	2	3,706.3	1,231	141	3,418.9	98.7	[96.2, 99.8]
027	18	1,386	0	4,076.4	1,391	55	3,997.4	100	[93.2, 100]
07	6、11、16、18	418	3	752.3	422	23	737.2	87.2	[57.7, 97.5]
	16、18	414	1	746.3	416	18	731.7	94.6	[65.5, 99.9]
	16	370	0	668.2	377	11	670.2	100	[60.0, 100]
	18	402	1	727.2	395	7	703.7	86.2	[-7.6, 99.7]
	6、11	399	2	718.4	376	6	671.0	68.9	[-74.1, 96.9]
	6	399	2	718.9	376	6	671.5	68.9	[-74.1, 96.9]
012	11	399	0	720.9	375	0	673.9	-	-

N : 解析対象例数、n : イベント発生例数

申請者は、HPV6、11、16 又は 18 型並びに HPV6 又は 11 型に関連する持続感染の発症予防効果は、それぞれ 007 及び 027 試験で同様であり、HPV16 又は 18 型に関連した持続感染の発症予防効果は、007、012 及び 027 試験で同様であったと説明している。

機構は、以下のように考える。007 及び 027 試験ともに、持続感染の発症予防効果が示唆されていない HPV 型もある。しかし、HPV6、11、16 又は 18 型に関連する子宮頸部病変の

発症予防効果が示された 013 試験の部分集団を対象とした 012 及び 027 試験で、HPV16 又は 18 型に関連する持続感染について同様の予防効果が示唆されており、また、HPV11 型に関連した持続感染は 027 試験に認められなかったが、HPV6 型については、007 及び 027 試験ともに持続感染の発症はプラセボ群が多かった（表 4-23）。また、若年女性の免疫原性は国内外で類似していた（「4）若年女性における有効性」の項参照）。以上を踏まえ、日本人女性において本剤の発症予防効果が海外と大きく異なることを示唆する情報はなく、本邦においても HPV6、11、16 又は 18 型に関連する生殖器疾患の発症予防効果が期待できると考える。

しかし、027 試験では持続感染から子宮頸癌等まで複合した評価指標が主要評価項目として用いられ、適切な評価が行われたとは言い難い（「(3) 臨床データパッケージ及び審査方針について」の項参照）。また、国内臨床試験で検討可能であったのは「申請者が任意に設定した期間の持続感染」であるが、その持続感染と各疾患の発症との関連性は明らかではなく、日本人では子宮頸部病変や性器周辺部病変の発症予防効果が十分に検討されているとは言えない。さらに、027 試験は接種後 2 年のフォローアップで終了しており、現在、国内において発症予防に関する検討は実施又は計画されていない。したがって、製造販売後には、前駆病変等の発症予防を検討するための製造販売後臨床試験等を実施する必要があると考える（「(9) 製造販売後に必要な方策について 2) 長期追跡調査/試験及び安全性情報収集体制について」の項参照）。

6) 長期の有効性について

013 及び 015 試験では初回接種後約 4 年間フォローアップした成績が得られており、HPV6、11、16 又は 18 型に関連する CIN1/2/3 及び AIS（表 4-24）並びに尖圭コンジローマ、VIN 及び VaIN（表 4-25）の発症予防効果が示唆された。

表 4-24 HPV6、11、16 又は 18 型に関連した子宮頸部病変の発症予防効果（PPE 集団）

試験	評価項目	本剤群			プラセボ群			予防効果 (%)	95%信頼区間
		N	n	観察人年	N	n	観察人年		
013	CIN1/2/3、AIS	2,241	0	6,575.4	2,258	77	6,548.4	100	[95.1, 100]
	CIN2/3、AIS	2,241	0	6,575.4	2,258	39	6,574.6	100	[90.1, 100]
015	CIN1/2/3、AIS	5,388	9	15,881.1	5,374	145	15,744.0	93.8	[88.0, 97.2]
	CIN2/3、AIS	5,388	2	15,888.4	5,374	70	15,783.1	97.2	[89.4, 99.7]

N：解析対象例数、n：イベント発生例数

a) 各被験者の初回接種後からのフォローアップ期間の中央値は以下のとおり。

013 試験：3.693 年、015 試験：3.652 年

表 4-25 HPV6、11、16 又は 18 型に関連した性器周辺部病変の発症予防効果 (PPE 集団)

試験	評価項目	本剤群				プラセボ群				予防効果 (%)	95% 信頼区間 ^{o)}
		N	n	追跡期間 (人年)	発生率 (/100 人年)	N	n	追跡期間 (人年)	発生率 (/100 人年)		
013	尖圭コンジローマ	2,261	0	6,820.4	0.0	2,279	58	6,798.9	0.9	100	[93.5, 100]
	VIN1	2,261	0	6,820.4	0.0	2,279	4	6,862.7	0.1	100	[-52.4, 100]
	VaIN1	2,261	0	6,820.4	0.0	2,279	8	6,859.4	0.1	100	[41.1, 100]
	VIN2/3	2,261	0	6,820.4	0.0	2,279	7	6,859.5	0.1	100	[30.2, 100]
	VaIN2/3	2,261	0	6,820.4	0.0	2,279	6	6,863.8	0.1	100	[14.5, 100]
	膣癌	2,261	0	6,820.4	0.0	2,279	0	6,869.2	0.0	—	—
	外陰癌	2,261	0	6,820.4	0.0	2,279	0	6,869.2	0.0	—	—
015	尖圭コンジローマ	5,404	2	16,219.2	0.0	5,390	132	16,050.5	0.8	98.5	[94.5, 99.8]
	VIN1	5,404	0	16,222.5	0.0	5,390	12	16,178.4	0.1	100	[64.1, 100]
	VaIN1	5,404	0	16,222.5	0.0	5,390	4	16,190.4	0.0	100	[-51.2, 100]
	VIN2/3	5,404	0	16,222.5	0.0	5,390	6	16,187.4	0.0	100	[15.3, 100]
	VaIN2/3	5,404	0	16,222.5	0.0	5,390	4	16,189.8	0.0	100	[-51.2, 100]
	膣癌	5,404	0	16,222.5	0.0	5,390	0	16,194.9	0.0	—	—
	外陰癌	5,404	0	16,222.5	0.0	5,390	0	16,194.9	0.0	—	—

N : 解析対象例数、n : イベント発生例数

a) 各被験者の初回接種後からのフォローアップ期間の中央値は以下のとおり。

013 試験 : 3.693 年、015 試験 : 3.652 年

機構は、以下のように考える。HPV は性交により感染するため初回性交前の若年期における本剤接種が望ましい一方、子宮頸癌の好発年齢は 30~50 歳代とされ (*Int J Cancer*. 54:563-570, 1993)、長期の予防効果も必要とされるため、本剤の予防効果が持続する期間及び追加接種の要否を検討することは重要である。現時点で、初回接種約 4 年後までのフォローアップから外陰癌及び膣癌を除き、各疾患又は病変の発症予防効果は期待できると思われるが、初回接種約 4 年後以降の有効性は確認されていないことから、引き続き長期的な情報収集を行う必要がある (「(8) 用法・用量について 3) 追加接種の要否について」の項参照)。なお、申請者は、015 及び 018 試験の延長試験として、各疾患の長期予防効果及び安全性を評価する目的の臨床試験を実施中である (「(9) 製造販売後の方策について 2) 長期追跡調査/試験及び安全性情報収集体制について」の項参照)。

7) 本剤非含有 HPV 型に関連する子宮頸部病変に対する有効性について

申請者は、本剤非含有 HPV 型に関連する子宮頸部病変に対する有効性について以下のよう

に説明した。
013 及び 015 試験の併合解析の結果、本剤非含有 HPV 型に関連する子宮頸部病変 (CIN2/3)、AIS 及び子宮頸癌) は、本剤群 160/8,538 例、プラセボ群 167/8,567 例に認められ、試験を層別因子とした方法による発症予防効果及びその 95% 信頼区間は 4.3%[-19.7, 23.5]であった。また、Brown らの論文 (*J Infect Dis*, 199:926-935, 2009) において、013 及び 015 試験に組み入れられた 16~26 歳の女性における本剤非含有のいくつかの HPV 型に関連する CIN2/3 又は AIS に対する予防効果が報告されており、イベントの発現頻度が低かったため、統計学的に有意な差が認められない HPV 型もあったが、点推定値からは予防効果の傾向が認めら

れており、本剤非含有 HPV 型の感染及び子宮頸部病変に対し、本剤は一定の有効性を示すと考えている。

機構は、申請者が提示した結果はごく限られた探索的なものであり、HPV6、11、16 及び 18 型以外の HPV に関連する子宮頸部病変の発症予防効果を提出された資料から評価することは困難と考える。

(5) 安全性について

機構は、以下の検討を行った結果、本剤の忍容性は認められると判断した。しかし、本剤接種直後にはアナフィラキシー反応を含むアレルギー反応及び失神が起こる可能性が考えられることから、本剤接種直後の観察を十分行うことが重要と考える。また、本剤接種後の長期の安全性（自己免疫疾患等の慢性疾患の発症を含む）については、今後得られる情報を注視する必要があると考える。

申請者は、本剤の安全性について以下のように説明している。

1) 臨床試験における有害事象の発現状況について

027 試験では、各治験薬接種 5 日後までにおいて、注射部位の有害事象が 84.8% (407/480 例) に発現し、その中では主に疼痛 (82.5% (396/480 例))、紅斑 (30.2% (145/480 例))、腫脹 (25.4% (122/480 例)) が認められた。注射部位の有害事象の発現は、AAHS を含有するプラセボ群よりも本剤群で発現率の高い傾向があったが、重篤な有害事象は認められなかった。また、各治験薬接種 15 日後までにおいて、注射部位以外の有害事象が 44.2% (212/480 例) に発現し、主な有害事象として頭痛 (12.9% (62/480 例))、鼻咽頭炎 (10.8% (52/480 例)) 及び発熱 (8.1% (39/480 例)) が認められたが、プラセボ群と差異は認められなかった。国内臨床試験で、特段着目すべき新たな有害事象は認められず、国内外の臨床試験の安全性に異なる傾向も認められなかった。

申請者は、本剤が用いられた海外臨床試験（男女を問わない）における有害事象の発現状況及び最新の PSUR における海外製造販売後の安全性情報について以下のように説明している。

①臨床試験で多くみられた有害事象及び副反応

海外臨床試験（007、011、012、013、015、016、018、019 及び 020 試験）において、9～45 歳の女性及び 9～26 歳の男性被験者 18,083 例が少なくとも 1 回、本剤 (10,088 例)、AAHS (7,401 例) 又は生理食塩水 (594 例) の接種を受け、ワクチン日誌を使用して安全性情報が収集され、詳細な安全性解析対象集団とされた。いずれかの群で 3%以上の症例で発現した有害事象及び副反応を表 4-26 に示す。

表 4-26 いずれかの群で 3%以上の症例で発現した有害事象及び副反応（詳細な安全性解析対象集団）

		本剤群 (N=10,088)		プラセボ群									
				AAHS 群 (N=7,401)				生理食塩水群 (N=594)					
		有害事象		副反応		有害事象		副反応		有害事象		副反応	
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
注射部位 ^{a)}	紅斑	2,009	20.3	2,008	20.3	1,104	15.2	1,103	15.2	77	13.2	77	13.2
	疼痛	7,471	75.4	7,471	75.4	4,734	65.3	4,734	65.3	265	45.4	265	45.4
	腫脹	2,041	20.6	2,041	20.6	941	13.0	941	13.0	45	7.7	45	7.7
注射部位以外 ^{b)}	下痢	318	3.2	99	1.0	215	3.0	91	1.3	21	3.6	3	0.5
	悪心	468	4.7	282	2.8	309	4.3	187	2.6	22	3.8	13	2.2
	発熱	1,121	11.3	882	8.9	752	10.4	572	7.9	44	7.5	31	5.3
	インフルエンザ	332	3.4	93	0.9	287	4.0	83	1.1	12	2.1	3	0.5
	鼻咽頭炎	476	4.8	126	1.3	361	5.0	107	1.5	22	3.8	1	0.2
	浮動性めまい	312	3.2	220	2.2	233	3.2	164	2.3	9	1.5	7	1.2
	頭痛	2,305	23.3	1,643	16.6	1,715	23.7	1,214	16.7	110	18.8	76	13.0
	口腔咽頭痛	345	3.5	78	0.8	247	3.4	55	0.8	24	4.1	2	0.3

N：解析対象例数、n：発現例数

a) 各治験薬接種日～接種後 5 日目、b) 各治験薬接種日～接種後 15 日目に発現した事象及び症状

②重篤な副反応

海外臨床試験（007、013、015、016、018、019 及び 020 試験）において、9～45 歳の女性及び 9～26 歳の男性被験者 29,323 例のうち、255 例（本剤群 126 例（0.8%）、プラセボ（AAHS 又は生理食塩水）群 129 例（1.0%））に重篤な副反応が報告された。注射部位の重篤な副反応は本剤群 1 例で 2 件（注射部位疼痛、注射部位関節運動障害）が報告された。注射部位以外の重篤な副反応は下表のとおりであった。

表 4-27 主に認められた注射部位以外の重篤な副反応（安全性解析対象集団）

	本剤群 (N=15,706)		AAHS 群 (N=13,023)	
	副反応		副反応	
	n	%	n	%
頭痛	3	0.02	2	0.02
胃腸炎	3	0.02	2	0.02
虫垂炎	5	0.03	1	0.01
骨盤内炎症性疾患	3	0.02	4	0.03
尿路感染	2	0.01	2	0.02
肺炎	2	0.01	2	0.02
腎盂腎炎	2	0.01	3	0.02
肺塞栓症	2	0.01	2	0.02
気管支痙攣	1	0.006	0	0
喘息	2	0.01	0	0

N：解析対象例数、n：発現例数

死亡例は 37 例（本剤群 18 例（0.1%）、プラセボ（AAHS 又は生理食塩水）群 19 例（0.1%））報告され、主な死因は自動車事故（本剤群 5 例、AAHS 群 4 例）、過量投与⁹⁾/自殺（本剤群 2 例、AAHS 群 6 例）、銃創（本剤群 1 例、AAHS 群 3 例）、肺塞栓/深部静脈血栓症（本剤群 1

⁹⁾ コカイン、アセトアミノフェン等の薬物の過剰摂取

例、AAHS 群 1 例)であった。本剤群のみで認められた死因として、敗血症 (2 例)、膵癌、不整脈、肺結核、甲状腺機能亢進症、術後の肺塞栓症、急性腎不全、外傷性脳損傷/心停止、全身性エリテマトーデス (以上、各 1 例)があったが、本剤接種との因果関係は否定されている。

2) 海外における製造販売後の安全性情報について

海外製造販売開始から最新の定期的安全性最新報告 (以下、PSUR#9) のデータカットオフ日まで (2006 年 6 月 1 日~2010 年 11 月 30 日) の本剤の推定出荷数量から、接種者 1 人あたり 3 回の接種を受けたと仮定し、約 [] 例以上がワクチンを接種されたことになる。

2006 年 6 月 1 日から 2010 年 11 月 30 日までの期間において、本剤接種後に発現した事象として、失神、アナフィラキシー、リンパ節腫脹 (頸部、腋窩、又は鼠径部)、ギラン・バレー症候群、自己免疫性溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、膵炎、無力症、死亡、疲労、自己免疫疾患、過敏性反応、気管支痙攣、蕁麻疹、急性散在性脳脊髄炎、運動ニューロン疾患、麻痺 (体の一部における運動の喪失又は障害)、発作、横断性脊髄炎、深部静脈血栓症、肺塞栓症、悪寒及び蜂巣炎が報告された。これらは、不特定多数の集団の中から自発報告されたものであるため、発生頻度の推定や、本剤接種との因果関係を示すことは一般に困難であり、全て副反応とされた。

①失神発作について

本剤接種後 15 日以内の失神の発現は、国内臨床試験では認められなかったが、海外臨床試験では、本剤群 0.23% (27/11,802 例)、プラセボ群 0.22% (20/9,018 例) に認められ、そのうち本剤群 16 例、プラセボ群 12 例が接種後 1 日以内の発現であった。海外製造販売後に自発報告された本剤接種による失神の発現について、申請者は以下のように説明した。

2006 年 6 月 1 日から 2010 年 11 月 30 日の期間における失神の累積件数は合計 3,361 件 (重篤 381 件、非重篤 2,980 件) である。米国では、2007 年 10 月、添付文書の「副反応」の項に失神を追加したが、本剤による失神及び失神に伴う外傷の報告が減少しなかったため、2009 年 6 月、「接種上の注意」の項に失神に関する詳細な情報を追加し失神のリスクを注意喚起している。

失神は、様々な刺激によって誘発される可能性があり、思春期及び成人へのワクチン接種、献血、特定の薬物又は疼痛による発現が報告されている。本剤接種後に強直間代運動を伴う失神も報告されていることから、転倒や外傷を防ぐため、本剤接種後約 15 分間はすべての被接種者を座位又は臥位で安静にさせ、注意深く観察し、失神する前に起こる可能性のある警告徴候・症状 (蒼白、発汗、浮動性めまい、耳鳴り又は視覚変化) について注意すべきと考える。本邦の添付文書案の重要な基本的注意の項には、接種後約 15 分間は被験者の状態を注意深く観察すべきである旨を記載している。

機構は、本邦においては、サーバリックス®を含め、ワクチン接種後の急な副反応に対処

するため、接種後 30 分間は接種した施設で被接種者の経過観察をすることとされるのが一般的であり、被接種者を安静にする時間を 30 分間にすることが必要と考える。また、失神に伴う転倒及び外傷を防ぐため、接種後の観察を十分行うことの重要性を、添付文書の記載に加え、資材等を用いて被接種者及び医療機関に周知することが必要と考える。

②ギラン・バレー症候群 (GBS) について

2006 年 6 月 1 日から 2007 年 6 月 19 日までの期間に NWAES データベース (米国メルク社が実施した臨床試験における妊娠例及び重篤な有害事象並びに米国メルク社が入手した全ての自発報告が登録されている) に登録された 14 例のうち、本剤接種から発現までの時間が報告された 12 例の発症は、本剤接種後 6~15 日で、中央値は 9 日であった。GBS は、背景発症率が明確でないため、本剤接種との関連性の検討は困難であるが、ワクチン接種や感染症等の非特異的な免疫刺激が発症に関与している可能性がある。なお、2006 年 6 月 1 日から 2011 年 11 月 30 日の期間に 100 例が累積報告されている。

③アナフィラキシー反応及び過敏性について

2006 年 6 月 1 日から 2007 年 1 月 10 日までの期間に NWAES データベースにアナフィラキシー反応が 5 例及び過敏症が 7 例登録された。過敏症のうち発現までの時間が記載された 4 例の発症は、本剤接種後 10 分から 2 日後であった。なお、2006 年 6 月 1 日から 2010 年 11 月 30 日の期間において、アナフィラキシー反応が 100 例、アナフィラキシーショックが 15 例、アナフィラキシー様反応が 1 例及び過敏症が 286 例、累積報告されている。

④その他の安全性情報

2006 年 6 月 1 日から 2009 年 5 月 31 日までの期間において、本剤接種後に発現した特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) 計 14 例及び急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) 計 20 例が NWAES データベースに登録され、本剤の販売数を踏まえると、ITP の登録割合は 100 万回当たり 0.2 例となり、背景発症率 (年間 1,000,000 人当たり成人ではおよそ 66 例、小児ではおよそ 50 例) の範囲内であると考えられるが、本剤接種から発現までの日数が記載された 12 例中 8 例が接種後 6 週間以内に有害事象を発現していた。また、2009 年 5 月 31 日までに登録された全ての ADEM 症例が重篤であり、本剤接種から発現までの日数が記載されていた 18 例は、本剤接種後 2~53 日の発症であった。感染症の診断がある症例は 5 例、本剤とは別のワクチンの接種を受けている症例は 3 例であった。ADEM は、背景発症率が明確でないため、本剤接種との関連性の検討は困難であるが、重篤な疾患であること、自己免疫性と考えられる中枢神経系の单相性脱髄性疾患であり、様々な感染及びワクチン接種の関与が示唆されている。なお、2009 年 6 月 1 日以降 2010 年 11 月 30 日までに ITP15 例及び ADEM8 例が追加登録されている。

以上より、失神、GBS、アナフィラキシー反応、過敏症、ITP 及び ADEM は、医療機関に注意喚起する目的で企業中核データシート（以下、CCDS）に追記され、本邦の添付文書「副反応」にも記載された。

3) アジア地域における本剤の安全性

製造販売開始から 2010 年 11 月 30 までに香港、韓国、シンガポール及び台湾の医療専門家から 607 例の報告があり、34 例（5.6%）が重篤とみなされた。報告件数が多かった事象は、浮動性めまい、悪心、注射部位疼痛、頭痛、発熱及び嘔吐であり、ワクチンを接種した場合に多くみられる事象であった。アジア地域の安全性プロファイルは、全世界と同様であり、アジア地域における本剤の安全性に特別な懸念は認められなかった。

以上の 1) ～3)の申請者の説明を踏まえ、機構は、次のように考える。本剤接種時の主な副反応は注射部位反応であり、重篤な有害事象に関しても、特定の有害事象が多く発現している傾向は認められないと考える。しかしながら、海外製造販売後において、特発性血小板減少性紫斑病及び急性散在性脳脊髄炎等のまれな有害事象も報告され、注意喚起が追加されており、本邦における製造販売後においても、広く安全性情報が得られる体制としておくことが重要と考える。

4) 長期の安全性について

007、013、015、016 及び 018 試験において、3 回接種後 1 ヶ月から 3 回接種後 18 ヶ月までに 1 件以上の医学的事象を発現した被験者の割合は、解析対象とされた本剤群 10,466 例及びプラセボ群 9,416 例中、本剤群で 64.1%（6,710 例）、プラセボ群で 66.5%（6,258 例）と同程度であった。主に認められた事象は、胃腸障害（本剤群 9.2%（963 例）、プラセボ群 9.8%（925 例）、尿路感染（本剤群 7.0%（735 例）、プラセボ群 7.6%（715 例）、膣カンジダ症（本剤群 8.5%（894 例）、プラセボ群 10.3%（973 例））及び細菌性膣炎（本剤群 7.6%（793 例）、プラセボ群 8.5%（804 例））であり、両群で同程度であった。また、自己免疫疾患を示唆する医学的事象の発現率は、本剤群で 1.20%（126 例）、プラセボ群で 1.20%（113 例）であり、主に認められた事象は甲状腺機能低下症（本剤群 0.2%（24 例）、プラセボ群 0.3%（31 例）、甲状腺機能亢進症（本剤群 0.1%（9 例）、プラセボ群 0.1%（7 例）、甲状腺腫（本剤群 0.1%（10 例）、プラセボ群 0.1%（7 例）、セリアック病（本剤群 0.1%（9 例）、プラセボ群 0.0%（4 例）、関節炎（本剤群 0.1%（8 例）、プラセボ群 0.1%（7 例）、乾癬（本剤群 0.1%（9 例）、プラセボ群 0.1%（10 例））であり、両群で同程度であった。

現時点で本剤接種後の長期安全性の問題点は見出されていないが、製造販売後も海外長期臨床試験（015 及び 018 試験の延長試験）、海外製造販売後調査（米国で 9～26 歳女性 44,000 例を対象としマネージドケア組織のデータベースを利用した調査）及び PSUR において、引き続き長期安全性情報をモニタリングし、添付文書改訂等の適切な措置の必要性について

て検討する予定とされている。

5) 本剤接種後に妊娠が判明した場合について

海外臨床試験（013、015、016、018、019 試験）及び国内臨床試験（027 試験）では、被験者女性は接種前に尿妊娠検査を受けることとし、本剤の 3 回接種完了前に妊娠が明らかになった女性には、妊娠終了まで本剤接種を延期した。

海外臨床試験（013、015、016、018、019 試験）に組み入れられた 16～45 歳の女性における安全性データ（本剤群 12,325 例、プラセボ群 11,022 例）において、本剤群の 1,894 例（15.4%）で 2,213 件、プラセボ群の 1,925 例（17.5%）で 2,246 件の妊娠が報告された。転帰が明らかになった妊娠（人工妊娠中絶を除く）のうち、本剤群では 22.6%（446/1,973 件）、プラセボ群では 23.1%（460/1,994 件）が有害転帰（自然流産、胎児死亡及び先天性異常の合計として定義）に至った。本剤群 2.9%（55/1,894 例）、プラセボ群 3.4%（65/1,925 例）において、妊娠中に重篤な有害事象が認められたが、その多くは、帝王切開に至るおそれのある症状（分娩障害、胎位異常、児頭骨盤不均衡等）、早産（切迫流産、前期破水等）及び妊娠に関連した医学的問題（子癇前症、妊娠悪阻等）であった。出生時の先天性異常は、本剤接種を受けた女性の妊娠で 2.4%（45/1,894 例）、プラセボ接種を受けた女性で 1.8%（34/1,925 例）であり、そのうち治験薬接種から 30 日以内に起こったと推定される妊娠における先天性異常は、本剤群 5 例（幽門狭窄・舌小帯短縮症、先天性巨大結腸、先天性水腎症、股関節形成不全、内反足）及びプラセボ群 1 例（先天性水腎症）であった。

国内臨床試験（027 試験）においても、妊娠転帰に関する安全性上問題となる事象は認められていない（「<提出された資料の概略>（1）国内第Ⅱ相臨床試験」の項参照）。

機構は、本剤接種後に妊娠が判明した症例において、本剤群とプラセボ群の母児の転帰が特に異なっていないことから、本剤接種後に妊娠が判明した場合でも、母児に対し安全性の大きな懸念はなく、その後の妊娠継続に問題はないと考えるが、妊婦を対象とした臨床試験等により安全性が詳細に検討されたわけではない。また、妊娠中は免疫応答が非妊娠時と異なる可能性があり、現時点において、妊娠中に本剤を接種した場合の有効性については明確でないと考える。以上を踏まえ、機構は、添付文書において、妊婦における本剤の有効性及び安全性は確立していないこと、妊婦又は妊娠した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旨の情報提供は必要と判断した。

(6) 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の本邦における臨床的位置付けについて以下のとおり説明した。

日本の子宮頸癌、外陰癌、膣癌の死亡者数はそれぞれ、2,519 人、233 人及び 127 人（平成 21 年人口動態統計（厚生労働省大臣官房統計情報部編））であり、2008 年の子宮頸癌患者数は 28,000 人と報告されている（平成 20 年患者調査 上巻第 64 表（厚生労働省統計企画

情報室)。近年の性交の低年齢化と多数化により、HPV 感染が若年層で増加している（産婦人科治療, 93:628-32, 2006）。子宮頸癌の治療に関しては、子宮温存手術としての子宮頸部円錐切除術が主として行われるが（産婦人科治療, 94:256-60, 2007）、円錐切除術は、不妊の原因や早産への影響が認められる場合があることが報告されている（産婦人科治療, 94:256-60, 2007、*Acta Obstetricia et Gynecologica*, 86:423-428, 2007）。また、日本での子宮がん検診の受診率は 20%弱と低く（厚生労働省、平成 19 年度地域保健・老人保健事業報告の概況）、十分に子宮頸癌の予防に寄与している状況とは言い難い。外陰癌は比較的早期発見しやすい部位でありながらも、Ⅲ、Ⅳ期の進行癌の割合が高く、陰癌は早期に遠隔転移をきたすとされ、一般的に予後不良と考えられている。以上から、ワクチンによる子宮頸癌、外陰癌及び陰癌の予防の必要性が高いと考えられる。また、尖圭コンジローマは、速やかに回復する例が多いが、治療に長期間を要す場合や再発を繰り返す例も多く、ワクチンによる予防は重要と考える。

機構は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように考える。本邦では、2009 年 12 月に子宮頸癌及びその前駆病変の予防を効能とする組換え沈降 2 価ヒトパピローマウイルス用粒子ワクチン（サーバリックス[®]）が承認されており、現在、公費による接種費用負担を行う自治体が増えている等、ワクチンによる子宮頸癌予防への期待が大きい状況である。本剤は、「(1) 臨床試験の実施に関する申請者の姿勢について」に示した問題はあるものの、臨床試験において子宮頸癌の前駆病変の発症予防効果が示されており、子宮頸癌の一次予防の目的において有用と考えられ、また、HPV ワクチンの選択肢を増やす意義もあると考える。しかしながら、本剤は、全ての子宮頸部病変や、性器周辺部病変を予防するものではないことに特に留意する必要がある、本剤を接種した場合でも二次予防としての子宮がん検診は必要であると考ええる。

(7) 効能・効果について

機構は、「(4) 有効性について」の項における検討を踏まえ、本剤の効能・効果について以下のように考える。

臨床試験から、HPV6、11、16 又は 18 型に関連する CIN1/2/3 及び AIS の発症予防効果が示されており、子宮頸癌の発症予防効果は期待でき、また、HPV6、11、16 及び 18 型に関連する VIN1/2/3、VaIN1/2/3 及び尖圭コンジローマについても発症予防効果は期待できると考える。しかし、陰癌及び外陰癌については、それぞれ VIN 及び VaIN との関連が現時点では明らかではなく、臨床試験において本剤群及びプラセボ群のいずれにも発症が認められなかったことから、有効性が期待できると結論づけることは困難と考える。

HPV16 及び 18 型以外の高リスク HPV 型に関連する子宮頸部病変に対する本剤の有効性は示されておらず、本剤は全ての子宮頸部病変を予防するものではないことが明確になるよう、効能・効果において、本剤の有効性が期待できる HPV 型を明記することは必要と考える。なお、臨床試験において検討された疾患はその前駆病変等も含めると多岐にわた

るが、HPV 型別の個々の疾患の発症予防効果は探索的な検討も含まれるため、個々の疾患に対して発症予防効果が示唆された HPV 型（HPV6、11、16、18 型）の情報は、添付文書の臨床成績の項に示すことが適切と考える。

以上の検討を踏まえ、機構は、本剤の効能・効果を以下のとおり設定することが妥当と判断している。

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

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

以上の機構の判断については、「(4) 有効性について」における議論と合わせて、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

(8) 用法・用量について

1) 用量及び接種回数の選択について

申請者は、本剤の用量選択について以下のように説明した。

16～23 歳の女性を対象とした 007 試験の中間解析において、L 剤、M 剤又は H 剤の 3 用量を接種した結果、用量間で免疫原性に差異は認められなかった（表 4-28）。

表 4-28 3 回接種後 1 ヶ月の HPV6、11、16 又は 18 型に対する cRIA 法による血清抗体価（中間解析^{a)}）

	HPV 型	L 剤群				M 剤群				H 剤群			
		N	n	%	95%信頼区間	N	n	%	95%信頼区間	N	n	%	95%信頼区間
≥200 mMU/mL ^{b)}	6	106	77	93.5	[85.5, 97.9]	107	80	90.0	[81.2, 95.6]	113	82	91.5	[83.2, 96.5]
	11	106	71	98.6	[92.4, 100]	107	75	96.0	[88.8, 99.2]	113	75	97.3	[90.7, 99.7]
	16	106	76	100	[95.3, 100]	107	83	98.8	[93.5, 100]	113	85	98.8	[93.6, 100]
	18	106	84	90.5	[82.1, 95.8]	107	82	92.7	[84.5, 97.3]	113	89	94.4	[87.4, 98.2]
GMT	HPV 型	N	GMT	95%信頼区間		N	GMT	95%信頼区間		N	GMT	95%信頼区間	
	6	77	646.5	[538.4, 776.2]		80	601.6	[493.5, 733.5]		82	726.2	[580.1, 909.0]	
	11	71	1,518.3	[1,262.0, 1,826.5]		75	1,240.7	[1,013.1, 1,519.4]		75	1,492.3	[1,236.6, 1,800.9]	
	16	76	3,494.4	[2,995.7, 4,076.0]		83	3,330.4	[2,820.7, 3,932.2]		85	3,601.0	[2,981.6, 4,349.2]	
	18	84	763.3	[597.1, 975.7]		82	696.2	[559.6, 866.1]		89	788.5	[648.1, 959.3]	

N：解析対象例数、n：200mMU/mL 以上となった被験者の数、GMT：cRIA 法による血清抗体価の幾何平均（mMU/mL）

a) 治験薬 3 回接種を完了し、初回接種日に血清抗体反応陰性及び PCR 検査陰性、3 回接種後 1 ヶ月の血清抗体価（cRIA 法）が得られている被験者の割合が約 50%に達した時点で中間解析が実施された

b) 200mMU/mL 以上となった被験者の割合

中間解析時点で入手可能であった安全性データでは、注射部位の有害事象発現率が L 剤群、M 剤群及び H 剤群においてそれぞれ 82.3%（232/286 例）、85.9%（238/277 例）及び 89.5%（256/286 例）と用量依存的に増加する傾向が認められ、また発熱の発現頻度は L 剤群 8.5%（24/282 例）、M 剤群 10.5%（29/277 例）、H 剤群 11.9%（34/286 例）であり、いずれの群においても本剤と AAHS が同量のプラセボ（225）群 7.6%（11/144 例）と比較して高く、

M 剤及び H 剤に関しては、本剤より AAHS 量が倍量のプラセボ (450) 群 8.4% (12/143 例) よりも高かったことから、最も低用量の L 剤が選択された。

007 試験では、いずれの群の HPV 各型 GMT (cRIA 法) も 2 回接種後よりも 3 回接種後が高く、L 剤群における HPV 各型 GMT (cLIA 法) は、2 回接種後 4 ヶ月 (初回接種後 6 ヶ月) よりも 3 回接種後 6 ヶ月 (初回接種後 12 ヶ月) で高かったことから、3 回接種は 2 回接種よりも強く持続的な血清抗体反応を引き起こすと考えられ、001 及び 002 試験等においても同様の傾向が認められた。001 試験では、HPV11 型 1 価ワクチンの 4 回接種により、3 回接種後よりも高い GMT が誘導されたが、4 回接種 2 年後までに、4 回接種群と 3 回接種群の GMT の差はほとんどなくなった。

以上から、本剤の用法・用量として 1 回 0.5mL (HPV6/11/16/18 型 L1 たん白質:20/40/40/20 μ g 及び AAHS : 225 μ g) を 2 回目は初回接種後 2 ヶ月、3 回目は初回接種後 6 ヶ月の計 3 回、筋肉内接種することとされ、本用法・用量により実施された第Ⅲ相臨床試験から、本剤の有効性及び安全性が確認された。

機構は、以下のように考える。用量設定試験である 007 試験の目的及び計画内容を踏まえると、中間解析時の結果から第Ⅲ相試験に用いる用量を選択できたと判断し、臨床試験実施中に 007 試験における免疫原性の主要評価項目を削除するような治験実施計画書の改訂を行うことは適切ではなく、007 試験終了後の結果をもって当初の目的が達成されたと判断した上で、本剤の用量選択を行うべきであった。また、前述の用量選択後に cRIA 法から新規測定法である cLIA 法に血清抗体価の測定方法が変更され、cLIA 法ではプラセボ群と L 剤群のみの血清抗体価を測定している点についても、007 試験の目的を踏まえると、cLIA 法への変更後においても、全ての用量群で免疫原性及び安全性を評価することが適切であった。

しかしながら、007 試験の実施方法は適切ではないものの、用量の選択を行った中間解析時においても、各群 70 例以上の血清抗体価が測定され、一定の免疫原性の評価は可能であり、015 及び 013 試験において、選択された L 剤群における有効性及び安全性が示されたことから、HPV6/11/16/18 型 L1 たん白質の用量として 1 用量あたり 20/40/40/20 μ g を選択することを否定するものでもないと考える。なお、最終解析の免疫原性及び安全性の結果も中間解析と同様の傾向が認められている。

以上より、本製剤を用い、3 回接種により実施された臨床試験において本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、当該用法・用量を設定することは可能と判断する。

2) 接種スケジュールについて

本剤の接種スケジュールとして、初回接種、初回接種後 2 ヶ月及び 6 ヶ月に接種し、1 年以内に 3 回接種を終了することとした理由について、申請者は以下のように説明した。

007、011、012、013、015 及び 016 試験を併合した集団において、3 回接種後 1 ヶ月の GMT は、初回接種から 2 回接種までの間隔 (36~84 日) が短いほど、2 回接種から 3 回接種ま

での間隔（80～200日）が長いほど高かったが、本剤の有効性を検討した013及び015試験では、接種間隔にかかわらず1年以内に本剤の3回接種を受けたPPE解析対象集団において高い有効性が認められたことから、2回目接種を初回接種後2±1ヵ月、3回目接種を初回接種後6±2ヵ月の幅で行っても本剤の有効性に影響しないと考える。

機構は、2回目及び3回目接種をそれぞれ初回接種後2ヵ月及び6ヵ月に行うことに特段の問題はないと考えるが、有効性が検討された013及び015試験では2回目及び3回目接種は、それぞれ治験実施計画書に規定された初回接種後2ヵ月及び6ヵ月の前後3週以内に8割以上の被験者の接種が行われていたことから、可能な限り規定通りの接種スケジュールを勧める内容の情報提供が重要であり、また、1年以内に3回接種を完了することは用法・用量としてではなく、用法・用量の接種上の注意として情報提供することが適切と考える。

3) 追加接種の要否について

機構は、本剤の有効性の持続が期待できる期間及び追加接種の要否について説明するよう申請者に求め、申請者は以下のように説明した。

007、013及び015試験の併合解析により、CIN及びAIS並びにVIN及びVaINに対する初回接種後約4年間の発症予防効果が示唆された。007試験の延長試験である007-10試験では、007試験の本剤群における初回接種後5年間のHPV6、11、16及び18型血清抗体価のGMTは、初回接種後18ヵ月まで低下したが、それ以降は初回接種後60ヵ月まで大きな低下はみられなかった。また、007試験の本剤群又はプラセボ併合群に対し初回接種後60ヵ月に行った本剤追加接種により、HPV16及び18型血清抗体価のGMTは、本剤群で5714.0mMU/mL及び1230.0mMU/mL、プラセボ群で104.5mMU/mL及び20.3mMU/mLと本剤群で高く、本剤は長期免疫記憶を誘導することが確認された。現時点で、前述より長期間における有効性及び免疫原性のデータは得られていないが、今後、015試験の被験者（約5,400人）を試験終了後から10年以上、9～15歳を対象とした018試験における被験者（1,800人）を10年以上追跡する予定である（「(9) 製造販売後の方策について 2) 長期追跡調査/試験及び安全性情報収集体制について」の項参照）。これらの結果を踏まえて、長期的な有効性及び免疫原性を検討し、追加接種の必要性等の本剤接種方法の検討を行う予定である。

機構は、申請者の回答を了承した。

4) 同種同効ワクチン接種後の本剤接種について

機構は、HPV16及び18型感染による子宮頸癌及びその前駆病変の予防を効能とするワクチンとして承認されているサーバリックス®接種歴のある女性に対する本剤の接種について申請者の見解を説明するよう求め、申請者は以下のように説明した。

本剤の臨床試験では、サーバリックス®を含むHPVワクチン接種歴がある被験者を除外したため、本剤及びサーバリックス®の両方を接種した症例の情報は得られていない。また、

自発報告では、2006年6月1日から2010年7月31日までに本剤とサーバリックス®の両方を接種した症例が34例収集され、重篤ではない有害事象（腔出血及び乳汁漏出症）が1例報告されたが、いずれもワクチン接種との関連は不明であった。4価HPVワクチンである本剤と2価HPVワクチンであるサーバリックス®は、適応疾患も一部異なるため、両ワクチンの交接種及びサーバリックス®を1回以上接種された女性に対する本剤接種は推奨しない。なお、同様の内容が、EUでは添付文書で注意喚起され、米国ではCDC Advisory Committee on Immunization Practices（ACIP）によって推奨がされている。本邦においても、本剤が適切に使用されるよう、添付文書の重要な基本的注意に本剤と他のHPVワクチンの互換性に関するデータはないことを記載し、サーバリックス®接種歴の有無を確認する設問を含む予診表の提供及びサーバリックス®接種歴のある女性への接種を行わないよう被接種者及び医療関係者への注意喚起、被接種者用の接種歴記録カードの提供を行う。

機構は、申請者の回答を了承した。

5) 接種対象者について

①対象年齢について

申請用法・用量において、本剤の接種対象者は9歳以上26歳以下とされている。申請者は、本剤は9～26歳の女性を対象として開発されており、まずは世界各国で承認されている年齢範囲と同じ9～26歳への承認取得を本邦でも優先すると説明している。

機構は、本剤の有効性及び安全性が確認されている当該年齢範囲を設定することは妥当であり、9歳未満の女性に対する接種経験はなく有効性及び安全性の情報が得られていないため、接種対象とすることは適切でないと考える。

一方、27歳以上の女性における予防効果について、24～45歳の女性を対象とした海外臨床試験（019試験）では、以下の成績が得られている。

表 4-29 HPV6、11、16 又は 18 型に関連した持続感染及び生殖器疾患^{a)}の発症予防効果（PPE 集団）

評価時点	評価指標	本剤群				プラセボ群				予防効果(%)	95%信頼区間
		N	n	追跡期間(人年)	発生率(/100人年)	N	n	追跡期間(人年)	発生率(/100人年)		
主要な解析時 ^{b)}	複合イベント ^{a)}	1,615	4	2,721.8	0.1	1,607	41	2,653.7	1.5	90.5	[73.7, 97.5]
	持続感染	1,593	3	2,611.9	0.1	1,592	40	2,566.2	1.6	92.6	[76.9, 98.5]
	CIN1/2/3、AIS	1,595	1	2,626.2	0.0	1,592	10	2,603.4	0.4	90.1	[30.3, 99.8]
	尖圭コンジローマ	1,614	0	2,720.0	0.0	1,607	4	2,679.7	0.1	100	[-49.2, 100]
初回接種後48ヵ月	持続感染	1,581	9	5,021.0	0.2	1,586	85	4,938.3	1.7	89.6	[79.3, 95.4]
	CIN1/2/3、AIS	1,581	1	5,049.9	0.0	1,584	17	5,050.5	0.3	94.1	[62.5, 99.9]
	CIN2/3、AIS	1,581	1	5,049.9	0.0	1,584	6	5,056.9	0.1	83.3	[-37.6, 99.6]
	尖圭コンジローマ	1,600	0	5,284.0	0.0	1,599	7	5,267.3	0.1	100	[30.8, 100]

N：解析対象例数、n：イベント発生例数

a) 本剤含有 HPV 型に関連する持続感染及び生殖器疾患が複合イベントとされたが、VIN、VaIN、外陰癌及び腔癌の発生は認められなかった

b) 本剤含有 HPV 型に関連する複合イベントが少なくとも25例発生し、かつ HPV16 及び 18 型に関連する複合イベントが少なくとも14例発生した時点で行われた解析

機構は、019 試験において複合イベントの発生を主要な評価項目としたことは適切ではなかったと考えるが、子宮頸部病変及び尖圭コンジローマの発症予防効果は示唆されており、安全性においても特段の問題はなく、27 歳以上の女性においても一定の予防効果は期待できると考える。

以上から、年齢が高まるにつれ HPV 既感染者の増加が予想され、本剤の有用性がより低年齢の集団とは異なる可能性があることに留意する必要はあるが、本剤の対象年齢として 26 歳以下に限定する必要はなく、9 歳以上とすることで差し支えないと考える。

②既感染者への接種について

機構は、HPV6、11、16 又は 18 型に既に感染した女性への本剤接種の推奨及び本剤含有 HPV 型への感染を接種前に確認する必要性について申請者の見解を求め、申請者は以下のように説明した。

海外臨床試験（007、013 及び 015 試験）において、試験開始時に本剤含有 HPV 型のいずれか 1 つの血清抗体反応陽性かつ HPV DNA 陰性であった被験者において、HPV6、11、16 又は 18 型に関連した CIN1/2/3 又は AIS の発生が認められた症例は本剤群 0/1,245 例、プラセボ群 5/1,283 例でありすべてプラセボ群に認められた。また、海外臨床試験（007、013 及び 015 試験）において、試験開始時に本剤含有 HPV 型のいずれか 1 つに対して HPV DNA 陽性であった被験者において、本剤に含有される他の HPV 型による CIN1/2/3 又は AIS の発症予防効果とその 95%信頼区間は、91.8%[74.0, 98.4]であった。したがって、本剤に含有される全 HPV 型に感染していなければ本剤を接種する意義はあると考える。027 試験に組み入れられた 18~26 歳の女性において、本剤に含有される全 HPV 型の HPV DNA 陰性であった被験者は 90.2%（883/979 例）、いずれか 1 つ以上の HPV 型の HPV DNA 陽性であった被験者は 9.8%（96/979 例）であり、全 HPV 型の HPV DNA 陽性の被験者は認められなかったことから、本剤に含有される全 HPV 型に既に感染し、本剤接種によるベネフィットが期待できない女性の割合は非常に低いと考えられる。

安全性については、海外臨床試験（007、011、012、013、015 及び 016 試験）の併合解析において、試験開始時に本剤に含有される HPV 型のうち 1 つ以上で血清抗体反応陽性であった被験者又は本剤に含有される HPV 型のうち 1 つ以上で HPV DNA 陽性かつ本剤に含有される全 HPV 型の血清抗体反応が陰性であった被験者において、全般的に忍容性が良好であった。以上より、接種前にワクチン含有 HPV 型への感染の有無を確認する必要はなく、本剤含有 HPV 型に対する現在又は過去の感染にかかわらず本剤を接種することを推奨する。

機構は、申請者の説明を了承し、本剤接種前の HPV 感染の有無の確認は必ずしも必要ないと判断した。

以上の検討を踏まえ、機構は、本剤の用法・用量を次のとおり設定することが妥当と判断した。

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

以上の機構の判断については、専門協議も踏まえて最終的に判断したい。

(9) 製造販売後に必要な方策について

1) 本邦における製造販売後の留意事項について

製造販売後調査計画書案の概要について申請者は以下のように説明している。

2つの国内臨床試験（027及び028試験）及び7つの海外臨床試験（007、011、012、013、015、016及び018試験）の結果、安全性に関する特段の懸念は認められていない。

製造販売後の使用実態下での本剤の安全性を確認する目的で、本剤を新規に接種する9歳以上26歳以下の女性を対象として、0.3%以上の頻度で発現する有害事象を95%以上の信頼度で検出できるように合計1,000例（3,000回接種）の症例について、各回接種後の観察期間を14日間として安全性情報を収集する使用成績調査を実施する。妊婦への接種は避けるよう添付文書で注意喚起するが、製造販売後調査において妊婦に本剤が接種された例があった場合は、妊娠転帰及び出生児の調査に努める。

機構は、以下の点から、安全性情報を収集する使用成績調査に加え、本邦における前駆病変等の発症予防を検討するための製造販売後臨床試験を実施する必要があると考え、申請者に製造販売後臨床試験計画を提出するよう求めた。

- ・本剤の対象疾患から検出されるHPV型の分布が海外と日本で異なる傾向がある（「(2) HPV型の選択について」の項参照）。
- ・027試験では、試験検体のラベルミスや治験薬投与記録が一部作成されていなかった等実施体制自体に問題があったことに加え、持続感染、子宮頸部病変及び性器周辺部病変を複合した評価指標が主要評価項目として用いられ、適切な評価が行われたとは言い難い（「(4) 有効性について 5) 日本人の有効性について」の項参照）。
- ・国内臨床試験においては対象疾患発症又はその発症との関連性が示されている前駆病変の発症予防効果は評価できず、持続感染及び免疫原性のみの評価に留まっており、国内において前駆病変以上の病変に関する発症予防は検討されていない（「(2) 長期追跡調査/試験及び安全性情報収集体制について」の項参照）。

申請者は、以下のように回答した。18から26歳女性を対象に実施した027試験に組み入れられ、治験薬を接種された被験者の再同意を取得し、初回接種60ヵ月後から72ヵ月まで、6ヵ月毎のHPV6、11、16及び18型に関連するCIN1/2/3、AIS及び子宮頸癌に対する本剤の予防効果を評価する。

機構は、027試験は持続感染を含めた複合イベントの発生率をもとに被験者数が設定され

たため、仮に 027 試験の被験者全員の再同意が得られたとしても、子宮頸癌発症の代替指標とされる CIN2 以上の病変及び疾患を評価可能と限らないことに加え、初回接種 30 ヶ月から 60 ヶ月後までの CIN1/2/3、AIS 及び子宮頸癌の発生に関する情報が得られないことから、上記試験計画で前駆病変等の発症予防効果を検討することは困難と考える。したがって、製造販売後臨床試験の計画は再検討する必要があると考える。

また、使用成績調査計画についても、使用実態下における情報収集の観点から製造販売後調査の実施は重要であり、広く情報を収集する観点からは、本剤の用法・用量及び製造販売後臨床試験の対象等を踏まえ、再考を要すると考える。

以上、製造販売後に収集すべき情報及び適切な情報提供のあり方については、専門協議も踏まえて最終的に判断したい。

2) 長期追跡調査/試験及び安全性情報収集体制について

申請者は、本剤接種後の長期間の安全性及び有効性の情報収集の予定について次のとおり説明している。

① 015 試験の延長試験

安全性、免疫原性、並びに本剤が標的とする HPV 型によって引き起こされる子宮頸部、外陰部及び膣の癌、並びに関連する前駆病変及び性器周辺部病変の長期予防効果を評価する目的で、北欧地域の 015 試験の被験者を対象とした延長試験を実施中である。015 試験で本剤接種を受けた約 2,700 例（本剤接種後約 14 年間追跡予定）及び 015 試験でプラセボ接種を受け、延長試験に組み入れられる前に本剤接種を受けた約 2,100 例（本剤接種後約 10 年間追跡予定）を対象としている。

② 018 試験の延長試験

018 試験に組み入れられた 9～15 歳の被験者（1,800 人）について、20 年の延長試験開始後、20 年まで継続し、組入れ後 10 年以上の追跡を続ける予定である。

③ 海外における製造販売後調査

ワクチン接種及び医療記録が含まれるマネージドケア組織のデータベースを利用する製造販売後安全性調査を米国で実施中である。本剤初回接種の年齢が 9～26 歳の女性で、MCO に加入し本剤の 3 回接種を 12 ヶ月以内に完了した 44,000 例（約 25,000 例は初回接種時の年齢が 9～15 歳）が組み入れられ、短期間の全般的安全性、妊娠時の安全性及び自己免疫症状に関連した安全性をモニタリングする。

④ 日本人における長期追跡調査

027 及び 028 試験では本剤接種完了後から 2 年間フォローアップし、持続感染に関する予防効果及び免疫原性が持続していることを確認している。日本人と外国人で本剤による持続感染の予防効果及び免疫原性は概ね同様であり、日本人でも本剤の有効性及び免疫原性は海外と同様に長期にわたり持続すると考えられるため、本邦における長期の有効性持続期間に関する調査等は計画していない。

機構は、海外で実施中の上記調査等において、安全性及び有効性に関する新たな知見が得られた際には速やかに情報提供することが重要と考える。海外では本剤接種者を長期間追跡する臨床試験等が実施されているが、「1) 本邦における製造販売後の留意事項について」に記載した本邦における製造販売後臨床試験等を実施する際には、有効性に加え安全性も検討することが必要と考える。

⑤ 情報提供について

機構は、製造販売後には、被接種者に対し、情報提供資材等を用いて以下の注意喚起が必要と考え、申請者に指示を行っている。

- ・ 本剤の接種により対象疾患が完全に予防できるものではないことや、本剤の予防効果の持続期間はいまだ明確でないことを踏まえ、接種対象者及びその保護者に対し、本剤接種後も子宮がん検診の受診が必要である旨の説明を行うこと
- ・ 本剤は 3 回接種する用法であること、臨床試験で評価され規定されたスケジュールに可能な限り沿って接種することが重要であること（「(8) 用法用量について 2) 接種スケジュールについて」参照）から、資材等を活用し、接種回数及び接種スケジュールを遵守すること
- ・ 本剤接種後の失神に伴う転倒及び外傷を防ぐため、接種後約 30 分間は安静にすること（「(5) 安全性について 2) 海外における製造販売後の安全性情報について ①失神発作について」の項参照）
- ・ 他の HPV ワクチンとの交接種をしないこと及び他の HPV ワクチン接種歴がある場合本剤の接種を行わないこと（「(8) 用法用量について 4) 同種同効ワクチン接種後の本剤接種について」の項参照）

また、製造販売後において本剤接種後、接種時に妊娠していたことが判明した例の妊娠分娩経過及び出生児の予後の追跡は重要であるが、接種対象者として、接種を受けた医療機関に定期的に通院していない若年健康女性が多く、接種後妊娠が判明した場合の情報が得にくいこと、接種した医療機関と妊娠分娩管理を受ける医療機関が異なる場合もあること、里帰り分娩や合併症妊娠による転院等により妊娠中の医療機関の移動が少なからず想定されることから、可能な限り追跡可能となるよう、該当例に個別に対応するのではなく、調査計画の立案時点で適切な方策を具体化しておくことが必要と考える。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1.37:P027、5.3.5.1.38:P028）に対して書面による調査を実施した。また、P027 試験開始当初、一部の治験実施医療機関に

において、検体チューブへの検体ラベルの誤貼付が発生していたことから、調査では、当該事項の発生原因及び検体のトレーサビリティについても確認した（「Ⅱ. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料」の項参照）。

その結果、治験依頼者は、治験を開始するにあたり全ての治験実施医療機関に対して、SE 検体（血清抗体価）、PCR 用肛門周囲スワブ検体（LVPP 検体）及び PCR 用子宮頸部スワブ検体（EEC 検体）に貼付するための検体ラベル（「割付番号（Allocation number ; AN）」、「検体種別（SE、LVPP 又は EEC）」、「試験番号、施設番号」及び「来院番号（Visit number）」がプレ印字されたラベル）を配布し、「被験者識別コード（Baseline number ; BN）」及び「検体採取日」については、各医療機関で検体ラベルに記入して各検体に貼付するよう説明していたが、検体ラベルの取扱いに関する事前説明が十分でなかったことから、一部の医療機関の来院 1 において、検体ラベルが誤貼付されたことを確認した。誤った検体種別のラベルを貼付したことが疑われる検体については、検体回収日、検体ラベルに印字された「試験番号、施設番号」、各医療機関でラベルに記入された「被験者識別コード」により検体と被験者を特定できていることが確認できたものの、検体の形状が同じ LVPP 検体と EEC 検体は区別することができなかった。したがって、機構は、P027 試験の LVPP 検体及び EEC 検体の結果「PCR 一覧（CTD5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録）」を修正する等の措置が必要であると判断した。但し、「統計解析計画書」では、LVPP 検体及び EEC 検体を区別せずに解析することとされていたことから、LVPP 検体及び EEC 検体を区別できないことを含め、検体ラベルの誤貼付は結果の評価に影響を及ぼすものではないと考えられた。

その他、治験実施計画書の除外基準の設定が適切でなく、本来治験中止とするべきではなかった被験者を治験中止としていた件、除外基準の不備判明後、治験実施計画書を改訂することなく当該被験者を治験継続するよう治験実施医療機関に依頼していた件及び一部の医療機関に対して治験薬の管理に関して妥当性が確認されていない温度計の使用方法を指示した件といった改善すべき事項は認められたものの、機構は、前述した「PCR 一覧（CTD5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録）」を修正する等の措置を講じた上で提出された承認申請資料に基づき審査を行なうことについて支障はないものと判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1.37 : P027、5.3.5.1.38 : P028）に対して GCP 実地調査を実施した。

その結果、一部の治験実施医療機関において、治験薬の 3 回目の接種の際、割付けられた割付番号の治験薬が被験者に投与されたことを示す記録（以下「治験薬の投与記録」という。）が作成されていなかった症例が認められ、また、治験薬の投与記録及び医療機関での治験薬の保管・管理記録（以下「治験薬管理表」という。）に対し証跡のない追記が行われていた症例が認められた。このことから、機構は、治験薬の投与記録及び治験薬管理表

が適切に作成されたことが確認できなかった 48 症例については、治験薬投与に関する記録の信頼性を担保できないと判断し、当該症例のデータを GCP 不適合とすることとした。

機構は、上記の事項に加え、以下の改善すべき事項は認められたものの、GCP 不適合と判断した 48 症例について承認申請資料から削除する等の措置を講じた上で承認申請資料に基づき審査を行なうことについて支障はないものと判断した。

1) 一部の治験実施医療機関で認められた事項

- ア. 治験薬の管理に関する手順書に規定された保存方法から逸脱した状態で保管されていた治験薬が被験者に投与されていた。
- イ. 治験実施計画書の選択基準に合致していない被験者、或いは、除外基準に抵触する被験者が組入れられていた。
- ウ. 治験実施計画書からの逸脱（許容範囲外来院での検査・観察の実施、割り付けられた治験薬と異なる治験薬の投与、生殖器外内部検査（卵巣の検査）の未実施、性活動調査の未実施）が認められた。
- エ. 原資料と症例報告書との不整合（有害事象（治験薬接種部位の痛み）の未記載、パップスメア検査結果の誤記載、性交渉のあった日の誤記載）が認められた。

2) 治験依頼者で認められた事項

- ア. 治験実施計画書の除外基準の設定が適切でなかったことから、本来治験中止とすべきではなかった被験者を治験中止としていた。また、当該除外基準の不備判明後、治験実施計画書を改訂することなく当該被験者を治験継続するよう治験実施医療機関に依頼していた。
- イ. モニターは、検体ラベルの取扱いについて治験責任医師等及び治験協力者が十分情報を得られていることを確認していなかった。また、上記 1) 一部の治験実施医療機関で認められた事項のうち、原資料と症例報告書との不整合について把握していなかった。

IV. 総合評価

提出された資料から、本剤の「(7) 効能・効果について」で示した効能・効果に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、子宮頸癌等の発症を予防する手段を提供するものであり、臨床的意義があると考え。また、機構は、効能・効果についてはさらに検討が必要と考える。加えて、027 試験では持続感染から子宮頸癌等まで複合した評価指標が主要評価項目とされ、適切な評価が行われたとは言い難いこと、国内臨床試験で検討された持続感染と各疾患の発症との関連性が明らかではなく、日本人では子宮頸部病変や性器周辺部病変の発症予防効果が十分に検討されているとは言えないことから、前駆病変等の発症予防を検討するための製造販売後臨床試験を実施する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差

し支えないと考える。

なお、027 試験については、取下げ及び再申請の原因となった検体ラベルミスのみならず、GCP 逸脱症例が数多く認められており、データの信頼性が担保されない症例を解析対象集団から除外した再解析と新たな治験総括報告書の作成が必要となった。また、製造販売承認申請書及び申請資料概要が再申請時点においても十分に精査されておらず、さらに回答の誤記や内容の不明瞭な点が多かったことから、記載内容及び数値等の確認作業が頻回発生し、審査の進行に甚大な影響を与えた。さらに、007 試験や 013 試験において臨床試験実施方法に重大な問題が認められ、米国メルク社と申請者における頻回の事実確認が行われ、実態の把握に多大な時間を要した。今後、審査の円滑な進行のためには、臨床試験の実施体制のみならず、申請資料及び回答作成も含めた社内 QC/QA 体制について見直しが必要であり、加えて申請資料全体の内容を申請者自身が申請前の段階で十分に理解し、承認申請後には照会事項等に対し速やかに適切な対応が可能となるようにしておくことも必要と考える。

審査報告 (2)

平成 23 年 5 月 20 日

I. 申請品目

- [販 売 名] ガーダシル水性懸濁筋注、同シリンジ
[一 般 名] 組換え沈降 4 価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン (酵母由来)
[申 請 者 名] MSD 株式会社
[申請年月日] 平成 22 年 7 月 16 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構 (以下、機構) における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号) の規定により、指名した。

1. 臨床試験の実施に関する申請者の姿勢について

専門委員より、「審査報告 (1) 4. 臨床に関する資料<審査の概略> (1) 臨床試験の実施に関する申請者の姿勢について」の項に記載された、国内臨床試験 (027 試験) において、実施体制が不十分なまま試験を開始し、医療機関等への説明不足による検体ラベルの誤貼付や治験薬投与記録の未記載等が発生したこと、海外臨床試験 (007 及び 013 試験) において、事前の試験計画を試験実施中に科学的に妥当な理由なく変更したこと等は、本来は臨床開発の実施を再度求めるべきであり、再発防止のための社内体制の整備が必要であるとの意見が出された。しかしながら、発症予防効果が検討された他の臨床試験成績 (015 試験他)、海外 131 カ国、■■■■ ドースにおよぶ臨床使用実績から得られた情報、さらに製造販売後に本邦においても、本剤接種後の CIN2 以上の病変又は疾患の発症が検討される予定であること等を総合的に勘案し、現時点で本剤の承認を不可とし、再度の臨床開発を求めるまでの必要はないとの機構の判断について、専門委員から支持されたが、製造販売後に発症予防に関する質の高い検討を実施するよう求める意見も出された。

機構は、社内体制の具体的な改善方法を説明するよう求めたところ、申請者は国内臨床試験実施体制を以下のように改善すると回答した。

- ・ GCP に定められた事項の遵守を徹底し、臨床試験実施中の問題等について、全ての実施医療機関へ情報提供し、対応方針の徹底を周知する。また、医療機関やモニターに対する GCP 研修の充実をはかる。
- ・ 臨床試験準備の進捗状況を臨床試験実施チームでチェックリストにより管理し、準備状況及び問題の程度に応じて、臨床試験の実施スケジュール及び人員配置を柔軟に見

直す体制の構築を急務の課題として取り組む。

- ・ 社内品質保証体制を見直し、クオリティマネジメント責任者を新設し、臨床試験実施部門と連動して、継続的な臨床試験実施体制の改善に努める。

また、現在、申請者は、可能な限り世界同時開発を進めることを目標に、海外開発の初期段階から本邦での承認取得を考慮している。したがって、今後は、開発初期段階から米国本社と意思共有をはかり、各規制当局の意見を踏まえた開発計画を立案・実施することで、適切な開発がなされるよう改善に努めると回答した。機構は、申請者の今後の改善努力に期待したいと考える。なお、製造販売後の検討事項は「5. 製造販売後の検討事項について」に記載する。

2. 有効性及び効能・効果について

専門委員より、申請効能・効果に含まれる各疾患及び病変の発症予防効果は、持続感染、良性疾患である尖圭コンジローマ、子宮頸部病変（CIN、AIS 及び子宮頸癌）、VIN、VaIN、膣癌及び外陰癌を複合して評価することは適当とは言えず、各々で評価することが適切との機構の判断は支持された。また、国内臨床試験及び海外臨床試験で持続感染の予防効果が同様であったことから、海外臨床試験（013 及び 015 試験）成績より認められた、HPV6、11、16 又は 18 型に関連する子宮頸癌及びその前駆病変（CIN1/2/3、AIS）、VIN1、VIN2/3、VaIN1、VaIN2/3 並びに尖圭コンジローマについて、本邦における病変予防効果は期待できるとの機構の判断も専門委員より支持された。一方、膣癌及び外陰癌に関しては、海外及び国内臨床試験において発症が認められず有効性を判断することは困難との機構の判断も専門委員より支持され、機構は、効能・効果を以下のように変更するよう申請者に指示し、変更されたことを確認した。

[効能・効果]

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

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

3. 安全性について

国内及び海外臨床試験並びに海外製造販売後情報を踏まえ、本剤の安全性は忍容可能とする機構の判断は、専門委員から支持された。また、海外製造販売後に 3,000 件以上報告され、海外添付文書で注意喚起されている失神について、本邦でも十分に情報提供し、本剤接種後の観察を十分に行うことが必要とする機構の判断も専門委員から支持され、申請者に対応を求めたところ、添付文書及び情報提供資材において適切に情報提供する旨が回答

され、機構は了承した。

4. 用法・用量について

本剤の提出された臨床試験成績を踏まえ、本邦においても、海外既承認の用法・用量と同様に、HPV6/11/16/18型 L1 たん白質の用量として1用量あたり 20/40/40/20 μ g を3回接種とすることが適切との機構の判断は専門委員より支持された。また、接種対象年齢については、国内外の臨床試験成績から9歳以上の若年女性の免疫原性が16～26歳と同様であったこと、性行為開始前に本剤を接種することがHPV感染及び発症予防の観点から重要であること、海外臨床試験成績から24～45歳においても子宮頸部病変の予防効果が示唆されており接種対象年齢を26歳以下に限定する必要はないと考えられることから、9歳以上を本剤の接種対象とすることが可能との機構の判断も専門委員より支持された。

以上を踏まえ、機構は、本剤の用法・用量として、「9歳以上の女性に、1回0.5mLを合計3回、筋肉内に注射する。通常、2回目は初回接種の2ヵ月後、3回目は6ヵ月後に同様の用法で接種すること」とすることを申請者に指示したところ、適切に対応された。

5. 製造販売後の検討事項について

本剤の国内臨床試験においては対象疾患発症又はその発症との関連性が示されている前駆病変の発症予防効果は検討されておらず、また本剤の対象疾患から検出されるHPV型の分布は海外と日本で異なる傾向もあること（「審査報告（1）4. 臨床に関する資料<審査の概略>（2）HPV型の選択について 表4-20」参照）等から、本邦において本剤接種後の本剤含有HPV型に関連するCIN2以上の病変又は疾患の発症率を検討する必要があるとの機構の判断は、専門委員より支持された。また、027試験の被験者の再同意を取得し、初回接種後30ヵ月から60ヵ月後までのCIN1以上の病変又は疾患の発症予防効果を検討するとの申請者の計画案では有効性の検討は困難との機構の判断も支持された。加えて、専門委員からは、以下の意見が出された。

- ・ 製造販売後臨床試験としてプラセボ対照試験を実施することは困難であるが、本邦において本剤接種後の本剤含有HPV型に関連する病変又は疾患の発症を長期間検討し、加えて安全性の情報収集を行うことが必要である。
- ・ 本邦ではHPVの型の分布が海外と全く同一ではないと考えられることから、国内使用実態下における前駆病変等の発症予防効果を検討する必要がある。加えて、本剤が有効でないHPV型による病変発生状況も検討する必要がある。

機構は、以上を踏まえ、製造販売後臨床試験計画を再考するよう申請者に求め、以下のように回答された。

16～26歳の日本人女性を対象とし、初回接種後48ヵ月までのHPV6、11、16又は18型に関連した子宮頸部病変（CIN2/3、AIS及び子宮頸癌）のイベント発生率を評価する非盲検

非対照試験を実施する。被験者は12ヵ月毎に来院しPapテストを行い、異常が認められた場合はコルポスコピー検査及び生検を実施する。また、ワクチン非含有HPV型に関連するCIN2以上の病変についても発生状況を検討する。015試験のワクチン含有型に関連した子宮頸部病変（CIN2/3、AIS及び子宮頸癌）の発生率をもとに、日本及び世界における高度異形成病変におけるワクチン含有型のカバー率なども考慮し、組入れ被験者数を1,000例とすることとした。

機構は、本邦既報告HPV型分布も踏まえて被験者数が見直され、本剤非含有HPV型に関しても病変発生状況を検討することとされたことから、本邦における本剤の有効性、安全性について一定の有用な情報が得られることが期待されると考える。

また、使用実態下における情報収集の観点から、製造販売後調査の実施は重要との機構の判断について、専門委員から支持された。機構は、用法・用量の変更に伴い、調査対象の再考を申請者に求めたところ、9歳以上の女性1,000例（3,000回接種）を調査対象とし、各回接種日～接種後15日目までの安全性情報を収集することとされ、機構は了承した。

6. 品質について

(1) 製造工程内の管理について

1) VLP構造の管理について

機構は、製造工程においてVLP構造を管理する必要性について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。HPV \blacksquare 及び \blacksquare 型におけるVLP \blacksquare 工程では \blacksquare 及び \blacksquare の濃度並びに \blacksquare を管理することにより、VLP \blacksquare が担保できること、 \blacksquare ろ過の回数及びろ液量を管理し、 \blacksquare 等の溶液中の添加物を一定に除去することにより、VLP \blacksquare の \blacksquare を担保できることがプロセス・バリデーションにより確認されている。VLPの \blacksquare 度及び \blacksquare の変化はIVRP試験結果に影響することが示されていることから、原薬の規格試験であるIVRP試験によりHPV各型原薬のVLP構造が確認されたと考えている。加えて、アジュバント吸着前の最終溶液であるFAPの \blacksquare 試験を工程内管理試験として設定し、FAPの \blacksquare 及びその \blacksquare を補完的に管理する。

機構は、VLP \blacksquare 工程における各パラメーターが管理されており、HPV \blacksquare 、 \blacksquare 及び \blacksquare 型VLPの \blacksquare 及び \blacksquare の一定性が担保できると考えられること、工程内管理試験及び規格試験により原薬のHPV各型VLP構造が確認できることから、申請者の回答を了承した。

2) 不純物について

申請者は、目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理について、以下のように説明した。

目的物質由来不純物であるL1たん白質の分解物は、FAPの \blacksquare 含量試験により管理されている。また、FAPにおけるL1たん白質の純度を測定する純度試験（SDS-PAGE）は、

酵母由来たん白質等のたん白質不純物の除去を確認するための試験として設定されており、純度試験の規格は、臨床試験で使用され、忍容性が確認されたロットの純度試験の実測値に基づくたん白質不純物量（最大 ■■■ μg/ドース）を下回る ■■■ μg/ドース以下にたん白質不純物が管理できるよう設定されている。たん白質以外の不純物については、プロセス・バリデーションにより一貫して除去されることが確認されている（「審査報告（1）2. 品質に関する資料（1）3）不純物」の項参照）。

機構は、約5年間にわたる製造実績により適切に管理されることが示されており、■■■ ■■■ ドース以上の製剤の使用実績において、不純物との関連が疑われる安全性上の問題が見出されておらず、特に酵母アレルギーを有する患者における過敏症やアレルギー反応の報告もないことも踏まえ、申請者の回答を了承した。

以上の他、審査の過程において、工程内管理試験として、無菌ろ過工程におけるフィルター完全性試験、アジュバント吸着工程における IVRP 試験、保存容器に分注後の原薬における無菌試験及びアルミニウム含量試験、製剤化工程に用いられる■■■■■■■■■■の無菌ろ過フィルターに対するフィルター完全性試験並びに充てん工程における IVRP 試験及びアルミニウム含量試験が新たに設定され、機構はこれらの対応を了承した。

(2) 規格試験項目について

1) アジュバント吸着の完全性試験について

機構は、原薬及び製剤の規格試験として、アジュバント吸着率を確認する必要性について、申請者に説明を求めた。申請者は、80ロット以上の原薬及び50ロット以上の製剤でアジュバント吸着完全性試験が実施され、いずれも ■■■ %以上が吸着していたことから設定しなかったと回答し、機構はこれを了承した。

2) 製剤の均一性について

機構は、製剤の均一性を管理する必要性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。有効成分の HPV6、11、16 及び 18 型 L1 VLP 量を IVRP 試験により個別に測定することを検討したが、1ロットあたりの測定に約 ■■■ 週間必要であることから安定供給の面を考慮すると実現は困難である。また、最終バルクは、L1 VLP 量を恒常的に管理した4種類の原薬を混合後、充てん工程で連続攪拌して調製していること、特性解析結果から HPV 各型 L1 VLP の構造及び粒子径は類似し、HPV の型別に攪拌状態の差が生じることは考えにくいこと、プロセス・バリデーションにおいても、HPV 各型 L1 VLP 量の含量均一性が IVRP 試験によって確認されていることから、原薬混合プロセスの頑健性は担保されていると考える。また、全ての HPV 型 L1 VLP において、アルミニウムアジュバントの吸着率は ■■■ %以上であることが確認されており、充てん開始時、中間時及び終了時のアルミニウム含量試験（工程内管理試験）から、アルミニウムアジュバントに吸着し

た L1 VLP 総量は推測可能であり、充てん工程における最終バルクの均一性は評価できると考える。一方、製剤中たん白質含量の定量性については、ELISA による IVRP 試験よりも日本薬局方一般試験法に規定される紫外可視吸光度測定法の精度が良く管理できることから、新たに紫外可視吸光度測定法を用いたたん白質含量による製剤均一性試験を設定する。

以上から、設定されている管理方法により、HPV 各型 L1 VLP 量の均一性を恒常的に担保できると考える。

機構は以下のように考える。4 種類の有効成分それぞれについて含量の均一性を確認することが望ましいが、たん白質定量の紫外可視吸光度測定法の精度が高く、プロセス・バリデーションから規定された製造条件で HPV 各型 L1 VLP 量の含量が均一になることが確認されており、原薬の規格試験や工程内管理試験等により最終バルクにおける混合比の恒常性も担保可能と考えられることから、製剤のたん白質含量を管理することで一定の含量均一性が担保できると考えられる。以上から、申請者の回答を了承した。

(3) 長期保存試験項目について

機構は、原薬及び製剤の長期保存試験において、保存中の分解物・変化物の生成を確認する項目を設定する必要性について申請者に見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。長期保存試験において、製剤では HPV4 つの型が混在することにより実施困難であるが、原薬では分解物の有無を [] 含量試験により確認している。また、原薬及び製剤の長期保存試験項目の IVRP 試験は VLP 構造に特異的な中和抗体が用いられることから、VLP 構造の変化についても IVRP 試験により管理できると考える。あわせて、製剤の規格試験として設定する不溶性異物試験及び不溶性微粒子試験についても安定性試験を実施し、安定性の維持を確認する。また、原薬及び製剤における VLP 構造の保持を確認する試験並びに製剤における分解物を管理する試験等の実施可能性も含め実施可否を速やかに検討し、検討結果を報告する。

機構は、申請者の回答を了承した。

(4) ウイルスクリアランスについて

機構は、製造工程において、ウイルススクリアランス評価を行う必要性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の有効成分は、酵母で発現させた 4 種類の L1 たん白質を高度に精製した VLP である。ヒトに感染するウイルスが酵母培養液で増殖することは知られておらず、使用される生物由来原材料にはウイルス不活化処理が施されており（「審査報告 (1) 2. 品質に関する資料 <提出された資料の概略> (1) 原薬 1) 製造方法 □ヒト又は動物由来の原材料の管理」の項参照）、製造工程にはウイルスやヒト又は動物由来の培養細胞も使用されていないことから、ウイルススクリアランス評価は必要ないと考える。

機構はこれを了承した。

(5) 新規添加物について

本剤には新添加物として、医薬品添加物としての使用実績のないアルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩、筋肉内投与での使用実績のない L-塩酸ヒスチジン及びホウ砂が含まれている。なお、L-塩酸ヒスチジンについては、第十六改正日本薬局方（平成 23 年 3 月 24 日付 厚生労働省告示第 65 号）新規収載に伴い、現在日局適合性を確認中であり、適合していないことが判明した場合には、経過措置期間中（平成 24 年 9 月 30 日迄）に速やかに日局適合品へ移行する予定とされている。

L-塩酸ヒスチジン及びホウ砂について、機構は、提出された資料より、今回の使用量において安全性に問題が生じる可能性は極めて低いものと判断した。

機構は、アルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩の遺伝毒性を説明するよう求め、申請者は、アルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩を用いた *in vitro* 遺伝毒性試験成績を追加提出し、他の毒性試験成績も踏まえ、安全性に特段の問題がないことを説明した。また、臨床使用される濃度のアルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩を用いたげっ歯類の骨髄細胞における小核試験を現在実施中であり、結果を速やかに追加提出すると回答し、機構はこれを了承した。

III. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
11	12	一次標準物質である各型 1 ロットの FAP から調製された製剤の HPV6、11、16 及び 18 型の力価として、それぞれ ■、■、■ 及び ■ U/mL が規定され、	■、■、■ 及び ■ U/mL が割り当てられた製剤ロットを標準溶液とした場合の相対力価平均値が一次標準物質の力価とされ、
14	20	バイアル製剤 3 ロット（それぞれ 36、24 及び 12 ヶ月まで）	バイアル製剤 4 ロット（それぞれ 36、24、12 及び 6 ヶ月まで）
23	表 4-1 (006 試験の相)	IIa	I
23	表 4-1 (004 試験の相)	I	IIa
28	12	被験者及び治験実施機関の関係者	被験者、治験実施機関の関係者及び

頁	行	訂正前	訂正後																																																																																		
			治験依頼者側の検体分析担当者																																																																																		
38	17	64.9%	67.1%																																																																																		
48	表 4-26		嘔吐を追加 (n (%)) を有害事象、副反応の順で、本剤群 : 171 (1.7)、70 (0.7)、AAHS 群 : 94 (1.3)、32 (0.4)、生理食塩水群 : 18 (3.1)、6 (1.0))																																																																																		
53	13	2009 年 12 月	2009 年 10 月																																																																																		
54	9	外陰部上皮内腫瘍	外陰上皮内腫瘍																																																																																		
54	表 4-28 (200mMU/mL の 例数)	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">HPV 型</th> <th colspan="2">L 剤群</th> <th colspan="2">M 剤群</th> <th colspan="2">H 剤群</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>n</th> <th>N</th> <th>n</th> <th>N</th> <th>n</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>6</td> <td>106</td> <td>77</td> <td>107</td> <td>80</td> <td>113</td> <td>82</td> </tr> <tr> <td>11</td> <td>106</td> <td>71</td> <td>107</td> <td>75</td> <td>113</td> <td>75</td> </tr> <tr> <td>16</td> <td>106</td> <td>76</td> <td>107</td> <td>83</td> <td>113</td> <td>85</td> </tr> <tr> <td>18</td> <td>106</td> <td>84</td> <td>107</td> <td>82</td> <td>113</td> <td>89</td> </tr> </tbody> </table>	HPV 型	L 剤群		M 剤群		H 剤群		N	n	N	n	N	n	6	106	77	107	80	113	82	11	106	71	107	75	113	75	16	106	76	107	83	113	85	18	106	84	107	82	113	89	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">HPV 型</th> <th colspan="2">L 剤群</th> <th colspan="2">M 剤群</th> <th colspan="2">H 剤群</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>n</th> <th>N</th> <th>n</th> <th>N</th> <th>n</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>6</td> <td>77</td> <td>72</td> <td>80</td> <td>72</td> <td>82</td> <td>75</td> </tr> <tr> <td>11</td> <td>71</td> <td>70</td> <td>75</td> <td>72</td> <td>75</td> <td>73</td> </tr> <tr> <td>16</td> <td>76</td> <td>76</td> <td>83</td> <td>82</td> <td>85</td> <td>84</td> </tr> <tr> <td>18</td> <td>84</td> <td>76</td> <td>82</td> <td>76</td> <td>89</td> <td>84</td> </tr> </tbody> </table>	HPV 型	L 剤群		M 剤群		H 剤群		N	n	N	n	N	n	6	77	72	80	72	82	75	11	71	70	75	72	75	73	16	76	76	83	82	85	84	18	84	76	82	76	89	84
HPV 型	L 剤群			M 剤群		H 剤群																																																																															
	N	n	N	n	N	n																																																																															
6	106	77	107	80	113	82																																																																															
11	106	71	107	75	113	75																																																																															
16	106	76	107	83	113	85																																																																															
18	106	84	107	82	113	89																																																																															
HPV 型	L 剤群		M 剤群		H 剤群																																																																																
	N	n	N	n	N	n																																																																															
6	77	72	80	72	82	75																																																																															
11	71	70	75	72	75	73																																																																															
16	76	76	83	82	85	84																																																																															
18	84	76	82	76	89	84																																																																															
59	11	各回接種後の観察期間を 14 日間	観察期間を各回接種日～接種後 15 日目まで																																																																																		

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果、用法・用量を以下のように整備し、本剤の製造販売を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

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

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

[用法・用量]

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