ガーダシル水性懸濁筋注・同水性懸濁筋注シリンジ
に関する資料

第2部（モジュール2）
CTDの概要（サマリー）

2.2 緒言

MSD株式会社

V501［GARDASIL® ; 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）］は、新規有効成分を含有するワクチンで、筋肉内投与で用いる無菌製剤である。本ワクチンの有効成分は、HPV 6型、11型、16型及び18型の主要カプシド L1遺伝子組換えたん白質からなる高度に精製されたウイルス様粒子（VLP）であり、V501 0.5 mL 当たり20 μg の HPV 6型 L1たん白質、40 μg の HPV 11型 L1たん白質、40 μg の HPV 16型 L1たん白質及び20 μg の HPV 18型 L1たん白質をそれぞれ含有する。各型の L1たん白質は個別に遺伝子組換え酵母 *Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5（Strain 1895）によって生成され、その自己集合によって VLP が形成される。また、V501は0.5 mL につき225 μg 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）、9.56 mg の塩化ナトリウム、0.78 mg の L-ヒスチジン、50 μg のポリソルベート80、35 μg のホウ砂及び注射用水を含有する。ただし、保存剤、抗生物質は含んでいない。V501は生ワクチンではないことから、ウイルスのデオキシリボ核酸（DNA）は含有せず、ワクチン自体に感染を引き起こす能力はない。

V501の薬理試験及び毒性試験は、Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.で19[redacted]年～20[redacted]年に実施された。

<u>薬理試験</u>

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

いずれの動物種においても、V501あるいは HPV 6型、11型、16型又は18型の1価のワクチン成分の筋肉内投与により、ワクチン中の各 HPV VLP 型に対する抗体が産生され、確実に免疫応答反応が誘導された。これらの試験により、このワクチンに含まれる抗原に対する免疫応答反応を増強させるのにアルミニウムアジュバントが必要であることも示された。抗体のアイソタイプとしては、測定可能な量の IgA 及び IgG1が検出され、T_H2系の免疫応答を誘導していることが示された。

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

<u>毒性試験</u>

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

® : Registered Trademark of Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.

想された免疫応答反応のみであった。

以上の非臨床試験の結果は、本ワクチンのヒトへの投与を支持するものであった。

臨床試験

V501の臨床試験は、最初に HPV 11型、16型及び18型の1価ワクチンにおいて安全性及び免疫原性を確認する試験が海外で実施された。その後、4つの海外臨床試験成績［005試験、007試験、013試験（011試験及び012試験を含む）並びに015試験］から、16～26歳の女性に対する V501に含まれる HPV 型（6型、11型、16型及び18型）の感染予防及びこれら HPV 型に関連する子宮頸部又は性器周辺部病変に対する予防効果が確認されている[資料5.3.5.1.15: P005]、[資料5.3.5.1.1: P007]、[資料5.3.5.1.3: P011]、[資料5.3.5.1.4: P012]、[資料5.3.5.1.5: P013V1]、[資料5.3.5.1.35: P013]、[資料5.3.5.1.7: P015V1]、[資料5.3.5.1.8: P015V2]、[資料5.3.5.1.36: P015]。さらに、9～15歳の女性に対する V501の免疫原性が16～26歳の女性の免疫原性と同程度であることが海外臨床試験成績（016試験及び018試験）において確認され、若年女性においても成人女性と同程度の有効性を示すことが期待されている[資料5.3.5.1.10: P016V1]、[資料5.3.5.1.11: P016V2]、[資料5.3.5.1.12: P018V1]。V501の安全性を評価した7試験［007試験、011試験、012試験、013試験、015試験、016試験及び018試験（011試験及び012試験はいずれも013試験のサブスタディ）］の成績から、9～26歳の女性に対する V501の忍容性は、全般的に良好であることが確認されている。これらの試験結果に基づき、V501は、2006年6月に米国で HPV 6型、11型、16型及び18型に起因する子宮頸部、外陰及び腟の癌、前癌又は異形成病変、並びに尖圭コンジローマ等の疾患予防に対して承認され、2010年11月時点で、米国及び EU を含む130以上の国又は地域で承認されている。

日本では、第Ⅱ相二重盲検比較試験（18～26歳女性）（027試験）及び第Ⅱ相二重盲検比較試験（9～17歳女性）（028試験）を実施した。027試験の結果から、18～26歳の日本人女性における V501の忍容性は良好であり、V501に含まれる HPV 型（6型、11型、16型、18型）に関連した持続感染及び生殖器疾患の予防効果が確認された[資料5.3.5.1.37: P027]。028試験では、9～17歳の日本人女性における V501の忍容性は良好で、HPV6型、11型、16型及び18型に対する強い免疫原性が得られた。また、9～17歳の日本人女性における V501の免疫原性は18～26歳の日本人女性の免疫原性と比較して少なくとも同程度であることが確認された[資料5.3.5.1.38: P028]。これらの結果から、V501は日本人若年女性においても成人女性と同程度の有効性を示すことが期待される。

以上より、本剤はヒトパピローマウイルスによって引き起こされる子宮頸部、外陰及び腟の癌、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効果及び良好な忍容性を有すると判断し、医薬品製造販売承認申請を行うに至った。